

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	あゆみ製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-43
	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」、プレチノール、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」
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし

		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・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 (要望された用法・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 <u>70~80 万人</u> <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。	
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
意思 企業としての開発の	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	

「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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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。

American Pain Society（米国疼痛学会）の Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid arthritis and Juvenile Chronic Arthritis

(2nd 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^{要望1)}。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<推奨事項2>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、<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と記載されている^{要望2)}。

	<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^{要望 3)}。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>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></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		
	〔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）	
		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	
	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]

・ PubMed

検索実施日：2018年3月8日

検索式：(APAP OR acetaminophen OR paracetamol) AND (rheumatoid arthritis) AND (analgesia OR pain)

件数：141件

アセトアミノフェン、関節リウマチおよび鎮痛をキーワードとした検索で得られた141件中本要望（アセトアミノフェンによるRAの疼痛緩和治療）と関連する新たな文献は含まれていなかった。

・ インターネット

インターネットを使用して、関連学会のホームページ等に掲載されている文献及びガイドラインを検索した。

[国内文献]

・ 医中誌 WEB

検索実施日：2018年2月8日

検索式：

#1 (Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン/AL)

#2 (Acetaminophen/TH or カロナール/AL)

#3 (Acetaminophen/TH or パラセタモール/AL)

#4 (Acetaminophen/TH or APAP/AL)

#5 (Acetaminophen/TH or acetaminophen/AL)

#6 (Acetaminophen/TH or paracetamol/AL)

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)

#9 (関節リウマチ/TH or リウマチ性関節炎/AL)

#10 ("関節リウマチ"/TH or "rheumatoid arthritis"/AL)

#11 #8 or #9 or #10

#12 #7 and #11 [83 件]

件数：83 件

アセトアミノフェンおよび関節リウマチをキーワードとした検索で得られた 83 件のうち 15 件が本要望（アセトアミノフェンによる RA の疼痛緩和治療）の関連文献であり、そのうち学会要望書の参考文献と重複しないものが 8 件であった。

・ JAPICDOC (1983-) + JMEDPlus (1981-)

検索実施日：2018 年 2 月 14 日

検索式：

L9 (アセトアミノフェン+カロナール+パラセタモール+APAP)/ALE

L11 (疼痛+痛み+ペイン+慢性痛+鎮痛+除痛)/ALE

L12 (経口+内用+服用+内服+錠+外来+通院)/ALE

L16 (関節リウマチ+リウマチ性関節炎)/ALE

L18 L9 AND L11 AND L12 AND L16 54 件

件数：54 件

アセトアミノフェン、疼痛、経口、および関節リウマチをキーワードとした検索で得られた 54 件のうち 9 件が本要望（アセトアミノフェンによる RA の疼痛緩和治療）の関連文献であり、そのうち学会要望書の参考文献または医中誌の検索結果と重複しないものは 3 件であった。

・ インターネット

インターネットを使用して、関連学会のホームページ等に掲載されている文献及びガイドラインを検索した。

< 海外における臨床試験等 >

1)

< 日本における臨床試験等^{*} >

1)

※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)

(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) Yvonne Lee. IASP 2016 Global Year Against Pain in the Joints, Fact Sheet on

Joint Pain No.10“**Inflammatory Pain: Rheumatoid Arthritis Pain**”. International Association for the Study of Pain (2016) (日本語版: 三木健司訳. 「炎症性疼痛: 関節リウマチの痛み」) 企業-1)

(<https://www.iasp-pain.org/Advocacy/GYAP2016Detail.aspx?ItemNumber=5492>)

International Association for the Study of Pain (IASP、世界疼痛学会) が作成した「2016年“関節痛と戦う年”(<https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/JointPain>)」の資料に、関節リウマチの痛みの治療方法として「アセトアミノフェンおよびNSAIDs は持続痛や関節リウマチの炎症の再燃時の治療薬として推薦される。そのどちらかの薬剤のみで痛みが治まらない時には、アセトアミノフェンおよびNSAIDsの併用が検討される。」と記載されている。

<日本における教科書等>

学会要望書に記載がなかった医学雑誌に掲載されていたレビュー及び診療ガイドライン的な記載を示す。

1) 今井裕一、河合浩寿、平井和哉、坂野章吾. 痛みの Clinical Neuroscience リウマチ・膠原病と痛み. 最新医学 2017; 72(9): 1318-1323 企業-2)

