

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

感冒剤

サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合剤

ピーエイ配合錠

PA TABLETS

| | | | |
|-----------------------------|--|--|-----------|
| 剤形 | 素錠 | | |
| 製剤の規制区分 | — | | |
| 規格・含量 | 成分 | | 1錠中 |
| | サリチルアミド | | 135mg |
| | 日局 アセトアミノフェン | | 75mg |
| | 日局 無水カフェイン | | 30mg |
| | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 | | 6.75mg |
| 一般名 | 和名 | | 洋名 |
| | サリチルアミド (JAN) アセトアミノフェン (JAN) 無水カフェイン (JAN) プロメタジンメチレンジサリチル 酸塩 (JAN) | Salicylamide (JAN) Acetaminophen (JAN) Anhydrous Caffeine (JAN) Promethazine Methylenedisalicylate (JAN) | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
| | 2009年6月26日 (販売名変更による) | 2009年9月25日 (販売名変更による) | 1994年7月8日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社 | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | |
| 問い合わせ窓口 | 全星薬品工業株式会社 医薬情報部 ☎ 0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.zensei-med.jp/ | | |

本 IF は 2024 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

| | | | |
|-----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 9. 透析等による除去率 | 21 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 特定の背景を有する患者 | 21 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 11. その他 | 21 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | | |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 22 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 22 |
| 6. RMP の概要 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由 | 22 |
| | | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 23 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 23 |
| 1. 販売名 | 2 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 23 |
| 2. 一般名 | 2 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 23 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 7. 相互作用 | 26 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 8. 副作用 | 27 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 4 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 29 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 10. 過量投与 | 29 |
| | | 11. 適用上の注意 | 30 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 12. その他の注意 | 30 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | | |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 31 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 6 | 1. 薬理試験 | 31 |
| | | 2. 毒性試験 | 31 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | | |
| 1. 剤形 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 32 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 1. 規制区分 | 32 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 8 | 2. 有効期間 | 32 |
| 4. 力価 | 8 | 3. 包装状態での貯法 | 32 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | 4. 取扱い上の注意 | 32 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | 5. 患者向け資材 | 32 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | 6. 同一成分・同効薬 | 32 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 9 | 7. 国際誕生年月日 | 32 |
| 9. 溶出性 | 10 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 32 |
| 10. 容器・包装 | 10 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 32 |
| 11. 別途提供される資材類 | 11 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 32 |
| 12. その他 | 11 | 11. 再審査期間 | 32 |
| | | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 33 |
| V. 治療に関する項目 | 12 | 13. 各種コード | 33 |
| 1. 効能又は効果 | 12 | 14. 保険給付上の注意 | 33 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 12 | | |
| 3. 用法及び用量 | 12 | XI. 文献 | 34 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 12 | 1. 引用文献 | 34 |
| 5. 臨床成績 | 12 | 2. その他の参考文献 | 35 |
| | | | |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 | XII. 参考資料 | 36 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 | 1. 主な外国での発売状況 | 36 |
| 2. 薬理作用 | 15 | 2. 海外における臨床支援情報 | 36 |
| | | | |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 16 | XIII. 備考 | 37 |
| 1. 血中濃度の推移 | 16 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 37 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 18 | 2. その他の関連資料 | 37 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 18 | | |
| 4. 吸収 | 18 | | |
| 5. 分布 | 18 | | |
| 6. 代謝 | 20 | | |
| 7. 排泄 | 20 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 21 | | |

略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|-----------------------|---|
| ALT | Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the concentration-time curve 濃度-時間曲線下面積 |
| AUC ₍₀₋₈₎ | Area under the concentration-time curve from zero to 8 hr 投与 0 時から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUC ₍₀₋₂₄₎ | Area under the concentration-time curve from zero to 24 hr 投与 0 時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| CK | Creatine kinase クレアチンキナーゼ |
| C _{max} | Maximum blood concentration 最高血中濃度 |
| CYP | Cytochrome P450 シトクロム P450 |
| LDH | Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素 |
| PTP | Press through package |
| RMP | Risk management plan 医薬品リスク管理計画 |
| S. D. | Standard deviation 標準偏差 |
| SIDS | Sudden infant death syndrome 乳幼児突然死症候群 |
| t _{1/2} | Elimination half-life 消失半減期 |
| T _{max} | Time to maximum concentration 最高血中濃度到達時間 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピーエイ配合錠は1錠中にサリチルアミド 135mg、アセトアミノフェン 75mg、無水カフェイン 30mg、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 6.75mg を含有する白色～微黄白色の素錠である。

感冒は多様な臨床症状があらわれ、複数の製剤が投与されるため、配合剤が医療上必要となる。本剤は実地臨床の場で頻用されている PL 配合顆粒（塩野義製薬；現 シオノギファーマ）の追加剤形として錠剤を開発したものである。

1994年3月に承認を取得し販売を開始し、その後2009年9月に医療事故防止のための販売名変更を経て現在に至っている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) PL 配合顆粒と同一有効成分を含有する錠剤である。
- (2) サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩を配合する非ピリン系感冒剤である。
- (3) 感冒・上気道炎に伴う鼻汁、鼻閉、咽・喉頭痛、頭痛、関節痛、筋肉痛、発熱に対して高い有用性が認められている。
- (4) 用量調節が簡便にできる。
- (5) かぜ症候群を対象とした臨床試験において副作用発現率は3.6%（2例/56例）^{*}で、いずれも眠気であった。（承認時）
 ※除外症例4例を除いて解析した結果
- (6) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、喘息発作の誘発、間質性肺炎、好酸球性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、乳児突然死症候群（SIDS）、乳児睡眠時無呼吸発作、間質性腎炎、急性腎障害、横紋筋融解症、緑内障が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤化により苦みをマスキングした。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
ピーエイ配合錠
- (2) 洋名
PA TABLETS
- (3) 名称の由来
特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

- 1) サリチルアミド (JAN)
- 2) アセトアミノフェン (JAN)
- 3) 無水カフェイン (JAN)
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (JAN)

本品は次のメチレンジサリチル酸の誘導体塩の混合物である。

- ※1: (2*RS*) -*N,N*-ジメチル-1- (10*H*-フェノチアジン-10-イル) プロパン-2-イラミン 5,5'-メチレンジ (2-ヒドロキシベンゾエート)
- ※2: (2*RS*) -*N,N*-ジメチル-1- (10*H*-フェノチアジン-10-イル) プロパン-2-イラミン 3,5'-メチレンジ (2-ヒドロキシベンゾエート)
- ※3: (2*RS*) -*N,N*-ジメチル-1- (10*H*-フェノチアジン-10-イル) プロパン-2-イラミン 3- (3-カルボキシ-4-ヒドロキシベンジル) -5,5'-メチレンジ (2-ヒドロキシベンゾエート)

(2) 洋名 (命名法)

- 1) Salicylamide (JAN)
- 2) Acetaminophen (JAN)
- 3) Anhydrous Caffeine (JAN)
- 4) Promethazine Methylenedisalicylate (JAN)

本品は次のメチレンジサリチル酸の誘導体塩の混合物である。

- ※1: (2*RS*) -*N,N*-Dimethyl-1- (10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-2-ylamine 5,5'-methylenedi (2-hydroxybenzoate)
- ※2: (2*RS*) -*N,N*-Dimethyl-1- (10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-2-ylamine 3,5'-methylenedi (2-hydroxybenzoate)
- ※3: (2*RS*) -*N,N*-Dimethyl-1- (10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-2-ylamine 3- (3-carboxy-4-hydroxybenzyl) -5,5'-methylenedi (2-hydroxybenzoate)

