

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「TCK」

《トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン錠》

TOARASET

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錠中にトラマドール塩酸塩を37.5mg、アセトアミノフェンを325mg含有する。
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：辰巳化学株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部 TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740 医療関係者向けホームページ http://www.tatsumi-kagaku.com

本IFは2020年4月改訂(第4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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-servies/0001.html> にてご確認ください。

I F 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、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。
- ②I 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]

- ①I 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。
- ②I 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、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、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）

目次

I. 概要に関する項目	1	1. 警告内容とその理由.....	22
1. 開発の経緯.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	22
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	22
1. 販売名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	22
2. 一般名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	23
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 相互作用.....	24
4. 分子式及び分子量.....	2	8. 副作用.....	26
5. 化学名（命名法）.....	2	9. 高齢者への投与.....	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	28
7. CAS登録番号.....	3	11. 小児等への投与.....	28
III. 有効成分に関する項目	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
1. 物理化学的性質.....	4	13. 過量投与.....	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	14. 適用上の注意.....	29
3. 有効成分の確認試験法.....	4	15. その他の注意.....	29
4. 有効成分の定量法.....	4	16. その他.....	29
IV. 製剤に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	30
1. 剤形.....	5	1. 薬理試験.....	30
2. 製剤の組成.....	5	2. 毒性試験.....	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	X. 管理的事項に関する項目	31
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	1. 規制区分.....	31
5. 調製法及び溶解後の安全性.....	11	2. 有効期間又は使用期限.....	31
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	11	3. 貯法・保存条件.....	31
7. 溶出性.....	11	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	31
8. 生物学的試験法.....	13	5. 承認条件等.....	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	13	6. 包装.....	31
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	13	7. 容器の材質.....	31
11. 力価.....	13	8. 同一成分・同効薬.....	31
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	14	9. 国際誕生年月日.....	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	31
14. その他.....	14	11. 薬価基準収載年月日.....	31
V. 治療に関する項目	15	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.....	32
1. 効能又は効果.....	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
2. 用法及び用量.....	15	14. 再審査期間.....	32
3. 臨床成績.....	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	32
VI. 薬効薬理に関する項目	17	16. 各種コード.....	32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	17	17. 保険給付上の注意.....	32
2. 薬理作用.....	17	X I. 文献	33
VII. 薬物動態に関する項目	18	1. 引用文献.....	33
1. 血中濃度の推移・測定法.....	18	2. その他の参考文献.....	33
2. 薬物速度論的パラメータ.....	20	X II. 参考資料	33
3. 吸収.....	20	1. 主な外国での発売状況.....	33
4. 分布.....	21	2. 海外における臨床支援情報.....	33
5. 代謝.....	21	X III. 備考	33
6. 排泄.....	21		
7. トランスポーターに関する情報.....	21		
8. 透析等による除去率.....	21		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

非麻薬性鎮痛薬であるトラマドール塩酸塩と解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンの配合剤であり、本邦では2011年に上市されている。

トアラセット配合錠「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（2014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月に承認を得て、2018年12月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤はトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンを有効成分とし、「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患（非がん性慢性疼痛、抜歯後の疼痛）における鎮痛」に効能を有する淡黄色の楕円形フィルムコーティング錠である。

○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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

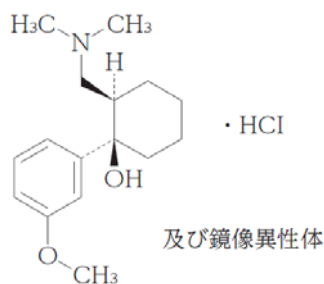
- (1) 和名：トアラセット配合錠「TCK」
- (2) 洋名：TOARASET Combination Tablets「TCK」
- (3) 名称の由来：日本ジェネリック医薬品学会導入の統一ブランド名称に基づき設定した。

