

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本神経学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 8 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>硫酸モルヒネ</p>
	<p>販売名</p>	<p>モルペス</p>
	<p>会社名</p>	<p>藤本製薬</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本神経治療学会、日本緩和医療学会、日本在宅医学会、日本在宅医療学会 (選定理由) 使用対象疾患をみる機会が多い会員がいる学会</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>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</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>錠剤、散剤 1日 10~120mg 1X~3X</p>

	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)
<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、該当すると考え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 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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ほとんどが不可逆性に進行性に四肢麻痺が生じ、日常生活にも介助が必要となる。また、呼吸筋麻痺まできたすと致命的になる疾患である。そのため上記いずれ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 checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>日本においては神経筋疾患の緩和療法において診療報酬上認められた治療薬がない。塩酸モルヒネは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、呼吸苦に対しては保険適用外である。</p> <p>また、神経筋疾患患者はこれらの薬剤を用いる時点で、自ら服薬できる状態の患者は少ないため、介護者による投与が必要となる。塩酸モルヒネ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塩酸モルヒネ注射剤を持続皮下注射で使用する場合があるが、在宅で用いる場合はがんでしか保険適用はなく、在宅で持続的に苦痛緩和する選択肢がない。</p> <p>また、投与経路としてはほとんどの患者において経管栄養チューブ・胃瘻チューブからとなる。長時間型であるオキシコンチンや MS コンチンは保険適用外であり、かつ経管投与できる散剤や水剤はなく事実上使用でき</p>	

	<p>ない。硫酸モルヒネであるカディアンは粒子があらいため、つまりやすく経管投与にはむかない。今回要望しているモルペスは国内で入手できる硫酸モルヒネ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ー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、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>ALS 等の神経筋疾患の終末期ではオピオイドの保険適用がないため、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、患者の意識を落としてしまうため、呼吸抑制もきたしやすく、また QOL を高める方法とはいえない。</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、RCT やエビデンスの概念が出される以前からがんに対する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で上位とされる RCT 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、知りうる限り無作為化比較試験は行われていないが、終末期の苦痛緩和に用いられる治療法を無作為化比較試験を行うこと自体、倫理的に許されることではなく、今後もそのような試験が行われることはないと思われる。しかし、RCT 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、欧米では古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> <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、日本人における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>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국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。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州												
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>												
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="406 1724 497 1774"></td> <td colspan="2" data-bbox="497 1724 1372 1774">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1774 497 1823">米国</td> <td data-bbox="497 1774 761 1823">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="761 1774 1372 1823">EMBEDA (King Pharmaceutical)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="497 1823 761 1872">効能・効果</td> <td data-bbox="761 1823 1372 1872">中等度および重度の疼痛</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="497 1872 761 1917">用法・用量</td> <td data-bbox="761 1872 1372 1917">1 日 1 回または 2 回投与</td> </tr> </table>		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)	EMBEDA (King Pharmaceutical)		効能・効果	中等度および重度の疼痛		用法・用量	1 日 1 回または 2 回投与
	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)	EMBEDA (King Pharmaceutical)											
	効能・効果	中等度および重度の疼痛											
	用法・用量	1 日 1 回または 2 回投与											

	備考	神経筋疾患や呼吸困難と限っての承認は明文化されていないが、そもそも適用症をがんに限っていないため神経筋疾患も適用疾患に含まれる
英国	販売名（企業名）	MXL (Napp)
	効能・効果	急性疼痛
	用法・用量	24時間ごとの投与。30mg～60mg/day から開始
	備考	神経筋疾患や呼吸困難と限っての承認は明文化されていないが、そもそも適用症をがんに限っていないため神経筋疾患も適用疾患に含まれる
独国	販売名（企業名）	Morphinsulfat AbZ (AbZ-Pharma)
	効能・効果	強度のまたは極めて強い疼痛を有する患者
	用法・用量	通常 12 時間ごとの投与
	備考	神経筋疾患や呼吸困難と限っての承認は明文化されていないが、そもそも適用症をがんに限っていないため神経筋疾患も適用疾患に含まれる
仏国	販売名（企業名）	MOSCONTIN (MUNDIPHARMA)
	効能・効果	治療抵抗性の激しい痛み又は鎮痛薬抵抗性の弱い痛み
	用法・用量	12 時間ごとの投与。
	備考	神経筋疾患や呼吸困難と限っての承認は明文化されていないが、そもそも適用症をがんに限っていないため神経筋疾患も適用疾患に含まれる
加国	販売名（企業名）	KADIAN Capsules (MAYNE PHARMA)
	効能・効果	徐放性経口オピオイド製剤を必要とする重度の慢性疼痛
	用法・用量	1 日 1 回投与（24 時間ごとの投与）
	備考	神経筋疾患や呼吸困難と限っての承認は明文化されていないが、そもそも適用症をがんに限っていないため神経筋疾患も適用疾患に含まれる
豪国	販売名（企業名）	MS CONTIN (Mundipharma)
	効能・効果	オピオイド反応性重度慢性疼痛
	用法・用量	12 時間ごとの投与。30mg から開始。

