

アセトアミノフェン製剤 特定使用成績調査

最終集計結果

アセトアミノフェン製剤の高用量投与による
肝障害についての調査

昭和薬品化工株式会社 (本調査代表会社)
株式会社三和化学研究所
テバ製薬株式会社
長生堂製薬株式会社
マイラン製薬株式会社

調査協力機関：一般社団法人 日本病院薬剤師会

はじめに

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素よりアセトアミノフェン製剤につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、アセトアミノフェンは非ピリン系解熱鎮痛薬であり、本邦においては昭和33(1958)年に原末の販売が開始されて以降、現在までに経口製剤として原末、錠剤、細粒剤、シロップ剤及びドライシロップ剤が、その他の製剤として坐剤及び静注用注射剤が市販されております。

シロップ剤を除くアセトアミノフェンの経口製剤(以下、「本剤」という。)の鎮痛領域における用法・用量は、平成6(1994)年9月に「通常、成人にはアセトアミノフェンとして1回300～500mg、1日900～1500mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」が適当と再評価されました。その後、昭和薬品化工株式会社を代表会社として4社[株式会社三和化学研究所、テバ製薬株式会社(旧大洋薬品工業株式会社)、長生堂製薬株式会社、マイラン製薬株式会社]と新たに試験を実施することなく承認事項一部変更承認申請を行い、平成23(2011)年1月21日に最大用量を1回1000mg、1日総量4000mgまでに変更する用法・用量及び変形性関節症の効能・効果の追加が、医学薬学上公知として承認されました。ただし、承認審査の過程において、本邦におけるアセトアミノフェンの1日総量4000mgまでの安全性情報は限られていること、及び1日総量1500mgを越す高用量での長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、最大用量の変更後の肝障害の発現状況を把握し得る安全性調査を実施すべきと判断され、下記の承認条件が付与されました。

承認条件：本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた高用量で長期投与を行う医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。

上記承認条件に基づき、調査協力機関として一般社団法人日本病院薬剤師会の助言を賜り、特定使用成績調査(以下、本調査)を実施いたしました。この度、本調査が終了いたしましたので結果をご報告申し上げます。

本調査の実施につきまして多大なるご協力をいただきました先生方には厚く御礼申し上げます。

本冊子をご参考いただき、今後も引き続き本剤の適正使用にご協力いただきますようお願い申し上げます。

謹白

昭和薬品化工株式会社(本調査代表会社)

株式会社三和化学研究所

テバ製薬株式会社

長生堂製薬株式会社

マイラン製薬株式会社

目次

1	品目ほか	4
2	概要	
	2.1 調査方法及び症例数	5
	2.2 患者背景等	6
3	安全性	
	3.1 肝機能異常の発現状況	
	3.1.1 ALT 値の上昇	8
	3.1.2 本剤の投与期間との関連	25
	3.1.3 本剤の投与量との関連	25
	3.1.4 アルコール飲酒歴との関連	25
	3.1.5 他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用との関連	25
	3.2 肝機能異常以外の副作用	26
4	海外文献データ	27
5	まとめ	28
6	調査結果に基づく適正使用のお願い	29

1 品目ほか

販売名	カロナール細粒20% カロナール細粒50% カロナール原末 カロナール錠200 カロナール錠300	承認取得者	昭和薬品化工株式会社
	コカールドライシロップ40% コカール錠200mg		株式会社三和化学研究所
	カルジール錠200		テバ製薬株式会社
	アニルメ細粒20% アニルメ錠200mg アニルメ錠300mg ピリナジン末 アセトアミノフェン細粒20% [JG] ¹⁾ アセトアミノフェン錠200mg [JG] ²⁾ アセトアミノフェン錠300mg [JG] ³⁾ アセトアミノフェン [JG] 原末 ⁴⁾		長生堂製薬株式会社
	ナパ		マイラン製薬株式会社
一般名	アセトアミノフェン		
効能・効果	<p>(1) 下記の疾患並びに病状の鎮痛 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</p> <p>(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）</p> <p>(3) 小児科領域における解熱・鎮痛</p>		
用法・用量	<p>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300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。</p> <p>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300～500mg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1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。</p> <p>効能又は効果（3）の場合 通常、乳児^{注)}、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。</p> <p>注) 錠剤を除く</p>		
承認条件	<p>本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた高用量で長期投与を行う医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。</p>		
用法・用量変更及び効能・効果追加	<p>平成23（2011）年1月21日 鎮痛領域における1回1000mg、1日4000mgの用法・用量変更及び変形性関節症の効能・効果追加</p>		

1) 平成26（2014）年7月 4日にアニルメ細粒20%から代替新規承認された品目

2) 平成26（2014）年6月23日にアニルメ錠200mgから代替新規承認された品目

3) 平成26（2014）年7月10日にアニルメ錠300mgから代替新規承認された品目

4) 平成26（2014）年2月 3日にピリナジン末から代替新規承認された品目

2 概要

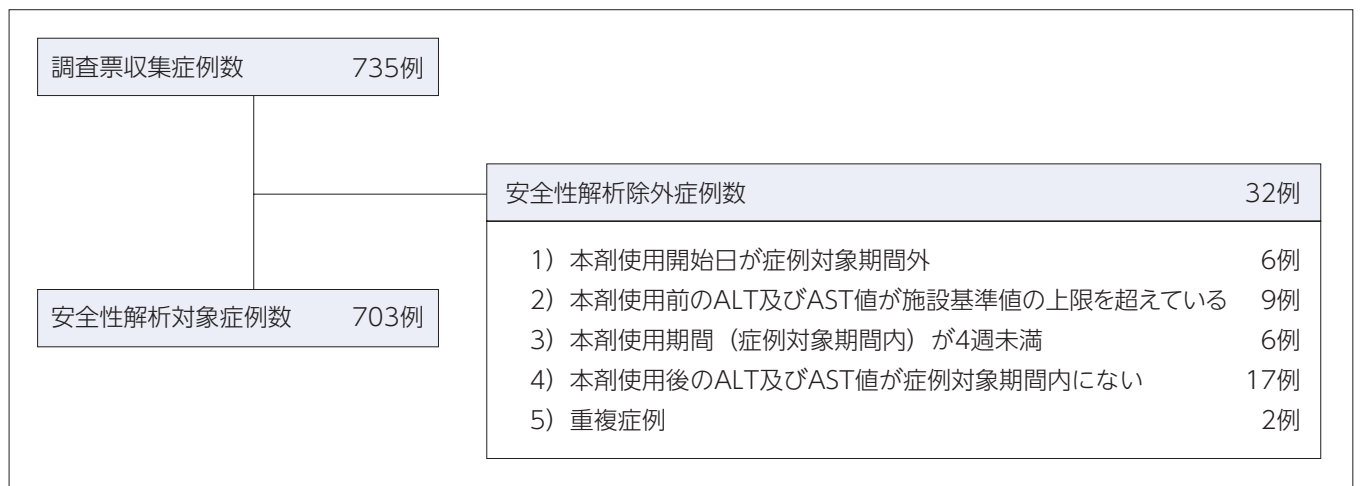
2.1 調査方法及び症例数

本調査は、本剤を高用量で投与された患者におけるレトロスペクティブな調査であり、安全性情報を効率的に収集できるよう、医療機関における病院情報システムを利用した。目標症例数は以下の抽出条件を満たす症例として500例、観察期間は最大1年とした。

- 平成23 (2011) 年1月21日から平成25 (2013) 年4月30日 (症例対象期間) に、本剤を新たに投与開始した患者
- 症例対象期間に、本剤をアセトアミノフェンとして2400~4000mg/日の用量で4週間以上継続して投与された患者
- 上記の用量による本剤の投与が開始される前の3ヵ月以内にALT及びAST値が測定され、投与後かつ症例対象期間内に1回以上ALT及びAST値が測定された患者
- 本剤投与前のALT及びAST値が施設基準値の上限を超えなかった患者

安全性解析対象症例は図1のとおりであった。

図1 症例構成



調査票が収集された735例のうち703例が安全性解析対象とされた。安全性解析除外症例32例の内訳は、「本剤使用開始日が症例対象期間外」6例、「本剤使用前のALT及びAST値が施設基準値の上限を超えている」9例、「本剤使用期間 (症例対象期間内) が4週未満」6例、「本剤使用後のALT及びAST値が症例対象期間内がない」17例、「重複症例」2例であった。(除外理由が複数ある症例あり)

2.2 患者背景等

安全性解析対象703例の患者背景は表1のとおりであった。

表1 患者背景（安全性解析対象症例）

背景因子		症例数 (%)
安全性解析対象症例		703 —
性別	男	390 (55.48)
	女	313 (44.52)
年齢	～64歳	306 (43.53)
	65歳～74歳	205 (29.16)
	75歳～	192 (27.31)
	平均±標準偏差	65.1±13.74
妊娠の有無	あり	1 (0.32)
	なし	307 (98.08)
	不明・未記載	5 (1.60)
入院・外来の区分	入院	211 (30.01)
	外来	195 (27.74)
	入院⇔外来	297 (42.25)
身長	≤150cm	133 (18.92)
	150cm< ≤160cm	213 (30.30)
	160cm< ≤170cm	246 (34.99)
	170cm<	87 (12.38)
	不明・未記載	24 (3.41)
体重	≤40kg	60 (8.53)
	40kg< ≤60kg	396 (56.33)
	60kg< ≤80kg	199 (28.31)
	80kg<	31 (4.41)
	不明・未記載	17 (2.42)
	平均±標準偏差	56.0±12.89
BMI (kg/m ²)	<18.5	145 (20.63)
	18.5≤ <25.0	394 (56.05)
	25.0≤	138 (19.63)
	不明・未記載	26 (3.70)
	平均±標準偏差	21.9± 4.36
体重あたりの本剤平均投与量	<40mg/kg	139 (19.77)
	40mg/kg≤ <50mg/kg	207 (29.45)
	50mg/kg≤ <60mg/kg	183 (26.03)
	60mg/kg≤	157 (22.33)
	不明・未記載	17 (2.42)
原疾患	がん性疼痛	357 (50.78)
	がん性疼痛及び腰痛症	6 (0.85)
	がん性疼痛及び腰痛症及びその他	1 (0.14)
	がん性疼痛及び変形性関節症	1 (0.14)
	がん性疼痛及びその他	6 (0.85)
	腰痛症	74 (10.53)
	腰痛症及び変形性関節症	3 (0.43)
	腰痛症及びその他	11 (1.56)
	変形性関節症	42 (5.97)
	変形性関節症及びその他	2 (0.28)
	その他	200 (28.45)
原疾患（がん性疼痛・がん性疼痛以外）	がん性疼痛	371 (52.77)
	がん性疼痛以外	332 (47.23)
合併症（肝障害）	あり	41 (5.83)
	なし	645 (91.75)
	不明・未記載	17 (2.42)

