

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2013に準拠して作成

解熱鎮痛剤
カロナール[®]錠200
カロナール[®]錠300
カロナール[®]錠500
CALONAL [®] Tab. 200・300・500
(アセトアミノフェン錠)

剤形	錠剤			
製剤の規制区分	劇薬（錠200、錠300を除く）			
規格・含量	カロナール錠200：1錠中（日局）アセトアミノフェン200mg カロナール錠300：1錠中（日局）アセトアミノフェン300mg カロナール錠500：1錠中（日局）アセトアミノフェン500mg			
一般名	和名：アセトアミノフェン、パラセタモール 洋名：Acetaminophen、Paracetamol			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠200	2003年7月1日 （販売名変更による）	2004年7月9日 （販売名変更による）	1996年7月8日
	錠300	2003年3月14日	2003年7月4日	2003年7月9日
	錠500	2014年9月26日	2014年11月28日	2015年2月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社			
担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 学術部 電話：0120-050-763 F A X：03-6264-3549 医療関係者向けホームページ http://www.ayumi-pharma.com/med			

本I Fは2016年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「I F 記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
8. 溶出性	7
9. 生物学的試験法	7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
11. 製剤中の有効成分の定量法	7
12. 力価	7
13. 混入する可能性のある夾雑物	7
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
15. 刺激性	8
16. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. トランスポーターに関する項目	22
8. 透析等による除去率	22

目次

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	24
8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	27
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	29
1. 薬理試験	29
2. 毒性試験	29
Ⅹ. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分	31
2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	33
17. 保険給付上の注意	33
X I. 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35
X II. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III. 備考	37
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アセトアミノフェンは1893年に von Mering により初めて医薬品として用いられた。しかし、それが1949年にアセトアニリドとフェナセチンの両者の主要な活性代謝物として認められて以来、解熱鎮痛薬として初めて広く使用されるようになった。

従来、経口の医療用医薬品として繁用されている剤形は散剤であったが、アセトアミノフェンの苦味や秤量・服用のしにくさが指摘されていた。そこで、汎用性の高い錠剤を検討し、コロナール錠を1996年3月14日に承認を取得し、同年7月8日より発売開始した。その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（厚生労働省医薬発第935号、2000年9月19日）に基づき、2003年7月1日にコロナール錠200として販売名を変更して承認を取得し、2004年7月9日に薬価基準収載された。

一方、コロナール錠300は成人に対するアセトアミノフェンの用法・用量の最低用量にあわせ、服用しやすくするために設計され、2003年3月14日に承認を取得し、同年7月4日に薬価基準収載され、7月9日に発売開始した。

その後、小児及び成人の用法・用量、効能・効果について一部改訂された。

アセトアミノフェンは小児の発熱や痛みに対しての第一選択薬として広く用いられているが、国内においては小児薬用量のある製剤とない製剤があり使いにくいことから、日本外来小児科学会の働きかけにより厚生労働省の「小児薬物療法検討会議」で国内外の使用実態やエビデンスを踏まえ検討した結果、「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（薬食審査発第0328001号、2007年3月28日）が発出され、これに基づいて承認申請を行い、2007年9月28日に小児科領域における「効能・効果」及び「用法及び用量」について承認された。

アセトアミノフェンの成人における国際的な用法・用量は、「1回500～1000mgを4～6時間ごとに投与し、1日最大4000mgとする」が標準的であるが、国内においては医療用のアセトアミノフェン製剤としてこれまで承認されていた成人における用法・用量は、「成人には1回300～500mg、1日900～1500mg」とされており、諸外国と比較して著しく低い用量であったことから、2005年11月に日本疼痛学会並びに日本ペインクリニック学会より厚生労働省へ「アセトアミノフェンの鎮痛における薬物適応外使用に関する是正要望書」が提出された。昭和薬品化工株式会社は1999年2月1日付 研第4号・医薬審第104号 厚生労働省健康政策局研究開発振興課長・厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の適用条件に該当すると判断し、関連会社を代表して適応外使用の実態を調査すると共に国内外の既存文献を収集して2009年11月に申請資料を提出し、2011年1月21日に用量拡大ならびに効能追加（変形性関節症）について承認された。

この承認に伴い付与された「承認条件」（本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた高用量で長期投与を行う医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。）に基づき、アセトアミノフェンの高用量（1日2400mg～4000mg）での長期投与（4週間以上）による肝機能への影響について特定使用成績調査を実施し、結果を提出した。これを受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が資料について審査を行い、その審査結果が厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において報告（2014年9月5日）された。この部会にて「承認条件」を満たしていることが確認されたことから、厚生労働省医薬食品局審査管理課より「承認条件」削除の事務連絡（2014年9月5日付）を受領した。この「承認条件」の解除に伴いアセトアミノフェン高含量製剤としてコロナール錠500は2014年9月26日に承認を取得し、同年11月28日に薬価基準収載され、2015年2月12日に発売開始した。

その後、2015年12月に昭和薬品化工株式会社からあゆみ製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)アセトアミノフェン原末の苦味を抑えて服用しやすくするため、錠剤としている。
- (2)コロナール錠200は錠剤に割線を入れることで、小児及び成人用量に対応できている。
- (3)コロナール錠300は成人に対する用量の最低用量に対応できている。
- (4)コロナール錠500はアセトアミノフェン高含量製剤として、成人の鎮痛領域で高用量服用する際に既存製剤より少ない錠数で服用できる。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カロナール[®]錠 200、カロナール[®]錠 300、カロナール[®]錠 500

(2) 洋名

CALONAL[®] Tab. 200、CALONAL[®] Tab. 300、CALONAL[®] Tab. 500

(3) 名称の由来

「熱や痛みがとれて軽く、楽になる」の意味

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アセトアミノフェン（JAN）、パラセタモール（INN）

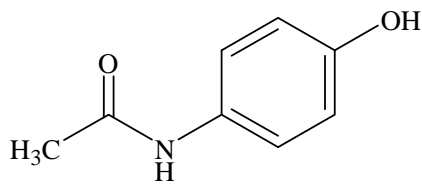
(2) 洋名（命名法）

Acetaminophen（JAN）、Paracetamol（INN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

5. 化学名（命名法）

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS登録番号

103-90-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

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。

(3) 吸湿性¹⁾

25°C、相対湿度 90%以上で、ごくわずかに吸湿する。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点¹⁾

169~172°C

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa=9.5 (25°C)

(6) 分配係数³⁾

Pow=0.8

(7) その他の主な示性値

1) 紫外外部吸収²⁾

245nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 661$, 0.1N 塩酸)

257nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 715$, 0.1N 水酸化ナトリウム)

2) 赤外吸収における主な吸収体の波数と帰属¹⁾

3325 cm^{-1} : νNH , 1655 cm^{-1} : 第二アミドの $\nu\text{C}=\text{O}$, 1610 cm^{-1} : $\nu\text{C}=\text{C}$,

1565 cm^{-1} : δNH , 1505 cm^{-1} : $\nu\text{C}=\text{C}$, 1260 cm^{-1} : $\nu\text{C}-\text{H}$, 1225 cm^{-1} :

フェノールの $\nu\text{C}-\text{O}$, 840 cm^{-1} : ベンゼン環の δCH (面外)

3) 溶液の液性

飽和水溶液 pH 4.12~5.85⁴⁾

安定な pH 域 pH 5~6⁵⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 水溶液中の安定性

アセトアミノフェンの水溶液中での分解は特殊酸-塩基触媒反応であり、それはアセトアミノフェン濃度に関して一次反応であり、又水素イオン濃度に関しても一次反応であり、その pH-profile は図のとおりである。分解の半減期は 25°C、pH5 において 19.8 年、pH6 においては 21.8 年と計算された⁵⁾。

また、1%水溶液をアンプルに封入し、80°C加熱、6ヵ月後の残存率は 87.6%であった⁶⁾。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

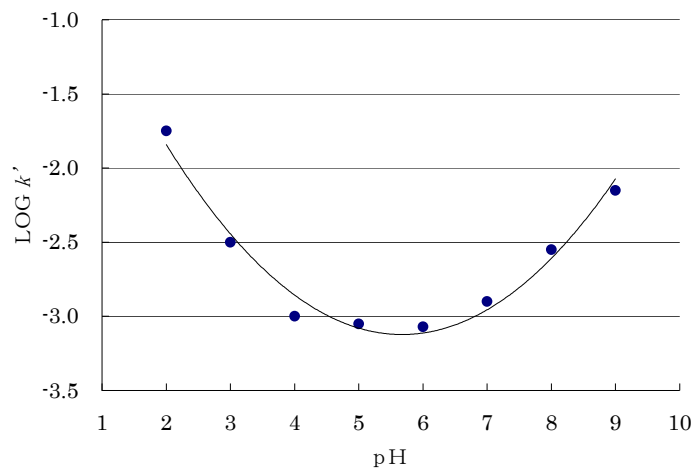


図 LOG k'、pH に対する加水分解反応定数 (90°C)