「痛み」を来すリウマチ・膠原病の診断と治療に関する概説。

「関節リウマチの関節痛は炎症指標と連動することが多いが、約20%は炎症が関与せず、アセトアミノフェンやトラマドールが有効である。(要旨)」と記載されている。

2) 川合眞一. 【知っておきたい関節リウマチの診断から治療まで】 治療の考え方と実際 NSAIDs とステロイドの使い方. 診断と治療 2016; 104(12): 1542-1548 企業-3)

関節リウマチによる慢性疼痛に使用する鎮痛薬の一つとしてアセトアミノフェンが挙げられており、「RAは慢性疼痛を生じる疾患ではあるが、AAP(アセトアミノフェン)の健康保険上の適応疾患にはなっていないので注意が必要である.」「適応症としてRAが承認されているNSAIDs外用薬はケトプロフェンのテープ剤のみである. NSAIDs外用剤とほぼ同様に慢性疼痛に使用可能なのはAAPである. AAPは2011年に変形性関節症への適用が承認され、同時に上限用量も1,500mgから4,000mg/日に増量された. AAPはNSAIDsと比較すると有効性は劣るが、軽度のRAの疼痛には十分考慮されてよい.(P1543)」と記載されている。

3) 浜六郎. 【リウマチとくすり】 リウマチ用薬剤の評価 アセトアミノフェンとNSAIDs. 薬のチェックは命のチェック 2014; 56: 38-46 企業-4)

RAでは痛み止めを対症療法的に使用するため、できるだけ害の少ないものを使用することが大切であり、アセトアミノフェン、NSAIDsの使用を推奨しており、「アセトアミノフェンを用いることによって、非ステロイド抗炎症剤の

使用開始を遅らせたり、減らしたりすることが可能です。特に高齢者では、鎮痛剤を用いる場合はアセトアミノフェンから始めることが重要です。」と記載されている。

4) 川合眞一. 特集【関節リウマチのトータルマネジメント】関節リウマチの薬物療法 ステロイドと NSAIDs の役割は終わったか. 日本医師会雑誌 2014; 142(10): 2216-2220 企業-5)

RA では最新治療にもかかわらず病態を抑制できない例や疾患活動性が改善しても疼痛が残る患者が少なくないことから、臨床現場では鎮痛薬が広く使われている。

「AAP (アセトアミノフェン) は RA (関節リウマチ) には強い鎮痛効果は期待できず、NSAIDs と比較すると有効性は劣るが、補助的治療薬としては十分考慮されてよい。また、オピオイドなどの使用も症状によっては考慮すべきであり、RA に対する鎮痛薬の使用についても変形性関節症のガイドラインを参考にすべきである。(P2218)」と記載されている。変形性関節症に対する英国 NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) のガイドラインによると、患者への教育の次の段階で AAP と NSAIDs 外用剤を選択すべきとしており、AAP は薬物療法の中で最初に選択すべき治療となっている (図 1)。

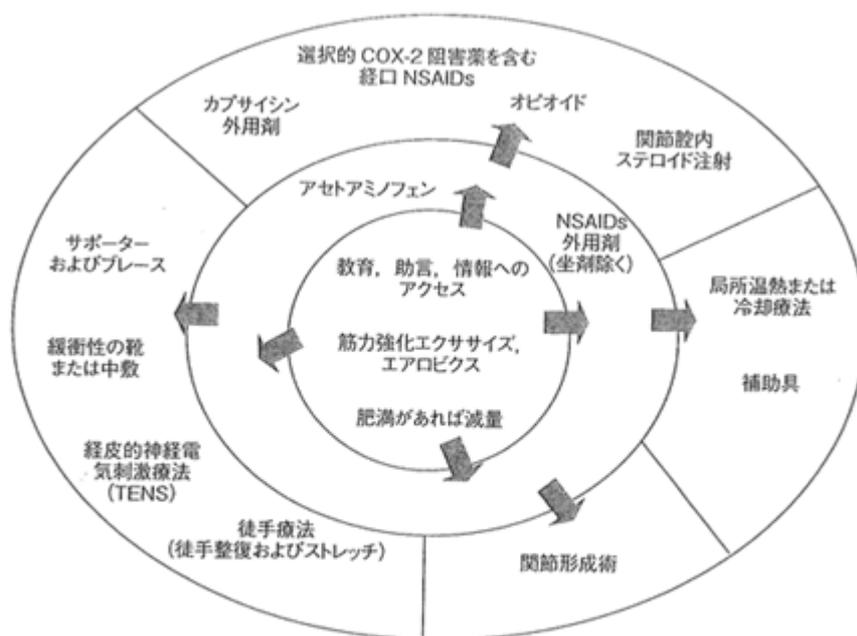


図 1 NICE による変形性関節症治療指針

[NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. <http://www.nice.org.uk/CG059> より引用, 改変]

