

# 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

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

# トアラセット<sup>®</sup> 配合錠「VTRS」

TOARASET<sup>®</sup> Combination Tablets

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 日局 トラマドール塩酸塩 37.500mg 日局 アセトアミノフェン 325.000mg
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：2022年4月1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：マイラン EPD 合同会社 販売：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 <a href="https://www.viatris-e-channel.com/">https://www.viatris-e-channel.com/</a>

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、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。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版の e-IF は、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>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

### 2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

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

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

#### [IF の作成]

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

#### [IF の発行]

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

### 3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」に掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
1. 販売名 .....	2
2. 一般名 .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法） .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS 登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 物理化学的性質 .....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4
3. 有効成分の確認試験法 .....	5
4. 有効成分の定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	6
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	8
7. 溶出性 .....	9
8. 生物学的試験法 .....	11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	11
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	11
11. 力価 .....	11
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	11
14. その他 .....	11

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 効能又は効果 .....	12
2. 用法及び用量 .....	12
3. 臨床成績 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	14
2. 薬理作用 .....	14
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	15
2. 薬物速度論的パラメータ .....	17
3. 吸収 .....	17
4. 分布 .....	18
5. 代謝 .....	18
6. 排泄 .....	19
7. トランスポーターに関する情報 .....	19
8. 透析等による除去率 .....	19
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>20</b>
1. 警告内容とその理由 .....	20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	20
5. 慎重投与内容とその理由 .....	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	22
7. 相互作用 .....	23
8. 副作用 .....	26
9. 高齢者への投与 .....	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	28
11. 小児等への投与 .....	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	29
13. 過量投与 .....	29
14. 適用上の注意 .....	29
15. その他の注意 .....	29
16. その他 .....	29

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>30</b>
1. 薬理試験	30
2. 毒性試験	30
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>31</b>
1. 規制区分	31
2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	32
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	33
<b>XI. 文献</b>	<b>34</b>
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34
<b>XII. 参考資料</b>	<b>35</b>
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
<b>XIII. 備考</b>	<b>36</b>
その他の関連資料	36

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠は、オピオイド鎮痛剤であるトラマドールとアニリン系解熱鎮痛剤であるアセトアミノフェンを配合した薬剤であり、非オピオイド鎮痛剤では治療困難な非がん性慢性疼痛及び抜歯後の疼痛に用いられる。

トアラセット配合錠「ファイザー」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月に承認を得た製剤である。

2022 年 4 月、マイラン製薬株式会社からマイラン EPD 合同会社へ製造販売移管したため、販売名をトアラセット配合錠「V T R S」に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 作用機序の異なるトラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンを配合した疼痛治療剤  
非麻薬性のオピオイド鎮痛剤であるトラマドールは、 $\mu$  オピオイド受容体に対する作用及びモノアミン再取り込み阻害作用により鎮痛効果を示すと考えられており<sup>1)、2)、3)、4)</sup>、依存性や精神作用が弱い<sup>5)</sup>。アニリン系解熱鎮痛剤であるアセトアミノフェンは、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）とは異なり、末梢でのシクロオキシゲナーゼ阻害作用は弱く<sup>6)</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<sup>7)</sup>。
- 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み
  - 1) 包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント\*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている<sup>8)、9)、10)</sup>。
  - 2) PTP 包装の小函に製品情報カードの機能を持たせ、変動情報を組み込んだ GS-1 コードを付加している。
  - 3) PTP 包装の小函の開封口に、「開封済」表示を採用している。
  - 4) 規格取り違えを防ぐ試みとして、単一規格のみの製剤では、記載含量を▲▼で囲んでいる。
  - 5) PTP シートのデザインを工夫することで識別性を高めている。
  - 6) 錠剤の両面に、「商標（カタカナ）」や「会社名」を印字することにより識別性を高めている。
  - 7) バラ包装では剥離ラベルを採用し、ボトル開封後の取り違い防止につとめている。
- 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が、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠の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。

\*「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

トアラセット<sup>®</sup>配合錠「V T R S」

#### (2) 洋名

TOARASET<sup>®</sup> Combination Tablets [VTRS]

