２０２３年５月改訂（第６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

慢性疼痛／抜歯後疼痛治療剤

トアラセット®配合錠「NIG」

TOARASET® Combination Tab.

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，以下の量を含有する。 トラマドール塩酸塩 37.500mg，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，アセトアミノフェン 洋　名：Tramadol Hydrochloride，Acetaminophen
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日　：2018年　8月15日 薬価基準収載：2023年　5月24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	販　　売：武田薬品工業株式会社 発　売　元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本ＩＦは２０２３年５月改訂（第７版，承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ
https://www.pmda.go.jp/にてご確認下さい。

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，（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（https://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では，e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式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，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，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，今後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 ･･････････････････ 2
４．分子式及び分子量 ･･････････････････ 2
５．化学名（命名法） ･･････････････････ 2
６．慣用名，別名，略号，記号番号 ･･････ 2
７．CAS 登録番号･･････････････････････ 2
Ⅲ．有効成分に関する項目 ･･････････････････ 3
１．物理化学的性質 ････････････････････ 3
２．有効成分の各種条件下における安定性 ････ 3
３．有効成分の確認試験法 ･･････････････ 3
４．有効成分の定量法 ･･････････････････ 4
Ⅳ．製剤に関する項目 ･･････････････････････ 5
１．剤形 ･･････････････････････････････ 5
２．製剤の組成 ････････････････････････ 5
３．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 ･･････ 5
４．製剤の各種条件下における安定性 ････････ 6
５．調製法及び溶解後の安定性 ･･････････ 8
６．他剤との配合変化（物理化学的変化） ････ 8
７．溶出性 ････････････････････････････ 9
８．生物学的試験法 ････････････････････ 11
９．製剤中の有効成分の確認試験法 ･････････ 11
10．製剤中の有効成分の定量法 ･･････････ 11
11．力価 ･･････････････････････････････ 11
12．混入する可能性のある夾雑物 ････････ 11
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報･･････････････････････ 11
14．その他 ････････････････････････････ 11
Ⅴ．治療に関する項目 ･･････････････････････ 12
１．効能又は効果 ･･････････････････････ 12
２．用法及び用量 ･･････････････････････ 12
３．臨床成績 ･･････････････････････････ 12
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ･･････････････････ 14
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ． 14
２．薬理作用 ･･････････････････････････ 14
Ⅶ．薬物動態に関する項目 ･･････････････････ 15
１．血中濃度の推移・測定法 ･･････････････ 15
２．薬物速度論的パラメータ ･･････････････ 16
３．吸収 ･･････････････････････････････ 17
４．分布 ･･････････････････････････････ 17
５．代謝 ･･････････････････････････････ 17
６．排泄 ･･････････････････････････････ 17
７．トランスポーターに関する情報 ･････････ 18
８．透析等による除去率 ････････････････ 18
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目･･･ 19
１．警告内容とその理由 ････････････････ 19
２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ． 19
３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由･･････････････････････････ 19
４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由･･････････････････････････ 19
５．慎重投与内容とその理由 ･･････････････ 20
６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 21
７．相互作用 ･･････････････････････････ 22
８．副作用 ････････････････････････････ 24
９．高齢者への投与 ････････････････････ 26
10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ･･････････ 26
11．小児等への投与 ････････････････････ 26
12．臨床検査結果に及ぼす影響 ･･････････ 26
13．過量投与 ･･････････････････････････ 27
14．適用上の注意 ･･････････････････････ 27
15．その他の注意 ･･････････････････････ 27
16．その他 ････････････････････････････ 27
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 ･･････････････････ 28
１．薬理試験 ･･････････････････････････ 28
２．毒性試験 ･･････････････････････････ 28
Ⅹ．管理的事項に関する項目 ･･････････････････ 29
１．規制区分 ･･････････････････････････ 29
２．有効期間又は使用期限 ･･････････････ 29
３．貯法・保存条件 ････････････････････ 29
４．薬剤取扱い上の注意点 ･･････････････ 29
５．承認条件等 ････････････････････････ 29
６．包装 ･･････････････････････････････ 29
７．容器の材質 ････････････････････････ 29
８．同一成分・同効薬 ･･････････････････ 29
９．国際誕生年月日 ････････････････････ 29

10. 製造販売承認年月日及び承認番号 30
11. 薬価基準収載年月日 30
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..... 30
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容..... 30
14. 再審査期間 30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 30
16. 各種コード 30
17. 保険給付上の注意 30
ＸＩ．文献····· **31**
１．引用文献 31
２．その他の参考文献 31
ＸⅡ．参考資料····· **32**
１．主な外国での発売状況 32
２．海外における臨床支援情報 33
ＸⅢ．備考····· **34**
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..... 34
２．その他の関連資料 36

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤はトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェンを有効成分とする慢性疼痛／抜歯後疼痛治療剤である。

「トアラセット配合錠「武田テバ」」は，武田テバファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し，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15日に承認を取得し，2018年12月14日に販売を開始した。（薬生審査発0311第3号（平成28年3月11日）に基づき承認申請）

