

## アセトアミノフェンの「小児科領域における解熱」 報告書作成中間サマリー

※ 本サマリーは報告書作成の中間段階のものであり内容は確定していない。今後の検討を経て最終的な報告書が確定される予定である。

### 1. 医療上の必要性について

子どもの発熱や痛みは、その子どもにとって大きな肉体的・精神的ストレスとなるのみならず、家族にとっても大きな負担をもたらす。必要に応じて適切に解熱、鎮痛をはかることは、子どもの医学的ケアに必須であるのみならず、子どものストレスと家族の負担を大きく軽減することにも繋がる。

今回の報告書作成のための文献調査でも明らかになったことであるが、アセトアミノフェンにより適切に解熱もしくは鎮痛をはかるためには、後述する用法・用量が必要であり、実際に我が国でも多くの小児科医はすでにこの用法・用量で投与を行っている。

しかしながら、我が国のアセトアミノフェンの多くの剤形の添付文書では、その記載内容が統一されていないのみならず、製剤によって、小児の用量についての記載がないもの、「原則として1日2回」と記載されているもの等があり、また座剤の場合は「1日1回」と記載されており、その用法・用量の記載は明らかに不適切である。臨床現場では、小児科医以外がアセトアミノフェンを処方する状況も多いが、現行の添付文書の記載内容を忠実に守った投与がなされた場合、患児に対してアセトアミノフェンの十分な薬理学的効果は得られず、不必要に子どもとその家族が高熱や痛みのストレスにさらされるということになる。また、製剤によって記載内容が異なるため、臨床現場に混乱をまねく可能性もある。

以上により、我が国で第一選択として一般的に子どもに対して使用されている解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンについて、その効能・効果、用法・用量を整備することは、我が国の小児医療のすべての領域で、子どもに適切な解熱・鎮痛を得るためにきわめて重要であり、医療上の必要性は高いと判断した。現在、小児についての記載がほとんどない末等の製剤についても、実際に小児に処方されていることから、細粒、ドライシロップやシロップ、坐剤のみならず、すべての小児に処方される可能性のある製剤に、十分な小児に関する記載が必要である。

今回、学会からの当初の要望は、「小児科領域の解熱」についてのみであったが、実際には臨床現場では鎮痛を目的にも使用されている。海外での添付文書や正書においても、解熱・鎮痛の両方を目的とすることが明記されていることから、今回の検討の結果、「小児科領域の鎮痛」も適応として追加するべきであると考えた。

海外の添付文書の記載内容を主に参考とし、教科書や適切と考えられる論文情報を集約し、臨床現場で適切な使用を行うことができるよう、「効能・効果」「用法・用量」のみならず、

「使用上の注意」等の記載も総合的に整備されることが妥当であるとする。

## 2. 小児医療を行うに当たり必要と考えられる処方等に関する概要

以下を、小児に使用される可能性のあるすべての剤形（末、細粒、ドライシロップ、シロップ、錠、坐剤）の、効能・効果、用法・用量とすることが適当である。

### 効能・効果

小児科領域における解熱及び鎮痛

### 用法・用量

通常、小児にアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 10 mg～15 mg を使用する。使用間隔は、4～6 時間以上とし、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。

年齢や体重ごとの、投与量の目安も欧米の添付文書を参考に、具体的に記載することが好ましい。新生児への薬用量等も含めて、現在さらに整理中である。

現行の添付文書の使用上の注意欄には「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なく，安全性は確立していない」との記載がある。確かに、3 カ月未満の乳児に対して解熱を目的として安易にアセトアミノフェンを投与することは厳に慎むべきであるが、低出生体重児、新生児、乳児に対する使用方法が正書にも記載され、実際に臨床現場でも使用されていることから、使用上の注意欄から「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なく，安全性は確立していない」という記載は削除あるいは修正するべきであろうと現時点では考えている（内容については検討中）。

