2022年7月作成（第2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

がん疼痛・慢性疼痛治療剤
劇薬、処方箋医薬品
トラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠

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

Tramadol Hydrochloride OD Tablets 25mg「KO」
Tramadol Hydrochloride OD Tablets 50mg「KO」

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	トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」：1錠中にトラマドール塩酸塩を25mg含有 トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」：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		トラマドール塩酸塩OD錠25mg「KO」	トラマドール塩酸塩OD錠50mg「KO」
	製造販売承認年月日	2022年2月15日	2022年2月15日
	薬価基準収載年月日	2022年6月17日	2022年6月17日
	販売開始年月日	2022年6月17日	2022年6月17日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元　：　寿製薬株式会社		
医薬品情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	寿製薬株式会社　くすり相談窓口 フリーコール：0120-996-156　FAX：0268-82-2215 受付時間：9時～12時、13時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページURL: https://ssl.kotobuki-pharm.co.jp/		

本IFは2022年6月作成の添付文書（第1版）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－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適性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、製薬企業の医薬品情報担当者（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 1988 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、医薬品の適性使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目　次

I.　概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
6. RMP の概要 1

II.　名称に関する項目 2
1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法）又は本質 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

IV. 製剤に関する項目 5
1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

V.　治療に関する項目 13
1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目 17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目 18
1. 血中濃度の推移 18
2. 薬物速度論的パラメータ 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析 22
4. 吸収 22
5. 分布 23
6. 代謝 23
7. 排泄 23
8. トランスポーターに関する情報 23
9. 透析等による除去率 24
10. 特定の背景を有する患者 24
11. その他 24

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 25
1. 警告内容とその理由 25
2. 禁忌内容とその理由 25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 25
5. 重要な基本的注意とその理由 25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 25
7. 相互作用 27
8. 副作用 28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 29
10. 過量投与 29
11. 適用上の注意 30
12. その他の注意 30

IX. 非臨床試験に関する項目 31
1. 薬理試験 31
2. 毒性試験 31

X.　管理的事項に関する項目 32
1. 規制区分 32
2. 有効期間 32
3. 包装状態での貯法 32
4. 取扱い上の注意 32
5. 患者向け資材 32
6. 同一成分・同効薬 32

7. 国際誕生年月日 32
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 32
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 32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 33
11. 再審査期間 33
12. 投薬期間制限に関する情報 33
13. 各種コード 33
14. 保険給付上の注意 33

XI. 文献 34
1. 引用文献 34
2. その他の参考資料 35

XII. 参考資料 36
1. 主な外国での発売状況 36
2. 海外における臨床支援情報 36

XIII. 備考 37
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 37
2. その他の関連資料 38

略語一覧

略語	省略していない名称: 日本語名
Al-P	alkaline phosphatase: アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ（=GTP）
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（=GOT）
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve to the time of last observation: 最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen: 血中尿素窒素
CK	creatine kinase: クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450:（肝薬物代謝酵素）チトクローム P450
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry: 国際純正応用化学連合
JAN	Japanese accepted names: 日本医薬品一般名称
k_{el}	terminal elimination rate constant: 終末相消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry: 液体クロマトグラフ－タンデム型質量分析計
LDH	lactate dehydrogenase: 乳酸脱水素酵素
MRT	mean residence time: 平均滞留時間
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs: 非ステロイド性消炎鎮痛薬
OD 錠	orally disintegrating tablet: 口腔内崩壊錠
PTP	press-through package: プレススルー包装
RH	relative humidity: 相対湿度
RMP	risk management plan: 医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute: 毎分回転数
S.D.	standard deviation: 標準偏差
SSRI	serotonin-selective reuptake inhibitor: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life: 終末相消失半減期
TLC 法	thin-layer chromatographic method: 薄層クロマトグラフィー法
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度到達時間
VAS 値	visual analog scale: 視覚的アナログ尺度

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラマドール塩酸塩製剤は、非麻薬指定の中枢性鎮痛薬であり、本邦では経口剤として 2010 年 7 月に製造販売承認されている。1 錠中にトラマドール塩酸塩をそれぞれ 25mg 及び 50mg 含有する口腔内崩壊錠であるトラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」及びトラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」は、寿製薬株式会社が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験（加速試験）、トラマール®OD 錠 50mg を標準製剤として生物学的同等性試験を実施し、2022 年 2 月に製造販売承認を取得、2022 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

（1）トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」、トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」は、がん疼痛・慢性疼痛治療剤である。

（2）トラマドール塩酸塩及び活性代謝物 M1 は、μ オピオイド受容体の作動作用並びにノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用によって侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛を抑制し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）

（3）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、意識消失があらわれることがある。（「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

（1）水なしでも服用が可能な OD 錠（口腔内崩壊錠）である。

（2）25mg 製剤・50mg 製剤 2 規格を揃えた。

（3）手指により割り易く高い分割精度を持つカラテ型 OD 錠（かわら OD 錠®）とし、錠剤分割時の利便性を高めた。

（4）錠剤には、「一般名」・「OD」・「含量」のインクジェット印字を両面に施し、視認性・識別性を高めた。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

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

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」

トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」

（2）洋名

Tramadol Hydrochloride OD Tablets 25mg「KO」

Tramadol Hydrochloride OD Tablets 50mg「KO」

（3）名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「KO」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく命名〕

2. 一般名

（1）和名（命名法）

トラマドール塩酸塩（JAN）

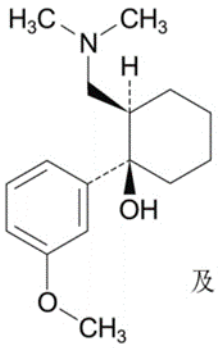
（2）洋名（命名法）

Tramadol Hydrochloride（JAN）

（3）ステム

鎮痛剤：-adol

3. 構造式又は示性式



• HCl

及び鏡像異性体

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

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

（IUPAC 命名法による）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

吸湿性を有しない。

（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

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

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

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

(3) 識別コード

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」：KO90

トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」：KO91

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

(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

(1) 加速試験

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」、トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された [1)]。

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」〉

包装形態：PTP 包装をアルミピロー包装したもの

試験条件：40℃、75%RH

試験項目	規格		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	片面に割線を施した白色の錠剤		適合	適合	適合	適合
確認試験	紫外可視吸光度測定、TLC 法		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	含量均一性試験	15.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上		適合	適合	適合	適合
定量	95.0%～105.0%		98.2～101.0	98.2～101.2	97.9～101.4	98.1～100.3
崩壊性	90 秒以内		適合	適合	適合	適合