2023年5月1日，「トアラセット配合錠「武田テバ」」は武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され，その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。
2023年5月24日に薬価収載され，日医工株式会社が販売を開始した。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

（１）本剤はトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェンを有効成分とする慢性疼痛／抜歯後疼痛治療剤である。
（２）識別性を高めるため，錠剤に販売名，成分名を印字した。
（３）PTPシートはピッチコントロールを行い，1錠ごとに販売名，成分名，含量を表示した。
（４）PTPシートは，オモテ面に「疼痛治療剤」，ウラ面にGS1データバーを5箇所表記した。
（５）個装箱は販売名，使用期限，製造番号，GS1データバーを記載した切り取りタグ付きである。
（６）重大な副作用（頻度不明）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。

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「NIG」

（２）洋名

TOARASET® Combination Tab.

（３）名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が商標登録した後発医薬品の統一ブランド名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

トラマドール塩酸塩，アセトアミノフェン（JAN）

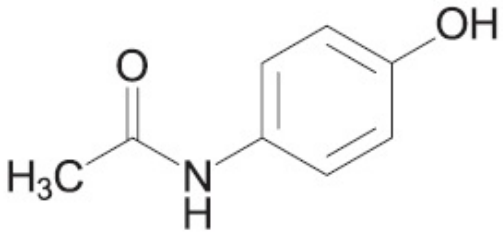
（２）洋名（命名法）

Tramadol Hydrochloride，Acetaminophen（JAN）

（３）ステム

トラマドール：その他の鎮痛薬；-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：$C_{16}H_{25}NO_2$・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　(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

特になし

７．CAS 登録番号

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

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

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

（２）溶解性

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

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点），沸点，凝固点

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

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

トラマドール塩酸塩	水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

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	（１）　紫外可視吸光度測定法 本品のエタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。 （２）　赤外吸収スペクトル測定法 塩化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。 （３）　定性反応 本品の水溶液は塩化物の定性反応（２）を呈する。
アセトアミノフェン	赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアセトアミノフェン標準品のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

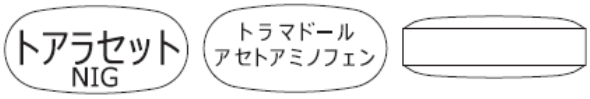
４．有効成分の定量法

トラマドール塩酸塩	電位差滴定法 本品を酢酸に溶かし，過塩素酸で滴定する。
アセトアミノフェン	紫外可視吸光度測定法 試料溶液及び標準用液につき，水を対象とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 244nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別，外観及び性状

販売名	トアラセット配合錠「NIG」
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	
長径×短径(mm) 厚さ(mm) 質量(mg)	15.1×7.1 5.0 440

（２）製剤の物性

（「Ⅳ．4．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（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

該当資料なし

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量

販売名	トアラセット配合錠「NIG」
有効成分 （1 錠中）	トラマドール塩酸塩 37.500mg，アセトアミノフェン 325.000mg
添加物	含水二酸化ケイ素，結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ヒプロメロース，ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー，マクロゴール 6000，黄色三二酸化鉄

（２）添加物

（「Ⅳ．2．(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照）

（３）その他

該当記載事項なし

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)]

（１）加速試験

加速試験（40℃，75%RH，6 ヵ月）の結果，トアラセット配合錠「NIG」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。

◇トアラセット配合錠「NIG」　加速試験［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161218K 161219K 161220K	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
確認試験　n=3 （HPLC）		161218K 161219K 161220K	適合	―	―	適合
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞		161218K 161219K 161220K	適合	―	―	適合
製剤均一性　n=3 ＜判定値が15.0%を超えない＞		161218K 161219K 161220K	適合	―	―	適合
溶出性（%）　n=3 ＜30 分，85%以上＞	TRAM	161218K 161219K 161220K	87.7～99.3 94.1～99.4 92.0～99.8	89.9～ 98.3 86.3～100.8 89.2～ 99.7	91.8～98.6 88.7～99.3 93.6～97.9	93.7～97.1 93.0～99.7 89.8～98.6
	APAP	161218K 161219K 161220K	93.2～99.3 94.4～98.0 94.1～97.5	93.0～100.2 89.5～100.4 92.3～ 99.9	94.2～99.1 90.4～98.4 93.2～99.2	94.5～97.8 93.6～99.1 92.0～98.0
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161218K 161219K 161220K	97.69～ 99.34 98.80～100.51 97.65～ 99.55	97.72～ 97.94 99.10～100.03 99.05～ 99.99	97.72～ 98.11 100.01～100.55 99.68～100.24	97.66～ 97.92 99.64～100.14 99.35～ 99.90
	APAP	161218K 161219K 161220K	100.20～102.15 98.95～101.83 97.59～ 99.53	99.88～100.21 99.13～ 99.76 98.94～ 99.81	98.68～99.78 99.08～99.70 98.63～98.93	99.58～99.87 99.37～99.87 98.49～99.33

