

## 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

がん疼痛治療剤

トラマール<sup>®</sup>カプセル25mgトラマール<sup>®</sup>カプセル50mgTramal<sup>®</sup> Capsules 25mg・50mg

剤形	硬カプセル剤
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	25mg カプセル:1 カプセル中トラマドール塩酸塩を 25mg 含有 50mg カプセル:1 カプセル中トラマドール塩酸塩を 50mg 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:2010年7月23日 薬価基準収載年月日:2010年9月17日 発売年月日:2010年9月17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 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/medicine_conts/">http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/medicine_conts/</a>

本IFは2010年7月作成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。

## IF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、IFと略す)の位置付け並びにIF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IF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・医療環境が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IF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IF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、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。

#### [IF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。
- ②IF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「IF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。

#### [IFの作成]

- ① IF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。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIF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。

#### [IFの発行]

- ① 「IF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、「IF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IFが改訂される。

## IF利用の手引きの概要 -日本病院薬剤師会-

### 3. IFの利用にあたって

「IF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IF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、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薬剤師等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、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、IF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

IF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。IF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、IF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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	29
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 .....	29
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	29
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	37
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	37
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	46
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸 収 .....	48
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分 布 .....	48
5. 化学名(命名法) .....	2	5. 代 謝 .....	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	2	6. 排 泄 .....	50
7. CAS 登録番号 .....	2	7. 透析等による除去率 .....	51
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	52
1. 物理化学的性質 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	52
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) .....	52
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 .....	52
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 .....	52
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	53
1. 剤 形 .....	4	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法 .....	54
2. 製剤の組成 .....	4	7. 相互作用 .....	54
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	4	8. 副作用 .....	56
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	9. 高齢者への投与 .....	60
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	60
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	5	11. 小児等への投与 .....	61
7. 溶出性 .....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	61
8. 生物学的試験法 .....	5	13. 過量投与 .....	61
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	5	14. 適用上の注意 .....	62
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	5	15. その他の注意 .....	62
11. 力価 .....	5	16. その他 .....	62
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	63
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....	5	1. 薬理試験 .....	63
14. その他 .....	5	2. 毒性試験 .....	65
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	6		
1. 効能又は効果 .....	6		
2. 用法及び用量 .....	6		
3. 臨床成績 .....	8		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	67
1. 規制区分 .....	67
2. 有効期間又は使用期限 .....	67
3. 貯法・保存条件 .....	67
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	67
5. 承認条件等 .....	67
6. 包装 .....	67
7. 容器の材質 .....	67
8. 同一成分・同効薬 .....	67
9. 国際誕生年月日 .....	67
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	67
11. 薬価基準収載年月日 .....	68
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 .....	68
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	68
14. 再審査期間 .....	68
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	68
16. 各種コード .....	68
17. 保険給付上の注意 .....	68
<b>XI. 文献</b> .....	69
1. 引用文献 .....	69
2. その他の参考文献 .....	69
<b>XII. 参考資料</b> .....	70
1. 主な外国での発売状況 .....	70
2. 海外における臨床支援情報 .....	71
<b>XIII. 備考</b> .....	72
その他の関連資料 .....	72

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

トラマドール塩酸塩は、1963年にドイツのグリュネンタール社が合成した中枢性鎮痛薬である。トラマドール塩酸塩は、オピオイド作用及びモノアミン増強作用(ノルアドレナリン再取り込み阻害作用、セロトニン再取り込み阻害作用)により鎮痛作用を示す非麻薬指定の中枢性鎮痛薬であり、2010年2月現在、世界100カ国以上の国において各種剤形が販売されている。本邦においては、1966年より興和株式会社(当時)がトラマドール塩酸塩の注射剤の導入・開発を行い、1978年に注射剤として、「各種癌及び術後における鎮痛」の効能・効果で承認され、上市した。日本新薬株式会社では、1999年4月に興和株式会社より継承し、2003年1月に販売名を「トラマール注100」に変更して販売している。しかしながら、トラマドール塩酸塩の注射剤の用法・用量は4～5時間毎に筋肉内に注射することとなっており、投与時の患者の負担は大きなものである。そこで、日本新薬株式会社は、より利便性が高く、患者負担の少ない経口剤(カプセル剤)の開発に取り組み、国内で臨床第Ⅰ相試験から臨床第Ⅲ相試験までを実施した。その結果、トラマドール塩酸塩カプセルはWHO方式がん疼痛治療法の第2段階である軽度から中等度の痛みを有する患者に対し、有用な治療薬に成り得ると考えられたため、「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認申請を行い、2010年7月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 低用量モルヒネ(20～60mg/日)と安静時の痛みの程度の変化量は同程度である。
- (2) 軽度から中等度のがん疼痛に対して89.6%の有効率である。
- (3) トリプルアクション(オピオイド作用、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用、セロトニン再取り込み阻害作用)によって鎮痛効果を発揮する。
- (4) 定時投与量(300mg/日)で鎮痛効果が不十分となった場合のモルヒネへの切り替え用量(効力比)が明らかになっている。
- (5) 癌性疼痛を対象とした安全性評価対象例267例中、副作用は181例(67.8%)に認められた。主なものは、便秘(30.0%)、悪心(29.2%)、嘔吐(19.5%)、傾眠(18.7%)、食欲不振(8.6%)、浮動性めまい(8.6%)及び頭痛(6.4%)であった(承認時)。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明\*)、痙攣(頻度不明\*)、依存性(頻度不明\*)があらわれることがある。

\*:注射剤または海外で認められた副作用であるため頻度不明。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

トラマール<sup>®</sup> カプセル 25mg

トラマール<sup>®</sup> カプセル 50mg

#### (2) 洋名

Tramal<sup>®</sup> Capsules 25mg

Tramal<sup>®</sup> Capsules 50mg

#### (3) 名称の由来

トラマドール塩酸塩より命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

トラマドール塩酸塩(JAN)

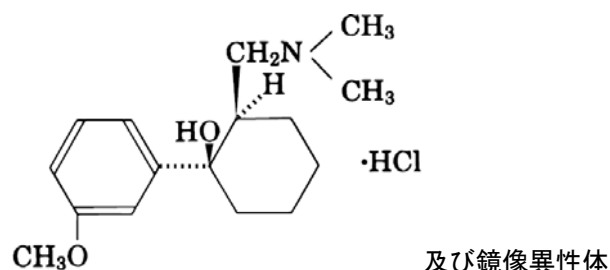
#### (2) 洋名(命名法)

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:  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

分子量: 299.84

### 5. 化学名(命名法)

(1*RS*, 2*RS*) - 2 - [(Dimethylamino)methyl] -1- (3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NS-315

### 7. CAS登録番号

36282-47-0

### 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

吸湿性を認めない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 181~184°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 9.3 (20°C)

(6) 分配係数

Log P: -0.27(ヘプタン/リン酸塩緩衝液(pH 7.4))

(7) その他の主な示性値

旋光度: 5%水溶液は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

日本薬局方外医薬品規格(局外規)適合品であるため、3年間の安定性が確認されている。

#### 3. 有効成分の確認試験法

局外規「トラマドール塩酸塩」の確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法

局外規「トラマドール塩酸塩」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

トラマールカプセル 25mg はだいたい色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。


トラマールカプセル 50mg は緑色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。


	外形	側面	カプセル号数	全長 (mm)	外径 (mm)	重量 (mg)
トラマールカプセル 25mg			4号	14.1	5.3	145
トラマールカプセル 50mg			4号	14.1	5.3	145

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

トラマールカプセル 25mg : 122

トラマールカプセル 50mg : 123

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

トラマールカプセル 25mg : 1カプセル中にトラマドール塩酸塩 25mg を含有する。

トラマールカプセル 50mg : 1カプセル中にトラマドール塩酸塩 50mg を含有する。

#### (2) 添加物

トラマールカプセル 25mg

結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを含有し、カプセル本体に酸化チタン、黄色三二酸化鉄、赤色 3 号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチンを含有する。

トラマールカプセル 50mg

結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを含有し、カプセル本体に酸化チタン、黄色三二酸化鉄、青色 1 号、黄色 5 号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチンを含有する。

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ポリ瓶 <sup>1)</sup>	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月	36 ヶ月間安定
				PTP <sup>2)</sup>		9 ヶ月間安定(継続中)
				PTP <sup>3)</sup>		
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP <sup>3)</sup>	3, 6 ヶ月	6 ヶ月間安定
苛酷試験(光)	25℃		D65 ランプ 近紫外蛍光 ランプ	シャーレ <sup>4)</sup> (曝光) シャーレ <sup>4)</sup> をアルミ ホイルで覆う(遮光)	4 <sup>5)</sup> , 10 日 <sup>6)</sup>	10 日間安定

1) ポリエチレン瓶に入れ、ポリプロピレンキャップで密栓したもの

2) ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔により PTP 包装し、ポリプロピレンフィルムでピロー包装したもの

3) ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム及びアルミニウム箔により PTP 包装し、ポリプロピレンフィルムでピロー包装したもの

4) シャーレをポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの

5) 総照度 60 万 lx・hr(総近紫外放射エネルギー100W・h/m<sup>2</sup>以上)

6) 総照度 120 万 lx・hr(総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上)

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

#### 7. 溶出性

日局 溶出試験法(パドル法)

#### 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

日局 赤外吸収スペクトル測定法

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィー

#### 11. 力価

該当しない

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

トラマドール塩酸塩の副生成物及び分解生成物

#### 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

軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

(解説)

トラマドール塩酸塩はWHO方式がん疼痛治療法において第2段階薬(軽度から中等度の強さの痛みを用いるオピオイド)として推奨されている。臨床試験では、軽度から中等度の疼痛を有する患者を対象として有効性が示された。

<参考<sup>※)</sup>>

がんの疼痛治療は、世界の多くの国々で「WHO方式がん疼痛治療法」によって行われている。「WHO方式がん疼痛治療法」では、鎮痛薬の使用法として「3段階除痛ラダー(はしご)」を提唱しており、痛みの段階に応じて推奨される薬剤を使い分けて除痛を行うこととしている。トラマドール塩酸塩は、コデインと同様に第2段階のオピオイド鎮痛薬で、軽度から中等度の強さの痛みの除痛に用いる薬剤として位置付けられている。

WHO方式がん疼痛治療法の基本的鎮痛薬

	薬剤群	基本薬	代替薬
3	中等度から高度の強さの痛みを用いるオピオイド(強オピオイド鎮痛薬)	モルヒネ	オキシコドン ペチジン ブプレノルフィン
2	軽度から中等度の強さの痛みを用いるオピオイド(弱オピオイド鎮痛薬)	コデイン	ジヒドロコデイン あへん末 トラマドール
1	非オピオイド*	アスピリン アセトアミノフェン イブプロフェン インドメタシン	ナプロキセン ジクロフェナク

\*: 鎮痛補助薬としてコルチコステロイドや向精神薬(ジアゼパム、ヒドロキシジン、ハロペリドール、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、アミトリプチリン)が用いられることもある。

※) 世界保健機関編、武田文和訳、がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法(第二版)、1996、金原出版(東京)より一部改変

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合に使用すること。

(解説)

本剤は、NSAIDs、アセトアミノフェン等の非オピオイド鎮痛剤で効果不十分か又は副作用発現等で治療困難な場合に使用すること。

### 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日100~300mgを4回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし1回100mg、1日400mgを超えないこととする。

(解説)

軽度から中等度のがん疼痛を有する患者を対象とした臨床試験において、本剤は1日4回、100~300mg/日の用量で有効性及び安全性が示された。また、本剤は有効かつ安全に長期投与(4週以上)できること及び400mg/日まで有効かつ安全に使用できることが示されている。

本剤の臨床試験において400mg/日が投与された8例のうち、2例において副作用が認められた。1例では傾眠

(軽度)、もう 1 例では食欲不振(中等度)、悪心(軽度)及び嘔吐(軽度)が認められたが、100~300mg/日投与時に比較的良好とみられる副作用の種類、程度とも差異は認められなかった。なお、本剤の 400mg/日を超える使用経験はない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 初回投与量

本剤を初回投与する場合は、1 回 25mg から開始することが望ましい。

2. 投与間隔

4~6 時間ごとの定時に経口投与すること。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能とする。

3. 疼痛増強時の臨時追加投与(レスキュー・ドーズ)

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。本剤の臨時追加投与の 1 回投与量は、定時投与中の本剤の 1 日量の 1/8~1/4 を経口投与すること。

4. 増量及び減量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量・減量の目安は、1 回 25mg(1 日 100mg)ずつ行うことが望ましい。

5. 投与の中止

(1) 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。

(2) 本剤の 1 日の定時投与量が 300mg で鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の 1/5 の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが望ましい。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが望ましい。

6. 高齢者への投与

75 歳以上の高齢者では、本剤の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、1 日 300mg を超えないことが望ましい(「薬物動態」の項参照)。

(解説)

1. 初回投与量

本剤を初回投与する場合は、患者に対する安全性を重視し、最小用量の 1 回 25mg から開始することが推奨される。

2. 投与間隔

4~6 時間ごとの定時に経口投与する。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能である。例えば、承認までの臨床試験では、昼間は 5 時間間隔、夜間は 9 時間間隔(7:00、12:00、17:00、22:00)で投与されている。

3. 疼痛増強時の臨時追加投与(レスキュー・ドーズ)

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者でも突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)が発現する場合がある。その際には、直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図る。本剤の臨時追加投与の 1 回投与量は、定時投与中の本剤の 1 日量の 1/8~1/4 を経口投与する。

#### 4. 増量及び減量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ、副作用が最小となるよう用量調整を行う。増量・減量の目安は、1回25mg(1日100mg)ずつ行うことが推奨される。増量する場合は、副作用の発現に注意し、減量する場合は、退薬症候の発現に注意する。

#### 5. 投与の中止

- (1) 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。
- (2) 本剤の増量を続けても十分な鎮痛効果が得られない場合は、本剤に反応しない疼痛の可能性があり、他の方法を考慮する必要があるため設定した。本剤の1日の定時投与量が300mgで鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮する。その場合には、定時投与量の1/5の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが推奨される。モルヒネとの比較臨床試験において、本剤の100～300mg/日の有効性はモルヒネの20～60mg/日に相当すること、即ち、モルヒネの効力を1.0とした場合、本剤の効力は約0.2であることが示されている。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが推奨される。

#### 6. 高齢者への投与

75歳以上の高齢者では、本剤の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、1日300mgを超えないことが推奨される。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

国内で実施した8試験を評価資料とした。また、外国で実施された臨床薬理試験を体内動態の参考資料とした。

(評価資料)

相	試験名	対象	症例数
I	健康成人での単回経口投与試験	健康成人	24
	健康成人での反復経口投与試験	健康成人	18
	トラマドール塩酸塩25mgカプセルと50mgカプセルの生物学的同等性試験	健康成人	24
II	漸増法による用量反応試験	がん疼痛患者	63
	継続投与試験(長期投与試験)	がん疼痛患者	38
III	モルヒネ硫酸塩徐放性製剤を対照とした二重盲検交叉比較試験	がん疼痛患者	82
	一般臨床試験(長期投与試験)	がん疼痛患者	77
	モルヒネ硫酸塩徐放性製剤を対照とした二重盲検並行群間比較試験	がん疼痛患者	95

(参考資料)

相	試験名	対象	症例数	実施国
I	バイオアベイラビリティ試験	健康成人	10	ドイツ
	外国高齢者試験	健康高齢者	20	ドイツ
	ドイツで実施された健康成人における薬物動態試験	健康成人	24	ドイツ
	肝障害患者における薬物動態試験	肝硬変患者	12	フランス
	腎障害患者における薬物動態試験	健康成人及び腎障害患者	27	ドイツ
	米国で実施された健康成人における薬物動態試験	健康成人	24	米国
	シメチジンとの相互作用	健康成人	12	ドイツ
	カルバマゼピンとの相互作用	健康成人	12	ドイツ
	<sup>14</sup> C-標識体投与試験	健康成人	2	ドイツ
	尿中排泄試験	健康成人	12	ドイツ
	乳汁中排泄試験	授乳婦	12	ドイツ
胆汁中排泄試験	胆嚢摘出患者	9	ドイツ	
II	抜歯後痛に対するPK/PD試験	抜歯後痛患者	239	米国

注) 本剤の承認された効能又は効果は「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」である。

(2) 臨床効果<sup>1)</sup>

非オピオイド鎮痛剤(非ステロイド性鎮痛剤又はアセトアミノフェン)投与中で安静時の痛みの程度(VAS値)が25mm以上の日本人癌性疼痛患者95例を対象とし、本剤1日4回又は対照薬(モルヒネ硫酸塩徐放性製剤)を1日1回(朝)2週間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績は以下のとおりであった。主要評価項目として設定した便秘スコアは、本剤群と対照薬群との間に有意な差が認められ(P=0.0073)、本剤は対照薬に比べて便秘の程度が低いことが示唆された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験における便秘スコア  
(便秘スコア解析対象90例)

	評価 例数	便秘スコア <sup>a)</sup>							検定
		0	1	2	3	4	5	6	
本剤群	46	18 (39.1)	2 (43.5)	8 (60.9)	15 (93.5)	1 (95.7)	1 (97.8)	1 (100.0)	P=0.0073 (Wilcoxon 順位和検定)
対照群	44	8 (18.2)	4 (27.3)	7 (43.2)	10 (65.9)	7 (81.8)	4 (90.9)	4 (100.0)	

(累積%)

- a) 便秘スコア0 : 便秘なし  
 便秘スコア1 : 便秘あり、無処置  
 便秘スコア2 : 便秘あり、酸化マグネシウム990mg/日(330mg/回)以下を服用  
 便秘スコア3 : 便秘あり、酸化マグネシウム990mg/日(330mg/回)を超えて服用  
 便秘スコア4 : 便秘あり、刺激性下剤を服用  
 便秘スコア5 : 便秘あり、坐剤又は浣腸を実施  
 便秘スコア6 : 便秘あり、摘便を実施

最終評価時の安静時の痛みの程度(VAS値)とその変化量に基づく改善度判定により「有効」と判定された症例の割合は、本剤群89.6%(43/48 例)、対照薬群87.2%(41/47 例)であった。また、最終評価時の安静時の痛みの程度(VAS値)とその変化量及びレスキュー・ドーズの投与状況は以下のとおりであり、本剤群と対照薬群でほぼ同様であった。

第Ⅲ相二重盲検比較試験における最終評価時(2週間又は中止時)の安静時の痛みの程度(VAS値)とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況

		本剤群	対照薬群
評価例数		48	47
治験薬投与開始前のVAS値(mm) <sup>a)</sup>		45.3 ± 15.9	44.5 ± 16.8
最終評価時のVAS値(mm) <sup>a)</sup>		16.5 ± 14.4	14.1 ± 21.3
最終評価時のVAS値変化量(mm) <sup>a)</sup>		-28.9 ± 17.0	-30.5 ± 27.0
最終評価時の レスキュー・ドーズ	投与症例の割合(%) <sup>b)</sup>	29.2 (14)	27.7 (13)
	投与回数(回/日) <sup>c)</sup>	2.1 ± 1.0	2.1 ± 1.0

a) 平均値±標準偏差

b) レスキュー・ドーズ(本剤群:本剤、対照薬群:モルヒネ塩酸塩製剤)投与症例の割合(レスキュー・ドーズ投与例数)

c) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値±標準偏差

### (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

#### 1) 単回投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男性 24 例を対象に、トラマドール塩酸塩カプセルを絶食下で単回経口投与(25、50 及び 100mg)し、安全性を検討した。25mg 投与時は非対照・非盲検下で、50 及び 100mg 投与時はプラセボ対照・二重盲検下で実施した。空腹時単回投与時の有害事象の発現率はトラマドール群 61.1%(11/18 例)、プラセボ群 50.0%(3/6 例)であり、因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現率はトラマドール群 33.3%(6/18 例)、プラセボ群 50.0%(3/6 例)であった。トラマドール群で2例以上にみられた副作用は、傾眠 16.7%(3/18 例: 25、50、100mg 各 1 例)及び鎮静 11.1%(2/18 例: 100mg 2 例)であった。プラセボ群で2例以上にみられた副作用は、傾眠 33.3%(2/6 例)であった。

#### 2) 反復投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男性 18 例を対象に、トラマドール塩酸塩カプセル 50 及び 100mg を 1 日 4 回 7 日間経口投与し(1 日目及び 7 日目は 1 日 1 回)、安全性を検討した。両用量共に、プラセボ対照・二重盲検下で実施した。反復投与時の有害事象の発現率はトラマドール群 66.7%(8/12 例)、プラセボ群 83.3%(5/6 例)であり、因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現率はトラマドール群 66.7%(8/12 例)、プラセボ群 66.7%(4/6 例)であった。トラマドール群で2例以上にみられた副作用は、頭痛 50.0%(6/12 例: 50mg 1 例、100mg 5 例)、悪心 41.7%(5/12 例: 50mg 1 例、100mg 4 例)、傾眠 25.0%(3/12 例: 100mg 3 例)、浮動性めまい 25.0%(3/12 例: 100mg 3 例)、体位性めまい 25.0%(3/12 例: 100mg 3 例)、排尿困難 16.7%(2/12 例: 100mg 2 例)、疲労 16.7%(2/12 例: 100mg 2 例)であった。プラセボ群で2例以上にみられた副作用は、傾眠 33.3%(2/6 例)であった。

(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) 漸増法による用量反応試験

臨床第Ⅱ相用量反応試験<sup>3)</sup>

試験目的	用量反応性及び安全性の検討																																																																																																																									
試験デザイン	多施設共同、オープン試験																																																																																																																									
対象	安静時の痛みの程度 (VAS) が 25mm 以上の軽度から中等度のがん疼痛を有し、オピオイド鎮痛薬によるがん疼痛治療を実施していない患者 63 例を対象とした。なお、トラマドール投与開始前 2 週間以内に放射線治療を実施した患者及び担当医師により不相当と判断された患者は除外した。																																																																																																																									
試験方法	用法・用量: トラマドール塩酸塩カプセル 1 日 4 回、朝・昼・夕・就寝前に経口投与した。 100~400mg/日の漸増法投与 投与期間: 同一用量で 3 日間有効性が確認できるまでの期間 (3~12 日間)																																																																																																																									
主要評価項目	<p>安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度 初回投与前の値と比較して下表の基準に従って改善度を次の 5 段階で評価した。 1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化</p> <p>VAS の変化の改善度判定基準 (平賀一陽、大橋靖雄、Pain research, 14(1), 9-19, 1999)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="11">投与後の VAS 値 (安静時の痛み)</th> </tr> <tr> <th>0~4</th> <th>5~14</th> <th>15~24</th> <th>25~34</th> <th>35~44</th> <th>45~54</th> <th>55~64</th> <th>65~74</th> <th>75~84</th> <th>85~94</th> <th>95~100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">投与前の VAS 値</td> <td>25~34</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>35~44</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>45~54</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>55~64</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>65~74</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>75~84</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>85~94</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>95~100</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化</p>			投与後の VAS 値 (安静時の痛み)											0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100	投与前の VAS 値	25~34	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5	35~44	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	55~64	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	65~74	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	75~84	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	85~94	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	95~100	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5
				投与後の VAS 値 (安静時の痛み)																																																																																																																						
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100																																																																																																														
投与前の VAS 値	25~34	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5																																																																																																														
	35~44	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5																																																																																																														
	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5																																																																																																														
	55~64	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5																																																																																																														
	65~74	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5																																																																																																														
	75~84	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5																																																																																																														
	85~94	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5																																																																																																														
	95~100	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5																																																																																																														
副次評価項目	<p>1) 安静時の痛みの程度 (VAS) の推移 2) 夜間の睡眠時間の推移</p>																																																																																																																									
結果	<p>主要評価 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度 投与量別の累積改善率 (「中等度改善」以上の割合) とその 95% 信頼区間は、100mg/日 で 51.9% (38.5%~65.2%)、200mg/日 で 71.9% (59.6%~84.2%)、300mg/日 で 91.6% (82.8~100.0%) 及び 400mg/日 で 91.6% (82.8~100.0%) であった。終了・中止時の改善率は 86.5% (45/52 例)、95% 信頼区間は、77.3%~95.8% であった。</p>																																																																																																																									

