

医薬品インタビューフォーム

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

がん疼痛・慢性疼痛治療剤

トラマール[®]OD錠25mg

トラマール[®]OD錠50mg

Tramal[®] OD Tablets 25mg・50mg

剤形	口腔内崩壊錠
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	トラマール OD 錠 25mg：1錠中にトラマドール塩酸塩を 25mg 含有 トラマール OD 錠 50mg：1錠中にトラマドール塩酸塩を 50mg 含有
一般名	和名：トラマドール塩酸塩（JAN） 洋名：Tramadol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年9月16日 薬価基準収載年月日：2014年11月28日 販売開始年月日：2014年12月1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 販売会社：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本 I F は2020年6月改訂添付文書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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績.....	11
6. RMPの概要.....	2		
		VI. 薬効薬理に関する項目	
II. 名称に関する項目		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	35
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用.....	35
2. 一般名.....	3		
3. 構造式又は示性式.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量.....	3	1. 血中濃度の推移.....	42
5. 化学名（命名法）又は本質	3	2. 薬物速度論的パラメータ	50
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	50
		4. 吸収.....	51
III. 有効成分に関する項目		5. 分布.....	51
1. 物理化学的性質	5	6. 代謝.....	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄.....	54
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	8. トランスポーターに関する情報.....	55
		9. 透析等による除去率.....	55
IV. 製剤に関する項目		10. 特定の背景を有する患者.....	55
1. 剤形	6	11. その他	57
2. 製剤の組成.....	6		
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 力価	7	1. 警告内容とその理由.....	58
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	2. 禁忌内容とその理由.....	58
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	59
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	5. 重要な基本的注意とその理由	59
9. 溶出性.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59
10. 容器・包装.....	7	7. 相互作用.....	62
11. 別途提供される資材類	8		
12. その他	8		

8. 副作用.....	64	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	68	1. 主な外国での発売状況.....	78
10. 過量投与.....	68	2. 海外における臨床支援情報.....	78
11. 適用上の注意.....	69	XIII. 備考	
12. その他の注意.....	69	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.....	81
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	81
1. 薬理試験.....	70		
2. 毒性試験.....	72		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	74		
2. 有効期間.....	74		
3. 包装状態での貯法.....	74		
4. 取扱い上の注意.....	74		
5. 患者向け資材.....	74		
6. 同一成分・同効薬.....	74		
7. 国際誕生年月日.....	74		
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.....	74		
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.....	74		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	75		
11. 再審査期間.....	75		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	75		
13. 各種コード.....	75		
14. 保険給付上の注意.....	75		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	76		
2. その他の参考文献.....	77		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラマドール塩酸塩は、1962年にドイツのグリュネンタール社が合成した中枢性鎮痛薬である。本薬はオピオイド作用及びモノアミン増強作用（ノルアドレナリン再取り込み阻害作用、セロトニン再取り込み阻害作用）により鎮痛作用を示す非麻薬指定の中枢性鎮痛薬である。

本邦においては、1966年より興和株式会社（当時）がトラマドール塩酸塩の注射剤の導入・開発を行い、1978年に筋注剤として「各種癌及び術後における鎮痛」の効能・効果で承認され上市した。日本新薬株式会社では1999年4月に興和株式会社より継承し、2003年1月に販売名を「トラマール注100」と変更し販売している。しかしながらトラマドール塩酸塩の注射剤の用法・用量は4～5時間ごとに筋肉内に注射を行うこととなっており、投与時の患者の負担は大きなものである。そこで、日本新薬株式会社はより利便性が高く、患者の負担が少ない経口剤の開発を目指した。

日本新薬株式会社では1997年から注射剤の新投与経路医薬品として開発に取り組み、国内で臨床第I相試験から臨床第III相試験まで実施した。その結果、トラマドール塩酸塩のカプセル剤はWHO方式がん疼痛治療法の第2段階である軽度から中等度の痛みを有する患者に対し、有用な治療薬になると考えられたため、「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認申請を行い、2010年7月に承認された。

その後、「慢性疼痛における鎮痛」の効能・効果について国内臨床第II及びIII相試験を実施した結果、本剤の有用性が認められ、2013年6月に、新効能医薬品として承認された。

なお、これまで鎮痛剤では口腔内崩壊錠（OD錠）は開発されていなかったが、患者に対して「服用しやすい薬剤」を提供すべく開発を進め、鎮痛剤初のOD錠の販売を2014年12月に開始し、カプセル剤の販売を2016年4月に中止した。

疼痛を伴う各種癌における鎮痛については、市販後に693例の使用成績調査を実施し、2016年10月に再審査申請を行った結果、2018年3月29日厚生労働省発薬生0329第1号により、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項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また、慢性疼痛における鎮痛については、市販後に744例の特定使用成績調査を実施し、2017年9月に再審査申請を行った結果、2018年9月5日厚生労働省発薬生0905第3号により、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項各号（承認拒否事由）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

- ・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疾患に対して、鎮痛効果を示した。
 - 疼痛を伴う各種癌
 - 慢性疼痛
- ・安静時の痛みの程度とその変化量に基づく改善度判定で89.6%が「有効」（中等度改善以上）と判断され、優れた鎮痛効果を示した（がん疼痛）。（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）
- ・国内長期投与試験において、鎮痛効果が52週まで持続し、長期にわたり疼痛コントロールを維持した（慢性疼痛）。（「V. 5.（4）検証的試験」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

- ・本剤は、鎮痛剤初のOD錠でありハッカのような味を有する。（「IV. 1.（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

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）	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド（「XIII. 備考」の項参照） 患者向け資材：トラマール OD錠を服用される患者様へ、慢性疼痛を治療される患者様 トラマール OD錠を服用される患者様へ（「XIII. 備考」の項参照）
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

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（ワントラム錠と共通）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック・アナフィラキシー ・呼吸抑制 ・痙攣 ・依存性 ・傾眠、浮動性めまい、意識消失 	<ul style="list-style-type: none"> ・セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群 	（該当なし）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下における本剤の有効性 		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・使用成績調査【ワントラム錠/がん疼痛・慢性疼痛】
有効性に関する調査・試験
・使用成績調査【ワントラム錠/がん疼痛・慢性疼痛】

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。

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
・患者向け資材（トラマール OD錠を服用される患者様へ、慢性疼痛を治療される患者様 トラマール OD錠を服用される患者様へ、ワントラム錠を服用される患者様へ、慢性疼痛を治療される患者様 ワントラム錠を服用される患者様へ）の作成と提供

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トラマール[®] OD 錠 25mg

トラマール[®] OD 錠 50mg

(2) 洋名

Tramal[®] OD Tablets 25mg

Tramal[®] OD Tablets 50mg

(3) 名称の由来

トラマドール塩酸塩より命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トラマドール塩酸塩 (JAN)

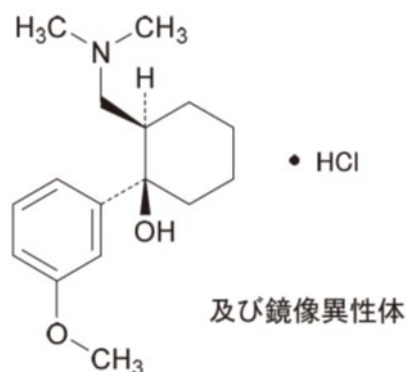
(2) 洋名 (命名法)

Tramadol Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

鎮痛剤：-adol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₅NO₂・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-315

CAS 登録番号 : 36282-47-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。本品は結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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

吸湿性を認めない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 180~184℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.3 (20℃)

(6) 分配係数

Log P : -0.27 (ヘプタン/リン酸塩緩衝液 (pH7.4))

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 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

該当資料なし

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：口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

トラマール OD 錠 25mg 及びトラマール OD 錠 50mg は片面に割線を施した白色の円形の口腔内崩壊錠で、ハッカのような味がある。

	表	裏	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
トラマールOD錠 25mg				8.0	3.1	190
トラマールOD錠 50mg				10.0	4.1	380

(3) 識別コード

	トラマール OD 錠 25mg	トラマール OD 錠 50mg
識別コード		
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	トラマール OD 錠 25mg	トラマール OD 錠 50mg
有効成分	1 錠中 トラマドール塩酸塩 25mg	1 錠中 トラマドール塩酸塩 50mg
添加剤	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、エチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、デキストリン、アラビアゴム	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

トラマール OD 錠 25mg、トラマール OD 錠 50mg

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C	60%RH	暗所	PTP/AL 乾燥剤 ¹⁾	36ヵ月	規格内 ⁴⁾
加速試験	40°C	75%RH	暗所	PTP/AL 乾燥剤 ¹⁾	6ヵ月	規格内 ⁴⁾
苛酷試験 (光)	25°C	/	D65ランプ 近紫外蛍光 ランプ	シャーレ ²⁾ (曝光) シャーレ ²⁾ をアルミホ イルで覆う (遮光)	9日 ³⁾	規格内 ⁴⁾

1) ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔によりPTP包装し、更にテトニウム (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、1ピローあたり1個の乾燥剤 (塩化カルシウム (シリカゲルとして2g相当)) を入れたもの

2) 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

3) 総照度120万lx・hr (総近紫外放射エネルギー262W・h/m²以上)

4) 測定項目: 性状、確認試験、類縁物質、製剤均一性、崩壊性、溶出性、硬度及び定量

無包装状態の安定性: トラマール OD 錠 25mg、トラマール OD 錠 50mg

試験条件	保存条件	保存期間	結果
熱	40°C±2°C (遮光,気密容器)	3ヵ月	規格内
湿度	40°C±2°C/75%RH±5%RH (遮光,開放)	3ヵ月	外観、硬度:規格外 上記以外:規格内

測定項目: 外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性、類縁物質

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

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

トラマール OD 錠 25mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]
トラマール OD 錠 50mg : 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

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

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

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。

(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ので、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]

<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回25mgから開始することが推奨される。

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である。例えば、国内臨床試験では、昼間は5時間間隔、夜間は9時間間隔(7:00、12:00、17:00、22:00)で投与されている。

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、直ちに本剤の臨時追加投与を行い、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るため、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。モルヒネとの比較臨床試験において、本剤の100～300mg/日の有効性はモルヒネの20～60mg/日に相当すること、即ち、モルヒネの効力を1.0とした場合、本剤の効力は約0.2であることが示されている。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが推奨される。

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。

7.8 服用時の注意

本剤は舌の上で唾液により崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込む必要がある。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) がん疼痛〔トラマールカプセル〕

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

(評価資料)

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

(参考資料)

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

2) 慢性疼痛〔トラマールカプセル〕

国内で日本人を対象とした第 II、III 相の臨床試験成績を評価資料とした。また、外国の臨床試験成績を参考資料とした。

資料	相	試験名	対象	症例数	実施国
評価資料	II	変形性関節症を対象とした臨床第II相試験	変形性膝関節症患者	51	日本
		帯状疱疹後神経痛を対象とした臨床第II相試験	帯状疱疹後神経痛患者	69	
	III	変形性関節症を対象とした臨床第III相試験	変形性関節症患者	213	
		帯状疱疹後神経痛を対象とした臨床第III相試験	帯状疱疹後神経痛患者	256	
		慢性非がん性疼痛を対象とした長期投与試験	慢性非がん性疼痛患者	173	
参考資料	III	慢性非がん性疼痛を対象とした臨床第III相試験	慢性非がん性疼痛患者	260	米国
		慢性疼痛を対象とした臨床第III相試験（高齢者）	高齢者慢性疼痛患者	390	

3) 生物学的同等性試験

「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、トラマールOD錠とトラマールカプセルの生物学的同等性試験を実施した。

資料	試験名	対象	症例数	実施国	
評価資料	OD錠とカプセルの生物学的同等性試験	水なし試験	健康成人	24	日本
		水あり試験	健康成人	24	

(2) 臨床薬理試験〔トラマールカプセル〕

1) 単回投与試験⁵⁾

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

2) 反復投与試験⁵⁾

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

(3) 用量反応探索試験〔トラマールカプセル〕

1) がん疼痛を対象とした臨床第II相試験（用量反応試験）⁶⁾

多施設共同、オープン試験として実施した。安静時の痛み（VAS）が25mm以上の痛みを有し、オピオイド鎮痛剤によるがん疼痛治療を実施していない患者（63例）を対象として、本剤100～400mg/日、1日4回を漸増法により投与し、用量反応性及び安全性を検討した。その結果、VASの投与量別累積改善率は、100mg/日：51.9%、200mg/日：71.9%、300mg/日：91.6%及び400mg/日：91.6%であった。有害事象の発現率は、83.9%（52/62例）、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現率74.2%（46/62例）であった。比較的多くみられた副作用（発現率5%以上）は、悪心33.9%（21/62例）、便秘17.7%（11/62例）、浮動性めまい14.5%（9/62例）、

食欲不振、傾眠及び嘔吐各 11.3% (7/62 例)、排尿困難及び倦怠感各 9.7% (6/62 例)、頭痛及び鎮静 各 8.1% (5/62 例) ならびに多汗症及び口渇各 6.5% (4/62 例) であった。用量の増加に伴い発現率が上昇した副作用はなかった。

- 2) がん疼痛を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (継続投与試験) ⁷⁾
 多施設共同、オープン試験として実施した。がん疼痛に対する臨床第Ⅱ相用量反応試験に参加した患者で、鎮痛効果が認められ、かつ忍容性に問題がなく、継続投与が可能な患者 (38 例) を対象として、継続投与時 (4 週以上 24 週まで) の有効性及び安全性について検討した。その結果、安静時の痛みの程度 (VAS) の緩和状況が「良好」であった患者の割合は、4 週後に 63.2% (12/19 例)、終了・中止時に 61.1% (22/36 例) であった。有害事象の発現率は、94.6% (35/37 例)、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、78.4% (29/37 例) であった。比較的多くみられた副作用 (発現率 10%以上) は、便秘 43.2% (16/37 例)、悪心 37.8% (14/37 例)、嘔吐 24.3% (9/37 例)、傾眠 16.2% (6/37 例)、食欲不振 10.8% (4/37 例) 及び排尿困難 10.8% (4/37 例) であった。また、投与終了時に依存性調査を実施したが、依存性形成は認められなかった。
- 3) 変形性関節症及び帯状疱疹後神経痛を対象とした臨床第Ⅱ相試験
 侵害受容性疼痛の代表的疾患である変形性関節症 ⁸⁾、神経障害性疼痛の代表的疾患である帯状疱疹後神経痛 ⁹⁾ を対象に本剤 100~400mg/日を経口投与し、プラセボ対照ランダム化治療中止デザイン試験で本剤の至適用量範囲の検討、有効性及び安全性を探索的に検討した。有効性に関して、本剤 1 日 4 回、100~400mg/日で用量調節した結果、良好な鎮痛効果が確認され、鎮痛効果が不十分になるまでの期間 (日数) について、本剤群 (100~400mg/日) とプラセボ群を比較した結果、本剤の有効性が示唆された。安全性に関して、主な有害事象は悪心、便秘、傾眠、嘔吐、浮動性めまい等、オピオイドに特徴的なもので、ほとんどが軽度であった。

(4) 検証的試験〔トラマールカプセル〕

1) 有効性検証試験

① がん疼痛を対象とした臨床第Ⅲ相二重盲検交叉比較試験 ¹⁰⁾

試験の目的	本剤とモルヒネの投与量から効力比を検証する。															
試験デザイン	多施設共同、二重盲検交叉比較試験															
対象	試験薬投与開始前 3 日間の安静時の痛みの程度 (VAS) がすべて 25mm 未満で、投与開始前 3 日間の経口モルヒネ投与量が同一 (20、40 または 60mg/日) の患者 82 例を対象とした。 なお、投与開始前 2 週間以内に放射線治療を実施した患者、投与開始前 7 日以内に化学療法を実施した患者、投与開始前 8 週間以内に新たにホルモン療法を開始した患者及び担当医師により不適当と判断された患者は除外した。															
試験方法	経口モルヒネ製剤 20mg/日 (L 群)、40mg/日 (M 群)、60mg/日 (H 群) で疼痛コントロールされている患者を A 群 (本剤実薬先行)、B 群 (モルヒネ実薬先行) の 2 群に分け、本剤 (100、200、300mg/日) 又はモルヒネ硫酸塩徐放性製剤 (20、40、60mg/日) をクロスオーバー法にて、それぞれ 3 日間投与した。 <div style="text-align: center;"> <p>第1薬投与期(3日間) 第2薬投与期(3日間)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="border: none;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> モルヒネ硫酸塩徐放性製剤 20,40,60mg/日で3日間 以上疼痛コントロール例 </div> </td> <td style="border: none; text-align: center;"> ↗ ↘ </td> <td style="border: none;"> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ) </td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬) </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right; padding-right: 10px;">A群 本剤実薬先行</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬) </td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ) </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right; padding-right: 10px;">B群 モルヒネ実薬先行</td> </tr> </table> </td> </tr> </table> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> モルヒネ硫酸塩徐放性製剤 20,40,60mg/日で3日間 以上疼痛コントロール例 </div>	↗ ↘	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ) </td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬) </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right; padding-right: 10px;">A群 本剤実薬先行</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬) </td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ) </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right; padding-right: 10px;">B群 モルヒネ実薬先行</td> </tr> </table>	本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ)	→	本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬)	A群 本剤実薬先行			本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬)	→	本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ)	B群 モルヒネ実薬先行		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> モルヒネ硫酸塩徐放性製剤 20,40,60mg/日で3日間 以上疼痛コントロール例 </div>	↗ ↘	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ) </td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬) </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right; padding-right: 10px;">A群 本剤実薬先行</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬) </td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> 本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ) </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right; padding-right: 10px;">B群 モルヒネ実薬先行</td> </tr> </table>	本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ)	→	本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬)	A群 本剤実薬先行			本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬)	→	本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ)	B群 モルヒネ実薬先行				
本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ)	→	本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬)														
A群 本剤実薬先行																
本剤(プラセボ) モルヒネ(実薬)	→	本剤(実薬) モルヒネ(プラセボ)														
B群 モルヒネ実薬先行																

<p>試験方法 (続き)</p>	<p>定時投与で鎮痛効果が不十分と考えられる場合、1日最大4回まで(経口モルヒネ製剤 60mg/日でエントリーされた症例については1日最大2回まで)のレスキュー薬を使用することができる(定時投与間に1回までとする)。レスキュー薬使用にも関わらず鎮痛効果が不十分と考えられる場合は試験を中止して速やかに適切な処置を講ずることとした。</p> <p style="text-align: center;">試験開始前のモルヒネ投与量別本剤及びモルヒネの投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">試験開始前のモルヒネ投与量</th> <th style="width: 15%;">各投与期</th> <th style="width: 30%;">本剤投与期</th> <th style="width: 40%;">モルヒネ投与期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">20mg/日 (L群)</td> <td style="text-align: center;">定時投与</td> <td>本剤 100mg/日 25mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>モルヒネ硫酸塩 20mg/日 20mg/回×1回 (朝)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">レスキュー</td> <td>本剤 25mg/回×4回まで</td> <td>モルヒネ塩酸塩 5mg/回×4回まで</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">40mg/日 (M群)</td> <td style="text-align: center;">定時投与</td> <td>本剤 200mg/日 50mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>モルヒネ硫酸塩 40mg/日 40mg/回×1回 (朝)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">レスキュー</td> <td>本剤 50mg/回×4回まで</td> <td>モルヒネ塩酸塩 10mg/回×4回まで</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">60mg/日 (H群)</td> <td style="text-align: center;">定時投与</td> <td>本剤 300mg/日 75mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)</td> <td>モルヒネ硫酸塩 60mg/日 60mg/回×1回 (朝)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">レスキュー</td> <td>本剤 50mg/回×2回まで</td> <td>モルヒネ塩酸塩 10mg/回×2回まで</td> </tr> </tbody> </table>	試験開始前のモルヒネ投与量	各投与期	本剤投与期	モルヒネ投与期	20mg/日 (L群)	定時投与	本剤 100mg/日 25mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 20mg/日 20mg/回×1回 (朝)	レスキュー	本剤 25mg/回×4回まで	モルヒネ塩酸塩 5mg/回×4回まで	40mg/日 (M群)	定時投与	本剤 200mg/日 50mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 40mg/日 40mg/回×1回 (朝)	レスキュー	本剤 50mg/回×4回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回×4回まで	60mg/日 (H群)	定時投与	本剤 300mg/日 75mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 60mg/日 60mg/回×1回 (朝)	レスキュー	本剤 50mg/回×2回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回×2回まで
試験開始前のモルヒネ投与量	各投与期	本剤投与期	モルヒネ投与期																							
20mg/日 (L群)	定時投与	本剤 100mg/日 25mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 20mg/日 20mg/回×1回 (朝)																							
	レスキュー	本剤 25mg/回×4回まで	モルヒネ塩酸塩 5mg/回×4回まで																							
40mg/日 (M群)	定時投与	本剤 200mg/日 50mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 40mg/日 40mg/回×1回 (朝)																							
	レスキュー	本剤 50mg/回×4回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回×4回まで																							
60mg/日 (H群)	定時投与	本剤 300mg/日 75mg/回×4回 (朝・昼・夕・就寝前)	モルヒネ硫酸塩 60mg/日 60mg/回×1回 (朝)																							
	レスキュー	本剤 50mg/回×2回まで	モルヒネ塩酸塩 10mg/回×2回まで																							
<p>主要評価項目</p>	<p>モルヒネに対する本剤の効力比 [効力比の解析対象例] 第1薬及び第2薬の各投与終了日(3日目及び6日目)の安静時の痛みの程度(VAS)が何れも25mm未満であり、かつ両者の差が±15mm未満である症例</p>																									
<p>副次評価項目</p>	<p>1) 安静時の痛みの程度(VAS)の変化 2) 夜間の睡眠の推移 3) サブグループ解析(試験開始前のモルヒネ投与量別効力比)</p>																									
<p>結 果</p>	<p>主要評価 モルヒネに対する本剤の効力比 効力比解析対象例(68例)の薬剤別の1日投与量及び効力比を以下に示す。本剤及びモルヒネの1日投与量は、それぞれ167.3±81.1mg/日及び33.4±16.1mg/日であり、モルヒネに対する本剤の効力比(モルヒネの鎮痛効果を1.0とした場合の本剤の鎮痛効果)は0.200(95%信頼区間:0.197~0.203)であった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;">薬剤別1日投与量及び効力比</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">薬剤</th> <th style="width: 10%;">N</th> <th style="width: 40%;">1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差</th> <th style="width: 35%;">効力比 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td style="text-align: center;">68</td> <td style="text-align: center;">167.3 ± 81.1</td> <td style="text-align: center;">0.200</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td style="text-align: center;">68</td> <td style="text-align: center;">33.4 ± 16.1</td> <td style="text-align: center;">(0.197~0.203)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤別1日投与量及び効力比				薬剤	N	1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差	効力比 (95%信頼区間)	本剤群	68	167.3 ± 81.1	0.200	モルヒネ群	68	33.4 ± 16.1	(0.197~0.203)									
薬剤別1日投与量及び効力比																										
薬剤	N	1日投与量(mg/日) 平均値±標準偏差	効力比 (95%信頼区間)																							
本剤群	68	167.3 ± 81.1	0.200																							
モルヒネ群	68	33.4 ± 16.1	(0.197~0.203)																							

