2026年8月改訂（第10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「JG」

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　含有 日局　アセトアミノフェン　325.000mg　含有
一般名	和名：トラマドール塩酸塩（JAN）/アセトアミノフェン（JAN） 洋名：Tramadol Hydrochloride（JAN）/ Acetaminophen（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 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：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室 TEL 0120 - 893 - 170　FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本IFは2026年8月改訂の添付文書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（https://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か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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
1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
(1)承認条件……1
(2)流通・使用上の制限事項……1
6．RMPの概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2
1．販売名……2
(1)和名……2
(2)洋名……2
(3)名称の由来……2
2．一般名……2
(1)和名（命名法）……2
(2)洋名（命名法）……2
(3)ステム（ｓｔｅｍ）……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4
1．物理化学的性質……4
(1)外観・性状……4
(2)溶解性……4
(3)吸湿性……4
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点……4
(5)酸塩基解離定数……4
(6)分配係数……4
(7)その他の主な示性値……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、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……6
1．剤形……6
(1)剤形の区別……6
(2)製剤の外観及び性状……6
(3)識別コード……6
(4)製剤の物性……6
(5)その他……6
2．製剤の組成……6
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤……6
(2)電解質等の濃度……6
(3)熱量……6
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……7
5．混入する可能性のある夾雑物……7
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……9
9．溶出性……10
10．容器・包装……13
(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……13
(2)包装……13
(3)予備容量……13
(4)容器の材質……13
11．別途提供される資材類……13
12．その他……13

Ⅴ．治療に関する項目……14
1．効能又は効果……14
2．効能又は効果に関連する注意……14
3．用法及び用量……14
(1)用法及び用量の解説……14
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……14
4．用法及び用量に関連する注意……14
5．臨床成績……15
(1)臨床データパッケージ……15
(2)臨床薬理試験……15
(3)用量反応探索試験……15
(4)検証的試験……15
1)有効性検証試験……15
2)安全性試験……16
(5)患者・病態別試験……16
(6)治療的使用……16
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……16
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……16
(7)その他……16

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
(1)作用部位・作用機序……17
(2)薬効を裏付ける試験成績……17
(3)作用発現時間・持続時間……17

Ⅶ．薬物動態に関する項目……18
1．血中濃度の推移……18
(1)治療上有効な血中濃度……18
(2)臨床試験で確認された血中濃度……18
(3)中毒域……21
(4)食事・併用薬の影響……21
2．薬物速度論的パラメータ……22
(1)解析方法……22
(2)吸収速度定数……22
(3)消失速度定数……22

(4)クリアランス……22
(5)分布容積……22
(6)その他……22
3. 母集団（ポピュレーション）解析……22
(1)解析方法……22
(2)パラメータ変動要因……22
4. 吸収……22
5. 分布……22
(1)血液－脳関門通過性……22
(2)血液－胎盤関門通過性……22
(3)乳汁への移行性……22
(4)髄液への移行性……23
(5)その他の組織への移行性……23
(6)血漿蛋白結合率……23
6. 代謝……23
(1)代謝部位及び代謝経路……23
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率……23
(3)初回通過効果の有無及びその割合……23
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……23
7. 排泄……23
8. トランスポーターに関する情報……23
9. 透析等による除去率……23
10. 特定の背景を有する患者……23
11. その他……24

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……25
1. 警告内容とその理由……25
2. 禁忌内容とその理由……25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……25
5. 重要な基本的注意とその理由……26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……26
(1)合併症・既往歴等のある患者……26
(2)腎機能障害患者……27
(3)肝機能障害患者……27
(4)生殖能を有する者……28
(5)妊婦……28
(6)授乳婦……28
(7)小児等……28
(8)高齢者……28
7. 相互作用……28
(1)併用禁忌とその理由……29
(2)併用注意とその理由……29
8. 副作用……31
(1)重大な副作用と初期症状……31
(2)その他の副作用……31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……33
10. 過量投与……33
11. 適用上の注意……33
12. その他の注意……34
(1)臨床使用に基づく情報……34
(2)非臨床試験に基づく情報……34

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……35
1. 薬理試験……35
(1)薬効薬理試験……35
(2)安全性薬理試験……35
(3)その他の薬理試験……35
2. 毒性試験……35
(1)単回投与毒性試験……35
(2)反復投与毒性試験……35
(3)遺伝毒性試験……35
(4)がん原性試験……35
(5)生殖発生毒性試験……35
(6)局所刺激性試験……35
(7)その他の特殊毒性……35