トラマドールによる安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度: 有効性解析対象例

投与量	N	除外例	有効例	無効例			累積改善率 (95%信頼区間)
				増量	非増量	合計	
100mg/日	54	0	28	25	1 <sup>c)</sup>	26	51.9% (38.5%~65.2%)
200mg/日	25	1 <sup>a)</sup>	10	11	3 <sup>d)</sup>	14	71.9% (59.6%~84.2%)
300mg/日	11	1 <sup>b)</sup>	7	2	1 <sup>d)</sup>	3	91.6% (82.8%~100.0%)
400mg/日	2	0	0	0	2	2	91.6% (82.8%~100.0%)
終了・中止時	54	2	45	—	—	7	86.5% (77.3%~95.8%)

- a) 200mg/日に増量後、VAS が測定されなかった。  
 b) 300mg/日に増量後、ロキソプロフェンナトリウムが使用された。  
 c) 医師の判断により増量しなかった。  
 d) 有害事象の発現により増量できなかった。

副次評価

1) 安静時の痛みの程度 (VAS) の推移

安静時の痛みの程度 (VAS) の平均値±標準偏差は、投与前が $45.6 \pm 13.6$ mm、100mg/日が $23.1 \pm 18.3$ mm、200mg/日が $23.4 \pm 17.9$ mm、300mg/日が $21.5 \pm 18.1$ mm、400mg/日が $36.0 \pm 28.3$ mm 及び終了・中止時が $14.9 \pm 13.9$ mmであった。また、投与前と各用量投与後との差の平均値±標準偏差は、100mg/日が $-22.5 \pm 22.6$ mm、200mg/日が $-23.1 \pm 17.7$ mm、300mg/日が $-20.7 \pm 10.8$ mm、400mg/日が $-25.0 \pm 21.2$ mm 及び終了・中止時が $-31.2 \pm 17.4$ mm であった。投与前と100、200、300 mg/日及び終了・中止時との差において、対応のある t 検定で有意な減少がみられた ( $p < 0.0001 \sim 0.0002$ )。

トラマドールによる安静時の痛みの程度 (VAS) の推移: 有効性解析対象例

投与量	N	平均値±標準偏差 (mm)	投与前後の差	
			平均値±標準偏差 (mm)	対応のある t 検定
投与前	54	$45.6 \pm 13.6$	—	—
100mg/日	54	$23.1 \pm 18.3$	$-22.5 \pm 22.6$	$p < 0.0001$
200mg/日	24	$23.4 \pm 17.9$	$-23.1 \pm 17.7$	$p < 0.0001$
300mg/日	10	$21.5 \pm 18.1$	$-20.7 \pm 10.8$	$p = 0.0002$
400mg/日	2	$36.0 \pm 28.3$	$-25.0 \pm 21.2$	$p = 0.3440$
終了・中止時	52	$14.9 \pm 13.9$	$-31.2 \pm 17.4$	$p < 0.0001$

2) 夜間の睡眠時間の推移

夜間の睡眠時間の平均値±標準偏差は、投与前が $5.9 \pm 2.3$ 時間、100mg/日が $6.4 \pm 1.6$ 時間、200mg/日が $6.6 \pm 1.2$ 時間、300mg/日が $6.9 \pm 2.6$ 時間、400mg/日が $5.0 \pm 1.4$ 時間及び終了・中止時が $6.7 \pm 1.8$ 時間であった。また、投与前と各用量投与後との差の平均値±標準偏差は、100mg/日が $0.6 \pm 2.2$ 時間、200mg/日が $0.8 \pm 2.2$ 時間、300mg/日が $1.1 \pm 1.9$ 時間、400mg/日が $0.0 \pm 0.0$ 時間及び終了・中止時が $0.7 \pm 2.3$ 時間であった。終了・中止では睡眠時間の有意な増加がみられた (対応のある t 検定:  $p = 0.0404$ )。

トラマドールによる夜間の睡眠時間の推移:有効性解析対象例

投与量	N	平均値±標準偏差 (hr)	投与前後の差	
			平均値±標準偏差 (hr)	対応のある t 検定
投与前	52	5.9 ± 2.3	—	—
100mg/日	48	6.4 ± 1.6	0.6 ± 2.2	p=0.0667
200mg/日	23	6.6 ± 1.2	0.8 ± 2.2	p=0.0825
300mg/日	9	6.9 ± 2.6	1.1 ± 1.9	p=0.1332
400mg/日	2	5.0 ± 1.4	0.0	—
終了・中止時	49	6.7 ± 1.8	0.7 ± 2.3	p=0.0404

安全性

有害事象の発現率は 83.9%(52/62 例)、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現率は 74.2%(46/62 例)であった。比較的多くみられた副作用(発現率 5%以上)は、悪心 33.9%(21/62 例)、便秘 17.7%(11/62 例)、浮動性めまい 14.5%(9/62 例)、食欲不振、傾眠及び嘔吐各 11.3%(7/62 例)、排尿困難及び倦怠感各 9.7%(6/62 例)、頭痛及び鎮静各 8.1%(5/62 例)ならびに多汗症及び口渴各 6.5%(4/62 例)であった。用量の増加に伴い発現率が上昇した副作用はなかった。

2) 比較試験

臨床第Ⅲ相二重盲検交叉比較試験<sup>4)</sup>

試験の目的	トラマドールとモルヒネの投与量から効力比を検討する。																									
試験デザイン	多施設共同、二重盲検交叉比較試験																									
対象	試験薬投与開始前 3 日間の安静時の痛みの程度 (VAS) がすべて 25mm 未満で、投与開始前 3 日間の経口モルヒネ投与量が同一 (20、40 または 60mg/日) の患者 82 例を対象とした。 なお、投与開始前 2 週間以内に放射線治療を実施した患者、投与開始前 7 日以内に化学療法を実施した患者、投与開始前 8 週間以内に新たにホルモン療法を開始した患者及び及び担当医師により不適当と判断された患者は除外した。																									
試験方法	<p>経口モルヒネ製剤 20mg/日 (L 群)、40 mg/日 (M 群)、60mg/日 (H 群) で疼痛コントロールされている患者を A 群(トラマドール実薬先行)、B 群(モルヒネ実薬先行)の 2 群に分け、トラマドール塩酸塩カプセル(100、200、300mg/日)又はモルヒネ硫酸塩徐放性製剤(20、40、60mg/日)をクロスオーバー法にて、それぞれ 3 日間投与した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>第1薬投与期(3日間)    第2薬投与期(3日間)</p> </div> <p>定時投与で鎮痛効果が不十分と考えられる場合、1 日最大 4 回まで(経口モルヒネ製剤 60mg/日でエントリーされた症例については 1 日最大 2 回まで)のレスキュー薬を使用することができる(定時投与間に 1 回までとする)。レスキュー薬使用にも関わらず鎮痛効果が不十分と考えられる場合は試験を中止して速やかに適切な処置を講ずることとした。</p> <p style="text-align: center;">試験開始前のモルヒネ投与量別トラマドール及びモルヒネの投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>試験開始前のモルヒネ投与量</th> <th>各投与期</th> <th>トラマドール投与期</th> <th>モルヒネ投与期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">20mg/日 (L 群)</td> <td>定時投与</td> <td>トラマドール塩酸塩 100mg/日 25mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>モルヒネ硫酸塩 20mg/日 20mg/回 × 1 回 (朝)</td> </tr> <tr> <td>レスキュー</td> <td>トラマドール塩酸塩 25mg/回 × 4 回まで</td> <td>モルヒネ塩酸塩 5mg/回 × 4 回まで</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">40mg/日 (M 群)</td> <td>定時投与</td> <td>トラマドール塩酸塩 200mg/日 50mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>モルヒネ硫酸塩 40mg/日 40mg/回 × 1 回 (朝)</td> </tr> <tr> <td>レスキュー</td> <td>トラマドール塩酸塩 50mg/回 × 4 回まで</td> <td>モルヒネ塩酸塩 10mg/回 × 4 回まで</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">60mg/日 (H 群)</td> <td>定時投与</td> <td>トラマドール塩酸塩 300mg/日 75mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>モルヒネ硫酸塩 60mg/日 60mg/回 × 1 回 (朝)</td> </tr> <tr> <td>レスキュー</td> <td>トラマドール塩酸塩 50mg/回 × 2 回まで</td> <td>モルヒネ塩酸塩 10mg/回 × 2 回まで</td> </tr> </tbody> </table>	試験開始前のモルヒネ投与量	各投与期	トラマドール投与期	モルヒネ投与期	20mg/日 (L 群)	定時投与	トラマドール塩酸塩 100mg/日 25mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 20mg/日 20mg/回 × 1 回 (朝)	レスキュー	トラマドール塩酸塩 25mg/回 × 4 回まで	モルヒネ塩酸塩 5mg/回 × 4 回まで	40mg/日 (M 群)	定時投与	トラマドール塩酸塩 200mg/日 50mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 40mg/日 40mg/回 × 1 回 (朝)	レスキュー	トラマドール塩酸塩 50mg/回 × 4 回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回 × 4 回まで	60mg/日 (H 群)	定時投与	トラマドール塩酸塩 300mg/日 75mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 60mg/日 60mg/回 × 1 回 (朝)	レスキュー	トラマドール塩酸塩 50mg/回 × 2 回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回 × 2 回まで
試験開始前のモルヒネ投与量	各投与期	トラマドール投与期	モルヒネ投与期																							
20mg/日 (L 群)	定時投与	トラマドール塩酸塩 100mg/日 25mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 20mg/日 20mg/回 × 1 回 (朝)																							
	レスキュー	トラマドール塩酸塩 25mg/回 × 4 回まで	モルヒネ塩酸塩 5mg/回 × 4 回まで																							
40mg/日 (M 群)	定時投与	トラマドール塩酸塩 200mg/日 50mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 40mg/日 40mg/回 × 1 回 (朝)																							
	レスキュー	トラマドール塩酸塩 50mg/回 × 4 回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回 × 4 回まで																							
60mg/日 (H 群)	定時投与	トラマドール塩酸塩 300mg/日 75mg/回 × 4 回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 60mg/日 60mg/回 × 1 回 (朝)																							
	レスキュー	トラマドール塩酸塩 50mg/回 × 2 回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回 × 2 回まで																							

主要評価項目	モルヒネに対するトラマドールの効力比 [効力比の解析対象例] 第1薬及び第2薬の各投与終了日(3日目及び6日目)の安静時の痛みの程度(VAS)が何れも25mm未満であり、かつ両者の差が±15mm未満である症例																																																
副次評価項目	1) 安静時の痛みの程度(VAS)の変化 2) 夜間の睡眠の推移 3) サブグループ解析(試験開始前のモルヒネ投与量別効力比)																																																
結 果	<p>主要評価</p> <p>モルヒネに対するトラマドールの効力比</p> <p>効力比解析対象例(68例)の薬剤別の1日投与量及び効力比を以下に示す。トラマドール及びモルヒネの1日投与量は、それぞれ167.3±81.1mg/日及び33.4±16.1mg/日であり、モルヒネに対するトラマドールの効力比(モルヒネの鎮痛効果を1.0とした場合のトラマドールの鎮痛効果)は0.200(95%信頼区間:0.197~0.203)であった。</p> <p style="text-align: center;">薬剤別1日投与量及び効力比:効力比解析対象例</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>N</th> <th>1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差</th> <th>効力比 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トラマドール群</td> <td>68</td> <td>167.3 ± 81.1</td> <td>0.200</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>68</td> <td>33.4 ± 16.1</td> <td>(0.197~0.203)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価</p> <p>1) 安静時の痛みの程度(VAS)の変化</p> <p>投与開始前の安静時の痛みの程度(VAS)は8.0±6.5mmであり、トラマドール群では9.3±9.1mm、モルヒネ群では8.6±9.9mmであった。</p> <p style="text-align: center;">薬剤別の安静時の痛みの程度(VAS)の変化:有効性解析対象例</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>N</th> <th>安静時の痛みの程度(VAS)(mm) 平均値±標準偏差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>82</td> <td>8.0 ± 6.5</td> </tr> <tr> <td>トラマドール群</td> <td>80</td> <td>9.3 ± 9.1</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>78</td> <td>8.6 ± 9.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 夜間の睡眠の推移</p> <p>「よく眠れた」及び「まあまあ眠れた」の累積割合は投与開始前93.9%、トラマドール群では82.3%、モルヒネ群では、88.5%であった。</p> <p style="text-align: center;">薬剤別の夜間の睡眠の推移:有効性解析対象例</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>よく眠れた</th> <th>まあまあ眠れた</th> <th>あまり眠れなかった</th> <th>まったく眠れなかった</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>41 (50.0%)</td> <td>36 (93.9%)</td> <td>5 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>トラマドール群</td> <td>37 (46.8%)</td> <td>28 (82.3%)</td> <td>13 (98.7%)</td> <td>1 (100.0%)</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>41 (52.6%)</td> <td>28 (88.5%)</td> <td>9 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>78</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">( ): 累積%</p>	薬剤	N	1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差	効力比 (95%信頼区間)	トラマドール群	68	167.3 ± 81.1	0.200	モルヒネ群	68	33.4 ± 16.1	(0.197~0.203)	薬剤	N	安静時の痛みの程度(VAS)(mm) 平均値±標準偏差	投与開始前	82	8.0 ± 6.5	トラマドール群	80	9.3 ± 9.1	モルヒネ群	78	8.6 ± 9.9	薬剤	よく眠れた	まあまあ眠れた	あまり眠れなかった	まったく眠れなかった	計	投与開始前	41 (50.0%)	36 (93.9%)	5 (100.0%)	0	82	トラマドール群	37 (46.8%)	28 (82.3%)	13 (98.7%)	1 (100.0%)	79	モルヒネ群	41 (52.6%)	28 (88.5%)	9 (100.0%)	0	78
薬剤	N	1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差	効力比 (95%信頼区間)																																														
トラマドール群	68	167.3 ± 81.1	0.200																																														
モルヒネ群	68	33.4 ± 16.1	(0.197~0.203)																																														
薬剤	N	安静時の痛みの程度(VAS)(mm) 平均値±標準偏差																																															
投与開始前	82	8.0 ± 6.5																																															
トラマドール群	80	9.3 ± 9.1																																															
モルヒネ群	78	8.6 ± 9.9																																															
薬剤	よく眠れた	まあまあ眠れた	あまり眠れなかった	まったく眠れなかった	計																																												
投与開始前	41 (50.0%)	36 (93.9%)	5 (100.0%)	0	82																																												
トラマドール群	37 (46.8%)	28 (82.3%)	13 (98.7%)	1 (100.0%)	79																																												
モルヒネ群	41 (52.6%)	28 (88.5%)	9 (100.0%)	0	78																																												

### 3) サブグループ解析

効力比解析対象例の試験開始前のモルヒネ投与量(L、M、H)別、薬剤別の1日投与量及び効力比を以下に示す。試験開始前のモルヒネ投与量別に、トラマドール及びモルヒネの1日投与量は、100.7±4.1mg/日及び20.3±1.1mg/日(L)、213.2±36.7mg/日及び41.6±5.0mg/日(M)ならびに300.0±0.0mg/日及び60.8±2.9mg/日(H)であった。モルヒネに対するトラマドールの効力比は0.201(L)、0.196(M)及び0.203(H)であった。

サブグループ別の薬剤別1日投与量及び効力比:効力比解析対象例

試験開始前のモルヒネ投与量	薬剤	N	1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差	効力比
20mg/日 (L)	トラマドール群	37	100.7 ± 4.1	0.201
	モルヒネ群	37	20.3 ± 1.1	
40mg/日 (M)	トラマドール群	19	213.2 ± 36.7	0.196
	モルヒネ群	19	41.6 ± 5.0	
60mg/日 (H)	トラマドール群	12	300.0 ± 0.0	0.203
	モルヒネ群	12	60.8 ± 2.9	

### 安全性

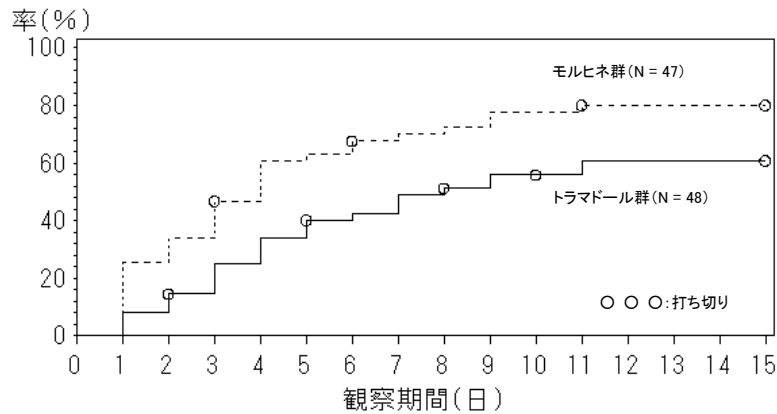
有害事象の発現率はトラマドール群 93.8%(75/80 例)、モルヒネ群 91.0%(71/78 例)で、両群間に有意な差は認められなかった(p=0.5181)。因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現率はトラマドール群 40.0%(32/80 例)、モルヒネ群 39.7%(31/78 例)で、両群間に有意な差は認められなかった(p=0.9737)。トラマドール群で比較的多くみられた副作用(発現率 5%以上)は、悪心 12.5%(10/80 例)、傾眠 8.8%(7/80 例)、嘔吐 6.3%(5/80 例)、ALT(GPT)増加 6.3%(5/80 例)、食欲不振 5.0%(4/80 例)、下痢 5.0%(4/80 例)及びAST(GOT)増加 5.0%(4/80 例)であった。モルヒネ群で比較的多くみられた副作用は、悪心 10.3%(8/78 例)、傾眠 9.0%(7/78 例)、食欲不振 6.4%(5/78 例)、嘔吐 5.1%(4/78 例)及び便秘 5.1%(4/78 例)であった。

臨床第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験<sup>1)</sup>

試験の目的	モルヒネに対する安全性上のベネフィット(特に便秘)を検証する。																								
試験デザイン	多施設共同、二重盲検並行群間比較試験																								
対象	オピオイド鎮痛薬未投与かつ非オピオイド鎮痛薬(NSAIDs 又はアセトアミノフェン)投与中で、登録時の安静時の痛みの程度(VAS)が25mm以上、かつ、登録前1週間に排便が5日以上あり、排便に満足している(ただし、下剤を使用していない)患者95例を対象とした。なお、投与開始前2週間以内に放射線療法を実施した患者、投与開始前7日以内に化学療法を実施した患者及び担当医師により不適当と判断された患者は除外した。																								
試験方法	<p>オピオイド鎮痛薬によるがん疼痛治療を実施していない患者をトラマドール群、モルヒネ群の2群に分け、トラマドール塩酸塩及びモルヒネ硫酸塩をランダム化割付けによる二重盲検並行群間比較試験(二群比較)により2週間投与した。</p> <p>1) 投与方法</p> <p>トラマドール群:トラマドール塩酸塩カプセルを1日4回、朝・昼・夕・就寝前に経口投与した。</p> <p>モルヒネ群 :モルヒネ硫酸塩徐放性製剤を1日1回、朝に経口投与し、昼・夕・就寝前には、プラセボを経口投与した。</p> <p>※ 定時投与で痛みの軽減が認められない場合、1日4回(トラマドール塩酸塩カプセル:300mg/日及びモルヒネ硫酸塩徐放性製剤60mg/日の場合は2回)まで、レスキュー薬を使用することができる。</p> <p>2) 投与量</p> <p>トラマドール群</p> <p>定時投与 :トラマドール塩酸塩カプセル 100mg/日(25mg/回×4回)から投与を開始し、有効性及び安全性を考慮し適宜増量した。</p> <p>レスキュー:トラマドール塩酸塩カプセル100mg/日及び200mg/日で投与されている場合、1回25mg(1日4回まで)、300mg/日で投与されている場合、1回50mg(1日2回まで)とした。</p> <p>※ 定時投与量及びレスキュー量を併せて400mg/日を越えてはならない。</p> <p>モルヒネ群</p> <p>定時投与 :モルヒネ硫酸塩徐放性製剤20mg/日(20mg/回×1回)から投与を開始し、有効性及び安全性を考慮し、40mg/日及び60mg/日へ適宜増量した。</p> <p>レスキュー:モルヒネ硫酸塩徐放性製剤20mg/日及び40mg/日で投与されている場合、モルヒネ塩酸塩カプセル1回5mg(1日4回まで)、モルヒネ硫酸塩徐放性製剤60mg/日で投与されている場合、モルヒネ塩酸塩カプセル1回10mg(1日2回まで)とした。</p> <p>※ 定時投与量及びレスキュー量を併せて80mg/日を越えてはならない。</p> <p>トラマドール及びモルヒネの1日投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">トラマドール群</th> <th colspan="2">モルヒネ群</th> </tr> <tr> <th>定時投与 (トラマドール塩酸塩)</th> <th>レスキュー (トラマドール塩酸塩)</th> <th>定時投与 (モルヒネ硫酸塩)</th> <th>レスキュー (モルヒネ塩酸塩)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量</td> <td>100mg/日: 25mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>25mg/回×4回まで</td> <td>20mg/日: 20mg/回×1回 (朝)</td> <td>5mg/回×4回まで</td> </tr> <tr> <td>中用量</td> <td>200mg/日: 50mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>25mg/回×4回まで</td> <td>40mg/日: 40mg/回×1回 (朝)</td> <td>5mg/回×4回まで</td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>300mg/日: 75mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>50mg/回×2回まで</td> <td>60mg/日: 60mg/回×1回 (朝)</td> <td>10mg/回×2回まで</td> </tr> </tbody> </table>		トラマドール群		モルヒネ群		定時投与 (トラマドール塩酸塩)	レスキュー (トラマドール塩酸塩)	定時投与 (モルヒネ硫酸塩)	レスキュー (モルヒネ塩酸塩)	低用量	100mg/日: 25mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	25mg/回×4回まで	20mg/日: 20mg/回×1回 (朝)	5mg/回×4回まで	中用量	200mg/日: 50mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	25mg/回×4回まで	40mg/日: 40mg/回×1回 (朝)	5mg/回×4回まで	高用量	300mg/日: 75mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	50mg/回×2回まで	60mg/日: 60mg/回×1回 (朝)	10mg/回×2回まで
	トラマドール群		モルヒネ群																						
	定時投与 (トラマドール塩酸塩)	レスキュー (トラマドール塩酸塩)	定時投与 (モルヒネ硫酸塩)	レスキュー (モルヒネ塩酸塩)																					
低用量	100mg/日: 25mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	25mg/回×4回まで	20mg/日: 20mg/回×1回 (朝)	5mg/回×4回まで																					
中用量	200mg/日: 50mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	25mg/回×4回まで	40mg/日: 40mg/回×1回 (朝)	5mg/回×4回まで																					
高用量	300mg/日: 75mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	50mg/回×2回まで	60mg/日: 60mg/回×1回 (朝)	10mg/回×2回まで																					