結 果 (続き)	副次評価																													
	<p>1) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化 投与開始前の安静時の痛みの程度 (VAS) は 8.0 ± 6.5mm であり、本剤群では 9.3 ± 9.1mm、モルヒネ群では 8.6 ± 9.9mm であった。</p>																													
	薬剤別の安静時の痛みの程度 (VAS) の変化																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>N</th> <th>安静時の痛みの程度 (VAS) (mm) ^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>82</td> <td>8.0 ± 6.5</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>80</td> <td>9.3 ± 9.1</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>78</td> <td>8.6 ± 9.9</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤	N	安静時の痛みの程度 (VAS) (mm) ^a	投与開始前	82	8.0 ± 6.5	本剤群	80	9.3 ± 9.1	モルヒネ群	78	8.6 ± 9.9																	
薬剤	N	安静時の痛みの程度 (VAS) (mm) ^a																												
投与開始前	82	8.0 ± 6.5																												
本剤群	80	9.3 ± 9.1																												
モルヒネ群	78	8.6 ± 9.9																												
	a: 平均値±標準偏差																													
	<p>2) 夜間の睡眠の推移 「よく眠れた」及び「まあまあ眠れた」の累積割合は投与開始前 93.9%、本剤群では 82.3%、モルヒネ群では、88.5%であった。</p>																													
	薬剤別の夜間の睡眠の推移																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>よく眠れた</th> <th>まあまあ 眠れた</th> <th>あまり 眠れなかった</th> <th>まったく 眠れなかった</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>41 (50.0%)</td> <td>36 (93.9%)</td> <td>5 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>37 (46.8%)</td> <td>28 (82.3%)</td> <td>13 (98.7%)</td> <td>1 (100.0%)</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>41 (52.6%)</td> <td>28 (88.5%)</td> <td>9 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>78</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤	よく眠れた	まあまあ 眠れた	あまり 眠れなかった	まったく 眠れなかった	計	投与開始前	41 (50.0%)	36 (93.9%)	5 (100.0%)	0	82	本剤群	37 (46.8%)	28 (82.3%)	13 (98.7%)	1 (100.0%)	79	モルヒネ群	41 (52.6%)	28 (88.5%)	9 (100.0%)	0	78					
薬剤	よく眠れた	まあまあ 眠れた	あまり 眠れなかった	まったく 眠れなかった	計																									
投与開始前	41 (50.0%)	36 (93.9%)	5 (100.0%)	0	82																									
本剤群	37 (46.8%)	28 (82.3%)	13 (98.7%)	1 (100.0%)	79																									
モルヒネ群	41 (52.6%)	28 (88.5%)	9 (100.0%)	0	78																									
	() : 累積%																													
	<p>3) サブグループ解析 効力比解析対象例の試験開始前のモルヒネ投与量 (L、M、H) 別、薬剤別の 1 日投与量及び効力比を以下に示す。試験開始前のモルヒネ投与量別に、本剤及びモルヒネの 1 日投与量は、100.7 ± 4.1mg/日及び 20.3 ± 1.1mg/日 (L)、213.2 ± 36.7mg/日及び 41.6 ± 5.0mg/日 (M) ならびに 300.0 ± 0.0mg/日及び 60.8 ± 2.9mg/日 (H) であった。モルヒネに対する本剤の効力比は 0.201 (L)、0.196 (M) 及び 0.203 (H) であった。</p>																													
	サブグループ別の薬剤別 1 日投与量及び効力比																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験開始前の モルヒネ投与量</th> <th>薬剤</th> <th>N</th> <th>1 日投与量 (mg/日) ^a</th> <th>効力比</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">20mg/日 (L)</td> <td>本剤群</td> <td>37</td> <td>100.7 ± 4.1</td> <td rowspan="2">0.201</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>37</td> <td>20.3 ± 1.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">40mg/日 (M)</td> <td>本剤群</td> <td>19</td> <td>213.2 ± 36.7</td> <td rowspan="2">0.196</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>19</td> <td>41.6 ± 5.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">60mg/日 (H)</td> <td>本剤群</td> <td>12</td> <td>300.0 ± 0.0</td> <td rowspan="2">0.203</td> </tr> <tr> <td>モルヒネ群</td> <td>12</td> <td>60.8 ± 2.9</td> </tr> </tbody> </table>	試験開始前の モルヒネ投与量	薬剤	N	1 日投与量 (mg/日) ^a	効力比	20mg/日 (L)	本剤群	37	100.7 ± 4.1	0.201	モルヒネ群	37	20.3 ± 1.1	40mg/日 (M)	本剤群	19	213.2 ± 36.7	0.196	モルヒネ群	19	41.6 ± 5.0	60mg/日 (H)	本剤群	12	300.0 ± 0.0	0.203	モルヒネ群	12	60.8 ± 2.9
試験開始前の モルヒネ投与量	薬剤	N	1 日投与量 (mg/日) ^a	効力比																										
20mg/日 (L)	本剤群	37	100.7 ± 4.1	0.201																										
	モルヒネ群	37	20.3 ± 1.1																											
40mg/日 (M)	本剤群	19	213.2 ± 36.7	0.196																										
	モルヒネ群	19	41.6 ± 5.0																											
60mg/日 (H)	本剤群	12	300.0 ± 0.0	0.203																										
	モルヒネ群	12	60.8 ± 2.9																											
	a: 平均値±標準偏差																													
	<p>安全性 有害事象の発現率は本剤群 93.8% (75/80 例)、モルヒネ群 91.0% (71/78 例) で、両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.5181$)。因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は本剤群 40.0% (32/80 例)、モルヒネ群 39.7% (31/78 例) で、両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.9737$)。本剤群で比較的多くみられた副作用 (発現率 5%以上) は、悪心 12.5% (10/80 例)、傾眠 8.8% (7/80 例)、嘔吐 6.3% (5/80 例)、ALT (GPT) 増加 6.3% (5/80 例)、食欲不振 5.0% (4/80 例)、下痢 5.0% (4/80 例) 及び AST (GOT) 増加 5.0% (4/80 例) であった。モルヒネ群で比較的多くみられた副作用は、悪心 10.3% (8/78 例)、傾眠 9.0% (7/78 例)、食欲不振 6.4% (5/78 例)、嘔吐 5.1% (4/78 例) 及び便秘 5.1% (4/78 例) であった。</p>																													

② 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¹⁾

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

<p>主要評価項目</p>	<p>便秘</p> <p style="text-align: center;">便秘スコア判定基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%;">スコア^{a)}</th> <th style="width: 20%;">便秘の有無</th> <th style="width: 70%;">下剤処置</th> </tr> <tr> <td>スコア 0</td> <td>便秘 (-)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>スコア 1</td> <td>便秘 (+)</td> <td>無処置の場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 2</td> <td>便秘 (+)</td> <td>酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服薬した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 3</td> <td>便秘 (+)</td> <td>酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服薬した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 4</td> <td>便秘 (+)</td> <td>刺激性下剤 (経口) を使用した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 5</td> <td>便秘 (+)</td> <td>経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合</td> </tr> <tr> <td>スコア 6</td> <td>便秘 (+)</td> <td>経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず、摘便した場合</td> </tr> </table> <p>a) 便秘による中止例は、データ解析時に+1 加点した。</p>	スコア ^{a)}	便秘の有無	下剤処置	スコア 0	便秘 (-)	—	スコア 1	便秘 (+)	無処置の場合	スコア 2	便秘 (+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服薬した場合	スコア 3	便秘 (+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服薬した場合	スコア 4	便秘 (+)	刺激性下剤 (経口) を使用した場合	スコア 5	便秘 (+)	経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合	スコア 6	便秘 (+)	経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず、摘便した場合																																																																																																	
スコア ^{a)}	便秘の有無	下剤処置																																																																																																																								
スコア 0	便秘 (-)	—																																																																																																																								
スコア 1	便秘 (+)	無処置の場合																																																																																																																								
スコア 2	便秘 (+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服薬した場合																																																																																																																								
スコア 3	便秘 (+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服薬した場合																																																																																																																								
スコア 4	便秘 (+)	刺激性下剤 (経口) を使用した場合																																																																																																																								
スコア 5	便秘 (+)	経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合																																																																																																																								
スコア 6	便秘 (+)	経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず、摘便した場合																																																																																																																								
<p>副次評価項目</p>	<p>1) モルヒネに対する本剤の効力比 2) 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度 初回投与前の値と比較して下表の基準に従って改善度を次の5段階で評価した。 1.著明改善 2.中等度改善 3.軽度改善 4.不変 5.悪化</p> <p style="text-align: center;">VAS の変化の改善度判定基準 (平賀一陽、大橋靖雄、Pain research,14 (1) , 9-19, 1999)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="11">投与後の VAS 値 (安静時の痛み)</th> </tr> <tr> <th>0~4</th> <th>5~14</th> <th>15~24</th> <th>25~34</th> <th>35~44</th> <th>45~54</th> <th>55~64</th> <th>65~74</th> <th>75~84</th> <th>85~94</th> <th>95~100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="8" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">投与前の VAS 値</th> <th>25~34</th> <td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <th>35~44</th> <td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <th>45~54</th> <td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <th>55~64</th> <td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <th>65~74</th> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <th>75~84</th> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <th>85~94</th> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <th>95~100</th> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>1.著明改善 2.中等度改善 3.軽度改善 4.不変 5.悪化</p> <p>3) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化 4) 夜間の睡眠の推移</p>			投与後の VAS 値 (安静時の痛み)											0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100	投与前の VAS 値	25~34	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5	35~44	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	55~64	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	65~74	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	75~84	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	85~94	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	95~100	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5
				投与後の VAS 値 (安静時の痛み)																																																																																																																						
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100																																																																																																														
投与前の VAS 値	25~34	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5																																																																																																														
	35~44	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5																																																																																																														
	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5																																																																																																														
	55~64	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5																																																																																																														
	65~74	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5																																																																																																														
	75~84	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5																																																																																																														
	85~94	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5																																																																																																														
	95~100	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5																																																																																																														

結

果

主要評価

便秘

便秘スコア解析対象例 (90 例) の便秘スコアの解析結果を以下に示す。便秘スコアを Wilcoxon 順位和検定により比較した結果、本剤群の便秘スコアは、モルヒネ群に比し有意に低かった ($p=0.0073$)。

便秘の発現率 (スコア 1 以上) は本剤群で 60.9% (28/46 例)、モルヒネ群で 81.8% (36/44 例) であり、両群間に有意な差が認められた (χ^2 検定: $p=0.0284$)。

便秘スコアの解析結果

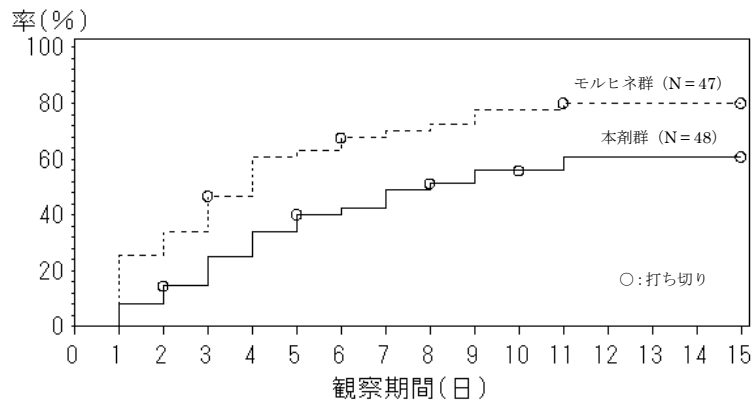
投与群	0	1	2	3	4	5	6	計	検定 a)
本剤群	18 (39.1%)	2 (43.5%)	8 (60.9%)	15 (93.5%)	1 (95.7%)	1 (97.8%)	1 (100.0%)	46	p=0.0073
モルヒネ群	8 (18.2%)	4 (27.3%)	7 (43.2%)	10 (65.9%)	7 (81.8%)	4 (90.9%)	4 (100.0%)	44	

a) Wilcoxon 順位和検定

() : 累積%

安全性解析対象例 (95 例) における便秘の初回発現日の生存時間解析を以下に示す。便秘の初回発現日の中央値は、本剤群で 8 日、モルヒネ群で 4 日であり、有意な差が認められた (ログランク検定: $p=0.0115$)。本剤群では便秘により投与中止となった患者はいなかったが、モルヒネ群では 4 例 (8.5%) の中止が認められた (Fisher の直接確率計算法: $p=0.0560$)。

便秘の初回発現日の生存時間解析



ログランク検定: $P=0.0115$

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

副次評価項目

1) モルヒネに対する本剤の効力比

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

1 日投与量及び効力比

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

結果
(続き)

2) 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度
 改善率 (「著明改善」及び「中等度改善」の割合) とその 95%信頼区間は、本剤群 89.6% (77.3%~96.5%)、モルヒネ群 87.2% (74.3%~95.2%) であった。

安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度

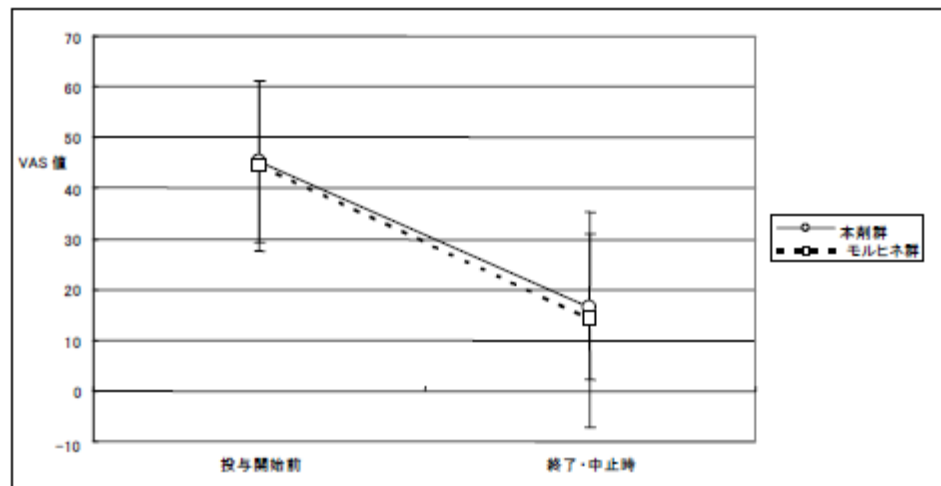
投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善例数 改善率 (95%信頼区間)
本剤群	13 (27.1%)	30 (89.6%)	3 (95.8%)	1 (97.9%)	1 (100.0%)	48	43 89.6%(77.3~96.5%)
モルヒネ群	26 (55.3%)	15 (87.2%)	2 (91.5%)	2 (95.7%)	2 (100.0%)	47	41 87.2%(74.3~95.2%)

() : 累積%

3) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化

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

安静時の痛みの程度 (VAS) の変化



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

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

a) 平均値±標準偏差

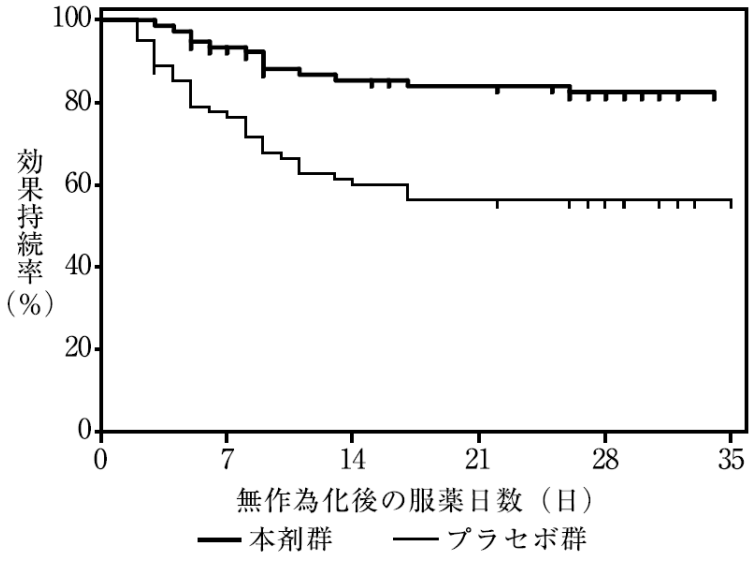
b) レスキュー・ドーズ (本剤群 : 本剤、対照薬群 : モルヒネ塩酸塩製剤) 投与症例の割合 (レスキュー・ドーズ投与例数)

c) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値±標準偏差

結 果 (続き)	4) 夜間の睡眠の推移 「よく眠れた」及び「まあまあ眠れた」の累積割合は、本剤群で投与前 79.2%、終了・中止時 88.4%であった。一方、モルヒネ群では投与前 80.9%、終了・中止時 77.3%であった。						
	夜間の睡眠の推移						
	投与群	評価時期	よく眠れた	まあまあ眠れた	あまり眠れなかった	まったく眠れなかった	合計
	本剤群	投与前	15 (31.3%)	23 (79.2%)	10 (100.0%)	0	48
		終了・中止時	19 (44.2%)	19 (88.4%)	5 (100.0%)	0	43
	モルヒネ群	投与前	15 (31.9%)	23 (80.9%)	9 (100.0%)	0	47
		終了・中止時	19 (43.2%)	15 (77.3%)	10 (100.0%)	0	44
							(): 累積%
	<p>安全性</p> <p>有害事象の発現率は本剤群 89.6% (43/48 例)、モルヒネ群 95.7% (45/47 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.4353$)。因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、本剤群 70.8% (34/48 例)、モルヒネ群 91.5% (43/47 例) であり、モルヒネ群に比して本剤群で有意に低かった (χ^2 検定: $p=0.0102$)。本剤群で比較的多くみられた副作用 (発現率 5%以上) は、便秘 58.3% (28/48 例)、悪心及び傾眠 各 25.0% (12/48 例) ならびに嘔吐 18.8% (9/48 例) であり、これらの副作用の発現率はモルヒネ群では、便秘 76.6% (36/47 例)、悪心 42.6% (20/47 例)、傾眠 29.8% (14/47 例) 及び嘔吐 34.0% (16/47 例) であった。</p>						

