

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(非ピリン系)

日本薬局方 **アセトアミノフェン**

劇 薬

アセトアミノフェン「JG」原末

剤形	散剤
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1g 中 日局 アセトアミノフェン 1g を含有
一般名	和名：アセトアミノフェン 洋名：Acetaminophen
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年2月3日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2014年6月20日 (販売名変更による) 発売年月日：1958年1月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
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 お客様相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2021 年 3 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」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤, 注射剤, 外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの, 製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下, 「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は, 電子媒体での提供を基本とし, 必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は, 平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については, 「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂, 再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ, 記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては, PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は, 電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については, PMDA ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが, IF の原点を踏まえ, 医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ, IF の利用性を高める必要がある。また, 随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては, IF が改訂されるまでの間は, 当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等, あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに, IF の使用にあたっては, 最新の添付文書を PMDA ホームページで確認する。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり, その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし, 薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により, 製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて, 当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから, 記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は, IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり, インターネットでの公開等も踏まえ, 薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………7

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………8
2. 一般名……………8
3. 構造式又は示性式……………8
4. 分子式及び分子量……………8
5. 化学名(命名法) ……8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………9
7. CAS 登録番号……………9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………10
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………10
3. 有効成分の確認試験法……………10
4. 有効成分の定量法……………10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………11
2. 製剤の組成……………11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意……………12
4. 製剤の各種条件下における安定性……………12
5. 調製法及び溶解後の安定性……………13
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ……13
7. 溶出性……………13
8. 生物学的試験法……………13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………14
10. 製剤中の有効成分の定量法……………14
11. 力価……………14
12. 混入する可能性のある夾雑物……………14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………14
14. その他……………14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………15
2. 用法及び用量……………15
3. 臨床成績……………16

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……………20
2. 薬理作用……………20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………21
2. 薬物速度論的パラメータ……………22
3. 吸収……………23
4. 分布……………23
5. 代謝……………24
6. 排泄……………25
7. トランスポーターに関する情報……………25
8. 透析等による除去率……………25

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……………27
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………27
5. 慎重投与内容とその理由……………28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………28
7. 相互作用……………29
8. 副作用……………30
9. 高齢者への投与……………32
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………32
11. 小児等への投与……………32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………32
13. 過量投与……………33
14. 適用上の注意……………34

15. その他の注意	34
16. その他	34

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱い上の注意点	36
5. 承認条件等	36
6. 包装	36
7. 容器の材質	36
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
11. 薬価基準収載年月日	37
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
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	40

X I. 文献

1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42

X III. 備考

その他の関連資料	43
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、アセトアミノフェンを有効成分とする解熱鎮痛剤(非ピリン系)である。古くは解熱鎮痛剤としてアセトアニリドやフェナセチンが用いられていたが、1948年 Brodie 及び Axelrod 等による代謝過程の研究により、これら両薬物の大部分は生体内でアセトアミノフェンとなりその結果、解熱鎮痛作用が現れることが解明された。一方、他の代謝産物であるアニリンが、前二薬物がまれに呈するメトヘモグロビン形成の原因であることが明らかになった。これらのことによりアセトアミノフェンは副作用の少ない解熱鎮痛薬として注目されるようになり、米国及び英国で臨床的に繁用されるようになった。

我が国では、第7改正日本薬局方より収載され、繁用されている。

山之内製薬株式会社(現：アステラス製薬株式会社)が1957年12月にピリナジン®として許可を取得し、1958年1月に発売したが、薬事法改正(日局品の許可制から承認制への移行)によって、改めて1982年12月に承認を取得した。その後、有効性再評価の指定を受け再評価申請を行った結果、1度目の再評価では1976年7月23日付にて有用性が認められるものとして、2度目の再評価では1994年9月8日付にて承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないものとして再評価結果が公示された。

なお、2004年2月に販売名をピリナジン®末に変更し、変更銘柄名で薬価基準に収載された。

また、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたアセトアミノフェンの小児薬物療法に関する承認申請について」(平成19年3月28日薬食審査発第0328001号)に基づき、2007年9月に小児科領域における解熱・鎮痛の効能・効果及び用法・用量が追加された。

その後、2008年4月に長生堂製薬株式会社がアステラス製薬株式会社より承継を受け、製造販売を行っている。

更に、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日研第4号、医薬審第104号)に基づき、2011年1月に成人における鎮痛の適応症に変形性関節症が追加され、また、一部の効能(成人における頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症)について用量が拡大された。

なお、2014年2月にアセトアミノフェン「JG」原末へ販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、解熱鎮痛剤(非ピリン系)である。
- (2) 本剤は、下記特徴を有する。
 - ・ アスピリンより毒性が少ない。
 - ・ 平熱時にはほとんど体温に影響をおよぼさない。
 - ・ 抗炎症効果は弱い。
- (3) 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。なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、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、喘息発作の誘発、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少症、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎障害があらわれることがある。([VIII.8. (2)重大な副作用と初期症状]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

