2023 年 7 月改訂（第 11 版）

日本標準商品分類番号　871149

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

持続性がん疼痛・慢性疼痛治療剤

ワントラム®錠100mg

Onetram® Tablets 100mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 錠中にトラマドール塩酸塩 100mg を含有
一般名	和名：トラマドール塩酸塩（JAN） 洋名：Tramadol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015 年 3 月 26 日 薬価基準収載年月日：2015 年 5 月 20 日 販売開始年月日：2015 年 6 月 2 日
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 製品情報担当 TEL0120-321-372　　FAX075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本ＩＦは2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

４．利用に際しての留意点

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

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯.....1

２．製品の治療学的特性.....1

３．製品の製剤学的特性.....2

４．適正使用に関して周知すべき特性....2

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2

６．ＲＭＰの概要.....2

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名.....3

２．一般名.....3

３．構造式又は示性式.....3

４．分子式及び分子量.....3

５．化学名（命名法）又は本質.....3

６．慣用名、別名、略号、記号番号.....3

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質.....4

２．有効成分の各種条件下における安定性 4

３．有効成分の確認試験法、定量法.....4

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形.....5

２．製剤の組成.....5

３．添付溶解液の組成及び容量.....5

４．力価.....5

５．混入する可能性のある夾雑物.....5

６．製剤の各種条件下における安定性....6

７．調製法及び溶解後の安定性.....6

８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 6

９．溶出性.....6

10．容器・包装.....6

11．別途提供される資材類.....7

12．その他.....7

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果..... 8

２．効能又は効果に関連する注意 8

３．用法及び用量..... 8

４．用法及び用量に関連する注意 8

５．臨床成績..... 10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 20

２．薬理作用..... 20

Ⅶ．薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移..... 28

２．薬物速度論的パラメータ 33

３．母集団（ポピュレーション）解析 .. 34

４．吸収..... 34

５．分布..... 35

６．代謝..... 36

７．排泄..... 38

８．トランスポーターに関する情報 39

９．透析等による除去率..... 39

10．特定の背景を有する患者 39

11．その他..... 41

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 42

２．禁忌内容とその理由 42

３．効能又は効果に関連する注意とその理由 43

４．用法及び用量に関連する注意とその理由 43

５．重要な基本的注意とその理由 43

６．特定の背景を有する患者に関する注意 43

７．相互作用..... 46

８．副作用..... 49
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 55
10．過量投与..... 56
11．適用上の注意..... 56
12．その他の注意..... 57

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験..... 58
２．毒性試験..... 60

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分..... 62
２．有効期間..... 62
３．包装状態での貯法..... 62
４．取扱い上の注意..... 62
５．患者向け資材..... 62
６．同一成分・同効薬..... 62
７．国際誕生年月日..... 62
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ... 62
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 62
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 62
11．再審査期間..... 63
12．投薬期間制限に関する情報..... 63
13．各種コード..... 63
14．保険給付上の注意..... 63

Ⅺ．文献
１．引用文献..... 64
２．その他の参考文献..... 65

Ⅻ．参考資料
１．主な外国での発売状況 66
２．海外における臨床支援情報 66

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... 68
２．その他の関連資料 68

略　語　表

略語一覧

略語	略語内容
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities terminology：国際医薬規制用語集
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性消炎鎮痛薬
PAR	pain relief rating：痛みの改善度
PI	pain intensity：痛みの強度
PID	pain intensity difference：痛みの強度の変化量
PT	preferred term：基本語
QOL	quality of life：生活の質
SF-36	medical outcome study 36-item short-form health survey：QOL 尺度
SOC	system organ class：器官別大分類
SPC	summary of product characteristics：欧州製品概要
VAS	visual analog scale：視覚的アナログ尺度
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index：変形性関節症指標

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

トラマドール塩酸塩の徐放性製剤である本剤は、カナダの Paladin Labs 社（旧 Labopharm 社）によって開発された 1 日 1 回経口投与製剤のフィルムコーティング錠である。本剤は、2005 年にドイツで販売されて以降、欧州及びカナダなど各国で販売されている。

本剤の有効成分であるトラマドール塩酸塩は、ドイツの Grünenthal（GRT）社で合成され、中枢性鎮痛薬として開発が進められた。ドイツで 1977 年に「中等度から高度の痛み」を適応として注射剤（Tramal）、1980 年に同じ適応で経口剤が承認され、販売が開始された。その後、各国で開発が進められ、2014 年時点では 100 ヵ国以上で承認され、種々の剤型（カプセル剤、錠剤、液剤、徐放剤、注射剤、坐剤等）が販売されている。

国内においては、興和株式会社が GRT 社とのライセンス契約の下、1978 年に「癌性疼痛」及び「術後疼痛」を適応として、即放性の注射剤（クリスピン注）の承認を取得し販売を開始した。その後、日本新薬株式会社が 1999 年に承継し、2003 年に販売名を「トラマール注 100」に変更した。

日本新薬株式会社は、GRT 社とのライセンス契約の下、1997 年に国内で即放性の経口剤（カプセル剤）の開発を開始した。2010 年には「がん疼痛」、2013 年には「慢性疼痛」を適応として 1 日 4 回経口投与の即放性製剤「トラマールカプセル 25mg、50mg」が承認された。また、2014 年 9 月には鎮痛剤（解熱鎮痛消炎剤に該当する薬剤）初の口腔内崩壊錠 OD 錠が承認された。

日本新薬株式会社はさらに、Endo Ventures 社（2010 年時点では Labopharm 社）とライセンス契約を締結してトラマドール塩酸塩の徐放性製剤である本剤を導入し、「トラマールカプセル 25mg、50mg」と同様の効能又は効果で、新剤型医薬品として開発を開始した。国内において、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験、がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験、慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施し、その結果、100～400mg の用量範囲で本剤を 1 日 1 回投与することで、非オピオイド鎮痛剤で治療困難ながん疼痛及び慢性疼痛に対して、既承認のトラマールカプセルと同様の有用性を示した。これらの結果を受け、1 日 4 回経口投与の「トラマールカプセル 25mg、50mg」と同様の「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種癌及び慢性疼痛における鎮痛」を効能又は効果として本剤の承認申請を行い、新剤型医薬品として 2015 年 3 月に承認された。

市販後に 677 例（がん疼痛：74 例、慢性疼痛：603 例）の使用成績調査を実施し、2019 年 6 月に再審査申請を行った結果、2020 年 9 月 9 日薬生薬審発 0909 第 2 号に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

２．製品の治療学的特性

・本剤はトラマドール塩酸塩の徐放性製剤である。1 日 1 回経口投与でトラマドール塩酸塩カプセル（1 日 4 回経口投与）と同等の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータを示し、24 時間血中濃度を維持した。（「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の項参照）

・オピオイド作用及びモノアミン再取り込み阻害作用によって鎮痛効果を発揮する非麻薬性鎮痛剤である。（「Ⅵ．２．（１）作用部位・作用機序」の項参照）

・非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛効果を示した。
　疼痛を伴う各種癌
　慢性疼痛
　（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

・各試験において良好な疼痛コントロールを維持した。
　・がん疼痛患者の痛みに対し、良好な疼痛コントロールを維持した。
　・非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛患者の痛みに対し良好な鎮痛効果を維持した。
　（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

・トラマドール塩酸塩カプセルから同用量における本剤への切り替え投与で非劣性が認められた（がん疼痛）。
（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

・重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、痙攣、依存性、意識消失が報告されている。（「Ⅷ．８．（１）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

該当しない

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

＜参考＞

本剤の承認時に、「承認条件」として医薬品リスク管理計画の策定と実施が付与された。再審査において、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたと医薬品医療機器総合機構に判断され、2020 年 6 月に承認条件は満たされたものと判断された。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

ワントラム® 錠 100mg

（２）洋名

Onetram® Tablets 100mg

（３）名称の由来

1 日 1 回投与の「ワン」、有効成分の「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）

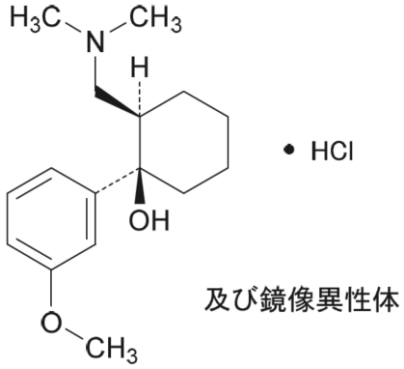
（２）洋名（命名法）

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）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：NS-24

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

本品は白色の結晶性の粉末である。本品は結晶多形が認められる。

（２）溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすい。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：180～184℃

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

旋光度：本品の水溶液（1→20）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

試験	温度 湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃±2℃ 60%RH±5%RH	暗所	黒色の ２重ポリエチレン袋	60ヵ月	全ての測定項目で規格に適合した。
加速試験	40℃±2℃ 75%RH±5%RH	暗所	黒色の ２重ポリエチレン袋	6ヵ月	全ての測定項目で規格に適合した。

測定項目：性状、溶状、融点、類縁物質及び定量

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法　：日本薬局方「トラマドール塩酸塩」の確認試験による。
定量法　　：日本薬局方「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

錠剤：フィルムコート錠

（２）製剤の外観及び性状

色	形状	表	裏	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
白色～灰白色	円形				9.7	5.2	362.25

（３）識別コード

表示内容：134

記載場所：錠剤、PTP シート

（４）製剤の物性

該当資料なし

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ワントラム錠 100mg
有効成分	1 錠中 トラマドール塩酸塩 100mg
添加剤	ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、軽質無水ケイ酸、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、キサンタンガム、酢酸ビニル樹脂 30%分散液、ポビドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール、タルク

（２）電解質等の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

トラマドール塩酸塩の副生成物及び分解生成物

６．製剤の各種条件下における安定性

安定性（包装状態）

試験	温度 湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃±2℃ 60%RH±5%RH	暗所	PTP/AL[a]	36 ヵ月	規格内 [b]
加速試験	40℃±2℃ 75%RH±5%RH	暗所	PTP/AL[a]	6 ヵ月	規格内 [c]

a：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（10 錠/1 シート）し、更にその 10 シートを 1 単位としてアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装したもの

b：性状、確認試験、純度試験 類縁物質、溶出性、微生物限度及び定量

c：性状、確認試験、純度試験 類縁物質、溶出性及び定量

安定性（無包装状態）

試験条件	保存条件	保存期間	結果
湿度	25°C±2°C/75%RH±5%RH （遮光、開放）	3 ヵ月	規格内 [a]
光	D65 ランプ 近紫外蛍光ランプ [b] （25°C±2°C/成り行き湿度、シャーレ [c]）	12 日	規格内 [a]

a：測定項目：外観、含量、溶出性

b：総照射度 120 万 lux・hr（総近紫外放射エネルギー 200W・h/m^2 以上）

c：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

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

日本薬局方 溶出試験法

10．容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP：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
アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛

○疼痛を伴う各種癌

○慢性疼痛

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

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

＜解説＞

慢性疼痛の薬物治療で、本剤を安全かつ効果的に使用するための留意事項として設定した。

慢性疼痛患者においては、その原因となる器質的病変だけでなく、様々な要因が存在しており、それらが複合的に影響して痛みが発現することがある。したがって、慢性疼痛の治療に際しては、これらの因子や依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 初回投与量

本剤を初回投与する場合は、1 日 100mg から開始することが望ましい。なお、他のトラマドール塩酸塩経口剤から切り替える場合は、その経口剤の 1 日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して、本剤の初回投与量を設定すること。

7.2 投与間隔

本剤の定時投与（1 日 1 回）はできるだけ同じ時間帯に服用すること。

7.3 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 日 100mg ずつ行うことが望ましい。

7.4 がん疼痛患者における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、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。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。ただし、トラマドール塩酸塩としての 1 日総投与量は 400mg を超えないこと。

7.5 投与の継続

慢性疼痛患者において、本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

7.6 投与の中止

7.6.1 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。

7.6.2 がん疼痛患者において、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。

7.7 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。［16.6.3 参照］

＜解説＞

7.1 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、最小有効用量である 1 日 100mg から開始することが推奨される。なお、他のトラマドール塩酸塩経口剤から切り替える場合は、その経口剤の 1 日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して、本剤の初回投与量を設定すること。

7.2 投与間隔

本剤は 1 日 1 回投与の徐放性製剤であるので、定時投与（1 日 1 回）はできるだけ同じ時間帯に経口投与すること。

7.3 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 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すること。減量する場合は、退薬症候の発現に注意すること。

7.4 がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）

がん疼痛患者において、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、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。トラマドール塩酸塩即放性製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。なお、本剤と臨時追加投与したトラマドール塩酸塩即放性製剤の投与量の合計が、トラマドール塩酸塩として 1 日 400mg を超えないように注意すること。

7.5 投与の継続

慢性疼痛患者において、本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討し、漫然と投与を継続しないこと。なお、経過観察期間は、国内外のガイドラインを参考に 4 週間とした。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

7.6 投与の中止

7.6.1 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。

7.6.2 がん疼痛患者において、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推奨される。トラマドール塩酸塩即放性製剤とモルヒネとの比較臨床試験において、トラマドール塩酸塩の 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、トラマドール塩酸塩の効力は約 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。

7.7 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。（「Ⅶ．１．（２）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

