

※※ アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」

ACETYLCYSTEINE ORAL SOLUTION 17.6%「AYUMI」

(アセチルシステイン液)

貯 法：室温保存
使用期限：3年 外箱に表示の使用期限内に使用すること(使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること)。

承認番号	21400AMZ00471000
薬価収載	2015年12月
販売開始	2002年12月
再審査結果	2009年 6月

【組成・性状】

成分・含量 (1mL中)	(日局)アセチルシステイン176.2mg(アセチルシステインナトリウム塩として20w/v%)
添加物	炭酸水素ナトリウム
剤形	内用液剤
色	無色
pH	7.0~8.0
その他	特異なおいがある なお、味は塩からく、わずかに苦く、えぐみがある

【効能又は効果】

アセトアミノフェン過量摂取時の解毒

【用法及び用量】

通常、本剤又は本剤を希釈した液を、初回にアセチルシステインとして140mg/kg、次いでその4時間後から70mg/kgを4時間毎に17回、計18回経口投与する。経口投与が困難な場合は、胃管又は十二指腸管により投与する。投与後1時間以内に嘔吐した場合は、再度同量を投与する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- アセトアミノフェン摂取後なるべく早期に投与を開始すること。8時間以内が望ましいが、24時間以内であれば効果が認められることが報告されている。
- 本剤投与の要否は、以下の全てを参考に決定すること。
 - アセトアミノフェンの血漿中濃度
本添付文書末尾に記載したノモグラムにおいて、アセトアミノフェンの血漿中濃度がアセチルシステイン投与推奨ラインより上である場合に投与する。摂取後4時間までは血漿中濃度がピークとなっていないため、参考にならない。
 - アセトアミノフェンの摂取量
血漿中濃度が迅速に測定できない場合でも、アセトアミノフェンとして7.5g又は150mg/kg以上の摂取が疑われる場合には投与する。
 - 配合剤による中毒、薬剤の常用者、あるいは基礎疾患のある患者の場合
以下の①~③に示す患者には、摂取量が上記1)、2)の目安以下であっても本剤の投与を考慮すべきである。
 - ①配合剤による中毒の場合 [次に示す薬物とは相互作用によってアセトアミノフェンの毒性が強く発現するとの報告がある。]
 - ・エテンザミド
 - ・無水カフェイン
 - ・プロムワレリル尿素
 - ②併用薬を服用中である場合 [次に示す薬物とは肝薬物代謝酵素の誘導によってアセトアミノフェンの毒性が強く発現するとの報告がある。]
 - ・カルバマゼピン
 - ・イソニアジド
 - ・フェノバルビタール
 - ・フェニトイン
 - ③併用薬としてリファンピシン

- ③アセトアミノフェンやアルコールの常用者、肝疾患のある患者、絶食状態や低栄養状態が続いている患者 [低用量でもグルタチオンの枯渇が生じるおそれがある。]
- (3)「患者の体重と本剤投与量の対比表」(本添付文書末尾に記載)を参考に投与すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
胃出血の危険性がある患者(食道静脈瘤、消化性潰瘍などの患者) [本剤の投与により嘔気、嘔吐が発現することがあるため、アセトアミノフェンによる肝毒性が発現する危険性が、上部胃腸管系出血の危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。]
- 重要な基本的注意
 - 必要に応じて、本剤投与の前に、催吐、胃洗浄、活性炭投与等を考慮すること。なお、患者が意識障害の場合あるいは咽頭反射が抑制されている場合は、これらの処置の前に気道の確保と誤嚥防止を目的として、気管内チューブ(カフ付きが望ましい)を挿管する等の処置を行うこと。
 - 活性炭を投与した場合は、1時間以上経過してから本剤を投与すること。活性炭を反復投与する場合は、本剤と2時間毎に交互に投与すること。[活性炭は*in vitro*で本剤を吸着することが確認されていることから、本剤の効力を減弱させる可能性がある。]
 - 本剤を希釈して投与すると嘔吐の悪化傾向を最小限に抑えることができる。なお、希釈はソフトドリンクで行う方が望ましい。
 - 本剤を通常の使用量より多く投与すると、嘔吐を促進し、そのため期待する薬効が得られないことがある。
 - 本剤は、アセトアミノフェンの単回過剰摂取によって発症した急性の中毒には有効であるが、治療量以上を複数回投与して生じた中毒で、特に初回の過量摂取から24~48時間以上経過している場合、有効性は期待できないことが多い。
 - 肝機能障害患者では、健康成人と比較して本剤の血中濃度が高くなることが報告されている。
 - 本剤の使用後も、肝機能、腎機能、血糖、電解質等の臨床検査を必要に応じて行い、経過に注意すること。
 - 本剤投与にも関わらず肝障害が重症化する場合は、血液ろ過透析等、劇症肝不全に準じた強力な肝補助療法が必要となる。必要に応じて、早めに治療可能な施設に移送すること。
- 副作用
使用成績調査での総症例96例中13例(13.54%)に副作用が認められた。
主な副作用は、嘔気4件(4.17%)、嘔吐3件(3.13%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、舌の腫脹、紅斑、血管浮腫等の異常が認められた場合には、必要に応じ投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	発疹(ときには発熱を伴う)、蕁麻疹等のアレルギー症状	
消化器		嘔気、嘔吐
その他	スルフヘモグロビン血症	

