

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

アセトアミノフェン中毒解毒剤

アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」 ACETYL CYSTEINE ORAL SOLUTION 17.6%「AYUMI」

剤形	内用液剤		
製剤の規制区分	なし		
規格・含量	1mL 中に（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%）含有		
一般名	和名：アセチルシステイン（JAN） 洋名：Acetylcysteine（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	2002年4月11日	2015年12月11日 （承継・販売名変更による）	2002年12月3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社		
担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 学術部 電話：0120-369-873 FAX：03-6264-3549 医療関係者向けホームページ http://www.ayumi-pharma.com/med		

本 I F は 2016 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和63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「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にす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の様式】

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② 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。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「I F 記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる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。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	15
4. 分布	16
5. 代謝	16
6. 排泄	16
7. トランスポーターに関する項目	17
8. 透析等による除去率	17
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18

目次

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	22
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 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	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26
X I. 文献	27
1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27
X II. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
X III. 備考	29
その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アセトアミノフェンは一般用医薬品の解熱鎮痛薬や感冒薬の約9割に主薬として含まれており、常用量では副作用も少なく比較的安全な薬剤であるが、大量に服用すると重篤な肝障害、腎障害等を引き起こすことが知られており、欧米諸国では劇症肝炎の原因の一つとなっている。

アセトアミノフェンは10g以上の内服で中毒を起こし、25gが致死量（あるいは中毒量：150mg/kg、致死量：0.2～1g/kg）とされている。

中毒の発生原因としては、自殺企図や過量服用によるものが多い。

欧米では、アセトアミノフェン過量摂取時の解毒剤としてアセチルシステイン製剤が用いられているが、国内においてはその適応を持つ医薬品がないことから、日本救急医学会より厚生省（当時）に、適応外使用されているアセチルシステイン製剤を薬事法上に位置付けられたアセトアミノフェン中毒治療薬として指定するよう要望があり、厚生省（当時）から千寿製薬株式会社による開発依頼がなされた。

千寿製薬株式会社は、平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号 健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、アセチルシステイン内用液17.6%「センジュ」の製造販売承認申請を行い、平成14年4月に承認された。

その後、2010年7月に千寿製薬株式会社から昭和薬品化工株式会社に製造販売承認が承継され、『アセチルシステイン内用液17.6%「ショーワ」』に名称変更した。

その後、2015年1月に昭和薬品化工株式会社からあゆみ製薬株式会社に製造販売承認が承継され、『アセチルシステイン内用液17.6%「あゆみ」』に名称変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

「アセトアミノフェン過量摂取時の解毒」を効能とする日本初のアセチルシステイン内用液である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アセチルシステイン内用液 17.6% 「あゆみ」

(2) 洋名

ACETYLCYSTEINE ORAL SOLUTION 17.6% 「AYUMI」

(3) 名称の由来

本剤の有効成分の一般名である「アセチルシステイン」に、剤形「内用液」、有効成分の濃度「17.6%」及び会社名「あゆみ」を付して『アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」』とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アセチルシステイン（JAN）

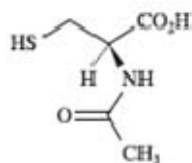
(2) 洋名（命名法）

Acetylcysteine（JAN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₅H₉NO₃S

分子量：163.19

5. 化学名（命名法）

(2*R*)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS登録番号

616-91-1

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⁾

アセチルシステインは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点¹⁾

107～111℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +21.0～+27.0° [2.5g、0.1mol/L リン酸塩緩衝液（pH7.0）、50mL、100mm]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

（日局）アセチルシステインの確認試験による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

（日局）アセチルシステインの確認試験による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：内用液剤

性状：無色、特異なにおいがある。なお、味は塩からく、わずかに苦く、えぐみがある。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

pH：7.0～8.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 mL 中、(日局) アセチルシステイン 176.2mg を含有する。

(アセチルシステインナトリウム塩として 20w/v%)

(2) 添加物

炭酸水素ナトリウム（溶解補助剤）

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性^{2、3、4)}

保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験	40±2℃	ガラスボトル、紙箱入り	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験（呈色反応、沈殿反応、呈色反応）、pH、類縁物質、定量、微生物限度試験（細菌数試験、特定微生物試験）

