

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 アセトアミノフェン
 関節リウマチ

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アセトアミノフェン	
	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、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「JG」原末、アセトアミノフェン細粒 20%「JG」、アセトアミノフェン錠 200mg「JG」、アセトアミノフェン錠 300mg「JG」、アセトアミノフェン原末「マルイシ」、アセトアミノフェン細粒 20%「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」、アセトアミノフェン錠 500mg「マルイシ」、アセトアミノフェン細粒 20%「トーワ」、アセトアミノフェン錠 200mg「トーワ」、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「武田テバ」、アセトアミノフェン錠 200mg「NP」、アセトアミノフェン錠 200mg「TCK」、アセトアミノフェン錠 200mg「三和」、アセトアミノフェン DS 40%「三和」	
	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、武田テバファーマ、ニプロ、三和化学研究所	
要望者名	一般社団法人 日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ
	用法・用量	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

関節リウマチ（以下、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。近年の生物製剤等の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ものの、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い影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

アセトアミノフェン（以下、本薬）は、欧米において、一般用医薬品としてではあるもののリウマチ性疼痛又は関節炎の疼痛の適応で RA 患者における標準的な疼痛治療薬として汎用されており、欧米等の診療ガイドラインにおいても、RA の疼痛治療に本薬（1日最大用量4g）を用いることが推奨されている。本邦においても、本薬の1日投与量を最大4gとすることが2011年1月に承認され、成書等においてRA患者に対する本薬の使用が記載されていること等も踏まえ、RA患者に対し本薬を1日4gまでの用量で投与した実績が蓄積されてきている。以上のことから、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	1. 風邪、頭痛、腰痛、関節痛、歯痛、筋肉痛、月経痛による軽度の痛みや疼痛の一時的な軽減 2. 解熱
用法・用量	(325mg錠) 12歳以上の小児及び成人：症状の続く限り、6時間毎に2錠(650mg)服用する。医師の指示の無い限り、24時間以内に12錠(3900mg)を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10日以上服用しないこと。 6～11歳の小児：症状の続く限り、4～6時間毎に1錠(325mg)服用する。24時間以内に5錠(1625mg)を超えて服用しないこと。 6歳未満の小児：医師に問い合わせること。 (500mg錠) 12歳以上の小児及び成人：症状の続く限り、6時間毎に2錠(1000mg)

	<p>服用する。医師の指示の無い限り、24 時間以内に 6 錠 (3000mg) を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。</p> <p>12 歳未満の小児：医師に問い合わせること。</p> <p>(650mg 錠)</p> <p>成人：8 時間毎に 2 錠 (1300mg) を水で服用する。服用時には錠剤を砕いたり、嚙んだり、あるいは溶かすことなくそのまま飲み込むこと。24 時間以内に 6 錠 (3900mg) を超えて服用しないこと。医師の指示の無い限り、10 日以上服用しないこと。</p> <p>18 歳未満：医師に問い合わせること。</p>
承認年月(または米国における開発の有無)	1955 年 (販売)
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：小児の解熱及び鎮痛
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	軽度～中等度の疼痛緩和 (頭痛、偏頭痛、神経痛、歯痛、喉の痛み、生理痛、リウマチ性疼痛及び筋肉痛、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、並びに解熱。
用法・用量	<p>16 歳以上の小児及び成人：必要に応じて 4~6 時間毎に 1~2 錠 (500~1000mg)。最大 8 錠 (4000mg) /24 時間 (4 回投与)。</p> <p>12~15 歳の小児：必要に応じて 4~6 時間毎に 1~1.5 錠 (500~750mg)。最大 6 錠 (3000mg) /24 時間 (4 回投与)。</p> <p>10~12 歳の小児：必要に応じて 4~6 時間毎に 1 錠 (500mg)。最大 4 錠 (2000mg) /24 時間 (4 回投与)。</p> <p>6~10 歳の小児：必要に応じて 4~6 時間毎に半錠 (250mg)。最大 2 錠 (1000mg) /24 時間 (4 回投与)。</p> <p>6 歳未満の小児には投与しないこと。</p> <p>服用間隔は 4 時間以上あけること。</p> <p>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>
承認年月(または英国における開発の有無)	1956 年 (販売)
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：解熱及び鎮痛
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	軽度から中程度の疼痛、発熱
用法・用量	<p>43kg 以上 (12 歳以上の小児及び成人)：1 回 1~2 錠 (500~1000mg)、最大 8 錠 (4000mg) /24 時間。</p> <p>33~43kg (11~12 歳の小児)：1 回 1 錠 (500mg)、最大 4 錠 (2000mg)</p>

