

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F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<sup>®</sup>配合錠「日新」Toaraset<sup>®</sup> Combination Tablets “NISSIN”

剤形	錠剤（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錠中に日本薬局方トラマドール塩酸塩 37.5mg、日本薬局方アセトアミノフェン 325mg を含有
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：日新製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日新製薬株式会社 安全管理部 TEL：023-655-2131 FAX：023-655-3419 医療関係者向けホームページ： <a href="https://www.yg-nissin.co.jp/">https://www.yg-nissin.co.jp/</a>

本I Fは2020年4月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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新たな I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用上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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

#### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 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、添付文書で赤字・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。
- ② I F 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「I F 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。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

## [ I F の発行 ]

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013 」においては、 P D F 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 I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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

I F 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。 I F 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、 I F 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)



## 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 7
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	1 7
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	1 7
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	1 7
5. 慎重投与内容とその理由	1 7
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	1 8
7. 相互作用	1 9
8. 副作用	2 1
9. 高齢者への投与	2 3
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	2 3
11. 小児等への投与	2 3
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	2 3
13. 過量投与	2 3
14. 適用上の注意	2 3
15. その他の注意	2 4
16. その他	2 4

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	2 5
2. 毒性試験	2 5

## Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	2 6
2. 有効期間又は使用期限	2 6
3. 貯法・保存条件	2 6
4. 薬剤取扱い上の注意点	2 6
5. 承認条件等	2 6
6. 包装	2 6
7. 容器の材質	2 6
8. 同一成分・同効薬	2 6
9. 国際誕生年月日	2 6
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	2 6
11. 薬価基準収載年月日	2 6
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	2 7
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	2 7
14. 再審査期間	2 7
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	2 7
16. 各種コード	2 7
17. 保険給付上の注意	2 7

## Ⅺ. 文献

1. 引用文献	2 8
2. その他の参考文献	2 8

## Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	2 8
2. 海外における臨床支援情報	2 8

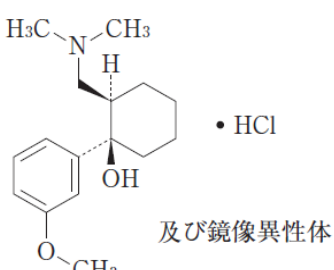
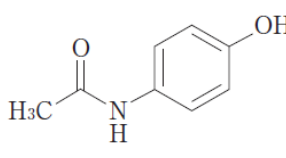
## ⅫⅢ. 備考

その他の関連資料	2 8
----------	-----

## I. 概要に関する項目

<b>1. 開発の経緯</b>	<p>トアラセット配合錠「日新」は、トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの配合剤である。</p> <p><b>トラマドール塩酸塩</b> 1962年にドイツのグリュネンタール社の Kurt Flick が合成に成功し、1977年ドイツで中枢性の経口鎮痛剤として発売された。我が国では1978年3月に発売され、1994年にはアメリカで発売され、翌年英国でも発売され、現在世界100か国以上で販売されている。</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> 1978年Morseにより合成され、初めはアゾ色素の中間体として製造されていたが、医薬用にはBrodiesによって用いられた。非ピリン系の鎮痛薬である。</p> <p>日新製薬(株)は、トアラセット配合錠「日新」を後発医薬品として企画・開発し、薬食発1121第2号(平成26年11月21日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年8月に承認を取得し、2018年12月に薬価収載された。</p>
<b>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</b>	<p><b>トラマドール塩酸塩</b> コデイン類似の合成化合物であり、弱いMOR (<math>\mu</math>-オピオイド受容体) 作動薬である。その鎮痛作用の一部は、ノルアドレナリンとセロトニンの取り込み抑制により生じる。</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> 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。</p> <p>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、呼吸抑制があらわれることがある。</p>

## II. 名称に関する項目

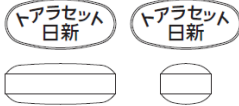
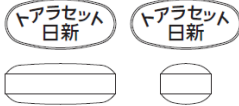
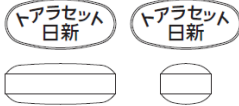
<p>1. 販売名 (1) 和名 (2) 洋名 (3) 名称の由来</p>	<p>トアラセット配合錠「日新」 Toaraset Combination Tablets “NISSIN” 「統一ブランド名」+「剤形」+「屋号」より命名</p>
<p>2. 一般名 (1) 和名 (命名法) (2) 洋名 (命名法) (3) ステム</p>	<p>トラマドール塩酸塩 (JAN) アセトアミノフェン (JAN) Tramadol Hydrochloride (JAN)、Tramadol (INN) Acetaminophen (JAN)、Paracetamol (INN) その他の鎮痛薬：-adol (トラマドール) アセトアミノフェン：不明</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>トラマドール塩酸塩</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>アセトアミノフェン</p>  </div> </div>
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>トラマドール塩酸塩 分子式：C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>・HCl                      分子量：299.84 アセトアミノフェン 分子式：C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>                                      分子量：151.16</p>
<p>5. 化学名 (命名法)</p>	<p>トラマドール塩酸塩 (1<i>RS</i>, 2<i>RS</i>)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol monohydrochloride (IUPAC) アセトアミノフェン <i>N</i>-(4-Hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)</p>
<p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号</p>	<p>アセトアミノフェン 別名：パラセタモール</p>
<p>7. CAS登録番号</p>	<p>36282-47-0 (Tramadol Hydrochloride) 103-90-2 (Acetaminophen)</p>

