

(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-55
	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)、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)、コカール錠 200mg、アセトアミノフェン錠 300mg「JG」
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 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〕 ☐ あり ☐ なし

		☒ 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 術後疼痛
	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)
		☐ 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。
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 { ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 } ☒ 現在開発していない { ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし } (特記事項等)	
開発企業としての意思	☒ あり ☐ 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）

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。

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 CPSP の発症率を増加させるとする報告^{要望-1)}もあり、術後の疼痛が長期間継続する恐れもある。

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。

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）

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^{要望-3, 4)}やガイドライン^{要望-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^{要望-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^{要望-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。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性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。
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

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。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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に下線）	
	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			
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。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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

アセトアミノフェン経口剤による術後疼痛管理に関する文献の検索

検索実施日：2018年5月31日

検索式：(acetaminophen[Title/Abstract] OR paracetamol[Title/Abstract] OR APAP[Title/Abstract]) AND ("postoperative pain" OR "postsurgical pain") AND (oral OR orally OR outpatient OR tablet)

件数：877件

アセトアミノフェン経口剤による術後疼痛管理を検討した無作為化比較試験に関する文献の検索

検索実施日：2018年5月31日

検索式：(acetaminophen[Title/Abstract] OR paracetamol[Title/Abstract] OR APAP[Title/Abstract]) AND ("postoperative pain" OR "postsurgical pain") AND (oral OR orally OR outpatient OR tablet) AND (randomized OR randomised OR RCT)

件数：588件

[国内文献]

・ 医中誌 WEB

アセトアミノフェンによる術後疼痛管理に関する文献の検索

検索実施日：2018 年 5 月 10 日

アセトアミノフェンおよび術後疼痛をキーワードとした検索を行った結果、573 件の文献が得られた。

・ 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。

以上の検索で得られた中から、配合剤、他剤との併用、抜歯後の疼痛管理、小児等について報告した文献、並びに学会要望書の参考文献との重複は除外し、本要望（アセトアミノフェン経口剤による成人の術後疼痛管理）の内容に合致する国内外の文献及びガイドラインを以下に記載する。

< 海外における臨床試験等 >

1) Hickman SR, Mathieson KM, Bradford LM, Garman CD, Gregg RW, Lukens DW. Randomized trial of oral versus intravenous acetaminophen for postoperative pain control. Am J Health-Syst Pharm. 2018; 75:367-375. 企業-1)

米国オハイオ州の病院にて 2015 年 1 月 1 日～2016 年 3 月 31 日に人工股関節全置換術（THA）または人工膝関節全置換術（TKA）を施行した患者 515 例を Oral 群（経口アセトアミノフェン 2500 mg 術前投与＋静注プラセボ術中投与）または IV 群（経口プラセボ術前投与＋静注アセトアミノフェン 1000 mg 術中投与）に無作為割付けして術後 24 時間のオピオイド使用量、術後 24 時間までの疼痛の視覚アナログスケール（VAS）、術後最初のレスキュー薬投与までの時間、歩行開始までの時間、術後回復室（PACU）滞在時間、入院期間、術後の悪心および嘔吐（PONV）を比較したところ、Oral 群と IV 群の間で同等の臨床効果が観察されており、両群に有意差は認められなかった。

Figure 2. Trends of median pain scores by time from postanesthesia care unit (PACU) admission in the oral acetaminophen group (dashed line) and the i.v. acetaminophen group (solid line). VAS = visual analog scale.

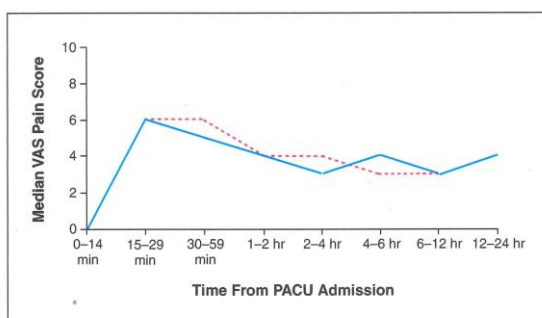


Figure 3. Mean pain scores by time from postanesthesia care unit (PACU) admission in the oral acetaminophen group (dashed line) and the i.v. acetaminophen group (solid line). VAS = visual analog scale.

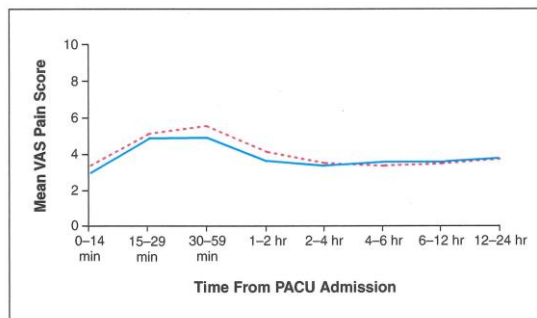


Table 2. Primary and Secondary Outcomes in Study Groups^a

Outcome	Oral Acetaminophen (n = 241)	I.V. Acetaminophen (n = 245)	OR (95% CI)	p
Primary outcome				
Median (IQR) opioid use in first 24 hr postoperatively, MMEs	21.7 (12.5–33.6)	21.7 (11.3–34.4)	... ^b	0.60
Secondary outcomes				
Median (IQR) pain score in first 4 hr postoperatively ^c	4.17 (2.0–6.0)	3.67 (1.5–5.6)	...	0.90
Median (IQR) pain score in first 24 hr postoperatively	3.6 (2.4–5.0)	3.4 (2.1–4.8)	...	0.22
Other outcomes				
Median (IQR) time to first pain medication, min	38.0 (20.5–151.0)	41 (19.0–151.0)	...	0.90
Median (IQR) time to ambulate 10 feet postoperatively, hr	18.5 (13.8–21.3)	18.8 (15.1–21.0)	...	0.54
Median (IQR) length of stay in PACU, hr	2.2 (1.7–2.7)	2.1 (1.7–2.6)	...	0.17
Median (IQR) total hospital length of stay, hr	58.0 (55.6–79.6)	58.5 (55.5–80.9)	...	0.63
Postoperative nausea, no. (%)	51 (21.2)	53 (21.6)	1.10 (0.67–1.60)	0.91
Postoperative vomiting, no. (%)	19 (7.9)	17 (6.9)	0.87 (0.44–1.70)	0.73

^aOR = odds ratio, CI = confidence interval, IQR = interquartile range, MME = morphine milligram equivalent, PACU = postanesthesia care unit.

^bNot applicable.

^cPain was assessed on a visual analog scale, with scores ranging from 0 to 10 (0 = no pain, 10 = worst pain).

<日本における臨床試験等※>

1) Onda A, Ogoshi A, Itoh M, Nakagawa T, Kimura M. Comparison of the effects of treatment with celecoxib, loxoprofen, and acetaminophen on postoperative acute pain after arthroscopic knee surgery: A randomized, parallel-group trial. J Orthop Sci. 2016; 21:172-177. 企業-2)

関節鏡下膝関節手術後の急性疼痛に対するセレコキシブ、ロキソプロフェン、アセトアミノフェンの経口投与による鎮痛効果を実験群間試験により比較した。

善衆会病院にて前十字靱帯再建後の内固定抜去を伴うセカンドルック手術もしくは関節鏡視下半月板修復/半月板切除を受けた連続患者をセレコキシブ投与群（A群、初回のみ 400 mg、2回目以降は 1回 200 mg を 1日 2回）、ロキソプロフェン投与群（B群、1回 60 mg を 1日 3回）、またはアセトアミノフェン投与群（C群、1回 600 mg を 1日 3回）に無作為割付けして術後 3 時間から定期経口投与を行い、視覚アナログスケール（VAS）、主観的改善度評価（SGA）で鎮痛効果を評価した。

セレコキシブ投与群では 24 時間後および 48 時間後の安静時疼痛スコア、48 時間後の動作時疼痛スコア、48 時間後の主観的改善度評価がアセトアミノフェン投与群よりも有意に改善した。ロキソプロフェン投与群でアセトアミノフェン投与群よりも有意に改善したのは、48 時間後の安静時疼痛スコアのみであった。セレコキシブ投与群とロキソプロフェン投与群の間には有意差はみられなかった。各群とも有害事象の発現は認められなかった。

今回設定された投与量（セレコキシブ 400 mg/日、ロキソプロフェン 180 mg/日、アセトアミノフェン 1800 mg/日）では、関節鏡下膝関節手術後の急性疼痛に対してセレコキシブおよびロキソプロフェンはアセトアミノフェンよりも鎮痛効果が強いことが示されたが、ロキソプロフェンとアセトアミノフェンの

鎮痛効果の差は小さく、急性疼痛に対する臨床効果が認められた。

※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) Sun L, Zhu X, Zou J, Li Y, Han W. Comparison of intravenous and oral acetaminophen for pain control after total knee and hip arthroplasty : A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; 97: 6(e9751). 企業-3)

人工股関節全置換術 (THA) または人工膝関節全置換術 (TKA) の術後疼痛管理のための多様式鎮痛法で用いたアセトアミノフェン静注剤とアセトアミノフェン経口剤の有効性と安全性を比較したメタアナリシスの報告である。Medline (1966–2017.09)、PubMed (1966–2017.09)、Embase (1980–2017.09)、ScienceDirect (1985–2017.09) および Cochrane Library を検索して得られた文献をスクリーニングしたところ、選択基準に適合した試験は以下の RCT 2 件のみであった。

Politi JR, Davis RL 2nd, Matrkka AK. Randomized Prospective Trial Comparing the Use of Intravenous versus Oral Acetaminophen in Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty 2017; 32: 1125-1127. 企業-4)

O'Neal JB, Freiberg AA, Yelle MD, Jiang Y, Zhang C, Gu Y, Kong X, Jian W, O'Neal WT, Wang J. Intravenous vs Oral Acetaminophen as an Adjunct to Multimodal Analgesia After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. J Arthroplasty 2017; 32: 3029-3033. 企業-5)

Table 3

Trials characteristics.

