

(案)

小児薬物療法検討会議 報告書 : アセトアミノフェン

アセトアミノフェンの「小児科領域における解熱及び鎮痛」

1. 医療上の必要性について

発熱や痛みは、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。発熱には生体の防御反応として有利な点もあるが、一方では心血管系や呼吸器系の負担を増すという、生体にとって不利益な影響もある。何より発熱や痛みはそれ自体が苦痛であり、子どもに不快感、不機嫌、食欲低下をもたらす。必要に応じて適切に解熱、鎮痛をはかることによって、一時的であるにせよ、子どもの苦痛や不機嫌、食欲低下は解消し、子どもも家族も安らぐことができる。このように解熱鎮痛薬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。

小児における解熱薬として欧米で認められているのはアセトアミノフェンとイブプロフェンの2剤である。Nelson Textbook of Pediatrics 第17版では、発熱に対する治療の項でも解熱薬の筆頭にアセトアミノフェンが挙げられている。Primary Pediatric Care 第4版でも「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有用である」と記されている。強い解熱効果をもつことから、わが国でこれまで用いられてきた薬剤にジクロフェナク、インドメタシン、メフェナム酸があるが、これらは欧米では小児に対し認可されていない。また国内でも平成12年11月12日に日本小児科学会理事会がインフルエンザ脳炎・脳症に対するジクロフェナク及びメフェナム酸の使用について「一般的に頻用されているアセトアミノフェンによる本症の致命率の上昇はなく、インフルエンザに伴う発熱に対して使用するのであればアセトアミノフェンがよいと考える。(中略)一部の非ステロイド系消炎剤はインフルエンザ脳炎・脳症の発症因子ではないが、その合併に何らかの関与をしている可能性があることから、インフルエンザの治療に際しては非ステロイド系消炎剤の使用は慎重にすべきである」との見解を出している。このように、国内における小児の発熱に対する第一選択薬はアセトアミノフェンである。また、アセトアミノフェンには解熱作用だけでなく鎮痛作用もあることから、臨床の現場では小児における頭痛や咽頭痛、術後の疼痛などの痛みに対してもアセトアミノフェンが使用されてきている。鎮痛薬としてはアセトアミノフェンのほか種々の非ステロイド系抗炎症薬があるが、海外の教科書や文献で挙げられている鎮痛薬のなかには必ずアセトアミノフェンが入っており、とくに低出生体重児、新生児、乳児の鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが用いられることが多い。

このように、アセトアミノフェンは小児の発熱や痛みに対して広く用いられており、これが有効かつ安全な解熱鎮痛薬であることは小児科医にとっては自明である。しかしながら、我が国でアセトアミノフェンを小児に対して処方するとき、いくつかの問題点がある。第一に、多くの剤形があるにもかかわらず、小児に対する効能・効果を明示しているのはドライシロップ、シロップ及び坐剤だけであり、その内容は「小児科領域の解熱」に限られている。また、末、細粒、錠についても小児に対し、解熱及び鎮痛の目的で頻繁に処方されている。これら製剤の効能・効果について既存のエビデンスや使用実態を踏まえて適切に記載すべきである。第二に、ドライシロップ、シロップ及び坐剤の小児に対する用法・用量について、経口投与の場合には「原則として1日2回」、また坐剤の場合には「通常、1日1回」と記載されている。アセトアミノフェンは通常、1回の投与で4~6時間効果が持続することから、1日1回ないし2回の投与では、十分な薬理学的効果が得られない可能性がある。第三に、末、細粒、錠については、小児に対する用法・用量が明示されていない。また、添付文書の「使用上の注意」の中で、小児等への投与の項には、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児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。(小児等に対する安全性は確立していない)」と記載されているところ、エビデンス等を踏まえた適切な記載が可能である。第四に、添付文書に記載された小児用量が経口投与と坐剤とで異なり、坐剤の用量が少ない点が挙げられる。これらの諸点については、既存のエビデンスや医療現場での使用実態を踏まえ、より適切な記載が可能であると考えられる。

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・用量及び使用上の注意について整備することは、小児医療のあらゆる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、医療上の必要性が高いと判断した。

小児薬物療法検討会議の検討候補薬の選択にあたって、日本外来小児科学会からの当初の要望は、アセトアミノフェンの「小児科領域における解熱」についてのみであった。しかし臨床現場では実際に、鎮痛を目的としてもアセトアミノフェンが使用されており、また、海外での添付文書や成書においては、発熱及び軽度から中等度の痛みの緩和について、効能・効果に明記されているなど、それを裏付けるエビデンス及び使用実態が十分存在する。したがって今回は、解熱だけでなく鎮痛も含め、アセトアミノフェンの「小児科領域の解熱及び鎮痛」に関して報告書をまとめた。

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

対象医薬品	アセトアミノフェン
予定効能・効果	小児科領域における解熱及び鎮痛
予定用法・用量	通常、乳児、幼児及び小児にアセトアミノフェンとして、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を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。
予定効能・効果及び予定用法・用量に関する参考情報	<p>上記の効能・効果及び用法・用量について、小児に使用される可能性のある末、細粒、ドライシロップ、シロップ、錠、坐剤に適切に反映することが適当である。</p> <p>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ヵ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。低出生体重児、新生児、3ヵ月未満の乳児に対するアセトアミノフェンの使用に関しては、国内の文献や教科書レベルでの記載は見あたらないが、海外の文献では鎮痛を目的としたアセトアミノフェン投与に関する報告やガイドラインが存在し、新生児学の教科書Avery's Disease of the Newborn 8th edition.においても、鎮痛を目的とした使用方法が記載されている。一方、3ヵ月未満の乳児の発熱については、その原因が重症感染症であるおそれもあるため、安易にアセトアミノフェンを投与して解熱を図ることは厳に慎むべきである。以上のことから、使用上の注意に次のように記載することを提案する。</p> <p>「国内では、低出生体重児、新生児及び3ヵ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。」</p> <p>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、他方、早期にアセチルシステインを投与することにより治療が可能である。添付文書の使用上の注意において、すでに肝障害に関する注意喚起の記載があるが、過量投与の際に使用する薬剤について情報提供されることが望ましい。したがって、使用上の注意に以下のような記載を追加することを提案する。</p> <p>「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が有効である。」</p>

3. 海外の承認状況及び文献情報等

(1) 欧米4カ国の承認状況について

米国																																	
効能・効果	発熱、及び軽度の疼痛・頭痛の一時的な緩和																																
用法・用量	医療用医薬品の添付文書を手に入るよう努めたが困難であった。そこで一般用医薬品のパッケージの記載ぶりを参考にし、今回2. で取り上げた用法・用量の範囲内であることを確認した。																																
英国																																	
効能・効果	軽度から中等度の疼痛、発熱に																																
用法・用量	添付文書ではないが、British National Formulary 51, March 2006 の記述を以下に示す。 経口： 1回 0.5-1 g を 4-6 時間毎に投与。1日最大 4 g まで。 小児： 2 ヶ月（予防接種後の発熱に）1回 60 mg; その他の場合、3 ヶ月未満（医師の指示がある場合のみ）1回 10 mg/kg（黄疸のある場合には1回 5 mg/kg); 3 ヶ月～1歳 60-120 mg; 1～5歳 120-250 mg; 6～12歳 250-500 mg; 必要に応じて4～6時間毎に繰り返し使用できる。24時間で最大4回とする。 経直腸： 成人及び12歳以上の小児 1回 0.5-1 g, 1日最大4回まで。 小児 1～5歳 125-250 mg; 6～12歳 250-500 mg																																
ドイツ																																	
効能・効果	軽度から中等度の疼痛、及び/又は発熱の緩和																																
用法・用量	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。 Enlfa 添付文書では以下のような用量が示されている。																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>体重のめやす</th> <th>1回量</th> <th>1日最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 ヶ月まで</td> <td>7 kg</td> <td>70-100 mg</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>1歳まで</td> <td>10 kg</td> <td>100-150 mg</td> <td>500 mg</td> </tr> <tr> <td>3歳まで</td> <td>15 kg</td> <td>150-200 mg</td> <td>750 mg</td> </tr> <tr> <td>6歳まで</td> <td>22 kg</td> <td>200-300 mg</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>9歳まで</td> <td>30 kg</td> <td>300-500 mg</td> <td>1500 mg</td> </tr> <tr> <td>12歳まで</td> <td>40 kg</td> <td>400-600 mg</td> <td>2000 mg</td> </tr> <tr> <td>12歳以上</td> <td>40 kg 以上</td> <td>500-1000 mg</td> <td>4 g</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	体重のめやす	1回量	1日最高用量	6 ヶ月まで	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
年齢	体重のめやす	1回量	1日最高用量																														
6 ヶ月まで	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： <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>体重のめやす</th> <th>1回量</th> <th>1日最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月まで</td> <td>7 kg</td> <td>125 mg</td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>1歳まで</td> <td>10 kg</td> <td>125 mg</td> <td>500 mg</td> </tr> <tr> <td>1～3歳</td> <td>10～15 kg</td> <td>250 mg</td> <td>750 mg</td> </tr> <tr> <td>6歳まで</td> <td>22 kg まで</td> <td>250 mg</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>6～9歳</td> <td>22～30 kg</td> <td>500 mg</td> <td>1000～1500 mg</td> </tr> <tr> <td>10～12歳</td> <td>40 kg</td> <td>500 mg</td> <td>1500 mg</td> </tr> <tr> <td>12歳以上</td> <td>40 kg 以上</td> <td>500-1000 mg</td> <td>4000 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>(Rote Liste 2006 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland)</p>	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
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																														
フランス																																	
効能・効果	軽度から中等度の疼痛、発熱に																																
用法・用量	<p>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。</p> <p>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 3 g 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。</p> <p>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。</p> <p>(Le Dictionnaire VIDAL 2006, DOLITABS®添付文書より抜粋)</p>																																