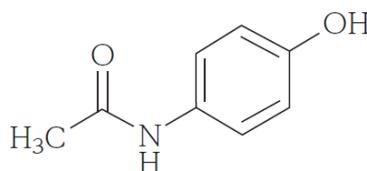
1. 販売名

- (1) 和名：
アセトアミノフェン「JG」原末
- (2) 洋名：
ACETAMINOPHEN “JG” Powder
- (3) 名称の由来：
一般名+「JG」+剤形

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：
アセトアミノフェン(JAN)
パラセタモール(INN)
- (2) 洋名(命名法)：
Acetaminophen (JAN)
Paracetamol (INN)
- (3) ステム：
なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₉NO₂
分子量：151.16

5. 化学名(命名法)

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名：パラセタモール

7. CAS 登録番号

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：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

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：

融点：169～172℃

(5) 酸塩基解離定数¹⁾：

pKa：9.5

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

[IV.4.製剤の各種条件下における安定性]の項参照

3. 有効成分の確認試験法

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)

4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状 :

剤形・性状 : 白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 製剤の物性 :

測定項目	測定値	測定方法及び条件
安息角	37°	パウダーテスター・5回平均値
逃飛率	15%	
比容積	見かけ密度 : 1.42mL/g	

粒度分布

呼び(号)	目開き (μ)	%
36	425	37.9
42	355	33.4
60	250	26.1
83	180	2.3
100	150	0.1
以下	—	0.2

(3) 識別コード :

なし

(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 :

1g 中 日局 アセトアミノフェン 1g 含有

(2) 添加物 :

なし

(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) 長期安定性試験²⁾

長期保存試験(25±2℃, 相対湿度 60±5%, 5年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における5年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	5年
バラ包装 (缶)	性状	適合	適合
	純度試験 (類縁物質)	適合	適合
	乾燥減量	適合	適合
	定量試験	99.7%	99.8%

(2) 無包装状態での安定性試験

保存条件

- ① 温度：40℃，3 ヶ月〔遮光・気密容器〕
- ② 湿度：25℃/75%RH，3 ヶ月〔遮光・開放〕
- ③ 光：60 万 lux・hr（1000lux/hr・25 日）〔シャーレにラップをし保存〕

	外観	含量	評価
①温度	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	◎

「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(社)日本病院薬剤師会学術第 5 小委員会)の評価分類基準(下記)に準じる。

- ◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。
(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。)
- ：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。
(外観：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。)
- △：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。
(外観：形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。)

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

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)

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

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

- (1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛
頭痛, 耳痛, 症候性神経痛, 腰痛症, 筋肉痛, 打撲痛, 捻挫痛, 月経痛, 分娩後痛, がんによる疼痛, 歯痛, 歯科治療後の疼痛, 変形性関節症
- (2) 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)
- (3) 小児科領域における解熱・鎮痛

2. 用法及び用量

- (1) の場合
通常, 成人にはアセトアミノフェンとして, 1回 300 ~ 1000mg を経口投与し, 投与間隔は 4 ~ 6 時間以上とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1日総量として 4000mg を限度とする。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
- (2) の場合
通常, 成人にはアセトアミノフェンとして, 1回 300 ~ 500mg を頓用する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
ただし, 原則として 1日 2回までとし, 1日最大 1500mg を限度とする。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
- (3) の場合
通常, 乳児, 幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして, 体重 1kg あたり 1回 10 ~ 15mg を経口投与し, 投与間隔は 4 ~ 6 時間以上とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1日総量として 60mg/kg を限度とする。ただし, 成人の用量を超えない。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 乳児, 幼児及び小児の 1 回投与量の目安は下記のとおり ([慎重投与内容とその理由] 及び [重要な基本的注意とその理由及び処置方法] の項参照)。

体重	1 回用量
	アセトアミノフェン(本品)として
5kg	50-75mg
10kg	100-150mg
20kg	200-300mg
30kg	300-450mg

- (2) 「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果に対する 1 回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして 500mg, 1 日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして 1500mg である。

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³⁾：

該当資料なし

＜参考＞

風邪に罹患し病院の外来に訪れた 13 ～ 62 歳の患者 36 名を対象にアセトアミノフェンを 1 日 1g (3 分服) 投与し, 本剤の解熱及び鎮痛効果と副作用の有無を調べた。対象は主症状として発熱の他, 頭痛, 咽頭痛, 筋肉痛, 腰痛, 関節痛があった者とした。解熱効果については, 36 例中 31 例に対して効果を認め, 頭痛や筋肉痛も解熱とともに軽減又は消失した。解熱効果の認められなかった 5 例についても頭痛, 筋肉痛は 2, 3 日の間に消失した。副作用についても軽い胃部不快感が 3 例に見られたにすぎず, 本剤の有用性が認められた。

