

## 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

解熱鎮痛剤

## SG配合顆粒

剤形	顆粒剤	
製剤の規制区分		
規格・含量	1g中 イソプロピルアンチピリン 150mg アセトアミノフェン 250mg アリルイソプロピルアセチル尿素 60mg 無水カフェイン 50mg	
一般名	和名	洋名
	イソプロピルアンチピリン アセトアミノフェン アリルイソプロピルアセチル尿素 無水カフェイン	Isopropylantipyrine Acetaminophen Allylisopropylacetylurea Anhydrous Caffeine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：2009年5月20日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2003年7月11日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.shionogi.co.jp/med/">http://www.shionogi.co.jp/med/</a>	

本IFは2019年6月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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認下さい。

## 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医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>22</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	22
2. 製品の治療学的，製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	22
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	23
1. 販売名.....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	23
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	23
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	24
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用.....	24
5. 化学名（命名法）.....	4	8. 副作用.....	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	4	9. 高齢者への投与.....	32
7. CAS 登録番号.....	4	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	32
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	11. 小児等への投与.....	32
1. 物理化学的性質.....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8	13. 過量投与.....	32
3. 有効成分の確認試験法.....	8	14. 適用上の注意.....	33
4. 有効成分の定量法.....	9	15. その他の注意.....	33
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>10</b>	16. その他.....	34
1. 剤形.....	10	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>35</b>
2. 製剤の組成.....	10	1. 薬理試験.....	35
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	10	2. 毒性試験.....	35
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	11	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>37</b>
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	12	1. 規制区分.....	37
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	12	2. 有効期間又は使用期限.....	37
7. 溶出性.....	12	3. 貯法・保存条件.....	37
8. 生物学的試験法.....	12	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	12	5. 承認条件等.....	37
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	6. 包装.....	37
11. 力価.....	12	7. 容器の材質.....	37
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	12	8. 同一成分・同効薬.....	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	12	9. 国際誕生年月日.....	38
14. その他.....	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	38
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>	11. 薬価基準収載年月日.....	38
1. 効能又は効果.....	13	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.....	38
2. 用法及び用量.....	13	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	38
3. 臨床成績.....	13	14. 再審査期間.....	38
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>15</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	15	16. 各種コード.....	38
2. 薬理作用.....	15	17. 保険給付上の注意.....	38
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>16</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>39</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	16	1. 引用文献.....	39
2. 薬物速度論的パラメータ.....	17	2. その他の参考文献.....	40
3. 吸収.....	18	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>41</b>
4. 分布.....	18	1. 主な外国での発売状況.....	41
5. 代謝.....	19	2. 海外における臨床支援情報.....	41
6. 排泄.....	21	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>41</b>
7. トランスポーターに関する情報.....	21	その他の関連資料.....	41
8. 透析等による除去率.....	21		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

塩野義製薬（以下、当社と略す。）は 1978 年から 2001 年までの 23 年間にわたり医療用解熱鎮痛剤として「セデス G」を製造販売してきた。セデス G はイソプロピルアンチピリン、フェナセチン、アリルイソプロピルアセチル尿素及び無水カフェインを有効成分として含有していた。しかしながら、フェナセチンを習慣的に長期連用した場合の腎障害等が欧米で多数報告されたこと、ラット・マウスの長期大量投与試験において膀胱腫瘍、腎腫瘍の発生がみられたこと、アセトアミノフェン等の代替薬があることから、FDA は 1983 年 11 月にフェナセチン含有製剤の承認を取り消し、これを機に欧米においてフェナセチンは使用されなくなった。

本邦においては、1982 年 11 月に厚生省から厚生省医薬品情報 No.9 が出され、長期連用に係る注意喚起が行われた。

その後、長期連用による慢性腎不全等の副作用が毎年数例ずつ報告されていること、フェナセチンが先進諸国の中で本邦のみ使用されていることから、厚生労働省は 2001 年 4 月フェナセチン含有医薬品の供給停止の協力要請を製造業者に行った。これを受けて、当社はセデス G の供給停止を行った。

当社においては、セデス G の医療ニーズを確認し、セデス G と有効性が同等で、より安全性の高い医療用解熱鎮痛配合剤の開発に着手し、フェナセチンに替えてアセトアミノフェンを配合した製品を 2003 年 3 月「SG 顆粒」として承認を取得して同年 7 月に発売した。

なお、「SG 顆粒」は、医療事故防止対策の一環として、「SG 配合顆粒」への販売名変更のための代替新規承認申請を行い、2009 年 5 月 20 日に承認された。

2019 年 6 月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

### 2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) 解熱鎮痛成分としてイソプロピルアンチピリン及びアセトアミノフェンを用い、中枢興奮作用や脳血管収縮作用を持つ無水カフェイン、並びに解熱鎮痛成分の効果増強作用を持つ鎮静成分のアリルイソプロピルアセチル尿素の合計 4 種類の有効成分から成っている。（15 頁）
- (2) 本剤と同一有効成分を含有する錠剤の一般臨床試験を含む臨床試験成績で、有効性評価対象例は 265 例であり、有効率は 77.0%（204 例）であった。また、疼痛の種類別では頭痛 74.5%（123 例/165 例）、生理痛 83.5%（66 例/79 例）、歯痛 90.0%（9 例/10 例）であった。（13 頁）
- (3) 重大な副作用：血小板減少、溶血性貧血、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、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎不全、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。喘息発作を誘発することがある。（25 ～ 30 頁）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

SG配合顆粒

(2) 洋名

(3) 名称の由来

Sedative (鎮静薬) と Granules (顆粒) からの転語である。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

- 1) イソプロピルアンチピリン (JAN) [日局]
- 2) アセトアミノフェン (JAN) [日局]
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素
- 4) 無水カフェイン (JAN) [日局]

(2) 洋名 (命名法)

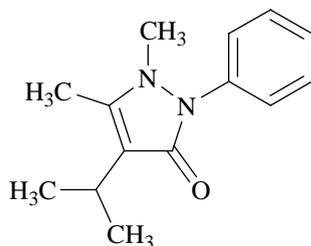
- 1) Isopropylantipyrine (JAN) , Propyphenazone (INN)
- 2) Acetaminophen (JAN) , Paracetamol (INN)
- 3) Allylisopropylacetylurea
- 4) Anhydrous Caffeine (JAN)

(3) ステム

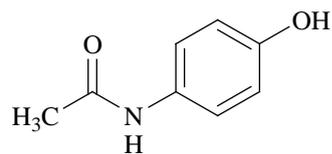
不明

### 3. 構造式又は示性式

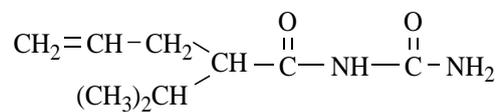
(1) イソプロピルアンチピリン



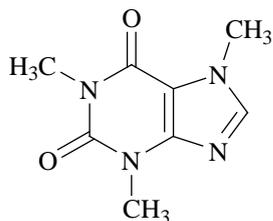
(2) アセトアミノフェン



(3) アリルイソプロピルアセチル尿素



(4) 無水カフェイン



#### 4. 分子式及び分子量

(1) イソプロピルアンチピリン

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：230.31

(2) アセトアミノフェン

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：151.16

(3) アリルイソプロピルアセチル尿素

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：184.24

(4) 無水カフェイン

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：194.19

## 5. 化学名 (命名法)

- (1) イソプロピルアンチピリン  
1,5-Dimethyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-3*H*pyrazol-3-one (IUPAC)
- (2) アセトアミノフェン  
*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)
- (3) アリルイソプロピルアセチル尿素  
2-Isopropyl-4-pentenoylurea (IUPAC)
- (4) 無水カフェイン  
1,3,7-Trimethyl-1*H*purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (IUPAC)

## 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : S-0228

## 7. CAS 登録番号

- (1) イソプロピルアンチピリン  
479-92-5
- (2) アセトアミノフェン  
103-90-2
- (3) アリルイソプロピルアセチル尿素  
528-92-7
- (4) 無水カフェイン  
58-08-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

###### 1) イソプロピルアンチピリン

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い<sup>1)</sup>。

###### 2) 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<sup>2)</sup>。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

###### 3) アリルイソプロピルアセチル尿素

無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

###### 4) 無水カフェイン

白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い<sup>3)</sup>。

##### (2) 溶解性

###### 1) イソプロピルアンチピリン<sup>1)</sup>

表Ⅲ-1 溶解性 (イソプロピルアンチピリン)

