令和５年９月21日
令和５年度第９回
医薬品等安全対策部会
安全対策調査会
参考資料２

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１－１

アセトアミノフェンを含有する製剤（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 トラマドール塩酸塩・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※1
（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 トラムセット配合錠　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※1
（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〉
〇各種疾患及び症状における鎮痛
〇下記疾患の解熱・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

〇　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[1]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

[1] 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。

- トラマドール塩酸塩・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※2（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することとしたい。

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１－２

令和　５年　２月　27日

厚生労働省
医薬安全対策課長　中井清人殿宛

一般社団法人　日本運動器疼痛学会
理事長　矢吹省司

アセトアミノフェン製剤添付文書の記載事項「禁忌」に関する要望について

現在、アセトアミノフェン製剤の添付文書では、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」への投与は禁忌とされております。しかし、実臨床ではアセトアミノフェンは、腎臓・心機能への影響が少ないため、腎・心機能障害のある患者に対して使用するケースが少なくありません。保険診療では、これらの患者に対して禁忌とされており、適切な薬物治療の妨げとなっております。

本邦において、アセトアミノフェン製剤が「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」への投与が禁忌となった経緯を経口製剤の販売メーカーであるあゆみ製薬株式会社に問い合わせたところ、カロナール細粒（経口アセトアミノフェンの細粒）の 1984 年 5 月作成の添付文書では「次の患者には慎重に投与すること：肝障害、腎障害のある患者」という記載で、禁忌ではありませんでした。その後、再評価結果を受けた 1994 年 9 月の改訂において NSAID s と同じ扱いとなり、「次の患者には投与しないこと」として、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」他が記載され禁忌となりました。

海外の添付文書においては、USPI（米国）、SmPC（欧州）でのアセトアミノフェン（パラセタモール）の禁忌は、「過敏症」、「重篤な肝疾患」のみで、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」の記載はありません。また英国等で発売されているアセトアミノフェン静注製剤の添付文書では、「重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以下）への投与は、投与間隔を 6 時間以上空けることが推奨される」と記載されておりますが、禁忌ではありません。

1994 年、アセトアミノフェンの再評価時は、作用機序が十分解明されておらず NSAIDs との違いが明確ではありませんでした。また使用は主に小児科領域の解熱鎮痛に限られていたため、「重篤な腎障害のある患者」への禁忌が問題となるケースはさほどありませんでした。しかし現在では、アセトアミノフェンは NSAIDs とは異なり主に中枢に作用するため消化管や腎臓などへの作用が弱いことが明らかになりつつあり、「麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 2015」の「NSAIDs と比較してアセトアミノフェンのプロスタグランジン合成阻害作用は小さく、これらの患者が絶対的禁忌に相当するとはいえない。」との記述や、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版」の「消化管、腎機能、血小板機能、心血管系に対する影響は少ないと考えられ、これらの障害で NSAIDs が使用

しにくい場合にも用いることができる。」といったガイドラインの記述と齟齬をきたしております。また 2011 年の用法用量の改訂後、2018 年には、厚労省による高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）において、腎機能障害、心血管障害などの薬物有害事象が NSAIDs に比べて低いと考えられる為、高齢者に鎮痛薬を用いる場合の選択肢として記載されたことから、アセトアミノフェンは、鎮痛薬として高齢者に広く用いられるようになっております。
エビデンスについては、腎臓に対してアセトアミノフェン単独で腎機能を悪化させたと結論付けた研究・発表はでておらず、日本腎臓病薬物療法学会の腎機能別薬物投与 POCKET BOOK 記載内容からでは、GFR<30（mL/min）の場合でも安全で低用量から開始することが推奨されています。
また、循環器領域については、日本循環器学会/ 日本心不全学会による急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）において非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）は、末期心不全患者において腎機能障害の悪化や体液貯留の増悪のリスクがあるため、できるだけ使用を控えるとなっており、鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが推奨されています。また、同様に 2021 年に改訂された循環器疾患における緩和ケアに関する提言においても、まずアセトアミノフェンの内服や点滴の投与を検討することとしており、心不全患者に対する非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の投与は、腎機能障害を増悪する可能性や水分貯留を助長し心不全を増悪させる可能性があることから避けることが望ましいとしています。

以上の理由から、臨床に資する目的において、下記の通り要望を上申いたします。

記

アセトアミノフェン製剤の添付文書における【禁忌】項目で、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」という文言を削除し、【慎重投与】として当該患者への適正使用を注意喚起することを要望します。

なお以下の学会連合においても賛同を得られていることを申し添えます。

日本痛み関連学会連合（以下、日本運動器疼痛学会以外の参加学会）
一般社団法人 日本疼痛学会
一般社団法人 日本ペインクリニック学会
日本慢性疼痛学会
一般社団法人 日本腰痛学会
一般社団法人 日本口腔顔面痛学会
一般社団法人 日本ペインリハビリテーション学会
一般社団法人　日本頭痛学会　　以上

【参考文献】

●循環器関係

・Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(11):1102-1107. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.013

・Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, andthe risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2006;113(12):1578-1587. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595793

・Dawson J, Fulton R, McInnes GT, et al. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *J Hypertens.* 2013;31(7):1485-1490. doi:10.1097/HJH.0b013e328360f6f8

・Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy.* 2015;35(10):899-909. doi:10.1002/phar.1646

・Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):265-270. oi:10.1001/archinte.162.3.265

・Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect?. *Arthritis Rheum.* 2007;57(3):516-523. doi:10.1002/art.22614

●腎臓関係

・Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, et al. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:265-276. Published 2018 Mar 6. doi:10.2147/CLEP.S158110

・Nderitu P, Doos L, Strauss VY, Lambie M, Davies SJ, Kadam UT. Analgesia dose prescribing and estimated glomerular filtration rate decline: a general practice database linkage cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005581. Published 2014 Aug 19. doi:10.1136/bmjopen-2014-005581

・Evans M, Fored CM, Bellocco R, et al. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1908-1918. doi:10.1093/ndt/gfn745

・Ibáñez L, Morlans M, Vidal X, Martínez MJ, Laporte JR. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2005;67(6):2393-2398. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00346.x

・ Ide K, Fujiwara T, Shimada N, Tokumasu H. Influence of acetaminophen on renal function: a longitudinal descriptive study using a real-world database. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(1):129-135. doi:10.1007/s11255-020-02596-7

調査結果報告書

令和 5 年 7 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

Ⅰ．品目の概要

［一　般　名］　別添 1 のとおり
［販　売　名］　別添 1 のとおり
［効能・効果］　別添 1 のとおり
［用法・用量］　別添 1 のとおり
［承認取得者］　別添 1 のとおり
［備　　考］　特になし
［調査担当部］　医薬品安全対策第二部

Ⅱ．今回の調査の経緯

アセトアミノフェン（以下、「本薬」）は、解熱鎮痛薬として広く使用されているが、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。

今般、一般社団法人　日本運動器疼痛学会（以下、「学会」）より、下記の理由に基づき、本薬の禁忌患者のうち、「重篤な腎障害のある患者」、「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、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は令和 5 年 3 月 3 日付で、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対して、本薬の禁忌事項に関する調査を依頼した。

- 現在発行されている成書、ガイドライン等において、本薬は非ステロイド性消炎鎮痛薬（以下、「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、本薬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

機構は、後述するとおり、関連する成書、ガイドライン等において、本薬は消化性潰瘍、血液の異常又は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ことから（Ⅲ．2.3～2.5 項参照）、禁忌解除が要望された「重篤な腎障害のある患者」、「重篤な心機能不全のある患者」に加えて、「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」についても、禁忌解除の可否を併せて検討することとした。また、本薬単剤に加え、本薬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、NSAIDs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

調査品目のこれら5つの集団の禁忌の設定経緯は、以下のとおりであった。

本薬経口剤では、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[1]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。

本薬坐剤では、「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、本薬経口剤を参考に禁忌が設定された。

本薬注射剤では、初回承認審査時に、安全性プロファイルは本薬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。

トラマドール塩酸塩・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剤（以下、「ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤」）では、本薬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。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は調査対象

[1] 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

品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等に実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

Ⅲ．機構における調査の概要

1.　海外添付文書の記載状況

今般の調査品目の海外（米国、EU、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリア）添付文書において、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」、「重篤な腎障害のある患者」、「重篤な心機能不全のある患者」及び「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」に関する記載状況は、別添 2 のとおりであった。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。

1.1 禁忌の項における記載

本薬（単剤）について、上記 5 つの集団が禁忌に設定されている海外添付文書はなかった。

なお、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、本薬（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）。

1.2 禁忌以外の項における記載

本薬（単剤）及びトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤の一部の海外添付文書において、禁忌以外の項における注意喚起は、腎障害のある患者に対する投与間隔の延長、減量等に関してのみ記載されていた（下表）。なお、本邦における本薬（単剤）の用法・用量では、通常、投与間隔は 4～6 時間以上、1 日総投与量の上限は成人又は小児でそれぞれ 4,000 mg 又は 60 mg/kg（ただし、小児の用量は成人の用量を超えない）[2]と設定されており、腎障害患者に対する用法・用量の調節に関する記載はない。トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤の用法・用量では、通常、投与間隔は 4 時間以上、1 日 8 錠（本薬として 2,600 mg）を超えて投与しないこと、と設定されている。

（1）本薬（単剤）

剤型	国	添付文書における記載
経口剤	ドイツ	腎障害患者では投与量の減量が推奨され、クレアチニンクリアランスが 10 mL/分未満の場合は、投与間隔（通常は 6 時間）を少なくとも 8 時間に延長する必要がある。また、成人では 1 日総投与量が 2 g を超えてはならない。