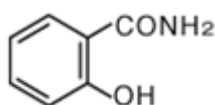
(3) ステム

Salicylamide

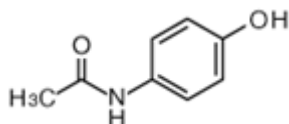
Sal- : サリチル酸誘導体

3. 構造式又は示性式

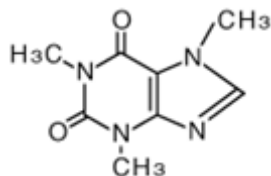
- 1) サリチルアミド



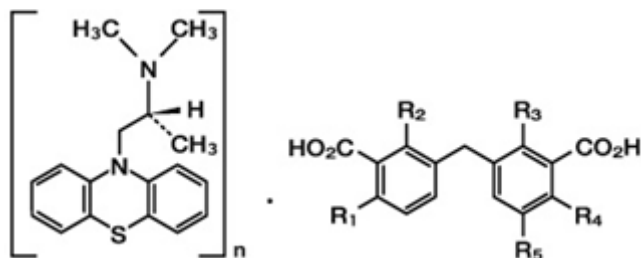
2) アセトアミノフェン



3) 無水カフェイン



4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩



※1 : (2*RS*) -*N,N*-ジメチル-1- (10*H*-フェノチアジン-10-イル) プロパン-2-イラミン 5,5'-メチレンジ (2-ヒドロキシベンゾエート) :

$n=2$, $R_1, R_4=OH$, $R_2, R_3, R_5=H$

※2 : (2*RS*) -*N,N*-ジメチル-1- (10*H*-フェノチアジン-10-イル) プロパン-2-イラミン 3,5'-メチレンジ (2-ヒドロキシベンゾエート) :

$n=2$, $R_1, R_3=OH$, $R_2, R_4, R_5=H$

※3 : (2*RS*) -*N,N*-ジメチル-1- (10*H*-フェノチアジン-10-イル) プロパン-2-イラミン 3- (3-カルボキシ-4-ヒドロキシベンジル) -5,5'-メチレンジ (2-ヒドロキシベンゾエート) :

$n=3$, $R_1, R_4=H$, $R_2, R_3=OH$, $R_5=-H_2C-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})$

4. 分子式及び分子量

1) サリチルアミド

分子式 : $C_7H_7NO_2$

分子量 : 137.14

2) アセトアミノフェン

分子式 : $C_8H_9NO_2$

分子量 : 151.16

3) 無水カフェイン

分子式 : $C_8H_{10}N_4O_2$

分子量 : 194.19

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

分子式※1 : $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$

※2 : $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$

※3 : $C_{51}H_{60}N_6S_3 \cdot C_{23}H_{18}O_9$

分子量※1 : 857.09

※2 : 857.09

※3 : 1291.64

5. 化学名（命名法）又は本質

- 1) サリチルアミド
2-Hydroxybenzamide
- 2) アセトアミノフェン
N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)
- 3) 無水カフェイン
1,3,7-Trimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (IUPAC)
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
※1: (2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1- (10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-2-ylamine 5,5'-methylenedi (2-hydroxybenzoate)
※2: (2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1- (10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-2-ylamine 3,5'-methylenedi (2-hydroxybenzoate)
※3: (2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1- (10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-2-ylamine 3-(3-carboxy-4-hydroxybenzyl) -5,5'-methylenedi (2-hydroxybenzoate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

- 1) サリチルアミド：なし
- 2) アセトアミノフェン：別名 パラセタモール
- 3) 無水カフェイン：なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- 1) サリチルアミド
白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。
- 2) アセトアミノフェン
白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- 3) 無水カフェイン
白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

- 1) サリチルアミド
N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール (95) に溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水又はクロロホルムに溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- 2) アセトアミノフェン
メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- 3) 無水カフェイン
クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルに溶けにくい。
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
酢酸 (100) に溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

- 1) サリチルアミド
融点：139～143℃
- 2) アセトアミノフェン
融点：169～172℃
- 3) 無水カフェイン
融点：235～238℃
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
融点：約 211℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

- 1) サリチルアミド¹⁾
pKa：8.9
- 2) アセトアミノフェン¹⁾
pKa：9.5 (フェノール性水酸基)
- 3) 無水カフェイン¹⁾
pKa：0.8
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩¹⁾
pKa：9.1 (フェノチアジン環)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

無水カフェイン：1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は光によって着色する。

いずれの成分とも、水、pH1.2、pH4.0 及び pH6.8 において、37℃、6 時間は安定である¹⁾。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

1) サリチルアミド

- (1) 呈色反応（液：紫色）
- (2) アルカリ反応（赤リトマス紙を青変）
- (3) 紫外可視吸光度測定法

2) アセトアミノフェン

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

3) 無水カフェイン

- (1) タンニン酸の沈殿反応
- (2) ムヘキシド反応（残留物：黄赤色、液：アンモニア試液滴下で赤紫色、水酸化ナトリウム滴下で無色）
- (3) 呈色反応（チオ硫酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム滴下で黄色）

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

1) サリチルアミド

電位差滴定法

2) アセトアミノフェン

紫外可視吸光度測定法

3) 無水カフェイン

電位差滴定法（指示薬：クリスタルバイオレット試液）

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

電位差滴定法（指示薬：ブロモクレゾールグリーン・クリスタルバイオレット試液）


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

| | | |
|-------|--|---------|
| 性状 | 色調 | 白色～微黄白色 |
| | 剤形 | 素錠 |
| 外形 |  | |
| 規格 | 直径:9.0mm 厚み:5.0mm 重量:265mg | |
| 識別コード | ZE22 | |

(3) 識別コード

| | | | |
|-------------|-----|---------|--------------------------------------|
| | 販売名 | ピーエイ配合錠 | |
| | 本体 | ZE22 | |
| 包材 (PTP) | 表 | 色調 | 無色透明／銀色 |
| | | 耳 | ピーエイ配合錠 |
| | | シート | ZE22／ピーエイ |
| | 裏 | 色調 | 銀色 |
| | | 耳 | PA TABLETS |
| | | シート | ピーエイ／ピーエイ配合錠／プラマーク／取り出しケアマーク／GS1 コード |

(4) 製剤の物性

硬度：平均値 50N 以上

質量偏差試験：日局一般試験法・質量偏差試験法により試験するとき、錠剤の試験に適合する。

平均重量：265mg

判定値：15%以下

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

| | |
|----------------|---|
| 成分・分量 (1錠中) | サリチルアミド 135mg 日局 アセトアミノフェン 75mg 日局 無水カフェイン 35mg プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 6.75mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期安定性試験²⁾

包装形態：PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミ箔製の袋に充填し、紙箱に入れたもの）

試験条件：25±1°C/60±5%RH

| 試験項目 | | 開始時 | 1年 | 2年 | 3年 | 4年 | 5年 |
|----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| 性状（白色～微黄白色の素錠） | | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 溶出性 (45分) | サリチルアミド (70%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | アセトアミノフェン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | 無水カフェイン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (80%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量 | サリチルアミド (%) (93~107) | 100.2~ 100.6 | 100.1~ 100.8 | 99.6~ 101.6 | 99.6~ 100.0 | 100.1~ 100.6 | 98.7~ 100.1 |
| | アセトアミノフェン (%) (93~107) | 99.8~ 100.1 | 99.8~ 100.2 | 99.3~ 101.1 | 99.4~ 100.0 | 100.0~ 100.4 | 98.6~ 100.6 |
| | 無水カフェイン (%) (93~107) | 99.4~ 100.1 | 99.9~ 101.3 | 99.5~ 100.6 | 98.9~ 99.7 | 100.1~ 101.0 | 98.6~ 100.6 |
| | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (%) (93~107) | 95.7~ 100.1 | 99.4~ 100.2 | 99.5~ 101.2 | 97.8~ 98.1 | 98.5~ 100.1 | 99.2~ 100.3 |

1ロット n=3 3ロット

包装形態：バラ包装（乾燥剤を備えたポリエチレン容器に充填し、密栓した後、紙箱に入れたもの）

試験条件：25±1°C/60±5%RH

| 試験項目 | | 開始時 | 1年 | 2年 | 3年 | 4年 | 5年 |
|----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 性状（白色～微黄白色の素錠） | | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 溶出性 (45分) | サリチルアミド (70%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | アセトアミノフェン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | 無水カフェイン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (80%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量 | サリチルアミド (%) (93~107) | 100.6 | 100.4~ 101.3 | 100.9~ 102.4 | 99.9~ 101.0 | 99.7~ 100.9 | 99.9~ 100.6 |
| | アセトアミノフェン (%) (93~107) | 100.0~ 101.0 | 98.8~ 100.8 | 100.7~ 101.6 | 99.4~ 100.8 | 99.8~ 100.1 | 99.7~ 101.1 |
| | 無水カフェイン (%) (93~107) | 99.8~ 100.5 | 100.7~ 101.1 | 100.9~ 102.3 | 99.1~ 100.9 | 100.3~ 101.2 | 100.1~ 100.9 |
| | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (%) (93~107) | 97.8~ 99.9 | 99.5~ 100.9 | 100.0~ 101.9 | 98.3~ 100.6 | 98.3~ 100.1 | 98.7~ 99.9 |

