

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 公益社団法人 日本麻酔科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アセトアミノフェン 英語名 : Acetaminophen (別名 : Paracetamol)
	販売名	カロナール原末、カロナール細粒 20%、カロナール細粒 50%、カロナール錠 200、カロナール錠 300、カロナール錠 500 アセトアミノフェン<ハチ>、アセトアミノフェン「ファイザー」原末、アセトアミノフェン「JG」原末、アセトアミノフェン原末「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 200mg「マルイシ」、アセトアミノフェン錠 300mg「マルイシ」、ピレチノール、アセトアミノフェン「ヨシダ」、アセトアミノフェン細粒 20%「タツミ」、アセトアミノフェン細粒 20%「トーワ」、アセトアミノフェン細粒 20%「JG」、アセトアミノフェン細粒 20% (TYK)、サールツ一細粒 20%、アセトアミノフェン錠 200mg「タカタ」、アセトアミノフェン錠 200mg「テバ」、アセトアミノフェン錠 200mg「トーワ」、アセトアミノフェン錠 200mg「JG」、アセトアミノフェン錠 200mg「NP」、アセトアミノフェン錠 200「タツミ」、アセトアミノフェン錠 200mg (TYK)、カルジール錠 200、ココール錠 200mg、サールツ一錠 200mg、アセトアミノフェン錠 300mg「JG」
	会社名	あゆみ製薬 東洋製薬化成、マイラン製薬、丸石製薬、岩城製薬、吉田製薬、長生堂製薬、辰巳化学、東和薬品、武田テバ薬品、高田製薬、テバ製薬、ニプロ、三和化学

	国内関連学会	日本臨床麻酔学会 一般社団法人 日本運動器疼痛学会 (選定理由) 周術期の疼痛および運動器の痛みの治療において中心的な役目を担う専門医が所属し、これらの治療分野の診療および研究において指導的な役割を果たす主要な学会であるため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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ることが望ましい。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<u>160万人以上</u> <推定方法> 術後疼痛患者として根拠となる疫学調査はないが、国内承認を受けているアセトアミノフェン静注剤「アセリオ静注液」の薬価算出に当たり、対象患者数は160万人以上と推定された。アセトアミノフェン静注剤はアセトアミノフェン経口剤の効能効果にない術後疼痛患者並びに経口投与が困難な患者に処方されており、処方目的は主に術後疼痛緩和であると考えられるため、本剤の推定対象患者数を「160万人以上」とした。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能又は効果】 (1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛	

	<p>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</p> <p>(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）</p> <p>(3) 小児科領域における解熱・鎮痛</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>効能又は効果(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。</p> <p>効能又は効果(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。</p> <p>効能又は効果(3)の場合； 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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェック)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>術後疼痛は患者の QOL (quality of life : 生活の質) を大きく損なうだけでなく、術後の回復にも悪影響を及ぼす。 例えば、適切な術後疼痛管理が行われなければ離床遅延による深部静脈血栓症及び肺梗塞症などのリスクが増加する。また、体動時疼痛が緩和されずにリハビリテーションの実施が困難になると身体機能回復を促すことができず、高齢者の場合は、そのまま運動機能が失われてしまう恐れもある。</p> <p>さらに、術後疼痛は術後遷延性疼痛 (CPSP : Chronic Postsurgical Pain) 発症の重要な危険因子であり重度の術後急性疼痛の持続時間 (すなわち、重度の術後急性疼痛の緩和に要した時間の長さ) が</p>

する。)	<p>CPSP の発症率を増加させるとする報告¹⁾もあり、術後の疼痛が長期間継続する恐れもある。</p> <p>以上より、術後疼痛は「ウ その他日常生活に著しく影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米では術後疼痛の診療指針等の推奨事項に沿って標準的にアセトアミノフェン経口剤が処方されている。術後疼痛管理の領域では、呼吸抑制などの重大な副作用を有するオピオイドに過度に依存せず、バランスの取れた多様式鎮痛法 (Multimodal analgesia) を図ることが推奨されている。また、アセトアミノフェンは安価であり、多様式鎮痛法により医療費削減も可能となる。既に多くの教科書^{3,4)}やガイドライン⁵⁻¹³⁾において、多様式鎮痛法を成す鎮痛薬としてアセトアミノフェンが明記され、システマティックレビューにおいても術後疼痛管理におけるアセトアミノフェン経口剤の有用性が示されている¹⁴⁾。一方国内では、術後疼痛に関するアセトアミノフェン経口剤の承認はないが、術後疼痛に用いられる薬剤として教科書に記載されている^{15,16)}。消化管障害等の副作用により NSAIDs の使用に懸念がある患者に対して、アセトアミノフェンは有用である。近年社会の高齢化により、副作用のリスクが低い安全な鎮痛薬を使用する必要がある患者層が増加していることに加え、手術の低侵襲化が進み日帰り手術や早期離床が一般化してきていることから、術後疼痛管理におけるアセトアミノフェン経口剤の有用性は今後ますます高まることが予想される。</p> <p>現在、アセトアミノフェン静注剤が術後疼痛に対して使用可能であるが、その効能又は効果に関連する使用上の注意として「経口製剤及び坐剤の投与が困難で、静注剤による緊急の治療が必要である場合等、静注剤の投与が臨床的に妥当である場合に本剤の使用を考慮すること。経口製剤又は坐剤の投与が可能になれば速やかに投与を中止し、経口製剤又は坐剤の投与に切り替えること。」と記載されているにも関わらず、アセトアミノフェン経口剤は使用できない状況にある。以上より、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用</p>
------	--

	性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。
追加の エビデ ンス(使 用実態 調査を 含む)収 集への 協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か 国での承認 状況 (該当国にチ ェックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国 17)	販売名(企業名)	(代表例として) TYLENOL EXTRA STRENGTH acetaminophen 500mg tablet (Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division) (その他、Panadol (GlaxoSmithKline plc.) 等)
		効能・効果	1. 風邪、頭痛、腰痛、関節痛、歯痛、筋肉 痛、月経痛による軽い痛みや疼痛の一時的 な軽減 2. 解熱
		用法・用量	12歳以上の小児を含む成人： <u>4~6時間毎に2錠(1000mg)服用。最大8</u> <u>錠(4000mg)/24時間。</u> 医師の指示がなけ れば10日間以上服用しないこと。
	備考		
英国 18)	販売名(企業名)	(代表例として) Paracetamol 500 mg Tablets (The Boots Company PLC) (その他、Paracetamol 500mg Tablets	

			(Accord Healthcare Ltd. (旧社名 Actavis UK)、Anadin Paracetamol Tablets (Pfizer Consumer Healthcare Ltd)、Calpol (Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Ltd)、Panadol (GlaxoSmithKline plc.)、Paramol (Almac Pharma Services Limited) 等
		効能・効果	軽度～中等度の疼痛緩和 (頭痛、偏頭痛、神経痛、歯痛、喉の痛み、生理痛、リウマチ性疼痛および筋肉痛、坐骨神経痛、結合組織炎、腰痛、関節の腫脹及びこわばり、など)。風邪及びインフルエンザの症状の緩和、及び解熱。
		用法・用量	成人、及び 16 歳以上の小児：必要に応じて 4～6 時間ごとに 1～2 錠 (500～1000mg)。最大 8 錠 (4000mg) /24 時間まで。 12～15 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間ごとに 1～1.5 錠 (500～750mg)。最大 6 錠 (3000mg) /24 時間まで。 10～12 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間ごとに 1 錠 (500mg)。最大 4 錠 (2000mg) /24 時間まで。 6～10 歳の小児：必要に応じて 4～6 時間ごとに半錠 (250mg)。最大 2 錠 (1000mg) /24 時間まで。 6 歳未満の小児には投与しないこと。 服用間隔は 4 時間以上あけること。 医師からの指示がない限り、3 日間以上服用しないこと。
		備考	
独国 ¹⁹⁾	販売名 (企業名)		(代表例として) Paracetamol AbZ 500mg Tabletten (AbZ-Pharma GmbH) (その他、Ben-u-ron (bene-Arzneimittel GmbH)、Enelfa (Dolorgiet)、Fensum (Merckle Pharmaceutical□、Sinpro N (worwag pharma) 等)
		効能・効果	軽度から中程度の疼痛、発熱
		用法・用量	4 才以上の小児 (17kg 以上)、及び成人： < 17～25kg (4～8 才の小児) > 1 回 1/2 錠

		<p>(250mg)、最大2錠(1000mg)/24時間。 <26~32kg(8~11才の小児)> 1回1/2錠(250mg)、最大2錠(1000mg)/24時間。 例外的に、4時間以上の間隔をあけ、1日最大3錠(1500mg)/24時間まで服用してもよい。 <43kg以上(12才の以上の小児、成人)> <u>1回1~2錠(500~1000mg)/24時間、最大8錠(4000mg)/24時間。</u></p>
	備考	<p>服用間隔は6時間以上あけること。 小児は60mg/kg/日以上服用しないこと。</p>
仏国 ²⁰⁾	販売名(企業名)	<p>(代表例として) PARACETAMOL MYLAN 500mg, comprimé (MYLAN SAS) (その他、Panadol (GlaxoSmithKline plc.)、Dafalgan (Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical)、Doliprane (SANOFI-AVENTIS FRANCE)、Efferalgan (UPSA Laboratories) 等)</p>
	効能・効果	<p><u>軽度から中等度の痛み、及び/又は発熱症状の軽減</u></p>
	用法・用量	<p>成人、及び27kg以上の小児(8歳以上)： <成人及び50kg超の小児(15歳以上)> <u>1日の推奨用量は最大で paracetamol 3000mg/日(6錠/日)。通常の1回服用量は500mg(1錠)。</u>必要に応じ、最低4時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよい。 痛みまたは発熱がより激しい場合には、必要に応じ、最低4時間以上の間隔をあけて2錠目を追加で服用してもよいが、1日あたりの服用量が6錠を超えないようにすること。 小児の服用量は体重によること。推奨用量は60mg/kg/日で、4~6回に分けて服用する(15mg/kgを6時間ごと、または10mg/kgを4時間ごとに服用)。 <27~40kgの小児(8~13歳)> 1錠/回。必要に応じ、6時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1日あた</p>

		<p>りの服用量が4錠を超えないようにすること。</p> <p><41~50kgの小児(12~15歳)> 1錠/回。必要に応じ、4時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1日あたりの服用量が6錠を超えないようにすること。</p> <p><最大推奨用量> 37kg以下の小児はparacetamolが合計80mg/kgまで。成人及び38kg以上の小児は3g/日まで。</p>
	備考	
加国 21)	販売名(企業名)	<p>(代表例として)</p> <p>TYLENOL™ EXTRA STRENGTH Acetaminophen 500mg tablet (Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division)</p>
	効能・効果	<p>1. 風邪、頭痛、腰痛、関節痛、歯痛、筋肉痛、月経痛による軽い痛みや疼痛の一時的な軽減</p> <p>2. 解熱</p>
	用法・用量	<p>12歳以上の小児を含む成人： 4~6時間毎に2錠(1000mg)服用。最大8錠(4000mg)/24時間。医師の指示がなければ10日間以上使用しないこと。</p>
	備考	
豪州 22)	販売名(企業名)	<p>(代表例として)</p> <p>Herron™ Gold - Paracetamol 500mg (Perrigo Australia) (その他、Febridol (Ascent pharmaceuticals)、Hedanol (Aldi Hedanol Paracetamol)、Panadol (GlaxoSmithKline plc.)、Panamax (sanofi aventis) 等)</p>
	効能・効果	<p>頭痛、歯痛、生理痛、リウマチ性疼痛、筋肉痛、偏頭痛、風邪およびインフルエンザの症状、発熱、喉の痛み、腰痛および歯科処置による痛みの一時的な軽減</p>
	用法・用量	<p>12歳を超える子供および成人：<u>4~6時間ごとに1~2錠(500~1000mg)、毎日最大8錠(4000mg)を投与する。</u></p>

			7~12歳の子供：4~6時間ごとに1/2から1錠を24時間以内に最大4回まで投与する。	
		備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての みを、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所以下線)		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由

の概略等>

[MEDLINE、EMBASEによる海外文献検索]

検索実施日：2017年4月11日

acetaminophen、postoperative pain を検索キーワードとして検索したところ 753 件の文献が得られた。歯科文献は除外する条件を追加して絞り込み、MEDLINE と EMBASE の重複分を除いたところ、最終的に計 421 件の海外文献が得られた。

[JMEDPlus (1981-)による国内文献検索]

検索実施日：2017年3月28日

アセトアミノフェンと術後痛を検索キーワードとして国内文献を検索したところ、文献 216 件が得られた。

[PubMedによる海外・国内文献検索]

・アセトアミノフェンによる術後疼痛緩和に関する臨床試験の検索

検索実施日：2017年5月9日

acetaminophen、postoperative pain、oral、clinical trial を検索キーワードとして検索したところ、608 件の文献が得られた。

・術後疼痛のガイドラインの検索

検索実施日：2017年5月9日

post-operative、pain、guideline を検索キーワードとして検索したところ、149 件の文献が得られた。

[選定基準および選定理由]

各データベース検索で得られた文献の中から、以下の選定基準を全て満たす文献を本要望内容に合致する文献として選定した。

- ・アセトアミノフェン単剤（配合剤のみは除外）
- ・成人を対象（小児のみ対象は除外）
- ・経口投与（静脈内、経直腸投与のみは除外）
- ・術後疼痛の管理を目的とした投与（既に適応がある歯科治療後の疼痛、通常分娩後痛の管理を目的とした投与は除外）

<海外における臨床試験等>

1) Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Journal of Pain & Symptom Management* 2002;23(2):121-130. ²³⁾

米国において中等度～重度の術後急性疼痛を有する成人患者計 879 例にトラマドール／アセトアミノフェン配合剤、トラマドール、アセトアミノフェン、イブプロフェン、プラセボのいずれかを単回経口投与したときの鎮痛効果と副作用を検討した試験計 7 件（歯科 5 試験、婦人科 1 試験、整形外科 1 試験、患者計 879 例）のメタアナリシス。7 試験で同一の試験方法と評価項目を用いたため、質の高いメタアナリシスが可能であったとしている。

婦人科及び整形外科の手術後患者を対象とした計 2 試験について、以下に要約する。

〔方法〕 二重盲検無作為化プラセボ対照試験

〔例数、及び用量〕 婦人科 (Anag 004 試験) : プラセボ投与群 50 例、アセトアミノフェン 975mg 投与群 50 例、トラマドール 112.5mg 投与群 48 例、トラマドール 112.5mg/アセトアミノフェン 975mg 配合剤投与群 51 例

整形外科 (Anag 005 試験) : プラセボ投与群 50 例、アセトアミノフェン 975mg 投与群 50 例、トラマドール 112.5mg 投与群 50 例、トラマドール 112.5mg/アセトアミノフェン 975mg 配合剤投与群 50 例

〔評価項目〕 8 時間後までの疼痛強度 (PI : Pain Intensity)、疼痛緩和 (PR : Pain Relief)、患者による全般評価 (PGE : Patient Global Evaluation)、副作用。鎮痛効果については Relative benefit (相対利益) と Number-needed-to-treat (NNT)、副作用については Relative risk (相対リスク) と Number-needed-to-harm (NNH) を算出して評価した。

〔結果〕

Table 2
Postsurgical Pain—Relative Benefit and Number-needed-to-treat for Single-dose Oral Tramadol plus Acetaminophen Compared with Placebo over 6–8 hours in Moderate to Severe Postoperative Pain

Drug	Duration (hrs)	Improved on active	Improved on control	Relative benefit (95% CI)	NNT (95% CI)
Pain Relief Data					
Acetaminophen 975 mg	6	45/100	25/100	1.6 (1.2 to 2.7)	5.0 (3.0 to 14)
Tramadol 112.5 mg		47/98	25/100	1.9 (1.3 to 2.9)	4.4 (2.8 to 10)
Tramadol 112.5 mg plus acetaminophen 975 mg	8	61/101	25/100	2.4 (1.7 to 3.5)	2.8 (2.1 to 4.4)
Acetaminophen 975 mg		40/100	22/100	1.8 (1.2 to 2.8)	5.6 (3.3 to 18)
Tramadol 112.5 mg		45/98	22/100	2.1 (1.4 to 3.2)	4.2 (2.7 to 9.0)
Tramadol 112.5 mg plus acetaminophen 975 mg		58/101	22/100	2.6 (1.7 to 3.9)	2.8 (2.1 to 4.4)
Pain Intensity Data					
Acetaminophen 975 mg	6	48/100	23/100	2.1 (1.4 to 3.2)	4.0 (2.7 to 8.2)
Tramadol 112.5 mg		49/98	23/100	2.2 (1.4 to 3.3)	3.7 (2.5 to 7.1)
Tramadol 112.5 mg plus acetaminophen 975 mg	8	56/101	23/100	2.4 (1.6 to 3.6)	3.1 (2.2 to 5.1)
Acetaminophen 975 mg		42/100	25/100	1.7 (1.1 to 2.5)	5.9 (3.6 to 24)
Tramadol 112.5 mg		42/98	25/100	1.9 (1.3 to 2.9)	4.4 (2.8 to 10)
Tramadol 112.5 mg plus acetaminophen 975 mg		42/101	25/100	2.1 (1.5 to 3.2)	3.5 (2.4 to 6.4)
Patient Global Evaluation					
Acetaminophen 975 mg	8	37/100	22/100	1.7 (1.1 to 2.6)	6.7 (3.6 to 40)
Tramadol 112.5 mg		40/98	22/100	1.9 (1.2 to 2.9)	5.3 (3.2 to 16)
Tramadol 112.5 mg plus acetaminophen 975 mg		59/101	22/100	2.7 (1.8 to 4.0)	2.8 (2.1 to 4.2)

95% CI = 95% confidence intervals; NNT = number-needed-to-treat for at least 50% pain relief over 6 and 8 hours; Improved = patients with at least 50% pain relief (or very good and excellent ratings of the global evaluation).

