2024 年 11 月改訂（第 7 版）

日本標準商品分類番号：871149

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤
トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠
トアラセット®配合錠「NIG」
TOARASET® Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中トラマドール塩酸塩 37.500mg、アセトアミノフェン 325.000mg 含有
一般名	和　名：トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン 洋　名：Tramadol Hydrochloride、Acetaminophen
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2018 年　8 月 15 日 薬価基準収載：2023 年　5 月 24 日 販 売 開 始：2018 年 12 月 14 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発　売　元：日医工株式会社 販　　売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 8 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……6

1．剤形……6
2．製剤の組成……6
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……9
9．溶出性……9
10．容器・包装……11
11．別途提供される資材類……11
12．その他……11

Ⅴ．治療に関する項目……12

1．効能又は効果……12
2．効能又は効果に関連する注意……12
3．用法及び用量……12
4．用法及び用量に関連する注意……12
5．臨床成績……13

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……15

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……15
2．薬理作用……15

Ⅶ．薬物動態に関する項目……16

1．血中濃度の推移……16
2．薬物速度論的パラメータ……19
3．母集団（ポピュレーション）解析……19
4．吸収……19
5．分布……19
6．代謝……20
7．排泄……20
8．トランスポーターに関する情報……20
9．透析等による除去率……20
10．特定の背景を有する患者……20
11．その他……21

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……22

1．警告内容とその理由……22
2．禁忌内容とその理由……22
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……23
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……23
5．重要な基本的注意とその理由……23
6．特定の背景を有する患者に関する注意……24
7．相互作用……28
8．副作用……30
9．臨床検査結果に及ぼす影響……32
10．過量投与……32
11．適用上の注意……32
12．その他の注意……33

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……34

1．薬理試験……34
2．毒性試験……34

Ⅹ．管理的事項に関する項目……35

1．規制区分……35
2．有効期間……35
3．包装状態での貯法……35
4．取扱い上の注意点……35
5．患者向け資材……35

６．同一成分・同効薬 35
７．国際誕生年月日 35
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 35
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 35
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35
11．再審査期間 35
12．投薬期間制限に関する情報 35
13．各種コード 36
14．保険給付上の注意 36

ＸＩ．文献 37

１．引用文献 37
２．その他の参考文献 37

ＸⅡ．参考資料 38

１．主な外国での発売状況 38
２．海外における臨床支援情報 38

ＸⅢ．備考 40

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 40
２．その他の関連資料 42

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
APAP	アセトアミノフェン
TRAM	トラマドール

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤はトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェンを有効成分とする慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤である。

「トアラセット配合錠「武田テバ」」は、武田テバファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月 15 日に承認を取得し、2018 年 12 月 14 日に販売を開始した。（薬生審査発 0311 第 3 号（平成 28 年 3 月 11 日）に基づき承認申請）

2023 年 5 月 1 日、「トアラセット配合錠「武田テバ」」は武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。2023 年 5 月 24 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤はトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェンを有効成分とする慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤である。

（２）重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、痙攣、意識消失、依存性、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎障害、喘息発作の誘発、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少症、呼吸抑制、薬剤性過敏症症候群が報告されている。（「Ⅷ．8.（1） 重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）識別性を高めるため、錠剤に販売名、成分名を印字した。

（２）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに販売名、成分名、含量を表示した。

（３）PTP シートは、オモテ面に「疼痛治療剤」、ウラ面に GS1 データバーを 5 箇所表記した。

（４）個装箱は販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

トアラセット配合錠「NIG」

（２）洋名

TOARASET Combination Tablets

（３）名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が商標登録した後発医薬品の統一ブランド名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

〈トラマドール塩酸塩〉

トラマドール塩酸塩（JAN）

〈アセトアミノフェン〉

アセトアミノフェン（JAN）

（２）洋名（命名法）

〈トラマドール塩酸塩〉

Tramadol Hydrochloride（JAN）、tramadol（INN）

〈アセトアミノフェン〉

Acetaminophen（JAN）、paracetamol（INN）

（３）ステム（stem）

〈トラマドール塩酸塩〉

その他の鎮痛薬：-adol

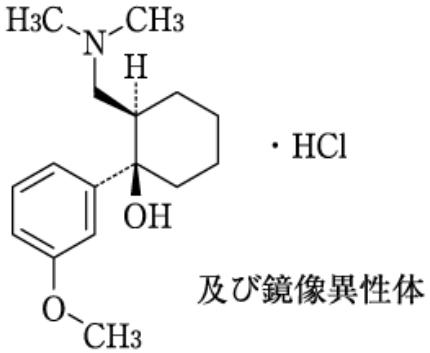
〈アセトアミノフェン〉

不明

３．構造式又は示性式

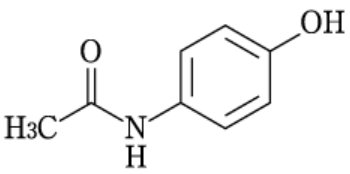
〈トラマドール塩酸塩〉

化学構造式：



〈アセトアミノフェン〉

化学構造式：



４．分子式及び分子量

〈トラマドール塩酸塩〉

分子式：$C_{16}H_{25}NO_2$・HCl

分子量：299.84

〈アセトアミノフェン〉

分子式：$C_8H_9NO_2$

分子量：151.16

５．化学名（命名法）又は本質

〈トラマドール塩酸塩〉

（1*RS*,2*RS*）-2-[（Dimethylamino）methyl]-1-（3-methoxyphenyl）cyclohexanol monohydrochloride（IUPAC）

〈アセトアミノフェン〉

N-（4-Hydroxyphenyl）acetamide（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

〈アセトアミノフェン〉

別名：パラセタモール

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

〈トラマドール塩酸塩〉

白色の結晶性の粉末である。

〈アセトアミノフェン〉

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

（２）溶解性

〈トラマドール塩酸塩〉

水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすい。

〈アセトアミノフェン〉

メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

〈トラマドール塩酸塩〉

融　点：180～184℃

〈アセトアミノフェン〉

融　点：169～172℃

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

〈トラマドール塩酸塩〉

水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

〈トラマドール塩酸塩〉

１）紫外可視吸光度測定法

本品のエタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

３）定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

〈アセトアミノフェン〉

赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアセトアミノフェン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（2）定量法

〈トラマドール塩酸塩〉

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし、過塩素酸で滴定する。

〈アセトアミノフェン〉

紫外可視吸光度測定法

試料溶液及び標準溶液につき、水を対象とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長244nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

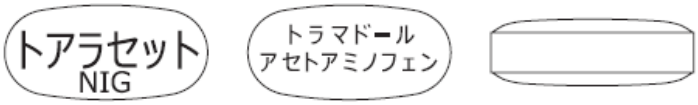
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名	トアラセット配合錠「NIG」
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	 長径　15.1mm 短径　7.1mm 厚さ　5.0mm 質量　440mg

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トアラセット配合錠「NIG」
有効成分	1 錠中：トラマドール塩酸塩　37.500mg、アセトアミノフェン　325.000mg
添加剤	含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性 [1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2017/1/12～2017/8/1

