

## 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；一般社団法人 日本リウマチ学会 ) <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)	和名：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」、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)、サールツー細粒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、コカール錠200mg、サールツー錠200mg、アセトアミノフェン錠 300mg「JG」、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」
	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	公益社団法人 日本整形外科学会 日本小児リウマチ学会 (選定理由) 国内において日本リウマチ学会とともに関節リウマチの治療に関わる主要学会として選定しました。
	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 関節リウマチ
	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。)	約 70~80 万人 <推定方法> 平成 23 年 8 月の厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会によるリウマチ・アレルギー対策委員会報告書において、我が国におけるリウマチの患者数は、一般的に約 70~80 万人といわれているとの記載がある。	
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 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症 (2) 下記疾患の解熱・鎮痛	

	<p>急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）  (3) 小児科領域における解熱・鎮痛  【用法及び用量】  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。  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。  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 つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性  <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）  <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  <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）  関節リウマチ(RA)は関節炎を主徴とする慢性炎症性疾患であり、関節炎が遷延すれば関節が破壊されることにより重篤な機能障害を呈して、著しいQOL（quality of life：生活の質）の低下をきたす。一方、近年の生物学的製剤等の新規抗リウマチ剤の開発により慢性炎症の改善・コントロールや関節破壊進行の遅延が可能となってきたが、依然として慢性的な疼痛や関節破壊の進展が認められることから、「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  <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <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  <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>国内では、RA に関するアセトアミノフェンの承認はないが、欧米では一般用医薬品としてではあるものの本薬（1日最大用量4g）がリウマチ性疼痛あるいは関節炎の疼痛の適応のもとにRAにおいても標準的な疼痛治療薬として汎用されている。</p> <p>American Pain Society(米国疼痛学会)のGuideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid arthritis and Juvenile Chronic Arthritis (2<sup>nd</sup> Edition) (変形性関節症、関節リウマチおよび若年性特発性関節炎の疼痛マネジメントガイドライン)にも変形性関節症(OA)およびRAの軽度な痛みに対してアセトアミノフェン4g/日を投与すると記載されている<sup>1)</sup>。また、2012年に先進17か国による鎮痛薬物療法の推奨指針が公表されており、パラセタモール(以下、アセトアミノフェン)について&lt;推奨事項2&gt;RAを含む炎症性関節炎(IA)患者の持続性疼痛の治療にはアセトアミノフェンを推奨すること、&lt;推奨事項10&gt;消化管/胃腸(GI)疾患が共存するIA患者にはアセトアミノフェン投与を最初に検討すると記載されている<sup>2)</sup>。</p> <p>一方、国内においても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使用実績が蓄積されてきた。また、リウマチ病学テキスト(日本リウマチ学会/日本リウマチ財団編)においては高齢者などのリスクの高いRA患者には抗炎症効果はないが、アセトアミノフェンを処方するとの記載がある<sup>3)</sup>。以上のことから、「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」に該当すると判断した。</p>
追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
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 <sup>4)</sup>	販売名 (企業名) (代表例として) <b>TYLENOL EXTRA STRENGTH</b> 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 錠 (4000mg) /24 時間。</u> 医師の指示がなければ 10 日間以上使用しないこと。
		備考
	英国 <sup>5)</sup>	販売名 (企業名) (代表例として) <b>Paracetamol 500mg Tablets</b> (Accord Healthcare Ltd. (旧社名 Actavis UK)) (その他、Calpol (Glaxo SmithKline Pharmaceuticals Ltd)、Panadol (GlaxoSmithKline plc.)、Paramol (Almac Pharma Services Limited) 等)
		効能・効果 軽度から中等度の痛み (頭痛、歯痛、風邪、インフルエンザ、 <u>リウマチ性疼痛</u> および月経困難症) および発熱症状の軽減
		用法・用量 <u>高齢者および 16 歳以上の子供を含む成人：</u> <u>必要に応じて 4~6 時間ごとに 1~2 錠 (500~1000mg)、毎日最大 8 錠 (4000mg) を分割して投与する。</u> <10~15 歳の子供> 必要に応じて 4~6 時間ごとに 1 錠を 24 時間以内に最大 4 錠まで投与する。 <10 歳未満の子供> 10 歳未満の子供にはお勧めできません。

		備考	
独国 6)	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	<u>軽度から中程度の疼痛、発熱</u>	
	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（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、 <u>成人</u> ）＞ <u>1回1~2錠（500~1000mg）/24時間、最大8錠（4000mg）/24時間。</u>	
	備考	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。	
仏国 7)	販売名（企業名）	（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）	
	効能・効果	<u>軽度から中等度の痛み、及び/又は発熱症状の軽減</u>	
	用法・用量	<u>成人、及び27kg以上の小児（8歳以上）：</u> ＜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	

			<p>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>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）。</p> <p>&lt;27~40kgの小児（8~13歳）&gt; 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日あたりの服用量が4錠を超えないようにすること。</p> <p>&lt;41~50kgの小児（12~15歳）&gt; 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>&lt;最大推奨用量&gt; 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 <sup>8)</sup>	販売名（企業名）	<p>TYLENOL™ EXTRA STRENGTH acetaminophen 500mg tablet</p> <p>(Johnson &amp; 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 <sup>9)</sup>	販売名（企業名）	<p>（代表例として）</p> <p>Herron™ Gold – Paracetamol 500mg (Perrigo Australia)</p> <p>（その他、Febridol (Ascent pharmaceuticals)、Hedanol (Aldi Hedanol Paracetamol)、Panadol (GlaxoSmithKline plc.)、Panamax (sanofi aventis) 等）</p>
		効能・効果	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
		用法・用量	12歳を超える子供および成人：4~6時間ごとに1~2錠（500~1000mg）、毎日最大8錠（4000mg）を投与する。 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、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を下線）		
	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）	

		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>

##### [海外文献]

MEDLINE（検索実施日：2017年3月8日）

acetaminophen と rheumatoid arthritis を検索キーワードとして1987～2017年公表の英語文献を検索したところ、16件の文献が得られた。