1 ロット n=3、3 ロット

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉

包装形態：PTP 包装をアルミピロー包装したもの

試験条件：40℃、75%RH

試験項目	規格		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	片面に割線を施した白色の錠剤		適合	適合	適合	適合
確認試験	紫外可視吸光度測定、TLC 法		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	含量均一性試験	15.0%以下	適合	適合	適合	適合
溶出性	15 分間の溶出率 85%以上		適合	適合	適合	適合
定量	95.0%～105.0%		98.2～100.5	98.1～102.1	98.3～101.5	99.1～100.7
崩壊性	90 秒以内		適合	適合	適合	適合

1 ロット n=3、3 ロット

(2) 無包装状態での安定性

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」、トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」を無包装状態で、25℃/60%RH（開放）の条件下にて 3 ヵ月間保存、あるいは 25℃、120 万 Lux･h 後、200W･h/m^2（曝光・シャーレ）で保管した場合、各試験項目に変化は認められず、規格内であった。また、60℃（遮光・密栓）の条件下にて 3 ヵ月間保存した結果、3 ヵ月目で外観が薄い褐色に変化した [2)]。

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」〉

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
温度	60℃ 遮光・ 密栓容器	性状	片面に割線を施した白色の錠剤	適合	適合	薄い褐色の錠剤
		溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合
		定量	95.0%～105.0%	98.9～101.2	97.1～100.0	99.6～100.3
		崩壊性	90 秒以内	適合	適合	適合
湿度	25℃/ 60%RH 開放	性状	片面に割線を施した白色の錠剤	適合	適合	適合
		溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合
		定量	95.0%～105.0%	98.9～101.2	97.8～101.6	100.2～102.1
		崩壊性	90 秒以内	適合	適合	適合

保存条件		試験項目	規格	結果
光	25℃ 120 万 Lux･h 後、200W･h/m^2 開放 (シャーレ・無色透明フィルム)	性状	片面に割線を施した白色の錠剤	適合
		溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合
		定量	95.0%～105.0%	97.9～99.2

1 ロット n=3、1 ロット

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	1 ヵ月	3 ヵ月
温度	60℃ 遮光・ 密栓容器	性状	片面に割線を施した白色の錠剤	適合	適合	薄い褐色の錠剤
		溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合
		定量	95.0%～105.0%	97.0～100.2	97.2～100.2	99.5～99.8
		崩壊性	90 秒以内	適合	適合	適合
湿度	25℃/ 60%RH 開放	性状	片面に割線を施した白色の錠剤	適合	適合	適合
		溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合	適合	適合
		定量	95.0%～105.0%	97.0～100.2	97.8～100.6	100.5～100.6
		崩壊性	90 秒以内	適合	適合	適合

保存条件		試験項目	規格	結果
光	25℃ 120 万 Lux･h 後、200W･h/m^2 開放 (シャーレ・無色透明フィルム)	性状	片面に割線を施した白色の錠剤	適合
		溶出性	15 分間の溶出率 85%以上	適合
		定量	95.0%～105.0%	99.7～100.6

1 ロット n=3、1 ロット

(3) 分割後の安定性

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」及びトラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」は割線を施した錠剤であるが、割線で適切に分割され、分割した錠剤は製剤均一性試験（含量均一性試験）及び溶出試験に適合することが確認された [3)]。

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」〉

試験項目	規格		結果
分割状態	適切に分割できる		適合
分割した錠剤の製剤均一性	含量均一性試験	15.0%以下	適合
分割した錠剤の溶出性	15 分間の溶出率 85%以上		適合

1 ロット n=3、3 ロット

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉

試験項目	規格		結果
分割状態	適切に分割できる		適合
分割した錠剤の製剤均一性	含量均一性試験	15.0%以下	適合
分割した錠剤の溶出性	15 分間の溶出率 85%以上		適合

1 ロット n=3、3 ロット

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉

（1）トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」とトラマール OD 錠 50mg の溶出試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 1) に従い、トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」と標準製剤（トラマール OD 錠 50mg）の溶出挙動の比較を行った結果、両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

1） 試験方法

試験法：日本薬局方　一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

溶出試験条件

試験液		回転数 (rpm)
pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液	50
pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液※	50
pH6.8	日本薬局方　溶出試験第 2 液	50
水	日本薬局方　精製水	50

※ 薄めた McIlvaine 緩衝液 pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の試験液を用いて試験液の選定を実施し、最も溶出の遅い試験液（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH4.0）を選定した。

注) パドル法 100 回転での試験については、パドル法 50 回転の溶出試験で、pH1.2 試験液、pH4.0 試験液及び pH6.8 試験液が 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、試験は省略した。

2） 試験結果

標準製剤と試験製剤の比較及び判定結果

試験液：pH1.2

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	95.0	99.3	4.3
10	100.7	100.8	0.2
15	102.2	99.8	2.3

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲にある．

結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．

試験液：pH4.0

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	95.1	94.2	0.9
10	101.7	94.1	7.6
15	102.5	94.4	8.0

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲にある．

結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．

試験液：pH6.8

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	93.6	100.3	6.7
10	101.0	100.3	0.7
15	101.9	100.6	1.3