3) 草野 素夫：新薬と治療.37,9-11,1958

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

<参考：外国人における成績>

1) 消化器系に対する作用⁴⁾

入院患者 45 名に対し、赤血球を Cr⁵¹ で標識し、アセトアミノフェン(1 日 4g)、またはアスピリン(1 日 10g)を投与し、両薬剤による便中への血液の排泄を測定し、アセトアミノフェンの胃腸出血に及ぼす影響を検討した。アセトアミノフェン投与患者には有意差のある出血増加は認められなかったのに対し、アスピリン投与患者には出血増加を認めた。

4) Goulston K et al. : Gut.5,463-466,1964

2) 泌尿器系に対する作用⁵⁾

尿崩症の患者 3 人に対し、アセトアミノフェン 1.2 ~ 2.4g を経口投与し、尿量、浸透性及びクレアチニンテストを行ったところ、抗利尿作用が認められた。

5) Nusynowitz ML et al. : Am J Med Sci.252(4),429-435,1966

3) 血液系に対する作用

20 名の健康成人と 2 名の重症 A 型血友病患者を対象に、アセトアミノフェン 975mg またはアスピリン 1g を投与し、止血時間及び血小板凝集について試験を行った結果、アセトアミノフェン投与群では、コントロール群との間に有意差はなく、血友病患者においても止血時間及び血小板凝集に変化は認められなかった⁶⁾。

6) Mielke CH Jr et al. : N Engl J Med.282(22),1270,1970

抗凝血薬を投与した患者 20 名に対し、アセトアミノフェン又はプラセボを各 10 名に投与して二重盲検法により試験を行った結果、アセトアミノフェンはプロトロンビン時間に有意な影響を与えなかった⁷⁾。

7) Antlitz AM et al. : Curr Ther Res.11(6),360-361,1969

112 名の抗凝血薬を投与した患者を対象に、アセトアミノフェンが抗凝血薬の抗凝血作用に及ぼす影響を二重盲検法を用いて試験した結果、アセトアミノフェン 650mg1 日 4 回投与を 2 週間続けると、プロトロンビン時間が平均 3.7 秒増加した⁸⁾。

8) Antlitz AM et al. : Curr Ther Res.10(10),501-507,1968

(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

<参考：外国人における成績>

発熱した乳幼児 150 人に対してアセトアミノフェン、アスピリン、サリチルアミドの 3 剤の解熱効果を比較したところ、アセトアミノフェンとアスピリンの効果に有意差はなかったが、両薬剤はサリチルアミドよりも高い効果が得られることが認められた⁹⁾。

9) Eden AN et al. : Amer J Dis Child.114,284-287,1967

整形外科領域において手術を受けた患者の術後の痛みに対して、アセトアミノフェン 1g とアスピリン 0.6g による鎮痛効果を見るために二重盲検法により比較した。その結果、アスピリンとアセトアミノフェンは、プラセボに対して有意差のある鎮痛効果を示したが、アスピリンとアセトアミノフェンの両薬剤の効果に有意差はなかった¹⁰⁾。

10) Parkhouse J et al. : Br J Anaeth.39(2),146-154,1967

373 名の分娩後の患者において、鎮痛剤を要求された時に、4 種類の薬剤の中から選ばせる方法で、プラセボ、アセトアミノフェン(600mg)、フェナセチン(600mg)、アスピリン(600mg)の分娩後痛に対する鎮痛効果を比較した。その結果 3 薬剤ともプラセボより有効であり、3 薬剤間の効果に有意差はなかった¹¹⁾。

11) Lasagna L et al. : J Pharmacol Exp Ther.155(2),296-300,1967

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験¹²⁾：

該当資料なし

<参考：外国人における成績>

骨格筋痛の患者 234 人に対してアセトアミノフェン 0.3 または 0.6g を 1 日 4 回に分けて投与し鎮痛効果を検討したところ、154 人(66%)の患者に有効な結果が得られた。

12) Batterman RC et al. : Fed Proc.14,316-317,1955

(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 :

平成 23 (2011)年 1 月 21 日に,用量拡大(1 回 1000mg, 1 日総量 4000mg まで)及び効能追加(変形性関節症)が承認された際,以下の承認条件が付された。

<承認条件>

本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから,協力の得られた高用量で長期投与を行う医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し,規制当局に報告すること。また,その発現状況等に変化が認められた場合は,必要な措置を講じるとともに,直ちに規制当局に報告すること。

上記承認条件に基づき,アセトアミノフェンとして 1 日総量 2400 ~ 4000mg で 4 週間以上継続投与された患者を対象に,肝機能への影響について特定使用成績調査を実施した。

(症例対象期間 : 平成 23 (2011)年 1 月 21 日~平成 25 (2013)年 4 月 30 日)

