

## [総 説]

トラマドールおよび新規オピオイド系鎮痛薬タペンタドールの  
鎮痛作用機序とその比較

中 川 貴 之

京都大学大学院薬学研究科生体機能解析学分野

(2013年5月8日受理)

**【要旨】** トラマドールは、WHO方式がん疼痛治療では第2段階薬に分類される非麻薬性の弱オピオイドであり、非がん性慢性疼痛にも保険適応がある。トラマドールそのものは、弱いノルアドレナリン/セロトニン再取り込み阻害作用しか有していないが、生体内で脱メチル化され、弱い $\mu$ -オピオイド受容体活性を示す活性代謝産物（主にM1）に代謝される。一方、タペンタドールは、トラマドールの $\mu$ -オピオイド受容体活性とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を強化しつつ、セロトニン再取り込み阻害作用を減弱させた新しいオピオイドであり、国内でも臨床試験が進行している。両薬物とも、弱い $\mu$ -オピオイド受容体活性とノルアドレナリン再取り込み阻害作用が相乗的に作用することで良好な鎮痛作用を発揮し、侵害受容性疼痛よりもむしろ神経障害性疼痛に対して、有効性が高いと考えられている。本稿では、両薬物の薬理学的性質、特に鎮痛作用機序を比較し、神経障害性疼痛に対する有効性についても概説したい。

**キーワード：**トラマドール、タペンタドール、 $\mu$ -オピオイド受容体、モノアミン再取り込み阻害、神経障害性疼痛

## はじめに

トラマドールは、ドイツのGrünenthal GmbH社が依存性の弱いオピオイドを目指し、1962年に合成したオピオイド系鎮痛薬である。1977年、ドイツで販売が開始され<sup>1)</sup>、主として、ヨーロッパで使用されていたが、1994年に英国、1995年に米国で経口剤が販売されると、世界各国で注目が集まり、現在では世界100カ国以上で、注射剤、経口剤、坐剤、徐放剤など、さまざまな剤形で販売されている<sup>2)</sup>。本邦では1978年より、興和(株)が、クリスピンコーク注1号として筋注剤を発売開始し、1999年より日本新薬(株)が承継、2003年にトラマール注100と名称変更された。本邦では長らく、トラマドールはこの筋注剤のみで、使用の際の患者への負担が大きく、それほど多くは使用されてこなかった。2010年、トラマドール経口剤（トラマールカプセル25mg・50mg/日本新薬(株)）が<sup>3)</sup>、2011年にはアセトアミノフェンとの合剤（トラムセット配合錠/ヤンセンファーマ(株)）が、ようやく販売された。また、その保険適応も、がん性疼痛、術後痛だけでなく、非がん性慢性疼痛や抜歯後の疼痛に拡大したこともあり、近年、国内でのトラマドール使用量は急激に増加している。

一方、タペンタドールは、トラマドールの $\mu$ -オピオイド受容体活性とノルアドレナリン（NA）再取り込み阻害

作用を強化しつつ、セロトニン（5-HT）再取り込み阻害作用を減弱させた新しいクラスのオピオイドを目指して、同じくGrünenthal GmbH社が合成したオピオイド系鎮痛薬である<sup>4,5)</sup>。2009年から米国で、2010年からは欧州でも、即放性および徐放性の経口錠剤（米国：Nucynta、欧州：Palexia）が販売されており、本邦でも現在、第Ⅲ相臨床試験中である。

本稿では、トラマドールという古くて新しい薬物と、近い将来、国内でも承認されるであろうタペンタドールとを比較しながら、それらの薬理学的性質、特に鎮痛作用機序について再考し、最近、筆者らが得た知見も踏まえて概説したい。

トラマドールおよびタペンタドールの構造、  
生体内分布と代謝

トラマドール塩酸塩（(1*RS*, 2*RS*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride）は、コデインの類似体で、アミノ基を有するフェノールエーテル類の合成化合物である（図1）。トラマドールは、ラセミ体混合物であり、(+)-トラマドールおよび(-)-トラマドールの鏡像異性体が等量含まれる。トラマドールは水溶性で、経口投与により速やかにほぼ完全に吸収され、カプセル錠では投与1.6～1.9時間後に最高血中濃度に達し、半減期は約5～6時間である。一方、活性代謝物の*O*-デスメチルトラマドール（M1）は、投与2時間後までに最高血中濃度に達し、半減期は6～7時間である。経口投与されたトラマドールは体中、特に、肺、脾臓、肝

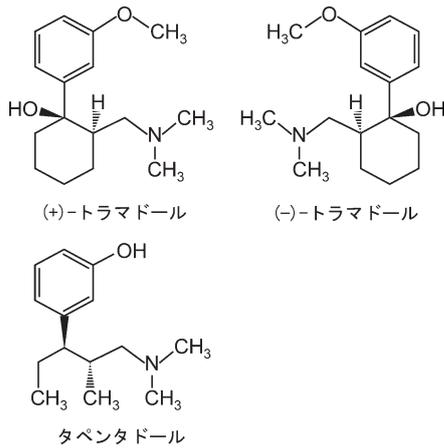


図1 ترامadolおよびタペンタドールの構造。

臓、腎臓および脳に多く分布する<sup>2,6,7</sup>。脳内では、トラマドールは経口投与10分で最高濃度に達するが、M1代謝物は20～60分後に最高濃度に達する。また血中では、トラマドール/M1代謝物比は、0.5～1.0でM1代謝物のほうが高濃度になるのに対し、M1代謝物の中枢移行性がトラマドールと比較して低いため、脳内ではトラマドールのほうがM1代謝物より4～15倍高濃度で存在する<sup>8</sup>。

トラマドールの代謝経路として、主にシトクロムP450 (CYP) 2D6によるO-脱メチル化、また一部はCYP3A4によるN-脱メチル化反応(第一相反応)を受け、それら脱メチル化体が、グルクロン酸抱合または硫酸抱合(第二相反応)を受ける<sup>9</sup>。O-脱メチル化によりO-デスマチルトラムadol (M1)、N-脱メチル化によりN-デスマチルトラムadol (M2) およびN, N-ジデスマチルトラムadol (M3)、また、それらの組み合わせにより、O, N, N-トリデスマチルトラムadol (M4)、O, N-ジデスマチルトラムadol (M5) へと変換される。さらに、M1, M4 および M5 は、第二相反応によりグルクロン酸抱合または硫酸抱合され、M6～M11までの抱合体となる。このうち、M1 および M1 抱合体、M5 および M5 抱合体とM2が主要代謝物であり、M3, M4 および M4 抱合体はわずかである<sup>9</sup>。また、これら以外にも、M12～M31までの代謝物も報告されている<sup>10</sup>。トラマドール未変化体およびこれらの代謝物は主に腎排泄される(約90%)。なお、CYP2D6には遺伝子多型が存在することが知られており、白人のおよそ5～10%、アジア人の2%、アラビア人の1%がCYP2D6のpoor metabolizerである。CYP2D6のpoor metabolizerでは、トラマドールは活性代謝物であるM1に代謝されにくく、 $\mu$ -オピオイド受容体を介した鎮痛作用が生じにくいと報告されている<sup>2,11</sup>。

一方、タペンタドール塩酸塩(( $-$ )-(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride)は、 $\mu$ -オピオイド受容体およびモノアミ

ントランスポーターとの相互作用に必要とされるジメチルアミノメチル基を保存しつつ、トラマドールにみられるシクロヘキサン環を開裂させた構造を有する(図1)。トラマドールが両者活性をもつラセミ体混合物であるのに対し、タペンタドールは、 $\mu$ -オピオイド受容体およびノルアドレナリントランスポーター (NET) やセロトニントランスポーター (SERT) への親和性を考慮して、一方の鏡像異性体のみが選択されている。また、 $\mu$ -オピオイド受容体活性をもつトラマドールの代謝物M1の脳移行性が低いのに対し、タペンタドールの脳移行性は高く、タペンタドールのより強い鎮痛作用に関与していると考えられる。トラマドールと異なり、シトクロムP450により代謝(第一相反応)されず、直接、グルクロン酸抱合(第二相反応)されるが、代謝物に活性はない。代謝物はほとんど(99%)腎排泄される。このように、タペンタドールは、トラマドールと比較して、単純な薬物動態/薬力学的な性質を有しており、活性代謝物ももたないため<sup>12</sup>、遺伝的多様性や代謝による影響を受けにくいとされる<sup>5</sup>。