<p>主要評価項目</p>	<p>便秘</p> <p>便秘スコア判定基準</p> <table border="1" data-bbox="414 235 1385 537"> <thead> <tr> <th>スコア<sup>a)</sup></th> <th>便秘の有無</th> <th>下剤処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スコア 0</td> <td>便秘(-)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>スコア 1</td> <td>便秘(+)</td> <td>無処置の場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 2</td> <td>便秘(+)</td> <td>酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服薬した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 3</td> <td>便秘(+)</td> <td>酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服薬した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 4</td> <td>便秘(+)</td> <td>刺激性下剤(経口)を使用した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 5</td> <td>便秘(+)</td> <td>経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 6</td> <td>便秘(+)</td> <td>経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず排便した場合</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 便秘による中止例は、データ解析時に+1 加点した。</p>	スコア <sup>a)</sup>	便秘の有無	下剤処置	スコア 0	便秘(-)	-	スコア 1	便秘(+)	無処置の場合	スコア 2	便秘(+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服薬した場合	スコア 3	便秘(+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服薬した場合	スコア 4	便秘(+)	刺激性下剤(経口)を使用した場合	スコア 5	便秘(+)	経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合	スコア 6	便秘(+)	経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず排便した場合					
スコア <sup>a)</sup>	便秘の有無	下剤処置																												
スコア 0	便秘(-)	-																												
スコア 1	便秘(+)	無処置の場合																												
スコア 2	便秘(+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服薬した場合																												
スコア 3	便秘(+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服薬した場合																												
スコア 4	便秘(+)	刺激性下剤(経口)を使用した場合																												
スコア 5	便秘(+)	経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合																												
スコア 6	便秘(+)	経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず排便した場合																												
<p>副次評価項目</p>	<p>1) モルヒネに対するトラマドールの効力比  2) 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度  3) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化  4) 夜間の睡眠の推移</p>																													
<p>結 果</p>	<p>主要評価 便秘</p> <p>便秘スコア解析対象例 (90 例) の便秘スコアの解析結果を以下に示す。便秘スコアを Wilcoxon 順位和検定により比較した結果、トラマドール群の便秘スコアは、モルヒネ群に比し有意に低かった (p=0.0073)。便秘の発現率 (スコア 1 以上) はトラマドール群で 60.9% (28/46 例)、モルヒネ群で 81.8% (36/44 例) であり、両群間に有意な差が認められた (<math>\chi^2</math> 検定: p=0.0284)。</p> <p>便秘スコアの解析結果: 便秘スコア解析対象例</p> <table border="1" data-bbox="406 1108 1396 1272"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>計</th> <th>検定<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トラマドール群</td> <td>18 (39.1%)</td> <td>2 (4.3%)</td> <td>8 (17.8%)</td> <td>15 (32.6%)</td> <td>1 (2.2%)</td> <td>1 (2.2%)</td> <td>1 (2.2%)</td> <td>46</td> <td rowspan="2">p=0.0073</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>8 (18.2%)</td> <td>4 (9.1%)</td> <td>7 (15.9%)</td> <td>10 (22.7%)</td> <td>7 (15.9%)</td> <td>4 (9.1%)</td> <td>4 (9.1%)</td> <td>44</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Wilcoxon 順位和検定 ( ): 累積%</p> <p>安全性解析対象例 (95 例) における便秘の初回発現日の生存時間解析を以下に示す。便秘の初回発現日の中央値は、トラマドール群で 8 日、モルヒネ群で 4 日であり、有意な差が認められた (ログランク検定: p=0.0115)。トラマドール群では便秘により投与中止となった患者はいなかったが、モルヒネ群では 4 例 (8.5%) の中止が認められた (Fisher の直接確率計算法: p=0.0560)。</p>	投与群	0	1	2	3	4	5	6	計	検定 <sup>a)</sup>	トラマドール群	18 (39.1%)	2 (4.3%)	8 (17.8%)	15 (32.6%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	46	p=0.0073	モルヒネ群	8 (18.2%)	4 (9.1%)	7 (15.9%)	10 (22.7%)	7 (15.9%)	4 (9.1%)	4 (9.1%)	44
投与群	0	1	2	3	4	5	6	計	検定 <sup>a)</sup>																					
トラマドール群	18 (39.1%)	2 (4.3%)	8 (17.8%)	15 (32.6%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	46	p=0.0073																					
モルヒネ群	8 (18.2%)	4 (9.1%)	7 (15.9%)	10 (22.7%)	7 (15.9%)	4 (9.1%)	4 (9.1%)	44																						

便秘の初回発現日の生存時間解析:安全性解析対象例



ログランク検定: P = 0.0115

投与群	項目	1~3日目	4~6日目	7~9日目	10~12日目	13~15日目
トラマドール群	Number at risk	48	35	26	19	16
	累積発現率	25.3%	42.4%	55.9%	60.8%	60.8%
モルヒネ群	Number at risk	47	23	13	9	7
	累積発現率	46.8%	67.6%	77.6%	80.1%	80.1%

副次評価項目

1) モルヒネに対するトラマドールの効力比

薬剤別の1日投与量及び効力比を以下に示す。有効判定時の投与量の平均値±標準偏差は、トラマドール群で 120.6±45.2mg、モルヒネ群で 22.6±5.0mg であり、モルヒネ群に対するトラマドール群の効力比(モルヒネの鎮痛効果を 1.0 とした場合のトラマドールの鎮痛効果)は 0.187 (95%信頼区間:0.164~0.212)であった。

1日投与量及び効力比:効力比解析対象例

投与群	N	1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差	効力比 (95%信頼区間)
トラマドール群	40	120.6 ± 45.2	0.187
モルヒネ群	43	22.6 ± 5.0	(0.164~0.212)

2) 安静時の痛みの程度(VAS)の改善度

改善率(「著明改善」及び「中等度改善」の割合)とその95%信頼区間は、トラマドール群 89.6% (77.3%~96.5%)、モルヒネ群 87.2% (74.3%~95.2%)であった。

安静時の痛みの程度(VAS)の改善度:有効性解析対象例

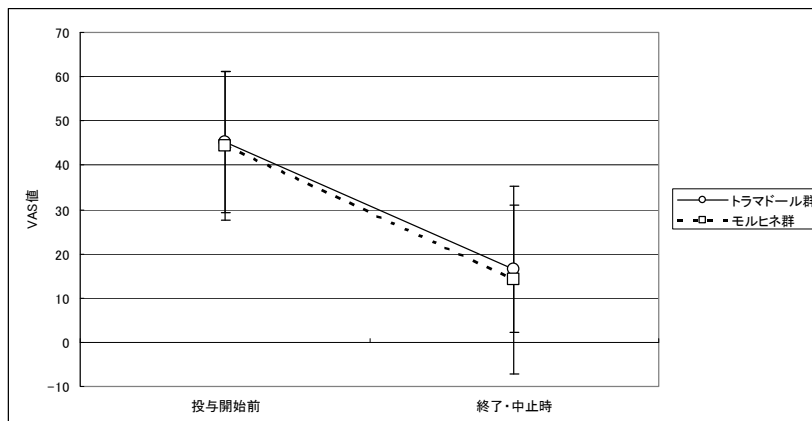
投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善例数 改善率(95%信頼区間)
トラマドール群	13 (27.1%)	30 (89.6%)	3 (95.8%)	1 (97.9%)	1 (100.0%)	48	43 89.6% (77.3%~96.5%)
モルヒネ群	26 (55.3%)	15 (87.2%)	2 (91.5%)	2 (95.7%)	2 (100.0%)	47	41 87.2% (74.3%~95.2%)

( ):累積%

### 3) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化

安静時の痛みの程度 (VAS) の変化を以下に示す。トラマドール群、モルヒネ群ともに投与 1 週時、2 週時及び終了・中止時の VAS 値は、投与開始前の VAS 値に比し統計学的に有意に低値を示した (対応のある t 検定:  $P < 0.0001$ )。

安静時の痛みの程度 (VAS) の変化: 有効性解析対象例



### 4) 夜間の睡眠の推移

「よく眠れた」及び「まあまあ眠れた」の累積割合は、トラマドール群で投与前 79.2%、終了・中止時 88.4%であった。一方、モルヒネ群では投与前 80.9%、終了・中止時 77.3%であった。

夜間の睡眠の推移: 有効性解析対象例

投与群	評価時期	よく眠れた	まあまあ眠れた	あまり眠れなかった	まったく眠れなかった	合計
トラマドール群	投与開始前	15 (31.3%)	23 (79.2%)	10 (100.0%)	0	48
	終了・中止時	19 (44.2%)	19 (88.4%)	5 (100.0%)	0	43
モルヒネ群	投与開始前	15 (31.9%)	23 (80.9%)	9 (100.0%)	0	47
	終了・中止時	19 (43.2%)	15 (77.3%)	10 (100.0%)	0	44

( ): 累積%

### 安全性

有害事象の発現率はトラマドール群 89.6% (43/48 例)、モルヒネ群 95.7% (45/47 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった (Fisher の直接確率計算法:  $p = 0.4353$ )。因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、トラマドール群 70.8% (34/48 例)、モルヒネ群 91.5% (43/47 例) であり、モルヒネ群に比してトラマドール群で有意に低かった ( $\chi^2$  検定:  $p = 0.0102$ )。トラマドール群で比較的多くみられた副作用 (発現率 5%以上) は、便秘 58.3% (28/48 例)、悪心及び傾眠各 25.0% (12/48 例) ならびに嘔吐 18.8% (9/48 例) であり、これらの副作用の発現率はモルヒネ群では、便秘 76.6% (36/47 例)、悪心 42.6% (20/47 例)、傾眠 29.8% (14/47 例) 及び嘔吐 34.0% (16/47 例) であった。

### 3) 安全性試験

#### 臨床第Ⅱ相継続投与試験<sup>5)</sup>

試験の目的	継続投与時(4週間以上)の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、オープン試験(臨床第Ⅱ相用量反応試験の継続試験)
対象	用量反応試験で有効性が認められ、かつ忍容性に問題がなく継続投与が可能ながん疼痛患者(用量反応試験において増量の必要性及びレスキュー・ドーズの使用がなく、同一用量を3日間継続して投与できた患者)38例を対象とした。
試験方法	用法・用量:トラマドール塩酸塩カプセル1日4回、朝・昼・夕・就寝前に経口投与した。用量反応試験で有効性が認められた用量を初回投与量として継続投与し、増減可(100mg/日～400mg/日)。 投与期間:4週間以上、最長24週間
主要評価項目	安静時の痛みの程度(VAS)の緩和状況 用量反応試験開始から2週間毎及び投与終了(中止)時に、2週間の安静時の痛みの程度(VAS)が用量反応試験終了時の値(継続投与前値)と比較して、コントロールされていたかを下記のコントロール基準を参考に3段階で評価した。 1.良好 2.ほぼ良好 3.不良 【コントロール基準】 1.良好 :2週間のVAS値が「継続投与前値+10mm」以内で推移している場合 2.ほぼ良好 :2週間のVAS値が「継続投与前値+20mm」以内で推移している場合 3.不良 :2週間のVAS値が「継続投与前値+20mm」を超えて推移している場合
副次評価項目	1) 安静時の痛みの程度(VAS)の改善度 2) 安静時の痛みの程度(VAS)の変化 3) 夜間の睡眠時間の推移 4) 患者の印象 用量反応試験開始から2週間毎及び投与終了(中止)時にトラマドールに対する印象を評価した。
結果	主要評価 安静時の痛みの程度(VAS)の緩和状況 安静時の痛みの程度(VAS)の緩和状況が「良好」であった患者の割合は、4週後に63.2%(12/19例)、終了・中止時に61.1%(22/36例)であり、「ほぼ良好」以上であった患者の割合は、4週後に73.7%(14/19例)、終了・中止時に75.0%(27/36例)であった。継続投与試験開始時から「良好」で持続した期間の平均値±標準偏差は18.4±25.7日であった。また、有効性解析対象例36例の継続投与試験の総投与日数は1174日であった。総投与日数に対して痛みの緩和状況が「良好」であった日数の割合は84.7%(994/1174日)であり、「ほぼ良好」以上であった割合は90.0%(1057/1174日)であった。

トラマドールによる安静時の痛みの程度 (VAS) の緩和状況: 有効性解析対象例

評価時期 <sup>a)</sup>	良好	ほぼ良好	不良	合計
2 週後	17 (70.8%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)	24
4 週後	12 (63.2%)	2 (10.5%)	5 (26.3%)	19
6 週後	6 (66.7%)	0	3 (33.3%)	9
8 週後	4 (50.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	8
10 週後	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	6
12 週後	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	6
14 週後	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	3
16 週後	3 (100.0%)	0	0	3
18 週後	2 (100.0%)	0	0	2
20 週後	1 (100.0%)	0	0	1
終了・中止時	22 (61.1%)	5 (13.9%)	9 (25.0%)	36

a) 用量反応試験の開始日から起算

副次評価

1) 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度

累積改善率(「中等度改善」以上の割合)とその信頼区間は、4 週後に 78.9%(60.6%~97.3%)、終了・中止時に 80.6%(67.6%~93.5%)であった。

トラマドールによる安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度: 有効性解析対象例

評価時期 <sup>a)</sup>	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善例数
							改善率(95%信頼区間)
2 週後	12 (50.0%)	10 (91.7%)	0	1 (95.8%)	1 (100.0%)	24	22 91.7% (80.6%~100.0%)
4 週後	10 (52.6%)	5 (78.9%)	0	2 (89.5%)	2 (100.0%)	19	15 78.9% (60.6%~97.3%)
6 週後	4 (44.4%)	3 (77.8%)	0	2 (100.0%)	0	9	7 77.8% (50.6%~100.0%)
8 週後	4 (50.0%)	1 (62.5%)	1 (75.0%)	2 (100.0%)	0	8	5 62.5% (29.0%~96.0%)
10 週後	4 (66.7%)	2 (100.0%)	0	0	0	6	6 100.0%
12 週後	3 (50.0%)	2 (83.3%)	0	0	1 (100.0%)	6	5 83.3% (53.5%~100.0%)
14 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3	3 100.0%
16 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3	3 100.0%
18 週後	2 (100.0%)	0	0	0	0	2	2 100.0%
20 週後	1 (100.0%)	0	0	0	0	1	1 100.0%
終了・中止時	16 (44.4%)	13 (80.6%)	3 (88.9%)	3 (97.2%)	1 (100.0%)	36	29 80.6% (67.6%~93.5%)

a) 用量反応試験の開始日から起算

( ): 累積%

## 2) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化

安静時の痛みの程度 (VAS) の平均値±標準偏差は、投与前が 47.8±14.3mm、4 週後が 19.8±24.6mm、終了・中止時が 17.4±18.6mm であった。また、投与前と各評価時期との差の平均値±標準偏差は、4 週後が -28.9±29.8mm、終了・中止時が -30.4±24.9mm であり、いずれも有意な減少が認められた (対応のある t 検定: p=0.0005、p<0.0001)。

トラマドールによる安静時の痛みの程度 (VAS) の変化: 有効性解析対象例

評価時期 <sup>a)</sup>	N	平均値±標準偏差 (mm)	投与前後の差	
			平均値±標準偏差 (mm)	対応のある t 検定
投与前	36	47.8 ± 14.3	—	—
2 週後	24	14.8 ± 15.7	-34.3 ± 22.1	—
4 週後	19	19.8 ± 24.6	-28.9 ± 29.8	p=0.0005
6 週後	9	15.9 ± 17.7	-25.3 ± 24.0	—
8 週後	8	17.3 ± 17.8	-22.4 ± 25.2	—
10 週後	6	7.7 ± 6.0	-35.0 ± 15.0	—
12 週後	6	19.2 ± 25.8	-23.5 ± 26.6	—
14 週後	3	12.0 ± 11.1	-31.3 ± 12.6	—
16 週後	3	7.0 ± 4.0	-36.3 ± 21.8	—
18 週後	2	4.5 ± 2.1	-46.5 ± 20.5	—
20 週後	1	8.0	-59.0	—
終了・中止時	36	17.4 ± 18.6	-30.4 ± 24.9	p<0.0001

a) 用量反応試験の開始日から起算

## 3) 夜間の睡眠時間の推移

夜間の睡眠時間の平均値±標準偏差は、投与前が 5.8±2.7 時間、4 週後が 7.1±1.5 時間、終了・中止時が 6.9±2.1 時間であった。また、投与前と各評価時期との差の平均値±標準偏差は、4 週後が 0.2±1.6 時間、終了・中止時が 1.3±2.7 時間であり、終了・中止時に有意な睡眠時間の増加が認められた (対応のある t 検定: p=0.0147)。

トラマドールによる夜間の睡眠時間の推移: 有効性解析対象例

評価時期 <sup>a)</sup>	N	平均値±標準偏差 (hr)	投与前後の差	
			平均値±標準偏差 (hr)	対応のある t 検定
投与前	35	5.8 ± 2.7	—	—
2 週後	24	6.8 ± 1.8	0.5 ± 2.2	—
4 週後	17	7.1 ± 1.5	0.2 ± 1.6	p=0.5770
6 週後	9	7.1 ± 1.2	-0.1 ± 1.2	—
8 週後	8	7.3 ± 2.4	0.2 ± 2.0	—
10 週後	6	7.1 ± 1.7	-0.0 ± 1.3	—
12 週後	6	7.2 ± 2.3	0.1 ± 1.8	—
14 週後	3	8.7 ± 2.5	0.8 ± 1.9	—
16 週後	2	8.0 ± 2.8	0.8 ± 1.8	—
18 週後	2	8.3 ± 2.5	1.0 ± 1.4	—
20 週後	1	10.0	2.0	—
終了・中止時	32	6.9 ± 2.1	1.3 ± 2.7	p=0.0147

a) 用量反応試験の開始日から起算

#### 4) 患者の印象

患者の印象が「よい」の割合は、4週後に47.4%(9/19例)、終了・中止時に50.0%(9/18例)であり、「ほぼよい」以上の割合は、4週後に84.2%(16/19例)、終了・中止時に94.4%(17/18例)であった。また、4週を越えた評価時点において、評価が「悪い」であった患者はいなかった。

トラマドールに対する患者の印象:有効性解析対象例

評価時期 <sup>a)</sup>	よい	ほぼよい	悪い	合計
2週後	9 (39.1%)	13 (56.5%)	1 (4.3%)	23
4週後	9 (47.4%)	7 (36.8%)	3 (15.8%)	19
6週後	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0	8
8週後	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0	6
10週後	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0	6
12週後	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0	6
14週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3
16週後	2	0	0	2
18週後	2	0	0	2
20週後	0	1 (100.0%)	0	1
終了・中止時	9 (50.0%)	8 (44.4%)	1 (5.6%)	18

a) 用量反応試験の開始日から起算

#### 安全性

有害事象の発現率は、94.6%(35/37例)、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現率は78.4%(29/37例)であった。比較的多くみられた副作用(発現率10%以上)は便秘43.2%(16/37例)、悪心37.8%(14/37例)、嘔吐24.3%(9/37例)、傾眠16.2%(6/37例)、食欲不振10.8%(4/37例)及び排尿困難10.8%(4/37例)であった。また、投与終了時に依存性調査を実施したが、依存性形成は認められなかった。

臨床第Ⅲ相一般臨床試験<sup>6)</sup>

試験の目的	4週間以上投与時の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	トラマドール投与開始前 3 日以内にオピオイド鎮痛薬未投与であり、かつ安静時の痛みの程度 (VAS) が 25mm 以上の軽度から中等度のがん疼痛を有する患者 77 例を対象とした。なお、トラマドール投与開始前 2 週間以内に放射線療法を実施した患者及び担当医師により不適当と判断された患者は除外した。
試験方法	用法・用量:トラマドール塩酸塩カプセル 1 日 4 回、朝・昼・夕・就寝前に経口投与した。25mg/回を初回投与量として継続投与し、増減可(100mg/日～400mg/日)。 投与期間:4週間以上、最長 24 週間
主要評価項目	安静時の痛みの程度 (VAS) の緩和状況 トラマドール投与開始から 2 週間毎に、当該 2 週間の安静時の痛みの程度 (VAS) がコントロールされていたかを下記の「コントロール基準」に従い 3 段階で評価した。 1.良好 2.ほぼ良好 3.不良 【コントロール基準】 1.良好 :2 週間の VAS 値が「基準値+10mm」以内で推移している場合 2.ほぼ良好:2 週間の VAS 値が「基準値+20mm」以内で推移している場合 3.不良 :2 週間の VAS 値が「基準値+20mm」を超えて推移している場合 【基準値の設定】 基準値は、トラマドール投与開始前の VAS 値と比較して、トラマドール投与後の VAS 値が 3 日間連続して「著明改善」又は「中等度改善」に推移したときの 3 日目の VAS 値とした。
副次評価項目	1) 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度 2) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化 3) 夜間の睡眠の推移 4) 患者の印象
結果	主要評価 安静時の痛みの程度 (VAS) の緩和状況 有効性解析対象例 76 例のうち、58 例が基準値に達し、基準値が設定された。基準値に到達した投与日数の平均値±標準偏差は 8.8±12.1 日、基準値到達時の投与量の平均値±標準偏差は 141.4±82.0mg/日であった。 安静時の痛みの程度 (VAS) の緩和状況を以下に示す。安静時の痛みの程度 (VAS) の緩和状況が「良好」であった患者の割合は、4 週後に 46.9%(23/49 例)、終了・中止時に 55.4%(31/56 例)であり、「ほぼ良好」以上であった患者の割合は、4 週後に 61.2%(30/49 例)、終了・中止時に 66.1%(37/56 例)であった。最高投与量の 400mg/日が投与された 5 例のうち 2 例では 400mg/日投与時に痛みの緩和状況が「良好」な期間を認めた。また、他の 3 例のうち 2 例でも 400mg/日投与期間中に痛みの緩和状況が「良好」な日を認めたが、2 週間単位の評価では痛みの緩和状況が「良好」と判断するまでには至らなかった。基準値が設定された時点から「良好」で持続した期間の平均値±標準偏差は 15.3±18.5 日であった。また、基準値が設定された時点以降の総投与日数は 2570 日であった。総投与日数に対して痛みの緩和状況が「良好」であった日数の割合は 80.7%(2075/2570 日)であり、「ほぼ良好」以上であった割合は 90.9%(2337/2570 日)であった。

トラマドールによる安静時の痛みの程度(VAS)の緩和状況:有効性解析対象例

評価時期	良好	ほぼ良好	不良	合計
2 週後	23 (46.9%)	10 (20.4%)	16 (32.7%)	49
4 週後	23 (46.9%)	7 (14.3%)	19 (38.8%)	49
6 週後	24 (61.5%)	7 (17.9%)	8 (20.5%)	39
8 週後	15 (57.7%)	4 (15.4%)	7 (26.9%)	26
10 週後	9 (52.9%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)	17
12 週後	5 (33.3%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	15
14 週後	5 (41.7%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	12
16 週後	5 (62.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8
18 週後	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	4
20 週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3
22 週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3
24 週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3
終了・中止時	31 (55.4%)	6 (10.7%)	19 (33.9%)	56

副次評価

1) 安静時の痛みの程度(VAS)の改善度

累積改善率(「中等度改善」以上の割合)とその信頼区間は、4 週後に 74.1%(62.4%~85.8%)、終了・中止時に 70.0%(59.3~80.7%)であった。