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下，類縁物質合計：0.5%以下，APAP　個々の類縁物質：0.1%以下，類縁物質合計：0.5%以下，p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

―：未実施

（２）無包装の安定性試験

試験実施日：2018/5/21

◇トアラセット配合錠「NIG」　無包装　40℃±2℃［遮光・気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3 ヵ月
性状 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161219K	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
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		161219K	適合	適合
製剤均一性 ＜15.0%を超えない＞		161219K	適合	適合
溶出性（%） ＜30 分，85%以上＞	TRAM	161219K	適合	適合
	APAP	161219K	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161219K	100.0	99.3
	APAP	161219K	100.3	98.5
（参考値）硬度（kgf）		161219K	24.9	26.8

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下，類縁物質合計：0.5%以下，APAP　個々の類縁物質：0.1%以下，類縁物質合計：0.5%以下，p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇トアラセット配合錠「NIG」　無包装　25℃±2℃，75%RH±5%RH［遮光・開放］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3 ヵ月
性状 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161219K	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
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		161219K	適合	適合
製剤均一性 ＜15.0%を超えない＞		161219K	適合	適合
溶出性（%） ＜30 分，85%以上＞	TRAM	161219K	適合	適合
	APAP	161219K	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161219K	100.0	99.5
	APAP	161219K	100.3	99.1
（参考値）硬度（kgf）		161219K	24.9	16.9

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下，類縁物質合計：0.5%以下，APAP　個々の類縁物質：0.1%以下，類縁物質合計：0.5%以下，p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇トアラセット配合錠「NIG」　無包装　25℃±2℃，60%RH±5%RH 曝光量 120 万 Lx･hr
［気密容器］

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量	
			開始時	120 万 Lx･hr
性状 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞		161219K	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
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		161219K	適合	適合
製剤均一性 ＜15.0%を超えない＞		161219K	適合	適合
溶出性（%） ＜30 分，85%以上＞	TRAM	161219K	適合	適合
	APAP	161219K	適合	適合
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	161219K	100.0	99.2
	APAP	161219K	100.3	98.8
（参考値）硬度（kgf）		161219K	24.9	26.6

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下，類縁物質合計：0.5%以下，APAP　個々の類縁物質：0.1%以下，類縁物質合計：0.5%以下，p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

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

（1）溶出試験[2)]

＜トアラセット配合錠「NIG」＞

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）

（トラマドール塩酸塩）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2，pH5.0，pH6.8，水）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では，f2 関数の値は 42 以上であった。

・pH5.0（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

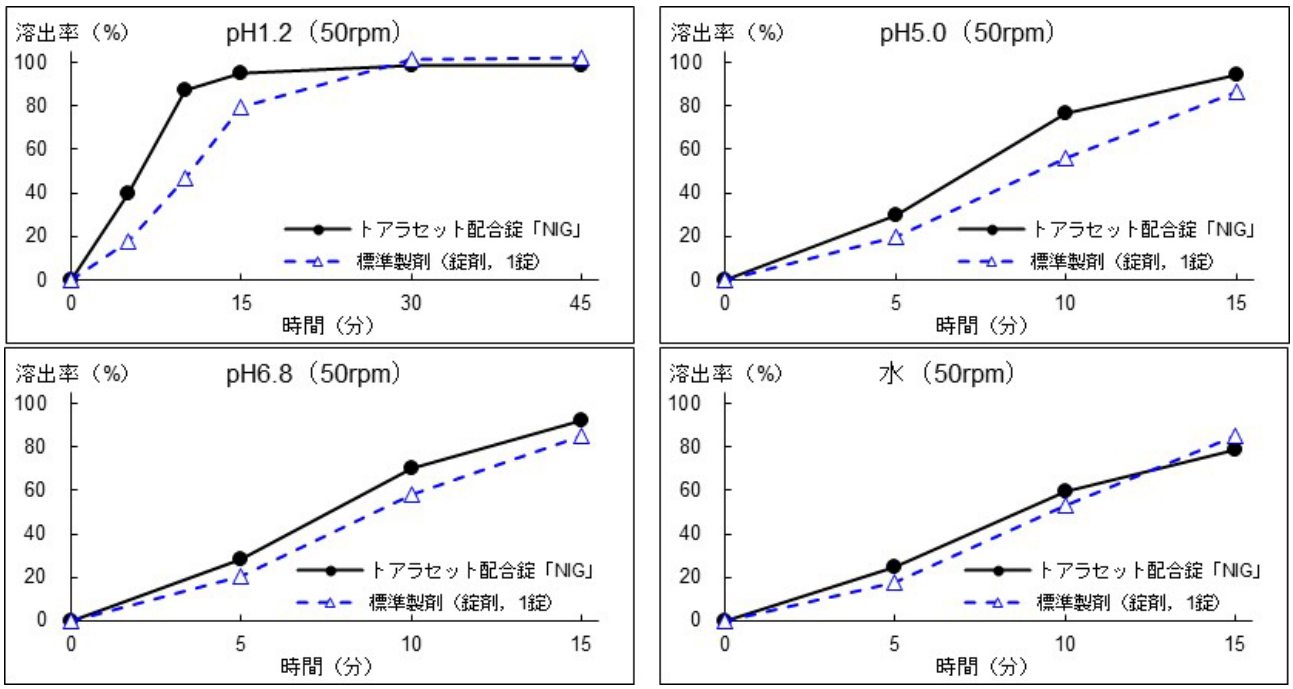
・pH6.8（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

