

貯法：室温保存
有効期間：3年

令和5年7月25日
令和5年度第4回 医薬品等安全対策部会安全対策調査会
資料1-4

日本標準商品分類番号
871141

承認番号 22200AMX00202000
販売開始 2010年5月

解熱鎮痛剤

日本薬局方 アセトアミノフェン

カロナル®原末

CALONAL®powder

規制区分：劇薬

1. 警告

- 1.1 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を超過する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。[8.2、11.1.4 参照]
- 1.2 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。[7.4、8.6、13.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕 [9.1.4、11.1.5 参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1、11.1.4 参照]
- 2.4 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1、11.1.7 参照]
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕 [9.1.6 参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.1 参照]
- 2.7 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。〕 [9.1.7 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

本品1g中 日局アセトアミノフェン1g含有

3.2 製剤の性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

*4. 効能又は効果

- 各種疾患及び症状における鎮痛
- 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）
- 小児科領域における解熱・鎮痛

*6. 用法及び用量

〈各種疾患及び症状における鎮痛〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

〈急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

〈小児科領域における解熱・鎮痛〉

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり。
[9.7.1 参照]

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

- 7.2 「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能又は効果に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mgである。
- 7.3 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- 7.4 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。[1.2、8.6 参照]

8. 重要な基本的注意

- *8.1 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから原因療法があればこれを行うこと。
- *8.2 重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、1日総量1500mgを超過する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こと。[1.1、11.1.4 参照]
- *8.3 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - ・発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
 - ・原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
- *8.4 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 8.5 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 8.6 アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。[1.2、7.4 参照]
- 8.7 アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。[10.2、11.1.4 参照]

9.1.2 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。[11.1.4 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液障害を起こすおそれがある。[2.2、11.1.5 参照]

9.1.5 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。

- 9.1.6 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[2.5 参照]
- 9.1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[2.7、11.1.3 参照]
- 9.1.8 感染症を合併している患者
必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。[10.2 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎障害のある患者
投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.4 参照]
- 9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）
腎障害が悪化するおそれがある。[11.1.7 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.3 参照]
- 9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）
肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、次のリスクを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ・妊娠後期の女性への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
 - ・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¹⁾。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等
- 9.7.1 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。[7.1 参照]
- 9.7.2 低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
副作用の発現に特に注意し、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。副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール（飲酒） [9.1.1 参照]	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン ナカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合すること、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤 [9.1.8 参照]	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。[2.6 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

11.1.3 喘息発作の誘発（頻度不明） [9.1.7 参照]

11.1.4 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.1、2.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.3.2 参照]

11.1.5 顆粒球減少症（頻度不明） [2.2、9.1.4 参照]

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明） [2.4、9.2.2 参照]

11.1.8 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 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） ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振
その他	過敏症 ^{注)}

注) このような症状（異常）があらわれた場合には、投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。

13.2 処置

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。[1.2 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

16. 薬物動態

16.5 排泄

代謝物は主に尿中に排泄される。健康成人男性14例にアセトアミノフェン500mgを経口単回投与した結果、投与量の約80%が投与開始24時間後までに尿中に排泄された²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝硬変患者は健康成人に比べてAUC値は高く、クリアランスは低く、また半減期は長かった³⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明されていないが、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⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

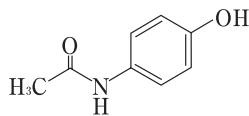
一般名：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点：169～172℃

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して気密容器にて保存すること。

22. 包装

500g

23. 主要文献

- 1) 門間和夫 他：小児科の進歩2 (診断と治療社) 1983；95-101 [SYK000835]
- 2) 大西明弘 他：基礎と臨床 1993；27 (11)：4310-4321 [SYK000122]
- 3) Zapater, P. et al.：Aliment Pharmacol Ther. 2004；20 (1)：29-36 [SYK010993]
- 4) 鈴木孝浩：ペインクリニック 2012；33 (2)：218-226 [SYK012768]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL：0120-137-413

<受付時間>9：00～17：30 (土・日・祝日・当社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



あゆみ製薬株式会社

東京都中央区銀座四丁目12番15号

貯法：室温保存
有効期間：3年

	錠200	錠300	錠500
承認番号	21500AMZ00453000	21500AMZ00272000	22600AMX01301000
販売開始	1996年7月	2003年7月	2015年2月

解熱鎮痛剤

アセトアミノフェン錠

カロナール[®]錠200

カロナール[®]錠300

カロナール[®]錠500

CALONAL[®] tablets 200・300・500

規制区分：錠500 劇薬

1. 警告

- 1.1 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を越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。[8.2、11.1.4 参照]
- 1.2 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。[7.4、8.6、13.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）










- 2.1 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕[9.1.4、11.1.5 参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1、11.1.4 参照]
- 2.4 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1、11.1.7 参照]
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕[9.1.6 参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.1 参照]
- 2.7 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。] [9.1.7 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カロナール錠200	カロナール錠300	カロナール錠500
有効成分	（日局）アセトアミノフェン		
1錠中	200mg	300mg	500mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、香料	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、香料	ステアリン酸、アルファ化デンプン、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	カロナール錠200	カロナール錠300	カロナール錠500	
性状	本剤は白色の割線入り錠剤で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。	本剤は白色の素錠で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。	本剤は割線入りの白色の素錠である。	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
規格	直径	10.0mm	10.0mm	長径 15.0mm 短径 8.0mm
	厚さ	3.3mm	4.0mm	5.9mm
	重量	300mg	375mg	560mg
識別コード	SD112	SD113	SD115	

**4. 効能又は効果

- 各種疾患及び症状における鎮痛
- 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）
- 小児科領域における解熱・鎮痛

**6. 用法及び用量

〈各種疾患及び症状における鎮痛〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

〈急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

〈小児科領域における解熱・鎮痛〉

通常、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり。[9.7.1 参照]

体重	1回用量			
	アセトアミノフェン	錠200	錠300	錠500
10kg	100-150mg	0.5錠	—	—
20kg	200-300mg	1-1.5錠 (アセトアミノフェン 200-300mg)	1錠 (アセトアミノフェン 300mg)	0.5錠 (アセトアミノフェン 250mg)
30kg	300-450mg	1.5-2錠 (アセトアミノフェン 300-400mg)	1錠 (アセトアミノフェン 300mg)	—

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

7.3 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7.4 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。[1.2、8.6 参照]

8. 重要な基本的注意

**8.1 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから原因療法があればこれを行うこと。

8.2 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので、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こと。[1.1、11.1.4 参照]

**8.3 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
・発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
・原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。

**8.4 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

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

8.6 アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。[1.2、7.4 参照]

8.7 アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。[10.2、11.1.4 参照]

9.1.2 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。[11.1.4 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液障害を起こすおそれがある。[2.2、11.1.5 参照]

9.1.5 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。

9.1.6 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.5 参照]

9.1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.7、11.1.3 参照]

9.1.8 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。[10.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.4 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

腎障害が悪化するおそれがある。[11.1.7 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、次のリスクを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- ・妊娠後期の女性への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- ・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¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 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。[7.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、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。副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール（飲酒） [9.1.1 参照]	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン ナリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することなどで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤 [9.1.8 参照]	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。[2.6 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

11.1.3 喘息発作の誘発（頻度不明）

[9.1.7 参照]

11.1.4 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.1、2.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.3.2 参照]

11.1.5 顆粒球減少症（頻度不明）

[2.2、9.1.4 参照]

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）

[2.4、9.2.2 参照]

*11.1.8 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 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） ^{注）}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振
その他	過敏症 ^{注）}

注）このような症状（異常）があらわれた場合には、投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。

13.2 処置

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。[1.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

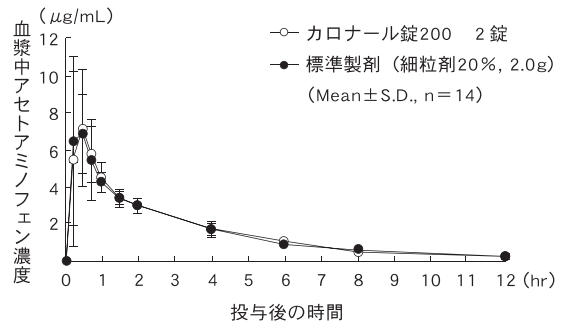
16.1.1 生物学的同等性試験〈カロナール錠200〉

クロスオーバー法により、健康成人男性に、カロナール錠200錠と標準製剤（細粒剤20%）2.0g（アセトアミノフェンとして400mg）をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、アセトアミノフェンの血中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール錠200錠（錠剤200mg、2錠）	19.03±2.45	9.1±2.9	0.46±0.19	2.36±0.28
標準製剤（細粒剤20%、2.0g）	19.20±2.04	9.1±3.2	0.43±0.23	2.45±0.21

(Mean±S.D., n=14)

カロナール錠200



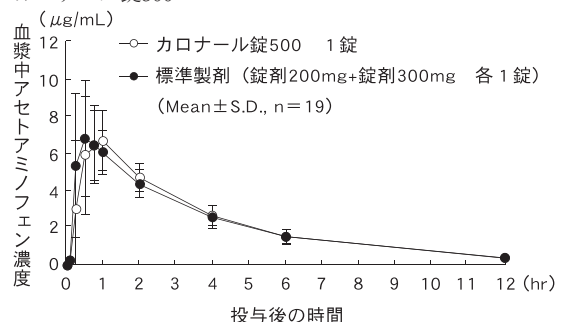
〈カロナール錠500〉

クロスオーバー法により、健康成人男性に、カロナール錠500錠と標準製剤（錠剤200mgと錠剤300mg各1錠）をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、アセトアミノフェンの血中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール錠500錠（錠剤500mg、1錠）	27.81±5.04	8.19±2.65	0.79±0.49	2.91±0.38
標準製剤（錠剤200mg+錠剤300mg各1錠）	27.28±5.35	7.88±2.13	0.83±0.87	2.92±0.38

(Mean±S.D., n=19)

カロナール錠500



16.5 排泄

代謝物は主に尿中に排泄される。健康成人男性14例にアセトアミノフェン500mgを経口単回投与した結果、投与量の約80%が投与開始24時間後までに尿中に排泄された⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝硬変患者は健康成人に比べてAUC値は高く、クリアランスは低く、また半減期は長かった⁵⁾（外国人データ）。

16.8 その他

カロナール錠300は溶出挙動に基づき、カロナール錠200と生物学的に同等とみなされた⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<歯科治療後の疼痛>

17.1.1 国内臨床試験

歯痛及び抜歯後の疼痛を有する患者32例に対し、カロナール錠200を2錠頓用投与した。有効率（有効以上）は歯痛に対し71.4%（5/7）、抜歯後の疼痛に対し56.0%（14/25）であった。副作用として、軽度の頭重感、胃部不快感を各1例認めたが、いずれも処置を必要とせず回復した⁷⁾。

<感冒による発熱、頭痛等の疼痛>

17.1.2 国内臨床試験

(1) 感冒による発熱、頭痛等の疼痛を有する患者34例に対し、カロナール錠200を2錠頓用投与した。有効率（有効以上）は解熱に対し66.7%（4/6）、鎮痛に対し75.0%（21/28）であった。副作用として、軽度のむかつき、眠気、中等度の唾液分泌が各1例の3例に認められたが、いずれも処置を必要とせず回復した⁸⁾。

(2) 感冒による発熱、頭痛等の疼痛を有する患者21例に対し、カロナール錠200を2錠頓用投与した。有効率（有効以上）は解熱に対し73.3%（11/15）、鎮痛に対し50.0%（3/6）であった。副作用は認めなかった⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明されていないが、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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

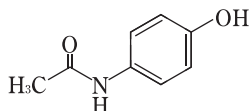
一般名：アセトアミノフェン（Acetaminophen）

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式： $C_8H_9NO_2$

分子量：151.16

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点：169～172℃

22. 包装

<カロナール錠200>

100錠 [10錠（PTP）×10]

1000錠 [10錠（PTP）×100]

500錠 [瓶、バラ]

<カロナール錠300>

100錠 [10錠（PTP）×10]

1000錠 [10錠（PTP）×100]

500錠 [瓶、バラ]

<カロナール錠500>

100錠 [10錠（PTP）×10]

500錠 [10錠（PTP）×50]

500錠 [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) 門間和夫 他：小児科の進歩2（診断と治療社）1983；95-101 [SYK000835]
- 2) あゆみ製薬（株）社内資料：カロナール錠200の生物学的同等性試験
- 3) あゆみ製薬（株）社内資料：カロナール錠500の生物学的同等性試験
- 4) 大西明弘 他：基礎と臨床 1993；27（11）：4310-4321 [SYK000122]
- 5) Zapater, P. et al.：Aliment Pharmacol Ther.2004；20（1）：29-36 [SYK010993]
- 6) あゆみ製薬（株）社内資料：カロナール錠300の生物学的同等性試験
- 7) 扇内秀樹 他：基礎と臨床 1996；30（7）：1785-1790 [SYK000813]
- 8) 三木 亮 他：基礎と臨床 1996；30（7）：1773-1777 [SYK010691]
- 9) 牛嶋 久：基礎と臨床 1996；30（7）：1779-1784 [SYK000837]
- 10) 鈴木孝浩：ペインクリニック 2012；33（2）：218-226 [SYK012768]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL：0120-137-413

<受付時間>9：00～17：30（土・日・祝日・当社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **あゆみ製薬株式会社**
東京都中央区銀座四丁目12番15号

貯法：室温保存
有効期間：3年

	細粒20%	細粒50%
承認番号	21500AMZ00454000	21500AMZ00271000
販売開始	1984年7月	2003年7月

解熱鎮痛剤

アセトアミノフェン細粒

カロナール[®]細粒 20%

カロナール[®]細粒 50%

CALONAL[®] Fine Gran. 20%・50%

規制区分：細粒20% 劇薬（分包品を除く）
細粒50% 劇薬（0.6g分包品を除く）

1. 警告

- 1.1 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を越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。[8.2、11.1.4 参照]
- 1.2 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。[7.4、8.6、13.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕[9.1.4、11.1.5 参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1、11.1.4 参照]
- 2.4 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1、11.1.7 参照]
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕[9.1.6 参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.1 参照]
- 2.7 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。〕[9.1.7 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カロナール細粒20%	カロナール細粒50%
有効成分	（日局）アセトアミノフェン	
1g中	200mg	500mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、サッカリンナトリウム水和物、黄色5号、香料	

3.2 製剤の性状

販売名	カロナール細粒20%	カロナール細粒50%
性状	本剤は淡橙色の細粒で、わずかにオレンジようのにおいがあり、味は甘く、のち苦い。	
識別コード（分包）	0.5g SD116 1.0g SD117	0.6g SD121 1.0g SD122

***4. 効能又は効果**

- 各種疾患及び症状における鎮痛
- 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）
- 小児科領域における解熱・鎮痛

***6. 用法及び用量**

〈各種疾患及び症状における鎮痛〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

〈急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）〉

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

〈小児科領域における解熱・鎮痛〉

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり。[9.7.1 参照]

