

コデインリン酸塩等の12歳未満の小児における使用の禁忌移行について

令和元年6月26日
医薬安全対策課

平成29年度第3回医薬品安全対策部会安全対策調査会において、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩（以下「コデイン類」という。）及びトラマドール塩酸塩（以下「トラマドール」という。）を含む医薬品について、一定の経過措置期間を設けたうえで、12歳未満の小児を禁忌にする等の、使用上の注意の改訂を行うとされた。今般、経過措置期間が終了したことから、全てのコデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤について、所要の改訂（別紙1参照）を行う。

<参考>（詳細は別紙2を参照。）

● 経緯

- ・平成29年4月、米国FDAが、副作用（呼吸抑制）の危険性等から、コデイン類及びトラマドールを含む医療用医薬品の12歳未満の小児等への使用を禁忌等とすることを発表した。
- ・FDAの対応を受け、同年6月の平成29年度第3回医薬品安全対策部会安全対策調査会において、我が国における安全性の評価と今後の対応の検討がなされたもの。

● 平成29年度第3回医薬品安全対策部会安全対策調査会での検討結果

- ・予防的な対応として、コデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤が12歳未満の小児に使用されないよう、当該小児を禁忌とする、使用上の注意の改訂を実施する。改訂にあたっては、医療現場での周知や製造販売業者の準備のための経過措置期間を設定し、その間は添付文書において、12歳未満に投与しない旨の注意喚起を行う。
- ・米国FDAでは、扁桃摘除術、アデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者及び肥満や睡眠時無呼吸症、重篤な肺疾患を有する18歳未満の患者についても禁忌や警告の追記を行っており、我が国でも同様の対応を行う。ただし、12歳未満の小児への対応と同様の経過措置期間を設定する。

(参考：コデイン類含有医薬品に関する各国の小児等への投与制限の状況)

	医療用医薬品	OTC 医薬品
EU	鎮痛・鎮咳目的：12歳以上使用可	鎮痛・鎮咳目的：12歳以上使用可
米国	鎮咳・風邪薬：18歳 [*] 以上使用可に限定 扁桃腺除去術後の疼痛管理の目的： 18歳以上使用可	鎮咳目的：2歳以上使用可 (業界の自主的措置として4歳以上使用可として上市)

※平成 30 年 1 月、FDA は、副作用の危険性（モルヒネ中毒）等から、コデイン類を含有する医療用鎮咳・風邪薬の 18 歳未満の患者への使用を制限する旨を発表した。

コデインリン酸塩水和物（医療用医薬品）
ジヒドロコデインリン酸塩（医療用医薬品）

【改訂案：旧記載要領】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと） （新設）</p> <p>2. 重要な基本的注意 <u>重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと（「小児等への投与」の項参照）。</u></p> <p><u>重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので、18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛には使用しないこと。</u></p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと） <u>12歳未満の小児〔「小児等への投与」の項参照〕</u></p> <p><u>扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者〔重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。〕</u></p> <p>2. 重要な基本的注意 （削除）</p>

【改訂案：新記載要領】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1（略） （新設）</p> <p>2.2 以降（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1（略）</p> <p>9.1.2 18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の患者 鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。</p> <p>9.1.3～9.1.17（略）</p> <p>9.2 腎機能障害患者～9.6 授乳婦（略）</p> <p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 12歳未満の小児</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1（略）</p> <p><u>2.2 12歳未満の小児 [9.7.1 参照]</u></p> <p><u>2.3 扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者 [重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。]</u></p> <p>2.4 以降（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1（略） （削除）</p> <p>9.1.2～9.1.16（略）</p> <p>9.2 腎機能障害患者～9.6 授乳婦（略）</p> <p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 12歳未満の小児</p>

投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。

9.7.2 扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の小児

鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

9.7.3 (略)

9.8 高齢者 (略)

投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。 [2.2 参照]

(削除)

9.7.2 (略)

9.8 高齢者 (略)

ジヒドロコデインリン酸塩・キキョウ流エキス・カンゾウエキス・シャゼンソウエキス・シャクヤクエキス（医療用医薬品）

ジヒドロコデインリン酸塩・*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩（医療用医薬品）

ジヒドロコデインリン酸塩・ジプロフィリン・*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・プロモバレリル尿素（医療用医薬品）

ジヒドロコデインリン酸塩・エフェドリン塩酸塩・塩化アンモニウム（医療用医薬品）

【改訂案：旧記載要領】

下線は変更箇所

現行	改訂案
禁忌（次の患者には投与しないこと） （新設）	禁忌（次の患者には投与しないこと） <u>12歳未満の小児</u> [「小児等への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意 <u>重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと</u> （「小児等への投与」の項参照）。	2. 重要な基本的注意 （削除）

トラマドール塩酸塩（注射剤）

【改訂案：旧記載要領】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと） （新設）</p> <p>2. 重要な基本的注意 <u>重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12 歳未満の小児には投与しないこと（「小児等への投与」の項参照）。</u></p> <p><u>重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので、18 歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛には使用しないこと。</u></p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと） <u>12 歳未満の小児</u> [「小児等への投与」の項参照]</p> <p><u>扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する 18 歳未満の患者</u> [重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意 （削除）</p>