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……36
1. 規制区分……36
2. 有効期間……36
3. 包装状態での貯法……36
4. 取扱い上の注意……36
5. 患者向け資材……36
6. 同一成分・同効薬……36
7. 国際誕生年月日……36
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……36
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……37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……37
11. 再審査期間……37
12. 投薬期間制限に関する情報……37
13. 各種コード……37
14. 保険給付上の注意……37

ⅩⅠ. 文献……38
1. 引用文献……38
2. その他の参考文献……38

ⅩⅡ. 参考資料……39
1. 主な外国での発売状況……39
2. 海外における臨床支援情報……39

ⅩⅢ. 備考……40
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……40
(1)粉砕……40
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……41
2. その他の関連資料……41

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
APAP	アセトアミノフェン（Acetaminophen）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}36}$	投与 36 時間後までの AUC（AUC from zero to 36 hours）
AUC_{6h}	投与 6 時間後までの AUC（AUC from zero to 6 hours）
$AUC_{8\text{-}24h}$	投与 8～24 時間後の AUC（AUC from 8 to 24 hours）
AUC_{τ}	投与間隔における AUC（AUC in the dosing interval）
AUC_{∞}	無限大時間までの AUC（AUC from zero to infinity）
C_{max}	最高血漿中濃度（Maximum plasma concentration）
CPK	クレアチンホスホキナーゼ（Creatine Phosphokinase）
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-Glutamyl transpeptidase）
kel	消失速度定数（Elimination rate constant）
MAO	モノアミン酸化酵素（Monoamine oxidase）
RH	相対湿度（Relative humidity）
S.D.	標準偏差（Standard deviation）
$t_{1/2}$、$T_{1/2}$	消失半減期（Elimination half-life）
t_{max}、T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（Time to maximum plasma concentration）
TRAM	トラマドール（Tramadol）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

トアラセット配合錠「JG」はトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンを主成分とする慢性疼痛／抜歯後疼痛治療剤である。

本邦でトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの配合剤は2011年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成26年11月21日　薬食発1121第2号）」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8月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

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。（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 8．副作用、（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

錠剤本体の両面に品名及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（「Ⅳ．製剤に関する項目 - 1．剤形、（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

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「JG」

(2) 洋名

TOARASET Combination Tablets “JG”

(3) 名称の由来

「配合剤の統一商標名」＋「剤形」＋「屋号」より命名

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

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、USP、EP）、Tramadol（INN）/ Acetaminophen（JAN、USP）、Paracetamol（INN、EP）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）

トラマドール塩酸塩

鎮痛剤：-adol

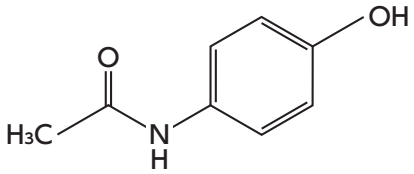
アセトアミノフェン

なし

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：$C_{16}H_{25}NO_2$・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）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（IUPAC）

アセトアミノフェン：

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アセトアミノフェン：

別名：パラセタモール

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。

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

有効成分の確認試験法

トラマドール塩酸塩：

日局「トラマドール塩酸塩」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応（2）

アセトアミノフェン：

日局「アセトアミノフェン」の確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

有効成分の定量法

トラマドール塩酸塩：

日局「トラマドール塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法：0.1mol/L 過塩素酸 1mL ＝ 29.98mg $C_{16}H_{25}NO_2$・HCl

アセトアミノフェン：

日局「アセトアミノフェン」の定量法による。

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販　売　名	トアラセット配合錠「JG」
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠
外　形	表面　裏面　側面
大きさ（mm）	長径：15.5　短径：6.8　厚さ：5.4
重　量（mg）	454

(3) 識別コード

錠剤本体に記載：トアラセット　JG

(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（活性成分）の含量

1 錠中

日局　トラマドール塩酸塩　37.500mg　含有

日局　アセトアミノフェン　325.000mg　含有

添加剤

軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

アセトアミノフェン：

主な類縁物質としては 4-aminophenol と diacetyl-4-aminophenol が予想される[1)]。

6. 製剤の各種条件下における安定性

トアラセット配合錠「JG」

◎加速試験[2)]

包装形態：①PTP 包装

②バラ包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヵ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