体重	1回用量		
	アセトアミノフェン	細粒20%	細粒50%
5kg	50-75mg	0.25-0.375g	0.1-0.15g
10kg	100-150mg	0.5-0.75g	0.2-0.3g
20kg	200-300mg	1.0-1.5g	0.4-0.6g
30kg	300-450mg	1.5-2.25g	0.6-0.9g

- 7.2 「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能又は効果に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mgである。
- 7.3 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- 7.4 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。[1.2、8.6 参照]

8. 重要な基本的注意

- *8.1 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから原因療法があればこれを行うこと。
- *8.2 重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、1日総量1500mgを越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こと。[1.1、11.1.4 参照]
- *8.3 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - ・発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
 - ・原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
- *8.4 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 8.5 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 8.6 アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。[1.2、7.4 参照]

8.7 アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。[10.2、11.1.4 参照]

9.1.2 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。[11.1.4 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液障害を起こすおそれがある。[2.2、11.1.5 参照]

9.1.5 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。

9.1.6 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.5 参照]

9.1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.7、11.1.3 参照]

9.1.8 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。[10.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.4 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

腎障害が悪化するおそれがある。[11.1.7 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、次のリスクを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- ・妊娠後期の女性への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- ・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¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 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。[7.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、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。副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール（飲酒） [9.1.1 参照]	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン ナリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することなどで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤 [9.1.8 参照]	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。[2.6 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

11.1.3 喘息発作の誘発（頻度不明）[9.1.7 参照]

11.1.4 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.1、2.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.3.2 参照]

11.1.5 顆粒球減少症（頻度不明）[2.2、9.1.4 参照]

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）[2.4、9.2.2 参照]

11.1.8 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 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） ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振
その他	過敏症 ^{注)}

注) このような症状（異常）があらわれた場合には、投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。

13.2 処置

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。[1.2 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

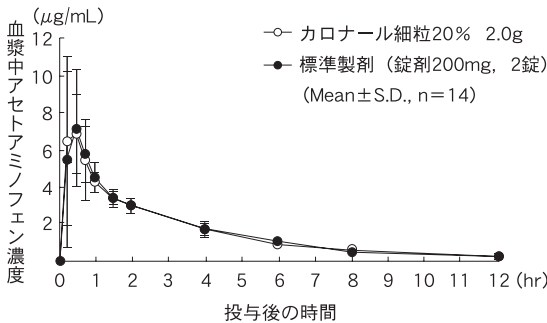
〈カロナール細粒20%〉

クロスオーバー法により、健康成人男性に、カロナール細粒20% 2.0gと標準製剤（錠剤200mg）2錠（アセトアミノフェンとして400mg）をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、アセトアミノフェンの血中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール細粒20%（細粒剤20%、2.0g）	19.20±2.04	9.1±3.2	0.43±0.23	2.45±0.21
標準製剤（錠剤200mg、2錠）	19.03±2.45	9.1±2.9	0.46±0.19	2.36±0.28

(Mean±S.D.、n=14)

カロナール細粒20%



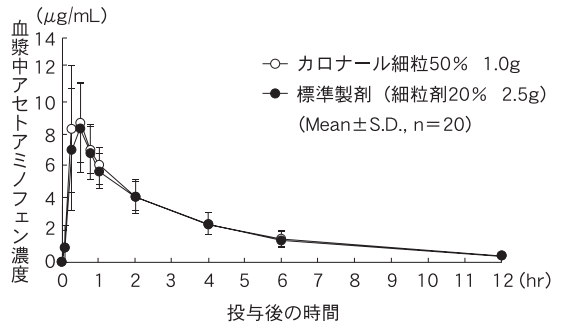
〈カロナール細粒50%〉

クロスオーバー法により、健康成人男性に、カロナール細粒50% 1.0gと標準製剤（細粒剤20%）2.5g（アセトアミノフェンとして500mg）をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、アセトアミノフェンの血中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール細粒50%（細粒剤50%、1.0g）	27.36±6.60	10.3±3.2	0.43±0.18	2.86±0.36
標準製剤（細粒剤20%、2.5g）	26.69±6.57	9.3±2.8	0.59±0.41	2.90±0.44

(Mean±S.D.、n=20)

カロナール細粒50%



16.5 排泄

代謝物は主に尿中に排泄される。健康成人男性14例にアセトアミノフェン500mgを経口単回投与した結果、投与量の約80%が投与開始24時間後までに尿中に排泄された⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝硬変患者は健康人に比べてAUC値は高く、クリアランスは低く、また半減期は長かった⁵⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.3 その他

〈小児科領域における解熱〉

17.3.1 小児科領域における解熱に対する臨床使用成績

カロナール細粒20%を用いて小児の解熱効果について検討した（投与量はアセトアミノフェン量として記載）。

(1) 小児64例に対し、5.6～7.3mg/kg^注を頓用投与した結果、有効率（有効以上）は64.1%（41/64）であった。副作用は認めなかった⁶⁾。

(2) 小児30例に対し、Harnack用量に従い5.4～10.0mg/kg^注を投与し、うち検温経過をはっきり観察できた20例について検討した結果、有効率（有効以上）は80.0%（16/20）であった。副作用は認めなかった⁷⁾。

(3) 小児41例に対し、15mg/kgを頓用投与し、有効率（有効以上）は97.6%（40/41）であった。副作用は5例に36℃以下の体温下降を認めた⁸⁾。

(4) 小児44例に対し、7.9mg/kg以下^注投与群16例（31回測定）、8.0～10.0mg/kg^注投与群16例（27回測定）、10.1mg/kg以上^注投与群17例（19回測定）の有効性、安全性を確認した結果、7.9mg/kg以下投与群の有効率は51.6%（16/31回）、8.0～10.0mg/kg投与群は77.8%（21/27回）、10.1mg/kg以上投与群は89.5%（17/19回）であり、全体としての有効率は70.1%（54/77回）であった。副作用は10.1mg以上投与群の3例に36℃以下の体温下降を認めた⁹⁾。

注）本剤の承認された用量は、体重1kgあたり1回10～15mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明されていないが、作用機序としては、中枢神経系に作用し、プロstaglandin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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

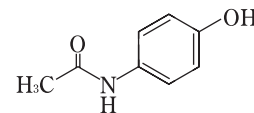
一般名：アセトアミノフェン（Acetaminophen）

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点：169～172℃

22. 包装

〈コロナール細粒20%〉

- 100g [瓶、バラ、乾燥剤入り]
- 500g [瓶、バラ、乾燥剤入り]
- 0.5g×1,200包 [分包]
- 1.0g×360包 [分包]
- 1.0g×1,200包 [分包]

〈コロナール細粒50%〉

- 100g [瓶、バラ、乾燥剤入り]
- 500g [瓶、バラ、乾燥剤入り]
- 0.6g×1,200包 [分包]
- 1.0g×360包 [分包]
- 1.0g×1,200包 [分包]

23. 主要文献

- 1) 門間和夫 他：小児科の進歩2（診断と治療社）1983；95-101 [SYK000835]
- 2) あゆみ製薬（株）社内資料：コロナール細粒20%の生物学的同等性試験
- 3) あゆみ製薬（株）社内資料：コロナール細粒50%の生物学的同等性試験
- 4) 大西明弘 他：基礎と臨床 1993；27（11）：4310-4321 [SYK000122]
- 5) Zapater, P. et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2004；20（1）：29-36 [SYK010993]
- 6) 松田博雄 他：基礎と臨床 1984；18（1）：233-236 [SYK000838]
- 7) 埴 賢二：基礎と臨床 1984；18（2）：675-681 [SYK000803]
- 8) 木村昭彦 他：小児科 1986；27（2）：241-245 [SYK000402]
- 9) 黒須義宇 他：基礎と臨床 1984；18（7）：3157-3163 [SYK000401]
- 10) 鈴木孝治：ペインクリニック 2012；33（2）：218-226 [SYK012768]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL：0120-137-413

<受付時間>9：00～17：30（土・日・祝日・当社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



あゆみ製薬株式会社

東京都中央区銀座四丁目12番15号

カロナル®シロップ2%

CALONAL® Syrup 2%
(アセトアミノフェンシロップ)

規制区分：劇薬

貯法：遮光，室温保存

使用期限：36ヵ月(外箱・ラベルに表示)

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

承認番号	21700AMZ00052000
薬価収載	2005年6月
販売開始	2000年6月
効能追加	2007年9月

【警告】

- 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。(「2.重要な基本的注意(9)」の項参照)
- 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。(「2.重要な基本的注意(7)」及び「8.過量投与」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]

【組成・性状】

〈組成〉

販売名	カロナルシロップ2%
有効成分	(日局)アセトアミノフェン
1mL中	20mg
添加物	サッカリンナトリウム水和物，プロピレングリコール，マクロゴール，パラオキシ安息香酸プロピル，ポビドン，D-ソルビトール，ピロ亜硫酸ナトリウム，クエン酸ナトリウム水和物，クエン酸水和物，香料

〈製剤の性状〉

本剤は無色～淡黄褐色澄明のシロップ剤で、オレンジよう
のにおいがあり、味はわずかに甘い。

pH：4.9～6.0

【効能又は効果】

小児科領域における解熱・鎮痛

【用法及び用量】

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1回投与量の目安は下記のとおり。(「1.慎重投与」及び「2.重要な基本的注意」の項参照)

体重	1回用量	
	アセトアミノフェン	シロップ2%
5kg	50～75mg	2.5～3.75mL
10kg	100～150mg	5.0～7.5mL
20kg	200～300mg	10.0～15.0mL
30kg	300～450mg	15.0～22.5mL

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

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 過敏症の既往歴のある患者
- 気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- アルコール多量常飲者[肝障害があらわれやすくなる。(「3.相互作用」の項参照)]
- (注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
- 高齢者(「2.重要な基本的注意」及び「5.高齢者への投与」の項参照)
- 小児等(「2.重要な基本的注意」及び「7.小児等への投与」の項参照)
- 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。]
- 合併症のある患者[合併症のある患者では本剤投与後、過度の体温下降を起こす頻度が高い。また、本剤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り、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (2) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- ※ (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。また、過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、抗菌剤を併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。(「3. 相互作用」の項参照)
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は、アセトアミノフェンが含まれていないか確認し、含まれている場合は併用を避けること。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。(「警告(2)」及び「8.過量投与」の項参照)
- (8) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に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。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。
- (10) 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

3. 相互作用

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
リチウム製剤 (炭酸リチウム)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 (ヒドロクロロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール (飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。 (注) 本剤は小児用解熱鎮痛剤である。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリンカリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

承認時までの調査における安全性評価対象例245例中、副作用は4例(1.6%)、5件に認められ、腹痛1件(0.4%)、下痢1件(0.4%)、過度の体温下降3件(1.2%)であった。また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は、ALT(GPT)の上昇が1例に認められた。

(1) 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)：ショックやアナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(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)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 顆粒球減少症(頻度不明)：顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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

※※8) **薬剤性過敏症候群(頻度不明)**：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下(出血時間の延長)等 ^{注1)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛・下痢等 ^{注2)}
肝臓	ALT(GPT)の上昇 ^{注1)}
その他	過敏症 ^{注1)} 、めまい、冷汗、過度の体温下降 ^{注1)}

注1)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。

注2)アセトアミノフェンの高用量投与時に腹痛・下痢がみられることがある。

5. 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。(「2.重要な基本的注意」の項参照)

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

(3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている¹⁾。

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

7. 小児等への投与

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

8. 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。

9. 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。

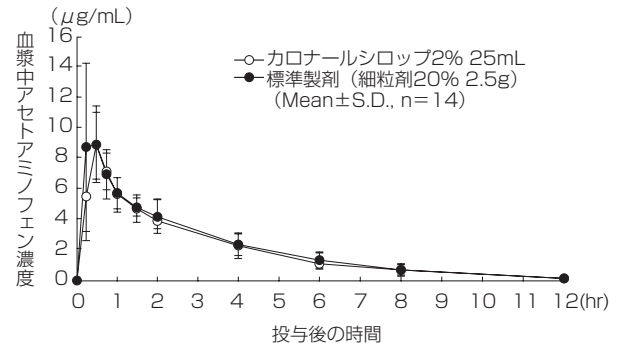
【薬物動態】

(1) 生物学的同等性試験²⁾

カロナルシロップ2% 25mLと標準製剤(細粒剤20%)2.5g(アセトアミノフェンとして500mg)をクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中アセトアミノフェン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナルシロップ2% (シロップ剤2%, 25mL)	24.91 ± 3.89	9.0 ± 1.9	0.59 ± 0.16	2.58 ± 0.40
標準製剤 (細粒剤20%, 2.5g)	26.79 ± 6.86	10.5 ± 4.5	0.39 ± 0.13	2.56 ± 0.37

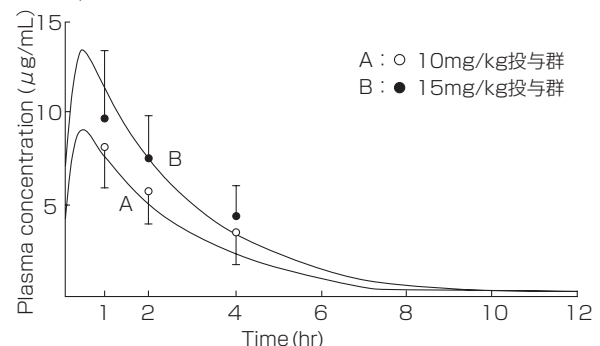
(Mean ± S.D., n = 14)



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

(2) 小児患者における検討^{3~5)}

発熱小児にアセトアミノフェンとして体重1kgあたり10mg及び15mg投与したところ、投与後1時間目の血漿中濃度はそれぞれ8.06 ± 2.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (6例)及び9.61 ± 3.59 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (5例)を示し、以降以下のように徐々に消失した。



血漿中アセトアミノフェン濃度測定データより血漿中濃度推移をシミュレーションにより図示。

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

【臨床成績】^{3~11)}

38.0℃以上の発熱を有する生後3ヵ月から6歳未満の患者を対象に実施された臨床試験の結果はつぎのとおりであった(承認時)。

投与量	5mg/kg	10mg/kg	15mg/kg	合計
有効例/症例	16/26	129/144	32/32	177/202
有効率(%)	(61.5)	(89.6)	(100)	(87.6)

【薬効薬理】

発熱性物質(乾燥酵母)の皮下注により発熱させた幼若ラット(3週齢)にアセトアミノフェンを50, 100, 200mg/kgを経口投与したとき、用量依存的な解熱効果を認められた¹²⁾。

シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の

体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をたかめることによると推定される¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

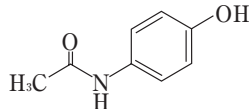
一般名：アセトアミノフェン(Acetaminophen)

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式： $C_8H_9NO_2$

分子量：151.16

構造式：



融点：169～172℃

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉¹⁴⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(遮光, 25℃, 相対湿度60%, 36ヵ月)の結果, カロナールシロップ2%は遮光, 室温保存において36ヵ月間安定であることが確認された。

