

審査報告書

平成 16 年 11 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①塩酸モルヒネ注射液「タケダ」10mg、50mg ②塩酸モルヒネ注射液「三共」 ③塩酸モルヒネ注射液「シオノギ」10mg、50mg ④アンペック [®] 注 ⑤塩酸モルヒネ注射液 10mg、50mg「タナベ」
[一 般 名]	塩酸モルヒネ
[申 請 者 名]	①武田薬品工業株式会社、②三共株式会社、③塩野義製薬株式会社、 ④大日本製薬株式会社、⑤田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 1 月 24 日
[剤型・含量]	1 アンプル 1mL あるいは 5mL 中に、塩酸モルヒネとして 10 あるいは 50mg を含有する。
[申請区分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特記事項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号：厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬局審査管理課長通知）に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 16 年 11 月 5 日

- [販 売 名] ①塩酸モルヒネ注射液「タケダ」10mg、50mg
 ②塩酸モルヒネ注射液「三共」
 ③塩酸モルヒネ注射液「シオノギ」10mg、50mg
 ④アンペック®注
 ⑤塩酸モルヒネ注射液 10mg、50mg「タナベ」
- [一 般 名] 塩酸モルヒネ
- [申 請 者 名] ①武田薬品工業株式会社、②三共株式会社、③塩野義製薬株式会社、
 ④大日本製薬株式会社、⑤田辺製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 1 月 24 日

[審査結果]

提出された資料、公表文献等から本剤の激しい疼痛時における鎮痛、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] [皮下及び静脈内投与の場合]

激しい疼痛時における鎮痛・鎮静

激しい咳嗽発作における鎮咳

激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制

麻酔前投薬、麻酔の補助

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[硬膜外及びくも膜下投与の場合]

激しい疼痛時における鎮痛

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

(下線部追加又は変更)

[用法・用量] [皮下及び静脈内投与の場合]

通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 5～10mg を皮下に注射する。また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 50～200mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔硬膜外投与の場合〕

通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 2～6mg を硬膜外腔に注入する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

硬膜外腔に持続注入する場合は、通常、成人には、塩酸モルヒネの 1 日量として 2～10mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔くも膜下投与の場合〕

通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 0.1～0.5mg をくも膜下腔に注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(下線部追加又は変更)

審査報告（１）

平成 16 年 10 月 15 日作成

1. 品目の概要

[販 売 名]	①塩酸モルヒネ注射液「タケダ」10mg、50mg ②塩酸モルヒネ注射液「三共」 ③塩酸モルヒネ注射液「シオノギ」10mg、50mg ④アンペック [®] 注 ⑤塩酸モルヒネ注射液 10mg、50mg「タナベ」
[一 般 名]	塩酸モルヒネ
[申 請 者 名]	①武田薬品工業株式会社、②三共株式会社、③塩野義製薬株式会社、 ④大日本製薬株式会社、⑤田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 1 月 24 日
[剤型・含量]	1 アンプル 1mL あるいは 5mL 中に、塩酸モルヒネとして 10 あるいは 50mg を含有する。
[申請時効能・効果]	激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 激しい咳嗽発作における鎮咳 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制 麻酔前投薬，麻酔の補助 激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[申請時用法・用量]	通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 5～10mg を皮下に注射する。 また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 50～200mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>硬膜外に注射する場合は、通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 2～6mg を生理食塩液又はブドウ糖注射液 5～10mL に希釈して投与する。</u> <u>硬膜外に持続注射する場合は、通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1 回 4～10mg を生理食塩液又はブドウ糖注射液に希釈して投与する。</u> <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追記)

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）（平成 16 年 3 月末日まで）、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分である塩酸モルヒネは 1979 年 Behar らにより硬膜外投与の報告がなされ、新たなモルヒネの鎮痛療法として世界各国で術後疼痛、癌性疼痛等にその使用が検討されるようになった。本邦においては塩酸モルヒネの硬膜外投与が適応外使用に頼っている現状があることから、日本癌治療学会及び日本麻酔科学会は、本剤の硬膜外投与の用法追加に関する要望書を、それぞれ平成 13 年 6 月及び同年 12 月に厚生労働省に対して提出した。

このような状況を踏まえ、申請者は、文献調査等を行った結果、本剤の「硬膜外投与」に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると認められると判断し、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬局審査管理課長通知）に基づき、臨床試験を実施することなく、今般、製造承認事項一部変更承認申請を行った。

また、審査の過程で、平成 15 年 4 月に「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」（（社）日本麻酔科学会）が厚生労働省医薬品等適正使用推進事業として作成され、その改訂第 2 版が平成 16 年 5 月に公表されていることから、機構は、現時点での効能・効果及び用法・用量の設定について再度検討するよう指示し、申請者は、検討の結果「くも膜下投与」に関する用法・用量についても追加で設定可能と判断し、くも膜下投与についても本申請に追加した。

ニ．毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請は投与経路の追加であるが、硬膜外投与は既承認の投与経路と比較し全身暴露量が低く、代謝・排泄経路は同様であることから、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験等の資料は省略可能であると判断され、局所刺激性の文献資料が参考資料として提出された。

イヌ（体重 10～24 kg）にモルヒネ 0.07 mg/kg（0.7-1.68 mg/body）を 2 mL の生理食塩水に溶解し硬膜外に単回投与したところ、病理組織学的検査において、硬膜外組織、硬膜、軟膜、神経根及び脊髄に特記すべき所見はなかった（参考資料ニ-1: King FG et al, *Can Anaesth Soc J*, 31: 268-271, 1984）。

ヤギ（体重 30～60 kg）にモルヒネ 20 mg を生理食塩水に溶解し 4 mL としたものを、硬膜外に留置したカテーテルより 1 日 1 回、8 日間投与したところ、病理組織学的検査において、脊髄、神経根及び髄膜は正常であったが、硬膜外組織には限局的な変化、すなわち、びまん性の炎症性反応が認められ、線維性膜の近位に慢性の炎症反応及び線維化が認められた。また、一部に滲出性の炎症性変化及び脂肪細胞壊死が認められた。対照群（生理食塩水のみ）においても硬膜外組織の変化は認められたが、その変化は、カテーテル挿入部位周囲に線維性膜が形成、線維性膜周囲に散在性の小肉芽巣、小さな巣状の炎症性反応及び一部に巣状の出血であった（参考資料ニ-2: Larsen JJ et al, *Acta Pharmacol Toxicol*, 58: 5-10, 1986）。

<審査の概略>

審査センターは、新投与経路医薬品の申請の際に必要な生殖発生毒性試験等を本申請において省略したことの妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、文献により、ヒトで静脈内にモルヒネを投与したときの血中未変化体の AUC は、65.3～103.4 ng・h/mL (10 mg 投与時に換算) であるのに対して (Osborne R et al, *Clin Pharmacol Ther*, 47: 12-19, 1990、Stuart-Harris R et al, *Br J Clin Pharmacol*, 49: 207-214, 2000、Crews KR et al, *Br J Clin Pharmacol*, 51: 309-316, 2001、Hoskin PJ et al, *Br J Clin Pharmacol*, 27: 499-505, 1989)、ヒトで硬膜外にモルヒネを投与したときの血中未変化体の AUC は、123.2 ng・h/mL (10 mg 投与時に換算: 参考資料へ-6へ-12、参考資料へ-14 のデータに基づき、モルヒネの薬物動態は線形であるとして、線形コンパートメントモデルにより申請者が算定した数値) と考えられるが、硬膜外投与時には、静脈内投与時の点滴 1 日量の 1/5～1/3 で、同程度の鎮痛効果を発揮すると考えられており (平賀一陽編著, *癌疼痛治療におけるモルヒネの使い方*, ミクス, 195-201, 1991)、硬膜外投与時のモルヒネの実際の全身暴露量は静脈内投与に比べ低いと推測されること、モルヒネの代謝・排泄は投与経路にかかわらず同様であると考えられることから、生殖発生毒性試験等の資料の省略が可能であると判断した旨を説明した。