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲にある．

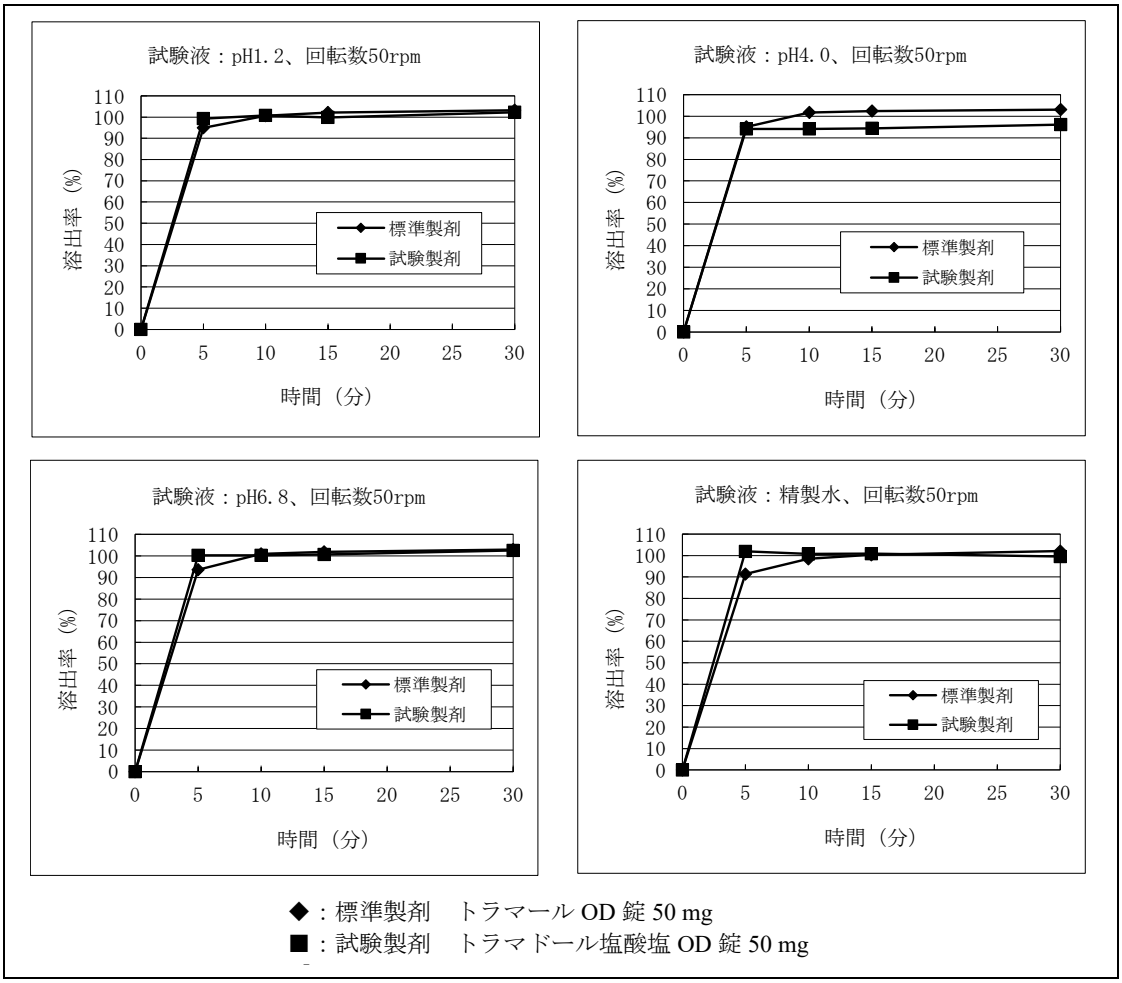
結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．

試験液：水

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	91.4	102.0	10.6
10	98.5	100.8	2.3
15	100.3	100.9	0.7

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲にある．

結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．



標準製剤と試験製剤の溶出曲線

すべての溶出条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合することから、トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」と標準製剤（トラマール OD 錠 50mg）の溶出挙動は類似していると判断した[4]。

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」〉

（2）トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」とトラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」の溶出試験

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 2）に従い、トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」と標準製剤（トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」）の溶出挙動の比較を行った結果、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

1） 試験方法

試験法：日本薬局方　一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

溶出試験条件

試験液		回転数 (rpm)
pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液	50
pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液※	50
pH6.8	日本薬局方　溶出試験第 2 液	50
水	日本薬局方　精製水	50

※ 薄めた McIlvaine 緩衝液 pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の試験液を用いて試験液の選定を実施し、最も溶出の遅い試験液（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH4.0）を選定した。

注) パドル法 100 回転での試験については、パドル法 50 回転の溶出試験で、pH1.2 試験液、pH4.0 試験液及び pH6.8 試験液が 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、試験は省略した。

2） 試験結果

標準製剤と試験製剤の比較及び判定結果

試験液：pH1.2

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	99.3	100.2	0.9
10	100.8	100.7	0.1
15	99.8	101.2	1.4

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にある．

結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．

試験液：pH4.0

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	94.2	99.4	5.3
10	94.1	99.3	5.1
15	94.4	100.3	5.9

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にある．

結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．

試験液：pH6.8

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	100.3	98.9	1.4
10	100.3	99.1	1.2
15	100.6	100.3	0.3

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にある．

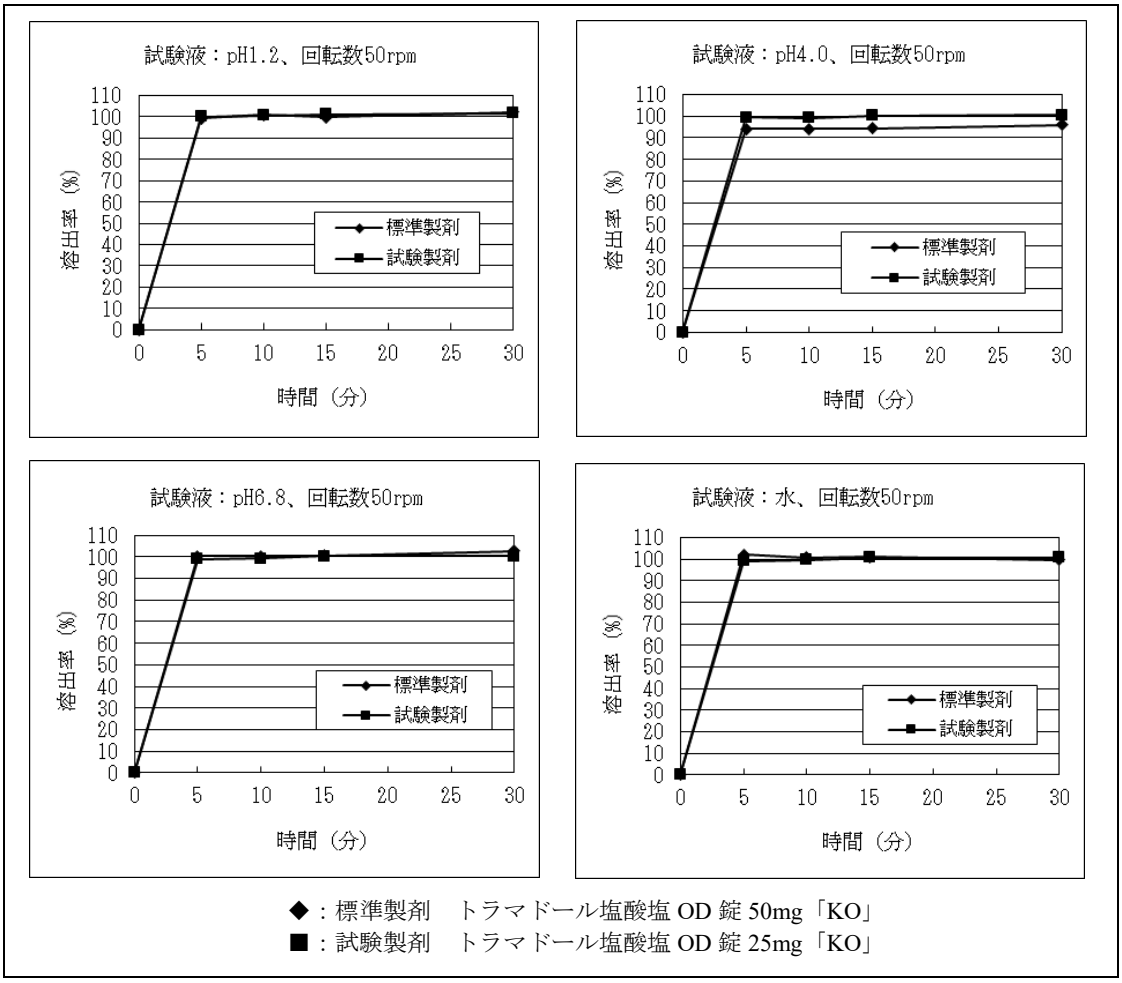
結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．

