

**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
アセトアミノフェン
術後疼痛**

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	
	会社名：あゆみ製薬	
要望者名	公益社団法人 日本麻酔科学会	
要望内容	効能・効果	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛
	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)	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>術後疼痛そのものが患者のQOL (quality of life : 生活の質) を低下させるだけでなく、以下の事例のように、術後疼痛で体動が制限され、術後の回復が遅れることによっても患者のQOLは大きく損なわれると考えられることから、「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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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等のリスクが増加する。 ・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、そのまま運動機能が失われてしまう恐れがある。 <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米では、術後疼痛管理において、呼吸抑制等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</p>
--

れおり、既に多くの成書やガイドラインにおいて、多様式鎮痛法を成す鎮痛薬としてアセトアミノフェン（以下、本薬）経口剤が明記され、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本薬経口剤の有用性が示されている。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、教科書等において、術後疼痛管理において使用が可能な本薬静注剤とともに、術後疼痛に用いられる薬剤として本薬経口剤が記載されていること等も踏まえ、術後疼痛管理において本薬経口剤を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。本薬は、消化管障害等の副作用により非ステロイド系抗炎症薬（以下、NSAIDs）の使用に懸念がある患者に対しても有用であり、近年の高齢化社会では、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本薬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。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 ^リ	
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)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。 12歳未満の小児：医師に問い合わせること。 (650mg 錠) 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、噛んだり、あるいは溶かすことなくそのまま飲み込む

	<p>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 (500~750 mg)。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) /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</p>

	<p>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	痛み、及び/又は発熱症状の軽減
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 650mg を服用する。1 日に 3900mg を超えて服用しないこと。</p> <p>(500mg 錠及びカプレット製剤)</p> <p>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。</p>
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（250~500mg）、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	1) 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. <i>Anesthesiology</i> 2012; 116: 248-273. ⁷⁾ 2) 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. <i>J Pain</i> . 2016;17:131-157. ⁸⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	周術期疼痛
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	通常用量として500~1000mgを6時間間隔で経口又は静脈内投与する。
ガイドラインの根拠論文	1) Schug SA et al., Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. <i>Anesth Analg</i> 1998; 87:368-372. ⁹⁾ 2) Elia N et al., Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? <i>Anesthesiology</i> 2005; 103:1296-1304. ¹⁰⁾ 3) McDaid C et al., 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. ¹¹⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	1) 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) ¹²⁾ 2) Caesarean birth NICE guideline Published: 31 March 2021 ¹³⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	帝王切開術後疼痛
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	軽度の帝王切開後疼痛に対しては本薬 1000mg を 4 回/日、中等度の疼痛に対しては co-codamol (コデインと本薬の配合剤) 1~2 錠を 4 回/日、重度の疼痛に対しては co-codamol にイブプロフェン 500mg を 2 回/日投与で併用すべきである。
ガイドラインの根拠論文	1) Glazener CM et al. Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:282-287. ¹⁴⁾ 2) Thompson JF et al. Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. Birth 2002; 29:83-94. ¹⁵⁾ 3) Bick D et al. Evidence and Guidelines for Management. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. ¹⁶⁾
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	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. ¹⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	中等度～重度疼痛と関連する手術
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	中等度～重度疼痛と関連する手術では、モルヒネと併用する非オピオイド鎮痛薬は本薬一剤だけにはしないこと。本薬は、経口投与が可能となった後は、静脈内投与するべきではない。
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 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	
6) 豪州	
ガイドライン名	National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management (2007) ¹⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	多様式鎮痛法による疼痛管理
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬を定期的に (1g を 4～6 時間おきに) 使用することで、オピオイドの必要量を 20～30%削減できる。 1 種類以上のアセトアミノフェンを含む製剤を処方する場合は、明確な指示を出すこと。 健康な成人には通常、1 日最大 4 g の投与が推奨される。 栄養不良や低体重の患者には投与量を減らす。 重度の肝機能障害がある場合は避ける。 経口投与が不適切な場合は、静脈内投与のみ (直腸内投与は避ける) を処方する。
ガイドラインの根拠論文	Schug SA et al. 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. ¹⁹⁾
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>

[PubMedによる海外・国内文献検索]

1) 本薬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：2021年7月28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：1155件

2) 本薬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：2021年7月28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：719件

[医中誌WEBによる国内文献検索]

検索実施日：2021年7月28日

アセトアミノフェン及び術後疼痛をキーワードとした検索を行った結果、704件の文献が得られた。

[J-STAGEによる国内文献検索]

検索実施日：2021年8月2日

アセトアミノフェン及び術後疼痛をキーワードとした検索を行った結果、163件の文献が得られた。

以上の検索で得られた中から、配合剤、他剤との併用、小児等について報告した文献は除

外し、本要望（本薬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を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Hickman SR et al. Randomized trial of oral versus intravenous acetaminophen for postoperative pain control. *Am J Health-Syst Pharm.* 2018; 75: 367-375. ²⁰⁾

文献内容概略：

体重 50kg 以上かつ 18 歳以上の人工股関節全置換術（以下、THA）又は人工膝関節全置換術（以下、TKA）を施行した患者 515 例を対象に、二重盲検無作為化比較試験を実施した。

用法・用量は、経口本薬 1000mg 術前投与＋静注プラセボ術中投与（経口投与群）又は経口プラセボ術前投与＋静注本薬 1000mg 術中投与（静脈内投与群）とした。

術後 24 時間のオピオイド使用量、術後 24 時間までの視覚アナログスケール（以下、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、麻酔後ケアユニット滞在時間、入院期間、術後悪心及び術後嘔吐を比較したところ、経口投与群（241 例）と静脈内投与群（245 例）の間で有意な差は認められなかった。

2) Bhoja R et al. Intravenous vs oral acetaminophen in sinus surgery: A randomized clinical trial. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020; 5: 348-353. ²¹⁾

文献内容概略：

内視鏡下副鼻腔手術を受けた成人患者 110 例を対象に、標準的な麻酔及び外科治療に加えて、本薬の静脈内投与又は経口投与した際の効果を比較した前向き単盲検無作為化試験を実施した。

用法・用量は、本薬経口投与群には麻酔導入前の 1 時間以内に、本薬静脈内投与群には麻酔覚醒の 1 時間前にそれぞれ本薬 1000mg を経口又は静脈内投与とした。また、全患者に対し、麻酔導入前 1 時間以内にセレコキシブ 400mg を経口投与した。

主要評価項目である術後 1 時間の VAS スコアは、本薬静脈投与群（50 例）と経口投与群（51 例）で有意な差は認められなかった。また、術後 24 時間の VAS スコア、術後のオピオイド使用量、術後最初に鎮痛薬を必要とするまでの時間、悪心及び嘔吐の発生頻度も両群間に有意な差は認められなかった。