略　　号：TR：トラマドール、AC：アセトアミノフェン

①PTP 包装

試験項目	性状	確認試験			純度試験		製剤均一性試験	溶出試験		定量試験(%)	
規格	(1)	(2)		(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		(8)	
有効成分	−	TR	AC	−	−	−	−	TR	AC	TR	AC
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.3	100.1
1 ヵ月後	適合	−	−	−	適合	適合	−	適合	適合	101.4	101.4
3 ヵ月後	適合	−	−	−	適合	適合	−	適合	適合	100.1	100.4
6 ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.7	99.2

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験			純度試験		製剤均一性試験	溶出試験		定量試験(%)	
規格	(1)	(2)		(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		(8)	
有効成分	−	TR	AC	−	−	−	−	TR	AC	TR	AC
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.3	100.1
1 ヵ月後	適合	−	−	−	適合	適合	−	適合	適合	100.4	100.0
3 ヵ月後	適合	−	−	−	適合	適合	−	適合	適合	99.9	100.1
6 ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.7	99.5

(1) 淡黄色のフィルムコーティング錠である。

(2) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得たスポットの R_f 値は、標準溶液から得たスポットの R_f 値に等しい。
(3) 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液から得られたトラマドール及びアセトアミノフェンの保持時間はそれぞれ等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルはそれぞれ同一波長に同様の強度の吸収を認める。
(4) 類縁物質：試料溶液のアセトアミノフェンに対する相対保持時間約 1.33 及び約 1.70 のピークの量は 0.1%以下であり、試料溶液のトラマドール、アセトアミノフェン及び上記以外のピークの量は 0.2%以下である。また、試料溶液のトラマドール、アセトアミノフェン以外のピークの合計量は 0.5%以下である。
(5) 4-アミノフェノール：50ppm 以下である。
(6) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
(7) 30 分間、85%以上（水 900mL、パドル法、50rpm）
(8) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験 [3)]

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヵ月（遮光・気密容器）
②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヵ月（遮光・開放）
③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度
略　　号：TR：トラマドール、AC：アセトアミノフェン

試験項目		性状	純度試験				
			類縁物質（%）				4-アミノフェノール (ppm)
			RRT 約 1.33	RRT 約 1.70	その他	合計	
規格		(1)	(2)				(3)
試験開始時		適合	0.009	未検出	0.010	0.019	0.2
①温度	3 ヵ月後	適合	0.009	未検出	0.053	0.062	0.2
②湿度	3 ヵ月後	適合	0.009	未検出	0.055	0.064	0.6
③光	120 万 lx・hr	適合	0.009	未検出	0.011	0.020	0.2

試験項目		溶出試験		定量試験（%）		硬度（N）
規格		(4)		(5)		(6)
有効成分		TR	AC	TR	AC	−
試験開始時		適合	適合	100.6	99.0	165
①温度	3ヵ月後	適合	適合	100.3	100.1	174
②湿度	3ヵ月後	適合	適合	99.7	100.2	156
③光	120万lx・hr	適合	適合	100.4	99.0	171

(1) 淡黄色のフィルムコーティング錠である。
(2) 類縁物質：試料溶液のアセトアミノフェンに対する相対保持時間（RRT）約1.33及び約1.70のピークの量は0.1%以下であり、試料溶液のトラマドール、アセトアミノフェン及び上記以外のピークの量は0.2%以下である。また、試料溶液のトラマドール、アセトアミノフェン以外のピークの合計量は0.5%以下である。
(3) 4-アミノフェノール：50ppm以下である。
(4) 30分間、85%以上（水900mL、パドル法、50rpm）
(5) 表示量の95.0〜105.0%
(6) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成11年8月20日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

トアラセット配合錠「JG」[4)]

「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（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

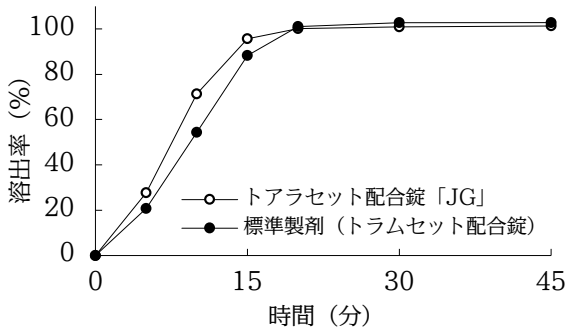
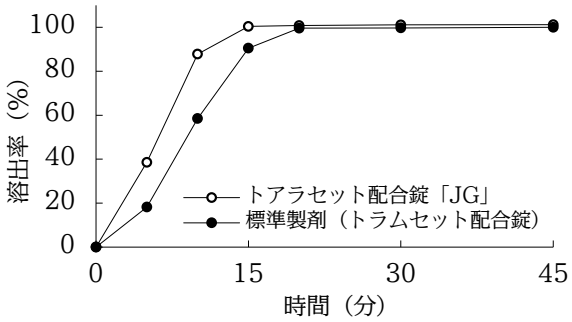
試験方法	日本薬局方　一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方　溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方　精製水
		100rpm	pH1.2	日本薬局方　溶出試験第 1 液
	試験液量：900mL　　試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

