

## Tramadol Once-a-day Tablets (Zytram™ XL)에 대하여

한국임상약학회 편집실

자료제공: 먼디파마 유행회사

### Introduction

일반적으로 약물의 투여 횟수가 증가할수록 환자의 복약순응도는 낮아지는 것으로 보고되어 있으며, 이러한 단점을 개선하기 위하여 투여 횟수를 줄인 서방성 제제가 여러 약물에서 개발되어 있고 현재도 많은 서방성 제제의 연구가 행해지고 있다.

Zytram™XL은 1정중 Tramadol HCl이 150, 200 mg 함유된 1일 1회 투여하는 제어방출형 서방성 제제이다.

Tramadol HCl은 몰 opioid receptor에 직접 작용하는 진통제이나 비마약으로 분류되어 있어 NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)로 심각한 부작용이 나타났거나, 충분한 진통효과를 얻지 못한 경우에 있어서 마약성 진통제의 전단계 약물로 사용하기에 적합하다. 또한 opioid receptor에 직접 작용하나 친화력이 낮기 때문에 대부분의 마약성 진통제에서 보이는 내성 및 의존성, 변비, 평활근계, 순환기계 등의 부작용이 적고, 치료 용량에서 호흡억제의 부작용이 매우 낮다.

Zytram™ XL SR 정은 1일 1회 투여로 기존의 1일 3-4회 투여하는 Tramadol 일반 제제와 동등한 약효를 나타내면서 환자의 복약순응도를 높인 제제로 암성 동통을 포함한 중증 및 중등도의 동통, 수술 후 동통 등에 유용하게 사용할 수 있다.

### Chemistry

Tramadol은 Codeine의 합성 4-phenylpiperidine 유도체로 활성을 나타낸다. Tramadol HCl의 화학식은  $C_{16}H_{26}ClNO_2$ 이고 화학명은 trans-(±)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxy-phenyl) cyclohexanol · hydrochloride이다.

분자량은 299.84이고 녹는점은 180-181°C이다. 백색의 물에 녹는 무정형 또는 미결정 분말이고, 향은 없고 맛은 쓰다.

### Pharmacology

Tramadol은 주로  $\mu$ -opioid receptor에 선택적으로 작

용하여 진통효과를 나타낸다.<sup>1-3)</sup> 수용체 친화력은 *in vitro*에서 Codeine의 1/10, Propoxyphene의 1/60, Methadone의 1/1000, Morphine의 1/6000 정도이다.<sup>1,3)</sup>

Tramadol의 O-desmethyl metabolite ( $M_1$ )는 Tramadol보다 진통 효과가 2-4배 강하고,  $\mu$ -receptor에 대한 친화력도 4-200배 높다.<sup>2,4)</sup>

그 외에도 Tramadol은 신경전달물질(norepinephrine과 serotonin)의 reuptake를 억제하여 진통효과에 기여하는 것으로 추정된다.<sup>1,3,5)</sup>

경구투여시 진통효과는 1시간 이내에 발현되고, Tramadol 50 mg의 진통효과는 Codeine 60 mg, Tramadol 50-70 mg은 Morphine 10 mg과 동등하다.<sup>3,6)</sup>

### Clinical Pharmacokinetics

#### Absorption and Distribution

Tramadol은 경구투여시 위장관으로 신속히, 거의 완전히 흡수되며 절대적 생체이용률은 single dose투여시 약 68%, multiple dose투여시 90-100%이다.<sup>3,7,8)</sup>

절식상태에서 Tramadol SR 200 mg single dose study 결과에 의하면  $C_{max}$ 는 192 ng/ml,  $T_{max}$ 는 6시간이었다.<sup>9)</sup>