・水（50rpm）では，標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し，15 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。※

以上，トアラセット配合錠「NIG」の有効成分トラマドール塩酸塩について，溶出挙動を標準製剤と比較した結果，上記 pH1.2，pH5.0，pH6.8 の条件において「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た。

※原薬と添加剤の吸着が認められたため，水を試験液とした結果は溶出挙動の評価から除いた。

（溶出曲線）



(n=12)

（アセトアミノフェン）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2，pH5.0，pH6.8，水）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

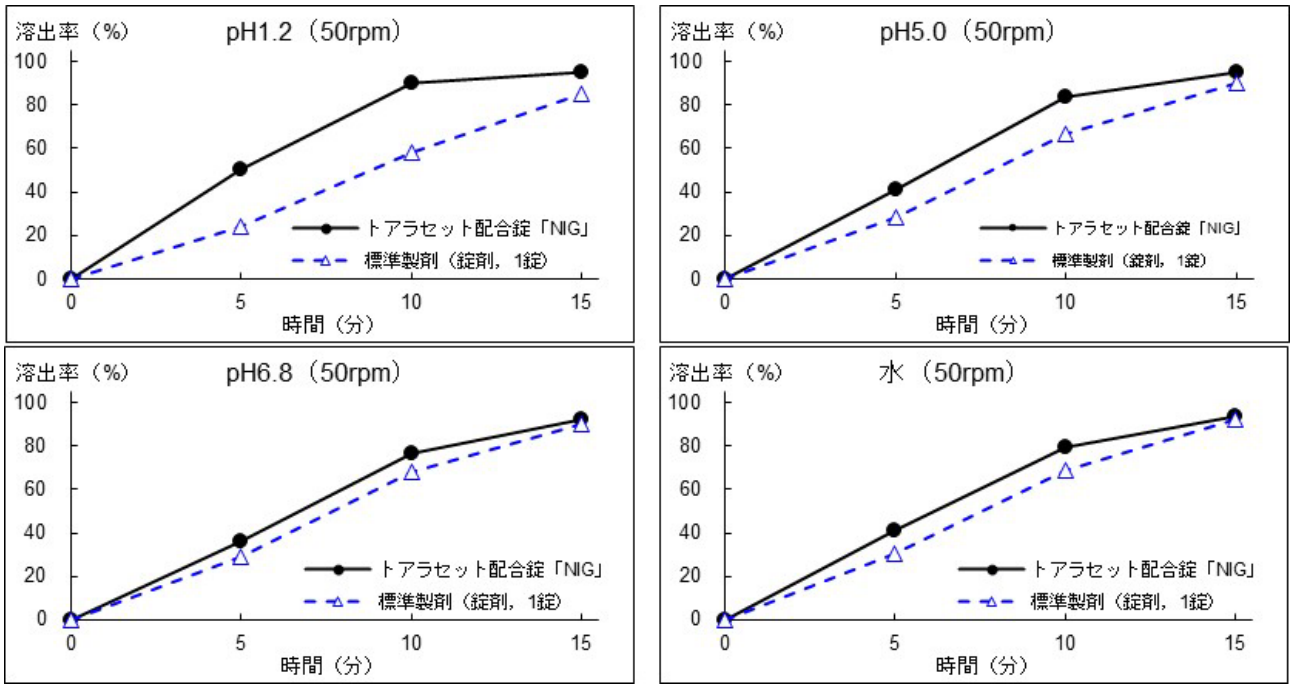
・pH5.0（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

・pH6.8（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

・水（50rpm）では，標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上，トアラセット配合錠「NIG」の有効成分アセトアミノフェンについて，溶出挙動を標準製剤と比較した結果，全ての試験液において「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た。

（溶出曲線）



(n=12)

８．生物学的試験法

該当資料なし

９．製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

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

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相 A：トリフルオロ酢酸試液

移動相 B：アセトニトリル

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

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛

非がん性慢性疼痛

抜歯後の疼痛

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

慢性疼痛患者においては，その原因となる器質的病変，心理的・社会的要因，依存リスクを含めた包括的な診断を行い，本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

２．用法及び用量

非がん性慢性疼痛：

通常，成人には，1 回 1 錠，1 日 4 回経口投与する。投与間隔は 4 時間以上空けること。なお，症状に応じて適宜増減するが，1 回 2 錠，1 日 8 錠を超えて投与しないこと。また，空腹時の投与は避けることが望ましい。

