

アセトアミノフェン含有する製剤（医療用）の  
「使用上の注意」の改訂について

令和5年7月25日  
医薬安全対策課

1. 品目概要

- [一般名] ① アセトアミノフェン（経口剤）  
② アセトアミノフェン（坐剤）  
③ アセトアミノフェン（注射剤）  
④ ترامadol塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤  
⑤ 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・アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素配合錠
- [販売名] ① カロナール原末、同錠200、同錠300、同錠500、同細粒20%、同細粒50%、同シロップ2% 等  
② （1）アルピニー坐剤50、同坐剤100、同坐剤200  
（2）アンヒバ坐剤小児用50mg、同坐剤小児用100mg、同坐剤小児用200mg<sup>※1</sup>  
（3）カロナール坐剤小児用50、同坐剤100、同坐剤200、同坐剤400 等  
③ アセリオ静注液1000mgバッグ  
④ ترامセット配合錠 等  
⑤ カフコデN配合錠
- [承認取得者] ① あゆみ製薬株式会社 等  
② （1）久光製薬株式会社  
（2）ヴィアトリス製薬株式会社<sup>※1</sup>  
（3）あゆみ製薬株式会社 等  
③ テルモ株式会社  
④ ヤンセンファーマ株式会社 等  
⑤ マイランEPD合同会社

- [効能・効果]
- ① 〈原末、錠、細粒〉
    - 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〈シロップ〉
    - 小児科領域における解熱・鎮痛
  - ② 小児科領域における解熱・鎮痛
  - ③ 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
  - ④ 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 かぜ症候群における鎮咳、鎮痛、解熱及び気管支炎における鎮咳

(※1) 調査結果報告書（資料1-3）では承認取得者が「マイラン EPD 合同会社」となっているが、本剤は令和5年7月1日付けで「ヴィアトリス製薬株式会社」に承継

アセトアミノフェン単剤に加え、上記の④及び⑤のアセトアミノフェンを含有する配合剤も併せて検討するが、以下の配合剤については、非ステロイド性消炎鎮痛薬（以下「NSAIDs」という。）を含有するため、今般の禁忌解除の対象品目には含めないこととした。

- サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合剤
- サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤
- イソプロピルアンチピリン・アセトアミノフェン・アリルイソプロピルアセチル尿素・無水カフェイン配合剤

## 2. 経緯

- アセトアミノフェン（以下「本剤」という。）は、禁忌として、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」、「重篤な肝障害のある患者」、「重篤な腎障害のある患者」、「重篤な心機能不全のある患者」、「本剤の成分

に対し過敏症の既往歴のある患者」及び「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」が設定されている。

- 一般社団法人日本運動器疼痛学会より、以下の理由に基づき、本剤の禁忌患者のうち、「重篤な腎障害のある患者」及び「重篤な心機能不全のある患者」について禁忌解除の要望を受けた。（資料 1－2）
  - 現在発行されている成書、ガイドライン等において、本剤は NSAIDs に比べ腎機能、体液貯留等に対する影響が少なく、NSAIDs が使用困難な患者にも治療選択肢となる旨が記載されていること
  - 実臨床において、本剤は腎障害のある患者及び心機能障害のある患者に対して使用されるケースが少なくないものの、これらの患者が禁忌に設定されていることで、適切な薬物治療の妨げになっていること
- 関連する成書、ガイドライン等において、本剤は消化性潰瘍、血液の異常及びアスピリン喘息のある患者に対しても治療選択肢となる旨が確認された。
- したがって、「重篤な腎障害のある患者」、「重篤な心機能不全のある患者」、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」及び「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」の 5 つの集団への当該注意喚起について見直しを検討することとした。
- なお、これら 5 つの集団が禁忌に設定されている理由は以下のとおり。
  - 本剤経口剤では、平成 6 年に効能・効果、用法・用量に関する再評価が行われた結果として（平成 6 年 9 月 8 日付薬発第 779 号厚生省薬務局長通知「医薬品再評価結果平成 6 年度（その 2）について」）、同時に再評価を受けるべき医薬品として指定を受けた NSAIDs<sup>1</sup>とともに、「次の患者には投与しないこと」（現在の禁忌）の項にこれら 5 つの集団が設定された。
  - 本剤坐剤では、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けたアセトアミノ