3) Lombardi TM et al. Preemptive Oral Compared With Intravenous Acetaminophen for Postoperative Pain After Robotic-Assisted Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019; 134: 1293-1297. ²²⁾

文献内容概略：

良性疾患に対するロボット支援腹腔鏡下子宮摘出術を受ける 18 歳以上の女性 77 例を対象とし、術前に本薬を経口投与した場合と静脈内投与した場合の術後の痛みを比較した二重盲検無作為化試験を実施した。

用法・用量は、手術前に本薬 1g を経口投与した後生理食塩水 100mL を静脈内投与（経口投与群）又は手術前にプラセボを経口投与した後本薬 1g を静脈内投与（静脈内投与群）とした。

主要評価項目は、術後 2 時間の両群間の VAS スコアの差とした。75 例（経口投与群が 38 例、静脈内投与群が 37 例）が最終解析となり、経口投与群及び静脈内投与群の術後 2 時間の平均スコア（平均値±標準偏差）はそれぞれ $35 \pm 2.7\text{mm}$ 及び $36 \pm 1.9\text{mm}$ であり、術後 2 時間及びその他測定されたいずれの時点においても、両群間の VAS スコアに統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.86$ ）。

経口投与群では 38%、静脈投与群では 19%の被験者に悪心が認められた（ $p=0.12$ ）。

4) Wilson SH et al. Intravenous vs Oral Acetaminophen for Analgesia After Cesarean Delivery: A Randomized Trial. *Pain Med.* 2019; 20: 1584-1591. ²³⁾

文献内容概略：

脊髄麻酔下での帝王切開分娩を予定している 18 歳以上の産婦 141 例を対象に、前向き非盲検無作為化比較試験を実施した。

用法・用量は、本薬 1g を 8 時間毎に 3 回静脈内投与（静脈内投与群）、本薬 1g を 8 時間毎に 3 回経口投与（経口投与群）、又は本薬非投与（非投与群）とし、麻酔後ケアユニット入室後に初回投与を開始し、投与期間は 1 日とした。全患者が標準的なオピオイド添加脊髄くも膜下麻酔を受け、術後には ketrolac（本邦未承認）30mg を静脈内投与した。

主要評価項目である術後 24 時間のオピオイド消費量の IV MME（静注モルヒネ mg 換算）の中央値（四分位範囲）は、静脈内投与群（47 例）、経口投与群（47 例）及び非投与群（47 例）でそれぞれ 0（5）、0（7）及び 5（7）であり、静脈内投与群と非投与群間に有意差が認められ（ $p=0.015$ ）、静脈内投与群と経口投与群間及び経口投与群と非投与群間に有意差は認められなかった。

試験中に認められた副作用は悪心、嘔吐及び搔痒感であり、静脈内投与群でそれぞれ 16 例（34.0%）、2 例（4.26%）及び 8 例（17.0%）、経口投与群でそれぞれ 15 例（31.9%）、4 例（8.51%）及び 14 例（29.8%）、非投与群でそれぞれ 9 例（19.2%）、6 例（12.8%）及び 9 例（19.2%）であった。

5) Westrich GH et al., Intravenous vs Oral Acetaminophen as a Component of Multimodal Analgesia After Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Blinded Trial. *J Arthroplasty.* 2019; 34: S215-S220. ²⁴⁾

文献内容概略：

体重 50kg 以上で、18 歳以上 90 歳未満の片側 THA を施行した患者 154 例を対象に、二重盲検無作為化比較試験を実施した。

用法・用量は、静注本薬 1g 投与+経口プラセボ投与（静脈内投与群）又は経口本薬 1g 投与+静注プラセボ（生理食塩液）投与（経口投与群）とした。両群とも初回投与は麻酔後ケアユニット入室 30 分後に実施し、その後、術後 3 日間又は退院するまで 6 時間毎に投与した。

主要評価項目である術翌日の疼痛スコア（NRS）、術当日～術後3日間の総オピオイド使用量（経口モルヒネ mg 換算）及び術翌日のオピオイド関連症状苦痛尺度スコア（ORSDS）は、静脈内投与群（76例）でそれぞれ 3.9 ± 2.4 、 121 ± 71 及び 0.3 ± 0.3 、経口投与群（75例）でそれぞれ 3.6 ± 2.4 、 108 ± 63 及び 0.4 ± 0.3 であり（全て平均値±標準偏差）、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。また、オピオイドによる有害事象などの副次的評価項目においても両群間に有意差は認められなかった。

なお、施設内倫理委員会に報告された有害事象はなかった。

6) Kaluzny JK et Al., Oral acetaminophen (paracetamol) for additional analgesia in phacoemulsification cataract surgery performed using topical anesthesia. Randomized double-masked placebo-controlled trial. J Cataract Refract Surg 2010; 36: 402-406. ²⁵⁾

文献内容概略：

局所麻酔下で超音波水晶体乳化吸引術を実施した、50歳以上90歳以下の合併症を有さない加齢性白内障患者160名を対象に、二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。

用法・用量は、手術1時間前にプラセボ（ビタミンC400mg）又は本薬1gを経口投与とした。

主要評価項目は術中及び術後（8～12時間後）の疼痛とし、VAS及び言語的評価尺度（以下、VRS）を用いて評価した。プラセボ群（80例）及び本薬群（80例）において、術中のVASはそれぞれ 2.17 ± 1.81 及び 1.45 ± 1.17 、VRSはそれぞれ 1.11 ± 0.73 及び 0.67 ± 0.66 であり（全て平均値±標準偏差）、いずれの評価指標においても両群間に統計学的有意差が認められた。また、術後のVASは、それぞれ 1.47 ± 1.39 及び 0.56 ± 0.61 、VRSはそれぞれ 0.94 ± 0.79 及び 0.28 ± 0.41 であり（全て平均値±標準偏差）、いずれの評価指標においても両群間に統計学的有意差が認められた。

本薬投与と関連性があると考えられる重大な有害事象は認められなかった。

7) Edwards JE et al. 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. ²⁶⁾

米国において中等度～重度の術後急性疼痛を有する成人患者計1783例にトラマドール／本薬配合剤、トラマドール、本薬、イブプロフェン、プラセボのいずれかを単回経口投与したときの鎮痛効果と副作用を検討した試験計7件（歯科5試験（1376例）、婦人科1試験及び整形外科1試験（407例））のメタ・アナリシス。