背景因子		症例数 (%)
合併症 (腎障害)	あり	98 (13.94)
	なし	588 (83.64)
	不明・未記載	17 (2.42)
合併症 (その他)	あり	535 (76.10)
	なし	156 (22.19)
	不明・未記載	12 (1.71)
特記すべき既往歴	あり	388 (55.19)
	なし	300 (42.67)
	不明・未記載	15 (2.13)
アレルギー歴	あり	122 (17.35)
	なし	540 (76.81)
	不明・未記載	41 (5.83)
医薬品副作用歴	あり	86 (12.23)
	なし	553 (78.66)
	不明・未記載	64 (9.10)
アルコール飲酒歴	あり (常飲)	81 (11.52)
	あり (過去常飲)	67 (9.53)
	あり (詳細不明)	32 (4.55)
	なし	316 (44.95)
	不明・未記載	207 (29.45)
他のアセトアミノフェン含有 医薬品の併用	あり	25 (3.56)
	なし	662 (94.17)
	不明・未記載	16 (2.28)
医薬品以外の治療の有無	あり	171 (24.32)
	なし	519 (73.83)
	不明・未記載	13 (1.85)
本剤1日投与量 (平均)	2400mg ≤ ≤ 3000mg	586 (83.36)
	3000mg < ≤ 3600mg	85 (12.09)
	3600mg < ≤ 4000mg	32 (4.55)
本剤投与期間	4週間 ≤ ≤ 12週間	480 (68.28)
	12週間 < ≤ 24週間	140 (19.91)
	24週間 <	83 (11.81)
本剤総投与量 ⁵⁾	≤ 120g	250 (35.56)
	120g < ≤ 360g	335 (47.65)
	360g < ≤ 720g	80 (11.38)
	720g <	38 (5.41)
頓 用	あり	9 (1.28)
	なし	694 (98.72)
最多投与回数 (1日)	~3回	315 (44.81)
	4回	380 (54.05)
	5回~	8 (1.14)
最大投与量 (1回量)	≤ 600mg	256 (36.42)
	600mg < ≤ 800mg	172 (24.47)
	800mg < ≤ 1000mg	267 (37.98)
	1000mg <	8 (1.14)
併用薬	あり	685 (97.44)
	なし	18 (2.56)
併用薬 (NSAIDs)	あり	300 (42.67)
	なし	403 (57.33)
併用薬 (オピオイド)	あり	282 (40.11)
	なし	421 (59.89)

5) 本剤総投与量=本剤1日量×(本剤投与終了日-本剤投与開始日+1)。なお、本剤1日量の増減があった場合には、それぞれの期間ごとに本剤総投与量を算出し、合算した。

本剤の投与期間は、「4週間以上、12週間以下」480例、「12週間超、24週間以下」140例、「24週間超」83例であった。本剤の平均1日投与量は「2400mg以上、3000mg以下」586例、「3000mg超、3600mg以下」85例、「3600mg超、4000mg以下」32例であり、3000mg超の症例は117例であった。

本剤の使用理由は「がん性疼痛」371例、「腰痛症」95例、「変形性関節症」48例、「その他」220例であった(重複含む)。

3.1 肝機能異常の発現状況

肝機能異常の発現状況は表2のとおりであった。

表2 肝機能異常の発現状況一覧表（安全性解析対象症例）

調査施設及び調査症例	
調査施設数	87
調査症例数	703
肝機能異常がある症例	76 (10.81)
上記の症例で因果関係は関連が否定できない症例	30 (4.27)
ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例	22 (3.13)
上記の症例で因果関係は関連が否定できない症例	7 (1.00)
ALT値が施設基準値上限の3倍を超え、かつ総ビリルビンが施設基準値上限の2倍を超えた症例	1 (0.14)
上記の症例で因果関係は関連が否定できない症例	—
臨床症状がある症例	13 (1.85)
上記の症例で因果関係は関連が否定できない症例	4 (0.57)
重篤な臨床症状がある症例	6 (0.85)
上記の症例で因果関係は関連が否定できない症例	—
ALT値が施設基準値上限の3倍を超え、かつ臨床症状がある症例	6 (0.85)
上記の症例で因果関係は関連が否定できない症例	2 (0.28)

注1) 同一施設ではあるが、診療科が異なるため各々の科で個別に契約した施設があり、この施設については契約単位（診療科別等）毎に集計した。

注2) 「肝機能異常がある症例」は、ALT上昇、あるいはALTが高値であること、総ビリルビン等を含めた肝機能検査値の異常または臨床症状と本剤との因果関係の評価がある症例とした。

注3) () は調査症例数に対する%を示す。

肝機能異常は703例中76例（11%）に認められ、そのうち30例（4%）は本剤との因果関係は否定されなかった。

臨床症状の発現は703例中13例（2%）であり、このうち重篤な臨床症状は703例中6例（0.9%）に認められた。6例7件の内訳は、肝酵素上昇及び下肢浮腫が各2件、肝機能障害、閉塞性黄疸及び肝障害悪化が各1件であった。これらの臨床症状は、全例で本剤との因果関係が否定され、その否定理由は、「原疾患である悪性腫瘍によるもの」5例及び「併用薬によるもの」1例であった。

本剤との因果関係が否定されなかった非重篤な臨床症状は703例中4例（0.6%）に認められた。当該4例の臨床症状は、それぞれ肝機能低下、薬剤性肝障害、肝機能障害、脂肪肝の増強であり、脂肪肝の増強のみ「使用上の注意」から予測できない副作用であった。

3.1 1 ALT値の上昇

施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇は703例中22例（3%）の症例に認められ、そのうち7例（1%）は、本剤との因果関係は否定されなかった。因果関係が否定された15例の主な理由は、「原疾患、合併症によるもの」6例、「薬剤以外の治療によるもの」4例、「併用薬によるもの」3例、及び「本剤継続で回復」2例であった。

ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた22例の概要を表3-1～6及び図2-1～6に示す。

3 安全性

表3-1 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の概要（原疾患：がん性疼痛）

症例 1

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	62	がん性疼痛	2400	76	不明・未記載	あり
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
74	ALT 193 IU/L(最大値)。16時ごろより心窩部痛を訴え、救急外来受診、胆管炎症状で入院。臨床症状名：胆管炎症状(非重篤)				関連なし	肝移転に対する動注療法によるもの
76	本剤投与中止					
79	ALT 81 IU/L					
81	炎症陰性化、腹部症状なく退院となる。 本剤休業以降、169日目～203日目まで本剤を900mg×4継続再投与					

症例 2

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
女	81	がん性疼痛	2400	250	不明・未記載	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
104	ALT 158 IU/L、臨床症状名：肝酵素上昇(重篤)				関連なし	原疾患によるもの
112	胆管閉塞をきたし緊急入院、113日目 スtent留置				関連なし	原疾患によるもの
114	ALT 292 IU/L(最大値)					
118	肝機能改善し、退院。胆管閉塞の転帰は軽快					
146	胆管閉塞再度発症し、肝酵素上昇、外来にて抗生剤投与開始				関連なし	原疾患によるもの
165	肝機能改善し、胆管閉塞の転帰は軽快					
250	本剤投与中止					
280	死亡(死因：膵臓がんの末期)					

症例 3

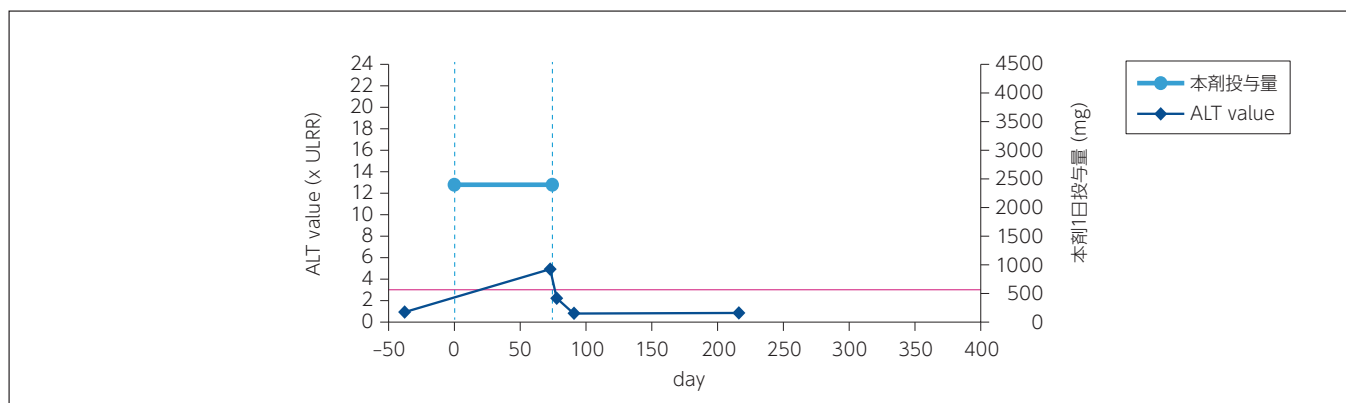
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
女	77	がん性疼痛	3000	107	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤3000mg/日					
27	ALT 138 IU/L(最大値)				関連なし	本剤継続使用による症状改善のため
32	ALT 34 IU/Lと正常化					
107	本剤投与中止					
109	死亡(死因：がん)					

症例 4

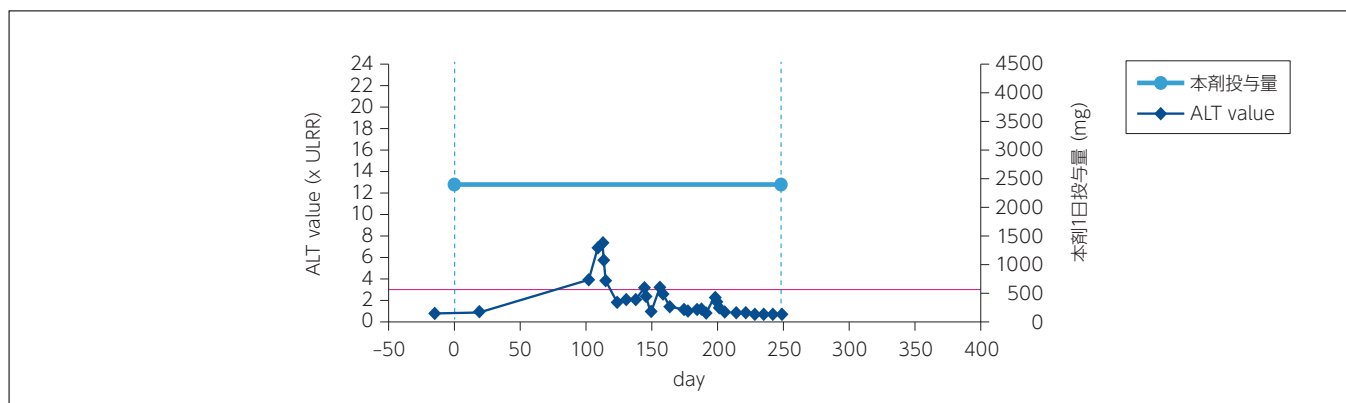
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	80	がん性疼痛	2400	71	あり(過去常飲)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
46	転倒、意識障害にて救急外来受診。胆管炎疑いで肝胆道系酵素上昇あり、ALT 77 IU/L				関連があるかもしれない	本剤の使用によるもの
60	ALT 208 IU/L					
71	本剤投与中止					
79	両足部の浮腫強い。臨床症状名：浮腫(重篤、本剤使用期間外)				関連があるかもしれない	本剤の使用によるもの
80	ALT 550 IU/L(最大値) 転帰：未回復。死亡(死因：前立腺癌)					