トラマドールによる安静時の痛みの程度(VAS)の改善度:有効性解析対象例

評価時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善例数
							改善率(95%信頼区間)
2 週後	19 (26.4%)	32 (70.8%)	5 (77.8%)	11 (93.1%)	5 (100.0%)	72	51 70.8% (60.3%-81.3%)
4 週後	18 (33.3%)	22 (74.1%)	6 (85.2%)	6 (96.3%)	2 (100.0%)	54	40 74.1% (62.4%-85.8%)
6 週後	14 (34.1%)	19 (80.5%)	5 (92.7%)	1 (95.1%)	2 (100.0%)	41	33 80.5% (68.4%-92.6%)
8 週後	12 (46.2%)	11 (88.5%)	1 (92.3%)	2 (100.0%)	0	26	23 88.5% (76.2%-100.0%)
10 週後	8 (44.4%)	4 (66.7%)	5 (94.4%)	1 (100.0%)	0	18	12 66.7% (44.9%-88.4%)
12 週後	4 (26.7%)	6 (66.7%)	5 (100.0%)	0	0	15	10 66.7% (42.8%-90.5%)
14 週後	4 (33.3%)	5 (75.0%)	3 (100.0%)	0	0	12	9 75.0% (50.5%-99.5%)
16 週後	4 (50.0%)	2 (75.0%)	0 (75.0%)	1 (87.5%)	1 (100.0%)	8	6 75.0% (45.0%-100.0%)
18 週後	1 (25.0%)	1 (50.0%)	0 (50.0%)	2 (100.0%)	0	4	2 50.0% (1.0%-99.0%)
20 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3	3 100.0%
22 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3	3 100.0%
24 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	0	3	3 100.0%
終了・中止時	20 (28.6%)	29 (70.0%)	8 (81.4%)	8 (92.9%)	5 (100.0%)	70	49 70.0% (59.3%-80.7%)

( ): 累積%

## 2) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化

安静時の痛みの程度 (VAS) の平均値±標準偏差は、投与前が 47.7±17.5mm、4 週後が 21.1±19.1mm、終了・中止時が 25.1±23.1mm であった。また、投与前と各評価時期との差の平均値±標準偏差は、4 週後が-27.0±23.9mm、終了・中止時が-22.5±21.3mm であり、いずれも有意な減少が認められた(対応のある t 検定: p<0.0001)。

トラマドールによる安静時の痛みの程度 (VAS) の変化: 有効性解析対象例

投与前期間	N	平均値±標準偏差 (mm)	投与前後の差	
			平均値±標準偏差 (mm)	対応のある t 検定
投与前	76	47.7 ± 17.5	—	—
2 週後	72	25.7 ± 22.1	-21.9 ± 22.6	p<0.0001
4 週後	54	21.1 ± 19.1	-27.0 ± 23.9	p<0.0001
6 週後	41	19.3 ± 18.7	-29.8 ± 21.4	p<0.0001
8 週後	26	14.0 ± 14.2	-32.3 ± 18.9	p<0.0001
10 週後	18	19.8 ± 12.5	-31.3 ± 19.6	p<0.0001
12 週後	15	22.4 ± 14.0	-27.9 ± 18.8	p=0.0001
14 週後	12	15.1 ± 12.2	-32.7 ± 19.3	p=0.0001
16 週後	8	24.3 ± 32.1	-29.0 ± 26.6	p=0.0178
18 週後	4	30.8 ± 26.7	-21.3 ± 11.4	p=0.0333
20 週後	3	10.3 ± 8.6	-34.3 ± 14.6	p=0.0551
22 週後	3	8.7 ± 8.1	-36.0 ± 14.5	p=0.0502
24 週後	3	12.7 ± 11.0	-32.0 ± 11.4	p=0.0395
終了・中止時	70	25.1 ± 23.1	-22.5 ± 21.3	p<0.0001

## 3) 夜間の睡眠の推移

「よく眠れた」及び「まあまあ眠れた」の累積改善率は、4 週後に 81.8% (45/55 例)、終了・中止時に 73.0% (54/74 例) であった。

トラマドールによる夜間の睡眠の推移: 有効性解析対象例

評価時期	よく 眠れた	まあまあ 眠れた	あまり 眠れなかった	まったく 眠れなかった	合計
投与前	21 (29.2%)	26 (65.3%)	23 (97.2%)	2 (100.0%)	72
2 週後	23 (31.1%)	34 (77.0%)	17 (100.0%)	0	74
4 週後	16 (29.1%)	29 (81.8%)	10 (100.0%)	0	55
6 週後	10 (24.4%)	25 (85.4%)	4 (95.1%)	2 (100.0%)	41
8 週後	11 (40.7%)	13 (88.9%)	3 (100.0%)	0	27
10 週後	5 (27.8%)	8 (72.2%)	4 (94.4%)	1 (100.0%)	18
12 週後	3 (20.0%)	8 (73.3%)	4 (100.0%)	0	15
14 週後	3 (25.0%)	6 (75.0%)	3 (100.0%)	0	12
16 週後	2 (25.0%)	5 (87.5%)	1 (100.0%)	0	8
18 週後	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (100.0%)	0	4
20 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3
22 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3
24 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3
終了・中止時	18 (24.3%)	36 (73.0%)	19 (98.6%)	1 (100.0%)	74

( ): 累積%

4) 患者の印象

患者の印象が「よい」の割合は、4 週後に 18.9%(10/53 例)、終了・中止時に 21.0%(13/62 例)であり、「ほぼよい」以上の割合は、4 週後に 90.6%(48/53 例)、終了・中止時に 67.7%(42/62 例)であった。

トラマドールに対する患者の印象: 有効性解析対象例

評価時期	よい	ほぼよい	悪い	合計
2 週後	11 (15.1%)	44 (60.3%)	18 (24.7%)	73
4 週後	10 (18.9%)	38 (71.7%)	5 (9.4%)	53
6 週後	11 (27.5%)	23 (57.5%)	6 (15.0%)	40
8 週後	10 (40.0%)	14 (56.0%)	1 (4.0%)	25
10 週後	6 (35.3%)	10 (58.8%)	1 (5.9%)	17
12 週後	5 (33.3%)	8 (53.3%)	2 (13.3%)	15
14 週後	4 (36.4%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	11
16 週後	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0	8
18 週後	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0	4
20 週後	3 (100.0%)	0	0	3
22 週後	3 (100.0%)	0	0	3
24 週後	3 (100.0%)	0	0	3
終了・中止時	13 (21.0%)	29 (46.8%)	20 (32.3%)	62

安全性

有害事象の発現率は 100.0%(77/77 例)、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現率は 84.4%(65/77 例)であった。比較的多くみられた副作用(発現率 5%以上)は、悪心 41.6%(32/77 例)、便秘 39.0%(30/77 例)、嘔吐 35.1%(27/77 例)、傾眠 28.6%(22/77 例)、浮動性めまい 14.3%(11/77 例)、食欲不振 11.7%(9/77 例)、頭痛 11.7%(9/77 例)、口渇 5.2%(4/77 例)、異常感 5.2%(4/77 例)であった。また、投与終了時に依存性調査を実施したが、依存性形成は認められなかった。

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

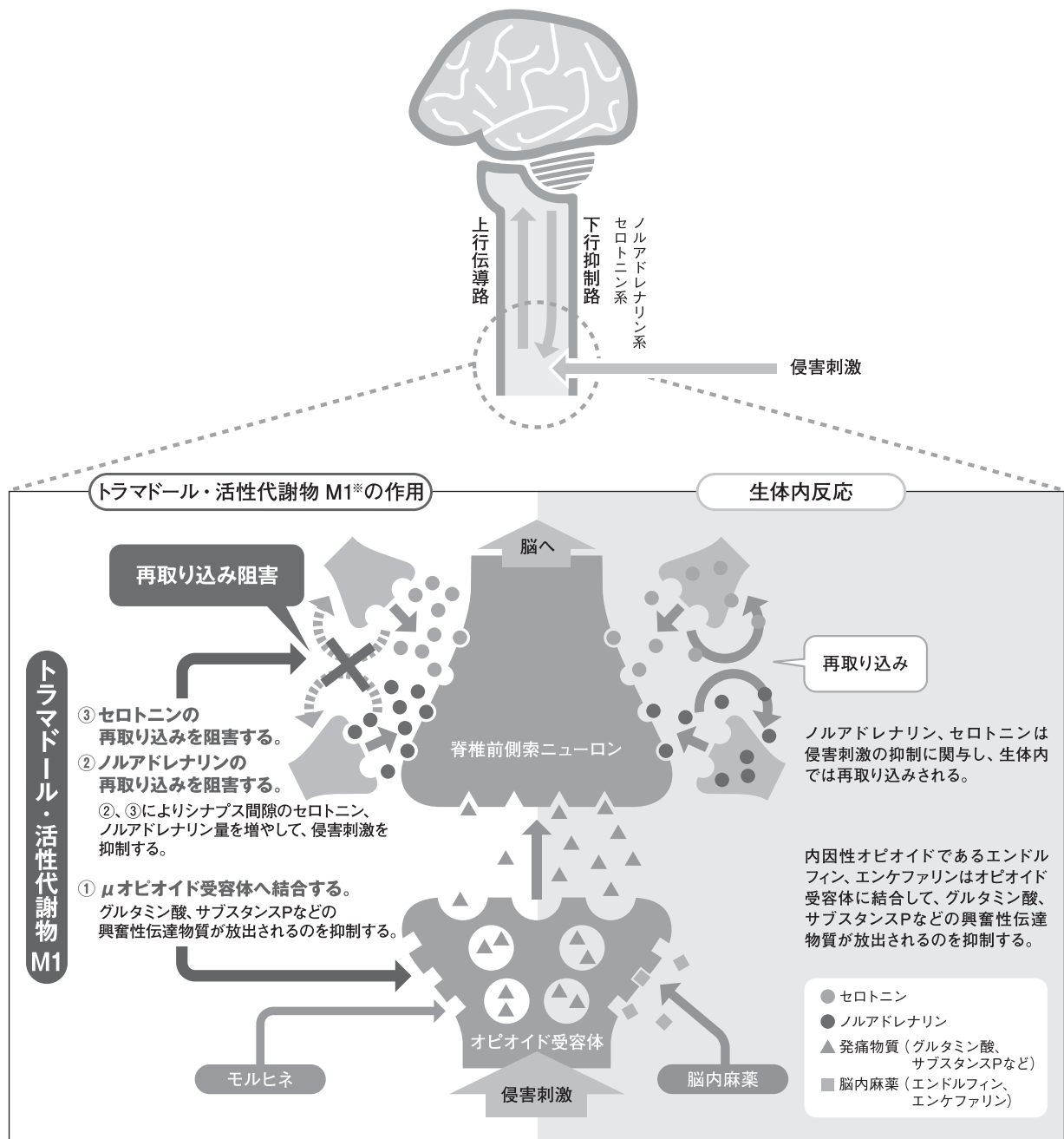
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

オピオイドはオピオイド受容体 ( $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ ) に特異的に結合することで鎮痛作用を示す。モルヒネは  $\mu$  オピオイド受容体に結合し、強いオピオイド作動性により鎮痛効果を発揮するのに対し、トラマドール及び活性代謝物M1は主に①  $\mu$  オピオイド受容体に結合し、オピオイド作動性による上行伝導路の抑制、②ノルアドレナリンの再取り込み阻害、③セロトニンの再取り込み阻害による下行抑制路の活性化、以上の3つの作用によって鎮痛効果を発揮する。



\*トラマドール及び活性代謝物M1の $\mu$ オピオイド受容体への親和性は、それぞれモルヒネの約1/1000、約1/10である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) オピオイド受容体結合に対する作用<sup>7)</sup>

ラット脳の細胞膜標品を用いた結合実験において、トラマドール塩酸塩はオピオイド受容体結合活性を抑制した。トラマドール塩酸塩の $\mu$ 、 $\delta$ 及び $\kappa$ -オピオイド受容体に対する $K_i$ 値はそれぞれ6.7、100及び81 $\mu$ Mと $\mu$ -オピオイド受容体に対する選択性を示すものの、全般的に結合親和性はモルヒネ塩酸塩より低かった。トラマドール塩酸塩の活性代謝物M1塩酸塩の $\mu$ -オピオイド受容体に対する $K_i$ 値は0.04 $\mu$ Mであり、トラマドール塩酸塩より高い結合親和性を示したが、モルヒネ塩酸塩には劣るものであった。ラセミ体であるトラマドール塩酸塩の光学異性体で検討したところ、(1*S*, 2*S*)-トラマドール塩酸塩よりも(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩の方が $\mu$ -オピオイド受容体に対する結合親和性は高く、 $\mu$ -オピオイド受容体に対するトラマドール塩酸塩の結合親和性は(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩を反映したものであった。この特徴はM1塩酸塩の光学異性体でも同様であった。

ラットオピオイド受容体結合に対するトラマドール塩酸塩、M1塩酸塩及びこれらの光学異性体の作用

	K <sub>i</sub> 値 ( $\mu$ M)		
	$\mu$ -オピオイド受容体	$\delta$ -オピオイド受容体	$\kappa$ -オピオイド受容体
モルヒネ塩酸塩	0.0058 $\pm$ 0.001 (7)	0.08 $\pm$ 0.001 (3)	0.17 $\pm$ 0.02 (4)
コデインリン酸塩	0.8 $\pm$ 0.1 (4)	5.5 $\pm$ 0.6 (3)	14 $\pm$ 2 (3)
トラマドール塩酸塩	6.7 $\pm$ 0.3 (4)	100 $\pm$ 10 (3)	81 $\pm$ 2 (4)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-トラマドール塩酸塩	4.1 $\pm$ 0.1 (3)	54 $\pm$ 3 (3)	83 $\pm$ 7 (3)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-トラマドール塩酸塩	200 $\pm$ 70 (3)	490 $\pm$ 30 (3)	81 $\pm$ 9 (3)
M1塩酸塩	0.04 $\pm$ 0.006 (3)	1.4 $\pm$ 0.1 (3)	3.3 $\pm$ 0.4 (3)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-M1塩酸塩	0.022 $\pm$ 0.003 (4)	0.69 $\pm$ 0.03 (3)	1.8 $\pm$ 0.1 (4)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-M1塩酸塩	1.9 $\pm$ 0.1 (4)	26 $\pm$ 1 (3)	35 $\pm$ 4 (3)

K<sub>i</sub> 値は平均値 $\pm$ 標準誤差(例数)で表示

2) モノアミンの再取り込み系に対する作用<sup>7)</sup>

ラット脳のシナプトソーム標品を用いた<sup>3</sup>H]ノルアドレナリン及び<sup>3</sup>H]セロトニンの取り込み反応に対してモルヒネ塩酸塩の影響はなかったが、トラマドール塩酸塩は両取り込み反応を抑制し、その $K_i$ 値はそれぞれ1.8及び1.9 $\mu$ Mであった。M1塩酸塩も<sup>3</sup>H]ノルアドレナリン及び<sup>3</sup>H]セロトニンの取り込み反応を抑制するものの、その効果はトラマドール塩酸塩と同程度又はそれ以下であった。光学異性体の<sup>3</sup>H]ノルアドレナリンの取り込み阻害作用は(1*S*, 2*S*)-トラマドール塩酸塩がラセミ体より強く、(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩はラセミ体より弱かった。それに対し、<sup>3</sup>H]セロトニンの取り込み阻害作用は(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩の方がラセミ体より強く、(1*S*, 2*S*)-トラマドール塩酸塩はラセミ体より弱かった。この特徴はM1塩酸塩の光学異性体でも同様であった。

モノアミンの取り込み活性に対するトラマドール塩酸塩、M1 塩酸塩及びこれらの光学異性体の作用

	Ki 値 (μM)	
	[ <sup>3</sup> H]ノルアドレナリン	[ <sup>3</sup> H]セロトニン
モルヒネ塩酸塩	> 100	> 100
コデインリン酸塩	> 100	> 100
トラマドール塩酸塩	1.8 ± 0.6 (4)	1.9 ± 0.2 (3)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-トラマドール塩酸塩	6.9 ± 0.6 (3)	0.87 ± 0.14 (3)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-トラマドール塩酸塩	0.59 ± 0.1 (3)	4.8 ± 0.3 (3)
M1 塩酸塩	2.4 ± 0.3 (4)	11 ± 0.5 (3)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-M1 塩酸塩	42 ± 8 (4)	7.5 ± 0.9 (3)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-M1 塩酸塩	1.8 ± 0.4 (3)	43 ± 8 (3)

Ki 値は平均値±標準誤差(例数)で表示(モルヒネ塩酸塩を除く)。

3) 抗侵害作用

① 急性の侵害刺激に対する作用

a) アセチルコリン誘発ライジング法、空気誘発ライジング法、ホットプレート法、テールフリック法<sup>8)</sup>

マウス及びラットに急性の侵害刺激を与える実験において、トラマドール塩酸塩は経口をはじめとする種々の投与経路で抗侵害作用を示した。マウスを用いたライジング法において、モルヒネ硫酸塩及びトラマドール塩酸塩の経口投与による ED<sub>50</sub> 値は 2.9 及び 5.4mg/kg であった。ラットを用いたライジング法ではモルヒネ硫酸塩及びトラマドール塩酸塩の経口投与による ED<sub>50</sub> 値は 1.6 及び 1.7mg/kg であった。これらの結果から、ライジング法におけるモルヒネ硫酸塩の ED<sub>50</sub> 値に対するトラマドール塩酸塩の ED<sub>50</sub> 値の比率はマウスで 1.9 及びラットで 1.1 であった。マウスにおけるホットプレート法(48℃)では、腹腔内投与した時のモルヒネ硫酸塩の ED<sub>50</sub> 値は 3.2mg/kg であり、トラマドール塩酸塩は 21.4mg/kg と 6.7 倍高い用量を必要とした。マウスにおけるテールフリック法の場合では、腹腔内投与によるモルヒネ硫酸塩とトラマドール塩酸塩の ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 2.3 及び 22.8mg/kg であり、トラマドール塩酸塩の方が 9.9 倍高い用量を示した。このように、投与経路の違いはあるもののトラマドール塩酸塩がモルヒネ硫酸塩と同程度の抗侵害作用を発揮するには、モルヒネ硫酸塩とほぼ同量あるいは 5~10 倍程度多い用量が侵害刺激の種類に応じて必要と考えられた。

種々の侵害刺激に対するモルヒネ硫酸塩、コデインリン酸塩及びトラマドール塩酸塩の抑制作用

試験法	動物種 投与経路	ED <sub>50</sub> 値とその 95%信頼区間 (mg/kg)		
		モルヒネ硫酸塩	コデインリン酸塩	トラマドール塩酸塩
アセチルコリン誘発 ライジング法	マウス 経口	2.9 (2.0-4.2)	13.2 (8.7-19.7)	5.4 (4.1-7.1)
アセチルコリン誘発 ライジング法	マウス 皮下	0.4 (0.3-0.5)	5.2 (2.4-7.3)	1.9 (1.2-2.6)
空気誘発ライジング法	ラット 経口	1.6 (0.8-4.0)	7.3 (3.7-12.1)	1.7 (0.7-3.2)
ホットプレート法(48℃)	マウス 腹腔内	3.2 (1.8-4.7)	37.5 (28.9-51.3)	21.4 (18.4-25.3)
ホットプレート法(55℃)	マウス 腹腔内	4.8 (4.2-5.5)	26.3 (19.0-37.2)	33.1 (28.2-39.1)
ホットプレート法(51℃)	ラット 腹腔内	試験なし	10.4 (6.2-17.3)	19.5 (10.3-27.5)
テールフリック法	マウス 腹腔内	2.3 (1.7-3.1)	32.2 (21.5-45.9)	22.8 (19.2-30.1)

b) ترامドール塩酸塩の抗侵害作用に対するナロキソン塩酸塩の影響<sup>8)</sup>

オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩との併用投与は、テールフリック法におけるモルヒネ硫酸塩及び ترامドール塩酸塩の腹腔内投与の抗侵害作用をいずれも完全に抑制した。モルヒネ硫酸塩とナロキソン塩酸塩並びに ترامドール塩酸塩とナロキソン塩酸塩の相互作用関係を Schild プロットで解析したところ、いずれも直線式の傾きが-1 との間に有意な差はなかった。さらに、 ترامドール塩酸塩の抗侵害作用に対するナロキソン塩酸塩の  $pA_2$  値は 7.76 であり、モルヒネ硫酸塩との相互作用におけるナロキソン塩酸塩の  $pA_2$  値である 7.94 との間に有意な差は認められなかった。このことから、ナロキソン塩酸塩がオピオイド受容体上でモルヒネ硫酸塩並びに ترامドール塩酸塩と競合的に拮抗し、 ترامドール塩酸塩はオピオイド受容体の純粋な作動薬であるモルヒネ硫酸塩と同様の特性を示したことを表している。すなわち、 ترامドール塩酸塩はオピオイド受容体に対して拮抗作用を併せ持つような混合型の作動薬ではないことが示唆された。一方、アセチルコリン誘発ライシング法及びホットプレート法における ترامドール塩酸塩の抗侵害作用はナロキソン塩酸塩で完全に抑制されなかった。

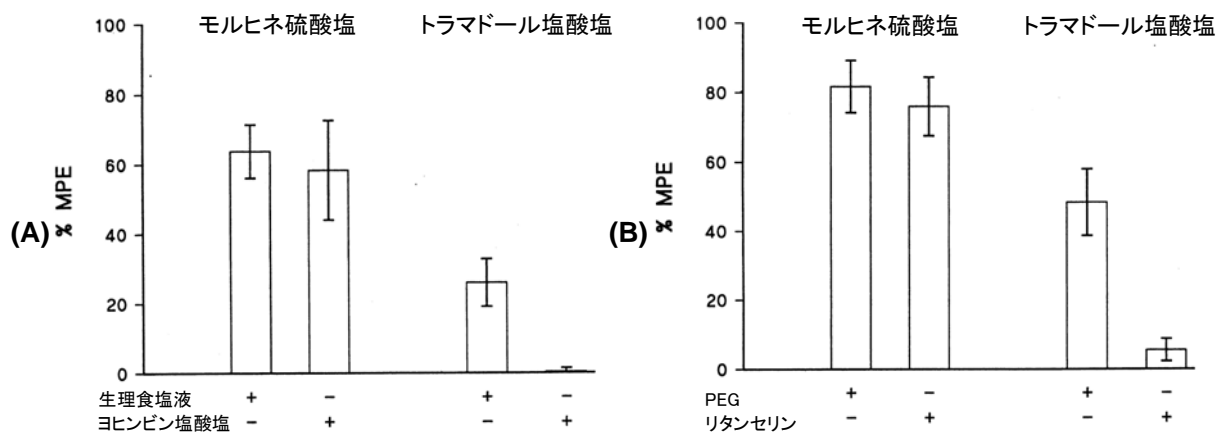
種々の侵害刺激実験で認められる抗侵害作用に対するナロキソン塩酸塩の拮抗作用

試験法	動物種 投与経路	抗侵害作用 の惹起用量 (mg/kg)	ナロキソン塩酸塩(皮下投与) の $ID_{50}$ 値とその 95%信頼区間 (mg/kg)
アセチルコリン誘発ライシング法	マウス		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	2	0.012 (0.003-0.028)
コデインリン酸塩	腹腔内	16	0.008 (0.005-0.015)
ترامドール塩酸塩	腹腔内	20	— #
ホットプレート法(48℃)	マウス		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	10	0.038 (0.028-0.050)
ترامドール塩酸塩	腹腔内	50	— #
ホットプレート法(55℃)	マウス		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	8	0.005 (0.001-0.010)
ترامドール塩酸塩	腹腔内	70	— #
ホットプレート法(51℃)	ラット		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	10	0.011 (0.007-0.018)
ترامドール塩酸塩	腹腔内	50	— #
テールフリック法	マウス		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	5	0.024 (0.018-0.031)
コデインリン酸塩	腹腔内	70	0.057 (0.034-0.098)
ترامドール塩酸塩	腹腔内	50	0.014 (0.010-0.018)

