

#3:チックについて

【報告者】Law SF, Schachar RJ

【論文題名】Do Typical Clinical Doses of MPH Cause Tics in Children Treated for ADHD ?

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38 (8) : 944-951, 1999

【対象】Ticを有するADHD児91名(重症チック、トゥレット症候群は除く)

【方法】RCTによる1年間の前方視的検討を行なった。(二重盲検ではない)

【結果】MPH投与群では当初チックを有していなかった児の19.6%に出現、プラセボ群でも16.7%に出現しており、有意差はなかった(Fisher exact test: P=0.59 relative risk 1.17)。当初からチックを有していた群ではMPH投与群、プラセボ群ともに33.3%に増悪しており、これも有意差はなかった。

③教科書等への標準的治療としての記載状況とそれぞれのエビデンス評価

ネルソン小児科学原著第17版(日本語訳2006刊行;飯山道郎・星加明徳訳)pp111~115

治療:薬物療法(pp113)「中枢刺激薬は60年にわたって用いられており、優れた安全性の実績がある。研究結果によると、中枢刺激薬による薬物療法が不注意、衝動性、多動などの中心的な症状の改善に有効であることを示している。さらに、不服従行動、衝動的攻撃、友人や家族との社会的関係、学習の生産性や正確さなどの改善も認められる。対照的に、中枢刺激薬では読書能力、学業成績、反社会的行動が改善する可能性は低い。MPHとその誘導体(Ritalin, Concerta, Metadate CD, Methylin)、アンフェタミンとその誘導体(Dexedrine, Adderall)が、主要な2種類の中枢刺激薬である。いずれの種類も、短時間型、中間型、長時間型が(米国では)市販されている。すべてのタイプの中枢刺激薬が等しく有効であるが、それぞれの薬物療法に対する個々の反応が異なるため、医師は小児のライフサイクルの必要性に適した薬理作用を有する薬剤を選択することもある。約80%の小児がいずれかの中枢刺激薬に好ましい反応を示し、満足のいくADHDの主要症状の軽減が得られる。

一般的な誤解とは対照的に、推奨されている範囲での長期使用による依存性はなく、ADHD児が薬物乱用を起こす可能性は低い。」

表29—2:注意欠陥/多動性障害の治療に使用される薬剤

一般分類(商品名)

中枢刺激薬(第一選択薬剤)	1日の用法スケジュール	間隔	処方スケジュール
メチルフェニデート			
短時間作用型(リタリン、Methylin)	1日2回(bid)~1日3回(tid)	3~5時間	5~20mg bid~tid 20~40mg qd または朝
中間作用型(Ritalin SR、Metadate ER、Methylin ER)	1日1回(qd)~bid	3~8時間	40mg および午後早い時間に 20mg
長時間作用型(Concerta CD、Ritalin LA*)	qd	8~12時間	18~72mg qd 5~15mg bid または 5~
アンフェタミン	bid~tid		10mg tid

短時間作用型 (Dexedrine、Dextrostat)	qd~bid qd	4~6 時間	5~30mg qd または 5~15mg bid
中間作用型 (Adderall、Dexedrine spansule)		6~8 時間	10~30mg qd
長時間作用型 (Adderall XR)	bid~tid		2~5mg/kg/日†

抗うつ薬(第2選択薬剤)

三環系(TCA)	qd~tid		
イミプラミン、desipramine	bid		50~100mg tid
Bupropion (Wellbutrin)			100~150mg bid
(Wellbutrin SR)			

* 出版時点で FDA に未承認

† Physician's Desk Reference における処方およびモニタリング情報

The American Psychiatric Publishing Textbook Of Child And Adolescent Psychiatry

(編集) Jerry M. Wiener, Mina K. Dulcan

ADHD 薬物療法の項目において、リタリン®初回投与量5mg/日、最大投与量 40-60mg/日、分2-3回投与

本邦の小児科教科書;小児科学第2版(医学書院2002年pp1470-1474)

薬物評価;心理療法的かかわりで十分でなければ、薬物療法を施行したほうがよい。中枢刺激薬であるメチルフェニデートが最もよく使われる。1日0.3~0.5mg/kg、朝昼に分服させる。あるいは総量で5~20mg/日を朝食後に1回服用させる。長期間使用しなければならないので、休日や夏休みなど、休薬日を設けることを勧める場合もある。

本邦の精神科教科書;臨床精神医学講座14巻精神科薬物療法(中山書店pp424-431)

ADHD の薬物療法の第一選択薬は精神刺激薬である。症状の改善率は70%以上である。メチルフェニデートが最も繁用されている。0.3~0.5mg/kg/日を午前中および正午の1日2回。通常、治療をきっかけに精神刺激薬の依存や乱用に陥ることはないが、物質乱用の既往歴、家族歴を有する場合には注意が必要である。成長抑制作用があるため定期的に身長と体重を測定しておく必要がある。この副作用は用量依存性であり。ADHD に通常使用される低用量では成長抑制は稀である。夏休みなどに一時休薬すれば成長はキャッチアップする。

児童精神科医(AD/HDの診断治療指針に関する研究会:前精神保健研究;上林班・齊藤班)

注意欠陥/多動性障害(AD/HD)診断治療ガイドライン改訂版(2006年;じほう)

pp127-140

④学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況とそれぞれのエビデンス評価

- 1) 精神神経委託研究費(上林班、齊藤班)により平成15年に出版され、18年度に発展的に組織された「AD/HDの診断・治療指針に関する研究会」により改訂版が出版された。「注意欠陥/多動性障害(AD/HD)診断治療ガイドライン改訂版(2006年;じほう)」
- 2) 日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会合同による厚生労働科学研究費補助金、小児疾患臨床研究事業(宮島班)において「小児科におけるADHD診断治療ガイドライン(案)」を平成18年度に出版準備中である。
- 3) 同研究班によって平成17年度研究により小規模ながら医師単独による(企業の協力が全くない状態ながら)二重盲検法を用いての多施設共同研究を行い MPH の有効性と副作用発現についての研究を行なった。

補足;米国において1995年から組織されたMTA study group のガイドラインなど一連の仕事み相当するのが1)の上林班・齊藤班であり、2001年に米国小児科学会が Pediatrics に発表したプライマリーケア医向けのガイドラインが宮島班の作成しているガイドラインに相当する。

4. 国内使用実態について

①国内での使用状況について

- 1) 一年間のリタリン®の販売個数(本邦ではノバルティスファーマ社のみ販売)
2000年:販売錠数は約2000万錠
2005年:販売錠数は約2800万錠
- 2) 上記年間販売数のうち小児に使用されたと推定される量
2001年厚生労働科学研究(大西班)報告書で約10%と掲載した推計値は、2000年の同社内データで必ずしも正確な値ではなく、また現時点での小児に使用されている比率も不明だが、2000年時点と比較して小児に使用された MPH は増加傾向にあると予測されている。(N社からの情報による)
- 3) 平成16年度に日本小児神経学会専門医940名と日本児童青年精神医学会所属会員の医師1047名を対象としたADHD実態調査(齊藤ら)
有効回答700名の解析結果
(1)薬物療法に対する姿勢;使用しない7%、診断確定後速やかに開始19%、その他の治療で改善しない場合使用74%
(2)併存障害のない場合の第一選択薬はMPH 96.2%
(3)副作用の経験医師は10.5%。食欲低下・消化器症状24名、けいれん10名、興奮・いらいら9名、睡眠障害8名、チック4名、頭痛3名、過鎮静3名、幻覚妄想3名、ジスキネジア2名、泌尿器症状2名。

補足;本邦での小児におけるADHDに対するMPHの使用状況調査

厚生労働科学研究;医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の

特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究(主任研究者松田一郎)班において平成18年度3医学会合同研究として、平成18年11月から日本外来小児科学会会員および日本小児精神神経学会の医師会員の合計約2600人を対象とした実態調査を実施中である。平成19年2月報告予定。

㊦国内での使用実態に基づく用法・用量の情報について

前述した「小児科におけるADHDに対する診断治療ガイドライン作成に関する研究(宮島班)」平成17年度分担研究報告書に掲載したガイドライン案の薬物療法(担当宮本信也)は、現在における実際の使用状態を示すものと考えられる。

(1)投与方法

初回投与量としては、小児の年齢により5mgか10mgが勧められる。メチルフェニデート商品であるリタリン®錠剤は10mgであるが、割線があり比較的容易に半分に割ることが出来、割っても薬効や味に支障をきたさないことが、5mgが最小単位とされる一つの理由と思われる。リタリンには散剤もあるので、細かい処方も可能であるが、錠剤を飲めるくらいの年齢でないと投与を考えないというのも一つの考え方である。

投与期間は、わが国の外来受診間隔を考慮すると、7～14日間が適当と思われる。メチルフェニデートは即効性であり、14日間使用で効果が見られなければ、その量での効果は乏しいと考えてよい。

初回量で効果が見られない場合、10歳以下では2.5mg、11歳以上では5mgずつの増量を考える。

最終的に維持する1日投与量の幅は、欧米のテキストでは0.3～1.0mg/kgとされ、わが国でもそれに準じて使用されている。0.5mg/kg前後で最適の効果がみられる場合が少なくない。