【改訂案：新記載要領】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1（略）</p> <p>（新設）</p> <p><u>2.2</u> 以降（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の患者 鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。</p> <p><u>9.1.2～9.1.7</u>（略）</p> <p>9.2 腎機能障害患者～9.6 授乳婦（略）</p> <p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 12歳未満の小児</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1（略）</p> <p><u>2.2</u> 12歳未満の小児 [9.7.1 参照]</p> <p><u>2.3</u> 扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する 18歳未満の患者 [重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。]</p> <p><u>2.4</u> 以降（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者 （削除）</p> <p><u>9.1.1～9.1.6</u>（略）</p> <p>9.2 腎機能障害患者～9.6 授乳婦（略）</p> <p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 12歳未満の小児</p>

<p>投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。</p> <p>9.7.2 (略)</p> <p>9.7.3 <u>扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の小児</u> <u>鎮痛には使用しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。</u></p> <p>9.7.4 (略)</p> <p>9.8 高齢者 (略)</p>	<p>投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。 <u>[2.2 参照]</u></p> <p>9.7.2 (略) (削除)</p> <p>9.7.3 (略)</p> <p>9.8 高齢者 (略)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

トラマドール塩酸塩 (経口剤)

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン

【改訂案：旧記載要領】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと) (新設)</p> <p>2. 重要な基本的注意 <u>重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと (「小児等への投与」の項参照)。</u></p>	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと) <u>12歳未満の小児 [「小児等への投与」の項参照]</u></p> <p>2. 重要な基本的注意 (削除)</p>

【改訂案：新記載要領】

現行	改訂案
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （新設） <u>2.1</u> 以降（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者～9.6 授乳婦（略）</p> <p>9.7 小児等 9.7.1 12歳未満の小児 投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。</p> <p>9.7.2～9.7.3（略） 9.8 高齢者（略）</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） <u>2.1</u> 12歳未満の小児 [9.7.1 参照] <u>2.2</u> 以降（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者～9.6 授乳婦（略）</p> <p>9.7 小児等 9.7.1 12歳未満の小児 投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。 <u>[2.1 参照]</u></p> <p>9.7.2～9.7.3（略） 9.8 高齢者（略）</p>

コデインリン酸塩水和物含有製剤（一般用医薬品）

ジヒドロコデインリン酸塩含有製剤（一般用医薬品）

【改訂案】

下線は変更箇所

現行	改訂案
「してはいけないこと」 1. 次の人は服用しないこと (新設) 「用法及び用量に関連する注意」 <u>12 歳未満の小児には、医師の診療を受けさせることを優先すること。</u>	「してはいけないこと」 1. 次の人は服用しないこと <u>12 歳未満の小児</u> ^{注1} 「用法及び用量に関連する注意」 (削除)

注 1：用法及び用量で認められている最小の年齢が 13 歳以上の場合、「してはいけないこと」の項、外部の容器又は外部の被包の記載も「12 歳未満」を最小の年齢に置き換えて追記すること。

コデインリン酸塩等の小児等への使用制限について(案)

平成29年6月22日

安全対策課

1 経緯

米国 FDA は4月20日に、副作用の危険性^(注)等から、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩(以下「コデイン類」という。)及びトラマドール塩酸塩(以下「トラマドール」という。)を含む医療用医薬品の12歳未満の小児等への使用を禁忌等とすることを発表。なお、コデイン類を含有する OTC についての措置は検討中としている。

(注) コデイン類及びトラマドールによる副作用

コデイン類は肝代謝酵素 CYP2D6 により、薬効を示す化合物(活性代謝産物)であるモルヒネ及びジヒドロモルヒネ(以下「モルヒネ等」という。)に代謝され、鎮咳等の薬効を示すが、遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰である者(Ultra rapid metabolizer : UM)では、モルヒネ等の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等が発現しやすくなる可能性がある。また、コデイン類と同様に CYP2D6 で産生されるトラマドールの活性代謝産物も、UM では血中濃度が過剰に高まり、コデイン類と同様に呼吸抑制等が発現しやすくなる可能性がある。

2 コデイン類含有製剤に関する主要各国の小児等への投与制限の状況

コデイン類含有製剤の米国及び EU における小児等への投与制限の状況並びに日本における添付文書の記載状況は以下のとおり。

	医療用医薬品	OTC
米国	<p>【2013年2月実施¹⁾】</p> <p>○ 疼痛緩和目的での使用について、扁桃摘除術又はアデノイド切除術を受けた18歳未満の患者を禁忌</p> <p>今回【2017年4月実施²⁾】</p> <p>○ <u>12歳未満の小児へ、鎮痛・鎮咳薬としてのコデインの使用を禁忌とする</u></p>	<p>【2008年1月実施³⁾】</p> <p>全てのかぜ薬・鎮咳薬※について2歳未満禁忌(ただし、米国 OTC 協会は自主的申合せとして4歳未満禁忌としている)</p> <p>※ コデイン類の含有を問わないかぜ薬・鎮咳薬としてのクラス改訂</p>
	医療用医薬品	OTC

¹⁾<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm339112.htm>

²⁾<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>

³⁾<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm077935.htm>

E U	<p>【2013年6月実施⁴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 疼痛緩和目的での使用について、12歳未満の小児への使用を禁忌 ○ 疼痛緩和目的での使用について、扁桃摘除術又はアデノイド切除術を受けた18歳未満の患者を禁忌 <p>【2015年4月実施⁵】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 鎮咳目的での使用について、12歳未満の小児への使用を禁忌 ○ 鎮咳目的での使用について、呼吸障害のある12歳～18歳の患者への使用を推奨しない 	
日本	<p>慎重投与：新生児、小児</p> <p>小児等への投与：</p> <p>「新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること」</p>	<p>用法・用量関連注意：</p> <p>「2歳未満の乳幼児には、医師の診療を受けさせることを優先し、止むを得ない場合にのみ服用させること」</p> <p>「小児に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させてください。」</p>

