

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

劇薬、処方箋医薬品

トアラセット[®]配合錠「DSEP」

TOARASET[®] COMBINATION TABLETS「DSEP」

トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠

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	トアラセット配合錠「DSEP」： 1錠中トラマドール塩酸塩（日局）37.5mg アセトアミノフェン（日局）325mgを含有
一般名	和名：トラマドール塩酸塩（JAN）／アセトアミノフェン（JAN） 洋名：Tramadol Hydrochloride（JAN）／Acetaminophen（JAN）
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：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2021 年 4 月改訂（第 1 版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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。
- ② IF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]

- ① IF 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 IF 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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	12
3. 製品の製剤学的特性	1	11. 別途提供される資材類	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	12. その他	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	13
6. RMPの概要	2	1. 効能又は効果	13
II. 名称に関する項目	3	2. 効能又は効果に関連する注意	13
1. 販売名	3	3. 用法及び用量	13
(1) 和名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	13
(2) 洋名	3	5. 臨床成績	14
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	14
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	14
(1) 和名（命名法）	3	(3) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名（命名法）	3	(4) 探索的試験	14
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	14
3. 構造式又は示性式	3	1) 無作為化並行用量反応試験	14
4. 分子式及び分子量	4	2) 比較試験	14
5. 化学名（命名法）	4	3) 安全性試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4) 患者・病態別試験	14
III. 有効成分に関する項目	5	(6) 治療的使用	14
1. 物理化学的性質	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・	
(1) 外観・性状	5	製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	14
(2) 溶解性	5	2) 承認条件として実施予定の内容	
(3) 吸湿性	5	又は実施した試験の概要	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	15
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(3) 作用発現時間・持続時間	15
IV. 製剤に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 剤形	7	1. 血中濃度の推移	16
(1) 剤形の区別	7	(1) 治療上有効な血中濃度	16
(2) 剤形の外観及び性状	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(3) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	19
(4) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	19
2. 製剤の組成	7	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物	7	(1) 解析方法	19
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	19
(3) 熱量	7	(3) 消失速度定数	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(4) クリアランス	19
4. 力価	7	(5) 分布容積	19
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(6) その他	20
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	(1) 解析方法	20

(2) パラメータ変動要因	20	(1) 臨床使用に基づく情報	37
4. 吸 収	20	(2) 非臨床試験に基づく情報	37
5. 分 布	20		
(1) 血液-脳関門通過性	20	IX. 非臨床試験に関する項目	38
(2) 血液-胎盤関門通過性	20	1. 薬理試験	38
(3) 乳汁への移行性	20	(1) 薬効薬理試験	38
(4) 髄液への移行性	20	(2) 安全性薬理試験	38
(5) その他の組織への移行性	20	(3) その他の薬理試験	38
(6) 血漿蛋白結合率	20	2. 毒性試験	38
6. 代 謝	21	(1) 単回投与毒性試験	38
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(2) 反復投与毒性試験	38
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種、		(3) 遺伝毒性試験	38
寄与率	21	(4) がん原性試験	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	(5) 生殖発生毒性試験	38
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21	(6) 局所刺激性試験	38
7. 排 泄	21	(7) その他の特殊毒性	38
(1) 排泄部位及び経路	21	X. 管理的事項に関する項目	39
(2) 排泄率	21	1. 規制区分	39
(3) 排泄速度	21	2. 有効期間	39
8. トランスポーターに関する情報	21	3. 包装状態での貯法	39
9. 透析等による除去率	22	4. 取扱い上の注意点	39
10. 特定の背景を有する患者	22	5. 患者向け資材	39
11. その他	22	6. 同一成分・同効薬	39
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	23	7. 国際誕生年月日	39
1. 警告内容とその理由	23	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載	
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	23	年月日、販売開始年月日	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25	年月日及びその内容	40
5. 重要な基本的注意とその理由	25	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26	及びその内容	40
(1) 合併症・既往歴等のある患者	26	11. 再審査期間	40
(2) 腎機能障害患者	28	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
(3) 肝機能障害患者	28	13. 各種コード	40
(4) 生殖能を有する者	28	14. 保険給付上の注意	40
(5) 妊婦	29	XI. 文 献	41
(6) 授乳婦	29	1. 引用文献	41
(7) 小児等	29	2. その他の参考文献	41
(8) 高齢者	29	XII. 参考資料	42
7. 相互作用	30	1. 主な外国での発売状況	42
(1) 併用禁忌とその理由	30	2. 海外における臨床支援情報	42
(2) 併用注意とその理由	31	XIII. 備 考	43
8. 副作用	32	1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての	
(1) 重大な副作用と初期症状	33	参考情報	43
(2) その他の副作用	35	2. 海外における臨床支援情報	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36		
10. 過量投与	36		
11. 適用上の注意	36		
12. その他の注意	37		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatinine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
<i>in vitro</i>	in vitro	試験管内で（の）
<i>in vivo</i>	in vivo	生体内で（の）
MAO	monoamine oxidases	モノアミン酸化酵素
NSAIDS	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
pKa	acidity constant	酸解離定数
PTP	press through package	PTP 包装シート
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute	1 分の間での回転数
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
γ -GPT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ

－：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラマドールは、コデイン類似の合成化合物であり、 μ オピオイド受容体の部分的な作動作用と、セロトニン、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を併せ持つと考えられており、軽度から中等度の疼痛治療に用いられてきた。

一方、アセトアミノフェンは医療用ばかりでなく一般用としても古くから汎用されているアニリン系解熱鎮痛薬である。非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）とは異なり、シクロオキシゲナーゼ阻害作用はほとんどなく、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ている。

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠は、上記の作用機序の異なる二種類の鎮痛薬を配合することにより、さまざまな疼痛に対しての有効性が期待され、本邦では、2011年7月に上市されている。

