

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

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠

トアラセット[®] 配合錠「Me」

TOARASET[®] Combination Tablets「Me」

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錠中日局トラマドール塩酸塩37.5mg及び 日局アセトアミノフェン325mg
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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2018年12月14日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社 販売元：Meファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 （Meファルマ株式会社専用ダイヤル） TEL：(0120)261-158、FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/me-pharma/medical/

本 IF は 2024 年 8 月改訂（第 5 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

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

4. 吸収	20	2. 毒性試験	32
5. 分布	20	(1) 単回投与毒性試験	32
(1) 血液-脳関門通過性	20	(2) 反復投与毒性試験	32
(2) 血液-胎盤関門通過性	20	(3) 遺伝毒性試験	32
(3) 乳汁への移行性	20	(4) がん原性試験	32
(4) 髄液への移行性	20	(5) 生殖発生毒性試験	32
(5) その他の組織への移行性	20	(6) 局所刺激性試験	32
(6) 血漿蛋白結合率	20	(7) その他の特殊毒性	32
6. 代謝	21	X. 管理的事項に関する項目	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	1. 規制区分	33
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	21	2. 有効期間	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	3. 包装状態での貯法	33
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	21	4. 取扱い上の注意	33
7. 排泄	21	5. 患者向け資材	33
8. トランスポーターに関する情報	22	6. 同一成分・同効薬	33
9. 透析等による除去率	22	7. 国際誕生年月日	33
10. 特定の背景を有する患者	22	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	33
11. その他	23	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	33
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	24	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	33
1. 警告内容とその理由	24	11. 再審査期間	33
2. 禁忌内容とその理由	24	12. 投薬期間制限に関する情報	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24	13. 各種コード	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24	14. 保険給付上の注意	34
5. 重要な基本的注意とその理由	24	XI. 文献	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25	1. 引用文献	35
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25	2. その他の参考文献	35
(2) 腎機能障害患者	26	XII. 参考資料	36
(3) 肝機能障害患者	26	1. 主な外国での発売状況	36
(4) 生殖能を有する者	26	2. 海外における臨床支援情報	36
(5) 妊婦	26	XIII. 備考	41
(6) 授乳婦	26	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	41
(7) 小児等	26	(1) 粉碎	41
(8) 高齢者	27	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	41
7. 相互作用	27	2. その他の関連資料	41
(1) 併用禁忌とその理由	27		
(2) 併用注意とその理由	27		
8. 副作用	28		
(1) 重大な副作用と初期症状	29		
(2) その他の副作用	29		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
10. 過量投与	30		
11. 適用上の注意	31		
12. その他の注意	31		
(1) 臨床使用に基づく情報	31		
(2) 非臨床試験に基づく情報	31		
IX. 非臨床試験に関する項目	32		
1. 薬理試験	32		
(1) 薬効薬理試験	32		
(2) 安全性薬理試験	32		
(3) その他の薬理試験	32		

略語表

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APAP	アセトアミノフェン
AST	Aspartate Aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度—時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
MRT	平均滞留時間
PTP	Press Through Package
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
T _{1/2} 、t _{1/2}	消失半減期
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis : 中毒性皮膚壊死融解症
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TRAM	トラマドール
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ
VAS	ビジュアルアナログスケール

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、有効成分としてトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンがそれぞれ 37.5mg 及び 325mg 配合され、本邦では慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤として 2011 年 7 月に上市されている。

トアラセット®配合錠「Me」は、Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき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（平成 30 年）8 月に承認を取得し、同年 12 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

(1) トラマドールは、トラマドール及び O-脱メチル化された活性代謝産物による μ -オピオイド受容体に対する結合とノルエピネフリンとセロトニンの再取り込み抑制などにより、またアセトアミノフェンは、疼痛刺激に対する閾値を上昇させることにより、いずれも鎮痛効果を発揮する¹⁾。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 副作用

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、薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤の両面に「トアラセット Me」の印字がある。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

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

(2024年9月現在)

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「Me」

(2) 洋名

TOARASET® Combination Tablets「Me」

(以下、販売名の「®」は省略する。)

(3) 名称の由来

配合剤ジェネリック医薬品の統一ブランド名称+剤形+「Me」

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（stem）

トラマドール：

-adol:analgesics²⁾

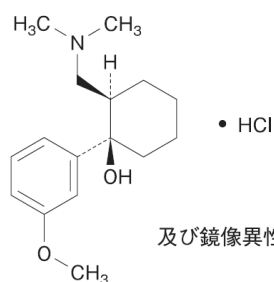
アセトアミノフェン：

不明

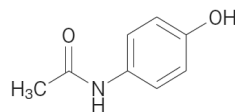
3. 構造式又は示性式

構造式：

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）又は本質

トラマドール塩酸塩：

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

アセトアミノフェン：

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アセトアミノフェン：パラセタモール（INN）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

トラマドール塩酸塩：
白色の結晶性の粉末である。
本品は結晶多形が認められる³⁾。
アセトアミノフェン：
白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

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。
本品 1g は水約 0.5mL、メタノール約 1mL、エタノール（95）約 5mL、酢酸（100）約 1mL に溶ける³⁾。
アセトアミノフェン：
メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
水 1mL には本品 15.3mg が溶ける³⁾。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

アセトアミノフェン⁴⁾

溶媒（26℃）	溶解度
pH1.2	14.9mg/mL
pH4.0	15.3mg/mL
pH6.8	15.4mg/mL
水	15.8mg/mL

(3) 吸湿性

トラマドール塩酸塩：吸湿性を認めない⁵⁾。
アセトアミノフェン：25℃、90%RH 以上で、ごく僅かに吸湿する⁵⁾。

(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

トラマドール塩酸塩：pKa=9.3（20℃）⁵⁾
アセトアミノフェン：pKa=9.5（25℃）⁵⁾

(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：
本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない³⁾。
本品の試料溶液（エタノール（95）溶液（1→10000））は波長 270～274nm 及び 277～281nm に吸収極大を示す³⁾。

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、定量法

確認試験法：

日局「トラマドール塩酸塩」の確認試験による⁶⁾。

(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）

日局「アセトアミノフェン」の確認試験による⁶⁾。

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

日局「トラマドール塩酸塩」の定量法による⁶⁾。

電位差滴定法

日局「アセトアミノフェン」の定量法による⁶⁾。

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

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	色	外形		
		表	裏	側面
フィルムコーティング錠	淡黄色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		長径：15.5 短径：6.3	5.4	441

(3) 識別コード

該当しない

(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

有効成分 (1錠中)	日局トラマドール塩酸塩 37.5mg 日局アセトアミノフェン 325mg
添加剤	粉末セルロース、アルファー化デンプン、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、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール 6000EP、黄色三二酸化鉄、プロピレングリコール、タルク

(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. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