[2] 本薬注射剤について、乳児及び 2 歳未満の幼児に対しては 1 日総投与量の上限は 30 mg/kg と設定されている。

	フランス	クレアチニンクリアランスが 10 mL/分未満の場合は、投与間隔（通常は 6 時間）を少なくとも 8 時間に延長する必要がある。また、1 日総投与量が 3 g を超えてはならない。
	カナダ	臨床データに基づくと、本剤は慢性腎障害患者に対し、本剤は用量調節なしで使用できる。ただし、当該患者において本剤の長期投与は控えるべきであり、長期使用する場合には医師の監督下で行う必要がある。
	オーストラリア	腎障害と診断された患者は、本剤の使用前に医師の診察を受け、慎重に投与する必要がある。
坐剤	ドイツ	クレアチニンクリアランスが 10 mL/分未満の場合は、投与間隔（通常は 6 時間）を少なくとも 8 時間に延長する必要がある。
	フランス	クレアチニンクリアランスが 10 mL/分未満の場合は、投与間隔（通常は 6 時間）を 8 時間に延長することが推奨される。
注射剤	米国	クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下の場合は、投与間隔を延長し、本剤の 1 日総投与量を減らす必要がある。
	英国	クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下の場合は、投与間隔を少なくとも 6 時間に延長することが推奨される。
	ドイツ	クレアチニンクリアランスが 10 mL/分未満の場合は、投与間隔（通常は 4 時間）を 6 時間に延長することが推奨される。
	フランス	投与間隔（通常は 4 時間）を、クレアチニンクリアランスが 10～50 mL/分の場合は 6 時間、10 mL/分未満の場合は 8 時間に延長する必要がある。
	カナダ	クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下の場合は、投与間隔を延長し、1 日総投与量を減らすことが望ましい場合がある。
	オーストラリア	クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下の場合は、投与間隔は 6 時間以上でなければならない。

（2）トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤

国又は地域	添付文書における記載
米国	クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満の場合は、本剤の投与量が 12 時間ごとに 2 錠（機構注：アセトアミノフェン 650 mg）を超えないように投与することが推奨される。
EU	腎不全の患者では、患者の要求に応じて、投与間隔の延長を慎重に検討する必要がある。クレアチンクレアランスが 10 mL/分未満の場合には使用が推奨されない。
オーストラリア	腎不全の患者では、患者の要求に応じて、投与間隔の延長を慎重に検討する必要がある。

2. 今回検討した各集団での本薬の使用に関する成書、ガイドライン等の記載状況

2.1 重篤な腎障害のある患者

（1）成書

1）腎機能低下患者における薬剤業務マニュアルーCKD 患者の薬物療法適正化のポイントと実例（日本病院薬剤師会監修、2014）

「第 9 章　3.腎障害性薬剤処方時の対応」の「3）S-Cr 値 3.0 mg/dL 以上の腎機能低下患者への腎障害性薬剤の投与」の項に、NSAIDs の代替薬として本薬を投与すべきである旨が、

「4）透析患者に対する腎障害性薬剤の投与」の項に、実際に重篤な腎障害には禁忌であるNSAIDs や本薬は透析患者に対して日常的に投与されている旨が記載されている。

2）痛みの集学的診療：痛みの教育コアカリキュラム（日本疼痛学会編集、2016）

「第 7 章　痛みの薬物療法　C.アセトアミノフェン」の「1.　アセトアミノフェンの鎮痛薬としての位置づけ」の項の「表 1　アセトアミノフェンの長所と短所」において、長所として以下の点が挙げられており、NSAIDs の副作用（胃潰瘍、腎機能障害、出血傾向等）の危険因子を有する患者や、様々な予備能の低下している高齢者に対して、また、処方が長期間に及ぶような場合には本薬を第一に考えるべきである旨が記載されている。

- 消化器系に対する副作用が少ない
- 腎機能障害が非常に弱い
- 血小板凝集抑制作用が少ない
- アスピリン喘息の発症がほとんどない

3）新版 がん緩和ケアガイドブック（日本医師会監修、2017）

「II症状マネジメント」の項の「1.疼痛　③－NSAIDs・アセトアミノフェンの開始」の項における治療のポイントとして、胃潰瘍、腎機能障害を有する患者に対しては NSAIDs ではなく本薬を選択する旨が記載されている。

（2）ガイドライン

1）麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版第 4 改訂（日本麻酔科学会、2015）

「XI ペイン　1.アセトアミノフェン　4）注意点（2）禁忌」の項に、禁忌患者として以下①～⑦が挙げられているものの、NSAIDs と比較して本薬のプロスタグランジン合成阻害作用は小さく、これらの患者が絶対的禁忌に相当するとはいえない旨が記載されている。

① 消化性潰瘍のある患者
② 重篤な血液異常の既往のある患者
③ 重篤な肝機能障害のある患者
④ 重篤な腎機能障害のある患者
⑤ 重篤な心機能不全のある患者
⑥ 本成分に対して過敏症の既往のある患者
⑦ アスピリン喘息またはその既往のある患者

2）高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）（厚生労働省、2018）

「別表 1　高齢者で汎用される薬剤の基本的な留意点」の「I. 消炎鎮痛薬」の項に、本薬は NSAIDs には分類されないが、消化管出血や腎機能障害、心血管障害等の薬物有害事象のリスクが NSAIDs に比べて低いと考えられる旨が記載されている。

3）エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018（日本腎臓学会、2018）

「第 15 章　薬物投与」の「CQ1：疼痛のある CKD 患者に NSAIDs かアセトアミノフェンのいずれが推奨されるか？」に対し、疼痛のある慢性腎臓病（CKD）患者への短期投与においては、特に腎血流や糸球体濾過量（GFR）の減少している高齢者を中心に本薬は NSAIDs より安全な可能性があり、本薬の使用を推奨するが、長期投与時の安全性は不確定である旨が記載されている。

4）がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版（日本緩和医療学会 2020）

「Ⅱ章　背景知識」の「５　非オピオイド鎮痛薬　２．アセトアミノフェン　1．薬理学的特徴」の項に、本薬はアスピリンと同等の鎮痛、解熱作用をもつ有用な薬物であるが、抗炎症作用は非常に弱く、主に代謝物が中枢に作用して鎮痛作用を発現するものと考えられており、消化管、腎機能、血小板機能、心血管系に対する影響は少ないと考えられ、これらの障害で NSAIDs が使用しにくい場合にも用いることができる旨が記載されている。

（3）文献

学会から提出された根拠文献及び別添 4 の抽出条件を用いて、1994 年の再評価結果以降の重篤な腎障害のある患者に関する症例報告を除いた公表情報のうち、本薬の処方実態や安全性に関する文献を調査した結果、明らかなリスクを示す公表文献は認められなかった。また、腎障害のある患者での本薬の使用に関する以下の文献を確認した。

1）古くて新しい鎮痛薬アセトアミノフェン（歯薬療法 2009; 28: 109-16）

本薬の作用機序は NSAIDs とは異なっており、体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張し解熱作用を、また視床と大脳皮質に作用して痛覚閾値を上昇させ鎮痛作用を現すと考えられている旨、本薬は末梢の COX-1 や COX-2 には作用しないため抗炎症作用は期待できない反面、NSAIDs に共通する副作用がほとんど発現しないのが特長である旨が記載されている。また、本邦の本薬添付文書では NSAIDs と全く同様に「消化性潰瘍、重篤な血液の異常、重篤な腎障害、重篤な肝障害、アスピリン喘息の患者には禁忌」との記述がみられるが、これは本薬の特性を正確には反映しておらず、本邦において本薬が NSAIDs であると誤解される一因となっている旨が記載されている。

2）平成 20 年度学術委員会学術第 7 小委員会報告　高齢者および慢性腎臓病患者への適正な薬物療法に関する調査・研究　～「重篤な腎障害」に関する禁忌薬物に関する調査～第 2 報（日本病院薬剤師会雑誌 2009; 45: 1023-6）

日本全国の腎・透析専門医 283 名（腎臓内科 56.3%、泌尿器科 17.6%、内科 10.4%、外科 7.5%、循環器内科 5.0%、その他 3.2%）を対象に、鎮痛薬等に関する意識調査（アンケート調査）を実施したところ、通常の疼痛管理における本薬の処方率は、保存期腎不全患者で 39.8%、透析患者で 22.0%、後期高齢者で 31.2%であった旨が報告されている。

3）がん疼痛に対する薬物療法―非オピオイド鎮痛薬―（日本臨床麻酔学会誌　2017; 37: 355-60）

「Ⅲ　NSAIDs とアセトアミノフェンの比較（表 1）」の項に、NSAIDs は消化管、腎機能、血小板機能障害が起こりやすいが、本薬では消化管、腎機能、血小板機能障害が少ない旨、及び消化管、腎機能、血小板障害が問題となる患者へは、NSAIDs は避け本薬を選択する旨が記載されている。また、アスピリン喘息の場合も NSAIDs の使用は避ける旨、記載されている（表 1）。

＜表 1　アセトアミノフェンと NSAIDs の比較＞（抜粋）

	アセトアミノフェン	NSAIDs
作用機序	中枢性作用	末梢の COX 阻害
胃腸障害	胃腸障害のリスクは低い	胃腸障害のある患者には使用を避ける
腎機能障害	腎機能障害のリスクは低い（ただし Ccr 10 mL/min 以下の場合は投与間隔を 8 時間あける）	腎機能低下患者には使用を避ける（腎機能が廃絶している場合（無尿）はこれ以上の悪化がないので使用可能）
血小板抑制作用	影響は小さい	重篤な血液障害がある場合は使用を避ける
アスピリン喘息	使用できる（ただし低用量から）	使用を避ける

「VIII　腎機能障害におけるアセトアミノフェンの代謝」の項に、腎機能障害患者に対して、本薬は NSAIDs より安全に使用できると思われるが、代謝には注意が必要である旨、腎機能障害患者ではグルタチオン抱合体、硫酸抱合体が体外に排出されにくく、本薬の腸肝循環（脱抱合、再吸収）が起こると考えられていることから、投与回数を減らす等の注意が必要である旨、及び日本腎臓病薬物療法学会の指針では Ccr 10～50 mL/min では 6 時間ごと、Ccr 10 mL/min 以下では 8 時間ごとの投与が推奨されている旨が記載されている。

4）Influence of acetaminophen on renal function: a longitudinal descriptive study using a real-world database（Int urol nephrol 2021; 53: 129-35）

本邦において、本薬の長期使用が腎機能に及ぼす影響を調査することを目的とし、全国の 185 病院の診療録データベースを使用し、整形外科領域の慢性疼痛を有する患者を抽出し、121,142 例を解析対象（対照群：109,412 例、NSAIDs 群：8,950 例、本薬群：2,780 例）（年齢中央値（範囲）：78.0 歳（65～101 歳））とした後ろ向き研究である。

