2021 年 1 月（第 4 版）

日本標準商品分類番号
871149

医薬品インタビューフォーム

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

劇　　　薬
処方箋医薬品 注）

慢性疼痛治療剤
1 日 2 回投与型トラマドール塩酸塩徐放錠

ツートラム®錠50mg
ツートラム®錠100mg
ツートラム®錠150mg

Twotram® tab.50mg

Twotram® tab.100mg

Twotram® tab.150mg

剤　　形	フィルムコーティング 2 層錠
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	50mg：1 錠中トラマドール塩酸塩 50mg 100mg：1 錠中トラマドール塩酸塩 100mg 150mg：1 錠中トラマドール塩酸塩 150mg
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 販売年月日	承　認　年　月　日：2020 年 9 月 25 日 薬 価 収 載 年 月 日：2020 年 11 月 25 日 販　売　年　月　日：2021 年 1 月 8 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本臓器製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本臓器製薬　くすりの相談窓口 〒541-0046　大阪市中央区平野町 4 丁目 2 番 3 号 TEL（06）6233-6085　土・日・祝日を除く 9：00～17：00 FAX（06）6233-6087 ホームページ　http://www.nippon-zoki.co.jp/

本 IF は 2020 年 12 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．IF とは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

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

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

器情報検索のページで確認する必要がある。

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

４. 利用に際しての留意点

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

（2020 年 4 月改訂）

目　　　　次

略語表

略語	略語内容
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
JKOM	変形性膝関節症の疾患に特異的な評価尺度（Japanese Knee Osteoarthritis Measure）；2003年日本整形外科学会理学診療委員会ほかの合同委員会により提唱
NRS	Numerical Rating Scale：数値評価スケール
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs：非ステロイド性消炎鎮痛薬
OA	Osteoarthritis：変形性関節症
PHN	Postherpetic Neuralgia：帯状疱疹後神経痛
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画に適合した対象集団
QOL	Quality of Life：生活の質
SF-36	Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey：QOL尺度

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

トラマドール塩酸塩徐放性製剤である本剤はμオピオイド受容体作動作用並びにセロトニン及びノルアドレナリン再取込み阻害作用を有する鎮痛薬である。本邦では、トラマドール塩酸塩を有効成分として含有する経口剤として、即放性のカプセル剤（2016 年 4 月に販売中止）が 2010 年 7 月及び 2013 年 6 月にそれぞれがん疼痛及び慢性疼痛に対して承認され、その後 2014 年 9 月に口腔内崩壊錠が承認されている。また、2015 年 3 月に徐放性の錠剤ががん疼痛及び慢性疼痛に対して、2011 年 4 月にアセトアミノフェンとの配合剤が慢性疼痛及び抜歯後疼痛に対して、それぞれ承認されている。トラマドール塩酸塩を有効成分として含有する経口剤のうち、即放性製剤は 1 日 4 回投与、徐放性製剤は 1 日 1 回投与の用法で承認されている。本剤はこれら既承認製剤とは異なる用法である 1 日 2 回投与の用法で開発された製剤である。国内において、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験、慢性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相探索試験 3 試験並びに第Ⅲ相検証試験 2 試験及び第Ⅲ相長期投与試験 1 試験が実施された。その結果、100～400mg/日の用量範囲で本剤を 1 日 2 回投与することで、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛に対して有用性を示した。これらの結果を受け、「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」を効能・効果として本剤の承認申請を行い、2020 年 9 月に承認された。

なお、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討結果を受けて、2010 年 5 月に厚生労働省より、トラマドール塩酸塩製剤の経口徐放性製剤の剤形追加及び慢性疼痛の効能追加に対する開発が要請されている。

２．製品の治療学的特性

1. 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記の疼痛に対し、優れた有効性を示した。
   慢性疼痛　　　　（「Ⅴ-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）
2. 国内長期投与試験において、52 週までの長期投与における有効性及び安全性が確認された。（「Ⅴ-5-（4）-2）安全性試験」の項参照）
3. トラマドール塩酸塩を有効成分として含有する経口剤として、国内初の 1 日 2 回投与型製剤である。
4. 他のトラマドール塩酸塩製剤の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（けいれん）、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

本剤は速放部と徐放部を有する 2 層錠である。速放部からは速やかに有効成分が放出されるため血中濃度の立ち上がりが早く、徐放部からは有効成分が徐々に放出されることより安定した血中濃度推移が得られる 1 日 2 回 12 時間間隔の投与に適した薬物動態となるよう製剤設計された徐放性製剤である。

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
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通･使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

１. 販売名

（1） 和名

ツートラム®錠 50mg

ツートラム®錠 100mg

ツートラム®錠 150mg

（2） 洋名

Twotram® tab.50mg

Twotram® tab.100mg

Twotram® tab.150mg

（3） 名称の由来

1 日 2 回投与、2 層錠、2 つの薬理作用の「ツー」、有効成分の「トラマドール塩酸塩」より命名した。

２. 一般名

（1） 和名（命名法）

トラマドール塩酸塩（JAN）

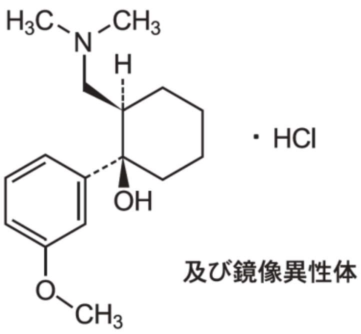
（2） 洋名（命名法）

Tramadol Hydrochloride（JAN）

（3） ステム（stem）

鎮痛剤：-adol

３. 構造式又は示性式



４. 分子式及び分子量

分子式：$C_{16}H_{25}NO_2$・HCl

分子量：299.84

５. 化学名（命名法）又は本質

和　名：トラマドール塩酸塩

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

６. 慣用名、別名、略号、記号番号

NZ-687（開発記号）

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。

(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

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：180～184℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重ポリエチレン袋に入れ結束バンドで封をした後、アルミニウム袋に入れヒートシールしたもの	24 箇月	経時変化は認められず安定
加速試験	40℃/75%RH		6 箇月	経時変化は認められず安定
光安定性試験	25℃/60%RH、照度 2000lx	ガラス瓶	25 日（120 万 lx・hr）	経時変化は認められず安定

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

塩化物の定性反応

定量法

電位差滴定法

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

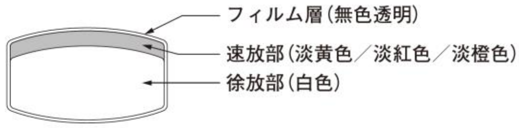
(1) 剤形の区別

区別：速放部（淡黄色、淡紅色、淡橙色）と徐放部（白色）からなるフィルムコーティング２層錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ツートラム®錠 50mg			ツートラム®錠 100mg			ツートラム®錠 150mg		
錠剤の色	淡黄色と白色			淡紅色と白色			淡橙色と白色		
外形	表	裏	側面	表	裏	側面	表	裏	側面
									
直径	8.1mm			8.6mm			9.1mm		
厚さ	4.8mm			4.9mm			5.1mm		
質量	223mg			263mg			293mg		

錠剤断面図



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(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	ツートラム®錠50mg	ツートラム®錠100mg	ツートラム®錠150mg
有効成分 1錠中	トラマドール塩酸塩 50mg	トラマドール塩酸塩 100mg	トラマドール塩酸塩 150mg
速放部の含量	17.5mg	35mg	52.5mg
速放部の主薬率	35%		
添加剤	部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000		
	黄色三二酸化鉄、 乳糖水和物	三二酸化鉄、 乳糖水和物	黄色三二酸化鉄、 三二酸化鉄

⑵　電解質等の濃度

該当しない

⑶　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

原薬由来の不純物及び分解生成物

６．製剤の各種条件下における安定性

⑴　長期保存試験、加速試験及び苛酷試験における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP シート[a] + アルミピロー[b]	24 箇月	経時変化を認めず規格内
			バラ包装[c]	24 箇月	経時変化を認めず規格内
加速試験		40℃/75%RH	PTP シート[a] + アルミピロー[b]	6 箇月	経時変化を認めず規格内
			バラ包装[c]	6 箇月	経時変化を認めず規格内
苛酷試験	温湿度	60℃/成り行き	PTP シート[a]	1 箇月	経時変化を認めず規格内
			無包装（シャーレ（開放））	1 箇月	初期溶出（15 分時点）の遅延
		25℃/90%RH	PTP シート[a]	1 箇月	経時変化を認めず規格内
			無包装（シャーレ（開放））	1 箇月	吸湿による外観変化
			バラ包装[c]	1 箇月	経時変化を認めず規格内
	光照射	25℃/60%RH、照度 1000lx	PTP シート[a]	50 日間 (120 万 lx・hr)	経時変化を認めず規格内[d]
			無包装（シャーレ（開放））	50 日間 (120 万 lx・hr)	経時変化を認めず規格内[d]

a)　PTP 材質：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム

b)　アルミピロー材質：ポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

c)　バラ包装容器材質：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤（シリカゲル）

d)　速放部の着色面に退色は認められなかった

(2) 無包装状態での安定性

・25℃ 75%RH：裸錠（シャーレ開放）

試験項目	規格	開始時	30 日	60 日	90 日	120 日
性状[a]（外観）	50mg 錠	白色及び淡黄色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	100mg 錠	白色及び淡紅色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	150mg 錠	白色及び淡橙色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	50mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
	100mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
	150mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性	50mg 錠	適合	－	適合	－	適合
	100mg 錠	適合	－	適合	－	適合
	150mg 錠	適合	－	適合	－	適合
含量（%）	50mg 錠	98.6	97.4	99.8	100.3	100.1
	100mg 錠	99.1	98.2	99.1	100.9	97.9
	150mg 錠	98.2	99.3	100.2	99.3	99.3
硬度（N）	50mg 錠	72	33	31	－	31
	100mg 錠	95	37	36	－	40
	150mg 錠	104	47	44	－	44

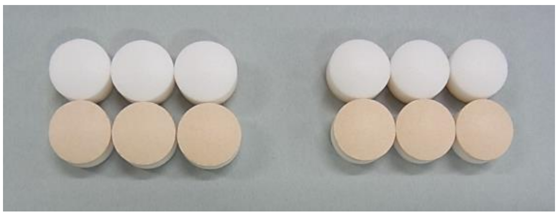
50mg 錠

開始時　　　　　120 日保存後

100mg 錠

開始時　　　　　120 日保存後

150mg 錠



※写真の上段：徐放部
　　　下段：速放部

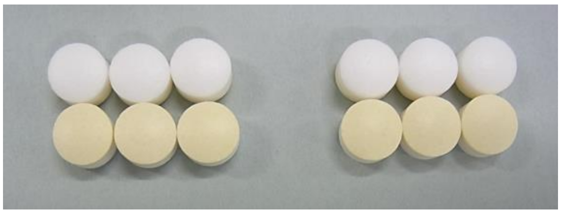
開始時　　　　　120 日保存後

a) 開始時と 120 日保存後の製剤写真

・25℃ 75%RH：半透明分包紙（材質：グラシン紙）

試験項目	規格	開始時	30 日	60 日	90 日	120 日
性状 a) （外観）	50mg 錠	白色及び淡黄色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	100mg 錠	白色及び淡紅色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	150mg 錠	白色及び淡橙色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	50mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
	100mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
	150mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性	50mg 錠	適合	－	適合	－	適合
	100mg 錠	適合	－	適合	－	適合
	150mg 錠	適合	－	適合	－	適合
含量（%）	50mg 錠	98.6	97.9	99.7	98.3	100.1
	100mg 錠	99.1	97.3	102.4	100.1	96.8
	150mg 錠	98.2	99.6	100.1	100.1	96.8
硬度（N）	50mg 錠	72	37	33	－	35
	100mg 錠	95	70	47	－	47
	150mg 錠	104	90	60	－	62