EMBASE（検索実施日：2017年3月8日）

acetaminophen と rheumatoid arthritis を検索キーワードとして1987～2017年公表の英語文献を検索したところ、文献857件が得られた。その後さらに、検索キーワードを表題または抄録に含むという条件で絞り込みをかけ、55件の文献が得られた。

MEDLINE と EMBASE の検索結果から重複分を除き、最終的には計63件の海外文献が得られた。

これら63件の内容を精査したところ、関節リウマチ（RA）患者を対象にアセトアミノフェンが使用され、無作為化比較試験か薬物動態試験等に該当する臨床試験あるいは臨床調査に関して報告された文献は、下記の5件のみであった。その他58件の内の4件は、Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等に該当すると思われるため、後段の（2）欄の1）2）3）5）に記載した。その他、本要望書に選定しなかった54件の内訳は、本要望の主旨に該当しない内容のもの2、対象患者がRAに限定できないもの11、一部にアセトアミノフェンの記載が含まれる総説13、小児に関するもの5、主題が他疾患に関するもの6、アセトアミノフェンを疼痛発生時のレスキューあるいはエスケープ用鎮痛薬として記載しているもの4、内容が確認出来なかったもの4、試験中の併用薬として記載されているもの3、海外での使用実態に関するもの1、配合剤に関するもの5件であった。

##### [国内文献]

JMEDPlus（1981-）（検索実施日：2017年4月25日）

アセトアミノフェンと関節リウマチ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52件が得られた。

しかしながら、これら52件の内容を精査したところ、アセトアミノフェンに関する無作為化比較試験、薬物動態試験等に該当する文献は存在しなかった。なお、本検索で得られた52件の内、「教科書等への標準的治療としての記載状況」に該当すると思われるものは、後段の（3）欄に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(12): 1077-1082<sup>10)</sup>

試験概要

〔方法〕無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験

〔投与期間〕各2週間

〔例数〕RA患者20例（男9例、女11例、年齢35~73歳（平均52.4歳））

〔用量〕ナプロキセン500、1000または1500mg/日の各単独投与、ナプロキセン500mg+パラセタモール（以下、アセトアミノフェン）4g/日またはナプロキセン1000mg+アセトアミノフェン4g/日の併用投与

〔評価項目〕有効性は安静時および運動時疼痛、関節指数、朝のこわばり持続時間、機能評価質問表（ADL：日常生活動作）および総合効果で評価した。

〔結果〕ナプロキセン単独投与時、血漿中ナプロキセン値と投与量間には有意の関連が認められ、各評価項目においてナプロキセンによる用量依存的な有意な改善がみられた。ナプロキセン500mg+アセトアミノフェン併用時にはナプロキセン単独時に比し、総合効果、関節指数および疼痛に対する効果が有意に増加した。ナプロキセン1000mgにアセトアミノフェンを併用した際も、ADLを除く各評価項目で有意の効果上昇が認められた。アセトアミノフェン併用によるナプロキセンの有害事象（主として胃腸障害）増悪は認められなかった。ナプロキセン500mg+アセトアミノフェン群の有害事象発生率はナプロキセン1000mg群に比し有意に低値であった。RAにおけるナプロキセンおよびアセトアミノフェン併用の相加効果が示された。

2) Seideman P, Melander A. Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27(2): 117-122<sup>11)</sup>

17人の活動性RA患者を対象に高用量インドメタシン（150mg/日）群と低用量インドメタシン（50mg/日）とパラセタモール（以下、アセトアミノフェン）（4g/日）併用群の2週間処置における治療効果ならびに有害事象について二重盲検ダブルダミークロスオーバー試験にて比較検討した。握力、Ritchieインデックス、関節径、関節疼痛、患者および医師による総合評価について評価し、一般臨床検査値を取得した。さらに、安定期のインドメタシンおよびアセトアミノフェンの時間・濃度プロファイルを評価した。すべてのRA患者で血漿薬物レベルが測定可能な適切な服薬状態であり、レスポnderとノンレスポnder（各処置群5例）が同じ薬物暴露レベルにあった。すなわち、治療効果の違いは薬物動態の違いによる二次的なものではない。インドメタシン50mgとアセトアミノフェン4g併用投与群では処置中の副作用が少なくかつ軽度であったが、治療効果はインドメタシン150mg投与群と違わなかった。したがって、50mgを超える1日用量のインドメタシンの治療上の主な有益性は高い鎮痛効果であ

るが、そのような高用量のインドメタシン投与は副作用に繋がるため、50mg インドメタシンと 4g アセトアミノフェンの併用療法を採用する方がより適切である。その場合においても、副作用の増強もなく同様の鎮痛効果が得られている。

3) Fries JF, et al. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003; 30(10): 2226-2233. <sup>12)</sup>

米国およびカナダの ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) から 12 グループのデータを使用し、RA および OA 患者を対象に低～中用量の NSAIDs による消化管障害発現リスクについて調査した Fries らの報告において、調査した関節リウマチ (RA) 患者 5692 人 (26142 人・年) (平均年齢  $57 \pm 0.2$  歳、女性患者割合 75%、平均罹病期間  $16 \pm 0.2$  年) のうち、2701 人 (5192 人・年) がフォローアップ期間 (平均  $4.7 \pm 0.1$  (SE) 年) 中にアセトアミノフェンを使用したことがあり、さらに 7% の患者はアセトアミノフェンを鎮痛薬として単独使用したことがあると記載されている。

4) Wolfe F, et al. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43(2): 378-385 <sup>13)</sup>

リウマチ疾患におけるアセトアミノフェンの有効性に関する論争やより安全性の高い NSAIDs の上市状況を踏まえて、米国で 1998 年に長期転帰試験 (1974 年から始まった databank studies) に参加しているリウマチ性疾患患者に質問票を郵送し、アセトアミノフェンと NSAID に対する志向について調査した Wolfe らの報告において、RA 患者 (平均年齢  $58.56 \pm 14.0$  (SD)、男性患者割合 0.23%、平均罹病期間  $8.01 \pm 9.6$  年) 825 人中の 492 人 (59.6%) がアセトアミノフェンを使用しており、その内の 38.5% が軽度有効、31.8% が中程度有効、5.9% が非常に有効と認め、23.9% が有効ではないと回答した。他の NSAIDs と比較したアセトアミノフェンの有効性評価では、23.0% が同等、より有効または非常に有効が 12.4%、いくらかまたは非常に弱いのが 64.7% であった。他の NSAIDs と比較した総合 (有効性と副作用) 満足度では、21.5% が同等、より満足または非常に満足が 10.9%、いくらかまたは非常に不満足が 67.6% の回答結果であった。

