

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

感冒剤
ピーエイ配合錠
P A TABLETS

剤形	素錠	
製剤の規制区分	—	
規格・含量	成分	1錠中
	サリチルアミド	135mg
	アセトアミノフェン	75mg
	無水カフェイン	30mg
一般名	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	6.75mg
	和名：サリチルアミド(JAN)	
	洋名：Salicylamide(JAN)	
	和名：アセトアミノフェン(JAN)	
	洋名：Acetaminophen(JAN)	
和名：無水カフェイン(JAN)		
洋名：Anhydrous Caffeine(JAN)		
和名：プロメタジンメチレンジサリチル酸塩(JAN)		
洋名：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
	発売年月日	2009年9月25日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部  0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 医療関係者向けホームページ https://www.zenseiyakuhin.co.jp	

本IFは2023年1月改訂（第11版）の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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.info.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。

平成 20 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。

- ② IF 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]

- ① IF 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 IF 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必ずと限界がある。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、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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	11
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連のある化合物又は	
2. 一般名	2	化合物群	14
3. 構造式又は示性式	3	2. 薬理作用	14
4. 分子式及び分子量	4		
5. 化学名（命名法）	4	VII. 薬物動態に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 血中濃度の推移・測定法	15
7. CAS 登録番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	18
		3. 吸収	18
III. 有効成分に関する項目		4. 分布	19
1. 物理化学的性質	5	5. 代謝	19
2. 有効成分の各種条件下における		6. 排泄	20
安定性	6	7. トランスポーターに関する情報	20
3. 有効成分の確認試験法	6	8. 透析等による除去率	20
4. 有効成分の定量法	6		
IV. 製剤に関する項目		VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 剤形	7	1. 警告内容とその理由	21
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する		を含む）	21
注意	8	3. 効能又は効果に関連する使用上	
4. 製剤の各種条件下における安定		の注意とその理由	22
性	8	4. 用法及び用量に関連する使用上	
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	の注意とその理由	22
6. 他剤との配合変化（物理化学的		5. 慎重投与内容とその理由	22
変化）	8	6. 重要な基本的注意とその理由及	
7. 溶出性	8	び処置方法	23
8. 生物学的試験法	9	7. 相互作用	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	8. 副作用	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	9. 高齢者への投与	28
11. 力価	10	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	11. 小児等への投与	29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
容器に関する情報	10	13. 過量投与	29
14. その他	10	14. 適用上の注意	30
		15. その他の注意	30
		16. その他	30

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34
X I . 文 献	
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III . 備考	
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) PL 配合顆粒と同一有効成分を含有する錠剤である。
- (2) サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩を配合する非ピリン系感冒剤である。
- (3) 苦味をマスキングした服用しやすい錠剤である。
- (4) 用量調節が簡便にできる。
- (5) 感冒・上気道炎に伴う鼻汁、鼻閉、咽・喉頭痛、頭痛、関節痛、筋肉痛、発熱に対して高い有用性が認められている。
- (6) 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。

かぜ症候群を対象とした臨床試験において副作用発現率は3.6% (2例/56例) ※で、いずれも眠気であった。(承認時)

※ 除外症例4例を除いて解析した結果

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、喘息発作の誘発、間質性肺炎、好酸球性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、乳児突然死症候群 (SIDS)、乳児睡眠時無呼吸発作、間質性腎炎、急性腎障害、横紋筋融解症、緑内障があらわれることがある。

<参考>

『Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目「8. 副作用 (2)」』

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピーエイ配合錠

(2) 洋名

PA TABLETS

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

和名	洋名
サリチルアミド (JAN)	Salicylamide (JAN)
アセトアミノフェン (JAN)	Acetaminophen (JAN)
無水カフェイン (JAN)	Anhydrous Caffeine (JAN)
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (JAN) *	Promethazine Methylenedisalicylate (JAN)

※プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は次のメチレンジサリチル酸の誘導体塩の混合物である。

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

(2) 洋名 (命名法)

上記 (1) 項参照

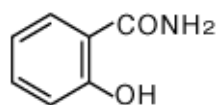
(3) ステム (stem)

Salicylamide	Sal : サリチル酸誘導体
--------------	----------------

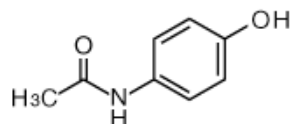
II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