#### (3) 名称の由来

日本ジェネリック製薬協会の推奨する統一ブランド名「トアラセット」に、剤形及び「V T R S」を付した。

### 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

トラマドール塩酸塩

鎮痛剤：-adol

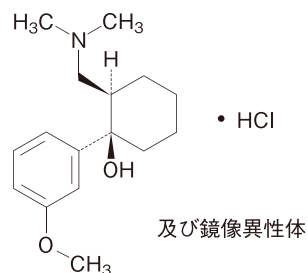
アセトアミノフェン

不明

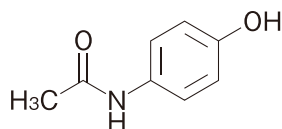


### 3. 構造式又は示性式

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：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

### 5. 化学名（命名法）

トラマドール塩酸塩

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

アセトアミノフェン

*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

トラマドール塩酸塩

該当資料なし

アセトアミノフェン

別名：パラセタモール

### 7. CAS 登録番号

36282-47-0 (Tramadol Hydrochloride)

103-90-2 (Acetaminophen)

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

トラマドール塩酸塩

白色の結晶性の粉末である。

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。

##### (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

日本薬局方「トラマドール塩酸塩」確認試験による。

- (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

#### アセトアミノフェン

日本薬局方「アセトアミノフェン」確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

### 4. 有効成分の定量法

#### トラマドール塩酸塩

日本薬局方「トラマドール塩酸塩」定量法による。

電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸による滴定）

#### アセトアミノフェン



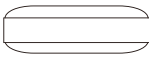
日本薬局方「アセトアミノフェン」定量法による。

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、外観及び性状

販売名	外形				色調等
	上面	下面	側面		
トアラセット配合錠 「VTRRS」					淡黄色 フィルムコーティング錠
	長径 15.6mm	短径 6.4mm	厚さ 5.1mm	重量 441mg	

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (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 日局 トラマドール塩酸塩 37.500mg  
日局 アセトアミノフェン 325.000mg

#### (2) 添加物<sup>11)</sup>

添加物	配合目的
アルファー化デンプン	賦形剤
粉末セルロース	賦形剤
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤
トウモロコシデンプン	結合剤
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤
ヒプロメロース	コーティング剤
マクロゴール 400	コーティング剤
ポリソルベート 80	コーティング剤
酸化チタン	コーティング剤
黄色三二酸化鉄	着色剤
カルナウバロウ	光沢化剤

#### (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

加速試験<sup>12)</sup>

試験条件：40±2℃、75±5%RH

①包装形態：PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、紙箱）

項及び規格		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（淡黄色のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験	トラマドール （液体クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
	アセトアミノフェン （液体クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
純度試験（%） トラマドール塩酸塩	類縁物質 個々のピークの最大 類縁物質含量：0.1%未満 総類縁物質含量： 0.6%未満	0.00～ 0.02	0.01～ 0.02	0.02～ 0.03	0.03～ 0.05
		0.00～ 0.03	0.02～ 0.05	0.03～ 0.06	0.11～ 0.15
	O-デスマチルトラマドール 含量：0.1%未満	0.01	0.00～ 0.01	0.01	0.00～ 0.01
純度試験（%） アセトアミノフェン	p-アミノフェノール： 0.01%未満	未検出	未検出	未検出～ 0.004	未検出
	個々のピークの 最大類縁物質含量：0.1%未満	0.01	0.01～ 0.02	0.01	0.01～ 0.04
	総類縁物質含量： 0.5%未満	0.01～ 0.03	0.01～ 0.05	0.01～ 0.04	0.03～ 0.09
製剤均一性試験*	トラマドール	適合	-	-	適合
	アセトアミノフェン	適合	-	-	適合
溶出試験**（%）	トラマドール （15分間の溶出率が80%以上）	92.1～ 96.5	85.6～ 96.0	83.5～ 95.0	84.5～ 96.0
	アセトアミノフェン （15分間の溶出率が85%以上）	96.3～ 101.2	94.4～ 99.8	91.4～ 99.2	91.5～ 100.0
定量試験（%）	トラマドール （95.0～105.0%）	97.56～ 100.04	99.75～ 102.63	98.74～ 102.10	99.97～ 100.84
	アセトアミノフェン （95.0～105.0%）	99.23～ 101.25	100.29～ 100.93	101.33～ 102.29	99.86～ 101.76