婦人科及び整形外科の手術後患者を対象とした計2試験（患者計407例）について、以下に要約する。

試験デザイン：二重盲検無作為化プラセボ対照試験

対象患者：婦人科手術後患者（Anag004試験）及び整形外科手術後患者（Anag005試験）

例数：

① Anag 004 試験：プラセボ群 50 例、本薬単剤群 50 例、トラマドール単剤群 48 例、トラマドール/本薬配合剤群 51 例

② Anag 005 試験：プラセボ群 50 例、本薬単剤群 50 例、トラマドール単剤群 50 例、トラマドール/本薬配合剤群 50 例

用量・用量（Anag 004 試験及び Anag 005 試験にて同一）：

本薬 975mg（本薬単剤群）、トラマドール 112.5mg（トラマドール単剤群）、トラマドール 112.5mg/本薬 975mg（トラマドール/本薬配合剤群）を単回経口投与

評価項目（Anag 004 試験及び Anag 005 試験にて同一）：

試験薬投与 8 時間までの疼痛強度（以下、PI）、疼痛緩和（以下、PR）、患者による全般評価（以下、PGE）、副作用。鎮痛効果については Relative benefit（相対利益）と Number-needed-to-treat（以下、NNT）、副作用については Relative risk（相対リスク）と Number-needed-to-harm（以下、NNH）を算出して評価した。

結果概略：

試験薬投与 8 時間後の本薬単剤群の相対利益（95%信頼区間）及び NNT（95%信頼区間）は PR が 1.8（1.2～2.8）及び 5.6（3.3～18）、PI が 1.7（1.1～2.5）及び 5.9（3.6～24）、PGE が 1.7（1.1～2.6）及び 6.7（3.6～40）であった。嘔気/嘔吐の NNH（95%信頼区間）はトラマドール単剤群で 9.9（5.8～32）、トラマドール/本薬配合剤群で 9.2（5.6～26）であった。本薬単剤群においては、副作用の有意な増加はみられなかった。

<日本における臨床試験等>

1) Onda A et al. 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. ²⁷⁾

文献内容概略：

18 歳以上で、術前の疼痛の VAS が 20mm 以下かつ術後 3 時間の安静時又は歩行時の VAS が 40mm 以上であった前十字靭再建後の内固定抜去を伴うセカンドルック手術又は関節鏡視下半月板修復/半月板切除施行患者 432 例を対象に、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、本薬の経口投与による鎮痛効果を非盲検無作為化並行群間試験により比較した。

用法・用量は、セレコキシブ群では初回のみ 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与、ロキソプロフェン群では 1 回 60mg を 1 日 3 回経口投与、又は本薬群では 1 回 600mg を 1 日 3 回経口投与とし、術後 3 時間から定期経口投与を行い、投与期間は 3 日とした。

主要評価項目である術後 3、6、24 及び 48 時間の安静時における VAS（平均値±標準偏差）は、セレコキシブ群（53 例）でそれぞれ 30.1±20.1、20.1±16.3、10.2±14.1 及び 6.0±9.1 であり、ロキソプロフェン群（53 例）でそれぞれ 28.0±21.5、16.0±15.3、12.3±15.6 及び 6.0±9.4、本薬群（54 例）において 28.6±17.6、20.5±15.1、15.4±13.0 及び 9.8±10.3 で

あった。また、同じく主要評価項目である術後 3、6、24 及び 48 時間の日常動作時における VAS（平均値±標準偏差）は、セレコキシブ群でそれぞれ 51.3±15.7、37.3±15.1、27.3±16.8 及び 19.8±13.6、ロキソプロフェン群でそれぞれ 52.1±20.0、37.6±20.8、32.1±21.4 及び 22.5±16.1、本薬群でそれぞれ 47.9±16.0、38.4±19.2、34.1±16.6 及び 26.5±14.7 であった。セレコキシブ群では、術後 24 時間及び 48 時間の安静時 VAS、術後 48 時間の日常動作時 VAS 評価において本薬群よりも統計学的有意な改善が認められた。また、ロキソプロフェン群では、術後 48 時間の安静時 VAS 評価において本薬群よりも統計学的に有意な改善が認められた。観察期間において有害事象の発現はなかった。

2) Hanzawa A et al. A comparative study of oral analgesics for postoperative pain after minor oral surgery. *Anesth Prog* 2018; 65: 24–29. ²⁸⁾

文献内容概略：

全身麻酔下で口腔外科的処置（第三臼歯の抜歯又はプレート及びスクリューの除去）を受ける 20～65 歳の患者 142 例を対象に、ジクロフェナク、セレコキシブ、本薬の術前投与が術後の痛みに及ぼす影響を二重盲検無作為化プラセボ対照試験で比較した。

用法・用量は、ジクロフェナク 50mg、セレコキシブ 400mg、本薬 1000mg 又はプラセボを術直前に 1 回投与とし、術後の疼痛管理として、フェンタニルの患者管理による静脈内持続投与（以下、IV-PCA）を実施した。

ジクロフェナク群（32 例）とセレコキシブ群（32 例）は、プラセボ群（32 例）と比較して、経口投与後 4、5 及び 6 時間後の VAS スコアが有意に低く、術後に最初にフェンタニルを必要とするまでの時間が長く、術後のフェンタニルの消費量が少なかった。本薬群（32 例）では、プラセボ群と比較して、経口投与後 5 及び 6 時間後の VAS スコアが有意に低かったが、投与 4 時間後の VAS スコア及びフェンタニルを最初に必要とするまでの時間に関してはプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

コントロールできない痛み、悪心・嘔吐等の胃腸障害を呈する患者は認められなかった。

3) 落合俊輔ら. 人工股関節全置換術後にセレコキシブとアセトアミノフェンの内服を併用した多様式鎮痛の効果 *整形外科* 2018; 69: 1201-1204. ²⁹⁾

文献内容概略：

硬膜外麻酔併用全身麻酔下にて初回 THA を施行し、術後に患者調節型硬膜外麻酔を実施した患者 102 例を対象に、セレコキシブと本薬の経口投与を併用した鎮痛方法の有用性を検討した後ろ向き研究。

用法用量は、全例に術中閉創時に初回本薬 1000mg 点滴静注、その後術後 24 時間までに本薬 1000mg 点滴静注を 6 時間毎に 5 回実施し、術翌日朝にセレコキシブ 400mg、以降、術後 5 日までセレコキシブ 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与した。本薬を併用する患者では、これに加え、術翌日夕方に本薬 1000mg、以降、術後 5 日まで 1 回 1000mg を 1 日 3 回経口投与とした。

セレコキシブによる術後鎮痛管理を実施した患者（51例）及びセレコキシブ＋本薬併用による術後疼痛管理を実施した患者（51例）の追加頓用薬使用回数（平均±標準偏差）は、それぞれ 1.3±1.4 回及び 0.2±0.8 回であり、本薬を併用した患者で有意に少なかった。一方、術前～術後 5 日の全ての期間において、安静時及び歩行時 VAS のいずれも両患者間で有意な差は認められなかった。