【包装】

500mL

【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩2 (診断と治療社), 95～101 (1983)
- 2) 大西明弘ほか：基礎と臨床 27(11), 4310～4321(1993)
- 3) 市橋治雄ほか：小児科診療 56(8), 1640～1649(1993)
- 4) 白井千晶ほか：小児科臨床 47(1), 190～197(1994)
- 5) 坂口正実ほか：小児科診療 63(1), 143～150(2000)
- 6) 石黒信久ほか：小児科臨床 46(12), 2973～2978(1993)
- 7) 森谷直樹ほか：未投稿(社内資料)アセトアミノフェンシロップ(AP134)の臨床効果と安全性
- 8) 堀部敬三ほか：未投稿(社内資料)小児の発熱に対するアセトアミノフェンシロップの臨床効果
- 9) 木俣 肇ほか：小児科診療 57(3), 494～500(1994)
- 10) 橋原幸二ほか：小児科診療 56(10), 2005～2011(1993)
- 11) 植田浩司ほか：臨床と研究 70(11), 3637～3640(1993)
- 12) あゆみ製薬(株)社内資料 アセトアミノフェンの幼若ラットにおける解熱効果
- 13) 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店)：C-116～120 (2011)
- 14) あゆみ製薬(株)社内資料 安定性試験

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL：0120-137-413

<受付時間> 9：00～17：30(土・日・祝日・当社休日を除く)

製造販売元



あゆみ製薬株式会社

東京都中央区銀座四丁目12番15号

貯 法：30℃以下で保管
有効期間：3年

	アルピニー坐剤50	アルピニー坐剤100	アルピニー坐剤200
承認番号	15600AMZ00706000	21300AMZ00556000	15600AMZ00707000
販売開始	1984年7月	1980年2月	1984年7月

小児用解熱鎮痛剤
アセトアミノフェン坐剤

アルピニー®坐剤 50

アルピニー®坐剤 100

アルピニー®坐剤 200

ALPINY® Suppositories 50/100/200

1. 警告

- 1.1 本剤により重篤な肝機能障害が発現するおそれがあることで注意すること。[2.2、8.6、9.3.1、11.1.3参照]
- 1.2 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機能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。[7.5、8.4、13.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕[9.1.1、11.1.5参照]
- 2.2 重篤な肝機能障害のある患者[1.1、9.3.1、11.1.3参照]
- 2.3 重篤な腎機能障害のある患者[9.2.1、11.1.7参照]
- 2.4 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。〕[9.1.3参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 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。〕[9.1.4、11.1.4参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	アルピニー坐剤50	アルピニー坐剤100	アルピニー坐剤200
有効成分	1個中 日局アセトアミノフェン 50mg	1個中 日局アセトアミノフェン 100mg	1個中 日局アセトアミノフェン 200mg
添加剤	ハードファット		

3.2 製剤の性状

販売名	アルピニー坐剤50	アルピニー坐剤100	アルピニー坐剤200
剤形・性状	白色紡錘形の坐剤で、溶融点は34.5～36.5℃を示す。		

4. 効能又は効果

小児科領域における解熱・鎮痛

6. 用法及び用量

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを直腸内に挿入する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、成人の用量を超えない。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1回投与量の目安は下記のとおり。[14.1.2参照]

体重	1回用量			
	アセトアミノフェン量	50mg製剤	100mg製剤	200mg製剤
5kg	50-75mg	1-1.5個	0.5個	-
10kg	100-150mg	2-3個	1-1.5個	0.5個
20kg	200-300mg	-	2-3個	1-1.5個
30kg	300-450mg	-	-	1.5-2個

- 7.2 「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1,500mgである。
注）本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
- 7.3 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、原則として長期投与を避けること（原則として5日以内に限り）。
- 7.4 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- 7.5 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。[1.2、8.4参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 8.2 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
・発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
・原因療法があればこれを行うこと。
- 8.3 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 8.4 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機能障害が発現するおそれがあることから、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。[1.2、7.5、13.2参照]
- 8.5 アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるため、観察を十分行い慎重に投与すること。
- 8.6 重篤な肝機能障害が発現するおそれがあるため、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。[1.1、9.3.2、11.1.3参照]
- 8.7 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 血液の異常又はその既往歴のある患者(重篤な血液の異常のある患者を除く)
血液障害を起こすおそれがある。[2.1、11.1.5参照]
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 心機能異常のある患者(重篤な心機能不全のある患者を除く)
症状が悪化するおそれがある。[2.4参照]
- 9.1.4 気管支喘息のある患者(アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く)
症状が悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4参照]
- 9.1.5 アルコール多量常飲者
肝機能障害があらわれやすくなる。[10.2参照]
注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
- 9.1.6 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
肝機能障害があらわれやすくなる。
- 9.1.7 感染症を合併している患者
必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重篤な腎機能障害患者
投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。
[2.3、11.1.7参照]
- 9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な腎機能障害のある患者を除く)
腎機能が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 重篤な肝機能障害患者
投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。
[1.1、2.2、11.1.3参照]
- 9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な肝機能障害のある患者を除く)
肝機能が悪化するおそれがある。[8.6、11.1.3参照]

9.5 妊婦

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、次のリスクを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- ・妊娠後期の女性への投与により、胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
 - ・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¹⁾。
- 注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

9.6 授乳婦

- 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

9.7 小児等

- 9.7.1 低出生体重児、新生児及び3カ月未満の乳児を対象とした有効性・安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 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。

9.8 高齢者

- 9.8.1 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。副作用があらわれやすい。
- 9.8.2 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。
注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール(飲酒) [9.1.5参照]	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。 注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝機能障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
抗生物質、抗菌剤 [9.1.7参照]	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある。
- 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症(いずれも頻度不明)
- 11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)
劇症肝炎、AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.1、2.2、8.6、9.3.1、9.3.2参照]
- 11.1.4 喘息発作の誘発(頻度不明)
[2.6、9.1.4参照]
- 11.1.5 顆粒球減少症(頻度不明)
[2.1、9.1.1参照]
- 11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)
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。

- 11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害(いずれも頻度不明)
[2.3、9.2.1、9.2.2参照]
- 11.1.8 薬剤性過敏症候群(頻度不明)
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

頻度 種類	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注)}		血小板減少
過敏症 ^{注)}	発疹	チアノーゼ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、便秘	

注) 症状(異常)があらわれた場合には投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

肝臓、腎臓、心筋の壊死が起こったとの報告がある。

13.2 処置

解毒(肝機能障害の軽減等)には、アセチルシステインの投与を考慮すること。[1.2、8.4参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 本剤を使用する前は、できるだけ排便をすませしておくこと。
- 14.1.2 本剤を取り出すには、まず1個分の容器を切り離し、上端の合わせ目から引裂いて、坐剤を取り出す。なお、1/2個を用いる場合には、坐剤を斜めに切断する。[7.1参照]
- 14.1.3 容器から坐剤を取り出した後、太い方から肛門内に深く挿入すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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)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。
- 15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

1歳から4歳の小児9例につき、本剤(アセトアミノフェン)として100mg)を直腸内に単回投与したとき、投与後2時間の血中アセトアミノフェン濃度は 5.5 ± 2.01 (平均値 \pm S.D.) $\mu\text{g/mL}$ であった²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

一般臨床試験として13施設421例、二重盲検試験として15施設110例の総計531例について、いずれも小児の発熱性疾患を対象に臨床試験を実施し、解熱剤としての有用性が認められている^{3,4)}。

疾患名	有効率(%) (有効以上/評価例数)
急性上気道疾患 ^{A)}	76.2 (176/231例)
急性下気道疾患 ^{B)}	81.3 (61/75例)
他の発熱性疾患 ^{C)}	79.1 (91/115例)
計	77.9 (328/421例)

A) 感冒、咽頭炎、上気道炎、扁桃炎、ヘルパンギナ等

B) 気管支炎、急性肺炎、異型肺炎、仮性クループ等

C) 麻疹、特発性発疹、流行性耳下腺炎、風疹、不明熱、ウイルス感染症、頸部リンパ節炎等

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をかめることによると推定される⁵⁾。

18.2 解熱作用

ウサギのpyrogen投与による発熱に対し、アセトアミノフェン含有坐剤(200~250mg/kgに相当)の直腸内投与は明らかな解熱効果を示し、その効果は経口投与時とほぼ同等であった⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

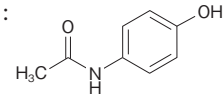
一般的名称:アセトアミノフェン(Acetaminophen)

化学名:*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式: $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$

分子量:151.16

構造式:



性状:白色の結晶又は結晶性の粉末。

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。

融点:169~172℃

22. 包装

〈アルピニー坐剤50〉

100個

〈アルピニー坐剤100〉

100個

〈アルピニー坐剤200〉

100個

23. 主要文献

- 1) 門間和夫 ほか: 小児科の進歩 2. 診断と治療社; 1983. p.95-101.
- 2) 竹越亮一 ほか: 小児科診療 1978; 41(4): 487-94.
- 3) 黒森信治 ほか: 小児科臨床 1978; 31(3): 541-6.
- 4) 阿部正視 ほか: 小児科診療 1979; 42(7): 897-906.
- 5) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021. C-146-50.
- 6) 久光製薬社内資料. 効力試験(解熱作用).

24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室

〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号

TEL. 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

受付時間/9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

〈参考情報〉



本剤を取り出すには、まず1個分の容器を切り離し、図のように上端の合わせ目から引裂いて、坐剤を取り出す。なお、1/2個を用いる場合には、図のように坐剤を斜めに切断する。

アンヒバ®坐剤小児用50mg
アンヒバ®坐剤小児用100mg
アンヒバ®坐剤小児用200mg
Anhiba® Suppositories for Pediatric Use

	50mg	100mg	200mg
承認番号	21700AMZ00118	21700AMZ00117	21700AMZ00119
販売開始	1994年7月	1980年2月	1981年9月

1. 警告

- 1.1 本剤により重篤な肝機能障害が発現するおそれがあるので注意すること。[2.2、8.6、9.3.1、11.1.3参照]
1.2 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機能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。[7.5、8.4、13.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕[9.1.1、11.1.5参照]
2.2 重篤な肝機能障害のある患者 [1.1、9.3.1、11.1.3参照]
2.3 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1、11.1.7参照]
2.4 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。〕[9.1.3参照]
2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.6 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。〕[9.1.4、11.1.4参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アンヒバ坐剤 小児用50mg	アンヒバ坐剤 小児用100mg	アンヒバ坐剤 小児用200mg
有効成分	1個中 日局 アセトアミノフェン 50mg	1個中 日局 アセトアミノフェン 100mg	1個中 日局 アセトアミノフェン 200mg
添加剤	ハードファット		

3.2 製剤の性状

販売名	外形	重量	識別コード	色調等
アンヒバ坐剤 小児用50mg		1000mg	-	白色紡錘形の 肛門坐剤
アンヒバ坐剤 小児用100mg		1000mg	-	白色紡錘形の 肛門坐剤
アンヒバ坐剤 小児用200mg		1300mg	-	白色紡錘形の 肛門坐剤

4. 効能又は効果

小児科領域における解熱・鎮痛

6. 用法及び用量

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを直腸内に挿入する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、成人の用量を超えない。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1回投与量の目安は下記のとおり。[14.1.2参照]

体重	1回用量			
	アセトアミノフェン量	50mg製剤	100mg製剤	200mg製剤
5kg	50～75mg	1～1.5個	0.5個	-
10kg	100～150mg	2～3個	1～1.5個	0.5個
20kg	200～300mg	-	2～3個	1～1.5個
30kg	300～450mg	-	-	1.5～2個

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

注）本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

7.3 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、原則として長期投与を避けること（原則として5日以内に限ること）。

7.4 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7.5 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。[1.2、8.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.2 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

- ・発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
- ・原因療法があればこれを行うこと。

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

8.4 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機能障害が発現するおそれがあることから、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。[1.2、7.5、13.2参照]

8.5 アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。

8.6 重篤な肝機能障害が発現するおそれがあるので、長期投与する場合には定期的には肝機能検査を行うことが望ましい。[1.1、11.1.3参照]

8.7 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液障害を起こすおそれがある。[2.1、11.1.5参照]

9.1.2 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。

9.1.3 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[2.4参照]

9.1.4 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4参照]

9.1.5 アルコール多量常飲者

肝機能障害があらわれやすくなる。[10.2参照]

注）本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

9.1.6 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
肝機能障害があらわれやすくなる。

9.1.7 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.3、11.1.7参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

腎機能が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[1.1、2.2、11.1.3参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能が悪化するおそれがある。[11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、次のリスクを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

・妊娠後期の女性への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

・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¹⁾。

注）本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

注）本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした有効性・安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

9.8 高齢者

9.8.1 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。副作用があらわれやすい。

9.8.2 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。

注）本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）で、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール（飲酒） [9.1.5参照]	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。 注）本剤は小児用解熱鎮痛剤である。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝機能障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進される。
抗生物質、抗菌剤 [9.1.7参照]	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.1、2.2、8.6、9.3.1、9.3.2参照]

11.1.4 喘息発作の誘発（頻度不明）

[2.6、9.1.4参照]

11.1.5 顆粒球減少症（頻度不明）

[2.1、9.1.1参照]

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）

[2.3、9.2.1、9.2.2参照]

*11.1.8 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、チアノーゼ
血液 ^{注)}	血小板減少
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、便秘

注）症状（異常）があらわれた場合には投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

肝臓、腎臓、心筋の壊死が起こったとの報告がある。

13.2 処置

解毒（肝機能障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。[1.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤を使用する前は、できるだけ排便をすませておくこと。

14.1.2 本剤を取り出すには、まず1個分の容器を切り離し、上端の合わせ目から引裂いて、坐剤を取り出す。なお、1/2個を用いる場合には、坐剤を斜めに切断する。[7.1参照]

14.1.3 容器から坐剤を取り出した後、太い方から肛門内に深く挿入すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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）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。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

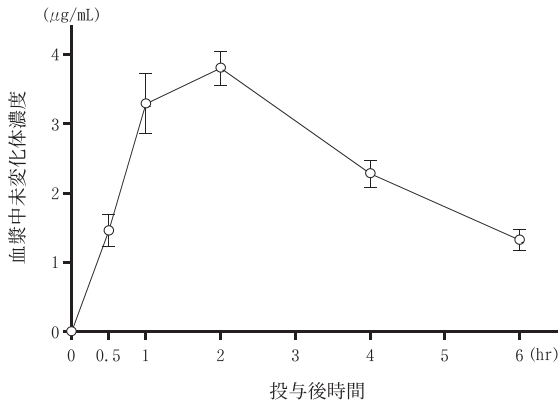
類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人10例に本剤（アセトアミノフェンとして400mg）を直腸内単回投与したときの血漿中未変化体濃度は以下のとおりであった。

直腸内単回投与時の血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準誤差）



直腸内単回投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
4.18±0.31	1.60±0.16	20.36±1.75	2.72±0.26

(平均値±標準誤差、n=10)

16.3 分布

16.3.1 ヒト9例にアセトアミノフェン1gを経口投与し、45分後に血液中及び血漿中のアセトアミノフェン濃度を測定したところ、血液/血漿の濃度比は全例でほぼ1 (0.95～1.17) であった²⁾。

16.3.2 イヌにアセトアミノフェン300mg/kgを経口投与したとき、投与2時間後におけるアセトアミノフェンの組織/血漿中濃度比は、ほとんどの組織でほぼ1であった。また、脂肪においては他の組織より低い値であった²⁾。

