

2022年6月作成（第1版）

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

注) 注意一医師等の処方箋により  
使用すること

**トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」**  
**トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」**  
**Tramadol Hydrochloride OD Tablets 25mg「KO」**  
**Tramadol Hydrochloride OD Tablets 50mg「KO」**

	25 mg	50 mg
承認番号	30400AMX00060000	30400AMX00061000
販売開始	2022年6月	2022年6月

**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]

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

販売名	トラマドール塩酸塩 OD錠25mg「KO」	トラマドール塩酸塩 OD錠50mg「KO」
有効成分	1錠中 日局 トラマドール塩酸塩25mg	1錠中 日局 トラマドール塩酸塩50mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ケイ酸カルシウム、デキストリン、クロスポビドン、スクラロース、アスパルテーム、L-メントール、ステアリン酸マグネシウム	

**3.2 製剤の性状**

販売名	トラマドール塩酸塩 OD錠25mg「KO」	トラマドール塩酸塩 OD錠50mg「KO」
製剤の色	白色	
形状・剤形	片面に割線を施した円形の口腔内崩壊錠	
外形		
直径 (mm)	約7mm	約9mm
厚さ (mm)	約3.5mm	約4.2mm
重量 (mg)	約120mg	約240mg
識別コード	KO90	KO91

**4. 効能又は効果**

- 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
- 疼痛を伴う各種癌
  - 慢性疼痛

**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。

**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。

**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回25mgから開始することが望ましい。

**7.2 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。

**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回25mg（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。

**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ため、1日300mgを超えないことが望ましい。[16.6.3 参照]

**7.8 服用時の注意**

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。[14.2.1 参照]

**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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**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

嚴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。

### 9.2 腎機能障害患者

患者の状態を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。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。[16.6.1 参照]

### 9.3 肝機能障害患者

患者の状態を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。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。[16.6.2 参照]

### 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。

### 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。

### 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。

## 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。

### 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	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。

	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。	
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。

## 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。

## 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。

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（頻度不明）

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）

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			呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	口腔咽頭不快感、発声障害
循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸	起立性低血圧、不整脈、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈、高血圧
血液凝固系			好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、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、幻覚、鎮静、体位性めまい、睡眠障害、不随意性筋収縮、感覚鈍麻、味覚異常、記憶障害、健忘、ジスキネジー、眼振、回転性めまい、疲労、耳鳴、悪夢、気分変動、うつ病、落ち着きのなさ、不安	頭重感、興奮、虚脱感、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、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害、無感情、不快気分
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退	下痢、腹部不快感、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、口の錯感覚、腹部膨満感	腹鳴、おくび、イレウス
肝臓		AST増加、ALT増加	Al-P増加、LDH増加	肝機能異常、ビリルビン増加
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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、尿量減少、尿閉	夜間頻尿、膀胱炎
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	無力症、異常感	CK増加、熱感、脱水、視力障害、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、胸部不快感、転倒、易刺激性、悪寒、発熱、霧視	冷感、散瞳、視調節障害、心電図QT延長、体重減少

注) カプセル剤による発現頻度。

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。

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。

14.2 服用時の注意

14.2.1 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。[7.8 参照]

14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

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。

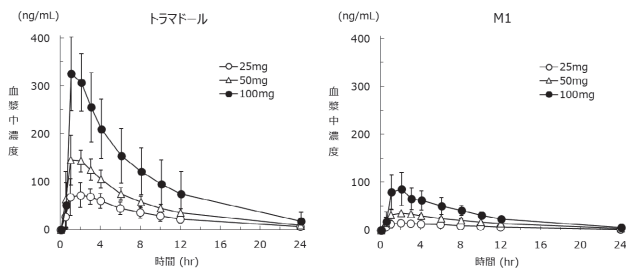
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

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に単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃

度は投与後2時間までにC<sub>max</sub>に達した後、それぞれ5～6時間及び6～7時間のt<sub>1/2, β</sub>で低下した。血漿中トラマドール及びM1のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はいずれも用量に比例して増加した<sup>1), 2)</sup>。



トラマドール塩酸塩カプセル経口投与後のトラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール		
	25 mg	50 mg	100 mg
C <sub>max</sub> (ng/mL)	87.6 ± 21.2	161 ± 18	342 ± 73
T <sub>max</sub> (hr)	1.8 ± 0.8	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.8
t <sub>1/2, β</sub> (hr)	6.06 ± 1.58	5.74 ± 0.67	5.31 ± 1.57
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	774 ± 247	1287 ± 229	2682 ± 1182
パラメータ	M1		
	25 mg	50 mg	100 mg
C <sub>max</sub> (ng/mL)	16.4 ± 5.3	37.7 ± 5.2	86.8 ± 33.7
T <sub>max</sub> (hr)	2.2 ± 1.0	1.8 ± 0.8	2.0 ± 1.1
t <sub>1/2, β</sub> (hr)	6.81 ± 1.21	6.72 ± 1.18	6.09 ± 1.69
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	196 ± 40	428 ± 52	808 ± 184

