

(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 ; 日本小児リウマチ学会 ) <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
	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」
	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	一般社団法人 日本リウマチ学会、 公益社団法人 日本小児科学会  (選定理由) 国内において日本小児リウマチ学会とともに小児リウマチ(若年性特発性関節炎)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  (3) 若年性特発性関節炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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。
	備 考	(特記事項等)
		<input checked="" 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 3000 人 <推定方法> 厚生労働省小児薬物療法検討会議報告書(資料 No.15-2)、ならびに若年性特発性関節炎患者数を capture-recapture 法を用いて調査した武井らの報告(武井修治、加藤忠明 子どもの病気に関する包括的データベースの構築とその利用に関する研究. 平成19年度総括・分担研究報告書. 2008: 129-133)において、約3000人と推定されている。	
国内の承認内容	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能又は効果】	

<p>(適応外薬のみ)</p>	<p>(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</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（致死的な疾患）</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) 若年性特発性関節炎（JIA）は、小児期に発症する全身性の慢性炎症性疾患であり、持続する炎症による関節の腫脹および疼痛を主症状とする。近年、抗TNF生物学的製剤等の使用が可能となったものの、未だ治療に抵抗性を示す症例や疼痛症状が併存する症例では著しいQOL（quality of life：生活の質）の低下をきたすことから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」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>する。)</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>国内では、2007年にアセトアミノフェン全製剤に対して、それまで適応が明示されていなかった「小児科領域における解熱・鎮痛」の適応が追加されたが、若年性特発性関節炎（JIA）を明示・特定したアセトアミノフェンの承認はない。</p> <p>一方、欧米では一般用医薬品としてはあるものの、本薬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小児に対し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) には、若年性特発性関節炎（JCA=JIA と読替え）の軽度な痛みに対してアセトアミノフェン 10-15mg/kg/4-6 時間を投与すると明示・記載されている<sup>1)</sup>。</p> <p>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>
<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>	<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>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1939 1383 2036"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>(代表例として)</td> </tr> </table>		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	販売名 (企業名)	(代表例として)
	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	販売名 (企業名)	(代表例として)					

容を記載する。)	2)		<p>TYLENOL EXTRA STRENGTH acetaminophen 500mg tablet (Johnson &amp; Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division) (その他、Panadol (GlaxoSmithKline plc.)、 JR STRENGTH TYLENOL - acetaminophen tablet, chewable (McNeil Consumer Healthcare Div. McNeil-PPC, Inc)、CHILDRENS TYLENOL- acetaminophen tablet, chewable (McNeil Consumer Healthcare Div. McNeil-PPC, Inc) 等)</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 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	
	英国 <sup>3)</sup>	販売名(企業名)	<p>(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)</p>
		効能・効果	<p>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、<u>リウマチ性疼痛</u>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。</p>
		用法・用量	<p>成人、及び<u>16歳以上の小児</u>：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。</p>

			<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
		備考	
	独国 4)	販売名(企業名)	<p>(代表例として)</p> <p>Paracetamol AbZ 500mg Tabletten (AbZ-Pharma GmbH)</p> <p>(その他、Ben-u-ron (bene-Arzneimittel GmbH)、Enelfa (Dolorgiet)、Fensum (Merckle Pharmaceutical)、Sinpro N (worwag pharma) 等)</p>
		効能・効果	軽度から中程度の疼痛、発熱
		用法・用量	<p>4歳以上の小児(17kg以上)、及び成人： &lt;17~25kg(4~8歳の小児)&gt; 1回1/2錠(250mg)、最大2錠(1000mg)/24時間。 &lt;26~32kg(8~11歳の小児)&gt; 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。 &lt;43kg以上(12歳の以上の小児、成人)&gt; 1回1~2錠(500~1000mg)/24時間、最大8錠(4000mg)/24時間。</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 5)	販売名(企業名)	<p>(代表例として)</p> <p>①PARACETAMOL BANNER 500 mg, capsule molle ②PARACETAMOL MYLAN 500mg, comprimé (MYLAN SAS)</p>