16.3.3 血漿蛋白結合率は25～30%であった³⁾。

16.4 代謝

グルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝される。

16.5 排泄

8ヵ月～6歳4ヵ月の健康な乳児、幼児及び小児に、本剤（アセトアミノフェンとして1歳未満には50mg、1歳以上には100mg）を直腸内投与し、12時間尿中代謝パターンを検討したところ、未変化体の排泄率は0.9～2.7%であった。代謝物としてグルクロン酸抱合体が3.7～22.4%、硫酸抱合体が16.6～37.8%排泄され、それらを含めた総アセトアミノフェン排泄量は尿全量が採取できた1歳以上の小児で63.5～68.1%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（スルピリン坐剤との二重盲検比較試験）

38.5℃以上の発熱を有する小児患者132例を対象として本剤又はスルピリン坐剤を投与した。有効性判定は下表のとおりであり、本剤群が有意に優れていた。

表1：有効性判定結果

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	U検定
本剤群 (N=67)	38 (56.7%)	16 (80.6%)	9 (94.0%)	4	0	P<0.05
スルピリン群 (N=65)	25 (38.5%)	14 (60.0%)	18 (87.7%)	8	0	

()：累積%

両群ともに副作用は認められなかった⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（オキシフェンブタゾン坐剤との二重盲検比較試験）

38.0℃以上の発熱を有する小児患者120例を対象として本剤又はオキシフェンブタゾン坐剤を投与した。有効性判定は下表のとおりであった。

表2：有効性判定結果

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	U検定
本剤群 (N=60)	34 (56.7%)	15 (81.7%)	10 (98.3%)	1	0	N.S.
オキシフェンブタゾン群 (N=60)	31 (51.7%)	9 (66.7%)	13 (88.3%)	7	0	

()：累積%

両群ともに副作用は認められなかった⁵⁾。

18. 薬効薬理

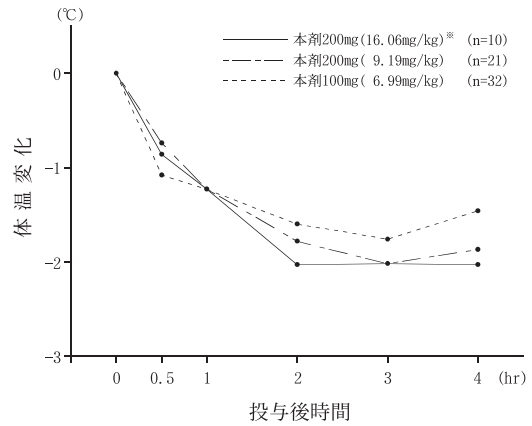
18.1 作用機序

シクロオキシゲナーゼ阻害作用はほとんどなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値を高めることによると推定される³⁾。

18.2 解熱作用

18.2.1 38.0℃以上の発熱患児に本剤を投与し体温変化を検討した結果、体温は投与後30分以内に下降し始め、1～2時間後にピークに達し4時間後まで効果が持続した⁶⁾。

解熱曲線



※()内は体重kg当たり平均アセトアミノフェン量

注) 本剤の承認された用量は1回10～15mg/kgである。

18.2.2 腸チフス・バラチフスワクチンあるいはポリボリサッカライド発熱ウサギにおいて本剤（200mg）はスルピリン坐剤（200mg）、アスピリン坐剤（200mg）及びインドメタシン坐剤（50mg）とほぼ同等の解熱効果を示した。なお、本剤（200mg）は正常体温に影響を及ぼさなかった⁷⁾。

18.2.3 腸チフス・バラチフスワクチン発熱ウサギに対し、本剤3日間連続投与後の解熱効果は単回投与時と変わらなかった⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アセトアミノフェン（Acetaminophen）

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

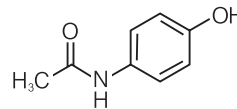
分子量：151.16

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

化学構造式：



融点：169～172℃

20. 取扱い上の注意

熱による基剤の溶融を避けるため、直射日光等を避けて冷所に保管すること。

22. 包装

〈アンヒバ坐剤小児用50mg〉

50個 [5個×10]

100個 [5個×20箱]

〈アンヒバ坐剤小児用100mg〉

50個 [5個×10]

100個 [5個×20箱]

〈アンヒバ坐剤小児用200mg〉

50個 [5個×10]

100個 [5個×20箱]

23. 主要文献

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩. 1983；2：95-101
- 2) JR Gwilt, et al.：J Pharmacol. 1963；15（7）：440-444
- 3) 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021：C-146-150
- 4) 吉田清三ほか：現代の診療. 1977；19（10）：123-130
- 5) 栗山達ほか：現代の診療. 1977；19（12）：219-223
- 6) 野呂忠夫ほか：医学と薬学. 1982；7（7）：1937-1940
- 7) 松原一誠ほか：現代の診療. 1979；21（6）：215-223

****24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

****26.1 製造販売元**

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

小児用解熱鎮痛剤

カロナル®坐剤小児用 50

CALONAL® Supp.50 for Pediatric
(アセトアミノフェン坐剤)

承認番号	22100AMX01948000
薬価収載	2009年11月
販売開始	2010年 1月

貯 法：室温保存(30℃以下)
使用期限：3年(外箱に表示)

【警告】

- 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。〔2.重要な基本的注意(10)〕の項参照
- 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。〔2.重要な基本的注意(8)〕及び〔8.過量投与〕の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕


【組成・性状】

〈組成〉

販売名	カロナル坐剤小児用50
有効成分	(日局)アセトアミノフェン
1個中	50mg
添加物	ハードファット

〈製剤の性状〉

本剤は白色～淡黄色の紡すい形の坐剤で、わずかに脂肪臭を有する。

販売名	カロナル坐剤小児用50
形状(mm)	
重量(g)	0.7
溶融温度	34.5～36.5℃
識別コード	SD CAL・SUP 50

【効能又は効果】

小児科領域における解熱・鎮痛

【用法及び用量】

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを直腸内に挿入する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、成人の用量を超えない。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1回投与量の目安は下記のとおり。〔1.慎重投与〕、〔2.重要な基本的注意〕及び〔9.適用上の注意〕の項参照

体重	1回用量	
	アセトアミノフェン	カロナル坐剤小児用50
5kg	50～75mg	1～1.5個
10kg	100～150mg	2～3個

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

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 過敏症の既往歴のある患者
 - 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。〕
(〔3.相互作用〕の項参照)
(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
 - 高齢者〔2.重要な基本的注意〕及び〔5.高齢者への投与〕の項参照
 - 小児等〔2.重要な基本的注意〕及び〔7.小児等への投与〕の項参照
 - 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 過敏症状を予測するため、十分な問診を行うこと。
- (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。
- (3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
 - 2) 原則として長期投与を避けること。(原則として5日以内に限り)
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (4) 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (5) 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。
- ※ (6) 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必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。(「3.相互作用」の項参照)
- (7) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (8) 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「8.過量投与」の項参照)
- (9) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (10) 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。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。
- (11) 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

3. 相互作用

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
リチウム製剤(炭酸リチウム)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤(ヒドロクロロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール(飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤(ワルファリンカリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 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、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(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)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 顆粒球減少症(頻度不明)：顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ※ 7) 間質性腎炎(頻度不明)、急性腎障害(頻度不明)：間質性腎炎、急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※ 8) 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投

与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

頻度不明	
血液	血小板減少等 ²⁾
過敏症	発疹、チアノーゼ等 ²⁾
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、便秘等

(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。

5. 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。(「2.重要な基本的注意」の項参照)

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

(3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている¹⁾。

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

7. 小児等への投与

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

8. 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。

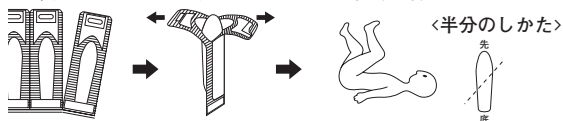
(2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。

(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。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

- ・本剤を使用する前は、できるだけ排便をすませておくこと。
- ・本剤を取り出すには、まず1個分の容器を切り離し、図のように上端の合わせ目から引裂いて、坐剤を取り出す。なお、1/2個を用いる場合には、図のように坐剤を斜めに切断する。
- ・本剤は直射日光を避けてなるべく冷所に保管すること。



(2) 投与経路

本剤は直腸投与のみに使用し、経口投与はしないこと。

(3) 使用方法

容器から坐剤を取り出した後、太い方から肛門内に深く挿入すること。

10. 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。

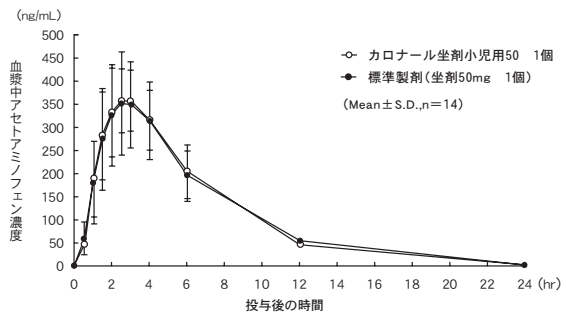
【薬物動態】

(生物学的同等性試験)²⁾

カロナル坐剤小児用50と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ1個(アセトアミノフェンとして50mg)健康成人男子に絶食時単回直腸内投与して血漿中アセトアミノフェン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメーター(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナル坐剤小児用50 (坐剤50mg, 1個)	2583.51 ±592.11	383.83 ±81.10	2.6±0.5	2.95±0.62
標準製剤 (坐剤50mg, 1個)	2608.17 ±597.91	378.41 ±97.09	2.8±0.7	3.25±0.95

(Mean±S.D., n=14)



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

【臨床成績】³⁾

来院時38.4℃以上の高熱を主訴とした10ヵ月~8歳迄の幼児31例に、カロナル坐剤を、6~9mg/kg/回の投与群と10~14mg/kg/回投与群の2群に分けて投与した。解熱効果は有効21例(67.8%), やや有効5例(16.1%), 無効5例(16.1%)で有効とやや有効を合わせると83.9%であった。また解熱の経時経過は全平均で、投与前39.18℃が投与後1時間で38.04℃, 2時間後37.63℃, 3時間後37.30℃と下降し、4時間後に37.56℃とやや上昇傾向を示していた。なお、全例に副作用はみられなかった。

本報告では、6~9mg/kg/回投与群12例では有効8例(66.7%), 10~14mg/kg/回投与群19例では有効13例(67.8%)で、2群の間に有意な差を認めなかったことから、症例、年齢、体重などを勘案すれば10mg/kg/回前後の投与が適量であるとしている。

【薬効薬理】

(1) 大腸菌濾液を静注して2峰性の発熱曲線を得た家兎に、第1峰経過後、アセトアミノフェン及びフェナセチンを経口投与すると、第2峰の発熱を抑制し、アセトアミノフェンはフェナセチンに劣らなかった。又チフス菌ワクチンでもその効果に、差異を認めなかった⁴⁾。

- (2) 醸造用イースト懸濁液の皮下注で発熱したラットに、アセトアミノフェン含有坐剤6種を投与した時、いずれも顕著に直腸体温を下げた⁵⁾。
- (3) シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をかめることによると推定される⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

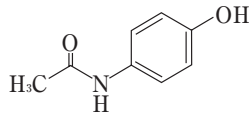
一般名：アセトアミノフェン(Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₉H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



融点：169～172℃

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁷⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)の結果、カロナル坐剤小児用50は室温保存(30℃以下)において3年間安定であることが推測された。

※【包装】

50個(5個×10)(プラスチックコンテナ)

【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩2(診断と治療社), 95～101(1983)
- 2) あゆみ製薬(株)社内資料 生物学的同等性試験
- 3) 埴賢二：基礎と臨床 21(13), 251～256(1987)
- 4) 藤村 一ほか：薬学研究 29(3), 49～58(1957)
- 5) Albert, L. et al.: J.Pharm.Sci. 68(9), 1105～1107(1979)
- 6) 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店): C-116～120(2011)
- 7) あゆみ製薬(株)社内資料 安定性試験

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL: 0120-137-413

<受付時間> 9:00～17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

製造販売元

 **あゆみ製薬株式会社**
東京都中央区銀座四丁目12番15号

小児用解熱鎮痛剤

カロナール[®]坐剤 100 カロナール[®]坐剤 200 カロナール[®]坐剤 400

CALONAL[®] Supp.100・200・400
(アセトアミノフェン坐剤)

	坐剤100	坐剤200	坐剤400
承認番号	16100AMZ04460000	16100AMZ04461000	22300AMX00092000
薬価収載	1987年10月		2015年 6月
販売開始	1987年10月		2015年 7月
再評価結果	1992年 6月		
効能追加	2007年 9月		

規制区分：坐剤400 劇薬
貯 法：冷所保存
使用期限：外箱に表示

【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ので注意すること。(「2.重要な基本的注意(10)」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。(「2.重要な基本的注意(8)」及び「8.過量投与」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6) 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。〕

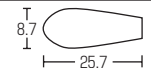
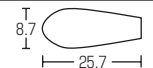
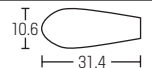
【組成・性状】

〈組成〉

販売名	カロナール坐剤 100	カロナール坐剤 200	カロナール坐剤 400
有効成分	(日局)アセトアミノフェン		
1個中	100mg	200mg	400mg
添加物	ハードファット		

〈製剤の性状〉

本剤は白色～淡黄白色の紡錘形の坐剤で、おはいはない。

販売名	カロナール坐剤 100	カロナール坐剤 200	カロナール坐剤 400
形状(mm)			
重量(g)	1.15		2.0
識別コード	SD CAL・SUP 100	SD CAL・SUP 200	SD CAL・SUP 400

坐剤の熔融温度：33.5～36.0℃

【効能又は効果】

小児科領域における解熱・鎮痛

【用法及び用量】

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを直腸内に挿入する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、成人の用量を超えない。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 1回投与量の目安は下記のとおり。(「1.慎重投与」、
「2.重要な基本的注意」及び「9.適用上の注意」の項参照)

体重	1回用量			
	アセトアミノフェン	坐剤 100	坐剤 200	坐剤 400
5kg	50～75mg	0.5個	—	—
10kg	100～150mg	1～1.5個	0.5個	—
20kg	200～300mg	2～3個	1～1.5個	0.5個
30kg	300～450mg	—	1.5～2個	1個

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

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 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。〕
 - (2) 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。〕
 - (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) 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。〕
 - (5) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - (6) 過敏症の既往歴のある患者
 - (7) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - (8) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。(「3.相互作用」の項参照)〕
(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
 - (9) 高齢者(「2.重要な基本的注意」及び「5.高齢者への投与」の項参照)
 - (10) 小児等(「2.重要な基本的注意」及び「7.小児等への投与」の項参照)
 - (11) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 過敏症状を予測するため、十分な問診を行うこと。
- (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。
- (3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
 - 2) 原則として長期投与を避けること。(原則として5日以内に限り)
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (4) 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (5) 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。
- ※(6) 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必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。(「3.相互作用」の項参照)
- (7) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (8) 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「8.過量投与」の項参照)
- (9) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (10) 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。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。
- (11) 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