(2)服用回数

メチルフェニデートは効果持続時間が3～4時間であり、朝1回の服用では、午後には効果が切れているのが普通である。それでも、朝1回の服用で、午後も服用前よりは落ち着いた状態が認められることは珍しくない。朝の服用により午前中の問題行動が軽減したことで、注意されたり叱責される回数の減少、本人の達成感の増加、周囲の人との関係性の改善などが起こり、情緒面の安定や周囲からの適切な関わりが増加が午後も持続することなどが関係している可能性も考えられる。いずれにしても、朝1回服用で、午後も比較的安定している場合には、朝1回の服用のみで継続する。

午前中の状態はよいものの、午後の不安定状況が強い場合には、昼の服用も考える。昼の投与量は、朝の2/3前後を目安とするとよい。

効果は見られるものの効果持続時間が短く、朝・昼2回の投与では午後の安定が得られにくい場合には、メチルフェニデートの効果持続時間である3～4時間の間隔で学校で服用しやすい時間帯ごとの1日3回服用も検討する。ただし、一般に、3回投与まで必要とされる場合は多くはない。

㊧国内での使用実態に基づく有効性の情報について

本邦では二重盲検法に基づいた有用性の調査は全く行なわれていなかったが、平成17年度研究厚生労働科学研究費補助金、小児疾患臨床研究事業(宮島班)において、小規模ながら医師主導(企業の協力が全くない状態ながら)二重盲検法を用いてMPHの有効性の研究を行な

った。エントリー数3例と例数が少ないため、有意差検定は不可能であったが、真薬と偽薬では明白な差が認められ、真薬は著効を示し、偽薬では症状はまったく改善しなかった。

適切な診断・治療が行なわれることによって ADHD に対する MPH の有効性が70～80%であることは、海外の文献の記載、代表的教科書の記載からも医学・薬学上の公知であると判断した。

⑤対象疾患治療における位置づけについて

前述の代表的な教科書、諸外国のガイドライン記載内容からも、欧米を含め、全世界において薬物療法を実施するうえで第一選択薬となっている。

5. 1. ～4. を踏まえての総合評価について

①用法・用量に関する総合評価(投与量の妥当性等)

メチルフェニデート商品であるリタリン錠剤は1錠 10mg であるが、比較的容易に半分に割ることが出来ることから、5mg が最小単位とすることができる。その点からも初回投与量としては、小児の年齢により 5mg か 10mg とする。なお現状ではリタリンには散剤もあるが、錠剤を飲めるくらいの年齢でないと投与を考えないことが、過剰投与、低年齢への投与などを防止する上でも必要と考える。この点は諸外国の承認がすべて錠剤であることを考慮し、本邦の適応も錠剤のみとするべきである。

最終的に維持する1日投与量の幅は、欧米のテキストでは 0.3～1.0mg/kg とされ、わが国でもそれに準じて使用されており、人種差による投与量の差はないとするのが妥当である。しかし実際の治療において 0.5mg/kg 前後で最適の効果が見られる場合が少なくないことを念頭におき治療することが望ましいことを付記する。

服薬回数については、メチルフェニデートは効果持続時間が3～4時間であり、朝1回の服用では、午後には効果が切れることが少なくないが、朝1回の服用で午後も比較的安定している場合には、朝1回の服用のままで継続する。午後の不安定状況が強い場合には、昼の服用も考える。昼の投与量は、朝の 2/3 前後を目安とする。すなわち一日1回朝、および一日2回朝昼とするのが一般的である。しかし効果は見られるものの効果持続時間が短く、朝・昼2回の投与では午後の安定が得られにくい場合には、メチルフェニデートの効果持続時間である3～4時間の間隔で、学校で服用しやすい時間帯ごとの1日3回服用も検討する。ただし、一般に、3回投与まで必要とされる場合は多くはないことも、治療上の留意事項として付記する。

* メチルフェニデートの特性としての休薬について

薬物療法は、子どものメリットのため、それも、社会生活上のメリットを目的として行われる。したがって、子どもの社会生活がない状況においては、服薬を持続する意味は低下することになる。また、メチルフェニデートは即効性であるため、休薬しても、再開時、薬効がすぐに得られる特性がある。そのため、休薬により有効性が損なわれることはない。こうした点を考えるならば、メチルフェニデートは、家庭で服用することでの子どものメリットがない限り、学校が休みの日は休薬をしてよいと考える。具体的には、土日、祝日、春・夏・冬の長期休暇中は休薬する。休薬をおくことで、長期連用の副作用を予防することもできる。

以上のように、投与量もできるだけ少なく、投与回数も学校生活を送る上で負担のないよう配慮し、さらに成長期である小児に副作用の発現を抑える配慮も加味した治療方法は全世界的に行なわれており、本邦における小児に対しても妥当かつ必然と考えられる。

②有効性に関する総合評価

諸外国のエビデンスある論文でも、本邦の臨床報告でも有効性は70～80%に達することは明白であり、小児精神神経領域薬物療法において、本薬剤ほど有効性の高い薬剤はないといっても過言ではない。特に米国での MTA study により薬物療法単独、および薬物・行動療法併用群の有効性は有意との結果が得られており、適切な薬物療法の実施は有用性が高いと結論される。

③安全性に関する総合評価

本邦におけるナルコレプシーに対するMPH投与に伴う副作用報告(日本医薬品集)として、調査例数累計325例中、201例(61.9%)に副作用が認められ、主な症状として、口渇(32.9%)、頭痛(14.8%)、発汗(24.3%)、食欲減退(16.9%)などがある。また小児に長期投与した場合、体重増加の抑制、成長遅延が挙げられている。

これら副作用に対して、使用量を処方医師が理解することで、その安全性は保持されることは明白であり、そのためにもガイドラインの周知徹底が企画され、実行されつつある。平成10年当時の理解度に比較して、近年の安全性に対する理解度は高くなっている。また日本で唯一の販売会社であるノバルティスファーマ社の年次報告でも、小児における重篤な副作用報告がないことはその事実を裏付ける結果の一つと考えられる。一方、食欲低下などの消化器症状、頭痛など自律神経症状は用量依存的に出現がみられることも明らかであるが、それら軽度の副作用は投与量、休薬など配慮することで安全な治療が行なえることも実証されている。

④その他

Health Canada による2006年5月26日通知に関連して、「ADHD治療薬はすべて交感神経刺激薬であり、その薬理学的可能性からは突然死/心臓死のリスクが増大する可能性は推察される。しかし、その交感神経刺激作用は通常軽度から中等度であり、年齢に関係なくこのような重篤な有害事象の報告は非常に稀である。」とされている。また「現在のところ臨床試験および市販後報告のいずれも、ADHD治療薬を投与した患者で、死亡を含めた重篤な心有害事象の報告割合は、コントロール群や自然発症率と比較して高まることは示していない。また心臓のリスクに関して、異なるADHD治療薬間で安全性や危険性に差があるというエビデンスはない。」と付記されている。さらに「本件をさらに詳しく調査するための臨床研究をデザインする最善の方法について国際的に検討中である。(* 医薬品安全情報 Vol.4 No.12, 2006/6/15 より抜粋)」とされており、今後も国際協力のもと、検討していくことは重要である。

アセトアミノフェンの小児科領域における解熱及び鎮痛

分担研究者 日本外来小児科学会 関口 進一郎 慶應義塾大学医学部小児科学教室

研究要旨

アセトアミノフェンの小児科領域における解熱と鎮痛に関する根拠情報、すなわち海外における承認・使用状況、国内外の文献情報、教科書の記載状況に関する情報を収集した。それらをもとに、アセトアミノフェンの有効性、安全性、用法・用量の妥当性を評価した。その結果、アセトアミノフェンの効能・効果は「小児科領域における解熱及び鎮痛」とし、用法・用量は「通常、乳児、幼児、小児に対しては、アセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10mg～15mgを使用する。使用間隔は4～6時間以上とし、1日総量を60mg/kgを限度とする。ただし成人の上限を超えない」とすることが適切であろうと判断した。小児に処方される可能性のあるアセトアミノフェン製剤の、すべての剤形の添付文書情報が整備されることが望まれる。未熟児・新生児に対する鎮痛を目的とした使用については、海外の教科書や文献には記載があるものの、現時点で国内では使用実態が少ないと考えられた。

研究協力者

共同研究者

伊藤 雄平	久留米大学医療センター小児科
田原 卓浩	たはらクリニック
橋本 剛太郎	はしもと小児科クリニック
藤田 位	藤田小児科医院
横田 俊平	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学

緒言

発熱や痛みは、子どもにとって大きな肉体的・精神的ストレスとなるのみならず、家族にとっても大きな負担をもたらす。発熱には生体の防御反応として有利な点もあるが、一方では心血管系や呼吸器系の負担を増すという、生体にとって不利益な影響もある。何より発熱や痛みはそれ自体が苦痛であり、子どもに不快感、不機嫌、食欲低下をもたらす。必要に応じて解熱鎮痛薬を使用し、適切に解熱、鎮痛をはかることによって、一時的であるにせよ、子どもの苦痛や不機嫌、食欲低下は解消し、子どもも家族も安らぐことができる。このように、解熱鎮痛薬は子どもの医学的ケアに必須であるのみならず、子どものストレスと家族の負担を大きく軽減することにも繋がる。

