

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2013に準拠して作成

総合感冒剤

トワチーム配合顆粒

TOWATHIEM COMBINATION GRANULES

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	劇薬（分包品を除く）
規格・含量	1g中 サリチルアミド270mg含有 日局 アセトアミノフェン150mg含有 日局 無水カフェイン60mg含有 プロメタジンメチレンジサリチル酸塩13.5mg含有
一般名	和名：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(JAN) 洋名：Salicylamide、Acetaminophen、Anhydrous Caffeine、 Promethazine Methylenedisalicylate(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：2009年 6月 26日 薬価基準収載年月日：2009年 9月 25日 販売開始年月日：1994年 7月 8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本IFは2021年2月改訂(第21版、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項等)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情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 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、IF と略す)の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF)が原則となった。この変更にあわせて、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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<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-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

[IF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。
- ②IF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「IF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。

[IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIF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。

[IFの発行]

- ①「IF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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF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IFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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

IF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。IF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、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	29
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	29
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	30
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	33
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	33
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	13. 過量投与	34
3. 有効成分の確認試験法	7	14. 適用上の注意	34
4. 有効成分の定量法	8	15. その他の注意	34
IV. 製剤に関する項目	9	16. その他	34
1. 剤形	9	IX. 非臨床試験に関する項目	35
2. 製剤の組成	9	1. 薬理試験	35
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	2. 毒性試験	35
4. 製剤の各種条件下における安定性	10	X. 管理的事項に関する項目	36
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	1. 規制区分	36
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14	2. 有効期間又は使用期限	36
7. 溶出性	16	3. 貯法・保存条件	36
8. 生物学的試験法	21	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	21	5. 承認条件等	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	21	6. 包装	37
11. 力価	21	7. 容器の材質	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	21	8. 同一成分・同効薬	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	21	9. 国際誕生年月日	37
14. その他	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
V. 治療に関する項目	22	11. 薬価基準収載年月日	37
1. 効能・効果	22	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	37
2. 用法・用量	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
3. 臨床成績	22	14. 再審査期間	38
VI. 薬効薬理に関する項目	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24	16. 各種コード	38
2. 薬理作用	24	17. 保険給付上の注意	38
VII. 薬物動態に関する項目	25	XI. 文 献	39
1. 血中濃度の推移・測定法	25	1. 引用文献	39
2. 薬物速度論的パラメータ	26	2. その他の参考文献	39
3. 吸収	27	XII. 参考資料	39
4. 分布	27	1. 主な外国での発売状況	39
5. 代謝	27	2. 海外における臨床支援情報	39
6. 排泄	28	XIII. 備 考	39
7. トランスポーターに関する情報	28	その他の関連資料	39
8. 透析等による除去率	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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は感冒剤であり、本邦では 1962 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、トワチーム顆粒の開発を企画し、薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1994 年 3 月に承認を取得、1994 年 7 月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2009 年 9 月にトワチーム配合顆粒と販売名の変更を行い、現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：トワチーム配合顆粒は、感冒もしくは上気道炎に伴う鼻汁、鼻閉、咽・喉頭痛、頭痛、関節痛、筋肉痛、発熱の症状の改善及び緩和に対して、通常、成人には 1 回 1g を 1 日 4 回経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、チアノーゼ、食欲不振、胸やけ、胃痛、悪心・嘔吐、口渇、消化管出血、眠気、めまい、けん怠感、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、過呼吸、代謝性アシドーシス、尿閉等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。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、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、間質性肺炎、好酸球性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、間質性腎炎、急性腎障害、横紋筋融解症、緑内障があらわれることがある。喘息発作を誘発することがある。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。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トワチーム配合顆粒

(2) 洋名

TOWATHIEM COMBINATION GRANULES

(3) 名称の由来

トワ(東和)+チーム〔組み合わせ(配合による)〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

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)

(2) 洋名(命名法)

Salicylamide(JAN)

Acetaminophen(JAN)

Anhydrous Caffeine(JAN)

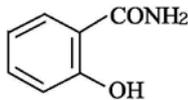
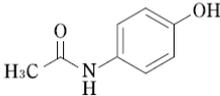
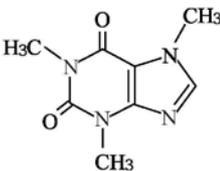
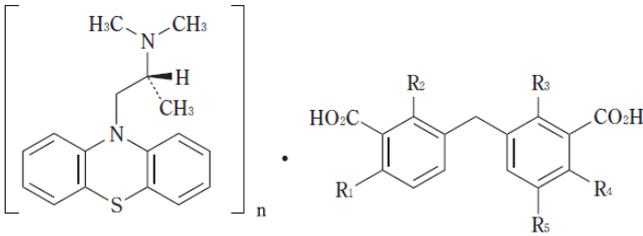
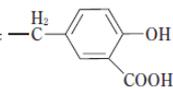
Promethazine Methylendisalicylate(JAN)

(3) ステム

サリチルアミド

sal- : 鎮痛性抗炎症剤

3. 構造式又は示性式

有効成分	構造式
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	 <p>*1 : n = 2, R₁, R₄ = OH, R₂, R₃, R₅ = H *2 : n = 2, R₁, R₃ = OH, R₂, R₄, R₅ = H *3 : n = 3, R₁, R₄ = H, R₂, R₃ = OH, R₅ = </p>