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
酢酸 (100)	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
アセトン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
ジエチルエーテル	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい

\* : 日局 17 通則 30 による

###### 2) アセトアミノフェン<sup>2)</sup>

表Ⅲ-2 溶解性 (アセトアミノフェン)

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
水	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい

\* : 日局 17 通則 30 による

3) アリルイソプロピルアセチル尿素

表Ⅲ-3 溶解性 (アリルイソプロピルアセチル尿素)

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
酢酸 (100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (95)	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
クロロホルム	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
沸騰水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上		極めて溶けにくい

\* : 日局 17 通則 30 による

4) 無水カフェイン<sup>3)</sup>

表Ⅲ-4 溶解性 (無水カフェイン)

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
クロロホルム	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
水	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
無水酢酸	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
酢酸 (100)	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (95)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい

\* : 日局 17 通則 30 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点

- 1) イソプロピルアンチピリン  
103 ~ 105℃<sup>1)</sup>
- 2) アセトアミノフェン  
169 ~ 172℃<sup>2)</sup>
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素  
193 ~ 198℃
- 4) 無水カフェイン  
235 ~ 238℃<sup>3)</sup>

(5) 酸塩基解離定数

- 1) イソプロピルアンチピリン  
該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン  
 $pK_a = 9.5$ <sup>4)</sup>
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素  
該当資料なし
- 4) 無水カフェイン  
該当資料なし

(6) 分配係数

- 1) イソプロピルアンチピリン  
86.1 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]<sup>5)</sup>
- 2) アセトアミノフェン  
3.24 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]<sup>6)</sup>
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素  
該当資料なし
- 4) 無水カフェイン  
該当資料なし  
[参 考]  
カフェイン : 0.94 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]<sup>7)</sup>

(7) その他の主な示性値

- 1) イソプロピルアンチピリン  
該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン  
該当資料なし
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素  
該当資料なし
- 4) 無水カフェイン  
pH : 5.5 ~ 6.5 (1.0 g/水 100 mL)<sup>3)</sup>

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) イソプロピルアンチピリン

表Ⅲ-5 有効成分の安定性（イソプロピルアンチピリン）

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験	室内散乱光	3 ヶ月	性状にわずかな変化が認められた。2 ヶ月後ごくわずかな特異臭, 3 ヶ月後わずかな着色が認められた。
	太陽光	3 ヶ月	1 ヶ月後わずかな着色及び特異臭が認められ, 3 ヶ月後には帯橙黄色を呈した。融点はわずかに低下した。
長期保存試験	室温暗所 (気密容器)	3 年	性状, 融点, 紫外吸収スペクトル, 赤外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラム及び定量値のいずれの項目についても初期値に比べ変化はみられなかった。

塩野義製薬製造部内報告

### (2) アセトアミノフェン

該当資料なし

### (3) アリルイソプロピルアセチル尿素

表Ⅲ-6 有効成分の安定性（アリルイソプロピルアセチル尿素）

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験	室内散乱光 (約 100 lx)	3 ヶ月	3 ヶ月後わずかな特異臭が認められた。
	太陽光	3 ヶ月	3 ヶ月後わずかな特異臭が認められた。融点がやや低下した。
	遮光・加湿	3 ヶ月	初期値に比べ変化は見られなかった。
長期保存試験	室温暗所 (気密容器)	3 年	性状, 融点, 定量値のいずれの項目についても初期値に比べ変化は見られなかった。

塩野義製薬製造部内報告

### (4) 無水カフェイン

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法

### (1) イソプロピルアンチピリン<sup>1)</sup>

日局「イソプロピルアンチピリン」の確認試験による。

- 1) 塩化鉄（Ⅲ）試液により淡赤色を呈し, 更に硫酸を加えるとき微黄色に変わる。
- 2) ヘキサシアノ鉄（Ⅲ）酸カリウム試液に塩化鉄（Ⅲ）試液を加え, これを加えるとき徐々に暗緑色を呈する。
- 3) タンニン酸試液により白色の沈殿を生じる。

### (2) アセトアミノフェン<sup>2)</sup>

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）

参照スペクトル又は標準品と同一波数に同様の強度の吸収を認める。

(3) アリルイソプロピルアセチル尿素

- 1) 臭素試液による呈色反応
- 2) 過マンガン酸カリウム試液による呈色反応
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法

(4) 無水カフェイン<sup>3)</sup>

日局「無水カフェイン」の確認試験による。

- 1) タンニン酸試液により白色の沈殿を生じ、この沈殿は更にタンニン酸試液を滴加するとき溶ける。
- 2) 過酸化水素試液及び塩酸を加え蒸発乾固するとき残留物は黄赤色を呈する。これをアンモニア試液を入れた容器の上にかざすとき赤紫色に変わり、水酸化ナトリウム試液を加えるとき消える。
- 3) 酢酸及びピリジンを加えて混和後、次亜塩素酸ナトリウム試液を加え、これにチオ硫酸ナトリウム試液及び水酸化ナトリウム試液を加えるとき黄色を呈する。

#### 4. 有効成分の定量法

(1) イソプロピルアンチピリン<sup>1)</sup>

日局「イソプロピルアンチピリン」の定量法による。

滴定終点検出法（電位差滴定法）

(2) アセトアミノフェン<sup>2)</sup>

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

(3) アリルイソプロピルアセチル尿素

滴定終点検出法

(4) 無水カフェイン<sup>3)</sup>

日局「無水カフェイン」の定量法による。

滴定終点検出法（指示薬：クリスタルバイオレット試液）

滴定の終点は液の紫色が緑色を経て黄色に変わるとき。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	SG配合顆粒
有効成分 (1g中)	イソプロピルアンチピリン 150 mg アセトアミノフェン 250 mg アシルイソプロピルアセチル尿素 60 mg 無水カフェイン 50 mg
添加物	乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, メチルセルロース, 含水二酸化ケイ素
性状・剤形	白色の顆粒剤である。

#### (2) 製剤の物性

崩壊性

(方法) 日局「崩壊試験(1)即放性製剤」により試験を行う。

(結果) 本剤3ロットの崩壊時間は0.3～0.4分であり, 剤皮を施した顆粒剤の規格

(試験液:水, 補助筒:あり, 試験時間:60分)に適合した。

関本聡子ほか:塩野義製薬生産技術研究所 品質評価研究部部内報告(2002)

#### (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

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (3) その他

該当しない

### 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) 苛酷試験

表IV-2 製剤の安定性（苛酷試験）

(1 ロットの測定値)

保存条件・包装形態	試験項目・成分	規格値	保存期間		
			初期値	1 ヶ月	
40℃, 75%RH, シャーレ, 無包装 遮光	性状	白色の顆粒剤である。	白色の顆粒 剤である。	変化なし	
	崩壊試験 (分)	60 分以内	0.7	0.8	
	含量*1 (%)	IPA*2	90 ~ 110	99.7	101.1
		AA*2		102.2	101.5
		AIAU*2		99.7	101.3
CA*2		99.6		101.2	

保存条件・包装形態	試験項目・成分	規格値	保存期間		
			初期値	120 万 lx・hr	
25℃, 4000 lx シャーレ, ラップ (ポリ塩化ビニリデン)	性状	白色の顆粒剤である。	白色の顆粒 剤である。	変化なし	
	崩壊試験 (分)	60 分以内	0.7	0.7	
	含量*1 (%)	IPA*2	90 ~ 110	99.7	101.5
		AA*2		102.2	104.3
		AIAU*2		99.7	101.6
CA*2		99.6		101.1	

\*1: 表示含量に対する含量 (%), 測定法; HPLC (High Performance Liquid Chromatography; 液体クロマトグラフィー)

\*2: IPA; イソプロピルアンチピリン, AA; アセトアミノフェン, AIAU; アリルイソプロピルアセチル尿素, CA; 無水カフェイン

関本聡子ほか: 塩野義製薬生産技術研究所 品質評価研究部部内報告 (2002)

##### (2) 長期保存試験

表IV-3 製剤の安定性（長期保存試験）

保存条件・包装形態	試験項目・成分	規格値	保存期間				
			初期値	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	
25℃, 60%RH, SP (1 g)	性状	白色の顆粒 剤である。	白色の顆粒 剤である。	変化なし	変化なし	変化なし	
	崩壊試験 (分)	60 分以内	2.9	3.0	2.4	1.1	
	含量*1 (%)	IPA*2	90 ~ 110	99.9	99.4	99.7	99.2
		AA*2		100.9	101.4	99.2	100.1
		AIAU*2		100.2	102.3	100.8	100.1
CA*2		99.7		99.1	99.1	98.3	

