

2017 年 1 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号：871141

## 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

**アセリオ<sup>®</sup> 静注液 1000mg バッグ**

acelio<sup>®</sup> Bag for Intravenous Injection 1000mg

アセトアミノフェン静注液

|                               |                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 形                           | 注射剤                                                                                                                                                                       |
| 製 剤 の 規 制 区 分                 | 劇薬<br>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 袋 100mL 中に日局アセトアミノフェンを 1000mg 含有                                                                                                                                        |
| 一 般 名                         | 和名：アセトアミノフェン（JAN）<br>洋名：Acetaminophen（JAN）                                                                                                                                |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | 製造販売承認年月：2016年9月20日<br>薬価基準収載年月日：2016年11月18日<br>発売年月日：2017年2月17日                                                                                                          |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名      | 製造販売元：テルモ株式会社                                                                                                                                                             |
| 医療情報担当者の<br>連絡先               | TEL. FAX.                                                                                                                                                                 |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                 | テルモ・コールセンター<br>0120-12-8195（9：00～17：45 土・日・祝日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="http://www.terumo.co.jp/medical/login.html">http://www.terumo.co.jp/medical/login.html</a> |

本 IF は 2016 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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 <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## I F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終版の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.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を掲載する医薬品総合機構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。
- ②IFの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総合機構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総合機構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．

（2016年4月改訂）

# 目 次

## I. 概要に関する項目

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

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 .....7
2. 用法及び用量 .....7
3. 臨床成績 .....10

## 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 .....19
2. 薬理作用 .....19

## 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 .....24
3. 吸収 .....26
4. 分布 .....27
5. 代謝 .....28
6. 排泄 .....29
7. トランスポーターに関する情報 .....30
8. 透析等による除去率 .....30

## 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 .....31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....32
5. 慎重投与内容とその理由 .....32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....33
7. 相互作用 .....34
8. 副作用 .....36
9. 高齢者への投与 .....37
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....38
11. 小児等への投与 .....38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....38
13. 過量投与 .....39
14. 適用上の注意 .....39

|                  |    |
|------------------|----|
| 15. その他の注意 ..... | 39 |
| 16. その他 .....    | 39 |

## IX. 非臨床試験に関する項目

|               |    |
|---------------|----|
| 1. 薬理試験 ..... | 40 |
| 2. 毒性試験 ..... | 41 |

## X. 管理的事項に関する項目

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 .....                          | 46 |
| 2. 有効期間又は使用期限 .....                    | 46 |
| 3. 貯法・保存条件 .....                       | 46 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 .....                    | 46 |
| 5. 承認条件等 .....                         | 47 |
| 6. 包装 .....                            | 47 |
| 7. 容器の材質 .....                         | 47 |
| 8. 同一成分・同効薬 .....                      | 47 |
| 9. 国際誕生年月日 .....                       | 47 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                    | 47 |
| 11. 薬価基準収載年月日 .....                    | 47 |
| 12. 効能又は効果追加，用法及び用量<br>変更追加等の年月日及びその内容 | 47 |
| 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日<br>及びその内容 .....   | 48 |
| 14. 再審査期間 .....                        | 48 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                    | 48 |
| 16. 各種コード .....                        | 48 |
| 17. 保険給付上の注意 .....                     | 48 |

## X I. 文献

|                   |    |
|-------------------|----|
| 1. 引用文献 .....     | 49 |
| 2. その他の参考文献 ..... | 53 |

## X II. 参考資料

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 .....   | 54 |
| 2. 海外における臨床支援情報 ..... | 56 |

## X III. 備考

|                |    |
|----------------|----|
| その他の関連資料 ..... | 57 |
|----------------|----|

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アセトアミノフェンは、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）と同じ非オピオイド系に分類されるアニリン系解熱鎮痛薬であり、日本を含む世界で50年以上前から臨床使用されている。

また、アセトアミノフェンは、小児から高齢者まで広く使用されるが、本邦のアセトアミノフェン製剤には経口製剤と坐剤が存在するものの、坐剤は小児用に限定されており、成人に使用可能な非経口投与製剤は存在しない。しかし、痛みや発熱はあらゆる状態の患者に発現する症状であり、様々な理由により経口製剤ないし坐剤の使用が適さない患者において、アセトアミノフェンの静注剤が新しい治療の選択肢として必要とされた。

このため、日本緩和医療学会及び日本緩和医療薬学会より厚生労働省に開発要望が提出され、2010年、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤は早期に国内開発が必要な医療上の必要性が高い医薬品であるとの結論となり、同年12月、厚生労働省よりテルモ株式会社に開発要請が出された。

この要請を受け、弊社は国内開発を行い、2013年6月に「経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱」を効能又は効果とする解熱鎮痛剤として、1バイアル100mL中にアセトアミノフェン1000mgを含有する「アセリオ静注液1000mg」の製造販売承認を取得した。その後、利便性向上のため、プラスチック製のソフトバックに充填した「アセリオ静注液1000mgバッグ」を開発し、2016年9月に製造販売承認を取得した。

なお、本剤は、2002年からBristol-Myers SquibbがPerfalgan®として欧州で販売を開始し、米国では2011年からCadence Pharmaceuticals, Inc. がOFIRMEV®として販売を開始している。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 本邦初\*のアセトアミノフェン静注剤である。  
アセトアミノフェンは、非オピオイド系に分類されるアニリン系解熱鎮痛薬である。  
\*テルモ(株)調べ
- ② 本剤とアセトアミノフェン経口製剤の薬物動態プロファイルは類似している。  
日本人健康成人男性に本剤を静脈内投与及びアセトアミノフェン錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは89.6%であった。  
(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照)
- ③ 本剤により重篤な肝障害を発現するおそれがある。  
アセトアミノフェンの高用量投与により重篤な肝障害が発現するおそれがある。また、本剤単独の過量投与のほか、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るため、意図しない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。  
(「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」の項参照)
- ④ 副作用  
国内において、本剤の副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していないが、アセトアミノフェン製剤の重大な副作用として以下が報告されている。  
いずれも頻度不明：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，急性腎不全  
(「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照)
- ⑤ バイアル製剤において、安全性情報の集積を目的とし、市販直後調査及び製造販売後調査（使用成績調査，乳幼児対象の特定使用成績調査）を実施中である。特に使用成績調査においては肝機能障害の好発時期を勘案した観察期間とし、有害事象の発現状況を調査中である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アセリオ静注液 1000mg バッグ

#### (2) 洋名

acelio Bag for Intravenous Injection 1000mg

#### (3) 名称の由来

有効成分であるアセトアミノフェンの名前の一部 (acetaminophen) と液剤 (liquid) に、痛み・発熱を取り除く (off) の意味を組み合わせ「アセリオ (acelio)」とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アセトアミノフェン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

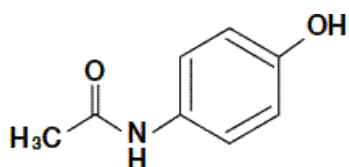
Acetaminophen (JAN)

Paracetamol (INN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_8H_9NO_2$

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 (INN)

### 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<sup>1)</sup>

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性<sup>1)</sup>

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<sup>2)</sup>

25℃，相対湿度 90%以上で，ごくわずかに吸湿する。

##### (4) 融点(分解点)，沸点，凝固点<sup>1)</sup>

融点 169～172℃

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>2)</sup>

pKa=9.5 (25℃)

##### (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<sup>3)</sup>

水溶液中の安定性：アセトアミノフェンが最も安定な pH は 5.0～6.0 である。

#### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

#### 4. 有効成分の定量法

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

区別: 注射剤 (溶液)

外観: 100mL 中にアセトアミノフェン 1000mg (10mg/mL) を充填したプラスチック製ソフトバッグ製剤である.

性状: 無色～微黄色澄明の液である.

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH: 5.0 ~ 6.0

浸透圧比: 約 1 (生理食塩液に対する比)

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 袋 100mL 中に日局アセトアミノフェンを 1000mg 含有

#### (2) 添加物

|               | 1 袋 100mL 中 |
|---------------|-------------|
| D-マンニトール      | 3850mg      |
| L-システイン塩酸塩水和物 | 25mg        |
| リン酸水素ナトリウム水和物 | 26mg        |
| 水酸化ナトリウム      | 適量          |
| 希塩酸           | 適量          |

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験名    | 保存条件                                         | 保存期間                  | 試験結果    |
|--------|----------------------------------------------|-----------------------|---------|
| 長期保存試験 | 25℃, 60%RH<br>(個包装未開封)                       | 24 カ月                 | 規格に適合した |
| 加速試験   | 40℃, 75%RH<br>(個包装未開封)                       | 6 カ月                  | 規格に適合した |
| 光安定性試験 | 室温, 散光 (D65 ランプ<br>照度 約 1900lux)<br>(個包装未開封) | 総照度 :<br>120 万 lux・hr | 規格に適合した |

測定項目：外観, pH, 確認試験, 含量 等

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

生理食塩液及び 5%ブドウ糖注射液を希釈液とした配合変化試験を実施した。その結果、本剤を 1/2, 1/5, 1/10 希釈し 20～25℃で 60 分間保存した場合、安定であることが確認された。また、本剤の希釈直後のみ浸透圧を測定したが、いずれも等張であった。

## 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

液体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

4-アミノフェノール

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

びん針又は注射針は、ゴム栓の刻印部にゆっくり、まっすぐ刺通すること。〔斜めに刺したり、同一箇所を繰り返し刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となる。〕

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

#### 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

経口製剤及び坐剤の投与が困難で、静注剤による緊急の治療が必要である場合等、静注剤の投与が臨床的に妥当である場合に本剤の使用を考慮すること。経口製剤又は坐剤の投与が可能になれば速やかに投与を中止し、経口製剤又は坐剤の投与に切り替えること。

#### (理由)

本剤は静注剤であり、その投与経路は侵襲的であるため、本剤の使用は静脈内投与が臨床的に適切である場合に限られるべきである。そこで、本剤の適正使用を推進するため設定した。

### 2. 用法及び用量

下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。

#### ＜成人における疼痛＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000mg を 15 分かけて静脈内投与し、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。

ただし、体重 50kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60mg/kg を限度とする。

#### ＜成人における発熱＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500mg を 15 分かけて静脈内投与し、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、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500mg を限度とする。

#### ＜2 歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱＞

通常、2 歳以上の幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 10～15mg を 15 分かけて静脈内投与し、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。

#### ＜乳児及び 2 歳未満の幼児における疼痛及び発熱＞

通常、乳児及び 2 歳未満の幼児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 7.5mg を 15 分かけて静脈内投与し、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 30mg/kg を限度とする。

#### (理由)

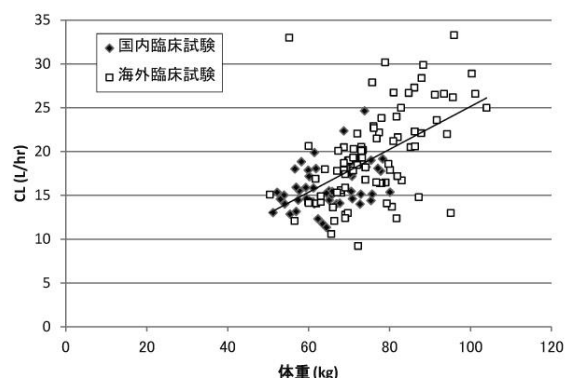
本剤の薬物動態プロファイルは経口製剤と類似しており、投与経路の違いによる安全性の大きな相違は示されていないことから、本剤の用法及び用量はアセトアミノフェン経口製剤の用法及び用量と同一を基本に設定した。

ただし、体重 50kg 未満の成人に対する用法・用量を新たに設定している点、乳児及び 2 歳未満の幼児に対する用法・用量が異なる点に注意が必要である。

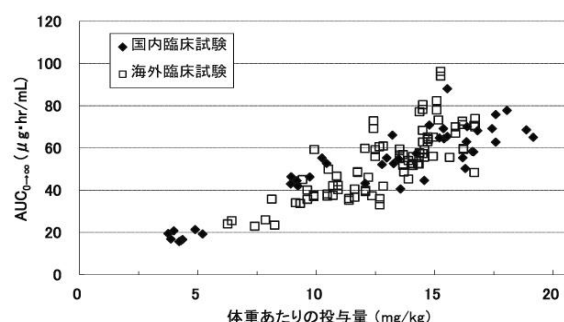
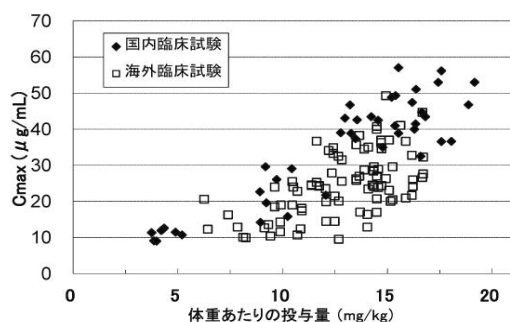
[体重 50kg 未満の成人に対する用法・用量について]

国内臨床薬理試験 (M-1106-11, M-1106-12 及び M-1106-13 試験) 及び海外臨床薬理試験 (98051C-CIS, CPI-APA-101 及び CPI-APA-103 試験) より得られたデータから、体重 50kg から 100kg の範囲内において、体重の増加とともに全身クリアランスが増加する傾向が認められ、 $C_{max}$  及び AUC と体重当たりの投与量に相関が認められた。そのため安全性確保の観点から、相対的に過量投与となることを避けるために、体重 50kg 未満の患者に対しては体重あたりの用量を設定することとし、海外の承認用量を踏まえ、上限用量をアセトアミノフェンとして 15mg/kg とした。

体重とクリアランスの関係



$C_{max}$  (左) 及び AUC (右) と体重あたりの投与量 (mg/kg) との関係



[乳児及び 2 歳未満の幼児に対する用法・用量について]

海外小児薬物動態試験の成績から 2 歳未満の小児においてクリアランスの低下が示されており、欧州においては乳児の 1 回用量は 7.5mg/kg に設定されている。

本邦における乳児及び 2 歳未満の幼児における本剤投与時の薬物動態データは得られていないが、外国人乳児では AUC が増加し、乳児に幼児、青年と同用量を投与した場合には血漿中濃度が上昇する可能性があることが示されており、成人で日本人と外国人の間に本剤の薬物動態に大きな相違は認められていないことを踏まえると、日本人乳児においても同様の現象が発現することが推測された。

そのため、安全性確保の観点から、欧州における用法・用量「新生児、乳児、幼児、体重 10 kg 未満の小児に対しては 1 回 7.5 mg/kg を、4 時間以上の間隔で投与し、1 日総量として 30 mg/kg を限度とする」を参考に、日本人乳児及び 2 歳未満の幼児に対する用法・用量を設定した。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の投与に際しては、投与速度を厳守すること（本剤の有効性及び安全性は本剤を 15 分かけて静脈内投与した臨床試験において確認されている）。なお、本剤の投与速度及び投与量により、循環動態に影響を及ぼすことが明らかに予想される患者には投与しないこと。

(2) 乳児、幼児及び小児の 1 回投与量の目安は下記のとおり。

| 体重   | 1 回投与量の目安   |
|------|-------------|
| 5kg  | 3.75 mL     |
| 10kg | 7.5 ～ 15 mL |
| 20kg | 20 ～ 30 mL  |
| 30kg | 30 ～ 45 mL  |

(3) 乳児、幼児及び小児に対する 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。

（理由）

(1) 本剤の投与に際し投与速度が厳守されるよう設定した。また、静脈内投与に一般的に共通する注意事項として、投与速度及び投与量による循環動態への影響が明らかに予想される患者に対して使用されることが無いよう設定した。

(2) 本剤は投与量の調節が容易に可能な剤形であることから、本剤がより適切に使用されるよう、体重あたりの投与量の目安を記載した。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料    ○：参考資料    —：非検討若しくは評価の対象とせず

##### <国内>

| 試験区分 | 試験名       | 対象                | 試験デザイン<br>対照の種類        | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要                                          |
|------|-----------|-------------------|------------------------|-----|-----|------|---------------------------------------------|
| 第Ⅰ相  | M-1106-11 | 日本人健康成人<br>(31 例) | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照 | —   | ◎   | ◎    | 単回投与における<br>薬物動態,安全性,<br>忍容性の確認             |
|      | M-1106-12 | 日本人健康成人<br>(20 例) | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照 | —   | ◎   | ◎    | 反復投与 (48 時間)<br>における薬物動態,<br>安全性,忍容性の確<br>認 |
|      | M-1106-13 | 日本人健康成人<br>(20 例) | 無作為化<br>非盲検<br>クロスオーバー | —   | ◎   | ◎    | 静注剤と経口製剤<br>の薬物動態,安全性,<br>忍容性の比較            |