3 日本における小児等に対するコデイン類含有製剤の副作用報告等の状況

(1) 使用状況及び副作用

- ① 18歳以下のコデイン類含有製剤の使用患者での呼吸抑制等のモルヒネ等中毒関連症例に係る重篤な副作用報告はこれまで4例（医療用医薬品2例、OTC2例であり、うちOTCの1例はUMによる症例）。なお、死亡例の報告はない。（資料3-2参照）

（参考）海外規制当局における副作用集積状況

米国の副作用データベースでは、1969年から2015年の間に世界で64例の18歳未満の患者での呼吸抑制等のモルヒネ中毒関連症例が報告され、うち24例が死亡例。なお、全64例中7例がUMによる症例で、当該7例中5例が死亡例。また、全24死亡症例中、21例が12歳未満の小児の症例。

- ② アジア人のUMの頻度は欧米人に比べて低いとされ、2012年8月のFDAのDSC⁶では白人のUMは3.4%～6.5%、2015年12月のFDAの報告書⁷では白人のUMは1.0～10.0%、日本人のUMは0.5%～1.0%と報告されている。
- ③ 医療情報データベース（MID-NET）の試行的利活用の結果によると、2009-2015年の7医療機関約100万人の母集団でのコデイン類含有製剤の処方実態では、

⁴http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

⁵http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

⁶<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm313631.htm>

⁷<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM475975.pdf>

12歳未満の小児では209人、12-18歳では199人、19歳以上では6,859人であった。一定の検索条件に該当するコデイン類含有製剤の投与後に呼吸抑制の発生が疑われる症例は、全年齢区分で24例であり、発生割合は0.3%（24例/7,267例、95%信頼区間0.2-0.4）と推定とされる。（別添1参照）

- ④（公財）日本中毒情報センターの中毒110番で、2011年から2015年までに受信したコデイン類含有製剤に関する小児（0～14歳）健康被害事例の調査結果によると、健康被害が生じたのは故意の大量摂取、不慮の誤飲又は投薬に伴う事故の事例（197件）であり、状況不明の1例を除き通常のコデイン類含有製剤の使用による健康被害の報告はなかった。なお、意識障害は6例報告されているが、2例の自殺企図と4例の幼児の誤飲であった。
- ⑤ 日本小児呼吸器学会の「小児の咳嗽（がいそう）診療ガイドライン」においても、対症療法であることから、コデイン類含有製剤の安易な使用は推奨されていない。

（2）製品数等

- ① OTCは、国内で約600品目（配置薬を含む）が流通し、うち小児専用製剤は約100品目と推定されている。
- ② 医療用医薬品は、65品目（後発品、販売業者違いの製品を含む）存在する。

4 小児へのコデイン類含有製剤の使用に対する安全性の評価及び今後の対応（案）

（1）安全性の評価

- 国内においては、コデイン類含有製剤の小児への使用は限定的であったが、コデイン類含有製剤投与後にモルヒネ等中毒によると疑われる呼吸抑制が一定の頻度で発生している実態が示唆された。日本人でのUMの頻度も併せて考慮すれば、国内における小児の呼吸抑制のリスクは欧米と比較して遺伝学的に低いと推定される。また、コデイン類含有製剤によると疑われる死亡例の副作用報告はされていない。これらを踏まえると、コデイン類含有製剤の小児での使用に関して直ちに制限する必要性は考えにくい。
- 一方、特に小児においては、国内でもコデイン類含有製剤の使用に伴い、欧米で指摘されている呼吸抑制が発生した場合の重大な転帰に至るリスクを可能な限り低減するため、十分な注意喚起が必要である。
- 医療現場での本剤の有用性が低下している現状も鑑み、欧米等の国際的な措置に合わせ、予防的な対応として、欧米の措置と同様に12歳未満の小児には使用しないよう注意喚起しつつ、12歳未満の小児が使用する製剤については早期に12歳未満の小児用量を削除した製剤等に切り換えることが適当である。

(2) コデイン類含有製剤の切り換えについて（資料3-3）

コデイン類含有製剤の医療用医薬品及びOTCについて、日本製薬団体連合会安全性委員会及び日本OTC医薬品協会から、欧米でのコデイン類含有製剤における小児に対する使用制限を受けて、12歳未満の小児の使用を制限する方針が示されている。同時に、12歳未満の小児用量を有する製剤において、コデイン類を含有しない製剤に切り換える方針であるが、準備に相当の時間を要するため、一部変更承認申請等上の一定の経過措置期間が必要である。

(3) 医療側の意見について（資料3-4）

12歳未満の小児に対するコデイン類含有医薬品の使用については、米国の禁忌と同様に使用制限すべきであるとの意見書が日本小児科学会から提出されている。同時に、現在処方している医師に対し、呼吸抑制に関する注意を周知徹底するための一定の経過措置期間を設定すべきであることや、医療現場においては12歳未満の小児に限らず、学童以下に対して使用されないよう、学会として周知徹底していくとの見解が示されている。

(4) 行政の対応について

① 今後の対応スケジュール（別添2参照）

- 以上の状況を踏まえて、今後の呼吸抑制発生リスクの低減の観点から予防的に、コデイン類含有製剤が12歳未満の小児に使用されないよう、12歳未満の小児用量を削除した製剤等に切り換えを進める必要がある。
- ただし、医療側等から、一定の経過措置期間を設定した上で実現することが要望されていることを考えると、医療用医薬品・OTCとも、当面は、原則12歳未満の小児への使用を行わない旨の注意喚起を行いつつ、製造販売業者からの12歳未満の小児用量を有する製剤の用量削除又は配合変更のための製造販売承認の一部変更承認申請等や12歳未満の小児専用製剤の販売とりやめ等の対応を進める。申請までの経過措置期間は平成30年末までとする。
- 配合変更等に伴う品質等の確認のため、期限内の申請が間に合わない製剤については、個別に申請を行う都道府県等に相談することとする。