1ロット n=3 3ロット

(2) 無包装状態での安定性試験³⁾

| 保存条件 | | 試験項目 | 開始時 | 2週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 | |
|------|-------------------------------|------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|
| 温度 | 40±2℃ 遮光・ 気密容器 | 性状（白色～微黄白色の素錠） | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 針状結晶析出 (規格内) | |
| | | 溶出性 (45分) | サリチルアミド (70%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | アセトアミノフェン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | 無水カフェイン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (80%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | 定量 残存率 (%) | サリチルアミド | 100.0 | 99.8 | 98.9 | 99.1 | 99.4 |
| | | | アセトアミノフェン | 100.0 | 99.8 | 98.7 | 99.1 | 99.4 |
| | | | 無水カフェイン | 100.0 | 100.1 | 99.0 | 99.2 | 99.6 |
| | | | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 | 100.0 | 99.3 | 96.6 | 98.2 | 98.7 |
| | | 硬度* (N) (50N以上) | | 95.7 | 106.5 | 106.5 | 110.2 | 103.4 |
| 湿度 | 25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放 | 性状（白色～微黄白色の素錠） | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | |
| | | 溶出性 (45分) | サリチルアミド (70%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | アセトアミノフェン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | 無水カフェイン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (80%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | 定量 残存率 (%) | サリチルアミド | 100.0 | 98.9 | 98.6 | 98.4 | 98.5 |
| | | | アセトアミノフェン | 100.0 | 98.8 | 98.5 | 98.5 | 99.0 |
| | | | 無水カフェイン | 100.0 | 98.9 | 98.7 | 98.6 | 99.1 |
| | | | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 | 100.0 | 98.7 | 98.2 | 96.6 | 98.7 |
| | | 硬度* (N) (50N以上) | | 95.7 | 90.1 | 87.8 | 88.3 | 96.5 |

| 保存条件 | | 試験項目 | 開始時 | 40万 1x・hr | 80万 1x・hr | 120万 1x・hr | |
|------|----------------|------------------|---------------------------|--------------|----------------------|-----------------------|------|
| 光 | 1200lx 気密容器 | 性状（白色～微黄白色の素錠） | 規格内 | 規格内 | わずかに 微黄色 (規格外) | わずかに 微黄褐色 (規格外) | |
| | | 溶出性 (45分) | サリチルアミド (70%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | アセトアミノフェン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | 無水カフェイン (85%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (80%以上) | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | | 定量 残存率 (%) | サリチルアミド | 100.0 | 99.4 | 98.3 | 98.8 |
| | | | アセトアミノフェン | 100.0 | 99.4 | 98.1 | 98.7 |
| | | | 無水カフェイン | 100.0 | 99.3 | 98.2 | 98.5 |
| | | | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 | 100.0 | 99.1 | 97.2 | 96.1 |
| | | 硬度* (N) (50N以上) | | 95.7 | 95.5 | 91.1 | 96.5 |

*：参考値

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

- (1) 日本薬局方外医薬品規格第三部「サリチルアミド 135mg・アセトアミノフェン 75mg・無水カフェイン 30mg・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 6.75mg 錠」の規格に対する適合性

溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH1.2（崩壊試験法の第1液）

試験液量：900mL

測定法：液体クロマトグラフィー（測定波長：250nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した⁴⁾。

| | 表示量 | 規定時間 | 溶出率 |
|-------------------|--------|------|-------|
| サリチルアミド | 135mg | 45分 | 70%以上 |
| アセトアミノフェン | 75mg | | 85%以上 |
| 無水カフェイン | 30mg | | 85%以上 |
| プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 | 6.75mg | | 80%以上 |

- (2) 品質再評価による4液性における溶出挙動

溶出試験法

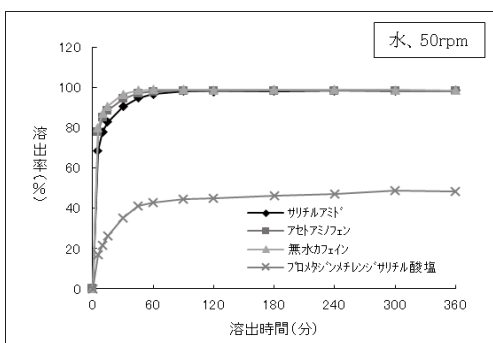
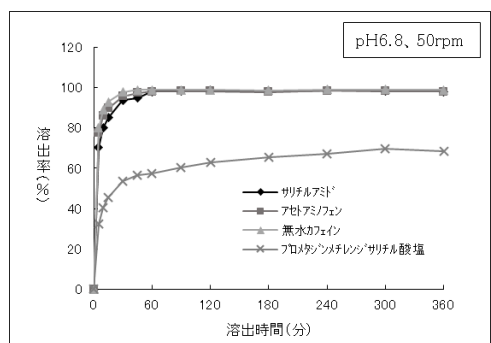
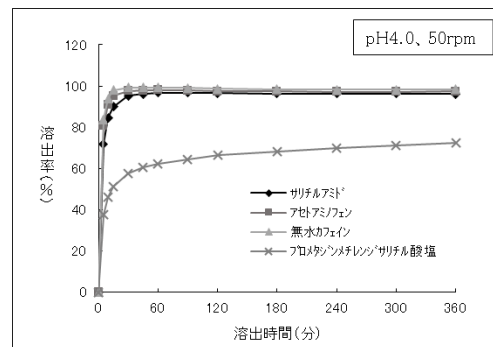
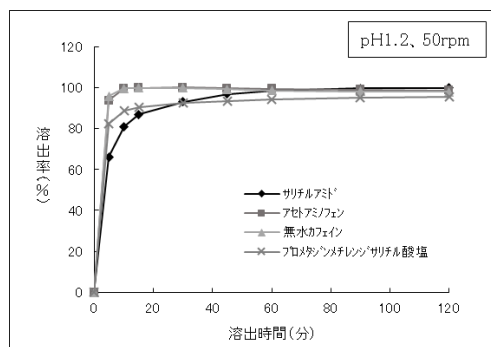
日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

試験液量：900mL

測定法：液体クロマトグラフィー（測定波長：250nm）

結果：溶出挙動は図に示す通りであった⁴⁾。

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

1,000錠 [容器、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| 包装 | 容器 | 材質 |
|-----------------|-------|------------------------|
| PTP包装 | PTP | ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 |
| | ピロー包装 | アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム |
| バラ包装 (乾燥剤入り) | ボトル | 白色ポリエチレン |
| | キャップ | ポリエチレン |

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

感冒もしくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和
鼻汁、鼻閉、咽・喉頭痛、頭痛、関節痛、筋肉痛、発熱

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1回2錠を1日4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<比較試験（顆粒剤）>

プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験での症状別改善率は表のとおりであった。サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合顆粒（以下、配合顆粒）はプラセボと比較して有意にすぐれた効果が確認された⁵⁾。

表 臨床成績

| 症状 | 配合顆粒 | | プラセボ | |
|-----|------------------------------|---------|------------------------------|---------|
| | 改善例数 [*] /有効性評価対象例数 | 改善率 (%) | 改善例数 [*] /有効性評価対象例数 | 改善率 (%) |
| 鼻汁 | 63/73 | 86.3 | 45/66 | 68.2 |
| 鼻閉 | 44/48 | 91.7 | 23/44 | 52.3 |
| 咽頭痛 | 53/64 | 82.8 | 37/57 | 64.9 |
| 頭痛 | 41/45 | 91.1 | 34/47 | 72.3 |