		<p>(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>①軽度～中等度の疼痛（頭痛、偏頭痛、緊張性頭痛、歯痛、腰痛、<u>リウマチ性疼痛</u>、筋肉痛、生理痛、喉の痛みなど）の緩和および／または発熱の治療。風邪およびインフルエンザ様症状時の発熱および疼痛の緩和。<u>重度ではない関節痛の緩和。</u></p> <p>②軽度から中等度の痛み、及び/又は発熱症状の軽減</p>
	用法・用量	<p>①<u>12～15歳の小児</u>：1回の服用量は1カプセル。必要に応じ、4～6時間の間隔をあけて追加で服用してもよいが、<u>24時間あたりの服用量が6カプセルを超えないようにすること。</u></p> <p>12歳未満の小児には投与しないこと。医師の指示がなければ3日間以上使用しないこと。</p> <p>成人および<u>16歳以上の小児</u>：1回の服用量は2カプセル。必要に応じ、4時間の間隔をあけて追加で服用してもよいが、<u>24時間あたりの服用量が8カプセルを超えないようにすること。</u></p> <p>②成人、及び<u>27kg以上の小児（8歳以上）</u>：  <u>&lt;成人及び50kg超の小児（15歳以上）&gt;</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）。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。  <u>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</u></p>

		<p>4 時間ごとに服用)。</p> <p>&lt;27~40kg の小児 (8~13 歳) &gt;  <u>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。</u></p> <p>&lt;41~50kg の小児 (12~15 歳) &gt;  <u>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。</u></p> <p>&lt;最大推奨用量&gt; 37kg 以下の小児は <u>paracetamol が合計 80mg/kg まで。成人及び 38kg 以上の小児は 3g/日まで。</u></p>
	備考	
加国 6)	販売名 (企業名)	<p>(代表例として)</p> <p>TYLENOL™ EXTRA STRENGTH  acetaminophen 500mg tablet  (Johnson &amp; Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division)  (その他、Children's TYLENOLR Chewables (MCNEIL CONSUMER HEALTHCARE DIVISION OF JOHNSON &amp; JOHNSON INC)、Junior Strength Children's TYLENOLR FASTMELTSR (MCNEIL CONSUMER HEALTHCARE DIVISION OF JOHNSON &amp; JOHNSON INC) 等)</p>
	効能・効果	<p>1. 風邪、頭痛、腰痛、<u>関節痛</u>、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><u>12 歳以上の小児を含む成人：</u>  <u>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。</u></p>
	備考	
豪州 7)	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</p>

		(GlaxoSmithKline plc.)、Panamax (sanofi aventis)、PANADOL CHILDREN 3+ YEARS paracetamol 120 mg chewable tablet blister pack (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Australia Pty Ltd)、CHILDREN'S PANADOL 7+ YEARS paracetamol 120 mg chewable tablet blister pack (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Australia Pty Ltd)、PANADOL CHILDREN 7+ YEARS SOLUBLE paracetamol 250mg strawberry flavour soluble tablet blister pack (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Australia Pty Ltd) 等)	
	効能・効果	頭痛、歯痛、生理痛、 <u>リウマチ性疼痛</u> 、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	<u>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。</u> <u>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。</u>	
	備考		
<p>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。)</p>	<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		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>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)</p>	
	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>

PubMed 検索式;

小児+アセトアミノフェン+リウマチ 50件(検索日 2017/6/27)

小児+リウマチ+ガイドライン(タイトル/アブストラクト) 379件(検索日 2017/6/2)

小児+リウマチ+ガイドライン 334件(検索日 2017/6/6)

データベース検索で得られた文献の中から、本要望内容(小児のリウマチ性疼痛の管理)に合致する文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

該当する無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る試験の報告はなかった。

<日本における臨床試験等\* >

該当する無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る試験の報告はなかった。

※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) Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. Paediatr Drugs. 2001; 3(11):

817-858.<sup>8)</sup>

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) に関して小児を対象としてパラセタモール (以下、アセトアミノフェン) と比較したこれまでの臨床成績 (特に、異なる病状における薬物動態、有効性および忍容性プロファイル) のレビュー。アセトアミノフェンは NSAID ではないが、小児において解熱・鎮痛薬として汎用されているため比較対照としている。

[要約] イブプロフェン、アセチルサリチル酸 (ASA) およびアセトアミノフェンは、小児の解熱のために最も頻繁に使用される薬剤である。過去 20 年以上、ASA の使用とライ症候群の間に相関があるとの理由から、イブプロフェンとアセトアミノフェンの方にほとんどの注目が向けられてきた。アセトアミノフェンは、優れた忍容性プロファイルと相応の解熱効果の観点で、年齢に合わせた製剤を適切に使用すれば、小児の発熱治療の第一選択薬として残るべきである。