22명의 건강한 성인에게 Tramadol SR 150 mg, 200 mg과 Tramadol 50 mg 일반 제제로 행한 공개, 다회 투여, 무작위, 교차시험 결과 1일 1회 투여 Tramadol SR 정은 1일 3회 투여한 Tramadol 일반 제제와 비교하여 더욱 선형에 가까운 약물 동태를 나타내었고, 24시간 유효 혈중농도를 유지했다(Fig. 2, Table 1).<sup>9)</sup>

경구투여 후 Tramadol의 분포용적( $V_d$ )은 2.7 L/kg이며 조직 친화성은 높았다.<sup>3,7)</sup> 혈장 단백질결합률은 20%이다.<sup>3,10)</sup> Tramadol은 태반을 통과하며 투여한 양의 0.1%가 유즙으로 이행한다.<sup>3,10)</sup>

#### Metabolism and Excretion

Tramadol은 경구투여후 first-pass metabolism을 거친다. Tramadol은 간에서 N- 및 O-desmethylation, conjugation이라는 두 가지 주요 대사 경로를 통해 대사된다. 주요 대사체는 O-desmethyltramadol ( $M_1$ )과 그 중합체이다.  $M_1$ 으로의 대사에는 cytochrome P450-

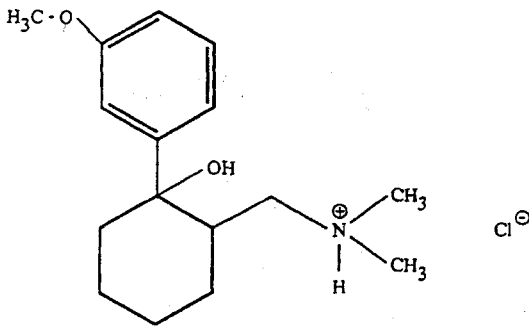


Fig. 1. Structure of Tramadol hydrochloride

CYP2D6가 관계한다.<sup>3,10)</sup> M<sub>1</sub>은 다시 conjugation에 의해 11가지의 대사체로 변환한다.

<sup>14</sup>C-Tramadol을 경구투여 시 투여량의 90%(30%는 미변화체, 60%는 대사체)가 신장을 통하여, 나머지 10%는 변으로 배설되었다.<sup>3,10)</sup> Tramadol의 소실 반감기는 약 6시간이지만 서방정의 경우 16시간으로 연장되었다.<sup>9)</sup>

### Clinical Experiences

Tramadol HCl은 중증 및 중증도의 급만성 통증, 수술 후 통증 등에 사용되고 있다.

중증의 통증이 있는 259명의 골관절염 환자에게 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 200 mg, 300 mg, 400 mg의 유효성과 내약성을 Tylox<sup>®</sup> capsules (Codeine phosphate 30 mg, Acetaminophen 500 mg)과 비교한 이중 맹검, 무작위, 평행군 시험결과 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정은 1일 3-4회 투여하는 Tylox<sup>®</sup> capsules보다 우수한 통증 개선 효과를 나타내었고, 진통 효과도 24시간 지속됨이 확인되었다.<sup>12)</sup>

골관절염으로 인한 만성통증이 있는 환자 128명을 대상으로 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 200 mg, 300 mg,

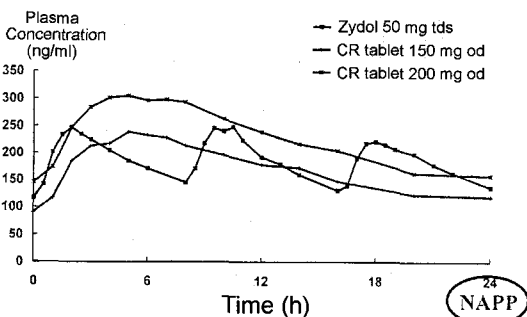


Fig. 2. Time course of plasma concentration(ng/ml) of three drugs in human volunteers(n=22).

