

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 2008 に準拠して作成

解熱鎮痛剤

カルジール[®]細粒20%

CALSIL

アセトアミノフェン細粒

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 細粒剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 |
| 規格・含量 | 1g 中：アセトアミノフェン……………200 mg |
| 一般名 | 和名：アセトアミノフェン(JAN) 洋名：Acetaminophen(JAN) |
| 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：2005年2月24日 薬価基準収載年月日：2005年7月8日 発売年月日：2005年7月8日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元： 大洋薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター TEL 0120-080-601 FAX (052)459-2853 医療関係者向けホームページ http://www.taiyo-yakuhin.com |

本 I F は 2011 年 2 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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年が経過した現在、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新たなI F記載要領が策定された。

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判、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]

- ①I 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。
- ②I 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「I F記載要領2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「I F記載要領2008」と略す)は、平成21年4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2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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情報提供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、今後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。
(2008年9月)

目 次

| | | | |
|-------------------------|----|-------------------------------------|----|
| 1. 概要に関する項目 | 1 | 8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 17 |
| 1-1. 開発の経緯 | 1 | 8-1. 警告内容とその理由 | 17 |
| 1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 17 |
| 2. 名称に関する項目 | 2 | 8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 17 |
| 2-1. 販売名 | 2 | 8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 17 |
| 2-2. 一般名 | 2 | 8-5. 慎重投与内容とその理由 | 17 |
| 2-3. 構造式又は示性式 | 2 | 8-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 18 |
| 2-4. 分子式及び分子量 | 2 | 8-7. 相互作用 | 19 |
| 2-5. 化学名（命名法） | 2 | 8-8. 副作用 | 20 |
| 2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 8-9. 高齢者への投与 | 20 |
| 2-7. CAS登録番号 | 2 | 8-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 20 |
| 3. 有効成分に関する項目 | 3 | 8-11. 小児等への投与 | 21 |
| 3-1. 物理化学的性質 | 3 | 8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 21 |
| 3-2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | 8-13. 過量投与 | 21 |
| 3-3. 有効成分の確認試験法 | 3 | 8-14. 適用上の注意 | 21 |
| 3-4. 有効成分の定量法 | 3 | 8-15. その他の注意 | 21 |
| 4. 製剤に関する項目 | 4 | 8-16. その他 | 21 |
| 4-1. 剤形 | 4 | 9. 非臨床試験に関する項目 | 22 |
| 4-2. 製剤の組成 | 4 | 9-1. 薬理試験 | 22 |
| 4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 4 | 9-2. 毒性試験 | 22 |
| 4-4. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | 10. 管理的事項に関する項目 | 23 |
| 4-5. 調製法及び溶解後の安定性 | 5 | 10-1. 規制区分 | 23 |
| 4-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 5 | 10-2. 有効期間又は使用期限 | 23 |
| 4-7. 溶出性 | 6 | 10-3. 貯法・保存条件 | 23 |
| 4-8. 生物学的試験法 | 10 | 10-4. 薬剤取扱い上の注意点 | 23 |
| 4-9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 10 | 10-5. 承認条件等 | 23 |
| 4-10. 製剤中の有効成分の定量法 | 10 | 10-6. 包装 | 23 |
| 4-11. 力価 | 10 | 10-7. 容器の材質 | 23 |
| 4-12. 混入する可能性のある夾雑物性 | 10 | 10-8. 同一成分・同効薬 | 23 |
| 4-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 10 | 10-9. 国際誕生年月日 | 23 |
| 4-14. その他 | 10 | 10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 23 |
| 5. 治療に関する項目 | 11 | 10-11. 薬価基準収載年月日 | 23 |
| 5-1. 効能又は効果 | 11 | 10-12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 24 |
| 5-2. 用法及び用量 | 11 | 10-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 24 |
| 5-3. 臨床成績 | 12 | 10-14. 再審査期間 | 24 |
| 6. 薬効薬理に関する項目 | 13 | 10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 24 |
| 6-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 13 | 10-16. 各種コード | 24 |
| 6-2. 薬理作用 | 13 | 10-17. 保険給付上の注意 | 24 |
| 7. 薬物動態に関する項目 | 14 | 11. 文献 | 25 |
| 7-1. 血中濃度の推移・測定法 | 14 | 11-1. 引用文献 | 25 |
| 7-2. 薬物速度論的パラメータ | 15 | 11-2. その他の参考文献 | 25 |
| 7-3. 吸収 | 15 | 12. 参考資料 | 26 |
| 7-4. 分布 | 15 | 12-1. 主な外国での発売状況 | 26 |
| 7-5. 代謝 | 16 | 12-2. 海外における臨床支援情報 | 26 |
| 7-6. 排泄 | 16 | 13. 備考 | 27 |
| 7-7. 透析等による除去率 | 16 | 13-1. その他の関連資料 | 27 |