##### <海外>

| 試験区分 | 試験名         | 対象                                    | 試験デザイン<br>対照の種類                | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要                                               |
|------|-------------|---------------------------------------|--------------------------------|-----|-----|------|--------------------------------------------------|
| 第Ⅰ相  | 98051C-CIS  | 外国人健康成人<br>(24 例)                     | 無作為化<br>非盲検<br>クロスオーバー         | —   | ○   | ○    | 薬物動態,安全性,<br>忍容性の比較                              |
|      | CPI-APA-101 | 外国人健康成人<br>(38 例)                     | 無作為化<br>非盲検<br>クロスオーバー         | —   | ○   | ○    | 静注剤と経口製剤<br>との薬物動態と<br>安全性の比較                    |
|      | CPI-APA-102 | 外国人小児<br>入院患者<br>(81 例)               | 無作為化<br>非盲検                    | —   | ○   | ○    | 小児での薬物動態<br>検討, 安全性                              |
|      | CPI-APA-103 | 外国人健康成人<br>(26 例)                     | 無作為化<br>クロスオーバー                | —   | ○   | ○    | 異なる製造所で<br>製造した製剤間の<br>比較, 2 用量での薬<br>物動態比較, 安全性 |
| 第Ⅲ相  | CN145-004   | 外国人成人<br>第三大臼歯抜歯<br>患者<br>(297 例)     | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照         | ○   | ○   | —    | 単回投与による<br>有効性 (鎮痛効果)<br>と安全性の比較                 |
|      | RC210 3 001 | 外国人成人<br>下顎第三大臼歯<br>抜歯患者<br>(152 例)   | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ又は<br>実薬対照 | ○   | ○   | —    | 単回投与による<br>有効性 (鎮痛効果)<br>と安全性の比較                 |
|      | RC210 3 002 | 外国人成人<br>股関節膝関節置換<br>術手術患者<br>(156 例) | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ又は<br>実薬対照 | ○   | ○   | —    | 反復投与による<br>有効性 (鎮痛効果)<br>と安全性の比較                 |
|      | CPI-APA-301 | 外国人成人<br>腹部産科手術患者<br>(331 例)          | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照         | ○   | ○   | —    | 反復投与による<br>有効性 (鎮痛効果)<br>と安全性の確認                 |
|      | CPI-APA-304 | 外国人成人<br>腹部内視鏡手術<br>患者<br>(244 例)     | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照         | ○   | ○   | —    | 反復投与による<br>有効性 (鎮痛効果)<br>と安全性の比較                 |

| 試験<br>区分    | 試験名         | 対象                                            | 試験デザイン<br>対照の種類        | 有効<br>性 | 安全<br>性 | 薬物<br>動態 | 概要                                                                               |
|-------------|-------------|-----------------------------------------------|------------------------|---------|---------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 第<br>Ⅲ<br>相 | CPI-APF-302 | 外国人健康成人<br>(60 例)                             | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照 | ○       | ○       | —        | エンドトキシン<br>誘 発 性 の 発 熱 に<br>対 する 有 効 性 (解 熱<br>効 果) と 安 全 性 の 確<br>認 (単回投与)      |
|             | CPI-APF-303 | 外国人健康成人<br>(105 例)                            | 無作為化<br>二重盲検<br>実薬対照   | ○       | ○       | —        | エンドトキシン<br>誘 発 性 の 発 熱 に<br>対 する 有 効 性 (解 熱<br>効 果) と 安 全 性 の<br>比 較 (単回投与)      |
|             | CPI-APA-351 | 外国人成人<br>入院患者<br>(213 例)                      | 無作為化<br>非盲検            | ○       | ○       | —        | 長 期 投 与 に よ る<br>有 効 性 (鎮 痛 効 果,<br>解 熱 効 果) と 安 全 性<br>の 比 較                    |
|             | RC210 3 006 | 外国人小児<br>単 径 ヘル ニ ア 他<br>患 者<br>(185 例)       | 無作為化<br>二重盲検<br>実薬対照   | ○       | ○       | —        | 小 児 患 者 に お け る<br>単 回 投 与 に よ る<br>有 効 性 (鎮 痛 効 果)<br>と 安 全 性 の 比 較             |
|             | CN145-001   | 外国人小児<br>感 染 症 に よ る 急 性<br>発 熱 患 者<br>(67 例) | 無作為化<br>二重盲検<br>実薬対照   | ○       | ○       | —        | 小 児 患 者 に お け る<br>単 回 投 与 に よ る<br>有 効 性 (解 熱 効 果)<br>と 安 全 性 の 比 較             |
|             | CPI-APA-352 | 外国人小児<br>急 性 疼 痛 又 は 発 熱<br>患 者<br>(100 例)    | 無作為化<br>非盲検            | ○       | ○       | —        | 小 児 患 者 に お け る<br>長 期 投 与 に よ る<br>安 全 性 と 有 効 性 (鎮<br>痛 効 果, 解 熱 効 果)<br>の 確 認 |

## (2) 臨床効果

本剤及びアセトアミノフェン経口製剤の薬物動態を比較した国内臨床薬理試験において、本剤で投与経路の違いに起因する  $C_{max}$  の増加、 $t_{max}$  の短縮が認められたが、投与後 30 分以降の血漿中アセトアミノフェン濃度は経口製剤と同様の推移を示すことが確認された。

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照)

そのため、有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

有効性及び安全性を指標とした臨床試験については、承認の際に提出された海外臨床試験データを以下に示す。

- 1) 歯科治療後の疼痛 (海外臨床試験) : RC210 3 001
- 2) 整形外科領域における術後の疼痛 (海外臨床試験) : RC210 3 002
- 3) 腹部内視鏡手術後の疼痛 (海外臨床試験) : CPI-APA-304
- 4) 小児科領域における術後の疼痛 (海外臨床試験) : RC210 3 006
- 5) 小児科領域における発熱 (海外臨床試験) : CN145-001

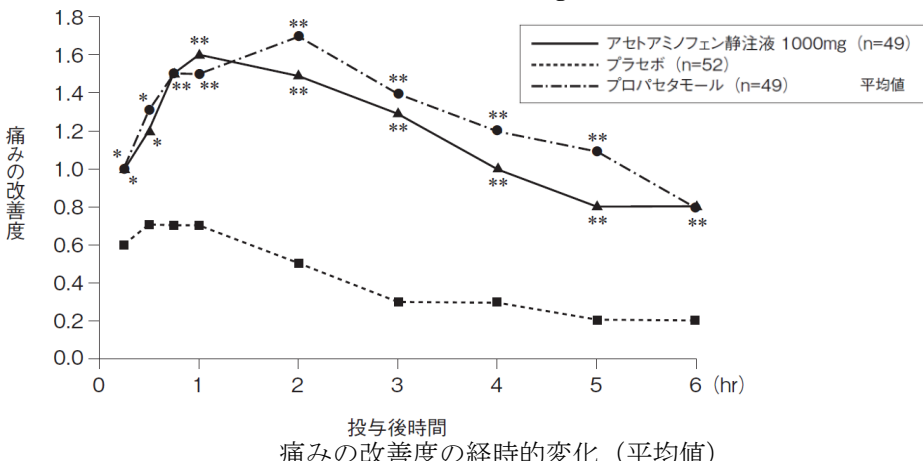
(注) 対照薬として用いられているプロパセタモールはアセトアミノフェンのプロドラッグであり、血漿エステラーゼにより速やかにアセトアミノフェンとジエチルグリシンに変換される (プロパセタモール 2000 mg は約 1000 mg のアセトアミノフェンに変換される)。国内未承認の医薬品であるため解析結果からは除外した。

1) 歯科治療後の疼痛 (第Ⅲ相臨床試験, 海外データ): RC210 3 001<sup>4)</sup>

| 試験デザイン   | 第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬対照単回投与試験                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|-----------------|------|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 対象       | 外国人成人下顎第三大臼歯抜歯患者 152 例（本剤投与群 51 例，プロパセタモール投与群 51 例，プラセボ投与群 50 例）                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 主な組み入れ基準 | ●下顎に埋伏した第三臼歯抜歯を予定している患者<br>●18 歳以上<br>●手術終了から 4 時間以内に痛みの強度 [0=none（無），1=mild（軽度），2=moderate（中等度），3=severe（重度）の 4 段階評価] が 2～3 の患者 など                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 主な除外基準   | ●他の痛みがある患者<br>●肝不全または進行性の腎不全の患者<br>●治験薬を投与する前 12 時間以内に NSAIDs や他の鎮痛剤を投与された患者 など                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 試験方法     | 本剤 100mL（アセトアミノフェンとして 1000mg），プロパセタモール 2000mg 又はプラセボ（生理食塩液）100mL を 15 分かけて単回静脈内投与した．レスキュー薬として，患者の要求時にイブプロフェン錠 <sup>注）</sup> を投与した．                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 主要評価項目   | 投与後 0.25～6 時間の各評価時の痛みの改善度 [0=none（無効），1=a little（軽度改善），2=moderate（中等度改善），3=a lot（改善），4=complete（著明改善）の 5 段階評価]                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 結果       | 有効性                                                                                                                                                                                                                                          | <p>痛みの改善度は，投与後 0.25～6 時間の各評価時において，いずれの時点においても，プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた（**p&lt;0.001，ANCOVA）．</p> <table><caption>痛みの改善度の経時的変化（平均値±標準偏差）</caption><thead><tr><th>投与後時間</th><th>アセトアミノフェン静注液 1000mg (n=51)</th><th>プラセボ (n=50)</th><th>プロパセタモール (n=51)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.25</td><td>2.1 ± 0.1</td><td>0.8 ± 0.1</td><td>0.8 ± 0.1</td></tr><tr><td>0.5</td><td>2.0 ± 0.1</td><td>0.6 ± 0.1</td><td>0.6 ± 0.1</td></tr><tr><td>1.0</td><td>1.5 ± 0.1</td><td>0.6 ± 0.1</td><td>0.6 ± 0.1</td></tr><tr><td>2.0</td><td>1.4 ± 0.1</td><td>0.3 ± 0.1</td><td>0.3 ± 0.1</td></tr><tr><td>3.0</td><td>1.1 ± 0.1</td><td>0.3 ± 0.1</td><td>0.3 ± 0.1</td></tr><tr><td>4.0</td><td>0.9 ± 0.1</td><td>0.2 ± 0.1</td><td>0.2 ± 0.1</td></tr><tr><td>5.0</td><td>0.8 ± 0.1</td><td>0.2 ± 0.1</td><td>0.2 ± 0.1</td></tr><tr><td>6.0</td><td>0.7 ± 0.1</td><td>0.1 ± 0.1</td><td>0.2 ± 0.1</td></tr></tbody></table> | 投与後時間       | アセトアミノフェン静注液 1000mg (n=51) | プラセボ (n=50) | プロパセタモール (n=51) | 0.25 | 2.1 ± 0.1 | 0.8 ± 0.1 | 0.8 ± 0.1 | 0.5 | 2.0 ± 0.1 | 0.6 ± 0.1 | 0.6 ± 0.1 | 1.0 | 1.5 ± 0.1 | 0.6 ± 0.1 | 0.6 ± 0.1 | 2.0 | 1.4 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | 3.0 | 1.1 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | 4.0 | 0.9 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 | 5.0 | 0.8 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 | 6.0 | 0.7 ± 0.1 | 0.1 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 |
|          | 投与後時間                                                                                                                                                                                                                                        | アセトアミノフェン静注液 1000mg (n=51)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | プラセボ (n=50) | プロパセタモール (n=51)            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 0.25     | 2.1 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.8 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.8 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 0.5      | 2.0 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.6 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.6 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 1.0      | 1.5 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.6 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.6 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 2.0      | 1.4 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.3 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.3 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 3.0      | 1.1 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.3 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.3 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 4.0      | 0.9 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.2 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.2 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 5.0      | 0.8 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.2 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.2 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 6.0      | 0.7 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                    | 0.1 ± 0.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0.2 ± 0.1   |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |
| 安全性      | <p>有害事象の発現率は，本剤投与群で 27.5%（14 例／51 例），プラセボ投与群で 28%（14 例／50 例）であった．主な有害事象は，本剤投与群でめまい（4 例），遅延性の術後痛（3 例），プラセボ投与群で頭痛（3 例），めまい（3 例）であった．</p> <p>重篤な有害事象を発現した被験者及び有害事象によって試験を中止した被験者はいずれの群にも認められなかった．また，生理学的検査値及び臨床検査値において，両群ともに大きな変化は認められなかった．</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                            |             |                 |      |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |     |           |           |           |

注) 本邦のイブプロフェン錠の効能又は効果は, 1. 関節リウマチ, 関節痛及び関節炎, 神経痛及び神経炎, 背腰痛, 頸腕症候群, 子宮付属器炎, 月経困難症, 紅斑(結節性紅斑, 多形滲出性紅斑, 遠心性環状紅斑)の消炎・鎮痛, 2. 手術並びに外傷後の消炎・鎮痛, 3. 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)の解熱・鎮痛である。

2) 整形外科領域における術後の疼痛 (第Ⅲ相臨床試験, 海外データ): RC210 3 002<sup>5)</sup>

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン   | 第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬対照反復投与試験                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 対象       | 外国人成人股関節膝関節全置換術手術患者 156 例 (本剤投与群 51 例, プロパセタモール投与群 52 例, プラセボ投与群 53 例)                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 主な組み入れ基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>●股関節または膝関節置換術を予定している患者</li> <li>●18 歳以上</li> <li>●術後に痛みの強度 [0=none (無), 1=mild (軽度), 2=moderate (中等度), 3=severe (重度) の 4 段階評価] が 2~3 の患者 など</li> </ul>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 主な除外基準   | <ul style="list-style-type: none"> <li>●コントロール不良の慢性疾患の患者</li> <li>●肝機能不全 (トランスアミナーゼが上限の 2 倍以上) の患者又は腎機能不全 (クレアチニンが 2.0mg/dl 以上) の患者</li> </ul> <p>治験薬を投与する前 8 時間以内に NSAIDs を投与された患者又は治験薬を投与する前 12 時間以内に他の鎮痛剤を投与された患者 など</p>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 試験方法     | <p>本剤 100mL (アセトアミノフェンとして 1000mg), プロパセタモール 2000mg 又はプラセボ (生理食塩液) 100mL を 6 時間毎 4 回, 1 回 15 分かけて術後 24 時間投与した.</p> <p>追加鎮痛薬として, モルヒネ静脈内投与 PCA (Patient Controlled Analgesia, 自己調節鎮痛) (1mg ボーラス投与, ロックアウト時間 6 分) を使用した. 十分な鎮痛が得られなければモルヒネ 2mg を静脈内にボーラス投与した.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 主要評価項目   | <p>投与後 0.25~6 時間の各評価時の痛みの改善度 [0=none (無効), 1=a little (軽度改善), 2=moderate (中等度改善), 3=a lot (改善), 4=complete (著明改善) の 5 段階評価]</p>                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 結果       | 有効性                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>痛みの改善度は, 投与後 0.25~6 時間の各評価時において, いずれの時点においても, プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた (*<math>p &lt; 0.05</math>, **<math>p &lt; 0.001</math>, ANCOVA).</p> <p>また, 本剤投与群では, プラセボ投与群に比して, 24 時間におけるモルヒネ使用総量が 33.2 % (モルヒネ消費量として 19 mg) 低下した.</p>  <p>痛みの改善度の経時的変化 (平均値)</p> |
|          | 安全性                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>有害事象の発現率は, 本剤投与群で 65.3% (32 例/49 例), プラセボ投与群で 61.5% (32 例/52 例) であった. 主な有害事象は, 本剤投与群で悪心 (13 例), 便秘 (10 例), 嘔吐 (6 例), プラセボ投与群で便秘 (12 例), 悪心 (7 例), 貧血 (7 例) であった.</p> <p>投薬との因果関係が疑われる重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった.</p>                                                                                                                                  |

### 3) 腹部内視鏡手術後の疼痛 (第Ⅲ相臨床試験, 海外データ): CPI-APA-304<sup>9)</sup>

|          |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン   |     | 第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 対象       |     | 外国人成人腹部内視鏡手術患者 244 例 (本剤 1000mg 投与群 92 例, 本剤 650mg 投与群 42 例, プラセボ 100mL 投与群 43 例, プラセボ 65mL 投与群 67 例)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 主な組み入れ基準 |     | <ul style="list-style-type: none"> <li>●腹部腹腔鏡下手術を予定している患者 (ただし腹腔鏡下減量手術 (胃バイパス術, 胃緊縛術等), 内臓切開無しの検査及び最小限の内臓切除のみ行う手術 (腹腔鏡下不妊手術等) については除外)</li> <li>●18 歳～80 歳</li> <li>●術後に痛みの強度 [0=none (無), 1=mild (軽度), 2=moderate (中等度), 3=severe (重度) の 4 段階評価] が 2～3 若しくは VAS (Visual Analogue Scale) の値が 40～70mm の患者 など</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 主な除外基準   |     | <ul style="list-style-type: none"> <li>●解熱剤の投与を必要とする発熱 (&gt;38.6℃) を有する患者</li> <li>●肝機能障害を有する患者</li> <li>●術中・術後に硬膜外オピオイドの投与若しくは硬膜外, 局所又は経皮ルートから局所麻酔薬の投与を受けた患者 など</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 試験方法     |     | <p>本剤 100mL (アセトアミノフェンとして 1000mg) を 6 時間毎 4 回, 若しくは 65mL (アセトアミノフェンとして 650mg) を 4 時間毎 6 回, 又はプラセボ (生理食塩液) 100mL を 6 時間毎 4 回, 若しくは 65mL を 4 時間毎 6 回, それぞれ 15 分かけて, 術後に 24 時間反復投与した.</p> <p>レスキュー薬として, 患者の要求時にモルヒネ静脈内投与, ハイドロモルフォン<sup>注)</sup> 静脈内投与, 速放モルヒネ又は速放オキシコドンを経口投与した.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 主要評価項目   |     | 本剤 1000mg 投与群における初回投与後 0.25～24 時間の痛みの強度 [0=none (無), 1=mild (軽度), 2=moderate (中等度), 3=severe (重度), の 4 段階評価] の差の加重合計                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 結果       | 有効性 | <p>本剤 1000 及び 650mg 投与における投与後 0.25～24 時間の痛みの強度差の加重合計は, プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた (<math>p &lt; 0.007</math> 及び <math>p &lt; 0.019</math>, ANCOVA).</p> <p>また, 患者の全体的な満足度において, 「極めて満足」又は「満足」と評価した患者の割合は, 本剤 1000 mg 及び 650 mg の両群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた. (<math>p &lt; 0.001</math> 及び <math>p &lt; 0.002</math>, CMH 検定).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|          | 安全性 | <p>有害事象の発現率は, 本剤 1000mg 投与群で 71.4% (65 例/91 例), 650mg 投与群で 65.1% (28 例/43 例), プラセボ投与群で 61.8% (68 例/110 例) であった. 治験薬と「関連性があるかもしれない」「関連する可能性が高い」若しくは「関連性あり」と判定された有害事象は, 本剤 1000mg 投与群では 7 例 8 件 (注入部位疼痛 3 件, 悪心 2 件, 腹部圧痛, 便秘及び頭痛各 1 件), 本剤 650mg 投与群では 1 例 1 件 (動悸), プラセボ投与群では 10 例 14 件 (便秘 3 件, 悪心及び頭痛各 2 件, 上腹部痛, 口内乾燥, 胸痛, 注入部位疼痛, トランスアミナーゼ上昇, 片頭痛及び発疹各 1 件) であった. バイタルサイン及び生理学的検査値は臨床的に重要な変化は認められなかった. ALT (Alanine Aminotransferase, アラニンアミノ基転移酵素) 及び AST (Aspartate Aminotransferase, アスパラギン酸アミノ基転移酵素) において, 臨床的に重要な (基準値上限の 3 倍を超える) 変化が認められた被験者は本剤投与群 2 例, プラセボ投与群 2 例であった.</p> <p>いずれの場合も, ALT 及び AST の値が術後治験薬投与前に正常値を超え, 投与期間中に上昇し, その後正常値に戻った.</p> |