術後 5 日の血液検査において、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）が施設基準値上限の 3 倍以上であった症例が本薬を併用した患者 1 例に認められた。なお、該当症例は入院の延長なく経過観察のみを行い、術後 2 カ月の血液検査では正常範囲に自然軽快していた。

（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 et al. Comparison of intravenous and oral acetaminophen for pain control after total knee and hip arthroplasty : A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97: 6. ³⁰⁾

THA 又は TKA の術後疼痛管理のための多様式鎮痛法で用いた本薬静注剤と経口剤の有効性と安全性を比較したメタ・アナリシス。

〔方法〕 Medline (1966 - 2017.09)、PubMed (1966 - 2017.09)、Embase (1980 - 2017.09)、ScienceDirect (1985-2017.09)及び Cochrane Library を検索して得られた文献において選択基準に適合した試験は RCT 2 件（Politi ら ³¹⁾及び O'Neal ら ³²⁾）であった。

〔結果〕 選択基準に適合した RCT 2 件において、本薬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。

2) Teng Y et al. Intravenous versus oral acetaminophen as an adjunct on pain and recovery after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99: 50. ³³⁾

TKA 後の疼痛と回復に対する本薬の静脈内投与と経口投与の有効性を評価するためのシステマティックレビューとメタ・アナリシス。

〔方法〕 Embase、Pubmed、Cochrane Library を総合的に検索し、本薬静注群と経口投与群を比較した無作為化比較試験又はコホート研究をメタ・アナリシスの対象とした。文献スクリーニングの結果、選択基準に合致した RCT 3 件（Hickman ら ²⁰⁾、O'Neal ら ³²⁾及び Suarez ら ³⁴⁾）と non-RCT 2 件（Yu ら ³⁵⁾及び Barrington ら ³⁶⁾）の合計 5 件をメタ・アナリシスの対象とした。

〔結果〕 24 時間後の疼痛の VAS スコア（P=0.67）、48 時間後の VAS スコア（P=0.08）、24 時間後のモルヒネ総消費量（P=0.07）については、本薬静注群と経口投与群の間に有意な差はなかったが、入院期間については、本薬静注群で経口投与群よりも有意に減少させた（P=0.0004）。

3) Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2008 Oct 8;(4): CD004602. ³⁷⁾

成人の術後疼痛に対する本薬の単回経口投与の効果を検討した試験のシステマティックレビュー。

〔方法〕成人（15歳以上）の中等度～重度の急性術後疼痛に対する本薬単回経口投与の効果を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照試験を Cochrane CENTRAL（初回検索 2002 年 11 月、再検索 2008 年 7 月）、MEDLINE（初回検索 1966 年～2002 年 11 月、再検索 2008 年 7 月）、EMBASE（初回検索 1966 年～2002 年 11 月、再検索 2008 年 5 月）、Oxford Pain Relief Database で検索してレビューした。

51 試験、5762 例（本薬単回使用群 3277 例（325mg 群 49 例、500mg 群 290 例、600～650 mg 群 954 例、975～1000mg 群 1903 例、1500mg 81 例）、プラセボ群 2485 例）を検討対象とした。

〔結果〕主要評価項目である投与後 4～6 時間の 50% PR は、本薬単回使用群 46%、プラセボ群 20%であり、本薬各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

副次評価項目である投与後 4～6 時間のレスキュー薬投与は、本薬単回使用群 51%、プラセボ群 68%であり、本薬各用量群とプラセボ群の間に有意差が認められた。本薬各用量群とプラセボ群の間に有害事象の発現率に有意差は認められなかった。また、報告された有害事象のほとんどが軽度かつ一過性であり、重篤な有害事象は報告されなかった。

以上より、本薬経口剤は中等度～重度の急性術後疼痛に対して有効であった。また、有害事象の発現率は低く、安全性が高いことが示された。

（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) Wall and Melzack's Textbook of Pain (6th edition) by Stephan B. McMahon. (2013).³⁸⁾

「Postoperative Pain and its Management（術後疼痛及びそのマネジメント）」の章の「Non-opioid Anti-hyperalgesics（非オピオイド鎮痛薬）」に、多様式鎮痛法においてオピオイド又は局所麻酔薬と併用する鎮痛薬の記載がある。また、「本薬：経口剤、及び静注剤」の項に、「本薬は鎮痛効果を有するが NSAIDs よりも副作用が少ない」「本薬経口剤は一世紀以上にわたって、術後疼痛のマネジメントに使用されてきた」「本薬を多様式鎮痛法の一環に組み込むことには多くの利益があると考えられる」との記載がある（p633）。

2) Bonica's Management of Pain (1st Edition) by Scott M. Fishman, et al. (2010).³⁹⁾

第 51 章「Acute Pain in Adults（成人の急性疼痛）」の「Treatment Methods（治療方法）」中、「Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents（非ステロイド性抗炎症薬）」の項に、「本薬は急性疼痛、その中でも特に術後疼痛の治療において非常に有効である」と記載されている。

また、各鎮痛薬の単回経口投与による中等度～重度の術後疼痛への鎮痛効果を比較するために算出した投与後 4～6 時間の 50%疼痛緩和の NNT は、本薬 1000mg で 4.4 であり、アスピリン 650mg やイブプロフェン 100mg と同等であるがイブプロフェン 400 mg 及びジクロフェナク 50 mg よりも効果は低いこと、短期投与では副作用は少ないが長期投与又は

高用量投与は肝毒性と関連することが記載されている（p703）。

<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 134-135.⁴⁰⁾
第9章 術後疼痛から抜粋

Chapter 9 術後疼痛

Q58 本薬の適応、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、本薬の効果：VAS で 30mm 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、50mm 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。股関節又は膝関節全置換術後に本薬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。¹⁸⁾

A-3 本薬の投与経路と効果：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 50kg 以上では 1 回 1g、それ以下では 15mg/kg である。蓄積性がないため、鎮痛効果を維持するには 6 時間毎に反復投与するとよい。

A-4 術後鎮痛における本薬の位置付け：最近の術後鎮痛の主流である多様式鎮痛法での本薬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）：本薬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、本薬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、本薬±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 病日まで本薬を定時投与する。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小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。症例毎に反復投与や他の鎮痛薬の併用を考慮する。

- 2) 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⁴¹⁾

種々の術式に伴う術後疼痛管理の方法が記載されており、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本薬経口剤は定時経口投与又は頓用投与が記載されている。本薬経口剤の定時投与又は頓用投与について記載されている術式、並びに鎮痛プロトコールの例を以下に記載する。

本薬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、皮膚及び形成外科手術
- 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]、椎弓切除術及び椎弓形成術
- 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 [前立腺摘出及び腎部分切除術]、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1,000mg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50kg未満の患者では1回投与量が15mg/kg、1日投与量が60mg/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（術後の悪心・嘔吐）がないかぎり、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。

肩腱板断裂手術 [鏡視下]