①　本邦における本薬の処方実態

本薬の処方割合は、2010 年（約 5%）から 2016 年（約 40%）と NSAIDs に比較し年々

増加していた。また、ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^{2}以下の患者の割合は、本薬群で 9.6%、NSAIDs 群で 2.8%、対照群で 4.2%であり、腎機能低下患者では本薬の処方頻度が有意に高かった。

② 本邦における本薬の長期使用と腎機能に及ぼす影響

65 歳以上の患者における 2 年間の 1/SCr（血清クレアチニン）をアウトカムとした経時的な腎機能の変化は、本薬群が NSAIDs 群に比較し有意に低かった。

2.2 重篤な心機能不全のある患者

（1）成書

1）新版 がん緩和ケアガイドブック（日本医師会監修、2017）

「Ⅳ　がん以外の疾患への緩和ケアアプローチ　2 循環器疾患（4）末期循環器疾患で出現する症状への対応」の項に、疼痛に対しては、基本的には WHO ラダーに従うが、腎機能障害悪化や体液貯留増悪のリスクがある NSAIDs は避け、本薬が推奨される旨が記載されている。

2）心不全緩和ケアの薬剤業務に関する進め方（日本病院薬剤師会、2021）

「5 心不全緩和ケアの主な症状に対する薬剤の考え方・使い方　5-7 疼痛」の項に、本邦における心不全患者の緩和ケアに関する全国調査で回答した 531 施設において、鎮痛薬又は鎮静薬が使用された 403 施設のうち 99 施設（25%）で本薬が使用された旨、及び心不全患者の疼痛管理として、本薬は NSAIDs と異なり、末梢における COX 阻害作用はほとんどないために腎虚血作用がなく、安全性が高いとされていること、心不全症例では腎機能低下を合併していることが多く、腎機能低下はもっとも重要な予後規定因子とされていることから、本薬を第一選択薬とすることが望ましい旨が記載されている。

（2）ガイドライン

1）上記 2.1（2）1）、2）、4）と同じ。

2）急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）（日本循環器学会、2017）

「ⅩⅢ．緩和ケア　4.末期心不全における症状と対処法（4.2 疼痛）」の項に、NSAIDs は末期心不全患者において腎機能障害の悪化や体液貯留の増悪のリスクがあるため、できるだけ使用を控える旨、及び非麻薬性鎮痛薬としては本薬が推奨され、本薬で疼痛管理が困難な場合にはオピオイドの追加投与が考慮される旨が記載されている。

3）2021 年改訂版　循環器疾患における緩和ケアに関する提言（日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドライン、2021）

「7 身体症状の評価とケア　7.2 治療抵抗性の苦痛への対応　7.2.2 痛みへの対処」の項に、心不全患者の緩和ケア時の疼痛への対処としては、まず本薬の内服又は点滴投与を検討

し、鎮痛補助薬としてガバペンチンやプレガバリン等の使用を考慮する旨、及び本薬及び鎮痛補助薬の使用でも効果が不十分な場合は、モルヒネ等のオピオイドの使用を考慮する旨が記載されている。

（3）文献

学会から提出された根拠文献及び別添 4 の抽出条件を用いて、1994 年の再評価結果以降の重篤な心機能不全のある患者に関する症例報告を除いた公表情報のうち、本薬の処方実態や安全性に関する文献を調査した結果、明らかなリスクを示す公表文献は認められなかった。また、心機能不全のある患者での本薬の使用に関する以下の文献を確認した。

1）Reduced distribution and clearance of acetaminophen in patients with congestive heart failure（J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: 697-9）

うっ血性心不全患者 12 例及び当該患者と性別、体重を一致させた健康成人 12 例に、本薬 650 mg を単回静脈内投与した結果、本薬のクリアランスは、健康成人（4.59 mL/min/kg）と比較してうっ血性心不全患者（3.56 mL/min/kg）で減少し（p＜0.025）、半減期は群間で同程度であった旨が報告されている。なお、安全性に関する記載はない。

2.3 消化性潰瘍のある患者

（1）成書

1）上記 2.1（1）2）、3）と同じ。

2）The Washington Manual of Medical Therapeutics 36th edition（2019）

「Chapter1 Inpatient Care in Internal Medicine」の「Pain : TREATMENT : Nonopioid Analgesics」の項に、本薬の主な利点として、胃粘膜への障害がないことである旨が記載されている。

3）Harrison's principles of internal medicine 21st edition（2022）

「PART2：Cardinal Manifestations and Presentation of Diseases」の「Treatment：Acute Pain：ASPIRIN, ACETAMINOPHEN, AND NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS（NSAIDS）」の項に、本薬は大量投与では肝毒性がみられるが、胃粘膜障害をきたすことはまれで、血小板機能を阻害することはない旨が記載されている。

（2）ガイドライン

1）上記 2.1（2）1）、2）、4）と同じ。

2）急性腹症診療ガイドライン 2015（急性腹症診療ガイドライン出版委員会：日本腹部救急医学会、日本プライマリ・ケア連合学会、日本医学放射線学会、日本産科婦人科学会、日本血管外科学会、2015）

「第X章 急性腹症の初期治療」のCQ105に、急性腹症の腹痛に使用すべき鎮痛薬として、痛みの強さによらず本薬1,000 mgの静脈内投与が推奨されており、本薬は効果発現が早く、非経口投与可能で有効である旨が記載されている。

3）消化性潰瘍診療ガイドライン2020（改訂第3版）（日本消化器病学会、2020）

「(4)低用量アスピリン（LDA）潰瘍【予防】」のBQ5-15の解説「表1 上部消化管出血のリスク」[3]に、国内14施設で実施した症例対照研究において、本薬を使用した上部消化管出血患者の調整オッズ比は0.8［95%信頼区間 0.3～1.9］である旨が記載されている。

（3）文献

別添4の抽出条件を用いて、1994年の再評価結果以降の消化性潰瘍のある患者に関する症例報告を除いた公表情報のうち、本薬の処方実態や安全性に関する文献を調査した結果、明らかなリスクを示す公表文献は認められなかった。また、消化性潰瘍のある患者での本薬の使用に関する以下の文献を確認した。

1）上記2.1（3）1）、3）と同じ。

2）Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleedings: a meta-analysis based on individual patient data（Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 320-6）

NSAIDs及び本薬と重篤な上部消化管出血との関連を検討したメタアナリシスの結果、本薬は、高用量においても上部消化管出血との関連性が低く、鎮痛薬の第一選択とすべきであると結論されている。

2.4 重篤な血液の異常のある患者

（1）成書

1）上記2.1（1）2）、2.3（1）3）と同じ。

（2）ガイドライン

1）上記2.1（2）1）、4）と同じ。

（3）文献

別添4の抽出条件を用いて、1994年の再評価結果以降の重篤な血液の異常のある患者に関する症例報告を除いた公表情報のうち、本薬の処方実態や安全性に関する文献を調査した結果、明らかなリスクを示す公表文献は認められなかった。また、血液異常のある患者で

[3] Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan（Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 765-72）

の本薬の使用に関する以下の文献を確認した。

1）上記 2.1（3）1）、3）と同じ。

2）A randomized controlled feasibility trial of paracetamol during febrile neutropenia in hemato-oncology patients（Leuk Lymphoma 2019; 60: 1540-7）

発熱性好中球減少症（以下、「FN」）を発症した血液腫瘍患者 22 例を対象に、本薬（13 例）又はプラセボ（9 例）を投与した結果、FN 発症後 24 時間の体温のピーク値はプラセボ群に比べて本薬群で有意に低く、治療失敗の理由に本薬の副作用は含まれていない旨が報告されている。

2.5 アスピリン喘息又はその既往歴のある患者

（1）成書

1）上記 2.1（1）2）と同じ。

（2）ガイドライン

1）上記 2.1（2）1）と同じ。

2）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薬 1 回 300 mg 以下が記載されている。なお、本薬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。

3）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、本薬 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、本薬 1 回 300 mg 以下が記載されている。

（3）文献

別添 4 の抽出条件を用いて、1994 年の再評価結果以降のアスピリン喘息又はその既往歴のある患者に関する症例報告を除いた公表情報のうち、本薬の処方実態や安全性に関する文献を調査した結果、明らかなリスクを示す公表文献は認められなかった。また、アスピリ

ン喘息患者での本薬の使用に関する以下の文献を確認した。

1）上記 2.1（3）1）、3）と同じ。

2）Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice（BMJ 2004; 328: 434-7）

一般的に使用される非処方箋医薬品の鎮痛薬に対するアスピリン喘息患者での交差感受性等について検討したシステマティックレビューの結果、交差感受性の発現率はイブプロフェンで 98%、ナプロキセンで 100%、ジクロフェナクで 93%であったのに対し、本薬ではわずか 7%であったことから、アスピリン喘息患者の第一選択薬として推奨されると結論されている。

3）Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends（Respir Med 2018; 135: 62-75）

アスピリン喘息患者に対して、本薬の低用量（1 回投与量 500 mg 未満）は比較的安全であるのに対し、本薬の高用量（1 回投与量＞1,000 mg）では、アスピリン喘息患者の 28～34%で軽度の喘息反応を誘発する可能性があり、本薬の投与量が 1,500 mg 以上の場合、この割合はさらに 6%増加する可能性が報告されている。

3. 製造販売承認後の国内副作用症例報告

令和 5 年 4 月 5 日までに機構に報告された調査対象品目の国内副作用症例報告のうち、症例票の「原疾患・合併症・既往歴」欄の記載から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（症状の悪化・発症又は重篤な転帰[4]）に該当する症例を以下に示す。なお、以下の症例において、調査対象品目との因果関係が否定できない症例は認めなかった。

3.1 本薬（単剤）

- 重篤な転帰に至った腎障害を有する患者は 70 例の報告があり、死亡に至った症例は 33 例、後遺症ありは 10 例、未回復は 27 例であった。
- 心臓障害のある患者 8 例全例に心臓障害の悪化が認められた。重篤な転帰に至った症例として、死亡に至った症例は 1 例であった。
- 消化性潰瘍を有する患者 8 例全例に消化性潰瘍の悪化が認められた。重篤な転帰に至った症例として、死亡に至った症例は 2 例、後遺症ありの症例が 1 例であった。
- 重篤な転帰に至った血液障害を有する患者は 31 例の報告があり、死亡に至った症例は 14 例、後遺症ありは 3 例、未回復は 14 例であった。

