

再審査報告書

令和 2 年 10 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アセリオ静注液 1000 mg バッグ
有 効 成 分 名	日局 アセトアミノフェン
申 請 者 名	テルモ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 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 300～1,000 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 4,000 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 1,500 mg を限度とする。 <2 歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱> 通常、2 歳以上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。 <乳児及び 2 歳未満の幼児における疼痛及び発熱> 通常、乳児及び 2 歳未満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。
承 認 年 月 日	1. 平成 25 年 6 月 28 日（「アセリオ静注液 1000 mg」としての承認）※ 2. 平成 28 年 9 月 20 日（剤形追加：「アセリオ静注液 1000 mg バッグ」）
再 審 査 期 間	1. 6 年※ 2. 1.の残余期間（平成 28 年 9 月 20 日～令和元年 6 月 27 日）
承 認 条 件	なし
備 考	※ 初回承認の「アセリオ静注液 1000 mg」は令和元年 5 月 23 日付けで、承認整理届書が提出されている。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

同静注液 1000 mg バッグ（以下、「本剤¹⁾」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日常診療での有効性及び安全性、特に解熱・鎮痛効果に問題ないこと及び肝機能障害をはじめとする有害事象の発生頻度について把握すること
調査方法	連続調査方式
対象患者	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に対し、本剤を投与した患者
実施期間	平成 25 年 11 月から平成 30 年 4 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始から投与終了後 7 日
実施施設数	24 施設
収集症例数	323 例
安全性解析対象症例数	323 例
有効性解析対象症例数	323 例
備考	本調査の収集症例全例がアセリオ静注液 1000 mg 投与症例であった。

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（乳幼児に関する調査）	
目的	乳幼児における日常診療での有効性及び安全性、特に解熱・鎮痛効果に問題ないこと及び肝機能障害をはじめとする有害事象の発生頻度について把握すること
調査方法	連続調査方式
対象患者	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に対し、本剤を投与した 7 歳未満の幼児及び乳児（投与開始時の年齢）
実施期間	平成 25 年 11 月から平成 27 年 7 月
目標症例数	110 例
観察期間	本剤投与開始から投与終了後 7 日
実施施設数	6 施設
収集症例数	110 例
安全性解析対象症例数	110 例
有効性解析対象症例数	110 例
備考	本調査はアセリオ静注液 1000 mg 承認後に開始され、本剤の承認時には完了している。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

¹⁾ 本再審査にあたっては、承認整理されたアセリオ静注液 1000 mg を含めて検討し、記載している。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 10.8% (35/323 例)、発現件数は 86 件であり、基本語別で総数 2 件以上の副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。発現割合が 2%以上の副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (3.1%)、ヘマトクリット減少 (2.5%)、ヘモグロビン減少 (2.5%) 及び赤血球数減少 (2.5%) であり、うち、AST 増加は添付文書の 4.副作用 (1) 重大な副作用の項に肝機能障害 (頻度不明) として記載済みであり、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少については、本剤との関連性を示唆するものではなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 3 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
血液およびリンパ系障害	2	0.6
貧血	2	0.6
血管障害	2	0.6
低血圧	2	0.6
胃腸障害	5	1.5
悪心	4	1.2
嘔吐	2	0.6
肝胆道系障害	8	2.5
肝機能異常	6	1.9
臨床検査	21	6.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	3.1
血中ビリルビン増加	2	0.6
血中乳酸脱水素酵素増加	4	1.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.6
ヘマトクリット減少	8	2.5
ヘモグロビン減少	8	2.5
好中球数増加	3	0.9
血小板数減少	3	0.9
赤血球数減少	8	2.5
白血球数増加	2	0.6
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.6

MedDRA/J version 22.0

4.2. 特定使用成績調査 (乳幼児に関する調査)

安全性解析対象症例における副作用は発疹及び肝機能異常がそれぞれ 1 件であり、発現割合は 1.8% (2/110 例) であった。7 歳未満の幼児及び乳児における安全性に特段の問題はなかった。

本剤の投与状況について、添付文書の用法・用量にしたがって集計した結果は、表 4 のとおりであり、1 回投与量上限値を超えた症例割合は 15.5% (17/110 例)、21 件であった。このうち、13 例 13 件の超過量は上限値の+5%未満であり、上限値の+10%を超えて投与された 2 例 2 件に有害事象は認められなかった。なお、1 日総量上限値を超えた症例はなかった。

