

## 使用上の注意改訂のお知らせ

平成23年3月  
丸石製薬株式会社

解熱鎮痛剤

劇薬

# アセトアミノフェン原末「マルイシ」

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記の弊社製品につきまして、〈使用上の注意〉を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

一記一

### 1. 改訂内容〔改訂箇所抜粋（事務連絡：\_\_\_\_\_部、自主改訂：\_\_\_\_\_部）〕

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>【警告】</b></p> <p>(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」の項参照)</p> <p>(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。（「8. 過量投与」の項参照）</p>	警告に関する記載なし
<p><b>【用法・用量に関する使用上の注意】</b></p> <p>(1) -省略-</p> <p>(2) 「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mgである。</p>	<p><b>【用法・用量に関する使用上の注意】</b></p> <p>-省略-</p>
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(2) -省略-</p> <p>(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。</p> <p>(4)～(7) -省略-</p> <p>(8) 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。</p> <p>(9) 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。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(2) -省略-</p> <p>(3) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等また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。</p> <p>(4)～(7) -省略-</p>
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) -省略-</p> <p>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）（頻度不明）： 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)～5) -省略-</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがある。</p> <p>(2)～(3) -省略-</p>	<p>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。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) -省略-</p> <p>2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）： 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)～5) -省略-</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。</p> <p>(2)～(3) -省略-</p>

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No. 198に掲載される予定です。

弊社ホームページ（<http://www.maruishi-pharm.co.jp>）では、改訂後の添付文書情報などの弊社製品に関する安全管理情報をご覧いただけます。また、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp>）でも、改訂後の添付文書情報がご覧になれます。

3頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、ご参照下さい。

## 2. 改訂の概要

### ○ 改訂の経緯<sup>1)</sup>

米国食品医薬品局(FDA)において、アセトアミノフェンによる肝機能障害に関する報告が継続して認められていること、また、アセトアミノフェンによる肝機能障害には、薬剤の偶発的な過量投与によるものが多くあったとの報告があったことから、アセトアミノフェン製剤に対する安全対策を実施することが発表されました。

今般のFDAの安全対策のポイント

- 全ての処方薬に関して、1規格（1錠、1カプセル等）あたりのアセトアミノフェンの配合上限を325mgまでに制限する。
- 添付文書に重篤な肝障害に関する警告記載(Boxed Warning)を行う。また、肝障害とアナフィラキシーについても記載(Warning)を行う。

※ 米国における警告記載の内容：

「アセトアミノフェンと関連した肝障害が発現しており、肝移植や死亡に至った事例もある。肝障害のほとんどは4000mg/日を超える用量と関連しており、また、他のアセトアミノフェン含有製品との併用の場合にしばしば起きている。」

国内においては、一部のアセトアミノフェン製剤で変形性関節症の効能追加及び1日用量4000mgまでの最大用量の変更（以下、「高用量製剤」とします）に関する承認審査の際、米国での注意喚起の内容も踏まえ、「使用上の注意」の内容を変更する旨が、薬事・食品衛生審議会より報告されました。

これを受けて、高用量製剤としての適応を有しない弊社製剤についても、用量によらない肝機能障害及び過量投与についての注意喚起を反映すべきと判断したため、「使用上の注意」を改訂致しました。

### ○ 事務連絡：平成23年3月22日付 厚生労働大臣医薬食品局安全対策課事務連絡に基づく改訂

- ・【警告】の項を新設し、「重要な基本的注意」(8)を追記致しました。

本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあること、また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤との併用による過量投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることについては、これまでにも「重大な副作用」並びに「過量投与」の項に記載し、注意喚起していましたが、これまでの諸外国の措置をうけ、これら高用量製剤の「使用上の注意」に【警告】が新設され、「重要な基本的注意」(8)が追記されましたので、本剤も同様に記載致しました。

### ○ 自主改訂：記載整備等に伴う改訂

- ・【用法・用量に関する使用上の注意】に小児用量の一回最大量と一日最大量について追記致しました。

これまでの添付文書には、小児の最大用量について、用法・用量に「ただし、成人の用量を超えない。」を記載しておりますが、この注意喚起を強調するために、本項に小児用量の一回最大量と一日最大量について具体的な用量を記載致しました。

- ・「慎重投与」の順番を変更致しました。

事務連絡に基づく改訂に伴い、本項目の肝障害の発生に関連する注意喚起をより強調するため、その順序を変更致しました。

- ・「重要な基本的注意」(9)

本剤は特に長期又は過量投与で重大な肝障害が発生するリスクが高くなるため、重要な基本的注意に長期投与を避けることと注意喚起していましたが、慢性疾患での使用は長期投与につながりやすいこと、また、やむを得ず長期投与を行う場合は重篤な肝障害の発生を防ぐために定期的に肝機能に異常がないか確認しながら投与することが望ましいことから、高用量製剤の「使用上の注意」と同様にこれら注意を追記致しました。

- ・「重大な副作用」の中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)を中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)に変更致しました。

これまで、「中毒性表皮壊死症」と標記していましたが、今回の改訂に合わせてより適切な表現である「中毒性表皮壊死融解症」に表現を改めました。なお、内容に変更はございません。

その他、記載整備を行いました。

### 【参考資料】

- 1) FDA(米国) /MedWatch/What's New(Acetaminophen Prescription Products Limited to 325 mg Per Dosage Unit: Drug Safety Communication)(14 January 2011)  
(URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm239955.htm>)

以上

次頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、ご参照下さい。

**【使用上の注意】全文（改訂後）**  
 (事務連絡：\_\_\_\_\_部、自主改訂：\_\_\_\_\_部)

**【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」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。  
 (「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) 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (3) 重篤な肝障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (5) 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）、又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。〕

**【用法・用量に関する使用上の注意】**

- (1) 乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり。（「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（本品）として
5kg	50～75mg
10kg	100～150mg
20kg	200～300mg
30kg	300～450mg

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

**【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) 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）
- (2) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕
- (3) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。〕
- (5) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕
- (6) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがある。〕
- (7) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (8) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (11) 高齢者（「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (12) 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）

**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**消耗性疾病の患者**においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、**必要最小限の使用にとどめる**など慎重に投与すること。
- (5) **感染症を不顕性化する**おそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。（「3. 相互作用」の項参照）
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けすることが望ましい。
- (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、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (8) 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つては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
- (9) 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减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ことによる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、 フェニトイント、 ブリミドン、 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-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
抗生素質、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、アナフィラキシー様症状**（頻度不明）：  
 ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、尋麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）：  
 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、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) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：  
 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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）：  
 頸粒球減少症があらわれがあるので、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) その他の副作用**

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
血 液	チアノーゼ		血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）等 <sup>注</sup>
過 敏 症 <sup>注</sup>	過敏症状		
消 化 器		悪心・嘔吐、食欲不振等	

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）

**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、妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 妊娠末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。

**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、アセチルシスティ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、間質性腎炎、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。

製造販売元  
**丸石製薬株式会社**  
 大阪市鶴見区今津中2-4-2