以下、本文中のアセトアミノフェン関連項目での記載内容を示す。

3. Therapeutic Uses and Adverse Effects (治療と副作用) . 3.3 Juvenile Idiopathic Arthritis (若年性特発性関節炎: JIA). 3.3.1 Efficacy (効果) の項に、JIA 患者の急性治療にアセトアミノフェンの解熱および鎮痛作用が有用である、と記載されている (p845)。

2. Pharmacokinetic Properties (薬物動態学的特性) . 2.3 アセトアミノフェン (p827) ; 過去 10 年以上、小児におけるアセトアミノフェンの薬物動態学的挙動の理解に多くの注目が集まった。アセトアミノフェンは、経口、経直腸あるいは静脈内投与が可能である。小児において、経口投与されたアセトアミノフェンは平均 1 時間の t-max で急速に吸収される。6 人の健常成人ボランティアによる絶対的バイオアベイラビリティは約 90% と推定される。対照的に、小児に直腸投与されたアセトアミノフェンの吸収率と吸収の程度は、経口投与と比べて少なく、また重要な個体内変動を伴い不安定であることがわかった。平均 t-max 範囲は 1.0 から 5.7 時間である。マイナーな循環器系の手術を受けている 8 人の小児のアセトアミノフェン坐剤 (固形ワックス坐剤および液体充填製剤) の平均相対直腸バイオアベイラビリティは 78% であり、トリグリセライド基剤の坐剤の平均相対直腸バイオアベイラビリティは各々新生児 79、幼児 71 および小児 47% であった。アセトアミノフェンを直腸投与する時は、高用量が必要である。アセトアミノフェンの有効な解熱効果と相関する安定状態のアセトアミノフェン血漿中濃度 (10~20 mg/L) を維持するための直腸投与スケジュールを予測するために、薬物動態/薬物力学的シミュレーションモデルが使われている。従来の投与スケジュールである 15mg/kg を 4 時間毎は不十分である。9~18mg/L の血漿中濃度を達成するためには、Loading 用量を 50 mg/kg とし、その後、6 時間毎に 30mg/kg の投与が必要であろう。現在、そのような処方があるかどうかは不明である。

2) Kimura Y, Walco GA. Treatment of chronic pain in pediatric rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Apr; 3(4): 210-218.<sup>9)</sup>

1996年1月から2006年7月までに公表された要約と全文の英語論文を対象とし、MEDLINEとPubMedデータベースを使って、関節炎、炎症および疼痛、さらに小児を強調する検索条件で検索することによって行なわれたレビュー。

[要旨] リウマチ性疾患の小児において疼痛は一般的であり、多くは関節炎により惹き起こされる。新しい生物学的製剤の広範な使用にもかかわらず、小児の関節炎患者では依然として疼痛が問題として残っており、そのために彼らの日常機能と生活の質(QOL)が著しく障害されている。リウマチ性疾患の小児の疼痛の病因は多面的であり、多くの場合疾患治療だけではそれらの疼痛緩和には不十分である。これらの患者の疼痛マネジメントのための詳細なアルゴリズムや標準的な処置法はない。特定の疼痛治療にはアセトアミノフェンおよびNSAIDがメトトレキサートやエタネルセプトのような関節炎治療薬とともによく使用されている。関節炎に伴う小児の疼痛治療には全身性のコルチコステロイドは避けるべきである。

以下、本文中のアセトアミノフェン関連項目での記載内容を示す。

**CURRENT TREATMENT GUIDELINES AND PRACTICE FOR PAIN DUE TO ARTHRITIS** (関節炎による疼痛のための最新の治療ガイドラインと実践)の項に、米国疼痛学会のガイドラインを引用して以下の記載がある (p213); JIAやその他のリウマチ性疾患の小児の疼痛マネジメントのための詳細なガイドラインは確立されていない。2002年にAmerican Pain Society (米国疼痛学会) から疼痛治療のためのアルゴリズム (ガイドライン) が出版された。疼痛マネジメントに関しては非常に一般的な項目として挙げられているだけであるが、これらのガイドラインでは、薬物治療の基幹はNSAIDsとアセトアミノフェンである、もしこれらの薬剤が不十分であればオピオイドを考慮すべきであるが全身性のコルチコステロイドは避けるべきである、と述べられている。

