

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日

医薬食品局審査管理課

〔販売名〕 アセリオ静注液 1000 mg
〔一般名〕 アセトアミノフェン
〔申請者名〕 テルモ株式会社
〔申請年月日〕 平成 24 年 7 月 12 日

〔審議結果〕

平成 25 年 5 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本剤の再審査期間は 6 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

（注）当初、「アセリオ静注用 1000mg」の販売名により申請されたが、薬事・食品衛生審議会に諮問した後、申請者との協議の上、販売名を「アセリオ静注液 1000 mg」に変更し、医薬品第二部会において審議いただいたものである。

また、部会委員の意見を踏まえ、用法・用量を以下のように改めることとされた。

記

新	旧
〔用法・用量〕 下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。 ＜成人における疼痛＞ 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000 mg を限度とする。ただし、体重 50 kg 未満の成人にはアセトアミノフ	〔用法・用量〕 下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。 ＜成人における疼痛＞ 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000 mg を限度とする。ただし、体重 50 kg 未満の成人にはアセトアミノフ

エンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。 ＜成人における発熱＞ 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500 mg を限度とする。 ＜<u>2 歳以上の幼児</u>及び小児における疼痛及び発熱＞ 通常、<u>2 歳以上</u>の幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 10～15 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。 ＜<u>乳児及び 2 歳未満の幼児</u>における疼痛及び発熱＞ 通常、<u>乳児及び 2 歳未満</u>の幼児にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 7.5 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 30 mg/kg を限度とする。	エンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。 ＜成人における発熱＞ 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500 mg を限度とする。 ＜<u>幼児及び小児</u>における疼痛及び発熱＞ 通常、<u>幼児及び小児</u>にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 10～15 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。ただし、<u>各適応における成人</u>の用量を超えない。 ＜<u>乳児</u>における疼痛及び発熱＞ 通常、<u>乳児</u>にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 7.5 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 30 mg/kg を限度とする。
---	---

(下線部変更)

審査報告書

平成 25 年 5 月 17 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〕	アセリオ静注用 1000 mg（「アセリオ静注液 1000 mg」に変更予定）
〔一 般 名〕	アセトアミノフェン
〔申 請 者 名〕	テルモ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 7 月 12 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル 100 mL 中にアセトアミノフェン 1000 mg を含有する注射剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 5 月 17 日

[販 売 名] アセリオ静注用 1000 mg（「アセリオ静注液 1000 mg」に変更予定）
[一 般 名] アセトアミノフェン
[申 請 者 名] テルモ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 12 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の疼痛及び発熱に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤の安全性プロファイルについては、既承認の本薬の経口製剤等と比較し大きな相違は示唆されていないと考えるものの、臨床試験における評価例数は限られていることから、特に本薬のクリアランスの低下が示唆されている小児（特に乳児）及び低体重患者、本剤の投与速度により循環動態への影響が想定される患者等における安全性について製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。また、既承認の経口製剤等と同様に、本薬を含有する他の製剤との偶発的併用投与等により重篤な肝機能障害が発現するおそれがあることから、適正使用を徹底する必要があると考える。

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、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。

[効能・効果] 経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱
[用法・用量] 下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。
 <成人における疼痛>
 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000 mg を限度とする。ただし、体重 50 kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。
 <成人における発熱>
 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500 mg を限度とする。
 <幼児及び小児における疼痛及び発熱>
 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 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。ただし、各適応における成人の用量を超えない。

＜乳児における疼痛及び発熱＞

通常、乳児にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 7.5 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 30 mg/kg を限度とする。

審査報告 (1)

平成 25 年 4 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アセリオ静注用 1000 mg (申請時)
[一 般 名]	アセトアミノフェン
[申 請 者 名]	テルモ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 12 日
[剤形・含量]	1 バイアル 100 mL 中にアセトアミノフェン 1000 mg を含有する注射剤
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。 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 を静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000 mg を限度とする。 ただし、体重 50 kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。 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。 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 を静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。

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。

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

本剤は、有効成分としてアニリン系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェン (以下、「本薬」) を含有する静注用製剤である。

本邦では、本薬の原薬末、錠剤、細粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤及び坐剤が市販されているが、悪心・嘔吐や嚥下障害を有する患者、意識低下患者、手術直後の患者、直腸炎等の腸管障害を有する患者等、様々な理由により経口投与又は直腸内投与が不可能な場合があることから、本薬の点滴静注用製剤が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性の高い薬剤と評価され、2010年12月に厚生労働省からテルモ株式会社へ本剤の開発要請がなされた。

本剤は、フランスの SCR Pharmatop によって開発された製剤技術を基に開発され、欧州では [] から開発及び製造販売権を取得した [] により開発が開始され、2001年6月に中等度の疼痛及び発熱に係る効能・効果でフランスで最初に承認されている。米国では、Cadence Pharmaceutical によって開発が進められ、2010年11月に軽度から高度の痛み及び発熱に係る効能・効果で承認されている。2012年5月現在、本剤は米国及び欧州を含む70ヵ国以上で承認されている。

本邦における本剤の開発は、2010年に本邦における独占的開発製造販売権（製法特許及び欧米での製造販売承認申請資料等の使用許諾を含む）をテルモ株式会社が取得し、2011年 [] 月より臨床試験が開始され、今般、国内臨床試験成績において本剤と既承認の経口製剤間で薬物動態（AUC等）の類似性が示されたこと等に基づき、経口製剤と同様の有効性及び安全性が期待できるとして、製造販売承認申請が行われた。

また、本剤の販売名については、医療過誤防止等の観点から、申請時の「アセリオ静注用1000mg」から「アセリオ静注液1000mg」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬（アセトアミノフェン）は、日本薬局方収載品であり、[] により登録番号 [] MI [] として原薬等登録原簿に登録されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1バイアル中にアセトアミノフェン1000mgを含有する注射剤である。製剤には、D-マンニトール、L-システイン塩酸塩水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、溶解、[] 及び包装からなる工程により製造される。なお、[] 工程が重要工程とされ、[] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー<HPLC>）、pH、純度試験（類縁物質<HPLC>）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及

び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	無色ガラスバイアル、 [redacted] ゴム栓	24 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、[redacted] のゴム栓により気密された 100 mL の無色ガラスバイアルで室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。

< 審査の概略 >

機構は、原薬及び製剤の品質は、提出された資料より、適切に管理されていると判断した。

(1) 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例を超える新添加剤である D-マンニトールが含有されている（1 日最大使用量 15.4 g）。

1) 規格及び試験方法、並びに安定性について

機構は、D-マンニトールは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、以下のように考える。

D-マンニトールは添加剤として使用実績があり、また日本薬局方において D-マンニトール注射液の有効成分として収載されていることから、安全性については特段の懸念はないと考える。また、本剤の申請用法・用量では D-マンニトールの薬効を発現しないと考えられ、本剤の添加剤として用いることを許容できるものとする。一方、マンニトールの利尿作用を確認する負荷テストは 12.5g を 3～5 分間かけた 1 回投与で実施されることから、本剤の D-マンニトール 1 日最大使用量 15.4 g は使用方法によっては薬理作用を発現させることから、D-マンニトールが一般的な添加剤として今回の使用上限量まで他剤でも広く使用されることは適切ではないと考え、D-マンニトール 1 日最大使用量 15.4 g については、添加剤の使用前例としては取り扱わないことが妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験として、マウスを用いたフェニルベンゾキノン誘発ライジング試験における鎮痛作用が検討された。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) マウスを用いたフェニルベンゾキノン誘発ライジング試験における鎮痛作用 (4.2.1.1-1<参考資料>)

雄性マウス（各群 12 例）に本薬 3、10、30、100 若しくは 200 mg/kg 又は本薬のプロドラッグであるプロパセタモールの代謝物であるジエチルグリシン 3、10、30、100、200 若しくは 400 mg/kg を静脈内投与し、15 分後にフェニルベンゾキノン（PBQ）を腹腔内投与したときの侵害受容反応が測定された。本薬の前投与により侵害受容反応は用量依存的に抑制され、その 50%阻害用量（ID₅₀）は 39.0 mg/kg であった。また、ジエチルグリシンは最高用量である 400 mg/kg 投与においても鎮痛作用を示さなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬理試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収に関する資料として、ラットを用いた反復静脈内投与試験の成績が提出された。血漿中本薬濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）/紫外線検出法（定量下限：0.05 µg/mL）により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収

1) 反復静脈内投与試験（トキシコキネティクス）(4.2.2.2-1<参考資料>)

ラット（各群雌雄各 3 例）に本薬 20、50 又は 100 mg/kg を 6 時間間隔で 1 日 4 回、28 日間反復静脈内投与したときの薬物動態が検討された。初回投与後における雌雄それぞれの最高血漿中本薬濃度（C_{max}）は、20 mg/kg 群で 21.3 及び 16.8 µg/mL、50 mg/kg 群で 49.6 及び 50.9 µg/mL、100 mg/kg 群で 102 及び 105 µg/mL、同様に血漿中本薬濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₆）は、20 mg/kg 群で 23.4 及び 12.1 µg·h/mL、50 mg/kg 群で 56.2 及び 49.1 µg·h/mL、100 mg/kg 群で 143 及び 133 µg·h/mL であった。また、反復投与後 28 日における雌雄それぞれの C_{max} は、20 mg/kg 群で 20.0 及び 17.9 µg/mL、50 mg/kg 群で 47.8 及び 44.6 µg/mL、100 mg/kg 群で 98.0 及び 92.9 µg/mL、同様に AUC₀₋₆ は、20 mg/kg 群で 19.9 及び 12.7 µg·h/mL、50 mg/kg 群で 48.1 及び 36.5 µg·h/mL、100 mg/kg 群で 114 及び 113 µg·h/mL であった。本薬の AUC₀₋₆ は用量比を上回る増加を示したが、投与後 28 日と初回投与後の AUC 比は 0.74～1.05 の範囲であり、蓄積性は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬は本邦を含め世界中で 50 年以上の使用実績があり、その全身毒性はすでに評価されている。本申請の毒性試験に関する資料として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及び依存性試験が参考資料として提出された。

(1) 反復投与毒性試験

1) ラット 2 週間反復投与毒性試験 (4.4.3.2-1<参考資料>)

雌雄 SD ラットに、本薬 0 (溶媒又は生理食塩液)、80 若しくは 200 mg/kg/日、又はプロパセタモール 160 mg/kg/日が 15 分間持続静脈内投与され、6 時間間隔で 1 日 4 回、2 週間投与された。留置カテーテル (投与手技) に起因する死亡又は安楽死以外に、全身毒性はいずれの群においても認められなかった。投与局所における炎症反応は対照群を含むすべての群で認められたが、2 週間の休薬期間後には回復傾向が認められた。病理学的検査では、投与手技及びストレスに起因すると考えられる所見が全投与群において観察され、特にプロパセタモール群では、投与部位の炎症所見の重症度が高かった。本薬の無毒性量は、1 日 4 回 6 時間間隔の投与で 200 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2<参考資料>)