図2-1 ALT値及び本剤1日投与量の経時推移（原疾患：がん性疼痛）

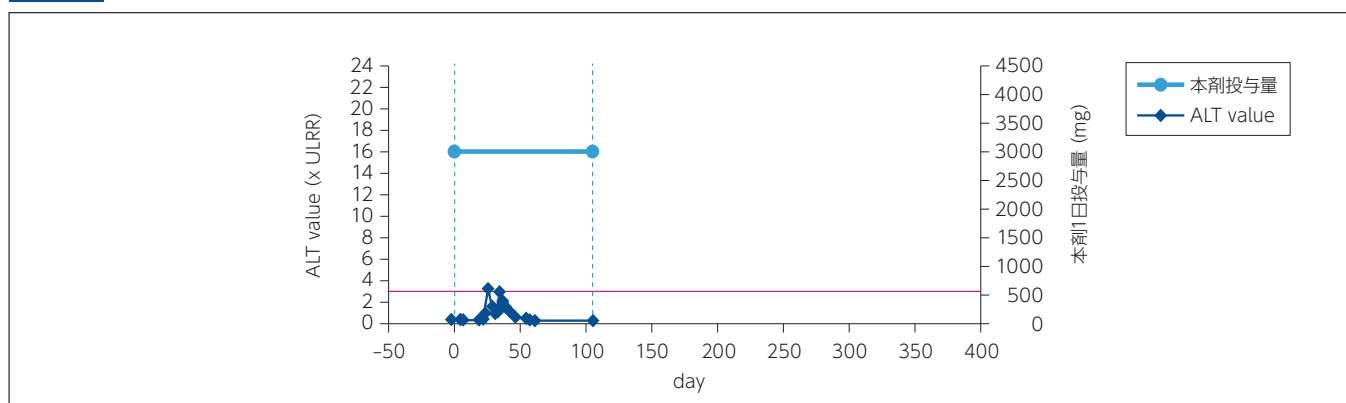
症例 1



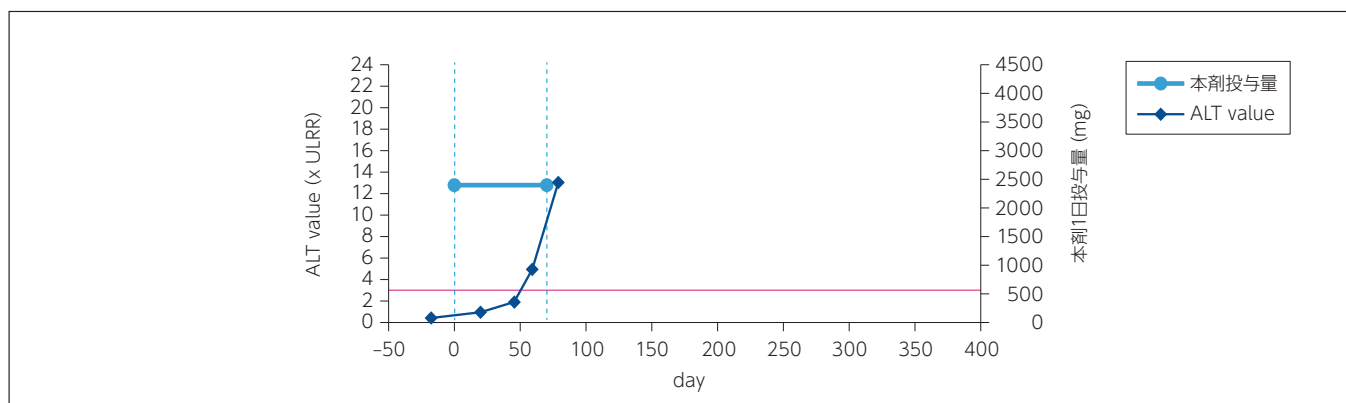
症例 2



症例 3



症例 4



ULRR: upper limit of reference range

3 安全性

表3-2 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の概要（原疾患：がん性疼痛）

症例 5

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	46	がん性疼痛	4000	90	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤4000mg/日					
90	ALT 342 IU/L(最大値) 本剤投与中止				関連なし	薬剤性肺障害の治療によるもの
100	ALT 89 IU/L、肝酵素値の上昇は改善					

症例 6

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	59	がん性疼痛	4000	69	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤4000mg/日					
25	症状改善のため本剤3000mg/日へ減量					
42	ALT 110 IU/L				関連があるかもしれない	本剤の使用によるもの
47	ALT値軽快					
50	ALT 348 IU/L(最大値)				関連なし	高カロリー輸液によるもの
69	本剤投与中止					
77	ALT値回復					

症例 7

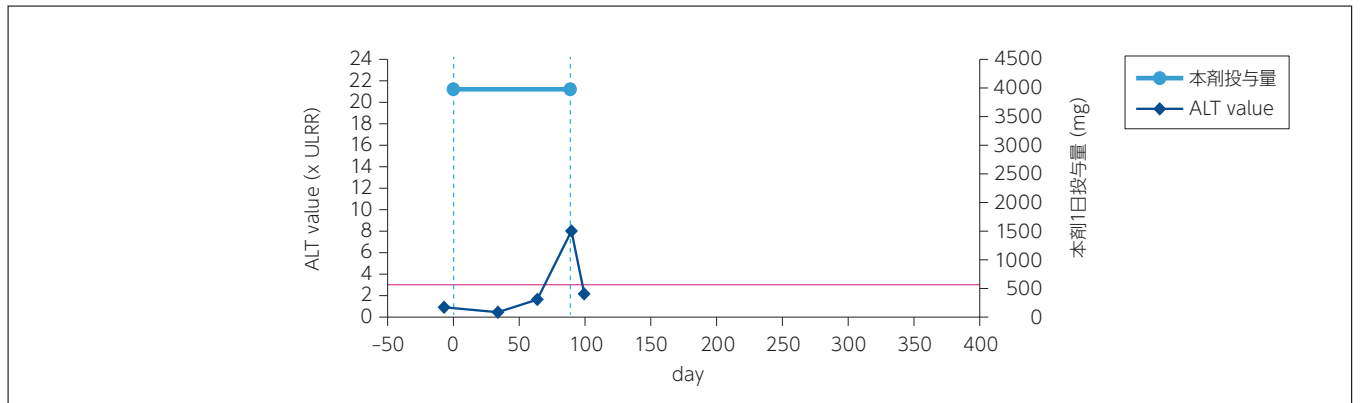
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	61	がん性疼痛	2400	159	あり(詳細不明)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
157	ALT 245 IU/L(最大値)				関連なし	原疾患によるもの
159	死亡(死因:小細胞肺癌)					

症例 8

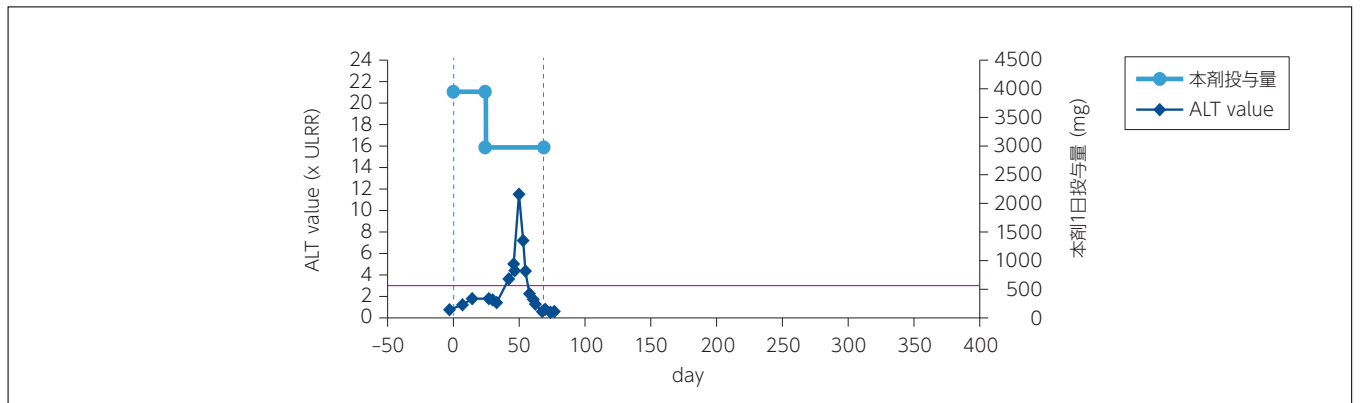
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	47	がん性疼痛	2400	85	あり(過去常飲)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
77	ALT 173 IU/L(最大値)					
85	肝胆道系酵素上昇、全身倦怠感持続あり。原因として薬剤性が疑われたため本剤服用中止。臨床症状名:薬剤性肝障害(非重篤)				関連があるかもしれない	本剤中止による症状改善のため
92	外来受診、肝胆道系酵素値の改善が認められ、体調も改善。85日目の薬剤性肝障害の転帰:軽快。ALT 44 IU/L					
192	死亡(死因:肺癌)					