国内で日本人を対象として実施した 6 試験を評価資料とした。

<table>
<tr><th>相</th><th>試験番号</th><th colspan="2">対象</th><th>試験デザイン</th><th>試験内容</th></tr>
<tr><td>I</td><td>NS24/P1/01</td><td colspan="2">健康成人男性</td><td>①単回投与
プラセボ対照、二重盲検、
並行群間比較
②トラマドール塩酸塩カプセルとの比較
非盲検、クロスオーバー
③反復投与
プラセボ対照、二重盲検、
並行群間比較</td><td>安全性、薬物動態（食事の影響を含む）の検討
トラマドール塩酸塩カプセルの薬物動態との比較検討</td></tr>
<tr><td rowspan="2">III</td><td>NS24/P3/01</td><td colspan="2" rowspan="2">がん疼痛</td><td>トラマドール塩酸塩カプセル対照、二重盲検、
並行群間比較</td><td>がん疼痛に対する有効性についてトラマドール塩酸塩カプセルに対する非劣性を検証</td></tr>
<tr><td>NS24/P3/02</td><td>非対照、非盲検</td><td>がん疼痛に対する長期投与時の有効性・安全性を検討（NS24/P3/01 の継続試験）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">III</td><td>NS24C/P3/01</td><td rowspan="3">慢性疼痛</td><td>変形性関節症</td><td>プラセボ対照、二重盲検、
ランダム化治療中止</td><td>侵害受容性疼痛に対する有効性･安全性をプラセボとの比較により検証</td></tr>
<tr><td>NS24C/P3/02</td><td>帯状疱疹後神経痛</td><td>プラセボ対照、二重盲検、
ランダム化治療中止</td><td>神経障害性疼痛に対する有効性･安全性をプラセボとの比較により検証</td></tr>
<tr><td>NS24C/P3/03</td><td>慢性疼痛</td><td>非対照、非盲検</td><td>慢性疼痛全般に対する長期投与時の安全性･有効性を検討</td></tr>
</table>

（２）臨床薬理試験 [1)]

健康成人男性に本剤を単回又は反復投与（1日1回、5日間）した際の薬物動態及び安全性（食事の影響を含む）を検討した。また、本剤とトラマドール塩酸塩カプセルの薬物動態及び安全性を比較検討した。結果の概要は以下のとおりであった。

- 本剤を絶食時に単回投与（100、200、300mg）した結果、トラマドール及び活性代謝物M1（モノ-*O*-脱メチル体）の薬物動態は100～300mgで線形性を示した。
- 本剤200mgを絶食時及び食後に単回投与した結果、トラマドール及びM1の薬物動態は食事の影響を受けなかった。
- 本剤単回投与時とトラマドール塩酸塩カプセル1日4回投与時（いずれの投与量もトラマドール塩酸塩として200mg/日）の薬物動態を比較した結果、トラマドール及びM1のC_{max}及びAUCは同等であった。
- 本剤を1日1回5日間反復投与（200及び300mg/日）した場合、投与3日目には定常状態に達していると推察された。
- すべての有害事象は軽度及び非重篤であり、本剤反復投与300mgまでの忍容性を確認した。
- 食事の影響及びトラマドール塩酸塩カプセルとの比較において、有害事象の内容や発現率に大きな差異はなかった。また、トラマドール塩酸塩カプセルとの比較において、本剤に特異的な有害事象は認められなかった。

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

①がん疼痛を対象とした臨床第Ⅲ相試験－二重盲検並行群間比較試験－（NS24/P3/01）[2)]

<table>
<tr><td>試験の目的</td><td>トラマドール塩酸塩カプセル（即放カプセル）で疼痛コントロールされているがん疼痛患者を対象として、有効性について本剤の即放カプセルに対する非劣性を検証する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、二重盲検並行群間比較、実薬対照</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>即放カプセルで疼痛管理されているがん疼痛患者 121 例</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>用法及び用量
選択、除外基準の要件を満たした患者にダブルダミー法として、本剤（就寝前のみ）及び即放カプセルを 1 日 4 回、朝・昼・夕・就寝前に、観察期の即放カプセル投与量（トラマドール塩酸塩として 100mg/日、200mg/日、300mg/日）で 7 日間投与を行った。投与開始は就寝前からのみとし、前回の投与時刻から 4 時間以上あけて投与することとした。
また、定時投与では鎮痛効果が不十分と考えられる場合、レスキュードーズとして即放カプセルを投与できることとした。レスキュードーズは、定時投与間に 1 回までとし、治験薬とレスキュードーズの投与間隔は 1 時間以上あけることとした。用量は 100mg/日及び 200mg/日では 1 回 25mg（1 日 4 回まで）、300mg/日では 1 回 50mg（1 日 2 回まで）とした。

治療期間
観察期 3～15 日間、治験薬投与期 7 日間、追跡期 7 日間</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>治験薬投与期終了日前 3 日間及び観察期終了日前 3 日間の VAS 平均値の変化量</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>VAS の推移、1 日の有痛時間、夜間の睡眠、レスキュードーズの使用回数、治療の満足度</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性
主要評価項目
治験薬投与期終了日前 3 日間及び観察期終了日前 3 日間の VAS 平均値の変化量
観察期終了日前 3 日間の VAS 平均値（Mean±SD）は、本剤群 9.43±7.56mm、即放カプセル群 9.42±7.47mm でいずれの群もほぼ同じであった。本剤群と即放カプセル群の VAS 平均値の変化量の差は-0.29mm、その 95%信頼区間は-2.35～1.78mm となり、95%信頼区間の上限値 1.78mm が予め設定した非劣性マージン（7.5mm）以下であることから本剤の即放カプセルに対する非劣性が検証された。
<table>
<tr><td>投与群</td><td>本剤群</td><td>即放カプセル群</td></tr>
<tr><td>評価例数</td><td>61</td><td>60</td></tr>
<tr><td>観察期終了日前 3 日間の VAS 平均値（mm）[a)]</td><td>9.43±7.56</td><td>9.42±7.47</td></tr>
<tr><td>投与期終了日前 3 日間の VAS 平均値（mm）[a)]</td><td>8.53±8.33</td><td>8.81±8.72</td></tr>
<tr><td>VAS 平均値の変化量（mm）[a)]</td><td>–0.90±6.11</td><td>–0.61±5.33</td></tr>
<tr><td>本剤群と対照薬群の VAS 平均値の変化量の差（mm）（95%信頼区間）</td><td colspan="2">–0.29
（–2.35～1.78）</td></tr>
</table>
a）平均値±標準偏差

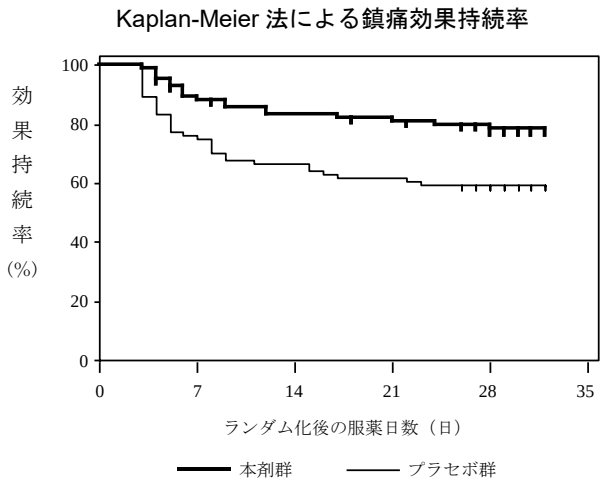
副次評価項目
・VAS の推移
VAS の推移は両群間で大きな違いは認められなかった。

・1 日の有痛時間
各評価時点（日）において、1 日の有痛時間を 5 段階（4 時間未満、4 時間以上 8 時間未満、8 時間以上 12 時間未満、12 時間以上、終日）で評価し集計した。
1 日の有痛時間が 4 時間未満の割合をみると、1 から 3 日目までは本剤群で 82.0～84.7%、即放カプセル群で 90.0～91.7%と本剤群の方がわずかに低かったものの 4 日目以降はほぼ同じであった。また、終了時の 1 日の有痛時間の分布は両群間で同様であった。</td></tr>
</table>

	・夜間の睡眠 各評価時点（日）において、夜間の睡眠を 4 段階（よく眠れた、まあまあ眠れた、あまり眠れなかった、全く眠れなかった）で評価し集計した。その結果、夜間の睡眠に両群間で違いは認められなかった。 ・レスキュードーズ使用回数 各評価時点（日）におけるレスキュードーズの使用回数を集計した。 観察期、投与期共にレスキュードーズの使用回数に両群間で違いは認められなかった。また、終了時においても、本剤群で 0 回が 58 例（95.1%）、1 回が 3 例（4.9%）、即放カプセル群で 0 回が 56 例（93.3%）、1 回が 3 例（5.0%）、2 回が 1 例（1.7%）と同様であった。 ・治療の満足度 5 段階（非常に満足、満足、満足･不満のどちらでもない、不満、非常に不満）で評価した観察期終了日及び治験薬投与期終了時の治療の満足度を集計し、「非常に満足」又は「満足」であった患者の割合及びその 95%信頼区間を算出した。また、観察期終了日と治験薬投与期終了時での治療の満足度の推移についても集計した。さらに、治療の満足度の評価が観察期から投与期で「改善」、「不変」又は「悪化」した患者の各々の割合を算出した。「非常に満足」又は「満足」であった患者の割合は、本剤群で観察期終了日 73.8%及び治験薬投与期終了時 77.0%、即放カプセル群で各々85.0%及び 86.7%であった。治療の満足度が改善した患者の割合は、本剤群 13.1%、即放カプセル群 18.3%であり、両群間で違いは認められなかった。 安全性 安全性解析対象例 121 例（本剤群 61 例、即放カプセル群 60 例）において、本剤群 61 例中 11 例（18.0%）、即放カプセル群 60 例中 6 例（10.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が発現した。主な副作用は、本剤群で悪心 3 例（4.9%）、浮動性めまい、嘔吐及びそう痒症各 2 例（3.3%）、傾眠 1 例（1.6%）等、即放カプセル群で便秘 2 例（3.3%）、悪心及び嘔吐各 1 例（1.7%）等であった。

②変形性関節症を対象とした臨床第Ⅲ相試験（NS24C/P3/01）[3)]

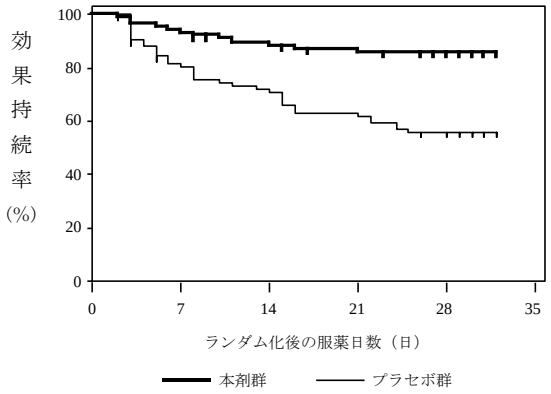
試験の目的	変形性関節症による慢性疼痛を有し、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）では鎮痛効果不十分な患者を対象として、本剤の有効性と安全性について、プラセボとの比較により検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較
対象	変形性膝関節症患者 232 例
試験方法	用法及び用量 【用量調節期】 観察期終了時に「用量調節期への移行基準」を満たした患者に本剤を投与した。投与量は 100mg/日（1 回 100mg、1 日 1 回）より開始し、「二重盲検期への移行基準」を満たすように有効性と忍容性を勘案しながら用量調節（増量、減量又は用量維持）して、1～5 週間投与した。 増量幅は 100mg/日とし、100mg/日→200mg/日→300mg/日→400mg/日と 400mg/日を超えないように増量した。減量幅も同様に 100mg/日とした。投与方法は 24 時間ごとに 1 日 1 回投与した。 【二重盲検期】 「二重盲検期への移行基準」を満たした患者に本剤又はプラセボを投与した。投与量は「二重盲検期への移行基準」を満たした用量（固定用量）で 4 週間投与した。投与方法は用量調節期と同様に 24 時間ごとに 1 日 1 回投与した。 治療期間 観察期 1～2 週間、用量調節期 1～5 週間、二重盲検期 4 週間、追跡期 1 週間

主要評価項目	二重盲検期開始時から治験薬の「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間（日数） 「鎮痛効果が不十分」と判断する基準は下記のいずれかに該当する場合 ①二重盲検期において連続する 2 日間の VAS 値が用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均と比較して、15mm を超えて悪化した場合 ②患者が鎮痛効果不十分を理由として治験薬の投与中止を申し出た場合
副次評価項目	二重盲検期中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合、VAS の推移と変化量、痛みの強度（PI）の推移と変化量（PID）、痛みの改善度（PAR）の推移、WOMAC スコアの推移と変化量、用量調節期終了時における最終投与量別有効率
結果	有効性 主要評価項目 二重盲検期開始時から治験薬の「鎮痛効果が不十分」で中止するまでの期間（日数）について、「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を以下に示す。「鎮痛効果が不十分」で中止するまでの期間は、本剤群がプラセボ群より有意に長かった（P=0.0047、log rank 検定）。二重盲検期終了時の効果持続率（累積生存率）は、本剤群 78.4%、プラセボ群 59.5%であり、本剤群がプラセボ群より高い効果持続率を示した。ハザード比（95%信頼区間）は 0.453（0.256～0.802）であった。 
	副次評価項目 【二重盲検期】 ・「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合 二重盲検期中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合は、本剤群 20.7%（18/87 例）、プラセボ群 40.5%（34/84 例）であり、本剤群がプラセボ群より有意に低かった（P=0.0049、χ^2 検定）。 ・VAS の推移と変化量 二重盲検期終了時における VAS 値の変化量（Mean±SD）は、本剤群で–1.5±15.2 mm、プラセボ群で 4.5±18.2mm であり、本剤群に比べてプラセボ群で有意に悪化した（P=0.0211、対応のない t 検定）。 ・痛みの強度の推移と変化量 二重盲検期終了時における痛みの強度の変化量は、両群間に有意差は認められなかった（P=0.1109、Wilcoxon 順位和検定）。また、その記述統計量（Mean±SD）は本剤群 0.2±0.5、プラセボ群 0.3±0.6 であり、両群間に有意差が認められなかった（P=0.1734、対応のない t 検定）。 ・痛みの改善度の推移 二重盲検期終了時の痛みの改善度は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた（P=0.0261、Wilcoxon 順位和検定）。また、二重盲検期終了時の改善率（95%信頼区間）は、本剤群 78.2%（69.5～86.8%）、プラセボ群 60.7%（50.3～71.2%）であり、本剤群がプラセボ群より有意に高かった（P=0.0132、χ^2 検定）。