Table 1. Summary of steady state pharmacokinetic parameters-TRAM.PKIN0020

	Tramadol SR tablets 150 mg	Tramadol SR tablets 200 mg	Tramadol 일반캡셀 50 mg t.d.s.
AUC <sub>24</sub> (ng·h/ml)	3841.9±1.40	5172.2±1.38	4282.1±1.32
C <sub>max</sub> (ng/ml)	244.5±1.34	323.4±1.28	283.6±1.25
T <sub>max</sub> (h)	5.0	4.0	3.0
F.I.	2.99±0.66	2.63±0.60	2.82±0.53

T<sub>max</sub> : Time to C<sub>max</sub>, expressed as median

F.I : Fluctuation Index

400 mg과 Diclofenac 서방형 정제인 Voltaren<sup>®</sup> SR 정 75 mg, 100 mg, 150 mg과의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위, 이중 맹검, 평행군, 비교 임상 시험 결과 두 제제는 임상적 유효성이 비슷하고 환자 순응도는 동등하거나 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정이 그 이상으로 좋았다.

골관절염으로 인한 중증도 내지 중증의 통증이 있는 279명의 환자에게 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg의 유효성과 내약성을 일반 용출 Tramadol capsules 50 mg(Zydol<sup>®</sup> capsules)과 비교하기 위한 무작위, 이중 맹검, 평행군, 시험에서는 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정과 1일 3-4회 투여하는 Tramadol 일반정제는 진통효과와 내약성 측면에서 치료학적으로 동등함을 확인하였다. Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 투여군에서 아침의 VAS (Visual Analogue Scale) 통증 스코어 증가가 없었으므로 진통 효과가 24시간 지속됨을 알 수 있었고, 통증으로 인한 수면장애가 적었던 것으로도 약물 작용이 24시간 지속됨을 알 수 있었다.<sup>14)</sup>

골관절염 환자 134명에게 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 150 mg 및 200 mg의 유효성과 내약성을 1일 3회 투여 Tramadol 일반정제 50 mg(Zydol<sup>®</sup> capsules)과 비교하기 위한 무작위, 이중 맹검, 교차 시험을 행한 결과 진통 효과 및 내약성 측면에서 세 구간 통계학적으로 유의성이 있는 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나, Tramadol 일반정제 50 mg을 1일 3회 투여하였을 때보다 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 150 mg을 투여하였을 때가 부작용 발생이나 유효성이 낮음으로 인한 탈락이 더 적었음을 확인할 수 있었다. 또한 세 제제를 모두 투여 받은 환자에게 시행한 치료의 선호도 조사에서는 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 150 mg이 가장 선호도가 높은 것으로 조사되었다.

중증 골관절염 통증이 있는 환자에게 Zytram<sup>TM</sup> XL SR 정 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg을 장기간

투약하였을 때 내약성과 유효성을 평가하기 위하여 186명의 환자에게 18개월 동안 공개 시험을 행하였다. 이 시험 결과 Zytram™ XL SR tablets은 평가 기간 동안 기저치로 기록된 VAS 통증 스코어의 중앙값이 낮게 유지되었고, 각 방문시에 적절하게 통증 조절이 되고 있다고 하는 환자의 비율이 높았고, 또한 평가 기간 동안 투여 용량을 바꾸지 않았던 환자의 비율이 높았던 점 등을 토대로 유용한 통증 조절 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 이 연구에서는 부작용을 보고한 환자의 비율이 약물 용량 적정화 기간의 종료 시점에서 평가 기간의 종료 시점까지 감소하고 있음을 보여 주었다.

### Adverse Reactions

위 5건의 임상 시험 결과 Zytram™ XL SR 정 복용시 발생한 부작용 발생률을 Table 2에 나타내었다. 가장 일반적인 부작용은 구역, 변비, 현기증, 현훈, 졸음 및 구토 등이었고 이들은 아편계 약물의 전형적인 부작용이다.

Tranadol의 경우 약물의존성이 기존의 마약성진통제에 비해 낮으나, 약물의존성이나 Naloxone 투여 후 금단현상이 보고된 바 있다. 그러므로 마약중독자나 약

물의존성 과거력을 갖고 있는 환자에서는 Tramadol 사용을 피하는 것이 추천된다.