(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

[海外の文献]

米国の国立衛生研究所(NIH)のU.S. National Library of Medicineの文献データベース、PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>)を用い、paracetamol または acetaminophen をキーワードとし、年齢を All Child: 0-18 years に制限し、Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Practice Guideline 別に検索した。Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Clinical Trial, Humans: Result 730; Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Randomized Controlled Trial, Humans: Result 520; Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Practice Guideline, Humans: Result 6. そのうち、後に示すコクランレビューやメタ・アナリシスの対象となった文献を中心に、本報告

書の趣旨に関連する文献を選択して引用した。片頭痛治療に関する 2 つの診療ガイドラインについては、(5) の項に記載した。

(3) の項で示すコクランレビュー (Meremikwu M, Oyo-Ita A: Paracetamol for treating fever in children (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2. Art No.: CD003676) の対象論文 12 編のうち、文献を入手できた 11 編を順に示す。

- 1) Kramer らは、6 ヶ月から 6 歳までのウイルス感染による発熱患者 304 人を、アセトアミノフェン 10 mg/kg を 4 時間毎に投与する群とプラセボ群に分け、発熱の持続期間と、他の症状の持続期間を比較した。発熱持続期間はそれぞれ 34.7 時間、36.1 時、他の症状の持続期間は 72.9 時間、71.7 時間であり、2 群間に有意差はなかった。
- 2) Walson らは、38.3~40°C の発熱を呈する 2 歳から 11 歳までの小児患者 127 例を、アセトアミノフェン 10 mg/kg 投与群、イブプロフェン 5 mg/kg 投与群、10 mg/kg 投与群、プラセボ群に分け、それぞれ 1 回投与後の体温を 8 時間まで計測した。平熱との体温の差に対する平均体温低下率はアセトアミノフェン投与後 1 時間、2 時間、4 時間では、34.2%、57.5%、59.0% であった。プラセボ群ではそれぞれ 6.1%、15.0%、21.3% であった。アセトアミノフェンによる解熱効果はプラセボと比較して有意であった。
- 3) Wilson らは、3 ヶ月から 12 歳の、38.3~40.5°C の発熱児を、アセトアミノフェン 12.5 mg/kg 投与群、イブプロフェン 5 mg/kg 投与群、10 mg/kg 投与群、プラセボ群に分け、投与後 6 時間までの最大体温降下率を比較した。アセトアミノフェン投与群では 76.80±44.92%、プラセボ群では 14.88±54.44% であり、アセトアミノフェンはプラセボと比較して有効であった。
- 4) Kauffman らは、2 歳から 12 歳までの、38.3°C 以上の発熱児 37 人をアセトアミノフェン 10 mg/kg 投与群、イブプロフェン 7.5 mg/kg 投与群、10 mg/kg 投与群、プラセボ群に分け、3~5 時間後の平均体温、副作用の発生頻度を比較した。投与 3~5 時間後の平均体温はアセトアミノフェン群で 37.7~38.0°C、プラセボ群では 39.1~39.3°C であり、アセトアミノフェン群で有意に低かった。副作用の発生には差がなかった。
- 5) Doran らは、1 歳から 12 歳の水痘の児にアセトアミノフェン 10 mg/kg を 4 時間ごとに 4 日間投与する群とプラセボ群に分け、痂皮化までの時間、投与 2 日後の活動スコア、治癒までの期間を比較した。痂皮化までの時間はアセトアミノフェン群 6.7±2.3 日、プラセボ群で 5.6±2.5 日で、プラセボ群のほうが早かった。2 日目の活動スコアは、前者が 2.82±0.24、後者が 3.13±0.23 であり、アセトアミノフェン群のほうが優位であった。治癒までの期間はそれぞれ 16.20±5.80 日、16.10±5.60 日で両群に有意差がなかった。
- 6) Brandts らは、2 歳から 7 歳までの、合併症のない熱帯熱マラリア患者 50 人を 2 群に分け、一方は扇風機をかけ、ぬるま湯のスポンジ浴をさせ、薄着にするとといった物理的な解熱治療に加え、アセトアミノフェン 1 回 10~15 mg/kg を 4~6 時間ごとに経直腸投与 (1 日総量 50 mg/kg) し、もう一方は物理的な解熱治療だけを行った。発熱し

なくなるまでの時間を比較したところ、前者が 32 時間、後者は 43 時間であった。この差 11 (-2~24) 時間は有意ではなかった。

- 7) Friedman らは、生後 6 週から 4 歳までの発熱患者 73 人を 3 群に分け、アセトアミノフェン 10~15 mg/kg 単回投与の群、37.8°C のぬるま湯でスポンジ浴 20 分の群、スポンジ浴とアセトアミノフェン両方の群に分け、その後の体温の推移を比較した。開始後 30 分の体温低下はアセトアミノフェン群で 0.9°F、スポンジ浴群で 0.5°F であり有意差なし。60 分後の体温低下はそれぞれ 1.7°F と 1.0°F で有意差があった。
- 8) Agbolosu らは、38.5°C~40°C までの発熱を呈する上気道炎またはマラリアの患者 80 人 (6~54 ヶ月) を、ぬるま湯で身体を拭く群とアセトアミノフェン 15 mg/kg 投与群の 2 群に分け、介入後 2 時間までの解熱効果について検討した。ぬるま湯で身体を拭くとはじめの 30 分間は早く、大きく体温が低下するが、それ以後は効果が持続しなかった。2 時間後の体温の低下はぬるま湯群で $0.75 \pm 0.82^\circ\text{C}$ 、アセトアミノフェン群では $1.83 \pm 0.76^\circ\text{C}$ ($p < 0.001$) であった。
- 9) Aksoylar らは、39°C 以上の発熱を呈する 6 ヶ月から 5 歳の小児 224 例を無作為に、ぬるま湯で 20 分間身体を拭く群、アスピリン 15 mg/kg 単回投与群、アセトアミノフェン 15 mg/kg 単回投与群、イブプロフェン 8 mg/kg 単回投与群に分け、30 分ごとに 3 時間直腸温を計測した。はじめの 30 分はぬるま湯群が、有意に早く体温が低下したが、それ以上体温が低下することはなかった。薬剤投与した群ではいずれも解熱効果があり、3 時間後に最大効果を示した。アスピリンとイブプロフェンのほうがアセトアミノフェンよりも解熱効果に優れていた。
- 10) Steele らは、39.4°C 以上の発熱を呈する 6 ヶ月から 5 歳までの小児 130 例を、プラセボ群、ぬるま湯冷却群、アセトアミノフェン投与群、アセトアミノフェン+ぬるま湯冷却群、アセトアミノフェン+冷水冷却群、アセトアミノフェン+イソプロピルアルコール水冷却群の 6 群に分け、介入開始後 2 時間までに 38.3°C 以下に解熱するかどうかについて効果を検討した。プラセボ群と比較すると、どの群でも解熱効果があったが、アセトアミノフェン投与群とぬるま湯冷却群では 2 時間以内に 38.3°C 以下に達しなかった。また、アセトアミノフェン群では冷却法に比べて、はじめの 30 分間に体温が低下しにくいことがわかった。
- 11) Kinmonth ら 3 ヶ月から 5 歳の発熱患者 (体温 37.8°C~39.9°C) 52 人を 4 群に分けた。すなわち、薄着にする群、ぬるま湯で拭く群、アセトアミノフェン投与群 (1 歳未満 120mg, 1 歳以上 240mg)、アセトアミノフェン+ぬるま湯群の 4 群である。全員、腋窩温を 4 時間、継続的に測定し、37.2°C 以下に達したかどうかで効果を判定した。ぬるま湯群は薄着群に比べて有意に早く体温を 37.2°C まで低下させたが、アセトアミノフェン投与群と薄着群では有意差がなかった。アセトアミノフェンを投与すると、薄着に比べて 37.2°C 以下の時間が 109 分間 (74-145) 長かった。