**PHARMACOLOGIC APPROACHES** (薬理学的アプローチ)の中のアセトアミノフェンの項に、アセトアミノフェンは軽度の疼痛に対しては優れた鎮痛薬であり、NSAIDsとの併用でも使用できる。患者には、推奨用量 (10~15mg/kgを4~6時間毎、最大4g/24時間) を超えて使用しないように注意しなければならない。多量を特に慢性的に服用すると著しい肝毒性を惹き起こすことがあり、肝障害の重要な原因の一つである。実際に、知らないうちに患者がアセトアミノフェンの過量摂取にならないように、主要な鎮痛薬 (例えば、Percocet® はオキシコドンに加えてアセトアミノフェンを含む) のみならず多く鎮痛薬にアセトアミノフェンが含まれていることを忘れてはならない、との記載がある (p214)。

3) Weiss JE, Luca NJ, Boneparth A, Stinson J. Assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2014 Dec; 16(6): 473-481.<sup>10)</sup>

〔要旨〕若年性特発性関節炎（Juvenile idiopathic arthritis: JIA）は小児における最も一般的な慢性リウマチ性疾患である。持続的な疼痛は JIA の最も一般的で苦しい症状であり、小児の関節炎における疼痛は多面的である。JIA による小児と青年の持続的な疼痛は、健常人に比べて、身体的、情緒的、社会的、および学校生活において著しく多くの問題を惹き起こすことになる。疼痛マネジメントの生物心理社会的モデルによると、関節炎を伴う小児の疼痛コントロールには多角的（マルチモーダル）鎮痛法が推奨されている。JIA の疼痛治療のための薬理的戦略には、持続性の軽度の疼痛に対するアセトアミノフェンや全身性あるいは外用の非ステロイド性抗炎症薬の使用とともに基礎疾患に対する積極的な治療が含まれている。中等度から重度の持続性疼痛の場合にはオピオイドを考慮してもよい。

4) Kimura Y, Walco GA. Pain in children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Dec; 8(6): 480-488.<sup>11)</sup>

〔要旨〕小児のリウマチ性疾患では疼痛は一般的である。関節炎治療の最近の進歩にも関わらず、日常機能と生活の質（QOL）に影響を与える疼痛は引き続き問題となったままである。また、疼痛マネジメントのための標準的な処置は存在しない。リウマチ性疾患の小児における疼痛の病因は多面的であり、疾患の治療だけでは十分ではない。最近の疼痛治療の多くはアセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、およびメトトレキサートやエタネルセプトのような関節炎治療薬を使用している。関節炎を伴う小児の疼痛治療に全身性のコルチコステロイドを使うことは避けるべきである。リウマチ性疾患の小児においては特発性の（Idiopathic）疼痛が共存するが、特発性の疼痛の治療は炎症性疾患に起因する疼痛の治療とは異なっている。

5) Gladtk E. Use of antipyretic analgesics in the pediatric patient. *Am J Med.* 1983; 75(5A): 121-126.<sup>12)</sup>

〔要旨〕小児の患者のマネジメントにおいては熱と痛みが最も一般的な問題である。アセトアミノフェン、アスピリンおよびジピロンが最も一般的に使用されている薬剤であり、その効果は同等である。サリチル酸は抗炎症効果があるため若年性特発性関節炎（JIA）患者の治療に適しているが、胃に刺激があり、凝固障害を起こしたり、薬物動態的に飽和するために蓄積して毒性を発揮することがある。アセトアミノフェンは、大量の過量投与をしなければ、副作用の少ない有効な解熱鎮痛薬である。との記載がある。

### （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) Rheumatology (Expert Consult Premium Edition) by Marc C Hochberg et. al. (2011).<sup>13)</sup>

Chapter 100 の「Management of Juvenile Idiopathic Arthritis (若年性特発性関節炎のマネジメント)」の中の「Management of Pain (疼痛のマネジメント)」の項に、Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) の疼痛コントロールには“Step-up”アプローチとして、アセトアミノフェンから開始し、NSAIDs、オピオイドで治療する、と記載されている (p1023)。

2) Managing JIA in School. by National Rheumatoid Arthritis Society (2016).<sup>14)</sup>

英国のNational Rheumatoid Arthritis Society (NRAS) が出版したJIA患者のための学校でのマネジメントに関する指針。Medication & Treatmentの項に、Help to control pain (疼痛コントロール) の目的ですべての年齢のJIA患者に対して使用出来る鎮痛薬として、パラセタモール (アセトアミノフェン) が挙げられている (p12)。

3) Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003).<sup>15)</sup>

第3章 Drug Therapy Today の3.1 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬) に Antipyretic analgesics without anti-inflammatory activity (抗炎症活性のない解熱鎮痛薬) としてアセトアミノフェンの項があり、その優れた安全性プロファイルによりアセトアミノフェンは、小児、妊娠女性および高齢者の非炎症性の疼痛に対する第一選択薬であると記載されている (p79)。