収集症例 735 例のうち 32 例を除外した 703 例を安全性解析対象症例とした。

肝機能異常の副作用発現率は 4.3% (30/703)であった。このうち,施設基準値上限の 3 倍を超える ALT 値の上昇は 1.0% (7/703)であった。肝機能異常以外の副作用発現率は 2.3% (16/703)であった。このうち,添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は,間質性肺疾患及び汎血球減少症の各 1 例であった。

本調査結果から,本剤の高用量での長期投与による重篤な肝障害のリスクを含む本剤の安全性について,現時点で大きな問題はないと判断された。

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

アニリン系解熱鎮痛消炎薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹³⁾：

解熱鎮痛薬。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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 解熱作用

アセトアミノフェンを 500mg/kg 経口投与したウサギと無投与のウサギにそれぞれ pyrogen を 2 μ g/kg または 10 μ g/kg を耳殻静脈内に投与し、発熱状態を比較したところアセトアミノフェン投与群では発熱の抑制がみられた¹⁴⁾。

マウス、ウサギ、*Escherichia coli* Communion 菌発熱ウサギにそれぞれアセトアミノフェンを投与したところ、アセトアミノフェンはマウス、ウサギの平常体温は下降させないが発熱ウサギにおいては、フェナセチンと同程度の解熱作用を示した¹⁵⁾。

エンドトキシン発熱ネコにサリチル酸ナトリウム(10～50mg/kg)もしくはアセトアミノフェン(10～50mg/kg)を静脈内に投与した結果、アセトアミノフェンでは10mg/kg投与で解熱効果が得られ、用量の増加に従い解熱効果は大きくなったが、サリチル酸ナトリウムにおいては10～35mg/kgの投与では解熱効果は得られなかった¹⁶⁾。

2) 鎮痛作用¹⁴⁾

ウサギの耳殻内面に対して通電を行いアセトアミノフェンの鎮痛作用を測定したところ、1000mg/kgの経口投与では10分後に鎮痛作用が現れ、40～45分後に最高に達し、その効果は数時間持続した。同量投与のマウスでは、四肢通電による測定で20分後より作用が現れ、60分後に最高に達し2～3時間後に正常に戻った。この際、他剤との比較を行った結果、アセトアミノフェンの鎮痛作用はアンチピリンよりも強力であった。

(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¹⁷⁾ :

2.4 ~ 6.4 $\mu\text{g/mL}$

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁷⁾ :

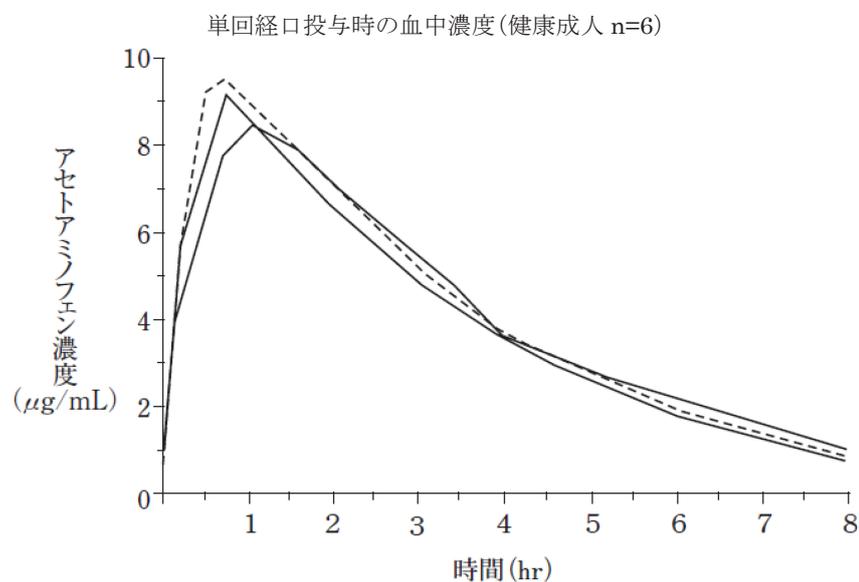
1 ~ 2 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

ヒトでは、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 時間後には血中からほとんど消失する。経口投与後のバイオアベイラビリティは約 90% と高く、消失半減期は 2.8 ~ 3.3 時間である。全身クリアランス及び分布容積は、それぞれ 5mL/min/kg, 0.95L/kg であるが、血漿たん白質結合率は 25 ~ 30% である¹³⁾。

<参考：外国人における成績>

健康な成人男性 6 名にアセトアミノフェン 1g 経口投与したときの血中濃度は 0.8 ~ 1 時間に最高値 8.7 ~ 9.4 $\mu\text{g/mL}$ を示し、血中濃度半減期は 2.4 時間であった¹⁸⁾。