50mg 錠

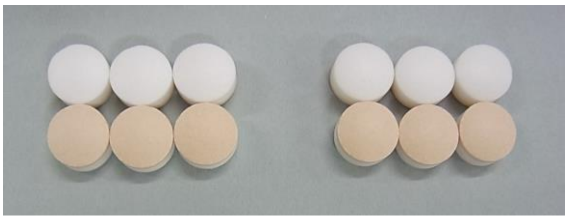


開始時　　　　120 日保存後

100mg 錠

開始時　　　　120 日保存後

150mg 錠



※写真の上段：徐放部
下段：速放部

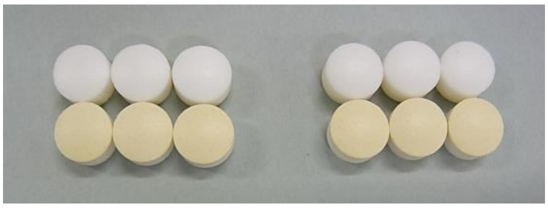
開始時　　　　120 日保存後

a)　開始時と 120 日保存後の製剤写真

・25℃ 75%RH：透明分包紙（材質：セロファン、ポリエチレン）

試験項目	規格	開始時	30 日	60 日	90 日	120 日
性状[a] （外観）	50mg 錠	白色及び淡黄色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	100mg 錠	白色及び淡紅色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	150mg 錠	白色及び淡橙色の二層錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	50mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
	100mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
	150mg 錠	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性	50mg 錠	適合	―	適合	―	適合
	100mg 錠	適合	―	適合	―	適合
	150mg 錠	適合	―	適合	―	適合
含量（%）	50mg 錠	98.6	97.0	96.1	97.7	101.8
	100mg 錠	99.1	97.5	101.5	100.3	98.6
	150mg 錠	98.2	97.4	100.4	100.4	101.7
硬度（N）	50mg 錠	72	66	35	―	34
	100mg 錠	95	93	63	―	47
	150mg 錠	104	104	80	―	72

50mg 錠

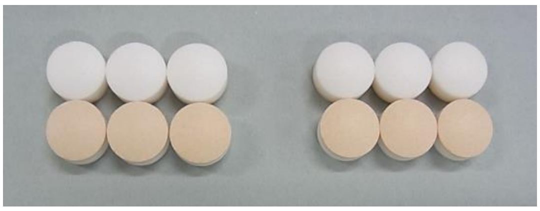


開始時　　　　　　120 日保存後

100mg 錠

開始時　　　　　　120 日保存後

150mg 錠



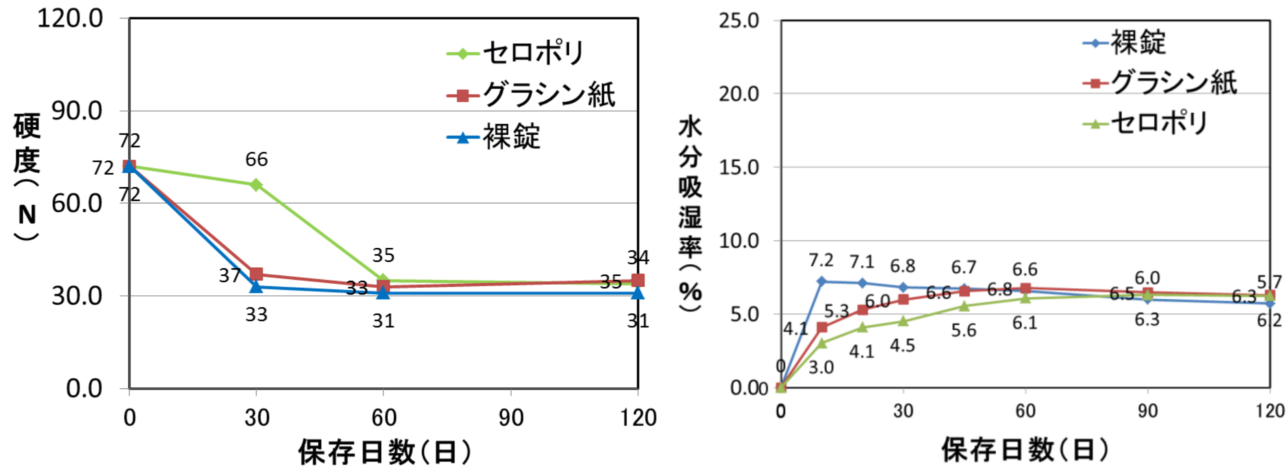
開始時　　　　　　120 日保存後

※写真の上段：徐放部
下段：速放部

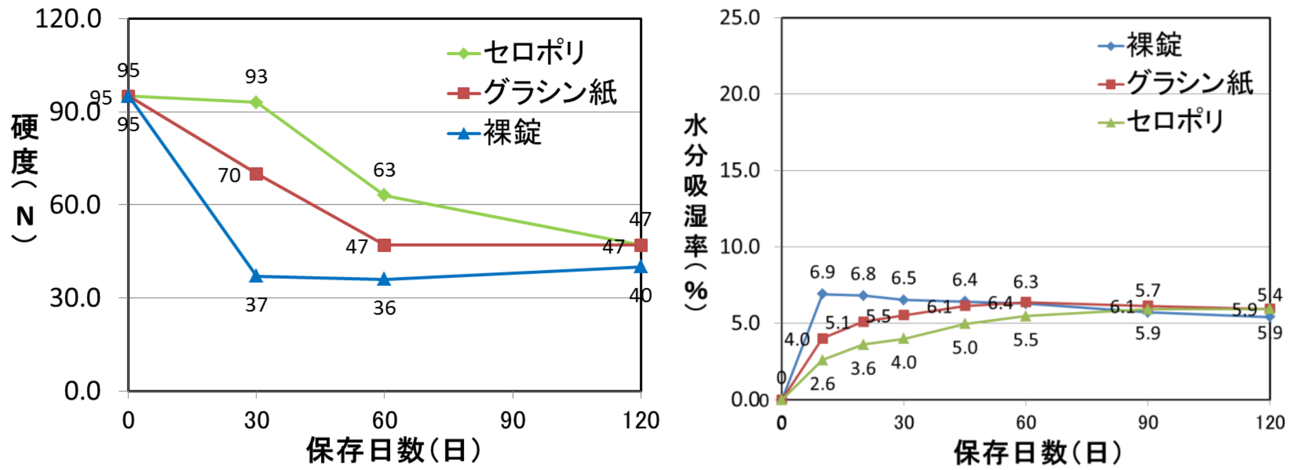
a） 開始時と 120 日保存後の製剤写真

25℃ 75%RH 保存期間中の硬度及び 1 錠あたりの水分吸湿率推移

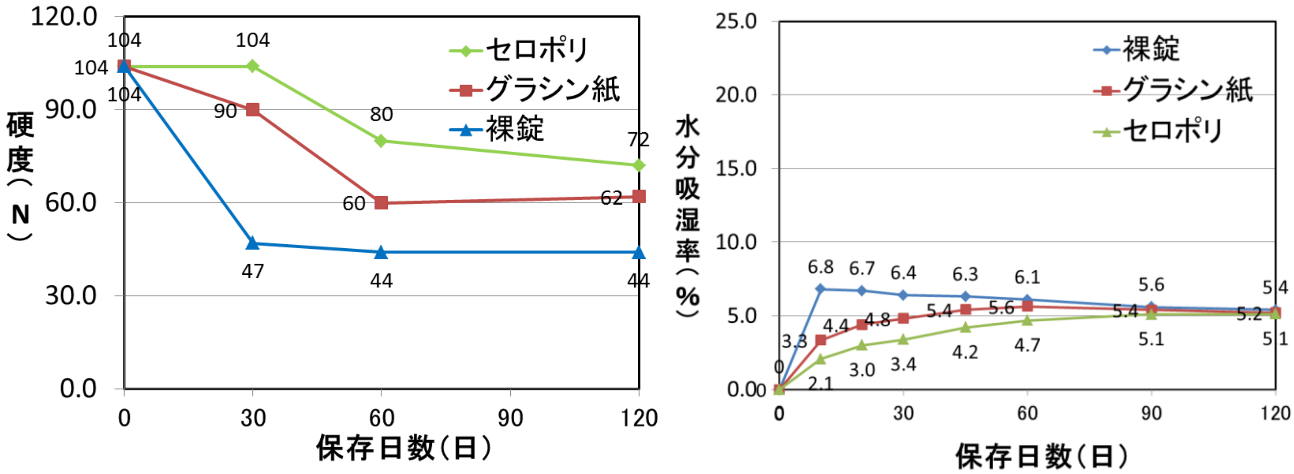
50mg 錠



100mg 錠



150mg 錠



７．調製法及び溶解後の安定性
該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）
該当しない

９．溶出性
方法：日局溶出試験法（パドル法）
分析法：液体クロマトグラフィー

１０．容器・包装
(1) 注意が必要な容器･外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

(2) 包装
ツートラム®錠 50mg	PTP 包装：100 錠（10 錠×10） 500 錠（10 錠×50）
	バラ包装：500 錠（プラボトル、乾燥剤入り）
ツートラム®錠 100mg	PTP 包装：100 錠（10 錠×10） 500 錠（10 錠×50）
	バラ包装：500 錠（プラボトル、乾燥剤入り）
ツートラム®錠 150mg	PTP 包装：100 錠（10 錠×10） 500 錠（10 錠×50）
	バラ包装：500 錠（プラボトル、乾燥剤入り）

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
PTP 材質：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム
アルミピロー材質：ポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装容器材質：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤（シリカゲル）

１１．別途提供される資材類
該当しない

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における鎮痛 　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 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。

３．用法及び用量

⑴　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 2 回に分けて経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし 1 回 200mg、1 日 400mg を超えないこととする。

⑵　用法及び用量の設定経緯･根拠

「Ⅴ-5-（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験」の項参照

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 本剤を初めて投与する場合は、1 回 50mg から開始することが望ましい。なお、他のトラマドール塩酸塩経口剤から切り替える場合は、その経口剤の 1 日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して、本剤の初回投与量を設定すること。 7.2　投与間隔 本剤の投与は 1 日 2 回とし、朝、夕に服用することが望ましい。 7.3　増量及び減量 本剤投与開始後に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 50mg、1 日 100mg ずつ行うことが望ましい。 7.4　投与の継続 本剤の投与開始後 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。 7.5　投与の中止 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　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。[16.6.1 参照]

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内で日本人を対象として実施した 10 試験を評価資料とした。

臨床データパッケージの概要

相	試験名	対象被験者	投与例数	有効性	安全性	薬物動態
I	NZ-687-I-J1 試験	健康成人	27[a)] 16[b)]		○	○
I	NZ-687-I-J2 試験	健康成人	9[c)] 18[d)]		○	○
I	NZ-687-BE-1 試験	健康成人	24		○	○
I	NZ-687-BA-1 試験	健康成人	20		○	○
II	NZ-687-II-1 試験	非高齢 変形性膝関節症患者	14	○	○	○
II	NZ-687-II-2 試験	高齢 変形性膝関節症患者	23	○	○	○
II	NZ-687-II-3 試験	帯状疱疹後神経痛患者	41	○	○	
III	NZ-687-III-1 試験	変形性膝関節症患者	248[e)] 159[f)]	○	○	
III	NZ-687-III-3 試験	帯状疱疹後神経痛患者	249[e)] 171[f)]	○	○	
III	NZ-687-III-2 試験	慢性疼痛患者	174	○	○	

a)用量比例性検討、b)食事の影響検討、c)単回投与期、d)反復投与期、e)非盲検期、f)二重盲検期

1）申請製剤の生物学的同等性試験（NZ-687-BE-1 試験）[1)]

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、有効性が検証された第Ⅲ相試験製剤 50mg 錠を標準製剤とし、申請製剤 50、100、150mg 錠を試験製剤として生物学的同等性試験を実施した。ツートラム®錠は徐放性製剤であることから、ガイドラインに基づき絶食下及び食後で試験を実施した。いずれの投与条件においても、申請製剤（50mg 錠、100mg 錠及び 150mg 錠）は臨床試験用製剤 50mg 錠と生物学的に同等と判断された。

2）申請製剤の食事影響試験（NZ-687-BA-1 試験）[2)]

日本人健康成人男性 18～20 例を対象に、申請製剤 50、100 及び 150mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、2 群 2 期クロスオーバー法により本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、いずれの製剤も絶食投与と高脂肪食後投与のトラマドールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ において、食事の影響は認められなかった。また、食後投与で t_{max} が約 1 時間延長した。

(2) 臨床薬理試験

1）単回投与試験（NZ-687-I-J1 試験）[3)]

日本人健康成人男性（用量比例性検討 27 例、食事の影響検討 16 例）を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。用量比例性検討ではプラセボ対照無作為化単盲検比較デザイン、食事の影響検討では無作為化単盲検 2 群 2 期クロスオー

