

# 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 2008 に準拠して作成

感昌剤

## マリキナ<sup>®</sup>配合顆粒

### MARIKINA Granules

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	なし
規格・含量	1g中： サリチルアミド 270mg アセトアミノフェン 150mg 無水カフェイン 60mg プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 13.5mg
一般名	サリチルアミド(Salicylamide) アセトアミノフェン(Acetaminophen) 無水カフェイン(Anhydrous Caffeine) プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (Promethazine Methylenedisalicylate)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年5月20日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 販売年月日：1994年7月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日医工株式会社 製造販売元：鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nichiiko.co.jp/">http://www.nichiiko.co.jp/</a>

本 I F は2014年6月改訂（第9版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## I F 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとす。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「IF 記載要領 2008」により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [IFの発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

## 目 次

[ I ] 概要に関する項目	1
[ II ] 名称に関する項目	2
[ III ] 有効成分に関する項目	4
[ IV ] 製剤に関する項目	6
[ V ] 治療に関する項目	13
[ VI ] 薬効薬理に関する項目	14
[ VII ] 薬物動態に関する項目	15
[ VIII ] 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
[ IX ] 非臨床試験に関する項目	23
[ X ] 管理的事項に関する項目	24
[ X I ] 文 献	26
[ X II ] 参考資料	26
[ X III ] 備 考	26

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. サリチルアミド、アセトアミノフェンは共に非ピリン系の解熱・鎮痛剤で併用により相乗効果が認められている。
2. プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の働きにより、くしゃみや鼻汁等の症状を改善する。
3. カフェインはその血管拡張作用により熱放散を促進して解熱を助けるとともに精神機能を活発にする。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

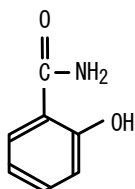
- 1) 和名：マリキナ配合顆粒
- 2) 洋名：MARIKINA Granules
- 3) 名称の由来：特になし

### 2. 一般名

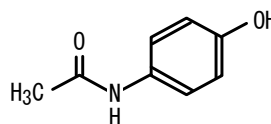
- 1) 和名（命名法）  
サリチルアミド  
アセトアミノフェン  
無水カフェイン  
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
- 2) 洋名（命名法）  
Salicylamide  
Acetaminophen  
Anhydrous Caffeine  
Promethazine Methylenedisalicylate

### 3. 構造式又は示性式

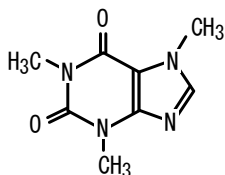
サリチルアミド



アセトアミノフェン

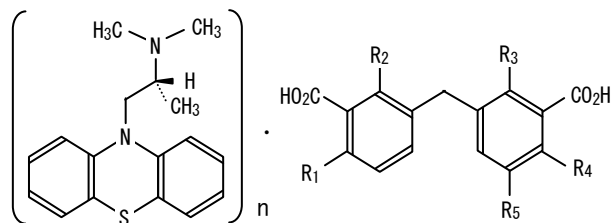


無水カフェイン



プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

本品は下記のメチレンジサリチル酸の誘導体塩の混合物である。



\* 1 : n=2、R<sub>1</sub>,R<sub>4</sub>=OH、R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>5</sub>=H

\* 2 : n=2、R<sub>1</sub>,R<sub>3</sub>=OH、R<sub>2</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>=H

\* 3 : n=3、R<sub>1</sub>,R<sub>4</sub>=H、R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>=OH、R<sub>5</sub>=-H<sub>2</sub>C-

#### 4. 分子式及び分子量

分子式：

サリチルアミド： $C_7H_7NO_2$

アセトアミノフェン： $C_8H_9NO_2$

無水カフェイン： $C_8H_{10}N_4O_2$

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：\* 1： $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$

\* 2： $C_{34}H_{40}N_4S_2 \cdot C_{15}H_{12}O_6$

\* 3： $C_{51}H_{60}N_6S_3 \cdot C_{23}H_{18}O_9$

分子量：

サリチルアミド：137.14

アセトアミノフェン：151.16

無水カフェイン：194.19

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：\* 1：857.09

\* 2：857.09

\* 3：1291.64

#### 5. 化学名（命名法）

サリチルアミド：2-Hydroxybenzamide

アセトアミノフェン：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

無水カフェイン：3,7-Dihydro-1,3,7-trimethyl-1*H*-purine-2,6-dione

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：

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

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

\* 3：*(2RS)*-*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

特になし

#### 7. CAS登録番号

サリチルアミド：65-45-2

アセトアミノフェン：103-90-2

無水カフェイン：58-08-2

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：—

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### 1) 外観・性状・溶解性

サリチルアミド：

サリチルアミドは白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品はジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水又はクロロホルムに溶けにくい。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

アセトアミノフェン：

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。

本品は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。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

無水カフェイン：

無水カフェインは白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。

本品はクロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくい。

本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は白色～微黄色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### 2) 吸湿性