#### トラマドールとタペンタドールの オピオイド受容体に対する作用

トラマドールは、WHO方式がん疼痛治療では、第2段階の弱オピオイドに分類される。これまでも、トラマドールおよびその代謝物のオピオイド受容体に対する結合親和性はよく調べられてきたが<sup>13-15</sup>、ラットやマウス脳などの細胞膜標品を用いたものが多く、放射線標識されたサブタイプ選択的オピオイド受容体リガンドを用いているとはいえ、オピオイド受容体サブタイプ間の相互作用や発現量の違い、また齧歯類とヒトとの種差など、決して無視できない因子も含まれる。そこで表1では、クローン化ヒトオピオイド受容体サブタイプをそれぞれ発現させた培養細胞を用いた報告<sup>16,17</sup>を取り上げ、トラマドールおよび関連薬物のオピオイド受容体各サブタイプに対する結合親和性をまとめた。他の多くの報告も踏まえると、報告によって差はあるものの、(±)-トラマドールの $\mu$ -オピオイド受容体に対する $K_i$ 値は数 $\mu\text{M}$ ～数十 $\mu\text{M}$ の範囲にあり<sup>13-19</sup>、モルヒネの数百～数千分の1程度の親和性しかもたないことがわかる。また、 $\delta$ -および $\kappa$ -オピオイド受容体への親和性はさらに弱く、トラマドールそのものがオピオイド受容体を介して作用しているとは考えにくい。また、トラマドールの鏡像異性体のうち、(+)-トラマドールの $\mu$ -オピオイド受容体に対する親和性は、(-)-トラマドールと比較して数倍～100倍程度強い。一方、トラマドールの代謝物のうち、(±)-M1は、オピオイド受容体に対する親和性が増し、 $\mu$ -,  $\delta$ -および $\kappa$ -オピオイド受容体に対して数 $\mu\text{M}$ 程度の $K_i$ 値となる。しかし、他のオピオイドと比較すると、モルヒネ、オキシコドンの数十～数百分1

程度、フェンタニルの数百～数千分の1程度、同じ弱オピオイドのコデインと比較しても、数分の1～1/10程度の親和性でしかない。なお、M1の $\mu$ -オピオイド受容体に対する親和性には種差が認められるようで、齧歯類では

数nM～数十nMの $K_i$ 値と、強く評価されることが多い<sup>3)</sup>。トラマドールのM1以外の代謝物について、M2およびM5は、 $\mu$ -オピオイド受容体に対して弱いながらも親和性を有しているが、M3およびM4の親和性は非常に弱い<sup>17)</sup>。すなわち、トラマドールの $\mu$ -オピオイド受容体への作用は、トラマドールそのものではなく、代謝物であるM1、特に (+)-M1 が主として作用すると考えられるが(図2)、モルヒネなど他の強オピオイドと比較すると、ヒトでは数十～数百分の1程度の結合親和性しかもたない。

表1 トラマドール、タペンタドールおよび関連薬物のクローン化ヒトオピオイド受容体各サブタイプに対する結合親和性

薬物	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ )		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
モルヒネ <sup>18)</sup>	0.021	0.524	0.247
フェンタニル <sup>19)</sup>	0.0013		
オキシコドン <sup>19)</sup>	0.026		
コデイン <sup>19)</sup>	0.734		
(±)-トラマドール <sup>16)</sup>	17.0	> 1,000	49.7
(+)-トラマドール <sup>16)</sup>	15.7	> 1,000	71.5
(-)-トラマドール <sup>16)</sup>	28.8	> 1,000	125
(±)-M1 <sup>16)</sup>	3.19	6.66	1.91
(+)-M1 <sup>16)</sup>	0.153	2.78	0.91
(-)-M1 <sup>16)</sup>	9.68	118	50.8
タペンタドール <sup>4)</sup>	0.16	0.97*	0.91*

クローン化ヒト $\mu$ -、 $\delta$ -、 $\kappa$ -オピオイド受容体を発現させた培養細胞株の細胞膜標品を用いた競合結合実験。それぞれ、放射性標識リガンド<sup>3</sup>H]DAMGO、<sup>3</sup>H]DPDPE、<sup>3</sup>H]U69,593の結合に対する各リガンドの $K_i$ 値( $\mu\text{M}$ )を算出している(文献16, 18, 19より改変)。タペンタドールについては、クローン化ヒト $\mu$ -オピオイド受容体を発現させたCHO-K1細胞( $\mu$ )、橋・延髄、小脳を除いたラット脳( $\delta$ )、橋・延髄、小脳、大脳皮質を除いたラット脳( $\kappa$ )から調製した膜標品を用い、<sup>3</sup>H]ナロキソン、<sup>3</sup>H]pCl-DPDPE、<sup>3</sup>H]Cl-977の結合に対するタペンタドールの $K_i$ 値( $\mu\text{M}$ )を算出している(文献4より改変)。\*はクローン化ヒトオピオイド受容体ではなく、ラット脳膜標品でのデータ。

また、トラマドールおよび代謝物の $\mu$ -オピオイド受容体に対するアゴニスト活性も、検討されている<sup>17, 20)</sup>。クローン化ヒトオピオイド受容体を発現させた培養細胞を用いた<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S結合実験において、(±)-トラマドールは100 $\mu\text{M}$ の濃度範囲でもアゴニスト活性をほぼ示さないが、(±)-M1や(+)-M1はアゴニスト活性を示す。ただし、そのアゴニスト活性は部分的で、完全アゴニストとされているDAMGOのアゴニスト活性を100%とした場合の、M1の最大アゴニスト活性は約52%である<sup>17)</sup>。ただし、この報告では、受容体発現量がそれほど多くないためか、モルヒネの最大アゴニスト活性は52%、フェンタニルでも62%と、最大アゴニスト活性がそれほど強く現れない評価系を用いているようである。筆者らの経験でも、DMAGOと比較すると、モルヒネは部分アゴニスト的であり(最大アゴニスト活性約88%)、トラマドールはモルヒネよりやや弱い最大アゴニスト活性を示す(約76%)。いずれにせよM1は、モルヒネと同程度か、やや弱い最大