バーデザインとして試験を実施した。

用法・用量は、用量比例性検討では、プラセボ又は本剤 50、100 若しくは 200mg を単回経口投与、食事の影響検討では、絶食及び食後の条件下にて本剤 100mg を単回経口投与した。治験薬の投与を受けた 43 例（用量比例性検討 : 27 例（用量毎に本剤群 7 例、プラセボ群 2 例）、食事の影響検討 : 16 例）全例を安全性解析対象集団とした。有害事象は、用量比例性検討では 200mg 群 43%（3/7 例）に認められ、50mg 群、100mg 群及びプラセボ群には認められなかった。食事の影響検討では有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、用量比例性検討の 200 mg 群 29%（2/7 例）に認められ、悪心 2 例、浮動性めまい 1 例であった。

2）単回及び反復投与試験（NZ-687-I-J2 試験）[4)]

日本人健康成人男性 27 例（単回投与期 9 例、反復投与期 18 例）を対象に、本剤を単回及び反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験を実施した。

用法・用量は、単回投与期では、プラセボ又は本剤 400mg を単回経口投与、反復投与期では、プラセボ又は本剤 100mg/日若しくは 200mg/日を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。

有害事象は、単回投与期では本剤群 100%（7/7 例）に認められ、プラセボ群には認められなかった。反復投与期では本剤 100mg/日群 28.6%（2/7 例）に認められ、プラセボ群にも 50%（1/2 例）に認められた。また、本剤 200mg/日群 100%（7/7 例）に認められ、プラセボ群には認められなかった。いずれの群においても死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は反復投与期の本剤 200mg/日群の 1 例（横紋筋融解）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。投与中止に至った有害事象は反復投与期の本剤 200mg/日群の 1 例（横紋筋融解）のみであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、単回投与期では本剤群 85.7%（6/7 例）、反復投与期では本剤 200mg/日群 100%（7/7 例）に認められ、本剤 100mg/日群には認められなかった。主な事象は浮動性めまい（単回投与期の本剤群 6 例、反復投与期の本剤 200mg/日群 0 例、以下同順）、悪心（3 例、1 例）、傾眠（1 例、3 例）、陰茎縮小（2 例、2 例）、排尿困難（2 例、0 例）、そう痒症（2 例、0 例）、器質性勃起機能不全（0 例、2 例）、便秘（0 例、2 例）であった。

(3) 用量反応探索試験

1）非高齢変形性膝関節症患者を対象とした第 II 相試験（NZ-687-II-1 試験）[5)]

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない[注 1)]20 歳以上 65 歳未満の膝関節に病変を有する日本人 OA 患者 15 例を対象に、本剤の安全性及び最大耐量、薬物動態、並びに有効性を検討するため、非盲検非対照試験を実施した。本試験の構成は前観察期 1 週、投薬期 5 週及び後観察期 2 週とした。用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回経口投与から開始し、その後 1 週毎に 50mg/日ずつ 300mg/日まで増量することとした。治験薬の投与を受けた 14 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち治験薬投与開始後に評価可能な測定値がない 2 例を除いた 12 例が有効性解析対象集団である PPS とした。中止例は 12 例であり、中止理由は有害事象（11 例）及び同意撤回（1 例）であった。

有効性について、各評価時点における過去 24 時間の各 VAS 値（最大疼痛及び平均的な全般疼痛）のベースラインからの変化量は下記のとおりであった。

注 1：前観察期前 2 週間にわたり OA に対し NSAIDs による治療を受けていた又は安全性の観点から NSAIDs を服用できない患者で、スクリーニング（前観察期開始）時及び投与開始時における評価膝の過去 24 時間の最大疼痛 VAS 値が 40mm 以上の患者

過去 24 時間の各 VAS 値のベースラインからの変化量（mm）

評価時点	評価例数	VAS（最大疼痛）		VAS（平均的な全般疼痛）	
		測定値	変化量 a)	測定値	変化量 a)
ベースライン b)	12	63.7 ± 12.2		51.1 ± 8.1	
投与 1 週後	11	57.0 ± 12.7	-4.8 ± 7.2	54.2 ± 14.3	3.5 ± 14.3
投与 2 週後	9	50.1 ± 22.0	-15.6 ± 16.1	47.8 ± 23.4	-2.6 ± 17.5
投与 3 週後	6	56.3 ± 19.7	-11.5 ± 10.1	49.3 ± 21.8	-2.2 ± 19.1
投与 4 週後	5	50.8 ± 25.1	-13.8 ± 15.7	47.4 ± 27.5	-3.4 ± 24.6
投与 5 週後	3	42.7 ± 17.4	-12.3 ± 10.6	36.0 ± 21.8	-10.7 ± 15.9

平均値±標準偏差

a)ベースラインからの変化量、b)治験薬投与開始時

有害事象は 92.9%（13/14 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（喘息）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。投与中止に至った有害事象は 78.6%（11/14 例）に認められ、主な事象は悪心（6 例）、浮動性めまい（3 例）、頭痛及び傾眠（各 2 例）であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 92.9%（13/14 例）に認められ、主な事象は下記のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合

投与量（mg/日）	100	150	200	250	300
評価例数	14	9	8	5	3
全体	7 (50.0)	4 (44.4)	4 (50.0)	3 (60.0)	2 (66.7)
浮動性めまい	3 (21.4)	1 (11.1)	0	0	0
傾眠	3 (21.4)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0
悪心	2 (14.3)	1 (11.1)	2 (25.0)	2 (40.0)	1 (33.3)
頭痛	1 (7.1)	0	0	1 (20.0)	0
口喝	1 (7.1)	1 (11.1)	0	0	0
便秘	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0

発現例数（発現割合（%））

2）高齢変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅱ相試験（NZ-687-II-2 試験）[6)]

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない[注 2)]65 歳以上の膝関節に病変を有する日本人 OA 患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の安全性及び最大耐量、薬物動態、並びに有効性を検討するため、非盲検非対照試験を実施した。本試験の構成は前観察期 1 週、投薬期 3 週及び後観察期 2 週とした。用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回経口投与から開始し、その後 1 週毎に 100mg/日ずつ 300mg/日まで増量することとした。治験薬の投与を受けた 23 例全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とした。中止例は 8 例であり、中止理由は有害事象（6 例）

及び被験者からの申し出（2 例）であった。
有効性について、主要評価項目である各評価時点における過去 24 時間での最大疼痛 NRS 値のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

注 2：前観察期前 2 週間にわたり OA に対し NSAIDs による治療を受けていた又は安全性の観点から NSAIDs を服用できない患者で、スクリーニング（前観察期開始）時及び投与開始時における評価膝の過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値が 4 以上の患者

過去 24 時間の最大疼痛 NRS の変化量

評価時点	評価例数	最大疼痛 NRS 値	
		測定値	変化量[a]
ベースライン[b]	23	6.8 ± 1.8	
投与 1 週後	23	5.4 ± 2.3	-1.4 ± 1.6
投与 2 週後	23	5.0 ± 2.5	-1.8 ± 2.1
投与 3 週後	16	4.4 ± 2.3	-2.1 ± 1.8

平均値±標準偏差
a)ベースラインからの変化量、b)治験薬投与開始時

有害事象は 82.6%（19/23 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（靱帯捻挫）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は 78.6%（11/14 例）に認められ、主な事象は食欲減退及び悪心（各 4 例）、便秘（3 例）、傾眠（2 例）であった。
治験薬との因果関係が否定されなかった 1 有害事象は 78.3%（18/23 例）に認められ、主な事象は以下のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合

投与量（mg/日）	100	200	300
評価例数	23	23	16
全体	9 (39.1)	11 (47.8)	6 (37.5)
便秘	5 (21.7)	5 (21.7)	3 (18.8)
傾眠	4 (17.4)	3 (13.0)	0
悪心	3 (13.0)	3 (13.0)	1 (6.3)
口渇	2 (8.7)	1 (4.3)	0
食欲減退	0	4 (17.4)	1 (6.3)
浮動性めまい	0	2 (8.7)	0

発現例数（発現割合（%））

3) 帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第 II 相試験（NZ-687-II-3 試験）[7)]

経口鎮痛補助剤又は非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない[注 3)]日本人帯状疱疹後患者 40 例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験を実施した。
本試験の構成は前観察期 1 週、漸増期 8 週及び後観察期 2 週とした。用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回経口投与から開始し、その後、増量基準[注 4)]に従い「効果あり」の判定が得られるまで 1 週毎に 100mg/日ずつ最大 400mg/日[注 5)]まで増量した。

治験薬の投与を受けた 41 例全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とした。中止例は 7 例であり、中止理由は有害事象（5 例）、被験者からの申し出及び治験担当医師の判断（各 1 例）であった。漸増期の最大 1 日投与量は、100mg/日 12 例、200mg/日 19 例、300mg/日 8 例及び 400mg/日 2 例であった。
有効性について、主要評価項目である各評価時点における過去 24 時間の各 NRS 値（最大疼痛及び最長持続疼痛）のベースラインからの変化量は下記のとおりであった。

注 3：同意取得前 2 週間以上、PHN に対し経口鎮痛補助剤又は経口非オピオイド鎮痛剤を一定の用法・用量で継続使用している患者で、スクリーニング（前観察期開始）時及び治験薬投与開始時の過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値が 4 以上の患者

注 4：治験薬投与開始以降、以下の①及び②をいずれも満たす場合に「効果あり」と判定されるとともに同一用量が維持された。
①各評価時点の前 3 日間における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値の変動幅が 2 以内
②各評価時点の前 3 日間における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値の平均値が治験薬投与開始時の前 3 日間における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値の平均値よりも 1.5 以上改善
①を満たすが、②を満たさなかった場合は治験薬が増量された。さらに、①を満たさなかった場合は、②の該当性にかかわらず同一用量が維持され、次の評価時点で②の該当性のみを評価し、当該基準を満たす場合は「効果あり」と判定されるとともに同一用量が維持され、当該基準を満たさない場合は治験薬が増量された。

注 5：75 歳以上では最大 300mg/日までとされた。

過去 24 時間の各 NRS 値のベースラインからの変化量

評価時点	評価例数	NRS（最大疼痛）		NRS（最長持続疼痛）	
		測定値	変化量 a)	測定値	変化量 a)
ベースライン b)	41	6.2 ± 1.7		5.3 ± 1.7	
投与 1 週後	41	5.2 ± 2.0	-1.0 ± 1.3	4.4 ± 2.0	-0.9 ± 1.2
投与 2 週後	38	4.1 ± 2.0	-2.1 ± 1.2	3.4 ± 1.9	-1.9 ± 1.2
投与 3 週後	37	3.6 ± 2.2	-2.7 ± 1.3	3.0 ± 1.9	-2.3 ± 1.3
投与 4 週後	37	3.3 ± 2.0	-3.0 ± 1.4	2.7 ± 2.0	-2.6 ± 1.5
投与 5 週後	37	3.1 ± 1.9	-3.2 ± 1.5	2.5 ± 1.8	-2.8 ± 1.5
投与 6 週後	35	2.9 ± 2.1	-3.3 ± 1.7	2.3 ± 1.8	-3.0 ± 1.6
投与 7 週後	34	2.8 ± 2.1	-3.4 ± 1.6	2.3 ± 1.8	-2.9 ± 1.5
投与 8 週後	34	2.7 ± 2.0	-3.5 ± 1.6	2.1 ± 1.7	-3.1 ± 1.6
最終評価時	41	3.2 ± 2.3	-3.1 ± 1.9	2.6 ± 2.2	-2.7 ± 1.8

平均値±標準偏差　a)ベースラインからの変化量、b)治験薬投与開始時

有害事象は、漸増期では 87.8%（36/41 例）、後観察期では 9.8%（4/41 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、後観察期の 1 例（胆嚢炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は、漸増期で 12.2%（5/41 例）に認められ、主な事象は悪心（3 例）であった。
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、漸増期では 80.5%（33/41 例）に認められ、主な事象は悪心（21 例）、便秘（16 例）、浮動性めまい、嘔吐及び口渇（各 7 例）、食欲減退（6 例）、傾眠（5 例）、そう痒症（3 例）であった。後観察期では認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①変形性膝関節症に対する国内第Ⅲ相試験 8)