試験液：水

時間（分）	溶出率（%） 標準製剤	溶出率（%） 試験製剤	溶出率の差(%)
5	102.0	99.0	3.0
10	100.8	99.8	1.0
15	100.9	100.7	0.2

判定基準：標準製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出する場合．試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にある．

結果：試験製剤が 15 分以内に平均 85 %以上溶出した．



標準製剤と試験製剤の溶出曲線

すべての溶出条件において溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率において試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかったことから、トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」は、標準製剤（トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」）と生物学的に同等であるとみなされた[5)]。

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

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」〉

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

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉

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からなるフィルム、アルミニウム箔

アルミピロー：ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウムからなるフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛

○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。

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

7.1　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］

5. 臨床成績

(1)　臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)　臨床薬理試験

該当資料なし

(3)　用量反応探索試験

該当資料なし

(4)　検証的試験

1）有効性検証試験

〈がん疼痛〉

国内第Ⅲ相試験

非オピオイド鎮痛剤（非ステロイド性鎮痛剤又はアセトアミノフェン）投与中で安静時の痛みの程度（VAS 値）が 25mm 以上の日本人がん疼痛患者 95 例を対象とし、トラマドール塩酸塩カプセル 1 日 4 回又は対照薬（モルヒネ硫酸塩徐放性製剤）を 1 日 1 回（朝）2 週間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績は以下のとおりであった。

主要評価項目として設定した便秘スコアは、トラマドール塩酸塩群と対照薬群との間に有意な差が認められ（P=0.0073）、トラマドール塩酸塩は対照薬に比べて便秘の程度が低いことが示唆された。

表 V-1　第Ⅲ相二重盲検比較試験における便秘スコア（便秘スコア解析対象 90 例）

	評価例数	便秘スコア a)							検定
		0	1	2	3	4	5	6	
トラマドール塩酸塩群	46	18 (39.1)	2 (43.5)	8 (60.9)	15 (93.5)	1 (95.7)	1 (97.8)	1 (100.0)	P=0.0073 (Wilcoxon 順位和検定)
対照薬群	44	8 (18.2)	4 (27.3)	7 (43.2)	10 (65.9)	7 (81.8)	4 (90.9)	4 (100.0)	

（累積%）

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

最終評価時の安静時の痛みの程度（VAS 値）とその変化量に基づく改善度判定により「有効」と判定された症例の割合は、トラマドール塩酸塩群 89.6%（43/48 例）、対照薬群 87.2%（41/47 例）であった。また、最終評価時の安静時の痛みの程度（VAS 値）とその変化量は以下のとおりであり、トラマドール塩酸塩群と対照薬群でほぼ同様であった。

表 V-2　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

	トラマドール塩酸塩群	対照薬群
評価例数	48	47
治験薬投与開始前の VAS 値（mm）[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

a)　平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、トラマドール塩酸塩群で 70.8%（34/48 例）であった。主な副作用は、便秘 58.3%（28/48 例）、悪心、傾眠各 25.0%（12/48 例）、嘔吐 18.8%（9/48 例）であった[6), 7)]。

〈慢性疼痛〉

国内第Ⅲ相試験

(1) 変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で 1～5 週間かけて 100～400mg の範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者 160 例に、トラマドール塩酸塩カプセル又はプラセボをランダムに割り付けて 4 週間投与したとき（トラマドール塩酸塩群 79 例、プラセボ群 81 例）、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較しトラマドール塩酸塩群で有意に長かった（ログランク検定：P=0.0002）。
副作用発現頻度は、トラマドール塩酸塩群で 85.9%（183/213 例）であった。主な副作用は、便秘 51.2%（109/213 例）、悪心 48.8%（104/213 例）、傾眠 23.9%（51/213 例）、嘔吐 19.7%（42/213 例）、浮動性めまい 12.7%（27/213 例）、口渇 7.0%（15/213 例）、食欲減退 6.1%（13/213 例）、そう痒症 5.6%（12/213 例）であった[8)]。

(2) 帯状疱疹後神経痛と診断され、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン他）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で 1～5 週間かけて 100～400mg の範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者 166 例に、トラマドール塩酸塩カプセル又はプラセボをランダムに割り付けて 4 週間投与したとき（トラマドール塩酸塩群 81 例、プラセボ群 85 例）、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較しトラマドール塩酸塩群で有意に長かった（ログランク検定：P<0.0001）。
副作用発現頻度は、トラマドール塩酸塩群で 81.3%（208/256 例）であった。主な副作用は、便秘 50.8%（130/256 例）、悪心 43.4%（111/256 例）、傾眠 28.5%（73/256 例）、浮動性めまい 19.5%（50/256 例）、嘔吐 14.1%（36/256 例）、口渇 7.0%（18/256 例）、頭痛 6.6%（17/256 例）であった[9)]。

2）安全性試験

〈慢性疼痛〉

国内第Ⅲ相試験（長期投与）

各種疾患（変形性関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症）に伴う慢性疼痛を有し、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、

プレガバリン他）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者 173 例を対象に、トラマドール塩酸塩カプセルを 1 日 4 回、100～400mg の範囲で適宜増減して非盲検下で最長 52 週間投与したときの VAS 値の平均値は、前観察期の 64.6mm に対して、28 週後には 34.9mm に低下し、その後 52 週までほぼ一定の値で推移した。

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

注）カプセル剤の臨床成績

(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

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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 オピオイド受容体の作動作用に加え、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用を併せ持つことで、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛を抑制すると考えられる[11), 12)]。

(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

ラット脳を用いた受容体結合実験において、トラマドール塩酸塩は δ 及び κ オピオイド受容体よりも μ オピオイド受容体に高い結合親和性を示した。M1 塩酸塩のラット μ オピオイド受容体に対する結合親和性は、モルヒネ塩酸塩に劣るもののトラマドール塩酸塩より高かった[13)]（*in vitro*）。

2) ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系に対する作用

ラット脳を用いた取り込み実験において、トラマドール塩酸塩はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制した。これらの再取り込み系に対する M1 塩酸塩の抑制作用は、トラマドール塩酸塩と同程度あるいは弱かった[13)]（*in vitro*）。