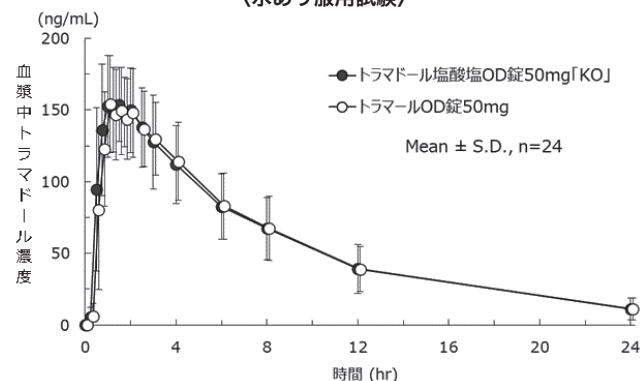
平均値±標準偏差 (n=6)

16.1.2 生物学的同等性試験

(トラマドール塩酸塩 OD錠 50 mg 「KO」)

トラマドール塩酸塩 OD錠 50 mg 「KO」とトラマール OD錠 50 mgを、2剤2期のクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(トラマドール塩酸塩として50 mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与してLC-MS/MS法にて血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>3)</sup>。

(水あり服用試験)



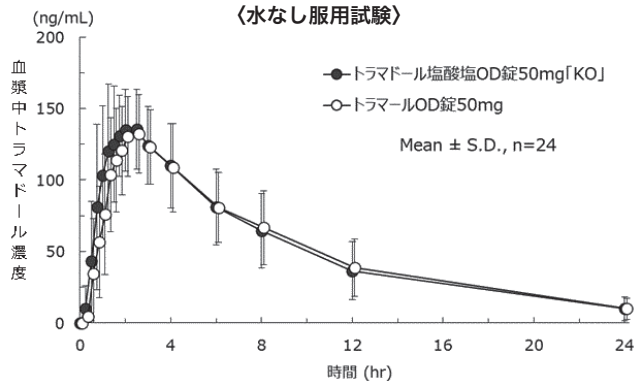
OD錠 50 mg経口投与後の平均血漿中濃度推移 (水あり服用)

薬物動態パラメータ (水あり服用)

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
水あり服用	トラマドール塩酸塩 OD錠 50 mg 「KO」	1346±384	181±32	1.3±0.6	5.9±1.3
	トラマール OD錠 50 mg	1340±373	173±29	1.5±0.6	5.9±1.2

(Mean ± S.D., n=24)

(水なし服用試験)



OD錠 50 mg経口投与後の平均血漿中濃度推移 (水なし服用)

薬物動態パラメータ (水なし服用)

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
水なし服用	トラマドール塩酸塩 OD錠 50 mg 「KO」	1238±418	158±32	1.9±0.7	5.5±1.3
	トラマール OD錠 50 mg	1229±383	152±24	2.0±0.7	5.5±1.0

(Mean ± S.D., n=24)

血漿中濃度並びにAUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 組織への移行

<sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに30 mg/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<sup>4)</sup>。

16.3.2 血漿タンパク結合

<sup>14</sup>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<sup>5)</sup> (in vitro)。

16.4 代謝

16.4.1 トラマドールの主な代謝経路は、O-及びN-脱メチル化(第一相反応)並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合(第二相反応)であった<sup>6)</sup>。

16.4.2 トラマドールのO-脱メチル化反応にはCYP2D6が、N-脱メチル化反応にはCYP3A4が主に関与していた<sup>7)</sup>。

16.5 排泄

健康成人男性6例にトラマドール塩酸塩カプセル25、50又は100 mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の12～16%が未変化体として、12～15%がモノ-O-脱メチル体(M1)、15～18%がM1の抱合体として排泄された<sup>1)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者21例(クレアチニンクリアランス:80mL/min以下)にトラマドール塩酸塩100 mgを静脈内投与したとき、血清中トラマドールのt<sub>1/2, β</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は健康成人のそれぞれ最大で1.5倍及び2倍であった<sup>8)</sup> (外国人によるデータ)。[9.2参照]