健康成人 6 名による総合感冒薬中に含まれるアセトアミノフェンの血漿中濃度及び尿中排泄が調べられている。アセトアミノフェンを含むカプセル剤を経口投与(アセトアミノフェンとして 600mg)した際の血漿中アセトアミノフェン及び代謝物のグルクロン酸抱合体, 硫酸抱合体の薬物動態学的パラメータが, 力富等¹⁹⁾及び高橋等²⁰⁾により求められている。

アセトアミノフェン及び代謝物の薬物動態学的パラメータ

		Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-\infty} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)
アセトアミノフェン	力富等	0.8±0.3	4.3±1.2	12.9±4.5	14.5±5.2	2.0±0.4
	高橋等	0.9±0.4	4.6±1.8	15.7±3.2	18.3±4.3	2.8±0.8
グルクロン酸抱合体	力富等	1.8±0.3	3.4±0.7	16.3±2.8	22.7±7.9	4.1±3.6
	高橋等	1.8±0.3	3.0±0.8	15.2±2.9	20.7±4.7	3.2±0.9
硫酸抱合体	力富等	1.0±0.3	2.1±0.5	8.3±2.0	9.9±3.1	3.2±2.5
	高橋等	1.4±0.2	1.8±0.5	7.2±2.0	8.8±3.0	2.7±1.5

(4) 中毒域²¹⁾ :

300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上

(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¹³⁾ :

約 90%

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス¹³⁾ :

5mL/min/kg

(6) 分布容積¹³⁾ :

0.95L/kg

(7) 血漿蛋白結合率¹³⁾ :

25 ~ 30%

3. 吸収

ヒトでは、経口投与後速やかに消化管から吸収される¹³⁾。

腸肝循環：該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性¹⁷⁾ :

通過しやすい

(2) 血液—胎盤関門通過性¹⁷⁾ :

通過するとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性²²⁾ :

母親に本剤 650mg を 1 回投与すると、乳汁中の濃度は、1 ~ 2 時間後に最高 10 ~ 15 μ g/mL となるが、乳児の尿中にはアセトアミノフェンそのものも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。

(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²³⁾ :

該当資料なし

<参考>

イヌにアセトアミノフェンを 300mg/kg 経口投与し、2 時間後に、各組織中の濃度を測定したところ、脂肪組織を除いて、各組織にほぼ均一にアセトアミノフェンは分布していた。

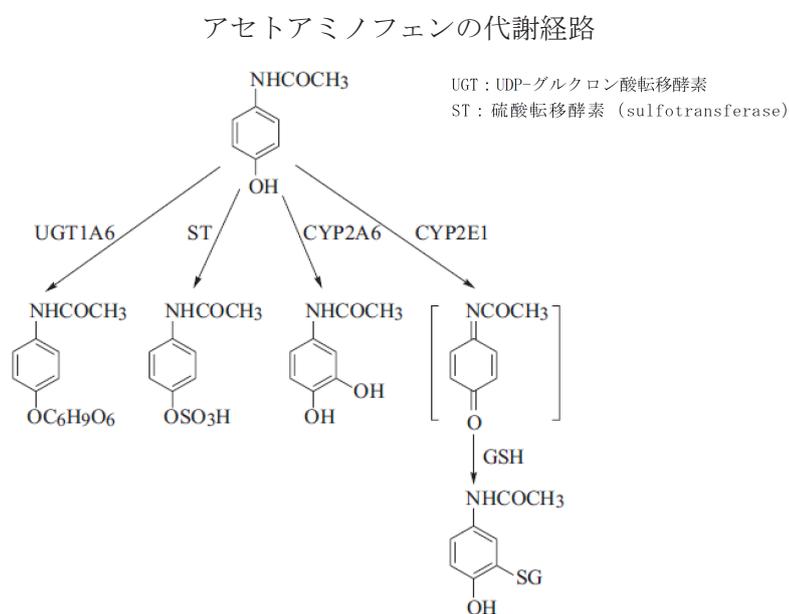
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁷⁾ :

ほとんどが肝で代謝される。ヒトに 1g を経口投与した場合、投与量の 3% が未変化体のままで排泄され、大部分は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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²⁴⁾ :

アセトアミノフェンは主に UDP-グルクロン酸転移酵素を補酵素としてグルクロン酸抱合をうけるが、他にも硫酸-転移酵素, CYP2A6, CYP2E1, グルタチオン S-転移酵素も代謝に関与している。



(3) 初回通過効果の有無及びその割合¹⁷⁾ :

あり (24.5 ~ 26.5%)

(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：

腎より排泄される¹⁷⁾。

健康成人 6 名に対して、300mg 経口投与したところ、アセトアミノフェンの排泄は速やかで、投与 1 時間後の尿中にアセトアミノフェン、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の排泄が認められ、投与後 12 時間又は 24 時間迄の投与量に対する尿中排泄率は、力富等¹⁹⁾及び高橋等²⁰⁾によれば約 70%である。