(2) 光に対する安定性⁶⁾

1%水溶液をアンプルに封入し、紫外線照射6ヵ月後の残存率は98.5%であった。

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

(日局)アセトアミノフェンの確認試験による。

4. 有効成分の定量法¹⁾




(日局)アセトアミノフェンの定量法による。

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の別、外観及び性状

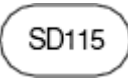


《コロナール錠 200》

表面	裏面	側面	大きさ	性状
			直径：10.0mm 厚さ：3.3mm 重量：300mg	白色割線入り錠剤で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。

《コロナール錠 300》

表面	裏面	側面	大きさ	性状
			直径：10.0mm 厚さ：4.0mm 重量：375mg	白色の素錠で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。

《コロナール錠 500》

表面	裏面	側面	大きさ	性状
			長径：17.5mm 短径：7.5mm 厚さ：5.3mm 重量：560mg	白色のカプレット素錠である。

(2) 製剤の物性

日局・一般試験法・質量偏差試験法により試験するとき、この規格に適合する。

(3) 識別コード

《コロナール錠 200》 SD112

《コロナール錠 300》 SD113

《コロナール錠 500》 SD115

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

規格：1錠中、(日局) アセトアミノフェン 200mg、300mg 又は 500mg を含有する。

(2) 添加物

《コロナール錠 200、コロナール錠 300》

乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、香料

《コロナール錠 500》

ステアリン酸、アルファー化デンプン、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

《コロナール錠 200》^{7、8)}

保存条件		保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	最終包装品	3年	(1), (2), (3), (4), (5)	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP (硬質塩化ビニルフィルム、アルミ箔)	6ヵ月	(1), (2), (3), (4) (5), (6), (7)	変化なし
苛酷試験	40℃	無包装状態でガラス瓶 (遮光密栓)	3ヵ月	(1), (4), (5), (8)	変化なし
	25℃、75%RH	無包装状態でガラス瓶 (遮光開放)	3ヵ月		変化なし
	総照射量 120万 Lux・hr	無包装状態でガラスシャーレ (密栓)	—		変化なし
	25℃、75%RH	粉碎状態でガラス瓶 (遮光開放)	3ヵ月		(1), (5), (9)

測定項目：(1)性状、(2)確認試験（呈色反応、紫外可視吸光度測定）、(3)質量偏差試験、(4)溶出試験、(5)定量、(6)崩壊試験、(7)水分含量、(8)硬度試験、(9)質量

《コロナール錠 300》^{9、10)}

保存条件		保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP (硬質塩化ビニルフィルム、アルミ箔)	3年	(1), (2), (3), (4), (5), (6)	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP (硬質塩化ビニルフィルム、アルミ箔)	6ヵ月		変化なし
過酷試験	40℃	無包装状態でガラス瓶 (遮光密栓)	3ヵ月	(1), (5), (6), (7)	変化なし
	25℃、75%RH	無包装状態でガラス瓶 (遮光開放)	3ヵ月		変化なし
	総照射量 120万 Lux・hr	無包装状態でガラスシャーレ (密栓)	—		変化なし
	25℃、75%RH	粉碎状態でガラス瓶 (遮光開放)	3ヵ月		(1), (6), (9)

測定項目：(1)性状、(2)確認試験（呈色反応、紫外可視吸光度測定）、(3)水分含量、(4)質量偏差試験、(5)溶出試験、(6)定量、(7)硬度試験、(9)質量

《カロナル錠 500》^{11、12)}

保存条件		保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP（硬質塩化ビニルフィルム、アルミ箔）	3年	(1), (2), (3), (4), (5)	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP（硬質塩化ビニルフィルム、アルミ箔）	6ヵ月		変化なし
過酷試験	40℃	無包装状態でガラス瓶（遮光気密）	3ヵ月	(1), (4), (5), (6)	変化なし
	25℃、75%RH	無包装状態でガラス瓶（遮光開放）	3ヵ月		変化なし
	総照射量 120万 Lux・hr	無包装状態でガラスシャーレ（気密）	—		変化なし
	25℃、75%RH	粉碎状態でガラス瓶（遮光開放）	3ヵ月		(1), (5), (7)

測定項目：(1)性状、(2)確認試験（呈色反応、紫外可視吸光度測定）、(3)製剤均一性、(4)溶出性、(5)定量、(6)硬度、(7)質量変化

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性¹³⁾

日本薬局方外医薬品規格第三部「アセトアミノフェン錠」の溶出試験に準じて試験を行うとき、溶出規格に適合する。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法¹⁾

(1) 塩化鉄（III）試液による呈色反応。

(2) 日局・一般試験法・紫外可視吸収度測定法により、吸収スペクトルを測定する。

吸収極大 240～246nm

10. 製剤中の有効成分の定量法¹⁾

日局・一般試験法・液体クロマトグラフ法の内標準法により定量する。

1錠中のアセトアミノフェン（ $C_8H_9NO_2$ ）の量（mg）

=アセトアミノフェン標準品の量（mg）×QT/QS×W5/WT×1/5

(1) 充填剤 オクタデシルシリル化シリカゲル

(2) 検出器 紫外吸光光度計（測定波長 254nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

4-アミノフェノール

ジアセチル-4-アミノフェノール

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛
頭痛，耳痛，症候性神経痛，腰痛症，筋肉痛，打撲痛，捻挫痛，月経痛，分娩後痛，がんによる疼痛，歯痛，歯科治療後の疼痛，変形性関節症
- (2) 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)
- (3) 小児科領域における解熱・鎮痛

2. 用法及び用量

効能又は効果(1)の場合

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

効能又は効果(2)の場合

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

効能又は効果(3)の場合

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

- (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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

<参考>

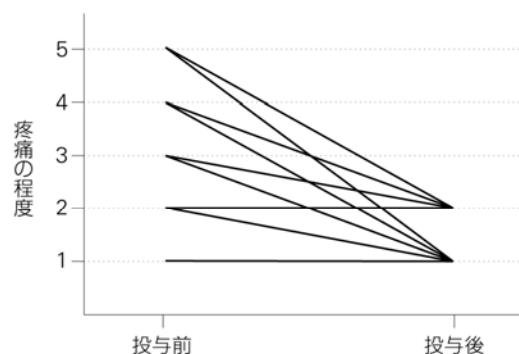
- (1) がん疼痛に対するアセトアミノフェンの鎮痛効果^{1,4)}

がん疼痛患者計20例に対し，アセトアミノフェン1回600～900mgを3～4回，1日2400～3600mgを

V. 治療に関する項目

経口投与し、判定不能の2例を除くすべての症例で鎮痛効果が認められた。骨転移痛においても8症例中6症例に鎮痛効果が認められた。胃腸障害・その他の副作用は認められなかった。

疼痛の程度 前→後	例数
1→1	1
2→1	5
2→2	1(判定不能)
3→1	5
3→2	3
4→1	1
4→2	2
5→1	1(判定不能)
5→2	1
合計	20

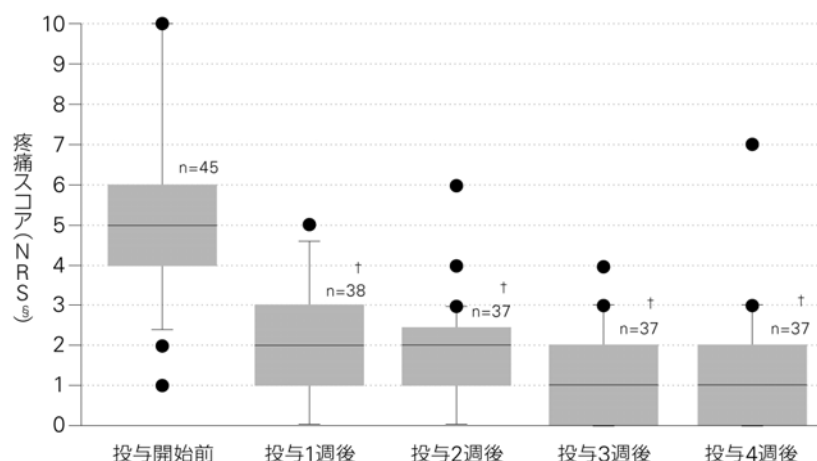


※：疼痛の程度：5：耐えられないほど痛い、4：強く痛い、3：中くらいに痛い、2：少し痛い、1：ほとんど痛みを感じない

図 疼痛の程度

(2) WHO方式がん疼痛治療ガイドラインの推奨量によるアセトアミノフェン¹⁵⁾

がん疼痛患者 45 例に対し、アセトアミノフェン 1 日投与開始量 2757.0±504.1mg、維持量 2900.0±438.8mg を 4 週間投与し、全症例において疼痛の程度は有意に低下していた。肝機能・腎機能の悪化はみられなかった。