4. 分子式及び分子量

有効成分	分子式	分子量
サリチルアミド	C ₇ H ₇ NO ₂	137.14
アセトアミノフェン	C ₈ H ₉ NO ₂	151.16
無水カフェイン	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	194.19
プロメタジンメチレンジ サリチル酸塩	*1 : C ₃₄ H ₄₀ N ₄ S ₂ · C ₁₅ H ₁₂ O ₆ *2 : C ₃₄ H ₄₀ N ₄ S ₂ · C ₁₅ H ₁₂ O ₆ *3 : C ₅₁ H ₆₀ N ₆ S ₃ · C ₂₃ H ₁₈ O ₉	*1 : 857.09 *2 : 857.09 *3 : 1291.64

5. 化学名(命名法)

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

該当しない

7. CAS登録番号

有効成分	CAS登録番号
サリチルアミド	65-45-2
アセトアミノフェン	103-90-2
無水カフェイン	58-08-2
プロメタジンメチレンジ サリチル酸塩	60-87-7(プロメタジン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分	性 状
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。
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。
無水カフェイン	白色の結晶又は結晶性の粉末である。
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

サリチルアミド

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
ジメチルホルムアミド	1mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール(95)	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
プロピレングリコール	10mL 以上	30mL 未満	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
水	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
クロロホルム	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

アセトアミノフェン

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
メタノール	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
エタノール(95)	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
水	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	1000mL 以上	10000mL 未満	極めて溶けにくい

水酸化ナトリウム試液にはナトリウム塩となり溶ける。

無水カフェイン

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
クロロホルム	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
水	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
無水酢酸	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
酢酸(100)	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(95)	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
酢酸(100)	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	1000mL 以上	10000mL 未満	極めて溶けにくい
水	10000mL 以上		ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000mL 以上		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

サリチルアミド

融点：139～143℃

アセトアミノフェン

融点：169～172℃

無水カフェイン

融点：235～238℃

(5) 酸塩基解離定数

サリチルアミド

pKa：8.2

アセトアミノフェン

pKa：9.5(フェノール性水酸基)

無水カフェイン

pKa：約 14

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

pKa : 9.1(ピペリジン環)

(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

pH : 本品 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

サリチルアミド

光 : 水及び pH6.8 において、25℃、120 万 lux・hr で変色を認め、それぞれ約 0.3%及び約 1.1% 分解する。

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

水 : 37℃、6 時間で約 2%分解する。

pH1.2 : 6 時間で約 1%分解する。

pH4.0 : 6 時間は安定である。

pH6.8 : 6 時間で約 2%分解する。

光 : 37℃、6 時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法

サリチルアミド

(1) 希塩酸及び希塩化第二鉄試液による呈色反応

(2) 赤色リトマス紙の青変

(3) 紫外可視吸光度測定法

アセトアミノフェン

日局「アセトアミノフェン」の確認試験による

無水カフェイン

日局「無水カフェイン」の確認試験による

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)

4. 有効成分の定量法

サリチルアミド

電位差滴定法

アセトアミノフェン

日局「アセトアミノフェン」の定量法による

無水カフェイン

日局「無水カフェイン」の定量法による

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

0.05 mol/L 過塩素酸による滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別	顆粒剤	
性状	味はやや甘く、わずかに苦味がある白色～帯黄白色の顆粒。1包1gの分包品もある。	
識別コード	包装	TOWATHIEM(分包に表示)

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g 中 サリチルアミド 270mg

日局 アセトアミノフェン 150mg

日局 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 を含有する。

(2) 添加物

使用目的	添加物
賦形剤	白糖、乳糖水和物、トウモロコシデンプン
結合剤	アルファー化デンプン
矯味剤	サッカリン Na 水和物
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

(3) その他

該当資料なし

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

(1) 加速試験¹⁾

包装形態：分包包装しポリプロピレン包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状	形状	白色の顆粒剤	同左
	味	やや甘く、わずかに苦味があった	同左
確認試験		適合	同左
製剤均一性		適合	同左
崩壊時間(分)		0.8~1.3	2.2~2.7
粒度		適合	同左
含量 (%)	サリチルアミド	100.4~101.3	98.8~99.4
	アセト アミノフェン	99.1~100.3	98.3~99.9
	無水カフェイン	99.6~101.3	99.2~100.1
	プロメタジン メチレンジ サリチル酸塩	100.3~102.4	97.9~101.8

包装形態：貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状	形状	白色の顆粒剤	同左
	味	やや甘く、わずかに苦味があった	同左
確認試験		適合	同左
崩壊時間(分)		0.7~1.3	0.8~1.1
粒度		適合	同左
含量 (%)	サリチルアミド	100.4~101.3	99.4~101.9
	アセト アミノフェン	99.1~100.3	98.5~100.6
	無水カフェイン	99.6~101.3	99.6~100.8
	プロメタジン メチレンジ サリチル酸塩	100.3~102.4	98.2~104.1