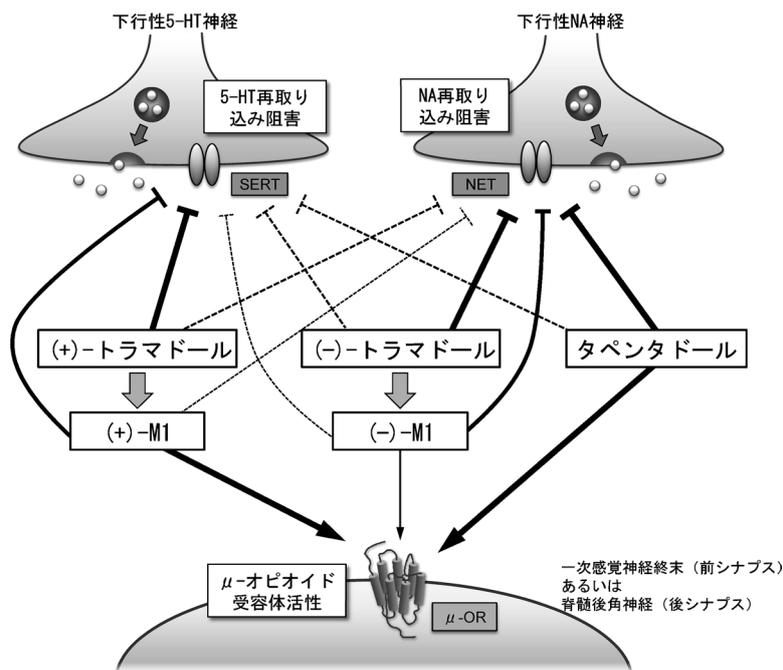


図2 トラマドール、M1およびタペンタドールの $\mu$ -オピオイド受容体活性、NA/5-HT再取り込み阻害作用。線が太いほど、作用が強いことを示す。

アゴニスト活性を示す部分アゴニストであるといえよう。ただし、完全アゴニストに対する拮抗性は認められない。

一方、タペンタドールのヒト  $\mu$ -オピオイド受容体に対する結合親和性は  $0.16 \mu\text{M}$  程度であり、トラマドールと比較して 10 ~ 100 倍程度強く、また (+)-M1 とほぼ同程度の親和性を示す (図 2)。ただし、モルヒネなど他の強オピオイドと比較すると 1/100 ~ 1/10 程度である。また、 $\delta$ -および  $\kappa$ -オピオイド受容体に対する親和性もある程度 (約  $1 \mu\text{M}$ ) 有してはいるが、数倍 ~ 10 倍程度、 $\mu$ -オピオイド受容体に選択性を有する<sup>4)</sup>。さらに、タペンタドールのアゴニスト活性について、同じくヒト  $\mu$ -オピオイド受容体発現細胞を用いた検討では、 $\text{EC}_{50}$  値は  $0.67 \mu\text{M}$ 、モルヒネを 100% としたときの最大アゴニスト活性は 88% であると報告されている<sup>4)</sup>。

### トラマドールとタペンタドールの モノアミン取り込み阻害作用

表 2 には、ラット各脳部位から調製したシナプトソーム標品を用いたモノアミン取り込みに対する、トラマドールおよびその代謝物の阻害作用を示す<sup>15)</sup>。これまでの報告を総合すると<sup>13-15, 21)</sup>、(±)-トラマドールは  $1 \mu\text{M}$  前後、すなわち、 $\mu$ -オピオイド受容体へ作用する濃度と同程度か 10 倍程度低い濃度で、NA および 5-HT の取り込みを阻害する。一方、ドパミン (DA) の取り込みは、NA や 5-HT の取り込みと比較して 20 倍程度弱い。また、(±)-トラマドールの鏡像異性体のうち (+)-トラマドールは、(-)-トラマドールと比較して数倍 ~ 10 倍程度 5-HT 取り込み阻害作用に選択性を示し、反対に (-)-トラマドールは、

数倍 ~ 10 倍程度 NA 取り込み阻害作用に選択性を示す。また、(±)-M1 の NA 取り込み阻害作用は、(±)-トラマドールとほぼ同じ程度であるが、5-HT 取り込み阻害作用は数倍弱くなり、NA 取り込み阻害に数倍の選択性をもつようになる。なお、M1 鏡像異性体の 5-HT/NA 取り込み阻害に対する選択性の性質は、親化合物からそのまま受け継がれる (図 2)。

タペンタドールは、5-HT 取り込み阻害作用よりも NA 取り込み阻害作用に選択性をもたせるよう設計された薬物である<sup>5)</sup>。その結果、タペンタドールの NA 取り込み阻害作用の  $K_i$  値は  $0.48 \mu\text{M}$  と、トラマドールあるいは M1 と比較して数倍強くなっており、(±)-トラマドールによる NA 取り込み阻害作用の活性本体である (-)-トラマドールとほぼ同程度となっている。また、5-HT 取り込み阻害作用は、トラマドールと同程度かやや弱くなっており、NA 取り込み阻害作用に対して約 5 倍程度の選択性をもつ<sup>4)</sup> (図 2)。

一方、NET 選択的阻害薬ニソキセチン、SERT 選択的阻害薬パロキセチン (選択的 5-HT 再取り込み阻害薬: SSRI)、およびドパミントランスポーター (DAT) 選択的阻害薬 GBR-12935 の、NA、5-HT、DA それぞれに対する取り込み阻害作用は非常に強く、いずれも 1 ~ 数十 nM の  $K_i$  値を示し、三環系抗うつ薬イミプラミンも、それらの  $K_i$  値は数 nM である。これらの薬物と比較すると、トラマドールおよびタペンタドールの NA/5-HT 取り込み阻害作用は、数百倍 ~ 1,000 倍程度弱いものでしかない。

また、*in vivo* マイクロダイアリス法により、トラマドールおよびタペンタドール投与時の、脳内での細胞外

表 2 トラマドール、タペンタドールおよび関連薬物のモノアミンの取り込み阻害作用

薬物	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ )		
	ノルアドレナリン	セロトニン	ドパミン
モルヒネ <sup>15)</sup>	>100	>100	N.D.
コデイン <sup>15)</sup>	>100	>100	N.D.
(±)-トラマドール <sup>15)</sup>	1.8	1.9	37
(+)-トラマドール <sup>15)</sup>	6.9	0.87	N.D.
(-)-トラマドール <sup>15)</sup>	0.59	4.8	N.D.
(±)-M1 <sup>15)</sup>	2.4	11	35
(+)-M1 <sup>15)</sup>	42	7.5	N.D.
(-)-M1 <sup>15)</sup>	1.8	43	N.D.
ニソキセチン <sup>15)</sup>	0.0017	0.37	N.D.
フロキセチン <sup>15)</sup>	0.53	0.026	N.D.
GBR-12935 <sup>15)</sup>	N.D.	N.D.	0.0010
イミプラミン <sup>13)</sup>	0.0066	0.0021	N.D.
タペンタドール <sup>4)</sup>	0.48	2.37	N.D.

ラット視床下部 (ノルアドレナリン)、延髄 (セロトニン)、あるいは線条体 (ドパミン) から調製したシナプトソーム標品を用いて、 $[^3\text{H}]$ -ノルアドレナリン、 $[^3\text{H}]$ -セロトニン、 $[^3\text{H}]$ -ドパミンの取り込みに対する各薬物の阻害作用の  $K_i$  値を算出している ( $n = 3$ )。ニソキセチン (NET 選択的阻害薬)、フロキセチン (SSRI)、GBR-12935 (DAT 選択的阻害薬)。N.D.=not determined. (文献 4, 13, 15 より改変)

NA/5-HT 量の測定も行われている。ラット腹側海馬では、トラマドール (3.16 ~ 31.6 mg/kg) は、投与 30 ~ 180 分後にかけて用量依存的に細胞外 NA および 5-HT 量を増加させ、NA/5-HT のいずれも最大用量では基礎遊離量の約 4 ~ 6 倍の増加を示した。この基礎遊離量の増加の程度は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) のデュロキセチンやベンラファキシン、三環系抗うつ薬クロミプラミンと、同程度かやや低い程度である<sup>22)</sup>。また、鎮痛効果の作用点と考えられる脊髄においても、トラマドール (20 mg/kg) は細胞外 NA/5-HT 量をとともに増加させることが報告されている<sup>23)</sup>。一方、タペンタドールは、10 mg/kg の用量において、腹側海馬での細胞外 NA 量を基礎遊離量の約 6 倍にまで増加させるのに対して、細胞外 5-HT 量はわずか (約 2 倍) しか増加させず、NA に対して選択性を有することがわかる<sup>4)</sup>。また、脊髄においても、タペンタドールは選択的に細胞外 NA 量を増加させ、細胞外 5-HT 量に対する影響はわずかである<sup>24)</sup>。

### トラマドールとタペンタドールの鎮痛作用

トラマドールおよびタペンタドールとも、さまざまな疼痛試験法において、その鎮痛作用が確認されている (表 3)。トラマドールおよびタペンタドールは、tail flick 試験や hot plate 試験など熱侵害受容潜時を測定する疼痛試験や、Randall-Sellito 式の圧侵害受容閾値を測定する疼痛試験において、濃度依存的な鎮痛作用を示す。また、酢酸やフェニルキノン腹腔内注射によるライジング応答、ホルマ