	・WOMAC スコアの推移と変化量 本剤群及びプラセボ群の WOMAC スコアの変化量は、「痛み」が 0.2±2.3 及び 1.2 ±3.2、「こわばり」が–0.1±1.2 及び 0.2±1.4、「日常行動の困難度」が–0.2± 7.0 及び 2.3±9.6、「総スコア」が–0.1±9.4 及び 3.7±13.3 であった。群内比較では開始時と比べて本剤群で有意な変化はみられなかったが、プラセボ群では「痛み」、「日常行動の困難度」及び「総スコア」が有意に悪化した。群間比較では「痛み」及び「総スコア」で両群間に有意差が認められた（「痛み」P=0.0160、「総スコア」P=0.0311、対応のない t 検定）。
結　　果	安全性 【用量調節期】 安全性解析対象例 231 例中 212 例（91.8%）に副作用（臨床検査値異常含む）が発現した。主な副作用は、便秘 146 例（63.2%）、悪心 138 例（59.7%）、嘔吐 71 例（30.7%）、傾眠 49 例（21.2%）、浮動性めまい 33 例（14.3%）等であった。 【二重盲検期】 本剤群は 87 例中 35 例（40.2%）、プラセボ群は 84 例中 21 例（25.0%）に副作用が発現した。主な副作用は、本剤群では悪心 10 例（11.5%）、嘔吐 8 例（9.2%）、便秘 6 例（6.9%）、傾眠 5 例（5.7%）、プラセボ群では悪心 6 例（7.1%）、便秘 5 例（6.0%）等であった。

③帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（NS24C/P3/02）[4)]

試験の目的	帯状疱疹後神経痛を有し、鎮痛補助薬や非オピオイド鎮痛剤などの薬物治療では鎮痛効果不十分な患者を対象として、本剤の有効性と安全性について、プラセボとの比較により検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較
対　　象	帯状疱疹後神経痛患者 244 例
試験方法	用法及び用量 【用量調節期】 観察期終了時に「用量調節期への移行基準」を満たした患者に本剤を投与した。投与量は 100mg/日（1 回 100mg、1 日 1 回）より開始し、「二重盲検期への移行基準」を満たすように有効性と忍容性を勘案しながら用量調節（増量、減量又は用量維持）して、1～5 週間投与した。増量幅は 100mg/日とし、100mg/日→200mg/日→300mg/日→400mg/日と 400mg/日を超えないように増量した。減量幅も同様に 100mg/日とした。投与方法は 24 時間毎に 1 日 1 回投与した。 【二重盲検期】 「二重盲検期への移行基準」を満たした患者に本剤又はプラセボを投与した。投与量は「二重盲検期への移行基準」を満たした用量（固定用量）で、4 週間投与した。投与方法は用量調節期と同様に 24 時間ごとに 1 日 1 回投与した。 治療期間 観察期：1～2 週間、用量調節期：1～5 週間、二重盲検期：4 週間、追跡期：1 週間
主要評価項目	二重盲検期開始時から治験薬の「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間（日数） 「鎮痛効果が不十分」と判断する基準は下記のいずれかに該当する場合 ①二重盲検期において連続する 2 日間の VAS 値が用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15mm を超えて悪化した場合 ②患者が鎮痛効果不十分を理由として治験薬の投与中止を申し出た場合
副次評価項目	二重盲検期中に「鎮痛効果不十分」となった患者の割合、VAS 値の推移と変化量、痛みの強度（PI）の推移と変化量（PID）、痛みの改善度（PAR）の推移、SF-36 スコアの推移と変化量、用量調節期終了時における最終投与量別有効率

結　　果	有効性 主要評価項目（「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間） 二重盲検期開始時から治験薬の「鎮痛効果が不十分」で中止するまでの期間（日数）について、「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を以下に示す。「鎮痛効果が不十分」で中止するまでの期間は、本剤群がプラセボ群より有意に長かった（P<0.0001、log rank 検定）。二重盲検期終了時の効果持続率（累積生存率）は、本剤群 85.9%、プラセボ群 55.8%であり、本剤群がプラセボ群より高い効果持続率を示した。ハザード比（95%信頼区間）は 0.274（0.142～0.526）であった。 Kaplan-Meier 法による鎮痛効果持続率  副次評価項目 【二重盲検期】 ・「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合 二重盲検期中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合は、本剤群 13.6%（12/88 例）、プラセボ群 42.9%（36/84 例）であり、本剤群がプラセボ群より有意に低かった（P<0.0001、χ^2 検定）。 ・VAS 値の推移と変化量 二重盲検期終了時における VAS 値の変化量（Mean±SD）は、本剤群で-6.2±14.5mm、プラセボ群で 4.3 ±14.0mm であり、両群間に有意差が認められた（P<0.0001、対応のない t 検定）。 ・痛みの強度（PI）の推移と変化量（PID） 二重盲検期終了時における痛みの強度の変化量は、本剤群に比べてプラセボ群で有意に悪化した（P=0.0041、Wilcoxon 順位和検定）。また、その記述統計量（Mean±SD）は、本剤群 0.1±0.5、プラセボ群 0.3±0.6 で、両群間に有意差が認められた（P=0.0039、対応のない t 検定）。 ・痛みの改善度（PAR）の推移 二重盲検期終了時の痛みの改善度は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善が認められた（P<0.0001、Wilcoxon 順位和検定）。また、二重盲検期終了時の改善率（95%信頼区間）は、本剤群 76.1%（67.2～85.0%）、プラセボ群 48.8%（38.1～59.5%）であり、本剤群がプラセボ群より有意に高かった（P=0.0002、χ^2 検定）。 ・SF-36 スコアの推移と変化量 群内比較では、本剤群ですべての項目に有意な変化はみられなかったが、プラセボ群では「身体の痛み」及び「全体的健康感」のスコアが有意に悪化した（P<0.0001 及び P=0.0251、対応のある t 検定）。群間比較では「身体の痛み」で両群間に有意差が認められた（P<0.0001、対応のない t 検定）。 安全性 【用量調節期】 安全性解析対象例 244 例中 221 例（90.6%）に副作用（臨床検査値異常含む）が発現した。主な副作用は、便秘 165 例（67.6%）、悪心 111 例（45.5%）、傾眠 71 例（29.1%）、浮動性めまい 53 例（21.7%）、嘔吐 44 例（18.0%）、口渇 24 例（9.8%）、食欲減退 15 例（6.1%）等であった。

	【二重盲検期】 本剤群は 88 例中 39 例（44.3%）、プラセボ群は 84 例中 16 例（19.0%）に副作用が発現した。主な副作用は、本剤群で悪心 9 例（10.2%）、傾眠、嘔吐が各 6 例（6.8%）、食欲減退 5 例（5.7%）、プラセボ群では悪心 5 例（6.0%）等であった。

２）安全性試験

①がん疼痛を対象とした臨床第Ⅲ相試験－継続投与試験－（NS24/P3/02）[5)]

<table>
<tr><td>試験の目的</td><td>がん疼痛患者を対象として本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非対照オープンラベル試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>各種がんに伴うがん疼痛 107 例</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>用法及び用量
二重盲検比較試験での投与量（100mg、200mg 又は 300mg/日のいずれか）にて本剤を 1 日 1 回（夜就寝前）経口投与にて開始し、最長 24 週間投与した。投与間隔は 24 時間とした。ただし、有効性と忍容性を勘案しながら増減量することも可能とした。増量幅は 100mg/日とし、100mg/日→200mg/日→300mg/日→400mg/日と 400mg/日を超えないように増量した。減量幅も同様に 100mg/日とし、1 日あたりのレスキュードーズの使用量を含めたトラマドール塩酸塩の総投与量を勘案しながら検討した。

治療期間
継続投与期：最長 24 週間、追跡期：1 週間</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>疼痛コントロール状況
基準値からの VAS 値の推移より疼痛コントロール状況を以下の通りとした。
なお、基準値は二重盲検比較試験の治験薬投与期終了日前 3 日間の VAS 値の平均値とした。
良好　　:「基準値＋10mm」以内で推移している
ほぼ良好　:「基準値＋20mm」以内で推移している
不良　　:「基準値＋20mm」を超えて推移している</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>VAS の推移、1 日の有痛時間、夜間の睡眠、レスキュードーズの使用状況、
治療の満足度、疼痛コントロール状況（日単位）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性
主要評価項目
疼痛コントロール状況
疼痛コントロール良好率（95%信頼区間）は、2 週後で 68.2%（58.5～76.9%）、8 週後で 71.6%（61.0～80.7%）、24 週後で 76.7%（61.4～88.2%）であり、期間を通じて概ね 60%から 70%の患者が良好であった。

疼痛コントロール状況及び疼痛コントロール良好率
<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="3">評価
例数</td><td colspan="3">疼痛コントロール状況 a)</td><td rowspan="3">疼痛コントロール
良好率 b)
(95%信頼区間)</td></tr>
<tr><td>良好</td><td>ほぼ良好</td><td>不良</td></tr>
<tr><td>例数
(%)</td><td>例数
(%)</td><td>例数
(%)</td></tr>
<tr><td>2 週後</td><td>107</td><td>73
(68.2)</td><td>19
(17.8)</td><td>15
(14.0)</td><td>68.2%
(58.5~76.9)</td></tr>
<tr><td>8 週後</td><td>88</td><td>63
(71.6)</td><td>14
(15.9)</td><td>11
(12.5)</td><td>71.6%
(61.0~80.7)</td></tr>
<tr><td>24 週後</td><td>43</td><td>33
(76.7)</td><td>5
(11.6)</td><td>5
(11.6)</td><td>76.7%
(61.4~88.2)</td></tr>
</table>
a）二重盲検並行群間比較試験（国内第 III 相）の投与期終了日前 3 日間の VAS 平均値を基準値とし、各規定来院時の VAS 値の推移より以下のとおり判定した。
良好　　:「基準値+10 mm」以内で推移している
ほぼ良好:「基準値+20 mm」以内で推移している
不良　　:「基準値+20 mm」を超えて推移している
b)「良好」を示す患者の割合を疼痛コントロール良好率（%）とした。</td></tr>
</table>

	副次評価項目 ・VAS の推移 VAS 値（Mean）は、二重盲検比較試験の時と同様に継続投与試験中も 10mm 前後の値で推移した。 ・1 日の有痛時間 各評価時点における 1 日の有痛時間を 5 段階（4 時間未満、4 時間以上 8 時間未満、8 時間以上 12 時間未満、12 時間以上、終日）で評価し集計した。その結果、1 日の有痛時間は、試験期間を通して約 80%以上の患者が 4 時間未満であった。 ・夜間の睡眠 各評価時点における夜間の睡眠を 4 段階（よく眠れた、まあまあ眠れた、あまり眠れなかった、全く眠れなかった）で評価し集計した。その結果、試験期間を通過して 80%から 90%の患者が「よく眠れた」又は「まあまあ眠れた」であった。 ・レスキュードーズの使用状況 レスキュードーズの使用回数が 0 回であった患者の割合は、二重盲検比較試験では 76.6%、継続投与試験 2 週後では 60.7%、8 週後では 56.8%、24 週後では 54.5%であった。また、レスキュードーズの使用回数及び使用量は、85%以上の患者が 1 回以下で 25mg 以下であった。 ・治療の満足度 各評価時点において 5 段階（非常に満足、満足、満足･不満足のどちらでもない、不満、非常に不満）で評価した治療の満足度を集計し、「非常に満足」又は「満足」であった患者の割合を算出した。 「非常に満足」又は「満足」であった患者の割合は、二重盲検比較試験の治験薬投与終了日で 86.0%、継続投与試験 2 週後で 83.2%、8 週後で 87.4%、24 週後で 95.0%であり、試験期間を通して 80%以上の患者が「非常に満足」又は「満足」であった。 ・疼痛コントロール状況（日単位） 継続投与試験開始後の総投与日数における疼痛コントロール状況が「良好」の日数の割合は、89.4%（10381/11615 日）であった。定時投与が 400mg/日であった症例は 3 例で、それらの「良好」の日数の割合は 96.2%（102/106 日）であった。 安全性 継続投与期の安全性解析対象例 107 例中 40 例（37.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が発現した。主な副作用は、便秘 14 例（13.1%）、悪心 10 例（9.3%）、嘔吐 5 例（4.7%）、傾眠 4 例（3.7%）、浮動性めまい 1 例（0.9%）等であった。

②非がん性慢性疼痛を対象とした臨床第Ⅲ相試験－長期投与試験－（NS24C/P3/03）[6)]