審査センターは、ヤギ局所刺激性試験において、病理組織学的な変化が硬膜外組織に局限して発現したこと及び対照群よりもモルヒネ投与群でより強い局所刺激性が硬膜外組織に認められたことについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、硬膜外の主たる病理組織学的変化のうち、カテーテルを取り囲む線維性膜の形成とその線維性膜周辺に局限した散在性の小肉芽巣、限局性の出血は、対照群でも認められておりカテーテル留置によるものと考えられること、硬膜外組織におけるびまん性の炎症性反応、脂肪細胞壊死、線維化については、イヌの試験とは異なり高濃度のモルヒネを反復投与したことによるもので考えられることを説明した。また申請者は、モルヒネ投与で認められた刺激性は、投与局所に局限しており、対照群と比較しても若干強い程度であること、市販後の臨床使用経験及び申請資料で記載した臨床報告において、局所刺激性に関連すると考えられる局所の温熱感や体温上昇を示した症例は、体温上昇が見られた自発報告での 1 例のみであることなどから、本試験で認められた局所刺激性は、本薬の臨床使用の安全性において、本質的な問題とはならないと判断したことを回答した。

機構は、以上について了承できるものと判断した。

ホ. 薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

モルヒネを硬膜外投与した時の薬理試験成績に関しては、論文等を参考資料として提示することにより説明された。

(1) 鎮痛作用について

麻酔下のイヌに、塩酸モルヒネ 0.1 mg/kg を腰仙椎間の硬膜外に投与したとき、術後 0.5～18 時間時点で、塩酸モルヒネ投与群は対照群と比較してペインスコアが有意に低く、硬膜外投与時の持続性が示唆された (参考資料ホ-1: 森本啓子他, *獣医麻酔外科誌*, 29: 83-90, 1998)。

ラットに硫酸モルヒネを硬膜外投与し、足に 2 種類の副射熱による熱刺激 (強: 刺激電流 5.1A、弱: 4.6A、カットオフ時間 20 秒) を与えた時、弱刺激に対するモルヒネの鎮痛作用の ED₅₀ 値は 12 µg で、強刺激の場合 (ED₅₀ 値: 183 µg) より低用量で効果を示した。一方、ブピバカイン単独硬膜外投

与 (100、200 及び 400 μg) 時での鎮痛作用は弱く、硫酸モルヒネ (1、10 及び 30 μg) とブピバカイン (100 又は 200 μg) の併用投与による増強作用が示された (弱刺激: ED_{50} 値=0.6 μg 、強刺激: ED_{50} 値=8.4 μg) (参考資料ホ-2: Nishiyama T & Hamaoka K, *Anesth Analg*, 91: 652-656, 2000)。また、ラットに塩酸モルヒネを硬膜外投与し、Tail-flick (TF) 法あるいは Colorectal Distension (CD) 法により、侵害刺激に対する疼痛反応 (尾の逃避反応あるいは腹部伸展反応) を指標として鎮痛作用を検討したところ、 ED_{50} 値は TF 法で 1.14~1.50 μg 、CD 法で 1.31~2.05 μg であった。また、塩酸モルヒネ (0.1 及び 1 μg) にリドカイン (100 及び 200 μg) を硬膜外併用投与すると、モルヒネの鎮痛作用の増強及び持続時間の延長が認められた (参考資料ホ-3: Kaneko M et al, *Anesthesiology*, 80: 137-150, 1994)。以上から申請者は、モルヒネ単独で鎮痛効果が不十分な場合には他剤との併用で鎮痛作用が得られる可能性が示唆されたことを説明した。

ラットに塩酸モルヒネを硬膜外投与して、尾に熱刺激 ($55 \pm 1^\circ\text{C}$ の温湯) を加え、はらいのけ反射を指標として鎮痛作用 (カットオフ時間 30 秒) を検討したところ、 ED_{50} 値は 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、皮下投与時 (1810 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と比べ、約 1/55 の投与量で同様の効果が認められた。一方、体性反射抑制作用である耳介反射抑制に対する ED_{50} 値は、硬膜外投与で 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上であり、皮下投与時 (5430 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と比べ、約 6.5 倍以上低値であった (参考資料ホ-4: van den Hoogen RHW & Colpaert FC, *Anesthesiology*, 66: 186-194, 1987)。

イヌに硫酸モルヒネ 3 mg を硬膜外投与したとき、熱刺激 (65°C に熱した 2.5 cm 径のステンレス製板を前肢及び後肢の皮膚にあてた) に対する逃避反応 (カットオフ時間、最大 5 秒) は 12~72 時間持続して抑制され、その効果は筋肉内にモルヒネ 10~15 mg を投与した場合と同様であった。なお、筋肉内投与時にはイヌの横臥が認められたが、硬膜外投与時には認められなかった (参考資料ホ-5: Cohen AM et al, *J Surg Res*, 32: 32-37, 1982)。

ラットに術後塩酸モルヒネ 50 又は 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ を腰椎硬膜外に 7 日間持続投与し、TF 法及び CD 法で鎮痛作用を評価したところ、投与 1~4 日の間で鎮痛作用が認められたが、連続投与 7 日後には鎮痛作用の減弱が認められ、硬膜外投与によっても連続投与で耐性が発現した (参考資料ホ-6: Saito Y et al, *Anesth Analg*, 87: 1340-1345, 1998)。

以上から申請者は、モルヒネ硬膜外投与時の有効性が薬理学的に示されたと考えることを説明した。

(2) 一般薬理試験

術後 1 週間経過した無麻酔のラットに、塩酸モルヒネ (40 及び 160 μg) を硬膜外投与したとき、モルヒネの呼吸抑制作用の ID_{25} 値と鎮痛効果の ED_{50} 値との比は、硬膜外投与の場合で 133 倍 (4400/33 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、皮下投与の場合で 1.6 倍 (2900/1810 $\mu\text{g}/\text{kg}$) であり、硬膜外投与では皮下投与に比べ低用量で鎮痛作用を示し、呼吸抑制は少ないことが示唆された (参考資料ホ-7: van den Hoogen RHW et al, *Anesth Analg*, 67: 1071-1078, 1988)。

ケタミン麻酔下のニホンザル 1 例に塩酸モルヒネ 1 mg (0.125 mg/kg) を腰椎硬膜外投与したとき、投与後 45 分まで動脈血圧、中心静脈圧、心電図、中枢深部温、末梢深部温等に有意な変化は認められなかった (機構注: 末梢深部温については、ケタラールで下がっている状態で本薬が投与されている) (参考資料ホ-8: 久保田史郎他, *福岡医誌*, 71: 485-491, 1980)。