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、トーワチーム配合顆粒は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 苛酷試験(光安定性試験)²⁾

包装形態：分包包装

試験条件：1000lux で 1 日 8 時間放置、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状	形状	白色の顆粒剤	同左	同左	同左
	味	やや甘く、わずかに苦味があった	同左	同左	同左
粒度試験		適合	同左	同左	同左
確認試験		規格内	同左	同左	同左
崩壊時間(分)		0.7~1.3	0.8~1.1	0.7~1.0	0.8~1.0
含量 (%)	サリチルアミド	100.4~101.3	100.3~101.5	98.3~101.6	100.2~102.6
	アセトアミノフェン	99.1~100.3	98.8~99.7	96.4~99.8	98.8~100.4
	無水カフェイン	99.6~101.3	100.0~100.6	98.2~101.8	99.8~101.2
	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	100.3~102.4	99.1~103.2	97.6~101.1	99.2~102.5

苛酷試験(1000lux、1 日 8 時間放置)の結果、トーワチーム配合顆粒は 6 箇月間安定であった。一方、本製品の配合成分のうち、アセトアミノフェン(日局)及びプロメタジンメチレンジサリチル酸塩(局外規)の貯法は「遮光保存」であり、後者は光によって徐々に着色する性質を有している。

以上のことから、本製品の品質を確保する目的で、X. 4. (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)の項に注意喚起を設定した。

[X. 4. (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)の項を参照]

(3) 長期保存試験³⁾

包装形態：分包包装しポリプロピレン包装した製品

試験条件：室温保存、3ロット(n=1)

試験項目		開始時	3年
性状		白色～帯黄白色の 顆粒剤	同左
崩壊時間(分)		0.6	0.7
含 量 (%)	サリチルアミド	98.0～103.6	99.4～100.2
	アセト アミノフェン	97.6～100.5	98.7～99.7
	無水カフェイン	99.3～103.0	99.3～100.6
	プロメタジン メチレンジ サリチル酸塩	100.7～101.9	96.8～97.2

長期保存試験(室温保存、3年)の結果、トーフチーム配合顆粒は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(4) 無包装状態における安定性⁴⁾

試験項目	外観	含量	溶出性
温度 (40℃、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60万lx・hr)	変化あり (規格外)*	変化なし	変化なし

*：白色→微褐色(30万lx・hr)、淡褐色(60万lx・hr)に変化

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

<参考>評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
変化あり（規格内）	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している

【含量】

変化なし	含量低下が 3%未満
変化あり（規格内）	含量低下が 3%以上で、規格値内
変化あり（規格外）	規格値外

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり	硬度変化が 30%以上

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

【崩壊性】 / 【溶出性】

変化なし	規格値内
変化あり（規格外）	規格値外

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

■目的

トーフチーム配合顆粒と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

トーフチーム配合顆粒と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい、pH 及び定量

(4) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
- 2) におい：においを確認
- 3) pH：日本薬局方に準じ、配合検体の pH を測定
- 4) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

トーフチーム配合顆粒：1 g

服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目		測定時点		
				配合前	配合直後	3時間後
トーフチーム 配合顆粒	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観		試験製剤：白色の顆粒剤	白色の粉剤と微黄白色のゼリーとの混合物	同左
		におい		試験製剤：なし	レモン様のおい	同左
		pH			3.91	3.91
		含量 (%)	アセト	試験製剤：100.0	99.6	99.6
		残存率 (%)	アミノフェン		100.0	100.0
		含量 (%)	無水	試験製剤：99.6	99.3	98.4
		残存率 (%)	カフェイン		100.0	99.1
		含量 (%)	サリチル	試験製剤：100.1	99.5	99.2
		残存率 (%)	アミド		100.0	99.7
		含量 (%)	メチレン	試験製剤：101.4	101.1	101.4
	残存率 (%)	ジサリチル酸 プロメタジン		100.0	100.3	
	おくすり 飲めたね いちご味 (龍角散)	外観		試験製剤：白色の顆粒剤	白色の粉剤と紫みの赤色を帯びたゼリーとの混合物	同左
		におい		試験製剤：なし	イチゴ様のおい	同左
		pH			3.91	3.95
		含量 (%)	アセト	試験製剤：100.0	97.8	100.0
		残存率 (%)	アミノフェン		100.0	102.2
		含量 (%)	無水	試験製剤：99.6	97.4	99.1
		残存率 (%)	カフェイン		100.0	101.7
		含量 (%)	サリチル	試験製剤：100.1	97.6	100.1
		残存率 (%)	アミド		100.0	102.6
		含量 (%)	メチレン	試験製剤：101.4	101.5	101.8
	残存率 (%)	ジサリチル酸 プロメタジン		100.0	100.3	
	おくすり 飲めたね チョコレート味 (龍角散)	外観		試験製剤：白色の顆粒剤	白色の粉剤と濃褐色のゼリーとの混合物	同左
		におい		試験製剤：なし	チョコレート様のおい	同左
		pH			6.51	6.50
		含量 (%)	アセト	試験製剤：100.0	98.0	99.8
		残存率 (%)	アミノフェン		100.0	101.8
含量 (%)		無水	試験製剤：99.6	97.4	99.4	
残存率 (%)		カフェイン		100.0	102.1	
含量 (%)		サリチル	試験製剤：100.1	97.8	100.0	
残存率 (%)		アミド		100.0	102.2	
含量 (%)		メチレン	試験製剤：101.4	97.7	98.3	
残存率 (%)	ジサリチル酸 プロメタジン		100.0	100.6		