保存条件		保存形態	保存期間	結果
開封後	15℃	ガラスボトル (キャップ付き)	8 時間	変化なし
	30℃			変化なし

試験項目：性状、pH、類縁物質、製剤均一性試験（定量、残存率、水分蒸発率補正值）、重量変化試験

注：本剤は保存剤を含有していないので、「開栓後の残液は保存して服用させないこと（廃棄すること）」と設定している。

保存条件		保存形態	保存期間	結果
本剤 56mL + 水 140mL 混合液	15℃	ガラスバイアル 密閉状態	4 時間	変化なし
	25℃、60%RH			変化なし
本剤 56mL + コーラ 140mL 混合液	15℃			変化なし
	25℃、60%RH			変化なし
本剤 56mL + オレンジジュース 140mL 混合液	15℃			変化なし
	25℃、60%RH			変化なし

試験項目：性状、pH、類縁物質、残存率

注：本剤は保存剤を含有していないので、「開栓後の残液は保存して服用させないこと（廃棄すること）」と設定している。

5. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

投与時、必要に応じて下記「患者の体重と本剤投与量の対比表」に従い調製する。

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
80-8	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

(2) 溶解後の安定性

「4. 製剤の各種条件下における安定性」参照

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ペンタシアノニトロシル鉄(III) 酸ナトリウムによる呈色反応
- (2) 硝酸銀による沈殿反応
- (3) ヨウ素還元法

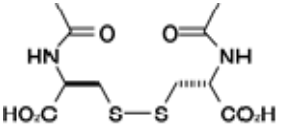
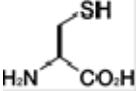
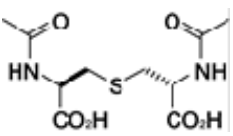
10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法による

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

名称	構造式及び分子量	由来
N,N'-ジアセチルシスチン	 MW = 324.38	分解生成物
L-システイン	 MW = 121.16	分解生成物
N,N'-ジアセチルランチオニン	 MW = 292.31	分解生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アセトアミノフェン過量摂取時の解毒

2. 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。

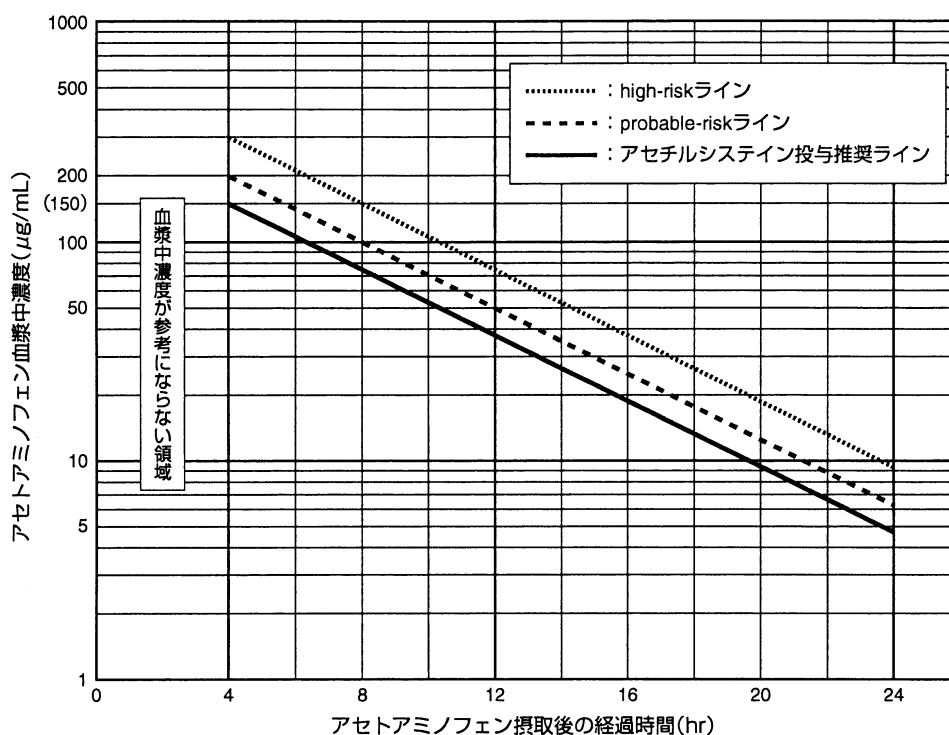
<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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。
- (2) 本剤投与の要否は、以下の全てを参考に決定すること。
 - 1) アセトアミノフェンの血漿中濃度
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。
 - 2) 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。
 - 3) 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
 - ・ブロムワレリル尿素
 - 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
 - ・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」（「IV：製剤に関する項目」「5. 調製法及び溶解後の安定性（1）調製法」）を参考に投与すること。

