

ワントラム錠 100mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
日本新薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本新薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 海外における開発の経緯	2
1.5.3 国内における開発の経緯	2
1.5.4 試験成績の概要	4
1.5.4.1 品質に関する試験	4
1.5.4.2 臨床試験	4
1.5.5 特徴及び有用性	6
1.5.6 承認申請	7
1.5.7 申請製剤以外の開発について	7

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

トラマドール塩酸塩は、1963年にドイツの Grünenthal 社がモルヒネよりも依存性の弱い鎮痛薬を目指して創製したアミノ基を有するフェノールエーテル類の化合物である（図 1.5.1-1）。

本薬は、 μ -オピオイド受容体作動作用及びモノアミン（ノルアドレナリン及びセロトニン）再取り込み阻害作用を有し、種々の侵害受容性疼痛モデル並びに神經障害性疼痛モデルにおいて鎮痛効果を示す。

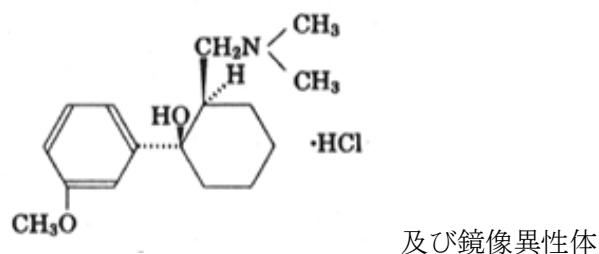


図 1.5.1-1 トラマドール塩酸塩の化学構造式

化学名：(1*RS*,2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride
分子式： $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ 、分子量：299.84

1.5.2 海外における開発の経緯

トラマドール塩酸塩には経口剤、注射剤、坐剤等の種々の剤形があり、そのうち経口剤については、即放性のカプセル剤及び錠剤、徐放性の錠剤等が開発されている。カナダのPaladin Labs社¹は、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（商標名Contramid）を用いることで約1日かけて薬物を溶出する独自の放出制御技術を開発し、トラマドール塩酸塩の製剤設計に適用した。すなわち、外層に即放性成分となるトラマドール塩酸塩を、内核に徐放性成分となるトラマドール塩酸塩とContramidの混合物を配置する有核構造とし、即放性製剤を1日4回経口投与したときと同程度の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）となるように両成分の割合を調整した。その結果、即放性と徐放性の両方の特性を兼ね備えた製剤として、Tramadol Contramid once a day (Tramadol Contramid OAD) が誕生した。

そこで、Paladin Labs 社は Tramadol Contramid OAD を 1 日 1 回投与の新たな徐放性の経口剤として開発を進め、「中等度～高度の疼痛の治療」を効能・効果としてフランスで最初に承認された（国際誕生日：2005年2月2日）。その後世界41カ国で承認を取得し、現在17カ国で販売中である。

1.5.3 国内における開発の経緯

国内ではトラマドール塩酸塩の筋肉内投与の注射剤が「各種癌、術後における鎮痛」の効能・効果で1977年に承認された（トラマール注100、承認番号：21500AMZ00018000）。その後、即放性の経口剤が2010年に「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」で承認され、2013

¹ 現在の会社名（2011年10月以前はLabopharm社）

年には慢性疼痛への適応が追加され、現在「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種癌及び慢性疼痛における鎮痛」を効能・効果としている（トラマールカプセル 25 mg 承認番号：22200AMX00872000、トラマールカプセル 50 mg 承認番号：22200AMX00873000）。日本新薬株式会社（日本新薬）はこれらの注射剤及び経口剤を販売中であり、それ以外のトラマドール塩酸塩製剤としては、経口のアセトアミノフェンとの配合剤（トラムセット配合錠）が上市されている。

これらの国内で使用可能な経口剤は、いずれも 1 日 4 回投与の即放性製剤である。徐放性製剤では服薬アドヒアランスの向上や安定した鎮痛効果などが期待でき、患者の生活様式に応じた新たな治療選択肢の提供につながると考えられ、日本新薬はPaladin Labs社と 2010 年にTramadol Contramid OADの国内での開発契約を締結した²。そこで、1 日 1 回の経口投与でトラマールカプセルと同一の効能・効果を目指し、NS-24（トラマドール塩酸塩を 100 mg 含有するTramadol Contramid OADのフィルムコーティング錠）の臨床試験を実施した。

日本新薬における開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

資料区分	試験期間				
	平成 [] 年 (20 [] 年)	平成 [] 年 (20 [] 年)	平成 [] 年 (20 [] 年)	平成 [] 年 (20 [] 年)	平成 [] 年 (20 [] 年)
試験項目					
品質	製剤・規格及び試験方法				
	安定性	製剤・長期保存試験（継続実施中 製剤・加速試験 製剤・苛酷試験			
臨床	第Ⅰ相	健康成人男性における単回及び反復投与試験（NS24/P1/01、PK）			
	第Ⅲ相	がん疼痛を対象にした比較試験（NS24/P3/01、実薬対照二重盲検）			
		がん疼痛を対象にした継続投与試験（NS24/P3/02、非対照非盲検）			
		変形性関節症を対象にした比較試験（NS24C/P3/01、プラセボ対照二重盲検）			
		帯状疱疹後神経痛を対象にした比較試験（NS24C/P3/02、プラセボ対照二重盲検）			
		慢性疼痛を対象にした長期投与試験（NS24C/P3/03、非対照非盲検）			

図 1.5.3-1 NS-24 の開発の経緯図

² 親会社による組織再編に伴い、2014年9月以降Tramadol Contramid OADはEndo Ventures社（アイルランド）に承継された。

第 I 相試験では日本人健康成人男性を対象に NS-24 を単回又は反復経口投与し、トラマドール及び活性代謝物 M1（モノ-O-脱メチル体）の血漿中濃度を測定した。食事の影響を含む本剤の薬物動態並びに安全性を検討した。また、トラマドール塩酸塩の即放性製剤（即放カプセル）投与時と比較した。

次に、医薬品医療機器総合機構と [REDACTED] 相談（平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施、#P [REDACTED]）を行い、助言に基づいて第 III 相として 5 試験実施した。各種癌に伴うがん疼痛患者を対象とする試験では、トラマドール塩酸塩の即放カプセルに対する非劣性を検証する比較試験及び長期投与したときの安全性及び有効性を検討する継続投与試験を実施した。慢性疼痛では代表的な疾患である変形性関節症及び帶状疱疹後神經痛の患者を対象とし、それぞれプラセボを対照とする比較試験を実施した。さらに、変形性関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊椎管狭窄症、帶状疱疹後神經痛、有痛性糖尿病性神經障害、複合性局所疼痛症候群及び線維筋痛症を含む慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験を実施した。

なお、本剤の医薬品製造販売承認申請の申請区分は新剤型医薬品であり、非臨床については新たに実施した試験はない。

1.5.4 試験成績の概要

1.5.4.1 品質に関する試験

製剤の規格及び試験方法については、Paladin Labs 社で設定された規格及び試験方法を参考とし、国内で試験を実施し、その成績に基づき設定した。製剤の安定性試験は、ICH ガイドラインに従って実施し、長期保存試験（12 箇月）及び加速試験（6 箇月）の成績より、本剤の有効期間を「室温 24 カ月間」と設定した。なお、長期保存試験は継続中であり、その結果に基づき有効期間を延長する予定である。

原薬は [REDACTED] に [REDACTED] されており、原薬の規格及び試験方法は、[REDACTED] の規格及び試験方法に基づき設定した。

1.5.4.2 臨床試験

健康成人男性を対象にした第 I 相試験（NS24/P1/01）、がん疼痛を対象にした第 III 相試験（NS24/P3/01、NS24/P3/02）及び慢性疼痛を対象にした第 III 相試験（NS24C/P3/01、NS24C/P3/02、NS24C/P3/03）を国内で実施した（全て評価資料）。

(1) 第 I 相試験（NS24/P1/01）

健康成人男性に NS-24（100、200 及び 300 mg）を単回又は反復経口投与した際の安全性及び薬物動態を検討した。また、即放カプセル投与時と比較した。

安全性では、本剤に特異的な有害事象は認められず、即放カプセルと同様に、主な有害事象は悪心であった。すべての有害事象は軽度、非重篤で、本剤 300 mg 反復経口投与までの忍容性が確認された。

トラマドール及び活性代謝物 M1 の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$) から、絶食時に本剤を単回経口投与すると、100～300 mg のトラマドール及び M1 の薬物動態に線形性が認

められた。本剤 200 mg 単回経口投与では、薬物動態に及ぼす食事の影響はないものと判断した。絶食時に本剤を単回経口投与（200 mg）及び即放カプセルを 1 日 4 回経口投与（50 mg×4）した場合では、両製剤のトラマドール及び M1 の C_{max} 及び AUC は同等と判断した。食後に本剤を反復経口投与（200 及び 300 mg）すると、トラマドール及び M1 の血漿中濃度は反復投与 3 日目には定常状態に達するものと推察された。また、本剤を反復投与後の累積効果は低かった。

(2) がん疼痛を対象にした第 III 相試験 (NS24/P3/01、NS24/P3/02)

NS-24 のトラマドール塩酸塩の即放カプセルに対する非劣性を検証するため、トラマールカプセルで疼痛コントロールが確認されたがん疼痛患者を対象に、即放カプセルを対照とした二重盲検並行群間比較試験を実施した (NS24/P3/01)。二重盲検期での投与量は観察期で確認したトラマールカプセルの患者ごとの 1 日定時用量（100、200、300 mg/日）とし、NS-24 は夜就寝前に 1 日 1 回、即放カプセルは 1 日 4 回、それぞれ 7 日間経口投与した。また、治験薬投与開始以降に定時投与では鎮痛効果が不十分と考えられる場合は、レスキュー・ドーズとしてトラマールカプセル 25 mg 又は 50 mg を治験薬の投与量に応じて投与した。主要評価項目である二重盲検期終了日前 3 日間及び観察期終了日前 3 日間の visual analog scale (VAS) 平均値変化量について、NS-24 の即放カプセルに対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である VAS の推移、1 日の有痛時間、夜間の睡眠、レスキュー・ドーズの使用回数並びに治療の満足度も、両群間に差は認められなかった。安全性では、主に恶心、嘔吐、便秘などオピオイドに特徴的な有害事象が認められたがほとんどが軽度であり、即放カプセルと比較して安全性が大きく異なることはなかった。

上記試験 (NS24/P3/01) において有効性が確認され、忍容性に問題のない患者を対象に、本剤 100～400 mg/日を 1 日 1 回長期投与(最長 24 週間)したときの安全性及び有効性を検討するため、非対照非盲検の継続投与試験を実施した (NS24/P3/02)。主要評価項目である疼痛コントロール状況は、期間中の各時期とも概ね 60%から 70%の患者が良好であった。また、副次評価項目である VAS の推移、1 日の有痛時間、夜間の睡眠も試験期間を通して問題はなく、レスキュー・ドーズの使用回数及び使用量は 85%以上の患者がそれぞれ 1 回以下及び 25 mg 以下であった。治療の満足度も試験期間を通して 80%以上の患者が「非常に満足」又は「満足」であり、疼痛コントロール状況は良好であった。これらのことから、長期投与によって耐薬性を生じる可能性は低いと考えられた。安全性では、恶心、嘔吐、便秘などのオピオイドに特徴的な有害事象が主であり、投与後期に初回発現する事象や、用量増加に伴い発現頻度が増加するような事象は認められなかった。

(3) 慢性疼痛を対象にした第 III 相試験 (NS24C/P3/01、NS24C/P3/02、NS24C/P3/03)

変形性関節症による慢性疼痛を有し、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) では鎮痛効果不十分な患者を対象とした NS24C/P3/01 試験、並びに帶状疱疹後神経痛を有し、非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬では鎮痛効果不十分な患者を対象とした NS24C/P3/02 試験にて、NS-24 の有効性と安全性を検証するためのプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。いずれの試験も、用量調節期において本剤 100 mg/日から投与を開始し、有効性と忍容性を勘案しながら 100～400 mg/日の範囲で用量調節を行った。鎮痛効果が得られた被験者は二重盲検期へ移行し、用量調節期

で決定した被験者ごとの至適用量で本剤又はプラセボを 4 週間投与し、その間に鎮痛効果が不十分と判断した場合は治験薬の投与を中止する試験デザインとした。

変形性関節症（NS24C/P3/01）及び帶状疱疹後神経痛（NS24C/P3/02）を対象とした慢性疼痛に対し、有効性の主要評価項目である二重盲検期開始時から鎮痛効果が不十分となるまでの期間は、いずれの試験においても NS-24 群がプラセボ群より有意に長かった。VAS 値の変化量や痛みの改善度などの副次評価項目もプラセボに対する優越性が検証され、良好な鎮痛効果が確認された。安全性では、有害事象のほとんどが軽度であり、主にオピオイドに特徴的な恶心、嘔吐及び便秘が認められた。これらの事象は投与中止や制吐薬、緩下薬による対症療法にて対処可能で、臨床上許容できるものであった。以上より、NSAIDs では鎮痛効果不十分な変形性関節症患者、並びに非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬では鎮痛効果不十分な帶状疱疹後神経痛患者に対し、NS-24 の 1 日 1 回の経口投与で有効であることが検証され、安全性に大きな問題がないことが確認された。

さらに、非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs、プレガバリン、ノイロトロピンなど）や鎮痛補助薬の薬物治療では鎮痛効果不十分な慢性疼痛患者を対象に、NS-24 100～400 mg/日を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非対照非盲検の長期投与試験を実施した（NS24C/P3/03）。この試験では、侵害受容性疼痛（変形性関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症）、神経障害性疼痛（帶状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群）及び線維筋痛症を対象疾患とした。NS-24 の投与は用量調節期（6 週間）に 100 mg/日から開始し、痛みの改善度が中等度改善（かなり痛みが和らいだ）以上となるように、有効性と忍容性を勘案しながら增量（減量又は用量維持）して用量調節した。次にコントロール期として、用量調節期で確認された被験者ごとの至適用量で 46 週間継続投与した。有効性評価において、用量調節期に低下した VAS 値はその後も徐々に低下し、コントロール期終了時まで鎮痛効果は持続した。痛みの強度の変化量及び生活の質の指標である SF-36 スコアの改善もコントロール期終了時まで継続して認められた。これらのことから、長期投与によって耐薬性を生じる可能性は低いと考えられた。安全性については、NS24C/P3/01 及び NS24C/P3/02 試験と同様に、主にオピオイドに特徴的な恶心、嘔吐及び便秘が投与開始初期に認められた。また、各 visit の評価時期での完全服薬率は 71.5%～93.4% の間で推移し、服薬遵守状況は良好であった。以上より、非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬の薬物治療では鎮痛効果不十分な慢性疼痛患者に対し、長期投与においても NS-24 の安全性に大きな問題はなく、安定した鎮痛効果が確認された。

1.5.5 特徴及び有用性

(1) 本剤はトラマドール塩酸塩を有効成分とする 1 日 1 回経口投与の徐放錠である。トラマドール塩酸塩は WHO 方式がん疼痛治療法の 3 段階除痛ラダーで第 2 段階に位置づけられ、本剤は第 2 段階薬では国内で初めての徐放性製剤である。がん疼痛においては、定時投与に徐放性製剤を、また用量調節や突出痛に対するレスキュー・ドーズには既承認の即放性製剤を使用し、両者の組み合わせによる疼痛管理が可能となる。また、慢性疼痛においても徐放性のオピオイド鎮痛薬の使用が推奨されており、本剤は国内で使用可能なオピオイド鎮痛薬の中では初めての経口の徐放性製剤となる。

- (2) 本剤を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、即放カプセルを 1 日 4 回経口投与した場合と同等であり、食事の影響を受けなかった。
- (3) 本剤は、がん疼痛及び慢性疼痛に対して 100～400 mg/日で良好な鎮痛効果を示した。主な有害事象として、オピオイド鎮痛薬に特徴的な便秘、恶心、嘔吐等が発現した。これらの多くは軽度であり、投与中止や減量又は制吐薬、緩下薬等の対症療法で臨床管理可能であり、安全性に大きな問題は認められなかった。
- (4) 慢性疼痛を対象にした試験において、本剤の服薬遵守状況は同様の試験デザインで実施したトラマドール塩酸塩の即放カプセルより良好であった。

以上のことから、即放カプセルと同様の有効性及び安全性を示す本剤は、1 日 1 回の経口投与という利便性から、がん疼痛及び慢性疼痛に対する新たな治療選択肢として有用と考えられる。

1.5.6 承認申請

日本新薬は、トラマドール塩酸塩の徐放錠を以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。なお、申請区分は「(5) 新剤型医薬品」であり、効能・効果はトラマールカプセルと同一である。

販売名	ワントラム錠 100 mg
効能・効果(案)	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛
用法・用量(案)	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300 mg を 1 日 1 回経口 投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400 mg を 超えないこととする。

1.5.7 申請製剤以外の開発について

トラマドール塩酸塩の即放性の口腔内崩壊錠を申請中である。 [REDACTED]

[REDACTED]

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
別添 1 欧州製品概要	3
和訳	12
別添 2 製品情報 (Tridural、カナダ)	21
和訳	60

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国における承認・販売状況

Paladin Labs 社（旧 Labopharm 社、カナダ）が開発したトラマドール塩酸塩の徐放錠 Tramadol Contramid once a day (Tramadol Contramid OAD) は、2005 年 2 月にフランスで最初に承認された。その後現在に至るまで世界 41 カ国で承認を取得し、そのうちフランス、ドイツ、スロバキア、チェコ共和国、ポルトガル、スペイン、ポーランド、ベルギー、オーストリア、イギリス、イタリア、韓国、オーストラリア、ルクセンブルク、カナダ、イスラエル及びイスイスの 17 カ国で販売中である。

なお、米国については 2008 年に本剤の承認を取得し、2009 年から Purdue Pharma 社が Ryzolt の製品名で上市し、2012 年に販売を終了した。

(2) 外国における効能・効果及び用法・用量

Tramadol Contramid OAD の欧州製品概要及びカナダの製品情報（商標名 Tridural）に記載されている効能・効果及び用法・用量を表 1.6-1 に示す。

なお、欧州製品概要及びカナダの製品情報の原文及び和訳を、それぞれ別添 1 及び別添 2 に示す。

表 1.6-1 外国における効能・効果及び用法・用量

資料名	欧州製品概要（2012年9月）	カナダ製品情報（Tridural、2013年1月）
剤型 / 含量	徐放錠 / トラマドール塩酸塩 100 mg 含有	徐放錠 / トラマドール塩酸塩 100 mg 含有
効能・効果	中等度～高度の疼痛治療	成人における中等度から中高度の疼痛管理
用法・用量	<p>開始用量は 100 mg を 1 日 1 回、通常用量は 200 mg を 1 日 1 回で、夜に服用するのが望ましい。この用量で十分な疼痛緩和が得られない場合は、100 mg ずつ 300 mg まで又は 1 日 1 回最大 400 mg まで增量してよい。</p> <p>通常は最小の鎮痛有効量を使用し、特別な場合を除いて 1 日 用量として 400 mg を超えてはならない。</p> <p>Tramadol Contramid Once a Day は疼痛治療に必要な期間だけ使用する。疾患の進行具合や重篤度に応じて疼痛治療を継続するかどうかは、（必要とあれば治療していない期間を含めて）入念な観察を定期的に行って継続治療の必要性を判断する。</p> <p>投与用量は、痛みの程度や個々の患者の感受性に応じて調節する。本錠は、食事の有無にかかわらず、割ったり噛んだりせずに十分な量の液体と共に服用する。Tramadol Contramid OAD には 100、200 及び 300 mg の錠剤があり、状況に合わせて適切な用量の錠剤を使用する。Tramadol Contramid OAD は 24 時間ごとに服用する。</p>	<p>TRIDURAL の開始用量は 100 mg/日とする。1 日用量は 2 日ごとに 100 mg/日ずつ漸増し（すなわち、投与 3 日目に 200 mg/日を開始する）、個々の患者に対して適切な疼痛コントロールと忍容性を均衡させる。300 mg/日を要する患者には、少なくとも 4 日間漸増を行う（すなわち、投与 5 日目に 300 mg/日）。1 日用量及び漸増は、各患者に対して個別化すること。治療は最小有効用量で継続すること。TRIDURAL は、300 mg/日を超えて投与しないこと。</p> <p>個別患者に対する適正な用量とは、副作用がない、又は副作用に忍容可能な用量で 24 時間にわたって疼痛をコントロールできる量のことである。</p> <p>トラマドール治療開始時にオピオイドを投与していない患者：オピオイド鎮痛薬の投与歴のない患者に対する TRIDURAL の初回投与量は、100 mg/日である。</p> <p>現在、他のトラマドール製剤を投与している患者：現在、他の経口即放性トラマドール製剤を投与している患者は、トラマドールの総 1 日投与量が同じ又はそれより低い用量の TRIDURAL 錠に切り替えることができる。</p>

Version: MDT/SPC/100/05
Date Issued: 07 Sep 2012

Summary of Product Characteristics

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tramadol Contramid Once a Day 100 mg prolonged-release tablets

Name of the medicinal product in RMS: Monotramal L.P.Une prise quotidienne

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One prolonged-release tablet contains 100mg tramadol hydrochloride

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet.

White to off white, plain, bevelled edge, round biconvex tablet

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of moderate to severe pain.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults and adolescents (12 years and over):

The starting dose is one 100 mg prolonged-release tablet once daily. The usual dose is one 200 mg prolonged-release tablet once daily, to be taken preferably in the evening. If this does not provide sufficient pain relief, the dosage can be increased in 100 mg dose increments to 300 mg or to a maximum of 400 mg once daily.

In general, the lowest effective analgesic dose should be chosen. A daily dose of 400mg of tramadol should not be exceeded except in special clinical cases.

Tramadol Contramid Once a Day should not be used for a period longer than absolutely necessary. If continued pain treatment is necessary due to the nature and severity of the illness, careful regular surveillance should be carried out (including periods without treatment, if necessary) in order to determine the need for continued treatment.

Children (under 12):

Tramadol Contramid Once a Day is not recommended for the treatment of children (under 12 years of age).

Elderly patients:

Dose adjustment in elderly patients (up to 75 years of age) without clinically relevant hepatic or renal impairment is normally not necessary. In patients over 75 years, the elimination half-life of tramadol may be prolonged. Use in these patients is not recommended.

Renal impairment, dialysis and hepatic impairment:

Tramadol Contramid Once a Day is not recommended for patients with severe hepatic impairment or with severe renal impairment (creatinine clearance <10 ml/min, see section 4.3). Caution is advised in patients with moderate hepatic or moderate renal

impairment (creatinine clearance <30 ml/min) (see section 4.5).

Method of administration

The dosage should be adjusted according to the severity of pain and the response of the individual patient.

The tablets should be swallowed whole, with a sufficient quantity of liquid and not divided or chewed. The tablets can be taken with or without food.

Alternative tablet strengths of *Tramadol Contramid Once a Day* are available. Where necessary, appropriate tablet strengths should be used to achieve the required dose.

Tramadol Contramid Once a Day should be taken once every 24 hours.

4.3 Contraindications

Known hypersensitivity to tramadol or to any of the excipients.

Acute intoxication or overdose with CNS depressants (alcohol, hypnotics, other opioid analgesics, etc.).

Patients receiving concomitant treatment with MAO inhibitors or who have been treated with MAO inhibitors during the past 2 weeks (see section 4.5).

Concomitant treatment with linezolid (see section 4.5).

Severe hepatic or severe renal impairment (creatinine clearance < 10ml/min).

Epilepsy not adequately controlled by treatment. (See section 4.4).

Tramadol must not be administered during breastfeeding if long-term treatment, i.e. more than 2 to 3 days, is necessary (see section 4.6).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Consumption of alcohol is not recommended during treatment with tramadol.

Concomitant treatment with carbamazepine is not recommended (see section 4.5).

Warnings:

Tramadol has a low potential for dependence. However, with long-term use, tolerance and psychological and/or physical dependence may develop. At therapeutic doses, withdrawal symptoms have been reported with a frequency of 1 in 8,000 while reports of dependence and abuse have been less frequent. Because of the potential for dependence or withdrawal to occur, the clinical need for continued analgesia should be reviewed regularly. In patients with a tendency to drug abuse or dependence, tramadol should only be used for short periods under strict medical surveillance.

Tramadol is not suitable as a substitute in opioid dependent patients. Although it is an opioid agonist, tramadol cannot suppress morphine withdrawal symptoms.

Respiratory depression or patient taking CNS depressants:

Caution is recommended with administration of tramadol in patients at risk for respiratory depression or receiving medicinal products likely to produce respiratory depression.

Precautions:

Tramadol should be used with caution in patients with head trauma, increased intra-

cranial pressure, impairment of hepatic or renal function, in patients in shock, an altered state of consciousness (with no obvious cause), respiratory centre disorders or respiratory dysfunction and in diabetic patients because of the occurrence of hypoglycemia with tramadol.

There is an increased risk of seizures if the tramadol dose exceeds the maximum recommended daily dose (400 mg). Seizures have been reported at the therapeutic doses. Patients with controlled epilepsy or patients with a known risk of seizure should only be treated with tramadol in cases of absolute necessity. There is an increased risk of seizures in patients taking concomitant medications which lower the seizure threshold (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant medication contraindicated during treatment with tramadol

Tramadol must not be used in combination with selective or nonselective MAO inhibitors. Serotonin Syndrome (diarrhoea, tachycardia, sweating, tremor, confusion and coma) may develop (see section 4.3).

Linezolid: Treatment experience with non-selective MAOI indicates a risk of development of Serotonin Syndrome: diarrhoea, tachycardia, sweating, tremor, confusion and coma.

Concomitant medication not recommended during treatment with tramadol

Mixed agonist-antagonists (buprenorphine, nalbuphine and pentazocine): Concomitant treatment with tramadol is not recommended because theoretically, this could reduce the analgesic effects of the pure agonist due to competitive blocking of receptors, resulting in the risk of occurrence of withdrawal symptoms.

Alcohol: Alcohol increases the sedative effect of opioid analgesics. The resulting drowsiness can be dangerous while driving or operating machinery. Alcoholic beverages and medicinal products containing alcohol should not be consumed during treatment with tramadol (see section 4.7).

Carbamazepine (enzyme inducer): Possibility of decreased plasma concentrations of tramadol and its pharmacologically active metabolite, resulting in reduction of the analgesic effect.

Naltrexone: Use of tramadol with naltrexone may reduce the analgesic effect. If necessary the analgesic dose can be increased.

Concomitant medication to be used with care during tramadol treatment

Other morphine derivatives (including antitussives and substitution treatments) benzodiazepines, barbiturates: Major risk of respiratory depression, can be fatal in case of overdose.

Other CNS depressants: Opioid analgesics, barbiturates, benzodiazepines, sedative antidepressants, sedative H1 antihistamines, anxiolytics other than benzodiazepines, hypnotics, neuroleptics, centrally acting antihypertensives, thalidomide, baclophen: Increased risk of central nervous system depression. The resulting impaired reaction time can make driving and operating machinery dangerous.

Tramadol can induce convulsions and increase the potential for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants, antipsychotics and other seizure threshold-lowering medicinal products (such as bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) to cause convulsions.

Concomitant therapeutic use of tramadol and serotonergic drugs, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), MAO inhibitors (see section 4.3), tricyclic antidepressants and mirtazapine may cause serotonin toxicity. Serotonin syndrome is likely when one of the following is observed:

- Spontaneous clonus
- Inducible or ocular clonus with agitation or diaphroesis
- Tremor and hyperreflexia
- Hypertonia and body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ and inducible or ocular clonus.

Withdrawal of the serotonergic drugs usually brings about a rapid improvement.

Treatment depends on the type and severity of the symptoms.

Venlafaxine: Risk of convulsions and/or Serotonin Syndrome.

Caution should be exercised during concomitant treatment with tramadol and coumarin derivatives (e.g. warfarin) due to reports of increased INR and ecchymoses in some patients.

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Fertility:

No fertility studies have been conducted with *Tramadol Contramid Once a Day*.

Pregnancy:

Tramadol should not be used during pregnancy unless clearly necessary. In humans, there is insufficient data available to appropriately assess the safety of tramadol use in pregnant women.

As with other opioid analgesics:

- Tramadol crosses the placental barrier.
- Chronic use of tramadol may induce – at any dosage – a withdrawal syndrome in newborns.
- At the end of pregnancy, high dosages, even for short-term treatment, may induce respiratory depression in the newborn.

Animal studies have not shown any teratogenic effects, but at high doses, foetotoxicity due to maternotoxicity appeared (see Section 5.3).

Breast Feeding:

Tramadol and its metabolites have been detected in human breast milk in small amounts. An infant could ingest 0.1% of the single dose given to the mother. A single administration of tramadol does not usually require breastfeeding to be interrupted. If repeated administration is needed for several days, i.e. more than 2 to 3 days, breastfeeding should be suspended. If long-term treatment after birth is necessary, breastfeeding is contraindicated (see Section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tramadol may cause dizziness and/or drowsiness and has, even when used according to the directions, an influence on the ability to drive and use machines. This effect may occur at the beginning of treatment, and may be potentiated by alcohol and concomitant use of other CNS-depressants or antihistamines. If patients are affected they should be warned not to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported undesirable effects, nausea and dizziness, have been observed in more than 10% of patients.

Cardiac disorders

Uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): effects on cardiovascular regulation (palpitations, tachycardia, orthostatic hypotension or cardiovascular collapse). These undesirable effects occur in particular after intravenous administration and in patients undergoing physical exertion. Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): bradycardia, Increase in blood pressure

Nervous system disorders

Very common ($\geq 1/10$): dizziness.

Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$): headaches, confusion.

Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): changes in appetite, paraesthesia, tremor, respiratory depression, epileptiform seizures.

Respiratory depression may occur if the quantities administered greatly exceed the recommended doses and in the case of concomitant administration of other CNS depressant medicinal products. (See section 4.5).

Epileptiform seizures primarily occurred following administration of high doses of tramadol or following concomitant treatment with medicinal products that lower the seizure threshold or trigger seizures. (See sections 4.4 and 4.5).

Psychiatric disorders

Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): hallucinations, confusion, sleep disturbance, nightmares.

After the administration of tramadol, in rare cases, various psychiatric adverse events may occur, the nature and severity of which vary between patients (depending on the individual reactivity and the duration of treatment). Mood disorders (usually euphoria, occasionally dysphoria), changes in activity (usually reduced activity, occasionally an increase) and, altered cognitive and sensory capacities (for example the ability to make decisions, perception problems) may be observed. Dependence may occur.

Eye disorders

Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): blurred vision.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

An aggravation of asthma has been reported although a causal relationship was not confirmed.

Gastrointestinal disorders

Very common ($\geq 1/10$): nausea.

Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$): vomiting, constipation, dry mouth

Uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): gastro-intestinal irritation (a feeling of gastric heaviness, flatulence).

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sweating.

Uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$): dermal reactions (for example pruritus, rash, urticaria).

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): muscular weakness.

Hepatobiliary disorders

In some isolated cases, an increase in hepatic enzymes was reported during the therapeutic use of tramadol.

Renal and urinary disorders

Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): micturition problems (difficulty in passing urine and urinary retention).

General disorders and administration site conditions

Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$): Allergic reactions (for example dyspnoea, bronchospasm, wheezing, Quincke's oedema) and anaphylaxis. Withdrawal symptoms similar to those observed during withdrawal of opiates may occur, such as agitation, anxiety, nervousness, insomnia, hyperkinesias, tremor and gastro-intestinal symptoms. Other symptoms of withdrawal have also been reported, including: panic attacks, severe anxiety, hallucinations, paraesthesia, tinnitus and other CNS problems.

Metabolism and nutrition disorders

Not known (cannot be estimated from the available data): Hypoglycemia.

4.9 Overdose

Symptoms

In tramadol intoxication, in principle, the same symptoms occur as for all other central acting analgesics (opioids). In particular, these include miosis, vomiting, cardiovascular collapse, loss of consciousness leading to coma, convulsions, respiratory depression leading to respiratory failure.

Unexpected effect of overdose: serotonin syndrome has been reported in a context of overdose or abuse with tramadol.

Treatment

General emergency measures are applicable: including maintenance of respiratory and cardiocirculatory functions.

Emptying of the stomach by means of vomiting (patient to be conscious) or by means of pumping the stomach. Gastric lavage can be considered if the ingestion of overdose is very recent. This must not delay the (repeated) administration of activated charcoal to prevent the absorption of tramadol. The antidote for respiratory depression is naloxone. There is a risk of increased convulsions with the use of naloxone. In animal tests naloxone proved to be ineffective against convulsions. In that case diazepam should be administered intravenously.

Tramadol is only minimally removed from plasma using haemodialysis or haemofiltration. Therefore treatment of acute overdose of tramadol using haemodialysis or haemofiltration alone is not a suitable way of detoxification.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Analgesics, Other opioids

ATC code: N02A X02

Tramadol is a centrally acting analgesic. It is a pure non-selective μ , delta and κ morphine receptor agonist with a higher affinity for μ receptors. Other mechanisms

responsible for the product's analgesic effects include the inhibition of the neuronal re-uptake of noradrenalin and an increase in serotonin release.

Tramadol has an antitussive effect. Unlike morphine, broad ranges of analgesic tramadol doses do not have any respiratory depressant effect. Nor is there any effect on gastro-intestinal motility. The effects on the cardiovascular system tend to be slight. Tramadol has 1/10 to 1/6 the potency of morphine.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following oral administration of a single dose, *Tramadol Contramid Once a Day* is almost completely absorbed (>90%).

The absolute bioavailability is approximately 70%, independent of food intake. The difference between the tramadol absorbed and the non-metabolised available tramadol is probably due to a weak first-pass effect. The first-pass effect following oral administration is a maximum of 30%.

Tramadol has a high tissue affinity (volume of distribution = 203 ± 40 litres). Approximately 20% is bound to plasma proteins.

Following single-dose administration of one 200 mg *Tramadol Contramid Once a Day* prolonged-release tablet, in a fasted state, a mean maximum plasma concentration (C_{max}) of 241 ± 62 ng/ml is reached after a median time (t_{max}) of 6.0 hours.

Tramadol crosses the blood-brain barrier and the placenta. Very small quantities of the active substance and its O-demethylated derivative have been found in breast milk (0.1% and 0.02% of the administered dose respectively).

The elimination half-life is approximately 6 hours, regardless of route of administration. The half life can be prolonged by a factor of approximately 1.4 in patients over 75 years of age.

In man, tramadol is extensively metabolised by N- and O-demethylation and by conjugation of the O-demethylation products with glucuronic acid. Only the O-desmethyltramadol metabolite is pharmacologically active. Considerable quantitative inter-individual differences have been observed between the other metabolites: 11 different metabolites have been identified to date in urine. Tests on animals showed that O-desmethyltramadol is more potent than the parent molecule by a factor of 2 to 4. Its half life (6 healthy volunteers) is 7.9 hours (range 5.4 to 9.6 hours), similar to that of tramadol.

The inhibition of cytochrome CYP3A4 and/or CYP2D6, the isozymes responsible for biotransformation of tramadol could modify the plasma concentration of tramadol or its active metabolite. To date, no clinically significant interactions have been observed. Tramadol and its metabolites are almost wholly excreted in urine. Cumulative urinary excretion accounts for 90% of the total radioactivity of the administered dose. The half-life may be slightly longer in the case of hepatic or renal impairment. In patients with liver cirrhosis, an elimination half-life of 13.3 ± 4.9 hours (tramadol) and 18.5 ± 9.4 hours (O-desmethyltramadol) has been observed, with one extreme case of elimination half-lives of 22.3 and 36 hours respectively. In renal insufficiency (creatinine clearance < 5 ml/min), elimination half-lives of 11 ± 3.2 and 16.9 ± 3 hours respectively have been observed, with one extreme case of 19.5 and 43.2 hours respectively. *Tramadol Contramid Once a Day* presents a linear pharmacokinetic profile within the recommended therapeutic dosing regimen.

The relationship between serum concentration and analgesic effect is dose-dependent but varies considerably between individuals. A serum concentration of 100 ng/ml to 300 ng/ml is usually effective.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special risk for clinical use based on acute toxicity, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity studies. Animal studies have not shown any teratogenic effects, but at high doses, foetotoxicity due to maternotoxicity appeared.

In rats, doses of tramadol greater than or equal to 50 mg/kg/day caused toxic effects in pregnant animals and an increase in neonatal mortality. Retarded growth in the form of abnormal ossification and delayed vaginal and ocular opening were observed in the progeny. There was no change in the fertility of male animals. After higher doses (≥ 50 mg/kg/day), females showed a reduced gestation level.

In rabbits, toxic effects were revealed in the mothers and skeletal abnormalities in the progeny above doses of 125 mg/kg. Signs indicating a mutagenic effect were found in certain in vitro tests but in vivo studies did not show any such effects. Based on findings to date, tramadol can be regarded as non mutagenic.