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法⁵⁾

トーフチーム配合顆粒は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたサリチルアミド 270mg/g・アセトアミノフェン 150mg/g・無水カフェイン 60mg/g・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 13.5mg/g 顆粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：崩壊試験法第 1 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：サリチルアミド；15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

アセトアミノフェン；15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

無水カフェイン；15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩；15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

[出典：日本薬局方外医薬品規格第 3 部]

(2) 品質再評価⁶⁾

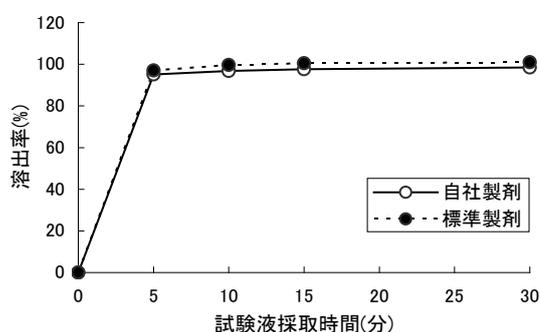
トーフチーム配合顆粒の溶出試験

トーフチーム配合顆粒につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第23次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

名称	販売名	トーフチーム配合顆粒		
	有効成分名	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		
剤形	剤形	顆粒剤	含量	270mg/g・150mg/g・60mg/g・13.5mg/g
	回転数	50rpm		
溶出試験条件	界面活性剤	なし		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液 ② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) ③ pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) ④ 水 : 日本薬局方精製水		

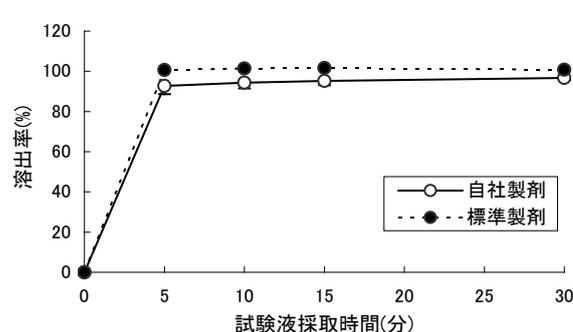
サリチルアミド

① pH1.2



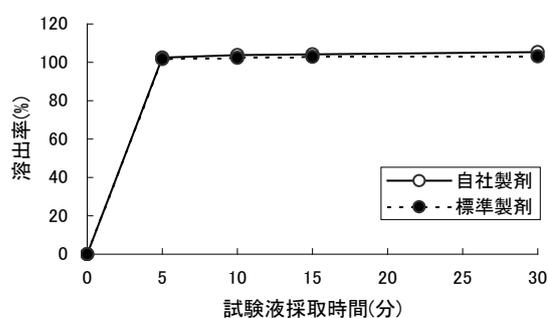
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	95.1	96.8	97.6	98.5
標準製剤	0	97.1	99.7	100.5	101.0

② pH4.0



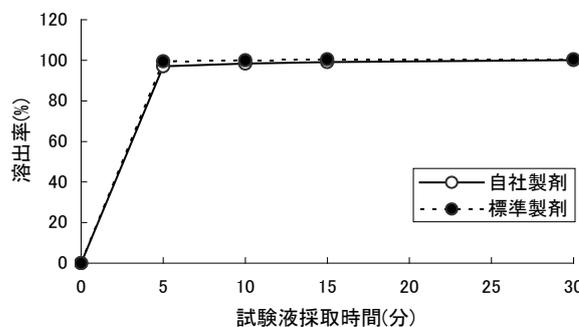
pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	92.7	94.4	95.2	96.7
標準製剤	0	100.6	101.4	101.7	100.7

③ pH6.8



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	102.5	103.7	104.2	105.3
標準製剤	0	101.7	102.4	102.9	103.1

④ 水

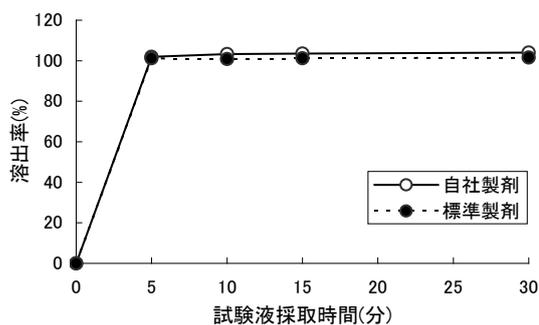


水	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	97.1	98.4	99.2	100.2
標準製剤	0	99.5	100.0	100.5	100.5