◇加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間			
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161218K 161219K 161220K	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （HPLC）		161218K 161219K 161220K	適合	―	―	適合
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞		161218K 161219K 161220K	適合	―	―	適合
製剤均一性　n=3 ＜15.0%を超えない＞		161218K 161219K 161220K	適合	―	―	適合
溶出性（%）　n=3 ＜30 分、85%以上＞	TRAM	161218K	87.7～99.3	89.9～ 98.3	91.8～98.6	93.7～97.1
		161219K	94.1～99.4	86.3～100.8	88.7～99.3	93.0～99.7
		161220K	92.0～99.8	89.2～ 99.7	93.6～97.9	89.8～98.6
	APAP	161218K	93.2～99.3	93.0～100.2	94.2～99.1	94.5～97.8
		161219K	94.4～98.0	89.5～100.4	90.4～98.4	93.6～99.1
		161220K	94.1～97.5	92.3～ 99.9	93.2～99.2	92.0～98.0
含量（%）[※2]　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161218K	97.69～ 99.34	97.72～ 97.94	97.72～ 98.11	97.66～ 97.92
		161219K	98.80～100.51	99.10～100.03	100.01～100.55	99.64～100.14
		161220K	97.65～ 99.55	99.05～ 99.99	99.68～100.24	99.35～ 99.90
	APAP	161218K	100.20～102.15	99.88～100.21	98.68～99.78	99.58～99.87
		161219K	98.95～101.83	99.13～ 99.76	99.08～99.70	99.37～99.87
		161220K	97.59～ 99.53	98.94～ 99.81	98.63～98.93	98.49～99.33

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質合計：0.5%以下、APAP　個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質合計：0.5%以下、p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

―：未実施

（2）無包装状態の安定性

試験実施日：2018/5/21

◇無包装　40℃±2℃［遮光・気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3ヵ月
性状 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161219K	淡黄色の フィルムコーティング錠	淡黄色の フィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		161219K	適合	適合
製剤均一性 ＜15.0%を超えない＞		161219K	適合	適合
溶出性（%） ＜30分、85%以上＞	TRAM	161219K	適合	適合
	APAP	161219K	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161219K	100.0	99.3
	APAP	161219K	100.3	98.5
（参考値）硬度（kgf）		161219K	24.9	26.8

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質合計：0.5%以下、APAP　個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質合計：0.5%以下、p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇無包装　25℃±2℃、75%RH±5%RH［遮光・開放］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3ヵ月
性状 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161219K	淡黄色の フィルムコーティング錠	淡黄色の フィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		161219K	適合	適合
製剤均一性 ＜15.0%を超えない＞		161219K	適合	適合
溶出性（%） ＜30分、85%以上＞	TRAM	161219K	適合	適合
	APAP	161219K	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161219K	100.0	99.5
	APAP	161219K	100.3	99.1
（参考値）硬度（kgf）		161219K	24.9	16.9

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質合計：0.5%以下、APAP　個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質合計：0.5%以下、p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇無包装　25℃±2℃、60%RH±5%RH 曝光量 120 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量	
			開始時	120 万 Lx･hr
性状 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161219K	淡黄色の フィルムコーティング錠	淡黄色の フィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		161219K	適合	適合
製剤均一性 ＜15.0%を超えない＞		161219K	適合	適合
溶出性（%） ＜30 分、85%以上＞	TRAM	161219K	適合	適合
	APAP	161219K	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161219K	100.0	99.2
	APAP	161219K	100.3	98.8
（参考値）硬度（kgf）		161219K	24.9	26.6

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質合計：0.5%以下、APAP　個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質合計：0.5%以下、p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

溶出試験 [2)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

〈トラマドール塩酸塩〉

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。

・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

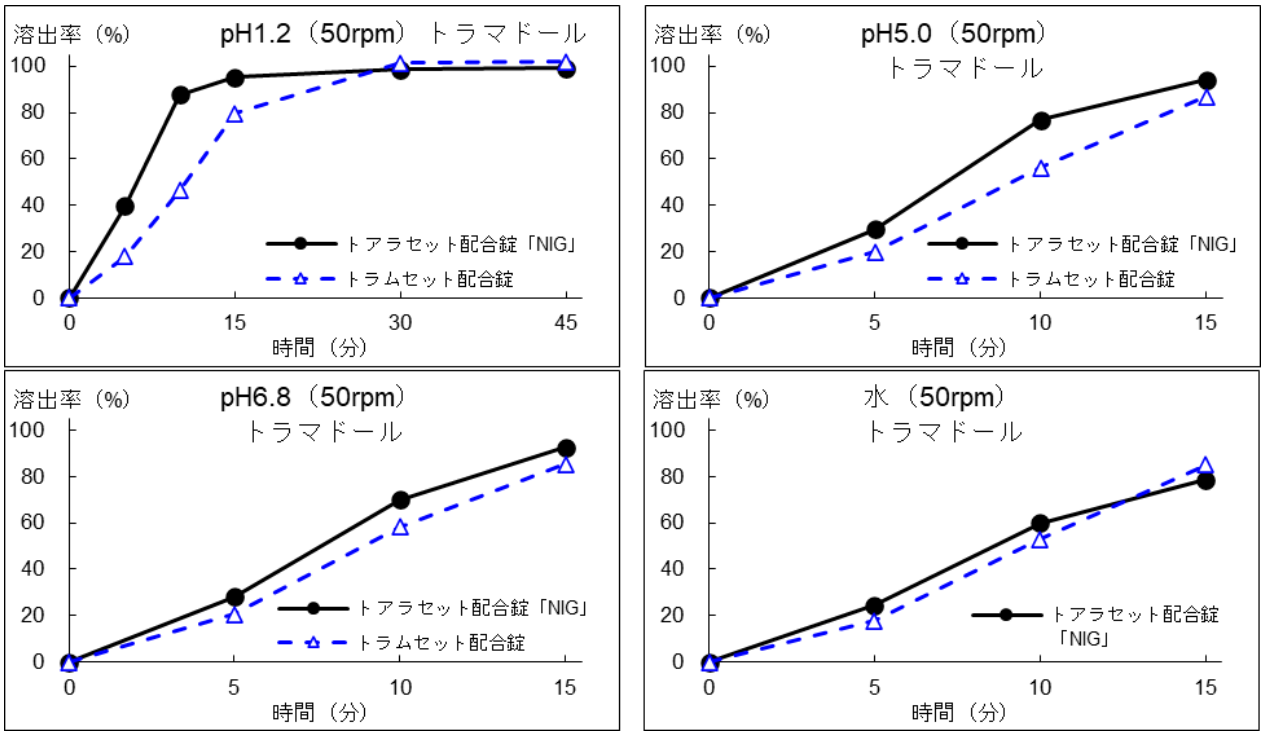
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

・水（50rpm）では、標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

・pH1.2（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、トアラセット配合錠「NIG」の有効成分トラマドール塩酸塩について、溶出挙動を標準製剤（トラムセット配合錠）と比較した結果、上記全て（水を除く※）の条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。
※原薬と添加剤の吸着が認められたため、水を試験液とした結果は溶出挙動の評価から除いた。

（溶出曲線）



(n=12)