アセトアミノフェン過量投与による肝障害は、非常に重篤であり時に致死的である上に、早急に処置を行えば治療可能であることから、十分に注意喚起し、過量投与した際の対応などについても添付文書に付記するべきである。

## 3. 文献情報などについて

### ① 欧米 4 カ国での承認状況

アメリカ合衆国、フランス、ドイツ、英国、カナダ、オーストラリアなど世界 80 カ国以上で承認されている。

### 適応（効能・効果）

【米国】発熱、及び軽度の疼痛・頭痛の一時的な緩和

【英国】軽度から中等度の疼痛、発熱に

【フランス】軽度から中等度の疼痛、及び/又は発熱の緩和

【ドイツ】軽度から中等度の疼痛、発熱に

### 用法・用量

【米国】【英国】添付文書そのものの入手が極めて困難、現在さらに調査中

#### 【フランス】

推奨される1日量はおおよそ 60 mg/kg/day で、これを4回ないし6回に分けて投与する。すなわち1回 10 mg/kg を4時間ごとに投与、もしくは1回 15 mg/kg を6時間ごとに投与する。

警告： 1日の最高用量： 体重 37 kg 以下の小児では paracetamol の1日総投与量は 80 mg/kg を超えないこと。体重 38 ~50kg の小児では1日 3g を超えないこと。成人及び体重 50kg を超える小児では1日 4g を超えてはならない。

使用上の注意： 60 mg/kg/day を超えて小児に paracetamol を使用することは、その効果が不十分な場合に限る。

(Le Dictionnaire VIDAL 2006, DOLITABS®添付文書より抜粋)

#### 【ドイツ】

1回 10~15 mg/kg、4~8時間あけて、1日 3~4回。1日総投与量は 50 mg/kg/day (坐剤) または 60 mg/kg/day (カプセル、液、錠) を超えない。

Enelfa 添付文書では以下のような用量が示されている。

年齢	体重のめやす	1回量	1日最高用量
6ヵ月まで	7 kg	70-100 mg	350 mg
1歳まで	10 kg	100-150 mg	500 mg
3歳まで	15 kg	150-200 mg	750 mg
6歳まで	22 kg	200-300 mg	1000 mg
9歳まで	30 kg	300-500 mg	1500 mg
12歳まで	40 kg	400-600 mg	2000 mg
12歳以上	40 kg 以上	500-1000 mg	4 g

坐剤：

年齢	体重のめやす	1回量	1日最高用量
6ヵ月まで	7 kg	125 mg	375 mg
1歳まで	10 kg	125 mg	500 mg
1~3歳	10~15 kg	250 mg	750 mg
6歳まで	22 kg まで	250 mg	1000 mg
6~9歳	22~30 kg	500 mg	1000~1500 mg
10~12歳	40 kg	500 mg	1500 mg
12歳以上	40 kg 以上	500-1000 mg	4000 mg

坐剤の用法については、とくに「使用は6~8時間あけて、1日(24時間)に3~4回まで」

と指定されている。

(Rote Liste 2006 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland)

## ② 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

### ③ Peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

2002 年に行われたコクランレビュー(Meremikwu M, Oyo-Ita A: Paracetamol for treating fever in children (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2. Art No.: CD003676)によって、小児の感染症による発熱に対するアセトアミノフェンの有効性・安全性について、既報のランダム化あるいはランダム化類似の比較試験の評価が詳細に行われている。

このレビューでは12試験(1509症例)について評価が行われた。レビューの結果、熱性痙攣のリスクを減少するかどうかの十分なエビデンスはないと評価された。また、十分に信頼できるデータが不足しているために、アセトアミノフェンの解熱効果について結論づけはできないとしているが、これは十分な症例数を有する科学的な比較試験データが少ないためであり、アセトアミノフェンの小児に対する解熱の有効性を否定するものではない。安全性については、有害事象の頻度についてプラセボ群との比較のために3試験のメタアナリシスが行われたが、プラセボ群との間に差がなく、すべて軽度で、具体的には眠気や消化器症状等であったとしている。スポンジ使用による冷却群との比較が可能であった2試験でも有害事象の頻度に有意差はなかった。その他の試験で報告された有害事象としては、震え、鳥肌、不快感などがあったとしている。

