

トラムセット配合錠に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセン
ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以
外の営利目的に使用することは出来ません。

トラムセット配合錠

第1部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.4 特許状況

ヤンセン ファーマ株式会社

1.4 特許状況

国内における特許状況を表 1.4-1 に示した。

表 1.4-1 特許状況

発明の名称	出願	公開（公表）	公告	登録
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

トラムセット配合錠

第1部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

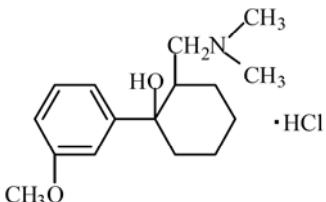
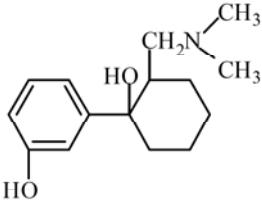
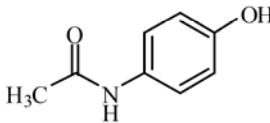
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
1.5.1 各成分の起源及び配合錠開発の目的	5
1.5.2 疼痛治療の現状と本剤の治療上の位置付け	6
1.5.2.1 慢性疼痛	6
1.5.2.2 抜歯後疼痛	8
1.5.3 開発の経緯	9
1.5.3.1 海外における開発の経緯	9
1.5.3.2 本邦における開発の経緯	10
1.5.3.3 非臨床試験の概略	13
1.5.3.4 臨床試験の概略	14
1.5.4 参考文献	25

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
トラマドール塩酸塩 (TRAM)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride		主薬
M1	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-hydroxyphenyl)cyclohexanol		トラマドールの活性代謝物
アセトアミノフェン (APAP)	<i>N</i> -Acetyl-p-aminophenol (日本薬局方化学名： <i>N</i> -(4-Hydroxyphenyl)acetamide)		主薬

略号又は略称	名称及び内容
COD	codeine phosphate (コデインリン酸塩)
COX	cyclooxygenase (シクロオキシゲナーゼ)
CYP	cytochrome P450 (チトクローム P450)
FDA	Food and Drug Administration (食品医薬品局(米国))
IASP	the International Association for the Study of Pain (国際疼痛学会)
IBF	ibuprofen (イブプロフェン)
IND	investigational new drug (治験届出)
J&JPRD 社	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute (現 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development L.L.C.)
JP 社	Janssen Pharmaceutical K.K. (ヤンセン ファーマ株式会社)
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)
SPID	sum of pain intensity difference (痛みの強度の変化量の総和)
t _{max}	time to reach the maximum plasma concentration (最高血漿中濃度到達時間)
TRAM _f	tramadol free base (トラマドール(遊離塩基))

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 各成分の起源及び配合錠開発の目的

トラムセット配合錠（以下、本剤）は1錠中にトラマドール塩酸塩（以下、TRAM）37.5 mg及びアセトアミノフェン（以下、APAP）325 mgを含有する新医療用配合剤である。

TRAMは、ドイツの Grünenthal GmbH により開発された非麻薬の中枢性鎮痛薬であり、中枢において μ オピオイド受容体に作用するとともに、モノアミン再取り込み阻害作用によって鎮痛効果を示すと考えられている^{1) 2) 3) 4)}。海外では、Grünenthal GmbH がドイツにて1977年に注射剤及び坐剤、1981年に経口剤をそれぞれ発売し、その後、経口剤の米国での開発権を R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute（現 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development L.L.C. 以下、J&JPRD社）にライセンスアウトした。米国では J&JPRD社により開発が進められ、1995年に経口剤が承認された。TRAMは、現在までに世界約100カ国で「成人における中等度からやや高度の疼痛の管理」を効能として経口剤や注射剤が承認・販売されている。本邦においてTRAMは、1978年に「下記疾患ならびに状態における鎮痛：各種癌、術後」の効能で注射剤（現商品名：トラマール[®]注100）が発売されたが、経口剤については2009年10月現在承認されていない。

APAPはアニリン系の解熱鎮痛薬で、1890年代に初めて臨床適用され、1940年代以降、軽度から中等度の急性及び慢性の疼痛症状に対する治療薬として汎用されている。作用機序としては不明な部分があるが、他の非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）と異なり、末梢でのシクロオキシゲナーゼ（以下、COX）阻害作用は弱く⁵⁾、主に中枢神経系で作用して鎮痛効果を示すと考えられている。また、アスピリンと比し、同等の鎮痛効果と優れた安全性プロファイルを示す⁶⁾。本邦で承認されているAPAPの効能は「(1)頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、(2)下記疾患の解熱・鎮痛：急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）、(3)小児科領域における解熱・鎮痛」と多岐にわたっている。

TRAMは優れた鎮痛効果を示し、海外では経口剤が汎用されている。TRAMは弱オピオイドに分類されており、医療用麻薬（いわゆる強オピオイド）に認められる呼吸抑制、便秘、耐薬性、薬物乱用といった症状は少ないものの⁷⁾、用量依存的に恶心・嘔吐、めまい等の中枢性の有害事象発現頻度が増加する⁸⁾。また、経口剤では効果発現までに時間を要することから、速効性が期待できない。一方、APAPは経口投与から効果発現までが早いものの、血液中からの消失が早いことから（消失半減期：約2.36時間⁹⁾），持続的な効果を得るために頻回の投与が必要となる。

本剤は、これら2つの成分を配合することで、TRAM経口剤の単独投与に比して速やかな鎮痛効果の発現とAPAPの単独投与に比して持続的な作用を示し、また複数の異なる作用機序により鎮痛効果を発揮することから、発現機序や臨床症状が多様な疼痛疾患に対して、広く有効性をもつ薬剤として開発された。また、海外で臨床適用されているTRAM経口剤と比較した場合、本剤はAPAPの配合によってTRAMの投与量を低く抑えながらも同等の鎮痛効果が得られるため、TRAMに起因するオピオイドに特徴的な有害事象を軽減できることが海外の臨床試験成績により確認されている。

1.5.2 疼痛治療の現状と本剤の治療上の位置付け

1.5.2.1 慢性疼痛

慢性疼痛は、1994年の国際疼痛学会（以下、IASP）においては、「組織が治癒する通常の期間を超えて持続する痛み」と述べられている¹⁰⁾。また慢性疼痛は、一般に痛みの原因が消失又はほぼ除去された後も残存する痛みや、原因となる病態の治癒が難しいために持続する痛みを指しており、前者には慢性の神経障害性疼痛、failed back syndrome等が、後者には変形性関節症や関節リウマチ等が分類される¹¹⁾。

本邦においては、上記の定義に即した慢性疼痛についての厳密な疫学調査のデータはないが、服部らが2004年に報告した、年齢、性、地域の人口分布に沿ってランダムに抽出した全国の3万人を対象とする慢性的な痛みに関するインターネットでの大規模調査のデータがある。当該報告では、回答が得られた18,300名における慢性的な痛みの保有率は13.4%であり、このことから本邦における慢性的な痛みの保有者数は約1,700万人と推測されている。また、痛みの原因是、疾患名の特定できない腰背部痛が48.9%と最も多く、次いで頭痛・片頭痛、関節炎・変形性関節症、椎間板ヘルニア等であり、医療機関にて診察を受けている場合の受診先は、整形外科が45.0%と最も多かったとされている¹²⁾。

疼痛は、臨床的にみると、主として侵害受容器からの刺激入力を伴う侵害受容性疼痛と神経系の損傷や機能障害に起因する神経障害性疼痛に分類されるが、実際の病態としては両者が混在することも多く、原因疾患により両者が関与する割合は様々である。また長期間の経過をたどる慢性疼痛の症例においては、図1.5-1¹⁴⁾改変に示すように、これら器質的要因の他に抑うつなどの心因的症状が進展して心因性疼痛が加わって、痛みが増大するとみられている。すなわち慢性疼痛においては、これら3つの要因が個々の疾患、患者、環境等によって動的に変化して複雑な病態を形成しているものと考えられる^{13) 14)}。

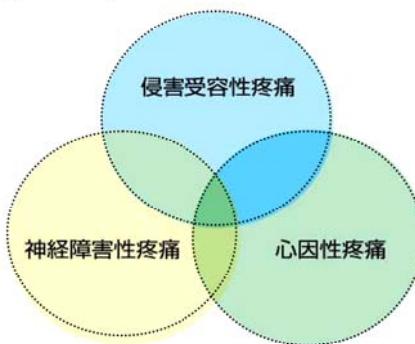


図1.5-1 痛みの病態による分類

このように複雑な要因が関与している慢性疼痛の治療に際しては、薬物療法や神経ブロックの他、電気刺激等の物理療法、運動療法、鍼灸療法、心理療法等、多方面からのアプローチが試みられている。また、薬物療法としては、鎮痛薬の他に適応は認められていないが鎮痛補助作用を有する薬物（抗痙攣薬、抗てんかん薬等）、精神・神経用薬（抗うつ薬、抗不安薬等）や漢方薬等の併用療法が行われている。

慢性疼痛の中でも侵害受容性疼痛の寄与が高いとされる、変形性関節症等の骨・関節疾患に伴う疼痛の管理においては、海外ではAPAPが第一選択薬として評価されており^{15) 16) 17)}、他にナ