Studies	Study design	Country	Sample size (IV/Oral)	Mean age (IV/Oral)	Female patient (IV/Oral)	Surgical method	Anesthesia method	IV group	Oral group	Concomitant pain management	Follow-up, mo
Politi, 2017	RCT	USA	63/57	66/69	45/40	THA and THA	General anesthesia	IV 1 g of acetaminophen preoperatively and then postoperatively every 6 hours for 24 hours	Oral 1 g of acetaminophen pre-operatively and then post-operatively every 6 for 24 hours	Patient-controlled analgesia pump	2
Neal, 2017	RCT	USA	57/59	68/70	36/45	TKA	spinal anesthesia	1 g IV acetaminophen	1 g oral acetaminophen	Intravenous morphine equivalents	1

C = control, IV = intravenous, RCT = randomized controlled trial, THA = total hip arthroplasty, TKA = total knee arthroplasty.

この RCT 2 件についてメタアナリシスを行ったところ、アセトアミノフェンの静脈内投与群と経口投与群の間で術後 12、24、48 時間の疼痛スコア、術後 12、24、48 時間のオピオイド使用量、入院期間、合併症（悪心、嘔吐、便秘）に有意差は認められなかった。

(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)

<日本における教科書等>

1) 稲田 栄一編集. 麻酔科クリニカルクエスチョン 101. 診断と治療社 2016 年発行 134-135. 企業-6)

第9章 術後疼痛から抜粋

Chapter 9 術後疼痛

Q58 アセトアミノフェンの適応, 禁忌, 投与量はどうか?

A-2 術後鎮痛の程度と各種鎮痛薬の役割, アセトアミノフェンの効果
視覚アナログスケール (visual analogue scale) で 30 mm 以下の痛みは非オピオイドで抑えられることが多い. 一方, 50 mm 以上の痛みを非オピオイドだけで抑えるのは困難で, オピオイドや局所麻酔薬を要する. しかし, オピオイドの副作用を防ぐ目的で, 非オピオイドは併用するほうがよい. 股関節または膝関節全置換術後にアセトアミノフェンを定期的に投与した研究では, オピオイド消費量が約 30%減じることが報告されている. 要望-59)

A-3 アセトアミノフェンの投与経路と効果

経口, 経直腸, 静脈内投与ができる. 静脈内投与は血中濃度上昇が素早く, その推移に個人差が少ない点で優れるが, 経口投与でも血中濃度は十分に上昇する, 経直腸投与は血中濃度の上昇が遅く, 不十分なこともある. そこで, 経口摂取が不能なときは静脈内投与, 経口摂取が可能となれば経口投与が適している. 成人の標準投与量は, 体重 50 kg 以上では 1 回 1 g, それ以下では 15 mg/kg である. 蓄積性がないため, 鎮痛効果を維持するには 6 時間ごとに反復投与するとよい.

A-4 術後鎮痛におけるアセトアミノフェンの位置付け

最近の術後鎮痛の主流である多様式鎮痛法 (multimodal analgesia) でのアセトアミノフェンの痛みの程度に応じた使用例として、以下の記載がある。

1) ほとんどの患者が中等度以上の痛みを訴える手術 (開胸手術, 開腹手術, 創の大きな整形外科手術, 下肢大関節手術)

アセトアミノフェン単独で鎮痛を得るのは困難であり, オピオイドや局所麻酔薬を併用する必要がある. しかし, アセトアミノフェンは副作用が少ないことから, 反復投与してオピオイドの減量を図ることは有用である. 特に, 術後悪心・嘔吐のリスクが高い患者では有益である. 時間が経過して痛みが軽減されれば, アセトアミノフェン±NSAIDs の定時投与, 頓用へと移行する.

2) 中等度以上の痛みを訴える患者が半数前後の手術 (創の小さな胸腹部の内

視鏡下手術，創の小さい整形外科手術など)

術中から術後第 1～2 病日までアセトアミノフェンを定時投与する．区域麻酔は活用したほうがよい．痛みが強いときには NSAIDs，オピオイドを加える．オピオイド投与は必要最少量となり副作用のリスクが最小化できる．

3) 痛みの程度が比較的弱く，中等度以上の痛みを訴える患者が少ない手術（乳房温存術などの体表面手術）

手術直後の痛みを抑える目的で術中に投与し，術後は痛みが強くなった際に投与する．区域麻酔は活用したほうがよい．症例ごとに反復投与や他の鎮痛薬の併用を考慮する．

2) 佐々木 剛．日常治療・ケアの「そこが間違い!」Part2 術後疼痛対策に用いる薬剤は NSAIDs だけでよいわけではない．Expert Nurse 2017; 33 : 119-123.
企業-7)

術後疼痛には、機序の異なる鎮痛薬をあわせて使用する。

- ・ NSAIDs は腎障害や消化管障害の可能性があるため、そのようなリスクのある患者にはアセトアミノフェンのほうが安全に使用できる。
- ・ オピオイドや鎮痛補助薬などを併用することで鎮痛効果を維持しつつ、副作用を軽減できる。

術後疼痛対策に使用される鎮痛薬が「NSAIDs とその他の鎮痛薬」として表にまとめられており、「これらを組み合わせることで、鎮痛効果を高め、副作用を軽減」すると記載されている。この表のアセトアミノフェンの商品名欄には静注剤であるアセリオ静注液、経口剤であるカロナール錠・細粒・シロップ等が列記されている（P122）。

3) 比嘉 和夫，矢嶋 智明．日常診療における疑問を解消 鎮痛薬の使い分け アセトアミノフェン(臨床編)．レジデント 2014; 7: 43-49. 企業-8)

経口投与

アセトアミノフェンは肝での初回通過の影響を受けるが，内服での生物学的利用能は 60～89%であり，服用 45～60 分後に血中濃度は最高になる．経口摂取が不可能な状況でないかぎり，アセトアミノフェンを経直腸あるいは静脈内投与する必要性はない．アセトアミノフェンの血中濃度は，空腹時服用に比べて食事摂取後の服用では低下する．

静脈内投与

アセトアミノフェンが最高血中濃度に達するのは，1 g の静脈内投与では投与直後であるが，1 g の内服では静脈内投与よりも 15～30 分遅くなるだけである．静脈内投与と内服での消失半減期はともに 2.7 時間程度である．アセトアミノフェン 1 g/日を 6 時間ごと，2 日間の健常人への投与では蓄積しない．アセトアミノフェンの静脈内投与は経口投与よりもきわめて高価であるため，

欧米ではアセトアミノフェンが静脈内投与されることは少ない。日本でのアセトアミノフェン 1 g 静脈内投与製剤は、内服薬の 7.7 倍の価格である。

(補足：最新の薬価(平成 30 年 5 月 30 日適用)では内服薬の 17.6 倍の価格。)

手術後の痛み

大手術後の痛みをモルヒネを用いた患者自己管理鎮痛法で治療し、アセトアミノフェン、非選択的 NSAIDs、COX-2 選択的阻害薬を併用すると、モルヒネの必要量は減少する。しかし、モルヒネ使用量の減少量はアセトアミノフェン併用で最も少ない。術後の嘔吐は非選択的 NSAIDs で有意に低下するが、アセトアミノフェン、COX-2 選択的阻害薬では低下しない。一方、術後の鎮静はアセトアミノフェン併用で有意に多くなり、非選択的 NSAIDs あるいは COX-2 阻害薬では起こらない。

股関節・膝関節置換術後の痛みをモルヒネで治療し、アセトアミノフェンの静脈内投与を併用すると、モルヒネの使用量が半減する。

4) 新井 丈郎, 奥田 泰久, 橋本 篤, 藤原 祥裕. アセトアミノフェンの周術期鎮痛の使用法について. 臨床麻酔 2012; 36: 1065-1067. 企業-9)

アセトアミノフェンが術後疼痛に対して有効であり、経口剤については投与が安全で簡便に使用可能である旨の回答がなされている。

<質問>

最近、本邦でもアセトアミノフェンの用量が拡大され、術後鎮痛にも積極的に使用に使用されているようですが、使用法についてご教授願います。

<回答>からの抜粋

「経口投与の場合は、日帰り手術や侵襲が少ない局所麻酔で施行される外来手術や歯科治療などで、早期の経口摂取が可能である症例で良い適応になります。さらに添付文書では「空腹時の服用は避けることが望ましい」との記載がありますが、基本的に NSAIDs と比較するとはるかに胃腸にやさしく、経口摂取が制限される周術期にはより積極的に使用可能かもしれません。」

「術後疼痛に対しアセトアミノフェンを経口投与した研究では術後 4~6 時間後の疼痛を 50%軽減するためのアセトアミノフェンの NNT(number needed to treat)は 3.5~4.6 程度であり、有効な鎮痛薬であると考える。」

5) 畑 貴美子. 術後ケアの基本 疼痛(鎮痛・鎮静). 月刊ナーシング 2016; 36: 17-19. 企業-10)