2. 一般名

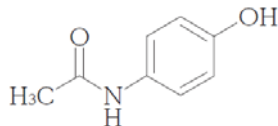
- (1) 和名(命名法)：トラマドール塩酸塩 (JAN)
アセトアミノフェン (JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Tramadol Hydrochloride (JAN)
Tramadol (INN)
Acetaminophen (JAN)
Paracetamol (INN)
- (3) ステム：トラマドール 鎮痛剤：-adol
アセトアミノフェン 不明

3. 構造式又は示性式

●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 (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

なし

7. CAS登録番号

- トラマドール塩酸塩
36282-47-0
- アセトアミノフェン
103-90-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- トラマドール塩酸塩
白色の結晶性の粉末である。
- アセトアミノフェン
白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

- トラマドール塩酸塩
水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすい。
- アセトアミノフェン
メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。
水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

- トラマドール塩酸塩
融点：180～184℃
- アセトアミノフェン
融点：169～172℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

- トラマドール塩酸塩
水溶液（1→20）は旋光性を示さない。
- 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

該当資料なし

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」の確認試験法による。
- アセトアミノフェン
日局「アセトアミノフェン」の確認試験法による。


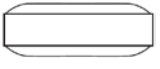

4. 有効成分の定量法

- トラマドール塩酸塩
日局「トラマドール塩酸塩」の定量法による。
- アセトアミノフェン
日局「アセトアミノフェン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	外 形			色 調 剤 形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
トアラセット配合錠 「TCK」	 15.2×6.6	 5.2	 438	淡黄色楕円形 フィルム コーティング錠

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

	本体	包装材料
トアラセット配合錠「TCK」		

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にトラマドール塩酸塩を37.5mg、アセトアミノフェンを325mg含有する。

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース2910、マクロゴール400、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

<加速試験>

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、トアラセット配合錠「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装

	規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	※1	適	適	適	適
	(2)	※2	適	適	適	適
純度試験	(3)		適	適	適	適
製剤均一性	含量均一性試験	※1	適	/	/	適
		※2	適			適
溶出試験	(4)	※1	適	適	適	適
	(5)	※2	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	99.4	99.2	100.1	99.7
			99.6	98.9	99.7	99.3
			98.6	98.4	99.6	99.2
		※2	99.4	100.3	101.1	99.2
			98.5	99.2	100.7	99.0
			99.0	98.7	100.7	99.2

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 液体クロマトグラフィー：試料溶液のトラマドールのピーク及び標準製剤の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液のアセトアミノフェンのピーク及び標準製剤の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) アセトアミノフェン由来の相対保持時間約0.14のピーク面積は標準溶液のアセトアミノフェンのピーク面積の1/50より大きくなく、アセトアミノフェン由来のその他のピーク面積は、標準溶液のアセトアミノフェンのピーク面積の4/25より大きくない。その他のピーク面積は、標準溶液のトラマドールのピーク面積の3/10より大きくない。また試料溶液のトラマドール及びアセトアミノフェン以外のピークの、アセトアミノフェン由来のピークの合計面積は、標準溶液のアセトアミノフェンのピーク面積の4/5より大きくなく、その他の類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のトラマドールのピーク面積の4/5より大きくない。
- (4) 30分間の溶出率は80%以上である。（パドル法、溶出試験第1液、50rpm）
- (5) 30分間の溶出率は80%以上である。（パドル法、溶出試験第1液、50rpm）

※1：トラマドール塩酸塩

※2：アセトアミノフェン

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、バラ包装（ポリエチレン容器）

	規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	※1	適	適	適	適
	(2)	※2	適	適	適	適
純度試験	(3)		適	適	適	適
製剤均一性	含量均一性試験	※1	適	/	/	適
		※2	適			適
溶出試験	(4)	※1	適	適	適	適
	(5)	※2	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	99.4	99.6	100.0	99.6
			99.6	99.1	99.5	99.7
			98.6	98.9	99.4	99.5
		※2	99.4	99.3	101.0	99.9
			98.5	99.9	100.9	99.6
			99.0	100.1	100.3	99.9