さらに、リスク/ベネフィット比からみた鎮痛薬の役割として、「NSAIDs を含め、鎮痛薬には抗炎症効果や関節破壊阻害効果は期待できないため、抗リウマチ薬が十分に使えない例や効果不十分例の疼痛が適応である。関節痛の改善を介した患者の QOL 向上を目標とすることから、AAP と NSAIDs については頓

服投与を勧めたい。(P2220)」としている。

5) 田中菜穂子、川合眞一. 【整形外科医のための RA 講座】 (Part3)整形外科医のための薬物治療の基礎知識 RA の tight control を目指して NSAIDs の上手な使い方. Bone Joint Nerve 2011; 1: 71-77 企業-6)

「acetaminophen は、わが国ではアニリン系 NSAIDs に分類されているが、COX 阻害作用が極めて弱く、安全性が高いことから、後述のようにとくに小児や妊産婦の解熱鎮痛剤として、また癌の疼痛治療薬として広く用いられている。抗炎症作用は明らかではないが、RA においても鎮痛薬として使用しやすい。

(P75)」「前述の事情を背景に、RA に対する疼痛緩和は、抗炎症作用をもつ NSAIDs に依存しているのが現状である。RA は慢性疼痛であり疼痛コントロールを長期にせざるを得ない場合も少なくない。特に副作用のリスクの高い症例や軽症の RA には、まず安全性の高い acetaminophen を用いることも選択の 1 つである。(P75)」と記載されている。

6) 西田圭一郎、小橋靖子、鉄永倫子. 関節リウマチの痛みと治療アプローチ. 日本運動器疼痛学会誌 2017; 9(1): 7-14 企業-7)

近代のリウマチ治療は局所あるいは全身性の炎症抑制に傾注してきたが、一方で患者による全般的疾患活動性評価 (Patient's global assessment; PGA) はしばしば寛解達成のための障害因子であり、疼痛が最も影響を与える因子であることが知られている。RA による疼痛は炎症や末梢性および中枢性の疼痛感作、抑うつ、関節の構造的変化など様々な機序によって引き起こされる。

非炎症性の痛みに関する基本治療は運動療法と理学療法であるが、「疼痛が強い場合には、合併症に注意しながら短期間あるいは間歇的な NSAID の使用を行い、特に高齢者において腎機能が低下している例にはアセトアミノフェンによる鎮痛を図る (P11)。」

痛みの病態	治療アプローチ
炎症性の痛み(侵害受容性疼痛)	
滑膜炎・腱炎・腱鞘炎・神経炎・椎間板炎など	NSAID、ステロイド(全身or 局所)、csDMARD, bDMARD, tsDMARD
<ul style="list-style-type: none"> ■ 十分な薬物治療ができない例 ■ Bio製剤効果不十分例 ■ 薬物治療で改善しない絞扼性末梢神経障害 	ステロイド局所投与 装具療法 外科的介入
RAの炎症沈静化後の痛み	
RAによる関節・軟部組織・脊椎の構造的破壊・不安定性	装具療法, 外科的介入
RAに合併する痛み	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 変形性関節症由来の慢性疼痛 ■ 変形性脊椎症由来の慢性疼痛・神経障害性疼痛 ■ 中枢神経性の痛み(中枢機能障害性疼痛)・下行性抑制系の機能減弱 ■ 疼痛性障害, 抑うつ・不眠・不安などによる痛みの増強 ■ 線維筋痛症合併 	基本治療: 運動療法, 理学療法 慢性疼痛の薬物治療 <ul style="list-style-type: none"> ● NSAID, アセトアミノフェン ● プレガバリン ● 下行性疼痛抑制系賦活型疼痛治療剤(SNRIなど) ● 弱オピオイド ● 抗うつ薬, 抗不安薬 関節内注入療法(ステロイド, ヒアルロン酸), 神経ブロック 装具療法, 外科的介入 認知行動療法
痛みを増強させるその他の因子	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 痛みを伴わない機能障害 ■ 美容的損失 ■ 社会的参加, 精神的健康に対する強い希望 	心理的ケア 装具療法 外科的介入

