

審査報告書

平成 22 年 11 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①カロナール細粒 20%、②同細粒 50%、③同錠 200、④同錠 300、⑤同錠 500、⑥同原末、⑦コカールドライシロップ 40%、⑧同錠 200 mg、⑨カルジール細粒 20%、⑩同錠 200、⑪アニルメ細粒 20%、⑫同錠 200 mg、⑬同錠 300 mg、⑭ピリナジン末、⑮ナパ
[一 般 名]	アセトアミノフェン
[申 請 者 名]	①～⑥昭和薬品化工株式会社、⑦⑧株式会社三和化学研究所、⑨⑩大洋薬品工業株式会社、⑪～⑭長生堂製薬株式会社、⑮マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	①～④、⑦～⑭平成 21 年 11 月 18 日、⑤平成 20 年 7 月 25 日、⑥平成 22 年 1 月 29 日、⑮平成 21 年 11 月 20 日
[剤形・含量]	①⑨⑩1 g 中にアセトアミノフェン 200 mg を含有する細粒剤 ②1 g 中にアセトアミノフェン 500 mg を含有する細粒剤 ③⑧⑩⑫1 錠中にアセトアミノフェン 200 mg を含有する錠剤 ④⑬1 錠中にアセトアミノフェン 300 mg を含有する錠剤 ⑤1 錠中にアセトアミノフェン 500 mg を含有する錠剤 ⑥⑭⑮1 g 中にアセトアミノフェン 1 g を含有する散剤 ⑦1 g 中にアセトアミノフェン 400 mg を含有するドライシロップ剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品及び (7) 剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 11 月 18 日

- [販 売 名] ①カロナール細粒 20%、②同細粒 50%、③同錠 200、④同錠 300、⑤同錠 500
(注)、⑥同原末、⑦コカールドライシロップ 40%、⑧同錠 200 mg、⑨カルジ
ール細粒 20%、⑩同錠 200、⑪アニルーメ細粒 20%、⑫同錠 200 mg、⑬同錠
300 mg、⑭ピリナジン末、⑮ナパ
- [一 般 名] アセトアミノフェン
- [申 請 者 名] ①～⑥昭和薬品化工株式会社、⑦⑧株式会社三和化学研究所、⑨⑩大洋薬品
工業株式会社、⑪～⑭長生堂製薬株式会社、⑮マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] ①～④、⑦～⑭平成 21 年 11 月 18 日、⑤平成 20 年 7 月 25 日、⑥平成 22 年 1
月 29 日、⑮平成 21 年 11 月 20 日

[審 査 結 果]

提出された資料（公表文献等）から、本剤の鎮痛領域における 1 回 1000 mg、1 日 4000 mg の用法・
用量、変形性関節症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した
上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した^(注)。

(審査報告書作成後の注)

米国におけるアセトアミノフェン投与に起因する肝障害の発現を抑制する対策を検討するため、
2009 年に開催された FDA の Advisory Committees による合同会議の評決結果（審査報告書（1） p22 参
照）を受けて、FDA は、平成 23 年 1 月 14 日付で、処方薬であるアセトアミノフェン含有製剤に対す
る安全対策として、すべての処方薬に関して 1 規格（1 錠、1 カプセル等）あたりのアセトアミノフ
ェンの配合上限を 325 mg までに制限すること、添付文書に重篤な肝障害に関する警告（Boxed Warning）
を記載することなどを実施することを発表した。

米国における上記の状況を踏まえ、カロナール錠 500（⑤）の剤形追加に係る申請については、今後、
本邦における適正使用のための安全対策等についてさらに慎重な検討が必要であることから承認は保
留とし、継続審査とした。

- [効能・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

(下線部追加)

- [用法・用量] ①②⑥⑦⑨⑪⑭⑮
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 300～1000 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。

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 300～500 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。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 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。

③④⑤^(注) ⑧⑩⑫⑬

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 300～1000 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。

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 300～500 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。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 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。

(下線部追加、波線部変更)

[承認条件]

本剤の高用量での長期投与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。

審査報告 (1)

平成 22 年 9 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①コロナール細粒 20%、②同細粒 50%、③同錠 200、④同錠 300、⑤同錠 500、 ⑥同原末、⑦コカールドライシロップ 40%、⑧同錠 200 mg、⑨カルジール細 粒 20%、⑩同錠 200、⑪アニルーメ細粒 20%、⑫同錠 200 mg、⑬同錠 300 mg、 ⑭ピリナジン末、⑮ナパ
[一 般 名]	アセトアミノフェン
[申 請 者 名]	①～⑥昭和薬品化工株式会社、⑦⑧株式会社三和化学研究所、⑨⑩大洋薬品 工業株式会社、⑪～⑭長生堂製薬株式会社、⑮マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	①～④、⑦～⑭平成 21 年 11 月 18 日、⑤平成 20 年 7 月 25 日 ¹ 、⑥平成 22 年 1 月 29 日 ² 、⑮平成 21 年 11 月 20 日
[剤形・含量]	①⑨⑩1 g 中にアセトアミノフェン 200 mg を含有する細粒剤 ②1 g 中にアセトアミノフェン 500 mg を含有する細粒剤 ③⑧⑩⑫1 錠中にアセトアミノフェン 200 mg を含有する錠剤 ④⑬1 錠中にアセトアミノフェン 300 mg を含有する錠剤 ⑤1 錠中にアセトアミノフェン 500 mg を含有する錠剤 ⑥⑭⑮1 g 中にアセトアミノフェン 1 g を含有する散剤 ⑦1 g 中にアセトアミノフェン 400 mg を含有するドライシロップ剤
[申請時効能・効果]	(1) 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、 <u>変形性関節症</u> (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 <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[申請時用法・用量]	①②⑥⑦⑨⑩⑭⑮ 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～ <u>1000 mg</u> を経口投与す る。 <u>投与間隔は 4～6 時間以上とし、1 日総量として 4000 mg を限度とする。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。 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 300～500 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。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

¹ コロナール錠 500 の剤形追加が、平成 20 年 7 月に昭和薬品化工株式会社より製造販売承認申請されて一般薬等審査部で審査されて
いたが、本邦においてこれまでに市販経験のない高含量製剤であったことから、本申請にあわせて審査することとされた。

² 平成 22 年 1 月にコロナール原末が承認されたことから、本原末についても製造販売承認事項一部変更申請が行われ、本申請にあわ
せて審査された。

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1 kgあたり1回10～15 mgを経口投与する。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。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

③④⑤⑧⑩⑫⑬

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300～1000 mgを経口投与する。投与間隔は4～6時間以上とし、1日総量として4000 mgを限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

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300～500 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。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1 kgあたり1回10～15 mgを経口投与する。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。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

（下線部変更）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量、新効能（既承認効能と類似のもの）に係るものであり、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

また、カロナール錠 500 については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新用量、新効能に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

申請製剤の有効成分であるアセトアミノフェン（本薬）は、非ピリン系解熱鎮痛薬であり、本邦においては、1958年に原末の販売が開始されて以降、現在までに経口製剤として原末、錠剤、細粒剤、シロップ剤及びドライシロップ剤、並びに坐剤が市販されている。本薬経口製剤については1994年に効能・効果、用法・用量に関する再評価が行われている。また、2007年9月には、小児薬物療法検討会議における評価を経て、当時本邦で承認されていた本薬の全製剤（21社、56品目）に対して、小児領域での解熱・鎮痛に係る効能・効果、用法・用量等を追加又は整備する承認事項一部変更が追加承

認されている。

海外において、本薬は、痛み及び発熱に係る効能・効果で広く承認されており、主な国の成人に対する鎮痛領域の用量は、経口製剤では1回 500 mg または 1000 mg で4～6時間毎に服用し、1日の最大用量は 4000 mg を超えないこととされている。また、本薬は世界保健機関（WHO）の第15版必須医薬品モデルリスト（WHO Model list of essential medicines）に掲載されており、WHOのモデル処方集 2008（WHO Model Formulary 2008）においても、成人に対して「経口で 500～1000 mg を4～6時間毎に投与し、1日最大 4 g とする。」等の用量が推奨されている。一方、本邦の成人の鎮痛に係る承認用量は、「1回 300～500 mg、1日 900～1500 mg（年齢、症状により適宜増減）」であり、海外における承認用量、WHOのモデル処方集で推奨されている用量よりも少ないのが現状である。

また、変形性関節症（OA）は、疼痛、関節のこわばり、機能障害等が生じる慢性疾患であり、欧米では OA の疼痛緩和に本薬が広く用いられているが、本邦では OA に対する本薬の使用は承認されていない（本薬の効能・効果に OA は含まれていない）。なお、海外では本薬の効能・効果として OA そのものを承認している国はないが、米国では関節痛の適応が承認されており、仏国及び独国では、本薬の適応となる疼痛の原因疾患は特に限定されていない³。

このような背景のもと、2005年11月に日本疼痛学会と日本ペインクリニック学会より「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、①疼痛緩和は患者の QOL 改善のため必要な処置であり、比較的安価で、安全性に優れた、使いやすい鎮痛薬が求められているものの、汎用されている鎮痛薬の多くは比較的高価であり、消化管障害に対する安全性の見地から、長期・大量使用はできないこと、②本薬は安価で安全性評価も高く、海外においては鎮痛薬の第一選択薬として認知されているが、本邦における承認用量は海外に比べ少なく、疼痛管理において十分な効果が得られないこと、③本薬は OA 及び産婦人科等での術後疼痛に対しても適応外使用されていることなどから、本薬の最大用量を海外と同様に 4 g/日までとすること、効能・効果に OA 及び術後疼痛を追加することが要望された。