3) 侵害受容性疼痛に対する抑制作用

① マウス及びラットを用いたライシング法、ホットプレート法及びテールフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口、腹腔内又は皮下投与で鎮痛効果を示した[14)]。代謝物 M1 の塩酸塩をラットに静脈内投与した場合、テールフリック法による侵害刺激反応をトラマドール塩酸塩よりも低用量から抑制した[15)]。

② マウスを用いたテールフリック法による侵害刺激法において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩で抑制された。一方、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 2 型受容体拮抗薬であるリタンセリンは、マウスにトラマドール塩酸塩をくも膜下腔内に投与した時の鎮痛作用を抑制した[14)]。

4) 神経障害性疼痛に対する抑制作用

ラットの坐骨神経を部分結紮した神経障害性疼痛モデルにおいて、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロディニア作用を示した[16)]。

(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

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

健康成人男性 6 例にトラマドール塩酸塩カプセルを空腹時に単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物 M1 の血漿中濃度は投与後 2 時間までに C_{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 $AUC_{0\sim\infty}$ はいずれも用量に比例して増加した [17), 18)]。

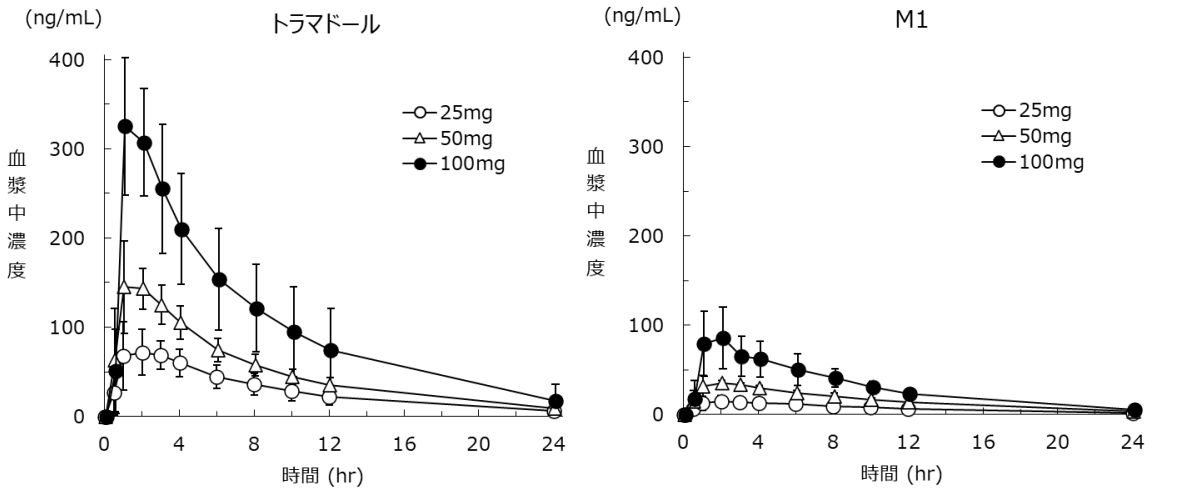


図 VII-1　トラマドール塩酸塩カプセル経口投与後のトラマドール及び活性代謝物 M1 の血漿中濃度推移

表 VII-1　薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール 25mg	トラマドール 50mg	トラマドール 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
$AUC_{0\sim\infty}$ (ng･hr/mL)	774±247	1287±229	2682±1182
パラメータ	M1 25mg	M1 50mg	M1 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
$AUC_{0\sim\infty}$ (ng･hr/mL)	196±40	428±52	808±184

平均値±標準偏差（n=6）

2) 生物学的同等性試験

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉

トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」とトラマール OD 錠 50mg を、2 剤 2 期のクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（トラマドール塩酸塩として 50mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して LC-MS/MS 法にて血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC_t、C_{max}）について

90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～ log (1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[19), 20)]。

〈水あり服用試験〉

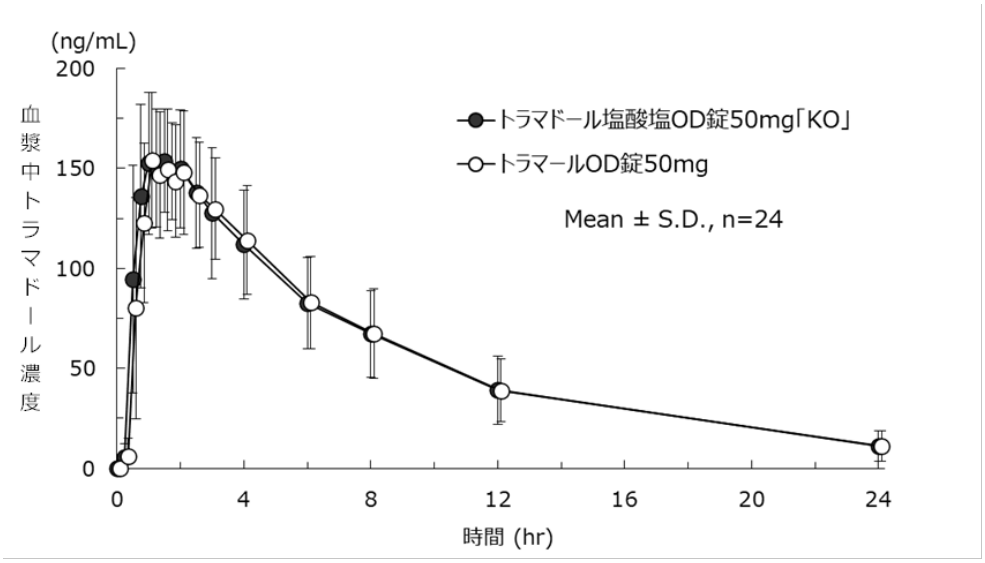


図 VII-2　OD 錠 50mg 経口投与後の平均血漿中濃度推移（水あり服用）

表 VII-2　薬物動態パラメータ（水あり服用）

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC_t (ng· hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
水あり服用	トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」	1346±384	181±32	1.3±0.6	5.9±1.3
	トラマール OD 錠 50mg	1340±373	173±29	1.5±0.6	5.9±1.2

(Mean±S.D., n=24)

表 VII-3　AUC_t，C_{max} の平均値の差とその 90%信頼区間および分散分析における製剤間の検定結果（水あり服用）

同等性評価パラメータ	平均値の差		検定結果
	点推定値	90%信頼区間	(p 値)
AUC_t（対数変換値）	log (1.0007)	log (0.9643) ～ log (1.0386)	p＝0.9727
C_{max}（対数変換値）	log (1.0437)	log (0.9767) ～ log (1.1154)	p＝0.2802