注) ハイドロモルフォンは 2017 年 1 月現在本邦未発売

4) 小児科領域における術後の疼痛 (第Ⅲ相臨床試験, 海外データ) : RC210 3 006<sup>7)</sup>

| 試験デザイン   |                                                                                                                                                | 第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬対照単回投与試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|------|----|----|-----|----|----|---|----|----|---|----|----|---|----|----|---|----|----|---|----|----|---|----|----|
| 対象       |                                                                                                                                                | 外国人小児単径ヘルニア若しくは睾丸瘤手術患者 185 例（本剤投与群 96 例、プロパセタモール投与群 89 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 主な組み入れ基準 |                                                                                                                                                | ●単純片側単径ヘルニア修復術若しくは睾丸瘤手術を予定している患者<br>●1 歳～12 歳<br>●術後の朝スクリーニング時に治験責任医師が VAS（Visual Analogue Scale）の値を評価し、30mm 以上であった患者 など                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 主な除外基準   |                                                                                                                                                | ●コントロール不良の喘息患者<br>●治験薬の代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性のある疾患の患者<br>●治験薬投与前 12 時間以内に NSAIDs 及び他の鎮痛剤の投与を受けた患者 など                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 試験方法     |                                                                                                                                                | 本剤 1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして 15 mg/kg）又はプロパセタモール 30mg/kg を 15 分かけて単回投与した。<br>レスキュー薬として、患者の要求時にナルブフィン <sup>注1）</sup> を投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 主要評価項目   |                                                                                                                                                | ●投与後 0.25～6 時間の痛みの強度〔患者が自己評価できる場合は患者自身が評価した VAS の値。患者が自己評価できない場合は、治験責任医師が OPS <sup>注2）</sup> （Objective Pain Scale、客観的痛み評価）を指標に評価した VAS の値〕の差<br>●本剤投与後に 1 件以上の有害事象を発現した患者数                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 結果       | 有効性                                                                                                                                            | 投与後 0.25～6 時間の各評価時点における痛みの強度を VAS スケールで医療従事者及び患者が評価したところ、いずれの時点においても痛みの強度の減弱による疼痛の軽減が認められた。<br><div><p>(VAS、mm)</p><table><thead><tr><th>投与後時間 (hr)</th><th>治験責任医師による評価 (VAS, mm)</th><th>患者による評価 (VAS, mm)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.25</td><td>26</td><td>21</td></tr><tr><td>0.5</td><td>38</td><td>32</td></tr><tr><td>1</td><td>39</td><td>34</td></tr><tr><td>2</td><td>41</td><td>36</td></tr><tr><td>3</td><td>42</td><td>39</td></tr><tr><td>4</td><td>41</td><td>39</td></tr><tr><td>5</td><td>41</td><td>39</td></tr><tr><td>6</td><td>41</td><td>40</td></tr></tbody></table><p>痛みの強度差</p><p>投与後時間</p><p>痛みの強度差の経時的変化（平均値）</p></div> | 投与後時間 (hr)        | 治験責任医師による評価 (VAS, mm) | 患者による評価 (VAS, mm) | 0.25 | 26 | 21 | 0.5 | 38 | 32 | 1 | 39 | 34 | 2 | 41 | 36 | 3 | 42 | 39 | 4 | 41 | 39 | 5 | 41 | 39 | 6 | 41 | 40 |
|          | 投与後時間 (hr)                                                                                                                                     | 治験責任医師による評価 (VAS, mm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 患者による評価 (VAS, mm) |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 0.25     | 26                                                                                                                                             | 21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 0.5      | 38                                                                                                                                             | 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 1        | 39                                                                                                                                             | 34                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 2        | 41                                                                                                                                             | 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 3        | 42                                                                                                                                             | 39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 4        | 41                                                                                                                                             | 39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 5        | 41                                                                                                                                             | 39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 6        | 41                                                                                                                                             | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |
| 安全性      | 本剤投与によって有害事象が一つ以上観察された患者の割合は 21.1%(95 例／20 例)であった。そのうち主な有害事象は、注入部位疼痛 14 例、嘔吐 5 例であった。また、本剤投与によって、重篤な有害事象を発現した被験者及び有害事象によって試験を中止した被験者は認められなかった。 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                       |                   |      |    |    |     |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |   |    |    |

注 1) ナルブフィンは 2017 年 1 月現在本邦未発売

注 2) OPS (Objective Pain Scale, 客観的痛み評価) : 5 つの指標 (①口話・ボディランゲージ②最高血圧③泣く④動き⑤興奮) を, 各 0～2 ポイント (計 0～10 ポイント) で評価したもの.

5) 小児科領域における発熱（第Ⅲ相臨床試験，海外データ）：CN145-001<sup>8)</sup>

| 試験デザイン     |                                 | 第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬対照単回投与試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|----------------------|-----|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|
| 対象         |                                 | 外国人小児感染症による急性発熱（直腸体温 38.5～41℃）患者 67 例(本剤投与群 35 例，プロパセタモール投与群 32 例)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 主な組み入れ基準   |                                 | ●感染症による急性発熱（直腸体温 38.5～41℃）のある小児患者<br>●生後 1 カ月～12 歳 など                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 主な除外基準     |                                 | ●熱性痙攣の既往がある患者<br>●アセトアミノフェン，プロパセタモール，イブプロフェン，アスピリン及び類縁化合物の禁忌に該当する患者<br>●治験薬投与前 4 時間以内にアセトアミノフェン，他の解熱剤，ステロイド又はジアゼパムを投与した患者若しくは 24 時間以内に抗生物質を投与した患者など                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 試験方法       |                                 | 本剤 1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして 15 mg/kg）又はプロパセタモール 30mg/kg を 15 分かけて単回投与した。<br>体温が 41℃以上になった場合若しくはベースラインより 0.5℃以上体温が上昇した場合にレスキュー薬としてイブプロフェン 10mg/kg 若しくはアスピリン 10mg/kg を投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 主要評価項目     |                                 | 投与後 0.25～6 時間の最大体温降下温度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 結果         | 有効性                             | <p>ベースライン時の平均体温 39.4±0.7℃に対し，本剤投与後 6 時間までの平均最大体温降下温度は 1.93±0.77℃であった。</p> <p>本剤投与後 6 時間までの体温変化を評価したところ，投与後 0.5～3 時間にかけて持続的な体温の低下が認められた。</p> <p>また患者の全体的な満足度は治験責任医師によって評価され，本剤投与群において「極めて満足」又は「満足」と評価した割合は 72.7 %であった。</p> <div><p>体温低下の推移（平均値）</p><table><thead><tr><th>投与後時間 (hr)</th><th>アセトアミノフェン静注液 1000mg (n=33) (°C)</th><th>プロパセタモール (n=32) (°C)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.5</td><td>0.4</td><td>0.5</td></tr><tr><td>1</td><td>0.9</td><td>1.1</td></tr><tr><td>2</td><td>1.5</td><td>1.6</td></tr><tr><td>3</td><td>1.7</td><td>1.8</td></tr><tr><td>4</td><td>1.4</td><td>1.6</td></tr><tr><td>5</td><td>1.1</td><td>1.3</td></tr><tr><td>6</td><td>0.9</td><td>1.1</td></tr></tbody></table></div> | 投与後時間 (hr) | アセトアミノフェン静注液 1000mg (n=33) (°C) | プロパセタモール (n=32) (°C) | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 1 | 0.9 | 1.1 | 2 | 1.5 | 1.6 | 3 | 1.7 | 1.8 | 4 | 1.4 | 1.6 | 5 | 1.1 | 1.3 | 6 | 0.9 | 1.1 |
| 投与後時間 (hr) | アセトアミノフェン静注液 1000mg (n=33) (°C) | プロパセタモール (n=32) (°C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 0.5        | 0.4                             | 0.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 1          | 0.9                             | 1.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 2          | 1.5                             | 1.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 3          | 1.7                             | 1.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 4          | 1.4                             | 1.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 5          | 1.1                             | 1.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
| 6          | 0.9                             | 1.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |
|            | 安全性                             | 有害事象の発現率は，本剤投与群で 14.3 %（5 例／35 例）であった。そのうち主な有害事象は，局所の有害事象（痛みもしくは反応）2 例，嘔吐 1 例であった。また，本剤投与による生理学的検査値及び臨床検査値の異常及び中止に至る有害事象は認められなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                                 |                      |     |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |   |     |     |

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験 : M-1106-11<sup>9)</sup>

日本人健康成人男性に本剤 30, 65, 100mL (アセトアミノフェンとして 300, 650, 1000mg, 各 n=8, 9, 8, 計 n=25) 及びプラセボ (生理食塩液) 30, 65, 100mL (各 n=2, 計 n=6) をいずれも 15 分かけて静脈内投与した。発現した有害事象は、本剤 300mg 投与群で 1 例 2 件 (傾眠, 血管処置合併症), 本剤 650mg 投与群で 1 例 1 件 (紫斑), プラセボ投与群で 2 例 2 件 (頭痛, 処置によるめまい) であり, いずれも軽度であった。これらの有害事象のうち, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は, 傾眠 (300mg 投与群) 及び頭痛 (プラセボ投与群), 計 2 例 2 件であった。臨床検査値に関しては, 治験薬を投与した全被験者の個体別推移において, 特定の傾向は認められず検査値の異常変動も認められなかった。本試験では, 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象を発現した被験者は認められず, 発現した有害事象についても, 各投与群において, 発現数, 程度, 因果関係などの傾向に臨床的意味のある差異はみられなかった。

#### 2) 反復投与試験 : M-1106-12<sup>9)</sup>

日本人健康成人男性に本剤 65mL, 100mL [アセトアミノフェンとして 650mg (1 日 6 回 4 時間毎) 又は 1000mg (1 日 4 回 6 時間毎), 各 n=8, 計 n=16], プラセボ (生理食塩液) 65mL (1 日 6 回 4 時間毎), 100mL (1 日 4 回 6 時間毎) (各 n=2, 計 n=4) を 2 日間反復静脈内投与した。発現した有害事象は, 本剤 650mg 投与群で 3 例 3 件 (そう痒症, 傾眠, 血管処置合併症), 本剤 1000mg 投与群で 2 例 3 件 (そう痒症 1 件, 不安 2 件), プラセボ投与群で 0 件であり, いずれも軽度で無処置で消失した。これらのうち, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 650mg 投与群で 1 例 1 件 (傾眠) であった。臨床検査値に関しては, 治験薬を投与した全被験者の個体別推移において, 特定の傾向は認められず検査値の異常変動も認められなかった。本試験では, 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象を発現した被験者は認められず, 発現した有害事象についても, 各投与群において, 発現数, 程度, 因果関係などの傾向に臨床的意味のある差異はみられなかった。

### (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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノフェノール系化合物：フェナセチン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アセトアミノフェンの作用の正確な部位や作用機序は完全には解明されていないが、解熱作用は視床下部の体温調節中枢への作用に起因するとされ、鎮痛作用は視床と大脳皮質に作用して痛覚閾値を上昇させることによると考えられている。作用機序としては、中枢神経系に作用し、プロスタグランジン合成、カンナビノイド受容体系又はセロトニン作動系などに影響を及ぼすと考えられている。一方、末梢での作用は弱いとされている<sup>10)</sup>。

＜作用部位及びプロスタグランジン合成系への影響＞

- ラットにサブスタンスPを髄腔内投与すると、末梢の侵害受容体とは無関係に痛覚過敏が引き起こされる。経口投与によりアセトアミノフェン300 mg/kgを前投与しておくと、中枢性の痛覚過敏が顕著に抑制され、脳脊髄液中のPGE<sub>2</sub>産生量が減少した。アセトアミノフェンを髄腔内投与（10～200μg）しても同様に痛覚過敏の抑制が用量依存的にみられ、その有効用量は経口投与の有効用量に対し非常に少量であった<sup>11)</sup>。
- アセトアミノフェンは、ラットの後足に痛み刺激を与えた後に生じる脊髄中のPGE<sub>2</sub>増加を阻害した<sup>12)</sup>。
- ネコにアセトアミノフェンを腹腔内投与したところ、解熱反応と同時に脳脊髄液中のPGE<sub>1</sub>様物質の濃度が低下した<sup>13)</sup>。
- マウスにアセトアミノフェンを腹腔内投与したところ、100～300mg/kgの用量で、用量依存的に体温が低下し、最大用量で体温低下と脳内PGE<sub>2</sub>濃度低下との間に、明確な相関が示された<sup>14)</sup>。

＜カンナビノイド（CB）受容体系への影響＞

- CB<sub>1</sub>受容体特異的拮抗剤はアセトアミノフェンの鎮痛効果を減弱させ、CB<sub>1</sub>受容体ノックアウトマウスでもこの鎮痛効果が失われるが、アセトアミノフェン自体はCB<sub>1</sub>受容体に結合しない<sup>15)</sup>。

＜セロトニン作動系への影響＞

- セロトニン神経毒処理によりセロトニン作動性延髄脊髓路を障害したラットにおいてアセトアミノフェンへの反応が低下することが示され、アセトアミノフェンの鎮痛作用にセロトニンを介する経路が関係していることが示唆された<sup>16)</sup>。
- ラットのホットプレート試験では、パラクロロフェニルアラニンを用いて中枢神経系でセロトニンを枯渇させた際に、アセトアミノフェンの鎮痛作用が阻害された<sup>17)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### ●フェニルベンゾキノン誘発ライジングモデルにおける検討 (マウス) <sup>18)</sup>

雄マウスを用いて、フェニルベンゾキノン腹腔内投与による侵害受容反応に対するアセトアミノフェン単回静脈内投与の作用を評価したところ、鎮痛作用を示した。ID<sub>50</sub> (溶媒を投与した対照群における侵害受容反応の平均値を0%阻害とした時の侵害受容反応の50%阻害用量) は39.0 mg/kgであった。

### 〈参考〉

様々な疼痛及び発熱モデル動物におけるアセトアミノフェンの薬理学的活性について、下表に要約する。薬理活性は50%有効用量 (ED<sub>50</sub>) で表した。

| 試験                                            | 動物種 | 経路  | ED <sub>50</sub><br>(mg/kg) |
|-----------------------------------------------|-----|-----|-----------------------------|
| 鎮痛活性                                          |     |     |                             |
| 超音波疼痛発声 <sup>19)</sup>                        | ラット | 静脈内 | 200 <sup>注)</sup>           |
| フェニルベンゾキノン誘発ライジング <sup>20)</sup>              | マウス | 経口  | 125                         |
| フェニルベンゾキノン誘発ライジング <sup>21)</sup>              | マウス | 腹腔内 | 228                         |
| 尾部電気刺激 <sup>21)</sup>                         | マウス | 経口  | 186                         |
| 解熱活性                                          |     |     |                             |
| ビール酵母誘発発熱 <sup>21)</sup>                      | ラット | 経口  | 104                         |
| 志賀赤痢菌誘発発熱 <sup>13)</sup><br>(第3脳室カニューレを用いて注入) | ネコ  | 腹腔内 | 50 <sup>注)</sup>            |

注) 薬理活性が認められた投与用量

## (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

疼痛における  $EC_{50}$  : 10~17 $\mu\text{g/mL}$ <sup>22,23)</sup>

小児発熱における  $EC_{50}$  : 約 5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>24)</sup>

