

令和 5年 2月 27日

厚生労働省
医薬安全対策課長 中井清人殿宛

一般社団法人 日本運動器疼痛学会
理事長 矢吹省中



アセトアミノフェン製剤添付文書の記載事項「禁忌」に関する要望について

現在、アセトアミノフェン製剤の添付文書では、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」への投与は禁忌とされています。しかし、実臨床ではアセトアミノフェンは、腎臓・心機能への影響が少ないため、腎・心機能障害のある患者に対して使用するケースが少なくありません。保険診療では、これらの患者に対して禁忌とされており、適切な薬物治療の妨げとなっております。

本邦において、アセトアミノフェン製剤が「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」への投与が禁忌となった経緯を経口製剤の販売メーカーであるあゆみ製薬株式会社に問い合わせたところ、カロナール細粒（経口アセトアミノフェンの細粒）の1984年5月作成の添付文書では「次の患者には慎重に投与すること：肝障害、腎障害のある患者」という記載で、禁忌ではありませんでした。その後、再評価結果を受けた1994年9月の改訂においてNSAIDsと同じ扱いとなり、「次の患者には投与しないこと」として、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」他が記載され禁忌となりました。

海外の添付文書においては、USPI（米国）、SmPC（欧州）でのアセトアミノフェン（パラセタモール）の禁忌は、「過敏症」、「重篤な肝疾患」のみで、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」の記載はありません。また英国等で発売されているアセトアミノフェン静注製剤の添付文書では、「重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min以下）への投与は、投与間隔を6時間以上空けることが推奨される」と記載されていますが、禁忌ではありません。

1994年、アセトアミノフェンの再評価時は、作用機序が十分解明されておらずNSAIDsとの違いが明確ではありませんでした。また使用は主に小児科領域の解熱鎮痛に限られていたため、「重篤な腎障害のある患者」への禁忌が問題となるケースはさほどありませんでした。しかし現在では、アセトアミノフェンはNSAIDsとは異なり主に中枢に作用するため消化管や腎臓などへの作用が弱いことが明らかになりつつあり、「麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第3版2015」の「NSAIDsと比較してアセトアミノフェンのプロスタグランジン合成阻害作用は小さく、これらの患者が絶対的禁忌に相当するとはいえない。」との記述や、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版」の「消化管、腎機能、血小板機能、心血管系に対する影響は少ないと考えられ、これらの障害でNSAIDsが使用

しにくい場合にも用いることができる。」といったガイドラインの記述と齟齬をきたしております。また 2011 年の用法用量の改訂後、2018 年には、厚労省による高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）において、腎機能障害、心血管障害などの薬物有害事象が NSAIDs に比べて低いと考えられる為、高齢者に鎮痛薬を用いる場合の選択肢として記載されたことから、アセトアミノフェンは、鎮痛薬として高齢者に広く用いられるようになっております。エビデンスについては、腎臓に対してアセトアミノフェン単独で腎機能を悪化させたと結論付けた研究・発表はでておらず、日本腎臓病薬物療法学会の腎機能別薬物投与 POCKET BOOK 記載内容からでは、GFR<30 (mL/min) の場合でも安全で低用量から開始することが推奨されています。

また、循環器領域については、日本循環器学会/日本心不全学会による急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）において非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）は、末期心不全患者において腎機能障害の悪化や体液貯留の増悪のリスクがあるため、できるだけ使用を控えるとなっており、鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが推奨されています。また、同様に 2021 年に改訂された循環器疾患における緩和ケアに関する提言においても、まずアセトアミノフェンの内服や点滴の投与を検討することとしており、心不全患者に対する非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の投与は、腎機能障害を増悪する可能性や水分貯留を助長し心不全を増悪させる可能性があることから避けることが望ましいとしています。

以上の理由から、臨床に資する目的において、下記の通り要望を上申いたします。

記

アセトアミノフェン製剤の添付文書における【禁忌】項目で、「重篤な腎障害のある患者」「重篤な心機能不全のある患者」という文言を削除し、【慎重投与】として当該患者への適正使用を注意喚起することを要望します。

なお以下の学会連合においても賛同を得られていることを申し添えます。

日本痛み関連学会連合（以下、日本運動器疼痛学会以外の参加学会）

一般社団法人 日本疼痛学会

一般社団法人 日本ペインクリニック学会

日本慢性疼痛学会

一般社団法人 日本腰痛学会

一般社団法人 日本口腔顔面痛学会

一般社団法人 日本ペインリハビリテーション学会

一般社団法人 日本頭痛学会

以上

【参考文献】

●循環器関係

- Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(11):1102-1107. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.013
- Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2006;113(12):1578-1587. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595793
- Dawson J, Fulton R, McInnes GT, et al. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *J Hypertens.* 2013;31(7):1485-1490. doi:10.1097/HJH.0b013e328360f6f8
- Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy.* 2015;35(10):899-909. doi:10.1002/phar.1646
- Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):265-270. doi:10.1001/archinte.162.3.265
- Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect?. *Arthritis Rheum.* 2007;57(3):516-523. doi:10.1002/art.22614

●腎臓関係

- Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, et al. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:265-276. Published 2018 Mar 6. doi:10.2147/CLEP.S158110
- Nderitu P, Doos L, Strauss VY, Lambie M, Davies SJ, Kadam UT. Analgesia dose prescribing and estimated glomerular filtration rate decline: a general practice database linkage cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005581. Published 2014 Aug 19. doi:10.1136/bmjopen-2014-005581
- Evans M, Forel CM, Bellocco R, et al. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1908-1918. doi:10.1093/ndt/gfn745
- Ibáñez L, Morlans M, Vidal X, Martínez MJ, Laporte JR. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2005;67(6):2393-2398. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00346.x

- Ide K, Fujiwara T, Shimada N, Tokumasu H. Influence of acetaminophen on renal function: a longitudinal descriptive study using a real-world database. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(1):129-135. doi:10.1007/s11255-020-02596-7