該当資料なし

##### 3) 融点（分解点），沸点，凝固点

サリチルアミド：139～143℃

アセトアミノフェン：169～172℃

無水カフェイン：235～238℃

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：約 211℃（分解）

##### 4) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### 5) 分配係数

該当資料なし

##### 6) その他の主な示性値

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

サリチルアミド：塩化鉄試液による呈色反応、アンモニアガスによる確認、  
紫外可視吸光度測定法

アセトアミノフェン：赤外吸収スペクトル測定法

無水カフェイン：タンニン酸試液による沈殿反応、ムレキシド反応、  
7 地置換基を持つプリン系化合物の反応

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：硫酸による呈色反応、融点測定、  
塩化第二鉄試液による呈色反応

### 4. 有効成分の定量法

サリチルアミド：電位差滴定法

アセトアミノフェン：紫外可視吸光度測定法

無水カフェイン：非水滴定法

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：非水滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- 1) 剤形の区別及び性状：白色の顆粒剤で、わずかに苦みがある。
- 2) 製剤の物性：該当資料なし
- 3) 識別コード：なし

### 2. 製剤の組成

#### 1) 有効成分（活性成分）の含量

1 g 中

サリチルアミド	270mg
アセトアミノフェン	150mg
無水カフェイン	60mg
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	13.5mg

#### 2) 添加物

白糖、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験条件及び保管	試験期間	包 装	試験項目
加速試験 40℃ 75%RH	6ヶ月	ポリエチレン・セロファンフィルム（分包包装）	性 状
室温試験			確認試験 質量偏差試験 溶出試験 定 量

性状：規格に適合した。

確認試験：規格に適合した。

質量偏差試験：規格に適合した。

溶出試験：規格に適合した。

定量：含量の低下はほとんど認められなかった。

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

マリキナ配合顆粒の経時変化試験成績表

包装	保管条件	経過日数	性状			確認試験			質量偏差試験			溶出試験(%)		
			M33-1	M33-2	M33-3	M33-1	M33-2	M33-3	M33-1	M33-2	M33-3	M33-1	M33-2	M33-3
製造時			白色の顆粒剤	白色の顆粒剤	白色の顆粒剤	適	適	適	適	適	適	適	適	適
分包包装	室温	1ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	/	/	/	同上	同上	同上
		3ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	/	/	/	同上	同上	同上
		6ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	/	/	/	同上	同上
	40℃75%RH	1ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	/	/	/	同上	同上	同上
		3ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	/	/	/	同上	同上	同上
		6ヶ月	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	適	適	適	同上	同上

マリキナ配合顆粒の経時変化試験成績表

包装	保管条件	経過日数	アセトアミノフェン定量(%)			無水カフェイン定量(%)			サリチルアミド定量(%)			プロメタジンメチレンジサリチル酸塩定量(%)		
			M33-1	M33-2	M33-3	M33-1	M33-2	M33-3	M33-1	M33-2	M33-3	M33-1	M33-2	M33-3
	製造時		101.3	99.2	99.9	99.8	99.5	99.5	100.9	99.2	100.5	99.7	99.5	99.9
分包包装	室温	1ヶ月	99.0	99.6	99.1	100.6	101.6	100.7	102.7	103.3	102.5	101.9	100.6	102.3
		3ヶ月	99.9	98.5	98.9	98.1	97.8	98.1	98.5	98.1	98.7	98.4	98.4	100.6
		6ヶ月	102.2	101.2	101.0	98.3	98.3	97.5	99.3	101.1	100.9	98.3	99.4	99.0
	40℃75%RH	1ヶ月	99.5	100.5	101.6	99.4	101.1	102.2	101.5	102.0	101.4	100.9	102.1	101.6
		3ヶ月	99.4	101.0	99.1	97.5	98.8	98.9	99.9	99.2	99.0	102.7	102.5	96.3
		6ヶ月	102.8	101.7	101.6	100.7	98.9	98.3	101.0	99.3	99.0	99.3	97.3	100.7

## 5. 調整法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

マリキナ配合顆粒の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第三部「サリチルアミド 270mg/g・アセトアミノフェン 150mg/g・無水カフェイン 60mg/g・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 13.5mg/g 顆粒」の溶出規格に適合した。（オレンジブック No.22 掲載）