② 経過措置期間（一部変更等承認まで）の注意喚起（別添2及び資料3-2参照）

- 医療用医薬品の添付文書においては、重要な基本的注意の項等において 12歳未満に投与しないよう注意喚起する。
- OTCの添付文書においては、12歳未満の小児用量を有する製剤では 12歳未満の小児には医師の診療を優先するよう記載する等の注意喚起を行う。なお、OTCについては特に、コデイン類含有製剤の安全性の評価や状況を生活者・

販売店等に丁寧に説明する資料を提供する必要がある。

- 12歳未満の小児用量を有する医療用医薬品・OTCに係る一部変更承認等の対応が終了した際、全てのコデイン類含有製剤について以下の使用上の注意の改訂を実施する。

- ① 医療用医薬品は12歳未満の小児を禁忌にする。
- ② OTCは12歳未満の小児には医師の診療を優先する旨を削除し、12歳未満の小児に使用しない旨を記載する。

5 その他の添付文書の改訂について（案）

米国FDAのこれまでの措置では、コデイン類含有製剤を12歳未満の小児を禁忌とする措置以外も行っており、コデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤について、海外添付文書における注意喚起との記載の差を埋める添付文書の改訂についても検討した。

- (1) 2013年2月、2017年4月の米国の措置等の概要と日本の状況（資料3-2参照）

＜コデイン類含有製剤及びトラマドール含有製剤＞

- 12歳未満の小児に対する使用を禁忌。
- 扁桃摘除術、アデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者は禁忌。
- 肥満や睡眠時無呼吸症候群、重篤な肺疾患を有する18歳未満の患者で、重篤な呼吸障害のリスク増加があらわれることがあるため使用しない旨を新たな警告として追記。
- 授乳婦において、服用中は母乳を介した乳児等での呼吸抑制等の重篤な副作用を避けるため、授乳を推奨しないとする警告を追記。
（なお、日本では、両製剤の添付文書の「授乳婦への投与」の項で注意喚起済み。）

- (2) 米国の措置等を受けた日本の対応（資料3-2参照）

＜コデイン類含有製剤＞

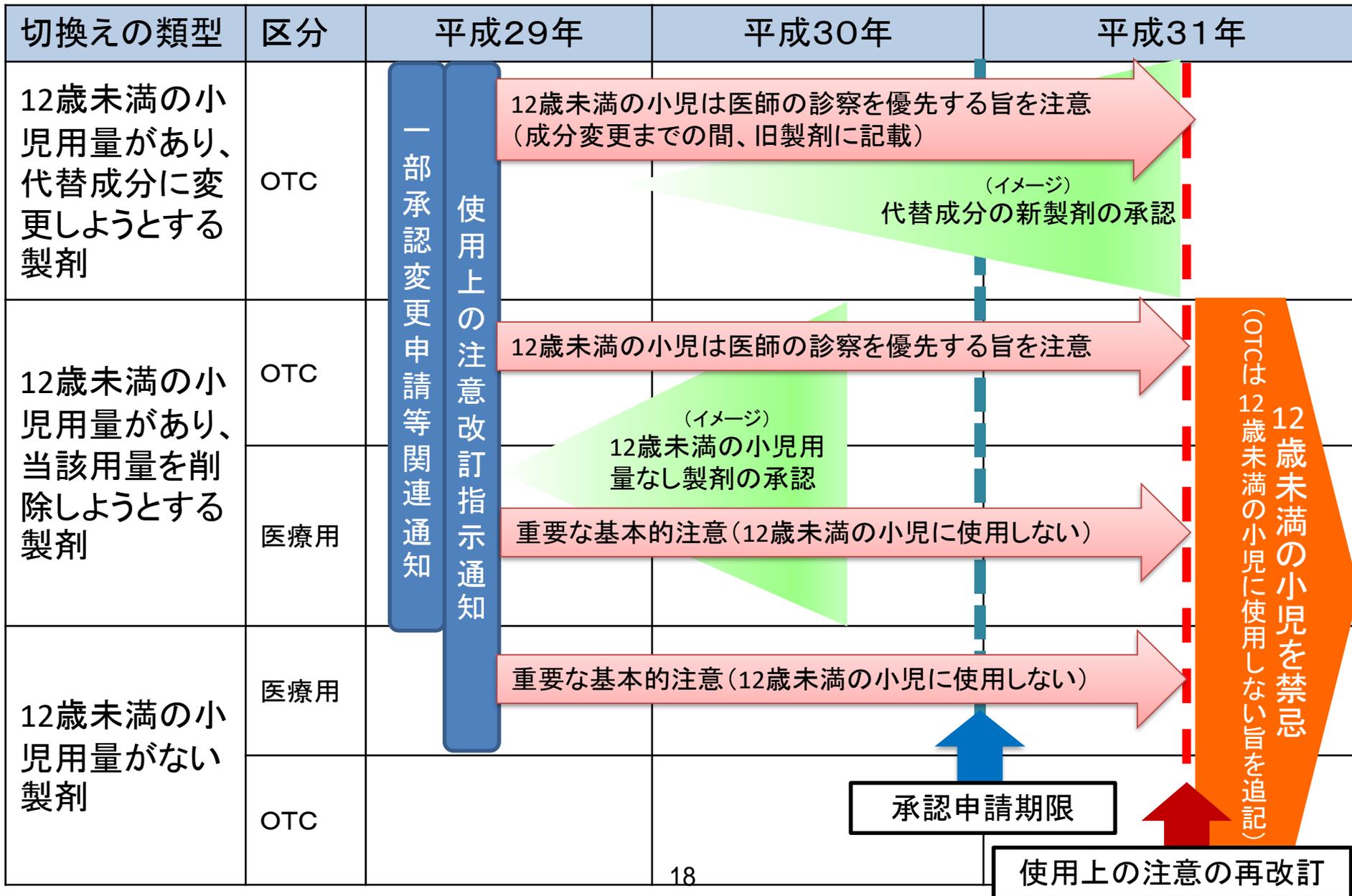
- 扁桃摘除術、アデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者及び肥満や睡眠時無呼吸症候群、重篤な肺疾患を有する18歳未満の患者での国内の重篤な副作用報告はないものの、これら背景を有する患者での呼吸抑制等のリスクは12歳未満の小児でのリスクと大きく異ならないと考えられる。
- したがって、医療用医薬品の添付文書において、承認効能効果から当該患者への使用が想定される製剤においては、重要な基本的注意の項で当該患者らへの投与を行わない旨の注意喚起を行う。また、OTCにおいても同様の措置を行う。
- さらに、12歳未満の小児を禁忌とする際、併せて扁桃摘除術、アデノイド切除術後の鎮痛目的で使用する18歳未満の患者についても禁忌とする。