		備考	神経筋疾患や呼吸困難と限った承認は明文化されていないが、そもそも適用症をがんに限っていないため神経筋疾患も適用疾患に含まれる
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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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	Practice parameter : the care of the patients with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	For pain management, treating dyspnea. A retrospective analysis of hospice chart data showed that 94% of patients with motor neuron disease were judged to be “peaceful and settled” at death in hospice.
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Morphine, start with 2.5mg IV/ subcutaneously / transdermally, or oral equivalent every 4 hours
	ガイドラインの根拠論文	1) Motor neuron disease: a hospice perspective. BMJ. 1992, 304:471-473. 2) Position statement: certain aspects of the care and management of profoundly and irreversibly paralyzed patients with retained consciousness and cognition. Report of the Ethics and Humanities Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1993, 43:222-223. 3) Palliative care in neurology. The American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee. Neurology. 1996, 46:870-872	
	備考	論文 1) オピオイドはホスピスに入院している ALS 患者の呼吸困難の軽減に 81%で良好	
	英国	ガイドライン名	EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with good practice points.

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Dyspnea and/or pain
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Titrating the dosages against the clinical symptoms.
		ガイドラインの根拠論文	1) The use of opioids and sedatives at the end of life. Lancet Oncol. 2003, 4:312-318 2) Practice parameter : the care of the patients with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). Neurology 1999, 52:1311-1323 3) Examining the evidence about treatment in ALS/MND. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001, 2:3-7. 4) Cancer pain relief. Report of the WHO expert committee. Technical report series 804. Geneva: World Health Organization. 1990
		備考	
	独国	ガイドライン名	同上 (英国 EFNS)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	同上 (英国 EFNS)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	同上 (英国 EFNS)
		ガイドラインの根拠論文	同上 (英国 EFNS)
		備考	
	仏国	ガイドライン名	同上 (英国 EFNS)

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	同上 (英国 EFNS)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	同上 (英国 EFNS)
		ガイドラインの根拠論文	同上 (英国 EFNS)
		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	
		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>

1) OVID MEDILINE(1966 から 今日), OVID Excerpta Medica(EMBASE;1974 から 今日), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature(CINAHL;1982 から 今日)、OVID Current Contents (weeks27to46,1997), OVID BIOETHICSLINE(1973 から 今日), OVID International Pharmaceutical Abstracts(IPAB;1970 から 今日)を検索対象とした。(アメリカ神経学会がエビデンスベースドレビューを行った方法)

<海外における臨床試験等>

1) Motor neurone disease:a hospice perspective. Tony O'Brien, Moira Kelly, Cicely Saunders. BMJ 1992;304:471-3

2) Practice Parameter update:The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis:Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. NEUROLOGY 2009;73:1227-1233

(欧米においては、1960年代の近代ホスピス誕生のときから神経筋疾患は対象となっていた。そのため、無作為化比較試験という概念が確立する以前から神経筋疾患に対する終末期の疼痛や呼吸苦にモルヒネ（オピオイド）が使用されていた。がんに対する使用と同様に有効性は明らかであるため標準治療として用いられており、米国神経内科医の94%が苦痛を除去するために緩和ケアとしてモルヒネの静脈注射を行うと答えている。(Carver et al Neurology 1999) 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、知りうる限り無作為化比較試験は行われていないが、終末期の苦痛緩和に用いられる治療法を無作為化比較試験を行うこと自体、倫理的に許されることではなく、今後もそのような試験が行われることは困難である)

<日本における臨床試験等>

1) 日本では ALS 等神経筋疾患に対しての臨床試験は行われていない

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

1) Borasio GD and Voltz R. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 244 (suppl 4) S11-S17, 1997.

S15 終末期において呼吸困難や不快感の症状が出たときにはモルヒネ投与など適切な投薬をすべきである。

2) Neudert C, Oliver D, Wasner M and Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 248:612-616, 2001.