試験の目的	非がん性慢性疼痛患者を有し、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン、ノイロトロピン等）や鎮痛補助薬の薬物治療では鎮痛効果不十分な患者を対象として、本剤の長期投与時（52 週）の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照オープンラベル試験
対象	非がん性慢性疼痛 171 例
試験方法	用法及び用量 観察期（1~2 週間）終了時に用量調節期への移行基準を満たした患者に本剤を投与した。投与量は 100mg/日（1 回 100mg、1 日 1 回）より開始した。用量調節期（6 週間）において痛みの改善度が中等度改善（かなり痛みが和らいだ）以上となるように有効性と忍容性を勘案しながら増量（減量又は用量維持）して用量調節した。 コントロール期（投与開始 6 週以降の 46 週間）は、用量調節期で確認された患者ごとの至適用量で継続投与した。ただし、有効性、安全性を勘案して、必要に応じて増減量は可能とした。増量幅は 100mg/日とし、100mg/日→200mg/日→300mg/日→400mg/日と 400mg/日を超えないように増量した。減量幅も同様に 100mg/日とした。投与方法は､24 時間ごとに 1 日 1 回投与した。 治療期間 観察期：1~2 週間、用量調節期：6 週間、コントロール期：46 週間、追跡期：1 週間
評価項目	有効性 VAS 値の推移と変化量､痛みの改善度（PAR）の推移､痛みの強度（PI）の推移と変化量（PID）､SF-36 スコアの推移と変化量
結果	有効性 ・VAS 値の推移と変化量 VAS 値（Mean±SD）の推移は、投与開始時が 61.4±9.7mm（171 例）､6 週後が 30.8 ±16.2mm（151 例）､28 週後が 26.8±17.4mm（128 例）､52 週後が 22.2±17.0mm（124 例）であった。28 週後及び 52 週後の VAS 値の変化量（Mean±SD）は–34.3±17.7mm 及び–38.8±18.3mm であり、投与開始時と比較して VAS 値はいずれも有意に減少した（いずれも P<0.0001、対応のある t 検定、Bonferroni 法により多重性を調整）。 ・痛みの改善度（PAR）の推移 痛みの改善度は、6 段階（完全改善、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で評価し､「中等度改善」以上の割合を改善率とした。改善率（95%信頼区間）は、1 週後で 24.0%（17.6～30.4%）､6 週後で 88.7%（83.7～93.8%）､28 週後で 85.9%（79.9～92.0%）及び 52 週後で 94.4%（90.3～98.4%）であった。 ・痛みの強度（PI）の推移と変化量（PID） 痛みの強度（PI）は、評価時期ごとに 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で評価した。痛みの強度（PI）は、投与開始日では中等度が 90.6%（155/171 例）､高度が 9.4%（16/171 例）であったが､6 週後では、なしが 2.6%（4/151 例）､軽度が 86.1%（130/151 例）､中等度が 9.3%（14/151 例）､高度が 2.0%（3/151 例）であり、28 週後及び 52 週後では、なしが 3.9%（5/128 例）及び 4.0%（5/124 例）､軽度が 84.4%（108/128 例）及び 89.5%（111/124 例）､中等度が 11.7%（15/128 例）及び 6.5%（8/124 例）と改善が認められた。 また、28 週後及び 52 週後の痛みの強度の変化量（PID）は、投与開始日と比較していずれも有意に改善した（いずれも P<0.0001、Wilcoxon 符号付き順位検定、Bonferroni 法により多重性を調整）。 ・SF-36 スコアの推移と変化量 28 週後及び 52 週後における全ての項目で投与開始日と比較して有意な改善が認められた（P<0.0001～P=0.0002、対応のある t 検定、Bonferroni 法により多重性を調整）。 ・対象疾患別 VAS 値の推移と変化量 いずれの疾患においても 6 週後、28 週後及び 52 週後で、良好な鎮痛効果を示し、用量調節期終了時（6 週後）及び 52 週後での VAS 値の変化量（Mean±SD）は、侵害受容性疼痛：-35.6±15.8mm 及び-43.3±17.6mm、神経障害性疼痛：-27.5±16.0mm 及び-35.5±17.5mm、線維筋痛症：-19.2±11.9mm 及び-30.8±19.2mm であった。

	安全性 安全解析対象例 171 例中 148 例（86.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が発現した。主な副作用は、便秘 83 例（48.5%）、悪心 77 例（45.0%）、傾眠 53 例（31.0%）、浮動性めまい 29 例（17.0%）、嘔吐 25 例（14.6%）、そう痒症、口渇が各 12 例（7.0%）、頭痛 10 例（5.8%）、異常感 9 例（5.3%）等であった。

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

使用成績調査（調査終了）

試験の目的	日常の診療において、本剤を投与された患者について以下の事項を把握することを主な目的とする。 ① 未知の副作用 ② 使用実態下における副作用の発生状況の把握 重点調査項目：呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、傾眠、浮動性めまい ③ 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因
調査方式	中央登録方式
目標症例数	600 例（がん疼痛：60 例、慢性疼痛：540 例）
症例数	登録症例 677 例（がん疼痛：74 例、慢性疼痛：603 例） うち安全性解析対象症例数 650 例（がん疼痛：74 例、慢性疼痛：576 例）、 有効性解析対象症例数 622 例（がん疼痛：71 例、慢性疼痛：551 例）
調査期間等	平成 27 年 11 月～平成 30 年 5 月 観察期間：24 週間。投与を中止した場合は、中止までの期間。
主な結果	本調査の副作用発現割合は 15.4%（100/650 例）であった。本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は、承認時の臨床試験における副作用発現割合と比較して大きな違いはなく、いずれも非重篤であり、新たなリスクも認められなかった。

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

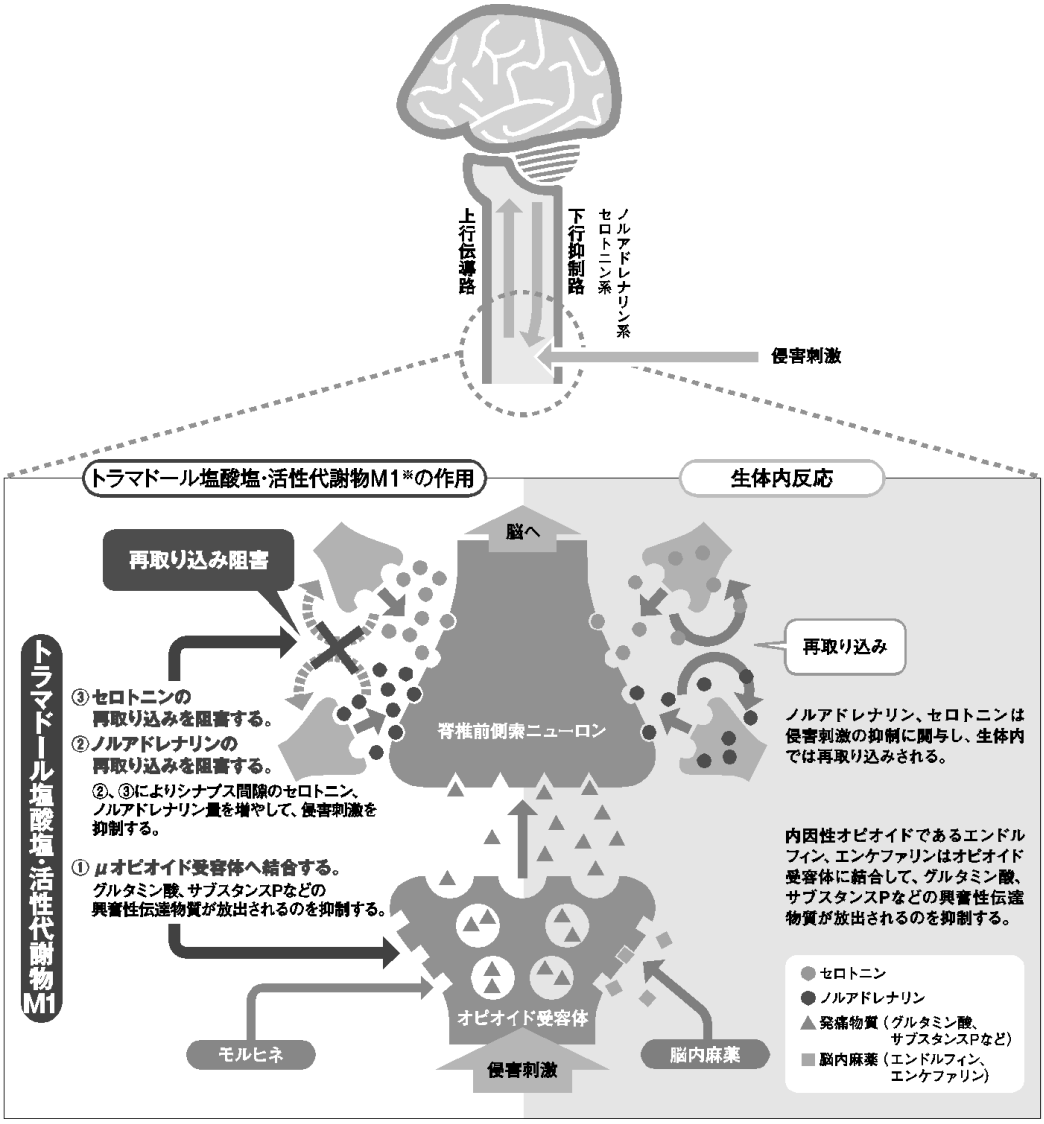
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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（μ、δ、κ）に特異的に結合することで鎮痛作用を示す。モルヒネは μ 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、トラマドール塩酸塩及び活性代謝物 M1 は主に①μ 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。



*トラマドール塩酸塩及び活性代謝物M1のμ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[7)]

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μ、δ及びκ-オピオイド受容体に対するKi値はそれぞれ6.7、100及び81μMとμ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μオピオイド受容体に対するKi値は0.04μM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μオピオイド受容体に対する結合親和性は高く、μ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

	Ki値（μM）		
	μオピオイド受容体	δオピオイド受容体	κオピオイド受容体
モルヒネ塩酸塩	0.0058 ± 0.001 (7)	0.08 ± 0.001 (3)	0.17 ± 0.02 (4)
コデインリン酸塩	0.8 ± 0.1 (4)	5.5 ± 0.6 (3)	14 ± 2 (3)
トラマドール塩酸塩	6.7 ± 0.3 (4)	100 ± 10 (3)	81 ± 2 (4)
（1*R*, 2*R*）-トラマドール塩酸塩	4.1 ± 0.1 (3)	54 ± 3 (3)	83 ± 7 (3)
（1*S*, 2*S*）-トラマドール塩酸塩	200 ± 70 (3)	490 ± 30 (3)	81 ± 9 (3)
M1塩酸塩	0.04 ± 0.006 (3)	1.4 ± 0.1 (3)	3.3 ± 0.4 (3)
（1*R*, 2*R*）-M1塩酸塩	0.022 ± 0.003 (4)	0.69 ± 0.03 (3)	1.8 ± 0.1 (4)
（1*S*, 2*S*）-M1塩酸塩	1.9 ± 0.1 (4)	26 ± 1 (3)	35 ± 4 (3)

Ki値は平均値±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[7)]

ラット脳のシナプトソーム標品を用いた[^{3}H]ノルアドレナリン及び[^{3}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Ki値はそれぞれ1.8及び1.9μMであった。M1塩酸塩も[^{3}H]ノルアドレナリン及び[^{3}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[^{3}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、[^{3}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）	
	[^{3}H]ノルアドレナリン	[^{3}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*R*, 2*R*）-トラマドール塩酸塩	6.9 ± 0.6 (3)	0.87 ± 0.14 (3)
（1*S*, 2*S*）-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*R*, 2*R*）-M1塩酸塩	42 ± 8 (4)	7.5 ± 0.9 (3)
（1*S*, 2*S*）-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シング法、空気誘発ライシング法、ホットプレート法、テールフリック法[8)]

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シング法において、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_{50} 値は 2.9 及び 5.4mg/kg であった。ラットを用いたライシ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_{50} 値は 1.6 及び 1.7mg/kg であった。これらの結果から、ライシング法におけるモルヒネ硫酸塩の ED_{50} 値に対するトラマドール塩酸塩の ED_{50} 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_{50} 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_{50} 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_{50} 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シング法	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シング法	マウス 皮下	0.4 (0.3–0.5)	5.2 (2.4–7.3)	1.9 (1.2–2.6)
空気誘発ライシング法	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）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の影響[8)]

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トラマ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トラマ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、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トラマドール塩酸塩と競合的に拮抗し、トラマ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、トラマ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トラマ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

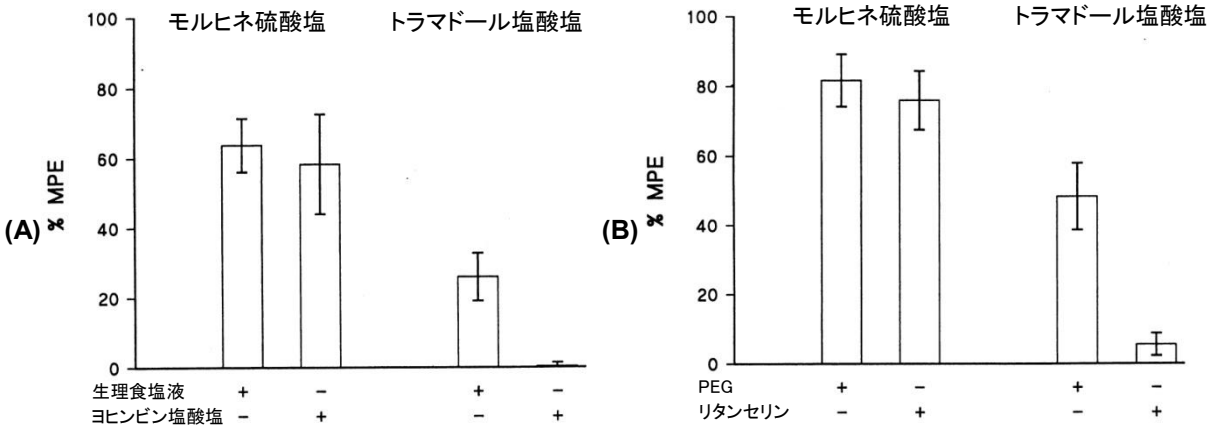
試験法	動物種 投与経路	抗侵害作用の惹起用量（mg/kg）	ナロキソン塩酸塩（皮下投与）のID_{50}値とその95%信頼区間（mg/kg）
アセチルコリン誘発ライシング法	マウス		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	2	0.012 (0.003-0.028)
コデインリン酸塩	腹腔内	16	0.008 (0.005-0.015)
トラマドール塩酸塩	腹腔内	20	—[#]
ホットプレート法（48℃）	マウス		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	10	0.038 (0.028-0.050)
トラマドール塩酸塩	腹腔内	50	—[#]
ホットプレート法（55℃）	マウス		
モルヒネ硫酸塩	腹腔内	8	0.005 (0.001-0.010)
トラマドール塩酸塩	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)
トラマドール塩酸塩	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)
トラマドール塩酸塩	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

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、α_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[8)]。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[9)]。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