V. 治療に関する項目

● ノモグラム

※本ノモグラムの使用に当たっては、「用法・用量に関連する使用上の注意」の欄をよく読むこと。



3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

(参考情報：海外臨床成績)⁵⁾

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。

- (1) 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 (GOT) 又は ALT (GPT) 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)

- (2) 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。 * : χ^2 検定 (Yates 補正済) $p < 0.05$

- (3) 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。

注 1) 「2. 用法及び用量」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、「2. 用法及び用量」のノモグラムの 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。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

(参考情報：海外臨床成績)⁶⁾

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。

- ①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。
- ②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。
- ③417 例中 3 例に肝毒性反応 [血清 AST (GOT) 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。
- ④417 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) 「2. 用法及び用量」のノモグラム参照

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

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

L-システイン、グルタチオン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肝臓

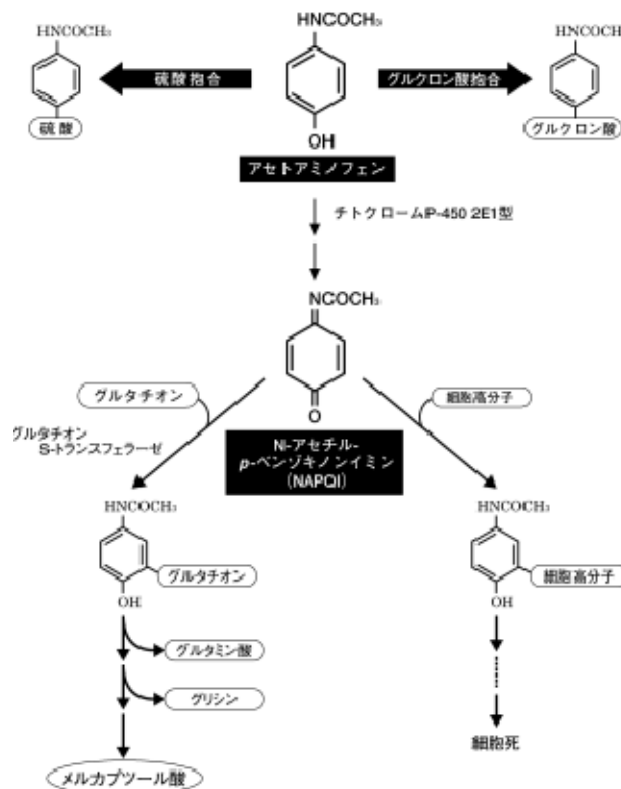
作用機序：アセトアミノフェン中毒の発現メカニズムと解毒^{7~11)}

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いて重要な役割を果たしているのは前者のNAPQIであるといわれており、アセトアミノフェン中毒の小児、あるいはアセトアミノフェン投与のマウスにおいて、NAPQIとタンパクとの結合体が血清中に増加していたとの報告がある。

NAPQIは少量であればグルタチオン抱合反応によってグルタチオン抱合体となり胆汁中に排泄され、さらにいくつかの反応を経て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過量摂取あるいはチトクロームP450の活性化増幅などによってNAPQIが過剰産生されると、グルタチオンが素早く枯渇し、NAPQIが無毒化されずに蓄積する。

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。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 肝障害に対するアセチルシステインの効果

アセトアミノフェン投与マウスの血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT(GPT)]活性に対する効果¹²⁾

雄性SwissICRマウスにアセトアミノフェンを500mg/kg及びアセチルシステインを0~600mg/kgの範囲で経口投与し、投与24時間後に血漿ALT活性を測定した。アセトアミノフェン投与マウスの血漿ALT活性に対するアセチルシステインの効果は下表のとおりであった。