このような状況を踏まえ、申請者は、国内外の治療ガイドライン、教科書、公表文献、資料等及び国内における使用実態の調査を実施し、本薬の 4 g/日までの使用及び OA への適用については医学薬学上公知と判断し、昭和薬品化工株式会社を代表とする 5 社の本薬経口製剤について、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、新たに試験を実施することなく承認事項一部変更承認申請を行った。なお、術後疼痛の効能追加については、適応外使用の実態を示すことが困難との判断から申請が見送られた。

2. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験の概要

³ 主要国における本薬の効能・効果

米国；頭痛、筋肉痛、背中の痛み、関節痛、風邪、歯痛、月経痛による軽い痛みや疼痛。解熱。

フランス；頭痛、インフルエンザ様症状、歯痛、筋肉痛、生理痛などの、発熱を伴うまたは伴わない痛み。

ドイツ；軽度～中等度の痛み。発熱。

<提出された資料の概略>

今般の申請に係る新たな臨床薬物動態試験は実施されておらず、生物学的同等性試験に関する昭和薬品化工株式会社社内資料（5.3.1-1、5.3.1-2）及び本薬経口製剤の薬物動態に関する公表文献（5.3.3-1～9、5.3.4-1）が提出された。

(1) 日本人における薬物動態

日本人健康成人を対象に、本薬細粒剤 500 mg、錠剤 200 mg 及び 300 mg、500 mg、シロップ剤 500 mg、1000 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。（昭和薬品化工株式会社社内資料、大西明弘、基礎と臨床 27: 4310-4321, 1993、大西明弘、基礎と臨床 27: 4323-4331, 1993）

表 1 日本人健康成人に本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	T _{max} (h)	K _{el} (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
500 mg (20%細粒剤)	20	9.3±2.8	26.69±6.57	0.59±0.41	0.244±0.036	2.90±0.44
500 mg (50%細粒剤)	20	10.3±3.2	27.36±6.60	0.43±0.18	0.246±0.028	2.86±0.36
200 + 300 mg (錠剤)	19	7.9±2.1	27.28±5.35	0.83±0.87	0.241±0.031	2.92±0.38
500 mg (錠剤)	19	8.2±2.7	27.81±5.04	0.79±0.49	0.242±0.029	2.91±0.38
500 mg (シロップ剤)	14	9.0±1.9	24.91±3.89	0.59±0.16	0.275±0.046	2.58±0.40
1000 mg (シロップ剤)	7	19.0±3.9	61.90±14.01	0.68±0.28	0.252±0.043	2.81±0.41

平均値±標準偏差。C_{max}：最高血清中濃度、AUC：血清中濃度曲線下面積、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、K_{el}：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期

(2) 外国人における薬物動態

外国人健康成人（12 例）を対象に、本薬 1000 mg（錠剤 4 剤及び細粒）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。（Sevilla-Tirado FJ et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 25: 531-535, 2003）

表 2 外国人健康成人に本薬 1000 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

剤形	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
新錠剤	20.6±6.9	55.4±10.3	0.4±0.2	2.8±2.4
新細粒剤	20.2±6.2	52.6±12.5	0.4±0.3	2.8±1.1
市販コート錠剤	18.0±6.2	54.8±14.4	0.9±0.6	2.7±0.7
市販錠剤	19.4±7.6	56.3±14.9	0.8±0.8	2.7±1.6
市販発泡性錠剤	20.7±5.8	53.4±11.7	0.4±0.2	2.7±0.7

平均値±標準偏差

外国人健康成人（40 例）を対象に、本薬 1 回 1、1.5 及び 2 g を 6 時間毎に 3 日間連続経口投与したとき、単回投与と比較して反復投与時の未変化体及び硫酸抱合体の AUC は低く、グルクロン酸抱合体の AUC は高かった。これはグルクロン酸転移酵素の誘導及び硫酸転移酵素の飽和による共同因子の枯渇のためと考察されている。（Gelotte CK et al, *Clin Pharmacol Ther*, 81: 840-848, 2007）

(3) 特殊集団における薬物動態

1) 肝硬変患者における薬物動態

外国人肝硬変患者（14 例）及び健康成人（7 例）を対象に、本薬 1000 mg を単回経口投与したとき、未変化体の C_{max} は 20.7±8.7 及び 15.9±3.5 µg/mL（肝硬変患者及び健康成人の順、以下同様）、AUC₀₋₆ は 67.4±22.4 及び 38.8±4.3 µg·h/mL、t_{1/2} は 3.8±1.1 及び 2.0±0.4 時間、グルクロン酸抱合体の AUC₀₋₆ は 103.4±50.0 及び 80.5±9.5 µg·h/mL、硫酸抱合体の AUC₀₋₆ は 36.6±11.2 及び 28.3±8.6 µg·h/mL であり、肝

硬変患者において本薬の AUC の増大が認められた。(Zapater P et al, *Aliment Pharmacol Ther*, 20: 29-36, 2004)

2) 腎臓移植者における薬物動態

外国人腎移植者(8例)を対象に、本薬 1000 mg を単回経口投与したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ $18.0 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$ 及び $46.6 \pm 11.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ $5.6 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ 及び $430.9 \pm 209.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、硫酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ $13.2 \pm 5.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $212.2 \pm 103.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。(Martin U et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 57: 853-856, 2002)

<審査の概略>

機構は、本薬の薬物動態の民族差について、公表文献等から説明するよう求めた。

申請者は、①白人と比較してアジア人では半減期が延長し、クリアランスが低い傾向がみられたとの報告が一部あるものの(Mucklow JC et al, *Br J Clin Pharmacol*, 10: 67-74, 1980、Yin OQ et al, *Int J Pharm*, 222: 305-308, 2001)、一定の傾向はなく、薬物動態パラメータに顕著な違いは認められていないこと、②アジア人と白人の尿中の各代謝物の割合に若干の差が報告されており(メルカプツール抱合体: アジア人 $0.89 \pm 0.07\%$ 、白人 $1.12 \pm 0.04\%$ 、システイン抱合体: アジア人 $1.14 \pm 0.42\%$ 、白人 $1.50 \pm 0.05\%$) (Critchley JA et al, *J Clin Pharm Ther*, 30: 179-184, 2005、Patel M et al, *Pharmacogenetics*, 2: 38-45, 1992)、各代謝経路の活性には若干の民族差がある可能性があるものの、未変化体の代謝能に大きな違いは認められていないことなどから、本薬の薬物動態に大きな民族差はないと考える旨を説明した。

本薬は大部分がグルクロン酸抱合や硫酸抱合により代謝、排泄され、一部は CYP2E1 により *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine (NAPQI) に代謝され、NAPQI は肝細胞内でグルタチオン抱合を受け、メルカプツール酸として尿中に排泄される。CYP2E1 によって生成される NAPQI が、本薬の肝毒性発現に寄与すると考えられていることから、機構は、特殊集団において本薬の代謝に関わる代謝酵素が変動し、NAPQI 生成が増大する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬の NAPQI への代謝が増大する要因として、①加齢に伴う生理機能の低下により硫酸抱合能やグルタチオン合成能が低下するとされていること、②フェノバルビタールやイソニアジドは CYP2E1 により代謝され、CYP2E1 を誘導するため、同時に投与した場合には本薬の代謝が阻害され、中止した場合には本薬から NAPQI への代謝が促進されること、③アルコール摂取により CYP2E1 活性が誘導され、過剰摂取時には細胞内グルタチオンが減少するとされていること、④長期間の絶食状態では、グルタチオン欠乏により NAPQI の生成量が増加するとされていること(①~④: 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成 20 年 4 月、Maddrey WC, *J Clin Gastroenterol*, 39: S83-S89, 2005、American Academy of Pediatrics, *Pediatrics*, 108: 1020-1024, 2001 等)、⑤CYP2E1 遺伝子の 5' -flanking 領域には正常型遺伝子 c1 と比べて 10 倍転写活性が高い変異型遺伝子 c2 が存在し、c2 遺伝子を有するヒトにおける本薬の代謝能は高いことが示唆されていること(坂爪重明、*医薬ジャーナル* 40: 1709-1713, 2004、Ueshima Y et al, *Alcohol Clin Exp Res*, 20: 25A-28A, 1996)、⑥本薬の約 50%は酵素 UGT1A6 でグルクロン酸抱合されるが、日本人のジルベール症候群では UGT1A1 多型のある症例が存在し、一部 UGT1A6 多型とリンクしているサブグループが存在するため、本薬のグルクロン酸抱合能が低下している可能性があること(厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成 20 年 4 月)等を説明した。

機構は、日本人を含むアジア人では白人と比べて本薬の消失過程及び代謝酵素の活性に若干の差がある可能性も示唆されているが、その程度は、民族間の有効性及び安全性に大きな相違をもたらすものではないと考える。

また機構は、NAPQI の生成が増大する可能性のある主な要因については、これまでに注意喚起されていると考えられるものの、これらの要因に起因する変動の大きさ等は明確になっておらず、個々の患者の状態等にも影響を受けると考えられること、また、本薬の最大用量が 4 g/日まで増量される場合には肝毒性のリスクも増大すると考えられることから、適正使用のための注意喚起をより周知徹底する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、本薬の 4 g/日での使用及び OA への適用に係る資料として、海外のガイドライン、各種成書及び公表文献が参考資料として提出された。

用量拡大に関する資料

用量拡大に係る申請資料の作成においては、対象となる効能が12項目と多いことから、急性疼痛の代表疾患として頭痛、歯痛及び口腔術後の疼痛、慢性疼痛の代表疾患として腰痛、さらにがん性疼痛の5つの疼痛に関して調査が行われた。