\*1: 表示含量に対する含量 (%), 測定法; HPLC

\*2: IPA; イソプロピルアンチピリン, AA; アセトアミノフェン, AIAU; アリルイソプロピルアセチル尿素, CA; 無水カフェイン

社内資料<sup>38)</sup>

**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（物理化学的变化）**

該当資料なし

**7. 溶出性**

該当しない

**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**

薄層クロマトグラフィー

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

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**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

感冒の解熱，耳痛，咽喉痛，月経痛，頭痛，歯痛，症候性神経痛，外傷痛

### 2. 用法及び用量

通常，成人1回1g（分包品1包）を1日3～4回経口投与する。

頓用の場合には，1～2g（分包品1～2包）を服用させるが，追加するときは少なくとも4時間以上経過後とする。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

ただし，1日最高4g（分包品4包）までとする。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

本剤と同一有効成分を含有する錠剤の一般臨床試験を含む臨床試験成績における有効率は77.0%（204例/265例）であった。疼痛の種類別では頭痛74.5%（123例/165例），生理痛83.5%（66例/79例），歯痛90.0%（9例/10例）であった<sup>8-10</sup>。

表V-1 疾患別有効率

疾患名		有効率* (%)			
		比較試験 I	比較試験 II	一般臨床試験	合計
全症例		72.5 (66/91)	76.4 (55/72)	81.4 (83/102)	77.0 (204/265)
疼痛の種類	頭痛	64.3 (36/56)	75.5 (40/53)	83.9 (47/56)	74.5 (123/165)
	生理痛	86.8 (33/38)	80.0 (16/20)	81.0 (17/21)	83.5 (66/79)
	歯痛	—	—	90.0 (9/10)	90.0 (9/10)
	その他	—	—	68.8 (11/16)	68.8 (11/16)

\*：著効・有効例数/有効性評価対象例数×100

加地正郎ほか：臨床と研究，1991，**68**，853

鎌田武信ほか：新薬と臨床，1991，**40**（2），473

鎌田武信ほか：新薬と臨床，1991，**40**（2），483

#### (3) 臨床薬理試験

健康成人男性16例に対して本剤1g，セデスG\*1gの単回経口投与（空腹時）を1週間間隔のクロスオーバー法で行い，有効成分の薬物動態を検討し，併せて本剤の安全性について検討した。

本剤投与後の自覚症状，他覚所見に有害事象は認められず，生理学的検査，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査においても特記すべき異常変動は認められなかった。

\*：2001年4月に供給停止

(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）

該当しない

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- (1) イソプロピルアンチピリン  
アンチピリン，ピラゾロン系解熱鎮痛剤
- (2) アセトアミノフェン  
フェナセチン等のアミノフェノール系薬剤
- (3) アリルイソプロピルアセチル尿素  
モノウレイド系薬剤
- (4) 無水カフェイン  
キサンチン誘導體

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：中枢神経と考えられる。

作用機序

- 1) 解熱鎮痛剤であるイソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンは、体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張し、熱の放散を盛んにして解熱効果を示す。
- 2) アリルイソプロピルアセチル尿素は穏やかな鎮静薬で、痛みに伴う不安、不快感、恐怖心等の疼痛反応を除去することにより疼痛を緩和するとともに、鎮痛薬の作用を増強する<sup>11,12)</sup>。
- 3) イソプロピルアンチピリンとアセトアミノフェンの配合により、鎮痛作用は増強される。
- 4) カフェインの中枢神経興奮作用は神経機能を活発にして、不快感等の疼痛反応を除去することにより疼痛を緩和し、更に血管性頭痛に対しては脳血管を収縮して鎮痛作用を示す<sup>13)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

表VI-1 鎮痛作用

試験項目		動物種 (例数)	試験成績
鎮痛作用	酢酸ライジングに対する作用 <sup>注1)</sup>	マウス ICR系 (雄, 10匹/群)	30.6, 102 及び 306 mg/kg 経口投与 30分後に用量依存的に酢酸ライジングの発現回数を抑制した。 ED <sub>50</sub> : 156.2 mg/kg
	ブラジキニン誘発テイル・リッキングに対する作用 <sup>注2)</sup>	マウス ddY系 (雄, 8匹/群)	100, 200 及び 400 mg/kg 経口投与 30分後に用量依存的にリッキング反応回数を抑制した。 ED <sub>50</sub> : 226.4 mg/kg
	カラゲニン誘発痛覚過敏に対する作用 <sup>注3)</sup>	ラット SD系 (雄, 8匹/群)	30.6, 61.2, 122.4 及び 244.8 mg/kg 経口投与 30分後に用量依存的にカラゲニンによる痛覚閾値低下を抑制した。 ED <sub>50</sub> : 104.0 mg/kg

ED<sub>50</sub> : 50%鎮痛有効用量 (mg/kg, 経口投与)

注1) : 出口芳樹ほか：新日本科学安全性研究所所内資料 (2002)

注2) : 広瀬勝己ほか：塩野義製薬研究所所内報告 (1982)

注3) : 阿部浩司ほか：塩野義製薬新薬研究所所内報告 (2002)

#### (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

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：2.4 ～ 6.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>14)</sup> (外国人データ)
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
- 4) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：5 ～ 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>15)</sup> (外国人データ)

#### (2) 最高血中濃度到達時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性 16 例に本剤 1 g を空腹時単回経口投与したときの各成分の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを図 VII-1, 表 VII-1 に示す。

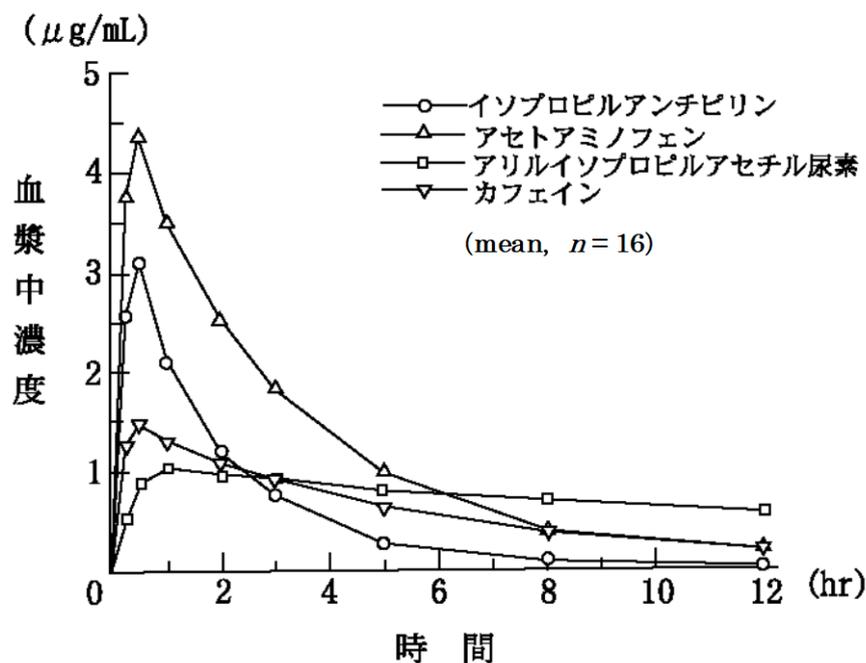


図 VII-1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 VII-1 薬物動態パラメータ

薬物	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{\max}$ (hr)	$AUC_{0-12h}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)
イソプロピルアンチピリン	3.42 ± 0.85	0.45 ± 0.19	6.60 ± 2.05	1.49 ± 0.30
アセトアミノフェン	4.95 ± 1.31	0.56 ± 0.45	14.63 ± 2.28	2.57 ± 0.32
アリルイソプロピルアセチル尿素	1.09 ± 0.12	1.08 ± 0.71	9.08 ± 1.35	14.28 ± 5.81
カフェイン	1.62 ± 0.33	0.52 ± 0.27	7.55 ± 1.45	4.00 ± 0.94

測定法：LC/MS/MS (Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometer；液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析) (mean ± S.D.,  $n = 16$ )

矢野義孝：塩野義製薬新薬研究所・臨床薬理研究部門 (2002)

#### (4) 中毒域

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン： $> 300 \mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>16)</sup> (外国人データ)
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
- 4) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン： $> 30 \mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>17)</sup> (外国人データ)