3. 相互作用

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
リチウム製剤(炭酸リチウム)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤(ヒドロクロロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール(飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤(ワルファリンカリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 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、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(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)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 顆粒球減少症(頻度不明)：顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)、急性腎障害(頻度不明)：間質性腎炎、急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※8) 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投

与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液	血小板減少等 ^{注)}
過敏症	発疹、チアノーゼ等 ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、軟便、便意等

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。

5. 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。(「2.重要な基本的注意」の項参照)

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

(3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている¹⁾。

(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。

7. 小児等への投与

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

8. 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。

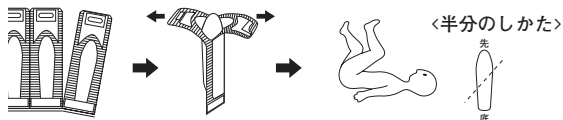
9. 適用上の注意

(1) 投与時

・本剤を使用する前は、できるだけ排便をすませておくこと。

・本剤を取り出すには、まず1個分の容器を切り離し、図のように上端の合わせ目から引裂いて、坐剤を取り出す。なお、1/2個を用いる場合には、図のように坐剤を斜めに切断する。

・本剤は直射日光を避けてなるべく冷所に保管すること。



(2) 投与経路

本剤は直腸投与のみに使用し、経口投与はしないこと。

(3) 使用方法

容器から坐剤を取り出した後、太い方から肛門内に深く挿入すること。

10. 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。

【薬物動態】

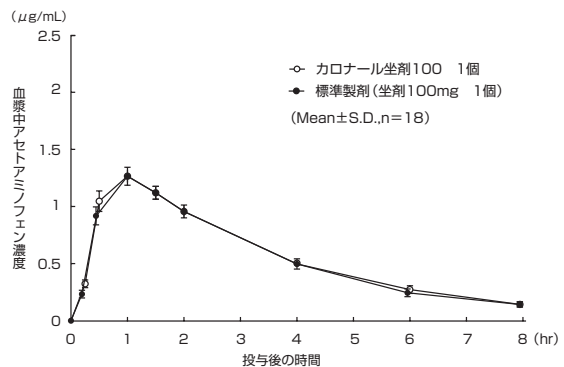
(生物学的同等性試験)²⁾

(1) カロナール坐剤100

健康成人男子18名にカロナール坐剤100(アセトアミノフェンとして100mg)と標準製剤(坐剤アセトアミノフェンとして100mg)をクロスオーバー法にて直腸内に単回投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は以下のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール坐剤100 (坐剤100mg, 1個)	4.11±0.22	1.21±0.06	0.9±0.1	2.26±0.15
標準製剤 (坐剤100mg, 1個)	3.93±0.23	1.18±0.07	1.0±0.1	2.14±0.14

(Mean±S.D., n=18)



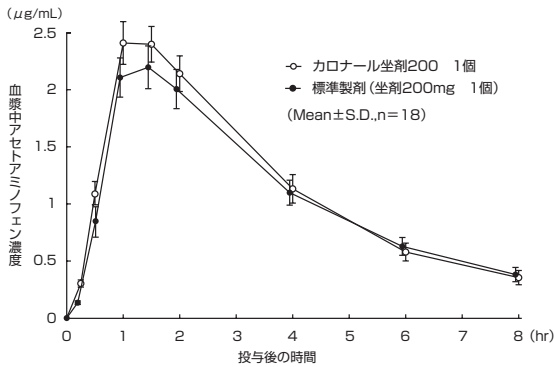
血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) カロナール坐剤200

健康成人男子18名にカロナール坐剤200(アセトアミノフェンとして200mg)と標準製剤(坐剤アセトアミノフェンとして200mg)をクロスオーバー法にて直腸内に単回投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は以下のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール坐剤200 (坐剤200mg, 1個)	8.34±0.45	2.30±0.10	1.3±0.1	2.30±0.13
標準製剤 (坐剤200mg, 1個)	7.92±0.44	2.10±0.11	1.3±0.1	2.63±0.20

(Mean±S.D., n=18)



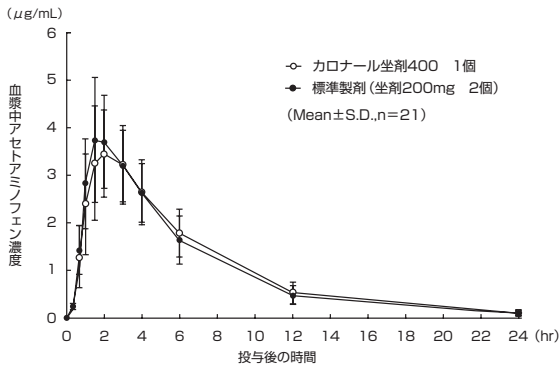
血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) カロナール坐剤400

健康成人男子21名にカロナール坐剤400(アセトアミノフェンとして400mg)と標準製剤(坐剤アセトアミノフェンとして400mg)をクロスオーバー法にて直腸内に単回投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は以下のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール坐剤400 (坐剤400mg, 1個)	25.32±5.24	3.93±0.82	2.4±1.1	4.30±0.59
標準製剤 (坐剤200mg, 2個)	24.94±5.85	4.05±1.15	2.1±0.7	4.28±0.70

(Mean±S.D., n=21)



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

【臨床成績】³⁾

来院時38.4℃以上の高熱を主訴とした10ヵ月～8歳迄の幼小児31例に、カロナール坐剤を、6～9mg/kg/回の投与群と10～14mg/kg/回投与群の2群に分けて投与した。解熱効果は有効21例(67.8%)、やや有効5例(16.1%)、無効5例(16.1%)で有効とやや有効を合わせると83.9%であった。また解熱の経時経過は全平均で、投与前39.18℃が投与後1時間で38.04℃、2時間後37.63℃、3時間後37.30℃と下降し、4時間後に37.56℃とやや上昇傾向を示していた。なお、全例に副作用はみられなかった。本報告では、6～9mg/kg/回投与群12例では有効8例(66.7%)、10～14mg/kg/回投与群19例では有効13例(67.8%)で、2群の間に有意な差を認めなかったことから、症例、年齢、体重などを勘案すれば10mg/kg/回前後の投与が適量であるとしている。

【薬効薬理】

- (1) 大腸菌濾液を静注して2峰性の発熱曲線を得た家兎に、第1峰経過後、アセトアミノフェン及びフェナセチンを経口投与すると、第2峰の発熱を抑制し、アセトアミノフェンはフェナセチンに劣らなかった。又チフス菌ワクチンでもその効果に、差異を認めなかった⁴⁾。
- (2) 醸造用イースト懸濁液の皮下注で発熱したラットに、アセトアミノフェン含有坐剤6種を投与した時、いずれも顕著に直腸体温を下げた⁵⁾。
- (3) シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をたかめることによると推定される⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

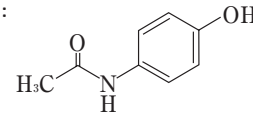
一般名：アセトアミノフェン(Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



融点：169～172℃

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

(安定性試験)⁷⁾

加速試験(30℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)の結果、カロナール坐剤100, カロナール坐剤200及びカロナール坐剤400は冷所保存において3年間安定であることが推察された。

※【包装】

- 坐剤100：50個(5個×10) (プラスチックコンテナ)
- 200個(5個×40) (プラスチックコンテナ)
- 坐剤200：50個(5個×10) (プラスチックコンテナ)
- 200個(5個×40) (プラスチックコンテナ)
- 坐剤400：50個(5個×10) (プラスチックコンテナ)

【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩2(診断と治療社), 95～101(1983)
- 2) あゆみ製薬(株)社内資料 生物学的同等性試験
- 3) 埴賢二：基礎と臨床 21(13), 251～256(1987)
- 4) 藤村一ほか：薬学研究 29(3), 49～58(1957)
- 5) Albert, L. et al.: J. Pharm. Sci. 68(9), 1105～1107(1979)
- 6) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)：C-126～130(2016)
- 7) あゆみ製薬(株)社内資料 安定性試験

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL：0120-137-413

<受付時間> 9：00～17：30(土・日・祝日・当社休日を除く)

製造販売元

 あゆみ製薬株式会社
東京都中央区銀座四丁目12番15号

解熱鎮痛剤

劇薬、処方箋医薬品^注

アセトアミノフェン静注液

アセリオ 静注液 1000mgバッグ

acelio Bag for Intravenous Injection 1000mg

日本標準商品分類番号

871141

承認番号

22800AMX00674

販売開始

2017年2月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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を超過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。[8.7、11.1.4参照]
- 1.2 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。[7.5、8.5、13.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 消化性潰瘍のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 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。] [9.1.4参照]
- 2.5 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.6 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。] [9.1.6参照]
- 2.7 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。] [9.1.7参照]

3. 組成・性状

3.1 製剤の組成

有効成分	日局	アセトアミノフェン	1袋100mL中
			1000mg
添加剤		D-マンニトール（等張化剤）	3850mg
		L-システイン塩酸塩水和物（抗酸化剤）	25mg
		リン酸水素ナトリウム水和物（緩衝剤）	26mg
		水酸化ナトリウム（pH調節剤）	適量
		希塩酸（pH調節剤）	適量

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

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上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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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）。

7.2 乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおりである。[9.7.1参照]

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

7.3 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。[9.7.1参照]

7.4 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7.5 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。[1.2、8.5参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。[1.2、7.5参照]

8.6 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、観察を十分に行い慎重に投与すること。

8.7 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので、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よっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[1.1、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。[10.2参照]

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液障害を起こすおそれがある。[2.4参照]

9.1.5 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。

9.1.6 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.6参照]

9.1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.7参照]

9.1.8 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.5参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

腎機能が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.1参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝機能が悪化するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、次のリスクを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- ・妊娠後期の女性への投与により、胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- ・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¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 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。[7.2、7.3参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児及び3カ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始し、必要最小限の使用にとどめるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒） [9.1.1参照]	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> -ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固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> -ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
カルバマゼピン フェノバルビター フェニトイン プリミドン 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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身紅潮、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

11.1.3 喘息発作の誘発（頻度不明）

11.1.4 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[1.1、8.7参照]

11.1.5 顆粒球減少症（頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）

*11.1.8 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 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） ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振
循環器	血圧低下
その他	過敏症 ^{注)} 、発汗

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。

13. 過量投与

13.1 症状

肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。

13.2 処置

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。[1.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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℃以下）にて加温溶解後、放冷して使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 針は、ゴム栓の刻印部（○印）に垂直にゆっくり刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。

14.2.2 本剤への他剤の混注は行わないこと。

14.2.3 容器の目盛りは目安として使用すること。

14.2.4 残液は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床使用に基づく情報

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。

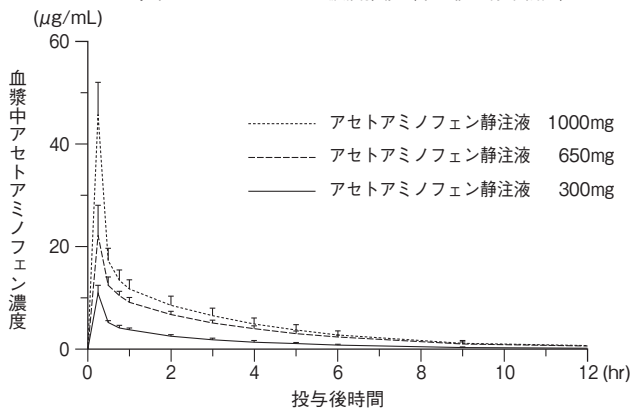
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 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、血漿中アセトアミノフェン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。用量にかかわらず、血漿中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²⁾。

血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均値+標準偏差）

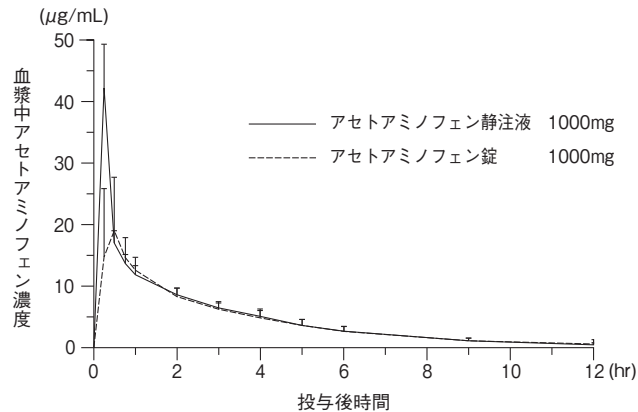


血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

用量	平均値（標準偏差）、例数=8				
	AUC _{0-t} (µg・hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
300mg	17.38 (1.87)	11.06 (1.37)	2.79 (0.28)	0.238 (0.033)	0.25 (0.0)
650mg	44.29 (4.15)	22.35 (5.72)	2.83 (0.37)	0.212 (0.029)	0.25 (0.0)
1000mg	59.72 (10.83)	46.17 (5.93)	2.59 (0.20)	0.253 (0.042)	0.25 (0.0)

(2) 日本人健康成人男性に本剤100mLと経口製剤（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推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。C_{max}の増加、t_{max}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_{1/2}、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³⁾。

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 _{0-t} (µg・hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
アセトアミノフェン静注液 (1000mg、1バイアル)	19	60.01 (8.66)	43.01 (6.62)	2.72 (0.38)	0.256 (0.037)	0.25 (0.0)
アセトアミノフェン錠 (200mg、5錠)	20	53.62 (9.87)	23.56 (8.51)	2.78 (0.47)	0.285 (0.051)	0.49 (0.24)

(3) 本剤を小児には1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして15mg/kg）及び成人には100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの推定値を以下に要約する（外国人データ⁴⁾）。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^{注)}。

サブ集団	平均値（標準偏差）				
	AUC (µg・hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (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)

注) 乳児及び2歳未満の幼児における用法・用量は以下のとおりである。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。

16.1.2 反復投与

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）したときの薬物動態パラメータは以下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²⁾。

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 (回)	平均値（標準偏差）、例数=8				
		AUC _τ (µg・hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
650mg	1	30.66 (4.62)	31.22 (1.95)	2.53 (0.32)	0.244 (0.033)	0.25 (0.0)
	12	44.34 (6.42)	32.47 (3.47)	2.61 (0.21)	0.241 (0.021)	0.25 (0.0)
1000mg	1	52.35 (5.77)	42.05 (7.13)	2.39 (0.14)	0.274 (0.035)	0.25 (0.0)
	8	64.37 (11.31)	49.23 (5.28)	2.65 (0.32)	0.268 (0.038)	0.25 (0.0)

16.3 分布

16.3.1 アセトアミノフェンの血漿蛋白結合率は低く、血漿中濃度60µg/mLまでは結合はみられず、血漿中濃度280µg/mLにおいても約20%であった（外国人データ⁵⁾）。

16.3.2 妊娠した女性を対象とした試験で、アセトアミノフェンの

経胎盤移行が示されている（外国人データ）⁶⁾。

16.4 代謝

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、硫酸抱合、チトクロムP450を介した酸化代謝経路の3つがある。チトクロムP450を介した酸化代謝経路では、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トール酸との抱合体を形成する⁷⁾。

