

小児用解熱鎮痛剤

劇薬

アセトアミノフェンドライシロップ

アセトアミノフェンDS小児用20%「トローワ」

ACETAMINOPHEN DS FOR PEDIATRIC 20% "TOWA"

貯法：室温保存

有効期間：5年

承認番号 22800AMX00009

販売開始 2007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ので注意すること。[8.6、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、8.4、13.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1、11.1.4参照]
- 2.2 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

1g中の有効成分	日局 アセトアミノフェン ……………200mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、ヒプロメロース、タルク、サッカリンナトリウム水和物、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、香料

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色～微黄白色の微粒又は粉末であり、味は甘い。
-------	-------------------------

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を用時懸濁して経口投与する。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。

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。[9.7.1参照]

体重	1回用量	
	アセトアミノフェン	ドライシロップ20%
5kg	50-75mg	0.25-0.375g
10kg	100-150mg	0.5-0.75g
20kg	200-300mg	1.0-1.5g
30kg	300-450mg	1.5-2.25g

- 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。
(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
- 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、8.4参照]
- 7.5 アスピリン喘息又はその既往歴のある患者に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして300mg以下とすること。[9.1.8参照]

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。
 - ・原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - ・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 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]
- 8.5 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、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- 8.6 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。[1.1、11.1.4参照]
- 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 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]
(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
 - 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 消化性潰瘍又はその既往歴のある患者
症状が悪化又は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
症状が悪化又は再発を促すおそれがある。[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
症状が悪化又は心不全が増悪するおそれがある。
 - 9.1.7 気管支喘息のある患者
症状が悪化するおそれがある。[11.1.3参照]
 - 9.1.8 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、症状が悪化又は再発を促すおそれがある。[7.5、11.1.3参照]
 - 9.1.9 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]
 - 9.1.10 合併症のある患者
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。
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者
投与量の減量、投与間隔の延長を考慮すること。症状が悪化又は再発を促すおそれがある。[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。[2.1参照]

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⁾。

(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 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。

(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。 (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 リファンピシリン 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。
抗生物質 抗菌剤 [9.1.9参照]	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。[2.2参照]

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、9.1.8参照]

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、2.1、8.6、9.1.1、9.1.2、9.3.2参照]

11.1.5 顆粒球減少症（頻度不明）

[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）

[9.2.1参照]

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1)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛・下痢 ^{注2)}
肝臓	ALT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みられることがある。

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 薬剤調製時の注意

懸濁後はできるだけ速やかに使用すること。

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）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

アセトアミノフェンDS20%とアセトアミノフェンシロップ2%をクロスオーバー法により、健康成人男子24名にそれぞれアセトアミノフェンとして500mgを空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.15、0.3、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8及び12時間に前腕静脈から採血した。液体クロマトグラフィーにより測定したアセトアミノフェンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log 0.8 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、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	
	AUCt ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アセトアミノフェンDS20%	23.62±6.61	11.35±3.18	0.5±0.3	2.8±0.5
アセトアミノフェンシロップ2%	25.52±6.77	10.69±2.82	0.6±0.4	2.8±0.5

(Mean±S. D.)

16.1.2 小児患者における検討

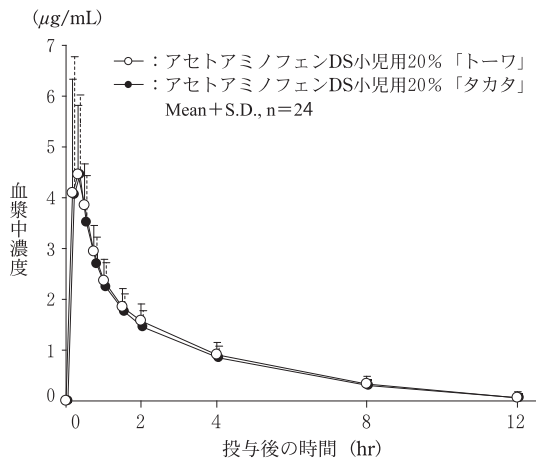
発熱小児にアセトアミノフェンとして体重1kgあたり10mg及び15mg投与したところ、投与後1時間目の血漿中濃度はそれぞれ $8.06 \pm 2.79 \mu\text{g/mL}$ (6例)及び $9.61 \pm 3.59 \mu\text{g/mL}$ (5例)を示し、以降徐々に消失した。^{3), 4), 5)}

