

※※2014年10月改訂(第11版、使用上の注意等の改訂)

※2012年10月改訂

■貯法■：室温保存

■使用期限■：製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

解熱鎮痛剤

コカール錠200mg

●劇薬(分剤：劇薬除外)

コカールドライシロップ40%

COCARL®

(アセトアミノフェン錠・ドライシロップ)

■警告■

- (1)本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。「重要な基本的注意(9)」の項参照
- ※※(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。「重要な基本的注意」及び「過量投与」の項参照

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

- (1)消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
 (2)重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
 (3)重篤な肝障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
 (4)重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
 (5)重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。]
 (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 (7)アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。]

■組成・性状■

1.組成

コカールは、下記の成分、分量を含有する製剤である。

商品名		「日局」アセトアミノフェン
コカール錠200mg	1錠中	200mg
コカールドライシロップ40%	1g中	400mg

コカール錠200mgは、添加物として、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、トメントールを含有する。

コカールドライシロップ40%は、添加物として、D-マンニトール、ポビドン、サッカリンNa水和物、アスパルテム(L-フェニルアラニン化合物)、黄色5号、無水ケイ酸、香料、香料本体に乳糖水和物及びデキストリンを含有する。

2.製剤の性状

(1)コカール錠200mgは、白色割線入り素錠である。

外形	表	裏	側面
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc113	8.50	3.40	219

(2)コカールドライシロップ40%は、だいたい色の粉末で、わずかにオレンジのようににおいがあり、味は甘い。

識別コード：100mg/0.25g Sc114
 200mg/0.5g Sc115

日本標準商品分類番号	871141
------------	--------

承認番号	錠200mg	21600AMZ00195000
	ドライシロップ40%	21600AMZ00398000
薬価収載	錠200mg	2004年7月
	ドライシロップ40%	2004年7月
販売開始	錠200mg	2004年7月
	ドライシロップ40%	2004年7月
効能追加		2011年1月

■効能・効果■

- (1)下記の疾患並びに症状の鎮痛
 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症
- (2)下記疾患の解熱・鎮痛
 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)
- (3)小児科領域における解熱・鎮痛

■用法・用量■

効能・効果(1)の場合

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

効能・効果(2)の場合

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

効能・効果(3)の場合

(1)コカール錠200mg

通常、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

(2)コカールドライシロップ40%

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1)乳児(コカールドライシロップ40%のみ)、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり(「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)。

体重	1回用量		
	アセトアミノフェン	錠200mg	ドライシロップ40%
5kg	50～75mg	—	0.125～0.1875g
10kg	100～150mg	0.5錠	0.25～0.375g
20kg	200～300mg	1～1.5錠	0.5～0.75g
30kg	300～450mg	1.5～2錠	0.75～1.125g

- (2)「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能・効果に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mgである。
- (3)コカールドライシロップ40%は通常、用時懸濁して投与するが、そのまま投与することもできる。

■使用上の注意■

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)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)]
- (2)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。]
- (3)肝障害又はその既往歴のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。]
- (4)消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。]
- (5)血液の異常又はその既往歴のある患者[血液障害を起こすおそれがある。]
- (6)出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがある。]
- (7)腎障害又はその既往歴のある患者[腎機能が悪化するおそれがある。]
- (8)心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9)過敏症の既往歴のある患者
- (10)気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (11)高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)
- (12)小児等(「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

- (1)解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (2)急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1)発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
- 2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
- 3)原因療法があればこれを行うこと。
- (3)過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4)高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (5)感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること(「相互作用」の項参照)。
- (6)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

※※(7)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、特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は、アセトアミノフェンが含まれていないか確認し、含まれている場合は併用を避けること。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。(「警告」及び「過量投与」の項参照)

- (8)アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。

- (9)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。1日総量1500mgを越す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。

- (10)慢性疾患(変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

3.相互作用

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
リチウム製剤 炭酸リチウム	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール(飲酒)	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。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
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。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

4.副作用

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。

(1)重大な副作用(頻度不明)

※※1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)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。

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：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症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) 喘息発作の誘発：喘息発作を誘発することがある。

※4) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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) 顆粒球減少症：顆粒球減少症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。

6) 間質性肺炎：間質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) 間質性腎炎、急性腎不全：間質性腎炎、急性腎不全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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液	血小板減少 ^{注)} 、血小板機能低下(出血時間の延長) ^{注)} 、チアノーゼ等
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等
その他	過敏症 ^{注)}

注)このような症状(異常)があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

6. 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婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

(3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている¹⁾。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び3カ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。

(2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら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。

9. 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、更には穿孔をおこ

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)

10. その他の注意

(1) 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。

(2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、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、類似化合物(フェナセチン)を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。