〈水なし服用試験〉

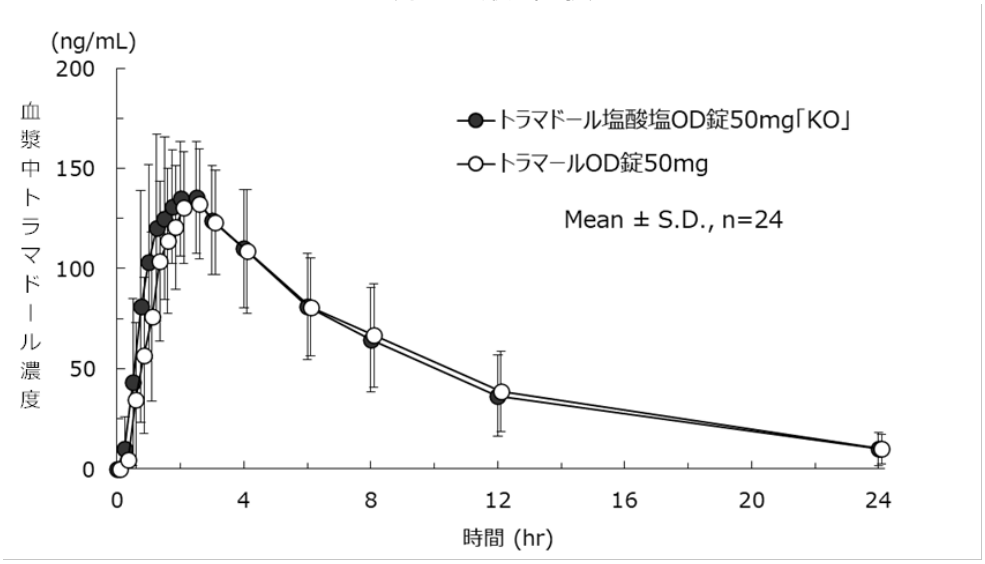


図 VII-3　OD 錠 50mg 経口投与後の平均血漿中濃度推移（水なし服用）

表 VII-4　薬物動態パラメータ（水なし服用）

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC_t (ng· hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
水なし服用	トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」	1238±418	158±32	1.9±0.7	5.5±1.3
	トラマール OD 錠 50mg	1229±383	152±24	2.0±0.7	5.5±1.0

(Mean±S.D., n=24)

表 VII-5　AUC_t，C_{max} の平均値の差とその 90%信頼区間および分散分析における製剤間の検定結果（水なし服用）

同等性評価パラメータ	平均値の差		検定結果
	点推定値	90%信頼区間	(p 値)
AUC_t（対数変換値）	log (1.0029)	log (0.9572) ～ log (1.0508)	p=0.9163
C_{max}（対数変換値）	log (1.0305)	log (0.9730) ～ log (1.0914)	p=0.3785

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

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」〉

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 2）に基づき、トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた[5), 19)]。（「IV. 9. 溶出性」の項参照）

(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、トラマドール塩酸塩の吸収に及ぼす食事の影響は軽微であり、トラマドール塩酸塩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 [17), 18)]。

表 VII-6　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} (hr)	1.5±0.8	2.8±0.4*	2.0±1.1	3.7±0.5*
$t_{1/2,\beta}$ (hr)	5.31±1.57	4.98±1.35	6.09±1.69	5.93±2.04
$AUC_{0\sim24h}$ (ng･hr/mL)	2511±965	2495±909	755±197	732±264
$AUC_{0\sim\infty}$ (ng･hr/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 シメチジンとの相互作用（外国人によるデータ）

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 $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2,\beta}$ 及び尿中排泄量は、それぞれ最大で 27、19 及び 29%増大し、CL/F は 22%低下した。また、M1 の T_{max} 及び $t_{1/2,\beta}$ が有意に増大し、C_{max} と尿中排泄量が有意に減少した。以上のように、トラマドール塩酸塩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、トラマドール塩酸塩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 [21)]。

表 VII-7　トラマドール塩酸塩の体内動態に及ぼすシメチジンの影響

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2,\beta}$ (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng･hr/mL)	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	MRT (hr)	$U_{0\text{-}36h}$ (mg)
トラマドール	プラセボ	168.2±40.1	1.6±0.7	6.04±1.10	1388±436	667±226	332±73	8.21±1.54	8.27±3.18
	シメチジン (1)	186.7±46.0	1.8±1.1	6.19±1.43	1590±468*	574±194*	291±58	8.67±1.83*	9.50±3.76*
	シメチジン (2)	187.6±55.0	1.5±0.5	6.29±1.40	1610±464*	565±182*	290±40	8.81±1.86*	9.70±3.82*
	シメチジン (3)	182.1±41.5	1.5±1.2	7.18±1.61*	1763±534*	521±176*	319±51	9.72±2.17*	10.64±3.39*
M1	プラセボ	33.1±14.4	2.5±1.5	7.88±2.37	436±95	－	－	12.10±3.33	4.94±1.72
	シメチジン (1)	24.6±8.3*	5.0±1.8*	8.16±2.70	411±93	－	－	13.59±3.71*	3.70±1.49*
	シメチジン (2)	28.3±11.0*	4.1±2.2*	8.04±2.66	428±106	－	－	13.06±3.79	3.57±1.58*
	シメチジン (3)	23.8±10.2*	4.0±2.3*	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

② カルバマゼピンとの相互作用（外国人によるデータ）

ドイツで実施された健康成人を対象にした薬物動態試験において、カルバマゼピン（200mg を 1 日 2 回 3 日間、次いで 400mg を 1 日 2 回 9 日間反復投与）の併用により、トラマドールの C_{max} が 49%

減少、トラマドール及び M1 の $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 74%及び 44%減少、トラマドールの尿中排泄量が 79%低下した。また、トラマドールと M1 の $t_{1/2,\beta}$がそれぞれ 46 及び 33%短縮した。カルバマゼピンは代謝酵素を誘導することが知られており、こうした変化は代謝能の亢進によるものと推測され、カルバマゼピンの併用によるトラマドール塩酸塩の薬理効果の低下が示唆された[22)]。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

表 VII-8　トラマドール塩酸塩の体内動態に及ぼすカルバマゼピンの影響

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2,\beta}$ (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng・hr/mL)	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	MRT (hr)	U_{0-36h} (mg)
トラマドール	プラセボ	147.2±49.8	1.5±0.5	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	75.0±30.1 *	1.0±0.3	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	39.9±19.1	1.8±0.3	6.57±1.92	449.7±217.9	－	－	10.16±2.69	3.64±0.6
	カルバマゼピン	36.4±15.4	1.5±0.2	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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉[19), 20)]

表 VII-9　健康成人に OD 錠 50mg 1 錠を空腹時単回経口投与したときの消失速度定数

	水あり服用 (n=24)	水なし服用 (n=24)
k_{el} (hr^{-1})	0.123±0.0258	0.132±0.0290

(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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