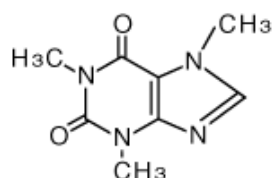
(1) サリチルアミド :



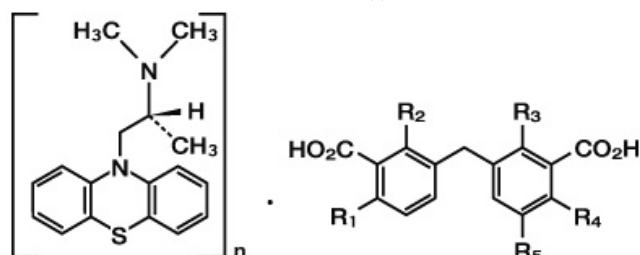
(2) アセトアミノフェン :



(3) 無水カフェイン :



(4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 :



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

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

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

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

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

$n=3$, $R_1, R_4=H$, $R_2, R_3=OH$, $R_5=-H_2C-$

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

成分名	分子式	分子量
サリチルアミド	$C_7H_7NO_2$	137.14
アセトアミノフェン	$C_8H_9NO_2$	151.16
無水カフェイン	$C_8H_{10}N_4O_2$	194.19
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩※ ※メチレンジサリチル酸の誘導体塩の混合物である。	① $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ② $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$ ③ $C_{51}H_{60}N_6S_3 \cdot C_{23}H_{18}O_9$	857.09 857.09 1291.64

5. 化学名 (命名法)

成分名	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※ ※メチレンジサリチル酸の誘導体塩の混合物である。	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

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

7. CAS 登録番号

- (1) サリチルアミド：65-45-2
- (2) アセトアミノフェン：103-90-2
- (3) 無水カフェイン：58-08-2
- (4) プロメタジン：60-87-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

(2) 溶解性

- 1) SAD : *N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水又はクロロホルムに溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- 2) AAP : メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- 3) CAF : クロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくい。
- 4) PMZ : 酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点

- 1) SAD : 139~143°C
- 2) AAP : 169~172°C
- 3) CAF : 235~238°C
- 4) PMZ : 約 211°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

- 1) SAD : pK_a : 8.9
- 2) AAP : pK_a : 9.5 (フェノール性水酸基)
- 3) CAF : pK_a : 0.8
- 4) PMZ : pK_a : 9.1 (フェノチアジン環)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

CAF：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

PMZ は光によって着色する。

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

3. 有効成分の確認試験法

- 1) SAD： 1) 呈色反応（液：紫色）
2) アルカリ反応（赤リトマス紙を青変）
3) 紫外可視吸光度測定法
- 2) AAP： 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- 3) CAF： 1) タンニン酸の沈殿反応
2) ムヘキシド反応（残留物：黄赤色、液：アンモニア試液滴下で赤紫色、水酸化ナトリウム滴下で無色）
3) 呈色反応（チオ硫酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム滴下で黄色）
- 4) PMZ： 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）

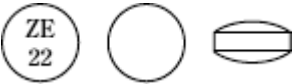
4. 有効成分の定量法

- 1) SAD： 電位差滴定法
- 2) AAP： 紫外可視吸光度測定法
- 3) CAF： 電位差滴定法（指示薬：クリスタルバイオレット試液）
- 4) PMZ： 電位差滴定法（指示薬：ブロモクレゾールグリーン・クリスタルバイオレット試液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

有効成分 (1錠中)	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	135mg 75mg 30mg 6.75mg	
性状・剤形	白色～微黄白色・素錠		
外形			
規格	直径 (mm) 9.0	厚み (mm) 5.0	重量 (mg) 265

(2) 製剤の物性

硬度：平均値 40N 以上

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

平均重量：265mg

判定値：15%以下

(3) 識別コード

識別コード：ZE22

包装識別コード：ZE22/PA

(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

有効成分 (1錠中)	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	135mg 75mg 30mg 6.75mg
---------------	--	---------------------------------

(2) 添加物

乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム

IV. 製剤に関する項目

(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²⁾

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃(±1℃)、 60%RH(±5%RH)	PTP包装* (最終包装製品)	5年間	いずれの項目も 規格内であった。
		バラ包装* (最終包装製品)		いずれの項目も 規格内であった。

* 試験項目：性状、溶出性、定量法

5. 調整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)

該当資料なし

7. 溶出性

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

●溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH 1.2(崩壊試験法の第1液)

