

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2013に準拠して作成

慢性疼痛／抜歯後疼痛治療剤

トアラセット[®] 配合錠「サワイ」

TOARASET[®]

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠

| | |
|-------------------------------|--|
| 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* ※注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1錠中日局トラマドール塩酸塩37.5mg、日局アセトアミノフェン325mg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 ・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 発売年月日：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：沢井製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/ |

本IFは2020年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

| | | | |
|-----------------------------|----|------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 21 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 21 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 21 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 21 |
| 1. 販売名 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 21 |
| 2. 一般名 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 22 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 22 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 7. 相互作用 | 23 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | 8. 副作用 | 25 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 9. 高齢者への投与 | 27 |
| 7. CAS登録番号 | 4 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 27 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 11. 小児等への投与 | 27 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 27 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | 13. 過量投与 | 28 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 6 | 14. 適用上の注意 | 28 |
| 4. 有効成分の定量法 | 6 | 15. その他の注意 | 28 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | 16. その他 | 28 |
| 1. 剤形 | 7 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 29 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 1. 薬理試験 | 29 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | 2. 毒性試験 | 29 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | 1. 規制区分 | 30 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 9 | 2. 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 7. 溶出性 | 9 | 3. 貯法・保存条件 | 30 |
| 8. 生物学的試験法 | 11 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 11 | 5. 承認条件等 | 31 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 11 | 6. 包装 | 31 |
| 11. 力価 | 11 | 7. 容器の材質 | 31 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 12 | 8. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 12 | 9. 国際誕生年月日 | 31 |
| 14. その他 | 12 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| V. 治療に関する項目 | 13 | 11. 薬価基準収載年月日 | 31 |
| 1. 効能又は効果 | 13 | 12. 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 | 31 |
| 2. 用法及び用量 | 13 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 3. 臨床成績 | 13 | 14. 再審査期間 | 32 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 32 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 | 16. 各種コード | 32 |
| 2. 薬理作用 | 15 | 17. 保険給付上の注意 | 32 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 16 | XI. 文献 | 33 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 16 | 1. 引用文献 | 33 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 18 | 2. その他の参考文献 | 33 |
| 3. 吸収 | 18 | XII. 参考資料 | 34 |
| 4. 分布 | 18 | 1. 主な外国での発売状況 | 34 |
| 5. 代謝 | 19 | 2. 海外における臨床支援情報 | 34 |
| 6. 排泄 | 19 | XIII. 備考 | 34 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 20 | その他の関連資料 | 34 |
| 8. 透析等による除去率 | 20 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トアラセット配合錠「サワイ」は、日局トラマドール塩酸塩及び日局アセトアミノフェンを含有する慢性疼痛／抜歯後疼痛治療剤である。

トラマドールは、非オピオイドとオピオイドの両方の性質を有する非麻薬性オピオイド鎮痛薬である。トラマドールやその活性代謝物であるモノ-*O*-脱メチル体(M1)が、 μ -オピオイド受容体に対する親和性を示す。また、セロトニン・ノルアドレナリンの再取り込みを抑制し、下行性疼痛制御系を賦活する作用も併せもっている。¹⁾

アセトアミノフェンの鎮痛作用は、視床と大脳皮質の痛覚閾値を高めることによると推定される。²⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

| | |
|----------------|------------------------|
| 承認申請に際し準拠した通知名 | 平成26年11月21日 薬食発1121第2号 |
| 承認 | 2018年8月 |
| 上市 | 2018年12月 |

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 識別性を考慮し、錠剤本体に製品名を両面印字している。
- 2) PTPシートに「疼痛治療剤」の文字を記載している。
- 3) 個装箱の一部を切り離し、調剤棚のラベルとして使用可能である。[PTP100錠/PTP500錠]
- 4) トラマドールは、非オピオイドとオピオイドの両方の性質を有する非麻薬性鎮痛薬であり、 μ 受容体に対する親和性を示す。また、セロトニン・ノルアドレナリンの再取り込みを抑制し、下降性疼痛制御系を賦活する作用も併せもっている。¹⁾
- 5) アセトアミノフェンは解熱鎮痛薬である。シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をたかめることによると推定される。²⁾
- 6) 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、呼吸抑制が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

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「サワイ」

2) 洋名

TOARASET

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により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

トラマドール塩酸塩(JAN)