^{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 [23)]。

(6) 血漿蛋白結合率

^{14}C-トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2～10μg/mL の範囲で 19.5～21.5%であり、結合率に濃度依存性は認められなかった [24)]（*in vitro*）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

トラマドールの主な代謝経路は、*O*-及び *N*-脱メチル化（第一相反応）並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合（第二相反応）であった [25)]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

トラマドールの *O*-脱メチル化反応には CYP2D6 が、*N*-脱メチル化反応には CYP3A4 が主に関与していた [26)]。

(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

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性 6 例にトラマドール塩酸塩カプセル 25、50 又は 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の 12～16%が未変化体として、12～15%がモノ-*O*-脱メチル体（M1）、15～18%が M1 の抱合体として排泄された [17)]。

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者 21 例（クレアチニンクリアランス：80mL/min 以下）にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中トラマドールの $t_{1/2,\beta}$ 及び $AUC_{0\sim\infty}$ は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった[27]（外国人によるデータ）。

(2) 肝硬変患者

肝硬変患者 12 例にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの C_{max} 及び $AUC_{0\sim\infty}$ は顕著に増加し、$t_{1/2,\beta}$ は約 2.6 倍に延長した[28]（外国人によるデータ）。

(3) 高齢者

健康高齢者 20 例（66～82 歳）にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したときの血清中トラマドール濃度は、健康非高齢者 8 例（22～47 歳）の結果と同様の推移を示した。一方、後期高齢者（75 歳以上、8 例）では、前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満、12 例）に比べ、血清中トラマドールの C_{max}、$AUC_{0\sim\infty}$ 及び尿中排泄量が 30～50%増加し、$t_{1/2,\beta}$ 及び MRT が約 1 時間延長した[29]（外国人によるデータ）。

11. その他

該当資料なし

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］

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.　重要な基本的注意

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

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

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

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

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。

(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］

(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］

(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。

(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。

(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。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。 また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμオピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

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
呼吸器			呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	口腔咽頭不快感、発声障害
循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸	起立性低血圧、不整脈、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈、高血圧
血液凝固系			好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、血小板減少	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	振戦、不眠症	譫妄、幻覚、鎮静、体位性めまい、睡眠障害、不随意性筋収縮、感覚鈍麻、味覚異常、記憶障害、健忘、ジスキネジー、眼振、回転性めまい、疲労、耳鳴、悪夢、気分変動、うつ病、落ち着きのなさ、不安	頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯感覚、協調運動異常、失神、錯乱、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害、無感情、不快気分
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退	下痢、腹部不快感、上腹部痛	口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、口の錯感覚、腹部膨満感	腹鳴、おくび、イレウス
肝臓		AST 増加、ALT 増加	Al-P 増加、LDH 増加	肝機能異常、ビリルビン増加
皮膚		多汗症、そう痒症、湿疹	発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、薬疹、冷汗	寝汗
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。

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。

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　本剤は舌の上に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。

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。

(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

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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

劇薬

処方箋医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

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

アルミピローの開封後は湿気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：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トラマール OD 錠 25mg、トラマール OD 錠 50mg、トラマール注 100、ワントラム錠 100mg（以上、日本新薬株式会社）

ツートラム錠 50mg、ツートラム錠 100mg、ツートラム錠 150mg（以上、日本臓器製薬株式会社）

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
トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00060000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日
トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00061000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 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、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
トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」	1149038F1032	1149038F1032	129141401	622914101
トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」	1149038F2039	1149038F2039	129142101	622914201

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg･50mg「KO」の安定性試験
2) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg･50mg「KO」の無包装状態での安定性試験
3) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg･50mg「KO」の錠剤分割後の製剤均一性及び溶出試験
4) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」とトラマール OD 錠 50mg との生物学的同等性試験－溶出試験－
5) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」とトラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」との生物学的同等性試験－溶出試験－
6) 平賀一陽ほか：臨床医薬．2010；26（8）：569-84
7) 癌性疼痛国内第Ⅲ相試験（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.19）
8) 小川節郎ほか：臨床医薬．2013；29（6）：497-512
9) 小川節郎ほか：臨床医薬．2013；29（6）：513-30
10) 小川節郎ほか：臨床医薬．2013；29（6）：531-46
11) トラマドール塩酸塩の薬理試験（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.4.2）
12) トラマドール塩酸塩の薬理試験（トラマールカプセル：2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.4.2）
13) Frink MC, et al.：Arzneimittelforschung.1996;46(II):1029-36
14) Raffa RB, et al.：J Pharmacol Exp Ther.1992;260(1):275-85
15) Hennies HH, et al.：Arzneimittelforschung.1988;38(II):877-80
16) Kaneko K, et al.：Neurosci Lett.2014;562 (Mar 6):28-33
17) 大熊誠太郎ほか：臨床医薬．2010；26（8）：497-512
18) トラマドール塩酸塩の単回経口投与試験（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
19) 丸山達也ほか：新薬と臨牀．2022；71（4）：406-424
20) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」の生物学的同等性試験
21) シメチジンとの相互作用（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.14）
22) カルバマゼピンとの相互作用（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.15）
23) トラマドール塩酸塩の組織分布試験（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
24) トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合試験（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
25) トラマドール塩酸塩の薬物動態学的な特徴（代謝）（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
26) トラマドール塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
27) 腎障害患者における体内動態（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.10）
28) 肝障害患者における体内動態（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.11）
29) 高齢者における体内動態（トラマールカプセル：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.9）
30) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」の粉砕時の安定性試験

31) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」の粉砕時の安定性試験
32) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg･50mg「KO」の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
33) 社内資料：トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg･50mg「KO」の自動分包機耐久性

2. その他の参考資料

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、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. 特定の背景を有する患者に関する注意
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。

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。

（掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕 [30), 31)]

1）試験目的

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」及び 50mg「KO」について、粉砕時の安定性を確認する。

2）保存条件

保存条件	保存期間	保存形態
25℃、60%RH	1 ヵ月	開放
40℃、75%RH	1 ヵ月	開放
成り行き温湿度	1 ヵ月	開放

3）試験項目

性状（外観）、定量試験、水分（参考値）

4）試験結果

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」〉

保存条件	試験項目	製剤の規格	試験開始時	1 ヵ月後
25℃、60%RH	性状	白色の粉末	白色の粉末	変化なし
	定量試験（%）	95.0～105.0	98.1	95.7
	水分（%）	参考値	4.2	8.7
40℃、75%RH	性状	白色の粉末	白色の粉末	変化なし
	定量試験（%）	95.0～105.0	98.1	90.3
	水分（%）	参考値	4.2	11.6
成り行き温湿度	性状	白色の粉末	白色の粉末	変化なし
	定量試験（%）	95.0～105.0	98.1	94.9
	水分（%）	参考値	4.2	8.4