抜歯後の疼痛：

通常，成人には，1 回 2 錠を経口投与する。

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）投与の継続

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

（2）投与の中止

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

３．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

２）比較試験

該当資料なし

３）安全性試験

該当資料なし

４）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トラマドール塩酸塩

モルヒネ硫酸塩水和物，オキシコドン塩酸塩水和物，フェンタニルクエン酸塩，ペチジン塩酸塩，ペンタゾシン，ブプレノルフィン塩酸塩等のオピオイド鎮痛薬

アセトアミノフェン

アスピリン，ジクロフェナクナトリウム，インドメタシン，イブプロフェン，ロキソプロフェンナトリウム水和物等の解熱鎮痛薬

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

トラマドールのμオピオイド受容体への結合並びに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，又アセトアミノフェンの主に中枢神経系における鎮痛作用により効果を示すと考えられている。[3)]

（２）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移・測定法

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）最高血中濃度到達時間

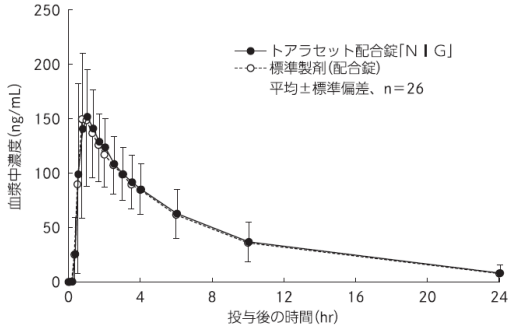
（「Ⅶ．１．(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

（３）臨床試験で確認された血中濃度[4)]

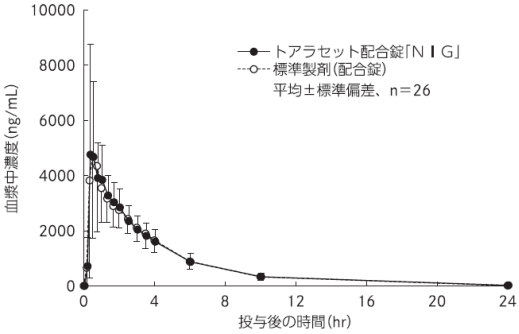
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

トアラセット配合錠「NIG」と標準製剤を，クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（トラマドール塩酸塩 37.5mg，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。

＜トラマドール＞



＜アセトアミノフェン＞



［薬物速度論的パラメータ］

		投与量 (mg)	判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUC_t (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「NIG」	37.5	1079.115 ±368.126	181.656 ±48.465	1.15±0.73	5.66±1.69
	標準製剤 (配合錠)	37.5	1056.930 ±357.059	194.829 ±60.730	1.24±0.81	5.59±1.77
アセトアミノフェン	トアラセット配合錠「NIG」	325	18056.226 ±4543.979	6565.727 ±3038.367	0.90±0.65	3.03±1.28
	標準製剤 (配合錠)	325	17982.807 ±4589.986	6589.890 ±2942.925	0.92±0.94	2.77±0.93

（1 錠投与，Mean±S.D., n=26）

血漿中濃度並びに AUC，Cmax 等のパラメータは，被験者の選択，体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

（４）中毒域

該当資料なし

（５）食事・併用薬の影響

（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

（６）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）バイオアベイラビリティ

【トラマドール】[5)]

70～75%

【アセトアミノフェン】[6)]

約 90%

（４）消失速度定数[4)]

トアラセット配合錠「NIG」を，1 錠（トラマドール塩酸塩 37.5mg，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た時。（平均±標準偏差，n=26）

【トラマドール】

0.133364±0.040976　1/hr

【アセトアミノフェン】

0.254759±0.066537　1/hr

（５）クリアランス

【トラマドール】[5)]

8（6～12）mL/min/kg

【アセトアミノフェン】[6)]

全身クリアランス：5mL/min/kg

（６）分布容積

【トラマドール】[5)]

2.7（2.3～3.9）L/kg

【アセトアミノフェン】[6)]

0.95L/kg

（７）血漿蛋白結合率

【トラマドール】[7)]

^{14}C 標識体の血漿タンパク結合率は，0.2～10μg/mL の範囲で 19.5～21.5%であり，結合率に濃度依存性は認められない。

【アセトアミノフェン】[8)]

25～30%

３．吸収

【アセトアミノフェン】[6)]

経口投与後速やかに消化管から吸収される。

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．10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与」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

５．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

【トラマドール】[7)]

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*-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。

【アセトアミノフェン】

治療用量では薬物の 90～100%が主として肝臓でグルクロン酸(約 60%)，硫酸(約 35%)またはシステイン（約 3%）と抱合される[5)]。

肝・腎の P450 によりごく少量が *N*-水酸化体を経て *N*-acetyl-p-benzoquinoneimine（NAPQI）を生成し，グルタチオン抱合により消失するが，過量投与時にはこれが蓄積し，肝障害の原因となると考えられている[6)]。

（２）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び比率

【トラマドール】[7)]