日本薬局方医薬品各条の製剤の項に記載はないが、有効成分であるトラマドール塩酸塩、アセトアミノフェンには以下の記載がある。

トラマドール塩酸塩³⁾

薄層クロマトグラフィー：Rf 値約 0.5 の類縁物質は 0.2%以下に規定されている。

液体クロマトグラフィー：相対保持時間約 0.9 の類縁物質は面積百分率法で 0.2%以下、その他の個々の類縁物質は 0.1%以下、また類縁物質の合計は 0.4%以下に規定されている。

アセトアミノフェン³⁾

本品の主な類縁物質としては、4-aminophenol と diacetyl-4-aminophenol が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性^{7)、8)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
加速試験	40℃ 75%RH	包装形態 (PTP 包装)	6 ヶ月	性状・確認試験 純度試験 (類縁物質) 製剤均一性・溶出性・含量	規格内
苛酷試験	40℃	無包装 (褐色ガラス瓶 ・密栓)	3 ヶ月	性状・純度試験 (類縁物質) 溶出性・含量	判定基準の範囲内
	25℃ 75%RH	無包装 (褐色ガラス瓶 ・開放)	3 ヶ月		判定基準の範囲内
	2000lux 25℃	無包装 (シャーレ ・開放)	120 万 lux・hr 25 日		判定基準の範囲内

* 製剤均一性、溶出性及び含量においては、トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンそれぞれについて測定した。

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「Me」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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

< 溶出挙動における類似性 >⁹⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日付)、
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1 (平成 24 年 2 月 29 日付))

試験条件

試験方法：日局一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：

成分名	トラマドール塩酸塩	アセトアミノフェン
試験液	pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 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	pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液	pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液
	水 日本薬局方精製水	水 日本薬局方精製水

回転数：50 回転*

*すべての試験液において、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い 100 回転での試験を省略した。

判定基準：

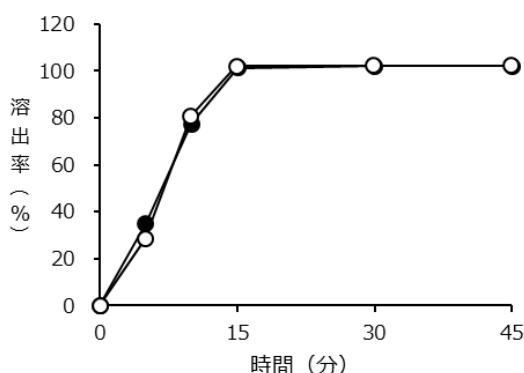
＜トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン：すべての溶出条件＞

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

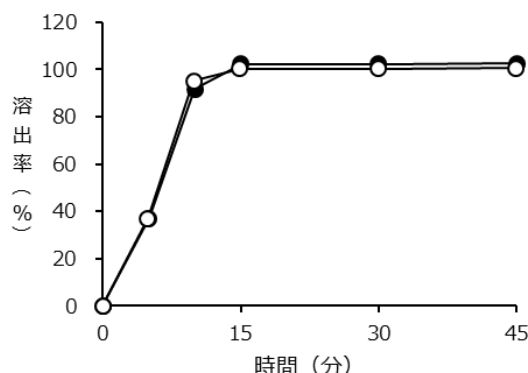
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：トアラセット配合錠「Me」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において類似性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は類似していると判定された。

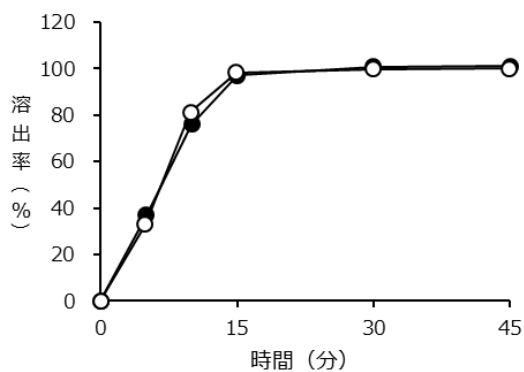
試験液：pH1.2 50 回転



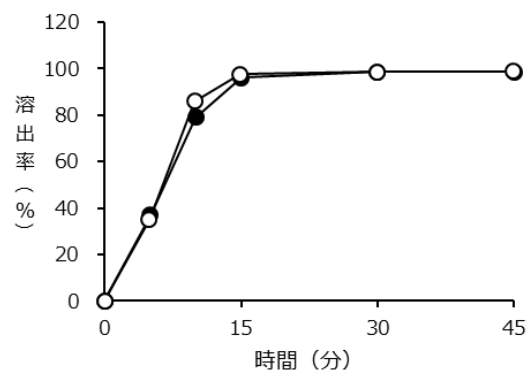
試験液：pH3.0 50 回転



試験液：pH6.8 50 回転



試験液：水 50 回転



● 試験製剤 (トアラセット配合錠「Me」)
○ 標準製剤 (トラムセット®配合錠)
n=12

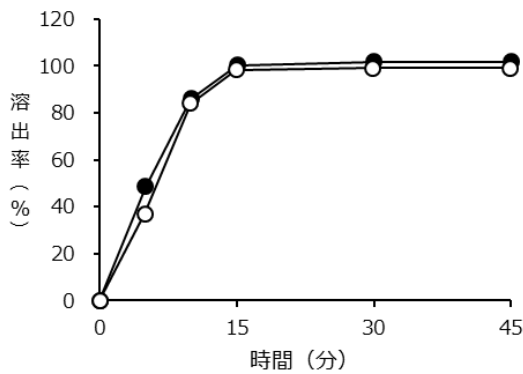
図IV-1 トアラセット配合錠「Me」の溶出挙動における類似性 (トラマドール塩酸塩)

表IV-1 溶出挙動における類似性 (トアラセット配合錠「Me」とトラムセット®配合錠のトラマドール塩酸塩の平均溶出率の比較)

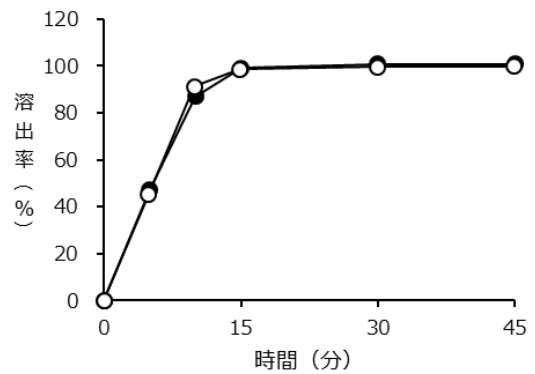
試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		判定
回転数	試験液		標準製剤 (トラムセット®配合錠)	試験製剤 (トアラセット配合錠「Me」)	
50 回転	pH1.2	15 分	102.0	101.2	適合
	pH3.0	15 分	100.2	102.3	適合
	pH6.8	15 分	98.2	96.9	適合
	水	15 分	97.4	96.1	適合