トアラセット®配合錠「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成26年11月21日付薬食発1121第2号に基づき、承認申請を行い、2018年8月に承認を取得し、2018年12月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 作用機序の異なる二つの鎮痛剤を配合することにより、多様な鎮痛効果を発揮する。
- (2) 長期にわたる疼痛コントロールが可能である。
- (3) 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。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤に製品名を両面印刷し、判別しやすくしている。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。
- (3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 スリットごとに GS1 データバーを表示している。

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
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

(2021年2月1日現在)

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「DSEP」

(2)洋 名

TOARASET® COMBINATION TABLETS「DSEP」

(3)名称の由来

「医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて（平成20年9月22日薬食審査発第0922001号、薬食安発第0922001号）別添1 医療用配合剤の販売名命名の取扱い」に準拠し設定した。

「トアラセット®」は、一般社団法人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トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェンの配合剤の統一ブランド名である。

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）

Tramadol Hydrochloride（JAN）、Tramadol（INN）

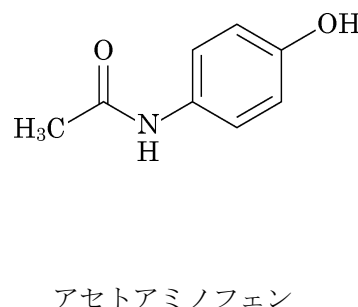
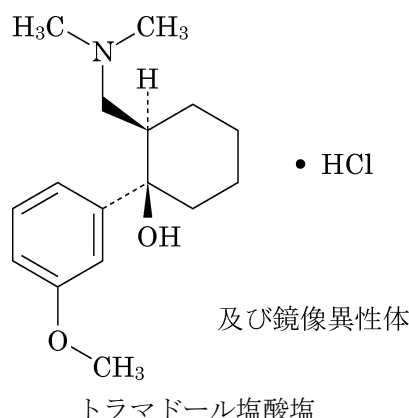
Acetaminophen（JAN）、Paracetamol（INN）

(3)ステム

トラマドール：鎮痛剤：-adol

アセトアミノフェン：不明

3. 構造式又は示性式



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 (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

開発番号：KR1704

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。

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。

溶解度（26℃）¹⁾

pH1.2	14.9mg/mL
pH4.0	15.3mg/mL
pH6.8	15.4mg/mL
水	15.8mg/mL

(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²⁾

融点：180～184℃

アセトアミノフェン³⁾

融点：169～172℃

(5) 酸塩基解離定数

トラマドール塩酸塩

該当資料なし

アセトアミノフェン¹⁾

pKa：9.5（25℃、フェノール性水酸基）

(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

旋光度：水溶性（1→20）は旋光性を示さない。

アセトアミノフェン

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

該当資料なし

(2)主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

トラマドール塩酸塩：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)

アセトアミノフェン：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）

定 量 法：

トラマドール塩酸塩：日本薬局方トラマドール塩酸塩の定量法による。

電位差滴定法

アセトアミノフェン：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

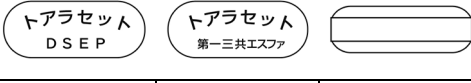
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

トアラセット配合錠「DSEP」：錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
トアラセット 配合錠「DSEP」	1錠中 トラマドール塩酸塩（日局） 37.5mg アセトアミノフェン（日局） 325mg	フィルム コーティング錠	淡黄色			
				15.6(長径) 6.4(短径)	5.1	441

(3) 識別コード

トアラセット配合錠「DSEP」：トアラセット DSEP 第一三共エスファ

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	1錠中の有効成分	添加剤
トアラセット 配合錠 DSEP	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	アルファー化デンプン、粉末セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

O-デスメチルトラマドール

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

(1) 加速条件下での安定性試験

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、トアラセット配合錠「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		40±2℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔淡黄白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※1〕		適	適	適	適
純度試験（類縁物質）		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	／	／	適
溶出試験〔※2〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕 ^{※3} （平均含有率（%）±C.V.）	トラマドール	98.9±0.8	101.3±1.0	100.7±1.2	100.4±0.3
	アセトアミノフェン	100.0±0.7	100.7±0.2	101.7±0.4	101.0±0.6

バラ包装

試験項目〔規格値〕		40±2℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔淡黄白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※1〕		適	適	適	適
純度試験（類縁物質）		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	／	／	適
溶出試験〔※2〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕 ^{※3} （平均含有率（%）±C.V.）	トラマドール	97.5±0.6	101.2±0.8	101.6±0.6	100.4±0.5
	アセトアミノフェン	100.6±0.5	100.7±0.3	101.2±0.5	100.0±0.7

※1：試料溶液及び標準溶液から得たトラマドールとアセトアミノフェンのピークの保持時間は一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの紫外吸収スペクトルを比較するとき、トラマドールは波長 272 nm 付近に吸収の極大を、アセトアミノフェンは波長 245 nm 付近に吸収の極大を認める。

※2：トラマドール：水、50rpm、15 分間、80%以上
アセトアミノフェン：水、50rpm、15 分間、85%以上。

※3：3Lot の平均値

(2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、トアラセット配合錠「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
		性状〔淡黄色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※1〕		適	適	適	適	適
純度試験（類縁物質）		適	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	／	／	／	適
溶出試験〔※2〕		適	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕 ^{※3} （平均含有率（%））	トラマドール	98.9	101.3	101.5	101.4	101.3
	アセトアミノフェン	100.0	101.4	101.4	101.1	101.7