表 2 は中等度～重度術後疼痛に対するトラマドール/アセトアミノフェン配合剤及び配合剤成分の単回経口投与による鎮痛効果をプラセボと比較したときの相対利益及び NNT である。投与 8 時間後のアセトアミノフェン 975 mg 投与群の相対利益 (95%信頼区間) 及び NNT は PR が 1.8 (1.2～2.8)及び 5.6 (3.3～18)、PI が 1.7 (1.1～2.5)及び 5.9 (3.6～24)、PGE が 1.7 (1.1～2.6)及び 6.7 (3.6～40)であった。

また、全体では婦人科及び整形外科手術後疼痛への投与で最も多く報告された副作用は眠気/傾眠、嘔気/嘔吐、頭痛であった。このうち、嘔気/嘔吐の発

現率はプラセボ投与群 (2%) と比較してトラマドール/アセトアミノフェン配合剤投与群 (13%) 及びトラマドール投与群 (12%) で有意に高かった。以上より、アセトアミノフェン 975mg の単回経口投与は中等度～重度の術後急性疼痛に対して有効であり、副作用の有意な増加はみられなかった。

2) Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998; 87:368-372. ²⁴⁾

ニュージーランドの Auckland Hospital では、アセトアミノフェンには臨床用量での副作用が少ないことから数年前から術後疼痛マネジメントのための PCA (Patient Controlled Analgesia : 患者自己調節鎮痛法) モルヒネに補助鎮痛薬のアセトアミノフェンを併用している。この 2 剤併用で臨床的に優れた効果がみられてはいるが、裏付けとなるデータがほとんどなかったため、PCA モルヒネとアセトアミノフェン経口剤の定期投与を併用したときの有効性および安全性を評価する試験を行った。

〔方法〕 無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験

〔例数〕 観血的整復固定術を要する成人骨折患者 61 例 (アセトアミノフェン群 28 例、プラセボ群 33 例)

〔用量〕 アセトアミノフェン錠 1g またはプラセボ錠を反復経口投与 (4 時間ごと、72 時間)

〔評価項目〕 疼痛スコア (11 段階)、PCA モルヒネ総使用量、PCA 使用時間、副作用発現率、患者満足度

〔結果〕 術後に全例に PCA 法によるモルヒネ投与 (PCA モルヒネ) を行い、アセトアミノフェンまたはプラセボを投与してモルヒネ使用量および疼痛スコアを記録した。モルヒネ総使用量はアセトアミノフェン群ではプラセボ群よりも 16% 少なかったが有意差は認められなかった (77.2 vs 89.8mg; $P=0.27$)。オピオイド関連の副作用 (悪心、鎮静、嘔吐) の発現率はアセトアミノフェン群とプラセボ群で同等であったが、アセトアミノフェン群とプラセボ群との間で Day1 の平均疼痛スコア (2.1 vs 3.3; $P=0.03$)、PCA 使用時間 (35.8 vs 45.4 h; $P=0.03$)、患者満足度 (8.7 vs 7.9; $P=0.04$) に有意差が認められた。可能な限り、整形手術後の急性疼痛に対して PCA モルヒネにアセトアミノフェン経口剤の定期投与を併用するべきである。

3) Taylor, Donna R.; Shwu Fen Loh; Mulligan, Kathleen T.; Pulver, Lisa K.; Tompson, Anna J.; Wai, Angela. Management of Acute Postoperative Pain in Australian Hospitals - Room for Improvement. *Journal of the Australasian Association for Quality in Health Care*, 20 2: 29-36. (2010) ²⁵⁾

オーストラリアの医療分野の品質保証を行う公的組織である Australasian Association for Quality in Health Care (AAQHC) がオーストラリア国内の病院 62

施設で外科手術を受けた入院患者 2704 例（追跡調査 2780 例）を対象として 2006 年 10 月～2007 年 10 月に行った退院後の急性術後疼痛の管理に関する後ろ向き横断的研究の報告である。

観察期間中に 1 種類以上の鎮痛薬が処方された患者は 89% で、パラセタモール（以下、アセトアミノフェン）＋オピオイドの併用が最も多く処方されている。鎮痛薬が処方された患者のうち、アセトアミノフェンが定期投与されていた患者は 68%（74%）、アセトアミノフェンが頓用で投与されていた患者は 23%（18%）であった。

Table 4: Prescribing patterns during the defined observation period

Analgesic prescribing patterns [†]	Baseline	Follow up
	2704 (%)	2780 (%)
Opioid alone	158 (6%)	184 (7%)
Paracetamol plus an opioid	1451 (56%)	1581 (58%)
Paracetamol alone	62 (2%)	79 (3%)
Paracetamol plus NSAID plus an opioid	759 (29%)	817 (30%)
Paracetamol plus NSAID	39 (2%)	22 (1%)
NSAID plus opioid	44 (2%)	30 (1%)

4) A.R. Valentine, B. Carvalho, T.A. Lazo, E.T. Riley. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management. *Int J of Obstet Anesth* 24 : 210-216, 2015. ²⁶⁾

帝王切開後疼痛に対する「アセトアミノフェン／オピオイド配合錠頓用」と「アセトアミノフェン定時投与＋オピオイド錠頓用」の鎮痛効果の比較（経口投与）
 [方法] 米国スタンフォード大学メディカル・センターでは、2012 年 3 月に帝王切開後疼痛に対するアセトアミノフェンの投与方法を変更した。アセトアミノフェン投与方法の変更前後に帝王切開術を受けた女性患者のカルテを後ろ向きにレビューし、アセトアミノフェン／オピオイド配合錠の頓用群とアセトアミノフェン経口剤の定時投与群の帝王切開後突出痛に対する鎮痛効果を比較した。

〔例数、及び用量〕

定時投与群 120 例：アセトアミノフェン錠 650mg を 6 時間間隔で術後 48 時間定時に経口投与し、オキシコドン錠 5mg を突出痛に対して頓用

頓用群 120 例：アセトアミノフェン 325mg／ヒドロコドン 5mg 配合錠、またはアセトアミノフェン 500mg／オキシコドン 5mg 配合錠を突出痛に対して頓用
 すべての患者に対して、モルヒネ 200 μ g 髄腔内投与を含む脊柱麻酔を施行し、術後 48 時間 NSAID を 6 時間毎に投与

〔評価項目〕術後 48 時間のオピオイド使用（静注モルヒネ mg 等量）

〔結果〕モルヒネ等量は、定時投与群では頓用群よりも 9.1 \pm 2.1mg 少なかった。

帝王切開術後痛に対するアセトアミノフェン経口剤の定時投与と頓用投与で

比較すると、アセトアミノフェン経口剤の定時投与群（13.8 ± 14.3 mg）では頓用群（23.0 ± 17.7 mg）に比べて術後 48 時間のオピオイド使用量が有意に減少した（ $P < 0.0001$; 使用量の差 9.1 ± 2.1 mg、95% IC 5.0 - 13.2）。また、アセトアミノフェン投与量が 3g/日を超えた患者は、定時投与群（6%）では頓用群（17%）よりも有意に少なかった（ $P = 0.008$ ）。疼痛スコア及び副作用には両群間で差が認められなかった。

5) 米国麻酔科学会 (ASA). Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012, Vol.116, 248-273. ⁵⁾
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1933589#67987816>

「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に記載する ASA ガイドラインの後半部分は米国内の専門医に対するアンケート調査の結果である。その中から、アセトアミノフェンの米国内での使用実態が示されている箇所を抜粋する。急性疼痛管理の専門家、および ASA 会員から無作為抽出した臨床医の回答から、米国の臨床現場においてアセトアミノフェンの ASA ガイドラインに沿った使用が支持されていることが示されている。

表 2 本ガイドライン作成委員会が指名した急性疼痛管理の専門家に対するアンケート調査

V. 多様式鎮痛法

質問 14 (回答者 53 名)

麻酔医は可能であればいつも多様式鎮痛法を行うべきか

Strongly Agree (非常にそう思う)	71.7%
Agree (そう思う)	28.3%
Equivocal (どちらともいえない)	0.0%
Disagree (そう思わない)	0.0%
Strongly Disagree (全くそう思わない)	0.0%

質問 15 (回答者 53 名)

アセトアミノフェンを術後疼痛の多様式鎮痛法のために用いるべきか

Strongly Agree (非常にそう思う)	62.3%
Agree (そう思う)	32.1%
Equivocal (どちらともいえない)	5.7%
Disagree (そう思わない)	0.0%
Strongly Disagree (全くそう思わない)	0.0%

質問 16 (回答者 51 名)

禁忌がない限り、全ての患者に NSAIDs、COXIBs、又はアセトアミノフェンを
定時投与すべきか

Strongly Agree (非常にそう思う)	54.9%
Agree (そう思う)	23.5%
Equivocal (どちらともいえない)	7.8%
Disagree (そう思わない)	9.8%
Strongly Disagree (全くそう思わない)	3.9%

表3 ASA 会員から無作為抽出した臨床医に対するアンケート調査

V. 多様式鎮痛法

質問 14 (回答者 267 名)

麻酔医は可能であればいつも多様式鎮痛法を行うべきか

Strongly Agree (非常にそう思う)	56.2%
Agree (そう思う)	28.1%
Equivocal (どちらともいえない)	12.4%
Disagree (そう思わない)	2.6%
Strongly Disagree (全くそう思わない)	0.7%

質問 15 (回答者 267 名)

アセトアミノフェンを術後疼痛の多様式鎮痛法のために用いるべきか

Strongly Agree (非常にそう思う)	41.9%
Agree (そう思う)	44.2%
Equivocal (どちらともいえない)	12.4%
Disagree (そう思わない)	1.5%
Strongly Disagree (全くそう思わない)	0.0%

質問 16 (回答者 264 名)

禁忌がない限り、全ての患者に NSAIDs、COXIBs、又はアセトアミノフェンを
定時投与すべきか

Strongly Agree (非常にそう思う)	24.2%
Agree (そう思う)	34.1%
Equivocal (どちらともいえない)	25.0%
Disagree (そう思わない)	14.4%
Strongly Disagree (全くそう思わない)	2.3%

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane database of systematic reviews 2008 Oct 8;(4):CD004602. ¹⁴⁾

成人の術後疼痛に対するパラセタモール（以下、アセトアミノフェン）の単回経口投与の効果を検討した試験のシステマティックレビュー

〔方法〕成人（15歳以上）の中等度～重度の急性術後疼痛に対するアセトアミノフェン単回経口投与の効果を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照試験を Cochrane CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、Oxford Pain Relief Database で検索してレビューした。

〔検索対象期間〕

Cochrane CENTRAL（初回検索 2002 年 11 月、再検索 2008 年 7 月）

MEDLINE（初回検索 1966 年～2002 年 11 月、再検索 2008 年 7 月）

EMBASE（初回検索 1966 年～2002 年 11 月、再検索 2008 年 5 月）

〔例数〕51 試験、5762 例（アセトアミノフェン 500mg 群 561 例、600～650mg 群 1886 例、975～1000mg 群 3232 例、プラセボ群 2425 例）

〔用量〕アセトアミノフェン（325mg、500mg、600～650mg、975～1000mg、1500mg）、またはマッチングプラセボの単回経口投与

〔評価項目〕主要評価項目：投与後 4～6 時間の 50%以上の疼痛緩和（50% PR）、副次評価項目：投与後 4～6 時間のレスキュー薬投与、有害事象

〔結果〕

主要評価項目：

- ・投与後 4～6 時間の 50% PR

アセトアミノフェン群 46%、プラセボ群 20%であり、アセトアミノフェン各用量群とプラセボ群の間で有意差が認められた（Analysis 1.1、3.1、4.1、5.1）。

Summary of results A - participants with at least 50% pain relief						
Group	No of studies	Number of participants	50% PR paracetamol	50% PR placebo	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
All (325 to 1500 mg)	51	5762	46	20	2.4 (2.2 to 2.6)	4.1 (3.7 to 4.5)
500 mg All	6	561	61	32	1.9 (1.6 to 2.3)	3.5 (2.7 to 4.8)
500 mg Dental	3	305	56	30	1.9 (1.4 to 2.5)	3.8 (2.7 to 6.4)
500 mg Other surgical	3	256	66	34	1.9 (1.5 to 2.5)	3.2 (2.3 to 5.1)
600-650 mg All	19	1886	38	16	2.4 (2.1 to 2.8)	4.6 (3.9 to 5.5)
600-650 mg Dental	10	1276	35	12	3.1 (2.4 to 3.8)	4.2 (3.6 to 5.2)
600-650 mg Other surgical	9	610	43	25	1.8 (1.4 to 2.3)	5.6 (4.0 to 9.5)
975-1000 mg All	28	3232	46	18	2.7 (2.4 to 3.0)	3.6 (3.2 to 4.1)
975-1000 mg Dental	19	2157	41	10	4.1 (3.3 to 5.2)	3.2 (2.9 to 3.6)
975-1000 mg Other surgical	10	1075	59	32	1.7 (1.5 to 2.0)	3.7 (3.1 to 4.7)

副次評価項目：

・投与後 4～6 時間のレスキュー薬投与
アセトアミノフェン群 51%、プラセボ群 68%であり、アセトアミノフェン各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた (Analysis 1.2、3.4、4.4、5.4)。

Summary of results B - number using rescue medication over 4 to 6 hours					
Dose	Studies	Participants	Paracetamol (%)	Placebo (%)	NNTp
All	32	3079	51	68	5.6 (4.7 to 7.0)
500 mg	3	290	35	63	3.6 (3.0 to 6.0)
600-650 mg	13	917	52	65	7.8 (5.2 to 15)
1000 mg	18	1919	53	72	5.2 (4.3 to 6.7)

NNTp: numbers needed to treat to prevent

・有害事象の発現率
アセトアミノフェン各用量群とプラセボ群の間に有害事象の発現率に有意差は認められなかった (Analysis 1.3、3.5、4.5、5.5)。また、報告された有害事象のほとんどが軽度かつ一過性であり、重篤な有害事象は報告されなかった。