試験目的	変形性膝関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象とし本剤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、ランダム化治療中止、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較
対象	変形性膝関節症患者 248 例
主な登録基準	・過去 6 箇月以内に NSAIDs を変形性膝関節症に対する承認用法・用量で 2 週間以上継続して使用したにもかかわらず鎮痛効果が不十分であった患者又は安全性の観点から NSAIDs を服薬できない患者 ・スクリーニング時の「評価膝*の過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値」（以下、NRS 値）が 4 以上の患者 ＊：両側の変形性膝関節症に罹患している場合は、より疼痛が強い側の膝とし、治験期間中変更しない　等
主な除外基準	・治験薬投与開始日の過去 4 週以内に副腎皮質ステロイドの全身投与を受けた患者 ・治験薬投与開始日の過去 4 週以内にヒアルロン酸製剤又は副腎皮質ステロイド製剤の関節注射を受けた患者（ヒアルロン酸架橋体製剤サイビスク®の場合は、治験薬投与開始日の過去 6 箇月以内） ・治験薬投与開始日の過去 2 週以内にオピオイド製剤の投与を受けた患者 ・治験薬投与開始日の過去 2 週以内にモノアミン酸化酵素（mono amine oxidase：MAO）阻害薬の投与を受けた患者　等
試験方法	用法・用量 【非盲検期（漸増期及び用量固定期）】 前観察期終了時に「非盲検期への移行基準*」を満たした患者に本剤を投与した。非盲検期のうち漸増期の用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回朝夕経口投与から開始し、その後、「用量固定期への移行基準**」を満たすまで、1 週毎に 100mg/日ずつ最大 300mg/日まで増量した。非盲検期のうち用量固定期の用法・用量は、漸増期に決定した投与量の本剤を 1 日 2 回朝夕 1 週間経口投与した。 【二重盲検期】 「二重盲検期への移行基準***」を満たした患者に本剤又はプラセボを投与した。二重盲検期の用法・用量は、非盲検期（用量固定期）と同一投与量の本剤又はプラセボを 1 日 2 回朝夕 4 週間経口投与した。 治療期間 前観察期 1 週間、非盲検期（漸増期及び用量固定期）2～4 週間、二重盲検期 4 週間、後観察期 2 週間

	*　：非盲検期への移行基準 非盲検期投与開始の来院時に以下の基準をすべて満たしている患者 ・来院前 3 日間の平均 NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値）（四捨五入による整数値）が 4 以上である患者 ・来院前 3 日間の NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値）の最大値と最小値の差が 2 以内である患者 **：用量固定期への移行基準 非盲検期（漸増期）の投与 1 週後以降、以下の基準を満たした場合に非盲検期（用量固定期）に移行するとされ、非盲検期（漸増期）終了時にまで満たさなかった場合は、投与は中止された。 ・各評価時点の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値）の平均値が非盲検期開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値）の平均値より 2 以上改善 ・非盲検期（漸増期）の服薬率が 70%以上である。 ***：二重盲検期への移行基準 非盲検期（用量固定期）終了時に、以下の基準をすべて満たした場合に二重盲検期に移行するとされ、満たさなかった場合は投与は中止された。 ・非盲検期（用量固定期）の服薬率が 70%以上である。 ・二重盲検期開始前 3 日間の平均 NRS 値が非盲検期開始前 3 日間の平均 NRS 値より 2 以上改善している。 ・二重盲検期開始前 3 日間の NRS 値の最大値と最小値の差が 2 以内である。
主要 評価項目	二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間（日数） 鎮痛効果が不十分となる基準 ・二重盲検期における NRS 値が、二重盲検期開始時の前 3 日間の平均 NRS 値と比較して、2 以上悪化した日が 2 日連続した場合。 ・二重盲検期に、被験者が鎮痛効果不十分を理由に治験薬の投与中止を申し出た場合。
副次 評価項目	・二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合 ・NRS 値 ・JKOM スコア

結果

有効性

主要評価項目

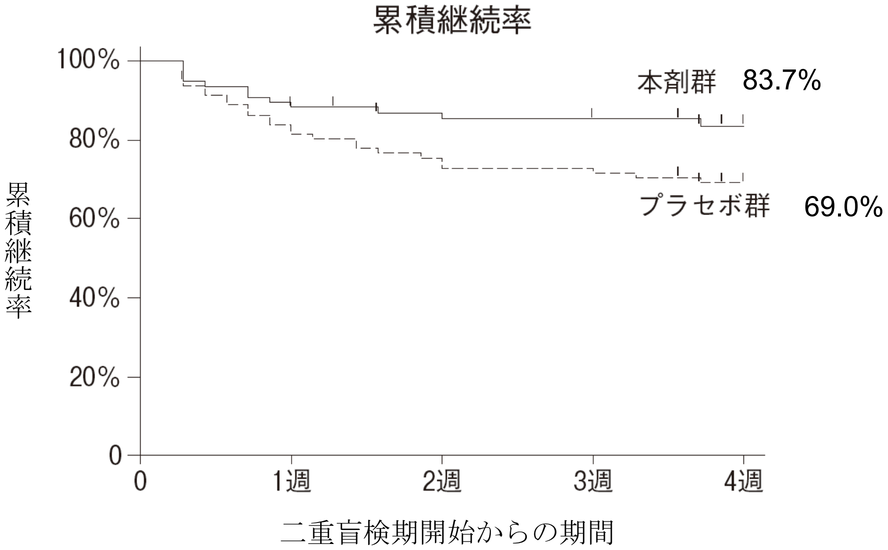
二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間（日数）について、解析結果及び鎮痛効果が不十分による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を以下に示す。鎮痛効果が不十分となるまでの期間は本剤群がプラセボ群より有意に長く、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（log-rank 検定：p = 0.042）。

二重盲検期終了時の累積継続率は、本剤群 83.7%、プラセボ群 69.0%であり、本剤群がプラセボ群より高値を示した。また、鎮痛効果が不十分となるまでの期間に関する、プラセボ群に対する NZ-687 群のハザード比（Cox 回帰モデルによる）の推定値（両側 95%信頼区間）は、0.500（0.251～0.994）であった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価
（NZ-687-Ⅲ-1 試験、FAS-DB）

	評価例数	効果不十分例数［割合（%）］	累積継続率[a)]（%）	ハザード比［95%CI］[b)]	p値[c)]
プラセボ群	81	25 (30.9)	69.0	0.500 [0.251,0.994]	0.042
本剤群	78	12 (15.4)	83.7		

a) 効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier法により推定
b) Cox回帰モデルに基づき推定
c) log-rank検定、有意水準両側 0.05



副次評価項目
【二重盲検期】
・二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合
二重盲検期中に鎮痛効果が不十分となった患者の割合は、本剤群 15.4%（12/78 例）、プラセボ群 30.9%（25/81 例）であり、本剤群はプラセボ群の約半分であった。

・NRS 値
二重盲検期の各評価時期における NRS 値の群間比較の結果、各評価時期を通してプラセボ群は本剤群を上回った。NRS 値の群内比較では、各評価時期を通して、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。
二重盲検期開始時の NRS 値を対照とした各評価時期の NRS 値の変化量は、本剤群及びプラセボ群共に特記すべき変動を認めなかった。以上を勘案し、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。

・JKOM スコア
JKOM スコアの総合スコアの群間比較の結果、本剤群では二重盲検期開始時と比較して二重盲検期終了時ではスコアの低下（症状の改善）を認めた。プラセボ群では二重盲検期開始時と比較して二重盲検期終了時ではスコアの低下（症状の改善）は認めなかった。JKOM スコアの項目別では、膝の痛みやこわばり、日常生活の状態及びふだんの活動などについても、本剤群で同様の改善を認めたが、健康状態については明瞭な改善は認めなかった。

安全性
【非盲検期】
安全性解析対象例 248 例中 199 例（80.2%）に副作用が発現した。10%以上発現した副作用は、悪心 44.4%（110/248 例）、便秘 40.7%（101/248 例）、傾眠 21.4%（53/248 例）、嘔吐(おうと)17.7%（44/248 例）であった。死亡例はなかった。重篤な副作用は、非盲検期に過換気 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。
【二重盲検期】
本剤群の副作用発現率は 29.5%（23/78 例）であり、主な副作用は、悪心 10.3%（8/78 例）、嘔吐 6.4%（5/78 例）、腹部不快感 3.8%（3/78 例）、便秘 2.6%（2/78 例）であった。
プラセボ群では、副作用発現率は 4.9%（4/81 例）であり、悪心、頭痛、咳嗽、消化不良、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血圧上昇が 1 例ずつであった。

②帯状疱疹後神経痛に対する国内第Ⅲ相試験[9)]

試験目的	帯状疱疹後神経痛と診断され、鎮痛補助剤や非オピオイド鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象とし本剤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、ランダム化治療中止、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較
対象	帯状疱疹後神経痛患者 249 例
主な登録基準	・帯状疱疹発症後 3 箇月以上経過している患者 ・帯状疱疹後神経痛の薬物治療について、スクリーニング時の過去 6 箇月以内に同一の経口鎮痛補助剤や経口非オピオイド鎮痛剤を同意取得日の前 2 週間以上、一定の用法・用量で継続使用した患者、又は安全性などの医学的理由により、経口非オピオイド鎮痛剤を承認用量未満であるが、同意取得日の前 2 週間以上、一定の用法・用量で継続使用した患者 ・スクリーニング時の診察時における NRS 値（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）が 4 以上の患者　等
主な除外基準	・帯状疱疹後神経痛罹患部位に、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる以下のような疼痛を伴う疾患を有している、又は疼痛を伴う疾患の既往があり治験中に再発する可能性が高い患者 骨折、頻発頭痛、痛風、関節リウマチ、慢性腰痛、変形性関節症、糖尿病性神経障害、線維筋痛症など ・疼痛の主な原因が心因性であることが疑われ、本剤の有効性及び安全性を適切に評価することが困難と治験責任（分担）医師が判断した患者　等
試験方法	用法・用量 【非盲検期（漸増期及び用量固定期）】 前観察期終了時に「非盲検期への移行基準*」を満たした患者に本剤を投与した。非盲検期のうち漸増期の用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回朝夕経口投与から開始し、その後、「用量固定期への移行基準**」を満たすまで、1 週毎に 100mg/日ずつ最大 400mg/日まで増量した。非盲検期のうち用量固定期の用法・用量は、漸増期に決定した投与量の本剤を 1 日 2 回朝夕経口 1 週間投与した。 【二重盲検期】 「二重盲検期への移行基準***」を満たした患者に本剤又はプラセボを投与した。二重盲検期の用法・用量は、非盲検期（用量固定期）と同一投与量の本剤又はプラセボを 1 日 2 回朝夕 4 週間経口投与した。

	治療期間 前観察期 1 週間、非盲検期（漸増期及び用量固定期）2〜5 週間、二重盲検期 4 週間、後観察期 2 週間 * ：非盲検期への移行基準 ・直近 7 日間の NRS 値が患者日誌から確認でき、非盲検期投与開始の来院時の前 3 日間における NRS（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）平均値が 4 以上で、かつ、来院時の前 3 日間における NRS 値の変動幅（過去 24 時間の最も長く続いた痛みの最大値と最小値の差）が 2 以内の患者 ・直近 7 日間の NRS 値が患者日誌から確認でき、非盲検期投与開始の来院時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）がいずれもスクリーニング時における NRS 値（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）よりも 2 を超えて改善していない（3 以上改善していない）患者 ** ：用量固定期への移行基準 非盲検期（漸増期）の投与 1 週後以降、以下の基準を満たした場合に非盲検期（用量固定期）に移行するとされ、非盲検期（漸増期）終了時にまで満たさなかった場合は、投与は中止された。 ・各評価時点の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）（四捨五入による整数値）の平均値が非盲検期開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）の平均値より 2 以上改善 ・非盲検期（漸増期）の服薬率が 70%以上である。 ***：二重盲検期への移行基準 非盲検期（用量固定期）終了時に、以下の基準をすべて満たした場合に二重盲検期に移行するとされ、満たさなかった場合は投与は中止された。 ・非盲検期（用量固定期）の服薬率が 70%以上である。 ・二重盲検期開始前 3 日間の平均 NRS 値が非盲検期開始前 3 日間の平均 NRS 値より 2 以上改善している。 ・二重盲検期開始前 3 日間の NRS 値の最大値と最小値の差が 2 以内である。
主要 評価項目	二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間（日数） 鎮痛効果が不十分となる基準 ・二重盲検期における NRS 値が、二重盲検期開始時の前 3 日間の平均 NRS 値と比較して、2 以上悪化した日が 2 日連続した場合。 ・二重盲検期に、被験者が鎮痛効果不十分を理由に治験薬の投与中止を申し出た場合。
副次 評価項目	・二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合 ・NRS 値 ・SF-36 スコアの推移と変化量 ・患者の治療に対する満足度