〈アセトアミノフェン〉

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

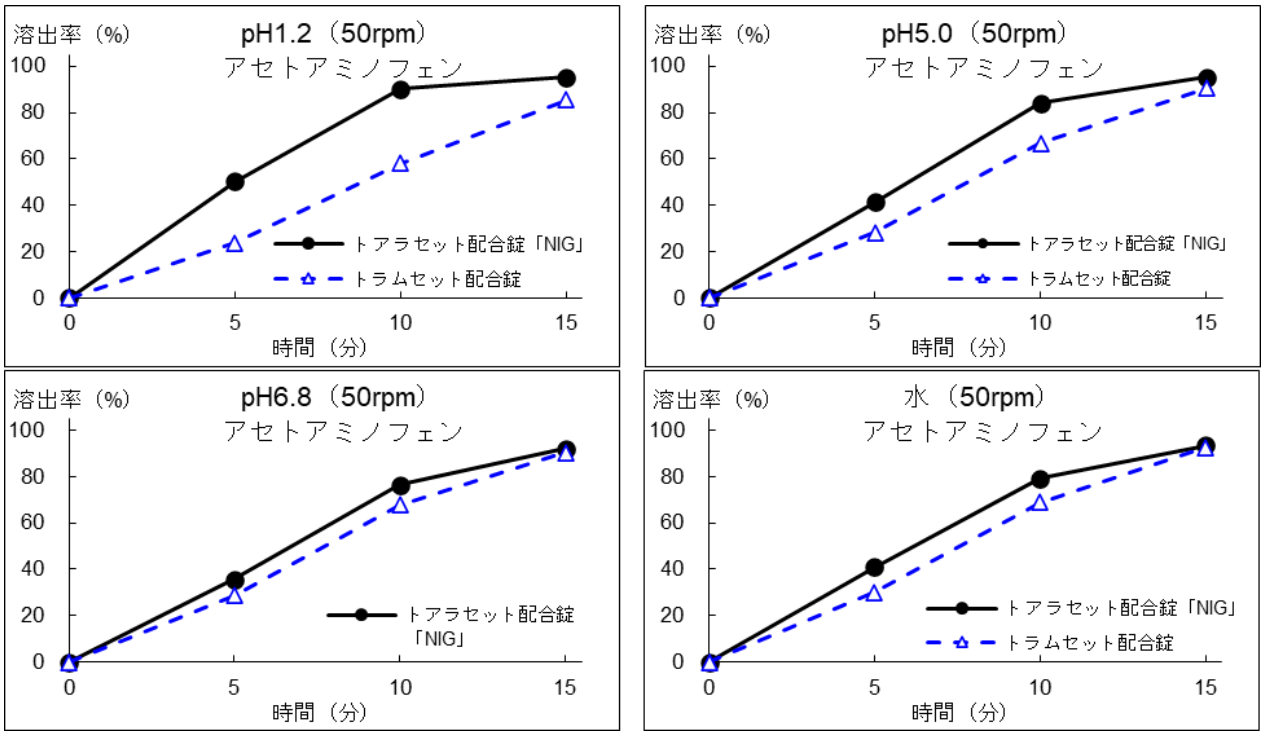
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH1.2（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、トアラセット配合錠「NIG」の有効成分アセトアミノフェンについて、溶出挙動を標準製剤（トラムセット配合錠）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=12)

10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛

○非がん性慢性疼痛

○抜歯後の疼痛

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

〈非がん性慢性疼痛〉

原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

（解説）

痛みは、患者の心理的・社会的要因（仕事や対人関係のストレス等）により増強されることがある。特に慢性疼痛においては、器質的な要因だけでなく、様々な要因が存在しており、それらが複合的に影響して痛みが遷延していることがよくみられる。慢性疼痛の治療に際しては、これらの因子や依存リスク等を包括的に評価し、心理的・社会的要因を伴う場合はこれらに対し適切な治療を行う必要があるため設定した。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

〈非がん性慢性疼痛〉

通常、成人には、1 回 1 錠、1 日 4 回経口投与する。投与間隔は 4 時間以上空けること。

なお、症状に応じて適宜増減するが、1 回 2 錠、1 日 8 錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

〈抜歯後の疼痛〉

通常、成人には、1 回 2 錠を経口投与する。

なお、追加投与する場合には、投与間隔を 4 時間以上空け、1 回 2 錠、1 日 8 錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈非がん性慢性疼痛〉

7.1 投与の継続

本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

7.2 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

7.3 アスピリン喘息又はその既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合は､1 回 1 錠とすること。［9.1.15 参照］

（解説）

7.1 慢性疼痛患者においては、本剤の投与が長期にわたることが想定されるため設定した。本剤には依存リスクがあるため、本剤投与による十分なベネフィットが得られない場合には漫然と投与することなく、別の治療選択肢を検討すること。また、診察時には、毎回症状の変化等を確認し、投与継続の必要性を検討すること。

7.2 一般にオピオイド鎮痛剤の連用中に突然投与を中止すると、あくび、悪心等の退薬症候があらわれることがある。本剤の国内臨床試験では、退薬症候の報告はなかったが、本剤でも同様の症状が発現するおそれがあるため、十分に観察しながら徐々に減量すること。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

〈非がん性慢性疼痛〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

腰痛症又は変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者 187 例（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠群 94 例、プラセボ群 93 例）を対象に、非盲検下でトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1 回 1～2 錠を 1 日 4 回 2 週間投与した後、二重盲検期への移行規準を満たした患者に、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠又はプラセボをランダムに割り付けて 4 週間投与したとき、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間はプラセボ群と比較しトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠群で有意に長かった（ログランク検定、p=0.0001）[3]。

〈抜歯後の疼痛〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

骨削除及び歯冠分割を必要とする下顎埋伏智歯抜歯術を施行し、抜歯後疼痛を認めた患者 328 例（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠群 132 例、トラマドール塩酸塩群 66 例、アセトアミノフェン群 130 例）を対象に、二重盲検下でトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 2 錠、トラマドール塩酸塩 75mg 又はアセトアミノフェン 650mg を単回投与したとき、投与後 8 時間までの痛みの改善度の総和（投与後の痛みの改善度を「改善なし」～「完全改善」の 5 段階で、0.5～8 時間まで経時的に評価したときの累積値）の平均値は、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠群 17.7、トラマドール塩酸塩群 12.4、アセトアミノフェン群 13.3 であり、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠群と各単剤群の間に有意差が認められた（Fisher の LSD 法、いずれも p<0.0001）。また、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠投与後に奏効するまでの時間（痛みの程度が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間）の中央値は約 30 分であり、その後に疼痛が再発した患者における効果持続時間（奏効後に痛みの程度が「中等度」又は「高度」に悪化するまでの時間）の中央値は約 270 分であった[4)、5)]。

副作用発現率は、57.6%（76/132 例）であった。主な副作用は、傾眠 39 例（29.5%）、悪心 18 例（13.6%）、浮動性めまい 12 例（9.1%）、嘔吐 9 例（6.8%）であった。

抜歯後の疼痛における鎮痛効果

薬剤群	解析例数	投与後 8 時間までの痛みの改善度の総和		
		平均値 ±標準偏差	中央値 （最小；最大）	Fisher の LSD 法
トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 2 錠	132	17.7 ±7.91	18.5 （0.0；32.0）	
トラマドール塩酸塩 75mg	66	12.4 ±8.36	12.5 （0.0；29.5）	p<0.0001
アセトアミノフェン 650mg	130	13.3 ±8.07	14.0 （0.0；30.5）	p<0.0001

２）安全性試験

〈非がん性慢性疼痛〉

17.1.2 国内長期投与試験

各種疾患（腰痛症、変形性関節症、関節リウマチ、頸肩腕症候群、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛など）に伴う慢性疼痛を有し、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者 190 例を対象に、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1 回 1～2 錠を 1 日 4 回、適宜増減して非盲検下で最長 52 週間投与したときの VAS 値の平均値は、前観察期の 65.80mm に対して、治療期 28 週には 29.93mm に低下し、その後、治療期 52 週までほぼ一定の値で推移した[6)]。

副作用発現率は、96.3%（183/190 例）であった。主な副作用は、悪心 102 例（53.7%）、便秘 74 例（38.9%）、嘔吐 71 例（37.4%）、浮動性めまい 51 例（26.8%）、傾眠 38 例（20.0%）であった。