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。

（５）活性代謝物の速度論的パラメータ

【トラマドール】[7)]

活性代謝物 M1 の血漿中濃度は投与後 2 時間までに最高血漿中濃度に達した後，6～7 時間の消失半減期で低下する。

６．排泄

（１）排泄部位及び経路

該当資料なし

（２）排泄率

【トラマドール】[7)]

健康成人に 25，50 又は 100mg 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。

【アセトアミノフェン】[6)]

1g を経口投与した場合，投与量の約 3%が未変化のままで排泄され，残りの大部分は主代謝産物であるグルクロン酸抱合体（AG）及び硫酸抱合体（AS）として排泄される。

（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

（「Ⅷ．13．過量投与」の項参照）

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

【警告】

（１）本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し，アセトアミノフェンの１日総量が 1500mg（本剤４錠）を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（「重要な基本的注意」の項参照）。

（２）本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により，過量投与に至るおそれがあることから，これらの薬剤との併用を避けること（「過量投与」の項参照）。

２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

（１）12 歳未満の小児（「小児等への投与」の項参照）

（２）アルコール，睡眠剤，鎮痛剤，オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者［中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。］

（３）モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩，ラサギリンメシル酸塩，サフィナミドメシル酸塩）を投与中の患者，又は投与中止後 14 日以内の患者（「相互作用」の項参照）

（４）ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者（「相互作用」の項参照）

（５）治療により十分な管理がされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある。］

（６）消化性潰瘍のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

（７）重篤な血液の異常のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］

（８）重篤な肝障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある（「過量投与」の項参照）。］

（９）重篤な腎障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］

（10）重篤な心機能不全のある患者［循環系のバランスが損なわれ，心不全が増悪するおそれがある。］

（11）アスピリン喘息（非ステロイド製剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者［アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。］

（12）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）

５．慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（１）オピオイド鎮痛剤を投与中の患者［痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。］

（２）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者，あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷，代謝異常，アルコール又は薬物の離脱症状，中枢性感染症等）を有する患者［痙攣発作を誘発することがあるので，本剤投与中は観察を十分に行うこと。］

（３）呼吸抑制状態にある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］

（４）脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。］

（５）薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者［依存性を生じやすい。］

（６）オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（７）ショック状態にある患者［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］

（８）肝障害又は腎障害，あるいはそれらの既往歴のある患者［肝機能又は腎機能が悪化するおそれがある。また，高い血中濃度が持続し，作用及び副作用が増強するおそれがある（「過量投与」の項参照）。］

（９）消化性潰瘍の既往歴のある患者［消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。］

（10）血液の異常又はその既往歴のある患者［血液障害を起こすおそれがある。］

（11）出血傾向のある患者［血小板機能異常が起こることがある。］

（12）心機能異常のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

（13）気管支喘息のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

（14）アルコール多量常飲者［肝障害があらわれやすくなる（「相互作用」の項参照）。］

（15）絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏，脱水症状のある患者［肝障害があらわれやすくなる。］

（16）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

（２）連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。

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

（４）眠気，めまい，意識消失が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。なお，意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。

（５）感染症を不顕性化するおそれがあるので，観察を十分に行うこと。

（６）重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。アセトアミノフェンの１日総量が 1500mg（本剤４錠）を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また，高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な措置を講じること。

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

（８）重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので，18 歳未満の肥満，閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないこと。

7．相互作用

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

（1）併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

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

（2）併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	中枢神経抑制作用が相加的に増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱，激越，発熱，発汗，運動失調，反射異常亢進，ミオクローヌス，下痢等）があらわれるおそれがある。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。
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。

続き

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
アルコール（飲酒）	呼吸抑制が生じるおそれがある。 また，アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	相加的に作用が増強されると考えられる。 アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により，アセトアミノフェンから肝毒性を持つ *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノ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

（１）副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（２）重大な副作用と初期症状（以下，全て頻度不明）

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

２）**痙攣**：痙攣があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

３）**意識消失**：意識消失があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

４）**依存性**：長期使用時に，耐性，精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において，激越，不安，神経過敏，不眠症，運動過多，振戦，胃腸症状，パニック発作，幻覚，錯感覚，耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので，適切な処置を行うこと。また，薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では，厳重な医師の管理下に，短期間に限って投与すること。

５）**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)，皮膚粘膜眼症候群(Stevens - Johnson 症候群)，急性汎発性発疹性膿疱症**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

６）**間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，胸部 CT，血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

７）**間質性腎炎，急性腎障害**：間質性腎炎，急性腎障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

８）**喘息発作の誘発**：喘息発作を誘発することがある。

９）**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸**：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT），γ - GTP の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

10）**顆粒球減少症**：顆粒球減少症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

11）**呼吸抑制**：呼吸抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと（「過量投与」の項参照）。