バラ包装

試験項目〔規格値〕		開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状〔淡黄色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適	適
確認試験：液体クロマトグラフィー〔※1〕		適	適	適	適	適
純度試験（類縁物質）		適	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	／	／	／	適
溶出試験〔※2〕		適	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3 （平均含有率(%)）	トラマドール	97.5	101.4	101.2	100.6	102.1
	アセトアミノフェン	100.6	100.2	100.9	100.6	102.1

※1： 試料溶液及び標準溶液から得たトラマドールとアセトアミノフェンのピークの保持時間は一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの紫外吸収スペクトルを比較するとき、トラマドールは波長 272nm 付近に吸収の極大を、アセトアミノフェンは波長 245nm 付近に吸収の極大を認める。

※2： トラマドール：水、50rpm、15 分間、80%以上
アセトアミノフェン：水、50rpm、15 分間、85%以上

※3： 3Lot の平均値

(3)無包装状態の安定性

トアラセット配合錠「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、溶出試験、定量、硬度）を行った。

	試験条件	結果
温度	40℃、3ヵ月、褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
湿度	25℃、75%RH、3ヵ月、褐色ガラス瓶（開栓）	変化なし
光	総照射量 120 万 Lux・hr、シャーレ（パラフィンフィルムでシール）	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性⁵⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

「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 薬食審査発第 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

1) トラマドール塩酸塩

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

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

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 水

回転数：50rpm

標準製剤：トラムセット配合錠

IV. 製剤に関する項目

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

【pH5.0、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

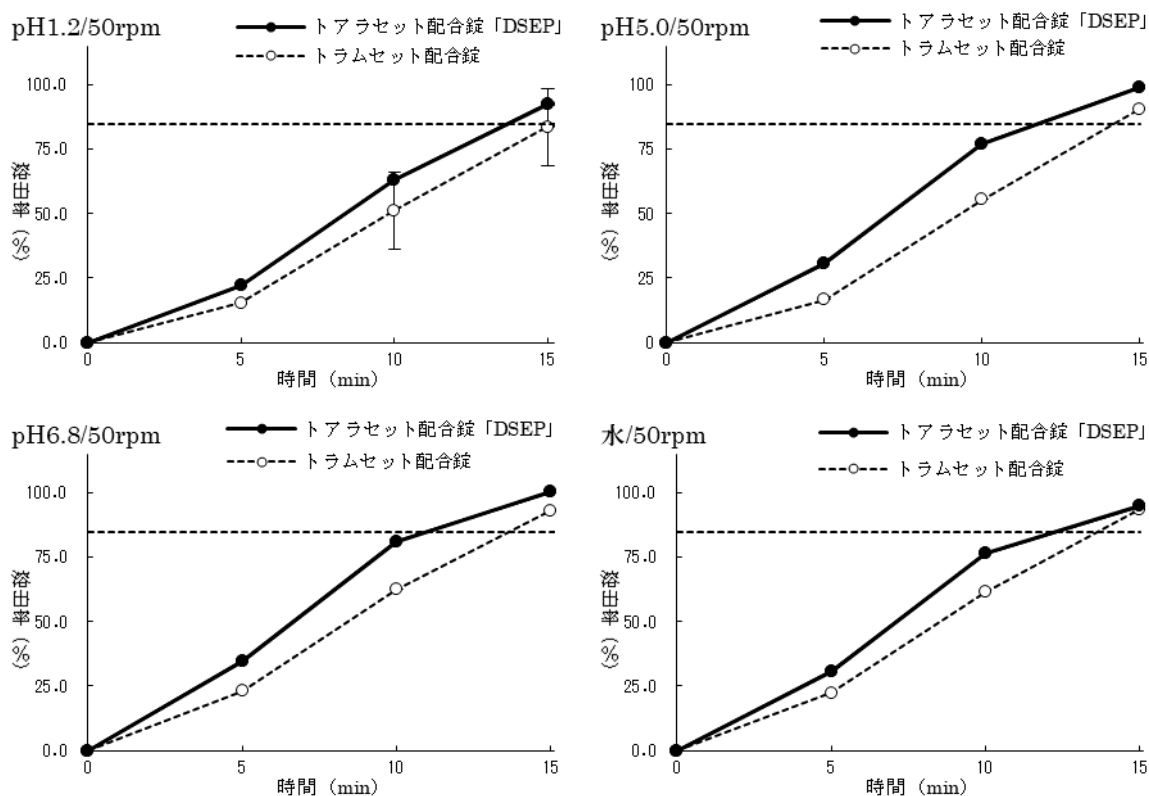
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：すべての溶出試験条件において「含量の異なる経口固形製剤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。

溶出挙動における同等性（トアラセット配合錠「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (トアラセット配合錠「DSEP」の溶出条件)
		トアラセット配合錠「DSEP」	トラムセット配合錠	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	10	63.3	51.2	12.1	±15%又は f2 関数 ≥ 42
		15	92.7	83.6	9.1	
	pH5.0	15	99.1	90.6	8.5	≥ 85%又は ± 15%
	pH6.8	15	100.5	93.1	7.4	
	水	15	95.0	93.8	1.2	

(溶出曲線)



2) アセトアミノフェン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

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

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

水 水

回転数：50rpm

標準製剤：トラムセット配合錠

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、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