試験液量：900 mL

測定法：液体クロマトグラフィー(測定波長：250nm)

結果：本剤は以下の規格に適合した。³⁾

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

IV. 製剤に関する項目

(2) 品質再評価による4液性における溶出挙動

●溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験法第2法(パドル法)

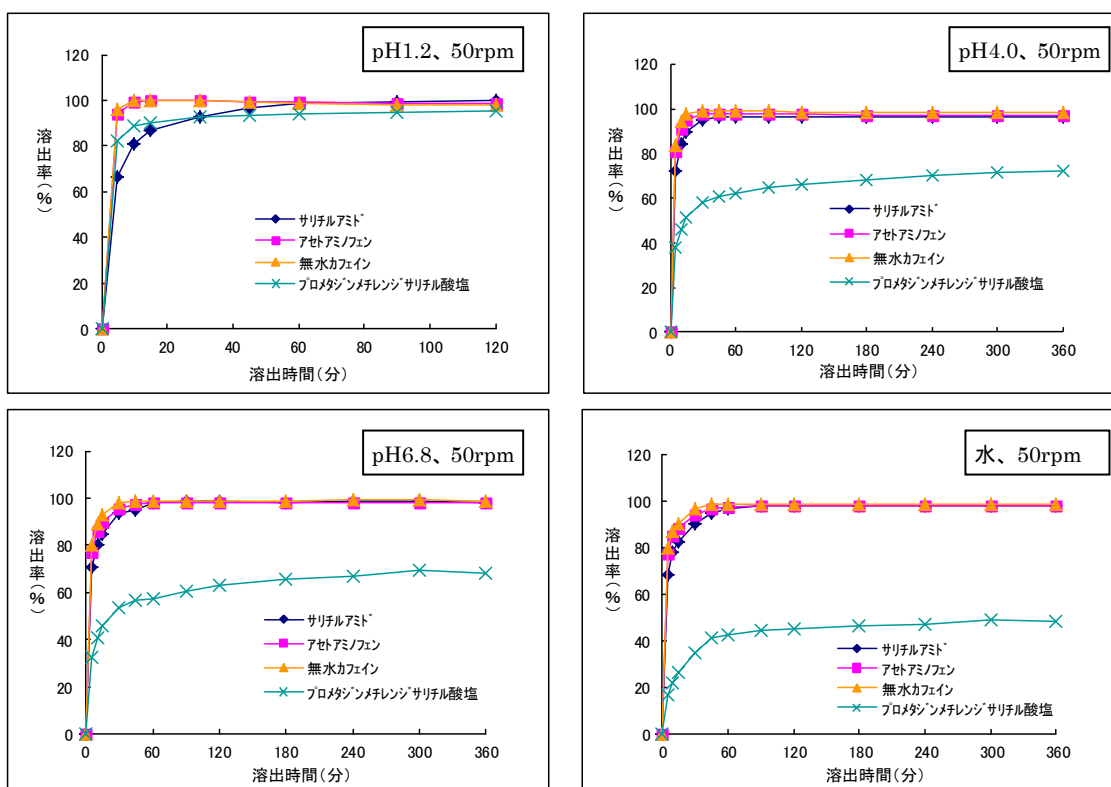
試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8、水

試験液量：900 mL

測定法：液体クロマトグラフィー(測定波長：250nm)

結果：溶出挙動は図1~4に示す通りであった。4)



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

- (1) SAD：呈色反応(クロロホルム層：青色)
- (2) AAP：呈色反応(液：紫色)
- (3) CAF：呈色反応(残留物：黄赤色、液：アンモニア試液滴下で赤紫色、水酸化ナトリウム滴下で無色)
- (4) PMZ：呈色反応(液：紅色→濃赤色、熱すると褐色を経て赤紫色)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

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. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