(1) 海外のガイドラインにおける記載

ガイドライン 9 編が参考資料として提出された。

ガイドラインにおける記載

No	学会名	標題	出典	年	対象疾患	資料番号
1	EFNS (欧州神経学会連合)	EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force	Eur J Neurol 13:560-572	2006	頭痛	5.3.5-18)
2		Diagnostic therapeutic flow-charts for low back pain patients: the Italian clinical guidelines	Eura Medicophys 42:151-170	2006	腰痛	5.3.5-20)
3	米国医師学会及び米国疼痛学会	Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society	Ann Intern Med 147:478-491	2007	腰痛	5.3.5-19)
4	HAS (フランス高等保健機構)	Preventing and managing postoperative pain after oral surgery 2005	HAS	2002	口腔術後の疼痛	5.3.5-141)
5	WHO	Cancer Pain Relief 2nd Edition (1996)	WHO	1996	がんによる疼痛/	5.3.5-21)
6	FNCLCC (フランスがんセンター同盟)	Practice Guideline. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002)	Br J Cancer 89:S67-S72	2003	がんによる疼痛	5.3.5-25)
7	NCI (米国国立がん研究所)	Pain (PDQ) Health Professional Version 2007	NCI	2007	がんによる疼痛	5.3.5-23)
8	ESMO (欧州がん治療会議)	Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations 2007	Annals of Oncology 18:ii92-ii94	2007	がんによる疼痛	5.3.5-24)
9	NCCN (全米総合がんネットワーク)	Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain 2008	NCCN	2008	がんによる疼痛	5.3.5-22)

①欧州神経学会連合 (EFNS) による片頭痛の薬物治療法に関するガイドライン「EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force」 (*Eur J Neurol*, 13: 560-572, 2006)

軽度あるいは中等度の片頭痛の鎮痛における第一選択薬は様々であるとされ、他の薬剤とともに本薬 1 回 1000 mg が推奨されている。本薬 1000 mg は推奨レベル A との記載がある。

②腰痛症の診断・治療法に関するフローチャート：イタリア臨床ガイドライン「Diagnostic therapeutic flow-charts for low back pain patients: the Italian clinical guidelines」 (*Eura Medicophys*, 42: 151-170, 2006)

腰痛症の薬物治療の項目において本薬の使用が推奨され、本薬は効果的で非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) よりも副作用が少なく、第一選択薬の一つとして検討すべきであるとされ、1日3 gを超えてはいけないとの記載がある。

③米国医師学会及び米国疼痛学会による腰痛の診断と治療に関するガイドライン「Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society」 (*Ann Intern Med*, 147: 478-491, 2007)

本薬はNSAIDsよりもわずかに弱い鎮痛剤であるが、安全性的にはNSAIDsより有利であり、低コストであるため急性又は慢性腰痛の治療の第一選択薬としては適当であること、臨床的な重大性は明確ではないが、健康成人でも1日4 g (FDA<米国食品医薬品局>の承認された用量の上限) の投与によりアミノトランスフェラーゼ濃度の上昇がみられるとの記載がある。

④HAS (フランス高等保健機構) 「Preventing and managing postoperative pain after oral surgery 2005」

口腔術後の軽度の痛みに対して本薬を1日4 g投与するとの記載がある。

⑤WHO 「Cancer Pain Relief 2nd Edition 1996」

WHOの3段階除痛ラダーが記述されており、本薬は4～6時間毎に1回650～1000 mg投与、肝障害に注意し、1日当たりの総投与量は6 gを超えてはならないとの記載がある。

⑥FNCLCC (フランスがんセンター同盟) 「Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002)」 (*Br J Cancer*, 89(Suppl 1): S67-S72, 2003)

WHOの3段階除痛ラダーに沿って、軽度から中等度の疼痛には非オピオイド系鎮痛薬を使用するとされ、本薬1回1 gの4～6時間毎投与が第一選択薬として推奨されるとの記載がある。

⑦NCI (米国国立がん研究所) 「Pain (PDQ) Health Professional Version 2007」

WHOの3段階除痛ラダーに沿って、痛みが軽度の場合は本薬又はNSAIDsを処方すること、本薬の通常投与量は1回650 mgを4時間毎又は1回975 mgを6時間毎との記載がある。

⑧ESMO (欧州がん治療会議) 「Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations 2007」 (*Annals of Oncology*, 18(Suppl 2): ii92-ii94, 2007)

WHO の3段階除痛ラダーに沿って、本薬が第一選択薬の一つとされ、最大投与量は1回1gを4～6時間毎で、肝毒性に注意するとの記載がある。

⑨NCCN（全米総合がんネットワーク）「**Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain 2008**」

成人のがん性疼痛管理として、軽度の患者にはNSAIDs、本薬又は短時間作用型オピオイド鎮痛薬を処方するとされ、本薬の投与量は1回650mgを4時間毎又は1回1gを6時間毎、1日の最大量は4gとの記載がある。

(2) 海外の教科書における記載

教科書7編が参考資料として提出された。

教科書における記載

No.	出典	ページ	対象疾患	資料番号
1	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition 2008 (McGraw-Hill)	84, 101, 113-114	頭痛 腰痛	5.3.5-14)
2	Cecil Medicine 23rd Edition 2007 (Saunders)	151-159	頭痛 がんによる疼痛	5.3.5-13)
3	Bonica's Management of Pain FOURTH EDITION (Lippincott Williams & Wilkins)	864	頭痛	5.3.5-139)
4	Wall and Melzack's Textbook of Pain 5th Edition (ELSEVIER CHURCHILL LIVINGSTONE)	826, 856, 881, 1143	頭痛、歯科疼痛 がんによる疼痛	5.3.5-140)
5	Pain Relief in Advanced Cancer 1994 (Churchill Livingstone)	196-198	がんによる疼痛	5.3.5-16)
6	Analgesics From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application 2002 (WILEY-VCH)	93-95	がんによる疼痛	5.3.5-17)
7	Holland-Frei Cancer Medicine 7 2006 (BC Decker Inc)	982-984	がんによる疼痛	5.3.5-15)

①Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition (Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, p84, p101, p113-114, 2008)

緊張型頭痛と急性腰痛に対して、本薬が効果的な薬剤の一つとして記載されている。急性腰痛に対して一般的に使用される鎮痛薬リストの中で、本薬1回650mgを4～6時間毎に経口投与するとの記載がある。

②Cecil Medicine 23rd Edition (Goldman L, Ausiello D, p151-159, 2007)

軽度の片頭痛及び一過性の緊張型頭痛に対して、本薬1回650～1000mgの使用が推奨されている。また、鎮痛目的の場合、本薬は1日4000mgで最も処方され、それ以上の用量又はアルコール摂取者及び飢餓状態では通常用量で肝壊死が起こる可能性があるとの記載がある。

③Bonica's Management of Pain FOURTH EDITION (S Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. Rathmell p864, 2009)

片頭痛の急性発作に対して本薬1000mgを制吐剤とともに経口投与するとの記載がある。

④Wall and Melzack's Textbook of Pain 5th Edition (McMahon SB, Koltzenburg M. p826, p856, p881,

p1143, 2006)

片頭痛では本薬 1000 mg、緊張型頭痛では 500～1000 mg を投与するとされている。歯科疼痛では、通常、1 回 650 mg を 4～6 時間毎、又は 500 mg 錠やカプレットを 1 日 3～4 回投与するとされ、4000 mg を超えてはならないとされている。がんによる疼痛では、がん性疼痛緩和のガイドラインに沿って第 1 段階として本薬が記載され、1 g を 6 時間毎に経口投与するとされている。目立った毒性は治療域では稀であり、本薬の使用で考慮すべき点は、過量服用による肝毒性であると記載されている。

⑤Pain Relief in Advanced Cancer (Twycross R. p196-198, 1994)

本薬は 4 時間毎に 1 回 1 g までの投与量で使用される限り非常に安全な薬物であるとされている。過量投与した場合、肝壊死が引き起こされる可能性があるが、成人での毒性域は約 250 mg/kg (60 kg のヒトで約 15 g) であり、1 日 4 g の 1 年間投与により慢性肝壊死を惹起したとの報告があるものの、最大投与量を 1 日 4 g に制限するという英国医学会・薬学会共同編集処方集(BNF)の推奨は不必要に用心深く、多くの緩和ケア施設ではこの投与量はいつも超えられるとの記載がある。

⑥Analgesics From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application (Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, Sundermann B. p93-95, 2002)

本薬は一般的に広く使用される鎮痛剤の一つとして記載され、経口投与量の範囲は 4～5 時間毎に 1 回 500～1000 mg で、1 日 4 g までとされている。また、過量投与では肝臓及び腎臓障害を誘発するとの記載がある。

⑦Holland-Frei Cancer Medicine 7 (Kufe DW, Bast RC, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E. p982-984, 2006)

がんによる疼痛マネジメントの項目で本薬は WHO 除痛ラダーの第 1 段階の鎮痛薬としてまとめられている。1 回量は 650 mg とされ、1 日 4 g より高い投与量でを毎日継続すると肝毒性が発生する可能性があるが、通常かなりの投与量 (15～25 g) のときだけ、重大又は致命的な肝障害を発生させるとの記載がある。

(3) 公表文献における記載

1) 有効性に関する文献

提出された公表文献のうち、本薬 1000 mg/回までの用量反応性が検討された臨床試験に関する主な報告内容を以下に示した。

①口腔内手術後の疼痛を対象として、無作為化二重盲検試験が実施された。本薬 500 mg (30 例)、1000 mg (29 例) 及びコデイン 60 mg (33 例) を単回又は 2 回経口投与したとき、10 時間後までの疼痛の軽減は、本薬 1000 mg 群で最も効果が高く、本薬 500 mg 群と 1000 mg 群間で統計学的に有意な差が認められた。(Quiding H et al, *J Clin Pharmacol*, 24: 27-34, 1984)