雌雄 SD ラットに、本薬 0 (溶媒)、80、200 又は 400 mg/kg/日が 15 分間持続静脈内投与され、6 時間間隔で 1 日 4 回、4 週間投与された。400 mg/kg/日群の雌 1 例が小脳の髄芽腫により死亡したが、本薬との関連はないと判断されている。400 mg/kg/日群及び高容量 (40 mL/kg/日) を投与された対照群において、留置カテーテルに起因する死亡が認められ、循環血液量過多又は塞栓によるものと考察されている。400 mg/kg/日群の雌において、体重補正された肝重量の増加及び ALP 値の上昇が対照群の雌に対して認められたが、病理所見を伴わず、また、両変化に明らかな関連は認められなかったことから、毒性学的な意義は低いと判断されている。病理学的検査では、対照群を含めてすべての群で投与手技 (カテーテル留置) に起因すると考えられる所見が、投与部位、肺及び肝臓に認められたが、4 週間の休薬により回復性が認められた。本薬の無毒性量は、1 日 4 回 6 時間間隔の投与で 400 mg/kg/日と判断されている。なお、本試験の無毒性量 (400 mg/kg/日) における暴露量は、ヒトに本剤 1000 mg を反復静脈内投与したとき (M-1106-12 試験) の暴露量と比較して、AUC では 1.8~2.7 倍、 C_{max} では 1.9~2.5 倍であった。

(2) 遺伝毒性試験

マウスリンフォーマ tk 試験 (4.2.3.3-1<参考資料>)、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (4.2.3.3-2<参考資料>) 及び不定期 DNA 合成試験 (4.2.3.3-3<参考資料>) の成績が提出された。マウスリンフォーマ tk 試験では、500 µg/mL を超える用量で変異原性を有すると判断されている。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、染色体損傷誘発能は S-9mix 非存在下では陽性、S-9mix 存在下では疑陽性であった。不定期 DNA 合成試験では、雄性ラットに本薬 79、250 又は 350 mg/kg が静脈内投与され、不定期 DNA 合成を誘導しないことが示された。

(3) 局所刺激性試験

■本薬初期製剤¹を用いて、Magnusson & KligmanのMaximization法によるモルモット皮膚感作性試験及びウサギ血管内投与刺激性試験が実施された。

1) モルモット皮膚感作性試験 (4.2.3.6-1<参考資料>)

雌雄モルモット (Hartley) に、生理食塩液、75%溶媒液又は75%本薬初期製剤が完全フロイントアジュバントとともに肩甲骨間部位に試験開始1日目に皮内投与され、試験7日目にはすべての群においてラウリル硫酸ナトリウム (10%) が局所刺激を誘発する目的で同部位に塗布された。試験8日目には生理食塩液、溶媒液又は本薬初期製剤が同部位に経皮閉塞貼付 (48時間) され、試験22日目には生理食塩液、溶媒液又は本薬初期製剤が側腹部に経皮閉塞貼付 (24時間) され、閉塞貼付除去後24及び48時間に皮膚感作性が評価された。試験期間中に臨床症状の変化又は死亡例は認められず、いずれの群においても惹起後の皮膚反応は認められなかった。以上の結果より、本試験の条件下では、本薬初期製剤はモルモットに遅発性接触過敏症を誘発しないと判断されている。

2) ウサギ血管内投与刺激性試験 (4.2.3.6-2<参考資料>)

雌NZWウサギの左右耳に、溶媒、本薬初期製剤又はプロパセタモールが、静脈内、動脈内又は静脈周囲に投与された。試験期間中に臨床症状の変化又は死亡例は認められなかった。投与部位の主な肉眼所見として、血腫、紅斑、浮腫、痂皮形成及び乾血が認められ、静脈内及び静脈周囲投与部位におけるその発現頻度及び重症度はすべての群において類似していた。動脈内投与部位における浮腫がプロパセタモール投与群で認められ、本薬初期製剤群及びプロパセタモール投与群において動脈内投与部位周囲の出血及び急性炎症反応の発現頻度及び重症度の軽微な増悪が認められた。

以上の結果より、本試験の条件下では、被験物質の投与部位における傷害は、投与物質によるものではなく、投与に関連する機械的な損傷に起因するものであり、本剤は臨床使用時において投与部位に重篤な影響を及ぼさないと考察されている。

(4) その他の毒性試験

本薬の身体依存性について評価するために、マウスを用いたナロキソン誘発急性退薬試験が実施された。

1) マウスを用いたナロキソン誘発急性退薬試験 (4.2.3.7-1<参考資料>)

雄CD-1マウスに、本薬0 (生理食塩液)、10、30若しくは100 mg/kg、プロパセタモール0 (生理食塩液又はクエン酸)、100若しくは300 mg/kg、ジェチルグリシン0 (生理食塩液)、100若しくは300 mg/kg、又はモルヒネ30 mg/kg (各薬物に対する陽性対照、3群) が、投与1日目及び2日目に1日3回、投与3日目に1日2回静脈内投与された。最終投与後30分にナロキソン100 mg/kgが腹腔内投与され、その後10分間のナロキソン誘発性跳躍反応が計測された。溶媒群においては0~20%のマウスで跳躍反応 (跳躍数: 0~4.6) が認められた。モルヒネ群において80~100%のマウスが跳躍反応 (跳躍数: 47~99) を示したのに対し、本薬投与群では10~20%、プロパセタモール投与群では0~22%、ジェチルグリシン投与群では0~10%のマウスで跳躍反応 (跳躍数: それぞれ0.3~3.1、0~1.2、0~0.2) が認められた。以上の結果より、本薬、プロパセタモール及びジェチルグリシンの身体依存性は低いと判断されている。

¹ ■

<審査の概略>

(1) 遺伝毒性について

機構は、本薬の遺伝毒性に関する知見を整理し、臨床使用条件下において本薬が遺伝毒性を誘発する可能性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

細菌を用いた変異原性試験（Ames 試験）では本薬は最高用量 5000 µg/plate まで遺伝子突然変異を誘発しないことが報告されており（Oldham JW et al. *J Appl Toxicol.* 6: 237-243, 1986、Burke DA et al. *Mutagenesis.* 9: 23-29, 1994）、本申請に当たり実施した不定期 DNA 合成試験において本薬は不定期 DNA 合成を誘導しなかった。以上より、本薬は遺伝子突然変異を誘発しないと考えられ、欧州医薬品委員会（CHMP）で実施された本薬の遺伝毒性に関する包括的なレビュー（Bergman K et al. *Mutat Res.* 349: 263-288, 1996）においても、本薬は遺伝子突然変異を誘発しないと結論付けられている。

一方で、本申請に当たり実施したマウスリンフォーマ tk 試験では、500 µg/mL 以上の用量で変異原性を有すると判断される。主に小コロニーの変異を誘発していたことから、この試験条件下では染色体異常を誘発したものと考えられ、本試験の最低用量である 500 µg/mL より低い用量でも tk 遺伝子座の変異を誘発する可能性は否定できないと考える。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では染色体損傷誘発能は S-9mix 非存在下では陽性、S-9mix 存在下では疑陽性であった。また、*in vivo* ラット小核試験（血中濃度：250 µg/mL）では染色体異常能は陰性であったと報告されている（Muller L et al. *Arch Toxicol Suppl.* 17: 312-325, 1995）。以上より、本薬は染色体異常を誘発する可能性があると考えられ、CHMP においても、本薬の高用量では *in vivo* 試験においても染色体異常を誘発する場合があると結論付けられている。しかしながら、染色体異常誘発作用には閾値（治療濃度の 3～10 倍）があると考えられるため、臨床における本剤の治療濃度では遺伝毒性の懸念はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明より、高濃度の本薬により遺伝毒性が誘発される可能性は否定できないが、本剤の臨床用量における血漿中濃度は最大で約 50 µg/mL²であり、*in vivo*マウス小核試験で 250 µg/mL の濃度で染色体異常能は陰性であることを踏まえれば、本剤の臨床使用により遺伝毒性が生じる可能性は低いと考える。

また機構は、遺伝毒性以外の毒性試験成績について、投与経路の違いにより毒性プロファイル及び毒性発現時の血漿中本薬濃度に安全性上問題となるような相違は認められていないことから、静脈内投与による本薬の毒性は、既存の経口又は直腸投与経路における知見と大きく異なる傾向はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした単回静脈内投与試験（5.3.3.1：M-1106-11 試験）、反復

² 国内第 I 相試験（5.3.3.1：M-1106-12 試験）において本剤 1000 mg を 6 時間間隔で 8 回反復静脈内投与（1 回あたりの投与時間 15 分）したときの最終投与後の C_{max} は 49.23 ± 5.28 µg/mL であった。

静脈内投与試験（5.3.3.1：M-1106-12 試験）、並びに本剤及び既承認経口製剤の薬物動態比較試験（5.3.3.1：M-1106-13 試験）の成績が提出された。参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.3：98051C-CIS 試験、5.3.3.3：CPI-APA-103 試験）、小児患者を対象とした単回及び反復投与試験（5.3.3.3：CPI-APA-102）、外国人健康成人を対象とした薬力学試験（5.3.5.1：CPI-APF-302 試験、5.3.5.1：CPI-APF-303 試験）等の成績が提出された。

血漿中及び尿中の本薬濃度、尿中の代謝物（Acetaminophen-glucuronide、Acetaminophen-sulfate、Acetaminophen mercapturate、3'-(S-Cysteinyl)-acetaminophen、3'-Methoxyacetaminophen 及び 3'-S-Methyl-acetaminophen）濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定された（定量下限：血漿中本薬濃度＜50 ng/mL>、尿中本薬濃度＜10 µg/mL>、尿中代謝物濃度＜1～10 µg/mL>）。

なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示している。

（1）健康成人における検討

1) 国内第 I 相試験（5.3.3.1：M-1106-11 試験＜2011 年●月～●月＞）

日本人健康成人男性（各群 8～9 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、本剤（10 mg/mL）300、650 又は 1000 mg を単回静脈内投与（投与速度 30～100 mL/15 分）したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。また、本剤 1000 mg を単回静脈内投与したときの未変化体及び代謝物の合計尿中累積排泄率は、投与後 4 時間で $39.6 \pm 4.7\%$ 、12 時間で $82.0 \pm 7.4\%$ 、48 時間で $91.1 \pm 8.7\%$ であり、投与後 12 時間までに投与量の大部分が排泄された。投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は $4.3 \pm 1.2\%$ であり、肝細胞毒性を有する NAPQI（*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine）由来の代謝物である 3'-(S-Cysteinyl)-acetaminophen、Acetaminophen mercapturate 及び 3'-S-Methyl-acetaminophen の尿中排泄率はそれぞれ 2.9 ± 0.8 、 2.6 ± 0.7 及び $0.4 \pm 0.3\%$ であった。

