

慢性疼痛／抜歯後疼痛治療剤

# トアラセット<sup>®</sup>配合錠「EE」 Toaraset<sup>®</sup> Combination tab.「EE」

〈トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠〉

〔貯 法〕 室温保存

〔使用期限〕 外箱に表示の使用期限内に使用すること。

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00704000
薬価収載	2018年12月
販売開始	2018年12月

## 【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）を超過高用量で長期投与する場合には、定期的な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〕

## ※※【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がん患者  
〔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

## 【組成・性状】

販売名	トアラセット配合錠「EE」		
有効成分 （1錠中）	トラマドール塩酸塩 37.5mg アセトアミノフェン 325mg		
添加物	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール6000		
性状・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
	長径(mm)・短径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 約15.2 約6.4 約431 約5.1		
識別 コード	表	トアラセット配合錠 EE	
	裏	トラマドール塩酸塩 アセトアミノフェン	

## 【効能・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。

## 【用法・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錠を超過して投与しないこと。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錠を超過して投与しないこと。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。

※※※【使用上の注意】

1. 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〕

※2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、1錠中にトラマドール塩酸塩（37.5mg）及びアセトアミノフェン（325mg）を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。  
〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3)悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。
- (4)眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。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。

※※3. 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（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（エフビー®）、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（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-カベンゾキノンへの代謝が促進される。

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の血中濃度が上昇するおそれがある。	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。  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。

#### 4. 副作用

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。

##### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 痙攣 痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 意識消失 意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 依存性 長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
- 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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

8) 喘息発作の誘発 喘息発作を誘発することがある。

9) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、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〕

##### (2) 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	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、不眠症、不安、幻覚
神経系障害	運動失調、昏迷、会話障害、運動障害、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
眼障害	縮瞳、散瞳、視覚異常
耳および迷路障害	耳不快感、耳鳴、回転性めまい
心臓障害	不整脈、頻脈、動悸
血管障害	低血圧、起立性低血圧、高血圧、ほてり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難、嘔声
胃腸障害	嚥下障害、舌浮腫、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
肝胆道系障害	肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	痒痒症、発疹、多汗症、冷汗
腎および尿路障害	乏尿、排尿困難、アルブミン尿、尿閉
全身障害および投与局所様態	疲労、胸痛、失神、離脱症候群、異常感、口渇、倦怠感、発熱、浮腫、胸部不快感、無力症、悪寒
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

##### 5. 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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

##### 6. 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。]

### 7. 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。

### 8. 過量投与

#### (1)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。

#### (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。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。

### 9. 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。

#### 10. 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。

## 【薬物動態】

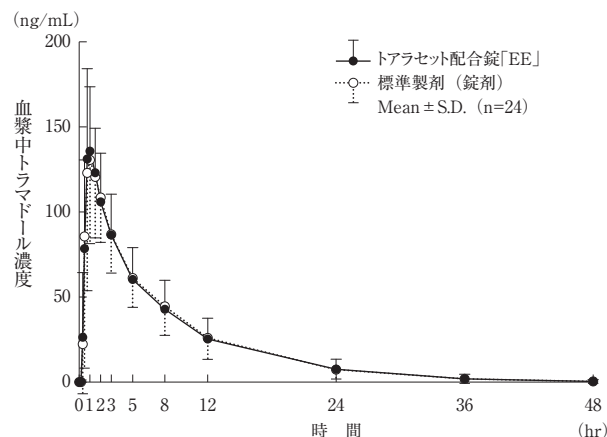
### 1. 生物学的同等性試験

トアラセット配合錠「EE」と標準製剤(錠剤)を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(トラマドール塩酸塩として37.5mg及びアセトアミノフェンとして325mg)健康成人男性に絶食下単回経口投与して血漿中のトラマドール及び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。(1)  
 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。

### トラマドール

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
トアラセット配合錠「EE」	997.2 ± 370.9	160.6 ± 35.4	1.1 ± 0.4	6.0 ± 1.1
標準製剤(錠剤)	1008.3 ± 376.7	165.7 ± 51.9	1.1 ± 0.6	6.0 ± 1.2

(Mean ± S.D., n=24)

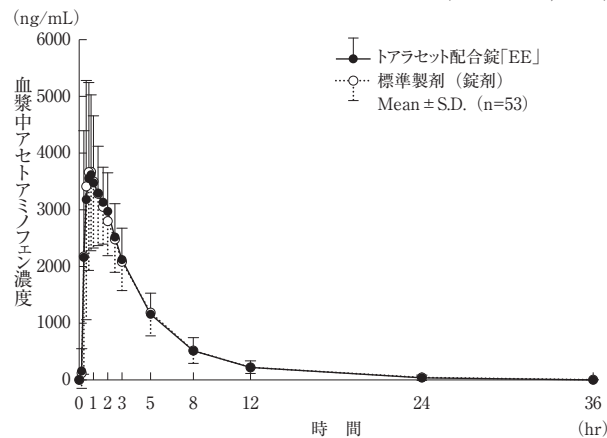


1 錠投与時の平均血漿中薬物濃度推移

### アセトアミノフェン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-36hr</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
トアラセット配合錠「EE」	17220 ± 5158	4815 ± 1407	1.0 ± 0.6	3.9 ± 1.6
標準製剤(錠剤)	17270 ± 4837	4826 ± 1571	1.0 ± 0.8	4.2 ± 1.9

(Mean ± S.D., n=53)



1 錠投与時の平均血漿中薬物濃度推移

## 【薬効薬理】

本剤は、トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの配合剤である。

トラマドール塩酸塩はコデイン類似の合成化合物であり、弱いMOR作動薬である。その鎮痛作用の一部はノルエピネフリンとセロトニンの取り込み抑制により生じる。(2)

アセトアミノフェンは解熱鎮痛薬である。シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をたかめることによると推定される。(3)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラマドール塩酸塩 (Tramadol Hydrochloride)  
 化学名：(1R, 2R)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol monohydrochloride  
 分子式：C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>・HCl

(裏面につづく)