16.5 排泄

アセトアミノフェン代謝物は主に尿中に排泄される。日本人成人男性に本剤100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）を投与したとき、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。また、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⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈成人における疼痛〉

17.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験

第三大白歯抜歯後に中等度以上の疼痛を認めた患者152例を対象として、本剤100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）、プロパセタモール^{注1)} 2000mg又はプラセボを単回投与（投与速度100mL/15分）した。投与後0.25～6時間までの各評価時点における本剤投与群の痛みの改善度は、いずれの時点においても、プラセボ投与群に比して有意な差が認められた（0.25～6時間の全時点で $p < 0.001$ ）。

本剤投与群の有害事象発現率は27.5%（14/51例）で、主な有害事象はめまい4例（7.8%）、遅延性の術後痛3例（5.9%）であった⁸⁾。

〈小児における疼痛〉^{注2)}

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

単径ヘルニア修復術を受け、術後に中等度以上の痛みを認めた小児患者185例（1～12歳）を対象として、本剤1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして15mg/kg）又はプロパセタモール^{注1)} 30mg/kgを15分かけて単回投与した。投与後0.25～6時間までの各評価時点において疼痛強度をVisual Analog Scale（VAS）で評価し、ベースラインからの疼痛強度の差により鎮痛効果を評価したところ、いずれの時点においても、本剤投与群とプロパセタモール投与群と同程度の疼痛強度差が認められた。本剤投与群の有害事象発現率は21.1%（20/95例）で、主な有害事象は注入部位疼痛14例（14.7%）、嘔吐5例（5.3%）であった⁹⁾。

〈小児における発熱〉^{注2)}

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験

感染症による急性発熱（直腸体温38.5～41℃）のある小児患者（1カ月～12歳）67例を対象として、本剤1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして15mg/kg）又はプロパセタモール^{注1)} 30mg/kgを15分かけて単回投与した。投与後6時間の体温変化を評価したところ、ベースライン時の体温39.4℃に対し、本剤投与群の平均最大体温低下は1.9℃であり、体温は投与後2時間で38℃以下になり、そのままの状態を3.5時間維持した。

本剤投与群の有害事象発現率は14.3%（5/35例）で、主な有害事象は局所の痛みもしくは反応2例（5.7%）、嘔吐1例（2.9%）であった¹⁰⁾。

注1) 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って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2000mgは約1000mg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。

注2) 乳児及び2歳未満の幼児における用法・用量は以下のとおりである。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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明さ

れていないが、解熱剤としての有効性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（PG）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¹¹⁾。

18.2 鎮痛作用

アセトアミノフェンの静脈内単回投与は、雄マウスを用いたフェニルベンゾキノリン腹腔内投与による侵害受容反応に対して鎮痛作用を示した¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

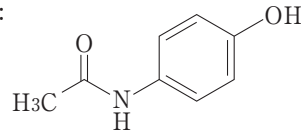
一般名：アセトアミノフェン（Acetaminophen）

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結保存しないこと。

20.2 品質保持のため、外袋は使用時まで開封しないこと。

20.3 次の場合には使用しないこと。

- ・外袋が破損している場合
- ・外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- ・容器から薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・ゴム栓部のシールがはがれている場合

22. 包装

100mL×20袋〔脱酸素剤入り〕

23. 主要文献

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩、診断と治療社。1983；2：95-101
- 2) 熊谷雄治：臨床医薬。2013；29（10）：875-887
- 3) 熊谷雄治：臨床医薬。2013；29（10）：889-897
- 4) OFIRMEV添付文書
- 5) Gazzard BG et al.：J Pharm Pharmacol. 1973；25：964-967
- 6) Naga Rani MA et al.：J Indian Med Assoc. 1989；87(8)：182-183
- 7) 福本真理子：中毒研究。2003；16：285-297
- 8) Moller PL et al.：Anesthesia&Analgesia. 2005；101（1）：90-96
- 9) Murat I et al.：Paediatr Anaesth. 2005；15(8)：663-670
- 10) Duhamel JF et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2007；45(4)：221-229
- 11) 鈴木孝浩：ペインクリニック。2012；33(2)：218-226
- 12) テルモ株式会社：マウス薬理試験（社内資料）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

テルモ・コールセンター

〒259-0151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500

TEL 0120-12-8195

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠

劇薬
処方箋医薬品*

トラムセット®配合錠

TRAMCET® Combination Tablets

※注意- 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00552000
販売開始	2011年7月

1. 警告

- 1.1 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、アセトアミノフェンの1日総量が1500mg(本剤4錠)を超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど、慎重に投与すること。[8.6参照]
- 1.2 本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、過量投与に至るおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。[13.1、13.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)


- 2.1 12歳未満の小児[9.7.1参照]
- 2.2 アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者[中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]
- * 2.3 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者[10.1参照]
- * 2.4 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者[10.1参照]
- 2.5 治療により十分な管理がされていないてんかん患者[症状が悪化するおそれがある。] [9.1.1参照]
- 2.6 消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 2.7 重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。] [9.1.8参照]
- 2.8 重篤な肝障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。] [9.3.1参照]
- 2.9 重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。] [9.2.1参照]
- 2.10 重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが損なわれ、心不全が悪化するおそれがある。] [9.1.10参照]
- 2.11 アスピリン喘息(非ステロイド製剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。] [9.1.11参照]
- 2.12 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トラムセット配合錠		
有効成分	(1錠中) 日局トラマドール塩酸塩37.5mg 日局アセトアミノフェン325mg		
添加剤	粉末セルロース、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート80、カルナウバロウ		

3.2 製剤の性状

色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			

大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
	15.5	6.3	5.5	441
識別コード	J-C T/P			

4. 効能又は効果

- 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
- 非がん性慢性疼痛
 - 抜歯後の疼痛

5. 効能又は効果に関連する注意

(非がん性慢性疼痛)

原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

6. 用法及び用量

(非がん性慢性疼痛)

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

(抜歯後の疼痛)

通常、成人には、1回2錠を経口投与する。
なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超過して投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

7. 用法及び用量に関連する注意

(非がん性慢性疼痛)

7.1 投与の継続

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

7.2 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、1錠中にトラマドール塩酸塩(37.5mg)及びアセトアミノフェン(325mg)を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[11.1.4参照]
- 8.3 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。
- 8.4 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
- 8.5 感染症を不顕性化するおそれがあるため、観察を十分に行うこと。
- 8.6 重篤な肝障害が発現するおそれがあるため注意すること。アセトアミノフェンの1日総量が1500mg(本剤4錠)を超過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こと。[1.1、11.1.9参照]
- 8.7 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子(頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢感染症等)を有する患者(治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く)
本剤投与中は観察を十分に行うこと。痙攣発作を誘発することがある。[2.5参照]
- 9.1.2 呼吸抑制状態にある患者
呼吸抑制を増強するおそれがある。
- 9.1.3 脳に器質的障害のある患者
呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。
- 9.1.4 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者
厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。依存性を生じやすい。
- 9.1.5 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者(本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く)
[2.12参照]
- 9.1.6 ショック状態にある患者
循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。
- 9.1.7 消化性潰瘍の既往歴のある患者
消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。
- 9.1.8 血液の異常又はその既往歴のある患者(重篤な血液の異常のある患者を除く)
血液障害を起こすおそれがある。[2.7参照]
- 9.1.9 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。
- 9.1.10 心機能異常のある患者(重篤な心機能不全のある患者を除く)
症状が悪化するおそれがある。[2.10参照]
- 9.1.11 気管支喘息のある患者
症状が悪化するおそれがある。[2.11参照]
- 9.1.12 アルコール多量常飲者
肝障害があらわれやすくなる。[10.2参照]
- 9.1.13 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。
- 9.1.14 18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者
投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎障害のある患者
投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.9参照]
- 9.2.2 腎障害のある患者あるいはその既往歴のある患者(重篤な腎障害のある患者を除く)
腎機能が悪化するおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。[16.6.2参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.8参照]
- 9.3.2 肝障害のある患者あるいはその既往歴のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)
肝機能が悪化するおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。[16.6.1参照]
- 9.5 妊婦
- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
トラマドールは胎盤関門を通過し、新生児に痙攣発作、身体的依存及び退薬症候、並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また、動物実験で、トラマドールは器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。
- 9.5.2 妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- 9.5.3 アセトアミノフェンは妊娠後期のラットで胎児に軽度の動脈管収縮を起こすことが報告されている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。トラマドールは、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 12歳未満の小児

投与しないこと。海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。[2.1参照]

9.7.2 12歳以上の小児

12歳以上の小児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

トラマドールは、主にCYP2D6及びCYP3A4によって代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.3参照]	外国において、セロトニン症候群(錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等)を含む中枢神経系(攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛)、呼吸器系(呼吸抑制)及び心血管系(低血圧、高血圧)の重篤な副作用が報告されている。MAO阻害剤を投与中の患者又は投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にMAO阻害剤の投与を開始する場合には、2~3日間の間隔を空けることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
* ナルメフェン塩酸塩 セリシクロ [2.4参照]	離脱症状を起こすおそれがある。また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。	μオピオイド受容体への競合的阻害による。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	中枢神経抑制作用が相加的に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 等	セロトニン症候群 (錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等) があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
* リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的MAO阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェントイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の長期連用者では肝代謝酵素が誘導され、アセトアミノフェン代謝物による肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される。また、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノインへの代謝が促進される。
アルコール (飲酒) [9.1.12参照]	呼吸抑制が生じるおそれがある。また、アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	相加的に作用が増強されると考えられる。アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノインへの代謝が促進される。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長等のクマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
オンドанセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン ベンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用する μ -オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。
エチニルエストラジオール含有製剤	アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。 ----- エチニルエストラジオールの血中濃度が上昇するおそれがある。	エチニルエストラジオールは肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。 ----- アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (頻度不明)

呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.1.2 痙攣 (0.2%)

11.1.3 意識消失 (0.2%)

11.1.4 依存性 (頻度不明)

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがある。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがある。[8.2参照]

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明)

11.1.6 間質性肺炎 (頻度不明)

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。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害 (頻度不明)

11.1.8 喘息発作の誘発 (頻度不明)

11.1.9 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.10 顆粒球減少症 (頻度不明)

11.1.11 呼吸抑制 (頻度不明)

** 11.1.12 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			腎盂腎炎	
血液及びリンパ系障害		貧血		
代謝及び栄養障害		食欲不振	高脂血症、 低血糖症	
精神障害		不眠症	不安、幻覚	錯乱、多幸症、神経過敏、健忘、離人症、うつ病、薬物乱用、インボテンス、悪夢、異常思考、せん妄
神経系障害	傾眠 (25.9%)、浮動性めまい (18.9%)、頭痛	味覚異常	筋緊張亢進、感覚鈍麻、錯感覚、注意力障害、振戦、筋不随意運動、第4脳神経麻痺、片頭痛	運動失調、昏迷、会話障害、運動障害
眼障害			視覚異常	縮瞳、散瞳
耳及び迷路障害			耳不快感、耳鳴、回転性めまい	
心臓障害			動悸	不整脈、頻脈
血管障害		高血圧、 ほてり		低血圧、 起立性低血圧

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器、胸部及び縦隔障害			呼吸困難、嘔声	
胃腸障害	悪心(41.4%)、嘔吐(26.2%)、便秘(21.2%)、胃不快感	腹痛、下痢、口内炎、口内乾燥、消化不良、胃炎	逆流性食道炎、口唇炎、胃腸障害、腹部膨満、胃潰瘍、鼓腸、メレナ、上部消化管出血	嚥下障害、舌浮腫
肝胆道系障害	肝機能検査異常			
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、多汗症、冷汗		
腎及び尿路障害		排尿困難	アルブミン尿、尿閉	乏尿
全身障害及び投与局所様態	異常感	口渇、倦怠感、発熱、浮腫	胸部不快感、無力症、悪寒	疲労、胸痛、失神、離脱症候群
臨床検査		体重減少、血中CPK増加、血中尿素増加、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性	好酸球数増加、白血球数増加、ヘモグロビン減少、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血小板数増加、血中クレアチニン減少、血中尿酸増加、好中球百分率増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒・転落	

13. 過量投与

13.1 症状

トラマドールの過量投与による重篤な症状は、呼吸抑制、嗜眠、昏睡、痙攣発作、心停止である。アセトアミノフェンの大量投与により、肝毒性のおそれがある。また、アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は、胃腸過敏症、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗等である。[1.2参照]

13.2 処置

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。

トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には、ナロキソンが有効な場合があるが、痙攣発作を誘発するおそれがある。また、トラマドールは透析によりほとんど除去されない。

アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には、アセチルシステインの投与を考慮すること。[1.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 アセトアミノフェンの類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。

15.1.2 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。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.1.4 遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者(Ultra-rapid Metabolizer)では、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 類似化合物(フェナセチン)の長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。

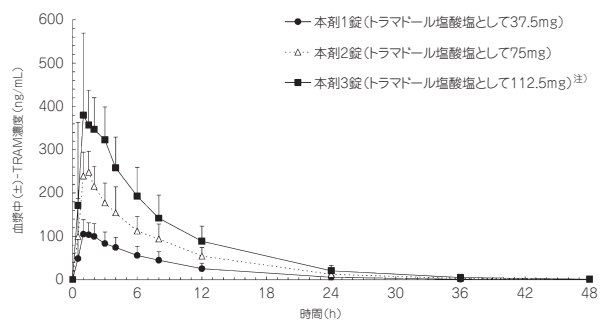
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

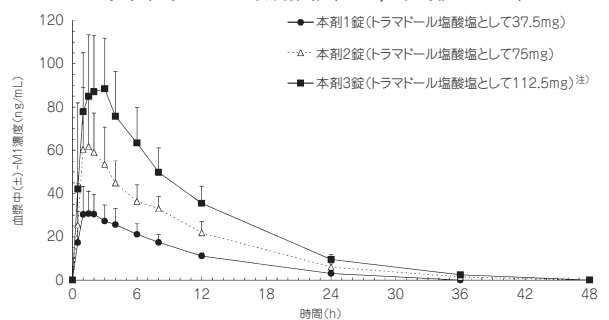
16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤1~3錠^{注)}(トラマドール塩酸塩として37.5、75及び112.5mg、アセトアミノフェン(APAP)として325、650及び975mg)を単回経口投与したとき、投与量にかかわらず、トラマドール【(±)-TRAM】及びAPAPは速やかに吸収され、(±)-TRAM及びAPAPの血漿中濃度はそれぞれ投与後約1~2時間及び約1時間にC_{max}に達した後、それぞれ約5~5.5時間及び約3時間のt_{1/2}で低下した。両薬物の薬物動態は用量比例性を示した。また、(±)-TRAMは速やかに活性代謝物O-脱メチルトラマドール【(±)-M1】に代謝され、(±)-M1の血漿中濃度は投与後約2時間にC_{max}に達した後、約6.5時間のt_{1/2}で低下した。血漿中(±)-TRAM及び(±)-M1の各鏡像異性体【(+)-体及び(-)-体】の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた¹⁾。

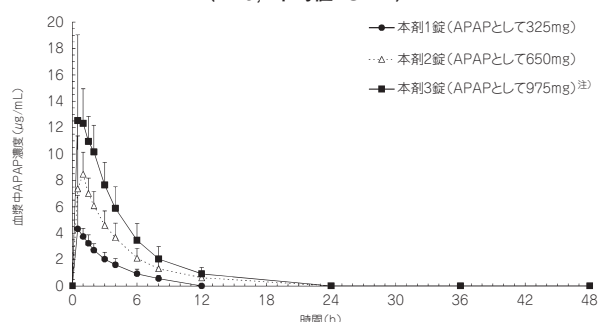
注)本剤の承認された1回最高用量は2錠である。



本剤1~3錠^{注)}を単回経口投与したときの血漿中(±)-TRAM濃度推移 (N=8, 平均値+S.D.)