各ロット n=3

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

②包装形態：バラ包装（ポリエチレン製瓶、ポリプロピレン製キャップ、紙箱）

項及び規格		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）		適合	適合	適合	適合
確認試験	トラマドール （液体クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
	アセトアミノフェン （液体クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
純度試験（%） トラマドール塩酸塩	類縁物質 個々のピークの最大類縁物質含量：0.1%未満 総類縁物質含量：0.6%未満	0.00～0.02	0.00～0.02	0.01～0.02	0.01～0.03
		0.00～0.02	0.01～0.03	0.02～0.05	0.06～0.09
	O-デスマチルトラマドール含量：0.1%未満	0.01	0.01	0.00～0.01	0.00～0.01
純度試験（%） アセトアミノフェン	p-アミノフェノール：0.01%未満	未検出	未検出	未検出～0.007	未検出
	個々のピークの最大類縁物質含量：0.1%未満	0.01	0.01	0.00～0.01	0.01～0.02
	総類縁物質含量：0.5%未満	0.01～0.02	0.01～0.03	0.01～0.03	0.02～0.06
製剤均一性試験*	トラマドール	適合	-	-	適合
	アセトアミノフェン	適合	-	-	適合
溶出試験**（%）	トラマドール （15分間の溶出率が80%以上）	90.4～97.3	90.1～96.5	90.7～97.4	84.9～96.7
	アセトアミノフェン （15分間の溶出率が85%以上）	96.0～101.9	96.2～100.5	96.4～100.9	94.3～101.5
定量試験（%）	トラマドール （95.0～105.0%）	96.64～98.91	99.44～102.48	100.38～102.19	99.67～101.10
	アセトアミノフェン （95.0～105.0%）	99.53～101.33	100.38～101.25	100.26～101.92	99.18～101.23

各ロット n=3  
\*：各ロット n=10×3  
\*\*：各ロット n=6×3

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「VTRS」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。