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トラマドール：フェノールエーテル系弱オピオイド類

アセトアミノフェン：解熱鎮痛薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

18.1.1 トラマドール

ラット脳を用いた *in vitro* 試験の結果から、トラマドールは中枢神経系で作用し、トラマドール及び活性代謝物 M1 の μ-オピオイド受容体への結合、並びにトラマドールによるノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用が、鎮痛作用に関与すると考えられる[7)、8)]。

18.1.2 アセトアミノフェン

ラットを用いた *in vivo* 試験の結果から、アセトアミノフェンは主に中枢神経系で作用し、*N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体及びサブスタンス P 受容体を介した一酸化窒素経路の阻害作用、脊髄のセロトニン受容体を介した間接的な作用などが、鎮痛作用に関与すると考えられる[9)、10)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 鎮痛作用

18.2.1 マウスのアセチルコリン誘発ライジングにおいて、トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの併用経口投与は、アイソボログラムによる解析の結果、相乗的にライジング反応を抑制することが示唆された[11)]。ただし、ヒトにおいてはトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠の相乗的な鎮痛作用は確認されていない[12)]。

18.2.2 アジュバント関節炎ラットにおいて、トラマドール塩酸塩（10mg/kg）とアセトアミノフェン（86.7mg/kg）の併用経口投与では、同用量の各薬物単独投与に比べて、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏、並びに機械刺激性アロディニアを強く抑制した[13)]。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1～3 錠[注)]（トラマドール塩酸塩として 37.5、75 及び 112.5mg、アセトアミノフェンとして 325、650 及び 975mg）を単回経口投与したとき、投与量にかかわらず、トラマドール【(±)-TRAM】及びアセトアミノフェンは速やかに吸収され、(±)-TRAM 及びアセトアミノフェンの血漿中濃度はそれぞれ投与後約 1～2 時間及び約 1 時間に C_{max} に達した後、それぞれ約 5～5.5 時間及び約 3 時間の $t_{1/2}$ で低下した。両薬物の薬物動態は用量比例性を示した。また、(±)-TRAM は速やかに活性代謝物 *O*-脱メチルトラマドール【(±)-M1】に代謝され、(±)-M1 の血漿中濃度は投与後約 2 時間に C_{max} に達した後、約 6.5 時間の $t_{1/2}$ で低下した。血漿中（±）-TRAM 及び（±）-M1 の各鏡像異性体【(+)-体及び（－）-体】の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた[14)]。

配合錠 1～3 錠[注)] を単回経口投与したときの血漿中（±）-TRAM、(±)-M1 及びアセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

対象	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
(±)-TRAM	1 錠	119.8（34.3）	1.8（0.5~3.0）	938.2（360.7）	5.1（0.8）
	2 錠	263.8（45.6）	1.0（0.5~1.5）	2004.3（580.5）	5.6（1.0）
	3 錠[注)]	424.5（146.1）	1.3（1.0~3.0）	3274.3（1070.4）	5.6（1.1）
(±)-M1	1 錠	34.2（10.6）	1.8（0.5~3.0）	359.4（63.7）	6.4（0.9）
	2 錠	65.6（24.4）	1.8（1.0~4.0）	680.9（142.2）	6.3（0.9）
	3 錠[注)]	95.7（26.3）	1.8（1.0~3.0）	1083.8（224.3）	6.3（0.9）
アセトアミノフェン	1 錠	5.0（2.0）[a]	0.8（0.5~1.5）	17.1（4.8）[b]	2.8（0.6）
	2 錠	9.2（2.3）[a]	1.0（0.5~1.5）	38.9（12.4）[b]	3.3（0.9）
	3 錠[注)]	15.1（4.3）[a]	0.8（0.5~1.5）	62.3（18.1）[b]	3.3（1.0）

a：μg/mL　b：μg・h/mL（N=8，平均値（S.D.），t_{max}；中央値（範囲））

注）本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

16.1.2 反復投与

健康成人男性にトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1 回 1 又は 2 錠（トラマドール塩酸塩として 37.5 又は 75mg、アセトアミノフェンとして 325 又は 650mg）を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1 錠：5 日間、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 2 錠：3 日間）したとき、血漿中（±）-TRAM 及び（±）-M1 濃度は反復経口投与開始後 48 時間までに、また血漿中アセトアミノフェン濃度は反復経口投与開始後 24 時間までに定常状態に達しており、蓄積性は認められなかった[14)]。

配合錠1回1又は2錠を1日4回（6時間ごと）反復経口投与（配合錠1錠：5日間、配合錠2錠：3日間）したときの最終投与後の血漿中（±）-TRAM、（±）-M1 及びアセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

対象	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	R_A	$t_{1/2}$ (h)
（±）-TRAM	1錠	290.6 (72.9)	1.0 (0.5~1.5)	1141.2 (265.8)	1.3 (0.5)	6.6 (1.0)
	2錠	542.6 (114.4)	1.3 (1.0~2.0)	2355.8 (533.3)	1.3 (0.3)	6.5 (0.6)
（±）-M1	1錠	78.5 (18.7)	1.3 (0.5~6.0)	325.2 (88.0)	0.9 (0.1)	7.4 (1.4)
	2錠	142.0 (29.3)	1.3 (0.5~2.0)	666.6 (103.8)	0.9 (0.2)	6.7 (0.9)
アセトアミノフェン	1錠	6.7 (1.6) [a]	0.5 (0.5~1.0)	17.4 (2.8) [b]	1.0 (0.1)	4.3 (2.7)
	2錠	11.0 (2.9) [a]	0.8 (0.5~1.5)	30.4 (4.9) [b]	0.9 (0.1)	3.3 (1.1)

a：μg/mL　b：μg・h/mL（N=8，平均値（S.D.），t_{max}；中央値（範囲））

R_A：蓄積率（最終投与後の AUC_{τ}/初回投与時の AUC_{∞}）

16.1.3 配合による影響

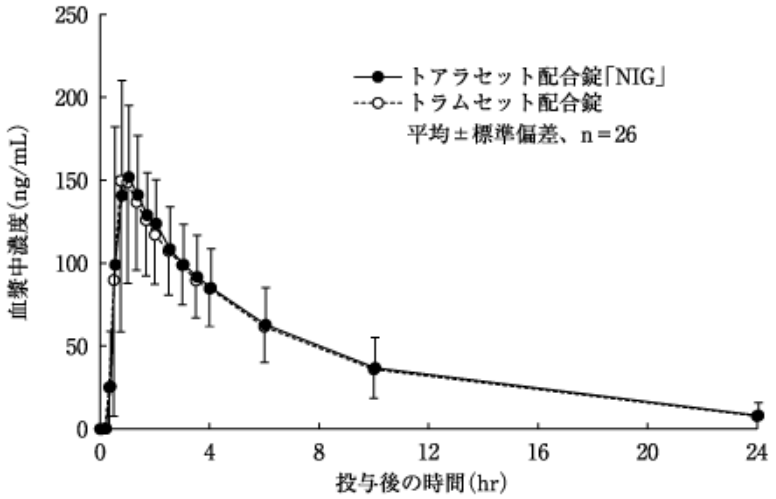
健康成人男性にトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠2錠（トラマドール塩酸塩として75mg、アセトアミノフェンとして650mg）、トラマドール塩酸塩2カプセル（75mg）又はアセトアミノフェン 2カプセル（650mg）をそれぞれ単回経口投与したとき、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠を投与したときの（±）-TRAM、（±）-M1 及びアセトアミノフェンの薬物動態パラメータは、トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンをそれぞれ単独で投与したときと同様の値を示し、（±）-TRAM、（±）-M1 及びアセトアミノフェンの薬物動態にトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの配合による影響は認められなかった[14)]。