#### (5) 食事・併用薬の影響

24 頁「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

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：約 90%<sup>2)</sup> (外国人データ)
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
- 4) 無水カフェイン：該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン： $5 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ <sup>2)</sup> (外国人データ)
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
- 4) 無水カフェイン：該当資料なし

#### (6) 分布容積

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン： $0.95 \text{ L}/\text{kg}$ <sup>2)</sup> (外国人データ)
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
- 4) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン： $0.4 \sim 0.6 \text{ L}/\text{kg}$  (成人)<sup>15)</sup> (外国人データ)

### (7) 血漿蛋白結合率

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
  - 2) アセトアミノフェン：25 ～ 30%<sup>2)</sup>。急性中毒時には20 ～ 50%が結合している<sup>18)</sup>。（外国人データ）
  - 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
  - 4) 無水カフェイン：該当資料なし
- 〔参 考〕
- カフェイン：17%<sup>13,19)</sup>（外国人データ）

## 3. 吸収

- (1) イソプロピルアンチピリン：消化管から速やかに吸収される<sup>1)</sup>。
  - (2) 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、1 ～ 2 時間後に最高血中濃度に達した後、約 8 時間後に血中にはほとんど検出できなくなる<sup>2)</sup>。（外国人データ）  
吸収率：63 ± 5% (mean ± S.D.)<sup>16)</sup>
  - (3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
  - (4) 無水カフェイン：該当資料なし
- 〔参 考〕
- カフェイン：胃腸管から速やかに吸収される<sup>15)</sup>。（外国人データ）

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
  - 2) アセトアミノフェン：吸収後、速やかにほとんどの組織に分布する<sup>21)</sup>。（外国人データ）
  - 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
  - 4) 無水カフェイン：該当資料なし
- 〔参 考〕
- カフェイン：通過する<sup>15)</sup>。（外国人データ）

### (2) 血液－胎盤関門通過性

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
  - 2) アセトアミノフェン：胎盤を通過する<sup>20)</sup>。（外国人データ）
  - 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
  - 4) 無水カフェイン：該当資料なし
- 〔参 考〕
- カフェイン：通過する<sup>15)</sup>。（外国人データ）

### (3) 乳汁への移行性

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし

2) アセトアミノフェン

母親に本剤 650 mg を単回投与したとき、乳汁中の濃度は 1 ～ 2 時間後に最高 10 ～ 15 µg/mL となったが、乳児の尿中には未変化体及びその代謝物も検出されなかった。乳汁中の半減期は 1.35 ～ 3.5 時間である<sup>21)</sup>。(外国人データ)

3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし

4) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン

授乳を行っている女性 2 例に配合鎮痛剤(1錠中, アスピリン 454 mg, フェナセチン 324 mg, カフェイン 64 mg, コデインリン酸塩 60 mg) 2 錠を投与したときの母乳中へ移行する割合は、投与量の 0.66% (12 時間後), 2.3% (48 時間後) であった<sup>22)</sup>。(外国人データ)

(4) 髄液への移行性

1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし

2) アセトアミノフェン：該当資料なし

3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし

4) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：容易に移行する<sup>13)</sup>。

(5) その他の組織への移行性

1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし

2) アセトアミノフェン：ほとんどの組織に分布する<sup>20)</sup>。(外国人データ)

3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし

4) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：体内に広く分布する<sup>23)</sup>。(外国人データ)

## 5. 代謝

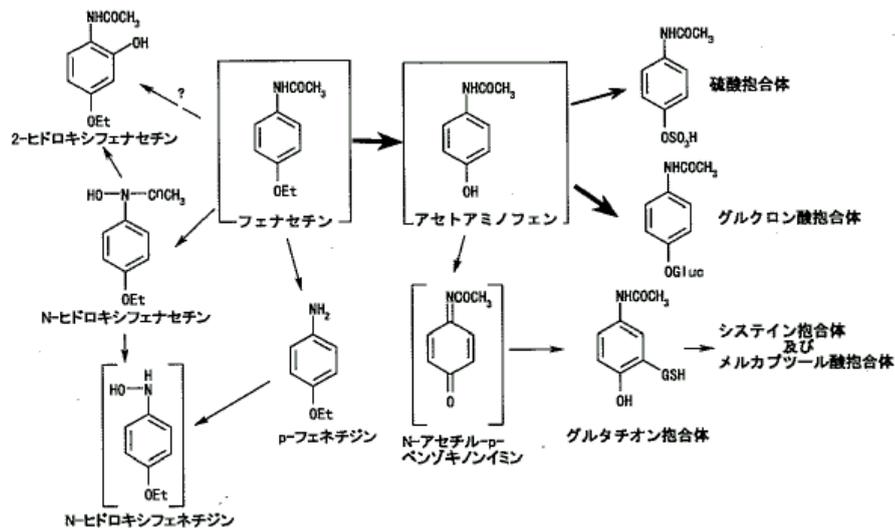
(1) 代謝部位及び代謝経路

1) イソプロピルアンチピリン

消化管から速やかに吸収され、主な尿中代謝物は脱メチル体の *N*-デスメチル-イソプロピルアンチピリンのエノール型グルクロン酸抱合体である<sup>24)</sup>。

2) アセトアミノフェン

グルクロン酸抱合反応や硫酸抱合反応が主であるが、一部肝臓の CYP2E1 が関与する酸化反応を受け、*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニイミンを経由してグルタチオンと反応して最終的にはシステイン抱合体やメルカプツール酸抱合体として排泄される<sup>25)</sup>。(外国人データ)



図VII-2 アセトアミノフェンの代謝経路

3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし

4) 無水カフェイン：該当資料なし

〔参 考〕

カフェイン

CYP1A2 による脱メチル化及び酸化であり、メチルキサンチンあるいはメチル尿酸となって排泄される。しかし、尿中排泄は約 2/3 で残りは完全に酸化されるか、又は別の経路から排泄される<sup>13, 26)</sup>。肝臓で主として *N*-脱メチル化反応により代謝される。ヒトの場合は *N*-脱メチル化した 1, 7-ジメチルキサンチンが多い。カフェインの服用後 48 時間の尿中への排泄物は、それが更に脱メチル化した 1-メチルキサンチンとそれが酸化された 1-メチル尿酸が多く、両方で 46%、1, 7-ジメチルキサンチン、7-メチルキサンチン、1,3-ジメチル尿酸と未変化体が少量ずつである<sup>27)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし

2) アセトアミノフェン：19 頁「5. (1) 2) アセトアミノフェン」参照

3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし

4) 無水カフェイン：上記「5. (1) 4) 無水カフェイン」参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし

2) アセトアミノフェン：あり<sup>39)</sup>

3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし

4) 無水カフェイン：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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

- 1) イソプロピルアンチピリン：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：腎臓<sup>21)</sup>（外国人データ）
- 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし
- 4) 無水カフェイン：該当資料なし

〔参 考〕

カフェイン：腎臓<sup>15)</sup>（外国人データ）

### (2) 排泄率

### (3) 排泄速度

#### 1) イソプロピルアンチピリン

250 mg 投与の健康被験者の 24 時間の尿中に投与量の 0.8% の代謝物及び 0.04% の未変化体が認められる。尿中代謝物は脱メチル体のエノール型グルクロン酸抱合体で総尿中代謝物の約 80% である<sup>1)</sup>。

#### 2) アセトアミノフェン

経口投与後 1 ～ 2 時間後に最高血中濃度に達した後、約 8 時間後に血中にはほとんど検出できなくなる。1 g を経口投与した場合、投与量の約 3% が未変化体のままで排出され、残り大部分はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体として排出される<sup>2)</sup>。

#### 3) アリルイソプロピルアセチル尿素：該当資料なし

#### 4) 無水カフェイン：該当資料なし

〔参 考〕

カフェイン

投与後 48 時間の尿中への排泄物は主に 1-メチルキサンチンと 1-メチル尿酸であり、両者で 46% である<sup>27)</sup>。

## 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

### (1) 腹膜透析：該当資料なし

〔参 考〕

フェナセチン：腹膜透析は無効<sup>28)</sup>

### (2) 血液透析：該当資料なし

〔参 考〕

フェナセチン：血液透析は有効<sup>28)</sup>

### (3) 直接血液灌流：該当資料なし

〔参 考〕

フェナセチン：早期に血液還流（10 時間以内）する<sup>28)</sup>。

## 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. 本剤中のアセトアミノフェンにより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。
2. 本剤と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、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現す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. 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. 本剤、ピラゾン系薬剤（スルピリン等）又はアミノフェノール系薬剤（アセトアミノフェン等）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