麻酔下のイヌに硫酸モルヒネ 0.1 mg/kg を腰仙椎硬膜外に投与したところ、120 分後まで心拍数、

動脈圧（収縮期、平均及び拡張期）、中心静脈圧、心係数、肺動脈楔入圧及び動脈血酸素分圧等に対して有意な変化は認められなかった（参考資料ホ-9: Keegan RD et al, *Am J Vet Res*, 56: 496-500, 1995）。

麻酔下のイヌに塩酸モルヒネ 0.12 mg/kg を胸椎硬膜外に投与したところ、心拍数減少、房室伝導速度及び左心室収縮期圧最大上昇速度の低下が認められたが、両側の迷走神経切断により消失したことから、迷走神経を介した影響であると考えられている。その他のパラメータに影響は認められなかった（参考資料ホ-10: Hotvedt R & Refsum H, *Acta Anaesthesiol Scand*, 30: 76-83, 1986）。

妊娠末期のヒツジに、モルヒネ 5 mg を硬膜外投与したところ、投与 120 分後にのみ母体の心拍数及び子宮動脈血流量は有意に減少した（10 %以下）が、子宮内圧、母体の平均動脈血圧、母体動脈血 pH、PaCO₂、PaO₂ 及び胎児動脈血 pH に変化は認められなかった（参考資料ホ-11: Craft Jr JB et al, *Am J Obstet Gynecol*, 142: 835-839, 1982）。

以上から申請者は、モルヒネ硬膜外投与時の呼吸器系及び循環器系への影響は少ないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

（１）血管新生の促進について

モルヒネによる血管新生の促進に関する報告（Gupta K et al, *Cancer Res*, 62: 4491-4498, 2002）も踏まえて、血管依存性癌へのモルヒネ投与について申請者の見解を求めた。また、経口あるいは静脈内投与した場合と硬膜外投与した場合のリスクの差異についても考察を求めた。

申請者は、当該報告は、非臨床的な検討で、モルヒネがオピオイド受容体を介して血管新生の促進作用を示し、血管新生依存性である腫瘍に対して増殖リスクを高めるとの知見であり、*in vivo* 試験の結果からヒトへの投与量に換算すると、50～100 mg/日相当であるが、臨床への外挿性を判断することは難しいと考えること、一方、モルヒネの高濃度（1.65、3.3、16.5 mM）で血管新生抑制、また低酸素状態でモルヒネが VEGF の発現を抑制するとの報告（Balasubramanian S et al, *J Mol Cell Cardiol*, 33: 2179-2187, 2001、Pasi A et al, *Gen Pharmacol*, 22: 1077-1079, 1991）もあり、現時点では、研究者により相反する試験成績が報告されていることから、モルヒネ使用による血管依存性癌の増殖への影響について、臨床的なコンセンサスは得られていないと考えていることを説明した。また申請者は、今回の申請用量範囲内では、他の投与経路によるものと比べ、末梢での暴露量は高くはなっていないと考えられることから、硬膜外投与で特に血管依存性の癌誘発の可能性が高くなるとは考えていないことを併せて説明した。

機構は、推測の域を出ないものもあるが、コンセンサスが得られていないとの回答については理解し、今後とも検討していく必要があると考える。

（２）併用される可能性のある薬剤との薬力学的相互作用について

臨床使用で本薬と併用される可能性のある薬剤との薬力学的相互作用について考察し、安全性上の注意点等について説明するよう求めた。

申請者は、モルヒネと併用される可能性のある薬剤として、鎮痛補助剤として抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬及び睡眠薬、また抗炎症薬である NSAIDs 並びにステロイド、鎮痛強化薬としてリドカイン等の局所麻酔薬、NMDA 受容体拮抗薬であるケタミン等が考えられることを説明した。その上で申

請者は、鎮痛補助剤のうち中枢神経抑制薬である抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬については、安全性上の注意点として相加的に中枢神経抑制作用が増強されることにより、呼吸抑制、低血圧及び鎮静又は昏睡が起こることがあり、使用上の注意「相互作用」の項で注意喚起していること、抗炎症薬はモルヒネとは薬理作用発現部位及び発現機序が異なるため、薬力学的相互作用は発生しないと考えられること、局所麻酔薬はモルヒネの作用機序とは異なること、ケタミンは NMDA 受容体拮抗薬であり、細胞内への Ca 流入を阻害することで中枢神経系の可塑性を改善させ、モルヒネとは異なる機序で鎮痛作用を発現すると考えられることなどを説明し、ケタミンの添付文書には併用注意の薬剤として麻薬性鎮痛剤が挙げられており、ケタミンの作用が増強されるため覚醒が遅延することがあるので、減量することとの記載があり、使用に際して注意する必要があると考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するものの、ケタミンとの相互作用について、本剤での添付文書で記載する必要がないか、さらに検討する必要があると考える。

(3) 呼吸器系及び循環器系に及ぼす影響について

一般薬理試験で認められた作用がヒトで出現する可能性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、呼吸抑制については既に添付文書で注意喚起していること、心機能抑制作用については、心臓に負荷をかけない麻酔イヌでは認められず、短時間のペーシングを行っている麻酔イヌでは認められており、モルヒネによる心機能抑制の可能性が示唆されていること、重篤な呼吸抑制がある患者及び慢性肺疾患に続発する心不全の患者については禁忌、心機能障害のある患者並びに呼吸機能障害のある患者については、皮下・静脈内投与と同様に慎重投与として、注意喚起していることを説明した。

機構は、以上について了承した。

その他、モルヒネの硫酸塩と塩酸塩で作用が異なる可能性についても申請者に考察を求めたところ、申請者は、塩酸塩の ED₅₀ 値は硫酸塩よりも低値であるとの報告（西森司雄 他、基礎と臨床 1987; 21: 6509-6534）があるが、質的及び用量的に薬理作用の差はないと考えることを説明した。

機構は了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、吸収、分布、代謝、排泄に関する新たな試験は実施されておらず、公表論文等が参考資料として提出された。

(1) 非臨床薬物動態

麻酔下のヒトに ³H - モルヒネを腰椎硬膜外に投与した時、血漿中の放射能濃度は 10 分後にはピークレベルまで上昇し、その後は速やかに減少したのに対し、大槽内髄液中の放射能濃度はゆっくり上昇し、3 時間後にピーク値に達したが、その後は 8 時間の半減期でゆっくり減少した（参考資料へ-1: Strube PJ et al. *Br J Anaesth* 56: 921-922, 1984）。また、麻酔下のイヌにモルヒネ 0.1 mg/kg を腰仙椎硬膜外に投与した時、モルヒネの血液中への移行は速やかで、血清中モルヒネ濃度は投与後 5 分までに検出された。一方、モルヒネの大槽内髄液中への移行は血清に比べて遅く、投与後 180 分にピークに達

し、大槽内髄液中濃度は長時間持続した（参考資料へ-2: Varverde A et al. *J Vet Pharmacol Therap* 15: 91-95, 1992）。