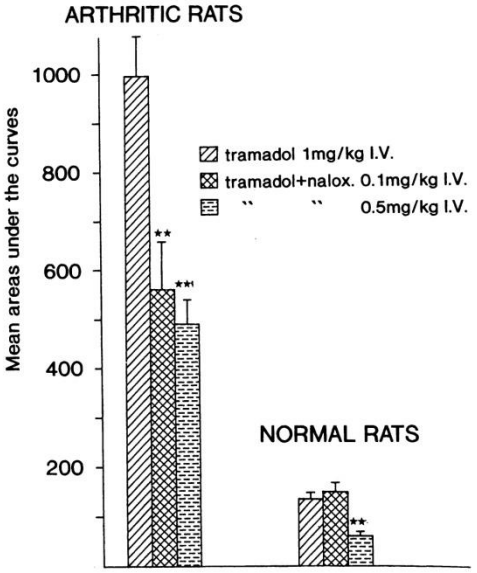


モルヒネ硫酸塩及びトラマドール塩酸塩を、ラットのくも膜下腔内にそれぞれ12μg投与した。ヨヒンビン塩酸塩（1mg/kg）及びリタンセリン（1mg/kg）は、くも膜下投与の10分後にそれぞれ腹腔内投与した。対照は、それぞれの媒体である生理食塩液又は40%ポリエチレングリコール400（PEG）を腹腔内投与した。抗侵害作用は、モルヒネ硫酸塩又はトラマドール塩酸塩投与後の測定における反応潜時を投与前の反応潜時で差し引き、設定した最大時間から投与前の反応潜時を差し引いたもの（maximal possible effect、MPE）に対する百分率（% MPE）で表す。

②実験的関節炎モデルラットにおける作用[10)]

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[11)]

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では、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。

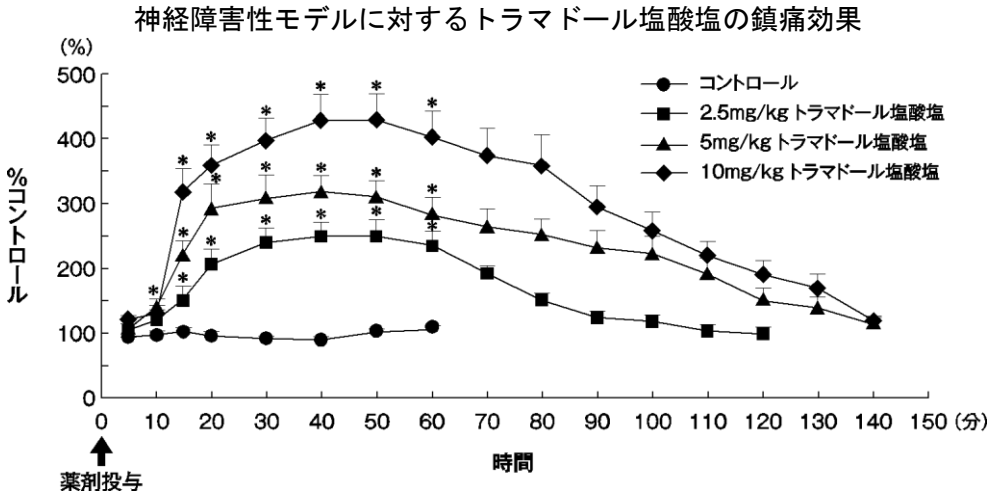
トラマドール塩酸塩又はモルヒネ塩酸塩反復投与マウスを用いたトラマドール及びモルヒネの抗侵害作用

	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神経障害性疼痛に対する作用[12)]

坐骨神経を結紮した神経障害性モデルラットを用いた pay pressure 法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用は、強力かつ用量依存的であった。トラマドール塩酸塩 2.5mg/kg 及び 5mg/kg の鎮痛作用のピーク時間は 40 分後で、それぞれコントロールに対し疼痛（逃避）閾値の上昇率は 251.3±20.7%、319.8±24.8%であった。また、100mg/kg の鎮痛作用のピークは 50 分後でコントロールに対し 430.8±25.0%であった。

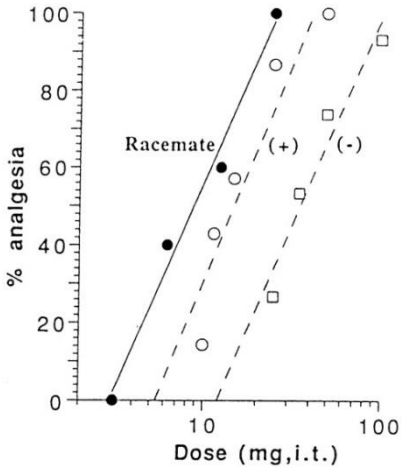


また、坐骨神経を部分結紮したアロディニアモデルラットに蒸留水（媒体）、トラマドール 3、10 及び 30mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、神経障害性疼痛に対する影響を検討した。ラット坐骨神経部分結紮モデルにおける 50%疼痛閾値は、トラマドール 30mg/kg の経口投与 1、2 及び 4 時間後のいずれも有意に増加した。トラマドール 10mg/kg 投与群では経口投与 1 及び 4 時間後に有意に増加し、3mg/kg 経口投与群では有意な増加は認められなかった。トラマドールは経口投与した 1 時間後の 50%疼痛閾値を用量依存的に増加させ、10 及び 30mg/kg 投与で有意な抗アロディニア作用を示した[13)]。

4）ラセミ体と光学異性体[14)]

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、（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



●：トラマドール塩酸塩
○：（1*R*, 2*R*）－トラマドール塩酸塩
□：（1*S*, 2*S*）－トラマドール塩酸塩

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。

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_{50}値とその95%信頼区間（μg#又はmg/kg）		
		(1*R*, 2*R*)- トラマドール塩酸塩	(1*S*, 2*S*)- 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℃）	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[15)]

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_{50} 値はそれぞれ 8.97 及び 2.94mg/kg であり、鎮咳作用の ED_{50} 値はそれぞれ 3.52 及び 4.31mg/kg であった。M1 塩酸塩は μ-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_{50} 値とその 95%信頼区間（mg/kg）		比率#
	抗侵害作用 （テールフリック法）	鎮咳作用 （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_{50} 値/鎮咳作用の ED_{50} 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

（１）治療上有効な血中濃度

100ng/ml[16)]

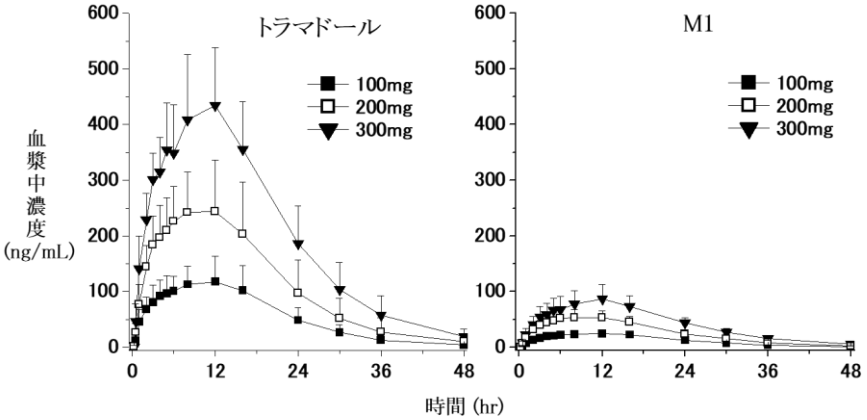
（２）臨床試験で確認された血中濃度

１）健康成人における体内動態[1)]

（単回投与時）

健康成人男性10例に本剤を空腹時に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9～12時間でC_{max}に達した後、6～8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。

本剤を単回経口投与後のトラマドール及びM1の血漿中濃度推移



本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

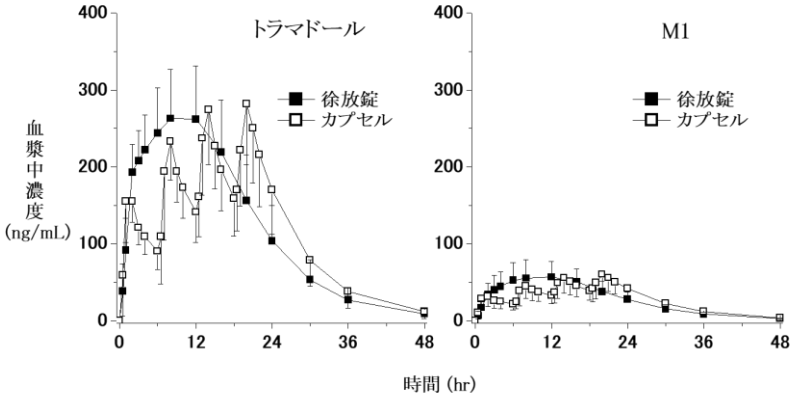
パラメータ	トラマドール		
	100mg	200mg	300mg
C_{max}(ng/mL)	123±39	257±89	444±117
t_{max}(hr)	9.5±2.8	9.6±3.2	11.6±1.3
$t_{1/2,\beta}$(hr)	6.44±1.07	6.63±1.99	6.97±1.08
$AUC_{0-\infty}$(ng･hr/mL)	2640±1020	5500±2480	9720±2820
パラメータ	M1		
	100mg	200mg	300mg
C_{max}(ng/mL)	25.9±5.9	56.1±13.8	86.6±26.1
t_{max}(hr)	11.5±4.0	9.6±3.6	12.0±0.0
$t_{1/2,\beta}$(hr)	7.02±1.37	7.34±1.89	7.93±1.51
$AUC_{0-\infty}$(ng･hr/mL)	610±159	1290±260	2090±520

平均値±標準偏差（n=10）

また、健康成人男性24例に本剤（200mg）を単回又はトラマドール塩酸塩カプセル（50mg）を1日4回、空腹時に経口投与したときのトラマドール及びM1の血漿中濃度推移を比較した。両製剤を投与したときのトラマドール及びM1のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$に差は認められなかった。

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

本剤を単回経口投与又はトラマドール塩酸塩カプセルを1日4回
経口投与後のトラマドール及びM1の血漿中濃度推移



本剤又はトラマドール塩酸塩カプセルを投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール	
	徐放錠 200mg	ｶﾌﾟｾﾙ 50mg×4 回
C_{max}(ng/mL)	283±66	308±67
$AUC_{0-\infty}$(ng･hr/mL)	5880±1660	5810±1770
パラメータ	M1	
	徐放錠 200mg	ｶﾌﾟｾﾙ 50mg×4 回
C_{max}(ng/mL)	59.8±23.0	63.6±21.8
$AUC_{0-\infty}$(ng･hr/mL)	1370±450	1370±400

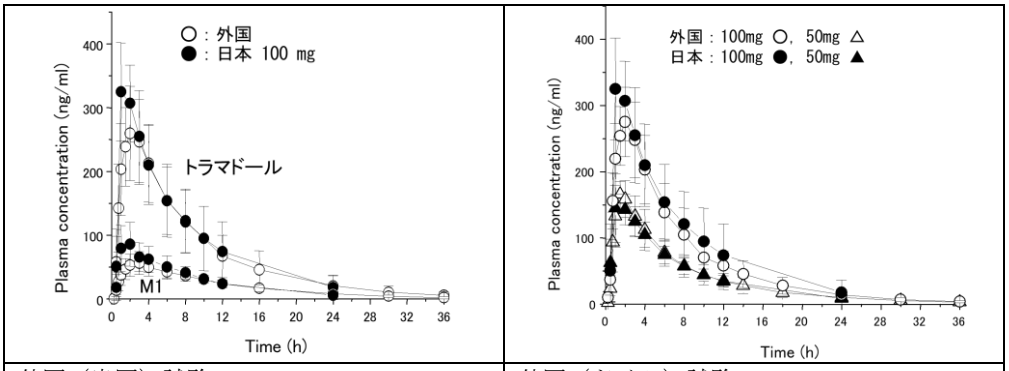
平均値±標準偏差（n=24）

（反復投与時）
健康成人男性9例に本剤（200及び300mg）を1日1回5日間食後経口投与したとき、第5日（反復投与3日目）のトラマドールのAUC_{0-24hr}は第1日の$AUC_{0-\infty}$と比較すると42%及び31%増加し、第7日（反復投与5日目）のAUC_{0-24hr}は第1日の$AUC_{0-\infty}$と比較すると57%及び28%増加した。一方、M1については、いずれの群においても第5日（反復投与3日目）及び第7日目（反復投与5日目）のAUC_{0-24hr}は第1日の$AUC_{0-\infty}$と比較して増加は認められなかった。

２）薬物動態の民族間差（外国人によるデータ）[17) 18)]
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。

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

日本と外国試験における血漿中濃度推移の比較



外国（米国）試験 絶食時に100mg単回経口投与後のトラマドール及びM1濃度（n=24）	外国（ドイツ）試験 絶食時に100mg、50mg単回経口投与後のトラマドール濃度（n=7-8）

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		
		$AUC_{0-\infty}$(ng･h/mL)	2682 ± 1182		
ドイツ	7	C_{max}(ng/mL)	286 ± 46	1.20	0.965 – 1.450
		$AUC_{0-\infty}$(ng･h/mL)	2176 ± 612	1.23	0.828 – 1.702
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

日本と外国試験における薬物動態の比較
＜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_{max}(ng/mL)	161 ± 18		
		$AUC_{0-\infty}$(ng･h/mL)	1287 ± 229		
ドイツ	8	C_{max}(ng/mL)	172 ± 25	1.07	0.934 – 1.213
		$AUC_{0-\infty}$(ng･h/mL)	1304 ± 369	1.01	0.774 – 1.327

３）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、健康成人をスパ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[19]。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[20] 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*R*，2*R*)-トラマドール	1143 (799–2097) *	1401 (1005–2071)
(1*S*，2*S*)-トラマドール	953 (702–1561) **	1192 (819–1677)
(1*R*，2*R*)-M1	310 (151–560)	検出限界以下 1)
(1*S*，2*S*)-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

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響

①標準食 1)

健康成人男性 12 例に本剤 200mg を空腹時及び食後 30 分に単回経口投与したとき、血漿中トラマドール及び M1 濃度推移に差はなく、食事の影響は認められなかった。