1. 概要に関する項目

1-1. 開発の経緯

アセトアミノフェンは、解熱鎮痛剤であり、国内では細粒剤が1984年に発売された。弊社は後発医薬品として「カルジール細粒 20%」の開発を企画し、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2005 年 2 月に承認を取得、同年 7 月に上市した。

その後 2007 年 9 月に「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果及び用法・用量が追加承認され、さらに 2011 年 1 月、「変形性関節症」の効能・効果及び成人の鎮痛における用量の拡大が追加承認された。

1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. アセトアミノフェンは、中枢性の解熱鎮痛作用を有し、その作用は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。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 時間後あたりで、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やかな痛みにかぎられている。抗炎症作用はほとんどない。¹⁾
2. 小児にも服用し易いピーチ風味の細粒剤である。
3. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、喘息発作の誘発、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少症があらわれることがある。

2. 名称に関する項目

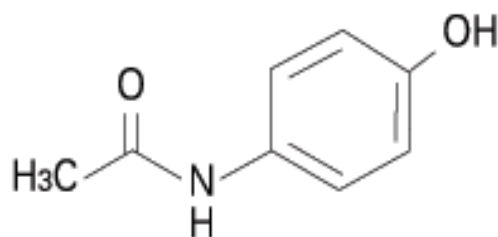
2-1. 販売名

- ①和名
カルジール[®]細粒 20%
- ②洋名
CALSIL
- ③名称の由来
特になし

2-2. 一般名

- ①和名（命名法）
アセトアミノフェン(JAN)
- ②洋名（命名法）
Acetaminophen(JAN)
- ③ステム
不明

2-3. 構造式又は示性式



2-4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₉NO₂
分子量：151.16

2-5. 化学名（命名法）

N-(4-hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)

2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

2-7. CAS 登録番号

103-90-2

3. 有効成分に関する項目

3-1. 物理化学的性質

① 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

② 溶解性

| 溶 媒 | 溶解性 (1gを溶かすに要する溶媒量) |
|------------|----------------------|
| メタノール | 1mL 以上 10mL 未満 |
| エタノール(95) | 1mL 以上 10mL 未満 |
| 水 | 30mL 以上 100mL 未満 |
| ジエチルエーテル | 1000mL 以上 10000mL 未満 |
| 水酸化ナトリウム試液 | 溶ける |

溶解度 (26℃) ²⁾ : pH1.2 : 14.9mg/mL
pH4.0 : 15.3mg/mL
pH6.8 : 15.4mg/mL
水 : 15.8mg/mL

③ 吸湿性

該当資料なし

④ 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 169~172℃

⑤ 酸塩基解離定数

該当資料なし

⑥ 分配係数

該当資料なし

⑦ その他の主な示性値

該当資料なし

3-2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3-3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

3-4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

4. 製剤に関する項目

4-1. 剤形

① 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：細粒剤

| 販売名 | 性状 |
|-------------|------------------------------------|
| カルジール細粒 20% | 芳香があり、味は甘く、 のちに苦い淡橙色の細粒剤（ピーチ風味） |

② 製剤の物性

粒度分布：日局製剤総則(細粒)に適合

| ふるい番号(ふるいの呼び寸法) | 判定値 |
|------------------|---------|
| 18号(850 μ m) | 全量通過 |
| 30号(500 μ m) | 残留5%以下 |
| 200号(75 μ m) | 通過10%以下 |

③ 識別コード

該当しない

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

4-2. 製剤の組成

① 有効成分（活性成分）の含量

1g中：アセトアミノフェン 200mg 含有

② 添加物

アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、エチルバニリン、含水二酸化ケイ素、サッカリンナトリウム水和物、乳糖水和物、バニリン、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、黄色5号、香料