③ 変形性関節症を対象とした臨床第Ⅲ相試験²⁾

試験目的	有効性及び安全性を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試験
対象	<p>下記基準をすべて満たしている変形性膝関節症患者（235例）</p> <p>(1)変形性膝関節症による疼痛が90日以上持続している患者</p> <p>(2)経口非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）を14日間以上、継続服用している患者</p> <p>(3)VAS値（過去24時間以内の平均的な痛み）が40mm以上80mm未満、かつ、痛みの強度*が中等度（かなり痛い）以上の患者</p>
	<p>*：痛みの強度（患者による4段階評価）</p> <p>3=高度（ひどく痛い）</p> <p>2=中等度（かなり痛い）</p> <p>1=軽度（すこし痛い）</p> <p>0=なし（痛みなし）</p>
試験方法	<p>用法・用量</p> <p>【用量調節期】</p> <p>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25mg、1日4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（ただし、75歳以上の患者については、300mg/日までとした）。減量幅も同様に100mg/日とした。投与方法は4時間以上あけて1日4回投与した。</p> <p>【二重盲検期】</p> <p>「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）を用いて、4週間投与した。投与方法は用量調節期と同様に4時間以上あけて1日4回投与した。</p> <p>治療期間</p> <p>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</p>
	<p>*：用量調節期への移行基準</p> <p>観察期終了前3日間のVAS値の平均値が、40mm以上80mm未満、かつ、観察期終了前3日間のVAS値がいずれも観察期開始前24時間以内の平均的な痛みよりも15mmを超えて改善しておらず、痛みの強度が中等度（かなり痛い）以上である。</p> <p>**：二重盲検期への移行基準</p> <p>用量調節期終了前3日間のVAS値の平均値が、観察期終了前3日間のVAS値の平均値と比べて15mmを超えて改善し、痛みの改善度が「中等度改善」以上である。</p>
主要評価項目	<p>「鎮痛効果が不十分」*となるまでの期間（二重盲検期）</p>
	<p>*：「鎮痛効果が不十分」と判断する基準は下記いずれかに該当する場合</p> <p>(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</p> <p>(2)患者が鎮痛効果が不十分を理由として薬剤の投与中止を申し出た場合</p>
副次評価項目	VAS値の推移と変化量、「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合（二重盲検期）等

結 果	<p> 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） 二重盲検期開始時から「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（$P=0.0002$、log rank 検定）。 </p> <p> 「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（二重盲検期） </p>  <p style="text-align: right;">$P=0.0002$、log rank 検定</p>																																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">投与群</th> <th style="text-align: left;">項目</th> <th style="text-align: center;">0～7 日</th> <th style="text-align: center;">8～14 日</th> <th style="text-align: center;">15～21 日</th> <th style="text-align: center;">22～28 日</th> <th style="text-align: center;">29～35 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤群 (N=79)</td> <td>Number at risk</td> <td style="text-align: center;">79</td> <td style="text-align: center;">71</td> <td style="text-align: center;">63</td> <td style="text-align: center;">60</td> <td style="text-align: center;">49</td> </tr> <tr> <td>効果不十分中止例</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">プラセボ群 (N=81)</td> <td>Number at risk</td> <td style="text-align: center;">81</td> <td style="text-align: center;">61</td> <td style="text-align: center;">48</td> <td style="text-align: center;">45</td> <td style="text-align: center;">38</td> </tr> <tr> <td>効果不十分中止例</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	項目	0～7 日	8～14 日	15～21 日	22～28 日	29～35 日	本剤群 (N=79)	Number at risk	79	71	63	60	49	効果不十分中止例	5	6	1	1	0	プラセボ群 (N=81)	Number at risk	81	61	48	45	38	効果不十分中止例	19	13	3	0
投与群	項目	0～7 日	8～14 日	15～21 日	22～28 日	29～35 日																											
本剤群 (N=79)	Number at risk	79	71	63	60	49																											
	効果不十分中止例	5	6	1	1	0																											
プラセボ群 (N=81)	Number at risk	81	61	48	45	38																											
	効果不十分中止例	19	13	3	0	0																											

結果
(続き)

副次評価項目

1) VAS 値の推移と変化量

用量調節期の VAS 値及び用量調節期開始時からの変化量を以下に示す。VAS 値 (Mean±SD) の推移は、開始時が 61.7±9.7mm (213 例)、終了時が 35.0±16.0mm (212 例) であった。VAS 値は用量調節期開始時と比較して有意に減少した (P<0.0001、対応のある t 検定)。VAS 値の変化量 (Mean±SD) は、用量調節期終了時で -26.8±14.8mm (212 例) であった。

VAS 値の推移と変化量 (用量調節期)

評価時期 (週)	N ^a	Mean±SD (mm)	開始時からの変化量 (mm)	
			Mean±SD	対応のある t 検定
開始時	213	61.7±9.7	-	-
終了時	212	35.0±16.0	-26.8±14.8	P<0.0001

a: 投与開始後の VAS 値が全て欠測の 1 例を開始時以外の集計から除外している。

二重盲検期終了時の変化量の群間比較を以下に示す。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 -0.2±17.7mm、プラセボ群で 4.8±17.1mm であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.0718、対応のない t 検定)。

終了時における VAS 値変化量の群間比較 (二重盲検期)

投与群	N	Mean±SD (mm)	Min~Max (mm)	対応のない t 検定
本剤群	79	-0.2±17.7	-36~82	P=0.0718
プラセボ群	81	4.8±17.1	-27~55	

2) 「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合 (二重盲検期)

二重盲検中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合を以下に示す。二重盲検中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合は、本剤群 16.5% (13/79 例)、プラセボ群 43.2% (35/81 例) であり、本剤群がプラセボ群より有意に低かった (P=0.0002、 χ^2 検定)。

「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合 (二重盲検期)

投与群	対象 例数	効果あり		効果不十分		χ^2 検定
		n	%	n	%	
本剤群	79	66	83.5	13	16.5	P=0.0002
プラセボ群	81	46	56.8	35	43.2	

安全性

用量調節期における有害事象発現率は 89.2% (190/213 例)、副作用発現率は 85.9% (183/213 例) であった。高頻度 (発現率 5%以上) に発現した副作用は、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。

二重盲検期における有害事象発現率は本剤群 62.0% (49/79 例)、プラセボ群 49.4% (40/81 例) であり、副作用発現率は本剤群 48.1% (38/79 例)、プラセボ群 32.1% (26/81 例) であった。高頻度 (発現率 5%以上) に発現した副作用は、本剤群で便秘、嘔吐が各 11.4% (9/79 例)、食欲減退 8.9% (7/79 例)、悪心 7.6% (6/79 例)、プラセボ群で便秘、倦怠感が各 7.4% (6/81 例)、悪心、下痢が各 6.2% (5/81 例) であった。

④ 帯状疱疹後神経痛を対象とした臨床第Ⅲ相試験³⁾

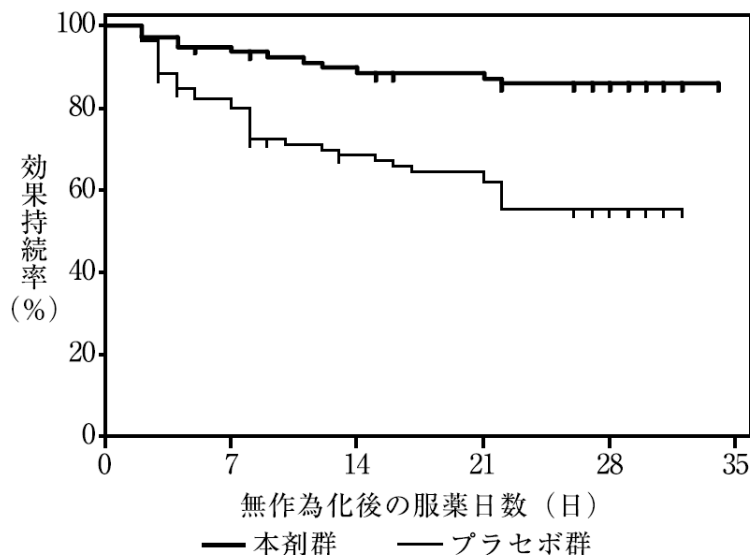
試験目的	有効性及び安全性をプラセボとの比較により検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	<p>下記基準をすべて満たしている帯状疱疹後神経痛患者(280例)</p> <p>(1)帯状疱疹発症後 90 日以上経過している患者</p> <p>(2)経口鎮痛補助剤や経口非オピオイド鎮痛剤を 14 日間以上継続服用している患者</p> <p>(3)VAS 値 (過去 24 時間以内の平均的な痛み) が 40mm 以上 80mm 未満、かつ、痛みの強度* が中等度 (かなり痛い) 以上の患者</p>
	<p>* : 痛みの強度 (患者による 4 段階評価)</p> <p>3=高度 (ひどく痛い)</p> <p>2=中等度 (かなり痛い)</p> <p>1=軽度 (すこし痛い)</p> <p>0=なし (痛みなし)</p>
試験方法	<p>用法・用量</p> <p>【用量調節期】</p> <p>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 25mg、1 日 4 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 (ただし、75 歳以上の患者については、300mg/日までとした)。減量幅も同様に 100mg/日とした。投与方法は 4 時間以上あけて 1 日 4 回投与した。</p> <p>【二重盲検期】</p> <p>「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) を用いて、4 週間投与した。投与方法は用量調節期と同様に 4 時間以上あけて 1 日 4 回投与した。</p> <p>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</p>
	<p>* : 用量調節期への移行基準 観察期終了前 3 日間の VAS 値の平均値が 40mm 以上 80mm 未満、かつ、観察期終了前 3 日間の VAS 値がいずれも観察期開始前 24 時間以内の平均的な痛みよりも 15mm を超えて改善しておらず、痛みの強度が中等度 (かなり痛い) 以上である。</p> <p>** : 二重盲検期への移行基準 用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値が、観察期終了前 3 日間の VAS 値の平均値と比べて 15mm を超えて改善し、痛みの改善度が「中等度改善」以上である。</p>
主要評価項目	<p>「鎮痛効果が不十分」*となるまでの期間 (二重盲検期)</p>
	<p>* : 「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</p> <p>(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</p> <p>(2)患者が鎮痛効果が不十分として治験薬の投与中止を申し出た場合</p>
副次評価項目	VAS 値の推移と変化量、「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合 (二重盲検期) 等

結果

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）
 二重盲検期開始時から「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）。

「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（二重盲検期）



$P < 0.0001$ 、log rank 検定

投与群	項目	0～7日	8～14日	15～21日	22～28日	29～35日
本剤群 (N=81)	Number at risk	81	75	69	66	53
	効果不十分中止例	5	4	1	1	0
プラセボ群 (N=85)	Number at risk	85	65	52	47	31
	効果不十分中止例	17	9	5	5	0

副次評価項目

1) VAS 値の推移と変化量

用量調節期の VAS 値及び用量調節期開始時からの変化量を以下に示す。VAS 値 (Mean±SD) の推移は、開始時が 62.2 ± 10.7 mm (256 例)、終了時が 41.8 ± 18.4 mm (256 例) であった。VAS 値は用量調節期開始時と比較して有意に減少した ($P < 0.0001$ 、対応のある t 検定)。VAS 値の変化量 (Mean±SD) は、用量調節期終了時で -20.5 ± 15.2 mm (256 例) であった。

VAS 値の推移と変化量（用量調節期）

評価時期 (週)	N	Mean±SD (mm)	開始時からの変化量 (mm)	
			Mean±SD	対応のある t 検定 ^a
開始時	256	62.2 ± 10.7	-	-
終了時	256	41.8 ± 18.4	-20.5 ± 15.2	$P < 0.0001$

a : 終了時を除く 1～6 週の経時データについては Bonferroni 法による調整を行った。

二重盲検期終了時の変化量の群間比較を以下に示す。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 -1.1 ± 17.2 mm、プラセボ群で 3.6 ± 16.6 mm であり、両群間に有意差は認められなかった ($P = 0.0762$ 、対応のない t 検定)。

終了時における VAS 値変化量の群間比較 (二重盲検期)

投与群	対象 例数	Mean±SD (mm)	Min~Max (mm)	対応のない t 検定
本剤群	81	-1.1±17.2	-37~65	P=0.0762
プラセボ群	85	3.6±16.6	-35~58	

2) 「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合 (二重盲検期)

二重盲検期中に「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合を以下に示す。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% (11/81 例)、プラセボ群 42.4% (36/85 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)。

「鎮痛効果が不十分」となった患者の割合 (二重盲検期)

投与群	対象 例数	効果あり		効果不十分		χ^2 検定
		n	%	n	%	
本剤群	81	70	86.4	11	13.6	P<0.0001
プラセボ群	85	49	57.6	36	42.4	

安全性

用量調節期における有害事象の発現率は 87.9% (225/256 例)、副作用の発現率は 81.3% (208/256 例) であった。高頻度 (発現率 5%以上) に発現した副作用は、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) 等であった。二重盲検期中における有害事象の発現率は本剤群 63.0% (51/81 例)、プラセボ群 50.6% (43/85 例) であった。副作用の発現率は本剤群 43.2% (35/81 例)、プラセボ群 25.9% (22/85 例) であった。高頻度 (発現率 5%以上) に発現した副作用は、本剤群で悪心 19.8% (16/81 例)、便秘 11.1% (9/81 例)、浮動性めまい、嘔吐が各 7.4% (6/81 例)、プラセボ群では悪心 11.8% (10/85 例) 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相一般臨床試験¹¹⁾

試験の目的	4週間以上投与時の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	本剤投与開始前3日以内にオピオイド鎮痛薬未投与であり、かつ安静時の痛みの程度 (VAS) が 25mm 以上の軽度から中等度のがん疼痛を有する患者 77 例を対象とした。なお、本剤投与開始前 2 週間以内に放射線療法を実施した患者及び担当医師により不適当と判断された患者は除外した。
試験方法	用法・用量：本剤 1 日 4 回、朝・昼・夕・就寝前に経口投与した。25mg/回を初回投与量として継続投与し、増減可 (100~400mg/日)。 投与期間：4週間以上、最長 24 週間

主要評価項目	<p>安静時の痛みの程度（VAS）の緩和状況</p> <p>本剤投与開始から2週間毎に当該2週間の安静時の痛みの程度（VAS）がコントロールされていたかを下記の「コントロール基準」に従い3段階で評価した。</p> <p>1.良好 2.ほぼ良好 3.不良</p> <p>【コントロール基準】</p> <p>1.良好 : 2週間のVAS値が「基準値+10mm」以内で推移している場合</p> <p>2.ほぼ良好 : 2週間のVAS値が「基準値+20mm」以内で推移している場合</p> <p>3.不良 : 2週間のVAS値が「基準値+20mm」を超えて推移している場合</p> <p>【基準値の設定】</p> <p>基準値は、本剤投与開始前のVAS値と比較して、本剤投与後のVAS値が3日間連続して「著明改善」又は「中等度改善」に推移したときの3日目のVAS値とした。</p>																																																																						
副次評価項目	<p>1) 安静時の痛みの程度（VAS）の改善度</p> <p>2) 安静時の痛みの程度（VAS）の変化</p> <p>3) 夜間の睡眠の推移</p> <p>4) 患者の印象</p>																																																																						
結果	<p>主要評価</p> <p>安静時の痛みの程度（VAS）の緩和状況</p> <p>有効性解析対象例76例のうち、58例が基準値に達し、基準値が設定された。基準値に到達した投与日数の平均値±標準偏差は8.8±12.1日、基準値到達時の投与量の平均値±標準偏差は141.4±82.0mg/日であった。</p> <p>安静時の痛みの程度（VAS）の緩和状況を以下に示す。安静時の痛みの程度（VAS）の緩和状況が「良好」であった患者の割合は、4週後に46.9%（23/49例）、終了・中止時に55.4%（31/56例）であり、「ほぼ良好」以上であった患者の割合は、4週後に61.2%（30/49例）、終了・中止時に66.1%（37/56例）であった。最高投与量の400mg/日が投与された5例のうち2例では400mg/日投与時に痛みの緩和状況が「良好」な期間を認めた。また、他の3例のうち2例でも400mg/日投与期間中に痛みの緩和状況が「良好」な日を認めたが、2週間単位の評価では痛みの緩和状況が「良好」と判断するまでには至らなかった。基準値が設定された時点から「良好」で持続した期間の平均値±標準偏差は15.3±18.5日であった。また、基準値が設定された時点以降の総投与日数は2570日であった。総投与日数に対して痛みの緩和状況が「良好」であった日数の割合は80.7%（2075/2570日）であり、「ほぼ良好」以上であった割合は90.9%（2337/2570日）であった。</p>																																																																						
	<p style="text-align: center;">本剤による安静時の痛みの程度（VAS）の緩和状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">評価時期</th> <th style="text-align: center;">良好</th> <th style="text-align: center;">ほぼ良好</th> <th style="text-align: center;">不良</th> <th style="text-align: center;">合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2週後</td> <td style="text-align: center;">23 (46.9%)</td> <td style="text-align: center;">10 (20.4%)</td> <td style="text-align: center;">16 (32.7%)</td> <td style="text-align: center;">49</td> </tr> <tr> <td>4週後</td> <td style="text-align: center;">23 (46.9%)</td> <td style="text-align: center;">7 (14.3%)</td> <td style="text-align: center;">19 (38.8%)</td> <td style="text-align: center;">49</td> </tr> <tr> <td>6週後</td> <td style="text-align: center;">24 (61.5%)</td> <td style="text-align: center;">7 (17.9%)</td> <td style="text-align: center;">8 (20.5%)</td> <td style="text-align: center;">39</td> </tr> <tr> <td>8週後</td> <td style="text-align: center;">15 (57.7%)</td> <td style="text-align: center;">4 (15.4%)</td> <td style="text-align: center;">7 (26.9%)</td> <td style="text-align: center;">26</td> </tr> <tr> <td>10週後</td> <td style="text-align: center;">9 (52.9%)</td> <td style="text-align: center;">3 (17.6%)</td> <td style="text-align: center;">5 (29.4%)</td> <td style="text-align: center;">17</td> </tr> <tr> <td>12週後</td> <td style="text-align: center;">5 (33.3%)</td> <td style="text-align: center;">5 (33.3%)</td> <td style="text-align: center;">5 (33.3%)</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> <tr> <td>14週後</td> <td style="text-align: center;">5 (41.7%)</td> <td style="text-align: center;">3 (25.0%)</td> <td style="text-align: center;">4 (33.3%)</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td>16週後</td> <td style="text-align: center;">5 (62.5%)</td> <td style="text-align: center;">2 (25.0%)</td> <td style="text-align: center;">1 (12.5%)</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>18週後</td> <td style="text-align: center;">2 (50.0%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2 (50.0%)</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>20週後</td> <td style="text-align: center;">2 (66.7%)</td> <td style="text-align: center;">1 (33.3%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>22週後</td> <td style="text-align: center;">2 (66.7%)</td> <td style="text-align: center;">1 (33.3%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>24週後</td> <td style="text-align: center;">2 (66.7%)</td> <td style="text-align: center;">1 (33.3%)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>終了・中止時</td> <td style="text-align: center;">31 (55.4%)</td> <td style="text-align: center;">6 (10.7%)</td> <td style="text-align: center;">19 (33.9%)</td> <td style="text-align: center;">56</td> </tr> </tbody> </table>	評価時期	良好	ほぼ良好	不良	合計	2週後	23 (46.9%)	10 (20.4%)	16 (32.7%)	49	4週後	23 (46.9%)	7 (14.3%)	19 (38.8%)	49	6週後	24 (61.5%)	7 (17.9%)	8 (20.5%)	39	8週後	15 (57.7%)	4 (15.4%)	7 (26.9%)	26	10週後	9 (52.9%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)	17	12週後	5 (33.3%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	15	14週後	5 (41.7%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	12	16週後	5 (62.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8	18週後	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	4	20週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3	22週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3	24週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3	終了・中止時	31 (55.4%)	6 (10.7%)	19 (33.9%)	56
評価時期	良好	ほぼ良好	不良	合計																																																																			
2週後	23 (46.9%)	10 (20.4%)	16 (32.7%)	49																																																																			
4週後	23 (46.9%)	7 (14.3%)	19 (38.8%)	49																																																																			
6週後	24 (61.5%)	7 (17.9%)	8 (20.5%)	39																																																																			
8週後	15 (57.7%)	4 (15.4%)	7 (26.9%)	26																																																																			
10週後	9 (52.9%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)	17																																																																			
12週後	5 (33.3%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	15																																																																			
14週後	5 (41.7%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	12																																																																			
16週後	5 (62.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8																																																																			
18週後	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	4																																																																			
20週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3																																																																			
22週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3																																																																			
24週後	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3																																																																			
終了・中止時	31 (55.4%)	6 (10.7%)	19 (33.9%)	56																																																																			