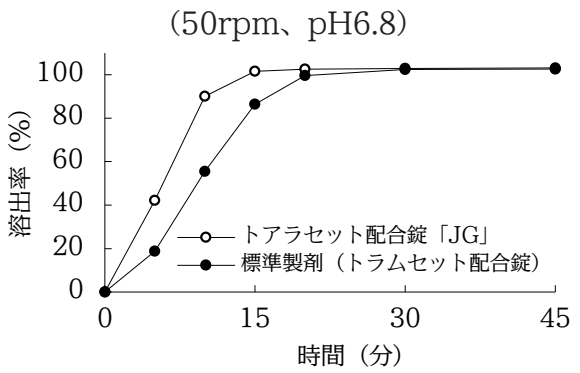
＜トラマドール塩酸塩＞

・判定基準

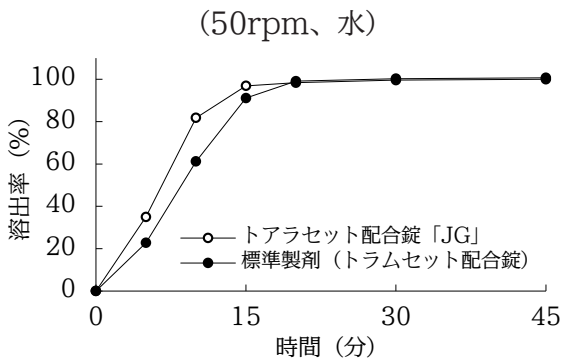
回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

・試験結果

（50rpm、pH1.2）	（50rpm、pH4.0）
	
試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			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「JG」）	
50	pH1.2	15	88.2	95.6	適合
	pH4.0	15	90.5	100.4	適合
	pH6.8	15	86.4	101.6	適合
	水	15	91.1	96.9	適合

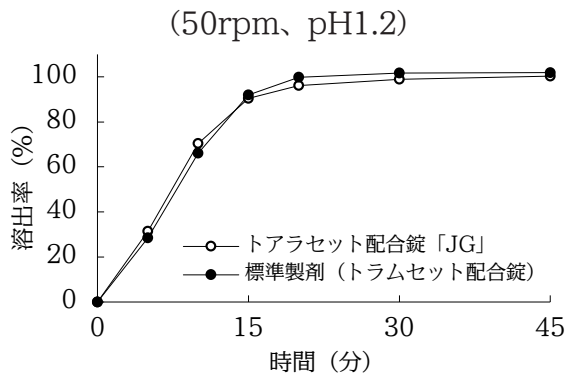
※pH1.2 の試験液、パドル法、50 回転において 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、ガイドラインに従って 100 回転の試験を省略した。

＜アセトアミノフェン＞

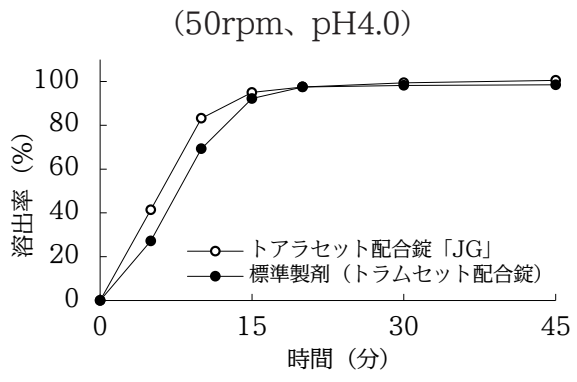
・判定基準

回転数（rpm）	試験液	判定基準
50	pH1.2	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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