- ・ 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、高用量の本薬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。

本薬経口剤が定時投与又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、又経口摂取開始後は内服薬が使用可能である。
- ・ 手術当日は本薬の静注製剤を定時投与、術後 1 日目からは本薬若しくは 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。

本薬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

鎮痛プロトコールの例

中耳・内耳手術

- ・ 術後は痛みが出たときに本薬 1,000mg（体重 50kg 未満の患者では 15mg/kg、2 歳未満では 7.5mg/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 4,000mg（体重 50kg 未満の患者では 60mg/kg、2 歳未満では 30mg/kg）とする。

3) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 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⁴²⁾

1 章 周術期疼痛管理の現在の動向

1-1 周術期疼痛管理の現在の動向

⑤多様性鎮痛法において注目される鎮痛法、鎮痛薬

本薬の項に、「悪心・嘔吐、呼吸抑制、腎機能障害、消化管潰瘍形成、血小板凝集抑制作用がないため、硬膜外鎮痛を含む局所麻酔、オピオイドや NSAIDs と併用して、これらの必要量の減少が期待できる。」、「鎮痛のメカニズムが異なることから、NSAIDs と併用することで鎮痛効果が高まるという報告があり、NSAIDs と併用する利点は多い。」、「経口薬と比較して効果が変わらないため、静注薬投与は経口摂取ができないときに限るべきである。」との記載がある (p10)。

5 章 周術期疼痛管理の実際

5-1 心臓外科手術における周術期疼痛管理

創傷痛を原因とする術後疼痛の治療に用いる薬剤として本薬の記載がある (p112)。

「a.侵害受容性疼痛に有効な薬」の項で「急性期治療に用いる薬」として本薬が記載されている。使用量は 400～1000mg/回 4～6 時間毎、4g/日以下 (p113)。

5-4 下腹部手術における周術期疼痛管理

術後鎮痛法の一つとして本薬の記載がある。

米国麻酔科学会 (American Society of Anesthesiologists (以下、ASA)) のガイドライン⁵⁾にて NSAIDs、本薬は可能なら定期的に投与することが強く推奨されていること、本薬、トラマドール、ガバペンチンなどはそれぞれ異なる作用機序による鎮痛作用を有しオピオイドや NSAIDs との併用で鎮痛効果を高めることが報告されている³⁰⁾との記載がある (p145)。

5-8 高齢者の周術期疼痛管理

高齢者の疼痛管理で主に使用する薬剤の一つとして本薬が記載されている。NSAIDs が使用できない症例には本薬を投与すること、高用量で長期投与した場合に重篤な肝障害を起こす恐れがあり、肝機能障害の既往がある高齢者には減量するなど慎重に投与することなどが記載されている (p175)。

「表 1 高齢者に使用される術後鎮痛法の一例と注意点」において、本薬の投与量は「1 回 300～1000mg、投与間隔 4～6 時間毎、1 日総量 4000mg」、注意点は「1 日 1500mg を超えると肝機能障害の可能性があるので、減量し投与間隔を長くする」との記載がある (p177)。

6 章 周術期疼痛の治療法

6-2 本薬の項に、「正常な服用量では本薬には胃腸合併症、血液凝固抑制、腎機能障害、胎児動脈管収縮などの副作用が少ない。」「2011 年に医療保険上の最大使用量が 1 日 4g まで引き上げられ、副作用が比較的少ないことから高齢者の鎮痛薬としての役割が期待される。」との記載がある (p193)。

4) 術後痛サービス (POPS) マニュアル - postoperative pain service manual - 編集：POPS 研究会 2011 年発行⁴³⁾

POPS (postoperative pain service) 研究会が作成した術後管理の実践的なマニュアル。術後疼痛管理に使用される薬剤として本薬の項があり、用量について以下の記載がある (p28)。

「成人には錠剤を 1 回 300～1,000mg 経口投与し、投与間隔は 4～6 時間以上、1 日総量 4,000mg を限度とします。小児では坐剤を 1 回 10～15mg/kg 直腸内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上、1 日総量 60mg/kg を限度とします。大量投与で肝機能が低下する可能性があります。」

また、「表③術後疼痛管理に用いられる薬剤の剤型、規格、薬価」にカロナール錠 200mg の記載がある (p29)。

5) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 麻酔科医のための周術期の薬物使用法. 中山書店出版 2015 年発行⁴⁴⁾

第2章6項「消炎鎮痛薬、その他の鎮痛薬」の本薬の項に以下の記載がある（p168-169）。

- ・ 本薬は主に中枢神経系に作用し、解熱作用、鎮痛作用を持つが、末梢組織における抗炎症作用は弱いとされている。
- ・ それゆえ、NSAIDsに比べると術後の鎮痛作用は劣るが、消化管障害、腎機能障害、血小板機能低下といった副作用は少ない。
- ・ 軽度～中等度の痛みに対して有効である。
- ・ 安全性が高いため、小児の術後鎮痛や解熱目的で使用されることが多い。
- ・ NSAIDs/COX-2 阻害薬と鎮痛作用機序が異なると考えられているため、両者を併用することにより、それぞれ単独で用いるよりもオピオイド使用量を減らすことができるとの報告がある。
- ・ 術後4～6時間毎の around-the-clock 投与法がアメリカでは推奨されている。
- ・ 1日最大用量が定められており（成人：4000mgまで、50kg以下の成人又は小児：60mg/kg、2歳未満：30mg/kg）、それを超えて大量投与すると重篤な肝不全、中毒を呈するため注意が必要である。肝機能低下症例では投与量を減じる。
- ・ これまで日本では経口薬（カロナール）と主に小児用の坐薬（アンヒバ）しか利用できなかったが、2013年11月に静注薬（アセリオ）が販売開始となった。静注薬は15分かけて静注すると、投与終了直後に最大血中濃度に達し、半減期は約2.5時間である。これにより、術直後での経口摂取困難な症例にも使用可能となり、今後の周術期疼痛管理の一助となるであろう。

（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) 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, Vol.116, 248-273.⁷⁾

ASA タスクフォースが2004年に発表した周術期急性疼痛管理のための診療ガイドライン” Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting” の2012年改訂版。本薬とモルヒネのIV-PCAとの併用について、疼痛スコアとモルヒネ使用量に対する本薬の効果ははっきりとしないとしながらも、本ガイドラインで強く推奨している多様式鎮痛法のために、禁忌がない限りNSAIDs、COX-2選択的阻害薬、又は本薬を定時投与すべきとの記載がある。

2) 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 Feb;17:131-157.⁸⁾

米国疼痛学会（APS）の専門委員会が ASA の協力を得て作成し、米国区域麻酔疼痛学会（ASRA）が承認した成人及び小児の術後疼痛管理のガイドライン。

鎮痛効果の向上とオピオイド使用量の節減が得られることを示した無作為化試験に基づき、作用機序が異なる複数の鎮痛法を併用する多様式鎮痛法の構成成分として本薬を投与することが推奨されている。