このコクランレビューで評価された個々の試験のうち、投与後2時間までの解熱を評価したプラセボ対照比較試験(J Ped., 1970;77:824-9)については、アセトアミノフェン投与群では25例中17例が解熱したのに対し、プラセボ群では15例中解熱をしたのは0例であった(RR: 21.54 [1.39 - 333.99])。その他の試験についても現在詳細を確認中である。

鎮痛については、小児の偏頭痛に対してアセトアミノフェン・イブプロフェンの有効性を証明したプラセボ対照ランダム化クロスオーバー試験(Neurology, 1997;48:103-7)等があるが、さらに情報収集中であり、それらを整理した上で、最終的に報告書に記載する。

低出生体重児・新生児については、28週～32週の早産児では半減期が延長しているため、アセトアミノフェンを繰り返し投与する場合には少なくとも8時間以上の間隔をあける必要があるのではないかという論文(Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F59-F63.)、新生児に対して20 mg/kgを6時間毎に経直腸投与した場合には鎮痛目的の有効血中濃度(10～20 mg/L)に達しなかったことから、初回投与量を30 mg/kgとし、以後6～8時間毎に20 mg/kgを追加投与するのが妥当ではないかとする論文(Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 509-515.)、平均在胎週数33週の早産児に20 mg/kgのアセトアミノフェンを経直腸投与したが、血中濃度は十分に上昇しなかったとの論文(Paediatr Anaesthesia 1997; 7: 457-459.)があり、適正な用法・用量についての評価がさらに必要であることが示唆されて

いる。

日本国内での文献では、1) アセトアミノフェン細粒を1回 15 mg/kg で投与し、投与後 3~4 時間で最大効果、約 2°C の体温下降が認められ、その効果は 6 時間持続したとの報告 (小児科 1986; 27: 241-245.)、2) アセトアミノフェン細粒 1 回 8~10 mg/kg 投与では 3 時間目に約 1.5°C 解熱し、11 mg/kg 以上では約 1.8°C の解熱があったとの報告 (基礎と臨床 1984; 18: 403-409.)、3) アセトアミノフェンシロップ 10 mg/kg/回では 4 時間以降に体温は再び上昇し始めたが、15 mg/kg/回では投与後 6 時間まで効果が持続したとの報告 (小児科臨床 1994; 47: 190-197)、4) アセトアミノフェンシロップ 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg 投与群の比較で、有効用量は 10~15 mg/kg の間にあるものと考えられたが、15 mg/kg 投与での低体温の副作用を考慮すると 10 mg/kg が適当と結論付けている論文 (小児科診療 1993; 56: 1640-1649.) 等がある。

現在 PubMed、医中誌等による検索の詳細 (検索式、検索時期、その中で重要と考えられる論文、その選択方法など) とその結果について整理中であり、最終の報告書に記載する予定であるが、本中間サマリーの結論の骨格を覆すものではないと考えている。

#### ④ 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Nelson Textbook of Pediatrics 第 17 版 (2004 年) には、「アセトアミノフェン 10-15 mg/kg 4 時間毎経口投与では、深刻な有害事象は生じない。しかし、長期的に用いると腎障害を起こすおそれがあり、大量に投与すると肝障害を生じることがある」と書かれている。用法・用量については、「発熱 (視床下部の温熱調節中枢を阻害する) 及び軽度から中等度の疼痛 (中枢神経系におけるプロスタグランジン合成と末梢での疼痛インパルスの発生を阻害する)」に対して、「乳児及び 12 歳未満の小児には 1 回 10-15 mg/kg を 4~6 時間毎に、12 歳以上の小児と成人については 1 回 325-650 mg を 4~6 時間毎に、経口または経直腸投与。小児では 1 日に 5 回を超えないこと。成人では 1 日 4g を超えないこと」との記載がある。鎮痛に対する用法、用量は表に「経口 10-15 mg/kg、4 時間毎; 経直腸 20-30 mg/kg、4 時間毎; 経直腸 35 mg/kg、6~8 時間毎。1 日最大用量: 小児 90 mg/kg/24hr; 乳児 60 mg/kg/24hr; 新生児 30~45 mg/kg/24hr」と示されている。