※：投与2日後に、症状が消失・軽減した症例を改善症例とした。

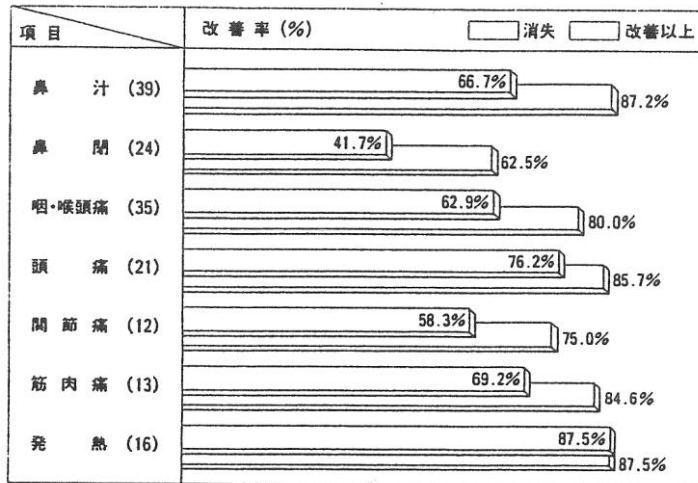
副作用発現頻度は3.8% (3/80例)であった。副作用は、悪心2.5% (2/80例)、眠気、口渇1.3% (各1/80例)であった⁵⁾。

< 国内臨床試験（錠剤） >

かぜ症候群（感冒、上気道炎等）と診断された 60 症例について、ピーエイ配合錠を 1 回 2 錠 1 日 4 回経口投与した時の臨床試験成績は次のとおりであった^{6), 7)}。

①症状別改善度

かぜ症候群にみられる各症状の改善率（改善以上）は鼻汁 87.2%（34/39 例）、鼻閉 62.5%（15/24 例）、咽・喉頭痛 80.0%（28/35 例）、頭痛 85.7%（18/21 例）、関節痛 75.0%（9/12 例）、筋肉痛 84.6%（11/13 例）及び発熱 87.5%（14/16 例）であった。



症状別改善度

②全般改善度

各症状の改善度を総合的に勘案した全般改善度は、脱落・除外症例 8 例を除く有効性評価症例 52 例中著明改善 19 例、中等度改善 22 例、軽度改善 9 例であり、中等度改善以上の改善率は 78.8%（41/52 例）であった。

| 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 改善率 (%) (≥中等度改善) |
|------|-------|------|-----|-----|---------------------|
| 19 例 | 22 例 | 9 例 | 2 例 | 0 例 | 78.8% (41/52 例) |

③副作用

除外症例 4 例を除く安全性評価症例 56 例中の副作用発現頻度は 3.6%（2/56 例）であった。副作用は、眠気 3.6%（2/56 例）であった。

| | |
|-------------|------------|
| 対象例数 | 56 例 |
| 副作用発現例数 (%) | 2 例 (3.6%) |
| 副作用の種類 | 眠気 |

④有用度

改善度及び概括安全度を総合的に評価可能であった 52 例の有用度において 78.8%（41/52 例）に有用性が認められた。

| 極めて有用 | 有用 | やや有用 | 有用性なし | 有用率 (%) (≥有用) |
|-------|------|------|-------|--------------------|
| 17 例 | 24 例 | 9 例 | 2 例 | 78.8% (41/52 例) |

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

サリチル酸系及びアニリン系の解熱鎮痛消炎剤、カフェイン、フェノチアジン系化合物
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- ・サリチルアミド（サリチル酸系）とアセトアミノフェン（アミノフェノール系）は、末梢血管を拡張し、熱の放散を盛んにして解熱効果を、また鎮痛効果を示す^{8)、9)}。
- ・アセトアミノフェンは視床下部の体温中枢に作用し、熱放散を増大させ解熱作用を示す¹⁰⁾。
- ・カフェインは脳皮質を中心に作用し、中枢神経興奮作用により精神機能を活発にする^{11)、12)}。
- ・プロメタジンは、フェノチアジン系の抗ヒスタミン剤で、ヒスタミン受容体と結合して抗ヒスタミン作用を示す^{13)、14)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) サリチルアミドはラット尾部に対する輻射熱刺激法での実験でアスピリンの 7.5 倍、アンチピンの 2 倍疼痛閾値の上昇を示した¹⁵⁾。
- 2) アセトアミノフェンは、ウサギで電気ショックによる疼痛閾値の上昇、ラットでフェナセチン（国内未発売）と同等の鎮痛作用、また、イヌ、モルモットにおいて解熱作用が認められている¹⁶⁾。
- 3) カフェインは、脳皮質で感覚受容能及び精神機能の亢進を来し、疲労感や眠気を除去する。また、脳の血液量を減少して脳脊髄圧を低下することによるかあるいは脳内細動脈に対する作用により頭痛緩解作用を示す¹⁷⁾。さらに、鎮痛剤に対する補助作用を有する¹⁸⁾（ヒト）。
ウサギを用いた試験で、サリチルアミドとカフェインの併用により鎮痛作用の増強が認められた¹⁹⁾。
- 4) プロメタジンは強力な抗ヒスタミン作用（H₁遮断作用、ジフェンヒドラミンの約 30 倍）を示す²⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

- ・サリチルアミドを健康成人に絶食時単回経口投与したとき、サリチルアミド及びその代謝物は1.5～2時間以内に最高血漿中濃度に達する⁸⁾ (外国人データ)。
- ・アセトアミノフェンは10～60分以内に最高血中濃度に達した後、約8時間後に血中にはほとんど検出できなくなる⁹⁾ (外国人データ)。

2) 生物学的同等性試験

ピーエイ配合錠とPL配合顆粒を、クロスオーバー法によりピーエイ配合錠は2錠、PL配合顆粒は1g (サリチルアミド 270mg・アセトアミノフェン 150mg・無水カフェイン 60mg・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 13.5mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して各血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された²¹⁾。

表 薬物動態パラメータ

| | | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------|---------|---|-----------------------------------|-------------------|-------------------|
| | | AUC _(0→24) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| サリチルアミド | ピーエイ配合錠 | 10.67±2.76 ^a | 5.05±0.71 | 0.92±0.42 | 1.13±0.39 |
| | PL配合顆粒 | 10.30±2.18 ^a | 4.98±1.00 | 0.79±0.26 | 1.19±0.34 |
| アセトアミノフェン | ピーエイ配合錠 | 9.38±1.59 | 2.21±0.36 | 0.83±0.25 | 2.38±0.49 |
| | PL配合顆粒 | 9.52±1.25 | 2.21±0.33 | 0.71±0.33 | 2.34±0.49 |
| 無水カフェイン | ピーエイ配合錠 | 9.74±2.32 | 1.89±0.34 | 0.88±0.53 | 3.67±1.53 |
| | PL配合顆粒 | 10.07±2.81 | 1.94±0.26 | 0.79±0.33 | 3.68±1.05 |
| プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 | ピーエイ配合錠 | 23.76±15.44 ^b | 2.72±1.57 ^c | 3.92±0.51 | 4.48±1.25 |
| | PL配合顆粒 | 23.51±12.80 ^b | 2.76±1.58 ^c | 3.92±0.67 | 5.38±1.23 |

a; AUC_(0→8) b; (ng·hr/mL) c; (ng/mL)

(Mean±S.D., n=12)