### Dosage and Administration

성인 및 12세 이상의 어린이는 통상 1일 1회, 1회 Tramadol HCl로서 150 mg을 투여하고 충분한 진통 효과를 얻지 못하였을 경우 진통 효과를 얻을 때까지 최고 1일 400 mg까지 증량하여 투여한다. 노인 및 신기능 또는 간기능 장애 환자는 Tramadol의 소실 반감기가 길어지므로 초회 투여량을 1일 1회, 1회 Tramadol HCl 150 mg으로 시작하며 용량 조절시 충분히 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 환자(Creatinine clearance <10 ml/min)에게는 사용하지 않는다. Tramadol SR tablets은 24시간 간격으로 투여해야 하며 썩지말고 그대로 복용한다. 다른 진통제와 마찬가지로 Tramadol HCl의 투여량은 각 환자의 통증의 정도와 임상 반응에 따라 정해져야 한다. 각 환자에게 적당한 용량은 24시간 동안 부작용이 없거나 견딜 수 있을 정도의 경미한 부작용만 있는 상태에서 통증을 조절할 수 있는 양이다. 이 때 부작용을 최소화하기 위하여 고용량으로 증가할 때에는 서서히 양을 늘린다. 특별한 임상적 상황이 아니면 Tramadol HCl로서 1일 400 mg을 초과하지 않도록 한다.

**Table 2. Incidence of common ADRs of Zytram™ XL SR tablets**

	Number of reports	Number of patients	% of patients
Nausea	269	208	26
Constipation	232	155	19
Dizziness/Vertigo	151	129	16
Somnolence	144	111	14
Vomiting	99	91	11
Headache	106	86	11
CNS stimulation*	110	85	11
Asthenia	46	37	5
Dyspepsia	40	29	4
Diarrhea	40	36	4
Dry mouth	39	26	3
Anorexia	31	21	3
Sweating	31	27	3
Abdominal pain	15	15	2
Micturition disorder	12	9	1
Itching	21	12	1
Cough/Bronchospasm	9	9	1

\*anxiety, confusion, euphoria, depression, fatigue, hallucinations, insomnia, paraesthesia, tremor, others

### References

- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 275-285
- Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Drug Res* 1988; 38: 877-880
- Kelly S Lewis, Nina H. Han. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 643-652
- Friderichs E, Becker R. Correlation of tramadol and M1 serum levels with antinociceptive activity in mice. *Arch Pharmacol* 1991; 343(suppl): 9. Abstract
- Kayser V, Bessor JM, Guilbaud G. Evidence for a nonadrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain. *Eur J pharmacol* 1992; 224: 83-88
- Michael H. Levy. Pharmacologic treatment of cancer pain. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 1124-1132
- Linz W, Barth H, Osterloh G, et al. Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Drug Res* 1986; 36: 1278-1283
- Liao S, Hill JF, Nayak RK. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man.

- Pharm Res 1992; 9(suppl): 308. Abstract
9. Data on file ; NAPP Laboratories Ltd. in UK
10. 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: 315-340
11. Husslein P, Kubista E, Egarter C. Obstetric analgesia with tramadol-results of a prospective randomized comparison with pethidine. *Z geburtshilfe perinatol* 1987; 191: 234-237
12. Data on file; TRAM.CLIN0004, NAPP Laboratories Ltd. in UK
13. Data on file; PF017-001, NAPP Laboratories Ltd. in UK
14. Data on file; TRAM.CLIN0006, NAPP Laboratories Ltd. in UK
15. Data on file; TRAM.CLIN0013, NAPP Laboratories Ltd. in UK
16. Data on file; TRAM.CLIN0007, NAPP Laboratories Ltd. in UK
17. Data on file; TRAM.PKIN0007, NAPP Laboratories Ltd. in UK