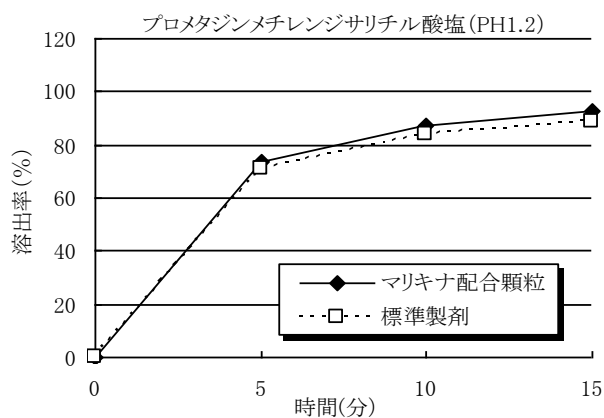
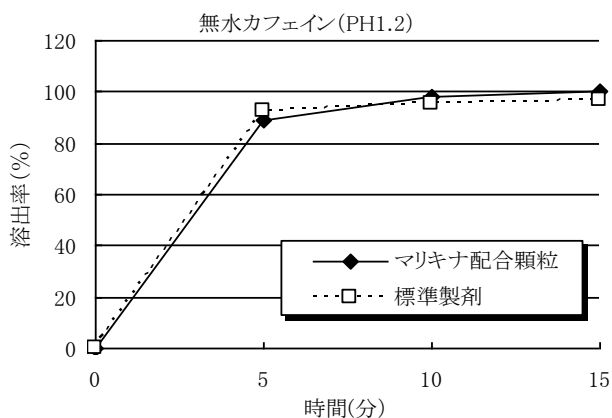
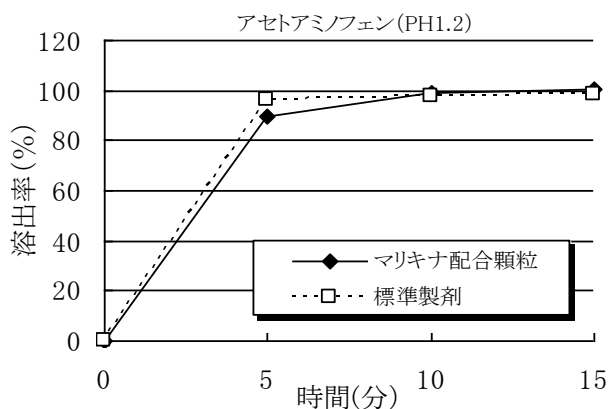
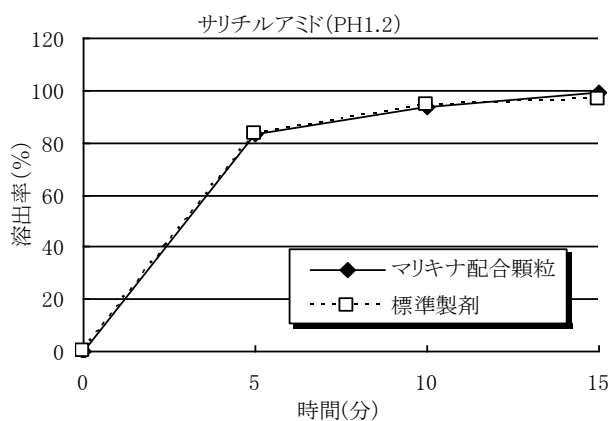
試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