2) Oski's Pediatrics Principles and Practice 第 4 版 (2006 年) には、「アセトアミノフェンを正しい用量で投与する場合には、ほとんど副作用がないといってよい。・・・アセトアミノフェンは年齢に応じて処方されることもあるが、体重に応じた用量のほうが正確である。一般にアセトアミノフェンは 1 回 10~15 mg/kg を 4~6 時間あけて投与する。1 日の投与回数は 5 回を超えてはならないとする典拠もある。数日間にわたる過量投与によって急性肝障害が生じることを危惧する報告がある。新生児や乳児期早期には多くの薬剤の半減期は延長しているので、この年代の患者に対しては解熱薬を注意深く用いるか、あるいは

は用量を減らす必要がある」、と記載されている。

3) Primary Pediatric Care 第4版(2001年)には、「解熱を目的とするなら、その長きにわたる安全な使用成績からアセトアミノフェンが便利である。アセトアミノフェンは、アレルギー反応を除けばほとんど副作用がない。140 mg/kg を超えると中毒量となるが、これは治療量の1回10~15 mg/kg の10倍以上に相当する。もっともよく発熱を生じる6歳未満の小児は、年長の小児や成人に比べて肝障害を起こしにくい。アセトアミノフェン中毒例の大多数は年長の小児や成人である。」と記載されている。

4) Pediatric Dosage Handbook 第12版(Taketomo 他、2005年)の記載内容は以下の通り。

軽度から中等度の疼痛及び発熱に対して、

**新生児：**

経口・経直腸： 10~15 mg/kg/回、必要に応じて6~8時間毎に投与。

**28~32週の早産児：**

経口： 10~12 mg/kg/回、6~8時間毎、最大1日40 mg/kg。

経直腸： 20 mg/kg、12時間毎、最大1日40 mg/kg。

**32~36週の早産児と生後10日未満の正期産児：**

経口： 10~15 mg/kg/回、6時間毎、最大1日60 mg/kg。

経直腸： 初回30 mg/kg、以後1回15 mg/kg、8時間毎、最大1日60 mg/kg。

**生後10日以降の正期産児：**

経口： 10~15 mg/kg/回、6時間毎、最大1日90 mg/kg。

経直腸： 初回30 mg/kg、以後1回20 mg/kg、6~8時間毎、最大1日90 mg/kg。

**乳幼児・12歳未満の小児：**

経口： 10~15 mg/kg/回、必要に応じて4~6時間毎に投与。但し24時間で5回を超えないこと。以下の用量を用いてもよい。

6-11 lbs: 0-3 months: 40 mg

12-17 lbs: 4-11 months: 80 mg

18-23 lbs: 1-2 years: 120 mg

24-35 lbs: 2-3 years: 160 mg

36-47 lbs: 4-5 years: 240 mg

48-59 lbs: 6-8 years: 320 mg

60-71 lbs: 9-10 years: 400 mg

72-95 lbs: 11 years: 480 mg

(用量設定には体重を用いるのが望ましい。体重が不明の場合には年齢を用いる。)