#: 部分的な抑制のため、算出せず。

c) トラマドール塩酸塩の抗侵害作用に対するヨヒンビン塩酸塩及びリタンセリンの影響<sup>8)</sup>

トラマドール塩酸塩をくも膜下腔に投与した時に認められるテールフリック法での抗侵害作用は、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン塩酸塩及びセロトニン受容体拮抗薬であるリタンセリンで抑制された。また、トラマドール塩酸塩の腹腔内投与により、ホルマリン試験法における第二相の侵害刺激反応が抑制され、その作用発現は主にセロトニン作動性神経を介したものであることも報告された<sup>9)</sup>。これらの結果から、トラマドール塩酸塩の抗侵害作用にはオピオイド受容体を介する機序の他に、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制する機序の関与が示唆された。

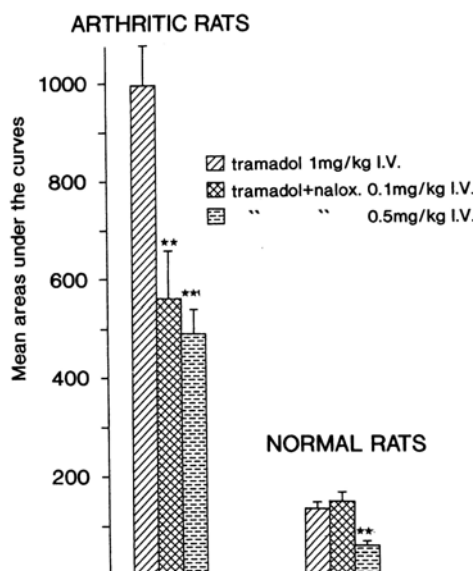


テールフリック法におけるモルヒネ硫酸塩及びトラマドール塩酸塩の抗侵害作用に対するヨヒンビン塩酸塩(A)及びリタンセリン(B)の影響

モルヒネ硫酸塩及びトラマドール塩酸塩を、ラットのくも膜下腔内にそれぞれ  $12 \mu\text{g}$  投与した。ヨヒンビン塩酸塩 ( $1\text{mg}/\text{kg}$ ) 及びリタンセリン ( $1\text{mg}/\text{kg}$ ) は、くも膜下投与の 10 分後にそれぞれ腹腔内投与した。対照は、それぞれの媒体である生理食塩液又は 40%ポリエチレングリコール 400 (PEG) を腹腔内投与した。抗侵害作用は、モルヒネ硫酸塩又はトラマドール塩酸塩投与後の測定における反応潜時を投与前の反応潜時で差し引き、設定した最大時間から投与前の反応潜時を差し引いたもの (maximal possible effect、MPE) に対する百分率 (% MPE) で表す。

② 実験的関節炎モデルラットにおける作用<sup>10)</sup>

実験的関節炎モデルラットにトラマドール塩酸塩を静脈内投与してランダルセリット法で評価した抗侵害作用は、ナロキソン塩酸塩で拮抗された。このラットにトラマドール塩酸塩及びモルヒネ塩酸塩を反復皮下投与した上で抗侵害作用を測定したところ、トラマドール塩酸塩の抗侵害作用はいずれの場合も影響なく耐性発現は認められなかった。



関節炎モデル及び正常ラットにおけるトラマドール塩酸塩の抗侵害作用に対するナロキソン塩酸塩(0.1及び0.5mg/kg、静脈内投与)の影響

抗侵害作用は、トラマドール塩酸塩(1mg/kg、静脈内投与)を投与後、経時的に測定した侵害閾値から求める曲線下面積を平均値±標準誤差(9例)で表す。

\*\* :  $p < 0.01$  (トラマドール塩酸塩単独群との比較、Wilcoxon 符号付順位検定法)

③ トラマドール塩酸塩及びモルヒネ塩酸塩の反復投与後の抗侵害作用<sup>11)</sup>

トラマドール塩酸塩を反復皮下投与したマウスを用いて急性の侵害刺激を酢酸ライシング法で検討したところ、トラマドール塩酸塩及びモルヒネ塩酸塩はいずれも抗侵害作用を示した。それに対し、モルヒネ塩酸塩を反復皮下投与した場合には、モルヒネ塩酸塩の抗侵害作用は減少したが、トラマドール塩酸塩の抗侵害作用はモルヒネ反復投与の影響を受けなかった。したがって、トラマドール塩酸塩の反復投与は耐性を生じず、また、モルヒネ塩酸塩との間で交差耐性の出現も認められなかった。

トラマドール塩酸塩又はモルヒネ塩酸塩反復投与マウスを用いたトラマドール及びモルヒネの抗侵害作用

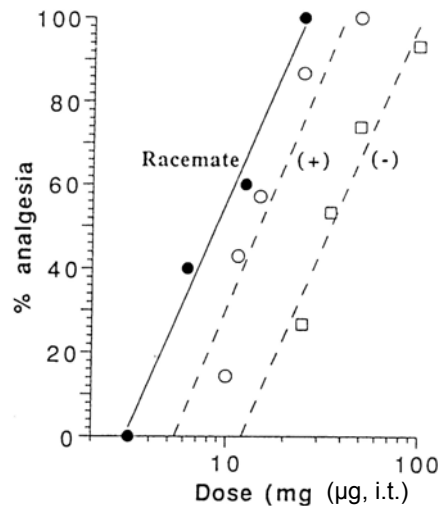
	抗侵害作用(%)#		
	前処置(トラマドール塩酸塩の反復投与、mg/kg)		
	対照群	39.1	100
トラマドール塩酸塩(7.82mg/kg)	51.5 ± 5.2	50.2 ± 8.0	45.6 ± 2.6
モルヒネ塩酸塩(0.21mg/kg)	50.1 ± 5.0	45.3 ± 3.6	37.5 ± 2.0
	前処置(モルヒネ塩酸塩の反復投与、mg/kg)		
	対照群	1.05	100
モルヒネ塩酸塩(0.21mg/kg)	50.1 ± 5.0	8.1 ± 1.6*	15.4 ± 1.1*
トラマドール塩酸塩(7.82mg/kg)	51.5 ± 5.2	49.7 ± 3.8	48.5 ± 4.0

#: 生理食塩液を投与した対照群マウスのライシング症状の回数(27.2±1.0、n=30)に対する抑制率を平均値±標準誤差(8例)で表す。

\*:  $p < 0.05$  (対照群との比較、Student の t-検定)

4) ラセミ体と光学異性体<sup>12)</sup>

マウス及びラットにおける種々の侵害刺激に対する両光学異性体の作用を検討したところ、(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩の抗侵害作用の方が相対的に強かった。テールフリック法及びランダルセリット法(慢性炎症)による侵害刺激実験において、ラセミ体であるトラマドール塩酸塩は両光学異性体の相加的な抗侵害作用を示したが、アセチルコリン誘発ライシング法、ホットプレート法及びランダルセリット法(急性炎症)では両光学異性体の相乗的な効果を惹起した。一方、結腸排出抑制作用や協調運動障害作用についてはラセミ体で相乗的な効果は認められなかった。したがって、トラマドール塩酸塩の抗侵害作用は両光学異性体が有するオピオイド受容体を介する機序と、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制する機序が組み合わさることで、光学異性体を単独で使用するよりも効果的であることが示唆された。



マウスへのくも膜下投与によるトラマドール塩酸塩 (Racemate: ●)、(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩 (+: ○) 及び(1*S*, 2*S*)-トラマドール塩酸塩 (-: □) の抗侵害作用

アセチルコリン誘発ライシング法による抗侵害作用は、ライシング症状を発現しなかった動物を抗侵害作用ありと判定し、その動物数を全動物数に対する百分率で表す(ED<sub>50</sub> 値は下表に記載)。

トラマドール塩酸塩、(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩及び(1*S*, 2*S*)-トラマドール塩酸塩の抗侵害作用、結腸排出抑制作用及び協調運動障害作用

試験法	動物種 投与経路	ED <sub>50</sub> 値とその 95%信頼区間 (μg <sup>#</sup> 又は mg/kg)		
		(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )- トラマドール塩酸塩	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )- トラマドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩
アセチルコリン 誘発ライシング法	マウス くも膜下	14.1 (12.0-16.6)	35.0 (27.5-44.5)	8.9 (6.9-11.4)
ホットプレート法 (55°C)	マウス 腹腔内	13.7 (9.0-18.6)	37.8 (21.8-64.7)	11.5 (8.2-16.1)
テールフリック法	マウス 経口	12.0 (8.5-17.0)	106 (75.7-148)	31.2 (17.7-54.9)
ランダルセリット法 (急性炎症)	ラット 静脈内	4.9 (4.4-5.5)	IA	4.6 (3.9-5.4)
ランダルセリット法 (慢性炎症)	ラット 静脈内	3.4 (2.9-3.8)	IA	7.0 (5.7-9.1)
結腸運動能 (ビーズ法)	マウス 経口	51 (35-65)	189 (140-312)	78 (62-99)
ロータロッド法	マウス 経口	IA	60.8 (31.7-333)	IA

#: くも膜下投与の場合、IA: 作用が弱く最大反応の 50%にも達していないので算出できず。

5) 代謝物 M1 の抗侵害作用<sup>13)</sup>

トラマドール塩酸塩及び M1 塩酸塩をラットに静脈内投与し、テールフリック法による抗侵害作用の ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 8.97 及び 2.94mg/kg であり、鎮咳作用の ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 3.52 及び 4.31mg/kg であった。M1 塩酸塩は  $\mu$ -オピオイド受容体にトラマドール塩酸塩より高い結合親和性を有しており、トラマドール塩酸塩の経口投与によって惹起される抗侵害作用には、M1 のオピオイド受容体を介した作用も寄与することが考えられた。

トラマドール塩酸塩及び M1 塩酸塩の抗侵害作用及び鎮咳作用

	ED <sub>50</sub> 値とその 95%信頼区間 (mg/kg)		比率 <sup>#</sup>
	抗侵害作用	鎮咳作用	
	(テールフリック法)	(アンモニア誘発咳回数)	
モルヒネ塩酸塩	1.37 (0.80-2.34)	3.89 (2.72-6.03)	0.35
コデインリン酸塩	8.60 (5.76-12.8)	13.0 (8.66-28.0)	0.66
トラマドール塩酸塩	8.97 (6.20-13.0)	3.52 (2.68-4.74)	2.55
M1 塩酸塩	2.94 (2.03-4.26)	4.31 (3.05-6.87)	0.68

#: 抗侵害作用の ED<sub>50</sub> 値/鎮咳作用の ED<sub>50</sub> 値

(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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

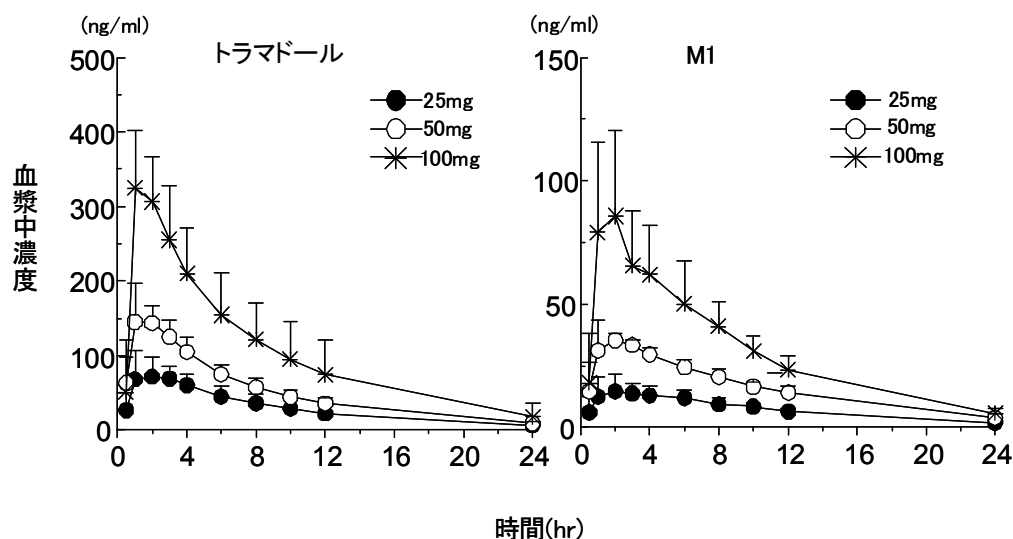
#### (2) 最高血中濃度到達時間

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男性 6 例にトラマドール塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物モノ-O-脱メチル体(M1)の血漿中濃度は投与後 2 時間までに  $C_{max}$  に達した後、それぞれ 5~6 時間及び 6~7 時間の  $t_{1/2, \beta}$  で低下した。血漿中トラマドール及び M1 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、いずれも用量に比例して増加した。



平均値±標準偏差 (n=6)

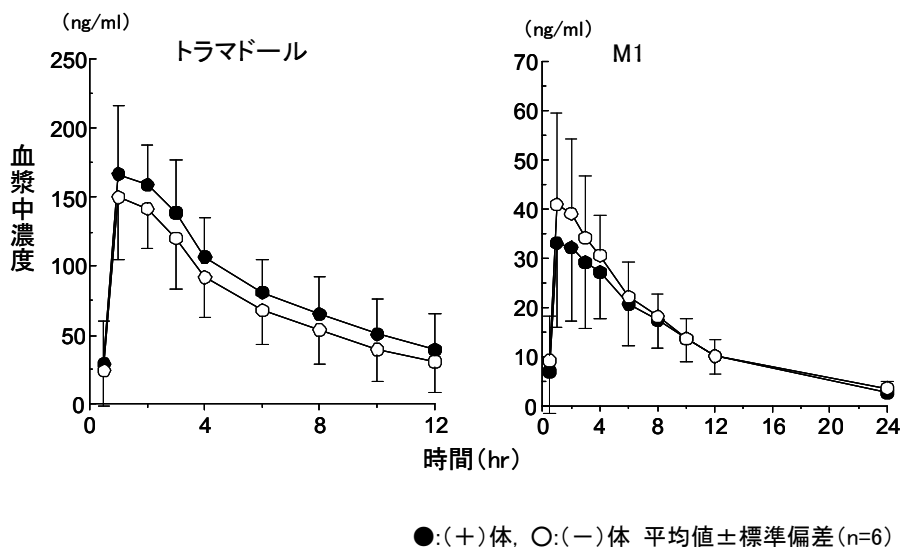
国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセル(25、50 及び 100mg)を経口投与後のトラマドール及び M1 の平均血漿中濃度推移

国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセルを経口投与後のトラマドール及び M1 の薬物動態パラメータ

パラメータ		用量		
		25mg	50mg	100mg
トラマドール	$C_{max}$ (ng/mL)	87.6 ± 21.2	161 ± 18	342 ± 73
	$T_{max}$ (h)	1.8 ± 0.8	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.8
	$t_{1/2, \beta}$ (h)	6.06 ± 1.58	5.74 ± 0.67	5.31 ± 1.57
	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	707 ± 190	1214 ± 210	2511 ± 965
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	774 ± 247	1287 ± 229	2682 ± 1182
M1	$C_{max}$ (ng/mL)	16.4 ± 5.3	37.7 ± 5.2	86.8 ± 33.7
	$T_{max}$ (h)	2.2 ± 1.0	1.8 ± 0.8	2.0 ± 1.1
	$t_{1/2, \beta}$ (h)	6.81 ± 1.21	6.72 ± 1.18	6.09 ± 1.69
	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	177 ± 43	388 ± 38	755 ± 197
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	196 ± 40	428 ± 52	808 ± 184

平均値±標準偏差 (n=6)

また、100mg 空腹時投与でトラマドール及びM1の各光学異性体の血漿中濃度を測定した結果、トラマドールでは  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2, \beta}$  に、M1では  $C_{max}$  及び  $t_{1/2, \beta}$  に有意な差が認められたものの、いずれも異性体間の差は小さく、トラマドールの体内動態に及ぼす立体選択性の影響は小さいと判断した。



国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセル 100mg を経口投与後のトラマドール及びM1の各異性体の平均血漿中濃度推移

国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセル 100mg を経口投与後のトラマドールとM1の光学異性体の薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール		M1	
	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )体	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )体	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )体	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )体
$C_{max}$ (ng/mL)	180 ± 46	160 ± 43*	37.1 ± 15.8	45.7 ± 16.1*
$T_{max}$ (h)	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.8	2.0 ± 1.3	2.0 ± 1.3
$t_{1/2, \beta}$ (h)	5.46 ± 2.06	5.03 ± 1.99*	6.60 ± 1.99	7.51 ± 2.37*
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1404 ± 690	1163 ± 614*	346 ± 102	395 ± 83

平均値±標準偏差 (n=6)

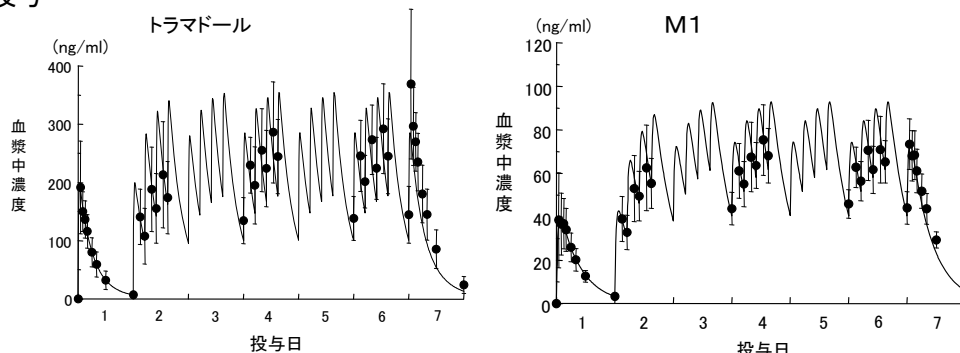
\*: 異性体間で有意差あり(P<0.05、対応のある t 検定)

2) 反復投与試験<sup>2)</sup>

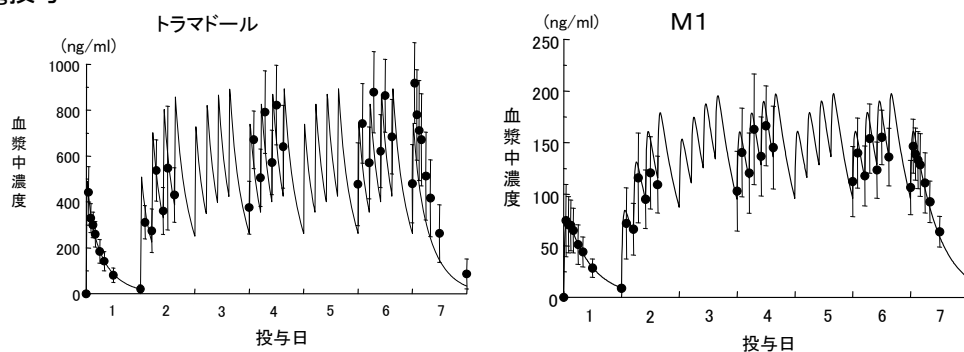
健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセルを 50mg 及び 100mg 用量で 1 日 4 回 7 日間(初日と最終日は 1 日 1 回投与)経口投与すると、両用量において、投与 4 日目の各回投与直前の血漿中濃度(トラフ値)は、トラマドール、M1 ともに投与 6 日目と変わりなく(P>0.05、対応のある t 検定)、反復投与時の体内動態は投与 4~6 日目までに定常状態に達していると判断した。最終投与後のトラマドールと M1 の血漿中濃度推移を初回投与時の薬物動態パラメータを用いて予測し、実測値と予測値に基づく最終日の薬物動態パラメータを比較すると、両用量ともトラマドール濃度は実測値の方が高く推移し、反復投与による体内動態の変動が示唆された。一方、M1 濃度は実測値と予測値に差がなかった。このような反復投与による血漿中トラマドール濃度の非線形な上昇の原因として、初回通過効果の飽和が推測される。

トラマドール塩酸塩カプセルを反復経口投与したときのトラマドール及び M1 の平均血漿中濃度推移

50mg投与



100mg投与



平均値±標準偏差(50mg:n=6、100mg:n=5)

実線は、初回投与時の薬物動態パラメータに基づいて計算した予測値を示す。

国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセルを反復経口投与した時の最終投与時の薬物動態パラメータ

	実測値				予測値			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2,β</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2,β</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
50mg								
トラマドール	369* ±128	1.0 ±0.0	5.86* ±0.95	2984* ±913	300 ±126	1.1 ±0.6	4.50 ±1.07	1886 ±892
M1	75.2 ±11.3	1.8 ±1.0	7.42 ±1.28	846* ±114	76.5 ±17.7	1.4 ±0.7	6.47 ±2.14	714 ±100
100mg								
トラマドール	921* ±174	1.2 ±0.4	6.57 ±1.40	8552* ±3198	762 ±226	0.8 ±0.7	6.72 ±3.25	5991 ±3162
M1	149 ±24	1.4 ±0.5	8.24* ±1.76	1808 ±386	157 ±47	1.4 ±0.7	6.90 ±1.47	1617 ±470

平均値±標準偏差(50mg:n=6、100mg:n=5) \* : 予測値に対して有意差あり(P<0.05、対応のある t 検定)

3) 25mg カプセルと 50mg カプセルとの生物学的同等性試験<sup>14)</sup>

健康成人男性 24 例に絶食下でトラマドール塩酸塩 25mg カプセル(2 カプセル)又は 50mg カプセル(1 カプセル)をクロスオーバー法(A 群 12 例:25mg 先行、B 群 12 例:50mg 先行)で単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性及び安全性を検討した。各パラメータについて分散分析した結果、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  に製剤間で有意差は認められなかった。両製剤の対数変換した  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ  $\log(0.944)\sim\log(1.08)$  及び  $\log(0.978)\sim\log(1.07)$  と、いずれも  $\log(0.8)\sim\log(1.25)$  の範囲内にあった。よって、25mg カプセル(2 カプセル)と 50mg カプセル(1 カプセル)は生物学的に同等と判定した。

血漿中トラマドール濃度の薬物動態パラメータ及び統計解析結果

パラメータ	25mg カプセル <sup>1)</sup>	50mg カプセル <sup>1)</sup>	50mg カプセルに対する 25mg カプセルの比(%) <sup>2)</sup>	平均値の差の 90%信頼区間 <sup>3)</sup>
$C_{max}$ (ng/mL)	165 ± 33	163 ± 28	1.01	$\log(0.944)\sim\log(1.08)$
$T_{max}$ (h)	2.02 ± 0.75	1.72 ± 0.56	-	-
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	1450 ± 370	1420 ± 390	1.02	$\log(0.978)\sim\log(1.07)$
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1580 ± 450	1550 ± 490	-	-
kel (1/h)	0.113 ± 0.014	0.112 ± 0.015	-	-
$t_{1/2,\beta}$ (h)	6.26 ± 0.87	6.30 ± 0.94	-	-
MRT (h)	9.26 ± 1.27	9.30 ± 1.55	-	-

1) 平均値±標準偏差 (n=23)

2) 25mg カプセル/50mg カプセル×100%

3) 対数変換後、両側検定による平均値の差の 90%信頼区間(上限及び下限)