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 液体クロマトグラフィー：試料溶液のトラマドールのピーク及び標準製剤の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液のアセトアミノフェンのピーク及び標準製剤の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) アセトアミノフェン由来の相対保持時間約0.14のピーク面積は標準溶液のアセトアミノフェンのピーク面積の1/50より大きくなく、アセトアミノフェン由来のその他のピーク面積は、標準溶液のアセトアミノフェンのピーク面積の4/25より大きくない。その他のピーク面積は、標準溶液のトラマドールのピーク面積の3/10より大きくない。また試料溶液のトラマドール及びアセトアミノフェン以外のピークの、アセトアミノフェン由来のピークの合計面積は、標準溶液のアセトアミノフェンのピーク面積の4/5より大きくなく、その他の類縁物質のピークの合計面積は、標準溶液のトラマドールのピーク面積の4/5より大きくない。
- (4) 30分間の溶出率は80%以上である。（パドル法、溶出試験第1液、50rpm）
- (5) 30分間の溶出率は80%以上である。（パドル法、溶出試験第1液、50rpm）

※1：トラマドール塩酸塩

※2：アセトアミノフェン

<無包装状態での安定性試験>

トアラセット配合錠「TCK」について、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

【温度に対する安定性試験結果】

試験条件：40±2℃、3ヵ月、遮光・気密ガラス瓶

		試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	判定
外観		淡黄色の楕円形 フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	◎
硬度 (N)		105 (100.0%)	111 (105.7%)	112 (106.7%)	119 (113.3%)	◎
純度 試験	※1	適	適	適	適	◎
	※2	適	適	適	適	
溶出 (%)	※1	100 101	101 101	99 100	101 99	◎
		100 101	101 100	99 99	101 100	
		101 101	102 100	98 99	100 100	
	※2	100 100	100 100	100 101	100 99	
		100 101	101 100	101 100	100 99	
		100 100	100 100	101 101	100 99	
含量 (%)	※1	98.3 (100.0%)	99.0 (100.7%)	99.1 (100.8%)	98.9 (100.6%)	◎
	※2	100.2 (100.0%)	99.1 (98.9%)	99.6 (99.4%)	99.4 (99.2%)	◎

()内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度n=10、溶出n=6、含量n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

※1：トラマドール塩酸塩

※2：アセトアミノフェン

【湿度に対する安定性試験結果】

試験条件：25±2℃、75±5%RH、3ヵ月、遮光・開放

		試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	判定
外観		淡黄色の楕円形 フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	◎
硬度 (N)		105 (100.0%)	94 (89.5%)	93 (88.6%)	97 (92.4%)	◎
純度 試験	※1	適	適	適	適	◎
	※2	適	適	適	適	
溶出 (%)	※1	100 101	101 90	101 101	99 99	◎
		100 101	100 101	97 95	99 90	
		101 101	99 100	97 101	96 98	
	※2	100 100	99 90	102 100	100 100	◎
100 101	99 101	98 96	99 94			
100 100	99 101	99 100	97 99			
含量 (%)	※1	98.3 (100.0%)	99.3 (101.0%)	99.2 (100.9%)	99.0 (100.7%)	◎
	※2	100.2 (100.0%)	98.8 (98.6%)	100.7 (100.5%)	99.2 (99.0%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度n=10、溶出n=6、含量n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

※1：トラマドール塩酸塩

※2：アセトアミノフェン

【光に対する安定性試験結果】

試験条件：25℃、60%RH、曝光量120万lux・hr

		試験開始時	60万lux・hr	120万lux・hr	判定
外観		淡黄色の楕円形 フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	◎
硬度 (N)		105 (100.0%)	109 (103.8%)	112 (106.7%)	◎
純度 試験	※1	適	適	適	◎
	※2	適	適	適	
溶出 (%)	※1	100 101	101 100	100 98	◎
		100 101	101 101	99 97	
		101 101	100 101	99 94	
	※2	100 100	100 100	100 100	◎
100 101	100 100	101 99			
100 100	98 101	98 94			
含量 (%)	※1	98.3 (100.0%)	99.6 (101.3%)	98.9 (100.6%)	◎
	※2	100.2 (100.0%)	99.2 (99.0%)	101.2 (101.0%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度n=10、溶出n=6、含量n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