(n=12)

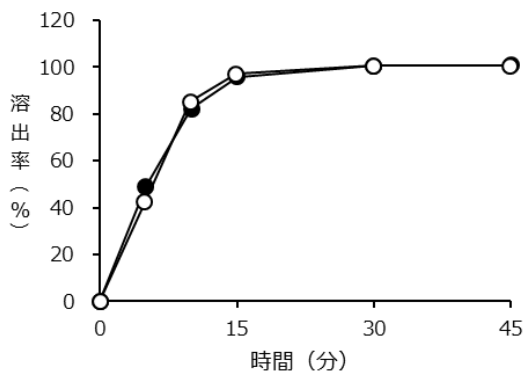
試験液：pH1.2 50回転



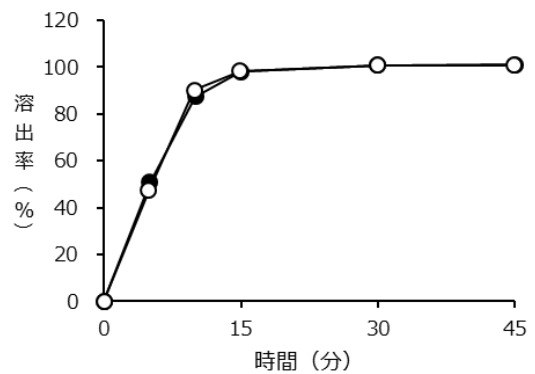
試験液：pH4.0 50回転



試験液：pH6.8 50回転



試験液：水 50回転



● 試験剤 (トアラセット配合錠「Me」)
○ 標準剤 (トラムセット®配合錠)
n=12

図IV-2 トアラセット配合錠「Me」の溶出挙動における類似性 (アセトアミノフェン)

表IV-2 溶出挙動における類似性 (トアラセット配合錠「Me」とトラムセット®配合錠のアセトアミノフェンの平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		判定
回転数	試験液		標準剤 (トラムセット®配合錠)	試験剤 (トアラセット配合錠「Me」)	
50回転	pH1.2	15分	98.4	100.3	適合
	pH4.0	15分	98.7	99.1	適合
	pH6.8	15分	97.0	95.7	適合
	水	15分	98.3	98.1	適合

(n=12)

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

該当しない

(2) 包装

PTP包装 100錠 (10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル、金属

ピロー：ポリプロピレン

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

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. 効能又は効果に関する注意

5. 効能・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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・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。

7.3 アスピリン喘息又はその既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合は、1回1錠とすること。[9.1.15 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈非がん性慢性疼痛〉

国内第Ⅲ相試験

腰痛症又は変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者 187 例（本剤群 94 例、プラセボ群 93 例）を対象に、非盲検下で本剤 1 回 1～2 錠を 1 日 4 回 2 週間投与した後、二重盲検期への移行規準を満たした患者に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて 4 週間投与したとき、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間はプラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった（ログランク検定、 $p=0.0001$ ）¹⁰。

〈電子添文 17.1.1 より転記〉

〈拔牙後の疼痛〉

国内第Ⅲ相試験

骨削除及び歯冠分割を必要とする下顎埋伏智歯拔牙術を施行し、拔牙後疼痛を認めた患者 328 例（本剤群 132 例、トラマドール塩酸塩群 66 例、アセトアミノフェン群 130 例）を対象に、二重盲検下で本剤 2 錠、トラマドール塩酸塩 75mg 又はアセトアミノフェン 650mg を単回投与したとき、投与後 8 時間までの痛みの改善度の総和（投与後の痛みの改善度を「改善なし」～「完全改善」の 5 段階で、0.5～8 時間まで経時的に評価したときの累積値）の平均値は、本剤群 17.7、トラマドール塩酸塩群 12.4、アセトアミノフェン群 13.3 であり、本剤群と各単剤群の間に有意差が認められた（Fisher の LSD 法、いずれも $p<0.0001$ ）。また、本剤投与後に奏効するまでの時間（痛みの程度が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間）の中央値は約 30 分であり、その後に疼痛が再発した患者における効果持続時間（奏効後に痛みの程度が「中等度」又は「高度」に悪化するまでの時間）の中央値は約 270 分であった^{11,12}。

副作用発現率は、57.6%（76/132 例）であった。主な副作用は、傾眠 39 例（29.5%）、悪心 18 例（13.6%）、浮動性めまい 12 例（9.1%）、嘔吐 9 例（6.8%）であった。

表 V-1 拔牙後の疼痛における鎮痛効果

薬剤群	解析例数	投与後 8 時間までの痛みの改善度の総和		
		Mean±S. D.	中央値(最小;最大)	Fisher の LSD 法
本剤 2 錠	132	17.7±7.91	18.5 (0.0 ; 32.0)	
トラマドール塩酸塩 75mg	66	12.4±8.36	12.5 (0.0 ; 29.5)	p <0.0001
アセトアミノフェン 650mg	130	13.3±8.07	14.0 (0.0 ; 30.5)	p <0.0001

〈電子添文 17.1.3 より転記〉

2) 安全性試験

〈非がん性慢性疼痛〉

国内長期投与試験

各種疾患（腰痛症、変形性関節症、関節リウマチ、頸肩腕症候群、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛など）に伴う慢性疼痛を有し、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者 190 例を対象に、本剤 1 回 1～2 錠を 1 日 4 回、適宜増減して非盲検下で最長 52 週間投与したときの VAS 値の平均値は、前観察期の 65.80mm に対して、治療期 28 週には 29.93mm に低下し、その後、治療期 52 週までほぼ一定の値で推移した¹³。

副作用発現率は、96.3%（183/190 例）であった。主な副作用は、悪心 102 例（53.7%）、便秘 74 例（38.9%）、嘔吐 71 例（37.4%）、浮動性めまい 51 例（26.8%）、傾眠 38 例（20.0%）であった。

〈電子添文 17.1.2 より転記〉

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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¹⁴⁾

トラマドール塩酸塩：ブプレノルフィン塩酸塩、塩酸ペンタゾシン 等

アセトアミノフェン：メフェナム酸、フルフェナム酸アルミニウム、アスピリン、サリチルアミド、エテンザミド、スルピリン水和物、イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、チアラミド塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・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

トラマドール：

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 *O*-脱メチルトラマドールの 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¹⁵⁾。

<電子添文 18.1.1 より転記>

アセトアミノフェン：

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¹⁵⁾。

<電子添文 18.1.2 より転記>

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛作用

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¹⁵⁾。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。