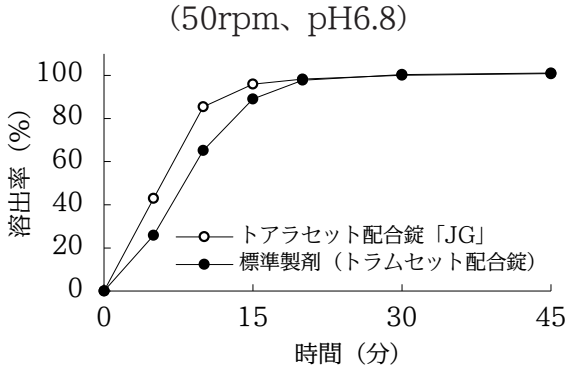
・試験結果



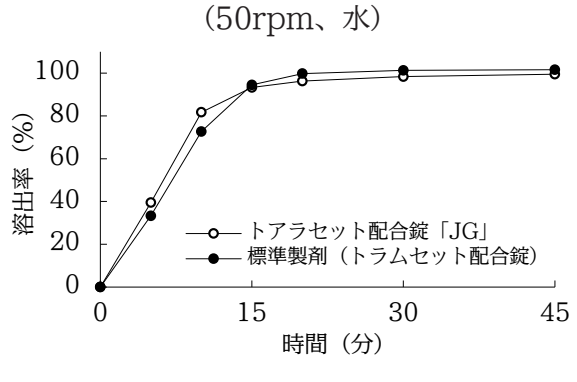
試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。



試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			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「JG」）	
50	pH1.2	15	91.9	90.5	適合
	pH4.0	15	92.2	95.0	適合
	pH6.8	15	89.0	95.9	適合
	水	15	94.5	93.3	適合

※pH6.8 の試験液、パドル法、50 回転において 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、ガイドラインに従って 100 回転の試験を省略した。

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

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

100 錠［10 錠（PTP）×10］

200 錠［プラスチック容器、バラ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔（PTP）、紙箱

バラ包装：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）、紙箱

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

〈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。[9.1.16 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

〈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（トラマドール塩酸塩/APAP配合錠群94例、プラセボ群93例）を対象に、非盲検下でトラマドール塩酸塩/APAP配合錠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、トラマドール塩酸塩/APAP配合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塩酸塩/APAP配合錠群で有意に長かった（ログランク検定、p=0.0001）[5)]。

非盲検期の副作用発現率は、79.1%（219/277例）であった。主な副作用は、悪心125例（45.1%）、傾眠77例（27.8%）、嘔吐76例（27.4%）、便秘51例（18.4%）、浮動性めまい44例（15.9%）であった。

〈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（トラマドール塩酸塩/APAP配合錠群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塩酸塩/APAP配合錠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、トラマドール塩酸塩/APAP配合錠群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、トラマドール塩酸塩/APAP配合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、トラマドール塩酸塩/APAP配合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[6,7)]。

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
トラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 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

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、トラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 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 週までほぼ一定の値で推移した[8)]。

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

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

(1) トラマドール塩酸塩

オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ヒドロモルフォン塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩、ペチジン塩酸塩、メサドン塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物

(2) アセトアミノフェン

アニリン系解熱鎮痛消炎薬

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 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[9,10]。

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[11,12]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮痛作用

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[13]。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。

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[14]。

(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

【単回投与】

健康成人男性にトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 1～3 錠[注)]（トラマドール塩酸塩として 37.5、75 及び 112.5mg、アセトアミノフェン（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】の薬物動態パラメータは類似していた[15)]。

注）本剤の承認された 1 回最高用量は 2 錠である。

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 1～3 錠[注)] を単回経口投与したときの血漿中（±）-TRAM、（±）-M1 及び APAP の薬物動態パラメータ

対象	トラマドール塩酸塩/APAP 配合錠	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[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）

（N=8,平均値（S.D.），t_{max}；中央値（範囲））

a：μg/mL
b：μg・h/mL

【反復投与】

健康成人男性にトラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 1 回 1 又は 2 錠（トラマドール塩酸塩として 37.5 又は 75mg、APAP として 325 又は 650mg）を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与（トラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 1 錠：5 日間、トラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 2 錠：3 日間）したとき、血漿中（±）-TRAM 及び（±）-M1 濃度は反復経口投与開始後 48 時間までに、また血漿中 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[15)]。

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与（トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 1 錠：5 日間、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 2 錠：3 日間）したときの最終投与後の血漿中（±）-TRAM、（±）-M1 及び APAP の薬物動態パラメータ