[4] 報告事象の転帰が死亡、後遺症あり、又は未回復であり、1 症例に含まれる報告事象のうち、最も重篤なもの（死亡＞後遺症あり＞未回復）を集計した。

- 喘息又はその既往歴のある患者 7 例全例に喘息の悪化が認められた。重篤な転帰に至った症例はなかった。

3.2 トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤

- 重篤な転帰に至った腎障害を有する患者は 39 例の報告があり、死亡に至った症例は 25 例、後遺症ありは 1 例、未回復は 13 例であった。
- 心臓障害のある患者 13 例全例に心臓障害の悪化が認められた。重篤な転帰に至った症例として、死亡に至った症例は 2 例であった。
- 消化性潰瘍を有する患者 4 例全例に消化性潰瘍の悪化が認められた。重篤な転帰に至った症例はなかった。
- 重篤な転帰に至った血液障害を有する患者は 11 例の報告があり、死亡に至った症例は 8 例、未回復は 3 例であった。
- 喘息又はその既往歴のある患者 5 例全例に喘息の悪化が認められた。重篤な転帰に至った症例はなかった。

3.3 ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤

- 重篤な転帰に至った心臓障害を有する患者は 1 例の報告があり、死亡に至った。なお、本症例は、腎障害及び血液障害も有する患者であり、他に腎障害又は血液障害を有する患者の報告はなかった。
- 消化性潰瘍を有する患者、及び喘息又はその既往歴のある患者の報告はなかった。

4. 研究報告及び外国措置報告

調査対象品目の承認取得者より、令和 5 年 2 月 21 日までに機構に報告された研究報告及び外国措置報告のうち、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な血液の異常のある患者」、「重篤な腎障害のある患者」、「重篤な心機能不全のある患者」及び「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」に関連する報告は、以下の研究報告 1 件であった。

(1) Analgesic use and associated adverse events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis（Br J Anaesth 2022; 128: 546-61）

CKD 患者における鎮痛薬使用率及びその有害事象を調査したシステマティックレビュー・メタアナリシスの報告である。Medline、Embase、CINAHL 及び CENTRAL を用いた文献検索により、鎮痛薬使用率に関する 62 件の研究及び鎮痛薬関連の有害事象に関する 33 件の研究が抽出され、それぞれ 230 万人及び 300 万人のデータを統合して解析された。統合解析の結果、CKD 患者の 41%が定期的に鎮痛薬を使用しており、薬剤別では、アセトアミノフェン・hydrocodone 配合剤が最も多く（9.6%）、次にオキシコドン（3.6%）、トラマドール（2.0%）、propoxyphene（1.3%）、フェンタニル（1.0%）等の順であることが示された（鎮痛薬関連の有害事象の解析結果において、本薬に関する記載は認められなかった）。

5. 調査結果を踏まえた機構の判断について

機構は、上記 1. ～4. の調査を行った結果、今回検討した各集団について、以下のように判断した。

5.1 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重篤な心機能不全のある患者

機構は、以下の点を踏まえ、「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「重篤な心機能不全のある患者」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、公表文献等より、本薬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。

5.2 重篤な腎障害のある患者

機構は、以下の点を踏まえ、「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、公表文献等より、本薬の使用が推奨されていること。
- カナダのトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤の添付文書では、「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、トラマドール塩酸塩に起因したものである（Ⅲ.1.1 項参照）。カナダ以外の海外添付文書では、当該患者は禁忌に設定されていないこと。

なお、本邦におけるトラマドール塩酸塩製剤のうち、1 日 1 回又は 2 回投与の徐放錠では、「高度な腎機能障害のある患者」が禁忌に設定されているものの、投与量又は投与間隔の調節が困難であることを理由としたものであり[5]、注射剤及び調査対象のトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤と同様の用法・用量である OD 錠では、当該患者は禁忌に設定されていない。

また、本薬の用法・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（Ⅲ.1.2 項及びⅢ.2.1 項参照）。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薬の用法・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、本薬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る。

5.3 アスピリン喘息又はその既往歴のある患者

機構は、以下の点を踏まえ、「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

[5] ワントラム錠 100 mg　申請資料概要 1.8.3、ツートラム錠 50 mg 他　審査報告書（令和 2 年 8 月 6 日付）

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、公表文献等より、本薬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。

ただし、Ⅲ.2.5 項（2）に記載した現時点での知見に基づき、「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」に対しては、本薬 1 回 300 mg 以下とする旨の注意喚起が必要と考える。

また、調査対象品目のうち、1 錠中に本薬 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、以下のように考える。

- 当該配合剤には 2 つの適応がある。このうち、通常用量が 1 回 2 錠（本薬 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 つの適応である「非がん性慢性疼痛」（通常用量が 1 回 1 錠（本薬 325 mg）で 1 回 2 錠（本薬 650 mg）まで増量可能とされている）に対しては、通常用量がⅢ.2.5 項（2）のガイドラインにて「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（本薬 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。

Ⅳ．専門協議

1.　今回検討した各集団の禁忌解除の可否について

調査対象品目の禁忌解除に関する機構の判断（Ⅲ.5.1～Ⅲ.5.3 項）について、全ての専門委員から支持された。

2.　禁忌解除後の各集団への注意喚起について

機構の判断（Ⅲ.5.1～Ⅲ.5.3 項）に基づいた別添 3 の改訂案の内容で注意喚起を行うことについて、全ての専門委員から支持された。

Ⅴ．総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添 3 に示すとおり添付文書の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

以上

別添 1

調査対象品目の概要

No.	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
①	アセトアミノフェン（経口剤） （薬効分類 114 解熱鎮痛剤）	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	あゆみ製薬株式会社等	効能・効果 〈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 用法・用量 〈原末〉〈錠〉〈細粒〉 〈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 300～1000 mg 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 4000 mg 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 300～500

No.	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				mg 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 1500 mg 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 1 kg あたり 1 回 10～15 mg 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 60 mg/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。
②	アセトアミノフェン（坐剤） （薬効分類 114 解熱鎮痛剤）	（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 50 mg、同坐剤小児用 100 mg、同坐剤小児用 200 mg （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	（1）久光製薬株式会社 （2）マイラン EPD 合同会社 （3）あゆみ製薬株式会社 等	効能・効果 小児科領域における解熱・鎮痛 用法・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 1 kg あたり 1 回 10～15 mg 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 60 mg/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。
③	アセトアミノフェン （注射剤）	アセリオ静注液 1000 mg バッグ	テルモ株式会社	効能・効果 経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び

No.	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
	（薬効分類 114 解熱鎮痛剤）			発熱 用法・用量 下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。 〈成人における疼痛〉 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000 mg 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 4000 mg を限度とする。 ただし、体重 50 kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60 mg/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 300～500 mg 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 1500 mg を限度とする。 〈2 歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱〉 通常、2 歳以上の幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 10～15 mg を 15 分かけて静

No.	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				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 60 mg/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 1 kg あたり 1 回 7.5 mg 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 30 mg/kg を限度とする。
④	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤 （薬効分類 114 解熱鎮痛剤）	トラムセット配合錠　等	ヤンセンファーマ株式会社　等	効能・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 〇非がん性慢性疼痛 〇抜歯後の疼痛 用法・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 錠を超えて投与しないこと。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〉

No.	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
				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 錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。
⑤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤 （薬効分類 222 鎮咳剤）	カフコデ N 配合錠	マイラン EPD 合同会社	効能・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 用法・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。

別添 2

海外添付文書の記載状況

1. 米国添付文書の記載状況

経口剤	坐剤	注射剤
販売名：ACETAMINOPHEN 325MG-acetaminophen tablet	販売名：Acetaminophen Suppositories ー For Children	販売名：OFIRMEV（acetaminophen）injection
2021 年 2 月版	2016 年 2 月版	2018 年 3 月版
Do not use ・with any other drug containing acetaminophen (prescription or nonprescription). If you are not sure whether a drug contains acetaminophen, ask a doctor or pharmacist. ・if you are allergic to acetaminophen or any of the inactive ingredients in this product.	Do not use ・with any other drug containing acetaminophen (prescription or nonprescription). If you are not sure whether a drug contains acetaminophen, ask a doctor or pharmacist.	4 CONTRAINDICATIONS Acetaminophen is contraindicated: ･in patients with known hypersensitivity to acetaminophen or to any of the excipients in the intravenous formulation. ･in patients with severe hepatic impairment or severe active liver disease *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.7 Patients with Renal Impairment In cases of severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30 mL/min), longer dosing intervals and a reduced total daily dose of acetaminophen may be warranted.

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤
販売名：ULTRACET	該当なし
2023 年 2 月版	
2.4 Dosage Modification in Patients with Renal Impairment ・Severe Renal Impairment: Do not exceed 2 tablets every 12 hours. 4. CONTRAINDICATIONS ULTRACET is contraindicated for: ・Children younger than 12 years of age*[see Warnings and Precautions (5.4)]* ・Postoperative management in children younger than 18 years of age following tonsillectomy and/or adenoidectomy *[see Warnings and Precautions (5.4)]* ULTRACET is also contraindicated in patients with: ・Significant respiratory depression *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. ・Acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in absence of resuscitative equipment *[see Warnings and Precautions (5.13)]*. ・Patients with known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus *[see Warnings and Precautions (5.17)]*. ・Previous hypersensitivity to tramadol hydrochloride, acetaminophen, any other component of this product, or opioids *[see Warnings and Precautions (5.18)]*. ・Concurrent use of monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) or use of MAOIs within the last 14 days *[see Drug Interactions (7)]*.	

8.7 Renal Impairment The pharmacokinetics and tolerability of ULTRACET in patients with renal impairment has not been studied. Based on studies using tramadol extended-release tablets, the excretion of tramadol and metabolite M1 is reduced in patients with creatinine clearance of less than 30 mL/min. In patients with creatinine clearances of less than 30 mL/min, it is recommended that the dosage of ULTRACET not exceed 2 tablets every 12 hours. *[see Dosage and Administration (2.3)]*. The total amount of tramadol and M1 removed during a 4 hour dialysis period is less than 7% of the administered dose based on studies using tramadol alone. Monitor closely for signs of respiratory depression, sedation, and hypotension.	