(3) 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。

■薬物動態■

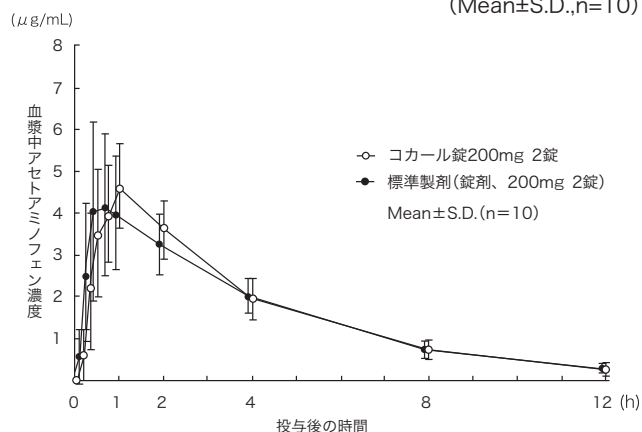
1. 生物学的同等性試験

(1) コカール錠200mg²⁾

コカール錠200mgと標準製剤それぞれ2錠(アセトアミノフェン400mg)を10名の健康成人男子にクロスオーバー法により早朝空腹時に単回経口投与し、血漿中アセトアミノフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
コカール錠 200mg 2錠	19.09 ± 4.38	4.66 ± 0.98	0.98 ± 0.42	2.76 ± 0.53
標準製剤 (錠剤、200mg 2錠)	18.65 ± 4.36	4.69 ± 1.46	0.95 ± 0.59	2.77 ± 0.29

(Mean \pm S.D., n=10)



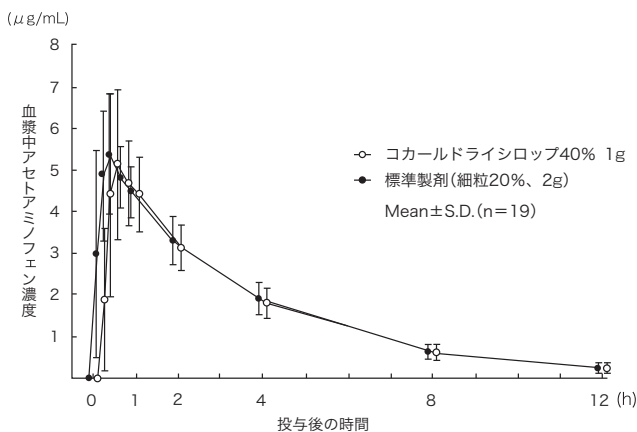
血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) コカールドライシロップ40%³⁾

コカールドライシロップ40% 1gと標準製剤(細粒)20% 2g(アセトアミノフェン400mg)を19名の健康成人男子にクロスオーバー法により早朝空腹時に単回経口投与し、血漿中アセトアミノフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
コカールドライ シロップ40% 1g	18.84 ± 3.80	5.74 ± 1.63	0.54 ± 0.24	2.81 ± 0.47
標準製剤 (細粒 20%、2g)	19.91 ± 3.16	6.19 ± 1.36	0.46 ± 0.23	2.71 ± 0.35

(Mean \pm S.D., n=19)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

(1) コカール錠200mg⁴⁾

コカール錠200mgは、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたアセトアミノフェン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(2) コカールドライシロップ40%⁵⁾

ココールドライシロップ40%は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたアセトアミノフェン細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

■薬効薬理■

アセトアミノフェンは、アセトアニリド又はフェナセチンをヒトに投与したときの主要代謝物で、その解熱鎮痛効果の本体と考えられている^{6,7)}。

アセトアミノフェンの作用機序は、視床下部の体温中枢に作用し、熱放散を増大させ解熱作用を示す^{8,9)}。

また、体温中枢に関与しているプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされているが、末梢におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べて極めて弱いという¹⁰⁾。

アセトアミノフェンは、平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間後当たりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じく緩和な痛みにかぎられている。抗炎症作用はほとんどない¹¹⁾。

■有効成分に関する理化学的知見■

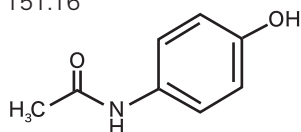
一般名：Acetaminophen アセトアミノフェン

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



融点：169~172°C

性状：「日局」アセトアミノフェンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

■取扱い上の注意■

1. コカールドライシロップ40%を懸濁した場合、できるだけ速やかに使用すること。

2. 安定性試験

(1) コカール錠200mg¹²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、コカール錠200mgは通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(2) コカールドライシロップ40%¹³⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度60%、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ココールドライシロップ40%は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

■包装■

コカール錠200mg：100錠(PTP10錠×10)、
1,000錠(PTP10錠×100)

ココールドライシロップ40%：100g(バラ)、500g(バラ)、
0.25g×360包、0.25g×1,200包、
0.5g×360包、0.5g×1,200包

■主要文献■

- 1) 門間和夫 他：小児科の進歩(診断と治療社)2：95, 1983
- 2) (株)三和化学研究所 社内資料(コカール錠200mg生物学的同等性試験)
- 3) (株)三和化学研究所 社内資料(ココールドライシロップ40%生物学的同等性試験)
- 4) (株)三和化学研究所 社内資料(コカール錠200mg溶出試験)
- 5) (株)三和化学研究所 社内資料(ココールドライシロップ40%溶出試験)
- 6) Brodie BB, et al：J Pharm Exp Therp 94：29, 1948
- 7) Brodie BB, et al：J Pharm Exp Therp 97：58, 1949
- 8) 亀山 勉 他：栗山欣弥 北川晴雄編「生化学的視点からみた薬理学」(理工学社)：403, 1981
- 9) Australian National Drug Information Service：Aust J Pharm 776：857, 1984
- 10) Jackson CH, et al：Can Med Assoc J 131：25, 1984
- 11) 第十五改正日本薬局方解説書(廣川書店)：C-130
- 12) (株)三和化学研究所 社内資料(コカール錠200mg安定性試験)
- 13) (株)三和化学研究所 社内資料(ココールドライシロップ40%安定性試験)

■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305