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

<p>1. 物理化学的性質</p> <p>(1) 外観・性状</p> <p>(2) 溶解性</p> <p>(3) 吸湿性</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点</p> <p>(5) 酸塩基解離定数</p> <p>(6) 分配係数</p> <p>(7) その他の主な示性値</p>	<p><b>トラマドール塩酸塩</b> 白色の結晶性の粉末である。 結晶多形が認められる。</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> 白色の結晶又は結晶性の粉末である。</p> <p><b>トラマドール塩酸塩</b> 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。</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> 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。</p> <p>該当資料なし</p> <p><b>トラマドール塩酸塩</b> 融点：180～184℃</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> 融点：169～172℃</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> pKa：9.5（フェノール性水酸基）</p> <p>該当資料なし</p> <p><b>トラマドール塩酸塩</b> 本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。</p>
<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p><b>トラマドール塩酸塩</b> 日本薬局方トラマドール塩酸塩の確認試験法による。 (1) 紫外可視吸光度測定法 (2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法） (3) 塩化物の定性反応(2)</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> 日本薬局方アセトアミノフェンの確認試験法による。 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）</p>
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p><b>トラマドール塩酸塩</b> 日本薬局方トラマドール塩酸塩の定量法による。 0.1mol/L 過塩素酸による滴定（電位差滴定法）</p> <p><b>アセトアミノフェン</b> 日本薬局方アセトアミノフェンの定量法による。 紫外可視吸光度測定法</p>



#### IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形 (1) 剤形の区別、外観及び性状</p> <p>(2) 製剤の物性 (3) 識別コード (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等</p>	<table border="1" data-bbox="491 257 1406 680"> <tr> <td>区 別</td> <td>錠剤（フィルムコーティング錠）</td> </tr> <tr> <td>性 状</td> <td>淡黄色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>外 形</td> <td>  </td> </tr> <tr> <td>大きさ</td> <td>           長径：14.8mm            短径：6.8mm            錠厚：5.4mm            重量：410mg         </td> </tr> </table> <p>該当資料なし            本体表示：トアラセット 日新            該当しない</p>	区 別	錠剤（フィルムコーティング錠）	性 状	淡黄色のフィルムコーティング錠	外 形		大きさ	長径：14.8mm 短径：6.8mm 錠厚：5.4mm 重量：410mg
区 別	錠剤（フィルムコーティング錠）								
性 状	淡黄色のフィルムコーティング錠								
外 形									
大きさ	長径：14.8mm 短径：6.8mm 錠厚：5.4mm 重量：410mg								
<p>2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の含量 (2) 添加物 (3) その他</p>	<p>1 錠中に日本薬局方トラマドール塩酸塩 37.5mg、日本薬局方アセトアミノフェン 325mg を含有</p> <p>トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ</p> <p>該当しない</p>								
<p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>								

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1) 2)</sup>

トアラセット配合錠「日新」は、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。

**加速試験**

試験条件：最終包装製品（PTP包装（PTP包装し、紙箱に入れたもの）及びバラ包装（直接ポリエチレン製容器に充てんし、装栓し、紙箱に入れたもの）の状態）で、40±1℃、75±5%R.H.