	<p>/24 時間。</p> <p>26~32kg (8~11 歳の小児) : 1 回 1/2 錠 (250mg)、最大 2 錠 (1000mg) /24 時間。例外的に、4 時間以上の間隔をあけ、最大 3 錠 (1500mg) /24 時間まで服用してもよい。</p> <p>17~25kg (4~8 歳の小児) : 1 回 1/2 錠 (250mg)、最大 2 錠 (1000mg) /24 時間。</p> <p>通常、単回投与として 10~15mg/kg、1 日総投与量として 60mg/kg を上限とする。</p> <p>それぞれの投与間隔は、症状や 1 日の最大総投与量によって異なるが、6 時間以上あけることが望ましい。</p>
承認年月(または独国における開発の有無)	不明
備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	軽度から中等度の疼痛、及び/又は発熱
用法・用量	<p>50kg 超の小児 (15 歳以上) 及び成人 : 通常、500mg の錠剤を 1~2 錠/回で投与し、必要に応じて 4 時間以上の間隔をあけて追加で服用する。一般的に 1 日 3g (6 錠) を超える必要はないが、より強い痛みがある場合、1 日 4g (8 錠) まで増量することができる。</p> <p>41~50kg の小児 (12~15 歳) : 1 錠 (500mg) /回。必要に応じ、4 時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1 日あたりの服用量が 6 錠を超えないようにすること。</p> <p>27~40kg の小児 (8~13 歳) : 1 錠 (500mg) /回。必要に応じ、6 時間以上の間隔をあけて追加で服用してもよいが、1 日あたりの服用量が 4 錠を超えないようにすること。</p>
承認年月(または仏国における開発の有無)	1980 年 (承認)
備考	承認時の効能・効果 : 不明
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	<p>筋骨格系の痛み、頭痛 (軽度から中等度の片頭痛及び緊張性頭痛を含む)、耳痛、腰痛、関節痛、月経困難症、筋痛症、神経痛症を含む様々な症状における軽度から中等度の疼痛の軽減及び解熱。</p> <p>風邪、インフルエンザ、他のウイルス又は細菌感染による発熱。</p>
用法・用量	<p>(325mg 錠、カプレット又は軟カプセル)</p> <p>12 歳以上の小児及び成人 : 4~6 時間毎に 325mg 服用する。痛みまたは発熱に対して 325mg で効果が認められない場合は、次回服用時に</p>

	650mg を服用する。1 日に 3900mg を超えて服用しないこと。 (500mg 錠及びカプレット製剤) 12 歳以上の小児及び成人：500mg から 1000mg を必要に応じて 4~6 時間毎に服用する。1 回の服用量が 1000mg を超えず、また、24 時間の服用量が 4000mg を超えないようにすること。
承認年月(または加国における開発の有無)	1957 年(販売)
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：小児の解熱及び鎮痛
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	頭痛、片頭痛、副鼻腔痛、歯痛、歯科治療、腰痛、筋肉痛、関節炎、リウマチ性疾患、生理痛、喉の痛み、変形性関節症、風邪及びインフルエンザの症状などに伴う痛みや不快感の一時的な緩和 解熱
用法・用量	12 歳以上の小児及び成人：4~6 時間毎に 1~2 錠(500~1000mg)、最大 8 錠(4000mg) /24 時間を投与する。 7~12 歳の小児：4~6 時間毎に 1/2~1 錠、最大 4 錠(2000mg) /24 時間を投与する。
承認年月(または豪州における開発の有無)	1956 年(販売)
備考	承認時期不明、販売時の効能・効果：不明

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2 nd Edition), American Pain Society 2002; p43-77. ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	疾患修飾性抗リウマチ薬(以下、DMARDs)で治療しても疼痛と炎症が継続する RA の疼痛
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	2~4g/24 時間を投与
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 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	
3) 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	
4) 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	
5) 加国	
ガイドライン名	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) ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	早期 RA 患者の疼痛
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009) ⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	早期 RA における軽度～中等度の疼痛 (妊娠中、消化性潰瘍、心疾患、腎疾患などの合併症がある場合に選択される。)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1 日の最大用量を 4g とし、分割投与する。
ガイドラインの根拠論文	1) Wienecke T et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 1. ¹⁰⁾ 2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline. SIGN Publication No. 48, 2000. ¹¹⁾
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

< 文献の検索方法 (検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等 >

1) 海外文献

- MEDLINE (検索実施日: 2017 年 3 月 8 日)
acetaminophen と rheumatoid arthritis を検索キーワードとして 1987～2017 年公表の英語文献を検索したところ、16 件の文献が得られた。
- EMBASE (検索実施日: 2017 年 3 月 8 日)
acetaminophen と rheumatoid arthritis を検索キーワードとして 1987～2017 年公表の英語文献を検索したところ、857 件の文献が得られた。
- PubMed (検索実施日: 2021 年 8 月 11 日)

(APAP OR acetaminophen OR paracetamol) AND (rheumatoid arthritis)を検索式として検索したところ、306 件の文献が得られた。

2) 国内文献

➤ 医中誌 WEB (検索実施日：2021 年 8 月 10 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 [100 件]

件数：100 件

➤ 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

3) 学会等により公表されている情報

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、対象患者が RA に限定できないもの、小児に関するもの、主題が他疾患に関するもの、本薬を疼痛発生時のレスキュー或いはエスケープ用鎮痛薬として記載しているもの、本薬の配合剤に関するものは除外し、本要望（本薬経口剤による RA の鎮痛）の内容に合致する国内外の文献等を記載する。

<海外における臨床試験等>

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

文献内容概略：

少なくとも6カ月以上のDMARDs治療を受けているRA患者（男性9例、女性11例、年齢35～73歳（平均52.4歳））20例を対象に無作為化、二重盲検、5期クロスオーバー試験を実施した。

用法・用量は、ナプロキセン500、1000又は1500mg/日の各単独投与、ナプロキセン500mg＋本薬4g/日又はナプロキセン1000mg＋本薬4g/日を併用投与、各投与期間は2週間とした。