<電子添文 18.2.1 より転記>

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¹⁵⁾。

<電子添文 18.2.2 より転記>

(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

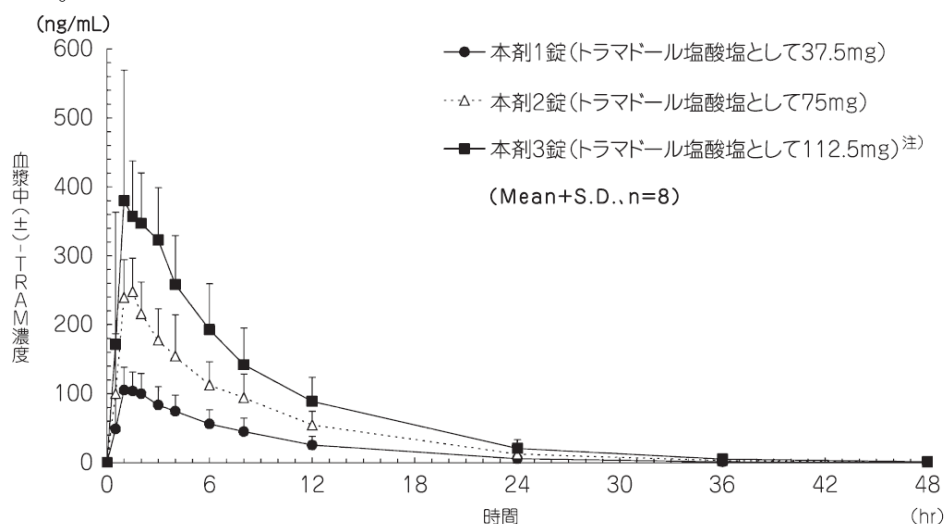
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

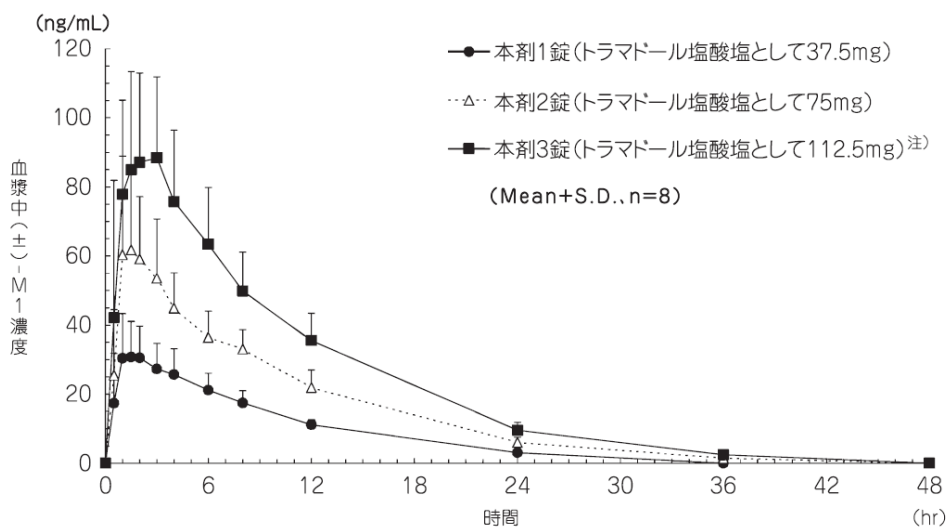
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

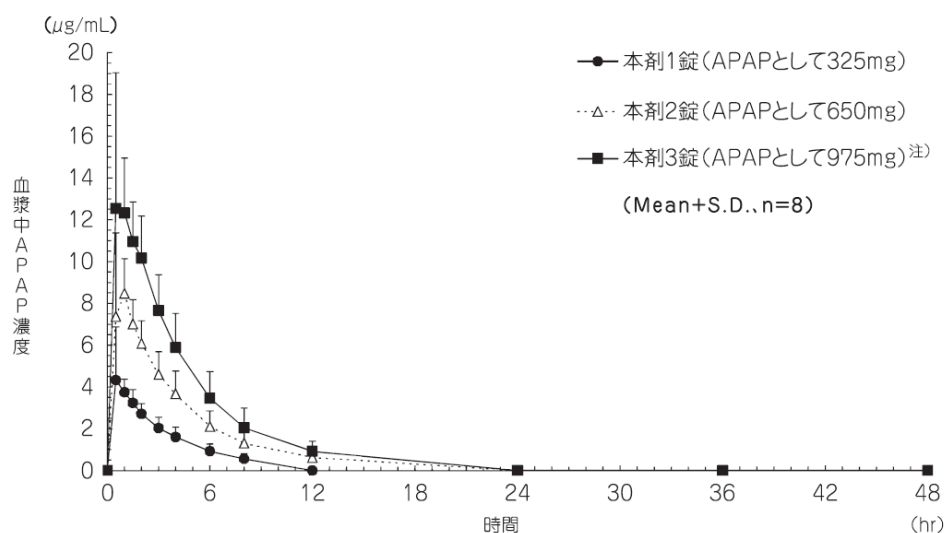
健康成人男性に本剤 1～3 錠^{注)} (トラマドール塩酸塩として 37.5、75 及び 112.5mg、アセトアミノフェン (APAP) として 325、650 及び 975mg) を単回経口投与したとき、投与量にかかわらず、トラマドール【(±)-TRAM】及び APAP は速やかに吸収され、(±)-TRAM 及び APAP の血漿中濃度はそれぞれ投与後約 1～2 時間及び約 1 時間に C_{max} に達した後、それぞれ約 5～5.5 時間及び約 3 時間の T_{1/2} で低下した。両薬物の薬物動態は用量比例性を示した。また、(±)-TRAM は速やかに活性代謝物の脱メチルトラマドール【(±)-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¹⁶⁾。



図VII-1 本剤 1～3 錠^{注)} を単回経口投与したときの血漿中 (±)-TRAM 濃度推移



図VII-2 本剤 1～3 錠^{注)} を単回経口投与したときの血漿中 (±)-M1 濃度推移



図VII-3 本剤1～3錠^{注)}を単回経口投与したときの血漿中APAP濃度推移

表VII-1 本剤1～3錠^{注)}を単回経口投与したときの血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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 ^{注)}	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 ^{注)}	95.7 (26.3)	1.8 (1.0~3.0)	1083.8 (224.3)	6.3 (0.9)
APAP	1錠	5.0 (2.0) ^a	0.8 (0.5~1.5)	17.1 (4.8) ^b	2.8 (0.6)
	2錠	9.2 (2.3) ^a	1.0 (0.5~1.5)	38.9 (12.4) ^b	3.3 (0.9)
	3錠 ^{注)}	15.1 (4.3) ^a	0.8 (0.5~1.5)	62.3 (18.1) ^b	3.3 (1.0)

a : μg/mL、b : μg・hr/mL

(n=8、Mean (S.D.)、T_{max}; 中央値 (範囲))