図2 RAおよび合併する痛みに対する治療アプローチ

NSAID: 非ステロイド性消炎鎮痛薬, DMARD: 疾患修飾性抗リウマチ薬, csDMARD: 従来型合成DMARD, bDMARD: 生物学的DMARD, tsDMARD: 標的型合成DMARD, SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

7) 長岡広香. 【入院患者の痛みの診かた】 リウマチ・膠原病による痛みの対処は? レジデントノート. 2015; 17(4): 712-718 企業-8)

リウマチ・膠原病の痛みの対処のために選択される鎮痛薬の一つとして、アセトアミノフェンについて以下の記載がある。

「アセトアミノフェンはNSAIDsに比べ鎮痛効果は劣るものの、欧米ではよく使用されています。これまでは国内の用量が制限されていましたが、2011年に「1回300~1,000mg, 1日総量4,000mgまで」と用量が拡大されました。NSAIDsのような消化管潰瘍や腎障害、血小板機能抑制などの副作用頻度が低く、比較的安全な薬剤と言えます。(P715)」

8) 猪狩勝則. 特集 新 痛みのマネジメント-包括的な疼痛治療と鎮痛薬の選択基準を考える- 5.各運動器疾患における疼痛治療方針(薬物療法(特に新規治療薬の位置づけと使い方),運動療法,手術などのタイミング) 6)関節リウマチ Progress in medicine 2013; 33: 69-72 企業-9)

関節リウマチにおける疼痛治療薬としてのアセトアミノフェンについて述べられており、筆者のアセトアミノフェンの処方例として、「筆者は600~900mg/回, 1日3回程度で処方することが多い(P70)」の記載がある。

9) 柴田政彦、菊池啓、福井弥己郎、三木健司. 関節疾患における疼痛治療を考える-QOLの向上を目指して-. Mebio 2011; 28(8): 111-118 企業-10)
整形外科医と疼痛専門医の座談会にて、以下の意見が述べられている。

早期に受診せず治療対象となったときにはすでに変形が起こってしまっている関節リウマチ患者に対して)「このような患者に生物学的製剤を使い、炎症が引いたとしても、変形が残っていて不安定なために痛みが起こってくるケースも多くあります。このようなケースではアセトアミノフェンを使用していますが、最近は必要に応じてオピオイド鎮痛薬を使うこともよいと思っています。(P113)」

(メトトレキサートや生物学的製剤を使用している場合、関節リウマチの痛みに対しては NSAIDs とアセトアミノフェンを比較すると、)「患者のいろいろな合併症と、NSAIDs の消化管出血、腎機能障害、心血管系の副作用を考えると、アセトアミノフェンのほうがよいと思います。(P114)」

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. Rheumatology (Oxford). 2016 Sep;55(9):1698-1702 企業-11-1)

Full Guideline

(<https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/9/1698/1744537#supplementary-data>) 企業-11-2)

British Society for Rheumatology (BSR、英国リウマチ学会) 及び British Health Professionals in Rheumatology (BHPR、英国リウマチ医療従事者協会) の妊娠、授乳中のリウマチ性疾患患者に対する薬剤投与に関するガイドライン PartII (鎮痛剤)

妊娠中、妊娠計画中、授乳中のリウマチ性疾患患者の治療に直接関与する医療関係者に向けたガイドラインである。パラセタモール (以下、アセトアミノフェン) を含む、リウマチ性疾患の疼痛管理で一般的に使用されている多くの薬剤について、pregnancy, lactation x 各薬剤名 x 主要なリウマチ性疾患の名称で MEDLINE と EMBASE で文献検索し、PRISMA 声明に準拠したシステマティックレビューを行った。