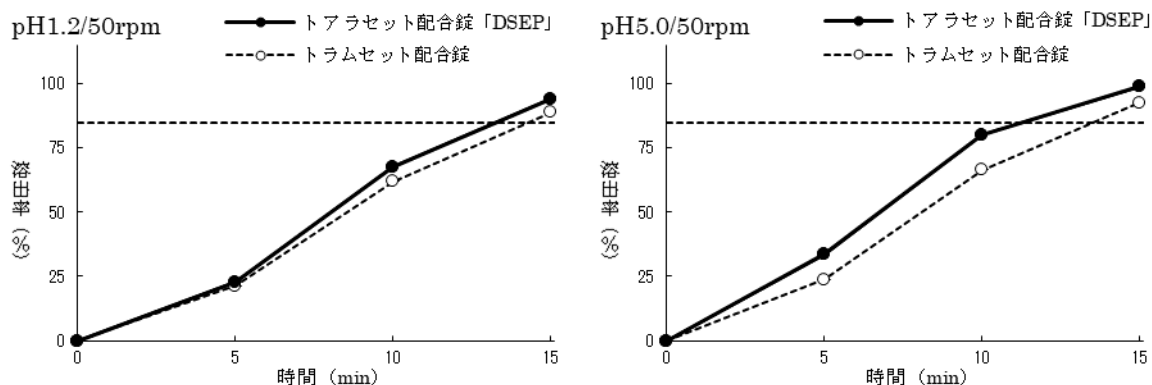
試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：すべての溶出試験条件において「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。

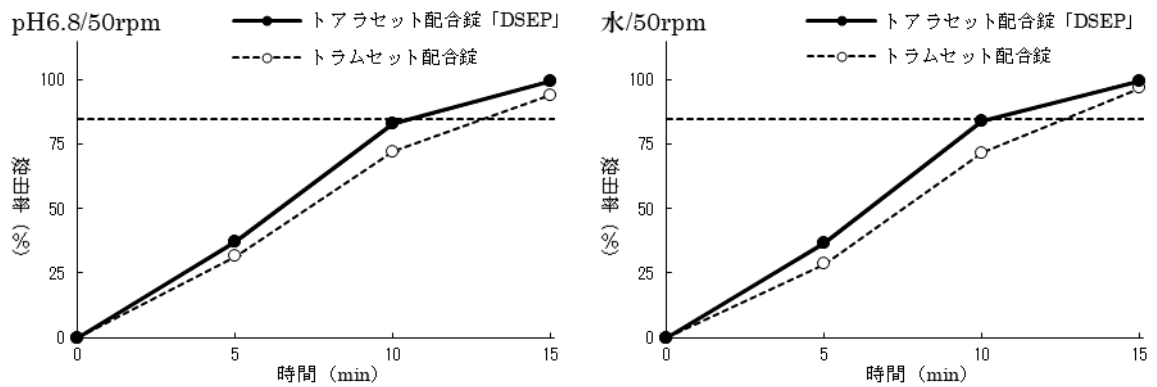
溶出挙動における類似性（トアラセット配合錠「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (トアラセット配合錠「DSEP」の溶出条件)
		トアラセット配合錠「DSEP」	トラムセット配合錠	差(絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	94.1	89.0	5.1	≥85%又は±15%
	pH5.0	15	98.9	92.8	6.1	
	pH6.8	15	99.7	94.1	5.6	
	水	15	99.6	97.0	2.6	

(溶出曲線)



IV. 製剤に関する項目



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

該当資料なし

(2)包 装

トアラセット配合錠「DSEP」 : (PTP) 100錠
500錠
(プラスチックボトル：バラ) 300錠

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装 : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ 包装 : ポリエチレン (ボトル)、ポリプロピレン (キャップ)

化粧箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 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。

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。

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

(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

該当資料なし

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：オピオイド（コデインリン酸塩水和物、モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、ペンタゾシン、ペチジン塩酸塩、オキシコドン、ヒドロモルフォン塩酸塩等）

アセトアミノフェン：アントラニル酸系（メフェナム酸）、プロピオン酸系（ロキソプロフェンナトリウム水和物、ケトプロフェン、イブプロフェン）、サリチル酸系（アスピリン、エテンザミド）、アリール酢酸系（ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン）、オキシカム系（ピロキシカム、メロキシカム）、コキシブ系（セレコキシブ）等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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 作用機序

18.1.1 トラマドール^{6,7)}

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。

18.1.2 アセトアミノフェン^{8,9)}

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。

(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¹⁰⁾。ただし、ヒトにおいては本剤の相乗的な鎮痛作用は確認されていない。

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¹¹⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

トラマドール¹²⁾

経口投与では、1時間以内に鎮痛効果が出現し、最大効果は2～3時間以内に認められる。鎮痛の持続時間は約6時間である。

アセトアミノフェン

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

1) 生物学的同等性試験¹³⁾

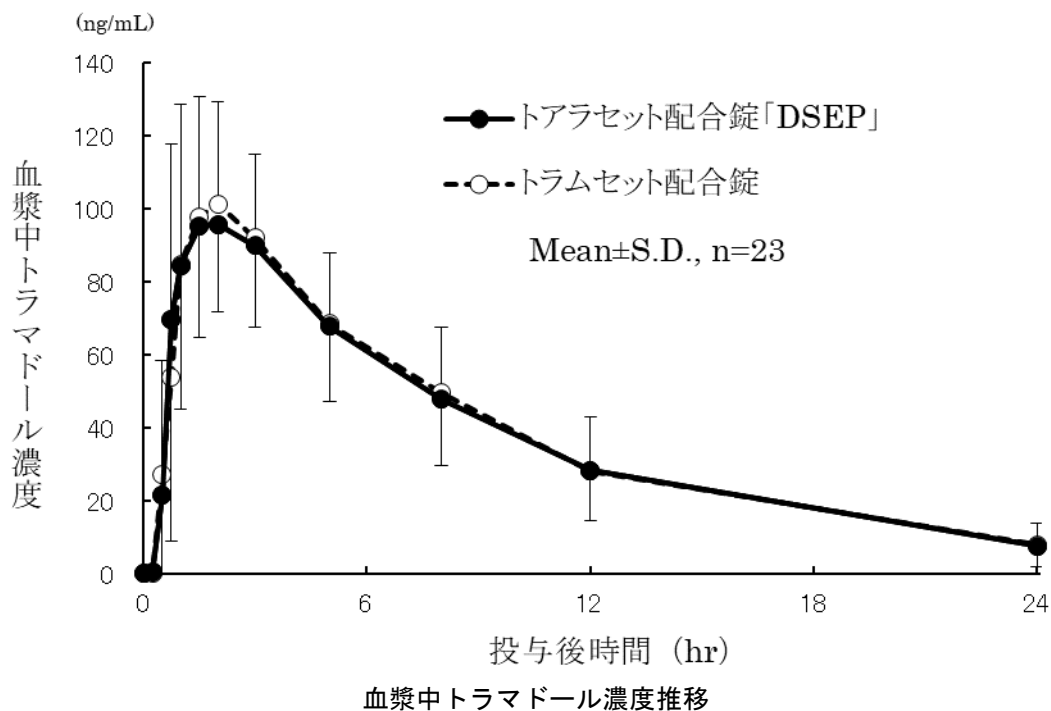
トアラセット配合錠「DSEP」とトラムセット配合錠を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（トラマドール塩酸塩として37.5mg及びアセトアミノフェンとして325mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中（トラマドール及びアセトアミノフェン）濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、トラマドール濃度及びアセトアミノフェン濃度はいずれもlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血漿中トラマドール濃度推移