プロキセン、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム等の NSAIDs が使用されている。しかしながら、APAP については、海外での主な製剤における用量が通常 1 回 650～1000 mg で 4～6 時間ごと、1 日 4000 mg までとされているのに対し、国内での承認用量の上限が 1 回 500 mg、1 日 1500 mg と低く設定されており、この用量範囲では鎮痛効果が不十分とする報告がある^{18) 19) 20)}。また、慢性化した疼痛に対しては、NSAIDs や鎮痛補助薬のみでは十分な疼痛管理が得られないことが多い。更に NSAIDs で鎮痛効果があっても、潰瘍やびらん等の消化器系の副作用が高度となって継続困難な場合（米国で 1 年間に NSAIDs を投与される関節リウマチ又は変形性関節症患者 1,300 万名のうち、NSAIDs に関連した胃腸障害による入院が 107,000 名、同じく死亡が 16,500 名との推計値がある²¹⁾）や、消化性潰瘍やアスピリン喘息の合併・既往等があつて NSAIDs が適応とはならない場合もある。

一方で、帶状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害性疼痛に代表される神経障害性の慢性疼痛に対しては、NSAIDs はほとんど効果を示さない。本邦においては、帶状疱疹後神経痛に対する適応を持つワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン錠）以外に評価の確立した薬剤はなく、適応としては認められていないものの、ガバペンチンや三環系抗うつ薬等の鎮痛補助薬が実質上の治療選択肢とされている。

APAP、NSAIDs、ノイロトロピン錠以外に本邦において承認されている連用可能な鎮痛薬としては、モルヒネ塩酸塩、フェンタニルクエン酸、コデインリン酸塩（以下、COD）等の医療用麻薬がある。医療用麻薬は、その強力な鎮痛作用から、主としてがん性疼痛や終末期等の高度な痛みに使用されてきたが、近年では、変形性関節症、腰痛症、線維筋痛症等の非がん性の慢性疼痛に対する適用の臨床的意義が提唱されており、米国では 2009 年 2 月にオピオイド鎮痛薬による適正な非がん性慢性疼痛管理のための治療ガイドライン（Opioid Treatment Guidelines — Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain —）も公表されている²²⁾。しかし、本邦における医療用麻薬の臨床適用に関しては、オピオイド特有の副作用や薬物依存といった安全性への懸念、厳重な薬剤管理を求められることへの煩わしさ、医師の絶対的な使用経験不足、麻薬に対する患者や家族の根強いネガティブイメージ等のため、鎮痛薬としての正当な評価を得ることなく、いまだ広範囲の疼痛に適用されるには至っていない。

一方、TRAM は、弱オピオイドに分類される非麻薬の鎮痛薬であり、海外ではがん性疼痛に対する WHO 三段階除痛ラダー分類におけるラダー 2 に位置付けられ²³⁾、APAP や NSAIDs 等の非オピオイド鎮痛薬では抑えきれない程度の痛みに適用される薬物である。TRAM は医療用麻薬に比べると鎮痛作用は弱いものの、安全性が高く薬物依存のリスクが低い。また、TRAM は μ オピオイドに対する作用の他に三環系抗うつ薬様の作用を有することから、神経障害性疼痛を含む様々な原因による疼痛に対して効果が期待できる薬物である。2003 年の Dworkin ら²⁴⁾ 及び 2004 年の Namaka ら²⁵⁾ による治療アルゴリズムでは、TRAM は神経障害性疼痛に対する主要な治療薬の一つとして示されており、2007 年に IASP（国際疼痛学会）から提唱された治療指針においても、一定の状況で神経障害性疼痛に対する第一選択薬としての使用が推奨されている²⁶⁾。しかしながら、本邦において TRAM は、経口剤等の連用に適した製剤が無く、承認されている注射剤の適応症もがん性疼痛と術後疼痛に限られている。

以上のような状況により本剤は、NSAIDs とは異なる作用機序で種々の慢性疼痛症状に対して鎮痛効果を発現し、医療用麻薬に比して安全性における懸念が少なく長期に連用可能で、かつ医

療現場での取扱いが簡便な治療選択肢として、本邦における医療ニーズを満たす薬剤であると考えられる。

1.5.2.2 抜歯後疼痛

抜歯は、歯科において最も頻繁に行われる小手術であり、8020推進財団の調査²⁷⁾によると1年間に全国で喪失される永久歯の数は約1,460万本と推計されている。抜歯の主な原因是、歯周病が42%と最も多く、次いでう触32%，破折11%の順である。

抜歯には、鉗子や挺子のみで可能な普通抜歯の他に、下顎埋伏智歯の抜歯のように骨削除や歯冠分割等の侵襲性の高い手技を伴う抜歯がある。また本邦では、埋伏智歯の抜歯は患者の安全性を考慮し、一定の期間を空けて1本ずつ施行するのが通例であるが、一度に複数の智歯の抜歯が行われることもある。歯科領域においては、このような外科的侵襲度が比較的高い下顎埋伏智歯等の難抜歯や複数の智歯抜歯を行う場合でも、患者は外来処置にて帰宅するのが一般的である。しかし、外科的侵襲による高度の痛みが持続する可能性や、術後しばらく経過してからドライソケット等の痛みを伴う随伴症状が発現する可能性もあるため、強い鎮痛作用を速やかに発現し、安全かつ簡便に使用できる外来治療に適した鎮痛薬が求められている。

本邦において抜歯術後の急性疼痛に対する薬物療法としては、主としてAPAPやロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ロルノキシカム等のNSAIDsが用いられるが、その他に抜歯後疼痛の適応を持つ薬物は、漢方薬（立効散）のみである。APAPは、「歯科治療後の疼痛」の適応で承認されており、速やかな吸収特性（錠、細粒投与後の血漿中APAP濃度の t_{max} :0.43~0.46時間⁹⁾）で効果の立ち上がりが早い上、消化管や腎機能に悪影響を及ぼす可能性が低く、安全に使用できる薬物として抜歯後疼痛に適用されている。近年では、高用量（0.6~1.0g/回）のAPAPが下顎埋伏智歯抜歯後の疼痛管理に有用との報告もなされている^{28) 29)}。

以上のとおり、現在のところ歯科領域で使用できる鎮痛薬の種類は限られており、難抜歯や複数の智歯抜歯術等の施行により高度の疼痛発現が予見される場合や術後の強い痛みを伴う随伴症状等への処置として、更なる治療選択肢が求められている。このような現状から、TRAMとAPAPの配合により速やかな効果発現と持続的な作用が期待できる本剤は、本邦における医療ニーズを満たす薬剤であると考えられる。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 海外における開発の経緯

J&JPRD 社は、本剤の臨床開発に先立ち、予備試験として 1990 年より抜歯後疼痛又は婦人外科手術後疼痛を対象とした TRAM 及び APAP の併用投与時と単独投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験（それぞれ CA 試験及び CB 試験）を行った。その結果を踏まえ、J&JPRD 社は、1996 年 3 月に米国 FDA へ本剤の IND 申請を行い、同年より本剤の臨床試験を開始した。

本剤は、海外において汎用されている TRAM 経口剤の用量（維持用量として 1 回 50～100 mg を 4～6 時間ごと、1 日 400 mg まで）及び一般用医薬品として市販されている APAP の主な製剤における用量（325～500 mg 錠を 1 回 2 錠で 4～6 時間ごと、1 日 4000 mg まで）をもとに、上記の予備試験やその後に実施した TRAMAP-ANAG-007 試験（抜歯後疼痛を対象とした二重盲検比較試験）の成績等を考慮した上で、1 錠あたり TRAM 37.5 mg、APAP 325 mg を含有する製剤として設計された。なお、海外の抜歯後疼痛に対する試験成績を用いた解析の結果、本剤投与後の血漿中薬物動態と鎮痛作用に相関性が認められ、効果の発現と持続に関して TRAM と APAP の相補的な役割が確認されている。

その後、J&JPRD 社は、健康被験者を対象とした薬物動態試験 4 試験、抜歯後疼痛患者を対象とした二重盲検比較試験 6 試験（うち 1 試験はデータ取扱い上の理由により中止し、解析に使用せず）、婦人科又は整形外科の術後疼痛患者を対象とした二重盲検比較試験 2 試験、腰痛又は変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験及び非盲検試験 2 試験（うち 1 試験は二重盲検比較からの継続投与試験）を実施した。その結果、本剤は抜歯後疼痛に対する試験を通じて、当初に想定したとおり TRAM 単剤よりも速やかな鎮痛効果の発現と APAP 単剤よりも持続的な作用を示す製剤であることが確認され、TRAM 及び APAP を配合する意義が検証された。また本剤は、変形性関節症や腰痛症による慢性疼痛を有する患者に対して既存薬である APAP/COD 配合剤やイブプロフェン 200 mg とほぼ同等の鎮痛効果が認められた。これらのことから本剤は、TRAM 経口剤と同様に「中等度からやや高度の疼痛の管理」に対して有効かつ安全な薬剤と考えられたため、J&JPRD 社は、先の予備試験を含む上記の試験成績を臨床データパッケージとして、1999 年 8 月 31 日付けで FDA に承認申請を行った。

本剤の審査過程において、J&JPRD 社は FDA より、疼痛に対する知見や承認条件の変化のため、提出した臨床試験成績からは急性疼痛の適応のみが承認可能であること、慢性疼痛の適応取得のためには追加試験が必要であることの通達を受けた。これにより米国では「急性疼痛に対する短期間（5 日間以下）の管理」との効能・効果にて 2001 年 8 月 15 日付で承認された。その後も J&JPRD 社は、慢性疼痛の適応追加について FDA との協議を進めたものの、最終的には特許期間との兼ね合いから米国での効能取得を断念するに至った。

