

アネックス（付属文書）5 研究指針	137
アネックス（付属文書）6 オピオイド鎮痛薬と国際条約	140
A6.1 国連の薬に関する諸条約とその執行組織	141
A6.2 「麻薬に関する単一条約」とオピオイド鎮痛薬	141
A6.3 薬の不正使用と患者による需要	142
A6.4 薬の規制に関する国際条約と国の規制担当当局	143
A6.5 条約が要求している国によるオピオイド鎮痛薬の需要量の見積もり制度	143
A6.6 国による需要量見積もりの重要性	144
A6.7 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の国内での製造	144
A6.8 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の輸出入システム	145
A6.9 輸出入許可証および確認書の必要事項	145
A6.10 輸出、輸入後に続く報告およびオピオイド鎮痛薬（麻薬）の消費量の報告システム	147
A6.11 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の流通	147
A6.12 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の処方と調剤についての一般的必要事項	147
アネックス（付属文書）7 本ガイドラインの作成・編集に関与した人々のリスト	149
A7.1 本ガイドライン作成グループ	150
A7.2 その他の貢献者	151
A7.3 利益相反に関する事項	152
基本原則と勧告のまとめ	155
文献	157
索引	164

第3章

薬による痛み治療の 基本戦略

患者の立場に立った医療担当者用の 治療ガイドライン

本章に述べられている薬による治療戦略は、WHO ガイドライン作成グループの勧告に基づき、医療担当者と政策立案者に、病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療についての指針を示すものである。本ガイドラインは薬による治療についてのものであるが、包括的アプローチの一部として薬以外の治療法にも触れている。臨床への勧告（エビデンスの質、リスクと利益の比率、有用性、妥当性、実効性、コスト、政策、研究指針）を作成する際の委員会による考察は、アネックス（付属文書）2「臨床への勧告の背景」に記載してある。GRADE システムによるアプローチによったそれぞれの勧告のエビデンスについての考察は、アネックス（付属文書）4「エビデンスの検索と評価」に記載した。

基本原則

最適な痛みの治療には、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬および薬以外の治療法による戦略的なアプローチが必要である。このような包括的アプローチは、資源に制約のある地域においても実地可能である。

3.1 薬による痛み治療の基本原則

鎮痛薬の正しい使用が、病態に起因した小児の持続性の痛みの大多数を除去する。鎮痛薬の正しい使用は、鍵となる次のような考え方に基づいて行う：

- 二段階除痛ラダー（階段図）の考え方を守る（by the ladder）
- 時刻を決めて規則正しく薬を反復投与する（by the clock）
- 適切な投与経路である経口投与を用いる（by mouth）
- それぞれの小児に適合する個別的な量を用いる（by the individual）

4つのうち3つの原則は1986年のWHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛ラダーが示す「定時投与（by the clock）」、「経口投与（by mouth）」、「患者ごとの投与量（by the individual）」として公表されているが、本ガイドラインの発刊により、小児に対しては三段階除痛ラダーではなく、二段階除痛ラダーを採用するようになった¹⁹。

3.2 二段階除痛ラダーを用いた治療戦略

勧告

1. 病態に起因した小児の持続性の痛みの強さに応じ、二段階除痛ラダーによって鎮痛薬を選択して投与する。
強い勧告。エビデンスの質は未だ非常に低い

小児において安全に使用できる鎮痛薬は限られているが、二段階除痛ラダーを用いれば適切な除痛をもた

らすことが可能である。この二段階除痛ラダーに従って、小児の痛みの強さに応じて鎮痛薬を選択する：小児の痛みが軽度であると診断・評価されれば、選択肢としてアセトアミノフェンとイブプロフェンが考慮されるべきであり、小児の痛みが中等度から高度であると診断・評価されれば、第二段階の強オピオイド鎮痛薬が選択されるべきである。

1

3.2.1 第一段階：軽度の痛みの治療

勧告

- アセトアミノフェンまたはイブプロフェンが第一段階の選択薬（軽度の痛みを用いる鎮痛薬）である。本ガイドラインでは、アセトアミノフェンとイブプロフェンのうち、どちらか一方を優先して選択するようには勧告していない。両者は共に等しく位置付けられる鎮痛薬である。
- 第一段階の鎮痛薬としてアセトアミノフェンとイブプロフェンを共に使用可能な状態にしておく。
強い勧告、エビデンスの質は低い

2

生後3カ月以上の小児では、経口製剤を服用でき、軽度の痛みの場合にはアセトアミノフェンまたはイブプロフェンが選択肢である。生後3カ月未満の小児では、アセトアミノフェンのみが選択肢である。

3

イブプロフェン以外の他の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、小児においてイブプロフェンの代替薬として推奨されるための有用性および安全性について十分な研究が行われていない。急性の痛みに対するイブプロフェンとアセトアミノフェンの鎮痛効果を比較したエビデンスがあるが、持続性の痛みに対する長期的投与の安全性についてのエビデンスが欠如しており、エビデンスは質が低いと考えられている。アセトアミノフェンとイブプロフェンは、いずれも毒性をもたらす可能性がある：イブプロフェンや他のNSAIDsには腎機能障害と胃腸障害、および出血を生じる可能性があり、アセトアミノフェンでは過量投与による肝毒性のリスクがある。

4

2つの薬とも小児の軽度の痛みの治療用の第一段階の薬であり、必要時にいつでも使えるようにしておく必要がある。これらの薬はシロップ剤などの小児に適した剤形が広く入手可能であり、比較的安価である。しかし、小児に合った分割可能な固形経口製剤はなく、この開発が優先されるべきである。分割可能な口腔内崩壊錠であれば、医療担当者や介護担当者による投薬が容易になり、少量の水で服薬でき、従来の製剤より正確な投与量が設定できるので、小児の痛みの治療において使いやすくなるであろう。