小児における解熱薬として欧米で認められているのはアセトアミノフェンとイブプロフェンの2剤である。欧米の教科書では、発熱に対する治療の項において、解熱薬の筆頭にアセトアミノフェンが挙げられている。強い解熱効果をもつことから、わが国でこれまで用いられてきた薬剤にジクロフェナク、インドメタシン、メフェナム酸があるが、これらは欧米では小児に対し認可されていない。また国内でも平成12年11月12日に日本小児科学会理事会はインフルエンザ脳炎・脳症に対するジクロフェナク及びメフェナム酸の使用についての見解として、「一般的に頻用されているアセトアミノフェンによる本症の致命率の上昇はなく、インフルエンザに伴う発熱に対して使用するのであればアセトアミノフェンがよいと考える。(中略)一部の非ステロイド系消炎剤はインフルエンザ脳炎・脳症の発症因子ではないが、その合併に何らかの関与をしている可能性があることから、インフルエンザの治療に際しては非ステロイド系消炎剤の使用は慎重にすべきである」と発表している。このように、国内における小児の発熱に対する第一選択薬はアセトアミノフェンである。

アセトアミノフェンには解熱作用だけでなく鎮痛作用もあることから、臨床の現場では小児における頭痛や咽頭痛、術後の疼痛など、痛みに対してもアセトアミノフェンが使用されている。鎮痛薬としてはアセトアミノフェンのほか種々の非ステロイド系抗炎症薬があるが、海外の教科書

や文献で挙げられている鎮痛薬のなかには必ずアセトアミノフェンが入っており、とくに低出生体重児、新生児、乳児の鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが用いられることが多い。

このように、アセトアミノフェンは小児の発熱や痛みに対して広く用いられており、これが有効かつ安全な解熱鎮痛薬であることは小児科医にとっては自明である。しかしながら、我が国でアセトアミノフェンを小児に対して処方するとき、いくつかの問題点がある。第一に、多くの剤形があるにもかかわらず、小児に対する効能・効果を明示しているのはドライシロップ、シロップ及び坐剤だけであり、その内容は「小児科領域の解熱」に限られている。また、末、細粒、錠についても小児に対し、解熱及び鎮痛の目的で頻繁に処方されている。第二に、ドライシロップ、シロップ及び坐剤の小児に対する用法・用量について、経口投与の場合には「原則として1日2回」、また坐剤の場合には「通常、1日1回」と記載されている。しかしアセトアミノフェンは通常、1回の投与で4～6時間、効果が持続することから、1日1回ないし2回の投与では十分な薬理学的効果が得られない可能性がある。第三に、末、細粒、錠については、小児に対する用法・用量が明示されていない。また、添付文書の「使用上の注意」の小児等への投与の項には、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。(小児等に対する安全性は確立していない)」と記載されている。ここは、エビデンス等を踏まえた適切な記載が可能である。第四に、添付文書に記載された小児用量が経口投与と坐剤とで異なり、坐剤の用量が少ない。これらの諸点については、既存のエビデンスや医療現場での使用実態を踏まえ、より適切な記載が可能であると考えらる。

我が国で第一選択薬として子どもに対して一般的に使用されている解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンについて、その効能・効果、用法・用量及び使用上の注意について整備することは、小児医療のあらゆる領域で子どもに適切な解熱・鎮痛を得るためにきわめて重要であり、医療上の必要性が高いと判断した。

日本外来小児科学会薬事委員会からアセトアミノフェンの適正使用に関する要望を出したところ、厚生労働省医薬食品局審査管理課の小児薬物療法検討会議の検討

候補薬として採択された。会議に向けた報告書作成のため、アセトアミノフェンに関するエビデンス情報を収集、整理、評価した。

A. 研究目的

小児医療のあらゆる領域で適切な解熱・鎮痛をはかるために、我が国で小児に対する第一選択薬として一般的に使用されている解熱鎮痛薬、アセトアミノフェンについて、その効能・効果、用法・用量及び使用上の注意について整備するためのエビデンス情報を収集、整理することを目的とした。

B. 研究方法

1. 欧米4カ国(英国、米国、フランス、ドイツ)のアセトアミノフェン製剤の添付文書情報を入手するよう努めた。
2. 米国の国立衛生研究所(NIH)のU.S. National Library of Medicineの文献データベース、PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>)を用い、paracetamolまたはacetaminophenをキーワードとし、年齢をAll Child: 0-18 yearsに制限し、Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Practice Guideline, Meta-Analysis, Review別に検索した。また、The Cochrane Libraryのウェブサイト(<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>)でThe Cochrane Database of Systematic Reviewsから、paracetamolまたはacetaminophenをタイトル、アブストラクト、キーワードに含むものを検索し、本報告書の趣旨に関連する文献を選択した。
3. 日本国内の文献については、2006年11月に医学中央雑誌Web(Ver.4)を用いて、1983年から2006年まで、(Acetaminophen/TH or acetaminophen/AL)と(小児/TH or 小児/AL)、または(副作用/TH or 副作用/AL)を掛け合わせて検索した。アセトアミノフェンを小児に投与した臨床研究、小児における副作用の症例報告を重要と考えて選択した。
4. 国内、海外の教科書の記載状況について、調査

した。

5. 1～4で収集した文献情報に基づいて、有効性、安全性、用法・用量の妥当性に関して評価した。

C. 研究結果

1. 米英独仏の添付文書情報

アメリカ合衆国	
効能・効果	発熱、及び軽度の疼痛・頭痛の一時的な緩和
用法・用量	医療用医薬品の添付文書入手するよう努めたが困難であった。一般用医薬品のパッケージに記載されている用法・用量は結論のところに示した範囲内であることを確認した。
英国	
効能・効果	軽度から中等度の疼痛、発熱
用法・用量	添付文書ではないが、British National Formulary 51, March 2006の記述を以下に示す。 経口： 1回 0.5～1 g を4～6時間毎に投与。1日最大4 gまで。 小児：2ヵ月（予防接種後の発熱に）1回 60 mg; その他の場合、3ヵ月未満（医師の指示がある場合のみ）1回 10 mg/kg（黄疸のある場合には1回 5 mg/kg）; 3ヵ月～1歳 60～120 mg; 1～5歳 120～250 mg; 6～12歳 250～500 mg; 必要に応じて4～6時間毎に繰り返し使用できる。24時間で最大4回とする。 経直腸： 成人及び12歳以上の小児 1回 0.5～1 g、1日最大4回まで。小児1～5歳 125～250 mg; 6～12歳 250～500 mg
ドイツ	

効能・効果	軽度から中等度の疼痛、及び/又は発熱の緩和		
用法・用量	1回 10～15 mg/kg、4～8時間あけて、1日3～4回。1日総投与量は50 mg/kg/day（坐剤）または60 mg/kg/day（カプセル、液、錠）を超えない。 Enelfa 添付文書では以下のような用量が示されている。		
	年齢	体重のめやす	1日最高用量
	6ヵ月まで	7 kg	70～100 mg 350 mg
	1歳まで	10 kg	100～150 mg 500 mg
	3歳まで	15 kg	150～200 mg 750 mg
	6歳まで	22 kg	200～300 mg 1000 mg
	9歳まで	30 kg	300～500 mg 1500 mg
	12歳まで	40 kg	400～600 mg 2000 mg
	12歳以上	40 kg以上	500～1000 mg 4g