16.1.4 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日　薬食審査発0229第10号）

トアラセット配合錠「NIG」とトラムセット配合錠を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（トラマドール塩酸塩37.5mg、アセトアミノフェン325mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[15)]。

・トラマドール

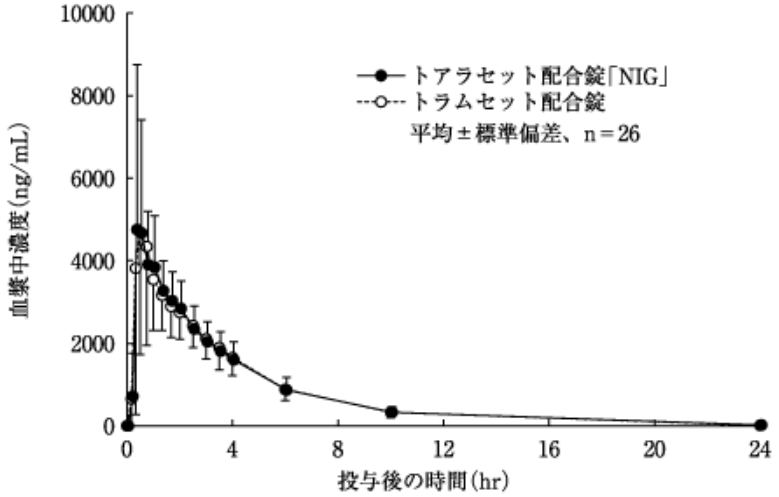


薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
トアラセット 配合錠「NIG」	37.5	1079.115 ±368.126	181.656 ±48.465	1.15 ±0.73	5.66 ±1.69
トラムセット 配合錠	37.5	1056.930 ±357.059	194.829 ±60.730	1.24 ±0.81	5.59 ±1.77

(平均±標準偏差、n=26)

・アセトアミノフェン



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
トアラセット 配合錠「NIG」	325	18056.226 ±4543.979	6565.727 ±3038.367	0.90 ±0.65	3.03 ±1.28
トラムセット 配合錠	325	17982.807 ±4589.986	6589.890 ±2942.925	0.92 ±0.94	2.77 ±0.93

(平均±標準偏差、n=26)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響

（「Ⅶ．４．吸収」の項参照）

２）併用薬の影響

（「Ⅷ．７．相互作用」の項参照）

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

16.2.1 食事による影響

健康成人にトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 3 錠[注)]（トラマドール塩酸塩として 112.5mg、アセトアミノフェンとして 975mg）を高脂肪食後及び空腹時にそれぞれ単回経口投与したとき、（±）-TRAM、（±）-M1 及びアセトアミノフェンの薬物動態に食事による顕著な影響は認められなかった[16)]（外国人データ）。

注）本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．６．（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．６．（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率：（±）-TRAM（0.2～10μg/mL）及びアセトアミノフェン（280μg/mL）約 20%（*in vitro*）[17)、18)]

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

（±）-TRAM は主に肝臓で CYP2D6 により活性代謝物（±）-M1 に代謝される。また、その他の主な代謝経路は、肝臓での CYP3A4 による *N*-脱メチル化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合である。アセトアミノフェンの主な代謝経路は、肝臓でのグルクロン酸抱合、硫酸抱合並びに CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 による *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である[19)-22)]。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

トラマドールは、主に CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝される。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

健康成人男性にトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1～3 錠[注)] を単回経口投与及びトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与したとき、（±）-TRAM、（±）-M1 及びアセトアミノフェンの累積尿中排泄率（単回：投与後 48 時間、反復：最終投与後 48 時間）は、それぞれ投与量の 18.2～20.3%、9.4～14.8%及び 2.5～3.3%であり、投与量及び反復投与による影響は認められなかった[14)]。

注）本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

（1）トラマドール

肝硬変患者 11 例にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの AUC_{∞}は顕著に増加し、$t_{1/2}$ は約 2.6 倍に延長した[23)]（外国人データ）。［9.3.2 参照］

（2）アセトアミノフェン

肝機能障害患者（軽度～中等度：9 例、高度：5 例）にアセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中アセトアミノフェンの AUC_{6h} は約 1.7 倍増加し、$t_{1/2}$ は約 2 時間延長した[24)]（外国人データ）。［9.3.2 参照］

16.6.2 腎機能障害

（1）トラマドール

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：80mL/min 以下）21 例にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中トラマドールの $t_{1/2}$ 及び AUC_{∞} は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった[23]（外国人データ）。［9.2.1 参照］

（2）アセトアミノフェン

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min 以下）13 例にアセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、投与 8～24 時間後の血漿中アセトアミノフェンの $t_{1/2}$ は健康成人（4.9 時間）と比較して 11.7 時間に延長し、$AUC_{8\text{-}24h}$ も約 1.9 倍増加した[25]（外国人データ）。［9.2.1 参照］

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

1.警告

1.1 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、アセトアミノフェンの 1 日総量が 1500mg（本剤 4 錠）を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど、慎重に投与すること。[8.6 参照]

1.2 本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、過量投与に至るおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。[13.1、13.2 参照]

（解説）

1.1 アセトアミノフェンの高用量投与により、重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、本剤の 1 日投与量が 4 錠を超えて長期に投与される場合には、肝障害の発現に注意し、定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

1.2 本剤はトラマドールとアセトアミノフェンの配合剤であることから、トラマドール又はアセトアミノフェンを含有する他剤と併用したとき、過量投与となるおそれがあるため、併用しないこと。特にアセトアミノフェンを含有する一般用医薬品は多数存在し、それとは気付かずに投与される可能性があるため、一般用医薬品も含めて併用を避けるよう注意すること。

2．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 12 歳未満の小児［9.7.1 参照］

2.2 アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者［中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。］

2.3 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中の患者、又は投与中止後 14 日以内の患者［10.1 参照］

2.4 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者［10.1 参照］

2.5 治療により十分な管理がされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.1 参照］

2.6 重篤な肝障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］［9.3.1 参照］

2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［9.1.5 参照］

〈抜歯後の疼痛〉

2.8 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者［アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。］［9.1.11 参照］

（解説）

2.1 海外において、12 歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。

2.2 アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者では、中枢神経抑制状態及び呼吸抑制状態にあるため、これらの患者に対して本剤を投与したとき、トラマドールにより中枢抑制及び呼吸抑制が悪化する可能性がある。

2.3 トラマドールとモノアミン酸化酵素阻害剤の併用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積するため、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が発現する可能性がある。

モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中及びモノアミン酸化酵素阻害剤が体内から消失する期間を考慮し、投与中止後 14 日以内の患者においては、本剤を投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、トラマドールが体内から消失する期間を考慮し、2～3 日間の間隔を空けることが推奨される。

2.4 μオピオイド受容体への競合的阻害により、離脱症状を起こすおそれ、および鎮痛作用が減弱するおそれがある。

2.5 オピオイド鎮痛剤の投与により痙攣発作が誘発されることがあり、トラマドールも、治療により十分な管理がされていないてんかん患者では痙攣等の症状を悪化させる可能性がある。

2.6 トラマドール：

海外の臨床試験において、肝硬変患者 12 例にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの Cmax 及び AUC_{∞}が顕著に増加し、t1/2 は約 2.6 倍に延長した。トラマドールは、主に肝で CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝されるため、肝障害のある患者に本剤を投与したとき、トラマドールの血中濃度が上昇する可能性がある。