^3H -モルヒネ 0.21mg をウサギの腰椎硬膜外に投与した時の脊髓切片の放射能分布では、投与後 2 及び 6 時間に、投与部位に高い放射能が認められたが、髄液、肝臓及び腎臓内濃度は比較的低かった（参考資料へ-3: Wang BC et al. *Regional Anesthesia* 17: 334-339, 1992）。同量のモルヒネをイヌの硬膜外に投与した場合には、大槽内髄液中モルヒネ濃度は、小容量投与時よりも大容量投与時（参考資料へ-4: Friedrich G et al. *INSERM* 127: 355-360, 1984）、及び体重が重い場合よりも軽い場合（すなわち硬膜外容積が小さい場合）（参考資料へ-5: Friedrich G et al. *Br J Anaesth* 57: 936, 1985）に高かった。

妊娠ヒツジの硬膜外にモルヒネを投与した場合に胎児移行性が認められたが、その割合は低いと考えられている（参考資料ホ-11: Craft Jr JB et al, *Am J Obstet Gynecol*, 142: 835-839, 1982）。

イヌの硬膜外にモルヒネを 0.16 mg/h 及び 1.25 mg/h の一定速度で持続投与した時、血清中のモルヒネ未変化体、代謝物の濃度及びそれらの割合は、定常状態に達した後では一定であり大きく変動することはないと考えられている（参考資料へ-6: Chrubasik J 他, *麻酔*, 34: 904-909, 1985）。

^3H -モルヒネ 0.21 mg をウサギの硬膜外に投与したときの尿中放射能濃度は高く、他の投与経路の場合と同様に、主に尿中に排泄されると考えられている（参考資料へ-3: Wang BC et al, *Regional Anesthesia*, 17: 334-339, 1992）。

以上から申請者は、硬膜外腔に投与されたモルヒネは硬膜外から徐々に脊髓に移行して、少量で長時間にわたる鎮痛効果を発揮するものと考えられることを説明した。

（２）臨床薬物動態

各種手術患者（日本人又は外国人）にモルヒネ 2 mg、4 mg 又は 6 mg を硬膜外に単回投与した時、未変化体血中濃度及び髄液中濃度は、投与量増大に伴い高値を示し、血中濃度のピーク到達時間は投与後 15～30 分であり、投与量にかかわらず約 1.5～3.6 時間の半減期で消失した。また、髄液中濃度は投与後 1～3 時間でピークに達し、血中濃度に比べて 10～100 倍高かった（参考資料へ-7: Nordberg G et al, *Anesthesiology*, 58: 545-551, 1983、参考資料へ-8: 松林滋, *麻酔*, 35: 1347-1357, 1986、参考資料へ-9: 新村敦他, *麻酔*, 33: 2-5, 1984）。

開胸手術患者（外国人）にモルヒネ 2 mg を硬膜外投与した時の髄液中濃度は、腰椎投与に比べ胸椎投与で低く、胸椎投与時には投与容量が少ない場合（2 mL）に低値を、腰椎投与時には投与容量が多い場合（10 mL）に低値を示した。なお、血漿中未変化体濃度については、投与部位及び投与容量で有意な差は認められなかった（参考資料へ-10: Nordberg G et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 33: 499-504, 1987）。

がん患者（外国人）にモルヒネ 8～120 mg を反復硬膜外投与（期間不明）したところ、定常状態での血漿中及び髄液中に未変化体と抱合体が認められ、3-グルクロン酸抱合体と 6-グルクロン酸抱合体の髄液中濃度は血漿中濃度の 40～60 % であり（参考資料へ-12: Samuelsson H et al, *Pain*, 52: 179-185, 1993）、4 mg 単回投与時の髄液中抱合体の検出はわずかであった（参考資料へ-11: Kalman S et al, *Regional Anesthesia*, 22: 131-136, 1997）。

腹部あるいは尿路手術で小児（外国人）にモルヒネ 50 $\mu\text{g/kg}$ を硬膜外投与した時、薬物動態パラメータは成人と類似していたが、血漿中濃度の半減期は約 73 分（平均値）と成人より短かく、小児

クリアランスが大きいと考えられている（参考資料へ-13: Attia J et al, *Anesthesiology*, 65: 590-594, 1986）。

帝王切開による娩出後及び24時間後（外国人）に、モルヒネ5 mgを硬膜外に投与した時、乳汁中にモルヒネ未変化体又は抱合体がわずかに検出された例があった（参考資料へ-14: Zakowski MI et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 37: 584-589, 1993）。

以上のことから申請者は、モルヒネの硬膜外投与は高い髄腔内濃度を長期間維持することができ、末梢（血中）への移行が少ない投与方法であると考えられることを説明した。

<審査の概略>

審査センターは、今回硬膜外投与時の用法・用量（硬膜外：成人に1回2~6 mg、硬膜外持続注射：成人に1回4~10mg）で予想される髄液中濃度及び血漿中（血清中）濃度に基づく薬物動態パラメータと予想される未変化体および代謝物の髄液中および血漿中（血清中）濃度推移について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、提出した公表資料（参考資料へ-6〜-12、参考資料へ-14）中から、血漿中のモルヒネ濃度及びモルヒネ抱合体濃度、髄液中モルヒネ濃度に関するデータを収集し、モルヒネの薬物動態は2~6 mgの範囲で線形であると仮定し、各投与量ごとの症例数に関する重みつき平均をとり、5 mg換算値を算出したこと、このデータを基に線形コンパートメントモデルにより薬物動態パラメータを算出したこと、その結果、モルヒネ5 mgを硬膜外に投与した時、血中未変化体の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は61.6 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は9.37 h、グルクロン酸抱合体の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は179.3 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は3.03 h、髄液中未変化体の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は6772 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は4.22 h等と算定され、モデル曲線と実測値との相関性についてもよく一致していたことを説明した。

機構は、くも膜下投与時の薬物動態についても調査し、用法・用量の妥当性、くも膜下投与時にリスクが増加しないかといった点について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、硬膜外に投与されたモルヒネの一部は、硬膜を透過してくも膜下腔に達するため、くも膜下に投与されたモルヒネは、硬膜外投与され、硬膜を透過したモルヒネと同様の分布挙動をとるものと考えられること（Michael JC & Laurence EM, *Anesthesiology*, 61: 276-310, 1984）、実際ヤギに、1 mgのモルヒネをくも膜下投与した時の髄液中モルヒネ濃度（AUC）は、8 mgモルヒネを硬膜外投与した時と同様であり、消失挙動についても大きな差はないことが報告されていること（Andersen HB et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 30: 393-399, 1986）、ヒトにおいても、くも膜下投与時には硬膜外投与時の約1/50程度の用量で同程度の髄液中モルヒネ濃度が得られ、血中モルヒネ濃度から、くも膜下投与と硬膜外投与あるいは筋肉内投与で、全体の暴露量に大きな違いはないものの、 C_{max} については、くも膜下投与時に有意に低いという結果などが報告されていること（Nordberg G et al, *Anesthesiology*, 58: 545-551, 1983 & 60: 448-454, 1984、Chauvin M et al, *Br J Anaesth*, 54: 843-847, 1982）を説明した。なお申請者は、これら文献での結果はばらつきもあり、少数例での検討であることから、くも膜下投与と硬膜外投与の用量換算比の妥当性を十分に論じることは出来ず、今回申請している用量換算比については、本邦でのガイドライン（参考資料ト-61等）に基づき設定したことを併せて説明した。また申請者は、くも膜下投与時に比較的多く認められた副作用は、悪心、嘔吐、そう痒（感）、呼吸抑制等其他の投与経路でモルヒネを投与した場合に認められる一般的なものであり、大きな違いはないと考え

