

2024 年 9 月改訂（第 11 版）

日本標準商品分類番号

871149

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（一部 2018 に準拠）

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「VTRS」

TOARASET[®] Combination Tablets

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：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 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 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2024 年 8 月改訂の電子化された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

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
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
III. 有効成分に関する項目	4
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
IV. 製剤に関する項目	6
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	9
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
7. 溶出性	10
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12
14. その他	12

V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	24
4. 分布	24
5. 代謝	25
6. 排泄	26
7. トランスポーターに関する情報	26
8. 透析等による除去率	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
7. 相互作用	31
8. 副作用	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	36
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38

X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
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	40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
XII. 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
XIII. 備考	44
その他の関連資料	44

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（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）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

1. 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、 μ 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^{1)、2)、3)、4)}、依存性や精神作用が弱い⁵⁾。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⁶⁾、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⁷⁾。

2. 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^{8)、9)、10)}。
- 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。

3. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、痙攣、意識消失、依存性、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎障害、喘息発作の誘発、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少症、呼吸抑制、薬剤性過敏症症候群が報告されている。

* 「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

トアラセット配合錠「V T R S」

(2) 洋名

TOARASET Combination Tablets

(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

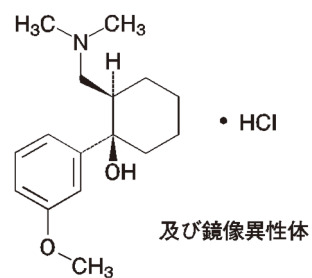
鎮痛剤：-adol

アセトアミノフェン

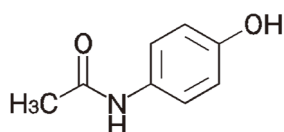
不明

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： $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

分子量：299.84

アセトアミノフェン

分子式： $C_8H_9NO_2$

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

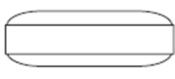
日本薬局方「アセトアミノフェン」定量法による。

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
トアラセット配合錠 「V T R S」	上面	下面	側面		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¹¹⁾

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

(1) 加速試験¹²⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

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 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	0.00～ 0.02	0.01～ 0.02	0.02～ 0.03	0.03～ 0.05
		総類縁物質含量： 0.6%未満	0.00～ 0.03	0.02～ 0.05	0.03～ 0.06	0.11～ 0.15
	O-デスメチルトラマドール 含量：0.1%未満		0.01	0.00～ 0.01	0.01	0.00～ 0.01
	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
純度試験（％） アセトアミノフェン	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

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「V T R S」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。

(2) 無包装状態での安定性¹³⁾

【試験方法】

保存条件：

- ①温度：40℃±2℃（褐色ガラス瓶・密栓）
- ②湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH（褐色ガラス瓶・開放）
- ③光：1000lx/成り行き（パラフィルムでシールしたシャーレ）

測定時期：①、②開始時、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月後

③開始時、60 万 lx・hr、120 万 lx・hr 後

試験項目：性状、含量、溶出性、硬度

試験回数：性状 1 回、含量 1 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）、硬度 1 回

【試験結果】

①温度に対する安定性試験 [40℃]

試験項目		測定項目			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状		淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
含量 (%)	トラマドール 塩酸塩	101.1 [100.0]	100.7 [99.6]	100.1 [99.0]	100.1 [99.0]
[残存率 (%)]	アセトアミノ フェン	99.5 [100.0]	100.4 [100.9]	100.9 [101.4]	98.8 [99.3]
溶出性 (%)	トラマドール 塩酸塩	96 [93-98]	96 [95-97]	93 [87-96]	92 [89-93]
[最小-最大]	アセトアミノ フェン	100 [98-102]	98 [98-101]	97 [93-100]	96 [93-97]
硬度 (kgf)		21.6	21.6	24.0	24.3
[最小-最大]		[18.8-23.1]	[14.8-24.9]	[21.8-25.9]	[23.4-26.1]

②湿度に対する安定性試験 [25℃/75%RH]