2. EU 添付文書の記載状況

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤
販売名：Tramcet 37.5 mg/325 mg film-coated tablets	該当なし
2023 年 12 月 16 日版	
4.2 Posology and method of administration Renal insufficiency/dialysis In patients with renal insufficiency the elimination of tramadol is delayed. In these patients prolongation of the dosage intervals should be carefully considered according to the patient’s requirements. 4.3 Contraindications -Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1,	

-acute intoxication with alcohol, hypnotic drugs, centrally-acting analgesics, opioids or psychotropic drugs, -Tramadol hydrochloride/Paracetamol should not be administrated to patients who are receiving monoamine oxidase inhibitors or within two weeks of their withdrawal (see 4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction), -severe hepatic impairment, -epilepsy not controlled by treatment (see 4.4. Special Warnings). 4.4 Special warnings and precautions for use Wanings: -In severe renal insufficiency (creatinine clearance <10 ml/mm), Tramadol hydrochloride/Paracetamol is not recommended.	

3. 英国添付文書の記載状況

経口剤	坐剤	注射剤
販売名：Pracetamol 500 mg Tablets	販売名：Paraserts 125 mg Suppositories	販売名：Perfalgan 10 mg/ml Solution for Infusion
2021 年 1 月版	2022 年 6 月 8 日版	2021 年 5 月 21 日版
Do not take: ・If you are allergic to any of the ingredients.	4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1, soy or peanuts.	4.2 Posology and method of administration The minimum interval between each administration in patients with severe renal insufficiency must be at least 6 hours. It is recommended, when giving paracetamol to patients with severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30 mL/min), to increase the minimum interval between each administration to 6 hours

		(See section 5.2) 4.3 Contraindications PERFALGAN is contraindicated: ・in patients with hypersensitivity to paracetamol or to propacetamol hydrochloride (prodrug of paracetamol) or to one of the excipients. ・in cases of severe hepatocellular insufficiency. 5.2 Pharmacokinetic properties Renal insufficiency In cases of severe renal impairment (creatinine clearance 10-30 mL/min), the elimination of paracetamol is slightly delayed, the elimination half-life ranging from 2 to 5.3 hours. For the glucuronide and sulphate conjugates, the elimination rate is 3 times slower in subjects with severe renal impairment than in healthy subjects. Therefore, it is recommended, when giving paracetamol to patients with severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30 mL/min), to increase the minimum interval between each administration to 6 hours (see section 4.2.

		Posology and method of administration).

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤
該当なし	該当なし

4. ドイツ添付文書の記載状況

経口剤	坐剤	注射剤
販売名：Paracetamol AbZ 500 mg Tabletten	販売名：ben-u-ron 75 mg Zäpfchen	販売名： Paracetamol B. Braun 10 mg/ml Infusionslösung
2019 年 5 月版	2008 年 12 月 23 日版	2022 年 7 月版
4.2 Dosierung und Art der Anwendung Besondere Patientengruppen *Niereninsuffizienz* Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine Dosisreduktion empfohlen und ein minimales Dosisintervall von 6 Stunden, siehe Tabelle unten. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden. Ohne ärztliche Anweisung ist bei Erwachsenen eine tägliche Dosis von 2 g nicht zu überschreiten. Erwachene	4.2 Dosierung und Art der Anwendung Besondere Patientengruppen Schwere Niereninsuffizienz Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden. 4.3 Gegenanzeigen ben-u-ron darf nicht von Patienten angewendet werden, die überempfindlich gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile sind.	4.2 Dosierung und Art der Anwendung Schwere Niereninsuffizienz Es wird empfohlen, bei der Anwendug von Paracetamol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≦30 ml/min) die Dosis zu reduzieren und den Mindestabstand zwischen den Verabreichungen auf 6 Stunden zu verlängern (siehe Abschnitt5.2). 4.3 Gegenanzeigen ・Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Propacetamolhydrochlorid (Prodrug von Paracetamol) oder eine der in Abschnitt 6.1

Glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10-50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

genannten sonstigen Bestandteile.
・Fälle schwerer hepatozellulärer

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit Vorsicht angewendet werden:
・Schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≦30 ml/min) (seine Abschnitte 4.2 und 5.2)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Niereninsuffizienz:
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10-30 ml/min) ist die Elimination von Paracetamol leicht verzögert, wobei die Eliminationshalbwertszeit zwischen 2 und 5.3 Stunden beträgt.
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Eliminationsgeschwindigkeit der Glucuronid- und Sulfatkonjugate dreimal langsamer als bei gesunden Personen.
Daher wird empfohlen, den Zeitabstand zwischen

		6 Stunden zu verlängern, wenn Paracetamol bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≦30 ml/min) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤
該当なし	該当なし

5. フランス添付文書の記載状況

経口剤	坐剤	注射剤
販売名：PARACETAMOL MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé effervescent	販売名：PANADOL 125 mg, suppositoire	販売名：PARACETAMOL KABI 10 mg/mL, solution pour perfusion
2020 年 6 月 15 日版	2017 年 6 月 7 日版	2023 年 1 月 9 日版
4.2. Posologie et mode d'administration Insuffisance rénale En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés. 4.3. Contre-indications - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un	4.2. Posologie et mode d'administration Insuffisance rénale Les patients qui ont ete diagnostiques comme insuffisants rénaux doivent demander un avis médical avant d'utiliser ce médicament. Chezl'adulte, en cas d'insuffisance rénal et sauf avis medical, il est recommandé de réduire la dose et d'auamenter lintervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :	4.2. Posologie et mode d'administration *Insuffisance rénale* Chez les patients insuffisants rénaux, l'intervalle minimal entre chaque administration doit être modifié selon le schema suivant : Clairance de la créatinine / Intervalle d' administration Clcr ≧50 ml/min / 4 heures Clcr 10-50 ml/min / 6 heures

<table>
<tr>
<td>des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse route.</td>
<td>
<table>
<tr><td>Clairance de la créatinine</td><td>Intervalle d' administration</td></tr>
<tr><td>>10 ml/min</td><td>6 heures</td></tr>
<tr><td><10 ml/min</td><td>8 heures</td></tr>
</table>

4.3 Contre-indications
· Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
・Insuffisance hépatocellulaire sévère.
・Antécédent récent de rectited, d'anites ou de rectrorragies.
</td>
<td>
<table>
<tr><td>Clcr < 10 ml/min</td><td>8 heures</td></tr>
</table>

4.3. Contre-indications
PARACETAMOL KABI est contre-indiqué :
· en cas d'hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol) ou à l'un des excipients,
・en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère.
</td>
</tr>
</table>

29 / 65

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤
販売名：TRAMADOL / PARACETAMOL SANDOZ 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé	該当なし
2022 年 10 月 27 日版	
4.2. Posologie et mode d'administration *Insuffisance rénale / dialyse* L’élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux. Chez ces patients, une augmentation de l’intervalle entre les prises doit être soigneusement évaluée en fonction des besoins du patient. 4.3. Contre-indications ・Hypersensibilité aux substances actives ou à l’un des excipients listés en rubrique 6.1.	

・Intoxication aiguë par l'alcool, les médicaments hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les médicaments psychotropes. ・TRAMADOL / PARACETAMOL SANDOZ ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO (voir rubrique 4.5). ・Insuffisance hépatique sévère. ・Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> TRAMADOL / PARACETAMOL SANDOZ n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml/min).	

6. カナダ添付文書の記載状況

経口剤	坐剤	注射剤
販売名：TYLENOL	販売名：ACET 120 / ACET 160 / ACET 325 / ACET 650	販売名：PrOFIRMEV
2021 年 6 月 15 日版	2022 年 7 月 19 日版	2018 年 1 月 30 日版
Contraindications: Hypersensitivity to acetaminophen or to the ingredients of this formulation (see Dosage Forms, Composition and Packaging). Allergic reactions (primarily skin rash) or reports of hypersensitivity secondary to acetaminophen	2 CONTRAINDICATIONS ・ACET is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation, including any non-medicinal ingredient, or component of the container.	CONTRAINDICATIONS ・OFIRMEV is contraindicated in patients who have previously demonstrated hypersensitivity to acetaminophen, to any ingredient in the formulation, or component of the container (see DOSAGE FORMS, COMPOSITION, AND

are rare and generally are controlled by discontinuation of the drug and, when necessary, symptomatic treatment. Do not use with any other product containing acetaminophen. Warnings and Precautions: Renal： Based on available clinical data, acetaminophen can be used in patients with chronic renal disease without dosage adjustment. Martin [7] found that patients with chronic renal failure had higher plasma concentrations of acetaminophen and the inactive glucuronide and sulfate metabolites than healthy subjects during repeated dosing up to ten days. Several single-dose studies demonstrate accumulation of acetaminophen metabolites in patients with moderate chronic renal failure and in anephric patients 8-10 for whom hemodialysis appeared to be the major route of elimination [11]. The habitual consumption of acetaminophen should be discouraged. If indicated medically, the	For a complete listing, see 6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING.	PACKAGING). ・OFIRMEV is contraindicated in patients with severe hepatic impairment or severe active liver disease <u>Renal</u> Use caution when administering acetaminophen in patients with severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30 mL/min). Longer dosing intervals and/or a reduced total daily dose of acetaminophen may be warranted in these patients.

long-term use of acetaminophen should be supervised by a physician. A National Kidney Foundation position paper notes that physicians preferentially recommend acetaminophen to patients with renal failure because of the bleeding complications associated with ASA in these individuals [12]. Acetaminophen was recommended as the non-narcotic analgesic of choice for episodic use in patients with underlying renal disease		

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤
販売名：TRAMCET	該当なし
2022 年 6 月 7 日版	
CONTRAINDICATIONS TRAMACET (tramadol hydrochloride and acetaminophen) tablets is contraindicated in: ・Patients who are hypersensitive to the active substance (tramadol and acetaminophen) or other opioid analgesics or to any ingredient in the formulation. For a complete listing, see the DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING section of the Product Monograph.	

・Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction (e.g., bowel obstruction or strictures) or any diseases/conditions that affect bowel transit (e.g., ileus of any type). ・Patients with suspected surgical abdomen (e.g., acute appendicitis or pancreatitis). ・Patients with severe hepatic or renal impairment (creatinine clearance of less than 30 mL/min and/or Child-Pugh Class C). ・Patients with mild pain that can be managed with other pain medications. ・Patients with acute or severe bronchial asthma, chronic obstructive airway, or status asthmaticus. ・Patients with acute respiratory depression, elevated carbon dioxide levels in the blood, and cor pulmonale. ・Patients with acute alcoholism, delirium tremens, and convulsive disorders. ・Patients with severe CNS depression, increased cerebrospinal or intracranial pressure, and head injury. ・Patients taking monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (or within 14 days following discontinuation of such therapy). ・Women who are pregnant, nursing or during labour and delivery. ・Any situation where opioids are contraindicated, including acute intoxication with any of the following: alcohol, hypnotics, centrally acting analgesics, opioids or psychotropic drugs. TRAMACET may worsen central nervous system and respiratory depression in these patients. ・Pediatric patients less than 18 years of age who have undergone tonsillectomy and/or adenoidectomy for obstructive sleep apnea syndrome. ・Pediatric patients less than 12 years of age.	

7.　オーストラリア添付文書の記載状況

経口剤	坐剤 ※	注射剤
販売名：Paracetamol 665 mg/tablet	販売名：Panadol Children Suppositories	販売名：PARACETAMOL KABI
2021 年 9 月 28 日版	2020 年 1 月版	2020 年 10 月 8 日版
4.3 CONTRAINDICATIONS Contraindicated in patients with a previous history of hypersensitivity to paracetamol or to any of the excipients. 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE Use in renal impairment Paracetamol should be used with caution in patients with impaired kidney function: Administration of paracetamol to patients with moderate to severe renal impairment may result in accumulation of paracetamol conjugates. Patients who have been diagnosed with kidney impairment must seek medical advice before taking this medication.	2. What should I know before I use Panadol Children Suppositories? Do not use Panadol Children Suppositories if: ・you are allergic paracetamol, or any of the ingredients listed at the end of this leaflet. Always check the ingredients to make sure you can use this medicine. Do not use this medicine if your child is taking any otherprescription or non-prescription medicines containing paracetamol to treat pain, fever, symptoms of cold and flu, or to aid sleep.	4.3 CONTRAINDICATIONS Paracetamol 10 mg/mL solution for infusion is contraindicated: ・In cases of hypersensitivity to paracetamol or to propacetamol hydrochloride (prodrug of paracetamol) or to any of the excipients ・In cases of severe hepatocellular insufficiency ・In patients with hepatic failure or decompensated active liver disease. 4.4 Special Warnings and Precautions for Use <u>Use in renal impairment</u> Paracetamol solution for infusion should be used with caution in cases of severe renal insufficiency (creatinine clearance ≤30 mL/min). 5.2 Pharmacokinetic Properties *Renal impairment* Paracetamol should be administered with caution

		to patients with renal impairment. In cases of severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30 mL/min), the elimination of paracetamol is slightly delayed, the elimination half-life ranging from 2 to 5.3 hours. For the glucuronide and sulphate conjugates, the elimination rate is 3 times slower in subjects with severe renal impairment than in healthy subjects. It is recommended that there be an interval of at least 6 hours between administrations in patients with severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30 mL/min) (see section 4.2 Dose and Method of Administration).

※TGA の HP より添付文書の閲覧ができず、Consumer Medicine Information（CMI）より引用記載。

トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤
販売名：TRAMADOL/PARACETAMOL 37.5/325 (TRAMADOL HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL) TABLETS	該当なし
2021 年 11 月 2 日改訂版	
4.3 CONTRAINDICATIONS ・hypersensitivity to tramadol, paracetamol or to any other components of the tablet, ・acute intoxication with alcohol, hypnotic drugs, centrally-acting analgesics, opioids or psychotropic drugs, ・tramadol/paracetamol tablets should not be administered to patients who are	

receiving monoamine oxidase inhibitors or within two weeks of their withdrawal (see section 4.5 - Interactions with other medicines and other forms of interactions), ・in cases of severe hepatocellular insufficiency ・in patients with severe respiratory disease, acute respiratory disease and respiratory depression ・in patients with hepatic failure or decompensated active liver disease, ・epilepsy not controlled by treatment (see section 4.4 - Special warnings and precautions for use). 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE Use in renal impairment In patients with renal insufficiency the elimination of tramadol is delayed. In these patients prolongation of dosage interval should be carefully considered according to the patient's requirements.	

別添 3

【改訂案：旧記載要領】①アセトアミノフェン（経口剤）（販売名：カロナール原末、同錠 200、同錠 300、同錠 500、同細粒 20%、同シロップ 2%　等）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
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。］	禁忌（次の患者には投与しないこと） （削除） (1)重篤な肝障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］ （削除） (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （削除）
用法・用量に関連する使用上の注意 (1)～(2)（略） （新設）	用法・用量に関連する使用上の注意 (1)～(2)（略） (3)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 300 mg 以下とすること。
慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)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。］	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)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。］

現行	改訂案
(2)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。］ (3)～(4)（略） (5)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。］ (6)心機能異常のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ (7)（略） (8)気管支喘息のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ （新設） (9)～(13)（略）	(2)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。］ (3)～(4)（略） (5)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。］ (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。］ (7)（略） (8)気管支喘息のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ (9)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。］ (10)～(14)（略）

【改訂案：新記載要領】①アセトアミノフェン（経口剤）（販売名：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）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
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。］	2.禁忌（次の患者には投与しないこと） （削除）

現行	改訂案
2.3 重篤な肝障害のある患者 2.4 重篤な腎障害のある患者 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。］ 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。］	2.1 重篤な肝障害のある患者 （削除） 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者 （削除）
7.用法及び用量に関連する注意 7.1～7.4（略） （新設）	7.用法及び用量に関連する注意 7.1～7.4（略） 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 300 mg 以下とすること。
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 9.1.1～9.1.2（略） 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。 9.1.5（略） 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）	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 9.1.1～9.1.2（略） 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。 9.1.5（略） 9.1.6 心機能異常のある患者

現行	改訂案
症状が悪化するおそれがある。 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。 （新設） 9.1.8（略） 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。 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。 9.3～9.8（略）	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。 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。 9.1.9（略） 9.2 腎機能障害患者 （削除） 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。 9.3～9.8（略）

【改訂案：旧記載要領】②アセトアミノフェン（坐剤）（販売名：(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 50 mg、同坐剤小児用 100 mg、同坐剤小児用 200 mg、(3) カロナール坐剤 100、同坐剤 200、同坐剤 400、同坐剤小児用 50　等）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）

現行	改訂案
(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。］	（削除） (1)重篤な肝障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］ （削除） (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （削除）
用法及び用量に関連する使用上の注意 (1)～(2)（略） （新設）	用法及び用量に関連する使用上の注意 (1)～(2)（略） (3)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300 mg以下とすること。
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)～(3)（略） (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)（略）	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［症状が悪化又は再発を促すおそれがある。］ (2)～(3)（略） (4)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。］ (5)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。］ (6)（略）

現行	改訂案
(7)気管支喘息のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ （新設） (8)～(11)（略）	(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。］ (9)～(12)（略）

【改訂案：新記載要領】②アセトアミノフェン（坐剤）（販売名：(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 50 mg、同坐剤小児用 100 mg、同坐剤小児用 200 mg、(3) カロナール坐剤 100、同坐剤 200、同坐剤 400、同坐剤小児用 50　等）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
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。］ 2.2 重篤な肝障害のある患者 2.3 重篤な腎障害のある患者 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。］ 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。］	2.禁忌（次の患者には投与しないこと） （削除） 2.1 重篤な肝障害のある患者 （削除） 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者 （削除）
7.用法及び用量に関連する注意	7.用法及び用量に関連する注意

現行	改訂案
7.1～7.5（略） （新設）	7.1～7.5（略） 7.6 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 300 mg 以下とすること。
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。 9.1.2（略） 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。 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。 （新設） 9.1.5～9.1.7（略） 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。	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 症状が悪化又は再発を促す おそれがある。 9.1.2（略） 9.1.3 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。 9.1.4 気管支喘息のある患者 症状が悪化するおそれがある。 9.1.5 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。 9.1.6～9.1.8（略） 9.2 腎機能障害患者 （削除）

現行	改訂案
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。 9.3～9.8（略）	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。 9.3～9.8（略）

【改訂案：新記載要領】③アセトアミノフェン（注射剤）（販売名：アセリオ静注液 1000 mg バッグ）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
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 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。］ 2.5 重篤な腎障害のある患者 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。］ 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。］	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 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者 （削除）
7.用法及び用量に関連する注意 7.1～7.5（略） （新設）	7.用法及び用量に関連する注意 7.1～7.5（略） 7.6 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

現行	改訂案
	用量はアセトアミノフェンとして 300 mg 以下とすること。
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 9.1.1～9.1.2（略） 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。 9.1.5（略） 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。 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。 （新設） 9.1.8（略） 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重篤な腎障害のある患者	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 9.1.1～9.1.2（略） 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。 9.1.5（略） 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。 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。 9.1.9（略） 9.2 腎機能障害患者 （削除）

現行	改訂案
投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。 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。 9.3～9.8（略）	 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。 9.3～9.8（略）

【改訂案：旧記載要領】④トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤（販売名：トラムセット配合錠　等）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
禁忌（次の患者には投与しないこと） (1)～(5).（略） (6)消化性潰瘍のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ (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。］ (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)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。］ (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、心不全が増悪するおそれがある。］ (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。］ (12)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1)～(5)（略） （削除） (6)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。］ （削除） (7)抜歯後の疼痛患者で、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。］ (8)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
用法及び用量に関連する使用上の注意	用法及び用量に関連する使用上の注意

現行	改訂案
(1)～(2)（略） （新設）	(1)～(2)（略） (3)慢性疼痛患者で、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合は、1回1錠とすること。
慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(7)（略） (8)肝障害又は腎障害、あるいはそれらの既往歴のある患者［肝機能又は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。］ (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進するおそれがある。］ (10)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。］ (11)（略） (12)心機能異常のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ (13)気管支喘息のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ (14)～(16)（略） （新設）	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)～(7)（略） (8)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。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。］ (9)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。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。］ (10)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。］ (11)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。］ (12)（略） (13)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。］ (14)気管支喘息のある患者［症状が悪化するおそれがある。］ (15)～(17)（略） (18)慢性疼痛患者で、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［本剤を用いず、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。アスピリン喘息又は