結論として、安全性と費用が問題でないのであれば、患者の志向回答から NSAIDs よりアセトアミノフェンを推奨する理由を考えるのは難しいが、安全性と費用が問題であれば、35% の RA 患者が NSAIDs と同等かより有効であると回答していることから、最初にアセトアミノフェンの使用を推奨することも正しいのかもしれないと記載されている。

5) Bradley H, et al. Metabolism of low-dose paracetamol in patients with rheumatoid arthritis. *Xenobiotica* 1991; 21: 689-693<sup>14)</sup>

低用量アセトアミノフェン（500mg）を RA 患者および年齢適合健常人ならびに病院対照患者（関節疾患および薬物投与がない患者）に投与した。この用量では、RA 患者においてアセトアミノフェン硫酸塩の排泄量が有意に低下した（対照群：平均 11.3±5.1%、10.6±5.9%、RA 群：平均 3.02±3.7%）。このアセトアミノフェン硫酸塩/アセトアミノフェングルクロニドの平均排泄比は対照群で 5.6±12.1、5.3±10.7 であったが、RA 群では 2.1±2.7 であった。RA 患者では非毒性抱合体としてアセトアミノフェンを排泄する能力が比較的弱いようであり、特に慢性投与においてはアセトアミノフェン毒性への感受性が高くなるかもしれない、との記載がある。

<日本における臨床試験等>

日本において RA 患者を対象にアセトアミノフェンを被験薬とした臨床試験は見当たらなかった。

※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) Wienecke T, et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004; 1: CD003789<sup>15)</sup>

RA 患者に対して、一般的にはパラセタモール（以下、アセトアミノフェン）のようなシンプルな鎮痛薬よりも NSAIDs の方が好まれているが、効果と副作用のトレードオフ関係において本当に NSAIDs の方がアセトアミノフェンよりも好ましいかどうかは明らかではない。そこで、RA 患者におけるアセトアミノフェンと NSAIDs の効果および副作用を比較した。[方法]2002 年 9 月まで登録された MEDLINE および EMBASE から、アセトアミノフェンと NSAID を比較したランダム化二重盲検試験を検索した。1968~1982 年に発表された 4 件のクロスオーバー試験（RA 患者 121 例、4 種の NSAIDs を含む）を特定した。最も大規模の試験では 54 例中 20 例（37%）がイブプロフェン、7 例（13%）でアセトアミノフェン（2~6g/day）が使用されていた。また、別の試験では関節圧痛、握力、関節周径への評価をもとに、35 例中 17 例にジクロフェナクが、5 例にアセトアミノフェンが使用されていた。[結論]試験が脆弱であったため、確固たる結論を導くことはできないが、効果と副作用のトレードオフ関係に鑑みて、RA に対して NSAIDs とアセトアミノフェンのどちらかが好ましいということとはわからなかった。

2) McCormack PL, et al. Celecoxib: A review of its use for symptomatic relief in the

treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* 2011; 71(18): 2457-2489 <sup>16)</sup>

EUでの適用疾患（OA、RA、強直性脊椎炎）を対象に Celecoxib（シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 選択的阻害薬）の臨床有効性と忍容性について MEDLINE と EMBASE を中心に 1996~2011 年の文献を対象にレビューした報告。[結果] ランダム化コントロール研究において、パラセタモール（以下、アセトアミノフェン）は、Celecoxib と同等か若干弱い臨床効果を示した。また、メタ・アナリシスおよび大規模安全性研究においてアセトアミノフェンによる上部消化管潰瘍の併発頻度は Celecoxib と同程度であり、非選択的 NSAIDs より低かったとの記載がある。

3) Hazlewood G, et al. Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2012; 39(Suppl.90): 11-16 <sup>17)</sup>

炎症性関節炎患者（RA、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および脊椎関節炎）の疼痛に対するパラセタモール（以下、アセトアミノフェン）の有効性と安全性を検討した。Cochrane Library（2010年）、MEDLINE（1950年~）、EMBASE（1980年~）、2008/2009年米国リウマチ学会・欧州リウマチ学会抄録を用いてシステマティック文献レビューを行ない、最終的に、Population/対象患者（18歳以上の炎症性関節炎患者）、Intervention/介入（アセトアミノフェン）、Comparator/比較対照（プラセボまたは他の鎮痛薬/NSAIDs）および Outcome/成果評価（疼痛評価）について基準を満たした臨床試験 12 件、観察研究 1 件を検討対象とした（全例、RA 患者を評価）。[結果] 評価期間が短い（1~2wk が中心）ことやアセトアミノフェンの投与量が不定形（0.65~7.5g/day）であることから結論にバイアスが入るリスクが大きく、エビデンスとしては弱いだが、全体として、アセトアミノフェンはプラセボに対して弱い優位性を示した。また、アセトアミノフェンと NSAID と併用により軽度ではあるが相加的な有用性が見られた。

4) Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology* 2012; 51: 1416-1425 <sup>2)</sup>

2010年の「3e イニシアチブ（<http://www.3erheumatology.com/en/about3e.aspx>）」には英国、ドイツ、カナダ、オーストラリアなどを含む 17 か国（オーストラリア/ニュージーランド、オーストリア、ベルギー/ルクセンブルグ、ブラジル、カナダ、コロンビア、デンマーク、ドイツ、アイルランド、イタリア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、英国、ベネズエラ）のリウマチ専門医 453 名が参加し、MEDLINE、EMBASE、Cochrane CENTRAL 及び 2008-09 EULAR)/ACR の文献システマティックレビューの結果と専門医の意見

に基づいて、多国間エビデンスに基づいた薬物療法による RA を含む IA の疼痛管理のための 11 の推奨事項をまとめており、パラセタモール（以下、アセトアミノフェン）について、推奨事項に以下の通り記載されている。