アセトアミノフェン：

海外の臨床試験において、肝機能障害患者（軽度～中等度：9 例、高度：5 例）にアセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中アセトアミノフェンの AUC_{6h} は約 1.7 倍増加し、t1/2 は約 2 時間延長したとの報告がある[24]。アセトアミノフェンは、主に肝でグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝、排出され、一部は CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4 により代謝され、肝毒性を持つ活性代謝物 *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンを生成する。*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンはグルタチオン抱合を受け排泄されるが、アセトアミノフェンが過剰となった場合、肝内に *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンが蓄積し肝細胞障害が引き起こされるため、重篤な肝障害のある患者では、アセトアミノフェンの代謝が阻害され、重篤な転帰をとる可能性がある。

2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

2.8 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与によりアスピリン喘息が誘発されることがあり、アセトアミノフェンもアスピリン喘息を誘発する可能性がある。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤は、1 錠中にトラマドール塩酸塩（37.5mg）及びアセトアミノフェン（325mg）を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。［11.1.4 参照］

8.3 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。

8.4 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も

報告されている。

8.5 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

8.6 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。アセトアミノフェンの 1 日総量が 1500mg（本剤 4 錠）を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察すること。[1.1、11.1.9 参照]

8.7 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

（解説）

8.1 本剤がトラマドールとアセトアミノフェンの配合剤であることから、両成分の副作用プロファイル等の特徴を踏まえた上で適切な患者に投与すること。

8.2 オピオイド鎮痛剤の長期投与により、依存性が発現することが知られている。

8.3 オピオイド鎮痛剤の副作用として、悪心、嘔吐、便秘が高頻度に認められる。国内長期投与試験において、これらの有害事象は特に投与開始初期に多く発現している。また、外国臨床試験において、トラマドールの投与を少量から開始し徐々に増量することで、忍容性を向上させることが報告されている[26]。

8.4 国内において、本剤服用後に自動車を運転し、意識消失の発現により自動車事故に至った例が 1 例報告された。トラマドールの中枢抑制作用に基づく眠気、めまい、意識消失が発現する可能性があるため、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう指導すること。

8.5 アセトアミノフェンの解熱・鎮痛作用により、急性上気道炎等の症状がマスクされることがあるため、感染症を合併している患者に本剤を投与する場合には、適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行うこと。

8.6 アセトアミノフェンの投与により、重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

8.7 鎮痛剤による治療は、慢性疼痛や抜歯後の疼痛に対する原因療法ではなく、対症療法であるため、治療上の必要性を十分に検討した上で使用し、期待する効果がみられない場合には、速やかに他の選択肢を検討するなど、適切に使用すること。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等）を有する患者（治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く）

本剤投与中は観察を十分に行うこと。痙攣発作を誘発することがある。[2.5 参照]

9.1.2 呼吸抑制状態にある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.3 脳に器質的障害のある患者

呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。

9.1.4 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者

厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。依存性を生じやすい。

9.1.5 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）

[2.7 参照]

9.1.6 ショック状態にある患者

循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.7 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者

症状が悪化又は再発を促すおそれがある。

9.1.8 血液の異常又はその既往歴のある患者

症状が悪化又は再発を促すおそれがある。

9.1.9 出血傾向のある患者

血小板機能異常が起こることがある。

9.1.10 心機能異常のある患者

症状が悪化又は心不全が増悪するおそれがある。

9.1.11 気管支喘息のある患者

症状が悪化するおそれがある。［2.8 参照］

9.1.12 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。［10.2 参照］

9.1.13 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者

肝障害があらわれやすくなる。

9.1.14 18 歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

〈非がん性慢性疼痛〉

9.1.15 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者

本剤を用いず、個別のアセトアミノフェン製剤を用いた用量調節を考慮すること。アスピリン喘息又はその既往歴のある患者では、アセトアミノフェンの 1 回あたりの最大用量は 300mg 以下とすることとされているが、本剤は 1 錠中にアセトアミノフェンを 325mg 含有している。アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられ、症状が悪化又は再発を促すおそれがある。［7.3 参照］

（解説）

9.1.3 脳に器質的障害のある患者（脳腫瘍、脳血管障害、脳炎・髄膜炎、悪性腫瘍による髄膜症、慢性硬膜下血腫等）では、呼吸抑制が起こりやすく、また、呼吸中枢の二酸化炭素反応性の低下により脳血管が拡張し、頭蓋内圧がさらに上昇する危険性がある。

9.1.4 オピオイド鎮痛剤の連用により、身体的依存（退薬症候）を生じることがある。また、過去にオピオイド鎮痛剤に対する依存の既往歴をもつ患者では、トラマドールの投与により依存を再発する可能性がある。特に身体的依存の既往歴のある患者には、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。

9.1.5 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、トラマドールの投与により過敏症を起こす可能性がある。

9.1.6 ショック状態にある患者では、心拍出量の減少、血圧低下、脳血流量の低下等の循環不全が起こり、これらによる呼吸抑制が発現するおそれがある。トラマドールの投与によりこれらの症状が増強する可能性がある。

9.1.7 消化性潰瘍の既往歴のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍が再発することがあり、アセトアミノフェンも消化性潰瘍の再発を促進する可能性がある。

9.1.8 血液の異常又はその既往歴のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により血小板機能障害が発現することがあり、アセトアミノフェンも血液の異常を悪化させる可能性がある。

9.1.9 出血傾向のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により血小板機能障害が発現することがあり、アセトアミノフェンも血小板機能障害を悪化させる可能性がある。

9.1.10 心機能異常のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状が悪化するおそれがあり、アセトアミノフェンもこれらの症状を悪化させる可能性がある。

9.1.11 気管支喘息のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により気管支喘息が悪化することがあり、アセトアミノフェンも気管支喘息を悪化させる可能性がある。

9.1.12 アルコール常飲者では、CYP2E1 が誘導され、アセトアミノフェンから肝毒性を有する *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進され、肝障害を引き起こす可能性がある。

9.1.13 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者では、肝障害が起こりやすいとの報告がある。一方、アセトアミノフェンの投与により肝障害が発現する可能性があるため、このような病態の患者に本剤を投与する場合には、肝障害の発現に注意し、慎重に投与すること。

9.1.14 （「Ⅷ．6.（7）小児等」の項参照）

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者あるいはその既往歴のある患者

投与量の減量、投与間隔の延長を考慮すること。症状が悪化又は再発を促すおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。［16.6.2 参照］

（解説）

クレアチニンクリアランスの低下に伴いトラマドールの排泄の遅延が認められていることから、腎障害のある患者では、トラマドールの血中濃度が上昇する可能性がある。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。［2.6 参照］

9.3.2 肝障害のある患者あるいはその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝機能が悪化するおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。［16.6.1 参照］

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

トラマドールは胎盤関門を通過し、新生児に痙攣発作、身体的依存及び退薬症候、並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また、動物実験で、トラマドールは器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。

9.5.2 妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

9.5.3 アセトアミノフェンは妊娠後期のラットで胎児に軽度の動脈管収縮を起こすことが報告されている。

（解説）

トラマドールは、妊婦への筋肉内投与により臍帯血清中及び羊水中への移行が認められ[27)、28)]、アセトアミノフェンは、妊婦への経口投与により、臍帯血清中への移行が認められている[29)]。以上よりトラマドール及びアセトアミノフェンは、胎盤を通過し、胎児への移行が認められている。本剤におい

て、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性は検討されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
他のアセトアミノフェン含有製剤においては、胎児動脈管収縮の症例が報告されている。

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。トラマドールは、乳汁中へ移行することが報告されている。

（７）小児等

9.7 小児等

9.7.1 12 歳未満の小児

投与しないこと。海外において、12 歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。［2.1 参照］