3.2.2 第二段階：中等度から高度の痛みの治療

病態に起因した小児の痛みの強さが中等度から高度と診断・評価された場合、強オピオイド鎮痛薬の投与が適応である。モルヒネは第二段階の強オピオイド鎮痛薬の第一選択薬であるが、許容できない副作用が認められる場合に備えて、他の強オピオイド鎮痛薬について検討し、実際に使用できるようにしておくべきである。第一段階を飛び越して強オピオイド鎮痛薬を投与するかどうかは、小児の痛みの強さについての臨床的な判断により、痛みによって生じている生活の障害、痛みの原因、予後その他の側面について慎重に検討すべきである。モルヒネおよび他の強オピオイド鎮痛薬の使い方についてのガイドランスは、第3章の3.6～3.13とアネックス（付属文書）1に示されている。

3.2.3 二段階除痛ラダー方式の考察

二段階除痛ラダーは、1986年にWHOより発表された三段階除痛ラダーに比べて、病態に起因した小児の持続性の痛みに対する薬物治療の戦略的效果がまざっている。過去の三段階除痛ラダーでは、軽度から中等度の強さの痛みに対する弱オピオイド鎮痛薬のコデインの使用を挙げているが、二段階除痛ラダーでは、少量の強オピオイド鎮痛薬をコデインの代わりに使用するよう指示している。

小児領域では強オピオイド鎮痛薬を用いるほうが中等度の力価の弱オピオイド鎮痛薬を用いるよりも有用性が高い（コデインについてはBox 3.1を参照）。また、小児に対するコデインやトラマドールの不安定な反応と比較した場合、強オピオイド鎮痛薬による副作用のリスクは許容できると考えられる。

しかし、小児の持続性の痛みの治療におけるトラマドールや中等度の力価の弱オピオイド鎮痛薬の安全性および有用性に関する新しいデータが明らかになれば、二段階の治療戦略が見直される機会が到来するであろう。

Box 3.1 小児の痛み治療から除外された鎮痛薬

コデイン

コデインは“弱”オピオイド鎮痛薬であり、広く入手可能で、中等度の強さの痛みの治療に推奨されていた。しかし現段階では、生体内変化にかかわる遺伝子の違いによって安全性と効果の問題が生じることが広く知られるようになった。コデインはプロドラッグであり、薬物代謝酵素CYP2D6により活性代謝物のモルヒネに転換される。したがってプロドラッグの効果は、活性代謝物の量に依存する。プロドラッグの生体内変化に関与する代謝酵素の多様性によって、個体間、人種間での活性代謝物への変換率や血中濃度に大きな差を生じる可能性がある。胎児では、CYP2D6の活性は認められないか、成人の1%未満である。CYP2D6の活性は出生後に増加するが、5歳未満の小児では成人の25%に満たないと予想される。結果として、コデインの鎮痛効果は新生児や乳児において（非胎児）低いか認められないのである。

さらに、コデインの代謝能が低い割合は1%から30%までと人種によって異なり、結果として、小児を含む多くの患者で鎮痛効果が期待できない^{62,69}。これに対して、コデインの代謝が亢進している個体では、コデインからモルヒネへの変換が高率に生じ、深刻なオピオイド鎮痛薬の毒性が生じる危険性がある⁶⁹。

他の中等度の鎮痛力価のオピオイド鎮痛薬の不十分なデータ

トラマドールは、中等度の強さの痛みの治療に用いられるオピオイド鎮痛薬である。しかし、小児に対する有効性および安全性を比較検討したエビデンスは現段階までに得られていない。さらに、トラマドールはいくつかの国々で小児に対する使用が認められていない。トラマドールおよび他の中等度の力価のオピオイド鎮痛薬については、さらに多くの研究が必要である。

3.3 時刻を決めて規則正しく鎮痛薬を反復投与する

1

基本原則

持続性の痛みには、時刻を決めて鎮痛薬を規則正しく投与し（頓用的な投与ではない）、他方では副作用の出現を監視すべきである。

持続する痛みには、時刻を決めて鎮痛薬を規則正しく投与すべきであり、痛みの訴えがあるときのみのも頓用的な投与ではない。小児の持続性の痛みには、一定の時間間隔で鎮痛薬を投与し、間欠的な痛みや突出痛がある場合には臨時追加量（レスキュー・ドーズ）を投与する。突出痛の治療に対するガイドスは、本章の3.11「突出痛の治療」に記載されている。

2

3.4 至適な経路による鎮痛薬の投与

小児への鎮痛薬投与は、最も簡便で、最も効果的で、痛みを伴わない経路から投与すべきである。つまり経口製剤を用いることが最も簡単で、最も安価な投与方法である。経口投与の可否は臨床的な判断が基本となり、経口投与が不能となった場合には、静脈内注射（IV）、皮下注射（SC）、直腸内投与、経皮的投与などの非経口投与を考慮するが、その選択は患者の希望に沿って決めるべきである。痛みを伴う筋肉内注射は、小児では回避する。直腸内投与にはアセトアミノフェンとモルヒネに坐剤があるが、いずれも生物学的利用率が不安定であり、実施に制約がある⁷⁰⁾。経口投与（内服）以外の投与経路の選択は、臨床場面の状況に左右される。第二段階のオピオイド鎮痛薬の投与経路の説明は本章の3.10「投与経路」に記載されている。

3

3.5 それぞれの小児に適した投与量に調整しての痛み治療（テーラーメイドの治療）

基本原則

それぞれの小児に適した投与量に調整しての痛み治療（テーラーメイドの治療）を行うべきである。すなわち、オピオイド鎮痛薬はそれぞれの患者の痛みが消える量へと調整しながら投与すべきである。

オピオイド鎮痛薬は、それぞれの患者で適切な鎮痛が得られる量へと増減調整すべきであり、そのため、小児に投与した鎮痛薬への反応を観察しながら、痛みが消える至適な投与量になるまで、増量（ときには減量）調整すべきである。どのような場合であっても、オピオイド鎮痛薬の至適投与量を予測することができない。至適投与量とは、最良の鎮痛（できる限り痛みがないこと）の達成と患者が受け入れられる程度の副作用の出現ですむ量であり、患者と医療担当者が共にそう受け止められる成果が得られる量である。

3.5.1 非オピオイド鎮痛薬

アセトアミノフェンとイブプロフェン（または他のNSAIDs）は、重篤な毒性を避けるために小児の年齢および体重に基づく投与方法と投与量を使用するよう限定すべきである。表3.1ならびにアネックス（付属文書）1「薬