＜推奨事項 2＞ RA を含む IA 患者の持続性疼痛の治療にはアセトアミノフェンを推奨する [RA\*エビデンスレベル 2b<sup>a</sup>、RA\*推奨グレード C]。

＜推奨事項 10＞ 消化管/胃腸 (GI) 疾患が共存する IA 患者にはアセトアミノフェン投与を最初に検討する [エビデンスレベル 5、推奨グレード D]。非選択的 NSAIDs+PPI (プロトンポンプ阻害薬)、または COX-2 選択的阻害薬 ± PPI は慎重投与とすべきことがある [RA エビデンスレベル 3、RA 推奨グレード C]。肝疾患を有する患者には NSAIDs 及びその他の鎮痛剤の標準的な使用上の注意を適用する [エビデンスレベル 5、推奨グレード D]。

＜推奨事項 11＞ 高血圧、心血管系または腎疾患が既存する IA 患者には、アセトアミノフェンを最初に使用する [高血圧および心血管系疾患が既存する RA エビデンスレベル 2a、推奨グレード C、腎疾患が既存する IA エビデンスレベル 5、推奨グレード D]。COX-2 選択的阻害薬を含む NSAIDs は慎重に投与する。

また、「2010 3e イニシアチブ」参加リウマチ専門医への質問で、各推奨事項が「自分自身の治療と一致している」と回答した割合は、推奨事項 2 が 85.0%、推奨事項 10 が 91.7%、推奨事項 11 が 86.4%であり、RA を含む IA の疼痛管理のためにアセトアミノフェンが臨床現場で使用されていることが示されている。

\*エビデンスレベルと推奨グレード：Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>)

2a: Systematic Review (SR) (with homogeneity) of cohort studies

2b<sup>a</sup>: Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)

3a: SR (with homogeneity) of case-control studies

3b: Individual Case-Control Study

5: Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

A: consistent level 1 studies

C: level 4 studies *or* extrapolations from level 2 or 3 studies

D: level 5 evidence *or* troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

5) Tandon V, Khajuria V, et al. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Indian Journal of Medical Sciences 2006; 60(8): 334-344 <sup>18)</sup>

2006 年の Indian Journal of Medical Sciences に Govt Medical College (India) の Tandon らが、開業医向けに、妊娠中の女性 RA 患者の疼痛マネジメントガイドラインとして以下のような提案している。妊娠中は多くの RA 患者において寛解が見られるが、1/4 の患者では疾患の活動性が継続あるいは悪化し、疾患活

動性が改善した患者のほとんどが産後に再発する。大半の RA 患者が寛解に向かうため、女性が妊娠しても直ぐに抗リウマチ治療を行なう必要はない。しかしながら、疾患活動性が継続する患者には治療が必要である。妊娠中の適切な疾患修飾薬はスルファサアジンとヒドロキシクロロキンである。アザチオプリンとシクロスポリンはリスクにベネフィットが勝る場合は使用可である。パラセタモール（アセトアミノフェン）と低用量プレドニゾンは母体および胎児に対してともに安全と考えられるため好まれている。メトトレキセートとレフルノミドは禁忌であり、妊娠を計画する前に予防的に使用を中止しなければならない。生物学的製剤は一般的に妊娠が判った時点で中止すべきである。

### (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) Atlas of Rheumatology (Third Edition) edited by Gene G. Hunder. (2002) <sup>19)</sup>

図 1-113. 「RA の薬物療法 (pharmacotherapeutic treatment for rheumatoid arthritis)」の中に、アセトアミノフェンのような鎮痛薬は、抗炎症作用は無いが、NSAIDs に忍容性の無い RA 患者に対して必要であろうと記載されている (p32)。

2) Rheumatoid Arthritis New Frontiers pathogenesis and treatment, edited by GS Firestein et al. (2000) <sup>20)</sup>

22 章「NSAIDs and Analgesics (NSAIDs と鎮痛薬)」において、試験は少ないが実臨床において、リウマチ性疾患患者に対してアセトアミノフェンを NSAIDs と併用投与することで NSAIDs の投与量を減少させることが出来る。これにより、全体の鎮痛効果を減少させることなく、NSAIDs の上部消化管障害発生リスクを低減させることが出来るとの記載がある (p308)。

3) Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003) <sup>21)</sup>

第 5 章 Rheumatoid Arthritis において、高齢の RA 患者および消化管潰瘍の履歴を有する RA 患者には、NSAID からアセトアミノフェンとコルチコステロイドの併用療法に変更出来るとの記載がある (p113)。

<日本における教科書等>

1) リウマチ病学テキスト (編集: 日本リウマチ学会 生涯教育委員会、日本リウマチ財団 教育研修委員会 2016 年発行) <sup>3)</sup>

リウマチ病学テキストの「脊椎の痛みへのアプローチ」の項では、高齢者などのリスクの高い RA 患者には抗炎症効果はないが、アセトアミノフェンを処方すると記載されている。(p66)

2) Evidence based medicine を活かす膠原病・リウマチ診療（編集：東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 第3版 2013年発刊）<sup>22)</sup>  
 薬物治療；鎮痛薬（NSAIDs, アセトアミノフェン, 弱オピオイド）の項では米国老年医学会の疼痛治療に関するガイドラインでは第一選択薬にアセトアミノフェンを挙げ、NSAIDsの使用は限定すべきとしている。その他の炎症性関節症や変形性関節症における疼痛管理に関するリコメンデーションにおいてもアセトアミノフェンが第一選択として記載され、アセトアミノフェンの鎮痛効果はNSAIDsに劣るが比較的安全に使用できると記載されている。また、鎮痛効果が期待できる用量が使用できるようになり、NSAIDsよりも比較的安全で、非常に安価でもあるため、今後処方機会が増えることも予想されている（なお、関節リウマチは適応症に含まれない）と記載されている。（p75-79）

以下、教科書ではないが、医学雑誌に掲載されていた診療ガイドライン的な記載を示す。

3) 川人豊. プライマリケア医もできる！関節リウマチ診療 関節リウマチ治療各論—エビデンスも踏まえて NSAIDs(鎮痛薬)は有効? 内科 2016; 117(5): 1139-1142 <sup>23)</sup>