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

溶出挙動<sup>13)</sup>

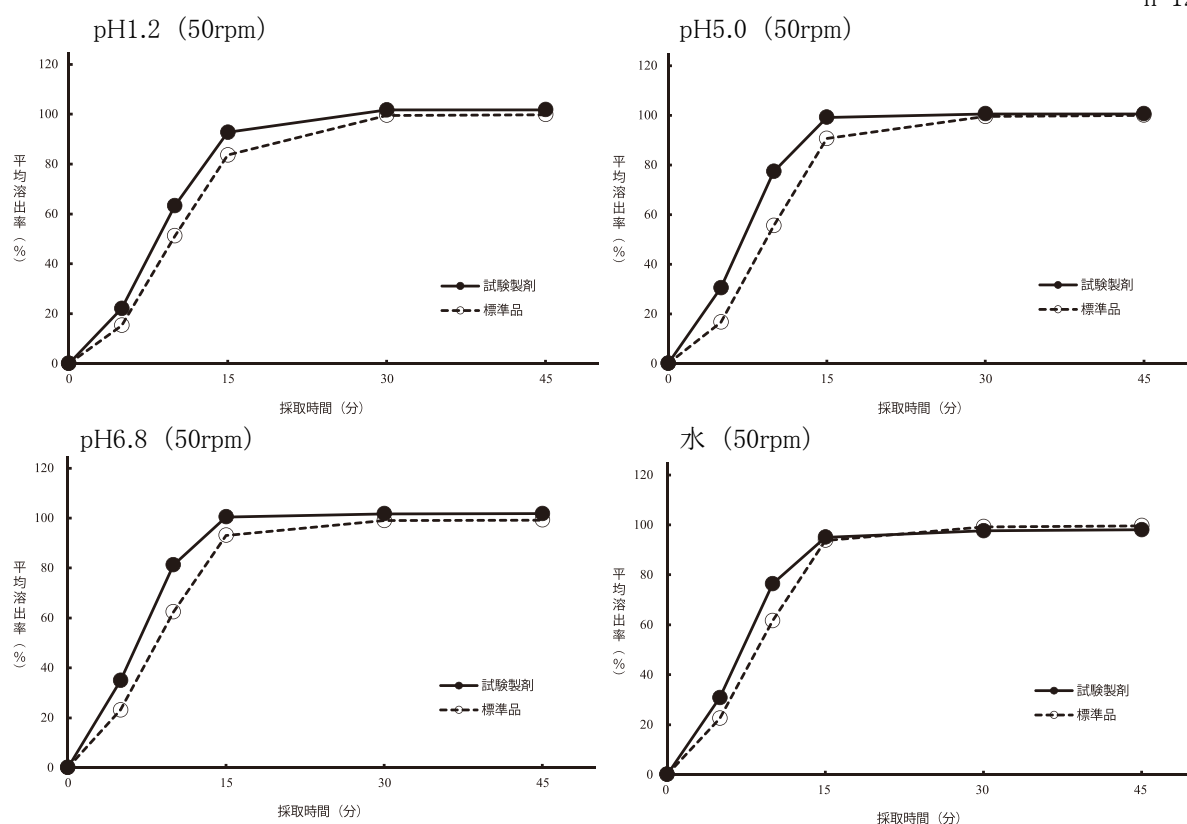
トアラセット配合錠「VTRS」と標準品の溶出試験を実施した結果、トアラセット配合錠「VTRS」はいずれの試験条件においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号）の溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

### ①ト라마ドール塩酸塩

試験条件

試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液） pH5.0（薄めたMcIlvaine緩衝液） pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液） 水	900mL	50rpm

n=12



試験条件	薬剤	ト라마ドール塩酸塩 溶出率 (%)				
		5分	10分	15分	30分	45分
pH1.2 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	22.1±4.8	63.3±5.5	92.7±3.3	101.7±1.0	101.8±1.0
	標準品	15.3±4.6	51.2±7.0	83.6±5.4	99.5±1.4	99.8±1.3
pH5.0 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	30.5±4.5	77.3±4.4	99.1±1.0	100.5±1.3	100.5±1.1
	標準品	16.6±4.9	55.5±9.2	90.6±5.9	99.5±1.4	100.0±1.7
pH6.8 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	34.9±2.6	81.2±4.2	100.5±0.8	101.7±0.7	101.8±0.9
	標準品	23.1±4.2	62.4±6.1	93.1±5.1	99.0±1.6	99.2±1.6
水 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	30.8±4.7	76.4±5.2	95.0±1.1	97.6±0.8	98.0±0.8
	標準品	22.5±6.2	61.6±7.2	93.8±5.3	99.2±1.4	99.6±1.2