られたこと、そう痒（感）については、硬膜外投与時よりも、発現率がやや高いという結果になっているが、ほとんどは軽度であり、麻薬拮抗薬の投与等によりコントロール可能なもので、くも膜下投与時にリスクが増大するといったことはないと考えられることを説明した。

審査センターは、モルヒネの用量が同じであっても、硬膜外投与した薬液量（2～10 mL）の違いにより、髄液中の薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} 等）に差が認められており（参考資料へ-10）、用法・用量で設定されている投与液量（5～10 mL）の範囲でも、薬物動態パラメータに差が生じると考えられることから、その程度について考察し、臨床上問題がないと言えるかについて申請者の見解を求めた。

申請者は、提出した資料（参考資料へ-10）では、「全4群間で有意差がある組み合わせが認められたが、その差は投与容量に関係するものではなく、投与部位の違いによる差である」と結論していること、極端に高値又は低値を示した症例が存在したため、平均値では差が認められたと考えられること、硬膜外に薬物を投与した後の硬膜の透過は単純拡散によると推察され、髄液中への移行が濃度勾配と接触面積に依存するため（佐藤二郎他、*麻酔*, 35: 917-923, 1986）、投与濃度と投与容量の両方が関係すると考えられることなどから、投与容量による影響があったとは必ずしもいえないと考えている旨を説明した。また申請者は、文献上での投与容量の差は5倍であるが、今回の申請における投与容量は5～10 mLで最大でもその差は2倍であることから、影響はより小さいと考えられること、モルヒネ硬膜外投与後のメペリジンの初回追加投与までの時間及びメペリジンの総追加投与量を指標とした鎮痛効果及び副作用の発現頻度については、投与容量及び投与部位の異なる4群間で差はなかったと該当資料中で述べられていることを説明し、投与容量の違いは臨床上問題とはならないと判断したことを説明した。

審査センターは、本剤には硬膜外持続投与時の投与速度が設定されていないが、各試験の投与速度を整理して提示し、投与速度の違いが有効性及び安全性に与える影響を考察し、適切な投与速度の設定について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、提出した資料（参考資料ト-19～ト-26、参考資料ト-29）での投与速度は、術後疼痛の場合で0.83～6.5 $\mu\text{g/kg/h}$ 、癌疼痛の場合で1.67～11.67 $\mu\text{g/kg/h}$ の範囲であったこと、一部の資料（参考資料ト-19、参考資料ト-23）では、一定の投与速度を超えると効果は不変で副作用が強く出るおそれがある旨、あるいは必要量のモルヒネが投与されていれば投与速度の違いはほとんど効果に影響しない旨が考察されていることを説明し、一般的にモルヒネの鎮痛効果は投与速度よりむしろモルヒネの投与量（必要量）に影響されると考えられ、投与速度が遅い場合には、副作用は軽減されるものと考えられることを説明した。その上で申請者は、モルヒネの適正使用の観点から、投与速度についての何らかの情報を設定すべきとも考えられるが、患者背景（手術箇所、年齢、性別、体重等）により適切な投与量・投与速度が異なるため、投与速度の設定を行うことは難しいと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、以下のような公表論文、ガイドライン等が参考資料として提出された。

<提出された資料の概略>

ー硬膜外腔への単回又は反復投与による術後疼痛及び癌性疼痛ー

(1) 成書、ガイドライン等での記載 (参考資料ト-57~64)

塩酸モルヒネの硬膜外投与は、術後痛やがん疼痛に対して用いられること、用法・用量については、単回投与時で2~5 mg、持続投与時で1日2~4 mgを用いること、呼吸抑制、カテーテルに伴う感染等に注意が必要であることなどが記載されており、海外における投与量と大きな差異はないと考えられている。

[提出された資料]

参考資料ト-57: 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会, *Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン*, 真興交易, p54-67, 2000

参考資料ト-58: 武田文和編, *がん患者の痛みに対するモルヒネの適応と実際*, 真興交易, p101-114, 1995

参考資料ト-59: 西山美鈴, *麻酔科レジデントマニュアル第2版*, ライフリサーチプレス, p33-57, 2000

参考資料ト-60: 稲田豊他編, *最新麻酔科学下 改定第2版*, 克誠堂出版, p1686-1693, 1995

参考資料ト-61: (社)日本麻酔科学会, *医薬品等適正使用推進事業-麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第2版*, p57-59, 2004

参考資料ト-62: 大村昭人監修, 北原雅樹訳, *癌性疼痛治療のガイドライン-アメリカ合衆国での公式ガイドライン-*, 克誠堂出版, p52-53, 1998

参考資料ト-63: American Pain Society, *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain (5th Edition)*, p24-27, 2003

参考資料ト-64: *Martindale the Complete Drug Reference 32rd Edition*, p56-60, Pharmaceutical Press, 2002

(2) 臨床使用経験

1) 単回投与試験

国内外における使用経験として提示された38の文献のうち、16の文献は術後患者への硬膜外単回投与についてであり、その用量は0.5 mgから10 mgであった。

婦人科開腹術患者(日本人)に塩酸モルヒネを術前に0、2、4、5又は6 mgを硬膜外単回投与した非盲検試験で、術後の非疼痛例の割合は、モルヒネ投与群で有意に低く、6 mg群での効果は他の用量群よりも高かった(後付解析)(参考資料ト-1)。

婦人科開腹術患者(日本人)に塩酸モルヒネ0、0.5、1、2又は4 mgを術後腰椎硬膜外に単回投与した二重盲検比較試験で、投与8時間後には、1 mg以上の群で対照群(0 mg群)に比して有意な疼痛スコアの低下が認められたが、1 mg以上の群間で差はなく、24時間後には鎮痛効果は消失した。なお、0.5 mgについては投与後いずれの時点でも対照群と有意な差は認められなかった(参考資料ト-2)。

外科等の手術患者(日本人)に術後、塩酸モルヒネ5又は10 mgを硬膜外投与した非盲検試験で、有効率は5 mg群(53.4%)よりも10 mg群(85.1%)で高く、副作用は10 mg群で多く認められ、主な事象は悪心・嘔吐、発熱・発汗及び頭痛であったがいずれも軽度であった(参考資料ト-3)。

その他、子宮全摘術及び帝王切開患者に術後、塩酸モルヒネ 5 又は 10 mg を硬膜外に投与した時、鎮痛効果は 12 時間以上認められたとの報告（参考資料ト-4）、開胸手術患者に術中、塩酸モルヒネ 2 又は 4 mg（参考資料ト-5）、外科手術患者に術前、塩酸モルヒネ 3 又は 5 mg（参考資料ト-6）、産婦人科開腹手術患者に術後、塩酸モルヒネ 0.5、1 又は 2 mg（参考資料ト-7）、腰部脊椎手術患者に術前、塩酸モルヒネ 2 又は 5 mg（参考資料ト-8）、外来肛門手術患者に術前、塩酸モルヒネ 1 又は 2 mg（参考資料ト-9）を硬膜外投与した時有効であったとの報告、産婦人科開腹手術患者に術後、塩酸モルヒネを 0.5、1、2 又は 4 mg を硬膜外投与した時、0.5 mg では鎮痛効果が得られなかったが、2 mg 以上で有効であったとの報告（参考資料ト-10）が提出された。なお、この試験で 4 mg 投与で呼吸抑制が認められたが、ナロキソンの投与で回復したことが報告されている（いずれも日本人）。