侵害受容性疼痛の第一選択薬はNSAIDsである。NSAIDsはRAの治療戦略の中では補助的な薬剤の位置づけで、この薬剤のみではRAの根本的な治療にはならない。RAの疼痛制御は患者の精神面にも影響し、ADL（日常生活動作）を高めるため、NSAIDsの使用はRA治療の日常臨床ではなくてはならないものである。NSAIDsのもっとも注意すべき副作用に上部消化管障害があるが、近年COX-2選択的阻害薬の使用とプロトンポンプ阻害薬の併用治療が普及しつつある。NSAIDs効果不十分例や胃粘膜障害、腎機能低下がある場合、副作用の少ないアセトアミノフェンを使用する。アセトアミノフェンはCox抑制作用が弱く抗炎症作用を有さないが、脳の視床および大脳皮質に作用して痛みの感覚の閾値を上げることにより鎮痛作用を示す。アセトアミノフェンは増量することで効果は期待できるが、肝機能障害の発現のリスクが高まるうえ、その効果がマイルドなため、NSAIDsや非オピオイド鎮痛薬をうまく併用し、NSAIDsの使用量を減量して慢性疼痛にも効果的な治療を行うことが今後の疼痛治療に求められると記載されている。

4) 村岡成、川合眞一. 慢性疼痛の制御 アセトアミノフェンの適応と限界. 炎症と免疫 2016; 24(2): 123-128 <sup>24)</sup>

アセトアミノフェンは慢性疼痛に対して広く使用されている薬剤である。その有効性と安全性に対して否定的な報告もある。しかし一般的には、安全性は高い薬剤と評価されている。さらに鎮痛作用自体は決して強いものではないがOAで一定の有効性が認められ、さらに、RA、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、脊椎

関節炎を含む関節炎患者における治療推奨においても第一選択薬となっている。副作用に関しては、肝障害に代表される副作用の発現が知られている。2014年に米国FDA（米国食品医薬品局）は肝障害回避のため、配合薬使用による過量投与に対して警告しており、定期的な痛みの評価をおこない必要最小限の使用にとどめることが必要であると記載されている。

5) 川合眞一. 関節リウマチ これからの実地医家の治療薬の使いかたと注意点 ステロイドと鎮痛薬. *Med Pract* 2013; 30(4): 677-681 <sup>25)</sup>

RA 治療におけるステロイドと鎮痛薬の使い方と注意点について。ステロイドの抗炎症効果は強力であり、関節破壊に対しても有効である。副作用を考慮するとステロイドはRAの補助治療薬と位置づけされる。鎮痛薬にはアセトアミノフェン、NSAIDs 内服剤（選択的COX-2阻害薬を含む）、NSAIDs 外用剤、オピオイド、神経障害性疼痛緩和薬があると記載されている。

6) 稲毛康司. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に関する正しい知識《エキスパートに学ぶNSAIDsの正しい使い方》4)小児におけるNSAIDsの使用法と注意点. *モダンフィジシャン* 2012; 32(11): 1360-1364 <sup>26)</sup>

アセトアミノフェンを解熱目的に使用する場合に、経口投与、直腸投与ともに、1回10~15mg/kg、投与間隔4~6時間以上（空腹時回避）である。アセトアミノフェンを鎮痛目的に使用する場合は、解熱薬としての投与量とは異なる。経口投与で通常量（解熱目的）の1.5倍ほど多く処方するとよい。アセトアミノフェンとイブプロフェンとの鎮痛効果発現の違いがある。アセトアミノフェンの鎮痛効果は速やかに現れる。イブプロフェンは、服用2時間後の鎮痛効果と不快感からの離脱に優れているとの記載がある。

7) 三木健司. 日常診療での痛みへの対応 第3回 筋骨格系疾患による運動器慢性疼痛に対する治療—腰痛、OA など. *レジデントノート* 2011; 13(12). 2291-2294 <sup>27)</sup>

日本では痛みがあれば「痛み止め」としてNSAIDsの投与一辺倒であった。しかし、欧米ではOAなど運動器慢性疼痛に対しては、治療ガイドラインによりアセトアミノフェンやオピオイドなどの薬剤が広く使用されている。国際疼痛学会では、侵害受容性疼痛は、外傷や炎症、関節症、骨折などNSAIDsの効果のある症例であり、神経障害性疼痛は、絞扼性神経障害や神経損傷などが挙げられている。RAのような持続的な炎症所見を示す疾患の場合は抗リウマチ薬が使用される。その後の痛みが強く、継続しての薬物投与が必要なときはオピオイド治療を検討する必要がある。アセトアミノフェンとオピオイドの併用療法はそれぞれ単独よりも鎮痛効果が高く、また鎮痛効果が持続することが知られており、オピオイドの投与量を減少させることができるので、アセトアミノフェンの運動器慢性疼痛に対する治療は、欧米では広く使用されているとの記

載がある。

8) 松井和生. 薬のさじ加減 ステロイド・NSAIDs の止め方・変え方・減らし方. レジデントノート 2011; 12(13): 2227-2233 <sup>28)</sup>

ステロイド・NSAIDs は、RA などのリウマチ性疾患の消炎・鎮痛のため使用されるが、全てのステロイド・NSAIDs には副作用があるため、臨床的に必要である場合にのみ処方する。ステロイド・NSAIDs は作用機序や薬物相互作用の解明が進み、安全かつ有効に使用するためのエビデンスが蓄積されつつあり、アセトアミノフェン、アスピリン、ナイキサン、ハイドロコルチゾン、プレドニゾンなどの基本的な薬剤で診療できることが多いとの記載がある。

9) 内田智美. DI 室 Q&A 抗リウマチ薬の妊娠・出産時の影響について知りたい—抗リウマチ薬の催奇形性ほか. 治療学 2010; 44(10): 1171-1175 <sup>29)</sup>

妊娠・授乳中に使用できる薬剤には制限があり、関節破壊を進行させないためにも、妊娠・出産の計画と病態にあった治療計画を立てることは非常に重要である。抗リウマチ薬 (DMARDs) や免疫抑制薬は妊娠中や授乳中に禁忌となるものが多く、できれば中止後半年あけてからの妊娠が望ましい。NSAIDs には妊娠 32 週まで使用が可能なものもあり、妊娠中・授乳中に使用する NSAIDs ではアセトアミノフェンが最も安全と考えられるとの記載がある。