<日本における教科書等>

1) NSAIDs の選び方・使い方ハンドブック 編集：佐野統 (2010, 羊土社).<sup>16)</sup>

第2部 各疾患別 NSAIDs の使い方：第1章 膠原病の章の中の2. 若年性特発性関節炎 (武井修治) の項において、‘主に用いられる NSAIDs の使い分けのポイント’として、若年性特発性関節炎 (JIA) では、ナプロキセンとイブプロフェンの使用頻度が高い。わが国ではフルルビプロジェンも使用されているが、JIA でのエビデンスはない。かつて NSAIDs の第一選択薬であったアスピリンは、肝障害の頻度が高く、Reye 症候群との関連もあって使われる機会は減っており、JIA 治療ガイドラインでも推奨されていない。またメフェナム酸やジクロフェナクは、乳幼児ではインフルエンザ脳症の重症化に関連することが指摘されている。小児では NSAIDs による重篤な消化器障害は稀であるが、JIA の 28%に消化器症状がみられ、その 34~75%に胃炎や十二指腸炎が確認されている (p74,75)、との記載があり、さらに、‘処方のポイント’として、②全身型 JIA の項に以下の記載がある；全身型 JIA では副作用として薬剤アレルギーの頻度が高く、薬剤性肝障害や Stevens-Johnson 症候群の報告が多い。原因薬

剤を特定しやすくするためにも、NSAIDs 開始時までには、可能な限り他の薬剤は中止しておく。解熱薬は同じ理由から NSAIDs ではなくアセトアミノフェンを頓用で使用するが、診断の一助となる熱型（弛緩熱）を確認してから開始する、との記載がある。処方例 全身型 JIA での処方（2歳，15kg）①ナプロキセン（ナイキサン 100mg）錠<sup>TM</sup>粉砕 150mg/日 分2 朝夕食後 ②アセトアミノフェン（カロナール細粒<sup>TM</sup>）150mg 頓用 発熱時 （p78,79）。

第3部 薬剤編 4. アセトアミノフェン(川合眞一)の章の中の‘他の NSAIDs との違い’の項において、アセトアミノフェンは、NSAIDs の重大副作用である消化管障害・腎障害・心血管系障害などが少ないが、肝障害は注意すべきである。また、小児や妊婦にも安全に使用可能な鎮痛解熱薬であり、高齢者にも使いやすい、と記載されている（p307）。

2) 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。稲毛康司．モダンフィジシャン 32(11): 1360-1364 (2012).<sup>17)</sup>

項目4)の‘小児における NSAIDs の使用法と注意点’において、アセトアミノフェンを小児に対して解熱目的に使用する場合には、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。

3) Clinical Question Q&A 形式で疑問を解決 Question 1 「小児の運動器疼痛の薬物療法について教えてください」 中村有里．Locomotive Pain Frontier 4(2): 42-43 (2015).<sup>18)</sup>

小児においても運動器の痛みの頻度は決して少なくありません。原因は悪性疾患、リウマチ性疾患、感染性疾患、外傷性疾患、いわゆる成長痛、心因性などさまざまです。臨床の場でよく使用されている薬剤でも実は添付文書では“小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）”などと記載されている医薬品が多数存在しています。以上の理由からアセトアミノフェンまたはイブプロフェンが使用しやすい薬剤であると思われます。アセトアミノフェンは、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、がんによる疼痛、変形性関節症などの効能・効果をもち、錠剤、散剤、坐剤、シロップ剤があり、臨床の現場においてよく使用されています、との記載がある。

(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。第IV章「OA および RA の疼痛マネジメント」の中で、表 11. 「Dosages of Acetaminophen and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) Used to Treat People with Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Juvenile Chronic Arthritis (OA、RA および若年性特発性関節炎患者に対するアセトアミノフェンおよび NSAIDs の用法用量)」が掲示されており、若年性特発性関節炎に対する FDA 承認用量として 10-15mg/kg/4-6 時間を投与すると記載されている。

2) Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009).<sup>19)</sup>

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)) が出版した若年性特発性関節炎患者 (16 歳以下) の診療ガイドライン。

Pharmacological interventions (薬剤治療) に関する Recommendation 9 (推奨9) の Simple analgesics (鎮痛薬) としてアセトアミノフェンが挙げられており (推奨度はグレードC: 推奨を支持するいくつかのエビデンス (Some evidence) があるが適用は慎重に)、開業医は JIA の小児や青年の中等度の疼痛治療に対して通常の分割投与でのアセトアミノフェンの使用を考慮すべきである、と記載されている (p17)。