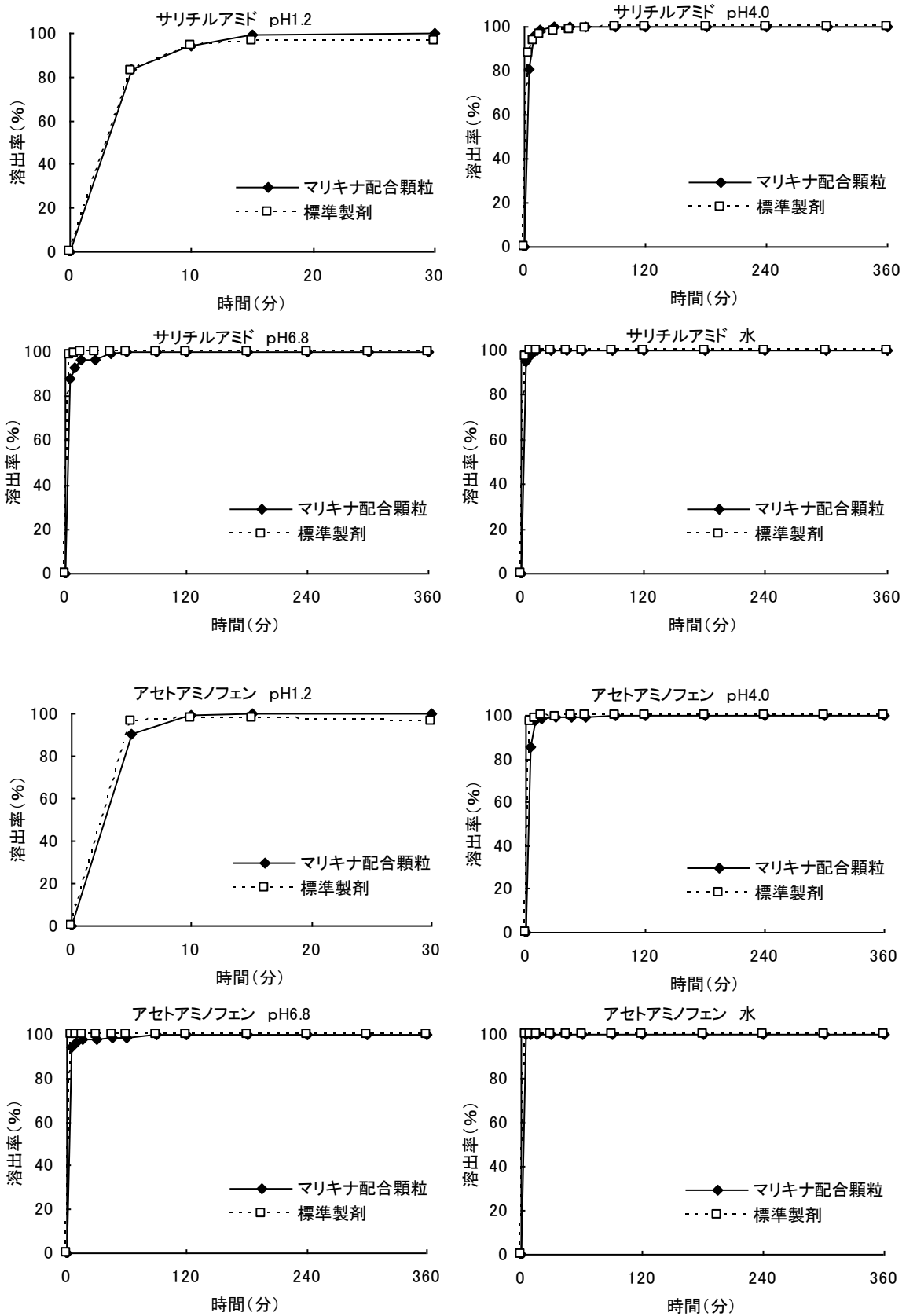
試験液：水

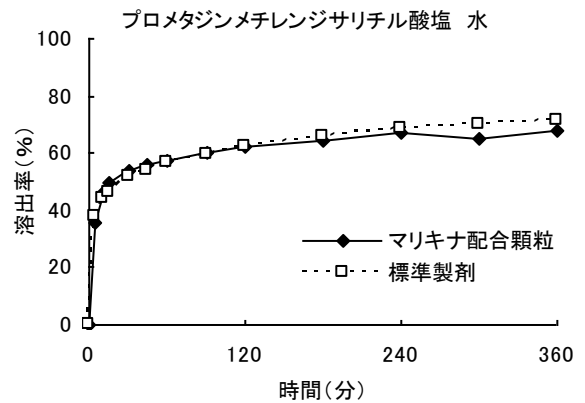
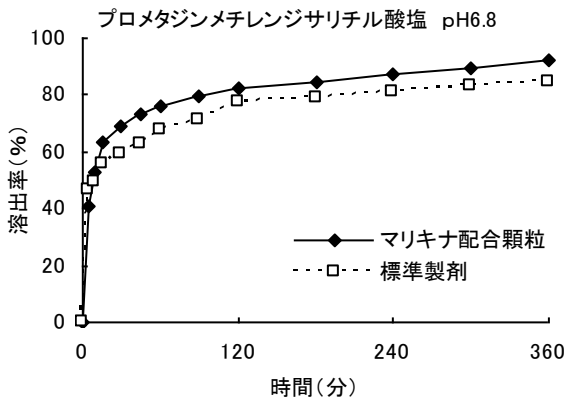
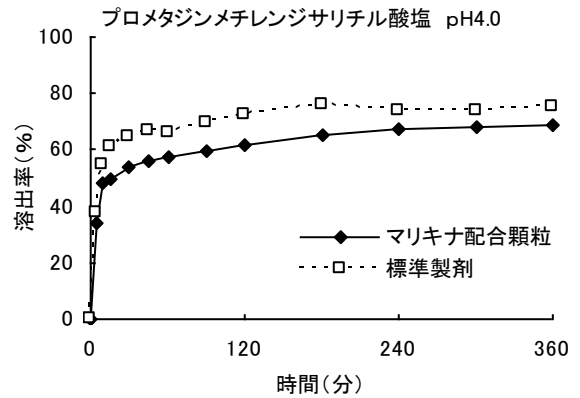
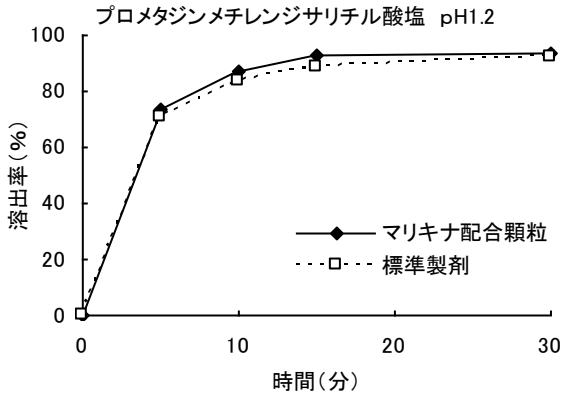
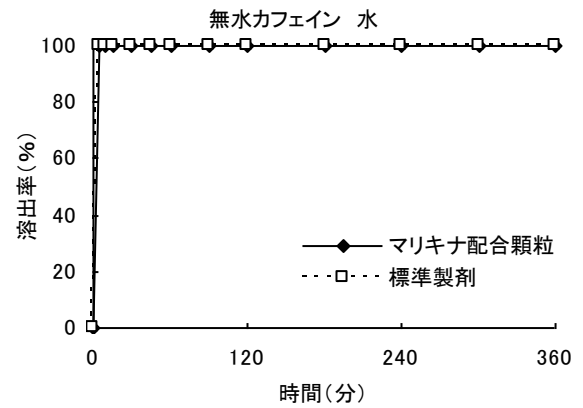
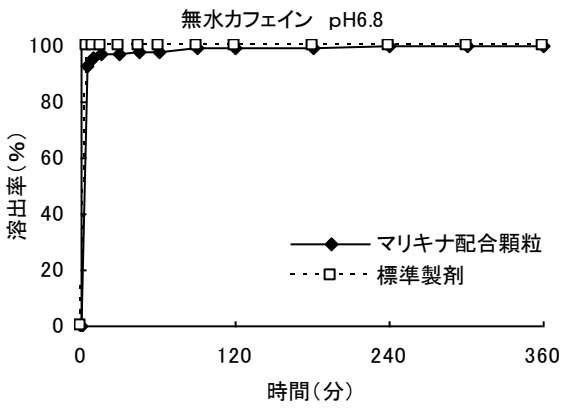
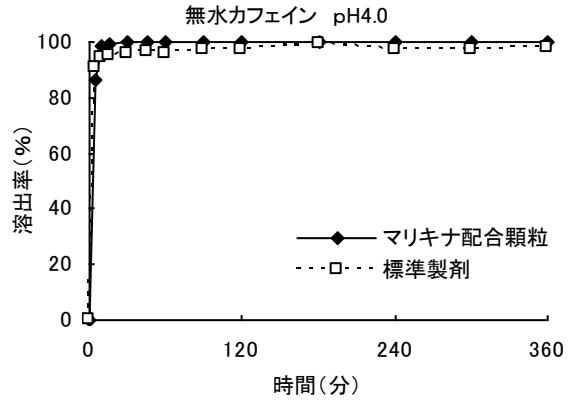
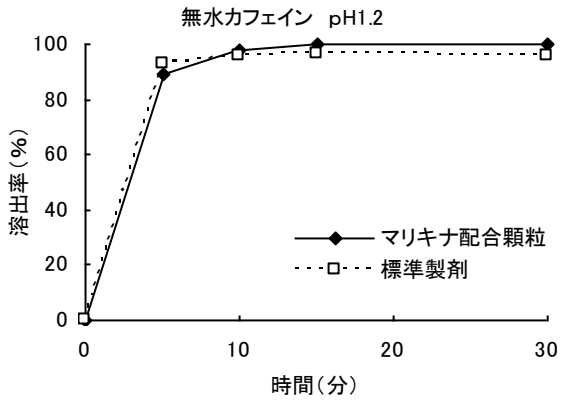
溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
サリチルアミド	270mg/g	15分	85%以上
アセトアミノフェン	150mg/g		85%以上
無水カフェイン	60mg/g		85%以上
プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	13.5mg/g		75%以上