§：Numeric rating scale (NRS)：無痛 (0) - 想像できる最悪の痛み (10) の整数11段階疼痛スコア。

†：p<0.0001 vs 投与開始時NRS (Wilcoxon符号付順位検定)、欠損値はloss of data法で処理

図 WHO ガイドラインの推奨用量が処方されたがん疼痛 45 例における鎮痛成績

(3) 腰痛症に対するアセトアミノフェン (カロナール) の効果¹⁶⁾

腰痛症患者 10 例に対し、アセトアミノフェン錠 1 回 300~900mg を 1 日 3 回、1 日 900~2700mg を投与し、治療前の VAS 値の平均 7.00 に比べ治療後のそれは 2.85 と大きく改善した。安全性に問題のあった症例はなかった。

(4) 下顎埋伏智歯抜歯術後の疼痛に対するアセトアミノフェン (カロナール) の臨床効果¹⁷⁾

下顎埋伏智歯抜歯術後患者 33 例に、プラセボ (n=7)、アセトアミノフェン 1000mg (n=8)、アセトアミノフェン 500mg (n=10) を単回投与した。VAS ペインスコアは、プラセボ、アセトアミノフェン 500mg、アセトアミノフェン 1000mg の順であった。なお、副作用は認められなかった。

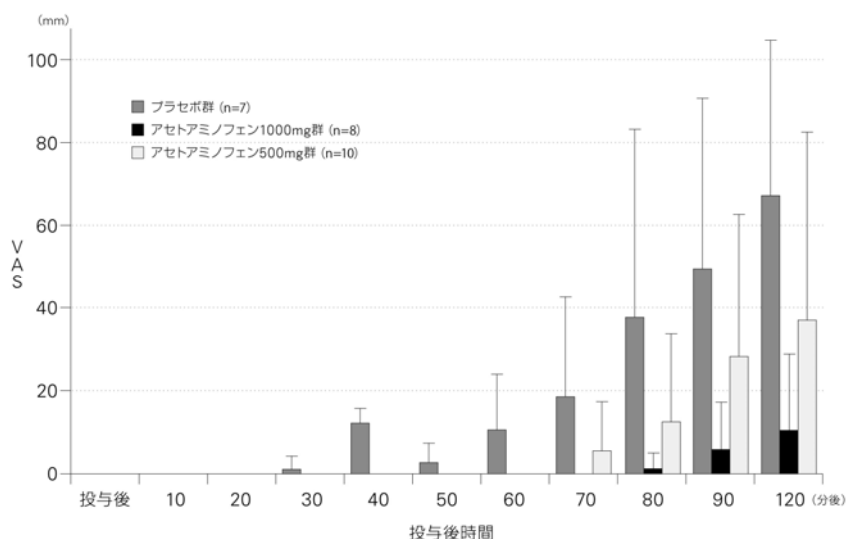


図 VAS ペインスコア (平均値±標準偏差) [改変]

(5) AT161(カロナール錠)の臨床効果および安全性の検討¹⁸⁾

歯痛及び抜歯後の疼痛を有する患者 32 例に対し、カロナール錠 200 を 2 錠 (アセトアミノフェンとして 400mg) 頓用した。

副作用として、軽度の頭重感・胃部不快感各 1 例であったが、いずれも処置を必要とせず回復した。

対象疾患	歯痛	抜歯後の疼痛
有効率 (有効以上)	5/7 (71.4%)	14/25 (56.0%)

(6) 感冒による頭痛、発熱に対する AT161(カロナール錠)の臨床効果¹⁹⁾

感冒による発熱、頭痛等の疼痛を有する患者 29 名 (34 例) に対し、カロナール錠 200 を 2 錠 (アセトアミノフェンとして 400mg) 頓用した。

副作用として、軽度のむかつき・眠気各 1 例、中等度の唾液分泌 1 例の 3 例がみられたが、いずれも処置を必要とせず回復した。

対象疾患	発熱	頭痛等の疼痛
有効率 (有効以上)	4/6 (66.7%)	21/23 (75.0%)

(7) 感冒による発熱・頭痛に対する AT161(カロナール錠)の臨床効果および安全性の検討²⁰⁾

感冒による発熱、頭痛等の疼痛を有する患者 21 例に対し、カロナール錠 200 を 2 錠 (アセトアミノフェンとして 400mg) 頓用した。なお、副作用と思われる症例は認められなかった。

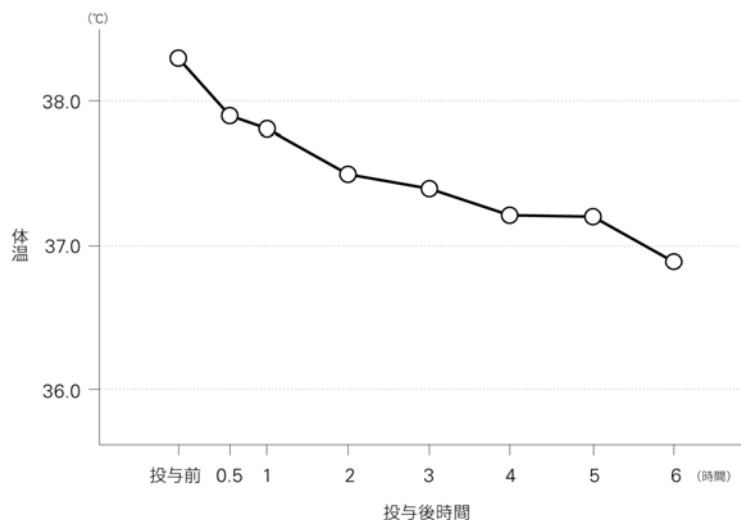


図 体温の推移

V. 治療に関する項目

(8) カロナール細粒（アセトアミノフェン）の乳幼児における解熱効果^{2 1)}

上気道感染症に伴う発熱計 64 例に対し、アセトアミノフェンとして 1 回量約 6.5mg/kg を頓用し、64.1% に有効以上の効果を認めた。副作用は見られなかった。

(9) 小児用アセトアミノフェン細粒の解熱効果—小児服用状況—^{2 2)}

上気道発熱疾患計 30 例に対し、Harnack 用量からアセトアミノフェンとして 1 日量 15~20mg/kg を投与し、うち検温経過をはっきり観察できた 20 例について 80% の有効率を認めた。低体温作用、悪心・嘔吐等の副作用は皆無であった。

(10) 小児に対するアセトアミノフェン細粒の解熱効果^{2 3)}

発熱性疾患計 41 例に対し、アセトアミノフェンとして 1 回量 15mg/kg を頓用し 97.6% の著効・有効率を認めた。投与後 3~4 時間で効果が最大となり、約 2℃ の体温下降を認めた。41 例中 5 例 (12.1%) に体温下降例 (36℃未滿の体温は、平均 35.5℃で、最低 35.2℃) が見られたが、問題になるものはなく、発疹等の副作用もなかった。

(11) 小児の発熱に対するカロナール細粒の使用経験^{2 4)}

小児の発熱 49 例に対し、延べ 77 回投与した。アセトアミノフェンとしての投与量を A 群 (7.9mg/kg 以下)、B 群 (8.0~10mg/kg)、C 群 (10.1mg/kg 以上) の 3 群に分けて検討した。解熱効果は A 群 51.6%、B 群 77.8%、C 群 89.5% の有効率を認めた。C 群で 3 例に 36℃以下の体温下降例が見られたが、特に異状な訴えはなかった。

これらの結果から、8~12mg/kg が適正な用量であることが示唆された。

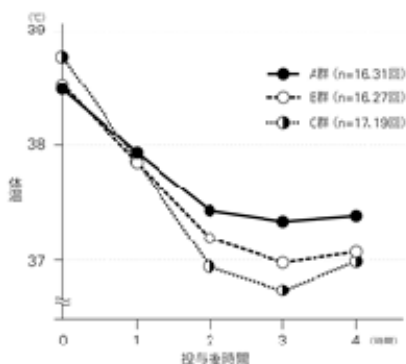


図 投与量別の体温の経時変化

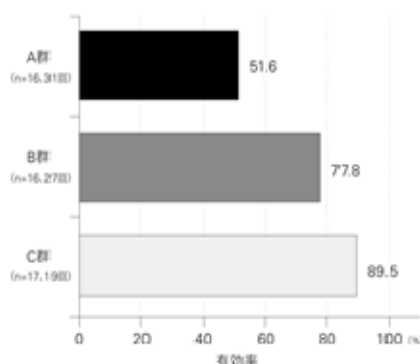


図 投与量別の有効率

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用**1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）**

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

平成 23 (2011) 年 1 月 21 日に、用量拡大（1 回 1000mg、1 日総量 4000mg まで）及び効能追加（変形性関節症）が承認された際、以下の承認条件が付された。

