

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2018（2019年更新版）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液

アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」

ACETYLCYSTEINE 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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2002年4月11日 薬価基準収載年月日：2015年12月11日（承継・販売名変更による） 販売開始年月日：2002年12月3日
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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 TEL：0120-137-413 FAX：0120-431-374 医療関係者向けホームページ https://www.ayumi-pharma.com/medical/

本 I F は 2024 年 3 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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利用者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、製薬企業が提

供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
4. 吸収	20
5. 分布	20
6. 代謝	21
7. 排泄	21
8. トランスポーターに関する情報	21

9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	26
8. 副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
10. 過量投与	27
11. 適用上の注意	27
12. その他の注意	27
VIII. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
IX. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間	30
3. 包装状態での貯法	30
4. 取扱い上の注意	30
5. 患者向け資材	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	30
9. 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	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
11. 再審査期間	31
12. 投薬期間制限に関する情報	31
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	31
X I. 文献	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
X II. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
X III. 備考	36
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. その他の関連資料	36

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	シトクロム P
γ -GTP	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
k _{el}	消失速度定数
LD ₅₀	半数致死量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

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12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」を効能とする国内唯一のアセチルシステイン内用液である。

3. 製品の製剤学的特性

該当なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年3月29日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

I. 概要に関する項目

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない（RMP策定対象外）

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）

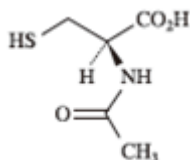
(2) 洋名（命名法）

Acetylcysteine（JAN）

(3) ステム（stem）

-steine：プロムヘキシン系以外の粘液溶解薬

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）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NAC、*N*-アセチル-L-システイン

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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¹⁾。

(2) 溶解性

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¹⁾。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

107～111℃¹⁾

(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

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]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

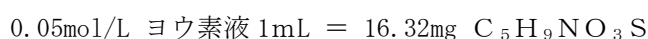
3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法¹⁾：

本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法¹⁾：

本品約 0.2g を精密に量り、共栓付きフラスコに入れ、水 20mL に溶かし、ヨウ化カリウム 4g 及び希塩酸 5mL を加え、更に 0.05mol/L ヨウ素液 25mL を正確に加え、密栓して氷水中に 20 分間暗所に放置した後、過量のヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定 (2.50) する (指示薬：デンプン試液 1mL)。同様の方法で空試験を行う。



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

内用液剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色、特異なおいがある。なお、味は塩からく、わずかに苦く、えぐみがある。

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

pH : 7.0~8.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

販売名	アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」
有効成分	1mL 中、（日局）アセチルシステイン 176.2mg（アセチルシステインナトリウム塩として 20w/v%）を含有する。
添加物	炭酸水素ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

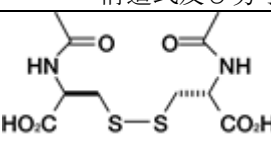
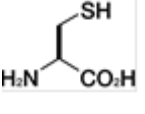
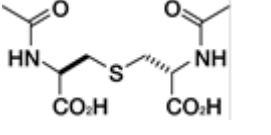
該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 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ン	 MW=292.31	分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験 ²⁾	40°C、75%RH	無色透明のガラス ボトル	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、微生物限度試験、含量

保存条件		保存形態	保存期間	結果
開栓後 ³⁾	15°C ± 2°C	ガラスアンプル 開封	24 時間	変化なし
	30°C ± 2°C			変化なし

試験項目：性状、pH、類縁物質、含量

注：本剤は保存剤を含有していないので、「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）。」と設定している。

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

試験項目：性状、pH、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）。」と設定している。

7. 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
80-84	68	170	34	85
75-79	64	160	32	80
70-74	60	150	30	75
65-69	56	140	28	70
60-64	52	130	26	65
55-59	48	120	24	60
50-54	44	110	22	55
45-49	40	100	20	50
40-44	36	90	18	45
35-39	32	80	16	40
30-34	28	70	14	35
25-29	24	60	12	30
20-24	20	50	10	25