マリキナ配合顆粒につき、標準製剤を対照として、下記に示す試験液を用いて溶出試験を実施した。マリキナ配合顆粒の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。





8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

なし

14. その他

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. 用法及び用量

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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

○サリチルアミド、アセトアミノフェンはともに間脳視床下部に作用して末梢での熱放散を増加させ解熱作用を示す。鎮痛作用は中枢性の視床下部抑制によるものの他、末梢での痛覚刺激によるインパルス発生の抑制や発痛物質の活性抑制等も報告されており、これら両剤の併用によって相乗効果が認められている。

○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の抗ヒスタミン剤でヒスタミンの作用に拮抗し、鼻汁等の症状を改善する。

○無水カフェインは、血管拡張作用により熱放散を増加させるとともに中枢刺激作用により精神機能を活発化する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1) 生物学的同等性<sup>1)</sup>

マリキナ配合顆粒と標準製剤との血中濃度比較による検討

#### 1. 緒言

マリキナ配合顆粒と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中アセトアミノフェン、無水カフェイン、サリチルアミド、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩濃度推移を比較した。

#### 2. 実験方法

##### (1) 使用薬剤

マリキナ配合顆粒

標準製剤

##### (2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子12名

##### (3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤 2g<sup>\*</sup> (アセトアミノフェンとして 300mg、無水カフェインとして 120mg、サリチルアミドとして 540mg、メチレンジサリチル酸プロメタジンとして 27mg) ずつを空腹時経口投与した。

※ メチレンジサリチル酸プロメタジンの濃度が低値のため、承認外の用量(承認では1回につき1g投与)を投与した。

##### (4) 投与方法

ボランティア12名を6名ずつ2群に分け、クロスオーバー法により試験を行った。1群にマリキナ配合顆粒、他群には標準製剤を同時に水150mLとともに経口投与した。経時的に採血し血漿中アセトアミノフェン、無水カフェイン、サリチルアミド、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩濃度を測定した。