対象	トラマドール塩酸塩/APAP 配合錠	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_{∞}）

【配合による影響】

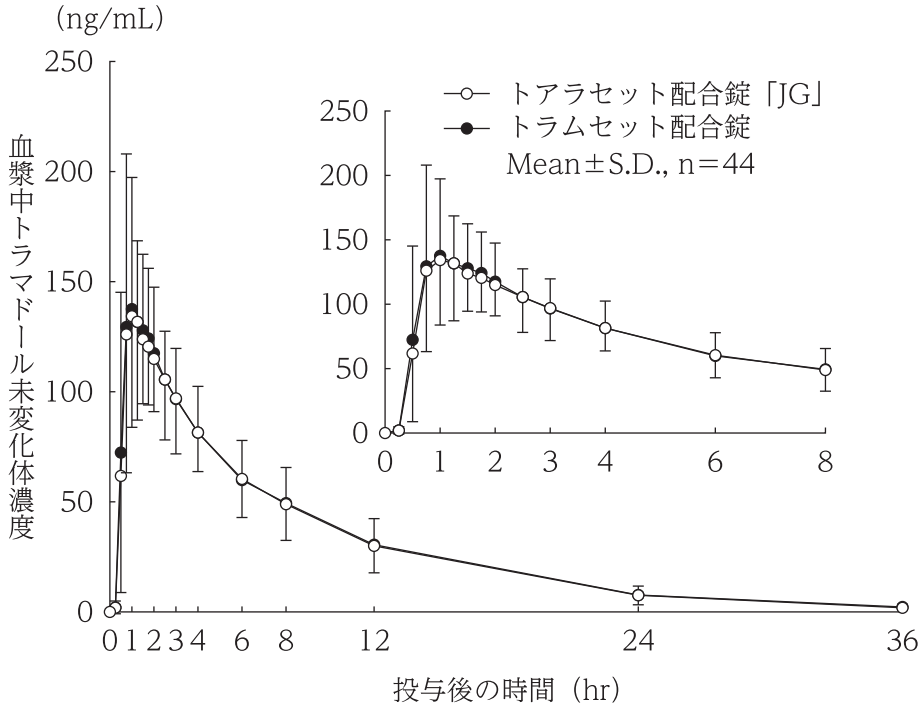
健康成人男性にトラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 2 錠（トラマドール塩酸塩として 75mg、APAP として 650mg）、トラマドール塩酸塩 2 カプセル（75mg）又は APAP2 カプセル（650mg）をそれぞれ単回経口投与したとき、トラマドール塩酸塩/APAP 配合錠を投与したときの（±）-TRAM、（±）-M1 及び APAP の薬物動態パラメータは、トラマドール塩酸塩及び APAP をそれぞれ単独で投与したときと同様の値を示し、（±）-TRAM、（±）-M1 及び APAP の薬物動態にトラマドール塩酸塩及び APAP の配合による影響は認められなかった[15)]。

【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等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

トアラセット配合錠「JG」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、アセトアミノフェンとしてそれぞれ 37.5mg、325mg）健康成人男性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、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、トラマドール及びアセトアミノフェンは 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[16)]。

（1）トラマドール塩酸塩



＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}36}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
トアラセット配合錠「JG」	1075.29±316.65	164.76±34.62	1.2±0.6	5.8±0.9
トラムセット配合錠	1087.93±307.82	170.42±45.81	1.4±1.0	5.7±0.8