Full Guideline P4

「表 1 妊娠期及び授乳期における各薬剤の使用可否」から抜粋

薬剤	受胎期	妊娠第 1 期	妊娠第 2/3 期	授乳期	父親の暴露
従来型鎮痛薬					
アセトアミノフェン	可	可 a	可 a	可	可 b

a 断続的な使用を推奨

b 該当する試験は同定されなかったが、母体に使用可能なので、父親に対しても有害ではないと考えられる。

Full Guideline P12

妊娠及び授乳中のアセトアミノフェン使用に関する推奨事項

- (i) アセトアミノフェンは受胎期及び妊娠全期間で使用可能である。(LOE 2+, GOR C, SOA 100%)
- (ii) 可能であれば、妊娠中は断続的な使用とすることを勧める。妊娠中にアセトアミノフェンを長期服用すると喘鳴及び小児喘息のリスクがわずかに増加するという研究がいくつか報告されている。(LOE 2+, GOR C, SOA 99.5%)
- (iii) 妊娠第 8～14 週は常用を避けること。停留率丸のリスクが少し増加すると報告されている (LOE 2+, GOR C, SOA 99.5%)
- (iv) 授乳中の母親の鎮痛及び解熱の選択肢としてアセトアミノフェンは優れていると LactMed に記載されている (LOE 4, GOR D, SOA 100%)
- (v) 父親のアセトアミノフェンへの暴露に関するデータは存在しないが、母体に使用可能なので、父親に対しても有害ではないと考えられる。(LOE 4, GOR D, SOA 99.5%)

LOE : エビデンスレベル

GOR : 推奨グレード

SOA : ガイドライン作業グループ 19 名中の賛成者の割合

エビデンスレベルと推奨グレードは Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN、スコットランド・インターカレッジ・ガイドラインネットワーク) の基準に従う。

(以下、Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334 より引用)

エビデンスレベル

1++ ランダム化比較試験 (RCT) の質の高いメタアナリシスまたはシステマティックレビュー、あるいは、バイアスのリスクが非常に低い RCT

1+ RCT の適切に実施されたメタアナリシスまたはシステマティックレビュー、あるいは、バイアスのリスクが低い RCT

1- RCT のメタアナリシスまたはシステマティックレビュー、あるいは、バイアスのリスクが高い RCT

2++ 症例対照研究またはコホート研究の質の高いシステマティックレビュー、あるいは、質の高い症例対照研究またはコホート研究 (交絡、バイアスまたは偶然のリスクが非常に低く、因果関係がある可能性が高い)

2+ 適切に実施された症例対照研究またはコホート研究 (交絡、バイアスまたは偶然のリスクが低く、因果関係がある可能性が中程度である)

- 2- 症例対照研究またはコホート研究（交絡、バイアス、または偶然のリスクが高く、因果関係がないリスクが高い）
- 3 非分析研究（症例報告、症例シリーズ研究など）
- 4 専門家の意見

推奨グレード

A 少なくとも 1 件のメタアナリシス、システマティックレビュー、またはエビデンスレベル 1++の RCT が存在し、対象集団に直接適用可能である。あるいは、複数の RCT または、主にエビデンスレベル 1+の試験から成る多数のエビデンスのシステマティックレビューが存在し、対象集団に直接適用可能で結果全体が均質性を示す。

B エビデンスレベル 2++の試験を含む多数のエビデンスが存在し、対象集団に直接適用可能で結果全体が均質性を示す。あるいは、エビデンスレベル 1++または 1+の試験から外挿したエビデンスが存在する。

C エビデンスレベル 2+の試験を含む多数のエビデンスが存在し、対象集団に直接適用可能で結果全体が均質性を示す。あるいは、エビデンスレベル 2++の試験から外挿したエビデンスが存在する。

D エビデンスレベル 3 または 4 のエビデンスが存在する。あるいは、エビデンスレベル 2+の試験から外挿されたエビデンスが存在する。

2) National Library of Medicine . LactMed

(<https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>) 企業-12)

National Library of Medicine (NLM: 米国医学図書館) が運営する、授乳中の母親が暴露する可能性のある化学物質のデータベース。

「アセトアミノフェンは授乳中の母親の鎮痛及び解熱に適している。乳汁中に移行するアセトアミノフェンの量は乳児への通常の投与量よりもはるかに少なく、授乳した乳児での有害反応は非常に稀であると考えられる。」

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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 34 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 11 月) 企業-13)

IORRA の最新の結果について記載する。

2016 年 10 月から 2017 年 3 月までの 6 か月間における調査対象 RA 患者 5451 人（女性割合 86.4%、年齢 62 歳±13.2（標準偏差）、罹病期間 16.6 年±10.4、

体重 53.2kg±9.7、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 114 人、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 119 人であった。カロナールの服用量は 200mg~2700mg/日、1 か月間の平均服用日数は 22.8 日 (300mg 錠) 及び 17.0 日 (200mg 錠) 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) 内でのカロナールの使用割合は 4.7%であった。

2) 辻川睦、森岡幸憲、笹部哲生. 私の経験 白内障術後に角膜穿孔をきたした 1 例. 眼科 2016; 58(12): 1503-1506 企業-14)