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

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. 用法及び用量

通常、成人には1回2錠を1日4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

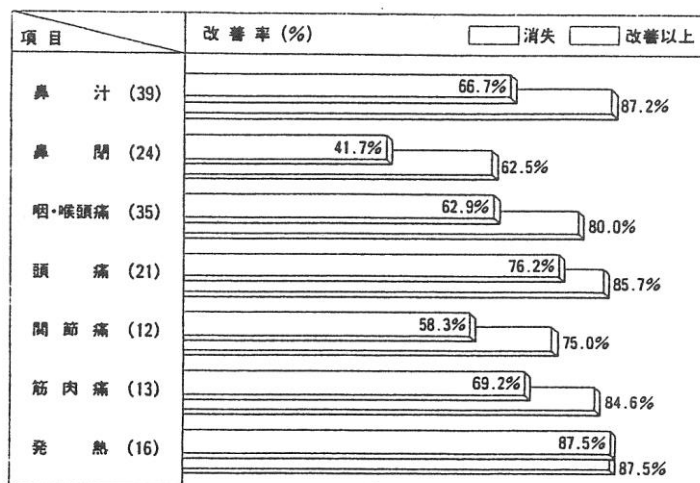
該当しない

(2) 臨床効果

かぜ症候群（感冒、上気道炎等）と診断された60症例について、ピーエイ配合錠を1回2錠1日4回経口投与した時の臨床試験成績は次のとおりであった。^{5,6)}

1) 症状別改善度

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



症状別改善度

2) 全般改善度

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

V. 治療に関する項目

全般改善度

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

3) 副作用

除外症例 4 例を除く安全性評価症例 56 例中、副作用が発現したのは 2 例 (3.6%) で、いずれの症状も眠気であった。

副作用発現頻度

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

4) 有用度

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

有用度

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

(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

V. 治療に関する項目

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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

サリチル酸系及びアニリン系の解熱鎮痛消炎剤、カフェイン、フェノチアジン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：主として 1) 炎症部位、2) 視床下部、3) 中枢神経、4) ヒスタミン遊離細胞

作用機序：

- 1) サリチルアミドは、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジンの生合成を抑制することにより鎮痛、抗炎症作用を示す。また、視床下部に作用し解熱作用を示す。
- 2) アセトアミノフェンは、視床下部の体温調節中枢に作用し、異常に上昇した体温を正常値まで低下させる。また、鎮痛作用も有している。
- 3) カフェインは、ホスホジエステラーゼ阻害により、 c -AMPを増やすことにより中枢神経系を興奮させ、疲労感や眠気を消失させる。また、解熱鎮痛薬の作用を増強する。
- 4) プロメタジンは、ヒスタミン受容能と結合して不活性複合体を作ることにより遊離ヒスタミンが組織細胞と結合するのを防ぎ（抗ヒスタミン作用）、鼻閉、鼻汁を改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) サリチルアミドはラット尾部に対する輻射熱刺激法での実験でアスピリンの 7.5 倍、アンチピリンの 2 倍疼痛閾値の上昇を示した。⁷⁾
- 2) アセトアミノフェンは、ウサギで電気ショックによる疼痛閾値の上昇、ラットでフェナセチンと同等の鎮痛作用、また、イヌ、モルモットにおいて解熱作用が認められている。⁸⁾
- 3) カフェインは、大脳皮質で感覚受容能及び精神機能の亢進を来し、疲労感や眠気を除去する。また、脳の血液量を減少して脳脊髄圧を低下することによるかあるいは脳内細動脈に対する作用により頭痛緩解作用を示す⁹⁾。さらに、鎮痛剤に対する補助作用を有する（ヒト）¹⁰⁾。
- 4) プロメタジンは強力な抗ヒスタミン作用（ H_1 -拮抗薬、ジフェンヒドラミンの約 30 倍）を示し、他に抗アナフィラキシーショック作用、抗コリン作用及び抗パーキンソン作用を示す¹¹⁾。

(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

● ヒトにおける単回投与

健康成人男子 (n=12) にピーエイ配合錠 2 錠を絶食単回経口投与した場合の各成分の薬物動態パラメータは、それぞれ次表のとおりであった。

	AUC _(0→24) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
サリチルアミド	10.67±2.76 ^a	5.05±0.71	0.92±0.42	1.13±0.39
アセトアミノフェン	9.38±1.59	2.21±0.36	0.83±0.25	2.38±0.49
無水カフェイン	9.74±2.32	1.89±0.34	0.88±0.53	3.67±1.53
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	23.76±15.44 ^b	2.72±1.57 ^c	3.92±0.51	4.48±1.25

a:AUC_(0→8) b:(ng·hr/mL) c:(ng/mL)
(Mean±S.D., n=12)

各成分の最高血中濃度到達後、前 3 成分は速やかに、後者はやや緩やかに減少し、24 時間後にはいずれの成分も検出限界以下若しくはわずかに検出される程度であった¹²⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