表 2 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-4} (µg·h/mL)	AUC_{0-6} (µg·h/mL)	AUC_{0-1} (µg·h/mL)	AUC_{0-2} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
300 mg	11.06 ± 1.37	0.25	12.45 ± 0.95	14.72 ± 1.29	17.38 ± 1.87	18.29 ± 2.22	2.79 ± 0.28
650 mg	22.35 ± 5.72	0.25	30.78 ± 2.51	36.96 ± 3.05	44.29 ± 4.15	46.68 ± 4.82	2.83 ± 0.37
1000 mg	46.17 ± 5.93	0.25	43.55 ± 6.77	51.21 ± 8.51	59.72 ± 10.83	62.08 ± 11.66	2.59 ± 0.20

平均値±標準偏差、 T_{max} は平均値。 C_{max} ：最高血漿中本薬濃度、 T_{max} ：最高血漿中本薬濃度到達時間、AUC：血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期。各群 8 例。

2) 国内第 I 相試験（5.3.3.1：M-1106-12 試験＜2011 年●月～●月＞）

日本人健康成人男性（各群 8 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、本剤（10 mg/mL）650 mg を 4 時間間隔で 12 回、又は 1000 mg を 6 時間間隔で 8 回反復静脈内投与（1 回あたりの投与速度 65～100 mL/15 分）したときの薬物動態が検討された。本剤 650 mg 4 時間間隔及び 1000 mg 6 時間間隔それぞれの初回投与後の血漿中未変化体濃度の C_{max} は 31.22 ± 1.95 及び 42.05 ± 7.13 µg/mL、 AUC_t は 30.66 ± 4.62 及び 52.35 ± 5.77 µg·h/mL、同様に最終投与後の C_{max} は 32.47 ± 3.47 及び 49.23 ± 5.28 µg/mL、 AUC_t は 44.34 ± 6.42 及び 64.37 ± 11.31 µg·h/mL であった。 C_{max} 及び AUC_t より求めた累積係数は、650 mg 群でそれぞれ 1.04 ± 0.06 及び 1.45 ± 0.07 、1000 mg 群でそれぞれ 1.20 ± 0.26 及び 1.23 ± 0.11 であった。また、初回投与後及び最終投与後 4 時間までのそれぞれにおける未変化体の尿中排泄率は、650 mg

群で 2.5 ± 1.1 及び $4.6 \pm 1.9\%$ 、1000 mg 群で 2.9 ± 0.8 及び $2.9 \pm 1.3\%$ 、同様に NAPQI 由来の代謝物の尿中排泄率は、650 mg 群で 1.9 ± 0.7 及び $8.4 \pm 2.2\%$ 、1000 mg 群で 1.8 ± 0.4 及び $5.7 \pm 2.0\%$ であった。

3) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1 : M-1106-13 試験<2011 年●月～●月>)

日本人健康成人男性 (20 例) を対象とした無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、本剤 (10 mg/mL) 1000 mg を単回静脈内 (投与速度 100 mL/15 分) 又は本薬経口製剤 1000 mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討され、血漿中濃度推移は図 1 のとおりであり、薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。本剤 1000 mg 及び本薬経口製剤 1000 mg 投与時の $C_{\max}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.91 [1.68, 2.18] であった。また、 AUC_{0-4} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.13 [1.09, 1.17] 及び 1.12 [1.07, 1.16] であり、両剤間で同様であった。

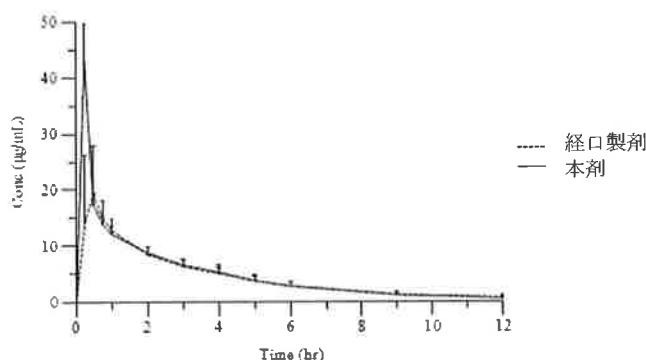


図 1 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与又は本薬経口製剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値 + 標準偏差)

表 3 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与又は本薬経口製剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (µg/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-4} (µg·h/mL)	AUC_{0-6} (µg·h/mL)	AUC_{0-4} (µg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	43.01 ± 6.62	0.25	43.49 ± 4.84	51.27 ± 6.29	60.01 ± 8.66	62.77 ± 10.04	2.72 ± 0.38
本薬経口製剤	23.56 ± 8.51	0.49 ± 0.24	37.16 ± 5.67	44.78 ± 7.09	53.62 ± 9.87	57.11 ± 12.55	2.78 ± 0.47

平均値±標準偏差。19～20 例。

また、本剤及び本薬経口製剤の単回投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は、それぞれ 4.4 ± 1.2 及び $3.8 \pm 1.3\%$ 、NAPQI 由来の代謝物の尿中排泄率はそれぞれ 6.6 ± 1.7 及び $6.9 \pm 1.7\%$ 、未変化体と代謝物の合計尿中累積排泄率はそれぞれ 95.0 ± 6.2 及び $94.0 \pm 8.2\%$ であり、投与経路の違いによる差異は認められなかった。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3 : 98051C-CIS 試験<1998 年 11 月～1999 年 1 月>) <参考資料>

外国人健康成人男性 (24 例) を対象とした無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、本剤 (10 mg/mL) 500 mg 若しくは 1000 mg、又はプロパセタモール (20 mg/mL) 2000 mg を単回静脈内投与 (投与速度 50～100 mL/15 分) したときの薬物動態が検討された。本剤 500 mg、1000 mg 及びプロパセタモール 2000 mg 投与後の血漿中本薬濃度の $C_{\max}$ はそれぞれ 14.37 ± 4.21 、 29.94 ± 8.26 及び 24.67 ± 6.02 µg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 26.98 ± 4.94 、 57.59 ± 10.39 及び 50.97 ± 9.11 µg·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.74 ± 0.40 、

2.72 ± 0.35 及び 2.79 ± 0.40 時間であった。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3 : CPI-APA-103 試験<2009 年 2 月～3 月>) <参考資料>

外国人健康成人 (26 例) を対象とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、Baxter-Cleveland 及び BMS-Anagni で製造された本剤 (10 mg/mL) 1000 mg を単回静脈内投与 (投与速度 100 mL/15 分) したときの薬物動態が検討され、血漿中本薬濃度の C_{max} はそれぞれ 26.0 ± 8.0 及び 23.8 ± 7.5 µg/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ 53.8 ± 14.8 及び 51.3 ± 14.4 µg·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.90 ± 0.48 及び 2.88 ± 0.47 時間であった。

(2) 患者における検討

1) 急性疼痛又は発熱による外国人入院患児を対象とした単回及び反復投与試験 (5.3.3.3 : CPI-APA-102 試験<2007 年 6 月～2008 年 9 月>) <参考資料>

急性疼痛又は発熱により入院した 16 歳以下の外国人患児 (75 例) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、満期出産新生児 (月齢 37 週以降に出生、出生後 28 日以下) に本剤 (10 mg/mL) 12.5 mg/kg を 6 時間間隔若しくは 15 mg/kg を 8 時間間隔、又は、乳児 (出生後 29 日以上、2 歳未満)、幼児 (2 歳以上、12 歳未満) 及び青少年 (12 歳以上、16 歳以下) に本剤 12.5 mg/kg を 4 時間間隔又は 15 mg/kg を 6 時間間隔で 2 日間反復静脈内投与 (1 回あたりの投与速度 1.25 mL/kg/15 分超) したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 外国人入院患児に本剤を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	投与 間隔 (h)	初回投与				最終投与			
		C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
12.5 mg/kg									
新生児 (2 例)	6	40.1	0.450	70.3	-	19.9	0.455	65.6	3.88 ^a
乳児 (13 例)	4	17.5	0.232	31.6	0.899 ^a	19.9 ^d	0.393 ^d	42.8 ^d	2.22 ^f
幼児 (9 例)	4	19.3	0.211	32.4	1.37 ^b	21.8 ^e	0.168 ^e	37.2 ^e	3.11 ^b
青年 (12 例)	4	17.4	0.210	30.1	1.79 ^c	33.2	0.264	56.0	3.40 ^g
15 mg/kg									
新生児 (1 例)	8	20.1	0.333	73.2	-	32.2	0.250	105	-
乳児 (12 例)	6	20.3	0.326	51.1	-	36.0 ^h	0.263 ^h	78.7 ^h	3.01 ^h
幼児 (16 例)	6	25.5	0.235	48.9	2.37	33.9 ⁱ	0.293 ⁱ	61.9 ⁱ	3.19 ^j
青年 (10 例)	6	27.8	0.240	55.5	2.86	26.7 ^e	0.260 ^e	61.6 ^e	3.84 ^e

平均値。a) 1 例、b) 3 例、c) 5 例、d) 12 例、e) 6 例、f) 8 例、g) 10 例、h) 9 例、i) 15 例、j) 14 例

本試験より得られた血漿中本薬濃度データを用いて、非線形混合効果モデル (NONMEM) により母集団薬物動態 (PPK) 解析が実施された。薬物動態の基本モデルは 2-コンパートメントモデルが用いられ、CL、コンパートメント間の移行クリアランス Q 、中心コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) に対する共変量の影響が検討された結果、CL に対する有意な共変量として体重及び生後週齢が、 Q 、 V_c 及び V_p に対する有意な共変量として体重が選択された。

最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータ (幾何平均) は、CL が 18.4 L/h/70 kg、 Q が 97.8L/h/70 kg、 V_c が 16.0 L/70 kg 及び V_p が 59.5 L/70 kg であり、個体間変動はそれぞれ 37.4%、19.6%、61.6%及び 39.8%であった。また、最終モデルを用いて各被験者の薬物動態パラメータを推定したところ、体重あたりの CL (投与群別の中央値) は、乳児 (0.258～0.337 L/h/kg)、幼児 (0.328～0.374 L/h/kg) 及び

青年 (0.283 L/h/kg～0.291 L/h/kg) と比較して新生児 (0.176～0.205 L/h/kg) で低い値であった。

(3) 薬力学試験

1) エンドトキシン誘発性発熱試験 (5.3.5.1 : CPI-APF-302 試験<2007 年 7 月～9 月>) <参考資料>

外国人健康成人男性 (各群 29 又は 31 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、エンドトキシン標準品 4 ng/kg 投与により誘発した発熱に対して本剤 (10 mg/mL) 1000 mg 又はプラセボを単回静脈内投与 (投与速度 100 mL/15 分超) したときの有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である治験薬投与開始時から 6 時間までの体温差の加重合計 (平均値±標準偏差) は、本剤群 $-3.7 \pm 3.58^{\circ}\text{C}$ 、プラセボ群 $-0.7 \pm 3.32^{\circ}\text{C}$ であり、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.0001$ 、投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル)。