<p>坐剤：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>体重のめやす</th> <th>1回量</th> <th>1日最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月まで</td> <td>7 kg</td> <td>125 mg</td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>1歳まで</td> <td>10 kg</td> <td>125 mg</td> <td>500 mg</td> </tr> <tr> <td>1～3歳</td> <td>10～15 kg</td> <td>250 mg</td> <td>750 mg</td> </tr> <tr> <td>6歳まで</td> <td>22 kgまで</td> <td>250 mg</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>6～9歳</td> <td>22～30 kg</td> <td>500 mg</td> <td>1000～1500 mg</td> </tr> <tr> <td>10～12歳</td> <td>40 kg</td> <td>500 mg</td> <td>1500 mg</td> </tr> <tr> <td>12歳以上</td> <td>40 kg以上</td> <td>500～1000 mg</td> <td>4000 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>坐剤の用法については、とくに「使用は6～8時間あけて、1日(24時間)に3～4回まで」と指定されている。 (Rote Liste 2006 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland)</p>		年齢	体重のめやす	1回量	1日最高用量	6ヵ月まで	7 kg	125 mg	375 mg	1歳まで	10 kg	125 mg	500 mg	1～3歳	10～15 kg	250 mg	750 mg	6歳まで	22 kgまで	250 mg	1000 mg	6～9歳	22～30 kg	500 mg	1000～1500 mg	10～12歳	40 kg	500 mg	1500 mg	12歳以上	40 kg以上	500～1000 mg	4000 mg	<p>用法・用量</p> <p>推奨される1日量はおおよそ 60 mg/kg/day で、これを4回ないし6回に分けて投与する。すなわち1回 10 mg/kg を4時間ごとに投与、もしくは1回 15 mg/kg を6時間ごとに投与する。</p> <p>警告： 1日の最高用量： 体重 37kg 以下の小児では paracetamol の1日総投与量は 80 mg/kg を超えないこと。体重 38～50kg の小児では1日 3 g を超えないこと。成人及び体重 50kg を超える小児では1日 4g を超えてはならない。</p> <p>使用上の注意： 60 mg/kg/day を超えて小児に paracetamol を使用することは、その効果が不十分な場合に限る。</p> <p>(Le Dictionnaire VIDAL 2006, DOLITABS®添付文書より抜粋)</p>	
		年齢	体重のめやす	1回量	1日最高用量																														
		6ヵ月まで	7 kg	125 mg	375 mg																														
		1歳まで	10 kg	125 mg	500 mg																														
		1～3歳	10～15 kg	250 mg	750 mg																														
		6歳まで	22 kgまで	250 mg	1000 mg																														
		6～9歳	22～30 kg	500 mg	1000～1500 mg																														
		10～12歳	40 kg	500 mg	1500 mg																														
		12歳以上	40 kg以上	500～1000 mg	4000 mg																														
		フランス																																	
効能・効果	軽度から中等度の疼痛、発熱に																																		

2. 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

検索式、検索結果は以下のとおりであった。
 Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Clinical Trial, Humans: Result 730; Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Randomized Controlled Trial, Humans: Result 520; Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Practice Guideline, Humans: Result 6.
 これらのうち、後に示すコクランレビューやメタ・アナリシスの対象となった文献を中心に、本報告書の趣旨に関連する文献を選択して引用した。

小児の発熱に対するアセトアミノフェンの使用

後で述べる Meremikwu らによるコクランレビュー³⁸⁾の対象となった論文 12 編を順に示す。

1) Kramer ら¹⁾は、6ヵ月から6歳までのウイルス

- 感染による発熱患者 304 人を、アセトアミノフェン 10 mg/kg を 4 時間毎に投与する群とプラセボ群に分け、発熱の持続期間と、他の症状の持続期間を比較した。発熱持続期間はそれぞれ 34.7 時間、36.1 時間、他の症状の持続期間は 72.9 時間、71.7 時間であり、2 群間に有意差はなかった。
- 2) Walson ら²⁾は、38.3 ~ 40℃の発熱を呈する 2 歳から 11 歳までの小児患者 127 例を、アセトアミノフェン 10 mg/kg 投与群、イブプロフェン 5 mg/kg 投与群、10 mg/kg 投与群、プラセボ群に分け、それぞれ 1 回投与後の体温を 8 時間まで計測した。平熱との体温の差に対する平均体温低下率はアセトアミノフェン投与後 1 時間、2 時間、4 時間では、34.2%、57.5%、59.0%であった。プラセボ群ではそれぞれ 6.1%、15.0%、21.3%であった。アセトアミノフェンはプラセボと比較して有意な解熱効果を示した。
 - 3) Wilson ら³⁾は、3 カ月から 12 歳の、38.3 ~ 40.5℃の発熱児を、アセトアミノフェン 12.5 mg/kg 投与群、イブプロフェン 5 mg/kg 投与群、10 mg/kg 投与群、プラセボ群に分け、投与後 6 時間までの最大体温降下率を比較した。アセトアミノフェン投与群では 76.80 ± 44.92%、プラセボ群では 14.88 ± 54.44%であり、アセトアミノフェンはプラセボと比較して有効であった。
 - 4) Kauffman ら⁴⁾は、2 歳から 12 歳までの、38.3℃以上の発熱児 37 人をアセトアミノフェン 10 mg/kg 投与群、イブプロフェン 7.5 mg/kg 投与群、10 mg/kg 投与群、プラセボ群に分け、3 ~ 5 時間後の平均体温、副作用の発生頻度を比較した。投与 3 ~ 5 時間後の平均体温はアセトアミノフェン群で 37.7 ~ 38.0℃、プラセボ群では 39.1 ~ 39.3℃であり、アセトアミノフェン群で有意に低かった。副作用の発生には差がなかった。
 - 5) Doran ら⁵⁾は、1 歳から 12 歳の水痘の児にアセトアミノフェン 10 mg/kg を 4 時間ごとに 4 日間投与する群とプラセボ群に分け、痂皮化までの時間、投与 2 日後の活動スコア、治癒までの期間を比較した。痂皮化までの時間はアセトアミノフェン群 6.7 ± 2.3 日、プラセボ群で 5.6 ± 2.5 日で、プラセボ群のほうが早かった。2 日目の活動スコアは、前者が 3.13 ± 0.23、後者が 2.82 ± 0.24 であり、アセトアミノフェン群のほうが有意に高かった。治癒までの期間はそれぞれ 16.20 ± 5.80 日、16.10 ± 5.60 日で両群に有意差がなかった。
 - 6) Brandts ら⁶⁾は、2 歳から 7 歳までの、合併症のない熱帯熱マラリア患者 50 人を 2 群に分け、一方は扇風機をかけ、ぬるま湯のスポンジ浴をさせ、薄着にするといった物理的な解熱治療に加え、アセトアミノフェン 1 回 10 ~ 15 mg/kg を 4 ~ 6 時間ごとに経直腸投与 (1 日総量 50 mg/kg) し、もう一方は物理的な解熱治療だけを行った。発熱しなくなるまでの時間を比較したところ、前者が 32 時間、後者は 43 時間であった。この差 11 (-2 ~ 24) 時間は有意ではなかった。
 - 7) Friedman ら⁷⁾は、生後 6 週から 4 歳までの発熱患者 73 人を 3 群に分け、アセトアミノフェン 10 ~ 15 mg/kg 単回投与の群、37.8℃のぬるま湯でスポンジ浴 20 分の群、スポンジ浴とアセトアミノフェン両方の群に分け、その後の体温の推移を比較した。開始後 30 分の体温低下はアセトアミノフェン群では 0.9 °F、スポンジ浴群では 0.5 °Fであり、有意差はなかった。60 分後の体温低下はそれぞれ 1.7 °Fと 1.0 °Fで有意差があった。
 - 8) Agbolosu ら⁸⁾は、38.5℃ ~ 40℃までの発熱を呈する上気道炎またはマラリアの患者 80 人 (6 ~ 54 カ月) を、ぬるま湯で身体を拭く群とアセトアミノフェン 15 mg/kg 投与群の 2 群に分け、介入後 2 時間までの解熱効果について検討した。ぬるま湯で身体を拭くとはじめの 30 分間は早く、大きく体温が低下するが、それ以後は効果が持続しなかった。2 時間後の体温の低下はぬるま湯群で 0.75 ± 0.82℃、アセトアミノフェ