16.1.3 幼若ラットにおける血漿中濃度

哺乳、離乳期として3、7日齢、成熟期として49日齢のラットに、アセトアミノフェンシロップ10mg/kg、50mg/kg、100mg/kgを投与し、血漿中アセトアミノフェン濃度を測定した。その結果、Cmax、AUCは成熟ラットに比べ幼若ラットで高値を示したが、その差は投与量の増加に伴い減少する傾向がみられた。Tmaxについては、幼若ラットおよび成熟ラットともに投与量の増加に伴い遅延がみられ、特に幼若ラットでは顕著であった。⁶⁾

16.1.4 生物学的同等性試験

アセトアミノフェンDS小児用20%「トーワ」とアセトアミノフェンDS小児用20%「タカタ」を、クロスオーバー法によりそれぞれ1g (アセトアミノフェンとして200mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁷⁾



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アセトアミノフェンDS小児用20%「トーワ」	10.93±2.26	5.283±1.496	0.32±0.16	2.84±0.46
アセトアミノフェンDS小児用20%「タカタ」	10.30±2.23	5.518±1.839	0.35±0.24	2.80±0.44

(Mean±S. D., n=24)

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。

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。⁸⁾

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 (外国人データ)。⁹⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(小児科領域における試験)

17.1.1 国内臨床試験

- 38.0°C以上の発熱を認めた小児7例に対し、アセトアミノフェンシロップ10mg/kgを頓用投与し、全例有効以上と判定された。副作用は認めなかった。⁴⁾
- 38.0°C以上の発熱を認めた小児7例に対し、アセトアミノフェンシロップ10mg/kg又は15mg/kgを頓用投与した。10mg/kg投与群 (3例)と15mg/kg投与群 (4例)ともに、全例有効以上と判定された。副作用は認めなかった。⁵⁾
- 38.0°C以上の発熱を認めた小児21例に対し、アセトアミノフェンシロップ10mg/kgを頓用投与し、有効率 (有効以上)は76.2% (16/21)であった。副作用は1例に体温下降 (35.3°C)を認めた。¹⁰⁾
- 38.0°C以上の発熱を認めた小児31例に対し、アセトアミノフェンシロップ10mg/kgを頓用投与し、有効率 (有効以上)は90.3% (28/31)であった。副作用は1例に軽度のLDH上昇を認めた。¹¹⁾
- 38.0°C以上の発熱を認めた小児24例に対し、アセトアミノフェンシロップ10mg/kgを頓用投与し、有効率 (有効以上)は87.5% (21/24)であった。副作用は認めなかった。¹²⁾
- 38.0°C以上の発熱を認めた小児16例に対し、アセトアミノフェンシロップ10mg/kgを頓用投与し、有効率 (有効以上)は93.8% (15/16)であった。1例で服薬後2時間に35.4°Cを示し、概括安全性にやや問題があると判定された。¹³⁾

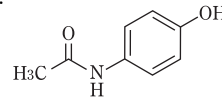
18. 薬効薬理

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。¹⁴⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



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

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°C

22. 包装

100g [バラ、乾燥剤入り]

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
- 2) 田中孝典 他: 医学と薬学, 2003; 49(5): 753-759.
- 3) 市橋治雄 他: 小児科診療, 1993; 56(8): 1640-1649
- 4) 坂口正実 他: 小児科診療, 2000; 63(1): 143-150
- 5) 白井千晶 他: 小児科臨床, 1994; 47(1): 190-197
- 6) 川崎良彦 他: 薬物動態, 1994; 9(4): 482-498
- 7) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 8) 大西明弘 他: 基礎と臨床, 1993; 27(11): 4310-4321
- 9) Zapater P, et al.: Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20(1): 29-36
- 10) 石黒信久 他: 小児科臨床, 1993; 46(12): 2973-2978
- 11) 橋原幸二 他: 小児科診療, 1993; 56(10): 2005-2011
- 12) 木俣肇 他: 小児科診療, 1994; 57(3): 494-500
- 13) 植田浩司 他: 臨牀と研究, 1993; 70(11): 3637-3640
- 14) 鈴木孝浩: ペインクリニック, 2012; 33(2): 218-226

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号