小児の片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

1 2) Hamalainenらは4.0歳から15.8歳までの88人の片頭痛患者を対象に、二重盲検クロスオーバー研究を行った。患者にはアセトアミノフェン 15 mg/kg、イブプロフェン 10 mg/kg、プラセボのいずれかが1回だけ投与された。1時間後、2時間後の痛みの減少を評価項目としたとき、プラセボに対するオッズ比は、アセトアミノフェンではそれぞれ 3.9(95%信頼区間 1.4-11.0)、2.0(0.9-4.3)、イブプロフェンでは 3.4(1.0-10.2)、2.9(1.0-8.1)であった。副作用については、各薬剤で有意差はなかった。筆者はアセトアミノフェンとイブプロフェンはいずれも中等度以上の痛みをとまなう小児の片頭痛発作の治療に有効であると結論づけている。

咽頭痛に対するアセトアミノフェンの効果を検証した試験 (以下の3つの文献に基づくメタ・アナリシス(Thomas M, Del Mal C, Glasziou P: How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? Br J Gen Prac 2000; 50: 817-820.)については後述する。)

1 3) 成人の咽頭痛に対するアセトアミノフェンの効果を検証した試験。Schachtelらによる第一のランダム化比較試験は成人を対象としたもので、発症から4日以内の上気道炎による咽頭痛の成人81人をアセトアミノフェン 1,000mg投与群 (n=40) とプラセボ群(n=41)に分け、単回投与後6時間までの咽頭痛減少効果を検証した。プラセボに比較して、アセトアミノフェン投与による咽頭痛減少効果は3時間後に最高で50%、6時間後には20%であった。

1 4) Schachtelらによる第二のランダム化比較試験は、急性の咽頭痛を呈する2歳から12歳の小児をイブプロフェン 10 mg/kg 投与群 (n=39)、アセトアミノフェン 15 mg/kg 投与群 (n=38)、プラセボ投与群 (n=39)に分け、単回投与後6時間後までの痛みの強さを比較した。イブプロフェン投与2時間後、6時間後にプラセボに比べて咽頭痛が減少した割合はそれぞれ25%、22%であった。アセトアミノフェンではそれぞれ31%、7%であった。治療に関連する副反応は認められなかった。

1 5) また、Bertinらは6歳から12歳の咽頭炎または扁桃炎患者をイブプロフェン 10 mg/kg 投与群 (n=77)、アセトアミノフェン 10 mg/kg 投与群 (n=78)、プラセボ投与群 (n=76)に分け、1日3回2日間投与した。2日後に咽頭の自発痛が減少した割合はイブプロフェン、アセトアミノフェン、プラセボでそれぞれ80%、70.5%、55%だった。副作用に関しては、アセトアミノフェン投与群のうち3人が軽度の嘔気を訴えたのみだった。プラセボに比べて、イブプロフェンでは56%の、アセトアミノフェンでは34%の咽頭痛減少効果があると考えられた。

新生児の疼痛に対するアセトアミノフェンの有効性を検証した試験

1 6) Howardらは、44人の正期産児を対象に、包皮切除の2時間前にアセトアミノフェン 1回 15 mg/kg を6時間ごとに投与される群とプラセボ群に分け、術中の心拍数、

呼吸数、啼泣、術後の疼痛を評価した。術中の様子に有意差はなかったが、術後 6 時間の時点の快適スコアではアセトアミノフェン投与群で改善していた。アセトアミノフェンは術中や術後早期の痛みに対しては効果があるとはいえないが、術後しばらく経ってからの疼痛には有効と考えられた。

- 17) Shah らは、75 人の正期産の新生児を、踵採血する 60~90 分前にアセトアミノフェンを経口投与する群とプラセボを与える群に分け、新生児の顔の表情による痛みスコアと啼泣スコアを比較した。痛みスコアも啼泣スコアも 2 群間で有意差がなかった。筆者らは、新生児の踵採血の痛みに対してアセトアミノフェンは有効ではないと結論づけている。

口蓋形成術後の疼痛に対してアセトアミノフェンは有効でなかったとする試験

- 18) Bremerich らによる研究では、口蓋形成手術を受ける予定の 80 人の患者（平均月齢 11.4±9.9 ヶ月）を 4 群に分け、アセトアミノフェン 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg, プラセボを経直腸投与したランダム化比較試験では、術後早期のオピオイド使用量はどの群でも有意な差がなかった。したがって、アセトアミノフェンには術後早期のオピオイド使用を減少させる効果がないと考えられた。投与 2 時間後の血中濃度はそれぞれ 8, 13, 21µg/ml であり、十分な鎮痛効果が現れるだけの血中濃度域に達していなかった。

アセトアミノフェンの用量・用法に関する文献

- 19) Anderson らは、同量のアセトアミノフェンを経口投与した場合と経直腸投与した場合を比較すると、鎮痛効果は経口投与で効果が高いことを示した。扁桃摘除術（とアデノイド摘除術）を受ける 100 人の患者を無作為に 2 群に分け、一方にはアセトアミノフェン 40mg/kg を術前に経口投与、他方には同量を経直腸投与した。術後 30 分の痛みスコアと血中濃度を比較した。平均血中濃度は 0.15±0.06mmol/l 対 0.05±0.03mmol/l で経口投与群のほうが高く、痛みスコアの平均は 5 対 7 で経口投与群のほうが低かった。
- 20) Lin らは 33.0±1.6 週の早産児 5 人にアセトアミノフェン 20 mg/kg を 1 回経直腸投与した場合の血中濃度を測定した。最高血中濃度は 8.38±3.92µg/ml で、有効血中濃度に達していなかった。
- 21) Birmingham らは 28 人の麻酔導入後の小児にアセトアミノフェンを 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg 経直腸投与し、その 16 時間後まで経時的に血中濃度を測定した。その結果、ほとんどの患者で有効とされる血中濃度 10~20µg/ml には達していなかった。薬物動態学的見地から、経直腸投与の初回用量は通常用いられる 1 回 10~15 mg/kg では不十分で、およそ 40 mg/kg とすべきだと主張している。
- 22) van Lingen らは正期産児 10 人にアセトアミノフェン 1 回 20 mg/kg を 6 時間毎に 4 回経直腸投与し、血中濃度を測定した。最高血中濃度は平均 10.79±6.39mg/l で、男児のほうが高い血中濃度を示した。初回投与後の血中濃度のピークは 1.5 時間後、全体

では15時間後であった。半減期は 2.7 ± 1.4 時間であった。筆者は薬物動態学的見地から、治療濃度を得るためには初回30 mg/kgを投与し、追加として6時間から8時間毎に20 mg/kgを投与するのが望ましいと主張している。