12）**薬剤性過敏症症候群**：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。

続き

（３）その他の副作用

	頻度不明
感染症および寄生虫症	腎盂腎炎
血液およびリンパ系障害	貧血
代謝および栄養障害	食欲不振，高脂血症，低血糖症
精神障害	不眠症，不安，幻覚，錯乱[注)]，多幸症[注)]，神経過敏[注)]，健忘[注)]，離人症[注)]，うつ病[注)]，薬物乱用[注)]，インポテンス[注)]，悪夢[注)]，異常思考[注)]，せん妄[注)]
神経系障害	傾眠，浮動性めまい，頭痛，味覚異常，筋緊張亢進，感覚鈍麻，錯感覚，注意力障害，振戦，筋不随意運動，第４脳神経麻痺，片頭痛，運動失調[注)]，昏迷[注)]，会話障害[注)]，運動障害[注)]
眼障害	視覚異常，縮瞳[注)]，散瞳[注)]
耳および迷路障害	耳不快感，耳鳴，回転性めまい
心臓障害	動悸，不整脈[注)]，頻脈[注)]
血管障害	高血圧，ほてり，低血圧[注)]，起立性低血圧[注)]
呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸困難，嗄声
胃腸障害	悪心，嘔吐，便秘，胃不快感，腹痛，下痢，口内炎，口内乾燥，消化不良，胃炎，逆流性食道炎，口唇炎，胃腸障害，腹部膨満，胃潰瘍，鼓腸，メレナ，上部消化管出血，嚥下障害[注)]，舌浮腫[注)]
肝胆道系障害	肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	そう痒症，発疹，多汗症，冷汗
腎および尿路障害	排尿困難，アルブミン尿，尿閉，乏尿[注)]
全身障害および投与局所様態	異常感，口渇，倦怠感，発熱，浮腫，胸部不快感，無力症，悪寒，疲労[注)]，胸痛[注)]，失神[注)]，離脱症候群[注)]
臨床検査	体重減少，血中 CPK 増加，血中尿素増加，血中トリグリセリド増加，血中ビリルビン増加，尿中血陽性，尿中ブドウ糖陽性，好酸球数増加，白血球数増加，ヘモグロビン減少，尿中蛋白陽性，血中クレアチニン増加，血中ブドウ糖増加，血小板数増加，血中クレアチニン減少，血中尿酸増加，好中球百分率増加
傷害，中毒および処置合併症	転倒・転落

注）外国で報告されており，国内でも発生が予測される副作用

（４）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

（５）基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

（６）薬物アレルギーに対する注意及び試験法

１）**禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

２）**慎重投与**：オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

３）**重大な副作用**：①ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，喘鳴，血管浮腫，蕁麻疹等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。②薬剤性過敏症症候群（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。

４）**その他の副作用**：皮膚および皮下組織障害（そう痒症，発疹，多汗症，冷汗）の症状があらわれることがある。

９．高齢者への投与

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

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

（１）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。トラマドールは胎盤関門を通過し，新生児に痙攣発作，身体的依存及び退薬症候，並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また，動物実験で，トラマドールは器官形成，骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。］

（２）妊娠後期の婦人へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

（３）アセトアミノフェンは妊娠後期のラットで胎児に軽度の動脈管収縮を起こすことが報告されている。

（４）授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には，授乳を中止すること。［トラマドールは，乳汁中へ移行することが報告されている。］

11. 小児等への投与

12 歳未満の小児には投与しないこと。［海外において，12 歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。］

12 歳以上の小児における安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

徴候，症状：トラマドールの過量投与による重篤な症状は，呼吸抑制，嗜眠，昏睡，痙攣発作，心停止である。
アセトアミノフェンの大量投与により，肝毒性のおそれがある。
また，アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は，胃腸過敏症，食欲不振，悪心，嘔吐，倦怠感，蒼白，発汗等である。
処置：緊急処置として，気道を確保し，症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。必要に応じて活性炭の投与等適切な処置を行う。トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には，ナロキソンが有効な場合があるが，痙攣発作を誘発するおそれがある。また，トラマドールは透析によりほとんど除去されない。
アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には，アセチルシステインの投与を考慮すること。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

（1）PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
（2）小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

15. その他の注意

（1）アセトアミノフェンの類似化合物（フェナセチン）の長期投与により，血色素異常を起こすことがある。
（2）腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ，類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量 1.5～27kg，服用期間 4～30 年）していた人が多いとの報告がある。また，類似化合物（フェナセチン）の長期・大量投与した動物実験で，腫瘍発生が認められたとの報告がある。
（3）非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期投与されている女性において，一時的な不妊が認められたとの報告がある。
（4）遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra‐rapid Metabolizer）では，トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し，呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

16. その他

該当記載事項なし

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「NIG」	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）
有効成分	トラマドール塩酸塩	劇薬
	アセトアミノフェン	劇薬

２．有効期間又は使用期限

外装に表示の使用期限内に使用すること。(3 年：安定性試験結果に基づく)

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

（「Ⅹ．1．規制区分」の項参照）

（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）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