リン足底内注射による第二相炎症性疼痛行動、カラゲニン足底内注射による炎症性疼痛モデル、完全フロイドアジュバント (CFA) による炎症性疼痛モデルなど、組織の炎症を起因とする疼痛行動、さらに末梢神経損傷による神経障害性疼痛モデル (chronic constriction injury (CCI) モデル, spinal nerve ligation (SNL) モデル) においても、トラマドールおよびタペンタドールの有効性が確認されている<sup>4, 13, 25-28)</sup>。これら疼痛試験でのトラマドール、タペンタドールおよびモルヒネの ED<sub>50</sub> 値から鎮痛効力を比較すると、トラマドールは 4 ~ 20 倍程度、タペンタドールは 1.5 ~ 4 倍程度、モルヒネのほうが強く、またタペンタドールは 2 ~ 10 倍程度、トラマドールより強かった。

トラマドールの鎮痛作用機序 (図 3) について、tail flick 試験での熱侵害受容潜時に対するトラマドールの鎮痛作用は、オピオイド受容体拮抗薬ナロキソンによりほぼ完全に拮抗されるが、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬ヨヒンビンや 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗薬リタンセリンでも拮抗されること、さらにアセチルコリンによるライジング試験および hot plate 試験でみられる鎮痛作用は、十分量のナロキソンでも部分的にしか抑制されないこと<sup>13)</sup>、などが報告されている。同様の知見は、 $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子欠損マウスでも検討されており、tail flick 試験および hot plate 試験において、トラマドールの鎮痛作用は完全には消失せず、残存した鎮痛作用はヨヒンビンにより減弱することから、 $\mu$ -オピオイド受容体を介した作用に加えて、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体を介した作用が存在すると考えら

表 3 トラマドール、タペンタドールおよびモルヒネの各種疼痛試験法での鎮痛作用

疼痛試験法	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		
	トラマドール	タペンタドール	モルヒネ
Tail flick 試験 (熱)	22.8 <sup>13)</sup>	10.0 <sup>4)</sup>	5.8 <sup>4)</sup>
Hot plate 試験 (熱)	21.4 <sup>13)</sup>	11.8 <sup>4)</sup>	4.7 <sup>4)</sup>
Randall-Sellito 試験 (圧)		10.1 <sup>4)</sup>	5.6 <sup>4)</sup>
ライジング試験	12.4 <sup>27)</sup> (酢酸)	0.7 <sup>4)</sup> (フェニルキノン)	0.4 <sup>4)</sup> (フェニルキノン)
ホルマリンテスト			
第一相 (化学刺激)	16 <sup>25)</sup>	N.D.	N.D.
第二相 (炎症性疼痛)	39 <sup>25)</sup>	9.7 <sup>26)</sup>	2.6 <sup>26)</sup>
カラゲニン誘発炎症性疼痛	N.D.	1.9 <sup>26)</sup>	1.2 <sup>26)</sup>
CFA 誘発炎症性疼痛モデル	57 <sup>25)</sup>	9.8 <sup>26)</sup>	5.9 <sup>26)</sup>
神経障害性疼痛モデル			
CCI モデル	106 <sup>25)</sup>	13.0 <sup>4)</sup>	7.1 <sup>4)</sup>
SNL モデル	94.5 <sup>28)</sup>	8.2 <sup>4)</sup>	4.6 <sup>4)</sup>

CFA : 完全フロイドアジュバント, CCI : chronic constriction injury, SNL : spinal nerve ligation.

- 4) Tail flick 試験:ラット, 腹腔内注射;Hot plate 試験:48℃, マウス, 腹腔内注射;Randall-Sellito 法:ラット, 腹腔内注射;ライジング試験:フェニルキノン誘発ライジング応答, マウス, 静脈内注射;CCI モデル:ラット, 腹腔内注射;SNL モデル:ラット, 腹腔内注射.
- 13) Tail flick 試験:マウス, 腹腔内注射;Hot plate 試験:48℃, マウス, 腹腔内注射.
- 25) ラット, 皮下注射.
- 26) ホルマリンテスト:ラット, 腹腔内注射;カラゲニン誘発炎症性疼痛:ラット, 静脈内注射;CFA 誘発炎症性疼痛モデル:ラット, 腹腔内注射.
- 27) ライジング試験:酢酸誘発ライジング応答, マウス, 腹腔内注射.
- 28) SNL モデル:ラット, 経口投与.

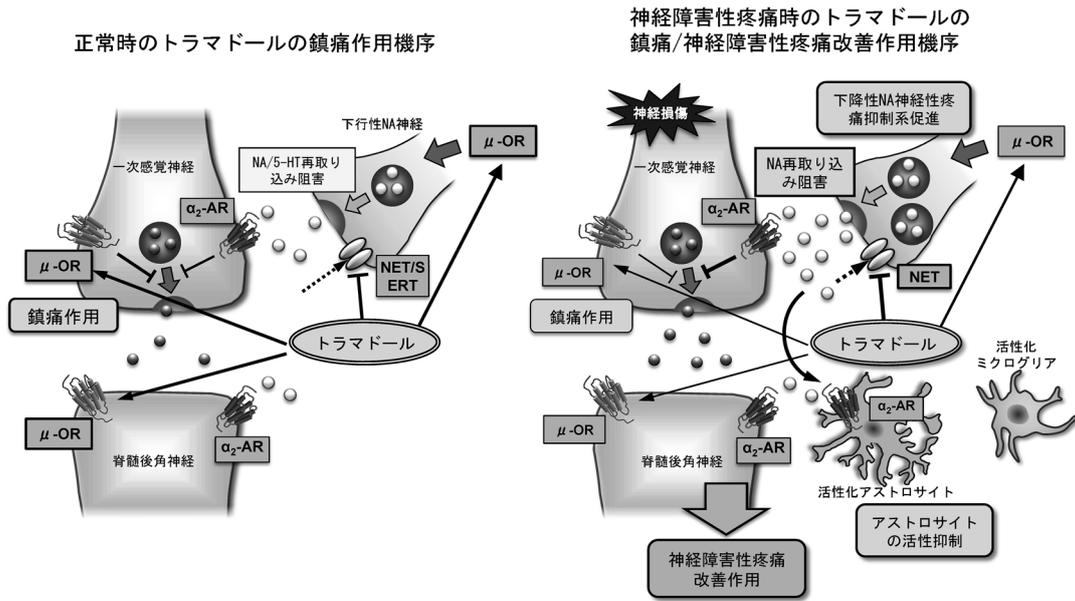


図3 トラマドールの正常時の鎮痛作用および神経障害性疼痛に対する鎮痛/改善作用の機序.  $\mu$ -OR:  $\mu$ -オピオイド受容体,  $\alpha_2$ -AR:  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体.

れている<sup>29)</sup>. また, トラマドールの 5-HT 再取り込み阻害を介した鎮痛作用について, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub> 受容体の関与が指摘されてきたが, 最近では, 脊髄後角の表層に存在する 5-HT<sub>7</sub> 受容体が重要な役割を担うことが報告されている<sup>30)</sup>. 一方, ラセミ体であるトラマドールの鏡像異性体について, (+)-トラマドールおよびその代謝物 (+)-M1 による  $\mu$ -オピオイド受容体活性と 5-HT 再取り込み阻害活性, また (-)-トラマドールおよびその代謝物 (-)-M1 による NA 再取り込み阻害活性が相乗効果を示し, それぞれの効力は弱くとも, 比較的強い鎮痛効果を発揮すると考えられている<sup>14)</sup>. なお, 三環系抗うつ薬, SSRI, SNRI などの抗うつ薬や, SERT/NET 遺伝子欠損マウスを用いた検討などから, 5-HT 再取り込み阻害のほうが鎮痛作用への寄与が大きき<sup>31-33)</sup>, 脊髄内で細胞外 NA 量が増加することから, 一次感覚神経中枢末端 (前シナプス) に発現する  $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体や脊髄後角神経 (後シナプス) に発現する  $\alpha_{2C}$  アドレナリン受容体<sup>34)</sup> を刺激することにより, 鎮痛作用が得られるものと考えられている. 同様に, トラマドールの鎮痛作用についても, 5-HT 再取り込み阻害より NA 再取り込み阻害のほうが, 寄与が大きいという報告がある<sup>35)</sup>.