臨床効果は、圧痛関節数（Ritchie関節指数）、朝のこわばり、安静時及び運動時疼痛の視覚アナログスケール（以下、VAS）、機能評価質問表（日常生活動作（以下、ADL））及び総合評価で評価した。ナプロキセン単独投与時、血漿中ナプロキセン濃度と投与量には有意な相関が認められ、各評価項目において用量依存的に有意な改善が認められた。ナプロキセン500mg＋本薬併用時にはナプロキセン単独時に比し、患者全般評価、圧痛関節数及び疼痛に対する効果が有意に増加した。ナプロキセン1000mgに本薬を併用した際も、ADLを除く各評価項目で有意な効果が認められた。

本薬併用によるナプロキセンの有害事象（主として胃腸障害）増悪は認められなかった。ナプロキセン500mg＋本薬投与時の有害事象発生頻度はナプロキセン1000mg単独投与時に比し有意に低値であった。また、試験開始時と試験終了時の血液検査値に有意な差は認められなかった。

2) Seideman P et al., Equianalgesic effects of paracetamol and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 117-122. ¹³⁾

文献内容概略：

活動性RA患者17例を対象に、無作為化、二重盲検、2期クロスオーバー試験を実施した。

用法・用量は、インドメタシン150mg/日単独投与、又はインドメタシン50mg/日＋本薬4g/日併用投与、各投与期間は2週間とした。

臨床効果は、VAS、握力、圧痛関節数、関節径、関節疼痛、患者及び医師による総合評価で評価した。インドメタシン単剤投与時と本薬併用投与時の治療効果に有意差は認められなかった。

インドメタシン単剤投与時及び本薬併用投与時でそれぞれ6/17例及び3/17例が頭痛、倦怠感及び眩暈を訴え、また、それぞれ5/17例及び1/17例に食欲不振、胃腸障害及び嘔吐が認められた。インドメタシン単剤投与時と比較して本薬併用投与時で副作用が少なくかつ軽度であった。その他の有害事象や臨床検査値異常は認められなかった。

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

文献内容概略：

RA 患者 83 例、病院対照患者（関節疾患がなく薬物治療を受けていない外来患者）49 例及び健康成人 46 例を対象とした、薬物動態試験を実施し、投与後 8 時間までの尿中本薬未変化体及び代謝物を評価した。

用法・用量は、一晩絶食後、本薬 500mg を 1 回投与とした。

RA 患者においてアセトアミノフェンの硫酸抱合体の排泄量が有意に低下した（病院対照患者 10.6±5.9%、健康成人 11.3±5.1%、RA 患者 3.02±3.7%〔平均値±標準偏差〕）。また、アセトアミノフェンの硫酸抱合体／アセトアミノフェンのグルクロン酸抱合体の平均排泄比は病院対照患者で 5.3±10.7、健康成人で 5.6±12.1 であったが、RA 患者では 2.1±2.7 であった。

<日本における臨床試験等>

なし

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

1) Wienecke T et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews. 2004; 1: CD003789. ¹⁰⁾

RA 患者における本薬と NSAIDs の効果及び副作用の比較。

〔方法〕2002 年 9 月まで登録された MEDLINE 及び EMBASE から、本薬と NSAIDs を比較した無作為化二重盲検試験を検索した。1968～1982 年に発表された 4 件のクロスオーバー試験（RA 患者 121 例、4 種の NSAIDs を含む）を特定した。

〔結果〕最も大規模の試験では 54 例中 20 例（37%）にイブプロフェン、7 例（13%）に本薬（2～6g/日）が使用されていた。また、別の試験では圧痛関節数（Ritchie 関節指数）、握力、関節周径への評価をもとに、35 例中 17 例にジクロフェナクが、5 例に本薬が使用されていた。

〔結論〕試験が脆弱であったため、確固たる結論を導くことはできないが、効果と副作用のトレードオフ関係に鑑みて、RA に対して NSAIDs と本薬のどちらかが好ましいかは明らかでなかった。

2) McCormack PL et al. Celecoxib: A review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Drugs 2011; 71: 2457-2489. ¹⁵⁾

EU での適応疾患（変形性関節症（以下、OA）、RA、強直性脊椎炎）におけるセレコキシブ（シクロオキシゲナーゼ（以下、COX）-2 選択的阻害薬）の有効性と忍容性について MEDLINE と EMBASE を中心に 1996～2011 年の文献を対象としたレビュー。

〔結果〕無作為化比較試験において、本薬は、セレコキシブと同等か若干弱い有効性を示した。また、メタ・アナリシス及び大規模安全性研究において本薬による上部消化管潰瘍の発生頻度はセレコキシブと同程度であり、非選択的 NSAIDs より低かったとの記載がある。

3) Hazlewood G et al. Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. J Rheumatol Suppl. 2012; 39: 11-16. ¹⁶⁾

炎症性関節炎患者（RA、乾癱性関節炎、強直性脊椎炎及び脊椎関節炎）の疼痛に対する本薬の有効性と安全性を検討した報告。

〔方法〕Cochrane Library (2010年)、MEDLINE (1950年～)、EMBASE (1980年～)、2008/2009年米国リウマチ学会・欧州リウマチ学会抄録を用いてシステマティックレビューを行い、最終的に、Population/対象患者（18歳以上の炎症性関節炎患者）、Intervention/介入（本薬）、Comparator/比較対照（プラセボ又はは他の鎮痛薬/NSAID）及び Outcome/効果（疼痛評価）について基準を満たした臨床試験 12 件、観察研究 1 件を検討対象とした（全例、RA 患者を評価）。