高齢 RA 患者の疼痛緩和治療のためのアセトアミノフェン経口剤の臨床使用例。

RA でメトトレキサート 2mg/週、アセトアミノフェン 800mg/日、ランソプラゾール 15mg/日を内服中であった 76 歳の白内障患者において、アセトアミノフェン内服が白内障術後の治癒遅延の原因と考え、アセトアミノフェン内服を中止したが、関節痛が増強したため 2 週間後にアセトアミノフェンの内服を再開せざるを得なくなり 400 mg/日に減量して服用再開した。

3) 大貫毅、阪西通夫、下風朋章、金杉浩. 症例 ケトプロフェン貼付剤に起因したと考えられた羊水過少症の 1 例. 臨床婦人科産科 2014; 68(3): 389-391 企業-15)

妊娠中の RA 患者の疼痛緩和治療のためにアセトアミノフェン経口剤が臨床使用されている例。

13 歳時に若年性特発性関節炎を発症し、成人移行した 27 歳女性。第 1 子出産後はメトトレキサート、エタネルセプト、プレドニゾロンを使用していたが、第 2 子妊娠判明直後にすべての投薬を中止した。関節症状の憎悪がありプレドニゾロンのみ再開し、疼痛はアセトアミノフェン内服で対応した。

4) 長島章. 専門薬剤師 Up-to-Date Case Report 妊婦・授産婦 妊娠希望の関節リウマチ患者に対する薬物療法の一例. 月刊薬事 2010; 52(11): 1696 企業-16)

授乳中の RA 患者の疼痛緩和治療のためにアセトアミノフェン経口剤が臨床使用されている例。

29 歳の RA 女性患者の症例経過に、「母乳保育を希望したため、授乳中はプレドニゾロンとアセトアミノフェンの内服治療を継続していた」との記載がある。

5) 奥田康介. 関節リウマチ患者の痛みに対する治療 当院での考え方. Progress in Medicine 2013; 33(2): 303-309 企業-17)

疾患活動性の高い RA では、まず抗炎症療法が重要である。炎症が鎮静化して

も残存する慢性疼痛に対してはオピオイドを含めた鎮痛療法が必要である。慢性疼痛に対しては、がん性疼痛のWHO方式3段階ラダーが参考になる。WHOラダーの第1段階は非オピオイド系鎮痛剤であるアセトアミノフェン、NSAIDs、鎮痛補助剤である。

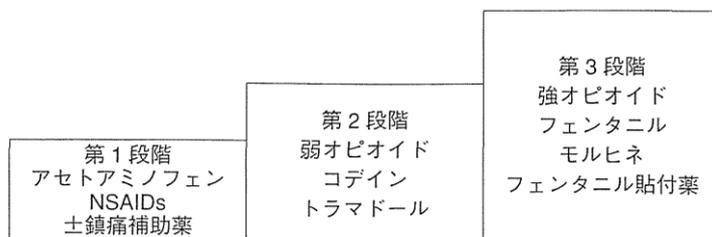


図6 がん性疼痛のWHO方式3段階ラダーの応用

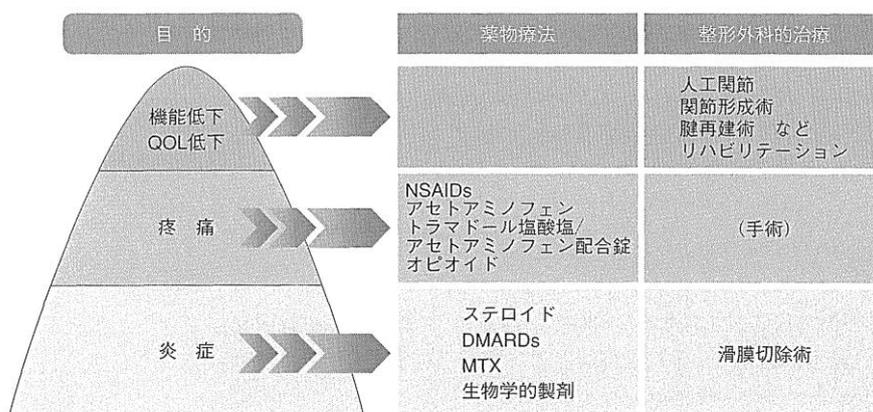


図7 目的別のRA治療

RAの鎮痛療法に使用する薬剤は「NSAIDs, アセトアミノフェン, ترامドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠, コデインと強オピオイド貼付薬であるフェンタニル貼付薬など」と記載されている。また、RA患者119例に投与されている鎮痛薬を調査結果として、「NSAIDsは43例(36.1%), アセトアミノフェン5例(4.2%), ترامドール塩酸塩とアセトアミノフェンの配合剤は22例(18.5%), プレガバリンは3例(2.5%)であった。(P304)」と記載されている。