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠	PTP	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	淡黄色のフィルムコーティング錠	
		バラ	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	淡黄色のフィルムコーティング錠	
確認試験	(1) トラマドール塩酸塩 薄層クロマトグラフィー	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
	(2) アセトアミノフェン 薄層クロマトグラフィー	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
純度試験	類縁物質 (i) トラマドール塩酸塩 ・RRT 約 1.06 及び RRT 約 1.13:0.2%以下 ・トラマドール及び上記以外:0.1%以下 ・トラマドール以外の総和:0.5%以下	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
	類縁物質 (ii) アセトアミノフェン ・RRT 約 0.40:0.005%以下 ・アセトアミノフェン及び上記以外:0.1%以下 ・アセトアミノフェン以外の総和:0.5%以下	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
製剤均一性試験 (%)	トラマドール塩酸塩 判定値：15.0%を超えない	PTP	1.4	1.8	1.9	1.3
		バラ		1.9	1.6	1.7
	アセトアミノフェン 判定値：15.0%を超えない	PTP	1.5	1.8	1.8	1.5
		バラ		1.7	1.4	1.5
溶出性 (%)	トラマドール塩酸塩 水、50回転、30分、85%以上	PTP	100~104	100~103	99~102	98~101
		バラ		100~103	100~103	100~102
	アセトアミノフェン 水、50回転、30分、85%以上	PTP	98~102	99~102	99~102	97~101
		バラ		98~103	100~103	99~102
定量試験 (%)	トラマドール塩酸塩 95.0~105.0	PTP	101.1	100.9	101.0	100.1
		バラ		100.5	100.3	100.3
	アセトアミノフェン 95.0~105.0	PTP	100.4	100.8	100.5	100.5
		バラ		99.5	99.6	99.8

無包装状態における安定性試験（参考情報）

温度（40°C 遮光・密栓）

項目及び規格		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
外観 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	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
含量（%）	トラマドール塩酸塩 95.0～105.0	99.2	100.6	99.1
	アセトアミノフェン 95.0～105.0	99.7	100.1	100.3
溶出性（%）	トラマドール塩酸塩 水、30分、85%以上	99～101	98～99	99～101
	アセトアミノフェン 水、30分、85%以上	100～102	99～99	100～102
純度試験	類縁物質(i)トラマドール塩酸塩 ・RRT 約1.06 及び RRT 約1.13:0.2%以下 ・トラマドール及び上記以外:0.1%以下 ・トラマドール以外の総和:0.5%以下	適合	適合	適合
	類縁物質(ii)アセトアミノフェン ・RRT 約0.40:0.005%以下 ・アセトアミノフェン及び上記以外:0.1%以下 ・アセトアミノフェン以外の総和:0.5%以下	適合	適合	適合
硬度 (N)		189	133	130

湿度（30°C75%R.H. 遮光・開放）

項目及び規格		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
外観 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	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
含量（%）	トラマドール塩酸塩 95.0～105.0	99.2	100.6	99.6
	アセトアミノフェン 95.0～105.0	99.7	99.7	100.8
溶出性（%）	トラマドール塩酸塩 水、30分、85%以上	99～101	97～98	99～102
	アセトアミノフェン 水、30分、85%以上	100～102	98～100	100～102
純度試験	類縁物質(i)トラマドール塩酸塩 ・RRT 約1.06 及び RRT 約1.13:0.2%以下 ・トラマドール及び上記以外:0.1%以下 ・トラマドール以外の総和:0.5%以下	適合	適合	適合
	類縁物質(ii)アセトアミノフェン ・RRT 約0.40:0.005%以下 ・アセトアミノフェン及び上記以外:0.1%以下 ・アセトアミノフェン以外の総和:0.5%以下	適合	適合	適合
硬度 (N)		189	119	122

光 (D65 ランプ 約 1000lx 開放)

項目及び規格		開始時	約 60 万 lx・hr (約 25 日)	約 120 万 lx・hr (約 50 日)
外観 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	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
含量 (%)	トラマドール塩酸塩 95.0~105.0	99.2	99.2	100.1
	アセトアミノフェン 95.0~105.0	99.7	99.6	100.1
溶出性 (%)	トラマドール塩酸塩 水、30分、85%以上	99~101	100~101	99~100
	アセトアミノフェン 水、30分、85%以上	100~102	101~102	100~101
純度試験	類縁物質 (i) トラマドール塩酸塩 ・RRT 約 1.06 及び RRT 約 1.13:0.2%以下 ・トラマドール及び上記以外:0.1%以下 ・トラマドール以外の総和:0.5%以下	適合	適合	適合
	類縁物質 (ii) アセトアミノフェン ・RRT 約 0.40:0.005%以下 ・アセトアミノフェン及び上記以外:0.1%以下 ・アセトアミノフェン以外の総和:0.5%以下	適合	適合	適合
硬度 (N)		189	132	125

温度・湿度 成り行き (遮光・開放)

温度: 20.0~28.2°C、湿度: 28~49%R. H.