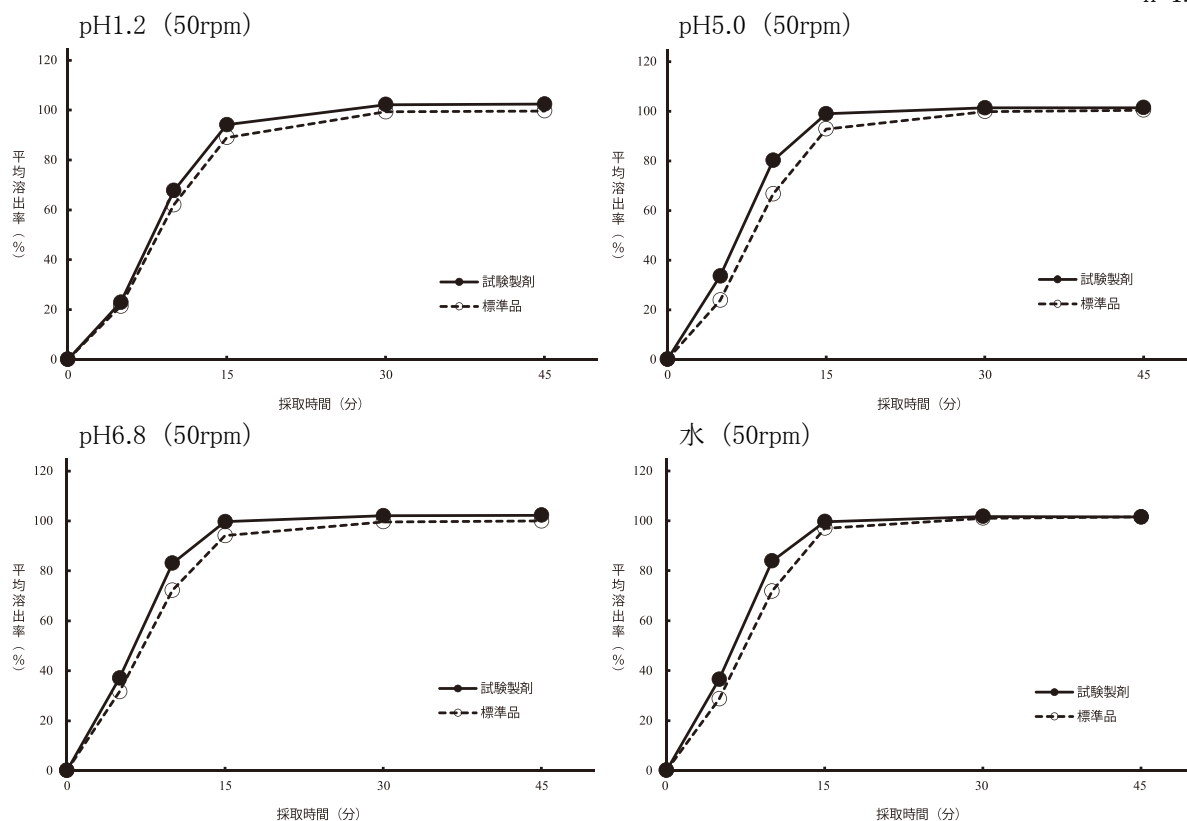
平均値±標準偏差 n=12

②アセトアミノフェン

試験条件

試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) 水	900mL	50rpm

n=12



試験条件	薬剤	アセトアミノフェン 溶出率 (%)				
		5分	10分	15分	30分	45分
pH1.2 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	22.9±5.3	67.7±4.6	94.1±2.8	102.2±0.5	102.4±0.4
	標準品	21.4±6.9	62.0±5.8	89.0±4.1	99.3±1.0	99.7±1.0
pH5.0 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	33.6±4.2	80.1±3.6	98.9±0.4	101.3±0.7	101.4±0.5
	標準品	23.8±6.8	66.6±7.7	92.8±4.5	99.8±1.2	100.4±1.6
pH6.8 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	37.1±2.7	83.0±3.0	99.7±0.8	102.1±0.5	102.3±0.6
	標準品	31.6±5.1	72.2±4.8	94.1±2.7	99.6±1.4	100.0±1.4
水 50rpm	トアラセット配合錠「VTRS」	36.5±5.2	83.9±3.9	99.6±1.2	101.7±0.8	101.5±0.8
	標準品	28.6±7.8	71.8±5.0	97.0±2.4	101.0±1.2	101.5±1.2

平均値±標準偏差 n=12

注) トアラセット配合錠「VTRS」では、パドル法 100 回転で実施すべき試験液 (pH1.2) において、パドル法 50 回転の溶出試験で、30 分以内に標準品、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験を省略した。



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

日本薬局方 一般試験法 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方 一般試験法 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

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛

非がん性慢性疼痛

抜歯後の疼痛

**[効能・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・用量に関連する使用上の注意]**

1. 投与の継続

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

2. 投与の中止

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

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (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）