トラマドール塩酸塩徐放錠 200mg を健康成人男性に空腹時及び食後に単回投与後の トラマドールと M1 の薬物動態パラメータ

	パラメータ a	絶食時	食後	P 値 b
トラマドール	C_{max}(ng/mL)	266±47	284±51	－
	t_{max}(hr)	11.1±3.7	9.7±3.3	0.2047
	AUC_{0-t}(ng･hr/mL)	5650±1260	5540±1230	－
	$AUC_{0-\infty}$(ng･hr/mL)	5740±1320	5620±1260	－
	$t_{1/2,\beta}$(hr)	6.53±0.81	6.72±0.87	－
M1	C_{max}(ng/mL)	60.6±15.2	61.2±17.0	0.0337
	t_{max}(hr)	10.7±3.4	10.7±2.0	1.0000
	AUC_{0-t}(ng･hr/mL)	1420±320	1330±320	－
	$AUC_{0-\infty}$(ng･hr/mL)	1450±330	1360±320	－
	$t_{1/2\beta}$(hr)	7.24±0.90	7.48±1.09	－

a：平均値±標準偏差（N=12）、b：分散分析により算出

②高脂肪高カロリー食（外国人によるデータ）

健康白人成人男性 29 例に高脂肪高カロリー食摂取後、本剤 200mg を投与した場合、トラマドールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、絶食時投与の 154%及び 98.0%、また M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、絶食時投与の 149%及び 100%であった。高脂肪高カロリー食は C_{max} を上昇させるが $AUC_{0-\infty}$には影響を与えなかった。

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

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_{50} 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_{50} 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の代謝反応に対する抗うつ薬の阻害作用

	代謝反応	IC_{50} 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
(*1R, 2R*): ＋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
(*1S, 2S*): －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）[21)]

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 カプセル剤を単回投与）の $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2,\beta}$ 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_{max} 及び $t_{1/2,\beta}$ が有意に増大し、C_{max} 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。

トラマドールの体内動態に及ぼすシメチジンの効果

		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	MRT (h)	U_{0-36h} (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

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

③カルバマゼピンとの相互作用（外国人によるデータ）[22)]

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_{max} が 49%減少、トラマドール及び M1 の $AUC_{0-\infty}$ 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 $t_{1/2,\beta}$ 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。（「Ⅷ．７．相互作用」の項参照）

トラマドールの体内動態に及ぼすカルバマゼピンの効果

		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	MRT (h)	U_{0-36h} (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)

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法（外国人によるデータ）

各パラメータ値は、バイオアベイラビリティ試験より、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。また、分布容積は、乳汁中排泄試験からも、2-コンパートメントモデルにより算出した。

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス（外国人によるデータ）

外国人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 を静脈内投与したときの見かけの全身クリアランスはそれぞれ、710±174mL/min（CL/F）、または 467±124 mL/min（CL）であった[23)]。（平均値±標準偏差）

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

（５）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[23]及び授乳婦を用いた乳汁中排泄試験[24]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。

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

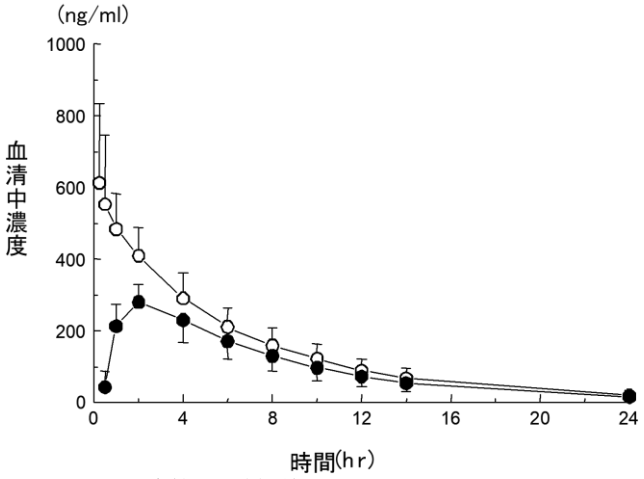
（１）吸収率（外国人によるデータ）

ドイツにおいて実施された ^{14}C-標識体投与試験において、^{14}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[25]。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。

（２）バイオアベイラビリティ（外国人によるデータ）[23)]

健康成人男性 10 例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。投与は非盲検 2 群 2 期クロスオーバーで実施した。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_{max}：290ng/mL）に達した後、静脈内投与時と同じ $t_{1/2,\beta}$（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 $AUC_{0-\infty}$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



平均値±標準偏差(n=8-10)

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)

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

「Ⅶ．５．（５）その他の組織への移行性」の項参照。

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

（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^{14}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例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）[24)]

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

採取間隔 (h)	トラマドール(μg)	M1 (μg)	M1 抱合体(μg)
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 - 1 2	77.17 ± 59.09	18.62 ± 12.11	1.43 ± 0.74
0 - 1 6	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＞[26)]

^{14}C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに30mg/kg経口投与した後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後1～2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。脳内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。

（６）血漿蛋白結合率

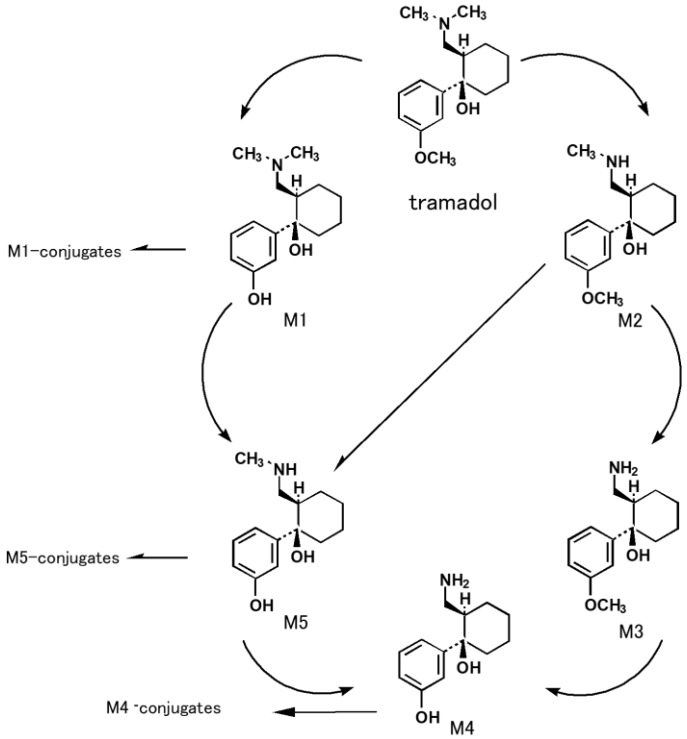
^{14}C-トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2～10μg/mLの範囲で19.5～21.5%であり、結合率に濃度依存性は認められなかった[27)]（*in vitro*）。

６．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。国内で実施したトラマドール塩酸塩カプセルの第I相単回投与試験[28)]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[25)]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[29)]。

トラマドールの代謝経路



（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

①ヒト CYP 発現系での代謝反応（*in vitro* 試験）[30)]

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）[30)]

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 1～100μmol/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 ともに高濃度（100μmol/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 (100μmol/L)	M1 (100μmol/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	6α－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	6β－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, α-naphthoflavone (1μmol/L); CYP2A6, methoxalen (5μmol/L); CYP2B6,orphenadrine (500μmol/L); CYP2C8, quercetin (10μmol/L); CYP2C9, sulfaphenazole (3μmol/L); CYP2C19, tranylcypromine (20μmol/L); CYP2D6, quinidine (4μmol/L); CYP2E1, diethyldithiocarbamate (100μmol/L); CYP3A4, ketoconazole (1μmol/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）[23)]

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 $AUC_{0-\infty}$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活性比、存在比率

「Ⅵ．２．（２）薬効を裏付ける試験成績」の項参照

７．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。

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

（２）排泄率[28)]

国内で実施したトラマドール塩酸塩カプセルの第Ⅰ相単回投与試験において、単回投与後 24 時間までの尿中排泄率は、用量間（25、50 及び 100mg）で差は認められず、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）[31)]

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）

胆汁及び尿は投与後それぞれ 36 及び 72 時間まで採取し、累積排泄率より算出した。

（３）排泄速度

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

トラマドールは透析によってはほとんど除去されない。

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

10. 特定の背景を有する患者

（１）腎機能障害患者における体内動態（外国人によるデータ）[32)]

ドイツで実施された様々な程度の腎機能障害患者(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（CLcr）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機能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	CLcr (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機能障害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M1の尿中排泄量およびクレアチニンクリアランス

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[a)]

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）

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

（２）肝機能障害患者における体内動態（外国人によるデータ）[33)]

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

（３）高齢者における体内動態（外国人によるデータ）[34)]

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=672mL/min）は、健康非高齢者（22～47 歳）を対象に実施した試験 [17)] の結果（CL/F=701mL/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

11. その他

該当資料なし

注）本邦で承認されている非オピオイド鎮痛剤で治療困難な「疼痛を伴う各種癌」、「慢性疼痛」の鎮痛に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400mg を超えないこととする。

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

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 12 歳未満の小児［9.7.1 参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［9.1.6 参照］

2.3 アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者［中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。］

2.4 モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中の患者又は投与中止後 14 日以内の患者［10.1 参照］

2.5 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者［10.1 参照］

2.6 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。］［9.1.2 参照］

2.7 高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者［9.2.1、9.3.1 参照］

〈解説〉

2.1 外国で 18 歳未満の患者における呼吸抑制が確認され、2017 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA）が 12 歳未満の患者への使用を禁忌に記載することを勧告したことから、注意喚起のために設定した。なお、国内臨床試験において、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。また、国内において小児に対する用法及び用量は承認されておらず、小児における呼吸抑制関連の報告も無い（2004 年 4 月から 2017 年 5 月までの期間）。

2.2 過敏症に対する一般的な注意事項である。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。

2.3 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禁忌と設定した。

2.4 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、ラサギリンメシル酸塩：販売名；アジレクト及びサフィナミドメシル酸塩：販売名；エクフィナ）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考慮し、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中止後 14 日以内の患者には禁忌と設定した。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 日間の間隔をあけることが推奨される。

2.5 μオピオイド受容体への競合的阻害により、離脱症状を起こすおそれ、および鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩（販売名；セリンクロ）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、ナルメフェン塩酸塩投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。

2.6 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。

2.7 本剤は 1 日 1 回投与の製剤であることから、高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者に投与すると高い血中濃度が持続し、作用や副作用が強く出るおそれがある。トラマドール塩酸塩即放性製剤の場合は投与間隔の調節や低用量からの投与が可能であるが、本剤では調節が難しいので、当該患者には本剤を投与しないこと。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。［11.1.4 参照］

8.2 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。

8.3 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。

8.4 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

8.5 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕いたりしないように指示すること。

〈解説〉

8.1 薬物依存はオピオイド鎮痛剤の副作用として知られており、外国においてトラマドール塩酸塩製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。本剤の連用により身体的依存や精神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。

8.2 国内臨床試験において、悪心（45.6%）、嘔吐（20.1%）、便秘（54.4%）等が認められている。本剤の服薬アドヒアラ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。

8.3 国内臨床試験において、眠気〔傾眠（24.4%）〕、めまい〔浮動性めまい（16.0%）、回転性めまい（0.1%）〕等が、また、トラマドール塩酸塩を含む製剤において意識消失が認められている。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従事させないよう注意すること。なお、トラマドール塩酸塩を含む製剤においては、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。

8.4 鎮痛剤による治療は、がん疼痛や慢性疼痛に対する原因療法ではなく、対症療法である。治療上の必要性を十分に検討した上で使用し、期待する効果がみられない場合には、速やかに他の適切な治療への変更を検討すること。

8.5 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕いたりしないように患者に指示すること。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 18 歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

9.1.2 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（治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く）

本剤投与中は観察を十分に行うこと。痙攣発作を誘発することがある。［2.6 参照］

9.1.3 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者
厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。依存性を生じやすい。
9.1.4 呼吸抑制状態にある患者
呼吸抑制を増強するおそれがある。
9.1.5 脳に器質的障害のある患者
呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。
9.1.6 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）
［2.2 参照］
9.1.7 ショック状態にある患者
循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。

〈解説〉

9.1.1 2017 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA）が 12 歳以上 18 歳未満の患者のうち肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者では重篤な呼吸障害のリスクを高める可能性がある旨を警告に記載することを勧告したことから、当該患者には投与しないこと。なお、国内において 18 歳未満の患者における呼吸抑制関連の報告は無い（2004 年 4 月から 2017 年 5 月までの期間）。

9.1.2 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、アルコール禁断症状、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。

9.1.3 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、身体的依存や精神的依存が生じやすいため、慎重に投与すること。

9.1.4 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、慎重に投与すること。

9.1.5 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。そのため、脳腫瘍、脳血管障害、脳炎・髄膜炎、悪性腫瘍による髄膜症、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に投与すること。

9.1.6 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に投与すること。

9.1.7 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に投与すること。

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 高度な腎機能障害のある患者
投与しないこと。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。［2.7 参照］
9.2.2 腎機能障害のある患者（高度な腎機能障害のある患者を除く）
高い血中濃度が持続するおそれがある。［16.6.1 参照］

〈解説〉

本剤は、主に肝臓で代謝され腎排泄される。腎機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状況に応じて、慎重に投与すること。なお、高度の腎機能障害又は肝機能障害のある患者に対して、本剤の投与は禁忌である。「Ⅷ．２．禁忌内容とその理由」、「Ⅶ．１０．（１）腎機能障害患者における体内動態」の項参照。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度な肝機能障害のある患者

投与しないこと。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。［2.7 参照］

9.3.2 肝機能障害のある患者（高度な肝機能障害のある患者を除く）

高い血中濃度が持続するおそれがある。［16.6.2 参照］

〈解説〉

本剤は、主に肝臓で代謝され腎排泄される。肝機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状況に応じて、慎重に投与すること。なお、高度の腎機能障害又は肝機能障害のある患者に対して、本剤の投与は禁忌である。「Ⅷ．２．禁忌内容とその理由」、「Ⅶ．１０．（２）肝機能障害患者における体内動態」の項参照。

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

9.5 妊婦

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

〈解説〉

国内臨床試験において、妊婦、産婦及び授乳婦等への使用経験はない。

妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、海外において、本剤の投与により新生児薬物離脱症候群が起こった症例が報告されており、これは胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こったものと考えられる。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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