注) 本剤の承認された1回最高用量は2錠である。

<電子添文 16.1.1 より転記>

2) 反復投与

健康成人男性に本剤1回1又は2錠(トラマドール塩酸塩として37.5又は75mg、APAPとして325又は650mg)を1日4回(6時間ごと)反復経口投与(本剤1錠:5日間、本剤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APAP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¹⁶⁾。

表Ⅶ-2 本剤1回1又は2錠を1日4回(6時間ごと)反復経口投与(本剤1錠:5日間、本剤2錠:3日間)したときの最終投与後の血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _τ (ng・hr/mL)	R _A	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)
APAP	1錠	6.7 (1.6) ^a	0.5 (0.5~1.0)	17.4 (2.8) ^b	1.0 (0.1)	4.3 (2.7)
	2錠	11.0 (2.9) ^a	0.8 (0.5~1.5)	30.4 (4.9) ^b	0.9 (0.1)	3.3 (1.1)

a: μg/mL、b: μg・hr/mL、R_A:蓄積率(最終投与後のAUC_τ/初回投与時のAUC_∞)

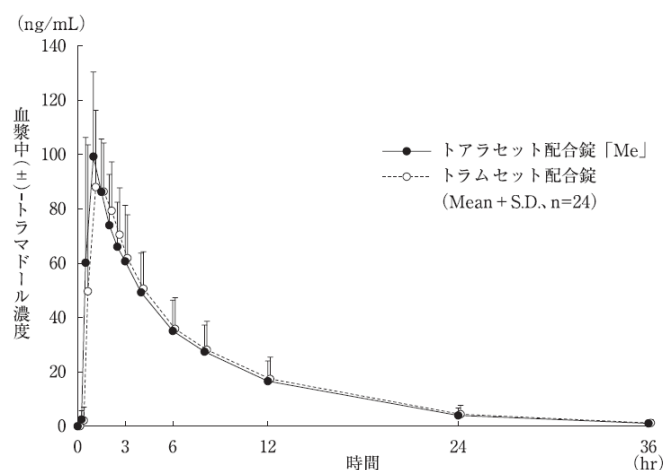
(n=8、Mean(S.D.)、Tmax;中央値(範囲))

<電子添文 16.1.2 より転記>

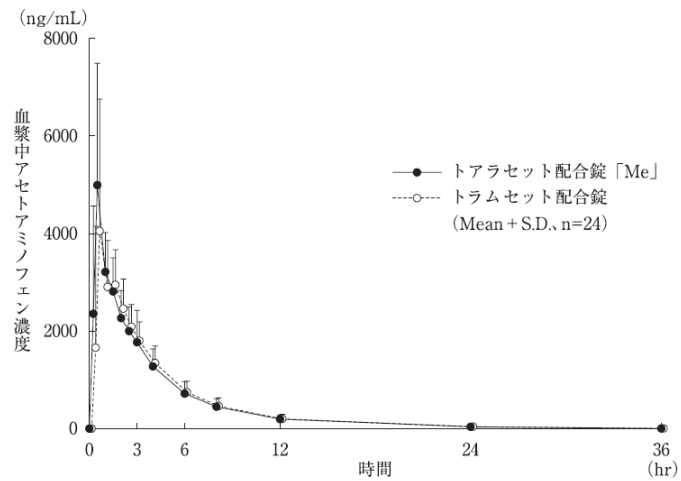
3) 生物学的同等性試験

(「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 別紙1(平成24年2月29日付))

トアラセット配合錠「Me」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 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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。また、トラマドールの活性代謝物*o*-脱メチルトラマドール【(±)-M1】の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータを比較したところ、両剤で同様な結果であった¹⁷⁾。



図Ⅶ-4 トアラセット配合錠「Me」投与時の血漿中(±)-トラマドール濃度推移

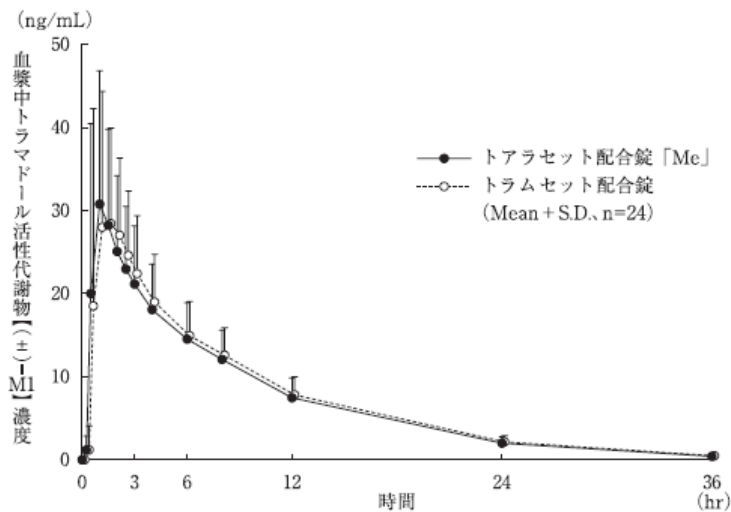


図VII-5 トアラセット配合錠「Me」投与時の血漿中アセトアミノフェン濃度推移

表VII-3 薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
(±)-トラマドール	トアラセット配合錠「Me」	644.5±199.7	112.6±23.9	1.1±0.5	5.4±1.4
	トラムセット*配合錠	658.8±207.4	109.9±23.8	1.3±0.6	5.5±1.3
アセトアミノフェン	トアラセット配合錠「Me」	15653.1±3508.1	5515.4±1799.7	0.9±0.7	4.6±0.8
	トラムセット*配合錠	15470.8±3395.9	5174.2±2061.3	1.0±0.7	4.7±0.8

(Mean±S.D., n=24)



図VII-6 トアラセット配合錠「Me」投与時の血漿中トラマドール活性代謝物【(±)-M1】濃度推移

表VII-4 トラマドール活性代謝物【(±)-M1】の薬物動態パラメータ

	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トアラセット配合錠「Me」	255.9±67.1	34.3±16.9	1.3±0.6	6.1±1.3
トラムセット*配合錠	265.5±69.6	34.0±16.7	1.4±0.7	6.3±1.4

(Mean±S.D., n=24)

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) 配合による影響

健康成人男性に本剤 2 錠（トラマドール塩酸塩として 75mg、APAP として 650mg）、トラマドール塩酸塩 2 カプセル（75mg）又は APAP 2 カプセル（650mg）をそれぞれ単回経口投与したとき、本剤を投与したときの（±）-TRAM、（±）-M1 及び APAP の薬物動態パラメータは、トラマドール塩酸塩及び APAP をそれぞれ単独で投与したときと同様の値を示し、（±）-TRAM、（±）-M1 及び APAP の薬物動態にトラマドール塩酸塩及び APAP の配合による影響は認められなかった¹⁶⁾。

<電子添文 16.1.4 より転記>

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事による影響

健康成人に本剤 3 錠^{注)}（トラマドール塩酸塩として 112.5mg、APAP 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、（±）-TRAM、（±）-M1 及び APAP 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¹⁸⁾（外国人データ）。