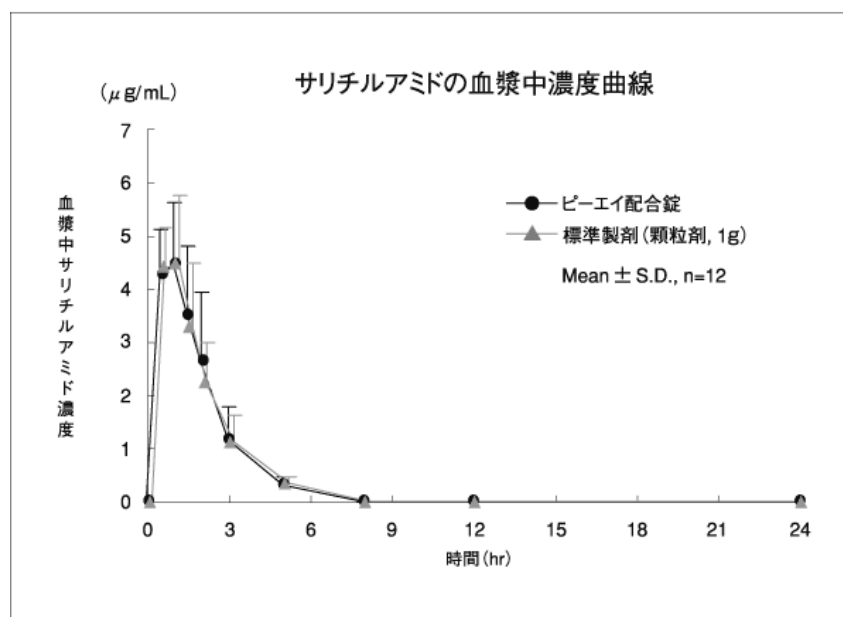
● 生物学的同等性試験

ピーエイ配合錠と標準製剤を、クロスオーバー法によりピーエイ配合錠は 2 錠、標準製剤は 1 g (サリチルアミド 270mg・アセトアミノフェン 150mg・無水カフェイン 60mg・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 13.5mg) 健康成人男子 (n=12) に絶食単回経口投与して各血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、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¹²⁾。

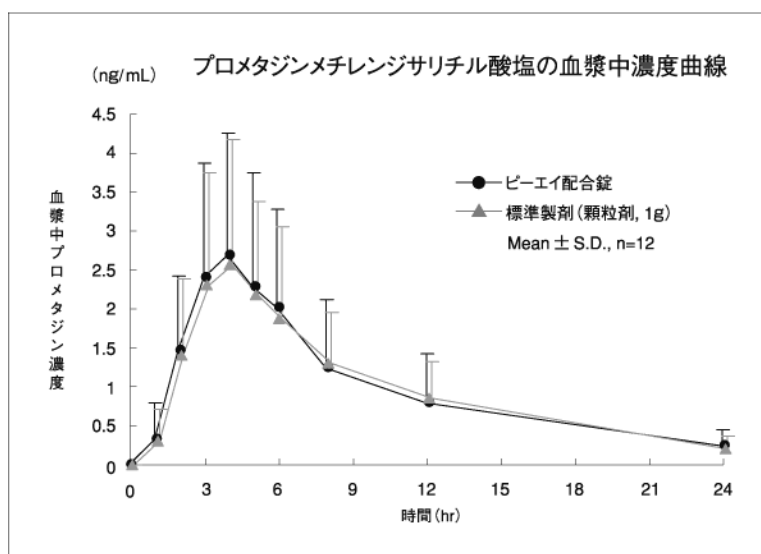
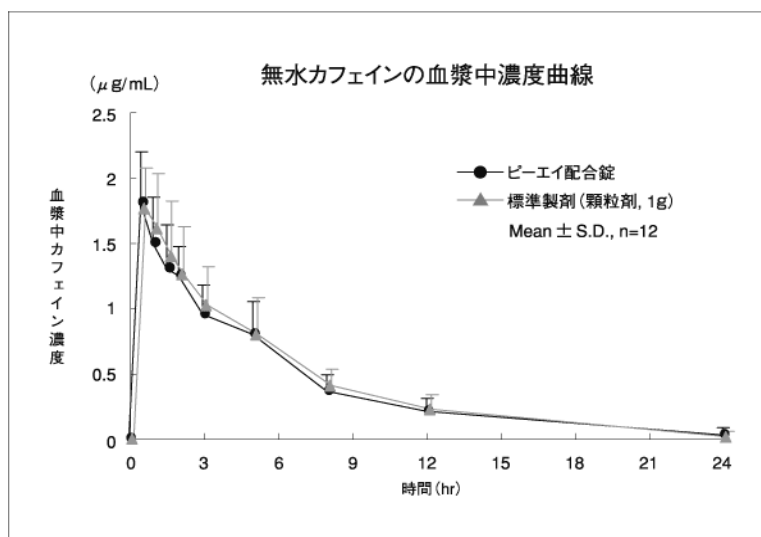
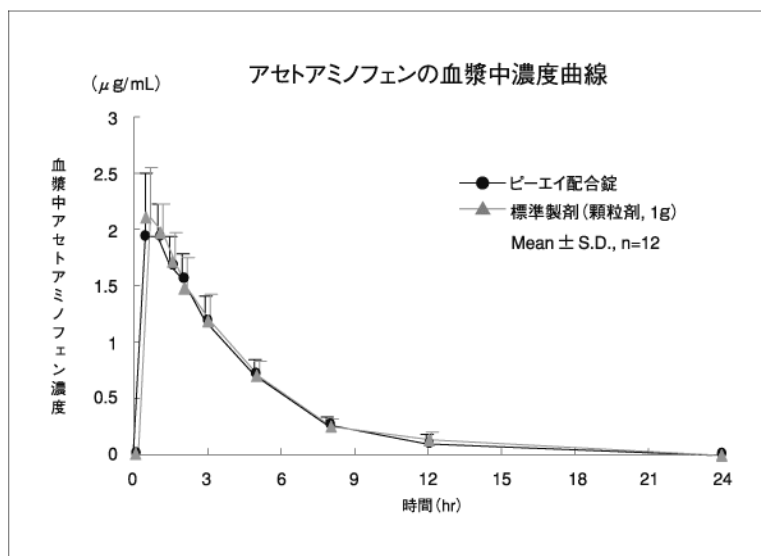
VII. 薬物動態に関する項目