図2-2 ALT値及び本剤1日投与量の経時推移（原疾患：がん性疼痛）

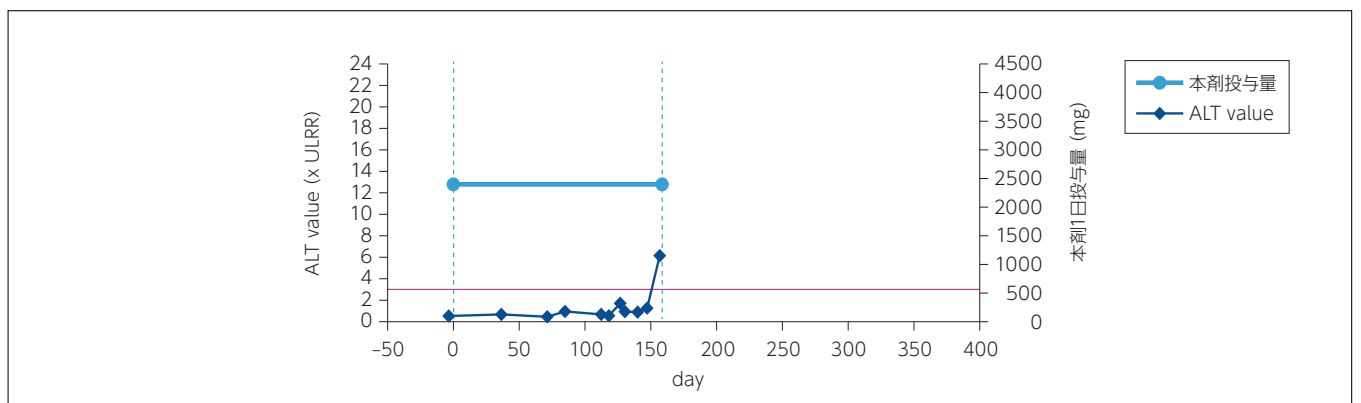
症例 5



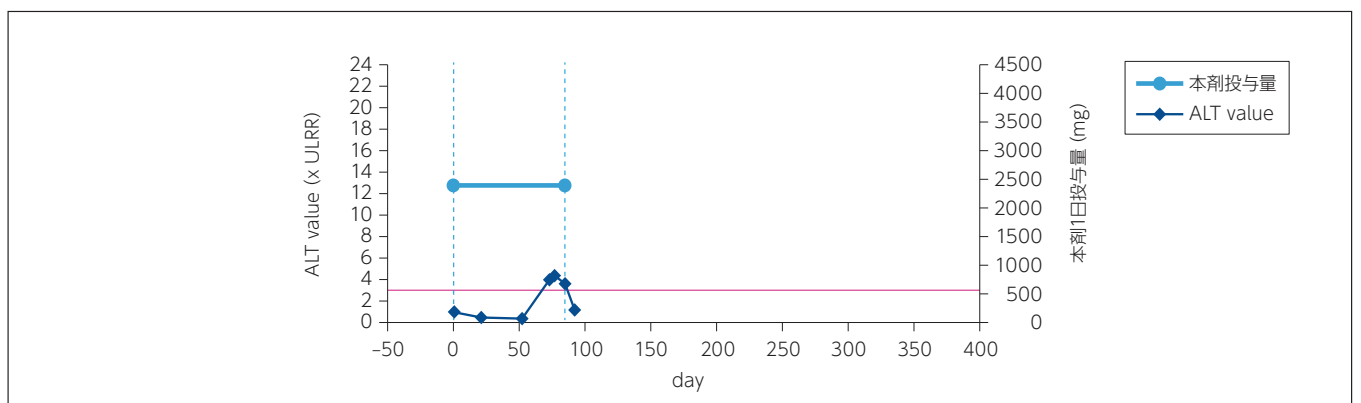
症例 6



症例 7



症例 8



ULRR: upper limit of reference range

3 安全性

表3-3 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の概要（原疾患：がん性疼痛）

症例 9

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	67	がん性疼痛	2500	33	あり(常飲)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判明理由
開始日	本剤2500mg/日					
5	ALT 140 IU/L(最大値)				関連なし	全身麻酔によるもの
16	ALT 70 IU/L 本剤継続					

症例 10

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	70	がん性疼痛 / その他(耳下腺癌)	2400	94	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判明理由
開始日	本剤2400mg/日					
不明	肝機能異常 軽度出現				関連なし	原疾患によるもの
92	ALT 137 IU/L(最大値)					
94	本剤投与中止、ALT 110 IU/L、死亡(死因：耳下腺癌)					

症例 11

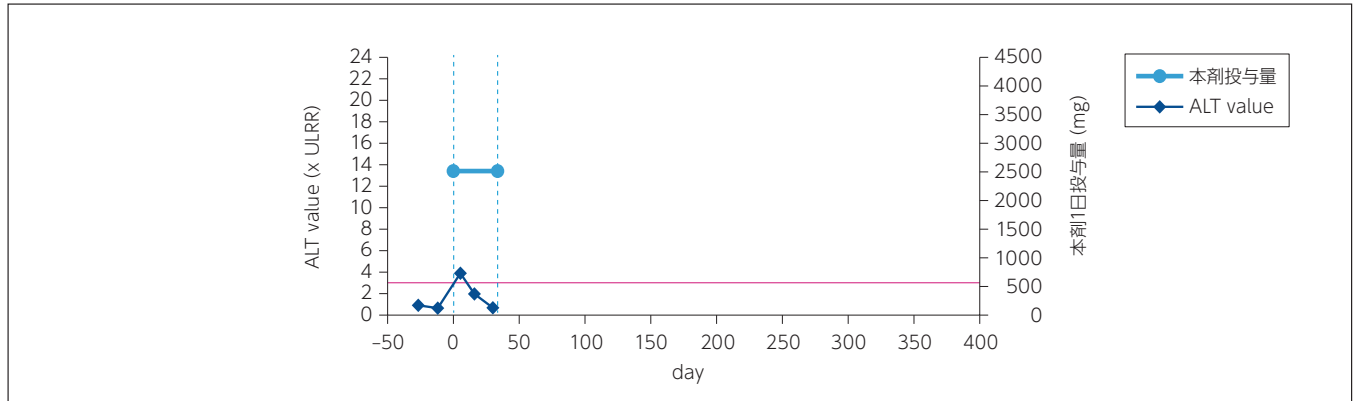
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	62	がん性疼痛	3000	67	あり(常飲)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判明理由
開始日	本剤3000mg/日					
67	ALT 121 IU/L(最大値)、本剤投与中止				おそらく関連あり	本剤中止による症状改善のため
70	ALT値回復					

症例 12

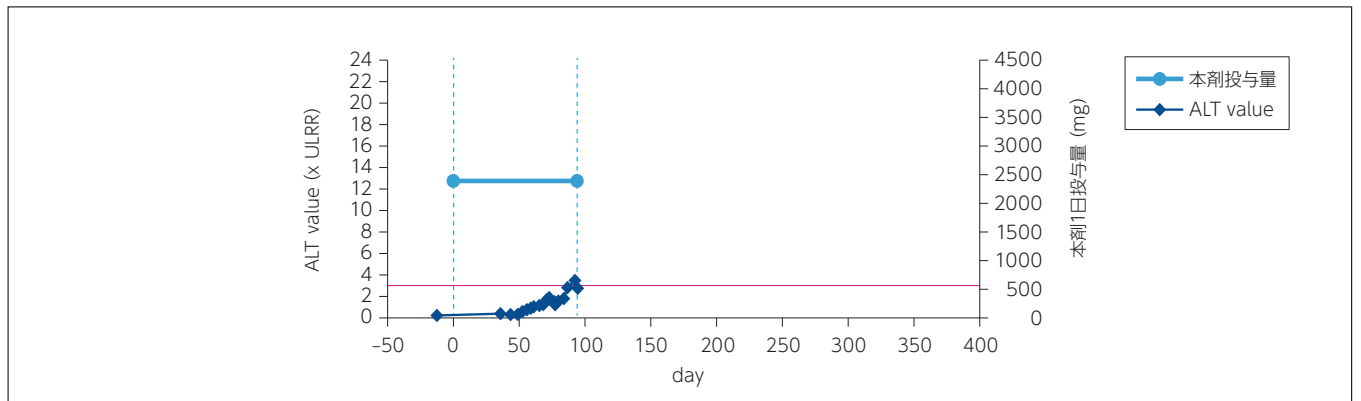
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	61	がん性疼痛	2400	346	あり(過去常飲)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判明理由
開始日	本剤2400mg/日					
309	ALT 109 IU/L(最大値)				関連なし	原疾患によるもの
317	ALT 49 IU/L					
346	本剤投与中止					
384	死亡(死因：直腸癌、転移性肝癌)					

図2-3 ALT値及び本剤1日投与量の経時推移（原疾患：がん性疼痛）

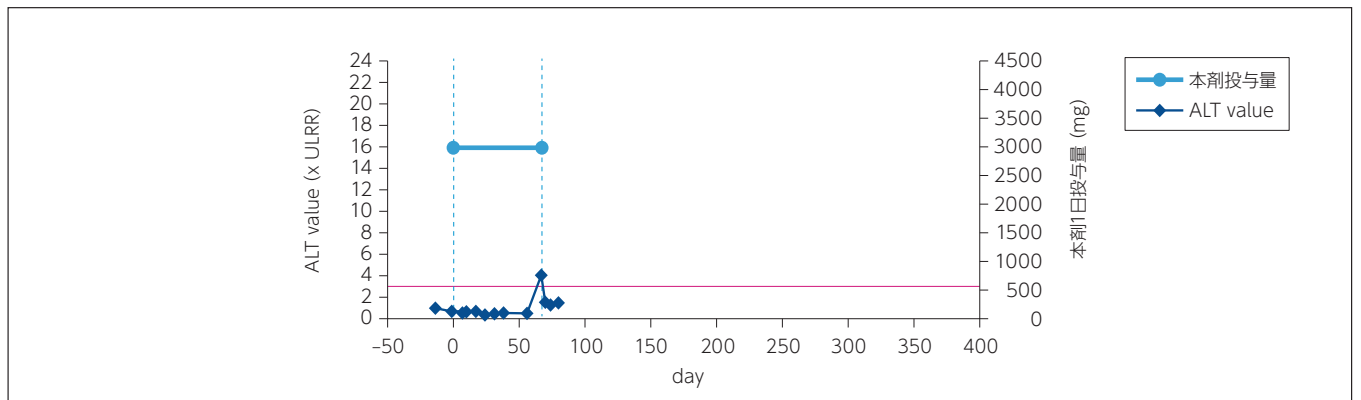
症例 9



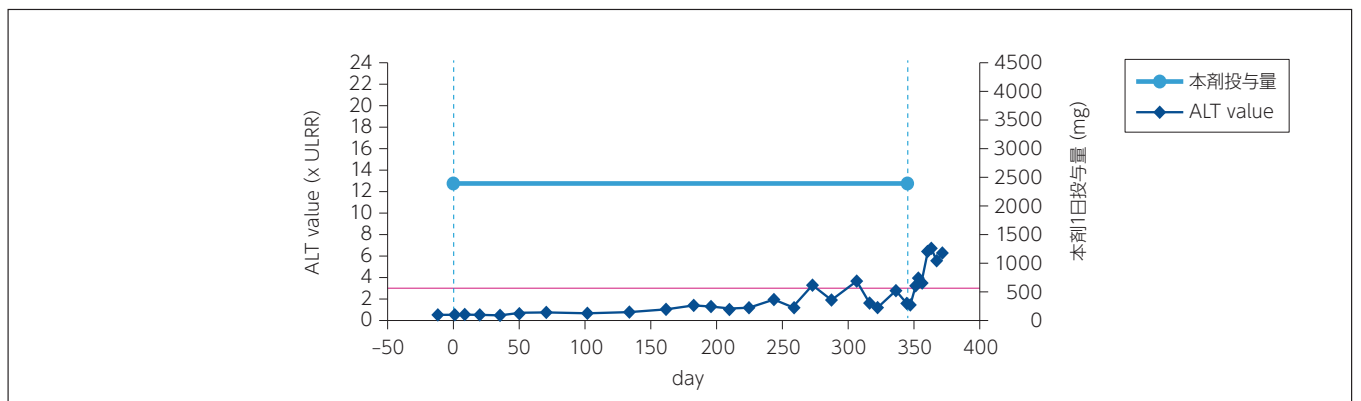
症例 10



症例 11



症例 12



ULRR: upper limit of reference range

3 安全性

表3-4 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の概要（原疾患：がん性疼痛）

症例 13

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	54	がん性疼痛	2800	62	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
15	本剤2800mg/日に増量、15日目～28日目まで本剤600mg/回の頓用あり					
29	内服薬を減らすため本剤2400mg/日に減量					
44～47	ALT 207IU/L。黄疸を認め、緊急CTにて肝転移巣の増大、肝門部リンパ節腫大による閉塞性黄疸の診断で入院。ERCP施行したが、胆管へのカニキュレーションが難しく膵管ステント留置。臨床症状名：閉塞性黄疸(重篤)				関連なし	原疾患によるもの
55～58	ALT、ASTなど上昇のため強力ネオミノファーゲンシーP注60mL/日投与				関連なし	原疾患によるもの
56	ALT 652 IU/L(最大値)					
62	本剤投与中止					
65	CTにて腹水貯留著明。腸管拡張はなくイレウスは否定。腹水穿刺施行					
74	死亡(死因：大腸癌多発肝転移)					