＜トラマドール塩酸塩の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 投与群で耳介の挙上、耳管の開口比率、自発摂餌比率及び膣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。

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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〉

国内臨床試験において、妊婦、産婦及び授乳婦等への使用経験はない。

外国で実施された授乳婦へのトラマドール塩酸塩の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、授乳婦に本剤を投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳の継続又は中止を検討するよう指導すること。

（７）小児等

9.7 小児等

9.7.1 12 歳未満の小児

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

9.7.2 12 歳以上の小児

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

9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

〈解説〉

9.7.1 外国で 18 歳未満の患者における呼吸抑制が確認され、2017 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA）が 12 歳未満の患者への使用を禁忌に記載することを勧告したことから、注意喚起のために設定した。なお、国内臨床試験において、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。また、国内において小児に対する用法及び用量は承認されておらず、小児における呼吸抑制関連の報告も無い（2004 年 4 月から 2017 年 5 月までの期間）。

9.7.3 2017 年 4 月に FDA が 12 歳以上 18 歳未満の患者のうち肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者では重篤な呼吸障害のリスクを高める可能性がある旨を警告に記載することを勧告したことから、当該患者には投与しないこと。なお、国内において 18 歳未満の患者における呼吸抑制関連の報告は無い（2004 年 4 月から 2017 年 5 月までの期間）。

（８）高齢者

9.8 高齢者

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

〈解説〉

一般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。

７．相互作用

10.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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ ［2.4参照］	外国において、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が報告されている。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。
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ ［2.5参照］	離脱症状を起こすおそれがある。本剤の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなり、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状が発現するおそれがある。ナルメフェンを投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。	ナルメフェンのμオピオイド受容体拮抗作用により、本剤に対して競合的に阻害する。

〈解説〉

［モノアミン酸化酵素阻害剤］

トラマドール塩酸塩製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、ラサギリンメシル酸塩：販売名；アジレクト及びサフィナミドメシル酸塩：販売名；エクフィナ）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考慮し、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中止後 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。

［ナルメフェン塩酸塩水和物］

μオピオイド受容体への競合的阻害により、離脱症状を起こすおそれ、および鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は体内からウォッシュアウトする期間を鑑み、ナルメフェン塩酸塩投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。

（２）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤　等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	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。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
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。	
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長、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。	
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμオピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

〈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。

【リネゾリド】

リネゾリドには非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用があり、海外の製造販売後安全性情報で、トラマドール塩酸塩製剤とリネゾリドの併用により重篤なセロトニン症候群の発現が確認されているので、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ので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、外国においてトラマドール塩酸塩製剤との併用で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、トラマドール塩酸塩製剤との併用で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】
トラマドール塩酸塩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[35)、36)]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する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オピオイド μ-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注意すること。

８．副作用

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

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
呼吸困難、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。
11.1.2 呼吸抑制（0.1%）
11.1.3 痙攣（頻度不明）
11.1.4 依存性（頻度不明）
長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがある。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがある。［8.1 参照］
11.1.5 意識消失（頻度不明）

〈解説〉
11.1.1 国内臨床試験では報告はないが、外国においてトラマドール塩酸塩製剤を投与することにより、ショック、アナフィラキシー（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。
11.1.2 がん疼痛を対象とした本剤の国内臨床比較試験において因果関係が否定できない呼吸抑制が 1 例発現しており、また、海外においてトラマドール塩酸塩製剤で呼吸抑制の症例が集積されている。
呼吸抑制はオピオイド鎮痛薬で起こる副作用として知られており、呼吸抑制を起こしやすい患者の状態（「Ⅷ．６．（１）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）や薬剤との併用（「Ⅷ.７．相互作用」の項参照）に注意する必要がある。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。「Ⅷ．１０．過量投与」の項参照。

11.1.3 国内臨床試験では報告はないが、外国においてトラマドール塩酸塩製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。特にオピオイド鎮痛剤や中枢神経抑制剤を投与中の患者、てんかんのある患者、痙攣を起こしやすい患者等への投与には注意する必要がある（「Ⅷ．６．（１）合併症・既往歴等のある患者」及び「「Ⅷ.７．相互作用」の項参照)。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。

11.1.4 国内臨床試験では報告はないが、外国においてトラマドール塩酸塩製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。

11.1.5 国内臨床試験では報告はないが、国内外の製造販売後にトラマドール塩酸塩製剤の投与による重篤な意識消失が報告されている。本剤を投与する際には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。「Ⅷ．５．重要な基本的注意とその理由」の項参照。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器			口腔咽頭不快感、発声障害	呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥
循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸、起立性低血圧、高血圧	不整脈、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、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加	好酸球減少、ヘマトクリット減少、血小板減少
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	頭痛、振戦、不眠症	譫妄、睡眠障害、感覚鈍麻、味覚異常、健忘、回転性めまい、耳鳴、悪夢、落ち着きのなさ、不安、活動性低下、異常行動、無感情、不快気分	幻覚、鎮静、体位性めまい、不随意性筋収縮、記憶障害、ジスキネジー、眼振、疲労、気分動揺、うつ病、頭重感、激越、抑うつ気分、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯感覚、協調運動異常、失神、錯乱、精神運動亢進、錯覚、言語障害
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退	腹部不快感	下痢、上腹部痛、口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、腹部膨満感、おくび	口の錯感覚、胃腸音異常、イレウス
肝臓			AST 増加、ALT 増加、LDH 増加、肝機能異常、ビリルビン増加	Al-P 増加
皮膚		多汗症、そう痒症	湿疹、発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、薬疹、冷汗、寝汗	
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、頻尿・夜間頻尿、尿量減少、膀胱炎	尿閉
代謝異常			尿酸増加	トリグリセリド増加
その他	口渇	倦怠感、異常感、浮腫	無力症、CK 増加、脱水、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、易刺激性、末梢性浮腫、胸部不快感、転倒、悪寒、発熱、冷感、視調節障害、心電図 QT 延長、体重減少	熱感、視力障害、背部痛、疼痛、霧視、散瞳

〈解説〉

ワントラム錠の国内臨床試験において 2 例以上認められた副作用を記載した。また、国内臨床試験において 1 例しか認められていなくても、トラマドール塩酸塩カプセル･注射液又は海外で認められている副作用は「1%未満」として記載した。さらに、国内市販後のトラマドール製剤又は海外で認められている副作用は「頻度不明」として記載した。

＜参考情報＞

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験で認められた副作用発現状況一覧表（臨床検査値異常を含む）

	因果関係を否定できない有害事象		
	がん疼痛 2 試験併合	慢性疼痛 3 試験併合	がん疼痛・慢性疼痛 5 試験併合
評価症例数	115	646	761
発現例数	45	585	630
発現率	39.1%	90.6%	82.8%

	因果関係を否定できない有害事象					
	がん疼痛 2 試験併合		慢性疼痛 3 試験併合		がん疼痛・慢性疼痛 5 試験併合	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例数	%	例数	%	例数	%
感染症および寄生虫症			5	0.8	5	0.7
膀胱炎			2	0.3	2	0.3
鼻咽頭炎			1	0.2	1	0.1
帯状疱疹			1	0.2	1	0.1
細菌性胸膜感染			1	0.2	1	0.1
代謝および栄養障害	4	3.5	39	6.0	43	5.7
食欲減退	2	1.7	37	5.7	39	5.1
脱水	1	0.9	2	0.3	3	0.4
低血糖症	1	0.9			1	0.1
精神障害	2	1.7	35	5.4	37	4.9
不眠症	1	0.9	17	2.6	18	2.4
中期不眠症			4	0.6	4	0.5
睡眠障害			4	0.6	4	0.5
無感情			3	0.5	3	0.4
譫妄			2	0.3	2	0.3
不安			2	0.3	2	0.3
不快気分	1	0.9	1	0.2	2	0.3
悪夢			2	0.3	2	0.3
落ち着きのなさ			1	0.2	1	0.1
活動性低下	1	0.9			1	0.1
高揚状態			1	0.2	1	0.1
異常行動			1	0.2	1	0.1
神経系障害	8	7.0	263	40.7	271	35.6
傾眠	4	3.5	182	28.2	186	24.4
浮動性めまい	3	2.6	119	18.4	122	16.0
頭痛			32	5.0	32	4.2
振戦			12	1.9	12	1.6
味覚異常			6	0.9	6	0.8
感覚鈍麻			5	0.8	5	0.7
アカシジア	1	0.9			1	0.1
健忘			1	0.2	1	0.1
失語症			1	0.2	1	0.1
精神的機能障害			1	0.2	1	0.1
運動障害			1	0.2	1	0.1
嗅覚錯誤			1	0.2	1	0.1
下肢静止不能症候群			1	0.2	1	0.1

	因果関係を否定できない有害事象					
	がん疼痛 2 試験併合		慢性疼痛 3 試験併合		がん疼痛・慢性疼痛 5 試験併合	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例数	%	例数	%	例数	%
眼障害			4	0.6	4	0.5
調節障害			2	0.3	2	0.3
眼乾燥			1	0.2	1	0.1
眼の異物感			1	0.2	1	0.1
眼瞼障害			1	0.2	1	0.1
耳および迷路障害			3	0.5	3	0.4
耳鳴			1	0.2	1	0.1
回転性めまい			1	0.2	1	0.1
耳不快感			1	0.2	1	0.1
心臓障害			6	0.9	6	0.8
動悸			3	0.5	3	0.4
心房細動			1	0.2	1	0.1
右脚ブロック			1	0.2	1	0.1
洞性頻脈			1	0.2	1	0.1
血管障害	1	0.9	9	1.4	10	1.3
高血圧			4	0.6	4	0.5
ほてり			3	0.5	3	0.4
起立性低血圧			1	0.2	1	0.1
末梢冷感			1	0.2	1	0.1
深部静脈血栓症	1	0.9			1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.9	4	0.6	5	0.7
発声障害			2	0.3	2	0.3
口腔咽頭不快感			2	0.3	2	0.3
咳嗽			1	0.2	1	0.1
鼻漏			1	0.2	1	0.1
呼吸抑制	1	0.9			1	0.1
胃腸障害	27	23.5	536	83.0	563	74.0
便秘	14	12.2	400	61.9	414	54.4
悪心	12	10.4	335	51.9	347	45.6
嘔吐	7	6.1	146	22.6	153	20.1
腹部不快感	1	0.9	17	2.6	18	2.4
上腹部痛			7	1.1	7	0.9
下痢			6	0.9	6	0.8
消化不良			6	0.9	6	0.8
胃炎			3	0.5	3	0.4
胃食道逆流性疾患			3	0.5	3	0.4
口内乾燥			3	0.5	3	0.4
口内炎			2	0.3	2	0.3
口唇炎			2	0.3	2	0.3
腹部膨満	1	0.9	1	0.2	2	0.3
腹痛			2	0.3	2	0.3
おくび			2	0.3	2	0.3
齲歯			1	0.2	1	0.1
胃腸障害			1	0.2	1	0.1
口腔扁平苔癬			1	0.2	1	0.1

	因果関係を否定できない有害事象					
	がん疼痛 2 試験併合		慢性疼痛 3 試験併合		がん疼痛・慢性疼痛 5 試験併合	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例数	%	例数	%	例数	%
十二指腸潰瘍			1	0.2	1	0.1
硬便			1	0.2	1	0.1
出血性胃潰瘍			1	0.2	1	0.1
消化管運動低下	1	0.9			1	0.1
直腸しぶり			1	0.2	1	0.1
口の感覚鈍麻			1	0.2	1	0.1
排便回数減少			1	0.2	1	0.1
便通不規則	1	0.9			1	0.1
肝胆道系障害			2	0.3	2	0.3
肝機能異常			2	0.3	2	0.3
皮膚および皮下組織障害	4	3.5	53	8.2	57	7.5
そう痒症	3	2.6	24	3.7	27	3.5
多汗症			12	1.9	12	1.6
湿疹			7	1.1	7	0.9
発疹			6	0.9	6	0.8
冷汗			5	0.8	5	0.7
寝汗			2	0.3	2	0.3
蕁麻疹			1	0.2	1	0.1
薬疹			1	0.2	1	0.1
アレルギー性皮膚炎	1	0.9			1	0.1
全身性そう痒症			1	0.2	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害			7	1.1	7	0.9
関節痛			1	0.2	1	0.1
四肢痛			1	0.2	1	0.1
腱鞘炎			1	0.2	1	0.1
筋骨格硬直			1	0.2	1	0.1
頚部痛			1	0.2	1	0.1
筋痙縮			1	0.2	1	0.1
筋攣縮			1	0.2	1	0.1
腎および尿路障害	1	0.9	9	1.4	10	1.3
排尿困難			7	1.1	7	0.9
夜間頻尿	1	0.9	1	0.2	2	0.3
頻尿			1	0.2	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1.7	91	14.1	93	12.2
口渇	1	0.9	42	6.5	43	5.7
倦怠感	1	0.9	19	2.9	20	2.6
異常感			15	2.3	15	2.0
浮腫			9	1.4	9	1.2
発熱			3	0.5	3	0.4
末梢性浮腫			3	0.5	3	0.4
無力症			2	0.3	2	0.3
胸部不快感			2	0.3	2	0.3
易刺激性			2	0.3	2	0.3
悪寒			2	0.3	2	0.3
冷感			1	0.2	1	0.1