試験項目		測定項目			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状		淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
含量 (%)	トラマドール 塩酸塩	101.1 [100.0]	99.1 [98.0]	101.1 [100.0]	100.4 [99.3]
[残存率 (%)]	アセトアミノ フェン	99.5 [100.0]	99.1 [99.6]	102.0 [102.5]	100.1 [100.6]
溶出性 (%)	トラマドール 塩酸塩	96 [93-98]	96 [94-98]	97 [96-98]	96 [95-98]
[最小-最大]	アセトアミノ フェン	100 [98-102]	100 [99-102]	101 [100-102]	100 [99-101]
硬度 (kgf)		21.6	21.6	24.0	24.3
[最小-最大]		[18.8-23.1]	[14.8-24.9]	[21.8-25.9]	[23.4-26.1]

③光に対する安定性試験 [1000lx]

試験項目		測定項目		
		開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状		淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]	トラマドール 塩酸塩	101.1 [100.0]	100.2 [99.1]	101.5 [100.4]
	アセトアミノ フェン	99.5 [100.0]	100.2 [100.7]	101.3 [101.8]
溶出性 (%) [最小-最大]	トラマドール 塩酸塩	96 [93-98]	96 [93-99]	96 [93-98]
	アセトアミノ フェン	100 [98-102]	100 [97-105]	100 [97-101]
硬度 (kgf) [最小-最大]		21.6 [18.8-23.1]	21.5 [17.0-24.7]	19.6 [18.2-22.8]

※本剤の無包装状態での保存は弊社として推奨していない。

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

溶出挙動¹⁴⁾

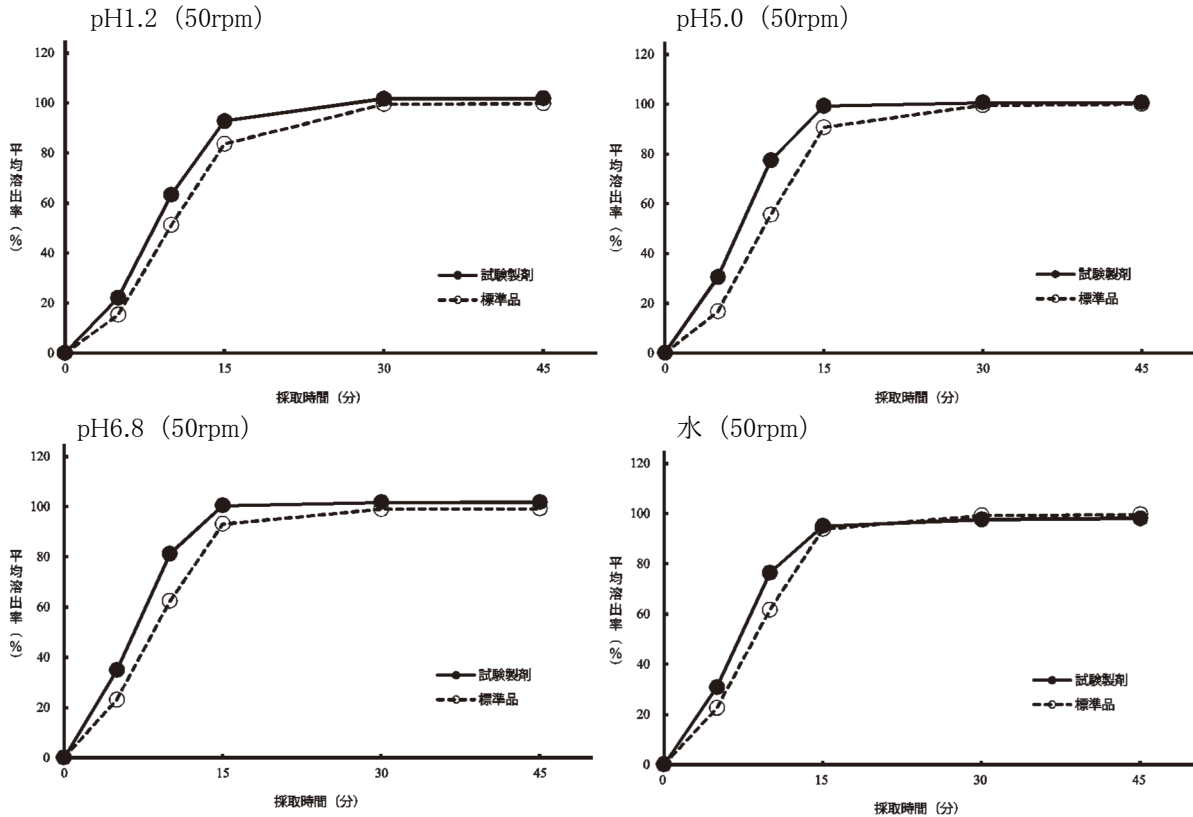
トアラセット配合錠「V T R S」と標準品の溶出試験を実施した結果、トアラセット配合錠「V T R S」はいずれの試験条件においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号）の溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