#### (2) 最高血中濃度到達時間

日本人健康成人男性を被験者とした国内臨床薬理試験のいずれにおいても、投与量に関わらず、本剤投与開始後 15 分 (= 投与終了直後) に最高血中濃度に到達した。

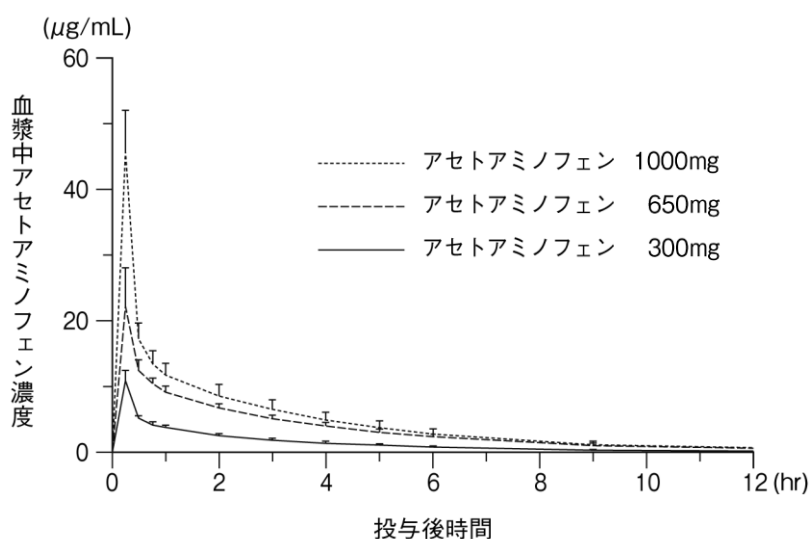
(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 日本人健康成人男性における単回静脈内投与時の薬物動態<sup>9)</sup>

日本人健康成人男性に本剤 30, 65, 100mL (アセトアミノフェンとして 300, 650, 1000mg) をいずれも 15 分かけて静脈内投与したとき、用量にかかわらず、血漿中アセトアミノフェン濃度は投与終了直後に  $C_{\max}$  に達した後、約 2.5 時間の  $t_{1/2}$  で低下した。300mg から 1000mg の用量範囲で、血漿中アセトアミノフェン濃度の  $C_{\max}$  及び AUC は用量に比例して増加し、線形性が認められた。

血漿中アセトアミノフェン濃度推移 (平均値 + 標準偏差)



血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

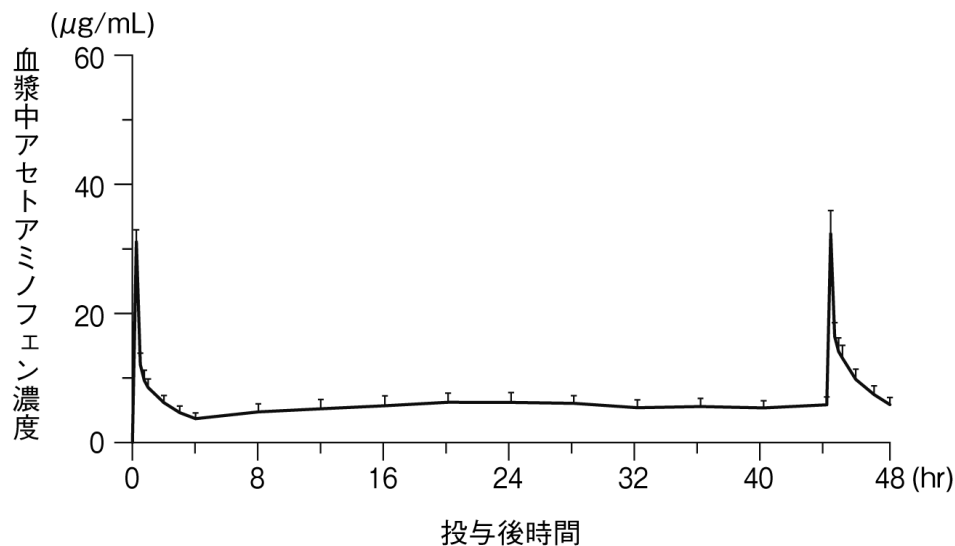
| 用量      | 平均値[標準偏差], 例数=8                                            |                                    |                   |                  |                    |
|---------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|         | AUC <sub>0-t</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | $C_{\max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(hr) | CL<br>(L/hr/kg)  | $t_{\max}$<br>(hr) |
| 300 mg  | 17.38<br>[1.87]                                            | 11.06<br>[1.37]                    | 2.79<br>[0.28]    | 0.238<br>[0.033] | 0.25<br>[0.0]      |
| 650 mg  | 44.29<br>[4.15]                                            | 22.35<br>[5.72]                    | 2.83<br>[0.37]    | 0.212<br>[0.029] | 0.25<br>[0.0]      |
| 1000 mg | 59.72<br>[10.83]                                           | 46.17<br>[5.93]                    | 2.59<br>[0.20]    | 0.253<br>[0.042] | 0.25<br>[0.0]      |

## 2) 日本人健康成人男性における反復静脈内投与時の薬物動態<sup>9)</sup>

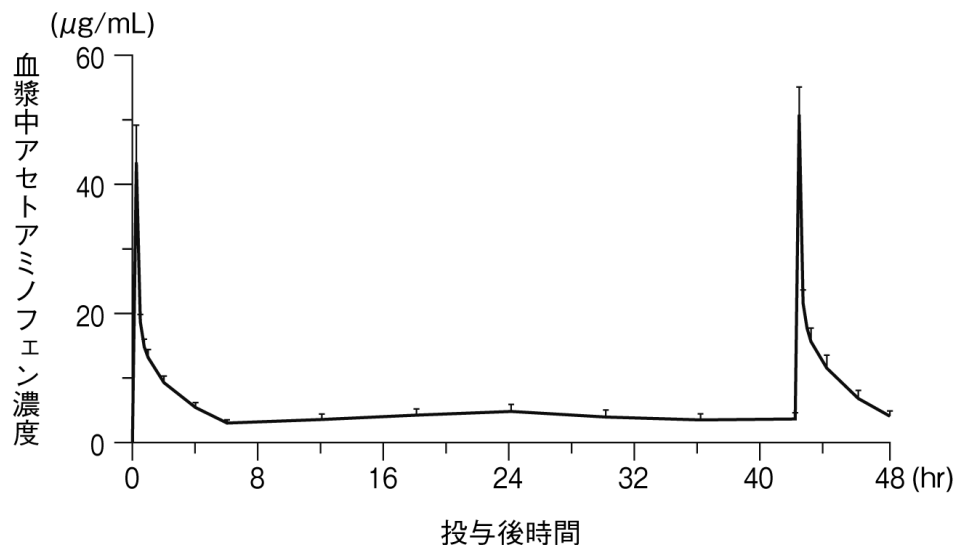
日本人健康成人男性に本剤 65mL (アセトアミノフェンとして 650mg) を 1 日 6 回 (4 時間毎) 2 日間反復静脈内投与 (投与速度 65mL/15 分), 又は本剤 100mL (アセトアミノフェンとして 1000mg) を 1 日 4 回 (6 時間毎) 2 日間反復静脈内投与 (投与速度 100mL/15 分) したとき, 血漿中アセトアミノフェン濃度は下図のように推移し, 薬物動態パラメータは下表に示すとおりであった. いずれも反復投与開始後 12 時間までに定常状態に達し, 蓄積性は認められなかった.

なお, 下図に示す本剤 650mg を 4 時間毎反復投与した時の初回投与開始後 4~44 時間の血漿中アセトアミノフェン濃度は, 各々 2~12 回目投与開始直前の測定値 (トラフ値) であり, 本剤 100mL (アセトアミノフェンとして 1000mg) を 6 時間毎反復投与した時の初回投与開始後 6~42 時間の血漿中アセトアミノフェン濃度は, 各々 2~8 回目投与開始直前の測定値 (トラフ値) である.

本剤 65mL を 4 時間毎反復投与した時の血漿中アセトアミノフェン濃度推移  
(平均値+標準偏差)



本剤 100mL を 6 時間毎反復投与した時の血漿中アセトアミノフェン濃度推移  
(平均値+標準偏差)



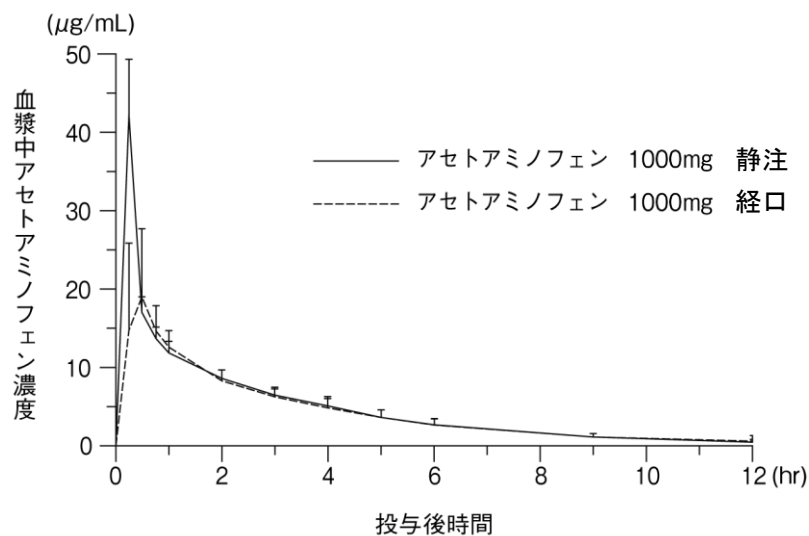
血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

| 用量      | 投与<br>(回) | 平均値[標準偏差], 例数=8                                          |                                          |                          |                  |                          |
|---------|-----------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
|         |           | AUC <sub>t</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL<br>(L/hr/kg)  | t <sub>max</sub><br>(hr) |
| 650 mg  | 1         | 30.66<br>[4.62]                                          | 31.22<br>[1.95]                          | 2.53<br>[0.32]           | 0.244<br>[0.033] | 0.25<br>[0.0]            |
|         | 12        | 44.34<br>[6.42]                                          | 32.47<br>[3.47]                          | 2.61<br>[0.21]           | 0.241<br>[0.021] | 0.25<br>[0.0]            |
| 1000 mg | 1         | 52.35<br>[5.77]                                          | 42.05<br>[7.13]                          | 2.39<br>[0.14]           | 0.274<br>[0.035] | 0.25<br>[0.0]            |
|         | 8         | 64.37<br>[11.31]                                         | 49.23<br>[5.28]                          | 2.65<br>[0.32]           | 0.268<br>[0.038] | 0.25<br>[0.0]            |

3) 日本人健康成人男性における本剤と経口製剤の薬物動態比較<sup>25)</sup>

日本人健康成人男性に本剤 100mL とアセトアミノフェン経口製剤（いずれもアセトアミノフェンとして 1000mg）をクロスオーバー法により単回投与（本剤の投与速度 100mL/15 分）したとき、血漿中アセトアミノフェン濃度は下図のように推移し、薬物動態パラメータは下表に示すとおりであった。C<sub>max</sub> の増加、t<sub>max</sub> の短縮はあったが、投与後 30 分以降の血漿中濃度は経口製剤と同様の推移を示し、AUC や t<sub>1/2</sub>、尿中代謝物プロファイル等その他薬物動態パラメータに投与経路による違いは認められなかった。

血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均値±標準偏差）



血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

| 投与薬剤                             | 例数 | 平均値[標準偏差]                                                  |                                          |                          |                  |                          |
|----------------------------------|----|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
|                                  |    | AUC <sub>0-t</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL<br>(L/hr/kg)  | t <sub>max</sub><br>(hr) |
| アセトアミノフェン静注液<br>(1000mg, 1 バイアル) | 19 | 60.01<br>[8.66]                                            | 43.01<br>[6.62]                          | 2.72<br>[0.38]           | 0.256<br>[0.037] | 0.25<br>[0.0]            |
| アセトアミノフェン錠<br>(200mg, 5 錠)       | 20 | 53.62<br>[9.87]                                            | 23.56<br>[8.51]                          | 2.78<br>[0.47]           | 0.285<br>[0.051] | 0.49<br>[0.24]           |

※アセトアミノフェン錠の CL は CL/F とする

#### 4) 小児及び成人における薬物動態パラメータ（外国人データ）<sup>26)</sup>

本剤を小児集団（外国人）に 1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして 15mg/kg）及び成人（外国人）に 100mL（アセトアミノフェンとして 1000 mg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを以下に要約する。

| サブ<br>集団 | 平均値 [標準偏差]                                  |                                          |                   |                 |                           |
|----------|---------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|
|          | AUC<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(hr) | CL<br>(L/hr/kg) | V <sub>ss</sub><br>(L/kg) |
| 新生児      | 62 [11]                                     | 25 [4]                                   | 7.0 [2.7]         | 0.12 [0.04]     | 1.1 [0.2]                 |
| 乳児       | 57 [54]                                     | 29 [24]                                  | 4.2 [2.9]         | 0.29 [0.15]     | 1.1 [0.3]                 |
| 幼児       | 38 [8]                                      | 29 [7]                                   | 3.0 [1.5]         | 0.34 [0.10]     | 1.2 [0.3]                 |
| 青年       | 41 [7]                                      | 31 [9]                                   | 2.9 [0.7]         | 0.29 [0.08]     | 1.1 [0.3]                 |
| 成人       | 43 [11]                                     | 28 [21]                                  | 2.4 [0.6]         | 0.27 [0.08]     | 0.8 [0.2]                 |

幼児及び青年における AUC は成人と同程度であるが、新生児及び乳児では成人より大きい。

生後 1 カ月以上 2 歳未満の乳児及び 28 日齢までの新生児においては、用量をそれぞれ 33%及び 50%減量し、投与間隔を 6 時間以上空けることにより、2 歳以上の小児と同様の AUC が得られることが、乳児及び新生児の薬物動態データに基づいた用量シミュレーションにより示されている。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

食事の影響：該当しない

併用薬の影響：「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

#### (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

ノンコンパートメント法

### (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

日本人健康成人男性に本剤を静脈内投与及びアセトアミノフェン錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 89.6 %であった<sup>25)</sup>。

#### (4) 消失速度定数

日本人健康成人に本剤及び経口製剤を単回投与（反復投与試験においては初回投与と最終回投与）したときの消失速度定数を下表に示す．本剤の消失速度定数は、いずれの試験でも同程度であった．

| 試験     | 投与量，投与経路                      | 例数    | 消失速度定数 (/hr) |               |
|--------|-------------------------------|-------|--------------|---------------|
|        |                               |       | 平均値 [標準偏差]   |               |
| 単回投与試験 | アセトアミノフェン 300 mg 静注           | 8     | 0.251        | [0.024]       |
|        | アセトアミノフェン 650 mg 静注           | 8     | 0.249        | [0.036]       |
|        | アセトアミノフェン 1000 mg 静注          | 8     | 0.269        | [0.022]       |
| 反復投与試験 | アセトアミノフェン 静注<br>650 mg 4 時間毎  | 1 回目  | 8            | 0.278 [0.037] |
|        |                               | 12 回目 | 8            | 0.267 [0.022] |
|        | アセトアミノフェン 静注<br>1000 mg 6 時間毎 | 1 回目  | 8            | 0.291 [0.017] |
|        |                               | 8 回目  | 8            | 0.264 [0.031] |
| 比較試験   | アセトアミノフェン 1000 mg 静注          | 19    | 0.260        | [0.035]       |
|        | アセトアミノフェン 1000 mg 経口          | 20    | 0.256        | [0.040]       |

#### (5) クリアランス

日本人健康成人に本剤及び経口製剤を単回投与（反復投与試験においては初回投与と最終回投与）したときのクリアランスを下表に示す．本剤のクリアランスは、いずれの試験でも同程度であった．

| 試験     | 投与量，投与経路                      | 例数    | CL (L/hr)  |              |
|--------|-------------------------------|-------|------------|--------------|
|        |                               |       | 平均値 [標準偏差] |              |
| 単回投与試験 | アセトアミノフェン 300 mg 静注           | 8     | 16.61      | [1.99]       |
|        | アセトアミノフェン 650 mg 静注           | 8     | 14.05      | [1.34]       |
|        | アセトアミノフェン 1000 mg 静注          | 8     | 16.72      | [3.78]       |
| 反復投与試験 | アセトアミノフェン 静注<br>650 mg 4 時間毎  | 1 回目  | 8          | 15.16 [2.91] |
|        |                               | 12 回目 | 8          | 14.93 [2.15] |
|        | アセトアミノフェン 静注<br>1000 mg 6 時間毎 | 1 回目  | 8          | 16.24 [2.08] |
|        |                               | 8 回目  | 8          | 15.90 [2.45] |
| 比較試験   | アセトアミノフェン 1000 mg 静注          | 19    | 16.31      | [2.57]       |
|        | アセトアミノフェン 1000 mg 経口          | 20    | 18.21      | [3.48] ※     |

※アセトアミノフェン経口製剤の CL は CL/F とする

### (6) 分布容積

日本人健康成人に本剤及び経口製剤を単回投与（反復投与試験においては初回投与と最終回投与）したときの分布容積を下表に示す．本剤の分布容積は，いずれの試験でも同程度であった．

| 試験     | 投与量，投与経路                    |      | 例数 | 平均値 [標準偏差]      |
|--------|-----------------------------|------|----|-----------------|
|        |                             |      |    | 分布容積 (L)        |
| 単回投与試験 | アセトアミノフェン 300 mg 静注         |      | 8  | 56.98 [4.08]    |
|        | アセトアミノフェン 650 mg 静注         |      | 8  | 51.26 [6.38]    |
|        | アセトアミノフェン 1000 mg 静注        |      | 8  | 51.99 [6.56]    |
| 反復投与試験 | アセトアミノフェン静注<br>650 mg 4時間毎  | 1回目  | 8  | 47.66 [4.01]    |
|        |                             | 12回目 | 8  | 50.91 [6.96]    |
|        | アセトアミノフェン静注<br>1000 mg 6時間毎 | 1回目  | 8  | 49.23 [3.29]    |
|        |                             | 8回目  | 8  | 52.26 [6.93]    |
| 比較試験   | アセトアミノフェン 1000 mg 静注        |      | 19 | 53.01 [5.95]    |
|        | アセトアミノフェン 1000 mg 経口        |      | 20 | 69.26 [10.73] ※ |