（３）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

５．承認条件等

該当しない

６．包装

販売名	PTP 包装
トアラセット配合錠「NIG」	100 錠（10 錠×10） 500 錠（10 錠×50）

７．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

８．同一成分・同効薬

同一成分：トラムセット配合錠

同 効 薬：【トラマドール塩酸塩】

ブプレノルフィン塩酸塩等

【アセトアミノフェン】

アスピリン，ジクロフェナクナトリウム，インドメタシン，イブプロフェン，ロキソプロフェンナトリウム水和物等

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

販売名	製造承認年月日	承認番号
トアラセット配合錠「NIG」	2018 年　8 月 15 日	23000AMX00694000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
トアラセット配合錠 「武田テバ」	2018 年　8 月 15 日	23000AMX00694000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
トアラセット配合錠「NIG」	2023 年　5 月 24 日

旧販売名	薬価基準収載年月日
トアラセット配合錠 「武田テバ」	2018 年 12 月 14 日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

（「Ⅴ．2．用法及び用量」の項参照）

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9 桁) コード
トアラセット配合錠「NIG」	1149117F1276	622662302	126623802

旧販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9 桁) コード
トアラセット配合錠 「武田テバ」	1149117F1187	622662301	126623801

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

１）日医工岐阜工場株式会社　社内資料（安定性試験）
２）日医工岐阜工場株式会社　社内資料（溶出試験）
３）高久史麿 他監修：治療薬マニュアル 2019, 医学書院, 2019
４）日医工岐阜工場株式会社　社内資料（生物学的同等性試験）
５）グッドマン・ギルマン薬理書（上）薬物治療の基礎と臨床　第 12 版　639，廣川書店，2013
６）第十八改正日本薬局方解説書 C‐146，廣川書店，東京（2021）
７）第十八改正日本薬局方解説書 C‐3612，廣川書店，東京（2021）

２．その他の参考文献

なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	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。

＜DailyMed（USA），2023 年 5 月検索＞

国　名	米国
会社名	Ascend Laboratories, LLC
販売名	TRAMADOL HCL AND ACETAMINOPHEN tablet, film coated
剤形・規格	Tramadol hydrochloride 37.5 mg /acetaminophen325 mg

INDICATIONS AND USAGE

Tramadol hydrochloride and acetaminophen tablets is indicated for the short-term (five days or less) management of acute pain.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For the short-term (five days or less) management of acute pain, the recommended dose of tramadol hydrochloride and acetaminophen tablets are 2 tablets every 4 to 6 hours as needed for pain relief up to a maximum of 8 tablets per day.

Individualization of Dose

In patients with creatinine clearances of less than 30 mL/min, it is recommended that the dosing interval of tramadol hydrochloride and acetaminophen tablets be increased not to exceed 2 tablets every 12 hours.

Dose selection for an elderly patient should be cautious, in view of the potential for greater sensitivity to adverse events.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	tramadol	C

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

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

粉砕物の安定性試験

トアラセット配合錠「NIG」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果，性状は開始時白色の粉末（淡黄色フィルム片含む）であり，4 週間後わずかに黄みを帯びた白色の粉末（淡黄色フィルム片含む）であった。純度及び含量は規格内であった。

粉砕物の安定性を 40℃及び曝光下の保存条件で検討した結果，性状は白色の粉末（淡黄色フィルム片含む）であり，純度及び含量は規格内であった。

● 粉砕物　40℃［遮光・気密容器］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	4 週
性状　n=3		白色の粉末 （淡黄色フィルム片含む）	白色の粉末 （淡黄色フィルム片含む）
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	99.7	99.0
	APAP	99.6	99.7

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン
※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下，類縁物質合計：0.5%以下，APAP　個々の類縁物質：0.1%以下，類縁物質合計：0.5%以下，p-アミノフェノール：0.01%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光・開放］

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	4 週間
性状　n=3		白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)	わずかに黄みを帯びた 白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	99.7	99.4
	APAP	99.6	99.1

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下，類縁物質合計：0.5%以下，APAP　個々の類縁物質：0.1%以下，類縁物質合計：0.5%以下，p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・曝光量 60 万 Lx･hr［気密容器］

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	60 万 Lx･hr
性状　n=3		白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)	白色の粉末 (淡黄色フィルム片含む)
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞		適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	TRAM	99.7	99.7
	APAP	99.6	99.1

TRAM：トラマドール塩酸塩　APAP：アセトアミノフェン

※1：TRAM　個々の類縁物質：0.2%以下，類縁物質合計：0.5%以下，APAP　個々の類縁物質：0.1%以下，類縁物質合計：0.5%以下，p-アミノフェノール：0.01%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

トアラセット配合錠「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り，検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し，約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後，ディスペンサーを手で 15 往復横転し，崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は，更に 5 分間放置後，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は，検体１個を分包し，上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し，同様の操作を行い，崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し，約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし，注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき，チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
トアラセット配合錠「NIG」	破壊した検体を用いて試験をしたとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は，「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

なし