〔参考〕

遠藤重厚：岩手医学雑誌，1988，40（5），827

2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者【喘息発作を誘発することがある。】

（解説）

アスピリン喘息患者はI型アレルギーに基づく症状に類似するが、アスピリンに限らずインドメタシンやイブプロフェン等、免疫学的に交差反応を起こす可能性のないNSAIDsのほとんどすべてによって誘発される。このことからNSAIDsに共通した薬理作用であるアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ阻害作用が過敏反応の引き金になるものと考えられている。

〔参考〕

榊原博樹：臨床医，1996，22（1），68

3. 重篤な肝障害のある患者【肝障害を悪化させるおそれがある。】

（解説）

アセトアミノフェンは、常用量では大半が肝臓でグルクロン酸抱合や硫酸抱合によって代謝され、排泄されるが、一部はCYP（主にCYP2E1）で酸化され、活性代謝物*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) となる。このNAPQIは通常は肝細胞内でグルタチオン (GSH) 抱合を受け、メルカプトール酸として尿中に排泄されるが、アセトアミノフェンが過剰量となりグルクロン酸抱合や硫酸抱合の処理能力を超えると、主としてCYPからのNAPQI生成が高まり、ついには解毒に係わるGSH抱合能力も限界に達する。するとNAPQIが肝内に蓄積する

ようになり生体内高分子と結合し肝細胞障害を惹起する。このため重篤な肝障害患者においては肝障害を悪化させる可能性が考えられる。

[参 考]

東 純一ほか：月刊薬事，1998，**40** (13)，3005

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

(1) 血液障害（貧血，白血球減少症等）のある患者 [血液障害を悪化させるおそれがある。]

(解 説)

アセトアミノフェンを含む鎮痛剤の使用で血小板減少，顆粒球減少，溶血性貧血といった血液障害が発生したとの報告がある。

(2) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]

(解 説)

22 頁「2. 禁忌内容とその理由 禁忌 3.」参照

(3) 腎障害のある患者 [腎障害を悪化させるおそれがある。]

(解 説)

アセトアミノフェンはわずかながらも腎臓でも活性代謝物 NAPQI に代謝されることが知られている。通常，NAPQI は速やかにグルタチオン抱合を受けて無毒化されるので，適正使用の範囲内においては安全性に問題はないと考えられるが，過量服用によっては生体内高分子と結合し腎障害を惹起する可能性が考えられる。

[参 考]

Savides, M. C. et al. : J. Appl. Toxicol., 1983, **3**, 96

(4) 本人又は両親，兄弟に他の薬物に対するアレルギー，蕁麻疹，気管支喘息，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー等のある患者

[参 考]

遠藤重厚：岩手医学雑誌，1988，**40** (5)，827

(5) アルコール多量常飲者 [肝障害があらわれやすくなる。（「7. 相互作用」の項参照）]

(6) 高齢者 [「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

(7) 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。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 解熱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。

(2) 原則として**長期投与を避ける**こと。 [「8. 副作用」及び「15. その他の注意」の項参照]

(解 説)

1日3～5gのアセトアミノフェンを数週から数年に渡って慢性的に摂取すると、まれに慢性活動性肝炎を起こすことが報告されている。なお、類薬のフェナセチン及びそれを含有する鎮痛剤の長期投与により、間質性腎炎<sup>29)</sup>、血色素異常<sup>30)</sup>を起こすことがある。

(3) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

過度の体温下降，虚脱，四肢冷却等があらわれることがあるので，特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては，投与後の患者の状態に十分注意すること。

(4) 眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下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，機械の操作等，機敏な動作を必要とする仕事**になるべく従事させないように注意すること。

(解 説)

本剤投与による自動車運転及び機械操作等に対する影響は検討されていないが，同じ配合比率の一般用薬剤であるセデス・ハイ錠の臨床試験において眠気等の副作用が認められている<sup>6,7)</sup>。

(5) 過敏症状等を予測するため**十分な問診を行う**こと。

## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	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。	アルコールによりアセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへの代謝が促進される。

(解説)

アセトアミノフェンから生じた活性代謝物は通常 GSH 抱合によって無毒化されるが、アルコールはアセトアミノフェンを活性代謝物に変換する役割を担う CYP2E1 を誘導し、細胞毒性を持つ NAPQI の産生を増加させるために、アルコール多量常飲者では肝障害があらわれやすくなる。また、アルコールの摂取は GSH の合成阻害をも引き起こし、その結果生じる GSH 枯渇によって肝障害が起こる。

[参考]

Zimmerman, H. J. et al. ; Hepatol., 1995, **22** (3), 767

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

該当しない

### (2) 重大な副作用と初期症状

※：類薬で認められた副作用であり、本剤での発現頻度は不明

1) **血小板減少，溶血性貧血（頻度不明※）**：血小板減少，溶血性貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

(解説)

#### ① 血小板減少

発生原因：免疫が関与した血小板の破壊の亢進が原因であると考えられている<sup>31)</sup>

処置方法：原因薬剤の投与をただちに中止する。血小板減少が強い場合には血小板を補充するがむやみな血小板輸注は抗血小板同種抗体の産生をもたらす可能性を高くするだけであるので，大出血がないときは予防的には血小板輸注は行わない。また，血管の強化による出血傾向の緩和目的で副腎皮質ホルモンや ACTH を投与してもよい<sup>31)</sup>。

#### ② 溶血性貧血

発生原因：三分子複合体型（免疫複合体型：低親和性ハプテン型）；薬剤と赤血球が弱く結合し，この複合体に対する抗体（主に IgM）が産生され，これがハプテンキャリアに結合し更に補体を活性化することにより発症する。溶血は少量の薬剤で引き起こされ，赤血球は血管内で直接破壊されるので，ヘモグロビン血症並びにヘモグロビン尿症を伴う。発症は急性に進行し，重症の溶血に続き腎不全を呈することがある。いったん抗体ができると少量の薬剤の再投与で急性溶血性発作を起こす<sup>32)</sup>。

処置方法：初期症状に気づいた時点で原因薬剤を明らかにし，直ちに服薬を中止する。薬剤を中止することで十分な改善がみられることが多い。重症溶血例で腎障害を伴う場合には，ハプトグロビンの投与や血液透析及び輸血が必要になることもある<sup>32)</sup>。

2) **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※）**：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。

(解説)

本剤中のアセトアミノフェンにより、急性汎発性発疹性膿疱症が発現するおそれがあることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。なお、症例の概要はアセトアミノフェン単味製剤の製造販売業者から開示のあった症例を掲載しており、症例の概要における本剤とは他社アセトアミノフェン単味製剤を指している。(2012年3月追記)

症例の概要 (急性汎発性発疹性膿疱症) (他社アセトアミノフェン単味製剤)

患者		1日投与量 投与回数	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女・30代	月経痛・発熱 (なし)	200 mg, 頓用 (投与日～ 発現5日後)	投与日 投与4日目 (発現日) 発現3日後  発現4日後  発現5日後  発現6日後 発現7日後  発現11日後 発現14日後 発現16日後 発現18日後 発現19日後 発現20～21日後 発現20～21日後 発現20～21日後	月経痛に対し本剤200 mg内服。 膝窩に搔痒を伴う丘疹出現し拡大。  体全体に紅斑が出現し、近医皮膚科を受診。 37.8℃の発熱に対し、本剤1錠を内服。ベタメタゾン外用。 40℃発熱。本剤200 mgを2回内服。 蕁麻疹、急性咽頭炎、高熱(40℃)のため近医を受診。 意識障害を認め他病院を受診。 頸部に膿疱出現。本剤内服。夕方から頸部、大腿部に小水疱出現。軽快しないため当院受診。 間擦部に膿疱拡大、発熱も持続。 精査加療目的で入院。 PSL 40 mg/day内服、クロバタゾールの外用開始。 PSL 35 mg/dayに減量。DLST陽性(S.I. 322%) PSL 30 mg/dayに減量。紅斑は強い落屑となる。 PSL 25 mg/dayに減量。 PSL 20 mg/dayに減量。皮疹再燃なし。 退院。以後、外用にワセリンのみ。 PSL 15 mg/day。 PSL 10 mg/day。 PSL 5 mg/day。皮疹再燃なし。	
併用薬	なし				
臨床検査 の推移			発現7日後	発現10日後	発現18日後
	白血球数 (/μL)		14600	11720	12660
	好中球 (%)		78.5	58.5	66.5
	CRP (mg/dL)		13.63	4.92	0.21