Summary of results D - participants with one or more adverse events					
Dose	Studies	Participants	Paracetamol (%)	Placebo (%)	NNH (95%CI) any AE
All (325 to 1500 mg)	35	4283	16	14	not calculated
500 mg	3	319	7	6	not calculated
600-650 mg	13	1522	16	14	not calculated
975-1000 mg	19	2342	18	16	not calculated

NNH: numbers needed to treat to harm

Comparison 1. Paracetamol all doses versus placebo

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Participants with at least 50% pain relief over 4 to 6 hours	51	5762	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.42 [2.21, 2.64]
2 Participants using rescue medication over 4 to 6 hours	32	3182	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.74 [0.71, 0.78]
3 Participants with any adverse event	35	4283	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [0.97, 1.29]
4 Participants with any adverse event, dental	25	3439	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.07 [0.92, 1.24]
5 Participants with any adverse event, surgical	10	846	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.56 [1.04, 2.33]

以上より、アセトアミノフェン経口剤は中等度～重度の急性術後疼痛に対して有効であった。また、有害事象の発現率は低く、安全性が高いことが示され

た。

2) Garry G. Graham, Michael J. Davies, Richard O. Day, Anthonilla Mohamudally, Kieran F. Scott. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013 Jun;21(3):201-232. ²⁷⁾

パラセタモール（以下、アセトアミノフェン）の薬理に関する総説（治療効果、作用機序、代謝、毒性、最近の薬理学的知見）

アセトアミノフェンの鎮痛効果は一般的には NSAIDs、COX-2 阻害薬よりも弱い、忍容性が高いため、NSAIDs、COX-2 阻害薬よりも優先的に使用されることが多い。

急性疼痛に対しては、アセトアミノフェンは NSAIDs よりも効果がやや弱い。アセトアミノフェンは慢性痛よりも急性術後疼痛に効果がある。

アセトアミノフェン+NSAIDs の併用ではアセトアミノフェン単独よりも整形外科、婦人科、歯科手術後の急性疼痛に対する鎮痛効果が増強される。また、アセトアミノフェンと種々のオピオイドを併用した試験のシステマティックレビューからは、コデインまたはオキシコドンと併用すると鎮痛効果が増強される。急性疼痛に対するアセトアミノフェン及びアセトアミノフェン配合剤の効果に関する最近の文献レビュー及びメタアナリシスが要約されている。

3) Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne. (http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final) ²⁸⁾

豪州・ニュージーランド麻酔科学会（ANZCA : Australian and New Zealand College of Anaesthetists）と ANZCA の教育担当部門である FPM（Faculty of Pain Medicine）が急性疼痛管理に関する文献レビューの結果をまとめた文書の最新版。

この文書作成の目的は診療ガイドラインの作成ではなく、可能な限り収集した急性疼痛管理に関するエビデンスを臨床での治療や専門医の治療に結び付けることであり、各トピックの要点は”Recommendation”ではなく”Key Message”として記載されている。

検索対象期間を第3版以降の2009年8月～2014年8月としてトピックごとに Medline/PubMed、Embase、Cochrane データベースを検索し、NHMRC（オーストラリア国立保健医療研究委員会）の診療ガイドライン作成・評価・施行ガイドの (<https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/cp30>) に従って各エビデンスのエビデンスレベルを評価した。

エビデンスレベル

I	関連する全てのランダム化比較試験（RCT）のシステマティックレビューから得られたエビデンス
II	少なくとも1件の適切にデザインされたランダム化比較試験から得られたエビデンス
III-1	良好にデザインされた準ランダム化比較試験（交互割付などの方法）から得られたエビデンス
III-2	同時対照非ランダム化比較試験（コホート研究）、症例対照研究、または対照群のある時系列分析から得られたエビデンス
III-3	既存対照比較試験、2つ以上の単群試験、あるいは並行対照群のない分割時系列分析から得られたエビデンス
IV	症例シリーズ研究における事後調査または前後比較調査から得られたエビデンス

コクラン共同計画が実施したレビューについては[Cochrane Review]、PRISMA statement 準拠であると明記されているレビューについては[PRISMA]とエビデンスレベルの後ろに記載。

カッコ内の英文字は第3版からの”Key Message”のエビデンスレベルの改訂状況を示す。

(N) 新しいエビデンスが得られたので、今回新たに追加した
(U) エビデンスレベルに変更なし
(S) エビデンスレベルが上昇した
(W) エビデンスレベルが低下した
(Q) 新しいエビデンスは前版の Key Message 作成に使用したデータと矛盾せず、前版よりも広い患者群/状況に適用可能である。
(R) 新しいエビデンスは前版の Key Message 作成に使用したデータと矛盾するが前版よりもエビデンスレベルが高いため、Key Message を変更した。

(p93)

4.2 パラセタモール（以下、アセトアミノフェン）
”Key Message”

1.アセトアミノフェンは急性疼痛に有効な鎮痛薬である。副作用の発現率はプラセボと同等である (U) (エビデンスレベル I [Cochrane Review])。_

2. アセトアミノフェンを PCA オピオイドと併用するとオピオイド使用量を節減できるがオピオイド関連の副作用は減少しない (U) (エビデンスレベル I)。

3. 治療用量のアセトアミノフェンによる肝毒性は非常に稀であり (N) (エビデンスレベル IV)、アルコール摂取量と関連しない (N) (エビデンスレベル I [PRISMA])。_

(P184)

5.1 経口投与

5.1.2 アセトアミノフェン

Key Message

1. アセトアミノフェン経口剤とコデインの併用はそれぞれを単独投与するよりも効果が強く、用量反応を示す(U) (エビデンスレベル I [Cochrane Review])。
2. アセトアミノフェン経口剤とトラマドールの併用はそれぞれを単独投与するよりも効果が強く、用量反応を示す (U) (エビデンスレベル I)。
3. NSAIDs の非経口または直腸内投与は経口投与よりも効果が弱く、副作用は減少しない (U) (エビデンスレベル I)。
4. 手術直後のアセトアミノフェン経口投与は血漿中濃度のばらつきが非常に大きいので、一部の患者では治療に有効な濃度まで達していない可能性がある (U) (エビデンスレベル II)。

(p280)

8.1.1 術後疼痛の多様式鎮痛

Key messages

1. 多様式鎮痛ではオピオイドを主とする鎮痛法と比べて疼痛管理が向上し、オピオイド使用量 (「オピオイド節減」) および副作用が減少する (N) (エビデンスレベル II)。

以下の項目は、臨床経験と専門家の意見に基づく結論である。

✓多様式鎮痛 (バランス鎮痛) の概念から、作用機序と作用部位が異なる鎮痛薬の併用を提案する (N)。

(8.1.1 の Key messages では具体的な薬剤名は記載されていないが、多様式鎮痛法に使用する薬剤としてアセトアミノフェンが本文中に記載されている)

8.6.7 口腔及び顔面の疼痛

扁桃切除

7. アセトアミノフェン及び NSAIDs は扁桃切除後に有効な鎮痛薬である (N) (エビデンスレベル I)。扁桃切除後には、アセトアミノフェンの効果は非選択的 NSAIDs と同等の可能性はある (N) (エビデンスレベル II)。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Wall and Melzack's Textbook of Pain (6th edition) by Stephan B. McMahon. (2013) ³⁾

「Postoperative Pain and its Management (術後疼痛及びそのマネジメント)」の章の「Non-opioid Anti-hyperalgesics (非オピオイド鎮痛薬)」に、多様式鎮痛法

(Multimodal analgesia) においてオピオイドまたは局所麻酔薬と併用する鎮痛薬の記載がある。「アセトアミノフェン (パラセタモール) : 経口剤、及び静注剤」の項には「アセトアミノフェンは鎮痛効果を有するが NSAIDs よりも副作用が少ない」「アセトアミノフェン経口剤は一世紀以上にわたって、術後疼痛のマネジメントに使用されてきた」「アセトアミノフェンを多様式鎮痛法の一環に組み込むことには多くの利益があると考えられる」と記載されている (p633)。

2) Bonica's Management of Pain (1st Edition) by Scott M. Fishman, et al. (2010) ⁴⁾
 第 51 章「Acute Pain in Adults (成人の急性疼痛)」の「Treatment Methods (治療方法)」中、「Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents (非ステロイド性抗炎症薬)」の項に、「アセトアミノフェンは急性疼痛、その中でも特に術後疼痛の治療において非常に有効である」と記載されている。各鎮痛薬の単回経口投与による中等度～重度の術後疼痛への鎮痛効果を比較するために算出した「投与後 4～6 時間の 50%疼痛緩和の NNT」は、アセトアミノフェン 1000mg で 4.4 であり、アスピリン 650mg やイブプロフェン 100 mg と同等であると記載されている (p703)。

<日本における教科書等>

1) 新戦略に基づく麻酔・周術期医学 麻酔科医のための周術期の疼痛管理 専門編集: 川真田樹人 (信州大学)、監修: 森田潔 (岡山大学)、中山書店 2015 年発行 ¹⁵⁾

1 章 周術期疼痛管理の現在の動向

1-1 周術期疼痛管理の現在の動向

⑤多様性鎮痛法において注目される鎮痛法、鎮痛薬

アセトアミノフェンの項に、「悪心・嘔吐、呼吸抑制、腎機能障害、消化管潰瘍形成、血小板凝集抑制作用がないため、硬膜外鎮痛を含む局所麻酔、オピオイドや NSAIDs と併用して、これらの必要量の減少が期待できる。」「鎮痛のメカニズムが異なることから、NSAIDs と併用することで鎮痛効果が高まるという報告 ²⁹⁾ があり、NSAIDs と併用する利点は多い。」「経口薬と比較して効果が変わらないため、静注薬投与は経口摂取ができないときに限るべきである。」との記載もある (p10)。

5 章 周術期疼痛管理の実際

(各手術別の周術期疼痛管理に加え、特殊領域としての高齢者の術後疼痛管理の解説の中にアセトアミノフェンの記載がある)

5-1 心臓外科手術における周術期疼痛管理

創傷痛を原因とする術後疼痛の治療に用いる薬剤としてアセトアミノフ

エンの記載がある (p112)。

「a.侵害受容性疼痛に有効な薬」の項で「急性期治療に用いる薬」としてアセトアミノフェンが記載されている。使用量は 400~1000mg/回 4~6 時間ごと、4g/日以下 (p113)。

5-4 下腹部手術における周術期疼痛管理

術後鎮痛法の一つとしてアセトアミノフェンの記載がある。

米国麻酔科学会 (ASA) のガイドライン⁵⁾にて NSAIDs、アセトアミノフェンは可能なら定期的に投与することが強く推奨されていること、アセトアミノフェン、トラマドール、ガバペンチンなどはそれぞれ異なる作用機序による鎮痛作用を有しオピオイドや NSAIDs との併用で鎮痛効果を高めることが報告されている³⁰⁾との記載がある (p145)。

5-8 高齢者の周術期疼痛管理

高齢者の疼痛管理で主に使用する薬剤の一つとしてアセトアミノフェンが挙げられている。NSAIDs が使用できない症例にはアセトアミノフェンを投与すること、肝機能障害の既往がある高齢者には減量するなど慎重に投与することなどが記載されている (p175)。

「表 1 高齢者に使用される術後鎮痛法の一例と注意点」によると、アセトアミノフェンの投与量は「300~1000mg/回、投与間隔 4~6 時間ごと、1 日総量 4000mg」、注意点は「1 日 1500mg を超えると肝機能障害の可能性があるので、減量し投与間隔を長くする」である (p177)。

6 章 周術期疼痛の治療法

6-2 消炎鎮痛薬、COX-2 阻害薬、アセトアミノフェン

③アセトアミノフェン

「正常な服用量ではアセトアミノフェンには胃腸合併症、血液凝固抑制、腎機能障害、胎児動脈管収縮などの副作用が少ない。」「2011 年に医療保険上の最大使用量が 1 日 4g まで引き上げられ、副作用が比較的少ないことから高齢者の鎮痛薬としての役割が期待される。」との記載がある (p193)。

2) 術後痛サービス(POPS)マニュアル - postoperative pain service manual - 編集: POPS 研究会 2011 年発行¹⁶⁾

POPS (postoperative pain service) 研究会が作成した術後管理の実践的なマニュアルである。術後疼痛管理に使用される薬剤として「⑤アセトアミノフェン (カロナール®、アンヒバ®)」の項があり、以下の用量が記載されている。

⑤アセトアミノフェン（カロナール®、アンヒバ®）

「成人には錠剤を1回300～1,000 mg 経口投与し、投与間隔は4～6時間以上、1日総量4,000 mgを限度とします。小児では坐剤を1回10～15 mg/kg 直腸内投与し、投与間隔は4～6時間以上、1日総量60 mg/kgを限度とします。大量投与で肝機能が低下する可能性があります。」

P29

「表③術後疼痛管理に用いられる薬剤の剤型、規格、薬価」にカロナール®錠200が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国麻酔科学会 (ASA). Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012, Vol.116, 248-273. ⁵⁾

本ガイドラインは、米国麻酔科学会 (ASA) タスクフォースが2004年に発表した「周術期急性疼痛管理のための診療ガイドライン” Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting”の2012年改訂版である。

本ガイドラインでは参考文献²⁴⁾のエビデンスレベルは「Category C2」としており、疼痛スコアとモルヒネ使用量に関するアセトアミノフェンの効果ははっきりとしない (equivocal) としながらも、本ガイドラインで強く推奨している multimodal pain management therapy (多様式鎮痛法) のために、禁忌がない限り NSAIDs、COXIBs、又はアセトアミノフェンを定時投与 (around the-clock regimen) すべきだとしている。

【参考文献】

Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L: Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998; 87:368-372. ²⁴⁾

2) Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-157. ⁶⁾

米国疼痛学会 (APS) の専門委員会が米国麻酔科学会 (ASA) の協力を得て作

成し、米国区域麻酔疼痛学会（ASRA）が承認した成人および小児の術後疼痛管理のガイドライン。

鎮痛効果の向上とオピオイド使用量の節減が得られることを示した無作為化試験^{31, 32)}に基づき、作用機序が異なる複数の鎮痛法を併用する Multimodal analgesia（多様式鎮痛法）の構成成分としてアセトアミノフェンを投与することを推奨している。

ガイドライン作成委員会は計 55 個の推奨事項をまとめ、それぞれの推奨事項の推奨度とエビデンスの質をランク付けしている。アセトアミノフェンの投与が記載されている推奨事項 15 を含む計 4 個が”high-quality evidence（高品質のエビデンスに基づく）”にランク付けされている。

推奨事項 6

成人および小児患者の術後疼痛に対し、多様式鎮痛法またはさまざまな鎮痛薬および鎮痛法を薬剤投与以外と併用することを臨床医に対して推奨する（強く推奨、高品質のエビデンスに基づく）。

推奨事項 15

禁忌がない限り、多様式鎮痛法の一環として成人および小児患者に対し、アセトアミノフェンおよび／または非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与するよう臨床医に対して推奨する（強く推奨、高品質のエビデンスに基づく）。

エビデンスと本ガイドライン作成委員会の合意に基づいて、一般的な手術で多様式鎮痛法のために用いる鎮痛薬がまとめられている（表 3）。この表に記載のすべての術式（開胸術、開腹術、人工股関節置換術、人工膝関節置換術、脊椎固定術、帝王切開術、冠動脈バイパス手術）でアセトアミノフェン投与が推奨されている。

術後疼痛管理の治療のまとめ（表 5）には、「アセトアミノフェンは多様式鎮痛法の一部を成す鎮痛薬として使用を推奨。静脈内投与と経口投与に明確な差はない。術後オピオイドの使用量を減量させる。通常用量は 500～1000mg、6 時間間隔で経口または静脈内投与」と記載されている（表 5）。

【参考文献】

Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? *Anesthesiology* 103:1296-1304, 2005. ³¹⁾

McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins BJ, Woolacott N: Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: A systematic review. *Health Technol Assess* 14:1-153, 2010. iii-iv ³²⁾