〔結果〕評価期間が短い（1～2週間が中心）ことや本薬の投与量が一定でない（0.65～7.5g/日）ことから結論にバイアスが入るリスクが大きく、エビデンスとしては弱い、全体として、本薬はプラセボよりやや高い有用性を示した。また、本薬と NSAID の併用により、軽度ではあるが上乘せ効果が認められた。NSAID 単独に対する本薬の有用性は不明である。限られた試験結果からは、安全性については比較対照と差は認められなかった。

4) Samuel L W et al. 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. ¹⁷⁾

17 か国（オーストラリア/ニュージーランド、オーストリア、ベルギー/ルクセンブルグ、ブラジル、カナダ、コロンビア、デンマーク、ドイツ、アイルランド、イタリア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、英国、ベネズエラ）のリウマチ専門医 453 名が参加した 2010 年の「3e イニシアチブ」において、MEDLINE、EMBASE、Cochrane CENTRAL 及び 2008-09 EULAR/ACR 抄録の文献システマティックレビューの結果と専門医の意見に基づき、エビデンスに基づいた薬物療法による RA を含む炎症性関節炎（以下、IA）の疼痛管理のための 11 の推奨事項が取りまとめられた。本薬については、推奨事項に以下の記載がある。なお、エビデンスレベル、推奨グレードは Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence に基づき判定された。

<推奨事項 2> RA を含む IA 患者の持続性疼痛の治療には本薬を推奨する [RA : エビデンスレベル 2b (1 個のコホート研究 (質の低い無作為化比較試験を含む : 例えば追跡率 80% 未満のもの)、推奨グレード C (レベル 4 の研究若しくはレベル 2、3 の試験の外挿)]。

<推奨事項 10> 消化管疾患を有する IA 患者には本薬投与を最初に検討する [エビデンスレベル 5 (明確な批判的吟味のない専門家の意見、生物学的研究結果、最初の観察)、推奨グレード D (レベル 5 のエビデンス若しくはどのレベルであっても一貫性がない又は結論の出ていない研究)]。非選択的 NSAIDs + プロトンポンプ阻害薬 (以下、PPI)、又は COX-2 選択的阻害薬 ± PPI は慎重に投与すべきことがある [RA : エビデンスレベル 3 (ケースコ

ントロール研究のシステマティックレビュー及び個々のケースコントロール研究)、推奨グレード C]。肝疾患を有する患者には NSAIDs 及びその他の鎮痛剤の標準的な使用上の注意を適用する [エビデンスレベル 5、推奨グレード D]。

<推奨事項 11> 高血圧、心血管系又は腎疾患を有する IA 患者には、本薬を最初に使用する [高血圧及び心血管系疾患が既存する RA : エビデンスレベル 2a (均質なコホート研究によるシステマティックレビュー)、推奨グレード C、腎疾患が既存する IA : エビデンスレベル 5、推奨グレード D]。COX-2 選択的阻害薬を含む NSAIDs は慎重に投与する。

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

5) Tandon V et al. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Indian Journal of Medical Sciences 2006; 60: 334-344. ¹⁸⁾

Govt Medical College (インド) の Tandon らによる開業医向けの妊娠中の女性 RA 患者に対する疼痛マネジメントガイドライン。本薬について以下の記載がある。

本薬と低用量プレドニゾンは母体及び胎児に対してともに安全と考えられる。

6) 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: 2226-2233. ¹⁹⁾

米国及びカナダの ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) から 12 グループのデータを使用し、RA 及び OA 患者を対象に低～中用量の NSAIDs による消化管障害発現リスクについて調査した Fries らの報告。調査した RA 患者 5692 人 (26142 人・年) (年齢 (平均値±標準誤差) 57±0.2 歳、女性患者割合 75%、罹病期間 (平均値±標準誤差) 16±0.2 年) のうち、2701 人 (5192 人・年) がフォローアップ期間 ((平均値±標準誤差) 4.7±0.1 年) 中に本薬を使用したことがあり、さらに 7%の患者は本薬を鎮痛薬として単独使用したことがあるとの記載がある。消化管障害の発生頻度は、本薬単独使用した患者 (4.0%) より本薬+コルチコステロイド等併用した患者 (8.7%) で高かった。また、コルチコステロイド等を併用した患者では、本薬用量が低いほど低かった。

7) Wolfe F et al. 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: 378-385. ²⁰⁾

リウマチ性疾患における本薬の有効性に関する議論やより安全性の高い NSAIDs の上市状況を踏まえて、米国で 1998 年に長期転帰試験 (1974 年から始まった databank studies) に参加しているリウマチ性疾患患者に質問票を郵送し、本薬と NSAIDs に対する選好につい

て調査した Wolfe らの報告。RA 患者（年齢（平均値±標準偏差）58.56±14.0 歳、男性患者割合 23%、罹病期間（平均値±標準偏差）8.01±9.6 年）825 人中の 492 人（59.6%）が本薬を使用しており、そのうち 38.5%が軽度有効、31.8%が中程度有効、5.9%が非常に有効と回答し、23.9%が有効ではないと回答した。他の NSAIDs と比較した本薬の有効性評価では、23.0%が同等、より有効又は非常に有効が 12.4%、いづらか又は非常に有効性が低いのが 64.7%であった。他の NSAIDs と比較した総合（有効性と副作用）満足度では、21.5%が同等、より満足又は非常に満足が 10.9%、いづらか又は非常に不満足が 67.6%であった。