<承認条件>

本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた高用量で長期投与を行う医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。

上記承認条件に基づき、アセトアミノフェンとして 1 日総量 2400～4000mg で 4 週間以上継続投与された患者を対象に、肝機能への影響について特定使用成績調査を実施した。

（症例対象期間：平成 23 (2011) 年 1 月 21 日～平成 25 (2013) 年 4 月 30 日）

収集症例 735 例のうち 32 例を除外した 703 例を安全性解析対象症例とした。

肝機能異常の副作用発現率は 4.3% (30/703) であった。このうち、施設基準値上限の 3 倍を超える ALT 値の上昇は 1.0% (7/703) であった。

肝機能異常以外の副作用発現率は 2.3% (16/703) であった。このうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、間質性肺疾患及び汎血球減少症の各 1 例であった。

本調査結果から、本剤の高用量での長期投与による重篤な肝障害のリスクを含む本剤の安全性について、現時点で大きな問題はないと判断された。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノフェノール系：フェナセチン

アントラニル酸系：メフェナム酸、フルフェナム酸

サリチル酸系：アスピリン、サリチルアミド、エテンザミド

ピラゾロン系：スルピリン、フェニルブタゾン

フェニルプロピオン酸系：イブプロフェン

塩基性消炎剤系：メピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸ベンジダミン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1, 25~27)}

アセトアミノフェンの作用機序は、視床下部の体温中枢に作用し、熱放散を増大させ解熱作用を示す。解熱鎮痛作用はサリチル酸類と同様に中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の痛覚閾値の上昇効果とによる。

また、体温中枢に関与しているプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされているが、末梢におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べ極めて弱いという。

平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間当たりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じく緩和な痛みに限られている。抗炎症作用はほとんどない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 解熱作用^{2, 8)}

3週齢及び7週齢のWistar系雄性ラットに発熱物質を皮下投与して発熱させた後、0.5%CMC-Na液に懸濁したアセトアミノフェンを50, 100及び200mg/kg経口投与したときの解熱効果を検討した。

解熱効果の判定にはアセトアミノフェン投与後4時間までの各測定時点の体温から発熱物質投与前の正常体温を引いた値(ΔT：体温上昇度)を用いた。すなわち、ΔTが小さいほど解熱効果が強いと判定される。

以下の図1、2に示したようにアセトアミノフェンは3週齢及び7週齢ラットにおいて用量依存的な解熱効果を示した。

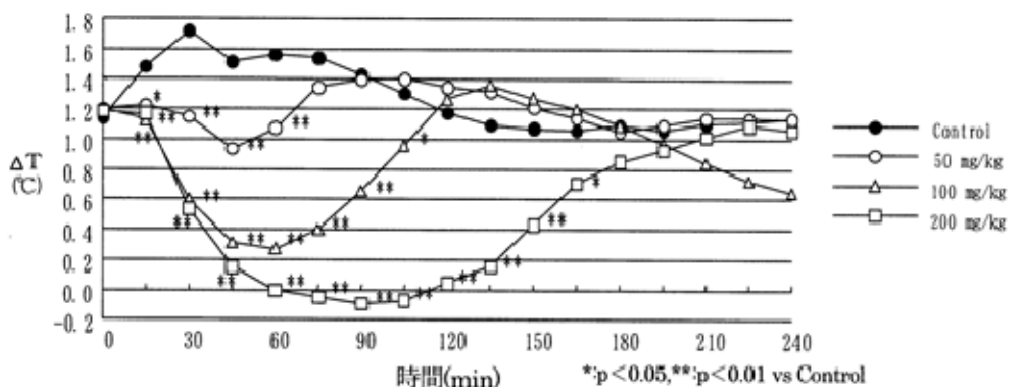


図1 アセトアミノフェン投与後の3週齢ラット発熱体温の経時推移

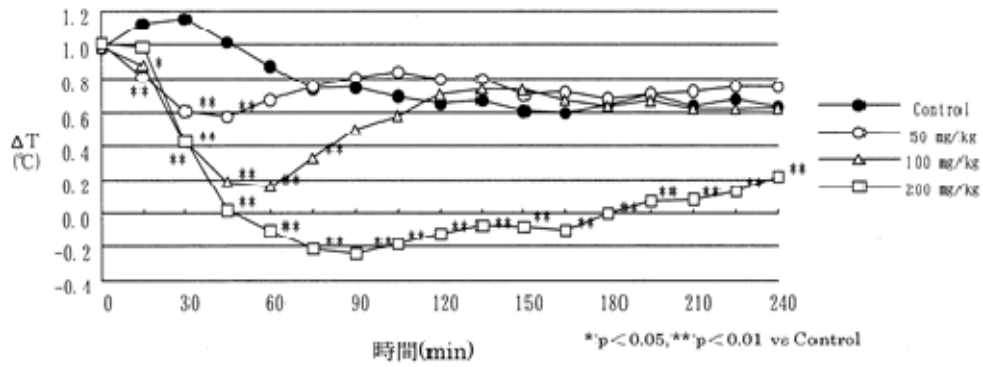


図2 アセトアミノフェン投与後の7週齢ラット発熱体温の経時推移

2) 鎮痛作用^{2,9)}

Hardy 変法（人体疼痛閾値上昇度測定）を用いて測定した。健康男子大学生6名を3名ずつ2群に分けてアセトアミノフェン及びフェナセチン1gを経口投与して交叉試験を行った。又、対照としてAcetylglucoseを添加した乳糖末1gを経口投与した。その結果、アセトアミノフェンはフェナセチンより強力な鎮痛効果を有すると認められた。

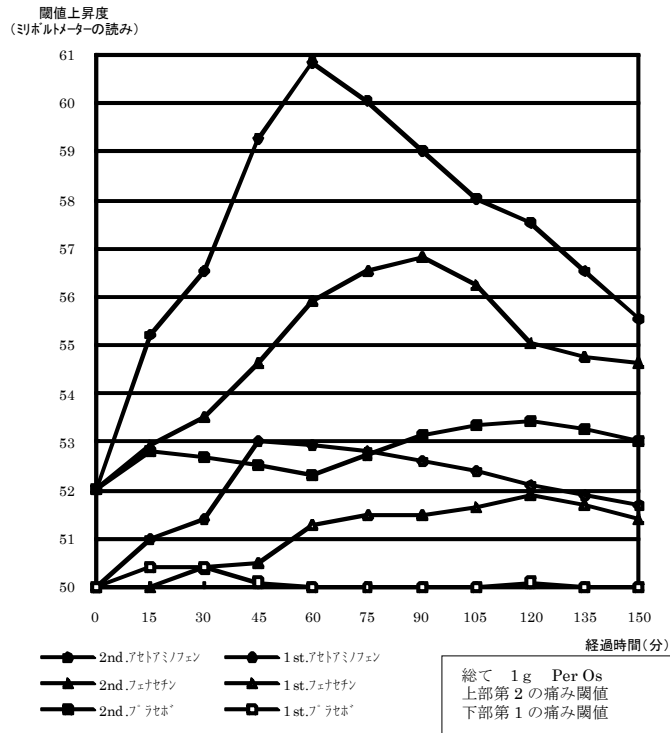


図 鎮痛効果

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

5 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$ ^{2,7)}

<参考データ>

10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$ ^{3,0)}、2.4 ~ 6.4 $\mu\text{g/mL}$ ^{3,1)}

(2) 最高血中濃度到達時間

《コロナール錠 200》 T_{\max} : 0.46 ± 0.19 hr (2錠、絶食単回経口投与)

《コロナール錠 300》 該当資料なし

《コロナール錠 500》 T_{\max} : 0.79 ± 0.49 hr (1錠、絶食単回経口投与)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

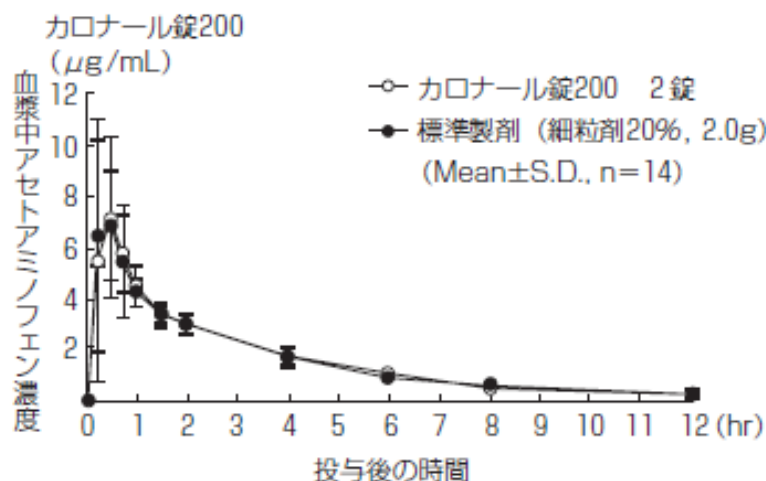
<生物学的同等性試験>

《コロナール錠 200》^{3,2)}

コロナール錠 200 を 2錠と標準製剤 (細粒剤 20%) 2.0g (アセトアミノフェンとして 400mg) をクロスオーバー法にて絶食単回経口投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は下記のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{\max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
コロナール錠 200 (錠剤 200mg, 2錠)	19.03 ± 2.45	9.1 ± 2.9	0.46 ± 0.19	2.36 ± 0.28
標準製剤 (細粒 20%, 2g)	19.20 ± 2.04	9.1 ± 3.2	0.43 ± 0.23	2.45 ± 0.21