2) エンドトキシン誘発性発熱試験 (5.3.5.1 : CPI-APF-303 試験<2007 年 8 月～10 月>) <参考資料>

外国人健康成人男性 (各群 51 又は 54 例) を対象とし、本薬経口製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、エンドトキシン標準品 4 ng/kg 投与により誘発した発熱に対して本剤 (10 mg/mL) 1000 mg を単回静脈内投与 (投与速度 100 mL/15 分超) 又は本薬経口製剤 1000 mg を単回経口投与したときの有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である治験薬投与開始時から 2 時間までの体温差の加重合計 (平均値±標準偏差) は、本剤群 $0.3 \pm 0.41^{\circ}\text{C}$ 、本薬経口製剤群 $0.6 \pm 0.55^{\circ}\text{C}$ であり、統計学的に有意な差が認められた ($p=0.0039$ 、投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル)。投与後 2 時間までの体温の上昇は経口製剤と比較して静注用製剤でより抑制されたが、投与後 2 時間以降の治験薬投与開始からの体温差は両剤で大きな差は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤と本薬経口製剤の薬物動態の比較について

本申請では、日本人の健康成人を対象に本剤と既承認の本薬経口製剤との薬物動態 (AUC 等) の類似性を示した上で、本薬経口製剤の国内臨床試験データを利用して基本データパッケージを構築する計画とされている。機構は、「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 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号) における判断基準を参考とすれば、国内 M-1106-13 試験における本剤 1000 mg 静脈内投与及び本薬経口製剤 1000 mg 経口投与の AUC_{0-4} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間は当該基準の範囲内 (0.80～1.25) であり、 $C_{\max}$ を除くその他の薬物動態パラメータも同程度であったことから、両薬剤の薬物動態推移はおおむね同様の結果であると評価することに特段の問題はないと考える。なお、本薬経口製剤の国内臨床試験データを本剤に利用することの妥当性については、血漿中本薬濃度と有効性との関係、本剤 1000 mg 静脈内投与時の $C_{\max}$ が経口製剤 1000 mg 経口投与時に比べ約 2 倍高いことによる安全性への影響等の臨床的観点も踏まえ、慎重に判断する必要があると考える。

(2) 本剤の薬物動態の人種差について

申請者は、本剤の薬物動態の人種差について、以下のように説明している。

日本人健康成人を対象とした M-1106-11 試験及び M-1106-13 試験、並びに外国人健康成人を対象とした 98051C-CIS 試験及び CPI-APA-103 試験より得られた本剤 1000 mg を単回静脈内投与したときの薬物動

態パラメータを比較したところ、表 5 に示したように、日本人における C_{max} 及び AUC は外国人と比較して高値を示した。本剤 300 mg 及び 650 mg 投与時のデータも含めて、 C_{max} 及び AUC と体重あたりの投与量の関係を検討したところ、 C_{max} については日本人で高い傾向が認められたが、AUC については日本人と外国人で同程度であったことから、日本人における暴露量が高値を示した要因として、日本人の体重が小さく、分布容積が小さくなったことが一因と考える。

表 5 日本人及び外国人健康成人に本剤 1000 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	国内試験		海外試験		
	M-1106-11 (8 例)	M-1106-13 (19 例)	98051C-CIS (24 例)	CPI-APA-103	
				BMS 製 (26 例)	Baxter 製 (26 例)
平均体重 (kg)	66.06 ± 8.65	63.93 ± 7.16	70.88 ± 6.69	77.47 ± 12.53	77.47 ± 12.53
投与量 (mg/kg)	15.36 ± 1.95	15.83 ± 1.77	14.23 ± 1.34	13.22 ± 2.03	13.22 ± 2.03
C_{max} (µg/mL)	46.17 ± 5.93	43.01 ± 6.62	29.94 ± 8.26	23.80 ± 7.46	26.00 ± 8.04
T_{max} (h)	0.25	0.25	0.25 ± 0.02	0.26 ± 0.05	0.25
AUC_{0-4} (µg·h/mL)	59.72 ± 10.83	60.01 ± 8.66	-	51.30 ± 14.40	53.80 ± 14.80
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	62.08 ± 11.66	62.77 ± 10.04	57.59 ± 10.39	54.10 ± 15.90	56.80 ± 16.50
$t_{1/2}$ (h)	2.59 ± 0.20	2.72 ± 0.38	2.72 ± 0.35	2.88 ± 0.47	2.90 ± 0.75
CL (L/h/kg)	0.25 ± 0.04	0.25 ± 0.04	0.25 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.24 ± 0.05
V_{ss} (L/kg)	0.75 ± 0.06	0.80 ± 0.06	0.89 ± 0.08	0.89 ± 0.16	0.85 ± 0.14

平均値±標準偏差

また、日本人健康成人を対象とした M-1106-12 試験及び外国人健康成人を対象とした CPI-APA-101 試験で得られた本剤 1000 mg を 6 時間毎に 8 回反復静脈内投与したときの未変化体及び代謝物の尿中排泄率を比較したところ、初回投与後及び最終投与後 4 時間までのそれぞれにおける未変化体の尿中排泄率は、日本人で 2.9 ± 0.8 及び $2.9 \pm 1.3\%$ 、外国人で 2.43 ± 0.93 及び $2.74 \pm 1.06\%$ 、NAPQI 由来の代謝物の尿中排泄率は、日本人で 1.8 ± 0.4 及び $5.7 \pm 2.0\%$ 、外国人で 1.7 ± 0.7 及び $6.6 \pm 2.9\%$ であり、大きな相違は認められなかった。

機構は、以上の回答より、本剤の薬物動態について、 C_{max} を除き日本人と外国人で大きな相違はなく、 C_{max} の相違についても体重差に起因する可能性が示唆されていることを踏まえると、日本人と外国人の薬物動態に本質的な相違はなく、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性評価において海外臨床試験成績も参考とすることは、薬物動態の観点からは大きな問題はないと考える。

(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>

本申請における臨床データパッケージは、日本人の健康成人を対象に本剤と既承認の本薬経口製剤との薬物動態 (AUC 等) の類似性を示した上で、本薬経口製剤の国内臨床試験データを利用して基本データパッケージとし、海外で実施された本剤の臨床試験成績も参考として活用し、データパッケージを補強するとの考え方で構築されている。

評価資料として、本剤の安全性、薬物動態等を検討した日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 3 試験 (5.3.3.1 : M-1106-11 試験、5.3.3.1 : M-1106-12 試験、5.3.3.1 : M-1106-13 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、本申請に係る適応症に対する有効性、安全性等を検討した外国人患者を対象とした海外第 III 相試験 4 試験 (抜歯後疼痛を対象とした臨床試験 2 試験 < 5.3.5.1 : CN145004 試験、5.3.5.1 : RC210 3 001 試験 >、小児疼痛を対象とした海外臨床試験 1 試験 < 5.3.5.1 : RC210 3 006 試験 >、小児発熱

を対象とした海外臨床試験 I 試験<5.3.5.1 : CN145-001 試験>)等の成績が提出された。

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1 : M-1106-11 試験<2011 年●月～●月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。(薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)

用法・用量は、本剤 (10 mg/mL) 300 mg、650 mg、1000 mg 又はプラセボを 30～100 mL/15 分の投与速度で単回静脈内投与することと設定された。

無作為化された 31 例 (300 mg 群 8 例、650 mg 群 9 例、1000 mg 群 8 例、プラセボ群 6 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、300 mg 群 12.5% (1/8 例<傾眠/血管処置合併症>)、650 mg 群 11.1% (1/9 例<紫斑>)、1000 mg 群 0%、プラセボ群 33.3% (2/6 例<頭痛、処置によるめまい>) に認められ、いずれの事象も軽度であった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、300 mg 群 1 例 (傾眠)、プラセボ群 1 例 (頭痛) に認められた。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1 : M-1106-12 試験<2011 年●月～●月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 20 例) を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。(薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)

用法・用量は、本剤 (10 mg/mL) 650 mg を 4 時間毎、1000 mg を 6 時間毎、又はプラセボを 4 時間毎若しくは 6 時間毎に、65～100 mL/15 分の投与速度で静脈内投与することと設定され、投与期間は 2 日間と設定された。

無作為化された 20 例 (650 mg 群 8 例、1000 mg 群 8 例、プラセボ群 4 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、650 mg 群 37.5% (3/8 例<そう痒症、傾眠、血管処置合併症>)、1000 mg 群 25.0% (2/8 例<そう痒症、不安>)、プラセボ群 0%に認められ、いずれの事象も軽度であった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、650 mg 群 1 例 (傾眠) に認められた。

3) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1 : M-1106-13 試験<2011 年●月～●月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 20 症例) を対象に、本剤及び本薬経口製剤の安全性及び薬物動態を比較するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。(薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)

用法・用量は、本剤 (10 mg/mL) については 1000 mg を 100 mL/15 分の投与速度で単回静脈内投与、本薬経口製剤については 1000 mg を単回経口投与すること設定とされ、休薬期間は 6 日間と設定された。

無作為化された 20 例のうち、本剤が投与された 19 例、本薬経口製剤が投与された 20 例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。I 期では無作為化された 20 例全例に治験薬が投与され、II 期では I 期に本薬経口製剤が投与された 1 例 (有害事象により II 期の治験薬投与前に治験責任医師の

判断で中止)を除く 19 例に治験薬が投与された。

有害事象は、本剤投与期 10.5% (2/19 例<白血球数増加、尿蛋白陽性>)、本薬経口製剤投与期 15.0% (3/20 例<傾眠、徐脈、発疹/悪心/咳嗽/頭痛>)に認められ、いずれの事象も軽度であった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本薬経口製剤投与期に 1 例(悪心、頭痛、咳嗽、発疹)認められ、症状はすべて軽度で無処置で回復した。副作用は、本剤投与期 1 例(尿中蛋白陽性)、本薬経口製剤投与期 1 例(悪心、頭痛及び発疹)に認められた。

(2) 海外臨床試験

1) 第三臼歯抜歯手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : CN145004 試験<2003 年 6 月~2004 年 3 月>) <参考資料>

外国人第三臼歯抜歯手術患者³(目標症例数 297 症例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤(10 mg/mL) 1000 mg、2000 mg 又はプラセボを 100~200 mL/15 分の投与速度で単回静脈内投与することと設定された。

無作為化された 297 例(1000 mg 群 132 例、2000 mg 群 132 例、プラセボ群 33 例)全例が Intent-to-treat (ITT) 集団とされ、治験薬が投与された 297 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与後 6 時間までの疼痛緩和(PR)スコア(5 段階の疼痛強度尺度⁴)の加重合計(平均値±標準偏差)は、1000 mg 群 7.1 ± 5.9 、2000 mg 群 10.2 ± 6.5 、プラセボ群 2.8 ± 4.4 であった。本剤群(2000 mg 群及び 1000 mg 群)とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、2000 mg 群と 1000 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ(それぞれ、 $p < 0.0001$ 、投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル、Fisher の LSD 法 : 以下同様)、2000 mg 群及び 1000 mg 群のいずれもプラセボ群との対比較においても統計学的に有意な差が認められた($p < 0.0001$ 及び $p = 0.0003$)。