表 3.1 新生児、乳児、小児に使用する非オピオイド鎮痛薬

薬	投与量（経口投与）			
	新生児 生後0～29日	乳児 生後30日～3カ月	生後3～12カ月の乳児 または 1～12歳の小児	1日最大投与量
アセトアミノフェン	1回5～10mg/kg 6～8時間ごと ^{a)}	1回10mg/kg 4～6時間ごと ^{a)}	1回10～15mg/kg 4～6時間ごと ^{a, b)}	新生児、乳児、小児： 1日4回まで
イブプロフェン			1回5～10mg/kg 6～8時間ごと	小児： 40mg/kg/日

- a) 栄養不良、低栄養摂取状態の小児は、グルタチオン解毒酵素の減少が原因で、標準投与量では毒性の影響を受けやすい。
- b) 1回あたりの最大投与量 1g まで。

理的プロフィール」を参照されたい。

小児のアセトアミノフェンやイブプロフェンの代謝に影響を及ぼす状況、例えば、栄養不良、低栄養摂取状態、併用薬などについても考慮すべきである。

3.5.2 オピオイド鎮痛薬

最良の鎮痛（できる限り痛みがないこと）の達成と患者が受け入れられる程度の副作用の出現ですむように、モルヒネをはじめとする強オピオイド鎮痛薬は、至適投与量まで徐々に増量調整する必要がある。アセトアミノフェンやNSAIDsと異なり、オピオイド鎮痛薬の鎮痛効果には有効限界（天井効果）がなく、投与量には上限が決められていない。至適投与量とはそれぞれの小児に対して十分な鎮痛（除痛）をもたらす投与量である。十分な鎮痛を得るための投与量設定の目標は、少なくとも定時投与の次回投与時刻前に小児が痛みを経験しないですむための最少投与量である。この目標を達成する最善の方法は、小児の痛みの改善状況を繰り返し観察し、それに合わせて鎮痛薬の投与量を増減調整していくことである。

効果的に痛みを除去するオピオイド鎮痛薬の投与量は、それぞれの小児による差が様々であり、また、同じ小児でも時期によって大きく異なることがある。したがって、小児の痛みの強さの診断・評価に基づいて投与量を調整すべきである。一部の小児では除痛に大量のオピオイド鎮痛薬が頻回に必要なことになる。この時の投与量が適切な量と見なされるためには、副作用が最小限であるか、他の薬の併用で副作用が防止できている必要がある。小児に耐え難い副作用として嘔気、嘔吐、鎮静あるいは錯乱などの副作用がみられる場合には、他のオピオイド鎮痛薬への切り替えが試みられるべきである。

オピオイド鎮痛薬の投与開始量を表3.2～3.4に示す。この情報はアネックス（付属文書）1「薬理学的プロフィール」から引用したもので、そこには多くの詳細情報が提示されている。表3.2～3.4の投与量の表に従って開始した後は、投与量はそれぞれの患者に有効である投与量へと増量する。防止しきれない副作用によって妨げられない限り、十分な鎮痛（除痛）が得られる量まで順次、上限なしに増量調整していく。通院患者での1回の増量は投与開始後24時間で最大50%までとする。経験豊富な医師であれば、小児を注意深い

表 3.2 オピオイドナীবな(オピオイド鎮痛薬の使用既往のない) 新生児に対するオピオイド鎮痛薬の投与開始量

薬	投与経路	投与開始量
モルヒネ	静脈内注射 ^{a)}	25~50 μ g/kg 6時間ごと
	皮下注射	
	持続静脈内注入	開始量 ^{b)} 25~50 μ g/kg, 維持には5~10 μ g/kg/時間
フェンタニル	静脈内注射 ^{b)}	1~2 μ g/kg 2~4時間ごと ^{c)}
	持続静脈内注入 ^{b)}	開始量 ^{a)} 1~2 μ g/kg, 維持には0.5~1 μ g/kg/時間

- a) モルヒネの静脈内注射は、少なくとも5分以上かけてゆっくり注入する。
 b) 新生児に対する静脈内注射量は急性の痛みの治療および鎮静目的の投与方法に基づく。人工呼吸管理が行われていない新生児には、これより少ない量とする。
 c) フェンタニルの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する。(訳注: μ g と mg を混同しないこと)

表 3.3 オピオイドナীবな(オピオイド鎮痛薬の使用既往のない) 乳児(生後1~12カ月)に対するオピオイド鎮痛薬の投与開始量

薬	投与経路	投与開始量
モルヒネ	経口投与(速放製剤)	80~200 μ g/kg 4時間ごと
	静脈内注射 ^{a)}	1~6カ月:100 μ g/kg 6時間ごと
	皮下注射	6~12カ月:100 μ g/kg 4時間ごと(最大2.5mg/回)
	持続静脈内注入 ^{b)}	1~6カ月:開始量50 μ g/kg, 維持には10~30 μ g/kg/時間 6~12カ月:開始量100~200 μ g/kg, 維持には20~30 μ g/kg/時間
	持続皮下注入	1~3カ月:10 μ g/kg/時間 3~12カ月:20 μ g/kg/時間
フェンタニル ^{b)}	静脈内注射	1~2 μ g/kg 2~4時間ごと ^{c)}
	持続静脈内注入	開始量1~2 μ g/kg ^{c)} , 維持には0.5~1 μ g/kg/時間
オキシコドン	経口投与(速放製剤)	50~125 μ g/kg 4時間ごと

- a) モルヒネの静脈内注射は、少なくとも5分以上かけてゆっくり注入する。
 b) 乳児に対するフェンタニルの静脈内投与量は急性の痛みの治療および鎮静目的の投与方法に基づく。
 c) フェンタニルの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する。(訳注: μ g と mg を混同しないこと)