③ その他

特になし

4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4-4. 製剤の各種条件下における安定性³⁾⁴⁾

< 加速試験 >

保存条件：40±1℃、75±5%RH、アルミ袋包装

| | 規格 | 試験開始時 | 2ヶ月 | 4ヶ月 | 6ヶ月 |
|----------|--------------------------|----------------------------|------------|------------|------------|
| 性状 | 淡橙色の細粒で、芳香があり、味は甘く、のちに苦い | 淡橙色の細粒で、芳香があり、味は甘く、のちに苦かった | 同左 | 同左 | 同左 |
| 溶出試験 (%) | 80 以上 | 91.2~105.4 | 94.2~110.0 | 94.9~107.8 | 91.3~114.3 |
| 定量 (%) | 90~110 | 97.4±1.9 | 101.2±2.0 | 101.8±1.0 | 101.0±1.8 |

< 無包装時の安定性 >

| 検体 | 性状 | 色差 (dE) | 定量注 ³⁾ (%) |
|---------------------------------|---------------------------|---------|-----------------------|
| 試験開始時 | 淡橙色の細粒で、芳香があり、味は甘くのちに苦かった | — | 100 |
| 40℃・75%RH 3ヵ月 ^{注1)} | 淡橙色の細粒で、芳香があり、味は甘くのちに苦かった | 2.78 | 98.5 |
| 25℃・75%RH 3ヵ月 ^{注2)} | 淡橙色の細粒で、芳香があり、味は甘くのちに苦かった | 1.63 | 98.3 |
| 60万 lx・hr ^{注2)} | 淡橙色の細粒で、芳香があり、味は甘くのちに苦かった | 2.33 | 97.7 |

注 1) 褐色ガラス瓶で保管した。

注 2) プラスチックシャーレ上で開放し、各条件下に保管した。

注 3) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

4-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

4-6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

4-7. 溶出性⁵⁾

(1) 溶出挙動における同等性

●カルジール細粒 20%

カルジール細粒 20%につき、標準製剤を対照として、後発医薬品の生物学的同等性試験（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号別添」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号」）のガイドラインに従い、溶出試験を実施した。

1. 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験条件：

試験液温：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：

<回転数：毎分 50 回転>

- ・日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH1.2)
- ・薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.5)
- ・日本薬局方崩壊試験第 2 液 (pH6.8)
- ・日本薬局方精製水 (水)

<回転数：毎分 100 回転>

- ・日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH1.2)

ベッセル数：各 12 ベッセル

試験時間：通常、pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。但し、標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で試験を終了することができる。

測定方法：液体クロマトグラフィー

2. 試験結果

試験製剤：カルジール細粒 20%

標準製剤：細粒、1g 中アセトアミノフェンを 200mg 含有

判定基準：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号別添)」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)」に基づく

1) pH1.2、50rpm

標準製剤の平均溶出率が 60% 付近(5 分)及び 85% 付近(15 分)の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあった。

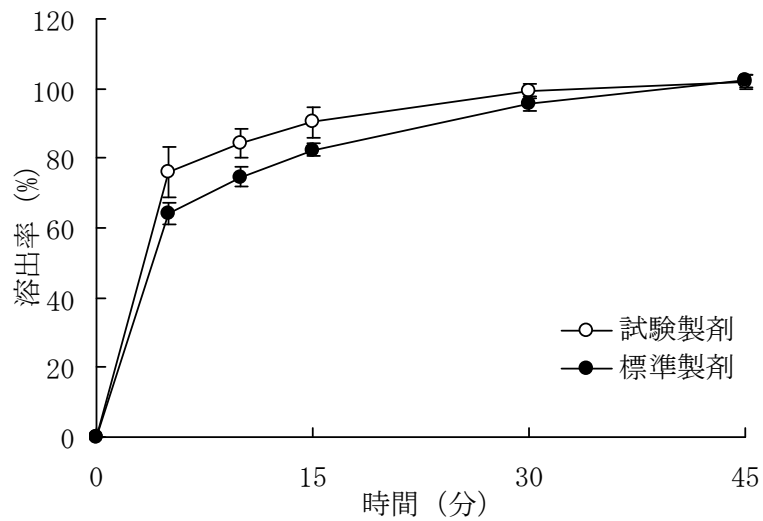


図 1 溶出曲線 (pH1.2、50rpm)

2) pH5.5、50rpm

標準製剤の平均溶出率が 60% 付近(5 分)及び 85% 付近(15 分)の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあった。