結論として、安全性と費用が問題でないのであれば、患者の選好から NSAIDs より本薬を推奨する理由を考えるのは難しいが、安全性と費用が問題であれば、35%の RA 患者が NSAIDs と同等かより有効であると回答していることから、最初に本薬の使用を推奨することも正しいかもしれないとの記載がある。

（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) Atlas of Rheumatology (Third Edition) edited by Gene G. Hunder. (2002) ²¹⁾

図 1-113. 「RA の薬物療法 (pharmacotherapeutic treatment for rheumatoid arthritis)」において、本薬のような鎮痛薬は、抗炎症作用は無いが、NSAIDs に忍容性の無い RA 患者に対して必要であろうとの記載がある (p32)。

2) Rheumatoid Arthritis New Frontiers pathogenesis and treatment, edited by GS Firestein et al. (2000) ²²⁾

22 章「NSAIDs and Analgesics (NSAIDs と鎮痛薬)」において、以下の記載がある (p308)。本薬は肝障害患者において肝毒性を生じうるという報告、及び高用量の投与でワルファリンカリウムの抗凝固作用を増強させるという報告があるが、わずかである。試験数は少ないが実臨床において、リウマチ性疾患患者に対して本薬を NSAIDs と併用投与することで NSAIDs の投与量を減少させることができるという報告がある。これにより、全体の鎮痛効果を減少させることなく、NSAIDs の上部消化管障害発生リスクを低減させることができる。

3) Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003) ²³⁾

第 3 章「Drug Therapy Today」において、以下の記載がある (p80)。本薬の推奨される最大用量は 2~4g/日であり、この用量であれば副作用はほとんどない。適正用量でも長期間投与した場合まれに腎不全を生じることがある。発赤、重症過敏症を生じることが非常にまれである。しかしながら、本薬の適正治療用量域は狭く、4~7g/日以上の高用量では重度の肝障害を生じうる。腎障害患者では減量すべきであり、肝障害患者、慢性アルコール依存症患者には投与すべきでない。本薬は血小板凝集には関与しないが、ワルファリンカリウムと相互作用し、出血時間を延長させる可能性がある。また、第 5 章「Clinical Indications for Drug Therapy」において、高齢の RA 患者及び消化管潰瘍の履歴を有する RA 患者には、

NSAID から本薬とコルチコステロイドの併用療法に変更できるとの記載がある (p113)。

4) 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」) ²⁴⁾

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、RA の痛みの治療方法として「本薬及び NSAIDs は持続痛や RA 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、本薬及び NSAIDs の併用が検討される。」との記載がある。

5) Kelly & Firestein’s Textbook of Rheumatology, Tenth Edition by GS Firestein et al. (2017). ²⁵⁾

パート 8 PHARMACOLOGY of ANTI-RHEUMATIC DRUGS の第 59 章「Biology and Therapeutic Targeting of Prostanoids」において、本薬は、「疼痛に対して効果があり、NSAIDs より安全性が高いため、ファーストラインとして広く用いられている」、「安全性と費用の理由から、軽度から中等度の痛みを伴う患者の最初の治療法として試すことができる薬剤である」との記載がある (p926、p928)。

<日本における教科書等>

1) リウマチ病学テキスト (編集: 日本リウマチ学会 生涯教育委員会、日本リウマチ財団 教育研修委員会 2016 年発行) ²⁶⁾

A リウマチ性疾患へのアプローチ、第 10 章「脊椎の痛みへのアプローチ」において、「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、本薬を処方する」との記載がある。(p66)

2) 知っておくべき! 整形外科医の関節リウマチ診療 ABC (責任編集: 久保俊一 2016 年発行) ²⁷⁾

第 2 章知っておくべき薬物治療のエッセンス、第 3 項リウマチ患者の痛みの管理 2)

「痛みの鎮痛薬の使い方のコツ」において、本薬は、「局所での COX 阻害作用は非常に弱く NSAIDs で認められるような副作用 (胃腸障害、腎障害、血小板凝集抑制、心血管症障害など) の危険性が低く安全性が高い薬剤である」、「大量服用すると肝細胞壊死・肝不全重篤な肝障害を引き起こしうる」、「RA のような慢性炎症性疾患では抗炎症作用のない本薬の効果は限定的である」との記載がある (p153-157)。

3) ケースでわかる膠原病診療ハンドブック (編集 荻野昇 2021 年発行) ²⁸⁾

パート 3 ケース編 4 腎障害の RA 患者の治療の項に、本薬の推奨投与量について、Ccr10~50mL/分の場合は 650mg を 6 時間毎、Ccr<10 mL/分の場合は 650mg を 8 時間毎、

透析時の追加投与は不要であるとの記載がある (p391)。

4) 本音で語る！リウマチ膠原病治療薬の使い方 (編集 金城光代 2020 年発行) ²⁹⁾

第 4 章 Case Study 患者背景に応じた処方 4 妊娠希望の患者や妊婦・授乳婦への処方において、表 1「妊娠・授乳中の使用 (ステロイド・NSAIDs、鎮痛薬、抗凝固薬)」に、本薬が妊娠前、妊娠初期、妊娠中期・後期、授乳期、男性のすべてに使用できるとの記載がある (p252)。