- 3) **ショック, アナフィラキシー (頻度不明\*)** : ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 不快感, 口内異常感, 喘鳴, 眩暈, 便意, 耳鳴, 発汗, 呼吸困難, 血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 4) **喘息発作 (頻度不明\*)** : 重篤な喘息発作を誘発することがある。

5) **間質性肺炎（頻度不明\***）：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。

（解 説）

本剤中のアセトアミノフェンにより、間質性肺炎が発現するおそれがあることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。なお、症例の概要はアセトアミノフェン単味製剤の製造販売業者から開示のあった症例を掲載しており、症例の概要における本剤とは他社アセトアミノフェン単味製剤を指している。（2012年3月追記）

症例の概要（間質性肺炎）（他社アセトアミノフェン単味製剤）

患者		1日投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・50代	発熱・咽頭炎 (なし)	600 mg, 1日 3回 (投与日～ 発現2日後)	投与日 投与4日目 投与7日目 (発現日) 発現2日後  発現9日後 発現10日後  発現16日後 発現23日後	発熱、咽頭炎にて近医受診、本剤、セフジニル処方された。 症状軽快なく近医再診、セフジニル中止。セフトリアキソン開始、本剤を継続処方。 咳嗽増悪、発熱持続にて近医再診。Xp 上肺炎像あり。当院紹介。 当科初診。胸 CT 上両側多発性スリガラス影、浸潤影、異型肺炎及び薬剤性肺炎を疑い、異型肺炎各マーカー採血。使用薬剤変更、中止。セフェピム、クラリスロマイシン投与開始、呼吸不全なし。 CTにて肺炎像改善を確認。 クラリスロマイシン投与継続の上退院。異型肺炎に関してはクラミジア、ニューモニエ IgM 2.00, IgG 2.4 (発現2日後 疑診)。 外来受診、クラミジア肺炎に関しペア血清採血。IgM 2.06, IgG 2.6 有意な上昇なく否定。 CTにて肺炎改善(陰影ほぼ消失)を確認、終診。
併用薬	セフジニル、セフトリアキソンナトリウム、L-カルボシステイン、ビフィズス菌製剤(5)、トラスツズマブ			

6) **間質性腎炎、急性腎不全（頻度不明\***）：間質性腎炎、急性腎不全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。

（解 説）

本剤中のアセトアミノフェンにより、間質性腎炎及び急性腎不全が発現するおそれがあることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。代表的な症例の概要を 28 頁に示す。なお、症例の概要はアセトアミノフェン単味製剤の製造販売業者から開示のあった症例を掲載しており、症例の概要における本剤とは他社アセトアミノフェン単味製剤を指している。（2012年3月追記）

症例の概要（尿細管間質性腎炎，急性腎不全）（他社アセトアミノフェン単味製剤）

患者		1日投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・10歳 未満	発熱 (上気道の 炎症)	100 mg, 1日間	投与開始16日前  投与開始日 投与4日後  発現1日後  (時期不明) (時期不明) 発現3日後 発現4日後 発現5日後  発現10日後 発現14日後  発現20日後	投与開始16日前から咳嗽，鼻汁等を認め，近医で抗 生剤等を処方されていた。 アセトアミノフェン投与（1回のみ）。 発熱が続く為，前医へ入院。入院時検査 WBC 22300 /μL, CRP 7.09 mg/dL, BUN 30.9 mg/dL, Cr 1.7 mg/dL, 尿量減少あり。 入院時から尿量低下と腎機能低下を認め，その後も腎 機能悪化を認めた為，当院へ紹介された。 無尿になり BUN 30.9 mg/dL, Cr 3.1 mg/dL と腎機能 低下を認め，当院に転院。入院1日目 持続的血液ろ 過（CHF）を開始。抗生剤セフトリアキソン，パニペ ネム/ベタミブロン，またドパミン/ドブタミン 3γ 投 与も併用したが，その後も排尿を認めず。 濃厚赤血球製剤輸血実施。 5%アルブミン投与。 持続的携帯型腹膜透析（CAPD）を開始。 自尿を徐々に認めた。 CAPD を中止。その後は全身状態と排尿は徐々に改善 し，ドパミン/ドブタミンは漸減しながら中止。 抗生剤投与中止。 確定診断のため，超音波下経皮的腎生検を施行。腎病 理組織所見から急性尿細管間質性腎炎と診断。また， 腎エコーで腎腫大を認め，尿中好酸球数の上昇を認め， DLST でアセトアミノフェンのみ陽性となった為，ア セトアミノフェンによる間質性腎炎と診断。DLST で アセトアミノフェンが陽性であり，アセトアミノフェ ンによる薬剤性尿細管間質性腎炎と確定診断した。 その後は，CHF, CAPD 等対症療法を行い，徐々に尿 量増加，腎機能，尿細管機能は徐々に改善を認め，ス テロイド等は未使用で改善した。 CAPD チューブ抜去術を施行。 退院。
併用薬	クラリスロマイシン（被疑薬），アモキシシリン水和物（被疑薬），セフジトレン・ピボキシル（被疑薬）， シプロヘブタジン塩酸塩水和物，メキタジン，耐性乳酸菌配合剤			

7) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸（頻度不明\*）：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。

（解 説）

① 劇症肝炎

本剤において劇症肝炎の副作用報告の集積はないが，アセトアミノフェン含有する本剤に  
ついて，安全確保措置を実施するよう指示を受けたことから，使用上の注意を改訂し，重  
大な副作用の項に劇症肝炎を追記して注意喚起を図った。代表的な症例の概要を 29 ～ 30 頁  
に示す。

なお，症例の概要はアセトアミノフェン含有する製剤（単剤あるいは配合製剤）の製造販売  
業者から開示のあった症例を掲載しており，症例の概要における本剤とはアセトアミノフェン  
単剤あるいはアセトアミノフェン含有する配合製剤を指している。（2012年10月追記）

症例の概要（劇症肝炎）（他社アセトアミノフェン含有製剤）

患者		1日投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性 10歳 未満	術後疼痛 (ファロー 四徴症)	0.12 g 2日間	劇症肝炎	
			投与1日前 投与開始日	ファロー四徴症に対して、BTシャント術を施行。 夜、術後疼痛に対し、本剤、アスピリンを投与。
			投与2日目 (投与中止日)	早朝、術後疼痛に対し、本剤、アスピリンを投与。 血行動態が安定した状態で昼にICUを退室し、一般病棟へ転棟。吸引施行後、除脈、チアノーゼ、眼球上転を認めた。 夕方、あえぎ呼吸を認め、検査の結果、アンドーシス、高乳酸血症、高CK (CPK)、劇症肝炎を認めた。 pH 7.1, PaCO <sub>2</sub> 15.4, PaO <sub>2</sub> 58.3, SaO <sub>2</sub> 79.1%, 乳酸 175, AST (GOT) 469, ALT (GPT) 118, PT 37.9秒, 20%. CK (CPK) 11965。 ICUへ入室。挿管の上、人工呼吸管理となった。輸血(赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿)施行(12日間)。
			中止1日後	意識レベルの低下を認めた。持続血液透析と血漿交換を施行。AST (GOT) 8910, ALT (GPT) 2850, PT 38.1秒, 20%. CK (CPK) 36720。
			中止2日後	血漿交換、透析を施行。AST (GOT) 1929, ALT (GPT) 635, PT 32.8秒, 24%。
			中止3日後	血漿交換、透析を施行。メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム静注開始。AST (GOT) 2946, ALT (GPT) 1284, PT 33.7秒, 23%。
			中止6日後	AST (GOT), ALT (GPT), CK (CPK) は低下傾向となった。 AST (GOT) 1197, ALT (GPT) 808, PT 30.5秒, 26%。
			中止9日後	抜管。AST (GOT) 173, ALT (GPT) 185, PT 21.0秒, 42%。
			中止15日後	AST (GOT) 65, ALT (GPT) 71, PT 14.7秒, 68%。
			中止22日後	劇症肝炎は回復し、退院。
中止49日後	DLST実施。本剤陽性。アスピリンは未実施。			
併用薬	アスピリン(併用被疑薬)、フロセミド、スピロラクソン、酪酸菌配合剤、ドパミン塩酸塩、デクスメトミジン塩酸塩、ミダゾラム、ヘパリンナトリウム			

[臨床検査の推移]