術後疼痛に使用される主な鎮痛薬が記載されており、アセトアミノフェン内服薬(1回 300~1000 mg, 投与間隔 4~6 時間以上)に関して記載されている。

表2 術後疼痛に使用される主な鎮痛薬

	一般名(商品名)	作用・特徴	副作用・注意点	投与量
オピオイド	麻薬性鎮痛薬 ①塩酸モルヒネ (塩酸モルヒネ®) ②クエン酸フェンタニル (フェンタニル®) 麻薬拮抗性鎮痛薬 ③ペンタゾシン (ソセゴン®・ペンタジン®) ④塩酸ブプレノルフェン (レベタン®)	脳・脊髄の受容体に直接刺激して鎮痛効果をはかる。 塩酸モルヒネは肝臓と腎臓で排泄される。とくに腎臓に蓄積されてしまうため、腎機能が低下する重症患者には使用できない。クエン酸フェンタニルは腎機能障害があっても蓄積のリスクは低い。 麻薬拮抗性鎮痛薬は麻薬性鎮痛薬を使用していると拮抗作用があるため、双方同時に使用できない。 ペンタゾシンは天井効果(投与量を増やしてもそれ以上の効果がなくなる)が現れることもあり、術後疼痛の第一選択にはならない。	多くのオピオイドはヒスタミン遊離作用があり、末梢血管抵抗の低下や平均動脈圧の低下を引き起こす。この作用は塩酸モルヒネに比べ、クエン酸フェンタニルが弱い反応であるため、循環が不安定な患者ではクエン酸フェンタニルを使用することが多い。 呼吸抑制・傾眠・消化管運動低下を起こす。消化運動機能の低下は、小腸の受容体を刺激して消化運動を抑制している。塩酸ブプレノルフェンは他のオピオイドに比較して、消化管抑制作用が少ない。ペンタゾシンは薬剤依存の可能性もあるため、使用量、投与間隔に注意する。	①静注・皮下：5～13mg/回 ②静注：1～2μg/kgを緩徐に静注後、1～2μg/kg/時で点滴静注 硬膜外投与、持続注入法：25～100μg/時間で投与 ③筋注・皮下注：15mg/回 必要に応じて3～4時間毎に反復 ④筋注：1回0.2～0.3mg 必要に応じて6～8時間毎に反復 坐薬：1回0.4mg 8～12時間毎に反復
	⑤シクロフェナクナトリウム (ボルタレン®) ⑥フルビプロフェン (ロビオン®) ⑦ロキソプロフェンナトリウム (ロキソニン®) ⑧セレコキシブ (セレコックス®)	NSAIDsは、炎症反応で活性化するアラキドン酸カスケードシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害して抗炎症、鎮痛効果を発現する。炎症反応で誘導されるCOX-2だけを阻害せず、胃粘膜保護作用、血液凝集作用に働くCOX-1も阻害するため消化管出血を起こすことがある。セレコキシブは、COX-2のみを阻害するため胃腸障害が少ない。	消化管出血を起こすおそれがある。COX-2阻害により、心筋梗塞、脳卒中などの心血管系の合併症を起こすリスクがある。腎障害のリスクも高く、腎機能障害患者には注意が必要。	⑤内服：1日75～100mgを3回に分けて内服 坐薬：1回25～50mg 1日1～2回 ⑥静脈注射：1回50mgを1分以上かけて投与 ⑦内服：1回60mgを1日3回 ⑧内服：初回400mg 2回目以降200mgを1日2回
	⑨アセトアミノフェン錠 (カロナール®) ⑩アセトアミノフェン静注液 (アセリオ®)	アセリオ®は輸液製剤として投与できるアセトアミノフェン。安全性に優れ小児にも使用ができ、NSAIDsよりも副作用が少なく第一選択薬となる。	高用量になると肝障害を起こすため、アセトアミノフェン含有薬剤との併用に注意する。	⑨内服：1回300～1000mg、投与間隔4～6時間以上 ⑩静注：1回300～1000mg(成人)を15分かけて投与、投与間隔4～6時間以上

6) 平 幸輝, 井上 莊一郎, 竹内 護. 術後患者の鎮痛 鎮痛法と鎮痛薬の種類・特徴 静脈内投与と経口投与. 看護技術 2015; 61: 37-40. 企業-11)

静脈内投与と経口投与の両方で術後疼痛に用いられることが多い代表的な薬剤の一覧表中でアセトアミノフェンが挙げられており、商品名として「アンヒバ®坐剤」「アセリオ®静注液」「カロナール®錠・細粒」が記載されている。

7) 今野 寛子. 【帝王切開の術後ケア 正しい管理で産婦の不安を和らげる】疼痛ケア. ペリネイタルケア 2016; 35: 937-940. 企業-12)

飲水開始後は、可能であればなるべく早期に内服薬への変更を推奨する。点滴が育児動作の妨げになること、内服薬の効果には個人差があり、必要な鎮痛薬の種類や投与量を褥婦自身が把握できること、などがその理由である。疼痛の程度に合わせて、定期的な内服か頓用での内服かを選択する。
アセトアミノフェンは妊娠中にも安全に使用できる薬剤として最も使用されているが、産褥期にも使用され、母乳への影響が少なく最も安全に使用できる薬である。

8) 谷口 英喜, 佐々木 俊郎, 藤田 久栄, 小林 浩子, 川崎 理栄子, 佐藤 美菜子, 石川 智美, 長 晴彦, 吉川 貴己, 円谷 彰. 麻酔科として術後回復促進策

—特に鎮痛による侵襲反応軽減— 外科と代謝・栄養 2013; 47: 155-165. 企業
-13)

腹式子宮全摘術の麻酔方法の 1 例では、術前にセレコキシブ 200 mg とアセトアミノフェン 2 g（経口）を投与することが記載されている。

9) 雨宮 範幸, 依田 英樹, 池上 仁志. 高齢者腎機能低下患者への多量アセトアミノフェン投与による術後ペインコントロール. 第 25 回 日本ペインクリニック学会東京地方会講演抄録集 2011; P21 (セクション I-3). 企業-14)

腎機能低下患者に対して、アセトアミノフェンを国内で定められている用量以上で定期処方し、腎機能及び肝機能への影響、患者の鎮痛コントロールに対する満足度を調査した。

術前血液検査にて BUN 20 mg/dl 超、血清クレアチニン 1 mg/dl 超、推定 GFR 40 ml/分以下を示し血液透析を必要としない 70 歳以上の脊椎手術または人工関節置換術予定患者 16 名に対して、アセトアミノフェン（カロナール）900 mg/回を 1 日 4 回（総投与量 3600 mg）定期処方した。その他にフェンタニール PCA（自己調節鎮痛法）、PCEA（硬膜外 PCA、硬膜外自己調節鎮痛法）を併用した。術後に腎機能および肝機能が悪化した患者は認められなかった。疼痛コントロールに対して 1 名以外からは満足感を得られたと報告している。

10) 山蔭 道明、新山 幸俊監修. エビデンスと麻酔科医の本音に基づいた術式対応“わがまま”術後鎮痛マニュアル. 克誠堂出版 2018 年発行 企業-15)

「本書の目的は、個々の術式に対するもっとも望ましい術後鎮痛法を最新のエビデンスを踏まえて、具体的に呈示し、適切に選択できるよう導くものです。はじめに手術の侵襲度とその理由、障害される神経などを説明した後、術後鎮痛のストラテジーを解説し、そのうえでエビデンスに則った具体的な鎮痛法を提示しています。」（「諸言」より）

種々の術式に伴う術後疼痛管理に関して記載されている。

呈示されている個々の術式の鎮痛プロトコールのほとんどでアセトアミノフェン経口剤は定時経口投与、または頓用投与される。

定時投与

アセトアミノフェン経口剤が定時投与される術式

Chapter1 頭頸部手術

脳神経外科開頭術、扁桃摘出術

Chapter2 体表手術

乳腺全摘出術、乳腺部分切除術、皮膚および形成外科手術

Chapter4 上腹部手術

胃切除術、腹腔鏡下胆嚢摘出術、臍頭十二指腸切除、腹壁癒痕ヘルニア手術

Chapter5 下腹部手術

開腹結腸切除術～硬膜外麻酔を施行する場合～、開腹結腸切除術～硬膜外麻酔が施行できない場合～、腹腔鏡下結腸切除術、腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術

Chapter6 上肢手術

肩腱板断裂手術 [鏡視下]、観血的骨接合術 [上腕骨骨幹部骨折]、観血的骨接合術 [上腕骨遠位部骨折、上腕骨顆状骨折]、手関節周囲の骨折観血的手術、上肢切断・離断術

Chapter8 整形外科椎体手術

骨盤骨折に対する観血的接合術：創外固定術、骨盤骨折に対する観血的接合術：内固定術、椎体固定術 [側彎症を含む]、椎弓切除術および椎弓形成術

Chapter9 泌尿器科手術

腹腔鏡下腎摘出術、膀胱全摘／回腸導管手術～硬膜外麻酔を施行する場合～、膀胱全摘／回腸導管手術～硬膜外麻酔を施行できない場合～、ロボット支援手術 [前立腺摘出および腎部分切除術]、精巣摘出術

Chapter10 産婦人科手術

帝王切開術、腹式子宮全摘術、膣式子宮全摘術、付属器摘出術 [開腹、腹腔鏡]

鎮痛プロトコールの例

扁桃摘出術

- 他の薬剤の鎮痛効果を底上げする作用があるため、痛みの有無にかかわらず 1,000 mg を 6 時間おきに 2-3 日間定時反復投与する。
- 術直後は静脈内投与し、経口摂取可能となった時点で経口投与に変更する。
- 体重 50 kg 未満の患者では 1 回投与量が 15 mg/kg、1 日投与量が 60 mg/kg を超えないよう投与量を調整する。

乳腺部分切除術

- NSAIDs と異なる作用機序での解熱・鎮痛作用を持つが、抗炎症作用

は弱い。

- NSAIDs と比較して術後疼痛作用は劣るが副作用は少なく、安全性が高い。
- 痛みの有無にかかわらず 4-6 時間おきに定時反復投与する。
- PONV がなにかぎり、ほとんどの症例で手術翌日から経口摂取可能であると考えられるので、それまでは静注剤、経口可能となった時点で経口薬に変更する。

手関節周囲の骨折観血的手術

- NSAIDs と比較して副作用の発現頻度や重篤度が低いことから、長期の服用の可能性のある本術式の術後患者に適した薬剤である。
- 定期的な内服を NSAIDs ではなく、高用量のアセトアミノフェンで行うことを考慮してもよい。
- 長期内服の場合は、採血による肝機能の評価を定期的に行う。