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(肝機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人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。

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(参考)

(1) アセトアミノフェン中毒で、アセチルシステイン投与期間に胎児を出産した妊婦4例についてアセチルシステインの胎盤通過性が検討されており、アセチルシステインは生存胎児の臍帯血中及び死亡胎児の心臓血液中存在し、ヒト胎盤を通過することが分かっている。母親は回復し、胎児においてアセチルシステインに関する毒性は認めなかったとの報告がある。

(2) 妊娠ラットにアセチルシステインを経口投与して胎児への移行を調べた結果、胎児中の総アセチルシステイン濃度は母体血漿及び胎盤中の濃度より低く、アセチルシステインの胎児移行は胎盤である程度阻止されていると推測されるとの報告がある。

6. 小児等への投与

成人と同様に、「患者の体重と本剤投与量の対比表」(本添付文書末尾に記載)を参考に投与すること。

【臨床成績】欄(2)の項参照

7. 過量投与

「重要な基本的注意(4)」の項参照

8. 適用上の注意

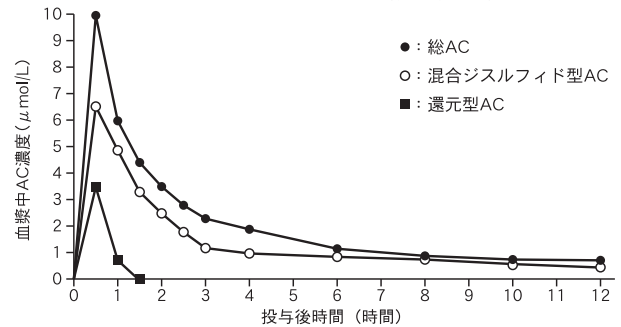
- (1) 投与経路：経口用のみ使用すること。
- (2) 使用後：開栓後の残液及び希釈後の液は保存して服用させないこと(廃棄すること)。

【薬物動態】

(1) 経口投与における血漿中濃度(外国人でのデータ)^{1, 2)}

健康成人6名(男性2名、女性4名)にアセチルシステイン(AC)400mgを空腹時に単回経口投与^{*}した時の血漿中AC濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後30分に還元型AC及び総ACともに最高濃度(C_{max})3.47 μmol/L及び9.95 μmol/Lを示した。その後の消失半減期は総ACでは6.25時間であった。吸収率は還元型ACで4.0%、総ACでは9.1%であった。

図1 AC400mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(健康成人)



また、用量の増加^{*}(200, 600, 1, 200mg)に伴い、還元型ACのC_{max}は増加し、最高濃度到達時間は遅延した。AC600mgを1日2回、5日間反復経口投与^{*}したときの血漿中AC濃度推移は、単回経口投与時と同程度であった。

図2 AC単回経口投与時の血漿中濃度推移(健康成人)