検査項目名(単位)	投与 開始日	投与 2日目 (投与 中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 6日後	中止 7日後
AST (GOT) (IU/L)	28	469	8910	1929	2946	2605	1676	1197	633
ALT (GPT) (IU/L)	10	118	2850	635	1284	1203	1050	808	483
Al-P (IU/L)	383		683	351			874	803	758
γ-GTP (IU/L)	8		40	31			47	60	72
LDH (IU/L)	221	1433	12740	2670	3726	2235	1754	1746	1225
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	1.4	2.2	2.0	3.0	5.3	7.2	8.2	8.1
直接ビリルビン (mg/dL)							5.1		
プロトロンビン時間 (sec)		37.9	38.1	32.8	33.7	34.5	43.2	30.5	28.4
プロトロンビン活性 (%)		20	20	24	23	23	17	26	29
CK (CPK) (IU/L)		11965	36720						
CRP (mg/dL)		9.26							
乳酸 (mg/dL)		175							
動脈血 pH		7.1							
動脈血二酸化炭素分圧 (Torr)		15.4							
動脈血酸素分圧 (Torr)		58.3							
動脈血酸素飽和度 (%)		79.1							

検査項目名 (単位)	中止 8日後	中止 9日後	中止 10日後	中止 11日後	中止 12日後	中止 13日後	中止 15日後	中止 19日後	中止 29日後
AST (GOT) (IU/L)	364	173	106	111	80		65		51
ALT (GPT) (IU/L)	320	185	117	81	72		71		35
Al-P (IU/L)	720	684	631		546		632		1070
γ-GTP (IU/L)	109	125	90		68		67		106
LDH (IU/L)	1113	877	838	1082	672		480		325
総ビリルビン (mg/dL)	9.4	7.7	5.5	3.9	3.3		2.4		0.7
直接ビリルビン (mg/dL)		5.0	3.6		2.0		1.6		0.4
プロトロンビン時間 (sec)	25.4	21.0	20.5	18.5	16.7	14.8	14.7	13.6	
プロトロンビン活性 (%)	33	42	43	49	57	68	68	78	

## ② 肝機能障害, 黄疸

アセトアミノフェンによってみられる主な肝機能障害は肝細胞障害型と胆汁うっ滞型である<sup>33)</sup>。

なお, 特殊薬物療法としての体内のグルタチオンの枯渇に対し, グルタチオンの前駆体であり吸収のよい *N*-アセチルシステイン (ムコフィリン等) を投与し肝障害を予防する方法もある\*。

\* : 長期のアセトアミノフェン服用により肝不全を来した症例

処置方法 : 原因薬剤の投与を中止し, 安静にする。トランスアミラーゼ値が不安定である場合には, 強力ネオミノファーゲン C の投与, また, 胆汁うっ滞型で黄疸が遷延しているような場合には, 副腎皮質ステロイド剤, フェノバルビタール, ウルソデオキシコール酸の投与等を行う<sup>33)</sup>。

## (3) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明*
過敏症 <sup>注1</sup>	<b>発疹, 紅斑, そう痒等</b>
血液 <sup>注1</sup>	<b>血小板減少, 顆粒球減少, 溶血性貧血等</b>
肝臓 <sup>注1</sup>	<b>肝機能障害</b>
腎臓 <sup>注1</sup>	<b>腎障害</b>
消化器	悪心・嘔吐, 腹痛, 食欲不振, 腹部膨満感, 胃不快感, 便秘, 下痢, 口内炎等
精神神経系	眠気, ふらつき, めまい, 頭痛, しびれ感等
その他	発汗, 熱感, 全身倦怠感, 脱力感, 肩こり等

注1 : 症状があらわれた場合には投与を中止すること。  
※ : 類薬で認められた副作用であり, 本剤での発現頻度は不明

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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。

[参 考]

本剤と同一成分である錠剤 (セデス・ハイ) での一般臨床試験, 比較試験では, 265 例中 41 例 (15.5%), 57 件の副作用発現がみられた。副作用の程度としては重篤なものではなく, 大部分が軽度のものであった。また, これらの副作用は速やかに回復しており, 一過性のものであった。副作用の種類では「眠気」が 21 例 (7.9%) と最も多く, ついで「ボーっとする」12 例 (4.5%), 「胃部不快感」, 「倦怠感」が各 7 例 (2.6%) であった<sup>8,9)</sup>。

表Ⅷ-1 副作用の発現状況

(参考：セデス・ハイ)

安全性評価対象例数	265 例	
副作用発現例数	41 例	
副作用発現件数	57 件	
副作用発現率	15.5 %	
副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
眠気	21	7.9
ボーっとする	12	4.5
胃部不快感	7	2.6
倦怠感	7	2.6
悪心	4	1.5
ふらふらする	3	1.1
胸部熱感	1	0.4
下肢脱力感	1	0.4
すっきりしない	1	0.4

(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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤，ピラゾロン系薬剤（スルピリン等）又はアミノフェノール系薬剤（アセトアミノフェン等）に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (4) 本人又は両親，兄弟に他の薬物に対するアレルギー，蕁麻疹，気管支喘息，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー等のある患者

重要な基本的注意

- (5) 過敏症状等を予測するため十分な問診を行うこと。

副作用

(1) 重大な副作用

- 3) ショック，アナフィラキシー（頻度不明\*）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，不快感，口内異常感，喘鳴，眩暈，便意，耳鳴，発汗，呼吸困難，血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明*
	過敏症 <sup>注1</sup>	発疹，紅斑，そう痒等

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※：類薬で認められた副作用であり，本剤での発現頻度は不明

## 9. 高齢者への投与

高齢者では副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

## 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。[動物試験（マウス）でイソプロピルアンチピリンの類似化合物（スルピリン）に催奇形作用が報告されている<sup>34)</sup>。]
- (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<sup>36,37)</sup>。
- (3) イソプロピルアンチピリン又はアセトアミノフェンを妊娠後期のラットに投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている<sup>35)</sup>。

- (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤中の成分は母乳中に移行する。]

(解説)

18頁「VII. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照

## 11. 小児等への投与

小児等に対す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

該当しない

## 13. 過量投与

- (1) アセトアミノフェンの過量投与により、肝臓・腎臓・心筋の壊死（初期症状：悪心，嘔吐，発汗，全身倦怠感等）が起こったとの報告がある。
- (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とアセトアミノフェン又はその配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

(解説)

機序：アセトアミノフェンは主として肝臓で、グルクロン酸，あるいは硫酸抱合され排泄されるが，一部は肝ミクロゾームの CYP 酵素系により酸化され，*N*-アセチルイミドキノン（活性代謝物）となる。これは通常，グルタチオンにより解毒されるが，大量摂取時にはグルタチオンが枯渇し，*N*-アセチルイミドキノンによる肝細胞壊死が生じると考えられている。

症状：中毒の初期症状としては，悪心，嘔吐，食欲不振，代謝性アシドーシス，過呼吸，全身倦怠感，嗜眠，発汗，体温低下等が認められる。1～3日後に黄疸，出血傾向，肝障害〔AST (GOT)，ALT (GPT)，ビリルビン量の上昇，プロトロンビン時間の延長等〕が発現する。近位尿細管壊死（まれで一過性），心筋壊死，肝壊死（3～5日後），肝性脳症（脳浮腫），播種性血管内凝固症候群（DIC）に至ることもある。

処置：摂取直後であれば催吐又は胃洗浄を行い，活性炭と下剤を投与する。アセトアミノフェンは代謝が速いので活性炭による血液吸着（DHP）の有効性は未確立であるが，早期であれば有効であるという報告がある。

アセトアミノフェン中毒時にはグルタチオンの枯渇が予想されるが，グルタチオンは細胞内に取り込まれにくいので，その前駆体であり吸収の良い *N*-アセチルシステインを投与し肝障害を予防する。

[参考]

黒木由美子ほか：月刊薬事，1990，**32** (12)，2612

黒木由美子：症例で学ぶ中毒事故とその対策（日本中毒情報センター編），1995，pp. 117-123，薬業時報社，東京

黒木由美子ほか：救急医学，1996，**20** (12)，1640

大竹喜雄ほか：中毒研究，1991，**4**，227

豊口禎子ほか：中毒研究，2000，**13**，379

#### 14. 適用上の注意

該当しない

#### 15. その他の注意

(1) 本剤中の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，血色素異常を起すことがあるので，長期投与を避けること。

(2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ，類薬のフェナセチン製剤を長期・大量に使用（例：総服用量 1.5～27 kg，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）を長期・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。

[参考]

厚生省（現厚生労働省）薬務局安全課：厚生省医薬品情報 No. 9，1982，p. 1

(3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間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。