②口腔内手術後の疼痛を対象として、無作為化二重盲検試験が実施された。本薬 500 mg (45 例)、1000 mg (46 例) を 2 回及び Diflunisal 500 mg (41 例) を単回経口投与したとき、10 時間後までの疼痛スコ

アは、Diflunisal 500 mg 群、本薬 1000 mg 群、500 mg 群の順で効果が高く、本薬 500 mg 群と 1000 mg 群間で統計学的に有意な差が認められた。(Nyström E et al, *Pharmacotherapy*, 8: 201-209, 1988)

③口腔内手術後の疼痛を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。本薬 500 mg (41 例)、1000 mg (41 例)、ケトプロフェン 12.5 mg (42 例)、25 mg (41 例) 及びプラセボ (41 例) を単回経口投与したとき、6 時間後までの疼痛スコアは、全薬剤群でプラセボに比べ統計学的に有意に低かった ($p < 0.01$)。また、本薬 500 mg 群と 1000 mg 群間で有意な差は認められなかった。(Seymour RA et al, *Br J Clin Pharmacol*, 41: 581-585, 1996)

④口腔内手術後の痛みの緩和において本薬の最も望ましい投与量と投与間隔を、投与量の差による有害事象を考慮して検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 21 試験 (2048 例 <本薬群 1148 例、プラセボ群 892 例> 中 1968 例 <本薬群 1133 例、プラセボ群 835 例>) を対象にメタアナリシスが行われた。本薬単回経口投与後 4 及び 6 時間の痛みの緩和及び強度において、本薬はプラセボに対して統計学的に有意に高い効果を示した。また、1 回用量「1000 mg 未満投与群」と「1000 mg 投与群」間で、本薬単回経口投与後 4 及び 6 時間の痛みの緩和、強度について比較され、ともに「1000 mg 投与群」の方が効果は大きい結果となった。有害事象が報告された被験者数は全体として本薬群 19%、プラセボ群 16% であり、両群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。また、用量間にも統計学的に有意な差は認められなかった。(Weil K et al, *Cochrane database of systematic reviews*, Issue 3. Art. No.: CD004487, 2007)

⑤整形外科手術後の疼痛を対象として、無作為化二重盲検試験が実施された。本薬 500 mg、1000 mg、ケトプロフェン 5 mg、10 mg 及び 20 mg (各群 30 例) を単回経口投与したとき、6 時間後までの疼痛の強度 (SPID) は、本薬 500 mg 群と比較して 1000 mg 群で統計学的に有意に高かった。(McQuay HJ et al, *Clin Pharmacol Ther*, 39: 89-93, 1986)

⑥分娩後被験者 (会陰切開術) を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。本薬 650 mg (88 例)、1000 mg (87 例) 及びプラセボ (88 例) を単回経口投与したとき、4 時間後までの疼痛の緩和及び強度について、本薬 1000 mg 群は本薬 650 mg 群及びプラセボ群に比べ統計学的に有意に高い効果を示し、本薬 650 mg 群もプラセボ群に比べ統計学的に有意に高い効果を示した。(Hopkinson JH et al, *Curr Ther Res*, 16: 194-200, 1974)

⑦寒冷昇圧試験による低温誘発性の疼痛に対する効果を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。本薬 325 mg、650 mg、1000 mg 及びプラセボ (各群 18 例) を単回経口投与後、寒冷昇圧試験を行ったとき、疼痛の強度及び pain bothersomeness について、本薬 1000 mg 群は本薬 650 mg 群に比べ高い効果を示したものの、統計学的に有意な差は認められなかった。(Yuan CS et al, *Clin Pharmacol Ther*, 63: 379-383, 1998)

2) 安全性に関する文献

本薬 4 g/日 (1000 mg/回) での安全性データが記載された主な公表文献を以下に示した。

①緊張型頭痛患者を対象に、本薬1000 mg、ナプロキセン375 mg又はプラセボを単回投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験において、いずれかの投与群で1%以上に発現した有害事象は表3のとおりであり、消化器系症状が比較的良好に認められた。有害事象の報告数に関して3群間で統計学的有意差は認められず、重篤な有害事象も認められなかった。(Prior MJ et al, *Cephalalgia*, 22: 740-748, 2002)

表3 いずれかの投与群で1%以上に発現した有害事象 (緊張型頭痛患者対象、単回投与)

有害事象	本薬群 1回1000 mg (n=308)	ナプロキセン群 1回375 mg (n=300)	プラセボ群 (n=307)
有害事象全体	31 (10.1%)	35 (11.7%)	30 (9.8%)
全身症状	4 (1.3%)	6 (2.0%)	6 (2.0%)
無力	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)
腹痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	5 (1.6%)
消化器系	16 (5.2%)	20 (6.7%)	12 (3.9%)
ドライマウス	4 (1.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
消化不良	6 (1.9%)	11 (3.7%)	4 (1.3%)
悪心	5 (1.6%)	9 (3.0%)	8 (2.6%)
神経系	11 (3.6%)	11 (3.7%)	13 (4.2%)
めまい	6 (1.9%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
傾眠	4 (1.3%)	5 (1.7%)	10 (3.3%)

被験者数(%)

②膝 OA 患者を対象とした6週間にわたるプラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験において、有害事象の発現率は表4のとおり、本薬4 g/日投与群21% (85/405例)、プラセボ投与群23% (86/374例)であり、本薬投与群とプラセボ投与群間に統計学的有意差は認められなかった。重度の有害事象は、本薬4 g/日投与群1% (5/405例)、プラセボ投与群1% (3/374例)であり、安全性のため試験を中止した被験者数は、本薬4 g/日投与群9% (36/405例)、プラセボ投与群8% (29/374例)に認められた。また、器官別有害事象の発現率においても本薬投与群とプラセボ投与群間に差は認められなかった。(Miceli-Richard C et al, *Ann Rheum Dis*, 63: 923-930, 2004)

表4 有害事象 (膝 OA 患者対象、6週間投与)

	本薬群 (n=405)	プラセボ群 (n=374)	全体 (n=779)	P 値
1回以上の有害事象があった被験者数	85(21)	86(23)	171(22)	0.499
1回以上の重度の有害事象があった被験者数	5(1)	3(1)	8(1)	—
安全のため試験を中止した被験者数	36(9)	29(8)	65(8)	—
器官別有害事象				
消化器系	46(11)	42(11)	88(11)	0.739
筋骨格系	10(2)	16(4)	26(3)	0.104
呼吸器系	12(3)	13(3)	25(3)	0.955
全身障害	8(2)	12(3)	20(3)	0.161
中枢末梢神経系	7(2)	6(2)	13(2)	—
皮膚及び皮膚付属器障害	6(1)	4(1)	10(1)	—
重度別有害事象報告数	142	132	274	—
軽度	42(30)	30(23)	72(26)	—
中等度	77(54)	69(52)	146(53)	—
重度	18(13)	31(23)	49(18)	—
欠損データ	5(4)	2(2)	7(3)	—
治験薬との因果関係				
可能性が高い	13(9)	8(6)	21(8)	—
可能性あり	38(27)	36(27)	74(27)	—
可能性が低い	28(20)	23(17)	51(19)	—
疑わしい	63(44)	65(49)	128(47)	—

被験者数(%), —: 該当データなし

③OA患者を対象とした6週間にわたる多施設共同無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験において、有害事象の発現率は表5のとおりであり、本薬4 g/日群、セレコキシブ200 mg/日群、及びプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった。(Pincus T et al, *Ann Rheum Dis*, 63: 931-939, 2004)

表5 有害事象 (OA患者対象、6週間投与)

	グループ1 (PACES-a)				グループ2 (PACES-b)			
	本薬群	セレコキシブ群	プラセボ群	P 値	本薬群	セレコキシブ群	プラセボ群	P 値
治験薬投与被験者数	300	350	289	—	331	373	273	—
何らかの有害事象報告数	85(28.3)	100(28.6)	76(26.3)	0.813	87(26.3)	103(27.6)	63(23.1)	0.423
重篤な有害事象報告数	3(1.0)	1(0.3)	4(1.4)	0.999	1(0.3)	2(0.5)	1(0.4)	0.999
消化器系	28(9.3)	42(12.0)	26(9.0)	0.129	30(9.1)	35(9.4)	17(6.2)	0.500
下痢	14(4.7)	8(2.3)	4(1.4)	0.999	11(3.3)	6(1.6)	4(1.5)	0.870
消化不良	7(2.3)	10(2.9)	3(1.0)	0.641	6(1.8)	6(1.6)	2(0.7)	0.999
悪心	7(2.3)	7(2.0)	5(1.7)	0.872	4(1.2)	8(2.1)	3(1.1)	0.329
鼓腸放屁	4(1.3)	8(2.3)	1(0.3)	0.232	4(1.2)	3(0.8)	1(0.4)	—
その他								
上気道感染症	17(5.7)	16(4.6)	9(3.1)	0.362	9(2.7)	7(1.9)	2(0.7)	0.248
頭痛	11(3.7)	4(1.1)	5(1.7)	0.872	9(2.7)	7(1.9)	7(2.6)	0.419