※1：トラマドール塩酸塩

※2：アセトアミノフェン

※無包装状態での安定性試験結果を以下のように評価した。

・評価基準

分類	評価基準	判定
変化なし	【外観】 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 【硬度】 硬度変化が30%未満の場合 【純度】 規格値内の場合 【溶出】 規格値内の場合 【含量】 含量低下が3%未満の場合	◎
変化あり (規格内)	【外観】 わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 【硬度】 硬度変化が30%以上で、規格値内の場合 【含量】 含量低下が3%以上で、規格値内の場合	○
変化あり (規格外)	【外観】 形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合 【硬度】 規格値外の場合 【純度】 規格値外の場合 【溶出】 規格値外の場合 【含量】 規格値外の場合	△

1999年8月20日付「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)」(日本病院薬剤師会)一部改変

・総合評価

分類	評価基準
変化なし	全ての測定項目で変化なし
変化あり（規格内）	いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認める
変化あり（規格外）	いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認める

5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性²⁾

【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：2012年2月29日付 薬食審査発0229第10号」）

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH3.0 = 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(pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)

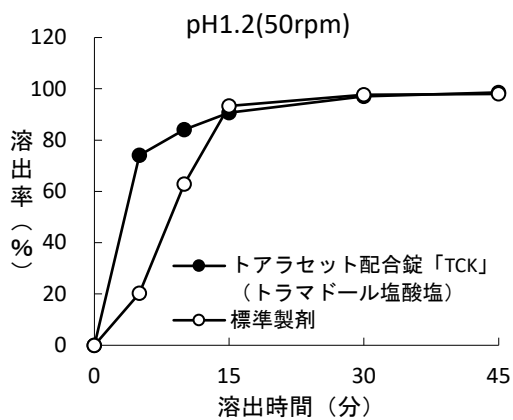
標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

●トラマドール塩酸塩

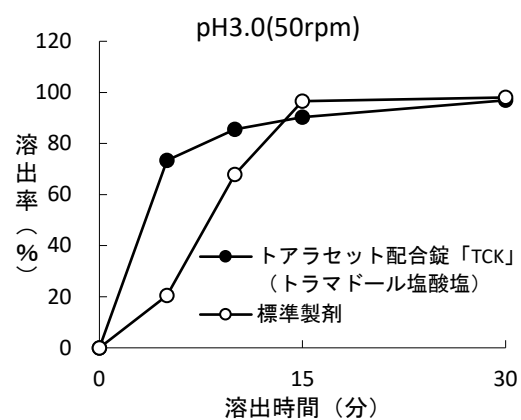
判定基準

pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

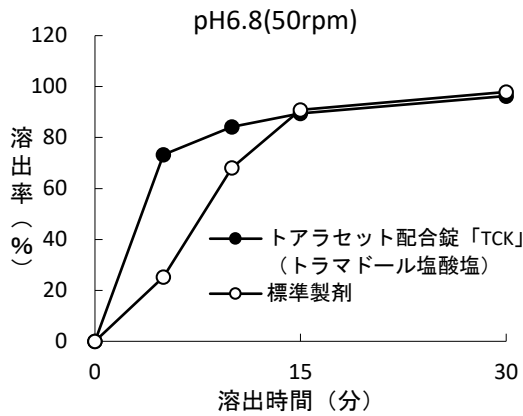
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。