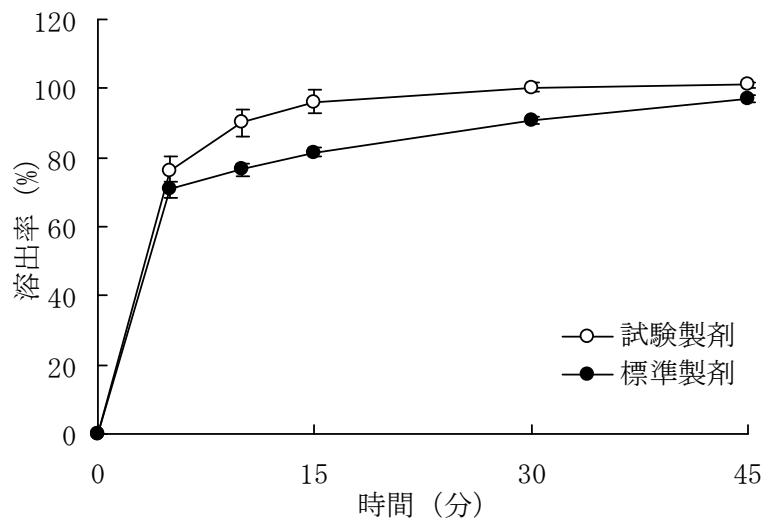


図 2 溶出曲線 (pH5.5、50rpm)

3) pH6.8、50rpm

標準製剤の平均溶出率が 60% 付近 (5 分) 及び 85% 付近 (15 分) の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にあった。

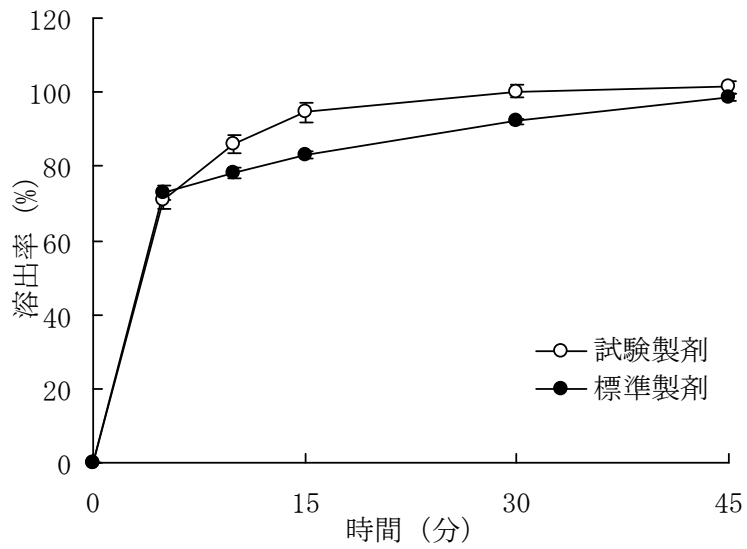


図 3 溶出曲線 (pH6.8、50rpm)

4) 水、50rpm

標準製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出し、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にあった。

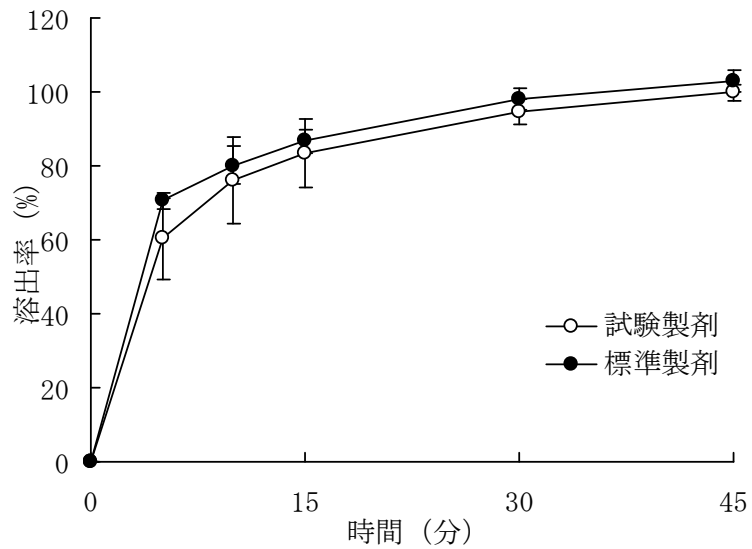


図 4 溶出曲線 (水、50rpm)