子宮全摘患者（日本人）に塩酸モルヒネ 2 mg を Th₁₁₋₁₂ 又は L₂₋₃ 又は尾椎に投与した無作為化非盲検試験で、投与 8～10 時間後のペインスコアは、胸椎投与群でより鎮痛効果が認められたものの、それ以外で有意差はないとの結果から、皮膚切開創の神経支配領域とモルヒネ投与部位を厳密に一致させる必要はないと考えられている（参考資料ト-11）。

その他、塩酸モルヒネ 3 mg について Th₁₀₋₁₁ 投与群が L₄₋₅ 投与群に比べ、鎮痛効果の発現の速さ、鎮痛効果の持続時間、鎮痛の程度において優れるとの報告（参考資料ト-12）、塩酸モルヒネ 1.5 mg について術後 5～9 時間は Th₁₂-L₁ 投与群（疼痛分節注入群）が Th₂₋₃ 投与群に比べ、疼痛強度、鎮痛持続時間とも有意に優れるが、術後 18～24 時間では鎮痛持続症例は同程度であったとの報告（参考資料ト-13）、塩酸モルヒネ 2 mg において C₆₋₇ 投与群は Th₄₋₇ 投与群に比べ効果が発現するまでの時間が有意に短く、著効例が多く認められ、持続時間に有意差はなかったとの報告（参考資料ト-14）などが提出され、上位での注入の方が効果があったとする報告では、モルヒネが髄液中に分布、上行し、上位中枢作用を発現したためと考察されている。

以上から申請者は、硬膜外投与で使用されている用量としては、2～4 mg が最も多く、手術侵襲等を考慮して、2～6 mg が硬膜外単回投与としては適切な用量であり、この用量で副作用が高く認められるという傾向もなかったことを説明した。

[提出された資料]

参考資料ト-1: 笠間晃彦, 麻酔, 46: 1071-1077, 1997

参考資料ト-2: 中村匡信他, 臨床麻酔, 12: 29-35, 1988

参考資料ト-3: 畑田淳一他, 防衛衛生, 28: 333-338, 1981

参考資料ト-4: 松下真理他, 産科と婦人科, 49: 1711-1714, 1982

参考資料ト-5: 白瀬真理他, 麻酔, 31: 872-876, 1982

参考資料ト-6: 鈴木正典他, 麻酔, 34: 676-681, 1985

参考資料ト-7: 武田昭平他, 昭医会誌, 45: 471-476, 1985

参考資料ト-8: 高田基志他, 臨床麻酔, 24: 654-658, 2000

参考資料ト-9: 荒木常男, 外科治療, 84: 357-361, 2001

参考資料ト-10: 猪野順一他, 埼玉県医学会誌, 21: 296-302, 1986

参考資料ト-11: 松田史彦他, 麻酔, 39: 1503-1508, 1990

参考資料ト-12: 久場良也他, 麻酔, 33: 115-119, 1984

参考資料ト-13: 曾我武久他, *臨床麻酔*, 8: 309-313, 1984

参考資料ト-14: 高橋健二他, *麻酔と蘇生*, 24: 315-319, 1988

2) 溶媒についての検討試験

モルヒネ 2.5 mg を 0.9 %食塩水、5 %ブドウ糖液、10 %ブドウ糖液のいずれか 10 ml に混合して投与し、効果持続時間を測定したところ、0.9 %食塩水群 10.1 ± 3.8 時間、5 %ブドウ糖液群 9.0 ± 4.6 時間、10 %ブドウ糖液 17.4 ± 4.9 時間であり、前 2 者と後者の間で有意差が認められた(参考資料ト-15)。また、術後疼痛に対して、麻酔導入前の塩酸モルヒネ 2 mg 硬膜外投与の溶解液に生理食塩液あるいはデキストラン 40 グルコース溶液を使用し比較したが、術後鎮痛時間、鎮痛薬使用回数に有意差はなかった(参考資料ト-16)。

[提出された資料]

参考資料ト-15: 橋本恵二他, *臨床麻酔*, 7: 749-752, 1983

参考資料ト-16: 矢尾光憲他, *麻酔*, 32: 1241-1244, 1983

3) 反復投与試験(海外)

硬膜外にカテーテルを留置し、モルヒネ 2 又は 4 mg/日から投与を開始しその後増量する反復投与試験(外国人; n=48)で、体性痛の疼痛改善率は 76 ± 15 %で、内臓痛、放散痛に比べ高く、疼痛改善率が低い疼痛の場合に投与量は多くなる傾向が認められた(体性痛 15 ± 7 mg/日、内臓痛 36 ± 40 mg/日、放散痛: 46 ± 43 mg/日)。血漿中又は髄液中濃度と疼痛改善率において、疼痛の病態に個人差が大きいことから明らかな関連性は認められなかった(参考資料ト-17)。

がん患者(外国人; n=146)で、10 日以内に中止した 25 例を除いた場合、経口投与時のモルヒネ投与量は 164 ± 142 mg/日であったが、モルヒネ硬膜外投与へ切替えた際の投与量は 18 ± 13 mg/日、投与終了時の投与量は 69 ± 83 mg/日であり、平均投与日数は 92 ± 196 日であった。中止例を含めた全例での有効率は 70 % (102/146)であった(参考資料ト-18)。

[提出された資料]

参考資料ト-17: Samuelsson H & Hedner T, *Pain*, 46: 3-8, 1991

参考資料ト-18: Samuelsson H et al, *J Pain Symptom Manage*, 10: 105-112, 1995

4) 持続投与試験

子宮全摘術後患者(日本人)に、塩酸モルヒネと 1 %メピバカイン混液 2 mL/h で手術終了前から投与を開始した後、塩酸モルヒネ $3 \mu\text{g/kg/h}$ 、 $4 \mu\text{g/kg/h}$ 又は $5 \mu\text{g/kg/h}$ で持続投与した時、いずれの群でも痛みのスコアは低下する傾向が認められたが、群間で有意差は認められなかった。副作用として悪心、そう痒感が時間経過とともに高用量群で増加する傾向が認められたが、眠気や呼吸抑制は認められなかったことから、硬膜外持続投与量として $3 \mu\text{g/kg/h}$ (この量は体重 60 kg、24 時間持続投与とすると 4.3 mg/日)が鎮痛効果を損なわず、副作用を軽減できる投与量であると考察されている(参考資料ト-19)。

胃、結腸又は直腸がん切除手術患者（日本人）に、塩酸モルヒネ 2 mg を手術終了前に硬膜外投与し、その後引き続き 0.08 mg/kg/日 で持続投与したとき、疼痛スコアは 8.0 ± 6.5 と非麻薬性鎮痛剤投与時の疼痛スコア (17.0 ± 5.3) よりも有意に低く、硬膜外投与時に良好な鎮痛作用が認められた。モルヒネ投与量の平均は 4.1 ± 0.8 mg/日 であった。副作用については、そう痒が硬膜外投与群のみで認められ、呼吸抑制についても硬膜外投与群で多く、腰椎投与時 (2.0 %: 1/51 例) よりも胸椎投与時 (15.4 %: 6/39 例) により多く認められた (参考資料ト-20)。