経直腸： 10~20 mg/kg/回、必要に応じて4~6時間毎に投与。

## 12歳以上の小児・成人：

経口・経直腸： 1回 320-650 mg を 4-6 時間毎に、または 1回 1000 mg を 1日 3~4 回投与する。但し 1日量は 4g を超えない

5) 新生児の標準教科書とされる Avery's Disease of the Newborn 第 8 版 (2005 年) には、本文中に Review article (Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 20-29) からの情報を含めて、「アセトアミノフェンは、鎮痛のために、すべての年齢層で広く使用されている。新生児では、クリアランス時間が緩徐であることを考え、経口投与 8~12 時間毎、また、吸収が低下するため、経直腸投与は大目の量が推奨されている。通常は、新生児経口投与で 1回 10~15mg/kg、6~8 時間毎、乳児経口投与で 1回 10~15mg/kg、4~6 時間毎。研究から得られた解熱のための 10 mg/kg という量は、鎮痛に対しては、不適切 (不十分) であるかもしれない。最大量は、乳児で 24 時間に 75 mg/kg、在胎 32 週以上の児では 24 時間に 60 mg/kg、28~32 週の早産児では 24 時間に 40 mg/kg である。経直腸投与では半減期は長くなるが、吸収はよくなる」とあり、巻末の表には、「初回投与量は経口 24 mg/kg、経直腸 30 mg/kg。以降、それぞれ 12 mg/kg、20 mg/kg。投与間隔は、32 週未満の早産児で 12 時間毎、32 週までの早産児は 8 時間毎、正期産児は 6 時間毎」と書かれている。

6) 小児薬物療法ハンドブック (吉田一郎、2001) では、「通常 1 回に 10 mg/kg を投与する。10 mg/kg の投与量で 1°C 以上の解熱効果は 4 時間持続する。投与量を増やす場合には最大で 1 回に 15 mg/kg までとする。その根拠は 15 mg/kg を超えると低体温が出現しやすくなること (15 mg/kg 以下でも出現しうる)、15 mg/kg までの反復投与では致死的肝障害の報告がないことである。投与間隔は 4~6 時間とし、1 日の投与回数は 4 回以内とする。5 回以上は肝毒性のため投与すべきでない。通常は 5 日以上の連用も好ましくない。Goodman & Gilman の薬理学書の 8 版 (1990) には、医師の勧告がないかぎり、4 時間ごとの 10 日以上連続投与はすべきでないと記載されていたが、9 版 (1996) からこの一文は削除されている。・・・アセトアミノフェンの副作用はほとんどが用量非依存性である。したがって常用量 (1回 10 mg/kg) でも皮疹がみられる。皮疹は紅斑のことも蕁麻疹のこともあるし、発熱を伴い、粘膜疹がみられることもある。まれに好中球減少、血小板減少、汎血球減少がみられることもある。低体温もみられることがあるが、インドメサシンやメフェナム酸使用時の低体温とは異なり、重篤感がない。・・・中毒量/治療量の比が 10~15 倍と比較的小さいため、連続投与では注意が必要である。」と記載されている。

## ⑤ 学会または組織機構の診療ガイドラインへの記載状況

1996 年に日本小児科学会薬事委員会は「小児に対する解熱剤投与方法に関する見解」として解熱薬に対する小児薬理学的な検討を行った結果を報告した。アセトアミノフェンについては以下の 2 点を指摘している。すなわち、第一に、わが国では小児用解熱薬の適応が

急性上気道炎のみに限定されているが、適応範囲を限定する理由が不明である点。第二に、臨床薬理学的な立場からアセトアミノフェンの半減期を考慮すると、その投与間隔は6時間ごとに1日4回もしくは4時間ごとに1日6回までは使用可とする方法が一般的であるが、わが国ではアセトアミノフェンの坐剤は1日1回、末・顆粒は1日2回の使用とされ、欧米の一般的見解とは大きく異なる用法が示されている点、である。

(日本小児科学会薬事委員会：小児に対する解熱剤投与方法に関する見解、日本小児臨床薬理学会誌 1996; 9: 101-103,)

海外のガイドラインの記載等について現在さらに調査中である。

#### 4. 国内での使用実態

国内論文の検索結果は現在纏めている。上述の我が国の教科書、論文等の記載をみても、日本での使用状況は、海外と大きく変わらず、今回提案している用法・用量にほぼ一致している。海外では問題とされていない低体温が副作用として懸念されているようである。