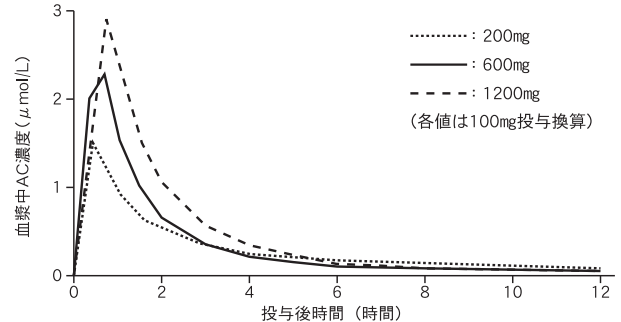
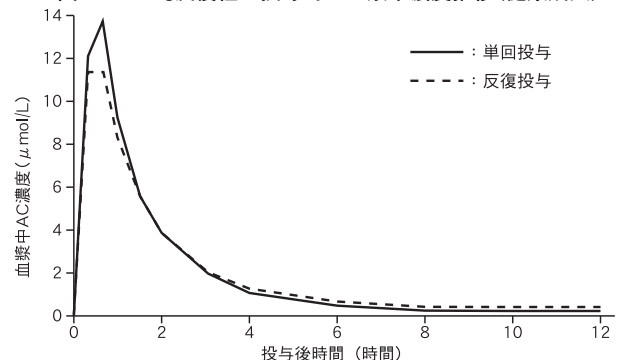


図3 AC600mg反復経口投与時の血漿中濃度推移(健康成人)



※本剤の承認された用法及び用量については、【用法及び用量】の項を参照すること。

(2) 肝障害患者における血漿中濃度(外国人でのデータ)³⁾

慢性肝障害患者(アルコール性、原発性胆汁性、二次性胆管狭窄)9名(男性7名、女性2名)及び健康成人6名(男性4名、女性2名)にアセチルシステイン600mgを単回静脈内投与^{*}した時、血漿中アセチルシステイン濃度は肝障害患者の方が高濃度で推移し、消失半減期は健康成人で2.6時間であったのに対し、肝障害患者では4.9時間と有意に遅延した。この他、肝障害患者では、AUCが有意に高く、全身クリアランスは有意に低かった。

被験者(例数)	T _{1/2} (hr)	AUC(mg・hr/L)	V _{dss} (L)	Cl _{r tot} (L/hr)
健康成人(n=6)	2.6±0.3	93.9±9.6	17.4±2.8	6.5±0.8
肝障害患者(n=9)	4.9±1.7	152.3±50.4	25.5±8.4	4.5±1.9

平均値±標準偏差 T_{1/2}: 消失半減期, AUC: 血漿中濃度曲線下面積, V_{dss}: 分布容積, Cl_{r tot}: 全身クリアランス

※本剤の承認された用法及び用量については、【用法及び用量】の項を参照すること。

(参考)

体内動態(ラット)⁴⁾

ラットに³⁵S-アセチルシステインを200mg/kg単回経口投与したところ、2時間後に³⁵Sは全身に広く分布し、腎臓、肝臓に高濃度に存在していた。肝臓における主な代謝産物は、システイン及びシスチンであり、アセチルシステインやN, N'-ジアセチルシスチンは検出されなかった。このことから、アセチルシステインは、吸収後、肝臓において急速に脱アセチル化されてシステインとなり、以下システインと同様の経路で代謝されるものと考えられる。投与後24時間の³⁵S尿中排泄は投与量の約56%であり、³⁵Sは尿中ではほとんどが無機硫酸塩

として存在していたことから、本薬は肝代謝型薬剤であると考えられる。

【臨床成績】

参考情報：海外臨床成績

- (1) アセトアミノフェン過量摂取後24時間以内で、①血漿中アセトアミノフェン濃度が、アセチルシステイン投与推奨ライン^{注1)}よりも上の患者、あるいは②血漿中アセトアミノフェン濃度が測定されていない場合、推定アセトアミノフェン摂取量が成人で7.5g以上、小児で140mg/kg以上の患者2,540例に対し、アセチルシステインを初回に140mg/kg、その4時間後から70mg/kgを4時間毎に17回、経口あるいは経胃・経十二指腸投与^{注2)}した結果の概要は以下のとおりであった⁵⁾。

- ・アセトアミノフェンの初期の血中濃度がprobable-riskライン^{注1)}よりも上の患者1,462例において、アセチルシステインの投与を開始するまでの時間毎の重症肝障害 (AST又はALTが1,000IU以上) 発現率は下表のとおりで、アセトアミノフェン摂取10時間以内にアセチルシステインの投与を開始すると、投与開始時の血中アセトアミノフェン濃度に関わらず肝障害の予防効果が認められ、投与が遅れるに従って効果は減弱した。

アセチルシステインの投与を開始するまでの時間 (hr)	重症肝障害発現率 (%)	
	probable-risk群 ^{注3)}	high-risk群 ^{注3)}
0-10	6.1 (32/527)	8.3 (17/206)
10-24	26.4 (247/935)	34.4 (199/578)
16-24	—	41.0 (116/283)