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

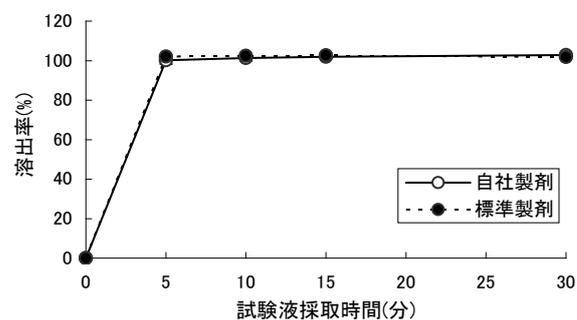
アセトアミノフェン

① pH1.2



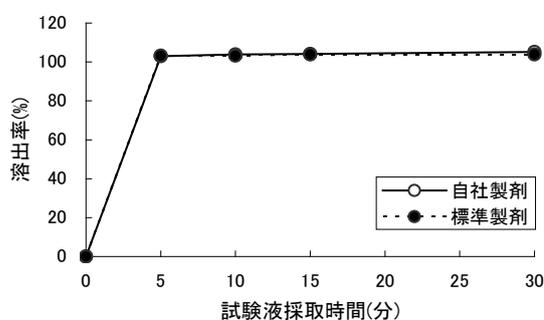
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	102.0	103.3	103.5	104.0
標準製剤	0	101.2	100.9	101.2	101.6

② pH4.0



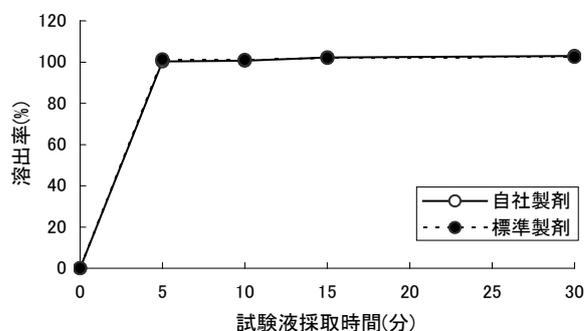
pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	100.3	101.4	102.0	102.9
標準製剤	0	102.1	102.5	102.8	101.8

③ pH6.8



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	102.9	103.9	104.1	105.1
標準製剤	0	103.2	103.2	103.8	103.9

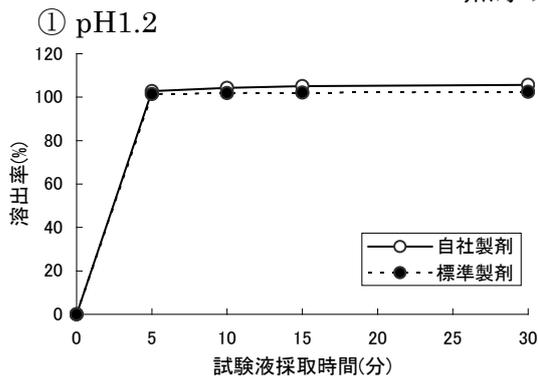
④ 水



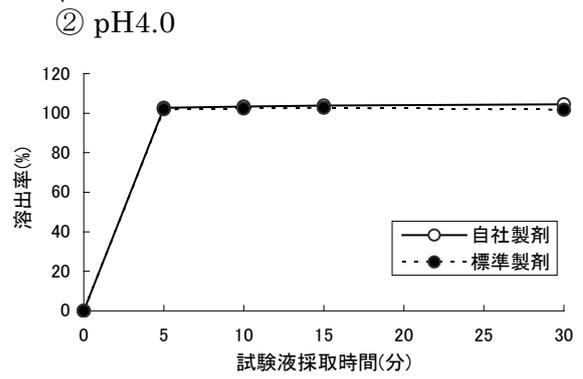
水	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	100.3	100.6	102.3	103.0
標準製剤	0	101.3	101.1	102.1	102.5

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

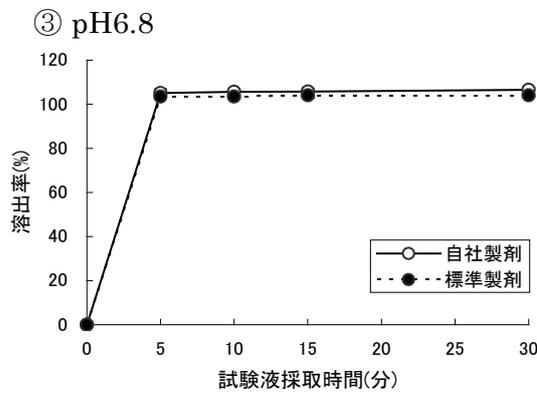
無水カフェイン



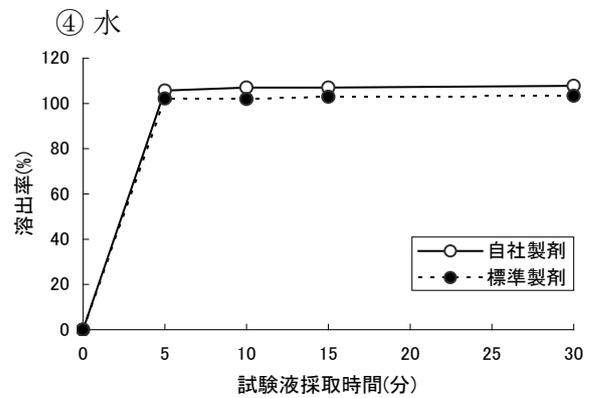
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	102.8	104.3	105.1	105.7
標準製剤	0	101.4	101.8	102.1	102.4



pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	102.7	103.4	103.9	104.4
標準製剤	0	102.0	102.4	102.7	101.8