ガイドライン作成委員会が纏めた計 55 個の推奨事項のうち、推奨事項 15 に本薬に関する記載がある。

推奨事項 15：禁忌がない限り、多様式鎮痛法の一環として成人及び小児患者に対し、本薬及び／又は非ステロイド性抗炎症薬を投与するよう臨床医に対して推奨する（強く推奨、高品質のエビデンスに基づく）。

また、エビデンスと本ガイドライン作成委員会の合意に基づいて纏められた一般的な手術で多様式鎮痛法のために用いる鎮痛薬として、提示されたすべての術式（開胸術、開腹術、人工股関節置換術、人工膝関節置換術、脊椎固定術、帝王切開術、冠動脈バイパス手術）において本薬投与が推奨されており、本薬の使用方法に関して、「本薬は多様式鎮痛法の一部を成す鎮痛薬として使用を推奨。静脈内投与と経口投与に明確な差はない。術後オピオイドの使用量を減量させる。通常用量は 500～1000mg、6 時間間隔で経口又は静脈内投与」との記載がある。

3) 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)¹²⁾

英国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Clinical Excellence（以下、NICE））の帝王切開術ガイドライン（2011 年改訂版）。イングランド及びウェールズで使用されている。

10 章 帝王切開後の回復：軽度の帝王切開後疼痛に対しては本薬 1000mg を 4 回／日、中等度の疼痛に対しては co-codamol 1～2 錠を 4 回／日、重度の疼痛に対しては co-codamol にイブプロフェン 500mg を 2 回／日投与で併用すべきとされている [エビデンスレベル 3（比較研究・相関研究・ケースコントロール研究・ケースシリーズのようなよくデザインされた非実験的記述研究）]。

推奨事項 112：帝王切開術を受けた女性には、術後疼痛管理のために以下の鎮痛薬を定時投与すべきである [推奨グレード D（レベル 4 のエビデンスに直接的に基づくか、レベル 1、2 又は 3 のエビデンスから推定されるもの）]。

- ・ 重度の疼痛には co-codamol＋イブプロフェン
- ・ 中等度の疼痛には co-codamol
- ・ 軽度の疼痛には本薬

4) Caesarean birth NICE guideline Published: 31 March 2021¹³⁾

NICE の帝王切開術ガイドライン（2021 年改訂版）。イングランド及びウェールズで使用

されている。

推奨事項 1.6.13：帝王切開出産後は本薬と、禁忌でない限り NSAID（イブプロフェンなど）を併用することで、オピオイドの必要性を減らし、できるだけ早期に段階的に使用を中止できるようにする。

推奨事項 1.6.14：帝王切開後で本薬では十分な鎮痛効果が得られない場合や、NSAIDs が服用できない場合は、本薬にジヒドロコデインを追加するか、本薬の代わりに co-dydramol への変更を検討する。

推奨事項 1.6.16：帝王切開後に本薬、ジヒドロコデイン、co-dydramol、NSAID を使用する場合は、痛みを和らげるために必要なときだけでなく、定期的に服用するように処方すること。

5) 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) 403-409.¹⁷⁾

フランス麻酔集中治療学会 (SFAR) のガイドライン。「6 章 非オピオイド鎮痛薬の使用に関する利益と害」に本薬を多様式鎮痛法で使用する際の注意事項として、「中等度～重度疼痛と関連する手術では、モルヒネと併用する非オピオイド鎮痛薬は本薬一剤だけにはしないこと。経口投与が可能となった後は、静脈内投与するべきではない。」との記載がある。

6) National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management (2007)¹⁸⁾

オーストラリアの非営利組織 National Prescribing Service Limited（現 NPS MedicineWise）が作成した急性術後疼痛管理に関する資料。

本薬に関して考慮すべきこととして以下の記載がある。

- ・ 併用薬として有用である。
- ・ 頓用よりも定時投与を検討すること。
- ・ オピオイドとの併用で疼痛緩和が強化される。
- ・ 4～6 時間間隔で 1g を定期投与すると、必要とするオピオイドを 20～30% 節減できる。

本薬に関する注意事項として以下の記載がある。

- ・ 本薬を含む製剤を複数処方する場合は明確な指示を行うこと。
- ・ 健康な成人では通常の 1 日最大投与量は 4g だが、栄養状態が悪く低体重の成人には減量して投与すること。
- ・ 重度の肝機能障害がある患者には投与しないこと。
- ・ 経口剤が適さない場合に限り、静注剤を投与すること（経直腸投与は避ける）。

7) Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management⁴⁵⁾

欧州区域麻酔学会 (ESRA) 傘下の外科医と麻酔医からなる組織 PROSPECT (evidence-

based, procedure-specific postoperative pain management) が術式に応じて適切な鎮痛法を選択できるよう、エビデンスに基づいて作成した術式別の術後疼痛管理の推奨事項及び非推奨事項をインターネット上で公開している。

procedure-specific evidence (術式に特化したエビデンス) が不十分な術式については、PROSPECT 作業部会の合意により、解剖学的に同じ部位の別の術式の transferable evidence (類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンス) と臨床現場からの関連情報も追加的なエビデンスに含めて推奨事項を作成している。PROSPECT の推奨事項の推奨グレードは、根拠となる試験のエビデンスレベルにより、以下の A～D にランク付けされる。

推奨グレード A：無作為化比較試験の術式に特化したエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード B：無作為化比較試験の類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード C：後ろ向きのコホート研究又は症例研究の類似の術式での根拠を転用可能としたエビデンスに基づく推奨事項

推奨グレード D：臨床診療に基づく推奨事項

ホームページに掲載されている 20 の術式すべてにおいて、術後疼痛管理のための本薬投与が推奨されている (2021 年 11 月 16 日時点)。各術式の本薬に関する記載を抜粋して以下の表に記載する。

術式	術後の治療介入時推奨事項及び推奨グレード	改定年
胸腔鏡下手術	全身の鎮痛には、本薬 (グレード D)、NSAID (グレード D) 又は COX-2 選択的阻害薬 (グレード D) を術前又は術中に投与し、術後も継続使用する。	2021 年
帝王切開	本薬の経口又は静脈内投与が推奨され (グレード A)、術前 (経口) 又は術前に投与されていない場合は術中 (静脈内) に投与し、術後も定期的に継続する。	2020 年
脊椎手術	全身の鎮痛には、経口又は静脈内の本薬 (グレード D)、NSAIDs 又は COX-2 選択的阻害剤 (グレード A) を禁忌でない限り術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2020 年
椎弓切除術	禁忌がない限り、本薬 (グレード D) と NSAIDs 又は COX-2 選択的阻害薬 (グレード A) を術前又は術中に投与し、術後も継続する併用療法が推奨される。	2020 年
人工股関節全置換術	基本的な鎮痛法は、本薬 (グレード A) と NSAID 又は COX-2 選択的阻害剤 (グレード A) の組み合わせを術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2019 年
開腹肝切除術	禁忌でない限り、本薬と NSAIDs を術前又は術中に投与し、術後も継続して投与することが推奨される。(グレード記載なし)	2019 年