現行	改訂案
	その既往歴のある患者では、アセトアミノフェンの 1 回あたりの最大用量は 300 mg 以下とすることとされているが、本剤は 1 錠中にアセトアミノフェンを 325 mg 含有している。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。］

【改訂案：新記載要領】④トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤（販売名：トラムセット配合錠　等）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
2.禁忌（次の患者には投与しないこと）	2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
	〈効能共通〉
2.1～2.5（略）	2.1～2.5（略）
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。］	（削除）
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。］	
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。］	2.6 重篤な肝障害のある患者［重篤な転帰をとるおそれがある。］
2.9 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。］	（削除）
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、心不全が増悪するおそれがある。］	2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
	〈抜歯後の疼痛〉
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。］	2.8 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る。］

現行	改訂案
2.12本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
7.用法及び用量に関連する注意 〈非がん性慢性疼痛〉 7.1～7.2（略） （新設）	7.用法及び用量に関連する注意 〈非がん性慢性疼痛〉 7.1～7.2（略） 7.3 アスピリン喘息又はその既往歴のある患者に対して本剤を投与する場合は、1回1錠とすること。
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 9.1.1～9.1.6（略） 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。 9.1.9（略） 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。 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。 9.1.12～9.1.14（略） （新設）	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 〈効能共通〉 9.1.1～9.1.6（略） 9.1.7 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。 9.1.8 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。 9.1.9（略） 9.1.10 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。 9.1.11 気管支喘息のある患者 症状が悪化するおそれがある。 9.1.12～9.1.14（略） 〈非がん性慢性疼痛〉

現行	改訂案
	9.1.15 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 本剤を用いず、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。アスピリン喘息又はその既往歴のある患者では、アセトアミノフェンの 1 回あたりの最大用量は 300 mg 以下とすることとされているが、本剤は 1 錠中にアセトアミノフェンを 325 mg 含有している。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。
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。	9.2 腎機能障害患者 （削除）
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。	9.2.1 腎障害のある患者あるい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。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。
9.3～9.8（略）	9.3～9.8（略）

【改訂案：新記載要領】⑤ジプロフィリン・アセトアミノフェン等配合剤（販売名：カフコデ N 配合錠）

下線部は変更箇所

現行	改訂案
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.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

現行	改訂案
2.2～2.3（略）	2.2～2.3（略）
2.4 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。］	（削除）
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 重篤な肝障害のある患者	2.4 重篤な肝障害のある患者
2.7 重篤な腎障害のある患者	（削除）
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、心不全が増悪するおそれがある。］	
2.10～2.13（略）	2.5～2.8（略）
9.特定の背景を有する患者に関する注意	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 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1～9.1.5（略）	9.1.1～9.1.5（略）
9.1.6 心機能異常のある患者	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。	症状が悪化 又は心不全が増悪 するおそれがある。
9.1.7～9.1.8（略）	9.1.7～9.1.8（略）
9.1.9 消化性潰瘍の既往歴のある患者	9.1.9 消化性潰瘍 又はそ 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。	症状が悪化又は 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	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。	症状が悪化又は再発を促す おそれがある。
9.1.11～9.1.17（略）	9.1.11～9.1.17（略）

現行	改訂案
（新設）	9.1.18 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。
9.2 腎機能障害患者	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。	（削除）
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。	9.2.1 腎機能障害また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。
9.3～9.8（略）	9.3～9.8（略）

別添 4

「消化性潰瘍のある患者」公表文献検索条件

[国内文献]

・医中誌

検索実施日：2022 年 3 月 16 日

検索式：

#1 Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン/AL or パラセタモール/AL or Acetaminophen/AL or Acetominophen/AL or Acetaminofen/AL or "Acetyl Aminophenol"/AL or "Acetyl-Aminophenol"/AL or Paracetamol/AL or APAP/AL

件数：7,985 件

#2 消化性潰瘍/TH or 消化性潰瘍/AL or 消化潰瘍/AL or 胃十二指腸潰瘍/AL or ストレス潰瘍/AL or "Peptic Ulcer"/AL or "Gastroduodenal Ulcer"/AL

件数：49,122 件

#3 #1 and #2

件数：114 件

#4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not (CK=イヌ,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏胚,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物)))

件数：113 件

#5 (#4 not (消化性潰瘍/TH and SH=化学的誘発)) or (#4 and (消化性潰瘍/TH and SH=合併症))

合計件数：42 件

[海外文献]

・MEDLINE

検索実施日：2022 年 3 月 16 日

検索式：

L1 19617 SEA ACETAMINOPHEN+NT/CT

L2 31902 SEA ACETAMINOPHEN?OR ACETOMINOPHEN? OR ACETAMINOFEN?ORPARA(W)ACETYL(W)AMINOPHENOL? OR ACETYL(1W)AMINOPHENOL? OR PARACETAMOL? OR APAP

L3 80095 SEA PEPTIC ULCER+NT/CT

L4 72821 SEA (PEPTIC? OR ?GASTRL? OR ?DUODENAL?)(2A)ULCER?

L5 175 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4)

L6 132 SEA L5/HUMAN

L7 89 SEA (L6 NOT L3(L)CI/CT) OR (L6 AND L3(L)CO/CT)

L8 89 SEA L7 NOT (MURINE? OR MICE? OR MOUSE? OR ANIMAL? OR DOG# OR MONKEY? OR CYNOMOLGUS?)/TI

L9 QUE INDUCE? OR PREVENT? OR (ADVERSE? OR SIDE?)(2A)(EVENT? OR EFFECT? OR REACT? OR OUTCOM? OR RESPON?)

L10 76 SEA L8 NOT ((INDUCE?/TI OR PREVENT?/TI OR (ADVERSE?/TI OR SIDE?/TI)(2A)(EVENT?/TI OR EFFECT?/TI OR REACT?/TI OR OUTCOM?/T I OR RESPON?/TI)) OR L9(2A)L4 OR L2(2A)L9 OR (EXCLUD? OR RISK#
OR TOXIC?)(2A)L4 OR L2(4A)(?TOXIC? OR POISON?))

合計件数：76 件

「重篤な血液の異常のある患者」公表文献検索条件

[国内文献]

・医中誌

検索実施日：2022 年 8 月 22 日

検索式：

#1 Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン/AL or パラセタモール/AL or Aceta-minophen/AL or Acetominophen/AL or Acetaminofen/AL or "Acetyl Aminophe-nol"/AL or "Acetyl-Aminophenol"/AL or Paracetamol/AL or APAP/AL

件数：8,202 件

#2 血液疾患/TH or 血液異常/AL or 血液の異常/AL or 血液が異常/AL or 血液に異常/AL or 血液における異常/AL or 血液での異常/AL or 血液上の異常/AL or 血液学的異常/AL or 血液学的な異常/AL or 血液疾患/AL or 血液の疾患/AL or 血液に疾患/AL or 血液学的疾患/AL or 血液病/AL or 血液障害/AL or 血液の障害/AL or 血液に障害/AL or Dysemia/AL or Hematodyscrasia/AL or hemodyscrasia/AL or hemo-pathy/AL or "Haematological disease"/AL or "Haematological disorder"/AL or "Haematological Dyscrasia"/AL or "Hematological disease"/AL or "Hematological disorder"/AL or "Hematological Dyscrasia"/AL or "Hematologic disease"/AL or "Hematologic disorder"/AL or "Hematologic Dyscrasia"/AL or "blood disease"/AL or "blood disorder"/AL or "blood Dyscrasia"/AL or "Hemic disease"/AL or "Hemic disorder"/AL or "Hemic Dyscrasia"/AL

件数：263,626 件

#3 #1 and #2

件数：202 件

#4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not (CK=イヌ,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏胚,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物)))

件数：197 件

#5 (#4 not (血液疾患/TH and SH=化学的誘発)) or (#4 and (血液疾患/TH and SH=合併症))

件数：122 件

#6 危篤/TH or 重篤/AL or 重症/AL or 重大/AL or 重度/AL or 重病/AL or 生命の危/AL or 生命を脅/AL or critical/AL or serious/AL or severe/AL or life-threatening/AL or grave/AL
件数：395,105 件
#7 #5 and #6
件数：20 件
#8 #5 not #7
件数：102 件
合計件数：122 件

[海外文献]
・MEDLINE
検索実施日：2022 年 8 月 22 日
検索式：
L1 20008 SEA ACETAMINOPHEN+NT/CT
L2 32624 SEA ACETAMINOPHEN? OR ACETOMINOPHEN? OR ACETA MINOFEN? OR PARA(W)ACETYL(W)AMINOPHENOL? OR ACETYL(1W)AMINOPHENOL? OR PARACETAMOL? OR APAP
L3 600114 SEA HEMATOLOGIC DISEASES+NT/CT
L4 73004 SEA DYSEMIA? OR HEMATODYSCRASIA? OR HEMODYSCRASIA? OR HEMOPATHY? OR (HAEMATOLOG? OR HEMATOLOG? OR BLOOD? OR HEMIC#)(2A)(DISEASE? OR DISORDER? OR DYSCRASIA?)
L5 430 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4)
L6 383 SEA L5/HUMAN
L7 201 SEA (L6 NOT (L1(L)(AE OR TO OR PO)/CT OR L3(L)CI/CT)) OR (L6 AND L3(L)CO/CT)
L8 QUE CRITICAL? OR SERIOUS? OR SEVERE? OR LIFE(W)THREATENING? OR GRAVE?