該当しない

##### 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  
非麻薬性オピオイド

アセトアミノフェン  
非オピオイド鎮痛薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の配合成分であるトラマドールは、麻薬拮抗性、 $\mu$ 受容体の部分作動薬で依存性や精神作用が弱い。マウス及びラット (*in vivo*) における圧刺激法、熱板刺激法による鎮痛効果はモルヒネの 1/5~1/7、ペチジンの約 1/2、アミノピリンより数倍高く、ジヒドロコデインと同程度である。酢酸 writhing 法ではペチジン群に位置する。作用持続時間はペチジンよりはるかに長く、モルヒネとほぼ同等である (マウス・ラット *in vivo*)<sup>5)</sup>。一方の配合成分であるアセトアミノフェンは、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<sup>7)</sup>。

#### (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<sup>14)</sup>

トラマドール塩酸塩：1.72±0.82 (hr)

アセトアミノフェン：1.11±0.79 (hr)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験<sup>14)</sup>

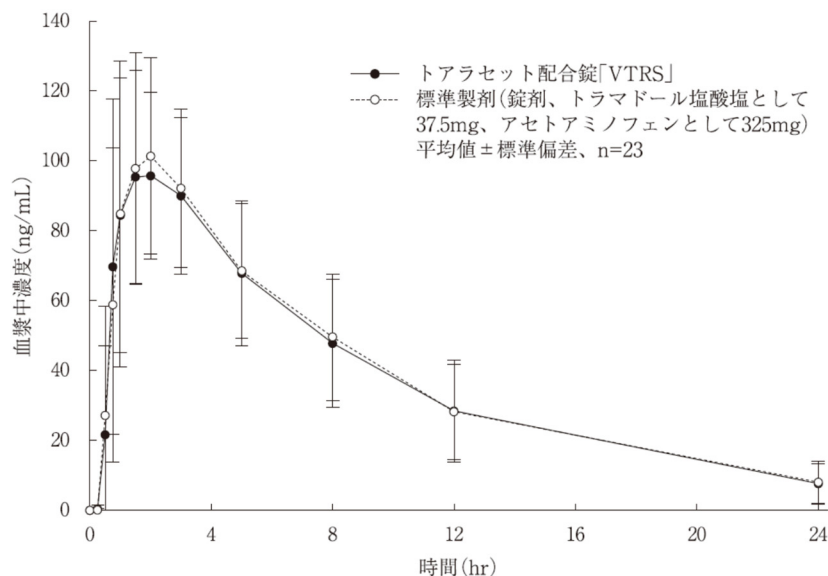
トアラセット配合錠「VTRS」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（トラマドール塩酸塩として37.5mg、アセトアミノフェンとして325mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中トラマドール塩酸塩濃度及び血漿中アセトアミノフェン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血漿中トラマドールの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Kel (1/hr)
トアラセット配合錠 「VTRS」	1錠	918.7 ±317.7	112.091 ±29.652	1.72 ±0.82	5.7 ±1.1	0.1263 ±0.0238
標準製剤 (錠剤、トラマドール塩酸塩として37.5mg、アセトアミノフェンとして325mg)	1錠	934.9 ±309.4	114.663 ±26.004	1.79 ±0.89	5.9 ±1.4	0.1248 ±0.0282