本剤1~3錠^{注)}を単回経口投与したときの血漿中(±)-M1濃度推移 (N=8, 平均値+S.D.)



本剤1~3錠^{注)}を単回経口投与したときの血漿中APAP濃度推移 (N=8, 平均値+S.D.)

本剤1～3錠²⁾を単回経口投与したときの
血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
(±)-TRAM	1錠	119.8 (34.3)	1.8 (0.5-3.0)	938.2 (360.7)	5.1 (0.8)
	2錠	263.8 (45.6)	1.0 (0.5-1.5)	2004.3 (580.5)	5.6 (1.0)
	3錠 ²⁾	424.5 (146.1)	1.3 (1.0-3.0)	3274.3 (1070.4)	5.6 (1.1)
(±)-M1	1錠	34.2 (10.6)	1.8 (0.5-3.0)	359.4 (63.7)	6.4 (0.9)
	2錠	65.6 (24.4)	1.8 (1.0-4.0)	680.9 (142.2)	6.3 (0.9)
	3錠 ²⁾	95.7 (26.3)	1.8 (1.0-3.0)	1083.8 (224.3)	6.3 (0.9)
APAP	1錠	5.0 (2.0) ^a	0.8 (0.5-1.5)	17.1 (4.8) ^b	2.8 (0.6)
	2錠	9.2 (2.3) ^a	1.0 (0.5-1.5)	38.9 (12.4) ^b	3.3 (0.9)
	3錠 ²⁾	15.1 (4.3) ^a	0.8 (0.5-1.5)	62.3 (18.1) ^b	3.3 (1.0)

a: µg/mL (N=8, 平均値(S.D.), t_{max}: 中央値(範囲))
b: µg・h/mL

16.1.2 反復投与

健康成人男性に本剤1回1又は2錠(トラマドール塩酸塩として37.5又は75mg、APAPとして325又は650mg)を1日4回(6時間ごと)反復経口投与(本剤1錠:5日間、本剤2錠:3日間)したとき、血漿中(±)-TRAM及び(±)-M1濃度は反復経口投与開始後48時間までに、また血漿中APAP濃度は反復経口投与開始後24時間までに定常状態に達しており、蓄積性は認められなかった¹⁾。

本剤1回1又は2錠を1日4回(6時間ごと)反復経口投与
(本剤1錠:5日間、本剤2錠:3日間)したときの最終投与後の
血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _τ (ng・h/mL)	R _A	t _{1/2} (h)
(±)-TRAM	1錠	290.6 (72.9)	1.0 (0.5-1.5)	1141.2 (265.8)	1.3 (0.5)	6.6 (1.0)
	2錠	542.6 (114.4)	1.3 (1.0-2.0)	2355.8 (533.3)	1.3 (0.3)	6.5 (0.6)
(±)-M1	1錠	78.5 (18.7)	1.3 (0.5-6.0)	325.2 (88.0)	0.9 (0.1)	7.4 (1.4)
	2錠	142.0 (29.3)	1.3 (0.5-2.0)	666.6 (103.8)	0.9 (0.2)	6.7 (0.9)
APAP	1錠	6.7 (1.6) ^a	0.5 (0.5-1.0)	17.4 (2.8) ^b	1.0 (0.1)	4.3 (2.7)
	2錠	11.0 (2.9) ^a	0.8 (0.5-1.5)	30.4 (4.9) ^b	0.9 (0.1)	3.3 (1.1)

a: µg/mL (N=8, 平均値(S.D.), t_{max}: 中央値(範囲))
b: µg・h/mL
R_A: 蓄積率(最終投与後のAUC_τ/初回投与時のAUC_∞)

16.1.3 配合による影響

健康成人男性に本剤2錠(トラマドール塩酸塩として75mg、APAPとして650mg)、トラマドール塩酸塩2カプセル(75mg)又はAPAP 2カプセル(650mg)をそれぞれ単回経口投与したとき、本剤を投与したときの(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータは、トラマドール塩酸塩及びAPAPをそれぞれ単独で投与したときと同様の値を示し、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態にトラマドール塩酸塩及びAPAPの配合による影響は認められなかった¹⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事による影響

健康成人に本剤3錠²⁾(トラマドール塩酸塩として112.5mg、APAPとして975mg)を高脂肪食後及び空腹時にそれぞれ単回経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態に食事による顕著な影響は認められなかった²⁾(外国人データ)。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率:(±)-TRAM(0.2~10µg/mL)及びAPAP(280µg/mL)約20%(*in vitro*)^{3), 4)}

16.4 代謝

(±)-TRAMは主に肝臓でCYP2D6により活性代謝物(±)-M1に代謝される。また、その他の主な代謝経路は、肝臓でのCYP3A4によるN-脱メチル化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合である。APAPの主な代謝経路は、肝臓でのグルクロン酸抱合、硫酸抱合並びにCYP1A2、CYP2E1及びCYP3A4によるN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である⁵⁾⁻⁹⁾。

16.5 排泄

健康成人男性に本剤1～3錠²⁾を単回経口投与及び本剤1回1又は2錠を1日4回(6時間ごと)反復経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの累積尿中排泄率(単回:投与後48時間、反復:最終投与後48時間)は、それぞれ投与量の18.2~20.3%、9.4~14.8%及び2.5~3.3%であり、投与量及び反復投与による影響は認められなかった¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

(1)トラマドール

肝硬変患者12例にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中トラマドールのC_{max}及びAUC_∞は顕著に増加し、t_{1/2}は約2.6倍に延長した(外国人データ)。^[9.3.2参照]

(2)アセトアミノフェン

肝機能障害患者(軽度~中等度:9例、高度:5例)にアセトアミノフェン1000mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中アセトアミノフェンのAUC_{0-8h}は約1.7倍増加し、t_{1/2}は約2時間延長した¹⁰⁾(外国人データ)。^[9.3.2参照]

16.6.2 腎機能障害

(1)トラマドール

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス:80mL/min以下)21例にトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与したとき、血漿中トラマドールのt_{1/2}及びAUC_∞は健康成人のそれぞれ最大で1.5倍及び2倍であった(外国人データ)。^[9.2.2参照]

(2)アセトアミノフェン

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス:30mL/min以下)13例にアセトアミノフェン1000mgを経口投与したとき、投与8~24時間後の血漿中アセトアミノフェンのt_{1/2}は健康成人(4.9時間)と比較して11.7時間に延長し、AUC_{8-24h}も約1.9倍増加した¹¹⁾(外国人データ)。^[9.2.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(非がん性慢性疼痛)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

腰痛症又は変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者187例(本剤群94例、プラセボ群93例)を対象に、非盲検下で本剤1回1~2錠を1日4回2週間投与した後、二重盲検期への移行規程を満たした患者に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したとき、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間はプラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった(ロランク検定、p=0.0001)¹²⁾。副作用発現率は、81.9%(227/277例)であった。主な副作用は、悪心128例(46.2%)、傾眠78例(28.2%)、嘔吐77例(27.8%)、便秘53例(19.1%)、浮動性めまい47例(17.0%)であった。

17.1.2 国内長期投与試験

各種疾患(腰痛症、変形性関節症、関節リウマチ、頸肩腕症候群、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛など)に伴う慢性疼痛を有し、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者190例を対象に、本剤1回1~2錠を1日4回、適宜増減して非盲検下で最長52週間投与したときのVAS値の平均値は、前観察期の65.80mmに対して、治療期28週には29.93mmに低下し、その後、治療期52週まではほぼ一定の値で推移した¹³⁾。副作用発現率は、96.3%(183/190例)であった。主な副作用は、悪心102例(53.7%)、便秘74例(38.9%)、嘔吐71例(37.4%)、浮動性めまい51例(26.8%)、傾眠38例(20.0%)であった。

(抜歯後の疼痛)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

骨削除及び歯冠分割を必要とする下顎埋伏智歯抜歯術を施行し、抜歯後疼痛を認めた患者328例(本剤群132例、トラマドール塩酸塩群66例、アセトアミノフェン群130例)を対象に、二重盲検下で本剤2錠、トラマドール塩酸塩75mg又はアセトアミノフェン650mgを単回投与したとき、投与後8時間までの痛みの改善度の総和(投与後の痛みの改善度を「改善なし」~「完全改善」の5段階で、0.5~8時間まで経時的に評価したときの累積値)の平均値は、本剤群17.7、トラマドール塩酸塩群12.4、アセトアミノフェン群13.3であり、本剤群と各単剤群の間に有意差が認められた(FisherのLSD法、いずれもp<0.0001)。また、本剤投与後に奏効するまでの時間(痛みの程度が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間)の中央値は約30分であり、その後に疼痛が再発した患者における効果持続時間(奏効後に痛みの程度が「中等度」又は「高度」に悪化するまでの時間)の中央値は約270分であった¹⁴⁾。副作用発現率は、57.6%(76/132例)であった。主な副作用は、傾眠39例(29.5%)、悪心18例(13.6%)、浮動性めまい12例(9.1%)、嘔吐9例(6.8%)であった。

抜歯後の疼痛における鎮痛効果

薬剤群	解析例数	投与後8時間までの痛みの改善度の総和		
		平均値 ±標準偏差	中央値 (最小:最大)	Fisherの LSD法
本剤 2錠	132	17.7 ±7.91	18.5 (0.0:32.0)	p < 0.0001
トラマドール塩酸塩 75mg	66	12.4 ±8.36	12.5 (0.0:29.5)	
アセトアミノフェン 650mg	130	13.3 ±8.07	14.0 (0.0:30.5)	

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 トラマドール

ラット脳を用いた*in vitro*試験の結果から、トラマドールは中枢神経系で作用し、トラマドール及び活性代謝物M1のµ-オピオイド受容体への結合、並びにトラマドールによるノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用が、鎮痛作用に関与すると考えられる^{15), 16)}。

18.1.2 アセトアミノフェン

ラットを用いた*in vivo*試験の結果から、アセトアミノフェンは主に中枢神経系で作用し、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体及びサブスタンスP受容体を介した一酸化窒素経路の阻害作用、脊髄のセロトニン受容体を介した間接的な作用などが、鎮痛作用に関与すると考えられる^{17), 18)}。

18.2 鎮痛作用

18.2.1 マウスのアセチルコリン誘発ライジングにおいて、トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの併用経口投与は、アイトボログラムによる解析の結果、相乗的にライジング反応を抑制することが示唆された¹⁹⁾。ただし、ヒトにおいては本剤の相乗的な鎮痛作用は確認されていない。

18.2.2 アジュバント関節炎ラットにおいて、トラマドール塩酸塩(10mg/kg)とアセトアミノフェン(86.7mg/kg)の併用経口投与では、同用量の各薬物単独投与に比べて、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏、並びに機械刺激性アロディニアを強く抑制した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 トラマドール塩酸塩

一般的名称：トラマドール塩酸塩(Tramadol Hydrochloride)

化学名：(1*R,S*,2*R,S*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-

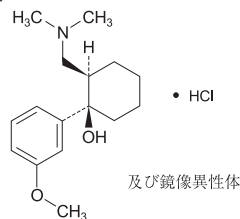
(3-methoxyphenyl)cyclohexanol monohydrochloride

分子式：C₁₆H₂₅NO₂・HCl

分子量：299.84

性状：白色の結晶性の粉末である。

化学構造式：



融点：180~184℃

溶解性：水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすい。

19.2 アセトアミノフェン

一般的名称：アセトアミノフェン(Acetaminophen)

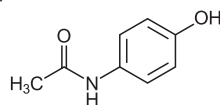
化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

化学構造式：



融点：169~172℃

溶解性：メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

22. 包装

100錠[10錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

500錠[ボトル、バラ]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：トラムセット配合錠の国内第I臨床試験(2011年4月22日承認、CTD2.7.6.3)
- 2) 社内資料：トラムセット配合錠の海外第I相臨床試験(2011年4月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 社内資料：トラマドールの蛋白結合率の検討(2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 4) Gazzard BG, et al. : J Pharm Pharmacol. 1973 ; 25 : 964-967
- 5) 社内資料：トラマドールの代謝の検討(2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 6) 社内資料：トラマドールの代謝酵素の検討(2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 7) Thummel KE, et al. : Biochem Pharmacol. 1993 ; 45 : 1563-1569
- 8) Raucy JL, et al. : Arch Biochem Biophys. 1989 ; 271 : 270-283
- 9) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 2006 : 693-695
- 10) Zapater P, et al. : Ailment Pharmacol Ther. 2004 ; 20 : 29-36
- 11) Prescott LF, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1989 ; 36 : 291-297
- 12) 社内資料：トラムセット配合錠の国内第III相試験(2011年4月22日承認、CTD2.7.6.6)
- 13) 社内資料：トラムセット配合錠の国内第III相試験(2011年4月22日承認、CTD2.7.6.17)
- 14) 社内資料：トラムセット配合錠の国内第II/III相試験(2011年4月22日承認、CTD2.7.6.19)
- 15) Raffa RB, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1992 ; 260 : 275-285
- 16) Raffa RB : Am J Med. 1996 ; 101(suppl 1A) : 40S-46S
- 17) Björkman R, et al. : Pain. 1994 ; 57 : 259-264
- 18) Pelissier T, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 278 : 8-14
- 19) Tallarida RJ, et al. : Life Sciences. 1996 ; 58 : PL-23-PL-28

20) 社内資料：アジュバント関節炎ラットにおけるトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン併用投与による鎮痛作用(2011年4月22日承認、CTD2.6.2.2.3.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

電話 03-5229-3906 0120-189-522

FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売

持田製薬株式会社

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

販売



持田製薬株式会社

MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

鎮咳・鎮痛・解熱剤

日本標準商品分類番号
872229

ジプロフィリン・ジヒドロコデインリン酸塩・
d,l-メチルエフェドリン塩酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・
アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素配合錠

カフコデ® N配合錠

Coufhcode® -N Combination Tablets

承認番号 22100AMX01147
販売開始 2002年8月

1. 警告

- 1.1 本剤中のアセトアミノフェンにより重篤な肝機能障害が発現するおそれがあるので注意すること。
- 1.2 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機能障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。[13.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な呼吸抑制のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 2.3 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げるおそれがある。]
- 2.4 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）また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。]
- 2.5 消化性潰瘍のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.7 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.8 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。]
- 2.9 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、心不全が悪化するおそれがある。]
- 2.10 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.11 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者 [抗コリン作用により膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.12 アドレナリン及びイソプロテレノール等のカテコールアミンを投与中の患者 [不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。] [10.1参照]
- 2.13 12歳未満の小児 [9.7.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カフコデN配合錠		
有効成分	1錠中		
	日局 ジヒドロコデインリン酸塩	2.5mg	
	日局 d,l-メチルエフェドリン塩酸塩	5.0mg	
	日局 ブロモバレリル尿素	60.0mg	
	日局 アセトアミノフェン	100.0mg	
	ジプロフィリン	20.0mg	
	ジフェンヒドラミンサリチル酸塩	3.0mg	
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ		