アセトアミノフェン及び代謝物の尿中排泄率

	力富等	高橋等
投与量	300mg	300mg
投与後時間	0 ~ 12hr	0 ~ 24hr
アセトアミノフェン	5.1% (3.0 ~ 9.7)	2.6% (1.5 ~ 3.8)
グルクロン酸抱合体	38.5% (29.2 ~ 47.7)	41.5% (37.1 ~ 46.9)
硫酸抱合体	24.6% (18.7 ~ 31.2)	27.8% (23.1 ~ 33.3)
総アセトアミノフェン	68.2% (59.7 ~ 77.1)	71.8% (64.6 ~ 78.2)

(2) 排泄率¹⁾：

健康成人 2 名に対しアセトアミノフェン 1950mg を経口投与したところ、投与後 24 時間の尿中に用量の 63%がグルクロン酸抱合体、34%が硫酸抱合体、3%がシステイン抱合体、1%が未変化体として排泄された。

(3) 排泄速度¹⁷⁾：

投与後 24 時間以内に用量の 90 ~ 100%が尿中に排泄される。

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²²⁾：

< 10mL/分

(2) 血液透析²²⁾ :

120mL/分(未変化体に対して),代謝産物も速やかに除去される。

(3) 直接血液灌流²²⁾ :

200mL/分

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、1日総量 1500mg 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。〔6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕の項参照)
- (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。〔6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕及び〔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) 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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。〕

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

〔V.治療に関する項目〕を参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 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)]
- (2) 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。]
- (3) 肝障害又はその既往歴のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。]
- (4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 腎障害又はその既往歴のある患者[腎機能が悪化するおそれがある。]
- (8) 心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (11) 高齢者([6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]及び[9.高齢者への投与]の項参照)
- (12) 小児等([6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]及び[11.小児等への投与]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) 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) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 発熱,疼痛の程度を考慮し投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 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及び小児等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) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるため、感染症を合併している患者に対して用いる場合には必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。([7.相互作用]の項参照)
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

- (7) 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、特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は、アセトアミノフェンが含まれていないか確認し、含まれている場合は併用を避けること。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。([1.警告内容とその理由]及び[13.過量投与]の項参照)
- (8) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (9) 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。1日総量1500mgを超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあつては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、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ずること。
- (10) 慢性疾患(変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(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
リチウム製剤 炭酸リチウム	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。

チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール(飲酒)	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。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
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	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

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：

- 1) ショック, アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック, アナフィラキシー(呼吸困難, 全身潮紅, 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投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 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(いずれも頻度不明)：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。
- 3) 喘息発作の誘発(頻度不明)：喘息発作を誘発することがある。
- 4) 劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸(いずれも頻度不明)：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。
- 5) 顆粒球減少症(頻度不明)：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。
- 6) 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。
- 7) 間質性腎炎, 急性腎障害(いずれも頻度不明)：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。

(3) その他の副作用：

	頻度不明
血液	チアノーゼ, 血小板減少, 血小板機能低下(出血時間の延長)等 ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振等
その他	過敏症 ^{注)}

注) このような症状(異常)があらわれた場合には投与を中止すること。

(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 :

[2.禁忌内容とその理由]

[5.慎重投与内容とその理由]

[8.副作用]の項参照

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) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 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まわると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- (3) 妊娠後期のラットに投与した実験で, 弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。

11. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験が少なく, 安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死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、本剤とこれら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>

- (1) 成人では、10～15g (150～250mg/kg)のアセトアミノフェンを一度に内服すると肝毒性 hepatotoxicity が起こり、20～25g またはそれ以上では致命的になる可能性がある。アセトアミノフェンによる急性中毒で最初の2日間に起こる症状は、消化管症状(悪心、腹痛、食欲不振)で、中毒の深刻さを思わせるものではない。肝障害の臨床的な診断は、中毒量を内服して2～4日以内に、右の肋骨下の痛み、圧痛を伴う肝腫、黄疸、凝固障害により明らかになる。腎障害や明らかな腎不全が起こることもある。肝臓の酵素の異常は一般には服用72～96時間後に起こる。これより後に肝性脳障害や凝固障害の悪化が起こると予後が悪い。
アセトアミノフェンの過量投与を治療する場合には、早期診断が大切である。服用4時間後までに活性炭を与えることができれば、アセトアミノフェンの吸収を50～90%まで抑制することができ、胃での解毒法としては適切である。胃洗浄は一般的にはすすめられない。肝障害の危険があるときにはN-アセチルシステイン N-acetylcysteine (NAC) (MUCOMYST, MUCOSIL, PARVOLEX)が処方される。アセトアミノフェン中毒の疑いがある場合には血液検査の結果を待たずにNACによる治療を開始し、血漿中のアセトアミノフェンの測定値から肝毒性の危険性の低いことが示されたならば、治療を終了する。活性炭があった場合でもNACはよく吸収されるので、活性炭とNACの相互作用を懸念して活性炭の投与をやめたり、NACの投与を遅らせたりしてはならない。NAC療法に加えて、集中的に支持的な治療を行う必要がある。これには、肝不全や腎不全が起こった場合の対応、意識混濁の場合の挿管などがある。肝不全により低血糖が起こることがあるため、血漿中グルコース濃度をモニターすべきである。劇症肝炎の場合は肝移植が必要であり、NAC治療を行っても重篤な肝障害が進行する場合は肝移植のできる医療機関に早期に連絡をすべきである²⁵⁾。
- (2) 海外規制当局から総合感冒剤等にアセトアミノフェンが含まれていることに気づかず、意図しない重複投与がなされ過量投与となりうる危険性について、注意喚起がなされており、本邦においても、過量投与になることを防ぐために記載した。
- (3) アセトアミノフェンを過量投与した際に発現した肝障害の軽減等にはアセチルシステインの投与が有効であるとの報告²⁶⁾があることから、その旨を追記した。