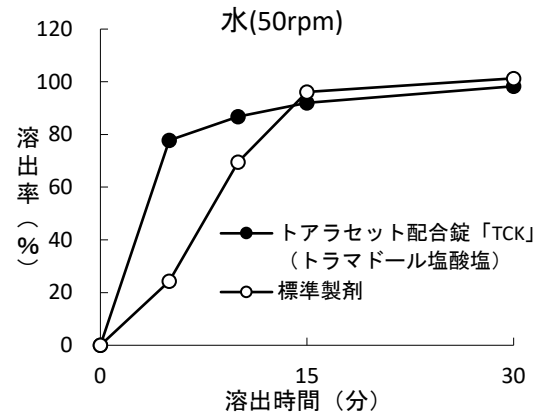
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

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、37.5mg)	トアラセット 配合錠「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	93.3	90.7	範囲内
		pH3.0	15分	96.5	90.3	範囲内
		pH6.8	15分	90.8	89.5	範囲内
		水	15分	96.1	92.0	範囲内

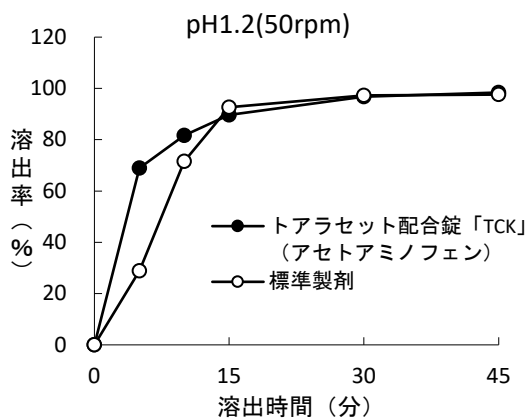
(n=12)

●アセトアミノフェン

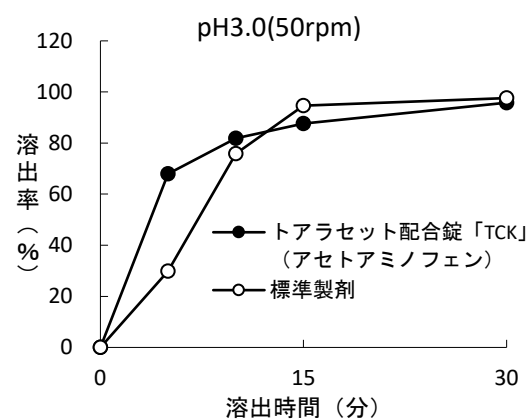
判定基準

pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

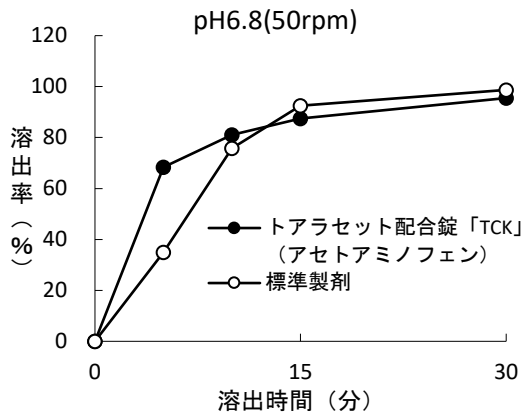
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。



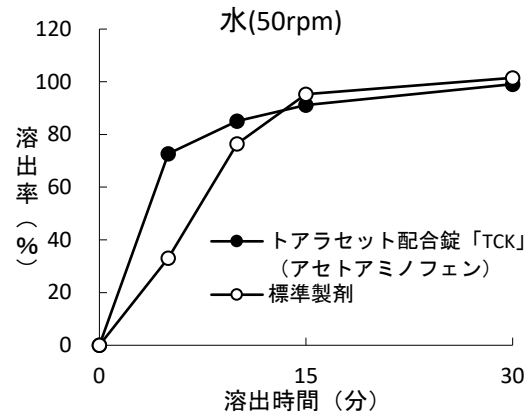
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

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、325mg)	トアラセット 配合錠「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	92.7	89.6	範囲内
		pH3.0	15分	94.6	87.6	範囲内
		pH6.8	15分	92.5	87.4	範囲内
		水	15分	95.3	91.2	範囲内