アセチルシステインは用量依存的に血漿ALT活性の上昇を抑制した。

VI. 薬効薬理に関する項目

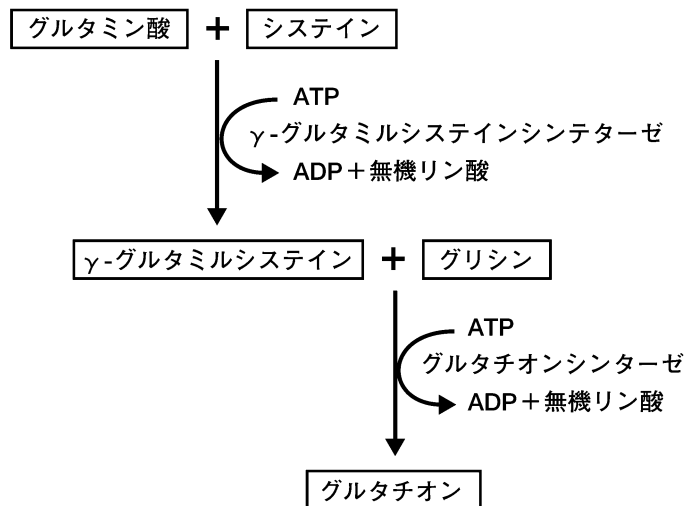
アセチルシステイン投与量 (mg/kg)	動物数	血漿 ALT (U/mL)
0	10	2,237 ± 453
75	10	2,288 ± 316
150	10	727 ± 223
300	10	72 ± 23*
450	8	27 ± 2*
600	7	34 ± 6*

平均値 ± 標準誤差 * : 非投与群に対する Tukey 型多重比較検定 $p < 0.05$

2) グルタチオン産生に対するアセチルシステインの効果

① グルタチオン合成

アセトアミノフェンの代謝産物である N-アセチル-p-ベンゾキノイミン (NAPQI) の排泄に必要であるグルタチオンは、グルタミン酸-システイン-グリシンからなるトリペプチドであり、下図のように合成される。



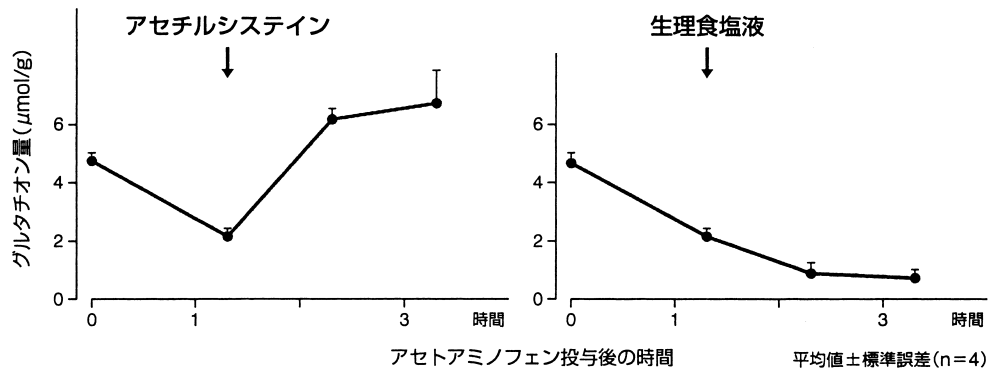
しかしながら、NAPQI のようなグルタチオン抱合を受ける物質が多量であると、システインを含むメルカプツール酸が体外へ排出されることで生体内のシステイン量が減少する上、グルタチオンの合成が追いつかず、グルタチオンの枯渇が生じる。

生体内に取り込まれたアセチルシステインは、脱アセチル化してシステインとなり、γ-グルタミルシステインシンターゼによってグルタミン酸および ATP と反応し、中間体である γ-グルタミルシステインが生成される。さらに γ-グルタミルシステインはグルタチオン合成酵素によってグリシンおよび ATP と反応し、グルタチオンとなり、グルタチオン抱合反応に移行する。

② アセトアミノフェン投与ラットのグルタチオン合成に対する効果¹³⁾

アセトアミノフェン投与ラットの肝組織中のグルタチオン濃度に対するアセチルシステインの効果
 雄性 SD ラットの十二指腸にアセトアミノフェン 1 g/kg を投与し、80 分後にアセチルシステイン 1.2 g/kg あるいは生理食塩液を同様に十二指腸へ投与した。アセトアミノフェン投与前、投与 80、140 及び 200 分後に肝組織中のグルタチオン濃度を測定した。

ラットにアセトアミノフェンを投与すると肝組織中のグルタチオン濃度は減少した。アセトアミノフェン投与 80 分後にアセチルシステインあるいは生理食塩液を投与すると、生理食塩液投与群ではグルタチオンは減少したままであったが、アセチルシステイン投与群ではグルタチオン濃度が増加した。グルタチオン合成速度は生理食塩液投与群で $0.54 \mu\text{mol/hr}$ であったが、アセチルシステイン投与群ではその約 5 倍の $2.69 \mu\text{mol/hr}$ であった。



(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(参考：外国人データ、経口投与、n=10、健康成人)¹⁴⁾

	投与量			
	200mg	600mg	1,200mg	600mg 反復 [*]
t max (min)	28±13	39±19	52±15	41±22

平均値±標準偏差 ※1日2回、5日間投与

注：本剤の承認された用法・用量は、「Ⅴ：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(参考：外国人データ、経口投与、n=10、健康成人)¹⁴⁾

	投与量			
	200mg	600mg	1,200mg	600mg 反復 [*]
C max (μ mol/L) [*]	1.64±0.89	2.67±1.68	2.99±1.20	2.27±1.00

平均値±標準偏差 ※1日2回、5日間投与

注：本剤の承認された用法・用量は、「Ⅴ：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

(参考：外国人データ、経口投与、n=10、健康成人)¹⁴⁾

	投与量			
	200mg	600mg	1,200mg	600mg 反復 [*]
バイオアベイラビリティ (%)	7.6±2.2	8.3±2.5	11.6±2.8	8.3±2.3

平均値±標準偏差 ※1日2回、5日間投与

注：本剤の承認された用法・用量は、「Ⅴ：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照

(4) 消失速度定数(参考：外国人データ、静脈内投与)¹⁵⁾

慢性肝障害患者（アルコール性、原発性胆汁性、二次胆管狭窄）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 を単回投与した。

被験者（例数）	$T_{1/2}$ (hr)
健康成人 (n=6)	2.6±0.3
肝障害患者 (n=9)	4.9±1.7*

平均値±標準偏差 * : Student' s-t 検定 p<0.05

注：本剤の承認された用法・用量は、「V：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照

(5) クリアランス(参考：外国人データ、静脈内投与)¹⁵⁾

慢性肝障害患者（アルコール性、原発性胆汁性、二次胆管狭窄）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 を単回投与した。

被験者（例数）	$Cl_{r_{tot}}$ (L/hr)
健康成人 (n=6)	6.5±0.8
肝障害患者 (n=9)	4.5±1.9*

平均値±標準偏差 * : Student' s-t 検定 p<0.05

注：本剤の承認された用法・用量は、「V：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照

(6) 分布容積(参考：外国人データ、静脈内投与)¹⁵⁾

慢性肝障害患者（アルコール性、原発性胆汁性、二次胆管狭窄）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 を単回投与した。

被験者（例数）	$V_{d_{ss}}$ (L)
健康成人 (n=6)	17.4±2.8
肝障害患者 (n=9)	25.5±8.4

平均値±標準偏差

注：本剤の承認された用法・用量は、「V：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収(参考：外国人データ、静脈内投与)¹⁵⁾

慢性肝障害患者（アルコール性、原発性胆汁性、二次胆管狭窄）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 を単回投与した。

被験者（例数）	AUC (mg・hr/L)
健康成人 (n=6)	93.9±9.6
肝障害患者 (n=9)	152.3±50.4*

平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

注：本剤の承認された用法・用量は、「V：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

「VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

（参考：ラット）¹⁶⁾

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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

「4. 分布」の「⑤その他の組織への移行性」参照

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

アセチルシステインは吸収後、脱アセチル化をうけてシステインとなり、このシステインがグルタチオンの生合成に用いられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「4. 分布」の「⑤その他の組織への移行性」参照

(2) 排泄率

「4. 分布」の「⑤その他の組織への移行性」参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する項目

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 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。
- (2) 本剤投与の要否は、以下の全てを参考に決定すること。
 - 1) アセトアミノフェンの血漿中濃度
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。
 - 2) 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。
 - 3) 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
 - ・ブロムワレリル尿素
 - 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
 - ・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」（「Ⅳ：製剤に関する項目」「5. 調製法及び溶解後の安定性（1）調製法」）を参考に投与すること。

<解説>

- (1) アセチルシステインが、アセトアミノフェン過量摂取後8時間以上経過後に投与が開始されると肝障害の発生率が高くなるため、8時間以内に開始するのが望まれる。しかしながら昏睡の程度と生命に対する予後を指標とすると、24時間までは投与を行ったほうがよいことから記載した。
- (2)
 - 1) ノモグラム（「Ⅴ：治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」参照）は横軸がアセトアミノフェン摂取後の経過時間、縦軸がアセトアミノフェンの血漿中濃度を示している。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（例えば、摂取4時間後に150 μ g/mL以上）にある場合、アセチルシステインの投与が必要になる。アセトアミノフェンは治療量では血漿中濃度が約1～2

時間でピークに達するが、過量摂取時には摂取後4時間まではアセトアミノフェンの血漿中濃度がピークに達していないので、肝障害の発生リスクの予測の参考にはならない。なお、慢性アセトアミノフェン中毒にはこのノモグラムは使用できず、1回の急性過量摂取のみに使用可能である。

- 2) アセトアミノフェンの経口摂取により、成人で肝障害の発現が予想される摂取量はアセトアミノフェンとして7.5gまたは150mg/kg以上であり、また致死量は13~24gであることが報告されている。アセトアミノフェンの血漿中濃度測定に時間がかかる場合、アセトアミノフェンの摂取量が7.5gまたは150mg/kg以上の可能性があれば、予後への影響を考慮して迅速に本剤を投与すべきであることから記載した。
 - 3) ① アセトアミノフェンとエテンザミド、カフェイン類、ブロムワレリル尿素との配合剤による中毒患者では、アセトアミノフェン摂取量が少量にもかかわらず、肝・腎障害が発現し、その原因が各薬剤の相互作用により毒性が増強したものであることが報告されている。エテンザミド、カフェイン類、ブロムワレリル尿素との配合剤による中毒患者に対しては第(2)項の1)、2)の目安以下であっても、投与を考慮すべきであることから記載した。
 - ② チトクロームP450を誘導するカルバマゼピン、イソニアジド、フェニトイン、リファンピシン及びバルビツール酸などの化合物を摂取するとアセトアミノフェンの中間代謝物（肝毒性発現の原因物質）の生成が促進され肝障害が強くと発現するという報告があり、第(2)項の1)、2)の目安以下であっても、前述の併用薬を服用している患者に対しては投与を考慮すべきであることから記載した。
 - ③ アセトアミノフェンは肝臓中のグルタチオンを消費して解毒される。アセトアミノフェン常用者、アルコール常用者、肝疾患のある患者や絶食状態もしくは低栄養状態の患者では肝臓中のグルタチオン貯蔵量が減少しており、アセトアミノフェンが中毒量以下であっても、肝臓中のグルタチオンが枯渇しやすく、肝障害を発現しやすいことが考えられる。このことより前述の患者に対しては第(2)項の1)、2)の目安以下であっても、投与を考慮すべきであることから記載した。
- (3) 患者体重あたりの本剤の投与量ならびにソフトドリンクなどで本剤を希釈する場合の希釈液の量について記載した。

5. 慎重投与内容とその理由

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にのみ投与すること。]

<解説>

アセトアミノフェンの過量摂取時には、時として重篤かつ持続的な嘔気、嘔吐を認めることがある。

アセトアミノフェンの過量摂取患者に対し、本剤の経口投与を行った場合、嘔気、嘔吐が発現することがあり、食道静脈瘤や消化性潰瘍のある患者では上部胃腸管系出血が起こる可能性があるため、慎重な投与が必要であることから記載した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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。
- (2) 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。]
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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。

<解説>

- (1) 海外のアセチルシステイン内用液剤の添付文書において、投与の前に、催吐、胃洗浄、活性炭投与等を必要に応じて行うことが望ましいと記載されている。患者に意識障害や咽頭反射の低下があると、嘔吐物や洗浄液が気管内に入るおそれがあるため、気道の確保と誤嚥の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が必要であることから記載した。
- (2) 活性炭は *in vitro* でアセチルシステインを吸着することが確認されていることから、患者への投与により本剤の効果が減弱する可能性がある。本剤は活性炭投与から1時間以上経過してから投与すること、また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がすすめられていることから記載した。
- (3) 本剤は不快な味・においにより、嘔吐しやすいので、ソフトドリンクで希釈すると、嘔吐の悪化傾向を最小限に抑えることができることから記載した。なお、本剤の希釈には市販の炭酸飲料やジュース等のソフトドリンクを使用することが、海外のアセチルシステイン内用液剤の添付文書に記載されている。
- (4) アセチルシステインを通常の使用量よりも多く投与すると、不快な味・においから嘔吐を引き起こすことがあり、そのため期待する薬効が得られないことから記載した。
- (5) 数回にわたるアセトアミノフェンの過量投与に対するアセチルシステインの有効性を立証できる臨床例はほとんどない。特にアセトアミノフェンの最初の摂取から24～48時間以上経過した場合は有効性を期待できないことから記載した。
- (6) 慢性肝障害患者と健康成人にアセチルシステインを単回静脈内投与し、血漿中アセチルシステイン濃度推移を調べた。その結果、肝障害患者の方が高濃度で推移し、肝障害患者では健康成人と比較して有意に消失半減期が遅延した。また肝障害患者では、AUC（薬物濃度時間曲線下面積）が健康成人と比較して有意に高く、クリアランスは有意に低かったという報告がある。一般的に薬剤の消失半減期が長くAUCが大きくなれば、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、肝機能障害患者への本剤の投与にあたっては十分な注意が必要であることから記載した。
- (7) 海外のアセチルシステイン内用液剤の添付文書において、使用後も必要に応じて肝機能、腎機能、血糖、電解質等の臨床検査を行うことが記載されている。本剤の使用後も経過をみるうえで必要に応じて臨床検査を行うこと。
- (8) 肝障害が重症化することにより肝不全や腎不全になる可能性があり、その対処方法として記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

<解説>

アセチルシステインの経口投与により舌の腫脹、紅斑、血管浮腫等のアナフィラキシー様症状が認められた症例の報告がある。これらの症状等の異常が認められた際は、必要に応じ投与の中止と適切な処置が必要であることから記載した。

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療用医薬品医療機器総合機構ホームページ）参照
<http://www.pmda.go.jp/>

(3) 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	

<解説>

アセトアミノフェン過量投与の治療にアセチルシステインを経口投与すると、全身性蕁麻疹が起こることがある（頻度不明）。特に大量のアセチルシステインを経口投与しなければならない場合、嘔気、嘔吐、その他の胃腸障害が発現し、発疹（時に発熱を伴う）が起こることがある（頻度不明）。また、使用成績調査での総症例 96 例中の主な副作用として、嘔気 4 件（4.17%）、嘔吐 3 件（3.13%）が認められた。これらの症状が認められた際は、必要に応じ投与の中止と適切な処置が必要であることから記載した。

スルフヘモグロビン血症が発現することがある（頻度不明）。本症状（血液中のスルフヘモグロビン濃度が高いと臨床症状としてチアノーゼがみられる）が認められた際は、必要に応じた投与の中止と適切な処置が必要であることから記載した。

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療用医薬品医療機器総合機構ホームページ）参照
<http://www.pmda.go.jp/>

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「(3) その他の副作用」参照

9. 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。

<解説>

高齢者は肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、本剤の投与にあたっては十分な注意が必要であることから記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 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。〕

<解説>

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。妊婦・授乳婦等に用いられる可能性があるため記載した。

<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に存在し、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。

11. 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」（「Ⅳ：製剤に関する項目」の「5. 調製法及び溶解後の安定性（1）調製法」）を参考に投与すること。

〔Ⅴ：治療に関する項目〕の「3. 臨床成績 ⑤検証的試験（4）患者・病態別試験」の項参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

〔「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の(4)」の項参照]

14. 適用上の注意

投与経路：経口用により使用すること。

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）。

<解説>

本剤は内用液ですので、経口以外の投与方法で使用しないこと。

本剤は保存剤を含有しておらず、二次汚染のおそれがあるため、開栓後の残液及び希釈後の液は保存して服用させず、廃棄すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

* 「使用上の注意」は改訂されることがありますので、最新添付文書も併せてご覧ください。

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験¹⁷⁾

アセチルシステインの一般薬理試験として、自発運動、中枢神経系、呼吸器系、循環器系、自律神経系、平滑筋、消化器系に対する作用及び局所麻酔作用について検討した。その結果、100mg/kgの投与（マウス、皮下）で自発運動の亢進、100及び500mg/kgの投与（マウス、皮下）で疼痛発現時間の短縮、20mg/kgの投与（ネコ、静注）で一過性の血圧上昇、500mg/kgの投与（マウス、皮下）で小腸炭末輸送能の抑制が認められたが、その他の中枢神経系、呼吸器系、循環器系、自律神経系及び平滑筋に対して一般薬理作用上認めるべき影響はほとんどなかった。

(4) 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¹⁸⁾

急性毒性 (LD₅₀, mg/kg)

動物種	投与経路	雄	雌
マウス	静脈内	1,310	1,230
	皮下	4,650	4,670
	経口	8,800	8,800
ラット	静脈内	2,280	2,000
	皮下	4,500	3,970
	経口	5,820	4,600

急性毒性変化としての主な所見は、行動の鎮静化と呼吸数の増加であった。

(2) 反復投与毒性試験^{19、20)}

動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口、8週間	100、200、400、800 (投与開始2週後100→1,600)	1,600 (推定)
	経口、18ヵ月	250、500、1,000	500 (推定)
	経口、3週間	300、600 (肝臓への影響を検討)	300mg/kg/日では肝機能に対し何ら影響を及ぼさなかったが、600mg/kg/日では対照群と比較して肝機能の悪化〔血清AST (GOT)、血清ALT (GPT)、アルカリホスファターゼ上昇〕と肝組織障害 (円形細胞の浸潤、肝門路の繊維化及び増殖を伴う細胞膨張性肝門拡張)が認められた。
イヌ	経口、8週間	80、160、320	320 (推定)
	静注、90日	100、200、400	400 (推定)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び一般生殖能試験²¹⁾