3) Mohanty S, Rosenthal RA, Russell MM, Neuman MD, Ko CY, Esnaola NF. ACS NSQIP/American Geriatrics Society. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: Best Practices Guideline. J Am Coll Surg. 2016 May;222(5):930-947. ⁷⁾

American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP、米国外科学会の全国外科手術質改善プログラム) / American Geriatrics Society (AGS、米国老年医学会) が作成した高齢患者の周術期管理ガイドライン (2016年) である。

ASA の疼痛管理に関する診療ガイドライン⁵⁾ を引用し、高齢患者に対してオピオイド節減戦略を用いること、またそのために術前、術中、及び／又は術後にアセトアミノフェンを定時投与することを推奨している。

【参考文献】

米国麻酔科学会 (ASA). Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 2012, Vol.116, 248-273. ⁵⁾

4) Misiólek H, Cettler M, Woroń J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E. The 2014 guidelines for post-operative pain management. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014 Sep-Oct;46(4):221-244. ⁸⁾

ポーランドの術後疼痛管理ガイドライン (2014年)

パラセタモール (以下、アセトアミノフェン) は手術前後に使用を推奨する鎮痛薬の一つであり、多様式鎮痛法の一部を成すオピオイドとの併用鎮痛薬として有用であることが記載されている。また、可能であれば経口投与を検討すべきとの記載があり、静注剤だけでなく経口剤の必要性についても記載がある。

術後疼痛管理におけるアセトアミノフェンの推奨用量は以下の通り。

【成人、組織損傷が軽度 (範囲が狭く、NRS または VAS が 4 以下の術後疼痛)】

術前 : アセトアミノフェン 1.0~2.0 g を静脈内または経口投与

術後 : アセトアミノフェン 1.0 g を 6 時間ごとに静脈内または経口投与 (最大 4 g/日)

軽度の術後疼痛が予想される日帰り手術患者 (成人) への処方例

アセトアミノフェン 500mg 40 錠を「退院時処方薬 (pre-packaged take-home drugs)」として帰宅時に一括で処方し、手術後 4~5 日間は 6 時間ごとに 0.5~1g/回を服用。

【成人、組織損傷が中等度 (NRS または VAS4 以上の術後疼痛が 3 日間継続)】

術前：アセトアミノフェン 1.0～2.0 g を静脈内または経口投与

術後：アセトアミノフェン 0.5～1.0 g を 6 時間ごとに静脈内または経口投与
(50～100 mg ケトプロフェンの 12 時間ごと静脈内投与、または 50 mg
dexketoprofen の 8 時間ごと静脈内と併用)

術後 2 日目以降：アセトアミノフェン 500mg を経口投与 (最大 4 g/日)

【成人、組織損傷が重度かつ広範囲 (NRS または VAS6 超の術後疼痛が 5 日間以上継続)】

多様式鎮痛法を原則とする。

術前：アセトアミノフェン 1.0～2.0 g を静脈内または経口投与

術後：アセトアミノフェン 0.5～1.0 g を 6 時間ごとに静脈内または経口投与
(50～100 mg ケトプロフェンの 12 時間ごと静脈内投与と併用)

開胸手術や消化管の連続性が損なわれる手術以外では、経腸 (経口) 投与を検討すること。

非オピオイド鎮痛薬

アセトアミノフェン 500 mg (最大 4 g/日)

5) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). Caesarean section. Clinical guideline (2011)

(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg132/resources/caesarean-section-pdf-35109507009733>)⁹⁾

英国立医療技術評価機構 (NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence) の帝王切開術ガイドライン (2011 年改訂版)。イングランドおよびウェールズで使用されている。

P175

10 章 帝王切開後の回復

疼痛

コホート研究^{33,34)}によると、帝王切開術を受けた女性の 60%で傷の痛みが出産後 24 週間まで継続する [エビデンスレベル 2b]。合併症がない帝王切開術後の女性に対する退院後の鎮痛薬投与に関して直接的なエビデンスはほとんど存在しない。帝王切開後の治療に関するガイドライン³⁵⁾では、軽度の帝王切開後疼痛に対してはパラセタモール (以下、アセトアミノフェン) 1000mg を 4 回/日、中等度の疼痛に対しては co-codamol (コデイン/アセトアミノフェン配合剤) 1～2 錠を 4 回/日、重度の疼痛に対しては co-codamol にイブプロフェン 500 mg を 2 回/日投与で併用すべきとしている [エビデンスレベル 3]。

推奨事項 112

帝王切開術を受けた女性には、術後疼痛管理のために鎮痛薬を定時投与するべきである。投与する鎮痛薬は以下の通り [推奨グレードD]

- 重度の疼痛には co-codamol (コデイン/アセトアミノフェン配合剤) + イブプロフェン
- 中等度の疼痛には co-codamol (コデイン/アセトアミノフェン配合剤)
- 軽度の疼痛にはアセトアミノフェン

各クリニカルクエスチョンについて、入手できた文献中からエビデンスレベルが最も高い文献を選び、推奨事項作成の根拠としている (表 3.1 エビデンスレベル、表 3.2 推奨事項のグレード参照)。

【参考文献】

Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, Naji S, Templeton A, Russell IT. Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:282-287. ³³⁾

Thompson JF, Roberts CL, Currie M, Ellwood DA. Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. Birth 2002;29:83-94. ³⁴⁾

Bick D, MacArthur C, Knowles H, Winter H. Postnatal Care: Evidence and Guidelines for Management. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. ³⁵⁾

6) The French Society of Anaesthesia and Intensive Care (Société française d'anesthésie et de réanimation; Sfar). Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 403-409. ¹⁰⁾

フランス麻酔集中治療学会 (SFAR) の疼痛区域麻酔委員会が作成した術後疼痛管理のガイドライン

「6章 非オピオイド鎮痛薬の使用に関する利益と害」にアセトアミノフェンを多様式鎮痛法で使用する際の注意事項が以下の通り記載されている。

6.1.2 パラセタモール (アセトアミノフェン)

「中等度～重度疼痛と関連する手術では、モルヒネと併用する非オピオイド鎮痛薬はパラセタモール (アセトアミノフェン) 一剤だけにはしないこと。経口投与が可能となった後は、静脈内投与するべきではない」(p406)。

7) Savoia G, Alampi D, Amantea B, Ambrosio F, Arcioni R, Berti M, Bettelli G, Bertini L, Bosco M, Casati A, Castelletti I, Carassiti M, Coluzzi F, Costantini A, Danelli G, Evangelista M, Finco G, Gatti A, Gravino E, Launo C, Loreto M, Mediat R, Mokini Z, Mondello E, Palermo S, Paoletti F, Paolicchi A, Petrini F, Piacevoli Q, Rizza A, Sabato AF, Santangelo E, Troglio E, Mattia C; SIAARTI Study Group.

Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Aug;76(8):657-667. ¹¹⁾

イタリア麻酔集中治療学会 (SIAARTI: Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine) の急性および慢性疼痛検討グループが作成した術後疼痛治療に関する推奨事項 (第4版)

アセトアミノフェンは術後疼痛の治療に有効なので頻繁に使用されており、多様式鎮痛法としてアセトアミノフェンを使用することでオピオイド使用量を節減させると記載されている。また、日帰り手術では、静脈内投与は初回のみとし、術後なるべく早い経口投与とすることが推奨されている。

p659

全身性鎮痛

術後疼痛の治療で最も頻繁に使用される薬剤はアセトアミノフェン、NSAIDs、弱オピオイド、強オピオイド、および局所麻酔薬であり、単独または作用機序および作用部位が異なる薬剤と併用投与される。

—アセトアミノフェンは鎮痛薬として有効 (500~1000 mg で NNT 3.5~3.8) であり、顕著な有害事象はない (エビデンスレベル A)。肝機能障害がある患者に対しても、肝機能をモニタリングすればアセトアミノフェンを使用することは可能である。腎機能障害がある場合でも、アセトアミノフェンも薬理学的プロファイルは影響を受けない (エビデンスレベル B)。アセトアミノフェンとモルヒネの併用ではオピオイドの1日量を20~33%減少できる (エビデンスレベル A)。アセトアミノフェンとトラマドールの併用はアセトアミノフェンとコデインの併用よりも鎮痛効果が強い (エビデンスレベル B) ^{31, 36, 37)}。

p660

—多様式鎮痛法では種類の異なる鎮痛薬 (NSAIDs、COX-2 阻害薬、アセトアミノフェン) を併用し、オピオイド使用量を節減する。術後の最初の24時間に必要とするモルヒネ量は NSAIDs 併用で40%、アセトアミノフェン併用で<20%削減される。

P661

日帰り手術

投与経路は以下を推奨する (推奨グレード D)

—静脈内投与：アセトアミノフェン/NSAIDs の初回投与、モルヒネのタイトレーションのみ

—経口投与：術前および術後のなるべく早い時期から

—筋肉内投与：投与しないこと

【参考文献】

Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? *Anesthesiology* 103:1296-1304, 2005. ³¹⁾

Benson G, Koff RTolman K. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Therapeutics* 2005;12:133-141. ³⁶⁾

Hyllested M, Jones S, Pedersen L, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br Journal Anaest* 2002;88:199-214. ³⁷⁾

8) National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management. (2007) (豪州、ニュージーランド)

(https://www.hqsc.govt.nz/assets/Medication-Safety/opioids-how-to-guide/National_Prescribing_Service_Pain_Management_Module.pdf) ¹²⁾

オーストラリアの非営利組織 National Prescribing Service Limited (現 NPS MedicineWise、<https://www.nps.org.au/>) が作成した急性術後疼痛管理に関する資料である。パラセタモール (以下、アセトアミノフェン) が多様式鎮痛法で重要な薬剤であること、4~6 時間間隔で 1g の定期投与でオピオイドを節減できること、静注剤よりも経口剤を優先して処方することなどの記載がある。

P2

・アセトアミノフェンおよび非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は多様式鎮痛法において重要な構成成分である。 ²⁸⁾

アセトアミノフェン

併用薬として有用である。

頓用よりも定時投与を検討すること。

オピオイドとの併用で疼痛緩和が強化される。 ²⁸⁾

4~6 時間間隔で 1g を定期投与すると、必要とするオピオイドを 20~30% 節減できる。 ²⁸⁾

注意

アセトアミノフェンを含む製剤を複数処方する場合は明確な指示をすること。

健康な成人では通常の 1 日最大投与量は 4g だが、栄養状態が悪く低体重の成人には減量して投与すること。

重度の肝機能障害がある患者には投与しないこと。

経口剤が適さない場合に限り、静注剤を投与すること (経直腸投与は避ける)。

²⁸⁾

【参考文献】

Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne. (http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final)²⁸⁾

(原文の参考文献としては第2版(2005年)が記載されているが、リンク<http://www.anzca.edu.au/publications/acutepain.htm>が既に切れているため、最新版である第4版(2015年)の文献情報を記載した。)

9) Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management (<http://www.postoppain.org/>)¹³⁾

欧州区域麻酔学会(ESRA)傘下の外科医と麻酔医からなる組織 PROSPECT (evidence-based, procedure-specific postoperative pain management) が術式に応じて適切な鎮痛法を選択できるよう、エビデンスに基づいて作成した術式別の術後疼痛管理の推奨事項および非推奨事項をインターネット上 (<http://www.postoppain.org/>) で公開している。

procedure-specific evidence (術式に特化したエビデンス) が不十分な術式については、PROSPECT 作業部会の合意により、解剖学的に同じ部位の別の術式の transferable evidence (類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンス) と臨床現場からの関連情報も追加的なエビデンスに含めて推奨事項を作成している。PROSPECT の推奨事項の推奨グレードは、根拠となる試験のエビデンスレベルにより、以下の A~D にランク付けされる。

推奨グレード A: 無作為化比較試験の術式に特化したエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード B: 無作為化比較試験の類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード C: 後ろ向きのコホート研究または症例研究の類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード D: 臨床診療に基づく推奨事項

2017年6月14日現在ホームページに掲載されている11の術式すべてにおいて、術後疼痛管理のためのパラセタモール(以下、アセトアミノフェン)投与が推奨されている。各術式の「Summary Recommendations (推奨事項の要約)」と「Overall PROSPECT Recommendations (PROSPECTによる総合的な推奨事項)」の中からアセトアミノフェンに関する記載を抜粋して以下の表にまとめる。

① Abdominal Hysterectomy 腹式子宮全摘術

- ② C-Section 帝王切開術
- ③ Colonic Resection 結腸切除
- ④ Haemorrhoid Surgery 痔核切除術
- ⑤ Herniorraphy 鼠径ヘルニア修復術
- ⑥ Laparoscopic Cholecystectomy 腹腔鏡下胆嚢摘出術
- ⑦ Non-cosmetic Breast Surgery 非美容目的の乳房手術
- ⑧ Radical Prostatectomy 根治的前立腺全摘除術
- ⑨ Thoracotomy 開胸術
- ⑩ THA (Total Hip Arthroplasty) 人工股関節置換術
- ⑪ TKA (Total Knee Arthroplasty) 人工膝関節置換術

① Abdominal Hysterectomy 腹式子宮全摘術

推奨事項

Summary Recommendations

http://www.postoppain.org/sections/?root_id=27323§ion=4

術後 推奨：

中等度 ($30 < \text{VAS} < 50$) または軽度 ($\text{VAS} \leq 30$) 疼痛にはアセトアミノフェン+ (COX-2 阻害薬または従来型 NSAIDs) の併用投与を推奨する (推奨グレード A)

(注：原文では「 $\text{VAS}=30$ 」となっているが、誤植と思われるため、この和訳では「 $\text{VAS} \leq 30$ 」とした。Overall PROSPECT Recommendations の図も参照。)

術後 非推奨：

重度 ($\text{VAS} \geq 50$) 疼痛にはアセトアミノフェン投与は推奨しない (推奨グレード B)

(注：原文では「 $\text{VAS}=50$ 」となっているが、誤植と思われるため、この和訳では「 $\text{VAS} \geq 50$ 」とした。Overall PROSPECT Recommendations の図も参照。)

Overall PROSPECT Recommendations

http://www.postoppain.org/sections/?root_id=27963§ion=4

	<p>Not recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> Systemic or epidural adenosine, clonidine, NMDA-receptor antagonists, benzodiazepines, homeopathic arnica, pentazocine, clomipramine, delta-9-tetrahydrocannabinol or naloxone at any time Operative techniques unsutured peritoneum technique, surgical drains or wet dressings Modes of administration Strong opioids: IM, intra-nasal, oral slow-release tablets or transmucosal patches, intraperitoneal local anaesthetic, or postoperative wound infiltration of local anaesthetic Non-pharmacological techniques music or self-relaxation techniques postoperatively
<p>根拠文献</p>	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=27695&section=4</p> <p>Beck DH, Schenk MR, Hagemann K, Doepfmer UR, Kox WJ. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. <i>Anesth Analg</i> 2000;90(2):431-436. ³⁸⁾</p> <p>Cobby TF, Crighton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. <i>Br J Anaesth</i> 1999;83(2):253-256. ³⁹⁾</p> <p>Frerich D, Krumme U. Comparison of the analgesic efficacy of fluproquazone, propoxyphene and paracetamol in post-hysterectomy pain. Short communication. <i>Arzneimittelforschung</i> 1981;31(5a):925-927. ⁴⁰⁾</p> <p>Kvalsvik O, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of rectal paracetamol on morphine consumption after abdominal hysterectomy. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2003;47(4):451-456. ⁴¹⁾</p> <p>Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, Giunta F, Ischia S, Ballabio M, Stefanini S. A double-blinded</p>