結 果 (続き)	副次評価																																																																																																		
	1) 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度 累積改善率(「中等度改善」以上の割合)とその信頼区間は、4 週後に 74.1% (62.4%~85.8%)、 終了・中止時に 70.0% (59.3~80.7%) であった。																																																																																																		
本剤による安静時の痛みの程度 (VAS) の改善度																																																																																																			
評価時期	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善例数 改善率 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 週後</td> <td>19 (26.4%)</td> <td>32 (70.8%)</td> <td>5 (7.8%)</td> <td>11 (93.1%)</td> <td>5 (100.0%)</td> <td>72 51 70.8% (60.3%-81.3%)</td> </tr> <tr> <td>4 週後</td> <td>18 (33.3%)</td> <td>22 (74.1%)</td> <td>6 (85.2%)</td> <td>6 (96.3%)</td> <td>2 (100.0%)</td> <td>54 40 74.1% (62.4%-85.8%)</td> </tr> <tr> <td>6 週後</td> <td>14 (34.1%)</td> <td>19 (80.5%)</td> <td>5 (92.7%)</td> <td>1 (95.1%)</td> <td>2 (100.0%)</td> <td>41 33 80.5% (68.4%-92.6%)</td> </tr> <tr> <td>8 週後</td> <td>12 (46.2%)</td> <td>11 (88.5%)</td> <td>1 (92.3%)</td> <td>2 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>26 23 88.5% (76.2%-100.0%)</td> </tr> <tr> <td>10 週後</td> <td>8 (44.4%)</td> <td>4 (66.7%)</td> <td>5 (94.4%)</td> <td>1 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>18 12 66.7% (44.9%-88.4%)</td> </tr> <tr> <td>12 週後</td> <td>4 (26.7%)</td> <td>6 (66.7%)</td> <td>5 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>15 10 66.7% (42.8%-90.5%)</td> </tr> <tr> <td>14 週後</td> <td>4 (33.3%)</td> <td>5 (75.0%)</td> <td>3 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>12 9 75.0% (50.5%-99.5%)</td> </tr> <tr> <td>16 週後</td> <td>4 (50.0%)</td> <td>2 (75.0%)</td> <td>0 (75.0%)</td> <td>1 (87.5%)</td> <td>1 (100.0%)</td> <td>8 6 75.0% (45.0%-100.0%)</td> </tr> <tr> <td>18 週後</td> <td>1 (25.0%)</td> <td>1 (50.0%)</td> <td>0 (50.0%)</td> <td>2 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>4 2 50.0% (1.0%-99.0%)</td> </tr> <tr> <td>20 週後</td> <td>2 (66.7%)</td> <td>1 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 3 100.0%</td> </tr> <tr> <td>22 週後</td> <td>2 (66.7%)</td> <td>1 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 3 100.0%</td> </tr> <tr> <td>24 週後</td> <td>1 (33.3%)</td> <td>2 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 3 100.0%</td> </tr> <tr> <td>終了・中止時</td> <td>20 (28.6%)</td> <td>29 (70.0%)</td> <td>8 (81.4%)</td> <td>8 (92.9%)</td> <td>5 (100.0%)</td> <td>70 49 70.0% (59.3%-80.7%)</td> </tr> </tbody> </table>	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善例数 改善率 (95%信頼区間)	2 週後	19 (26.4%)	32 (70.8%)	5 (7.8%)	11 (93.1%)	5 (100.0%)	72 51 70.8% (60.3%-81.3%)	4 週後	18 (33.3%)	22 (74.1%)	6 (85.2%)	6 (96.3%)	2 (100.0%)	54 40 74.1% (62.4%-85.8%)	6 週後	14 (34.1%)	19 (80.5%)	5 (92.7%)	1 (95.1%)	2 (100.0%)	41 33 80.5% (68.4%-92.6%)	8 週後	12 (46.2%)	11 (88.5%)	1 (92.3%)	2 (100.0%)	0	26 23 88.5% (76.2%-100.0%)	10 週後	8 (44.4%)	4 (66.7%)	5 (94.4%)	1 (100.0%)	0	18 12 66.7% (44.9%-88.4%)	12 週後	4 (26.7%)	6 (66.7%)	5 (100.0%)	0	0	15 10 66.7% (42.8%-90.5%)	14 週後	4 (33.3%)	5 (75.0%)	3 (100.0%)	0	0	12 9 75.0% (50.5%-99.5%)	16 週後	4 (50.0%)	2 (75.0%)	0 (75.0%)	1 (87.5%)	1 (100.0%)	8 6 75.0% (45.0%-100.0%)	18 週後	1 (25.0%)	1 (50.0%)	0 (50.0%)	2 (100.0%)	0	4 2 50.0% (1.0%-99.0%)	20 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3 3 100.0%	22 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3 3 100.0%	24 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	0	3 3 100.0%	終了・中止時	20 (28.6%)	29 (70.0%)	8 (81.4%)	8 (92.9%)	5 (100.0%)	70 49 70.0% (59.3%-80.7%)
著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善例数 改善率 (95%信頼区間)																																																																																													
2 週後	19 (26.4%)	32 (70.8%)	5 (7.8%)	11 (93.1%)	5 (100.0%)	72 51 70.8% (60.3%-81.3%)																																																																																													
4 週後	18 (33.3%)	22 (74.1%)	6 (85.2%)	6 (96.3%)	2 (100.0%)	54 40 74.1% (62.4%-85.8%)																																																																																													
6 週後	14 (34.1%)	19 (80.5%)	5 (92.7%)	1 (95.1%)	2 (100.0%)	41 33 80.5% (68.4%-92.6%)																																																																																													
8 週後	12 (46.2%)	11 (88.5%)	1 (92.3%)	2 (100.0%)	0	26 23 88.5% (76.2%-100.0%)																																																																																													
10 週後	8 (44.4%)	4 (66.7%)	5 (94.4%)	1 (100.0%)	0	18 12 66.7% (44.9%-88.4%)																																																																																													
12 週後	4 (26.7%)	6 (66.7%)	5 (100.0%)	0	0	15 10 66.7% (42.8%-90.5%)																																																																																													
14 週後	4 (33.3%)	5 (75.0%)	3 (100.0%)	0	0	12 9 75.0% (50.5%-99.5%)																																																																																													
16 週後	4 (50.0%)	2 (75.0%)	0 (75.0%)	1 (87.5%)	1 (100.0%)	8 6 75.0% (45.0%-100.0%)																																																																																													
18 週後	1 (25.0%)	1 (50.0%)	0 (50.0%)	2 (100.0%)	0	4 2 50.0% (1.0%-99.0%)																																																																																													
20 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3 3 100.0%																																																																																													
22 週後	2 (66.7%)	1 (100.0%)	0	0	0	3 3 100.0%																																																																																													
24 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	0	3 3 100.0%																																																																																													
終了・中止時	20 (28.6%)	29 (70.0%)	8 (81.4%)	8 (92.9%)	5 (100.0%)	70 49 70.0% (59.3%-80.7%)																																																																																													
(): 累積%																																																																																																			

結 果 (続き)	2) 安静時の痛みの程度 (VAS) の変化																																																																																										
	<p>安静時の痛みの程度 (VAS) の平均値±標準偏差は、投与前が 47.7±17.5mm、4 週後が 21.1±19.1mm、終了・中止時が 25.1±23.1mm であった。また、投与前と各評価時期との差の平均値±標準偏差は、4 週後が-27.0±23.9mm、終了・中止時が-22.5±21.3mm であり、いずれも有意な減少が認められた (対応のある t 検定 : p<0.0001)。</p>																																																																																										
	本剤による安静時の痛みの程度 (VAS) の変化																																																																																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">平均値±標準偏差 (mm)</th> <th colspan="2">投与前後の差</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差 (mm)</th> <th>対応のある t 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>投与前</td><td>76</td><td>47.7±17.5</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr><td>2 週後</td><td>72</td><td>25.7±22.1</td><td>-21.9±22.6</td><td>p<0.0001</td></tr> <tr><td>4 週後</td><td>54</td><td>21.1±19.1</td><td>-27.0±23.9</td><td>p<0.0001</td></tr> <tr><td>6 週後</td><td>41</td><td>19.3±18.7</td><td>-29.8±21.4</td><td>p<0.0001</td></tr> <tr><td>8 週後</td><td>26</td><td>14.0±14.2</td><td>-32.3±18.9</td><td>p<0.0001</td></tr> <tr><td>10 週後</td><td>18</td><td>19.8±12.5</td><td>-31.3±19.6</td><td>p<0.0001</td></tr> <tr><td>12 週後</td><td>15</td><td>22.4±14.0</td><td>-27.9±18.8</td><td>p=0.0001</td></tr> <tr><td>14 週後</td><td>12</td><td>15.1±12.2</td><td>-32.7±19.3</td><td>p=0.0001</td></tr> <tr><td>16 週後</td><td>8</td><td>24.3±32.1</td><td>-29.0±26.6</td><td>p=0.0178</td></tr> <tr><td>18 週後</td><td>4</td><td>30.8±26.7</td><td>-21.3±11.4</td><td>p=0.0333</td></tr> <tr><td>20 週後</td><td>3</td><td>10.3± 8.6</td><td>-34.3±14.6</td><td>p=0.0551</td></tr> <tr><td>22 週後</td><td>3</td><td>8.7± 8.1</td><td>-36.0±14.5</td><td>p=0.0502</td></tr> <tr><td>24 週後</td><td>3</td><td>12.7±11.0</td><td>-32.0±11.4</td><td>p=0.0395</td></tr> <tr><td>終了・中止時</td><td>70</td><td>25.1±23.1</td><td>-22.5±21.3</td><td>p<0.0001</td></tr> </tbody> </table>	投与前	N	平均値±標準偏差 (mm)	投与前後の差		平均値±標準偏差 (mm)	対応のある t 検定	投与前	76	47.7±17.5	—	—	2 週後	72	25.7±22.1	-21.9±22.6	p<0.0001	4 週後	54	21.1±19.1	-27.0±23.9	p<0.0001	6 週後	41	19.3±18.7	-29.8±21.4	p<0.0001	8 週後	26	14.0±14.2	-32.3±18.9	p<0.0001	10 週後	18	19.8±12.5	-31.3±19.6	p<0.0001	12 週後	15	22.4±14.0	-27.9±18.8	p=0.0001	14 週後	12	15.1±12.2	-32.7±19.3	p=0.0001	16 週後	8	24.3±32.1	-29.0±26.6	p=0.0178	18 週後	4	30.8±26.7	-21.3±11.4	p=0.0333	20 週後	3	10.3± 8.6	-34.3±14.6	p=0.0551	22 週後	3	8.7± 8.1	-36.0±14.5	p=0.0502	24 週後	3	12.7±11.0	-32.0±11.4	p=0.0395	終了・中止時	70	25.1±23.1	-22.5±21.3	p<0.0001													
投与前	N				平均値±標準偏差 (mm)	投与前後の差																																																																																					
		平均値±標準偏差 (mm)	対応のある t 検定																																																																																								
投与前	76	47.7±17.5	—	—																																																																																							
2 週後	72	25.7±22.1	-21.9±22.6	p<0.0001																																																																																							
4 週後	54	21.1±19.1	-27.0±23.9	p<0.0001																																																																																							
6 週後	41	19.3±18.7	-29.8±21.4	p<0.0001																																																																																							
8 週後	26	14.0±14.2	-32.3±18.9	p<0.0001																																																																																							
10 週後	18	19.8±12.5	-31.3±19.6	p<0.0001																																																																																							
12 週後	15	22.4±14.0	-27.9±18.8	p=0.0001																																																																																							
14 週後	12	15.1±12.2	-32.7±19.3	p=0.0001																																																																																							
16 週後	8	24.3±32.1	-29.0±26.6	p=0.0178																																																																																							
18 週後	4	30.8±26.7	-21.3±11.4	p=0.0333																																																																																							
20 週後	3	10.3± 8.6	-34.3±14.6	p=0.0551																																																																																							
22 週後	3	8.7± 8.1	-36.0±14.5	p=0.0502																																																																																							
24 週後	3	12.7±11.0	-32.0±11.4	p=0.0395																																																																																							
終了・中止時	70	25.1±23.1	-22.5±21.3	p<0.0001																																																																																							
	3) 夜間の睡眠の推移																																																																																										
	<p>「よく眠れた」及び「まあまあ眠れた」の累積改善率は、4 週後に 81.8% (45/55 例)、終了・中止時に 73.0% (54/74 例) であった。</p>																																																																																										
	本剤による夜間の睡眠の推移																																																																																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>よく 眠れた</th> <th>まあまあ 眠れた</th> <th>あまり 眠れなかった</th> <th>まったく 眠れなかった</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>投与前</td><td>21 (29.2%)</td><td>26 (65.3%)</td><td>23 (97.2%)</td><td>2 (100.0%)</td><td>72</td></tr> <tr><td>2 週後</td><td>23 (31.1%)</td><td>34 (77.0%)</td><td>17 (100.0%)</td><td>0</td><td>74</td></tr> <tr><td>4 週後</td><td>16 (29.1%)</td><td>29 (81.8%)</td><td>10 (100.0%)</td><td>0</td><td>55</td></tr> <tr><td>6 週後</td><td>10 (24.4%)</td><td>25 (85.4%)</td><td>4 (95.1%)</td><td>2 (100.0%)</td><td>41</td></tr> <tr><td>8 週後</td><td>11 (40.7%)</td><td>13 (88.9%)</td><td>3 (100.0%)</td><td>0</td><td>27</td></tr> <tr><td>10 週後</td><td>5 (27.8%)</td><td>8 (72.2%)</td><td>4 (94.4%)</td><td>1 (100.0%)</td><td>18</td></tr> <tr><td>12 週後</td><td>3 (20.0%)</td><td>8 (73.3%)</td><td>4 (100.0%)</td><td>0</td><td>15</td></tr> <tr><td>14 週後</td><td>3 (25.0%)</td><td>6 (75.0%)</td><td>3 (100.0%)</td><td>0</td><td>12</td></tr> <tr><td>16 週後</td><td>2 (25.0%)</td><td>5 (87.5%)</td><td>1 (100.0%)</td><td>0</td><td>8</td></tr> <tr><td>18 週後</td><td>1 (25.0%)</td><td>1 (50.0%)</td><td>2 (100.0%)</td><td>0</td><td>4</td></tr> <tr><td>20 週後</td><td>1 (33.3%)</td><td>2 (100.0%)</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr><td>22 週後</td><td>1 (33.3%)</td><td>2 (100.0%)</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr><td>24 週後</td><td>1 (33.3%)</td><td>2 (100.0%)</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr><td>終了・中止時</td><td>18 (24.3%)</td><td>36 (73.0%)</td><td>19 (98.6%)</td><td>1 (100.0%)</td><td>74</td></tr> </tbody> </table>	評価時期	よく 眠れた	まあまあ 眠れた	あまり 眠れなかった	まったく 眠れなかった	合計	投与前	21 (29.2%)	26 (65.3%)	23 (97.2%)	2 (100.0%)	72	2 週後	23 (31.1%)	34 (77.0%)	17 (100.0%)	0	74	4 週後	16 (29.1%)	29 (81.8%)	10 (100.0%)	0	55	6 週後	10 (24.4%)	25 (85.4%)	4 (95.1%)	2 (100.0%)	41	8 週後	11 (40.7%)	13 (88.9%)	3 (100.0%)	0	27	10 週後	5 (27.8%)	8 (72.2%)	4 (94.4%)	1 (100.0%)	18	12 週後	3 (20.0%)	8 (73.3%)	4 (100.0%)	0	15	14 週後	3 (25.0%)	6 (75.0%)	3 (100.0%)	0	12	16 週後	2 (25.0%)	5 (87.5%)	1 (100.0%)	0	8	18 週後	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (100.0%)	0	4	20 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3	22 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3	24 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3	終了・中止時	18 (24.3%)	36 (73.0%)	19 (98.6%)	1 (100.0%)	74
評価時期	よく 眠れた	まあまあ 眠れた	あまり 眠れなかった	まったく 眠れなかった	合計																																																																																						
投与前	21 (29.2%)	26 (65.3%)	23 (97.2%)	2 (100.0%)	72																																																																																						
2 週後	23 (31.1%)	34 (77.0%)	17 (100.0%)	0	74																																																																																						
4 週後	16 (29.1%)	29 (81.8%)	10 (100.0%)	0	55																																																																																						
6 週後	10 (24.4%)	25 (85.4%)	4 (95.1%)	2 (100.0%)	41																																																																																						
8 週後	11 (40.7%)	13 (88.9%)	3 (100.0%)	0	27																																																																																						
10 週後	5 (27.8%)	8 (72.2%)	4 (94.4%)	1 (100.0%)	18																																																																																						
12 週後	3 (20.0%)	8 (73.3%)	4 (100.0%)	0	15																																																																																						
14 週後	3 (25.0%)	6 (75.0%)	3 (100.0%)	0	12																																																																																						
16 週後	2 (25.0%)	5 (87.5%)	1 (100.0%)	0	8																																																																																						
18 週後	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (100.0%)	0	4																																																																																						
20 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3																																																																																						
22 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3																																																																																						
24 週後	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0	0	3																																																																																						
終了・中止時	18 (24.3%)	36 (73.0%)	19 (98.6%)	1 (100.0%)	74																																																																																						
	() : 累積%																																																																																										

結 果 (続き)	4) 患者の印象 患者の印象が「よい」の割合は、4週後に18.9% (10/53例)、終了・中止時に21.0% (13/62例)であり、「ほぼよい」以上の割合は、4週後に90.6% (48/53例)、終了・中止時に67.7% (42/62例)であった。																																																																					
	<p style="text-align: center;">本剤に対する患者の印象</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">評価時期</th> <th style="text-align: center;">よい</th> <th style="text-align: center;">ほぼよい</th> <th style="text-align: center;">悪い</th> <th style="text-align: center;">合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2週後</td> <td>11 (15.1%)</td> <td>44 (60.3%)</td> <td>18 (24.7%)</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>4週後</td> <td>10 (18.9%)</td> <td>38 (71.7%)</td> <td>5 (9.4%)</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>6週後</td> <td>11 (27.5%)</td> <td>23 (57.5%)</td> <td>6 (15.0%)</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>8週後</td> <td>10 (40.0%)</td> <td>14 (56.0%)</td> <td>1 (4.0%)</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>10週後</td> <td>6 (35.3%)</td> <td>10 (58.8%)</td> <td>1 (5.9%)</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>12週後</td> <td>5 (33.3%)</td> <td>8 (53.3%)</td> <td>2 (13.3%)</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>14週後</td> <td>4 (36.4%)</td> <td>5 (45.5%)</td> <td>2 (18.2%)</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>16週後</td> <td>4 (50.0%)</td> <td>4 (50.0%)</td> <td>0</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>18週後</td> <td>3 (75.0%)</td> <td>1 (25.0%)</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>20週後</td> <td>3 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>22週後</td> <td>3 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>24週後</td> <td>3 (100.0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>終了・中止時</td> <td>13 (21.0%)</td> <td>29 (46.8%)</td> <td>20 (32.3%)</td> <td>62</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性 有害事象の発現率は100.0% (77/77例)、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は84.4% (65/77例)であった。比較的多くみられた副作用 (発現率5%以上) は、悪心41.6% (32/77例)、便秘39.0% (30/77例)、嘔吐35.1% (27/77例)、傾眠28.6% (22/77例)、浮動性めまい14.3% (11/77例)、食欲不振11.7% (9/77例)、頭痛11.7% (9/77例)、口渇5.2% (4/77例)、異常感5.2% (4/77例)であった。また、投与終了時に依存性調査を実施したが、依存性形成は認められなかった。</p>	評価時期	よい	ほぼよい	悪い	合計	2週後	11 (15.1%)	44 (60.3%)	18 (24.7%)	73	4週後	10 (18.9%)	38 (71.7%)	5 (9.4%)	53	6週後	11 (27.5%)	23 (57.5%)	6 (15.0%)	40	8週後	10 (40.0%)	14 (56.0%)	1 (4.0%)	25	10週後	6 (35.3%)	10 (58.8%)	1 (5.9%)	17	12週後	5 (33.3%)	8 (53.3%)	2 (13.3%)	15	14週後	4 (36.4%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	11	16週後	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0	8	18週後	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0	4	20週後	3 (100.0%)	0	0	3	22週後	3 (100.0%)	0	0	3	24週後	3 (100.0%)	0	0	3	終了・中止時	13 (21.0%)	29 (46.8%)	20 (32.3%)
評価時期	よい	ほぼよい	悪い	合計																																																																		
2週後	11 (15.1%)	44 (60.3%)	18 (24.7%)	73																																																																		
4週後	10 (18.9%)	38 (71.7%)	5 (9.4%)	53																																																																		
6週後	11 (27.5%)	23 (57.5%)	6 (15.0%)	40																																																																		
8週後	10 (40.0%)	14 (56.0%)	1 (4.0%)	25																																																																		
10週後	6 (35.3%)	10 (58.8%)	1 (5.9%)	17																																																																		
12週後	5 (33.3%)	8 (53.3%)	2 (13.3%)	15																																																																		
14週後	4 (36.4%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	11																																																																		
16週後	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0	8																																																																		
18週後	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0	4																																																																		
20週後	3 (100.0%)	0	0	3																																																																		
22週後	3 (100.0%)	0	0	3																																																																		
24週後	3 (100.0%)	0	0	3																																																																		
終了・中止時	13 (21.0%)	29 (46.8%)	20 (32.3%)	62																																																																		