3.2 製剤の性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
カフコデN配合錠				M207	白色 フィルムコーティング錠
	直径 9.7mm	厚さ 4.4mm	重量 269mg		

4. 効能又は効果

- かぜ症候群における鎮咳、鎮痛、解熱
- 気管支炎における鎮咳

6. 用法及び用量

通常、成人には1回2錠、1日3回経口投与する。
なお、12歳以上の小児には、年齢により、適宜減量する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。
- 8.2 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 脳に器質的障害のある患者
呼吸抑制を増強するおそれがある。
 - 9.1.2 気管支喘息のある患者
症状が悪化するおそれがある。
 - 9.1.3 代謝性アシドーシスのある患者
呼吸抑制を起こすおそれがある。
 - 9.1.4 副腎皮質機能低下症のある患者
呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。
 - 9.1.5 てんかんの患者
中枢神経刺激作用により発作を起こすおそれがある。
 - 9.1.6 心機能異常のある患者
症状が悪化するおそれがある。
 - 9.1.7 呼吸機能障害のある患者
呼吸抑制を増強するおそれがある。
 - 9.1.8 高血圧症の患者
交感神経刺激作用により高血圧症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.9 消化性潰瘍の既往歴のある患者
消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。
 - 9.1.10 血液の異常また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。
 - 9.1.11 出血傾向のある患者
血小板機能異常が起こることがある。
 - 9.1.12 甲状腺機能異常のある患者
甲状腺機能異常を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.13 開放隅角緑内障の患者
抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。
 - 9.1.14 衰弱者
呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。
 - 9.1.15 アルコール多量常飲者
肝機能障害があらわれやすくなる。[10.2参照]
 - 9.1.16 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
肝機能障害があらわれやすくなる。
 - 9.1.17 18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者
投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.7参照]

9.2.2 腎機能障害またはその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

腎機能が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。昏睡に陥るおそれがある。[2.6参照]

9.3.2 肝機能障害またはその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能が悪化するおそれがある。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦（12週以内あるいは妊娠後期）または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サリチル酸製剤（アスピリン等）では動物試験（ラット）で催奇形性作用が、また、ヒトで、妊娠後期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。

9.5.2 妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

9.5.3 妊娠後期のラットにアセトアミノフェンを投与した実験で弱い胎仔の動脈管収縮の報告がある。

9.5.4 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれるとの報告がある。

9.5.5 外国において、分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれるとの報告がある。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ジヒドロコデインの類似化合物（コデイン）で、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒（傾眠、哺乳困難、呼吸困難等）が生じたとの報告がある。なお、CYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、母乳中のジヒドロモルヒネ濃度が高くなるおそれがある。ジフェンヒドラミンは、動物実験（ラット）で乳汁中に移行するとの報告がある。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 12歳未満の小児

投与しないこと。呼吸抑制の感受性が高い。海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。[2.13参照]

9.7.3 12歳以上の小児

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。また、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分行うこと。呼吸抑制の感受性が高い。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン（ボスミン） イソプロテレノール（プロタノール等）等 [2.12参照]	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるため併用を避けること。	メチルエフェドリン塩酸塩と相対的に交感神経刺激作用を増強させる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒） [9.1.15参照]	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静または昏睡が起こるおそれがある。	相対的に作用を増強させる。
	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコールによりアセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸系薬剤等） クロルプロマジン、ベルフェナジン、フェノバルビタール等 吸入麻酔剤（エーテル等） モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等） β-遮断剤（アルプレノロール、プロプラノロール等）	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静または昏睡が起こるおそれがある。	相対的に作用を増強させる。
クマリン系抗凝血剤（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。	ジヒドロコデインリン酸塩が作用を増強させるが、その作用機序は不明である。 アセトアミノフェンが血漿蛋白結合部位において競合することで、その抗凝血作用を増強させる。
甲状腺製剤（レボチロキシン、リオチロニン等）	メチルエフェドリン塩酸塩による交感神経刺激作用が増強される。	甲状腺ホルモンがメチルエフェドリン塩酸塩の感受性を増大させると考えられている。
キサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン、カフェイン等） 中枢神経興奮剤（マオウ等）	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。	中枢神経刺激作用を増強させる。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.3 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）

11.1.4 顆粒球減少（頻度不明）

11.1.5 喘息発作の誘発（頻度不明）

11.1.6 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、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.8 間質性腎炎（頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）

11.1.9 呼吸抑制（頻度不明）

息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、ジヒドロコデインリン酸塩による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。

* 11.1.10 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感、紅斑、発熱
精神神経系	眠気、めまい、視調節障害、発汗、倦怠感、神経過敏、頭痛、不眠、熱感、疲労、難聴、抑うつ、知覚異常、言語障害、思考異常、運動失調
循環器	不整脈、血圧変動、動悸、顔面潮紅、顔面蒼白
消化器	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振、口渇、下痢、腹痛、腹部膨満感

	頻度不明
血液	血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）、チアノーゼ
依存性 ^{a)}	薬物依存

a：反復使用により生じることがあるので、観察を十分に行うこと。

13. 過量投与

13.1 アセトアミノフェン

13.1.1 症状

- (1) アセトアミノフェンの過量投与により肝臓・腎臓・心筋の壊死（初期症状：悪心、嘔吐、発汗、全身倦怠感等）及びメトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。
- (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機能障害が発現するおそれがある。[1.2参照]

13.1.2 処置

アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝機能障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

13.2 ジヒドロコデインリン酸塩

13.2.1 症状

ジヒドロコデインの過量投与により、呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

13.2.2 処置

- ジヒドロコデインの過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。
- ・投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。
 - ・麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はジヒドロコデインのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
 - ・必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

13.3 プロモバレリル尿素

13.3.1 症状

プロモバレリル尿素の服用量の増加に伴い、麻酔深度が深くなり、覚醒までの時間も長くなる。急性中毒症状としては、中枢神経症状（四肢の不全麻痺、深部反射消失、呼吸抑制等）が主なものであり、覚醒後に幻視、全身痙攣発作、神経炎、神経痛等が起こる場合がある。

13.3.2 処置

- プロモバレリル尿素の過量投与時には通常、以下のような処置が行われる。
- ・未吸収のものを除去：催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄、必要に応じて活性炭投与を行う。
 - ・排泄促進：留置カテーテルによる導尿を行い、フロセミド40～80mgを静注し、利尿反応を見ながら反復投与する。
 - ・呼吸管理：気道の確保。必要に応じて気管内挿管、人工呼吸、酸素吸入を行う。
 - ・対症療法：昇圧剤、強心剤、呼吸興奮剤等の投与。重症の場合は血液透析、血液灌流を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起すことがあるので、長期投与を避けること。
- 15.1.2 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。
- 15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.1.4 遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩の活性代謝産物であるジヒドロモルヒネの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

本剤2錠を健康成人男子5名に単回経口投与した場合、各成分の最高血漿中濃度到達時間は次のとおりである¹⁾。

成分名	T _{max} (h)
ジプロフィリン	0.90±0.65
ジヒドロコデインリン酸塩	0.90±0.65
<i>dl</i> -メチルエフェドリン塩酸塩	0.95±0.62
ジフェンヒドラミンサリチル酸塩（ジフェンヒドラミンとして）	1.95±1.28
アセトアミノフェン	0.85±0.70
プロモバレリル尿素	0.85±0.70

16.4 代謝

本剤に含まれるジヒドロコデインリン酸塩は、主として肝代謝酵素UGT2B7、UGT2B4及び一部CYP3A4、CYP2D6で代謝される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 臨床試験

1錠中にジプロフィリン、ジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、プロモバレリル尿素を本剤と同量含有し、他にバルセチンを100mg含有する製剤（カフコデ錠「モハン」）について実施された臨床試験（総計100例）の成績は次のとおりである²⁾。

疾患	症状	有効率 (%)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
かぜ症候群	咳	36.4 (8/22)	86.4 (19/22)
	疼痛	37.0 (10/27)	88.9 (24/27)
	熱	53.8 (14/26)	96.2 (25/26)
気管支炎	咳	68.0 (17/25)	96.0 (24/25)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ジヒドロコデインリン酸塩

コデインと同じくモルヒネ系鎮痛薬に属するので、薬理作用は質的にはモルヒネに準ずる。鎮痛、鎮咳作用はコデインより強く、臨床的には主として鎮咳薬として用いられ、麻薬性中枢性鎮咳薬に分類される³⁾。

18.1.2 *dl*-メチルエフェドリン塩酸塩

交感神経興奮薬。α及びβ受容体を刺激するが、作用の一部は交感神経終末からのノルアドレナリン遊離を介する間接的なものである。従って、静脈内投与による昇圧反応にはタキフィラキシーが認められる。臨床的にはβ₂受容体刺激による気管支拡張作用が利用される⁴⁾。

18.1.3 アセトアミノフェン

解熱鎮痛薬。シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をたかめることによると推定される⁵⁾。

18.1.4 プロモバレリル尿素

体内でBr⁻を遊離し、神経細胞の興奮性を抑制することにより、鎮静、催眠作用を現す⁶⁾。

18.2 鎮咳作用

本剤と1錠中にジプロフィリン、ジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、プロモバレリル尿素を本剤と同量含有し、他にバルセチンを100mg含有する製剤（以下カフコデ錠「モハン」）を比較したとき、その鎮咳効果に変化は認められなかった⁷⁾（モルモット）。カフコデ錠「モハン」とジヒドロコデインリン酸塩、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩各単味剤及びジヒドロコデインリン酸塩と*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩配合剤それぞれとの鎮咳作用の比較により相乗効果を示すことが認められたとの報告がある⁸⁾（モルモット）。

18.3 気管支拡張作用

カフコデ錠「モハン」とジプロフィリン、*dl*-メチルエフェドリン塩酸塩及びジフェンヒドラミンサリチル酸塩の各単味剤との気管支拡張作用の比較によ

り気管支収縮抑制が増強し、配合による相乗効果を示すことが認められたとの報告がある⁹⁾ (モルモット)。

18.4 鎮痛作用

本剤とカフコデ錠「モハン」を比較したとき、その鎮痛効果に変化は認められなかった¹⁰⁾ (マウス)。

カフコデ錠「モハン」とバルセチン、ジヒドロコデインリン酸塩及びプロモバレリル尿素の各単剤との比較により各単剤では鎮痛作用を示さなかった用量群で鎮痛作用を示し、配合による相乗効果を示すことが認められたとの報告がある¹¹⁾ (マウス、ラット)。

18.5 解熱作用

アセトアミノフェンの解熱作用は視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させることによる⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ジプロフィリン

一般的名称：ジプロフィリン (Diprophylline)

化学名：7-(2,3-Dihydroxypropyl)theophylline

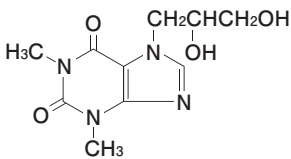
分子式：C₁₀H₁₄N₄O₄

分子量：254.25

性状：白色の粉末または粒で、においはなく、味は苦い。

水に溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：160～164℃

19.2 ジヒドロコデインリン酸塩

一般的名称：ジヒドロコデインリン酸塩 (Dihydrocodeine Phosphate)

化学名：(5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monophosphate

分子式：C₁₈H₂₈N₂O₃ · H₃PO₄

分子量：399.38

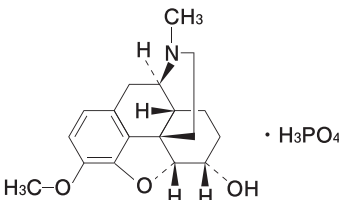
性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

水又は酢酸 (100) に溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.0である。

光によって変化する。

化学構造式：



19.3 dl-メチルエフェドリン塩酸塩

一般的名称：dl-メチルエフェドリン塩酸塩 (dl-Methylephedrine

Hydrochloride)

化学名：(1*RS*,2*SR*)-2-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

分子式：C₁₁H₁₇NO · HCl

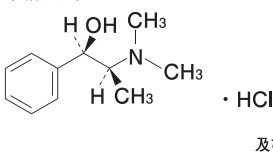
分子量：215.72

性状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、酢酸 (100) に溶けにくく、無水酢酸にほとんど溶けない。

水溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融点：207～211℃

19.4 ジフェンヒドラミンサリチル酸塩

一般的名称：ジフェンヒドラミンサリチル酸塩 (Diphenhydramine Salicylate)

化学名：2-Benzhydryloxy-N, N-dimethylethylamine monosalicylate

分子式：C₁₇H₂₁NO · C₇H₆O₃

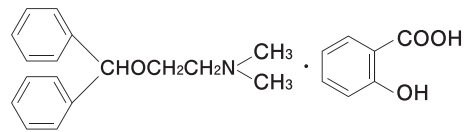
分子量：393.48

性状：白色の結晶または結晶性の粉末で、においはなく、味は初めはないが、後にわずかに苦く舌を麻痺する。

メタノール、酢酸 (100) またはアセトンに溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

光によって徐々に変化する。

化学構造式：



融点：107～109℃

19.5 アセトアミノフェン

一般的名称：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

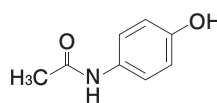
分子量：151.16

性状：白色の結晶または結晶性の粉末である。

メタノールまたはエタノール (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。

化学構造式：



融点：169～172℃

19.6 プロモバレリル尿素

一般的名称：プロモバレリル尿素 (Bromovalerylurea)

化学名：(2*RS*)-(2-Bromo-3-methylbutanoyl)urea

分子式：C₈H₁₁BrN₂O₂

分子量：223.07

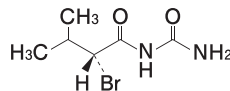
性状：無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

エタノール (95) にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

硫酸、硝酸又は塩酸に溶けるが、これに水を加えるとき、沈殿を生じる。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融点：151～155℃

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

1,000錠 [10錠 (PTP) × 100]

1,000錠 [バラ]

23. 主要文献

- 社内資料：カフコデN配合錠の薬物動態試験
- 柏木征三郎ほか：臨牀と研究. 1993; 70 (1) : 240-260
- 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 : C-2297-2300
- 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 : C-5661-5665
- 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 : C-146-150
- 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 : C-5140-5143
- 社内資料：カフコデN配合錠の鎮咳効果の比較試験
- 勝山 巖：基礎と臨床. 1993; 27 (1) : 149-155
- 勝山 巖：基礎と臨床. 1993; 27 (1) : 157-166
- 社内資料：カフコデN配合錠の鎮痛効果の比較試験
- 勝山 巖：基礎と臨床. 1993; 27 (1) : 167-185

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴァイアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

マイランEPD合同会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

26.2 販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号