2) 体重 20kg 未満の患者の場合

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

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

(2) 溶解後の安定性

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

20mL×10本 [バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外においてシスチン尿症患者の結石除去にアセチルシステインを長期経口投与し（最大500mg/kg/日、1日4回）、有効であったと報告⁵⁾されており、このときの1日最大経口投与量500mg/kgが以降のアセトアミノフェン急性中毒に対するアセチルシステイン投与量の目安になっているものと考えられている。その後、アセチルシステインの血中濃度を一定に保つことを目的に4時間毎に17回投与という頻回投与が選択され「初回にアセチルシステインとして140mg/kg、次いで、4時間毎にアセチルシステインとして70mg/kgを計17回経口投与する」の用法・用量に従ったpeer review journalに掲載された臨床論文⁶⁾によってその有効性及び安全性が証明されていると判断され、既に市販され広く使用されていた米国における承認用法・用量と同一であることから、申請された用法・用量は妥当とされた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤投与の要否は、以下の全てを参考に決定すること。

7.2.1 アセトアミノフェンの血漿中濃度

本電子添文末尾に記載したノモグラムにおいて、アセトアミノフェンの血漿中濃度がアセチルシステイン投与推奨ラインより上である場合に投与する。摂取後4時間までは血漿中濃度がピークとなっていないため、参考にならない。

7.2.2 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。

7.2.3 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7.2.1、7.2.2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) 以下の配合剤による中毒の場合、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

V. 治療に関する項目

- ・ 無水カフェイン
- ・ ブロムワレリル尿素

(2) 以下の併用薬を服用中である場合、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

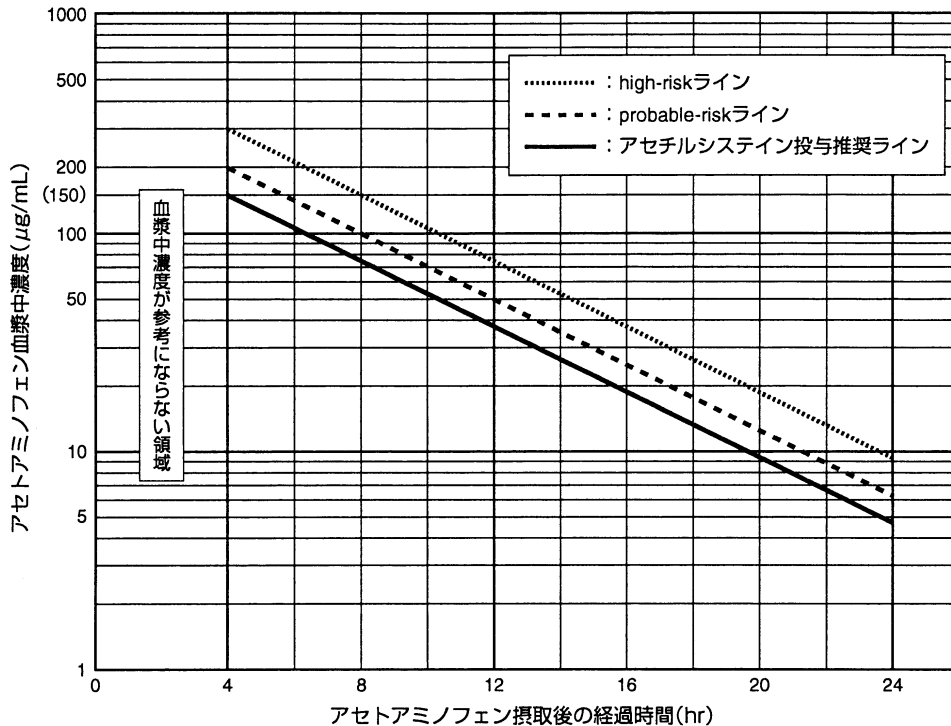
(3) アセトアミノフェンやアルコールの常用者、肝疾患のある患者、絶食状態や低栄養状態が続いている患者の場合、低用量でもグルタチオンの枯渇が生じるおそれがある。

7.3 「患者の体重と本剤投与量の対比表」（本電子添文末尾に記載）を参考に投与すること。

7.4 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、特に初回の過剰摂取から 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。