- 群では $1.83 \pm 0.76^{\circ}\text{C}$ ($p < 0.001$) であった。
- 9) Aksoylar ら⁹⁾は、 39°C 以上の発熱を呈する6ヵ月から5歳の小児224例を無作為に、ぬるま湯で20分間身体を拭く群、アスピリン 15 mg/kg 単回投与群、アセトアミノフェン 15 mg/kg 単回投与群、イブプロフェン 8 mg/kg 単回投与群に分け、30分ごとに3時間直腸温を計測した。はじめの30分はぬるま湯群が、有意に早く体温が低下したが、それ以上体温が低下することはなかった。薬剤を投与した群ではいずれも解熱効果があり、3時間後に最大効果を示した。アスピリンとイブプロフェンのほうがアセトアミノフェンよりも解熱効果に優れていた。
- 10) Steele ら¹⁰⁾は、 39.4°C 以上の発熱を呈する6ヵ月から5歳までの小児130例を、プラセボ群、ぬるま湯冷却群、アセトアミノフェン投与群、アセトアミノフェン+ぬるま湯冷却群、アセトアミノフェン+冷水冷却群、アセトアミノフェン+イソプロピルアルコール水冷却群の6群に分け、介入開始後2時間までに 38.3°C 以下に解熱するかどうかについて効果を検討した。プラセボ群と比較すると、どの群でも解熱効果があったが、アセトアミノフェン投与群とぬるま湯冷却群では2時間以内に 38.3°C 以下に達しなかった。また、アセトアミノフェン群では冷却法に比べて、はじめの30分間に体温が低下しにくいことがわかった。
- 11) Kinmonth ら¹¹⁾は、3ヵ月から5歳の発熱患者(体温 $37.8^{\circ}\text{C} \sim 39.9^{\circ}\text{C}$)52人を4群に分けた。すなわち、薄着にする群、ぬるま湯で拭く群、アセトアミノフェン投与群(1歳未満 120mg 、1歳以上 240mg)、アセトアミノフェン+ぬるま湯群の4群である。全員、腋窩温を4時間、継続的に測定し、 37.2°C 以下に達したかどうかで効果を判定した。ぬるま湯群は薄着群に比べて有意に早く体温を 37.2°C まで低下させたが、アセトアミノフェン投与群と薄着群では有意差がなかった。アセトアミノフェンを投与すると、薄着に比べて 37.2°C 以下の時間が109分間(74~145)長かった。
- 12) Brewer, Jr. ら¹²⁾は、14歳以下の小児223例に対して、プラセボ(75例)、インドメタシン(76例)、アセトアミノフェン(72例)を投与し、解熱効果を評価した。アセトアミノフェン約 3mg/lb はインドメタシン 1 mg/kg ほどの解熱効果はなかったが、プラセボに対しては両剤とも有意に解熱効果が勝ったと報告している。安全性については、アセトアミノフェン投与症例中に1例、インドメタシン投与症例中に2例で眠気が観察されたが、プラセボ群では1例も観察されなかった。
- 小児の片頭痛に対してアセトアミノフェン・イブプロフェンの有効性を証明したプラセボ対照ランダム化クロスオーバー試験
- 13) Hamalainen ら¹³⁾は4.0歳から15.8歳までの88人の片頭痛患者を対象に、二重盲検クロスオーバー研究を行った。患者にはアセトアミノフェン 15 mg/kg 、イブプロフェン 10 mg/kg 、プラセボのいずれかが1回だけ投与された。1時間後、2時間後の痛みの減少を評価項目としたとき、プラセボに対するオッズ比は、アセトアミノフェンではそれぞれ3.9(95%信頼区間1.4~11.0)、2.0(0.9~4.3)、イブプロフェンでは3.4(1.0~10.2)、2.9(1.0~8.1)であった。副作用については、各薬剤で有意差はなかった。筆者は、アセトアミノフェンとイブプロフェンはいずれも中等度以上の痛みをとまなう小児の片頭痛発作の治療に有効である、と結論づけている。
- 咽頭痛に対するアセトアミノフェンの効果を検証した試験(以下の3つの文献に基づくThomasらによるメタ・アナリシス⁴⁰⁾については後述する。)
- 14) 成人の咽頭痛に対するアセトアミノフェンの効果を検証した試験。Schachtel らによる第一のランダム化比較試験¹⁴⁾は成人を対象としたもので、発症から4日以内の上気道炎による咽頭痛の成人81人をアセトアミノフェン $1,000\text{mg}$ 投与群($n=40$)とプラセボ群($n=41$)に分け、

単回投与後 6 時間までの咽頭痛減少効果を検証した。プラセボに比較して、アセトアミノフェン投与による咽頭痛減少効果は 3 時間後に最高で 50%、6 時間後には 20%であった。

- 15) Schachtel らによる第二のランダム化比較試験¹⁵⁾は、急性の咽頭痛を呈する 2 歳から 12 歳の小児をイブプロフェン 10 mg/kg 投与群(n=39)、アセトアミノフェン 15 mg/kg 投与群 (n=38)、プラセボ投与群 (n=39) に分け、単回投与後 6 時間後までの痛みの強さを比較した。イブプロフェン投与 2 時間後、6 時間後にプラセボに比べて咽頭痛が減少した割合はそれぞれ 25%、22%であった。アセトアミノフェンではそれぞれ 31%、7%であった。治療に関連する副反応は認められなかった。
- 16) Bertin ら¹⁶⁾は 6 歳から 12 歳の咽頭炎または扁桃炎患者をイブプロフェン 10 mg/kg 投与群 (n=77)、アセトアミノフェン 10 mg/kg 投与群 (n=78)、プラセボ投与群 (n=76) に分け、1 日 3 回、2 日間投与した。2 日後に咽頭痛が減少した割合はイブプロフェン、アセトアミノフェン、プラセボでそれぞれ 80%、70.5%、55% だった。副作用に関しては、アセトアミノフェン投与群のうち 3 人が軽度の嘔気を訴えたのみだった。プラセボに比べて、イブプロフェンでは 56%、アセトアミノフェンでは 34%の咽頭痛減少効果があると考えられた。

新生児の疼痛に対するアセトアミノフェンの有効性を検証した試験

- 17) Howard ら¹⁷⁾は、44 人の正期産児を対象に、包皮切除の 2 時間前にアセトアミノフェン 1 回 15 mg/kg を 6 時間ごとに投与される群とプラセボ群に分け、術中の心拍数、呼吸数、啼泣、術後の疼痛を評価した。術中の様子に有意差はなかったが、術後 6 時間の時点の快適スコアは、アセトアミノフェン投与群で改善していた。アセトアミノフェンは術中や術後早期の痛みに対しては効果があるとはいえないが、術後しばらく経ってからの疼痛には有効と考えられ

た。

- 18) Shah ら¹⁸⁾は、75 人の正期産の新生児を、踵採血する 60 ~ 90 分前にアセトアミノフェンを経口投与する群とプラセボを与える群に分け、新生児の顔の表情による痛みスコアと啼泣スコアを比較した。痛みスコアも啼泣スコアも 2 群間で有意差がなかった。筆者らは、新生児の踵採血の痛みに対してアセトアミノフェンは有効ではないと結論づけている。

口蓋形成術後の疼痛に対してアセトアミノフェンは有効でなかったとする試験

- 19) Bremerich ら¹⁹⁾による研究では、口蓋形成手術を受ける予定の 80 人の患者 (平均月齢 11.4 ± 9.9 ヶ月) を 4 群に分け、アセトアミノフェン 10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、プラセボを経直腸投与したランダム化比較試験では、術後早期のオピオイド使用量はどの群でも有意な差がなかった。したがって、アセトアミノフェンには術後早期のオピオイド使用を減少させる効果がないと考えられた。投与 2 時間後の血中濃度はそれぞれ 8、13、21 μ g/ml であり、十分な鎮痛効果が現れるだけの血中濃度域に達していなかった。

アセトアミノフェンの用量・用法に関する文献

- 20) Anderson ら²⁰⁾は、同量のアセトアミノフェンを経口投与した場合と経直腸投与した場合を比較すると、鎮痛効果は経口投与で効果が高いことを示した。扁桃摘除術 (とアデノイド摘除術) を受ける 100 人の患者を無作為に 2 群に分け、一方にはアセトアミノフェン 40mg/kg を術前に経口投与、他方には同量を経直腸投与した。術後 30 分の痛みスコアと血中濃度を比較した。平均血中濃度は 0.15 ± 0.06mmol/l 対 0.05 ± 0.03mmol/l で経口投与群のほうが高く、痛みスコアの平均は 5 対 7 で経口投与群のほうが低かった。
- 21) Lin ら²¹⁾は 33.0 ± 1.6 週の早産児 5 人にアセトアミノフェン 20 mg/kg を 1 回経直腸投与した

場合の血中濃度を測定した。最高血中濃度は $8.38 \pm 3.92 \mu\text{g/ml}$ で、有効血中濃度に達していなかった。

- 22) Birmingham ら²²⁾は 28 人の麻酔導入後の小児にアセトアミノフェンを 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg 経直腸投与し、その 16 時間後まで経時的に血中濃度を測定した。その結果、ほとんどの患者で有効とされる血中濃度 10 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$ には達していなかった。薬物動態学的見地から、経直腸投与の初回用量は通常用いられる 1 回 10 ~ 15 mg/kg では不十分で、およそ 40 mg/kg とすべきだと主張している。
- 23) van Lingen らは正期産児 10 人にアセトアミノフェン 1 回 20 mg/kg を 6 時間毎に 4 回経直腸投与し、血中濃度を測定した²³⁾。最高血中濃度は平均 $10.79 \pm 6.39\text{mg/l}$ で、男児のほうが高い血中濃度を示した。初回投与後の血中濃度のピークは 1.5 時間後、全体の血中濃度のピークは 15 時間後であった。半減期は 2.7 ± 1.4 時間であった。筆者は薬物動態学的見地から、治療濃度を得るためには初回 30 mg/kg を投与し、追加として 6 ~ 8 時間毎に 20 mg/kg を投与するのが望ましいと主張している。
- 24) van Lingen らはまた、早産児 28 人を対象にアセトアミノフェン 20 mg/kg を 1 回経直腸投与し、薬物動態学的解析を行った²⁴⁾。28 週から 32 週の早産児 21 人と、32 週から 36 週の早産児 7 人の 2 群に分け、アセトアミノフェン投与後の血中濃度を測定した。最高血中濃度は前者で $12.5 \pm 2.9\text{mg/l}$ 、後者では $7.5 \pm 4.0\text{mg/l}$ だった。半減期はそれぞれ 11.0 ± 5.7 時間、 4.8 ± 1.2 時間だった。早産児に対してもアセトアミノフェン 20 mg/kg の経直腸投与は安全と考えられるが、28 週から 32 週の早産児に反復投与する際には投与間隔を 8 時間以上あけることが望ましいとしている。

国内の文献

日本国内の文献については、小児の発熱に対してアセ

トアミノフェンを投与した臨床研究が 13 編見つかった²⁵⁾。

これら 13 編の文献では、アセトアミノフェンのさまざまな小児用の剤形を用いて、その解熱効果と安全性が確認されている。これらのうち、症例数の多い 5 編について、詳細を述べる。