(n=12)

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

液体クロマトグラフィー

規格：試料溶液のトラマドールのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

●アセトアミノフェン

液体クロマトグラフィー

規格：試料溶液のアセトアミノフェンのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

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

12. 混入する可能性のある夾雑物

- トラマドール塩酸塩

該当資料なし

- アセトアミノフェン

混入が予想される類縁物質として4-アミノフェノールとジアセチル-4-アミノフェノールが日本薬局方医薬品各条で規定されている。

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

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

表中の◎：評価資料 ー：非検討もしくは評価の対象とせず を表す

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
生物学的同等性試験	日本人健康成人男子	ー	◎	◎	非盲検化 単回経口投与

(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**
モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物
- **アセトアミノフェン**
アミノフェノール系：フェナセチン
アントラニル酸系：メフェナム酸、フルフェナム酸
サリチル酸系：アスピリン、サリチルアミド、エテンザミド
ピラズロン系：スルピリン、フェニルブタゾン
フェニルプロピオン酸系：イブプロフェン
塩基性消炎剤系：メピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸ベンジダミン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トラマドール塩酸塩³⁾

コデイン類似の合成化合物であり、弱いMOR作動薬である。その鎮痛作用の一部は、ノルエピネフリンとセロトニンの取り込み抑制により生じる。

アセトアミノフェン⁴⁾

解熱鎮痛薬。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) 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

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⁵⁾

トアラセット配合錠「TCK」	Tmax (hr)	
	トラマドール塩酸塩	1.56 ± 0.70
アセトアミノフェン	0.92 ± 0.77	

(Mean ± S. D. , n=24)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

【生物学的同等性試験】

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るトアラセット配合錠「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はトアラセット配合錠「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の(±) -トラマドール及びアセトアミノフェン濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

・ 治験デザイン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は7日間とする。

・ 投与条件

被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にトラマドール塩酸塩を37.5 mg、アセトアミノフェンを325mg含有するトアラセット配合錠「TCK」1錠又は標準製剤1錠を200mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは絶食とする。

・ 採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12及び24時間後の13時点(トラマドール塩酸塩:投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12及び24時間、アセトアミノフェン:投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8及び12時間)とする。採血量は1回につき7mLとする。

・ 分析法: HPLC-UV法

<薬物動態パラメータ>

・ トラマドール塩酸塩

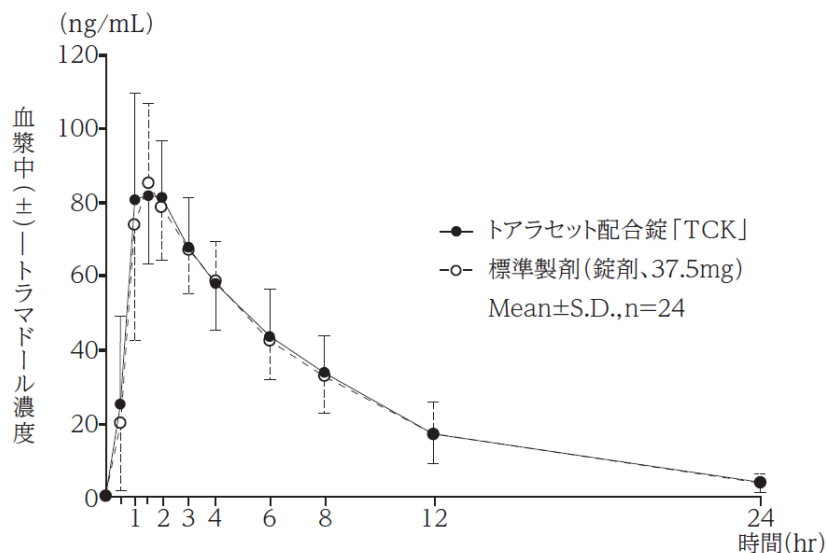
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トアラセット配合錠 「TCK」	655.66 ± 173.52	93.46 ± 17.06	1.56 ± 0.70	4.87 ± 1.01
標準製剤 (錠剤、37.5mg)	646.30 ± 162.20	91.11 ± 17.98	1.63 ± 0.68	5.22 ± 1.80