被験者数(%), —: 該当データなし

④OA 患者を対象とした 12 週間にわたる多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験において、1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は本薬 3900 mg/日 (徐放製剤) 投与群 44.4%、本薬 1950 mg/日投与群 44.9%、プラセボ投与群 40.0%であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は表 6 のとおりであり、プラセボ投与群に比較し、本薬投与群で明らかに頻度が多い有害事象は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現は、本薬 3900 mg/日投与群で 3 件、本薬 1950mg/日投与群で 3 件、プラセボ投与群で 2 件に認められたが、いずれも薬剤との因果関係は否定された。(Altman RD et al, *Osteoarthritis Cartilage*, 15: 454-461, 2007)

表6 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象 (OA 患者対象、12 週投与)

有害事象	本薬 3900 mg/日 (N=160)	本薬 1950 mg/日 (N=158)	プラセボ (N=165)	p値
頭痛	9 (5.6%)	7 (4.4%)	5 (3.0%)	0.502
感染	9 (5.6%)	6 (3.8%)	9 (5.5%)	0.752
痛み	8 (5.0%)	13 (8.2%)	8 (4.8%)	0.394
下痢	9 (5.6%)	7 (4.4%)	4 (2.4%)	0.331

被験者数(%)

⑤膝及び股の OA 患者を対象とした 6~12 ヶ月間にわたる多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験において、有害事象の発現率は本薬 4 g/日投与群 71.8%、ナプロキセン 0.75g/日投与群 73.6%、副作用の発現率は、本薬 4 g/日投与群 38.3%、ナプロキセン 0.75g/日投与群 43.3%であり、いずれも群間に統計学的有意差は認められなかった。いずれかの投与群で 1%以上に発現した副作用は表 7 のとおりであり、ナプロキセン群に比較し、本薬群で明らかに頻度が高い事象は認められなかった。(Temple AR et al, *Clin Ther*, 2: 222-235, 2006)

表7 いずれかの投与群で1%以上に発現した副作用⁴ (OA患者対象、6-12ヶ月投与)

副作用	本薬 4 g/日 (N= 287)	ナプロキセン 0.75 g/日 (N= 284)	p値
有害事象全体	110 (38.3%)	123 (43.3%)	<0.235
腹痛	29 (10.1%)	18 (6.3%)	<0.128
消化不良	27 (9.4%)	32 (11.3%)	0.494
下痢	20 (7.0%)	10 (3.5%)	0.090
悪心	15 (5.2%)	19 (6.7%)	<0.485
便秘	9 (3.1%)	28 (9.9%)	<0.002
鼓腸放屁	9 (3.1%)	8 (2.8%)	1.000
掻痒症	8 (2.8%)	3 (1.1%)	<0.223
頭痛	7 (2.4%)	8 (2.8%)	<0.801
無力	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1.000
耳鳴	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1.000
げっぷ	4 (1.4%)	3 (1.1%)	1.000
メレナ	4 (1.4%)	4 (1.4%)	1.000
痛み	4 (1.4%)	11 (3.9%)	<0.072
皮疹	4 (1.4%)	2 (0.7%)	<0.686
ドライマウス	3 (1.0%)	0	<0.249
末梢浮腫	3 (1.0%)	11 (3.9%)	<0.033
傾眠	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1.000
めまい	2 (0.7%)	5 (1.8%)	<0.284
胃炎	1 (0.3%)	3 (1.1%)	<0.372
不眠	1 (0.3%)	4 (1.4%)	<0.215
関節症	0	3 (1.1%)	<0.123
直腸出血	0	3 (1.1%)	<0.123

被験者数(%)

(5) 本邦における使用実態

本邦における本薬高用量での適応外使用に係る報告として、公表文献6報が提出された。

頭痛に関しては、丸山による適応外使用報告があり、消炎鎮痛薬や片頭痛薬の濫用が原因と考えられる慢性連日性頭痛患者に対し、原因薬剤を呉茱萸湯に切り替える上で、本薬1日2.5 gまでがレスキュー薬として使用されていた。(丸山哲弘、日本東洋医学雑誌 57: 293, 2006)

腰痛症に関しては、那須による適応外使用報告があり、腰痛症患者10例に対して本薬1回投与量として平均640±206.6 mg (平均±標準偏差; 以下同じ)、1日平均投与量として1740±464.8 mgが使用されていた。(那須輝夫、診断と治療 92: 176-178, 2004)

歯痛、口腔術後の疼痛に関しては、2件の適応外使用報告がある。佐野らの報告では、抜歯や抜髄処置を受けた小児3例を除く31例に、本薬1回平均投与量500±145.5 mg、1日平均投与量1800±954.2 mgが使用されていた。(佐野公人、歯学91 春季特集号: 102-104, 2004) また、中野らは、下顎埋伏智歯抜歯術後33例を対象としたプラセボ対照無作為化並行群間比較試験において、本薬500 mg (10例)、1000 mg (8例)、ロキソプロフェンナトリウム60 mg (8例) 又はプラセボ (7例) を投与している。なお、80、90、120分後における疼痛の程度は、いずれの時点でもプラセボ群が最高値を示し、続いて本薬500 mg投与群、ロキソプロフェンナトリウム60 mg投与群、本薬1000 mg投与群の順であったが、投与群間に統計学的有意差は認められなかったとされている。(中野みゆき、日口診誌 17: 205-210, 2004)

がんによる疼痛に関しては、2件の適応外使用報告がある。後明の報告では、緩和ケア1施設の悪性腫瘍患者20例に、本薬1回平均投与量847.5±111.8 mg、1日平均投与量3390±447.1 mgが使用されていた。

(後明郁男、医学と薬学 57: 343-349, 2007) また、的場らによる5施設の45症例に関する3年間の後ろ

⁴ 薬剤との関連が否定されなかった有害事象

向き調査結果では、本薬平均開始量は2757.0±504.1 mg/日（1500～3200 mg/日）、平均維持量は2900.0±438.8 mg/日（2000～4000 mg/日）とされている。（的場元弘、ペインクリニック 28: 1131-1139, 2007）

なお、日本疼痛学会と日本ペインクリニック学会から提出された要望書には、多数の実地医家から学会宛に本薬の用法・用量の見直しを求める要請が出されており、実際には報告されることはほとんどないが適応外使用として本薬の高用量投与を行っている実態があること等が記載されている。

適応拡大（OA）に関する資料

(1) 海外のガイドラインにおける記載

ガイドライン 6 編が参考資料として提出された。

ガイドラインにおける記載

No	学会名	標題	出典	年	資料番号
1	AAOS (米国整形外科学会)	「AAOS Clinical guideline on osteoarthritis of the knee」		1996 (2003 改訂)	5.3.5-58)
2	ACR (米国リウマチ学会)	「Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee」	Arthritis Rheum. 43: 1905-1915	2000	5.3.5-59)
3	EULAR (欧州リウマチ学会)	「EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)」	Ann Rheum Dis, 62: 1145-1155	2003	5.3.5-60)
4	EULAR (欧州リウマチ学会)	「EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)」	Ann Rheum Dis, 64: 669-681	2005	5.3.5-144)
5	EULAR (欧州リウマチ学会)	「EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).」	Ann Rheum Dis, 66: 377-388	2007	5.3.5-143)
6	OARSI (世界骨関節炎学会 議)	「OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines」	Osteoarthritis Cartilage, 16: 137-162	2008	5.3.5-62)

①AAOS (米国整形外科学会) 「AAOS clinical guideline on osteoarthritis of the knee 1996 (2003 update)」

本薬は膝OA患者にとってNSAIDsのように効果的な鎮痛薬の働きを示す(A推奨)とされている。

②ACR (米国リウマチ学会) 「Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee 2000 Update」 (Arthritis Rheum. 43: 1905-1915, 2000)

軽度から中等度の痛みをもつOA患者においては、本薬によりNSAIDsと同様の鎮痛効果が達成できるとされ、重度の痛みの場合には、本薬に比べNSAIDsの鎮痛効果が勝るが、コスト、有効性及び毒性プロファイルの面から本薬は第一選択薬としてのメリットを持つとされている。本薬は安全な薬剤であるが、1日投与量が4 gを超えないようにとされ、肝毒性は1日4 g以下においては非常にまれであるとされている。

③EULAR (欧州リウマチ学会) 「EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International

Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) (Jordan KM et al, *Ann Rheum Dis*, 62: 1145-1155, 2003)

④EULAR (欧州リウマチ学会) 「EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)」 (Zhang W et al, *Ann Rheum Dis*, 64: 669-681, 2005)

⑤EULAR (欧州リウマチ学会) 「EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).」 (Zhang Wet al, *Ann Rheum Dis*, 66: 377-388, 2007)

上記3つのガイドラインでは、それぞれ膝関節、股関節、手指関節 OA における疼痛管理において、本薬 (1日最大4g) は第一選択薬とされており、長期服用においても本薬が推奨されている。

⑥OARSI (世界骨関節炎学会議) 「OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines」 (Zhang W et al, *Osteoarthritis Cartilage*, 16: 137-162, 2008)

本薬 (1日最大4gまで) は膝と股のOA患者の軽度から中等度の痛みに対する初期の効果的な鎮痛薬として推奨されており、適切な効果が得られなかった場合あるいは高度の痛みや炎症をともなう場合は、併用薬や併存疾患及び相対的な有効性と安全性を考慮した上で代替治療を勧める旨が記載されている。

(2) 海外の教科書における記載

教科書3編が参考資料として提出された。

教科書における記載

No.	出典	ページ	資料番号
1	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition 2008 (McGraw-Hill)	2163-2164	5.3.5-56)
2	Cecil Textbook of Medicine 23rd Edition 2007 (Saunders)	195, 1993-1998	5.3.5-55)
3	Osteoarthritis 4 th Ed.2007 (Lippincott Williams & Wilkins)	267-268	5.3.5-57)

①Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition (Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. p2163-2164, 2008)

本薬は膝、腰又は手のOA患者の第一選択薬とされ、一部の患者では症状の緩和に適しており、NSAIDsのようなより毒性の強い薬剤の使用を避けられるとされている。用法・用量は最大1回1g、1日4gまでと記載されている。

②Cecil Medicine 23rd Edition (Goldman L, Ausiello D. p195, p1993-1998, 2007)

OA患者の疼痛症状は本薬のようなシンプルな鎮痛剤で軽減することが可能であるとされている。特に腎臓が弱く胃腸内出血がみられる高齢患者にとっては、本薬などのシンプルな鎮痛剤は第一選択薬になると記載されている。

③Osteoarthritis 4th Edition Diagnosis and Medical/Surgical Management (Moskowitz RW. p267-268, 2007)

本薬の初期使用はBradleyらによって推奨されているとされ、膝又は股OA患者の治療における1回1000 mg、1日4回の投与は1日1200 mg又は1回2400 mgのイブプロフェンと同等の効果を示したとされている。本薬の有効性はNSAIDsに比較し劣るものの、リスク/ベネフィット比及び費用に基づく、軽度から中等度の痛みを有するOA患者にとって本薬の使用から開始することに価値があると記載されている。

(3) 公表文献における記載

1) 有効性に関する文献

提出された公表文献のうち、OAを対象とした臨床試験に関するメタ解析の結果を以下に示した。

本報告では、膝及び股関節OA患者における本薬の有効性及び安全性がプラセボ及びNSAIDsと比較されており、15試験（5986例）がメタ解析の対象とされている。7つのプラセボ対照試験のうち、5試験で本薬の有効性はプラセボよりも優ることが示されている。また、5試験のプール解析においては統計学的有意な疼痛指標の減少が示されているものの、標準化平均差（SMD）としては小さいとされている。12件のNSAIDs対照試験においては、本薬はいずれのNSAIDsに対しても鎮痛効果が劣ることが示されている。安全性については本薬のプロファイルはプラセボと同様であり、NSAIDs対照試験においては胃腸障害の発現頻度がNSAIDsに比べ低いことが示されている。結論として、OA治療においては、特に中等度以上の疼痛に対しては本薬よりもNSAIDsの方が有用であるが、両薬剤の効力差は大きくはなく、本解析によりいずれの薬剤もOA治療において有効とするエビデンスが示されたと記載されている。（Towheed TE, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1. Art No.: 2.7 CD004257.pub.2 DOI: 10.1002/14651858.CD004257. pub2, 2006）

(4) 国内における使用実態

国内におけるOAに対する本薬の使用経験について報告した公表文献1報が提出された。

OAの疼痛管理のために薬剤処方をしている医師250名を対象とした使用実態調査の結果、240名より有効回答が得られ、そのうち、NSAIDsについては96.3%、選択的COX-2阻害剤については64.2%、本薬については10.4%（25名）の医師に処方されていた。さらに、OAの疼痛管理に薬剤を処方している医師16名を対象とした調査では、157症例のデータに基づき、本薬の1日投与量は801～1200 mgが41.3%と最も多く、1600 mg以上投与している例は1.3%であったとされている。また、本薬の投与により、疼痛の程度が「耐えられないほど痛い」「強く痛い」の割合がそれぞれ投与前1.3%、26.8%であったのに対し、投与後には0%、0.9%と減少し、VAS法による評価も投与前平均5.7 cmから投与後2.9 cmに減少したとされている。（川合眞一、Jpn Pharmacol Ther（薬理と治療）35: 785-795, 2007）

<審査の概略>

(1) 本薬の最大4 g/日での投与及びOAへの適用を医学薬学上公知とする妥当性について

1) 4 g/日投与について

機構は、本邦における疼痛治療においてはNSAIDsが中心的な役割を担っていると考えられることから、国内外での本薬の位置づけの違いを踏まえながら、本邦における本薬の増量の必要性について説

明するよう求めた。

申請者は、本邦の疼痛治療における本薬の位置づけについて、国内診療ガイドライン等に基づき以下のように説明した。

①頭痛：日本頭痛学会が作成した慢性疼痛診療ガイドラインによると、片頭痛の治療薬としては本薬、NSAIDs、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤、制吐剤が推奨されており、軽度～中等度の頭痛の第一選択薬としてはNSAIDsが挙げられ、本薬は一般用医薬品としては推奨されているが、医療機関を受診した患者ではNSAIDsに比し効果が弱いとされている。緊張型頭痛の治療薬としては本薬を含む鎮痛薬及びNSAIDs、カフェイン、抗うつ薬等が挙げられており、NSAIDsの使用が最も推奨されている（日本頭痛学会 慢性頭痛診療ガイドライン 2005年）。また、日本神経学会が作成した慢性頭痛治療ガイドラインにおいては、片頭痛及び緊張型頭痛に最も推奨されるのはNSAIDsとされているが、胃腸障害、造血器障害などの副作用や慢性的使用による更なる頭痛誘発が問題とされている（日本神経学会 慢性頭痛治療ガイドライン2002 II. 片頭痛 2002年、日本神経学会 慢性頭痛治療ガイドライン2002 III. 緊張型頭痛 2002年）。

②腰痛症：国内では腰痛の薬物療法に関するエビデンスが乏しく、診療ガイドラインは作成されていないが、公表文献では、本邦における腰痛の薬物療法の中心的な薬剤は NSAIDs であること（高橋和久、日本腰痛会誌 14: 11-16, 2008）、一方で、NSAIDs による消化器系合併症が問題となっていること（井口哲弘、日本腰痛会誌 11: 85-91, 2005）が報告されている。

③がんによる疼痛：日本緩和医療学会が2000年に発表した「がん疼痛治療ガイドライン」では、WHO方式のがん疼痛治療法に沿って、疼痛の第1段階ではNSAIDsと本薬の投与が推奨されている（日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会 Evidence-Based Medicineに則った がん疼痛治療ガイドライン）。一方、公表文献では、本邦において第1段階で使用される薬剤はNSAIDsとなっているのが現状であるが、NSAIDsの長期使用は消化管出血等のリスクが大きいとされている（後明郁男、医学と薬学 57: 343-349, 2007）。

④歯痛、歯科治療後の疼痛：本邦では歯痛、歯科治療後の疼痛に関する診療ガイドラインは作成されていない。公表文献では、私立歯科大学付属 17 病院における使用実態調査の結果として、ロキソプロフェンナトリウムが鎮痛消炎剤の全使用量の 63%を占めており、本薬はジクロフェナクナトリウムに続き第3位であることが報告されている（山本加代子、歯科薬物療法 26: 113, 2007）。

⑤変形性関節症：日本整形外科学会の作成した変形性股関節症診療ガイドラインによると、薬物療法では NSAIDs の使用が疼痛緩和に有効であるが、有効性と消化管障害、肝機能・腎機能障害などの有害事象発生を考慮すれば、NSAIDs の投与は慎重にすべきであるとされている。また、有効性及び安全性の面から、本薬、NSAIDs の中で変形性股関節症に対し特に推奨される薬剤はないとされている（日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 変形性股関節症ガイドライン策定委員会 変形性股関節症診療ガイドライン）。

その上で申請者は、海外では主要な診療ガイドラインのほとんどでその安全性から本薬が第一選択薬とされているのに対し、上記のとおり本邦における本薬の位置づけは異なるが、この相違は、本邦では本薬の使用可能な用量が低く十分な鎮痛効果が発揮できないため、鎮痛薬としての有用性が低いことによると考えられること、一方で、国内ガイドラインにおいても NSAIDs の問題点として消化器障害等の副作用が挙げられていることを踏まえると、本邦においても本薬の高用量投与の必要性はあ

ると考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の回答も踏まえ、本薬の4 g/日投与を医学薬学上公知とすることについて、次のように判断した。

①医療上の必要性及び適応外使用実態：本邦における NSAIDs の承認用量は海外に比べ全般に低いこと⁵を踏まえると、本薬の本邦での最大用量を4 g/日とした場合にも海外における本薬と NSAIDs のリスク・ベネフィットバランスに係る評価、並びにそれを踏まえた臨床的位置づけが本邦にそのまま当てはまるものではないと考えるが、本邦においても特に安全性の理由から NSAIDs の使用が制限され十分な疼痛管理ができない患者等に対してより高用量の本薬を投与する意義は高いと判断する。また、公表文献等から、本薬の適応外用量での一定の使用実態は示されていると考える。

②4 g/日投与の有効性・安全性：腰痛、頭痛、歯痛・歯科治療後の疼痛等を対象とした海外における複数の無作為化臨床試験(RCT)の成績から、本薬4 g/日までの鎮痛効果の用量依存性が示唆されており、増量による有効性の増強を期待することが可能であると考え。また、4g/日までの投与では、用量依存性に発現率、重症度等の高まる有害事象は認められておらず、忍容性に特段の問題は示唆されていないと考える。

③海外における使用実績：欧米主要国等において既に4 g/日までの用量で承認され、多数の診療ガイドライン及び教科書においても概ね4 g/日までの使用が推奨されており、4 g/日投与の妥当性については広くコンセンサスが得られていると考える。

これらを総合的に勘案し、疼痛領域における本薬の4 g/日投与に関して、医学薬学上公知とすることに特段の問題はないと判断した。

2) OA について

機構は、海外で実施された複数の RCT において OA の疼痛に対する本薬の有効性が確認されていること、欧米主要国等において、本薬は OA を含む種々の疼痛に対する鎮痛剤として承認されており、主要な診療ガイドライン及び教科書において OA に対する鎮痛療法の第一選択薬として推奨されていること、一方で、本邦においては OA 治療薬としての本薬の使用が普及しているとは言えないものの、公表文献より本薬の使用実態が確認できること等を勘案し、OA の疼痛に対する本薬の適用に関しても、医学薬学上公知とすることに特段の問題はないと判断した。