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

a:AUC_(0→8) b:(ng·hr/mL) c:(ng/mL)
(Mean±S.D., n=12)



VII. 薬物動態に関する項目



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。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「7. 相互作用」』の項を参照のこと。

(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

吸収部位：主として消化管

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

通過性あり (CAF、PMZ) 13~16)

(2) 血液-胎盤関門通過性

移行性あり (CAF、PMZ) 13~16)

(3) 乳汁への移行性

移行性あり (CAF、PMZ) 15~17)

(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

肝臓

(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

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、糞便中^{13,14,18)}

(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）

<解説>

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

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きたすおそれがある。〕
- (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。〕

<解説>

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

すると重篤な過敏症をおこす可能性がある。

- (2) サリチル酸誘導体による胃液分泌の亢進、胃粘膜に対する直接的障害、出血作用が考えられる a)。
- (3) サリチルアミドはサリチル酸誘導体なのでアスピリン喘息を誘発することがある a)。
- (4) プロメタジンが中枢神経抑制作用を有し、バルビツール酸誘導体、麻酔剤の併用により中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用持続時間の延長がみられる。昏睡状態を増強するおそれがある a)。
- (5) プロメタジンのもつ抗コリン作用により散瞳し、眼内圧が上昇し症状が悪化するおそれがある a)。なお、「開放隅角緑内障」の患者が眼科用剤を除く抗コリン作用を有する薬剤を服用した場合に急激な眼圧上昇による急性緑内障発作を発症することは基本的にはないと考えられることから、「閉塞隅角緑内障」に限定している b)。
- (6) プロメタジンのもつ抗コリン作用により排尿筋の弛緩と括約筋の収縮がおこり、尿の貯留をきたすおそれがある a)。
- (7) 「11. 小児等への投与」の項参照。

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（現段階では定められていない）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