タペンタドールの tail flick 試験あるいは hot plate 試験での鎮痛作用は, ナロキソンでもヨヒンビンでも拮抗されるが, リタンセリンで拮抗されないこと<sup>36, 37)</sup>,  $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子欠損マウスでは高濃度のタペンタドール (31.6 mg/kg) の鎮痛作用は一部減弱するものの, 低濃度 (3.16 mg/kg) での鎮痛作用は影響を受けず, 残存した鎮

痛作用はヨヒンビンによりほぼ消失したことから<sup>38)</sup>, *in vitro* での評価と同様, タペンタドールの鎮痛作用には, 主として NA 再取り込み阻害および  $\mu$ -オピオイド受容体が関与し, 5-HT 再取り込み阻害の寄与は小さいと考えられる. また, この両機構には相乗効果が認められ, 1つの化合物でも比較的強い鎮痛効果が発揮できると考えられている<sup>37)</sup>. この  $\mu$ -オピオイド受容体系と NA 系の相乗効果については, モルヒネの鎮痛作用が, NA 再取り込み阻害薬<sup>39, 40)</sup> や  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬<sup>41, 42)</sup> の併用により相乗的に増強されることから, 支持されている.

### トラマドールおよびタペンタドールの神経障害性疼痛に対する有効性

神経障害性疼痛の治療に対する国際疼痛学会 (IASP) のガイドラインでは, 第一選択薬として, 三環系抗うつ薬, SNRI およびカルシウムチャネル  $\alpha_2$ - $\delta$  リガンド (プレガバリン, ガバペンチン) があげられており, オピオイド製剤は第二選択薬であるとされている<sup>43)</sup>. 一方, 本邦のガイドラインでは, このうち SNRI は第二選択薬, オピオイド製剤は第三選択薬と位置づけられている<sup>44)</sup>. 神経障害性疼痛に対するオピオイドの鎮痛作用が限局的であることや, 長期投与時の安全性を考慮すると, 慎重な使用が求められるのも無理はないことであろう. しかし, 三環系抗うつ薬や, SNRI と同様の作用を有するトラマドールやタペンタドールは, 第一選択薬と同様のポテンシャルを有していると思われる. 実際, トラマドールが有痛性糖尿病性神経障害に対して有効で, 長期使用に際しても安全性, 忍容

性が高いこと<sup>45-47</sup>、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験により、がん性神経障害性疼痛<sup>48</sup>や脊髄損傷による神経障害性疼痛<sup>49</sup>に有効であることが報告されており、さらに神経障害性疼痛に対する有効性に関する系統的レビューも報告されている<sup>50</sup>。一方、タペンタドールについては、神経障害性疼痛に対する有効性を示した臨床研究は限られている<sup>51</sup>、第Ⅲ相プラセボ対照ランダム化治療中止試験により、有痛性糖尿病性神経障害に対して、他のオピオイドと同様の有効性、安全性、忍容性を示すことが報告されている<sup>52</sup>。動物実験においても、トラマドールやタペンタドールが、神経障害性疼痛モデルで高い有効性を示すことは多数報告されている。tail-flick試験での急性熱侵害受容潜時でのトラマドール/モルヒネのED<sub>50</sub>値の比は7.8であるのに対して、神経障害性疼痛モデルのCCIモデルでの効力比は2.3、SNLモデルでは1.2と、トラマドールはモルヒネと比較すると、侵害受容性疼痛よりも神経障害性疼痛に対して、より有効性が高い<sup>53</sup>。同様にタペンタドールも、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害モデルに対して、モルヒネよりも低用量で抗アロディニア作用を示し(タペンタドール0.32mg/kg, モルヒネ0.65mg/kg)、神経障害性疼痛に対してより有効性が高いことが報告されている<sup>54</sup>。

神経障害性疼痛下では、脊髄後角、一次感覚神経や脳内の $\mu$ -オピオイド受容体が脱感作あるいはdown-regulationし、オピオイドの鎮痛作用が減弱することが知られている<sup>55</sup>。また、正常時には、5-HT系は主に5-HT<sub>7</sub>受容体を介して鎮痛作用を發揮するが<sup>30</sup>、神経障害性疼痛時には、脊髄において細胞を興奮性に調節する5-HT<sub>3</sub>受容体が、吻側延髄腹側部(RVM)からの抑制性下行性5-HT神経の主な標的受容体となり、5-HT系を介することによって、反対に痛みが促進されてしまうと考えられている<sup>56-58</sup>。一方、神経障害性疼痛時には、脊髄においてNA神経線維の発芽が増加するとともに<sup>59, 60</sup>、前シナプスおよび後シナプスに発現する $\alpha_2$ -アドレナリン受容体の活動性が増し<sup>61</sup>、下行性NA神経疼痛抑制系が亢進することが報告されており、三環系抗うつ薬、SNRIや $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬の神経障害性疼痛に対する高い有効性に関わっていると考えられている。トラマドールおよびタペンタドールの鎮痛作用も、神経障害性疼痛時には、 $\mu$ -オピオイド受容体を介した作用よりも、NA再取り込み阻害— $\alpha_2$ -アドレナリン受容体刺激による作用にシフトすると考えられている<sup>35, 62, 63</sup>。

### トラマドール反復投与による 神経障害性疼痛改善作用とそのメカニズム

神経障害性疼痛に対するトラマドールの効果について、単回投与による急性鎮痛作用はこれまでもよく研究されて

きたが、長期投与の影響については、ほとんど検討されてこなかった。そこで筆者らは、坐骨神経部分結紮による神経障害性疼痛モデルラットを用いて、トラマドールの反復投与による影響を、モルヒネおよび三環系抗うつ薬 Amitriptyline と比較しながら検討した。その結果、神経障害性疼痛モデルにおける機械的アロディニアに対して、モルヒネ(10mg/kg)は投与ごとに顕著な急性鎮痛効果を示したが、その効果は一過性で、神経障害性疼痛の誘導および維持に影響はなく、むしろ反対側での痛覚過敏(オピオイド誘発痛覚過敏)が認められた。一方、Amitriptyline(10mg/kg)およびトラマドール(20mg/kg)の反復投与は、急性鎮痛効果に加え、神経障害性疼痛の誘導を抑制するとともに、いったん発症した神経障害性疼痛に対する持続的な改善作用も示し、トラマドールの反復投与中止後も、この改善作用は1週間以上持続した。このうち、モルヒネおよびトラマドールの急性鎮痛効果はナロキソンにより、Amitriptylineおよびトラマドールの神経障害性疼痛誘導抑制/改善作用は $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬ヨヒンビンにより抑制されたことから、トラマドールの反復投与は、 $\mu$ -オピオイド受容体を介した急性鎮痛効果とともに、NA再取り込み阻害による $\alpha_2$ -アドレナリン受容体刺激をトリガーとする神経障害性疼痛誘導抑制/改善作用を示すことが明らかとなった。この神経障害性疼痛の誘導抑制/改善作用は、三環系抗うつ薬やSNRIにおいても報告されている<sup>64, 65</sup>。筆者らは、このトラマドールによる神経障害性疼痛誘導抑制/改善作用のメカニズムを明らかにするために、NA神経のマーカーとなるNA合成酵素D $\beta$ Hに対する抗体で脊髄を免疫染色した。その結果、神経障害性疼痛モデルにトラマドールを反復投与することにより、脊髄でのD $\beta$ H陽性NA線維が増加したが、モルヒネやAmitriptylineの反復投与では、そのような効果は認められなかった。上述したように、神経障害性疼痛モデルではD $\beta$ H陽性NA線維が増加し、下行性NA神経疼痛抑制系が亢進した状態にあるが<sup>59, 60</sup>、トラマドール反復投与により、その亢進がさらに増強されたことになる。このD $\beta$ H陽性NA線維増加のメカニズムは不明であるが、トラマドールによる $\mu$ -オピオイド受容体刺激作用のため、下行性NA神経系が賦活化されNA遊離が促進されるとともに、NA再取り込み阻害作用の相乗効果により、NA神経終末のシナプス小胞におけるNA貯蔵が減少し、それを補うためにNA合成酵素D $\beta$ Hの増加、NA線維の増加が生じたものと推察している。

