― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。―

使用上の注意改訂のお知らせ

2012年10月

解熱鎮痛剤
日本薬局方

劇薬 **アセトアミノフェン**

販売
小野薬品工業株式会社
製造販売
東洋製薬化成株式会社
お問い合わせ先：小野薬品 くすり相談室
電話　0120-626-190

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。
今後のご使用に関しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容（下線部分改訂）

改　訂	現　行
2012年10月改訂 **【使用上の注意】** **4. 副作用** 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。 **(1)重大な副作用** 1）～3）（省略）変更なし 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）～7）（省略）変更なし	2012年4月改訂 **【使用上の注意】** **4. 副作用** 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。 **(1)重大な副作用** 1）～3）（省略） 4)**肝機能障害**（頻度不明）、**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）～7）（省略）

2. 改訂理由

平成24年10月30日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、**【使用上の注意】**の「**重大な副作用**」の項を改訂致しました。
改訂箇所は以下の通りです。

- 「**重大な副作用**」の項に「**劇症肝炎**」を追記
国内において「**劇症肝炎**」の症例が認められ、アセトアミノフェンとの因果関係が否定できない症例が集積していることから追記致しました。

尚、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要と致しますので、当分の間はここにご案内致しました改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

※次頁以降に症例紹介、改訂部分及び使用上の注意の全文を記載しておりますのでご参照下さい。

— 劇症肝炎の症例紹介 —

症例紹介１		副作用
女性 10代	使用理由：急性上気道炎	劇症肝炎
	合併症：なし	１日投与量、投与期間
		300mg、１回（投与日）

経過及び処置

投与３日前　発熱、倦怠感出現。
投与２日前　近医より非ピリン系感冒剤処方。
投与日　近医より本剤処方。
投与４日目（発現日）　黄疸出現。大学病院受診。急性肝炎重症型の診断で当院紹介入院。
発現２日後　Ⅱ度脳症出現し、劇症肝炎の診断となり、血漿交換・血液透析。DLST にて本剤及び非ピリン系感冒剤は陽性。
発現 21 日後　肝臓機能改善し、退院。
発現 36 日後　外来にて経過観察。

臨床検査値

検査項目名（単位）	発現日	発現 ２日後	発現 ９日後	発現 16日後	発現 20日後	発現 36日後
総ビリルビン（mg/dL）	10.9	10.7	4.9	2.1	1.7	1.1
AST（GOT）（IU/L）	3588	1459	493	216	159	31
ALT（GPT）（IU/L）	4191	2364	603	411	239	29
γ-GTP（IU/L）	129	107	346	224	190	79
プロトロンビン活性（%）	14	21	89	89	83	89

併用薬：非ピリン系感冒剤（併用被疑薬）

出典：企業報告、医療機関報告

— 劇症肝炎の症例紹介 —

症例紹介２		副作用
女性 30代	使用理由：発熱	劇症肝炎
	合併症：なし	１日投与量、投与期間
		400mg、（頓用２回）　（投与日）

経過及び処置

投与３日前　心窩部痛が出現したため胃粘膜保護剤を１日３回まで内服。
投与日　39.4℃の発熱を認め本剤を頓用で２回内服。
投与２日目（発現日）　左下腿に皮疹を認め、その後右下腿、両上肢へと増悪。
発現２日後　大学病院に急性肝炎にて入院。
発現５日後　PT62%から 22%と肝不全が進行。黄疸の増悪を認め劇症化の可能性があり、当科に転院。
発現７日後　PT20%と低下し、BUN　1、Z 値 1.26 と増悪したため血漿交換を開始。
発現８日後　意識障害が出現し、劇症肝炎と診断。CHDF を開始。血漿交換も継続。
発現９日後　全身の痙攣も出現し PT10%台に低下。
発現 12 日後　治療を行っても死亡予測式にて死亡の可能性が強く、日本肝移植適応基準研究会の肝移植の適応を認めるため、夫をドナーとし生体肝移植を行った。
発現 85 日後　肝移植後、状態が改善し、退院。

臨床検査値

検査項目名（単位）	発現 2日後	発現 5日後
総ビリルビン（mg/dL）	13.8	17.7
AST（GOT）（IU/L）	2627	2860
ALT（GPT）（IU/L）	2130	1790
γ-GTP（IU/L）	91	—
プロトロンビン活性（%）	62	22