##### (5) 採血時間

アセトアミノフェン：投与前、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、8時間目

無水カフェイン：投与前、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、24時間目

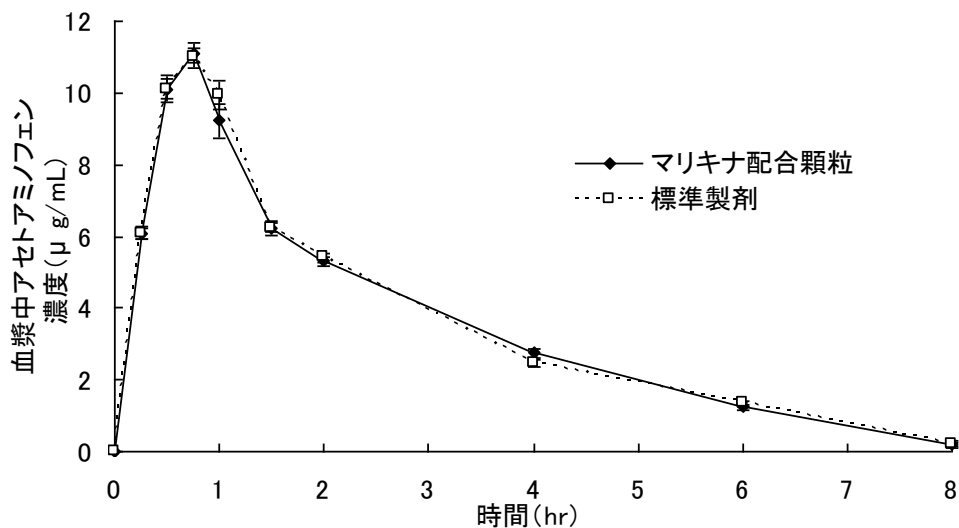
サリチルアミド：投与前、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間目

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：投与前、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、24時間目

#### 3. 結果

アセトアミノフェンは投与後0.75時間～1時間に最高血漿中濃度(10.26～13.17 $\mu$ g/mL)に達しすみやかに減少し8時間でほとんど消失している。無水カフェインも同様にすみやかに吸収され、投与後0.75時間～1時間で最高血漿中濃度(5.90～7.67 $\mu$ g/mL)に達し、24時間目にはほとんど消失した。サリチルアミドは非常にすみやかに0.5時間で最高血漿中濃度(557～842ng/mL)に達し、またすみやかに消失し4時間でほぼ完全に血漿中より消失した。プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は比較的緩やかに血漿中濃度は上昇し3～5時間で最高血漿中濃度(4.25～6.77ng/mL)に達し、24時間目にはほぼ消失した。この傾向は両製剤で同様であり、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

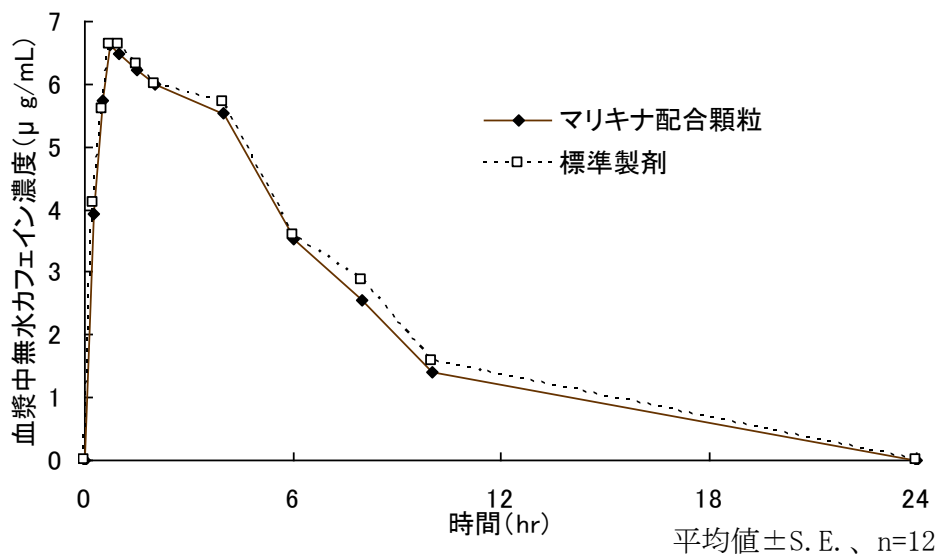
血漿中アセトアミノフェン濃度推移



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8</sub> (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	28.2±0.4	11.5±0.3	0.75±0.04	1.9±0.1
標準製剤	28.2±0.5	11.5±0.2	0.77±0.05	2.0±0.1

(Mean±S.E., n=12)