※アセトアミノフェン経口製剤の分布容積は  $V_{dss}/F$  とする

### (7) 血漿蛋白結合率

アセトアミノフェンの血漿蛋白結合率は低く，治療用量（血漿中濃度 60  $\mu\text{g/mL}$  まで）では結合はみられず，より高用量（血漿中濃度 280  $\mu\text{g/mL}$ ）でも約 20%であった<sup>32)</sup>．  
〈参考〉

イヌ、ヒツジ及びブタにおけるアセトアミノフェンの血漿蛋白結合率は 21%以下であり，ヒトと同様に低かった<sup>33-35)</sup>．

ラットでは，アセトアミノフェンは血液中の赤血球と結合する．そのため，肝細胞への侵入率が低下して，硫酸抱合の割合に変化が生じると考えられる<sup>36)</sup>．それとは対照的に，ブタやヒトでは赤血球への結合はほとんどみられない<sup>35)</sup>．

## 3. 吸収

該当しない

〈参考〉

アセトアミノフェンを経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 58～99%であり，肝初回通過効果によって若干の変動が生じ，試験に用いる経口製剤によっても異なる<sup>37-41)</sup>．

#### 4. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

雄マウスにアセトアミノフェン 500 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び脳内のアセトアミノフェン濃度は同程度(投与後 0.5～12 時間の脳内/血漿中濃度比は 0.65～1.47)であり、脳内移行が確認された<sup>42)</sup>。

雌雄イヌにアセトアミノフェン 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 2 時間の血漿中及び脳内アセトアミノフェン濃度はそれぞれ 140±12 及び 124±17 mg/kg であり、脳内移行が確認された<sup>43)</sup>。

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠した健康女性を対象として、分娩第 2 期中にアセトアミノフェン 1000 mg を経口投与したところ、分娩後、母親及び新生児の血清中アセトアミノフェン濃度はそれぞれ 5.925±2.15 µg/mL 及び 7.875±2.22 µg/mL であり、統計学的有意差が認められなかった (t 検定)。この結果より、アセトアミノフェンは胎盤を容易に通過することが示されている<sup>44)</sup>。

〈参考〉

妊娠ヒツジにアセトアミノフェンを静脈内投与したとき、胎児に分布する量は母動物に投与した量の 8.3%と少なかったが、母動物の血漿中未変化体濃度の AUC に対する胎児血漿中濃度の AUC は 0.94 と同程度であった<sup>45)</sup>。

##### (3) 乳汁への移行性

アセトアミノフェンは母乳中にも排泄される。母親にアセトアミノフェン 500mg 又は 650mg を単回経口投与したところ、乳汁中濃度は約 2 時間で最高値となり、12 時間後には母乳中で検出されなくなった。乳汁中からの消失半減期は血漿とほぼ同様に 1.35～3.5 時間であり、血漿中对乳汁中 AUC 比は 0.76 であった。また、母乳を介して乳児に移行する量は、母親に経口投与した量の 0.1 %程度と見積もられた<sup>46,47)</sup>。新生児・乳児への曝露量は、摂取した母乳量と授乳タイミングに大きく左右される。

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 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

アセトアミノフェンは脳脊髄液中に移行する。

脳脊髄液中アセトアミノフェンの濃度-時間曲線における濃度推移は、遅延がみられるものの血漿中濃度-時間曲線とよく相関する<sup>48,49)</sup>。したがって、血漿中アセトアミノフェン濃度の  $t_{max}$  が早い静脈内投与では、脳脊髄液中アセトアミノフェン濃度も、経口投与や直腸内投与に比べ速やかに上昇する<sup>50)</sup>。

##### (5) その他の組織への移行性

〈参考〉

雄マウスにアセトアミノフェン 500 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0.5～12 時間におけるアセトアミノフェンの組織/血漿中濃度比は、肝臓で 1.14～1.36、腎臓で 1.13～1.66 であった<sup>42)</sup>。

また、雌雄イヌにアセトアミノフェン 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 2 時間の肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺、脳及び筋肉のアセトアミノフェン濃度は血漿中濃度と同程度(組織/血漿中濃度比は 1.01～1.32)であり、ほぼ均等に分布をしていた。ただし、脂肪組織への移行は少なかった(組織/血漿中濃度比は 0.24)<sup>43)</sup>。

*In vitro* 試験において肝又は胎盤ホモジネートとの検出可能な結合は認められず脳及び心臓との結合率はそれぞれ約 10%及び約 20%であった<sup>51)</sup>。

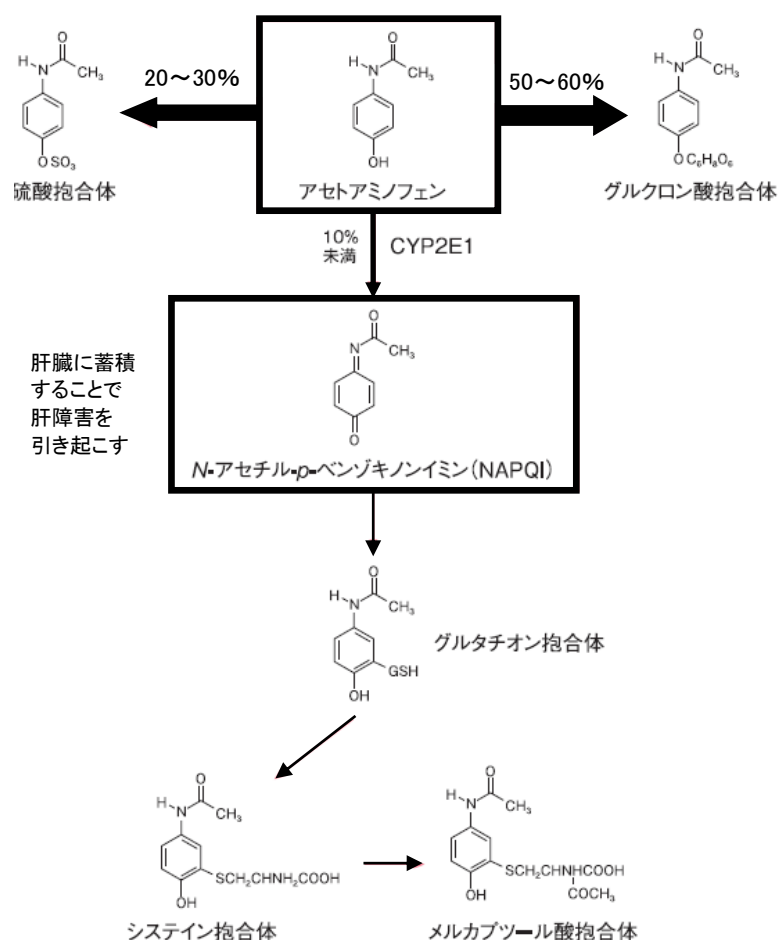
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

アセトアミノフェンの代謝は主に肝臓で行われ、主な代謝経路には、グルクロン酸抱合 (50～60%), 硫酸抱合 (20～30%), チトクロム P450 を介した酸化的代謝経路 (10% 未満) の 3 つがある. 主要代謝経路及び代謝物の化学構造を下図に概略的に示す<sup>52-54)</sup>.

チトクロム P450 を介した酸化的代謝経路では、主として CYP2E1 により反応性中間代謝物 *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニイミン (NAPQI) が生成される. 治療用量では、NAPQI は迅速にグルタチオン抱合を受け、その後さらに代謝されてシステイン及びメルカプツール酸との抱合体を形成する<sup>55)</sup>.

大量のアセトアミノフェンを摂取した場合は、硫酸及びグルクロン酸抱合が飽和し、NAPQI の生成が増加する. さらに無毒化に関与するグルタチオンが枯渇することで NAPQI が肝臓に蓄積し肝障害を引き起こす.



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

UDP-グルクロン酸転移酵素, フェノールスルホトランスフェラーゼ, チトクロム P450 (主に CYP2E1, 他に CYP1A2 及び CYP3A4)

### (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

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

腎臓

〈参考〉

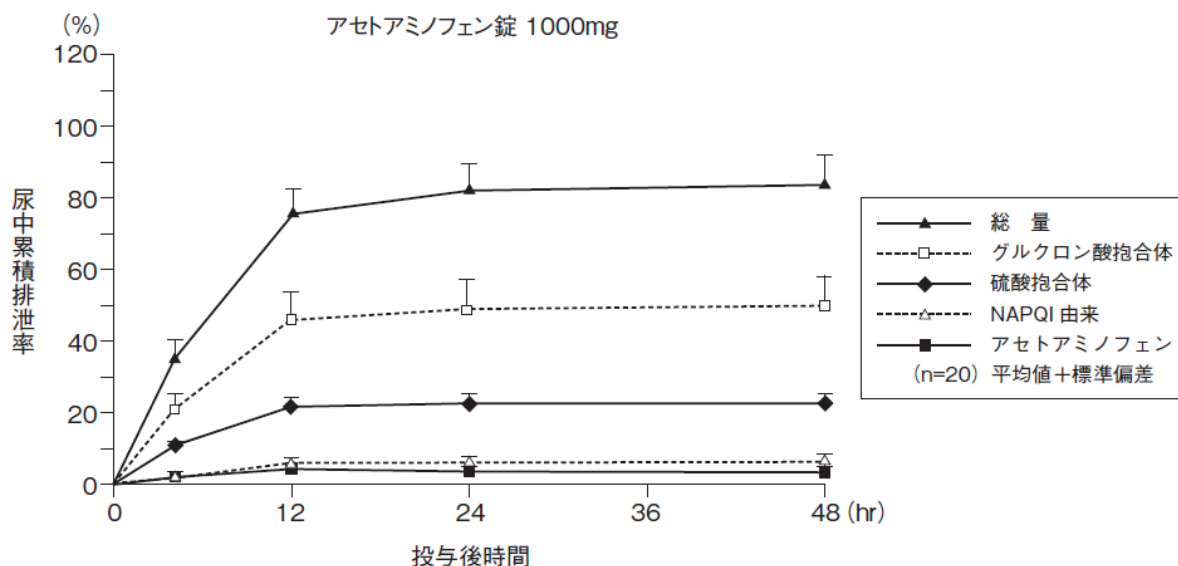
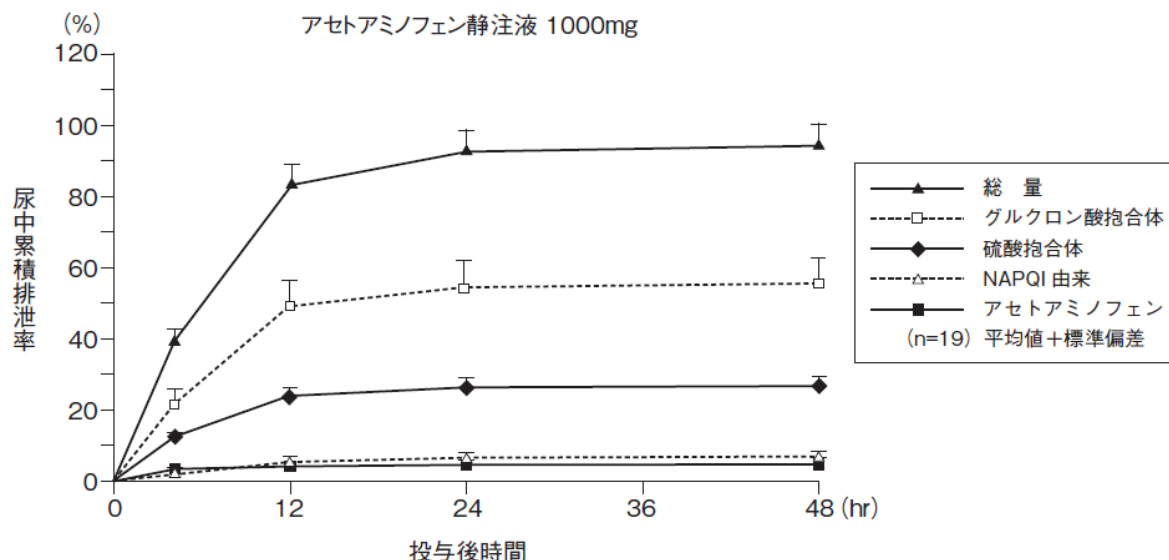
アセトアミノフェン及びその代謝物の主要排泄経路は尿中である。アセトアミノフェンは糸球体でろ過された後に尿細管で大規模な再吸収を受ける。排泄率は尿 pH と関連しないが、尿流速とはわずかな相関があるとみられている<sup>56-58)</sup>。すべての主要及び微量代謝物を同定した場合、薬剤投与量に対する尿中回収率はほぼ 100%を示す。胆汁中への排泄も、若干であるが認められている<sup>59)</sup>。

### (2) 排泄率<sup>25)</sup>

日本人健康成人に本剤 100mL 又はアセトアミノフェン経口製剤（いずれもアセトアミノフェンとして 1000mg）をクロスオーバー法により単回投与したところ、投与量の約 80%が 12 時間以内に、90%以上が 48 時間以内に尿中に排泄された。

本剤投与後 48 時間までの累積排泄率は、未変化体としての排泄は少なく（約 4%）、主な代謝物はグルクロン酸抱合体（約 60%）であり、次いで硫酸抱合体（約 30%）であった。肝細胞毒性を持つ NAPQI 由来の代謝物は約 6%であった。

アセトアミノフェン未変化体及び各代謝物の尿中累積排泄率は、経口製剤と同程度であった。



(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<sup>60)</sup>

血液透析除去率：10%

## 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（「重要な基本的注意」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（「重要な基本的注意（7）」及び「過量投与」の項参照）。

（解説）

- (1) アセトアミノフェンの高用量投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、1 日総量 1500mg を超えて長期に投与する場合には、肝障害の発現に注意し、定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他剤を併用することにより過量投与となるおそれがあるため併用しないこと。アセトアミノフェンを含む医薬品は一般用医薬品も含め多数存在するため、偶発的な過量投与を避けるためにも一般医薬品を含めて併用を避けるよう注意すること。

### 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) 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。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (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。〕

（解説）

- (1) アセトアミノフェンは、主に肝臓でグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝され、排出される。一部はチトクロム P450（主に CYP2E1）により代謝され、肝毒性を持つ活性代謝物 *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン（NAPQI）が生成される。通常 NAPQI はグルタチオン抱合を受け排泄されるが、重篤な肝障害のある患者では、アセトアミノフェンの代謝が低下しアセトアミノフェンが過剰となる可能性があり、肝臓内に NAPQI が蓄積し肝細胞障害が引き起こされることにより肝障害が悪化し、重篤な転帰をとるおそれがある。
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の投与により消化性潰瘍が悪化することがある。アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが、消化性潰瘍を悪化させる可能性を否定できない。
- (4) NSAIDs の投与により血小板機能障害が発現することがある。アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが、血液の異常を悪化させる可能性を否定できない。
- (5) NSAIDs の投与により腎障害が悪化することがある。アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが、腎障害を悪化させる可能性を否定できない。

- (6)NSAIDs の投与により浮腫，循環体液量の増加が起こり，心臓の仕事量が増加するため心不全の症状が悪化するおそれがある．アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが，心不全を増悪させる可能性を否定できない．
- (7)NSAIDs の投与によりアスピリン喘息が誘発されることがある．アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが，アスピリン喘息を誘発する可能性を否定できない．

### 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」を参照すること．

### 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」を参照すること．

### 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) 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）〕
- (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（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (12) 小児等（「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）

#### （解説）

- (1) アルコール多量常飲者では，CYP2E1 が誘導されることにより，アセトアミノフェンから肝毒性を有する *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン（NAPQI）への代謝が促進され，肝障害を引き起こす可能性がある．
- (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では，肝障害が起こりやすいとの報告がある．一方，アセトアミノフェンの投与による肝障害の発現にはグルタチオンの欠乏が密接に関与している．
- (3) 肝障害のある患者又はその既往歴のある患者では，アセトアミノフェンの投与により，肝機能が悪化する可能性がある．また，アセトアミノフェンは主に肝で代謝されるため，肝障害患者に本剤を投与したとき，アセトアミノフェンの血中濃度が上昇する可能性がある．
- (4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の投与により消化性潰瘍が再発することがある．アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが，消化性潰瘍の再発を促進する可能性を否定できない．
- (5) NSAIDs の投与により血液障害が発現することがある．アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが，血液の異常を悪化させる可能性を否定できない．
- (6) NSAIDs の投与により血小板機能障害が発現することがある．アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが，血小板機能障害を悪化させる可能性を否定できない．
- (7) NSAIDs の投与により腎障害が悪化することがある．アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが，腎障害を悪化させる可能性を否定できない．
- (8) NSAIDs の投与により浮腫，循環体液量の増加が起こり，心臓の仕事量が増加するため症状が悪化するおそれがある．アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが，これらの症状を悪化させる可能性を否定できない．
- (9) 過敏症の既往歴のある患者では，本剤の投与により過敏症を起こす可能性がある．

- (10) NSAIDs の投与により気管支喘息が悪化することがある。アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが、気管支喘息を悪化させる可能性を否定できない。
- (11) 一般的に、高齢者では肝臓、腎臓等の機能が低下していることが多く、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性がある。
- (12) 低出生体重児、新生児及び 3 カ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。また、本剤承認時までに実施された国内臨床試験において、小児等は投与対象から除外されており、安全性は確認されていない。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用は、発熱、痛みの程度を考慮し、最小限の投与量及び期間にとどめること。
- (2) 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。原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。本剤の投与直後には経口製剤及び坐剤に比べて血中濃度が高くなることから、過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等の発現に特に留意すること。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ので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (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（「警告（2）」及び「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、疼痛又は発熱の原疾患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ずること。