表 4 本剤の投与状況

1 回投与量	1 回投与量上限値	症例数	1 回投与量 ^{※1}	総投与回数	1 回投与量上限値を超えた投与回数 (%)
2 歳未満	7.5 mg/kg	28	7.3±1.0 mg/kg	55	9 (16.4)
2 歳以上 7 歳未満	15 mg/kg	81	11.3±2.3 mg/kg	162	12 (7.4)
	500 mg ^{※2}	1	370 mg	1	0
1 日総量	1 日総量上限値	症例数	1 日総量 ^{※1}	総投与日数	1 日総量上限値を超えた投与日数 (%)
2 歳未満	30 mg/kg	28	10.6±5.2 mg/kg	38	0 (0)
2 歳以上 7 歳未満	60 mg/kg	80	17.7±8.4 mg/kg	103	0 (0)
	1500 mg ^{※2}	2	310±85 mg	2	0 (0)
投与期間	1 日総量上限値	症例数	投与期間 ^{※1}		
2 歳未満	30 mg/kg	28	1.4±1.1 日		
2 歳以上 7 歳未満	60 mg/kg	80	1.3±0.7 日		
	1500 mg ^{※2}	2	1.0±0.0 日		

※1 平均値±標準偏差を示す。

※2 添付文書の「成人用量を超えない」ことから派生する上限値

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用 219 例 318 件のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用 27 例 40 件、予測できる重篤な副作用 69 例 76 件、予測できない非重篤な副作用 41 例 93 件であった。なお、感染症報告はなかった。転帰死亡は 4 例（劇症肝炎 2 例、ステイーンズ・ジョンソン症候群、上部消化管穿孔、各 1 例）であり、いずれも原疾患や併用薬の影響が考えられ、新たな対応は不要と判断した。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、多汗症を除く副作用については、いずれも件数が少なく、原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは詳細な情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。多汗症については、発熱時に発現する生理現象による発汗とは捉えがたく、本剤との因果関係が否定できない症例が集積していること、それらの症例は一時的に発汗の症状を呈したのみであったことから、添付文書に「発汗」として追記する予定である。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]
合計	68	133	27	40	41	93
血管障害	4	6	0	0	4	6
血管炎	1	3	0	0	1	3
皮膚および皮下組織障害	34	40	8	9	26	31
薬疹	4	4	2	2	2	2
紅斑	4	4	0	0	4	4
多汗症	4	8	0	0	4	8
そう痒症	3	3	0	0	3	3
発疹	7	8	0	0	7	8
蕁麻疹	5	6	2	3	3	3

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

臨床検査	43	43	9	9	34	34
血圧低下	9	9	9	9	0	0
ヘマトクリット減少	8	8	0	0	8	8
ヘモグロビン減少	8	8	0	0	8	8
好中球数増加	3	3	0	0	3	3
赤血球数減少	8	8	0	0	8	8

MedDRA/J version 22.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例について、用法・用量を考慮して、乳児、幼児及び小児と成人に分けて検討した。担当医師による本剤の効果判定を元に算出した有効率は表 6 のとおりであった。なお、乳児、幼児及び小児における鎮痛効果の判定に「不明」の割合が 36.4% (4/11 例) と高かったが、その理由は幼児のために評価困難や麻酔中などであり、「不明」以外はすべて「効果あり」であったこと、及び成人においては 90%以上の有効率であったことから、本調査における本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 6 本剤の鎮痛効果及び解熱効果の有効率

成人における鎮痛効果				成人における解熱効果			
評価対象症例数	効果判定	症例数	有効率%※	評価対象症例数	効果判定	症例数	有効率%※
295	効果あり	268	90.8	28	効果あり	26	92.9
	効果なし	2			効果なし	2	
	不明	25			不明	0	
乳児、幼児及び小児における鎮痛効果				乳児、幼児及び小児における解熱効果			
評価対象症例数	効果判定	症例数	有効率%※	評価対象症例数	効果判定	症例数	有効率%※
11	効果あり	7	63.6	0	効果あり		
	効果なし	0			効果なし		
	不明	4			不明		

*有効率は「不明」を含む評価対象症例数に占める「効果あり」症例数の割合（%）とした。

5.2. 特定使用成績調査（乳幼児に関する調査）

有効性解析対象症例 110 例において、担当医師による本剤の効果判定をもとに算出した有効率は表 7 のとおりであり、使用成績調査における成人の有効率と同程度であった。