平均値±標準偏差 n=23

血漿中トラマドールの濃度推移

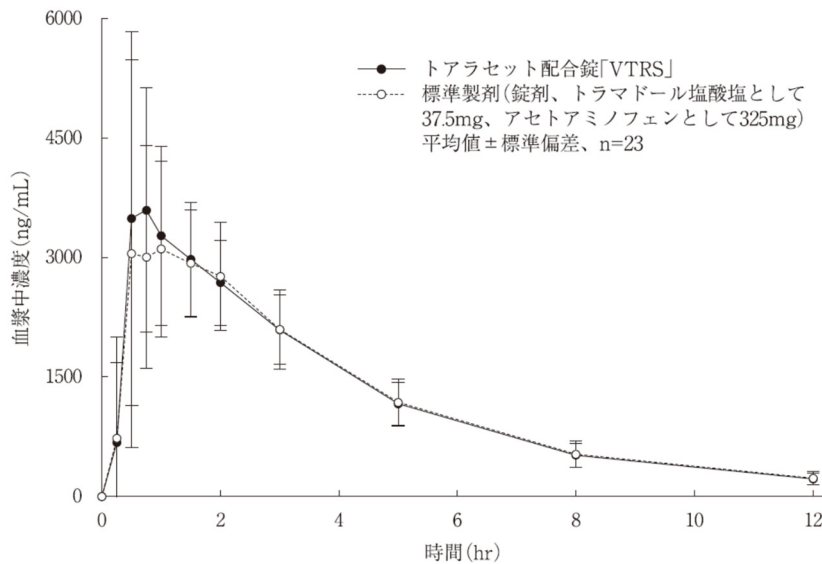


血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Kel (1/hr)
トアラセット配合錠 「VTRS」	1錠	14971.9 ±2893.3	4551.8 ±1512.2	1.11 ±0.79	2.9 ±0.3	0.2456 ±0.0306
標準製剤 (錠剤、トラマドール塩 酸塩として 37.5mg、ア セトアミノフェンとし て 325mg)	1錠	14814.0 ±2751.9	4359.6 ±1431.1	1.18 ±0.72	2.8 ±0.4	0.2472 ±0.0300

平均値±標準偏差 n=23

血漿中アセトアミノフェンの濃度推移



血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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」の「7. 相互作用」の項参照

(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

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。

アセトアミノフェン

経口投与後速やかに消化管から吸収され、バイオアベイラビリティは高い。

### (4) 消失速度定数<sup>14)</sup>

トラマドール塩酸塩 :  $0.1263 \pm 0.0238$  (1/hr)

アセトアミノフェン :  $0.2456 \pm 0.0306$  (1/hr)

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

トラマドール塩酸塩

<sup>14</sup>C 標識体の血漿タンパク結合率は、0.2~10  $\mu$ g/mL の範囲で 19.5%~21.5% であり、結合率に濃度依存性は認められない。

アセトアミノフェン

血漿たん白結合率は、25~30% である。

## 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

##### (3) 乳汁への移行性

トラマドール塩酸塩

乳汁中へ移行することが報告されている。

アセトアミノフェン

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

トラマドール塩酸塩

主な代謝経路は、*O*-及び *N*-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）である。

アセトアミノフェン

該当資料なし

##### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

トラマドール塩酸塩

主に薬物代謝酵素（CYP2D6 及び CYP3A4）によって代謝される。

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比率

トラマドール塩酸塩

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

アセトアミノフェン

該当資料なし



(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

トラマドール塩酸塩

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

## 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」の「1. 効能又は効果」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」の項参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者〔痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等）を有する患者〔痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。〕
- (3) 呼吸抑制状態にある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。〕
- (5) 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (8) 肝障害又は腎障害、あるいはそれらの既往歴のある患者〔肝機能又は腎機能が悪化するおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。（「過量投与」の項参照）〕
- (9) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。〕
- (10) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕
- (11) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがある。〕
- (12) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (13) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (14) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。（「相互作用」の項参照）〕
- (15) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕
- (16) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、1錠中にトラマドール塩酸塩（37.5mg）及びアセトアミノフェン（325mg）を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (3) 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。
- (4) 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。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。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (6) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。アセトアミノフェンの1日総量が1500mg（本剤4錠）を超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つては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講じること。
- (7) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
- (8) 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるため、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないこと。

## 7. 相互作用

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

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 併用禁忌（併用しないこと）

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

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	中枢神経抑制作用が相加的に増強されると考えられる。
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。	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	また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	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 ブリミドン リファンピシン イソニアジド	トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の長期連用者では肝代謝酵素が誘導され、アセトアミノフェン代謝物による肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される。また、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノ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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 $\mu$ -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