項目及び規格		開始時	約 50 日
外観 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	淡黄色のフィルムコーティング錠
含量 (%)	トラマドール塩酸塩 95.0~105.0	99.2	100.2
	アセトアミノフェン 95.0~105.0	99.7	100.1
溶出性 (%)	トラマドール塩酸塩 水、30分、85%以上	99~101	100~101
	アセトアミノフェン 水、30分、85%以上	100~102	100~102
純度試験	類縁物質 (i) トラマドール塩酸塩 ・RRT 約 1.06 及び RRT 約 1.13:0.2%以下 ・トラマドール及び上記以外:0.1%以下 ・トラマドール以外の総和:0.5%以下	適合	適合
	類縁物質 (ii) アセトアミノフェン ・RRT 約 0.40:0.005%以下 ・アセトアミノフェン及び上記以外:0.1%以下 ・アセトアミノフェン以外の総和:0.5%以下	適合	適合
硬度 (N)		189	122

一次包装状態（PTPシート又はバラ容器）の安定性試験（参考情報）

光（D65 ランプ 約1000lx PTPシート）

項目及び規格		開始時	約120万lx・hr (約50日)
外観 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	淡黄色のフィルムコーティング錠
含量(%)	トラマドール塩酸塩 95.0~105.0	99.2	100.1
	アセトアミノフェン 95.0~105.0	99.7	100.5
溶出性(%)	トラマドール塩酸塩 水、30分、85%以上	99~101	99~101
	アセトアミノフェン 水、30分、85%以上	100~102	100~101
純度試験	類縁物質(i)トラマドール塩酸塩 ・RRT約1.06及びRRT約1.13:0.2%以下 ・トラマドール及び上記以外:0.1%以下 ・トラマドール以外の総和:0.5%以下	適合	適合
	類縁物質(ii)アセトアミノフェン ・RRT約0.40:0.005%以下 ・アセトアミノフェン及び上記以外:0.1%以下 ・アセトアミノフェン以外の総和:0.5%以下	適合	適合
硬度(N)		189	125

光（D65 ランプ 約1000lx バラ容器）

項目及び規格		開始時	約120万lx・hr (約50日)
外観 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	淡黄色のフィルムコーティング錠
含量(%)	トラマドール塩酸塩 95.0~105.0	99.2	100.1
	アセトアミノフェン 95.0~105.0	99.7	99.9
溶出性(%)	トラマドール塩酸塩 水、30分、85%以上	99~101	100~101
	アセトアミノフェン 水、30分、85%以上	100~102	100~101
純度試験	類縁物質(i)トラマドール塩酸塩 ・RRT約1.06及びRRT約1.13:0.2%以下 ・トラマドール及び上記以外:0.1%以下 ・トラマドール以外の総和:0.5%以下	適合	適合
	類縁物質(ii)アセトアミノフェン ・RRT約0.40:0.005%以下 ・アセトアミノフェン及び上記以外:0.1%以下 ・アセトアミノフェン以外の総和:0.5%以下	適合	適合
硬度(N)		189	187

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  
(物理化学的变化)

該当しない

## 7. 溶出性<sup>3)</sup>

### トアラセット配合錠「日新」の溶出挙動における類似性

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付医薬審第487号（一部改正：平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液

pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm

試験回数：各12ベッセル

試験時間：pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って類似性を判定した。

### <トラマドール塩酸塩>

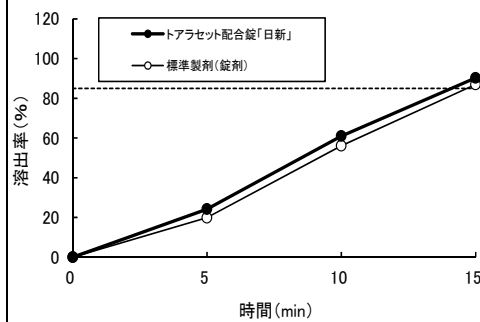
【pH1.2(50rpm)、pH4.0(50rpm)、pH6.8(50rpm)、水(50rpm)】

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

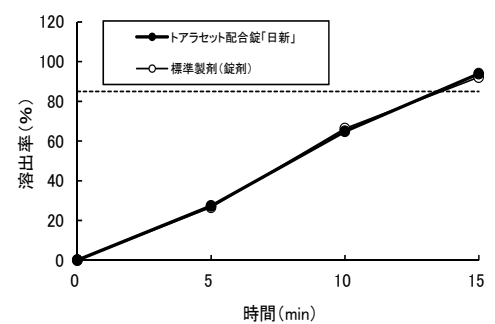
試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