4) 高齢者における体内動態(外国人によるデータ)<sup>15)</sup>

ドイツで実施された健康高齢者(66~82 歳)を対象とした薬物動態試験において、トラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与後の動態パラメータ値( $CL/F=672\text{mL}/\text{min}$ )は、健康非高齢者(22~47 歳)を対象に実施した試験<sup>16)</sup>の結果( $CL/F=701\text{mL}/\text{min}$ )とほぼ同等の値を示した。一方、健康高齢者を 75 歳以上(後期高齢者)と 65 歳以上 75 歳未満(前期高齢者)に分けて比較したところ、後期高齢者で  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び尿中排泄量( $U_{0-48h}$ )が 30~50%増加し、 $t_{1/2,\beta}$  と MRT が約 1 時間延長した。こうした変化は、加齢に伴う薬物代謝酵素活性の低下によるものと推察される。

ドイツの健康高齢者にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与後のトラマドールの薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	$CL_{tot}$ (mL/min)	$V_{d,\beta}$ (L)	MRT (h)	$U_{0-48h}$ (% of dose)
65 歳以上 75 歳未満 (n=12)	162.1 ± 45.7	2.0 ± 0.4	1254 ± 547	6.14 ± 1.65	793 ± 392	378 ± 77	8.99 ± 2.37	19.1 ± 7.8
75 歳以上 (n=8)	207.6 ± 63.8	2.1 ± 0.4	1927 ± 832	7.01 ± 1.62	491 ± 166	283 ± 75	10.29 ± 1.88	24.0 ± 3.9

平均値±標準偏差

5) 肝障害患者における体内動態 (外国人によるデータ)<sup>17)</sup>

フランスで実施された肝硬変患者を対象とした薬物動態試験において、トラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与した後のトラマドールの  $C_{max}$  と  $AUC_{0-\infty}$  値は、健康成人の値に比べて顕著に高かった。また、 $t_{1/2,\beta}$  が約 2.6 倍に増加し、 $CL/F$  は半分以下に低下した。 $T_{max}$  と  $V_d/F$  には肝硬変の影響は認められなかった。M1 の  $t_{1/2,\beta}$  も肝硬変患者で延長した。これらの変化は、肝疾患に伴う薬物代謝能の低下に起因すると考えられる。

フランスの肝硬変患者にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与後の血清中トラマドールと M1 の薬物動態パラメータ

		用量 mg	投与 経路	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	$CL/F$ (mL/min/kg)	$V_d/F$ (L/kg)
トラマドール	患者 (n=12)	50	p.o.	217 ± 24	1.9 ± 0.3	3924 ± 500	13.3 ± 1.4	4.2 ± 0.7	4.2 ± 0.3
	健康成人 (n=10)	100	p.o.	290 ± 57	1.9 ± 0.5	2488 ± 774	5.1 ± 0.8	9.6 ± 2.2	4.2 ± 0.7
M1	患者 (n=12)	50	p.o.	19.4 ± 2.4	9.8 ± 2.0	584 ± 68	18.5 ± 2.7	-	-
	健康成人 (n=12)	100	i.v.	60.0 ± 8.0	1.7 ± 0.3	536 ± 67	4.9	-	-

平均値±標準誤差

6) 腎障害患者における体内動態 (外国人によるデータ)<sup>18)</sup>

ドイツで実施された様々な程度の腎障害患者(クレアチニンクリアランス: 80mL/min 以下)を対象とした薬物動態試験において、トラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与すると、トラマドールの  $t_{1/2,\beta}$  と  $AUC_{0-\infty}$  は、健康成人に比べて最大でそれぞれ 1.5 倍及び 2 倍であった。M1 の  $t_{1/2,\beta}$  と  $AUC_{0-\infty}$  は、健康成人に比べて最大で共に 2.3 倍であった。これらの患者では、トラマドールと M1 の尿中排泄量の低下も認められたことより、この体内動態の変化は腎機能の低下(クレアチニンクリアランス( $CL_{cr}$ )の減少)と関連していると思われる。

ドイツの健康成人及び腎障害患者にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与後の血清中トラマドールと M1 の薬物動態パラメータ

		Group No.	n	$CL_{cr}$ (mL/min)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	$CL_{tot}$ (mL/min)	$V_{d,\beta}$ (L)	MRT (h)
トラマドール	1	6	>100	4894 ± 1657	7.3 ± 1.7	386 ± 109	231 ± 36	8.8 ± 1.9	
	2	5	30 - 80	9952 ± 6616	11.2 ± 3.6*	254 ± 138	229 ± 96	12.4 ± 4.7	
	3	7	10 - 30	7152 ± 3147	10.6 ± 3.3*	317 ± 181	274 ± 137	11.2 ± 4.8	
	4	4	5 - 10	6991 ± 2872	10.4 ± 6.2	287 ± 114	218 ± 45	13.2 ± 9.1	
	5	5	<5	7337 ± 889**	11.0 ± 3.2*	249 ± 31*	231 ± 45	13.4 ± 4.9*	
M1	1	6	>100	584 ± 326	7.9 ± 1.7	-	-	14.1 ± 2.9	
	2	5	30 - 80	1280 ± 992	11.3 ± 2.1**	-	-	19.7 ± 6.7*	
	3	7	10 - 30	1039 ± 615	11.5 ± 4.6*	-	-	19.1 ± 6.8	
	4	4	5 - 10	1127 ± 429*	18.1 ± 16.8	-	-	30.1 ± 29.0	
	5	5	<5	1362 ± 570**	16.9 ± 3.0**	-	-	26.0 ± 5.4**	

平均値±標準偏差

\*, \*\*: グループ 1 に比べ有意差あり(\*: P<0.05, \*\*: P<0.01, 対応のない t 検定)

ドイツの健康成人及び腎障害患者にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与後の血清中トラマドール及び M1 の尿中排泄量

Group No.	n	CLcr (mL/min)	トラマドール $U_{0-\infty}$ (% of dose)	CLre (mL/min)	M1 $U_{0-\infty}$ (% of dose)
1	6	>100	18.84 ± 7.36	78.9 ± 46.3	7.33 ± 3.38
2	5	30 - 80	21.86 ± 13.10	51.4 ± 16.3	5.69 ± 1.64
3	7	10 - 30	18.15 ± 10.13	50.6 ± 26.8	4.04 ± 3.44
4	4	5 - 10	10.92 ± 10.62	22.5 ± 14.9*	1.71 ± 1.43**
5	5	<5	5.08 ± 3.25*	10.9 ± 6.0**	1.20 <sup>a)</sup>

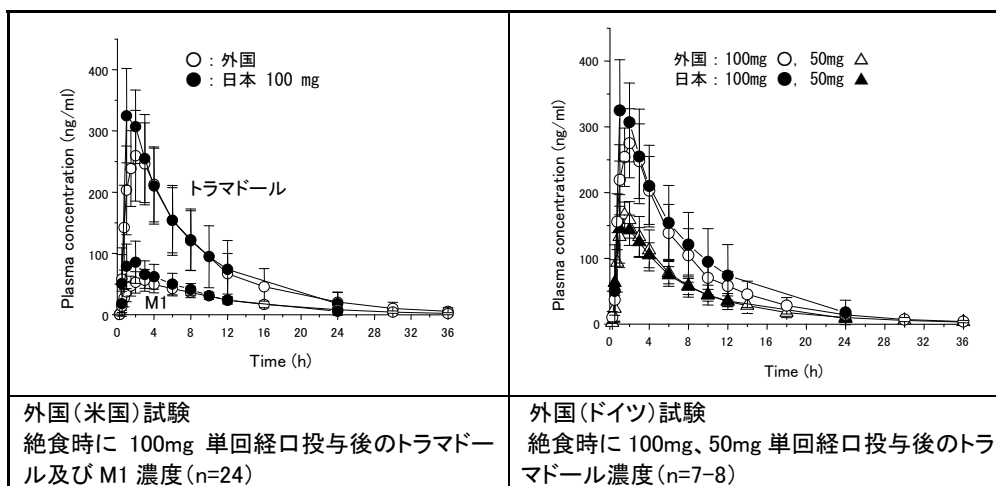
平均値±標準偏差

a) n=1

\*, \*\*: グループ 1 に比べ有意差あり(\*: P<0.05, \*\*: P<0.01, 対応のない t 検定)

### 7) 薬物動態の民族間差<sup>16), 19)</sup>

ドイツ及び米国で実施された健康成人男性を対象とした薬物動態試験において、トラマドール塩酸塩カプセルを 50mg 又は 100mg の用量で絶食下に経口投与した後のトラマドールの動態パラメータ値を国内で実施した第 I 相単回投与試験の結果と比較した。それぞれの試験におけるトラマドールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、日本と外国での平均値の比(日本/外国)及び平均値の差の 90%信頼期間を算出した結果、50 及び 100mg 投与ともに日本人と外国人のトラマドールの薬物動態パラメータ( $C_{max}$  と  $AUC_{0-\infty}$ )に顕著な差は認められなかった。以上のことより、外国と国内で実施された臨床試験結果は、ほぼ同等に評価できるものと判断した。



日本と外国試験における血漿中濃度推移の比較

日本と外国試験における薬物動態の比較  
<100mg 投与後のトラマドールの薬物動態パラメータ>

実施国	n	パラメータ	平均値±標準偏差	平均値の比(日本/外国)	平均値の比の 90%信頼区間
日本	6	$C_{max}$ (ng/mL)	342 ± 73	1.20	0.965 - 1.450
		$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2682 ± 1182		
ドイツ	7	$C_{max}$ (ng/mL)	286 ± 46	1.23	0.828 - 1.702
		$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2176 ± 612	1.07	0.786 - 1.463
米国	24	$C_{max}$ (ng/mL)	275 ± 76	1.24	1.02 - 1.562
		$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2504 ± 1045	1.07	0.786 - 1.463

<50mg 投与後のトラマドールの薬物動態パラメータ>

実施国	n	パラメータ	平均値±標準偏差	平均値の比(外国/日本)	平均値の比の90%信頼区間
日本	6	C <sub>max</sub> (ng/mL)	161 ± 18		
		AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	1287 ± 229		
ドイツ	8	C <sub>max</sub> (ng/mL)	172 ± 25	1.07	0.934 - 1.213
		AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	1304 ± 369	1.01	0.774 - 1.327

8) CYP2D6 遺伝子多型の影響 (外国人によるデータ)

トラマドールからM1への代謝には遺伝子多型酵素であるCYP2D6が関与することから、健康成人をスバルテインの代謝能により Extensive metabolizer (EM) と Poor metabolizer (PM) に分類し、トラマドールとM1の血清中濃度及び鎮痛効果についてEMとPMで比較した。トラマドールのAUCは両群間で差は小さかったものの、M1のAUCはPMで顕著に低かった。また、鎮痛効果に対しては、EMでは6試験(圧痛に対する感知及び耐容閾値、腓腹神経を単回及び反復刺激後の侵害反射誘発閾値、寒冷昇圧試験における最大疼痛値及び疼痛面積)で有効性が見られたのに対し、PMでは2試験(耐容閾値と腓腹神経単回刺激後の侵害反射誘発閾値)のみであった<sup>20)</sup>。トラマドール塩酸塩の臨床的鎮痛効果はEMに比べてPMで弱いと推測され、この鎮痛効果の差は、PMで(1*R*, 2*R*)-M1が生成されないことによると考えられる。すなわち、EMでの鎮痛効果は(1*R*, 2*R*)-、(1*S*, 2*S*)-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込み阻害作用と(1*R*, 2*R*)-M1のμ-オピオイド受容体刺激作用の両方が、PMでの鎮痛効果にはノルアドレナリン及びセロトニンの再取込み阻害作用が関与すると推測される。以上のように、CYP2D6の遺伝子多型はトラマドールの薬物動態及び薬理効果に影響することが推察されたが、日本人のPMの出現頻度は欧米人(5~10%)に比べ1.0%未満と極めて低い<sup>21)</sup>ことから、CYP2D6遺伝子多型による影響は少ないと判断した。

EMとPMにおける異性体毎のAUC値(ng·h/mL)

	EM	PM
例数	15	12
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-トラマドール	1143 (799-2097)*	1401 (1005-2071)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-トラマドール	953 (702-1561)**	1192 (819-1677)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-M1	310 (151-560)	検出限界以下 <sup>1)</sup>
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-M1	274 (158-667)**	142 (60-169)

値は全て中央値であり、括弧内の値は最小値~最大値を示す。

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 (Wilcoxon test for paired differences)

1) 血清中濃度の検出限界は3ng/mL

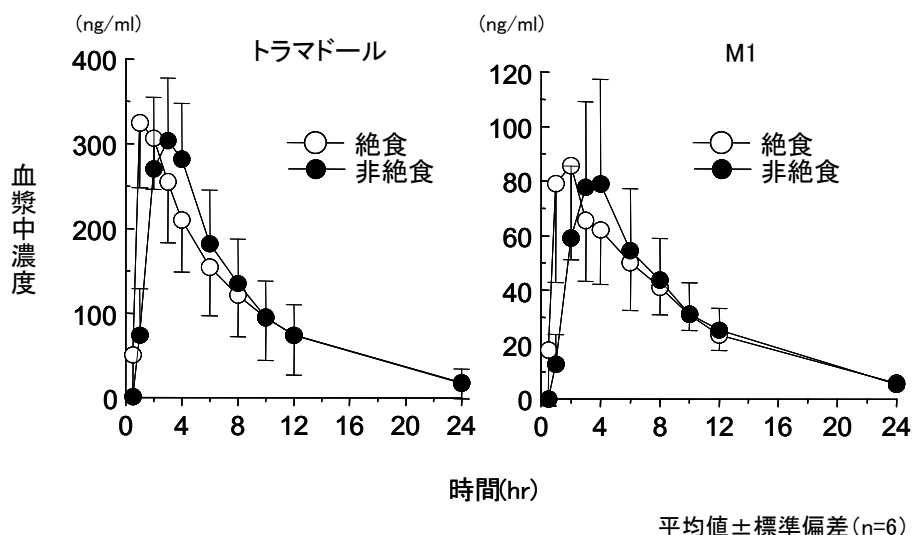
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>2)</sup>

健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセル 100mg を非絶食下で単回経口投与した後のトラマドール及び M1 の薬物動態パラメータを空腹時投与の結果と比較すると、非絶食時に  $T_{max}$  が有意 ( $P < 0.05$ ) に遅れたものの、その他のパラメータ値に食事条件による差は認められなかった。また、トラマドール及び各代謝物の尿中排泄率においても食事の影響は認められなかった。以上のことから、トラマドールの吸収に及ぼす食事の影響は軽微であり、トラマドールの投与において食事条件を考慮する必要はないと考えられる。



健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセル 100mg を非絶食及び絶食条件下で経口投与後のトラマドール及び M1 の平均血漿中濃度推移

健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセル 100mg を非絶食及び絶食条件下で経口投与後のトラマドール及び M1 の薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール		M1	
	絶食	非絶食	絶食	非絶食
$C_{max}$ (ng/mL)	342 ± 73	306 ± 76	86.8 ± 33.7	83.6 ± 37.6
$T_{max}$ (h)	1.5 ± 0.8	2.8 ± 0.4*	2.0 ± 1.1	3.7 ± 0.5*
$t_{1/2,\beta}$ (h)	5.31 ± 1.57	4.98 ± 1.35	6.09 ± 1.69	5.93 ± 2.04
$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	2511 ± 965	2495 ± 909	755 ± 197	732 ± 264
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2682 ± 1182	2645 ± 1088	808 ± 184	778 ± 251

平均値±標準偏差 (n=6)

\*: 絶食時の値に対して有意差あり ( $P < 0.05$ , 対応のある t 検定)

## 2) 併用薬の影響

### ① 抗うつ薬との相互作用 (*in vitro* 試験)

*In vitro* 薬物間相互作用試験において、トラマドール塩酸塩の代謝は抗うつ薬であるアミトリプチリン、シクロベンザプリン、フルオキセチン及びノルフルオキセチンにより阻害されることが明らかになった(IC<sub>50</sub> 値: ノルフルオキセチン<フルオキセチン<アミトリプチリン<シクロベンザプリン)。特にフルオキセチン、ノルフルオキセチンの阻害作用の IC<sub>50</sub> 値が臨床における血漿中濃度に近い値であったことより、両薬物とトラマドール塩酸塩を併用した場合にはトラマドール塩酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性が示唆された。

ヒト肝ミクロソームにおけるトラマドール塩酸塩の代謝反応に対する抗うつ薬の阻害作用

	代謝反応	IC <sub>50</sub> 値(μmol/L)			
		アミトリプチリン	シクロベンザプリン	フルオキセチン	ノルフルオキセチン
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ): +体	O-脱メチル化	10.5	28.7	0.6	0.9
	N-脱メチル化	86.9	>300	51.6	5.2
	ジ-N-, O-脱メチル化	7.2	18.4	0.9	1.0
	全代謝反応	62.0	251	25.6	3.8
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> ): -体	O-脱メチル化	16.6	50.4	2.9	3.2
	N-脱メチル化	87.9	>300	48.1	1.2
	ジ-N-, O-脱メチル化	7.5	11.1	<1	0.9
	全代謝反応	33.7	129	17.3	2.7

### ② シメチジンとの相互作用 (外国人によるデータ)<sup>22)</sup>

ドイツで実施された健康成人男性を対象にした薬物動態試験において、シメチジン 400mg(単回又は反復経口投与)と併用することにより、トラマドール(50mg カプセル剤を単回経口投与)の AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>1/2,β</sub> 及び尿中排泄量は、それぞれ最大で 27、19 及び 29%増大し、CL/F は 22%低下した。また、M1 の T<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2,β</sub> が有意に増大し、C<sub>max</sub> と尿中排泄量が有意に減少した。以上のように、トラマドールはシメチジンと併用時に代謝阻害による相互作用を受けるものの、トラマドールの体内動態の変化は軽度であり、臨床的な問題はないと考えられた。

トラマドール塩酸塩の体内動態に及ぼすシメチジンの効果

		T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2,β</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)	V <sub>d</sub> /F (L)	MRT (h)	U <sub>0-36h</sub> (mg)
トラマドール	プラセボ	1.6 ±0.7	168.2 ±40.1	6.04 ±1.10	1388 ±436	667 ±226	332 ±73	8.21 ±1.54	8.27 ±3.18
	シメチジン (1)	1.8 ±1.1	186.7 ±46.0	6.19 ±1.43	1590* ±468	574* ±194	291 ±58	8.67* ±1.83	9.50* ±3.76
	シメチジン (2)	1.5 ±0.5	187.6 ±55.0	6.29 ±1.40	1610* ±464	565* ±182	290 ±40	8.81* ±1.86	9.70* ±3.82
	シメチジン (3)	1.5 ±1.2	182.1 ±41.5	7.18* ±1.61	1763* ±534	521* ±176	319 ±51	9.72* ±2.17	10.64* ±3.39
M1	プラセボ	2.5 ±1.5	33.1 ±14.4	7.88 ±2.37	436 ±95	-	-	12.10 ±3.33	4.94 ±1.72
	シメチジン (1)	5.0* ±1.8	24.6* ±8.3	8.16 ±2.70	411 ±93	-	-	13.59* ±3.71	3.70* ±1.49
	シメチジン (2)	4.1* ±2.2	28.3* ±11.0	8.04 ±2.66	428 ±106	-	-	13.06 ±3.79	3.57* ±1.58
	シメチジン (3)	4.0* ±2.3	23.8* ±10.2	9.84* ±3.04	447 ±132	-	-	15.80* ±3.49	3.50* ±2.36

平均値±標準偏差 (n=12)

\*: プラセボに対して有意差あり (P<0.05、対応のある t 検定)

シメチジン(1):シメチジン 400mg をトラマドール塩酸塩 50mg と同時投与

シメチジン(2):シメチジン 400mg をトラマドール塩酸塩 50mg 投与の 2 時間前に投与

シメチジン(3):シメチジン 400mg をトラマドール塩酸塩 50mg 投与の前に 1 日 2 回 3 日間投与+同時投与

③ カルバマゼピンとの相互作用（外国人によるデータ）<sup>23)</sup>

ドイツで実施された健康成人を対象にした薬物動態試験において、カルバマゼピン(200mgを1日2回3日間、次いで400mgを1日2回9日間反復投与)の併用により、トラマドールのC<sub>max</sub>が49%減少、トラマドール及びM1のAUC<sub>0-∞</sub>がそれぞれ74%及び44%減少、トラマドールの尿中排泄量が79%低下した。また、トラマドールとM1のt<sub>1/2,β</sub>がそれぞれ46及び33%短縮した。カルバマゼピンは代謝酵素を誘導することが知られており、こうした変化は代謝能の亢進によるものと推測され、カルバマゼピンの併用によるトラマドール塩酸塩の薬理効果の低下が示唆された。

トラマドール塩酸塩の体内動態に及ぼすカルバマゼピンの効果

		T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2,β</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)	V <sub>d</sub> /F (L)	MRT (h)	U <sub>0-36h</sub> (mg)
トラマドール	プラセボ	1.5 ±0.5	147.2 ±49.8	4.55 ±0.64	996.9 ±312.3	926.6 ±346.8	356.6 ±112.7	6.68 ±1.14	5.32 ±2.51
	カルバマゼピン	1.0 ±0.3	75.0* ±30.1	2.45* ±0.43	263.9* ±122.5	3809.4* ±1711.0	772.0* ±281.2	3.83* ±0.48	1.05* ±0.32
M1	プラセボ	1.8 ±0.3	39.9 ±19.1	6.57 ±1.92	449.7 ±217.9	-	-	10.16 ±2.69	3.64 ±0.6
	カルバマゼピン	1.5 ±0.2	36.4 ±15.4	4.37* ±1.93	253.3* ±133.0	-	-	6.72* ±2.13	1.90* ±0.74

平均値±標準偏差 (n=7)

\*: プラセボに対して有意差あり (P<0.05、クロスオーバーの分散分析)

- (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

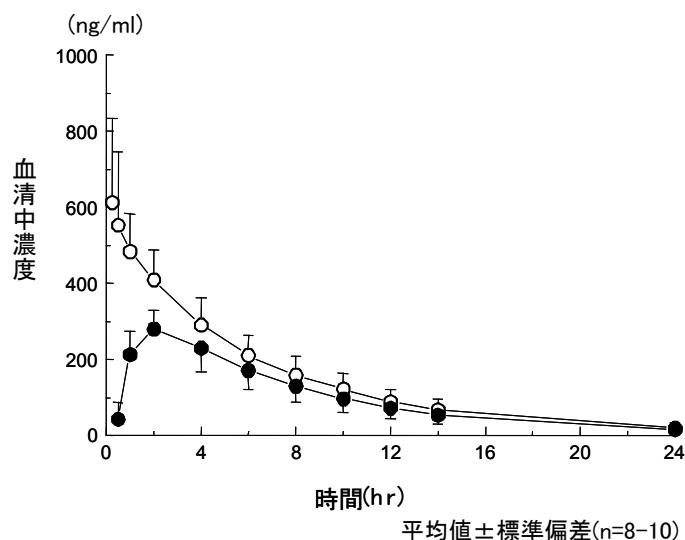
- (1) コンパートメントモデル（外国人によるデータ）<sup>24)</sup>

バイオアベイラビリティ試験における各パラメータ値は、ノンコンパートメント、2-コンパートメント、3-コンパートメントモデルにより算出した(「(3)バイオアベイラビリティ」の項参照)。

- (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（外国人によるデータ）<sup>24)</sup>

バイオアベイラビリティ試験は、健康成人男性10例を対象に非盲検2群2期クロスオーバー法で実施した。健康成人男性に空腹下で、トラマドール塩酸塩カプセル50mg(2カプセル)を単回経口投与又はトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与した。経口投与後、血清中トラマドール濃度は約2時間で最高値(C<sub>max</sub>:290ng/mL)に達した後、静脈内投与時と同じt<sub>1/2,β</sub>(経口:5時間、静脈内:5時間)で低下した。静脈内及び経口投与した後のAUC<sub>0-∞</sub>値を比較することにより算出したバイオアベイラビリティは68%であった。