①トラマドール塩酸塩

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	トラマドール塩酸塩 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「V T R S」	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「V T R S」	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「V T R S」	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「V T R S」	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

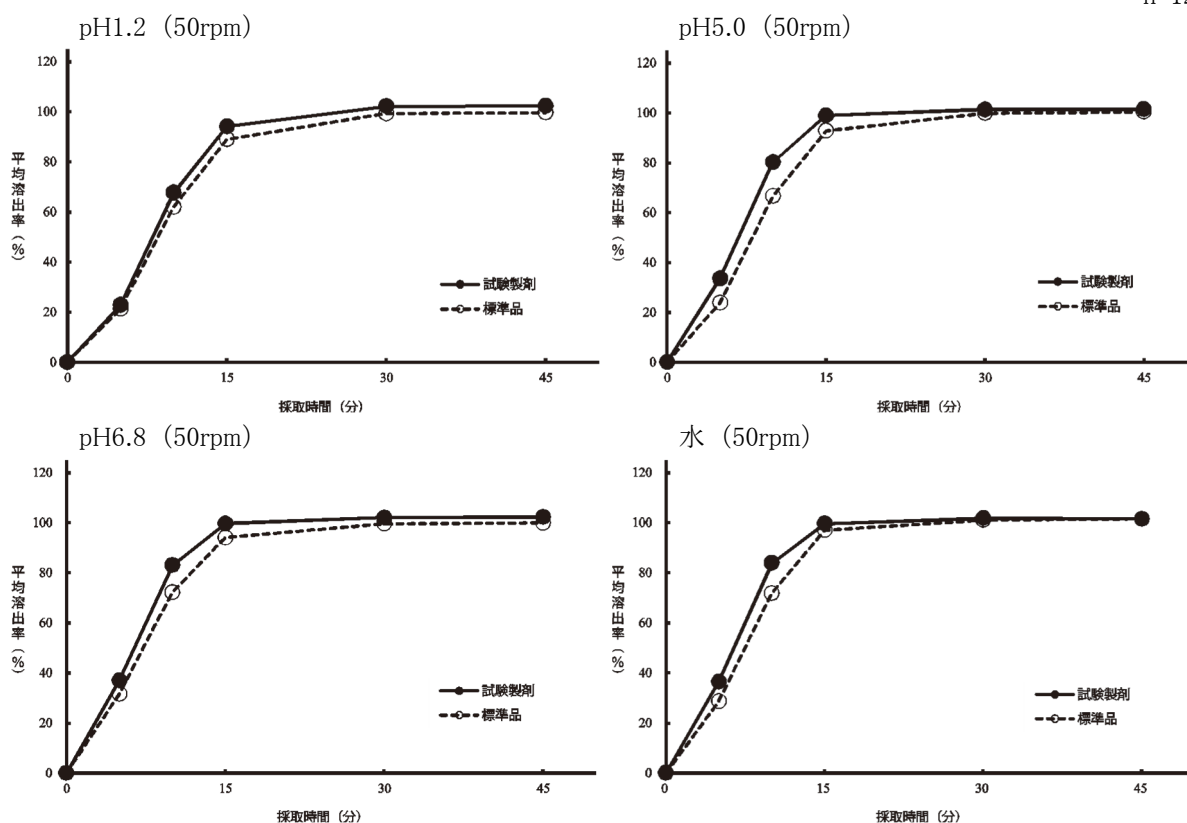
平均値±標準偏差 n=12

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「V T R S」	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「V T R S」	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「V T R S」	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「V T R S」	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「V T R S」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