Good practice points (臨床的に重要なポイント) として; 小児の体重に合わせて正しい用量を使用すること。過重な体重の小児に対しては、実際の体重よりは理想体重を基に投与量を計算すべきである。医師の指示がなければ、48 時間を超える投与はすべきでない。鎮痛薬 JIA の小児および青年の持続性疼痛の治療のための 1 日最大用量は、90 mg/kg、かつ 4g/日である。

Cautions (注意) として; アセトアミノフェンの副作用は少ないが、肝毒性の可能性によって用量が制限されている、小児では投与量が過少になるためメーカーの用量換算表 (dosing charts) に頼らないこと、幼児および小児に対しては徐放性製剤を使わないこと。

さらに、まとめとして以下の記載がある;

JIA に特定した有効性を支持するエビデンスは限られているが、JIA の疼痛管理における鎮痛薬の役割は受け入れられており、小児および青年の持続性疼痛の治療のための鎮痛薬の選択肢としてアセトアミノフェンがある。

小児における推奨経口用量は 15mg/kg を 4 時間毎に。1 日最大用量は 90 mg/kg

で最大 4g(6か月未満の幼児に対しては最大60mg/kg/日)まで。10mg/kg用量では小児の軽度の疼痛に対する効果はプラセボと同じである。開業医は小児の体重に合わせて正しい用量を使用することを再確認すること。

JIAの小児および青年の持続性疼痛の治療にアセトアミノフェンを使用することは、RACGP作業部会およびオーストラリア小児リウマチ専門家のコンセンサスである。小児リウマチ専門家は、アセトアミノフェンは短期間使用を推奨しており、JIA患者で長期間必要とされることはほとんどない。

<日本におけるガイドライン等>

若年性特発性関節炎による疼痛の管理に関する治療ガイドラインは日本国内で見当たらなかった。

(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(上記(1)以外)について

若年性特発性関節炎による疼痛に対するアセトアミノフェンの臨床試験成績及び臨床使用実態について記載した文書は見当たらなかった。

(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>

1) 2007年にアセトアミノフェン全製剤に対して、「小児科領域における解熱・鎮痛」の適応が追加されているが、海外の若年性特発性関節炎(JIA)における疼痛緩和治療において、NSAIDsに相当する鎮痛効果が示されており、若年性特発性関節炎(JIA)に伴う疼痛に対する鎮痛を効能・効果として明示・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>

1) 2007年にアセトアミノフェン全製剤に対して、「小児科領域における解熱・鎮痛」の適応が追加されており、その小児に対する既承認用量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>

1) 国内外において若年性特発性関節炎(JIA)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の長期使用やインフルエンザ罹患時等の安全性に懸念(JIA患児の主治医の多くは、インフルエンザ罹患時にもNSAIDsの使用を続けることに不安を持っているため)がある場合等のJIA患者の疼痛マネジメントにおいて、アセトアミノフェンが鎮痛緩和治療の新たなオプションの一つとして‘若年性特発性関節炎(JIA)の鎮痛’の効能・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

## 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) 米国添付文書
- 3) 英国添付文書
- 4) 独国添付文書
- 5) 仏国添付文書
- 6) 加国添付文書
- 7) 豪州添付文書
- 8) Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*. 2001; 3(11): 817-858.
- 9) Kimura Y, Walco GA. Treatment of chronic pain in pediatric rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3(4): 210-218.
- 10) Weiss JE, Luca NJ, Boneparth A, Stinson J. Assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2014; 16(6): 473-481.
- 11) Kimura Y, Walco GA. Pain in children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8(6): 480-488.
- 12) Gladtko E.: 121-126 Use of antipyretic analgesics in the pediatric patient. *Am J Med*. 1983; 75(5A)
- 13) *Rheumatology (Expert Consult Premium Edition)* by Marc C Hochberg et. al. (2011).
- 14) *Managing JIA in School*. by National Rheumatoid Arthritis Society (2016).
- 15) *Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies.* Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003).
- 16) NSAIDs の選び方・使い方ハンドブック 編集：佐野統 (2010, 羊土社).
- 17) 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* 32(11): 1360-1364 (2012).
- 18) 中村有里. *Clinical Question Q&A 形式で疑問を解決 Question 1 「小児の運動器疼痛の薬物療法について教えてください」*. *Locomotive Pain Frontier*

4(2): 42-43 (2015).

19) Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009).