14. 適用上の注意

該当しない(現段階では定められていない)

15. その他の注意

- (1) 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)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。
- (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。

16. その他

該当しない

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^{15, 17)} :

動物	経口	腹腔内
マウス	640	400
ラット	3,700	—

- (2) 反復投与毒性試験²⁷⁾ :

マウス(B6C3F1)にアセトアミノフェンの5, 2.5, 1.25, 0.6及び0.3%混合飼料を経口投与したところ、5%及び2.5%の高投与群の大多数は10週以内に心筋梗塞あるいは肝臓萎縮で死亡した。
1.25%投与群では、41週後の屠殺時全例に肝線維症が認められた。

- (3) 生殖発生毒性試験²⁸⁾ :

妊娠前及び妊娠期間中、ラットにアセトアミノフェンを投与すると、その胎仔には染色体に異数性モザイク異常が誘起された。

- (4) その他の特殊毒性²⁷⁾ :

上記(2)の反復投与毒性試験の結果より最大耐量を0.6%混合飼料とし、0.6%及びその半量の0.3%混合飼料を雌雄のB6C3F1マウスに自由に摂取させ136週間飼育観察した結果、アセトアミノフェンに癌原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：劇薬
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存, 気密容器

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) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

[Ⅷ.1.警告内容とその理由]

[Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]

[Ⅷ.13.過量投与]の項参照

患者向医薬品ガイド：有り, くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

バラ：500g

7. 容器の材質

ポリエチレン袋, 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カロナール®原末, カロナール®錠 200, カロナール®錠 300, カロナール®錠 500, カロナール®細粒 20%, カロナール®細粒 50%, カロナール®シロップ 2%, カロナール®坐剤小児用 50, カロナール®坐剤 100, カロナール®坐剤 200, カロナール®坐剤 400

同効薬：フルフェナム酸アルミニウム, メフェナム酸等

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	承認年月日	承認番号
アセトアミノフェン 「JG」原末	2014年2月3日 (販売名変更による)	22600AMX00150000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
アセトアミノフェン 「JG」原末	2014年6月20日 (販売名変更による)	—

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

効能・効果及び用法・用量追加承認年月日：2007年9月28日

内容：「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果及び用法・用量の追加

効能・効果追加及び用法・用量拡大承認年月日：2011年1月21日

内容：

	変更前	変更後
効能・効果	(1) 頭痛, 耳痛, 症候性神経痛, 腰痛症, 筋肉痛, 打撲痛, 捻挫痛, 月経痛, 分娩後痛, がんによる疼痛, 歯痛, 歯科治療後の疼痛 (2) ~ (3) (省略)	(1) <u>下記の疾患並びに症状の鎮痛</u> 頭痛, 耳痛, 症候性神経痛, 腰痛症, 筋肉痛, 打撲痛, 捻挫痛, 月経痛, 分娩後痛, がんによる疼痛, 歯痛, 歯科治療後の疼痛, <u>変形性関節症</u> (2) ~ (3) (省略)
用法・用量	(1) の場合 通常, 成人にはアセトアミノフェンとして, 1回300~500mg, 1日900~1500mgを経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 (2) の場合 (省略) (3) の場合 通常, 乳児, 幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして, 体重1kgあたり1回10~15mgを経口投与する。投与間隔は4~6時間以上とし, 1日総量として60mg/kgを限度とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 成人の用量を超えない。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。	(1) の場合 通常, 成人にはアセトアミノフェンとして, 1回300~1000mgを経口投与し, 投与間隔は4~6時間以上とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1日総量として4000mgを限度とする。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 (2) の場合 (省略) (3) の場合 通常, 乳児, 幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして, 体重1kgあたり1回10~15mgを経口投与し, 投与間隔は4~6時間以上とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし, 成人の用量を超えない。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