10) 山口晃. 安全な歯科医療のために知っておきたい薬の相互作用 第 16 回 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)とメトトレキサート(抗リウマチ薬)の相互作用. 日本歯科評論 2006; No.765. p125-130 <sup>30)</sup>

RA の治療薬として最近ではメトトレキサートなどの抗リウマチ薬による治療が主流となっており、このような薬剤を服用している患者さんに痛み止めとして NSAIDs を処方すると、骨髄抑制や腎不全などの副作用で最悪の事態にという可能性がなきにしもあらずである。鎮痛薬が必要な場合は、COX-1 を阻害しないアセトアミノフェンや塩基性抗炎症薬を選択するのがよいと思われるとの記載がある。

11) 阿部香織. 妊娠・授乳を希望する RA 患者に対する治療 NSAID の使い方 リウマチクリニック Q&A 集成 p52 (編集:リウマチ実地医会 2015 年発行) <sup>31)</sup>

妊娠中に使用する NSAID ではアセトアミノフェンが最も安全と考えられており、第一選択薬と言えると記載されている。また、授乳中に関しても日本の添付文書では殆どの NSAID が、授乳を避けるか投薬を中止させることになっています。米國小児科学会の評価ではアセトアミノフェン、イブプロフェン、ジクロフェナク、メフェナム酸は compatible の評価ですが日本では使いにくく、やはりアセトアミノフェンが第一選択薬であり、ステロイド薬でコントロール

することと記載されている。

1 2) 阿部香織. 関節リウマチの日常診療上の留意点 妊娠希望時・妊娠中の治療選択 リウマチ科 2015; 54. p526-531 <sup>32)</sup>

鎮痛薬としてアセトアミノフェンは、妊娠中、授乳中の第一選択薬だが、妊娠末期使用では胎児動脈管収縮の報告があり、妊娠末期の使用は中止を要する。NSAIDs に比べ安全性は高いと考えるが、常用量での鎮痛効果は弱いと記載されている。

1 3) 後藤美香子、村島温子. Q&A 読者の疑問にお答えします Keynote R・A 2016; 4(2). p36-38 <sup>33)</sup>

妊娠希望患者に対する抗リウマチ剤の使い方を教えて下さいとの質問に対して、妊娠中に関節痛が出た場合、単または小関節の症状であればステロイドの関節内注射、アセトアミノフェン、NSAIDs、5mg/日程度のプレドニゾン投与で対応することも可能です。NSAIDs は妊娠後期で使用すると胎児の動脈管早期閉鎖をきたす可能性があるため使用しないように気を付けますと記載されている。

1 4) 阿部香織. NSAID を使いこなすために 妊婦に対する NSAID の使用法 リウマチ科 2016; 55. p18-21 <sup>34)</sup>

妊娠全期を通して最も安全に使用できる鎮痛薬はステロイドを除けば、アセトアミノフェンである。しかし安全量でのアセトアミノフェン（1～4g/日）では十分な鎮痛効果が得られないことも多く、NSAIDs を使用する必要が出てくると記載されている。

1 5) 東直人、佐野統. NSAID を使いこなすために 関節リウマチにおける NSAID の適応と使用法 リウマチ科 2016; 55. p27-32 <sup>35)</sup>

アニリン系 NSAID のアセトアミノフェンは COX 阻害作用が弱く、PG 産生への影響が少ないため消化管障害、腎障害などの副作用が少ない。小児、妊産婦でも使用可能であると記載されている。

1 6) 山本竜大、川合眞一. リウマチ性疾患の痛みを優しく教えます 生物学的製剤時代の痛みのコントロール. 分子リウマチ治療 2012; 5(1): 1-4 <sup>36)</sup>

RA治療において生物学的製剤が導入されて治療は大きく変貌したが、依然として痛みを訴える患者は少なくない。関節痛患者では、疼痛度の障害のみならず全般的なquality of life (QOL) の障害をきたすことが報告されている。疼痛治療は、非ステロイド性抗炎症薬ステロイド、アセトアミノフェンに加えて、アセトアミノフェンとトラマドールの合剤も使用されるようになった。リウマチ専門医は、こうしたツールをうまく利用して、患者のQOL向上をめざすべきで

あると記載されている。

17) 益田律子. 疼痛治療の最近の進歩と骨・関節疾患 9. 関節リウマチにおける疼痛の治療. **THE BONE** 2013;27(1): 71-77 <sup>37)</sup>

RA における痛みの治療について、痛みの評価法、非薬物療法、鎮痛薬物療法に関する新規推奨指針を紹介した。近年の、抗リウマチ薬による治療の新展開によって関節破壊への重症化は抑制しつつあるが、痛みは当事者にとって大きな問題である。また、身体症状だけでなく、QOLに係る生活機能全般の評価と支援を実践することにより質の高い痛みの治療ができると記載されている。2012年先進17カ国による鎮痛薬物療法の推奨指針でRAの持続痛治療にはアセトアミノフェンが推奨されること、高血圧、心血管リスクを合併しているRA患者に対してアセトアミノフェンが第一選択薬であることが記載されている。

#### (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) **Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2<sup>nd</sup> Edition), American Pain Society 2002; p43-77** <sup>1)</sup>

米国疼痛学会の変形性関節症、関節リウマチおよび若年性特発性関節炎の疼痛マネジメントガイドライン<sup>1)</sup>。第IV章「OAおよびRAの疼痛マネジメント」の中で、図9. 「RA疼痛のマネジメントのためのアルゴリズム」が掲示されており、DMARDs (疾患修飾性抗リウマチ薬) で治療しても疼痛と炎症が継続するRA患者に対して、それが mild pain (軽度な痛み) であればアセトアミノフェン 4g/24hr を投与し、Moderate to Severe Pain/Inflammation (中等度から重度の疼痛/炎症) であれば Cox-2 選択的 NSAIDs を投与すると記載されている。

2) **NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: February 2009, Last updated: December 2015)** <sup>38)</sup>

英国の NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) による成人関節リウマチに対する臨床ガイドライン。Recommendations の 1.4