<トラマドール含有製剤>

- 国内のトラマドール含有製剤では、18 歳以下の患者での呼吸抑制等の重篤な副作用報告はないものの、コデイン類含有製剤と同様に呼吸抑制のリスクがあると考えられること等から、トラマドール含有製剤についてもコデイン類含有製剤と同様の注意喚起を実施する。

12歳未満の小児に対する使用上の注意の位置づけの経過について

(参考)





**2018年7月改訂(第13版)
*2017年7月改訂

劇薬 麻薬 処方箋医薬品^{注1)}

日本標準商品分類番号 878115

貯法:室温保存。コデインリン酸塩水和物は開封後も光を遮り保存すること。
使用期限:外箱に表示の使用期限内に使用すること。(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

日本薬局方コデインリン酸塩水和物
コデインリン酸塩水和物「タケダ」原末
日本薬局方コデインリン酸塩散10%
コデインリン酸塩散10%「タケダ」

	承認番号	薬価収載	販売開始
原末	22000AMX02386	1950年9月	1913年1月
散10%	22000AMX01659	2002年10月	1962年

CODEINE PHOSPHATE HYDRATE & 10% CODEINE PHOSPHATE POWDER

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)重篤な呼吸抑制のある患者[呼吸抑制を増強する。]
- (2)気管支喘息発作中の患者[気道分泌を妨げる。]
- (3)重篤な肝障害のある患者[昏睡に陥ることがある。]
- (4)慢性肺疾患に続発する心不全の患者[呼吸抑制や循環不全を増強する。]
- (5)痙攣状態(てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者[脊髄の刺激効果があらわれる。]
- (6)急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制を増強する。]
- (7)アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- (8)出血性大腸炎の患者[腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
細菌性下痢のある患者[治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【組成・性状】

コデインリン酸塩水和物「タケダ」原末

本剤は日本薬局方コデインリン酸塩水和物で、白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

コデインリン酸塩散10%「タケダ」

本剤は日本薬局方コデインリン酸塩散10%で、1g中コデインリン酸塩水和物100mgを含有する白色～帯黄白色の結晶又は粉末である。

添加物：乳糖水和物

【効能・効果】

- 各種呼吸器疾患における鎮咳・鎮静
- 疼痛時における鎮痛
- 激しい下痢症状の改善

【用法・用量】

通常、成人には、コデインリン酸塩水和物として、1回20mg(散10%の場合は0.2g)、1日60mg(散10%の場合は0.6g)を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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)心機能障害のある患者[循環不全を増強するおそれがある。]
- (2)呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (3)肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
- (4)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起こすおそれがある。]
- (5)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。]
- (6)代謝性アシドーシスのある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]

- (7)甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者[呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。]
- (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (9)薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
- (10)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (11)衰弱者[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (12)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者[排尿障害を増強することがある。]
- (13)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者[消化管運動を抑制する。]
- (14)痙攣の既往歴のある患者[痙攣を誘発するおそれがある。]
- (15)胆嚢障害及び胆石のある患者[胆道痙攣を起こすことがある。]
- (16)重篤な炎症性腸疾患のある患者[連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- * (1)重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるため、12歳未満の小児には投与しないこと。(「小児等への投与」の項参照)
- * (2)重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるため、18歳未満の扁桃摘除術後又はアデノイド切除術後の鎮痛には使用しないこと。
- * (3)重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるため、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないこと。
- (4)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。(「重大な副作用」の項参照)
- (5)眠気、眩暈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。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素UGT2B7、UGT2B4及び一部CYP3A4、CYP2D6で代謝される。

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・機序等
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、 バルビツール酸系薬剤 等	相加的抑制作用により、呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。
吸入麻酔剤、 モノアミン酸化酵素 阻害剤、 三環系抗うつ剤、 β-遮断剤、 アルコール	
クマリン系抗凝血剤	クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。
抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。類似化合物(モルヒネ)には腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制作用、尿路平滑筋収縮作用があり、抗コリン作動性薬剤には消化管緊張、自動運動の抑制作用並びに膀胱括約筋を収縮させる傾向がある。