(Mean ± S. D., n=14)



《コロナール錠 300》

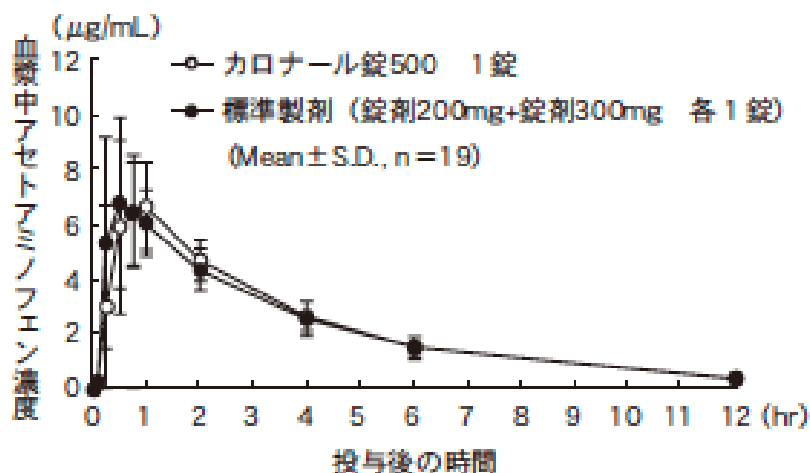
該当資料なし

《コロナール錠 500》³³⁾

コロナール錠 500 1錠と標準製剤の錠剤 200mg と錠剤 300mg 各 1錠 (アセトアミノフェンとして 500mg) をクロスオーバー法にて絶食単回経口投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は以下のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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

(Mean±S.D., n=19)



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。

<参考>

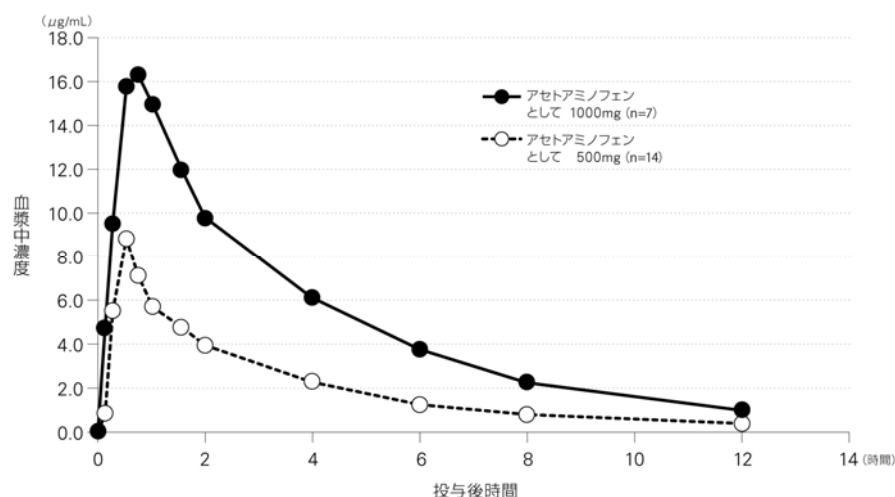
1) アセトアミノフェン 500mg、1000mg 単回投与時における薬物動態^{34、35)}

健康成人男子 14 例にアセトアミノフェンとして 500mg (シロップ剤)、7 例にアセトアミノフェンとして 1000mg (シロップ剤) を単回投与し、血漿中アセトアミノフェン濃度を測定した。

アセトアミノフェン としての投与量	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	Kel (hr ⁻¹)
1000mg 投与 (n=7) (シロップ剤)	61.90 ±14.01	19.0 ±3.9	0.68 ±0.28	2.81 ±0.41	0.252 ±0.043
500mg 投与 (n=14) (シロップ剤)	24.91 ±3.89	9.0 ±1.9	0.59 ±0.16	2.58 ±0.40	0.275 ±0.046

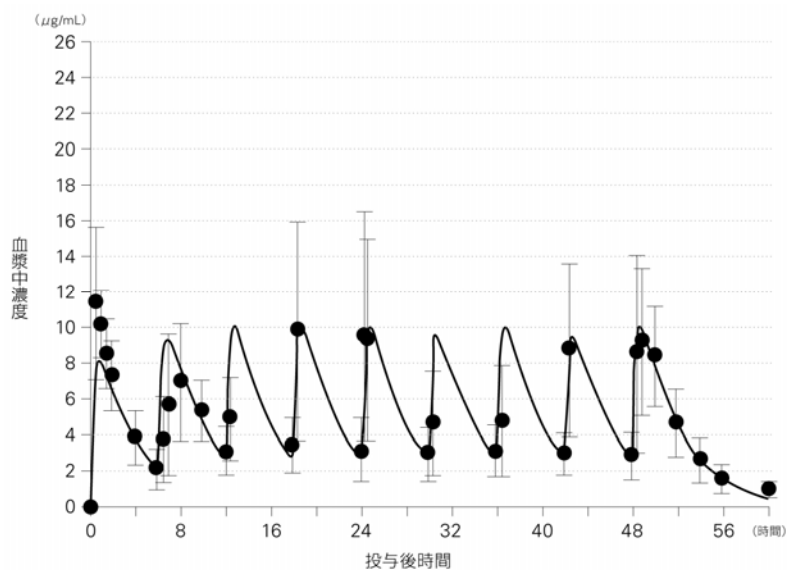
(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目



2) アセトアミノフェン 1000mg 連続投与時における薬物動態³⁶⁾

健康被験者にアセトアミノフェン 1000mg を 6 時間ごとに 2 日間 (1 日 4000mg) を反復投与した結果、アセトアミノフェンの $t_{1/2}$ が短いことや投与間隔から予想されるとおり、アセトアミノフェンの蓄積はごく少なく、最終投与の 12 時間後には血漿中からほぼ完全に消失する。1000mg を 6 時間ごとに反復投与した際の定常状態の平均 C_{max} は、 $11.4 \pm 3.8 \mu\text{g/mL}$ であった。



(4) 中毒域

成人では、10~15g (150~250mg/kg) のアセトアミノフェンを一度に内服すると肝毒性が起こり、20~25g またはそれ以上では致命的になる可能性がある³⁷⁾。

別の文献では、アセトアミノフェン摂取 4 時間後の血中濃度が $300 \mu\text{g/mL}$ を越えるとき激しい肝障害を生じるが、 $120 \mu\text{g/mL}$ 以下ならば生じないとされている³⁸⁾。

(5) 食事・併用薬の影響³⁹⁾

糖分の多い餡、クラッカー、ゼリーや炭水化物を多く含む食事とともに服用すると、炭水化物と複合体を形成してアセトアミノフェンの初期吸収速度が減少する。吸収量は変わらないが、急速な効果を望むときはこれらとともに服用しない方がよい。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹⁾

約 90%

(4) 消失速度定数

《カロナール錠 200》 $K_{el} : 0.297 \pm 0.034 \text{ hr}^{-1}$ ^{3 2)}

《カロナール錠 300、カロナール錠 500》該当資料なし

(5) クリアランス

5.15~5.57 mL/min·kg^{3 8)}

<参考>

5 mL/min·kg¹⁾

(6) 分布容積

67±8 L/70kg (0.96±0.11 L/kg)^{3 0, 3 1)}

<参考>

0.95±0.11 L/kg¹⁾

(7) 血漿蛋白結合率

8~40%²⁾

<参考>

25~30%^{1, 3 1)}

3. 吸収^{3 1, 3 7)}

経口投与されたアセトアミノフェンはほとんど完全に胃腸管から吸収される。血漿中濃度は 30~60 分でピークに達する。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性^{3 1)}

通過しやすい。

(2) 血液—胎盤関門通過性^{3 1)}

通過するとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性^{4 0, 4 1)}

母親にアセトアミノフェン 650mg を 1 回投与すると、1~2 時間後に最高母乳中濃度 10~15 μg/mL が観察された。半減期は 1.35~3.5 時間であった。

なお、乳児の尿中にはアセトアミノフェンそのものも代謝物も検出されなかった。乳汁中の半減期は 1.35~3.5 時間である。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