注) 本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

<電子添文 16.2.1 より転記>

また、単剤として、以下の報告がある。

トラマドール：

- ①標準食：健康成人男性 12 例に徐放錠（200mg）を空腹時及び食後 30 分に単回経口投与時、血漿中トラマドール及び M1 濃度推移に差はなく、食事の影響は認められなかった⁵⁾。
- ②高脂肪高カロリー食：健康成人男性 29 例に徐放錠（200mg）を空腹時及び食後単回経口投与時、食後の血漿中トラマドール及び M1 の C_{max} は空腹時と比べて約 50%上昇したが AUC_{0-∞} は変わらなかった（外国人データ）⁵⁾。

2) 併用薬による影響

（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

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

トラマドール：0.137±0.037 hr⁻¹ (Mean±S. D.、n=24)¹⁷⁾

アセトアミノフェン：0.156±0.025hr⁻¹ (Mean±S. D.、n=24)¹⁷⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

単剤として、以下の報告がある。

トラマドール：経口投与により速やかにほぼ完全に吸収される³⁾。

アセトアミノフェン：経口投与後速やかに消化管より吸収される³⁾。

経口投与後のバイオアベイラビリティは約90%と高い^{3)、19)}。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

トラマドール<参考：ラット>

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

単剤として、以下の報告がある。

アセトアミノフェン：

妊娠した女性を対象とした試験で、アセトアミノフェンの経胎盤移行が示されている⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(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

単剤として、以下の報告がある。

トラマドール<参考：ラット>：

¹⁴C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに30mg/kg経口投与後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後1～2時間で最高値。投与後1時間の組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、それぞれ血漿中濃度の約15、13及び11倍。脳内の放射能濃度は血漿の約2倍高かった。各組織からの放射能の消失は血漿と同様に速やか。放射能濃度は投与後24時間で最高値の10%以下に低下⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率：(±)-TRAM (0.2～10 μg/mL) 及びAPAP (280 μg/mL) 約20% (*in vitro*)^{20,21)}
<電子添文 16.3 より転記>

また、単剤として、以下の報告がある。

トラマドール：

19.5～21.5% (*in vitro*、¹⁴C 標識体：0.2～10 μg/mL)^{3)、5)}

アセトアミノフェン：

血漿蛋白結合率は低く、血漿中濃度 60 μ g/mL までは結合はみられず、血漿中濃度 280 μ g/mL においても約 20%であった⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(±)-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。APAP 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*-ベンゾキノニイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である^{20, 22-25)}。

<電子添文 16.4 より転記>

また、単剤として、以下の報告がある。

トラマドール：

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。主な代謝経路は、*O*-脱メチル化及び *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) であり、*O*-脱メチル化反応には CYP2D6 が、*N*-脱メチル化反応には CYP3A4 が主に関与する³⁾。

アセトアミノフェン：

代謝は主に肝臓で行われる⁵⁾。

1g を経口投与した場合、投与量の約 3% が未変化体のままで排泄され、残りの大部分は代謝産物であるグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として代謝される^{3), 26)}。通常は肝・腎の P450 によりごく少量が *N*-水酸化体を経て *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine を生成し、グルタチオン抱合により消失する³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

トラマドールは、主に CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝される。

以下の報告がある。

トラマドール：

O-脱メチル化反応には CYP2D6 が、*N*-脱メチル化反応には CYP3A4 が主に関与する^{3), 5)}。

アセトアミノフェン：

アセトアミノフェンの代謝は主に肝臓で行われ、主な代謝経路には、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、チトクロム P450 を介した酸化的代謝経路の 3 つがある⁵⁾。チトクロム P450 を介した酸化的代謝経路では、主として CYP2E1 により反応性中間代謝物 [*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニイミン (NAPQI)] が生成される⁵⁾。

(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

「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

健康成人男性に本剤 1~3 錠^{注)} を単回経口投与及び本剤 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 APAP 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 2.5~3.3% 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¹⁶⁾。

注) 本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

<電子添文 16.5 より転記>

また、単剤として、以下の報告がある。

トラマドール：

健康成人に 25、50、100 mg カプセル錠を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の 12～16%が未変化体として、12～15%がモノ-*O*-脱メチル体 (M1)、15～18%が M1 の抱合体として排泄された^{3)、27)}。

アセトアミノフェン：

代謝物は主に尿中に排泄される。投与量の約 80%が 12 時間以内に、90%以上が 48 時間以内に尿中に排泄された。アセトアミノフェン未変化体及び各代謝物の尿中累積排泄率は、投与経路によらず同程度であった⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

トラマドール：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

(1) 肝機能障害

1) トラマドール

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_∞は顕著に増加し、T_{1/2}は約 2.6 倍に延長した²²⁾ (外国人データ)。[9.3.2 参照]

2) アセトアミノフェン

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_{6hr}は約 1.7 倍増加し、T_{1/2}は約 2 時間延長した²⁸⁾ (外国人データ)。[9.3.2 参照]

<電子添文 16.6.1 より転記>

(2) 腎機能障害

1) トラマドール

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²²⁾。[9.2.1 参照]

2) アセトアミノフェン

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_{8-24hr}も約 1.9 倍増加した²⁹⁾ (外国人データ)。[9.2.1 参照]

<電子添文 16.6.2 より転記>

(3) 高齢者

トラマドール：

健康高齢者 20 例（66～82 歳）にカプセル 50mg を経口投与時の血清中トラマドール濃度は、健康非高齢者 8 例（22～47 歳）と同様の推移。一方、後期高齢者（75 歳以上、8 例）では、前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満、12 例）に比べ、血清中トラマドールの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量が 30～50% 増加、 $t_{1/2\beta}$ 及び MRT が約 1 時間延長（外国人データ⁵⁾）。

11. その他

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

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]

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）

〈効能共通〉

- 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 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]
- 2.7 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]

〈抜歯後の疼痛〉

- 2.8 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛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]

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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ので、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。

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

〈効能共通〉

- 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）
[2.7参照]
 - 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 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者
症状が悪化又は再発を促すおそれがある。
 - 9.1.8 血液の異常又はその既往歴のある患者
症状が悪化又は再発を促すおそれがある。
 - 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
症状が悪化又は心不全が増悪するおそれがある。
 - 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。[2.8参照]
 - 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。
- 〈非がん性慢性疼痛〉
- 9.1.15 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者
本剤を用いず、個別のアセトアミノフェン製剤を用いた用量調節を考慮すること。アスピリン喘息又はその既往歴のある患者では、アセトアミノフェンの1回あたりの最大用量は300mg以

下とすることとされているが、本剤は1錠中にアセトアミノフェンを325mg含有している。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、症状が悪化又は再発を促すおそれがある。[7.3参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者あるいはその既往歴のある患者