また、筆者らは、このトラマドール反復投与による神経障害性疼痛誘導抑制/改善作用では $\alpha_2$ -アドレナリン受容体刺激がトリガーとなるが、トラマドール投与中止後も持続する改善作用には、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体刺激はもは

や必要ないことを見出しており、何らかの可塑的变化が脊髄内で生じていると考えた。そこで、近年、神経障害性疼痛の発症や維持に重要な役割を果たしていることが明らかとなってきたミクログリアおよびアストロサイトの活性化に着目した<sup>66-68)</sup>。その結果、アミトリプチリンおよびトラマドール反復投与により、末梢神経損傷による脊髄ミクログリア活性化に影響はみられなかったが、脊髄アストロサイトの活性化が顕著に抑制されることを見出した。また、このアストロサイト抑制作用は、ナロキソンにより影響を受けなかったが、ヨヒンビンにより減弱した。すなわち、アミトリプチリンやトラマドール反復投与による脊髄アストロサイトの抑制作用は、これら薬物のアストロサイトへの直接作用ではなく、NA再取り込み阻害— $\alpha_2$ -アドレナリン受容体刺激が関与していると考えられる。脊髄内において、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体は、一次感覚神経終末や脊髄後角神経のみならず、アストロサイトにも発現する（ミクログリアに発現していない）ことが報告されている<sup>69)</sup>。また、強力かつ選択性の高い中枢性 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬で、鎮痛作用ももつ鎮静薬として集中治療に用いられているデクスメトミジンが、このアストロサイト上の $\alpha_2$ -アドレナリン受容体に作用し、炎症性/神経障害性疼痛モデルにおける脊髄アストロサイト活性化を抑制することで鎮痛作用を発揮していることが報告されている<sup>69, 70)</sup>。これらの知見を総合すると、トラマドールの持続的な $\mu$ -オピオイド受容体刺激作用およびノルアドレナリン再取り込み阻害作用の相乗効果により、NA神経線維増加を伴う下行性疼痛抑制系の促進が生じ、おそらくアストロサイト上に発現する $\alpha_2$ -アドレナリン受容体を刺激することにより、アストロサイト活性化を抑制し、神経障害性疼痛誘導抑制/改善作用を示したものと推察される（図3）。

### トラマドールとタペンタドールの依存、耐性

トラマドールは、本邦で麻薬および向精神薬に指定されておらず、また米国の規制物質法（Controlled Substances Act: CSA）でも、スケジュールIVに分類され、それほど厳重な規制はされていない。トラマドールおよびその代謝物による $\mu$ -オピオイド受容体刺激作用は弱く、トラマドールの長期使用による身体依存や精神依存（DSM IV以降では「物質使用障害」が正式名称であるが、本稿では便宜上、精神依存と呼称する）、鎮痛耐性を形成しうるものの、モルヒネなどの強オピオイドと比較すると、それらは弱いものであると、臨床および非臨床研究において評価されてきた<sup>71-74)</sup>。しかし、この見解に対する議論も多く<sup>75-77)</sup>、実際、トラマドールは米国における乱用薬物の1つとなっている<sup>78, 79)</sup>。動物実験での精神依存性の指標と1つとなる条件づけ場所嗜好性試験において、トラマドールは、鎮痛用量においても、モルヒネや他のオピオイドと同

様、明らかな条件づけ場所嗜好性を示す<sup>20, 77, 80, 81)</sup>。薬物の自覚効果を判別する薬物弁別試験において、動物においてもヒトにおいても、トラマドールはオピオイドによる弁別刺激に対して般化する<sup>82-84)</sup>こと、などが報告されている。また、トラマドールは、薬物の報酬効果や強化効果に重要な役割を果たす側坐核でのドパミンを濃度依存的に遊離させる<sup>20, 77)</sup>。これらの知見は、トラマドールが他の強オピオイドと同様の乱用性をもつ可能性を示している。ただし、薬物精神依存性に対する最も信頼性の高い評価法である薬物自己投与試験において、トラマドールは、モルヒネやレミフェンタニルと比較して弱い強化効果しか示さないことも報告されている<sup>85)</sup>。トラマドールは、麻薬および向精神薬に指定されておらず、また市販後調査においても、乱用の可能性は低いことが報告されているため<sup>79)</sup>、非常に扱いやすい鎮痛薬ではある。しかし、特に長期投与の際には、その習慣性、耽溺性に一定の注意を払い、慎重投与を期す必要があるだろう。なお、トラマドール乱用者のほとんどが、他の依存性薬物と併用しているか、過去に薬物乱用の経験があり<sup>86)</sup>、そのような患者には特に慎重投与が必要である。

一方、タペンタドールは、他の強オピオイドと同様、米国CSAにおいて医薬品の中では最も規制の厳しいスケジュールIIに分類されており、本邦ではまだ未承認であるが、麻薬指定される可能性が高い。タペンタドールの身体・精神依存性や鎮痛耐性に関する動物実験での報告は未だ見受けられないが、おそらく他の強オピオイドと同様の性質を有しているのではないと思われる。

### おわりに

本稿では、トラマドールとタペンタドールの薬理学的性質、特にその鎮痛作用機序について比較した（表4）。非麻薬性オピオイド系鎮痛薬であるトラマドールは、鏡像異性体や活性代謝物が存在することで、弱い $\mu$ -オピオイド受容体活性と弱いNA/5-HT再取り込み阻害作用が相乗的に作用し、比較的良好な鎮痛作用を発揮できる。また、三環系抗うつ薬やSNRI様のNA再取り込み阻害作用を有しているため、他のオピオイドと比較して、侵害受容性疼痛よりも神経障害性疼痛に対して有効性が高いと考えられる。筆者らの知見では、トラマドールの反復投与は、神経障害性疼痛に対してオピオイド様の鎮痛作用に加え、抗うつ薬様の改善作用も示し、後者はおそらく $\alpha_2$ -アドレナリン受容体を介して脊髄アストロサイトの活性化を抑制することが関与すると考えている（図3）。

一方、タペンタドールは、国内ではまだ臨床試験中であるが、トラマドールと比較し、 $\mu$ -オピオイド受容体活性やNA再取り込み阻害作用を高めるよう設計されており（MOR-NRI concept）、トラマドールの良い側面を引き継