---

<sup>1</sup> 医療用医薬品であって、次に掲げる成分を有効成分として含有する単剤のうち、効能・効果として「咽頭炎」、「かぜ症候群」、「感冒の解熱」、「急性気管支炎」、「急性気道感染症」、「急性上気道炎」、「喉頭炎」、「上気道炎」又は「扁桃炎」を有するもの。

アスピリン（マイクロカプセル製剤を除く）、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン（坐剤を除く）、インドメタシン（徐放性製剤を除く）、エテンザミド、塩酸ベンジダミン、サザピリン、サリチル酸コリン、スルピリン（坐剤を除く）、フェナセチン

フェンの小児薬物療法に関する承認申請について」(平成 19 年 3 月 28 日付薬食審査発第 0328001 号)に基づき、小児科領域の鎮痛を追加する効能・効果、用法・用量にかかる承認事項一部変更承認がなされた平成 19 年 9 月に、本剤経口剤を参考にして禁忌が設定された。

- 本剤注射剤では、初回承認審査時に、安全性プロファイルは本剤経口剤と明らかな差異がないと判断されており、承認取得時(平成 25 年 6 月)から経口剤と同一の内容で禁忌が設定された。
- ترامadol 塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤及びジプロフィリン・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・アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素配合錠(以下「ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤」という。)では、本剤が配合されることに基づき、初回承認取得時(それぞれ平成 23 年 4 月及び平成 14 年 3 月)から単剤の経口剤と同一の内容で禁忌が設定された。

### 3. 調査結果

- 国内外の成書・ガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、副作用報告の状況、関連する公表文献等を調査した(資料 1-3)。なお、ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤については、同一有効成分を配合している製剤は海外では販売されていない。
- 国内副作用症例報告のうち、今般検討している禁忌患者に該当する可能性があり、かつ各禁忌患者の設定理由に該当する症例を詳細に検討した結果、調査対象品目との因果関係が否定できない症例は認められなかった。また、研究報告においても、鎮痛薬関連の有害事象の解析結果において、本剤に関する記載は認められなかった(資料 1-3、12~13 ページ)。
- 国内副作用症例等報告の状況及び以下の点から本剤について、「重篤な心機能不全のある患者」、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」の 3 つの集団の患者を「禁忌」の項から削除し、使用に際して必要な注意喚起を設定することが適切と判断した。
  - 成書、ガイドライン、公表文献等により、本剤の使用が推奨されていること。
  - 海外添付文書では、当該患者は禁忌に設定されていないこと。(資料 1-3、3 ページ)

- 国内副作用症例等報告の状況及び以下の点から「重篤な腎障害のある患者」について、禁忌を解除するとともに、使用に際して必要な注意喚起を設定することが適切と判断した。
  - 成書、ガイドライン、公表文献等により、本剤の使用が推奨されていること。
  - 海外添付文書では、当該患者は禁忌に設定されていないこと。トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤について、カナダにおける添付文書に「重篤な腎障害の患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満）」が禁忌に設定されているが、当該設定は、トラマドール含有製剤に対して 2016 年 6 月のカナダ規制当局からの指示により 2017 年 1 月に追記されたものである（カナダにおいても、本剤（単剤）の添付文書では、当該患者は禁忌に設定されていない）。また、単剤同様、一部に「腎障害のある患者」における注意喚起として投与間隔の延長及び減量等に関して禁忌以外の項に記載されている（資料 1-3、3～4 ページ）。
  - 本剤及びトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤の用法・用量の調節を要する腎障害の程度及び当該調節方法について、海外添付文書の用法・用量の調節に関する記載は各国で異なり、ガイドライン等にも明確な用法・用量の調節に関する記載はないため、必ずしも一定の見解が得られていない（資料 1-3、3～4 ページ）。よって、対象患者等に具体的に言及することには一定の制限があるものの、海外添付文書では概ね本剤の用法・用量を調節する旨の記載はされていることから、「重篤な腎障害のある患者」に対して、本剤の投与量及び投与間隔の調節を考慮する旨の注意喚起は必要と考えられること。
- 国内副作用症例等報告の状況及び以下の点から「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」について、禁忌を解除するとともに、使用に際して必要な注意喚起を設定することが適切と判断した。
  - 成書、ガイドライン、公表文献等により、本剤の使用が推奨されていること。
  - 海外添付文書では、当該患者は禁忌に設定されていないこと。（資料 1-3、3 ページ）
  - 以下の現時点での知見<sup>※2</sup>（資料 1-3、11 ページ）に基づき、「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」に対しては、本剤 1 回 300 mg 以下とする旨の注意喚起が必要と考えられること。