(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 (2nd Edition), American Pain Society 2002; 43-77. ⁷⁾

米国疼痛学会の OA、RA 及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 及び RA の疼痛マネジメント」において、図 9. 「RA 疼痛のマネジメントのためのアルゴリズム」として、DMARDs で治療しても疼痛と炎症が継続する RA 患者に対して、それが mild pain (軽度な痛み) であれば本薬 2~4g/24 時間を投与し、Moderate to Severe Pain/Inflammation (中等度から重度の疼痛/炎症) であれば COX-2 選択的 NSAIDs を投与するとの記載がある。

2) 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) ⁸⁾

カナダ ブリティッシュコロンビア州政府の諮問委員会である Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC) が科学的エビデンスに基づき作成したガイドラインにおいて、成人 (16 歳以上) RA 患者の診断及び治療のための推奨事項がまとめられており、早期 RA 患者 (発症から 3 ヶ月以内) のマネジメントの項に、専門医受診前に最初に行うべき治療として、疼痛管理のために NSAIDs 及び本薬投与を開始するとの記載がある。

3) Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009) ⁹⁾

オーストラリアの国立保健医療研究委員会 (The National Health and Medical Research Council (NHMRC)) が承認し、家庭医学会 (The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)) が出版した成人 (16 歳以上) の早期 RA (発症から 2 年未満) の診療ガイドライン。推奨事項 12 として「家庭医は早期 RA の疼痛緩和のためにはシンプルな鎮痛薬 (本薬など) の投与を検討すること (推奨グレード B)」との記載がある (Full guideline P12 アルゴリズム参照。推奨事項 12 の推奨グレードは、「Good evidence – body of evidence can be trusted to guide practice in most situations (良好なエビデンス—ほとんどの状況で治療の指針として信頼できる)」。また、RA の慢性疼痛には本薬を最大用量 4g/日で分割して定期投与

すること、妊婦や合併症（消化性潰瘍、心血管系や腎臓などの著しい疾患）がある患者には本薬を優先的に使用することも推奨されるとの記載、さらに、本薬は副作用がほとんどないが、潜在的な肝毒性のため、用量は制限されているとの記載がある。

4) NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: 2018, Last updated: 2020) ³⁰⁾

英国立医療技術評価機構（The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)）による成人 RA に対する臨床ガイドライン。symptom control（症状のコントロール）において、「2009 年のガイドライン ³¹⁾では、疼痛コントロールのために NSAIDs 以外の鎮痛薬を推奨していた（痛みのコントロールが不十分な RA 患者に対して、NSAIDs 若しくは COX-2 阻害薬の長期使用を減らすべく、鎮痛薬（例えば本薬、コデインなど）を投与する、と記載されていた）。しかしながら、本薬に関するエビデンスは限られており、2009 年のガイドライン発表以降、本薬に関するさらなるエビデンスは確認されなかったことから、NSAIDs 以外の鎮痛薬に関し実践的な推奨（practice recommendation）ではなく研究勧告（research recommendation）とする」と記載されている。

5) American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009; 57: 1331-1346. ³²⁾

米国老年病学会委員会による老年者の持続性疼痛の薬理的マネジメントに関するガイドライン。Pharmacotherapy（薬物療法）の Nonopioid Analgesics（非オピオイド性鎮痛薬）の項の Table 3. Recommended Drugs for Persistent Pain in Older Adults（老年者の持続性疼痛に推奨される薬剤）において、本薬の推奨用量は 4 時間毎に 325～500mg 又は 6 時間毎に 500～1000mg、通常最大用量は 4g/日（ただし、肝障害又はアルコール乱用の履歴がある患者の最大用量は 50～70%に減量する）との記載がある（p1335）。また、「本薬は OA や腰痛の疼痛マネジメントに有効な薬剤であり、本薬の長期に亘る過剰量摂取による腎毒性の報告はあるものの、重篤な消化管出血や腎障害や心血管系毒性との関連性はない。したがって、本薬は、その NSAIDs に優る安全性により、疼痛治療におけるファーストラインとして推奨される。臨床医は強力な疼痛治療に移行する前にそれまでの本薬投与量が十分であったかどうかを確認すべきである。本薬を 1g まで増量すると時に強力な疼痛治療が不要となるまでの有効性がみられることがある。臨床医は患者に対して本薬の最大安全用量が 4g/24 時間であることをもっと教育すべきである。ただし、本薬は、RA のような慢性の炎症性疼痛に対する効果は NSAIDs に比較すると弱い。」との記載がある（p1334-1337）。

また、Guideline Recommendations（推奨ガイドライン）の nonopioids（非オピオイド）の項に、「持続性疼痛、特に筋骨格系の疼痛に対する初期及び継続治療としては、その検証された有効性及び良好な安全性プロファイルにより、本薬を考慮すべきである（高い質のエビデンスがあり強く推奨する）。ただし、肝不全患者には絶対禁忌、肝臓の不調や慢性的な

アルコールの乱用や依存がある患者には禁忌又は要注意、また、本薬を配合する薬剤の併用に留意して最大用量4g/24時間を超えないように注意すること」との記載がある(p1341)。なお、本論文において筋骨格系の疼痛とは脊椎変性や関節炎のような疾患に伴う疼痛であると定義されている。

6) BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II : analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2016; 55:1698-1702. ³³⁾³⁴⁾

英国リウマチ学会 (British Society for Rheumatology (BSR)) 及び英国リウマチ医療従事者協会 (British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)) の医療従事者向けの妊娠、授乳中の薬剤投与に関するガイドライン。本薬を含む、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、breastfeeding 各薬剤名 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に基づき、本薬に関して以下の記載がある。エビデンスレベル、推奨グレードは SIGN (The Scottish Intercollegiate Guideline Network) のグレーディングシステム (Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:3346.) に準拠。

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					
本薬	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

妊娠及び授乳中の本薬使用に関する推奨事項

(i) 本薬は受胎期及び妊娠全期間で使用可能である。(LOE 2+ (適切に実施された症例対照研究又はコホート研究で、交絡又はバイアスのリスクが低く、中等度の因果関係が存在する)、GOR C (2+と評価された研究を含む、対象集団に直接適用可能で結果が全体的に一貫していることを示すエビデンス、又は 2++と評価された研究から外挿されたエビデンス)、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。妊娠中に本薬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。停留睾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本薬は優れていると LactMed に記載されている。(LOE 4 (エキスパートオピニオン)、GOR D (エビデンスレベル 3 または 4、または 2+と評価された研究から外挿されたエビデンス)、SOA 100%)

(v) 父親の本薬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 (Level of Recommendation) : エビデンスレベル

GOR (Grade of Recommendation) : 推奨グレード

SOA (Strength of Agreement) : ガイドライン作業グループ 19 名中の賛成者の割合

7) National Library of Medicine LactMed³⁵⁾ : Acetaminophen

米国医学図書館 (National Library of Medicine (NLM)) が運営する、授乳中の母親が曝露する可能性のある化学物質のデータベース。「本薬は授乳中の母親の鎮痛及び解熱に適している。乳汁中に移行する本薬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。」との記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

なし

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 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について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」記載したとおり、日本で実施された臨床試験成績の報告はないが、レトロスペクティブな検討において RA に対する本薬の使用実態が報告されている。

1) 東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センターIORRA 委員会 IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) 調査結果³⁶⁾

RA 患者を対象に、カロナール 200mg 錠、300mg 錠、500mg 錠又は同種同効薬 (ロキソニン、セレコックス、ボルタレン SR カプセル) 等を使用した RA 患者人数の調査が行われた。下記に 2016 年 (第 32 回) ~2020 年 (第 41 回) までの調査結果を示す。なお、副作用に関する詳細な記載はなかった。

年	調査回	RA 患者 (例)	カロナール (例)	IORRA 内の割合 (%)	副作用申告
2016	32	5754	108	1.9	記載なし
2016	33	5720	101	1.8	1 件

2017	34	5451	114	2.1	記載なし
2017	35	5312	124	2.3	4件
2018	36	3589	101	2.8	1件
2018	37	3711	93	2.5	1件
2019	38	3289	116	3.5	記載なし
2019	39	3308	117	3.5	1件
2020	40	2817	176	6.2	記載なし
2020	41	3020	178	5.9	2件

2) 京都大学医学部附属病院リウマチセンター アニュアルレポート ³⁷⁾

京都大学医学部附属病院リウマチセンターから各年度に発刊されているアニュアルレポートにおいて、通院 RA 患者における鎮痛薬を含む薬剤の使用頻度が報告されている。下記に 2015 年～2020 年度の受診件数と処方件数の一覧を示す。なお、用法用量、有効性、副作用等に関する記載はなかった。

年度	RA 患者 (件)	本薬 (件)	割合 (%)
2015	877	53	6.0
2016	820	79	9.6
2017	985	73	7.4
2018	956	110	11.5
2019	960	130	13.5
2020	974	119	12.2

3) Kazuki Ide et al. Influence of acetaminophen on renal function: a longitudinal descriptive study using a real-world database. Int Urol Nephrol. 2021;53:129-135. ³⁸⁾

本薬の長期使用が腎機能に与える影響を検討するために、本邦の 185 病院から収集した 2000 万人規模データを使用し、慢性疼痛の原因となる疾患を有する 65 歳以上の患者を対照群（本薬及び NSAID がともに 60 日/年未満処方された患者）、本薬群（本薬が 180 日/年以上処方され、NSAID が 60 日/年未満処方された患者）及び NSAID 群（NSAID が 180 日/年以上処方され、本薬が 60 日/年未満処方された患者）の 3 群に分けて調査が行われた。本調査において、RA 患者の 9419 名中 464 名（16.7%）に本薬が処方されていることが報告されている。なお、疾患別の副作用発生率や投与量並びに有効性に関するデータに関しては検討されていない。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本薬は、欧米等 6 カ国において、リウマチ性疼痛を含む疼痛緩和等の適応を有しており、RA 患者における標準的な疼痛治療薬として汎用されている。「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、海外では無作為化試験やレビューの報告が多数あり、欧米等の診療ガイドラインにおいて、RA の疼痛治療に本薬を 1 日最大用量 4g で用いることが推奨されている。

本邦においては、1 日最大用量は 4g として 2011 年に本剤の OA に係る効能・効果が承認

され、これまでに RA に対して本薬を投与した一定の実績が得られている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・検討会議（以下、「検討会議」）は、国内外の教科書、ガイドライン等の記載状況、使用実態調査報告から、RA に対する本剤の有効性は、医学薬学上公知と判断できると考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