症例 14

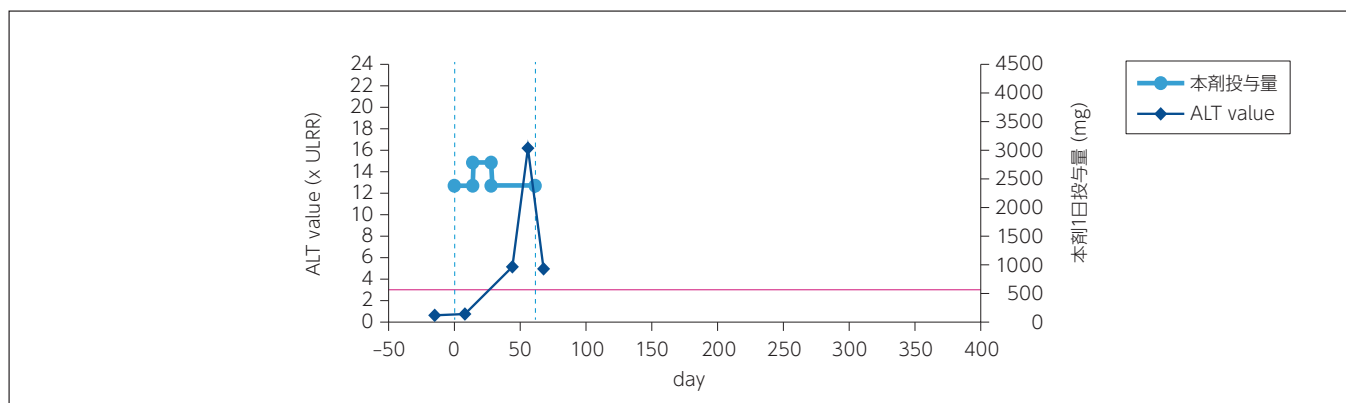
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	75	がん性疼痛	2400	129	あり(常飲)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
116	ALT 128 IU/L(最大値)				関連なし	肺炎の治療によるもの
128	ALT 55 IU/L 本剤継続					

症例 15

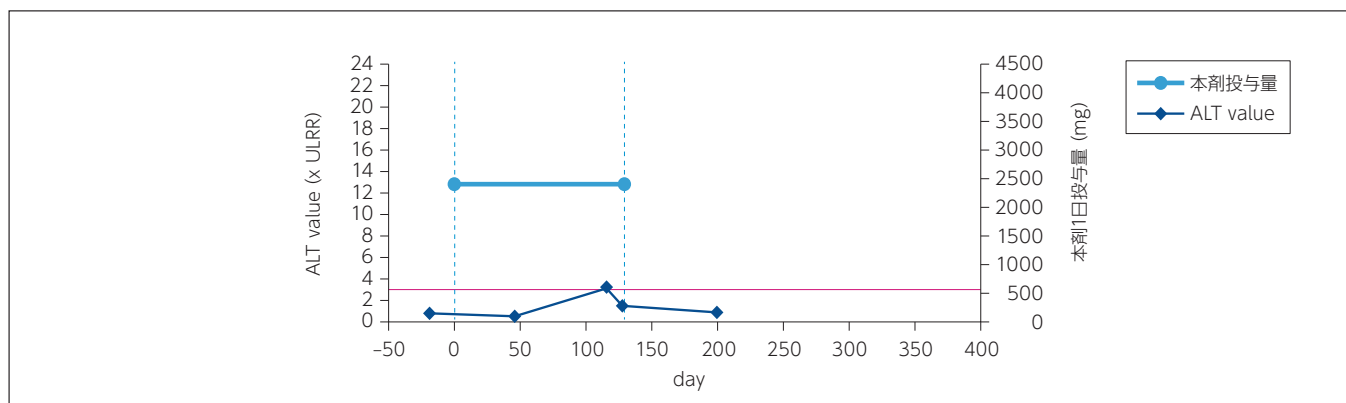
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
女	54	がん性疼痛	2400	102	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
22	ALT 135 IU/L(最大値)、39.0℃の発熱。肝障害悪化、肝転移増大を確認。臨床症状名：肝障害悪化(重篤)、肝酵素上昇(重篤)				関連なし	原疾患によるもの
36	AST、ALT 値正常値					
45	転帰：軽快、退院 本剤継続					

図2-4 ALT値及び本剤1日投与量の経時推移（原疾患：がん性疼痛）

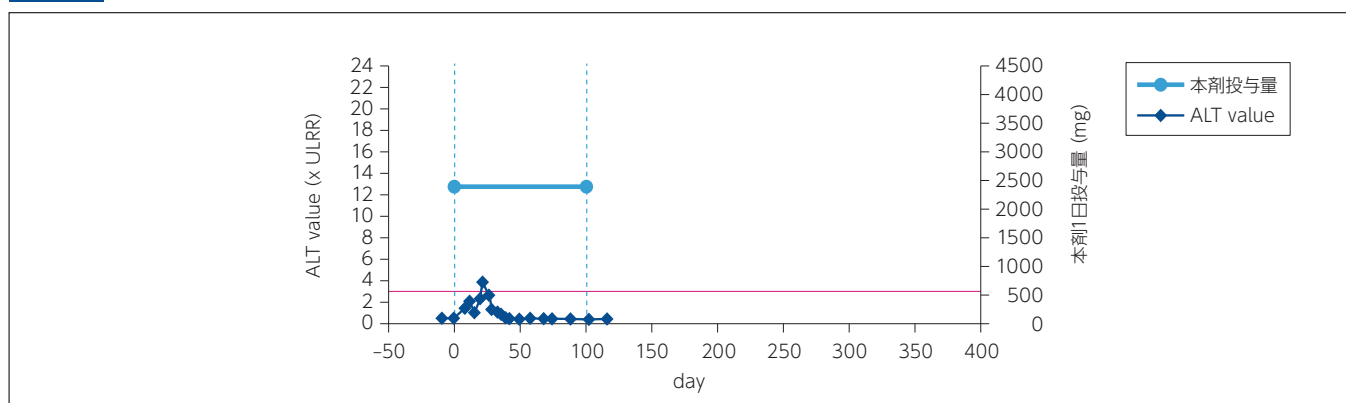
症例 13



症例 14



症例 15



ULRR: upper limit of reference range

3 安全性

表3-5 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の概要（原疾患：がん性疼痛以外）

症例 16

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
女	67	その他(手根管症候群、頸椎症)	2400	78	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
78	ALT 152 IU/L(最大値) 本剤投与中止				明らかに関連あり	本剤中止による症状改善のため
148	ALT 22 IU/L					

症例 17

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	73	その他(糖尿病性壊疽)	3500	271	あり(常飲)	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤3000mg/日					
5	5日目より痛いときには更に500mg/回を頓用					
15	15日目～127日目まで更に500mgを投与					
184	本剤3200mg/日に増量					
198	本剤3000mg/日に減量					
211	ALT 221 IU/L				関連なし	冠動脈形成術によるもの
212	ALT 290 IU/L(最大値)					
215	ALT 95 IU/L 本剤継続					

症例 18

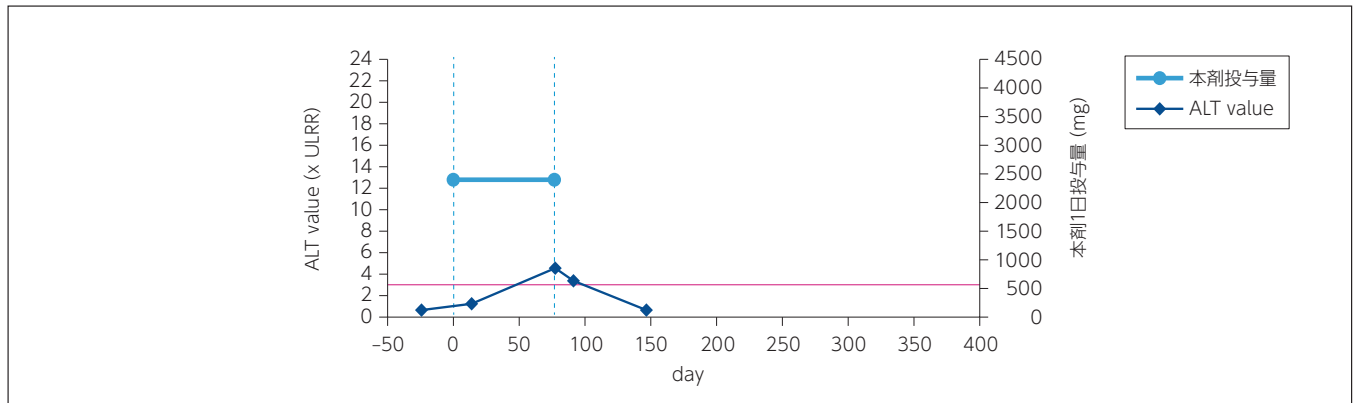
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
女	51	その他(腰部脊柱管狭窄症)	4000	132	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤3000mg/日					
6	ALT 143 IU/L(最大値)				関連なし	本剤継続使用による症状改善のため
19	ALT 31 IU/L					
25	本剤4000mg/日に増量 本剤継続					