- 23) van Lingen らはまた、早産児28人を対象にアセトアミノフェン20 mg/kgを1回経直腸投与し、薬物動態学的解析を行った。28週から32週の早産児21人と、32週から36週の早産児7人の2群に分け、アセトアミノフェン投与後の血中濃度を測定した。最高血中濃度は前者で 12.5 ± 2.9 mg/l、後者では 7.5 ± 4.0 mg/lだった。半減期はそれぞれ 11.0 ± 5.7 時間、 4.8 ± 1.2 時間だった。早産児に対してもアセトアミノフェン20 mg/kgの経直腸投与は安全と考えられるが、28週から32週の早産児に反復投与する際には投与間隔を8時間以上あけることが望ましいとしている。

[文献]

- 1) Kramaer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, et al.: Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991; 337: 591-594.
- 2) Walson PD, Galletta G, Braden NJ, et al.: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 9-17.
- 3) Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, et al.: Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
- 4) Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
- 5) Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, et al.: Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114: 1045-1048.
- 6) Brandts CH, Ndjave M, Graninger M: Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1997; 350: 704-709.
- 7) Friedman AD, Barton LL: Efficacy of sponging vs acetaminophen for reduction of fever. Sponging Study Group. *Pediatr Emerg Care* 1999; 6: 6-7.
- 8) Agbolosu NB, Cuevas JE, Milligan P, et al.: Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Annals of Tropical Pediatrics* 1997; 17: 283-288.
- 9) Aksoylar S, Akşit S, Çağlayan S, et al.: Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr Japonica* 1997; 39: 215-217.
- 10) Steele RW, Tanaka PT, Lara RP, et al.: Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever. *J Pediatr* 1970; 77: 824-829.

- 11) Kinmonth A, Fulton Y, Campbell MJ: Management of febrish children at home. *BMJ* 1992; 305: 1134-1136.
- 12) Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E et al.: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 102-107.
- 13) Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, et al: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
- 14) Shachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 53:593-601.
- 15) Bertin L, Pons G, d'Athis P et al : Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811-814.
- 16) Howard CR, Howard FM: Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: The effect on pain. *Pediatrics* 1994; 93: 641-646.
- 17) Shah V, Taddio A, Ohlsson A: Randomized controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F209-211.
- 18) Bremerich DH, Neidhart G, Heimann K, et al.: Prophylactically-administered rectal acetaminophen does not reduce postoperative opioid requirements in infants and small children undergoing elective cleft palate repair. *Anesth Analg* 2001; 92: 970-12.
- 19) Anderson B, Kanagasundaram S, Woollard G: Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 669-673.
- 20) Lin Y, Sussman HH, Benitz WE: Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Pediatric Anaesthesia* 1997; 7: 457-459.
- 21) Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, et al.: Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997; 87: 244-252.
- 22) van Lingen RA, Deinum HT, Quak CME, et al.: Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 509-515.
- 23) van Lingen RA, Deinum HT, Quak JME, et al.: Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 59-63.

[国内の文献]

日本国内の文献については、2006年11月に医学中央雑誌 Web(Ver.4)を用いて、1983年～2006年まで、(Acetaminophen/TH or acetaminophen/AL)と(小児/TH or 小児/AL)、または(副作用/TH or 副作用/AL)を掛け合わせて検索した。アセトアミノフェンを小児に投与した臨床研究、小児における副作用の症例報告を重要と考慮して選択した。

小児の発熱に対してアセトアミノフェンを投与した臨床研究が13編見つかった。

- 1) 木俣肇, 他: アセトアミノフェンシロップの解熱効果. 小児科診療 1994; 57: 494-500.
- 2) 石黒信久, 他: 小児に対するアセトアミノフェンシロップ AP134 の使用経験. 小児科臨床 1993; 46: 2973-2978.
- 3) 植田浩司, 他: 小児急性上気道炎等に伴う発熱に対するアセトアミノフェンシロップ (AP134) の臨床評価 第3相臨床試験. 臨床と研究 1993; 70: 3637-3640.
- 4) 市橋治雄, 他: アセトアミノフェンシロップ AP134 の小児急性上気道炎に対する臨床評価 封筒法による至適用量の検討. 小児科診療 1993; 56: 1640-1649.
- 5) 坂口正実, 他: 小児の発熱に対するアセトアミノフェンシロップ製剤 AP134 の臨床的効果の検討. 小児科診療 2000; 63:143-150.
- 6) 黒須義宇, 他: 小児の発熱に対するコロナール細粒の使用経験. 基礎と臨床 1984; 18: 3157-3163.
- 7) 木村昭彦, 他: 小児に対するアセトアミノフェン細粒の解熱効果. 小児科 1986; 27: 241-245.
- 8) 大塚親哉, 他: 小児の発熱に対する TP-882 (アセトアミノフェン坐薬) の臨床効果について. 小児科臨床 1991; 44: 1293-1299.
- 9) 木村昭彦, 他: アセトアミノフェン坐剤の解熱効果. 小児科臨床 1989; 42: 1611-1617.
- 10) 塙賢二: 乳幼児に対するアセトアミノフェン坐剤の解熱効果. 基礎と臨床 1987; 21: 5397-5402.
- 11) 高木誠一郎, 他: アセトアミノフェン坐剤の血中濃度と臨床的効果. 小児科診療 1985; 48: 2436-2439.
- 12) 館延忠, 他: 小児の発熱に対するアンヒバ 200 の解熱効果. 医学と薬学 1984; 11: 226-230.
- 13) 二宮恒夫: 小児科領域におけるアンヒバの解熱効果. 現代の診療 1983; 25: 929-932.

これら13編の文献では、アセトアミノフェンのさまざまな小児用の剤形を用いて、その解熱効果と安全性が確認されている。これらのうち、症例数の多い5編について、詳細を述べる。

- 1) 黒須らは発熱を主訴に受診した2歳から12歳の小児44名、のべ77例に対して、アセトアミノフェン細粒 100 mg, 200 mg, 300 mg の中から選択して投与し、体重あたりの用量と、投与後4時間までの解熱効果の関係について調べた。服用後4時間以内に2℃以上の解

熱効果があったか、37℃以下にまで解熱したものが77例中51例(66%)であった。体重あたりの用量別にみると4.8~7.4 mgの群では31例中13例(41.9%)、8.3~10.0 mgの群では27例中21例(77.8%)、10.8~15.6 mgの群では19例中17例(89.5%)であった。低体温は3例で認められ、35.6℃~35.8℃であったが、いずれも患児の様子に変化はなく、悪寒や顔面蒼白、チアノーゼなどは認められなかった。

2) 木村らは、7ヵ月~20歳までの発熱患者41例にアセトアミノフェン細粒15 mg/kgを1回投与し、その後6時間の体温の変化を検討した。投与前の体温と比較して1℃以上の下降が認められたものが40例(97.6%)であった。アセトアミノフェンは投与後3~4時間で最大効果、約2℃の体温下降が認められ、その効果は6時間持続した。副作用として臨床的に問題となるものはなかったが、5例(12.2%)で体温が35.2~35.8℃までに下降した。いずれもショック症状などなく特別な処置をせずに戻った。

3) 埴は38.5℃以上の発熱を呈する乳児から8歳までの小児31名を対象に、坐剤50 mg, 100 mg, 200 mgを体重別に使い分け、アセトアミノフェン6~9 mg/kg/回の基準量群と、10~14 mg/kg/回の多量群に分けて解熱効果を検討した。投与後3時間以内に解熱傾向を示したものが前者は12例中11例、後者は19例中15例であった。解熱効果は投与1時間後から認められ、体温は投与3時間後に最低となり、4時間後にはやや上昇傾向を示した。投与量と解熱効果の関係については、両群の間で有意差は認められなかった。副作用は1例もみられなかった。

4) 市橋らは、38℃以上の発熱を呈する3ヵ月から6歳の乳幼児90名を3群に分け、それぞれアセトアミノフェンシロップ5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kgを1回投与し、投与後6時間までの体温の変化を記録した。投与後6時間までに1℃以上の体温下降または37.5℃未満になったものを有効とするとき、5 mg/kg投与群では26例中16例(61.5%)、10 mg/kg投与群では27例中24例(88.9%)、15 mg/kg群では28例中28例(100%)で有効であった。副作用として、15 mg/kg投与の1名で投与5時間後の低体温(34.6℃)が観察されたが、無処置で回復した。