4. 効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛

○非がん性慢性疼痛

○抜歯後の疼痛

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈非がん性慢性疼痛〉

原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈非がん性慢性疼痛〉

通常、成人には、1回1錠、1日4回経口投与する。投与間隔は4時間以上空けること。

なお、症状に応じて適宜増減するが、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

〈抜歯後の疼痛〉

通常、成人には、1回2錠を経口投与する。

なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

(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. 用法及び用量に関連する注意

〈非がん性慢性疼痛〉

7.1 投与の継続

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

7.2 投与の中止

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

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

該当資料なし

(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

①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（トラマドール・アセトアミノフェン錠群 94 例、プラセボ群 93 例）を対象に、非盲検下でトラマドール・アセトアミノフェン錠 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、トラマドール・アセトアミノフェン錠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トラマドール・アセトアミノフェン錠群で有意に長かった（ログランク検定、 $p=0.0001$ ）¹⁵⁾。

②抜歯後の疼痛：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抜歯術を施行し、抜歯後疼痛を認めた患者 328 例（トラマドール・アセトアミノフェン錠群 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、二重盲検下でトラマドール・アセトアミノフェン錠 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、トラマドール・アセトアミノフェン錠群 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、トラマドール・アセトアミノフェン錠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、トラマドール・アセトアミノフェン錠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）の平均値は 47.6 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）の平均値は 252.5 分であった¹⁶⁾。

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。

抜歯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		
		平均値 ±標準偏差	中央値 (最小；最大)	Fisher の LSD 法
トラマドール・アセトアミノフェン錠 2 錠	132	17.7 ±7.91	18.5 (0.0；32.0)	p<0.0001
トラマドール塩酸塩 75mg	66	12.4 ±8.36	12.5 (0.0；29.5)	
アセトアミノフェン 650mg	130	13.3 ±8.07	14.0 (0.0；30.5)	

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、トラマドール・アセトアミノフェン錠 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 週まではほぼ一定の値で推移した¹⁷⁾。

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。

(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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トラマドール塩酸塩
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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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 M1 の μ -オピオイド受容体への結合、並びにトラマドールによるノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用が、鎮痛作用に関与すると考えられる^{18,19)}。

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^{20,21)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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²²⁾。
- 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²³⁾。

(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²⁴⁾

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

1) 単回投与

健康成人男性にトラマドール・アセトアミノフェン錠 1～3 錠（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 O-脱メチルトラマドール【(±) -M1】に代謝され、(±) -M1 の血漿中濃度は投与後約 2 時間に $C_{\max}$ に達した後、約 6.5 時間の $t_{1/2}$ で低下した。血漿中 (±) -TRAM 及び (±) -M1 の各鏡像異性体【(+) -体及び (–) -体】の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた²⁵⁾。

トラマドール・アセトアミノフェン錠 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	トラマドール・アセトアミノフェン錠	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
(±) -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	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	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	15.1 (4.3) ^a	0.8 (0.5～1.5)	62.3 (18.1) ^b	3.3 (1.0)

(N=8, 平均値 (S.D.), $t_{\max}$; 中央値 (範囲))

a : $\mu\text{g/mL}$ b : $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量:

〈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。

2) 反復投与

健康成人男性にトラマドール・アセトアミノフェン錠 1 回 1 又は 2 錠（トラマドール塩酸塩として 37.5 又は 75mg、APAP として 325 又は 650mg）を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与（トラマドール・アセトアミノフェン錠 1 錠：5 日間、トラマドール・アセトアミノフェン錠 2 錠：3 日間）したとき、血漿中（±）-TRAM 及び（±）-M1 濃度は反復経口投与開始後 48 時間までに、また血漿中 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²⁵⁾。

トラマドール・アセトアミノフェン錠 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与（トラマドール・アセトアミノフェン錠 1 錠：5 日間、トラマドール・アセトアミノフェン錠 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	トラマドール・アセトアミノフェン錠	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _τ (ng・h/mL)	R _A	t _{1/2} (h)
(±) -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)

(N=8, 平均値 (S.D.) , t_{max} ; 中央値 (範囲))

a : μg/mL b : μg・h/mL

R_A : 蓄積率 (最終投与後の AUC_τ/初回投与時の AUC_∞)

3) 配合による影響

健康成人男性にトラマドール・アセトアミノフェン錠 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、トラマドール・アセトアミノフェン錠を投与したときの（±）-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²⁵⁾。