（※2） 知見①：「喘息予防・管理ガイドライン 2021（日本アレルギー学会喘息ガ

イドライン専門部会、2021)」：「7-1 AERD (NSAIDs 過敏喘息、N-ERD、アスピリン喘息)」の「5) 発熱疼痛時の対応」の項の「表 7-1 AERD (NSAIDs 過敏喘息、N-ERD、アスピリン喘息) に対する使用可能な薬剤」において、多くの Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) で投与可能な医薬品の一つとして本剤 1 回 300 mg 以下が記載されている。なお、本剤は比較的安全であるが、1 回 1,000~1,500 mg 負荷で 34%が呼吸機能低下を示した報告があり、日本人では 1 回 300 mg 以下にすべきである旨が記載されている。

知見②：「喘息診療実践ガイドライン 2022 (日本喘息学会、2022)」：「5. 合併症・喘息の側面」の「5-6 NSAIDs 過敏喘息 (N-ERD、通称：アスピリン喘息)」の項の「表 5-8 NSAIDs 過敏喘息における NSAIDs の選択」において、「やや危険 (弱い COX-1 阻害作用を持つ薬剤)」として、本剤 1 回 500 mg 以上が、「比較的安全 (COX-1 阻害作用が少ない薬剤)」として、本剤 1 回 300 mg 以下が記載されている。

- 調査対象品目のうち、1 錠中に本剤 325 mg を含有しているトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤については「抜歯後の疼痛」と「非がん性慢性疼痛」の 2 つの効能・効果がある。

このうち、通常用量が 1 回 2 錠 (本剤 650 mg) である「抜歯後の疼痛」に対しては、「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」を、引き続き禁忌として設定しておくことが適切と判断した。

もう 1 つの効能・効果である「非がん性慢性疼痛」(通常用量が 1 回 1 錠 (本剤 325 mg) で 1 回 2 錠 (本剤 650 mg) まで増量可能とされている) に対しては、通常用量が「喘息診療実践ガイドライン 2022 (日本喘息学会、2022)」にて「比較的安全」とされている上限の 1 回 300 mg を著しく超えておらず、「やや危険」とされている 1 回 500 mg 以上とは一定程度乖離していることから、以下の注意喚起は必要と考えるが、「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」の禁忌を解除することは可能と判断した。

- 1 回 1 錠 (本剤 325 mg) とすること。
- 当該配合剤を用いず、個別のアセトアミノフェン製剤を用いた用量調節を考慮すること。

#### 4. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、以下の改訂を行ってはどうか。(資料 1-3、別添 3 (37~52 ページ))

- 「重篤な心機能不全のある患者」、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」の 3 つの集団について、「禁忌」の項から削除するとと

もに、使用に関して「特定の背景を有する患者に関する注意」（新記載要領の場合。旧記載要領では「慎重投与」の項）において注意喚起を行う。

- 「重篤な腎障害のある患者」について、「禁忌」の項から削除し、本剤の投与量及び投与間隔の調節を考慮する旨の注意喚起を行う。
- 「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」については以下のとおりとする。
  - 単剤及びジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤は、「禁忌」の項から削除し、単剤の「用法及び用量に関連する注意」（新記載要領の場合。旧記載要領では「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項）の項目において、本剤 1 回 300 mg 以下とする旨の注意喚起を行う。
  - トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤は、「抜歯後の疼痛」に対しては、引き続き禁忌とし、「非がん性慢性疼痛」に対しては、「1 回 1 錠とすること。」及び「当該配合剤を用いず、個別のアセトアミノフェン製剤を用いた用量調節を考慮すること。」の注意喚起を行う。

## 5. その他

アセトアミノフェンを含有する一般用医薬品についても、リスクは医療用医薬品と同様に評価できるため、医療用と同様に禁忌を解除することは可能であると考えているが、対象となる医薬品が多数あること等から、情報を整理した上で、「使用上の注意」の改訂の要否等について、後日安全対策調査会に報告等を行うこととしたい。