### (解説)

- (1) 解熱鎮痛剤及び注射剤の適正使用のため、本剤の使用は最小限の投与量及び期間にとどめること。
- (2) 本剤による治療は、疼痛や発熱に対する原因療法ではなく対症療法であることに留意し、原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 本剤は他剤形のアセトアミノフェン製剤に比べ投与直後の血中濃度が高くなるため、投与後だけでなく投与中から患者の状態を十分観察し副作用の発現に特に注意すること。
- (4) 一般的に高齢者及び小児等は、本剤の代謝や排泄が遅延し副作用が増強される可能性があることから、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こと。

- (5)解熱・鎮痛作用により感染症の症状がマスクされ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。
- (6)他の消炎鎮痛剤との併用により、過度の体温下降等が起こるおそれがあるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (7)他のアセトアミノフェン含有製剤の併用及び併用による過量投与が認められたことから、他のアセトアミノフェン含有製剤との併用に十分に注意すること。
- (8)アセトアミノフェン経口製剤で腹痛・下痢の発現が報告されている。本剤でも同様の副作用があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (9)アセトアミノフェンの投与により、重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、本剤投与時には定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

（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及び 8．副作用」の項参照）

## 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

| 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                                                                                    |
| 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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -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<br>ワルファリン                                | 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。         | 作用機序については、ワルファリンの酸化経路又はビタミン K 依存性凝固因子合成関連酵素への作用が考えられている。                                   |
| イソニアジド                                             | イソニアジドの長期連用者において、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。 | イソニアジドは CYP2E1 を誘導する。そのため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> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。 |
| カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン<br>プリミドン<br>リファンピシン | これらの薬剤の長期連用者において、アセトアミノフェンの血中濃度が低下するとの報告がある。      | これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進され血中濃度が低下する。                                          |

（解説）

#### <アルコール（飲酒）>

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（NAPQI）への代謝が促進され、肝障害が引き起こされる可能性がある。

#### <クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）>

アセトアミノフェン経口製剤の長期間使用は、国際標準比（INR）の増加をもたらすことが示されている。その機序は未だ不明であるが、ワルファリンの酸化経路への作用又はビタミン K 依存性凝固因子合成に関与する酵素への作用が考えられている<sup>61, 62)</sup>。

#### <イソニアジド>

抗結核薬であるイソニアジドは CYP2E1 によって主に代謝されるとともに<sup>63, 64)</sup>, CYP2E1 を誘導することが知られている<sup>65, 66)</sup>. そのため, アセトアミノフェンから肝毒性を持つ NAPQI への代謝が促進され, 肝障害が引き起こされる可能性がある. 健康被験者を対象とした試験から, イソニアジドをアセトアミノフェンと併用すると, NAPQI 生成が減少することが示されており, イソニアジドとの併用でアセトアミノフェン誘発性肝毒性のリスクが高まるとは考えにくい<sup>67, 68)</sup>. さらに, イソニアジド 300 mg を少なくとも 1 週間にわたって連日摂取した後に中止するという方法でアセトアミノフェンと併用したところ, NAPQI 生成が 56%促進したが, イソニアジド中止後の 24 時間に限られることが示された. イソニアジドによる CYP2E1 の誘導は短時間であるため, イソニアジドの CYP2E1 誘導によってアセトアミノフェン過量投与が毒性を引き起こすとすれば, このように比較的短い期間になるものと考えられる<sup>68, 69)</sup>.

#### <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>

これらの薬剤による肝薬物代謝酵素誘導が, アセトアミノフェンの代謝にも影響をもたらす可能性があるとし唆されている.

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内において、本剤の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

- 1) **ショック** (頻度不明), **アナフィラキシー** (頻度不明): ショック, アナフィラキシー (呼吸困難, 全身紅潮, 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) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)** (頻度不明), **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明), **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。
- 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** (頻度不明), **肝機能障害** (頻度不明), **黄疸** (頻度不明): 劇症肝炎, AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -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** (頻度不明), **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)

本剤の薬物動態プロファイルは経口製剤と類似しており, 投与経路の違いによる安全性の大きな相違は示されていないことから, 本剤と同一の有効成分であるアセトアミノフェン経口製剤の「使用上の注意」に記載されている副作用と同一に設定した。これらの症状が認められた場合は, 直ちに投与を中止し, 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 <sup>注)</sup> |
| 消化器 | 悪心・嘔吐，食欲不振等                                 |
| その他 | 過敏症 <sup>注)</sup>                           |

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。

#### (解説)

本剤の薬物動態プロファイルは経口製剤と類似しており，投与経路の違いによる安全性の大きな相違は示されていないことから，本剤と同一の有効成分であるアセトアミノフェン経口製剤の「使用上の注意」に記載されている副作用と同一に設定した．これらの症状が認められた場合は，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

### (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

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(2) 本剤の成分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）

(9) 過敏症の既往歴のある患者

## 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

#### (解説)

一般的に高齢者では肝臓，腎臓等の機能が低下していることが多く，本剤の代謝や排泄が遅延し副作用があらわれやすい可能性があることから，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する必要がある。

#### 〈参考〉

アセトアミノフェン経口製剤の公表文献では，年齢の増加とともにクリアランスが減少することが報告されているが，変動は軽微で臨床的な意味はほとんどないと考えられる<sup>74, 75)</sup>。なお，虚弱で動けない高齢者では，健康で活動的な高齢者と比較して顕著なクリアランス減少が認められ（39%），その理由は硫酸抱合を中心とした抱合酵素活性の低下であると報告されている<sup>76)</sup>。

一方，アセトアミノフェン経口製剤を高齢者（85～93 歳）に 7 日間反復投与した際，アセトアミノフェンは血漿中に蓄積されることはなく，消失半減期は若年成人で報告された数値と同程度であった<sup>77)</sup>。

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- |                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) 妊娠中及び授乳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及び授乳婦への本剤の投与は，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とすること。<br>(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。<br>(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。 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(解説)

本剤承認時までに実施された国内臨床試験において，妊婦，産婦及び授乳婦は投与対象から除外されており安全性は確認されていないため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への本剤の投与は，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とすること。

海外においては，妊婦へのアセトアミノフェンの経口投与により，胎盤を通過し胎児への移行が認められている．また，授乳婦へのアセトアミノフェンの経口投与によりわずかではあるが乳汁への移行も認められている．

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(参考)

マウスに妊娠前から授乳期間まで継続的にアセトアミノフェンを経口投与した実験で，出生仔の成長遅延が報告されている<sup>78)</sup>。

## 11. 小児等への投与

- |                                               |
|-----------------------------------------------|
| 低出生体重児，新生児及び3カ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。 |
|-----------------------------------------------|

(解説)

低出生体重児，新生児及び3カ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．また本剤承認時までに実施された国内臨床試験（第Ⅰ相）において，小児等は投与対象から除外されており，安全性は確認されていない．

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 1 3. 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) 55, 79, 80)

アセトアミノフェンの過量投与において最も重篤な有害事象は、用量依存性の致死性肝壊死である。まれに腎尿細管壊死、低血糖昏睡、及び血小板減少症が発現することもある。

アセトアミノフェンを過量投与した場合、以下の4段階の経過をとるといわれており、過量投与から肝毒性が現れるまでには時間差がある。肝毒性は摂取後48～72時間経過するまで、臨床上及び臨床検査値には明確に現れないことがある

- 第1段階 : 初期症状として悪心、嘔吐、発汗、全身倦怠が現れるが、肝毒性を示すような特別な症状は現れず、肝機能の臨床検査値も異常を示さない。
- 第2段階 : 投与から24～72時間後、肝機能臨床検査値の異常が現れ始めるが、肝毒性を示すような症状はまだ現れない。
- 第3段階 : 72～96時間後に重症例では黄疸、低血糖、昏睡、凝固機能障害などの肝障害・肝壊死の症状が現れる。まれに腎機能障害や血小板減少症が現れることもある。
- 第4段階 : その後、ほとんどの患者では投与後7～8日で肝機能検査値は正常に戻るが、一部の患者では肝機能異常が継続し、肝不全や死亡に移行することがある。

アセトアミノフェン過量投与が起こった場合又は疑われる場合、できるだけ早く採血を行い、血漿中のアセトアミノフェン濃度測定を行うのが望ましい。

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をできるだけ早く投与すること（肝のグルタチオン欠乏を補う）。

### 1 4. 適用上の注意

投与に際し、本剤への他剤の混注は行わないこと。

(解説)

他の注射薬との配合により、アセトアミノフェン及び配合した他剤の溶解性と安定性を保証できないため。

### 1 5. 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。

(解説)

アセトアミノフェン類似化合物であるフェナセチン製剤の長期・大量投与に関する注意事項について、本剤でも注意すること。

### 1 6. 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」の項参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

本剤による安全性薬理試験は実施していない。

〈参考〉

肝毒性閾値未満の用量でアセトアミノフェンを投与した動物モデルにおいて、心血管系（ラット、ヒツジ、ウサギ）<sup>81,82)</sup>、呼吸器系、腎臓、神経系（いずれもラット）<sup>81,83-86)</sup>、消化管系（ラット、ウサギ、イヌ）<sup>87-92)</sup>及び免疫系（*in vitro*）<sup>93-96)</sup>に関して、有害薬理作用を示す所見は認められていない。また、影響が認められた評価について、次表に示す。

| 試験の種類       | 動物種                                       | 投与方法など                      | 試験結果                                                                 |
|-------------|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系に対する影響 | マウス、ラット、ネコ、イヌ、ブタ <sup>97-101)</sup>       | 高用量又は致死量（急性毒性試験の高用量群）       | うつ病、気力低下、反応性低下、嗜眠、脱力、正向反射の消失、尾伸長、運動失調、音に対する過剰反応、振戦、傾眠、昏迷、昏睡及び痙攣など    |
| 心血管系に対する影響  | ラット（単離した心臓） <sup>102)</sup>               | —                           | 冠動脈拡張作用の持続時間を短縮                                                      |
|             | イヌ（虚血後再灌流心筋） <sup>103)</sup>              | 375mgを2回静脈内投与（計30mg/kg/日相当） | 梗塞サイズが有意に減少                                                          |
|             | イヌ（心筋） <sup>104)</sup>                    | 15mg/kg/静脈内投与               | 過酸化水素注射で誘発される不整脈に対する抗不整脈作用                                           |
| 呼吸器系に対する影響  | ラット <sup>105)</sup>                       | 肝毒性を示す用量                    | 呼吸数を減少                                                               |
|             | ヒツジ（胎児） <sup>106)</sup>                   | 高用量                         | 呼吸数を増加                                                               |
| 腎臓に対する影響    | Fischer 344ラット <sup>107)</sup>            | 1000mg/kg腹腔内投与              | BUNの上昇、腎重量の増加などの腎毒性                                                  |
| 消化管系に対する影響  | ラット（雌） <sup>108)</sup>                    | 15～250mg/kg                 | びらん性胃損傷からの保護作用                                                       |
|             | ラット <sup>109-111)</sup>                   | —                           | インドメタシン、アスピリン及びエタノールによって引き起こされる胃損傷、並びに虚血再灌流によって引き起こされる急性胃粘膜損傷からの保護作用 |
| 免疫細胞に対する影響  | <i>in vitro</i> （ヒト末梢白血球） <sup>112)</sup> | 5, 10mM                     | 用量依存的に遊走を阻害                                                          |

#### (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

本剤による単回投与毒性試験は実施していない。

公表文献より得られたアセトアミノフェン単回投与時の毒性について以下に要約する。

ラットにアセトアミノフェン37.5～600 mg/kgを静脈内投与した試験では、いずれの用量でも死亡は認められなかった<sup>113)</sup>。また、マウスにアセトアミノフェン200 mg/kgを超える用量を腹腔内投与した試験においても、死亡及び有害作用は認められなかった<sup>114)</sup>。LD<sub>50</sub>は動物種により大きく異なる。一般的に実験に用いられる動物種における、アセトアミノフェン単回投与時のおよそのLD<sub>50</sub>値を下表に示す。

| 動物種   | 経路                  | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-------|---------------------|--------------------------|
| ラット   | 経口 <sup>115)</sup>  | >4000                    |
|       | 腹腔内 <sup>116)</sup> | 1600                     |
| マウス   | 経口 <sup>117)</sup>  | 900-1200                 |
|       | 腹腔内 <sup>116)</sup> | 800                      |
| モルモット | 経口 <sup>118)</sup>  | 3500                     |
| ウサギ   | 経口 <sup>119)</sup>  | 3000                     |
| ネコ    | 経口 <sup>120)</sup>  | 120                      |

### (2) 反復投与毒性試験

本剤の忍容性を確認する目的で、ラットを用いた14日間反復投与試験（用量は80, 200 mg/kg/day）<sup>121)</sup>及び28日間反復投与試験（用量は80, 200, 400 mg/kg/day）<sup>122)</sup>（いずれも1日4回、6時間間隔）の2試験を実施した。その結果、本剤の全身に対する忍容性は良好であり、肝毒性として一般的に認められる病理組織学的所見も認められなかった。

公表文献より得られたアセトアミノフェンの経口反復投与時の毒性所見とその用量について次表に示す。

| 動物種／投与期間                                                | 用量                | 毒性所見                                                               |
|---------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
| ラット／1, 3, 5, 7 日間及び 4, 6, 10, 12, 14 週間 <sup>123)</sup> | 200 mg/kg/day     | 全ての投与期間で小葉中心性壊死，類洞拡張<br>1 週間以上の投与期間で肝臓のうっ血<br>6 週間以上の投与期間で肝細胞の膨化変性 |
| ラット／4, 8, 12, 16, 20, 24 週間 <sup>124)</sup>             | 300 mg/kg/day     | 全ての投与期間で肝細胞の膨化変性，脂肪変性                                              |
| ラット／2 週間 <sup>125)</sup>                                | 330 mg/kg/day     | 小葉中心性壊死，肝細胞の膨化変性，単核細胞浸潤                                            |
| ラット／100 日間 <sup>115)</sup>                              | 400～770 mg/kg/day | 肝臓のうっ血，脂肪変性，びまん性の肝細胞壊死                                             |

### (3) 生殖発生毒性試験

本剤による生殖発生毒性試験は実施していない。

公表文献より得られたアセトアミノフェンによる受胎能と胚及び胎児発生への影響について以下に要約する。

#### <受胎能>

雄 Wister ラットにアセトアミノフェン 0.5～4.0 g/kg/day を 100 日間経口投与したとき、精巣萎縮が認められ<sup>115)</sup>、雄 SD ラットに 500mg/kg/day を 70 日間投与したとき、精巣重量の減少が認められた<sup>126)</sup>。しかし、Swiss CD-1 マウスへの混餌投与（1%未満）では受胎能に影響を及ぼさなかった<sup>127)</sup>。

#### <胚及び胎児発生>

- マウス着床前胚は *in vitro* ではアセトアミノフェン毒性に対する感受性が極めて高いが、*in vivo* ではヒト治療用量に相当する用量でも毒性はみられず、卵巣中のグルタチオン濃度の低下も認められなかった<sup>128)</sup>。
- 妊娠 6～13 日目のマウスにアセトアミノフェン 100 及び 250 mg/kg/日の用量で投与しても、胎児に催奇形作用は認められなかった<sup>129)</sup>。
- ラットにおいて、アセトアミノフェン経口投与は胎児の発生に影響を及ぼさなかった。妊娠 8～14 日目のラットに、ヒト 1 日量（約 56 mg/kg）に相当するアセトアミノフェンを 1 日 1 回経口投与したとき、骨奇形はみられず、胎児及び母ラットにおける忍容性は良好であった<sup>130)</sup>。
- ラットにおいて、器官形成期にアセトアミノフェン 250 mg/kg/日を投与したとき、胎児長、胎児体重又は胚吸収率に影響は見られず、催奇形性や胎児毒性も認められなかった<sup>131)</sup>。
- 妊娠ラットにおいて、器官形成期にアセトアミノフェン 350 mg/kg/day を経口投与したとき、母動物に異常は認められなかったが、胎児の体重や体長の減少<sup>132)</sup>、骨格変異（骨化遅延及び痕跡状過剰肋骨）のエビデンスが認められた<sup>130)</sup>。しかし、骨格変異の出現率については、対照群と比較して有意な差は認められなかった。
- Swiss CD-1 雌雄マウスに 0.25%, 0.5%, 1%アセトアミノフェン（357, 715, 1430 mg/kg/day に相当）を混餌により妊娠前から連続曝露したとき、F1 マウスの出生時の体重は対照群と差はなかったが、出生後のアセトアミノフェン曝露により、雄の 0.25%投与群を除く全投与群に成長遅延が認められた<sup>133)</sup>。また、F1 マウスの 1%投与群では、雌では肝臓と脳の体重比重量増加及び下垂体のわずかな体重比重量減少が、雄では形態異常精子率の増加が認められた。F2 マウスには出生時の体重減少が認められた。
- 妊娠ラットに対し、妊娠 1 日目から出産前日までアセトアミノフェン 125, 500 又は 1500 mg/kg/day を強制経口投与したとき、催奇形性は認められなかったが、500 及び 1500 mg/kg/day 投与群では、母動物と胎児の肝臓及び腎臓に壊死部位が生じた<sup>134)</sup>。これらの影響は 125 mg/kg/day 投与群では認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 局所刺激性試験

#### ① ウサギ局所刺激試験<sup>135)</sup>

雌 NZW ウサギの左右耳に、1 日 4 回静脈内投与、単回動脈内投与又は単回静脈周囲ボーラス投与したときの局所忍容性を評価した。その結果、溶媒対照と比べて、アセトアミノフェン投与では動脈周囲の出血及び急性炎症反応がわずかに多く認められた。しかし、本剤の臨床投与経路である静脈内投与及び静脈周囲への投与では、所見に差は認めなかった。