9.7.2 12 歳以上の小児

12 歳以上の小児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

（解説）

本剤投与による国内での症例報告はないが、海外において、12 歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告があるため、注意喚起を行うこととした。米国食品薬品局（FDA）でコデイン類及びトラマドールによる小児の呼吸抑制について注意喚起が行われたことを受け、本邦でも小児等に対する安全性評価が実施された。その結果、予防的な措置として 12 歳未満の小児、18 歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないよう、注意喚起を行うこととした。

（８）高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすい。

7．相互作用

10.相互作用

トラマドールは、主に CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝される。

（1）併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 （エフピー） ラサギリンメシル酸塩 （アジレクト） サフィナミドメシル酸塩 （エクフィナ） ［2.3 参照］	外国において、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が報告されている。MAO 阻害剤を投与中の患者又は投与中止後 14 日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後に MAO 阻害剤の投与を開始する場合には、2～3 日間の間隔を空けることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
ナルメフェン塩酸塩 セリンクロ ［2.4 参照］	離脱症状を起こすおそれがある。また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。	μオピオイド受容体への競合的阻害による。

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	中枢神経抑制作用が相加的に増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的 MAO 阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	メチルチオニニウム塩化物水和物のモノアミン酸化酵素阻害作用によりセロトニン作用が増強される。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の長期連用者では肝代謝酵素が誘導され、アセトアミノフェン代謝物による肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される。また、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ *N*-アセチル- *p* -ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
アルコール（飲酒） ［9.1.12 参照］	呼吸抑制が生じるおそれがある。また、アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	相加的に作用が増強されると考えられる。 アルコール常飲による CYP2E1 の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ *N*-アセチル- *p* -ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 　ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長等のクマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用する μ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。
エチニルエストラジオール含有製剤	アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	エチニルエストラジオールは肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
	エチニルエストラジオールの血中濃度が上昇するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。

（解説）

・オンダンセトロン塩酸塩水和物

オンダンセトロン塩酸塩水和物がトラマドールの有するセロトニン作用を抑制し、本剤の鎮痛作用を減弱したとの報告がある[30)、31)]。

・エチニルエストラジオール含有製剤

エチニルエストラジオールのグルクロン酸抱合促進作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進

され、血中濃度が低下する[32]。また、アセトアミノフェンは硫酸抱合を受けることから、エチニルエストラジオールの代謝に競合的に拮抗し、血中濃度が上昇する[33]。

８．副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.1.2 痙攣（0.2%）

11.1.3 意識消失（0.2%）

11.1.4 依存性（頻度不明）

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがある。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがある。［8.2 参照］

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（頻度不明）

11.1.8 喘息発作の誘発（頻度不明）

11.1.9 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［8.6 参照］

11.1.10 顆粒球減少症（頻度不明）

11.1.11 呼吸抑制（頻度不明）

11.1.12 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

（解説）

11.1.3 国内において、本剤との関連が否定できない意識消失関連事象（意識消失、意識レベルの低下）の発現症例が報告されている。本剤服用中には観察を十分に行うこと。本剤の副作用として、悪心、浮動性めまい等の症状があらわれることが知られているが、意識消失が発現した症例では、意識消失の前にこれらの症状が強く発現している例もある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、依存性を生じやすいため、厳重な医師の管理下において、短期間に限って使用すること。

11.1.9 （「Ⅷ．1．警告内容とその理由」及び「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.11 「呼吸抑制」は「過量投与」の項に「過量投与による重篤な症状」としても記載しており、本剤を含むトラマドール塩酸塩製剤において、因果関係が否定できない重篤な呼吸抑制の症例が報告されている。十分な呼吸の維持に注意を払い、呼吸管理と循環の管理を行うこと。(「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照)

11.1.12 「薬剤性過敏症症候群（頻度不明)」は国内においてアセトアミノフェンを含有する製剤で症例が集積されている。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			腎盂腎炎	
血液及びリンパ系障害		貧血		
代謝及び栄養障害		食欲不振	高脂血症、低血糖症	
精神障害		不眠症	不安、幻覚	錯乱、多幸症、神経過敏、健忘、離人症、うつ病、薬物乱用、インポテンス、悪夢、異常思考、せん妄
神経系障害	傾眠（25.9%)、浮動性めまい（18.9%)、頭痛	味覚異常	筋緊張亢進、感覚鈍麻、錯感覚、注意力障害、振戦、筋不随意運動、第 4 脳神経麻痺、片頭痛	運動失調、昏迷、会話障害、運動障害
眼障害			視覚異常	縮瞳、散瞳
耳及び迷路障害			耳不快感、耳鳴、回転性めまい	
心臓障害			動悸	不整脈、頻脈
血管障害		高血圧、ほてり		低血圧、起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、嗄声	
胃腸障害	悪心（41.4%)、嘔吐（26.2%）、便秘（21.2%)、胃不快感	腹痛、下痢、口内炎、口内乾燥、消化不良、胃炎	逆流性食道炎、口唇炎、胃腸障害、腹部膨満、胃潰瘍、鼓腸、メレナ、上部消化管出血	嚥下障害、舌浮腫
肝胆道系障害	肝機能検査異常			
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、多汗症、冷汗		
腎及び尿路障害		排尿困難	アルブミン尿、尿閉	乏尿

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
全身障害及び投与局所様態	異常感	口渇、倦怠感、発熱、浮腫	胸部不快感、無力症、悪寒	疲労、胸痛、失神、離脱症候群
臨床検査		体重減少、血中CPK増加、血中尿素増加、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性	好酸球数増加、白血球数増加、ヘモグロビン減少、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血小板数増加、血中クレアチニン減少、血中尿酸増加、好中球百分率増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒・転落	

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 症状

トラマドールの過量投与による重篤な症状は、呼吸抑制、嗜眠、昏睡、痙攣発作、心停止である。アセトアミノフェンの大量投与により、肝毒性のおそれがある。また、アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は、胃腸過敏症、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗等である。［1.2 参照］

13.2 処置

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。

トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には、ナロキソンが有効な場合があるが、痙攣発作を誘発するおそれがある。また、トラマドールは透析によりほとんど除去されない。

アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には、アセチルシステインの投与を考慮すること。［1.2 参照］

（解説）

本剤の過量投与時には、必要に応じて、一般的な支持療法を行うこと。アセトアミノフェンの過量投与には、アセチルシステインの投与により肝でのグルタチオン欠乏を補い解毒を行うこと。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

（解説）

14.1.2 本剤はトラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの配合剤であり、トラマドール塩酸塩はオピオイド（非麻薬）であるため、特に小児の誤用により致死的な過量投与となるおそれがあることから、注意喚起している。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 アセトアミノフェンの類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。

15.1.2 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量 1.5～27kg、服用期間 4～30 年）していた人が多いとの報告がある。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

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

（解説）

15.1.1、15.1.2 アセトアミノフェン含有製剤に共通の記載である、アセトアミノフェン類似化合物であるフェナセチン製剤の長期・大量投与に関する注意事項について、本剤でも注意すること。

15.1.4 本剤の成分であるトラマドールは、主に CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝されるが、遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、トラマドールをより迅速かつ完全に活性代謝物に変換することがあり、これにより活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等のリスクが増加する可能性があるため、注意すること。

（２）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 類似化合物（フェナセチン）の長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	トアラセット配合錠「NIG」	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	トラマドール塩酸塩 アセトアミノフェン	劇薬

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：トラムセット配合錠
トラマール OD 錠 25mg、トラマール OD 錠 50mg、ワントラム錠 100mg、
ツートラム錠 25mg、ツートラム錠 50mg、ツートラム錠 100mg、ツートラム錠 150mg、
アセトアミノフェン錠