監視下において100%まで増量することが可能である。1mg = 1,000 μ g (マイクログラム) であることに注意のこと。

オピオイド鎮痛薬の長期的な使用は通常便秘を伴うので、大腸刺激性の緩下薬および軟便薬を組み合わせて予防的に投与すべきである。

1
2
3
4

表 3.4 オピオイドナীবな(オピオイド鎮痛薬の使用既往のない) 小児(1~12歳)に対するオピオイド鎮痛薬の投与開始量

薬	投与経路	投与開始量
モルヒネ	経口投与(速放製剤)	1~2歳:200~400 μ g/kg 4時間ごと 2~12歳:200~500 μ g/kg 4時間ごと(最大5mg/回)
	経口投与(徐放製剤)	200~800 μ g/kg 12時間ごと
	静脈内注射 ^{a)}	1~2歳:100 μ g/kg 4時間ごと
	皮下注射	2~12歳:100~200 μ g/kg 4時間ごと(最大2.5mg/回)
	持続静脈内注入	開始量100~200 μ g/kg ^{b)} , 維持には20~30 μ g/kg/時間 20 μ g/kg/時間
フェンタニル	静脈内注射	1~2 μ g/kg ^{b)} , 30~60分ごとの反復投与
	持続静脈内注入	開始量1~2 μ g/kg ^{b)} , 維持には1 μ g/kg/時間
ヒドロモルホン ^{c)} (本邦未導入)	経口投与(速放製剤)	30~80 μ g/kg 3~4時間ごと(最大2mg/回)
	静脈内注射 ^{d)} または皮下注射	15 μ g/kg 3~6時間ごと
メサドン ^{e)}	経口投与(速放製剤)	100~200 μ g/kg
	静脈内注射 ^{f)} または皮下注射	最初の2~3回は4時間ごと, 維持には6~12時間ごと(最大投与開始量は5mg/回) ^{g)}
オキシコドン	経口投与(速放製剤)	125~200 μ g/kg 4時間ごと(最大5mg/回)
	経口投与(徐放製剤)	5mg 12時間ごと

- a) モルヒネの静脈内注射は、少なくとも5分以上かけてゆっくり注入する。
 b) フェンタニルの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する。
 c) ヒドロモルホンは強オピオイド鎮痛薬であり、経口投与量と静脈内投与量には大きな差がある。投与経路を切り替える場合には、十分な注意が必要である。ヒドロモルホンを非経口投与から経口投与に切り替えるときには、非経口投与量(静脈内投与量)の最大5倍までに漸増する必要がある場合がある。
 d) ヒドロモルホンは、2~3分かけてゆっくり注入する。
 e) メサドンの薬物動態学上の複雑な特性および個体間の大きな差により、メサドンは使い慣れた医師が使用するべきである。
 f) メサドンは、他の強オピオイド鎮痛薬と同様に、初めに投与量の調整を行うべきである。メサドンの至適投与量が得られた2~3日後に、蓄積による有害事象を避けるため投与量を50%まで減量する必要がある。その後の増量は1週間またはそれ以上の間隔で行い、増量の幅は最大でも50%増にとどめる。
 g) メサドンの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する(訳注:メサドンの注射剤は本邦未導入)。(訳注: μ g と mg を混同しないこと)

3.6 痛みの治療に不可欠な強オピオイド鎮痛薬

勧告
 4. 病態に起因した小児の中等度から高度の持続性の痛みから小児を解放するには、第二段階の強オピオイド鎮痛薬を用いて治療すべきと勧告する。
 強い勧告。エビデンスの質は低い

強オピオイド鎮痛薬以外には、中等度から高度の痛み有効な鎮痛薬はない。したがって、強オピオイド鎮痛薬は、痛み治療に必要な不可欠な薬である。

残念ながら、強オピオイド鎮痛薬（医療用麻薬）を使うことに対する恐怖感と知識不足は成人と同様に、小児においても痛み治療の障害となっている。痛みの治療における強オピオイド鎮痛薬の鎮痛効果は確立されている。成人での非がんの痛みからの間接的エビデンス⁷⁰と同様にモルヒネを含む「WHO 小児用基本薬モデルリスト」⁷¹の記載のなかでも⁷²、小児の中等度から高度の痛みの治療に強オピオイド鎮痛薬の使用が実証されている。医療過誤による重篤な副作用や死亡のリスクは存在するが、質のよい痛みの治療についての教育と、適切なリスク管理によって恐怖感と知識不足の根本的な解消が可能である。

各国は調査を行い、必要があれば、医療担当者が本ガイドラインに従って適切な鎮痛治療を提供する条件を整えるために、政策および規制を改正してでも、オピオイド鎮痛薬が容易に入手でき、小児における中等度から高度の痛みの治療に利用しやすくするべきである。

第4章「保健医療機関網における痛み治療へのアクセス改善を目指して」、アネックス（付属文書）3「保健医療機関網への勧告の背景」、およびアネックス（付属文書）6「オピオイド鎮痛薬と国際条約」は政策、規制および医療制度と関連する事項についての考察であり、これらが痛み治療の受けやすさを決定する。

3.7 強オピオイド鎮痛薬の選択方針

勧告

- 病態に起因した小児の持続性の痛みが中等度から高度の強さのとき、モルヒネを強オピオイド鎮痛薬の第一選択薬とするよう勧告する。
- 強オピオイド鎮痛薬の第一選択薬としてのモルヒネを超える推奨できるエビデンスのある他の強オピオイド鎮痛薬はない。
- モルヒネの代替薬として他のオピオイド鎮痛薬を選択するときは、それぞれの患者の状況因子への適合性と共に、薬の安全性、供給体制、薬価に配慮して決めるべきである。

強い勧告、エビデンスの質は低い

モルヒネは、強オピオイド鎮痛薬の第一選択薬として確立している。モルヒネは比較的安価で、Box 3.2 のWHO 小児用基本薬モデルリストにもモルヒネの様々な製剤が収載されている。小児における急性の痛みおよび手術後の痛みに対する他の強オピオイド鎮痛薬との比較や投与経路による差の比較についてのエビデンスがある。しかし、病態に起因した小児の持続性の痛みに対する有効性、副作用および実際に使用できるか否かの観点から強オピオイド鎮痛薬の比較試験が必要である。小児に適切な強オピオイド鎮痛薬は、今までのところ経口用液剤に限られており、必要に応じて薬剤師が調製することが多い。今までに市販されているオピオイドの注射薬の濃度は、乳児と新生児で求められる量を投与することに困難がある。乳児のために、安全な濃度の製剤の開発が優先的に実施されるべきである。