(解 説)

非ステロイド性消炎鎮痛剤の作用機序であるシクロオキシゲナーゼ阻害によりプロスタグランジン産生が抑制されるため、長期間投与したとき可逆性の不妊のおそれが生じると考えられる。

[参 考]

Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology, 2000, **39**, 880

Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol., 1996, **35**, 76

Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol., 1996, **35**, 458

Calmels, C. et al. : Rev. Rhum. Ed. Fr., 1999, **66** (3), 189

## 16. その他

## 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

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目	動物種 (例数)	試験成績
協調運動障害作用 <sup>注1)</sup> (回転棒試験)	マウス DS系 雄	864.0 ~ 1244.2 mg/kg 経口投与は、協調運動障害作用を示した。 ED <sub>50</sub> : 1078.2 mg/kg
筋弛緩作用 <sup>注2)</sup> (傾斜板作用)	マウス DS系 (雄, 10匹/群)	250 ~ 625 mg/kg 経口投与は、用量依存的な筋弛緩作用を示した。 ED <sub>50</sub> : 449.7 mg/kg
	ラット Wistar系 (雄, 8匹/群)	200 ~ 800 mg/kg 経口投与は、用量依存的な筋弛緩作用を示した。 ED <sub>50</sub> : 545.9 mg/kg
クロルプロチキセン 催眠増強作用 <sup>注2)</sup>	マウス DS系 (雄, 10匹/群)	400 ~ 1000 mg/kg 経口投与は、用量依存的な催眠増強作用が認められた。 ED <sub>50</sub> : 654.6 mg/kg

ED<sub>50</sub> : 50%の動物に効果が認められる用量 (mg/kg, 経口投与)

注1) : 広瀬勝己ほか：塩野義製薬研究所所内報告 (1982)

注2) : 黒沢 淳ほか：塩野義製薬研究所所内報告 (1990)

(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

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物種	性	n	投与経路	成績
			経口	
マウス (ddy系)	雄	10	2780	中毒症状：自発運動の減少，眼瞼下垂，失調性歩行， 腹臥位・横臥位，呼吸促迫あるいは呼吸 緩徐及び痙攣発作等
	雌	10	2760	
ラット (Wistar系)	雄	10	3400	
	雌	10	3100	

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験

動物種	性	n	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	成績
ラット (Wistar系)	雄雌	各 13	5週間	経口	98, 343, 1200	雌雄：343	98 mg 以上 中毒症状：自発運動亢進（雌雄） 摂餌量，摂水量：増加傾向（雌雄） 尿量：増加傾向（雄） 1200 mg 中毒症状：流涎（雌雄） 体重：抑制傾向（雌雄） 尿量：増加傾向（雌）

(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：SG 配合顆粒 該当しない

有効成分

- |                     |        |
|---------------------|--------|
| (1) イソプロピルアンチピリン    | 劇薬     |
| (2) アセトアミノフェン       | 劇薬     |
| (3) アリルイソプロピルアセチル尿素 | 習慣性医薬品 |
| (4) 無水カフェイン         | 劇薬     |

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

### 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

該当資料なし

#### (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）

24 頁「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

#### (3) 調剤時の留意点について

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

SG 配合顆粒：SP 105 g (1 g × 105 包) ,  
SP 1050 g (1 g × 1050 包)

### 7. 容器の材質

SP シート：ポリエチレン，セロハン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：シメトリド・無水カフェイン，アセチルサリチル酸・ダイアルミネート，  
アセトアミノフェン等

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

表X-1 承認年月日及び承認番号

	SG配合顆粒
承認年月日	2009年5月20日（販売名変更による）
承認番号	22100AMX00809000

[注] 旧販売名：SG 顆粒 承認年月日：2003年3月14日

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25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

14. 再審査期間

再審査は実施されていない

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。

16. 各種コード

表X-2 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
SG配合顆粒	115581501	1149116D1033	621558101

17. 保険給付上の注意

## XI. 文献

(文献請求番号)

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 2016, C-567-570, 廣川書店, 東京
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書, 2016, C-126-130, 廣川書店, 東京
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書, 2016, C-1247-1249, 廣川書店, 東京
- 4) Ameer, B. et al. : Ann Int. Med., 1997, **87** (2), 202 197700830
- 5) Pfliegel, P. et al. : Pharmazie, 1993, **48**, 741 199302783
- 6) La Rotonda, M. I. et al. : Quant. Struct. Act. Relat., 1983, **2**, 168 198302437
- 7) Nakatsu, K. et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol., 1989, **67**, 251 198902359
- 8) 加地正郎ほか : 臨床と研究, 1991, **68**, 853 200300464
- 9) 鎌田武信ほか : 新薬と臨床, 1991, **40** (2), 473 199001651
- 10) 鎌田武信ほか : 新薬と臨床, 1991, **40** (2), 483 200300671
- 11) Martindale : The Extra Pharmacopoeia, 27 th ed., (Wade, A. et al., ed.)  
1977, p. 750, The Pharmaceutical Press, London 197700607
- 12) 高木博司 : 常用処方薬理, 1964, p. 65, 南山堂, 東京 196400106
- 13) 長崎信行ほか : 現代の薬理学 (田中 潔編), 1968, pp. 104-109,  
金原出版, 東京 196800169
- 14) 小川雅史ほか : 医学と薬学, 1985, **14** (1), 101 198504004
- 15) USP DI : Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional,  
2000, 20th ed., pp. 722-726, Micromedex, Inc., Englewood, Colorado
- 16) 遠藤 仁 : 腎と透析, 1985, **19** (1), 17 198501070
- 17) Serafin, W. E. : グッドマン・ギルマン薬理書 第9版 上巻  
(高折修二ほか監訳), 1999, pp. 905-907, 廣川書店, 東京
- 18) Burke, A. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 上巻  
(高折修二ほか監訳), 2007, p. 864, 廣川書店, 東京
- 19) Eichman, M. L. et al. : J. Pharm. Sci., 1962, **51** (1), 66 196200150
- 20) Martindale : The Complete Drug Reference, 33nd ed., (Parfitt, K. et al.,  
ed.), 2002, pp. 71-74, Pharmaceutical Press, London
- 21) USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional,  
2007, 27th ed., pp. 15-21, Thomson Micromedex., Greenwood Village
- 22) 菅原和信ほか : 薬剤の母乳中への移行, 1997, pp. 57-60,62-63, 南山堂,  
東京 200000601
- 23) Martindale : The Complete Drug Reference, 33nd ed., (Parfitt, K. et al.,  
ed.), 2002, pp. 761-763, Pharmaceutical Press, London
- 24) 藤井 彰 : 日大口腔科学, 1983, **9**, 150 198302278
- 25) Manyike, P. T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2000, **67**, 275 200300465
- 26) Bloomer, J. C. et al. : Xenobiotcol, 1995, **25** (9), 917 200300367
- 27) 第十七改正日本薬局方解説書, 2016, C-1249-1253, 廣川書店, 東京
- 28) 西 勝英 : 毒物中毒救急マニュアル 改訂3版, 1986, pp. 88-89 200301753

- 29) 荒川正昭ほか：日本臨牀, 1973, **31** (7), 202 197300637
- 30) 加藤治子ほか：臨床血液, 1992, **33** (8), 1036 199200830
- 31) 宮崎澄雄ほか：小児内科, 1988, **20** (7), 1035 200002366
- 32) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1, 1997,  
pp. 199-202, 薬業時報社, 東京 200700170
- 33) 井村裕夫ほか：最新内科学大系 肝・胆・膵疾患, 1997, pp. 146-153,  
中山書店, 東京
- 34) Ungthavorn, S. et al. : J. Med. Ass. Thailand, 1970, **53** (8), 550 197000342
- 35) 門間和夫ほか：日本新生児学会雑誌, 1984, **20** (3), 508 198402783
- 36) 平川健一郎：日本未熟児新生児学会雑誌, 2010, **22** (3), 601 201200551
- 37) 松沢麻衣子：日本未熟児新生児学会雑誌, 2010, **22** (3), 602 201200552
- 38) 社内資料 (SG 配合顆粒の長期保存試験データ, 2014) 201401177
- 39) 鈴木徳治：月刊薬事, 1982, **24** (3), 521 198201959

## 2. その他の参考文献

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

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

製造販売元

**シオノギファーマ株式会社**

大阪府摂津市三島2丁目5番1号

販売元

**塩野義製薬株式会社**

大阪府中央区道修町3丁目1番8号