定時投与、または頓用投与

アセトアミノフェン経口剤が定時投与または頓用投与される術式

Chapter3 胸部手術

胸腔鏡下肺切除術／開胸肺切除術、胸腔鏡下ブラ切除術

鎮痛プロトコールの例

胸腔鏡下肺切除術／開胸肺切除術

- 経口摂取開始までは静注製剤が、また経口摂取開始後は内服薬が使用可能である。
- 手術当日はアセトアミノフェンの静注製剤を定時投与、術後 1 日目からはアセトアミノフェンもしくは NSAIDs を定時内服とし、他方を痛みが増強した際のレスキューとして内服する。

頓用投与

アセトアミノフェン経口剤が頓用投与される術式

Chapter1 頭頸部手術

中耳・内耳手術

Chapter3 胸部手術

縦隔腫瘍摘出術

Chapter5 下腹部手術

試験開腹術

鎮痛プロトコルの例

中耳・内耳手術

- 術後は痛みが出たときにアセトアミノフェンを 1,000 mg (体重 50 kg 未満の患者では 15 mg/kg, 2 歳未満では 7.5 mg/kg) を経口投与する (経口摂取できない場合は静脈内投与)。
- 投与間隔は 4 時間以上あけ, 1 日投与量の上限を 4,000 mg (体重 50 kg 未満の患者では 60 mg/kg, 2 歳未満では 30 mg/kg) とする。

(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) Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, Inglis-Arkell C, Yap E, Whitlock EL, Harbell MW. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. BMC Anesthesiol. 2018;18: 41. 企業-16)

米国カリフォルニア州 UCSF (カリフォルニア大学サンフランシスコ校) Mount Zion Hospital (23 時間以内滞在型手術センター) は多様性鎮痛法を利用した ERAS (術後回復能力強化) プロトコルを作成し、2015 年 7 月 1 日から運用開始した。この ERAS プロトコルの要点は、アセトアミノフェン、ガバペンチン、およびスコポラミンの術前投与、乳房の区域麻酔 (胸筋ブロック: PECS I/II、傍脊椎ブロック: PVB)、デキサメサゾンおよびオンダンセトロンの術中投与である。

2013 年 7 月から 2016 年 4 月に皮下乳腺全摘術と乳房再建術を同時に受け、術前状態が ASA 分類でクラス 1~3 であった全患者を対象とし、レトロスペクティブに調査した。周術期のオピオイド総使用量、PONV (術後の悪心・嘔吐) 発生率、回復室での疼痛スコア (Numerical Rating Scale: NRS) の最大値が ERAS 群では Pre 群よりも有意に少なく、術後鎮痛効果が増強され、PONV (術後の悪心・嘔吐) が改善された。

<日本におけるガイドライン等>

1) 白神 豪太郎. 日帰り手術における術後鎮痛. ペインクリニック 2003; 24 39-46. 企業-17)

日帰り手術には迅速で苦痛のない術後回復が必須であるため、すべての段階 (術前から帰宅後まで) の鎮痛計画を術前に作成し、患者に説明して患者の理解を得ておく必要がある。日帰り手術における多用式バランス鎮痛 (multimodal balanced analgesia) 計画によると、先行鎮痛/鎮痛予防としてアセトアミノフェン等が術前投与される。

アセトアミノフェンは経口吸収良好、安価で通常量では副作用が少なく安全性が高い。通常のアセトアミノフェン単独では鎮痛効果が不十分でありバランス鎮痛として他の鎮痛方法と組み合わせる。モルヒネ 15~25%の節減効果があ

る。また、鎮痛薬投与経路については、簡便で低価格なので日帰り手術では経口投与が主流であり、「術後、飲水可能になれば経口薬投与とする。」(P44)との記載がある。

2) 村田 寛明, 樋田 久美子, 松本 恵, 一ノ宮 大雅, 原 哲也. 乳がん手術に対する多様式鎮痛法. 臨床麻酔 2017; 41: 45-52. 企業-18)

アセトアミノフェン定時経口投与とジクロフェナク坐薬の定時使用により、術後 20 時間までの安静時疼痛が軽減し、術後 6 時間目までのモルヒネ使用量が減少するという報告がある。アセトアミノフェンとイブプロフェンの定時内服投与はアセトアミノフェンとコデインの定時内服投与と同等の鎮痛効果が得られ、有害事象の発生頻度や患者の満足度にも差はない。オピオイド鎮痛薬の定時投与に関しては、副作用を増やすことなく痛みを軽減したとする報告がある一方で、痛みを軽減しないが副作用が増加したとする報告もある。プレガバリンやガバペンチンは本邦では乳がん手術の周術期疼痛管理の手段として標準的ではない。

乳がん手術の周術期疼痛管理の手段としては、アセトアミノフェンや NSAIDs を定時投与しつつ、痛みの強度に応じて適切なオピオイド鎮痛薬を使用するというのが基本的な考え方である。

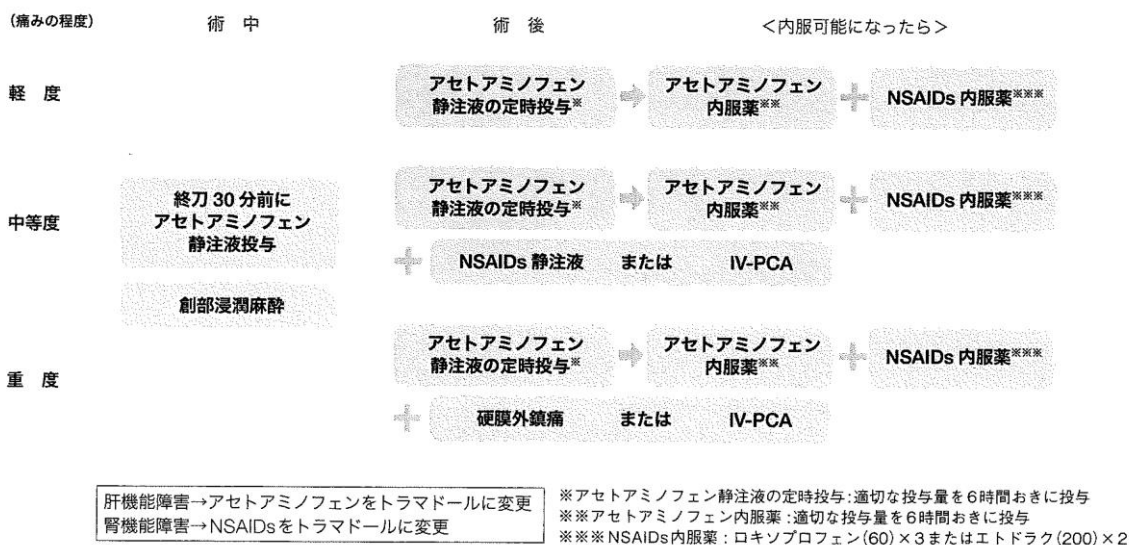
PROSPECT 要望-13) による術式別の術後疼痛管理の推奨事項を参考にして作成された乳がん手術の周術期疼痛管理に対する全般的推奨事項によると、アセトアミノフェンは術前、術後に投与される。

3) 谷口 英喜, 竹之内 正記, 鎌田 高彰, 佐藤 智行, 永渕 万理. 周術期管理の実践トピックス 痛みも悪心もない術後環境で DREAM の達成を 術後早期の DREAM 達成を目指した疼痛管理. 月刊ナーシング 2017; 37: 22-28. 企業-19)

術後早期からの経口摂取および離床 (DREAM : Early Drinking, Eating, and Mobilizing) を達成するため、ERAS プロトコールでは副作用が少ないアセトアミノフェン製剤が第一選択として用いられ、併用薬剤として NSAIDs が用いられる。ただし、炎症所見が強い場合には NSAIDs が第一選択となる。

済生会横浜市東部病院では 2016 年 8 月より、患者の術後回復促進を目指して周術期支援センター (TOPS) を稼働させた。TOPS が提案する術後疼痛管理のアルゴリズムは以下の通り (図 6)。

図6 TOPSが提案する術後鎮痛管理のアルゴリズム



TOPS: Tobu Hospital Perioperative Support Center, 済生会横浜市東部病院の周術期支援センター APS: acute pain service, 術後疼痛管理チーム

術後は病棟にて6時間おきにアセトアミノフェン静注液の定時投与が実施されるが、術式に応じてお粥以上の食事が摂取できるようになった時点で、内服薬に変更される。内服薬は、適切な投与量を6時間おきに投与する。

術後で消化管の蠕動や吸収が十分でない時期には、アセトアミノフェンの内服液の吸収は不十分と考え、流動食の間は静注液を継続している。

4) 新山 幸俊, 山蔭 道明. 術後疼痛管理の最前線 脊椎外科手術後鎮痛－麻酔科からの視点－. 整形・災害外科 2013; 56: 1571-1575. 企業-20)

脊椎手術の術後痛管理においては神経ブロックが施行しづらいため、モルヒネなどのオピオイドが治療の大きな柱となる。しかしながら、嘔気、鎮静、呼吸抑制などのオピオイドによる副作用は、しばしば患者の術後の回復を遅らせる要因となる。早期の回復を図るためには作用機序の異なる複数の鎮痛法を組み合わせることで、いかにオピオイドの必要量を少なくし、副作用を減らせるかがポイントとなる。

したがって、脊椎手術の術後痛管理はオピオイドを柱としつつ、NSAIDs、アセトアミノフェンの定期投与、局所麻酔薬を用いた浸潤麻酔の積極的活用を行う multimodal analgesia (多様式鎮痛法) の実践が求められる。

2. 非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ; NSAIDs) およびアセトアミノフェン

脊椎手術の術後痛の機序には組織の炎症が強く関与しているため、NSAIDs やアセトアミノフェンは良い適応である。腰部の脊椎手術の術後痛管理においてオピオイドに NSAIDs を組み合わせた方がオピオイド単独で管理した群よりも良好な鎮痛が得られたことが meta-analysis で証明されている。比較的副作用が少ないとされる COX(cyclooxygenase)-2 拮抗薬の投与が望ましい。また、アセ