有害事象は、1000 mg 群 60.6% (80/132 例)、2000 mg 群 56.8% (75/132 例)、プラセボ群 54.5% (18/33 例)に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。

³ 第三臼歯抜歯後 6 時間以内に 4 段階のカテゴリースケールにおいて中等度から重度、かつ、VAS にて 40 mm 以上の疼痛が発現した患者。

⁴ ベースラインからの疼痛緩和を以下の 5 段階で評価した。0=none、1=a little、2=moderate、3=a lot、4=complete。

表 6 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	1000 mg 群 (132 例)	2000 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (33 例)
術後疼痛	40 (30.3)	37 (28.0)	8 (24.2)
手術部位反応	24 (18.2)	16 (12.1)	1 (3.0)
疲労	16 (12.1)	20 (15.2)	4 (12.1)
頭痛	16 (12.1)	14 (10.6)	2 (6.1)
術後出血	13 (9.8)	12 (9.1)	5 (15.2)
手術部位炎症	12 (9.1)	7 (5.3)	5 (15.2)
術後合併症 NOS	12 (9.1)	9 (6.8)	1 (3.0)
術後創感染	12 (9.1)	3 (2.3)	2 (6.1)
悪心	3 (2.3)	4 (3.0)	0
耳痛	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (3.0)
インフルエンザ様症状	3 (2.3)	2 (1.5)	0
浮動性めまい	2 (1.5)	3 (2.3)	0
味覚倒錯	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (3.0)
発熱	3 (2.3)	1 (0.8)	0
腹痛	1 (0.8)	3 (2.3)	0
嘔吐	1 (0.8)	3 (2.3)	0
呼気臭 NOS	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (3.0)

例数(%)

2) 第三臼歯抜歯手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1：RC210 3 001 試験＜1999 年 9 月～12 月＞）＜参考資料＞

外国人第三臼歯抜歯手術患者⁵（目標症例数 150 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びプロパセタモール（本薬のプロドラッグ）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤（10 mg/mL）1000 mg、プロパセタモール（20 mg/mL）2000 mg 又はプラセボを 100 mL/15 分の投与速度で単回静脈内投与することと設定された。

無作為化された 152 例（本剤群 51 例、プロパセタモール群 51 例、プラセボ群 50 例）全例が ITT 集団とされ、治験薬が投与された 152 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与後 0.25～6 時間までの各評価時の疼痛緩和（PR）スコア（5 段階の疼痛強度尺度）は表 7 のとおりであった。投与後 6 時間までのいずれの測定点においてもプラセボ群と比較して本剤群で高い疼痛緩和効果を示した。

⁵ 口腔外科手術後に中等度から重度の疼痛を有する患者。

表 7 投与 6 時間後までの疼痛緩和スコア (ITT 集団)

	プラセボ群	本剤群	プロパセタモール群	群間差[95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}		
				本剤/プラセボ	プロパセタモール/プラセボ	本剤/プロパセタモール
投与 15 分後	0.8 ± 1.0 (50)	2.1 ± 1.1 (51)	2.1 ± 1.2 (51)	1.26 [0.82, 1.70] p = 0.0001	1.30 [0.86, 1.74] p = 0.0001	-0.04 [-0.48, 0.40] p = 0.8554
投与 30 分後	0.5 ± 0.8 (47)	1.9 ± 1.1 (50)	2.1 ± 1.3 (50)	1.38 [0.95, 1.82] p = 0.0001	1.54 [1.10, 1.97] p = 0.0001	-0.15 [-0.58, 0.28] p = 0.4869
投与 45 分後	0.6 ± 1.0 (23)	1.7 ± 1.2 (45)	2.1 ± 1.3 (46)	1.12 [0.66, 1.59] p = 0.0001	1.51 [1.04, 1.97] p = 0.0001	-0.38 [-0.84, 0.08] p = 0.1039
投与 1 時間後	0.6 ± 1.1 (15)	1.5 ± 1.2 (41)	2.0 ± 1.3 (39)	0.89 [0.41, 1.36] p = 0.0003	1.46 [0.98, 1.94] p = 0.0001	-0.57 [-1.04, -0.10] p = 0.0184
投与 2 時間後	0.3 ± 0.8 (10)	1.4 ± 1.3 (28)	1.7 ± 1.3 (31)	1.05 [0.60, 1.50] p = 0.0001	1.36 [0.91, 1.81] p = 0.0001	-0.31 [-0.75, 0.14] p = 0.1748
投与 3 時間後	0.3 ± 0.7 (5)	1.1 ± 1.2 (21)	1.4 ± 1.3 (26)	0.86 [0.44, 1.27] p = 0.0001	1.12 [0.70, 1.54] p = 0.0001	-0.27 [-0.68, 0.15] p = 0.2074
投与 4 時間後	0.2 ± 0.6 (2)	0.9 ± 1.1 (16)	1.2 ± 1.1 (18)	0.74 [0.37, 1.11] p = 0.0001	0.98 [0.61, 1.35] p = 0.0001	-0.24 [-0.61, 0.13] p = 0.2061
投与 5 時間後	0.2 ± 0.5 (1)	0.9 ± 1.0 (12)	0.8 ± 0.9 (10)	0.70 [0.38, 1.02] p = 0.0001	0.64 [0.32, 0.96] p = 0.0001	0.06 [-0.26, 0.38] p = 0.7179
投与 6 時間後	0.1 ± 0.4 (1)	0.8 ± 1.0 (8)	0.7 ± 0.9 (3)	0.66 [0.36, 0.97] p = 0.0001	0.58 [0.28, 0.89] p = 0.0002	0.07 [-0.22, 0.38] p = 0.6114

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

b) 時点毎の 3 つの対比較に対し、Fisher の LSD 法が適用 (包括帰無仮説に対する p 値はいずれの時点も p=0.0001) されたが、時点間の多重性は考慮されていない。

有害事象は、本剤群 27.5% (14/51 例)、プロパセタモール群 60.8% (31/51 例)、プラセボ群 28.0% (14/50 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。

本剤群では、有害事象の発現率はプロパセタモール群に比べ低く、プラセボ群と同程度であった。これらの差異はプロパセタモール群で投与部位における有害事象 (注射部位疼痛及び注射部位反応) が高頻度 (49.0% < 25/51 例 >) で発現したのに対し、本剤群及びプラセボ群では発現しなかったためであり、投与部位における局所の有害事象以外では、3 群間で有害事象の発現率は同程度であった。

表 8 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (51 例)	プロパセタモール群 (51 例)	プラセボ群 (50 例)
注射部位疼痛	0	24 (47.1)	0
術後疼痛	5 (9.8)	6 (11.8)	2 (4.0)
浮動性めまい	4 (7.8)	5 (9.8)	3 (6.0)
手術部位反応	4 (7.8)	2 (3.9)	1 (2.0)
胞隔炎	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (6.0)
頭痛	0	3 (5.9)	3 (6.0)
悪心	2 (3.9)	1 (2.0)	2 (4.0)
術後出血	0	3 (5.9)	1 (2.0)
疲労	1 (2.0)	2 (3.9)	0

例数(%)

3) 鼠径部ヘルニア修復術を受けた小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : RC210 3 006 試験 < 2000 年 11 月 ~ 2001 年 10 月 >) < 参考資料 >

鼠径部ヘルニア修復術を受けた外国人小児患者⁶ (目標症例数 180 例) を対象に、本剤の有効性及び安

⁶ 片側性ヘルニア修復術後に発現した疼痛が VAS において 30 mm 以上であると医師により判断された 1 歳から 12 歳までの患者。

全性を検討するため、プロパセタモールを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤（10 mg/mL）15 mg/kg 又はプロパセタモール（20 mg/mL）30 mg/kg を 1.5 mL/kg/15 分の投与速度で単回静脈内投与することと設定された。

無作為化された 185 例（本剤群 96 例、プロパセタモール群 89 例）のうち治験薬が投与された 183 例（本剤群 95 例、プロパセタモール群 88 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である各評価時の Visual Analog Scale（VAS）⁷によるベースラインからの疼痛強度の変化量（PIDスコア）の推移は表 9 のとおりであった。投与後 6 時間までのいずれの測定点においても本剤群とプロパセタモール群で同程度の疼痛緩和効果を示した。

表 9 投与 6 時間後までの PID スコアの推移（ITT 集団）

	本剤群 (95 例)	プロパセタモール群 (88 例)
ベースライン	52.0 ± 17.0	52.2 ± 17.1
投与 15 分後	25.6 ± 20.0	25.8 ± 23.3
投与 30 分後	38.1 ± 22.1	38.8 ± 20.4
投与 1 時間後	38.8 ± 22.8	41.5 ± 21.2
投与 2 時間後	40.4 ± 22.9	38.1 ± 23.1
投与 3 時間後	41.3 ± 23.7	38.9 ± 24.0
投与 4 時間後	40.3 ± 24.0	38.7 ± 24.5
投与 5 時間後	41.0 ± 23.9	37.9 ± 24.5
投与 6 時間後	40.9 ± 24.1	38.1 ± 24.6

平均値±標準偏差

有害事象は、本剤群 21.1%（20/95 例）、プロパセタモール群 43.2%（38/88 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、注射部位疼痛（本剤群 14.7%＜14/95 例＞、プロパセタモール群 33.0%＜29/88 例＞）、嘔吐（本剤群 5.3%＜5/95 例＞、プロパセタモール群 5.7%＜5/88 例＞）、悪心（本剤群 1.1%＜1/95 例＞、プロパセタモール群 2.3%＜2/88 例＞）、注射部位反応（本剤群 0 例、プロパセタモール群 3.4%＜3/88 例＞）であった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。

本剤群における有害事象の発現率はプロパセタモール群に比べ低かったが、当該差異は投与部位における有害事象（注射部位疼痛及び注射部位反応）の発現率がプロパセタモール群では 36.4%（32/88 例）であったのに対し、本剤群では 14.7%（14/95 例）であったためであり、投与部位における局所の有害事象以外では、両群間で有害事象の発現率は同程度であった。

4) 感染症による急性発熱を呈した小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1：CN145-001 試験＜2001 年 6 月～2003 年 1 月＞）＜参考資料＞

感染症による急性発熱を呈した外国人小児患者（目標症例数 92 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プロパセタモールを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤（10 mg/mL）15 mg/kg 又はプロパセタモール（20 mg/mL）30 mg/kg を 1.5 mL/kg/15 分の投与速度で単回静脈内投与することと設定された。