なお、申請効能・効果である「変形性関節症」については「変形性関節症による疼痛」等に記載整備することが適切と考える。

(2) 安全性について

機構は、提出された資料より、本薬4 g/日投与での安全性、OAへの適用時の安全性に大きな問題はないと考えるが、さらに以下の点について検討した。

⁵ イブプロフェン：本邦;1日量 600 mg (分3) 適宜増減、米国;1日量 1200~3200 mg (分3~4)、ナプロキセン：本邦;1日量 300~600 mg (分2~3) 適宜増減、米国;1回 250~500 mg、1日最大 1500 mg、ジクロフェナクナトリウム：本邦;1日量 75~100 mg (分3) 適宜増減、米国;1回 50~75 mg、1日量 100~150 mg (OA)、150~200 mg (関節リウマチ) など。

1) 肝障害について

本薬では、通常用量ではまれであるが、過量投与によって血中濃度が上昇した場合には高度の肝障害を惹起する恐れがあることが知られている(15 g以上で重篤な肝障害に至るとしている報告が多い)。本薬による肝障害の発現には、CYP2E1により生成される代謝物であるNAPQIが関与すると考えられており、CYP2E1を誘導する薬剤の併用、同様にCYP2E1を誘導するアルコール多量飲酒等により肝障害が生じやすくなるとされている(「(i) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

米国においては、1990年代後半より、本薬による肝障害の発現が急増しており、現在、本薬が米国で報告される急性肝不全の最大の原因であるとされている。本薬による肝障害の原因は自殺目的などによる意図的な過量投与が最も多いが、本薬が配合された処方せん医薬品や一般用医薬品を併用することなどによる偶発的過量投与もそのかなりの部分を占めるとされている。

このような背景を踏まえ、FDAは本薬による肝障害の発現を抑制するため種々の対策を検討しており、2009年にはFDAのAdvisory Committeesによる合同会議が開催され、一般用医薬品の1回最大用量を1000 mgから650 mgに下げること、1000 mgの投与は処方せん医薬品に切り替えること、処方せん医薬品の本薬配合剤を販売中止とすること及び当該配合剤の販売を継続する場合はBoxed Warningとして肝障害を明示することなどが提案され、多数決をもって評決されている(現時点では当該評決結果に伴う具体的な措置は実行されていない。)(以上、Advisory Committees合同会議の資料より)

現時点において、本邦では本薬の過量投与による肝障害の発現は米国ほどの問題には至っていないが、本邦においても、本薬の最大用量の増加に伴い、偶発的過量投与等の機会が増し、肝障害の発現が増加する可能性があることを十分に考慮しておく必要があると考え、本審査においてはこの点について重点的に検討を行った。

機構は、本邦では海外に比べ本薬の承認用量は低いにも関わらず、国内市販後データ(平成15年～平成22年3月31日までに昭和薬品化工株式会社が収集した報告、全427報告498件)では、重篤な肝胆道系障害の発現が64例に認められていることから、これらの報告例について、その概要を整理するとともに、文献情報等も精査した上で、日本人患者で本薬の肝障害に対する閾値が低い可能性、特有のリスクファクターが存在する可能性等について考察するよう求めた。

申請者は、本薬の国内市販後データにおける重篤な肝胆道系障害の発現例64例のうち、併用薬の有無が不明であった10例を除き、54例で併用薬が投与されており、そのうち34例は添付文書に肝機能障害の副作用が記載されている薬剤が併用されていたこと、本薬の投与量は43例では不明であったが、残る21例では1回あたり140 mg～500 mgと承認用量の範囲内であったことなどを説明し、詳細が不明な報告が多いが、これらの症例の多くでは肝胆道系障害の発現に本薬のみでなく併用薬による影響も考えられることを説明した。

また申請者は、公表文献に基づく情報として、鷺尾らが1995年に本邦における本薬中毒75例(主に肝不全・肝障害を発症、症例によっては腎不全、播種性血管内凝固症候群(DIC)等を合併)について解析した結果(鷺尾昌一、臨床と研究 72: 635-640, 1995)が報告されており、当該報告では、本薬の内服量は3 g未満が7例、3 g以上5 g未満が26例、5 g以上10 g未満が26例、10 g以上が10例、不明が6例であり、日本人では低用量から本薬による中毒が発現する可能性があることとされていること、また、75例中73例は一般用医薬品である本薬の配合剤を服用しており、本邦では本薬はエテンザミド、ブロムワレリル尿素、無水カフェイン等との配合剤として使用されることが多いため、これらの配合成分との

相互作用により毒性が高まる可能性もあるとされていることを説明した。一方で、2009年のFDAのAdvisory Committees合同会議へ提出された資料によると、1998年～2001年にFDAに報告された本薬に関連する重篤な肝障害の症例307例（自殺症例を除く）のうち、12歳以上の発現例282例について分析した結果、本薬の用量は4 g/日超が41%、4 g/日以下が22%、不明が37%であり、用量が明らかであった症例における平均値は6.5 g/日（中央値は5 g/日）であったとされていることを踏まえると、肝障害の発現用量は日本人で特に低くはないと考えられる旨を説明した。

さらに申請者は、1回1 gの用量では本薬の薬物動態に日本人と外国人で大きな差はみられないこと、NAPQIの生成に関し民族差による特段の影響は知られていないこと（「(i) 臨床薬理試験の概要」の項参照）なども勘案すると、日本人患者で本薬の肝障害に対する閾値が低い可能性、特有のリスクファクターが存在する可能性は低いと推察される旨を回答した。

機構は、国内外における本薬含有製剤の種類や使用状況の相違等を勘案した上で、本邦における本薬の偶発的過量投与を防止するための方策について、申請者の考えを説明するよう求めた。

申請者は、Advisory Committees合同会議の資料に基づき、米国において、本薬を含有する一般用医薬品（1回最大用量1000 mg、1日最大用量4000 mg）としては単剤の他、解熱鎮痛剤（アスピリンとの配合剤）、総合感冒剤（プソイドエフェドリン、デキストロメトर्फアン、抗ヒスタミン薬等との配合剤）、偏頭痛用剤（カフェインとの配合剤）等の各種配合剤があること、本薬を含有する処方せん医薬品（1回最大用量1000 mg、1日最大用量4000 mg）としては疼痛用の配合剤（ハイドロコドン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、プロポキシフェン、ペンタゾシン又はトラマドールとの配合剤）及び緊張型頭痛用の配合剤（ブタルビタールとの配合剤）があることを説明した。また、米国における偶発的過量投与の原因として、配合剤の成分として本薬が含有されているとの認識が低いため、複数の本薬含有製剤が併用され本薬の過量投与が発生している可能性、処方せん医薬品の麻薬性成分配合剤では、麻薬性成分への耐性に伴う乱用により本薬の過量投与が発生している可能性等が指摘されていることを説明した。一方、本邦では、本薬を配合する一般用医薬品は約900製剤にのぼり、主に解熱鎮痛剤と総合感冒剤であるが、配合処方箋は米国のものとはやや異なり、本薬配合量も米国に比べ全般に低い（一般用医薬品製造（輸入）承認基準の上限：かぜ薬900 mg/日、解熱1000 mg/日）こと、本邦では処方せん医薬品の本薬配合剤は現時点では承認されていないこと、また、本邦で報告されている本薬中毒は自殺企図による大量服用がほとんどであると考えられること（高山真理子、日病薬誌 41: 720-722, 2005.、山口充、ICUとCCU 30: 313-320, 2006）を説明した上で、本邦でも配合剤の成分として本薬が含有されているという認識が低いとの状況は米国と同様と推察され、複数の一般用医薬品の併用等により本薬の過量投与が生じる可能性はあるが、本申請における1日4 gまでの用量増加は処方せん医薬品に係るものであることから、病歴や服薬履歴を調査した上で患者に対する服薬指導を行うこと、添付文書での記載に加え、偶発的過量投与に関する医療関係者向け説明資料等による注意喚起を行うことで、肝障害の発現リスクを抑制することは可能と考える旨を説明した。

機構は、本薬による肝障害の発現に特段の民族差は知られていないと理解するが、一方で民族差に係る詳細な検討はこれまでに行われていないと考えられ、今後さらに本薬の肝障害に係る情報を集積し、文献で指摘されている他の配合成分との相互作用など本邦特有のリスクファクターの可能性等も考慮に入れた上で、日本人患者での発現リスク等を検討する必要があると考える。また、配合剤の種

類や本薬の含有量等、偶発的過量投与を誘発する環境は本邦と米国ではやや異なると思われるが、本邦においても、本薬の用量増加に伴い偶発的過量投与に起因する肝障害の発現リスクが増加する可能性は否定できず、肝障害の発現状況の推移には十分に留意していく必要があると考える。

また、偶発的過量投与を防止するための方策としては、申請者の回答に加え、本薬の過量投与により重篤な肝障害が発現する可能性があること、本薬を含有する薬剤（一般用医薬品を含む）と併用しない旨を添付文書の警告欄に明記する（旧来の添付文書には過量投与の項に関連記載あり）、関連学会等の協力を得て本薬による肝障害について患者への啓発活動を行う等の方策も必要ではないかと考える。