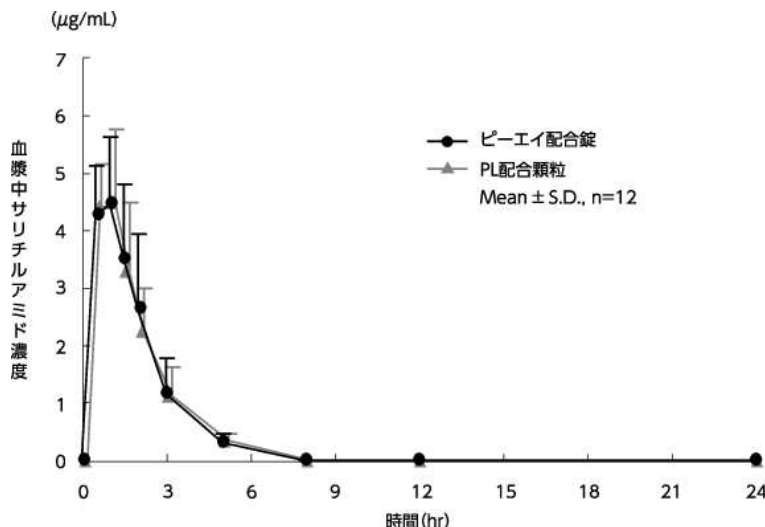


図 サリチルアミドの血漿中濃度推移

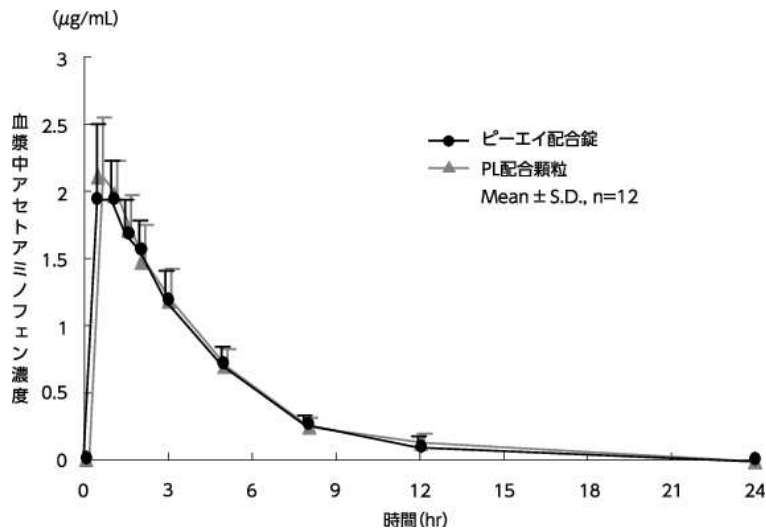


図 アセトアミノフェンの血漿中濃度推移

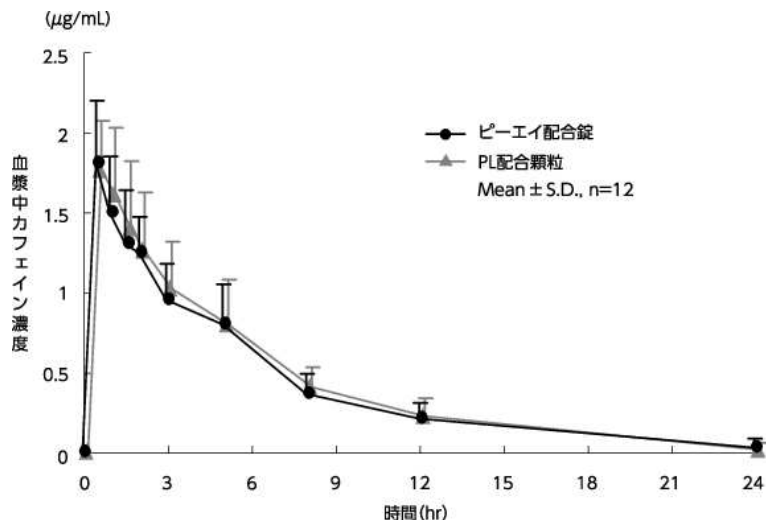


図 無水カフェインの血漿中濃度推移

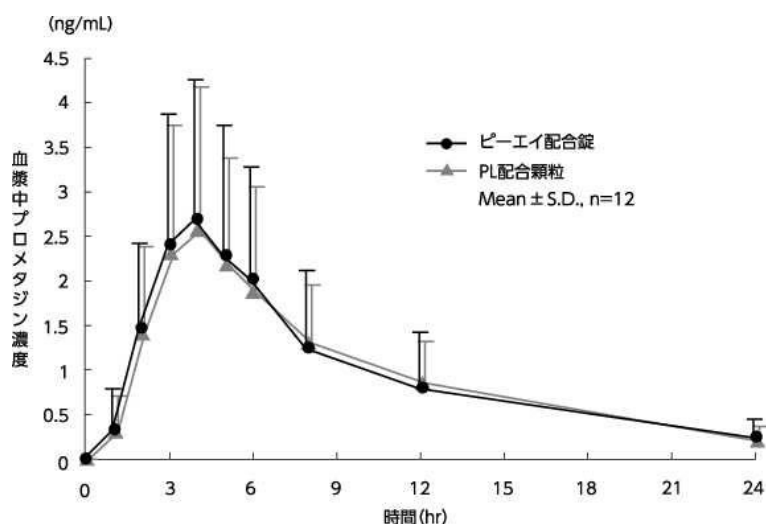


図 プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の血漿中濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

1) サリチルアミド

経口投与後速やかにほとんどが消化管から吸収される⁸⁾（外国人データ）。

2) アセトアミノフェン

経口投与後速やかに消化管から吸収される⁹⁾（外国人データ）。

3) 無水カフェイン

該当資料なし

<参考>

カフェイン

経口投与で容易に吸収される¹⁷⁾。

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

1) サリチルアミド

該当資料なし

2) アセトアミノフェン

イヌにアセトアミノフェン 300mg/kg を経口投与し、2 時間後の各組織/血漿中濃度比はほとんどの組織でほぼ 1 であった¹⁰⁾。

- 3) 無水カフェイン
＜参考＞
カフェイン
イヌにカフェイン 84mg/kg を腹腔内投与後 3 時間目の血清中濃度と脳内濃度の比率は 0.93 であった²²⁾。
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
＜参考＞
プロメタジン
移行する²³⁾ (マウス)。

(2) 血液－胎盤関門通過性

- 1) サリチルアミド
該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン
移行する¹⁰⁾。
- 3) 無水カフェイン
＜参考＞
カフェイン
移行する¹⁷⁾。
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
＜参考＞
プロメタジン
移行する²⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

- 1) サリチルアミド
該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン
授乳婦にアセトアミノフェン 500mg を単回経口投与したところ、約 2 時間で血漿中濃度、乳汁中濃度は最高値となった。
母乳/血漿 AUC 比は 0.76 であった。母乳 100ml 中には 2.91 μ mol のアセトアミノフェンが認められた。これは経口投与した量の 0.1% 程度と見積もられた²⁵⁾ (外国人データ)。
- 3) 無水カフェイン
＜参考＞
カフェイン
6 人の母親にコーヒー (100mg のカフェインを含む) を飲ませて、4 時間後の母乳中カフェイン濃度は 8.2 μ g/ml で、母乳 100ml に約 1% のカフェイン量となった²⁶⁾ (外国人データ)。
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
＜参考＞
プロメタジン
移行する²⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

- 1) サリチルアミド
吸収後、速やかにほとんどの組織に分布する⁸⁾ (外国人データ)。
- 2) アセトアミノフェン
吸収後、速やかにほとんどの組織に分布する⁹⁾ (外国人データ)。
- 3) 無水カフェイン
該当資料なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) サリチルアミド

通常用量を経口投与後、吸収過程でほとんど完全に不活性代謝物に代謝され、肝臓で初回通過効果を受ける⁸⁾。

2) アセトアミノフェン

肝臓で主にグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体に代謝される。また、一部は CYP2E1 等により水酸化され、*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミンとなるが、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なる²⁷⁾。

3) 無水カフェイン

<参考>

カフェイン

CYP1A2 による脱メチル化及び酸化によって代謝され、メチルキサンチンあるいはメチル尿酸となる^{28)、29)}。

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

<参考>

プロメタジン

肝臓で主にプロメタジンスルホキシドとデスメチルプロメタジンに代謝される³⁰⁾。肝代謝には主に CYP2D6 が関与する³¹⁾ (*in vitro*)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

1) サリチルアミド

肝臓で初回通過効果を受ける⁸⁾。

2) アセトアミノフェン

該当資料なし

3) 無水カフェイン

該当資料なし

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

1) サリチルアミド

24 時間以内に単回経口投与量の 90~100%は尿中に排泄されるが、未変化体の排泄率は 5%以下である⁸⁾ (外国人データ)。

2) アセトアミノフェン

24 時間以内に単回経口投与量の約 85%が尿中に排泄される⁹⁾ (外国人データ)。

3) 無水カフェイン

<参考>

カフェイン

メチルキサンチンあるいはメチル尿酸となって尿中に排泄される²⁹⁾。

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

<参考>

プロメタジン

尿中には主としてプロメタジンスルホキシドが排泄される³⁰⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤中のアセトアミノフェンにより重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。
[2.8、9.1.3、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]
- 1.2 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。[11.1.7、13.1.2 参照]