アセトアミノフェンはほとんどの体液中に比較的均等に分布する³⁷⁾。

<参考>

イヌにアセトアミノフェン 300mg/kg を経口投与し、2時間後の各組織の濃度を調べたところ、脂肪組織が 18 ± 2 mg/kg と低値を示す他は各組織とも $117 \sim 149$ mg/kg とほぼ均等に分布していた⁴²⁾。

組 織	組織内濃度(mg/kg)	組織液中濃度(mg/kg 組織)
血 漿	140 ± 12	-----
肝 臓	144 ± 18	1.32 ± 0.10
腎 臓	149 ± 22	1.26 ± 0.09
心 臓	135 ± 19	1.15 ± 0.08
脾 臓	117 ± 16	1.01 ± 0.07
腸	125 ± 15	1.01 ± 0.07
脳	124 ± 17	1.03 ± 0.04
筋 肉	132 ± 16	1.18 ± 0.06
脂 肪	18 ± 2	0.24 ± 0.01

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{37)、43)}

代謝部位：肝臓

代謝経路

治療用量では薬物の 90-100% が主として肝臓でグルクロン酸（約 60%）、硫酸（約 35%）又はシステイン（約 3%）と抱合する。

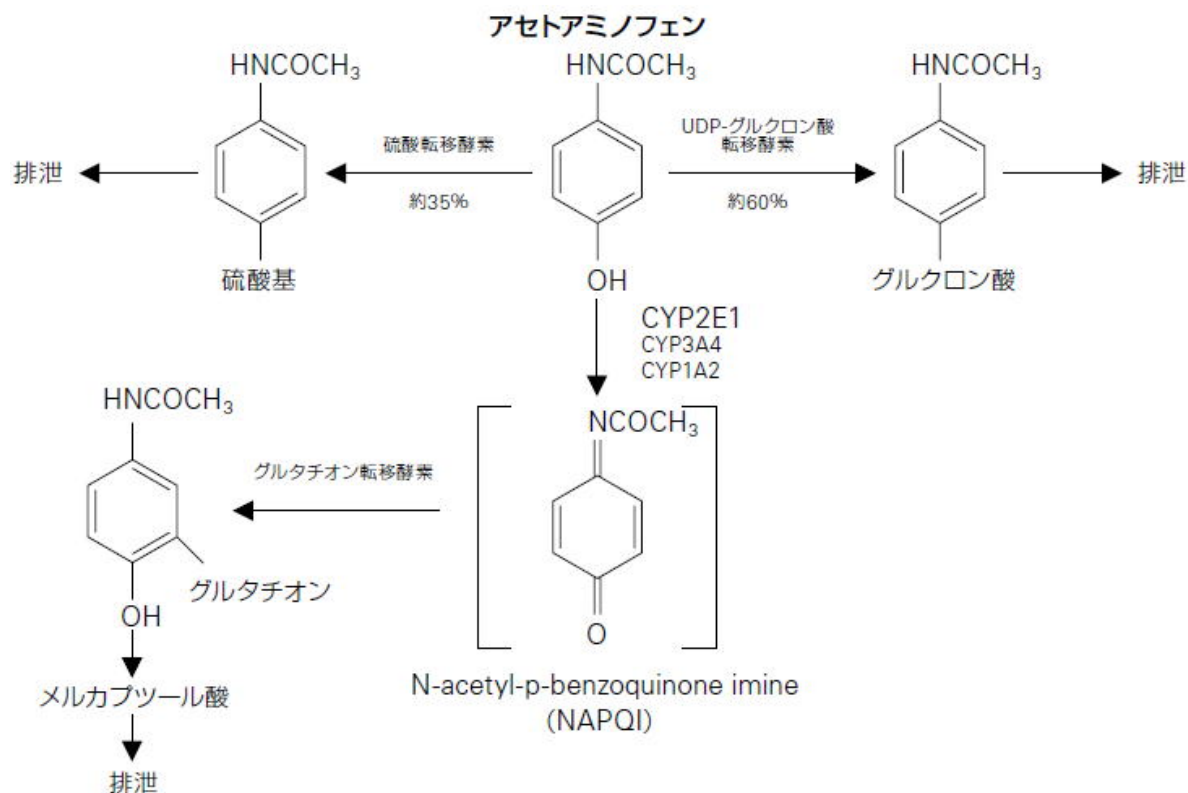


図 アセトアミノフェンの代謝経路

アセトアミノフェンのほとんどがグルクロン酸抱合、硫酸抱合により代謝される。一部はチトクローム 450CYP2E1 により代謝され、N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン (NAPQI) を生成し、さらに、グルタチオン抱合を受け代謝され、メルカプツール酸やシステインになって排泄される。

<参考>

ウサギに 4-hydroxyacetanilide (アセトアミノフェン) 300mg を経口投与すると、投与後 10 時間までに 92 %がグルクロン酸抱合体、4～7 %が硫酸抱合体、1 %が未変化体として尿中に排泄された⁴⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種⁴³⁾

グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素

チトクローム P450 (CYP2E1、CYP3A4、CYP1A2)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合³¹⁾

あり (24.5～26.5%)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ヒトにアセトアミノフェン 1g を経口投与した場合、投与量の約 3 %が未変化体のまま排泄され、残りの大部分はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄される⁴⁵⁾。

<参考>

アセトアミノフェンは、常用量では大半が肝臓でグルクロン酸抱合や硫酸抱合で代謝され、排泄される。一部はチトクローム P450 (CYP2E1、CYP3A4、CYP1A2) で酸化され、活性代謝物 N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン (NAPQI) を生成する。なかでも主要な分子種は CYP2E1 で、他の 2 種の分子種の関与は極めて少ない。NAPQI は肝細胞内でグルタチオン抱合を受けた後、メルカプツール酸として尿中に排泄される。アセトアミノフェンが過剰量となりグルクロン酸抱合や硫酸抱合の処理能力を超えると、主としてチトクローム P450 を介して代謝されるようになる。さらに NAPQI の解毒にかかわるグルタチオン抱合能力も限界に達すると、肝内に NAPQI が蓄積し、肝細胞構成蛋白と共有結合して肝細胞障害が惹起される⁴³⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎臓^{31、41)}

<参考>

健康成人 6 名に対して、300mg を経口投与したところ、アセトアミノフェンの排泄は速やかで、投与 1 時間後の尿中にアセトアミノフェン、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の排泄が認められ、投与後 12 時間又は 24 時間までの投与量に対する尿中排泄率は、約 70%である^{46、47)}。

ウサギに 4-hydroxyacetanilide (アセトアミノフェン) 300mg を経口投与したとき、ほぼ 100%尿中に排泄された⁴⁴⁾。

(2) 排泄率

年齢 20～26 歳の健康成人男子 14 名に、カロナール錠 200 2 錠 (アセトアミノフェンとして 400mg) を 150mL の水とともに服用させたとき、24 時間までの平均尿中排泄率は 84.6%であった³⁴⁾。

<参考>

健康成人 2 名に対しアセトアミノフェン 1,950mg を経口投与したところ、投与後 24 時間の尿中に投与量の 63 %がグルクロン酸抱合体、34%が硫酸抱合体、3 %がシステイン抱合体、1 %が未変化体として排泄された³⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度^{3 1)}

投与後 24 時間以内に投与量の 90～100%が尿中に排泄される。

7. トランスポーターに関する項目

該当資料なし

8. 透析等による除去率^{3 1)、4 1)}

腹膜透析：10 mL/分未満

血液透析：120 mL/分（未変化体に対して）代謝産物も速やかに除去される。

直接血液灌流：200 mL/分

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

- (1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを越す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。（「2. 重要な基本的注意(9)」の項参照）
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。（「2. 重要な基本的注意(7)」及び「8. 過量投与」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (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。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

- (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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) 過度の体温下降，虚脱，四肢冷却等があらわれることがあるので，特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては，投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し，必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので，感染症を合併している患者に対して用いる場合には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ることが望ましい。
- (7) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により，アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから，特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は，アセトアミノフェンが含まれていないか確認し，含まれている場合は併用を避けること。また，アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。（「警告(2)」及び「8. 過量投与」の項参照）
- (8) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり，上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので，観察を十分行い慎重に投与すること。
- (9) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また，高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な措置を講ずること。
- (10) 慢性疾患(変形性関節症等)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。

7. 相互作用

該当しない

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

<参考>

ラットを用いて鎮痛効果の試験を行った。イソプロピルアンチピリンはアセトアミノフェンより鎮痛効果は少し弱く、併用すると拮抗作用を示した。カフェイン自体には鎮痛効果がなく、アセトアミノフェンの鎮痛作用と拮抗した。サリチルアミドは 70mg/kg で弱い鎮痛作用しかないが、アセトアミノフェンと協力作用を示した。さらにアセトアミノフェンとサリチルアミド群にジアリルバルビツール酸を加えると作用が強まり、これにカフェインを加えるとカフェインの拮抗作用は消失した⁴⁸⁾。