併用薬：テプレノン

出典：企業報告

―劇症肝炎の症例紹介―

症例紹介３		副作用
女性 10歳未満	使用理由：術後疼痛	劇症肝炎
	合併症：ファロー四徴症	1日投与量、投与期間 0.12g、2日間

経過及び処置

投与1日前	ファロー四徴症に対して、BTシャント術を施行。
投与開始日	夜、術後疼痛に対し、本剤、アスピリンを投与。
投与2日目 （投与中止日）	早朝、術後疼痛に対し、本剤、アスピリンを投与。 血行動態が安定した状態で昼にICUを退室し、一般病棟へ転棟。 吸引施行後、徐脈、チアノーゼ、眼球上転を認めた。 夕方、あえぎ呼吸を認め、検査の結果、アシドーシス、高乳酸血症、高CK（CPK）、劇症肝炎を認めた。pH 7.1、$PaCO_2$ 15.4、PaO_2 58.3、SaO_2 79.1%、乳酸 175、AST（GOT）469、ALT（GPT）118、PT 37.9秒（20%）、CK（CPK）11965。 ICUへ入室。挿管の上、人工呼吸管理となった。輸血（赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿）施行（12日間）。
中止1日後	意識レベルの低下を認めた。持続血液透析と血漿交換を施行。AST（GOT）8910、ALT（GPT）2850、PT 38.1秒（20%）、CK（CPK）36720。
中止2日後	血漿交換、透析を施行。AST（GOT）1929、ALT（GPT）635、PT 32.8秒（24%）。
中止3日後	血漿交換、透析を施行。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静注開始。AST（GOT）2946、ALT（GPT）1284、PT 33.7秒（23%）。
中止6日後	AST（GOT）、ALT（GPT）、CK（CPK）は低下傾向となった。AST（GOT）1197、ALT（GPT）808、PT 30.5秒（26%）。
中止9日後	抜管。AST（GOT）173、ALT（GPT）185、PT 21.0秒（42%）。
中止15日後	AST（GOT）65、ALT（GPT）71、PT 14.7秒（68%）。
中止22日後	劇症肝炎は回復し、退院。
中止49日後	DLST実施。本剤陽性。アスピリンは未実施。

臨床検査値

検査項目名（単位）	投与開始日	投与2日目（投与中止日）	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止4日後	中止5日後	中止6日後	中止7日後
AST（GOT）（IU/L）	28	469	8910	1929	2946	2605	1676	1197	633
ALT（GPT）（IU/L）	10	118	2850	635	1284	1203	1050	808	483
Al-P（IU/L）	383		683	351			874	803	758
γ-GTP（IU/L）	8		40	31			47	60	72
LDH（IU/L）	221	1433	12740	2670	3726	2235	1754	1746	1225
総ビリルビン（mg/dL）	0.9	1.4	2.2	2.0	3.0	5.3	7.2	8.2	8.1
直接ビリルビン（mg/dL）							5.1		
プロトロンビン時間（sec）		37.9	38.1	32.8	33.7	34.5	43.2	30.5	28.4
プロトロンビン活性（%）		20	20	24	23	23	17	26	29
CK（CPK）（IU/L）		11965	36720						
CRP（mg/dL）		9.26							
乳酸（mg/dL）		175							
動脈血 pH		7.1							
動脈血二酸化炭素分圧（Torr）		15.4							
動脈血酸素分圧（Torr）		58.3							
動脈血酸素飽和度（%）		79.1							

検査項目名（単位）	中止8日後	中止9日後	中止10日後	中止11日後	中止12日後	中止13日後	中止15日後	中止19日後	中止29日後
AST（GOT）（IU/L）	364	173	106	111	80		65		51
ALT（GPT）（IU/L）	320	185	117	81	72		71		35
Al-P （IU/L）	720	684	631		546		632		1070
γ-GTP（IU/L）	109	125	90		68		67		106
LDH（IU/L）	1113	877	838	1082	672		480		325
総ビリルビン（mg/dL）	9.4	7.7	5.5	3.9	3.3		2.4		0.7
直接ビリルビン（mg/dL）		5.0	3.6		2.0		1.6		0.4
プロトロンビン時間（sec）	25.4	21.0	20.5	18.5	16.7	14.8	14.7	13.6	
プロトロンビン活性（%）	33	42	43	49	57	68	68	78	

併用薬：アスピリン（併用被疑薬）、フロセミド、スピロノラクトン、酪酸菌配合剤、ドパミン塩酸塩、デクスメデトミジン塩酸塩、ミダゾラム、ヘパリンナトリウム

出典：企業報告

改訂部分及び使用上の注意の全文（下線部分改訂）

2012年10月改訂

【警　　告】

(1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。（「2. 重要な基本的注意（8）」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。（「8. 過量投与」の項参照）

【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。〕

〈用法・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。（「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
5kg	アセトアミノフェンとして 50～ 75mg
10kg	アセトアミノフェンとして100～150mg
20kg	アセトアミノフェンとして200～300mg
30kg	アセトアミノフェンとして300～450mg

(2)「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（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。（「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）

2. 重要な基本的注意

(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。（「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) 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。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。
(9) 慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 （炭酸リチウム）	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 （ヒドロクロロチアジド等）	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール （飲酒）	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

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

1) **ショック**（頻度不明）、**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）**（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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
血　液	血小板減少注)、血小板機能低下（出血時間の延長）注)、チアノーゼ等
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。

5. 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）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(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。

7. 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. 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。

9. 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。