症例 19

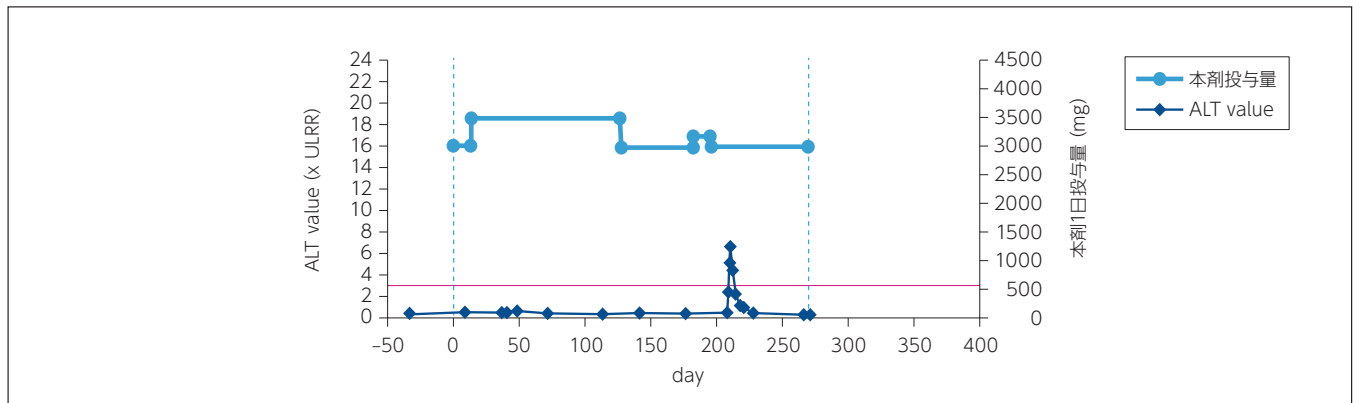
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	43	その他(無菌性皮下膿瘍)	3000	74	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤3000mg/日					
25	ALT上昇				おそらく関連あり	本剤高用量使用による症状増悪のため
60	ALT 157 IU/L(最大値)					
74	本剤投与中止					
81	腹部エコー検査を実施、高度の脂肪肝					
151	ALT 81 IU/L					
172	ALT値軽快					
不明	臨床症状名：脂肪肝の増強(非重篤)				おそらく関連あり	本剤高用量使用による症状増悪のため

図2-5 ALT値及び本剤1日投与量の経時推移（原疾患：がん性疼痛以外）

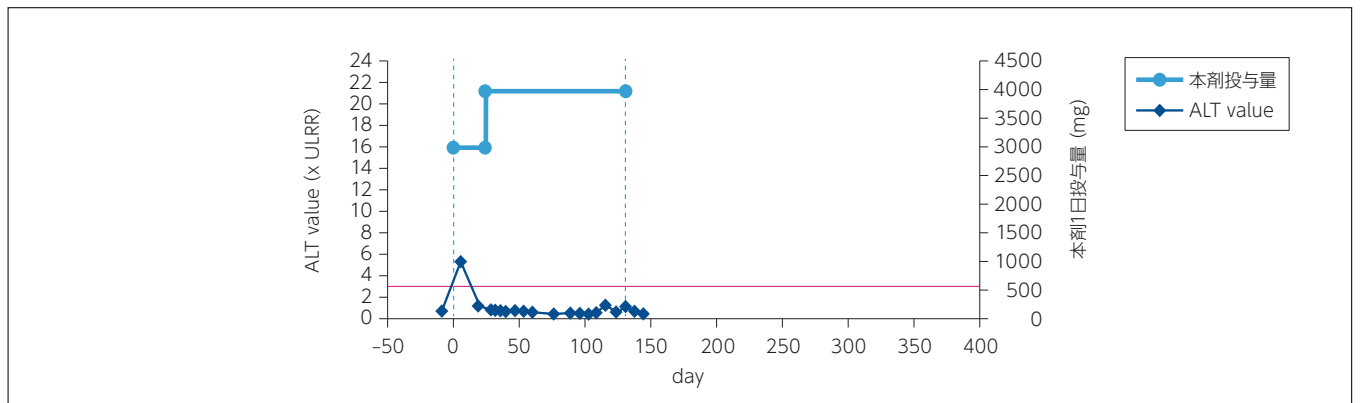
症例 16



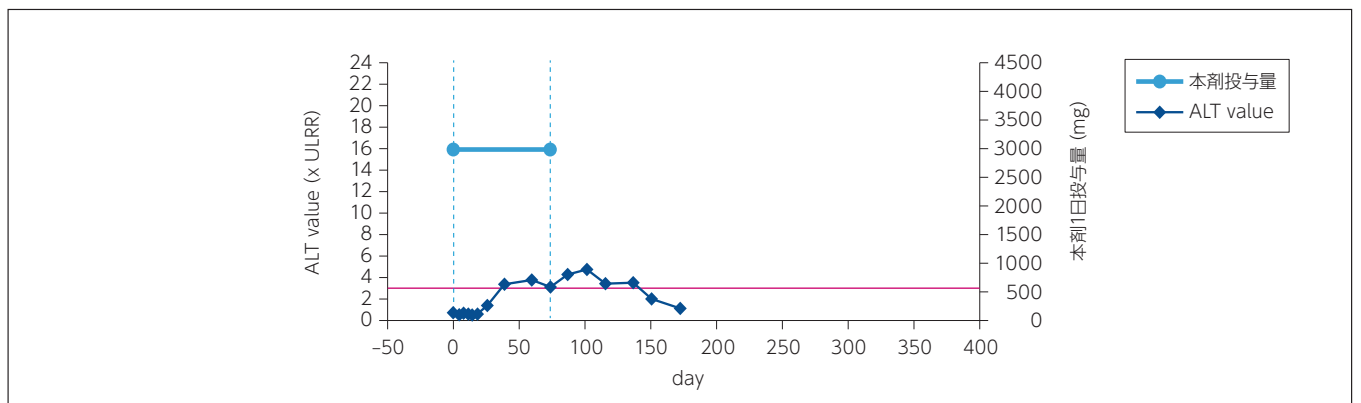
症例 17



症例 18



症例 19



ULRR: upper limit of reference range

3 安全性

表3-6 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の概要（原疾患：がん性疼痛以外）

症例 20

性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
女	63	その他(下顎骨骨膜炎)	3000	32	なし	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤3000mg/日					
23	ALT 177 IU/L(最大値)				おそらく関連あり	本剤の使用によるもの
32	本剤投与中止					
51	ALT 39 IU/L					

症例 21

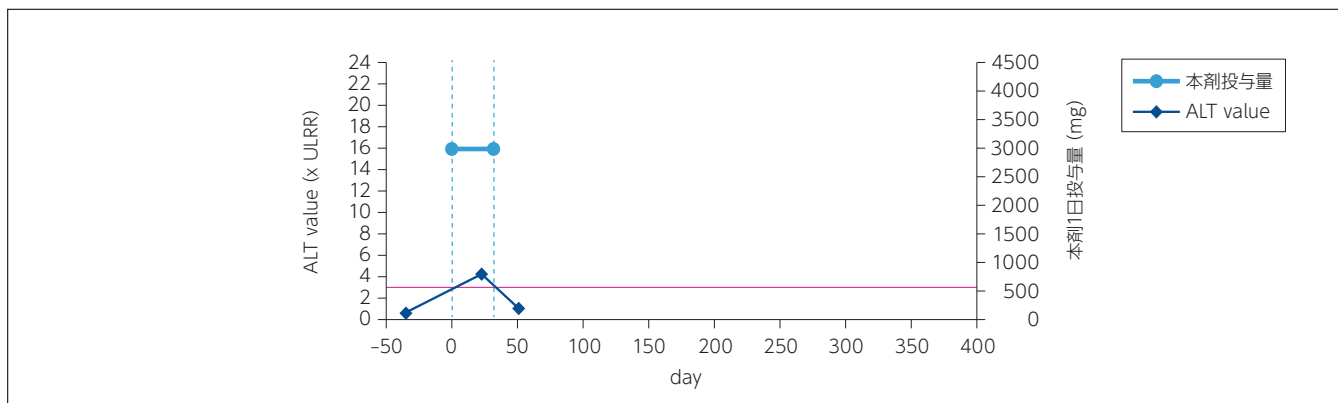
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	53	その他(下肢閉塞性動脈硬化症)	2400	37	不明・未記載	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
25	ALT 140 IU/L(最大値)				関連なし	下腿切断によるもの
37	本剤投与中止					
53	ALT 40 IU/L					

症例 22

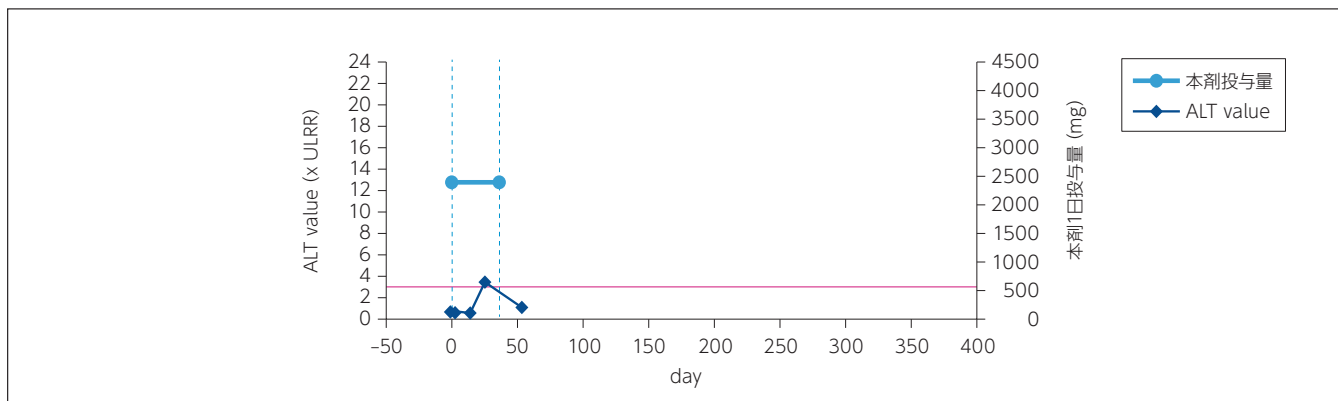
性別	年齢(歳)	原疾患	最大1日量(mg)	使用期間(日)	アルコール飲酒歴有無	他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用有無
男	42	その他(右腕神経叢ひきぬき損傷)	3200	84	不明・未記載	なし
経過日数(日)	経過				因果関係	因果関係の判定理由
開始日	本剤2400mg/日					
8	ALT 139 IU/L(最大値)				関連なし	手術によるもの
13	ALT 68 IU/L					
15	効果不十分により本剤3200mgに増量					