_____部：削除箇所, _____部：追記改訂箇所

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1976年7月23日

内容：承認されている効能・効果及び用法・用量について、「有用性が認められるもの」と判定された。

再評価結果公表年月日：1994年9月8日

内容：「製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」と判定された。

	変更前	変更後
効能・効果	○感冒の解熱 ○頭痛, 歯痛, 歯科治療後の疼痛, 耳痛, 咽喉痛, 症候性神経痛, 腰痛症, 筋肉痛, 打撲痛, 捻挫痛, 月経痛, 分娩後痛, 癌による疼痛	① 頭痛, 耳痛, 症候性神経痛, 腰痛症, 筋肉痛, 打撲痛, 捻挫痛, 月経痛, 分娩後痛, がんによる疼痛, 歯痛, 歯科治療後の疼痛 ② 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)
用法・用量	アセトアミノフェンとして, 通常成人 1回 0.3～0.5g, 1日 0.9～1.5g を経口投与する。 なお, 年齢・症状により適宜増減する。	① の場合 通常, 成人にはアセトアミノフェンとして 1回 0.3～0.5g, 1日 0.9～1.5g を経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 ② の場合 通常, 成人にはアセトアミノフェンとして, 1回 0.3～0.5g を頓用する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 原則として 1日 2回までとし, 1日最大 1.5g を限度とする。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

※下線部再評価対象

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。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
アセトアミノフェン 「JG」原末	100673512	1141001X1118	620067312

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

1. 引用文献

- 1) Ameer B et al : Ann Intern Med.87,202-209,1977
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 3) 草野 素夫 : 新薬と治療.37,9-11,1958
- 4) Goulston K et al. : Gut.5,463-466,1964
- 5) Nusynowitz ML et al. : Am J Med Sci.252(4),429-435,1966
- 6) Mielke CH Jr et al. : N Engl J Med.282(22),1270,1970
- 7) Antlitz AM et al. : Curr Ther Res.11(6),360-361,1969
- 8) Antlitz AM et al. : Curr Ther Res.10(10),501-507,1968
- 9) Eden AN et al. : Amer J Dis Child.114,284-287,1967
- 10) Parkhouse J et al. : Br J Anaeth.39(2),146-154,1967
- 11) Lasagna L et al. : J Pharmacol Exp Ther.155(2),296-300,1967
- 12) Batterman RC et al. : Fed Proc.14,316-317,1955
- 13) 第十七改正日本薬局方解説書
- 14) 木村 健 他 : 東京医科大学雑誌,16(2),461-466,1958
- 15) 藤村 一 他 : 薬学研究.29(3),277-286,1957
- 16) Clark WG et al. : J Pharmacol Exp Ther.175(2),469-475,1970
- 17) 監修 厚生省薬務局研究開発振興課 : 日本薬局方 医薬品情報(JPDI), 48-53,2006
- 18) Malan J et al. : Br J Clin Pharmacol.19,843-845,1985
- 19) 力富 直人 他 : 医薬品研究.20(6),1173-1180,1989
- 20) 高橋 淳 他 : 化学療法の領域.6(9),167-175,1990
- 21) 遠藤 仁 : 腎と透析.19(1),17-23,1985
- 22) 堀岡 正義 他 : 薬剤投与情報 USP DI 日本語版(同朋舎).3-5,1985
- 23) Gwilt JR et al. : J Pharmacol.15(7),440-444,1963
- 24) 中山 佳都夫 他 : 薬局.50(10),2097-2105,1999
- 25) 監訳 高折 修二 他 : グッドマン・ギルマン薬理書 上 第11版.865-866,2007
- 26) Rudolph C.D.et al.(ed.) : Rudolph's Pediatrics,21st edition.McGraw-Hill,New York,pp.354-379,2003
- 27) 天羽 弘行 他 : 日本衛生学雑誌.40(2),567-573,1985
- 28) 鶴崎 孝男 他 : 日本衛生学雑誌.37(5),787-796,1982

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

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

(1) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1. 試験目的

アセトアミノフェン「JG」原末について、崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認するため試験を実施した。

2. 試験製剤

アセトアミノフェン「JG」原末(散剤)

3. 試験方法

・崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に散剤を 1g 入れ、約 55°C の温湯 20mL を吸い取り 10 分間自然放置する。10 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。

・通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管投与チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブ(8Fr.)の通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。

4. 試験結果

●崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
アセトアミノフェン「JG」原末	10 分以内に崩壊・懸濁しなかった。

●通過性試験結果

品目名	通過性
アセトアミノフェン「JG」原末	経管投与チューブ(8Fr.)の通過性試験を行ったが、チューブに入る前で製剤が詰まっていた。