一方、欧州では、米国と同じ臨床データパッケージを用いて承認申請した結果、2002 年 4 月 5 日付、フランスで「中等度から高度の疼痛症状に対する治療」の効能・効果にて承認され、急性、慢性にかかわらず中等度以上の疼痛全般に対する適用が認められた。その後、他の欧州各国においても相互認証方式によって承認された。

またカナダでは、2005 年には米国と同じ「急性疼痛に対する短期間（5 日間以下）の管理」の効能・効果で承認されたが、その後、変形性関節症、腰痛症、線維筋痛症又は糖尿病性神経障害

性疼痛に対する複数の二重盲検比較試験の成績を含む追加臨床試験データを提出することで、本剤の特長である慢性疼痛全般に対する臨床効果が改めて評価され、その結果として欧州各国と同様、「中等度からやや高度の疼痛の管理」の効能・効果が2008年に追加承認されている。

2010年8月現在では、本剤は70の国と地域にて承認されており（表1.6-2参照）、効能・効果を確認できた62の国と地域のうち、59の国と地域では急性／慢性に関わらず「中等度から（やや）高度の疼痛の管理」との効能・効果が認められている。海外における適応症及び用法・用量を表1.5-1にそれぞれ示す。

表1.5-1 海外における適応症及び用法・用量

	適応症	用法・用量
CCDS	[REDACTED]	[REDACTED]
米国	急性疼痛に対する短期間（5日間以下）の管理	1回2錠を必要に応じて4～6時間ごとに投与する。ただし1日8錠を超えないこと
カナダ	中等度からやや高度の疼痛の管理	1回1～2錠を必要に応じて4～6時間ごとに投与する。ただし1日8錠を超えないこと
英国	中等度から高度の疼痛症状に対する治療	投与量は個々の痛みと効果に応じて調節すること。 初回投与量は2錠を推奨する。その後は必要に応じて投与するが、1日8錠を超えないこと。投与間隔は6時間を下回らないこと

CCDS：企業中核データシート

1.5.3.2 本邦における開発の経緯

本邦では、J&JPRD社のグループ企業であるヤンセンファーマ株式会社（以下、JP社）が、本剤の開発を行った。

前述したとおり、海外での製剤検討によりTRAMとAPAPの適正な配合比が設定された本剤は、海外の抜歯後疼痛に対する比較試験の結果、APAPによる速やかな鎮痛効果の発現とTRAMによる持続的な作用が確認されている。また、同じく海外の亜急性腰痛症を対象とした比較試験の結果、TRAM 50 mgとほぼ等力値となる本剤1錠は、TRAM 50 mgより有害事象の発現割合が低いことが確認されている。更に、様々な慢性疼痛を対象とした複数の比較試験の結果、本剤の広範な鎮痛効果が認められており、複数の作用機序により鎮痛効果を発現する本剤の特性が、臨床成績としても明らかにされている。

これらを踏まえてJP社は、本剤の国内での開発に際しては、海外と同じ製剤をそのまま日本人に応用することの適切性について説明するための試験計画を検討した。すなわち、第I相試験においては、薬物動態と忍容性に関する人種差が無いことを確認し、第II相試験においては、国内未承認のTRAM経口剤を用いた慢性疼痛患者に対する用量探索的な検討により、TRAM経口投与に対する反応性に国内外で大きな違いがないことを確認することで、海外での承認用量範囲を日本人にも適用可能であることが間接的に説明できるものと考えた。また、海外における中等度から高度の急性疼痛の代表的な評価モデルである抜歯後疼痛を対象とした試験³⁰⁾を国内でも同様のデザインで実施し、本剤による速やかな鎮痛効果の発現と持続的な作用に関する再現性を確認することで、日本人に対しても当該配合錠の臨床的意義があることを説明できるものと考えた。更には、NSAIDsでは鎮痛効果が不十分な、様々な疾患に起因する慢性疼痛患者を対象とし

た第Ⅲ相試験（比較試験及び長期投与試験）を実施し、海外での豊富な臨床試験成績と比較考察することで、本剤が日本人においても広く慢性疼痛全般に対して有用性が認められることを説明できると考えた。

JP社は、このような開発方針に従って、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）と20■年■月■日に■■■■■相談（受付番号：■■■■■）を行い、■■■■■

■について助言を得た。また同じく、20■年■月■日に■■■■■相談（受付番号：■■■■）を行い、■■■■■

██████████について助言を受けた。両相談を通じて確認又は助言された主な内容は、以下のとおりであった。

A horizontal bar chart illustrating the distribution of 1000 samples across 10 different categories. The x-axis represents the count of samples, ranging from 0 to 1000. The y-axis lists the categories. The bars are black and have thin white outlines. Category 1 has the highest count, while categories 2, 4, 6, 7, 8, and 10 have the lowest counts.

Category	Count
1	980
2	100
3	100
4	100
5	100
6	100
7	100
8	100
9	100
10	100

JP社は、上記の相談結果を踏まえた各試験計画を立案し、20■年■月■日に初回の治験計画届出を行った後、国内での臨床試験として健康被験者を対象とした臨床薬理試験、変形性膝関節症又は腰痛症患者を対象としたTRAMの探索的試験、抜歯後疼痛患者を対象とした二重盲検比較試験、変形性膝関節症又は腰痛症患者を対象とした二重盲検比較試験、並びに慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験を実施した。

JP社は、これまでに得られた国内外での非臨床試験成績、国内での臨床試験成績、海外での臨床試験成績、並びに海外での市販後の安全性情報等を評価した結果、本邦におけるトラムセット配合錠の非がん性慢性疼痛及び抜歯後の疼痛に対する臨床的有用性が確認されたと判断した。そこで今回、これらの臨床データパッケージをもって、本剤の予定する効能・効果を「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 非がん性慢性疼痛、抜歯後の疼痛」とし、承認申請を行うこととした。

本剤の開発の経緯図を、図1.5-2、図1.5-3、図1.5-4、図1.5-5及び図1.5-6に示す。

1.5.3.3 非臨床試験の概略

1.5.3.3.1 品質に関する試験

本剤は、1錠中に有効成分として TRAM 37.5 mg 及び APAP 325 mg を含有する配合剤で、フィルムコーティング錠として J&JPRD 社で開発された。

本剤の安定性試験は、実生産スケールで製造したロットを用い、PTP 包装又は高密度ポリエチレンボトル包装（500錠）で、長期保存試験（25°C/60%RH、最大36箇月）、中間的試験（30°C/60%RH、6箇月）、加速試験（40°C/75%RH、6箇月）及び光安定性試験（曝露条件で 1000 Ft-c, 1箇月）を実施した。これらの試験成績に基づき、本剤の有効期間を室温 3 年に設定した。

1.5.3.3.2 薬理試験

効力を裏付ける試験として、神経障害性疼痛モデルに対する TRAM の鎮痛作用を検討し、更に急性侵害刺激（マウスのアセチルコリン誘発ライジング）及び炎症性疼痛モデル（アジュバント関節炎ラット）に対する TRAM 及び APAP の併用経口投与による鎮痛作用を単独投与の場合と比較検討した。安全性薬理試験として、TRAM 及び APAP の併用経口投与における安全性薬理コアバッテリー試験を実施し、それぞれ単独投与の場合と比較検討した。

1.5.3.3.3 薬物動態試験

吸収に関する試験として、TRAM 及び APAP を単独又は併用で経口投与、並びに TRAM を静脈内投与後の血漿中濃度推移について検討した。分布に関する試験として、¹⁴C-TRAM を経口及び静脈内投与後の組織内濃度推移、並びに ¹⁴C-TRAM の *in vitro* 血漿たん白結合及び血球移行について検討した。代謝に関する試験として、¹⁴C-TRAM を経口投与後の尿中代謝物、TRAM 及び APAP を単独又は併用で経口投与後の血漿及び尿中代謝物、TRAM の代謝に関するチトクローム P450（以下、CYP）分子種、各 CYP 分子種の活性に及ぼす TRAM の影響、並びに TRAM を経口投与後の肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響について検討した。排泄に関する試験として、¹⁴C-TRAM を経口又は静脈内投与後の尿中排泄について検討した。薬物動態学的薬物相互作用に関する試験として、TRAM と APAP の *in vitro* 代謝における相互作用について検討した。

1.5.3.3.4 毒性試験

TRAM 及び APAP の併用投与における安全性は、ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験及び反復経口投与毒性試験、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施し、TRAM 及び APAP を併用投与した場合と TRAM 又は APAP を単独投与した場合とを比較検討した。

1.5.3.4 臨床試験の概略

1.5.3.4.1 臨床データパッケージの概要

今回の申請にあたっては、国内で実施された臨床試験 5 試験と海外にて実施された臨床試験 2 試験（糖尿病性神経障害性疼痛患者に対する二重盲検比較試験、慢性腰痛症又は変形性関節症患者に対する二重盲検比較からの継続投与試験）の成績を評価資料とし、他に参考資料として、海外にて実施された 16 試験の成績（慢性腰痛症又は変形性関節症患者に対する二重盲検比較試験を含む）を合わせて臨床データパッケージとした。