5) 坂口らは、3ヵ月以上6歳未満の気道感染症による発熱患者19例に対して、アセトアミノフェンシロップ10 mg/kgを投与して、投与後6時間までの解熱効果を検討した。また、12例に10 mg/kg投与し、10例に15 mg/kg投与し、血中濃度の測定を行った。解熱効果は投与開始後4時間に最大となり、5時間目ごろから体温は上昇する傾向にあった。副作用は全例に認められなかった。最高血中濃度は投与1時間後にみられ、10 mg/kg投与で8.98±4.07µg/ml, 15 mg/kg投与で10.28±4.39µg/mlであった。

一方、鎮痛を目的とする小児へのアセトアミノフェン投与に関する文献では、頭痛治療に関する総説が複数(小児科診療2006; 69増: 62-65, ペインクリニック2006; 27: 456-463, 医学のあゆみ2005; 215: 1217-1220, 小児内科2004; 36: 785-788, JIM2003; 13: 779-781, 小児内科2003; 35増: 757-762, 脳の科学2003; 25: 601-606, 今月の治療2003; 11: 658-663,

小児科 2002; 43 別冊: 6-7, 小児科臨床 2001; 54: 695-698, Modern physician 1999; 19: 1058, 小児内科 1999; 31: 721-724)、小児の鎮痛薬に関する総説 (小児内科 2003; 35: 1301-1304)、周術期疼痛への応用 (麻酔 2005; 54: 42-45)、抜歯による疼痛への応用 (日本口腔診断学会雑誌 2004; 17: 205-210, 歯学 2004; 91 春季特集: 102-104) があった。未熟児や新生児へのアセトアミノフェン投与に関する国内の文献は見つからなかった。

アセトアミノフェンの副作用に関する症例報告は 44 文献が認められた。その内訳 (一部重複) は薬疹に関するものが 19、中毒に関するものが 14、肝障害に関するものが 8、胆管消失症候群に関するものが 3、アナフィラキシーに関するものが 3、過敏性血管炎に関するもの、無顆粒球症に関するもの、精神症状に関するものが各 1 であった。アセトアミノフェン投与後の低体温に関する症例報告はなかった。

(3) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

The Cochrane Library のウェブサイト

(<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>) で The Cochrane Database of Systematic Reviews から、paracetamol または acetaminophen をタイトル、アブストラクト、キーワードに含むものを検索したところ 27 件の review articles が見つかった。これらのうち、本報告書の趣旨に関係があるものを選択した。

また、米国の国立衛生研究所(NIH)のU.S. National Library of Medicineの文献データベース、PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>) を用い、paracetamol または acetaminophen をキーワードとし、年齢を All Child: 0-18 years に制限し、Meta-Analysis, Review 別に検索した。そのうち、本報告書の趣旨に関連する文献を選択して引用した。Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Meta-Analysis, Humans: Result 13; Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Review, Humans: Result 225.

[メタ・アナリシス]

1) 小児の発熱に対するアセトアミノフェンの有効性と安全性に関するコクランレビュー (2002 年)

2002 年に行われたコクランレビューでは、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、アセトアミノフェンがプラセボや物理的な方法と比較して解熱効果が高いかどうか、また熱性痙攣のリスクを減少させるかどうか、の十分なエビデンスはないと評価された。筆者らはアセトアミノフェンの解熱効果については結論づけ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による信頼できるデータが少ないためであり、アセトア

ミノフェンの小児の発熱に対する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 Brewer 1968, Steele 1970, Walson 1989 の 3 試験のデータを基にメタ・アナリシスが行われた。全体 254 例のうち、副作用の発生数はアセトアミノフェン投与群 (9/130) とプラセボ群 (4/124) との間に有意差がなかった (相対危険度 1.84、95%信頼区間 0.65~5.18)。副作用はすべて軽度で、具体的には眠気や消化器症状等であった。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。各研究は小規模で、研究デザインがそれぞれ異なっている。また、評価指標も研究によってさまざまである。

2) 術後の疼痛に対するアセトアミノフェンの有効性と安全性

成人を対象とする術後の疼痛に対するアセトアミノフェンの使用について、2004 年のコクランレビューでは、16 歳以上の成人における、外来手術または入院手術後の痛みに対するアセトアミノフェン単回経口投与の有効性と安全性について、既報のランダム化比較試験を評価している。このレビューで評価の対象となったのは 47 試験であり、そのうち歯科手術による疼痛を扱ったものが 25 試験、外科・婦人科・泌尿器科・整形外科手術後の疼痛に関するものが 12 試験、会陰切開や帝王切開後の疼痛に関するものが 10 試験であった。アセトアミノフェンは、1 回量が 325mg, 500mg, 600/650mg, 975/1000mg, 1500mg のいずれの場合でも術後の鎮痛に有効であった。副作用については、眠気、ふらつき、嘔気、嘔吐、頭痛が挙げられたがいずれも例数が少なく、一過性で軽度のものに過ぎなかった。プラセボ群と比較しても副作用の発生頻度に有意差はなかった。

3) 急性咽頭痛におけるアセトアミノフェンの治療効果

Thomas らは、急性の咽頭痛に対する抗菌薬以外の治療に関してメタ・アナリシスを行い、アセトアミノフェンは 24 時間以内の短期的な治療効果についても、24 時間以上の長期的な治療効果についても、どちらも安全かつ有効であると結論づけている。この論文では、(2) で示した 3 つの論文を引用し、比較している。

4) アセトアミノフェンとイブプロフェンの解熱、鎮痛効果を比較したメタ・アナリシス

Perrott らは、小児の鎮痛または解熱を目的としたアセトアミノフェンまたはイブプロフェン単回投与に関する 17 のランダム化比較試験をもとにメタ・アナリシスを行い、3 つの結論を導きだしている。第一に、イブプロフェン 4~10 mg/kg はアセトアミノフェン 7~15 mg/kg と同等の鎮痛効果がある。第二にイブプロフェン 5~10 mg/kg、とくに 10 mg/kg は、アセトアミノフェン 10~15 mg/kg よりも優れた解熱効果を有する。第三にイブプロフェンとアセトアミノフェンは互いに、あるいはプラセボと比較して、安全性に相違はない。ここではアセトアミノフェンは、イブプロフェンの解熱、鎮痛効果や安全性を検証するための対照薬剤として用いられており、アセトアミノフェンの解熱効果はすでに確立されたものと認識されていることがうかがわれる。

[Peer-reviewed journal の総説]

5) Temple は、アセトアミノフェンの小児用量に関する総説で、「入手できる臨床データと薬物動態学的データから、アセトアミノフェンは1回量 10-15 mg/kg の範囲で、4時間間隔で使用すべきである」と述べている。

6) Berde らは、小児の鎮痛治療に関する総説で次のように述べている。「アセトアミノフェンは小児の解熱鎮痛薬としてアスピリンに取って代わる地位を確立した。解熱と鎮痛のための有効血中濃度は 10~20µg/ml である。小児に推奨されている経口投与の用法・用量は、1回 10~15mg/kg を4時間毎に投与、である。経直腸投与では吸収が遅れたり、一定しなかったりする。35~45mg/kg を1回経直腸投与すれば治療域の血中濃度を得られるが、クリアランスは延長する。追加投与量は初回よりも低用量（たとえば 20 mg/kg）とし、投与間隔は6~8時間にあけるのがよい。早産の新生児では 20 mg/kg を1回経直腸投与すると安全な血中濃度を得られる。1日総投与量は経口、経直腸を問わず小児では 100 mg/kg 以下、乳幼児では 75 mg/kg 以下、正期産児と32週以上の早産児では 60 mg/kg 以下、28週~32週の早産児では 40 mg/kg 以下とする。30週の早産児に対する適正な経直腸投与の用法・用量は、1回 20 mg/kg の12時間毎投与である。乳幼児、小児とも過量投与で肝不全を起こしうる。発熱、脱水、肝疾患、経口摂取不良はいずれもアセトアミノフェンの肝毒性を増す。」

[文献]

- 1) Meremikwu M, Oyo-Ita A: Paracetamol for treating fever in children (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2. Art No.: CD003676
- 2) Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004602. DOI: 10.1002/14651858.CD004602.
- 3) Thomas M, Del Mal C, Glasziou P: How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract* 2000; 50: 817-820.
- 4) Perrott DA, Piira T, Goodenough B, et al: Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521-526.
- 5) Temple AR: Pediatric dosing of acetaminophen. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 321-327.
- 6) Berde CB, Sethna NF: Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 347: 1094-1103.