欧米等の診療ガイドライン及び国内外の成書等において、本薬は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 NSAIDs よりも低く、また高齢者や妊娠・授乳中の疼痛マネジメントに有用な比較的安全な薬剤とされており、国内においても RA 患者に対して本薬が処方されている実態が記載されている。

また、欧米等のガイドライン及び国内外の成書等において、本薬を高用量投与した場合に注意すべきと記載されている副作用は、現行の添付文書にて注意喚起されている既知の事象であったことを踏まえると、要望内容に係る本薬の安全性は、定期的な臨床検査や患者状態等の確認、用量調節等の既承認効能・効果と同様の安全対策を行うことで管理可能と考える。

以上より、検討会議は、RA に対して本剤を用いて治療を行うことの安全性は、許容可能と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上述（１）及び（２）の内容、海外の承認状況、並びに海外の診療ガイドライン、公表文献及び国内外の教科書等の記載内容、並びに国内における使用実績等を踏まえ、日本人の RA 患者における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。

【効能又は効果】（下線部追記、取消線部削除）

- 1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛各種疾患及び症状における鎮痛
頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、~~歯科治療後の疼痛、変形性関節症~~
- 2) 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）
- 3) 小児科領域における解熱・鎮痛

【設定の妥当性】

海外の承認状況、海外での臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬の RA に対する有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、RA を「1) 下記疾患並びに症状の鎮痛」に追記することは可能と判断した。

ただし、「1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛」については、各種疾患・症状名の記載が多岐に亘っており、本薬は国際的に標準的な鎮痛薬と位置づけられていることに加え、同時期に検討を行った本薬の術後疼痛に関する要望（要望番号 IV-55）に対する検討結果（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る企業見解 アセトアミノフェン 術後疼痛 参照）等を踏まえ、個別の疾患の列挙は削除し、「各種疾患及び症状における鎮痛」と記載を整備することが適切と考える。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載（既承認内容から変更なし）とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】

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。

【設定の妥当性】

本薬の欧米等 6 か国における添付文書において、成人では 4～6 時間毎に 1～2 錠（500～1000mg）、最大 8 錠（4000mg）/24 時間とされており、海外の無作為化試験等でも、これらの用法・用量で RA 等の関節痛に対する有用性が報告されている。また、国内外において本薬は RA 等の関節痛の鎮痛を含め標準的な鎮痛薬として最大用量 4000mg/24 時間で広く使用されている。

要望されている用法・用量は国内における既承認の用法・用量と同一であり、欧米等 6 か国での既承認用量とも同様であること等から、本剤の用法・用量は医学薬学上公知であると考え（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis (2nd Edition) American Pain Society 2002; p43-77.
- 8) 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)
- 9) Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis (Published by: The Royal Australian College of General Practitioners, 2009)
- 10) Wienecke T et al. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 1.
- 11) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN. Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline. SIGN Publication No. 48, 2000.
- 12) Seideman P. Br J Rheumatol 1993; 32: 1077-1082.
- 13) Seideman P et al. Br J Rheumatol 1988; 27: 117-122.
- 14) Bradley H et al. Xenobiotica 1991; 21: 689-693.
- 15) McCormack PL, et al. Drugs 2011; 71: 2457-2489.
- 16) Hazlewood G et al. J Rheumatol Suppl. 2012; 39: 11-16.
- 17) Samuel L W et al. Rheumatology 2012; 51: 1416-1425.

- 1 8) Tandon V et al. Indian Journal of Medical Sciences 2006; 60: 334-344.
- 1 9) Fries JF et al. J Rheumatol. 2003; 30: 2226-2233.
- 2 0) Wolfe F et al. Arthritis & Rheumatism 2000; 43: 378-385.
- 2 1) Atlas of Rheumatology (Third Edition) edited by Gene G. Hunder. (2002)
- 2 2) Rheumatoid Arthritis New Frontiers pathogenesis and treatment, edited by GS Firestein et al. (2000)
- 2 3) Inflammation and Rheumatic Diseases. The molecular basis of novel therapies. Stefan Laufer, Steffen Gay, Kay Brune (2003)
- 2 4) 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>)
- 2 5) Kelly & Firestein’s Textbook of Rheumatology, Tenth Edition by GS Firestein et al. (2017).
- 2 6) 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)
- 2 7) 知っておくべき！整形外科医の関節リウマチ診療ABC(責任編集：久保俊一 2016年発行)
- 2 8) ケースでわかる膠原病診療ハンドブック(編集 荻野昇/編 2021年)
- 2 9) 本音で語る！リウマチ膠原病治療薬の使い方(編集 金城光代/編 2020年)
- 3 0) NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: 2018)
- 3 1) NICE Guidance. Rheumatoid arthritis in adults: Management: Clinical guideline. (Published: 2009)
- 3 2) American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009; 57: 1331-1346.
- 3 3) BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group., BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II : analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2016; 55:1698-1702.
- 3 4) BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group., BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Full Guideline
(<https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/9/1698/1744537#supplementary-data>)
- 3 5) National Library of Medicine. LactMed (<https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>)
- 3 6) 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 IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) 調査結果
- 3 7) 京都大学医学部附属病院リウマチセンター アニュアルレポート
- 3 8) Kazuki Ide et al. Int Urol Nephrol. 2021; 53:129-135.