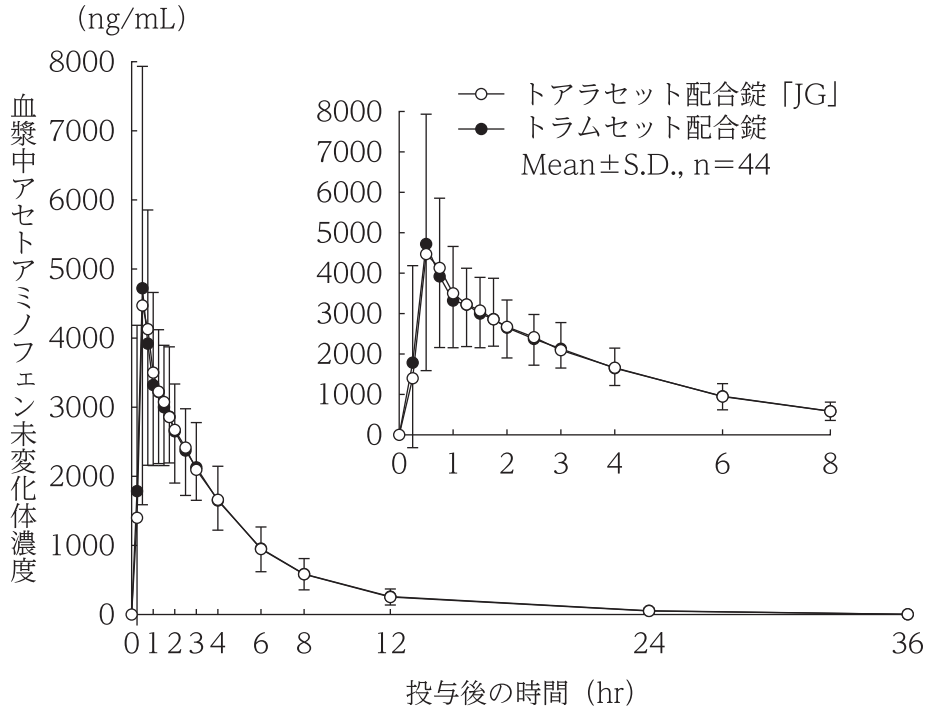
（Mean±S.D., n=44）

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。

＜同等性の判定結果＞

	$AUC_{0\text{-}36}$	C_{max}
2 製剤の平均値の差	log（0.9869）	log（0.9822）
90%信頼区間	log(0.9656)～log(1.0087)	log(0.9266)～log(1.0411)

(2) アセトアミノフェン



＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}36}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
トアラセット配合錠「JG」	18231.40±3946.52	5751.0±1850.2	0.9±0.8	4.3±1.0
トラムセット配合錠	18365.38±4017.95	5994.3±2355.5	1.1±0.9	4.5±1.1

(Mean±S.D., n=44)

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。

＜同等性の判定結果＞

	$AUC_{0\text{-}36}$	C_{max}
2製剤の平均値の差	log（0.9943）	log（0.9908）
90%信頼区間	log(0.9754)～log(1.0136)	log(0.8745)～log(1.1226)

(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

健康成人にトラマドール塩酸塩/APAP配合錠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[17)]（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。

2）併用薬の影響

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7．相互作用」の項参照

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

健康成人男性

薬剤名	投与量	測定物質	投与方法	kel（hr^{-1}）
トアラセット配合錠「JG」	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）	トラマドール塩酸塩	絶食単回経口投与	0.1231±0.0180
		アセトアミノフェン		0.1707±0.0458

（Mean±S.D., n=44）

(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

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 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

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6．特定の背景を有する患者に関する注意、(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

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率：(±)-TRAM（0.2～10μg/mL）及び APAP（280μg/mL）約 20%（*in vitro*）[18, 19]

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*-ベンゾキノンイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である[20～24]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 代謝、(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性にトラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 1～3 錠[注)] を単回経口投与及びトラマドール塩酸塩/APAP 配合錠 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回（6 時間ごと）反復経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1 及び 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[15]。

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

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 11 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 AUC_{∞}は顕著に増加し、$t_{1/2}$ は約 2.6 倍に延長した[25]（外国人データ）。

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_{6h} は約 1.7 倍増加し、$t_{1/2}$ は約 2 時間延長した[26]（外国人データ）。

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[27]（外国人データ）。

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、$AUC_{8\text{-}24h}$ も約 1.9 倍増加した[28]（外国人データ）。

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）を超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．治療に関する項目 - 2．効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目 - 4．用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、1 錠中にトラマドール塩酸塩（37.5mg）及びアセトアミノフェン（325mg）を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。［11.1.4 参照］

8.3 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。

8.4 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。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っては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察すること。［1.1、11.1.9 参照］

8.7 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

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 重篤な腎障害・肝障害（重篤な肝障害を除く）・敗血症・栄養障害等によるピログルタミン酸蓄積の素因のある患者
ピログルタミン酸の排泄阻害又はグルタチオン欠乏が生じているため、本剤投与によりピログルタミン酸の蓄積が促進された結果、アニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスが発現するおそれがある。
9.1.15 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〉
9.1.16 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	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的 MAO 阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メチルチオニ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*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノ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

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、血管性浮腫、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		

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
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、嗄声	
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

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
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」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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 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

(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「JG」	劇薬、処方箋医薬品※
有 効 成 分	トラマドール塩酸塩 アセトアミノフェン	劇薬 劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 14. 適用上の注意」の項参照

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
・患者様用指導箋：有り

トアラセット配合錠「JG」 服用される患者さまへ
https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/TOARA_GUIDE.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：トラムセット配合錠
同 効 薬：慢性疼痛：トラマドール塩酸塩
抜歯後の疼痛（鎮痛）：アンフェナクナトリウム水和物、ザルトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、チアラミド塩酸塩、ナプロキセン、フルフェナム酸アルミニウム、フルルビプロフェン、モフェゾラク、立効散エキス、ロキソプロフェンナトリウム、ロルノキシカム