(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)

発熱に対する治療に関して、「もともと健康な子どもの 39℃未満の発熱では一般に治療を必要としない。体温が上がるにつれ、患者はますます不快になるので、解熱薬を使うことによって患者を楽にすることができる。ふつうの子どもでは、症状が和らぐこと以外には、解熱薬によって感染症の経過は変化しない。慢性の呼吸循環器系の疾患、代謝性疾患、神経疾患をもつハイリスクの患者や、熱性痙攣を起こすおそれのある患者にとっては、解熱薬は有利である。41℃以上の高熱は危険である。重症の感染症や、視床下部障害、脳出血と関係があることがあり、解熱治療が必要である。妊娠中の高熱は催奇形性がある。アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェンは視床下部のシクロオキシゲナーゼの阻害薬であり、プロスタグランジン E₂ の生成を阻害する。これらの薬剤は同程度に有効な解熱薬である。小児や青年においてアスピリンはライ症候群と関連があるので、アスピリンを解熱薬として使用することは薦められない。アセトアミノフェン 10-15 mg/kg、4時間ごとの投与ではあまり副作用を生じない。しかし投与期間が長くなると腎障害を起こすことがあり、大量摂取によって肝不全を起こすこともある。イブプロフェン 5-10 mg/kg、6~8時間ごとの投与は、消化不良、消化管出血、腎血流低下、まれに無菌性髄膜炎を起こすことがある。イブプロフェン過量摂取による重篤な障害はほとんどない。感染による発熱や外的要因による高体温（熱中症など）を低下させるためにもう 1 つ薦められる方法はぬるま湯を用いたスポンジ浴である。解熱治療後に体温が低下するとウイルス感染か細菌感染かの見極めがつかなくなる」と記載されている。

安全性については「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。

効能・効果、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。鎮痛に関しては、「高用量、単回の経直腸投与（術中に 30~40 mg/kg を 1 回投与し、6 時間以上あけて 2 回目を経口投与すること）がよいのではないかとする意見もあるが、2 回目以降の適切な用量や投与間隔に関する確固たるデータはまだない。直腸からの吸収は不安定で遅延することがある。坐剤は分割すべきではない。なぜならアセトアミノフェンは 1 つの坐剤の中に均等に分布して

いるとはかぎらないからである。小児の患者に対しては、Berde が以下の最大投与量を推奨している。小児：90 mg/kg/day, 乳児：60 mg/kg/day, 新生児に対しては暫定的に 30～40 mg/kg/day を上限とする。24 時間に 5 回を超えない回数に分け、繰り返し投与してもよい」と記されている。

アセトアミノフェン中毒に関しては、「4 時間毎の 10～15mg/kg 経口投与では重篤な副作用は報告されていないが、長期投与で腎障害、著しい過量投与で肝不全を引き起こすことがある。また、急性中毒症状は、12 歳未満で 200 mg/kg 以上、青年・成人では 7.5 g/回以上の投与で生じる」と記載されている。

(Bursch B, Zeltzer LK: Pediatric Pain Management.; Powell KR: Fever.; Gal P, Reed MD: Medications.; Rodgers, Jr GC, Matyunas NJ: Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed): Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition. Elsevier Science, Philadelphia, 2004: pp358-366, 839-841, 2432-2502, 2366-2367.)

2) Oski's Pediatrics Principles and Practice 第 4 版 (2006 年)

「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ってよい。(中略) 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、あるいは用量を減らす必要がある」と記載されている。

(Lorin MI: Pathogenesis of fever and its treatment. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones, Jr MD (edited): Oski's Pediatrics Principles and Practice 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006: pp916-918.)

3) Rudolph's Pediatrics 第 21 版 (2003 年)

アセトアミノフェン中毒に関して、「成人では 7.5～10 g 以上のアセトアミノフェンの投与により肝障害が起こりうる。小児で肝障害を起こしうる投与量は 150 mg/kg とされることが多いが、これは成人のデータからの推定値である。単回投与による 6 歳未満の小児のアセトアミノフェン中毒の報告は少ない。最近では乳幼児の中毒量は 200～250 mg/kg であるとする報告もある。単位体重あたりで考えると、小児は成人よりもアセトアミノフェン中毒になりにくいとされるが、その理由は小児のほうが単位体重あたりの肝臓と腎臓が大きいいため、アセトアミノフェンを効率よく排泄するからであろうと推測されている。小児では、最大投与量をわずかに上回る量を数時間から数日かけて投与された、あるいは治療量を規定回数以上に繰り返し投与されたことによる亜急性のアセトアミノフェン中毒の報

告もある」と記載されている。

アセトアミノフェン中毒の症状について、「アセトアミノフェンの過量摂取後、はじめの数時間は無症状か、あるいは食欲低下、嘔気、嘔吐、腹痛といった軽度の消化器症状と発汗、顔面蒼白、倦怠感などの非特異的な症状にすぎない。肝障害は過量摂取後 24～48 時間後に現れ、右上腹部痛と同部位の圧痛、血液検査上の肝機能異常が認められる。糖代謝の異常、代謝性アシドーシスをきたすこともある。重症のアセトアミノフェン中毒では、肝不全から脳症、出血、低血糖、脳浮腫、死に至ることもある。腰痛や血尿、蛋白尿、乏尿は急性腎不全や急性尿細管壊死を示唆する症状であり、肝障害がなくとも現れることがある。また、不整脈や膵炎の報告もある」。

アセトアミノフェン中毒の管理については、「アセトアミノフェン中毒が疑われる場合には、直ちに医療機関に搬送し、迅速に治療を開始することが重要である。150 mg/kg または 7.5 g 以上摂取した可能性のある患者は、肝障害の危険が高い。アセトアミノフェン内服後 1～2 時間以内であれば、活性炭を投与する。内服後 24 時間以内であればグルタチオン合成の前駆物質となる N-アセチルシステインの静脈内投与が有効だが、その効果から内服後 8 時間以内に N-アセチルシステイン投与を開始することが重要である」と書かれている。

(Tenenbein M: Toxic Ingestions and Exposures. In: Rudolph CD, Rudolph AM (ed.): Rudolph's Pediatrics, 21st edition. McGraw-Hill, New York, 2003: pp 360.)

4) 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。

(Adam HM: Management of fever. In: Hoekelman RA, Adam HM, Nelson NM, Weitzman ML, Wilson MH(edited): Primary Pediatric Care 4th edition, Mosby, St. Louis, 2001: pp 337-341.)

5) Pediatric Dosage Handbook 第 12 版 (Taketomo 他、2005 年)

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

(Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM (ed): Lexi-Comp's Pediatric Dosage Handbook 12th edition. Lexi-Comp, Hudson Ohio, 2005, pp39-41.)

6) Avery's Disease of the Newborn 第8版 (2005年)

これは新生児学の標準的な教科書であるが、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」と書かれている。

また、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。

(DiMaggio TJ and Gibbons MAE: 34. Neonatal Pain Management in the 21th Century. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (ed): Avery's Disease of the Newborn 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: pp438-446.)

7) Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice 第 3 版 (2005 年)

これは米国の新生児・小児薬理学の教科書である。巻末に新生児と小児の薬用量がまとめられている。新生児の用量は、「10-15 mg/kg/回、6-8 時間毎、経口または経直腸、1 日最大用量 75 mg/kg/日。ただし早産児では投与間隔を 8-12 時間に延ばすこと」と書かれている。一方、小児用量としては、「術前初回用量：30 mg/kg, 経直腸で 1 回投与。救急部（高用量：アテンディングまたはフェローのみが処方できる）：40 mg/kg, 経直腸で 1 回投与。一般：10-15 mg/kg/dose, 経口または経直腸、4 時間毎、必要に応じて。1 日総量 4 g または 75 mg/kg のいずれか低いほうを超えないこと。アセトアミノフェンは 72 時間を超えた時点で中止すること。発熱が続く場合、ウイルス感染、脱水、嘔気、嘔吐は肝障害の危険因子である」と書かれている。

(Lulic-Botica M, Biglin K, Aranda JV: Drug Formulary for the Newborn.; Manzi SF, Arnold A, Patterson A: Pediatric Drug Dormulary. In: Yaffe SJ, Aranda JV (ed.): Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: pp.861, 890.)

8) 小児薬物療法ハンドブック (吉田一郎、2001 年)

「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命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。(中略) 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。(中略) 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。

(吉田一郎. 解熱薬. In: 吉田一郎: 小児薬物療法ハンドブック. 中外医学社、東京、2001: pp198-206.)

9) 「新 小児薬用量改訂第 4 版」(2006 年)

解熱薬の項には下のような表が掲載されている。

用法	成人量	新生児	1/2 年	1 年	3 年	7 1/2 年	12 年
内服	1 回 300~500 mg, 1 日 2 回まで, 最大 1 日 1.5 g	—	1 回 5~10 mg/kg, 1 日 2 回まで				
坐	—	—	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	

脚注には、「[坐] 1 日 1 回を原則とする。」とある。

この表と脚注の記載のうち、内服「1 日 2 回まで」、坐剤「1 日 1 回を原則とする」については、現行の添付文書の内容に則った表現である。しかし、内服の用量「1 回 5~10 mg/kg」については、添付文書の記載 (1 回 10 mg/kg, 最高 15 mg/kg) よりも少ない。

一方、鎮痛薬の項の記載は下の表のとおりである。

用法	成人量	新生児	1/2 年	1 年	3 年	7 1/2 年	12 年
内服	1 回 0.3~0.5 g, 1 日 0.9~1.5 g	1 回 10 mg/kg, 8 時間毎					
坐	1 回 0.3~0.5 g, 1 日 0.9~1.5 g	1 回 10 mg/kg, 8 時間毎					

(五十嵐隆、渡辺博、木津純子編: 新 小児薬用量改訂第 4 版、診断と治療社、東京、2006)

10) わが国の新生児学の教科書、実践書(「最新 NICU マニュアル改訂第 3 版」、「新生児診療マニュアル」、「新版未熟児新生児の管理」など)において、鎮痛を目的としたアセトアミノフェンの使用や用量・用法について記載したものはなかった。

(5) 学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況

1) 日本小児科学会薬事委員会の見解

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法に関する見解、日本小児臨床薬理学会誌 1996; 9: 101-103.)

2) 世界保健機関による発展途上国向けの診療ガイドライン

“Management of the child with a serious infection or severe malnutrition : guidelines for care at the first-referral level in developing countries” には、「paracetamol は、39℃以上の発熱を呈している 2 ヶ月以上の小児で、高熱のために苦しんでいる場合に限り投与されるべきである。意識がしっかりしていて元気のある子どもは paracetamol を使用によって恩恵を受けないようである。用量は 15 mg/kg を 6 時間毎に用いる」と書かれている。このガイドは発展途上国の子どもたちを想定して作成されたものであるが、paracetamol は解熱薬、鎮痛薬の項に掲載され、その用量は「10-15 mg/kg, 1 日 4 回まで」と記されている。マラリア、髄膜炎、麻疹、敗血症、腸チフス、中耳炎、化膿性関節炎・骨髄炎、 Dengue 熱の項には、39℃以上の高熱や疼痛への対症的支持療法として「paracetamol を投与せよ」との記載がある。

(World Health Organization, Department of Child and Adolescent Health and Development: Management of the child with a serious infection or severe malnutrition : guidelines for care at the first-referral level in developing countries. World Health Organization, Geneva, 2000.)

3) 米国小児科学会は勧告やガイドラインを出していない

Mayoral らの調査によると、実際には解熱薬の使用に関する米国小児科学会のガイドラインや勧告はないにもかかわらず、調査対象となった米国の小児科医 161 人のうち 29% が米国小児科学会の勧告にしたがって解熱薬を使用している、と回答した。

(Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, et al.: Alternating antipyretics: is this an alternative? Pediatrics 2000; 105: 1009-1012.)

4) 英国、The Working Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health による小児の鎮痛に関するガイドライン

英国では Lloyd-Thomas AR が小児の鎮痛に関する総説のなかで The Working Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health によるガイドライン (Southall DP(ed.): Prevention and Control of Pain in Children: A Manual for Healthcare Professionals. Report of the Working Party of the Royal College of Paediatrics and Child Health. BMJ Publications, London, 1997) を引用し、アセトアミノフェンの用量を表に示している。

	初回用量 (mg/kg)	維持用量 (mg/kg)	投与間隔 (hr)	1 日最大用量
経口				Neonates: 60 mg/kg/24hr

解熱	20	10	4-6	Infants: 90 mg/kg/24hr
鎮痛	20	15-20	4-6	Children: 90 mg/kg/24hr
経直腸				
新生児	20	15		Neonates: 60 mg/kg/24hr
解熱	30	15	6-8	Infants: 90 mg/kg/24hr
鎮痛	30	20	6-8	Children: 90 mg/kg/24hr

(Lloyd-Thomas AR: Modern concepts of paediatric analgesia. Pharmacology & Therapeutics 1999; 83: 1-20.)

5) フランスの片頭痛の診断と治療のためのガイドライン

成人の片頭痛の治療に対しては非ステロイド系抗炎症薬、アスピリン（単剤またはメトクロプラミドとの併用）、トリプタン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンと並んで、アセトアミノフェン単剤の使用が推奨されている。一方、小児では、10歳以上の場合に、アセトアミノフェン単剤あるいはメトクロプラミドとの併用が推奨されている。

(Geraud G, Lanteri-Mine M, Lucas C et al.: French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004; 26: 1305-18.)

6) 米国神経学会の片頭痛の薬物治療に関する診療ガイドライン

アセトアミノフェンは“probably effective”であり、小児片頭痛の急性治療では考慮されるべき薬剤であると書かれている。

(Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al: Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2004; 63: 2215-2224.)

7) 未熟児、新生児、乳児に対するアセトアミノフェンの用量・用法に関するガイドライン

早産や正期産の新生児では、クリアランス時間が延長しているために、投与間隔を8~12時間とすること、また経直腸的な吸収が低下していることから、経直腸での投与量は高用量が推奨されている。

Age group	経口			経直腸			1日最大 用量 mg/kg/day	最長 投与 期間 hr
	初回 mg/kg	維持 mg/kg	投与 間隔 hr	初回 mg/kg	維持 mg/kg	投与 間隔 hr		
早産 28-32 週	20	15	12	20	15	12	35	48
早産 32-36 週	20	20	8	30	20	8	60	48

0-3 ヶ月	20	20	8	30	20	8	60	48
>3 ヶ月	20	15	4-6	40	20	6	90	72

(Arana A, Morton NS, Hansen TG: Treatment with paracetamol in infants. Acta Anaestheol Scand 2001; 45: 20-29.)

8) 新生児の痛みの予防と管理のための consensus statement

経口 10-15 mg/kg; 経直腸 20-30 mg/kg

1日最大用量：早産児 28-32週 = 40 mg/kg; 早産児 32-36週 = 60 mg/kg; 正期産（日齢 10未満） = 60 mg/kg; 正期産（日齢 10以降） = 90 mg/kg

(Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 173-180)

9) 小児のアセトアミノフェン中毒について（米國小児科学会）

用法・用量が適正であるかぎり、アセトアミノフェンの有効性及び安全性は十分に確立されているといえる。広く小児に使用されてきたアセトアミノフェンは、用法・用量が適正でなければ、中毒が起こる可能性もある。アセトアミノフェン中毒の症状は非特異的である。診断や治療が遅れないよう、アセトアミノフェン中毒の可能性を認識しておく必要がある。

アセトアミノフェンの過量服薬による小児の肝障害の危険因子として、以下の要因が挙げられている。不適切な用量を投与された 10歳未満の小児、過量摂取から症状発現までの時間が長いこと、N-アセチルシステインによる治療開始の遅れ、誤って過量摂取を繰り返すこと、肝障害を起こしうる薬剤との併用、成人向け薬剤の小児への使用などである。また、誤って過量投与する原因としては、添付文書を読まない、添付文書の内容が理解できない、用量の測り間違い、アセトアミノフェンが含まれている市販薬を気づかずに併用していた、などが挙げられている。

(American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Acetaminophen toxicity in children. Pediatrics 2001; 108: 1020-1024.)