投与量の減量、投与間隔の延長を考慮すること。症状が悪化又は再発を促すおそれがある。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]

(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。[2.6参照]

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]

(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。

(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。

(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。

(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。

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。

(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 リネゾリド	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。
メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	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。	メチルチオニウム塩化物水和物のモノアミン酸化酵素阻害作用によりセロトニン作用が増強される。
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。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用する μ -オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。
エチニルエストラジオール含有製剤	アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	エチニルエストラジオールは肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
	エチニルエストラジオールの血中濃度が上昇するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。

8. 副作用

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

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>11.1.2 痙攣（0.2%）</p> <p>11.1.3 意識消失（0.2%）</p> <p>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]</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（頻度不明）</p> <p>11.1.8 喘息発作の誘発（頻度不明）</p> <p>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]</p> <p>11.1.10 顆粒球減少症（頻度不明）</p> <p>11.1.11 呼吸抑制（頻度不明）</p> <p>11.1.12 薬剤性過敏症候群（頻度不明） 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p>

(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	運動失調、昏迷、会話障害、運動障害

			4 脳神経麻痺、片頭痛	
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	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒・転落	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

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]

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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」の項参照

(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：トアラセット配合錠「Me」：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 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

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「XIII. 2. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：トラムセット[®]配合錠

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「Me」	2018年8月15日	23000AMX00617000	2018年12月14日	2018年12月14日

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処理システ ム用コード（統一名）
トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン錠	1149117F1012	126677101	622710700
販売名	個別医薬品コード （YJコード）		レセプト電算処理システ ム用コード（個別）
トアラセット配合錠「Me」	1149117F1063		622667701

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 第12版 (廣川書店)
- 2) The use of stems in the selection of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances 2018(World Health Organization)
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店
- 4) オレンジブック総合版ホームページ<<http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>> (2023/10/6 アクセス)
- 5) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI2021 (株式会社じほう)
- 6) 第十八改正日本薬局方
- 7) トアラセット配合錠「Me」の安定性に関する資料 (加速試験) (社内資料)
- 8) トアラセット配合錠「Me」の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)
- 9) トアラセット配合錠「Me」の溶出性に関する資料 (社内資料)
- 10) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.6
- 11) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.5.4.5
- 12) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.19
- 13) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.17
- 14) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2023/10/6 アクセス)
- 15) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2
- 16) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.3
- 17) トアラセット配合錠「Me」の生物学的同等性に関する資料 (社内資料)
- 18) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.2
- 19) Albert, K. S., et al. : J. Pharmacokin. Biopharm. 1974 ; 2(5) : 381-393 (PMID:4452942)
- 20) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2
- 21) Gazzard B. G., et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1973 ; 25 : 964-967 (PMID:4150300)
- 22) ترامセット配合錠: 2011年4月22日承認、CTD2.7.2.3
- 23) Thummel K. E., et al. : Biochem. Pharmacol. 1993 ; 45 : 1563-1569 (PMID:8387297)
- 24) Raucy J. L., et al. : Arch. Biochem. Biophys. 1989 ; 271 : 270-283 (PMID:2729995)
- 25) Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 2006 ; 693-695
- 26) Nelson, E., et al. : J. Pharm. Sci. 1963;52:864-868 (PMID:14061046)
- 27) 大熊誠太郎他 : 臨床医薬. 2010;26(8):497-512
- 28) Zapater P., et al. : Ailment. Pharmacol. Ther. 2004 ; 20(1) : 29-36 (PMID:15225168)
- 29) Prescott L. F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 36(3) : 291-297 (PMID:2744070)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2023年10月時点）

国名	販売名
米国	TRAMADOL HYDROCHLORIDE AND ACETAMINOPHEN tablet, film coated 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年5月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Use of opioid analgesics for an extended period of time during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with tramadol hydrochloride and acetaminophen in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, the combination of tramadol and acetaminophen decreased fetal weights and increased supernumerary ribs at 1.6 times the maximum recommended human daily dosage (MRHD). In separate animal reproduction studies, tramadol administration alone during organogenesis decreased fetal weights and reduced ossification in mice, rats, and rabbits at 1.4, 0.6, and 3.6 times the maximum recommended human daily dosage (MRHD). Tramadol decreased pup body weight and increased pup mortality at 1.2 and 1.9 times the MRHD. Reproductive and developmental studies in rats and mice from the published literature identified adverse events at clinically relevant doses with acetaminophen. Treatment of pregnant rats with doses of acetaminophen approximately 1.3 times the maximum human daily dose (MRHD) showed evidence of fetotoxicity and increases in bone variations in the fetuses. In another study, necrosis was observed in the liver and kidney of both pregnant rats and fetuses at doses approximately 1.9 times the MHDD. In mice treated with acetaminophen at doses within the clinical dosing range, cumulative adverse effects on reproduction were seen in a continuous breeding study. A reduction

in number of litters of the parental mating pair was observed as well as retarded growth and abnormal sperm in their offspring and reduced birth weight in the next generation. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Use of opioid analgesics for an extended period of time during pregnancy for medical or nonmedical purposes can result in physical dependence in the neonate and neonatal opioid withdrawal syndrome shortly after birth.

Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms and signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly.

Neonatal seizures, neonatal withdrawal syndrome, fetal death and stillbirth have been reported with tramadol hydrochloride during postmarketing.

Labor or Delivery

Tramadol hydrochloride and acetaminophen is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid induced respiratory depression in the neonate. Tramadol hydrochloride and acetaminophen is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including tramadol hydrochloride and acetaminophen, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However, this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

Tramadol has been shown to cross the placenta. The mean ratio of serum tramadol in the umbilical veins compared to maternal veins was 0.83 for 40 women given tramadol during labor.

The effect of tramadol hydrochloride and acetaminophen, if any, on the later growth, development, and functional maturation of the child is unknown.

Data

Animal Data

No drug-related teratogenic effects were observed in the progeny of rats treated orally with tramadol and acetaminophen. The

tramadol/acetaminophen combination product was shown to be embryotoxic and fetotoxic in rats at a maternally toxic dose, 50/434 mg/kg tramadol/acetaminophen (1.6 times the maximum daily human tramadol/acetaminophen dosage), but was not teratogenic at this dose level. Embryo and fetal toxicity consisted of decreased fetal weights and increased supernumerary ribs. Tramadol has been shown to be embryotoxic and fetotoxic in mice, (120 mg/kg), rats (25 mg/kg) and rabbits (75 mg/kg) at maternally toxic dosages, but was not teratogenic at these dose levels. These doses on a mg/m² basis are 1.9, 0.8, and 4.9 times the maximum recommended human daily dosage (MRHD) for mouse, rat and rabbit, respectively.