癌性疼痛患者 (日本人) に PCA (patient-controlled analgesia) ポンプにて塩酸モルヒネを 0.1~0.7 mg/h の速度で硬膜外に持続投与した時、著効例が 60.0 % (15/25)、有効例が 36.0 % (9/25) であった (参考資料ト-21)。

その他、婦人科下腹部開腹術患者に 2.4 mg/1.2 mL/日 (参考資料ト-22)、開胸又は上腹部開腹手術患者に 0.1~0.2 mg/h ($2.9 \sim 5.3$ mg/日) (参考資料ト-23)、脊椎手術患者に 0.16~0.36 mg/h ($3.84 \sim 8.64$ mg/日) (参考資料ト-24)、胃切除患者に 2 mg/日 (参考資料ト-25)、消化器手術患者に 0.05~0.2 mg/h ($1.2 \sim 4.8$ mg/日) (参考資料ト-26) でモルヒネを硬膜外に持続投与した時に有効との結果が報告されている (いずれも日本人)。なお、参考資料ト-23 では 0.2 mg/h 群で投与終了後 20 時間後に呼吸抑制が 1 例で認められたが、ナロキソンの投与で回復したと記載されている。

以上から申請者は、硬膜外持続投与について、投与時間が不明なものも多かったが、体重 60 kg、24 時間投与とすると、2.4~4 mg の投与が最も多く、10 mg 以上を投与していた症例は全体の 5 % 以下であり、重篤な症例等も報告されていないことから、2~10 mg が硬膜外持続投与としては適切であると考えたことを説明した。

[提出された資料]

参考資料ト-19: 長谷川隆一他, *臨床麻酔*, 21: 183-187, 1997

参考資料ト-20: 福地貴彦他, *日消外会誌*, 29: 960-964, 1996

参考資料ト-21: 下山直人他, *Pain Clinic*, 11: 186-190, 1990

参考資料ト-22: 野田淳子他, *麻酔と蘇生*, 24: 21-24, 1988

参考資料ト-23: 斉藤洋司他, *麻酔*, 37: 47-52, 1988

参考資料ト-24: 近藤潤夫他, *麻酔*, 46: 1078-1084, 1997

参考資料ト-25: 藤原桂子他, *ペインクリニック*, 13: 809-812, 1992

参考資料ト-26: 荒木啓介他, *外科*, 54: 753-756, 1992

5) 小児への投与

小児手術患者の術前 (日本人) に、塩酸モルヒネ 0.1~0.5 mg (平均 0.015 mg/kg) を硬膜外に単回投与試験した非盲検試験で、有効率は 73.9 % (17/23) で、平均 17 時間程度効果が持続した。術後平均 4 時間傾眠傾向が過半数で認められたが、呼吸抑制、循環器・腸管への影響は認められなかった (参考資料ト-27)。

小児泌尿器小手術患者 (日本人) に、塩酸モルヒネ 0、0.25、0.5 又は 1 mg を仙骨硬膜外腔にブピバカインを併用しながら単回投与した時、有効性が認められ副作用として主な事象は、そう痒感、嘔吐等であった。モルヒネ投与群では疼痛の訴えがなかったが、非投与群では 100.0 % (5/5) が痛みを訴

えた。呼吸数は投与群で低下した。自尿を認めた時間の延長、嘔吐、そう痒感などが認められた（参考資料ト-28）。

[提出された資料]

参考資料ト-27: 金子隆幸他, *麻酔*, 30: 814-818, 1981

参考資料ト-28: 加藤利政他, *臨床麻酔*, 9: 1319-1323, 1985

6) 高齢者への投与

開腹手術患者（日本人）に、塩酸モルヒネ 2 又は 3 mg を硬膜外に投与した時、両群とも痛みのスコアは改善した。副作用は、そう痒感、悪心、嘔吐等であったが、群間で差はなく、70 歳以上か否かでの集計でも特に問題となる違いは認められないと考えられている（参考資料ト-29）。

[提出された資料]

参考資料ト-29: 宮内善豊他, *社会保険医学雑誌*, 40: 64-68, 2000

7) 生理機能への影響（日本人）

① 呼吸機能への影響

肝切除患者に塩酸モルヒネ 2 mg を硬膜外投与した時、呼吸数は投与初期から徐々に減少し、 PaCO_2 は 12 時間後で増加した（参考資料ト-30）。

その他、呼吸抑制、 PaCO_2 との関連について検討した資料（参考資料ト-31～ト-36）が提出された。その中で、有意ではないものの PaCO_2 の増加について用量依存を示唆する報告（参考資料ト-33）、硬膜外投与で 0.1 mg/kg では呼吸抑制が認められたが、0.05 mg/kg では認められなかったとの報告（参考資料ト-34）、塩酸モルヒネ 3 mg とフェンタニル 15 μg では、投与後の PaCO_2 について経時的変化は認められなかったとの報告（参考資料ト-35）があった。

② 腸管機能への影響

塩酸モルヒネ（2～5 mg）を硬膜外に投与した手術患者において、塩酸モルヒネ投与で排ガスまでの時間に有意な影響は認められなかったとの報告があった（参考資料ト-31、参考資料ト-35、参考資料ト-36）。

③ 内分泌機能への影響

塩酸モルヒネ（2 又は 3 mg）を硬膜外に投与した手術患者において、塩酸モルヒネ投与で、血中プロラクチン低下、血中抗利尿ホルモン上昇、手術による ACTH 増加抑制、血中コルチゾール抑制が認められたとの報告があった（参考資料ト-35、ト-36）。また、血中エピネフリン及びドパミン濃度の上昇は、鎮痛薬（ペンタゾシン又はブプレノルフィン）全身投与群で認められたが、モルヒネ硬膜外投与群（3 mg 単回投与その後 2～4 mg/日で持続投与）では認められず、また、血中ノルエピネフリン濃度は、モルヒネ硬膜外投与群で上昇したが、その程度は、鎮痛薬全身投与群よりも低かった（参考資料ト-37）。

④ 循環機能への影響

術後患者に塩酸モルヒネ約 2 mg を硬膜外投与した時、モルヒネ非投与群に比して、術後 16 時間以上にならなかつて収縮期血圧が低く、7%の症例でドパミンを投与したとの報告（参考資料ト-38）があった。その他、モルヒネ投与と血圧低下を示唆する報告（参考資料ト-30、ト-31）が示された。

[提出された資料]