Studies were conducted in rats and mice on the carcinogenic potential of tramadol hydrochloride. The study in rats did not show any indication of an increased frequency of tumours linked to the active ingredient. In the study on mice, an increased frequency of hepatocellular adenomas was observed in male animals (non significant dose-dependent increase above 15 mg/kg) and an increase in pulmonary tumours in females for all dosage groups (significant but non dose-dependent increase).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Polyvinyl acetate, povidone, sodium lauryl sulphate and silica (Kollidon SR), xanthan gum, hydrogenated vegetable oil (Cotton seed oil), magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, Hydroxypropyl Distarch Phosphate – (E1442) (Contramid)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf-life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Blisters: Do not store above 30 °C.

HDPE Bottles: This medicinal product does not require any special storage conditions

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC blisters with Aluminium backing foil (containing 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60 or 100 prolonged-release tablets) or

PVC/PE/PCTFE blisters with Aluminium backing foil (containing 5, 10, 15, 30, 60 or 100 prolonged-release tablets) or

HDPE Bottles containing 100 prolonged-release tablets

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

To be completed nationally

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

To be completed nationally

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

To be completed nationally

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

To be completed nationally

版 : MDT/SPC/100/05
作成日 : 2012 年 9 月 7 日

欧洲製品概要

1. 医薬品の名称

Tramadol Contramid Once a Day 100 mg 徐放錠

フランスでの製品名 : モノトラマール L.P. 1 日 1 回投与

2. 有効成分の組成及び含量

有効成分 : トラマドール塩酸塩

徐放錠 1錠には 100 mg のトラマドール塩酸塩を含有する。

賦形剤の全一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

徐放錠

白色～灰白色の、平らな縁を面取りした円形、両凸の錠剤。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

中等度～高度の疼痛治療。

4.2 用法・用量

用量

成人及び青年 (12 歳以上) :

開始用量は 100 mg を 1 日 1 回、通常用量は 200 mg を 1 日 1 回で、夜に服用するのが望ましい。この用量で十分な疼痛緩和が得られない場合は、100 mg ずつ 300 mg まで又は 1 日 1 回最大 400 mg まで增量してよい。

通常は最小の鎮痛有効量を使用し、特別な場合を除いてトラマドールの 1 日用量として 400 mg を超えてはならない。

Tramadol Contramid Once a Day は疼痛治療に必要な期間だけ使用する。疾患の進行具合や重篤度に応じて疼痛治療を継続するかどうかは、(必要とあれば治療していない期間を含めて) 入念な観察を定期的に行って継続治療の必要性を判断する。

小児 (12 歳未満) :

Tramadol Contramid Once a Day は、小児 (12 歳未満) の治療には推奨されない。

高齢患者 :

臨床的に肝機能障害又は腎機能障害のない高齢患者（75歳まで）における用量調節は通常必要ない。75歳以上の患者ではトラマドールの消失半減期が延長することがある。そのため75歳以上の患者での使用は推奨されない。

腎機能障害、透析及び肝機能障害：

Tramadol Contramid Once a Day は、重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 10 mL/分未満、4.3 項参照）を有する患者には推奨されない。中等度の肝機能障害又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満）を有する患者では注意が必要である（4.5 項参照）。

用法

投与用量は、痛みの程度や個々の患者の感受性に応じて調節する。本錠は、食事の有無にかかわらず、割ったり噛んだりせずに十分な量の液体と共に服用する。*Tramadol Contramid Once a Day* には 100、200 及び 300 mg の錠剤があり、状況に合わせて適切な用量の錠剤を使用する。*Tramadol Contramid Once a Day* は 24 時間ごとに服用する。

4.3 禁忌

トラマドール又は添加剤のいずれかに対する過敏症の既往のある患者。

中枢神経抑制薬（アルコール、催眠薬、他のオピオイド鎮痛薬など）に伴う急性中毒又は過量投与。

モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬との併用投与を受ける患者又は過去 2 週間に MAO 阻害薬による治療を受けた患者（4.5 項参照）。

リネゾリドとの併用投与（4.5 項参照）。

重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 10 mL/分未満）。

治療によって十分にコントロールされていないてんかん（4.4 項参照）。

トラマドールは、2~3 日以上の長期投与が必要な場合、授乳中に投与してはならない（4.6 項参照）。

4.4 特別な警告及び特別な使用上の注意

トラマドールの投与中、アルコールの摂取は推奨されない。カルバマゼピンとの併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。

警告：

トラマドールは弱いながら依存性があるため、長期間の使用に伴い、耐性、精神的依存又は身体的依存が発現することがある。推奨用量では離脱症状が 1/8000 の頻度で報告されているが、依存及び乱用の報告頻度はさらに低い。

依存又は離脱が発現する可能性があるため、定期的に臨床的必要性を検討すること。薬物乱用又は依存の傾向がある患者では、トラマドールは厳重な医学的監視下で短期間に限り使用すること。

トラマドールはオピオイド依存患者での代替薬として適切ではない。オピオイドアゴニストであ

るが、モルヒネの離脱症状を抑制することはできない。

呼吸抑制又は中枢神経抑制薬を服用している患者：

呼吸抑制の危険性がある患者又は呼吸抑制をもたらす可能性のある医薬品を服用している患者へのトラマドールの投与は、注意することが推奨される。

使用上の注意：

トラマドールは頭部傷害、頭蓋内圧亢進、肝機能障害又は腎機能障害、ショック、原因不明の意識レベル低下、呼吸中枢又は呼吸機能の障害を有する患者並びにトラマドールで低血糖を起こす糖尿病患者には慎重に使用すること。

トラマドールの用量が最大推奨1日量(400mg)を超えると、けいれん発作の危険性が増大する。けいれん発作は推奨用量で報告されている。コントロールされたてんかんのある患者又はけいれん発作の既往のある患者は必要に迫られた状況である場合に限り投与すること。けいれん発作閾値を低下させる他の薬剤を服用している患者ではけいれん発作の危険性が増大する(4.5項参照)。

4.5 薬物相互作用及び他の相互作用

トラマドールの投与中に禁忌となる併用薬

トラマドールは選択的又は非選択的MAO阻害薬と併用してはならない。

セロトニン症候群(下痢、頻脈、発汗、振戦、錯乱及び昏睡)が発現することがある(4.3項参照)。

リネゾリド：非選択的MAO阻害薬との併用投与の経験からセロトニン症候群(下痢、頻脈、発汗、振戦、錯乱及び昏睡)の発現危険性が示唆される。

トラマドールの投与中に推奨されない併用薬

作動薬-拮抗薬の混合型(ブプレノルフィン、ナルブフィン及びペントゾシン)：理論上、受容体で競合的に拮抗するため、トラマドールの鎮痛作用を減弱させ、結果として離脱症状を引き起こすおそれがあるため、トラマドールとの併用は推奨されない。

アルコール：アルコールはオピオイド鎮痛薬の鎮静作用を増強させる。結果として生じる眠気は、運転中又は機械の操作中は危険になりうる。トラマドールの投与中はアルコール飲料及びアルコールを含む医薬品を摂取しないこと(4.7項参照)。

カルバマゼピン(酵素誘導薬)：トラマドール及びその薬理活性代謝物の血漿中濃度を低下させ、その結果、鎮痛作用を減弱させる可能性がある。

ナルトレキソン：トラマドールとナルトレキソンの併用は鎮痛作用を減弱させることがある。必要ならば鎮痛薬の用量を增量してもよい。

トラマドールの投与中は慎重に使用すべき併用薬

他のモルヒネ誘導体(鎮咳薬及び代替療法を含む)、ベンゾジアゼピン類、バルビツール酸類：呼吸抑制を引き起こす重大な危険性があり、過量投与の場合には致命的になりうる。

他の中枢神経抑制薬：オピオイド鎮痛薬、バルビツール酸類、ベンゾジアゼピン類、鎮静性抗うつ薬、鎮静性H1抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン類以外の抗不安薬、催眠薬、神経弛緩薬、中枢作用性抗高血圧薬、サリドマイド、バクロフェン：中枢抑制の危険性が増大。結果として生

じる応答時間の悪化は、運転及び機械の操作を危険なものにするおそれがある。

トラマドールはけいれん発作を誘発し、けいれん発作を引き起こす選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン/ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (SNRI)、三環系抗うつ薬、統合失調症治療薬及びけいれん発作閾値を低下させる薬 (ブプロピオン、ミルタザピン、テトラヒドロカシナビノール) の作用を増強する。選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン/ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (SNRI)、MAO 阻害薬 (4.3 項参照)、三環系抗うつ薬及びミルタザピンのようなセロトニン作動性神経作用薬とトラマドールの併用はセロトニン神経毒を引き起こすおそれがある。セロトニン症候群では以下のような症状が表れる。

- ・自発的なクローヌス
- ・動搖又は発汗を伴う誘発クローヌス又は眼球クローヌス
- ・振戦及び神経反射亢進
- ・筋緊張亢進、発熱 (38°C以上)、誘発クローヌス又は眼球クローヌス

通常、セロトニン作動性神経作用薬の服用を中止することにより、症状は急速に改善する。

症状の型及び重篤度に応じた治療を行うこと。

ベンラファキシン：けいれん発作及び/又はセロトニン症候群の危険性。

一部の患者で INR の増加及び斑状出血が報告されたため、トラマドールとクマリン誘導体（例：ワルファリン）との併用投与では注意すること。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

生殖能：

生殖能に関する検討は *Tramadol Contramid Once a Day* で行われていない。

妊娠：

ヒトにおいて、妊娠へのトラマドール使用の安全性を適切に評価するのに利用できる十分なデータではなく、明らかに必要である場合以外、妊娠中は使用しないこと。

他のオピオイド鎮痛薬と同様に、

- トラマドールは胎盤関門を通過することが示されている。
- トラマドールの慢性的な使用は一いかなる用量でも一新生児に離脱症候群を引き起こすことがある。
- 妊娠終了時において、高用量は短期間の投与でも新生児に呼吸抑制を引き起こすことがある。動物試験では催奇形作用は示されていないが、高用量で母体毒性による胎児毒性が認められた (5.3 項参照)。

授乳：

トラマドール及びその代謝物はヒト母乳中に少量検出されたことがある。乳児は母親に投与された単回量の 0.1%を摂取するおそれがある。トラマドールの単回投与は通常授乳の中止を必要としない。数日間、すなわち 2~3 日以上の反復投与が必要な場合、授乳を中断すること。出産後、長

期投与が必要な場合、授乳は禁忌である（4.3 項参照）。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

トラマドールは浮動性めまい又は眠気を引き起こすことがあり、指示に従って使用した場合でも運転能力及び機械操作能力に影響を及ぼす。この影響は投与開始時に生じる可能性があり、アルコール、他の中枢神経抑制薬又は抗ヒスタミン薬の併用によって増強することがある。患者に影響がある場合は、運転又は機械の操作をしないよう警告すること。

4.8 副作用

最も多く報告されている副作用は悪心及び浮動性めまいであり、10%以上の患者で観察されている。

心臓障害

低頻度（1/1000 以上-1/100 未満）：心血管調節への影響（動悸、頻脈、起立性低血圧又は心血管虚脱）。これらの好ましくない作用は、特に静脈内投与後及び身体運動を行う患者にみられる。

まれに（1/10000 以上-1/1000 未満）：徐脈、血圧上昇。

神経系障害

非常に高頻度（1/10 以上）：浮動性めまい。

高頻度（1/100 以上-1/10 未満）：頭痛、錯乱。

まれに（1/10000 以上-1/1000 未満）：食欲の変化、錯覚、振戦、呼吸抑制、てんかん様発作。

呼吸抑制は、投与量が推奨用量を大幅に超える場合及び他の中枢神経系抑制剤を併用投与する場合に発現することがある（4.5 項参照）。

てんかん様発作は、主に高用量のトラマドールの投与後、あるいはけいれん発作閾値を低下させる又は発作を引き起こす医薬品との併用投与後に発現した（4.4 及び 4.5 項参照）。

精神障害

まれに（1/10000 以上-1/1000 未満）：幻覚、錯乱、睡眠障害、悪夢。

トラマドールの投与後、まれに、精神に関する様々な有害事象が発現することがあるが、その性質及び重症度は（個々の反応性及び投与期間によって）患者間で異なる。気分障害（通常は多幸、ときに不快気分）、活動の変化（通常は活動低下、時に活動亢進）、並びに認知能力及び知覚能力の変化（例：意思決定能力、知覚障害）が観察されることがある。依存が発現することがある。

眼障害

まれに（1/10000 以上-1/1000 未満）：霧視。

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

喘息の増悪が報告されているが、因果関係は確認されなかった。

胃腸障害

非常に高頻度（1/10 以上）：悪心。

高頻度（1/100 以上-1/10 未満）：嘔吐、便秘、口内乾燥。

低頻度（1/1000 以上-1/100 未満）：消化管刺激症状（胃部重圧感、鼓腸）。

皮膚及び皮下組織障害

高頻度（1/100 以上-1/10 未満）：発汗。

低頻度（1/1000 以上-1/100 未満）：皮膚反応（例：そう痒症、発疹、蕁麻疹）。

筋骨格系及び結合組織障害

まれに（1/10000 以上-1/1000 未満）：筋力低下。

肝胆道系障害

一部の散発例では、トラマドールの治療的使用中に肝酵素上昇が報告された。

腎及び尿路障害

まれに（1/10000 以上-1/1000 未満）：排尿障害（排尿困難、尿閉）。

一般・全身障害及び投与部位の状態

まれに（1/10000 以上-1/1000 未満）：アレルギー反応（例：呼吸困難、気管支けいれん、喘鳴、クインケ浮腫）及びアナフィラキシー。激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦及び胃腸症状など、オピエートの離脱において観察される症状に類似する離脱症状が発現することがある。他の離脱症状も報告されており、パニック発作、重度の不安、幻覚、錯覚、耳鳴及び他の中枢神経系障害があった。

代謝及び摂食障害

頻度不明：低血糖

4.9 過量投与

症状

トラマドールの過量投与では、基本的に、他のオピオイド鎮痛薬と同じ症状が発現する。特に、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡につながる意識消失、けいれん、呼吸不全につながる呼吸抑制がある。

過量投与での予期せぬ作用：トラマドールの過量投与又は乱用によりセロトニン症候群が報告されている。

治療

以下のような一般的な応急処置が適用される：呼吸及び心肺機能の維持。

嘔吐（意識のある患者）又は胃のポンピングによる胃内容物の排出。過量投与がごく直近のことである場合、胃洗浄を検討してもよい。これによって、トラマドールの吸収を防止するための活

性炭の（反復）投与が遅延してはならない。呼吸抑制に対する治療はナロキソンの投与である。ナロキソン投与に伴いけいれんが悪化する危険性がある。動物試験において、ナロキソンはけいれんに対して有効でないことが証明された。その場合、ジアゼパムを静脈内投与すること。血液透析又は血液ろ過により血漿から除去されるトラマドールはごくわずかである。したがって、血液透析又は血液ろ過のみを用いるトラマドールの急性過量投与の治療は適切でない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：鎮痛薬、その他のオピオイド

ATC コード：N02A X02

トラマドールは中枢性のオピオイド鎮痛薬である。トラマドールは μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に作用する非選択的なアゴニストであり、 μ 受容体との親和性が高い。トラマドールの鎮痛作用に関与する他のメカニズムには神経系でのノルアドレナリン再取込みの阻害及びセロトニン遊離の増大作用がある。

トラマドールは鎮咳作用も有する。モルヒネとは異なり、トラマドールの広範な鎮痛用量のいずれにも呼吸抑制作用はない。また、消化管運動への影響も与えない。心血管系への影響はわずかに認められる。トラマドールの効力はモルヒネの 1/10～1/6 と報告されている。

5.2 薬物動態特性

Tramadol Contramid Once a Day は、単回経口投与後、ほぼ完全に吸収される (>90%)。

絶対的バイオアベイラビリティは食物摂取量に関係なく約 70% である。吸収されるトラマドールと代謝されずに利用されるトラマドールとの相違点は、おそらく初回通過効果が低いためである。経口投与後の初回通過効果は最大 30% である。

トラマドールの組織親和性は高い (分布容積=203±40 L)。約 20% が血漿蛋白と結合する。

絶食状態で *Tramadol Contramid Once a Day* 200 mg 徐放錠 1錠を単回投与した後、到達時間 (t_{max}) 中央値 6.0 時間で平均最高血漿中濃度 (C_{max}) 241±62 ng/mL に到達する。

トラマドールは血液脳関門及び胎盤を通過する。きわめて少量のトラマドール及びその O-脱メチル体が母乳中に認められた (それぞれ投与量の 0.1% 及び 0.02%)。

消失半減期は投与経路に関係なく約 6 時間である。75 歳以上の患者では半減期が約 1.4 倍に延長するおそれがある。

ヒトにおいて、トラマドールは主に N-及び O-脱メチル体並びに O-脱メチル体のグルクロロン酸抱合体に代謝される。代謝物のうち、O-脱メチル体のみ薬理活性を有する。他の代謝物間には量的に相当な個体差が観察されており、これまで 11 種の代謝物が尿中に確認されている。動物を用いた試験では、O-脱メチル体が未変化体より 2～4 倍強力であることが示された。その半減期 (健康被験者 6 例) は 7.9 時間 (範囲 5.4～9.6 時間) で、トラマドールの半減期とほぼ同じである。

トラマドールの代謝に関するチトクローム CYP3A4 及び/又は CYP2D6 の阻害は、トラマドール又はその活性代謝物の血漿中濃度を変化させるおそれがある。これまで臨床的に重要な相互作用は観察されていない。トラマドール及びその代謝物はほとんどが尿中に排泄される。投与量の総

放射活性の 90%が累積尿中排泄量中に認められる。肝機能障害又は腎機能障害の場合、半減期はやや延長することがある。肝硬変を有する患者の消失半減期は 13.3 ± 4.9 時間（トラマドール）及び 18.5 ± 9.4 時間（O-脱メチルトラマドール）であり、極端な例ではそれぞれ 22.3 時間及び 36 時間であった。腎不全（クレアチニンクリアランス < 5 mL/分）では、消失半減期がそれぞれ 11 ± 3.2 時間及び 16.9 ± 3 時間であることが観察され、極端な例はそれぞれ 19.5 時間及び 43.2 時間であった。*Tramadol Contramid Once a Day* は、推奨される治療用量の範囲では線形の薬物動態プロファイルを示す。

ヒトによってバラツキはあるものの血清中濃度と鎮静作用は用量依存的である。通常、100～300 ng/mL が有効血清中濃度である。

5.3 前臨床安全性データ

急性毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖毒性試験の前臨床データから、臨床使用での特別な危険性は認められない。動物試験では催奇形作用は示されなかったが、高用量で母体毒性による胎児毒性が認められた。

ラットにおいて、トラマドール 50 mg/kg/日以上の用量は、妊娠動物への毒性作用及び新生仔死亡率の上昇を引き起こした。仔動物に骨化異常、並びに臍口及び開眼の遅延の形での発育遅延が観察された。雄動物の生殖能に変化は認められなかった。高用量（50 mg/kg/日以上）の投与後、雌は妊娠レベルが低下した。

ウサギにおいて、125 mg/kg 以上の用量で母動物に毒性作用、仔動物に骨格異常が認められた。変異原性作用を示す徵候は特定の *in vitro* 試験で認められたが、*in vivo* 試験ではそのような作用は認められなかった。これまでの所見に基づき、トラマドールは変異原性を示さないと考えられる。

トラマドール塩酸塩のがん原性試験がラット及びマウスで実施された。ラットを用いた試験では、活性成分に関連した腫瘍発現率増加を示す徵候は認められなかった。マウスを用いた試験において、雄に肝細胞腺腫の発現率の増加（15 mg/kg 以上で用量依存性なし）がみられ、雌ではすべての用量群で肺腫瘍の発現率の増加（有意であるが用量依存性なし）がみられた。

6. 製剤学的事項

6.1 賦形剤一覧

酢酸ビニル樹脂/ポビドン/ラウリル硫酸ナトリウム/二酸化ケイ素（製品名 Kollidon SR）、
キサンタンガム、
硬化植物油（綿実油）、
ステアリン酸マグネシウム、
軽質無水ケイ酸、
ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（E1442、製品名 Contramid）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

3 年間

6.4 保存に関する特別な注意

ブリスター・パック : 30°C以上で保管しないこと。
HDPE ボトル : 本剤は特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容

表が PVC/PVDC フィルム、裏がアルミ箔のブリスター・パック（徐放錠 5、10、15、20、30、50、60 又は 100錠入り）又は
表が PVC/PCTFE フィルム、裏がアルミ箔のブリスター・パック（徐放錠 5、10、15、30、60 又は 100錠入り）又は
徐放錠 100錠入り HDPE ボトル

すべてのパックサイズが販売されるわけではない。

6.6 使用及び取扱いに関する指示

特別な要求事項はない。

7. 医薬品販売承認取得者

国ごとに記載。

8. 医薬品販売承認番号

国ごとに記載。

9. 初回承認日/承認更新日

国ごとに記載。

10. 本文改訂日

国ごとに記載。

PRODUCT MONOGRAPH

PrTRIDURAL®

tramadol hydrochloride

Extended-release tablets 100 mg, 200 mg, 300 mg

Opioid Analgesic

Paladin Labs Inc.
6111 Royalmount Avenue, Suite 102
Montreal, Québec
H4P 2T4

Date of Preparation:
January 2, 2013

Submission Control No: 160830

This Product Monograph is the exclusive property of Paladin Labs Inc.
It may not be copied in whole or in part without the written permission of Paladin Labs Inc.

Table of Contents

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE.....	3
CONTRAINdicATIONS	3
WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	4
ADVERSE REACTIONS.....	9
DRUG ABUSE AND DEPENDENCE	14
DRUG INTERACTIONS	15
DOSAGE AND ADMINISTRATION.....	16
OVERDOSAGE	18
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	19
STORAGE AND STABILITY	23
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	24
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	26
PHARMACEUTICAL INFORMATION.....	26
CLINICAL TRIALS	26
DETAILED PHARMACOLOGY	29
TOXICOLOGY	30
REFERENCES	34
PART III: CONSUMER INFORMATION.....	36

TRIDURAL®

Tramadol hydrochloride extended-release tablets

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION**SUMMARY PRODUCT INFORMATION**

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Oral	Extended-release tablets 100 mg, 200 mg, 300 mg	<i>None</i> <i>For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.</i>

INDICATIONS AND CLINICAL USE**Adults**

TRIDURAL® (tramadol hydrochloride extended-release tablets) is indicated for the management of moderate to moderately severe pain in adults who require treatment for several days or more.

Geriatrics (> 65 years of age):

Healthy elderly subjects aged 65 to 75 years, administered an immediate release formulation of tramadol, have plasma concentrations and elimination half-lives comparable to those observed in healthy subjects less than 65 years of age. TRIDURAL® should be administered with greater caution in patients older than 75 years due to the greater potential for adverse events in this population (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**, and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Pediatrics (< 18 years of age):

The safety and effectiveness of TRIDURAL® has not been studied in the pediatric population. Therefore, use of TRIDURAL® tablets is not recommended in patients under 18 years of age.

CONTRAINDICATIONS

- TRIDURAL® should not be administered to patients who have previously demonstrated hypersensitivity to tramadol, opioids or any other component of this product. For a complete listing, see the **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING** section of the Product Monograph.
- TRIDURAL® is contraindicated in any situation where opioids are contraindicated, including acute intoxication with any of the following: alcohol, hypnotics, centrally

acting analgesics, opioids or psychotropic drugs. TRIDURAL® may worsen central nervous system and respiratory depression in these patients.

- TRIDURAL® is contraindicated with concomitant MAO inhibitors (or within 14 days of such therapy).
- TRIDURAL® is contraindicated in severe renal or hepatic impairment (creatinine clearance of less than 30 ml/min and/or Child-Pugh Class C).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

TRIDURAL® (tramadol hydrochloride extended-release tablets) must be swallowed whole and should not be broken, chewed or crushed, since this can lead to the rapid release of tramadol and absorption of a potentially fatal dose of tramadol.

Seizure Risk

Seizures have been reported in patients receiving tramadol hydrochloride within the recommended dosage range. Spontaneous postmarketing reports indicate that seizure risk is increased with doses above the recommended range. Concomitant use of tramadol hydrochloride increases the seizure risk in patients taking:

- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI antidepressants or anorectics),
- Tricyclic antidepressants (TCAs), and other tricyclic compounds (e.g., cyclobenzaprine, promethazine, etc.), or
- Other opioids.

Administration of tramadol may enhance the seizure risk in patients taking:

- MAO inhibitors (see **CONTRAINDICATIONS**),
- Neuroleptics, or
- Other drugs that reduce the seizure threshold.

Risk of convulsions may also increase in patients with epilepsy, those with a history of seizures, or in patients with a recognized risk for seizure (such as head trauma, metabolic disorders, alcohol and drug withdrawal, CNS infections). In tramadol overdose, naloxone administration may increase the risk of seizures.

Anaphylactoid Reactions

Serious and rarely fatal anaphylactoid reactions have been reported in patients receiving therapy with tramadol. When these events do occur, it is often following the first dose. Other reported allergic reactions include pruritus, hives, bronchospasm, angioedema, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Patients with a history of anaphylactoid reactions to codeine and other opioids may be at increased risk and therefore should not receive TRIDURAL® (see **CONTRAINDICATIONS**).

Drug Abuse, Addiction and Dependence

Tramadol has the potential to cause psychic and physical dependence of the morphine-type (μ -opioid). The drug has been associated with craving, drug-seeking behaviour and tolerance development. Cases of abuse and dependence on tramadol have been reported. TRIDURAL[®] should not be used in opioid-dependent patients. Tramadol has been shown to reinitiate physical dependence in some patients that have been previously dependent on other opioids. Dependence and abuse, including drug-seeking behaviour and taking illicit actions to obtain the drug, are not limited to those patients with prior history of opioid dependence. In patients with a tendency to abuse drugs or a history of drug dependence, and in patients who are chronically abusing opioids, treatment with TRIDURAL[®] is not recommended.

Proper assessment of the patient, proper prescribing practices, periodic re-evaluation of therapy, and proper dispensing and storage are appropriate measures that help to limit abuse of opioid drugs.

A Risk Management program to support the safe and effective use of TRIDURAL[®] has been established. The following are considered to be the essential components of the Risk Management program:

- a) Commitment to not emphasize or highlight the scheduling status of TRIDURAL[®] (i.e., not listed under a schedule to the CDSA) in its advertising or promotional activities;
- b) Inclusion of a PAAB-approved fair balance statement in all TRIDURAL[®] advertising and promotional materials;
- c) Provision of progress reports to TPD, MHPD and HECSB from a drug abuse surveillance program for TRIDURAL[®]
- d) Assurance that health-care education activities on pain management with TRIDURAL[®] include balanced, evidence-based and current information. Commitment to take reasonable actions to inform health-care professionals that there is Health Canada-approved patient information on benefits and risks, and to ensure that this information can be readily accessed through electronic and/or hard copy sources;
- e) Reassessment of the risk management program 2 years post product launch.

TRIDURAL[®] is intended for oral use only. Extended-release tablets may be abused by breaking, crushing, chewing, snorting, or injecting the dissolved product. These practices will result in the uncontrolled delivery of the opioid and pose a significant risk to the abuser that could result in overdose and death. This risk is increased with concurrent abuse of alcohol and other substances. With parenteral abuse, the tablet excipients can be expected to result in local tissue necrosis, infection, pulmonary granulomas, and increased risk of endocarditis and valvular heart injury.

TRIDURAL[®] should not be used to treat the symptoms of opioid withdrawal in opioid-dependent patients since it cannot suppress morphine withdrawal symptoms, even though it is an opioid agonist.

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction and is characterized by misuse for non-medical purposes, often in combination with other psychoactive substances. Tolerance as well as both physical and psychological dependence may develop upon repeated administration of opioids, and are not by themselves evidence of an addictive disorder or abuse.

Concerns about abuse, addiction, and diversion should not prevent the proper management of pain. The development of addiction to opioid analgesics in properly managed patients with pain has been reported to be rare. However, data are not available to establish the true incidence of addiction in chronic pain patients.

Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests is strongly advised.

Withdrawal Symptoms

Withdrawal symptoms may occur if TRIDURAL® is discontinued abruptly. These symptoms may include: anxiety, sweating, insomnia, rigors, pain, nausea, tremors, diarrhea, upper respiratory symptoms, piloerection, and rarely hallucinations. Other symptoms that have been seen less frequently with tramadol discontinuation include: panic attacks, severe anxiety and paresthesias.

Clinical experience suggests that signs and symptoms of withdrawal may be avoided by tapering medication when discontinuing tramadol therapy. Patients on prolonged therapy should be withdrawn gradually from the drug if it is no longer required for pain control. Clinical experience suggests that withdrawal symptoms may be relieved by reinstitution of tramadol therapy followed by a gradual, tapered dose reduction of the medication combined with symptomatic support.

Risk of Overdosage

Serious potential consequences of overdosage with TRIDURAL® are central nervous system depression, respiratory depression and death. In treating an overdose, primary attention should be given to maintaining adequate ventilation along with general supportive treatment (see **OVERDOSAGE**).

Do not prescribe TRIDURAL® for patients who are suicidal or addiction-prone.

TRIDURAL® should not be taken in doses higher than those recommended by the physician. The judicious prescribing of tramadol is essential to the safe use of this drug. With patients who are depressed or suicidal, consideration should be given to the use of non-narcotic analgesics. Patients should be cautioned about the concomitant use of tramadol products and alcohol because of potentially serious CNS-additive effects of these agents. Because of its added depressant effects, tramadol should be prescribed with caution for those patients whose medical condition requires the concomitant administration of sedatives, tranquilizers, muscle relaxants, antidepressants, or other CNS-depressant drugs. Patients should be advised of the additive depressant effects of these combinations.

Intracranial Pressure or Head Trauma

TRIDURAL® should be used with caution in patients with increased intracranial pressure or head injury. The respiratory depressant effects of opioids include carbon dioxide retention and secondary elevation of cerebrospinal fluid pressure, and may be markedly exaggerated in these patients. Additionally, pupillary changes (miosis) from tramadol may obscure the existence, extent, or course of intracranial pathology. Clinicians should also maintain a high index of suspicion for adverse drug reaction when evaluating altered mental status in these patients if they are receiving TRIDURAL® (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Respiratory Depression**).

Respiratory Depression

Administer TRIDURAL® cautiously in patients at risk for respiratory depression, such as patients with significant chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, and in patients having a substantially decreased respiratory reserve, hypoxia, or hypercapnia. In these patients alternative non-opioid analgesics should be considered and opioids should be employed only under careful medical supervision at the lowest effective dose. When large doses of tramadol are administered with anesthetic medications or alcohol, respiratory depression may result. Respiratory depression should be treated as an overdose. If naloxone is to be administered, use cautiously because it may precipitate seizures (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Seizure Risk and OVERDOSAGE**).

Interaction with Central Nervous System (CNS) Depressants

TRIDURAL® should be used with caution and in reduced dosages when administered to patients receiving CNS depressants such as alcohol, opioids, anesthetic agents, narcotics, phenothiazines, tranquilizers or sedative hypnotics. Tramadol increases the risk of CNS and respiratory depression in these patients.

TRIDURAL® may be expected to have additive effects when used in conjunction with alcohol, other opioids, or illicit drugs that cause central nervous system depression.

In Vitro Dissolution Studies of Interaction with Alcohol

Increasing concentrations of ethanol resulted in a decrease in the rate of release of TRIDURAL® tablets.

Use with Alcohol

TRIDURAL® should not be used concomitantly with alcohol consumption. The use of TRIDURAL® in patients with liver disease is not recommended.

Use in Ambulatory Patients

TRIDURAL® may impair the mental and or physical abilities required for the performance of potentially hazardous tasks such as driving a car or operating machinery. The patient using this drug should be cautioned accordingly.

Use with Serotonin Reuptake Inhibitors

Concomitant use of tramadol products with SSRIs increases the risk of adverse events, including seizure and serotonin syndrome (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Seizure Risk** and **DRUG INTERACTIONS**).

Acute Abdominal Conditions

The administration of TRIDURAL® may complicate the clinical assessment of patients with acute abdominal conditions.

Use in Drug and Alcohol Addiction

TRIDURAL® is an opioid with no approved use in the management of addictive disorders.

Carcinogenesis and Mutagenesis

See animal data in Toxicology section.

Special Populations

Hepatic/Biliary/Pancreatic Impairment:

Metabolism of tramadol and M1 is reduced in patients with advanced cirrhosis of the liver, resulting in both a larger area under the concentration time curve for tramadol and longer tramadol and M1 elimination half-lives (13 hours for tramadol and 19 hours for M1).

TRIDURAL® is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Renal Impairment:

Impaired renal function results in a decreased rate and extent of excretion of tramadol and its active metabolite, M1. TRIDURAL® is contraindicated in severe renal impairment. The total amount of tramadol and M1 removed during a 4-hour dialysis period is less than 7% of the administered dose (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Pregnant Women:

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore, TRIDURAL® should not be used during pregnancy and labour, unless in the opinion of the physician, the expected benefit to the patient outweighs the possible risk to the fetus.

Chronic use during pregnancy may lead to physical dependence and post-partum withdrawal symptoms in the newborn (see **Drug Abuse, Addiction and Dependence**). Tramadol has been shown to cross the placenta. The mean ratio of serum tramadol in the umbilical veins compared to maternal veins was 0.83 for 40 women given tramadol during labour. Neonatal seizures, neonatal withdrawal syndrome, fetal death and stillbirth have been reported with tramadol during post-marketing.

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

Nursing Women:

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

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

Pediatrics (< 18 years of age):

The safety and use of TRIDURAL® in patients under 18 years of age has not been established. The use of TRIDURAL® in the pediatric population is not recommended.

Geriatrics (> 65 years of age):

In general, caution should be used when selecting the dose for an elderly patient. The elimination half-life of tramadol may be prolonged in patients over 75 years, thereby increasing the potential for adverse events. Usually, dose administration should start at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal or cardiac function and of concomitant disease or other drug therapy (see **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

In clinical trials, TRIDURAL® was administered to 1013 patients aged 65 years and older. Of those, 89 patients were 75 years of age and older. Comparable incidence rates of patients experiencing adverse events were observed for patients older than 65 years of age compared with younger patients (< 65 years of age), except constipation for which the incidence was higher in older patients. TRIDURAL® should be used with caution in patients older than 75 years of age (see **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

TRIDURAL® was administered to a total of 2707 subjects (2406 patients and 301 healthy volunteers) during clinical studies, including four randomized double-blind studies (treatment ≥ 12 weeks) and two open-label long-term studies (treatment up to 12 months) in patients with moderate to severe pain due to osteoarthritis of the knee. A total of 1901 patients were exposed to TRIDURAL® during 12-week studies, 493 for a 6-month period and 243 for a 12-month period. A total of 1013 patients were 65 years and older, including 89 patients 75 years of age and older. A summary of adverse events occurring at an incidence of 1% or more is given in Table 1, which includes all events, whether considered by the clinical investigator to be related to the study drug or not.