② 慢性非がん性疼痛を対象とした臨床第Ⅲ相試験⁴⁾

試験の目的	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	<p>下記基準をすべて満たしている慢性非がん性疼痛患者（184例）</p> <p>(1)変形性関節症（26例）、腰痛症（41例）、関節リウマチ（1例）、脊柱管狭窄症（25例）、帯状疱疹後神経痛（24例）、有痛性糖尿病性神経障害（16例）、複合性局所疼痛症候群（14例）、線維筋痛症（26例）のいずれかによる慢性非がん性疼痛が90日以上持続している患者</p> <p>(2)経口非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン、ノイロトロピン等）や経口鎮痛補助剤を14日間以上継続服用している患者</p> <p>(3)VAS値（過去24時間以内の平均的な痛み）が40mm以上80mm未満、かつ、痛みの強度*が中等度（かなり痛い）以上の患者</p> <p>*：痛みの強度（患者による4段階評価） 3=高度（ひどく痛い） 2=中等度（かなり痛い） 1=軽度（すこし痛い） 0=なし（痛みなし）</p>
試験方法	<p>用法・用量</p> <p>【用量調節期】 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25mg、1日4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用量調節（増量、減量又は用量維持）して患者ごとの至適用量を決定した。投与開始後6週間までに一度も痛みの改善度が中等度改善以上とならなかった場合は本剤の投与を中止した。</p> <p>【コントロール期】 コントロール期***（46週間）では、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、有効性及び忍容性を勘案して、必要に応じて増減は可能とした。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（ただし、75歳以上の患者については、300mg/日までとした）。減量幅も同様に100mg/日とした。増量は有効性と忍容性を勘案しながら行った。400mg/日（75歳以上の患者は300mg/日）で鎮痛効果が不十分で更に増量が必要な場合、100mg/日で忍容性に問題があり、減量が必要な場合は本剤の投与を中止した。投与方法は4時間以上あけて1日4回投与した。</p> <p>*：用量調節期への移行基準 観察期終了日に測定したVAS値が40mm以上80mm未満、かつ、観察期開始前24時間以内の平均的な痛みよりも15mmを超えて改善しておらず、痛みの強度が中等度（かなり痛い）以上。</p> <p>**：痛みの改善度は以下の6段階とする（患者による6段階評価）。 6=完全改善（痛みが消失した） 5=著明改善（ほとんど痛みが消失した） 4=中等度改善（かなり痛みが和らいだ） 3=軽度改善（わずかに痛みが和らいだ） 2=不変（痛みが変わらない） 1=悪化（痛みが強くなった）</p> <p>***：コントロール期への移行基準 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）以上となるように用量調節し、投与後6週間までに一度でも中等度改善以上となり、忍容性が認められた場合はコントロール期へ移行した。</p> <p>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</p>

<p>主な評価項目</p>	<p>本試験では主要評価項目を設定していない。</p> <p>1) VAS 値の推移と変化量 2) 痛みの改善度の推移 3) SF-36 スコア*の推移と変化量 等</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>* : SF-36 スコア (medical outcome study 36-item short-form health survey : QOL 尺度) 身体機能 (PF)、日常役割機能-身体 (RP)、身体の痛み (BP)、社会生活機能 (SF)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、日常役割機能-精神 (RE)、心の健康 (MH) の 8 個の下位尺度ごとに、それぞれの合計スコア (0-100 得点) を集計した。</p> </div>																																																															
<p>結 果</p>	<p>1) VAS 値の推移と変化量 各評価時期における VAS 値及び投与開始時からの変化量を以下に示す。VAS 値 (Mean±SD) の推移は、投与開始時が 64.6±9.2mm、6 週後が 39.3±17.6mm、28 週後が 34.9±20.8mm、52 週後が 33.4±22.7mm であった。52 週後の VAS 値の変化量 (Mean±SD) は-30.8±21.5mm であり、開始時と比較して有意に減少した (P<0.0001、対応のある t 検定、Bonferroni 法により多重性を調整)。</p> <table border="1" data-bbox="513 792 1362 1070" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>VAS 値の推移と変化量</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時期 (週)</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Mean±SD (mm)</th> <th colspan="2">変化量 (mm)</th> </tr> <tr> <th>Mean±SD</th> <th>対応のある t 検定^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始時</td> <td>173</td> <td>64.6± 9.2</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>145</td> <td>39.3±17.6</td> <td>-25.1±16.7</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>117</td> <td>34.9±20.8</td> <td>-29.2±19.4</td> <td>P<0.0001</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>111</td> <td>33.4±22.7</td> <td>-30.8±21.5</td> <td>P<0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : 28 週後及び 52 週後のデータについては Bonferroni 法による調整を行った。</p> <p>2) 痛みの改善度の推移 痛みの改善度は「完全改善=6」、「著明改善=5」、「中等度改善=4」、「軽度改善=3」、「不変=2」及び「悪化=1」の 6 段階で評価し、「中等度改善」以上の割合を改善率とした。各評価時期における痛みの改善度を以下に示す。改善率 (95%信頼区間) は 1 週後で 19.2% (13.3~25.1%)、6 週後で 82.8% (76.6~88.9%) 及び 28 週後で 76.9% (69.3~84.6%) 及び 52 週後で 80.2% (72.8~87.6%) であった。</p> <table border="1" data-bbox="440 1368 1433 1682" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>痛みの改善度</caption> <thead> <tr> <th>評価時期 (週)</th> <th>完全改善</th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>改善率 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>0</td> <td>14 (9.7%)</td> <td>106 (82.8%)</td> <td>17</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>145</td> <td>82.8% 76.6~88.9%</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>0</td> <td>16 (13.7%)</td> <td>74 (76.9%)</td> <td>19</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>117</td> <td>76.9% 69.3~84.6%</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>2 (1.8%)</td> <td>15 (15.3%)</td> <td>72 (80.2%)</td> <td>15</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>111</td> <td>80.2% 72.8~87.6%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">() : 累積%</p>	評価時期 (週)	N	Mean±SD (mm)	変化量 (mm)		Mean±SD	対応のある t 検定 ^a	投与開始時	173	64.6± 9.2	-	-	6	145	39.3±17.6	-25.1±16.7	-	28	117	34.9±20.8	-29.2±19.4	P<0.0001	52	111	33.4±22.7	-30.8±21.5	P<0.0001	評価時期 (週)	完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善率 95%信頼区間	6	0	14 (9.7%)	106 (82.8%)	17	7	1	145	82.8% 76.6~88.9%	28	0	16 (13.7%)	74 (76.9%)	19	7	1	117	76.9% 69.3~84.6%	52	2 (1.8%)	15 (15.3%)	72 (80.2%)	15	6	1	111	80.2% 72.8~87.6%
評価時期 (週)	N				Mean±SD (mm)	変化量 (mm)																																																										
		Mean±SD	対応のある t 検定 ^a																																																													
投与開始時	173	64.6± 9.2	-	-																																																												
6	145	39.3±17.6	-25.1±16.7	-																																																												
28	117	34.9±20.8	-29.2±19.4	P<0.0001																																																												
52	111	33.4±22.7	-30.8±21.5	P<0.0001																																																												
評価時期 (週)	完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善率 95%信頼区間																																																								
6	0	14 (9.7%)	106 (82.8%)	17	7	1	145	82.8% 76.6~88.9%																																																								
28	0	16 (13.7%)	74 (76.9%)	19	7	1	117	76.9% 69.3~84.6%																																																								
52	2 (1.8%)	15 (15.3%)	72 (80.2%)	15	6	1	111	80.2% 72.8~87.6%																																																								

結果
(続き)

3) SF-36 スコアの推移と変化量

各評価時期の SF-36 スコア及び変化量を以下に示す。52 週後では「SF：社会生活機能」以外の全ての項目で、開始時と比較して有意に改善が認められた (P<0.0001~P=0.0031、対応のある t 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

項目	評価時期 (週)	N	Mean±SD	変化量	
				Mean±SD	対応のある t 検定 ^a
PF 身体機能	開始時	173	63.4±24.7	-	-
	6	172	69.3±21.8	5.6±16.2	-
	28	137	70.8±20.7	8.0±16.9	P<0.0001
	52	116	73.2±22.0	8.4±20.5	P<0.0001
RP 日常役割機能	開始時	173	62.5±29.8	-	-
	6	172	67.1±26.9	4.4±28.6	-
	28	137	66.5±30.1	6.7±27.7	P=0.0105
	52	116	70.1±30.6	9.2±30.4	P=0.0031
BP 身体の痛み	開始時	173	38.0±13.9	-	-
	6	172	51.9±17.4	13.9±17.6	-
	28	137	52.0±17.5	14.9±16.1	P<0.0001
	52	116	53.2±21.2	16.2±19.5	P<0.0001
GH 全体的健康感	開始時	173	47.6±16.7	-	-
	6	172	52.5±16.5	4.7±14.7	-
	28	137	52.6±18.3	5.3±14.2	P<0.0001
	52	116	54.0±19.0	6.8±16.8	P<0.0001
VT 活力	開始時	173	46.4±21.4	-	-
	6	172	52.1±22.8	5.6±21.8	-
	28	137	50.1±24.3	5.4±19.7	P=0.0031
	52	116	54.8±24.6	8.9±24.3	P=0.0003
SF 社会生活機能	開始時	173	72.8±27.3	-	-
	6	172	73.8±26.1	0.8±27.4	-
	28	137	75.5±26.6	4.6±23.1	P=0.0450
	52	116	74.6±29.6	2.9±29.3	P=0.5733
RE 日常役割精神	開始時	173	71.3±29.8	-	-
	6	172	73.6±27.3	2.0±30.6	-
	28	137	72.6±30.1	4.4±29.9	P=0.1773
	52	116	79.7±26.5	10.0±30.1	P=0.0010
MH 心の健康	開始時	173	64.2±21.6	-	-
	6	172	66.8±22.9	2.3±22.9	-
	28	137	66.2±20.6	4.1±18.8	P=0.0229
	52	116	69.1±23.4	7.5±23.6	P=0.0018

a : 28 週後及び 52 週後のデータについては Bonferroni 法により調整を行った。

安全性

有害事象発現率は 97.1% (168/173 例)、副作用発現率は 90.8% (157/173 例) であった。高頻度 (発現率 5%以上) に発現した副作用は、悪心 55.5% (96 例)、便秘 52.6% (91 例)、傾眠 46.8% (81 例)、浮動性めまい 26.6% (46 例)、嘔吐 23.7% (41 例)、口渇 16.8% (29 例)、倦怠感 12.1% (21 例)、下痢 5.8% (10 例)、不眠症、腹部不快感、そう痒症及び排尿困難が各 5.2% (9 例) 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

①慢性疼痛患者に対する長期使用実態下に関する特定使用成績調査（終了）

試験の目的	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛患者に対する本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式
目標症例数	300 例
症例数	登録症例 744 例 うち安全性解析対象症例数 695 例 ^{※1} 、有効性解析対象症例数 618 例 ^{※2} ^{※1} ：トラマールカプセルのみの症例 466 例、トラマールカプセルからトラマール OD 錠に切り替えた症例 201 例、トラマール OD 錠のみの症例 28 例 ^{※2} ：トラマールカプセルのみの症例 393 例、トラマールカプセルからトラマール OD 錠に切り替えた症例 200 例、トラマール OD 錠のみの症例 25 例
調査期間等	平成 25 年 11 月～平成 28 年 3 月、 観察期間：52 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 19.6%（136/695 例）であった。発現した主な副作用（発現割合 1%以上）は悪心 5.9%（41 例）、便秘 5.0%（35 例）、傾眠 3.3%（23 例）、嘔吐 1.3%（9 例）、浮動性めまい及び食欲減退（それぞれ 1.2%（8 例））であった。

②各種癌患者を対象とした使用成績調査（終了、トラマールカプセル）

試験の目的	本剤を初めて投与する軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式
目標症例数	600 例
症例数	登録症例 693 例 うち安全性解析対象症例数 676 例、有効性解析対象症例数 623 例
調査期間等	平成 23 年 4 月～平成 27 年 9 月
主な結果	本調査の副作用発現割合は 29.0%（196/676 例）であった。重点調査項目の副作用発現状況は、便秘 77 例、悪心 64 例、傾眠 38 例、嘔吐 38 例及び呼吸抑制 2 例であった。

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

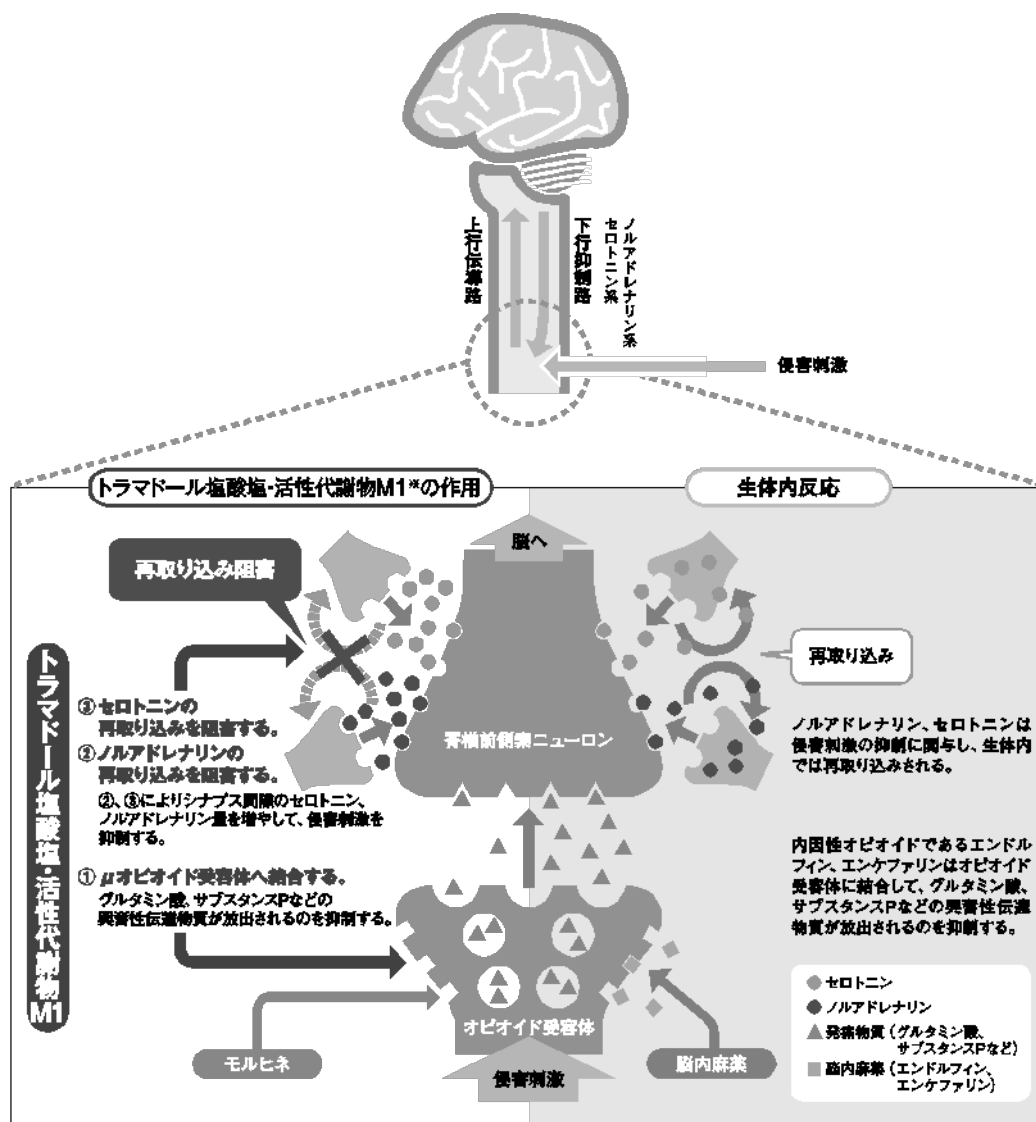
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オピオイドはオピオイド受容体 (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① μ 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¹²⁾

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 K_i 値はそれ

ぞれ 6.7、100 及び 81 μ M 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 K_i 値は 0.04 μ M であり、トラマドール塩酸塩より高い結合親和性を示したが、モルヒネ塩酸塩には劣るものであった。ラセミ体であるトラマドール塩酸塩の光学異性体で検討したところ、(1*S*, 2*S*)-トラマドール塩酸塩よりも(1*R*, 2*R*)-トラマドール塩酸塩の方が 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

	K _i 値 (μ M)		
	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 \pm 0.001 (7)	0.08 \pm 0.001 (3)	0.17 \pm 0.02 (4)
コデインリン酸塩	0.8 \pm 0.1 (4)	5.5 \pm 0.6 (3)	14 \pm 2 (3)
トラマドール塩酸塩	6.7 \pm 0.3 (4)	100 \pm 10 (3)	81 \pm 2 (4)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-トラマドール塩酸塩	4.1 \pm 0.1 (3)	54 \pm 3 (3)	83 \pm 7 (3)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-トラマドール塩酸塩	200 \pm 70 (3)	490 \pm 30 (3)	81 \pm 9 (3)
M1 塩酸塩	0.04 \pm 0.006 (3)	1.4 \pm 0.1 (3)	3.3 \pm 0.4 (3)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-M1 塩酸塩	0.022 \pm 0.003 (4)	0.69 \pm 0.03 (3)	1.8 \pm 0.1 (4)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-M1 塩酸塩	1.9 \pm 0.1 (4)	26 \pm 1 (3)	35 \pm 4 (3)

K_i 値は平均値 \pm 標準誤差 (例数) で表示

2) モノアミンの再取り込み系に対する作用¹²⁾

ラット脳のシナプトソーム標品を用いた [³H]ノルアドレナリン及び [³H]セロトニンの取り込み反応に対してモルヒネ塩酸塩の影響はなかったが、トラマドール塩酸塩は両取り込み反応を抑制し、その K_i 値はそれぞれ 1.8 及び 1.9 μ M であった。M1 塩酸塩も [³H]ノルアドレナリン及び [³H]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 [³H]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、 [³H]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

	K _i 値 (μ M)	
	[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 \pm 0.6 (4)	1.9 \pm 0.2 (3)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-トラマドール塩酸塩	6.9 \pm 0.6 (3)	0.87 \pm 0.14 (3)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-トラマドール塩酸塩	0.59 \pm 0.1 (3)	4.8 \pm 0.3 (3)
M1 塩酸塩	2.4 \pm 0.3 (4)	11 \pm 0.5 (3)
(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-M1 塩酸塩	42 \pm 8 (4)	7.5 \pm 0.9 (3)
(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-M1 塩酸塩	1.8 \pm 0.4 (3)	43 \pm 8 (3)

K_i 値は平均値 \pm 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グ法、空気誘発ライシグ法、ホットプレート法、テールフリック法¹³⁾

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 ED₅₀ 値は 2.9 及び 5.4mg/kg であった。ラットを用いたライシ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 ED₅₀ 値は 1.6 及び 1.7mg/kg であった。これらの結果から、ライシグ法におけるモルヒネ硫酸塩の ED₅₀ 値に対するトラマドール塩酸塩の ED₅₀ 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°C) では、腹腔内投与した時のモルヒネ硫酸塩の ED₅₀ 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 ED₅₀ 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°C)	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°C)	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°C)	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¹³⁾

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 pA₂ 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 pA₂ 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

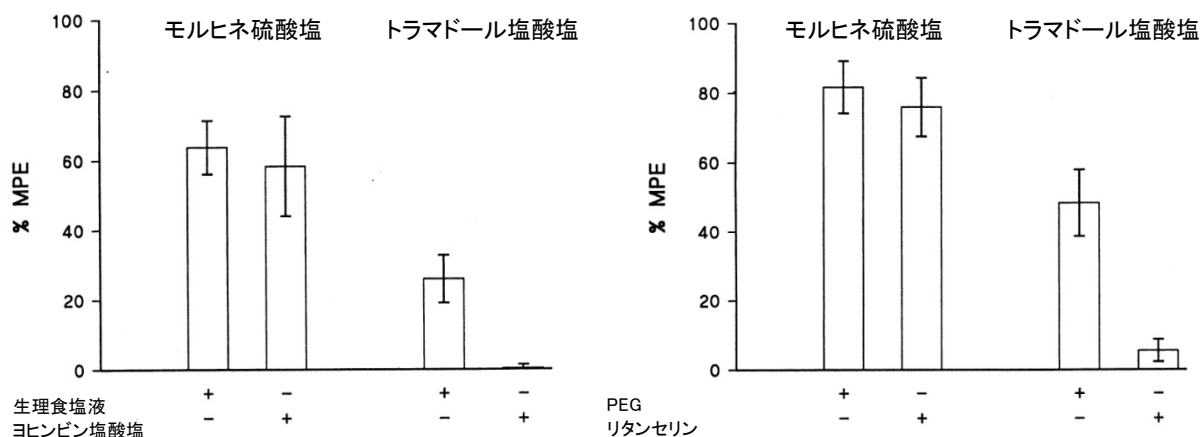
試験法	動物種 投与経路	抗侵害作用 の惹起用量 (mg/kg)	ナロキソン塩酸塩（皮下投 与）のID ₅₀ 値とその95%信頼 区間（mg/kg）
アセチルコリン誘発ライジング法	マウス		
	モルヒネ硫酸塩	腹腔内 2	0.012 (0.003-0.028)
	コデインリン酸塩	腹腔内 16	0.008 (0.005-0.015)
トラマドール塩酸塩	腹腔内 20	—#	
ホットプレート法 (48°C)	マウス		
	モルヒネ硫酸塩	腹腔内 10	0.038 (0.028-0.050)
トラマドール塩酸塩	腹腔内 50	—#	
ホットプレート法 (55°C)	マウス		
	モルヒネ硫酸塩	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°C)	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¹³⁾。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¹⁴⁾。これらの結果から、トラマドール塩酸塩の抗侵害作用にはオピオイド受容体を介する機序の他に、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制する機序の関与が示唆された。