慢性アルコール投与はアセトアミノフェンの肝障害を増強する。又、アセトアミノフェンとカフェインとの併用は肝障害を増強することがラットでの実験で示唆されている⁴⁹⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **喘息発作の誘発** (頻度不明) : 喘息発作を誘発することがある。
 - 4) **劇症肝炎** (頻度不明), **肝機能障害** (頻度不明), **黄疸** (頻度不明) : 劇症肝炎, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
 - 5) **顆粒球減少症** (頻度不明) : 顆粒球減少症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
 - 6) **間質性肺炎** (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 咳嗽, 呼吸困難, 発熱, 肺音の異常等が認められた場合には, 速やかに胸部 X 線, 胸部 CT, 血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 7) **間質性腎炎** (頻度不明), **急性腎不全** (頻度不明) : 間質性腎炎, 急性腎不全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。

<解説>

- 2) 急性汎発性発疹性膿疱症 : 国内において因果関係の否定できない症例の集積及び報告がされていることから, 注意喚起を図ることになりました。
- 4) 劇症肝炎 : 国内において因果関係の否定できない症例の集積がされていることから, 注意喚起を図ることになりました。
- 6) 間質性肺炎 : 国内において因果関係の否定できない症例の集積がされていることから, 注意喚起を図ることになりました。
- 7) 間質性腎炎, 急性腎不全 : 国内において因果関係の否定できない症例の集積がされていることから, 注意喚起を図ることになりました。

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル (医療用医薬品医療機器総合機構ホームページ) 参照
<http://www.pmda.go.jp/>

(3) その他の副作用

	頻度不明
血液	チアノーゼ, 血小板減少, 血小板機能低下 (出血時間の延長) 等 ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振等
その他	過敏症 ^{注)}

注) このような症状 (異常) があらわれた場合には, 投与を中止すること。

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル (医療用医薬品医療機器総合機構ホームページ) 参照
<http://www.pmda.go.jp/>

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

慎重投与：過敏症の既往歴のある患者

【副作用】

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

<参考>

貼付試験⁵⁰⁾

アセトアミノフェンを白色ワセリンに溶解して各種濃度のものを貼付する。

9. 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）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- (3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている⁵¹⁾。

11. 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。

（解説）

これまでに実施された国内の臨床試験では、小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

<参考>^{31, 41)}

- (1) 血糖値：Glucose oxidase/peroxidase 法では値が低くなることもある。
- (2) 血清中尿酸濃度：Phosphotungstate uric acid test 法では値が上昇することもある。

13. 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^{52~54)}。
- (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

<参考>

処置法⁴¹⁾

- (1) アセトアミノフェン中毒の治療にはアセチルシステインを用いる。肝でのグルタチオン欠乏を補うことが必要となるが、グルタチオン自身は細胞内へ移行しにくいのでその前駆物質であるアセチルシステインが用いられる。
- (2) 初めに催吐剤又は胃洗浄により胃をカラにする。活性炭投与は解毒剤（アセチルシステイン）の吸収阻害がおこるので適切ではない。活性炭を投与した場合には解毒剤を投与する前に胃洗浄を行う。
- (3) 経口投与の場合、アセチルシステインの成人投与量は初回 140mg/kg、以後 4 時間毎に 70mg/kg を 17 回と

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

する。アセチルシステインは不快臭、刺激性、硬化性があるので、服用前にコーラ、グレープジュース、オレンジジュース又は水で5%溶液に薄めて用いる。

- (4) アセチルシステインは過量投与から10～12時間以内に治療を開始すると最も効果的であるが、24時間以内でもある程度は有効である。過量投与から24時間以内にアセチルシステインによる治療を開始できなかった場合は、血液透析や血液灌流等により循環系からアセトアミノフェンを除去する方法が有効である。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

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

15. その他の注意

- (1) 類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。
- (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物(フェナセチン)製剤を長期・大量に使用(例：総服用量1.5～27kg, 服用期間4～30年)していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物(フェナセチン)を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

16. その他

該当しない

* 「使用上の注意」は改訂されることがありますので、最新添付文書も併せてご覧ください。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験⁵⁵⁾

中枢神経系に対しては、約20gのdd系マウスにおける実験で、次のような高用量で軽度の抑制作用を示した。

- 1) 100mg/kg (p. o.) では変化は認められなかったが、100~600mg で自発運動量の用量依存的な減少が認められた。
- 2) pentetrazol 痙攣に対して、600mg/kg (p. o.) でもほとんど影響しなかった。
- 3) hexobarbital-Na による睡眠時間に対して、100mg/kg (p. o.) では影響がなく 500mg/kg (p. o.) で75%の延長が認められた。
- 4) gallamine 不動化家兎より導出した自発脳波に対し、1~50mg/kg (i. v.) では影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

- 1) Wistar 系幼若ラット⁵⁶⁾

投与経路	日齢	性別	LD ₅₀ (mg/kg)
経口投与	3	オス	403
		メス	484
	7	オス	523
		メス	438

- 2) 幼若及び成熟ビーグルにおける単回経口投与試験⁵⁷⁾

アセトアミノフェンを幼若ビーグル (3週齢) では 150、300 及び 600mg/kg、成熟ビーグル (7~8カ月齢) では 500、1000 及び 2000mg/kg のそれぞれ 3 用量を単回経口投与し、その毒性を検討した。

その結果、幼若ビーグルでは死亡例はみられず、肝臓及び脾臓にアセトアミノフェンの影響が認められたが、一般状態、体重、血液学的及び血液生化学的検査では著しい変化はみられなかった。成熟ビーグルでは 2000mg/kg 群全例が死亡し、死因はうっ血性心不全と推察された。500 及び 1000mg/kg では肝臓及び脾臓にアセトアミノフェン投与の影響が認められた。

以上の結果から、単回経口投与における概略の致死量は幼若ビーグルで 600mg/kg 以上、成熟ビーグルで 1000mg/kg と 2000mg/kg の間と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

- 1) 亜急性毒性⁵⁸⁾

幼若ラットにおける 19 日間反復経口投与毒性試験

3 日齢の幼若ラットにアセトアミノフェン 20、80、320mg/kg を 19 日間連日経口投与し、その毒性を検討した。その結果、80mg/kg 以上の群に肝臓の相対重量の高値及び回腸上皮細胞の空胞化が、320mg/kg 群に死亡 (1 例)、成長抑制、肝臓障害が発現した。以上の結果より、無毒性量は 20mg/kg と判断された。

- 2) 慢性毒性

① ネコにアセトアミノフェンを 1 日 50mg/kg、154 日間連続経口投与したところ、重大な肝障害を引き

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

起こした^{5 9)}。

- ② ABC-A 系白色マウスの改良種を 50 匹ずつ 3 群に分け、アセトアミノフェンを 1 日 130、615、1210mg/kg ずつエサに混ぜて摂食させる実験を行った。平均生存期間は各々 39.2 週、39.4 週、26.9 週であった^{6 0)}。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎仔に軽度の動脈管収縮が認められた^{5 1)}。
 2) ABC-A 系白色マウスの改良種を 50 匹ずつ 3 群に分け、アセトアミノフェンを 1 日 130、615、1210mg/kg ずつエサに混ぜて摂食させる実験を行った。その結果、出生率の減少とともに離乳前まで生存するマウスの比率も減少した。しかし、著しい奇形の発生率の増加は認められなかった^{6 0)}。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 発癌性^{6 0)}

ABC-A 系白色マウスの改良種を 50 匹ずつ 3 群に分け、アセトアミノフェンを 1 日 130、615、1210mg/kg ずつエサに混ぜて摂食させる実験を行った。しかし、乳ガンの発生率の増加は認められなかった。

- 2) ミトコンドリアへの作用^{6 1)}

ライ症候群の最近の知見からサリチル酸製剤のミトコンドリアの機能障害が注目されてきている。現在アスピリンとライ症候群の関係は確立したわけではないがアスピリン投与とウイルス感染や他の因子が加わったとき、ミトコンドリアの機能障害を引き起こす可能性が疑われている。

これに対し、アセトアミノフェンはミトコンドリアへの作用はない。

サリチル酸、その他によるミトコンドリア機能障害

作用	サリチル酸	マルゴサ油* ¹	バルプロ酸* ²	アセトアミノフェン
脱共役作用	+++	++	++	—
ATP 生成低下	++	+++	++	—
シトルリン生成低下	++	nd * ⁴	+	—
NAGA* ³ 生成低下	+	nd * ⁴	+++	—
電子伝達抑制	++	+++	++	—
ミトコンドリア CoA ↓	++	+	++	—
アセチル CoA ↓	++	+	+++	—

