

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	藤本製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-252
	成分名 (一般名)	モルヒネ硫酸塩水和物
	販売名	モルペス細粒 2%、モルペス細粒 6%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患における激しい疼痛時における鎮痛、鎮静  筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患における激しい呼吸困難の改善
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	モルヒネ硫酸塩水和物として、通常、成人 1 日 10～120mg を 1～3 回に分割投与する。 症状に応じて適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中      }	
	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし      }	
	(特記事項等)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) (ア) 筋萎縮性側索硬化症や進行性筋ジストロフィーなどの神経筋疾患は呼吸筋麻痺をきたすことがある致命的な疾患である。 (イ) ほとんどが不可逆かつ進行性の四肢麻痺が生じる。 (ウ) 日常生活にも介助が必要となる。 従って、上記いずれにも該当する最重度の疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) &lt;ア&gt; 日本においては神経筋疾患の緩和療法において薬事法上の承認を得た治療薬がない。モルヒネ塩酸塩水和物の適応症は「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」でありがんに限定されていないため神経筋疾患であっても疼痛に対して使用できると解釈できるが、呼吸苦に対しては承認を得ていない。 また、神経筋疾患患者はこれらの薬剤を用いる時点で、自ら服薬できる状</p>

	<p>態の患者は少ないため、介護者による投与が必要となる。モルヒネ塩酸塩水和物を用いる場合は数時間ごとに投与する必要があり、介護者の負担が著しい。持続的に苦痛を緩和するためにモルヒネ塩酸塩水和物の注射剤を持続皮下投与する場合があるが、在宅で用いる場合はがんのみが保険適用であり、在宅で持続的に苦痛緩和する選択肢がない。</p> <p>また、投与方法としてはほとんどの患者において経管栄養法および胃瘻が用いられる。長時間型であるオキシコンチンやMSコンチンは筋萎縮性側索硬化症等の神経筋疾患に承認されておらず、かつ経管投与できる散剤や水剤はなく事実上使用できない。モルヒネ硫酸塩水和物であるカディアンは粒子が粗いため経管投与には適さない。今回要望しているモルペス細粒は国内で入手できるモルヒネ硫酸塩水和物としては最も粒子が細かく経管投与においても使用できるため、唯一使用できる薬剤である。貼付剤のフェンタニルは意識障害や呼吸抑制をきたしやすいことが知られており<sup>要望-21)</sup>、呼吸筋麻痺が致命的になるこれらの疾患に対しては安全性から第一選択肢にはならない。</p> <p>筋萎縮性側索硬化症等の神経筋疾患の終末期においてオピオイドは承認を得ていないため、積極的な苦痛緩和に用いることができず、酸素投与や抗不安薬、睡眠剤などを用いている。しかし、この方法では、患者の意識を低下させるため、呼吸抑制もきたしやすく、QOLを高める方法とはいえない。</p> <p>&lt;ウ&gt;</p> <p>欧米においては古くから標準治療に位置付けられており、教科書での記載、各種ガイドラインでも推奨されており<sup>要望-1, 5, 20</sup>、日本人においての安全性はがんでの使用経験から明白であり、国内でも標準治療として患者の苦痛緩和に有用である。</p> <p>欧米では緩和ケアの普及のごく初期から当然のこととして神経難病も緩和ケアの対象とされ、無作為化比較試験やエビデンスの概念が出される以前からがんと同様にオピオイドが使用されており、標準的な治療として行われている。そのため一般的にエビデンスレベルの高い無作為化比較試験のデータには乏しい。現在までに神経筋疾患におけるモルヒネの使用に関して、調査した限りでは無作為化比較試験は行われていない。終末期の苦痛緩和に用いられる治療法として無作為化比較試験を行うことは倫理的に認められることではなく、今後もこのような試験が行われることはないと考えられる。しかし、無作為化比較試験というエビデンスがなくとも、意識を保ちながら苦痛が緩和される治療として欧米では旧くから使用されており、それらの経験から有効性と適切な使用による安全性は確立されている。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・	

み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	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	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・	

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	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	
	豪州	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	

	文	
	備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 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（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) モルヒネ硫酸塩水和物は筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患における疼痛に対して  
欧米等 6 か国で承認されており、筋萎縮性側索硬化症における疼痛および呼吸困

難に対して本邦および海外のガイドラインではモルヒネが推奨されている。また、本邦での安全性はがんに対する使用経験から明白であり、厚生労働省通知保医発 0928 第 1 号（平成 23 年 9 月 28 日付）によりモルヒネ硫酸塩水和物は「筋萎縮性側索硬化症」、「筋ジストロフィーの呼吸困難時の除痛」に対して保険診療上は認められていることから今回の要望は妥当と考える。

現在のモルヒネ硫酸塩水和物の適用症ががんに限られていることが問題であり、がん以外の疾患でも緩和ケアとして必要な場合には使用できる様にすべきである。特に筋萎縮性側索硬化症等神経筋疾患について死の直前の疼痛および呼吸苦は筆舌にしがたいものがあり、意識を持って尊厳を保つためには、早急に認可が必要である。

#### < 要望用法・用量について >

- 1) 要望者はこれまでの海外および日本での文献報告や使用経験から 1 日 10~120mg を 1~3 回に分割投与するとしている。当初は少量で十分であるが、死の直前には増量せざるを得ない状況となるため、要望者が述べているとおり、さらに適宜増減と但し書きするのが適切と考える（モルペス細粒の用法用量の範囲内）。

#### < 臨床的位置づけについて >

- 1) モルヒネは神経筋疾患の終末期の痛みや呼吸苦に対して明らかな効果を有し、国内外のガイドライン<sup>要望-1, 5, 20</sup>ではその使用が推奨されている。先進国の中でこのような緩和ケアにおいてモルヒネの承認が癌のみに限定されているのは我が国のみである。

神経筋疾患の終末期においてモルヒネを使用せず苦痛を緩和するには酸素投与や鎮静薬などの使用が必要となるが、モルヒネ以上に生命の危険に直結する治療となるため、モルヒネの使用はこれらの既存の治療法に比べ明らかに優れている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) プラセボを対照とした無作為比較試験を施行することは倫理的に許されず、国内外のガイドラインで今回の要望は推奨されていることから公知申請が適切だと考える。

#### 5. 備考

##### < その他 >

- 1) 厚生労働省通知保医発 0928 第 1 号（平成 23 年 9 月 28 日付）によりモルヒネ硫酸塩水和物は「筋萎縮性側索硬化症」、「筋ジストロフィーの呼吸困難時の除痛」に対して保険診療上は認められている

## 6. 参考文献一覽

--