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「JG」	2018年8月15日	23000AMX00695000	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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
トアラセット配合錠「JG」	1149117F1055	1149117F1055	126640501	622664001

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) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C146-C150
2) 社内資料：加速試験
3) 社内資料：無包装状態の安定性試験
4) 社内資料：溶出試験
5) 国内第Ⅲ相試験（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.6）
6) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.19）
7) 新谷悟　他：日口腔外会誌 2012；58：110-122
8) 国内第Ⅲ相試験（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.17）
9) Raffa, R.B. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992；260：275-285
10) Raffa, R.B.：Am. J. Med. 1996；101（suppl 1A）：40S-46S
11) Björkman, R. et al.：Pain. 1994；57：259-264
12) Pelissier, T. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996；278：8-14
13) Tallarida, R.J. et al.：Life Sciences. 1996；58：PL-23-PL-28
14) 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 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3.2）
15) 国内第Ⅰ相臨床試験（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
16) 社内資料：生物学的同等性試験
17) 海外第Ⅰ相臨床試験（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
18) 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 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1）
19) Gazzard, B.G. et al.：J. Pharm. Pharmacol. 1973；25：964-967
20) トラマドールの代謝酵素の検討（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1）
21) トラマドールの代謝の検討（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1）
22) Thummel, K.E. et al.：Biochem. Pharmacol. 1993；45：1563-1569
23) Raucy, J.L. et al.：Arch. Biochem. Biophys. 1989；271：270-283
24) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 2006；693-695
25) 肝硬変患者におけるトラマドール塩酸塩の薬物動態（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.3）
26) Zapater, P. et al.：Aliment. Pharmacol. Ther. 2004；20：29-36
27) 腎機能障害患者におけるトラマドール塩酸塩の薬物動態（トラムセット配合錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.3）
28) Prescott, L.F. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989；36：291-297

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

1. 保存条件

①温度に対する安定性試験：40℃±2℃、4 週〔遮光・気密容器〕

②湿度に対する安定性試験：25℃±2℃/75%RH±5%RH、4 週〔遮光・開放〕

③光に対する安定性試験：60 万 lx･hr（約 4000lx）、25℃〔気密容器〕

2. 試験項目

性状、純度試験（類縁物質、4-アミノフェノール）、含量

3. 試験結果

試験項目		性状	純度試験					含量（%）	
			類縁物質（%）				4-アミノフェノール (ppm)	トラマドール塩酸塩	アセトアミノフェン
			RRT 約 1.33	RRT 約 1.70	その他	合計			
製剤の規格<参考>（粉砕前の状態）		(1)	(2)				(3)	(4)	
試験開始時		淡黄色フィルムの混じった白色の粉末	0.009	未検出	0.010	0.019	0.2	100.6	99.0
①温度	4 週後	淡黄色フィルムの混じった白色の粉末	0.009	未検出	0.019	0.028	0.2	99.6	99.4
②湿度	4 週後	淡黄色フィルムの混じった白色の粉末	0.009	未検出	0.021	0.030	0.3	99.8	100.1
③光	60 万 lx･hr	淡黄色フィルムの混じった白色の粉末	0.009	未検出	0.016	0.025	0.2	99.4	99.2

(1) 淡黄色のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：試料溶液のアセトアミノフェンに対する相対保持時間（RRT）約 1.33 及び約 1.70 のピークの量は 0.1%以下であり、試料溶液のトラマドール、アセトアミノフェン及び上記以外のピークの量は 0.2%以下である。また、試料溶液のトラマドール、アセトアミノフェン以外のピークの合計量は 0.5%以下である。

(3) 4-アミノフェノール：50ppm 以下である。

(4) 表示量の 95.0～105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。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う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.と通過するまで変更する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
トアラセット配合錠「JG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。 （フィルムは溶け残った。）

通過性試験結果

品目名	通過性
トアラセット配合錠「JG」	8Fr.のチューブを通過した。 洗浄後（10mL）、錠剤の残存は認められなかった。

8Fr.：8 フレンチ　約 2.7mm ＜外径＞

3. 備考

本製剤は、マクロゴール 6000 を含有する製剤である。マクロゴール 6000 含有の製剤は、マクロゴール 6000 が 56～61℃で凝固するため温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

2. その他の関連資料

該当資料なし