⁷ 治験責任医師による評価。

無作為化された 67 例（本剤群 35 例、プロパセタモール群 32 例）全例に治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、そのうち中止した 2 例を除く 65 例が PPS（per protocol set）とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与後 6 時間までの最大体温減少量（平均値±標準偏差）は、本剤群 $1.93 \pm 0.77^{\circ}\text{C}$ 、プロパセタモール群 $2.22 \pm 0.97^{\circ}\text{C}$ 、群間差 [95%信頼区間] は、 $0.13 [-0.53, 0.27]^{\circ}\text{C}$ であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである -0.5°C を上回らなかったことから、本剤群のプロパセタモール群に対する非劣性は検証されなかった。

有害事象は、本剤群 14.3%（5/35 例）、プロパセタモール群で 40.6%（13/32 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、注射部位疼痛（本剤群 5.7% <2/35 例>、プロパセタモール群 25.0% <8/32 例>）、嘔吐（本剤群 2.9% <1/35 例>、プロパセタモール群 6.3% <2/32 例>）であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プロパセタモール群で 1 例認められ、プロパセタモール 420 mg を投与予定のところ、2000 mg の過量投与を受け、一過性のトランスアミナーゼ上昇及び総ビリルビン値上昇が認められたが、翌日には正常値に回復した。中止に至った有害事象は認められなかった。

本剤群における有害事象の発現率はプロパセタモール群に比べ低かったが、当該差異は投与部位における有害事象（注射部位疼痛及び注射部位反応）の発現率がプロパセタモール群では 28.1%（9/32 例）であったのに対し、本剤群では 5.7%（2/35 例）であったためであり、投与部位における局所の有害事象以外では、両群間で有害事象の発現率は同程度であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本薬の血中濃度と有効性の関連を踏まえて、薬物動態（AUC 等）の類似性に基づき、本薬経口製剤の国内臨床試験データを利用する妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の薬理作用は中枢神経系を介して発現すると考えられており、本薬投与後、血漿中の濃度上昇に伴って脳脊髄液中濃度が上昇し、有効性の発現は脳脊髄液中濃度推移と相関することが示されている（Gibb IA and Anderson BJ. *Arch Dis Child*. 93: 241-247, 2008、Kozar E et al. *Ther Drug Monit*. 29: 819-823, 2007）。また、本薬経口製剤における血漿中濃度を用いた薬物動態-薬力学解析において、本薬の EC_{50} は、鎮痛では約 $10 \sim 17 \mu\text{g/mL}$ （Anderson BJ et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 57: 559-569, 2001、McNeil's background package on acetaminophen for the September 19, 2002）、小児における解熱では約 $5 \mu\text{g/mL}$ （Brown RD et al. *J Pharmacokinet Biopharm*. 26: 559-579, 1998）との報告があり、本剤 1000 mg 静脈内投与時の C_{max} （ $42.05 \sim 46.17 \mu\text{g/mL}$ ）は経口製剤を同用量投与したときに比べ高く、本剤 1000 mg 静脈内投与により解熱・鎮痛作用の EC_{50} を十分に満たす血漿中本薬濃度が得られると考える。なお、血漿中本薬濃度は投与後 2 時間までにはほぼ $10 \mu\text{g/mL}$ 以下となり、鎮痛効果の EC_{50} （ $10 \sim 17 \mu\text{g/mL}$ ）を下回るものの、本薬の血漿中からの消失に比べ脳脊髄液中からの消失は緩やかであることから（Singla NK et al. *Pain Pract*. 12: 523-532, 2012）、投与後 2 時間以降も効果発現に必要な脳脊髄液中本薬濃度が保たれているものと考えられる。

以上より、経口製剤と同様の血漿中濃度が得られれば、本剤についても同様の有効性が示されることが考えられる。

機構は、本薬による鎮痛、解熱効果は血漿中本薬濃度に依存して発現すると考えられること、本剤の

薬物動態は既承認の本薬経口製剤とおおむね同様の推移を示したこと（「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を勘案すると、本剤は既承認の本薬経口製剤と同様に鎮痛及び解熱効果を示すことが期待できると評価することは可能であり、さらに海外臨床試験において本剤の有効性が示されていることから、本剤の有効性は支持されると判断した。

(2) 安全性について

機構は、M-1106-13 試験において本剤の $C_{\max}$ が本薬経口製剤と比較して高い値を示したことから、経口製剤と比較して、本剤投与により有害事象が増加する可能性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

経口製剤を対照とした海外 CPI-APA-101 試験において本剤群又は経口製剤群のいずれかで 2 例以上に報告された有害事象は表 10 のとおりであり、肝機能検査値異常は本剤群のみで 3 例に認められたが、いずれも軽症から中等症であり臨床上問題となる可能性は低いと考えられ、その他の有害事象の種類、発現頻度はほぼ同様であった。また、経口製剤を対照とした海外 CPI-APF-303 試験において本剤群又は経口製剤群のいずれかで 2 例以上に報告された有害事象は表 11 のとおりであり、本剤群で特に高頻度で発現する有害事象は認められなかった。一方、海外 CPI-APF-303 試験における本剤群の肝機能検査値上昇の発現率は、経口製剤群に比べて高い傾向がみられたが（表 12）、本試験と同様に治験薬投与前にエンドトキシン標準品を投与した CPI-APF-302 試験における本剤群及びプラセボ群と同程度の発現率であったことから、エンドトキシン標準品の投与による影響と考えられた。

また、2001 年のフランスにおける承認以降 2009 年 1 月 31 日までに収集された本剤の海外市販後情報（推定使用患者数 5300 万人）においても、経口製剤と比較して予期せぬ安全性上の問題は示唆されていない。

また、本薬による重大な副作用として知られている肝毒性発現のリスクについて、成人では 150～250 mg/kg が 1 回の摂取で重篤な肝毒性が生じる投与量（閾値）とされ、7.5 g/回が肝毒性発現の目安とされているのに対し（福本真理子, 中毒研究, 16: 285-297, 2003）、本剤の予定臨床用量は 1 日最大総量として 4 g までであること、国内 M-1106-13 試験において認められた本剤 1000 mg 投与時の $C_{\max}$ は $43.01 \pm 6.62 \mu\text{g/mL}$ であり、本薬経口製剤 1000 mg 投与時の $C_{\max}$ ($23.56 \pm 8.51 \mu\text{g/mL}$) の約 2 倍であったものの、RM ノモグラムで示される解毒剤治療推奨濃度（投与後 4 時間の血漿中濃度として $150 \mu\text{g/mL}$ ）を下回っていること、さらに国内 M-1106-13 試験及び海外 CPI-APA-101 試験において、本剤 1000 mg 投与時と本薬経口製剤 1000 mg 投与時で NAPQI 尿中排泄率に臨床上問題となるような差異は認められていないことを踏まえると、申請用法・用量の範囲では経口製剤と比較して、本剤投与により肝毒性発現リスクが上昇する可能性は低いと考える。また、上記の本剤の海外市販後情報においても、経口製剤と比べて肝機能障害のリスクが上昇することは報告されていない。

以上より、本薬の経口製剤と比較して、本剤投与により有害事象が増加する可能性は低いと考える。

表 10 CPI-APA-101 試験のいずれかの群において 2 例以上の発現が認められた有害事象

	本剤 1000 mg 4 時間間隔 (38 例)	本剤 1000 mg 6 時間間隔 (38 例)	本薬経口製剤 1000 mg 4 時間間隔 (38 例)	本薬経口製剤 1000 mg 6 時間間隔 (38 例)
ヘモグロビン減少	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (7.9)	6 (15.8)
静脈穿刺部位血栓	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)
カテーテル留置部位出血	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
鼓腸	0	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
注入部位疼痛	2 (5.3)	1 (2.6)	0	0
肝機能検査値異常	1 (2.6)	2 (5.3)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	2 (5.3)	0	0

例数 (%)

表 11 CPI-APF-303 試験において 2 例以上の発現した有害事象

	本剤 1000 mg 単回投与 (54 例)	経口製剤 1000 mg 単回投与 (51 例)
嘔吐	6(11.1)	13(25.5)
頭痛	5(9.3)	4(7.8)
下痢	4(7.4)	5(9.8)
低血圧	2(3.7)	0
腹痛	0	2(3.9)

例数(%)

表 12 CPI-APF-303 試験において肝機能検査値上昇の頻度

	本剤 1000 mg 単回投与 (54 例)	経口製剤 1000 mg 単回投与 (51 例)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	26(48.1)	20(39.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14(25.9)	7(13.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10(18.5)	4(7.8)
総ビリルビン増加	8(14.8)	6(11.8)
アルカリフォスファターゼ増加	2(3.7)	1(2.0)

例数(%)

機構は、以上の回答を了承し、現時点では経口製剤と比較して本剤の安全性プロファイルに大きな相違は認められず、 C_{max} の上昇が安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと判断するが、国内臨床試験での評価例数は非常に限られていることから、本剤の安全性については製造販売後調査において、引き続き検討する必要があると考える。

機構は、本剤は本薬経口製剤と比べ乳児に対して適用しやすい剤形であると考えられることから、小児における安全性、特に乳児における安全性について、海外臨床試験成績、海外市販後データ、公表文献等に基づき、説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

小児患者を対象とした海外臨床試験成績（CPI-APA-102 試験、RC210 3 006 試験、CN145-001 試験及び CPI-APA-352 試験⁸⁾）において、本剤群では重篤な有害事象及び死亡の報告はなく、発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。肝機能検査値関連の有害事象として、CPI-APA-102 試験において AST

⁸⁾ 37 週齢以上、18 歳未満で、静脈内投与が必要とされる小児入院患者を対象に、本剤を新生児には 30～50 mg/kg/日（6 又は 8 時間間隔）、新生児以外には 40～75 mg/kg/日（4 又は 6 時間間隔）を投与したときの安全性を検討した無作為化盲検比較試験。

上昇 1 例、比較的高リスクの小児患者を対象としたCPI-APA-352 試験においてアミノトランスアミナーゼの正常範囲上限の 3 倍以上の上昇 9 例（小児例 4 例、青年例 5 例）が認められたが、これらの症例では基礎疾患や外科手術、併用薬等による影響が考えられた。

海外市販後安全性情報（2001 年～2009 年 1 月 31 日）において、成人と小児で有害事象の発現傾向に大きな差は認められず、小児特有の有害事象も認められなかった。過量投与が成人 7 例に対して小児では 25 例（新生児 8 例、幼児 8 例、小児 9 例）と多く報告されており、140 mg/kg を超える著しい過量投与が小児 5 例に認められ、そのうち 3 例が肝機能検査値の上昇を示し、1 例は N-acetylcysteine による治療を要した。その他、過量投与された小児の多くでは続発症は発現せず、又は続発症が発現した場合も軽度～中等度の肝機能検査値上昇であり、治療期間中に回復するものであった。なお、過量投与及び投薬過誤の原因として最も多いのはラベルの誤認識等による用量の単位である mg と mL の取り違いであったことから、体重当たりの用量が投与される小児及び低体重患者において特に注意が必要であり、医療従事者に本剤の濃度は 10 mg/mL であることを周知し、推奨用量内で適切に投与されるよう、情報提供資料等を作成し注意喚起を行う予定である。

また、新生児・乳児においては、NAPQI を生成するチトクローム P450 の活性が低いこと、NAPQI を無毒化するグルタチオンの補充能が高いことから、成人に比べ本薬誘発性の肝毒性に対する抵抗性が高く（Pineiro-Carrero VM et al. *Liver Pediatrics*. 113: 1097-1106, 2004）、外科手術の侵襲により AST が上昇している小児患者においても安全に使用できるとの報告（Allegaert K et al. *Paediatr Anaesth*. 18: 388-92, 2008）もある。

以上より、小児における本剤の安全性に特段の問題は示唆されていないと考える。

機構は、既承認の経口剤等を含め本薬の小児における安全性、特に乳児における安全性データは限られていることから、製造販売後調査において、引き続き検討する必要があると考える。また、小児では体重当たりの用量が投与されることから、体重と投与量の対応表を添付文書に記載する等、投与過誤防止のための十分な対策を講じる必要があると考える。

（3）用法・用量について

1) 投与速度について

機構は、申請用法・用量において、本剤（10 mg/mL）の投与速度は最大で 100 mL/15 分（1000 mg を投与する場合は 100 mL/15 分）となるが、生理機能の低下した高齢者等では当該速度での静脈内投与により、心不全等のリスクが考えられることから、年齢別の有害事象に基づき、高齢者での安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外臨床試験においては、本剤の高齢者への投与に際し、投与速度の調整等の対応が行われた例は報告されなかった。また、海外臨床試験 10 試験（98051C-CIS、CPI-APA-101、CPI-APF-302、CPI-APF-303、CPI-APA-301、CPI-APA-304、CPI-APA-351、CN 145-004、RC 210 3 001 及び RC 210 3 002 試験）の安全性併合データにおける年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象発現率を検討した結果、投与速度、投与容量等による影響が考えられる有害事象として、末梢性浮腫（65 歳未満 1.2%、65 歳以上 8.5%）の発現率が高齢者で高かったものの、65 歳以上の集団で心筋症、高血圧等の心血管系疾患の合併症を有する被験者が多く組み入れられたこと、術後患者における体液バランスの変化等によるものと考えられ、多く

は軽度で一過性の事象であったことから、高齢者において安全性上の問題は示唆されてないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤（10 mg/mL）の薬物動態は15分かけて静脈内投与すること（1000 mgを投与する場合100 mL/15分の投与速度）により本薬経口製剤とおおむね同様の推移が示されたこと、海外臨床試験において高齢者等の生理機能が低下している患者においても当該投与速度により安全性に大きな問題は認められていないことから、本剤の通常の用法・用量は投与速度も含め申請のとおりとすることが妥当と考えるが、当該投与速度及び投与容量による負荷が明らかに予想される重度の心疾患を有する患者等には本剤の投与を行わない旨を添付文書において明記する必要があると考える。また、本邦では患者を対象とした臨床試験は実施されていないこと、製造販売後には種々の合併症等を有する患者への投与が想定されることから、投与速度や投与容量の負荷による影響が想定される高齢者、心疾患等を有する患者での安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。なお、本剤（10 mg/mL）は15分かけて静脈内投与することにより経口製剤と類似した薬物動態が示されることから、投与速度が遵守されるよう添付文書において十分に注意喚起する必要があると考える。

2) 低体重患者における用量調節の必要性について

本薬経口製剤では低体重患者における用法・用量は設定されていないのに対し、本剤の申請用法・用量では、「体重50 kg未満の成人には1回15 mg/kgを上限」と設定されていることについて、申請者は以下のように説明している。

国内臨床試験（M-1106-11、M-1106-12及びM-1106-13試験）及び海外臨床試験（98051C-CIS、CPI-APA-101及びCPI-APA-103試験）より得られたデータを用いて、体重とクリアランスの関係を検討したところ、図2のとおり、体重50 kgから100 kgの範囲内において体重の増加とともに全身クリアランスが増加する傾向が認められたこと、また、 C_{max} 及びAUCは体重当たりの投与量と相関することから（図3）、低体重患者においては相対的に過量投与となること避けるために体重当たりの用量を設定することが適切と考えた。そこで、小児における体重当たりの用量の上限が15 mg/kgであること、成人を対象とした海外臨床試験において、被験者の体重の平均値は67.7～87.1 kgであり、多くの被験者では15 mg/kg以下の用量が投与されていたこと、米国では50 kg未満の患者に対する用法・用量として「15 mg/kgを6時間間隔投与又は12.5 mg/kgを4時間間隔投与」が設定され、欧州では33 kg以上50 kg未満の患者に対する用法・用量として「15 mg/kgを4時間間隔投与」が設定されていること等を踏まえ、本邦においても体重50 kg未満の低体重患者に対する用量の上限として1回15 mg/kgを設定することとした。なお、体重50 kgの成人に対し、本剤15 mg/kgを投与した場合のAUCは60.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と推定⁹され、国内第I相試験（M-1106-13試験）における本剤（ $62.77 \pm 10.04 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）及び本薬経口製剤（ $57.11 \pm 12.55 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）の結果とおおむね同様であった。

⁹ 独立変数を体重当たりの投与量、従属変数を C_{max} として求めた回帰係数に基づく推定。

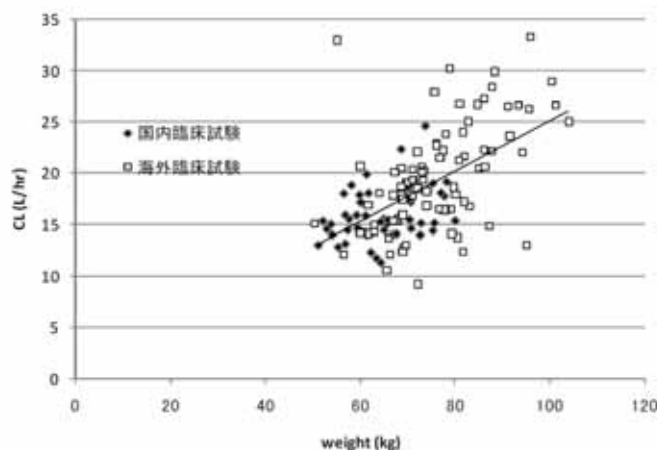


図2 体重とクリアランスの関係

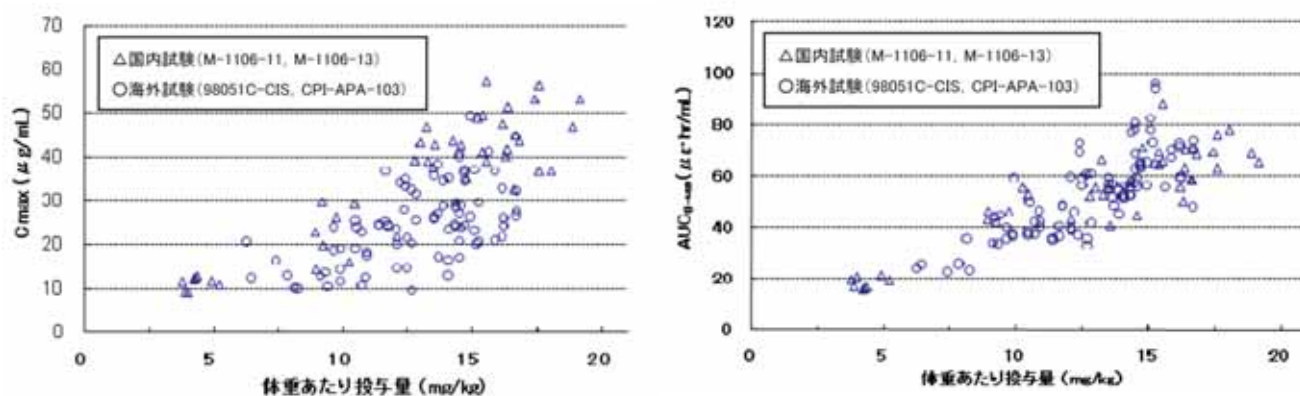


図3 C_{max} (左) 及び AUC (右) と体重あたりの投与量との関係

機構は、本薬のクリアランスについて体重との相関が示されていることを踏まえると、安全性確保の観点から、相対的に過量投与となることを避けるために 50 kg 未満の成人には 1 回 15 mg/kg を上限と設定することは妥当と考える。なお、本邦では低体重患者に対する本剤の投与経験はなく、海外臨床試験においても評価例数は限られていることから、低体重患者における有効性及び安全性については製造販売後調査において検討する必要があると考える。

3) 乳児における用法・用量について

機構は、欧州において、新生児、乳児、幼児、体重 10 kg 未満の小児における用法・用量は「1 回 7.5 mg/kg を、4 時間間隔以上で投与し、1 日総量として 30 mg/kg を限度」と他の集団よりも低用量に設定されていること、米国においては、添付文書の薬物動態の項に、2 歳未満の小児では 33~50%減量することで 2 歳以上の小児と同程度の全身暴露が得られることが記載されていることから、これらの根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外において実施された CPI-APA-101 試験、CPI-APA-102 試験及び医師主導第 IV 相試験 (Palmer RB et al. NACCT Meeting, Abstract 203, 2003) を対象とした母集団薬物動態解析が実施され、2 歳未満の小児におい

て月齢に応じて本薬のクリアランスが増加することが示されている。さらに、当該母集団薬物動態モデルを用いた推定において、新生児（生後 28 日未満）及び乳児（生後 1 ヶ月～2 年）の小児ではそれぞれ成人用量より 50%及び 33%減量し、6 時間間隔で投与することにより、成人と同様の AUC が得られるとされていることが示されている（表 13）。これらの母集団薬物動態解析を踏まえ、海外においては低年齢小児における用量が別途設定されている。

表 13 外国人における本剤投与（成人 1000 mg 及び小児 15 mg/kg）時の推定薬物動態パラメータ

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
新生児	62±11	25±4	7.0±2.7	0.12±0.04	1.1±0.2
乳児	57±54	29±23	4.2±2.9	0.29±0.15	1.1±0.3
幼児	38±8	29±7	3.0±1.5	0.34±0.10	1.2±0.3
青年	41±7	31±9	2.9±0.7	0.29±0.08	1.1±0.3
成人	43±11	28±21	2.4±0.6	0.27±0.08	0.8±0.2