ベチジンは、中枢神経系毒性があり、モルヒネよりも劣っていると考えられているので、使用すべきではない⁷³。

1

2

3

4

Box 3.2 WHO 小児用基本薬モデルリスト 2010 に記載されているモルヒネ製剤⁷⁴

- ・注射剤：10mg/1ml のアンプル（モルヒネ塩酸塩またはモルヒネ硫酸塩）
- ・顆粒剤（徐放性：水と混合して投与する）：20mg、30mg、60mg、100mg、200mg（モルヒネ硫酸塩）
- ・経口用液剤：10mg/5ml（モルヒネ塩酸塩またはモルヒネ硫酸塩）
- ・錠剤（速放性）：10mg（モルヒネ硫酸塩）（訳注：本邦では塩酸塩）
- ・錠剤（徐放性）：10mg、30mg、60mg、100mg、200mg（モルヒネ硫酸塩）（訳注：本邦には塩酸塩もある）

3.8 経口モルヒネの速放製剤と徐放製剤

勧告

- 病態に起因した小児の持続性の痛みの治療には、経口モルヒネの速放製剤を使用することを強く勧告する。
- 小児に適用できる経口モルヒネの徐放製剤が入手可能ならば、その使用も勧告する。

強い勧告、エビデンスの質は低い

経口モルヒネは速放製剤（4 時間ごとの経口投与）と徐放製剤の両方が市販されている。速放錠（4 時間ごとの投与）が小児ごとのモルヒネの増量調整と鎮痛至適量決定のために使用される。また、速放製剤は間欠的な痛みあるいは突出痛の治療に必要な不可欠である。

徐放製剤は、服用時間を長くすることを可能にした。したがって、服薬回数を減らすことにより患者の服薬遵守を向上させる。経口モルヒネの徐放製剤は 8 ~ 12 時間ごと（訳注：本邦の製剤は 12 時間ごとと 24 時間ごと）に投与されるが、徐放製剤は突出痛の治療には適さないため、速放製剤を使用する。したがって、速放製剤のモルヒネが使用できる状況では、モルヒネの徐放製剤よりも速放製剤の使用が優先される。

小児が錠剤を飲み込むことができない場合、経口用モルヒネ液剤が使用される。徐放錠は粉砕したり嚙んだり分割することはできないが、そのような場合には徐放錠に代えて徐放性顆粒（細粒）剤を用いる。

モルヒネ速放錠は比較的安価であるにもかかわらず、いくつかの国ではモルヒネ速放錠が民間系の会社からも国の機関からも販売されていない。速放製剤の活用を可能にする取り組みを優先すべきである。可能であれば、モルヒネ徐放製剤も患者の服薬遵守向上のために利用可能とすべきであり、時刻を決めて規則正しく反復投与することを容易にする。小児の痛み治療のための重要な製剤は、国の基本薬モデルリスト、国の医薬品政策および医療政策実行計画に含まれているべきである（Box 3.3）。

Box 3.3 経口モルヒネ製剤の選択と入手のためのガイダンス

小児の強い痛みの治療にモルヒネ製剤を選ぶ場合、速放製剤（錠剤と液剤）の選択および入手を優先すべきである。

液剤は、乳児および小児において錠剤より投与が容易であるが、液剤は（錠剤より）高価で、安定性、携帯性および保管上の課題がある。

モルヒネの散剤からその都度、経口用液剤を調製すると、小児に合った経口製剤の入手や価格の問題が解決する。モルヒネの調製には薬剤師の手が必要となり、品質の確保、物理的、化学的、微生物学的に安定性のある材料が求められ、法的制約や規制の指示を受けている病院の薬局または地域の調剤薬局で行わねばならない。この処方せん指示に直ちにに応じて行うその都度の調剤は、地域の調剤薬局で行うし、短期間の使用には耐えるので、これを健康保険でも利用できるよう考慮すべきである。

モルヒネ徐放錠は、モルヒネ速放製剤が確保できた後になってからの使用に備えるべきである。モルヒネの徐放製剤はオピオイド鎮痛薬の至適量の設定には不向きな製剤であり、徐放製剤のみを入手して小児の痛みの治療を開始すべきではない。

徐放錠は粉砕したり、噛んだり、分割することはできない。徐放製剤を用いる場合には、「WHO 小児用基本薬モデルリスト 2010」に記載されたモルヒネ徐放製剤 (Box 3.2) を参照すべきである。

3.9 オピオイド・スイッチング (オピオイド鎮痛薬の切り替え)

「オピオイド・スイッチング」と「オピオイド・ローテーション」は、臨床現場や学術論文のなかで別の意味で用いる場合と、同義語の場合があり、しばしば混同されている。本ガイドラインにおいて、オピオイド・スイッチングの定義は「増量を制約する副作用の出現、不十分な鎮痛効果などを理由に他のオピオイド鎮痛薬に切り替える臨床実践」、オピオイド・ローテーションの定義は「副作用などの臨床的な問題によってではなく、ある一定の計画に沿って異なるオピオイド鎮痛薬に切り替えること（慣例的なローテーション）」であり、起こりうる副作用や投与量の増大を見越し、それを予防する方策として切り替えることである。しかし、現段階では、小児および成人で副作用または増量制限を防ぐためにオピオイド・ローテーションを推奨することにはエビデンスがない。

1

2

3

4

勧告

10. オピオイド鎮痛薬が不十分な鎮痛しかもたらさなかった小児では、オピオイド・スイッチング（オピオイド鎮痛薬の切り替え）を行う。そうではなく、耐え難い副作用をもたらした場合は投与量を減量する（本ガイドラインの方針）。
11. モルヒネに加えて、モルヒネを代替しうる他のオピオイド鎮痛薬を医療担当者が入手できるようにしておくべきである。
12. オピオイド・ローテーション（予め取り決めておくオピオイド鎮痛薬の慣例的な切り替え）は行うべきではない。