#### ② モルモット皮膚感作試験 (Maximization 法)<sup>136)</sup>

モルモットにおける皮膚感作性をMaximization法より評価した結果、試験中に一般症状又は死亡は認められず、惹起後、いずれの群にも皮膚反応は認められなかった。

以上のことから、本試験の条件下では、モルモットに遅発性接触過敏症を誘発しないことが示された。

### 2) 遺伝毒性試験

#### ① マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いた遺伝子突然変異試験<sup>137)</sup>

代謝活性化の存在下及び非存在下で、アセトアミノフェンがマウスリンパ腫細胞の tk 遺伝子座に突然変異を誘発するかについて評価した。アセトアミノフェン (用量は 500～5000 µg/mL) を添加して 2 日間以上処理した後に評価した結果、代謝活性化の存在下及び非存在下のいずれにおいても、tk 遺伝子座の突然変異率は統計学的に有意に高かった。本試験条件下では、アセトアミノフェンは変異原性を有すると判断された。

#### ② *In vitro* 染色体異常試験<sup>138)</sup>

代謝活性化の存在下及び非存在下で、アセトアミノフェン (用量 77～1335 µg/mL) が健常ドナーの末梢血リンパ球染色体に染色体損傷を誘発するかについて評価した。その結果、アセトアミノフェンは代謝活性化の非存在下で統計学的に有意な染色体損傷を誘発したが、用量依存的ではなかった。

#### ③ 不定期 DNA 合成試験<sup>139)</sup>

アセトアミノフェンを蒸留水に溶解した溶液を雄ラットに静脈内投与 (79, 250 及び 350 mg/kg) し、投与 2～4 時間後又は 12～14 時間後にラットから肝臓を摘出し、初代培養肝細胞を採取した。その結果、陰性対照の結果と差はなく、アセトアミノフェンによる不定期 DNA 合成の誘導はなかった。

アセトアミノフェンの遺伝毒性は、*in vitro*及び*in vivo*の様々なアッセイ系で検討されており、一様の結果は得られていない。欧州医薬品委員会で実施されたアセトアミノフェンの遺伝毒性に関する包括的なレビューでは、アセトアミノフェンは細胞毒性を示さない低用量では遺伝子突然変異を生じないが、高用量では染色体異常を引き起こす場合があるとしている<sup>140)</sup>。

### 3) がん原性試験

本剤によるがん原性試験は実施していない。

アセトアミノフェンのがん原性は広く検討されており、長期暴露試験を含む試験結果からはアセトアミノフェンのがん原性や腫瘍形成促進作用は認められていない。

以下に公表文献の要約を示す。

#### ●米国国家毒性プログラム (National Toxicology Program) による試験<sup>141)</sup>

8～9週齢のB6C3F1雌雄マウス (各群50例) にアセトアミノフェンを0, 600, 3000又は6000 ppmの濃度で最長104週間混餌投与した。アセトアミノフェンの平均摂取量は、雄で90, 450及び1000 mg/kg/day, 雌で110, 600及び1200 mg/kg/dayであった。対照群と投与群の間に生存率の差はなかったが、雌雄とも用量依存的な体重増加量の減少が認められた。本試験の条件下では、がん原性を示す所見は認められなかった。

また、7～8週齢のFischer 344/N雌雄ラット (各群50例) に、アセトアミノフェンを0, 600, 3000又は6000 ppmの濃度で最長104週間混餌投与した。アセトアミノフェンの平均摂取量は、雄で30, 150及び300 mg/kg/day, 雌で35, 160及び320 mg/kg/dayであった。対照群と投与群の間に生存率の差はなく、体重増加に及ぼす影響もみられなかった。雄では腫瘍の発現率に投与に関連した上昇は認められなかったが、雌では高用量群で単核細胞白血病の発現率がわずかに高かった。Fischerラットを用いた試験間及び試験内の単核細胞白血病の発現率は高率かつ多様であることから、これについては投与に関連した影響ではないと判断された。

#### ●膀胱発がんモデル<sup>142)</sup>

6週齢のFischer 344雄ラット (1群10例又は20例) に、初めの4週間は飲用水に0.1%N-ニトロソジ (2-ヒドロキシプロピル) アミン及び飼料に3.0%ウラシルを混餌投与し、1週間後に0.8%アセトアミノフェン (8000 ppm) を含む飼料又は基本 (対照) 飼料のいずれかを35週間投与した。アセトアミノフェンの平均摂取量は376mg/kg/dayであった。アセトアミノフェン投与群では、対照群と比較して、尿細管、腎盂、尿管又は膀胱の腫瘍の発現率に有意な上昇は認められなかった。

#### ●腸発がんモデル<sup>143)</sup>

約8週齢のFischer 344雄ラットにアセトアミノフェンを0, 250又は5000 ppmの濃度で44週間混餌投与した。3-2-ジメチル-4-アミノビフェニル (DMAB) 投与群では50%以上の死亡が発生し、主な死因は腫瘍増殖による腸閉塞であったが、対照群又はアセトアミノフェン単独投与群では腸腫瘍はみられなかった。

#### ●短期脂肪肝及び肝硬変モデル<sup>144)</sup>

6週齢のFischer 344雄ラット (1群8～22例) にコリン欠乏飼料又はコリン添加飼料を4週間混餌投与後、アセトアミノフェン0, 0.5, 1.0又は1.5 g/kgを単回経口投与した。アセトアミノフェン投与4時間後に2/3肝切除を行い、2週間の回復期間をおいて、0.02% 2-アセチルアミノフルオレンを2週間混餌投与した。さらに、2週間の中間時点で四塩化炭素を単回投与し、肝細胞の変異巣を解析した。その結果、対照群と比較してアセトアミノフェン投与群では肝病巣の数又は大きさに有意な変化は認められなかった。

#### ●長期脂肪肝及び肝硬変モデル<sup>144)</sup>

6週齢のFischer 344雄ラット (1群8～13例) にコリン欠乏飼料又はコリン添加飼料 (対照群) を27週間混餌投与後、アセトアミノフェン0, 0.45又は0.9% (0, 4500又は9000 ppm) を混餌投与するか基本飼料又はコリン添加飼料を投与52週まで投与し、肝病巣を解析した。その結果、対照群と比較してアセトアミノフェン投与群では肝病巣の数又は大きさに有意な変化は認められなかった。

#### 4) 依存性試験

ナロキソン誘発急性退薬試験<sup>145)</sup>

雄CD-1マウス (n=10例/群) にアセトアミノフェン (10, 30又は100 mg/kg), モルヒネ (30 mg/kg) 又は生理食塩液のいずれかを, 最初の2日間は1日3回, 3日目は1日2回静脈内投与した. 最終投与30分後にナロキソン100 mg/kgを腹腔内投与し, ナロキソン投与後10分間における各マウスの跳躍数を計数した. その結果, モルヒネ投与群において 8~10匹のマウスが跳躍反応を示したのに対し, アセトアミノフェン投与群では1~2匹のマウスにおいて跳躍反応が認められた. 生理食塩液投与群では0~2匹のマウスにおいて跳躍反応が認められ, アセトアミノフェン投与群と同程度であった. この結果から, 投与した用量でアセトアミノフェンはアヘン様の離脱症候群を引き起こさないことが明らかとなった.

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬，処方箋医薬品<sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：アセトアミノフェン 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：24ヵ月（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）薬局での取扱い上の留意点について

- 凍結保存しないこと。

（解説）

本剤は室温保存の医薬品であるため，凍結保存はしないこと。

- 低温下では，結晶析出の可能性がある。結晶が析出した場合は，湯煎（60℃以上）にて加温溶解後，放冷して使用すること。

（解説）

本剤は0～10℃において過飽和状態であり，理論上は結晶が析出する可能性がある。室温保存下で結晶が析出した場合は，湯煎にて加温溶解後，放冷して使用すること。

- 開封後は速やかに使用すること。

（解説）

開封後は成分の分解が進むため，速やかに使用すること。

- 残液は使用しないこと。

（解説）

使用後の残液は，酸素の混入による成分の分解や，細菌汚染等の可能性があるため使用しないこと。

- 本品は軟らかいプラスチックのバッグなので，鋭利なもの等で傷つけないこと。液漏れの原因となる。

（解説）

プラスチック製のバッグのため，注射針等の鋭利なもので傷つけると，穴が開き，液漏れがすることがある。

- 外袋は使用時まで開封しないこと。

（解説）

本剤は，脱酸素剤と共に個包装にすることで安定性が保たれている。包装開封後は成分の分解が進むため，速やかに使用すること。

- 排出口をシールしているフィルムがはがれているときは使用しないこと。

（解説）

排出口が汚染されている可能性があるため，使用を控えること。

- 使用時には，排出口をシールしているフィルムをはがして使用すること。

（解説）

排出口をシールしているフィルムは，排出口を清潔に保つために貼付されている。使用時は，フィルムをはがして使用すること。

● びん針又は注射針は、ゴム栓の刻印部にゆっくり、まっすぐ刺通すること。

(解説)

びん針又は注射針を排出口に、斜めに刺したり、同一箇所を繰り返し刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となる。

● 本品に通気針（エア針）は不要である。

(解説)

本剤は、プラスチック製のソフトバッグであるため、通気針（エア針）は不要である。

● 容器の目盛りは目安として使用すること。

(解説)

本剤は容器にソフトバッグを使用しているため、容器の変形度合により多少の誤差を生じる。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

「(1) 薬局での取り扱い上の留意点について」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100mL×20 袋

7. 容器の材質

バッグ：ポリエチレン・環状ポリオレフィン多層フィルム

栓：ゴム

ピールシール：ラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カロナール錠，カロナール原末，カロナール坐剤，アンヒバ坐剤小児用など

同効薬：アスピリン，イブプロフェン，ジクロフェナクナトリウム，メフェナム酸など

9. 国際誕生年月日

2001 年 6 月 19 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016 年 9 月 20 日

承認番号：22800AMX00674

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 11 月 18 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

6年間（満了年月 2019 年 6 月）

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

| HOT(9桁)番号 | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト<br>電算コード |
|-----------|---------------------------|---------------|
| 125255201 | 1141400A2020              | 622525501     |

17. 保険給付上の注意

- ① 本製剤の効能・効果は「経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱」とされているので，経口製剤及び坐剤の投与が困難で，静注剤による緊急の治療が必要である場合等，静注剤の投与が臨床的に妥当である場合に限り算定するものであること。なお，経口製剤又は坐剤の投与が可能になった場合には速やかに投与を中止し，経口製剤又は坐剤の投与に切り替えること。
- ② 本製剤は，開封後は速やかに使用して残薬を破棄する製剤であることから，薬剤料は袋単位で算定すること。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日本公定書協会編：第十七改正日本薬局方解説書，廣川書店，東京．2016，C126- 130
- 2) The Pharmaceutical Press, London : The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> Ed. 1994 ; 987-993.
- 3) K. T. Koshy, J. L. Lach. <sup>J</sup> Pharm. sciences. 1961;50:113-118.
- 4) Moller PL et al. Anesthesia & Analgesia. 2005;101(1):90-96.
- 5) Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Anesthesiology. 2005;102(4):822-831.
- 6) Wininger SJ, Miller H, Minkowitz HS, Royal MA, Ang RY, Breitmeyer JB, Singla NK. Clinical Therapeutics, 2010; 32(14): 2348-2369
- 7) Murat I et al. Paediatr Anaesth. 2005;15(8):663-670.
- 8) Duhamel JF et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007 45(4):221-229.
- 9) 熊谷雄治. 臨床医薬. 2013; 29(10):875-887.
- 10) 鈴木孝浩. ペインクリニック. 2012; 33(2):218-226.
- 11) Crawley B, Saito O, Malkmus S, Fitzsimmons B, Hua XY, Yaksh TL. Neurosci Lett. 2008;442:50-53.
- 12) Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Anesthesiology. 1999;91:231-39.
- 13) Feldberg W, Gupta KP. J Physiol. 1973;228:41-53.
- 14) Ayoub SS, Botting RM, Goorha S, Colville-Nash PR, Willoughby DA, Ballou LR. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(30):11165-9.
- 15) Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, Libert, F., Eschalier, A. Pain. 2008;139:190-200
- 16) Tjølsen A, Lund A, Hole K. Eur J Pharmacol. 1991;193:193-201.
- 17) Pini LA, Sandrini M, Vitale G. Eur J Pharmacol. 1996;308:31-40.
- 18) テルモ株式会社：マウス薬理試験（社内資料）
- 19) Jourdan D, Ardid D, Chapuy E, LeBars D, Eschalier A. Life Sci. 1998;63(20):1761-68.
- 20) Guasch J, Grau M, Montero JL, Felipe A. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1990;12(2):141-48.
- 21) Moreau S, Coudert P, Rubat C, Albuisson E, Couquelet J. Arzneimittelforschung. 1996;46(8):800-5.
- 22) Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57:559-569.
- 23) McNeil's background package on acetaminophen for the September 19, 2002 Nonprescription Drugs Advisory Committee Meeting that was announced in the Federal Register of August 20, 2002.
- 24) Brown RD, Kearns GL, Wilson JT. J Pharmacokinet Biopharm. 1998; 26: 559-79.
- 25) 熊谷雄治. 臨床医薬. 2013; 29(10):889-897.
- 26) OFIRMEV添付文書
- 27) Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clin Pharmacokinet. 1982;7(2):93-107. Review.
- 28) McGilveray IJ, Mattok GL: J Pharm Pharmacol 24:615-619, 1972.
- 29) Tanner T, Aspley S, Munn A, Thomas T. BMC Clin Pharmacol. 2010 Jul 5;10:10.
- 30) Prescott LF. Paracetamol (acetaminophen): A critical bibliographic review. Taylor and Francis Ltd, London. 2001; 289-297

- 31) Wessels JC, Koeleman HA, Boneschans B, Steyn HS. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 30:208-213, 1992.
- 32) Gazzard BG, Ford-Hutchinson AW, Smith MJ, Williams R. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25(12):964-967.
- 33) Duggin GG, Mudge GH. *Br J Pharmacol*. 1975;54:359-366.
- 34) Wang LH, Rudolph AM, Benet LZ. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986;238(1):198-205
- 35) Gazzard BG, Ford-Hutchinson AW, Smith MJH, Williams R. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25:964-967.
- 36) Pang KS, Barker F, Simard A, Schwab AJ, Goresky CA. *Hepatology* 1995; 22(1):267-282.
- 37) Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 20;11(4): 283-286.
- 38) Depre M, van Hecken A, Verbesselt R, Tjandra-Maga TB, Gerin M, de Schepper PJ. *Fundam Clin Pharmacol* 1992; 6(6):259-262.
- 39) Fulton B, James O, Rawlins MD. *Br. J Clin Pharmacol* 1979; 7(4):418P.
- 40) Slattery JT, Wilson JM, Kalhorn TF, Nelson SD. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:413-418.
- 41) Borin MT, Ayres JW. *Int J Pharm* 1989; 54: 199-209
- 42) Fischer LJ, Green MD, Harman AW. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981; 219(2):281-286.
- 43) Gwilt JR, Robertson A, McChesney EW. *J Pharm Pharmacol*. 1963;15(7):440-444.
- 44) Naga Rani MA, Joseph T, Narayanan R. *J Indian Med Assoc* 1989; 87(8):182-183.
- 45) Wang LH, Rudolph AM, Benet LZ. *Dev Pharmacol Ther*. 1990; 14:161-179.
- 46) Berlin CM, Sumner JY, Ragni M. *Pediatr Pharmacol* 1980; 1:135-141.
- 47) Bitzen P-O, Gustafsson B, Jostell KG, Melander A, Wahlin-Boll E. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20:123-125.
- 48) Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, Gillet P, Pere P, Boccard E, Royer RJ, Gaucher A. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34(1):79-81.
- 49) Anderson BJ, Holford NH, Woolard GA, Chan PL. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:237-243.
- 50) Singla NK, Parulan C, Samson R, Hutchinson J, Bushnell R, Beja EG, Ang R, Royal MA. *Pain Pract*. 2012 Apr 24.
- 51) Bailey DN. *J Anal Toxicol* 1997; 21:1-4.
- 52) Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. *CNS Drug Rev*. 2006; 12(3-4):250-275.
- 53) Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR, Slattery JT. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(6):840-848.
- 54) Prescott LF. Paracetamol (acetaminophen): A critical bibliographic review Taylor & Francis;1996:67-102
- 55) 福本真理子. 中毒研究. 2003; 16:285-297.
- 56) Miners JO, Osborne NJ, Tonkin AL, Birkett DJ. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34(4):359-362.
- 57) Prescott LF, Wright N. *Br J Pharmacol*. 1973 Dec;49(4):602-613.
- 58) Kietzmann D, Bock KW, Krämlhmer B, Kettler D, Bircher J. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(3):245-251.
- 59) Jayasinghe KS, Roberts CJ, Read AE. *Br J Clin Pharmacol*. 1986 Sep;22(3):363-366.
- 60) 平田純生, 和泉智, 古久保拓, 太田美由希, 藤田みのり, 山川智之. 透析会誌. 2004;37:1893-1900
- 61) Toes MJ, Jones AL, Prescott L. *Am J Ther*. 2005; 12:56-66.