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

トラマドール塩酸塩

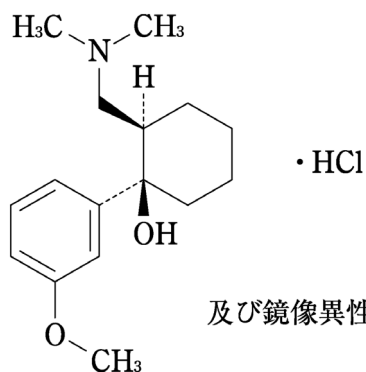
-adol : その他の鎮痛薬

アセトアミノフェン

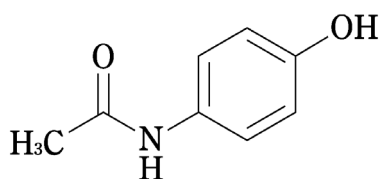
不明

3. 構造式又は示性式

トラマドール塩酸塩



アセトアミノフェン



4. 分子式及び分子量

トラマドール塩酸塩

分子式：C₁₆H₂₅NO₂・HCl

分子量：299.84

アセトアミノフェン

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

5. 化学名(命名法)

トラマドール塩酸塩

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

アセトアミノフェン

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

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

II. 名称に関する項目

7. CAS登録番号.....

トラマドール塩酸塩

36282-47-0 [Tramadol Hydrochloride]

27203-92-5 [Tramadol]

アセトアミノフェン

103-90-2 [Acetaminophen]

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。

本品は結晶多形が認められる。³⁾

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。

| 溶媒 | 本品 1g を溶解するための溶媒量 ³⁾ |
|-----------|---------------------------------|
| 水 | 約 0.5 mL |
| メタノール | 約 1 mL |
| エタノール(95) | 約 5 mL |
| 酢酸(100) | 約 1 mL |

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。

水 1 mL には本品 15.3 mg が溶ける。²⁾

溶解度(26°C)⁴⁾ : pH1.2 : 14.9 mg/mL、pH4.0 : 15.3 mg/mL、pH6.8 : 15.4 mg/mL、水 : 15.8 mg/mL

3) 吸湿性

トラマドール塩酸塩

水分 : 0.5% 以下 (1g、容量滴定法、直接滴定)

アセトアミノフェン

25°C、90%RH 以上で、ごく僅かに吸湿する。⁵⁾

乾燥減量 : 0.3% 以下 (0.5g、105°C、2時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

トラマドール塩酸塩

融点 : 180~184°C

アセトアミノフェン

融点 : 169~172°C

5) 酸塩基解離定数

アセトアミノフェン

pKa : 9.5 (フェノール性水酸基)⁴⁾

Ⅲ. 有効成分に関する項目

6) 分配係数

トラマドール塩酸塩⁶⁾

LogP=-0.27(ヘプタン/buffer系、pH7.4)

LogP=1.35(1-オクタノール/水系、pH7)

アセトアミノフェン⁶⁾

LogP=0.8

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

トラマドール塩酸塩

該当資料なし

アセトアミノフェン

保存条件：遮光して保存する。

3. 有効成分の確認試験法

トラマドール塩酸塩

日局「トラマドール塩酸塩」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法

3) 塩化物の定性反応

アセトアミノフェン

日局「アセトアミノフェン」の確認試験に準ずる。(赤外吸収スペクトル測定法)

4. 有効成分の定量法

トラマドール塩酸塩

日局「トラマドール塩酸塩」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

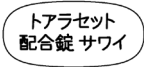
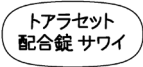
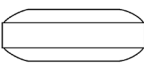
アセトアミノフェン

日局「アセトアミノフェン」の定量法に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

| 剤形 | 表 (直径mm) | 裏 (重量mg) | 側面 (厚さmm) | 性状 |
|-----------------|---|---|---|-----|
| フィルム コーティング錠 |  15.2×7.0 |  約441 |  5.5 | 淡黄色 |

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

トアラセット 配合錠 サワイ

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中に日局トラマドール塩酸塩37.5mg、日局アセトアミノフェン325mgを含有する。

2) 添加物

添加物として、アルファー化デンプン、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、セルロース、デンプングリコール酸Na、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験⁷⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

| | | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6 ヶ月 |
|---------|---------------|-----------------|----------------------|
| 性状 | | 淡黄色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | トラマドール 塩酸塩 | 100.3 | 100.1 |
| | アセトアミノ フェン | 99.5 | 102.5 |

※：表示量に対する含有率(%)

バラ： [本体]ポリエチレン瓶

[キャップ]ポリプロピレン

| | | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6 ヶ月 |
|---------|---------------|-----------------|----------------------|
| 性状 | | 淡黄色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | トラマドール 塩酸塩 | 100.3 | 101.2 |
| | アセトアミノ フェン | 99.5 | 101.8 |

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁸⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。
その結果、以下の結果が得られた。

| | イニシャル | 温度 (40°C・遮光 3ヵ月) | 湿度 (25°C75%RH ・遮光3ヵ月) | 光 (総照射量 120万lx・hr) | 室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月) | |
|-----------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------|
| 性状 | 淡黄色の フィルムコー ティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし | |
| 硬度(kg) | 25.4 | 26.3 | 21.7 | 24.6 | 25.1 | |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし | |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし | |
| 定量試験 ※ | トラマ ドール 塩酸塩 | 100.0 | 99.3 | 100.1 | 99.3 | 100.3 |
| | アセト アミノ フェン | 100.0 | 100.5 | 101.3 | 100.8 | 101.4 |

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>⁹⁾

| | | | |
|------|--|-----------|------------------------|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 | | |
| 試験条件 | パドル法 | トラマドール塩酸塩 | 50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水) |
| | | アセトアミノフェン | 50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水) |
| 試験回数 | 12ベッセル | | |

【結果及び考察】

トラマドール塩酸塩

<50rpm：pH1.2>

15分において、試験製剤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。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm : pH5. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

アセトアミノフェン

<50rpm : pH1. 2>

両製剤の溶出挙動に差異が認められた。

<50rpm : pH5. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

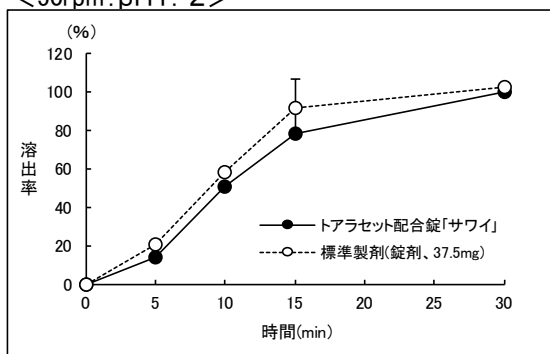
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

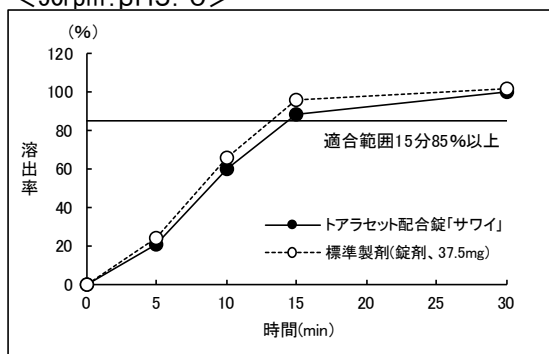
(溶出曲線)

トラマドール塩酸塩

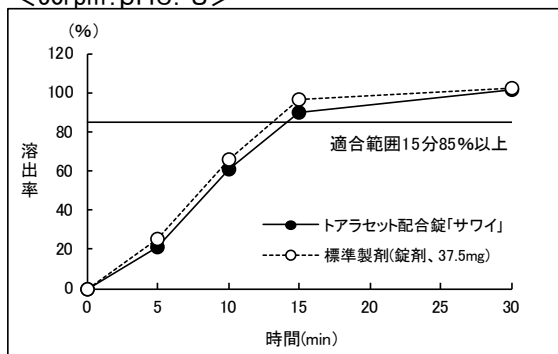
<50rpm : pH1. 2>



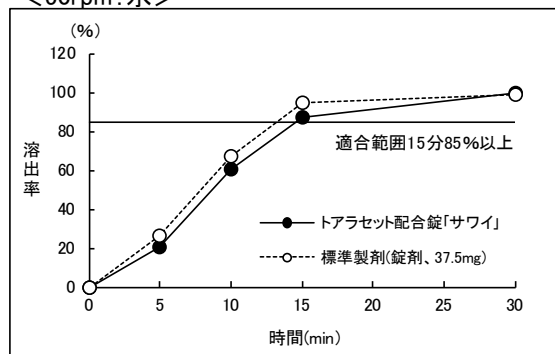
<50rpm : pH5. 0>



<50rpm : pH6. 8>



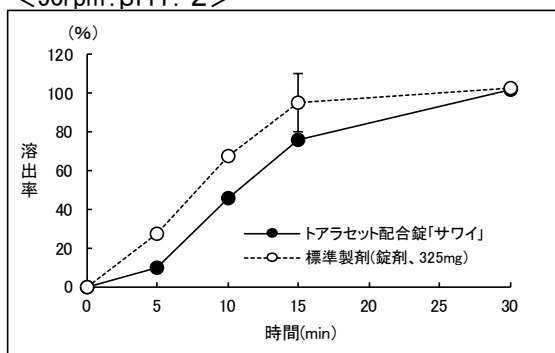
<50rpm : 水>



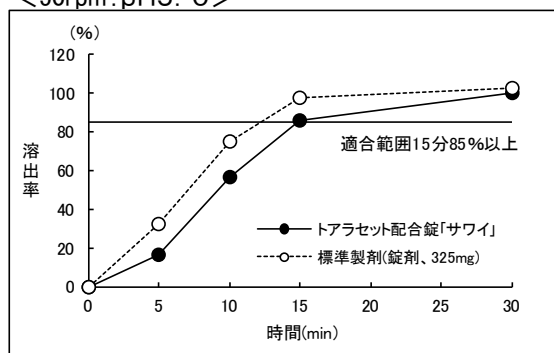
([] : 判定基準の適合範囲)

アセトアミノフェン

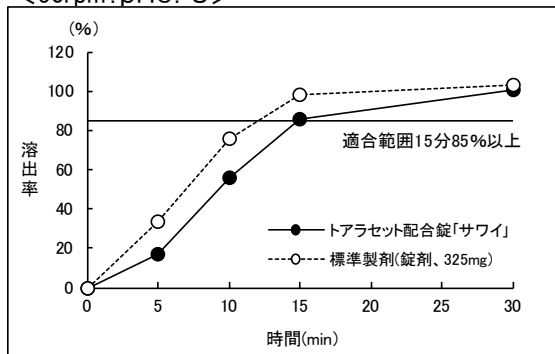
<50rpm:pH1. 2>



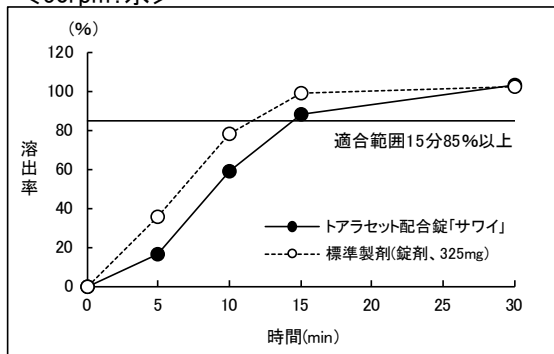
<50rpm:pH5. 0>



<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



([] : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

トラマドール塩酸塩

薄層クロマトグラフィー

アセトアミノフェン

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

トラマドール塩酸塩

液体クロマトグラフィー

アセトアミノフェン

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物
 該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
 該当資料なし

14. その他
 該当資料なし

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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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

2. 用法及び用量

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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1) 投与の継続

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

2) 投与の中止

慢性疼痛患者において、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。

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トラマドール塩酸塩¹⁰⁾

中枢神経刺激伝導抑制作用：エプタゾシン臭化水素酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩、ペンタゾシン 等

アセトアミノフェン¹⁰⁾

サリチル酸系：サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド

ピラゾロン系：スルピリン

プロピオン酸系：ケトプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル

2. 薬理作用

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

トラマドール塩酸塩

非オピオイドとオピオイドの両方の性質を有する非麻薬性オピオイド鎮痛薬である。トラマドールやその活性代謝物であるモノ-*O*-脱メチル体(M1)が、 μ -オピオイド受容体に対する親和性を示す。また、セロトニン・ノルアドレナリンの再取り込みを抑制し、下行性疼痛制御系を賦活する作用も併せもっている。¹⁾

アセトアミノフェン

鎮痛作用は、視床と大脳皮質の痛覚閾値を高めることによると推定される。²⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

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

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>^{11, 12)}

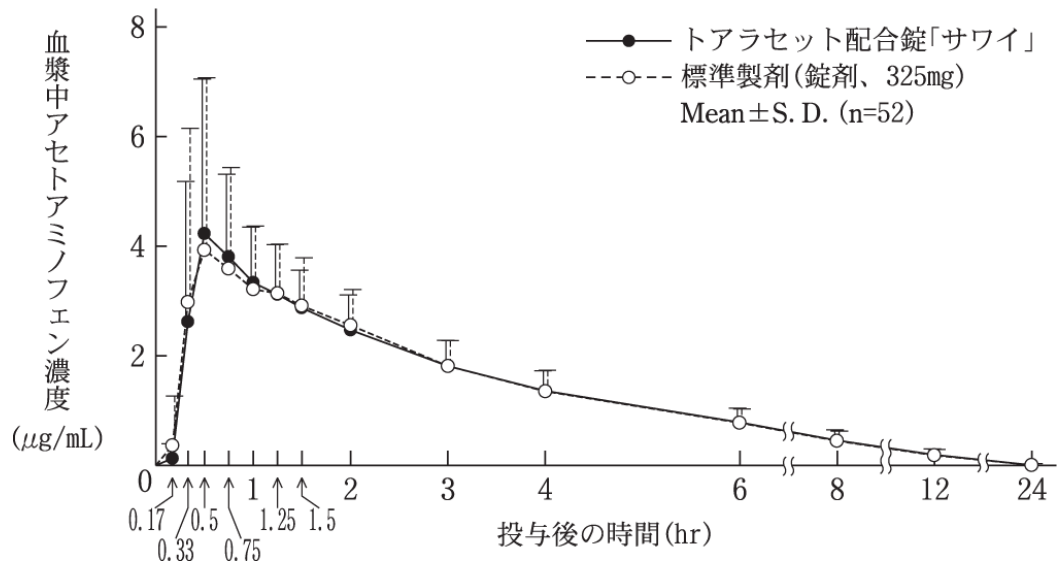
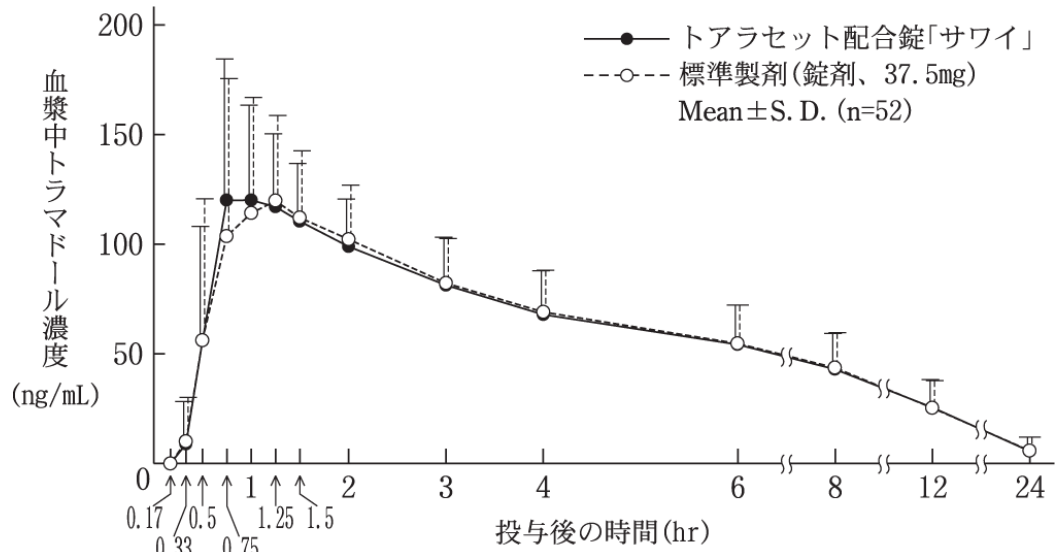
| | |
|------|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 |
| 採血時点 | 0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24hr |
| 休薬期間 | 7日間 |
| 測定方法 | LC/MS法 |

トアラセット配合錠「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(トラマドール塩酸塩37.5mg、アセトアミノフェン325mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、トラマドール及びアセトアミノフェンの血漿中濃度を測定した。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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) |
|-----------|---------------------|------------------------------|--------------|--------------------------|--|
| トラマドール | トアラセット配合錠「サワイ」 | 0.149±0.042 | 1.1±0.5 | 5.6±1.4 | 0.876±0.294 |
| | 標準製剤 (錠剤、37.5mg) | 0.153±0.046 | 1.2±0.6 | 5.5±1.4 | 0.879±0.297 |
| アセトアミノフェン | トアラセット配合錠「サワイ」 | 5.57±2.21 | 0.9±0.5 | 2.9±0.7 | 15.15±3.99 |
| | 標準製剤 (錠剤、325mg) | 5.84±2.60 | 1.0±0.6 | 2.9±0.8 | 15.07±3.92 |

(Mean±S.D.)



| | | 対数値の平均値の差 | 対数値の平均値の差の90%信頼区間 |
|-----------|------------------|-----------|-----------------------|
| トラマドール | AUC _t | log(1.00) | log(0.98) ~ log(1.02) |
| | Cmax | log(0.98) | log(0.92) ~ log(1.03) |
| アセトアミノフェン | AUC _t | log(1.00) | log(0.98) ~ log(1.03) |
| | Cmax | log(0.96) | log(0.86) ~ log(1.07) |

血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

VII. 薬物動態に関する項目

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

VII. -1. -3) 参照

4) 消失速度定数

トララセツト配合錠「サワイ」を健康成人男子に1錠(トラマドール塩酸塩37.5mg、アセトアミノフェン325mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{11, 12)}

トラマドール : $0.131 \pm 0.034 \text{hr}^{-1}$

アセトアミノフェン : $0.250 \pm 0.048 \text{hr}^{-1}$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

トラマドール

20%⁶⁾

アセトアミノフェン

15~24%⁶⁾

3. 吸収

消化管より吸収される。

4. 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

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。

＜参考＞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。

3) 乳汁への移行性

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。

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

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

トラマドール

主にCYP2D6により活性代謝物M-1に代謝される。M-1は硫酸抱合およびグルクロン酸抱合を受ける。⁶⁾

アセトアミノフェン

通常用量ではグルクロン酸抱合、硫酸抱合を受ける。CYP2E1(3A4、1A2も関与)で代謝。⁶⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

VII. -5. -1)参照

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比率

トラマドール

一次代謝物は、トラマドールの2～4倍強い活性を持つ。¹³⁾

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

トラマドール塩酸塩

ほとんど除去されない。

アセトアミノフェン

除去率10%⁶⁾

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

【警告】

- 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(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 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(「過量投与」の項参照)。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 12歳未満の小児(「小児等への投与」の項参照)
- 2) アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者[中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]
- 3) モノアミン酸化酵素(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(「相互作用」の項参照)
- 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(「相互作用」の項参照)
- 5) 治療により十分な管理がされていないがん患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 6) 消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 7) 重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- 8) 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(「過量投与」の項参照)。]
- 9) 重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- 10) 重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。]
- 11) アスピリン喘息(非ステロイド製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。]
- 12) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者〔痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある(「相互作用」の項参照)。〕
- 2) 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〔痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。〕
- 3) 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。〕
- 4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。〕
- 5) 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- 6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 7) 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。〕
- 8) 肝障害又は腎障害、あるいはそれらの既往歴のある患者〔肝機能又は腎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(「過量投与」の項参照)。〕
- 9) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。〕
- 10) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕
- 11) 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。〕
- 12) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 13) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 14) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる(「相互作用」の項参照)。〕
- 15) 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。〕
- 16) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 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。
- 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(「重大な副作用」の項参照)。
- 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。
- 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。
- 5) 感染症を不顕性化するおそれがあるため、観察を十分に行うこと。
- 6) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるため注意すること。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とともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講じること。
- 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。
- 8) 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるため、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないこと。

7. 相互作用

トラマドールは、主に薬物代謝酵素(CYP2D6及びCYP3A4)によって代謝される。

1) 併用禁忌とその理由

| 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) | 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) | 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

| 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。 |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 薬 剤 名 等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| 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。 |
| 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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへの代謝が促進される。 |
| アルコール (飲酒) | 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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへの代謝が促進される。 |
| キノジン | 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。 |

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 重大な副作用(頻度不明)
- (1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー(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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (2) **痙攣**：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (3) **意識消失**：意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (4) **依存性**：長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
 - (5) **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**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症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。
 - (6) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
 - (7) **間質性腎炎、急性腎障害**：間質性腎炎、急性腎障害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。
 - (8) **喘息発作の誘発**：喘息発作を誘発することがある。
 - (9) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 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。
 - (10) **顆粒球減少症**：顆粒球減少症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。
 - (11) **呼吸抑制**：呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「過量投与」の項参照)。

3) その他の副作用

2) その他の副作用

| | |
|-------------|------|
| | 頻度不明 |
| 感染症および寄生虫症 | 腎盂腎炎 |
| 血液およびリンパ系障害 | 貧血 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | 頻度不明 |
|---------------|--|
| 代謝および栄養障害 | 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、浮動性めまい、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 |
| 耳および迷路障害 | 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、胸郭および縦隔障害 | 呼吸困難、嘔声 |
| 胃腸障害 | 悪心、嘔吐、便秘、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 |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症、発疹、多汗症、冷汗 |
| 腎および尿路障害 | 排尿困難、アルブミン尿、尿閉、乏尿 |
| 全身障害および投与局所様態 | 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 |
| 障害、中毒および処置合併症 | 転倒・転落 |

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

12) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー(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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕
- 2) 妊娠後期の婦人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。
- 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。
- 4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。〔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。〕

11. 小児等への投与

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

12歳以上の小児における安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 過量投与

- 1) 徴候、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。
- 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。必要に応じて活性炭の投与等適切な処置を行う。
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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

- 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報告されている)
- 2) 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

15. その他の注意

- 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。
- 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。また、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。
- 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。
- 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。

16. その他

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」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) 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) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) 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

| | 規制区分 |
|------|---------------------------|
| 製剤 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| 有効成分 | トラマドール塩酸塩：劇薬、アセトアミノフェン：劇薬 |

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

トアラセット配合錠「サワイ」を 服用される患者さんへ

このお薬には、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つの有効成分が配合されています。これらの成分が含まれている他の薬といっしょに服用しないようにしてください。
アセトアミノフェンは、市販の解熱鎮痛薬や総合感冒薬に含まれていることがありますので、服用の際はとくに注意してください。

お薬を飲むときの注意

- 慢性疼痛には1回1錠(1日4回)、抜歯後の疼痛には1回2錠を服用するのが一般的です。医師の指示どおりに服用してください。
- 1回2錠、1日8錠より多く服用しないでください。また、服用の間隔は4時間以上あけてください。
- 誤って多く飲んでしまった場合は、すぐに医師や薬剤師にご相談ください。
- お薬の服用中は、飲酒しないでください。副作用があらわれやすくなり危険です。
- 自己判断で服用を中止しないようにしてください。

副作用について

便秘 下剤をいっしょに服用する場合があります。
吐き気・嘔吐 飲み始めの時期にあらわれることがあるので、吐き気止めをいっしょに服用する場合があります。症状がおさまらない場合は、医師または薬剤師に相談してください。
眠気 トアラセット配合錠「サワイ」を服用しているときは、自動車の運転や危険を伴う機械の作業などは避けてください。しばらくしても眠気が改善しない場合は、医師または薬剤師に相談してください。

お薬の保管方法

- お子さまの手の届かないところに保管してください。
- お薬が残った場合は、保管せずに廃棄してください。
- 他人にお薬を絶対に渡さないようにしてください。

服用中になにか気になることがありましたら
医師または薬剤師に相談してください

GUTOAR01PV01
沢井製薬株式会社
2018年12月9日

注) 当説明書は変更・改訂される場合があります。

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：200錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トラムセット配合錠

同効薬：エプタゾシン臭化水素酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩、ペンタゾシン、スルピリン、
ケトプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018年8月15日、承認番号：23000AMX00697000

11. 薬価基準収載年月日

2018年12月14日

12. 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

13. 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

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| HOT番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算 コード |
|-----------|-----------------------|---------------|
| 126556901 | 1149117F1160 | 622655601 |

17. 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) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2017, p. 367.
 - 2) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-126-C-130.
 - 3) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方 第一追補解説書, 廣川書店, 2017, C-105-C-110.
 - 4) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 31, 薬事日報社, 2010, p. 181.
 - 5) 日本薬剤師研修センター編, 第十七改正 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2016, じほう, 2016, p. 20.
 - 6) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 194-195, 210-211.
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]トアラセット配合錠「サワイ」
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]トアラセット配合錠「サワイ」
 - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]トアラセット配合錠「サワイ」
 - 10) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2018/7/13 アクセス)
 - 11) 渡辺糺他, 新薬と臨床, **67**(10), 1231(2018).
 - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]トアラセット配合錠「サワイ」
 - 13) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 640.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