- 1) 黒須ら³⁰⁾は発熱を主訴に受診した 2 歳から 12 歳の小児 44 名、のべ 77 例に対して、アセトアミノフェン細粒 100 mg, 200 mg, 300 mg の中から選択して投与し、体重あたりの用量と、投与後 4 時間までの解熱効果の関係について調べた。服用後 4 時間以内に 2℃ 以上の解熱効果があったか、37℃ 以下にまで解熱したものが 77 例中 51 例 (66%) であった。体重あたりの用量別にみると 4.8 ~ 7.4 mg の群では 31 例中 13 例 (41.9%)、8.3 ~ 10.0 mg の群では 27 例中 21 例 (77.8%)、10.8 ~ 15.6 mg の群では 19 例中 17 例 (89.5%) であった。低体温は 3 例で認められ、35.6℃ ~ 35.8℃ であったが、いずれも患児の様子に変化はなく、悪寒や顔面蒼白、チアノーゼなどは認められなかった。
- 2) 木村ら³¹⁾は、7 ヶ月 ~ 20 歳までの発熱患者 41 例にアセトアミノフェン細粒 15 mg/kg を 1 回投与し、その後 6 時間の体温の変化を検討した。投与前の体温と比較して 1℃ 以上の下降が認められたものが 40 例 (97.6%) であった。アセトアミノフェンは投与後 3 ~ 4 時間で最大効果、約 2℃ の体温下降が認められ、その効果は 6 時間持続した。副作用として臨床的に問題となるものはなかったが、5 例 (12.2%) で体温が 35.2 ~ 35.8℃ までに下降した。いずれもショック症状などなく特別な処置をせずに戻った。
- 3) 埴³²⁾は 38.5℃ 以上の発熱を呈する乳児から 8 歳までの小児 31 名を対象に、坐剤 50 mg, 100 mg, 200 mg を体重別に使い分け、アセトアミノフェン 6 ~ 9 mg/kg/ 回の基準量群と、10 ~ 14 mg/kg/ 回の多量群に分けて解熱効果を検討した。投与後 3 時間以内に解熱傾向を示したものが前者は 12 例中 11 例、後者は 19 例中 15 例であった。解熱効果は投与 1 時間後から認められ、体温は投与 3 時間後に最低となり、4 時間後にはやや上昇傾向

を示した。投与量と解熱効果の関係については、両群の間で有意差は認められなかった。副作用は1例もみられなかった。

- 4) 市橋ら²⁸⁾は、38℃以上の発熱を呈する3ヵ月から6歳の乳幼児90名を3群に分け、それぞれアセトアミノフェンシロップ5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kgを1回投与し、投与後6時間までの体温の変化を記録した。投与後6時間までに1℃以上の体温下降または37.5℃未満になったものを有効とするとき、5 mg/kg 投与群では26例中16例(61.5%)、10 mg/kg 投与群では27例中24例(88.9%)、15 mg/kg 群では28例中28例(100%)で有効であった。副作用として、15 mg/kg 投与の1名で投与5時間後の低体温(34.6℃)が観察されたが、無処置で回復した。
- 5) 坂口ら²⁹⁾は、3ヵ月以上6歳未満の気道感染症による発熱患者19例に対して、アセトアミノフェンシロップ10 mg/kgを投与して、投与後6時間までの解熱効果を検討した。また、12例に10 mg/kg投与し、10例に15 mg/kg投与し、血中濃度の測定を行った。解熱効果は投与開始後4時間に最大となり、5時間目ごろから体温は上昇する傾向にあった。副作用は全例に認められなかった。最高血中濃度は投与1時間後にみられ、10 mg/kg投与で $8.98 \pm 4.07 \mu\text{g/ml}$ 、15 mg/kg投与で $10.28 \pm 4.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

一方、鎮痛を目的とする小児へのアセトアミノフェン投与に関する国内文献では、頭痛治療に関する総説が複数(小児科診療2006; 69増: 62-65、ペインクリニック2006; 27: 456-463、医学のあゆみ2005; 215: 1217-1220、小児内科2004; 36: 785-788、JIM2003; 13: 779-781、小児内科2003; 35増: 757-762、脳の科学2003; 25: 601-606、今月の治療2003; 11: 658-663、小児科2002; 43別冊: 6-7、小児科臨床2001; 54: 695-698、Modern physician1999; 19: 1058、小児内科1999; 31: 721-724)、小児の鎮痛薬に関する総説(小児内科2003; 35: 1301-1304)、周術期疼痛への応用(麻酔2005; 54: 42-45)、抜歯による疼痛への応用(日本口腔診断学会雑誌2004; 17: 205-210、

歯学2004; 91春季特集: 102-104)があった。未熟児や新生児へのアセトアミノフェン投与に関する国内の文献は見つからなかった。

小児におけるアセトアミノフェンの副作用に関する症例報告は44文献が認められた。その内訳(一部重複)は薬疹に関するものが19、中毒に関するものが14、肝障害に関するものが8、胆管消失症候群に関するものが3、アナフィラキシーに関するものが3、過敏性血管炎に関するもの、無顆粒球症に関するもの、精神症状に関するものが各1であった。アセトアミノフェン投与後の低体温に関する症例報告はなかった。

3. Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況

検索式、検索結果は以下のとおりであった。

Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Meta-Analysis, Humans: Result 13; Search acetaminophen or paracetamol Limits: All Child: 0-18 years, Review, Humans: Result 225.

メタ・アナリシス

- 1) 小児の発熱に対するアセトアミノフェンの有効性と安全性に関するコクランレビュー(2002年)

2002年に行われたコクランレビュー³⁰⁾では、小児の感染症による発熱に対するアセトアミノフェンの有効性・安全性について、既報のランダム化あるいはランダム化類似の比較試験の評価が詳細に行われている。

このレビューでは12試験(1509症例)^{1)~12)}について評価が行われた。レビューの結果、アセトアミノフェンが物理的な方法と比較して解熱効果が高いかどうか、また熱性痙攣のリスクを減少させるかどうか、の十分なエビデンスはないと評価された。筆者らは、アセトアミノフェンの解熱効果については結論づけできないが、これは十分な症例数を有する科学的な比較試験による信頼できるデータが少ないためであり、アセトアミノフェンの小児の発熱に対する有効性を否定するものではない、と述べている。安全性については、有害事象の頻度についてプラセボ群との比較のために

Brewer¹²⁾、Steele¹⁰⁾、Walson²⁾の3試験のデータを基にメタ・アナリシスが行われた。全体254例のうち、副作用の発生数はアセトアミノフェン投与群(9/130)とプラセボ群(4/124)との間に有意差がなかった(相対危険度1.84, 95%信頼区間0.65~5.18)。副作用はすべて軽度で、具体的には眠気や消化器症状等であった。スポンジ使用による冷却群との比較が可能であった2試験でも有害事象の頻度に有意差はなかった。その他の試験で報告された有害事象としては、震え、鳥肌、不快感などがあったとしている。各研究は小規模で、研究デザインがそれぞれ異なっている。また、評価指標も研究によってさまざまである。

2) 術後の疼痛に対するアセトアミノフェンの有効性と安全性

成人を対象とする術後の疼痛に対するアセトアミノフェンの使用について、2004年のコクランレビュー³⁹⁾では、16歳以上の成人における。外来手術または入院手術後の痛みに対するアセトアミノフェン単回経口投与の有効性と安全性について、既報のランダム化比較試験を評価している。このレビューで評価の対象となったのは47試験であり、そのうち歯科手術による疼痛を扱ったものが25試験、外科・婦人科・泌尿器科・整形外科手術後の疼痛に関するものが12試験、会陰切開や帝王切開後の疼痛に関するものが10試験であった。アセトアミノフェンは、1回量が325mg、500mg、600/650mg、975/1000mg、1500mgのいずれの場合でも術後の鎮痛に有効であった。副作用については、眠気、ふらつき、嘔気、嘔吐、頭痛が挙げられたがいずれも例数が少なく、一過性で軽度のものに過ぎなかった。プラセボ群と比較しても副作用の発生頻度に有意差はなかった。

3) 急性咽頭痛におけるアセトアミノフェンの治療効果

Thomas⁴⁰⁾は、急性の咽頭痛に対する抗菌薬以外の治療に関してメタ・アナリシスを行い、アセトアミノフェンは24時間以内の短期的な治療効果についても、24時間以上の長期的な治療効果についても、どちらも安全かつ有効であると結論

づけている。この論文では、2の項で示した3つの論文を引用し、比較している。

4) アセトアミノフェンとイブプロフェンの解熱、鎮痛効果を比較したメタ・アナリシス

Perrott⁴¹⁾は、小児の鎮痛または解熱を目的としたアセトアミノフェンまたはイブプロフェン単回投与に関する17のランダム化比較試験をもとにメタ・アナリシスを行い、3つの結論を導きだしている。第一に、イブプロフェン4~10mg/kgはアセトアミノフェン7~15mg/kgと同等の鎮痛効果がある。第二にイブプロフェン5~10mg/kg、とくに10mg/kgは、アセトアミノフェン10~15mg/kgよりも優れた解熱効果を有する。第三にイブプロフェンとアセトアミノフェンは互いに、あるいはプラセボと比較して、安全性に相違はない。この論文においてアセトアミノフェンは、イブプロフェンの解熱、鎮痛効果や安全性を検証するための対照薬剤として用いられており、アセトアミノフェンの解熱効果はすでに確立されたものと認識されていることがうかがわれる。