本剤の臨床データパッケージにおける試験構成を表 1.5-2 に、各試験における主な目的の一覧を表 1.5-3 に示す。

表 1.5-2 臨床データパッケージにおける試験構成

試験番号	試験対象	試験デザイン	実施国	資料番号
JNS013-JPN-01	健康被験者	二重盲検	日本	5.3.3.1.1
JNS013-JPN-02	変形性膝関節症、腰痛症	非盲検	日本	5.3.5.2.1-慢性
JNS013-JPN-03	抜歯後疼痛	二重盲検	日本	5.3.5.1.1-拔歯
JNS013-JPN-04	変形性膝関節症、腰痛症	二重盲検	日本	5.3.5.1.1-慢性
JNS013-JPN-05	慢性疼痛	非盲検	日本	5.3.5.2.4-慢性
CAPSS-237	糖尿病性神経障害性疼痛	二重盲検	米国	5.3.5.1.2-慢性
TRAMAP-ANAG-006 [非盲検期]	慢性腰痛症、変形性関節症	非盲検	米国	5.3.5.2.3-慢性
TRAM-PHI-001	健康被験者	非盲検	米国	5.3.1.1.1
TRAMAP-PHI-001	健康被験者	非盲検	米国	5.3.3.1.3
TRAMAP-PHI-002	健康被験者	非盲検	米国	5.3.3.1.2
TRAMAP-PHI-003	健康被験者	非盲検	米国	5.3.1.1.2
TRAMAP-ANAG-007	抜歯後疼痛	二重盲検	米国	5.3.5.2.1-拔歯
TRAMAP-ANAG-010	抜歯後疼痛	二重盲検	米国	5.3.5.1.2-拔歯
TRAMAP-ANAG-012	抜歯後疼痛	二重盲検	米国	5.3.5.1.3-拔歯
TRAMAP-ANAG-013	抜歯後疼痛	二重盲検	米国	5.3.5.1.4-拔歯
CAPSS-104	変形性関節症	二重盲検	米国	5.3.5.1.3-慢性
CAPSS-112	慢性腰痛症	二重盲検	米国	5.3.5.1.4-慢性
CAPSS-113	線維筋痛症	二重盲検	米国	5.3.5.1.5-慢性
CAPSS-114	変形性関節症	二重盲検	米国	5.3.5.1.6-慢性
PRI/TRP-CAN-1	慢性腰痛症	二重盲検	カナダ	5.3.5.1.7-慢性
CAPSS-105	変形性関節症（疼痛の再燃）	二重盲検	米国	5.3.5.1.8-慢性
GRTF-ZAL1	亜急性腰痛症	二重盲検	フランス イタリア	5.3.5.1.9-慢性
TRAMAP-ANAG-006 [二重盲検期]	慢性腰痛症、変形性関節症	二重盲検	米国	5.3.5.1.10-慢性

白抜き：評価資料、網掛け：参考資料

表 1.5-3 各試験における主な目的の一覧

試験番号	配合剤としての適切性の検討							申請効能に対する有効性・安全性の検討				拔歯後疼痛
	薬物動態 (単回投与)	薬物動態 (反復投与)	薬物動態 (人種の影響)	薬物動態 (食事の影響)	薬物動態 (配合の影響)	配合用量比	TRAM との効力比	配合意義	慢性疼痛			
主な目的									侵害受容性疼痛	神經障害性疼痛	その他の疼痛	長期投与
試験番号												
JNS013-JPN-01	✓	✓	✓	✓								
JNS013-JPN-02							✓					
JNS013-JPN-03								✓				✓
JNS013-JPN-04									✓			
JNS013-JPN-05									✓	✓		✓
CAPSS-237										✓		
TRAMAP-ANAG-006 [非盲検期]									✓			✓
TRAM-PHI-001	✓											
TRAMAP-PHI-001		✓		✓								
TRAMAP-PHI-002	✓			✓								
TRAMAP-PHI-003				✓								
TRAMAP-ANAG-007						✓						✓
TRAMAP-ANAG-010							✓					✓
TRAMAP-ANAG-012								✓				✓
TRAMAP-ANAG-013								✓				✓
CAPSS-104									✓			
CAPSS-112									✓			
CAPSS-113										✓		
CAPSS-114									✓			
PRI/TRP-CAN-1									✓			
CAPSS-105										✓		
GRTF-ZAL1							✓			✓		
TRAMAP-ANAG-006 [二重盲検期]									✓			

白抜き：評価資料、網掛け：参考資料、TRAM：トラマドール塩酸塩

当該臨床データパッケージは、配合剤としての適切性を示す資料と、申請効能に対する有効性、安全性を説明する資料により構成されている。

配合剤としての適切性に関しては、薬物動態学的検討として、国内では単回及び反復投与時の薬物動態、人種及び配合による影響を評価し、食事の影響に関しては海外での検討結果を参照した。また、TRAM と APAP の配合量の適切性については、国内にて TRAM 経口剤に対する慢性疼痛患者での用量反応性に関する結果を検討し、海外での配合割合の検討結果や TRAM との効力比に関する検討結果を参照した。また、TRAM 及び APAP を配合する意義については、国内での単剤投与に対する優越性の検証結果等から評価した。

申請効能に対する有効性に関する検討としては、「非がん性慢性疼痛」に対しては、国内での侵害受容性疼痛に対する検証試験と慢性疼痛全般に対する非盲検試験の結果に、海外での糖尿病性神經障害性疼痛に対する検証試験の結果を加えて評価し、参考として海外での慢性疼痛に対する複数の検証試験結果を引用した。また「拔歯後の疼痛」に対しては、国内での検証試験の結果

により評価し、海外での複数の検証試験結果も参考として示した。本剤の長期投与時の安全性については、国内での慢性疼痛に対する1年間にわたる長期投与試験の結果の他、海外での長期投与試験成績を含めて評価した。

1.5.3.4.2 国内における臨床試験

国内では、第I相として4ステップから成る臨床薬理試験1試験、第II相として慢性疼痛に対するTRAMを用いた臨床試験1試験、第II/III相として抜歯後疼痛に対する臨床試験1試験、並びに第III相として慢性疼痛に対する臨床試験2試験を、それぞれ実施した。なお、第II相を除くいずれの国内試験でも海外市販品と同様、1錠中にTRAM 37.5 mg、APAP 325 mgを含有する製剤を被験薬として使用した。

1.5.3.4.2.1 臨床薬理試験 (JNS013-JPN-01 試験^{評価資料 5.3.3.1.1})

健康被験者に対する本剤の薬物動態学的検討として、単回経口投与時の薬物動態（ステップ1）、1日4錠反復経口投与時の薬物動態における人種差（ステップ2）、1日8錠反復経口投与時の薬物動態（ステップ3）、並びに単回経口投与時の薬物動態に及ぼす配合の影響（ステップ4）を、それぞれ検討した。また、併せて日本人健康被験者に対する本剤の忍容性を確認した。

その結果、ステップ1では、本剤1錠から3錠までの単回経口投与において、トラマドール（以下、TRAM_f）、活性代謝物O-脱メチルトラマドール（以下、M1）及びAPAPの薬物動態に用量比例性を認めた。ステップ2では、各有効成分の血漿中濃度が反復経口投与開始後48時間までにはいずれも定常状態に達し、白人との比較において、人種差も認められなかった。また、ステップ3でもステップ2と同様、各有効成分の血漿中濃度は反復経口投与開始後48時間にはいずれも定常状態に達した。ステップ4では、配合時の薬物動態に相互作用がないことが示された。いずれのステップにおいても、本剤経口投与時の忍容性に問題となる所見は認められなかつた。

1.5.3.4.2.2 慢性疼痛に対する臨床試験

(1) 探索的試験 (JNS013-JPN-02 試験^{評価資料 5.3.5.2.1-慢性})

変形性膝関節症又は腰痛症患者を対象として、本剤の配合成分の一つであるTRAM経口投与時の臨床至適用量の範囲を、非盲検下で探索的に検討した。

変形性膝関節症又は腰痛症108例に対する検討の結果、TRAMは1回25～100 mg、1日4回（100～400 mg/日）の経口投与により十分な鎮痛効果を示し、安全性にも問題が認められなかつたことから、TRAMへの反応性に国内外で大幅な違いは無く、本邦においても海外での臨床推奨用量と同程度の投与量にて臨床適用が可能と推察された。

(2) 検証試験 (JNS013-JPN-04 試験^{評価資料 5.3.5.1.1-慢性})

変形性膝関節症又は腰痛症患者を対象とした、ランダム化治療中止デザインによるプラセボ対照の二重盲検比較試験にて本剤の鎮痛効果と安全性を検証した。

その結果、非盲検期に本剤により鎮痛効果が認められ、二重盲検期に移行した症例（187/277例）において、二重盲検期中に鎮痛効果不十分となり中止されるまでの期間は、本剤がプラセボに対して有意に長く（層別ログランク検定、p=0.0001），本剤の慢性疼痛に対する鎮痛効果が検

証された。本剤の安全性については、オピオイドに特徴的な有害事象が高頻度に認められたもの、有害事象の種類、重症度、発現時期に関して、海外でのこれまでの報告と比べて明らかな違いは認められなかった。

(3) 長期投与試験 (JNS013-JPN-05 試験^{評価資料 5.3.5.2.4-慢性})