「Pharmacological Management (薬理的マネジメント)」1.4.4 「symptom control (症状のコントロール)」の中の 1.4.4.1 に、痛みのコントロールが不十分な RA 患者に対して、NSAIDs もしくは COX2 阻害薬の長期使用を減らすべく、鎮痛薬 (例えばパラセタモール (アセトアミノフェン)、コデインなど) を投与すると記載されている (p9)。

3) **Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009; 57(8): 1331-1346** <sup>39)</sup>

米国老年病学会委員会による老年者の持続性疼痛の薬理的マネジメントに関

するガイドライン。Pharmacotherapy（薬物療法）の Nonopioid Analgesics（非オピオイド性鎮痛薬）の項の Table 3. Recommended Drugs for Persistent Pain in Older Adults（老年者の持続性疼痛に推奨される薬剤）において、推奨用量は4時間毎に325-500mg または6時間毎に500-1000mgを投与し、通常最大用量は4g/日（ただし、肝障害あるいはアルコール乱用の履歴がある患者の最大用量は50-70%に減量する）とされている（p1335）。また、「アセトアミノフェンはOAや腰痛の疼痛マネジメントに有効な薬剤であり、アセトアミノフェンの長期に亘る過剰量摂取による腎毒性の報告はあるものの、重篤な消化管出血や腎障害や心血管系毒性との関連性はない。よって、アセトアミノフェンは、そのNSAIDsに優る安全性により、疼痛治療における1stライン治療として推奨される。臨床医は強力な疼痛治療に移行する前にそれまでのアセトアミノフェン投与量が十分であったかどうか確認すべきである。アセトアミノフェンを1gまで増量すると時に強力な疼痛治療が不要となるまでの有効性がみられることがある。臨床医は患者に対してアセトアミノフェンの最大安全用量が4g/24hrであることをもっと教育すべきである。ただし、アセトアミノフェンは、RAのような慢性の炎症性疼痛に対してはNSAIDsに比較すると弱い。」と記載されている（p1334-1337）。

最後に Guideline Recommendations（推奨ガイドライン）の nonopioids（非オピオイド）の項に、「持続性疼痛、特に\*筋骨格系の疼痛、に対する初期および継続治療としては、その検証された有効性および良好な安全性プロファイルにより、アセトアミノフェンを考慮すべきである（良質な証拠があり強く推奨する）。ただし、肝不全患者には絶対禁忌、肝臓の不調や慢性的なアルコールの乱用や依存がある患者には禁忌あるいは要注意、また、他のアセトアミノフェン配合薬の併用に留意して最大用量の4g/24hrを超えないように注意すること」と記載されている（p1341）。なお、\*本論文において筋骨格系の疼痛とは脊椎変性や関節炎のような疾患であると定義されている。

4) Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009 )  
40)

オーストラリアの国立保健医療研究委員会（The National Health and Medical Research Council (NHMRC)）が承認し、家庭医学会（The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)）が出版した成人（16才以上）の早期関節リウマチ（発症から2年未満）の診療ガイドライン。その中に、推奨事項12として「家庭医は早期関節リウマチの疼痛緩和のためにはシンプルな鎮痛薬（アセトアミノフェンなど）の投与を検討すること（推奨グレードB）」との記載がある（Fill guideline P12 アルゴリズム参照。推奨事項12の推奨グレードは、「Good evidence – body of evidence can be trusted to guide practice in most situations（エビデンスは良好—ほとんどの状況での治療の指針として信頼できる）」）。また、RA

の慢性疼痛にはアセトアミノフェンを最大用量 4g/日で分割して定期投与すること、妊婦や合併症（消化性潰瘍、心血管系や腎臓などに著しい疾患が併存する患者にはアセトアミノフェンを優先的に使用することも推奨されている。

#### 5) Rheumatoid Arthritis Diagnosis, Management and Monitoring

(developed by the Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association, and adopted by the Medical Services Commission, 2012) <sup>41)</sup>

カナダ ブリティッシュコロンビア州政府の RA の診断、マネジメント及びモニタリングに関するガイドライン

(<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/rheumatoid-arthritis>)

カナダ ブリティッシュコロンビア州政府の諮問委員会である Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC) が科学的エビデンスに作成したガイドラインで、成人（16 歳以上）RA 患者の診断及び治療のための最新の推奨事項がまとめられている。早期 RA 患者（発症から 3 ヶ月以内）のマネジメントの項に、専門医受診前にまず最初に行うべき治療として、疼痛管理のために NSAIDs 及びアセトアミノフェン投与を開始するとの記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

以下、制定されたガイドラインではないが、日本リウマチ学会において、関節リウマチにおける疼痛管理についてのガイドライン的な内容が教育研修講演において発表されている。

#### 1) 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術総会（2017）教育研修講演 1 関節リウマチにおける包括的な痛みのケア 門野夕峰（埼玉医科大学整形外科）<sup>42)</sup>

患者の主訴は「痛み」であることが多く、痛みがある故に ADL が障害され、QOL の低下を招いている。痛みのケアをすることは、治療のスタートであるだけでなく、治療が成功するためのカギである。関節の炎症や変形による侵害受容性疼痛、神経圧迫などによる神経障害性疼痛など器質的原因を明らかにして、NSAIDs、アセトアミノフェン、プレガバリンなど適切な薬物治療をすることが求められると記載されている。

（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) 第 33 回 IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) 調査結果-カロナール錠 300mg/200mg- 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター-IORRA 委員会（2017 年 5 月）<sup>43)</sup>

2016年4月から2016年9月までの6か月間における調査対象RA患者5720人（女性割合90.1%、年齢61.7歳±13.3（標準偏差）、罹病期間16年±10.4、体重53.2kg±9.9、DAS28 2.6±1、疼痛関節数0.8±2.2）中カロナール（アセトアミノフェン）200mg錠または300mg錠を使用したRA患者人数は101名、トラムセット（アセトアミノフェンとトラマドールの合剤）使用人数は120人であった。カロナールの服用量は200mg~2400mg/日、服用日数は1~31日/月であった。また、同種同効薬（ロキソニン、セレコックス、ボルタレンSRカプセル、トラムセット、カロナール、ハイペン、その他）使用人数は約2480人であり、同種薬内での割合において、カロナールは4.1%、トラムセット（アセトアミノフェンとトラマドールの合剤）は4.8%であった。トラムセット（アセトアミノフェン配合剤）を含むアセトアミノフェン使用率は疼痛治療が必要なRA患者の8.9%であった。