	<p>evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. <i>Anesth Analg</i> 1999;88(3):611-616. ⁴²⁾</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=27321&section=4 腹式子宮全摘術に特化したエビデンスに加えて、類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンス(その多くは婦人科の大手術と腹部手術)も追加的なエビデンスとして用いた。</p>
② C-Section 帝王切開術	
推奨事項	<p>Summary Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=72870&section=15 帝王切開術の術中(開腹後～閉腹前) 推奨： <u>出産後(臍帯結紮および胎児娩出後)のアセトアミノフェン静注剤</u> 術式に特化したエビデンス(エビデンスレベル1)に基づき、<u>出産後のアセトアミノフェン投与を推奨する(推奨グレードA)</u></p> <p>帝王切開術の術後(閉腹以後) 推奨： アセトアミノフェン経口剤 術式に特化したエビデンス(エビデンスレベル1)に基づき、<u>術後のアセトアミノフェン投与を推奨する(推奨グレードA)</u></p> <p>Overall PROSPECT Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=73180&section=15 予定帝王切開術の疼痛管理 術中(開腹後～閉腹前)、<u>出産後(臍帯結紮および胎児娩出後)アセトアミノフェン静注剤+NSAID 静注剤 #</u> 創部浸潤麻酔、TAPブロック、腸骨鼠径・腸骨下腹神経ブロックのいずれか # オピオイドをくも膜下腔内投与する場合は、アセトアミノフェン静注剤及びNSAID 静注剤は必要としない場合もある。</p> <p>術後 アセトアミノフェン経口剤+NSAID 経口剤+全身オピオイド(レスキュー) 持続創部浸潤麻酔</p>
根拠文献	http://www.postoppain.org/sections/?root_id=73059&section=15

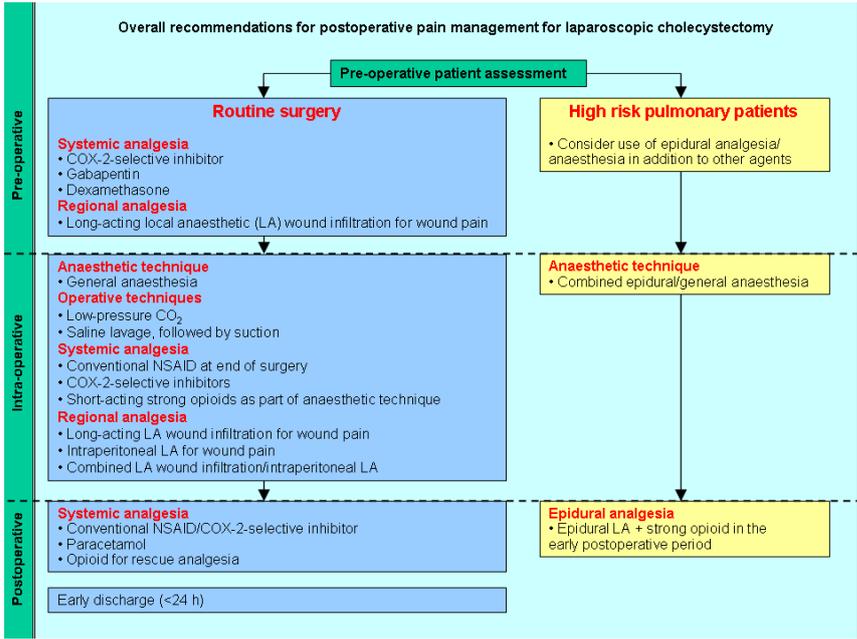
	<p>Alhashemi JA, Alotaibi QA, Mashaat MS, Kaid TM, Mujallid RH, Kaki AM. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCIA after Cesarean delivery. Can J Anaesth. 2006 Dec;53(12):1200-1206. ⁴³⁾</p> <p>Adnan Asaad Abu omar, Khaled Awwad Al issa. Intravenous Paracetamol (Perfalgan) for analgesia after cesarean section: A double-blind randomized controlled study. Rawal Medical Journal, 2011. 36(4). ⁴⁴⁾</p> <p>Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA. A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section. Int J Obstet Anesth. 2008 Jan;17(1):9-14. ⁴⁵⁾</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=72875&section=15 帝王切開術については、ほとんどの鎮痛薬について術式に特化したエビデンスが十分に存在したので類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスは用いていない。</p>
③ Colonic Resection 結腸切除	
推奨事項	<p>Summary Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=62600&section=13# <u>術後 推奨：</u> <u>全身性鎮痛</u> <u>中等度または軽度疼痛にアセトアミノフェンの術後投与を推奨する（硬膜外鎮痛を受けていない患者、または硬膜外鎮痛終了後の患者に限る）（推奨グレード B）</u></p> <p>Overall PROSPECT Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=63713&section=13</p>

<p>根拠文献</p>	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=63205&section=13 http://www.postoppain.org/sections/?root_id=62598&section=13 類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンス（そのほとんどは腹部大手術、婦人科手術のエビデンス）に基づく。</p>

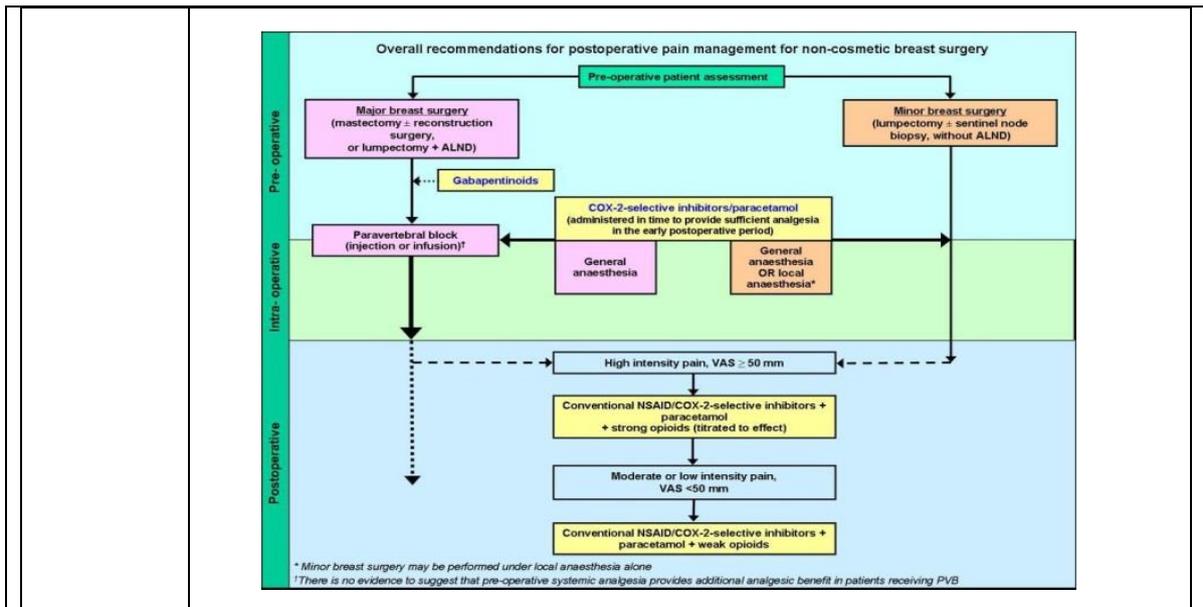
<p>④ Haemorrhoid Surgery 痔核切除術</p>	
<p>推奨事項</p>	<p>Summary Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=54739&section=11 <u>術前 推奨</u> <u>全身性鎮痛</u> 術後早期に十分な鎮痛を得られるよう、早めのタイミングでの従来型 NSAIDs (推奨グレード B)、COX-2 選択的阻害薬 (推奨グレード B)、アセトアミノフェン (推奨グレード B) の術前投与を推奨する <u>術中 推奨:</u> <u>全身性鎮痛</u> 術後早期に十分な鎮痛を得られるよう、早めのタイミングでの従来型 NSAIDs (推奨グレード B)、COX-2 選択的阻害薬 (推奨グレード B)、アセトアミノフェン (推奨グレード B) の術前投与を推奨する <u>術後 推奨:</u></p>

	<p><u>全身性鎮痛</u> <u>軽度～中等度疼痛にアセトアミノフェンの術後投与を推奨する</u> <u>(推奨グレード B)</u></p> <p>Overall PROSPECT Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=55530&section=11#</p> <p><small>High-intensity pain: VAS ≥50 mm Medium-intensity pain: VAS <50-30 mm Low-intensity pain: VAS ≤30 mm Note: Postoperative pain is a problem after 2-3 days, as well as in the immediate postoperative period</small></p>
<p>根拠文献</p>	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=55254&section=11 http://www.postoppain.org/sections/?root_id=54735&section=11 類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンス（肛門直腸手術などの類似手術のエビデンス）に基づく。 痔核切除術を含む複合的な手術を受けた患者データを含む試験は術式別のシステマティックレビューからは除外したが、作業部会が適切と判断した場合は、類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスとして用いた。</p>
<p>⑤ Herniorraphy 鼠径ヘルニア修復術</p>	
<p>推奨事項</p>	<p>Summary Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=27967&section=6 術後 推奨： <u>全身性鎮痛</u> <u>日常的な疼痛治療のためにはアセトアミノフェン+（従来型 NSAIDs または COX-2 選択的阻害薬）の術後の併用投与を推奨する（推奨グレード B）</u> <u>アセトアミノフェン+（従来型 NSAIDs または COX-2 選択的阻害薬）の効果が不十分、または禁忌である場合の中等度～重度疼痛には術後の弱オピオイド投与を推奨する（推奨グレード B）</u></p>

	<p>Overall PROSPECT Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=28570&section=6 <u>術後 0～6 時間 (PACU : 術後回復室を含む)</u> <u>術中の局所麻酔薬による鎮痛に追加する術後鎮痛を目的として :</u> ・基本となる鎮痛薬 : (従来型 NSAIDs または COX-2 選択的阻害薬) + アセトアミノフェンの併用投与 (従来型 NSAIDs/COX-2 選択的阻害薬が禁忌である場合は、代わりに弱オピオイドを使用) ・中等度疼痛 (30<VAS<50) の場合、弱オピオイドを追加 ・重度疼痛 (VAS ≥ 50) の場合、強オピオイドを追加</p> <p><u>術後 6 時間以降</u> <u>基本となる鎮痛薬を継続 : (従来型 NSAIDs または COX-2 選択的阻害薬) + アセトアミノフェンの併用投与 (従来型 NSAIDs または COX-2 選択的阻害薬が禁忌である場合は、代わりに弱オピオイドを使用)</u> ・中等度疼痛 (30<VAS<50) の場合、弱オピオイドを追加 ・重度疼痛 (VAS ≥ 50) の場合、強オピオイドを追加</p>
根拠文献	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=28415&section=6# Fenton-Lee D, Riach E, Cooke T. The use of a local anaesthetic wound perfusion device versus oral analgesia. A comparison in day case inguinal herniorrhaphy. British Journal of Intensive Care 1994;4(5):152, 154-156. ⁴⁶⁾</p> <p>de los Santos AR, Di Girolamo G, Martí ML. Efficacy and tolerance of lysine clonixinate versus paracetamol/codeine following inguinal hernioplasty. Int J Tissue React. 1998;20(2):71-81. ⁴⁷⁾</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=27965&section=6 PROSPECT では通常、疼痛プロファイルが類似した他の術式での根拠を転用可能としたエビデンスを用いるが、鼠径ヘルニア修復術はその性質故に直接的には他の術式からエビデンスを転用できない。腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術後に鎮痛薬を投与した少数の試験からの情報も含めた。</p>
⑥ Laparoscopic Cholecystectomy 腹腔鏡下胆嚢摘出術	
推奨事項	<p>Summary Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=39365&section=7 術前 非推奨</p>

	<p><u>全身性鎮痛</u> アセトアミノフェンの術前投与は推奨しない（推奨グレード B）</p> <p><u>術後 推奨</u> <u>全身性鎮痛</u> アセトアミノフェンの術後投与を推奨する（推奨グレード A）</p> <p>Overall PROSPECT Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=40492&section=7#</p> 
<p>根拠文献</p>	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=39373&section=7# http://www.postoppain.org/sections/?root_id=40272&section=7 Boccara G, Chaumeron A, Pouzeratte Y, Mann C. The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative ketoprofen. British Journal of Anaesthesia 2005;94(3):347-351. 48)</p> <p>Chung F, Tong D, Miceli PC, Reiz J, Harsanyi Z, Darke AC, Payne LW. Controlled-release codeine is equivalent to acetaminophen plus codeine for post-cholecystectomy analgesia. Canadian Journal of Anaesthesia 2004;51(3):216-221. 49)</p> <p>Owen H, Plummer JL, Ilsley AH, Tordoff K, Toouli J. Pain control in the week following laparoscopic surgery: A comparison of sustained-release ibuprofen and paracetamol. Minimally Invasive Therapy &</p>

	<p>Allied Technologies: Mitat 1997;6(3):235-240. ⁵⁰⁾</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=39363&section=7</p>
<p>⑦ Non-cosmetic Breast Surgery 非美容目的の乳房手術</p>	
<p>推奨事項</p>	<p>Summary Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=43010&section=10</p> <p><u>術前（乳房の大手術、及び小手術） 推奨：</u></p> <p><u>術後早期に十分な鎮痛を得られるよう、短時間の乳房手術に限り、COX-2 選択的阻害薬（推奨グレード D）／アセトアミノフェン（推奨グレード B）の術前投与を推奨する</u></p> <p><u>術前（乳房の大手術、及び小手術） 非推奨：</u></p> <p><u>術前投与が術後投与よりも鎮痛効果が強いことを示す術式に特化したエビデンスや類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスが存在しないので、短時間の乳房手術以外では、アセトアミノフェンの術前投与は推奨しない（推奨グレード D）</u></p> <p><u>術後（乳房の大手術、及び小手術） 推奨：</u></p> <p><u>軽度～中等度疼痛にはアセトアミノフェンの単独投与、またはアセトアミノフェン＋他の非オピオイド鎮痛薬の術後の併用投与を推奨する（推奨グレード B）</u></p> <p><u>重度疼痛にはアセトアミノフェン＋オピオイド鎮痛薬の術後の併用投与を推奨する（推奨グレード D）</u></p> <p><u>術後（乳房の大手術、及び小手術） 非推奨：</u></p> <p><u>鎮痛効果が不十分なので、重度疼痛にはアセトアミノフェン単独の術後投与は推奨しない（推奨グレード B）</u></p> <p>Overall PROSPECT Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=43774&section=10</p>



根拠文献

http://www.postoppain.org/sections/?root_id=43018§ion=10
http://www.postoppain.org/sections/?root_id=43421§ion=10
 Legeby M, Sandelin K, Wickman M, Olofsson C. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2005; 49(9):1360-1366. ⁵¹⁾
http://www.postoppain.org/sections/?root_id=43003§ion=10
 目的不明または美容目的の乳房手術を受けた患者が含まれる試験や乳房手術を含む複合的な手術を受けた患者データを含む試験は術式別のシステマティックレビューからは除外したが、作業部会が適切と判断した場合は、類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスとして用いた。

⑧ Radical Prostatectomy 根治的前立腺全摘除術

推奨事項

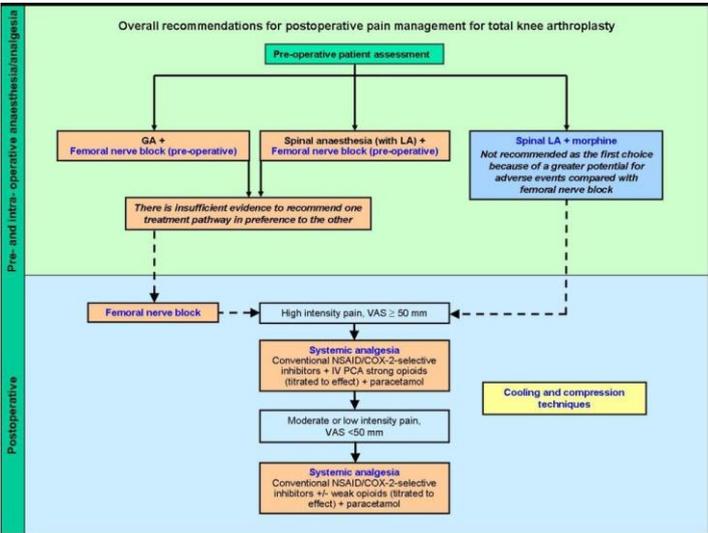
Summary Recommendations
http://www.postoppain.org/sections/?root_id=71533§ion=14
術前、または術中 推奨：
回復期早期に十分な鎮痛を得られるよう、アセトアミノフェンの適切なタイミング（術前、または術中）での投与を推奨する（推奨グレード D）