トアミノフェンについては 2011 年 1 月、本邦でも 300～500 mg/回および 900～1500 mg/日の内服から 300～1,000 mg/回および 4,000 mg/日の内服までの用量拡大が認められた。術後、経口が可能となった段階から NSAIDs やアセトアミノフェンを定期的に内服させることが望ましい。

5) 園畑 素樹, 馬渡 正明. 術後疼痛管理の最前線 股関節手術後鎮痛－整形外科からの視点－. 整形・災害外科 2013; 56: 1577-1582. 企業-21)

佐賀大学医学部整形外科での人工股関節全置換術 (THA) 後の鎮痛プロトコルが紹介されている。

腸管の運動を確認した後に経口投与される鎮痛剤、術翌日以降に定期的に内服する鎮痛剤は NSAIDs (セレコキシブ) となっているが、NSAIDs では十分疼痛コントロールができない症例に対しては、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠も使用している。また、以下の特殊例では、アセトアミノフェンも用いられる。

IV. 特殊例

腎機能障害症例では鎮痛剤の副作用に注意を払う必要がある。透析例や腎機能障害例では NSAIDs だけでなく、アセトアミノフェンやオピオイドなどによる鎮痛も行っている。また、肝機能障害症例ではアセトアミノフェンを使用しないようにしている。

6) 松井 康素. 術後疼痛管理の最前線 膝関節手術後鎮痛－整形外科からの視点－. 整形・災害外科 2013; 56: 1589-1593. 企業-22)

膝関節手術の中でも手術侵襲が大きく痛みが強い人工膝関節全置換術 (TKA) を例として取り上げ、国立長寿医療研究センターにおける術後鎮痛方法の現状として、術後 2 日目以降とリハビリ期のアセトアミノフェン経口剤の使用について、以下の通り記載されている。

I. 当院における現状

2. 術後 2 日目以降

セレコックス®100 mg を朝・夕食後の 1 日 2 回内服し、疼痛の強い例は、セレコックス®内服を 1 回 200 mg に変え、ロキソニン®錠剤やボルタレン®坐薬 25 mg 挿肛を屯用にて併用する。高齢者、消化器症状、腎機能障害があれば、カロナール®200 mg 毎食後の内服を行っている。術前からロキソニン®を定期的に内服できている例はそのまま続行し、トラムセット®などの弱オピオイドについても同様、術前から定期内服しているものはそのまま継続する。

III. リハビリ期の内服薬

手術後疼痛の多くは、手術操作で起きた組織障害による侵害性疼痛と考えられるため、NSAIDs が中心である。NSAIDs による消化管あるいは腎臓の合併症軽減を考えれば、選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブが用いやすく、近年

急性期には初回は 400 mg, その後も 200 mg を 1 日 2 回の処方認められた。さらにアセトアミノフェンも従来は 1 日 1,500 mg までと諸外国に比べ制限量が低く定められていたため, 2011 年より, 1 日 4,000 mg までの高用量が認められるようになった。アセトアミノフェンの代謝は主に肝臓で行われるため, 腎機能障害を伴うことの多い高齢者には特に使いやすい。その一方で肝機能障害には注意が必要である。また, NSAID とアセトアミノフェンの併用は, より優れた鎮痛効果をもたらすので, 痛みの強い例には併用を考慮してもよい。あるいは, NSAID やアセトアミノフェンが有効でない場合は, 侵害性疼痛のみでなく, 術後操作による神経障害性疼痛が含まれている可能性もあるため, プレガバリン (リリカ®) や弱オピオイドであるトラマドールやアセトアミノフェンとの合剤であるトラムセット®などの使用も考慮してもよい。その際には, 眠気, めまい, 弱オピオイドでは, それらに加えて, 悪心, 便秘などの副作用にも留意して使用すべきである。

(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) 天辰 愛弓, 瀬戸口 啓夫, 中村 俊介, 泉 俊彦, 梶 博則, 石堂 康弘, 永野 聡, 小宮 節郎. 人工股関節全置換術および人工股関節再置換術における術後疼痛に關与する因子の検討. 整形外科と災害外科 2017; 66: 35-37. 企業-23)

鹿児島大学病院で施行した人工股関節手術における術後疼痛に關与する因子を検討したところ, 術前の安静時疼痛, 麻酔法が術後 7 日目の安静時疼痛に關与しており, 術前の疼痛対策およびブロック併用による麻酔が術後 7 日目の安静時疼痛管理において有効であると考えられる。

対象とした 73 股ののうち, 術後内服鎮痛剤の投与無しが 13 股, NSAIDs が 50 股, NSAIDs+アセトアミノフェンが 4 股, アセトアミノフェンが 6 股であり, 有効性が示されている。

2) 森 達哉, 河野 勤. 人工膝関節置換術後におけるアセトアミノフェンと NSAIDs による疼痛管理の比較. JOSKAS 2017; 42: 533. 企業-24)

同一術者施行の人工膝関節置換術 (TKA) で脊椎麻酔とカクテル注射を施行した 80 膝を対象として, アセトアミノフェンと NSAIDs (セレコキシブ) による疼痛管理を比較した。その結果, A 群 31 膝 (術後 3 時間, その後 6 時間毎に 2 回, アセトアミノフェン 1000 mg を点滴。術翌日よりアセトアミノフェン 1800 mg/日を内服) と N 群 49 膝 (術後 3 時間, その後 6 時間毎に 2 回, フルルビプロフェン 50 mg を点滴。術翌日よりセレコキシブ 400 mg/日を内服) の間で疼痛, 可動域, 炎症反応および有害事象の有無に有意差は認めず合併症にも特記すべきものはなかった。アセトアミノフェンは TKA の周術期疼痛管理として NSAIDs と同様に有用であると思われる。

3) 長本 行隆, 飛松 秀和, 青野 博之. 脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン大量投与は、消炎効果も鎮痛効果もロキソプロフェンナトリウムに及ばない. *Journal of Spine Research* 2015; 6: P623(2-P46-4). 企業-25)

脊椎手術後の急性期痛に対して本邦では一般に NSAIDs が使用されるが、消化管出血などの副作用に注意を要する。2011 年にアセトアミノフェンの処方上限が引き上げられて以降、アセトアミノフェンの大量投与の利点が見直されていることから、脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン大量投与（2400 mg/日）とロキソプロフェンナトリウムの効果を比較した。

平成 24 年 8 月～平成 25 年 6 月にロキソプロフェンナトリウム 180 mg/日で疼痛管理を行った 107 例を LX 群、平成 25 年 6 月～平成 26 年 5 月にアセトアミノフェン 2400 mg/日で疼痛管理を行った 149 例を AC 群とし、術後 1～7 日の疼痛の推移（Numerical Rating Scale : NRS）、術前、術後 0、1、3、5、7、14 日の CRP、AST、ALT、eGFR を評価した。NRS は全日で LX 群が有意に低値で推移し、LX 群では術後 3 日以降、CRP は有意に低値であった。

脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン 2400 mg/日は、鎮痛効果も消炎効果もロキソプロフェンナトリウムに比べ劣っていた。

4) 長本 行隆, 武中 章太, 青野 博之. 脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン 4000 mg/d の鎮痛効果(第 2 報) ロキソプロフェンナトリウム、アセトアミノフェン 2400 mg/d との比較. *Journal of Spine Research* 2016; 7: P668(2-P80-4). 企業-26)

（学会報告 企業-25) に続く第 2 報。アセトアミノフェン投与量を 4000 mg/日まで増量）

アセトアミノフェン投与量を本邦での許容最大投与量である 4000 mg/日まで引き上げて、脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン大量投与（4000 mg/日）とロキソプロフェンナトリウムの効果を比較した。

今回の対象は、手術侵襲が一定である単椎間 PLIF と頸椎椎弓形成術の 2 術式に限定した。

平成 24 年 8 月～平成 25 年 6 月にロキソプロフェンナトリウム 180 mg/日で疼痛管理を行った 54 例を LX 群、平成 25 年 6 月～平成 26 年 5 月にアセトアミノフェン 2400 mg/日で疼痛管理を行った 52 例を AC2.4 群、平成 27 年 4 月～10 月にアセトアミノフェン 4000 mg/日で疼痛管理を行った 21 例を AC4.0 群とし、術後 1～7 日の疼痛（Numerical Rating Scale : NRS）の推移、術前、術後 0、1、3、5、7 日の CRP、AST、ALT、eGFR を評価した。

AC4.0 群では、NRS および CRP は AC2.4 群よりも低く、LX 群よりも高かったが、いずれも有意差は認めなかった。

脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン 4000 mg/日は、鎮痛効果も消炎効果もアセトアミノフェン 2400 mg/日とロキソプロフェンナトリウムの中間的な効果が認められた。

5) 荻野 修平, 石毛 徳之, 黒田 重史, 石井 壮郎, 三笠 元彦. 関節鏡視下骨孔腱板修復術後疼痛に対する内服鎮痛薬の比較. 第 42 回日本肩関節学会抄録集 2015; P215(JP-175). 企業-27)

松戸整形外科病院では関節鏡視下骨孔腱板修復術 (ATOS) を 3 人の術者が行っており、各々が 3 種類の鎮痛薬、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合剤 (TRAM)、NSAIDs、およびアセトアミノフェンを別々に用いている。