各種の慢性疼痛を有する患者を対象として、本剤の長期投与時の鎮痛効果と安全性を検討した。その結果、本剤を投与された種々の慢性疼痛患者 190 例のうち 97 例が途中完了又は 52 週時まで継続された（各々 1 例及び 96 例）。併用治療の変更を制限した治療第 I 期中、本剤の十分な鎮痛効果が認められ、慢性疼痛分類別又は疾患別でも大きな違いはみられなかった。また、日常診療下に近い条件下で継続された治療第 II 期においても効果の減弱はみられなかった。安全性については、オピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象が治療第 I 期の投与初期に高頻度に認められたものの、本剤の長期投与に伴う有害事象の発現頻度の明らかな上昇や新たに問題となる有害事象の発現はみられず、長期投与時における忍容性の低下は認められなかった。

1.5.3.4.2.3 抜歯後疼痛に対する臨床試験 (JNS013-JPN-03 試験^{評価資料 5.3.5.1.1-拔歯})

抜歯後疼痛を有する患者における TRAM, APAP を対照薬とする二重盲検比較試験により、本剤の配合意義及び抜歯後疼痛に対する有用性を検証した。

その結果、本剤は、抜歯後の単回経口投与により、速やかな効果発現と持続的な作用を示し、TRAM, APAP のいずれに対しても有意に高い鎮痛効果が認められた。また、本剤の安全性プロファイルは、TRAM と類似しており、安全性上問題となる所見は認められなかったことから、本剤の配合意義と抜歯後疼痛に対する有用性が確認された。

1.5.3.4.3 海外における臨床試験

海外では、第 I 相として臨床薬理試験を 4 試験、第 II 相として抜歯後疼痛に対する臨床試験 1 試験、第 III 相として抜歯後疼痛に対する臨床試験 3 試験、慢性疼痛に対する臨床試験 9 試験、慢性疼痛に対する長期投与試験（二重盲検比較からの継続投与試験）1 試験が、それぞれ実施されている。

1.5.3.4.3.1 臨床薬理試験

健康被験者を対象とする本剤の薬物動態学的検討としては、単回経口投与時の薬物動態を検討する TRAM-PHI-001 試験^{参考資料 5.3.1.1.1}、反復経口投与時の薬物動態を TRAM 又は APAP と比較検討する TRAMAP-PHI-001 試験^{参考資料 5.3.3.1.3}、単回経口投与時の薬物動態を TRAM 又は APAP と比較検討する TRAMAP-PHI-002 試験^{参考資料 5.3.3.1.2}、並びに単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する TRAMAP-PHI-003 試験^{参考資料 5.3.1.1.2}が実施された。

その結果、本剤の単回経口投与時の TRAM_f, M₁ 及び APAP の各薬物動態は、TRAM 又は APAP 単独での経口投与時と比べて有意な差はなく、配合による影響は認められなかった。本剤を 1 日 4 回 7 日間反復経口投与したときの定常状態における TRAM_f 及び M₁ の薬物動態は、TRAM を単独で経口投与したときに比べていくつかのパラメータで低値を示したもの、その差はわずかであり、APAP の薬物動態についても単独で経口投与したときと比べて明らかな違いはなかった。また、本剤を食後（高脂肪食）投与した場合、TRAM_f 及び APAP の t_{max} は空腹時投与

よりも統計学的に有意な延長を示したが、各バイオアベイラビリティに及ぼす明らかな食事の影響は認められなかった。

1.5.3.4.3.2 慢性疼痛に対する臨床試験

(1) 検証試験

1) 侵害受容性疼痛

侵害受容性疼痛に関しては、慢性腰痛症又は変形性関節症患者を対象として APAP 300 mg/コデインリン酸塩（以下、COD）30 mg 配合剤と比較する TRAMAP-ANAG-006 試験 [二重盲検期] 参考資料 5.3.5.1.10-慢性、並びにプラセボ対照の検証試験として変形性関節症患者に対する CAPSS-104 試験 参考資料 5.3.5.1.3-慢性 と CAPSS-114 試験 参考資料 5.3.5.1.6-慢性、慢性腰痛症患者に対する CAPSS-112 試験 参考資料 5.3.5.1.4-慢性 及び PRI/TRP-CAN-1 試験 参考資料 5.3.5.1.7-慢性 がそれぞれ実施された。

その結果、本剤の鎮痛効果は APAP 300 mg/COD 30 mg とほぼ等力価であり、安全性にも大きな問題はなかった。プラセボ対照の検証試験のうち、変形性関節症患者に対する CAPSS-104 試験では鎮痛効果に有意差が認められなかつたが、その他のいずれの試験においても本剤はプラセボに対して有意に高い鎮痛効果を示した。

2) 神経障害性疼痛

神経障害性疼痛に関しては、プラセボ対照の検証試験として、糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とする CAPSS-237 試験 評価資料 5.3.5.1.2-慢性 が実施された。

本試験の結果、本剤は糖尿病性神経障害性疼痛に対して明らかな鎮痛効果を示し、安全性に大きな問題も無かつた。

3) その他の疼痛

その他の疼痛に対しては、プラセボ対照の検証試験として、線維筋痛症患者を対象とする CAPSS-113 試験 参考資料 5.3.5.1.5-慢性 及び変形性関節症（疼痛の再燃）を認めた患者を対象とする CAPSS-105 試験 参考資料 5.3.5.1.8-慢性 が実施され、TRAM 対照の検証試験として、亜急性腰痛症患者を対象とする GRTF-ZAL1 試験 参考資料 5.3.5.1.9-慢性 が実施された。

これらの試験の結果、本剤は線維筋痛症及び変形性関節症の再燃に対して有意な鎮痛効果を示し、安全性にも問題は無かつた。また、亜急性腰痛症に対して本剤の 1錠（TRAM 37.5 mg/APAP 325 mg）は TRAM 50 mg とほぼ同等の鎮痛効果を示し、有害事象の発現割合は本剤が TRAM に対して有意に低かつた。

(2) 長期投与試験

慢性腰痛症又は変形性関節症患者を対象とした TRAMAP-ANAG-006 試験 [非盲検期] 評価資料 5.3.5.2.3-慢性 では、4週間の二重盲検期終了後に、非盲検下で最長 23 カ月までの本剤の長期投与が行われた。

その結果、解析対象とした 403 例中のうち、完了例は 154 例（38%）であった。最大 1 日投与錠数は投与 2 カ月以降ほぼ一定で、期間中の平均 1 日投与錠数は 4.2 錠であった。また、本剤は長期投与時においても安全性プロファイルに明らかな変化は認められなかつた。

1.5.3.4.3.3 抜歯後疼痛に対する臨床試験

抜歯後疼痛を有する患者に対する第Ⅱ相では、TRAM, APAP の配合量を検討する TRAMAP-ANAG-007 試験^{参考資料 5.3.5.2.1-拔歯}が実施され、その後の第Ⅲ相では、TRAM, APAP, イブプロフェン（以下、IBF）及びプラセボを対照薬として本剤の有用性を検証する TRAMAP-ANAG-010 試験^{参考資料 5.3.5.1.2-拔歯}, TRAMAP-ANAG-012 試験^{参考資料 5.3.5.1.3-拔歯}及び TRAMAP-ANAG-013 試験^{参考資料 5.3.5.1.4-拔歯}が実施された。

その結果、TRAM 50 mg/APAP 650 mg は、TRAM 50 mg より有意に高い鎮痛効果を示し、APAP 650 mg に対しても痛みの強度の変化量の総和（SPID）をはじめとする幾つかの評価項目について統計学的な有意差を示した。TRAM 25 mg/APAP 650 mg は、TRAM 25 mg より有意に高い鎮痛効果を示したが、APAP 650 mg とは有意差が認められなかった。本剤の 2 錠単回投与は、3 試験において同様に TRAM 75 mg, APAP 650 mg 及びプラセボに対して有意に優れ、IBF 400 mg とほぼ同等の鎮痛効果を示した。また、いずれの試験でも本剤の忍容性は良好であり、抜歯後疼痛に対する有用性が示された。

区分	試験項目		1970～1979 (昭45～昭54)	1980～1989 (昭55～平1)	1990～1999 (平2～平11)	2000～2009 (平12～平21)
品質に関する試験	規格及び試験方法					
	安定性	J&JPRD				
		Titusville				
		Latina				
薬理試験	効力を裏付ける試験 (TRAM, TRAM/APAP)					
	安全性薬理試験 (TRAM/APAP)					
薬物動態試験	吸收	イヌ単回静脈内 (TRAM) マウス14日間経口 (TRAM) ラット21日間経口 (TRAM/APAP) ラット3ヵ月間経口 (TRAM/APAP)				
		イヌ4週間経口 (TRAM/APAP) イヌ3ヵ月間経口 (TRAM/APAP)				
	分布	ラット経口組織内濃度 (TRAM) ラット静脈内組織内濃度 (TRAM) 血漿たん白結合・血球移行 (TRAM)				