5) pH1.2、100rpm

標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。

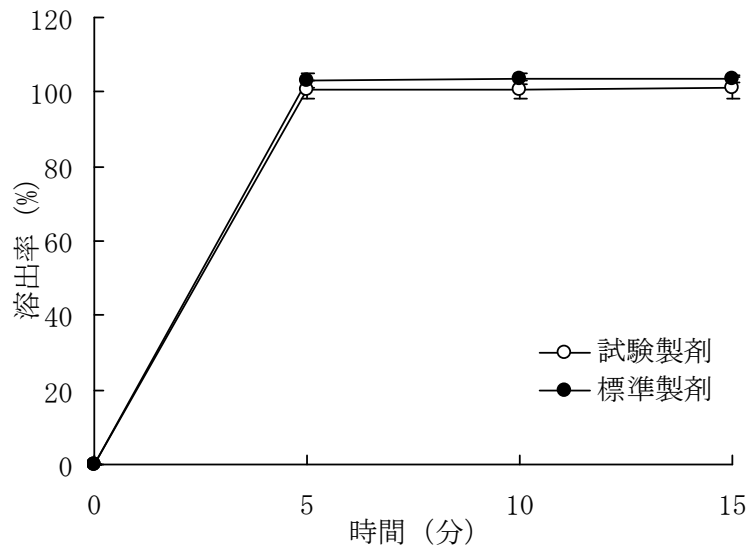


図5 溶出曲線 (pH1.2、100rpm)

カルジール細粒20%の溶出挙動の同等性

| 試験条件 | | | | 標準製剤 | カルジール細粒 20% | 判定 |
|-------|-------|-------|-------------|-----------|----------------|-----|
| 方法 | 回転数 | 試験液 | 採取時間 (分) | 平均溶出率 (%) | 平均溶出率 (%) | |
| パドル法 | 50回転 | pH1.2 | 5 | 64.3 | 76.1 | 範囲内 |
| | | | 15 | 82.5 | 90.3 | 範囲内 |
| | | pH5.5 | 5 | 70.7 | 76.0 | 範囲内 |
| | | | 15 | 81.6 | 96.2 | 範囲内 |
| | | pH6.8 | 5 | 72.8 | 71.1 | 範囲内 |
| | | | 15 | 83.0 | 94.5 | 範囲内 |
| | 水 | 15 | 86.8 | 83.5 | 範囲内 | |
| 100回転 | pH1.2 | 5 | 103.0 | 100.8 | 範囲内 | |

溶出試験の結果より試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、試験製剤は全ての溶出条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたアセトアミノフェン細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

4－8. 生物学的試験法

該当しない

4－9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 塩化鉄(Ⅲ)試液による呈色反応

4－10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

4－11. 力価

該当しない

4－12. 混入する可能性のある夾雑物性

- 4-アミノフェノール
- ジアセチル-4-アミノフェノール

4－13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

4－14. その他

特になし

5. 治療に関する項目

5-1. 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

5-2. 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、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1回 10～15mg を経口投与し、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) 乳児、幼児及び小児の 1 回投与量の目安は下記のとおり。（「慎重投与内容とその理由」及び「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

| 体重 | 1回用量 | |
|------|-----------|-------------|
| | アセトアミノフェン | カルジール細粒20% |
| 5kg | 50～75mg | 0.25～0.375g |
| 10kg | 100～150mg | 0.5～0.75g |
| 20kg | 200～300mg | 1.0～1.5g |
| 30kg | 300～450mg | 1.5～2.25g |

- (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。

5-3. 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

③臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

④探索的試験：用量反応探索試験

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）

該当しない

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

該当しない

6. 薬効薬理に関する項目

6-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メフェナム酸、インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム 等

6-2. 薬理作用

①作用部位・作用機序¹⁾

アセトアミノフェンは、中枢性の解熱鎮痛作用を有し、その作用は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。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時間後あたりで、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かざられている。抗炎症作用はほとんどない。

②薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

③作用発現時間・持続時間

該当資料なし

7. 薬物動態に関する項目

7-1. 血中濃度の推移・測定法

① 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

② 最高血中濃度到達時間⁶⁾

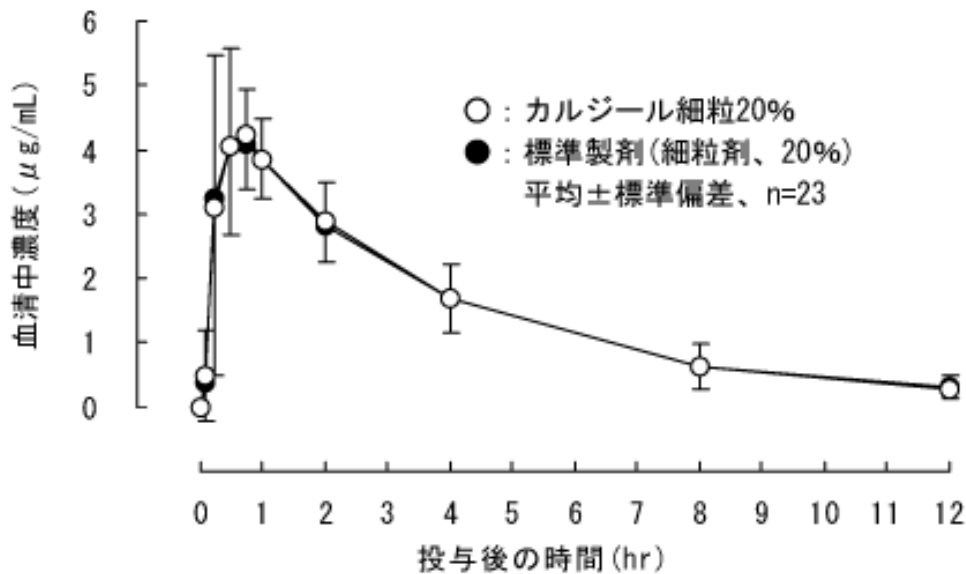
健康成人男子に本剤 1.5g を絶食単回経口投与したときの Tmax は約 0.6 時間であった (n=23)。

③ 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：(医薬審第 487 号別添) 平成 9 年 12 月 22 日」「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：(医薬審第 786 号) 平成 13 年 5 月 31 日」

カルジール細粒 20%と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1.5g (アセトアミノフェンとして 300mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を HPLC 法にて測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

(n = 23、平均±標準偏差)

| | 投与量(mg) ^{注)} | AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) | Cmax(μg/mL) | Tmax(hr) | T _{1/2} (hr) |
|---------------|-----------------------|--------------------------------|-------------|-----------|-----------------------|
| カルジール細粒 20% | 300 | 17.79±4.11 | 5.04±1.63 | 0.57±0.23 | 2.97±0.41 |
| 標準製剤(細粒剤、20%) | 300 | 17.59±4.65 | 4.81±1.11 | 0.61±0.26 | 3.03±0.38 |

注)アセトアミノフェンとしての投与量

血清中濃度並びに 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。

<同等性の判定結果>

| 項目 | Cmax | AUC ₀₋₁₂ |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| 母平均の比 | 1.04 | 1.01 |
| 90%信頼区間 | log(0.94)~log(1.15) | log(0.97)~log(1.06) |
| 判定基準 log(0.80)~log(1.25) | 適合 | 適合 |

④中毒域

該当資料なし

⑤食事・併用薬の影響

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

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

7-2. 薬物速度論的パラメータ

①コンパートメントモデル

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

該当資料なし

④消失速度定数

健康成人男子絶食単回経口投与

| | カルジール細粒 20% (n=23) |
|----------|--------------------|
| 投与量 (mg) | 300 |
| Ke (/hr) | 0.24 ± 0.03 |

(平均値 ± 標準偏差)

⑤クリアランス¹⁾

全身クリアランス : 5mL/min/kg

⑥分布容積¹⁾

0.95L/kg

⑦血漿蛋白結合率¹⁾

25~30%

7-3. 吸収

該当資料なし

7-4. 分布

①血液-脳関門通過性

該当資料なし

②血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

③乳汁への移行性

該当資料なし

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

該当資料なし

7-5. 代謝

① 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

② 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

③ 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

④ 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

⑤ 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

7-6. 排泄

① 排泄部位及び経路

該当資料なし

② 排泄率¹⁾

1g を経口投与した場合、投与量の約 3% が未変化体のままで排泄され、残りの大部分は主代謝産物であるグルクロン酸抱合体 (AG) 及び硫酸抱合体 (AS) として排泄される。