強い勧告。エビデンスの質は低い

それぞれの小児において他のオピオイド鎮痛薬の切り替えを検討する前に、十分なオピオイド鎮痛薬の増量を行うことが極めて重要である。不合理な切り替えは避けるべきである：投与された薬を十分に増量したにもかかわらず十分な鎮痛効果が得られない場合に、切り替えを考慮すべきである。

オピオイド鎮痛薬を切り替えるときには、オピオイド鎮痛薬の過量投与に注意し、安全性の確保に常に配慮すべきである。本ガイドラインでは、小児の持続性の痛みに対するモルヒネの代替薬として、フェンタニル、ヒドロモルホン（本邦未導入）、メサドンおよびオキシコドンへのスイッチングを考慮している。あるオピオイド鎮痛薬を他のオピオイド鎮痛薬にスイッチングする場合、年齢ごとのオピオイド鎮痛薬の換算表があり、使えるように臨床医が訓練を受けていれば、リスク管理が行いやすい。他の検討すべき要因として、それぞれの患者によって異なる鎮痛至適量への増減調整や変更すべき他のオピオイド鎮痛薬の選定法があり、今までの小児の痛みの治療に投与されてきたオピオイド鎮痛薬を含めて、製剤の生体学的利用率、薬物相互作用、腎および肝クリアランスなどを考慮する。

非経口投与と経口投与の切り替えのための効力換算比の目安は、表 3.5 を参照されたい。

表 3.5 非経口投与と経口投与の効力換算比の目安

薬	効力換算比（非経口投与：経口投与）
モルヒネ	1:2 ~ 1:3
ヒドロモルホン	1:2 ~ 1:5 ^{a)}
メサドン	1:1 ~ 1:2

- a) ヒドロモルホンは強オピオイド鎮痛薬であり、経口投与量と静脈内投与量には大きな差がある。投与経路を切り替える場合には、十分な注意が必要である。ヒドロモルホンを非経口投与から経口投与に切り替えるときには、投与量は最大で5倍までの漸増を必要とする場合がある（訳注：ヒドロモルホンは本邦未導入）。

3.10 投与経路

勧告

13. オピオイド鎮痛薬は、経口投与すべきと勧告する。
14. 経口投与が不可能な場合の代替投与経路の選択は、臨床的判断、製剤の入手のしやすさ、実施のしやすさ、患者の好みに基づいて行うべきである。
15. 小児に対しては、筋肉内注射を回避すべきである。

強い勧告、エビデンスの質は非常に低い

非経口投与が経口投与に優ることを支持する低いエビデンスがある。対象となった報告は、急性の痛みと手術後の痛みを扱っており、勧告につながる決定的なエビデンスとはならない。これらの報告は、非経口投与する場合の参考として今後は必要になる。皮下注射(留置カテーテルによる持続皮下注または間欠注入)は、幅広く使用されている有用な非経口投与方法である。

筋肉内注射は痛みを伴うため回避すべきであり、他に選択肢があるなら、選択すべき投与経路ではない。さらに、小児が筋肉内注射に怯えてしまうと、痛みの治療を求めなくなったり、痛みを隠すことになったりする。

投与経路を選択する場合には、オピオイド鎮痛薬の有効性を考慮する必要がある。例えば、突出痛に対する高力価オピオイド鎮痛薬の鼻腔内投与には、急激な効果発現というリスクが考えられる。

異なる投与経路を用いるには、臨床の状況(入院、外来、在宅など)、薬価、医学的ケア担当者や介護担当者の時間的負担を考慮し、また経口投与以外の投与方法によって鎮痛薬を安全に投与するためのトレーニングなども考慮する必要がある。

患者自己調節鎮痛法(PCA)は薬の静脈内注入または皮下注入の手段の一つである。この方法によると、7歳くらいの小児の突出痛に対する鎮痛薬の臨時追加量(レスキュー・ドーズ)の自己投与が可能である。予めセットされた投与量は、コンピューターで駆動されるポンプによって注入ラインへ供給される。安全のため、各臨時追加投与の後にはロックアウト時間を設定して投与制限をかけることができ、決めた時間が経過するまでは追加投与ができない。PCAは、単独あるいは持続注入と組み合わせて使用することができる。注意すべき点は、PCAポンプは高価な医療機器であるという点である。

1

2

3

4

3.11 突出痛の治療

勧告

16. 次回分投与時刻の直前に起こる痛み、体動時痛、医療処置に伴う痛み、突出痛は、注意深く鑑別すべきである。
17. 持続性の痛みを持つ小児は、時刻を決めて規則正しい鎮痛薬投与を受け、また突出痛に対して適切な臨時追加投与も受けるべきと強く勧告する。

強い勧告、エビデンスの質は低い

小児における突出痛に対して、あるオピオイド鎮痛薬およびその投与経路を勧告するためのエビデンスは未だ不十分である。臨床的判断、入手性、薬理学的考察、患者の好みに基づく適切な選択投与を準備する必要がある。

突出痛は突然発生する痛みで、持続時間が短く、通常強い痛みである。このタイプの痛みは、がん患者ではしばしばみられ、定期的な薬の投与によって痛みを治療されているにもかかわらず、痛みが時々薬の効果を“突き破って起こる”。医療処置や動作に伴う痛み、あるいは効果の切れ目(次回分投与時刻の直前など)に生じる痛みと混同しないようにすべきである。

今では、モルヒネ速放製剤投与とモルヒネ静脈内投与は小児の突出痛に一般的に用いられている。オピオイド鎮痛薬の臨時追加量(レスキュー・ドーズ)は、投与中のオピオイド鎮痛薬の1日総量の5~10%とされている。突出痛への臨時追加投与が繰り返して必要な場合は、定時投与しているモルヒネ量を増量調整すべきである。

成人の突出痛に、定時投与しているオピオイド鎮痛薬の代替薬を非経口投与する研究が行われているが、今までのところ、小児での使用を支持するデータはない。持続性の痛みを持つ小児の突出痛に対する適切なオピオイド鎮痛薬の選択および速やかな効果発現のための投与経路についての研究の成果は、臨床にとつて必要な情報である。

