

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名		
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	モルヒネ塩酸塩水和物
	販売名	モルヒネ塩酸塩水和物原末
要望内容	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 type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難緩和
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	塩酸モルヒネ1日12mgを4回(6時間毎)に分けて投与(年齢は腎機能や症状に応じて適宜増量減量)
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
	希少疾病用医薬品の該当性 (推定対	約_____人 <推定方法> 稀少疾患にはあたらない

象患者数、推定方法について記載する。)	
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等)
「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。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)  2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体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	<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〕 <input type="text"/> 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
------------------------------	---

当国の承認内容を記載する。)	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	
	豪州	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 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・ 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	
		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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(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) 一般に、慢性閉塞性肺疾患（COPD）では肺胞の破壊と閉塞性換気障害のために労作時の呼吸困難を生じるようになり、生活の質（QOL）が低下していく。急性増悪などでその進行が早まることもあるが、通常、本疾患は緩徐進行性である。終末期には、重度の閉塞性換気障害と肺胞破壊の進行によって、労作時のみならず安静時においても著しい呼吸困難が生じ、低酸素血症がみられるようになる。気管支拡張薬を投与したり、十分な酸素を投与したりする一般的な治療は効果が認められるものの、現実には、これらの治療では呼吸困難を緩和するには限界がある。閉塞性換気障害が重度であり、呼吸努力を緩和できないからである。

呼吸困難は脳の感覚の一種であり、中枢神経系に効果のある薬物によって緩和される可能性がある。ベンゾジアゼピンなどの抗不安薬などでも効果が得られる可能性があるが、現状ではエビデンスに乏しい。担癌患者の緩和治療においては、モルヒネなどのオピオイドは、副作用として知られる呼吸抑制がコントロールされた状況で、呼吸困難の緩和効果を示すことは既知の事実である。COPDにおいても、モルヒネなどの経口オピオイドに関する海外のメタ解析において、効果の有意性が確認されている（1）。臨床使用にあたっては、呼吸

中枢の抑制は非常に大きな問題であり、最も懸念される点であるが、COPDにおいても、モルヒネの投与量をコントロールすることで問題はほとんど発生しないことが報告されている（2）。

これらのことから、COPDの終末期において、これまでの治療方法では緩和が困難な終末期の呼吸困難に対して、経口モルヒネの投与が一定の効果を発揮することが期待できる。また、過剰投与は呼吸抑制を起こすと考えられることから、投与量を少量から行うなどの慎重な投与量調節が必要である。これまで、わが国では、肺癌の末期などに比較して、向精神薬や鎮静薬の使用などの点で、COPDでは十分な治療が行われてこなかった。COPD患者の終末期の治療の一選択肢として有意義と思われる。

1) Jennings A, et al. A systemic review of the use of opioids in the management of dyspnea. Thorax 2002; 57: 939-944.

2) Abernethy AP, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnea. BMJ 2003; 327: 523-528.

<要望用法・用量について>

1) 要望量の1日12mgは目安として示すことができると思われるが、モルヒネの効果は個人差が大きい。実用的にするためには、この量を超えて、使用することも許容する内容のことが必要と思われる。ただし、症例によっては呼吸抑制が起こる閾値が低いことも想定しておく必要があり、慎重に少量投与から行い、効き目と呼吸抑制の程度を見極めつつ、増量していくことを明記することが望ましい。

<臨床的位置づけについて>

1) 疾患の末期であり、気管支拡張薬などの既存の手段を講じても、なお、著しい呼吸困難が解決できない場合に使用される手段と考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) わが国の臨床では肺癌合併例などで既に多く経験されている。海外の使用にてエビデンスもあり、特に追加して行うべき試験はないと考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)