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トアラセット配合錠「DSEP」	918.7±317.7	112.1±29.7	1.72±0.82	5.7±1.1
トラムセット配合錠	934.9±309.4	114.7±26.0	1.79±0.89	5.9±1.4

(Mean±S.D., n=23)



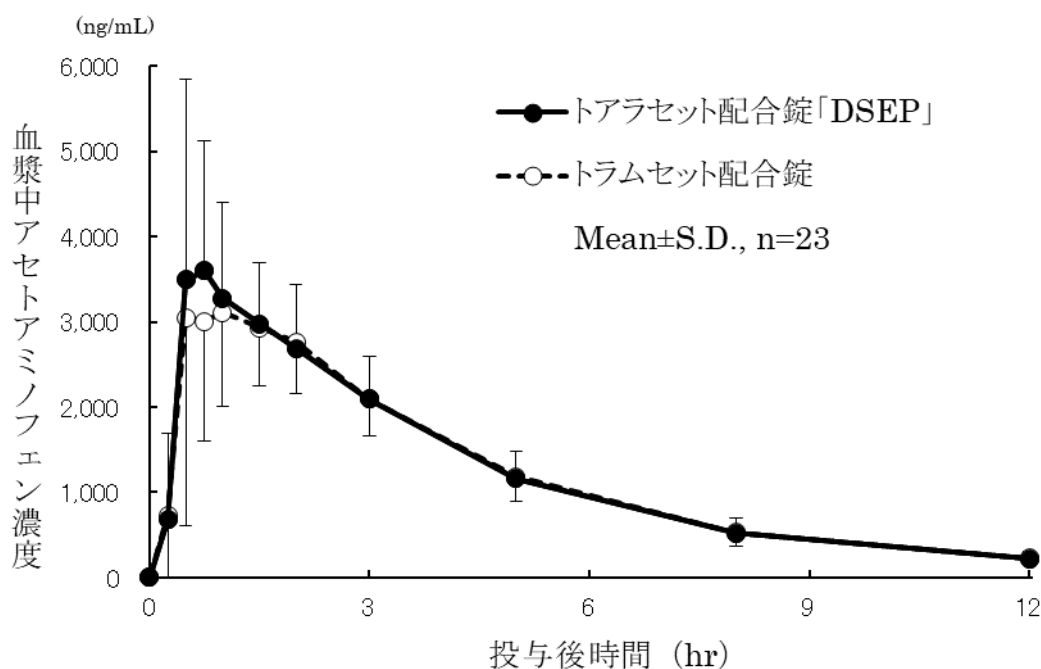
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

血漿中アセトアミノフェン濃度推移

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トアラセット配合錠「DSEP」	14972±2893	4552±1512	1.11±0.79	2.9±0.3
トラムセット配合錠	14814±2752	4360±1431	1.18±0.72	2.8±0.4

(Mean±S.D., n=23)



血漿中アセトアミノフェン濃度推移

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

2) 単回投与¹⁴⁾

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。

注) 本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

表 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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
(±) - 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 ^{*1}	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 ^{*1}	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) ^{*2}	0.8(0.5~1.5)	17.1(4.8) ^{*3}	2.8(0.6)
	2 錠	9.2(2.3) ^{*2}	1.0(0.5~1.5)	38.9(12.4) ^{*3}	3.3(0.9)
	3 錠 ^{*1}	15.1(4.3) ^{*2}	0.8(0.5~1.5)	62.3(18.1) ^{*3}	3.3(1.0)

※1: 承認外用量、※2: $\mu\text{g/mL}$ 、※3: $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

(n=8, mean \pm S.D.), (Tmax:中央値 (範囲))

3) 反復投与¹⁴⁾

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。

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 (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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	RA	t _{1/2} (hr)
(±) - 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) ^{*1}	0.5(0.5~1.0)	17.4(2.8) ^{*2}	1.0(0.1)	4.3(2.7)
	2 錠	11.0(2.9) ^{*1}	0.8(0.5~1.5)	30.4(4.9) ^{*2}	0.9(0.1)	3.3(1.1)

※1: $\mu\text{g/mL}$ 、※2: $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

(n=8, mean \pm S.D.), (Tmax:中央値 (範囲))

RA: 蓄積率 (最終投与後の AUC_t/初回投与時の AUC_∞)

4) 性別の影響

該当資料なし

5) 腎機能障害患者への投与

i) トラマドール¹⁵⁾

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 (外国人データ)。 [9.2.2 参照]

ii) アセトアミノフェン¹⁶⁾

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_{8-24h} も約 1.9 倍増加した（外国人データ）。[9.2.2 参照]