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
販売開始	トアラセット配合錠「武田テバ」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00694000	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
承継	トアラセット配合錠「NIG」	〃	〃	2023 年 5 月 24 日	2023 年 5 月 24 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

該当しない

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
トアラセット配合錠「NIG」	1149117F1276	1149117F1276	126623802	622662302

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 社内資料：安定性試験
2) 社内資料：溶出試験
3) 国内第Ⅲ相試験（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.6）
4) 国内第Ⅲ相試験（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.17）
5) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.19）
6) 抜歯後疼痛に対する有効性の評価（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.5.4.6）
7) Raffa RB, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1992；260：275-285（PMID：1309873）
8) Raffa RB：Am J Med. 1996；101（suppl 1A）：40S-46S（PMID：8764759）
9) Björkman R, et al.：Pain. 1994；57：259-264（PMID：7524008）
10) Pelissier T, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1996；278：8-14（PMID：8764329）
11) Tallarida RJ, et al.：Life Sciences. 1996；58：PL-23-PL-28（PMID：8606615）
12) 審査報告書（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日）
13) アジュバント関節炎ラットにおけるトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン併用投与による鎮痛作用（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.3.2）
14) 国内第Ⅰ相臨床試験（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3）
15) 社内資料：生物学的同等性試験
16) 海外第Ⅰ相臨床試験（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
17) トラマドールの蛋白結合率の検討（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1）
18) Gazzard BG, et al.：J Pharm Pharmacol. 1973；25：964-967（PMID：4150300）
19) トラマドールの代謝の検討（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.1）
20) トラマドールの代謝酵素の検討（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1）
21) Thummel KE, et al.：Biochem Pharmacol. 1993；45：1563-1569（PMID：8387297）
22) Raucy JL, et al.：Arch Biochem Biophys. 1989；271：270-283（PMID：2729995）
23) 薬物動態に対する内因性及び外因性要因（トラムセット配合錠；2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.3）
24) Zapater P, et al.：Ailment Pharmacol Ther. 2004；20：29-36（PMID：15225168）
25) Prescott LF, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1989；36：291-297（PMID：2744070）
26) Choi, C.B., et al.：Clin. Ther. 2007；29：1381-1389（PMID：17825689）
27) Claahsen-van der Grinten, H.L., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005；61：523-529（PMID：16007420）
28) Zhao, L.M., et al.：Yao Xue Xue Bao（Acta. Pharmaceutica. Sinica.）. 2004；39：458-462（PMID：15491106）
29) Naga Rani, M.A., et al.：J. Indian Med. Assoc. 1989；87：182-183（PMID：2621359）
30) De Witte, J.L., et al.：Anesth. Analg. 2001；92：1319-1321（PMID：11323369）
31) Arcioni, R., et al.：Anesth. Analg. 2002；94：1553-1557（PMID：12032025）
32) Mitchell, M.C., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1983；34：48-52（PMID：6861437）
33) Rogers, S.M., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1987；23：721-725（PMID：3111513）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	〈非がん性慢性疼痛〉 通常、成人には、1回1錠、1日4回経口投与する。投与間隔は4時間以上空けること。 なお、症状に応じて適宜増減するが、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。 〈抜歯後の疼痛〉 通常、成人には、1回2錠を経口投与する。 なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

＜DailyMed（USA）、2024 年 10 月検索＞

国　名	米国
会社名	Ascend Laboratories, LLC
販売名	TRAMADOL HCL AND ACETAMINOPHEN tablet, film coated
剤形・規格	film-coated tablets tramadol hydrochloride and acetaminophen, 37.5 mg/325 mg
INDICATIONS AND USAGE Tramadol hydrochloride and acetaminophen tablets is indicated for the short-term (five days or less) management of acute pain.	
DOSAGE AND ADMINISTRATION For the short-term (five days or less) management of acute pain, the recommended dose of tramadol hydrochloride and acetaminophen tablets are 2 tablets every 4 to 6 hours as needed for pain relief up to a maximum of 8 tablets per day. Individualization of Dose In patients with creatinine clearances of less than 30 mL/min, it is recommended that the dosing interval of tramadol hydrochloride and acetaminophen tablets be increased not to exceed 2 tablets every 12 hours. Dose selection for an elderly patient should be cautious, in view of the potential for greater sensitivity to adverse events.	

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	tramadol	C
	paracetanol	A

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category A：

Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

Category C：

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

〈トアラセット配合錠「NIG」〉

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時白色の粉末（淡黄色フィルム片含む）であり、4 週間後わずかに黄みを帯びた白色の粉末（淡黄色フィルム片含む）であった。純度及び含量は規格内であった。
粉砕物の安定性を 40℃及び曝光下の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末（淡黄色フィルム片含む）であり、純度及び含量は規格内であった。

● 粉砕物　40℃［遮光・気密容器］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	4 週
性状　n=3		白色の粉末 （淡黄色フィルム片含む）	白色の粉末 （淡黄色フィルム片含む）
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	99.7	99.0
	APAP	99.6	99.7

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン
※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質合計：0.5%以下、APAP　個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質合計：0.5%以下、p-アミノフェノール：0.01%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光・開放］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	4 週間
性状　n=3		白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)	わずかに黄みを帯びた 白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	99.7	99.4
	APAP	99.6	99.1

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質合計：0.5%以下、APAP　個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質合計：0.5%以下、p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	60 万 Lx･hr
性状　n=3		白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)	白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	99.7	99.7
	APAP	99.6	99.1

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質合計：0.5%以下、APAP　個々の類縁物質：0.1%以下、類縁物質合計：0.5%以下、p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

〈トアラセット配合錠「NIG」〉

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体１個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

２）試験結果

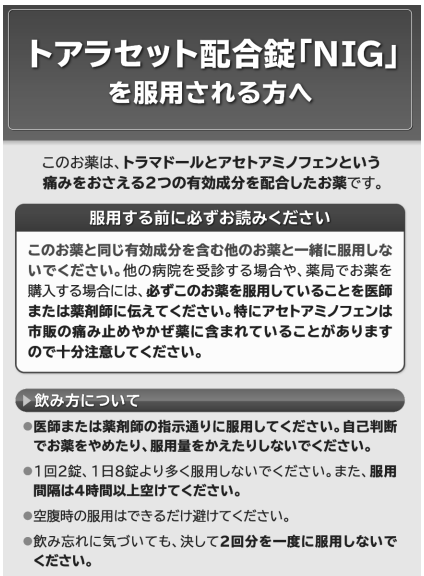
	崩壊懸濁試験	通過性試験
トアラセット配合錠「NIG」	破壊した検体を用いて試験をしたとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

患者向け指導箋

トアラセット配合錠「NIG」を服用される方へ



トアラセット配合錠「NIG」
を服用される方へ

このお薬は、**トラマドールとアセトアミノフェンという痛みをおさえる2つの有効成分を配合したお薬**です。

服用する前に必ずお読みください

このお薬と同じ有効成分を含む他のお薬と一緒に服用しないでください。他の病院を受診する場合や、薬局でお薬を購入する場合には、**必ずこのお薬を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。特にアセトアミノフェンは市販の痛み止めやかぜ薬に含まれていることがありますので十分注意してください。**

▶飲み方について

- **医師または薬剤師の指示通りに服用してください。自己判断でお薬をやめたり、服用量をかえたりしないでください。**
- 1回2錠、1日8錠より多く服用しないでください。また、**服用間隔は4時間以上空けてください。**
- 空腹時の服用はできるだけ避けてください。
- 飲み忘れに気づいても、決して**2回分を一度に服用しないでください。**