Table 1. Percentage of Patients with Incidence of Adverse Events $\geq 1\%$ from Three 12-week Placebo-Controlled Studies (MDT3-002, MDT3-003 and MDT3-005)

Adverse Events	Tridural®				Placebo N = 668
	100 mg N = 216	200 mg N = 311	300 mg N = 530	Total N = 1095	
Any TEAE	125 (57.9%)	184 (59.2%)	302 (57.0%)	690 (63.0%)	338 (50.6%)
Ear and labyrinth disorders					
Vertigo	3 (1.4%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	27 (2.5%)	3 (0.4%)
Gastrointestinal disorders					
Abdominal pain	2 (0.9%)	5 (1.6%)	8 (1.5%)	17 (1.6%)	7 (1.0%)
Abdominal pain upper	3 (1.4%)	4 (1.3%)	9 (1.7%)	18 (1.6%)	4 (0.6%)
Constipation	21 (9.7%)	38 (12.2%)	53 (10.0%)	143 (13.1%)	27 (4.0%)
Diarrhea	6 (2.8%)	1 (0.3%)	10 (1.9%)	21 (1.9%)	20 (3.0%)
Dry mouth	7 (3.2%)	17 (5.5%)	7 (1.3%)	38 (3.5%)	8 (1.2%)
Dyspepsia	3 (1.4%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	13 (1.2%)	7 (1.0%)
Nausea	29 (13.4%)	50 (16.1%)	88 (16.6%)	202 (18.4%)	39 (5.8%)
Vomiting	8 (3.7%)	19 (6.1%)	36 (6.8%)	71 (6.5%)	6 (0.9%)
General disorders and administration site conditions					
Fatigue	6 (2.8%)	10 (3.2%)	9 (1.7%)	29 (2.6%)	6 (0.9%)
Pain exacerbated	6 (2.8%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	18 (1.6%)	16 (2.4%)
Weakness	3 (1.4%)	5 (1.6%)	4 (0.8%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)
Infections and infestations					
Influenza	2 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.5%)	11 (1.0%)	3 (0.4%)
Nasopharyngitis	4 (1.9%)	7 (2.3%)	7 (1.3%)	20 (1.8%)	18 (2.7%)
Upper respiratory tract infection	3 (1.4%)	5 (1.6%)	6 (1.1%)	16 (1.5%)	17 (2.5%)
Urinary tract infection	2 (0.9%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	12 (1.1%)	10 (1.5%)
Investigations					
Weight decreased	1 (0.5%)	5 (1.6%)	11 (2.1%)	20 (1.8%)	1 (0.1%)
Metabolism and nutrition disorders					
Anorexia	5 (2.3%)	4 (1.3%)	11 (2.1%)	27 (2.5%)	2 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Arthralgia	2 (0.9%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)	14 (2.1%)
Nervous system disorders					
Dizziness	18 (8.3%)	31 (10.0%)	59 (11.1%)	119 (10.9%)	21 (3.1%)
Headache	13 (6.0%)	18 (5.8%)	26 (4.9%)	64 (5.8%)	43 (6.4%)
Somnolence	12 (5.6%)	23 (7.4%)	26 (4.9%)	82 (7.5%)	13 (1.9%)
Tremor	1 (0.5%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
Psychiatric disorders					
Anxiety NEC	1 (0.5%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
Insomnia	3 (1.4%)	9 (2.9%)	11 (2.1%)	25 (2.3%)	8 (1.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Pruritus	11 (5.1%)	16 (5.1%)	23 (4.3%)	60 (5.5%)	7 (1.0%)
Sweating increased	1 (0.5%)	10 (3.2%)	16 (3.0%)	38 (3.5%)	6 (0.9%)
Vascular disorders					
Hot flushes	1 (0.5%)	3 (1.0%)	7 (1.3%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)

* Due to the difference in study design of MDT3-005, only the results of the double-blind phase of the study are presented and the dose specific results include maintenance period data only.

The majority of patients who experienced the most common adverse events ($\geq 1\%$) reported mild to moderate symptoms. Less than 3% of adverse events were rated as severe. Overall, onset of these adverse events usually occurred within the first two weeks of treatment.

Adverse events with an incidence of <1.0% (whether considered by the clinical investigator to be related to the study drug or not):

Blood and lymphatic system disorders: anaemia, lymphadenopathy, thrombocytopenia.

Cardiac disorders: acute myocardial infarction, angina pectoris, angina unstable, atrial fibrillation, bradycardia, cardiovascular disorder, palpitations, sinus tachycardia, tachycardia.

Ear and labyrinth disorders: cerumen impaction, ear congestion, ear discomfort, ear pain, labyrinthitis, tinnitus.

Endocrine disorders: hypothyroidism.

Eye disorders: cataract, dry eyes, eye pain, eyelid disorder, lacrimation increased, photopsia, scleral haemorrhage, blurred vision, visual disturbance.

Gastrointestinal disorders: abdominal discomfort, abdominal distension, lower abdominal pain, abdominal tenderness, change in bowel habit, constipation aggravated, diverticulitis, dyspepsia aggravated, dysphagia, faecal impaction, feces discoloured, flatulence, food poisoning, gastric irritation, gastritis, gastrointestinal haemorrhage, gastrointestinal irritation, gastro-oesophageal reflux disease, hiccups, lip blister, loose stools, pancreatitis aggravated, rectal haemorrhage, rectal prolapse, retching, small intestinal obstruction, toothache.

General disorders and administration site conditions: asthenia, chest pain, chest tightness, fall, feeling abnormal, feeling cold, inflammation localised, inflammation, influenza like illness, lethargy, malaise, mass, oedema peripheral, pain, rigors, thirst.

Hepatobiliary disorders: biliary tract disorder, cholelithiasis.

Immune system disorders: hypersensitivity, seasonal allergy.

Infections and infestations: abscess limb, bladder infection, bronchitis, ear infection, erysipelas, foot infection fungal, fungal infection, gastroenteritis, gastroenteritis viral, gastrointestinal infection, helicobacter infection, herpes simplex, herpes zoster, laryngitis acute, nail fungal infection, otitis externa, otitis media, otitis media serous, pharyngitis, respiratory tract infection viral, sinusitis, stye, tooth abscess, tooth infection, tracheitis, vaginosis fungal, viral infection, wound infection.

Injury, poisoning and procedural complications: abrasion, arthropod bite, back injury, blister, concussion, eye injury, face injury, hand fracture, head injury, joint sprain, laceration, ligament injury, limb injury, muscle injury, muscle strain, neck injury, postoperative wound complication, soft tissue injury, tendon injury, wrist fracture.

Investigations: alanine aminotransferase decreased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase decreased, aspartate aminotransferase increased, blood amylase increased, blood calcium increased, blood cholesterol increased, blood creatinine increased, blood glucose abnormal, blood glucose increased, blood in stool, blood potassium abnormal, blood pressure increased, blood urea increased, body temperature increased, cardiac murmur, c-reactive protein increased, gamma-glutamyltransferase increased, haematocrit decreased, haematocrit increased, haemoglobin decreased, haemoglobin increased, low density lipoprotein increased, lymphocyte count increased, mammogram abnormal, mean platelet volume decreased, neutrophil count decreased, protein total decreased, red blood cell count decreased, red blood cell count increased, red blood cell sedimentation rate increased, red cell distribution width increased, white blood cell count increased.

Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite, dehydration, diabetes mellitus, gout, hypercholesterolemia, hyperglycaemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridaemia, hyperuricaemia, hypocalcaemia, hypokalaemia.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: back disorder, back pain, bone pain, bone spur, bursitis, ganglion, groin pain, joint crepitation, joint disorder, joint stiffness, joint swelling, muscle cramps, muscle spasms, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal stiffness, myalgia, neck pain, neck stiffness, osteoarthritis aggravated, osteopenia, osteoporosis, pain in limb, plantar fasciitis, polyarthralgia, rheumatoid arthritis, temporomandibular joint arthralgia, tendonitis.

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): benign breast neoplasm, breast cancer invasive, breast cancer, thyroid neoplasm, uterine fibroids.

Nervous system disorders: ataxia, burning sensation, disturbance in attention, dysarthria, dysgeusia, gait abnormal, headache aggravated, hypoesthesia, mental impairment, migraine, neuralgia, paraesthesia, sedation, sinus headache, sleep apnoea syndrome, syncope.

Psychiatric disorders: abnormal behaviour, agitation, bipolar disorder, confusion, depression, emotional disturbance, euphoric mood, indifference, irritability, libido decreased, nervousness, sleep disorder.

Renal and urinary disorders: calculus renal, difficulty in micturition, dysuria, haematuria, micturition urgency, nocturia, renal impairment, renal pain, urinary frequency, urinary hesitation, urinary incontinence, urinary retention.

Reproductive system and breast disorders: dysmenorrhoea, erectile dysfunction, genital pruritus female, menometrorrhagia, prostatitis, sexual dysfunction, vaginal cyst, vaginal discharge.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: asthma aggravated, asthma, chest wall pain, cough, crackles lung, dry throat, dyspnoea, epistaxis, nasal congestion, nasal oedema, pharyngolaryngeal pain, productive cough, rhinitis allergic, rhinitis, rhinorrhea, rhonchi, sinus congestion, sinus pain, throat irritation.

Skin and subcutaneous tissue disorders: acne, cold sweat, contusion, dermatitis allergic, dermatitis contact, dermatitis, dermatitis aggravated, dermatosis, dry skin, eczema exacerbated, eczema, erythema, hyperkeratosis, ingrowing nail, night sweat, pallor, piloerection, prurigo, pruritus generalised, rash, rash pruritic, rosacea, skin ulcer, urticaria.

Surgical and medical procedures: cardiac pacemaker replacement, colon polypectomy, endodontic procedure, foot operation, hernia repair, lesion excision, tumour excision.

Vascular disorders: aortic aneurysm, deep venous thrombosis, flushing, haematoma, hot flushes aggravated, hypertension aggravated, hypertension, hypotension, orthostatic hypotension, poor peripheral circulation, vascular insufficiency, wound haemorrhage.

Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings

In clinical trials where clinical abnormalities were recorded (n = 106), the following abnormalities were reported: Sedimentation rate increased (0.7%), glucose abnormalities (0.5%), GGT increased (0.4%).

The following abnormalities occurred in 0.2% of patients: cholesterol abnormalities, LDH increased, uric acid increased, hemoglobin decreased, red cell count decreased.

The following abnormalities occurred in <0.1% of patients: hematocrit decreased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, urea increased, liver function tests abnormal.

The following abnormalities were single occurrences: alanine aminotransferase decreased, aspartate aminotransferase decreased, amylase increased, bilirubin increased, calcium increased, creatinine increased, potassium abnormal, C-Reactive Protein increased, hematocrit increased, hemoglobin increased, low density lipoprotein increased, lymphocyte count decreased, mean platelet volume decreased, neutrophil count decreased, platelet count decreased, protein total decreased, red cell count increased, red cell distribution width increased, white cell count increased.

Other Adverse Experiences Previously Reported in Clinical Trials or Post-Marketing Reports with Tramadol Hydrochloride

Adverse events which have been reported with the use of tramadol products include: allergic reactions (including anaphylaxis, angioneurotic edema and urticaria), bradycardia, convulsions, drug dependence, drug withdrawal (including agitation, anxiety, gastrointestinal symptoms, hyperkinesia, insomnia, nervousness, tremors), hyperactivity, hypoactivity, hypotension and respiratory depression. Other adverse events which have been reported with the use of tramadol products and for which a causal association has not been determined include: difficulty concentrating, hepatitis, liver failure, pulmonary edema, Stevens-Johnson syndrome and suicidal tendency.

Serotonin syndrome (whose symptoms may include mental status change, hyperreflexia, fever, shivering, tremor, agitation, diaphoresis, seizures and coma) has been reported with tramadol when used concomitantly with other serotonergic agents such as SSRIs and MAOIs.

DRUG ABUSE, ADDICTION AND DEPENDENCE

Tramadol may induce psychic and physical dependence of the morphine-type (μ -opioid) (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Drug Abuse, Addiction and Dependence**).

Dependence and abuse, including drug-seeking behavior and taking illicit actions to obtain the drug are not limited to those patients with prior history of opioid dependence. The risk in patients with substance abuse has been observed to be higher. Tramadol is associated with craving and tolerance development.

A Risk Management program to support the safe and effective use of TRIDURAL® has been established. The following are considered to be the essential components of the Risk Management program:

- a) Commitment to not emphasize or highlight the scheduling status of TRIDURAL® (i.e., not listed under a schedule to the CDSA) in its advertising or promotional activities;
- b) Inclusion of a PAAB-approved fair balance statement in all TRIDURAL® advertising and promotional materials;
- c) Provision of progress reports to TPD, MHPD and HECSB from a drug abuse surveillance program for TRIDURAL®;
- d) Assurance that health-care education activities on pain management with TRIDURAL® include balanced, evidence-based and current information. Commitment to take reasonable actions to inform health-care professionals that there is Health Canada approved patient information on benefits and risks, and to ensure that this information can be readily accessed through electronic and/or hard copy sources;
- e) Reassessment of the risk management program 2 years post product launch.

Withdrawal Symptoms

Withdrawal symptoms may occur if tramadol is discontinued abruptly. These symptoms may include: anxiety, sweating, insomnia, rigors, pain, nausea, tremors, diarrhea, upper respiratory symptoms, piloerection, and rarely hallucinations. Other symptoms that have been seen less frequently with tramadol hydrochloride discontinuation include: panic attacks, severe anxiety, and paresthesias.

Withdrawal symptoms have been studied in 325 patients, 3 and 7 days after discontinuation of treatment with TRIDURAL®. The majority of symptoms were mild to moderate in nature. Onset of the post-treatment adverse events occurred more frequently within the first 3 days after treatment was stopped. Less than 1% of patients taking TRIDURAL® met the DSM-IV criteria for a diagnosis of opioid withdrawal.

Clinical experience suggests that signs and symptoms of withdrawal may be avoided by tapering medication when discontinuing tramadol therapy.

DRUG INTERACTIONS

Overview

In vitro studies indicate that tramadol is unlikely to inhibit the CYP3A4-mediated metabolism of other drugs when it is administered concomitantly at therapeutic doses. Tramadol does not appear to induce its own metabolism in humans, since observed maximal plasma concentrations after multiple oral doses are higher than expected based on single dose data. Tramadol is a mild inducer of selected drug metabolism pathways measured in animals.

Administration of CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole and erythromycin, or inducers, such as rifampin and St. John's Wort, with TRIDURAL® may affect the metabolism of tramadol leading to altered tramadol exposure.

Drug-Drug Interactions

MAO Inhibitors:

Tramadol is contraindicated in patients receiving MAO inhibitors or who have used them within the previous 14 days (see **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Drugs that Lower Seizure Threshold:

Tramadol can increase the potential for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic anti-depressants (TCAs), anti-psychotics and other seizure threshold lowering drugs to cause convulsions (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

CNS Depressants:

Concurrent administration of tramadol with other centrally acting drugs, including alcohol, centrally acting analgesics, opioids and psychotropic drugs may potentiate CNS depressant effects.

Use with Carbamazepine:

Patients taking carbamazepine, a CYP3A4 inducer, may have a significantly reduced analgesic effect. Because carbamazepine increases tramadol metabolism and because of the seizure risk associated with tramadol, concomitant administration of TRIDURAL® and carbamazepine is not recommended.

Use with Quinidine:

Tramadol is metabolized to M1 by CYP2D6. Quinidine is a selective inhibitor of that isoenzyme, so that concomitant administration of quinidine and tramadol products results in increased concentrations of tramadol and reduced concentrations of M1. The clinical consequences of these findings are unknown. In vitro drug interaction studies in human liver microsomes indicate that tramadol has no effect on quinidine metabolism.

Use with Inhibitors of CYP2D6:

In vitro drug interaction studies in human liver microsomes indicate that concomitant administration with inhibitors of CYP2D6 such as fluoxetine, paroxetine, and amitriptyline could result in some inhibition of the metabolism of tramadol.

Inhibitors or Inducers of CYP3A4:

Administration of CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole and erythromycin, or inducers, such as rifampin and St. John's Wort may affect the metabolism of tramadol, leading to altered tramadol exposure.

Use with Cimetidine:

Concomitant administration of tramadol immediate-release tablets with cimetidine does not result in clinically significant changes in tramadol pharmacokinetics. No alteration of the TRIDURAL® dosage regimen with cimetidine is recommended.

Protease Inhibitors, e.g., ritonavir:

Co-administered ritonavir may increase the serum concentration of tramadol, resulting in tramadol toxicity.

Use with Digoxin:

Post-marketing surveillance of tramadol has revealed rare reports of digoxin toxicity.

Use with Warfarin-Like Compounds:

Post-marketing surveillance of tramadol has revealed rare reports of alteration of warfarin effect, including elevation of prothrombin times.

While such changes have been generally of limited clinical significance for tramadol, periodic evaluation of prothrombin time should be performed when TRIDURAL® tablets and warfarin-like compounds are administered concurrently.

Drug-Food Interactions

Co-administration with food did not significantly change the overall exposure to tramadol; however, peak plasma concentrations increased. In the presence of food, the availability and controlled-release properties of TRIDURAL® tablets were maintained with no evidence of dose dumping. TRIDURAL® was administered either with breakfast or before breakfast in all clinical trials.

DOSAGE AND ADMINISTRATION**Dosing Considerations**

TRIDURAL® (tramadol hydrochloride) is not recommended for minor pain that may be treated adequately through lesser means where benefit does not outweigh the possible opioid-related side effects.

TRIDURAL® tablets must be swallowed whole and should not be broken, chewed or crushed, since this can lead to the rapid release of tramadol and absorption of a potentially fatal dose of tramadol.

Due to possible differences in pharmacokinetic properties, TRIDURAL® tablets are not interchangeable with other tramadol-containing products.

The maximum recommended daily dose of TRIDURAL® should not be exceeded.

TRIDURAL® is contraindicated in patients with severe hepatic or renal impairment.

Do not co-administer TRIDURAL® tablets with other tramadol containing products.

Good pain management practice dictates that analgesic dose be individualized according to patient need using the lowest beneficial dose. Studies with tramadol products in adults have shown that starting at the lowest possible dose and titrating upward will result in fewer discontinuations and increased tolerability.

TRIDURAL® extended-release tablets should be taken once a day at breakfast. The tablets should be swallowed whole with liquid and not split, chewed, dissolved or crushed.

TRIDURAL® tablets have a continuous release of active ingredient over 24 hours: a repeat dosage within 24 hours is not recommended.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Adults:

Treatment with TRIDURAL® should be initiated at a dose of 100 mg/day. Daily doses should be titrated by 100 mg/day increments every 2 days (i.e., start 200 mg/day on day 3 of therapy) to achieve a balance between adequate pain control and tolerability for the individual patient. For patients requiring the 300 mg daily dose, titration should take at least 4 days (i.e., 300 mg/day on day 5). The daily dose and titration should be individualized for each patient. Therapy should be continued with the lowest effective dose. TRIDURAL® should not be administered at a dose exceeding 300 mg per day.

The correct dosage for any individual patient is that which controls the pain for a full 24 hours with no or tolerable side effects.

Patients Not Receiving Opioids at the Time of Initiation of Tramadol Treatment: The usual initial dose of TRIDURAL® for patients who have not previously received opioid analgesics is 100 mg q24h.

Patients Currently Receiving Other Tramadol Formulations: Patients currently receiving other oral immediate-release tramadol preparations may be transferred to TRIDURAL® tablets at the same or lowest nearest total daily tramadol dosage.

Geriatric patients (65 years of age and older):

In general, dose selection for patients over 65 years of age, who may have decreased hepatic or renal function, or other concomitant diseases, should be initiated cautiously, usually starting at the low end of the dosing range. TRIDURAL® should be administered with greater caution at the lowest effective dose in patients over 75 years, due to the potential for greater frequency of adverse events in this population.

Pediatric Use:

The safety and effectiveness of TRIDURAL® has not been studied in the pediatric population. Therefore, the use of TRIDURAL® is not recommended in patients under 18 years of age.

Renal and Hepatic Disease:

TRIDURAL® is contraindicated in patients with:

- creatinine clearance less than 30 mL/min,
- severe hepatic impairment.

The elimination half-life of tramadol and its active metabolite may be prolonged in mild to moderate renal and/or hepatic disease. A starting dose of 100 mg daily is recommended, and upward dosage titration should be done with careful monitoring.

Management of Patients Requiring Rescue Medication:

If rescue medications are warranted for episodes of pain in the course of appropriate adjustments of TRIDURAL® dose, acetaminophen or ibuprofen may be given. If immediate release tramadol is used as rescue medication, the total daily dose of tramadol should not exceed 300 mg. Selection of rescue medication should be based on individual patient conditions. Fentanyl products should not be used as rescue medication in patients taking TRIDURAL®.

Missed Dose:

If a patient forgets to take one or more doses, they should take their next dose at the normal time and in the normal amount.

Discontinuation:

Withdrawal symptoms may occur if TRIDURAL® is discontinued abruptly. These symptoms may include: anxiety, sweating, insomnia, rigors, pain, nausea, tremors, diarrhea, upper respiratory symptoms, piloerection, and rarely, hallucinations. Other symptoms that have been seen less frequently with tramadol discontinuation include: panic attacks, severe anxiety, and paresthesias. Clinical experience suggests that signs and symptoms of withdrawal may be avoided by tapering medication when discontinuing tramadol therapy (see **DRUG ABUSE, ADDICTION AND DEPENDENCE, Withdrawal Symptoms**).

OVERDOSAGE

Deaths due to overdose have been reported with abuse and misuse of tramadol, by ingesting, inhaling, or injecting the crushed tablets. Review of case reports has indicated that the risk of

fatal overdose is further increased when tramadol is abused concurrently with alcohol or other CNS depressants, including other opioids.

Symptoms of Overdose

Acute overdosage with tramadol can be manifested by respiratory depression, somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin, constricted pupils, bradycardia, hypotension, and death.

Treatment of Overdose

A single or multiple overdose with TRIDURAL® may be a potentially lethal drug overdose, and consultation with a regional poison control centre is recommended.

In treating an overdose, primary attention should be given to maintaining adequate ventilation along with general supportive treatment. Supportive measures (including oxygen and vasoconstrictors) should be employed in the management of circulatory shock and pulmonary edema accompanying overdose as indicated. Cardiac arrest or arrhythmias may require cardiac massage or defibrillation.

While naloxone will reverse some, but not all, symptoms caused by overdosage with tramadol, the risk of seizures is also increased with naloxone administration. In animals, convulsions following the administration of toxic doses of tramadol could be suppressed with barbiturates or benzodiazepines but were increased with naloxone. Naloxone administration did not change the lethality of an overdose in mice.

Hemodialysis is not expected to be helpful in an overdose because it removes less than 7% of the administered dose in a 4-hour dialysis period.

Emptying of the gastric contents may be useful to remove any unabsorbed drug.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Tramadol is a centrally acting synthetic opioid analgesic. Although its mode of action is not completely understood, from animal tests, at least two complementary mechanisms appear applicable: binding of parent and M1 metabolite to μ -opioid receptors and weak inhibition of reuptake of norepinephrine and serotonin. Opioid activity is due to both low affinity binding of the parent compound and higher affinity binding of the O-demethylated metabolite M1 to μ -opioid receptors. In animal models, M1 is up to 6 times more potent than tramadol in producing analgesia and 200 times more potent in μ -opioid binding. Tramadol-induced analgesia is only partially antagonized by the opiate antagonist naloxone in several animal tests. The relative contribution of both tramadol and M1 to human analgesia is dependent upon the plasma concentrations of each compound (see **Pharmacokinetics**).

Tramadol has been shown to inhibit reuptake of norepinephrine and serotonin in vitro, as have

some other opioid analgesics. These mechanisms may contribute independently to the overall analgesic profile of TRIDURAL®.

Apart from analgesia, tramadol administration may produce a constellation of symptoms (including dizziness, somnolence, nausea, constipation, sweating and pruritus) similar to that of opioids. In contrast to morphine, tramadol has not been shown to cause histamine release. At therapeutic doses, tramadol has no effect on heart rate, left-ventricular function or cardiac index. Orthostatic hypotension has been observed.

Pharmacokinetics

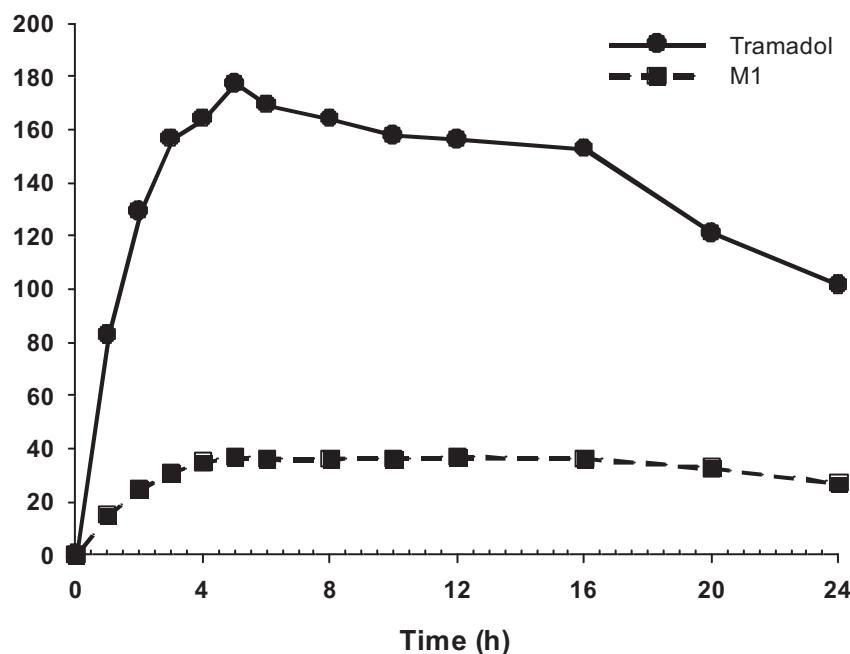
The analgesic activity of tramadol hydrochloride is due to both parent drug and the M1 metabolite (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Mechanism of Action**).

In a single-dose study, the dose adjusted bioavailability of the 100 mg, 200 mg and 300 mg tablets were equivalent confirming a linear pharmacokinetic response (in relation to both tramadol and O-desmethyltramadol) over this range of strengths. Dose proportionality of the 100 mg, 200 mg and 300 mg tablets has been demonstrated.

Absorption:

Following oral administration of a single dose, tramadol is almost completely absorbed and the absolute bioavailability is approximately 70%. There is no lag time in drug absorption following administration of TRIDURAL®. TRIDURAL® exhibits a plasma/time concentration profile with a sharp initial slope similar to immediate-release tramadol tablets followed by a sustained release phase. This behavior is due to the two phases of drug release which work together to provide a smooth plasma concentration/time profile (Figure 1).

Figure 1. Mean Tramadol and M1 Plasma Concentrations over the 24-Hour Dosing Interval Following a Single Oral Dose of TRIDURAL® 200 mg



The mean peak steady-state plasma concentrations of tramadol and M1 after multiple dose administration of TRIDURAL® 200 mg tablets to healthy subjects are attained at about 4.3 h and 7.4 h, respectively (Table 2).

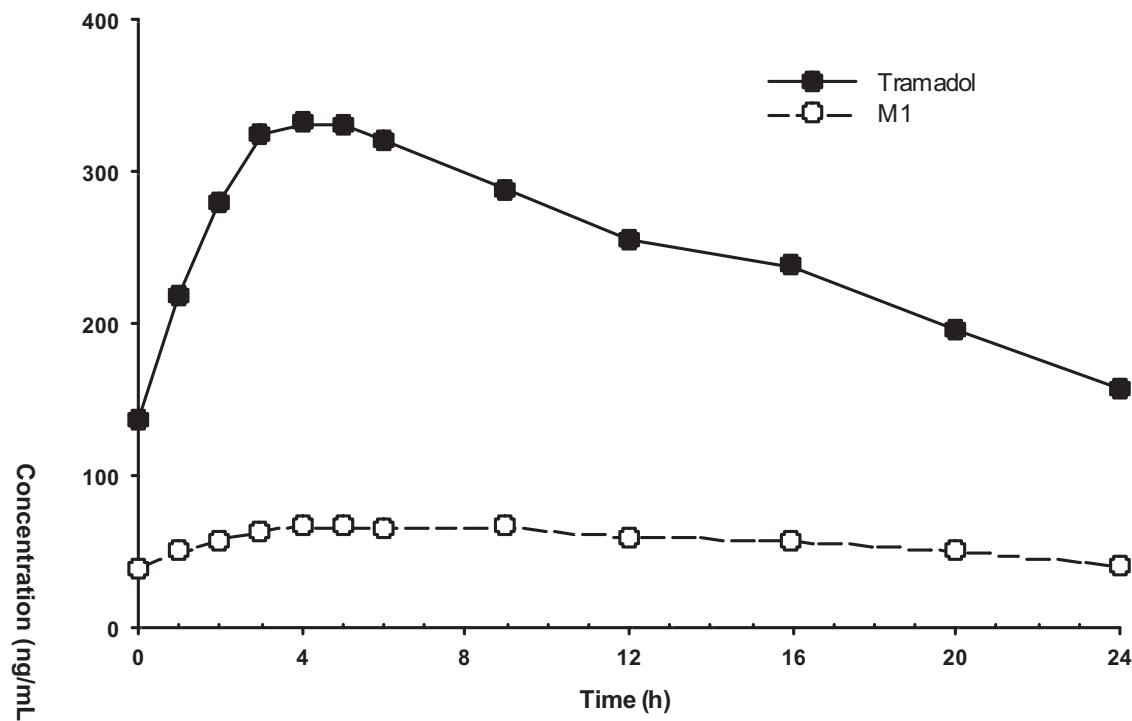
Table 2. Mean (%CV) Steady-State Pharmacokinetic Parameter Values (n=26)

Pharmacokinetic Parameter	Tramadol	M1 Metabolite
	TRIDURAL® 200 mg Tablet Once-Daily	TRIDURAL® 200 mg Tablet Once-Daily
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	5991 (22)	1361 (27)
C _{max} (ng/mL)	345 (21)	71 (27)
C _{min} (ng/mL)	157 (31)	41 (30)
T _{max} (hr)*	4.0 (3.0 – 9.0)	5.0 (3.0 – 20.0)
Fluctuation (%)	77 (26)	53 (29)

*T_{max} is presented as Median (Range).

Steady-state levels with TRIDURAL® were reached within 48 hours (Figure 2). This is clinically meaningful in that it forms the basis for the titration schedule in all clinical studies and the dosing recommendations related to titration (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Figure 2. Mean Tramadol Plasma Concentrations at Steady-State Following Oral Administration of TRIDURAL® 200 mg Once Daily



Food Effect:

Co-administration with food did not significantly change the overall exposure to tramadol; however, peak plasma concentrations increased. TRIDURAL® was administered either with breakfast or before breakfast in all efficacy and safety clinical trials.

In Vitro Dissolution Studies of Interaction with Alcohol:

Increasing concentrations of ethanol resulted in a decrease in the rate of release of TRIDURAL® tablets.

Distribution:

The volume of distribution of tramadol is 2.6 and 2.9 L/kg in males and females, respectively, following a 100 mg intravenous dose. The binding of tramadol to human plasma proteins is approximately 20%. Protein binding also appears to be independent of concentration up to 10 µg/mL. Saturation of plasma protein binding occurs only at concentrations outside the clinically relevant range.

Metabolism:

Tramadol is extensively metabolized after oral administration. The major metabolic pathways appear to be N- and O-demethylation and glucuronidation or sulfation in the liver. One metabolite (O-desmethyltramadol, denoted M1) is pharmacologically active in animal models. Formation of M1 is dependent on CYP2D6 and as such is subject to inhibition, which may affect the therapeutic response (see **DRUG INTERACTIONS**).

Elimination:

Tramadol is eliminated primarily through metabolism by the liver and the metabolites are eliminated primarily by the kidneys. Approximately 30% of the dose is excreted in the urine as unchanged drug, whereas 60% of the dose is excreted as metabolites. The remainder is excreted either as unidentified or as unextractable metabolites. After single administration of TRIDURAL[®], the mean terminal plasma elimination half-lives of racemic tramadol and racemic M1 are 6.5 ± 1.5 and 7.5 ± 1.4 hours, respectively.

Special Populations and Conditions**Renal Insufficiency:**

Impaired renal function results in a decreased rate and extent of excretion of tramadol and its active metabolite, M1. TRIDURAL[®] has not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearances of less than 30 mL/min), and therefore should not be used in these patients (see **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS AND PRECAUTIONS, Renal Impairment** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). The total amount of tramadol and M1 removed during a 4-hour dialysis period is less than 7% of the administered dose.

Hepatic Insufficiency:

TRIDURAL[®] is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. The elimination half-life of tramadol and its active metabolite may be prolonged in patients with hepatic impairment. TRIDURAL[®] has not been studied in patients with severe hepatic impairment and, therefore should not be used (see **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic Impairment** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Geriatrics:

Healthy elderly subjects aged 65 to 75 years, administered an immediate-release formulation of tramadol, have plasma concentrations and elimination half-lives comparable to those observed in healthy subjects less than 65 years of age. The elimination half-life of tramadol may be prolonged in patients over 75 years, thereby increasing the potential for adverse events. Adjustment of the daily dose is recommended for patients older than 75 years (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Gender:

Following a 100 mg IV dose of tramadol, plasma clearance was 6.4 mL/min/kg in males and 5.7 mL/min/kg in females. This difference is not likely to be clinically significant; therefore, dosage adjustment based on gender is not recommended.

Pediatrics:

Pharmacokinetics of TRIDURAL[®] tablets have not been studied in pediatric patients below 18 years of age.

STORAGE AND STABILITY

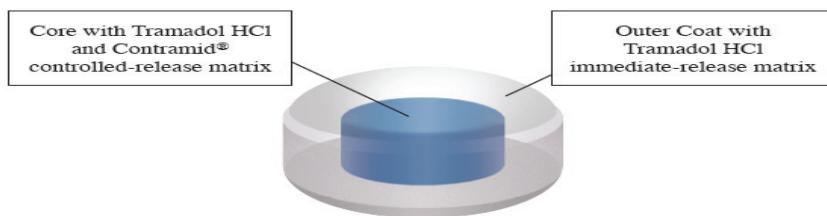
Store at room temperature (15° – 30°C).

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

TRIDURAL® extended-release tablets contain 100 mg, 200 mg or 300 mg of tramadol hydrochloride. The tablets are white in color. The inactive ingredients in the tablet are colloidal silicon dioxide, Contramid® (modified starch), hydrogenated vegetable oil, magnesium stearate, polyvinyl acetate, povidone, sodium lauryl sulfate, xanthan gum, shellac glaze, isopropyl alcohol, iron oxide black, n-butyl alcohol, propylene glycol and ammonium hydroxide.

TRIDURAL® tablets are comprised of a dual-matrix delivery system with an outer compression coat (containing tramadol hydrochloride) providing immediate release characteristics and a controlled-release core containing tramadol hydrochloride and Contramid®, which provides the controlled-release characteristics (Figure 3).

Figure 3. Tablet Showing the Immediate Release Matrix (lighter outer part) and the Extended Release Matrix (dark inner part)



TRIDURAL® (tramadol hydrochloride extended-release) tablets are supplied in a number of packages and dose strengths:

100-mg, white, beveled edge, round biconvex tablets, plain on one side and printed “LP 100” in black ink on the other side.

- Bottle of 30 tablets
- Bottle of 90 tablets
- Bottle of 100 tablets
- Bottle of 500 tablets
- Blister pack of 20 tablets, 2 cards of 10 single-dose units

200-mg, white, beveled edge, round biconvex tablets, plain on one side and printed “LP 200” in black ink on the other side.

- Bottle of 30 tablets
- Bottle of 90 tablets
- Bottle of 100 tablets
- Bottle of 500 tablets
- Blister pack of 20 tablets, 2 cards of 10 single-dose units

300-mg, white, beveled edge, round biconvex tablets, plain on one side and printed “LP 300” in black ink on the other side.

- Bottle of 30 tablets
- Bottle of 90 tablets
- Bottle of 100 tablets
- Bottle of 500 tablets
- Blister pack of 20 tablets, 2 cards of 10 single-dose units

Product Monograph available upon request.

Paladin Labs Inc.
Montreal, Québec H4P 2T4

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

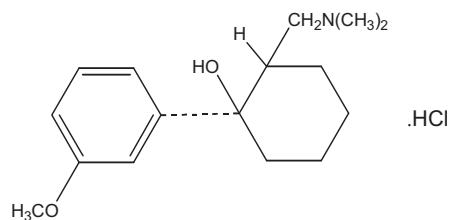
Proper name: tramadol hydrochloride

Chemical name: $(\pm)cis$ -2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride

Molecular formula: C₁₆H₂₅NO₂•HCl

Molecular weight: 299.8

Structural formula:



Physicochemical properties: Tramadol hydrochloride is a white crystalline powder that is freely soluble in water and methanol.

CLINICAL TRIALS

TRIDURAL® efficacy was studied in three 12-week placebo-controlled, randomized, double-blind, studies (MDT3-002, MDT3-003 and MDT3-005) in patients with moderate to severe pain due to osteoarthritis. No rescue medication was permitted in any of the studies.

In one placebo-controlled study (MDT3-005), the key measure of analgesic efficacy was the Pain Intensity on Numerical Rating Scale (PI-NRS) (Table 3). In the other two studies, the three co-primary measures of analgesic efficacy were the Patient Global Rating of Pain, the WOMAC Pain subscale and the WOMAC Physical Function subscale (Table 4).