鼠径ヘルニア 修復術	全身の鎮痛には、本薬（グレードD）、NSAID又はCOX-2選択的阻害剤（グレードD）を術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2019年
扁桃腺摘出術	本薬（グレードD）とNSAIDs（グレードA）を術前又は術中に投与し、術後も継続する。	2019年
外反母趾 修復手術	禁忌がない場合は、本薬（グレードD）、NSAIDs（グレードA）又はCOX-2特異的阻害剤（グレードA）が推奨され、術前又は術中に開始し、術後も継続して使用する。	2019年
腫瘍性乳房手術	本薬（グレードB）とNSAID（グレードA）又はCOX-2選択的阻害剤（グレードB）は、禁忌でない限り、乳房の小手術及び大手術において、術前又は術中に投与し、術後も継続することが推奨される。	2019年
肩腱板修復手術	本薬とNSAID又はCOX-2選択的阻害剤が推奨され、禁忌でない限り、術前又は術中に投与し、術後も継続して投与する（グレードD）。	2019年
腹腔鏡下スリープ胃切除術	本薬（グレードA）と、禁忌でない限りNSAIDs/COX-2選択的阻害剤（グレードA）を術前又は術中に投与し、術後も継続することが推奨される。	2018年
腹腔鏡下子宮摘出術	本薬とNSAID/COX-2選択的阻害剤の併用（グレードA）は、禁忌がない限り推奨される。	2018年
腹腔鏡下胆嚢摘出術	本薬は、術後も継続して使用することが推奨される（グレードA）。	2017年
開腹大腸手術	硬膜外鎮痛剤を投与していない患者、又は硬膜外鎮痛剤投与中止後の患者に限り、中等度又は軽度の疼痛に対する本薬の投与が推奨される（グレードB）。	2016年
痔核摘出術	手技別のエビデンスがないものの、安全性とベースラインの疼痛管理における役割が確立されていることから、本薬が推奨される（グレードB）。	2016年
開胸術	多様式鎮痛法の一環として、本薬の術後投与を推奨する（グレードD）。 従来のNSAIDs/COX-2選択的阻害剤と本薬の併用が不十分又は禁忌の場合に限り、術後後期の中等度（VAS>30<50mm）又は軽度（VAS≤30mm）の痛みに対して弱オピオイドを使用する（グレードD）。	2015年
根治的前立腺切除術	手技に特化したエビデンスはないが、鎮痛効果を示すエビデンスにより、本薬の投与を推奨する（グレードB）。	2012年

腹式子宮摘出術	術後疼痛に対し、中等度（VAS>30<50）又は軽度（VAS≤30mm）の痛みに対する本薬と、COX-2 阻害剤又は従来 of NSAIDs との併用を推奨する（グレード A）。	2006 年
人工膝関節全置換術	術後疼痛に対し、従来 of NSAIDs/COX-2 選択的阻害剤（グレード A）＋強い痛みには強オピオイド（グレード A）／中等度から軽度の痛みには弱オピオイドを、効果を確認しながら（グレード B）使用＋本薬（グレード B）を併用する。	2005 年

<日本におけるガイドライン等>

1) 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⁴⁶⁾

日本麻酔科学会が作成した麻酔関連薬の使用に関するガイドライン。

XI. ペイン

本薬の項に以下の記載がある。

1) 薬理作用

(2) 薬効：視床下部の体温中枢に働き、体内の水分の移動と末梢血管の拡張作用によって発汗に伴う解熱と痛み閾値の上昇を引き起こす。安全域が広く新生児、低出生体重児にも用いることができる。

- ① 解熱作用と鎮痛効果を持つ。しかし、鎮痛効果は弱く、例えば新生児期の環状切開術前2時間に15mg/kgを経口投与しても術後早期の痛みは軽減しない。投与量を増やせば中程度の術後痛に有効である。
- ② 循環、呼吸系にはほとんど影響しない。胃刺激や消化管潰瘍生成作用はなく、血小板や出血時間にも影響しない。
- ③ 非ステロイド性抗炎症薬との併用は相乗的で鎮痛効果を上げるとともに、併用する非ステロイド性抗炎症薬を減量できることによって副作用も減ずる。

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」にて記載したとおり、術後疼痛を対象とした国内臨床試験成績が複数報告されている。また、術後に本薬を投与したとする国内症例について、以下の11報^{47)~57)}の報告がある。

臨床試験以外の症例報告等における使用例一覧（空欄は具体的な記載がないもの）

著書	術式	例数	用法・用量	投与期間	有効性	安全性
岡ら ⁴⁷⁾	人工股関節全置換術	38	術後3日目以降 1200mg/日	5日		術後合併症なし
徳丸ら ⁴⁸⁾	人工膝関節全置換術	70	術後 400-600mg 頓用			
太田ら ⁴⁹⁾	人工膝関節全置換術	63	術後 300mg 頓用			
長本ら ⁵⁰⁾	脊椎手術	52	術後 2400mg/日	7日	ロキソプロフェンナトリウム 180mg/日と同等の有効性	
長本ら ⁵⁰⁾	脊椎手術	21	術後 4000mg/日	7日	ロキソプロフェンナトリウム 180mg/日と同等の有効性	
雨宮ら ⁵¹⁾	70歳以上の脊椎手術又は人工関節置換術	16	術後 900mg×4回/日		15/16名の患者から疼痛コントロールに関して満足感が得られた。	術後腎機能及び肝機能が悪化した患者は認められなかった。
石橋ら ⁵²⁾	人工膝関節全置換術	70	術翌日以降 3200mg/日		VAS値が術翌日と比較して有意に改善	
貴島ら ⁵³⁾	腎移植後患者に対する腹腔鏡下子宮筋腫核出手術	1	詳細記載なし			腎機能増悪なし
貴島ら ⁵³⁾	腹腔鏡下子宮全摘手術	1	詳細記載なし			腎機能増悪なし
松井ら ⁵⁴⁾	人工膝関節全置換術	28	術後 400mg×3回/日	7日	トラマドール塩酸塩・本薬配合錠 4錠分4と有意差無し	
荻野ら ⁵⁵⁾	関節鏡視下骨孔腱板修復術	33	術後 300mg×2又は3回/日	21日	術後 7、14、21日のVAS値が術後 1、2日と比較して改善	便秘 8例 (24.2%) 嘔気 1例 (3.0%)
平岡ら ⁵⁶⁾	分層植皮術	1	術後 400mg 頓用		オピオイド併用にて疼痛コントロール可能であった。	