<解説>

- (1) アセトアミノフェンによる重篤な肝障害が報告されており、本剤はアセトアミノフェンを含有する配合剤であることから、注意が必要である³²⁾。
- (2) アセトアミノフェンを含有する薬剤と併用することにより、アセトアミノフェンが過量となり、中間代謝物（*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン）による肝障害が発現するおそれがある³²⁾。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分、サリチル酸製剤（アスピリン等）、フェノチアジン系化合物又はその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分であるサリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩及びサリチルアミド類似の構造を有しているサリチル酸製剤（アスピリン等）、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩類似の構造を有しているフェノチアジン系化合物、又はその類似化合物の投与により過敏症をおこした患者に本剤を再度投与すると重篤な過敏症をおこす可能性がある。

- 2.2 消化性潰瘍のある患者 [本剤中のサリチルアミドは消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。]

<解説>

サリチル酸誘導体による胃液分泌の亢進、胃粘膜に対する直接的障害、出血作用が考えられる³³⁾。

- 2.3 アスピリン喘息又はその既往歴のある患者 [本剤中のサリチルアミドはアスピリン喘息を誘発するおそれがある。] [11.1.5 参照]

<解説>

サリチルアミドはサリチル酸誘導体なのでアスピリン喘息を誘発することがある³³⁾。

- 2.4 昏睡状態の患者又はバルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩は、昏睡状態の増強・持続、中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用時間の延長を来すおそれがある。] [10.2 参照]

<解説>

プロメタジンが中枢神経抑制作用を有し、バルビツール酸誘導体、麻酔剤の併用により中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用持続時間の延長がみられる。昏睡状態を増強するおそれがある³³⁾。

- 2.5 閉塞隅角緑内障の患者 [本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩が有する抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。] [9.1.5、11.1.11 参照]

<解説>

プロメタジンのもつ抗コリン作用により散瞳し、眼内圧が上昇し症状が悪化するおそれがある。なお、「開放隅角緑内障」の患者が眼科用剤を除く抗コリン作用を有する薬剤を服用した場合に急激

な眼圧上昇による急性緑内障発作を発症することは基本的にはないと考えられることから、「閉塞隅角緑内障」に限定している³³⁾、³⁴⁾。

2.6 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者 [本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩は抗コリン作用を有し、排尿困難を悪化させるおそれがある。]

<解説>

プロメタジンのもつ抗コリン作用により排尿筋の弛緩と括約筋の収縮がおこり、尿の貯留をきたすおそれがある³³⁾。

2.7 2歳未満の乳幼児 [9.7.1、11.1.8 参照]

2.8 重篤な肝障害のある患者 [1.1、9.1.3、9.1.4、9.3.1、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血傾向のある患者

本剤中のサリチルアミドにより血小板機能異常を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

<解説>

本剤中のサリチルアミドのプロスタグランジン生合成抑制による血小板凝集抑制により、血小板機能異常をおこすおそれがある³⁵⁾。

9.1.2 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

本剤中のサリチルアミドにより喘息を悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]

<解説>

アスピリン類似の解熱鎮痛作用を示す薬剤は、すべて発作誘発作用があるといえる。サリチルアミド、アセトアミノフェンは作用が弱いものとされているが、喘息が増悪することも考えられる³³⁾。

9.1.3 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。[1.1、2.8、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

<解説>

アルコールの連用により、チトクローム P450 2E1 の誘導がおこり、この酵素がアセトアミノフェンの代謝を促進する。このため肝毒性を有するアセトアミノフェンの活性代謝物（N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン）が増加し、肝障害があらわれやすくなると考えられる³²⁾。

9.1.4 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者

肝障害があらわれやすくなる。[1.1、2.8、9.1.3、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

<解説>

肝毒性を有するアセトアミノフェンの活性代謝物（*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン）は、グルタチオンで代謝されることから、グルタチオン欠乏の患者では、肝障害があらわれやすくなると考えられる³²⁾。

9.1.5 開放隅角緑内障の患者

本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩が有する抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。[2.5、11.1.11 参照]

<解説>

プロメタジンのもつ抗コリン作用により眼圧が上昇し、開放隅角緑内障の患者でも症状を悪化させるおそれがある³⁴⁾。

(2) 腎機能障害患者**9.2 腎機能障害患者**

腎障害を悪化させるおそれがある。[11.1.9 参照]

<解説>

腎障害のある患者では、本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、腎障害を悪化させるおそれがある。（「VIII.10.過量投与」の項参照）

(3) 肝機能障害患者**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 重篤な肝障害のある患者**

投与しないこと。本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害を悪化させるおそれがある。[1.1、2.8、9.1.3、9.1.4、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害を悪化させるおそれがある。[1.1、9.1.3、9.1.4、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

<解説>

肝障害のある患者では、本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害を悪化させるおそれがある。（「VIII.10.過量投与」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。

- ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。
- ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなることが知られている。
- ・サリチル酸製剤（アスピリン等）では動物試験（ラット）で催奇形作用³⁶⁾が、ヒトで妊娠後期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常³⁷⁾があらわれたとの報告がある。
- ・妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

・妊娠後期のラットにアセトアミノフェンを投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている³⁸⁾。

<解説>

アスピリンはラットの生殖試験で、外脳、脊椎裂、臍帯脱出及び口唇裂などの外表奇形や骨格異常が認められたとされている。また、ヒトで妊娠末期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。

本剤の成分であるサリチルアミドはシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するため、NSAIDs の妊婦への投与例で認められた胎児の腎機能障害及び尿量低下、それに伴う羊水過少症のリスクがあるとして、妊婦への投与時には必要最小限にとどめ、羊水量を適宜確認する旨を基本とする注意喚起が必要と判断されたことから、令和3年2月25日付薬生安発0225第1号にて追記された。

また、アセトアミノフェンは胎児の動脈管収縮に関する門間の判定基準による評価で、軽度の動脈管収縮作用を有することから設定している^{36) -39)}。更に妊娠中期のシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するNSAIDs の曝露に関する観察研究、系統的レビュー等の公表論文、妊娠中期の当該薬剤の曝露による胎児動脈管収縮関連症例が評価され、令和6年10月8日付医薬安発1008第1号にて妊娠中期以降の妊婦への注意喚起と胎児動脈管収縮を疑う所見を適宜確認する旨が追記された。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。また、長期連用を避けること。本剤中のカフェインは母乳中に容易に移行する。

<解説>

「Ⅶ.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 2歳未満の乳幼児

投与しないこと。外国で、2歳未満の乳幼児へのプロメタジン製剤の投与により致命的な呼吸抑制が起こったとの報告がある。[2.7、11.1.8 参照]

<解説>

米国FDAは2006年4月、プロメタジン塩酸塩を含有するすべての薬剤について、「致命的な呼吸抑制の可能性があるため、2歳未満の小児には使われるべきではない」と規制を強化した。これを受けて、日本においても2歳未満の乳幼児が禁忌となった。なお、2歳以上の幼児、小児に投与する場合であっても、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること^{39) -41)}。

9.7.2 2歳以上15歳未満の幼児、小児（水痘、インフルエンザの患者）

投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告がある。[ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST・ALT・LDH・CKの急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。]

<解説>

本剤の成分サリチルアミドのようなアスピリン以外のサリチル酸系製剤では、ライ症候群の発生とその使用における関連性については必ずしも明らかではないものの、アスピリンと類似の構造を有していることなどから、平成10年12月24日付医薬安第152号にて追記された。

1982年、米国においてサリチル酸系製剤、特にアスピリンの使用とライ症候群の関連性を疑わせる疫学調査結果が報告された。これを受けて、「使用上の注意（現：注意事項等情報）」の項にサリチル