＋：作用あり（数が多いほど作用が強い）、－：作用なし

* 1 マルゴサ油：インドの家庭薬、ライ症候群類似症状を起こす。

起源はセンダン科の *Azadirachta indica* A. Juss (Neem tree) の種子油。

* 2 バルプロ酸：抗けいれん剤

* 3 NAGA：N-acetyl glutamic acid

* 4 nd：not determined

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：《コロナール錠 200、コロナール錠 300》なし

《コロナール錠 500》劇薬

有効成分：アセトアミノフェン 劇薬^{注)}

注) 1個中アセトアミノフェン 0.3g 以下を含有するものは除かれる。

2. 有効期間又は使用期限

3年（外箱に記載）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照。

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

《コロナール錠 200》 PTP：100錠、1000錠

《コロナール錠 300》 PTP：100錠、1000錠

《コロナール錠 500》 PTP：100錠、500錠

7. 容器の材質

PTP（硬質塩化ビニルフィルム、アルミ箔）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

アセトアミノフェン「JG」原末（長生堂＝日本ジェネリック）

コロナール原末、細粒 20%・細粒 50%、シロップ 2%、坐剤小児用 50・坐剤 100・坐剤 200（あゆみ）

アトミフェンドライシロップ 20%（高田）

コカールドライシロップ 40%（三和化学）

同効薬：

アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸 など

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
カロナール錠200	2003年7月1日（販売名変更による）	21500AMZ00453000

（旧販売名）カロナール錠（2005年3月31日経過措置期間終了）：1996年3月14日、(8AM)265

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
カロナール錠300	2003年3月14日	21500AMZ00272000

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
カロナール錠500	2014年9月26日	22600AMX01301000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
カロナール錠200	2004年7月9日（販売名変更による）

（旧販売名）カロナール錠（2005年3月31日経過措置期間終了）：1996年7月5日

販売名	薬価基準収載年月日
カロナール錠300	2003年7月4日

販売名	薬価基準収載年月日
カロナール錠500	2014年11月28日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

《カロナール錠 200、カロナール錠 300》

2007年9月28日：効能・効果、用法・用量：小児用量追加

2011年1月21日：効能・効果：変形性関節症追加、用法・用量：成人の鎮痛における用量の拡大

《カロナール錠 500》

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

《カロナール錠 200》

2002年3月6日：品質再評価結果通知書、規格・試験方法

《カロナール錠 300、カロナール錠 500》

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
コロナール錠200	100713801	1141007F1063	620002023

（旧販売名）コロナール錠（2005年3月31日経過措置期間終了）

HOT(9桁)番号：100713801 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：1141007F1020 レセプト電算コード：
610407235

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
コロナール錠300	115228901	1141007F2027	620000033

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
コロナール錠500	123812901	1141007F3023	622381201

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書(廣川書店) : C-130~135(2006)
- 2) The Pharmaceutical Society of G. Britain The Pharmaceutical Codex 12th Ed. 987~993(1994)
- 3) Calleja MC et al. Food Chem Toxicol. 32(2),173~187(1994)
- 4) 日本公定書協会編 第十二改正日本薬局方解説書(廣川書店) C-65~69(1991)
- 5) Koshy, K. T., Lach, J.L. J. Pharm. Sci. 50(2), 113~118(1961)
- 6) 今泉宏之, 永井恒司 薬局 29(10), 1161~1166(1978)
- 7) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 200 の安定性試験
- 8) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 200 の無包装及び粉砕状態の安定性試験
- 9) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 300 の安定性試験
- 10) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 300 の無包装及び粉砕状態の安定性試験
- 11) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 500 の安定性試験
- 12) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 500 の無包装及び粉砕状態の安定性試験
- 13) 日本公定書協会編 医療用医薬品 品質情報集 No. 12 183(2002)
- 14) 後明郁男 医学と薬学 57(3), 343~349(2007)
- 15) 的場元弘ほか ペインクリニック 28(8), 1131~1139(2007)
- 16) 那須耀夫 診断と治療 92(11), 2144~2146(2004)
- 17) 中野みゆきほか 日本口腔診断学会雑誌 17(2), 205~210(2004)
- 18) 扇内秀樹ほか 基礎と臨床 30(7), 1785~1790(1996)
- 19) 三木 亮ほか 基礎と臨床 30(7), 1773~1777(1996)
- 20) 牛嶋 久 基礎と臨床 30(7), 1779~1784(1996)
- 21) 松田博雄ほか 基礎と臨床 18(1), 233~236(1984)
- 22) 埴 賢二 基礎と臨床 18(2), 227~233(1984)
- 23) 木村昭彦ほか 小児科 27(2), 241~245(1986)
- 24) 黒須義宇ほか 基礎と臨床 18(7), 403~409(1984)
- 25) Howard, S. S. 痛みの治療薬—その基礎から臨床まで(エルゼビア・ジャパン) 26~30(2005)
- 26) Australian National Drug Information service Aust. J. Pharm. 857~863(1984)
- 27) Jackson, C.H. et al. Can. Med. Assoc. J. 131, 25~32(1984)
- 28) あゆみ製薬(株)社内資料 小児用解熱鎮痛剤の安全性に関する研究(第5報)
- 29) 藤村 一ほか 薬学研究 29(3), 277~286(1957)
- 30) 遠藤 仁 腎と透析 19(1), 17~23(1985)
- 31) (財)日本薬剤師研修センター編 JPDI(じほう) 48~53(2006)
- 32) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 200 の生物学的同等性試験
- 33) あゆみ製薬(株)社内資料 カロナール錠 500 の生物学的同等性試験
- 34) 大西明弘ほか 基礎と臨床 27(11), 4310~4321(1993)
- 35) 大西明弘ほか 基礎と臨床 27(11), 4323~4331(1993)
- 36) McNeil Consumer Healthcare
- 37) 高折修二ほか監訳 グッドマン・ギルマン薬理書 第11版(廣川書店) 上巻 864~866(2007)
- 38) Ameer, B., Greenblatt, D. J. Ann. Intern. Med. 87(2), 202~209(1977)
- 39) 「飲食物・嗜好品と医薬品相互作用」研究班編 改訂3版 飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用(じほう) 44, 90, 163, 172(1999)
- 40) 菅原和信ほか 薬剤の母乳への移行 62~65(1997)
- 41) 堀岡正義ほか監訳 薬剤投与情報 USP DI 日本語版(同朋舎) 3~5(1985)
- 42) Gwilt, J. R. et al. J. Pharm. Pharmacol. 15(7), 440~444(1963)
- 43) 東 純一, 大野雅子 月刊薬事 40(13), 3005~3016(1998)
- 44) Shibasaki, J. et al. Chem. Pharm. Bull. 16(9), 1661~1673(1968)
- 45) Nelson, E, Morioka, T J. pharm. Sci. 52, 864~868(1963)
- 46) 力富直人ほか 医薬品研究 20(6), 1173(1989)

- 47) 高橋 淳ほか 化学療法の領域 6(9), 167(1990)
- 48) Boreus, L. O., Sandberg, F. Acta Physiol. Scand. 28, 266~271(1953)
- 49) 佐藤千史ほか アルコール研究と薬物依存 18(4 suppl.), S22~23(1983)
- 50) 三松高一ほか 小児科臨床 46(6), 1367~1370(1993)
- 51) 門間和夫, 竹内東光 小児科の進歩 (診断と治療社) 2, 95~101(1983)
- 52) Proudfoot A. T. et al. British Medical Journal 3, 557~558(1970)
- 53) Sanerkin N. G. et al. British Medical Journal 21(august), 478(1971)
- 54) Brown R. A. G. The Association of Clinical Pathologists 21(november), 793(1968)
- 55) 松原一誠, 久保信治 現代の診療 21(6), 975~983(1979)
- 56) あゆみ製薬(株)社内資料 Acetaminophen のラット哺育仔における単回投与毒性予備試験
- 57) 秋江靖樹ほか 医薬品研究 24(6), 602~614(1993)
- 58) 秋江靖樹ほか 医薬品研究 24(6), 615~626(1993)
- 59) Eder, H. Acta Pharmacol. et Toxicol. 21, 197~204(1964)
- 60) Wright, H. N. Toxicology and Applied Pharmacology 11, 280~292(1967)
- 61) 山下文雄 日本小児科学会雑誌 90(11), 2397~2407(1986)

2. その他の参考文献

なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

TYLENOL (McNeil Consumer 社) 北米

PANADOL (Glaxo Smithkline 社) 北米、等多数

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし

-----MEMO-----

A series of horizontal dashed lines for writing, consisting of 25 lines.

-----MEMO-----

A series of horizontal dashed lines for writing.

-----MEMO-----

A series of horizontal dashed lines for writing, consisting of 25 lines.



G1141002S
2016年1月
(N-16M)