平成 26 年 5 月から平成 27 年 2 月までに ATOS が施行された患者から早期退院者を除いた 78 例について、T 群 19 例 (TRAM を術前日に 2 錠分 2、術後 6 錠分 3 で内服)、N 群 28 例 (NSAIDs (アルボまたはロキソニン) を術後に内服)、A 群 33 例 (アセトアミノフェン (カロナール 300 mg) を術後に 1 日 2~3 回内服) の術後 1、2、7、14、21 日目の視覚アナログスケール (VAS)、術後用いた内服薬以外の鎮痛剤 (ボルタレン坐薬・フェンタニル PCA) を使用した回数、副作用発現頻度、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) 発現頻度を比較した。

A 群で 4 例が強い疼痛を訴え別の鎮痛剤に変更された。その 4 例を除き全群とも術後 1、2 日目と比較して 7、14、21 日目の VAS は改善しており、各群の術後 7 日目/14 日目/21 日目の VAS は T 群が 3.28/1.89/1.10、N 群が 3.78/2.38/1.73、A 群が 3.36/2.14/1.44 であった。副作用は便秘が T 群 (6 例/31.6 %) と A 群 (8 例/24.2 %) で多く見られた。嘔気はいずれの群でも僅かであった。CRPS 発現頻度は群間で有意差を認めなかった。

6) 川西 泰広, 宗景 匡哉, 北川 博之, 藤枝 悠希, 藤澤 和音, 宗景 絵里, 並川 努, 花崎 和弘. 肝切除術後アセトアミノフェン定時投与による疼痛管理の有用性. 第 117 回日本外科学会定期学術集会抄録集 2017; PS-200-6. 企業-28)

〔方法〕高知大学外科では術後疼痛管理には硬膜外鎮痛または経静脈的自己調節鎮痛法 (IV-PCA) に加えて NSAIDs の頓用を使用してきたが、2016 年 4 月からは症例に応じて外科医の判断でアセトアミノフェン定時投与 (Around the clock (ATC)) を併用した。2016 年 4 月から 8 月の開腹肝切除症例 27 例を対象とし、手術直後より 1 日 3000 mg 以上のアセトアミノフェン定時投与 (静注または経口) を併用した 11 例 (ATC 群) と併用しなかった 16 例 (nonATC 群) の術後経過を比較検討した。

〔結果〕ATC 群ではアセトアミノフェンが平均 4.8 日投与された。術後硬膜外鎮痛または IV-PCA を必要とした期間 (ATC 群: 2.8 日、nonATC 群: 3.5 日)、硬膜外鎮痛および IV-PCA から投与されたフェンタニル総量 (ATC 群: 27.8 mL、nonATC 群: 27.3 mL)、術後排ガスまでの期間 (ATC 群: 1.8 日、nonATC 群: 2 日)、排便までの期間 (ATC 群: 3.6 日、nonATC 群: 4.1 日) に関して有意差は認めなかった。術後合併症発症に関しても両群間で有意差は認めなかった。高知大学では術後麻薬使用量を麻酔科が管理しており、ATC 併用例でもオピオイド使用量削減につながらなかった。

7) 宗景 匡哉, 北川 博之, 川西 泰広, 藤枝 悠希, 藤澤 和音, 宗景 絵里, 志賀 舞, 前田 広道, 並川 努, 花崎 和弘. 肝切除術後アセトアミノフェン定時投与による疼痛管理の安全性. 第 117 回日本外科学会定期学術集会抄録集 2017; SF-02-4. 企業-29)

〔方法〕高知大学外科では術後疼痛管理には硬膜外鎮痛または経静脈的自己調節鎮痛法 (IV-PCA) に加えて NSAIDs の頓用を使用してきたが、2016 年 4 月からは症例に応じて外科医の判断でアセトアミノフェン定時投与 (Around the clock (ATC)) を併用した。2016 年 4 月から 8 月の開腹肝切除症例 27 例を対象とし、手術直後より 1 日 3000 mg 以上のアセトアミノフェン定時投与を併用した 11 例 (ATC 群) と併用しなかった 16 例 (nonATC 群) の術後肝障害について後ろ向きに比較検討した。AST、ALT の急性期変化を術後肝障害の指標とした。

〔結果〕術後 ALT の変動は、ATC 群で術翌日に平均 220 U/L と最高値を示し、その後低下した。nonACT 群では術後 2 日目に平均 209 U/L と最高値を示し、その後低下した。AST の変動は、両群とも術直後に ATC 群平均 301 U/L、nonACT 群平均 280 U/L の最高値を示し、その後低下した。ATC 群と nonATC 群の術後 ALT、AST 変動に有意差は認めなかった。

アセトアミノフェン高用量長期投与は重篤な肝障害を引き起こす可能性があり慎重投与とされているが、肝切除後疼痛管理としてアセトアミノフェン高用量定時投与は安全に施行可能だと考えられた。

8) 篠田 雅和, 菊池 大作, 永生 高広, 金沢 亮, 渋谷 一陽, 許 理威, 阿部 厚憲, 棚瀬 薫, 中村 翼. 外科病棟専任薬剤師の ERAS への関わり. 北海道病院薬剤師会誌 2016; 90: 21-24. 企業-30)

Enhanced recovery after surgery (ERAS) プロトコールの構成要素を薬剤師が見直し、医師及び看護師に提案して、北海道社会保険事業協会帯広病院外科のクリニカルパスに反映された。

プロトコールの構成要素の一つである「術後の非オピオイド鎮痛薬の強化」については、疼痛時指示のアセトアミノフェン錠の 1 回投与量は、従来は 1 回 400 mg であったが、有効血中濃度に達する時間が非常に短い可能性が示唆されているため、1 回量を 600 mg に増量することを薬剤師から医師と看護師に提案し、NSAIDs とアセトアミノフェンの違いについて看護師に説明した。クリニカルパス変更前後のアセトアミノフェン錠の述べ累積投与量は指示変更前と比較して 4.7 倍に増加したことが確認され、疼痛時指示に基づくアセトアミノフェン錠の使用頻度が増加したことが示唆された。

9) 山部 孝弘, 岡島 良明, 羅 建華. 人工膝関節置換術後の疼痛対策におけるアセトアミノフェンの意義—NSAIDs との比較—中部日本整形外科災害外

科学会雑誌 2018; 61: P165 (第 130 回学術集会抄録集). 企業-31)

なにわ生野病院 人工関節センターでは、NSAIDs は腎機能障害を進行させるという報告を受け、腎機能の低い症例には人工膝関節全置換術(TKA)後の術後疼痛対策としてアセトアミノフェンを投与している。今回、アセトアミノフェン投与群と NSAIDs 投与群における鎮痛効果を比較した。

変形性膝関節症に対して初回 TKA を施行し、術後に鎮痛薬を休薬せずクリニカルパスに沿ってリハビリ可能であった症例を対象として、アセトアミノフェンと NSAIDs の鎮痛効果を比較した。腎機能評価に推定糸球体濾過量 (eGFR) を用い、術前 eGFR < 60 でアセトアミノフェンを投与した A 群 (25 例 40 膝) と術前 eGFR ≥ 60 で NSAIDs を投与した N 群 (66 例 96 膝) の年齢、安静時 VAS、大腿・膝関節周囲径、術前・術後の eGFR を評価した。

平均年齢は A 群で有意に高かった (A 群 78.9 歳、N 群 74.0 歳)。VAS は A 群で有意に高かったが、術後 2 週では両群とも十分な除痛を得ていた (平均安静時 VAS : A 群 9.9/100、N 群 3.1/100)。大腿・膝関節周囲径には有意差を認めなかった。N 群では 18 例に腎機能低下を認めたが、A 群で腎機能障害が進行した症例は認めなかった。

アセトアミノフェンは NSAIDs に比べ除痛効果は低い傾向にあったが、数種の鎮痛剤併用により VAS を十分に抑えることができ、腎機能障害の進行を防止可能であった。術前から腎機能が低く NSAIDs 使用が躊躇われる場合、アセトアミノフェンを含めた複数の鎮痛剤使用は有用と考える。

10) 藤田 和也, 中川 智之, 木村 雅史. 膝前十字靱帯再建術後に対する術後鎮痛についての検討. 日本臨床スポーツ医学会誌 2017; 25: S294 (2-1-P30-1). 企業-32)

(投与量 1800 mg/日の文献報告^{企業-2)}に続く報告。3000 mg/日に増量)

膝前十字靱帯 (ACL) 再建術を受けた患者にアセトアミノフェン (カロナール群、34 名、3000 mg/日) またはロキソプロフェンナトリウム水和物 (ロキソニン群、48 名、180 mg/日) を定期内服し、術後 2 日目以降の患者疼痛スコア (Numerical Rating Scale : NRS)、胃腸障害の申告、肝酵素 (AST、ALT) の異常値、鎮痛剤の追加投与を評価項目として比較した。

NRS、胃腸障害、肝機能異常はカロナール群とロキソニン群で有意な差は認めなかった。鎮痛剤の追加投与はカロナール群の方が有意に少なかった ($p < 0.01$)。

11) 白神 豪太郎. Context Sensitive Analgesia に基づく抗凝固療法下の術後疼痛管理 (術後から退院まで) — 抗凝固療法下産婦人科開腹術の Context-Sensitive Analgesia. 日臨麻会誌 2011; 31: 835-840. 企業-33)

抗凝固療法患者の産婦人科開腹術の鎮痛法として脊髄幹鎮痛 (neuraxial analgesia) は選択しづらい。血栓塞栓症予防のため、十分に鎮痛を行い、早期

離床を図らねばならないが、オピオイド鎮痛効果改善のため多様式バランス鎮痛（multimodal balanced analgesia）として、非オピオイド鎮痛薬、局所浸潤麻酔／区域ブロックとオピオイド静脈内患者自己調節鎮痛（IV-PCA）の組み合わせが推奨される。術前から術中、術後、さらに退院後を通してそれぞれの状況に応じた鎮痛方法（context-sensitive analgesia）の計画作成と不断の患者監視が肝要である。

1 2) 近藤 一郎. 耳鼻咽喉科領域における術後疼痛管理. 耳鼻咽喉科展望 2016; 59: 210-216. 企業-34)