国内で実施した試験：■---■，海外で実施した試験：●---●，〔 〕内は参考資料とした試験，TRAM：トラマドール塩酸塩，APAP：アセトアミノフェン

図 1.5-2 トラムセット配合錠の開発の経緯

区分	試験項目	1970～1979 (昭45～昭54)	1980～1989 (昭55～平1)	1990～1999 (平2～平11)	2000～2009 (平12～平21)
薬物動態試験	代謝	ラット・イヌ尿中代謝物 (TRAM) イヌ血漿・尿中代謝物 (TRAM/APAP)			
		代謝酵素の同定 (TRAM)			
		代謝酵素の阻害 (TRAM)			
		マウス代謝酵素系への影響 (TRAM)			
		ラット代謝酵素系への影響 (TRAM)			
	排泄	イヌ代謝酵素系への影響 (TRAM)			
		マウス尿中排泄 (TRAM)			
		ラット尿中排泄 (TRAM)			
		ウサギ尿中排泄 (TRAM)			
		イヌ尿中排泄 (TRAM)			
	薬物動態学的 (非臨床)	代謝に関する 薬物相互作用 (TRAM/APAP)			

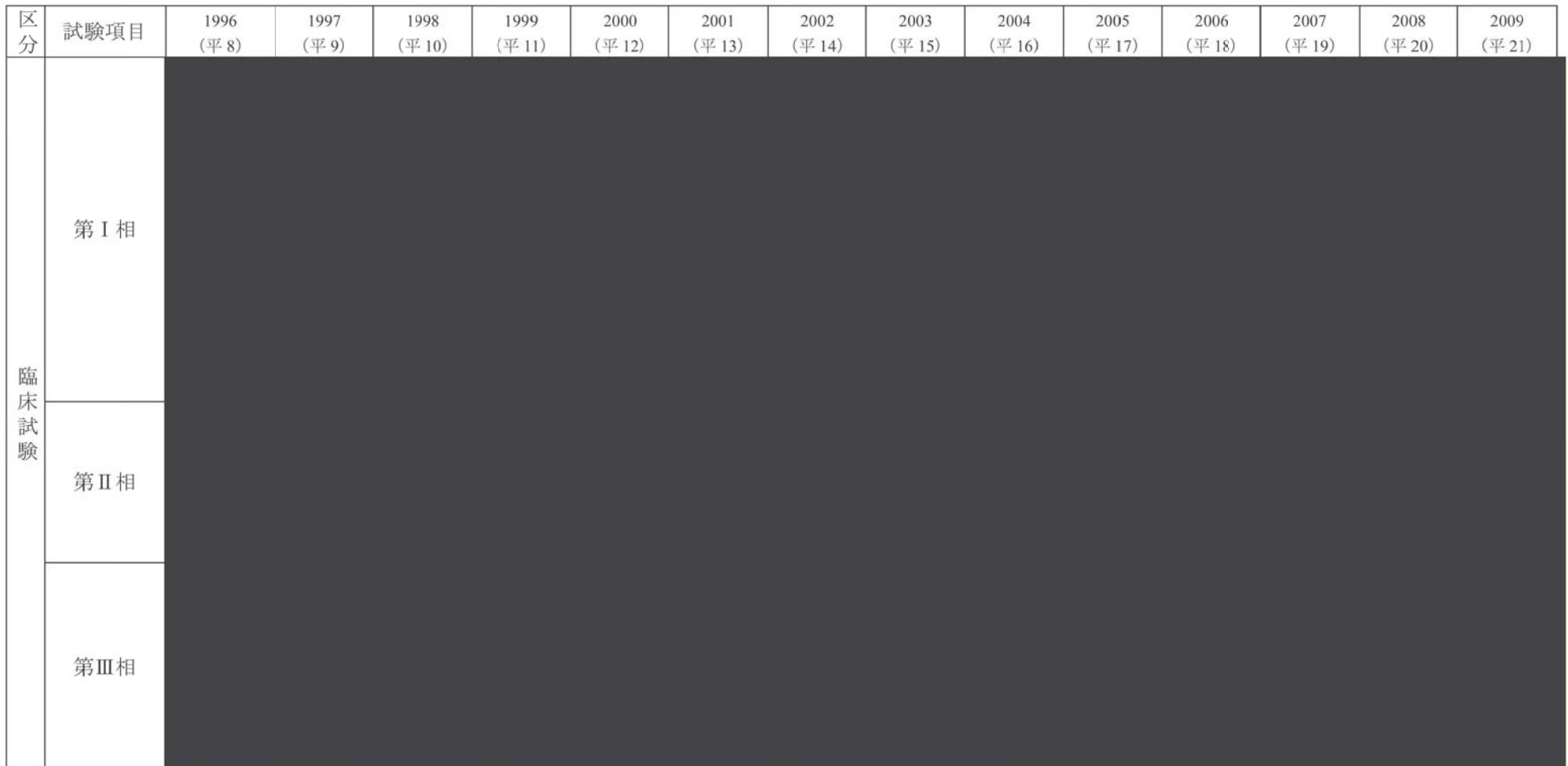
海外で実施した試験：●----●，〔 〕内は参考資料とした試験，TRAM：トラマドール塩酸塩，APAP：アセトアミノフェン

図 1.5-3 トランセット配合錠の開発の経緯

区分	試験項目	1970～1979 (昭45～昭54)	1980～1989 (昭55～平1)	1990～1999 (平2～平11)	2000～2009 (平12～平21)
毒性試験	単回投与毒性	ラット経口 (TRAM/APAP) イヌ経口 (TRAM/APAP)			
	反復投与毒性	ラット4週間経口 (TRAM/APAP) ラット3ヵ月間経口 (TRAM/APAP) イヌ4週間経口 (TRAM/APAP) イヌ3ヵ月間経口 (TRAM/APAP)			
	生殖発生毒性	ラット胚・胎児発生 に関する試験 (TRAM/APAP)			

海外で実施した試験：●----●，〔 〕内は参考資料とした試験，TRAM：トラマドール塩酸塩，APAP：アセトアミノフェン

図 1.5-4 トラムセット配合錠の開発の経緯



国内で実施した試験：■---■，海外で実施した試験：●---●，〔 〕内は参考資料とした試験

図 1.5-5 トランセット配合錠の開発の経緯

区分	試験項目	1996 (平8)	1997 (平9)	1998 (平10)	1999 (平11)	2000 (平12)	2001 (平13)	2002 (平14)	2003 (平15)	2004 (平16)	2005 (平17)	2006 (平18)	2007 (平19)	2008 (平20)	2009 (平21)
臨床試験	第III相														

海外で実施した試験：●---●，〔 〕内は参考資料とした試験

図 1.5-6 トランセット配合錠の開発の経緯

1.5.4 参考文献

- 1) 満島隆, 川面博, 石井敏行, 北野高史, 辻見善一. 新鎮痛薬 1-(m-methoxyphenyl)-2-dimethylamino methyl cyclohexanol (1) hydrochloride (K-315)の薬理学的研究. 日薬理誌. 1973;68:437-45.
- 2) Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1988;38(11):877-80.
- 3) Driessens B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain *in vitro*. Br. J. Pharmacol. 1992;105:147-51.
- 4) Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. Br. J. Anaesth. 1997;79:352-6.
- 5) Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full *in vitro* analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999;96:7563-8.
- 6) Physicians' Desk Reference®. 2006;1843.
- 7) 太田孝一. モルヒネ以外のオピオイド製剤とその特徴. In: 並木昭義, 表圭一, editors. オピオイド. 第1版. 克誠堂出版; 2005. p.75-89.
- 8) Cossmann M, Kohnen C. General tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride. Rev. Contemp. Pharmacother. 1995; 6: 513-31.
- 9) カロナール®錠 200, カロナール®錠 300添付文書(2007年11月改訂).
- 10) Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second edition. IASP press; 1994.
- 11) 牛田亨宏, 池内昌彦, 茅原泰子. 痛みの訴えが最も多い整形外科では. In: 熊澤孝朗, editor. 痛みのケア 慢性痛, がん性疼痛へのアプローチ. 第1版. 照林社; 2006. p.92-108.
- 12) 服部政治. 日本における慢性疼痛保有率. 日薬理誌. 2006;127:176-80.
- 13) 表圭一. 痛みと薬, そして慢性痛症に対しては? In: 熊澤孝朗, editor. 痛みのケア 慢性痛, がん性疼痛へのアプローチ. 第1版. 照林社; 2006. p.166-78.
- 14) 花岡一雄, 有田英子, 井手康雄, 田上惠. 侵害受容性慢性疼痛疾患. In: 宮崎東洋, 北出利勝, editors. 慢性疼痛の理解と医療連携. 第1版. 真興交易(株)医書出版部; 2008. p.2-13.
- 15) Bacon TH, Hole JG, North M, Burnett I. Analgesic efficacy of sustained release paracetamol in patients with osteoarthritis of the knee. Br J Clin Pharmacol. 2002;53:629-36.
- 16) Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis. 2004;63:923-30.