6) 肝障害患者への投与

i) ترامadol

肝硬変患者 12 例に ترامadol 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 ترامadol の C_{max} 及び AUC_{∞} は顕著に増加し、 $t_{1/2}$ は約 2.6 倍に延長した（外国人データ）。[9.3.2 参照]

ii) アセトアミノフェン¹⁷⁾

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¹¹⁾（外国人データ）。[9.3.2 参照]

7) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性

該当しない

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

健康成人に ترامadol 塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 3 錠^{注)}（ ترامadol 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、(+) 及び (-) -TRAM、(+) 及び (-) -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（外国人データ）。

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¹³⁾

健康成人男子単回投与（1 錠）

Kel (hr ⁻¹)	
ترامadol	アセトアミノフェン
0.1263±0.0238 (n=23)	0.2456±0.0306 (n=23)

(4)クリアランス

ترامadol

該当資料なし

アセトアミノフェン³⁾

5mL/min/kg

(5)分布容積

ترامadol

該当資料なし

アセトアミノフェン³⁾

0.95L/kg

(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

(1)吸収部位

該当資料なし

(2)吸収率（外国人データ）

トラマドール²⁾

トラマドールは経口投与により速やかにほぼ完全に吸収され、投与後 2 時間までに最高血漿中濃度に達し、その後消失半減期 5～6 時間で低下する。

アセトアミノフェン

該当資料なし

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

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)(2)」の項を参照

<参考：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(3)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(4)」の項を参照

(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

トラマドール²⁾

¹⁴C 標識体の血漿タンパク結合率は、0.2～10 μ g/mL の範囲で 19.5～21.5%であり、結合率に依存性は認められない。

アセトアミノフェン³⁾

25～30%

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

トラマドール

(±)-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¹⁸⁻²¹⁾

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*-ベンゾキノニンイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

トラマドール

主に CYP2D6 及び CYP3A4

アセトアミノフェン

該当資料なし

(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

トラマドール²⁾

主に肝臓で CYP2D6 により *O*-脱メチル化反応を受け、活性代謝物 (M1) に代謝される。

アセトアミノフェン²²⁾

少量のアセトアミノフェンからは CYP を介する *N*-水酸化を経て、高い反応性を持った中間体である *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) が形成される。この代謝物は正常ではグルタチオン (GSH) のスルフヒドリル基と反応し、無毒化される。しかし、大量のアセトアミノフェンを内服した後は、肝臓の GSH を枯渇させるのに十分な量の代謝物が形成され、過剰量を投与した場合の毒性の原因となる。

7. 排泄¹⁴⁾

(1)排泄部位及び経路 (外国人データ)

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 2.6~3.3% 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。

(2)排泄率

トラマドール

「VII.6.(1).排泄部位及び経路」の項を参照

アセトアミノフェン

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

トラマドール

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「VII. 1.(3).5.腎機能障害患者への投与」の項及び「VII. 1.(3).6.肝機能障害患者への投与」の項を参照

11. その他

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）を越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.5.重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.8.(1).重大な副作用と初期症状」の項を参照）
- 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む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む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）

- 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 消化性潰瘍のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 2.7 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。] [9.1.8 参照]
- 2.8 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。] [9.3.1 参照]
- 2.9 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。] [9.2.1 参照]
- 2.10 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。] [9.1.10 参照]
- 2.11 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。] [9.1.11 参照]
- 2.12 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]

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。12歳未満の小児には、本剤を投与しないこと。

- 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。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においては、本剤を投与しないこと。
- 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。（「VIII. 7. 相互作用」の項を参照）
- 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。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。（「VIII. 7. 相互作用」の項を参照）
- 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。十分な管理がされていないてんかん患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.6 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍が悪化することがあり、アセトアミノフェンも消化性潰瘍を悪化させる可能性があるため、消化性潰瘍のある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.7 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ため、重篤な血液の異常がある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.8 ■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 C_{max} 及び AUC_{∞} が顕著に増加し、 $t_{1/2}$ 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、 $t_{1/2}$ は約 2 時間延長したとの報告がある¹¹⁾。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*-ベンゾキノニンイミンを生成する。*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニ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*-ベンゾキノニ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。

以上より、重篤な肝障害のある患者には、本剤を投与しないこと。

2.9 ■トラマドール

海外の臨床試験において、腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：80mL/分以下）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。

■アセトアミノフェン

海外の臨床試験において、腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/分以下）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_{8-24h} も約 1.9 倍増加したとの報告がある²³⁾。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により腎障害が悪化することがあり、アセトアミノフェンも腎障害を悪化させる可能性がある。なお、一般に高度の腎機能障害に分類されるクレアチニンクリアランスが 30mL/分未満の患者における、本剤の薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。

以上より、重篤な腎障害がある患者には、本剤を投与しないこと。

- 2.10 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心不全の症状が悪化するおそれがあり、アセトアミノフェンも心不全を増悪させる可能性がある。重篤な心機能不全がある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.11 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ため、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.12 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。

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」の項を参照

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」の項を参照

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に注意すること。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ため、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）を超過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。本剤の連用により薬物依存が生じる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- 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。先発品の国内臨床試験において、悪心 41.4% (248/599 例)、嘔吐 26.2% (157/599 例)、便秘 21.2% (127/599 例) の副作用が認められた。これらの副作用がみられた場合には、制吐剤、緩下剤を併用するなど、適切な処置を行うこと。なお、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たが、経時的に減少しており、55.9%で処置なく投与継続が可能であった。
- また、先発品での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²⁴⁾。
- 8.4 本剤の国内臨床試験において、傾眠 25.9% (155/599 例)、浮動性めまい 18.9% (113/599 例) の副作用が認められた。また、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。（「VIII.1.警告内容とその理由」及び「VIII. 8. (1). 重大な副作用と初期症状」の項を参照）
- 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