4) 生物学的同等性試験²⁴⁾

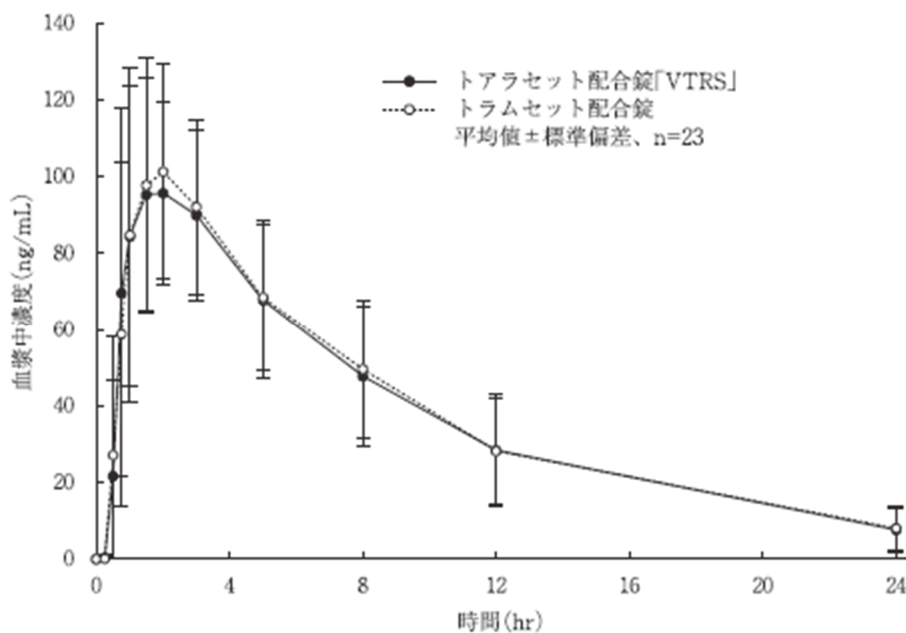
トアラセット配合錠「VTRS」とトラムセット配合錠を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（トラマドール塩酸塩として37.5mg、アセトアミノフェンとして325mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中トラマドール塩酸塩濃度及び血漿中アセトアミノフェン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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 _t (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (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
トラムセット配合錠	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

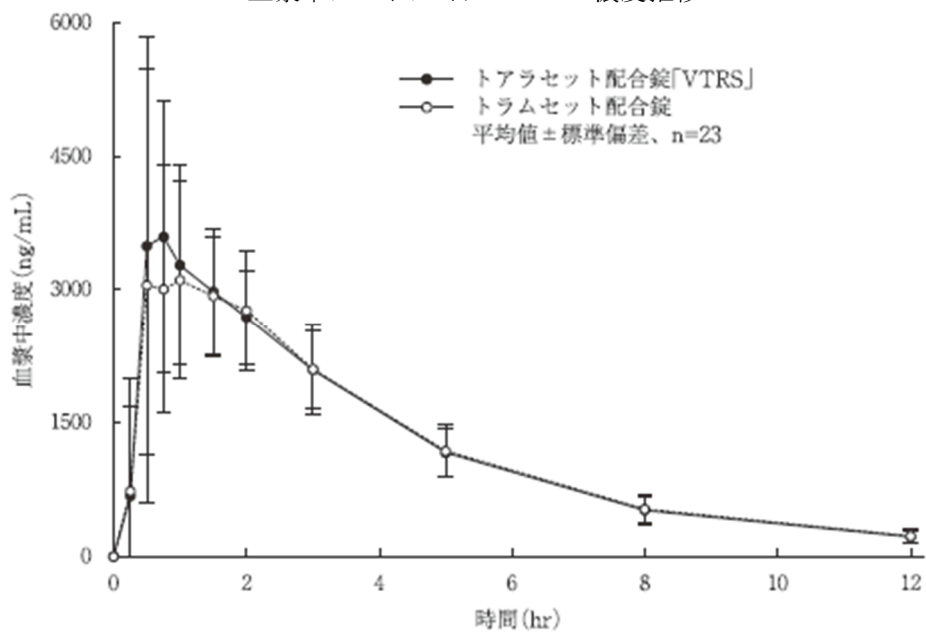


血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (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
トラムセット配合錠	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_{max} 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。