表4 トラマドールとタペンタドールの比較

	トラマドール	タペンタドール
立体構造	ラセミ体混合物	鏡像異性体は含まれない
代謝経路	主に CYP450 による脱メチル化 (第一相反応) およびグルクロン酸抱合 (第二相反応)	主にグルクロン酸抱合 (第二相反応)
代謝物	活性代謝物 (M1 ほか)	代謝物に活性なし
$\mu$ -オピオイド受容体への作用	トラマドールそのものによる作用は非常に弱い, 活性代謝物 M1 は弱いながらもアゴニスト活性を示す	強オピオイドと比較すると弱いながらもアゴニスト活性を示す
NA/5-HT 取り込み阻害	NA および 5-HT に対して同程度の取り込み阻害作用を示す. ただし, 鏡像異性体のうち, (+)-体は主に 5-HT, (-)-体は主に NA 取り込み阻害作用を担う	NA 取り込み阻害作用に対して選択性を有し, 5-HT 取り込み阻害作用は弱い
鎮痛作用	モルヒネの鎮痛作用の 1/20 ~ 1/4 程度. 弱オピオイド程度	モルヒネの鎮痛作用の 1/4 ~ 同程度. 強オピオイド程度
鎮痛作用機序 (侵害受容性疼痛)	主に $\mu$ -オピオイド受容体活性と NA 再取り込み阻害作用の相乗効果, 一部, 5-HT 再取り込み阻害作用が関与	$\mu$ -オピオイド受容体活性と NA 再取り込み阻害作用の相乗効果
神経障害性疼痛に対する作用	$\mu$ -オピオイド受容体を介した鎮痛作用と NA 再取り込み阻害作用による改善作用の相乗効果により, 高い有効性を示す	有効性を示すデータはまだ少ないが, トラマドールと同程度かそれ以上の有効性があると考えられる
精神依存性	麻薬指定されておらず, 米国 CSA でもスケジュール IV 分類. ただし, 他のオピオイド同様, 精神依存性を示すデータも多数報告されており, 特に長期使用では慎重投与が必要	米国 CSA でスケジュール II 分類. データは少ないが, 他の強オピオイドと同程度の強い精神依存性を有すると考えられる

ぎながら, 改良された後継薬である. 5-HT 再取り込み阻害作用については, 他の抗うつ薬や MAO 阻害薬との併用により過剰な 5-HT 遊離が生じると, セロトニン症候群が引き起こされる恐れがあり, また神経障害性疼痛時には, 脊髄 5-HT 系は反対に痛みを強める可能性もあるため, なるべく低いほうが好ましいと考えられている. また, 鏡像異性体や活性代謝物ももたないため, トラマドールと比べて遺伝的多様性や代謝による影響を受けにくいことも改良点の 1 つである.

神経障害性疼痛に対する治療薬の今後の市場予測によると, 現在, 多く用いられているプレガバリン (リリカ), デュロキセチン (サインバルタ) やリドカインは, 今後縮小傾向にあり, かわりにタペンタドールが大きく躍進するのではないかと予測されている<sup>87)</sup>. トラマドールおよびタペンタドールの緩和医療への貢献に, 今後も大いに期待したい.

## 文 献

- 1) Shipton EA. Tramadol—Present and future. *Anaesth. Intensive. Care* 2000; 28: 363-374.
- 2) Grond S and Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43: 879-923.
- 3) 廣内雅明, 田中麻美子, 西村健志. がん疼痛治療薬トラマドール塩酸塩 (トラマール<sup>®</sup>カプセル 25 mg・50 mg) の薬理作用と臨床試験成績. *日薬理誌* 2011; 137: 189-197.
- 4) Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): A novel  $\mu$ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*

- 2007; 323: 265-276.
- 5) Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 1437-1449.
- 6) Lee CR, McTavish D, and 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.
- 7) Bamigbade TA and Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev.* 1998; 5: 155-182.
- 8) Tao Q, Stone DJ, Borenstein MR, et al. Differential tramadol and O-desmethyl metabolite levels in brain vs. plasma of mice and rats administered tramadol hydrochloride orally. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2002; 27: 99-106.
- 9) Lintz W, Erlaçin S, Frankus E, et al. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Arzneimittelforschung* 1981; 31: 1932-1943.
- 10) Wu WN, McKown LA, and Liao S. Metabolism of the analgesic drug ULTRAM (tramadol hydrochloride) in humans: API-MS and MS/MS characterization of metabolites. *Xenobiotica* 2002; 32: 411-425.
- 11) Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brösen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 636-644.
- 12) Terlinden R, Kogel BY, Englberger W, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of tapentadol metabolites. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2010; 32: 31-38.
- 13) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 260: 275-285.
- 14) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267: 331-340.
- 15) Frink MC, Hennies HH, Englberger W, et al. Influence of

- tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 1029-1036.
- 16) Lai J, Ma SW, Porreca F, et al. Tramadol, M1 metabolite and enantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 316: 369-372.
  - 17) Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, et al. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human  $\mu$ -opioid receptor. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000; 362: 116-121.
  - 18) 南 雅文. オピオイド受容体の分子薬理学的研究. *日薬理誌* 2004; 123: 95-104.
  - 19) Volpe DA, McMahon Tobin GA, et al. Uniform assessment and ranking of opioid  $\mu$  receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011; 59: 385-390.
  - 20) Nakamura A, Narita M, Miyoshi K, et al. Changes in the rewarding effects induced by tramadol and its active metabolite M1 after sciatic nerve injury in mice. *Psychopharmacology* 2008; 200: 307-316.
  - 21) Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 1437-1449.
  - 22) Bloms-Funke P, Dremencov E, Cremers TI, et al. Tramadol increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline as measured by *in vivo* microdialysis in the ventral hippocampus of freely-moving rats. *Neurosci. Lett.* 2011; 490: 191-195.
  - 23) Kimura M, Obata H, and Saito S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2012; 115: 443-449.
  - 24) Tzschentke TM, Folgering JH, Flik G, et al. Tapentadol increases levels of noradrenaline in the rat spinal cord as measured by *in vivo* microdialysis. *Neurosci. Lett.* 2012; 507: 151-155.
  - 25) Munro G, Baek CA, Erichsen HK, et al. The novel compound (+/-)-1-[10-((E)-3-phenyl-allyl)-3,10-diazabicyclo[4.3.1]dec-3-yl]-propan-1-one (NS7051) attenuates nociceptive transmission in animal models of experimental pain; a pharmacological comparison with the combined  $\mu$ -opioid receptor agonist and monoamine reuptake inhibitor tramadol. *Neuropharmacology* 2008; 54: 331-343.
  - 26) Schiene K, De Vry J, and Tzschentke TM. Antinociceptive and antihyperalgesic effects of tapentadol in animal models of inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 339: 537-544.
  - 27) González-Trujano ME, Peña EI, Martínez AL, et al. Evaluation of the antinociceptive effect of *Rosmarinus officinalis* L. using three different experimental models in rodents. *J. Ethnopharmacol.* 2007; 111: 476-482.
  - 28) Codd EE, Martinez RP, Molino L, et al. Tramadol and several anticonvulsants synergize in attenuating nerve injury-induced allodynia. *Pain* 2008; 134: 254-262.
  - 29) Ide S, Minami M, Ishihara K, et al. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology* 2006; 51: 651-658.
  - 30) Yanarates O, Dogrul A, Yildirim V, et al. Spinal 5-HT7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite, *O*-desmethyltramadol, via activation of descending serotonergic pathways. *Anesthesiology* 2010; 112: 696-710.
  - 31) Ghelardini C, Galeotti N, and Bartolini A. Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptors. *Jpn. J. Pharmacol.* 2000; 82: 130-137.
  - 32) Hall FS, Schwarzbaum JM, Perona MT, et al. A greater role for the norepinephrine transporter than the serotonin transporter in murine nociception. *Neuroscience* 2011; 175: 315-327.
  - 33) Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, et al. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain* 2012; 153: 990-997.
  - 34) Stone LS, Broberger C, Vulchanova L, et al. Differential distribution of  $\alpha_{2A}$  and  $\alpha_{2C}$  adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J. Neurosci.* 1998; 18: 5928-5937.
  - 35) Kayser V, Besson JM, and Guilbaud G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 224: 83-88.
  - 36) Schröder W, Vry JD, Tzschentke TM, et al. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur. J. Pain* 2010; 14: 814-821.
  - 37) Schröder W, Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337: 312-320.
  - 38) Kögel B, De Vry J, Tzschentke TM, et al. The antinociceptive and antihyperalgesic effect of tapentadol is partially retained in OPRM1 ( $\mu$ -opioid receptor) knockout mice. *Neurosci. Lett.* 2011; 491: 104-107.
  - 39) Ossipov MH, Malseed RT, and Goldstein FJ. Augmentation of central and peripheral morphine analgesia by desipramine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1982; 259: 222-229.
  - 40) Reimann W, Schlütz H, and Selve N. The antinociceptive effects of morphine, desipramine, and serotonin and their combinations after intrathecal injection in the rat. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 141-145.
  - 41) Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, et al. An isobolographic analysis of the antinociceptive effect of systemically and intrathecally administered combinations of clonidine and opiates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 255: 1107-1116.
  - 42) Fairbanks CA and Wilcox GL. Spinal antinociceptive synergism between morphine and clonidine persists in mice made acutely or chronically tolerant to morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288: 1107-1116.
  - 43) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
  - 44) 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン (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編), 真興交易(株) 医書出版部, 2011.
  - 45) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846.
  - 46) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complications* 2000; 14: 65-70.
  - 47) Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 147-161.
  - 48) Arbaiza D and Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: A double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27: 75-83.
  - 49) Norrbrink C and Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain* 2009; 25: 177-184.
  - 50) Duehmke RM, Hollingshead J, and Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*