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	105.1	105.7	105.8	106.6
標準製剤	0	103.5	103.5	104.1	104.1

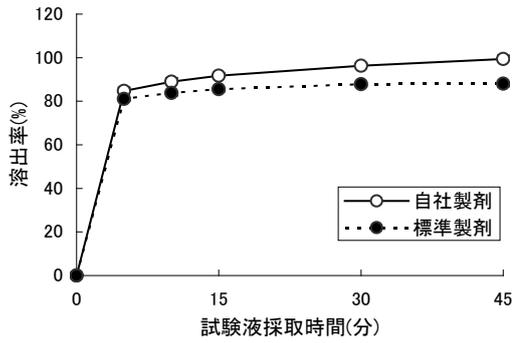


水	0分	5分	10分	15分	30分
自社製剤	0	105.6	107.1	107.0	107.8
標準製剤	0	102.1	101.9	102.9	103.3

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

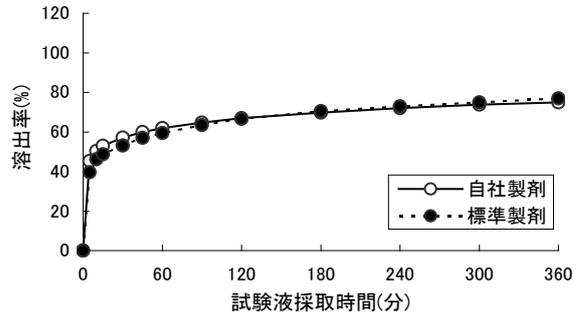
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

① pH1.2



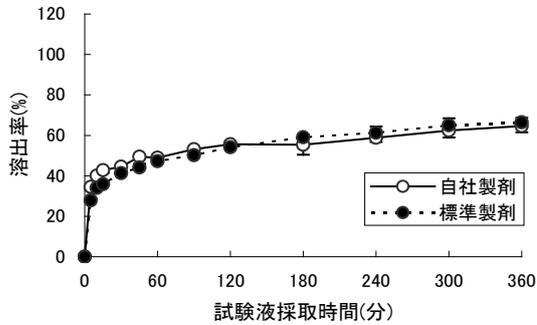
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分	45分
自社製剤	0	84.8	89.0	91.7	96.3	99.3
標準製剤	0	81.1	83.8	85.5	87.9	88.1

② pH4.0



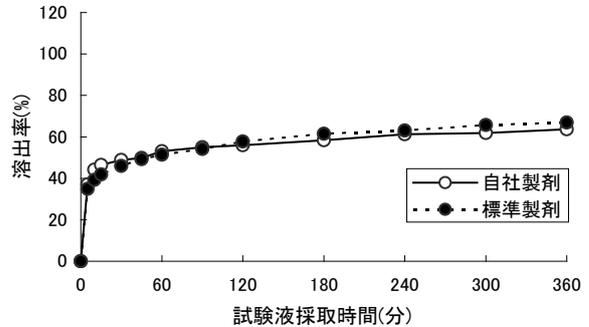
pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
自社製剤	0	45.3	50.3	53.1	57.1	60.0	61.9	64.8	67.0	69.8	72.0	73.9	74.9
標準製剤	0	39.6	46.2	48.7	53.2	57.1	59.4	63.4	66.6	70.6	72.9	74.9	77.0

③ pH6.8



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
自社製剤	0	34.5	40.1	42.8	44.6	49.5	49.0	53.2	55.7	55.4	58.8	62.4	64.6
標準製剤	0	27.9	34.0	35.9	41.3	44.2	47.2	50.3	54.2	59.1	61.3	65.0	66.4

④ 水



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
自社製剤	0	37.0	44.2	46.5	48.9	49.9	53.1	55.0	56.0	58.4	61.3	61.9	63.7
標準製剤	0	34.9	39.3	41.9	46.0	49.2	51.5	54.2	57.8	61.6	63.1	65.7	67.0

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

サリチルアミド

- (1) pH8.0 のリン酸塩緩衝液下の塩酸 *N,N*-ジメチル-*p*-フェニレンジアミン溶液及びフェリシアン化カリウム溶液による呈色反応
- (2) ガスクロマトグラフィー

アセトアミノフェン

- (1) フェノール溶液による呈色反応
- (2) ガスクロマトグラフィー

無水カフェイン

- (1) タンニン酸試液による沈殿反応
- (2) ガスクロマトグラフィー

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

- (1) 硫酸による呈色反応
- (2) ガスクロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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・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. 用法・用量

通常、成人には1回1 g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。

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当しない

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

サリチルアミド

サリチル酸誘導体

アセトアミノフェン

フェナセチン等のアミノフェノール系薬剤

無水カフェイン

キサンチン誘導体

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

プロメタジン塩酸塩等のフェノチアジン系薬剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アセトアミノフェン⁷⁾