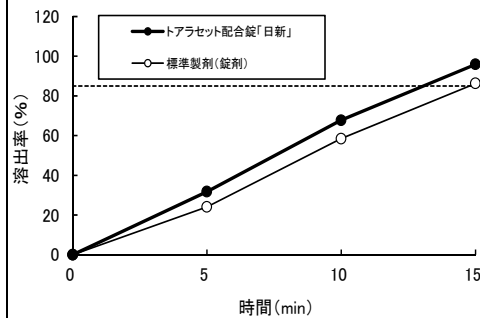
pH1.2 50rpm



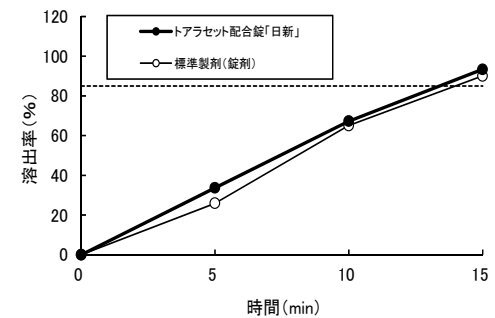
pH4.0 50rpm



pH6.8 50rpm



水 50rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (錠剤)	トアラセット配合錠 「日新」	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
50rpm	pH1.2	15分	87.0	90.3	適合
	pH4.0	15分	92.2	93.9	適合
	pH6.8	15分	86.3	95.9	適合
	水	15分	90.1	93.4	適合

(n=12)

パドル法 100rpm での溶出試験について、pH1.2、pH4.0、pH6.8 のいずれの試験液においても、パドル法 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85% 以上溶出したため、試験を省略した。

### <アセトアミノフェン>

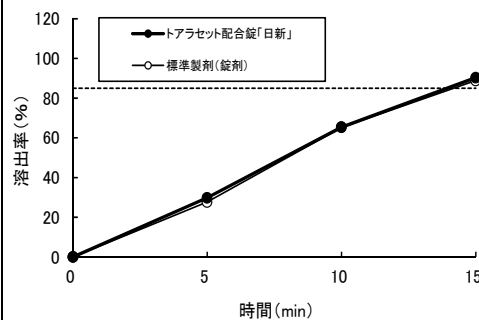
**【pH1.2(50rpm)、pH4.0(50rpm)、pH6.8(50rpm)、水(50rpm)】**

標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合

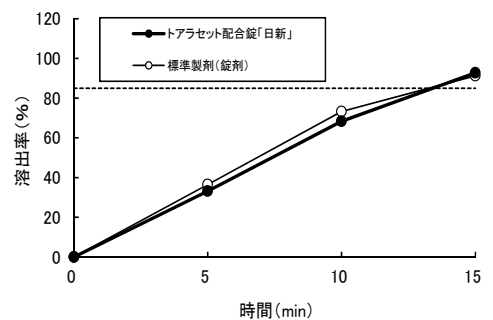
試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

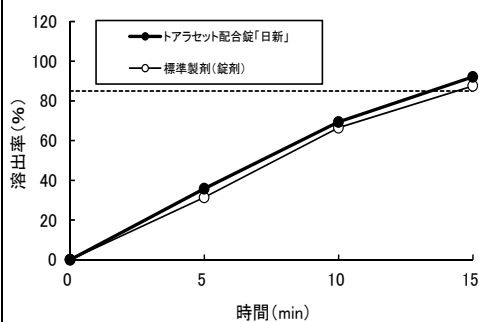
pH1.2 50rpm



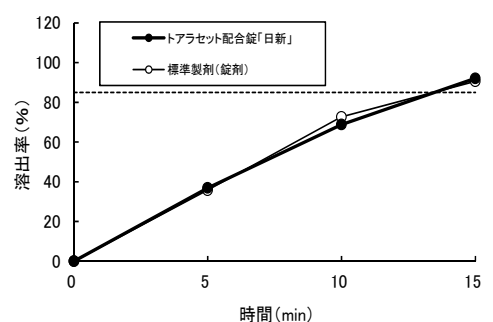
pH4.0 50rpm



pH6.8 50rpm



水 50rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (錠剤)	トアラセット配合錠 「日新」	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
50rpm	pH1.2	15分	88.9	90.3	適合
	pH4.0	15分	91.3	92.8	適合
	pH6.8	15分	87.6	92.1	適合
	水	15分	90.6	92.1	適合

(n=12)

パドル法 100rpm での溶出試験について、pH1.2、pH4.0、pH6.8 のいずれの試験液においても、パドル法 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85% 以上溶出したため、試験を省略した。

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	(1) ترامadol塩酸塩：薄層クロマトグラフィー (2) 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	液体クロマトグラフィー
11. 力価	本剤は力価表示に該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	ترامadol塩酸塩：N-Desmethyltramadol Hydrochloride Tramadol N-Oxide アセトアミノフェン：p-アミノフェノール
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない



## V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>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</p> <p>〈効能・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。</p>
<p>2. 用法及び用量</p>	<p><b>非がん性慢性疼痛：</b>          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。</p> <p><b>抜歯後の疼痛：</b>          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。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>
<p>3. 臨床成績</p> <p>(1) 臨床データパッケージ</p> <p>(2) 臨床効果</p> <p>(3) 臨床薬理試験</p> <p>(4) 探索的試験</p> <p>(5) 検証的試験</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>無作為化並行用量反応試験</li> <li>比較試験</li> <li>安全性試験</li> <li>患者・病態別試験</li> </ol> <p>(6) 治療的使用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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</li> </ol>	<p>該当資料なし</p>

## VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p><b>トラマドール塩酸塩</b>            弱オピオイド（非麻薬性）：            塩酸ペンタゾシン、コデインリン酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩等</p> <p>強オピオイド（麻薬性）：            オキシコドン塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、モルヒネ塩酸塩水和物等</p> <p><b>アセトアミノフェン</b>            アントラニル酸系：メフェナム酸等            インドール酢酸系：インドメタシン、スリンダク等            オキシカム系：アンピロキシカム、ピロキシカム等            サリチル酸系：アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート等            フェニル酢酸系：アンフェナクナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム            プロピオン酸系：イブプロフェン、オキサプロジン、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、ナプロキセン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物等</p>
<p>2. 薬理作用</p> <p>(1) 作用部位・作用機序</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>(3) 作用発現時間・持続時間</p>	<p><b>トラマドール塩酸塩</b><sup>4)</sup>            コデイン類似の合成化合物であり、弱い MOR (<math>\mu</math>-オピオイド受容体) 作動薬である。その鎮痛作用の一部は、ノルアドレナリンとセロトニンの取り込み抑制により生じる。</p> <p><b>アセトアミノフェン</b><sup>5)</sup>            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。            該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>3)</sup>

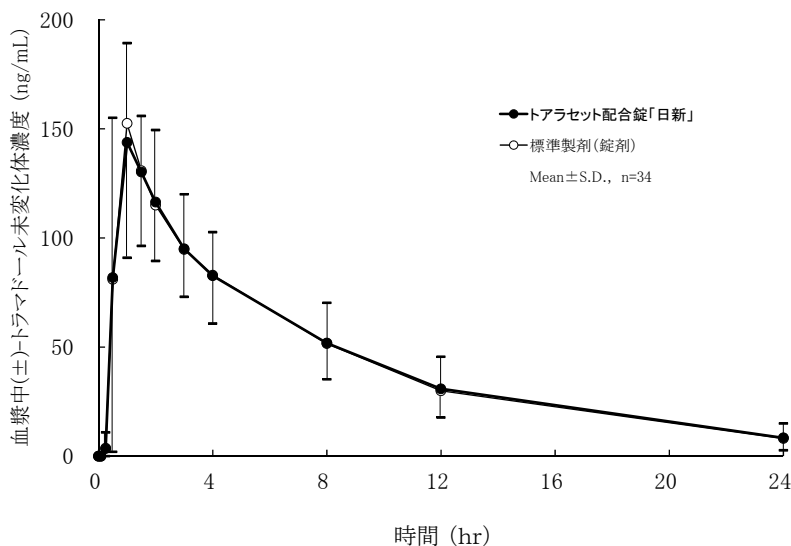
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日付医薬審第487号(一部改正:平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号)

トアラセット配合錠「日新」と標準製剤を、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として37.5mg及びアセトアミノフェンとして325mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して、トラマドール及びアセトアミノフェンの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、トラマドール及びアセトアミノフェンとも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

#### <トラマドール>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
トアラセット 配合錠「日新」	1062.2±336.7	167.9±44.2	1.2±0.5	5.8±1.4
標準製剤(錠剤)	1055.9±296.8	166.7±44.2	1.1±0.6	5.8±1.2

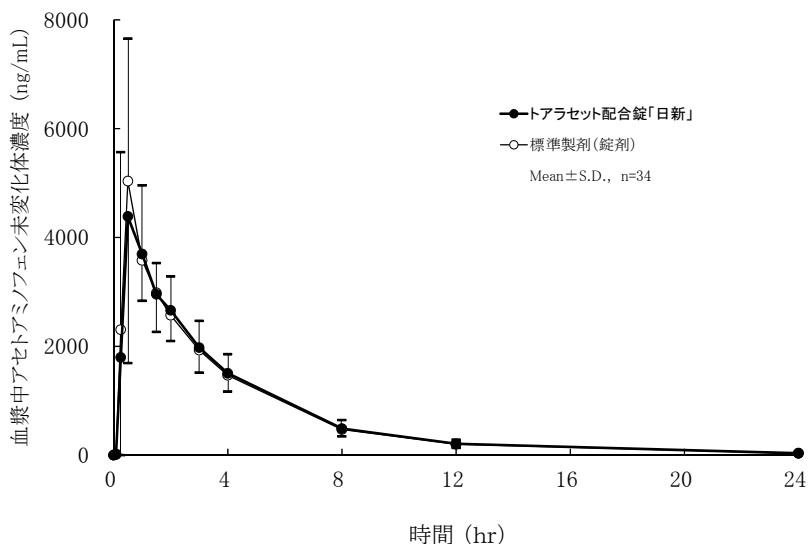
(Mean±S.D., n=34)