- ・アセトアミノフェン過量摂取後アセチルシステインの投与を開始するまでの時間と肝障害との関連について、投与開始までの時間を4時間毎に検討した結果、8時間以内に投与を開始した患者では重症肝障害の発現頻度は低く、投与開始までの時間が長くなるにつれて肝障害の発現頻度が有意に増加することが確認されたが、16～20時間以内群と20～24時間以内群では有意差は認められなかった。なお、8時間以内に投与を開始した患者では、血漿中アセトアミノフェン濃度の増加に伴って肝障害の程度が増大する傾向は認められなかった。
- ・死亡率は0.43% (11/2,540)であり、アセチルシステイン投与推奨ラインよりも上の群では0.54% (11/2,023)、probable-risk群では0.68% (10/1,462)、high-risk群では1.28% (10/784)、また、このhigh-risk群の中でさらにアセトアミノフェン摂取後16時間以降に治療が開始された群では3.18% (9/283)であった。

- (2) 大量のアセトアミノフェンを摂取した可能性のある6歳未満の417例 (生後14日～5歳、男児220例、女児197例)において、アセチルシステインの投与及び肝毒性発現状況は以下のとおりであった⁶⁾。

- ・血漿中アセトアミノフェン濃度がprobable-riskライン^{注1)}よりも上の患者55例中43例、残る362例中59例、計102例にはアセチルシステインが全コース (初回に140mg/kg、その4時間後から70mg/kgを4時間毎に計16回以上) 経口投与された。全コースの投与を受けなかった患者のアセチルシステインの投与回数は0～15回であった。
- ・アセチルシステインが全コース経口投与された患者において、投与期間中に報告された副作用は嘔吐のみで、その発現頻度は散発的であった。
- ・417例中3例に肝毒性反応 (血清ASTが1,000IU以上) が認められた。この3例はいずれも血漿中アセトアミノフェン濃度がアセチルシステイン投与推奨ラインよりも上の患者で、アセトアミノフェン摂取後16時間を過ぎてからアセチルシステインの投与を受けた患者であった。
- ・417例中入院した患者は全て肝異常のない状態で退院し、死亡例はなかった。

注1) 本添付文書末尾のノモグラム参照

注2) 投与後1時間以内に嘔吐した場合は、同量を再投与した。

注3) アセトアミノフェンの初期の血中濃度が、probable-riskラインよりも上の群を「probable-risk群」、同様にhigh-riskラインよりも上の群を「high-risk群」とした。probable-risk群はhigh-risk群の患者を含む。

【薬効薬理】

作用機序^{7, 8)}

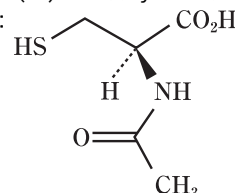
アセトアミノフェンは、経口投与後速やかに消化管から吸収され、尿中における代謝物は、その大部分がグルクロン酸抱合体 (49～54%) と硫酸抱合体 (28～33%) であり、2～3% は代謝されずアセトアミノフェンとして存在する。また、およそ15% はチトクロームP450代謝経路に入り、代謝産物としてN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン (NAPQI) 及び3-ヒドロキシアセトアミノフェンを生じる。アセトアミノフェン中毒における肝障害、腎障害は、NAPQIが引き起こすとされている。NAPQIはグルタチオン抱合反応によって代謝され、メルカプツール酸として尿中に排泄されるが、アセトアミノフェンの大量服用によってNAPQIが過剰産生されると、グルタチオンが枯渇するとされている。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。

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アセチルシステイン (Acetylcysteine) [JAN]

化学名：(2R)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid

構造式：



分子式：C₅H₉NO₃S

分子量：163.19

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：107～111℃

【包装】

20mL×10

【主要文献】

- 1) Olsson, B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 34, 77, 1988.
- 2) Borgström, L. et al. : Biopharm. Drug Dispos., 11, 131, 1990.
- 3) Jones, A. L. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 787, 1997.
- 4) Sheffner, A. L. et al. : Biochem. Pharmacol., 15, 1523, 1966.
- 5) Smilkstein, M. J. et al. : New Engl. J. Med., 24, 1557, 1988.
- 6) Rumack, B. H. : Am. J. Dis. Child., 138, 428, 1984.
- 7) 大谷美奈子 : 日医雑誌, 115(5), 677, 1996.
- 8) Manyike P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 67, 275, 2000.

