

アセリオ静注液1000mg
CTD 第2部 資料概要

2.2 緒言

テルモ株式会社

2.2 緒言

アセトアミノフェンは非オピオイド系に分類されるアニリン系解熱鎮痛薬である。化学名は N-アセチル-p-アミノフェノールで、分子量は 151.16 である。

アセトアミノフェンは 1893 年に初めて医薬品として用いられた。1949 年にアセトアミノフェンがアセトアニリドあるいはフェナセチンの主要な活性代謝物であることが明らかになって以来、解熱鎮痛薬として世界中で広く用いられるようになった。アセトアミノフェンは、50 年以上の臨床使用実績を有する、世界で最も汎用されている解熱鎮痛薬である。

アセトアミノフェンの正確な作用部位および作用機序は完全には解明されていないが、中枢性の解熱鎮痛薬と考えられており、視床下部の体温調節中枢に作用することで解熱作用を示し、痛覚閾値の上昇により鎮痛作用を示すことが分かっている。作用機序としては、中枢神経系に作用することで、プロスタグランジンの生合成、カンナビノイド受容体システム、セロトニン作動系に影響を及ぼすと考えられる。末梢での作用は弱いとされている。同じ非オピオイド系鎮痛薬に分類される非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）と比較し、アセトアミノフェンはシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害作用は著しく弱いことが知られている。そのため抗炎症作用を持たないが、消化管障害や腎機能障害、血液障害などの副作用が少ない。また、鎮静や嘔気・嘔吐、便秘などのオピオイド様の副作用も伴わない。

アセトアミノフェンは、1986 年に世界保健機構（WHO）が公表した WHO 方式がん疼痛治療法の 3 段階除痛ラダーにおいて第 1 段階に位置付けられており、軽度から高度の痛みまで広く使用されるべき最も基本的かつ重要な薬剤とされている。

本邦では 1958 年のアセトアミノフェン原末の販売開始以来、現在では多くの疼痛症状（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）と発熱に対する治療薬として、小児から高齢者まで広く使用されている。現在本邦のアセトアミノフェン製剤には経口製剤と坐剤が存在するものの、坐剤は小児用に限定されており、成人に使用可能な非経口投与製剤は存在しない。痛みや発熱はあらゆる状態の患者に発現する症状である。様々な理由により経口投与が適さない患者においてアセトアミノフェンの静注製剤は新しい治療の選択肢として有用であると考え、アセトアミノフェン静注製剤 TRM-1106（以下、本剤）の開発を行った。

本剤については、2010 年 2 月に設置された「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して評価され、2010 年 12 月、国内医療現場で早期に使用できるよう、厚生労働省よりテルモ株式会社に開発要請が出された。

開発要請の内容（抜粋）

要望番号	医薬品名	対象疾病
19.1	アセトアミノフェン	点滴静注製剤の剤形追加， 軽度から中程度の急性疼痛，発熱

本剤は、2001年にフランスで初めて承認され、2002年に Bristol-Myers Squibb (BMS 社) が *Perfalgan*®として販売を開始した。現在、*Perfalgan*®は欧州を含む約 80 の国で販売されており、成人および小児を対象とした、術後疼痛を中心とする急性疼痛の疼痛管理および解熱において高い有用性が示されている。米国では 2010 年に 11 月に優先審査にて承認され、2011 年から Cadence Pharmaceuticals, Inc. (Cadence 社) が *Ofirmev*™として販売を開始した。その適応症は、「軽度から中等度の痛み、中等度から高度の痛み(オピオイド系鎮痛剤を併用)および発熱」である。

2010 年に、本邦における本剤の独占的開発製造販売権（製法特許およ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、開発に着手した。

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験を 3 試験実施し、日本人における本剤の薬物動態および安全性を検討した。その結果、最高血漿中濃度 (C_{max}) と血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は用量に比例して増加し、300~1000 mg の検討用量範囲で線形性が示され、反復投与後 12 時間までには定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。投与量の大部分が投与開始後 12 時間までに尿中に排泄された。外国人を対象とした第 I 相試験成績との比較から、本剤の薬物動態に明確な人種間差は認められなかった。また、同用量 (1000 mg) の経口剤との比較を行ったところ、投与経路の違いに起因する C_{max} の増加、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の短縮はあったが、投与後 30 分以降の血漿中濃度は同様の推移を示し、AUC や尿中代謝物プロファイル等その他薬物動態パラメータ、安全性および忍容性に違いは認められなかった。

以上の国内臨床薬理成績に加え、海外臨床試験成績と海外市販後使用経験の安全性情報、これまでの国内でのアセトアミノフェン製剤の承認状況および使用状況を併せて評価した結果、本剤は、アセトアミノフェン経口製剤と同様の有効性および良好な忍容性を示し、静脈内投与特有の安全性に関する問題は認められなかった。以上より、本剤とアセトアミノフェン経口製剤との薬物動態の類似性に基づき、申請予定の「効能又は効果」および「用法及び用量」をアセトアミノフェン経口製剤の既承認内容と同一とすることで、製造販売承認申請が可能であると判断した。

なお、審査の過程で、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協議され、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た。そこで本剤の効能・効果は海外における効能・効果の記載も参考として、個別の適応疾患を列挙せず「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」とすることが適切であると判断された。また、この効能・効果は経口製剤の個別の適応疾患の枠にとらわれるものではない。

下表に、本剤の販売名，剤型等を示す．

販売名	アセリオ静注液 1 0 0 0 m g （テルモ株式会社）
一般名	アセトアミノフェン
剤型	注射剤
含量	1000mg（100mL 中）
投与経路	静脈内注射
適応症（効能又は効果）	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