4. 国内での使用実態

上述した国内の文献や我が国の教科書等の記載から国内での使用実態をまとめる。

- 1) 小児の発熱に対するアセトアミノフェン使用状況は、海外と大きく異なるものではなく、今回提案している用法・用量にほぼ一致している。添付文書上、坐剤の用量は「1歳未満 アセトアミノフェンとして 50 mg、1歳～3歳未満 50～100 mg、3歳～6歳未満 100 mg、6歳～12歳未満 100～200 mg」と表に記載されている。これは概ね 5～10

mg/kg に相当する。20%ドライシロップ、シロップの添付文書には「通常、小児にアセトアミノフェンとして1回の投与に体重1 kg あたり 10mg を発熱時に用時懸濁して経口投与する。(中略)ただし、1回の最高用量は体重1 kg あたりアセトアミノフェンとして15mg を限度とし」と記載されている。つまり国内の添付文書上は坐剤では経口投与に比べて低用量に設定されている。一方、海外では、経直腸投与の場合、経口投与の場合と同じ用量、あるいは経口投与よりも高用量を用いることが多いのに対し、国内での坐剤の標準的な投与量はむしろ低用量である。

- 2) 小児の一般的な疼痛、頭痛、片頭痛、抜歯後の痛み、手術後の痛みに対して、アセトアミノフェンは海外とほぼ同様に使用されている。
- 3) 新生児、未熟児に対する鎮痛目的の使用は、国内ではまだ一般的とはいえないようである。少なくとも国内の新生児学の教科書にはアセトアミノフェンに関する記載がない。
- 4) 副作用については、海外では問題とされていない低体温が懸念される傾向がある。しかし国内文献に記載のある低体温はいずれも特別な処置を必要とせず自然に回復しており、重篤なものではない。国内文献で報告されている副作用（皮疹、アナフィラキシー、肝障害、中毒、無顆粒球症など）については、いずれも既知のものである。日本人に現れやすい、あるいは日本人特有の副作用はみられない。

5. 有効性の総合評価

小児の発熱に対するアセトアミノフェンの有効性については、多くの臨床試験がなされている。解熱効果に関するランダム化プラセボ対照比較試験によりアセトアミノフェンの解熱に関する有効性と安全性は証明されていると判断できる。ただし、試験によって研究デザインや有効性の評価基準が異なることがメタ・アナリシスを困難なものとしている。解熱薬を使用する目的は、発熱にともなう患者の不快感の軽減であるが、こうした臨床試験においては患者の全身状態に関する質的評価がなされることは少なく、客観的な指標である体温の変動をもって評価されることが多い。アセトアミノフェンの効果が現れるまでの、とくに初めの30分間は、体を冷やす方法のほうが体温をより早く低下させる。したがって、薄着にして身体を冷やす物理的な方法と合わせてアセトアミノフェンを用いることにより、効果的な解熱を図ることができると考えられる。実際には、発熱に堪えうる患者もいることから、通常は発熱による不快感が強い患者に対して限定的に解熱薬が使用されている。

近年、アセトアミノフェンは臨床試験において、他薬剤の解熱効果を検証するための対照薬剤として用いられており、アセトアミノフェンの解熱効果はすでに確立されたものと認識されていることがうかがわれる。

アセトアミノフェンの鎮痛に対する有効性については、小児を対象とした臨床試験が多

いとはいえない。成人では術後の疼痛に対する有効性が証明されているが、小児では有効性を肯定する論文と否定する論文が混在している。咽頭痛や片頭痛に対する有効性を示す論文はある。アセトアミノフェンの鎮痛効果は、痛みの原因や痛みの強さによって一定しないようであるが、概ね軽度から中等度の痛みに対してアセトアミノフェンは有効と考えられる。

アセトアミノフェンの有効性に関する臨床試験における用量は、1回 10~15 mg/kg の単回投与あるいは反復投与であることが多いことから、「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」とする用量において、乳児、幼児、小児において適切な解熱・鎮痛（軽度及び中等度の疼痛に対する）を得ることができると判断した。

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ない。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の群と安全性に関する差は見られないとされている。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。15 mg/kg, 4回であれば 1日総量 60 mg/kg となり妥当であるが、10 mg/kg で上限 1日 4回では十分な解熱が得られないかもしれない。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、海外の添付文書上の記載と同様、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（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、リファンピシンなど）や病態（絶食・低栄養状態・摂食障害などによるグルタチオン欠乏、アルコールの大量摂取、脱水など）については十分に注意喚起し、過量投与した際の肝障害の軽減等にはアセチルシステインの投与が有効であることについても、詳しく添付文書に記載すべきである。

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が、報告のなかの低体温を呈した症例はいずれも特別な処置をせずに自然に復している。したがって、低体温は少なくとも重篤な副作用とは考えられない。

7. 用法・用量の妥当性

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 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」という投与量は、我が国の乳児、幼児、小児に対しても妥当であると判断した。

1 回 10~15 mg/kg という用量は、フランス、ドイツの添付文書情報と一致し、海外の教科書の記載とも概ね一致する。フランスとドイツでは、1 日最大用量 60 mg/kg/day（ドイツでは坐剤で 50 mg/kg/day）が推奨されている。海外の教科書や論文においては、60 mg/kg/day を超える 1 日最大用量の記載もあるが、それらの数値は一定していない。一方、小児では、最大投与量をわずかに上回る量を数時間から数日かけて投与されたことによる亜急性のアセトアミノフェン中毒の報告もある。国内での使用経験や使用実態を勘案し、安全性を考慮して、1 日最大用量 60 mg/kg と設定した。

坐剤については吸収が不安定で、遅延することを理由に、1 回量を高用量にし、投与間隔を延長すべきであるとする海外の文献がある。しかし用量や投与間隔の記載はガイドラインによって異なり、一定の結論が出ているといえない。海外の教科書の記載も、経直腸の用量を高く設定しているものもあるが、一方で *Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice* 第 3 版（2005 年）のように経口用量と経直腸用量を同量とするものもあり、一定していない。ドイツでは坐剤の 1 日最大用量が 50 mg/kg/day とされているが、一般に海外の教科書や文献では坐剤の場合、1 回用量は経口と同じ、または経口よりも多く設定され、1 日最大用量は経口と同量とされる。ドイツのように、坐剤の 1 日最大用量を抑えたほうがよいとする文献はなかった。現時点では添付文書上で経口薬と坐剤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、坐剤の用量も他の剤形と同量でよいと判断した。

未熟児、新生児に対するアセトアミノフェンの投与については、その用量や投与間隔の記載が文献、教科書、ガイドラインによって異なり、一定の結論が出ているといえない。

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。すでに小児への適応のあるドライシロップ、シロップ、坐剤だけでなく、末や細粒、錠も実際には臨床現場で小児に処方されている。したがって、小児に処方される可能性のあるすべての製剤について、添付文書の記載整備が必要と考える。

8. 国内使用実態調査の必要性

第一回小児薬物療法検討会議においては、アセトアミノフェン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。アセトアミノフェンは、小児に対しては3～10回分を頓用で処方されることが多いことから、処方実態について調査をしても、実際にどのように使用されるか明確な情報は得られにくい。また、アセトアミノフェンは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。したがって、既存の国内論文におけるアセトアミノフェンの使用状況に加えて、臨床経験が豊富な検討会議構成委員が代表して用法・用量や効能・効果について判断し、我が国における使用実態について議論した結果をまとめることで十分な情報と考えられる。

9. 備考