③ 排泄速度

該当資料なし

7-7. 透析等による除去率

該当資料なし

8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8-1. 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 を超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。（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(8)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。（「過量投与」の項参照）

8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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〕

8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「5. 治療に関する項目」を参照すること

8-5. 慎重投与内容とその理由

次の患者には慎重に投与すること

- (1)アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる〕（「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（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (12)小児等（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「小児等への投与」の項参照）

8-6. 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。
- (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。
(「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) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (8) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。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。
- (9) 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。

8-7. 相互作用

①併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

②併用注意とその理由（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| リチウム製剤 (炭酸リチウム) | 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。 | 非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。 |
| チアジド系利尿剤 (ヒドロクロチアジド等) | 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N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。 |
| クマリン系抗凝血剤 (ワルファリンカリウム) | クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | 本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。 |
| カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド | これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。 | これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイ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 |

8-8. 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、アナフィラキシー様症状（頻度不明） ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、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）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明） 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 喘息発作の誘発（頻度不明） 喘息発作を誘発することがある。
- (4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 顆粒球減少症（頻度不明） 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。

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。

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

8-2(6)(7)、8-5(9)、8-8②(1)、③「その他」の項参照

8-9. 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。（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

8-10. 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のみ投与すること。
- (2) 妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。⁷⁾

8-11. 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。

8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

8-13. 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。
- (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。

8-14. 適用上の注意

該当記載事項なし

8-15. 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、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがある。
- (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量1.5～27kg、服用期間4～30年）していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

8-16. その他

該当記載事項なし

9. 非臨床試験に関する項目

9-1. 薬理試験

- ①薬効薬理試験（「6. 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
該当資料なし
- ④その他の薬理試験
該当資料なし

9-2. 毒性試験

- ①単回投与毒性試験
該当資料なし
- ②反復投与毒性試験
該当資料なし
- ③生殖発生毒性試験
該当資料なし
- ④その他の特殊毒性
該当資料なし

10. 管理的事項に関する項目

10-1. 規制区分

製 剤：劇薬

有効成分：劇薬

10-2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外装に表示の使用期限内に使用すること。）

＜安定性試験結果の概要＞³⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、カルジール細粒20%は通常の市場流通下において安定であることが推測された。

10-3. 貯法・保存条件

室温保存

10-4. 薬剤取扱い上の注意点

① 薬局での取り扱いについて

特になし

② 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」を参照すること。

10-5. 承認条件等

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。

10-6. 包装

バラ包装：100g

10-7. 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

10-8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カロナール細粒20%（昭和薬化）

同 効 薬：メフェナム酸製剤、インドメタシン製剤、アスピリン製剤、ジクロフェナクナトリウム製剤 等

10-9. 国際誕生年月日

該当しない

10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2005年2月24日

承認番号：21700AMZ00181000

10-11. 薬価基準収載年月日

2005年7月8日

10-12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

- 効能・効果、用法・用量追加：2007年9月28日
「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果及び関連する用法・用量

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

10-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

10-14. 再審査期間

該当しない

10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による薬剤投与期間の制限を受けない。

10-16. 各種コード

| 販売名 | HOT 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 |
|-------------|-----------|-----------------------|-----------|
| カルジール細粒 20% | 116720701 | 1141007C1121 | 620002704 |

10-17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

11. 文献

11-1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書
- 2) 日本公定書協会編：“医療用医薬品 品質情報集 No.12”，2002
- 3) 大洋薬品工業(株)社内資料（安定性試験）
- 4) 大洋薬品工業(株)社内資料（安定性試験）
- 5) 大洋薬品工業(株)社内資料（溶出試験）
- 6) 大洋薬品工業(株)社内資料（生物学的同等性試験）
- 7) 門間^等：小児科の進歩，2，95，1983

11-2. その他の参考文献

特になし

12. 参考資料

12-1. 主な外国での発売状況

該当しない

12-2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。

【使用上の注意】「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) 妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。⁷⁾

<米 FDA 分類>

| | 分類 |
|--------------------------|-----------|
| FDA : Pregnancy Category | B(2008 年) |

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B: Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the 1st trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).

13. 備考

13-1. その他の関連資料 特になし

<文献請求先>

大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-080-601 FAX (052) 459-2853