- 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）

[2.12 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。

9.1.8 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液障害を起こすおそれがある。 [2.7 参照]

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（重篤な心機能不全のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。 [2.10 参照]

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。 [2.11 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。

解説：

- 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患のある患者やこれらの既往歴のある患者、又は痙攣発作を起こしやすい患者にトラマドールを投与したとき、痙攣発作を誘発するおそれがあるため、観察を十分に行うこと。
- 9.1.2 呼吸抑制状態にある患者では、トラマドールの有する呼吸抑制作用が増強されるおそれがある。
- 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*-ベンゾキノニ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 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。（「Ⅷ.6.(7)小児等」の項を参照）

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。 [2.9 参照]

9.2.2 腎障害のある患者あるいはその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。 [16.6.2 参照]

解説：

- 9.2.1 重篤な腎障害のある患者には、本剤を投与しないこと。（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項を参照）
- 9.2.2 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。 [2.8 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]

解説：

- 9.3.1 重篤な肝障害のある患者には、本剤を投与しないこと。（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項を参照）
- 9.3.2 肝障害のある患者又はその既往歴のある患者では、アセトアミノフェンの投与により、肝障害が悪化する可能性がある。また、トラマドール及びアセトアミノフェンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者に本剤を投与したとき、トラマドール及びアセトアミノフェンの血中濃度が上昇する可能性がある。

(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^{25,26)}、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²⁷⁾。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。

解説：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ため、本剤投与中は授乳を避けるよう指導すること。

(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。

解説：一般的に、高齢者では肝臓、腎臓等の機能が低下していることが多く、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、副作用の発現に注意し、十分に観察しながら慎重に投与すること。

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。

■MAO 阻害剤

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、中枢神経におけるセロトニンの蓄積が起これ、セロトニン症候群等の副作用が増強されるおそれがある。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。（「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項を参照）

■ナルメフェン塩酸塩

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。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。（「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項を参照）

(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 <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。	
ジゴキシン	ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	
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：

■オピオイド鎮痛剤、中枢神経抑制剤

トラマドールとこれらの薬剤の有する中枢神経抑制作用が相加的に増強され、痙攣閾値の低下や呼吸抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

■三環系抗うつ剤、セロトニン作用薬

トラマドールとこれらの薬剤の併用により、中枢神経におけるセロトニンの蓄積が起こり、セロトニン症候群等の副作用が増強されるおそれがある。

■リネゾリド

トラマドールとリネゾリド（弱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、中枢神経におけるセロトニンの蓄積が起こり、セロトニン症候群等の副作用が増強されるおそれがある。なお、モノアミン酸化酵素阻害剤は「VIII.7.(1).併用禁忌とその理由」の項にて注意喚起している。（「VIII.7.(1).併用禁忌とその理由」の項を参照）

■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

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、本剤の作用が減弱する可能性がある。また、アセトアミノフェンから、肝毒性を有する *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニ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。

■アルコール（飲酒）

トラマドールとアルコールの有する中枢神経抑制作用が相加的に増強され、呼吸抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

また、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*-ベンゾキノニ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。

■キニジン

機序は不明であるが、トラマドールとキニジンの併用により、相互に作用が増強されるおそれがある。

■クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）

機序は不明であるが、トラマドール又はアセトアミノフェンとワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。

■ジゴキシシン

機序は不明であるが、トラマドールとジゴキシシンの併用により、ジゴキシシン中毒を引き起こすおそれがある。

■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^{28,29)}。

■ブプレノルフィン、ペンタゾシン等

トラマドールの鎮痛作用は、主に μ -オピオイド受容体に対するアゴニスト作用とモノアミン再取り込み阻害作用によって発現するが、ブプレノルフィンやペンタゾシン等のアゴニスト/アンタゴニストとトラマドールを併用すると、トラマドールの効果を減弱させ、場合によっては退薬症候を誘発する可能性がある。

■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³⁰⁾。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³¹⁾。

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）

解説：

11.1.1 ショック、アナフィラキシー

本剤での報告はないが、トラマドール又はアセトアミノフェンの投与により、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。本剤を投与する際には観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 痙攣

先発品の国内臨床試験において、痙攣が0.2%（1/599例）報告されている。本剤を投与する際には観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 意識消失

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 依存性

先発品の国内臨床試験での報告はないが、トラマドールの長期使用により、依存性がみられる可能性があるため、観察を十分に行い、依存性が認められた場合には本剤の投与を中止すること。トラマドールの中止又は減量時において、退薬症候（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）がみられることがあるため、本剤の中止又は減量時には観察を十分に行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、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。

11.1.5 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

先発品の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、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ため、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。

11.1.6 間質性肺炎

先発品の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、間質性肺炎があらわれることがあるため、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。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害

先発品の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、間質性腎炎、急性腎障害があらわれることがあるため、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。先発品の承認までの過活動膀胱を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、本剤の市販後において急性緑内障発作の症例が発現していることから、「重大な副作用」の項に「急性緑内障発作」を記載し、注意喚起することとした。

11.1.8 喘息発作の誘発

先発品の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、喘息発作が誘発されることがあるため、観察を十分に行うこと。

11.1.9 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

先発品の国内臨床試験による重篤な肝障害の報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、重篤な肝障害があらわれることがあるため、肝障害の徴候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。（「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」の項を参照）

アセトアミノフェン単一製剤及びアセトアミノフェン配合剤において、アセトアミノフェンとの関連が否定できない劇症肝炎症例が報告されている。

11.1.10 顆粒球減少症

先発品の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、顆粒球減少症があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 呼吸抑制