● ノモグラム⁶⁾

※ 本ノモグラムの使用にあたっては、「7.用法及び用量に関する注意」欄をよく読むこと。



(解説)

7.1 アセチルシステインが、アセトアミノフェン過剰摂取後 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ます。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が報告されていることから記載しました^{7,8)}。

- 7.2.1 ノモグラム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ます。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ります。アセトアミノフェンは治療量では血漿中濃度が約 1～2 時間でピークに達しますが、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す^{6,7,9)}。
- 7.2.2 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ます。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ました⁷⁾。
- 7.2.3
- (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。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 7.2.1、7.2.2 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ました¹⁰⁾。
 - (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発現するという報告があり、7.2.1、7.2.2 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ました¹¹⁾。
 - (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します。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ます。このことより前述の患者に対しては 7.2.1、7.2.2 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ました^{7,11,12,13)}。
- 7.3 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ました¹⁴⁾。「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」参照
- 7.4 「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。」という報告があることから記載しました¹¹⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈アセトアミノフェン過量服用に対する市販後臨床成績（外国人データ）〉

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¹⁵⁾。

- 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) 「4. 用法及び用量に関連する注意」のノモグラム参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査 特定使用成績調査 使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査¹⁶⁾

試験の目的	アセトアミノフェン(APAP)過量摂取時の解毒を効能とする本剤の安全性および有効性を検討するため、使用成績調査を実施した。
調査方式	救命救急センター等に対してAPAP過量摂取患者の発生の有無を確認することで症例発生を検知し、また、日本中毒情報センター(JPIC)にAPAP中毒患者の処置方法等に関する情報提供の依頼のあった医療施設のうち、本剤が使用されていた場合についても調査協力を依頼した。
症例数	契約締結：105例（58施設） 安全性評価対象例数：96例（54施設）
調査期間	2002年12月3日～2年間
観察期間	本剤投与の開始前から終了後
主な評価項目	患者背景、本剤の使用状況、併用処置、臨床検査値の推移、有効性評価（全般改善度）、有害事象等。 安全性：医学的に好ましくない全ての事象（副作用、自・他覚症状、臨床検査値の異常変動）を有害事象とし、その発現の有無について調査した。有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とした。

	有効性：中毒症状および臨床検査値の改善度を主な判定要素として、担当医師が総合的に判断することで「改善」、「不変」、「悪化」あるいは「判定不能」の4段階で行ったが、集計にあたっては本剤効能を勘案し、有害事象として肝機能障害が認められなかった症例を有効例として取り扱った。
主な試験結果	安全性： 副作用発現率は13.5%（13/96例）であり、これら症例において認められた副作用の延べ件数は29件であった。このうち、1例に重篤な肝機能障害が認められた。主な副作用は嘔気4例（4.2%）、嘔吐3例（3.1%）であった。 有効性： 有効性評価対象79例における医師改善判定例は60例（75.9%）、不変判定例は19例（24.1%）であり、悪化判定例はなかった。有効性評価79例のうち5例に肝機能障害に関する有害事象（副作用を含む）が認められたことから、有効率は93.7%（74/79例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

〈アセトアミノフェン過量服用に対する市販後臨床使用効果（外国人データ）〉

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2540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⁶⁾。

- ・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1462例において、アセチルシステインの投与を開始するまでの時間毎の重症肝障害〔AST又はALTが1000IU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)

- ・死亡率は0.43%（11/2540）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%（11/2023）、probable-risk群では0.68%（10/1462）、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) 「4. 用法及び用量に関連する注意」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。

V. 治療に関する項目

注3) アセトアミノフェンの初期の血中濃度が、「4. 用法及び用量に関連する注意」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。