酸系薬剤とライ症候群との関連性に関する注意事項を記載してきたが、その後の調査研究や海外での新しい文献、提言等を踏まえて、我が国におけるライ症候群とサリチル酸系薬剤との関係について検討された結果、「我が国においてライ症候群発症とサリチル酸系薬剤の使用との間に疫学的な関連性を結論付けるに至っていないが、1998年7月に発表された米国小児科学会における総合的なレビューも踏まえ、我が国においてもサリチル酸系薬剤の小児への使用のあり方について、改めて一層の注意喚起を行い、所要の措置を講じることが適当と考えられる。」との結論に至った⁴²⁾。

9.7.3 2歳以上15歳未満の幼児、小児（水痘、インフルエンザの患者を除く）

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|--|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム | クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | サリチル酸製剤（アスピリン等）は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。また、血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝血剤と置換し、これらの薬剤を遊離させる。 |
| 糖尿病用剤 インスリン製剤、トルブタミド等 | 糖尿病用剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | サリチル酸製剤（アスピリン等）は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、これらの薬剤を遊離させる。 |
| 中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、フェノチアジン誘導体等 [2.4 参照] | 相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は中枢神経抑制作用を有する。 |
| アルコール [1.1、2.8、9.1.3、9.1.4、9.3.1、9.3.2、11.1.7、13.1.1 参照] | 相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は中枢神経抑制作用を有する。 |
| | アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。 | アルコールによりアセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。 |
| 降圧剤 カルシウム拮抗剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤等 | 相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は降圧作用を有する。 |

| | | |
|--|---|--------------------------------------|
| <p>抗コリン作用を有する薬剤 フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等</p> | <p>臨床症状：相互に抗コリン作用を増強することがある。更には、腸管麻痺（食欲不振、悪心、嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがある。なお、この悪心、嘔吐は、本剤及び他のフェノチアジン系化合物等の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。また、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。</p> | <p>プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は抗コリン作用を有する。</p> |
|--|---|--------------------------------------|

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）

<解説>

アセトアミノフェンによる急性汎発性発疹性膿疱症が報告されたことから、平成 24 年 3 月 19 日付薬食安発 0319 第 1 号にて追記された⁴³⁾。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

<解説>

アセトアミノフェン製剤との因果関係が否定できない薬剤性過敏症症候群の症例が国内で集積されたことから、令和 5 年 1 月 17 日付薬生安発 0117 第 1 号にて追記された⁴⁴⁾。

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

[9.1.1 参照]

<解説>

同一成分の非ピリン系感冒剤（サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジ

サリチル酸プロメタジン）投与との関連性が否定できない「溶血性貧血」、「血小板減少」等を来したとする症例が集積されたため、当該症状に関する注意喚起が平成 12 年 11 月 6 日付医薬安第 129 号にて追記された⁴⁵⁾。

11.1.5 喘息発作の誘発（頻度不明）

[2.3、9.1.2 参照]

11.1.6 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

<解説>

間質性肺炎、好酸球性肺炎が報告されたことから、平成 11 年 7 月 16 日付医薬安第 86 号にて追記された⁴⁶⁾。

11.1.7 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[1.1、1.2、2.8、9.1.3、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、13.1.1、13.1.2 参照]

<解説>

アセトアミノフェン製剤による肝機能障害、黄疸が報告されていることから平成 10 年 12 月 24 日付医薬安第 156 号にて追記された⁴⁷⁾。

11.1.8 乳児突然死症候群（SIDS）、乳児睡眠時無呼吸発作（いずれも頻度不明）

プロメタジン製剤を小児（特に 2 歳未満）に投与した場合、乳児突然死症候群（SIDS）及び乳児睡眠時無呼吸発作があらわれたとの報告がある⁴⁸⁾。[2.7、9.7.1 参照]

11.1.9 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）

[9.2 参照]

<解説>

アセトアミノフェン製剤との因果関係が否定できない間質性腎炎、急性腎障害が報告されたことから、平成 12 年 11 月 6 日付医薬安第 129 号に基づいて追記された⁴⁹⁾。

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

アセトアミノフェン製剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が報告されたことから、平成 12 年 11 月 6 日付医薬安第 129 号に基づいて追記された⁴⁹⁾。

11.1.11 緑内障（頻度不明）

緑内障発作があらわれることがあるので、視力低下、眼痛等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.5、9.1.5 参照]

<解説>

同一成分の非ピリン系感冒剤（サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン）投与により、緑内障発作があらわれたとの報告があることから平成 16 年 7 月 21 日付薬食安発第 0721001 号にて追記された⁵⁰⁾。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | |
|--------------|------------|---|
| 種類 \ 頻度 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹 | 浮腫、鼻炎様症状、結膜炎 |
| 血液 | | チアノーゼ、顆粒球減少、血小板減少、貧血 |
| 消化器 | 食欲不振、悪心、口渇 | 胸やけ、胃痛、嘔吐、消化管出血 |
| 精神神経系 | 眠気 | めまい、倦怠感、頭痛、耳鳴、難聴、視覚障害、不安感、興奮、神経過敏、不眠、痙攣、せん妄 |
| 肝臓 | | 肝機能障害 |
| 腎臓 | | 腎障害 |
| 循環器 | | 血圧上昇、低血圧、頻脈 |
| その他 | | 過呼吸、代謝性アシドーシス、尿閉、発汗、咳嗽、振戦 |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

| |
|--|
| <p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>13.1.1 アセトアミノフェンの過量投与により、肝臓・腎臓・心筋の壊死（初期症状：悪心、嘔吐、発汗、全身倦怠感等）が起こったとの報告がある。[1.1、2.8、9.1.3、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7 参照]</p> <p>13.1.2 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とアセトアミノフェン又はその配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。[1.2、11.1.7 参照]</p> <p>13.2 処置</p> <p>アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。</p> |
|--|

<解説>

- (1) 過量投与時の対応：服用後早期であれば、催吐又は胃洗浄、活性炭や下剤の投与を行う。次いで、特異的解毒剤として肝障害予防のために *N*-アセチルシステインの投与を開始する。*N*-アセチルシステインは活性炭に吸着されるため、活性炭との同時投与は行わない³³⁾。
- (2) 一般用医薬品の総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤にはアセトアミノフェンを含有するものがあるため、本剤と同時に服用すると過量投与になる可能性がある。
アセトアミノフェンを大量に摂取した場合、その活性代謝物（*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン）を解毒するグルタチオンが枯渇し、*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミンによる肝細胞壊死が生じると考えられている⁵¹⁾。
- (3) *N*-アセチルシステインはグルタチオンの前駆物質として働き、解毒作用を示すと考えられている。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤中のアセトアミノフェンの類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。

15.1.2 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、本剤中のアセトアミノフェンの類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量 1.5～27kg、服用期間 4～30 年）していた人が多いとの報告がある。

<解説>

フェナセチンを含有する鎮痛剤の長期使用と関連した腎障害の症例が多数報告されている⁵²⁾。

15.1.3 抗パーキンソン剤（本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩）はフェノチアジン系化合物、ブチロフェノン系化合物等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によっては、このような症状を増悪、顕性化させることがある。

15.1.4 本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。

15.1.5 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

<解説>

海外において、NSAID を長期間投与された女性において、一時的な不妊が認められたとする症例が報告されており、NSAIDs の作用機序であるシクロオキシゲナーゼ阻害によりプロスタグランジン産生が抑制されるため、長期間投与したとき可逆性の不妊のおそれが生じると考えられている。平成 13 年 4 月 25 日付事務連絡にて記載^{53) -57)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤中のアセトアミノフェンの類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物試験（マウス、ラット）で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。

<解説>

ラットおよびマウスを用いた長期大量投与試験でそれぞれ膀胱癌、腎腫瘍等の発生を認めた報告がある⁵²⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験
「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照
- (6) 局所刺激性試験
該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：(1) サリチルアミド : —
 (2) アセトアミノフェン : 劇薬
 (3) 無水カフェイン : 劇薬
 (4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 : 劇薬

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

光により着色することがあるので、アルミピロー包装又はプラスチック容器開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：PL 配合顆粒（シオノギファーマ）