注）定量試験及び水分は 3 ロットの平均値

〈トラマドール塩酸塩 OD 錠 50mg「KO」〉

保存条件	試験項目	製剤の規格	試験開始時	1 ヵ月後
25℃、60%RH	性状	白色の粉末	白色の粉末	変化なし
	定量試験（%）	95.0～105.0	98.2	95.3
	水分（%）	参考値	4.0	7.9
40℃、75%RH	性状	白色の粉末	白色の粉末	変化なし
	定量試験（%）	95.0～105.0	98.2	88.6
	水分（%）	参考値	4.0	11.8
成り行き温湿度	性状	白色の粉末	白色の粉末	変化なし
	定量試験（%）	95.0～105.0	98.2	94.7
	水分（%）	参考値	4.0	8.4

注）定量試験及び水分は 3 ロットの平均値

5）結論

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」及び 50mg「KO」の粉砕時の安定性試験を実施した結果、1ヵ月目まで性状には変化は見られなかった。定量値は低下したが、水分値が顕著に増加したことから、定量値の低下は吸湿による見かけ上の変化と判断された。

本剤の粉砕品を無包装状態で保存した場合には含量低下が生じる可能性があるが、これは吸湿による水分増加によると考えられた。このため、本剤を粉末にして使用する場合には、粉砕後直ちに分包するか、あるいは湿気を避けて保管する必要があると考えられた。

本剤の粉砕投与は承認外使用であり、また粉砕投与した場合の有効性、安全性、体内動態等の確認は行なっておりませんので、本データのご提供は粉砕投与を推奨するものではございません。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [32)]

1）試験目的

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」及び 50mg「KO」の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認する。

2）試験検体

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」及び 50mg「KO」

3）試験方法

① 崩壊懸濁試験

本剤を 1 錠、シリンジにとり（ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す）、温湯（約 55℃）20mL を採取した。5 分放置後にシリンジを 3 回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。

② 通過性試験

①のシリンジ内の液を 8 フレンチ（Fr.）の経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過状態を確認した。

4）試験結果

① 崩壊懸濁試験

25mg 錠、50mg 錠ともに錠剤は 5 分放置後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。

② 通過性試験

8Fr.の経管栄養チューブを通過し、チューブ内に残留物はなかった。

2. その他の関連資料

寿製薬株式会社　製品情報ホームページ

https://ssl.kotobuki-pharm.co.jp/iryo

自動分包機耐久性 [33)]

1）試験目的

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25 mg「KO」及び 50mg「KO」について、自動錠剤分包機を使用した際の耐久性を検討した。

2）試験検体

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25mg「KO」及び 50mg「KO」

3）使用機器

機器 No.	メーカー名	機器・型式
1	株式会社タカゾノ	自動分割分包機・CreStage-Lite2 自動錠剤供給装置・FUS-051J1
2	株式会社湯山製作所	全自動（錠剤）散薬分包機・Single-R93Z

4）試験方法

包装品、加湿錠（温度：30℃、湿度：80 %RH、3 日間吸湿させた錠剤）、並びに分割錠について、自動分包機（No.1 と 2 の 2 種類）を用いて分包を行った。

1 包 1 錠として連続 100 包、及び 1 包 5 錠として連続 20 包を分包した。

機器 No.	分包方法
1	自動錠剤供給装置の最上段カセットに錠剤をセットし自動分割分包機に供給した。 なお、分割錠は本体供給部から供給した。
2	本体供給部から錠剤を供給し、分包した。

5）評価方法

分包終了後、各々の分包品の錠剤を目視確認し、割れ、欠けの有無を確認した。

また、自動分包機の錠剤供給部の状態を確認し、粉の付着の有無を確認した。

6）判定基準

判定基準	内容
割れ	検体の約 30 %以上が欠損しているもの。
大きい欠け	概ね欠損部分が約 15 %以上、約 30 %未満のもの。
小さい欠け	概ね欠損部分が約 15 %未満のもの。

7）試験結果

① 使用機器 No.1

加湿した錠剤及び分割錠では小さい欠けが僅かに見られた。分包機への粉の付着はなかった。

検体	錠数	25 mg 錠		50 mg 錠	
		粉付着	割れ欠け	粉付着	割れ欠け
包装品	1 錠／包 （100 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
	5 錠／包 （20 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
加湿錠	1 錠／包 （100 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
	5 錠／包 （20 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	小さい欠け：1 錠
分割錠	1 錠／包 （100 包）	無	小さい欠け：1 錠	無	割れ・欠け：0 錠
	5 錠／包 （20 包）	無	小さい欠け：1 錠	無	割れ・欠け：0 錠

② 使用機器 No.2

いずれの検体においても、錠剤の割れ・欠けおよび分包機への粉の付着はなかった。

検体	錠数	25 mg 錠		50 mg 錠	
		粉付着	割れ欠け	粉付着	割れ欠け
包装品	1 錠／包（100 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
	5 錠／包（20 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
加湿錠	1 錠／包（100 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
	5 錠／包（20 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
分割錠	1 錠／包（100 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠
	5 錠／包（20 包）	無	割れ・欠け：0 錠	無	割れ・欠け：0 錠

8）**結論**

トラマドール塩酸塩 OD 錠 25 mg「KO」及び 50 mg「KO」の包装品、加湿錠、並びに分割錠を自動錠剤分包機で分包した際の錠剤の耐久性について検討した。

自動錠剤分包機で分包した際に、加湿錠の 5 錠／包で 1 錠、分割錠の 1 錠／包及び 5 錠／包の各々で 1 錠に小さい欠けが認められたのみであり、本剤は自動錠剤分包機での分包に対して十分な耐久性を有すると考えられた。

一般的に口腔内崩壊錠は速やかな崩壊のために吸湿しやすい設計となっており、吸湿すると錠剤硬度の低下や重量並びに厚みの増加が生じる。このため、吸湿した錠剤では、分包機内での錠剤の損傷、分包機の分包障害等の可能性が考えられる。本剤も口腔内崩壊錠であり、同様の障害が懸念されることから、錠剤の吸湿には十分に注意し、包装から取り出した後は速やかに分包することが必要であると考えられる。また、製品の吸湿を避けるため、分包機内での保管は推奨されない。

本剤は、片面に割線を施してあり、容易に分割することが可能な錠剤であるが、分割した場合には分割面が形状的に脆弱になる可能性が考えられる。分割錠では、欠け等の発生頻度が高くなることが懸念されるため、分割錠を自動分包機で分包する際には取扱いに十分注意する必要があると考えられた。

製造販売元 寿 製 薬 株 式 会 社
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198