平均値±標準偏差

機構は、申請用法・用量には乳児に対する用法・用量は含まれておらず、また日本人乳児における本剤投与時の薬物動態データも得られていないものの、外国人乳児では本薬のクリアランスが低く、乳児に高年齢小児と同用量を投与した場合には血漿中本薬濃度が上昇する可能性があることが示されており、日本人成人と外国人成人で本剤の薬物動態に大きな相違は認められていないことを踏まえると、日本人乳児においても同様の現象が発現することが推測されること、本剤は乳児に対してより適用しやすい剤形であると考えられ、安全性確保の観点から、乳児に対する用法・用量を設定する必要性が高いと考えること、欧州において乳児に対し高年齢小児と比較して低い用量が設定され、現時点では海外市販後安全性情報等において乳児における特段の問題は示唆されていないこと（「(2) 安全性について」の項参照）を勘案し、欧州における用法・用量「新生児、乳児、幼児、体重 10 kg 未満の小児に対しては 1 回 7.5 mg/kg を、4 時間間隔以上で投与し、1 日総量として 30 mg/kg を限度とする」を参考に、日本人乳児に対して同様の用法・用量を設定することが適切と考える。その上で、製造販売後調査において、日本人乳児における本剤の安全性及び有効性について、慎重に検討する必要があると考える。

なお、乳児に対する用法・用量の設定の妥当性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果は既承認の経口製剤と同様に「(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」と設定されているが、本剤の対象疾患は静注用製剤による使用が想定される疾患のみに限定する必要はないか、検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の投与が想定される患者としては、①悪心・嘔吐、全身状態の悪化や重度の口内炎や食道炎など粘膜障害による嚥下障害、消化管閉塞やイレウス、下痢などの腸管障害、治療に伴う絶飲食等により経口投与が不適な入院患者で、いずれかの疼痛のために鎮痛が必要となった場合、②経口投与が不適かつ皮膚疾患を有するために貼付剤が使用できない入院患者で、いずれかの疼痛のために鎮痛が必要となっ

た場合、③いずれかの疼痛のために来院した患者で、経口投与が不適、又は急速な作用の発現が必要とされる場合等と考えられる。既承認の非オピオイド静注用製剤の効能・効果は、症候性神経痛、腰痛症、術後、各種癌等に対する鎮痛であるが、経口投与が不適である患者においてこれら以外の様々な痛みや発熱のために治療が必要となる場合は十分に想定されることから、本剤の対象疾患は経口製剤と同様に設定することが妥当と考える。

機構は、本剤は本薬経口製剤と同様に鎮痛及び解熱の効果が期待でき、安全性も経口製剤とほぼ同様と考えられることから、本剤の効能・効果は、基本的には既承認の経口製剤と同様に設定することは可能と考えるが、静脈内投与は侵襲的な投与経路であることを踏まえ、本剤の使用は経口投与が不可能な場合又は急速に症状を改善する必要がある場合に限る旨を本剤の効能・効果に明記する必要があると考える。また、当該限定を付す場合においても、経口製剤と同様の広範な疾患を本剤の適用対象として設定する必要があるかについては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

(5) 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後調査において、本剤の安全性及び有効性を確認するため、使用実態下での安全性及び有効性データ等を収集する予定であることを説明している。

機構は、本邦では患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから、製造販売後調査において、日本人患者における安全性及び有効性を確認するとともに、本剤の投与速度により循環動態への影響が想定される患者、本薬のクリアランスの低下が示唆されている小児（特に乳児）、低体重患者等における安全性及び有効性についても検討する必要があると考える。

また、既承認の経口製剤等と同様に、本薬を含有する他の製剤との偶発的併用投与等による肝機能障害関連事象の発現の可能性が否定できないことから、本剤が適正使用されるよう、資材等により医療関係者及び患者に対して十分に注意喚起する必要があると考える。

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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1 [試験番号：M-1106-12]、5.3.3.1 [試験番号：M-1106-13]）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、申請効能・効果についての本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィット

を踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は本薬の経口投与等ができない患者に対して投与可能であり、臨床的意義はあると考える。安全性については、経口製剤と同様のプロファイルであると考えられるが、製造販売後調査において使用実態下における安全性、特に本薬のクリアランスの低下が示唆されている小児（特に乳児）及び低体重患者、本剤の投与速度により循環動態への影響が想定される患者等における安全性について、さらに検討する必要があると考える。

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、本剤を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 25 年 5 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アセリオ静注用 1000 mg (「アセリオ静注液 1000 mg」に変更予定)
〔一 般 名〕	アセトアミノフェン
〔申 請 者 名〕	テルモ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 7 月 12 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。

(1) 有効性について

本薬による鎮痛、解熱効果は血漿中本薬濃度に依存して発現すると考えられていること、国内臨床試験において本剤の薬物動態は既承認の本薬経口製剤とおおむね同様の推移を示したことから、本剤は既承認の本薬経口製剤と同様に鎮痛及び解熱効果を示すことが期待できるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 効能・効果について

本剤の適用対象として経口製剤と同様の広範な疾患を設定する妥当性について、専門委員より、申請効能・効果のように、適応疾患を列挙することにより、本来静注用製剤の投与が必須ではない患者に対しても本剤が安易に使用されることが懸念されることから、静注用製剤の投与が臨床的に不可欠な場合のみに本剤の使用が限定されるよう、効能・効果の記載を考慮する必要があるとの意見が出された。

以上の専門協議の議論及び静注用製剤の特性を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果について、海外における効能・効果の記載も参考に、個別の適応疾患を列挙せず下記のように整理することとし、さらに下記の注意を付すことが適切と判断した。

〔効能・効果〕

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

経口製剤及び坐剤の投与が困難で、静注剤による緊急の治療が必要である場合等、静注剤の投与が臨床的に妥当である場合に本剤の使用を考慮すること。経口製剤又は坐剤の投与が可能になれば速やかに投与を中止し、経口製剤又は坐剤の投与に切り替えること。

(3) 用法・用量について

申請用法・用量には乳児に対する用法・用量は含まれておらず、また日本人乳児における本剤投与時の薬物動態データも得られていないものの、本剤は乳児に対して適用しやすい剤形であると考えられ、安全性確保の観点から、海外における用法・用量を参考に、日本人乳児に対して同様の用法・用量を設定することが適切であるとの機構の判断は専門委員よりおおむね支持された。

一方で、日本人乳児における本剤の安全性情報は得られておらず、外国人乳児では本薬のクリアランスが低くなることが示されていることから、製造販売後調査において日本人乳児における本剤の安全性について慎重に検討する必要があるとの意見が出された。

専門協議における議論を踏まえ、機構は、乳児に対して後述する十分な安全対策を講じた上で、本剤の用法・用量に乳児に対する用法・用量を追記することが適切と判断した。

以上の乳児に対する用法・用量の追記及び上述の効能・効果の変更に伴い、機構は、本剤の用法・用量を下記のように変更することが適切と判断した。

〔用法・用量〕

下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。

＜成人における疼痛＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000 mg を限度とする。ただし、体重 50 kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。

＜成人における発熱＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500 mg を限度とする。

＜幼児及び小児における疼痛及び発熱＞

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 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。ただし、各適応における成人の用量を超えない。

＜乳児における疼痛及び発熱＞

通常、乳児にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 7.5 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 30 mg/kg を限度とする。

（4）製造販売後の安全対策について

機構は、本剤の製造販売に当たり、特に以下の安全対策を講じる必要があると判断し、申請者に対応を指示した。

1) 肝機能障害について：本薬の副作用として肝障害が発現することが知られており、その主な要因として本薬を含有する他の薬剤（一般用医薬品を含む）との偶発的併用が報告されていることから、添付文書の警告欄において、経口剤と同様に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し、偶発的な過量投与を避けるよう医療機関向け及び患者向け資材等でも十分に注意喚起すること。

また、市販直後調査、製造販売後調査等において、肝機能障害の発現状況を確認すること。

2) 投与過誤の防止について：海外において主に単位の取り違いによる投与過誤（特に体重当たりの用量が投与される小児及び低体重患者）が報告されていることから、体重と投与量の対応表を添付文書、資材等において情報提供するとともに、具体的な事例を例示し注意喚起すること等により、臨床現場に対し投与過誤に係る注意の必要性を周知徹底すること。

3) C_{max} の上昇に伴う有害事象の発現について：国内外臨床試験及び海外市販後安全性情報において、本剤投与時では経口製剤及び坐剤に比べて C_{max} が上昇することに伴う安全性への特段の影響は示唆されていないが、日本人患者における本剤の投与経験はないことから、市販直後調査、製造販売後調査等において、経口製剤及び坐剤の安全性プロファイルとの比較を踏まえ、本剤投与時に新たな安全性上の問題が認められないか検討すること。また、本剤の投与直後には経口製剤及び坐剤に比べて血中濃度が高くなることから、過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等の発現に特に留意する旨を添付文書に記載し、注意喚起すること。

4) 投与速度又は投与容量による影響について：本剤を 15 分かけて静脈内投与することで経口製剤と類似の血中濃度推移を示すことが確認されていることから、有効性及び安全性を担保するため投与速度を遵守することが重要であるが、心疾患を有する患者等では当該投与速度又は容量の負荷による安全性への影響が懸念されることから、本剤の投与速度及び投与量により循環動態への影響が明らかに予想される患者には投与しない旨を添付文書に記載し、注意喚起すること。

5) 乳幼児及び高齢者における安全性について：乳幼児では本薬のクリアランスが低くなることが示されていること、また、一般に生理機能が未熟であり、 C_{max} の上昇や投与速度・容量の影響を受けやすい可能性が考えられることから、乳幼児を対象とした特定使用成績調査を実施し、一定のデータが集積するまでの間は、乳幼児への本剤の使用は小児専門病院等に限定した上で乳幼児のデータを早期に収集し、さらなる注意喚起の必要性等を検討すること。同様に、一般に生理機能が低い高齢者における安全性についても、製造販売後調査において重点的な検討を行うこと。

申請者は、添付文書、医療機関・医師向け資材等について適切に対応し、臨床現場に対し十分な注意喚起及び情報提供を行うとともに、以下のような製造販売後調査を実施すると回答した。

目標症例数 300 例、肝機能障害の好発時期を勘案した観察期間とする使用成績調査を実施し、肝機能障害、 C_{max} の上昇に伴う有害事象の発現状況等を調査する。高齢者における安全性について、各年齢層におけるデータが集積できるよう留意した上で、重点的な検討を行う。また、小児を対象とした特定使用成績調査を実施する。目標症例数は 100 例と設定し、当該症例のデータが集積され、一定の安全性が確認されるまでの間は、原則として、乳幼児への使用は小児専門病院等に限定する。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。また、肝機能障害、投与過誤の防止等に係る情報提供等については、医療関係者及び患者に周知徹底されるよう、継続して行われることが重要と考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差

し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

[用法・用量]

下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。

＜成人における疼痛＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000 mg を限度とする。ただし、体重 50 kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 15 mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。

＜成人における発熱＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500 mg を限度とする。

＜幼児及び小児における疼痛及び発熱＞

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 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。ただし、各適応における成人の用量を超えない。

＜乳児における疼痛及び発熱＞

通常、乳児にはアセトアミノフェンとして、体重 1 kg あたり 1 回 7.5 mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 30 mg/kg を限度とする。