P614 UK とドイツにて ALS 終末期の現状について研究したところモルヒネの使用は呼吸困難に対してドイツ 21%、UK40%、痛みに対して同様に 7%、42%であった。これらの治療は安らかな最後を迎えることに役立っていた。

3) David Oliver. Ethical issues in palliative care - an overview. Palliative Medicine 1993;7(suppl 2):15-20

(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) Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis from diagnosis to bereavement second edition. edited by David Oliver, Gian Domenico Borasio, Dewclan Walsh. OXFORD university press 1st edition 2000, 2nd edition 2006.

P295 End of life care の呼吸困難等の症状コントロールの標準治療としてオピオイドの使用があげられ、呼吸困難に用いたとしても死期を早めるエビデンスはなく、適切な時期に使用開始するように記載されている。また、このような治療は患者自身に対する苦痛緩和だけでなく、残される家族に対しても安楽な状態の本人と十分なコミュニケーションをとった上で看取れるということが公衆衛生上重要であると述べられている。

2) Palliative Neurology. Ian Maddocks, Bruce Brew, Heather Waddy and Ian Williams. OXFORD university press 2004.

(邦訳 神経内科の緩和ケア - 神経筋疾患への包括的緩和アプローチの導入 - 監訳 葛原茂樹、大西和子 メディカルレビュー社 2007)

邦訳 P76 「呼吸器症状」呼吸困難に対して治療可能な要因の軽減に努めても解消されない呼吸困難については少用量のモルヒネを開始することで呼吸困難に伴う苦痛と不安発作を取り去ることができ、呼吸困難が持続する場合は

オピオイドとベンゾジアゼピンの経口または筋肉注射、持続点滴などが推奨されている少用量では呼吸抑制の心配はなく、快適さと呼吸機能の両立が可能であり、（これまで日本で広く行われている）酸素投与については低酸素の改善がないかぎり偽薬にすぎず、むしろ呼吸抑制を招く危険があると記載されている。

3) PALLIATIVE CARE in NEUROLOGY. R Voltz, J L Bernat, G D Borasio, IMaddocks, D Oliver, R K Portenoy. Contemporary Neurology Series 69. OXFORD university press 2004.

P82 MND/ALS の 85%に呼吸困難が生じ、ベンゾジアゼピンとオピオイドを用いることで緩和できると記載あり。

4) PAIN AND PALLIATIVE CARE. CONTINUUM lifelong learning in Neurology vol. 11, 6, 2005. The American Board of Psychiatry and Neurology.

P46 呼吸困難に対してオピオイドとベンゾジアゼピンを用いることが推奨され、注意しながら増量していけば呼吸抑制の危険性は少ない。90%以上の患者が安楽な死を迎えていると報告されている（Ganzini et al,2002）が、オピオイドやベンゾジアゼピンを用いて治療したことによるだろうと記載されている。

5) AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Hiroshi Mitsumoto, Serge prezedborski, Paul H Gordon. Taylor & Francis 2006

P792 モルヒネは終末期以前から痛み、呼吸困難感、夜間の不快に有効である。投与量は通常多くなく中央値は 60mg/day と報告されている。呼吸困難に使用しても生命の短縮は起こらないと報告されているが、終末期には投与量は増量されていく。

<日本における教科書等>

1) 荻野美恵子 神経難病（特に ALS）の症状コントロール 非悪性疾患の緩和ケア ターミナルケア vol. 14 suppl. Nov. p106-112, 2004

P110 従来の方法で呼吸困難の症状コントロールがつかないときにはクロロプロマジンやモルヒネを用いることもある。

2) 荻野美恵子 日本における ALS 終末期. 臨床神経 48 : 973-975,2008

P974 ALS 終末期にモルヒネを用いた症例は 40%であり、がんに比して投与量は少量で有効であり、88%で呼吸苦の改善を認めた。約 4 割はむしろ呼吸状態が改善し、副作用も便秘程度であった。意識がありながら楽になるため、

家族と十分コミュニケーションが可能になるなど QOL の改善に寄与している。

(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) Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al.: Practice parameter : the care of the patients with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 1999;52:1311-132

米国神経学会の ALS ケアに関するガイドラインであり、緩和ケアについてモルヒネを中心としたオピオイドおよびベンゾジアゼピンによる鎮静について推奨している。

2) Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al: EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis:guideline for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with good practice points. Eur J Neurol 2005 ; 12 : 921-38

欧州神経学会の ALS マネジメントのガイドラインであり、緩和ケアについてモルヒネを中心としたオピオイドおよびベンゾジアゼピンによる鎮静について推奨している。

3) Position statement: Certain aspects of the care and management of profoundly and irreversibly paralyzed patients with retained consciousness and cognition. Report of the Ethics and Humanities Subcommittee of the American Academy of Neurology. NEUROLOGY 1993;43:222-223

4) Palliative care in neurology. The American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee. NEUROLOGY 1996;46:870-872