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) 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。〕
- (2) 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おこすおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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）〕
- (5) 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) 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。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- (1) 肝障害、腎障害のある患者では、本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害、腎障害を悪化させるおそれがある。（「13. 過量投与」の項参照）
- (2) 本剤中のサリチルアミドのプロスタグランジン生合成抑制による血小板凝集抑制により、血小板機能異常をおこすおそれがある。
- (3) アスピリン類似の解熱鎮痛作用を示す薬剤は、すべて発作誘発作用があるといえる。サリチルアミド、アセトアミノフェンは作用が弱いものとされているが、喘息が増悪することも考えられる^{a)}。
- (4) アルコールの連用により、チトクローム P450 2E1 の誘導がおこり、この酵素がアセトアミノフェンの代謝を促進する。このため肝毒性を有するアセトアミノフェンの活性代謝物（*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン）が増加し、肝障害があらわれやすくなると考えられる。
- (5) 肝毒性を有するアセトアミノフェンの活性代謝物（*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン）は、グルタチオンで代謝されることから、グルタチオン欠乏の患者では、肝障害があらわれやすくなると考えられる。
- (6) プロメタジンのもつ抗コリン作用により眼圧が上昇し、開放隅角緑内障の患者でも症状を悪化させるおそれがある。

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。

<解説>

- (1) 本剤の成分サリチルアミドのようなアスピリン以外のサリチル酸系製剤では、ライ症候群の発生とその使用における関連性については必ずしも明らかではないものの、アスピリンと類似の構造を有していることなどから、平成 10 年 12 月 24 日付医薬安第 152 号、厚生省医薬安全局安全対策課課長指示に基づき追記された。
1982 年、米国においてサリチル酸系製剤、特にアスピリンの使用とライ症候群の関連性を疑わせる疫学調査結果が報告された。これを受けて、「使用上の注意」の項にサリチ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ル酸系薬剤とライ症候群との関連性に関する注意事項を記載してきていたが、その後の調査研究や海外での新しい文献、提言等を踏まえて、我が国におけるライ症候群とサリチル酸系薬剤との関係について検討された結果、「我が国においてライ症候群発症とサリチル酸系薬剤の使用との間に疫学的な関連性を結論付けるに至っていないが、1998年7月に発表された米国小児科学会における総合的なレビューも踏まえ、我が国においてもサリチル酸系薬剤の小児への使用のあり方について、改めて一層の注意喚起を行い、所要の措置を講じることが適当と考えられる。」との結論に至った⁹⁾。

- (2) 本剤中の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ため、眠気を催すことがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

(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おこしたとの報告がある。	アルコールによりアセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 さらには、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)をきたし、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

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**（0.1%未満）：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）をお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）**（0.1%未満）、**急性汎発性発疹性膿疱症**（頻度不明）、**剝脱性皮膚炎**（0.1%未満）：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) **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 4) **再生不良性貧血（0.1%未満）、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少**（いずれも頻度不明）：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。
- 5) **喘息発作の誘発**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがある。
- 6) **間質性肺炎（0.1%未満）、好酸球性肺炎**（頻度不明）：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。
- 7) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：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。
- 8) **乳児突然死症候群（SIDS）、乳児睡眠時無呼吸発作**（いずれも頻度不明）：プロメタジン製剤を小児（特に2歳未満）に投与した場合、乳児突然死症候群（SIDS）及び乳児睡眠時無呼吸発作があらわれたとの報告がある。
- 9) **間質性腎炎、急性腎障害**（いずれも頻度不明）：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。
- 10) **横紋筋融解症**（頻度不明）：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。
- 11) **緑内障**（頻度不明）：緑内障発作があらわれることがあるので、視力低下、眼痛等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上 又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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、倦怠 感、頭痛、耳鳴、難聴、 視覚障害、不安感、興 奮、神経過敏、不眠、 痙攣、せん妄		
肝臓			肝機能障害
腎臓			腎障害
循環器		血圧上昇、低血圧、 頻脈	
その他	過呼吸 ^{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

禁忌(次の患者には投与しないこと)〈抜粋〉

- (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〈抜粋〉

- 1) ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：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)をお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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その他の副作用<抜粋>			
種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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

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。

<解説>

一般に高齢者では心臓、肝臓等の生理機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 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おこすことがある。
- (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。〕

<解説>

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) アセトアミノフェンは胎児の動脈管収縮に関する門間の判定基準による評価で、軽度の動脈管収縮作用を有する^{f)}ことから、他のNSAIDs製剤に準じて設定している^{g)}。
- (4) 「VII. 薬物動態に関する項目-4- (3)」参照。

11. 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お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。〕

<解説>

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない（現段階では定められていない）

13. 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、全身倦怠感等)がお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。

<解説>

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

<解説>

平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づきPTP誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

15. 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、血色素異常をお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 1.5～27kg、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