Study Demographics and Trial Design

Table 3. Study Demographics, Trial Design and Results of Study MDT3-005

Study #	Trial Design	Dosage, Route of Administration and Duration	Study Subjects (n=number)	Mean age (Years)	Gender
Study MDT3-005	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, titration to effect - TRIDURAL® vs. placebo	TRIDURAL® 200-300 mg/day vs. placebo, oral, 12 weeks	n= 646 randomised	TRIDURAL®: 62±9 Placebo: 62±9	Males: 37% Females: 63%
Primary Endpoint	Associated value and statistical significance for TRIDURAL® vs baseline		Associated value and statistical significance for placebo vs baseline		
Pain intensity (11 point numerical rating scale)*	TRIDURAL® Score Baseline 7.2 ± 1.6 Last Visit 4.3 ± 2.5		Placebo Score Baseline 7.2 ± 1.6 Last Visit 4.8 ± 2.4		
	Improvement from baseline: 2.9 ± 2.5 95% CI [2.7; 3.1]		Improvement from baseline: 2.4 ± 2.4 95% CI [2.1; 2.7]		
	Improvement from baseline TRIDURAL® vs. Placebo, p = 0.0157				

* Pain Intensity Numerical Rating Scale: 11 points (0 = No pain, 10 = Worst possible pain)

Table 4. Study Demographics, Trial Design and Results of Study MDT3-003

Study #	Trial Design	Dosage, Route of Administration and Duration	Study Subjects (n=number)	Mean age (Years)	Gender
Study MDT3-003	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, titration to randomized dose	TRIDURAL® 100-300 mg/day vs. placebo, oral, 12 weeks	n=552	TRIDURAL®: 61±9 Placebo: 61±10	Males: 38% Females: 62%
Primary Endpoint	Patient Rating	TRIDURAL®		Placebo	
Patient Global Rating of Pain (Categorical scale: not effective, effective or very effective at the end of treatment)	Very effective n and (%)	32/107 (30%)	45/105 (43%)	50/224 (22%)	
	Effective n and (%)	44 /107 (41%)	37/105 (35%)	85/224 (38%)	
	Not effective n and (%)	31/107 (29%)	23/105 (22%)	88/224 (40%)	
	P value for the difference TRIDURAL® vs. Placebo				
200 mg: p = 0.0017		300 mg: p < 0.0001			
WOMAC Pain subscale¹ (5 X 100 mm VAS)		TRIDURAL®		Placebo	
	Baseline	284 ± 82 mm	314 ± 97 mm	301 ± 89 mm	
	Last Visit	160 ± 129 mm	172 ± 138 mm	202 ± 149 mm	
	Improvement from baseline	123 ± 129 mm (43%)	143 ± 136 mm (46%)	100 ± 146 mm (32%)	
	Difference active vs. placebo	11%	13%	-	
P value for the difference TRIDURAL® vs. Placebo					
200 mg: p = 0.0504		300 mg: p = 0.0162			
WOMAC Physical Function subscale² (17 X 100 mm VAS)		TRIDURAL®		Placebo	
	Baseline	999 ± 323 mm	1096 ± 349 mm	1051 ± 325 mm	
	Last Visit ³	493 mm	543 mm	668 mm	
	Improvement from baseline ³	367 mm (45%)	421 mm (46%)	267 mm (27%)	
	Difference active vs. placebo	11%	12%	-	
P value for the difference TRIDURAL® vs. Placebo⁴					
200 mg: p= 0.0450		300 mg: p= 0.0211			

¹ WOMAC Pain subscale score: 5 questions, 100 mm VAS each (0 – no pain to 100 mm – extreme pain). Subscale score range (0 to 500 mm).

² WOMAC Physical Function subscale score: 17 questions, 100 mm VAS each (0 – no difficulty to 100 mm – extreme difficulty). Subscale score range (0 to 1700 mm).

³ Median values presented due to non-normal distribution of the data.

⁴ Non-parametric ANCOVA.

In study MDT3-002, on the Patient Global Rating of Pain, 73% of patients randomized to TRIDURAL® 300 mg rated it as effective or very effective, compared to 59% of patients randomized to Placebo. The difference between TRIDURAL® 300 mg and Placebo was statistically significant ($p= 0.0008$). Due to a high placebo response, the other study parameters did not achieve statistical significance.

DETAILED PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics

Tramadol hydrochloride, 2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol HCl, is a centrally acting synthetic analgesic compound. It is thought to produce its analgesic effect through at least two complementary mechanisms of action: agonist activity at the μ -opioid receptor and weak inhibition of neuronal monoamine reuptake. These dual activities are observed in studies conducted in vitro as well as in nonclinical animal models of antinociception. In studies conducted in vitro, tramadol inhibited binding to native rat μ -opioid receptor at approximately the same concentration at which it blocked the reuptake of norepinephrine and serotonin. The K_1 values for μ -opioid receptor affinity and monoamine reuptake inhibitory activities are 2.1 and $\sim 1 \mu\text{M}$ respectively. Tramadol affinities for recombinant human opioid receptors ($K_1 = 17 \mu\text{M}$) were slightly weaker than those observed at the rat receptors. Apart from analgesia, tramadol may produce a constellation of symptoms similar to that of an opioid.

Tramadol is an efficacious analgesic in a wide variety of standard analgesic models of acute, tonic, chronic, or neuropathic pain. In some of these studies, specific antagonists were used to probe the mechanism of tramadol's antinociceptive action. In contrast to the full blockade of morphine antinociception by naloxone, the antinociceptive action of tramadol in most tests is only partially blocked by naloxone. Furthermore, although the antinociception of morphine is unaffected by the alpha₂-adrenergic antagonist yohimbine or the serotonergic antagonist ritanserin, each of these antagonists reduces tramadol's antinociception. These pharmacologic studies suggest the contribution of both opioid and monoamine mechanisms to tramadol antinociception.

In drug interaction studies carried out with tramadol, a substantial increase in toxicity was found after pretreatment with an MAO inhibitor, tranylcypromine. The antinociceptive effect of the compound was reduced by concomitant administration of barbiturates and atropine, and was virtually eliminated by tranylcypromine. Physostigmine potentiated the antinociceptive effect of a sub-maximal dose of tramadol. Other potential drug interactions based on enzyme induction or displacement from protein binding were thought to be unlikely with tramadol as no inductive effect on liver enzymes has been found for this agent and the protein binding is too low to induce relevant interference with the binding of other compounds.

Pharmacokinetics

Tramadol was rapidly absorbed after oral administration in the mouse, rat, and dog. In dogs, the mean absolute bioavailability of a single 20 mg/kg oral dose of tramadol (Avicel formulation in gelatin capsules) was 81.8%, with maximum plasma concentrations achieved in about one hour. Distribution of radioactivity into tissues was rapid following the intravenous administration of ¹⁴C-labelled tramadol to rats, with the highest concentration of radioactivity found in the liver.

Radioactivity levels in the brain were comparable to plasma levels for the first 2 hours post-injection, demonstrating that the drug crosses the blood brain barrier. Concentrations in the kidneys, lungs, spleen, and pancreas were also higher than the serum concentration.

The major metabolic pathway was qualitatively similar for all species studied, including mouse, rat, hamster, guinea pig, rabbit, and man, and involved both Phase I (N- and O-demethylation and 4-hydroxylation; eight metabolites) and Phase II (glucuronidation or sulfation; thirteen metabolites) reactions. The primary metabolite mono-O-desmethyltramadol (M1) has antinociceptive activity. In biochemical studies, (\pm) mono-O-desmethyltramadol and its enantiomers each had greater affinity for opioid receptors and were less potent inhibitors of monoamine uptake than were the corresponding parent compounds.

Excretion was primarily by the renal route in the animal species studied. After oral administration, faecal excretion was approximately 13% in rats and dogs and 80% of ¹⁴C-labelled tramadol doses were excreted in the urine within 72 to 216 hours of dosing. Amounts of unchanged tramadol excreted in the urine within 72 to 216 hours of dosing. Amounts of unchanged tramadol excreted in the urine were higher in man (approximately 30% of the dose) than in animals (approximately 1%).

Tramadol is a mild inducer of ethoxycoumarin deethylase activity in the mouse and dog.

TOXICOLOGY

Contramid®

Contramid® (hydroxypropyl distarch phosphate), an excipient present in TRIDURAL® 100 mg, 200 mg and 300 mg tablets, is responsible for the controlled-release characteristics of the TRIDURAL® tablets. TRIDURAL® 100 mg, 200 mg and 300 mg tablets have already been approved in the US, in more than 20 European countries and in 7 Latin American countries and are currently commercially available in many of them. Contramid® is also utilized as a food additive and its use is permitted in unlimited proportions. It meets the specifications for food-modified starch as stated in the current editions of the USP-NF 30 and the Food Chemicals Codex, as well as in 21 CFR part 172.892. The safety profile of Contramid® has been established in one acute toxicity study and one Bacterial Reverse Mutation assay (Ames test). These findings confirm the toxicological findings regarding hydroxypropyl distarch phosphate in the literature.

The acute toxicity study performed in rats showed that the oral LD₅₀ of Contramid® was greater than 2000 mg/kg. There were no clinical or gross necropsy findings. This result was consistent with high oral LD₅₀ values determined for distarch phosphate. The LD₅₀ of distarch phosphate in mice, rats, guinea pigs, rabbits and cats was found to be greater than 24, 35, 18, 10 and 9 g/kg respectively. Absence of mutagenic potential of Contramid® at concentrations up to 5000 µg/plate was shown in the reverse bacterial mutation assay (Ames test). Available data from the literature from several short-term studies show no significant adverse effects in rats fed daily for up to 3 months with a diet containing up to 25% of hydroxypropyl distarch phosphate.

Data from long-term studies did not provide any evidence of carcinogenicity of hydroxypropyl distarch phosphate at dietary levels up to 62%, which is equivalent to 37 g per rat per day, and in animals fed three days a week. A diet of up to 62% modified starches had no effects on fertility, litter size or embryonic or pre-weaning mortality, and histological examination of the F3 generation showed no treatment-related anomalies.

Tramadol

The acute toxicity of tramadol hydrochloride has been examined in the mouse, rat, rabbit, guinea pig and dog. Summarized LD₅₀ values are presented in Table 5.

Table 5. Acute Toxicity Studies Summary

Species	Oral LD ₅₀ Values (mg/kg)	s.c.	i.v.	i.m.	i.p.	rectal
Mouse*	328-785	197-265	47-68	179-184	178-200	—
Rat	151-572	240-293	56	—	—	540-662
Rabbit	300-450	—	20-40	100-150	—	160
Guinea pig	850-897	23-250	—	—	—	—
Dog	100-450	—	>50 < 100	>50 < 100	—	—

s.c. = subcutaneous; i.v. = intravenous; i.m. = intramuscular; i.p. = intraperitoneal

* Signs of toxicity of tramadol in male mice: sedation in low doses followed by hypermotility, straub tail, slight tremor, exophthalmos, clonic convulsions, cyanosis.

Long-Term Toxicity

Multi-dose toxicity studies were conducted in rat and dog. Table 6 summarizes the results of the two chronic multi-dose studies in the rat and dog.

Table 6. Multidose Toxicity Studies Summary

Species/Strain Age/B.W.	No./Sex/ Group/Duration	Route	Dosage Levels (mg/kg)	Lethality	Evaluated Parameters	Results
Rat Wistar 18 mo Age: 30-35 days B.W. M: 83 g F: 78 g	20 M + 20 F /dose 18 mo	Oral	Tramadol: 0 7.5 15 30	4/20 M, 0/20 F 1/20 M, 0/20 F 2/20 M, 2/20 F 1/20 M, 2/20 F	Mortality, B.W., food and water consumption, clinical signs, haematology, fecal blood, urinalysis, organ weights, histopathology	Except for body weight loss and increased food and water consumption, no treatment dose-related effects were observed.
Dog Beagle Age: approx 11 mo B.W. M: 10.4-13.6 kg F: 6.6-10.4 kg	4F + 4M /dose 52-weeks	Oral	Tramadol: 0 10 24 40	1/4 M*	Mortality, B.W., food and water consumption, clinical signs, haematology, fecal blood, urinalysis, organ weights, histopathology	No treatment related effects were observed except for slightly reduced weight gain and food intake in the females of all treatment groups.

B.W. = body weight; M = male; F = female; mo = month

* All animals survived except one mid-dose male was sacrificed, week 37, due to recurring urinary obstruction due to large bladder stone. This was not considered treatment related.

Carcinogenicity

Two carcinogenicity studies were conducted: a 24-month oral mouse study and a 30-month oral rat study. These studies examined approximately 4 times the human therapeutic daily dose. There was no evidence that tramadol is carcinogenic. In mice, chronic administration of tramadol at doses of 0, 7.5, 15, or 30 mg/kg/day did not affect life span or enhance tumour formation. There was a slight but statistically significant increase in the incidence of commonly occurring tumours in aged mice. Rats treated at the same dosage levels for 30 months did not show any evidence of carcinogenic potential.

Mutagenicity

Tramadol hydrochloride did not demonstrate any mutagenic activity in the Ames test, the CHO/HPRT assay, or in the mouse lymphoma assay in the absence of metabolic activation. Weekly mutagenic results were obtained in the presence of metabolic activation in the mouse lymphoma assay, but these were secondary to high levels of induced cytotoxicity. In vivo studies (micronucleus test in the mouse, rat, and hamster) were negative. A bone marrow cytogenetics test in hamsters was negative as was a dominant lethal test in mice.

Reproductive Studies

The potential of tramadol to produce reproductive toxicity was evaluated in a series of six main studies in mice, rats and rabbits. The results of these studies indicated that tramadol had no effect on fertility in male or female rats, even at toxic oral dose levels (up to 50 mg/kg in males and 75 in females). Tramadol did not induce teratogenicity in mice, rats, or rabbits given up to 140, 80, or 300 mg/kg, respectively. Embryo/fetal toxicity, consisting of slight decreases in fetal weight, and/or variations in bone ossification, occurred at tramadol doses 3 to 15 times the maximum human dose or higher, but only in the presence of maternal toxicity. Maternal toxicity generally consisted of decreased body weight gain in conjunction with decreased food consumption.

In peri- and postnatal studies in the rat, maternal toxicity occurred in dams treated with tramadol gavaged doses of 8mg/kg and higher. Signs of toxicity included decreased body weight gain and reduced food consumption. A rebound in these parameters did occur during lactation, suggesting some adaptation to the effects of the drug, although weight gain of treated dams continued to lag behind those controls throughout the remainder of the study. At doses of 20 mg/kg and higher, clinical signs such as exophthalmia and dilated pupils increased; alopecia increased at doses of 40 mg/kg and greater. Progeny of dams receiving 50 mg/kg or higher had decreased body weights. At doses of 80 mg/kg or higher, decreased pup survival during early lactation was noted.

Dependence Liability

The physical dependence liability potential associated with the chronic use of tramadol has been evaluated in a number of animal studies, including investigations in the mouse, rat, and monkey. A slight degree of antinociceptive tolerance to tramadol evolved in the mouse studies, but there was little or no indication of the development of physical dependence. No evidence of dependence was observed in the rat study. However, in dogs addicted to morphine, withdrawal symptoms were relieved by tramadol. In primate studies, which evaluated the physical dependence and reinforcement properties of tramadol, the physical dependence of the drug was deemed to be low.

REFERENCES

1. Adler L, Nordil, Donald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29(10):2196-9.
2. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005;30:245-252.
3. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: A randomised 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28(1):59-71.
4. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram® (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence.* 199;1-17.
5. Cossman M, Kohnen C, Langford R, McCartney C. [Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance.] *Drugs* 1997;53(suppl. 2):50-62.
6. De Groot AP, Til HP, Feron VJ, Dreef-Van der Meulen HC, Willems MI. Two-year feeding and multigeneration studies in rats on five chemically modified starches. *Fd Cosmet Toxicol* 1974;12:651-663.
7. Ebihara K, Shiraishi R, Okuma K. Hydroxypropyl-modified potato starch increases fecal bile acids excretion in rats. *J Nutr* 1998;128:848-854.
8. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996;101(suppl. 1A):47S-53S.
9. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004 43:879-923.
10. Lagler Von F, Helm F, Etzel V, Kiel H. [Toxicological study on tramadol, a new analgetic agent.] *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1978;28:164-172.
11. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-340.
12. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett* 1998;95:63-71.

13. Nossol S, Schwarzbold M, Stadler T. Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg: Results of a post-marketing surveillance study. *Int J Clin Pract.* 1998; 52(2):115-21.
14. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomized study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain.* 2001; 91(1-2):23-31.

PART III: CONSUMER INFORMATION

TRIDURAL®

Tramadol hydrochloride extended-release tablets

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when TRIDURAL® was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about TRIDURAL®. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

TRIDURAL® (tramadol hydrochloride) is an oral tablet that slowly releases tramadol (an opioid analgesic) over a 24 hour period to manage pain that is expected to persist for several days or more. Your doctor is the person who knows if TRIDURAL® tablets are a good choice for you.

What it does:

TRIDURAL® is a medicine used to treat moderate to moderately severe pain and should relieve your pain and help the pain relief last longer.

Your pain may increase or decrease from time to time and your doctor may need to change the amount of tramadol you take daily (daily dosage).

When it should not be used:

TRIDURAL® should not be used if:

- Your doctor did not prescribe it for you;
 - You are allergic to tramadol, opioids or to any of the non-medicinal ingredients in the product (see **What the non-medicinal ingredients are**).
- Contact your doctor immediately if you experience an allergic reaction (e.g., skin rash, hives) or any severe or unusual side effects;
- You are consuming large amounts of alcohol or taking excessive amounts of other drugs that can depress respiration/breathing and consciousness;
 - You are taking, or have taken within the past 2 weeks, a monoamine oxidase inhibitor medication (e.g., Nardil®, Parnate®);
 - You have severe kidney or liver disease.

TRIDURAL® should not be used for minor pain that can be relieved by readily available (over-the-counter) pain killers.

Children under 18 years of age should not take TRIDURAL® tablets.

Use of TRIDURAL® tablets in pregnant women is not recommended. It is not clear what effects the medication would have on the fetus.

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

If you have seizures (convulsions) or have a condition that may put you at increased risk of seizures (epilepsy, head injury, metabolic disorders, alcohol or drug withdrawal), are taking monoamine oxidase inhibitors, have an infection of the central nervous system, or are taking antidepressant medication, do not take this medication before discussing your history with your doctor.

Like some pain relievers, TRIDURAL® tablets may be habit forming. TRIDURAL® tablets may not be the best medicine for you if you have had problems with addiction, drug dependence, or drug abuse in the past. Tell your doctor and pharmacist if you have had these conditions before.

What the medicinal ingredient is:

TRIDURAL® tablets contain tramadol hydrochloride.

What the non-medicinal ingredients are:

Non-medicinal ingredients for TRIDURAL® are: ammonium hydroxide, colloidal silicon dioxide, Contramid® (modified starch), hydrogenated vegetable oil, iron oxide black, isopropyl alcohol, magnesium stearate, n-butyl alcohol, polyvinyl acetate, povidone, propylene glycol, shellac glaze, sodium lauryl sulfate, and xanthan gum.

What dosage forms it comes in:

TRIDURAL® extended-release tablets are available in three strengths, each containing 100 mg, 200 mg or 300 mg of tramadol hydrochloride, the active ingredient.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

BEFORE you use TRIDURAL® be sure to tell your doctor if you have, or had in the past any other medical conditions (any liver, kidney, or abdominal problems, or if you had a previous head injury), are pregnant or plan to become

pregnant, are breastfeeding, and if you are taking any other medications. This will help your doctor to decide whether you should use TRIDURAL® and what extra care should be taken during its use.

Serious and rarely fatal allergic reactions (e.g., swelling of lips and throat, blistering of skin and/or lips or neck) have been reported in patients receiving therapy with tramadol. Seek medical attention immediately.

Seizures have been reported at therapeutic doses of tramadol and this risk may be increased at doses exceeding the usual upper daily dose limit.

If you are planning surgery, or about to undergo surgery, tell your doctor that you are taking TRIDURAL®.

You should take the following precautions while taking TRIDURAL® tablets:

Alcohol

You must not consume alcohol while taking TRIDURAL® tablets as it may increase the chance of experiencing dangerous side effects. Also, you should tell your doctor if you drink alcohol regularly, or have a history of alcoholism.

Driving or operating machinery

Do not drive a car or operate other potentially hazardous machinery until you are sure that taking TRIDURAL® does not make you drowsy.

Other medications

You should not take other medications that contain tramadol while you are taking TRIDURAL® tablets.

There are also other drugs, such as tranquilizers, antidepressants, hypnotics, sleeping pills, or other analgesics, that cause some serious reactions when taken by someone who is also taking TRIDURAL® tablets. You must tell your doctor and pharmacist if you are taking any other over-the-counter or prescription medications – they will tell you what you should do.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

There are other medications that may cause TRIDURAL® tablets to be less effective, or may cause you to have some side effects or drug reactions.

Drugs that may interact with TRIDURAL® include:

- Alcohol or other sedative drugs may enhance the drowsiness caused by tramadol;
- Carbamazepine may increase the metabolism of tramadol and reduce the analgesic effect;
- Tricyclic antidepressants, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), antipsychotics used concomitantly can lower the seizure threshold;
- Protease inhibitors (e.g., ritonavir) - co-administration may increase the blood levels of tramadol;
- Digoxin, warfarin or warfarin-like drugs - rare reports of toxicity have been reported when co-administered with tramadol.

You must tell your doctor and pharmacist if you are taking any other medications.

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Usual adult dose:

TRIDURAL® should be swallowed whole with a sufficient quantity of liquid and not split, chewed, dissolved or crushed since this can lead to the rapid release and absorption of an excessive dose of tramadol, which can seriously harm you.

TRIDURAL® should be taken once daily at breakfast, at approximately the same time every day. Do not repeat your dose within 24 hours.

If your pain worsens, making you uncomfortable, contact your doctor - she/he may decide that it is necessary to adjust your daily dosage. **You should not take more than the maximum recommended dose of 300 mg of TRIDURAL® per day.** Exceeding this recommendation can result in respiratory depression (shallow, slow breathing), seizures, coma, heart stoppage and death.

Your dose of TRIDURAL® will be clearly labelled on the medication bottle. Be sure to follow the directions on the label exactly; this is very important. Do not increase or decrease your dose without consulting your doctor. If your dosage is changed by your doctor, be sure

to write it down at the time your doctor calls or sees you, and follow the new directions exactly. Review your pain regularly with your doctor to determine if you still need TRIDURAL®.

In patients with kidney problems, the time between doses may be longer. Please speak with your doctor.

Discontinuation:

Consult your doctor for instructions on how to stop this medicine slowly to avoid uncomfortable symptoms such as anxiety, sweating, insomnia, rigors, pain, nausea, tremors, diarrhea, upper respiratory symptoms, piloerection and rarely hallucinations.

You should not stop taking TRIDURAL® all at once if you have been taking it for more than a few days.

Overdose:

The most important sign of overdose is decreased breathing (abnormally slow or weak breathing), or extreme drowsiness. If you accidentally take an overdose of TRIDURAL®, contact your doctor and/or the nearest hospital or Emergency Room, and/or Poison Control Centre immediately, even though you may not feel sick.

Missed Dose:

It is very important that you do not miss any doses. If you miss one or more doses, take the next dose at the normal time and in the normal amount. Do not take two doses at once, unless your doctor tells you to. If you miss several doses in succession, talk to your doctor before restarting your medication.

Do not seek additional prescriptions for this medicine from any other doctor - unless responsibility for your pain management has been transferred to another doctor.

Should your pain increase, or any other complaint develop as a result of taking TRIDURAL® contact your doctor immediately.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Most medications have some side effects; however, not all people have the same side effects. When taking TRIDURAL® tablets the most common side effects include nausea, vomiting, constipation, headache, dizziness and sleepiness. Slower titration may be an effective way to reduce adverse effects. Your doctor may order a laxative and stool softener to help relieve your constipation while you are taking TRIDURAL®. Tell your doctor about these problems if they arise. If you

experience serious symptoms or any other unusual symptoms, tell your doctor immediately.

If you experience any symptoms related to an allergic reaction (such as a severe rash or hives), rapid heartbeat, chest pain, dizziness, leg swelling, low blood pressure, change in your mental status, difficulty in breathing, chest tightness, wheezing, fainting, or other serious or unusual symptoms, please consult a doctor or pharmacist immediately.

Physical dependence, abuse and withdrawal reactions have been rarely reported. See withdrawal reactions listed within the “**Discontinuation**” section of this leaflet.

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking TRIDURAL® contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

TRIDURAL® tablets should be stored at room temperature (15°C to 30°C).

Keep TRIDURAL® in a secure place to prevent theft and misuse.

Do not give any of it to anyone other than the person for whom it was prescribed, since it may seriously harm them.

Do not use TRIDURAL® tablets after the expiry date. All expired medications should be returned to your pharmacist.

Keep this and all medicines in a safe place, and out of the reach of children. Accidental overdose with TRIDURAL® by a child is dangerous and may result in death.

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

You can report any suspected adverse reactions associated with the use of health products to the Canada Vigilance Program by one of the following 3 ways:

- Report online at www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Call toll-free at 1-866-234-2345
- Complete a Canada Vigilance Reporting Form and:
 - Fax toll-free to 1-866-678-6789, or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Postage paid labels, Canada Vigilance Reporting Form and the adverse reaction reporting guidelines are available on the MedEffect™ Canada Web site at:
www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

NOTE: Should you require information related to the management of side effects, contact your health professional. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found at:

www.paladinlabs.com or by contacting the sponsor,
Paladin Labs Inc., at:

1-888-550-6060

This leaflet was prepared by
Paladin Labs Inc.
Montreal, Québec H4P 2T4

Last revised: January 2, 2013

製品情報

TRIDURAL

トラマドール塩酸塩

徐放錠 100 mg、200 mg、300 mg

オピオイド鎮痛剤

Paladin Labs Inc.
6111 Royalmount Avenue, Suite 102
Montreal, Québec
H4P 2T4

作成日
2013年1月2日

文書管理番号 : 160830

目 次

パート I : 医療専門家に対する情報

- 製品情報の要約
- 適応症及び臨床的使用
- 禁忌
- 警告及び使用上の注意
- 有害事象
- 薬物乱用、嗜癖及び依存性
- 薬物相互作用
- 用法・用量
- 過量投与
- 作用及び臨床薬理
- 貯法及び安定性
- 剤形、成分及び包装

パート II : 科学情報

- 製剤情報
- 臨床試験
- 薬理学の詳細
- 毒性
- 引用文献

パート III : 消費者向け情報

TRIDURAL
トラマドール塩酸塩徐放錠
パート I 医療専門家に対する情報

製品情報の要約

投与経路	剤形/力価	臨床的に関連のある非有効成分
経口	徐放錠 100 mg、200 mg、300 mg	なし 完全なリストについては、剤形、成分及び包装の項を参照

適応症及び臨床的使用

成人

TRIDURAL（トラマドール塩酸塩徐放錠）は、成人において数日以上の治療を要する中等度～中高度の疼痛の管理に適用する。

高齢者（65歳以上）：

65～75歳の健康高齢被験者にトラマドール塩酸塩即放性製剤を投与したところ、65歳未満の健康被験者と同等の血漿中濃度及び消失半減期が観察された。TRIDURALを75歳以上の患者に投与する場合は、有害事象が発現する可能性が高いので、慎重に投与すること（「警告及び使用上の注意」、「用法・用量」を参照）。

小児（18歳未満）：

小児集団において、TRIDURALの安全性及び有効性は検討されていない。したがって、18歳未満の患者にはTRIDURAL錠の使用は推奨されない。

禁忌

- ・トラマドール、オピオイド又は本剤のその他の成分に対して、過敏症の既往歴のある患者には、TRIDURALを投与しないこと。その他の成分の完全なリストについては、本製品情報の「剤形、成分及び包装」の項を参照。
- ・次のいずれかによる急性中毒を含め、オピオイドが禁忌の状況下では、TRIDURALは禁忌である。：アルコール、催眠薬、中枢性鎮痛薬、オピオイド又は向精神薬。TRIDURALは、これらの患者において中枢神経系抑制や呼吸抑制を悪化させことがある。
- ・TRIDURALは、MAO阻害薬と併用（又はMAO阻害薬投与後14日以内に投与）してはならない。

- ・重度の腎又は肝機能障害(クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満及び/又は Child-Pugh Class C)のある患者には、TRIDURAL は禁忌である。

警告及び使用上の注意

一般的注意

トラマドールが急速に放出され、致命的になる可能性のある用量のトラマドールが吸収される恐れがあるので、TRIDURAL（トラマドール塩酸塩徐放錠）は、分割、咀嚼、破碎することなく、そのまま嚥下すること。

けいれん発作のリスク

推奨用量の範囲内でトラマドール塩酸塩を投与している患者に、けいれん発作が報告されている。自発的市販後報告から、けいれん発作のリスクは、推奨用量の範囲を超える用量で増大することが示唆される。トラマドール塩酸塩の併用は、以下の薬剤を服用している患者にけいれん発作のリスクが増大させる：

- ・選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI 抗うつ薬又は食欲抑制薬)
- ・三環系抗うつ薬 (TCA) 及びその他の三環系化合物 (例、シクロベンザプリン、プロメタジンなど)、又は
- ・その他のオピオイド

トラマドールの投与は、以下の薬剤を服用している患者にけいれん発作のリスクを増大させることがある：

- ・MAO 阻害薬 (「禁忌」を参照)
- ・神経抑制薬、又は
- ・けいれん発作の閾値を下げるその他の薬剤

てんかん患者、けいれん発作の既往歴のある患者、あるいは (頭部外傷、代謝障害、アルコール及び薬物離脱症状、脳感染症のような) けいれん発作のリスクが認められる患者においても、けいれんのリスクが増大することがある。トラマドールの過量投与において、ナロキソンの投与はけいれん発作のリスクを増大させることがある。

アナフィラキシー様反応

トラマドールで治療している患者で、重篤で、まれに致命的なアナフィラキシー様反応が報告されている。これらの事象が生じる場合は、初回投与後に生じることが多い。アレルギー反応として、他に、そう痒症、蕁麻疹、気管支けいれん、血管浮腫、中毒性表皮壊死及びスティーブンス・ジョンソン症候群などが報告されている。コデインやその他のオピオイドに対するアナフィラキシー様反応が生じたことのある患者はリスクが高いため、TRIDURAL を投与しないこと (「禁忌」を参照)。

薬物乱用、嗜癖及び依存性

トラマドールは、モルヒネ型（ μ -オピオイド）の精神依存及び身体依存を引き起こす可能性がある。本品により、渴望、薬物探索行動及び耐性形成が引き起こされている。トラマドールによる乱用及び依存の症例が報告されている。オピオイド依存症の患者には、TRIDURAL を投与しないこと。他のオピオイドに対して依存症の既往歴のある一部の患者で、トラマドールによって身体依存が再発することが認められている。薬物探索行動や薬物を得るために違法行為を含め、依存及び乱用は、オピオイド依存症の既往歴のある患者に限定されない。薬物乱用の傾向のある患者又は薬物依存症の既往歴のある患者及びオピオイドを長期間乱用している患者には、TRIDURAL による治療は推奨されない。

患者の適切な評価、適切な処方実践、治療法の定期的再評価並びに適切な調剤及び保管は、オピオイド薬の乱用を制限するのに役立つ適切な方策である。

TRIDURAL の安全かつ効果的な使用を支援するリスク管理プログラムが確立されている。以下は、リスク管理プログラムの不可欠な要素であると考えられる：

- a) 広告又は販売促進活動において、TRIDURAL の規制状況（すなわち、CDSA の規制物質に記載されていない）を強調させないこと。
- b) TRIDURAL のすべての広告及び販売促進材料に、PAAB が承認したリスクベネフィットのバランスに関する公正な記述を含めること。
- c) TPD、MHPD 及び HECSB への TRIDURAL 薬物乱用監視プログラムの進捗報告に関して規定すること。
- d) TRIDURAL による疼痛管理に関する医療教育活動に、バランスの取れたエビデンスに基づく最近の情報を確実に含めること。利益とリスクに関してカナダ保健省が承認した患者への情報があることを医療専門家に伝え、電子的及び/又はハードコピー情報源を通じてこの情報に容易にアクセスできるように保証する、妥当な措置を取らせること。
- e) 本剤発売から 2 年後のリスク管理プログラムを再評価すること。

TRIDURAL は、経口投与のみを意図した製剤である。徐放錠は、分割、粉碎、咀嚼、吸入あるいは溶解した本剤の注射によって、乱用される可能性がある。これらの行為によって、オピオイドの体内送達が制御されなくなり、乱用者に重大なリスクがもたらされ、過量投与や死亡が生じることがある。このリスクは、アルコールやその他の物質の同時乱用によって増大する。非経口的乱用により、錠剤の賦形剤が局所の組織壊死、感染、肺肉芽腫を引き起こし、心内膜炎や弁膜性心疾患のリスクを増大させることが予測される。

TRIDURAL は、オピオイド作動薬であってもモルヒネ離脱症状を抑制できないので、オピオイド依存症の患者のオピオイド離脱症状を治療するために TRIDURAL を用いてはならない。

乱用及び嗜癖は、身体依存及び耐性とは別個の異なるものである。さらに、オピオイドの乱用は眞の嗜癖がなくても生じ、医療以外の目的で誤用されることに特徴があり、他の精神作用物質と併用されることが多い。身体依存や精神依存と同様に、オピオイドの反復投与によって耐性が形成されることがあり、それだけでは嗜癖又は乱用の証拠とはならない。

乱用、嗜癖及び流用に関する懸念から、疼痛の適切な管理が妨げられることがあってはならない。疼痛が適切に管理された患者において、オピオイド鎮痛薬に対する嗜癖の形成がまれに報告されている。しかし、慢性疼痛患者における嗜癖の眞の発生率を確認するためのデータはない。

量、頻度、更新請求など、処方情報の入念な記録管理が強く勧められる。

離脱症候群

TRIDURAL を急激に中止すると、離脱症候群が生じることがある。これらの症状として、不安、発汗、不眠症、悪寒、疼痛、恶心、振戦、下痢、上気道症状、立毛が生じることがあり、まれに幻覚が生じることもある。その他には、それほど頻繁ではないが、トラマドールの中止によって見られる症状として、パニック発作、重度の不安及び錯感覚がある。

臨床経験から、トラマドール療法を中止する場合、薬剤を漸減することによって離脱の徵候及び症状を回避できることが示唆される。長期治療中の患者では、疼痛コントロールの必要がなくなった場合、薬剤を徐々に減らして中止すること。臨床経験から、離脱症状は、対症療法とともに、トラマドール療法を再開し、その後、薬剤の用量を漸減することによって緩和する可能性のあることが示唆される。

過量投与のリスク

TRIDURAL の過量投与によって生じる可能性のある重篤な事象は、中枢抑制、呼吸抑制及び死亡である。過量投与を治療する際は、一般的な支持治療とともに適切な換気を維持することに主な注意を払うこと（「過量投与」を参照）。

自殺又は嗜癖の傾向のある患者には、TRIDURAL を処方しないこと。

TRIDURAL は、医師が推奨する用量を超えて服用しないこと。トラマドールの賢明な処方は、本剤を安全に使用するために不可欠である。うつ病患者又は自殺傾向のある患者には、非麻薬性鎮痛薬の使用を考慮すること。トラマドール製剤とアルコールの併用は相加的に重篤な中枢抑制作用を引き起こす可能性があるので、患者に警告すること。鎮静薬、精神安定薬、筋弛緩薬、抗うつ薬又はその他の中枢抑制薬の併用を要する病態の患者では、抑制作用が強く現れるのでトラマドールの処方は慎重に行うこと。これらの併用によって相加的に抑制作用を生じることを患者に伝えること。

脳圧又は頭部外傷

脳圧上昇又は頭部外傷のある患者に TRIDURAL を投与する場合は、慎重に行うこと。オピオイドの呼吸抑制作用として、二酸化炭素保持及び脳脊髄液圧の二次性上昇などがあり、これらの患者で著明に増悪することがある。さらに、トラマドールによる瞳孔変化（縮瞳）は、頭蓋内病変の存在、範囲又は経過を不明瞭にすることがある。また、臨床医は、TRIDURAL を投与している患者の精神状態の変化を評価する際に、薬物による有害事象の疑いを念頭に置くこと（「警告及び使用上の注意」の呼吸抑制を参照）。

呼吸抑制

重大な慢性閉塞性肺疾患又は肺性心の患者のような、呼吸抑制のリスクのある患者、呼吸予備能の実質的低下、低酸素症又は高炭酸症のある患者に TRIDURAL を投与する場合は、慎重に行うこと。これらの患者には、代替の非オピオイド鎮痛薬を考慮し、注意深い医学的監視の下で最小有効用量を用いる場合に限ってオピオイドを使用することができる。麻酔薬又はアルコールとともに高用量のトラマドールを投与する場合、呼吸抑制が生じることがある。呼吸抑制は、過量投与として治療すること。ナロキソンを使用する場合は、けいれん発作を生じがあるので、慎重に投与すること（「警告及び使用上の注意」のけいれん発作のリスク及び「過量投与」を参照）。

中枢神経抑制薬との相互作用

アルコール、オピオイド、麻酔薬、麻薬、フェノチアジン類、精神安定薬又は催眠鎮静薬のような中枢抑制薬を投与している患者には、TRIDURAL の用量を減らして慎重に投与すること。トラマドールは、これらの患者に中枢抑制及び呼吸抑制のリスクを増大させる。

TRIDURAL は、アルコール、他のオピオイド、あるいは中枢抑制を生じる違法薬物と併用した場合に、相加的に作用する可能性がある。

アルコールとの相互作用に関する in vitro 溶解試験

エタノールの濃度が増加すると、TRIDURAL 錠からの放出速度が低下した。

アルコールの使用

TRIDURAL をアルコール摂取と同時に使用しないこと。肝疾患の患者には、TRIDURAL の使用は推奨されない。

外来患者への使用

TRIDURAL は、自動車の運転又は機械の操作といった危険を伴う可能性のある作業の遂行に必要な精神力及び/又は身体能力を損なうことがある。本剤を用いている患者には、しかるべき警告すること。

セロトニン再取込み阻害薬の使用

トラマドール製剤とSSRIの併用は、けいれん発作及びセロトニン症候群などの有害事象のリスクを増大させる（「警告及び使用上の注意」のけいれん発作のリスク及び「薬物相互作用」を参照）。

急性腹症

急性腹症の患者にTRIDURALを投与すると、患者の臨床評価が困難になることがある。

薬物嗜癖及びアルコール嗜癖における使用

TRIDURALはオピオイドであり、これを嗜癖の管理に用いることは承認されていない。

がん原性及び変異原性

「毒性」の項の動物データを参照。

特別な集団

肝/胆/膵障害：

進行性肝硬変の患者では、トラマドール及びM1の代謝が低下し、その結果、トラマドールの濃度・時間曲線下面積は大きくなり、トラマドール及びM1の消失半減期は長くなる（トラマドールで13時間、M1で19時間）。重度の肝障害のある患者には、TRIDURALは禁忌である（「用法・用量」を参照）。

腎障害：

腎機能障害は、トラマドール及びその活性代謝物M1の排泄速度及び程度を低下させる。重度の腎障害のある患者には、TRIDURALは禁忌である。4時間の透析期間中に除去されるトラマドール及びM1の総量は、投与量の7%未満である（「用法・用量」を参照）。

妊娠：

妊娠を対象とした適切かつ十分にコントロールされた試験はない。したがって、医師の判断で、患者への利益が胎児へのリスクの可能性を上回ることが予測されない限り、妊娠及び分娩中にTRIDURALを使用しないこと。

妊娠中の長期使用により、新生児に身体依存及び出生後離脱症状が生じることがある（「薬物乱用、嗜癖及び依存」を参照）。トラマドールは、胎盤を通過することが認められている。分娩中にトラマドールを投与した女性40例について、母体の静脈に対する臍帯静脈における血清トラマドールの平均比は0.83であった。市販後調査中に、トラマドールによる新生児けいれん発作、新生児離脱症候群、胎児死亡及び死産が報告されている。

小児の後期成長、発達及び機能的成熟に対するトラマドールの影響については、不明である。

授乳婦 :

乳幼児及び新生児において TRIDURAL の安全性は確立されていないので、産科術前薬物療法又は授乳婦の出産後鎮痛のために TRIDURAL を用いることは推奨されない。

トラマドール 100 mg を単回静脈内投与したところ、投与後 16 時間での乳汁中への累積排泄量は、トラマドールが 100 µg (母体への投与量の 0.1%) 及び M1 が 27 µg であった。

小児 (18 歳未満) :

18 歳未満の患者における TRIDURAL の安全性及び使用は確立されていない。小児集団における TRIDURAL の使用は推奨されない。

高齢者 (65 歳以上) :

一般に、高齢患者に対する用量を選択する際には注意を払うこと。トラマドールの消失半減期は 75 歳以上の患者で延長するため、有害事象が増加する可能性がある。通常、肝、腎又は心機能低下の発生頻度が高いこと、併存疾患又は他の薬物療法の頻度が高いことを考慮して、用量域の最小用量から投与を開始すること（「臨床薬理」及び「用法・用量」を参照）。

臨床試験において、65 歳以上の患者 1013 例に TRIDURAL が投与された。このうち、89 例が 75 歳以上であった。有害事象を経験した患者に関して、65 歳以上の患者で発生率が高かった便秘を除き、65 歳以上の患者と若年患者 (65 歳未満) とでは同等の発生率が観察された。75 歳以上の患者に TRIDURAL を投与する場合は、慎重に行うこと（「臨床薬理」及び「用法・用量」を参照）。

有害事象**臨床試験での有害事象**

臨床試験は限定した条件下で実施されるため、臨床試験で認められた副作用発現率は実際に観察される発現率を反映しないおそれがある。また、別の薬剤の臨床試験での発現率とは比較しないこと。臨床試験からの副作用情報は、薬剤と関連する有害事象の特定及び発現率の概算に有用である。

膝の変形性関節症に伴う中等度～高度の疼痛を有する患者を対象とした 4 つのランダム化二重盲検試験（投与期間、12 週間以上）及び 2 つの非盲検長期試験（投与期間、12 カ月まで）を含む臨床試験において、TRIDURAL は、合計 2707 例（患者 2406 例と健康被験者 301 例）に投与された。TRIDURAL は 12 週間の試験期間中に合計 1901 例の患者に投与され、6 カ月の期間中には 493 例、12 カ月の期間中には 243 例に投与された。計 1013 例が 65 歳以上であり、このうち、89 例が 75 歳以上であった。治験責任医師に判定された治験薬との因果関係の有無を問わない全有害事象のうち、発現率が 1% 以上のものを要約して表 1 に示す。

表1 12週間プラセボ対照試験(MDT3-002、MDT3-003及びMDT3-005)の
有害事象一覧(1%以上)

有害事象	Tridural			プラセボ	
	100 mg N=216	200 mg N=311	300 mg N=530	合計 N=1095	N=668
全有害事象	125 (57.9%)	184 (59.2%)	302 (57.0%)	690 (63.0%)	338 (50.6%)
耳および迷路障害					
回転性めまい	3 (1.4%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	27 (2.5%)	3 (0.4%)
胃腸障害					
腹痛	2 (0.9%)	5 (1.6%)	8 (1.5%)	17 (1.6%)	7 (1.0%)
上腹部痛	3 (1.4%)	4 (1.3%)	9 (1.7%)	18 (1.6%)	4 (0.6%)
便秘	21 (9.7%)	38 (12.2%)	53 (10.0%)	143 (13.1%)	27 (4.0%)
下痢	6 (2.8%)	1 (0.3%)	10 (1.9%)	21 (1.9%)	20 (3.0%)
口内乾燥	7 (3.2%)	17 (5.5%)	7 (1.3%)	38 (3.5%)	8 (1.2%)
消化不良	3 (1.4%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	13 (1.2%)	7 (1.0%)
悪心	29 (13.4%)	50 (16.1%)	88 (16.6%)	202 (18.4%)	39 (5.8%)
嘔吐	8 (3.7%)	19 (6.1%)	36 (6.8%)	71 (6.5%)	6 (0.9%)
全身障害および投与局所様態					
疲労	6 (2.8%)	10 (3.2%)	9 (1.7%)	29 (2.6%)	6 (0.9%)
疼痛増悪	6 (2.8%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	18 (1.6%)	16 (2.4%)
全身脱力	3 (1.4%)	5 (1.6%)	12 (1.1%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症					
インフルエンザ	2 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.5%)	11 (1.0%)	3 (0.4%)
鼻咽頭炎	4 (1.9%)	7 (2.3%)	7 (1.3%)	20 (1.8%)	18 (2.7%)
上気道感染	3 (1.4%)	5 (1.6%)	6 (1.1%)	16 (1.5%)	17 (2.5%)
尿路感染	2 (0.9%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	12 (1.1%)	10 (1.5%)
臨床検査					
体重減少	1 (0.5%)	5 (1.6%)	11 (2.1%)	20 (1.8%)	1 (0.1%)
代謝および栄養障害					
食欲不振	5 (2.3%)	4 (1.3%)	11 (2.1%)	27 (2.5%)	2 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	2 (0.9%)	3 (1.0%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)	14 (2.1%)
神経系障害					
浮動性めまい	18 (8.3%)	31 (10.0%)	59 (11.1%)	119 (10.9%)	21 (3.1%)
頭痛	13 (6.0%)	18 (5.8%)	26 (4.9%)	64 (5.8%)	43 (6.4%)
傾眠	12 (5.6%)	23 (7.4%)	26 (4.9%)	82 (7.5%)	13 (1.9%)
振戦	1 (0.5%)	3 (1.0%)	6 (1.1%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
精神障害					
不安	1 (0.5%)	6 (1.9%)	4 (0.8%)	11 (1.0%)	1 (0.1%)
不眠症	3 (1.4%)	9 (2.9%)	11 (2.1%)	25 (2.3%)	8 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	11 (5.1%)	16 (5.1%)	23 (4.3%)	60 (5.5%)	7 (1.0%)
多汗	1 (0.5%)	10 (3.2%)	16 (3.0%)	38 (3.5%)	6 (0.9%)
血管障害					
ほてり	1 (0.5%)	3 (1.0%)	7 (1.3%)	12 (1.1%)	1 (0.1%)

*MTD3-005 試験は、試験デザインの違いにより、二重盲検期だけの結果及び用量調節期を含む結果を示す。

最もよくみられた有害事象(1%以上)を経験した患者の大多数が軽度～中等度の症状を報告した。有害事象の3%未満が重度と判定された。全体的に、これらの有害事象の発現は通常、治療開始後2週間以内に生じた。

発生率が1%未満の有害事象（治験責任医師に判定された治験薬との因果関係の有無を問わず）

血液およびリンパ系障害：貧血、リンパ節症、血小板減少症

心臓障害：急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、心房細動、徐脈、心血管障害、動悸、洞性頻脈、頻脈

耳および迷路障害：耳垢栓塞、耳閉、耳不快感、耳痛、迷路炎、耳鳴

内分泌障害：甲状腺機能低下症

眼障害：白内障、眼乾燥、眼痛、眼瞼障害、流涙増加、光視症、強膜出血、霧視、視覚障害

胃腸障害：腹部不快感、腹部膨満、下腹部痛、腹部圧痛、排便習慣の変化、便秘増悪、憩室炎、消化不良増悪、嚥下障害、宿便、糞便変色、鼓腸、食中毒、胃刺激症状、胃炎、胃腸出血、消化管刺激症状、胃食道逆流性疾患、しゃっくり、口唇水疱、軟便、膵炎増悪、直腸出血、直腸脱、レッチング、小腸閉塞、歯痛

全身障害および投与局所様態：無力症、胸痛、胸部絞扼感、転倒、異常感、冷感、局所の炎症、炎症、インフルエンザ様疾患、嗜眠、倦怠感、腫瘍、末梢性浮腫、疼痛、悪寒、口渴

肝胆道系障害：胆道障害、胆石症

免疫系障害：過敏症、季節性アレルギー

感染症および寄生虫症：四肢膿瘍、膀胱感染、気管支炎、耳感染、丹毒、真菌性足感染、真菌感染、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、消化管感染、ヘリコバクター感染、単純ヘルペス、帯状疱疹、急性喉頭炎、爪真菌感染、外耳炎、中耳炎、滲出性中耳炎、咽頭炎、ウイルス性気道感染、副鼻腔炎、麦粒腫、歯膿瘍、歯感染、気管炎、膿真菌症、ウイルス感染、創傷感染

傷害、中毒および処置合併症：擦過傷、節足動物咬傷、背部損傷、水疱、脳振盪、眼外傷、顔面損傷、手骨折、頭部損傷、関節捻挫、裂傷、靭帶損傷、四肢損傷、筋損傷、筋挫傷、頸部損傷、術後創合併症、軟部組織損傷、腱損傷、手首関節骨折

臨床検査：アラニンアミノトランスフェラーゼ減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アミラーゼ増加、血中カルシウム増加、血中コレステロール増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、血便、血中カリウム異常、血圧上昇、血中尿素増加、体温上昇、心雜音、c-反応性蛋白増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン減少、ヘモグロビン増加、低比重リボ蛋白増加、リンパ球数増加、乳房撮影異常、平均血小板容積減少、好中球数減少、総蛋白減少、赤血球数減少、赤血球数増加、血沈亢進、赤血球分布幅増加、白血球数増加

代謝および栄養障害：食欲減退、脱水、糖尿病、痛風、高コレステロール血症、高血糖、高脂血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低カルシウム血症、低カリウム血症

筋骨格系及び結合組織障害：背部障害、背部痛、骨痛、骨棘、滑液包炎、ガングリオン、単径部痛、関節摩擦音、関節障害、関節硬直、関節腫脹、筋痙攣、筋痙縮、筋骨格不快感、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、頸部硬直、骨関節炎増悪、骨減少症、骨粗鬆症、四肢痛、足底筋膜炎、多発性関節痛、関節リウマチ、頸関節痛、腱炎

良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）：乳房の良性新生物、浸潤性乳癌、乳癌、甲状腺新生物、子宮類線維症

神経系障害：運動失調、灼熱感、注意力障害、構語障害、味覚異常、歩行異常、頭痛増悪、感覺鈍麻、精神的機能障害、片頭痛、神経痛、錯覚、鎮静、副鼻腔炎に伴う頭痛、睡眠時無呼吸症候群、失神

精神障害：異常行動、激越、双極性障害、錯乱、うつ病、情動障害、多幸気分、無関心、易刺激性、リビドー減退、神経過敏、睡眠障害

腎および尿路障害：腎結石、排尿困難、排尿障害、血尿、尿意切迫、夜間頻尿、腎機能障害、腎臓痛、頻尿、排尿躊躇、尿失禁、尿閉

生殖系および乳房障害：月経困難症、勃起不全、女性陰部そう痒症、機能性子宮出血、前立腺炎、性機能不全、膿瘍、膿分泌物

呼吸器、胸郭および縦隔障害：喘息増悪、喘息、胸壁痛、咳嗽、肺ラ音、咽喉乾燥、呼吸困難、鼻出血、鼻閉、鼻浮腫、咽喉頭痛、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻炎、鼻漏、低音性連続性ラ音、副鼻腔うつ血、副鼻腔痛、咽喉刺激感

皮膚および皮下組織障害：ざ瘡、冷汗、打撲傷、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮膚炎、

皮膚炎増悪、皮膚症、皮膚乾燥、湿疹増悪、湿疹、紅斑、過角化、嵌入爪、寝汗、蒼白、立毛、痒疹、全身性そう痒症、発疹、そう痒性皮疹、酒さ、皮膚潰瘍、蕁麻疹

外科および内科処置：心臓ペースメーカー置換、結腸ポリープ切除、歯内療法、足部手術、ヘルニア修復、病変部切除、腫瘍切除

血管障害：大動脈瘤、深部静脈血栓症、潮紅、血腫、ほてり増悪、高血圧増悪、高血圧、低血圧、起立性低血圧、末梢循環不良、血行不全、創傷出血

血液学的及び臨床化学検査の異常所見

臨床的異常が記録された臨床試験において (n=106)、次の異常が報告された：血沈亢進 (0.7%)、ブドウ糖異常 (0.5%)、GGT 増加 (0.4%)。

0.2%の患者に次の異常が生じた：コレステロール異常、LDH 増加、尿酸増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少。

0.1%未満の患者に次の異常が生じた：ヘマトクリット減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿酸増加、肝機能検査異常。

次の異常は単一の症例に生じた：アラニンアミノトランスフェラーゼ減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少、アミラーゼ増加、ビリルビン増加、カルシウム増加、クレアチニン増加、カリウム異常、C-反応性蛋白増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、低比重リボ蛋白増加、リンパ球数減少、平均血小板容積減少、好中球数減少、血小板数減少、総蛋白減少、赤血球数増加、赤血球分布幅増加、白血球数増加。

トラマドール塩酸塩による臨床試験又は市販後報告において過去に報告されたその他の有害事象
トラマドール製剤の使用に伴って報告された有害事象として、アレルギー反応（アナフィラキシー、血管神経浮腫及び蕁麻疹を含む）、徐脈、痙攣、薬物依存、薬物離脱症状（激越、不安、胃腸症状、運動過多、不眠症、神経過敏、振戦を含む）、運動亢進、活動性低下、低血圧及び呼吸抑制がある。その他に、トラマドール製剤の使用に伴って報告され、因果関係が判定されなかった有害事象として、集中困難、肝炎、肝不全、肺水腫、スティーブンス・ジョンソン症候群及び自殺傾向がある。

トラマドールを SSRI や MAOI のような他のセロトニン作動性神経作用薬と併用した場合に、セロトニン症候群（精神状態変化、反射亢進、発熱、戦慄、振戦、激越、発汗、発作及び昏睡の症状が現れることがある）が報告されている。

薬物乱用、嗜癖及び依存性

トラマドールは、モルヒネ型 (μ -オピオイド) の精神依存及び身体依存を誘発することがある（「警告及び使用上の注意」の薬物乱用、嗜癖及び依存性を参照）。薬物探索行動や薬物を得るために違法行為を含め、依存及び乱用は、オピオイド依存の既往歴のある患者に限定されない。薬物を乱用している患者のリスクは、高いことが認められている。トラマドールは、渴望及び耐性形成を引き起こす。

TRIDURAL の安全かつ効果的な使用を支援するリスク管理プログラムが確立されている。以下は、リスク管理プログラムに不可欠な要素であると考えられる：

- a) 広告又は販売促進活動において、TRIDURAL の規制状況（すなわち、CDSA の規制物質に記載されていない）を強調させないこと。
- b) TRIDURAL のすべての広告及び販売促進材料に、PAAB が承認したリスクベネフィットのバランスに関する公正な記述を含めること。
- c) TPD、MHPD 及び HECSB への TRIDURAL 薬物乱用監視プログラムの進捗報告に関して規定すること。
- d) TRIDURAL による疼痛管理に関する医療教育活動に、バランスの取れたエビデンスに基づく最近の情報を確實に含めること。利益とリスクに関してカナダ保健省が承認した患者への情報があることを医療専門家に伝え、電子的及び/又はハードコピー情報源を通じてこの情報に容易にアクセスできるように保証する、妥当な措置を取らせること。
- e) 本剤発売から 2 年後のリスク管理プログラムを再評価すること。

離脱症状

トラマドールを急激に中止した場合、離脱症状が生じることがある。これらの症状として、不安、発汗、不眠症、悪寒、疼痛、恶心、振戦、下痢、上気道症状、立毛が生じることがあり、まれに幻覚も生じことがある。その他には、それほど頻繁ではないが、トラマドール塩酸塩の中止によって見られる症状として、パニック発作、重度の不安及び錯覚がある。

TRIDURAL の投与中止から 3 及び 7 日後に、325 例の患者の離脱症状が調査された。症状の大多数は軽度～中等度である。投与後有害事象の発現は、投与中止後 3 日以内に生じることが多かった。TRIDURAL を投与している患者の 1%未満が、DSM-IV のオピオイド離脱症状の診断基準に適合した。

臨床経験から、トラマドール療法を中止する場合は、薬剤を漸減することによって離脱の徵候及び症状を回避できることがある。

薬物相互作用

概観

In vitro 試験から、トラマドールは、治療用量で同時に投与した他の薬剤の CYP3A4 による代謝を阻害する可能性のないことが示唆される。反復経口投与後に観察された最大血漿中濃度が単回投与データから予測される濃度よりも高いことから、トラマドールはヒトにおいて自身の代謝を誘導するとは思われない。トラマドールは、動物において測定した選択的薬物代謝経路の軽度の誘導物質である。

ケトコナゾールやエリスロマイシンのような CYP3A4 阻害薬又はリファンピンやセイヨウオトギリソウのような誘導薬を TRIDURAL と併用投与すると、トラマドールの代謝に影響し、トラマドールの曝露量が変化する可能性がある。

薬物-薬物相互作用

MAO 阻害薬 :

トラマドールは、MAO 阻害薬を投与している患者又は過去 14 日以内に MAO 阻害薬を用いた患者には禁忌である（「禁忌、警告及び使用上の注意」を参照）。

けいれん発作の閾値を下げる薬物 :

トラマドールは、選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）、三環系抗うつ薬（TCA）、抗精神病薬及びその他の発作閾値を下げる薬物がけいれんを引き起こす可能性を増大させることがある（「警告及び使用上の注意」を参照）

中枢抑制薬 :

アルコール、中枢性鎮痛薬、オピオイド及び向精神薬など、他の中枢系作用薬とトラマドールを併用投与すると、中枢抑制作用が増強されることがある。

カルバマゼピンとの併用 :

CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピンを摂取している患者では、鎮痛効果が有意に低下する可能性がある。カルバマゼピンがトラマドールの代謝を増大するうえに、トラマゾールによってけいれん発作のリスクが増大するため、TRIDURAL とカルバマゼピンの併用投与は推奨されない。

キニジンとの併用 :

トラマドールは、CYP2D6 によって M1 に代謝される。キニジンは CYP2D6 の選択的阻害薬であるため、キニジンとトラマドール製剤を併用して投与すると、トラマドールの濃度が上昇し、M1 の濃度は低下する。これらの所見の臨床的帰結は不明である。ヒト肝ミクロソームにおける in vitro 薬物相互作用試験から、トラマドールはキニジンの代謝に影響しないことが示唆される。

CYP2D6 阻害薬との併用 :

ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 薬物相互作用試験から、フルオキセチン、パロキセチン及びアミトリプチリンのような CYP2D6 阻害薬を併用投与すると、トラマドールの代謝が多少阻害されることが示唆される。

CYP3A4 阻害薬又は誘導薬 :

ケトコナゾールやエリスロマイシンのような CYP3A4 阻害薬、あるいはリファンピンやセイヨウオトギリソウのような誘導薬を投与すると、トラマドールの代謝に影響し、トラマドールの曝露量が変化する可能性がある。

シメチジンとの併用 :

トラマドール即放錠とシメチジンの併用投与によって、トラマドールの薬物動態に臨床的に意義のある変化は生じない。シメチジンと併用する TRIDURAL の投与法を変更する必要はない。

リトナビルのようなプロテアーゼ阻害薬 :

リトナビルを併用投与すると、トラマドールの血清中濃度が上昇し、トラマドールの毒性が生じることがある。

ジゴキシンとの併用 :

トラマドールの市販後調査から、ジゴキシン毒性の報告はまれであることが明らかになった。

ワーファリン様化合物との併用 :

トラマドールの市販後調査から、プロトロンビン時間の延長を含め、ワーファリンの作用が変化するという報告はまれであることが明らかになった。

そのような変化はおおむね臨床的にはさほど重大ではないが、TRIDURAL 錠とワーファリン様化合物を同時に投与する場合は、プロトロンビン時間の定期的評価を行うこと。

薬物-食物相互作用

食物との同時投与によって、トラマドールへの全体的曝露量は有意に変化しなかった；しかし、最高血漿中濃度は上昇した。食物の存在下で、TRIDURAL 錠の利用率及び放出制御性は維持され、薬物の過量放出の証拠は認められなかった。すべての臨床試験において、TRIDURAL は朝食時又は朝食前に投与された。

用法・用量

投与要件

TRIDURAL（トラマドール塩酸塩）は、強度の低い手段によって適切に治療され、利益よりもオピオイドに関連する副作用の可能性の方が高い軽度の疼痛には推奨されない。

トラマドールが速やかに放出され、致命的になる可能性のある用量のトラマドールが吸収される懼れがあるので、TRIDURAL錠は分割、咀嚼、又は破碎することなく、そのまま嚥下すること。

薬物動態特性が異なる可能性があるため、TRIDURAL錠を他のトラマドール含有製剤と置き換えることはできない。

TRIDURALの最大推奨1日用量を超えないこと。

TRIDURALは、重度の肝又は腎障害のある患者には禁忌である。

TRIDURAL錠と他のトラマドール含有製剤を同時に投与してはならない。

疼痛管理実施基準は、鎮痛薬の用量を患者の必要に応じて個別化し、最小の有益用量を用いるように定めている。成人を対象としたトラマドール製剤による試験から、できるだけ最小の用量から開始し、漸増することによって、中止が少なくなり、忍容性が向上することが認められている。

TRIDURAL徐放錠は、朝食時に1日1回投与する。錠剤は液体とともにそのまま嚥下し、分割、咀嚼、溶解又は破碎しないこと。

TRIDURAL錠は、24時間にわたって有効成分を持続的に放出する：24時間以内の反復投与は推奨されない。

推奨用量及び用量調節

成人：

TRIDURALの開始用量は100mg/日とする。1日用量は2日ごとに100mg/日ずつ漸増し（すなわち、投与3日目に200mg/日を開始する）、個々の患者に対して適切な疼痛コントロールと忍容性を均衡させる。300mg/日を要する患者には、少なくとも4日間漸増を行う（すなわち、投与5日に300mg/日）。1日用量及び漸増は、各患者に対して個別化すること。治療は最小有効用量で継続すること。TRIDURALは、300mg/日を超えて投与しないこと。

個別患者に対する適正な用量とは、副作用がない、又は副作用に忍容可能な用量で24時間にわたって疼痛をコントロールできる量のことである。

トラマドール治療開始時にオピオイドを投与していない患者：オピオイド鎮痛薬の投与歴のない患者に対する TRIDURAL の初回投与量は、100 mg/日である。

現在、他のトラマドール製剤を投与している患者：現在、他の経口即放性トラマドール製剤を投与している患者は、トラマドールの総 1 日投与量が同じ又はそれより低い用量の TRIDURAL 錠に切り替えることができる。

高齢患者（65 歳以上）：

一般に、肝機能又は腎機能の低下、若しくは他の併存疾患のある可能性がある 65 歳以上の患者に対する用量選択は慎重に開始し、通常、用量範囲の最小用量から開始すること。75 歳以上の患者については、有害事象の発現頻度が高くなる可能性があるので、最小有効用量の TRIDURAL をより慎重に投与すること。

小児への投与：

小児集団において、TRIDURAL の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、18 歳未満の患者には TRIDURAL の使用は推奨されない。

腎及び肝疾患：

TRIDURAL は、以下の患者には禁忌である：

- ・ クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満の患者
- ・ 重度の肝障害のある患者

軽度～中等度の腎及び/又は肝疾患の患者では、トラマドール及びその活性代謝物の消失半減期は延長する可能性がある。100 mg/日の開始用量が推奨され、慎重にモニターしながら用量を漸増すること。

突出痛の管理：

TRIDURAL の適切な用量調節に伴って突出痛のエピソードが発現した場合、アセトアミノフェン又はイブプロフェンを投与することができる。突出痛に対して即放性トラマドールを用いる場合、トラマドールの 1 日用量として 300 mg を超えないこと。突出痛に対する薬剤の選択は、個々の患者の状態に基づくこと。フェンタニル製剤を TRIDURAL を服用している患者の突出痛の管理に使用してはならない。

飲み忘れ：

1 回以上服薬を忘れた場合は、次回の通常の時間に通常の量を服薬する。

中止：

TRIDURAL を急に中止した場合、離脱症状を生じることがある。これらの症状として、不安、発

汗、不眠症、悪寒、疼痛、恶心、振戦、下痢、上気道症状、立毛が生じることがあり、まれに幻覚も生じることがある。その他には、それほど頻繁ではないが、トラマドール中止によって見られる症状として、パニック発作、重度の不安及び錯覚がある。臨床経験から、トラマドール療法を中止する場合、薬剤を漸減することによって離脱の徵候及び症状を回避できることが示唆される（「薬物乱用、嗜癖及び依存」の離脱症状を参照）。

過量投与

トラマドールの乱用及び誤用、粉碎した錠剤の摂取、吸入、又は注射による過量投与に起因する死亡が報告されている。症例報告書のレビューから、トラマドールをアルコール又はオピオイドを含む他の中枢抑制薬と同時に乱用した場合に、致命的過量投与のリスクはさらに増大することが示唆されている。

過量投与の症状

トラマドールの急性過量投与は、呼吸抑制、傾眠、昏迷又は昏睡への進行、骨格筋弛緩、冷たくベトベトした皮膚、瞳孔収縮、徐脈、低血圧及び死亡によって顕在化する。

過量投与の治療

TRIDURAL の単回又は反復過量投与は、致命的になる可能性のある過量投与となることがあり、地域の中毒管理センターに相談することが推奨される。

過量投与を治療する際には、一般的な支持療法とともに適切な換気を維持することに主な注意を払うこと。過量投与に伴う循環性ショック及び肺水腫の管理には、必要に応じて、支持手段（酸素及び昇圧剤）を用いる。心停止又は不整脈には、心マッサージ又は除細動を要することがある。

ナロキソンは、トラマドールの過量投与による症状を（すべてではないが）一部回復させる。しかし、ナロキソンの投与によってけいれん発作のリスクも増大する。動物において、中毒量のトラマドールを投与した後の痙攣は、バルビツール酸類又はベンゾジアゼピン類によって抑制可能であったが、ナロキソンによって増強した。マウスにナロキソンを投与したところ、過量投与による死亡は変化しなかった。

4 時間の透析期間中に投与した用量の 7%未満が除去されるにすぎないため、血液透析は過量投与に有用であるとは思われない。

胃内容の排出は、未吸収の薬剤の除去に有用であると思われる。

作用及び臨床薬理

作用機序

トラマドールは、中枢性に作用する合成オピオイド鎮痛薬である。その作用機序は完全には理解されていないが、動物試験から、未変化体と M1 代謝物の μ -オピオイド受容体への結合とノルエピネフリン及びセロトニンの再取込みの弱い阻害の少なくとも 2 つの相補的な機序が該当するとと思われる。オピオイド活性は、 μ -オピオイド受容体への未変化体の低親和性の結合及び O-脱メチル化代謝物 M1 の親和性の高い結合の両方に由来する。動物モデルにおいて、M1 は鎮痛作用がトラマドールよりも 6 倍強く、 μ -オピオイド受容体への結合親和性は 200 倍高い。幾つかの動物試験において、トラマドールの鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬のナロキソンによって部分的に抑制された。ヒトでの鎮痛作用におけるトラマドールと M1 の相対的な寄与は、それぞれの血漿中濃度に左右される（「薬物動態」を参照）。

トラマドールは、ある種のオピオイド鎮痛薬のように、ノルエピネフリンやセロトニンの再取り込みを阻害することが示されている。これらの機序は、TRIDURAL の全般的鎮痛作用に独立して寄与すると思われる。

鎮痛とともに、トラマドールの投与によって、オピオイド特有の一連の症状（浮動性めまい、傾眠、恶心、便秘、発汗及びそう痒症）が生じる可能性がある。モルヒネとは異なり、トラマドールがヒスタミンの放出を引き起こすことは示されていない。治療用量では、トラマドールは心拍数、左室機能又は心係数に影響を及ぼさない。起立性低血圧が観察されている。

薬物動態

トラマドール塩酸塩の鎮痛活性は、未変化体と M1 代謝物の両方に由来する（「臨床薬理」の作用機序を参照）。

単回投与試験において、100 mg、200 mg 及び 300 mg の用量調節生物学的利用率は同等であり、この力価の範囲内で線形の薬物動態反応が確認された（トラマドール及び O-脱メチル化トラマドールのいずれについても）。100 mg、200 mg 及び 300 mg 錠の用量比例性が証明されている。

吸收：

単回用量の経口投与後、トラマドールはほぼ完全に吸収され、絶対生物学的利用率は約 70% である。TRIDURAL 投与後の薬物吸収に、時間のずれは認められない。TRIDURAL の血漿中濃度と時間のプロファイルは、即放性トラマドール錠と同様に急な初期勾配に引き続き、持続性の放出期を示す。この作用態度は 2 相性の薬剤放出によるものであり、滑らかな血漿中濃度/時間プロファイルを提供する（図 1）。

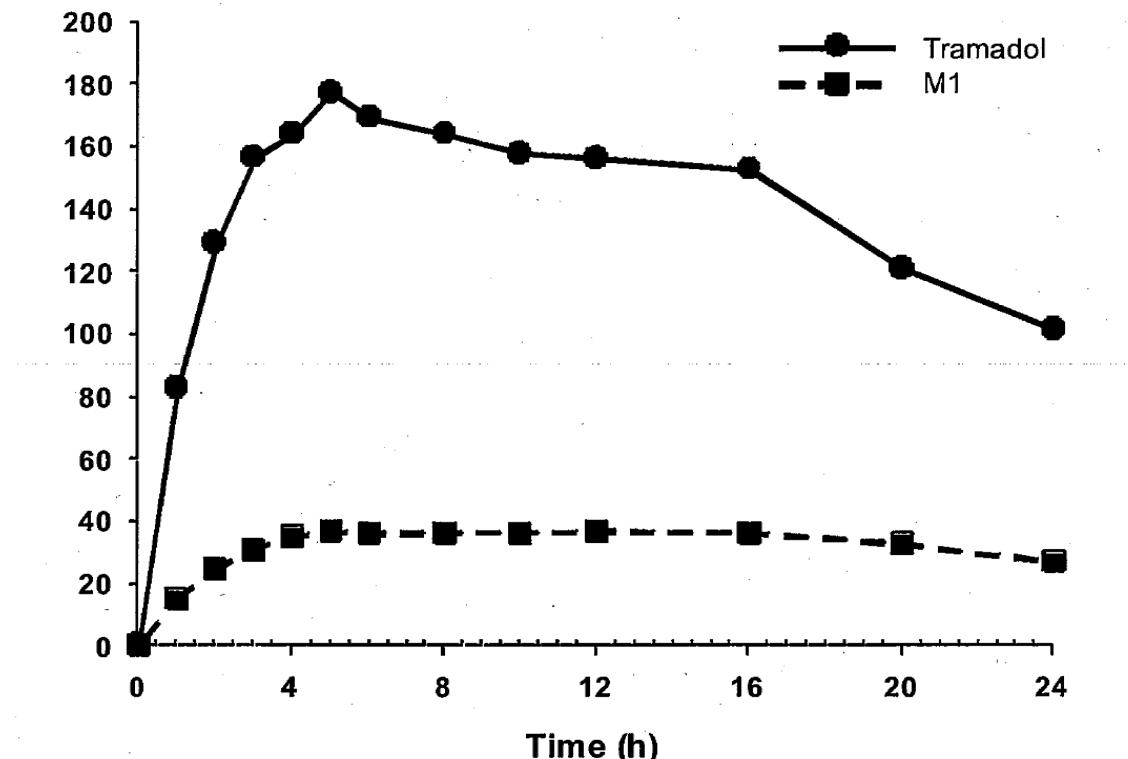


図1 TRIDURAL 200 mg を単回経口投与した後のトラマドール及びM1の平均血漿中濃度推移

健康被験者にTRIDURAL 200 mgを反復投与した後の定常状態におけるトラマドール及びM1の平均血漿中濃度は、それぞれ約4.3時間及び7.4時間後に最高に達した（表2）。

表2 トラマドール及びM1代謝物の薬物動態学的パラメータ値（n=26）

薬物動態学的パラメータ	トラマドール	M1代謝物
	TRIDURAL 200 mg Tablet Once-Daily	TRIDURAL 200 mg Tablet Once-Daily
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	5991 (22)	1361 (27)
C _{max} (ng/mL)	345 (21)	71 (27)
C _{min} (ng/mL)	157 (31)	41 (30)
T _{max} (hr)*	4.0 (3.0 - 9.0)	5.0 (3.0 - 20.0)
Fluctuation (%)	77 (26)	53 (29)

*T_{max}は中央値（信頼区間）を示す。

TRIDURALを投与した後のトラマドールの血漿中濃度は、48時間以内に定常状態に達した（図2）。これは、すべての臨床試験における漸増スケジュール及び漸増に関連する推奨用量の根拠となるという点で、臨床的に意味がある（「用法・用量」を参照）。

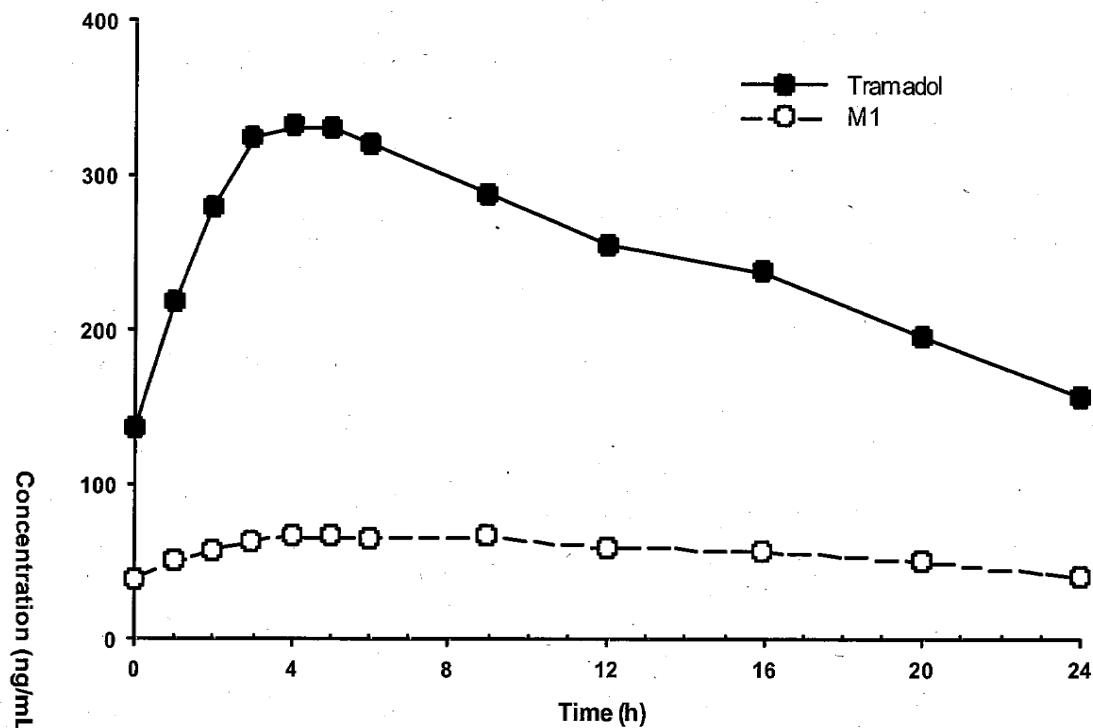


図2 TRIDURAL 200 mg を1日1回経口投与した後の定常状態における
トラマドールの平均血漿中濃度推移

食事の影響：

食物との同时投与によって、トラマドールへの全体的曝露量は有意に変化しなかった；しかし、最高血漿中濃度は上昇した。すべての臨床試験において、TRIDURALは朝食時又は朝食前に投与された。

アルコールとの相互作用に関する *in vitro* 溶解試験：

エタノールの濃度が上昇すると、TRIDURAL錠の放出速度は低下した。

分布：

100 mgを静脈内投与した後のトラマドールの分布容積は、男性及び女性でそれぞれ 2.6 L/kg 及び 2.9 L/kg である。トラマドールのヒト血漿蛋白への結合率は約 20%である。また、蛋白結合は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までの濃度と無関係である。血漿蛋白結合の飽和は、臨床適用用量の範囲外の濃度でのみ生じる。

代謝：

トラマドールは、経口投与後に広範に代謝される。主な代謝経路は、肝における N-及び O-脱メチル化並びにグルクロロン酸抱合又は硫酸抱合である。主要な代謝物の1つである O-脱メチルトラマドール（通称、M1）は、動物モデルにおいて薬理学的活性を有する。M1 の生成は CYP2D6 に左右されるため、CYP2D6 が阻害されると薬効に影響する（「薬物相互作用」を参照）。

排泄 :

トラマドールは主に肝で代謝され、代謝物も含めて主に腎から排泄される。投与量の約 30%が未変化体、60%が代謝物として排泄される。残りは、同定されていない代謝物又は抽出不可能な代謝物として排泄される。TRIDURAL の単回投与後、ラセミ体トラマドール及びラセミ体 M1 の平均終末相血漿消失半減期は、それぞれ 6.5 ± 1.5 時間及び 7.5 ± 1.4 時間である。

特別な集団及び状態**腎機能不全 :**

腎機能障害は、トラマドール及びその活性代謝物 M1 の排泄速度及び程度を低下させる。TRIDURAL は重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満 ）のある患者において検討されていないため、これらの患者には使用しないこと（「禁忌、警告及び使用上の注意」、腎障害及び「用法・用量」を参照）。4 時間の透析中に除去されるトラマドール及び M1 の総量は、投与した用量の 7%未満である。

肝機能不全 :

重度の肝障害のある患者には、TRIDURAL は禁忌である。肝障害のある患者では、トラマドール及びその活性代謝物の消失半減期は延長する可能性がある。TRIDURAL は重度の肝障害のある患者において検討されていないため、これらの患者には使用しないこと（「禁忌、警告及び使用上の注意」の肝/胆/膵障害及び「用法・用量」を参照）。

高齢者 :

65～75 歳の健康高齢被験者にトラマドールの即放性製剤を投与したところ、65 歳未満の健康被験者と同等の血漿中濃度及び消失半減期が観察された。トラマドールの消失半減期は 75 歳以上の患者で延長する可能性があり、このため、有害事象が発現する可能性も高くなる。75 歳以上の患者には、1 日投与量を調節する必要がある（「用法・用量」を参照）。

性別 :

トラマドール 100 mg を静脈内投与した後の血漿クリアランスは、男性で 6.4 mL/分/kg 、女性で 5.7 mL/分/kg であった。この差は、臨床的に意義があるとは思われない；したがって、性別による用量の調節は必要でない。

小児 :

18 歳未満の小児患者において、TRIDURAL 錠の薬物動態は検討されていない。

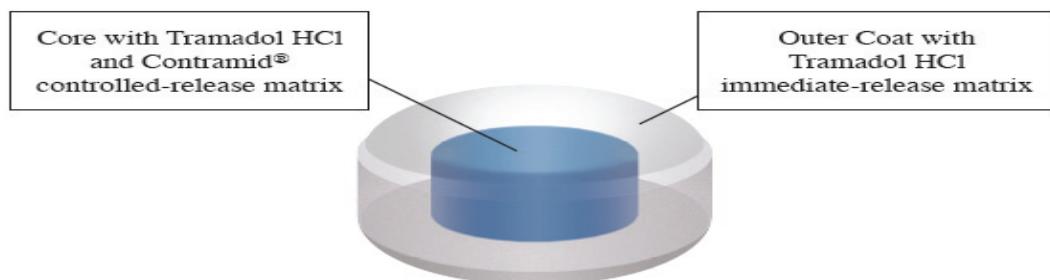
貯法及び安定性

室温（ $15\sim30^\circ\text{C}$ ）で保存する。

剤形、成分及び包装

TRIDURAL 徐放錠は、トラマドール塩酸塩 100 mg、200 mg 又は 300 mg を含有する。本剤は白色の錠剤である。錠剤中の不活性成分はコロイド状二酸化ケイ素、コントラミド（架橋デンプン）、硬化植物油、ステアリン酸マグネシウム、酢酸ビニル樹脂、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、キサンタンガム、シェラックニス、イソプロピルアルコール、黒色酸化鉄、n-ブチルアルコール、プロピレングリコール及び水酸化アンモニウムである。

TRIDURAL 錠は、即放特性を提供する圧縮外被膜（トラマドール塩酸塩を含有）とトラマドール塩酸塩及びコントラミドを含有する徐放特性を有するコアから成る二重マトリックス送達システムを有する（図 3）。



TRIDURAL（トラマドール塩酸塩の徐放）錠は、多くの包装及び力価で供給される：

100 mg、端部を面取りした両凸面円形の白色の錠剤で、片側面は無地で、対側面に黒インクで「LP 100」と刻印されている。

- ・ 30錠入り瓶
- ・ 90錠入り瓶
- ・ 100錠入り瓶
- ・ 500錠入り瓶
- ・ 20錠のブリストーパック、10回分のカード2枚

200 mg、端部を面取りした両凸面円形の白色の錠剤で、片側面は無地で、対側面に黒インクで「LP 200」と刻印されている。

- ・ 30錠入り瓶
- ・ 90錠入り瓶
- ・ 100錠入り瓶
- ・ 500錠入り瓶
- ・ 20錠のブリストーパック、10回分のカード2枚

300 mg、端部を面取りした両凸面円形の白色の錠剤で、片側面は無地で、対側面に黒インクで「LP 300」と刻印されている。

- ・ 30錠入り瓶
- ・ 90錠入り瓶
- ・ 100錠入り瓶
- ・ 500錠入り瓶
- ・ 20錠のブリストーパック、10回分のカード2枚

製品情報は、下記にご請求ください。

Paladin Labs Inc.

Montreal, Québec H4P 2T4

パート II 科学情報

製剤情報

原薬

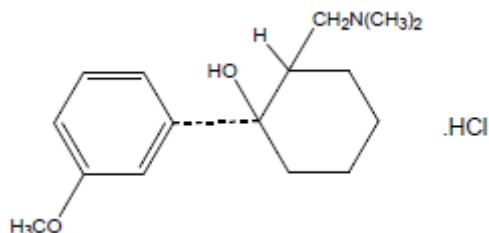
固有名：トラマドール塩酸塩

化学名：(±)cis-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride

分子式： $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

分子量：299.8

構造式：



物理化学的性質：トラマドール塩酸塩は白色の結晶粉末であり、水及びメタノールによく溶ける。

臨床試験

骨関節症による中等度～高度の疼痛のある患者を対象とした3つの12週間プラセボ対照ランダム化二重盲検試験（MDT3-002、MDT3-003 及び MDT3-005）において、TRIDURAL の有効性を検討した。いずれの試験においても、臨時追加投与は許可されなかった。

プラセボ対照試験の一つである MDT3-005 試験では、Numerical Rating Scale により痛みの強さ（Pain Intensity on Numerical Rating Scale、PI-NRS）測定し、鎮痛効果を評価した（表 3）。その他 2 つの試験は、鎮痛効果の指標として Patient Global Rating of Pain、WOMAC 痛みスコア及び WOMAC 身体機能スコアを用いた（表 4）。

表3 MDT3-005 試験の人口統計学、試験デザイン及び結果

試験番号	試験デザイン	投与用量、投与方法 及び投与期間	症例数（例）	平均年齢 (年)	性別
MDT3-005	ランダム化二重盲検法、プラセボ対照、Tridural 対プラセボの平行群	Tridural 200-300 mg/日 vs プラセボ 経口、12 週間	646 例、 ランダム化	Tridural : 62±9 プラセボ : 62±9	男性 : 37% 女性 : 63%
主要評価	Tridural vs ベースラインの比較による統計量及び統計学的有意性		プラセボ vs ベースラインの比較による統計量及び統計学的有意性		
痛みの強さ (11 ポイントの numerical rating scale) *	Tridural 群のスコア ベースライン 7.2± 1.6 最終測定時 4.3± 2.5 ベースラインからの改善度 2.9± 2.5、95%信頼区間[2.7; 3.1] ベースラインからの改善、Tridural 群 vs プラセボ群、P=0.0157		プラセボ群のスコア ベースライン 7.2± 1.6 最終測定時 4.8± 2.4 ベースラインからの改善度 2.4± 2.4、95%信頼区間[2.1; 2.7]		

* numerical rating scale による痛みの強さ : 11 ポイント (0=痛みなし、10=最も強い痛み)

表4 MDT3-003 試験の人口統計学、試験デザイン及び結果

試験番号	試験デザイン	投与用量、投与方法 及び投与期間	症例数（例）	平均年齢 (年)	性別
MDT3-003	ランダム化二重盲検法、プラセボ対照、各用量設定の平行群	Tridural 100-300 mg/日 vs プラセボ 経口、12 週間	552 例	Tridural : 61±9 プラセボ : 61±10	男性 : 38% 女性 : 62%
主要評価	患者評価		Tridural		プラセボ
		200 mg	300 mg		
痛みの患者評価 (分類: 無効、有効及び非常に有効、治療終了時)	非常に有効、n/N(%)	32/107 (30%)	45/105 (43%)	50/224 (22%)	
	有効、n/N(%)	44 /107 (41%)	37/105 (35%)	85/224 (38%)	
	無効、n/N(%)	31/107 (29%)	23/105 (22%)	88/224 (40%)	
	Tridural 群 vs プラセボ群の有意性の P 値				
		200 mg : P=0.0017	300 mg : P<0.0001		
WOMAC 痛みのサブスケール ¹ (5 x 100 mm VAS)		Tridural		プラセボ	
	ベースライン	284± 82 mm	314± 97 mm	301± 89 mm	
	最終時	160± 129 mm	172± 138 mm	202± 149 mm	
	ベースラインからの改善度	123± 129 mm (43%)	143± 136 mm (46%)	100± 146 mm (32%)	
	プラセボとの差	11%	13%	-	
	Tridural 群 vs プラセボ群の有意性の P 値				
		200 mg : P=0.0504	300 mg : P=0.0162		
WOMAC 身体機能サブスケール ² (17 x 100 mm VAS)		Tridural		プラセボ	
	ベースライン	999 ± 323 mm	1096 ± 349 mm	1051 ± 325 mm	
	最終時 ³	493 mm	543 mm	668 mm	
	ベースラインからの改善度 ³	367 mm (45%)	421 mm (46%)	267 mm (27%)	
	プラセボとの差	11%	12%	-	
	Tridural 群 vs プラセボ群の有意性の P 値 ⁴				
		200 mg : P=0.0450	300 mg : P=0.0211		

¹ WOMAC 痛みのサブスケール : 質問 5 項目、100 mm VAS (0 : 痛みなし、100 mm : 最大の痛み)、サブスケール (0-500 mm)

² WOMAC 身体機能サブスケール : 質問 17 項目、100 mm VAS (0 : 難易度 0、100 mm : 最大の難易度)、サブスケール (0-1700 mm)

³ 中央値

⁴ ノンパラメトリック ANCOVA

MDT3-002 試験において、痛みの患者評価 (Patient Global Rating of Pain) で TRIDURAL 300 mg をランダムに割り付けられた患者の 73%が有効又は非常に有効なのに対して、プラセボをランダムに割り付けられた患者では 59%が有効又は非常に有効であった。TRIDURAL 300 mg 群とプラセボ群との差は、統計的に有意であった ($p=0.0008$)。高いプラセボ効果により、他の試験パラメータでは統計的に有意な差は得られなかった。

薬理学の詳細

薬力学

トラマドール塩酸塩、2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol HCl は中枢性に作用する合成鎮痛化合物である。その鎮痛作用は、 μ -オピオイド受容体へのアゴニスト作用とモノアミン神経系への弱い再取込み阻害作用の少なくとも 2 つの相補的な機序を通じて発揮すると考えられる。これらの両活性は、非臨床の動物モデルでの抗侵害作用並びに in vitro 試験において認められた。In vitro 試験において、トラマドールはノルエピネフリン及びセロトニンの再取込みを抑制する濃度とほぼ同じ濃度で、ラットの μ -オピオイド受容体への結合阻害活性を示した。 μ -オピオイド受容体結合及びモノアミンの再取込みの阻害活性の K_i 値はそれぞれ 2.1 及び約 1 $\mu\text{mol/L}$ であった。組換えヒトオピオイド受容体に対するトラマドールの親和性 ($K_i=17 \mu\text{mol/L}$) は、ラット受容体よりわずかに低かった。鎮痛作用以外に、トラマドールはオピオイドで認められる一連の症状を引き起こす可能性がある。

トラマドールは、急性、持続性、慢性又は神経障害性疼痛のさまざまな標準鎮痛モデルで有効な鎮痛薬である。ある種の試験において、トラマドールの抗侵害作用の機序を精査するために、受容体の特異的拮抗薬を用いた。ナロキソンはモルヒネの抗侵害作用を完全に抑制するのに対して、大半の試験において、トラマドールの抗侵害作用はナロキソンによって部分的に抑制されるにとどまった。さらに、モルヒネの抗侵害作用は α_2 -アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン又はセロトニン受容体拮抗薬であるリタンセリンによって影響されないが、これらの拮抗薬はそれぞれトラマドールの抗侵害作用を減弱させた。これらの薬理試験から、オピオイド及びモノアミンの両作用機序がトラマドールの抗侵害作用に寄与することが示唆される。

薬物相互作用試験において、MAO 阻害薬及びトラニルシプロミンの前投与により、トラマドールによる毒性が大幅に増大することが認められた。トラマドールの抗侵害作用は、バルビツール酸及びアトロピンの併用投与によって減弱し、トラニルシプロミンによってほとんど抑制された。フィゾスチグミンは、最大用量に近い用量でのトラマドールによる抗侵害受容作用を増強した。トラマドールは肝酵素誘導作用がなく、他の化合物の結合阻害を誘導するには蛋白結合が弱すぎるため、トラマドールによって、酵素誘導又は蛋白結合の阻害に基づいた他の薬物相互作用が生じる可能性はないと思われた。

薬物動態

マウス、ラット及びイヌにトラマドールを経口投与すると、速やかに吸収された。イヌにトラマドール 20 mg/kg (Avicel ゼラチンカプセル製剤) を単回経口投与したときの平均絶対生物学的利用率は 81.8%であり、最高血漿中濃度到達時間は約 1 時間であった。ラットの静脈内に ¹⁴C-標識トラマドールを投与した後、放射活性は速やかに組織内に分布し、肝で最も高い濃度の放射活性が認められた。

投与後 2 時間以内の脳内の放射活性レベルは血漿レベルと同等であったことから、本剤は血液-脳関門を通過することが証明された。腎、肺、脾及び臍における濃度も、血清中濃度よりも高かった。

主な代謝経路は、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ及びヒトを含む試験を実施した全動物種で質的にほぼ同じであり、第 I 相反応 (N-及び O-脱メチル化並びに 4-ヒドロキシル化；8 つの代謝物) 及び第 II 相反応 (グルクロン酸抱合又は硫酸化；13 の代謝物) の両方に関与する。主代謝物であるモノ-O-脱メチル体 (M1) は抗侵害作用を有する。生化学試験において、オピオイド受容体に対して高い親和性を有する (±) モノ-O-脱メチルトラマドール及びその光学異性体は、いずれもモノアミン取り込み阻害薬としての効力はそれぞれの親化合物よりも低かった。

試験を実施した動物種では、主に腎経路によって排泄された。ラット及びイヌに経口投与した後の便中排泄は約 13%であり、¹⁴C-標識トラマドールは投与後 72~216 時間以内に用量の 80%が尿中に排泄された。投与後 72~216 時間以内に尿中に排泄されたトラマドールの未変化体の量は、動物（約 1%）よりもヒト（約 30%）の方が多かった。

トラマドールは、マウス及びイヌのエトキシクマリンデエチラーゼ活性の軽い誘導剤である。

毒性

コントラミド

TRIDURAL 100 mg、200 mg 及び 300 mg 錠の賦形剤であるコントラミド（ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン）は、TRIDURAL 錠の徐放特性に関与する。TRIDURAL 100 mg、200 mg 及び 300 mg 錠はすでに米国、欧州で 20 カ国以上及び南米の 7 カ国で承認されており、それらの国の多くで現在販売中である。コントラミドは食品添加物としても利用され、その使用は無制限に許可されている。本品は、21 CFR パート 172.892 と同じく USP-NF 30 及び食品公定化学品集の最新版に記載されている食品変性澱粉の規格に適合する。コントラミドの安全性プロファイルは、1 つの急性毒性試験及び 1 つの細菌復帰突然変異分析（エームス試験）において確立されている。これらの所見から、文献のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの毒性所見を確認する。

ラットで行った急性毒性試験から、コントラミドを経口投与したときの LD₅₀ 値は 2000 mg/kg より大きかった。臨床又は肉眼的剖検所見はなかった。この結果は、リン酸架橋デンプンに対して測定された高い経口 LD₅₀ 値と一致した。マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びネコにおけるリン酸架橋デンプンの LD₅₀ 値は、それぞれ 24、35、18、10 及び 9 g/kg よりも大きいことが認められた。細菌復帰突然変異分析（エームス試験）において、5000 µg/プレートまでの濃度では、コントラミドが変異原性を示す可能性は認められなかった。幾つかの短期間で検討による文献データは、最大 25% のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含有する食事を最長 3 カ月間投与したラットに、重大な有害作用がのないことを示している。長期試験のデータからは、食事量を 62% 増加した量に相当するラット 1 匹 1 日あたり 37 g を週 3 日動物に給餌した場合に、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンががん原性を示すという証拠は認められなかった。架橋デンプンを最大 62% 含有する食事は、生殖能、産子数又は胎児死亡率若しくは離乳期前死亡率に影響を及ぼさず、F3 世代の組織検査からは、投与と関連する異常は認められなかった。

トラマドール

マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌにおいて、トラマドール塩酸塩の急性毒性を検討した。LD₅₀ 値の要約を表 5 に示す。

表 5 急性毒性試験の要約

動物種	経口投与 LD ₅₀ 値 (mg/kg)	皮下投与	静脈内投与	筋肉内投与	腹腔内投与	直腸内投与
マウス*	328-785	197-265	47-68	179-184	178-200	-
ラット	151-572	240-293	56	-	-	540-662
ウサギ	300-450	-	20-40	100-150	-	160
モルモット	850-897	23-250	-	-	-	-
イヌ	100-450	-	> 50 < 100	> 50 < 100	-	-

*雄性マウスでのトラマドールの毒性症状：低用量で鎮静の後、運動亢進、挙尾反応、軽い振戦、間代性けいれん、チアノーゼ

長期毒性

ラット及びイヌにおいて、反復投与毒性試験を行った。表 6 に、ラット及びイヌにおける 2 つの長期反復投与試験の結果を要約する。

表 6 複数用量での長期投与毒性試験の要約

動物種、系統、 齢、体重	例数、性、 投与期間	投与 経路	投与用量 (mg/kg)	死亡数	評価指標	結果
ラット、Wistar、 日齢 30-35 日、 体重： 雄 83 g、 雌 78 g	雄 20 匹+雌 20 匹 /1 用量群、18 カ月	経口	トラマドール 0 7.5 15 30	雄 4/20, 雌 0/20 雄 1/20, 雌 0/20 雄 2/20, 雌 2/20 雄 1/20, 雌 2/20	死亡数、体重、食事量 及び水分摂取量 取量、臨床症状、 血液学的検査、便 血、尿検査、組織 重量、組織病理	体重低下、食事量 及び水分摂取量 の増加。他はなし。
イヌ、Beagle、 月齢 11 カ月、 体重： 雄 10.4-13.6 kg、 雌 6.6-10.4 kg	雄 4 匹+雌 4 匹/1 用量群、52 週間	経口	トラマドール 0 10 24 40	雄 1/4*	死亡数、体重、食事量 及び水分摂取量 取量、臨床症状、 血液学的検査、便 血、尿検査、組織 重量、組織病理	軽度の体重及び 食事量の低下。他 はなし。

*雄の中用量群の 1 匹を除き、全例生存。このイヌは 37 週目に結石による尿管閉塞のため解剖した。薬物投与との関連なし。

がん原性

マウス 24 カ月経口投与試験及びラット 30 カ月経口投与試験の 2 つのがん原性試験を実施した。これらの試験では、ヒトの 1 日治療用量の約 4 倍の用量を検討した。トラマドールががん原性を示すという証拠は認められなかった。マウスでは、0、7.5、15 又は 30 mg/kg/日のトラマドールを長期間投与したところ、寿命への影響は認められず、腫瘍形成も増加しなかった。高齢マウスにおいて好発する腫瘍の発現率は、わずかではあるが統計的有意に上昇した。同じ投与量を 30 カ月間投与したラットでは、がん原性の可能性を示す証拠は全く認められなかった。

変異原性

エームス試験、CHO/HPRT 分析及び代謝活性化の非存在下でのマウスリンフォーマ試験において、トラマドール塩酸塩の変異原活性は全く証明されなかった。マウスリンフォーマ試験において代謝活性化の存在下で変異原性の結果が毎週得られたが、これらは誘導された高レベルの細胞毒性による二次性のものであった。In vivo 試験（マウス、ラット及びハムスターにおける小核試験）の結果は、陰性であった。ハムスターにおける骨髄細胞発生試験の結果は陰性であり、これはマウスにおける優性致死試験と同じであった。

生殖試験

マウス、ラット及びウサギにおける一連の 6 つの主な試験において、トラマドールにより生殖毒性が生じる可能性を評価した。これらの試験の結果から、毒性経口用量レベル（雄で 50 mg/kg、雌で 75 mg/kg まで）であっても、トラマドールは雌雄ラットの生殖能に影響を及ぼさないことが示唆された。マウス、ラット又はウサギにそれぞれ、最高 140、80 又は 300 mg/kg のトラマドールを投与したところ、催奇形性は誘導されなかった。胎児体重の軽度減少及び/又は骨化の変動を示す胚/胎児毒性は、トラマドールの最大ヒト用量の 3~15 倍以上の用量で生じたが、母体毒性が存在する場合に限られた。一般に、母体毒性として、摂食量の減少とともに体重増加の減少が認められた。

ラットにおける周産期及び出生後試験において、母体毒性は 8 mg/kg 以上のトラマドールを強制経口投与した母獣に生じた。毒性の徴候は、体重増加の減少と摂食量の減少であった。授乳中にこれらのパラメータのリバウンドが生じたことから、薬剤の作用に多少順応することが示唆されたが、残りの試験期間中、薬剤を投与した母獣の体重増加はそれらのコントロールよりも遅延し続けた。20 mg/kg 以上の用量で、眼球突出や散瞳といった臨床徴候が増加した；40 mg/kg 以上の用量で脱毛が増加した。50 mg/kg 以上の用量を投与している母獣では、子孫の体重が減少した。80 mg/kg 以上の用量では、授乳早期の子供の生存率低下が認められた。

依存性の傾向

マウス、ラット及びサルでの調査を含め、多くの動物試験において、トラマドールの長期投与に関連して身体依存の傾向を評価した。マウス試験においてトラマドールの抗侵害作用にわずかに耐性が生じたが、身体依存の形成はほとんど又は全く示唆されなかつた。ラット試験では、依存性の証拠は観察されなかつた。しかし、モルヒネ中毒となったイヌでは、離脱症状がトラマドールによって緩和された。トラマドールの身体依存及び強化効果を評価した靈長類試験において、本剤の身体依存は低いと思われた。

引用文献

1. Adler L, Nordil, Donald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(10):2196-9.
2. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005;30:245-252.
3. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: A randomised 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(1):59-71.
4. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram® (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence.* 1999;1-17.
5. Cossman M, Kohnen C, Langford R, McCartney C. [Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance.] *Drugs* 1997;53(suppl.2):50-62.
6. De Groot AP, Til HP, Feron VJ, Dreef-Van der Meulen HC, Willems MI. Two-year feeding and multigeneration studies in rats on five chemically modified starches. *Fd Cosmet Toxicol* 1974;12:651-663.
7. Ebihara K, Shiraishi R, Okuma K. Hydroxypropyl-modified potato starch increases fecal bile acids excretion in rats. *J Nutr* 1998;128:848-854.
8. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996;101(suppl.1A):47S-53S.

9. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
10. Lagler Von F, Helm F, Etzel V, Kiel H. [Toxicological study on tramadol, a new analgetic agent.] *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1978;28:164-172.
11. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-340.
12. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett* 1998;95:63-71.
13. Nossol S, Schwarzbold M, Stadler T. Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg: Results of a post-marketing surveillance study. *Int J Clin Pract*. 1998;52(2):115-21.
14. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomized study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain*. 2001;91(1-2):23-31.

パート III 消費者向け情報

TRIDURAL

トラマドール塩酸塩錠

本冊子は、TRIDURAL がカナダで市販承認されたときに発表された 3 つのパートから成る「製品情報」のパート III で、特に消費者向けにデザインされています。本冊子は要約であり、TRIDURAL に関してすべてを伝えるものではありません。本剤について質問があれば、主治医又は薬剤師に連絡してください。

- ・トラマドール、オピオイド又は本剤の非有効成分に対してアレルギーの既往歴がある場合（「非有効成分」を参照）。アレルギー反応（例、発疹、蕁麻疹）又は重度若しくは異常な副作用が現れた場合は、直ちに主治医に連絡すること。
- ・大量のアルコールを摂取した場合、又は、呼吸抑制や意識低下を起こす可能性のある他の薬剤を過剰に服用した場合
- ・モノアミンオキシダーゼ阻害薬（例、ナーディル、パルネート）を服用中、又は過去 2 週間以内に服用した場合
- ・重度の腎又は肝疾患がある場合

本剤について

本剤の使用対象 :

TRIDURAL（トラマドール塩酸塩）は、数日以上持続することが予測される痛みを管理するために、24 時間にわたってトラマドール（オピオイド鎮痛薬）をゆっくりと放出する経口用の錠剤です。TRIDURAL 錠があなたに適しているかどうかを知っている人物は、あなたの主治医です。

本剤の目的 :

TRIDURAL は、中等度～やや高度の痛みを治療するために用いられる薬剤で、痛みを緩和し、その緩和を長く持続させるのに役立ちます。痛みは、時間とともに増強又は軽減することがあるため、主治医は、あなたが服用するトラマドールの量（1 日投与量）を変更しなければならないことがあります。

本剤を使用してはならない場合 :

次の場合、TRIDURAL を使用してはなりません：

- ・主治医が処方しなかった場合

容易に入手できる（一般）鎮痛薬で軽減できる軽度の痛みには、TRIDURAL を用いてはなりません。

18 歳未満の小児は、TRIDURAL 錠を服用してはなりません。

妊娠の TRIDURAL 錠の使用は勧められません。本剤が胎児に及ぼす影響は明らかではありません。

産科術前薬物療法又は授乳婦の出産後痛に対しては、乳幼児や新生児に対する安全性が調査されていないので、TRIDURAL 錠の使用を勧められません。

けいれん発作の既往歴がある場合、又はけいれん発作のリスクを増大させる可能性のある状態（てんかん、頭部外傷、代謝障害、アルコール又は薬物離脱症状）がある場合、モノアミンオキシダーゼ阻害薬を服用している場合、中枢神経系の感染がある場合、若しくは抗うつ薬を服用している場合、本剤を服用する前に既往歴について主治医に相談すること。

一部の鎮痛薬と同様に、TRIDURAL 錠は習慣性を形成する可能性があります。過去に、嗜癖、薬物依存又は薬物乱用に伴う問題を経験している場合、TRIDURAL 錠はあなたにとって最適な薬剤でない可能性があります。以前にこれらの状態を経験しているのであれば、その旨を主治医や薬剤師に伝えること。

有効成分 :

TRIDURAL 錠は、トラマドール塩酸塩を含有します。

非有効成分 :

TRIDURAL の非有効成分は：水酸化アンモニウム、コロイド状二酸化ケイ素、コントラミド（架橋デンプン）、硬化植物油、黒色酸化鉄、イソプロピルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、n-ブチルアルコール、酢酸ビニル樹脂、ポビドン、プロピレングリコール、シェラックニス、ラウリル硫酸ナトリウム、キサンタンガムです。

剤形 :

TRIDURAL 徐放錠には 3 つの力価があり、それぞれ有効成分として 100 mg、200 mg 又は 300 mg のトラマドール塩酸塩を含有しています。

警告及び使用上の注意

他の病状（肝、腎又は腹部の障害）がある又はその既往歴がある場合、頭部外傷の既往歴がある場合、妊娠中又は妊娠する予定がある場合、授乳中の場合、他の薬剤を服用している場合、TRIDURAL を使用する前に、その旨を必ず主治医に伝えること。これは、TRIDURAL を使用する必要があるかどうか、TRIDURAL の使用中にどのような臨時のケアを行う必要があ

るかを主治医が判断するのに役立ちます。

重篤かつまれに致命的なことのあるアレルギー反応（例、口唇や咽頭の腫れ、皮膚及び/又は口唇若しくは頸部の水疱形成）がトラマドール療法を受けている患者で報告されています。その場合は直ちに診察を受けること。

治療用量のトラマドールによってけいれん発作が報告されており、このリスクは通常の 1 日用量の上限を超える用量で増大する可能性があります。

手術が予定されている場合、間近に手術を控えている場合、TRIDURAL を服用中であることを主治医に伝えること。

TRIDURAL 錠の服用中は、以下に注意してください：

アルコール

TRIDURAL 錠を服用中は、危険な副作用が発現する機会が増すので、アルコールを摂取してはなりません。また、定期的にアルコールを摂取している場合、又はアルコール依存症の既往歴がある場合は、その旨を主治医に伝えてください。

自動車の運転及び機械の操作

TRIDURAL を服用しても眠くならないことを確認するまで、自動車の運転や危険な可能性のある機械の操作を実施しないこと。

その他の薬剤

TRIDURAL 錠を服用中は、トラマドールを含有する他の薬剤を服用してはなりません。

精神安定薬、抗うつ薬、催眠薬、睡眠薬、その

他の鎮痛薬など、TRIDURAL 錠と併用した場合に重篤な反応が生じる薬剤もあります。他の一般薬又は処方薬を服用している場合は、主治医又は薬剤師にその旨を伝えてくださいー彼らは、あなたがどうすべきかを教えてくれるでしょう。

本剤との相互作用

TRIDURAL 錠の効果を低下させる可能性のある薬剤、又はある種の副作用や薬物相互作用を引き起こす可能性のある薬剤があります。

TRIDURAL と相互作用する可能性のある薬剤は次のとおりです：

- ・アルコール又はその他の鎮静薬は、トラマドールによって引き起こされる眠気を増強することがあります；
- ・カルバマゼピンはトラマドールの代謝を亢進し、鎮痛効果を低下させることができます；
- ・三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）、統合失調症治療薬を併用すると、けいれん発作の閾値を下げることがあります；
- ・プロテアーゼ阻害薬（例、リトナビル）ー併用投与によって、トラマドールの血中濃度が上昇することがあります；
- ・ジゴキシン、ワーファリン又はワーファリン様薬剤ー トラマドールと併用投与した場合に、まれに毒性が報告されています。

他の薬剤を服用している場合は、その旨を主治医又は薬剤師に伝えてください。

本剤の適切な使用

成人の常用量：

過剰量のトラマドールが急速に放出、吸収されると重篤な害を及ぼす恐れがあるので、TRIDURAL を割ったり、噛んだり、溶かしたり、碎いたりせずに、十分な量の液体とともにそのまま飲み込むこと。

TRIDURAL は、朝食時に 1 日 1 回、毎日ほぼ同じ時間に服用しなければなりません。24 時間以内に繰り返し服用しないこと。

痛みが増強し、不快になった場合は、主治医に連絡することー主治医は、1 日用量を調節する必要があるかどうかを判断します。TRIDURAL の最大推奨 1 日用量 300 mg を超えて服用してはなりません。この用量を超えると、呼吸抑制（浅い、ゆっくりとした呼吸）、けいれん発作、昏睡、心停止や死亡が生じる恐れがあります。

TRIDURAL の用量は、投薬瓶に明示されています。ラベルの指示に正確に従うこと；これは非常に重要なことです。主治医に相談することなく、用量を增量又は減量しないこと。主治医が用量を変更する場合、電話又診察を受けた時に必ずそれを記録し、新たな指示に正確に従うこと。TRIDURAL がまだ必要であるかどうかを判断するために、主治医による痛みの評価を定期的に受けること。

腎障害のある患者では、投与間隔が長くなることがあります。主治医と相談してください。

中止：

不安、発汗、不眠、悪寒、疼痛、恶心、振戦、下痢、上気道症状、立毛及びまれな幻覚といった不快な症状を回避するために、本剤を徐々に中止する方法について、主治医に相談すること。

数日以上服用している場合、TRIDURAL を一

気に中止してはなりません。

過量投与 :

過量投与の最も重要な徴候は、呼吸低下（異常に遅い又は弱い呼吸）若しくは極度の眠気です。TRIDURAL を偶発的に過量摂取した場合、気分が悪くなくとも、直ちに主治医、最寄りの病院、救急治療室及び/又は中毒管理センターを受診すること。

飲み忘れ :

飲み忘れないことが非常に重要です。1回以上飲み忘れた場合、次回の通常の時間に通常の用量を服用すること。主治医の指示がない限り、1度に2回分を服用しないこと。連續して数回飲み忘れた場合、服薬を再開する前に主治医に相談すること。

他の医師に本剤の追加処方を求めないこと—痛みの管理責任が別の医師に移行されない限り。

痛みが増強した場合、又は TRIDURAL を服用した結果として別の愁訴がある場合は、直ちに主治医に連絡すること。

副作用及びそれらに関して行うこと

大半の薬剤には、いくつかの副作用があります；しかし、すべての人に同じ副作用が発現するとは限りません。TRIDURAL 錠を服用した場合に最もよくみられる副作用は、恶心、嘔吐、便秘、頭痛、浮動性めまい及び眠気です。用量を徐々に增量することは、副作用を軽減するのに有効であると思われます。主治医は、TRIDURAL の服用中に便秘を軽減するために緩下剤や便を柔らかくする薬を指示することができます。これらの副作用が生じた場合は、症状を主治医に伝えること。重篤な症状又はそ

の他の何らかの異常な症状が発現した場合は、直ちに主治医に伝えること。

アレルギー反応（重度の発疹又は尋麻疹など）と関連する症状、頻拍、胸痛、浮動性めまい、下肢の腫れ、低血圧、精神状態の変化、呼吸困難、胸部絞めつけ感、喘鳴、失神又はその他の重篤若しくは異常な症状が発現した場合は、直ちに医師又は薬剤師に相談してください。