ドイツの健康成人男性にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内(○)又は経口(●)投与した後の血清中トラマドール濃度推移

ドイツの健康成人男性にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内又は経口投与後の血清中トラマドール濃度に関する薬物動態パラメータ

パラメータ	静脈内投与	経口投与
$T_{max}$ (h)	-	1.90 ± 0.50
$C_{max}$ (ng/mL)	-	290 ± 57
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	3709 ± 977	2488 ± 774
$t_{1/2,\beta}$ (h)	5.16 ± 0.81	5.13 ± 0.81
$V_{d,\beta}$ or $V_{d,\beta}/F$ (L)	203 ± 40	306 ± 52
$CL_{tot}$ or $CL/F$ (mL/min)	467 ± 124	710 ± 174
BA (%)	-	67.9 ± 12.7

平均値±標準偏差(n=10)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「2.薬物速度論的パラメータ (3)バイオアベイラビリティ」の項参照。

(6) 分布容積 (外国人によるデータ)

ドイツで実施されたバイオアベイラビリティ試験<sup>24)</sup>及び授乳婦を用いた乳汁中排泄試験<sup>25)</sup>において、トラマドール塩酸塩(100mg)を単回静脈内投与した時の分布容積は、それぞれ 2.7 及び 2.8L/kgとほぼ同等の値を示した。これらの容積値は、細胞外容積(約 0.2L/kg)に比べて大きく、トラマドールの組織への良好な分布特性を反映しているものと推察された。

(7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro* 試験)<sup>26)</sup>

*In vitro* 血漿蛋白結合試験において、ヒト血液中の<sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩の蛋白結合率は、0.2~10 µg/mLの濃度範囲において 19.5~21.5%であり、結合率に濃度依存性は認められなかった。

### 3. 吸収（外国人によるデータ）<sup>27)</sup>

ドイツにおいて実施された <sup>14</sup>C-標識体投与試験において、<sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩を経口投与した後の尿中放射能の排泄率より、トラマドールの吸収率は 83%以上と推測された。トラマドールのヒトにおける経口吸収性は実験動物(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)と同様に良好であることが示された。

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

「4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 13 日目あるいは 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩 30mg/kg を経口投与した場合、母体組織への分布傾向は非妊娠の雌ラットと類似していた。妊娠 13 日目の胎児では投与後 1 時間で放射能濃度が最高値を示し、母体血漿中濃度の 1/2 であった。妊娠 18 日目の胎児では、投与後 8 時間までは肝臓中濃度、投与後 24 時間では腎臓中濃度が他の胎児組織と比較して高かったが、母体血漿中濃度と同程度か 2 倍程度高かった。なお、妊娠 13 日目と 18 日目のいずれについても、胎児 1 匹当たりの放射能の分布率は 0.08(% of dose) 以下であった。

#### (3) 乳汁への移行性（外国人によるデータ）<sup>25)</sup>

ドイツで実施された産後 3~7 日の授乳婦を対象とした乳汁中排泄試験において、乳汁中へのトラマドール及び代謝物 M1 の排泄は、投与量の 0.1%と僅かであることが確認された。

産後 3~7 日のドイツの授乳婦にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与後の乳汁中へのトラマドール、M1 及び M1 抱合体の累積排泄量(μg)

採取間隔(h)	トラマドール	M1	M1 抱合体
0-4	41.77 ± 29.84	9.10 ± 6.92	0.39 ± 0.26
0-8	64.71 ± 46.36	15.12 ± 10.48	0.94 ± 0.56
0-12	77.17 ± 59.09	18.62 ± 12.11	1.43 ± 0.74
0-16	85.04 ± 66.24	21.27 ± 13.23	1.93 ± 0.94

平均値±標準偏差(n=12)

#### (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

該当資料なし

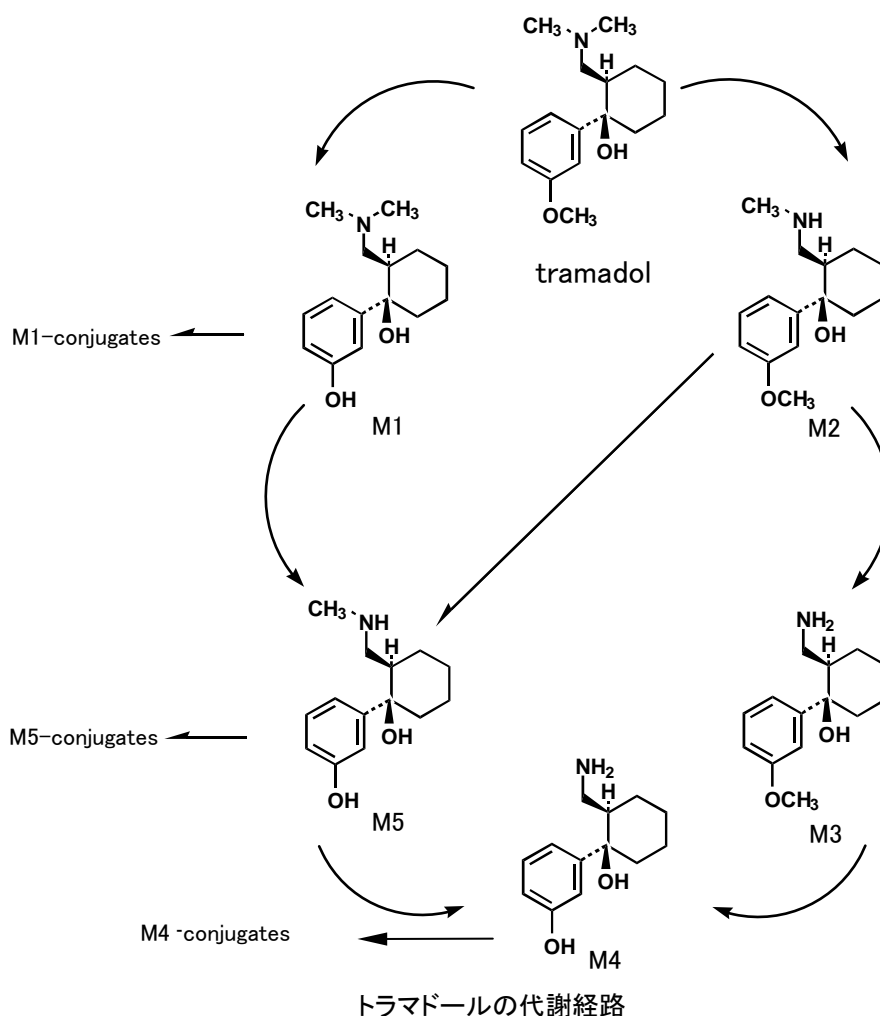
<参考><sup>28)</sup>

<sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩 30mg/kg を雄性ラットに経口投与した後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後 1 又は 2 時間で最高値に達した。投与後 1 時間の組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、それぞれ血漿中濃度の約 15、13 及び 11 倍であった。大脳の放射能濃度は血漿の約 2 倍高かった。各組織からの放射能の消失は血漿と同様に速やかであり、放射能濃度は投与後 24 時間で最高値の 10%以下に低下した。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

トラマドールは主に肝臓で代謝される。国内で実施した第 I 相単回投与試験<sup>2)</sup>において、尿中で確認された主な代謝物は M1、M5 及びそれらの抱合体であった。また、ドイツで実施された臨床試験<sup>27)</sup>において、前記代謝物以外に M2、M3、M4 の存在が確認されていることより、ヒトでの主な代謝経路は N-、O-脱メチル(第一相反応)及び O-脱メチル体のグルクロン酸又は硫酸抱合(第二相反応)であると推察された。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

#### ① ヒト CYP 発現系での代謝反応(*in vitro* 試験)<sup>29)</sup>

トラマドール塩酸塩の代謝に関与する CYP 分子種を明らかにするために、ヒト CYP 発現系を用いて、トラマドールの N-脱メチル化及び O-脱メチル化活性を測定した。その結果、N-脱メチル化反応は主に CYP3A4、O-脱メチル化反応は主に CYP2D6 が触媒活性を示した。

ヒト CYP 発現系におけるトラマドール塩酸塩の O-脱メチル化及び N-脱メチル化反応

	CYP3A4	CYP2D6	CYP1A2
O-脱メチル化(pmol/mg/min)	5.1 ± 0.35	425.5*	16.8 ± 1.4
N-脱メチル化(pmol/mg/min)	60.4 ± 3.9	40.4 ± 4.0	17.5 ± 0.6
N-脱メチル化/O-脱メチル化(比率)	12	0.1	1.0

平均値±標準偏差 (n=3)

\* : n=2

② ヒト CYP 分子種に対する阻害作用 (*in vitro* 試験)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 酵素阻害試験において、各ヒト CYP 分子種 (CYP1A、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) に対するトラマドール塩酸塩及び代謝物 M1 の CYP 阻害作用について検討した。その結果、トラマドール及び M1 は CYP2D6 を除く各 CYP 分子種に対して、いずれも 1~100 $\mu$ mol/L の濃度で阻害作用を示さなかった。一方、CYP2D6 に対しては、トラマドールと M1 とともに高濃度 (100 $\mu$ mol/L) でのみ弱い阻害作用 (26%) が認められた。従って、臨床用量においてトラマドールが CYP で主に代謝される併用薬に対し、薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

トラマドール塩酸塩及び M1 のヒト CYP 阻害作用

分子種	基質	反応	% of inhibition		
			Positive control	トラマドール塩酸塩 (100 $\mu$ mol/L)	M1 (100 $\mu$ mol/L)
CYP1A	エトキシレゾルフィン	O-脱エチル化	91.3	3.5	- 1.9
CYP2A6	クマリン	7-水酸化	94.6	4.0	7.7
CYP2B6	S-メフェニトイン	N-脱メチル化	74.3	3.7	- 0.9
CYP2C8	パクリタキセル	6 $\alpha$ -水酸化	65.1	10.0	1.6
CYP2C9	ジクロフェナク	4'-水酸化	88.7	- 2.7	- 6.9
CYP2C19	S-メフェニトイン	4-水酸化	65.6	- 4.6	- 5.9
CYP2D6	ブフラロール	1'-水酸化	88.4	26.0	25.9
CYP2E1	クロルゾキサゾン	6-水酸化	80.4	- 3.6	- 1.4
CYP3A4	テストステロン	6 $\beta$ -水酸化	91.2	2.2	0.4
CYP4A11	ラウリン酸	12-水酸化	74.0	- 1.7	3.4

positive control (concentration): CYP1A,  $\alpha$ -naphthoflavone (1 $\mu$ mol/L); CYP2A6, methoxalen (5 $\mu$ mol/L); CYP2B6, orphenadrine (500 $\mu$ mol/L); CYP2C8, quercetin (10 $\mu$ mol/L); CYP2C9, sulfaphenazole (3 $\mu$ mol/L); CYP2C19, tranilcypromine (20 $\mu$ mol/L); CYP2D6, quinidine (4 $\mu$ mol/L); CYP2E1, diethyldithiocarbamate (100 $\mu$ mol/L); CYP3A4, ketoconazole (1 $\mu$ mol/L); CYP4A11, anti-rat CYP4A1 serum

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 (外国人によるデータ)<sup>24)</sup>

トラマドール塩酸塩を健康成人男性に絶食条件下で静脈内及び経口投与した後の AUC<sub>0- $\infty$</sub>  値を比較することにより算出したバイオアベイラビリティは 68%であった。経口投与後、トラマドールは 86~88%吸収され、初回通過効果によるバイオアベイラビリティへの影響は約 20%と推定された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「VI.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」の項参照。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「1.血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

トラマドール及びその代謝物は主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率<sup>2)</sup>

国内で実施した第 I 相単回投与試験において、トラマドール塩酸塩を単回経口投与した後 24 時間までの尿中排泄率は、用量間 (25、50 及び 100mg) で差が認められず、トラマドールで 12~16%、M1 で 12~15%、M1 抱合体で 15~18%、M5 で 9%、M5 抱合体で 6~8%であった。

国内の健康成人男性にトラマドール塩酸塩(25、50、100mg)を経口投与後のトラマドール及び代謝物(M1、M5及びそれらの抱合体)の尿中排泄率(0-24時間)

	投与量に対する%		
	25mg	50mg	100mg
トラマドール	15.7 ± 3.5	12.2 ± 2.2	15.1 ± 3.8
M1	11.7 ± 2.1	14.7 ± 3.2	12.9 ± 4.3
M5	9.3 ± 1.7	8.5 ± 2.0	9.2 ± 1.7
M1 抱合体	14.7 ± 3.4	18.3 ± 4.3	17.0 ± 6.2
M5 抱合体	6.0 ± 2.1	7.5 ± 1.5	6.6 ± 2.1
総排泄率	57.4 ± 6.0	61.3 ± 6.3	60.8 ± 10.1

平均値±標準偏差(n=6)

胆汁中排泄(外国人によるデータ)<sup>30)</sup>

ドイツで実施された胆嚢切除患者を対象とした試験において、トラマドールの胆汁中排泄率は投与量の0.3%と僅かであり、トラマドールの体内動態に腸肝循環の関与は少ないと判断された。

ドイツの胆嚢摘出患者にトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与後のトラマドール及び代謝物の胆汁及び尿中排泄率

	胆汁排泄率 (% of dose)	尿中排泄率 (% of dose)
トラマドール	0.069 ± 0.039	17.8 ± 8.8
M1	0.017 ± 0.012	6.3 ± 4.1
M1 抱合体	0.22 ± 0.12	14.9 ± 6.2
合計	0.31	39.0

平均値±標準偏差(n=9)

本表の値は、累積排泄率より算出した。

胆汁及び尿は投与後それぞれ36及び72時間まで採取した。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

トラマドールは透析によってはほとんど除去されない。

## 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

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕
3. 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)
4. 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。〕

(解説)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては患者に問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。
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及び呼吸抑制状態にあり、これらの患者に対して本剤を投与することにより、更に中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがあるため投与禁忌とした。
3. 他のオピオイド鎮痛剤とモノアミン酸化酵素阻害剤を併用することにより、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、下痢等の症状)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との報告がある。これは、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ことによるものと考えられている。本剤との併用でも同様の重篤な副作用発現のおそれがあることから、モノアミン酸化酵素阻害剤(セレギリン塩酸塩、販売名:エフピー)を投与中の患者、又は体内からウォッシュアウトする期間を鑑み、モノアミン酸化酵素阻害剤投与中止後 14 日以内の患者には禁忌に設定した。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 日間の間隔をあげることが推奨される。
4. 治療により十分な管理がされていないてんかん患者に対しては、痙攣等の症状が更に悪化するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照。

## 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) 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) 腎障害又は肝障害のある患者[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ので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。]
- (3) てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作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。]
- (4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者[依存性を生じやすい。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (8) 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) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(解説)

- (1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者に対して、本剤を投与すると相加的に作用が増強すると考えられ、痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがあるので、慎重投与とした。「7.相互作用」の項参照。
- (2) 本剤は、主に肝臓で代謝され腎排泄される。腎障害又は肝障害のある患者では、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ため、患者の状況に応じて、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。
- (3) てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者(頭部傷害、代謝性疾患、アルコール及び薬物退薬症候、中枢神経系感染症等の患者)又は痙攣発作の既往歴のある患者に本剤を投与する場合は、痙攣発作を誘発することがあるので、患者の状態を十分に観察し慎重に投与すること。
- (4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者に本剤を投与する場合は、精神的依存や身体的依存といった依存性が生じやすいため、慎重投与とした。
- (5) 呼吸抑制状態にある患者に本剤を投与する場合は、呼吸抑制を増強するおそれがあるので、慎重投与とした。
- (6) 脳に器質的障害のある患者に本剤を投与することにより、呼吸抑制が発現するおそれがあり、その結果、血中の二酸化炭素分圧が高まり、これが脳内血管を拡張し、脳脊髄圧が上昇することが考えられる<sup>※</sup>ため、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、意識障害・昏睡等で脳に器質的障害のある患者には慎重投与とした。

※)宮下久徳、他:モルヒネによるがん疼痛緩和 国立がんセンター中央病院薬剤部編著 ミクス:124-125, 1997

- (7) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると過敏症を起こすおそれがあることから慎重投与とした。

- (8) ショックを来したとき、心拍出量減少、血管抵抗減少による血圧低下、脳血流量の低下、及びそれらによる呼吸抑制がみられる。このような状態にある患者に本剤を投与するとこれらの症状を更に増強するおそれがあるため慎重投与とした。
- (9) 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続する傾向等が認められている。低用量から投与を開始するとともに、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。「9.相互作用」の項参照。

## 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

- (1) 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。
- (2) 本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。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し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。
- (3) 眠気、めまい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は従事させないよう注意すること。

### (解説)

- (1) 外国において本剤を長期投与することにより、依存性が発現するとの報告がある。本剤の連用により精神的依存や身体的依存といった薬物依存を生じることがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- (2) 承認までの臨床試験において、悪心(29.2%)、嘔吐(19.5%)、便秘(30.0%)等の症状が認められている。本剤の服薬コンプライアンスを保持するため、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し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。
- (3) 承認までの臨床試験において、眠気[傾眠(18.7%)]、めまい[浮動性めまい(8.6%)、体位性めまい(1.1%)]等が認められている。本剤投与中の患者には自動車の運転等の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

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6 及びCYP3A4により代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 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 エフピー	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 日間の間隔をあ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。

(解説)

本剤とモノアミン酸化酵素阻害剤を併用することにより、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、下痢等の症状)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との報告がある。これは、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ことによるものと考えられている。以上のことから、モノアミン酸化酵素阻害剤(セレギリン塩酸塩、販売名:エフピー)を投与中の患者、又は体内からウォッシュアウトする期間を鑑み、モノアミン酸化酵素阻害剤投与中止後 14 日以内の患者に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、2~3 日間の間隔をあけることが推奨される。

(2) 併用注意とその理由

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。	本剤と相加的に作用が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。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
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、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、出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の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
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 $\mu$ -オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

(解説)

【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)】

本剤と相加的に作用が増強されると考えられ、痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがあるので併用に注意すること。

【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)】

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ている。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り、また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがあるので併用に注意すること。

#### 【アルコール】

本剤と相加的に作用が増強されると考えられ、呼吸抑制が生じるおそれがあるので併用に注意すること。

#### 【カルバマゼピン】

カルバマゼピンは本剤の代謝酵素の一つである CYP3A4 等を誘導するため、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ため併用に注意すること。

#### 【キニジン】

機序は不明であるが、相互に作用が増強するおそれがあるので併用に注意すること。

#### 【ジゴキシン】

機序は不明であるが、外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告があるので併用に注意すること。ジゴキシン中毒は、ジギタリス中毒ともいい、中毒症状としては、食欲不振、悪心、嘔吐等の消化器症状、頭痛、不眠、抑うつ等の神経症状、不整脈等の心性症状がみられる。

#### 【クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)】

機序は不明であるが、外国において、出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告があるので併用に注意すること。

#### 【オンダンセトロン塩酸塩水和物】<sup>31), 32)</sup>

本剤とオンダンセトロン塩酸塩水和物の併用において、オンダンセトロン塩酸塩水和物が本剤の鎮痛作用を減弱させるとの報告があることから、注意喚起した。なお、本剤の鎮痛作用の減弱は、本剤が有する中枢におけるセロトニン作用をオンダンセトロン塩酸塩水和物が抑制したことによるものと報告されている。

#### 【ブプレノルフィン、ペンタゾシン等】

トラマドール塩酸塩の鎮痛作用は主に  $\mu$ -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。ブプレノルフィンやペンタゾシン等のアゴニスト/アンタゴニストと本剤を併用すると、本剤の鎮痛効果を減弱させたり、場合によっては退薬症候を誘発する可能性があるため併用に注意すること。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用

癌性疼痛を対象とした安全性評価対象例 267 例中、副作用は 181 例(67.8%)に認められた。主なものは、便秘(30.0%)、悪心(29.2%)、嘔吐(19.5%)、傾眠(18.7%)、食欲不振(8.6%)、浮動性めまい(8.6%)及び頭痛(6.4%)であった。(承認時)

#### (解説)

承認までの臨床試験において比較的好くみられた副作用は、便秘 30.0%(80/267 例)、悪心 29.2%(78/267 例)、嘔吐 19.5%(52/267 例)、傾眠 18.7%(50/267 例)、食欲不振 8.6%(23/267 例)、浮動性めまい 8.6%(23/267 例)及び頭痛 6.4%(17/267 例)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明\*)

ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等)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(頻度不明\*)

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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 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本剤の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。

\* :注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

(解説)

- 1) 承認までの臨床試験では報告はないが、外国において本剤を投与することにより、ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等)が発現するとの報告がある。本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 承認までの臨床試験では報告はないが、外国において本剤を投与することにより、痙攣が発現するとの報告がある。本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、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。
- 3) 承認までの臨床試験では報告はないが、外国において本剤の依存性の発現が認められている。本剤の長期使用時に、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、本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、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。

(3) その他の副作用

その他の副作用				
種類 \ 頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器			呼吸困難	呼吸抑制
循環器		血圧上昇	ほてり	血圧低下、起立性低血圧、不整脈、心悸亢進、冷汗、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈
血液凝固系		好中球増加	好酸球増加・減少、リンパ球減少	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	譫妄、幻覚、鎮静、振戦、体位性めまい	いらいら感	疲労感、睡眠障害、不安感、頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、耳鳴、錯感覚、不随意性筋収縮、協調運動異常、失神、錯乱、悪夢、気分変動、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢、胃不快感	上腹部痛、口内乾燥、食欲減退	腹鳴、腹部膨満感
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加、LDH増加		
皮膚		多汗症、そう痒症、発疹	湿疹	蕁麻疹
腎臓及び尿路系		排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加	尿閉
代謝異常		尿酸増加	トリグリセリド増加	
その他		浮遊感、口渇、倦怠感、無力症、CK(CPK)増加	熱感	悪寒、冷感、発熱、霧視、散瞳

\*: 注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

(解説)

頻度がある副作用は、承認までの臨床試験において2件以上認められた副作用を記載した。また、2件以上認められなかった副作用で、既承認のトラマル注 100 の添付文書に記載のある副作用及び海外の添付文書(CCDS等)において注意喚起されている副作用を頻度不明欄に記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧(臨床検査値異常を含む)