図2-6 ALT値及び本剤1日投与量の経時推移（原疾患：がん性疼痛以外）

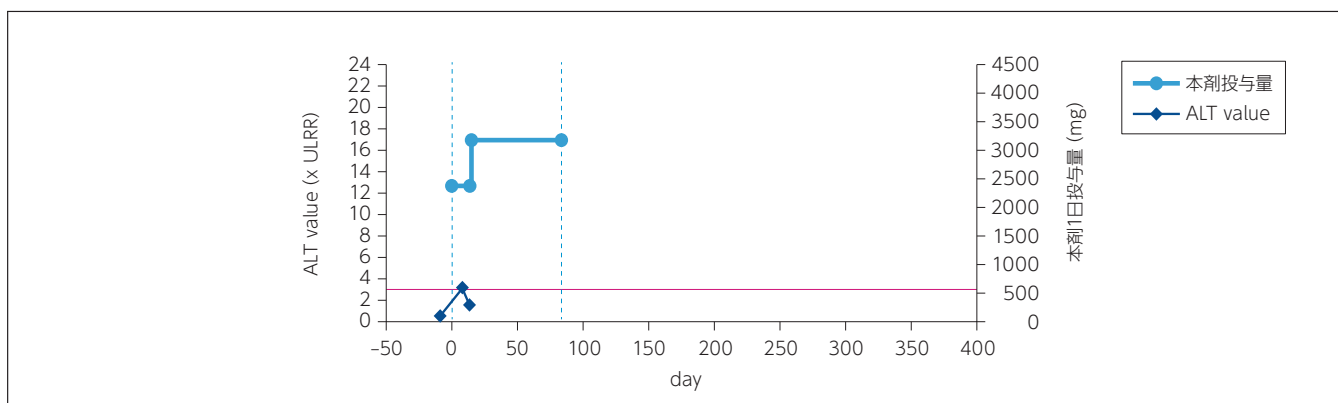
症例 20



症例 21



症例 22



ULRR: upper limit of reference range

3 安全性

施設基準値上限の3倍を超えるALT値の発現について、患者背景因子別の発現症例数及び発現率は表4のとおりであった。

表4 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の患者背景因子別発現状況一覧表（安全性解析対象症例）

背景因子		症例数 (%)	ALT値が施設基準値 上限の3倍を超えた症例	検定*	
			発現症例数 (%)	χ^2 /Fisher	U検定
安全性解析対象症例		703	22 (3.13)	—	—
性別	男	390 (55.48)	16 (4.10)	p=0.1270	—
	女	313 (44.52)	6 (1.92)		
年齢	～64歳	306 (43.53)	14 (4.58)	p=0.1540	p=0.0809
	65歳～74歳	205 (29.16)	4 (1.95)		
	75歳～	192 (27.31)	4 (2.08)		
妊娠の有無	あり	1 (0.32)	0 (0.00)	p=1.0000	—
	なし	307 (98.08)	6 (1.95)		
	不明・未記載	5 (1.60)	0 (0.00)		
入院・外来の区分	入院	211 (30.01)	4 (1.90)	p=0.0117	—
	外来	195 (27.74)	2 (1.03)		
	入院⇔外来	297 (42.25)	16 (5.39)		
身長	≤150cm	133 (18.92)	3 (2.26)	p=0.0590	p=0.0981
	150cm< ≤160cm	213 (30.30)	6 (2.82)		
	160cm< ≤170cm	246 (34.99)	6 (2.44)		
	170cm<	87 (12.38)	7 (8.05)		
	不明・未記載	24 (3.41)	0 (0.00)		
体重	≤40kg	60 (8.53)	1 (1.67)	p=0.5898	p=0.7279
	40kg< ≤60kg	396 (56.33)	13 (3.28)		
	60kg< ≤80kg	199 (28.31)	8 (4.02)		
	80kg<	31 (4.41)	0 (0.00)		
	不明・未記載	17 (2.42)	0 (0.00)		
BMI (kg/m ²)	<18.5	145 (20.63)	4 (2.76)	p=0.3075	p=0.5578
	18.5≤ <25.0	394 (56.05)	16 (4.06)		
	25.0≤	138 (19.63)	2 (1.45)		
	不明・未記載	26 (3.70)	0 (0.00)		
体重あたりの 本剤平均投与量	<40mg/kg	139 (19.77)	5 (3.60)	p=0.3822	p=0.7985
	40mg/kg≤ <50mg/kg	207 (29.45)	5 (2.42)		
	50mg/kg≤ <60mg/kg	183 (26.03)	9 (4.92)		
	60mg/kg≤	157 (22.33)	3 (1.91)		
	不明・未記載	17 (2.42)	0 (0.00)		
原疾患 (がん性疼痛・がん性疼痛以外)	がん性疼痛	371 (52.77)	15 (4.04)	p=0.1926	—
	がん性疼痛以外	332 (47.23)	7 (2.11)		
合併症(肝障害)	あり	41 (5.83)	5 (12.20)	p=0.0074	—
	なし	645 (91.75)	17 (2.64)		
	不明・未記載	17 (2.42)	0 (0.00)		
合併症(腎障害)	あり	98 (13.94)	3 (3.06)	p=1.0000	—
	なし	588 (83.64)	19 (3.23)		
	不明・未記載	17 (2.42)	0 (0.00)		
合併症(その他)	あり	535 (76.10)	18 (3.36)	p=0.7974	—
	なし	156 (22.19)	4 (2.56)		
	不明・未記載	12 (1.71)	0 (0.00)		
特記すべき既往歴	あり	388 (55.19)	9 (2.32)	p=0.1889	—
	なし	300 (42.67)	13 (4.33)		
	不明・未記載	15 (2.13)	0 (0.00)		

背景因子	症例数 (%)	ALT値が施設基準値 上限の3倍を超えた症例	検定*		
		発現症例数 (%)	χ^2 /Fisher	U検定	
アレルギー歴	あり	122 (17.35)	6 (4.92)	p=0.2680	-
	なし	540 (76.81)	16 (2.96)		
	不明・未記載	41 (5.83)	0 (0.00)		
医薬品副作用歴	あり	86 (12.23)	4 (4.65)	p=0.5211	-
	なし	553 (78.66)	18 (3.25)		
	不明・未記載	64 (9.10)	0 (0.00)		
アルコール飲酒歴	あり (常飲)	81 (11.52)	4 (4.94)	p=0.8606	-
	あり (過去常飲)	67 (9.53)	3 (4.48)		
	あり (詳細不明)	32 (4.55)	1 (3.13)		
	なし	316 (44.95)	10 (3.16)		
	不明・未記載	207 (29.45)	4 (1.93)		
他の アセトアミノフェン含有 医薬品の併用	あり	25 (3.56)	1 (4.00)	p=0.5633	-
	なし	662 (94.17)	21 (3.17)		
	不明・未記載	16 (2.28)	0 (0.00)		
医薬品以外の 治療の有無	あり	171 (24.32)	10 (5.85)	p=0.0403	-
	なし	519 (73.83)	12 (2.31)		
	不明・未記載	13 (1.85)	0 (0.00)		
本剤1日投与量 (平均)	2400mg \leq \leq 3000mg	586 (83.36)	17 (2.90)	p=0.5561	p=0.4034
	3000mg $<$ \leq 3600mg	85 (12.09)	3 (3.53)		
	3600mg $<$ \leq 4000mg	32 (4.55)	2 (6.25)		
本剤投与期間	4週間 \leq \leq 12週間	480 (68.28)	11 (2.29)	p=0.1188	p=0.0930
	12週間 $<$ \leq 24週間	140 (19.91)	8 (5.71)		
	24週間 $<$	83 (11.81)	3 (3.61)		
本剤総投与量	\leq 120g	250 (35.56)	3 (1.20)	p=0.1748	p=0.0448
	120g $<$ \leq 360g	335 (47.65)	14 (4.18)		
	360g $<$ \leq 720g	80 (11.38)	3 (3.75)		
	720g $<$	38 (5.41)	2 (5.26)		
頓 用	あり	9 (1.28)	2 (22.22)	p=0.0295	-
	なし	694 (98.72)	20 (2.88)		
最多投与回数 (1日)	~3回	315 (44.81)	10 (3.17)	p=0.3030	p=0.9065
	4回	380 (54.05)	11 (2.89)		
	5回~	8 (1.14)	1 (12.50)		
最大投与量 (1回量)	\leq 600mg	256 (36.42)	8 (3.13)	p=0.9509	p=0.8518
	600mg $<$ \leq 800mg	172 (24.47)	6 (3.49)		
	800mg $<$ \leq 1000mg	267 (37.98)	8 (3.00)		
	1000mg $<$	8 (1.14)	0 (0.00)		
併用薬	あり	685 (97.44)	22 (3.21)	p=1.0000	-
	なし	18 (2.56)	0 (0.00)		
併用薬 (NSAIDs)	あり	300 (42.67)	13 (4.33)	p=0.1284	-
	なし	403 (57.33)	9 (2.23)		
併用薬 (オピオイド)	あり	282 (40.11)	12 (4.26)	p=0.1869	-
	なし	421 (59.89)	10 (2.38)		

* Fisher : 2カテゴリーの場合はFisherの直接確率法 (両側検定) を用いる。
 χ^2 : 順序データ以外で、かつ3カテゴリー以上の場合は χ^2 検定 (両側検定) を用いる。
U検定: 順序データで、かつ3カテゴリー以上の場合は、U検定 (両側検定) も実施する。

3 安全性

ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の発現時期については表5のとおりであった。

表5 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の発現時期一覧表（安全性解析対象症例）

患者背景項目	症例数 (%)	ALT値が施設基準値 上限の3倍を超えた症例	ALT値が施設基準値 上限の3倍を超え、 かつ因果関係が 否定できなかった症例
		発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
安全性解析対象症例	703 –	22 (3.13)	7 (1.00)
発現時期 (本剤投与開始からの日数)	≤2週間	703 (100.00)	3 (0.43)
	2週間< ≤4週間	703 (100.00)	4 (0.57)
	4週間< ≤12週間	663 (94.31)	8 (1.21)
	12週間< ≤24週間	223 (31.72)	5 (2.24)
	24週間<	83 (11.81)	2 (2.41)

注) 発現症例数の母数は、本剤使用期間毎に観察していた症例数とした。

施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇の発現時期は、703例中3例 (0.4%) が2週間以下、703例中4例 (0.6%) が2週間超4週間以下、663例中8例 (1%) が4週間超12週間以下、223例中5例 (2%) が12週間超24週間以下、83例中2例 (2%) が24週間超であった。

ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の回復状況については表6のとおりであった。

表6 ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の回復一覧表（安全性解析対象症例）

症例数	未回復症例 症例数 (%)	回復症例 症例数 (%)	ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例数及び回復までの日数				
			≤2週間 症例数 (%)	2週間< ≤4週間 症例数 (%)	4週間< ≤12週間 症例数 (%)	12週間< ≤24週間 症例数 (%)	24週間< 症例数 (%)
22	4 (18.18)	18 (81.82)	11 (50.00)	2 (9.09)	4 (18.18)	1 (4.55)	0 (0.00)

ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例の転帰は、22例中18例 (82%) が回復、4例 (18%) が未回復であった。回復までの日数については、11例 (50%) はALT値が施設基準値上限の3倍を超えた日から2週間以内に、2例 (9%) は2週間超4週間以内に、4例 (18%) は4週間超12週間以内に、1例 (5%) は12週間超24週間以内に回復した。未回復症例は、いずれも原疾患はがん性疼痛で、原疾患あるいは合併症により死亡に至ったため未回復となった。

なお、回復は一番最後にALT値が施設基準値上限の3倍を超えた発現日以降にALT値が施設基準値上限の3倍未満となった時点とした。

3.1 2 本剤の投与期間との関連

施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇と本剤の投与期間との関連については、**表4**のとおり、投与期間別の発現率は480例中11例(2%)が4週間以上12週間以下、140例中8例(6%)が12週間超24週間以下、83例中3例(4%)が24週間超であり、12週間超24週間以下での発現率はやや高かったが、投与期間による明確な違いは認められなかった。

3.1 3 本剤の投与量との関連

施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇と本剤の投与量との関連については、**表4**のとおり、平均1日投与量別の発現率は586例中17例(3%)が2400mg以上3000mg以下、85例中3例(4%)が3000mg超3600mg以下、32例中2例(6%)が3600mg超4000mg以下であり、3600mgを超える症例での発現率はやや高かったが、明確な傾向は認められなかった。

また、1回最大投与量別の発現率は、256例中8例(3%)が600mg以下、172例中6例(3%)が600mg超800mg以下、267例中8例(3%)が800mg超1000mg以下、8例中0例(0%)が1000mg超であり、1回最大投与量による明確な違いは認められなかった。

3.1 4 アルコール飲酒歴との関連

施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇とアルコール飲酒歴との関連については、**表4**のとおり、常飲患者81例中4例(5%)、過去常飲患者67例中3例(4%)、アルコール飲酒歴なしの患者316例中10例(3%)に認められ、アルコール飲酒歴がある患者での発現率がやや高かったが、明確な傾向は認められなかった。

因果関係が否定されなかった症例は3例に認められ、常飲患者1例、過去常飲患者2例に認められた。このうち1例は本剤投与後に胆管炎疑いが発現し、ALT値が最高値である550IU/Lまで上昇した日に、原疾患である前立腺癌により死亡に至った症例であった。他の2例はいずれも、本剤及び併用薬の中止により1週間以内に軽快又は回復している症例であった。

3.1 5 他のアセトアミノフェン含有医薬品の併用との関連

他のアセトアミノフェン含有医薬品を併用していた症例は、**表4**のとおり、703例中25例(4%)に認められ、このうちALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例は1例であった。当該症例において、他のアセトアミノフェン含有医薬品の投与時期及び投与量に関する情報は得られず、最大1日投与量の算出はできなかったものの、ALT値の上昇は、悪性腫瘍の肝転移に対して動注療法を行った影響であるとされ、本剤との因果関係は否定されている。

一方、アセトアミノフェンの1日総量が4000mgを超えた症例は4例に認められたが、いずれも医療用アセトアミノフェン含有医薬品を医師の判断で併用した症例であり、ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例はなかった。

3.2 肝機能異常以外の副作用

肝機能異常以外の副作用を表7に示した。

本調査において発現した肝機能異常以外の副作用は703例中16例(2%)に認められた。このうち、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は、間質性肺疾患及び汎血球減少症の各1例であった。なお、間質性肺疾患は「使用上の注意」で注意喚起されているが、転帰が死亡であったため、「使用上の注意」から予測できない副作用と判断されている。

肝機能異常以外の副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は、703例中9例(1%)に認められ、9例10件の内訳は、汎血球減少症、低ナトリウム血症、不眠症、腹部不快感、便秘、下痢、胃潰瘍、胃腸障害、発熱及び血中ナトリウム減少の各1件であった。

表7 肝機能異常以外の副作用・感染症の発現状況一覧表(安全性解析対象症例)

調査施設及び副作用発現症例	調査施設数	87
	調査症例数	703
	副作用等の発現症例数	16
	副作用等の発現件数	17
	副作用等の発現症例率	2.28%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(%)
血液及びリンパ系障害	2 (0.28)
* 汎血球減少症	2 (0.28)
代謝及び栄養障害	1 (0.14)
* 低ナトリウム血症	1 (0.14)
精神障害	1 (0.14)
* 不眠症	1 (0.14)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.14)
* 間質性肺疾患	1 (0.14)
胃腸障害	6 (0.85)
* 腹部不快感	1 (0.14)
* 便秘	1 (0.14)
* 下痢	1 (0.14)
* 胃潰瘍	1 (0.14)
* 胃腸障害	1 (0.14)
悪心	1 (0.14)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (0.14)
* 発熱	1 (0.14)
臨床検査	5 (0.71)
血中クレアチニン増加	3 (0.43)
* 血中ナトリウム減少	1 (0.14)
血中尿素増加	1 (0.14)

注1) 同一施設ではあるが、診療科が異なるため各々の科で個別に契約した施設があり、この施設については契約単位(診療科別等)毎に集計した。

注2) ()は調査症例数に対する%を示す。

注3) *:副作用・感染症の種類のうち、第3回報告時に使用上の注意から予測できない副作用・感染症を示す。

4 海外文献データ

アセトアミノフェンによる肝障害の発現率に関する知見は限られるが、海外の公表文献において、Kuffner et al.は、変形性関節症患者に対しアセトアミノフェン1950mg～4000mg/日を4～12週間投与した7つの臨床試験で発現したALT値の上昇に関するレトロスペクティブな併合集計を実施した。その結果、基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇は1039例中10例 (0.96%) に認められ、アセトアミノフェンとの因果関係がありと判断されたALT値の上昇は1039例中7例 (0.67%) に認められたことを報告している⁶⁾。

一方、本調査において、施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇は703例中22例 (3%) であり、がん性疼痛の患者では371例中15例 (4%)、がん性疼痛以外の患者では332例中7例 (2%) に認められた。

本剤との因果関係が否定できないと判断された施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇は7例であり、がん性疼痛の患者では371例中4例 (1%)、がん性疼痛以外の患者では332例中3例 (0.9%) に認められた。本調査のがん性疼痛の患者における施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇の発現率は、Kuffner et al.の報告の変形性関節症患者における発現率と比べ高い傾向が認められたが、原疾患の影響によるものと考えられた。本調査のがん性疼痛以外の患者での施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇の発現率については、Kuffner et al.の報告と類似していたことから、日本人患者における本剤高用量の長期投与による肝障害の発現リスクは海外での知見と大きく異なるものではないと考えられた。

また、本調査において、肝機能異常に伴う重篤な臨床症状の発現は703例中6例 (0.9%) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていることから、高用量での長期投与により重篤な肝障害の発現が上昇するリスクは示唆されていないと考えられた。

6) Kuffner EK, et al. Curr Med Res Opin. 22:2137-2148,2006

5 まとめ

本調査は、本剤を高用量で投与された患者における安全性情報を収集するため、平成23（2011）年1月21日から平成25（2013）年4月30日（症例対象期間）までにアセトアミノフェンとして2400～4000mg/日の用量で4週間以上継続して投与された703例について安全性解析を行った。

今回の集積解析の結果から以下の知見が得られた。

- 肝機能異常は703例中76例（11％）に認められ、そのうち30例（4％）は本剤との因果関係は否定されなかった。臨床症状の発現は703例中13例（2％）であり、このうち重篤な臨床症状は703例中6例（0.9％）に認められたが、全例で本剤との因果関係が否定された。
- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇は703例中22例（3％）に認められ、そのうち7例（1％）は、本剤との因果関係は否定されなかった。
- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇の発現時期は、703例中3例（0.4％）が2週間以下、703例中4例（0.6％）が2週間超4週間以下、663例中8例（1％）が4週間超12週間以下、223例中5例（2％）が12週間超24週間以下、83例中2例（2％）が24週間超であった。
- ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例は、22例中18例（82％）が回復した。回復までの日数については、11例（50％）はALT値が施設基準値上限の3倍を超えた日から2週間以内に、2例（9％）は2週間超4週間以内に、4例（18％）は4週間超12週間以内に、1例（5％）は12週間超24週間以内に回復した。
- ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例のうち、4例（18％）は未回復であった。いずれも原疾患はがん性疼痛で、原疾患あるいは合併症により死亡に至ったため未回復となった。
- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇と本剤の投与期間及び投与量との関連については、明確な違いは認められなかった。
- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇とアルコール飲酒歴との関連については、常飲患者、過去常飲患者及び飲酒歴なしの患者との間に明確な傾向は認められなかった。
- 他のアセトアミノフェン含有医薬品を併用していた症例は703例中25例（4％）に認められ、このうちALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例は1例であったが、本剤との因果関係は否定された。
- 肝機能異常以外の副作用は703例中16例（2％）に認められた。このうち、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は、間質性肺疾患及び汎血球減少症の各1例であった。

6 調査結果に基づく適正使用のお願い

特定使用成績調査を実施しました。安全性解析対象症例は、アセトアミノフェンとして2400～4000mg/日の用量で4週間以上継続して投与された703例でした。

安全性

- 肝機能異常は703例中76例 (11%) に認められ、そのうち30例 (4%) は本剤との因果関係は否定されませんでした。臨床症状の発現は703例中13例 (2%) であり、このうち重篤な臨床症状は703例中6例 (0.9%) に認められましたが、全例で本剤との因果関係が否定されました。
- 安全性解析対象症例703例において、施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇は703例中22例 (3%) に認められ、そのうち7例 (1%) は、本剤との因果関係は否定されませんでした。
- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇と本剤の投与期間及び投与量との関連については、明確な違いは認められませんでした。

⇒ 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与してください。また、高用量で投与する場合などは特に患者さんの状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講じてください。

- 他のアセトアミノフェン含有医薬品を併用していた症例は703例中25例 (4%) に認められ、このうちALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例は1例でしたが、本剤との因果関係は否定されています。
- 一方、アセトアミノフェンの1日総量が4000mgを超えた症例は4例に認められましたが、いずれも医療用アセトアミノフェン含有医薬品を医師の判断で併用した症例であり、ALT値が施設基準値上限の3倍を超えた症例はありませんでした。

⇒ 本剤とアセトアミノフェンを含む他の製剤（総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の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、これらの製剤との併用を避けてください。
本剤と他のアセトアミノフェンを含む製剤との併用及び併用による過量投与を避けるために、アセトアミノフェンを含む製剤が併用（処方）されていないかご確認ください。また、アセトアミノフェンを含む製剤を併用しないよう患者さんにご指導ください。

- 施設基準値上限の3倍を超えるALT値の上昇とアルコール飲酒歴との関連については、常飲患者、過去常飲患者及び飲酒歴なしの患者との間に明確な傾向はありませんでした。

⇒ 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りますので、本剤との併用に注意してください。