6) 佐川昭. COX阻害薬以外の鎮痛・解熱薬 リウマチ患者で痛みが持続、どのようなNSAIDsでも痛みは治まらず、結局カロナールにて小康状態を確保できた症例. 非ステロイド抗炎症薬 NSAIDsの使い方 コツと落とし穴 2006; 160-161 企業-18)

69歳女性RA患者。発病初期は症状の憎悪に合わせてNSAIDsを使用したが無満足なものではなかった。リマチル50mgの処方次第で徐々に疼痛は改善を示し、100mgにまで増量して安定した状態が維持できた。その後、負荷をかけたことがきつ

かけで症状の憎悪をきたした。カロナール（アセトアミノフェン）を1日2錠（400mg/日）で開始したが疼痛が強かったため増量し、カロナール1日6錠3分割（1200mg/日）とボルタレン坐剤25mgの併用で疼痛は改善し、比較的安定した結果と経過が得られ、以後継続している。

（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＞

アセトアミノフェンは欧米では一般用医薬品としてリウマチ性疼痛あるいは関節炎の疼痛の適応のもとRAの鎮痛を目的に使用されている。国内でも2011年に承認用量が最大4g/日まで増量されたことにより、既承認の用法・用量でRAの鎮痛コントロールが期待できる。

したがって、要望書に記載通りの効能・効果を追加することは妥当であると考ええる。

＜要望用法・用量について＞

要望書に記載の通り、国内における既承認の用法・用量が妥当であると考ええる。

＜臨床的位置づけについて＞

RAの疼痛緩和治療を目的としたアセトアミノフェンの使用法について、教科書的記載ならびに国内使用実態に関する記載等が国内の医学雑誌に数多く掲載されている。関節リウマチの疼痛緩和治療のための服用は長期間にわたる場合が多いため、妊娠中及び授乳中の患者、消化管障害などの副作用のリスクが高い患者などNSAIDsの長期投与を避けることが好ましい患者に限らず、RAの疼痛においては安全性の高い鎮痛薬の必要性が高い。

以上を踏まえ、本剤はRAに伴う疼痛に対して有用であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

RAの疼痛緩和治療に関する複数の欧米のガイドライン（米国、英国、カナダ、オーストラリアなど）において、アセトアミノフェンの使用が推奨されている。これらのガイドラインは行政又は専門医の学会・組織が作成したものであり、RAの疼痛緩和治療のためのアセトアミノフェンの使用は欧米では標準的療法に位置付けられている。

国内においてはRAの疼痛緩和治療に関するガイドラインは存在しなかったが、RAの疼痛緩和治療のためのアセトアミノフェン使用に関する文献（使用法に関する教科書的記載ならびに使用実態に関する記載等）が国内の医学雑誌に数多く掲載されていることから、国内での使用実績も既に十分蓄積されていると考えられる。例えば、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターにおける大規模コホート研究において、RA患者の約5%にアセトアミノフェンが定常的に（1か月間の平均服用日数22.8日（300mg錠）、17.0日（200mg錠））投与されていることを示す実臨床データが存在する。

以上のことから、臨床試験の実施は不要であると考ええる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 要望-1) Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2nd Edition) American Pain Society 2002; p43-77
- 要望-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
- 要望-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）
- 要望-4) 米国添付文書
- 要望-5) 英国添付文書
- 要望-6) 独国添付文書
- 要望-7) 仏国添付文書
- 要望-8) 加国添付文書
- 要望-9) 豪州添付文書
- 要望-10) Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(12): 1077-1082
- 要望-11) Seideman P, Melander A. Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27(2): 117-122
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-14) Bradley H, et al. Metabolism of low-dose paracetamol in patients with rheumatoid arthritis. *Xenobiotica* 1991; 21: 689-693
- 要望-15) Wienecke T, et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004; 3: CD003789
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-18) Tandon V, Khajuria V, et al. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Indian Journal of Medical Sciences* 2006; 60(8): 334-344
- 要望-19) Atlas of Rheumatology (Third Edition) edited by Gene G. Hunder. (2002)
- 要望-20) Rheumatoid Arthritis New Frontiers pathogenesis and treatment, edited by GS Firestein et al. (2000)
- 要望-21) Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003)
- 要望-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)
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-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
- 要望-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: リウマチ実地医学会 2015年発行)
- 要望-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
- 要望-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

要望-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

要望-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

要望-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

要望-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

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

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

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

要望-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)

要望-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

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

企業-1) Yvonne Lee. IASP 2016 Global Year Against Pain in the Joints, Fact Sheet on
Joint Pain No.10 “Inflammatory Pain: Rheumatoid Arthritis Pain”.