身体依存、乱用及び離脱反応がまれに報告されています。本冊子の「中止」の項に記載した離脱反応を参照すること。

これは、副作用の完全なリストではありません。TRIDURAL の服用中に予測されない作用が発現した場合は、主治医又は薬剤師に連絡すること。

保存方法

TRIDURAL 錠は、室温（15～30℃）で保存すること。

盜難や誤用を防止するために、安全な場所に保管すること。

重大な危害を及ぼす可能性があるので、処方された患者以外の何人にも譲渡しないこと。

有効期限以降の TRIDURAL 錠を使用しないこと。期限切れの薬剤は、すべて薬剤師に返却すること。

本剤及びすべての医薬品は、小児の手の届かない安全な場所に保管すること。小児による TRIDURAL の偶発的過量摂取は危険であり、死に至ることがあります。

副作用の疑いの報告

本剤の有害事象が疑われる場合は、カナダビジランスプログラムに以下の3つ方法のどれかで報告することができます：

- ・ Report online at www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- ・ Call toll-free at 1-866-234-2345
- ・ Complete a Canada Vigilance Reporting Form and:
 - Fax toll-free to 1-866-678-6789, or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

郵送先、報告書の様式及び有害事象報告の指針は、
MedEffect Canada Web site: www.healthcanada.gc.ca/medeffect.
を参照ください。

注：副作用に関する情報の請求は、主治医に連絡ください。カナダビジランスプログラムでは医学的な助言を提供しません。

きらなる情報

本文書と医療専門家向けに作成した製品情報の完全版は、

<http://www.paladinlabs.com> を参照ください。

あるいは、提供者である

PaladinLabs Inc. の 1-888-550-6060 に連絡してください。

この冊子は、

Paladin labs Inc.,

Montreal, Québec H4P 2T4

が作成しました。

最終改訂日：2013年1月2日

1.7 同種同効品一覧表

ワントラム錠（NS-24）はトラマドール塩酸塩の徐放性製剤であり、即放性製剤である「トラマールカプセル」を同種同効薬として選択した（表 1.7-1）。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1/10)

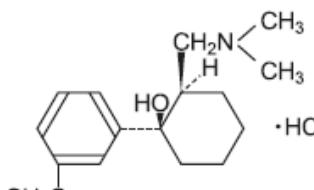
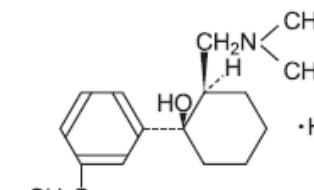
	ワントラム錠	トラマールカプセル
一般名	トラマドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩
販売名	ワントラム錠 100 mg	トラマールカプセル 25 mg トラマールカプセル 50 mg
会社名	日本新薬株式会社	日本新薬株式会社
承認年月日	—	2010年7月
薬価収載年月日	—	2010年9月
效能追加		2013年6月
再評価年月日		
再審査年月日		
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>	 <p>及び鏡像異性体</p>
剤形・含量	剤形：フィルムコーティング錠 1錠中にトラマドール塩酸塩 100 mg を含有する。	剤形：硬カプセル剤 1カプセル中にトラマドール塩酸塩 25 mg 又は 50 mg を含有する。
效能・効果	<p>非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛</p> <p><效能・効果に関連する使用上の注意> 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・社会的因素、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。</p>	<p>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</p> <p><效能・効果に関連する使用上の注意> 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・社会的因素、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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (2/10)

	ワントラム錠	トラマールカプセル
用法・用量	<p>通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400 mg を超えないこととする。</p> <p><用法・用量に関する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 初回投与量 本剤を初回投与する場合は、1 日 100 mg から開始することが望ましい。なお、トラマドール塩酸塩即放性製剤から切り替える場合は、即放性製剤の 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。 投与間隔 本剤の定時投与（1 日 1 回）はできるだけ同じ時間帯に服用すること。 增量及び減量 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。增量・減量の目安は、1 日 100 mg ずつ行うことが望ましい。 がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ） 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。臨時追加投与の 1 回投与量は、定時投与中の本剤の 1 日量の 1/8～1/4 を経口投与すること。ただし、トラマドール塩酸塩としての 1 日総投与量は 400 mg を超えないこと。 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。 投与の中止 <ul style="list-style-type: none"> (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。 (2)がん疼痛患者において、本剤の 1 日の定時投与量が 300 mg 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。 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 300 mg を超えないことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。 	<p>通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 1 日 100～300 mg 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 100 mg、1 日 400 mg を超えないこととする。</p> <p><用法・用量に関する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 初回投与量 本剤を初回投与する場合は、1 回 25 mg から開始することが望ましい。 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。 增量及び減量 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。增量・減量の目安は、1 回 25 mg（1 日 100 mg）ずつ行うことが望ましい。 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。 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。 投与の中止 <ul style="list-style-type: none"> (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。 (2)がん疼痛患者において、本剤の 1 日の定時投与量が 300 mg 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。 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 300 mg を超えないことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3/10)

	ワントラム錠	トラマールカプセル
禁忌	<p>禁 忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。] 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（「相互作用」の項参照） 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。] 高度な腎障害又は高度な肝障害のある患者 [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。] 	<p>禁 忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。] 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（「相互作用」の項参照） 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。]
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> オピオイド鎮痛剤を投与中の患者 [痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。] 腎障害又は肝障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。] 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 [痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。] 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者 [依存性を生じやすい。] 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。] 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。] オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者 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。] 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> オピオイド鎮痛剤を投与中の患者 [痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。] 腎障害又は肝障害のある患者 [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ので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。] 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 [痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。] 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者 [依存性を生じやすい。] 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。] 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。] オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者 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。] 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (4/10)

	ワントラム錠	トラマールカプセル												
使用上の注意 (続き)	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)本剤を投与した際に、恶心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。恶心・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緩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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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、碎いたり又はかみ砕いたりしないように指示すること。</p> <p>3.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（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー</td> <td>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及び投与中止後 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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	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及び投与中止後 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。	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)連用により薬物依存を生じことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</p> <p>(2)本剤を投与した際に、恶心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。恶心・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緩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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3.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（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー</td> <td>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及び投与中止後 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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	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及び投与中止後 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。
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	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及び投与中止後 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。												
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	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及び投与中止後 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。												

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (5/10)

	ワントラム錠			トラマールカプセル		
使用上の注意 (続き)	(2)併用注意 (併用に注意すること)			(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	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。	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）があらわれるとあるおそれがある。 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。	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）があらわれるとあるおそれがある。 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。
	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。
	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
	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
	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	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、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
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、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	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。
	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。	本剤の中核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。
	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。			

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (6/10)

	ワントラム錠	トラマールカプセル
使用上の注意 (続き)	<p>4.副作用 がん疼痛を対象としたトラマドール塩酸塩カプセルから本剤に切り替えた臨床試験における安全性評価対象例 115 例中、副作用は 45 例 (39.1%) に認められた。主なものは、便秘 (12.2%)、恶心 (10.4%) 及び嘔吐 (6.1%) であった。 慢性疼痛を対象とした安全性評価対象例 646 例中、副作用は 585 例 (90.6%) に認められた。主なものは、便秘 (61.9%)、恶心 (51.9%)、傾眠 (28.2%)、嘔吐 (22.6%)、浮動性めまい (18.4%)、口渴 (6.5%)、食欲減退 (5.7%) 及び頭痛 (5.0%) であった。 (承認時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック、アナフィラキシー (頻度不明*) ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等) が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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)呼吸抑制 (0.1%) 呼吸抑制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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「過量投与」の項参照）。</p> <p>3)痙攣 (頻度不明*) 痙攣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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するとともに、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、錯覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。</p> <p>5)意識消失 (頻度不明*) 意識消失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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>* : トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。</p>	<p>4.副作用 がん疼痛を対象とした安全性評価対象例 267 例中、副作用は 181 例 (67.8%) に認められた。主なものは、便秘 (30.0%)、恶心 (29.2%)、嘔吐 (19.5%)、傾眠 (18.7%)、食欲減退 (9.4%)、浮動性めまい (8.6%) 及び頭痛 (6.4%) であった。 慢性疼痛を対象とした安全性評価対象例 762 例中、副作用は 650 例 (85.3%) に認められた。主なものは、便秘 (50.8%)、恶心 (49.2%)、傾眠 (29.5%)、嘔吐 (19.0%)、浮動性めまい (18.5%)、口渴 (9.3%)、食欲減退 (6.6%)、頭痛 (6.2%)、倦怠感 (5.6%) であった。 (承認時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック、アナフィラキシー (頻度不明*) ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等) が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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)痙攣 (頻度不明*) 痙攣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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)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本剤の投与を中止するとともに、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、錯覚、耳鳴等の退薬症候が生じがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。</p> <p>4)意識消失 意識消失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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>* : 注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (7/10)

	ワントラム錠					トラマールカプセル				
使用上の注意 (続き)	(2)その他の副作用					(2)その他の副作用				
	種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*	種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
	呼吸器			口腔咽頭不快感、発声障害	呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	呼吸器			呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	呼吸抑制
	循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸、起立性低血圧、高血圧	不整脈、蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈	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
	血液凝固系			好中球增加、好酸球增加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球增加	好酸球減少、ヘマトクリット減少、血小板減少	血液凝固系			好中球增加、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、睡眠障害、感覺鈍麻、味覚異常、健忘、回転性めまい、耳鳴、悪夢、落ち着きのなさ、不安、活動性低下、異常行動、無感情、不快気分	幻覚、鎮静、体位性めまい、不随意性筋収縮、記憶障害、ジスキネジー、眼振、疲労、気分動搖、うつ病、頭重感、激越、抑うつ気分、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯覚、協調運動異常、失神、錯乱、精神運動亢進、錯覚、言語障害	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、感覺鈍麻、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
	消化器	恶心、嘔吐、便秘、食欲減退	腹部不快感	下痢、上腹部痛、口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、腹部膨満感、おくび	口の錯覚、胃腸音異常	消化器	恶心、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、口の錯覚、腹部膨満感	腹鳴

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (8/10)

	ワントラム錠					トラマールカプセル				
使用上の注意 (続き)	(続き)					(続き)				
	肝臓			AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加、肝機能異常、ビリルビン増加	Al-P 増加	肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	Al-P 増加、LDH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		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	
	腎臓及び尿路系			排尿困難、尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加、頻尿・夜間頻尿、尿量減少、膀胱炎	尿閉	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	
	代謝異常			尿酸増加	トリグリセリド増加	代謝異常			尿酸増加、トリグリセリド増加	
	その他	口渴	倦怠感、異常感、浮腫	無力症、CK(CPK)増加、脱水、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、易刺激性、末梢性浮腫、胸部不快感、転倒、悪寒、発熱、冷感、視調節障害、心電図QT延長、体重減少	熱感、視力障害、背部痛、疼痛、霧視、散瞳	その他	口渴、倦怠感	無力症、異常感	CK(CPK)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、易刺激性、末梢性浮腫、疼痛、胸部不快感、転倒、悪寒、発熱、霧視	冷感、散瞳
*: トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。						*: 注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。				

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (9/10)

	ワントラム錠	トラマールカプセル
使用上の注意 (続き)	<p>5.高齢者への投与 高齢者では、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6.妊娠、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。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。]</p> <p>(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。[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。]</p> <p>7.小児等への投与 小児等への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。</p> <p>8.過量投与 徴候、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。 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。</p>	<p>5.高齢者への投与 高齢者では、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6.妊娠、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。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。]</p> <p>(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。[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。]</p> <p>7.小児等への投与 小児等への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。</p> <p>8.過量投与 徴候、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。 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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (10/10)

	ワントラム錠	トラマールカプセル
使用上の注意 (続き)	<p>9.適用上の注意 薬剤交付時 :</p> <p>(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。</p> <p>(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報告されている。]</p>	<p>9.適用上の注意 薬剤交付時 :</p> <p>(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。</p> <p>(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報告されている。]</p>
取扱い上の注意		光によりカプセルが退色することがあるが、内容物に影響はない。
添付文書 作成日		2013 年 12 月改訂 (第 4 版)
備考		対照薬

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.8.1.1 効能・効果（案）	2
1.8.1.2 設定根拠.....	2
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.2.1 用法・用量（案）	3
1.8.2.2 設定根拠.....	3
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	7

1.8 添付文書（案）

NS-24 は、トラマドール塩酸塩を有効成分とする徐放性製剤である。トラマドール塩酸塩の既承認製剤であるトラマールカプセル 25 mg（承認番号：22200AMX00872000）及びトラマールカプセル 50 mg（承認番号：22200AMX00873000）は即放性製剤であり、本剤（販売名：ワントラム錠 100 mg）の承認申請における申請区分は「(5) 新剤型医薬品」である。本剤の添付文書（案）は、トラマールカプセルの添付文書（2013 年 12 月改訂、第 4 版）を基に作成し、別添 1 に示す。

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛
疼痛を伴う各種癌
慢性疼痛

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

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。

1.8.1.2 設定根拠

本剤の効能・効果（案）はトラマールカプセルと同様の内容とした。以下に効能・効果の設定根拠となる試験成績の概略を示す。

がん疼痛

- ・ トラマールカプセルで疼痛コントロールされたがん疼痛患者を対象として、NS-24 は 1 日 1 回投与でトラマドール塩酸塩の即放カプセル 1 日 4 回投与に対する非劣性が検証された（NS24/P3/01）。
- ・ がん疼痛患者に対して、NS-24 は 100～400 mg/日の 1 日 1 回投与にて、長期間（最長 24 週間）良好な鎮痛効果を示した。また、耐薬性を生じる可能性は低いと考えられた（NS24/P3/02）。

慢性疼痛

- ・ 非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）では鎮痛効果不十分な侵害受容性疼痛（変形性関節症：OA）に対して、NS-24 100～400 mg/日、1 日 1 回投与は有効であることが検証された（NS24C/P3/01）。
- ・ 非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬では鎮痛効果不十分な神経障害性疼痛（帶状疱疹後神経痛：PHN）に対して、NS-24 は 100～400 mg/日、1 日 1 回投与で有効であることが検証された（NS24C/P3/02）。
- ・ 非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬では鎮痛効果不十分な慢性疼痛に対して、NS-24 100～400 mg/日、1 日 1 回投与の長期投与時（52 週）の有効性が確認された。また、耐薬性を生じる可能性は低いと考えられた（NS24C/P3/03）。

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

慢性疼痛の薬物治療で、本剤を安全かつ効果的に使用するための留意事項として、トラマールカプセルと同じ記載内容を設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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

<用法・用量に関する使用上の注意>

1.初回投与量

本剤を初回投与する場合は、1 日 100 mg から開始することが望ましい。なお、トラマドール塩酸塩即放性製剤から切り替える場合は、即放性製剤の 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。

2.投与間隔

本剤の定時投与（1 日 1 回）はできるだけ同じ時間帯に服用すること。

3.增量及び減量

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。增量・減量の目安は、1 日 100 mg ずつ行うことが望ましい。

4.がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。臨時追加投与の 1 回投与量は、定時投与中の本剤の 1 日量の 1/8～1/4 を経口投与すること。ただし、トラマドール塩酸塩としての 1 日総投与量は 400 mg を超えないこと。

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。

6.投与の中止

(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。

(2)がん疼痛患者において、本剤の 1 日の定時投与量が 300 mg 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.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 300 mg を超えないことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

1.8.2.2 設定根拠

NS-24 の用法・用量（案）はトラマールカプセルの用法・用量を基に、「通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400 mg を超えないこととする。」とした。以下に用法・用量の設定根拠となる試験成績の概略を示す。

がん疼痛

- ・ トラマールカプセルで疼痛コントロールされたがん疼痛患者を対象として、NS-24 は 1 日 1 回投与で即放カプセル 1 日 4 回投与に対する非劣性が検証された（NS24/P3/01）。
- ・ がん疼痛患者に対して、NS-24 は 100～400 mg/日の 1 日 1 回投与にて、長期間（最長 24 週間）良好な鎮痛効果を示した。また、耐薬性を生じる可能性は低いと考えられた（NS24/P3/02）。

- ・ 定時投与量として 400 mg/日投与されたのは 107 例中 3 例であり、レスキュー・ドーズを含めた総投与量が 400 mg/日の被験者は 16 例であった。これらの被験者においても鎮痛効果が確認された (NS24/P3/02)。
- ・ 非オピオイド鎮痛薬で治療困難ながん疼痛に対して、100～400 mg の用量範囲で NS-24 を 1 日 1 回投与したときの安全性は即放カプセルと同様であり、問題はなかった (NS24/P3/01、NS24/P3/02)。

慢性疼痛

- ・ NSAIDs では鎮痛効果不十分な OA に対して、NS-24 100～400 mg/日、1 日 1 回投与は有効であることが検証された (NS24C/P3/01)。
- ・ 非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬では鎮痛効果不十分な PHN に対して、NS-24 100～400 mg/日、1 日 1 回投与は有効であることが検証された (NS24C/P3/02)。
- ・ 非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬では鎮痛効果不十分な慢性疼痛に対して、NS-24 100～400 mg/日、1 日 1 回投与の長期投与時 (52 週) の有効性が確認された。また、耐薬性を生じる可能性は低いと考えられた (NS24C/P3/03)。
- ・ 各試験で用量調節期最終時に 400 mg/日まで增量した被験者は 10.0%～16.4% 存在した。NS24C/P3/01 及び NS24C/P3/02 試験での 400 mg/日投与時の有効率は 69.6% 及び 70.6% であり、NS24C/P3/03 試験において最頻投与量が 400 mg/日の被験者でも投与期間を通して VAS 値が低下する傾向が認められた。
- ・ 非オピオイド鎮痛薬で治療困難な慢性疼痛に対して、100～400 mg の用量範囲で NS-24 を 1 日 1 回投与したときの安全性は即放カプセルと同様であり、問題はなかった (NS24C/P3/01、NS24C/P3/02、NS24C/P3/03)。

以上より、がん疼痛患者及び慢性疼痛患者に対して NS-24 の投与回数を 1 日 1 回とすること、推奨用量はトラマールカプセルと同様、定時投与量を 100～300 mg/日とし、400 mg/日を超えないことは妥当と判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

トラマールカプセルの添付文書に基づき、記載した。なお、本剤の用法・用量に合わせて、「1. 初回投与量」、「2. 投与間隔」、「3. 増量及び減量」、「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）」について、記載内容を変更した。

(1) 初回投与量

NS-24 と即放カプセルの薬物動態における曝露量は同等であることを確認している (NS24/P1/01)。

がん疼痛

がん疼痛患者を対象とした NS-24 の臨床試験では、トラマドール塩酸塩未使用のがん疼痛患者に対する検討は行っていない。しかしながら、慢性疼痛患者を対象とした臨床試験 (NS24C/P3/01、

NS24C/P3/02 及び NS24C/P3/03) では、トラマドール塩酸塩未使用患者に対して 100 mg/日から投与開始し、有効性及び安全性共に即放カプセルと同様の結果が得られた。

がん疼痛を対象とした NS24/P3/01 試験では、トラマールカプセルで疼痛コントロールされている患者を対象としており、NS-24 の初回投与量は、トラマールカプセルの 1 日定時投与量と同量とした。その結果、観察期（即放カプセル投与）から二重盲検期の NS-24 群への移行例及び二重盲検期の即放カプセル群から NS24/P3/02 試験（NS-24 投与）への移行例において、製剤切替えによる VAS 値への影響は認められなかった。また、切替え後 2 週間以内に鎮痛効果不十分で中止又は NS-24 の增量が必要となった症例は認められなかった。安全性に関しては、NS24/P3/01 試験における二重盲検期開始後 1 週間で発現した NS-24 群及び即放カプセル群の有害事象、NS24/P3/02 試験開始後 1 週間で新たに発現した NS-24 群の有害事象を検討した。その結果、いずれの検討においても NS-24 群及び即放カプセル群に大きな差は認められなかった。

以上より、NS-24 をトラマドール塩酸塩未使用のがん疼痛患者に初回投与する場合は、トラマールカプセルと同様に 100 mg/日から投与を開始し、トラマドール塩酸塩即放性製剤から切り替える場合は、即放性製剤の 1 日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して初回投与量を設定することで問題ないと考える。

慢性疼痛

慢性疼痛患者を対象とした NS-24 の臨床試験では、オピオイド未使用患者を対象として、NS-24 を 1 日 1 回 100 mg から投与を開始し、鎮痛効果が認められた。これらの結果はトラマールカプセルの臨床試験成績と一致している。

即放性製剤からの切替えによる検討は行っていないが、がん疼痛患者を対象とした臨床試験（NS24/P3/01、NS24/P3/02）において、即放カプセルから NS-24 への切替えにより有効性及び安全性への影響は認められなかった。また、慢性疼痛患者を対象とした既承認の即放カプセルの臨床試験における用量別有効性の成績と比較しても各用量における有効性に大きな差は認められなかった。

以上より、NS-24 をトラマドール塩酸塩未使用の慢性疼痛患者に初回投与する場合は、トラマールカプセルと同様に 100 mg/日から投与を開始し、トラマドール塩酸塩即放性製剤から切り替える場合は、即放性製剤の 1 日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して初回投与量を設定することで問題ないと考える。

(2) 投与間隔

NS-24 は 1 日 1 回投与する徐放性製剤であり、海外の製品情報を参考に記載した。

(3) 増量及び減量

NS-24 の力価が 100 mg であることから、トラマールカプセルの添付文書を基に「增量・減量の目安は、1 日 100 mg ずつ行うことが望ましい」とした。

(4) がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）

がん疼痛治療におけるレスキュー・ドーズには、定時投与の徐放性製剤と同じ有効成分の即放性製剤を使用することが望ましいとされており、投与量は一般に 1 日投与量の 10%～20%が推奨されている。NS-24 の臨床試験ではレスキュー・ドーズとして即放カプセルを使用した。レスキュー・ドーズの用法・用量は、定時投与量 100 及び 200 mg/日の場合は 1 回 25 mg (1/4 及び 1/8 に相当) を 1 日 4 回まで、300 mg/日の場合は 1 回 50 mg (1/6 に相当) を 1 日 2 回までとした。

NS24/P3/01 試験でレスキュー・ドーズを 1 回でも使用した被験者は NS-24 群で 16 例、即放カプセル群で 14 例であり、レスキュー・ドーズ投与量は平均で定時投与量の 1/5.1 及び 1/4.9 と両群で同様であった。NS24/P3/02 試験でレスキュー・ドーズを使用した 82 例のレスキュー・ドーズ投与量は平均で定時投与量の 1/4.7 であった。

以上より、NS-24 の定時投与に、定時投与量の 1/8～1/4 の即放性製剤をレスキュー・ドーズとして使用することを推奨することで問題ないと考える。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

「禁忌」を含む「使用上の注意（案）」は、本剤に固有の情報に関する項を除いてトラマールカプセルの「使用上の注意」を踏襲した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（1/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
禁 忌 （次の患者には投与しないこと） <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。〕 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（「相互作用」の項参照） 治療により十分な管理がされていないでんかん患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 高度な腎障害又は高度な肝障害のある患者〔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。〕 	1.～4.トラマールカプセルと同様に設定した。 5.本剤は1日1回投与の製剤であり、投与間隔の調節が難しいので、当該患者へは投与しないこととした。
1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> オピオイド鎮痛剤を投与中の患者〔痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕 腎障害又は肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕 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〔痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。〕 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕 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。〕 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。〕 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者 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。〕 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 	(1)、(3)～(9)トラマールカプセルと同様に設定した。 (2)高度な腎障害又は高度な肝障害のある患者を「禁忌」としたため、重複する記載を削除した。また、本剤は1日1回投与の製剤であることからトラマールカプセルの記載から「投与間隔を延長するなど慎重に投与すること」を削除了。
2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 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。 本剤を投与した際に、恶心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。恶心・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緩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。 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。 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。 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。 	(1)～(4)トラマールカプセルと同様に設定した。 (5)本剤は徐放性製剤であるため、服用時の注意喚起として記載した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（2/5）

使用上の注意（案）		設定根拠																										
3. 相互作用																												
(1)併用禁忌（併用しないこと）																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー</td><td>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及び投与中止後 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。</td><td>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。</td></tr> </tbody> </table>		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	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及び投与中止後 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。																					
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	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及び投与中止後 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。																										
(2)併用注意（併用に注意すること）																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td><td>痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。</td><td>本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。</td></tr> <tr> <td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>リネゾリド</td><td>また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>アルコール</td><td>呼吸抑制が生じるおそれがある。</td><td>本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。</td></tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td><td>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見短縮させる可能性がある。</td><td>本剤の代謝酵素が誘導されるため。</td></tr> <tr> <td>キニジン</td><td>相互に作用が増強するおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>ジゴキシン</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>外国において、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。</td><td>機序不明</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系 薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。	三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。	リネゾリド	また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。	アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。	カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を見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。	機序不明	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、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
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系 薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。																										
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。																										
リネゾリド	また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。																										
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。																										
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を見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。	機序不明																										
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、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																										

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（3/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
オンド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。	本剤の中核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。
4. 副作用 がん疼痛を対象としたトラマドール塩酸塩カプセルから本剤に切り替えた臨床試験における安全性評価対象例 115 例中、副作用は 45 例 (39.1%) に認められた。主なものは、便秘 (12.2%)、悪心 (10.4%) 及び嘔吐 (6.1%) であった。 慢性疼痛を対象とした安全性評価対象例 646 例中、副作用は 585 例 (90.6%) に認められた。主なものは、便秘 (61.9%)、悪心 (51.9%)、傾眠 (28.2%)、嘔吐 (22.6%)、浮動性めまい (18.4%)、口渴 (6.5%)、食欲減退 (5.7%) 及び頭痛 (5.0%) であった。 (承認時) (1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*） ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）が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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)呼吸抑制（0.1%） 呼吸抑制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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「過量投与」の項参照）。 3)痙攣（頻度不明*） 痙攣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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯覚、耳鳴等の退薬症候が生じがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。 5)意識消失（頻度不明*） 意識消失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し、適切な処置を行うこと。 *: トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。	がん疼痛を対象とした第 III 相試験（比較及び継続）及び慢性疼痛を対象とした第 III 相試験（OA、PHN 及び長期）で認められた副作用について記載した。それぞれ 5%以上認められている副作用を主なものとして記載した。 (1)重大な副作用 1)、3)～5) トラマールカプセルと同様に設定した。 2)国内臨床試験にて因果関係が否定できない呼吸抑制が発現していること、また、海外において呼吸抑制の症例を集積していることから記載した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（4/5）

使用上の注意（案）					設定根拠
(2)その他の副作用					(2)その他の副作用
頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*	がん疼痛を対象とした第 III 相試験（比較及び継続）及び慢性疼痛を対象とした第 III 相試験（OA、PHN 及び長期）の 5 試験を統合し、2 例以上認められた副作用について記載した。また 5 試験で 1 例しか認められていないなくても、トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められている副作用は「1%未満」に記載した。それ以外のトラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められている副作用は「頻度不明」として記載した。
呼吸器			口腔咽頭不快感、発声障害	呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	
循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸、起立性低血圧、高血圧	不整脈、蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈	
血液凝固系			好中球増加、好酸球増加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加	好酸球減少、ヘマトクリット減少、血小板減少	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	頭痛、振戦、不眠症	譫妄、睡眠障害、感覺鈍麻、味覚異常、健忘、回転性めまい、耳鳴、悪夢、落ち着きのなさ、不安、活動性低下、異常行動、無感情、不快気分	幻覚、鎮静、体位性めまい、不随意性筋収縮、記憶障害、ジスキネジー、眼振、疲労、気分動搖、うつ病、頭重感、激越、抑うつ気分、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯覚、協調運動異常、失神、錯乱、精神運動亢進、錯覚、言語障害	
消化器	恶心、嘔吐、便秘、食欲減退	腹部不快感	下痢、上腹部痛、口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、腹部膨満感、おくび	口の錯覚、胃腸音異常	
肝臓			AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH 増加、肝機能異常、ビリルビン増加	Al-P 増加	
皮膚		多汗症、そう痒症	湿疹、発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、葉疹、冷汗、寝汗		
腎臓及び尿路系			排尿困難、尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN 増加、頻尿・夜間頻尿、尿量減少、膀胱炎	尿閉	
代謝異常			尿酸増加	トリグリセリド増加	
その他	口渴	倦怠感、異常感、浮腫	無力症、CK(CPK)増加、脱水、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、易刺激性、末梢性浮腫、胸部不快感、転倒、悪寒、発熱、冷感、視調節障害、心電図 QT 延長、体重減少	熱感、視力障害、背部痛、疼痛、霧視、散瞳	

* : トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（5/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 高齢者では、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	トラマールカプセルの「高齢者への投与」に追加する新たな情報がないことから同一とした。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤閥門を通過し、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。〕 (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。〔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。〕	トラマールカプセルの「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に追加する新たな情報がないことから同一とした。
7. 小児等への投与 小児等への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	トラマールカプセルの「小児等への投与」に追加する新たな情報がないことから同一とした。
8. 過量投与 徴候、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。 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。	トラマールカプセルの「過量投与」に追加する新たな情報がないことから同一とした。
9. 適用上の注意 薬剤交付時： (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。 (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報告されている。〕	トラマールカプセルの「薬剤交付時」に追加する新たな情報がないことから同一とした。

最新の添付文書を参照すること

添付文書（案）

○○○○年○月作成（第1版）

貯 法： 気密容器、室温保存
使用期限： 外箱に表示

持続性がん疼痛・慢性疼痛治療剤
劇薬
処方箋医薬品^{注)} ワントラム[®] 錠 100mg

Onetram[®] Tablets 100mg

<トラマドール塩酸塩徐放錠>

日本標準商品分類番号
871149

承認番号	○○○○○
薬価収載	○○○○年○月
販売開始	○○○○年○月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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。〕
3. 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（「相互作用」の項参照）
4. 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。〕
5. 高度な腎障害又は高度な肝障害のある患者〔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。〕

組成・性状

1. 組成

ワントラム錠 100mg

1錠中にトラマドール塩酸塩 100mg を含有する。

添加物としてヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、軽質無水ケイ酸、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、キサンタンガム、酢酸ビニル樹脂30%分散液、ポビドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール、タルクを含有する。

2. 製剤の性状

ワントラム錠 100mg は白色～灰白色の円形のフィルムコーティング錠である。

表	裏	側面	識別コード	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	○	□	134	9.7	5.2	362.25

効能・効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛

疼痛を伴う各種癌

慢性疼痛

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

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。

用法・用量

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

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

1. 初回投与量

本剤を初回投与する場合は、1日100mgから開始することが望ましい。なお、トラマドール塩酸塩即放性製剤から切り替える場合は、即放性製剤の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。

2. 投与間隔

本剤の定時投与（1日1回）はできるだけ同じ時間帯に服用すること。

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。增量・減量の目安は、1日100mgずつ行うことが望ましい。

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・ドース）

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られない患者で突出痛が発現した場合は、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。臨時追加投与の1回投与量は、定時投与中の本剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。ただし、トラマドール塩酸塩としての1日総投与量は400mgを超えないこと。

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。

6. 投与の中止

(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。

(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. 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（「薬物動態」の項参照）。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者〔痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕

(2) 腎障害又は肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕

(3) 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〔痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。〕

(4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕

(5) 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。〕

(6) 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。〕

(7) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(8) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕

(9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2)本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわることがある。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緩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。
- (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。
- (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。
- (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、碎いたり又はかみ砕いたりしないように指示すること。

3. 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（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	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。	
セレギリン塩酸塩 エフピー	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。	

(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	痘癩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、ミオクローネス、下痢等）があらわれるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド	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	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、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
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。

4. 副作用

がん疼痛を対象としたトラマドール塩酸塩カプセルから本剤に切り替えた臨床試験における安全性評価対象例 115 例中、副作用は 45 例 (39.1%) に認められた。主なものは、便秘 (12.2%)、悪心 (10.4%) 及び嘔吐 (6.1%) であった。慢性疼痛を対象とした安全性評価対象例 646 例中、副作用は 585 例 (90.6%) に認められた。主なものは、便秘 (61.9%)、悪心 (51.9%)、傾眠 (28.2%)、嘔吐 (22.6%)、浮動性めまい (18.4%)、口渴 (6.5%)、食欲減退 (5.7%) 及び頭痛 (5.0%) であった。

(承認時)

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）が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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)呼吸抑制 (0.1%)

呼吸抑制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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「過量投与」の項参照）。

3)痙攣 (頻度不明*)

痙攣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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯覚、耳鳴等の退

薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。

5) 意識消失（頻度不明*）

意識消失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し、適切な処置を行うこと。

* : トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

(2) その他の副作用

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

頻度 種類	5% 以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明*
			害、心電図 QT 延長、体重減少	

* : トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤閑門を通過し、退築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。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。[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. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、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。

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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

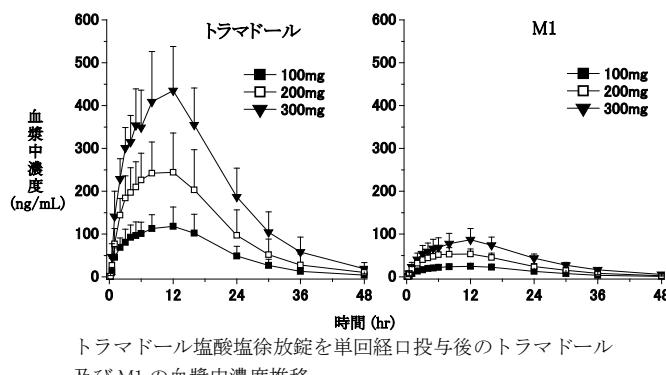
- (1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
- (2) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 健康成人男性 10 例にトラマドール塩酸塩徐放錠を空腹時に単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物モノ-O-脱メチル体 (M1) の血漿中濃度は投与後 9~12 時間で C_{max} に達した後、6~8 時間の $t_{1/2,\beta}$ で低下した。血漿中トラマドール及び M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも用量に比例して増加した¹⁾。



トライアドール塩酸塩徐放錠を単回経口投与後のトライアドール及びM1の血漿中濃度推移

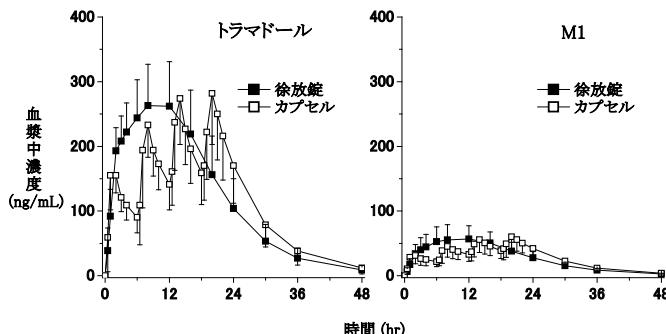
トライアドール塩酸塩徐放錠を投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	トライアドール		
	100mg	200mg	300mg
C _{max} (ng/mL)	123±39	257±89	444±117
t _{max} (hr)	9.5±2.8	9.6±3.2	11.6±1.3
t _{1/2,β} (hr)	6.44±1.07	6.63±1.99	6.97±1.08
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2640±1020	5500±2480	9720±2820

パラメータ	M1		
	100mg	200mg	300mg
C _{max} (ng/mL)	25.9±5.9	56.1±13.8	86.6±26.1
t _{max} (hr)	11.5±4.0	9.6±3.6	12.0±0.0
t _{1/2,β} (hr)	7.02±1.37	7.34±1.89	7.93±1.51
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	610±159	1290±260	2090±520

平均値±標準偏差 (n=10)

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



トライアドール塩酸塩徐放錠を単回経口投与又はトライアドール塩酸塩カプセルを 1 日 4 回経口投与後のトライアドール及び M1 の血漿中濃度推移

トライアドール塩酸塩徐放錠又はトライアドール塩酸塩カプセルを投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	トライアドール	
	徐放錠 200mg	カプセル 50mg×4 回
C _{max} (ng/mL)	283±66	308±67
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	5880±1660	5810±1770

パラメータ	M1	
	徐放錠 200mg	カプセル 50mg×4 回
C _{max} (ng/mL)	59.8±23.0	63.6±21.8
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1370±450	1370±400

平均値±標準偏差 (n=24)

3) 健康成人男性 9 例にトライアドール塩酸塩徐放錠 (200 及び 300mg) を 1 日 1 回 5 日間食後経口投与したとき、投与 2 日目から最終投与日のトラフ値はいずれの用量においてもほぼ一定の値を示し、投与 3 日目には定常状態に達しているものと推察された¹⁾。

(2) 食事の影響

1) 標準食

健康成人男性 12 例にトライアドール塩酸塩徐放錠 (200mg) を空腹時及び食後 30 分に単回経口投与したとき、血漿中トライアドール及び M1 濃度推移に差はなく、食事の影響は認められなかつた¹⁾。

2) 高脂肪高エネルギー食

健康成人男性 29 例にトライアドール塩酸塩徐放錠 (200mg) を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、食後の血漿中トライアドール及び M1 の C_{max} は空腹時と比べて約 50% 上昇したが、AUC_{0-∞} は変わらなかつた。(外国人によるデータ)