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明)

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。

また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の**退薬症候**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。

2) **呼吸抑制**があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。

3) **錯乱**、また、類似化合物(モルヒネ)において、**せん妄**があらわれるとの報告があるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **無気肺**、**気管支痙攣**、**喉頭浮腫**があらわれるとの報告がある。

5) 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、**麻痺性イレウス**、**中毒性巨大結腸**があらわれるとの報告がある。

(2) その他の副作用 (いずれも頻度不明)

1) 循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅
2) 精神神経系	眠気、眩暈、視調節障害、発汗
3) 消化器	悪心、嘔吐、便秘
4) 過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒感
5) その他	排尿障害

注2)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]

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まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(マウス)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。

(3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれるとの報告がある。

(4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒(傾眠、哺乳困難、呼吸困難等)が生じたとの報告がある。なお、CYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者(Ultra-rapid Metabolizer)では、母乳中のモルヒネ濃度が高くなるおそれがある。^{1,2)}

* 7. 小児等への投与

12歳未満の小児には投与しないこと。[呼吸抑制の感受性が高い。海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。]

8. 過量投与

(1) **症状**：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

(2) **処置**：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。

2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与す

る。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はコデインのそれより短く、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

患者等に対する指導：本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却する等の処置について適切に指導すること。

10. その他の注意

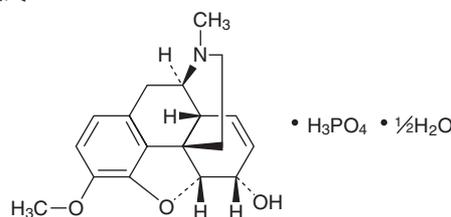
遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者(Ultra-rapid Metabolizer)では、本剤の活性代謝産物であるモルヒネの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。³⁻⁵⁾

【薬効薬理】

本剤は化学構造上モルヒネと極めてよく似ているが、その作用はモルヒネよりはるかに緩和で、鎮痛作用はモルヒネの約1/6、精神機能鎮静作用は約1/4、睡眠作用も約1/4程度とされている。これらに比較して咳嗽中枢に対する抑制作用が強く、主として鎮咳の目的に使用される。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：コデインリン酸塩水和物

(Codeine Phosphate Hydrate) [JAN]

化学名：(5R,6S)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7,8-didehydromorphinan-6-ol monophosphate hemihydrate

分子式：C₁₈H₂₁NO₃ • H₃PO₄ • ½H₂O

分子量：406.37

性状：コデインリン酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又は酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。光によって変化する。

【包装】

末：25g

散10%：100g

【主要文献】

- 1) Koren G. et al. : Lancet, **368** : 704, 2006.
- 2) Madadi P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **85** : 31, 2009.
- 3) Ciszkowski C. et al. : N. Engl. J. Med., **361** : 827, 2009.
- 4) Kelly LE. et al. : Pediatrics, **129** : e1343, 2012.
- 5) Voronov P. et al. : Pediatric Anesthesia, **17** : 684, 2007.

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

※※2018年9月改訂（第4版）
 ※2017年7月改訂

貯 法：気密容器、

湿気を避けて室温保存

使用期限：外箱に表示

劇薬
 処方箋医薬品[※]

劇薬
 処方箋医薬品[※]

がん疼痛・慢性疼痛治療剤

トラマール[®]OD錠25mg

トラマール[®]OD錠50mg

Tramal[®] OD Tablets 25mg・50mg

<トラマドール塩酸塩口腔内崩壊錠>

日本標準商品分類番号

871149

	トラマールOD錠25mg	トラマールOD錠50mg
承認番号	22600AMX01295000	22600AMX01296000
薬価収載	2014年11月	2014年11月
販売開始	2014年12月	2014年12月
再審査結果	2018年9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。〕

組成・性状

1. 組成

トラマールOD錠25mg

1錠中にトラマドール塩酸塩25mgを含有する。

添加物として結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、エチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、デキストリン、アラビアガムを含有する。

トラマールOD錠50mg

1錠中にトラマドール塩酸塩50mgを含有する。

添加物として結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、エチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、デキストリン、アラビアガムを含有する。

2. 製剤の性状

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

	表	裏	側面	識別コード	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
トラマールOD錠 25mg				132	8.0	3.1	190
トラマールOD錠 50mg				133	10.0	4.1	380

効能・効果

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

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 初回投与量

本剤を初回投与する場合は、1回25mgから開始することが望ましい。

2. 投与間隔

4～6時間ごとの定時に経口投与すること。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能とする。

3. 増量及び減量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量・減量の目安は、1回25mg（1日100mg）ずつ行うことが望ましい。

4. がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。本剤の臨時追加投与の1回投与量は、定時投与中の本剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。

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）。

8. 服用時の注意

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと（「適用上の注意」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）。〕
- (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れることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として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)重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと（「小児等への投与」の項参照）。
- ※(6)重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないこと。

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 セレギリン塩酸塩 エフビー ※※ラサギリンメシル酸塩 アジレクト	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日間の間隔をあげることが望ましい。	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）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明
オندانセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

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%)、悪心(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%)、悪心(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。(カプセル剤の効能追加時)

(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(頻度不明*)

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

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。

*：自発報告等、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。

(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			呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	口腔咽頭不快感、発声障害