5) 肝機能障害患者

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²⁶⁾ (外国人データ)。

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_{6h} は約 1.7 倍増加し、 $t_{1/2}$ は約 2 時間延長した²⁷⁾ (外国人データ)。

6) 腎機能障害患者

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²⁶⁾。

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_{8-24h} も約 1.9 倍増加した²⁸⁾ (外国人データ)。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事による影響

健康成人にトラマドール・アセトアミノフェン錠 3 錠 (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²⁹⁾ (外国人データ)。

2) 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

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量:

〈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。

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²⁴⁾

トラマドール塩酸塩：0.1263±0.0238 (1/hr)

アセトアミノフェン：0.2456±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

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*)^{30,31)}

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「6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(5) 妊婦」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

主に肝臓で CYP2D6 により活性代謝物（±）-M1 に代謝される。また、その他の主な代謝経路は、肝臓での CYP3A4 による *N*-脱メチル化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合である。

アセトアミノフェン

主な代謝経路は、肝臓でのグルクロン酸抱合、硫酸抱合並びに CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 による *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である^{32~36)}。

(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

健康成人男性にトラマドール・アセトアミノフェン錠 1～3 錠を単回経口投与及びトラマドール・アセトアミノフェン錠 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1 及び 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²⁵⁾。

(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

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量：

〈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。

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。
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） [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。	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と考えられる。

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 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含有製剤	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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.1.2 痙攣（0.2%）

11.1.3 意識消失（0.2%）

11.1.4 依存性（頻度不明）

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがある。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがある。[8.2 参照]

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（頻度不明）

11.1.8 喘息発作の誘発（頻度不明）

11.1.9 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.10 顆粒球減少症（頻度不明）

11.1.11 呼吸抑制（頻度不明）

11.1.12 薬剤性過敏症症候群（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。

(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4脳神経麻痺、片頭痛	運動失調、昏迷、会話障害、運動障害
眼障害			視覚異常	縮瞳、散瞳
耳及び迷路障害			耳不快感、耳鳴、回転性めまい	
心臓障害			動悸	不整脈、頻脈
血管障害		高血圧、ほてり		低血圧、起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、嘔声	
胃腸障害	悪心 (41.4%)、嘔吐 (26.2%)、便秘 (21.2%)、胃不快感	腹痛、下痢、口内炎、口内乾燥、消化不良、胃炎	逆流性食道炎、口唇炎、胃腸障害、腹部膨満、胃潰瘍、鼓腸、メレナ、上部消化管出血	嚥下障害、舌浮腫
肝胆道系障害	肝機能検査異常			
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、多汗症、冷汗		
腎及び尿路障害		排尿困難	アルブミン尿、尿閉	乏尿
全身障害及び投与局所様態	異常感	口渇、倦怠感、発熱、浮腫	胸部不快感、無力症、悪寒	疲労、胸痛、失神、離脱症候群
臨床検査		体重減少、血中CPK増加、血中尿素増加、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性	好酸球数増加、白血球数増加、ヘモグロビン減少、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血小板数増加、血中クレアチニン減少、血中尿酸増加、好中球百分率増加	
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

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

トラマドールの過量投与による重篤な症状は、呼吸抑制、嗜眠、昏睡、痙攣発作、心停止である。アセトアミノフェンの大量投与により、肝毒性のおそれがある。また、アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は、胃腸過敏症、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗等である。[1.2 参照]

13.2 処置

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。

トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には、ナロキソンが有効な場合があるが、痙攣発作を誘発するおそれがある。また、トラマドールは透析によりほとんど除去されない。アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には、アセチルシステインの投与を考慮すること。[1.2 参照]

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」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^{注)}

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

有効期間：3年

(「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

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「5. 重要な基本的注意とその理由」及び「11. 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