3) 高齢者

健康高齢者 20 例 (66~82 歳) にトライア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イアドール濃度は、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、75 歳以上 (8 例) では、65 歳以上 75 歳未満 (12 例) に比べて血清中トライアドールの C_{max}、AUC_{0-∞} 及び尿中排泄量が 30~50% 増加し、t_{1/2,β} 及び MRT が約 1 時間延長した。(外国人によるデータ)

4) 肝硬変患者

肝硬変患者 12 例にトライア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イアドールの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は顕著に増加し、t_{1/2,β} は約 2.6 倍に延長した。(外国人によるデータ)

5) 腎障害患者

腎障害患者 21 例 (クレアチニクリアランス : 80mL/min 以下) にトライアドール塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中トライアドールの t_{1/2,β} 及び AUC_{0-∞} は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった。(外国人によるデータ)

2. 分布

(1) 組織への移行 (ラット)

¹⁴C-トライア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 倍高かつた。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²⁾。

(2) 血漿タンパク結合 (平衡透析法)

¹⁴C-トライアドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2~10 μg/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つた³⁾。

3. 代謝

(1) トライア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⁴⁾。

(2) トライアドールの 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⁵⁾。

4. 排泄

健康成人男性 6 例にトライア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⁶⁾。

臨床成績

1. がん疼痛

(1)二重盲検並行群間比較試験（国内第III相）⁷⁾

観察期中にトラマドール塩酸塩カプセル100、200又は300mg/日で疼痛コントロールされているがん疼痛患者121例を対象とし、観察期のトラマドール塩酸塩カプセルと同一の1日用量で本剤を1日1回又は対照薬（トラマドール塩酸塩カプセル）を1日4回、7日間（投与期）投与した。

過去24時間以内の平均的な痛みの程度（VAS）を指標とし、主要評価項目である投与期終了日前3日間と観察期終了日前3日間のVAS平均値の変化量について、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。

VAS平均値とその変化量及び群間差

投与群	本剤群	対照薬群
評価例数	61	60
観察期終了日前3日間のVAS平均値（mm） ^{a)}	9.43±7.56	9.42±7.47
投与期終了日前3日間のVAS平均値（mm） ^{a)}	8.53±8.33	8.81±8.72
VAS平均値の変化量（mm） ^{a)}	-0.90±6.11	-0.61±5.33
本剤群と対照薬群のVAS平均値の変化量の差（mm） (95%信頼区間)	-0.29 (-2.35～-1.78)	

a)平均値±標準偏差

(2)非盲検継続投与試験（国内第III相）⁸⁾

二重盲検並行群間比較試験（国内第III相）を終了したがん疼痛患者107例を対象とし、本剤100～400mgを1日1回、最長24週間投与した。本剤投与が継続可能な患者では、主要評価項目である疼痛コントロール状況は試験期間を通して概ね「良好」であった。

疼痛コントロール状況及び疼痛コントロール良好率

評価 例数	疼痛コントロール状況 ^{a)}			疼痛コントロール 良好率 ^{b)} (95%信頼区間)	
	良好	ほぼ 良好	不良		
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)		
2週後	107	73 (68.2)	19 (17.8)	15 (14.0)	68.2% (58.5～76.9%)
8週後	88	63 (71.6)	14 (15.9)	11 (12.5)	71.6% (61.0～80.7%)
24週後	43	33 (76.7)	5 (11.6)	5 (11.6)	76.7% (61.4～88.2%)

a)二重盲検並行群間比較試験（国内第III相）の投与期終了日前3日間のVAS平均値を基準値とし、各規定来院時のVAS値の推移より以下のとおり判定した。

良好：「基準値+10 mm」以内で推移している

ほぼ良好：「基準値+20 mm」以内で推移している

不良：「基準値+20 mm」を超えて推移している

b)「良好」を示す患者の割合を疼痛コントロール良好率（%）とした。

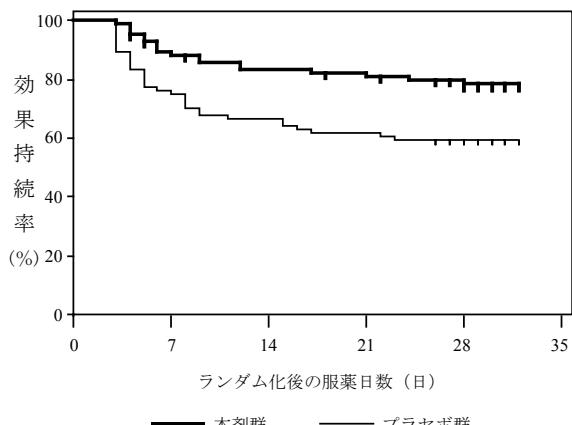
2. 慢性疼痛

(1)ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験（国内第III相）^{9),10)}

1)変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）

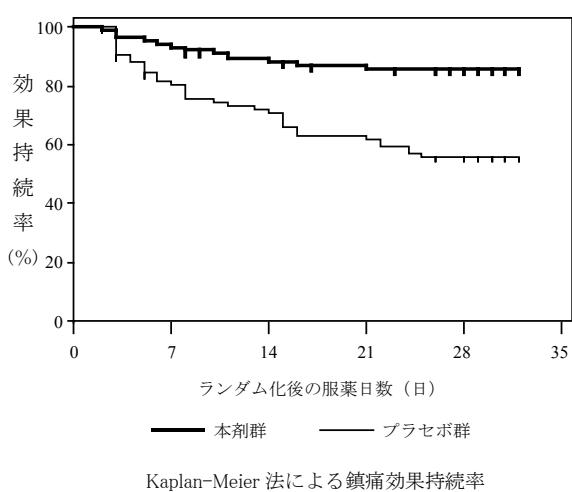
の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象とし、非盲検下で1～5週間かけて100～400mg/日の範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者171例に、本剤又はプラセボをランダム化割付けし4週間投与した（本剤群87例、プラセボ群84例）。

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本剤群で有意に長かった（ログランク検定：P=0.0047）。



2)帶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とし、非盲検下で1～5週間かけて100～400mg/日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172例に、本剤又はプラセボをランダム化割付けし4週間投与した（本剤群88例、プラセボ群84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本剤群で有意に長かった（ログランク検定：P<0.0001）。



(2)非盲検長期投与試験（国内第III相）¹¹⁾

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、帶状疱疹後神経痛、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171例を対象とし、本剤を1日1回、100～400mgの範囲で適宜増減して最長52週間投与した。

VAS値の平均値は、投与前の61.4mmに対して、6週後には30.8mmに低下し、その後52週までほぼ一定の値で推移した。

薬効薬理

1. 薬理作用に関する検討（*in vivo*）^{12)～14)}

- 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。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。
- 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。

(3) ラットの坐骨神経を部分結紮した神經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。

2. 作用点に関する検討 (*in vitro*)¹⁵⁾

- (1) 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。
- (2) 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。

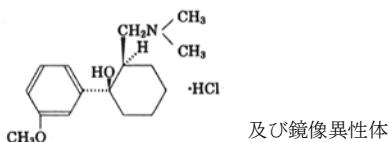
有効成分に関する理化学的知見

一般名：トラマドール塩酸塩 (Tramadol Hydrochloride) (JAN)
化学名：(1*S*,2*R*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride

分子式： $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

分子量：299.84

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水、メタノールに溶けやすく、アセトンに極めて溶けにくい。

融点：180～184°C

承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

包装

ワントラム錠 100mg : PTP 100 錠、500 錠

主要文献

- 1) 国内第I相：健康成人男性における単回及び反復投与試験（日本新薬社内資料）
- 2) トラマドール塩酸塩の組織分布試験（日本新薬社内資料）
- 3) トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合試験（日本新薬社内資料）
- 4) トラマドール塩酸塩のヒト尿中代謝物の検討（日本新薬社内資料）
- 5) トラマドール塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（日本新薬社内資料）
- 6) 大熊誠太郎ほか：臨床医薬, 26(8), 497(2010)
- 7) 国内第II相：がん疼痛を対象とした二重盲検並行群間比較試験（日本新薬社内資料）
- 8) 国内第III相：がん疼痛を対象とした継続投与試験（日本新薬社内資料）
- 9) 国内第III相：変形性関節症を対象とした臨床第III相試験（日本新薬社内資料）
- 10) 国内第III相：帶状疱疹後神経痛を対象とした臨床第III相試験（日本新薬社内資料）
- 11) 国内第III相：慢性疼痛を対象とした長期投与試験（日本新薬社内資料）
- 12) Raffa R.B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 260(1), 275(1992)
- 13) Hennies H.H. et al. : Arzneimittelforschung, 38(II), 877(1988)
- 14) Kaneko K. et al. : Neurosci Lett., 562(Mar 6), 28(2014)
- 15) Frink M.C. et al. : Arzneimittelforschung, 46(II), 1029(1996)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付、平成 18 年厚生労働省告示第 107 号一部改訂）に基づき、薬価基準収載後 1 年を経過する月の末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされています。

製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

販売提携先

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

Licensed by

Endo Ventures

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 19 年 8 月 6 日付 薬食審査発第 0806001 号「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」による。

JAN :

（日本名） トラマドール塩酸塩

（英名） Tramadol Hydrochloride

化学名 :

（日本名） (1RS,2RS)-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンオール
塩酸塩

（英名） (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride

1.9.2 INN

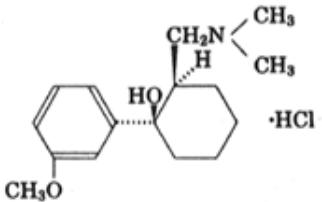
本薬の国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 14 (Supplement to *WHO Chronicle*, 1974, Vol.28, No.10, p.9) に収載されている。

INN : Tramadol

化学名 : (±)-*trans*-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)及び(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサンール（別名：トラマドール）、その塩類及びその製剤			
構造式	 及び鏡像異性体			
効能・効果	<p>[トラマール注 100] 下記疾患ならびに状態における鎮痛 各種癌、術後 [トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg] 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 </p>			
用法・用量	<p>[トラマール注 100] 通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 1 回 100～150 mg を筋肉内に注射し、その後必要に応じて 4～5 時間毎に反復注射する。なお、症状により適宜増減する。 [トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg] 通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 1 日 100～300 mg 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 100 mg、1 日 400 mg を超えないこととする。</p>			
劇薬等の指定	原体及び製剤ともに劇薬			
市販名及び有効成分・分量	原体：トラマドール塩酸塩 製剤：トラマール注 100（1 管（2 mL）中、トラマドール塩酸塩 100 mg 含有） トラマールカプセル 25 mg（1 カプセル中、トラマドール塩酸塩 25 mg 含有） トラマールカプセル 50 mg（1 カプセル中、トラマドール塩酸塩 50 mg 含有）			
毒性	単回投与毒性（急性毒性）			
	動物種	経口	静脈内	筋肉内
	マウス ♂	LD ₅₀ : 286 mg/kg	LD ₅₀ : 48 mg/kg	LD ₅₀ : 298.7 mg/kg
	♀	LD ₅₀ : 447 mg/kg	LD ₅₀ : 48 mg/kg	LD ₅₀ : 258.1 mg/kg
	ラット ♂	LD ₅₀ : 279 mg/kg	LD ₅₀ : 60 mg/kg	LD ₅₀ : 327.1 mg/kg
	♀	LD ₅₀ : 289 mg/kg	LD ₅₀ : 62 mg/kg	LD ₅₀ : 244.4 mg/kg
イヌ	♂	概略の致死量 : > 60 mg/kg	斜線	
	♀	概略の致死量 : > 60 mg/kg	斜線	

	反復投与毒性																																																																																							
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																																																																																		
毒性	ラット	6カ月	経口	10, 25, 60 1日1回投与	10	自咬による脱毛、痙攣、流涎、攻撃性・防御性亢進、発声、呼吸困難、重量減少を伴う胸腺の小型化、肝細胞核の小型化、肺重量の増加																																																																																		
	イヌ	52週	経口	10, 24, 40 半量ずつ 1日2回投与	10	散瞳、体重增加抑制、摂餌量の減少																																																																																		
	ウサギ	6カ月	筋肉内	5, 15, 45 1日1回投与	15	呼吸数增加、興奮、強直性痙攣、自発運動低下、血清ALT・ALP上昇、投与部位の炎症性変化、肝細胞の脂肪変性、腎尿細管腔内の凝固蛋白																																																																																		
副作用	<p>[トラマール注100] 副作用発現率 21.4% (146例/683例) 、のべ発現頻度 34.2% (338例/988例) 副作用の種類 のべ発現頻度</p> <table> <tbody> <tr><td>発汗</td><td>8.3%</td></tr> <tr><td>恶心</td><td>7.9%</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>4.4%</td></tr> <tr><td>ねむけ</td><td>3.7%</td></tr> <tr><td></td><td>等</td></tr> </tbody> </table> <p>[トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg] <がん疼痛></p> <table> <tbody> <tr><td>副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む)</td><td>181/267=67.8%</td></tr> <tr><td>副作用の種類</td><td>発現率</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>発現率</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>30.0%</td><td>AST (GOT) 増加</td><td>4.5%</td></tr> <tr><td>恶心</td><td>29.2%</td><td>ALT (GPT) 増加</td><td>4.5%</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>19.5%</td><td>Al-P 増加</td><td>1.5%</td></tr> <tr><td>傾眠</td><td>18.7%</td><td>LDH 増加</td><td>1.5%</td></tr> <tr><td>食欲不振</td><td>8.6%</td><td>CK (CPK) 増加</td><td>1.5%</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>8.6%</td><td>血圧上昇</td><td>1.5%</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>6.4%</td><td></td><td>等</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p><慢性疼痛></p> <table> <tbody> <tr><td>副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む)</td><td>647/762=84.9%</td></tr> <tr><td>副作用の種類</td><td>発現率</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>発現率</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>50.5%</td><td>AST (GOT) 増加</td><td>1.2%</td></tr> <tr><td>恶心</td><td>49.0%</td><td>ALT (GPT) 増加</td><td>1.2%</td></tr> <tr><td>傾眠</td><td>29.5%</td><td>Al-P 増加</td><td>0.8%</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>18.5%</td><td>尿素窒素増加</td><td>0.8%</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>18.4%</td><td>CK (CPK) 増加</td><td>0.4%</td></tr> <tr><td>口渴</td><td>9.3%</td><td>血圧上昇</td><td>0.4%</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td>等</td></tr> </tbody> </table>						発汗	8.3%	恶心	7.9%	嘔吐	4.4%	ねむけ	3.7%		等	副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む)	181/267=67.8%	副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率	便秘	30.0%	AST (GOT) 増加	4.5%	恶心	29.2%	ALT (GPT) 増加	4.5%	嘔吐	19.5%	Al-P 増加	1.5%	傾眠	18.7%	LDH 増加	1.5%	食欲不振	8.6%	CK (CPK) 増加	1.5%	浮動性めまい	8.6%	血圧上昇	1.5%	頭痛	6.4%		等					副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む)	647/762=84.9%	副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率	便秘	50.5%	AST (GOT) 増加	1.2%	恶心	49.0%	ALT (GPT) 増加	1.2%	傾眠	29.5%	Al-P 増加	0.8%	嘔吐	18.5%	尿素窒素増加	0.8%	浮動性めまい	18.4%	CK (CPK) 増加	0.4%	口渴	9.3%	血圧上昇	0.4%				等
発汗	8.3%																																																																																							
恶心	7.9%																																																																																							
嘔吐	4.4%																																																																																							
ねむけ	3.7%																																																																																							
	等																																																																																							
副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む)	181/267=67.8%																																																																																							
副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率																																																																																					
便秘	30.0%	AST (GOT) 増加	4.5%																																																																																					
恶心	29.2%	ALT (GPT) 増加	4.5%																																																																																					
嘔吐	19.5%	Al-P 増加	1.5%																																																																																					
傾眠	18.7%	LDH 増加	1.5%																																																																																					
食欲不振	8.6%	CK (CPK) 増加	1.5%																																																																																					
浮動性めまい	8.6%	血圧上昇	1.5%																																																																																					
頭痛	6.4%		等																																																																																					
副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む)	647/762=84.9%																																																																																							
副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率																																																																																					
便秘	50.5%	AST (GOT) 増加	1.2%																																																																																					
恶心	49.0%	ALT (GPT) 増加	1.2%																																																																																					
傾眠	29.5%	Al-P 増加	0.8%																																																																																					
嘔吐	18.5%	尿素窒素増加	0.8%																																																																																					
浮動性めまい	18.4%	CK (CPK) 増加	0.4%																																																																																					
口渴	9.3%	血圧上昇	0.4%																																																																																					
			等																																																																																					
会社	日本新薬株式会社																																																																																							

(追加)

化学名・別名																																																									
構造式																																																									
效能・効果	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛																																																								
用法・用量	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100~300 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400 mg を超えないこととする。																																																								
劇薬等の指定																																																									
市販名及び有効成分・分量	原体：トラマドール塩酸塩 製剤：ワントラム錠 100 mg (1錠中、トラマドール塩酸塩 100 mg 含有)																																																								
毒性																																																									
副作用	<p>[ワントラム錠 100 mg] 〈がん疼痛〉</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>発現率</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>便秘</td> <td>12.2%</td> <td>尿中蛋白陽性</td> <td>1.7%</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>10.4%</td> <td>ALT (GPT) 増加</td> <td>0.9%</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>6.1%</td> <td>AST (GOT) 増加</td> <td>0.9%</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>3.5%</td> <td>血中尿酸增加</td> <td>0.9%</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>2.6%</td> <td>尿中血陽性</td> <td>0.9%</td> </tr> <tr> <td>そう痒症</td> <td>2.6%</td> <td>血圧上昇</td> <td>0.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>等 等</p> <p>〈慢性疼痛〉</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>発現率</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>便秘</td> <td>61.9%</td> <td>CK (CPK) 増加</td> <td>0.9%</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>51.9%</td> <td>ALT (GPT) 増加</td> <td>0.8%</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>28.2%</td> <td>AST (GOT) 増加</td> <td>0.8%</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>22.6%</td> <td>血中 LDH 増加</td> <td>0.8%</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>18.4%</td> <td>血中尿素增加</td> <td>0.8%</td> </tr> <tr> <td>口渴</td> <td>6.5%</td> <td>血中 CRE 増加</td> <td>0.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>等 等</p>	副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率	便秘	12.2%	尿中蛋白陽性	1.7%	悪心	10.4%	ALT (GPT) 増加	0.9%	嘔吐	6.1%	AST (GOT) 増加	0.9%	傾眠	3.5%	血中尿酸增加	0.9%	浮動性めまい	2.6%	尿中血陽性	0.9%	そう痒症	2.6%	血圧上昇	0.9%	副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率	便秘	61.9%	CK (CPK) 増加	0.9%	悪心	51.9%	ALT (GPT) 増加	0.8%	傾眠	28.2%	AST (GOT) 増加	0.8%	嘔吐	22.6%	血中 LDH 増加	0.8%	浮動性めまい	18.4%	血中尿素增加	0.8%	口渴	6.5%	血中 CRE 増加	0.8%
副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率																																																						
便秘	12.2%	尿中蛋白陽性	1.7%																																																						
悪心	10.4%	ALT (GPT) 増加	0.9%																																																						
嘔吐	6.1%	AST (GOT) 増加	0.9%																																																						
傾眠	3.5%	血中尿酸增加	0.9%																																																						
浮動性めまい	2.6%	尿中血陽性	0.9%																																																						
そう痒症	2.6%	血圧上昇	0.9%																																																						
副作用の種類	発現率	臨床検査異常の種類	発現率																																																						
便秘	61.9%	CK (CPK) 増加	0.9%																																																						
悪心	51.9%	ALT (GPT) 増加	0.8%																																																						
傾眠	28.2%	AST (GOT) 増加	0.8%																																																						
嘔吐	22.6%	血中 LDH 増加	0.8%																																																						
浮動性めまい	18.4%	血中尿素增加	0.8%																																																						
口渴	6.5%	血中 CRE 増加	0.8%																																																						
会社																																																									

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（トラマドール塩酸塩、[]）

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	名称	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.2	構造	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	製造業者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3.2	不純物	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

3.2.S 原薬（トラマドール塩酸塩、■）

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	名称	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.2	構造	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	製造業者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3.2	不純物	日本新薬	国内	—	評価

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	製剤及び処方	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	製剤成分	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2.2	製剤	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	製造者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.2	製造処方	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4 添加剤の管理-公定書収載添加物					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理-ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理-酢酸ビニル樹脂・ポビドン混合物					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1 製造施設及び設備					
該当資料なし					
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
該当資料なし					
3.2.A.3 添加剤					
3.2.A.3	添加剤 (ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン)	日本新薬	国内	—	評価
3.2.A.3	添加剤 (酢酸ビニル樹脂・ポビドン混合物)	日本新薬	国内	—	評価
3.2.A.3	添加剤 (キサンタンガム)	日本新薬	国内	—	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
3.3-1	Karhu D, El-Jammal A, Dupain T, Gaulin D, Bouchard S. Pharmacokinetics and dose proportionality of three Tramadol Contramid OAD tablet strengths. Biopharm Drug Dispos. 2007;28:323-30.
3.3-2	食品健康影響評価の結果の通知について、府食第1172号(平成19年11月29日)。
3.3-3	酢酸ビニル樹脂. 日本医薬品添加剤協会 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p.115.
3.3-4	ポビドン. 日本医薬品添加剤協会 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p.253.
3.3-5	ラウリル硫酸ナトリウム. 日本医薬品添加剤協会 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p.318.
3.3-6	軽質無水ケイ酸. 日本医薬品添加剤協会 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p.97.
3.3-7	Wiemann C, Hellwig J. [REDACTED] lyophilised, acute oral toxicity in rats. 10A0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 1999.
3.3-8	Mellert W, Deckardt K, Küttler K, van Ravenzwaay B. [REDACTED], lyophilised – subchronic oral toxicity study in Wistar rats administration in the diet for 3 months. 50S0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 2001.
3.3-9	Engelhardt G, Hoffmann HD. <i>Salmonella typhimurium /Escherichia coli</i> reverse mutation assay (standard plate test and preincubation test) with [REDACTED] lyophilized. 40M0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 2000.
3.3-10	Engelhardt G, Hoffmann HD. <i>In vitro</i> gene mutation test with [REDACTED], lyophilised in L5178Y mouse lymphoma cells (TK ^{+/−} locus assay, microwell version). 52M0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 1999.
3.3-11	Engelhardt G, Hoffmann HD. Cytogenetic study <i>in vivo</i> with [REDACTED], lyophilised in the mouse micronucleus test after two intraperitoneal administrations. 26M0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 1999.
3.3-12	Schilling K, Hellwig J. [REDACTED], lyophilised – prenatal developmental toxicity study in Wistar rats oral administration (gavage). 30R0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 2000.
3.3-13	Wiemann C, Hellwig J. [REDACTED] lyophilised, acute eye irritation in rabbits. 11H0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 1999.
3.3-14	Wiemann C, Hellwig J. [REDACTED], lyophilised, acute dermal irritation / corrosion in rabbits. 18H0033. [REDACTED] Aktiengesellschaft, 1999.
3.3-15	Wolford SR. 6-month oral gavage toxicity study of Kollidon SR in dogs with a 4-week recovery. 8230096. [REDACTED] Inc., 2011.
3.3-16	Smart C, Hackett A, McDonald A. [¹⁴ C]Kollidon SR: pharmacokinetics, distribution and excretion in the rat after single oral dosing. VFF1335. [REDACTED], 2011.

3.3-17	キサンタンガム. 日本医薬品添加剤協会 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p.75-6.
3.3-18	IPCS INCHEM [homepage on the Internet]. Ontario: International Programme on Chemical Safety. 619. Xanthan gum (WHO Food Additives Series 21). Available from: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je13.htm
3.3-19	Xanthan gum. World Health Organization Technical Report Series. 751. Geneva: World Health Organization; 1987. p. 27-8.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

該当資料なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.1.1-1 参照	NS-24の健康成人男性における単回及び反復投与試験 【NS24/P1/01】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本	国内	-	評価

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.1.4-1	NS-24臨床第I相試験におけるヒト血漿中濃度測定法バリデーション 【BP-NS24-100805】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本新薬	国内	-	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-1	NS-24の健康成人男性における単回及び反復投与試験 【NS24/P1/01】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本	国内	-	評価

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書ーがん疼痛

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-1	がん疼痛を対象としたNS-24（トラマドール塩酸塩）の臨床第III相試験－二重盲検並行群間比較試験－【NS24/P3/01】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本	国内	-	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-1	がん疼痛を対象としたNS-24（トラマドール塩酸塩）の臨床第III相試験－継続投与試験－【NS24/P3/02】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本	国内	-	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-1	NS-24 総合解析（がん疼痛）	■■■■■	-	日本	国内	-	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書－慢性疼痛

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-C1	変形性関節症を対象としたNS-24（トラマドール塩酸塩）の臨床第III相試験【NS24C/P3/01】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本	国内	-	評価
5.3.5.1-C2	帯状疱疹後神経痛を対象としたNS-24（トラマドール塩酸塩）の臨床第III相試験【NS24C/P3/02】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本	国内	-	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-C1	非がん性慢性疼痛を対象としたNS-24（トラマドール塩酸塩）の長期投与試験【NS24C/P3/03】	■■■■■	20■年■月～20■年■月	日本	国内	-	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-C1	NS-24 統合解析（慢性疼痛）	■■■■■	-	日本	国内	-	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.6-1	Periodic safety update report for tramadol once-a-day prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2005年2月2日～2005年8月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-2	2nd Periodic safety update report for tramadol once-a-day prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2005年8月3日～2006年2月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-3	3rd Periodic safety update report for tramadol contramid once-a-day prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2006年2月3日～2006年8月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-4	4th Periodic safety update report for tramadol contramid once-a-day prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2006年8月3日～2007年2月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-5	5th Periodic safety update report for tramadol contramid once-a-day prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2007年2月3日～2008年2月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-6	6th Periodic safety update report for tramadol contramid once-a-day prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2008年2月3日～2009年2月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-7	7th Periodic safety update report for tramadol contramid once-a-day (OAD) prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2009年2月3日～2010年2月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-8	8th Periodic safety update report for tramadol contramid OAD (OAD) prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2010年2月3日～2011年2月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-9	9th Periodic safety update report for tramadol contramid OAD (OAD) prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2009年2月3日～2012年2月2日	-	海外	-	参考
5.3.6-10	10th Periodic safety update report for tramadol contramid OAD (OAD) prolonged-release tablets (100, 200 and 300 mg)	-	2012年2月3日～2013年2月2日	-	海外	-	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1-1	主要な試験の症例一覧表 【NS24/P1/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.1-2	主要な試験の症例一覧表 【NS24/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.1-3	主要な試験の症例一覧表 【NS24/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.1-4	主要な試験の症例一覧表 【NS24C/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.1-5	主要な試験の症例一覧表 【NS24C/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.1-6	主要な試験の症例一覧表 【NS24C/P3/03】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価

5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.2-1	有害事象を発現した症例一覧表 【NS24/P1/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.2-2	有害事象を発現した症例一覧表 【NS24/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.2-3	有害事象を発現した症例一覧表 【NS24/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.2-4	有害事象を発現した症例一覧表 【NS24C/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.2-5	有害事象を発現した症例一覧表 【NS24C/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.2-6	有害事象を発現した症例一覧表 【NS24C/P3/03】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.3-1	重篤な有害事象症例一覧表 【NS24/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.3-2	重篤な有害事象症例一覧表 【NS24/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.3-3	重篤な有害事象症例一覧表 【NS24C/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.3-4	重篤な有害事象症例一覧表 【NS24C/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.3-5	重篤な有害事象症例一覧表 【NS24C/P3/03】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表 【NS24/P1/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動症例一覧表 【NS24/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.4-3	臨床検査値異常変動症例一覧表 【NS24/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.4-4	臨床検査値異常変動症例一覧表 【NS24C/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.4-5	臨床検査値異常変動症例一覧表 【NS24C/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.4-6	臨床検査値異常変動症例一覧表 【NS24C/P3/03】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.5-1	臨床検査値の変動を示した図 【NS24/P1/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.5-2	臨床検査値の変動を示した図 【NS24/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.5-3	臨床検査値の変動を示した図 【NS24/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.5-4	臨床検査値の変動を示した図 【NS24C/P3/01】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.5-5	臨床検査値の変動を示した図 【NS24C/P3/02】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価
5.3.7.5-6	臨床検査値の変動を示した図 【NS24C/P3/03】	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	日本	国内	-	評価

5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
5.4-1	第1章 総論. In: 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会, editor. Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン. 真興交易. 2000; p.4-11.
5.4-2	II章 背景知識. In: 特定非営利活動法人日本緩和医療学会, 緩和医療ガイドライン作成委員会, editors. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版; 2010. p.13-96.
5.4-3	Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain. 2008;137:473-7.
5.4-4	Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. Definition of commonly used pain terms. In: Bonica's Management of Pain. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.14-5.
5.4-5	細川豊史. 慢性疼痛. In: 小川節郎, editor. 痛みの概念が変わった 新キーワード100+a. 真興交易; 2008. p.56-7.
5.4-6	松平浩, 竹下克志, 久野木順一, 山崎隆志, 原慶宏, 山田浩司, et al. 日本における慢性疼痛の実態—Pain Associated Cross-sectional Epidemiological (PACE) survey 2009. JP—. ペインクリニック. 2011;32:1345-56.
5.4-7	世界保健機関, editor. がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法一付:オピオイド鎮痛薬の規制ガイド. 第2版. 金原出版; 1996.
5.4-8	矢島弘嗣, 山尾純一, 宮内義純, 小野浩史, 秋山晃一, 櫻井悟良, et al. NSAIDs 長期服用患者における胃粘膜傷害の発症状況に関する疫学調査. Ther Res. 2006;27:1211-7.
5.4-9	Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. Ann Rheum Dis. 2010;69:1453-8.
5.4-10	Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. Am J Kidney Dis. 2005;45:531-9.
5.4-11	木澤義之, 森田達也, editor. がん緩和ケアガイドブック. 日本医師会; 2008.
5.4-12	医療用麻薬適正使用ガイドンス作成検討会委員. 医療用麻薬適正使用ガイドンス がん疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイドンス. 厚生労働省医薬食品局; 2012.
5.4-13	Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res. 2012;64:465-74.
5.4-14	Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007;132:237-51.
5.4-15	Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. J Pain. 2009;10:113-30.
5.4-16	Kalso E, Allan L, Dellemijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. Eur J Pain. 2003;7:381-6.

5.4-17	AGS panel on persistent pain in older persons. The management of persistent pain in older person. J Am Geriatr Soc. 2002;50:S205-24.
5.4-18	日本ペインクリニック学会 非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ, editor. 非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン. 真興交易; 2012.
5.4-19	山口重樹, 北島敏光, Taylor DR. オピオイドの乱用・依存の予防と治療. ペインクリニック. 2012;33:S339-51.
5.4-20	Karhu D, Fradette C, Potgieter MA, Ferreira MM, Terblanché J. Comparative pharmacokinetics of a once-daily tramadol extended-release tablet and an immediate-release reference product following single-dose and multiple-dose administration. J Clin Pharmacol. 2010;50:544-53.
5.4-21	新城拓也. トラマドールの臨床的立場と使用法. ペインクリニック. 2010;31:S315-25.
5.4-22	Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg. 2013;21:571-6.
5.4-23	Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:137-62.
5.4-24	Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med. 2007;147:478-91.
5.4-25	日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ, editor. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 真興交易; 2011.
5.4-26	World Health Organization. WHO technical report series No.942. WHO expert committee on drug dependence. Thirty-fourth report. 2006.
5.4-27	Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004;43:879-923.
5.4-28	Hiraga K, Ohashi Y. Efficacy evaluation of analgesic agents used for cancer pain management by visual analogue scale. Pain Res. 1999;14:9-19.
5.4-29	McQuay HJ, Derry S, Moore RA, Poulain P, Legout V. Enriched enrolment with randomised withdrawal (EERW): time for a new look at clinical trial design in chronic pain. Pain. 2008;135:217-20.
5.4-30	Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol. 2013;43:328-36.
5.4-31	Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Akizuki N, Kizawa Y, Shirahige Y, et al. Palliative care in Japan: current status and a nationwide challenge to improve palliative care by the cancer control act and the outreach palliative care trial of integrated regional model (OPTIM) study. Am J Hosp Palliat Care. 2008;25:412-8.
5.4-32	平賀一陽, 大熊誠太郎, 平雅文, 西村健志, 武田文和. 癌性疼痛を対象とした弱オピオイド鎮痛薬 NS-315(トラマドール塩酸塩)の第III相臨床試験－一般臨床試験(長期投与試験)－. 臨床医薬. 2010;26:539-53.
5.4-33	武田文和, 館野政也, 小山靖夫, 平賀一陽. S-8117の癌患者の痛みに対するオープンラベル試験－オピオイドナイーブ患者に対する有効性および安全性－－第III相臨床試験－. 臨床医薬. 2005;21:317-33.
5.4-34	医薬品医療機器情報提供ホームページ [homepage on the Internet] 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. フェントステープ1 mg, 同テープ2 mg, 同テープ4 mg, 同テープ6 mg, 同テープ8 mg (平成22年4月承認分); [about CTD276 p. 498-510]. Available from: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000027/index.html

5.4-35	吉村典子, 岡敬之, 村木重之, 馬淵昭彦, 延興良夫, 吉田宗人, et al. 変形性関節症の疫学研究. 日整会誌. 2007;81:17-21.
5.4-36	Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WAB, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract. 2002;19:471-5.
5.4-37	石川博康, 玉井克人, 見坊公子, 角田孝彦, 澤村大輔, 梅木薰, et al. 多施設合同による帯状疱疹の年間統計解析の試み(2000年4月～2001年3月). 日皮会誌. 2003;113:1229-39.
5.4-38	堀内淑彦, 本間光夫, 景山孝正, 守屋 寛, 水島 裕, 柏崎禎夫, et al. 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン. In: 日本公定書協会, editor. 新薬臨床評価ガイドライン2004. 薬事日報社; 2004. p.775-90.
5.4-39	Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain. 2001;94:149-58.
5.4-40	日本線維筋痛症学会, editor. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 日本医事新報社; 2013.
5.4-41	Neumann L, Berzak A, Buskila D. Measuring health status in Israeli patients with fibromyalgia syndrome and widespread pain and healthy individuals: utility of the short form 36-item health survey (SF-36). Semin Arthritis Rheum. 2000;29:400-8.
5.4-42	Webster LR, Dove B. 第4章 オピオイド乱用のためのリスク因子. In: 細川豊史, 山口重樹, editors. 臨床医のためのガイド: オピオイド乱用・依存を回避するために. 真興交易; 2013. p.90-110.
5.4-43	鈴木留美, 山口崇, 藤本亘史, 安藤江美, 加藤亜沙代, 森田達也. 「生活のしやすさ質問票 第3版」を用いた外来化学療法患者の症状頻度・ニードおよび専門サービス相談希望の調査. 緩和ケア. 2011;21:542-8.
5.4-44	III章 推奨. In: 特定非営利活動法人日本緩和医療学会, 緩和医療ガイドライン作成委員会, editor. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版; 2010.p. 140-9.
5.4-45	Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68.
5.4-46	大森豪, 古賀良生. 変形性膝関節症の疫学. 臨床整形外科. 2007;42:7-14.
5.4-47	Toyama N, Shiraki K, Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: a 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. J Med Virol. 2009;81:2053-8.
5.4-48	小川節郎, 鈴木実, 荒川明雄, 荒木信二郎, 吉山保. 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討－多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験. 日本ペインクリニック学会誌. 2010;17:141-52.
5.4-49	小川節郎, 鈴木実, 荒川明雄, 吉山保, 鈴木美咲. 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリン長期投与の有用性の検討－第III相二重盲検比較試験からの継続投与試験－. 麻酔. 2010;59:961-70.
5.4-50	Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain. 2010;150:573-81.
5.4-51	Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Bergamasco B, et al. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. Pain. 1998;74:205-11.
5.4-52	医薬品医療機器情報提供ホームページ [homepage on the Internet] 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. ワンデュロパッチ0.84 mg, 同1.7 mg, 同3.4 mg, 同5 mg, 同6.7 mg (平成22年10月承認分); [about CTD276 p. 89-94]. Available from: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000068/index.html

5.4-53	Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. <i>J Rheumatol.</i> 1998;25:1358-63.
5.4-54	Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. <i>J Rheumatol.</i> 2000;27:772-8.
5.4-55	鈴木孝浩, 小川節郎. 慢性非がん性疼痛患者に対するオピオイドの適応. ペインクリニック. 2007;28:320-9.
5.4-56	Terblanché J. A food interaction study to compare the bioavailability of two tramadol•HCl products. Final study report (MDT1-006). 2003.