アセトアミノフェンについては 2011 年 2 月に成人に対する 1 回最大投与量が 1000 mg、1 日最大投与量が 4000 mg に変更された後、東京慈恵会医科大学病院の APS（Acute Pain Service）チームは、アセトアミノフェンを 1 回 1 g で使用したところ強い効果があることを実感できた。

経口剤よりも点滴静注薬の方が血中濃度または脳脊髄液濃度の最高値が高く、効果発現時間も短いので術後でルート確保ができている点滴静注薬を用いるべきである。

内服の場合であれば、アセトアミノフェン経口剤 3600 mg/日の分 4（朝、昼、夕、眠前）での処方を推奨している。

1 3) 三星 知, 稲月 幸範. プロフェッショナル EYE 専門薬剤師からみた勘所 腎臓病 CKD 患者の痛みをコントロールせよ! 薬局 2017; 68 :2718-2725. 企業-35)

腎機能低下（CKD）患者の鎮痛薬は安全性の観点からアセトアミノフェンが第一選択薬である。鎮痛での投与量はクレアチニンクリアランス（CCr）が 60 mL/分以下でも 1 回 500～600 mg を 1 日 3～4 回まで投与可能で、透析患者での投与量の調節は不要とされている。また、バイオアベイラリティも高いため剤型変更による投与量の調整は必要なく、ステージに関わらず、アセトアミノフェンは CKD 患者における術後のコントロールで選択される薬剤として推奨される。

1 4) 辛島 裕士, 外 須美夫. 痛み治療の最前線 各種疼痛の治療 術後疼痛. 臨牀と研究 2017; 94: 413-418. 企業-36)

IV. 術後疼痛管理法の実際

2. 鎮痛薬の全身投与による術後疼痛管理

2) アセトアミノフェン

「NSAIDs とは異なり副作用が少ないため術後疼痛管理に使いやすい。ただし、過剰投与で重篤な肝機能障害を来しうる恐れがあり注意が必要である。」

「内服薬（カロナール®）や、小児症例では坐剤（アンヒバ®）もよく用いられる。」「なお、アセトアミノフェンと NSAIDs の併用は、それぞれの単独投与よ

りも鎮痛効果を増強することが報告されており，術後痛に対しても有用である。」と記載されている（P415）。

15) 辛島 裕士, 外 須美夫. 痛みの臨床 心身医療からのアプローチ 術後疼痛コントロール. *Modern Physician* 2014; 34: 73-77. 企業-37)

術後鎮痛の利点として、1. 痛み、不快感からの解放、2. 早期離床、3. 肺胞換気量の維持、4. 容易な喀痰排泄（術後肺炎予防）5. 血圧心拍数の安定化、6. 腸管蠕動運動改善、7. 尿量維持、8. 創傷治癒の促進、9. 血液粘度と血小板凝集能の亢進抑制（深部静脈血栓症予防）が挙げられる。

術後疼痛管理に用いられる薬剤としてアセトアミノフェンの項があり、「胃腸障害や腎機能障害のために NSAIDs を使用しにくい患者にも使用可能である。その一方で、過剰投与により重篤な肝機能障害をきたしうる恐れがあり、特に高齢者や慢性の飲酒者では注意が必要である。」と記載されている（P76）。

（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に多様式鎮痛法を用いることは、術式を問わず、国内外で主流となっている。要望者が述べている通り、アセトアミノフェンを併用することにより、鎮痛効果の向上とオピオイドや NSAIDs 使用量節減による副作用軽減が期待できるため、術後疼痛に対する鎮痛をアセトアミノフェンの効能・効果に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＞

アセトアミノフェンは副作用のリスクが低い安全な鎮痛薬であるため、術後疼痛管理で現在主流となっている多様式鎮痛法で第一選択薬とされる基本的な薬剤である。高齢者^{要望-15)、企業-14、22)}、腎機能障害のある患者^{要望-11、15)、企業-7、14、21、22、35)}、消化器症状がある患者^{要望-11、15)、企業-7、22)}、抗凝固療法下手術を受ける静脈血栓症のリスクが高い患者^{企業-33)} など、術後疼痛管理を行う上で注意を必要とする患者に対しては、特に優先的に使用される。また、その副作用リスクの低さ故に、アセトアミノフェン経口剤は退院時に自宅に持ち帰る処方薬^{要望-8)}、長期間服用するリハビリ期の処方薬^{企業-2)} としても使用されている。

一方、現在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「アセリオ静注液」の効能又は効果は「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」であり、〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉として、静注液の使用は経口投与が不可能な場合または急速に症状を改善する必要が

ある場合に限る旨が明記されている。また以下の通り、静注剤の投与が臨床的に妥当である場合に限り保険給付される旨がアセリオ静注液のインタビューフォームに明記されている。

17. 保険給付上の注意

① 本製剤の効能・効果は「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」とされているので、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限り算定するものであること。なお、経口製剤又は坐剤の投与が可能になった場合には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。

このように、アセトアミノフェン静注液の使用は静脈内投与が不可欠な場合のみに限定されており、経口投与が可能となった術後のなるべく早い時期に静脈内投与から経口投与に移行することとされておりながら、経口剤に術後疼痛の効能・効果がないという矛盾は解消されるべきである。

以上のことから、術後疼痛を経口剤の効能・効果に適応追加することは妥当であると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

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る。

アセトアミノフェンは術後疼痛管理で現在主流となっている多様式鎮痛法において基本となる薬剤である。国内外のガイドライン^{要望-5~13)} 及び教科書^{要望-3、4)、企業-6)} が術式を問わず術後疼痛管理を目的としたアセトアミノフェンの使用を推奨しており、国内外で既に広く使用されている。

実際にアセトアミノフェンの静注製剤と経口製剤による術後疼痛管理を比較した無作為化試験^{企業-1)} およびメタアナリシス^{企業-3)} も存在し、両者で有効性と安全性に差がないことが示されている。

また、アセトアミノフェン静注製剤は、日本人を対象とした臨床試験においてその薬物動態プロファイルが経口製剤と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ない^{企業-38)} ことを理由に、アセトアミノフェン経口製剤の既承認の用法・用量と同一を基本に用法・用量が設定されている。この用法・用量にてアセトアミノフェン静注製剤が術後疼痛管理において国内で既に広く用いられていることから、本要望に関して、経口製剤の有効性および安全性は既に医学薬学上公知であり、新たに試験を実施して検討すべき有効性および安全性に関する懸念はないものと判断している。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 要望-1) Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T, Meissner W; euCPSP 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;32: 725-734.
- 要望-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* 2012; 17: 75-86.
- 要望-3) Wall and Melzack's Textbook of Pain (6th edition) by Stephan B. McMahon. (2013)
- 要望-4) Bonica's Management of Pain (1st Edition) by Scott M. Fishman, et al. (2010)
- 要望-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; 116: 248-273.
- 要望-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; 17: 131-157.
- 要望-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; 222: 930-947.
- 要望-8) Misiołek H, Cettler M, Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E. The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014; 46: 221-244.
- 要望-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>)

要望-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.
要望-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, Mediatì R, Mokini Z, Mondello E, Palermo S, Paoletti F, Paolicchi A, Petrini F, Piacevoli Q, Rizza A, Sabato AF, Santangelo E, Troglìo E, Mattia C; SIAARTI Study Group. Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. Minerva Anestesiol. 2010; 76: 657-667.
要望-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)
要望-13)	Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. (http://www.postoppain.org/)
要望-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;4: CD004602.
要望-15)	川真田 樹人編集, 森田 潔監修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.、中山書店 2015 年発行
要望-16)	POPS 研究会編集. 術後痛サービス(POPS)マニュアル - postoperative pain service manual - 2011 年発行
要望-17)	米国添付文書
要望-18)	英国添付文書
要望-19)	独国添付文書
要望-20)	仏国添付文書
要望-21)	加国添付文書
要望-22)	豪州添付文書
要望-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: 121-130.
要望-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.
要望-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 2010; 20(2): 29-36. (2010)
要望-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 2015; 24 : 210-216.
要望-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; 21: 201-232.
要望-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)
要望-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; 110: 1170-1179.
要望-30)	Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. Lancet. 2011; 377(9784): 2215-2225.
要望-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 2005; 103: 1296-1304.
要望-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 2010; 14:1-153.
要望-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.
要望-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.

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

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

要望-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 Anaesth 2002; 88: 199-214.

要望-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: 431-436.

要望-39) Cobby TF, Crighton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. Br J Anaesth 1999; 83: 253-256.

要望-40) Frerich D, Krumme U. Comparison of the analgesic efficacy of fluproquazone, propoxyphene and paracetamol in post-hysterectomy pain. Short communication. Arzneimittelforschung 1981; 31: 925-927.

要望-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: 451-456.

要望-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: 611-616.

要望-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; 53: 1200-1206.

要望-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): 1-12.

要望-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; 17: 9-14.

要望-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; 4:152, 154-156.
要望-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: 71-81.
要望-48)	Boccaro 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: 347-351.
要望-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: 216-221.
要望-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: 235-240.
要望-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: 1360-1366.
要望-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: 1293-1297.
要望-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; 42: 293-298.
要望-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; 62: 111-118.
要望-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)

- 要望-56) Howard CR, Howard FM, Weitzman ML : Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision : The effect on pain. Pediatrics 1994; 93: 641-646.
- 要望-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.
- 要望-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 2016; 40 臨時増刊号: 373-381.
- 要望-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.
- 要望-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>)
- 要望-61) 濱田 宏. 安全で効率的な術後痛管理. 日臨麻会誌 2017; 37(1):49-57 (日本臨床麻酔学会第 35 回大会教育講演) .
- 要望-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 2011; 36: 1591-1600.
- 要望-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 2014; 34(2): 203-209 (日本臨床麻酔学会第 32 回大会シンポジウム) .
- 要望-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 2012; 33: 218-226.
- 要望-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; 29:1567-1572.
- 要望-66) 石橋 輝哉、岩本 圭史、川島 邦彦、宮本 隆司、上田 孝文 (. 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 2015; 34: P504.
- 要望-67) 坂口 嘉郎. 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 2013; 56: 1583-1587.
- 要望-68) 岸村 裕一、松井 嘉男. 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 2016; 41: 384-385.
- 要望-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. 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 2013; 23: P104.