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

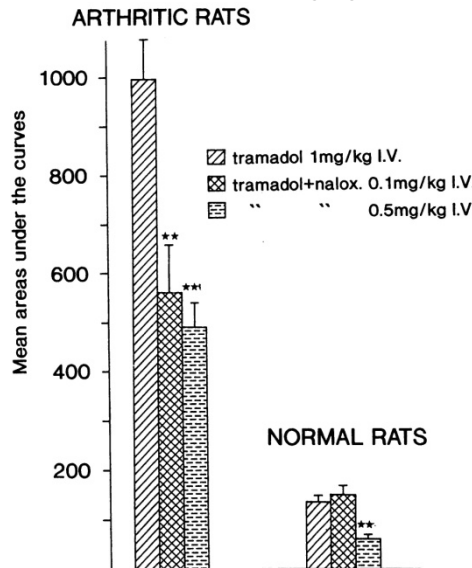


モルヒネ硫酸塩及びトラマドール塩酸塩を、ラットのくも膜下腔内にそれぞれ 12 μ g 投与した。ヨヒンビン塩酸塩 (1mg/kg) 及びリタンセリン (1mg/kg) は、くも膜下投与の 10 分後にそれぞれ腹腔内投与した。対照は、それぞれの媒体である生理食塩液又は 40%ポリエチレングリコール 400 (PEG) を腹腔内投与した。抗侵害作用は、モルヒネ硫酸塩又はトラマドール塩酸塩投与後の測定における反応潜時を投与前の反応潜時で差し引き、設定した最大時間から投与前の反応潜時を差し引いたもの (maximal possible effect、MPE) に対する百分率 (% MPE) で表す。

② 実験的関節炎モデルラットにおける作用¹⁵⁾

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¹⁶⁾

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

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

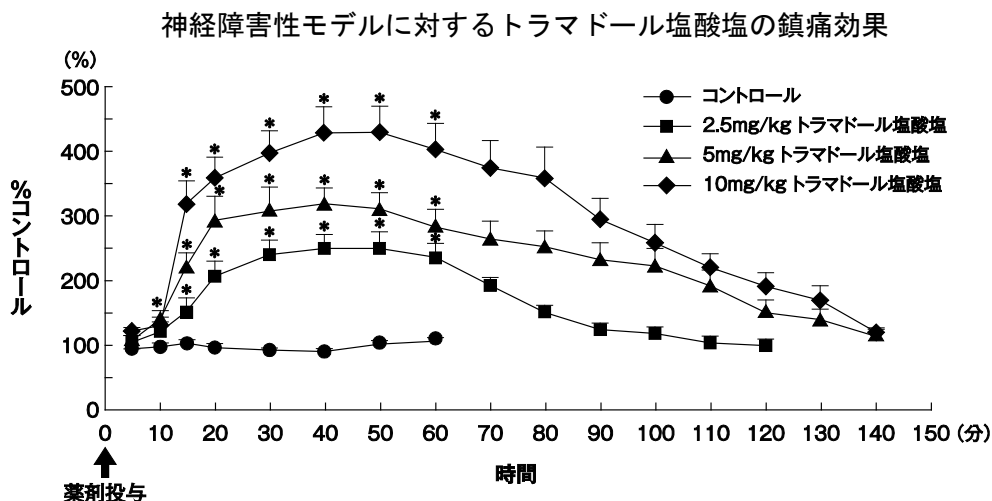
	抗侵害作用 (%) #		
	前処置 (トラマドール塩酸塩の反復投与、mg/kg)		
	対照群	39.1	100
トラマドール塩酸塩 (7.82mg/kg)	51.5 ± 5.2	50.2 ± 8.0	45.6 ± 2.6
モルヒネ塩酸塩 (0.21mg/kg)	50.1 ± 5.0	45.3 ± 3.6	37.5 ± 2.0
	前処置 (モルヒネ塩酸塩の反復投与、mg/kg)		
	対照群	1.05	100
モルヒネ塩酸塩 (0.21mg/kg)	50.1 ± 5.0	8.1 ± 1.6*	15.4 ± 1.1*
トラマドール塩酸塩 (7.82mg/kg)	51.5 ± 5.2	49.7 ±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

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

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

④ 神経障害性疼痛に対する作用¹⁷⁾

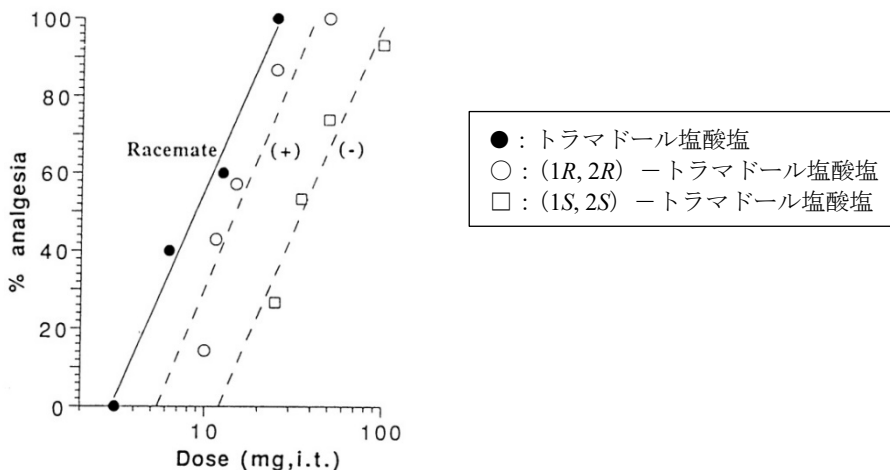
坐骨神経を結紮した神経障害性モデルラットを用いた pay pressure 法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用は、強力かつ用量依存的であった。トラマドール塩酸塩 2.5mg/kg 及び 5mg/kg の鎮痛作用のピーク時間は 40 分後で、それぞれコントロールに対し疼痛（逃避）閾値の上昇率は 251.3±20.7%、319.8±24.8%であった。また、100mg/kg の鎮痛作用のピークは 50 分後でコントロールに対し 430.8±25.0%であった。



4) ラセミ体と光学異性体¹⁸⁾

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



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

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

5) 代謝物 M1 の抗侵害作用¹⁹⁾

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 ED₅₀ 値はそれぞれ 8.97 及び 2.94mg/kg であり、鎮咳作用の ED₅₀ 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 ED₅₀ 値/鎮咳作用の ED₅₀ 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

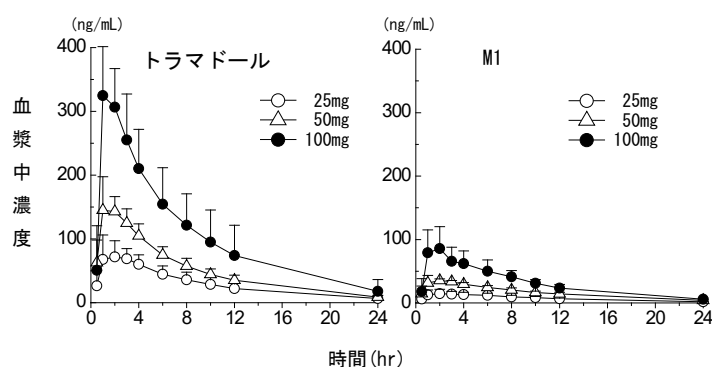
100ng/ml⁴⁰⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験⁵⁾

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

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



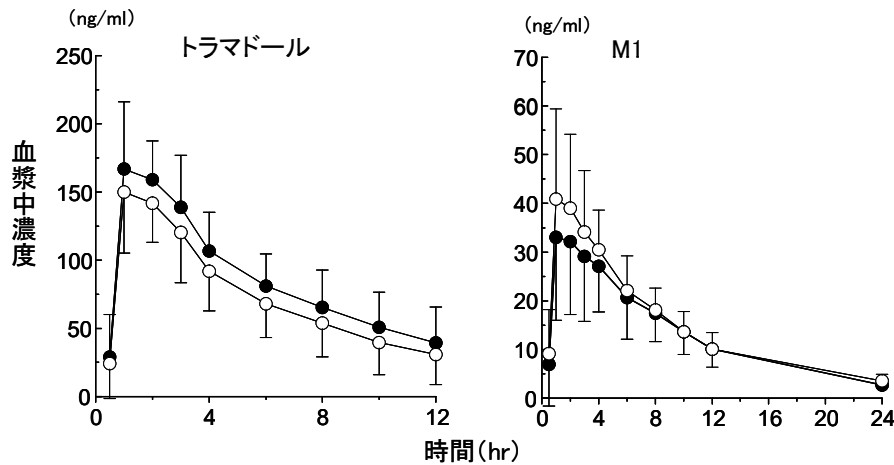
薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差 (n=6)

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

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



●: (+) 体、○: (-) 体 平均値±標準偏差 (n=6)

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

パラメータ	トラマドール		M1	
	(1R, 2R) 体	(1S, 2S) 体	(1R, 2R) 体	(1S, 2S) 体
	180 ± 46	160 ± 43*	37.1 ± 15.8	45.7 ± 16.1*
T _{max} (h)	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.8	2.0 ± 1.3	2.0 ± 1.3
t _{1/2,β} (h)	5.46 ± 2.06	5.03 ± 1.99*	6.60 ± 1.99	7.51 ± 2.37*
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1404 ± 690	1163 ± 614*	346 ± 102	395 ± 83

平均値±標準偏差 (n=6)

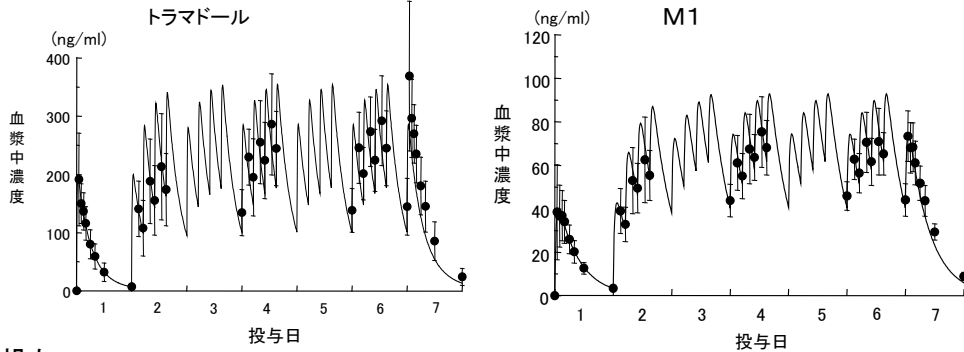
*: 異性体間で有意差あり (P<0.05、対応のある t 検定)

2) 反復投与試験⁵⁾

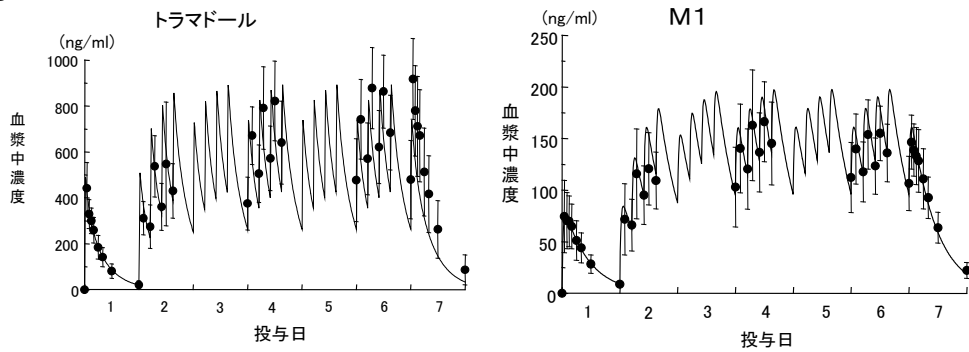
健康成人男性にトラマドール塩酸塩カプセルを50mg及び100mg用量で1日4回7日間（初日と最終日は1日1回投与）経口投与すると、両用量において、投与4日目の各回投与直前の血漿中濃度（トラフ値）は、トラマドール、M1ともに投与6日目と変わりなく（P>0.05、対応のある t 検定）、反復投与時の体内動態は投与4～6日目までに定常状態に達していると判断した。最終投与後のトラマドールとM1の血漿中濃度推移を初回投与時の薬物動態パラメータを用いて予測し、実測値と予測値に基づく最終日の薬物動態パラメータを比較すると、両用量ともトラマドール濃度は実測値の方が高く推移し、反復投与による体内動態の変動が示唆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

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

50mg投与



100mg投与



平均値±標準偏差 (50mg : n=6, 100mg : n=5)

実線は、初回投与時の薬物動態パラメータに基づいて計算した予測値を示す。

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

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

平均値±標準偏差 (50mg : n=6, 100mg : n=5)

* : 予測値に対して有意差あり (P<0.05, 対応のあるt検定)

3) 25mgカプセルと50mgカプセルとの生物学的同等性試験²⁰⁾

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

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

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

1)平均値±標準偏差 (n=23)

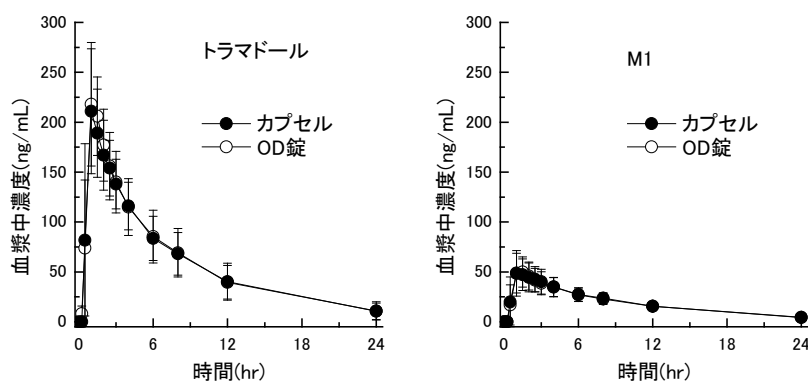
2)25mgカプセル/50mgカプセル×100%

3)対数変換後、両側検定による平均値の差の90%信頼区間 (上限及び下限)

4) 50mgOD錠と50mgカプセルとの生物学的同等性試験³⁹⁾

健康成人男性24例にトラマドール塩酸塩OD錠50mg (水なしで服用又は水で服用) 又はトラマドール塩酸塩カプセル50mg (水で服用) を空腹時に単回経口投与した場合、トラマドール及び活性代謝物モノ-O-脱メチル体 (M1) の血漿中濃度は以下の図のとおりであった。OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいても、カプセル (水で服用) と生物学的に同等であることが確認された。

国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg を水なしで、トラマドール塩酸塩カプセル 50mg を水で服用後のトラマドール及び M1 の平均血漿中濃度推移

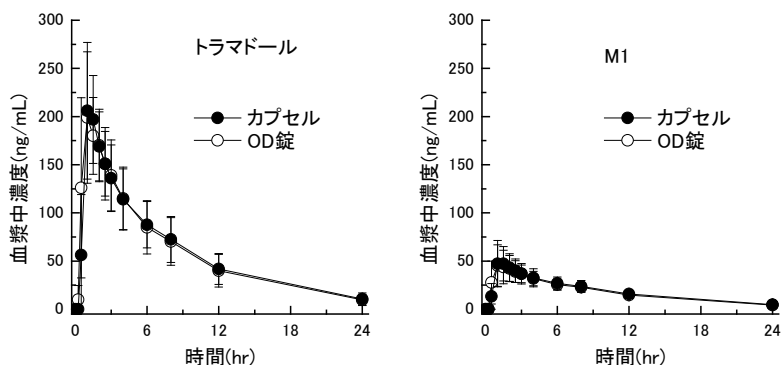


国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg を水なしで、トラマドール塩酸塩カプセル 50mg を水で服用後のトラマドール及び M1 の薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール		M1	
	OD 錠 水なしで服用	カプセル 水で服用	OD 錠 水なしで服用	カプセル 水で服用
C _{max} (ng/mL)	242±42.8	235±53	55.3±17.9	55.2±22.1
t _{max} (hr)	1.19±0.25	1.21±0.49	1.50±0.66	1.35±0.54
t _{1/2,β} (hr)	5.66±1.11	5.67±1.28	6.94±1.87	7.04±2.02
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1550±524	1530±499	499±104	504±105

平均値±標準偏差 (n=24)

国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩OD錠50mg又はトラマドール塩酸塩カプセル50mgを水で服用後のトラマドール及びM1の平均血漿中濃度推移



国内健康成人男性にトラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg 又はトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を水で服用後のトラマドール及び M1 の薬物動態パラメータ

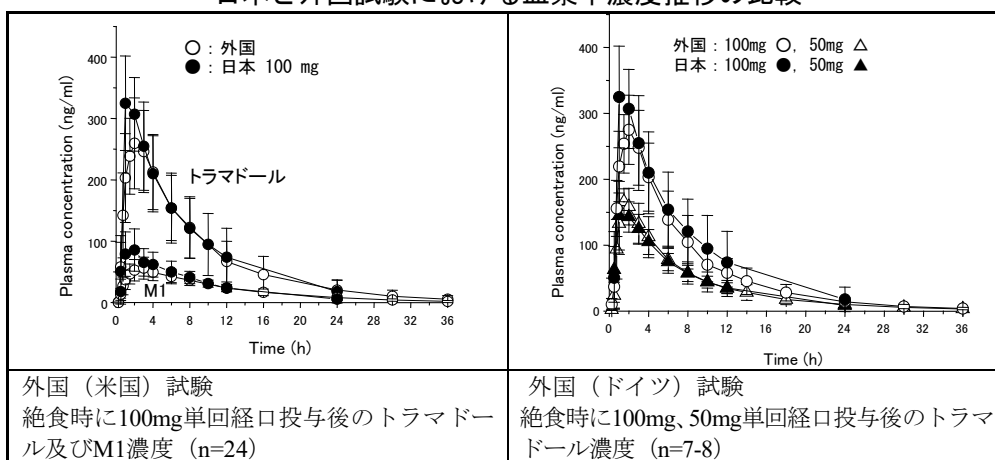
パラメータ	トラマドール		M1	
	OD 錠 水で服用	カプセル 水で服用	OD 錠 水で服用	カプセル 水で服用
C _{max} (ng/mL)	228±52.9	229±53.4	51.4±18.7	52.7±20.7
t _{max} (hr)	1.33±0.69	1.23±0.33	1.50±0.71	1.46±0.64
t _{1/2,β} (hr)	5.46±0.81	5.61±1.03	6.76±1.31	7.07±1.39
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	1520±469	1540±463	478±102	500±121

平均値±標準偏差 (n=24)

5) 薬物動態の民族間差^{24) 25)}

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-∞}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-∞})に顕著な差は認められなかった。以上のことより、外国と国内で実施された臨床試験結果は、ほぼ同等に評価できるものと判断した。

日本と外国試験における血漿中濃度推移の比較



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-∞} (ng·h/mL)	2682 ± 1182		
ドイツ	7	C _{max} (ng/mL)	286 ± 46	1.20	0.965 – 1.450
		AUC _{0-∞} (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-∞} (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-∞} (ng·h/mL)	1287 ± 229		
ドイツ	8	C _{max} (ng/mL)	172 ± 25	1.07	0.934 – 1.213
		AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1304 ± 369	1.01	0.774 – 1.327

6) CYP2D6遺伝子多型の影響 (外国人によるデータ)

トラマドールからM1への代謝には遺伝子多型酵素であるCYP2D6が関与することから、健康成人をスバルテインの代謝能によりExtensive metabolizer (EM) とPoor metabolizer (PM) に分類し、トラマドールとM1の血清中濃度及び鎮痛効果についてEMとPMで比較した。トラマドールのAUCは両群間で差は小さかったものの、M1のAUCはPMで顕著に低かった。また、鎮痛効果に対しては、EMでは6試験 (圧痛に対する感知及び耐容閾値、腓腹神経を単回及び反復刺激後の侵害反射誘発閾値、寒冷昇圧試験における最大疼痛値及び疼痛面積) で有効性が見られたのに対し、PMでは2試験 (耐容閾値と腓腹神経単回刺激後の侵害反射誘発閾値) のみであった²⁶⁾。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(1R, 2R)-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(1R, 2R)-、(1S, 2S)-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(1R, 2R)-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²⁷⁾ 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PMIにおける異性体毎のAUC値 (ng·h/mL)