（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＞

国内外の関節リウマチ（RA）における疼痛緩和治療において、NSAIDsに相当する鎮痛効果あるいはNSAIDsとの併用による相加的効果が示されており、2011年1月より国内のアセトアミノフェン1日投与量が欧米等6か国と同様の最大4gまで承認された現状を踏まえて、RA患者の関節炎に伴う疼痛に対する鎮痛を効能・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＞

国内外において関節リウマチ（RA）における疼痛緩和治療はNSAIDsが主流であるが、消化管障害等の副作用によりNSAIDsが使えないあるいはNSAIDsの長期使用における安全性に懸念がある場合や妊娠中の疼痛マネジメントや老年者の疼痛マネジメントにおいて、アセトアミノフェンがRAの疼痛緩和治療の新たなオプションの一つとして効能・効果を取得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

1)

5. 備考

＜その他＞

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2nd Edition) American Pain Society 2002; p43-77
- 2) Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology* 2012; 51: 1416-1425
- 3) リウマチ病学テキスト改訂第2版（編集：日本リウマチ財団 教育研修委員会、日本リウマチ学会 生涯教育委員会 2016年発行）
- 4) 米国添付文書
- 5) 英国添付文書
- 6) 独国添付文書
- 7) 仏国添付文書
- 8) 加国添付文書
- 9) 豪州添付文書
- 10) Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(12): 1077-1082
- 11) Seideman P, Melander A. Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27(2): 117-122
- 12) Fries JF, et al. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(10): 2226-2233
- 13) Wolfe F. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia: *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43(2): 378-385
- 14) Bradley H, et al. Metabolism of low-dose paracetamol in patients with rheumatoid arthritis. *Xenobiotica* 1991; 21: 689-693
- 15) Wienecke T, et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004; 3: CD003789
- 16) McCormack PL, et al. Celecoxib: A review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* 2011; 71(18): 2457-2489
- 17) Hazlewood G, et al. Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012; 90(Suppl.): 11-16
- 18) Tandon V, Khajuria V, et al. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Indian Journal of Medical Sciences* 2006; 60(8): 334-344
- 19) Atlas of Rheumatology (Third Edition) edited by Gene G. Hunder. (2002)
- 20) Rheumatoid Arthritis New Frontiers pathogenesis and treatment, edited by GS Firestein et al. (2000)

- 21) Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003)
- 22) Evidence based medicine を活かす膠原病・リウマチ診療 (編集: 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 第3版 2013年発刊)
- 23) 川人豊. プライマリケア医もできる! 関節リウマチ診療 関節リウマチ治療各論—エビデンスも踏まえて NSAIDs(鎮痛薬)は有効? 内科 2016; 117(5): 1139-1142
- 24) 村岡成、川合眞一. 慢性疼痛の制御 アセトアミノフェンの適応と限界. 炎症と免疫 2016; 24(2): 123-128
- 25) 川合眞一. 関節リウマチ これからの実地医家の治療薬の使いかたと注意点 ステロイドと鎮痛薬. Med Pract 2013; 30(4): 677-681
- 26) 稲毛康司. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) に関する正しい知識《エキスパートに学ぶ NSAIDs の正しい使い方》4)小児における NSAIDs の使用法と注意点. モダンフィジシャン 2012; 32(11): 1360-1364
- 27) 三木健司. 日常診療での痛みへの対応 第3回 筋骨格系疾患による運動器慢性疼痛に対する治療—腰痛、OA など. レジデントノート 2011; 13(12). 2291-2294
- 28) 松井和生. 薬のさじ加減 ステロイド・NSAIDs の止め方・変え方・減らし方. レジデントノート 2011; 12(13): 2227-2233
- 29) 内田智美. DI室 Q&A 抗リウマチ薬の妊娠・出産時の影響について知りたい—抗リウマチ薬の催奇形性ほか. 治療学 2010; 44(10): 1171-1175
- 30) 山口晃. 安全な歯科医療のために知っておきたい薬の相互作用 第16回 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)とメトトレキサート(抗リウマチ薬)の相互作用. 日本歯科評論 2006; No.765. p125-130
- 31) 阿部香織. 妊娠・授乳を希望する RA 患者に対する治療 NSAID の使い方 リウマチクリニック Q&A 集成 p52(編集:リウマチ実地医会 2015年発行)
- 30) 阿部香織. 関節リウマチの日常診療上の留意点 妊娠希望時・妊娠中の治療選択 リウマチ科 2015; 54. p526-531
- 32) 阿部香織. 関節リウマチの日常診療上の留意点 妊娠希望時・妊娠中の治療選択 リウマチ科 2015; 54. p526-531(33) 後藤美香子、村島温子. Q&A 読者の疑問にお答えします Keynote R・A 2016; 4(2). p36-38
- 34) 阿部香織. NSAID を使いこなすために 妊婦に対する NSAID の使用法 リウマチ科 2016; 55. p18-21
- 35) 東直人、佐野統. NSAID を使いこなすために 関節リウマチにおける NSAID の適応と使用法 リウマチ科 2016; 55. p27-32
- 36) 山本竜大、川合眞一. リウマチ性疾患の痛みを優しく教えます 生物学的製剤時代の痛みのコントロール. 分子リウマチ治療 2012; 5(1): 1-4
- 37) 益田律子. 疼痛治療の最近の進歩と骨・関節疾患 9. 関節リウマチにお

ける疼痛の治療. THE BONE 2013;27(1): 71-77

38) NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: February 2009, Last updated: December 2015)

39) Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009; 57(8): 1331-1346

40) Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009 )

41) Rheumatoid Arthritis Diagnosis, Management and Monitoring

(developed by the Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association, and adopted by the Medical Services Commission, 2012)

42) 第61回日本リウマチ学会総会・学術総会(2017)教育研修講演1 関節リウマチにおける包括的な痛みのケア 門野夕峰

43) 第33回 IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) 調査結果(2017年5月) -カロナール錠 300mg/200mg-