栗本ら 57)	穿孔性虫垂炎・術 後膿瘍手術・緊急 帝王切開	1	術後 4000mg/ 日（6 時間毎 に 1000mg）	オピオイド併用にて 疼痛コントロール良 好であった。	
------------	------------------------------	---	------------------------------------	----------------------------------	--

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及び教科書では術式を問わず術後疼痛管理を目的とした本薬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。

「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、海外では本薬経口製剤の術後疼痛における有効性を示す無作為化臨床試験及びメタ・アナリシスが複数存在する。また本薬経口製剤と静注製剤による術後疼痛管理を比較した無作為化臨床試験及びメタ・アナリシスも複数存在し、両者で有効性に差がないことが示されている。さらに、本邦において、複数の無作為化臨床試験が実施されており、その他複数の使用実態報告からも、本剤の一定の有用性が示されている。

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、術後疼痛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

国内外の診療ガイドライン及び成書等において、本薬は NSAIDs と比べて安全性が高く、本薬投与により NSAIDs やオピオイドの減量による副作用軽減が期待できると記載されている。また、本薬静注製剤は、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こと⁵⁸⁾等を理由に、本薬経口製剤の既承認の用法・用量と同様の血中濃度となるよう用法・用量を設定し 2013 年に承認されており、術後の疼痛管理等において国内で既に広く用いられている。

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、術後疼痛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、上述の(1)及び(2)内容、海外の承認状況、国内外の診療ガイドライン、公表文献及び教科書等の記載内容、国内における使用実績等を踏まえ、日本人の術後疼痛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に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、国内外での臨床試験成績、教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬の術後疼痛に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であることから(「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)、術後疼痛を「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関節リウマチに関する要望(要望番号IV-43)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 関節リウマチ 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、国内外において本薬は術後疼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。また、本薬静注製剤は、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こと⁵⁸⁾等を理由に、本薬経口製剤の既承認の用法・用量と同様の血中濃度となるよう用法・用量を設定し 2013 年に承認されており、術後の疼痛管理等において国内で既に広く用いられている。

要望されている用法・用量は国内における既承認用量であり、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) 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.
- 8) 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.
- 9) Schug SA et al. *Anesth Analg* 1998; 87: 368-372.
- 1 0) Elia N et al. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-1304.
- 1 1) McDaid C et al. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-153.
- 1 2) 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)
- 1 3) Caesarean birth NICE guideline Published: 31 March 2021
- 1 4) Glazener CM et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 282-287.
- 1 5) Thompson JF et al. *Birth* 2002; 29: 83-94.
- 1 6) Bick D et al. Evidence and Guidelines for Management. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.
- 1 7) Postoperative pain management in adults and children. *Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation* 28 (2009) 403-409.
- 1 8) National Prescribing Service Limited. Acute postoperative pain management. https://www.hqsc.govt.nz/assets/Medication-Safety/opioids-how-to-guide/National_Prescribing_Service_Pain_Management_Module.pdf
- 1 9) Schug SA et al. 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)
- 2 0) Hickman SR et al. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018; 75: 367-375.
- 2 1) Bhoja R et al. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020; 5: 348-353.
- 2 2) Lombardi TM et al. 2019; 134: 1293-1297.
- 2 3) Wilson SH et al. *Pain Med*. 2019; 20: 1584-1591.
- 2 4) Westrich GH et al. *J Arthroplasty*. 2019; 34: S215-S220.
- 2 5) Kaluzny JK et al. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 402-406.
- 2 6) Edwards JE et al. *Journal of Pain & Symptom Management* 2002; 23: 121-130.
- 2 7) Onda A et al. *J Orthop Sci*. 2016; 21: 172-177.
- 2 8) Hanzawa A et al. *Anesth Prog* 2018; 65: 24-29.
- 2 9) 落合 俊輔ら. *整形外科* 2018; 69: 1201-1204.

- 3 0) Sun L et al. *Medicine*. 2018; 97: 6.
- 3 1) Politi JR et al. *J Arthroplasty* 2017; 32: 1125-1127.
- 3 2) O'Neal JB et al. *J Arthroplasty* 2017; 32: 3029-3033.
- 3 3) Teng Y et al. *Medicine*. 2020; 99: 50.
- 3 4) Suarez JC et al. *J Arthroplasty* 2018; 33: S136-41.
- 3 5) Yu S et al. *J Arthroplasty* 2020; 35: 89-94.
- 3 6) Barrington JW et al. *J Knee Surg* 2018; 32: 111-6.
- 3 7) Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2008 Oct 8; (4): CD004602.
- 3 8) Wall and Melzack's *Textbook of Pain* (6th edition) by Stephan B. McMahon. (2013).
- 3 9) *Bonica's Management of Pain* (1st Edition) by Scott M. Fishman, et al. (2010).
- 4 0) 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.
- 4 1) 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
- 4 2) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 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
- 4 3) 術後痛サービス(POPS)マニュアル - postoperative pain service manual - 編集：POPS 研究会 2011年発行
- 4 4) 森田 潔監修、川真田 樹人専門編集. 麻酔科医のための周術期の薬物使用法. 中山書店出版 2015年発行
- 4 5) Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management (<http://www.postoppain.org/>)
- 4 6) 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 (<http://www.anesth.or.jp/guide/guideline-iyakuhin-index.html#g11>)
- XI. ペイン (http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-11_20170227s.pdf)
- 4 7) 岡 和一郎ら. 整形外科と災害外科 2018; 67: 850-852.
- 4 8) 徳丸 達也ら. 整形外科と災害外科 2021; 70: 304-307.
- 4 9) 太田 昌成ら. 整形外科と災害外科 2018; 67: 358-363.
- 5 0) 長本 行隆ら. *Journal of Spine Research*. 2016; 7: 668.
- 5 1) 雨宮 範行ら. 第25回日本ペインクリニック学会東京地方会抄録集 2011; p21.
- 5 2) 石橋 輝哉ら. 第43回日本関節病学会抄録集 2015; p504.
- 5 3) 貴島 雅子ら. 日本産婦内視鏡学会 2018; 34: 153-158.
- 5 4) 松井 嘉男ら. 第45回日本関節学会抄録集 2015; p585.
- 5 5) 荻野 修平ら. 第42回日本肩関節学会抄録集 2015; p215.
- 5 6) 平岡 知江子ら. 麻酔 2017; 66: 76-78.

57) 栗本 ちえ子ら. 分娩と麻酔 2019; 101: 16-20.

58) 熊谷 雄治. 臨床医薬 2013; 29: 889-897.