Peer-reviewed journal の総説

5) Temple⁴²⁾は、アセトアミノフェンの小児用量に関する総説で、「入手できる臨床データと薬物動態学的データから、アセトアミノフェンは1回量10~15mg/kgの範囲で、4時間間隔で使用すべきであると述べている。

6) Berde⁴³⁾は、小児の鎮痛治療に関する総説で次のように述べている。「アセトアミノフェンは小児の解熱鎮痛薬としてアスピリンに取って代わる地位を確立した。解熱と鎮痛のための有効血中濃度は10~20μg/mlである。小児に推奨されている経口投与の用法・用量は、1回10~15mg/kgを4時間毎に投与、である。経直腸投与では吸収が遅れたり、一定しなかったりする。35~45mg/kgを1回経直腸投与すれば治療域の血中濃度を得られるが、クリアランスは延長する。追加投与量は初回よりも低用量(たとえば20mg/kg)とし、投与間隔は6~8時間あけるのがよい。早産の新生児では20mg/kgを1回経直腸投与すると安全な血中濃度を得られる。1日総投与量は経口、経

直腸を問わず小児では 100 mg/kg 以下、乳幼児では 75 mg/kg 以下、正期産児と 32 週以上の早産児では 60 mg/kg 以下、28 週～32 週の早産児では 40 mg/kg 以下とする。30 週の早産児に対する適正な経直腸投与の用法・用量は、1 回 20 mg/kg の 12 時間毎投与である。乳幼児、小児とも過量投与で肝不全を起こしうる。発熱、脱水、肝疾患、経口摂取不良はいずれもアセトアミノフェンの肝毒性を増す。」

4. 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Nelson Textbook of Pediatrics 第 17 版 (2004 年)

44)

発熱に対する治療に関して、「もともと健康な子どもの 39℃未滿の発熱では一般に治療を必要としない。体温が上がるにつれ、患者はますます不快になるので、解熱薬を使うことによって患者を楽にすることができる。ふつうの子どもでは、症状が和らぐこと以外には、解熱薬によって感染症の経過は変化しない。慢性の呼吸循環器系の疾患、代謝性疾患、神経疾患をもつハイリスクの患者や、熱性痙攣を起こすおそれのある患者にとっては、解熱薬は有利である。41℃以上の高熱は危険である。重症の感染症や視床下部障害、脳出血と関係があることがあり、解熱治療が必要である。妊娠中の高熱は催奇形性がある。アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェンは視床下部のシクロオキシゲナーゼの阻害薬であり、プロスタグランジン E2 の生成を阻害する。これらの薬剤は同程度に有効な解熱薬である。小児や青年においてアスピリンはライ症候群と関連があるので、アスピリンを解熱薬として使用することは薦められない。アセトアミノフェン 10～15 mg/kg、4 時間毎の投与ではあまり副作用を生じない。しかし投与期間が長くなると腎障害を起こすことがあり、大量摂取によって肝不全を起こすこともある。イブプロフェン 5～10 mg/kg、6～8 時間毎の投与は、消化不良、消化管出血、腎血流低下、まれに無菌性髄膜炎を起こすことがある。イブプロフェン過量摂取による重篤な障害はほとんどない。感染

による発熱や外的要因による高体温(熱中症など)を低下させるためにもう 1 つ薦められる方法はぬるま湯を用いたスポンジ浴である。解熱治療後に体温が低下するとウイルス感染か細菌感染かの見極めがつかなくなる」と記載されている。

安全性については「アセトアミノフェン 10～15 mg/kg 4 時間毎経口投与では、深刻な有害事象は生じない。しかし、長期的に用いると腎障害を起こすおそれがあり、大量に投与すると肝障害を生じることがある」と書かれている。

効能・効果、用法・用量については、「発熱(視床下部の温熱調節中枢を阻害する)及び軽度から中等度の疼痛(中枢神経系におけるプロスタグランジン合成と末梢での疼痛インパルスの発生を阻害する)」に対して、「乳児及び 12 歳未滿の小児には 1 回 10～15 mg/kg を 4～6 時間毎に、12 歳以上の小児と成人については 1 回 325～650 mg を 4～6 時間毎に、経口または経直腸投与。小児では 1 日に 5 回を超えないこと。成人では 1 日 4g を超えないこと」との記載がある。

鎮痛に対する用法、用量は表に「経口 10～15 mg/kg、4 時間毎；経直腸 20～30 mg/kg、4 時間毎；経直腸 35 mg/kg、6～8 時間毎。1 日最大用量：小児 90 mg/kg/24hr；乳児 60 mg/kg/24hr；新生児 30～45 mg/kg/24hr」と示されている。鎮痛に関しては、「高用量、単回の経直腸投与(術中に 30～40 mg/kg を 1 回投与し、6 時間以上あけて 2 回目を経口投与すること)がよいのではないかとする意見もあるが、2 回目以降の適切な用量や投与間隔に関する確たるデータはまだない。直腸からの吸収は不安定で遅延することもある。坐剤は分割すべきではない。なぜならアセトアミノフェンは 1 つの坐剤の中に均等に分布しているとはかぎらないからである。小児の患者に対しては、Berde が以下の最大投与量を推奨している。小児：90 mg/kg/day、乳児：60 mg/kg/day、新生児に対しては暫定的に 30～40 mg/kg/day を上限とする。24 時間に 5 回を超えない回数に分け、繰り返し投与してもよい」と記されている。

アセトアミノフェン中毒に関しては、「1 回 10～

15mg/kg、4時間毎の経口投与では重篤な副作用は報告されていないが、長期投与で腎障害、著しい過量投与で肝不全を引き起こすことがある。また、急性中毒症状は、12歳未満で200 mg/kg以上、青年・成人では7.5 g/回以上の投与で生じる」と記載されている。

2) Oski's Pediatrics Principles and Practice 第4版(2006年)⁴⁵⁾

「アセトアミノフェンを正しい用量で投与する場合には、ほとんど副作用がないといってよい。(中略)アセトアミノフェンは年齢に応じて処方されることもあるが、体重に応じた用量のほうが正確である。一般にアセトアミノフェンは1回10～15 mg/kgを4～6時間あけて投与する。1日の投与回数は5回を超えてはならないとする典拠もある。数日間にわたる過量投与によって急性肝障害が生じることを危惧する報告がある。新生児や乳児期早期には多くの薬剤の半減期は延長しているので、この年代の患者に対しては解熱薬を注意深く用いるか、あるいは用量を減らす必要がある」と記載されている。

3) Rudolph's Pediatrics 第21版(2003年)⁴⁶⁾

アセトアミノフェン中毒に関して、「成人では7.5～10 g以上のアセトアミノフェンの投与により肝障害が起こりうる。小児で肝障害を起こしうる投与量は150 mg/kgとされることが多いが、これは成人のデータからの推定値である。単回投与による6歳未満の小児のアセトアミノフェン中毒の報告は少ない。最近では乳幼児の中毒量は200～250 mg/kgであるとする報告もある。単位体重あたりで考えると、小児は成人よりもアセトアミノフェン中毒になりにくいとされるが、その理由は小児のほうが単位体重あたりの肝臓と腎臓が大きいこと、アセトアミノフェンを効率よく排泄するからであろうと推測されている。小児では、最大投与量をわずかに上回る量を数時間から数日かけて投与された、あるいは治療量を規定回数以上に繰り返し投与されたことによる亜急性のアセトアミノフェン中毒の報告もある」と記載されている。

アセトアミノフェン中毒の症状について、「アセ

トアミノフェンの過量摂取後、はじめの数時間は無症状か、あるいは食欲低下、嘔気、嘔吐、腹痛といった軽度の消化器症状と発汗、顔面蒼白、倦怠感などの非特異的な症状にすぎない。肝障害は過量摂取後24～48時間後に現れ、右上腹部痛と同部位の圧痛、血液検査上の肝機能異常が認められる。糖代謝の異常、代謝性アシドーシスをきたすこともある。重症のアセトアミノフェン中毒では、肝不全から脳症、出血、低血糖、脳浮腫、死に至ることもある。腰痛や血尿、蛋白尿、乏尿は急性腎不全や急性尿管管壊死を示唆する症状であり、肝障害がなくとも現れることがある。また、不整脈や肺炎の報告もある」。

アセトアミノフェン中毒の管理については、「アセトアミノフェン中毒が疑われる場合には、直ちに医療機関に搬送し、迅速に治療を開始することが重要である。150 mg/kgまたは7.5 g以上摂取した可能性のある患者は、肝障害の危険が高い。アセトアミノフェン内服後1～2時間以内であれば、活性炭を投与する。内服後24時間以内であればグルタチオン合成の前駆物質となるN-アセチルシステインの静脈内投与が有効だが、内服後8時間以内にN-アセチルシステイン投与を開始することが重要である」と書かれている。