<アセトアミノフェン>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
トアラセット 配合錠「日新」	16914±3315	5480±1884	0.9±0.6	4.0±1.6
標準製剤 (錠剤)	16873±3274	5953±2276	0.8±0.6	4.0±1.6

(Mean±S. D., n=34)



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。

- (4) 中毒域
- (5) 食事・併用薬の影響
- (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  
「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」を参照  
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積
- (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし  
該当資料なし  
「VII. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照  
該当資料なし  
アセトアミノフェン: 5mL/min/kg<sup>5)</sup>  
アセトアミノフェン: 0.95L/kg<sup>5)</sup>  
トラマドール塩酸塩: 19.5~21.5%<sup>6)</sup>  
アセトアミノフェン: 25~30%<sup>5)</sup>

3. 吸収

トラマドール塩酸塩: 経口投与により速やかにほぼ完全に吸収される。<sup>6)</sup>  
アセトアミノフェン: ヒトでは経口投与後速やかに消化管から吸収される。<sup>5)</sup>

<p>4. 分布</p> <p>(1) 血液－脳関門通過性</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性</p> <p>(3) 乳汁への移行性</p> <p>(4) 髄液への移行性</p> <p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし</p> <p>「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」を参照</p> <p>「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(4)」を参照</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>
<p>5. 代謝</p> <p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>トラマドール塩酸塩：主に肝臓でCYP2D6により<i>o</i>-脱メチル化反応を受け、活性代謝物(M1)に代謝される。主な代謝経路は、<i>o</i>-及び<i>N</i>-脱メチル化（第一相反応）並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合（第二相反応）であり、<i>o</i>-脱メチル化反応にはCYP2D6が、<i>N</i>-脱メチル化反応にはCYP3A4が主に関与する。<sup>6)</sup></p> <p>トラマドール塩酸塩：CYP2D6、CYP3A4</p> <p>該当資料なし</p> <p>トラマドール塩酸塩：活性代謝物(M1)<sup>6)</sup></p> <p>アセトアミノフェン：主代謝産物であるグルクロン酸抱合体(AG)及び硫酸抱合体(AS)<sup>5)</sup></p> <p>該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p> <p>(1) 排泄部位及び経路</p> <p>(2) 排泄率</p> <p>(3) 排泄速度</p>	<p>トラマドール塩酸塩：健康成人に25、50又は100mgカプセル錠を空腹時単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の12～16%が未変化体として、12～15%がモノ-<i>o</i>-脱メチル体(M1)、15～18%がM1の抱合体として排泄された。<sup>6)</sup></p> <p>アセトアミノフェン：1gを経口投与した場合、投与量の約3%が未変化体のままで排泄され、残りの大部分は主代謝産物であるグルクロン酸抱合体(AG)及び硫酸抱合体(AS)として排泄される。<sup>5)</sup></p> <p>「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 6. (1)」を参照</p> <p>該当資料なし</p>
<p>7. トランスポーターに関する情報</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>8. 透析等による除去率</p>	<p>トラマドールは透析によりほとんど除去されない。 （「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 13. 過量投与」を参照）</p>

## 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	<p>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）を超過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）。</p> <p>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）。</p>
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	<p>次の患者には投与しないこと</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>12歳未満の小児（「小児等への投与」の項参照）</li> <li>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。〕</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>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。〕</li> <li>消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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）</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	<p>「V. 治療に関する項目」を参照すること。</p>
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	<p>「V. 治療に関する項目」を参照すること。</p>
5. 慎重投与内容とその理由	<p>次の患者には慎重に投与すること</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>

	<p>(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。]</p> <p>(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)</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(12) 心機能異常のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]</p> <p>(13) 気管支喘息のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]</p> <p>(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)</p> <p>(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。]</p> <p>(16) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p>
<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<p>(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。</p> <p>(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)。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。