	EM	PM
例数	15	12
(1R, 2R)-トラマドール	1143 (799-2097)*	1401 (1005-2071)
(1S, 2S)-トラマドール	953 (702-1561)**	1192 (819-1677)
(1R, 2R)-M1	310 (151-560)	検出限界以下 ¹⁾
(1S, 2S)-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

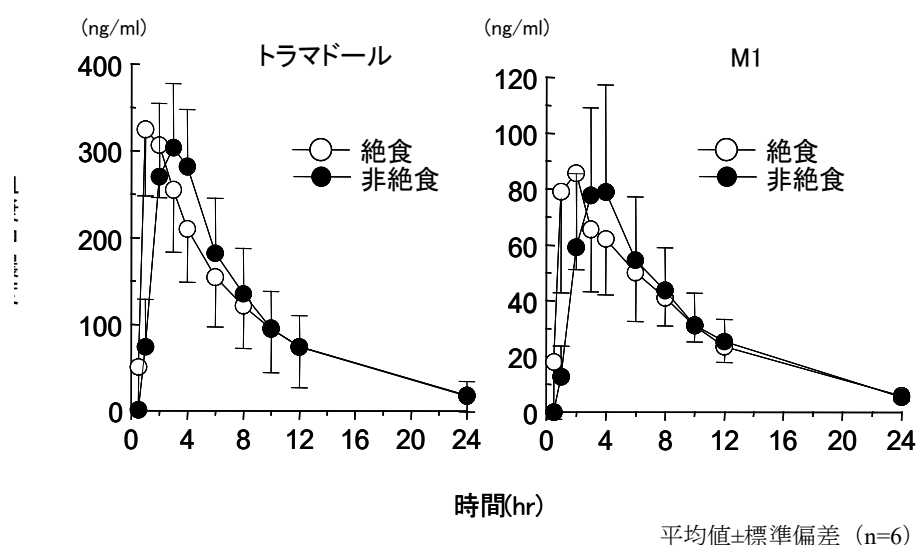
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁵⁾

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

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



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

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

平均値±標準偏差 (n=6)

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

2) 併用薬の影響

① 抗うつ薬との相互作用 (*in vitro* 試験)

In vitro 薬物間相互作用試験において、トラマドール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) ²⁸⁾

ドイツで実施された健康成人男性を対象にした薬物動態試験において、シメチジン 400mg (単回又は反復経口投与) と併用することにより、トラマドール (50mg カプセル剤を単回経口投与) の AUC_{0-∞}、t_{1/2,β} 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,β} 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,β} (h)	AUC _{0-∞} (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

③ カルバマゼピンとの相互作用 (外国人によるデータ) ²⁹⁾

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-∞} 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,β} 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,β} (h)	AUC _{0-∞} (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

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 を静脈内投与した時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³⁰⁾。(平均値±標準偏差)

(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³⁰⁾及び授乳婦を用いた乳汁中排泄試験³¹⁾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

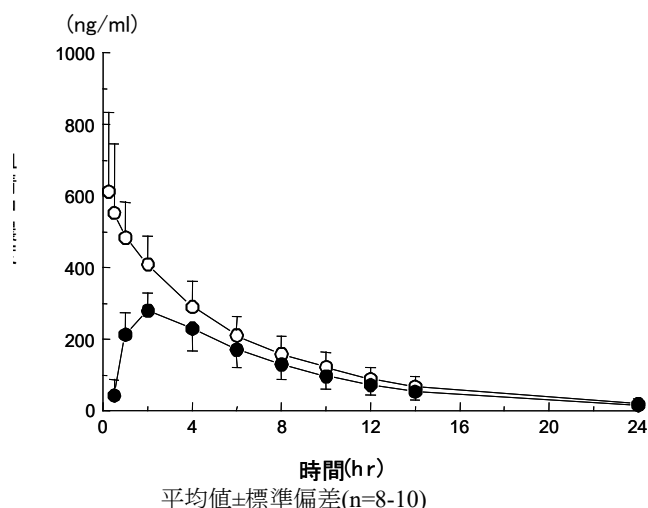
(1) 吸収率 (外国人によるデータ)

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³³⁾。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)³⁰⁾

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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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



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
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (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。

(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 匹当たりの放射能の分布率は 0.08 (% of dose) 以下であった。

(3) 乳汁への移行性 (外国人によるデータ) ³¹⁾

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	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 - 12	77.17 ± 59.09	18.62 ± 12.11	1.43 ± 0.74
0 - 16	85.04 ± 66.24	21.27 ± 13.23	1.93 ± 0.94

平均値±標準偏差(n=12)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> ³⁴⁾

^{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 (*in vitro* 試験) ³²⁾

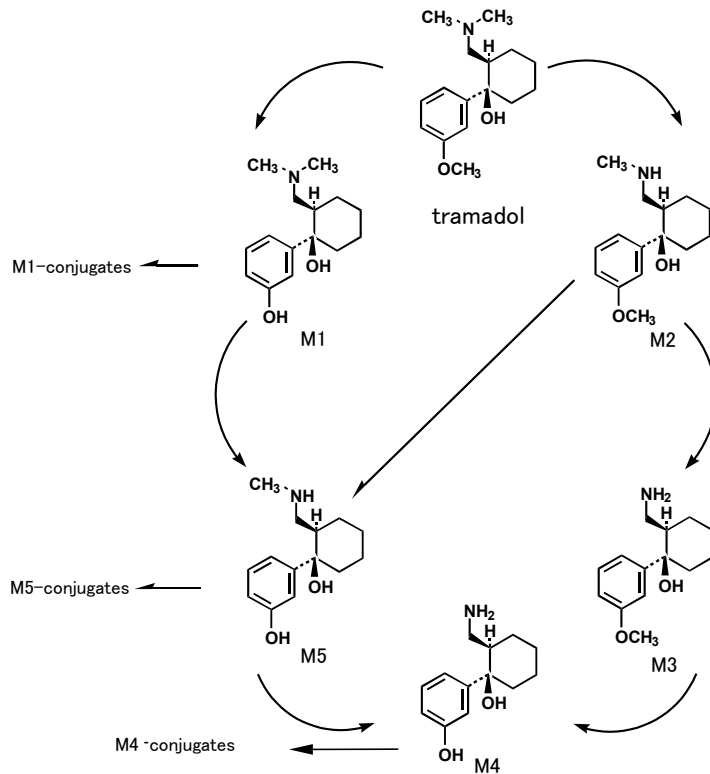
In vitro 血漿蛋白結合試験において、ヒト血液中での ^{14}C -トラマドール塩酸塩の蛋白結合率は、0.2~10μg/mL の濃度範囲において 19.5~21.5%であり、結合率に濃度依存性は認められなかった。

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。国内で実施した第 I 相単回投与試験 ⁵⁾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 ³³⁾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。

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)³⁵⁾

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)³⁵⁾

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, tranilcypropromine (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）³⁰⁾

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-∞}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。

(2) 排泄率⁵⁾

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

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

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

平均値±標準偏差 (n=6)

胆汁中排泄（外国人によるデータ）³⁶⁾

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

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

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

平均値±標準偏差 (n=9)

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。

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）²³⁾

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-∞} (% of dose)	CLre (mL/min)	M1 U _{0-∞} (% 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)

(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)²²⁾

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-∞} 値は、健康成人の値に比べて顕著に高かった。また、t_{1/2,β} 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,β} 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-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2,β} (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
M 1	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)²¹⁾

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¹⁶⁾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-∞}及び尿中排泄量 (U_{0-48h}) が30~50%増加し、t_{1/2,β}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-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2,β} (h)	CL _{tot} (mL/min)	V _{d,β} (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

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

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]

<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・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、患者に十分な問診等を行い、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鑑み、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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」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.治療に関する項目」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に注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
- 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。

<解説>

- 8.1 外国において本剤を長期投与することにより、依存性が発現するとの報告がある。本剤の連用により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（44.0%）、嘔吐（19.1%）、便秘（45.4%）等の症状が認められている。本剤の服薬コンプライアンスを保持するため、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として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（26.7%）〕、めまい〔浮動性めまい（15.9%）、体位性めまい（0.6%）、回転性めまい（0.3%）〕、意識消失（0.2%）等が、また、自発報告により重篤な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に注意すること。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。

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、アルコール及び薬物退薬症候、中枢神経系感染症等の患者）又は痙攣発作の既往歴のある患者に本剤を投与する場合は、痙攣発作を誘発することがあるので、患者の状態を十分に観察し慎重に投与すること。
- 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、精神的依存や身体的依存といった依存性が生じやすいため、慎重に投与すること。
- 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[※]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。
- ※)宮下久徳、他：モルヒネによるがん疼痛緩和 国立がんセンター中央病院薬剤部編著 ミクス：124-125, 1997
- 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

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]

<解説>

9.2 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し、作用及び副作用が増強するおそれがあるため、患者の状況に応じて、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。「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

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]

<解説>

9.3 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し、作用及び副作用が増強するおそれがあるため、患者の状況に応じて、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。「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、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。また、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<非臨床試験における生殖発生毒性試験の結果>

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

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

(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を避け、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 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・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>

9.8 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]

本剤とモノアミン酸化酵素阻害剤を併用することにより、外国において、セロトニン症候群 (錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等の症状) を含む中枢神経系 (攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛)、呼吸器系 (呼吸抑制) 及び心血管系 (低血圧、高血圧) の重篤な副作用が発現するとの報告がある。

これは、併用により相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積することによるものと考えられている。以上のことから、モノアミン酸化酵素阻害剤 (セレギリン塩酸塩: 販売名; エフピー、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鑑み、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。	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	また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	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】

国内におけるトラマドール塩酸塩製剤の製造販売後安全性情報では、リネゾリドとの併用により副作用が発現した症例は無いが、海外のトラマドール塩酸塩製剤の製造販売後安全性情報において、リネゾリドと併用した症例が認められ、そのうち複数例で重篤なセロトニン症候群の発現が発現していることから、リネゾリドを追記した。

【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減弱させ、作用時間を短縮させる可能性があるため併用に注意すること。

【キニジン】

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

【ジゴキシン】

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

【クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）】

機序は不明であるが、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】

本剤とオンダンセトロン塩酸塩水和物の併用において、オンダンセトロン塩酸塩水和物が本剤の鎮痛作用を減弱させるとの報告^{37)、38)}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 μ オピオイド受容体に対するアゴニスト作用とモノアミン再取り込み阻害作用によって発現する。ブプレノルフィンやペンタゾシン等のアゴニスト/アンタゴニストと本剤を併用すると、本剤の鎮痛効果を減弱させたり、場合によっては退薬症候を誘発する可能性があるため注意すること。

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（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）

<解説>

11.1.1 国内臨床試験では報告はないが、外国において本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 本剤は薬理的に呼吸抑制のリスクを有すること、同一有効成分を含むワントラム®錠の国内臨床試験で因果関係の否定されていない重篤な呼吸抑制が1例認められていること、国内の製造販売後にトラマドール塩酸塩製剤との因果関係が否定できない呼吸抑制の症例が複数例認められたこと、海外の製造販売後安全性情報において呼吸抑制の症例が集積していることを踏まえ、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により「副作用」の

「重大な副作用」の項に「呼吸抑制」追記した。

11.1.3 国内臨床試験では報告はないが、外国において本剤を投与することにより、痙攣が発現するとの報告がある。本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 国内臨床試験では報告はないが、外国において本剤の依存性の発現が認められている。本剤の長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。

11.1.5 重篤な意識消失があらわれることがあるので、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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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			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	AI-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
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。

<解説>

国内臨床試験において、2例以上発現した副作用を記載した。また、海外で認められた副作用で、国内臨床試験で発現した副作用も記載した。更に国内臨床試験で認められなかった副作用で、トラマドール塩酸塩の注射剤（トラマール注100）の添付文書に記載のある副作用及び海外の添付文書において注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。

また、同一有効成分であるトラマドール塩酸塩を含有するワントラム[®]錠の臨床試験において2例以上報告された副作用及び国内市販後のトラマドール製剤で複数集積された副作用を自主改訂により「その他の副作用」の頻度不明欄に追記した。

<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〔トラマールカプセル〕

【がん疼痛】

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

器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	胃腸障害	135 (50.6)	異常感	4 (1.5)
膀胱炎	1 (0.4)	悪心	78 (29.2)	熱感	2 (0.7)
代謝および栄養障害	25 (9.4)	便秘	80 (30.0)	臨床検査	36 (13.5)
食欲減退	25 (9.4)	嘔吐	52 (19.5)	血中アルカリホスファターゼ [※] 増加	4 (1.5)
脱水	1 (0.4)	下痢	4 (1.5)	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.5)
精神障害	9 (3.4)	胃不快感	3 (1.1)	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ [※] 増加	12 (4.5)
譫妄	3 (1.1)	上腹部痛	2 (0.7)	白血球数増加	1 (0.4)
幻覚	3 (1.1)	腹部不快感	1 (0.4)	好中球数増加	3 (1.1)
うつ病	1 (0.4)	口内炎	1 (0.4)	リンパ球数減少	2 (0.7)
気分変動	2 (0.7)	下腹部痛	1 (0.4)	血中ブドウ糖増加	1 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.4)	口内乾燥	2 (0.7)	アラン・アミトランスフェラーゼ [※] 増加	12 (4.5)
神経系障害	80 (30.0)	口腔内不快感	1 (0.4)	尿中血陽性	2 (0.7)
傾眠	50 (18.7)	皮膚および皮下組織障害	17 (6.4)	血中尿素増加	2 (0.7)
浮動性めまい	23 (8.6)	多汗症	7 (2.6)	血中クレアチンホスホキナーゼ [※] 増加	4 (1.5)
頭痛	17 (6.4)	そう痒症	5 (1.9)	血圧上昇	4 (1.5)
鎮静	7 (2.6)	発疹	3 (1.1)	血中クレアチニン増加	2 (0.7)
体位性めまい	3 (1.1)	湿疹	2 (0.7)	尿中ブドウ糖陽性	2 (0.7)
振戦	3 (1.1)	全身性そう痒症	1 (0.4)	血中尿酸増加	3 (1.1)
眼振	1 (0.4)	手掌紅斑	1 (0.4)	血中トリグリセリド [※] 増加	2 (0.7)
眼障害	1 (0.4)	腎および尿路障害	13 (4.9)	血中コレステロール増加	1 (0.4)
眼の異常感	1 (0.4)	排尿困難	11 (4.1)	血中ヒパルビン増加	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.4)	尿閉	1 (0.4)	クレアチンホスホキナーゼ [※] 減少	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.4)	蛋白尿	1 (0.4)	好酸球数減少	2 (0.7)
血管障害	3 (1.1)	一般全身障害および投与部位の状態	32 (12.0)	尿中蛋白陽性	2 (0.7)
高血圧	1 (0.4)	倦怠感	11 (4.1)	血小板数減少	1 (0.4)
ほてり	2 (0.7)	発熱	1 (0.4)	単球数減少	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.5)	口渇	9 (3.4)	尿中ウロビリリン陽性	1 (0.4)
呼吸困難	2 (0.7)	浮腫	1 (0.4)	好酸球数増加	2 (0.7)
痰貯留	1 (0.4)	無力症	4 (1.5)	血圧低下	1 (0.4)
嚥下性肺炎	1 (0.4)	胸部不快感	1 (0.4)	単球百分率増加	1 (0.4)
喘鳴	1 (0.4)	疲労	1 (0.4)	γ-グロブリン [※] 増加	1 (0.4)

MedDRA (ver.14.1) に基づき記載した。(承認時集計)

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。

【慢性疼痛】

解析対象例数 762 例	発現例数 650 例	発現率 85.3 %	発現件数 1962 件
--------------	------------	------------	-------------

器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)
感染症および寄生虫症	4 (0.5)	ジスキネジー	2 (0.3)	末梢冷感	1 (0.1)
鼻咽頭炎	1 (0.1)	意識消失	2 (0.3)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (1.4)
口腔ヘルペス	1 (0.1)	鎮静	1 (0.1)	口腔咽頭痛	2 (0.3)
虫垂炎	1 (0.1)	自律神経失調	1 (0.1)	咽喉乾燥	3 (0.4)
化膿	1 (0.1)	灼熱感	1 (0.1)	発声障害	1 (0.1)
代謝および栄養障害	52 (6.8)	意識レベルの低下	1 (0.1)	呼吸困難	2 (0.3)
食欲減退	50 (6.6)	注意力障害	1 (0.1)	鼻漏	1 (0.1)
脱水	2 (0.3)	労作性めまい	1 (0.1)	湿性咳嗽	1 (0.1)
精神障害	38 (5.0)	異常感覚	1 (0.1)	呼吸窮迫	1 (0.1)
不眠症	20 (2.6)	構音障害	1 (0.1)	胃腸障害	580 (76.1)
不安	4 (0.5)	頭部不快感	1 (0.1)	便秘	387 (50.8)
睡眠障害	1 (0.1)	味覚減退	1 (0.1)	悪心	375 (49.2)
うつ病	1 (0.1)	不随意性筋収縮	1 (0.1)	嘔吐	145 (19.0)
悪夢	2 (0.3)	眼振	1 (0.1)	下痢	16 (2.1)
無感情	1 (0.1)	パーキンソニズム	1 (0.1)	腹部不快感	24 (3.1)
妄想	1 (0.1)	側頭葉てんかん	1 (0.1)	上腹部痛	11 (1.4)
多幸気分	1 (0.1)	睡眠の質低下	1 (0.1)	口内炎	4 (0.5)
幻覚	1 (0.1)	眼障害	11 (1.4)	消化不良	5 (0.7)
幻聴	1 (0.1)	霧視	4 (0.5)	胃炎	5 (0.7)
幻視	1 (0.1)	視力障害	3 (0.4)	腹痛	3 (0.4)
リビドー減退	1 (0.1)	糖尿病網膜症	1 (0.1)	胃食道逆流性疾患	4 (0.5)
気力低下	1 (0.1)	眼瞼紅斑	1 (0.1)	口唇炎	3 (0.4)
パニック障害	1 (0.1)	羞明	1 (0.1)	口内乾燥	3 (0.4)
人格障害	1 (0.1)	光視症	1 (0.1)	腹部膨満	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)	耳および迷路障害	9 (1.2)	口の錯感覚	2 (0.3)
神経系障害	334(43.8)	耳鳴	5 (0.7)	胃腸障害	1 (0.1)
傾眠	225(29.5)	回転性めまい	3 (0.4)	舌炎	1 (0.1)
浮動性めまい	141(18.5)	乗物酔い	1 (0.1)	変色便	1 (0.1)
頭痛	47 (6.2)	心臓障害	5 (0.7)	鼓腸	1 (0.1)
感覚鈍麻	8 (1.0)	動悸	4 (0.5)	大腸潰瘍	1 (0.1)
振戦	10 (1.3)	上室性期外収縮	1 (0.1)	舌障害	1 (0.1)
味覚異常	5 (0.7)	血管障害	7 (0.9)	心窩部不快感	1 (0.1)
体位性めまい	3 (0.4)	高血圧	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	78 (10.2)
記憶障害	2 (0.3)	ほてり	4 (0.5)	そう痒症	35 (4.6)
健忘	2 (0.3)	低血圧	1 (0.1)	湿疹	11(1.4)

MedDRA (ver.14.1) に基づき記載した。(効能追加承認時集計)
 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。

【慢性疼痛】副作用一覧表続き

器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)
多汗症	14 (1.8)	腎および尿路障害	33 (4.3)	熱感	1 (0.1)
発疹	6 (0.8)	排尿困難	25 (3.3)	インフルエンザ [※] 様疾患	1 (0.1)
冷汗	4 (0.5)	尿閉	5 (0.7)	臨床検査	36 (4.7)
全身性そう痒症	5 (0.7)	頻尿	3 (0.4)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ [※] 増加	8 (1.0)
蕁麻疹	3 (0.4)	尿失禁	1 (0.1)	アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ [※] 増加	8 (1.0)
薬疹	3 (0.4)	夜間頻尿	1 (0.1)	血中クレアチンホスホキナーゼ [※] 増加	3 (0.4)
脱毛症	1 (0.1)	蛋白尿	1 (0.1)	血圧上昇	3 (0.4)
紅斑	1 (0.1)	一般・全身障害および投与部位の状態	140 (18.4)	血中尿素増加	6 (0.8)
円形脱毛症	1 (0.1)	口渇	71 (9.3)	血中アルカリホスファターゼ [※] 増加	6 (0.8)
毛髪変色	1 (0.1)	倦怠感	43 (5.6)	血中尿酸増加	3 (0.4)
痒疹	1 (0.1)	異常感	13 (1.7)	血中クレアチニン増加	3 (0.4)
足底紅斑	1 (0.1)	発熱	2 (0.3)	白血球数増加	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	14 (1.8)	浮腫	8 (1.0)	血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
背部痛	4 (0.5)	無力症	7 (0.9)	ヘマトクリット減少	3 (0.4)
関節痛	3 (0.4)	易刺激性	5 (0.7)	ヘモグロビン減少	3 (0.4)
四肢痛	2 (0.3)	疲労	4 (0.5)	赤血球数減少	3 (0.4)
筋骨格硬直	4 (0.5)	悪寒	4 (0.5)	好酸球百分率増加	2 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.1)	末梢性浮腫	2 (0.3)	尿量減少	3 (0.4)
筋力低下	1 (0.1)	疼痛	2 (0.3)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
筋攣縮	1 (0.1)	歩行障害	1 (0.1)	血小板数減少	1 (0.1)
四肢不快感	1 (0.1)	胸部不快感	1 (0.1)	傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3)
		顔面浮腫	1 (0.1)	転倒	2 (0.3)