血漿中無水カフェイン濃度推移

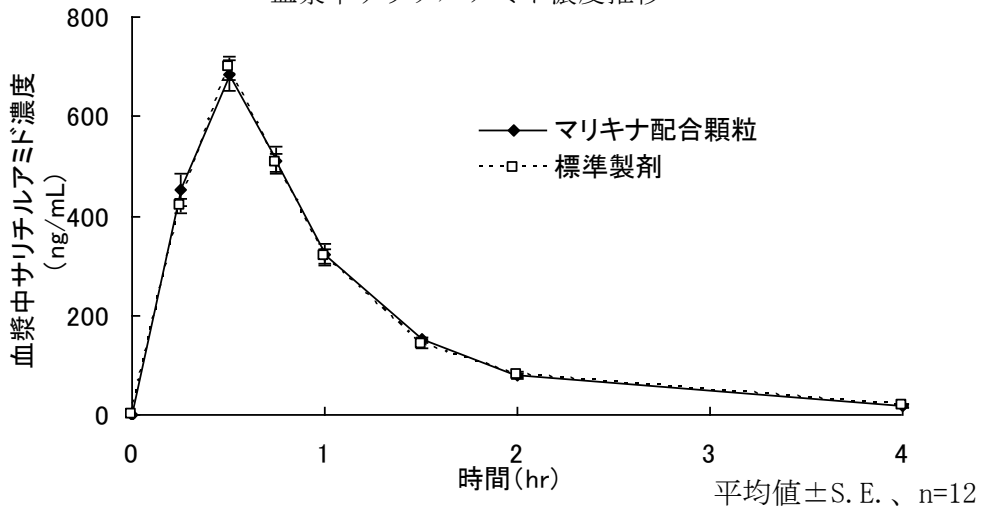


平均値±S.E., n=12

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	51.6±1.7	6.8±0.1	0.85±0.06	3.1±0.2
標準製剤	54.2±1.1	6.9±0.1	0.79±0.04	3.4±0.1

(Mean±S.E., n=12)

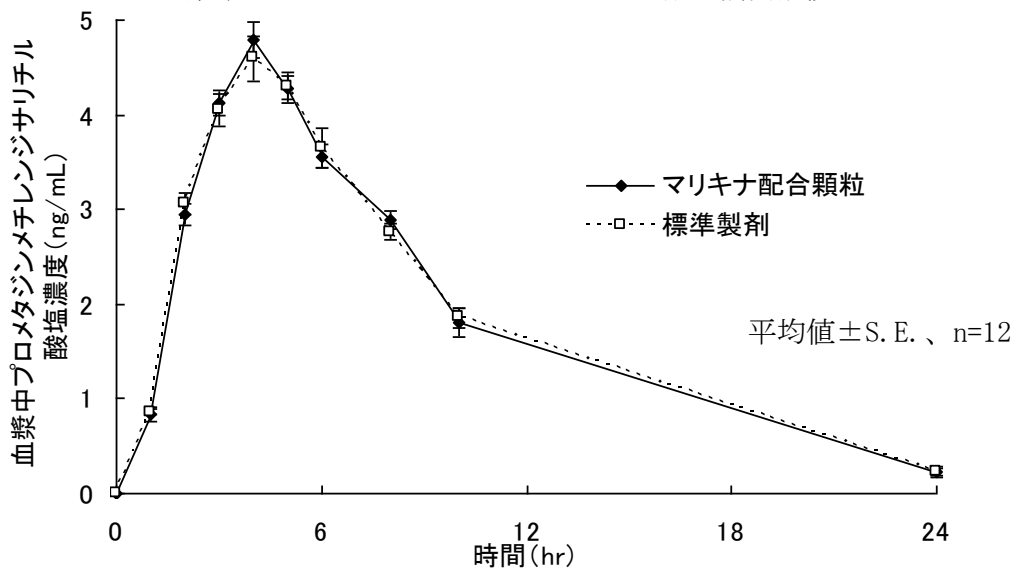
血漿中サリチルアミド濃度推移



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-4</sub> (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	727.2 ± 25.0	700.6 ± 24.9	0.48 ± 0.02	0.53 ± 0.05
標準製剤	712.6 ± 16.5	699.5 ± 21.4	0.52 ± 0.02	0.48 ± 0.03

(Mean ± S.E., n=12)

血漿中プロメタジンメチレンジサリチル酸塩濃度推移



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
マリキナ配合顆粒	44.2 ± 1.4	5.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.4 ± 0.3
標準製剤	44.3 ± 1.1	5.0 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.6 ± 0.4

(Mean ± S.E., n=12)

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

- (1) 本剤中のアセトアミノフェンにより重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。（「過量投与」の項参照）

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分、サリチル酸製剤(アスピリン等)、フェノチアジン系化合物又はその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 消化性潰瘍のある患者〔本剤中のサリチルアミドは消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。〕
- (3) アスピリン喘息又はその既往歴のある患者〔本剤中のサリチルアミドはアスピリン喘息を誘発するおそれがある。〕
- (4) 昏睡状態の患者又はバルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中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。〕
- (5) 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は抗コリン作用を有し、緑内障を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者〔本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩は抗コリン作用を有し、排尿困難を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 2歳未満の乳幼児（「小児等への投与」の項参照）
- (8) 重篤な肝障害のある患者〔本剤中のアセトアミノフェンにより肝障害が悪化するおそれがある。〕

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

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。

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肝障害、腎障害のある患者〔本剤中のアセトアミノフェンの代謝が遅延し、肝障害、腎障害を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 出血傾向のある患者〔本剤中のサリチルアミドにより血小板機能異常を起こすおそれがある。〕