No drug-related teratogenic effects were observed in progeny of mice (up to 140 mg/kg), rats (up to 80 mg/kg) or rabbits (up to 300 mg/kg) treated with tramadol by various routes. Embryo and fetal toxicity consisted primarily of decreased fetal weights, skeletal ossification and increased supernumerary ribs at maternally toxic dose levels. Transient delays in developmental or behavioral parameters were also seen in pups from rat dams allowed to deliver. Embryo and fetal lethality were reported only in one rabbit study at 300 mg/kg, a dose that would cause extreme maternal toxicity in the rabbit. The dosages listed for mouse, rat and rabbit are 2.3, 2.6, and 19 times the MRHD, respectively.

Tramadol alone was evaluated in peri- and post-natal studies in rats. Progeny of dams receiving oral (gavage) dose levels of 50 mg/kg (300 mg/m² or 1.6 times the maximum daily human tramadol dosage) or greater had decreased weights, and pup survival was decreased early in lactation at 80 mg/kg (480 mg/m² or 2.6 times the maximum daily human tramadol dosage).

Studies in pregnant rats that received oral acetaminophen during organogenesis at doses up to 1.3 times the maximum human daily dose (MHDD = 2.6 grams/day, based on a body surface area comparison) showed evidence of fetotoxicity (reduced fetal weight and length) and a dose-related increase in bone variations (reduced ossification and rudimentary rib changes). Offspring had no evidence of external, visceral, or skeletal malformations.

When pregnant rats received oral acetaminophen throughout gestation at doses of 1.9-times the MHDD (based on a body surface area comparison), areas of necrosis occurred in both the liver and kidney of pregnant rats and fetuses. These effects did not occur in animals that received oral acetaminophen at doses 0.5-times the MHDD, based on a body surface area comparison.

In a continuous breeding study, pregnant mice received 0.25, 0.5, or 1.0% acetaminophen via the diet (357, 715, or 1430 mg/kg/day). These doses are approximately 0.7, 1.3, and 2.7 times the MHDD, respectively, based on a body surface area comparison. A dose-related reduction in body weights of fourth and fifth litter offspring of the treated mating pair occurred during lactation and post-weaning at all doses. Animals in the high dose group had a reduced number of litters per mating pair, male offspring with an increased percentage of abnormal sperm, and reduced birth weights in the next generation pups.

8.2 Lactation

Risk Summary

Tramadol hydrochloride and acetaminophen is not recommended for obstetrical preoperative medication or for post-delivery analgesia in

	<p>nursing mothers because its safety in infants and newborns has not been studied.</p> <p>Tramadol and its metabolite, <i>O</i>-desmethyltramadol (M1), are present in human milk. There is no information on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. The M1 metabolite is more potent than tramadol in mu opioid receptor binding. Published studies have reported tramadol and M1 in colostrum with administration of tramadol to nursing mothers in the early post-partum period. Women who are ultra-rapid metabolizers of tramadol may have higher than expected serum levels of M1, potentially leading to higher levels of M1 in breast milk that can be dangerous in their breastfed infants. In women with normal tramadol metabolism, the amount of tramadol secreted into human milk is low and dose-dependent. Because of the potential for serious adverse reactions, including excess sedation and respiratory depression in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with Tramadol hydrochloride and acetaminophen.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>If infants are exposed to tramadol hydrochloride and acetaminophen through breast milk, they should be monitored for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breastfed infants when maternal administration of an opioid analgesic is stopped, or when breast-feeding is stopped.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Following a single IV 100 mg dose of tramadol, the cumulative excretion in breast milk within 16 hours post dose was 100 mcg of tramadol (0.1% of the maternal dose) and 27 mcg of M1.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>Use of opioids for an extended period of time may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible.</p>
--	--

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類
Paracetamol/Tramadol	C*

* <https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>
(2023/10/6 アクセス)

オーストラリアの分類

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年5月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of Tramadol hydrochloride and acetaminophen in pediatric patients have not been established.</p> <p>Life-threatening respiratory depression and death have occurred in children who received tramadol. In some of the reported cases, these events followed tonsillectomy and/or adenoidectomy, and one of the children had evidence of being an ultra-rapid metabolizer of tramadol (i.e., multiple copies of the gene for cytochrome P450 isoenzyme 2D6). Children with sleep apnea may be particularly sensitive to the respiratory depressant effects of tramadol.</p> <p>Because of the risk of life-threatening respiratory depression and death:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tramadol hydrochloride and acetaminophen is contraindicated for all children younger than age 12 years of age.• Tramadol hydrochloride and acetaminophen is contraindicated for postoperative management in pediatric patients younger than 18 years of age following tonsillectomy and/or adenoidectomy.• Avoid the use of tramadol hydrochloride and acetaminophen in adolescents 12 to 18 years of age who have other risk factors that may increase their sensitivity to the respiratory depressant effects of tramadol unless the benefits outweigh the risks. Risk factors include conditions associated with hypoventilation such as postoperative status, obstructive sleep apnea, obesity, severe pulmonary disease, neuromuscular disease, and concomitant use of other medications that cause respiratory depression.

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

(Me ファルマ株式会社専用ダイヤル)

TEL：(0120)261-158、FAX：(03)3272-2438

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

(Me ファルマ株式会社専用ダイヤル)

TEL：(0120)261-158、FAX：(03)3272-2438

2. その他の関連資料

患者指導箋（表面）

※ Me ファルマ株式会社 医療用ホームページからダウンロードしてご活用ください。

(<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/me-pharma/medical/>)

meiji
明治グループ

慢性疼痛で
トアラセット®配合錠「Me」を
服用されている方へ

慢性疼痛に対して使用する痛み止めのお薬です。

トアラセット配合 Me
トアラセット 配合錠
トアラセット 配合錠
meiji

TOARASET Combination Me
トアラセット配合 Me, トアラセット配合 Me,
375mg トラマドール塩酸塩 375mg
325mg アセトアミノフェン 325mg

このお薬を飲むときの注意点

トアラセット®配合錠「Me」は、痛みをおさえる2つの有効成分「トラマドール」と「アセトアミノフェン」が配合されています。これらの成分が含まれている他のくすりと一緒に服用しないでください。特にアセトアミノフェンは、解熱鎮痛薬や総合感冒薬などの市販薬にも含まれていることがありますので、十分にご注意ください。

- 通常、1回1錠、1日4回服用ですが、医師の指示通りに服用してください。
- 1回2錠、1日合計8錠を超えて服用しないでください。
- 次の服用まで4時間以上空けてください。
- 誤って多く飲んだ場合は、すぐに医師や薬剤師にご相談ください。
- 飲酒は避けてください。多量のアルコールによって副作用があらわれやすくなります。
- 自己判断で服用を中止しないでください。

他にも気になる事がありましたら、医師、薬剤師にご相談ください。

裏面の注意事項も必ずお読みください。▶▶▶

Meファルマ株式会社

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

販売元

Me ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFTAM000809