MedDRA (ver.14.1) に基づき記載した。(効能追加承認時集計)

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>

国内臨床試験において、過量投与の報告はない。一方、外国においては、過量投与による中毒の典型的な症状として、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管

理を行うこと。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）。本剤は透析によりほとんど除去されないことから、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。

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。

14.2 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。

<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指導すること。

14.2 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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≦) カラルプシー* (100 mg/kg) 全例死亡 (215 mg/kg)	
中枢神経系	自発運動量		マウス ♂	5～15	4.64～68.1 mg/kg	i.p.	↓(4.64 mg/kg),↑ (21.5 mg/kg≦)
	ヘキソバルビタル睡眠		マウス ♂	10～30	2.15～46.4 mg/kg	i.p.	↑ (10 mg/kg≦)
	抗痙攣作用	ペンテトラゾール痙攣	マウス ♂	10	10～100 mg/kg	i.p.	-
		最大電撃痙攣	マウス ♂	10	10～100 mg/kg	i.p.	-、100 mg/kgで死亡率↑
	正常体温		マウス ♂	10	10～100 mg/kg	i.p.	下降後上昇(46.4 mg/kg)、 下降(68.1 mg/kg≦)
	協調運動		マウス ♂	10	25～80 mg/kg 10～60 mg/kg 12.5～50 mg/kg	p.o. i.p. s.c.	障害(68 mg/kg p.o.≦、40 mg/kg i.p.≦、 50 mg/kg s.c.)
	筋弛緩作用		マウス ♂	10	10～68.1 mg/kg	i.p.	-
	瞳孔		マウス ♂	10	10～100 mg/kg 68.1 mg/kg	i.p. s.c.	散瞳(10 mg/kg i.p.≦、68.1 mg/kg s.c.)
	中枢性抗コリン作用	トレモリン誘発振戦	マウス ♀	10	10～100 mg/kg	i.p.	↓(10 mg/kg≦)
		トレモリン誘発流涎	マウス ♀	10	10～100 mg/kg	i.p.	↓(46.4 mg/kg≦)
		トレモリン誘発体温下降	マウス ♂	10	46.4、100 mg/kg	s.c.	↓(46.4 mg/kg≦)
		フィザスチグミン誘発致死	マウス ♂	10	68.1 mg/kg	i.p.	振戦抑制及び死亡までの時間延長
	中枢トランスamin作動性神経活性	アポモルヒネ誘発常同行動	ラット ♂	10～30	4.64～46.4 mg/kg	i.p.	↓(46.4 mg/kg)
		アンフェタミン群毒性	マウス ♂	10～20	2～50 mg/kg	p.o.	- (増強効果、抑制効果)
自発脳波及び脳波覚醒反応		ウサギ ♂	5	5～40 mg/kg	i.v.	大脳皮質脳波徐波化、海馬θ波消失、 音刺激による覚醒↓ (10 mg/kg) 大脳皮質脳波：痙攣波に続いて徐波化、 視床下部脳波：痙攣波、 扁桃核及び海馬脳波：軽度な痙攣波 (20 mg/kg) 痙攣波を示した後、死亡 (5例中1例) (40 mg/kg)	

↑：亢進又は増加、↓：抑制又は減少、-：作用なし、*：カキリ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 (ウレタン麻醉下)		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クロロロス麻醉下、人工呼吸下)		ウサギ ♀	6	1~10 mg/kg i.v.	mg/kg	血圧	心拍数	心拍 心拍 一回 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クロロロス麻醉下)		イヌ ♂♀	4	5~20 mg/kg i.v.	mg/kg	血圧	心拍数	心拍 心拍 一回 拍出量	一回 拍出量	末梢 血管 抵抗	
					5	↑	—	↓	↓	↑		
					10	↑	↑	↓	↓	↑		
					20	↓	↑	↓	↓	↑		
摘出心灌流標本		ウサギ ♂♀	6	$1.3 \times 10^{-6} \sim 1.3 \times 10^{-4} M$	dT/dt max↓ ($1.3 \times 10^{-5} M \leq$) 収縮力↓、心拍数↓ ($1.3 \times 10^{-4} M \leq$)							
摘出右心房拍動数		モルモット ♂	9~10	$10^{-6} \sim 10^{-4} M$	—							
摘出乳頭筋収縮		モルモット ♂	9~10	$10^{-6} \sim 10^{-4} M$	↑ ($10^{-6} M \leq$) 作用はレゼルピン前処置動物からの標本において減弱 ($2.15 \times 10^{-5} M \leq$)							
脊髄破壊ラット (平均血圧、心拍数、交感神経電気刺激誘発昇圧)		ラット ♂♀	5~13	5 mg/kg i.v.	平均血圧↑、交感神経電気刺激誘発昇圧増強、持続時間延長、心拍数↓							
呼吸器	無麻醉下	自発呼吸	ラット ♂	6	1~21.5 mg/kg i.v.	↓(4.64 mg/kg) ↑(21.5 mg/kg) 作用はフェントラミンの前処置で抑制						
		CO 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						
	ウレタン麻醉下	自発呼吸	ラット ♂	7	4.64~21.5 mg/kg i.v.	↓ ($10 \text{ mg/kg} \leq$)						
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. \leq , 10 mg/kg p.o. \leq)							
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)						
	プロスタグランジン 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	局所麻醉作用 (角膜刺激法)		ウサギ ♂	5	2~5%、0.2mL 点眼	↑(4% \leq)						

↑：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	カリソ足趾浮腫	ラット ♂♀	8~55	10~50 mg/kg	s.c.	↓ (25 mg/kg ≦)			
	肉芽腫形成 (コットンパレット法)	ラット ♂	10	50 mg/kg/日×7日間	s.c.	—			
発熱体温		ウサギ ♂	5	10~100 mg/kg	p.o.	↓ (100 mg/kg)			

↑：亢進又は増加、↓：抑制又は減少、—：作用なし

(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ヶ月間	10、25、60 p.o.	無毒性量 (mg/kg)	10
イヌ 52週間	10、24、40 p.o.		10

(3) 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	チャイニーズハムスター 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	ヒト末梢血リンパ球	1187~5000µg/mL	疑陽性
小核	マウス	90、175 p.o. 15、35 i.p.	陰性
	チャイニーズハムスター	200、400 p.o. 50、100 i.p.	陰性
	ラット	57、114 p.o. 72、143 i.p.	疑陽性
	マウス	25 i.v.	陰性

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)	チャイニーズハムスター	10、30、90 p.o.	陰性
	ラット	10、45、200 p.o.	陰性
マウス優性致死 (投与後8週交配)		60、120、350 p.o.単回 11.3、17.0、22.6 i.v.単回	陰性
		10、50 p.o. 5日間 10、20 i.p. 5日間	陰性

(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 ヶ月間	7.5、15、30 p.o.	陰性
ラット 30 ヶ月間	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
ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験	10、50、125、175 p.o.		母動物;50 母動物生殖;175 胎児;50
ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	8、20、40、80 p.o.		母動物;<8 母動物生殖;80 出生児;40

(6) 局所刺激性試験

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. モルビネとの交差依存性は認められなかった。
		サル59日間漸増	32~96 s.c. 軽度ないしは中等度の退薬症候
		サル交差依存性	4、8、16 s.c. モルビネとの交差依存性は認められなかった。
	精神依存性	サル自己摂取	0.1 (4ないしは6週間)、 1.0 (その後4週間) i.v. 0.1mg/kg 投与で陰性、 1.0mg/kg 投与で摂取回数増加
	サルレバー押し反応比率 累進試験	1.0 i.v. 軽度の依存性	
抗原性試験	モルモット ASA	2、20 i.p. 陰性	
	ウサギ-モルモット PCA	2、20 s.c. 陰性	
	ウサギゲル内沈降反応	2、20 s.c. 陰性	
	マウス-ラット PCA	2、20 i.p. 陰性	

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

20.取扱い上の注意

アルミピローの開封後は湿気を避けて保管すること。

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

がん疼痛を治療されている患者様 トラマール OD 錠を服用される患者様へ

慢性疼痛を治療される患者様 トラマール OD 錠を服用される患者様へ

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トラマール注 100、ワントラム錠 100mg（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

1973年4月18日（ドイツ）

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
トラマール OD 錠 25mg	2014年9月16日	22600AMX01295000	2014年11月28日	2014年12月1日
トラマール OD 錠 50mg	2014年9月16日	22600AMX01296000	2014年11月28日	2014年12月1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

承認の効能・効果	再審査結果通知年月日	評価
非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種癌における鎮痛	2018年3月29日	カテゴリー1（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。）と判断した。
非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛	2018年9月5日	

11. 再審査期間

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種癌における鎮痛：

6年；2014年9月16日～2016年7月22日^{a)}

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛：

4年；2014年9月16日～2017年6月13日^{b)}

^{a)} ترامールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg（2010年7月23日承認）の残余期間

^{b)} ترامールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg（2013年6月14日承認）の残余期間

ترامールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg は、2016年4月15日に承認整理届がなされた。

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
ترامール OD 錠 25mg	1149038F1024	1149038F1024	123661301	622366101
ترامール OD 錠 50mg	1149038F2020	1149038F2020	123662001	622366201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 平賀一陽ほか：臨床医薬, 26 (8) , 569-84, 2010 [L20131001021]
- 2) 小川節郎ほか：臨床医薬, 29 (6) , 497-512, 2013 [L20131001037]
- 3) 小川節郎ほか：臨床医薬, 29 (6) , 513-530, 2013 [L20131001043]
- 4) 小川節郎ほか：臨床医薬, 29 (6) , 531-546, 2013 [L20131001025]
- 5) 大熊誠太郎ほか：臨床医薬, 26 (8) , 497-512, 2010 [L20131001050]
- 6) 平賀一陽ほか：臨床医薬, 26 (8) , 513-24, 2010 [L20131001022]
- 7) 平賀一陽ほか：臨床医薬, 26 (8) , 525-38, 2010 [L20131001020]
- 8) 社内資料：変形性関節症を対象とした臨床第Ⅱ相試験
(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.1) [L20131001078]
- 9) 社内資料：帯状疱疹後神経痛を対象とした臨床第Ⅱ相試験
(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.3) [L20131001079]
- 10) 平賀一陽ほか：臨床医薬, 26 (8) , 555-68, 2010 [L20131001019]
- 11) 平賀一陽ほか：臨床医薬, 26 (8) , 539-53, 2010 [L20131001023]
- 12) Frink M.C. et al. : *Arzneim.-Forsch.*, 46, 1029-36, 1996 (PMID: 8955860)
[L20131001064]
- 13) Raffa R.B. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 275-85, 1992 (PMID: 1309873)
[L20131001062]
- 14) Oliva P. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, 445, 179-85, 2002 (PMID: 12079682)
[L20131001066]
- 15) Kayser V. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, 195, 37-45, 1991 (PMID: 2065712)
[L20131001067]
- 16) Miranda H.F. et al. : *Pharmacol. Biochem. Behav.* 61, 357-60, 1998 (PMID: 9802828)
[L20131001068]
- 17) Apaydin S. et al. : *Life Sciences*, 66(17), 1627-37, 2000 (PMID: 11261592)
[L20131001065]
- 18) Raffa R.B.. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267, 331-40, 1993 (PMID: 8229760)
[L20131001069]
- 19) Hennies H.H. et al. : *Arzneim-Forsch.*, 38, 877-80, 1988 (PMID: 2849950)
[L20131001063]
- 20) 社内資料：25mg カプセルと 50mg カプセルとの生物学的同等性試験
(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.3) [L20131001080]
- 21) 社内資料：高齢者における薬物動態試験 (2010年7月23日承認、CTD2.7.6.9)
[L20131001081]
- 22) 社内資料：肝障害患者における薬物動態試験 (2010年7月23日承認、CTD2.7.6.11)
[L20131001082]
- 23) 社内資料：腎障害患者における薬物動態試験 (2010年7月23日承認、CTD2.7.6.10)
[L20131001083]
- 24) 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
(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.12) [L20131001084]
- 25) 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
(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.13) [L20131001085]
- 26) Poulsen L. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, 60, 636-44, 1996 (PMID: 8988065)
[L20131001051]
- 27) Chida M. et al. : *Pharmacogenetics*, 9, 601-5, 1999 (PMID: 10591540)
[L20131001052]
- 28) 社内資料：シメチジンとの相互作用 (2010年7月23日承認、CTD2.7.6.14)
[L20131001086]

- 29) 社内資料：カルバマゼピンとの相互作用（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.15）
[L20131001087]
- 30) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.2）
[L20131001088]
- 31) 社内資料：乳汁中排泄試験（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.8）
[L20131001089]
- 32) 社内資料：血漿タンパク結合試験
[L20131001071]
- 33) 社内資料：¹⁴C-標識体投与試験（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.6）
[L20131001090]
- 34) 社内資料：ラットを用いた組織分布試験
[L20131001070]
- 35) 社内資料：*In vitro* 代謝試験
[L20131001073]
- 36) 社内資料：胆汁中排泄試験（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.7）
[L20131001091]
- 37) De Witte, J. L. et al. : *Anesth. Analg.*, 92, 1319-21, 2001 (PMID: 11323369)
[L20131001092]
- 38) Arcioni R. et al. : *Anesth. Analg.*, 94, 1553-7, 2002 (PMID: 12032025)
[L20131001093]
- 39) 社内資料：トラマドール塩酸塩（NS-315）OD錠50mgの生物学的同等性試験
（2014年9月16日承認、CTD2.7.6.1）
[L20140731006]
- 40) Lintz W. et al. : *Arzneimittelforschung.*, 36, 1278, 1986 (PMID: 3778568)
[L20131025271]

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

トラマドール塩酸塩製剤は、外国では種々の製剤が販売されている。日本新薬の提携先であるグリュエネンター社（ドイツ）が把握している情報では、2017年5月現在、65カ国で承認・販売されている。代表的な国には、ドイツ、フランス、イギリス、イタリア、スペイン、ベルギー、スイス、オランダ、米国、韓国、中国、スウェーデン、メキシコ、台湾がある。

外国における効能・効果及び用法・用量

米国添付文書（錠剤、ULTRAM®）（2019年10月）	
剤形・含量	フィルムコート錠 トラマドール塩酸塩50mg含有
効能・効果	成人における、代替治療が不十分でオピオイド鎮痛薬を必要とするような重度の疼痛管理
用法・用量	25mg/日毎朝で投与を開始し、3日毎に25mgずつ投与回数を増やして、100mg/日（1回25mg、1日4回）に達するように増量する。その後、忍容性に応じて総1日量を3日毎に50mgずつ増量し、200mg/日（1回50mg、1日4回）に達するようにする。増量後は、疼痛寛解の必要に応じて、50～100mgを4～6時間毎に400mg/日を超えないように投与することが可能である。

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疾患における鎮痛

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

分類
<p>FDA: 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with ULTRAM in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, tramadol administration during organogenesis decreased fetal weights and reduced ossification in mice, rats, and rabbits at 1.4, 0.6, and 3.6 times the maximum recommended human daily dosage (MRHD). Tramadol decreased pup body weight and increased pup mortality at 1.2 and 1.9 times the MRHD. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i> Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy for medical or nonmedical purposes can result in respiratory depression and physical dependence in the neonate and neonatal opioid withdrawal syndrome shortly after birth. Neonatal opioid withdrawal syndrome can present as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid</p>

withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms and signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Neonatal seizures, neonatal withdrawal syndrome, fetal death and still birth have been reported during postmarketing.

Labor or Delivery

Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate. ULTRAM is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including ULTRAM, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However, this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

Tramadol has been shown to cross the placenta. The mean ratio of serum tramadol in the umbilical veins compared to maternal veins was 0.83 for 40 women given tramadol during labor.

The effect of ULTRAM, if any, on the later growth, development, and functional maturation of the child is unknown.

Data

Animal Data

Tramadol has been shown to be embryotoxic and fetotoxic in mice, (120 mg/kg), rats (25 mg/kg) and rabbits (75 mg/kg) at maternally toxic dosages, but was not teratogenic at these dose levels. These doses on a mg/m² basis are 1.4, 0.6, and 3.6 times the maximum recommended human daily dosage (MRHD) for mouse, rat and rabbit, respectively.

No drug-related teratogenic effects were observed in progeny of mice (up to 140 mg/kg), rats (up to 80 mg/kg) or rabbits (up to 300 mg/kg) treated with tramadol by various routes. Embryo and fetal toxicity consisted primarily of decreased fetal weights, decreased skeletal ossification and increased supernumerary ribs at maternally toxic dose levels. Transient delays in developmental or behavioral parameters were also seen in pups from rat dams allowed to deliver. Embryo and fetal lethality were reported only in one rabbit study at 300 mg/kg, a dose that would cause extreme maternal toxicity in the rabbit. The dosages listed for mouse, rat and rabbit are 1.7, 1.9 and 14.6 times the MRHD, respectively.

Tramadol was evaluated in pre- and post-natal studies in rats. Progeny of dams receiving oral (gavage) dose levels of 50 mg/kg (1.2 times the MRHD) or greater had decreased weights, and pup survival was decreased early in lactation at 80 mg/kg (1.9 times the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

ULTRAM is not recommended for obstetrical preoperative medication or for post-delivery analgesia in nursing mothers because its safety in infants and newborns has not been studied.

Tramadol and its metabolite, *O*-desmethyltramadol (M1), are present in human milk. There is no information on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. The M1 metabolite is more potent than tramadol in mu opioid receptor binding [see *Clinical Pharmacology (12)*]. Published studies have reported tramadol and M1 in colostrum with administration of tramadol to nursing mothers in the early post-partum period. Women who are ultra-rapid metabolizers of tramadol may have higher than expected serum levels of M1, potentially leading to higher levels of M1 in breast milk that can be dangerous in their breastfed infants. In women with normal tramadol metabolism, the amount of tramadol secreted into human milk is low and dose-dependent. Because of the potential for serious adverse reactions, including excess sedation and respiratory depression in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with ULTRAM [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Clinical Considerations

If infants are exposed to ULTRAM through breast milk, they should be monitored for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breastfed infants when maternal administration of an opioid analgesic is stopped, or when breast-feeding is stopped.

Data

Following a single IV 100 mg dose of tramadol, the cumulative excretion in breast milk within 16 hours post dose was 100 mcg of tramadol (0.1% of the maternal dose) and 27 mcg of M1.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Chronic use of opioids may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible [see *Adverse Reactions (6.2)*].

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C (2020年6月)

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.

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

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
米国の添付文書 (2019年10月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ULTRAM in pediatric patients have not been established. Life-threatening respiratory depression and death have occurred in children who received tramadol [see Warnings and Precautions (5.4)]. In some of the reported cases, these events followed tonsillectomy and/or adenoidectomy, and one of the children had evidence of being an ultra-rapid metabolizer of tramadol (i.e., multiple copies of the gene for cytochrome P450 isoenzyme 2D6). Children with sleep apnea may be particularly sensitive to the respiratory depressant effects of tramadol. Because of the risk of life-threatening respiratory depression and death: ・ ULTRAM is contraindicated for all children younger than 12 years of age [see Contraindications (4)]. ・ ULTRAM is contraindicated for postoperative management in pediatric patients younger than 18 years of age following tonsillectomy and/or adenoidectomy [see Contraindications (4)]. Avoid the use of ULTRAM in adolescents 12 to 18 years of age who have other risk factors that may increase their sensitivity to the respiratory depressant effects of tramadol unless the benefits outweigh the risks. Risk factors include conditions associated with hypoventilation such as postoperative status, obstructive sleep apnea, obesity, severe pulmonary disease, neuromuscular disease, and concomitant use of other medications that cause respiratory depression.
英国のSPC (2019年10月)	4.2 Posology and method of administration <i>Children</i> ZYDOL soluble tablets are not suitable for children below the age of 12 years.

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

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

トラマール OD 錠 25mg、トラマール OD 錠 50mg

条件：各錠剤を約 55°C の温湯 20mL に入れ、5 分放置後に攪拌

結果：崩壊した。崩壊した懸濁液は、8Fr 経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料：慢性疼痛に関する適正使用ガイド

<https://www.pfizerpro.jp/documents/info/tra01info.pdf>

・患者向け資料：がん疼痛を治療されている患者様 トラマール OD 錠を服用される患者様へ

<https://www.pfizerpro.jp/documents/info/tra02info.pdf>

・患者向け資料：慢性疼痛を治療される患者様 トラマール OD 錠を服用される患者様へ

<https://www.pfizerpro.jp/documents/info/tra04info.pdf>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

製造販売

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

販売提携

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