L9 58 SEA L7 AND L8

L10 143 SEA L7 NOT L9

合計件数：201 件

「重篤な腎障害のある患者」公表文献検索条件

[国内文献]

・医中誌

検索実施日：2022 年 3 月 16 日

検索式：

#1 Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン /AL or パラセタモール /AL or Acetaminophen/AL or Acetominophen/AL or Acetaminofen/AL or "Acetyl Aminophenol"/AL or "Acetyl-Aminophenol"/AL or Paracetamol/AL or APAP/AL

件数：7,985 件

#2 腎臓疾患/TH or 腎不全/AL or 腎臓不全/AL or 腎機能低下/AL or 腎臓機能低下/AL or 腎の機能低下/AL or 腎臓の機能低下/AL or 腎障害/AL or 腎臓障害/AL or 腎臓病/AL or 腎疾患/AL or 腎臓疾患/AL or 腎機能異常/AL or 腎臓機能異常/AL or 腎機能不全/AL or 腎臓機能不全 /AL or ネフロパシー /AL or nephropath/AL or "renal dysfunction"/AL or "renal impairment"/AL or "renal damage"/AL or "renal disorder"/AL or "kidney impairment"/AL or "kidney damage"/AL or "kidney disorder"/AL or "renal failure"/AL or "renal insufficiency"/AL or "kidney failure"/AL or "kidney dysfunction"/AL or "impaired renal function"/AL

件数：462,772 件

#3 #1 and #2

件数：488 件

#4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not (CK=イヌ,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏胚,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物)))

件数：462 件

#5 (#4 not (腎臓疾患/TH and SH=化学的誘発)) or (#4 and (腎臓疾患/TH and SH=合併症))

件数：260 件

#6 危篤/TH or 重篤/AL or 重症/AL or 重大/AL or 重度/AL or 重病/AL or 生命の危/AL or 生命を脅/AL or critical/AL or serious/AL or severe/AL or life-threatening/AL or grave/AL
件数：388,327 件
#7 #5 and #6
件数：23 件
#8 #5 not #7
件数：237 件
合計件数：260 件

[海外文献]
・MEDLINE
検索実施日：2022 年 3 月 16 日
検索式：
L1 19617 SEA ACETAMINOPHEN+NT/CT
L2 31902 SEA ACETAMINOPHEN? OR ACETOMINOPHEN? OR ACETAMINOFEN? OR PARA(W)ACETYL(W)AMINOPHENOL? OR ACETYL(1W)AMINOPHENOL? OR PARACETAMOL? OR APAP
L3 548945 SEA KIDNEY DISEASES+NT/CT
L4 378531 SEA (RENAL? OR KIDNEY?)(2A)(IMPAIR? OR FAILURE? OR INSUFFICIENC ? OR DYSFUNCT? OR DAMAGE? OR DISORDER? OR INJUR?) OR NEPHROPATH ?
L5 1210 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4)
L6 884 SEA L5/HUMAN
L7 502 SEA (L6 NOT L3(L)CI/CT) OR (L6 AND L3(L)CO/CT)
L8 501 SEA L7 NOT (MURINE? OR MICE? OR MOUSE? OR ANIMAL? OR DOG# OR MONKEY? OR CYNOMOLGUS?)/TI

L9 QUE INDUCE? OR PREVENT? OR (ADVERSE? OR SIDE?)(2A)(EVENT? OR EFFECT? OR REACT? OR OUTCOM? OR RESPON?)

L10 335 SEA L8 NOT ((INDUCE?/TI OR PREVENT?/TI OR (ADVERSE?/TI OR SIDE?/TI)(2A)(EVENT?/TI OR EFFECT?/TI OR REACT?/TI OR OUTCOM?/T I OR RESPON?/TI)) OR L9(2A)L4 OR L2(2A)L9 OR (EXCLUD? OR RISK# OR TOXIC?)(2A)L4 OR L2(4A)(?TOXIC? OR POISON?))

L11 QUE CRITICAL? OR SERIOUS? OR SEVERE? OR LIFE(W)THREATENING? OR GRAVE?

L12 19 SEA L10 AND L4(5A)L11

L13 316 SEA L10 NOT L12

合計件数：335 件

「重篤な心機能不全のある患者」公表文献検索条件

[国内文献]

・医中誌

検索実施日：2022 年 3 月 16 日

検索式：

#1 Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン /AL or パラセタモール /AL or Acetaminophen/AL or Acetominophen/AL or Acetaminofen/AL or "Acetyl Aminophenol"/AL or "Acetyl-Aminophenol"/AL or Paracetamol/AL or APAP/A

件数：7,985 件

#2 心不全/TH or 心不全/AL or 心臓機能不全/AL or 心機能不全/AL or 不全心/AL or 心代償不全/AL or 心臓代償不全/AL or "Heart Failure"/AL or "Cardiac Failure"/AL or "Congestive Failure"/AL

件数：88,816 件

#3 #1 and #2

件数：43 件

#4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not (CK=イヌ,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏胚,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物)))

件数：42 件

#5 (#4 not (心不全/TH and SH=化学的誘発)) or (#4 and (心不全/TH and SH=合併症))

件数：41 件

#6 危篤/TH or 重篤/AL or 重症/AL or 重大/AL or 重度/AL or 重病/AL or 生命の危/AL or 生命を脅/AL or critical/AL or serious/AL or severe/AL or life-threatening/AL or grave/AL

件数：388,327 件

#7 #5 and #6

件数：5 件

#8 #5 not #7

件数：36 件

合計件数：41 件

[海外文献]

・MEDLINE

検索実施日：2022 年 3 月 16 日

検索式：

L1 19617 SEA ACETAMINOPHEN+NT/CT

L2 31902 SEA ACETAMINOPHEN? OR ACETOMINOPHEN? OR ACETAMINOFEN? OR PARA(W)ACETYL(W)AMINOPHENOL? OR ACETYL(1W)AMINOPHENOL? OR PARACETAMOL? OR APAP

L3 135911 SEA HEART FAILURE+NT/CT

L4 246990 SEA (HEART? OR CARDI? OR CONGESTIV?)(2A)FAILUR?

L5 99 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4)

L6 85 SEA L5/HUMAN

L7 79 SEA (L6 NOT L3(L)CI/CT) OR (L6 AND L3(L)CO/CT)

L8 79 SEA L7 NOT (MURINE? OR MICE? OR MOUSE? OR ANIMAL? OR DOG# OR MONKEY? OR CYNOMOLGUS?)/TI

L9 QUE INDUCE? OR PREVENT? OR (ADVERSE? OR SIDE?)(2A)(EVENT? OR EFFECT? OR REACT? OR OUTCOM? OR RESPON?)

L10 53 SEA L8 NOT ((INDUCE?/TI OR PREVENT?/TI OR (ADVERSE?/TI OR SIDE?/TI)(2A)(EVENT?/TI OR EFFECT?/TI OR REACT?/TI OR OUTCOM?/T I OR RESPON?/TI)) OR L9(2A)L4 OR L2(2A)L9 OR (EXCLUD? OR RISK# OR TOXIC?)(2A)L4 OR L2(4A)(?TOXIC? OR POISON?))

L11 QUE CRITICAL? OR SERIOUS? OR SEVERE? OR LIFE(W)THREATENING? OR GRAVE?

L12 2 SEA L10 AND L4(5A)L11

L13 51 SEA L10 NOT L12
合計件数：53 件

「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」公表文献検索条件

[国内文献]

・医中誌

検索実施日：2022 年 8 月 22 日

検索式：

#1 Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン/AL or パラセタモール/AL or Aceta-minophen/AL or Acetominophen/AL or Acetaminofen/AL or "Acetyl Aminophe-nol"/AL or "Acetyl-Aminophenol"/AL or Paracetamol/AL or APAP/AL

件数： 8,202 件

#2 アスピリン喘息/TH or アスピリン喘息/AL or アスピリン誘導性喘息/AL or アスピリン誘導喘息/AL or アスピリン誘発性喘息/AL or アスピリン誘発喘息/AL or アスピリン感受性喘息/AL or Aspirin 喘息/AL or "Aspirin-Induced Asthma"/AL or "Aspirin Induced Asthma"/AL or "Aspirin-asthma"/AL or "Aspirin asthma"/AL or "Aspirin-sensitive asthma"/AL or "Aspirin sensitive asthma"/AL or "Asthma as-pirin-sensitive"/AL or "Asthma aspirin sensitive"/AL

件数：1,971 件

#3 非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息/AL or 非ステロイド性消炎鎮痛剤誘発性喘息/AL or 非ステロイド性消炎鎮痛剤誘発喘息/AL or 非ステロイド性消炎鎮痛剤の喘息/AL or 非ステロイド性消炎鎮痛剤を原因とした喘息/AL or NSAID による喘息/AL or NSAID 誘発性喘息/AL or NSAID 誘発喘息/AL or NSAID の喘息/AL or NSAID を原因とした喘息/AL or NSAIDs による喘息/AL or NSAIDs 誘発性喘息/AL or NSAIDs 誘発喘息/AL or NSAIDs の喘息/AL or NSAIDs を原因とした喘息/AL or NSAID 過敏性喘息/AL or NSAID 過敏喘息/AL or NSAID 誘発性喘息/AL or NSAID 誘発喘息/AL or NSAIDs 過敏性喘息/AL or NSAIDs 過敏喘息/AL or NSAIDs 誘発性喘息/AL or NSAIDs 誘発喘息/AL or "NSAID-induced Asthma"/AL or "NSAID induced Asthma"/AL or "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-induced Asthma"/AL or "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs induced Asthma"/AL or "Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-induced Asthma"/AL

件数：59 件

#4 #1 and (#2 or #3)

件数：70 件
#5 ((#4 and CK=ヒト) or (#4 not (CK=イヌ,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏胚,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物)))
件数：70 件
#6 (#5 not (アスピリン喘息/TH and SH=化学的誘発)) or (#5 and (アスピリン喘息/TH and SH=合併症))
合計件数：67 件

[海外文献]
・MEDLINE
検索実施日：2022 年 8 月 22 日
検索ソース：MEDLINE
検索式：
L1 20008 SEA ACETAMINOPHEN+NT/CT
L2 32624 SEA ACETAMINOPHEN? OR ACETOMINOPHEN? OR ACETA-MINOFEN? OR PARA(W)ACETYL(W)AMINOPHENOL? OR ACE-TYL(1W)AMINOPHENOL? OR PARACETAMOL? OR APAP
L3 460 SEA ASTHMA, ASPIRIN-INDUCED+NT/CT
L4 1623 SEA ASTHMA?(2A)(ASPIRIN? OR NSAID# OR NON(W)STEROIDAL?(3A)ANTI(W)INFLAMMATOR?(3A)DRUG#)
L5 31 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4)
L6 31 SEA L5/HUMAN
合計件数：31 件