「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」の項を参照）

(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、インポテンシス、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、嘔声	
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
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	
障害、中毒及び処置合併症			転倒・転落	

(解説)

先発品の国内臨床試験で報告された副作用*を頻度別に記載した。頻度不明は外国のみで報告され、国内でも発生が予想される副作用を記載している。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

※：すべての有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものを副作用と規定した。

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、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。また、必要に応じて、一般的な支持療法を行うこと。

トラマドールの過量投与にはナロキソンが有効なことがあるが、痙攣発作を誘発することがあるため注意して投与すること。また、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：

14.1.1 一般的留意事項として記載している。本剤には PTP (Press Through Package) 包装の仕様があるので、日薬連第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

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. その他の注意

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。
- 15.1.2 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. その他の注意

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」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：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

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠

同一成分薬：トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ株式会社）

同 効 薬：経口オピオイド及びNSAIDs等

トラマドール塩酸塩単剤

同一成分薬：トラマール注 100、トラマール OD 錠 25mg・トラマール OD 錠 50mg（日本新薬株式会社）

同 効 薬：経口オピオイド（コデインリン酸塩、モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩、ペンタゾシン、ペチジン、オキシコドン、ヒドロモルフォン塩酸塩等）

アセトアミノフェン単剤

同一成分薬：カロナール原末、カロナール細粒 20%、カロナール細粒 50%、カロナール錠 200、カロナール錠 300、カロナール錠 500（あゆみ製薬株式会社）等

同 効 薬：NSAIDs等

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

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
トアラセット配合錠「DSEP」	2018年8月15日	23000AMX00740000	2018年12月14日	2018年12月14日

X. 管理的事項に関する項目

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）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
トアラセット配合錠 「DSEP」	1265019010101 （PTP100錠）（10錠×10）	1149117F1012	622650101
	1265019010102 （PTP500錠）（10錠×50）		
	1265019010201 （ボトル：バラ 300錠）		

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2002:12:151
- 2) 第十七改正日本薬局方第一追補解説書 廣川書店 2017:C105-C110
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C126-C130
- 4) 社内資料 (安定性)
- 5) 社内資料 (溶出性)
- 6) Raffa RB, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1992 ; 260(1) : 275-285
- 7) Raffa RB. : Am J Med. 1996 ; 101(suppl 1A) : 40S-46S
- 8) Björkman R, et al. : Pain. 1994 ; 57(3) : 259-264
- 9) Pelissier T, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 278(1) : 8-14
- 10) Tallarida, R.J., et al. : Life Science. ;58:PL-23-PL-28
- 11) 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
- 12) 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第 12 版 [上巻] 2013:639-640 廣川書店
- 13) 社内資料 (生物学的同等性)
- 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) 国内第 III 相試験 (トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3)
- 16) Prescott LF, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1989 ; 36(3) : 291-297
- 17) Zapater P, et al. : Ailment Pharmacol Ther. 2004 ; 20(1) : 29-36
- 18) 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、CTD2.7.2.2)
- 19) Thummel KE, et al. : Biochem Pharmacol. 1993 ; 45(8) : 1563-1569
- 20) Raucy JL, et al. : Arch Biochem Biophys. 1989 ; 271(2) : 270-283
- 21) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed.,
The McGraw-Hill Companies 2006 ; 693-695
- 22) 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第 12 版 [下巻] 2013:1255-1256 廣川書店
- 23) Zapater, P., et al. : Ailment. Pharmacol. Ther. 2004 ; 20 : 29-36
- 24) Choi, C.B., et al. : Clin. Ther. 2007 ; 29 : 1381-1389
- 25) Claahsen-van der Grinten, H.L., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 61 : 523-529
- 26) Zhao, L.M., et al. : Yao Xue Xue Bao (Acta. Pharmaceutica. Sinica.) . 2004 ; 39 : 458-462
- 27) Naga Rani, M.A., et al. : J. Indian Med. Assoc. 1989 ; 87 : 182-183
- 28) De Witte, J.L., et al. : Anesth. Analg. 2001 ; 92 : 1319-1321
- 29) Arcioni, R., et al. : Anesth. Analg. 2002 ; 94 : 1553-1557
- 30) Mitchell, M.C., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1983 ; 34 : 48-52
- 31) Rogers, S.M., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1987 ; 23 : 721-725

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

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) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

トアラセット配合錠「DSEP」の粉碎した製剤について、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、純度試験、定量

3. 保存条件及び試験期間

25±2℃、60±5%RH、グラシンポリラミネート製分包紙で分包 12週間

4. 試験結果

12週間安定であることを確認した。

試験項目〔規格値〕		開始時	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後
性状〔淡黄色～黄色の粉末〕		適	適	適	適	適
純度試験		適	適	適	適	適
定量 (%) 〔95.0～105.0%〕	トラマドール	101.9	99.8	99.1	99.2	99.4
	アセトアミノフェン	99.8	99.2	99.6	99.6	98.3

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

トアラセット配合錠「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。注入器に 55±1℃の温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じ注入器を横にした状態で 5 分間放置する。5 分後に注入器を手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名：トアラセット配合錠「DSEP」

使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）

使用した水：精製水

4. 試験結果

トアラセット配合錠「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、10分以内に崩壊・懸濁しなかった。
錠剤のコーティングを破壊した場合は、10分以内に崩壊・懸濁した。
また、通過性試験においても8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水 (約 55°C)		粉碎・破壊→水		通過サイズ
5分	10分	5分	10分	
×	×	×	○	8Fr.

○：完全崩壊

×

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注) 懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。
製品を加工する行為はPL法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- トアラセット®配合錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ
第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601