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あゆみ製薬株式会社

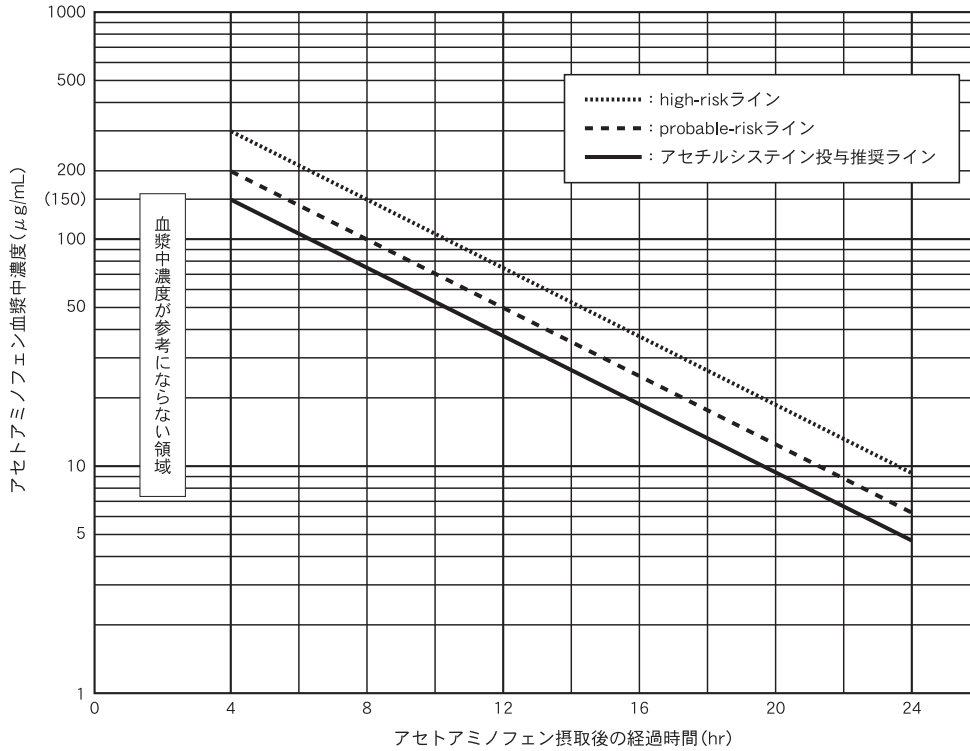
〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL 0120-369-873

<受付時間> 9:00～17:30 (土・日・祝日・当社休日を除く)

●ノモグラム⁵⁾

※本ノモグラムの使用にあたっては、「用法及び用量に関する使用上の注意」欄をよく読むこと。



●患者の体重と本剤投与量の対比表

1.体重20kg以上の患者の場合

下表を参考に、本剤をそのまま、あるいはソフトドリンク(又は水)で希釈して投与する。(希釈後の液は、アセチルシステイン濃度として約5%となる)

患者体重 (kg)	初回投与		継続投与	
	本剤の量 (mL)	希釈液の量 (mL)	本剤の量 (mL)	希釈液の量 (mL)
1 kgあたり	0.8	2.0	0.4	1.0
105-109	88	220	44	110
100-104	84	210	42	105
95-99	80	200	40	100
90-94	76	190	38	95
85-89	72	180	36	90
80-84	68	170	34	85
75-79	64	160	32	80
70-74	60	150	30	75
65-69	56	140	28	70
60-64	52	130	26	65
55-59	48	120	24	60
50-54	44	110	22	55
45-49	40	100	20	50
40-44	36	90	18	45
35-39	32	80	16	40
30-34	28	70	14	35
25-29	24	60	12	30
20-24	20	50	10	25

2.体重20kg未満の患者の場合

下表より本剤の投与量を算出し、そのまま、あるいはソフトドリンク(又は水)で希釈して投与する。(希釈後の液は、アセチルシステイン濃度として約5%となる)

患者体重	初回投与		継続投与	
	本剤の量 (mL)	希釈液の量 (mL)	本剤の量 (mL)	希釈液の量 (mL)
1 kgあたり	0.8	2.0	0.4	1.0

製造販売元

※※  **あゆみ製薬株式会社**
東京都中央区銀座四丁目12番15号