International Association for the Study of Pain (2016) (日本語版: 三木健
司訳. 「炎症性疼痛: 関節リウマチの痛み」)

(<https://www.iasp-pain.org/Advocacy/GYAP2016Detail.aspx?ItemNumber=5492>)

企業-2) 今井裕一、河合浩寿、平井和哉、坂野章吾. 痛みの Clinical Neuroscience
リウマチ・膠原病と痛み. 最新医学 2017; 72(9): 1318-1323

企業-3) 川合眞一. 【知っておきたい関節リウマチの診断から治療まで】 治療
の考え方と実際 NSAIDs とステロイドの使い方. 診断と治療 2016;
104(12): 1542-1548

企業-4) 浜六郎. 【リウマチとくすり】 リウマチ用薬剤の評価 アセトアミノ
フェンと NSAIDs. 薬のチェックは命のチェック 2014; 56: 38-46

- 企業-5) 川合眞一. 特集【関節リウマチのトータルマネジメント】関節リウマチの薬物療法 ステロイドと NSAIDs の役割は終わったか. 日本医師会雑誌 2014; 142(10): 2216-2220
- 企業-6) 田中菜穂子、川合眞一. 【整形外科医のための RA 講座】 (Part3)整形外科医のための薬物治療の基礎知識 RA の tight control を目指して NSAIDs の上手な使い方. Bone Joint Nerve 2011; 1: 71-77
- 企業-7) 西田圭一郎、小橋靖子、鉄永倫子. 関節リウマチの痛みと治療アプローチ. 日本運動器疼痛学会誌 2017; 9(1): 7-14
- 企業-8) 長岡広香. 【入院患者の痛みの診かた】 リウマチ・膠原病による痛みの対処は? レジデントノート. 2015; 17(4): 712-718
- 企業-9) 猪狩勝則. 特集 新 痛みのマネジメント-包括的な疼痛治療と鎮痛薬の選択基準を考える- 5.各運動器疾患における疼痛治療方針(薬物療法(特に新規治療薬の位置づけと使い方),運動療法,手術などのタイミング) 6) 関節リウマチ Progress in medicine 2013; 33: 69-72
- 企業-10) 柴田政彦、菊池啓、福井弥己郎、三木健司. 関節疾患における疼痛治療を考えるーQOLの向上を目指してー. Mebio 2011; 28(8): 111-118
- 企業-11) BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. Rheumatology (Oxford). 2016 Sep;55(9):1698-1702
Full Guideline
(<https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/9/1698/1744537#supplementary-data>)
- 企業-12) National Library of Medicine . LactMed
(<https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>)
- 企業-13) 第34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11月)
- 企業-14) 辻川睦、森岡幸憲、笹部哲生. 私の経験 白内障術後に角膜穿孔をきたした1例. 眼科 2016; 58(12): 1503-1506
- 企業-15) 大貫毅、阪西通夫、下風朋章、金杉浩. 症例 ケトプロフェン貼付剤に起因したと考えられた羊水過少症の1例. 臨床婦人科産科 2014; 68(3): 389-391
- 企業-16) 長島章. 専門薬剤師 Up-to-Date Case Report 妊婦・授産婦 妊娠希望の関節リウマチ患者に対する薬物療法の一例. 月刊薬事 2010; 52(11):

1696

企業-17) 奥田康介. 関節リウマチ患者の痛みに対する治療 当院での考え方.

Progress in Medicine 2013; 33(2): 303-309

企業-18) 佐川昭. COX 阻害薬以外の鎮痛・解熱薬 リウマチ患者で痛みが持続、
どのような NSAIDs でも痛みは治まらず, 結局カロナールにて小康状
態を確保できた症例. 非ステロイド抗炎症薬 NSAIDs の使い方 コツ
と落とし穴 2006; 160-161