#### 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）、 $\gamma$ -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
感染症および寄生虫症	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
精神障害	不眠症、不安、幻覚、錯乱 <sup>注)</sup> 、多幸症 <sup>注)</sup> 、神経過敏 <sup>注)</sup> 、健忘 <sup>注)</sup> 、離人症 <sup>注)</sup> 、うつ病 <sup>注)</sup> 、薬物乱用 <sup>注)</sup> 、インポテンス <sup>注)</sup> 、悪夢 <sup>注)</sup> 、異常思考 <sup>注)</sup> 、せん妄 <sup>注)</sup>
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 <sup>注)</sup> 、昏迷 <sup>注)</sup> 、会話障害 <sup>注)</sup> 、運動障害 <sup>注)</sup>
眼障害	視覚異常、縮瞳 <sup>注)</sup> 、散瞳 <sup>注)</sup>
耳および迷路障害	耳不快感、耳鳴、回転性めまい
心臓障害	動悸、不整脈 <sup>注)</sup> 、頻脈 <sup>注)</sup>
血管障害	高血圧、ほてり、低血圧 <sup>注)</sup> 、起立性低血圧 <sup>注)</sup>
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難、嘔声
胃腸障害	悪心、嘔吐、便秘、胃不快感、腹痛、下痢、口内炎、口内乾燥、消化不良、胃炎、逆流性食道炎、口唇炎、胃腸障害、腹部膨満、胃潰瘍、鼓腸、メレナ、上部消化管出血、嚥下障害 <sup>注)</sup> 、舌浮腫 <sup>注)</sup>
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 <sup>注)</sup>
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 <sup>注)</sup> 、胸痛 <sup>注)</sup> 、失神 <sup>注)</sup> 、離脱症候群 <sup>注)</sup>
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

注：外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

12. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### 重大な副作用（頻度不明）

1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

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

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。トラマドールは胎盤関門を通過し、新生児に痙攣発作、身体的依存及び退薬症候、並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また、動物実験で、トラマドールは器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。]
- (2) 妊娠後期の婦人へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- (3) アセトアミノフェンは妊娠後期のラットで胎児に軽度の動脈管収縮を起こすことが報告されている。
- (4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。[トラマドールは、乳汁中へ移行することが報告されている。]

## 11. 小児等への投与

12歳未満の小児には投与しないこと。[海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。] 12歳以上の小児における安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 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

- (1) **薬剤交付時：**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「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 トラマドール塩酸塩 劇薬

日局 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：最終年月を外箱等に記載

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 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

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：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

トアラセット配合錠「V T R S」：100錠、500錠（PTP）

300錠（バラ）

### 7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミ

バラ錠：ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ株式会社）

同効薬：フェンタニル、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

トアラセット配合錠「VTR S」

製造販売承認年月日：2018年8月15日

承認番号：23000AMX00738

11. 薬価基準収載年月日

トアラセット配合錠「VTR S」：2022年4月1日

(旧販売名)

トアラセット配合錠「ファイザー」：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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9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 「VTR S」	126487603	統一名：1149117F1012 個別：1149117F1268	統一名：622710700 個別：622648703

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 満島 隆ほか：日薬理誌 68：437, 1973
- 2) Hennies H.H., et al., *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 38：877, 1988
- 3) Driessen B., et al., *Br J Pharmacol.* 105：147, 1992
- 4) Bamigbade T.A., et al., *Pain Reviews* 5 (3)：155, 1998
- 5) 第十七改正 日本薬局方 第一追補解説書 廣川書店：C-105, 2017
- 6) Warner T.D., et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 96：7563, 1999
- 7) 第十七改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-126, 2016
- 8) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (1) —明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集：25, 2009
- 9) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2) —低視力状態での可視性の比較—」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009
- 10) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (3) —低コントラスト状態での可視性の比較—」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
- 11) 社内資料：トアラセット配合錠「V T R S」の添加物
- 12) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (トアラセット配合錠「V T R S」)
- 13) 社内資料：溶出試験 (トアラセット配合錠「V T R S」)
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験 (トアラセット配合錠「V T R S」)

### 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

該当資料なし

---

### 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

---

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部  
〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2  
フリーダイヤル　0120-419-043

---

### 製造販売

---

マイラン EPD 合同会社  
〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

---

### 販売

---

ヴィアトリス製薬株式会社  
〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