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミ

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「V T R 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「V T R S」：2022 年 4 月 1 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 「V T R 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. 1973 ; 68 : 437
- 2) Hennies H.H., et al., *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988 ; 38 : 877 (PMID: 2849950)
- 3) Driessen B., et al., *Br J Pharmacol.* 1992 ; 105 : 147
- 4) Bamigbade T.A., et al., *Pain Reviews.* 1998 ; 5 (3) : 155
- 5) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 ; C-3612
- 6) Warner T.D., et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999 ; 96 : 7563
- 7) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 ; C-146
- 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：無包装状態の安定性（トアラセット配合錠「V T R S」）
- 14) 社内資料：溶出試験（トアラセット配合錠「V T R S」）
- 15) 国内第Ⅲ相試験（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.6.6）
- 16) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.6.19）
- 17) 国内第Ⅲ相試験（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.6.17）
- 18) Raffa RB, et al. : *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 ; 260 : 275-285
- 19) Raffa RB. : *Am J Med.* 1996 ; 101 (suppl 1A) : 40S-46S
- 20) Björkman R, et al. : *Pain.* 1994 ; 57 : 259-264
- 21) Pelissier T, et al. : *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 ; 278 : 8-14
- 22) Tallarida RJ, et al. : *Life Sciences.* 1996 ; 58 : PL-23-PL-28
- 23) アジュバント関節炎ラットにおけるトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン併用投与による鎮痛作用（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.6.2.2.3.2）
- 24) 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」）
- 25) 国内第Ⅰ臨床試験（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.6.3）
- 26) トラマドールの薬物動態に対する内因性及び外因性要因（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.2.3.3）
- 27) Zapater P, et al. : *Ailment Pharmacol Ther.* 2004 ; 20 : 29-36
- 28) Prescott LF, et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 1989 ; 36 : 291-297
- 29) 海外第Ⅰ相臨床試験（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.6.2）
- 30) トラマドールの蛋白結合率の検討（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.2.2.1）
- 31) Gazzard BG, et al. : *J Pharm Pharmacol.* 1973 ; 25 : 964-967
- 32) トラマドールの代謝の検討（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.2.2.1）
- 33) トラマドールの代謝酵素の検討（トラムセット配合錠：2011.4.22 承認、CTD2.7.2.2.1）
- 34) Thummel KE, et al. : *Biochem Pharmacol.* 1993 ; 45 : 1563-1569
- 35) Raucy JL, et al. : *Arch Biochem Biophys.* 1989 ; 271 : 270-283
- 36) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 2006 ; 693-695

2. その他の参考文献

参考文献 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版，東京，じほう．2015；41-50

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

トアラセット配合錠「V T R S」の粉砕後の安定性並びに簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験及び通過性試験）の報告を以下に示す。

なお、トアラセット配合錠「V T R S」を粉砕、簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

錠剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての本剤の投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

(1) 粉砕

【試験方法】

保存条件： 25℃±2℃、60%RH±5%RH グラシンポリラミネートで分包

測定時期： 開始時、2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月後

試験項目： 外観、含量

試験回数： 外観 1 回、含量 1 回

【試験結果】

製品名：トアラセット配合錠「V T R S」

測定項目		測定時期				
		開始時	2 週間	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]	トラマドール塩酸塩	101.9 [100.0]	99.8 [97.9]	99.1 [97.3]	99.2 [97.4]	99.4 [97.5]
	アセトアミノフェン	99.8 [100.0]	99.2 [99.4]	99.6 [99.8]	99.6 [99.8]	98.3 [98.5]

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【崩壊懸濁試験】

試験方法：「内服薬経管投与ハンドブック第 3 版」^{参考文献 1)}に準じて実施。

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し注入器に 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間放置した。5 分後ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行った。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、この方法を中止した。崩壊しない場合、新たな錠剤 1 個を薬包紙の上から乳棒で数回叩いてコーティングを破壊し、同様の試験を行った。

【通過性試験】

試験方法：「内服薬経管投与ハンドブック第3版」^{参考文献1)}に準じて実施。

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーから経管チューブの注入端より約 2～3mL／秒の速度で注入した。チューブは3分の2を水平にし、注入端を 30cm の高さにセットした。サイズ 8Fr. のチューブに注入し、通過性を観察した。薬を注入後に 20mL の水を吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとした。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水（約 55℃）		破壊→水		通過サイズ
	5 分	10 分	5 分	10 分	
トアラセット配合錠「V T R S」	×	×	×	○	8Fr.

×：投与困難

○：完全崩壊又は注入器に吸い取り可能

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