	因果関係を否定できない有害事象					
	がん疼痛 2 試験併合		慢性疼痛 3 試験併合		がん疼痛・慢性疼痛 5 試験併合	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例数	%	例数	%	例数	%
酩酊感			1	0.2	1	0.1
臨床検査	7	6.1	35	5.4	42	5.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			6	0.9	6	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.9	5	0.8	6	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.9	5	0.8	6	0.8
血中尿素増加			5	0.8	5	0.7
血中クレアチニン増加			5	0.8	5	0.7
血中尿酸増加	1	0.9	4	0.6	5	0.7
血中乳酸脱水素酵素増加			5	0.8	5	0.7
尿中蛋白陽性	2	1.7	2	0.3	4	0.5
体重減少			3	0.5	3	0.4
尿中血陽性	1	0.9	1	0.2	2	0.3
ヘモグロビン減少			2	0.3	2	0.3
リンパ球百分率減少			2	0.3	2	0.3
血中ビリルビン増加			2	0.3	2	0.3
心電図ＱＴ延長	1	0.9	1	0.2	2	0.3
尿量減少			2	0.3	2	0.3
血圧上昇	1	0.9			1	0.1
白血球数増加			1	0.2	1	0.1
好中球百分率増加			1	0.2	1	0.1
尿中ブドウ糖陽性			1	0.2	1	0.1
赤血球数減少			1	0.2	1	0.1
血圧低下			1	0.2	1	0.1
心拍数増加	1	0.9			1	0.1
総蛋白減少			1	0.2	1	0.1
血中カリウム増加			1	0.2	1	0.1
尿ｐＨ上昇			1	0.2	1	0.1
好酸球百分率増加			1	0.2	1	0.1
単球百分率増加			1	0.2	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症			4	0.6	4	0.5
転倒			4	0.6	4	0.5

MedDRA/J（Ver.16.1）に基づき記載した。
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。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 症状

中毒による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。

13.2 処置

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。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〉

慢性疼痛を対象とした国内臨床試験比較試験において、475 例中 1 例、長期投与試験で 171 例中 2 例が 1 日最高用量を超えて服用した。これらの患者では、食欲減退、発熱、出血性胃潰瘍、感冒が発現した。

外国においては、過量投与が多数報告されており、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、急性中毒に対する血液透析あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.3 有効成分放出後の基剤（抜け殻）が糞便中に排泄されることがある。

〈解説〉

14.1.1 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、医療目的以外に使用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。

14.1.2 PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）の「PTP 誤飲対策について」に基づき記載した。

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に指導すること。

14.1.3 ゴーストタブレット（服用後に体内で成分が放出された後の殻錠）が糞便中に排泄されたとの報告が複数あり、医療機関、患者等からの問い合わせもあることから、注意喚起のために設定した。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

〈解説〉

本剤は主として CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝されるが、遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰な患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがあることから、注意喚起のために設定した。なお、現時点において CYP2D6 の活性が過剰な患者における国内での呼吸抑制の症例報告は無い（2017 年 7 月現在）。

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

（２）安全性薬理試験

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↓*（21.5mg/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≦） ｶﾀﾚﾌﾟｼｰ*（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≦）
	ﾍｷｿﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ睡眠		ﾏｳｽ ♂	10～30	2.15～46.4 mg/kg i.p.	↑（10 mg/kg≦）
	抗痙攣作用	ﾍﾟﾝﾃﾄﾗｿﾞｰﾙ痙攣	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 p.o. 10～60 mg/kg i.p. 12.5～50 mg/kg 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 i.p. 68.1 mg/kg 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≦)
		ﾌｨｿﾞｽﾁｸﾞﾐﾝ誘発致死	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
	中枢ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ作動性神経活性	ｱﾎﾟ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）
	自発脳波及び脳波覚醒反応		ｳｻｷﾞ ♂	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）

↑：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

（安全性薬理試験続き）

試験項目			動物性	例数	用量･投与経路または濃度	試験成績
呼吸・循環器系	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.	mg/kg 血圧 心拍数 呼吸 4.64 ↑ － － 10 ↑ － ↓ 21.5 ↓ ↓ ↓(2/7)死亡
	心機能・全身循環に及ぼす影響（ｳﾚﾀﾝ＋α ｸﾛﾗﾛｰｽ麻酔下、人工呼吸下）		ｳｻｷﾞ ♀	6	1～10 mg/kg i.v.	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 ↓ － ↓ ↓ ↓ － 10 mg/kgで心電図QRS及びSTの延長
	全身循環に及ぼす影響（ｳﾚﾀﾝ＋α ｸﾛﾗﾛｰｽ麻酔下）		イヌ ♂♀	4	5～20 mg/kg i.v.	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		ｳｻｷﾞ ♂♀	6	1.3×10^{-6}～1.3×10^{-4}M	dT/dt max↓（1.3 x 10^{-5}M≦） 収縮力↓、心拍数↓（1.3 x 10^{-4}M≦）
	摘出右心房拍動数		ﾓﾙﾓｯﾄ ♂	9～10	10^{-6}～10^{-4}M	－
	摘出乳頭筋収縮		ﾓﾙﾓｯﾄ ♂	9～10	10^{-6}～10^{-4}M	↑（10^{-6}M≦）作用はﾚｾﾙﾋﾟﾝ前処置動物からの標本において減弱（2.15×10^{-5}M≦）
	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↓
	呼吸器	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
		無麻酔下 CO_2誘発呼吸亢進	ﾗｯﾄ ♂	5～9	1～21.5 mg/kg i.v.	↓(ED_{30}=4.14 mg/kg) 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.	↓（10 mg/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_{50}=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）
		ﾊﾞﾘｳﾑ収縮				↓（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_{50}=10.9 mg/kg)
	ﾌﾟﾛｽﾀｸﾞﾗﾝｼﾞﾝ E_2誘発下痢		ﾏｳｽ ♂	10	10～100 mg/kg s.c.	↓(ED_{50}=49.8 mg/kg)
末梢神経系	局所麻酔作用（角膜刺激法）		ｳｻｷﾞ ♂	5	2～5%、0.2mL 点眼	↑(4%≦)

↑：亢進又は増加、↓：抑制又は減少、－：作用なし

（安全性薬理試験続き）

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.	mg/kg / 尿量 / Na^+排泄量 / K^+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（ｺｯﾄﾝﾍﾟﾚｯﾄ法）	ﾗｯﾄ ♂	10	50 mg/kg/日×7 日間 s.c.	―
	発熱体温		ｳｻｷﾞ ♂	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

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

動物種	用量（mg/kg）及び投与経路	試験結果	
マウス	200～500 p.o.	LD_{50}（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	用量（mg/kg）及び投与経路	試験結果	
ラット 6ヵ月間	10、25、60 p.o.	無毒性量（mg/kg）	10
イヌ 52週間	10、24、40 p.o.		10

（３）遺伝毒性試験

動物種及び試験種		用量（mg/kg）及び投与経路	試験結果
復帰突然変異	細菌	0.1～5000μg/plate	陰性
遺伝子突然変異	ﾁｬｲﾆｰｽﾞﾊﾑｽﾀｰ卵巣由来細胞	500～5000μg/mL	陰性
	ﾏｳｽﾘﾝﾌｫｰﾏ細胞	10～1500μg/mL	S9(+):>100μg/mL で陽性
染色体異常	ﾋﾄ末梢血ﾘﾝﾊﾟ球	1187～5000μg/mL	疑陽性
小核	ﾏｳｽ	90、175 p.o. 15、35 i.p.	陰性
	ﾁｬｲﾆｰｽﾞﾊﾑｽﾀｰ	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

動物種及び試験種		用量（mg/kg） 及び投与経路	試験結果
染色体異常（骨髄）	ﾁｬｲﾆｰｽﾞﾊﾑｽﾀｰ	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

（４）がん原性試験

動物種及び試験期間	用量（mg/kg） 及び投与経路	試験結果
ﾏｳｽ 24 ヵ月間	7.5、15、30　p.o.	陰性
ﾗｯﾄ 30 ヵ月間	7.5、15、30　p.o.	陰性

（５）生殖発生毒性試験

動物種及び試験種	用量（mg/kg） 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
ｳｻｷﾞ胚･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

（６）局所刺激性試験（ウサギ）

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

試験項目	動物種及び試験種		用量（mg/kg） 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.	ﾓﾙﾋ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.	ﾓﾙﾋ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 ﾚﾊﾞ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
	ｳｻｷﾞ-ﾓﾙﾓｯﾄ PCA		2、20　s.c.	陰性
	ｳｻｷﾞｹﾞﾙ内沈降反応		2、20　s.c.	陰性
	ﾏｳｽ-ﾗｯﾄ PCA		2、20　i.p.	陰性

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：トラマドール塩酸塩　劇薬

２．有効期間

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向資材：有り
ワントラム錠を服用される患者様へ（慢性疼痛）
ワントラム錠を服用される患者様へ（がん疼痛）
ワントラム患者向資材　分割・粉砕投与に関する注意
（「ⅩⅢ．２．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：トラマール注 100、トラマール OD 錠 25mg・50mg（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

７．国際誕生年月日

2005 年 2 月 2 日（フランス）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ワントラム錠 100mg	2015 年 3 月 26 日	22700AMX00648000	2015 年 5 月 20 日	2015 年 6 月 2 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2020 年 9 月 9 日
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4 年（2015 年 3 月 26 日～2019 年 3 月 25 日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ワントラム錠 100mg	1149038G1020	1149038G1020	124047401	622404701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

1）古家英寿ほか：臨床医薬, **31**(5), 431, 2015
2）小川節郎ほか：臨床医薬, **31**(5), 453, 2015
3）小川節郎ほか：臨床医薬, **31**(5), 485, 2015
4）小川節郎ほか：臨床医薬, **31**(5), 503, 2015
5）小川節郎ほか：臨床医薬, **31**(5), 469, 2015
6）小川節郎ほか：臨床医薬, **31**(5), 523, 2015
7）Frink M.C. *et al.*：Arzneim.-Forsch., **46**, 1029, 1996（PMID: 8955860）
8）Raffa R.B. *et al.*：J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 275, 1992（PMID: 1309873）
9）Oliva P. *et al.*：Eur. J. Pharmacol., 445, 179, 2002 （PMID: 12079682）
10）Kayser V. *et al.*：Eur. J. Pharmacol., 195, 37, 1991（PMID: 2065712）
11）Miranda H.F. *et al.*：Pharmacol. Biochem. Behav. 61, 357, 1998（PMID: 9802828）
12）Apaydin S. *et al.*：Life Sciences, **66**(17), 1627, 2000（PMID: 11261592）
13）Kaneko K, *et al.*：Neurosci Lett., 562, 28-33, 2014（PMID: 24412679）
14）Raffa R.B. *et al.*：J. Pharmacol. Exp. Ther., 267, 331, 1993（PMID: 8229760）
15）Hennies H.H. *et al.*：Arzneim-Forsch., 38, 877, 1988（PMID: 2849950）
16）Lintz W. *et al.*：Arzneimittelforschung.36, 1278, 1986（PMID: 3778568）
17）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
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.12）
18）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
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.13）
19）Poulsen L. *et al.*：Clin. Pharmacol. Ther., 60, 636, 1996（PMID: 8988065）
20）Chida M. *et al.*：Pharmacogenetics, 9, 601, 1999（PMID: 10591540）
21）社内資料：シメチジンとの相互作用
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.14）
22）社内資料：カルバマゼピンとの相互作用
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.15）
23）社内資料：バイオアベイラビリティ試験
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.2）
24）社内資料：乳汁中排泄試験
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.8）
25）社内資料：^{14}C-標識体投与試験
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.6）
26）社内資料：ラットを用いた組織分布試験（2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.6.4.4）
27）社内資料：血漿タンパク結合試験（2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
28）大熊誠太郎ほか：臨床医薬,**26** (8).497, 2010
29）社内資料：代謝に対する評価（2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.2.3.1.4）
30）社内資料：*In vitro* 代謝試験（2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.2、2.7.2.2.1.3）
31）社内資料：胆汁中排泄試験
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.7）
32）社内資料：腎障害患者における薬物動態試験
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.10）
33）社内資料：肝障害患者における薬物動態試験
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.11）
34）社内資料：高齢者における薬物動態試験
（トラマールカプセル 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6.9）
35）De Witte, J. L. *et al.*：Anesth. Analg., 92, 1319, 2001（PMID: 11323369）
36）Arcioni R. *et al.*：Anesth. Analg., 94, 1553, 2002（PMID: 12032025）

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況

Paladin Labs 社（旧 Labopharm 社、カナダ）が開発したトラマドール塩酸塩の徐放錠 Tramadol Contramid once a day（Tramadol Contramid OAD）は、2005 年 2 月にフランスで「中等度から高度の疼痛の治療」を効能又は効果として最初に承認された。フランス、ドイツ、イギリス、オーストラリア、カナダ等の 13 ヵ国で販売中である（2020 年現在）。なお、米国については 2008 年に本剤の承認を取得し、2009 年から Purdue Pharma 社が Ryzolt の製品名で上市し、2012 年に販売を終了した。

外国における効能又は効果及び用法及び用量

英国添付文書（Tradorec XL100mg prolonged-release tablets）（2021年9月）	
剤形・含量	徐放錠 トラマドール塩酸塩100mg含有
効能又は効果	中等度から重度の疼痛治療
用法及び用量	12歳以上の患者に対しては、1日1回100mgから開始する。通常量は1日1回200mg、できれば夕方から夜にかけて服用する。もし、十分な疼痛緩和がなければ、100mgずつ増加し、1日最大量は400mgとする。

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。

4. 効能又は効果
非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛
○疼痛を伴う各種癌
○慢性疼痛

6.用法及び用量
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、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（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	C（2023 年 6 月現在）

参考：分類の概要
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.

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。

（２）小児等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC （2021 年 9 月）	*Children (under 12)*: Tradorec XL is not recommended for the treatment of children (under 12 years of age).

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 12 歳未満の小児

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

9.7.2 12 歳以上の小児

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

9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

XIII．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

該当資料なし

本剤は、錠剤の形状を維持することにより、薬物の放出を制御させることで、長時間の薬効を維持させることを特徴とした製剤であることから、割ったり、砕いたり又はかみ砕いたりしないよう明示している。（「Ⅷ．５．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

・ワントラム錠を服用される患者様へ（慢性疼痛）
https://med.nippon-shinyaku.co.jp/lib/pdf/material/onetram/TRA-009.pdf
・ワントラム錠を服用される患者様へ（がん疼痛）
https://med.nippon-shinyaku.co.jp/lib/pdf/material/onetram/TRA-010.pdf
・ワントラム患者向資材　分割・粉砕投与に関する注意
https://med.nippon-shinyaku.co.jp/lib/pdf/material/onetram/TRA-013.pdf