16.6.2 肝硬変患者

肝硬変患者12例にトラマドール塩酸塩カプセル50 mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は顕著に増加し、t<sub>1/2, β</sub>は約2.6倍に延長した<sup>9)</sup> (外国人によるデータ)。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者20例(66～82歳)にトラマドール塩酸塩カプセル50 mgを経口投与したときの血清中トラマドール濃度は、健康非高齢

者8例(22～47歳)の結果と同様の推移を示した。一方、後期高齢者(75歳以上、8例)では、前期高齢者(65歳以上75歳未満、12例)に比べ、血清中トラマドールのC<sub>max</sub>、AUC<sub>0～∞</sub>及び尿中排泄量が30～50%増加し、t<sub>1/2</sub>、β及びMRTが約1時間延長した<sup>10)</sup>(外国人によるデータ)。<sup>[7.7参照]</sup>

## 16.8 その他

### 〈トラマドール塩酸塩 OD錠 25 mg「KO」〉

トラマドール塩酸塩 OD錠 25 mg「KO」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号)」に基づき、トラマドール塩酸塩 OD錠 50 mg「KO」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>11)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈がん疼痛〉

##### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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25 mm以上の日本人がん疼痛患者95例を対象とし、トラマドール塩酸塩カプセル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、トラマドール塩酸塩群と対照薬群との間に有意な差が認められ(P=0.0073)、トラマドール塩酸塩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	
トラマドール塩酸塩群	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)
対照薬群	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990 mg/日(330 mg/回)以下を服用  
便秘スコア3:便秘あり、酸化マグネシウム990 mg/日(330 mg/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、排便を実施

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、トラマドール塩酸塩群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)とその変化量は以下のとおりであり、トラマドール塩酸塩群と対照薬群ではほぼ同様であった。

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

	トラマドール塩酸塩群	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

a) 平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、トラマドール塩酸塩群で70.8%(34/48例)であった。主な副作用は、便秘58.3%(28/48例)、悪心、傾眠各25.0%(12/48例)、嘔吐18.8%(9/48例)であった<sup>12)、13)</sup>。

#### 〈慢性疼痛〉

##### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1)変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で1～5週間かけて100～400 mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者160例に、トラマドール塩酸塩カプセル又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したとき(トラマドール塩酸塩群79例、プラセボ群81例)、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較しトラマドール塩酸塩群で有意に長かった(ログランク検定:P=0.0002)。

副作用発現頻度は、トラマドール塩酸塩群で85.9%(183/213例)であった。主な副作用は、便秘51.2%(109/213例)、悪心48.8%(104/213例)、傾眠23.9%(51/213例)、嘔吐19.7%(42/213例)、浮動性めまい12.7%(27/213例)、口渇7.0%(15/213例)、食欲減退6.1%(13/213例)、そう痒症5.6%(12/213例)であった<sup>14)</sup>。

(2)帯状疱疹後神経痛と診断され、非オピオイド鎮痛剤(NSAIDs、プレガバリン他)の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で1～5週間かけて100～400 mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者166例に、トラマドール塩酸塩カプセル又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したとき(トラマドール塩酸塩群81例、プラセボ群85例)、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較しトラマドール塩酸塩群で有意に長かった(ログランク検定:P<0.0001)。

副作用発現頻度は、トラマドール塩酸塩群で81.3%(208/256例)であった。主な副作用は、便秘50.8%(130/256例)、悪心43.4%(111/256例)、傾眠28.5%(73/256例)、浮動性めまい19.5%(50/256例)、嘔吐14.1%(36/256例)、口渇7.0%(18/256例)、頭痛6.6%(17/256例)であった<sup>15)</sup>。

##### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験(長期投与)

各種疾患(変形性関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症)に伴う慢性疼痛を有し、非オピオイド鎮痛剤(NSAIDs、プレガバリン他)の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者173例を対象に、トラマドール塩酸塩カプセルを1日4回、100～400 mgの範囲で適宜増減して非盲検下で最長52週間投与したときのVAS値の平均値は、前観察期の64.6 mmに対して、28週間には34.9 mmに低下し、その後52週まではほぼ一定の値で推移した。

副作用発現頻度は、トラマドール塩酸塩群で90.8%(157/173例)であった。主な副作用は、悪心55.5%(96/173例)、便秘52.6%(91/173例)、傾眠46.8%(81/173例)、浮動性めまい26.6%(46/173例)、嘔吐23.7%(41/173例)、口渇16.8%(29/173例)、倦怠感12.1%(21/173例)、下痢5.8%(10/173例)、不眠症、腹部不快感、そう痒症及び排尿困難各5.2%(9/173例)であった<sup>16)</sup>。

注)カプセル剤の臨床成績

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

トラマドール塩酸塩及び活性代謝物M1は、μオピオイド受容体の作用に加え、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用を併せ持つことで、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛を抑制すると考えられる<sup>17)、18)</sup>。