- 3) 気管支喘息のある患者〔本剤中のサリチルアミドにより喘息を悪化させるおそれがある。〕
- 4) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。〕(「相互作用」の項参照)
- 5) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤を 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣(急性脳浮腫)と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST (GOT)・ALT (GPT)・LDH・CK (CPK) の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。〕
- 2) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。

## 7. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	サリチル酸製剤(アスピリン等)は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。また、血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝血剤と置換し、これらの薬剤を遊離させる。
糖尿病用剤 インスリン製剤、トルブタミド等	糖尿病用剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	サリチル酸製剤(アスピリン等)は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、これらの薬剤を遊離させる。
中枢神経抑制剤	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 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。	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> -ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等	臨床症状：相互に抗コリン作用を増強することがある。更には、腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがある。なお、この悪心・嘔吐は、本剤及び他のフェノチアジン系化合物等の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。また、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩は抗コリン作用を有する。

## 8. 副作用

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、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎**：このような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3. **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少**：再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4. **喘息発作の誘発**：喘息発作を誘発することがある。
5. **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：間質性肺炎、好酸球性肺炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
6. **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7. **乳児突然死症候群（SIDS）、乳児睡眠時無呼吸発作**：プロメタジン製剤を小児（特に2歳未満）に投与した場合、乳児突然死症候群(SIDS)及び乳児睡眠時無呼吸発作があらわれたとの報告がある。
8. **間質性腎炎、急性腎不全**：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。
9. **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10. **緑内障**：緑内障発作があらわれることがあるので、視力低下、眼痛等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 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、胸やけ、胃痛、悪心・嘔吐、口渇、消化管出血
精神神経系	眠気、めまい、倦怠感、頭痛、耳鳴、難聴、視覚障害、不安感、興奮、神経過敏、不眠、痙攣、せん妄
肝臓	肝機能障害
腎臓	腎障害
循環器	血圧上昇、低血圧、頻脈
その他	過呼吸**、代謝性アシドーシス**、尿閉、発汗、咳嗽、振戦

\* 症状（異常）が認められた場合には投与を中止すること。

\*\* 減量又は投与を中止すること。（血中濃度が著しく上昇していることが考えられる。）



## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦(12週以内あるいは妊娠後期)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。[サリチル酸製剤(アスピリン等)では動物試験(ラット)で催奇形作用が、また、ヒトで、妊娠後期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。]
- 2) 妊娠後期の婦人へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- 3) 妊娠後期のラットにアセトアミノフェンを投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。
- 4) 授乳婦には長期連用を避けること。[本剤中のカフェインは母乳中に容易に移行する。]

## 11. 小児等への投与

- 1) 2歳未満の乳幼児には投与しないこと。[外国で、2歳未満の乳幼児へのプロメタジン製剤の投与により致死的な呼吸抑制が起こったとの報告がある。]
- 2) 2歳以上の幼児、小児に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[小児等に対する安全性は確立していない。]

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

記載事項なし

## 13. 過量投与

- 1) アセトアミノフェンの過量投与により、肝臓・腎臓・心筋の壊死(初期症状:悪心、嘔吐、発汗、全身倦怠感等)が起こったとの報告がある。
- 2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とアセトアミノフェン又はその配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- 3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒(肝障害の軽減等)には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

## 14. 適用上の注意

記載事項なし

## 15. その他の注意

- 1) 本剤中のアセトアミノフェンの類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。
- 2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、本剤中のアセトアミノフェンの類似化合物(フェナセチン)製剤を長期・大量に使用(例：総服用量 1.5～27kg、服用期間 4～30 年)していた人が多いとの報告がある。また、本剤中のアセトアミノフェンの類似化合物(フェナセチン)を長期・大量投与した動物試験(マウス、ラット)で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- 3) 抗パーキンソン剤(本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩)はフェノチアジン系化合物、ブチロフェノン系化合物等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によっては、このような症状を増悪、顕性化させることがある。
- 4) 本剤中のプロメタジンメチレンジサリチル酸塩は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。
- 5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

## 16. その他

記載事項なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

該当資料なし

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

1) 製剤：なし

2) 有効成分：

サリチルアミド：普通薬

アセトアミノフェン：劇薬

無水カフェイン：劇薬

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱に表示

### 3. 貯法・保存条件

遮光保存（取扱い上の注意参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

光により着色することがあるので注意すること。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

1 g（1包）×1000包

### 7. 容器の材質

分包：ポリエチレンラミネートセロハン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：PL配合顆粒（塩野義製薬）

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2009年5月20日

承認番号：22100AMX00818000

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果：2014年4月7日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

製品名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
マリキナ配合顆粒	101610906	1180107D1158	620161001

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **X I . 文 献**

### 1. 引用文献

- 1) 鶴原製薬株式会社 社内資料

### 2. その他の参考文献

## **X II . 参 考 資 料**

### 1. 主な外国での発売状況

なし

### 2. 海外における臨床支援情報

なし

## **X III . 備 考**

### 1. その他の関連資料

なし