同効薬：非ピリン系感冒剤

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-----------------|------------|------------------|------------|------------|
| ピーエイ配合錠 | 2009年6月26日 | 22100AMX01182000 | 2009年9月25日 | 2009年9月25日 |
| ピーエイ錠 (旧販売名) | 1994年3月13日 | 20600AMZ00482000 | 1994年7月8日 | 1994年7月8日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：2014年4月7日

薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJ コード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|---------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| ピーエイ配合錠 | 1180109F1034 | 1180109F1034 | 101614701 | 620161401 |

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報 No.22. 薬事日報社；2005：184-185
- 2) 社内資料：長期安定性試験
- 3) 社内資料：無包装状態における安定性試験
- 4) 社内資料：溶出試験
- 5) 加地正郎ほか：臨牀と研究. 1977；54：205-213
- 6) 早川謙一ほか：新薬と臨床. 1992；41：1426-1431
- 7) 土井邦紘ほか：医学と薬学. 1992；27：1535-1540
- 8) AHFS Drug Information 2000 (McEvoy GK, et al., ed.) . Bethesda, Md: Am Soc Health Syst Pharm; 2000. p1946-1947
- 9) AHFS Drug Information 2000 (McEvoy GK, et al., ed.) . Bethesda, Md: Am Soc Health Syst Pharm; 2000. p1937-1945
- 10) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI2021. じほう社；2021：20-22
- 11) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI2021. じほう社；2021：180-181
- 12) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）第12版. 廣川書店；2013：841
- 13) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI2021. じほう社；2021：687-688
- 14) Martindale: The Complete Drug Reference. 33rd ed. (Parfitt K, et al., ed.) . London: Pharmaceutical Press; 2002. 423-424
- 15) Hart ER: J Pharmacol Exp Ther. 1947; 89: 205-209 (PMID: 20290422)
- 16) Ameer B&Greenblatt DJ: Ann Int Med. 1977; 87: 202-209 (PMID: 329728)
- 17) 第12改正日本薬局方解説書. 廣川書店；1991：C-799-805
- 18) Laska EM, et al.: JAMA. 1984; 251: 1711-1718 (PMID: 6366275)
- 19) Lippert TH, et al.: Arzneim-Forsch. 1965; 15: 1079-1080 (PMID: 5898696)
- 20) 第14改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2001：C-946-950
- 21) 社内資料：生物学的同等性試験
- 22) 加藤隆一監修：医薬品の比較生体内動態 Volume II 循環器官用薬編 上. 清至書院；1985：58-61
- 23) Hansson E, et al.: Arch Int Pharmacodyn. 1961; 131 (3-4) : 309-324 (PMID: 13711383)
- 24) 大阪府病院薬剤師会編：医薬品要覧第5版. 薬業時報社；1992：1818
- 25) 菅原和信ほか：薬剤の母乳への移行. 南山堂；2008：73-77
- 26) 菅原和信ほか：薬剤の母乳への移行. 南山堂；2008：182-183
- 27) 東純一ほか：月刊薬事. 1998；40：3005-3016
- 28) Bloomer JC, et al.: Xenobiotica. 1995; 25: 917-927 (PMID: 8553685)
- 29) 長崎信行ほか：現代の薬理学（田中潔編）. 東京：金原出版；1968：104-109
- 30) Taylor G, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1983; 15: 287-293 (PMID: 6849764)
- 31) Nakamura K, et al.: Pharmacogenetics. 1996; 6: 449-457 (PMID: 8946477)
- 32) 厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（2011.3.22）
- 33) 梅田悦生：常用医薬品の副作用 改訂第2版. 南江堂；1999：805-806
- 34) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課 薬生安発 0618 第2号（2019.6.18）
- 35) 安倍達ほか：抗炎症剤ハンドブック 初版. 医薬ジャーナル社；1995：66-68
- 36) 長浜萬蔵ほか：先天異常. 1966；6：20-32
- 37) Stuart MJ, et al.: N Engl J Med. 1982; 307: 909-912 (PMID: 7110272)
- 38) 門間和夫：小児科の進歩. 1983；2：95-101
- 39) Starke PR, et al.: N Engl J Med. 2005; 352: 2653 (PMID: 15972829)
- 40) FDA: FDA ALERT: Information for Healthcare Professionals, Promethazine Hydrochloride ; 2006. 4
- 41) 厚生労働省医薬食品局安全対策課 薬食安発第 0602001 号（2006.6.2）
- 42) 厚生省（現厚生労働省）医薬安全局 医薬品等安全性情報 No. 151（1998.12）

- 43) 厚生労働省医薬食品局 医薬品・医療機器安全性情報 No. 290 (2012. 4)
- 44) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品・医療機器安全性情報 No. 398 (2023. 2)
- 45) 厚生省 (現厚生労働省) 医薬安全局安全対策課 医薬安第 129 号 (2000. 11. 6)
- 46) 厚生省 (現厚生労働省) 医薬安全局安全対策課 医薬安第 86 号 (1999. 7. 16)
- 47) 厚生省 (現厚生労働省) 医薬安全局安全対策課 医薬安第 156 号 (1998. 12. 24)
- 48) Buck ML, et al.: *Ann Pharmacother.* 1991; 25: 244-247 (PMID: 2028629)
- 49) 厚生省 (現厚生労働省) 医薬安全局安全対策課 医薬安第 129 号 (2000. 11. 6)
- 50) 厚生労働省医薬食品局 医薬品・医療用具等安全性情報 No. 204 (2004. 8)
- 51) 黒木由美子ほか: 月刊薬事. 1990; 32: 2612-2614
- 52) 厚生省 (現厚生労働省) 薬務局安全課 厚生省医薬品情報 No. 9. 1982; 281-285
- 53) 厚生労働省医薬局安全対策課 事務連絡 (2001. 4. 25)
- 54) Mendonca LL, et al.: *Rheumatology.* 2000; 39: 880-882 (PMID: 10952743)
- 55) Akil M, et al.: *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 76-78 (PMID: 8624628)
- 56) Smith G, et al.: *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 458-462 (PMID: 8646437)
- 57) Calmels C, et al.: *Rev Rhum Engl Ed.* 1999; 66: 167-168 (PMID: 10327496)
- 58) 社内資料: 粉碎後の安定性試験
- 59) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。

- ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。
- ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなることが知られている。
- ・サリチル酸製剤（アスピリン等）では動物試験（ラット）で催奇形作用³⁶⁾が、ヒトで妊娠後期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常³⁷⁾があらわれたとの報告がある。
- ・妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- ・妊娠後期のラットにアセトアミノフェンを投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている³⁸⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。また、長期連用を避けること。本剤中のカフェインは母乳中に容易に移行する。

| オーストラリア分類 | |
|-----------|----------------|
| アセトアミノフェン | A (2024年10月) ※ |
| カフェイン | A (2024年10月) ※ |
| プロメタジン | C (2024年10月) ※ |

A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2024/10/2 アクセス)
 <<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕⁵⁸⁾

保存条件：25±2℃/75±5%RH 遮光・開放

| 試験項目 | | 開始時 | 2 週間 | 1 箇月 | 2 箇月 | 3 箇月 |
|-----------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 外観 | | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 定量 (%) | サリチルアミド (93~107) | 100.5 | 100.3 | 100.2 | 100.5 | 100.7 |
| | アセトアミノフェン (93~107) | 100.6 | 100.4 | 100.2 | 99.6 | 100.6 |
| | 無水カフェイン (93~107) | 100.1 | 100.1 | 99.8 | 100.2 | 100.3 |
| | プロメタジンメチレン ジサリチル酸塩 (93~107) | 97.4 | 97.7 | 99.4 | 100.2 | 100.8 |

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は、下記手順に従い実施した⁵⁹⁾。

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

- ・シリンジに錠剤 1 錠を入れる。
- ・21℃又は 55℃に温めた水道水を 20mL 吸入する。
- ・10 分間放置後シリンジを手で振とうし、分散を確認する。

[通過性試験]

- ・得られた懸濁液を 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. チューブの注入端より注入する。

2) 試験結果

| 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|--------------|--------------|
| 10 分以内に崩壊・懸濁 | 8Fr. チューブを通過 |

2. その他の関連資料

該当資料なし