なお、専門協議において、これらの方策の充足性についてさらに検討することとしたい。

2) 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等について

機構は、国内市販後データ（平成15年～平成22年3月31日までに昭和薬品化工株式会社が収集した報告、全427報告498件）では、本薬の重大な副作用とされている皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の報告も比較的多く認められることから、これらの事象が用量依存性に発現する可能性について説明を求めた。

申請者は、国内市販後データにおいて、皮膚粘膜眼症候群の発現は39例に認められ、そのうち36例には併用薬が投与されていた（添付文書に副作用として皮膚粘膜眼症候群の記載がある29例を含む）こと、本薬の1回あたりの投与量は39例中100 mg が1例、200 mgが10例、250 mgが1例、400 mgが9例、500 mgが1例、1000 mgが1例、不明が16例であり、不明を除く23例のうちの22例は承認用量の範囲内で投与されており、200 mg以下と少ない用量でも11例の報告があったこと、また、中毒性表皮壊死融解症の発現は21例に認められ、そのうち17例は併用薬（添付文書に副作用として中毒性表皮壊死症の記載がある11例を含む）が投与されていたこと、本薬の1回あたりの投与量は21例中120 mg が1例、200 mgが2例、300 mgが2例、400 mgが2例、不明が14例であり、不明を除く7例は承認用量の範囲内で投与されており、120 mg～400 mgの範囲で同様の頻度で報告されていることなどを説明した。その上で申請者は、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症の発症原因には種々の説があり統一された見解はないとされているものの、いずれも医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応である可能性が指摘されている（重篤副作用疾患別対応マニュアル ステイブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、同 中毒性表皮壊死症、厚生労働省 平成18年）ことを勘案すると、これらが用量依存的に発症する可能性は低いと推定される旨を説明した。

機構は、申請者の見解を概ね了承する。しかしながら、本薬は皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症の推定原因薬剤としての報告件数が比較的多いこと（厚生労働省医薬食品局 医薬品・医療機器等安全性情報 No.261 平成21年9月）、両病態とも多臓器障害の合併症等により致命的な転帰を辿り得ることを鑑みると、従来どおり、本症の早期発見・早期治療が行われるよう注意喚起が必要であり、用量との関連についてもさらに情報収集が必要であると考ええる。

3) 高齢者、妊婦への本薬高用量投与について

機構は、本薬は高齢者、妊婦に投与されることが比較的多い薬剤であるため、高用量投与時の高齢者、妊婦における安全性について、それぞれ具体的なデータを提示しながら説明するよう求めた。

申請者は、一般に高齢者では生理機能の低下にともない硫酸抱合能やグルタチオン合成能が低下するため、本薬による肝障害を発症しやすいとされるが、男性若年者と高齢者を対象に、本薬 1 回 1000 mg を経口投与後の薬物動態を検討した報告 (Miners JO et al., *Eur J Clin Pharmacol*, 35:157-160, 1988) において、硫酸抱合体のクリアランス値及び腎クリアランス値 (未変化体) は高齢者群でそれぞれ 23.1% 及び 42.9% 小さくなり、いずれも統計学的有意差が認められたが、本薬のクリアランスとグルクロン酸抱合体のクリアランス及び $t_{1/2}$ には両群間で統計学的有意差は認められなかったとされていること、さらに、比較的高齢の OA 患者が多く含まれた海外臨床試験において (Miceli-Richard C et al, *Ann Rheum Dis*, 63: 923-930, 2004、<提出された資料の概略>用量拡大に関する資料 (4) 安全性に関する文献の項参照)、本薬投与群とプラセボ投与群で有害事象発現率に統計学的有意差を認められなかったと報告されていることを踏まえると、適正使用をする限り、高齢者においても 4 g/日までの高用量投与は安全であると考える旨を説明した。

また、妊婦に対する高用量投与については、白人健康女性 6 名を対象に、妊娠 36 週目 (妊娠期) と出産後 6 週間後 (非妊娠期) にそれぞれ本薬 1 回 1000 mg を経口投与した際の薬物動態を比較した報告 (Rayburn W et al, *Am J Obstet Gynecol*, 155: 1353-1356, 1986) において、 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、腎クリアランス及び尿中の代謝物には両期間で統計学的有意差は認められなかったが、本薬のクリアランス (CL/F) は妊娠期で有意に高かったとされていることを説明した上で、妊婦における見かけのクリアランスの増大は体重増加による生理変化と考えられ、妊娠によって本薬の薬物動態や代謝が変化し、安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

さらに申請者は、高用量投与に限ったデータではないものの、妊娠中の本薬投与と先天異常の出産リスクに関しては、Rebordosaらが88,142名の妊婦を対象とした疫学研究を行っており、妊娠初期に本薬の服用歴がある妊婦から出生した小児26,424名と、服用歴のない妊婦から出生した小児61,718名を比較した結果、先天異常の発現率に有意差を認めなかったと報告されている (危険率1.01、95%信頼区間0.93-1.08) (Rebordosa C et al, *Am J Obstet Gynecol*, 198: 178.e1-178.e7, 2008) こと、また、本薬投与と死産、早産の発現リスクに関しては、本薬服用歴のある妊婦50,702例を含む98,140名の妊婦を対象とした調査報告があり、妊娠後期の本薬服用により早産リスクが高まる可能性 (修正危険率1.14、95%信頼区間1.03-1.26) が示唆されたが、本薬服用歴のある妊婦のうち、子癇前症の合併が無かった妊婦においては統計学的有意な早産リスクの増大は認められなかったと報告されている (Rebordosa C et al, *Int J Epidemiol*, 38: 706-714, 2009) ことを説明した。

一般に、高齢者においては、消化管障害・腎機能障害等の NSAIDs による副作用が大きな問題となり得るため、NSAIDs と対比した上で本薬は比較的安全に使用できる薬剤であるとして、その使用が推奨されている (川合眞一、薬理と治療 35: 785-795, 2007、山口重樹、ペインクリニック 29: 606-613, 2008、鈴木勉、痛みと臨床 6: 136-139, 2006)。また、妊婦においても、NSAIDs が動脈管収縮等の胎児へ悪影響を及ぼすことが明らかであるのに対して、本薬は比較的胎児へのリスクが少ない薬剤として広く認識されている (ワシントンマニュアル 第 10 版 2005 年)。しかしながら、機構は、高齢者や妊婦に本薬を高用量投与した際の安全性に関しては、十分な情報が集積されているとは言えず、特に、高齢者においては、本薬の肝障害に対する安全域が加齢とともに狭くなること、加齢や合併症によって臓器機能の個人差が大きくなること等を鑑みると、本薬の用量依存性に有害事象の発現リスクが高まる可能性は否定できないと考える。したがって、高齢者及び妊婦に対する本薬投与に際しては有害事象の

発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるよう改めて注意を徹底するとともに、当該患者への高用量投与における安全性情報を集積し、医療現場に情報提供することが必要と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知として新たに試験を実施することなく申請されているため、コロナール錠 500 の剤形追加に係る資料に対してのみ書面による調査が実施され、特に問題は認められなかった。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知として新たに試験を実施することなく申請されているため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、本剤の鎮痛領域における 1 回 1000 mg、1 日 4000 mg の用法・用量、変形性関節症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①カロナール細粒 20%、②同細粒 50%、③同錠 200、④同錠 300、⑤同錠 500、 ⑥同原末、⑦コカールドライシロップ 40%、⑧同錠 200 mg、⑨カルジール細 粒 20%、⑩同錠 200、⑪アニルメ細粒 20%、⑫同錠 200 mg、⑬同錠 300 mg、 ⑭ピリナジン末、⑮ナパ
[一 般 名]	アセトアミノフェン
[申 請 者 名]	①～⑥昭和薬品化工株式会社、⑦⑧株式会社三和化学研究所、⑨⑩大洋薬品 工業株式会社、⑪～⑭長生堂製薬株式会社、⑮マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	①～④、⑦～⑭平成 21 年 11 月 18 日、⑤平成 20 年 7 月 25 日、⑥平成 22 年 1 月 29 日、⑮平成 21 年 11 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請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の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後の安全対策について

機構は、過量投与等による肝障害の発現を防止するための製造販売後の安全対策として、添付文書の警告欄に本薬の過量投与により重篤な肝障害が発現する可能性があること、1 日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること、本薬を含有する薬剤（一般用医薬品を含む）と併用しない旨を記載すること、使用上の注意欄に患者の状態を十分に観察するとともに長期間投与する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい旨等を記載することを指示した。

申請者は、以上について了解するとともに、上記の添付文書の改訂に加え、肝障害の発現防止に係る注意事項を特記した説明資料をホームページや学会誌等に掲載して、十分な注意喚起を行うと回答した。

機構は、以上の注意喚起については、医療関係者及び患者に周知徹底されるよう、継続して行うことが重要と考える。

さらに機構は、本邦において確認し得る、特に予定最大用量（4 g/日）に近接する用量での使用実態の蓄積の程度や、本薬の過量投与又は長期投与による重篤な肝障害のリスクを勘案し、最大用量の変

更後の肝障害の発現状況を把握し得る安全性調査を実施すべきと判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、本薬 3 g/日程度以上の用量で長期間継続して投与された症例を対象に、肝障害の発現の有無等に係る情報を、500 例程度を目標に収集する調査を計画している旨を説明した。

機構は、速やかに上記の調査を実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・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

(下線部追加)

[用法・用量]

①②⑥⑦⑨⑪⑭⑮

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 300～1000 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。

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 300～500 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。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 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。

③④⑤⑧⑩⑫⑬

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 300～1000 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。

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 300～500 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。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 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。

（下線部追加、波線部変更）

[承認条件]

本剤の高用量での長期投与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。