- 2009; 3: CD003726.
- 51) Pierce DM and Shipstone E. Pharmacology update: Tapentadol for neuropathic pain. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2012; 29: 663-666.
  - 52) Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, et al. Tapentadol hydrochloride: A next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today* 2009; 45: 483-496.
  - 53) Christoph T, Kögel B, Strassburger W, Schug SA. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. *Drugs RD* 2007; 8: 51-57.
  - 54) Christoph T, De Vry J, and Tzschentke TM. Tapentadol, but not morphine, selectively inhibits disease-related thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 2010; 470: 91-94.
  - 55) Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* 2012; 15: ES93-ES110.
  - 56) Dogrul A, Ossipov MH, and Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res.* 2009; 1280: 52-59.
  - 57) Oatway MA, Chen Y, and Weaver LC. The 5-HT<sub>3</sub> receptor facilitates at-level mechanical allodynia following spinal cord injury. *Pain* 2004; 110: 259-268.
  - 58) Suzuki R, Morcuende S, Webber M, et al. Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nat. Neurosci.* 2002; 5: 1319-1326.
  - 59) Ma W and Eisenach JC. Chronic constriction injury of sciatic nerve induces the up-regulation of descending inhibitory noradrenergic innervation to the lumbar dorsal horn of mice. *Brain Res.* 2003; 970: 110-118.
  - 60) Hayashida K, Clayton BA, Johnson JE, et al. Brain derived nerve growth factor induces spinal noradrenergic fiber sprouting and enhances clonidine analgesia following nerve injury in rats. *Pain* 2008; 136: 348-355.
  - 61) Chen SR, Chen H, Yuan WX, et al. Increased presynaptic and postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor activity in the spinal dorsal horn in painful diabetic neuropathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337: 285-292.
  - 62) Hama A and Sagen J. Altered antinociceptive efficacy of tramadol over time in rats with painful peripheral neuropathy. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 559: 32-37.
  - 63) Bee LA, Bannister K, Rahman W, et al. Mu-opioid and noradrenergic  $\alpha_2$ -adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. *Pain* 2011; 152: 131-139.
  - 64) Yalcin I, Tessier LH, Petit-Demoulière N, et al.  $\beta_2$ -Adrenoceptors are essential for desipramine, venlafaxine or reboxetine action in neuropathic pain. *Neurobiol. Dis.* 2009; 33: 386-394.
  - 65) Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, et al. Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. *Mol. Pain* 2011; 7: 69.
  - 66) Milligan ED and Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 23-36.
  - 67) McMahon SB and Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron* 2009; 64: 46-54.
  - 68) Nakagawa T and Kaneko S. Spinal astrocytes as therapeutic targets for pathological pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 114: 347-353.
  - 69) Xu B, Zhang WS, Yang JL, et al. Evidence for suppression of spinal glial activation by dexmedetomidine in a rat model of monoarthritis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010; 37: e158-e166.
  - 70) Liu L, Ji F, Liang J, et al. Inhibition by dexmedetomidine of the activation of spinal dorsal horn glia and the intracellular ERK signaling pathway induced by nerve injury. *Brain Res.* 2012; 1427: 1-9.
  - 71) Yanagita T. Drug dependence potential of 1-(*m*-methoxyphenyl)-2-dimethylaminomethyl)-cyclohexan-1-ol hydrochloride (tramadol) tested in monkeys. *Arzneimittelforschung* 1978; 28: 158-163.
  - 72) Miranda HF and Pinardi G. Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998; 61: 357-360.
  - 73) Liu ZM, Zhou WH, Lian Z, et al. Drug dependence and abuse potential of tramadol. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 1999; 20: 52-54.
  - 74) Tzschentke TM, Bruckmann W, and Friderichs E. Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol. *Neurosci. Lett.* 2002; 329: 25-28.
  - 75) Freye E and Levy J. Acute abstinence syndrome following abrupt cessation of long-term use of tramadol (Ultram): A case study. *Eur. J. Pain* 2000; 4: 307-311.
  - 76) Yates WR, Nguyen MH, and Warnock JK. Tramadol dependence with no history of substance abuse. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 964.
  - 77) Sprague JE, Leifheit M, Selken J, et al. *In vivo* microdialysis and conditioned place preference studies in rats are consistent with abuse potential of tramadol. *Synapse* 2002; 43: 118-121.
  - 78) Woody GE, Senay EC, Geller A, et al. An independent assessment of MEDWatch reporting for abuse/dependence and withdrawal from Ultram (tramadol hydrochloride). *Drug Alcohol Depend.* 2003; 72: 163-168.
  - 79) Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, et al. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: Results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2005; 14: 851-859.
  - 80) Rutten K, De Vry J, Robens A, et al. Dissociation of rewarding, anti-aversive and anti-nociceptive effects of different classes of anti-nociceptives in the rat. *Eur. J. Pain* 2011; 15: 299-305.
  - 81) Zhang M, Jing L, Liu Q, et al. Tramadol induces conditioned place preference in rats: interactions with morphine and buprenorphine. *Neurosci. Lett.* 2012; 520: 87-91.
  - 82) Ren YH and Zheng JW. Influence of tramadol on morphine discriminative behavior in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000; 21: 924-926.
  - 83) Filip M, Wydra K, Inan SY, et al. Opioid and monoamine systems mediate the discriminative stimulus of tramadol in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 498: 143-151.
  - 84) Duke AN, Bigelow GE, Lanier RK, et al. Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 338: 255-262.
  - 85) O'Connor EC and Mead AN. Tramadol acts as a weak reinforcer in the rat self-administration model, consistent with its low abuse liability in humans. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010; 96: 279-286.
  - 86) Cicero TJ, Adams EH, Geller A, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend.* 1999; 57: 7-22.
  - 87) Nightingale S. The neuropathic pain market. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012; 11: 101-102.

# Pharmacological Properties of Tramadol and Tapentadol

Takayuki NAKAGAWA

Department of Molecular Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,  
Kyoto University,  
46-29 Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

**Abstract:** Tramadol is a weak opioid analgesic used clinically at step 2 of WHO's cancer Pain Relief Ladder and is also available in Japan for non-cancer chronic pain including neuropathic pain. Tramadol is a racemate, and its enantiomers and their active metabolites, such as ( $\pm$ )-M1, can act as a weak agonist for  $\mu$ -opioid receptor and a weak reuptake inhibitor for noradrenaline and serotonin. Tapentadol is a novel opioid analgesic with substantially more activity for  $\mu$ -opioid receptor and noradrenaline transporter than tramadol, but less activity for serotonin transporter. Tramadol and tapentadol can exert their analgesic potency complementary and synergistic interaction between weak  $\mu$ -opioid receptor agonism and weak reuptake inhibition of noradrenaline, and they have a better potency for neuropathic pain than nociceptive pain. In this review article, the pharmacological profiles of tramadol and tapentadol, especially the analgesic and ameliorative mechanisms for neuropathic pain, are discussed and compared.

**Key words:** Tramadol, Tapentadol,  $\mu$ -opioid receptor, monoamine reuptake inhibition, neuropathic pain