- 62) Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit SC, Simoneau G, Mazoyer E, Caulin C, Bergmann JF. *Haematologica* 2006; 91:1621-1627.
- 63) Lieber CS. *Physiol Rev.* 1997; 77(2):517-544.
- 64) Omiecinski CJ, Remmel RP, Hosagrahara VP. *Toxicol Sci* 1999; 48:151-156.
- 65) Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slaterry JT. *Clin.Pharmacol.Ther* 2000; 67(3):275-282.
- 66) Parkinson A. In: Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 5th 3e. New York: McGraw-Hill. 1996:113-186.
- 67) Epstein MM, Nelson SD, Slaterry JT, Kalhorn TF, Wall RA, Wright JM. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31:139-142.
- 68) Zand R, Nelson SD, Slaterry JT, Thummel KE, Kalhorn TF, Adams SP, Wright JM. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54(2):142-149.
- 69) Chien JY, Peter RM, Nolan CM, Wartell C, Slaterry JT, Nelson SD, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:24-34.
- 70) Rumack, B. H. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:3-20.
- 71) Rumack BH. *Hepatology* 2004; 40: 10-15.
- 72) Prescott, L. F., Critchley, J. A., Balali-Mood, M., Pentland, B. *Br J Clin Pharmacol.* 1981; 12:149-153.
- 73) Tomlinson, B., Young, R. P., Ng, M. C., Anderson, P. J., Kay, R., Critchley, J. A. *Eur. J Clin. Pharmacol.* 1996; 50:411-415.
- 74) Divoll M, Abernethy DR, Ameer B, Greenblatt DJ. *Clin Pharmacol Ther.* 1982 ;31(2):151-156.
- 75) Miners JO, Penhall R, Robson RA, Birkett DJ. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(2):157-160.
- 76) Wynne HA, Cope LH, Herd B, Rawlins MD, James OF, Age Ageing 1990; 19(6):419-424.
- 77) Bannwarth B, Pehourcq F. *Drugs* 2003; 63(2):5-13.
- 78) Reel JR Lawton A.D, Lamb JC. *Fundam.Appl.Toxicol.* 1992; 18(2):233-239.
- 79) 岩崎 泰昌. 救急・集中治療 2007;19:418-423
- 80) Prescott LF. *Drugs* 1983;25:290-314
- 81) Nossaman BD, Baber SR, Nazim MM, Waldron PR, Hyman AL, Kadowitz PJ. *Pharmacology.* 2007;80:249-260.
- 82) Leshnower BG, Sakamoto H, Zeeshan A, Parish LM, Hinmon R, Plappert T, Jackson BM, Gorman JH III, Gorman RC. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:2424-2431.
- 83) Morato GS, Lemos T, Morato EF. *Alcoholism Clin Exp Res.* 1992;16(1):38-40.
- 84) Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. *Anesthesiology.* 1999;91:231-239.
- 85) Brodin P, Skoglund LA. *Neuropharmacology.* 1987;26(9):1441-1444.
- 86) Bien E, Vick K, Skorka G. *Arch Toxicol.* 1992;66(4):279-285.
- 87) Poon YK, Cho CH, Ogle CW. *J Pharm Pharmacol.* 1988;40:478-481.
- 88) Nakagawa M, Okabe S. *Jpn J Pharmacol.* 1987; 43:469.
- 89) Seegers AJM, Jager LP, Van Noordwijk J. *J Pharm Pharmacol.* 1979;31:840-848.
- 90) Levine RA, Nandi J, King R. *Gastroenterology.* 1991;101:756-765.
- 91) Bennett A, Curwain BP. *Br J Pharmacol.* 1977;60(4):499-504.
- 92) Leeling JL, Johnson N, Helms RJ. *J Pharm Pharmacol.* 1981;33:61-62.

- 93) Klein B, Tiomny A, Globerson A, Elian I, Notti I, Djaldetti M. Prostaglandins Leukot Med. 1982;9(3):321-330.
- 94) Kankaanranta H, Moilanen E, Vapaatalo H. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1994;350(6):685-691.
- 95) Farber BF, Wolff AG. J Infect Dis. 1992;166:861-865.
- 96) Griswold DE, Hillegass LM, Breton JJ, Esser JM, Adams JL. Drugs Exp Clin Res. 1993;19(6):243-248.
- 97) Boyd EM, Sheppard EP. Br J Pharmacol Chemother. 1966;27(3):497-505.
- 98) Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. JPET. 1973;187(1):185-194.
- 99) Finco DR, Duncan JR, Schall WD, Prasse KW. JAVMA. 1975;166(5):469-472.
- 100) Savides MC, Oehme FW, Nash SL, Leipold HW. Toxicol Appl Pharmacol. 1984;74:26-34.
- 101) Francavilla A, Makowka L, Polimeno L, Barone M, Demetris J, Prelich J, Van Thiel DH, Starzl TE. Gastroenterology. 1989;96:470-478.
- 102) Shaffer JE, Cagen LM, Malik KU. Eur J Pharmacol. 1981;72:57-61.
- 103) Merrill GF, Rork TH, Spiler NM, Golfetti R. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 287:H1913-H1920.
- 104) Jaques-Robinson KM, Golfetti R, Baliga SS, Hadzimichalis NM, Merrill GF. Exp Biol Med. 2008;233:1315-1322.
- 105) Sewell RDE, Gonzalez JP, Pugh J. Arch Int Pharmacodyn. 1984;268:325-334.
- 106) Walker DW, Pratt N. J Physiol. 1998;506.1:253-262.
- 107) Tarloff JB, Goldstein RS, Hook JB. Toxicology. 1989;56:167-177.
- 108) Mazer M, Perrone J. J Med Toxic 2008; 4(1):2-6.
- 109) Van Kolfschoten AA, Zandberg P, Jager LP, Van Noordwijk J. Toxicol Appl Pharmacol. 1983;69:37-42.
- 110) Trautmann M, Peskar BM, Peskar BA. Eur J Pharmacol. 1991;201:53-58.
- 111) Nakamoto K, Kamisaki Y, Wada K, Kawasaki H, Itoh T. Pharmacology. 1997;54:203-210.
- 112) Brown KA, Collins AJ. Ann Rheum Dis. 1977; 36(3):239-243.
- 113) Hjelle JJ, Klaassen CD. J Pharmacol.Exp.Ther. 1984;228(2):407-413.
- 114) Moreau S, Coudert P, Rubat C, Albuissou E, Couquelet J. Arzneimittelforschung. 1996; 46(8):800-805.
- 115) Boyd EM and Hogan SE. Can.J Physiol Pharmacol. 1968; 46(2):239-245.
- 116) Mancini RE, Sonawane BR, Yaffe SJ. Res.Commun.Chem.Pathol.Pharmacol. 1980; 27(3):603-606.
- 117) Guasch J, Grau M, Montero JL, Felipe A. Methods Find.Exp.Clin Pharmacol 1990; 12(2):141-148.
- 118) Boxill G, Nash C, Wheeler A. J Am. Pharm Assoc. 1958; 47(7):479-487.
- 119) Berkovitch M, Eshel G, Lushkov G, Reznik S, Chen-Levy Z, Pinto O, Koren G. Ther Drug Monit. 1999; 21(3):267-273.
- 120) Villar D, Buck WB, Gonzalez JM. Vet.Hum.Toxicol 1998; 40(3):156-162.
- 121) テルモ株式会社：ラット14日間反復投与毒性試験（社内資料）
- 122) テルモ株式会社：ラット28日間反復投与毒性試験（社内資料）
- 123) Mehrotra R, Nath P, Pandey R, Chaturvedi R. Indian J Med Res. 1983 Jun;77:873-878.
- 124) Vikas, Bhatia A. Indian J Pathol Microbiol. 1990 Jul;33(3):221-223.

- 125) Mehrotra R, Nath P, Chaturvedi R, Pandey RK. Indian J Med Res. 1982 Sep;76:479-487.
- 126) Jacqueson A, Semont H, Thevenin M, Warnet JM, Prost R, Claude JR. Arch.Toxicol. 1984; (Supp 7):164- 166.
- 127) Lamb J, Reel J, Lawton AD. Environmental Health Perspectives. 1997; 105(Suppl 1):267-268.
- 128) Laub DN, Elmagbari NO, Elmagbari NM, Hausburg MA, Gardiner CS. Toxicol.Sci. 2000; 56(1):150-155.
- 129) Lambert GH, Thorgeirsson SS. Biochem Pharmacol. 1976;25:1777-1781.
- 130) Burdan F. Folia Morphol. 2000;59(3):167-171.
- 131) Lubawy WC, Garrett RJB. J Pharm Sci. 1977;66(1):111-113.
- 132) Burdan F, Siezieniewska Z, Kiś G, Blicharski T. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2001;56:89-94.
- 133) Reel JR, Lawton AD, Lamb JC. Fundam.Appl.Toxicol. 1992; 18(2):233-239.
- 134) Neto JA, Oliveira-Filho RM, Simoes MJ, Soares JM, Jr., Kulay L, Jr. Clin Exp.Obstet.Gynecol. 2004; 31(3):221-224.
- 135) テルモ株式会社：ウサギ局所刺激試験（社内資料）
- 136) テルモ株式会社：モルモット皮膚感作試験（社内資料）
- 137) テルモ株式会社：マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝毒性試験（社内資料）
- 138) テルモ株式会社：ヒト末梢血リンパ球を用いた遺伝毒性試験（社内資料）
- 139) Bergman K, Miller L, Weberg Teigen S. Mutat Res. 1996; 349(2): 263-288
- 140) テルモ株式会社：ラット遺伝毒性試験（社内資料）
- 141) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of acetaminophen (CAS No. 103-90-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice. 1993.
- 142) Shibata M, Sano M, Hagiwara A, Hasegawa R, Shirai T. Jpn J Cancer Res. 1995; 86:160-167.
- 143) Williams GM, Iatropoulos MJ. Eur J Cancer Prev. 1997;6(4):357-362.
- 144) Maruyama H, Takashima Y, Nakae D, Eimoto H, Tsutsumi M, Denda A, Konishi Y. Carcinogenesis. 1990;11(6):895-901.
- 145) テルモ株式会社：マウス依存性試験（社内資料）

## 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

アセトアミノフェン静注液は、欧米等で承認・販売されている（2016年12月現在）。本邦での効能・効果、用法・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・効果】経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

【用法・用量】

下記のとおり本剤を15分かけて静脈内投与すること。

＜成人における疼痛＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを15分かけて静脈内投与し、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。

ただし、体重50kg未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回15mgを上限として静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。1日総量として60mg/kgを限度とする。

＜成人における発熱＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを15分かけて静脈内投与し、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、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。

＜2歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱＞

通常、2歳以上の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15分かけて静脈内投与し、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。

＜乳児及び2歳未満の幼児における疼痛及び発熱＞

通常、乳児及び2歳未満の幼児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回7.5mgを15分かけて静脈内投与し、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30mg/kgを限度とする。

米国の添付文書及び英国のSPCから効能・効果及び用法・用量を抜粋し示した。

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国名    | 米国                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 販売名   | OFIRMEV®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 会社名   | Cadence Pharmaceuticals, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 承認年月  | 2010年11月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 剤形    | 注射剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 効能・効果 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・軽度から中等度の疼痛管理。</li> <li>・オピオイド系鎮痛剤を併用した、中等度から高度の疼痛管理。</li> <li>・解熱</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 用法・用量 | <p>OFIRMEV®は単回又は反復投与する。OFIRMEV®は15分かけて静脈内投与する。</p> <p>体重50kg以上の成人及び青年：推奨用量は1000mgを6時間毎、又は650mgを4時間毎の投与。投与1回あたりの最大用量は1000mg、1日総量として4000mgを限度とする。投与間隔は4時間以上とする。</p> <p>体重50kg未満の成人及び青年：推奨用量は15mg/kgを6時間毎、又は12.5mg/kgを4時間毎の投与。投与1回あたりの最大用量は15mg/kg、1日総量として75mg/kgを限度とする。投与間隔は4時間以上とする。</p> <p>2～12歳の小児：推奨用量は15mg/kgを6時間毎、又は12.5mg/kgを4時間毎の投与。投与1回あたりの最大用量は15mg/kg、1日総量として75mg/kgを限度とする。投与間隔は4時間以上とする。</p> |

(2016年12月時点)

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国名    | 英国                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 販売名   | Perfalgan <sup>®</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 会社名   | Bristol-Myers Squibb                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 承認年月  | 2002 年 11 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 剤形    | 注射剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 効能・効果 | 本剤は、疼痛や高熱を緊急に治療する必要があるため静脈内投与が臨床的に妥当である場合や他の投与経路を用いることができない場合における、中等度の疼痛（特に手術後の疼痛）及び発熱の短期治療に用いる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 用法・用量 | <p>用法：</p> <p>パラセタモール静注製剤は 15 分かけて静脈内投与する。</p> <p>用量：</p> <p>体重 50kg 以上の成人及び青年：パラセタモール 1 回 1 g (100mL バイアル 1 本) を 1 日に最大 4 回まで投与可能。投与間隔は 4 時間以上とし、1 日総量として 4g を限度とする。</p> <p>体重 33 kg 以上の小児（11 歳前後）、青年、体重 50 kg 未満の成人：パラセタモール 1 回 15mg/kg (1.5mL/kg) を 1 日に最大 4 回まで投与可能。投与間隔は 4 時間以上とし、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする（3 g 未満）。</p> <p>体重 10kg（1 歳前後）以上、33kg 未満の小児：パラセタモール 1 回 15mg/kg (1.5mL/kg) を 1 日に最大 4 回まで投与可能。投与間隔は 4 時間以上とし、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする（2 g 未満）。</p> <p>新生児、乳児、幼児、体重 10kg 未満の小児（1 歳前後まで）：パラセタモール 1 回 7.5mg/kg (0.75mL/kg) を 1 日に最大 4 回まで投与可能。投与間隔は 4 時間以上とし、1 日総量として 30mg/kg を限度とする。</p> <p>体重が 50kg を超える肝機能障害のリスクがある患者の場合、上限 3 g/日、体重が 50kg を超える肝機能障害のリスクがない患者の場合は、上限 4 g/日とする。</p> <p>早産児における安全性及び有効性に関するデータはない。</p> <p>重度の腎機能不全：重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以下）にパラセタモールの投与する場合は、投与間隔を 6 時間以上空けることが推奨される（第 5.2 項「薬物動態学的特性」を参照）。</p> <p>肝細胞機能不全、慢性アルコール症、慢性栄養障害（肝臓のグルタチオン貯蔵低下）、脱水を有する成人：最大 1 日量が 3 g を超えないこと。</p> |

(2016 年 12 月時点)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 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「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

- (1)妊娠中及び授乳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及び授乳婦への本剤の投与は，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみとすること。
- (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。

|                                                                                         | 分類              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| オーストラリアの分類<br>(Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) | A (2012 年 11 月) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類(Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

## (2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の添付文書とは異なる。

低出生体重児、新生児及び3カ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。

| 米国           | The safety and effectiveness of OFIRMEV for the treatment of acute pain and fever in pediatric patients ages 2 years and older is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of OFIRMEV in adults. Additional safety and pharmacokinetic data were collected in 355 patients across the full pediatric age strata, from premature neonates ( $\geq 32$ weeks post menstrual age) to adolescents. The effectiveness of OFIRMEV for the treatment of acute pain and fever has not been studied in pediatric patients $< 2$ years of age.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------|--------------|-----|-----|--------------|---|-----|--------------|-----|------|------------|----|------|-------------|----|------|-------------|----|------|-------------|----|------|
| 英国           | <p>The pharmacokinetic parameters of paracetamol observed in infants and children are similar to those observed in adults, except for the plasma half-life that is slightly shorter (1.5 to 2 h) than in adults. In neonates, the plasma half-life is longer than in infants i.e. around 3.5 hours. Neonates, infants and children up to 10 years excrete significantly less glucuronide and more sulphate conjugates than adults.</p> <p><i>Table. Age related pharmacokinetic values (standardized clearance, <math>CL_{std}/F_{oral}</math> (<math>l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}</math>), are presented below.</i></p> <table><tr><th>Age</th><th>Weight (kg)</th><th><math>CL_{std}/F_{oral}</math><br/>(<math>l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}</math>)</th></tr><tr><td>40 weeks PCA</td><td>3.3</td><td>5.9</td></tr><tr><td>3 months PNA</td><td>6</td><td>8.8</td></tr><tr><td>6 months PNA</td><td>7.5</td><td>11.1</td></tr><tr><td>1 year PNA</td><td>10</td><td>13.6</td></tr><tr><td>2 years PNA</td><td>12</td><td>15.6</td></tr><tr><td>5 years PNA</td><td>20</td><td>16.3</td></tr><tr><td>8 years PNA</td><td>25</td><td>16.3</td></tr></table> <p>*<math>CL_{std}</math> is the population estimate for CL</p> | Age                                                            | Weight (kg) | $CL_{std}/F_{oral}$<br>( $l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$ ) | 40 weeks PCA | 3.3 | 5.9 | 3 months PNA | 6 | 8.8 | 6 months PNA | 7.5 | 11.1 | 1 year PNA | 10 | 13.6 | 2 years PNA | 12 | 15.6 | 5 years PNA | 20 | 16.3 | 8 years PNA | 25 | 16.3 |
| Age          | Weight (kg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $CL_{std}/F_{oral}$<br>( $l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$ ) |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
| 40 weeks PCA | 3.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5.9                                                            |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
| 3 months PNA | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8.8                                                            |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
| 6 months PNA | 7.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 11.1                                                           |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
| 1 year PNA   | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 13.6                                                           |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
| 2 years PNA  | 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15.6                                                           |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
| 5 years PNA  | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16.3                                                           |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |
| 8 years PNA  | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16.3                                                           |             |                                                                |              |     |     |              |   |     |              |     |      |            |    |      |             |    |      |             |    |      |             |    |      |

## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