解析対象例数	267 例
副作用発現例数	181 例
副作用発現率	67.8 %
副作用発現件数	517 件

器官別副作用の種類	件数(%)	器官別副作用の種類	件数(%)	器官別副作用の種類	件数(%)
感染症及び寄生虫症	1 (0.4)	胃腸障害	135 (50.6)	熱感	2 (0.7)
膀胱炎	1 (0.4)	悪心	78 (29.2)	臨床検査	36 (13.5)
代謝及び栄養障害	25 (9.4)	便秘	80 (30.0)	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.5)
食欲不振	23 (8.6)	嘔吐	52 (19.5)	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.5)
食欲減退	2 (0.7)	下痢	4 (1.5)	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	12 (4.5)
脱水	1 (0.4)	胃不快感	3 (1.1)	白血球数増加	1 (0.4)
精神障害	9 (3.4)	上腹部痛	2 (0.7)	好中球数増加	3 (1.1)
譫妄	3 (1.1)	腹部不快感	1 (0.4)	リンパ球数減少	2 (0.7)
幻覚	3 (1.1)	口内炎	1 (0.4)	血中ブドウ糖増加	1 (0.4)
うつ病	1 (0.4)	下腹部痛	1 (0.4)	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	12 (4.5)
気分変動	2 (0.7)	口内乾燥	2 (0.7)	尿中血陽性	2 (0.7)
落ち着きのなさ	1 (0.4)	口腔内不快感	1 (0.4)	血中尿素増加	2 (0.7)
神経系障害	80 (30.0)	皮膚及び皮下組織障害	17 (6.4)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.5)
傾眠	50 (18.7)	多汗症	7 (2.6)	血圧上昇	4 (1.5)
浮動性めまい	23 (8.6)	そう痒症	5 (1.9)	血中クレアチニン増加	2 (0.7)
頭痛	17 (6.4)	発疹	3 (1.1)	尿中ブドウ糖陽性	2 (0.7)
鎮静	7 (2.6)	湿疹	2 (0.7)	血中尿酸増加	3 (1.1)
体位性めまい	3 (1.1)	全身性そう痒症	1 (0.4)	血中トリグリセリド増加	2 (0.7)
振戦	3 (1.1)	手掌紅斑	1 (0.4)	血中コレステロール増加	1 (0.4)
眼振	1 (0.4)	腎及び尿路障害	13 (4.9)	血中ビリルビン増加	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)	排尿困難	11 (4.1)	クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.4)
眼の異常感	1 (0.4)	尿閉	1 (0.4)	好酸球数減少	2 (0.7)
耳及び迷路障害	1 (0.4)	蛋白尿	1 (0.4)	尿中蛋白陽性	2 (0.7)
耳鳴	1 (0.4)	全身障害及び投与局所様態	32 (12.0)	血小板数減少	1 (0.4)
血管障害	3 (1.1)	倦怠感	11 (4.1)	単球数減少	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)	発熱	1 (0.4)	尿中ウロビリン陽性	1 (0.4)
ほてり	2 (0.7)	口渇	9 (3.4)	好酸球数増加	2 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (1.5)	浮腫	1 (0.4)	血圧低下	1 (0.4)
呼吸困難	2 (0.7)	無力症	4 (1.5)	単球百分率増加	1 (0.4)
痰貯留	1 (0.4)	胸部不快感	1 (0.4)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
嚥下性肺炎	1 (0.4)	疲労	1 (0.4)		
喘鳴	1 (0.4)	異常感	4 (1.5)		

MedDRA (ver.10.1)に基づき記載した。

(承認時)

発現件数: 同じ患者で複数回発現した事象は 1 件として取り扱った。

- (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)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
重大な副作用  
ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)  
ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等)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。

## 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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、代謝・排泄が遅延し、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向がある。したがって、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、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、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。]  
(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。]

(解説)

承認までの臨床試験において、妊婦、産婦及び授乳婦等への使用経験はない。

- (1) 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、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。また、動物実験で、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。したがって、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。

<非臨床試験における生殖発生毒性試験の結果>

ラット: 妊娠ラットへの経口投与の結果、胎児では 25mg/kg 以上の投与群で尿管拡張の発現率の増加が、50mg/kg 以上の投与群で胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられ、出生児では 75mg/kg 投与群で耳介の拳上、耳管の開口比率、自発摂餌比率及び膈開口比率の減少が認められた。また、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、80mg/kg 投与群の出生児に生存率の低下及び体重の低値が認められた。

ウサギ: 妊娠ウサギへの経口投与の結果、125mg/kg 以上の投与群で生存胎児体重の減少が認められた。

- (2) 外国で実施された授乳婦への静脈内投与試験において、投与量の 0.1%が乳汁中に移行した。このことから、授乳中の婦人に本剤を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よう患者に指導すること。

## 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(使用経験がない)。

(解説)

承認までの臨床試験において、小児等(低出生体重児、新生児、乳児及び小児)への使用経験はない。したがって、小児等に対する安全性は確立していない。

## 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

徴候、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 : 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。本剤摂取後 2 時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、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静脈内投与を行うこと(ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある)。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。

(解説)

承認までの臨床試験において、過量投与の報告はない。一方、外国においては、過量投与による中毒の典型的な症状として、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。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。本剤摂取後 2 時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキシソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行う(ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある)。本剤は透析によってはほとんど除去されないため、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

##### 薬剤交付時:

- (1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
- (2) 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、更には穿孔を起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。]

##### (解説)

- (1) 安全確保及び本剤の誤用・乱用を防止するために、医療目的外の使用の防止、患者への服薬遵守の徹底等について注意を喚起した。安全確保及び本剤の乱用防止のため、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、また、医療目的以外の使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するように患者や家族等に指導すること。
- (2) PTPシートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

#### 15. その他の注意

該当しない

#### 16. その他

特になし

## 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

試験項目		動物性	例数	用量・投与経路 または濃度		試験成績	
一般症状	一般症状及び行動	マウス ♂♀	4	10~215 mg/kg	i.p.	自発運動↑*、散瞳*(10 mg/kg≦) 挙尾*、疼痛反射↓*(21.5 mg/kg≦) 自発運動↓(46.4 mg/kg≦) 間代性痙攣、眼球突出(100 mg/kg≦) 振戦、全例死亡(215 mg/kg)	
		ラット ♀	4	10~215 mg/kg	i.p.	自発運動↓*、散瞳*(10 mg/kg≦) 眼球突出、疼痛反射↓*(21.5 mg/kg≦) 腹臥位、挙尾*、振戦、流涎、間代性痙攣、耳介反射*及び疼痛反射消失*(46.4 mg/kg≦) 硬直*(68.1 mg/kg≦) カタレプシー*(100 mg/kg) 全例死亡(215 mg/kg)	
中枢神経系	自発運動量		マウス ♂	5~15	4.64~68.1 mg/kg	i.p.	↓(4.64 mg/kg), ↑(21.5 mg/kg≦)
	ヘキソバルビタル睡眠		マウス ♂	10~30	2.15~46.4 mg/kg	i.p.	↑(10 mg/kg≦)
	抗痙攣作用	ヘンテトラゾール痙攣	マウス ♂	10	10~100 mg/kg	i.p.	-
		最大電撃痙攣	マウス ♂	10	10~100 mg/kg	i.p.	-、100 mg/kg で死亡率↑
	正常体温		マウス ♂	10	10~100 mg/kg	i.p.	下降後上昇(46.4 mg/kg)、 下降(68.1 mg/kg≦)
	協調運動		マウス ♂	10	25~80 mg/kg 10~60 mg/kg 12.5~50 mg/kg	p.o. i.p. s.c.	障害(68 mg/kg p.o.≦、40 mg/kg i.p.≦、 50 mg/kg s.c.)
	筋弛緩作用		マウス ♂	10	10~68.1 mg/kg	i.p.	-
	瞳孔		マウス ♂	10	10~100 mg/kg 68.1 mg/kg	i.p. s.c.	散瞳(10 mg/kg i.p.≦、68.1 mg/kg s.c.)
	中枢性抗コリン作用	トレモリン誘発振戦	マウス ♀	10	10~100 mg/kg	i.p.	↓(10 mg/kg≦)
		トレモリン誘発流涎	マウス ♀	10	10~100 mg/kg	i.p.	↓(46.4 mg/kg≦)
		トレモリン誘発体温下降	マウス ♂	10	46.4、100 mg/kg	s.c.	↓(46.4 mg/kg≦)
		フィズチグミン誘発致死	マウス ♂	10	68.1 mg/kg	i.p.	振戦抑制及び死亡までの時間延長
	中枢パシ作動性神経活性	アポモルヒネ誘発常同行動	ラット ♂	10~30	4.64~46.4 mg/kg	i.p.	↓(46.4 mg/kg)
アンフェタミン群毒性		マウス ♂	10~20	2~50 mg/kg	p.o.	-(増強効果、抑制効果)	

↑:亢進又は増加、↓:抑制又は減少、-:作用なし、\*:ナロキソン処置で消失又は減少

試験項目		動物性	例数	用量・投与経路 または濃度	試験成績																													
中枢神経系	自発脳波及び脳波覚醒反応		ウサギ♂	5	5~40 mg/kg i.v.	大脳皮質脳波徐波化、海馬θ波消失、音刺激による覚醒↓(10 mg/kg) 大脳皮質脳波:痙攣波に続いて徐波化、視床下部脳波:痙攣波、扁桃核及び海馬脳波:軽度な痙攣波(20 mg/kg) 痙攣波を示した後、死亡(5例中1例)(40 mg/kg)																												
	呼吸、血圧及び心拍数に及ぼす影響(ウレタン麻酔下)		ラット♂	7	4.64~21.5 mg/kg i.v.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th>血圧</th> <th>心拍数</th> <th>呼吸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.64</td> <td>↑</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>↑</td> <td>—</td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td>21.5</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>↓(2/7)死亡</td> </tr> </tbody> </table>	mg/kg	血圧	心拍数	呼吸	4.64	↑	—	—	10	↑	—	↓	21.5	↓	↓	↓(2/7)死亡												
mg/kg	血圧	心拍数	呼吸																															
4.64	↑	—	—																															
10	↑	—	↓																															
21.5	↓	↓	↓(2/7)死亡																															
呼吸・循環器系	心機能・全身循環に及ぼす影響(ウレタン+αクロロロス麻酔下、人工呼吸下)		ウサギ♀	6	1~10 mg/kg i.v.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th>血圧</th> <th>心拍数</th> <th>心拍出量</th> <th>一回拍出量</th> <th>心収縮能</th> <th>末梢血管抵抗</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>4.64</td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>—</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>↓</td> <td>—</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> 10 mg/kg で心電図 QRS 及び ST の延長	mg/kg	血圧	心拍数	心拍出量	一回拍出量	心収縮能	末梢血管抵抗	1	↑	↑	—	—	—	—	4.64	↑	↑	↓	↓	—	↑	10	↓	—	↓	↓	↓	—
	mg/kg	血圧	心拍数	心拍出量	一回拍出量	心収縮能	末梢血管抵抗																											
	1	↑	↑	—	—	—	—																											
	4.64	↑	↑	↓	↓	—	↑																											
	10	↓	—	↓	↓	↓	—																											
	全身循環に及ぼす影響(ウレタン+αクロロロス麻酔下)		イヌ♂♀	4	5~20 mg/kg i.v.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th>血圧</th> <th>心拍数</th> <th>心拍出量</th> <th>一回拍出量</th> <th>末梢血管抵抗</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>↑</td> <td>—</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>↓</td> <td>↑</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>↑</td> </tr> </tbody> </table>	mg/kg	血圧	心拍数	心拍出量	一回拍出量	末梢血管抵抗	5	↑	—	↓	↓	↑	10	↑	↑	↓	↓	↑	20	↓	↑	↓	↓	↑				
	mg/kg	血圧	心拍数	心拍出量	一回拍出量	末梢血管抵抗																												
	5	↑	—	↓	↓	↑																												
	10	↑	↑	↓	↓	↑																												
	20	↓	↑	↓	↓	↑																												
摘出心灌流標本		ウサギ♂♀	6	$1.3 \times 10^{-6}M \sim 1.3 \times 10^{-4}M$	dT/dt max ↓ ( $1.3 \times 10^{-5}M \leq$ ) 収縮力 ↓、心拍数 ↓ ( $1.3 \times 10^{-4}M \leq$ )																													
摘出右心房拍動数		モルモット♂	9~10	$10^{-6} \sim 10^{-4}M$	—																													
摘出乳頭筋収縮		モルモット♂	9~10	$10^{-6} \sim 10^{-4}M$	↑ ( $10^{-6}M \leq$ )作用はレセルピン前処置動物からの標本において減弱( $2.15 \times 10^{-5}M \leq$ )																													
脊髄破壊ラット(平均血圧、心拍数、交感神経電気刺激誘発昇圧)		ラット♂♀	5~13	5 mg/kg i.v.	平均血圧 ↑、交感神経電気刺激誘発昇圧増強、持続時間延長、心拍数 ↓																													
呼吸数	無麻酔下	自発呼吸	ラット♂	6	1~21.5 mg/kg i.v.	↓(4.64 mg/kg) ↑(21.5 mg/kg) 作用はフェントラミンの前処置で抑制																												
		CO <sub>2</sub> 誘発呼吸亢進	ラット♂	5~9	1~21.5 mg/kg i.v.	↓(ED <sub>30</sub> =4.14 mg/kg i.v.) 作用はナロキソンの前処置で消失																												
	ウレタン麻酔下	自発呼吸	ラット♂	7	4.64~21.5 mg/kg i.v.	↓(10mg/kg ≤)																												
鎮咳作用		ラット♀	4~14	2.15~21.5 mg/kg i.p. 4.64~21.5 mg/kg p.o.	↑(ED <sub>50</sub> =2.31 mg/kg i.p.) ↑(2.15 mg/kg i.p. ≤, 10 mg/kg p.o. ≤)																													
摘出平滑筋	摘出回腸	アセチルコリン収縮	モルモット♀	8	$10^{-4}$ 、 $10^{-3}M$	↓ ( $10^{-3}M$ )																												
		ヒスタミン収縮				↓ ( $10^{-3}M$ )																												
		バリウム収縮				↓ ( $10^{-3}M$ )																												
		DMPP 収縮				↓ ( $10^{-4}M$ )																												
消化器系	炭末腸管輸送能		マウス♂	8~20	2.15~46.4 mg/kg i.p.	↓(ED <sub>50</sub> =10.9 mg/kg)																												
	プロスタグランジン E <sub>2</sub> 誘発下痢		マウス♂	10	10~100 mg/kg s.c.	↓(ED <sub>50</sub> =49.8 mg/kg)																												
末梢神経系	局所麻酔作用(角膜刺激法)		ウサギ♂	5	2~5%、0.2mL 点眼	↑(4% ≤)																												

↑:亢進又は増加、↓:抑制又は減少、—:作用なし

試験項目		動物性	例数	用量・投与経路 または濃度	試験成績																
その他	尿量、尿中電解質排泄量	ラット ♂	10	25~100 mg/kg p.o.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th>尿量</th> <th>Na<sup>+</sup>排泄量</th> <th>K<sup>+</sup>排泄量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25</td> <td>↑</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>↑</td> <td>↓</td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>↓</td> <td>↓</td> <td>↓</td> </tr> </tbody> </table>	mg/kg	尿量	Na <sup>+</sup> 排泄量	K <sup>+</sup> 排泄量	25	↑	—	—	50	↑	↓	↓	100	↓	↓	↓
	mg/kg	尿量	Na <sup>+</sup> 排泄量	K <sup>+</sup> 排泄量																	
	25	↑	—	—																	
	50	↑	↓	↓																	
100	↓	↓	↓																		
抗炎症 作用	カオリン足蹠浮腫	ラット ♂♀	8~55	10~50 mg/kg s.c.	↓ (25 mg/kg ≤)																
	肉芽腫形成 (コットンペレット法)	ラット ♂	10	50 mg/kg/日 × 7 日間 s.c.	—																
発熱体温	ウサギ ♂	5	10~100 mg/kg p.o.	↓ (100 mg/kg)																	

↑: 亢進又は増加、↓: 抑制又は減少、—: 作用なし

#### (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

動物種及び試験種	用量(mg/kg/日) 及び投与経路	試験結果	
マウス	200~500 p.o.	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂:286、♀:447
	30~100 i.v.		♂:48、♀:48
ラット	200~500 p.o.		♂:279、♀:289
	50~80 i.v.		♂:60、♀:62
イヌ	25、40、60 p.o.	概略の致死量 (mg/kg)	♂: >60、♀: >60

### (2) 反復投与毒性試験

動物種及び試験種	用量(mg/kg/日) 及び投与経路	試験結果	
ラット 6ヶ月間	10、25、60 p.o.	無毒性量 (mg/kg)	10
イヌ 52週間	10、24、40 p.o.		10

## (3) 生殖発生毒性試験

動物種及び試験種	用量(mg/kg/日) 及び投与経路	試験結果	
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	10、25、50 p.o.	無毒性量 (mg/kg)	親動物;10 親動物生殖;50 胎児・出生児;50
ラット胚・胎児発生への影響に関する試験	25、50、75 p.o.		母動物;<25 母動物生殖;75 胎児<25、出生児;50
ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験	10、50、125、175 p.o.		母動物;50 母動物生殖;175 胎児;50
ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	8、20、40、80 p.o.		母動物;<8 母動物生殖;80 出生児;40

## (4) その他の特殊毒性

試験項目	動物種及び試験種		用量(mg/kg/日) 及び投与経路	試験結果
依存性試験	身体依存性	ラット 62 日間	60、120 s.c.	陰性
		ラット 72 日間漸増	20~160 s.c.	軽度の退薬症候
		ラット交差依存性	100 s.c.	モルビネとの交差依存性は認められなかった。
		サル 59 日間漸増	32~96 s.c.	軽度ないしは中等度の退薬症候
		サル交差依存性	4、8、16 s.c.	モルビネとの交差依存性は認められなかった。
	精神依存性	サル自己摂取	0.1(4ないしは6週間)、 1.0(その後4週間) i.v.	0.1mg/kg 投与で陰性、 1.0mg/kg 投与で摂取回数増加
		サル レバー押し反応比率 累進試験	1.0 i.v.	軽度の依存性
抗原性試験	モルモット ASA		2、20 i.p.	陰性
	ウサギ-モルモット PCA		2、20 s.c.	陰性
	ウサギゲル内沈降反応		2、20 s.c.	陰性
	マウス-ラット PCA		2、20 i.p.	陰性
遺伝毒性試験	復帰突然変異	細菌	0.1~5000 $\mu$ g/plate	陰性
	遺伝子突然変異	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞	500~5000 $\mu$ g/mL	陰性
		マウスリンフォーマ細胞	10~1500 $\mu$ g/mL	S9(+):>100 $\mu$ g/mL で陽性
	染色体異常	ヒト末梢血リンパ球	1187~5000 $\mu$ g/mL	疑陽性
	小核	マウス	90、175 p.o. 15、35 i.p.	陰性
		チャイニーズハムスター	200、400 p.o. 50、100 i.p.	陰性
		ラット	57、114 p.o. 72、143 i.p.	疑陽性
		マウス	25 i.v.	陰性
	染色体異常(骨髄)	チャイニーズハムスター	10、30、90 p.o.	陰性
		ラット	10、45、200 p.o.	陰性
マウス優性致死(投与後8週交配)	60、120、350 p.o.単回 11.3、17.0、22.6 i.v.単回		陰性	
	10、50 p.o. 5日間 10、20 i.p. 5日間		陰性	
がん原性試験	マウス 24 カ月間	7.5、15、30 p.o.	陰性	
	ラット 30 カ月間	7.5、15、30 p.o.	陰性	

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤: 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)

有効成分: 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3 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

トラマールカプセル 25mg: PTP 100 カプセル、500 カプセル、1000 カプセル

バラ 500 カプセル

トラマールカプセル 50mg: PTP 100 カプセル、500 カプセル、1000 カプセル

バラ 500 カプセル

### 7. 容器の材質

PTP 包装

ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン多層フィルム、アルミニウム箔

バラ包装

容器: ポリエチレン、キャップ: ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: トラマール注 100(日本新薬)

同 効 薬: 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

### 9. 国際誕生年月日

1973 年 4 月 18 日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日: 2010 年 7 月 23 日

承認番号: トラマールカプセル 25mg 22200AMX00872000

トラマールカプセル 50mg 22200AMX00873000

11. 薬価基準収載年月日

2010年9月17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

該当しない

14. 再審査期間

6年(2010年7月23日～2016年7月22日)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改訂)に基づき、平成23年9月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

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
トラマールカプセル 25mg	120033101	1149038M1023	622003301
トラマールカプセル 50mg	120034801	1149038M2020	622003401

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 平賀一陽ほか:臨床医薬, 26(8), 569, 2010
- 2) 大熊誠太郎ほか:臨床医薬, 26(8), 497, 2010
- 3) 平賀一陽ほか:臨床医薬, 26(8), 513, 2010
- 4) 平賀一陽ほか:臨床医薬, 26(8), 555, 2010
- 5) 平賀一陽ほか:臨床医薬, 26(8), 525, 2010
- 6) 平賀一陽ほか:臨床医薬, 26(8), 539, 2010
- 7) Frink M.C. et al.:Arzneim.-Forsch., 46, 1029, 1996
- 8) Raffa R.B. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 275, 1992
- 9) Oliva P. et al.:Eur. J. Pharmacol., 445, 179, 2002
- 10) Kayser V. et al.:Eur. J. Pharmacol., 195, 37, 1991
- 11) Miranda H.F. et al.:Pharmacol. Biochem. Behav. 61, 357, 1998
- 12) Raffa R.B. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 267, 331, 1993
- 13) Hennies H.H. et al.:Arzneim-Forsch., 38, 877, 1988
- 14) 社内資料 (25mgカプセルと50mgカプセルとの生物学的同等性試験)
- 15) 社内資料 (外国高齢者試験)
- 16) 社内資料 (ドイツで実施された健康成人における薬物動態試験)
- 17) 社内資料 (肝障害患者における薬物動態試験)
- 18) 資料 (腎障害患者における薬物動態試験)
- 19) 社内資料 (米国で実施された健康成人における薬物動態試験)
- 20) Paulsen L. et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 60, 636, 1996
- 21) Chiba M. et al.:Pharmacogenetics, 9, 601, 1999
- 22) 社内資料 (シメチジンとの相互作用)
- 23) 社内資料 (カルバマゼピンとの相互作用)
- 24) 社内資料 (バイオアベイラビリティ試験)
- 25) 社内資料 (乳汁中排泄試験)
- 26) 社内資料 (血漿タンパク結合試験)
- 27) 社内資料 ( $^{14}\text{C}$ -標識体投与試験)
- 28) 社内資料 (ラットを用いた組織分布試験)
- 29) 社内資料 (*In vitro* 代謝試験)
- 30) 社内資料 (胆汁中排泄試験)
- 31) De Witte, J. L. et al.:Anesth. Analg., 92, 1319, 2001
- 32) Arcioni, R. et al.:Anesth. Analg., 94, 1553, 2002

### 2. その他の参考文献

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

トラマドール塩酸塩製剤は、外国ではカプセル剤、錠剤、徐放錠等の種々の製剤が販売されており、2010年2月現在の承認国数は100カ国以上である。代表的な国には、ドイツ、フランス、イギリス、イタリア、スペイン、ベルギー、スイス、オランダ、米国、韓国、中国、スウェーデン、メキシコ、台湾がある。

ドイツ及び米国におけるトラマドール塩酸塩製剤の承認内容

	ドイツ	米 国
販 売 名	TRAMAL® Kapseln	ULTRAM®
剤 形 ・ 含 量	カプセル剤 トラマドール塩酸塩 50mg 含有	フィルムコート錠 トラマドール塩酸塩 50mg 含有
効 能 ・ 効 果	中等度～高度の疼痛	成人における中等度からやや高度の疼痛の管理
用 法 ・ 用 量 ( 抜 粋 )	1～2 カプセル (50～100mg) 1 日最大投与量: 8 カプセル (400mg)	25mg/日毎朝から開始、3 日毎に 25mg ずつ増量し、 100mg (1 回 25mg、1 日 4 回) とする。その後、忍容性 に応じて 3 日毎に 50mg/日ずつ増量し、200mg (50mg、1 日 4 回) とする。 1 日最大投与量: 400 mg

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能又は効果】

軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

#### 【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日100～300mgを4回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし1回100mg、1日400mgを超えないこととする。

## 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、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、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。]
- (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
米国の添付文書 (2008年3月)	<b>Pediatric Use</b> The safety and efficacy of ULTRAM in patients under 16 years of age have not been established. The use of ULTRAM in the pediatric population is not recommended.
英国のSPC (2009年3月)	<b>Children</b> ZYDOL capsules are not suitable for children below the age of 12 years.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【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(使用経験がない)。

### XⅢ. 備 考

---

その他の関連資料

該当資料なし