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸	起立性低血圧、不整脈、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈、高血圧
血液凝固系			好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、血小板減少	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	振戦、不眠症	譫妄、幻覚、鎮静、体位性めまい、睡眠障害、不随意性筋収縮、感覚鈍麻、味覚異常、記憶障害、健忘、ジスキネジー、眼振、回転性めまい、疲労、耳鳴、悪夢、気分変動、うつ病、落ち着きのなさ、不安	頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯感覚、協調運動異常、失神、錯乱、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害、無感情、不快気分
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退	下痢、腹部不快感、上腹部痛	口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、口の錯感覚、腹部膨満感	腹鳴、おくび
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	Al-P増加、LDH増加	肝機能異常、ビリルビン増加
皮膚		多汗症、そう痒症、湿疹	発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、薬疹、冷汗	寝汗
腎臓及び尿路系		排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加、頻尿、尿量減少、尿閉	夜間頻尿、膀胱炎
代謝異常			尿酸増加、トリグリセリド増加	

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
その他	口渇、倦怠感	無力症、異常感	CK(CPK)増加、熱感、視力障害、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、胸部不快感、転倒、易刺激性、悪寒、発熱、霧視	冷感、散瞳、視調節障害、心電図QT延長、体重減少

*：自発報告等、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。

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。]
- (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

- ※(1)12歳未満の小児には投与しないこと。[海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。]
- ※(2)12歳以上の小児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

(1)薬剤交付時：

- 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。
- 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。]

(2)服用時：

- 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

※10. その他の注意

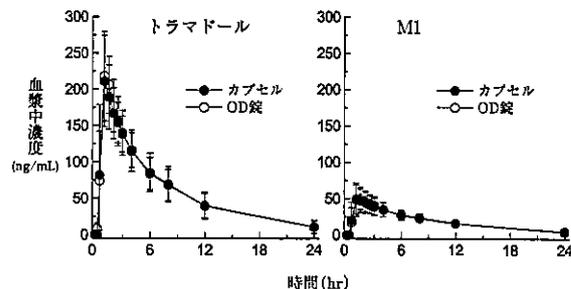
遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

薬物動態

1. 血中濃度

(1)健康成人（生物学的同等性）

健康成人男性24例にトラマドール塩酸塩OD錠50mg（水なしで服用又は水で服用）又はトラマドール塩酸塩カプセル50mg（水で服用）を空腹時に単回経口投与した場合、トラマドール及び活性代謝物モノ-O-脱メチル体（M1）の血漿中濃度は以下の図のとおりであった。OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいても、カプセル（水で服用）と生物学的に同等であることが確認された¹⁾。

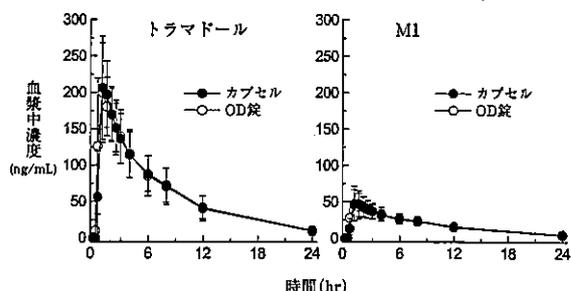


トラマドール塩酸塩OD錠50mgを水なしで、トラマドール塩酸塩カプセル50mgを水で服用後のトラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差（n=24）



トラマドール塩酸塩OD錠50mg又はトラマドール塩酸塩カプセル50mgを水で服用後のトラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

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

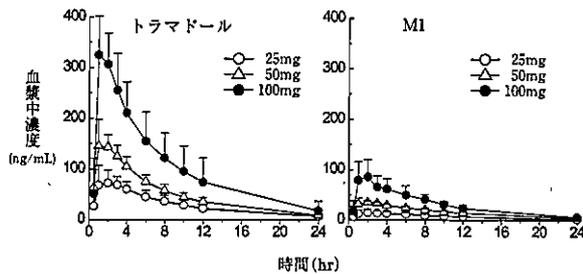
平均値±標準偏差（n=24）

(2)健康成人

健康成人男性6例にトラマドール塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度は投与後2時間までにC_{max}に達した後、それぞれ5~6時間



及び6～7時間の $t_{1/2,\beta}$ で低下した。血漿中トラマドール及びM1の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも用量に比例して増加した²⁾。



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

薬物動態パラメータ

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

平均値 ± 標準偏差 (n=6)

(3)高齢者

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

(4)肝硬変患者

肝硬変患者12例にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は顕著に増加し、 $t_{1/2,\beta}$ 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(クレアチニンクリアランス:80mL/min以下)にトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与したとき、血清中トラマドールの $t_{1/2,\beta}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康成人のそれぞれ最大で1.5倍及び2倍であった。(外国人によるデータ)

2.分布

(1)組織への移行(ラット)

¹⁴C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに30mg/kg経口投与した後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後1～2時間で最高値に達した。投与後1時間の組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺が高く、それぞれ血漿中濃度の約15、13及び11倍であった。脳内の放射能濃度は血漿の約2倍高かった。各組織からの放射能の消失は血漿と同様に速やかであり、放射能濃度は投与後24時間で最高値の10%以下に低下した³⁾。

(2)血漿タンパク結合(平衡透析法)

¹⁴C-トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2～10μg/mLの範囲で19.5～21.5%であり、結合率に濃度依存性は認められなかった⁴⁾。

3.代謝

(1)トラマドールの主な代謝経路は、O-及びN-脱メチル化(第一相反応)並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合(第二相反応)であった⁵⁾。

(2)トラマドールのO-脱メチル化反応にはCYP2D6が、N-脱メチル化反応にはCYP3A4が主に関与していた⁶⁾。

4.排泄

健康成人男性6例にトラマドール塩酸塩カプセル25、50又は100mgを空腹時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⁷⁾。