3.12 耐性、薬の中止、依存

オピオイド鎮痛薬の耐性とは、薬の一定量が身体内に持続して存在した結果、同じ効果を得るために増量が必要となった状態である。この生理的現象を依存と混同してはならない。依存の症状は、行動と認知にかかわり、精神作用薬の反復摂取に強い欲求があり、有害な事象が起こっているにもかかわらず薬の摂取を反復し、その薬への欲求が他のいかなる活動や責務にも優先される状態である(本書の用語解説を参照のこと)。

オピオイド鎮痛薬を突然に中止した場合、小児はイライラ感、不安、不眠、興奮、筋緊張の亢進および異常な振戦などの神経学的症状、さらには嘔気、嘔吐、腹部の痙痛、下痢、食欲低下などの消化器症状が起こる。小児の離脱症候群は、これらの症状に加えて、頻呼吸、頻脈、発熱、発汗、および高血圧を伴うこともある。依存に陥っている母親からの出生児の離脱症状を評価するいくつかのスコアは、妊娠中にオピオイド鎮痛薬に暴露された新生児での症状のランク付けのために開発されたものであるが、その後は年長児にも

使用されている^{76,78)}。

オピオイド鎮痛薬の離脱症状のリスクは、オピオイド鎮痛薬の投与期間および投与量に左右される。長期間にわたるオピオイド鎮痛薬を大量投与されている小児でオピオイド鎮痛薬が突然中止されると、オピオイド鎮痛薬の離脱症状が発生する。しかし、患者に重大な健康上のリスクをもたらさず、オピオイド鎮痛薬を安全に中止することができる。それには、次のようにオピオイド鎮痛薬をゆっくりと減量して中止に至るとよい。

短期間（7～14日間）のオピオイド鎮痛薬使用の場合には、投与量を8時間ごとに10～20%減量し、投与間隔を徐々に延長する。長期間のオピオイド鎮痛薬投与を受けていた患者では、1週間あたり10～20%以内の減量とする^{79,80)}。このような漸減法による中止法という薬学的アプローチの実施時には、離脱症状をスコア化した評価法により評価するとよい。

3.13 オピオイド鎮痛薬の過量投与

オピオイド鎮痛薬の過量投与は、小児に必要な初回量の計算の誤りによって起こりうる。さらに、投与量がオピオイド・スイッチングの際に正確に計算されない場合、あるいは徐放製剤が速放製剤の代わりに誤って使用された場合にも生じる。医療担当者によるこれらの薬の取り扱いの間違いを避けるために、医療現場で痛みの治療に用いられているオピオイド鎮痛薬の処方や投与について必要な訓練を受けることが非常に重要である。新しいオピオイド鎮痛薬や新しい剤形も、医療担当者に対する医学的に適切なトレーニングを通じて医療現場へ導入すべきである。

オピオイド鎮痛薬の過量投与が発生した場合、その小児は呼吸抑制を生じ、縮瞳の典型的な症状を示し、昏睡に至ることになる。ナロキソンは、特異的解毒薬（拮抗薬）であるが、投与に際してはオピオイド鎮痛薬の離脱症状を誘発しないように注意する必要がある。中等度のオピオイド鎮痛薬の過量投与では補助呼吸を行うか、ナロキシンの必要量が把握されるまで、1μg/kgから漸増（例えば、3分ごとなどに）投与する。覚醒状態が維持された後も、オピオイド鎮痛薬の過量投与による有害事象が解消されるまで、注意深く観察しながら少量のナロキソンを持続点滴注入する必要がある⁸¹⁾。

痛みに対してオピオイド鎮痛薬を定時投与されている小児や、オピオイド鎮痛薬に忍容性のある小児では、激しい痛みや離脱症状を生じないように注意してナロキソンを使用する必要がある。これらの小児では、オピオイド鎮痛薬の過量投与から回復させるために必要とされるナロキシンの投与量は、オピオイドナイブな（オピオイド鎮痛薬の使用既往のない）小児での過量投与や誤摂取などによるオピオイド鎮痛薬の急性中毒に対する適応量よりも少なくてもすむことが多い。アネックス（付属文書）1「薬理学的プロフィール」を参照されたい。

3.14 鎮痛補助薬

鎮痛補助薬は痛み以外が主な適応であるが、特定の痛みの状態に対しては鎮痛作用を発揮する。鎮痛補助薬は鎮痛薬との併用で、痛みの緩和を増強する。持続性の痛みや神経障害性の痛み、骨の痛み、筋の痙攣に伴う痛み鎮痛補助薬として有効である可能性を明らかにするために、カテゴリーの異なる様々な薬が研究の対象になってきている。

1

2

3

4

3.14.1 コルチコステロイド

勧告

18. 病態に起因した小児の持続性の痛みに対してコルチコステロイドを鎮痛補助薬として使用することは**推奨しない**。

弱い勧告、エビデンスの質は非常に低い

痛みの治療にコルチコステロイドの鎮痛補助薬としての使用を支持する小児での研究はない。また、コルチコステロイドは、とくに長期投与に伴う有害事象がよく知られている。コルチコステロイドは、腫瘍周辺の浮腫の軽減、中枢神経系の腫瘍による頭蓋内圧亢進、腫瘍による脊髄および末梢神経の圧迫による神経障害性の痛みの緩和に用いられている。

3.14.2 骨の痛み

ビスホスホネート

勧告

19. 小児の骨の痛みに対してビスホスホネートを鎮痛補助薬として使用することは**推奨しない**。

弱い勧告、エビデンスの質は非常に低い

小児の骨の痛みの治療におけるビスホスホネートの使用に関する系統的レビュー、無作為化比較試験あるいはそれ以外の研究はない。成人では系統的レビューの一つで、ビスホスホネートは有痛性骨転移のある患者で軽度の鎮痛が得られることが示唆されている⁸²⁾。しかし、成人でのビスホスホネートの使用は、頸骨壊死のような重篤な有害事象を起こすことがある。小児の骨の痛みに対するビスホスホネートの可能性を評価するためには、安全性と有効性についてのさらなるデータが必要である。