## 18.2 オピオイド受容体結合に対する作用

ラット脳を用いた受容体結合実験において、トラマドール塩酸塩は $\delta$ 及び $\kappa$ オピオイド受容体よりも $\mu$ オピオイド受容体に高い結合親和性を示した。M1 塩酸塩のラット $\mu$ オピオイド受容体に対する結合親和性は、モルヒネ塩酸塩に劣るもののトラマドール塩酸塩より高かった<sup>19)</sup> (*in vitro*)。

## 18.3 ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系に対する作用

ラット脳を用いた取り込み実験において、トラマドール塩酸塩は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した。これらの再取り込み系に対するM1 塩酸塩の抑制作用は、トラマドール塩酸塩と同程度あるいは弱かった<sup>19)</sup> (*in vitro*)。

## 18.4 侵害受容性疼痛に対する抑制作用

18.4.1 マウス及びラットを用いたライジング法、ホットプレート法及びテールフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口、腹腔内又は皮下投与で鎮痛効果を示した<sup>20)</sup>。代謝物M1の塩酸塩をラットに静脈内投与した場合、テールフリック法による侵害刺激反応をトラマドール塩酸塩よりも低用量から抑制した<sup>21)</sup>。

18.4.2 マウスを用いたテールフリック法による侵害刺激法において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩で抑制された。一方、 $\alpha_2$ -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2型受容体拮抗薬であるリタンセリンは、マウスにトラマドール塩酸塩をくも膜下腔内に投与した時の鎮痛作用を抑制した<sup>20)</sup>。

## 18.5 神経障害性疼痛に対する抑制作用

ラットの坐骨神経を部分結紮した神経障害性疼痛モデルにおいて、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロディニア作用を示した<sup>22)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：トラマドール塩酸塩

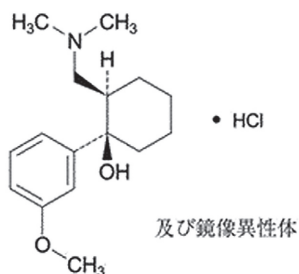
(Tramadol Hydrochloride) (JAN)

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

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>・HCl

分子量：299.84

化学構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

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。

本品の水溶液 (1 → 20) は旋光性を示さない。

融点：180 ~ 184°C

本品は結晶多形が認められる。

## 20. 取扱い上の注意

アルミビローの開封後は湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25 mg 「KO」〉

100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50 mg 「KO」〉

100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]

## 23. 主要文献

- 1) 大熊誠太郎ほか：臨床医薬 .2010 ; 26(8) : 497-512
- 2) トラマドール塩酸塩の単回経口投与試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 3) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 50 mg 「KO」の生物学的同等性試験
- 4) トラマドール塩酸塩の組織分布試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.6.4.4)

- 5) トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 6) トラマドール塩酸塩の薬物動態学的な特徴 (代謝) (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 7) トラマドール塩酸塩の *in vitro* 代謝試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 8) 腎障害患者における体内動態 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.10)
- 9) 肝障害患者における体内動態 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 10) 高齢者における体内動態 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.9)
- 11) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25 mg 「KO」とトラマドール塩酸塩 OD 錠 50 mg 「KO」との生物学的同等性試験－溶出試験－
- 12) 平賀一陽ほか：臨床医薬 .2010 ; 26(8) : 569-84
- 13) 癌性疼痛国内第Ⅲ相試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.19)
- 14) 小川節郎ほか：臨床医薬 .2013 ; 29(6) : 497-512
- 15) 小川節郎ほか：臨床医薬 .2013 ; 29(6) : 513-30
- 16) 小川節郎ほか：臨床医薬 .2013 ; 29(6) : 531-46
- 17) トラマドール塩酸塩の薬理試験 (トラマールカプセル：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.4.2)
- 18) トラマドール塩酸塩の薬理試験 (トラマールカプセル：2013年6月14日承認、申請資料概要 2.4.2)
- 19) Frink MC, *et al.* : *Arzneimittelforschung*.1996;46(II):1029-36
- 20) Raffa RB, *et al.* : *J Pharmacol Exp Ther*.1992;260(1):275-85
- 21) Hennies HH, *et al.* : *Arzneimittelforschung*.1988;38(II):877-80
- 22) Kaneko K, *et al.* : *Neurosci Lett*.2014;562 (Mar 6):28-33

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

寿製薬株式会社 くすり相談窓口

〒389-0606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198

TEL : 0120-996-156 FAX : 0268-82-2215

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**寿製薬株式会社**

長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198