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会 : ALS 治療ガイドライン 2002. 臨床神経学 2002 ; 42 : 678-719

日本神経学会の ALS 治療ガイドラインであり、緩和ケアについて保険適応外ながらモルヒネを中心としたオピオイドおよびベンゾジアゼピンによる鎮静について推奨している。

(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) 本邦では保険適用外のため、汎用されていないが、全神経内科専門医を対象としたアンケート調査では21%がALSにモルヒネを使用したことがあると回答し、47%が今後必要と思われるときには保険適用がなくとも処方すると回答している。

荻野美恵子 神経内科 74(2):170-175,2011

2) ALSを専門的に診療している医師では40%が使用経験があると回答している。

土井静樹、南尚哉、藤木直人他:医療 60:644-647,2006

(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) 現在の硫酸モルヒネの適用症ががんに限られていることが問題であるため、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ようにすべきである。特にALS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、意識を持って尊厳のある状態で最後を迎えるためには、早急に認可が必要である。

<要望用法・用量について>

1) これまでの海外の経験および当院の経験から1日10~120mg 1X~3Xとした。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、この範囲とした。さらに適宜増減と但し書きするのが適切と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 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、欧米の標準的治療であり、先進国においてこのような緩和ケアががんとAIDSしか認められていない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用いないで苦しみをとるとしたら酸素投与や鎮静をかけることになるが、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) プラセボを置いた無作為比較試験を施行することは倫理的に許されないと考える。塩酸モルヒネと硫酸モルヒネの比較、同一症例で硫酸モルヒネ使用前と使用後の比較などは施行可能と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al.: Practice parameter : the care of the patients with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 1999;52:1311-132
- 2) Motor neurone disease:a hospice perspective. Tony O'Brien, Moira Kelly, Cicely Saunders. BMJ 1992;304:471-3
- 3) Position statement: Certain aspects of the care and management of profoundly and irreversibly paralyzed patients with retained consciousness and cognition. Report of the Ethics and Humanities Subcommittee of the American Academy of Neurology. NEUROLOGY 1993;43:222-223
- 4) Palliative care in neurology. The American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee. NEUROLOGY 1996;46:870-872
- 5) Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al: EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guideline for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with good practice points. Eur J Neurol 2005 ; 12 : 921-38
- 6) The use of opioids and sedatives at the end of life. Lancet Oncol. 2003, 4:312-318
- 7) Examining the evidence about treatment in ALS/MND. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001, 2:3-7.
- 8) Cancer pain relief. Report of the WHO expert committee. Technical report series 804. Geneva: World Health Organization. 1990
- 9) Practice Parameter update:The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis : Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. NEUROLOGY 2009;73:1227-1233
- 10) Borasio GD and Voltz R. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 244 (suppl 4) S11-S17, 1997.
- 11) Neudert C, Oliver D, Wasner M and Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 248:612-616, 2001.

- 12) David Oliver. Ethical issues in palliative care - an overview. Palliative Medicine 1993;7(suppl 2):15-20
- 13) Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis from diagnosis to bereavement second edition. edited by David Oliver, Gian Domenico Borasio, Dewclan Walsh. OXFORD university press 1st edition 2000, 2nd edition 2006.
- 14) Palliative Neurology. Ian Maddocks, Bruce Brew, Heather Waddy and Ian Williams. OXFORD university press 2004.
- 15) PALLIATIVE CARE in NEUROLOGY. R Voltz, J L Bernat, G D Borasio, IMaddocks, D Oliver, R K Portenoy. Contemporary Neurology Series 69. OXFORD university press 2004.
- 16) PAIN AND PALLIATIVE CARE. CONTINUUM lifelong learning in Neurology vol. 11, 6, 2005. The American Board of Psychiatry and Neurology.
- 17) AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS
Hiroshi Mitsumoto, Serge prezedborski, Paul H Gordon. Taylor & Francis 2006
- 18) 荻野美恵子 神経難病（特に ALS）の症状コントロール 非悪性疾患の緩和ケア ターミナルケア vol. 14 suppl. Nov. p106-112, 2004
P110 従来の方法で呼吸困難の症状コントロールがつかないときにはクロルプロマジンやモルヒネを用いることもある。
- 19) 荻野美恵子 日本における ALS 終末期. 臨床神経 48 : 973-975,2008
- 20) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会 : ALS 治療ガイドライン 2002. 臨床神経学 2002 ; 42 : 678-719
- 21) 荻野美恵子 神経内科 74 (2) : 170-175,2011
- 22) 土井静樹、南尚哉、藤木直人他 : 医療 60 : 644-647、2006