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

L-システイン、グルタチオン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肝臓

作用機序：

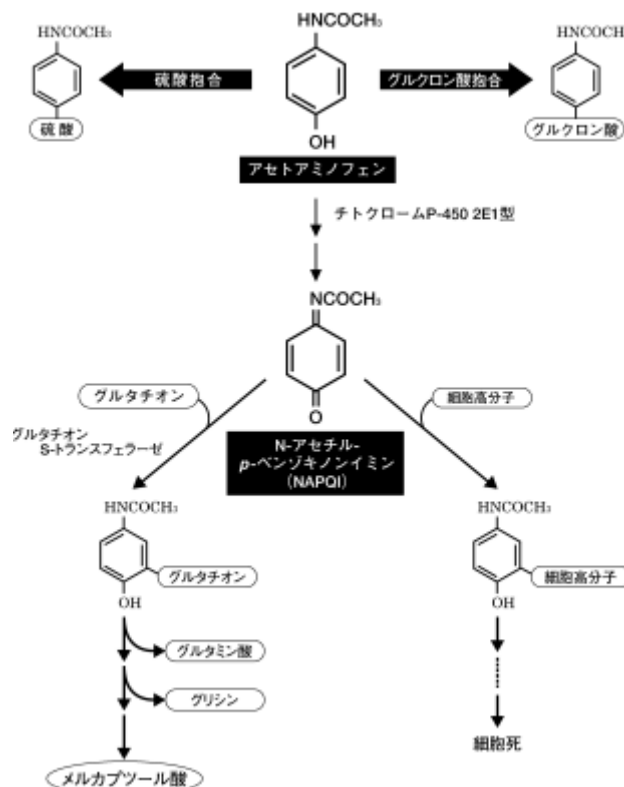
1) アセトアミノフェン中毒の発現メカニズムと解毒¹⁷⁻²²⁾

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。

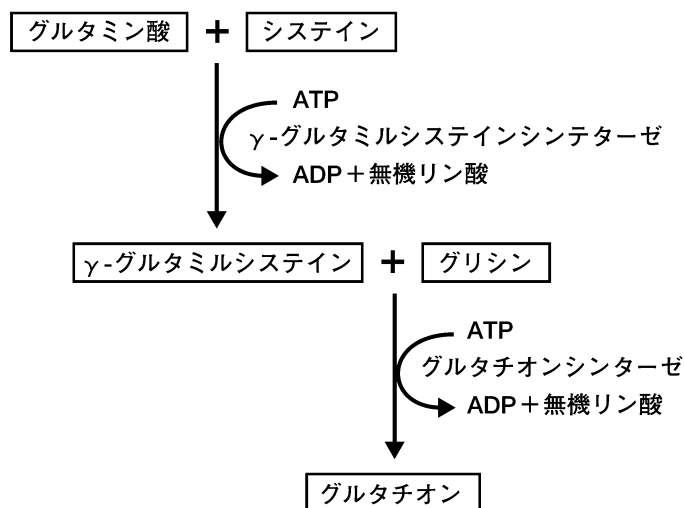
アセチルシステインは、グルタチオンの前駆物質として働き、解毒作用を示すと考えられている。



VI. 薬効薬理に関する項目

2) グルタチオン合成²²⁾

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) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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] 活性に対する効果²³⁾

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。

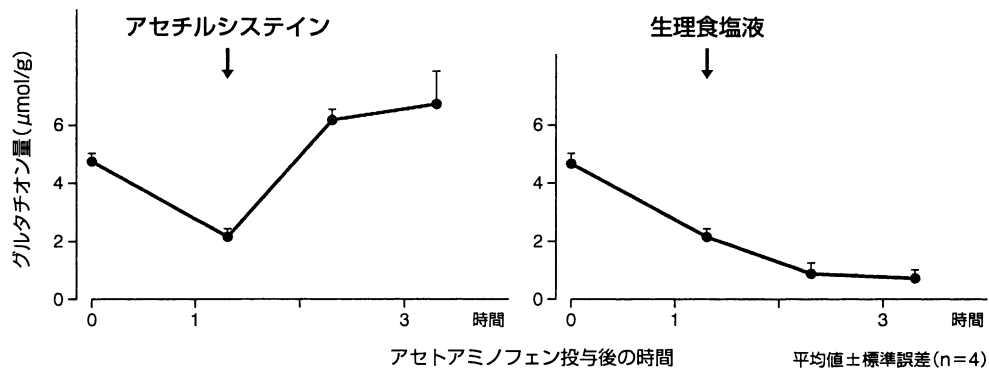
アセチルシステイン投与量 (mg/kg)	動物数	血漿 ALT (U/mL)
0	10	2237 ± 453
75	10	2288 ± 316
150	10	727 ± 223
300	10	72 ± 23*
450	8	27 ± 2*
600	7	34 ± 6*

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) アセトアミノフェン投与ラットのグルタチオン生合成に対する効果²⁴⁾

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 1.2g/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

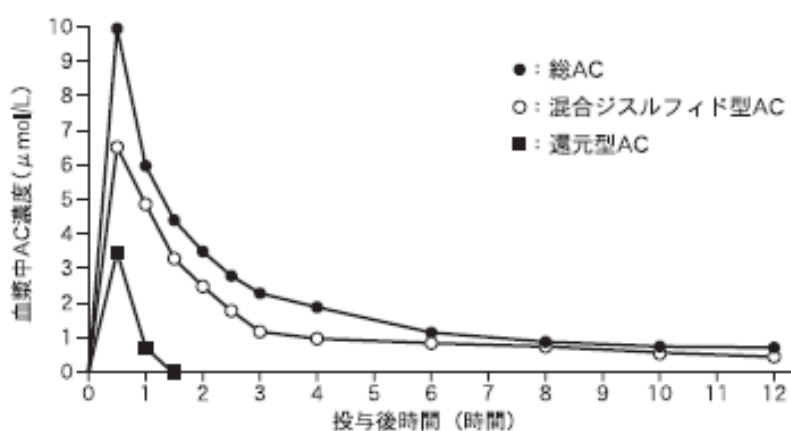
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

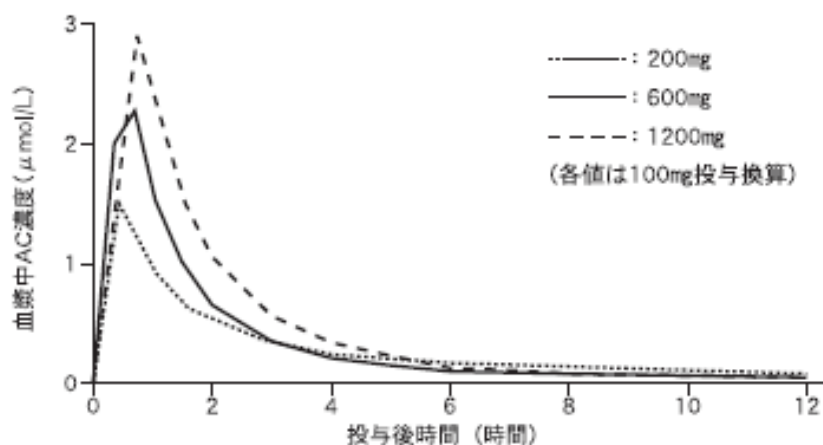
（経口投与における血漿中濃度（外国人データ））

健康成人6名（男性2名，女性4名）にアセチルシステイン（AC）400mgを空腹時に単回経口投与^{注1)}した時の血漿中AC濃度は、投与後速やかに上昇し、投与後30分に還元型AC及び総ACともに最高濃度（C_{max}）3.47 μmol/L及び9.95 μmol/Lを示した。その後の消失半減期は総ACでは6.25時間であった。吸収率は還元型ACで4.0%、総ACでは9.1%であった^{25,26)}。

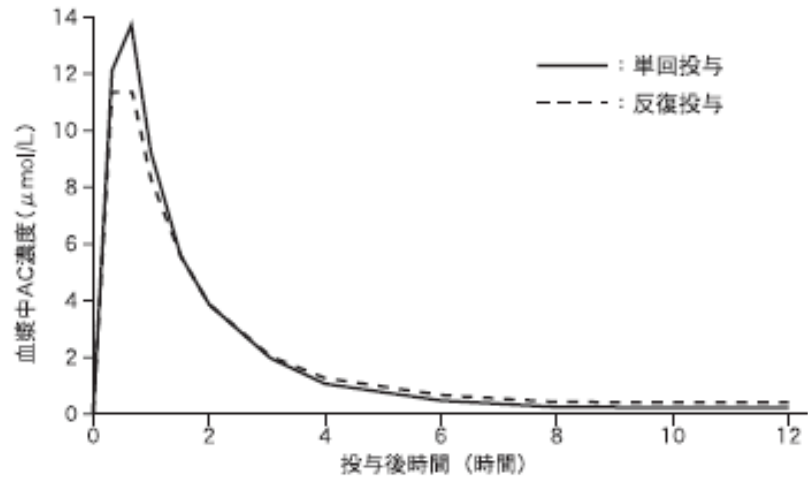


アセチルシステイン 400mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移（健康成人）

また、用量の増加^{注1)}（200、600、1200mg）に伴い、還元型ACのC_{max}は増加し、最高濃度到達時間は遅延した。AC600mgを1日2回、5日間反復経口投与^{注1)}したときの血漿中AC濃度推移は、単回経口投与時と同程度であった。



アセチルシステイン単回経口投与時の血漿中濃度推移（健康成人）



アセチルシステイン 600mg 反復経口投与時の血漿中濃度推移 (健康成人)

注 1) 本剤の承認された用法及び用量については、V. 3. 用法及び用量の項を参照すること。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

〈外国人データ〉

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 を単回静脈内投与した²⁷⁾。

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*

Mean±S.D. * : Student' s-t 検定 p<0.05

注：本剤の承認された用法及び用量については、V. 3. 用法及び用量の項を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

〈外国人データ〉

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 を単回静脈内投与した²⁷⁾。

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

Mean±S. D.

注：本剤の承認された用法及び用量については、V. 3. 用法及び用量の項を参照すること。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

生物学的利用率（外国人データ）

健康成人10名（男性5名、女性5名）に対し、アセチルシステインを200mg、600mg、1200mgの用量で単回投与及び600mgを1日2回、5日間反復投与したときの血中薬物動態は下表のとおりであった²⁶⁾。

	投与量			
	200mg	600mg	1200mg	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

(Mean±S. D., n=10)

注：本剤の承認された用法及び用量については、V. 3. 用法及び用量の項を参照すること。

5. 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. 6. (5) 妊婦の項参照

- (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**
該当資料なし

- (6) **血漿蛋白結合率**
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラットに ^{35}S -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 ^{35}S 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 ^{35}S 尿中排泄は投与量の約 56% であり、 ^{35}S 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²⁸⁾。

- (2) **代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率**
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活性化、存在比率**
該当資料なし

7. 排泄

ラットに ^{35}S -アセチルシステインを 200mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 24 時間の尿中排泄率は約 56% であった²⁸⁾。

8. **トランスポーターに関する情報**
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

〈肝機能障害患者〉

慢性肝障害患者（アルコール性、原発性胆汁性、二次性胆管狭窄）9名（男性7名、女性2名）及び健康成人6名（男性4名、女性2名）にアセチルシステイン600mgを単回静脈内投与^注した時、血漿中アセチルシステイン濃度は肝障害患者の方が高濃度で推移し、消失半減期は健康成人で2.6時間であったのに対し、肝障害患者では4.9時間と有意に遅延した。この他、肝障害患者では、AUCが有意に高く、全身クリアランスは有意に低かった（外国人データ²⁷⁾。

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

(Mean±S. D.)

T_{1/2} : 消失半減期、AUC : 血漿中濃度曲線下面積、Vd_{ss} : 分布容積、Clr_{tot} : 全身クリアランス

注：本剤の承認された用法及び用量については、V. 3. 用法及び用量の項を参照すること。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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）

8.1 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^{14,29)}。

8.2 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^{7,14)}。

8.3 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^{7,14)}。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 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¹¹⁾。
- 8.5 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¹⁴⁾。
- 8.6 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。

（解説）

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²⁷⁾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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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。

9.5.2 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³⁰⁾。

9.5.3 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³¹⁾。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦に用いられる可能性があるため記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

2017年6月8日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知薬生発0608第1号及び厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知薬生安発0608第1号に基づき、添付文書を新記載要領に改訂した際に追記した。

(7) 小児等

9.7 小児等

成人と同様に、「患者の体重と本剤投与量の対比表」（本電子添文末尾に記載）を参考に投与すること。[17.3.1 参照]

(解説)

本剤を小児等に投与する場合は、成人と同様の用量・用法で投与します。投与にあたっては、患者の体重と本剤投与量の対比表（IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性）をご参照ください。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

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³²⁾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

<https://www.pmda.go.jp/>

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
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）¹¹⁾。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
<https://www.pmda.go.jp/>

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 経口用にのみ使用すること。

14.1.2 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）

本剤は内用液のため、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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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³³⁾。

(3) 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

急性毒性³⁴⁾ (LD₅₀, g/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

動物種 ^{35, 36)}	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→1600)	1600 (推定)
	経口、18ヵ月	250、500、1000	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、血清ALT、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)

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び一般生殖能試験³⁷⁾

ラット（雄）にアセチルシステインを 250、500、1000mg/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³⁵⁾

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³⁷⁾

ラットにアセチルシステインを 250、500、1000mg/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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

〈遺伝毒性〉³⁸⁾

突然変異誘発性試験及び 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： 該当しない
有効成分： 該当しない

2. 有効期間

有効期間： 3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド： なし
くすりのしおり： なし
その他の患者向け資料： なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬： ムコフィリン吸入液 20% (アルフレッサファーマ=エーザイ)
リネイルゲル 10% (マルホ)
同 効 薬： 該当なし

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アセチルシステイン内用液 17.6%「センジュ」 ^{注1)}	2002年4月11日	21400AMZ00471000	2002年6月7日	2002年12月3日
アセチルシステイン内用液 17.6%「ショーワ」 ^{注2)}	2010年7月1日	21400AMZ00471000	2010年7月1日	2002年12月3日
アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」	2015年12月11日	21400AMZ00471000	2015年12月11日	2002年12月3日

注1) 経過措置期間満了日：2011年3月31日

注2) 経過措置期間満了日：2016年9月30日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2009年6月19日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：2002年4月11日～2008年4月10日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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 (Y Jコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アセチルシステイン内 用液 17.6%「あゆみ」	3929006S1049	3929006S1049	114959303	621495903

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）.2021:C142-C145 [AYM240029]
- 2) あゆみ製薬(株)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(株)社内資料：アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」の開栓後の安定性試験
- 4) あゆみ製薬(株)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) Mulvaney W.P : J Urol. 1975 ; 114(1) : 107-108 (PMID:1142480) [AYM220700]
- 6) Smilkstein M.J. et al. : New Engl J Med. 1988 ; 319(24) : 1557-1562 (PMID:3059186) [SYK001076]
- 7) 改訂版 症例で学ぶ中毒事故とその対策（じほう）.2000 : 121-126 [AYM190029]
- 8) 内藤裕史：中毒百科（南江堂）.1991 : 222-225 [AYM240030]
- 9) 黒木由美子 他：救急医学. 1996 ; 20(12) : 1640-1642 [AYM240031]
- 10) 西村有史 他：臨床と研究. 1985 ; 62(4) : 1213-1216 [AYM240032]
- 11) Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning 2nd Edition. 1997 : 180-195 [SYK001077]
- 12) Jewell SA. et al. : Journal of Hepatology. 1986 ; 3(1):1-6 (PMID:3745878) [SYK002210]
- 13) Tanyalcin T. et al. : Hepatol Res. 2000;18(2):104-109 (PMID:10936561) [AYM240033]
- 14) PDR Generics 4th Edition. 1998 : 36-40 [AYM240034]
- 15) Rumack B.H : Am. J. Dis. Child. 1984 ; 138(5) : 428-433 (PMID:6711498) [SYK001916]
- 16) 末信敏秀 他：中毒研究. 2006 ; 19(4) : 383-394 [SYK001259]
- 17) 大谷美奈子：日医雑誌. 1996 ; 115(5) : 677-679 [SYK001591]
- 18) Mitchell J.R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 16(4) : 676-684 (PMID:4417718) [SYK001808]
- 19) Manyike P. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 67(3) : 275-282 (PMID:10741631) [SYK001051]
- 20) Webster P.A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 36(5) : 397-402 (PMID:8739017) [SYK000991]
- 21) Pumford N.R. et al. : Biochem. Pharmacol. 1990 ; 40(3) ; 573-579 (PMID:2200409) [AYM240035]
- 22) 福本真理子：急性中毒標準診療ガイド. 2008 : 106-125 [SYK001238]
- 23) Wong B.K. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1987 ; 55(3) : 397-408 (PMID:3107095) [AYM240036]
- 24) Lauterburg B.H. et al. : J. Clin. Invest. 1983 ; 71(4) : 980-991 (PMID:6833497) [SYK002007]
- 25) Olsson B. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1988 ; 34(1) : 77-82 (PMID:3360052) [AYM200265]
- 26) Borgström L. et al. : Biopharm Drug Dispos. 1990 ; 11(2) : 131-136 (PMID:2328298) [AYM200266]
- 27) Jones A.L. et al. : Aliment Pharmacol Ther. 1997 ; 11(4) : 787-791 (PMID:9305490) [AYM200267]
- 28) Sheffner A.L. et al. : Biochem Pharmacol. 1966 ; 15(10) : 1523-1535 (PMID:5971807) [AYM200268]
- 29) 医科学大事典 3（講談社）. 1982 : 30, 208 [AYM240038]

- 30) Horowitz R.S. et al. : Clin Toxicol. 1997 ; 35(5) : 447-451 (PMID:9279300) [SYK001913]
- 31) 安斎則夫 他 : 応用薬理. 1983 ; 26(2) : 249-260 [AYM200264]
- 32) Mroz L. S. et al. : Ann Emerg Med. 1997 ; 30(2) : 240-241 (PMID: 9250658) [AYM240039]
- 33) あゆみ製薬(株)社内資料 : アセチルシステインの一般薬理試験
- 34) あゆみ製薬(株)社内資料 : アセチルシステインの急性毒性試験
- 35) Johnston R.E. et al. : Semin. Oncol. 1983 ; 10(1 Suppl 1) : 17-24 (PMID:6682250) [AYM240040]
- 36) Badawy A.H. et al. : J Egypt Soc Parasitol. 1989 ; 19(2) : 563-571 (PMID:2768860) [AYM240041]
- 37) Bonanomi L. et al. : Eur J Respir Dis Suppl. 1980 ; 111 : 45-51 (PMID:6938410) [AYM240042]
- 38) あゆみ製薬(株)社内資料 : 微生物を用いたアセチルシステインの突然変異誘発性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

9.5.1 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。

9.5.2 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。

9.5.3 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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

	分類
FDA : Pregnancy Category	B*
オーストラリア分類 (ADEC) : Pregnancy Category (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2

*アセチルシステイン製剤の分類を記載。FDAは2015年6月30日に、Pregnancy Categoryの表記を終了した。

参考：分類の概要

FDA 分類

B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリア分類(ADEC)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2024/3/28 アクセス)

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

成人と同様に、「患者の体重と本剤投与量の対比表」（本電子添文末尾に記載）を参考に投与すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年11月)	DOSAGE GUIDE AND PREPARATION: If patient weighs less than 20 kg (usually patients younger than 6 years), calculate the doses of Acetylcysteine. Each mL of 20% Acetylcysteine contains 200 mg of acetylcysteine. The loading dose is 140 mg per kilogram of body weight. The maintenance dose is 70 mg/kg. Three (3) mL of diluent are added to each mL of 20% Acetylcysteine Solution. Do not decrease the proportion of diluent.
英国の SPC (2024年1月)	4.2 Posology and method of administration Children: Children should be treated with the same doses and regimen as adults; however, the quantity of intravenous fluid used should be modified to take into account age and weight, as fluid overload is a potential danger N-acetylcysteine should be administered by intravenous infusion preferably using Glucose 5% as the infusion fluid. Sodium Chloride 0.9% solution may be used if Glucose 5% is not suitable. Doses should be administered using an appropriate infusion pump.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け資料：

- ・使用マニュアル https://www.ayumi-pharma.com/upd/med/p_use1/4/ac_sl_manual.pdf

■患者さん向け説明用資料・指導箋

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/document/>

■使用期限検索

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/limit/>





2024年3月
(E-24AYM)