結果

有効性

主要評価項目

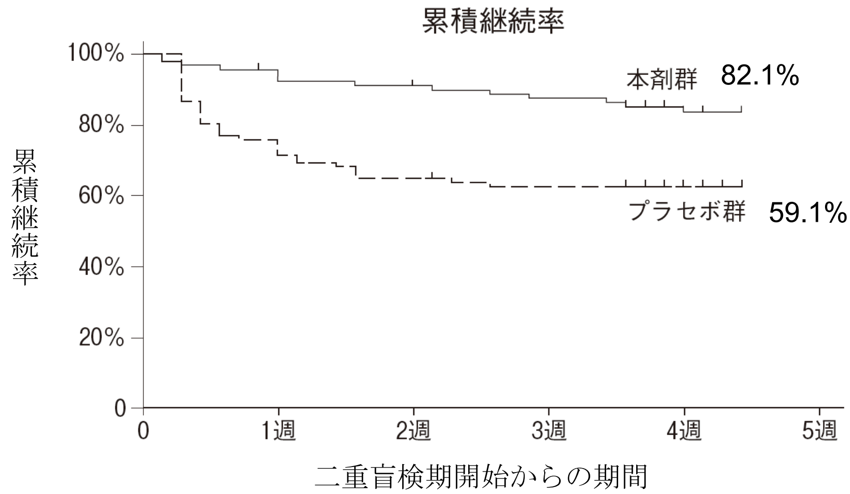
二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間（日数）については、解析結果及び鎮痛効果が不十分による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を以下に示す。鎮痛効果が不十分となるまでの期間は本剤群がプラセボ群より有意に長く、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（log-rank 検定：p = 0.0005）。

二重盲検期終了時の累積継続率は、本剤群 82.1%、プラセボ群 59.1%であり、本剤群がプラセボ群より高値を示した。ハザード比（95%信頼区間）は 0.353（0.190～0.657）であった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価
（NZ-687-Ⅲ-3 試験、FAS-DB）

	評価例数	効果不十分例数［割合（%）］	累積継続率[a)]（%）	ハザード比［95%CI］[b)]	p値[c)]
プラセボ群	88	35 ［39.8］	59.1	0.353 [0.190, 0.657]	0.0005
本剤群	83	14 ［16.9］	82.1		

a) 効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier法により推定
b) Cox回帰モデルに基づき推定
c) log-rank検定、有意水準両側 0.05



副次評価項目

【二重盲検期】

・二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合

二重盲検期中に鎮痛効果が不十分となった患者の割合は、本剤群 16.9%（14/83 例）、プラセボ群 39.8%（35/88 例）であり、本剤群はプラセボ群よりも低値であった。

・NRS 値

二重盲検期の各評価時期における NRS 値の群間比較、群内比較では、各評価時期を通して、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。

二重盲検期開始時の NRS 値を対照とした各評価時期の NRS 値の変化量は、本剤群及びプラセボ群共に特記すべき変動を認めなかった。以上を勘案し、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。

	・SF-36 スコアの推移と変化量 二重盲検開始時からの変化量の平均値は、下位尺度のうち身体機能、体の痛み、活力及び社会生活機能では本剤群で増加したのに対し、プラセボ群では低下した。心の健康では、本剤群及びプラセボ群のいずれも増加した。日常役割機能（身体）、日常役割機能（精神）及び全体的健康感では、本剤群及びプラセボ群のいずれも低下した。 ・患者の治療に対する満足度 二重盲検期における満足率（「満足」以上の印象を持った被験者の割合）は、本剤群 45.8%（38/83 例）、プラセボ群 33.0%（29/88 例）と、本剤群で高かった。 安全性 【非盲検期】 安全性解析対象例 249 例中 176 例（70.7%）に副作用が発現した。10%以上発現した副作用は、便秘 43.0%（107/249 例）、悪心 33.3%（83/249 例）、傾眠 18.5%（46/249 例）、浮動性めまい 10.8%（27/249 例）であった。 【二重盲検期】 本剤群の副作用発現率は 18.1%（15/83 例）であり、主な副作用は、便秘及び悪心各 6.0%（5/83 例）、傾眠 2.4%（2/83 例）であった。 プラセボ群では、副作用発現率は 14.8%（13/88 例）であり、主な副作用は、悪心 5.7%（5/88 例）、便秘 2.3%（2/88 例）であった。 治験期間を通して死亡例は認められなかった。

2）安全性試験

①慢性疼痛に対する長期投与試験[10)]

試験目的	変形性膝関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症のいずれかによる非がん性慢性疼痛を有する患者を対象として、本剤の長期投与（52 週間）における安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照オープンラベル試験
対象	非がん性慢性疼痛患者 174 例
主な登録基準	・変形性膝関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症のいずれかによる非がん性疼痛症状が 3 箇月以上持続している患者（ただし、帯状疱疹後神経痛については、帯状疱疹発症後 3 箇月以上経過した患者とした） ・本治験の対象とする非がん性慢性疼痛の治療として、スクリーニング時点の過去 6 箇月以内に同一の経口非オピオイド鎮痛剤や経口鎮痛補助剤を同意取得前 2 週間以上、一定した用法・用量（頓用は除く）で継続投与した患者 ・スクリーニング検査の診察時における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）が 4 以上の患者　等
主な除外基準	・有効性評価に影響を及ぼすと考えられる急性痛などを有する疾患を合併している患者又は既往があり治験中に再発する可能性が高い患者 　骨折、頻発頭痛、痛風など ・疼痛の主な原因が心因性であると疑われる患者 ・治験期間中に有効性評価へ影響を及ぼすと考えられる手術を予定している患者　等
試験方法	用法・用量 【治療 I 期：用量調節期】 前観察期終了時に「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。用量調節期の用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回朝夕経口投与から開始し、以降の来院時には、痛みの改善度**が 4：中等度改善（かなり痛みが和らいだ）以上となるよう、各患者の有効性及び忍容性に応じた至適用量を 100mg/日～400mg/日で調節した。ただし、同意取得時の年齢が 75 歳以上の高齢者では、1 回 150mg（300mg/日）までの投与とした。治験薬の増量・減量は 1 回当たり 100mg/日とした。 【治療 II 期：継続投与期】 継続投与期の用法・用量は、用量調節期終了時と同一投与量の本剤を 1 日 2 回朝夕経口投与することとした。

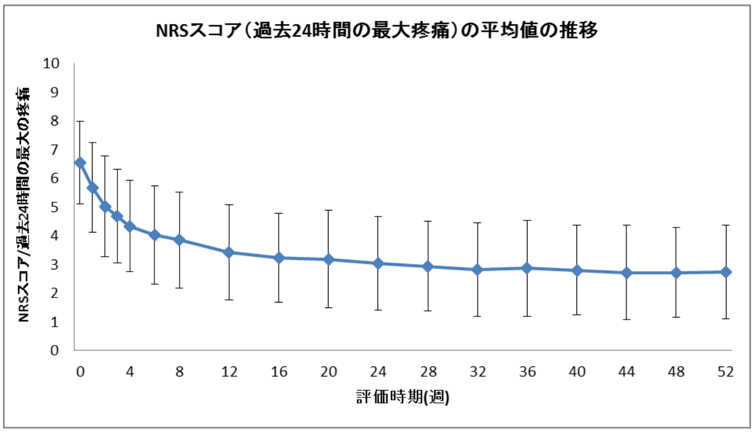
	治療期間 前観察期 1 週間、用量調節期 8 週間、継続投与期 44 週間、後観察期 2 週間 *　: 用量調節期への移行基準 ・治療開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）の平均値が 3.5 以上で、かつ、治療開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）変動幅（NRS 値の最大値と最小値の差）が 2 以内の患者 ・本登録前の診察時における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）が 4 以上の患者 ・治療開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）がいずれもスクリーニング検査時における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）よりも 2 を超えて改善していない患者 **　: 痛みの改善度は以下の 6 段階とする（医師によるによる 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）
主要 評価項目	NRS スコアのベースラインからの変化量
副次 評価項目	・NRS スコア改善率 ・痛みの改善度の推移 ・SF-36 スコアの推移及びベースラインからの変化量 ・患者の治療に対する満足度

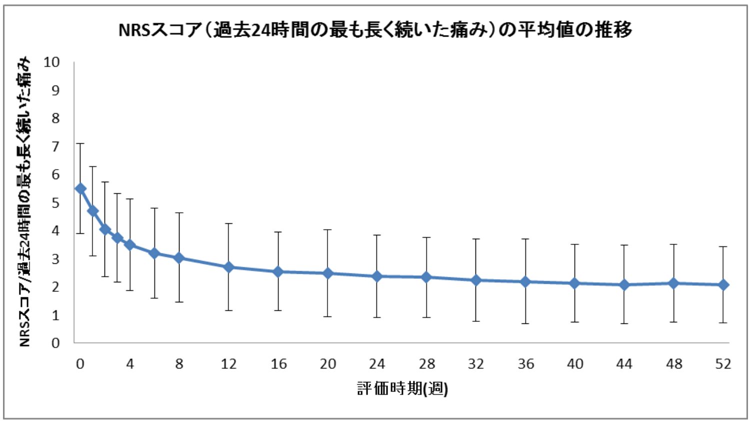
結果

有効性

主要評価項目

NRS スコアのベースラインからの変化量について、NRS スコア（過去 24 時間の最大疼痛）及び NRS スコア（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）の平均値の推移は、いずれも用量調節期を通じて経時的に低下し、継続投与期の 32 週目まで低下し続け、以降は改善状態が維持された。各 NRS スコアの変化量の平均値（標準偏差）は、用量調節期終了時でそれぞれ-2.77（1.77）及び-2.47（1.74）となり、継続投与期ではそれぞれ、-3.20～-3.83 及び-2.80～-3.42 で維持された。終了時における NRS スコア（過去 24 時間の最大疼痛）及び NRS スコア（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は-3.18 及び-2.77 であった。





評価時点	評価例数	NRS（最大疼痛）		NRS（最長持続疼痛）	
		測定値	変化量 a)	測定値	変化量 a)
ベースライン b)	174	6.55 ± 1.44		5.50 ± 1.60	
用量調節終了時	148	3.85 ± 1.66	-2.77 ± 1.77	3.05 ± 1.58	-2.47 ± 1.74
継続投与期終了時	117	2.73 ± 1.63	-3.80 ± 1.96	2.08 ± 1.36	-3.42 ± 1.81
最終評価時	170	3.37 ± 2.11	-3.18 ± 2.26	2.72 ± 1.94	-2.77 ± 2.08

平均値±標準偏差

a) ベースライン（用量調節期開始時）からの変化量、b) 用量調節期開始時

	副次評価項目 ・NRSスコア改善率 NRSスコア（過去24時間の最大疼痛）の改善率（NRSスコアが投与開始時より30%以上減少した症例の割合）は、用量調節期から継続投与期の8週目（開始時から16週目）まで増加し続け、以降は80.0%以上で推移した。終了時の改善率は71.2%（121/170例）であった。 NRSスコア（過去24時間の最も長く続いた痛み）の改善率は、用量調節期から継続投与期の8週目（開始時から16週目）まで増加し続け、以降は80.0%以上で推移した。終了時の改善率は72.9%（124/170例）であった。

		NRSスコア（過去24時間の最大疼痛）改善度			NRSスコア（過去24時間の最も長く続いた痛み）改善度		
評価時期(週)	評価例数	改善例数	割合(%)	95%信頼区間	改善例数	割合(%)	95%信頼区間
開始時	174						
1	165	25	15.2	10.1～21.5	33	20.0	14.2～26.9
2	162	60	37.0	29.6～45.0	69	42.6	34.9～50.6
3	157	69	43.9	36.0～52.1	87	55.4	47.3～63.3
4	154	84	54.5	46.3～62.6	93	60.4	52.2～68.2
6	149	93	62.4	54.1～70.2	105	70.5	62.5～77.7
8	148	97	65.5	57.3～73.2	112	75.7	67.9～82.3
12	136	100	73.5	65.3～80.7	105	77.2	69.2～84.0
16	135	109	80.7	73.1～87.0	116	85.9	78.9～91.3
20	134	108	80.6	72.9～86.9	111	82.8	75.4～88.8
24	129	106	82.2	74.5～88.3	110	85.3	78.0～90.9
28	128	108	84.4	76.9～90.2	111	86.7	79.6～92.1
32	124	107	86.3	79.0～91.8	109	87.9	80.8～93.1
36	121	102	84.3	76.6～90.3	105	86.8	79.4～92.2
40	121	103	85.1	77.5～90.9	104	86.0	78.5～91.6
44	119	100	84.0	76.2～90.1	104	87.4	80.1～92.8
48	117	101	86.3	78.7～92.0	105	89.7	82.8～94.6
52	117	99	84.6	76.8～90.6	105	89.7	82.8～94.6
終了時	170	121	71.2	63.7～77.9	124	72.9	65.6～79.5

・痛みの改善度の推移
痛みの改善（中等度改善以上）を示した症例の割合は、用量調節期の8週目では83.9%（125/149例）、継続投与期の8週目（開始時から16週目）では90.3%（121/134例）であり、用量調整期から継続投与期の12週目（開始時から20週目）で91.8%（123/134例）となるまで増加し続け、以降は約90.0%で推移した。終了時の改善率は73.8%（121/172例）であった。

・SF-36 スコアの推移及びベースラインからの変化量

SF-36 スコアの平均値は、いずれの項目においても用量調節期終了時にベースラインからの改善を認め、継続投与期では改善状態が維持された。

各評価時期においてベースラインからの変化量が最も大きく、改善度が高かった項目は体の痛みであった。

項目	評価時期（週）	例数	SF-36 スコア	変化量*
身体機能	開始時	174	70.4 ±20.4	
	8	149	77.3 ±18.7	6.3 ±14.5
	28	127	76.7 ±20.2	5.9 ±16.4
	52	117	79.4 ±19.6	7.3 ±17.6
	終了時	172	75.4 ±21.1	4.8 ±17.8
日常役割機能（身体）	開始時	174	68.8 ±24.8	
	8	149	77.1 ±21.7	7.6 ±21.3
	28	127	78.3 ±20.3	8.6 ±25.5
	52	117	82.2 ±19.3	11.7 ±24.0
	終了時	172	73.5 ±25.3	4.9 ±26.7
体の痛み	開始時	174	41.2 ±15.5	
	8	149	55.5 ±16.8	14.0 ±16.7
	28	127	58.5 ±17.2	16.4 ±17.9
	52	117	61.2 ±16.4	18.6 ±17.8
	終了時	172	55.5 ±19.2	14.3 ±19.0
全体的健康感	開始時	174	55.0 ±16.9	
	8	149	61.8 ±16.2	5.5 ±13.1
	28	127	61.6 ±16.5	5.9 ±13.3
	52	117	61.4 ±16.9	5.2 ±14.1
	終了時	172	57.9 ±18.4	2.9 ±14.2
活力	開始時	174	54.4 ±19.8	
	8	149	61.1 ±17.3	6.4 ±16.0
	28	127	60.8 ±18.9	6.7 ±18.6
	52	117	61.0 ±19.1	6.3 ±18.8
	終了時	172	56.7 ±20.8	2.4 ±21.5
社会生活機能	開始時	174	78.3 ±23.1	
	8	149	83.5 ±20.6	6.2 ±19.5
	28	127	83.6 ±21.1	5.7 ±22.6
	52	117	87.7 ±18.9	9.0 ±18.1
	終了時	172	81.5 ±24.4	3.1 ±24.5
日常役割機能（精神）	開始時	174	78.7 ±25.1	
	8	149	81.7 ±22.6	2.2 ±20.9
	28	127	82.2 ±21.7	2.5 ±24.8
	52	117	88.0 ±17.6	8.5 ±22.0
	終了時	172	78.6 ±25.6	0.1 ±28.3

心の健康	開始時	174	69.5 ±17.0	
	8	149	73.7 ±15.9	3.4 ±13.2
	28	127	75.2 ±15.7	4.1 ±16.0
	52	117	77.5 ±16.1	5.6 ±15.6
	終了時	172	71.6 ±20.1	2.0 ±19.2

平均値±標準偏差

*各評価時期-Visit1

・患者の治療に対する満足度

終了時における満足率（「満足」以上の印象を持った被験者の割合）は、55.7%（97/174 例）であった。最も多数を占めた項目は、「満足」の 35.6%（62/174 例）であり、次いで「非常に満足」20.1%（35/174 例）、「やや満足」18.4%（32/174 例）の順であった。

安全性

副作用発現率は 88.5%（154/174 例）であった。10%以上発現した副作用は、悪心が 52.9%（92/174 例）、便秘が 36.8%（64/174 例）、傾眠が 24.1%（42/174 例）、嘔吐が 20.1%（35/174 例）、浮動性めまいが 10.9%（19/174 例）であった。死亡例は 2 例(急性心不全及び心筋梗塞各 1 例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

(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

該当しない

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．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トラマドール塩酸塩及び活性代謝物 M1 は、μ-オピオイド受容体に対する作用に加えて、抗うつ作用様のセロトニン及びノルアドレナリンの再取込み阻害による下行性疼痛抑制系の活性化作用を有しており、これら二つの作用によって鎮痛効果を発揮すると考えられる。

(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 [11)]

オピオイド受容体（μ、δ 及び κ）に対する親和性をラットの脳標本を用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は δ 及び κ-オピオイド受容体に対しても親和性を有したが、μ-オピオイド受容体に対する親和性が最も高かった。活性代謝物 M1 のラット μ-オピオイド受容体に対する結合親和性は、トラマドール塩酸塩より高かった。（*in vitro*）

オピオイド受容体に対する親和性

被験物質	Ki（μmol/L）		
	μ	*δ*	*κ*
（±）-トラマドール塩酸塩	4.4	142	124
（＋）-トラマドール塩酸塩	1.6	42	140
（－）-トラマドール塩酸塩	48	511	219
（±）-M1	0.020	1.8	13
（＋）-M1	0.011	1.2	7.5
（－）-M1	1.0	82	114
コデインリン酸塩	0.38	6.8	35
モルヒネ塩酸塩	0.0022	0.32	0.24~0.80
イミプラミン塩酸塩	13	108	8.8

2) ノルアドレナリン及びセロトニンの再取込みに対する作用 [11)]

ラットの脳標本を用いてシナプトソームへのノルアドレナリン及びセロトニンの再取込み阻害活性を検討した結果、トラマドール塩酸塩はノルアドレナリン及びセロトニンの再取込みを阻害した。M1 の再取り込み阻害作用はトラマドール塩酸塩と比べて弱かった。（*in vitro*）

モノアミン再取り込み阻害作用

被験物質	Ki（μmol/L）	
	ノルアドレナリン	セロトニン
(±) -トラマドール塩酸塩	0.31	1.3
（＋） - トラマドール塩酸塩	1.5	0.62
（－） - トラマドール塩酸塩	0.11	1.4
(±) - M1	0.93	8.6
（＋） - M1	>9.3	3.4
（－） - M1	0.31	10
コデインリン酸塩	>9.3	>9.1
モルヒネ塩酸塩	>9.3	>9.1
イミプラミン塩酸塩	0.011	0.052

3) 侵害受容性疼痛に対する抑制作用

①マウスを用いた酢酸ライジング法[12)13)]

酢酸ライジング法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口投与で鎮痛効果を示したが、モルヒネ塩酸塩よりも弱かった。

マウスの酢酸ライジングにおける被験物質および比較対照物質の有効用量（ED）

被験物質および比較対照物質	投与経路	ED_{50}(mg/kg) (95%信頼限界)	ED_{80}(mg/kg) (95%信頼限界)
トラマドール塩酸塩	経口	8.2 (6.4～10.4)	21.9 (16.7～31.1)
（＋）- トラマドール塩酸塩	経口	8.8 (7.4～10.3)	20.6 (17.1～25.6)
（－）- トラマドール塩酸塩	経口	23.8 (18.6～31.1)	61.2 (44.2～96.6)
M1	静脈注射	1.3 (1.1～1.6)	2.9 (2.5～3.5)
モルヒネ塩酸塩	経口	3.1 (2.6～3.6)	6.8 (5.7～8.6)

ED_{50}：50%有効用量、ED_{80}：80%有効用量

μ-オピオイド受容体拮抗薬ナロキソンはトラマドール塩酸塩経口投与及びM1静脈内投与による鎮痛効果に拮抗した[12)]。α_2-アドレナリン受容体拮抗薬ヨヒンビンはトラマドール塩酸塩経口投与による鎮痛効果に対して拮抗したが、M1静脈内投与の鎮痛効果には拮抗しなかった[13)]。

マウスの酢酸ライジングに対する被験物質および比較対照物質の抑制作用に及ぼすナロキソンの影響（50%拮抗用量）

被験物質および比較対照物質	用量 (mg/kg)	投与経路	50%拮抗用量(mg/kg) (95%信頼限界)
トラマドール塩酸塩	20	経口	0.03 (0.01～0.05)
（＋）- トラマドール塩酸塩	20	経口	0.01 (0.01～0.03)
（－）- トラマドール塩酸塩	60	経口	50mg/kgでも拮抗せず
M1	3	静脈注射	0.03 (0.01～0.07)
モルヒネ塩酸塩	7	経口	0.06 (0.03～0.18)

②ラットを用いたテイルフリック法 [14)]

テイルフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩及び M1 は脊髄クモ膜下腔内投与で鎮痛効果を示したが、M1 の鎮痛効果はトラマドール塩酸塩よりも強かった。

セロトニン 2 型受容体拮抗薬リタンセリンはトラマドール塩酸塩の脊髄クモ膜下腔内投与による鎮痛効果に対して拮抗したが、M1 の脊髄クモ膜下腔内投与による鎮痛効果には拮抗しなかった。

4）各種疼痛モデルに対する鎮痛効果

①変形性関節症モデルに対する鎮痛作用 [15)]

モノヨード酢酸誘発変形性関節症モデルラットを用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は経口投与で疼痛閾値及び左右後肢の重量負荷比の低下を抑制した。

②アジュバント誘発関節炎モデルに対する鎮痛作用 [16)]

慢性疼痛モデルであるアジュバント関節炎ラットを用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は経口投与で疼痛閾値の低下を抑制した。

③神経障害性疼痛に対する抑制作用 [17)]

神経障害性疼痛モデルである L5 脊髄神経結紮ラット（Chung モデル）を用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロデニア作用を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅷ. 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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与

①臨床試験用製剤

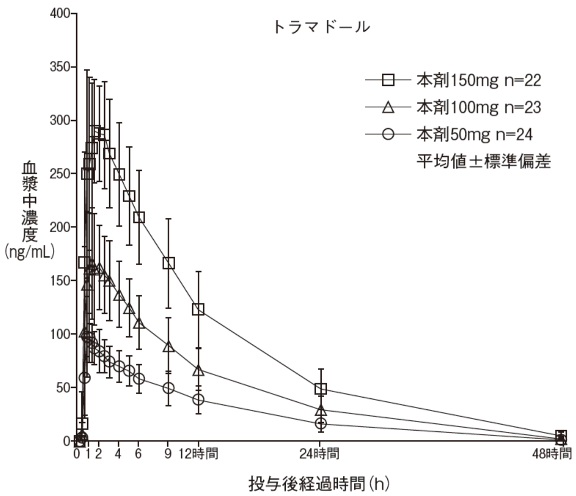
健康成人男性 7 例にトラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 50mg、100mg、200mg、400mg 注1) 絶食下に単回経口投与した時、トラマドール及び活性代謝物 *O*-デメチルトラマドール（M1）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ において、用量比例性が認められた。

注 1）本剤の承認用量における 1 回投与量は最大 200mg である。

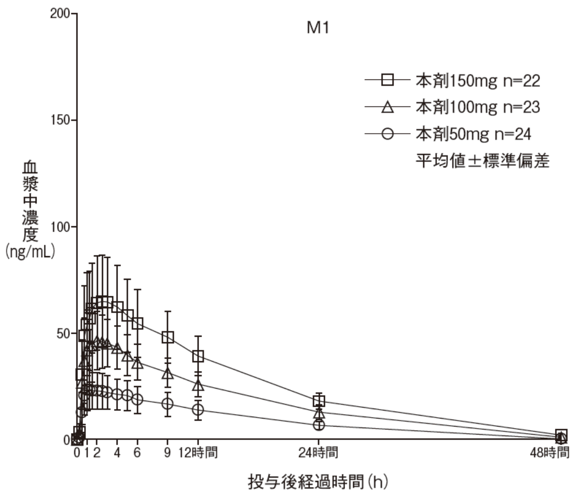
②申請製剤

健康成人男性 22～24 例を対象とし、トラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 50mg、100mg、150mg で絶食下に単回経口投与した時、トラマドール及び M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ が用量に依存して増加した。

本剤を単回経口投与したときの血漿中トラマドール及び M1 濃度推移



	トラマドール		
	50mg	100mg	150mg
C_{max} (ng/mL)	114.0 ±23.4	207.5 ±36.0	325.5 ±51.9
t_{max} (h)	1.04 ±0.54	1.28 ±0.65	1.51 ±0.64
$t_{1/2}$ (h)	8.598 ±1.096	7.853 ±1.128	7.596 ±1.202
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・h/mL)	1265.6 ±384.4	2301.1 ±625.2	4101.5 ±978.8

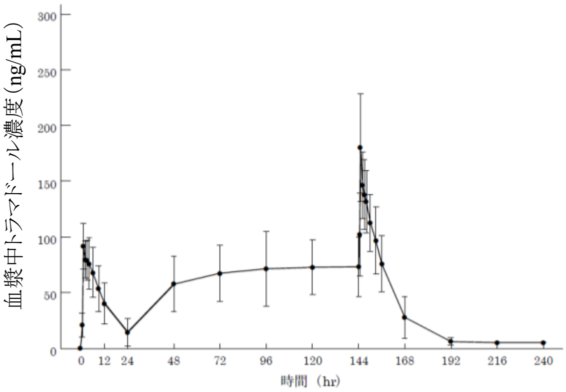


	M1		
	50mg	100mg	150mg
C_{max} (ng/mL)	26.68 ±10.28	54.12 ±15.57	69.79 ±22.82
t_{max} (h)	1.38 ±0.66	1.63 ±0.80	2.57 ±1.24
$t_{1/2}$ (h)	11.658 ±3.933	9.727 ±1.771	8.898 ±1.327
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・h/mL)	420.41 ±130.97	822.17 ±161.98	1201.37 ±277.44

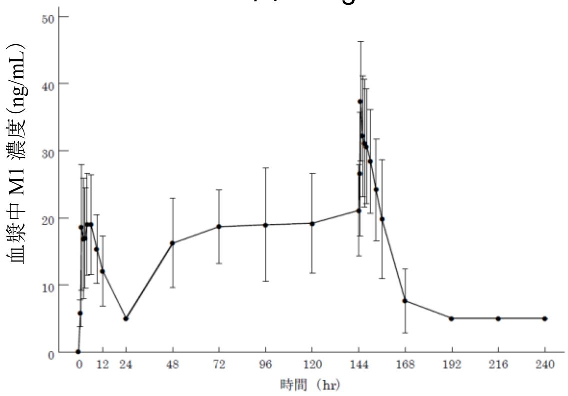
2）反復投与

健康成人男性 6～7 例にトラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 1 回 50mg、100mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時、トラマドール及び活性代謝物 M1 共に投与後約 24 時間までに定常状態に達し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は投与 1 日目の約 2 倍であった。

1 回 50mg

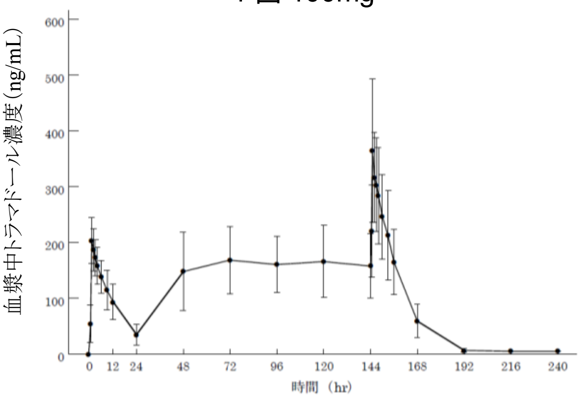


1 回 50mg

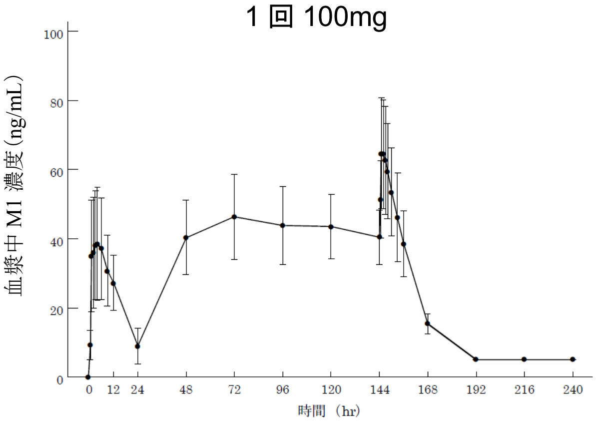


試験1日目及び7日目（144 時間）では1回の投与、試験2日目から6日目までは1日2回の反復投与
24～144時間の測定値はトラフ値

1 回 100mg



1 回 100mg



試験1日目及び7日目（144 時間）では1回の投与、試験2日目から6日目までは1日2回の反復投与
24～144時間の測定値はトラフ値

50mg	試験 1 日目				試験 7 日目			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･h/mL)
トラマドール	100.74 ± 12.66	2.14 ± 2.04	7.34 ± 2.78	743.4 ± 196.0	182.90 ± 46.46	1.14 ± 0.38	8.96 ± 2.58	1372.3 ± 341.5
M1	21.56 ± 8.93	3.50 ± 2.74	7.34 ± 1.92	212.7 ± 43.3	38.24 ± 8.20	1.14 ± 0.38	9.06 ± 4.49	328.8 ± 95.5
100mg	試験 1 日目				試験 7 日目			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng･h/mL)
トラマドール	200.10 ± 41.05	1.17 ± 0.41	8.20 ± 2.16	1583.5 ± 398.8	364.45 ± 128.57	1.00 ± 0	8.00 ± 1.25	2972.0 ± 950.4
M1	39.02 ± 16.68	3.67 ± 1.63	9.85 ± 6.03	368.6 ± 147.5	65.87 ± 15.84	1.67 ± 0.82	12.26 ± 1.53	630.5 ± 151.6

(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

健康成人男性 18～20 例にトラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 50mg、100mg、150mg 絶食下又は高脂肪食後に単回投与し、2 群 2 期クロスオーバー法により本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した時、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比は下表のとおりであった。いずれの製剤も絶食投与と高脂肪食後投与のトラマドールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ おいて、食事の影響は認められなかった。また、食後投与で t_{max} が約 1 時間延長した。

絶食下又は食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の
薬物動態パラメータの幾何平均値の比と 90%CI

投与量（mg）	評価例数	幾何平均値の比 a)［90%CI］	
		C_{max}	$AUC_{0\text{-}t}$
50	20	1.012 [0.949, 1.081]	1.020 [0.988, 1.053]
100	19	0.917 [0.857, 0.981]	1.025 [0.980, 1.073]
150	18	1.049 [0.960, 1.145]	1.042 [1.000, 1.085]

a) 食後/絶食

2) 併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

^{14}C-トラマドール塩酸塩を妊娠ラットに単回経口投与した結果、放射能は胎盤を通過して胎児に分布した。胎児中放射能濃度は母体の血液中濃度と同程度で、胎児中からの消失は母体の血液中放射能と同様に速やかであった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

出産後 10 日目の哺乳雌性ラットに ^{14}C-トラマドール塩酸塩を 2mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与 0.5 時間後に最高濃度に達し、その後徐々に消失した。血漿に対する乳汁の濃度比（M/P 比）は、投与 0.5 時間後で 1.29、1 時間後では 0.83、その後は乳汁中放射能濃度の消失が血漿中濃度の消失よりも遅くなり、48 時間後では 3.54 であった。

(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〉

^{14}C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに 2mg/kg の用量で単回経口投与した結果、投与後 0.5 時間でほぼ全身に放射能分布がみられ、肝臓、腎臓及び膵臓では血漿中放射能濃度と比較して高い分布を示した。その後、血漿と同様に各組織中から速やかに消失し、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[18)]。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿タンパク質との結合率（*in vitro*）は、25～2000ng/mL の濃度範囲で 25～30%であった。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[19)]

トラマドールは主に肝臓で代謝される。トラマドールの主な代謝経路は、*N*-脱メチル化又は *O*-脱メチル化（第 I 相反応）と *O*-脱メチル化代謝物の抱合化である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率[19)]

活性代謝物 *O*-デメチルトラマドール（M1）などの *O*-脱メチル化は CYP2D6、*N*-脱メチル化は CYP3A4 が主に関与している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

トラマドールは生体内で代謝されて、トラマドールよりも強い μ-オピオイド受容体活性作用を示す M1 が生成される。

（「VI.　2.　薬理作用」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

健康成人男性 7 例にトラマドール塩酸塩 50mg、100mg、200mg 及び 400mg[注 1)] を空腹時単回経口投与したとき、投与後 96 時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の 15～20%が未変化体として、20～25%が M1 として排泄された。

注 1）本剤の承認用量における 1 回投与量は最大 200mg である。

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) 高齢者における体内動態

健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（平均年齢 25.6 歳、7 例）と、高齢の変形性膝関節症患者を対象とした第 II 相高齢者試験（平均年齢 72.3 歳、23 例）の薬物動態パラメータを比較したところ、トラマドールの $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値の比較で前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満、16 例）では 1.5 倍高く、後期高齢者（75 歳以上、7 例）では 1.6 倍高かった。$t_{1/2}$ はそれぞれ 2.0 倍、1.7 倍延長した。

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。］［10.2 参照］

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

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

2.6　治療により十分な管理がされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.2 参照］

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

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」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」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（おうと）、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐（おうと）に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。

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

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

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

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)　合併症・既往歴等のある患者

9.1　合併症・既往歴等のある患者

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

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

9.1.2　てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者（治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く）

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

9.1.3　薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者

厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。依存性を生じやすい。

9.1.4　呼吸抑制状態にある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.5　脳に器質的障害のある患者

呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。

9.1.6　オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）［2.2 参照］

9.1.7　ショック状態にある患者

循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。

⑵　腎機能障害患者

9.2　腎機能障害患者

9.2.1　高度な腎機能障害のある患者

投与しないこと。高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。［2.7 参照］

9.2.2　腎機能障害のある患者（高度な腎機能障害のある患者を除く）

高い血中濃度が持続するおそれがある。

⑶　肝機能障害患者

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　高度な肝機能障害のある患者

投与しないこと。高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。［2.7 参照］

9.3.2　肝機能障害のある患者（高度な肝機能障害のある患者を除く）

高い血中濃度が持続するおそれがある。

⑷　生殖能を有する者

該当しない

⑸　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。

⑹　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。

(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。

(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。

7．相互作用

10.　相互作用

本剤は主に 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。

（2） 併用注意とその理由

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 　フェノチアジン系薬剤、 　催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 　選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導される。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
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。
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。	機序不明

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）

(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
消化器	悪心 （43.9%） 便秘 （41.1%） 嘔吐 （15.1%） 食欲減退	腹部不快感	消化不良、胃炎、腹部膨満感、下痢、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、口内炎、出血性胃炎、口唇炎、口角口唇炎	口の錯感覚、胃腸音異常、口内乾燥、腹痛、おくび、イレウス
精神神経系	傾眠 （21.4%） 浮動性めまい （10.8%）	頭痛	回転性めまい、振戦、不眠症、耳鳴、味覚異常、感覚鈍麻、頭部不快感、片頭痛、体位性めまい、錯感覚、譫妄、不安	睡眠障害、健忘、幻覚、鎮静、悪夢、落ち着きのなさ、活動性低下、異常行動、無感情、不快気分、不随意性筋収縮、記憶障害、ジスキネジー、眼振、疲労、気分変動、うつ病、頭重感、激越、抑うつ気分、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、協調運動異常、失神、錯乱、精神運動亢進、錯覚、言語障害
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			動悸、高血圧、ほてり	不整脈、蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈、血圧上昇、血圧低下、起立性低血圧

血液 凝固系				ヘマトクリット減少、血小板減少、好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加
肝臓			肝機能異常、ALT増加、AST増加、LDH増加	Al-P増加、ビリルビン増加
皮膚		そう痒症、多汗症	湿疹、発疹、薬疹、冷汗、全身性そう痒症	蕁麻疹、寝汗
腎臓 及び 尿路系		排尿困難	尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、膀胱炎、頻尿、尿閉、血中クレアチニン増加、尿量減少	尿蛋白陽性、BUN増加、夜間頻尿
代謝 異常			血中尿酸増加、脱水	トリグリセリド増加
その他	口渇 （7.7%）	倦怠感、CK増加	末梢性浮腫、異常感、胸部不快感、体重減少	熱感、視力障害、背部痛、疼痛、霧視、散瞳、無力症、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、易刺激性、悪寒、発熱、冷感、視調節障害、心電図QT延長、浮腫、転倒