臨床成績**

1.がん疼痛⁷⁾

非オピオイド鎮痛剤(非ステロイド性鎮痛剤又はアセトアミノフェン)投与中で安静時の痛みの程度(VAS値)が25mm以上の日本人がん疼痛患者95例を対象とし、本剤1日4回又は対照薬(モルヒネ硫酸塩徐放性製剤)を1日1回(朝)2週間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績は以下のとおりであった。主要評価項目として設定した便秘スコアは、本剤群と対照薬群との間に有意な差が認められ(P=0.0073)、本剤は対照薬に比べて便秘の程度が低いことが示唆された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験における便秘スコア
(便秘スコア解析対象90例)

評価例数	便秘スコア ^{a)}						検定
	0	1	2	3	4	5	
本剤群	18 (39.1)	2 (4.3)	8 (60.9)	15 (93.5)	1 (95.7)	1 (97.8)	P=0.0073 (Wilcoxon 順位相検定)
対照薬群	8 (18.2)	4 (27.3)	7 (43.2)	10 (65.9)	7 (81.8)	4 (90.9)	

(累積%)

a)便秘スコア0:便秘なし

便秘スコア1:便秘あり、無処置

便秘スコア2:便秘あり、酸化マグネシウム990mg/日(330mg/回)以下を服用

便秘スコア3:便秘あり、酸化マグネシウム990mg/日(330mg/回)を超えて服用

便秘スコア4:便秘あり、刺激性下剤を服用

便秘スコア5:便秘あり、坐剤又は浣腸を実施

便秘スコア6:便秘あり、摘便を実施

最終評価時の安静時の痛みの程度(VAS値)とその変化量に基づく改善度判定により「有効」と判定された症例の割合は、本剤群89.6%(43/48例)、対照薬群87.2%(41/47例)であった。また、最終評価時の安静時の痛みの程度(VAS値)とその変化量及びレスキュー・ドーズの投与状況は以下のとおりであり、本剤群と対照薬群では同様であった。

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

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

a)平均値 ± 標準偏差

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

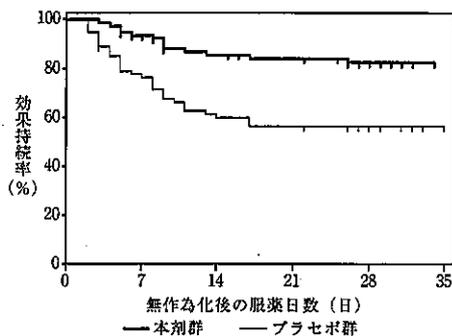
c)レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値 ± 標準偏差

2.慢性疼痛^{8)～10)}

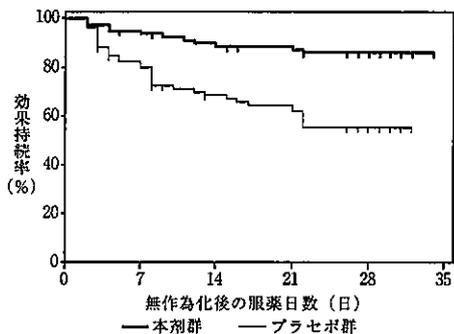
(1)ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験(国内第Ⅲ相)

1)変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で1～5週間かけて100～400mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者160例に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したと

き（本剤群79例、プラセボ群81例）、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった。
 (ログランク検定: P=0.0002)



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

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

** : カプセル剤の臨床成績

薬効薬理

1. 薬理作用に関する検討 (in vivo)^{10)~13)}

- マウス及びラットを用いたライシグ法、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。
- ラットの坐骨神経を部分結紮した神経障害性疼痛モデルにおいて、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロディニア作用を示した。

2. 作用点に関する検討 (in vitro)¹⁴⁾

- 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。

- 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

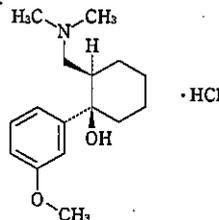
一般名: トラマドール塩酸塩 (Tramadol Hydrochloride) (JAN)

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

分子式: $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HCl$

分子量: 299.84

化学構造式:



及び鏡像異性体

性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。
 本品は水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (95) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。
 本品の水溶液 (1→20) は旋光性を示さない。
 沸点: 180~184℃
 本品は結晶多形が認められる。

取扱い上の注意

アルミビローの開封後は湿気を避けて保存すること。

包装

トラマールOD錠25mg: PTP100錠、500錠

トラマールOD錠50mg: PTP100錠、500錠

主要文献

- トラマドール塩酸塩OD錠とカプセルの生物学的同等性試験 (日本新薬社内資料)
- 大熊誠太郎ほか: 臨床医薬, 26(8), 497(2010)
- トラマドール塩酸塩の組織分布試験 (日本新薬社内資料)
- 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)
- 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)
- トラマドール塩酸塩のin vitro代謝試験 (日本新薬社内資料)
- 平賀一陽ほか: 臨床医薬, 26(8), 569(2010)
- 小川節郎ほか: 臨床医薬, 29(6), 497(2013)
- 小川節郎ほか: 臨床医薬, 29(6), 513(2013)
- 小川節郎ほか: 臨床医薬, 29(6), 531(2013)
- Raffa R. B. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 260(1), 275(1992)
- Hennies H. H. et al.: Arzneimittelforschung, 38(II), 877(1988)
- Kaneko K. et al.: Neurosci Lett., 562(Mar 6), 28(2014)
- 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

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
 GRÜNENTHAL GMBH
 GERMANY