ラット（雄）にアセチルシステインを 250、500、1,000mg/kg/日の投与量で交配前 15 週間と交配期間終了まで反復経口投与した結果、500mg/kg/日以上では受胎率の低下が認められた。

2) 催奇形性試験¹⁹⁾

ウサギにアセチルシステインを 500mg/kg/日の投与量で妊娠 6～16 日目まで反復経口投与した結果、対照群と比較して平均胎児体重及び子宮内生存率に差は認められず、骨格異常も認められなかったことから、500mg/kg/日では催奇形性を誘発しないことが示唆された。

3) 周産期及び授乳期投与試験²¹⁾

ラットにアセチルシステインを 250、500、1,000mg/kg/日の投与量で妊娠 15 日目から分娩後 21 日目まで反復経口投与した結果、いずれの投与群も異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

〈遺伝毒性〉²²⁾

復帰突然変異試験及び Rec-assay 試験では、いずれも陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」 該当しない

有効成分：アセチルシステイン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

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）。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照。

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

20mL×10

7. 容器の材質

無色透明のガラスボトル（20mL）

包装材料		材質
容器本体		ガラス
キャップ	内	ブチルゴム
	外	ポリプロピレン
シュリンクラベル		ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ムコフィリン吸入液 20%（サンノーバ＝エーザイ）

アセチルシステイン Na 塩注入・吸入用液 20W/V%（あゆみ）

同効薬：

該当なし

9. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」	2002年4月11日	21400AMZ00471000

(旧販売名) アセチルシステイン内用液 17.6%「ショーワ」(経過措置期間終了日: 2016年9月30日)
製造販売承認年月日: 2002年4月11日、承認番号: 21400AMZ00471000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」	2015年12月11日 (承継・販売名変更による)

(旧販売名) アセチルシステイン内用液 17.6%「ショーワ」(経過措置期間終了日: 2016年9月30日)
薬価基準収載年月日: 2010年7月1日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果: 2009年6月19日

14. 再審査期間

6年(2002年4月11日~2008年4月10日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」	114959303	3929006S1049	621495903

(旧販売名) アセチルシステイン内用液 17.6%「ショーワ」(経過措置期間終了日: 2016年9月30日)
HOT(9桁)番号: 114959302、厚生労働省薬価基準収載医薬品コード: 3929006S1030、レセプト電算コード: 621495902

17. 保険給付上の注意

なし。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書（廣川書店） C-112～120（2012）
- 2) あゆみ製薬㈱社内資料：アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」の安定性試験
- 3) あゆみ製薬㈱社内資料：アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」の開封後の安定性試験
- 4) あゆみ製薬㈱社内資料：アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」の希釈液の安定性試験
- 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, 677, (1996)
- 8) Mitchell, J. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 16, 676, (1974)
- 9) Manyike, P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 67, 275, (2000)
- 10) Webster, P. A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 36, 397, (1996)
- 11) Pumford, N. R. et al. : Biochem. Pharmacol. 40, 573, (1990)
- 12) Wong, B. K. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 55, 397, (1987)
- 13) Lauterburg, B. H. et al. : J. Clin. Invest. 71, 980, (1983)
- 14) Borgström, L. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 11, 131, (1990)
- 15) Jones, A. L. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 11, 787, (1997)
- 16) Sheffner, A. L. et al. : Biochem. Pharmacol. 15, 1523, (1966) (一部改変)
- 17) あゆみ製薬㈱社内資料：アセチルシステインの一般薬理試験
- 18) あゆみ製薬㈱社内資料：アセチルシステインの急性毒性試験
- 19) Johnston, R. E. et al. : Semin. Oncol. 10, Suppl. 1, 17, (1983)
- 20) Badawy, A. H. et al. : Journal of the Egyptian Society of Parasitology 19 (2), 563, (1989)
- 21) Bonanomi, L. et al. : Eur. J. Respir. Dis. 61 (Suppl. 111), 45, (1980)
- 22) あゆみ製薬㈱社内資料：アセチルシステインの遺伝毒性試験

2. その他の参考文献

なし

X II . 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

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



2016年3月
(D-16AYM)