＜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

	因果関係を否定できない有害事象
	慢性疼痛 6 試験併合*
評価症例数	749
発現例数	597
発現率	79.7%

* NZ-687-II-1、NZ-687-II-2、NZ-687-II-3、NZ-687-III-1、NZ-687-III-2 及び NZ-687-III-3 の 6 試験

重篤な副作用として喘息が 1 例（NZ-687-II-1）、過換気が 1 例（NZ-687-III-1 非盲検期）、死亡例として、急性心不全、心筋梗塞が各 1 例（NZ-687-III-2）認められた。いずれも本剤との因果関係は否定されていない。

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 (0.1)	神経系障害	243 (32.4)
膀胱炎	1 (0.1)	注意力障害	1 (0.1)
代謝および栄養障害	44 (5.9)	浮動性めまい	81 (10.8)
脱水	3 (0.4)	体位性めまい	1 (0.1)
食欲減退	43 (5.7)	味覚異常	2 (0.3)
精神障害	6 (0.8)	頭部不快感	2 (0.3)
不安	1 (0.1)	頭痛	29 (3.9)
譫妄	1 (0.1)	感覚鈍麻	2 (0.3)
失見当識	1 (0.1)	片頭痛	2 (0.3)
不眠症	4 (0.5)	錯感覚	1 (0.1)

器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)
傾眠	160 (21.4)	肝胆道系障害	3 (0.4)
振戦	5 (0.7)	肝機能異常	2 (0.3)
平衡障害	1 (0.1)	肝障害	1 (0.1)
認知障害	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	44 (5.9)
安静時振戦	1 (0.1)	冷汗	2 (0.3)
味覚障害	1 (0.1)	薬疹	2 (0.3)
眼障害	1 (0.1)	湿疹	6 (0.8)
視力低下	1 (0.1)	多汗症	9 (1.2)
耳および迷路障害	9 (1.2)	そう痒症	25 (3.3)
耳鳴	4 (0.5)	発疹	4 (0.5)
回転性めまい	6 (0.8)	皮膚びらん	1 (0.1)
心臓障害	6 (0.8)	全身性そう痒症	1 (0.1)
急性心不全	1 (0.1)	筋骨格系および結合組織障害	3 (0.4)
心筋梗塞	1 (0.1)	筋固縮	1 (0.1)
動悸	4 (0.5)	筋力低下	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)	変形性脊椎症	1 (0.1)
血管障害	5 (0.7)	腎および尿路障害	19 (2.5)
高血圧	4 (0.5)	排尿困難	15 (2.0)
ほてり	1 (0.1)	乏尿	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	頻尿	1 (0.1)
喘息	1 (0.1)	蛋白尿	1 (0.1)
過換気	1 (0.1)	尿閉	1 (0.1)
胃腸障害	518 (69.2)	腎機能障害	1 (0.1)
腹部不快感	24 (3.2)	生殖系および乳房障害	1 (0.1)
腹部膨満	6 (0.8)	閉経期症状	1 (0.1)
上腹部痛	3 (0.4)	一般・全身障害および投与部位の状態	72 (9.6)
口角口唇炎	2 (0.3)	胸部不快感	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)	顔面浮腫	1 (0.1)
便秘	308 (41.1)	異常感	2 (0.3)
下痢	3 (0.4)	倦怠感	15 (2.0)
消化不良	6 (0.8)	末梢性浮腫	3 (0.4)
硬便	1 (0.1)	口渇	58 (7.7)
胃潰瘍	1 (0.1)	臨床検査	22 (2.9)
胃炎	6 (0.8)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
出血性胃炎	2 (0.3)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	3 (0.4)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (1.1)
舌炎	1 (0.1)	血中クレアチニン増加	1 (0.1)
悪心	329 (43.9)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
口内炎	2 (0.3)	血中尿酸増加	1 (0.1)
嘔吐	113 (15.1)	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.1)	尿中ブドウ糖陽性	2 (0.3)

器官別副作用の種類	例数(%)	器官別副作用の種類	例数(%)
尿中血陽性	2 (0.3)	傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3)
体重減少	2 (0.3)	転倒	1 (0.1)
尿量減少	1 (0.1)	関節損傷	1 (0.1)
便潜血陽性	1 (0.1)		
製品の体内残留	1 (0.1)		

MedDRA/J ver.22.0 に基づき記載した。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

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

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

１２．その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

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

(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

評価対象となる組織	動物種／系統	性別及び動物数/群	投与方法	投与量	特記すべき所見
心血管系に及ぼす影響					
心血管 （カリウム電流）	hERG 導入ヒト胎児腎 293 細胞	－	*in vitro*	1、10、100 µmol/L	トラマドール塩酸塩は hERG チャネルに対して 100µmol/L では抑制作用を有するが、1 及び 10µmol/L では影響を及ぼさないことが示された。
乳頭筋 （活動電位）	モルモット／Hartley	－	*in vitro*	1、10、100 µmol/L	トラマドール塩酸塩は活動電位波形に対して 100µmol/L では影響を及ぼすが、1 及び 10µmol/L では影響を及ぼさないことが示された。
心血管 （血圧、心拍数及び心電図）	イヌ／ビーグル（無麻酔）	雄性 4 匹	単回経口	3、10、30 mg/kg	トラマドール塩酸塩は 30mg/kg の経口用量においても心血管系に対して影響を及ぼさないことが示された。
中枢神経系に及ぼす影響					
中枢神経 （一般症状:Irwin 法）	ラット／SD	雄性 6 匹/群	単回経口	1、3、10、30、100 mg/kg	トラマドール塩酸塩は 10mg/kg 以上で中枢神経系に対して作用するが、3mg/kg では影響を及ぼさないことが示された。
呼吸器系に及ぼす影響					
呼吸器系	ラット／SD（無麻酔）	雄性 8 匹/群	単回経口	1、3、10、30、100 mg/kg	トラマドール塩酸塩は 1 及び 3mg/kg の経口用量では呼吸機能に対して影響を及ぼさないが、10、30 及び 100mg/kg では 1 回換気量及び 1 分間あたりの換気量を増加させた。
代謝物に関する安全性薬理試験					
心血管 （カリウム電流）	hERG 導入ヒト胎児腎 293 細胞	－	*in vitro*	1、10、100 µmol/L	M1 は hERG チャネルに対して 100µmol/L では抑制作用を有するが、1 及び 10µmol/L では影響を及ぼさないことが示された。
乳頭筋 （活動電位）	モルモット／Hartley	－	*in vitro*	1、10、100 µmol/L	M1 は活動電位波形に対して 100µmol/L では影響を及ぼすが、1 及び 10µmol/L では影響を及ぼさないことが示された。

(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/系統	用量（mg/kg）及び投与経路	試験結果	
ラット/Crj:CD(SD)IGS	125、250、500 経口	概略の致死量（mg/kg）	♂:250　♀:250
イヌ/ビーグル	30、60、120 経口	概略の致死量（mg/kg）	♂:120　♀:120

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	投与期間	用量（mg/kg）及び投与経路	試験結果	
ラット/Crj:CD(SD)IGS	4 週	20、70、200 経口	無毒性量（mg/kg）	♂:20　♀:20 未満
	4 週（♀のみ）	5、10 経口		♀:10
ラット/Crl:CD(SD)	13 週	6、20、70 経口		♂:20　♀:20
	26 週	10、20、60 経口		♂:20　♀:10
イヌ/ビーグル	4 週	20、40、80 経口		♂:20　♀:20
	13 週	10、20、40、80 経口		♂:20　♀:20
	39 週	10、20、40、80 経口		♂:20　♀:20

(3) 遺伝毒性試験

動物種及び試験種		用量及び投与経路	試験結果
復帰突然変異	細菌	S9−/S9+： 312.5 ~ 5000 μg/plate	陰性
染色体異常	チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞株	（mg/mL） S9−、6hr：0.25 ～ 1 S9+、6hr：0.02 ～ 1.2 S9+、6hr：0.3 ～ 1.5 S9−、24hr：0.0001 ～ 0.5 S9−、48hr：0.0001 ～ 0.4	陰性
小核	ラット/Crl:CD(SD)	37.5、75、150（mg/kg） 単回経口	陰性

S9−：代謝活性化なし　S9+：代謝活性化あり

(4) がん原性試験

〈参考〉マウスを用いた約 2 年間の経口投与によるトラマドールのがん原性試験[20]が、最大耐量（MTD）を高用量とした試験ではないが、最高 30mg/kg（90mg/m^2 又はヒトの最大 1 日投与量である 246mg/m^2 の 0.36 倍）の用量で実施された。その結果、マウスでは一般的にみられる肺及び肝腫瘍の発生頻度が弱いながらも統計学的に有意な高値を示した。しかし、この所見はヒトにおけるトラマドールのがん原性のリスクを示唆するものではないと考えられた。なお、ラットを用いたがん原性試験（最高 30mg/kg、180mg/m^2 又はヒトの最大 1 日投与量の 0.73 倍）では、そのような所見はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

動物種及び試験種	用量（mg/kg/日） 及び投与経路	試験結果	
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 －雄投与試験－	10、30、90 経口	無毒性量 （mg/kg/日）	親動物：10 親動物生殖：90
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 －雌投与試験－	10、30、90 経口		親動物：10 親動物生殖：10
ラット胚・胎児発生に関する試験	3、10、30 経口		母動物：3 胚・胎児発生：30
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	6、20、60 経口		母動物：20 胎児：60
ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	3、10、30 経口		母動物：3 母動物生殖：30 出生児（雌雄）：30

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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

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
PTP シート又は容器開封後は、高温高湿を避けて保存すること。

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

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：トラマール注 100、トラマール OD 錠 25mg・50mg、ワントラム錠 100mg
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

該当しない

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
ツートラム®錠 50mg	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00944000	2020 年 11 月 25 日	2021 年 1 月 8 日
ツートラム®錠 100mg	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00945000	2020 年 11 月 25 日	2021 年 1 月 8 日
ツートラム®錠 150mg	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00946000	2020 年 11 月 25 日	2021 年 1 月 8 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

該当しない

１１．再審査期間

該当しない

１２．投薬期間制限に関する情報

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

１３．各種コード

販売名	HOT番号（9桁）	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ツートラム®錠 50mg	128365501	1149038G2026	622836501
ツートラム®錠 100mg	128366201	1149038G3022	622836601
ツートラム®錠 150mg	128367901	1149038G4029	622836701

１４．保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ. 文献

１. 引用文献

1）社内資料：ツートラム®錠の生物学的同等性試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.2）
2）社内資料：ツートラム®錠の食事影響試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.1）
3）社内資料：ツートラム®錠の第Ⅰ相単回投与試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.3）
4）社内資料：ツートラム®錠の第Ⅰ相単回投与追加試験並びに反復投与試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.4）
5）社内資料：非高齢変形性膝関節症患者を対象としたツートラム®錠の第Ⅱ相試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.7）
6）社内資料：変形性膝関節症の高齢患者を対象としたツートラム®錠の第Ⅱ相薬物動態及び最大耐量探索試験（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.8）
7）社内資料：帯状疱疹後神経痛患者対象としたツートラム®錠の第Ⅱ相試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.9）
8）社内資料：変形性膝関節症に対するツートラム®錠の第Ⅲ相臨床試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.5）
9）社内資料：帯状疱疹後神経痛に対するツートラム®錠の第Ⅲ相臨床試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.6）
10）社内資料：非がん性慢性疼痛に対するツートラム®錠の長期投与試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.10）
11）社内資料：*in vitro* における鎮痛作用機序の検討
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.1.1.1）
12）社内資料：酢酸ライジング法を用いた鎮痛作用機序の検討-μオピオイド受容体-
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.1.1.2）
13）社内資料：酢酸ライジング法を用いた鎮痛作用機序の検討-ノルアドレナリンとセロトニン受容体-（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.1.1.3）
14）社内資料：ラットの tail flick 試験を用いた鎮痛作用機序の検討-セロトニン受容体-
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.1.1.4）
15）社内資料：ラット変形性関節症モデルにおける薬効薬理試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.1.1.5）
16）社内資料：ラットアジュバント関節炎モデルにおける薬効薬理試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.1.1.6）
17）社内資料：Chung モデルラットにおける薬効薬理試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.1.1.7）
18）社内資料：ツートラム®錠の薬物動態試験
（2020 年 9 月 25 日承認、CTD4.2.2.2.1、CTD4.2.2.2.3）
19) Grond S, et al.：Clin Pharmacokinet. 2004; 43（13）：879-923
20) Labeling text of ULTRAM® [Internet]. Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc. [updated 2017 Aug 29; cited 2017 Sep 1]. Available from:http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/.

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

外国では発売していない

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

⑴ 粉砕

該当資料なし

⑵ 崩壊･懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

該当資料なし