術後 推奨：
全身強オピオイド
オピオイド節減とオピオイド関連副作用軽減のため、全身強オピオイドは COX-2 選択的阻害薬およびアセトアミノフェンとの併用を推奨する（推奨グレード D）

	<p><u>アセトアミノフェン</u></p> <p><u>術式に特化したエビデンスは存在しないが、鎮痛効果を示す多くの術式でエビデンスレベルが高い（エビデンスレベル 1）類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスが存在するため、アセトアミノフェンの術後投与を推奨する（推奨グレード B）</u></p> <p>Overall PROSPECT Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=71887&section=14</p> <p style="text-align: center;">Overall recommendations for management of pain associated with radical prostatectomy</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #00a0e3; color: white; text-align: center; font-weight: bold;">Pre-operative</td> <td style="background-color: #00a0e3; color: white; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> Oral COX-2-selective inhibitors and paracetamol* ± Gabapentinoids Dexamethasone </td> </tr> <tr> <td style="background-color: #00a0e3; color: white; text-align: center; font-weight: bold;">Intra-operative</td> <td style="background-color: #00a0e3; color: white; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> Parenteral COX-2-selective inhibitor and paracetamol* Wound infiltration with long-acting local anaesthetic at the end of surgery** ± Intravenous lidocaine infusion continued into the postoperative period** Muscarinic receptor antagonists </td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="background-color: #00a0e3; color: white; text-align: center; font-weight: bold;">Postoperative</td> <td style="background-color: #00a0e3; color: white; padding: 5px;"> High-intensity pain (VAS≥50 mm) <ul style="list-style-type: none"> COX-2-selective inhibitors + paracetamol ± gabapentinoids + intravenous patient-controlled analgesia opioid </td> </tr> <tr> <td style="background-color: #00a0e3; color: white; padding: 5px;"> Moderate-to-low intensity pain (VAS<50 mm) <ul style="list-style-type: none"> COX-2-selective inhibitors + paracetamol ± gabapentinoids ± weak opioid </td> </tr> </table> <p style="background-color: #e67e22; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: small;">The above recommendations are based on evidence from unimodal interventions. The optimal combinations of these interventions remain unknown at present time.</p> <p style="font-size: x-small;">* Administered in time to secure analgesia in immediate postoperative period ** Total dose of local anaesthetics should be adjusted to avoid the risk of systemic toxicity IV lidocaine can be used when other approaches are not adequate or appropriate VAS = visual analogue scale of 1–100 mm</p>	Pre-operative	<ul style="list-style-type: none"> Oral COX-2-selective inhibitors and paracetamol* ± Gabapentinoids Dexamethasone 	Intra-operative	<ul style="list-style-type: none"> Parenteral COX-2-selective inhibitor and paracetamol* Wound infiltration with long-acting local anaesthetic at the end of surgery** ± Intravenous lidocaine infusion continued into the postoperative period** Muscarinic receptor antagonists 	Postoperative	High-intensity pain (VAS≥50 mm) <ul style="list-style-type: none"> COX-2-selective inhibitors + paracetamol ± gabapentinoids + intravenous patient-controlled analgesia opioid 	Moderate-to-low intensity pain (VAS<50 mm) <ul style="list-style-type: none"> COX-2-selective inhibitors + paracetamol ± gabapentinoids ± weak opioid
Pre-operative	<ul style="list-style-type: none"> Oral COX-2-selective inhibitors and paracetamol* ± Gabapentinoids Dexamethasone 							
Intra-operative	<ul style="list-style-type: none"> Parenteral COX-2-selective inhibitor and paracetamol* Wound infiltration with long-acting local anaesthetic at the end of surgery** ± Intravenous lidocaine infusion continued into the postoperative period** Muscarinic receptor antagonists 							
Postoperative	High-intensity pain (VAS≥50 mm) <ul style="list-style-type: none"> COX-2-selective inhibitors + paracetamol ± gabapentinoids + intravenous patient-controlled analgesia opioid 							
	Moderate-to-low intensity pain (VAS<50 mm) <ul style="list-style-type: none"> COX-2-selective inhibitors + paracetamol ± gabapentinoids ± weak opioid 							
<p>根拠文献</p>	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=71638&section=14</p> <p>Mazaris EM, Varkarakis I, Chrisofos M, Skolarikos A, Ioannidis K, Dellis A, Papatsoris A, Deliveliotis C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after radical retropubic prostatectomy: a prospective, randomized trial. <i>Urology</i> 2008;72(6):1293-1297. ⁵²⁾</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=71538&section=14</p> <p>類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンス（腹部手術、腹腔鏡下結腸切除、開腹または腹腔鏡下子宮全摘術、鼠径ヘルニア修復術、経皮的腎結石摘出術、泌尿器の手術など、疼痛に類似性がある手術のエビデンス）に基づく。</p>							
<p>⑨ Thoracotomy 開胸術</p>								
<p>推奨事項</p>	<p>Summary Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=15894&section=2#</p> <p>術後 推奨：</p>							

	<p><u>全身性鎮痛</u> (従来型 NSAIDs または COX-2 選択的阻害薬) + アセトアミノフェンの効果が不十分、または禁忌である場合に限り、術後後期の中等度 ($30 < VAS < 50$) または軽度 ($VAS \leq 30$) 疼痛に弱オピオイド投与を推奨する (推奨グレード D)</p> <p><u>区域鎮痛が不適当な場合、多様式鎮痛法の一環としてアセトアミノフェンの術後投与を推奨する (推奨グレード D)</u></p> <p><u>術後 非推奨:</u> <u>全身性鎮痛</u> <u>重度 ($VAS \geq 50$ mm) 疼痛にはアセトアミノフェン単独の術後投与は推奨しない (推奨グレード B)</u></p> <p>Overall PROSPECT Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=17014&section=2#</p>
<p>根拠文献</p>	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=16426&section=2 http://www.postoppain.org/sections/?root_id=15892&section=2 類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく。</p>
<p>⑩ THA (Total Hip Arthroplasty) 人工股関節置換術</p>	
<p>推奨事項</p>	<p>Summary Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=8482&section=3 <u>術後 推奨:</u> <u>全身性鎮痛</u> <u>アセトアミノフェン</u> すべての疼痛強度でアセトアミノフェン+ (従来型 NSAIDs また</p>

	<p>は COX-2 選択的阻害薬) +/- 弱オピオイド併用の術後投与を推奨する (推奨グレード A)</p> <p>Overall PROSPECT Recommendations http://www.postoppain.org/sections/?root_id=8861&section=3 <u>PROSPECT の術後疼痛管理に関する推奨事項には、手術直後の重度疼痛を術後後期には中等度～軽度疼痛まで緩和するステップダウン式アプローチも含まれる。PROSPECT が推奨するステップダウン式アプローチは、術後疼痛の強度に応じたオピオイド (最初は強オピオイド、その後は弱オピオイド) +アセトアミノフェン+ (従来型 NSAIDs または COX-2 選択的阻害薬) の併用投与である。</u></p> <p>全身麻酔のみの場合 術後 推奨： <u>重度 (50 ≤ VAS) 疼痛には、アセトアミノフェン+ (COX-2 選択的阻害薬または従来型 NSAIDs) +強オピオイド静注剤 (PCA 法、または定期静注) を推奨する</u> <u>軽度 (VAS ≤ 30) 及び中等度 (30 < VAS < 50) 疼痛には、アセトアミノフェン+ (COX-2 選択的阻害薬または従来型 NSAIDs) +/- 弱オピオイド (レスキュー投与) を推奨する</u></p> <p>末梢神経ブロック + 全身麻酔、脊髄くも膜下麻酔 +/- 全身麻酔または静脈内鎮静法、硬膜外麻酔 +/- 全身麻酔の場合 術後 推奨： <u>軽度 (VAS ≤ 30) 及び中等度 (30 < VAS < 50) 疼痛には、アセトアミノフェン+ (COX-2 選択的阻害薬または従来型 NSAIDs) +/- 弱オピオイド (レスキュー投与) を推奨する</u></p>
根拠文献	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=8641&section=3 http://www.postoppain.org/sections/?root_id=8480&section=3 Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. Acta Anaesthesiol Scand. 1998 Mar;42(3):293-298. ⁵³⁾</p> <p>Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H. Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. Pain. 1995 Jul;62(1):111-118. ⁵⁴⁾</p>

<p>⑪ TKA (Total Knee Arthroplasty) 人工膝関節置換術</p>	
<p>推奨事項</p>	<p>Summary Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=47232&section=8</p> <p>術後 推奨：</p> <p><u>全身性鎮痛</u> <u>重度疼痛には、(従来型 NSAID/COX-2 選択的阻害薬) (推奨グレード A) + 強オピオイド (鎮痛効果が出るまでタイトレーション) (推奨グレード A) + アセトアミノフェン (推奨グレード B) の術後の併用投与を推奨する</u> <u>中等度～軽度疼痛には、(従来型 NSAID/COX-2 選択的阻害薬) (推奨グレード A) +/- 弱オピオイド (鎮痛効果が出るまでタイトレーション) (推奨グレード B) + アセトアミノフェン (推奨グレード B) の術後の併用投与を推奨する</u></p> <p>術後 非推奨：</p> <p><u>全身性鎮痛</u> <u>鎮痛効果が不十分なので、重度疼痛にはアセトアミノフェンの術後の単独投与は推奨しない (推奨グレード D)</u></p> <p>Overall PROSPECT Recommendations</p> <p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=48292&section=8#</p> 
<p>根拠文献</p>	<p>http://www.postoppain.org/sections/?root_id=47699&section=8 類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく。 http://www.postoppain.org/sections/?root_id=47230&section=8 前十字靭帯再建手術、脊髄手術、股関節手術などの他の整形外科手術は人工膝関節置換術とは疼痛プロファイルが大きく異なる</p>

ため、多くの場合に類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスとして用いなかった。ただし、術式の違いに関わらず現れる可能性がある副作用のエビデンスとしては様々な術式のエビデンスを使用した。

<日本におけるガイドライン等>

1) 公益社団法人 日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 第4訂 (2016年) 日本麻酔科学会ホームページ⁵⁵⁾

(<http://www.anesth.or.jp/guide/guideline-iyakuhin-index.html#g11>)

日本麻酔科学会が作成した麻酔関連薬の使用に関するガイドラインである。

XI. ペイン

http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-11_20170227s.pdf

アセトアミノフェン

1) 薬理作用

(2) 薬効 ◆視床下部の体温中枢に働き、体内の水分の移動と末梢血管の拡張作用によって発汗に伴う解熱と痛み閾値の上昇を引き起こす。安全域が広く新生児、低出生体重児にも用いることができる。

①解熱作用と鎮痛効果を持つ。しかし、鎮痛効果は弱く、例えば新生児期の環状切開術前 2 時間に 15 mg/kg を経口投与しても術後早期の痛みは軽減しない⁵⁶⁾。投与量を増やせば中程度の術後痛に有効である。

②循環、呼吸系にはほとんど影響しない。胃刺激や消化管潰瘍生成作用はなく、血小板や出血時間にも影響しない。

③非ステロイド性抗炎症薬との併用は相乗的で⁵⁷⁾ 鎮痛効果を上げるとともに、併用する非ステロイド性抗炎症薬を減量できることによって副作用も減ずる。

【参考文献】

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している； I ランダム化比較試験, II-a : 非ランダム化比較試験, II-b : コホート研究または症例対照研究, II-c : 時系列研究または非対照実験研究, III : 権威者の意見, 記述疫学)

Howard CR, Howard FM, Weitzman ML : Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision : The effect on pain. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 641-646. (II-c)⁵⁶⁾

Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G.: Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006 ; 121 : 22-28. (動物実験)⁵⁷⁾

以下 2) は制定されたガイドラインではないが、欧州区域麻酔学会 (ESRA) の助言に基づいて作成された術後疼痛の診療基準に日本国内の現況を加味し

て著者が改変した術後疼痛プロトコールが掲載されている。

2) 新山幸俊、山蔭道明. 術後マルチモーダル鎮痛におけるアセトアミノフェンの立ち位置. 臨床麻酔 Vol.40 臨時増刊号 Page.373-381. (2016.03.10) ⁵⁸⁾
近年実践されている「マルチモーダル鎮痛」におけるアセトアミノフェンの役割は、相乗的に鎮痛を得るだけでなく、オピオイドやNSAIDsの使用量を減量させ、副作用を抑えることである。

● 投与量と投与方法

アセトアミノフェンの安定した鎮痛を得るためには4~6時間ごとの反復投与が必要であること、アセトアミノフェンにはモルヒネの鎮痛効果を底上げする効果があること⁵⁹⁾を考慮すると、1回最大用量1,000mg 術後4~6時間ごとに反復投与することが望ましい。

● 適応となる術式

- 侵襲は大きいが、神経ブロックが施行しにくい術式
脊椎手術 (Grade A) など
- 侵襲が中等度で神経ブロックが適応とならない術式
内視鏡手術など (Grade A) など

● ガイドラインに準拠した投与方法

米国麻酔科学会 (ASA) がアセトアミノフェンと NSAIDs を用いたマルチモーダル鎮痛を推奨している⁵⁾。欧州区域麻酔学会 (ESRA) の助言に基づいて作成された術後疼痛プロトコールでもアセトアミノフェン投与が推奨されている⁶⁰⁾。

図4 術後痛における三段階除痛ラダー (本邦の現況を加味し、参考文献⁶⁰⁾より引用した図を著者が改変)