(Mean ± S. D. , n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

表 トアラセット配合錠「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC _{0→24hr}	$\log(0.96) \sim \log(1.06)$
Cmax	$\log(0.99) \sim \log(1.07)$



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。

・アセトアミノフェン

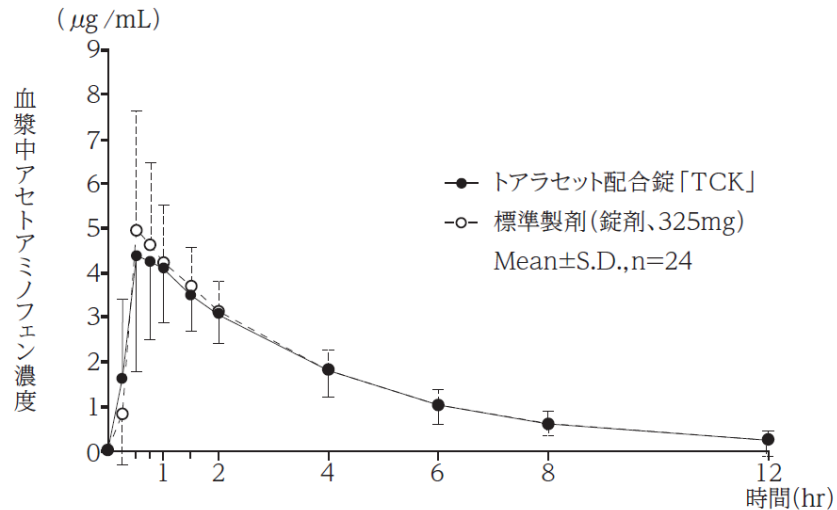
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→12hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トアラセット配合錠「TCK」	17.72±4.00	5.47±1.57	0.92±0.77	2.84±0.55
標準製剤 (錠剤、325mg)	17.94±4.75	5.75±2.03	0.81±0.45	2.79±0.42

(Mean±S. D. ,n=24)

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。

表 トアラセット配合錠「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

	90%信頼区間
AUC _{0→12hr}	$\log(0.97) \sim \log(1.02)$
Cmax	$\log(0.86) \sim \log(1.11)$



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

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

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**
該当資料なし
- (3) **乳汁への移行性**
該当資料なし
- (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**
該当資料なし
- (2) **代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種**
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。
- (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**
トラマドールの代謝物は活性を有する。
- (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
- (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

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。（「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てんかん患者 [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. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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

- (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酵素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。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的MAO阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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
オンダンセロトン塩酸塩水和物	本剤の鎮静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

	頻度不明
感染症及び寄生虫症	腎盂腎炎
血液およびリンパ系障害	貧血
代謝および栄養障害	食欲不振、高脂血症、低血糖症

	頻度不明
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	動機、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、鼓脹、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
傷害、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

1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 重大な副作用
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。
4. その他の副作用
皮膚および皮下組織障害：そう痒症、発疹、多汗症、冷汗

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

13. 過量投与

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。
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。）
- (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

該当しない

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

該当資料なし

(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

製剤：トアラセット配合錠「TCK」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一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：外装に表示（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) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(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）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(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包装：100錠、500錠

バラ包装：500錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トラムセット配合錠

同 効 薬：トラマドール塩酸塩：モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、
コデインリン酸塩水和物 など

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 など

9. 国際誕生年月日

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：23000AMX00629000

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（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

販売名	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
トアラセット配合錠「TCK」	126506401	1149117F1098	622650601

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) グッドマン・ギルマン薬理書 第12版
- 4) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 5) 辰巳化学株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

2. その他の参考文献

なし

X II . 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

X III . 備考

その他の関連資料

なし



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地
電話 (076) 247-1231 代表