該当資料なし

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）

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

(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

<参考>

サリチル酸製剤（アスピリン等）では、動物実験（ラット）で催奇形作用があらわれたとの報告がある。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10より）

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：一

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

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光保存（光により着色することがあるので注意すること。）、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

光により着色することがあるので遮光保存にする。

(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）

- 1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) 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）との併用はしないよう指導すること。
- 3) 眠気を催すことがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
くすりのしおり：有り
患者向け医薬品ガイド：有り

(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

100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）
1,000錠（バラ）

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP＝ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム、アルミニウム袋、紙箱

バラ＝白色ポリエチレン容器、乾燥剤、ポリエチレンキャップ、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：PL 配合顆粒（シオノギファーマ）

同効薬：非ピリン系感冒剤

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
ピーエイ配合錠	2009年6月26日	22100AMX01182000
ピーエイ錠（旧販売名）	1994年3月13日	20600AMZ00482000

11. 薬価基準収載年月日

	薬価収載年月日	旧販売名
ピーエイ配合錠	2009年9月25日	ピーエイ錠 [*] 1994年7月8日

※2010年6月30日 経過措置期間満了

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

再評価結果公表年月日：2014年4月7日

薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬 価基準収載医 薬品コード(個 別医薬品コー ド)	レセプト電 算コード
PTP 100錠(10錠×10)	1016147010207	1180109F1034	620161401
PTP 1,000錠(10錠×100)	1016147010208		
バラ 1,000錠	1016147010102		

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) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集 No.22, 薬事日報社, 184(2005)
- 2) 全星薬品工業株式会社：安定性試験に関する資料（社内資料）
- 3) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集 No.22, 薬事日報社, 234(2005)
- 4) 全星薬品工業株式会社：溶出試験に関する資料（社内資料）
- 5) 早川謙一 他：新薬と臨床, **41**, 1426(1992)
- 6) 土井邦紘 他：医学と薬学, **27**, 1535(1992)
- 7) Hart, E.R.:J.Pharmacol. Exp. Ther., **89**, 205(1947)
- 8) Ameer, B.&Greenblatt, D.J.:Ann, Int. Med., **87**, 202 (1977)
- 9) 第12改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-799(1991)
- 10) Laska, E. M. et al.:JAMA, **251**, 1711(1984)
- 11) 第14改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-946(2001)
- 12) 全星薬品工業株式会社：生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）
- 13) 加藤隆一監修：医薬品の比較生体内動態 Volume II, 循環器官用薬編 上, 清至書院, 58 (1985)
- 14) Drug facts and comparisons, Facts and Comparisons, Inc. (St. Louis), 230 (1992)
- 15) The Pharmaceutical Codex, 11th ed., The Pharmaceutical Press, 118 (1979)
- 16) 大阪府病院薬剤師会 編：医薬品要覧第5版, 薬業時報社, 1818(1992)
- 17) 菅原和信 他：薬剤の母乳への移行, 南山堂, 182(2008)
- 18) Hansson, E., et al.:Arch. Int. Pharmacodyn., **131**(3-4), 309(1961)

2. その他の参考文献

- a) 梅田悦生 著：常用医薬品の副作用 改訂第2版, 南江堂, 805(1999)
- b) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会：抗コリン作用を有する製剤における禁忌「緑内障」等に係る「使用上の注意」の改訂について, 厚生労働省
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html (参照 2019-7-8)
- c) 厚生省医薬安全局：医薬品等安全性情報 No.151 (1998)
- d) 佐藤孝道 編：実践 妊娠と薬, 薬業時報社, 108(1992)
- e) Stuart, M.J. et al, : N. Engl. J. Med., **307**, 909 (1982)
- f) 門間和夫 他：日本新生児学会雑誌, **20**, 508 (1984)
- g) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報, No.66 (1984)
- h) Starke, P.R. et al: N. Engl. J. Med., **352**, 2653 (2005)
- i) FDA: FDA ALERT [04/2006] , Information for Healthcare Professionals, Promethazine Hydrochloride (2006)
- j) 黒木由美子 他：月刊薬事, **32**, 2612(1990)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売されていない）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【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おこすことがある。
- 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。〕

オーストラリア分類	
アセトアミノフェン	A（2022年5月）※
カフェイン	A（2022年5月）※
プロメタジン	C（2022年5月）※

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

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

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2022/12/21アクセス)
<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし