

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

総合感冒剤 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 PL 配合顆粒 幼児用 PL 配合顆粒 PL Combination Granules PL Combination Granules for Infants
--

剤形	顆粒剤		
製剤の規制区分	PL配合顆粒：劇薬（分包品を除く） 幼児用PL配合顆粒：該当しない		
規格・含量		PL配合顆粒 1g中	幼児用PL配合顆粒 1g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	270 mg 150 mg 60 mg 13.5 mg	45 mg 25 mg 10 mg 2.25 mg
一般名	和名	洋名	
	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）	Salicylamide（JAN、INN） Acetaminophen（JAN） Anhydrous Caffeine（JAN） Promethazine Methylendisalicylate（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		PL 配合顆粒	幼児用 PL 配合顆粒
	製造販売承認年月日	2009年5月20日 （販売名変更による）	2009年5月20日 （販売名変更による）
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日 （販売名変更による）	2009年9月25日 （販売名変更による）
販売開始年月日	1962年2月1日	1962年4月1日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/		

本IFは2024年10月改訂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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	8. トランスポーターに関する情報	28
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	29
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	29
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	29
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	30
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	30
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	32
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	37
5. 化学名（命名法）又は本質	5	8. 副作用	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
III. 有効成分に関する項目	6	10. 過量投与	49
1. 物理化学的性質	6	11. 適用上の注意	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	12. その他の注意	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	52
IV. 製剤に関する項目	10	1. 薬理試験	52
1. 剤形	10	2. 毒性試験	52
2. 製剤の組成	10	X. 管理的事項に関する項目	54
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	1. 規制区分	54
4. 力価	11	2. 有効期間	54
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	3. 包装状態での貯法	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	4. 取扱い上の注意	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	5. 患者向け資材	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	6. 同一成分・同効薬	54
9. 溶出性	12	7. 国際誕生年月日	55
10. 容器・包装	13	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	55
11. 別途提供される資材類	13	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	55
12. その他	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
V. 治療に関する項目	14	11. 再審査期間	56
1. 効能又は効果	14	12. 投薬期間制限に関する情報	56
2. 効能又は効果に関連する注意	14	13. 各種コード	56
3. 用法及び用量	14	14. 保険給付上の注意	56
4. 用法及び用量に関連する注意	14	XI. 文献	57
5. 臨床成績	14	1. 引用文献	57
VI. 薬効薬理に関する項目	17	2. その他の参考文献	58
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17	XII. 参考資料	59
2. 薬理作用	17	1. 主な外国での発売状況	59
VII. 薬物動態に関する項目	21	2. 海外における臨床支援情報	59
1. 血中濃度の推移	21	XIII. 備考	60
2. 薬物速度論的パラメータ	22	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	60
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23	2. その他の関連資料	60
4. 吸収	23		
5. 分布	24		
6. 代謝	26		
7. 排泄	28		

略語表

略語	略語内容
AUC	血中（血清中／血漿中）濃度-時間曲線下面積
CYP	チトクローム P450
ED ₅₀	50%有効量
FDA	米国食品医薬品局
GSH	グルタチオン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50%致死量
NAPQI	<i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンイミン
NSAIDs	非ステロイド性消炎鎮痛剤

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

感冒の治療は対症療法が主体となっており、症状に合わせた薬剤が併用される。日本薬局方にも、配合剤として複方感冒散（第七改正日本薬局方）及び複方アスピリン・フェナセチン・カフェイン散（第九改正日本薬局方）が記載されていた。PL 配合顆粒及び日本薬局方収載配合剤の組成は表 I-1 のとおりである。

表 I-1 PL 配合顆粒と日本薬局方収載配合剤の組成の比較（1 回常用量中）

	サリチル酸系 解熱鎮痛剤	アニリン系 解熱鎮痛剤	中枢興奮剤	抗ヒスタミン剤
複方感冒散	アスピリン 300 mg	フェナセチン 150 mg	カフェイン 60 mg	ジフェンヒドラミン 塩酸塩 30 mg
複方アスピリン・ フェナセチン・ カフェイン散	アスピリン 330 mg	フェナセチン 170 mg	無水カフェイン 50 mg	クロルフェニラミン マレイン酸塩 5 mg
PL 配合顆粒	サリチルアミド 270 mg	アセトアミノフェン 150 mg	無水カフェイン 60 mg	プロメタジンメチレン ジサリチル酸塩 13.5 mg

本剤は日本薬局方収載配合剤の組成を次のとおり変更したものである。

- (1) アスピリンに比し胃障害等の副作用が少ないサリチルアミドをアスピリンに替えて配合した。
- (2) フェナセチンの生体内活性代謝物であり、毒性が弱く副作用が少ないといわれるアセトアミノフェンをフェナセチンに替えて配合した。
- (3) 抗ヒスタミン作用のほか副交感神経抑制作用を有し、しかも鎮痛効果の増強作用があるといわれているプロメタジンメチレンジサリチル酸塩をジフェンヒドラミン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩に替えて配合した。

PL 顆粒は、1962 年 10 月に一部変更承認をされ、2 歳から 15 歳未満の用法及び用量追加となった。また、1984 年 11 月に第 23 次再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更となった。

幼児用 PL 顆粒は、1988 年 5 月に第 27 次再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更となった。

2009 年 5 月、PL 顆粒は PL 配合顆粒に、幼児用 PL 顆粒は幼児用 PL 配合顆粒にそれぞれ販売名を変更した。

アセトアミノフェン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の単味剤の再評価終了後、それらの成分を含有する配合製剤についても同様に見直す必要性が指摘された。これに伴い、本剤は 1995 年 5 月に再評価品目の指定を受け、同年 9 月に再評価申請を行った結果、2014 年 4 月に薬事法第 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再評価結果を得た。

2019 年 6 月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 感冒もしくは上気道炎に伴う症状（鼻汁、鼻閉、咽・喉頭痛、頭痛、関節痛、筋肉痛、発熱）を改善及び緩和する。（「V. 5. (4) 検証的試験」及び「V. 5. (7) その他」の項参照）
本剤配合成分中、サリチルアミド、アセトアミノフェンが痛み及び発熱を、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩が鼻汁及び鼻閉を改善する。無水カフェインは不快感を除去する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) サリチルアミドとアセトアミノフェンの配合により鎮痛作用は相乗効果が認められた。
〔マウス、ラット〕（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) カフェインはサリチルアミドの鎮痛作用を増強する。〔ウサギ〕（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の配合により、鎮痛作用、体温下降作用が増強される。
〔マウス〕（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (5) 重大な副作用：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。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、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の配合剤である。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

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
RMP	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10月時点)

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

(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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

PL 配合顆粒

幼児用 PL 配合顆粒

(2) 洋名

PL Combination Granules

PL Combination Granules for Infants

(3) 名称の由来

一般用医薬品（OTC）として発売されていた総合かぜ薬のパイロン（pylon）の転語

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

1) サリチルアミド（JAN）〔局外規〕

2) アセトアミノフェン（JAN）〔日局〕

3) 無水カフェイン（JAN）〔日局〕

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

1) Salicylamide（JAN、INN）

2) Acetaminophen（JAN）、Paracetamol（INN）

3) Anhydrous Caffeine（JAN）

4) Promethazine Methylenedisalicylate（JAN）

(3) ステム

1) サリチルアミド

サリチル酸誘導体：sal-

2) アセトアミノフェン

不明

3) 無水カフェイン

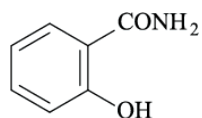
不明

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

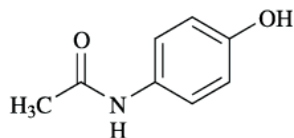
不明

3. 構造式又は示性式

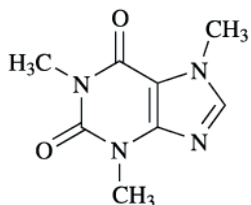
(1) サリチルアミド



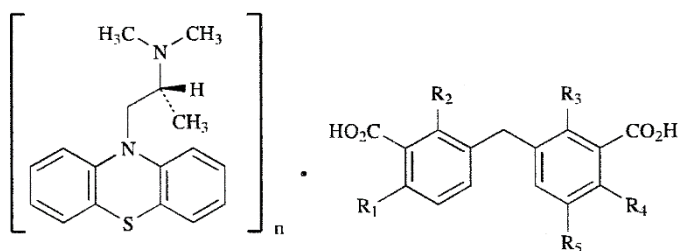
(2) アセトアミノフェン



(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 : $n = 2$, $R_1, R_4 = \text{OH}$, $R_2, R_3, R_5 = \text{H}$

※2 : $n = 2$, $R_1, R_3 = \text{OH}$, $R_2, R_4, R_5 = \text{H}$

※3 : $n = 3$, $R_1, R_4 = \text{H}$, $R_2, R_3 = \text{OH}$, $R_5 = \text{---H}_2\text{C---}$

4. 分子式及び分子量

(1) サリチルアミド

分子式 : $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$

分子量 : 137.14

(2) アセトアミノフェン

分子式 : $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$

分子量 : 151.16

(3) 無水カフェイン

分子式 : $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$

分子量 : 194.19

(4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

分子式 ※1 : $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{S}_2 \cdot \text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$

※2 : $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{S}_2 \cdot \text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$

※3 : $\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{S}_3 \cdot \text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_9$

分子量 ※1 : 857.09

※2 : 857.09

※3 : 1291.64

5. 化学名（命名法）又は本質

(1) サリチルアミド

2-Hydroxybenzamide

(2) アセトアミノフェン

N-(4-Hydroxyphenyl) acetamide (IUPAC)

(3) 無水カフェイン

1,3,7-Trimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione (IUPAC)

(4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

※1 : (2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-ylamine
5,5'-methylenedi(2-hydroxybenzoate)

※2 : (2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-ylamine
3,5'-methylenedi(2-hydroxybenzoate)

※3 : (2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1-(10*H*-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

該当資料なし

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

白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない [1]。

2) 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 [2]。

3) 無水カフェイン

白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い [3]。

4) 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

1) サリチルアミド

表Ⅲ-1 溶解性 (サリチルアミド) [1]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
プロピレングリコール	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
クロロホルム	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水酸化ナトリウム試液に溶ける。			

* : 日局 18 通則 30 による

2) アセトアミノフェン

表Ⅲ-2 溶解性 (アセトアミノフェン) [2]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
水	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい
水酸化ナトリウム試液に溶ける。			

* : 日局 18 通則 30 による

3) 無水カフェイン

表Ⅲ-3 溶解性（無水カフェイン）^[3]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
クロロホルム	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
水	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
無水酢酸	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
酢酸 (100)	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (95)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい

*：日局 18 通則 30 による

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

表Ⅲ-4 溶解性（プロメタジンメチレンジサリチル酸塩）

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
酢酸 (100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

1) サリチルアミド

融点：139～143℃^[1]

2) アセトアミノフェン

融点：169～172℃^[2]

3) 無水カフェイン

融点：235～238℃^[3]

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

融点：約 211℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

1) サリチルアミド

$pK_a=8.2$ ^[4]

2) アセトアミノフェン

$pK_a=9.5$ ^[5]

3) 無水カフェイン

該当資料なし

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

該当資料なし

[参 考]

プロメタジン： $pK_a=9.1$ ^[6]

(6) 分配係数

1) サリチルアミド

14.1 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液] [7]

2) アセトアミノフェン

3.24 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液]

3) 無水カフェイン

該当資料なし

[参 考]

カフェイン：0.94 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液] [8]

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

該当資料なし

[参 考]

プロメタジン：708 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

1) サリチルアミド

該当資料なし

2) アセトアミノフェン

該当資料なし

3) 無水カフェイン

pH：5.5～6.5 (1.0 g/水 100 mL) [3]

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

該当資料なし

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

(1) 確認試験法

1) サリチルアミド

局外規「サリチルアミド」の確認試験法 [1]

① 希塩酸 1 滴及び希塩化第二鉄試液 1 滴を加えるとき、紫色を呈する。

② 水酸化ナトリウム試液を加えて沸騰するとき、発生したガスは赤色リトマス紙を青変する。

③ 紫外可視吸収光度測定法

極大吸収波長：234～238 nm 及び 297～301 nm、極小吸収波長：259～263 nm

2) アセトアミノフェン

日局「アセトアミノフェン」の確認試験法 [2]

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトル又は標準品と同一波数に同様の強度の吸収を認める。

3) 無水カフェイン

日局「無水カフェイン」の確認試験法^[3]

- ① タンニン酸試液により白色の沈殿を生じ、この沈殿は更にタンニン酸試液を滴加するとき溶ける。
- ② 過酸化水素試液及び塩酸を加え蒸発乾固するとき残留物は黄赤色を呈する。これをアンモニア試液を入れた容器の上にかざすとき赤紫色に変わり、水酸化ナトリウム試液を加えるとき消える。
- ③ 酢酸及びピリジンを加えて混和後、次亜塩素酸ナトリウム試液を加え、これにチオ硫酸ナトリウム試液及び水酸化ナトリウム試液を加えるとき黄色を呈する。

4) 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

極大吸収波長：250～254 nm 及び 304～308 nm

② 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

波数 1629 cm^{-1} 、1591 cm^{-1} 、1459 cm^{-1} 、1227 cm^{-1} 及び 757 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 定量法

1) サリチルアミド

局外規「サリチルアミド」の定量法^[1]

電位差滴定法

2) アセトアミノフェン

日局「アセトアミノフェン」の定量法^[2]

紫外可視吸光度測定法

3) 無水カフェイン

日局「無水カフェイン」の定量法^[3]

滴定終点検出法（指示薬：クリスタルバイオレット試液）

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

滴定終点検出法（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

顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	PL配合顆粒	幼児用PL配合顆粒
性状・剤形	白色の顆粒剤である。	うすいだいだい色の顆粒剤である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性 (PL 配合顆粒)

安息角	39°
みかけ密度	0.71 g/cm ³
みかけ比容積	1.40 mL/g
逃飛率	8.5%

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	PL配合顆粒	幼児用PL配合顆粒		
	1 g 中	1 g 中		
有効成分	サリチルアミド	270 mg	サリチルアミド	45 mg
	アセトアミノフェン	150 mg	アセトアミノフェン	25 mg
	無水カフェイン	60 mg	無水カフェイン	10 mg
	プロメタジンメチレンジ		プロメタジンメチレンジ	
	サリチル酸塩	13.5 mg	サリチル酸塩	2.25 mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、塩化ナトリウム、白糖、含水二酸化ケイ素	含水二酸化ケイ素、白糖、メチルセルロース、黄色 5 号		

(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

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

1) PL 配合顆粒

表IV-4 製剤の安定性

保存条件	試験項目		保存期間	結果
室温、遮光	外観		60 ヶ月	変化なし
	含量*	サリチルアミド		規格内
		アセトアミノフェン		規格内
		無水カフェイン		規格内
		プロメタジンメチレンジサリチル酸塩		規格内

*：測定法；高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

2) 幼児用 PL 配合顆粒

表IV-5 製剤の安定性

保存条件	試験項目		保存期間	結果
室温、遮光	外観		48 ヶ月	変化なし
	含量*	サリチルアミド		規格内
		アセトアミノフェン		規格内
		無水カフェイン		規格内
		プロメタジンメチレンジサリチル酸塩		規格内

*：測定法；HPLC

(2) 苛酷試験

1) PL 配合顆粒

曝光試験によって着色を認めた。

表IV-6 製剤の安定性

保存条件	観察期間	外観変化	[参考] 1800 lx × 15 時間/日
25℃ 蛍光灯 10000 lx	4 日	変化なし	約 36 日相当
	9 日	ごくわずかに変色	約 80 日相当
	18 日	かなり変色	約 160 日相当

2) 幼児用 PL 配合顆粒

同一条件下における曝光試験で変色は認められない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

実験条件及び結果の表示

〔被検薬剤の配合量〕各薬剤は、原則として通常の1回量又は1日投与量の1/3量、あるいはそれに相当する上限量を使用している。

〔実験条件〕温度：25±2℃、湿度：60±5%RH、照度：1000 lx

〔観察時期〕配合直後、1日、3日、7日、14日後の状態を観察記録した。

〔観察方法〕配合薬相互の各単味の薬剤を対照として同一条件で保存観察し、これらの両対照のいずれかと異なった変化を認めた場合、配合変化が起こったものと判定した。

〔結果の表示〕

○印：全観察期間を通じて、外観変化が認められない。

－印：試験未実施

表Ⅳ-7 PL配合顆粒・幼児用PL配合顆粒の配合変化

薬剤名	配合量 (g)	PL配合顆粒 (1.0 g)	幼児用PL配合 顆粒 (1.0 g)
ケフレックスシロップ用細粒100	3.5	－	○
ケフレックスシロップ用細粒200	2.0	－	○
ウインタミン細粒(10%) *1、*2	0.3	○	－
ヒルナミン細粒10% *1、*2	0.6	○	－
ニューレプチル細粒10% *1、*2	0.2	○	－
スルモンチール散10% *1、*2	0.6	○	－
メジコン散10%	0.3、0.1	○	○
コランチル配合顆粒*2	2.0、0.6	○	○
ベリチーム配合顆粒	1.0、0.3	○	○
リンデロン散0.1%	1.0、1.0	○	○
シナール配合顆粒	2.0、1.0	○	○

*1：中枢神経抑制作用を有する薬剤のため、本剤の相互作用の併用注意（併用に注意すること）に記載がある。

*2：抗コリン作用を有する薬剤のため、本剤の相互作用の併用注意（併用に注意すること）に記載がある。

薬剤の販売名は2021年7月時点での各社電子添文を参考とした。
使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

9. 溶出性

該当しない

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

PL 配合顆粒：1 kg [500 g (アルミ袋) ×2]

100 包 [1 g×4 包 (SP) ×25]

1000 包 [1 g×4 包 (SP) ×250]

幼児用 PL 配合顆粒：100 包 [1 g×4 包 (SP) ×25]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) PL 配合顆粒

アルミ袋：ポリエチレン、ポリアミド (ナイロン)、アルミニウム、ポリエステル

SP シート：ポリエチレン、セロハン

2) 幼児用 PL 配合顆粒

SP シート：ポリエチレン、セロハン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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. 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

[PL 配合顆粒]

通常、成人には1回1g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。

[幼児用 PL 配合顆粒]

通常、次の区分による。

2～4歳 1回 1g 1日4回

5～8歳 1回 2g 1日4回

9～11歳 1回 3g 1日4回

その他、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較試験

PL 配合顆粒

再評価結果におけるプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験での症状別改善率は表 V-1 のとおりであった。本剤はプラセボと比較して有意にすぐれた効果が確認された。

副作用発現頻度は 3.8% (3/80 例) であった。副作用は、悪心 2.5% (2/80 例)、眠気、口渇 各 1.3% (1/80 例) であった [9]。

対 象：普通感冒、成人 159 例 (PL 配合顆粒 80 例、プラセボ 79 例)

薬 剤：PL 配合顆粒、プラセボ

投与方法：いずれか 1 剤を 1 回 1 g、1 日 4 回 (毎食後及び就寝時) 2 日間単独投与 (二重盲検法による)

表 V-1 症状別改善率

症状	薬剤	改善率 (%) (改善例数*/有効性評価対象例数)			検定結果
		消失	軽減	消失+軽減	
鼻汁	PL配合顆粒	61.6 (45/73)	24.7 (18/73)	86.3 (63/73)	p < 0.01
	プラセボ	25.8 (17/66)	42.4 (28/66)	68.2 (45/66)	
鼻閉	PL配合顆粒	68.8 (33/48)	22.9 (11/48)	91.7 (44/48)	p < 0.01
	プラセボ	22.7 (10/44)	29.5 (13/44)	52.3 (23/44)	
咽頭痛	PL配合顆粒	56.3 (36/64)	26.6 (17/64)	82.8 (53/64)	p < 0.01
	プラセボ	31.6 (18/57)	33.3 (19/57)	64.9 (37/57)	
頭痛	PL配合顆粒	77.8 (35/45)	13.3 (6/45)	91.1 (41/45)	p < 0.01
	プラセボ	38.3 (18/47)	34.0 (16/47)	72.3 (34/47)	
関節痛	PL配合顆粒	— (6/8)	— (1/8)	— (7/8)	N.S.
	プラセボ	43.8 (7/16)	25.0 (4/16)	68.8 (11/16)	
筋肉痛	PL配合顆粒	— (4/5)	—	— (4/5)	—
	プラセボ	—	—	—	
発熱	PL配合顆粒	78.9 (15/19)	10.5 (2/19)	89.5 (17/19)	p < 0.01
	プラセボ	30.8 (4/13)	7.7 (1/13)	38.5 (5/13)	

※：投与 2 日後に、症状が消失・軽減した症例を改善症例とした。

(検定法：Wilcoxon 順位和検定)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (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

該当しない

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

該当しない

(7) その他

幼児用 PL 配合顆粒

再評価結果における一般臨床試験での症状別改善率は表 V-2 のとおりであった [9]。

表 V-2 症状別改善率

症状	改善例数*/有効性評価対象例数	改善率 (%)
鼻汁	31/41	75.6
鼻閉	30/41	73.2
咽頭痛	12/14	85.7
頭痛	3/5	—
関節痛	1/1	—
筋肉痛	2/2	—
発熱	8/9	—

※：投与 2 日後に、症状が消失・軽減した症例を改善症例とした。

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

- (1) サリチルアミド
サリチル酸誘導体
- (2) アセトアミノフェン
アミノフェノール系薬剤
- (3) 無水カフェイン
キサンチン誘導体
- (4) 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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) サリチルアミドとアセトアミノフェン

サリチルアミド（サリチル酸系）とアセトアミノフェン（アミノフェノール系）は、体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張し、熱の放散を盛んにして解熱効果を、また末梢性の鎮痛効果を示す。

2) サリチルアミド

サリチルアミドは他のサリチル酸誘導体と同様の機序によって奏効するものと考えられる [10]。

3) アセトアミノフェン

解熱鎮痛作用はサリチル酸類と同様中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の痛覚閾値の上昇効果とによる。平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさない。その解熱鎮痛作用はアスピリンと同じく緩和な痛みに限られている。抗炎症作用はほとんどない [2]。

4) 無水カフェイン

大脳皮質を中心に中枢神経系を興奮させ、脳幹網様体の賦活系の刺激により知覚が鋭敏となり精神機能が亢進し、不快感を除去する [3]。

5) 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は、フェノチアジン系の強力な抗ヒスタミン作用のほかに、すぐれた抗アナフィラキシーショック作用、抗コリン作用を持つ。中枢神経抑制作用、催眠増強・鎮痛・体温下降・制吐作用、また局所麻酔・鎮けい・血圧降下作用等も実験的に認められている [11]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

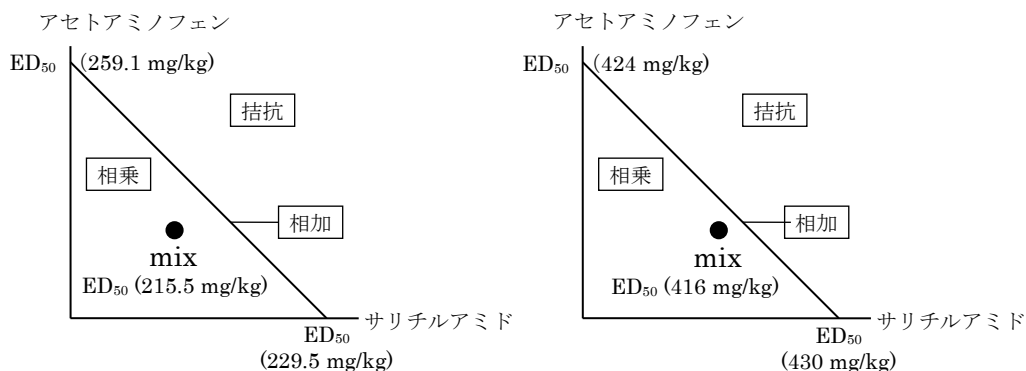
1) サリチルアミドとアセトアミノフェンとの配合により、鎮痛作用は増強され、急性毒性は拮抗的に弱められる [12]。

① 鎮痛作用 (ED₅₀*) の増強 (併用による相乗効果)

図VI-1 サリチルアミドとアセトアミノフェンの併用による鎮痛作用の増強 (マウス、ラット：経口投与)

ア. 酢酸ライジング法 (マウス)

イ. Randall & Selitto 法 (ラット)

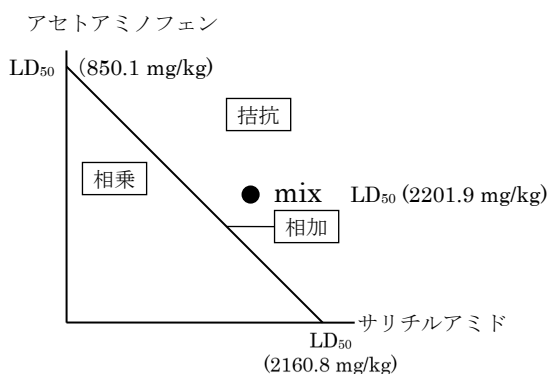


mix : サリチルアミドとアセトアミノフェンの混合物 (配合比は PL 配合顆粒と同様)

* : ED₅₀ ; 50%有効量

② 急性毒性 (LD₅₀*) の減弱 (併用による毒性軽減)

図VI-2 サリチルアミドとアセトアミノフェンの併用による急性毒性の減弱 (マウス：経口投与)



mix : サリチルアミドとアセトアミノフェンの混合物 (配合比は PL 配合顆粒と同様)

* : LD₅₀ ; 50%致死量

2) カフェインとサリチルアミドの併用による鎮痛作用増強効果

歯髄電気刺激法により疼痛閾値を測定し、カフェインとサリチルアミドの併用効果を検討した結果、有効な鎮痛作用を示さない用量のサリチルアミドにカフェインを併用することにより、有意な疼痛閾値の上昇が認められた^[13]（ウサギ）。

3) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩による鎮痛作用、体温下降作用の増強

① 鎮痛作用の増強

本剤を皮下及び経口投与したときの鎮痛作用をマウスを用いたハフナー変法及び酢酸ライジング法で調べ、ED₅₀を up and down 法で算出したところ、**表VI-1**の結果が得られた^[14]（DS系マウス）。

表VI-1 鎮痛作用（ED₅₀）の増強

投与経路		試験法	
		検体	(mg/kg)
皮下投与	SACP 剤	236	193
	SAC 剤	638	452
経口投与	SACP 剤	460	372

S：サリチルアミド、A：アセトアミノフェン、C：カフェイン、
P：プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
〔配合比は PL 配合顆粒と同様〕

② 体温下降作用の増強

マウス 5 匹に、本剤 500 mg/kg 経口投与後、マウス直腸温は**表VI-2**のとおりであった^[14]（DS系マウス）。

表VI-2 体温下降作用（500 mg/kg 経口投与）

	検体	投与前値	投与後の変動値				
			30分	60分	120分	180分	240分
直腸温 (°C)	SAC 剤	36.46	-1.15	-1.98	-0.34	+1.10	+0.72
	SACP 剤	36.62	-1.54	-2.00	-0.58	-0.27	-0.20

(n=5の平均値) (Bliss法により算出)

S：サリチルアミド、A：アセトアミノフェン、C：カフェイン、
P：プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
〔配合比は PL 配合顆粒と同様〕

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は、サリチルアミド、アセトアミノフェンの鎮痛作用を増強した（マウス）。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

- ① サリチルアミド：該当資料なし
- ② アセトアミノフェン：1～3 時間^[15]（外国人データ）
- ③ 無水カフェイン：該当資料なし
- ④ プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

〔参 考〕

プロメタジン：経口投与後 15～60 分以内^[16]（外国人データ）

2) 作用持続時間

- ① サリチルアミド：該当資料なし
- ② アセトアミノフェン：3～4 時間^[15]（外国人データ）
- ③ 無水カフェイン：該当資料なし
- ④ プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

〔参 考〕

プロメタジン：経口投与後 4～12 時間^[16]（外国人データ）

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

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：該当資料なし
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：5～25 µg/mL^[17]（外国人データ）

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) サリチルアミド：サリチルアミド及びその代謝物は 1.5～2 時間以内に最高血漿中濃度に達する（外国人データ）。（「Ⅶ. 4. (1) サリチルアミド」の項参照）
- 2) アセトアミノフェン：10～60 分以内に最高血中濃度に達した後、約 8 時間後に血中にはほとんど検出できなくなる（外国人データ）。（「Ⅶ. 4. (2) アセトアミノフェン」の項参照）
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン塩酸塩

健康成人 6 例にプロメタジン塩酸塩 25 mg、50 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-1 に示す^[18]（外国人データ）。

表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ（健康成人、プロメタジン塩酸塩単回経口投与）

投与量	例数	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	T _{max} ^{*2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^{*3} (ng・hr/mL)	T _{1/2} ^{*4} (hr)
25 mg	6	11.2±2.6	2.7±0.6	111.7±17.2	12.7±2.4
50 mg		39.2±8.2	2.5±0.6	333.3±45.9	13.7±2.1

（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

*1：C_{max}；最高血漿中濃度

*2：T_{max}；最高血漿中濃度到達時間

*3：AUC₀₋₂₄；投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

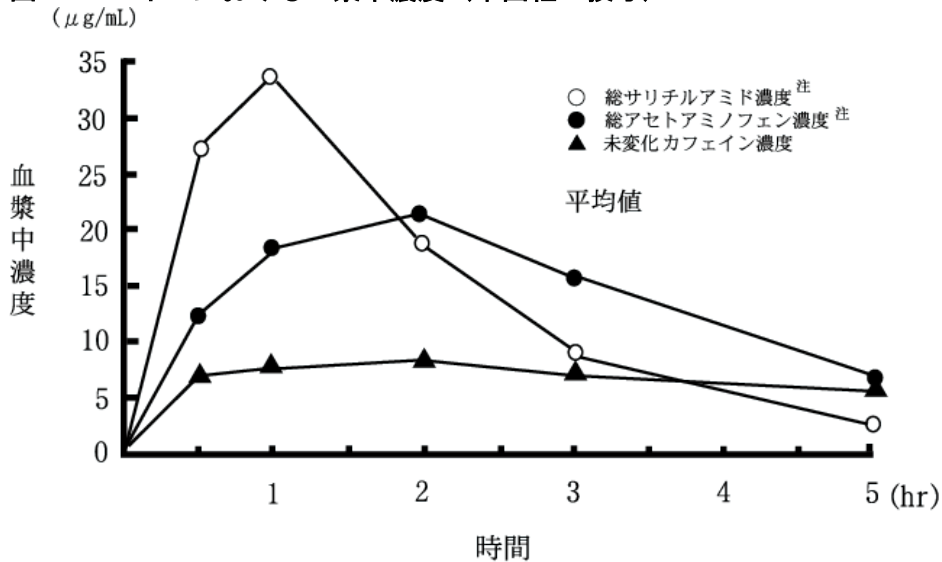
*4：T_{1/2}；消失半減期

[参 考]

本剤（成人用製剤）1 g を健康なビーグル成犬（10 匹）に単回経口投与したときの投与後 5 時間までの総サリチルアミド^注、総アセトアミノフェン^注及び未変化カフェインの蛍光法等により測定した血漿中濃度を図Ⅶ-1 に示す^[19]。

なお、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩については、今回の投与量（1 g）では血漿中濃度が低く定量が極めて困難であった。

図Ⅷ-1 イヌにおける血漿中濃度（単回経口投与）



注) 総サリチルアミド濃度、総アセトアミノフェン濃度：血中に存在する未変化体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体をすべて含めて測定した値である。

(3) 中毒域

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン： $>300 \mu\text{g/mL}$ [20] (外国人データ)
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン： $>30 \mu\text{g/mL}$ [21] (外国人データ)

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：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

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン： 5 mL/min/kg [2] (外国人データ)
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

(5) 分布容積

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：0.95 L/kg^[2] (外国人データ)
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：0.4～0.6 L/kg^[17] (外国人データ)

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

(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

(1) サリチルアミド

経口投与後速やかにほとんどが消化管から吸収される（外国人データ）。

健康成人に絶食時単回経口投与したとき、サリチルアミド及びその代謝物は 1.5～2 時間以内に最高血漿中濃度に達する^[4]（外国人データ）。

(2) アセトアミノフェン

経口投与後速やかに消化管から吸収され、10～60 分以内に最高血中濃度に達した後、約 8 時間後には血中からほとんど消失する。経口投与後のバイオアベイラビリティは約 90%と高く、消失半減期は 2.8～3.3 時間である^[2]（外国人データ）。

(3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン

成人では胃腸管から速やかに吸収され、50～75 分で最高血中濃度に達する^[17]（外国人データ）。

(4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン塩酸塩

消化管からの吸収率は 80%以上であるが、初回通過効果が大きいいため経口投与時のバイオアベイラビリティは 25%（絶対値*）程度である^[22]（外国人データ）。なお、プロメタジンは、2～3 時間で最高血中濃度に達する^[23]（外国人データ）。

*：静脈内投与時の AUC との関係から算出した生物学的利用率

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

1) サリチルアミド

吸収後、速やかにほとんどの組織に分布する。

2) アセトアミノフェン

吸収後、速やかにほとんどの組織に分布する。

3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：通過する^[17]（外国人データ）。

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン：通過する^[23]（外国人データ）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) サリチルアミド：該当資料なし

2) アセトアミノフェン：通過する^[24]（外国人データ）。

3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：通過する^[17]（外国人データ）。

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン

プロメタジンは速やかに胎盤を通過し、静注後 1 分 30 秒で臍帯血中に出現する。胎児血と母体血のプロメタジン濃度は 15 分で平衡に達し、胎児側のプロメタジン濃度は少なくとも 4 時間持続する^[25]（外国人データ）。

(3) 乳汁への移行性

1) サリチルアミド：該当資料なし

2) アセトアミノフェン

母親にアセトアミノフェン 650 mg を単回投与したとき、乳汁中の濃度は 1～2 時間後に最高 10～15 µg/mL となったが、乳児の尿中には未変化体及びその代謝物も検出されなかった。乳汁中の半減期は 1.35～3.5 時間である^[15]（外国人データ）。

3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン

授乳を行っている女性 2 例に配合鎮痛剤（1 錠中、アスピリン 454 mg、フェナセチン 324 mg、カフェイン 64 mg、コデインリン酸塩 60 mg）2 錠を投与したときの母乳中へ移行する割合は、投与量の 0.66%（12 時間後）、2.3%（48 時間後）であった^[26]（外国人データ）。

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン

プロメタジンを含む抗ヒスタミン薬は少量母乳中へ移行する可能性がある^[16]（外国人データ）。

(4) 髄液への移行性

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：該当資料なし
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：容易に移行する [27]。

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

- 1) サリチルアミド

速やかに筋肉、肝臓及び脳を含むほとんどの組織に広く分布する。

- 2) アセトアミノフェン：ほとんどの組織に分布する。

- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：体内に広く分布する [28] (外国人データ)。

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン塩酸塩

マウスに ³⁵S-標識プロメタジンを筋肉内注射し、1 時間後の各種臓器中濃度は肺、脳に多く、次いで筋、結合織、粘膜等に分布した。4 時間後においては、脳内濃度は減少したが、肺、肝臓、小腸及び唾液腺では高い濃度を示した。なお、腎臓、膀胱にも速やかに分布したが、24 時間後では、ほとんど体内より排泄された [29]。

(6) 血漿蛋白結合率

- 1) サリチルアミド

20~500 µg/mL の濃度で、40~55%が血清蛋白と結合している [4]。

- 2) アセトアミノフェン

25~30% [2]。急性中毒時には 20~50%が結合している [30]。

- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：17%

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン塩酸塩

健康成人より採取した全血中における結合率を、*in vitro* で測定した。全血試料に有機溶媒混合後、抽出操作により水層に移行した遊離の薬剤を HPLC により測定した。その結果より算定したヒトの蛋白結合率 (全血中) は 76~80%であった [31]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) サリチルアミド

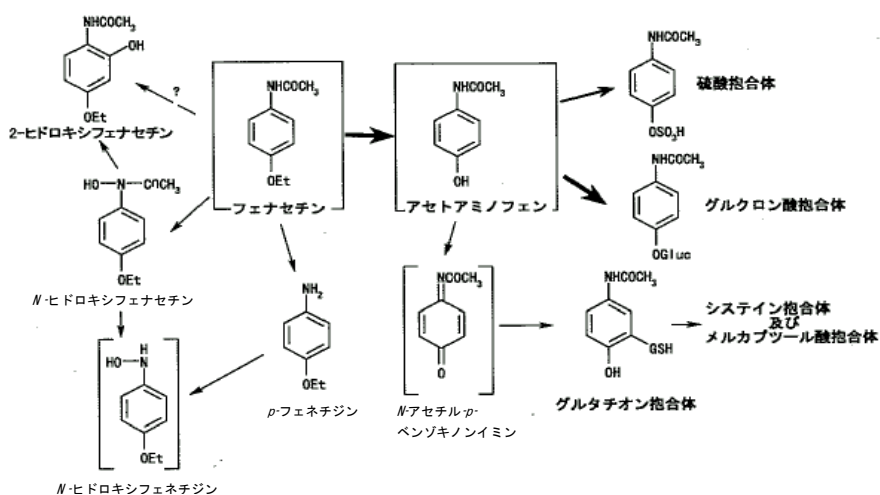
サリチルアミドはサリチル酸にはならない。通常用量を経口投与後、吸収過程でほとんど完全に不活性代謝物に代謝され、肝臓で初回通過効果を受ける。

主として成人では非活性のグルクロン酸抱合体に、小児では非活性の硫酸抱合体に代謝される [4] (外国人データ)。

2) アセトアミノフェン

肝臓で主にグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体に代謝される。また、一部はチトクローム P450 (CYP) 2E1 等により水酸化され、*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニイミン (NAPQI) となるが、肝細胞内でグルタチオン (GSH) 抱合を受け、最終的にはシステイン抱合体やメルカプツール酸抱合体として尿中に排泄される [32] [33] [34] (外国人データ)。

図VII-2 アセトアミノフェンの代謝経路



3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参考]

カフェイン

CYP1A2 による脱メチル化及び酸化によって代謝され、メチルキサンチンあるいはメチル尿酸となって尿中に排泄される [27] [35]。肝臓で主として *N*-脱メチル化反応により代謝される [35]。ヒトの場合は *N*-脱メチル化した 1,7-ジメチルキサンチンが多い。カフェインの服用後 48 時間の尿中への排泄物は、それが更に脱メチル化した 1-メチルキサンチンとそれが酸化された 1-メチル尿酸が多く、両者で 46%、1,7-ジメチルキサンチン、7-メチルキサンチン、1,3-ジメチル尿酸と未変化体が少量ずつである [36]。

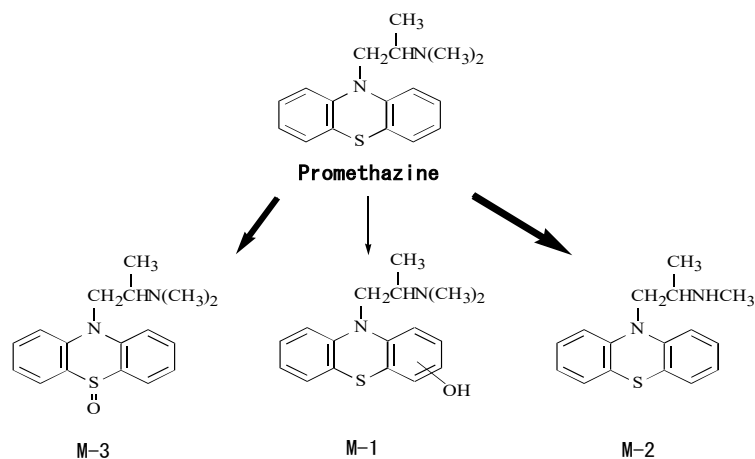
4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン

- ① プロメタジンは肝臓で主として *S*-酸化体 (promethazine sulfoxide, M-3)、ほかには *N*-脱メチル化体 (*N*-desmethyl promethazine, M-2) 及びフェノチアジン骨格の水酸化体 (M-1) に代謝される [22] (外国人データ)。
- ② プロメタジンの代謝に関与する CYP の分子種は、主に CYP2D6 である [37] (*in vitro*)。

図VII-3 プロメタジンの主代謝経路 [37]



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン：「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

- 1) サリチルアミド：肝臓で初回通過効果を受ける [4]。
- 2) アセトアミノフェン：あり [38]
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン塩酸塩

消化管からの吸収率は 80%以上であるが、初回通過効果が大きいため経口投与時のバイオアベイラビリティは 25% (絶対値*) 程度である [22] (外国人データ)。

*：静脈内投与時の AUC との関係から算出した生物学的利用率

(4) 代謝物の活性の有無及び活性皮、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

- 1) サリチルアミド：腎臓^[4]（外国人データ）
- 2) アセトアミノフェン：腎臓^[15]（外国人データ）
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン：腎臓^[17]（外国人データ）

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン：肝臓、腎臓（胆汁中、尿中へ）^{[23][39]}（外国人データ）

(2) 排泄率

- 1) サリチルアミド

肝機能、腎機能正常患者では、24 時間以内に単回経口投与量の 90～100%が尿中に排泄される。約 40～70%がサリチルアミドのグルクロン酸抱合体、約 25～50%が硫酸抱合体、約 5～10%がゲンチスアミドのグルクロン酸抱合体、5%以下がサリチルアミド未変化体として尿中に排泄される^[6]（外国人データ）。

- 2) アセトアミノフェン

経口投与後 1～2 時間後に最高血中濃度に達した後、約 8 時間後に血中にはほとんど検出できなくなる。1 g を経口投与した場合、投与量の約 3%が未変化のまま排泄され、残りの大部分は主代謝物であるグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄される^[2]。24 時間以内に単回経口投与量の約 85%が尿中に排泄される（外国人データ）。

- 3) 無水カフェイン：該当資料なし

[参 考]

カフェイン

カフェインはメチルキサンチンあるいはメチル尿酸となって排泄される。しかし尿中排泄は約 2/3 で残りは完全に酸化されるか、又は別の経路から排泄される^[27]。

- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

[参 考]

プロメタジン塩酸塩

健康成人男性 7 名に 12.5 mg を静注したとき、72 時間までの尿中排泄率は未変化体が投与量の 1%以下で、代謝物の promethazine sulfoxide が投与量の約 10%であった^[22]（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：該当資料なし
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

(2) 血液透析

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：除去される^[40]（外国人データ）。
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

〔参 考〕

プロメタジン塩酸塩：除去できない^[41]。

(3) 直接血液灌流

- 1) サリチルアミド：該当資料なし
- 2) アセトアミノフェン：該当資料なし
- 3) 無水カフェイン：該当資料なし
- 4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：該当資料なし

〔参 考〕

プロメタジン塩酸塩：除去できる^[41]。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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

1. 警告

1.1 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。 [2.8、9.1.3、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

1.2 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。 [11.1.7、13.1.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

（解 説）

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

2.2 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。]

（解 説）

サリチル酸製剤による胃粘膜に対する直接的障害、出血作用等が報告されている [42]。

〔参 考〕

並木正義：Curr. Ther. 1983；1：1627

2.3 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。] [11.1.5 参照]

（解 説）

サリチル酸製剤はアスピリン喘息を誘発するおそれがある [43]。

〔参 考〕

末次勤：アレルギーの臨床. 1997；17：1097

山本律子：薬事新報. 1993；1761：891

山口辰哉ほか：病院薬学. 1991；17：341

榎原博樹ほか：呼吸. 1993；12：990

2.4 昏睡状態の患者又はバルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中樞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、中樞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。] [10.2 参照]

(解説)

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の中樞神経抑制作用により、昏睡状態が増強され、持続するおそれがある。また、バルビツール酸誘導体、麻酔剤の併用時に中樞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。

[参考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed.

Greenwood Village : Thomson Micromedex ; 2007. p363-370

Physicians' Desk Reference 61th ed. Montvale, New Jersey : Thomson PDR ; 2007. p3440-3442

2.5 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。] [9.1.5、11.1.11 参照]

(解説)

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の抗コリン作用により眼圧が上昇し、緑内障を悪化させるおそれがある。

[参考]

長田健二ほか：眼科臨床医報. 1996 ; 90 : 692

岩瀬愛子ほか：眼科. 1984 ; 26 : 1331

[PL 配合顆粒]

2.6 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。]

[幼児用 PL 配合顆粒]

2.6 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。]

(解説)

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の抗コリン作用により膀胱括約筋が収縮し、排尿困難を悪化させるおそれがある。

[参考]

秋野裕信ほか：臨床と薬物治療. 1993 ; 12 : 559

中島淳ほか：臨床と研究. 1994 ; 71 : 1231

須藤紀子ほか：日本医師会雑誌. 1995 ; 114 : 1737

2.7 2歳未満の乳幼児 [9.7.1、11.1.8 参照]

2.8 重篤な肝障害のある患者 [1.1、9.1.3、9.1.4、9.3.1、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

[PL 配合顆粒]

8. 重要な基本的注意

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)

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の中枢神経抑制作用により、眠気を催すことがある。

[参 考]

井上勝平ほか：皮膚病診療. 1992；14：913

Skidgel, R. A. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 上巻（高折修二ほか監訳）. 東京：廣川書店；2007. p794-796

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

9.1.1 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。 [11.1.4 参照]

(解説)

サリチル酸製剤はプロスタグランジン生合成を抑制することにより、血小板凝集作用を持つトロンボキサン A2 (TXA2) の産生を抑制する。

[参考]

小林紀夫：Med. Pract. 1988；5：1751

9.1.2 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

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。 [11.1.5 参照]

(解説)

詳細な発症機序は不明であるが、プロスタグランジン生合成抑制作用を介すると考えられる喘息の発現がある。気管支喘息患者の 10%内外でアスピリンの内服により過敏症状が誘発されるとの報告がある。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

[参考]

中澤次夫：日本医事新報. 1997；3835：102

[PL 配合顆粒]

9.1.3 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。 [1.1、2.8、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

[幼児用 PL 配合顆粒]

9.1.3 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。 [1.1、2.8、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

(注) 本剤は幼児用総合感冒剤である。

9.1.4 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。 [1.1、2.8、9.1.3、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

9.1.5 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。 [2.5、11.1.11 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎障害を悪化させるおそれがある。 [11.1.9 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害を悪化させるおそれがある。 [1.1、2.8、9.1.3、9.1.4、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害を悪化させるおそれがある。 [1.1、9.1.3、9.1.4、10.2、11.1.7、13.1.1 参照]

(解 説)

アセトアミノフェンの過量投与で肝臓、腎臓の壊死が起こることが報告されており [44]、肝障害、腎障害のある患者には慎重に投与する必要がある。

また、プロメタジン塩酸塩による肝障害の報告があるので、肝障害を悪化させるおそれがある。

[参 考]

大竹喜雄ほか：中毒研究. 1991；4：227

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜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。
- ・シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなることが知られている。
- ・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 [45]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 [46]があらわれたとの報告がある。
- ・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。
- ・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 [47]。

(解 説)

米国食品医薬品局 (FDA : Food and Drug Administration) は、妊婦へのシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する NSAIDs 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に関するリスクに基づき、Drug Safety Communication* (薬剤安全性通信) を発出し、妊娠 20~30 週の妊婦に対する NSAIDs の処方限定的をし、最小限の用量で可能な限り最短期間の処方とする旨の注意喚起を行った。これを受けて、本邦における注意喚起の必要性及び措置範囲について厚生労働省及び PMDA において検討が行われた。その結果、シクロオキシゲナーゼの阻害を薬理作用として有するすべての NSAIDs について当該リスクに関する添付文書改訂を行うことが適切と判断され、厚生労働省より改訂の指示 (薬生安通知) が発出された。

また、PMDA にて妊娠中期のシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する NSAIDs の曝露に関する観察研究、系統的レビューの公表文献等を評価した結果、妊娠中期の NSAIDs 曝露による胎児動脈管収縮について、使用上の注意を改訂することが適切と判断され、厚生労働省より改訂の指示 (医薬安通知) が発出された。これに基づき、妊娠中期以降の妊婦に対する注意を喚起した。

* : Drug Safety Communication

(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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。また、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)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 2歳未満の乳幼児

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命的な呼吸抑制が起こったとの報告がある。 [2.7、11.1.8 参照]

(解 説)

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、「致命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 [48]。日本においては、現時点では 2歳未満の乳幼児での呼吸抑制に関連する副作用は集積されていないが、日本人においても致命的な呼吸抑制が発現する危険性がないとはいえないことから、プロメタジン製剤の「禁忌」及び「小児等への投与」の項に 2歳未満の乳幼児に関する注意を追記した。

[PL 配合顆粒]

9.7.2 2歳以上15歳未満の幼児、小児（水痘、インフルエンザの患者）

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。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。[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・ALT・LDH・CK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。]

[幼児用 PL 配合顆粒]

9.7.2 2歳以上の水痘、インフルエンザの患者

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。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。[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・ALT・LDH・CK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。]

(解説)

1998年（平成10年）7月に米国小児科学会は、ライ症候群の発症とアスピリンの使用との関連性に関する疫学調査の総合的な評価を行い、「米国においては、アスピリンの使用とライ症候群発症の危険性との間にほぼ間違いなく因果関係がある。」と発表した。我が国においては明らかではないが、米国での発表を踏まえ15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に対しサリチル酸系製剤を原則として使用しないよう「使用上の注意」の改訂を行った。

[参考]

厚生省（現厚生労働省）医薬安全局：医薬品等安全性情報 No. 151；1998. p2-7

[PL 配合顆粒]

9.7.3 2歳以上15歳未満の幼児、小児（水痘、インフルエンザの患者を除く）

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。小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

[PL 配合顆粒]

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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

10.2 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 ワルファリンカリウム	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。

[参 考]

Martin, E. W. et al.: マーチン 薬の副作用と臨床 [別冊] 常用医薬品の相互作用一覧表 第2版 (吉利和ほか監訳). 東京: 廣川書店; 1984. p73-74, 417, 419

米国薬剤師会編: 医薬品相互作用とその評価 新訂第2版 (久保文苗ほか監訳). 東京: 薬事日報社; 1978. p356-360

10.2 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
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。

(解 説)

サリチル酸製剤によるスルホニルウレアの蛋白結合部位の置換、代謝障害、相加的低血糖作用により、糖尿病用剤の作用が増強される。

サリチル酸製剤は、大量で血糖降下作用を有し、糖尿病用剤の作用を増強する。

[参 考]

Martin, E. W. et al.: マーチン 薬の副作用と臨床 [別冊] 常用医薬品の相互作用一覧表 第2版 (吉利和ほか監訳). 東京: 廣川書店; 1984. p417, 419

10.2 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
中枢神経抑制剤 鎮静剤、催眠剤、フェノチアジン誘導体等 [2.4 参照]	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。

[PL 配合顆粒]

10.2 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
アルコール [1.1、2.8、9.1.3、9.1.4、 9.3.1、9.3.2、11.1.7、13.1.1 参照]	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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへへの代謝が促進される。

[幼児用 PL 配合顆粒]

10.2 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
アルコール含有製剤、アルコール （注）本剤は幼児用総合感冒剤である。 [1.1、2.8、9.1.3、9.1.4、 9.3.1、9.3.2、11.1.7、13.1.1 参照]	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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへへの代謝が促進される。

（解説）

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ので、中枢神経抑制剤、飲酒、アルコール含有製剤により中枢神経抑制作用が増強され、種々の精神運動機能（判断力、集中性、協調運動や複雑な機械操作能力等）の低下、更に過鎮静、低血圧、低体温を起こすおそれがある。

また、サリチルアミドも中枢神経抑制作用を有する。

アルコール多量常飲者において、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 *NAPQI* への代謝が促進され、肝障害を起こしたとの報告がある。

[参 考]

Martin, E. W. et al. : マーチン 薬の副作用と臨床 [別冊] 常用医薬品の相互作用一覧表 第2版 (吉利和ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 1984. p94

Seeff, L. B. et al. : Ann. Intern. Med. 1986 ; 104 : 399-404 (PMID : 3511825)

Edwards, R. et al. : N.Z. Med.J. 1992 ; 105 : 174-175 (PMID : 1589163)

Zimmerman, H. J. et al. : Hepatology. 1995 ; 22 : 767-773 (PMID : 7657281)

10.2 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
降圧剤 カルシウム拮抗剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤等	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。

（解 説）

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は、 α_1 アドレナリン受容体遮断作用、 H_1 受容体遮断作用による血管拡張作用を有するので、降圧剤の作用を増強して重篤な起立性低血圧を起こすことがある。

〔参 考〕

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed.

Greenwood Village : Thomson Micromedex ; 2007. p363-370

10.2 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
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。

（解 説）

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ので、抗コリン作用を有する薬剤との併用により、口渇、かすみ目、散瞳、眼圧上昇、頻脈、血圧降下、排尿障害、便秘等の抗コリン作用による副作用が増強されるおそれがある。

〔参 考〕

Martin, E. W. et al. : マーチン 薬の副作用と臨床 [別冊] 常用医薬品の相互作用一覧表 第2版 (吉利和ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 1984. p8094-8097

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 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.1.2 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（いずれも頻度不明）

（解 説）

本剤中のアセトアミノフェンにより、急性汎発性発疹性膿疱症が発現するおそれがあることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。代表的な症例の概要を次頁に示す。なお、症例の概要はアセトアミノフェン単味製剤の製造販売業者から開示のあった症例を掲載しており、症例の概要における本剤とは他社アセトアミノフェン単味製剤を指している。

症例の概要（急性汎発性発疹性膿疱症）（他社アセトアミノフェン単味製剤）

患者		1日投与量 投与回数	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女・30代	月経痛・発熱 (なし)	200 mg、頓用 (投与日～ 発現 5 日後)	投与日 投与 4 日目 (発現日) 発現 3 日後 発現 4 日後 発現 5 日後 発現 6 日後 発現 7 日後 発現 11 日後 発現 14 日後 発現 16 日後 発現 18 日後 発現 19 日後 発現 20～21 日後 発現 22～23 日後 発現 24～25 日後	月経痛に対し本剤 200 mg 内服。 膝窩に掻痒を伴う丘疹出現し拡大。 体全体に紅斑が出現し、近医皮膚科を受診。 37.8℃の発熱に対し、本剤 1 錠を内服。ベタメタゾン外用。 40℃発熱。本剤 200 mg を 2 回内服。 蕁麻疹、急性咽頭炎、高熱（40℃）のため近医を受診。 意識障害を認め他病院を受診。 頸部に膿疱出現。本剤内服。夕方から頸部、大腿部に小水疱出現。軽快しないため当院受診。 間擦部に膿疱拡大、発熱も持続。 精査加療目的で入院。 PSL 40 mg/day 内服、クロバタゾールの外用開始。 PSL 35 mg/day に減量。DLST 陽性 (S.I. 322%) PSL 30 mg/day に減量。紅斑は強い落屑となる。 PSL 25 mg/day に減量。 PSL 20 mg/day に減量。皮疹再燃なし。 退院。以後、外用にワセリンのみ。 PSL 15 mg/day。 PSL 10 mg/day。 PSL 5 mg/day。皮疹再燃なし。	
併用薬	なし				
臨床検査 の推移			発現 7 日後	発現 10 日後	発現 18 日後
	白血球数 (/μL)		14660	11720	12660
	好中球 (%)		78.5	58.5	66.5
	CRP (mg/dL)		13.63	4.92	0.21

PSL : プレドニゾロン

11.1.3 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。

(解説)

国内において、アセトアミノフェン製剤との因果関係が否定できない薬剤性過敏症症候群の症例が集積していることから、「重大な副作用」の項に「薬剤性過敏症症候群」を追記し、注意を喚起した。

11.1.4 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（いずれも頻度不明）

[9.1.1 参照]

(解説)

・再生不良性貧血、汎血球減少

発生原因：医薬品による再生不良性貧血、汎血球減少の発現機序としては、細胞毒性のある抗癌剤やクロラムフェニコール*1のように用量依存性の場合もあるが、多くの医薬品では特異反応によるものと考えられている。しかし、詳細は不明である。

*1：クロラムフェニコールの発現機序は用量依存性と特異反応の両方の機序が知られている。

処置方法：疑わしい薬剤を直ちに中止し、それと同時に血球減少の程度に応じ、強力な支持療法を開始する。貧血に対する赤血球輸血はヘモグロビン値を 7 g/dL 以上に保つことが一つの目安となる。血小板数が 5000/ μ L 以下又は鼻出血等の粘膜出血がある場合には血小板輸血の適応がある。重症感染症の合併がみられた場合には、適切な抗生物質、抗真菌薬を投与するとともに、好中球数が 500/ μ L 以下の場合には顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF*2) の投与も考慮する。また、医薬品の投与中止後 4 週間経過しても造血の回復傾向がみられない場合には、造血幹細胞移植、免疫抑制療法、蛋白同化ホルモンによる治療も考慮する。

*2：G-CSF ; granulocyte colony stimulating factor

[参考]

医薬品医療機器情報提供ホームページ 重篤副作用疾患別対応マニュアル（再生不良性貧血）

・無顆粒球症

発生原因：薬剤による機序としては免疫学的機序と中毒性機序の二つが考えられる [49]。

処置方法：原因薬剤の投与中止、抗生物質、G-CSF 製剤の投与を行う [49]。

・溶血性貧血

発生原因：① 薬剤吸着型、② 三分子複合体型（免疫複合体型；低親和性ハプテン型）、③ 薬剤による自己免疫性溶血性貧血型、④ G6PD 欠損症における薬剤性溶血性貧血等がある [50]。

処置方法：初期症状の気づいた時点で原因薬剤を明らかにし、直ちに服薬を中止する。薬剤を中止することで十分な改善がみられることが多い。重症溶血剤で腎障害を伴う場合には、ハプトグロビンの投与や血液透析及び輸血が必要になることもある [50]。

・血小板減少

発生原因：薬剤による機序としては、① 血小板産生障害、② 血小板の破壊の亢進によるといわれている [51]。

処置方法：原因薬剤の投与を中止することにより、2 週間以内で血小板が増加してくることが多い。その他には副腎皮質ステロイドの投与や、血小板減少が高度の場合には、血小板輸血を行う [51]。

11.1.5 喘息発作の誘発（頻度不明）

[2.3、9.1.2 参照]

11.1.6 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

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。

（解 説）

・間質性肺炎、好酸球性肺炎

発生原因：① 細胞障害性薬剤 (cytotoxic drugs)、② 非細胞障害性薬剤 (non-cytotoxic drugs) の二つに分類される。肺障害を引き起こすメカニズムとしては、① 活性酸素による障害、② 直接的な細胞障害作用、③ 免疫学的機序（アレルギー反応）等が考えられている [52]。

処置方法：原因薬剤の中止。副腎皮質ホルモン剤が使用される場合もある [53]。

11.1.7 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[1.1、1.2、2.8、9.1.3、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、13.1.1、13.1.2 参照]

（解 説）

・劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

発生原因：劇症肝炎の発症要因としては、ウイルスがほとんどで 80～90% を占め、薬物 10%、いずれか不明 10% といわれている [54]。薬物性肝障害の発現機序としては、薬物それ自体あるいはその代謝産物が肝毒性を持ち、用量依存的に生じる予測可能な「中毒性」と、個人の特異体質に基づく予測不可能な「特異体質性」がある。後者には更に、薬物それ自体あるいはその反応性中間代謝産物がハプテンとして肝細胞内の蛋白等と結合し免疫反応が生じる「アレルギー性」と、個体の特異体質に基づきまれな代謝経路により産生された肝毒性の高い代謝物が肝障害を生じると考えられる「代謝性」に大別される [55][56]。本剤に含有されているアセトアミノフェンによる肝障害の発現機序は「中毒性」といわれているが、本剤は配合剤であるため、どの配合成分が主因であるか不明であり、アセトアミノフェン以外の成分による肝障害の発現機序は明らかでないことから、PL 配合顆粒による肝障害の発現機序は不明である。なお、アセトアミノフェンによる中毒性肝障害は一般的に大量摂取によって起こると考えられている。（「VIII. 10. 過量投与」の項参照）

処置方法：原因薬剤の投与を中止し、安静にする。トランスアミナーゼ値が不安定である場合には、強力ネオミノファーゲンシーの投与、また、胆汁うっ滞型で黄疸が遷延しているような場合には、副腎皮質ステロイド剤、フェノバルビタール、ウルソデオキシコール酸の投与等を行う [57]。劇症肝炎の治療としては、肝不全そのものに対する治療と肝不全の合併症に対する治療がある。肝不全に対する治療としては、肝細胞死防止を目的とした副腎皮質ホルモン投与、肝再生の促進を目的と

したグルカゴン・インスリン療法、肝細胞保護作用のあるプロスタグランジン E₁ の持続静注療法、抗ウイルス薬であるインターフェロンの投与、凝固因子の補給と毒性物質の除去を目的とした血漿交換療法や血液ろ過透析等が試みられている。また、肝不全の合併症に対する治療としては、消化管出血、播種性血管内凝固（DIC）等の予防を行うことが重要となる [54]。

11.1.8 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 [58]。 [2.7、9.7.1 参照]

（解 説）

・乳児突然死症候群（SIDS）、乳児睡眠時無呼吸発作

発生原因：フェノチアジン系化合物（プロメタジン等）が SIDS 発症に関与しているとの報告があるが、原因は不明である [58]。SIDS の定義は、「それまでの健康状態及び既往歴からその死亡が予想できず、しかも死亡状況及び剖検によってもその原因が不詳である乳幼児に突然の死をもたらした症候群」であり、SIDS 発症の原因としては、ボツリヌス菌感染症、代謝系及び内分泌系の異常、循環器系の異常、呼吸器系の異常等多くの説がある [59]。

11.1.9 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）

[9.2 参照]

（解説）

代表的な症例の概要を下記に示す。なお、症例の概要はアセトアミノフェン単味製剤の製造販売業者から開示のあった症例を掲載しており、症例の概要における本剤とは他社アセトアミノフェン単味製剤を指している。

症例の概要（尿細管間質性腎炎、急性腎障害）（他社アセトアミノフェン単味製剤）

患者		1日投与量 投与回数	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・10歳 未満	発熱 (上気道の 炎症)	100 mg 1日間	投与開始16日前 投与開始日 投与4日後 発現1日後 (時期不明) (時期不明) 発現3日後 発現4日後 発現5日後 発現10日後 発現14日後 発現20日後	投与開始16日前から咳嗽、鼻汁などを認め、近医で抗生剤などを処方されていた。 アセトアミノフェン投与（1回のみ）。 発熱が続くため、前医へ入院。入院時検査 WBC 22300/μL、CRP 7.09 mg/dL、BUN 30.9 mg/dL、Cr 1.7 mg/dL、尿量減少あり。 入院時から尿量低下と腎機能低下を認め、その後も腎機能悪化を認めたため、当院へ紹介された。 無尿になり BUN 30.9 mg/dL、Cr 3.1 mg/dL と腎機能低下を認め、当院に転院。入院1日目 持続的血液ろ過（CHF）を開始。抗生剤セフトリアキソン、パニペナム/ベタミプロン、またドパミン/ドブタミン 3 γ 投与も併用したが、その後も排尿を認めず。 濃厚赤血球製剤輸血実施。 5%アルブミン投与。 持続的携帯型腹膜透析（CAPD）を開始。 自尿を徐々に認めた。 CAPD を中止。その後は全身状態と排尿は徐々に改善し、ドパミン/ドブタミンは漸減しながら中止。 抗生剤投与中止。 確定診断のため、超音波下経皮的腎生検を施行。腎病理組織所見から急性尿細管間質性腎炎と診断。また、腎エコーで腎腫大を認め、尿中好酸球数の上昇を認め、DLST でアセトアミノフェンのみ陽性となったため、アセトアミノフェンによる間質性腎炎と診断。DLST でアセトアミノフェンが陽性であり、アセトアミノフェンによる薬剤性尿細管間質性腎炎と確定診断した。その後は、CHF、CAPD 等対症療法を行い、徐々に尿量増加、腎機能、尿細管機能は徐々に改善を認め、ステロイド等は未使用で改善した。 CAPD チューブ抜去術を施行。 退院。
併用薬	クラリスロマイシン（被疑薬）、アモキシシリン水和物（被疑薬）、セフジトレン・ピボキシル（被疑薬）、シプロヘブタジン塩酸塩水和物、メキタジン、耐性乳酸菌配合剤			

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。

（解 説）

・横紋筋融解症

発生原因：薬剤の筋への直接的障害と、薬剤により誘発された低 K 血症、痙攣発作等が原因で発症する二次的なものが考えられている。直接的な筋障害としては、詳細は明らかではないが、筋細胞膜の不安定化及び膜抵抗の上昇が起こり、筋融解が生じると考えられている [60]。

処置方法：原因薬剤の服用を中止する。輸液と利尿剤・マンニトールの投与により尿量を増加、重曹投与により尿をアルカリ化させる（ミオグロビンによる尿細胞管障害は酸性尿下で多く生じる。）。血液透析を実施する。ミオグロビン血症が高度の場合には、血漿交換療法が有効であるとの報告がある [60]。

11.1.11 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。 [2.5、9.1.5 参照]

(2) その他の副作用

[PL 配合顆粒]

11.2 その他の副作用		
種類\頻度	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	浮腫、鼻炎様症状、結膜炎
血液		チアノーゼ、顆粒球減少、血小板減少、貧血
消化器	食欲不振、悪心、口渇	胸やけ、胃痛、嘔吐、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、代謝性アシドーシス、尿閉、発汗、咳嗽、振戦

[幼児用 PL 配合顆粒]

11.2 その他の副作用	
種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹、浮腫、鼻炎様症状、結膜炎
血液	チアノーゼ、顆粒球減少、血小板減少、貧血
消化器	食欲不振、悪心、口渇、胸やけ、胃痛、嘔吐、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、代謝性アシドーシス、尿閉、発汗、咳嗽、振戦

◆ 副作用頻度一覧表等

1) PL 配合顆粒

再評価結果における副作用の発現状況は下記のとおりであった。

表Ⅷ-1 副作用の発現状況

対象	臨床試験 (1984年再評価時)		臨床調査表集計 (1965年2月まで)		計	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
調査施設数	12 施設		46 施設		58 施設	
安全性評価対象例数	422 例		554 例		976 例	
副作用発現症例数	28 例		61 例		89 例	
副作用発現件数	30 件		61 件		91 件	
副作用発現率	6.6%		11.0%		9.1%	
副作用の種類	臨床試験		臨床調査表集計		計	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害 発疹	1	0.2	0	—	1	0.1
自律神経系障害 口渇	15	3.6	14	2.5	29	3.0
	1	0.2	0	—	1	0.1
精神障害 眠気	5	1.2	35	6.3	40	4.1
消化管障害 悪心	4	0.9	0	—	4	0.4
	3	0.7	0	—	3	0.3
	1	0.2	0	—	1	0.1
	0	—	12	2.2	12	1.2

2) 幼児用 PL 配合顆粒

承認時の臨床試験及び市販後の頻度報告は実施されていないが、市販後に臨床調査表の集計、1988年の再評価時に臨床試験が実施されている。投与症例数はそれぞれ69例、90例であったが、副作用の発現は認められなかった。

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

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 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）が起こったとの報告がある。[1.1、2.8、9.1.3、9.1.4、9.3.1、9.3.2、10.2、11.1.7 参照]

13.1.2 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。[1.2、11.1.7 参照]

13.2 処置

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）

機序：アセトアミノフェンは主として肝臓で、グルクロン酸、あるいは硫酸抱合され排泄されるが、一部は肝ミクロゾームの CYP 酵素系により酸化され、*N*-アセチルイミドキノン（活性代謝物）となる。これは通常、GSH により解毒されるが、大量摂取時には GSH が枯渇し、*N*-アセチルイミドキノンによる肝細胞壊死が生じると考えられている。

症状：中毒の初期症状としては、悪心、嘔吐、食欲不振、代謝性アシドーシス、過呼吸、全身倦怠感、嗜眠、発汗、体温低下等が認められる。1～3 日後に黄疸、出血傾向、肝障害（AST、ALT、ビリルビン量の上昇、プロトロンビン時間の延長等）が発現する。近位尿細管壊死（まれで一過性）、心筋壊死、肝壊死（3～5 日後）、肝性脳症（脳浮腫）、DIC に至ることもある。

処置：摂取直後であれば催吐又は胃洗浄を行い、活性炭と下剤を投与する。アセトアミノフェンは代謝が速いので活性炭による血液吸着（DHP）の有効性は未確立であるが、早期であれば有効であるという報告がある。

アセトアミノフェン中毒時には GSH の枯渇が予想されるが、GSH は細胞内に取り込まれにくいので、その前駆体であり吸収の良い *N*-アセチルシステインを投与し肝障害を予防する。

〔参考〕

黒木由美子ほか：月刊薬事. 1990；32：2612

黒木由美子：症例で学ぶ中毒事故とその対策（日本中毒情報センター編）. 東京：薬業時報社；1995. p117-123

黒木由美子ほか：救急医学. 1996；20：1640

大竹喜雄ほか：中毒研究. 1991；4：227

豊口禎子ほか：中毒研究. 2000；13：379

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

[参 考]

厚生省（現厚生労働省）薬務局安全課：厚生省医薬品情報 No. 9. 1982. p1

15.1.3 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。

15.1.4 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。

[PL 配合顆粒]

15.1.5 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。

(解 説)

NSAIDs の作用機序であるシクロオキシゲナーゼ阻害によりプロスタグランジン産生が抑制されるため、長期間投与したとき可逆性の不妊のおそれが生じると考えられる。

[参 考]

Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology. 2000 ; 39 : 880 -882 (PMID : 10952743)

Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 : 76 -78 (PMID : 8624628)

Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 : 458 -462 (PMID : 8646437)

Calmels, C. et al. : Rev. Rhum. Ed. Fr. 1999 ; 66 : 167-168 (PMID : 10327496)

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

[参 考]

厚生省（現厚生労働省）薬務局安全課：厚生省医薬品情報 No. 9. 1982. p1

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

該当資料なし

(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

表Ⅸ-1 急性毒性試験^[14]

(LD₅₀, mg/kg)

動物種	投与経路	
	経口投与	皮下投与
マウス (ddS 系)	1111.7	742.2
マウス (DS 系)	1112	—

表Ⅸ-2 急性毒性試験の一般症状^[14]

動物種 (投与経路)	投与量	一般症状
マウス (DS 系) (経口)	LD ₅₀ ^{*1} 付近	投与 5 分後には軽度の自発運動の亢進を示すが、すぐに減少し、運動失調、筋弛緩を示し腹位をとる。生存例では 1~2 時間経過すると抑制症状は減退し始め、12~15 時間後にはほとんど正常に回復する。致死例は鎮静状態に入ったまま、体温下降、呼吸の抑制を示し、2~6 時間後に死亡する。
	LD ₀₋₁₀ ^{*2} 付近	軽度の興奮を示すが、その後鎮静作用を示す。鎮静作用はそれほど強いものでなく、20~60 分後が最も強く、以後次第に回復し、5~6 時間後にはほとんど正常に戻る。

*1 : LD₅₀ = 1112 mg/kg

*2 : LD₀₋₁₀ ; 0-10% 致死量

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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) ラット (Wistar 系) に 165～660 mg/kg のサリチル酸製剤 (アスピリン) を経口投与したところ、いずれの群においても催奇形作用がみられた [45]。
- 2) 妊娠ラットに臨床投与量のアセトアミノフェンを経口的に胃内注入したところ、弱い胎児の動脈管収縮が示された [47]。

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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：PL 配合顆粒 劇薬（分包品を除く）

幼児用 PL 配合顆粒 該当しない

有効成分

- | | |
|------------------------------------|-------|
| (1) サリチルアミド | 該当しない |
| (2) アセトアミノフェン（0.3 g 以下を除く） | 劇薬 |
| (3) 無水カフェイン（0.25 g 以下を除く） | 劇薬 |
| (4) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩（25 mg 以下を除く） | 劇薬 |

2. 有効期間

PL 配合顆粒

有効期間：5 年

幼児用 PL 配合顆粒

有効期間：4 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

[PL 配合顆粒]

20. 取扱い上の注意

光により着色することがあるので、アルミ袋包装は袋を、SP 包装は外箱を開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：本剤はサリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、プロメタジンサリチル酸塩を含む配合剤である。

単剤製品名

サリチルアミド：なし

アセトアミノフェン：カロナール坐剤 100、200、400、カロナール坐剤小児用 50、アセリオ静注液 1000mg バッグ 等

無水カフェイン：レスピア静注・経口液 60mg

プロメタジンサリチル酸塩：なし

同効薬：ペレックス配合顆粒、小児用ペレックス配合顆粒、SG 配合顆粒 等

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

表X-1 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

販売名・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
旧販売名 PL 顆粒	1962年1月31日	(37A) 408	1963年1月1日	1962年2月1日
販売名変更 PL 配合顆粒	2009年5月20日	22100AMX00816000	2009年9月25日	1962年2月1日
製造販売承認承継	2009年5月20日	22100AMX00816000	2009年9月25日	2019年6月1日

販売名・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
旧販売名 幼児用 PL 顆粒	1962年1月31日	(37A) 409	1963年1月1日	1962年4月1日
販売名変更 幼児用 PL 配合顆粒	2009年5月20日	22100AMX00814000	2009年9月25日	1962年4月1日
製造販売承認承継	2009年5月20日	22100AMX00814000	2009年9月25日	2019年6月1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

PL 配合顆粒

一部変更承認年月日：1962年10月27日

追加承認された内容

2歳から15歳未満の用法及び用量追加

一部変更承認年月日：1984年11月10日

第23次再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

幼児用 PL 配合顆粒

一部変更承認年月日：1988年5月26日

第27次再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

PL 配合顆粒

再評価結果公表年月日：2014年4月7日

承認拒否事由のいずれにも該当しないとの結果を得た。

幼児用 PL 配合顆粒

再評価結果公表年月日：2014年4月7日

承認拒否事由のいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

該当しない

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

表X-2 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 (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
PL 配合顆粒	1180107D1131	1180107D1131	101605501	620160501
幼児用 PL 配合顆粒	1180108D1039	1180108D1039	101613001	620161301

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 日本薬局方外医薬品規格. 東京 : じほう ; 2002. p316-317
2. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京 : 廣川書店 ; 2021. C-146-150
3. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京 : 廣川書店 ; 2021. C-1325-1327
4. McEvoy, G. K. et al. : AHFS Drug Information 2000. Bethesda, Md. : Am. Soc. Health Syst. Pharm. ; 2000. p1946-1947
5. Ameer, B. et al. : Ann Int. Med. 1977 ; 87 : 202-209 (PMID : 329728) 197700830
6. McEvoy, G. K. et al. : AHFS Drug Information 2000. Bethesda, Md. : Am. Soc. Health Syst. Pharm. ; 2000. p2231
7. Bundgaard, H. et al. : Int. J. Pharm. 1986 ; 30 : 111-121 198603572
8. Nakatsu, K. et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol. 1989 ; 67 : 251-262 (PMID : 2547502) 198902359
9. 加地正郎ほか : 臨床と研究. 1977 ; 54 : 205-213 197700618
10. 鈴木郁生監修 : 常用医薬品事典. 東京 : 廣川書店 ; 1985. p122-123
11. 第十六改正日本薬局方解説書. 東京 : 廣川書店 ; 2011. C-4355-4359
12. 社内資料 : サリチルアミドとアセトアミノフェンの配合理由 197600688
13. Lippert, T. H. et al. : Arzneim.-Forsch. 1965 ; 15 : 1079-1080 (PMID : 5898696) 196500208
14. 社内資料 : マウスにおける薬理試験
15. USP DI : Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson Micromedex ; 2007. p15-21
16. USP DI : Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed. Greenwood Village : Thomson Micromedex ; 2007. p363-370
17. USP DI : Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 20th ed. Englewood Colorado : Micromedex, Inc. ; 2000. p722-726
18. Moolenaar, F. et al. : Int. J. Pharm. 1981 ; 9 : 353-357 198100655
19. 社内資料 : イヌにおける血漿中濃度 197300686
20. 遠藤仁 : 腎と透析. 1985 ; 19 : 17-23 198501070
21. Rall, T. W. : グッドマン・ギルマン薬理書 第8版 上巻 (藤原元始ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 1992. p758-761
22. Taylor, G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 15 : 287-293 (PMID : 6849764) 198301112
23. Martindale : The Complete Drug Reference, 33rd ed. London : Pharmaceutical Press ; 2002. p423-424
24. Martindale : The Complete Drug Reference, 33rd ed. London : Pharmaceutical Press ; 2002. p71-74
25. Briggs, G. G. et al. : Drugs in pregnancy and lactation, 5th ed. Baltimore, Maryland : Williams & Wilkins ; 1998. p900-902
26. 菅原和信ほか : 薬剤の母乳中への移行. 東京 : 南山堂 ; 1997. p57-67 200000601
27. 長崎信行ほか : 現代の薬理学 (田中潔編) . 東京 : 金原出版 ; 1968. p104-109
28. Martindale : The Complete Drug Reference, 33rd ed. London : Pharmaceutical Press ; 2002. p761-763
29. Hansson, E. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1961 ; 131 : 309-324 (PMID : 13711383) 196100062
30. Burke, A. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 上巻 (高折修二ほか監訳) . 東京 : 廣川書店 ; 2007. p864
31. DiGregorio, G. J. et al. : J. Pharm. Sci. 1980 ; 69 : 1457-1459 (PMID : 7463341) 198000604
32. Manyike, P.T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2000 ; 67 : 275-282 (PMID : 10741631) 200300465

33. McEvoy, G. K. et al. : AHFS Drug Information 2000. Bethesda, Md. : Am. Soc. Health Syst. Pharm. ; 2000. p1937-1945
34. 東純一ほか : 月刊薬事. 1998 ; 40 : 3005-3016 200400816
35. Bloomer, J. C. et al. : Xenobiotica. 1995 ; 25 : 917-927 (PMID : 8553685) 200300367
36. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京 : 廣川書店 ; 2021. C-1327-1332
37. Nakamura, K. et al. : Pharmacogenetics. 1996 ; 6 : 449-457 (PMID : 8946477) 199600766
38. 鈴木徳治 : 月刊薬事. 1982 ; 24 : 521-526 198201959
39. 日本薬剤師研修センター編 : JPDI 2006. 東京 : じほう ; 2006. p1628-1631
40. Bennett, W. M. : Clin. Pharmacokinet. 1988 ; 15 : 326-354 (PMID : 3060292) 198802005
41. 黒沢尚ほか : 神経精神薬理. 1992 ; 14 : 111-123 199201469
42. Faulkner, G. et al. : Br. Med. J. 1988 ; 297 : 1311-1313 (PMID : 3144369) 198801434
43. 柏木秀雄ほか : アレルギーの臨床. 1985 ; 5 : 472-476 198503985
44. Davidson, D. G. D. et al. : Br. Med. J. 1966 ; 2 : 497-499 (PMID : 5913083) 196600198
45. 長浜萬蔵ほか : 先天異常. 1966 ; 6 : 20-32 196600083
46. Stuart, M. J. et al. : N. Engl. J. Med. 1982 ; 307 : 909-912 (PMID : 7110272) 198201918
47. 門間和夫 : 小児科の進歩. 1983 ; 2 : 95-102 198302069
48. Starke, P. R. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 352 : 2653 (PMID : 15972879) 200600816
49. 鎌倉正英 : 別冊 日本臨牀 領域別症候群 No.21. 1998 ; 28-31 199801229
50. 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導集 1. 東京 ; 薬業時報社 : 1997. p199-202 200700170
51. 宮崎澄雄ほか : 小児内科. 1988 ; 20 : 1035-1039 200002366
52. 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導集 1. 東京 ; 薬業時報社 : 1997. p46-48 200700169
53. 長井苑子ほか : 別冊 日本臨牀 領域別症候群 No.3. 1994 ; 468-471 199400121
54. 坪内博仁ほか : 内科学 第 8 版. 東京 : 朝倉書店 ; 2003. p1108-1112 200601290
55. 滝川一 : 臨床と研究. 2006 ; 83 : 229-232 200601155
56. 村田洋介ほか : 総合臨床. 2005 ; 54 : 567-573 200600875
57. 井村裕夫ほか : 最新内科学大系 肝・胆・膵疾患. 東京 ; 中山書店 : 1997. p146-153
58. Buck, M. L. et al. : DICP. 1991 ; 25 : 244-247 (PMID : 2028629) 199101091
59. 仁志田博司 : 小児内科. 1998 ; 30 : 445-451 199800289
60. 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導集 1. 東京 ; 薬業時報社 : 1997. p29-31 200700168

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

該当資料なし

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

該当資料なし



SHIONOGI

製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島2-5-1



SHIONOGI

販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8