解熱鎮痛薬。シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をたかめることによると推定される。

無水カフェイン(カフェイン水和物)⁸⁾

中枢作用としては、大脳皮質を中心とした興奮作用、末梢作用としては、心筋収縮力増強作用、血管拡張作用、平滑筋弛緩作用、利尿作用などを現す。細胞レベルでの作用機序としては、筋小胞体からのCa²⁺遊離作用、ホスホジエステラーゼ阻害作用、アデノシンA₁受容体遮断作用などを示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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⁹⁾

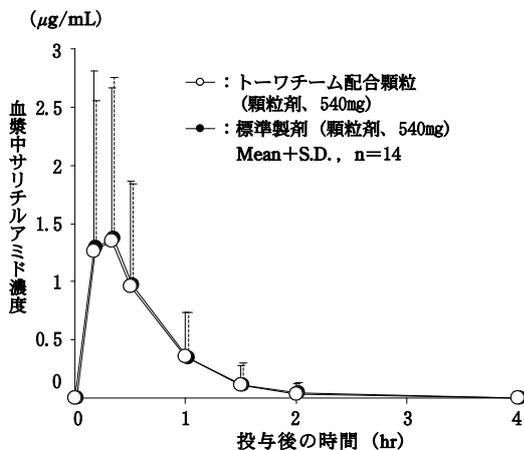
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

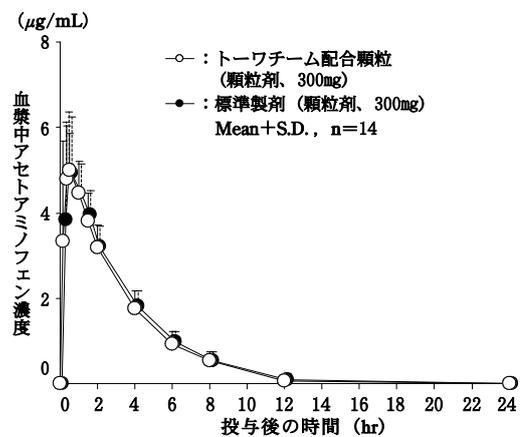
1. 生物学的同等性試験⁹⁾

トーフチーム配合顆粒と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2g(サリチルアミドとして 540mg、アセトアミノフェンとして 300mg、無水カフェインとして 120mg 及びプロメタジンメチレンジサリチル酸塩として 27mg)健康成人男子(n=14)に絶食単回経口投与してそれぞれの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、Cmax)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(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号に基づく)。

1) サリチルアミド



2) アセトアミノフェン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トーフチーム 配合顆粒 (顆粒剤、540mg)	1.03± 1.10	1.61± 1.52	0.27± 0.10	0.45± 0.39
標準製剤 (顆粒剤、540mg)	1.05± 1.09	1.61± 1.43	0.29± 0.12	0.39± 0.22

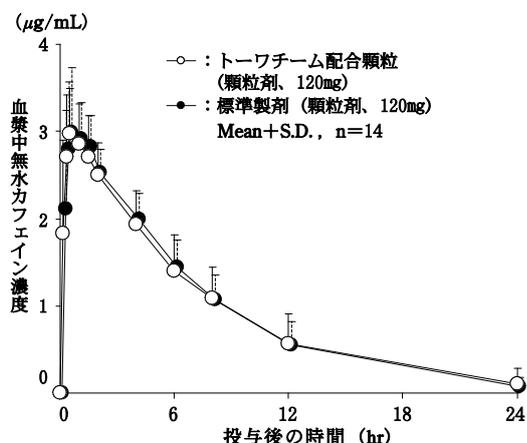
(Mean±S.D., n=14)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トーフチーム 配合顆粒 (顆粒剤、300mg)	18.47± 4.66	5.41± 1.24	0.44± 0.27	2.34± 0.37
標準製剤 (顆粒剤、300mg)	19.19± 4.25	5.61± 1.21	0.51± 0.39	2.40± 0.37

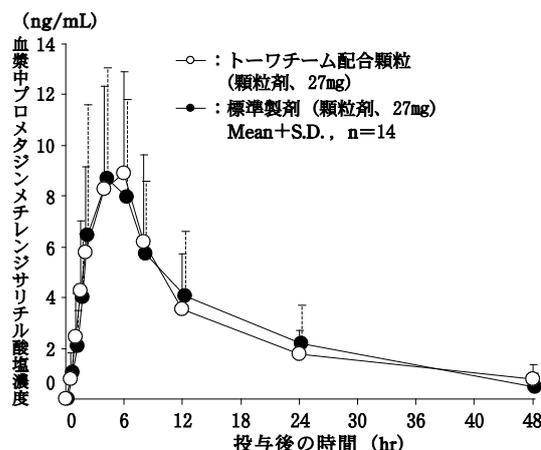
(Mean±S.D., n=14)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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) 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



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
トーワチム 配合顆粒 (顆粒剤、120mg)	22.72 ± 7.27	3.13 ± 0.60	0.65 ± 0.43	4.95 ± 1.92
標準製剤 (顆粒剤、120mg)	22.81 ± 5.35	3.27 ± 0.53	0.65 ± 0.43	4.57 ± 1.00