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
<b>MAO阻害剤</b> 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
<b>オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤</b> 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。
<b>三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬</b> 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	（この項目は上記のセロトニン作用薬と重複する内容のため、ここでは記載しない）	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
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> -ベンゾキノニンイミ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の血中濃度が上昇するおそれがある。	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。 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。

<p><b>8. 副作用</b></p> <p>(1) 副作用の概要</p> <p>(2) 重大な副作用と初期症状</p>	<p>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。(頻度不明)</p> <p>(1) <b>ショック、アナフィラキシー</b>：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。</p> <p>(2) <b>痙攣</b>：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。</p> <p>(3) <b>意識消失</b>：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。</p> <p>(4) <b>依存性</b>：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。</p> <p>(5) <b>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</b>：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。</p> <p>(6) <b>間質性肺炎</b>：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。</p> <p>(7) <b>間質性腎炎、急性腎障害</b>：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。</p> <p>(8) <b>喘息発作の誘発</b>：喘息発作を誘発することがある。</p> <p>(9) <b>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸</b>：劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>(10) <b>顆粒球減少症</b>：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。</p> <p>(11) <b>呼吸抑制</b>：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）。</p>
---	--

(3) その他の副作用

	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、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、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
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

(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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。  
オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。  
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。（Ⅷ. 8. (2) 参照）

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	<p>(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。〕</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。〕</p>
11. 小児等への投与	<p>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。〕</p> <p>12歳以上の小児における安全性は確立していない。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当記載事項なし
13. 過量投与	<p><b>徴候、症状：</b>          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。</p> <p><b>処置：</b>          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。</p>
14. 適用上の注意	<p><b>薬剤交付時</b></p> <p>(1) P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること（P T Pシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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）。</p> <p>(2) 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。</p>

15. その他の注意	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
16. その他	該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>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 (3) 安全性薬理試験 (4) その他の薬理試験</p>	該当資料なし
<p>2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験 (4) その他の特殊毒性</p>	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：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） 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						
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）						
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存						
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取り扱い上の留意点について (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） (3) 調剤時の留意点について	特になし  「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)、14. 適用上の注意」を参照 患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り 患者用指導箋：有り（「XⅢ. その他の関連資料」を参照） 特になし						
5. 承認条件等	該当しない						
6. 包装	P T P 包装：100錠、500錠 バ ラ包装：300錠						
7. 容器の材質	<b>【P T P 製品】</b> P T P 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム 化 粧 箱：紙 <b>【バラ製品】</b> 容 器：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン 化 粧 箱：紙						
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ） 同 効 薬：トラマドール塩酸塩： 弱オピオイド（非麻薬性）：塩酸ペンタゾシン、コデインリン酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩等 強オピオイド（麻薬性）：オキシコドン塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、モルヒネ塩酸塩水和物等 アセトアミノフェン： アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フェナセチン、メフェナム酸等						
9. 国際誕生年月日	不明						
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トアラセット配合錠「日新」</td> <td>2018年8月15日</td> <td>23000AMX00640000</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	トアラセット配合錠「日新」	2018年8月15日	23000AMX00640000
販売名	製造販売承認年月日	承認番号					
トアラセット配合錠「日新」	2018年8月15日	23000AMX00640000					
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								
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、投薬期間に関する制限は定められていない。								
16. 各種コード	<table border="1" data-bbox="491 689 1425 857"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 689 885 790">販売名</th> <th data-bbox="885 689 1054 790">HOT 番号 (9 桁)</th> <th data-bbox="1054 689 1257 790">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th data-bbox="1257 689 1425 790">レセプト 電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 790 885 857">トアラセット配合錠「日新」</td> <td data-bbox="885 790 1054 857">126585901</td> <td data-bbox="1054 790 1257 857">1149117F1217</td> <td data-bbox="1257 790 1425 857">622658501</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT 番号 (9 桁)	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	トアラセット配合錠「日新」	126585901	1149117F1217	622658501
販売名	HOT 番号 (9 桁)	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						
トアラセット配合錠「日新」	126585901	1149117F1217	622658501						
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) 日新製薬株式会社 社内資料（安定性） 2) 日新製薬株式会社 社内資料（無包装安定性） 3) 日新製薬株式会社 社内資料（生物学的同等性） 4) 高折修二，他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版，639，廣川書店（2013） 5) 第十七改正日本薬局方解説書，C-126，廣川書店（2016） 6) 第十七改正日本薬局方第一追補解説書，C-105，廣川書店（2017）
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	該当資料なし
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	患者用指導箋『トアラセット配合錠「日新」を服用される患者さんへ』は弊社ホームページ ( <a href="https://www.yg-nissin.co.jp/">https://www.yg-nissin.co.jp/</a> ) に掲載している。
----------	--