4) Primary Pediatric Care 第4版(2001年)⁴⁷⁾

「解熱を目的とするなら、その長きにわたる安全な使用成績からアセトアミノフェンが便利である。アセトアミノフェンは、アレルギー反応を除けばほとんど副作用がない。140 mg/kgを超えると中毒量となるが、これは治療量の1回10～15 mg/kgの10倍以上に相当する。もともと発熱を生じやすい6歳未満の小児は、年長の小児や成人に比べて肝障害を起こしにくい。アセトアミノフェン中毒例の大多数は年長の小児や成人である。」と記載されている。

5) Pediatric Dosage Handbook 第12版(2005年)⁴⁸⁾

軽度から中等度の疼痛及び発熱に対して、
新生児：

経口・経直腸： 10～15 mg/kg/回、必要に応じて6～8時間毎に投与。

28～32週の前産児：

経口： 10～12 mg/kg/回、6～8時間毎、
最大1日40 mg/kg。

経直腸： 20 mg/kg、12時間毎、最大1日
40 mg/kg。

32～36週の前産児と生後10日未満の正期産児：

経口： 10～15 mg/kg/回、6時間毎、最大
1日60 mg/kg。

経直腸： 初回30 mg/kg、以後1回15 mg/
kg、8時間毎、最大1日60 mg/kg。

生後10日以降の正期産児：

経口： 10～15 mg/kg/回、6時間毎、最大
1日90 mg/kg。

経直腸： 初回30 mg/kg、以後1回20 mg/
kg、6～8時間毎、最大1日90 mg/kg。

乳幼児・12歳未満の小児：

経口： 10～15 mg/kg/回、必要に応じて4
～6時間毎に投与。但し24時間で5回を超
えないこと。以下の用量を用いてもよい。

6～11 lbs: 0～3 months: 40 mg

12～17 lbs: 4～11 months: 80 mg

18～23 lbs: 1～2 years: 120 mg

24～35 lbs: 2～3 years: 160 mg

36～47 lbs: 4～5 years: 240 mg

48～59 lbs: 6～8 years: 320 mg

60～71 lbs: 9～10 years: 400 mg

72～95 lbs: 11 years: 480 mg

(用量設定には体重を用いるのが望ましい。体
重が不明の場合には年齢を用いる。)

経直腸： 10～20 mg/kg/回、必要に応じて
4～6時間毎に投与。

12歳以上の小児・成人：

経口・経直腸： 1回320～650 mgを4～6
時間毎に、または1回1000 mgを1日3～4
回投与する。但し1日量は4gを超えない

6) Avery's Disease of the Newborn 第8版(2005年)
⁴⁹⁾

これは新生児学の標準的な教科書である
が、本文中に Review article (Acta Anaesthesiol
Scand 2001; 45: 20-29) からの情報を含めて、「ア

セトアミノフェンは、鎮痛のために、すべての年齢
層で広く使用されている。新生児では、クリアラン
ス時間が緩徐であることを考え、経口投与8～
12時間毎、また、吸収が低下するため、経直腸
投与は多めの量が推奨されている。通常は、新
生児経口投与で1回10～15mg/kg、6～8時間毎、
乳児経口投与で1回10～15mg/kg、4～6時間
毎。研究から得られた解熱のための10 mg/kgと
いう量は、鎮痛に対しては不適切(不十分)であ
るかもしれない。最大量は、乳児で24時間に75
mg/kg、在胎32週以上の児では24時間に60
mg/kg、28～32週の前産児では24時間に40
mg/kgである。経直腸投与では半減期は長くなる
が、吸収はよくなる」と書かれている。

また、巻末の表には、「初回投与量は経口24
mg/kg、経直腸30 mg/kg。以降、それぞれ12
mg/kg、20 mg/kg。投与間隔は、32週未満の前
産児で12時間毎、32週までの前産児は8時間毎、
正期産児は6時間毎」と書かれている。

7) Neonatal and Pediatric Pharmacology.
Therapeutic Principles in Practice 第3版(2005
年)⁵⁰⁾

これは米国の新生児・小児薬理学の教科書で
ある。巻末に新生児と小児の薬用量がまとめられ
ている。新生児の用量は、「10～15 mg/kg/回、
6～8時間毎、経口または経直腸、1日最大用量
75 mg/kg/日。ただし前産児では投与間隔を8～
12時間に延ばすこと」と書かれている。一方、小
児用量としては、「術前初回用量：30 mg/kg、経
直腸で1回投与。救急部(高用量：アテンディン
グまたはフェローのみが処方できる)：40 mg/kg、
経直腸で1回投与。一般：10～15 mg/kg/dose、
経口または経直腸、4時間毎、必要に応じて。1
日総量4 gまたは75 mg/kgのいずれか低いほう
を超えないこと。アセトアミノフェンは72時間を超
えた時点で中止すること。発熱が続く場合、ウイル
ス感染、脱水、嘔気、嘔吐は肝障害の危険因子
である」と書かれている。

8) 小児薬物療法ハンドブック(吉田一郎, 2001年)
⁵¹⁾

「通常 1 回に 10 mg/kg を投与する。10 mg/kg の投与量で 1℃以上の解熱効果は 4 時間持続する。投与量を増やす場合には最大で 1 回に 15 mg/kg までとする。その根拠は 15 mg/kg を超えると低体温が出現しやすくなること (15 mg/kg 以下でも出現しうる)、15 mg/kg までの反復投与では致命的肝障害の報告がないことである。投与間隔は 4～6 時間とし、1 日の投与回数は 4 回以内とする。5 回以上は肝毒性のため投与すべきでない。通常は 5 日以上連用も好ましくない。Goodman & Gilman の薬理学書の 8 版 (1990) には、医師の勧告がないかぎり、4 時間ごとの 10 日以上連続投与はすべきでない」と記載されていたが、9 版 (1996) からこの一文は削除されている。(中略) アセトアミノフェンの副作用はほとんどが用量非依存性である。したがって常用量 (1 回 10 mg/kg) でも皮疹がみられる。皮疹は紅斑のことも蕁麻疹のこともあるし、発熱を伴い、粘膜疹がみられることもある。まれに好中球減少、血小板減少、汎血球減少がみられることもある。低体温もみられることがあるが、インドメサシンやメフェナム酸使用時の低体温とは異なり、重篤感がない。(中略) 中毒量/治療量の比が 10～15 倍と比較的小さいため、連続投与では注意が必要である。」と記載されている。

9) 「新 小児薬用量改訂第 4 版」(2006 年) ⁵²⁾

解熱薬の項には下のような表が掲載されている。

用法	成人量	新生児	1/2 年	1 年	3 年	7/2 年	12 年
内服	1 回 300～500 mg, 1 日 2 回まで, 最大 1 日 1.5 g	—	1 回 5～10 mg/kg, 1 日 2 回まで				
坐	—	—	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	

脚注には、「〔坐〕 1 日 1 回を原則とする。」とある。

この表と脚注の記載のうち、内服 1 日 2 回まで、坐剤「1 日 1 回を原則とする」については、現行の添付文書の内容に則った表現である。しかし、

内服の用量「1 回 5～10 mg/kg」については、添付文書の記載 (1 回 10 mg/kg, 最高 15 mg/kg) よりも少ない。

一方、鎮痛薬の項の記載は下の表のとおりである。

用法	成人量	新生児	1/2 年	1 年	3 年	7/2 年	12 年
内服	1 回 0.3～0.5 g, 1 日 0.9～1.5 g	1 回 10 mg/kg, 8 時間毎					
坐	1 回 0.3～0.5 g, 1 日 0.9～1.5 g	1 回 10 mg/kg, 8 時間毎					

10) わが国の新生児学の教科書、実践書 (「最新 NICU マニュアル改訂第 3 版」, 「新生児診療マニュアル」, 「新版未熟児新生児の管理」など) において、鎮痛を目的としたアセトアミノフェンの使用や用量・用法について記載したものはなかった。

5. 学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況

1) 日本小児科学会薬事委員会の見解⁵³⁾

1996 年に日本小児科学会薬事委員会は「小児に対する解熱剤投与方法に関する見解」として解熱薬に対する小児薬理学的な検討を行った結果を報告した。アセトアミノフェンについては以下の 2 点を指摘している。すなわち、第一に、わが国では小児用解熱薬の適応が急性上気道炎のみに限定されているが、適応範囲を限定する理由が不明である点。第二に、臨床薬理学的な立場からアセトアミノフェンの半減期を考慮すると、その投与間隔は 6 時間ごとに 1 日 4 回もしくは 4 時間ごとに 1 日 6 回までは使用可とする方法が一般的であるが、わが国ではアセトアミノフェンの坐剤は 1 日 1 回、未顆粒は 1 日 2 回の使用とされ、欧米の一般の見解とは大きく異なる用法が示されている点、である。

2) 世界保健機関による発展途上国向けの診療ガイドライン⁵⁴⁾