(Mean ± S.D., n=14)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
トーワチム 配合顆粒 (顆粒剤、27mg)	133.79 ± 56.05	10.33 ± 4.51	4.71 ± 1.27	14.71 ± 5.19
標準製剤 (顆粒剤、27mg)	139.19 ± 72.98	9.87 ± 4.19	4.57 ± 1.83	15.98 ± 10.26

(Mean ± S.D., n=14)

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。

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

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. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1) 2) 3)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 4)を参照

(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

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

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

【警告】

- 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) 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。（「過量投与」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 7) 2歳未満の乳幼児（「小児等への投与」の項参照）
- 8) 重篤な肝障害のある患者 [本剤中のアセトアミノフェンにより肝障害が悪化するおそれがある。]

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 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) 肝障害、腎障害のある患者 [本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害、腎障害を悪化させるおそれがある。]
- 3) 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。]

- 4) 気管支喘息のある患者 [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。]
 5) アルコール多量常飲者 [肝障害があらわれやすくなる。 (「相互作用」の項参照)]
 6) 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 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ので、本剤を **15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に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。
 [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(GOT)・ALT(GPT)・LDH・CK(CPK)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。]
- 2) 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**。

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

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	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	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	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-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
降圧剤	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。
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	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。	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- (1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- (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：このような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

- し、適切な処置を行うこと。
- (3) **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**：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し、適切な処置を行うこと。
- (4) **喘息発作の誘発**：喘息発作を誘発することがある。
- (5) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (6) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) **乳児突然死症候群(SIDS)、乳児睡眠時無呼吸発作**：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。
- (8) **間質性腎炎、急性腎障害**：間質性腎炎、急性腎障害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し、適切な処置を行うこと。
- (9) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。
- (10) **緑内障**：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。

(3) その他の副作用

その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、浮腫、鼻炎様症状、結膜炎
血液	チアノーゼ、顆粒球減少 ^{注1)} 、血小板減少 ^{注1)} 、貧血 ^{注1)}
消化器	食欲不振、胸やけ、胃痛、悪心・嘔吐、口渇、消化管出血
精神神経系	眠気、めまい、けん怠感、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 ^{注2)} 、代謝性アシドーシス ^{注2)} 、尿閉、発汗、咳嗽、振戦

注1) 症状(異常)が認められた場合には投与を中止すること。
注2) 減量又は投与を中止すること。(血中濃度が著しく上昇していることが考えられる)

(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

添付文書より抜粋

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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

重大な副作用(頻度不明)

- (1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 ^{注1)}	発疹、浮腫、鼻炎様症状、結膜炎

注1) 症状(異常)が認められた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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、適宜羊水量を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。また、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があらわれたとの報告がある。]
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 授乳婦には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。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

- 1) 2歳未満の乳幼児には投与しないこと。[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死的な呼吸抑制が起こったとの報告がある。]
- 2) 2歳以上の幼児、小児に対しては、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。[小児等に対する安全性は確立していない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

- 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、全身けん怠感等）が起こったとの報告がある。
- 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。
- 3) 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。

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

その他の注意

- 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。
- 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 1.5～27 kg、服用期間 4～30 年）していた人が多いとの報告がある。
また、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。
- 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。
- 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。
- 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。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

VIII. 15. その他の注意の項 2)を参照 (がん原性)

[アセトアミノフェンの類似化合物(フェナセチン)による]

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬(分包品を除く)

有効成分：

サリチルアミド

該当しない

アセトアミノフェン

劇薬

無水カフェイン

劇薬

劇薬：2.5%以下を含有する顆粒剤は除かれる。

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

(3) 調剤時の留意点について

注意

光により着色することがあるので注意すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
分包	1g×800包
バラ包装	1kg

7. 容器の材質

包装形態	材質
分包	分包 : セロファン・ポリエチレンラミネート
バラ包装	袋 : アルミ・ポリエチレン・ナイロンラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : PL 配合顆粒、幼児用 PL 配合顆粒

同効薬 : クロルフェニラミンマレイン酸塩・サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン配合剤

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	承認番号	備考
1994年 3月 15日	(06AM)0912	
2009年 6月 26日	22100AMX01078000	販売名変更による

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日	備考
1994年 7月 8日	
2009年 9月 25日	販売名変更による

12. 効能・効果追加、用法・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：該当しない

品質再評価結果公表年月日：2005年1月20日

品質再評価結果：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

薬効再評価結果公表年月日：2014年4月7日

薬効再評価結果：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14. 再審査期間

該当しない

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。

ただし、Ⅷ. 15. その他の注意の項 1) 2) 5) に注意喚起の記載がある。

16. 各種コード

HOT 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
101608601	1180107D1123	620160801

17. 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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：苛酷試験(光安定性試験)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験
- 7) 第十六改正日本薬局方解説書，C-116～C-120，廣川書店（2011）
- 8) 第十六改正日本薬局方解説書，C-1083～C-1089，廣川書店（2011）
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度

2. その他の参考文献

該当資料なし

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

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号