- 17) Zhang W, Jones A, Doherty M. Dose paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? : a meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2004;63:901-7.
- 18) オーストラリア治療ガイドライン委員会. 医薬品・治療研究会, editor. 鎮痛・解熱治療ガイドライン. 第1版. 医薬ビジラントスセンター; 2000.
- 19) 山崎竜太, 川合眞一, 山中寿, 宗圓聰, 的場元弘, 道脇幸博, et al. 疼痛性疾患. In: 川合眞一, editor. 非ステロイド抗炎症薬の選び方と使い方. 南江堂; 2002.p.30-48.
- 20) 那須耀夫. 腰痛症に対するアセトアミノフェン（カルナール）の効果. 診断と治療. 2004;92(11):176-8.
- 21) Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS perspective -1997. The Journal of Rheumatology. 1998;25(51):8-16.
- 22) 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, The Journal of Pain. 2009;10(2):113-30.
- 23) 世界保健機関（武田文和訳）, editor. がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法—. 第2版. 金原出版; 1996.
- 24) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003;60:1524-34.
- 25) Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. Clin Ther. 2004;26:951-79.
- 26) 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.
- 27) 財団法人 8020 推進財団. 永久歯の抜歯原因調査報告書. 2005.
- 28) 中野みゆき, 山口晃, 竹本真一郎, 佐野公人, 東理十三雄. 下顎埋伏智歯抜歯術後の疼痛に対するアセトアミノフェン（カルナール[®]）の臨床効果. 日口誌. 2004;17(2):205-10.
- 29) 佐野公人, 水谷太尊, 島田路征, 永田和裕, 新海航一, 関本恒夫. 日本歯科大学新潟歯学部附属病院におけるアセトアミノフェン（カルナール[®]）の使用経験. 歯学 91. 2004;(春季特集号):102-4.
- 30) EMEA. CPMP: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. 2002.

トラムセット配合錠

第1部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

トラムセット配合錠（以下、本剤）は70の国と地域で承認されている。承認された効能・効果は米国、インドネシア、ペルーでは「急性疼痛の管理」、59の国と地域では「中等度から高度（または、やや高度）の疼痛の管理（治療）」である。そのうち、カナダ、中国、韓国、スイスは初回承認時には急性疼痛に限定された効能・効果であったが、その後、効能追加申請を行い、慢性疼痛に対する効能が承認された。

欧米主要国での適応症を表1.6-1に、外国における承認取得状況（2010年8月現在）を表1.6-2に示す。

5頁以降に本剤の企業中核データシート（CCDS；20■年■月改訂第■版、原文）並びに米国、英国及びカナダにおける添付文書（原文及び和訳）を示す（表1.6-3、1.6-4、1.6-5、1.6-6、1.6-7、1.6-8、1.6-9）。CCDS及び米国、英国及びカナダの添付文書における「Ultracet」及び「Tramacet」は、外国における本剤の販売名である。

表 1.6-1 欧米主要国における適応症

国名	適応症
米国	the short-term (five days or less) management of acute pain 急性疼痛に対する短期間（5日間以下）の管理
カナダ	the management of moderate to moderately severe pain in adults 成人における中等度からやや高度の疼痛の管理
フランス ¹	le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses 中等度から高度の疼痛症状に対する治療
英国	the symptomatic treatment of moderate to severe pain 中等度から高度の疼痛症状に対する治療
ドイツ	zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen 中等度から高度の疼痛症状に対する治療

¹ EUでの相互認証における参照国

表 1.6-2 外国における承認取得状況

(2010年8月現在)

国名	初回承認時効能		初回承認年月	効能追加 (慢性疼痛*)	効能追加年月
	慢性疼痛*	急性疼痛 のみ			
アルゼンチン	○		2003年3月	—	—
アルバ	○		2004年1月	—	—
オーストリア	○		2005年5月	—	—
ベルギー	○		2003年1月	—	—
ブラジル	○		2002年8月	—	—
ボリビア**			2003年10月		
ボスニア ヘルツェゴビナ	○		2008年6月	—	—
カナダ	—	○	2005年7月	○	2008年2月
中国	—	○	2005年4月	○	2008年12月
チリ	○		2002年1月	—	—
コロンビア	○		2005年4月	—	—
コスタリカ	○		2003年12月	—	—
クロアチア	○		2005年4月	—	—
キュラソー**			2003年11月		
チェコ	○		2002年9月	—	—
ドミニカ	○		2004年5月	—	—
エクアドル	○		2003年5月	—	—
エジプト	○		2009年5月	—	—
エルサルバドル	○		2004年4月	—	—
エストニア	○		2004年3月	—	—
フランス	○		2002年4月	—	—
ドイツ	○		2003年3月	—	—
ギリシア	○		2008年5月	—	—
ガテマラ	○		2003年8月	—	—
ホンジュラス	○		2003年11月	—	—
香港	○		2003年1月	—	—
ハンガリー	○		2008年5月	—	—
アイスランド	○		2002年12月	—	—
インド	○		2002年5月	—	—
インドネシア	—	○	2006年2月	—	—
アイルランド	○		2008年2月	—	—
イスラエル	○		2007年1月	—	—
ジャマイカ**			2003年11月		
クウェート	○		2004年8月	—	—
ラトビア	○		2004年4月	—	—
レバノン	○		2005年1月	—	—
ルクセンブルク	○		2002年12月	—	—
マレーシア	○		2005年12月	—	—
メキシコ	○		2000年12月	—	—
オランダ	○		2003年1月	—	—
ニカラグア	○		2004年2月	—	—
パナマ	○		2003年11月	—	—

表 1.6-2 外国における承認取得状況（続き）

国名	初回承認時効能		初回承認年月	効能追加 (慢性疼痛*)	効能追加年月
	慢性疼痛*	急性疼痛 のみ			
パラグアイ**			2006年1月		
ペルー	—	○	2002年10月	—	—
フィリピン	○		2003年9月	—	—
ポーランド	○		2004年4月	—	—
ポルトガル	○		2005年1月	—	—
韓国	—	○	2001年12月	○	2003年12月
ルーマニア	○		2005年3月	—	—
ロシア	○		2004年4月	—	—
サウジアラビア	○		2006年12月	—	—
シンガポール	○		2003年9月	—	—
スロバキア	○		2004年4月	—	—
スロベニア	○		2005年2月	—	—
南アフリカ**			2002年9月		
スペイン	○		2002年12月	—	—
スイス	—	○	2002年9月	○	2006年1月
台湾	○		2003年2月	—	—
タイ	○		2002年12月	—	—
トリニダードトバコ**			2003年10月		
チュニジア	○		2008年5月	—	—
トルコ	○		2006年7月	—	—
ウクライナ	○		2004年8月	—	—
アラブ首長国連邦	○		2005年7月	—	—
英國	○		2003年9月	—	—
米国	—	○	2001年8月	—	—
ウルグアイ**			2003年5月		
ベネズエラ	○		2003年10月	—	—
ベトナム**			2008年5月		
イエメン	○		2007年9月	—	—

* 「中等度から（やや）高度の疼痛の管理」といった慢性疼痛を含む効能・効果

** 2010年8月27日現在で承認効能の確認がとれていない国

表 1.6-3 企業中核データシート (CCDS)
(20■年■月改訂)



CORE DATA SHEET

**PRIMIZA™ Tablets
TRAMACET™ Tablets
ULTRACET™ Tablets**

(37.5 mg Tramadol Hydrochloride/325 mg Acetaminophen)





2 ~ 1 9

表 1.6-4 米国添付文書
(2009 年 9 月改訂)

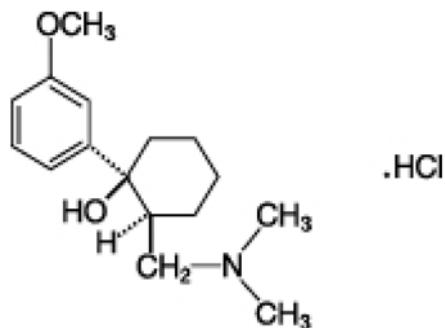
ULTRACET®
(tramadol hydrochloride/acetaminophen)
Tablets

Full Prescribing Information

DESCRIPTION

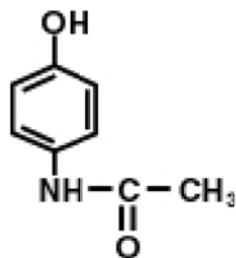
ULTRACET® (tramadol hydrochloride/acetaminophen) Tablets combines two analgesics, tramadol 37.5 mg and acetaminophen 325 mg.

The chemical name for tramadol hydrochloride is $(\pm)cis$ -2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride. Its structural formula is:



The molecular weight of tramadol hydrochloride is 299.84. Tramadol hydrochloride is a white, bitter, crystalline and odorless powder.

The chemical name for acetaminophen is *N*-acetyl-p-aminophenol. Its structural formula is:



The molecular weight of acetaminophen is 151.17. Acetaminophen is an analgesic and antipyretic agent which occurs as a white, odorless, crystalline powder, possessing a slightly bitter taste.

ULTRACET® tablets contain 37.5 mg tramadol hydrochloride and 325 mg acetaminophen and are light yellow in color. Inactive ingredients in the tablet are powdered cellulose, pregelatinized corn starch, sodium starch glycolate, corn starch,

magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol, polysorbate 80, titanium dioxide, iron oxide, and carnauba wax.

CLINICAL PHARMACOLOGY

The following information is based on studies of tramadol alone or acetaminophen alone, except where otherwise noted:

Pharmacodynamics

ULTRACET® contains tramadol and acetaminophen. 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 **CLINICAL PHARMACOLOGY, 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 tramadol.

Apart from analgesia, tramadol administration may produce a constellation of symptoms (including dizziness, somnolence, nausea, constipation, sweating and pruritus) similar to that of other opioids.

Acetaminophen is a non-opiate, non-salicylate analgesic.

Pharmacokinetics

Tramadol is administered as a racemate and both the [-] and [+] forms of both tramadol and M1 are detected in the circulation. The pharmacokinetics of plasma tramadol and acetaminophen following oral administration of one ULTRACET® tablet are shown in Table 1. Tramadol has a slower absorption and longer half-life when compared to acetaminophen.