第一回小児薬物療法検討会議においては、本薬について新たな使用実態調査の必要はないという方向で議論された。国内での使用実態調査の必要性や低体温についての調査の必要性については、第二回検討会議でご議論いただきたいと考えているが、処方5回-10回分を屯用で処方するスタイルであることから処方実態から調査をしても明確な使用についての情報は得られないこと、また日本中の小児科医が日常的に使用している医薬品であることから、既存の国内論文に加えて、臨床経験が豊富な検討会議構成委員による用法・用量や効能・効果についての判断と、我が国における使用実態についての議論の結果をまとめるのみでも十分な情報ではないかと考えている。

#### 5. 有効性の総合評価

前述の評価の結果、「体重1kgあたり1回10mg~15mgを使用する。使用間隔は、4~6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度」とする用量において、小児において適切な解熱・鎮痛（軽度及び中等度の頭痛に対する）を得ることができることは、海外添付文書の記載、代表的教科書の記載、国内外の論文の記載から総合的に判断して、医学・薬学上の公知であると判断した。

#### 6. 安全性の総合評価

国内外の文献では、アセトアミノフェンの副作用が成人と比べて、小児で特に重篤、あるいは頻度が高いと危惧されるデータは一切無い。コクランレビューで取り上げられてい



る比較試験においても軽微な有害事象しか報告されておらず、プラセボ投与群やスポンジなどを用いた冷却法と差がないとされている。その他の文献情報を含めて総合的に判断すると、アセトアミノフェンは本報告書で規定された用法・用量の範囲内であれば、小児に対して極めて安全性が高い薬物であると考えられる。

小児薬物療法ハンドブックでは、肝障害を理由に、投与回数を1日4回までと制限する記載がある。15mg/kg 4回であれば1日総量60mg/kgとなり妥当であるが、10mg/kgで上限1日4回では十分な解熱が得られない可能性が高い。海外での教科書では5回を超えない（最大1日5回）との記載が散見される。日本人で特にアセトアミノフェンの肝障害が起きやすいという科学的根拠もないことから、海外と同様、1日総量60mg/kgまでの投与は問題ない（従って最大1日5回投与はかまわない）と判断した。過量投与によってもっとも危惧すべき肝障害は致死的なことがあるため、肝障害を起きやすくする併用薬剤や病態その他については十分に注意喚起し、過量投与した際の対応などについても添付文書により詳しく記載するべきであろう。

国内論文では、海外では問題とされていない低体温が副作用として懸念されているように見受けられるが、委員の先生からのご意見も参考とし、その臨床的重要性や重篤度などを十分に評価した上で、最終的に添付文書への程度反映させるべきか等を結論したい。

## 7. 用法・用量の妥当性について

前述のように、海外添付文書の記載、代表的教科書の記載、国内外の論文の記載等から総合的に判断して、「体重1kgあたり1回10mg～15mgを使用する。使用間隔は、4～6時間以上とし、1日総量として60mg/kgを限度」という投与量は、我が国の小児に対しても妥当であると判断した。本薬品については、細粒、ドライシロップ、シロップ、坐剤と小児に必要とされるすべての剤形がそろっており、新たな剤形開発の必要性はないであろう。これらの剤形にとどまらず、末なども実際に臨床現場で小児に処方されていることから、すべての小児に処方される可能性のある製剤について、添付文書の記載整備は必要であると考えている。

坐剤については用量を変更すべき（減量、あるいは増量）との海外文献の記載もあるが、一定の結論が出ているといえず、現時点では添付文書上で用量を変更するに足る十分なエビデンスがあるとは言い難いため、他の剤形と同量でよいと判断した。新生児における用量について、使用上の注意に反映できるほどのエビデンスがあるかどうかについてはさらに検討した上で報告書に纏めたい。