-
- 企業-1) Hickman SR, Mathieson KM, Bradford LM, Garman CD, Gregg RW, Lukens DW. Randomized trial of oral versus intravenous acetaminophen for postoperative pain control. Am. J. Health-Syst. Pharm. 2018; 75: 367-375.
- 企業-2) Onda A, Ogoshi A, Itoh M, Nakagawa T, Kimura M. Comparison of the effects of treatment with celecoxib, loxoprofen, and acetaminophen on postoperative acute pain after arthroscopic knee surgery: A randomized, parallel-group trial. J. Orthop. Sci. 2016; 21:172-177.
- 企業-3) Sun L, Zhu X, Zou J, Li Y, Han W. Comparison of intravenous and oral acetaminophen for pain control after total knee and hip arthroplasty A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; ; 97: 6(e9751).
- 企業-4) Politi JR, Davis RL 2nd, Matrk AK. Randomized Prospective Trial Comparing the Use of Intravenous versus Oral Acetaminophen in Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty 2017; 32: 1125-1127.
- 企業-5) O'Neal JB, Freiberg AA, Yelle MD, Jiang Y, Zhang C, Gu Y, Kong X, Jian W, O'Neal WT, Wang J. Intravenous vs Oral Acetaminophen as an Adjunct to Multimodal Analgesia After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. J. Arthroplasty 2017; 32: 3029-3033.
- 企業-6) 稲田 栄一編集. 麻酔科クリニカルクエスチョン 101. 診断と治療社 2016 年発行: 134-135.
- 企業-7) 佐々木 剛. 日常治療・ケアの「そこが間違い!」 Part2 術後疼痛対策に用いる薬剤は NSAIDs だけでよいわけではない. Expert Nurse 2017; 33: 119-123.
- 企業-8) 比嘉 和夫, 矢嶋 智明. 日常診療における疑問を解消 鎮痛薬の使い分け アセトアミノフェン(臨床編). レジデント 2014; 7: 43-49.
- 企業-9) 新井 丈郎, 奥田 泰久. 橋本 篤, 藤原 祥裕. アセトアミノフェンの周術期鎮痛の使用法について. 臨床麻酔 2012; 36: 1065-1067.
- 企業-10) 畑 貴美子. 術後ケアの基本 疼痛 (鎮痛・鎮静). 月刊ナーシング 2016; 36: 17-19.
- 企業-11) 平 幸輝, 井上 莊一郎, 竹内 護. 術後患者の鎮痛 鎮痛法と鎮痛薬の種類・特徴 静脈内投与と経口投与. 看護技術 2015; 61: 37-40.

- 企業-12) 今野 寛子. 【帝王切開の術後ケア 正しい管理で産婦の不安を和らげる】 疼痛ケア. ペリネイタルケア 2016; 35: 937-940.
- 企業-13) 谷口 英喜, 佐々木 俊郎, 藤田 久栄, 小林 浩子, 川崎 理栄子, 佐藤 美菜子, 石川 智美, 長 晴彦, 吉川 貴己, 円谷 彰. 麻酔科として術後回復促進策—特に鎮痛による侵襲反応軽減— 外科と代謝・栄養 2013; 47: 155-165.
- 企業-14) 雨宮 範幸, 依田 英樹, 池上 仁志. 高齢者腎機能低下患者への多量アセトアミノフェン投与による術後ペインコントロール. 第 25 回日本ペインクリニック学会東京地方会講演抄録集 2011; P21 (セッション I-3).
- 企業-15) 山蔭 道明, 新山 幸俊監修. エビデンスと麻酔科医の本音に基づいた術式対応 “わがまま” 術後鎮痛マニュアル. 克誠堂出版 2018 年発行
- 企業-16) Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, Inglis-Arkell C, Yap E, Whitlock EL, Harbell MW. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. BMC Anesthesiol. 2018; 18: 41.
- 企業-17) 白神 豪太郎. 日帰り手術における術後鎮痛. ペインクリニック 2003; 24: 39-46.
- 企業-18) 村田 寛明, 樋田 久美子, 松本 恵, 一ノ宮 大雅, 原 哲也. 乳がん手術に対する多様式鎮痛法. 臨床麻酔 2017; 41: 45-52.
- 企業-19) 谷口 英喜, 竹之内 正記, 鎌田 高彰, 佐藤 智行, 永渕 万理. 周術期管理の実践トピックス 痛みも悪心もない術後環境で DREAM の達成を 術後早期の DREAM 達成を目指した疼痛管理. 月刊ナーシング 2017; 37: 22-28.
- 企業-20) 新山 幸俊, 山蔭 道明. 術後疼痛管理の最前線 脊椎外科手術後鎮痛—麻酔科からの視点—. 整形・災害外科 2013; 56: 1571-1575.
- 企業-21) 園畑 素樹, 馬渡 正明. 術後疼痛管理の最前線 股関節手術後鎮痛—整形外科からの視点—. 整形・災害外科 2013; 56: 1577-1582.
- 企業-22) 松井 康素. 術後疼痛管理の最前線 膝関節手術後鎮痛—整形外科からの視点—. 整形・災害外科 2013; 56: 1589-1593.
- 企業-23) 天辰 愛弓, 瀬戸口 啓夫, 中村 俊介, 泉 俊彦, 梶 博則, 石堂 康弘, 永野 聡, 小宮 節郎. 人工股関節全置換術および人工股関節再置換術における術後疼痛に関与する因子の検討. 整形外科と災害外科 2017; 66: 35-37.
- 企業-24) 森 達哉, 河野 勤. 人工膝関節置換術後におけるアセトアミノフェンと NSAIDs による疼痛管理の比較. JOSKAS 2017; 42: 533.
- 企業 25) 長本 行隆, 飛松 秀和, 青野 博之. 脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン大量投与は、消炎効果も鎮痛効果もロキソプロ

	フェンナトリウムに及ばない. <i>Journal of Spine Research</i> 2015; 6: P623 (2-P46-4)
企業-26)	長本 行隆, 武中 章太, 青野 博之. 脊椎手術後の急性期痛に対するアセトアミノフェン 4000 mg/d の鎮痛効果(第 2 報) ロキソプロフェンナトリウム、アセトアミノフェン 2400 mg/d との比較. <i>Journal of Spine Research</i> 2016; 7: P668 (2-P80-4).
企業-27)	荻野 修平, 石毛 徳之, 黒田 重史, 石井 壮郎, 三笠 元彦. 関節鏡視下骨孔腱板修復術後疼痛に対する内服鎮痛薬の比較. 第 42 回日本肩関節学会抄録集 2015; P215 (JP-175).
企業-28)	川西 泰広, 宗景 匡哉, 北川 博之, 藤枝 悠希, 藤澤 和音, 宗景 絵里, 並川 努, 花崎 和弘. 肝切除術後アセトアミノフェン定時投与による疼痛管理の有用性. 第 117 回日本外科学会定期学術集会抄録集 2017; (PS-200-6).
企業-29)	宗景 匡哉, 北川 博之, 川西 泰広, 藤枝 悠希, 藤澤 和音, 宗景 絵里, 志賀 舞, 前田 広道, 並川 努, 花崎 和弘. 肝切除術後アセトアミノフェン定時投与による疼痛管理の安全性. 第 117 回日本外科学会定期学術集会抄録集 2017; (SF-02-4).
企業-30)	篠田 雅和, 菊池 大作, 永生 高広, 金沢 亮, 渋谷 一陽, 許 理威, 阿部 厚憲, 棚瀬 薫, 中村 翼. 外科病棟専任薬剤師の ERAS への関わり. <i>北海道病院薬剤師会誌</i> 2016; 90: 21-24.
企業-31)	山部 孝弘, 岡島 良明, 羅 建華. 人工膝関節置換術後の疼痛対策におけるアセトアミノフェンの意義—NSAIDs との比較—中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2018; 61: 第 130 回学術集春季学会抄録集 P165 (1-I-029-6).
企業-32)	藤田 和也, 中川 智之, 木村 雅史. 膝前十字靱帯再建術後に対する術後鎮痛についての検討. <i>日本臨床スポーツ医学会誌</i> 2017; 25: S294 (2-1-P30-1).
企業-33)	白神 豪太郎. Context Sensitive Analgesia に基づく抗凝固療法下の術後疼痛管理 (術後から退院まで) —抗凝固療法下産婦人科開腹術の Context-Sensitive Analgesia. <i>日臨麻会誌</i> 2011; 31: 835-840.
企業-34)	近藤 一郎. 耳鼻咽喉科領域における術後疼痛管理. <i>耳鼻咽喉科展望</i> 2016; 59: 210-216.
企業-35)	三星 知, 稲月 幸範. プロフェッショナル EYE 専門薬剤師からみた勘所 腎臓病 CKD 患者の痛みをコントロールせよ! <i>薬局</i> 2017; 68: 2718-2725.
企業-36)	辛島 裕士, 外 須美夫. 痛み治療の最前線 各種疼痛の治療 術後疼痛. <i>臨牀と研究</i> 2017; 94: 413-418.
企業-37)	辛島 裕士, 外 須美夫. 痛みの臨床 心身医療からのアプローチ 術後疼痛コントロール. <i>Modern Physician</i> 2014; 34: 73-77.

企業-38) 熊谷雄治. アセトアミノフェン静注製剤 TRM-1106 および経口製剤の薬物動態および安全性の比較. 臨床医薬 2013; 29: 889-897.