表 7 乳幼児における本剤の鎮痛効果及び解熱効果の有効率

乳児、幼児における鎮痛効果				乳児、幼児における解熱効果			
評価対象症例数	効果判定	症例数	有効率%*	評価対象症例数	効果判定	症例数	有効率%*
110	効果あり	99	90.0	1	効果あり	1	—
	効果なし	0			効果なし	0	
	不明	11			不明	0	

*有効率は「不明」を含む評価対象症例数に占める「効果あり」症例数の割合（%）とした。なお、解熱効果については評価対象症例数が 1 例であるため、有効率は記載していない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 8 件、研究報告は 48 件であった。その概要は表 8 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点では対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① フランスにおいて、同一成分製剤（Perfalgan）が回収された（平成 25 年 7 月）。 ② 米国において、市販薬を含む同一成分製剤の添付文書に皮膚反応リスクに関する警告が追記される予定との情報を入手した（平成 25 年 8 月）。 ③ 欧州製品概要（SmPC）にシンフロリックスとの併用により免疫反応を低減させる可能性があることが追記された（平成 27 年 5 月）。 ④ カナダにおいて、消費者が肝臓へのリスクについて理解しやすいように同一成分市販薬の添付文書が改訂された（平成 15 年 9 月）。 ⑤ 米国において、同一成分の静注製剤の添付文書の効能効果、用法用量が改訂された（平成 29 年 3 月）。 ⑥ 米国において、アセトアミノフェン、アスピリン及びカフェインの配合剤の添付文書に薬物乱用頭痛に関する警告が追記された（平成 29 年 11 月）。 ⑦ アイルランドにおいて、フルクロキサシリン含有医薬品の製品概要にアセトアミノフェンとの併用によりアニオンギャップ増加性代謝性アシドーシスのリスクについて追記予定との情報を入手した（平成 30 年 3 月）。 ⑧ SmPC に記載の「過量投与に曝露した妊婦に関するプロスペクティブのデータは奇形のリスクの増加を示さなかった」の文言を削除することが妥当と判断された（平成 30 年 12 月）。
研究報告	① アセトアミノフェン過敏症に関する報告（平成 25 年 10 月） ② 妊娠中のアセトアミノフェン長期曝露により子供の精神障害、行動障害、神経障害、言語発達等に関する報告（13 件） ③ アセトアミノフェンとの併用による薬物相互作用に関する報告（2 件） ④ アセトアミノフェンと腎臓癌リスクに関する報告（2 件） ⑤ アセトアミノフェン過剰摂取に関連した肝障害又は中毒・死亡・自殺に関する報告（7 件） ⑥ 幼少期のアセトアミノフェン曝露と小児後期のアレルギー症状、遅発性喘息症状に関する報告（2 件） ⑦ マウスにおける脳の発育障害、出生前暴露と小児期の自閉症又は自閉症境界領域との関連性に関する報告（平成 27 年 4 月） ⑧ 脊椎痛・腰痛、変形性関節症、急性腰痛又は片側性全膝関節形成術、早産児の末梢挿入型中心静脈カテーテル設置におけるアセトアミノフェンの臨床試験又はメタアナリシスに関する報告（4 件） ⑨ 皮下留置型持続血糖モニタリングシステムの血糖測定値を上昇させることに関する報告（平成 27 年 7 月） ⑩ 10 年以上のアセトアミノフェンの定期的使用と乾癬性関節炎リスクに関する報告（平成 27 年 11 月） ⑪ 妊娠中のアセトアミノフェン曝露と子供の喘息リスク又は男児の生殖器発達に関する報告（6 件） ⑫ 女性における鎮痛薬使用の期間と難聴の関連性に関する報告（平成 29 年 8 月） ⑬ 男性の尿中のアセトアミノフェン及び代謝物 P-アミノフェノールと精液の質に関する報告（平成 29 年 10 月） ⑭ 極低出生体重児における胃穿孔の主なリスク因子に関する報告（平成 29 年 12 月）

表 8 措置報告及び研究報告の概要（続き）

	⑮ アセトアミノフェン誘発性低血圧に関する報告（平成 30 年 3 月） ⑯ アセトアミノフェンを含む鎮痛剤使用と卵巣癌の関連性に関する報告（平成 30 年 7 月） ⑰ 出生後のアセトアミノフェン曝露と自閉症スペクトラム障害に関する報告（平成 30 年 8 月） ⑱ アセトアミノフェンの使用頻度とその期間中における喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性湿疹症状に関する報告（平成 30 年 12 月） ⑲ アセトアミノフェン静注液についての全世界の全年齢と全転帰についてデータベース検索結果に関する報告（令和元年 5 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上