Table 1: Summary of Mean (\pm SD) Pharmacokinetic Parameters of the (+)- and (-) Enantiomers of Tramadol and M1 and Acetaminophen Following A Single Oral Dose Of One Tramadol/Acetaminophen Combination Tablet (37.5 mg/325 mg) in Volunteers

Parameter ^a	(+)-Tramadol	(-)-Tramadol	(+)-M1	(-)-M1	acetaminophen
C _{max} (ng/mL)	64.3 (9.3)	55.5 (8.1)	10.9 (5.7)	12.8 (4.2)	4.2 (0.8)
t _{max} (h)	1.8 (0.6)	1.8 (0.7)	2.1 (0.7)	2.2 (0.7)	0.9 (0.7)
CL/F (mL/min)	588 (226)	736 (244)	-	-	365 (84)
t _{1/2} (h)	5.1 (1.4)	4.7 (1.2)	7.8 (3.0)	6.2 (1.6)	2.5 (0.6)

^a For acetaminophen, C_{max} was measured as μ g/mL.

A single dose pharmacokinetic study of ULTRACET® in volunteers showed no drug interactions between tramadol and acetaminophen. Upon multiple oral dosing to steady state, however, the bioavailability of tramadol and metabolite M1 was lower for the combination tablets compared to tramadol administered alone. The decrease in AUC was 14% for (+)-tramadol, 10.4% for (-)-tramadol, 11.9% for (+)-M1 and 24.2% for (-)-M1. The cause of this reduced bioavailability is not clear. Following single- or multiple-dose administration of ULTRACET®, no significant change in acetaminophen pharmacokinetics was observed when compared to acetaminophen given alone.

Absorption

The absolute bioavailability of tramadol from ULTRACET® tablets has not been determined. Tramadol hydrochloride has a mean absolute bioavailability of approximately 75% following administration of a single 100 mg oral dose of ULTRAM® tablets. The mean peak plasma concentration of racemic tramadol and M1 after administration of two ULTRACET® tablets occurs at approximately two and three hours, respectively, post-dose.

Peak plasma concentrations of acetaminophen occur within one hour and are not affected by co-administration with tramadol. Oral absorption of acetaminophen following administration of ULTRACET® occurs primarily in the small intestine.

Food Effects

When ULTRACET® was administered with food, the time to peak plasma concentration was delayed for approximately 35 minutes for tramadol and almost one hour for acetaminophen. However, peak plasma concentrations, and the extents of absorption, of tramadol and acetaminophen were not affected. The clinical significance of this difference is unknown.

Distribution

The volume of distribution of tramadol was 2.6 and 2.9 L/kg in male and female subjects, respectively, following a 100 mg intravenous dose. The binding of tramadol to human plasma proteins is approximately 20% and 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.

Acetaminophen appears to be widely distributed throughout most body tissues except fat. Its apparent volume of distribution is about 0.9 L/kg. A relative small portion (~20%) of acetaminophen is bound to plasma protein.

Metabolism

Following oral administration, tramadol is extensively metabolized by a number of pathways, including CYP2D6 and CYP3A4, as well as by conjugation of parent and metabolites. Approximately 30% of the dose is excreted in the urine as unchanged drug, whereas 60% of the dose is excreted as metabolites. The major metabolic pathways appear to be *N*- and *O*-demethylation and glucuronidation or sulfation in the liver. Metabolite M1 (*O*-desmethyltramadol) 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 **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Approximately 7% of the population has reduced activity of the CYP2D6 isoenzyme of cytochrome P450. These individuals are “poor metabolizers” of debrisoquine, dextromethorphan, tricyclic antidepressants, among other drugs. Based on a population PK analysis of Phase 1 studies in healthy subjects, concentrations of tramadol were approximately 20% higher in “poor metabolizers” versus “extensive metabolizers”, while M1 concentrations were 40% lower. *In vitro* drug interaction studies in human liver microsomes indicates that inhibitors of CYP2D6 such as fluoxetine and its metabolite norfluoxetine, amitriptyline and quinidine inhibit the metabolism of tramadol to various degrees. The full pharmacological impact of these alterations in terms of either efficacy or safety is unknown. Concomitant use of SEROTONIN re-uptake INHIBITORS and MAO INHIBITORS may enhance the risk of adverse events, including seizure (see **WARNINGS**) and serotonin syndrome.

Acetaminophen is primarily metabolized in the liver by first-order kinetics and involves three principal separate pathways:

- a) conjugation with glucuronide;
- b) conjugation with sulfate; and
- c) oxidation via the cytochrome, P450-dependent, mixed-function oxidase enzyme pathway to form a reactive intermediate metabolite, which conjugates with glutathione and is then further metabolized to form cysteine and mercapturic acid conjugates. The principal cytochrome P450 isoenzyme

involved appears to be CYP2E1, with CYP1A2 and CYP3A4 as additional pathways.

In adults, the majority of acetaminophen is conjugated with glucuronic acid and, to a lesser extent, with sulfate. These glucuronide-, sulfate-, and glutathione-derived metabolites lack biologic activity. In premature infants, newborns, and young infants, the sulfate conjugate predominates.

Elimination

Tramadol is eliminated primarily through metabolism by the liver and the metabolites are eliminated primarily by the kidneys. The plasma elimination half-lives of racemic tramadol and M1 are approximately 5-6 and 7 hours, respectively, after administration of ULTRACET®. The apparent plasma elimination half-life of racemic tramadol increased to 7-9 hours upon multiple dosing of ULTRACET®.

The half-life of acetaminophen is about 2 to 3 hours in adults. It is somewhat shorter in children and somewhat longer in neonates and in cirrhotic patients. Acetaminophen is eliminated from the body primarily by formation of glucuronide and sulfate conjugates in a dose-dependent manner. Less than 9% of acetaminophen is excreted unchanged in the urine.

Special Populations

Renal

The pharmacokinetics of ULTRACET® in patients with renal impairment has not been studied. Based on studies using tramadol alone, excretion of tramadol and metabolite M1 is reduced in patients with creatinine clearance of less than 30 mL/min, adjustment of dosing regimen in this patient population is recommended (see **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 based on studies using tramadol alone.

Hepatic

The pharmacokinetics and tolerability of ULTRACET® in patients with impaired hepatic function has not been studied. Since tramadol and acetaminophen are both extensively metabolized by the liver, the use of ULTRACET® in patients with hepatic impairment is not recommended (see **PRECAUTIONS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Geriatric

A population pharmacokinetic analysis of data obtained from a clinical trial in patients with chronic pain treated with ULTRACET® which included 55 patients

between 65 and 75 years of age and 19 patients over 75 years of age, showed no significant changes in pharmacokinetics of tramadol and acetaminophen in elderly patients with normal renal and hepatic function (see **PRECAUTIONS, Geriatric Use**).

Gender

Tramadol clearance was 20% higher in female subjects compared to males on four phase I studies of ULTRACET® in 50 male and 34 female healthy subjects. The clinical significance of this difference is unknown.

Pediatric

Pharmacokinetics of ULTRACET® tablets has not been studied in pediatric patients below 16 years of age.

CLINICAL STUDIES

Single Dose Studies for Treatment of Acute Pain

In pivotal single-dose studies in acute pain, two tablets of ULTRACET® administered to patients with pain following oral surgical procedures provided greater relief than placebo or either of the individual components given at the same dose. The onset of pain relief after ULTRACET® was faster than tramadol alone. Onset of analgesia occurred in less than one hour. The duration of pain relief after ULTRACET® was longer than acetaminophen alone. Analgesia was generally comparable to that of the comparator, ibuprofen.

INDICATIONS AND USAGE

ULTRACET® is indicated for the short-term (five days or less) management of acute pain.

CONTRAINDICATIONS

ULTRACET® should not be administered to patients who have previously demonstrated hypersensitivity to tramadol, acetaminophen, any other component of this product or opioids. ULTRACET® is contraindicated in any situation where opioids are contraindicated, including acute intoxication with any of the following: alcohol, hypnotics, narcotics, centrally acting analgesics, opioids or psychotropic drugs. ULTRACET® may worsen central nervous system and respiratory depression in these patients.

WARNINGS

Seizure Risk

Seizures have been reported in patients receiving tramadol within the recommended dosage range. Spontaneous post-marketing reports indicate that

seizure risk is increased with doses of tramadol above the recommended range. Concomitant use of tramadol 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 also **WARNINGS, Use with MAO Inhibitors and Serotonin Re-uptake Inhibitors**),
- 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 seizure.

Suicide Risk

- **Do not prescribe ULTRACET[®] for patients who are suicidal or addiction-prone.**
- **Prescribe ULTRACET[®] with caution for patients taking tranquilizers or antidepressant drugs and patients who use alcohol in excess and who suffer from emotional disturbance or depression.**

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.

Tramadol-related deaths have occurred in patients with previous histories of emotional disturbances or suicidal ideation or attempts as well as histories of misuse of tranquilizers, alcohol, and other CNS-active drugs (see **WARNINGS, Risk of Overdosage**).

Serotonin Syndrome Risk

The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome may occur with the use of tramadol products, including ULTRACET[®], particularly with concomitant use of serotonergic drugs such as SSRIs, SNRIs, TCAs, MAOIs, and triptans, with drugs which impair metabolism of serotonin (including