3.14.3 神経障害性の痛み

小児の神経障害性の痛みの診断・評価および発生率についてのデータは限られている。糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛のような成人で認められる神経障害の多くは、小児において稀である。小児は、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、幻肢痛、脊髄損傷、外傷および手術後の神経障害性の痛み、および変性性神経障害（ギラン・バレー症候群など）を含む他の神経障害疼痛症候群によって影響を受ける⁸³⁾。

抗うつ薬

現時点では、小児の神経障害性の痛みの治療に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRIs)や三環系抗うつ薬(TCAs)を鎮痛補助薬として使うことには、推奨も反対もできない。

三環系抗うつ薬：成人での臨床経験と臨床研究のデータは、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害のような神経障害性の痛みの治療に、 Amitriptyline または Nortriptyline などの三環系抗うつ薬 (TCAs) を使用することを支持している⁸⁴⁾。しかし、小児の痛みの治療における Amitriptyline の膨大な使用経験があるにもかかわらず、小児の痛みの治療における抗うつ薬のエビデンスはない。 Amitriptyline は広い地域で入手可能で安価であり、それは抗うつ薬として WHO 小児用基本薬モデルリストにも記載されている。 TCAs の

過量投与に関連した一般的なリスクはよく知られている。成人では、TCAの有害事象が深刻となる場合があり、神経障害性の痛みの治療を中断せざるを得ない場合がある。

SSRIsについては、新規の抗うつ薬としてSSRIsが成人における神経障害性の痛みの治療に有用と示唆するエビデンスは限られており⁴⁸⁾、小児の痛みの緩和に関するエビデンスはない。うつ病に対するSSRIsの使用は小児や思春期の希死念慮や自殺のリスク上昇に関連しているが、このリスクについては適切なデザインによる研究によって評価されていない⁴⁹⁾。フルオキセチンは、8歳以上の小児の抗うつ薬としてWHO小児用基本薬モデルリストに掲載されている⁴⁹⁾。

神経障害性の痛みに対するTCA、SSRIsおよび新規抗うつ薬のセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRIs)の安全性、および有用性について小児での研究が必要である。

抗けいれん薬

現時点では、小児の神経障害性の痛みの治療に鎮痛補助薬として推奨できる抗けいれん薬はない。

小児の神経障害性の痛みの治療における抗けいれん薬の使用にはエビデンスがない。系統的レビューおよび/または小児における無作為比較試験は確認されなかった。

カルバマゼピン：成人の神経障害性の痛みに対するカルバマゼピンの使用は一般的であり⁴⁹⁾、小児においてはてんかん発作の治療でのカルバマゼピンの豊富な使用経験がある。カルバマゼピンは抗けいれん薬としてWHO小児用基本薬モデルリストに記載され、広い地域で使用されている。

ガバペンチン：ガバペンチンは3歳以上の小児の抗けいれん薬として承認されたが、神経障害性の痛みへの使用が普及した。しかし、カルバマゼピンとの比較研究はなく、小児の持続性の痛みの治療における鎮痛補助薬としての可能性を決定付ける研究はない。さらに、論文化されたものすべてにおいて成人の試験データが公表されたわけではなく、ガバペンチンが成人の神経障害性の痛みを緩和する効果についての系統的レビューはなされていない⁴⁹⁾。

神経障害性の痛みに対して用いる鎮痛補助薬としての可能性のあるカルバマゼピンとガバペンチンの小児における安全性および有用性の両方についての試験研究が必要である。

ケタミン

現時点では、小児の神経障害性の痛みに対して、ケタミンをオピオイド鎮痛薬の鎮痛補助薬として使用することの利害得失について勧告できない。

成人のがんの痛みに麻酔閾値以下の少量のケタミンを強オピオイド鎮痛薬の鎮痛補助薬として使用することのエビデンスは限られており、臨床での使用を勧告するには不十分である⁴⁹⁾。小児の持続性の痛みにもオピオイド鎮痛薬の鎮痛補助薬としてケタミンを使用した研究はない。小児の治療抵抗性の痛み(すなわち、治療のうちのいくつか、あるいはすべてに十分に反応しない痛み)へのオピオイド鎮痛薬の鎮痛補助薬として、麻酔閾値以下の少量のケタミンの鎮痛可能性と副作用を調査するため、有用性および安全性について試験研究を行う必要がある。ケタミンは麻酔薬としてWHO小児用基本薬モデルリストに掲載されている。

1

2

3

4

局所麻酔薬

現時点では、持続する小児の神経障害性の痛みに対して、局所麻酔薬を全身投与することの利害得失について勧告できない。

成人では、リドカインの静脈内投与およびそのアナログ製剤であるメキシレチンの経口投与はプラセボと比較して有意に神経障害性の痛みを緩和するいくつかのエビデンスがある⁴⁹⁾。小児ではこのような研究はなく、特定の病因による神経障害性の痛みを持つ小児に対する局所麻酔薬の全身投与の安全性および有効性を調査する必要がある。

3.14.4 筋攣縮・筋痙攣に伴って起こる痛み

現時点では、筋攣縮・筋痙攣に伴って起こる小児の痛みの治療に鎮痛補助薬としてベンゾジアゼピン系薬または/およびバクロフェンを用いるべきか否か、勧告できない。

バクロフェンとベンゾジアゼピン系薬はいずれも、エビデンスがないにもかかわらず、筋攣縮・筋痙攣に伴って起こる痛みの治療に長い間使われてきた⁴⁹⁾。同様に、筋痙攣に対するバクロフェンとベンゾジアゼピン系薬を使用した質の高いエビデンスはない⁴⁹⁾。

3.15 研究指針

小児におけるオピオイド鎮痛薬の長期使用については多くのデータが必要であり、この若い年齢集団におけるオピオイド鎮痛薬を比較する研究も必要である。一般に新生児、乳児および小児における研究は不足しており、専門領域の研究を薬理学的な痛みの治療に優先して向かわせるための研究指針を明示した。これが許容され、また適切な試験研究法が活用されれば、小児医療領域で研究を進めることが可能となる。小児の痛み治療に対する薬理学的介入にあたり研究指針がガイドライン作成グループによって特定され、優先事項はアネックス(付属文書)5「研究指針」に記載されている。

(訳：的場元弘・鳥越一宏)