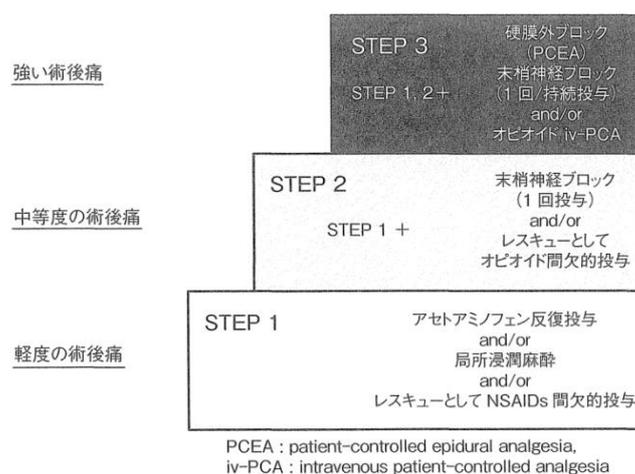
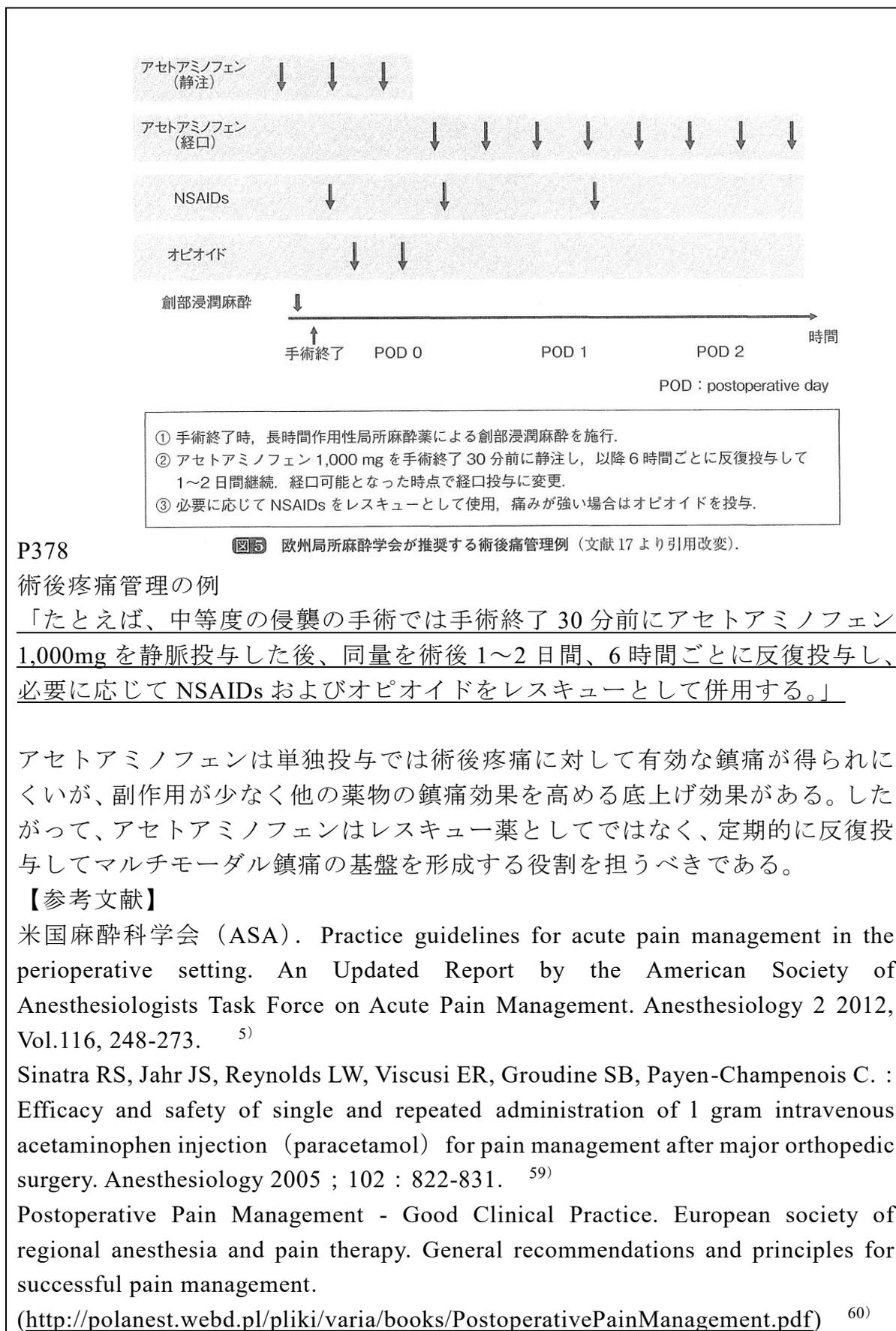


図4 術後痛における三段階除痛ラダー (文献17より引用改変)。

図5 術後疼痛管理例 (本邦の現況を加味し、参考文献⁶⁰⁾より引用した図を著者が改変)



(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）

について

1) 濱田 宏. 安全で効率的な術後痛管理. 日臨麻会誌 Vol.37 No.1, 49-57, 2017.
(日本臨床麻酔学会第 35 回大会教育講演) ⁶¹⁾

著者の所属する医療施設のデータと文献レビューを基にした最近の術後痛管理の動向の解説である。

患者自己調節鎮痛 (PCA) を用いたオピオイド全身投与は硬膜外鎮痛の代替手段として使用頻度が近年増加しているが、副作用の発生が懸念される。そのため、非オピオイド鎮痛薬などを積極的に使用する多様性鎮痛 (Multimodal analgesia) が注目されており、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やアセトアミノフェンは多様性鎮痛のための第一選択薬となっている。

外科医と麻酔医からなる組織 PROSPECT (Procedure specific postoperative pain management) が術式に特化したエビデンスに基づいて作成している推奨事項 ¹³⁾ においても、アセトアミノフェンは腹腔鏡下胆嚢摘出術、鼠径ヘルニア修復術、腹式子宮全摘術、開腹結腸切除、開胸術、人工膝関節置換術の術後疼痛管理において使用が推奨されている (表 2)。また、米国麻酔科学会 (ASA) のガイドライン ⁵⁾ でも、術後疼痛に対するアセトアミノフェンの投与が推奨されている。

VI 多様性鎮痛 (Multimodal analgesia)

表 2 は PROSPECT study グループ (www.postoppain.org) ¹³⁾ がエビデンスレベルの高いデータに基づいて術式別に推奨している多様性鎮痛法である ⁶²⁾。すべての術式で非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やアセトアミノフェンが第一選択となっており、オピオイドは rescue に限られている。アセトアミノフェンは静注薬の登場とともに、近年わが国でも主要な術後鎮痛薬の一つとなった。Valentine ら ²⁶⁾ は帝王切開術後痛に対するアセトアミノフェンの定時投与と頓用投与で鎮痛効果を比較し、定時投与は頓用投与に比べてオピオイドの使用量が有意に減少するとした。米国麻酔科学会 (ASA) のタスクフォースも NSAIDs やアセトアミノフェンは定時指示 (around-the-clock regimen) で投与すべきであるとしている ⁵⁾。

表2 術式別に推奨される多様性鎮痛法 [著者が参考文献⁶²⁾より引用、改変]

表2 術式別に推奨される多様性鎮痛法

	単一の鎮痛法	多様性鎮痛(推奨)		コメント
		First Choice Rescue		
腹腔鏡下胆嚢摘出術	1, 2, 3, 6	1+2+3+6	4/5	硬膜外鎮痛は有効だがbenefit/risk低く推奨されない
鼠径ヘルニア修復術	1, 2, 6, 7, 10	1+2+6	4/5	持続創部浸潤, 脊髄も膜下鎮痛か硬膜外鎮痛, 傍脊椎ブロックは有効だがbenefit/risk低く推奨されない
腹式子宮全摘術	1, 2, (6/7)	1+2+6	4/5	創部浸潤を考慮, 硬膜外鎮痛はbenefit/risk低く推奨されない
開腹結腸切除	1, 2, 7, 9	9+1+2	4/5	Gabapentinoidsを考慮, 硬膜外鎮痛が実施不可なら持続創部浸潤
開胸術	2, 9, 10	1+2+9 or 10	4/5	持続硬膜外鎮痛か傍脊椎ブロックが実施不可なら持続肋間神経ブロック
人工膝関節置換術	1, 2, 6/7, 8, 11	1+2+7/8 or 9	4/5	Gabapentinoidsを考慮, 持続創部浸潤, 末梢神経ブロック, 脊髄も膜下ブロック+オピオイドと比べて硬膜外鎮痛はbenefit/risk低く推奨されない

- | | |
|---------------------|---------------------------|
| 1. アセトアミノフェン | 7. 局所麻酔薬持続創部浸潤 |
| 2. NSAIDs, COX-2阻害薬 | 8. 持続末梢神経ブロック |
| 3. グルココルチコイド | 9. 持続硬膜外鎮痛 |
| 4. 強オピオイド | 10. 持続傍脊椎神経ブロック |
| 5. 弱オピオイド | 11. 局所麻酔薬脊髄も膜下ブロック+強オピオイド |
| 6. 局所麻酔薬創部浸潤 | |

〔文献2〕より引用・改変〕

2) 武田敏宏、白神豪太郎. 術後鎮痛のこれから 非オピオイド鎮痛薬. 日臨麻会誌 Vol.34 No.2, 203-209, 2014. (日本臨床麻酔学会第32回大会シンポジウム)⁶³⁾

現在の術後疼痛管理の主流は多様式鎮痛法 (Multimodal analgesia) である。多様式鎮痛法の基礎は「局所/区域麻酔法 (局所浸潤麻酔、神経ブロック、硬膜外麻酔など) + 非オピオイド鎮痛薬」であり、種々の鎮痛様式を併用することによって鎮痛効果の向上と各々の鎮痛様式の副作用の低減を図る。中でも、オピオイド節減戦略 (opioid-sparing strategy) によるオピオイド関連の副作用軽減が非常に重要である。

I アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは軽度から中等度の痛みに対して有効である。20mg/kg 以上の投与によってNSAIDsと同等の鎮痛効果が期待できる(表1)うえ、NSAIDsやオピオイド鎮痛薬と比べて副作用が少ないので、術後鎮痛様式として推奨度が高い。アセトアミノフェンは鎮痛作用時間が比較的長いので、3~4回/日の定期投与によって安定した鎮痛効果を維持できる。アセトアミノフェンと後述するNSAIDsは周術期において定期投与すべき薬剤である (around-the-clock regimen)。

表1 [著者が参考文献⁶⁴⁾より引用、改変]

表1 術後痛強度を50%以上緩和するのに必要とする各鎮痛薬のNNT

鎮痛薬	NNT (95%信頼区間)
アセトアミノフェン500mg	3.8(2.7-4.8)
アセトアミノフェン1000mg	3.6(3.4-4.0)
アセトアミノフェン300mg+コデイン30mg	6.9(4.8-12)
アセトアミノフェン600mg+コデイン60mg	3.6(2.9-4.5)
ジクロフェナク50mg	2.7(2.4-3.0)
イブプロフェン400mg	2.5(2.4-2.6)
ナプロキセン500mg	2.7(2.3-3.3)
エトドラク200mg	3.3(2.7-4.2)
セレコキシブ400mg	2.5(2.2-2.9)
フルルビプロフェン50mg	2.7(2.3-3.3)

アセトアミノフェンは、投与量が少なければ弱オピオイドを併用してもNSAIDsの鎮痛効果に及ばないものの、1,000mgに増量すればNSAIDsに匹敵する鎮痛効果が得られる。

NNT: number needed to treat

[文献7)より引用・改変]

手術直前～直後は経静脈または経直腸投与、術後経口摂取可能となった時点で経口投与（錠剤または散剤）とする。

II 非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs、COX-2 阻害薬）

NSAIDs/COX-2 阻害薬とアセトアミノフェンの併用によって、単剤使用よりも鎮痛効果が向上し、オピオイド使用量を50%以上節減できる²⁹⁾ので、NSAIDs/COX-2 阻害薬とアセトアミノフェンはオピオイド節減多様式鎮痛法（opioid-sparing multimodal analgesia）における基礎鎮痛薬として極めて重要である。

3) Yoshimura N, Iida H, Takenaka M, Tanabe K, Yamaguchi S, Kitoh K, Shirahashi K, Iwata H. Effect of Postoperative Administration of Pregabalin for Post-thoracotomy Pain: A Randomized Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015 Dec;29(6):1567-1572. ⁶⁵⁾

アセトアミノフェンの効果を検討した試験ではないが、国内の臨床現場において術後鎮痛治療のベースにアセトアミノフェン経口剤が使用されている例として記載する。

岐阜大学医学部附属病院において開胸術後2日間の硬膜外鎮痛後も中等度～重度術後疼痛が継続した患者を対象とし、2週間後の安静時および咳嗽時のVASスコアを主要評価項目としてプレガバリン併用の効果を検討した無作為化並行群間比較試験。プレガバリン併用群では対照群と比べて鎮痛効果が有意に増加した。

対照群は「コデインリン酸塩散 60mg/日+アセトアミノフェン錠 1200mg/日」の2剤を併用する通常治療群、レスキュー薬は「コデインリン酸塩散 20mg/日+アセトアミノフェン錠 400mg」である。

4) 石橋輝哉、岩本圭史、川島邦彦、宮本隆司、上田孝文 (国立病院機構大阪医療センター). 人工膝関節置換術術後疼痛におけるアセトアミノフェン高容量と非ステロイド性消炎鎮痛薬の比較検討. 日本関節病学会誌 34(3) Page:504 (2015) ⁶⁶⁾

【目的】術後疼痛に対し、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) が一般的に使用されているが、消化管障害などの副作用の発現頻度がアセトアミノフェン (AC) よりも高いことが報告されており、AC の術後疼痛に対する適応拡大が期待される。今回、我々は人工膝関節置換術 (以下 TKA) の術後疼痛に対する AC 高容量の効果について NSAIDs と比較検討した。

【対象・方法】平成 23 年 9 月以降、当院で TKA を施行した 140 例 (女性 123 例、男性 17 例、平均年齢 75.6 歳) を対象とした。原疾患は変形性膝関節症 139 例、関節リウマチ 1 例であった。術後疼痛管理として NSAIDs 使用群 (以下 N 群) 70 例はロキソプロフェンナトリウム 180mg/日、AC 使用群 (以下 AC 群) 70 例は術翌日より AC3200mg/日を投与した。効果判定は VAS (Visual Analog Scale) の推移、術後 3 週可動域および歩行器・杖歩行自立までの日数、体温の推移、血液検査での炎症反応を各々比較検討 (N 群/Ac 群) した。

【結果】VAS は両群ともに術翌日と比較し、有意に改善傾向を示したが、VAS 改善度はいずれの測定時期においても両群間に有意差は認めなかった。術後 3 週可動域 (112.2° / 112.1°) 及び歩行器・杖歩行自立日数は $6.3/5.9$ 日・ $13.1/12.6$ 日と両群間に有意差は認められなかった。体温および WBC、CRP においても両群間に有意差は認めなかった。

【考察・結論】AC 高容量の使用は NSAIDs と比較して鎮痛効果に有意差なく、TKA 術後疼痛に対する有用性が示唆された。

5) 坂口嘉郎 (佐賀大学医学部 麻酔・蘇生学教室). 術後疼痛管理の最前線 股関節手術後鎮痛－麻酔科からの視点－ 整形・災害外科 56(13) Page:1583-1587 (2013). ⁶⁷⁾

股関節手術の麻酔法は全身麻酔、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、末梢神経ブロック、およびこれらの組み合わせが可能である。利点、欠点を考慮し、患者の状態や手術侵襲に合わせて選択する。術後鎮痛は硬膜外鎮痛、末梢神経ブロック、オピオイドの静注あるいは経静脈的自己調節鎮痛法、NSAIDs、アセトアミノフェンなどから複数を組み合わせた multimodal analgesia で積極的に行うことが望ましい。

6) 岸村裕一、松井嘉男 (大阪市総合医療センター整形外科). 人工膝関節置換術 (TKA) 術後の疼痛管理におけるトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠内服効果の検討. JOSKAS Vol.41 No.2 Page.384-385. (2016.04.25) ⁶⁸⁾

人工膝関節置換術（TKA）の術後鎮痛薬としてのトラムセット錠（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠）の有効性をアセトアミノフェン錠およびセレコキシブ錠と比較した。

【対象・方法】

2013年1月～2014年12月に大阪市総合医療センターにてTKAを施行し調査項目を満たした102例を対象とした。術後7日間に鎮痛薬としてT群34膝にはトラムセット錠（トラマドール塩酸塩37.5mg/アセトアミノフェン325mg）を4T分4、A群29膝にはアセトアミノフェン錠（200mg）を6T分3、C群39膝にはセレコキシブ錠（100mg）を4T分2で投与した。術後8日目以降はすべての群でセレコキシブ錠（100mg）4Tを内服とした。すべての群で術翌日までIV-PCAを使用し、疼痛時は頓用で坐薬を使用した。T群では制吐剤メトクロプラミド錠5mgを併用した。術後1、3、7、14、21日目に疼痛VAS、坐薬使用量（各時期の使用量、合計使用量）、膝関節可動域、膝周囲径、ADL（日常生活動作能力：歩行器歩行・杖歩行自立となるまでの日数、入院日数）、嘔気の有無を調査した。

【結果】トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠はアセトアミノフェン錠、セレコキシブ錠と比較して、鎮痛効果、術後の可動域、腫脹、ADL改善などのすべてにおいて有意差を認めなかった。嘔気、嘔吐症状を有した例はT群3例、A群1例数、C群3例であった。

【結論】トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠はアセトアミノフェン錠、セレコキシブ錠と比較して有意な鎮痛効果を示さなかった。副作用を有する薬剤であることから、術後の第一選択肢としての有効性は乏しい。

7) 太田博文、真貝竜史、松永寛紀、福永浩紀、豊田泰弘、野間俊樹、吉岡節子、吉岡晶子、北條茂幸、大東弘明、前浦義市（大阪府済生会千里病院）. ERAS（Enhanced Recovery After Surgery：術後回復強化）プログラムでの術後疼痛緩和の考え方. 日本医療薬学会年会講演要旨集 23, 104, 2013-08-28. ⁶⁹⁾

ERAS（Enhanced Recovery After Surgery：術後回復強化）プログラムでは、科学的に有効性が立証されてきた周術期管理法を組み合わせることにより手術関連の侵襲を軽減でき、結果として術後合併症の減少や入院期間の短縮をもたらす。ERASプロトコルの成功の鍵は術後疼痛緩和である。

大阪府済生会千里病院のERASプログラムでの疼痛緩和の工夫は、腹腔鏡手術で創部を横切開で小さくすること、閉創時に創部筋膜下に0.25%マーカインの局注をすること、術後持続硬膜外麻酔を効かせること、経口鎮痛薬（アセトアミノフェン）を術後1日目から十分量（カロナール3600mg/日）使用することである。これらによって術後2日目からのリハビリが可能となる。術後NSAIDsの過剰使用で縫合不全が増えることも報告されているので当院では経口鎮痛薬はアセトアミノフェンを使用している。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

術後疼痛管理のための多様式鎮痛法においてアセトアミノフェンを併用することで鎮痛効果の向上と各々の鎮痛様式の副作用軽減が期待できる。したがって、術後疼痛に対する鎮痛をアセトアミノフェンの効能・効果として取得することは妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

国内における既承認用量（欧米等 6 か国での承認用量と同様）での使用が望ましいと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

文献調査の結果、国内外の教科書および科学的エビデンスに基づいて作成された国内外の多数の術後疼痛ガイドラインにて、術後疼痛管理のためのアセトアミノフェン投与が推奨されていた。PROSPECT¹³⁾ による術式別の術後疼痛管理の推奨事項では、術式を限定されず、各術式でアセトアミノフェン投与が推奨されている。術後疼痛管理の領域では、呼吸抑制などの重大な副作用のリスクの観点から多様式鎮痛法によりオピオイドを節減することが望ましい。また、薬価の安いアセトアミノフェンを術後疼痛に使用することには医療費削減のメリットもある。多様式鎮痛法でオピオイドと併用する重要な薬剤としてアセトアミノフェンは既に国内外で広く認識されているといえる。

また、国内においては 2011 年 1 月よりアセトアミノフェンの 1 日投与量が最大 4g まで承認されたことから、疼痛治療薬としての臨床での使用実績が蓄積されてきた。高齢患者への投与を含め、NSAIDs に比べ副作用のリスクが低いアセトアミノフェンの術後疼痛での有用性は今後ますます増すと考えられる。

以上を踏まえ、術後疼痛を本剤に適応追加することは妥当であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

新たに実施すべき試験はない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況の<日本におけるガイドライン等>の項に記載の通り、海外のみならず本邦においても日本麻酔科学会のガイドライン⁵⁵⁾ や教科書^{15, 16)} で多様式鎮痛法 (Multimodal analgesia) の第一選択薬として経口投与を含むアセトアミノフェンの投与を推奨している。また、(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態の項にも記載の通り、国内の臨床現場では実際にアセトアミノフェン経口剤も広く使用されており、国内の医学雑誌でも経口剤の使用例が多く報告されている^{61, 63, 65, 66, 67, 68, 69)}。また、アセトアミノフェンの静注剤である「アセリオ静注液」は「経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱」という効能・効果で、術後疼痛に広く使用されているという現状がある。

アセトアミノフェン経口製剤の絶対的バイオアベイラビリティは極めて高く、静注剤と同用量で同程度の暴露量が得られる（添付文書より）。アセリオ静注液 1000mg の添付文書には静注液と経口製剤の薬物動態比較（国内臨床試験）において、静注液は「 C_{max} の増加、 t_{max} の短縮はあったが投与後 30 分以降の血漿中濃度は経口製剤と同様の推移を示し、AUC や $t_{1/2}$ 、尿中代謝物プロファイル等その他薬物動態パラメータに投与経路による違いは認められなかった。」と記載されている。また、アセリオ静注液の【用法及び用量】は、例えば＜成人における疼痛＞に対して「投与間隔は 4～6 時間以上とする。」「1 日総量として 4000mg を限度とする。」とされており、静注液と経口製剤の薬物動態プロファイルが類似しており、投与経路の違いによる安全性の大きな相違が示されていないことを理由に、静注液の用法及び用量は経口製剤の用法及び用量と同一を基本に設定されている（アセリオ静注液インタビューフォームより）。

さらに、アセトアミノフェン経口剤の術後疼痛管理における有効性及び安全性のエビデンスに関しては、海外ではあるが、中等度～重度の術後急性疼痛に対するアセトアミノフェン単回経口投与の効果を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照試験のコクラン・システマティックレビュー¹⁴⁾において、アセトアミノフェン単回経口投与が術後疼痛に対して有効であること、有害事象の発現率はプラセボ群との間で有意差が認められず安全性が高いことが示されている。

以上のように、術後疼痛管理を目的としたアセトアミノフェン経口剤の臨床使用実績が国内外で十分に蓄積されていること、有効性及び安全性を示すエビデンスも十分に存在すること、さらに国内において実際に術後疼痛に対して使用されているアセトアミノフェン静注剤と比較してアセトアミノフェン経口剤の代謝物プロファイルや薬物動態パラメータ及び用法・用量に大きな相違が認められないことから、アセトアミノフェン経口剤が本要望内容の承認を取得するために新たな臨床試験は不要であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T, Meissner W; euCPSG group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Oct;32(10):725-734.

2) 甲斐健太郎、池田俊也、武藤正樹. アセトアミノフェン鎮痛目的利用の国内外差およびその普及による薬剤費低減の可能性. *薬剤疫学* 17(2) Page:75-86.

(2012)

3) Wall and Melzack's Textbook of Pain (6th edition) by Stephan B. McMahon. (2013)

4) Bonica's Management of Pain (1st Edition) by Scott M. Fishman, et al. (2010)

5) 米国麻酔科学会 (ASA). Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012, Vol.116, 248-273.

6) Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-157.

7) Mohanty S, Rosenthal RA, Russell MM, Neuman MD, Ko CY, Esnaola NF. ACS NSQIP/American Geriatrics Society. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: Best Practices Guideline. *J Am Coll Surg*. 2016 May;222(5):930-947.

8) Misiołek H, Cettler M, Woróń J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E. The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014 Sep-Oct;46(4):221-244.

9) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) , National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). Caesarean section. Clinical guideline. (2011)

(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg132/resources/caesarean-section-pdf-35109507009733>)

10) The French Society of Anaesthesia and Intensive Care (Société française d'anesthésie et de réanimation; Sfar). Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28 (2009) 403-409.

11) Savoia G, Alampi D, Amantea B, Ambrosio F, Arcioni R, Berti M, Bettelli G, Bertini L, Bosco M, Casati A, Castelletti I, Carassiti M, Coluzzi F, Costantini A, Danelli G, Evangelista M, Finco G, Gatti A, Gravino E, Launo C, Loreto M, Mediati R, Mokini Z, Mondello E, Palermo S, Paoletti F, Paolicchi A, Petrini F, Piacevoli Q, Rizza A, Sabato AF, Santangelo E, Troglio E, Mattia C; SIAARTI Study Group. Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Aug;76(8):657-667.

12) National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management.

- (2007) (豪州、ニュージーランド) (https://www.hqsc.govt.nz/assets/Medication-Safety/opioids-how-to-guide/National_Prescribing_Service_Pain_Management_Module.pdf)
- 13) Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. (<http://www.postoppain.org/>)
- 14) Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane database of systematic reviews 2008 Oct 8;(4):CD004602.
- 15) 新戦略に基づく麻酔・周術期医学 麻酔科医のための周術期の疼痛管理. 専門編集: 川真田樹人 (信州大学)、監修: 森田潔 (岡山大学)、中山書店 2015年発行
- 16) 術後痛サービス(POPS)マニュアル - postoperative pain service manual - 編集: POPS 研究会 2011年発行
- 17) 米国添付文書
- 18) 英国添付文書
- 19) 独国添付文書
- 20) 仏国添付文書
- 21) 加国添付文書
- 22) 豪州添付文書
- 23) Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Journal of Pain & Symptom Management* 2002; 23(2):121-130.
- 24) Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998; 87:368-372.
- 25) Taylor , Donna R.; Shwu Fen Loh; Mulligan, Kathleen T.; Pulver, Lisa K.; Tompson, Anna J.; Wai, Angela. Management of Acute Postoperative Pain in Australian Hospitals - Room for Improvement. *Journal of the Australasian Association for Quality in Health Care*, 20 2: 29-36. (2010)
- 26) A.R. Valentine, B. Carvalho, T.A. Lazo, E.T. Riley. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management. *Int J of Obstet Anesth* 24 : 210-216, 2015.
- 27) Garry G. Graham, Michael J. Davies, Richard O. Day, Anthoulla Mohamudally, Kieran F. Scott. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013 Jun;21(3):201-232.
- 28) Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (4th edition), ANZCA

- & FPM, Melbourne. (http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final)
- 29) Ong CK, Seymour RA; Lirk P; Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010 Apr 1;110(4):1170-1179.
- 30) Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2215-2225.
- 31) Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? *Anesthesiology* 103:1296-1304, 2005.
- 32) McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins BJ, Woolacott N: Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: A systematic review. *Health Technol Assess* 14:1-153, 2010. iii-iv
- 33) Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, Naji S, Templeton A, Russell IT. Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:282-287.
- 34) Thompson JF, Roberts CL, Currie M, Ellwood DA. Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. *Birth* 2002;29:83-94.
- 35) Bick D, MacArthur C, Knowles H, Winter H. *Postnatal Care: Evidence and Guidelines for Management*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.
- 36) Benson G, Koff RTolman K. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Therapeutics* 2005;12:133-141.
- 37) Hyllested M, Jones S, Pedersen L, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br Journal Anaest* 2002;88:199-214.
- 38) Beck DH, Schenk MR, Hagemann K, Doepfmer UR, Kox WJ. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. *Anesth Analg* 2000;90(2):431-436.
- 39) Cobby TF, Crighton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999;83(2):253-256.
- 40) Frerich D, Krumme U. Comparison of the analgesic efficacy of fluproquazone, propoxyphene and paracetamol in post-hysterectomy pain. Short communication. *Arzneimittelforschung* 1981;31(5a):925-927.
- 41) Kvalsvik O, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O. Randomized, double-blind,

- placebo-controlled study of the effect of rectal paracetamol on morphine consumption after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(4):451-456.
- 42) Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, Giunta F, Ischia S, Ballabio M, Stefanini S. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88(3):611-616.
- 43) Alhashemi JA, Alotaibi QA, Mashaat MS, Kaid TM, Mujallid RH, Kaki AM. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCIA after Cesarean delivery. *Can J Anaesth.* 2006 Dec;53(12):1200-1206.
- 44) Adnan Asaad Abu omar, Khaled Awwad Al issa. Intravenous Paracetamol (Perfalgan) for analgesia after cesarean section: A double-blind randomized controlled study. *Rawal Medical Journal*, 2011. 36(4).
- 45) Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA. A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2008 Jan;17(1):9-14.
- 46) Fenton-Lee D, Riach E, Cooke T. The use of a local anaesthetic wound perfusion device versus oral analgesia. A comparison in day case inguinal herniorrhaphy. *British Journal of Intensive Care* 1994;4(5):152, 154-156.
- 47) de los Santos AR, Di Girolamo G, Martí ML. Efficacy and tolerance of lysine clonixinate versus paracetamol/codeine following inguinal hernioplasty. *Int J Tissue React.* 1998;20(2):71-81.
- 48) Boccara G, Chaumeron A, Pouzeratte Y, Mann C. The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative ketoprofen. *British Journal of Anaesthesia* 2005;94(3):347-351.
- 49) Chung F, Tong D, Miceli PC, Reiz J, Harsanyi Z, Darke AC, Payne LW. Controlled-release codeine is equivalent to acetaminophen plus codeine for post-cholecystectomy analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2004;51(3):216-221.
- 50) Owen H, Plummer JL, Ilsley AH, Tordoff K, Toouli J. Pain control in the week following laparoscopic surgery: A comparison of sustained-release ibuprofen and paracetamol. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies: Mitat* 1997;6(3):235-240.
- 51) Legeby M, Sandelin K, Wickman M, Olofsson C. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005; 49(9):1360-1366.
- 52) Mazaris EM, Varkarakis I, Chrisofos M, Skolarikos A, Ioannidis K, Dellis A, Papatsoris A, Deliveliotis C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after radical retropubic prostatectomy: a prospective, randomized trial. *Urology* 2008;72(6):1293-1297.

- 53) Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 Mar;42(3):293-298.
- 54) Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H. Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain.* 1995 Jul;62(1):111-118.
- 55) 公益社団法人 日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 第4訂 (2016年) 日本麻酔科学会ホームページ
II. 鎮痛薬・拮抗薬 (http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-2_20161125.pdf)
X. 小児麻酔薬 (http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-10_20170227s.pdf)
XI. ペイン (http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-11_20170227s.pdf)
- 56) Howard CR, Howard FM, Weitzman ML : Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision : The effect on pain. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 641-646.
- 57) Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G.: Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006 ; 121 : 22-28.
- 58) 新山幸俊、山蔭道明. 術後マルチモーダル鎮痛におけるアセトアミノフェンの立ち位置. *臨床麻酔 Vol.40 臨時増刊号* Page.373-381. (2016.03.10)
- 59) Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. : Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 822-831.
- 60) Postoperative Pain Management - Good Clinical Practice. European society of regional anesthesia and pain therapy. General recommendations and principles for successful pain management.
(<http://polanest.webd.pl/pliki/varia/books/PostoperativePainManagement.pdf>)
- 61) 濱田 宏. 安全で効率的な術後痛管理. *日臨麻会誌 Vol.37 No.1*, 49-57, 2017.
(日本臨床麻酔学会第35回大会教育講演)
- 62) 濱田宏. 術後急性期痛緩和の現状と問題点. *ペインクリニック* 36 : 1591-1600. 2011.
- 63) 武田敏宏、白神豪太郎. 術後鎮痛のこれから 非オピオイド鎮痛薬. *日臨麻会誌 Vol.34 No.2*, 203-209, 2014. (日本臨床麻酔学会第32回大会シンポジウム)
- 64) 鈴木孝浩. アセトアミノフェンの基礎と臨床. *ペインクリニック* 33 : 218-226. 2012.
- 65) Yoshimura N, Iida H, Takenaka M, Tanabe K, Yamaguchi S, Kitoh K, Shirahashi K, Iwata H. Effect of Postoperative Administration of Pregabalin for Post-

thoracotomy Pain: A Randomized Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015 Dec;29(6):1567-1572.

66) 石橋輝哉、岩本圭史、川島邦彦、宮本隆司、上田孝文（国立病院機構大阪医療センター）. 人工膝関節置換術術後疼痛におけるアセトアミノフェン高容量と非ステロイド性消炎鎮痛薬の比較検討. 日本関節病学会誌 34(3) Page:504. (2015)

67) 坂口嘉郎（佐賀大学医学部 麻酔・蘇生学教室）. 術後疼痛管理の最前線 股関節手術後鎮痛－麻酔科からの視点－ 整形・災害外科 56(13) Page:1583-1587 (2013).

68) 岸村裕一、松井嘉男（大阪市総合医療センター整形外科）. 人工膝関節置換術（TKA）術後の疼痛管理におけるトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠内服効果の検討. JOSKAS Vol.41 No.2 Page.384-385. (2016.04.25)

69) 太田博文、真貝竜史、松永寛紀、福永浩紀、豊田泰弘、野間俊樹、吉岡節子、吉岡晶子、北條茂幸、大東弘明、前浦義市（大阪府済生会千里病院）. ERAS（Enhanced Recovery After Surgery：術後回復強化）プログラムでの術後疼痛緩和の考え方. 日本医療薬学会年会講演要旨集 23, 104, 2013-08-28.