参考資料ト-30: 田中幸雄他, *ICU と CCU*, 9: 333-337, 1985

参考資料ト-31: 瀧健治他, *日本臨床麻酔学会誌*, 5: 343-349, 1985

参考資料ト-32: 佐倉伸一他, *日本臨床麻酔学会誌*, 9: 294-302, 1989

参考資料ト-33: 森隆生他, *産科と婦人科*, 51: 1721-1726, 1984

参考資料ト-34: 岡龍弘, *麻酔*, 33: 1377-1381, 1984

参考資料ト-35: 森隆生他, *産婦人科の実際*, 36: 513-521, 1987

参考資料ト-36: 矢尾光憲他, *麻酔*, 30: 1168-1174, 1981

参考資料ト-37: 村川徳昭他, *麻酔*, 39: 728-733, 1990

参考資料ト-38: 津野恭司他, *臨床麻酔*, 14: 949-954, 1990

8) 安全性

申請のために選択した国内外文献 41 報のうち、副作用の頻度について記載のなかつた 10 報を除外した 31 報（国内文献 30 報、海外文献 1 報）の塩酸モルヒネ硬膜外投与患者 2311 症例について集計された。副作用は 42.4 % (979 件/2311 例: 文献により例数又は件数で集計しているため、全て件数として算定) で認められたが重篤として記載されている事象はなかつた。発現率が 1%以上の副作用は、悪心・嘔吐 15.4 % (339/2207)、そう痒(感) 8.2 % (154/1868)、尿閉・排尿困難 7.4 % (148/1991)、陶酔感 4.4 % (77/1733)、傾眠 2.8 % (49/1748)、頭痛 1.2 % (22/1774)、呼吸抑制 1.1 % (24/2267)、発熱・発汗 1.0 % (17/1733) であった（観察されている事象が試験間で異なるため、分母が異なっている）。悪心・嘔吐については、モルヒネが延髄の CTZ (chemoreceptor trigger zone) を刺激するためと考えられ、脊髄上部に投与した場合に発現頻度が高いと考えられている（参考資料ト-12、ト-13）。尿閉・排尿困難については、男性で高いとの報告（参考資料ト-6）もある。尿閉、排尿困難の発現率は今回の集計で高くはなかつたが、一般的に開腹術後には膀胱カテーテルが留置されているためと考えられている。また、呼吸抑制が 24 例報告されているが、ほとんどの症例は軽度で、1 例でナロキソンの投与を必要とした呼吸抑制の発現が報告されている（参考資料ト-23）。また、副作用の集計対象から除外された文献（参考資料ト-10）においても、1 例でナロキソン投与を必要とした呼吸抑制が報告されている。塩酸モルヒネによる呼吸抑制は高齢者で多く認められたとの報告（参考資料ト-6）、脊髄上部（胸椎）への投与で発現する傾向があるとの報告（参考資料ト-20）が示され、米国添付文書では、胸椎へ投与した際の呼吸抑制発現に関して注意が喚起されている。

またモルヒネを経口投与から硬膜外投与に切替えた場合に、禁断症状が発現する可能性は低いとの報告（参考資料ト-54）、モルヒネを硬膜外投与した場合には、術後の無気肺などの肺合併症のリスクを低下させる可能性があるとの報告（参考資料ト-55、ト-56）も示された。

硬膜外投与時の重篤な事象としては、上記以外の公表文献において、呼吸数低下及び SPO₂ 減少 1 例（24 歳女性：益田律子他，ペインクリニック，19：1079，1998）、ギランバレー症候群及びくも膜炎 1 例（58 歳男性：Rosenberg SK et al, *Reg Anesth*, 21：486-489、1996）、意識障害、流涎、血圧上昇、頻脈、流涙、振戦、体温上昇、呼吸促進、全身痙攣、散瞳、眠気、そう痒感、眼球上転、夜間多弁及び不眠 1 例（9 歳女性：青野寛他，ペインクリニック，17：69-72，1996）、両側眼球右上方偏移、嚥下障害、舌根沈下、瞳孔散大及び構音障害 1 例（22 歳男性：磯部尚志他，第 41 回日本麻酔科学会関西地方大会抄録，1995）の計 4 例が報告されており、モルヒネとの因果関係は否定されていないが、いずれの症例も回復している。

以上から申請者は、今回の集計で認められた副作用は、既に承認されている塩酸モルヒネの皮下あるいは静脈内投与において認められ、既存の添付文書、使用上の注意で記載されている副作用とほぼ同様であり、硬膜外投与に起因する新たな副作用の発現、あるいは特定の副作用における著しい発現率の増加は認められないと考えていることを説明した。

〔提出された資料〕

参考資料ト-54：平賀一陽，厚生省がん研究助成金研究，25-38，1992

参考資料ト-55：横川陽子他，日本臨床麻酔学会誌，3：197-199，1983

参考資料ト-56：平賀一陽，日整会誌，66：1276-1285，1992

（3）諸外国における承認状況

米国及びフランスでは硫酸モルヒネの注射液が、ドイツ及びフランスでは塩酸モルヒネの注射液について、硬膜外投与が既に承認されている。

米国での用法・用量は、成人で腰椎レベルへ初回量 5 mg、効果不十分な場合に、注意しながら 1～2 mg 増量、24 時間以内に 10 mg を超えて投与しない等と記載されている。胸椎レベルへの投与については 1～2 mg の投与で呼吸抑制の発現が著しく増加すること、持続注入の場合には 24 時間当たり 2～4 mg で、効果不十分な場合に、1～2 mg を追加投与する等も記載されている。

ドイツでの用法・用量は、1～4 mg で、必要な場合には 1 日 2 回等と記載されている。

フランスでの用法・用量は、成人で 12～24 時間毎に 2～6 mg、小児では 0.03～0.05 mg/kg で、12～24 時間の臨床観察後、必要に応じ再投与、硬膜外投与の場合には、経口投与の 1/10～1/20 の用量を目安とすることなどが記載されている。

ーくも膜下腔への投与ー

申請時には、くも膜下に投与する用法・用量については、含まれていなかったが、申請後の平成 15 年 4 月に「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」（（社）日本麻酔科学会）が厚生労働省医薬品等適正使用推進施行事業として作成され、その改訂第 2 版が平成 16 年 5 月に公表されていることから、機構は、現時点での効能・効果及び用法・用量の設定について再度検討するよう申請者に指示し、申請者は、くも膜下投与に関する資料についても収集し、使用実績等が確認され、日本麻酔科学会からの要望書においても「くも膜下投与」について記載されていること（参考資料イ-2）から、

硬膜外投与と同一の効能・効果で、くも膜下投与に関する用法・用量についても追加で以下のように設定する旨を回答した。

[くも膜下投与]

通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1回 0.1～0.5 mg をくも膜下腔に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

申請者から追加で提出された資料の概略等は以下のようなものである。

(1) 成書、ガイドライン等での記載（参考資料ト-57、参考資料ト-60～ト-63、参考資料ト-65）

くも膜下投与は、術後痛やがん疼痛治療に用いられること、用法・用量については、経口投与の 1/300、硬膜外投与の 1/10～1/20 程度を目安とし、0.1～0.3 mg で 8 時間から 34 時間程度の持続的な鎮痛効果があること、くも膜下投与により全身性の有害事象は減少するが、呼吸抑制等に注意が必要であることなどが記載されている。

[提出された資料]

参考資料ト-57: 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会, *Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン*, 真興交易, p54-67, 2000

参考資料ト-60: 稲田豊他編, *最新麻酔科学下 改定第2版*, 克誠堂出版, p1686-1693, 1995

参考資料ト-61: (社) 日本麻酔科学会, *医薬品等適正使用推進事業-麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第2版*, p57-59, 2004

参考資料ト-62: 大村昭人監修, 北原雅樹訳, *癌性疼痛治療のガイドライン-アメリカ合衆国での公式ガイドライン*, 克誠堂出版, p52-53, 1998

参考資料ト-63: American Pain Society, *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain (5th Edition)*, p24-27, 2003

参考資料ト-65: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Edition*, McGraw Hill, p607-609, 2001

(2) 臨床使用経験

1) 有効性について

提出された文献における使用成績は、全て術後疼痛を対象としたものであった。

婦人科開腹術患者に、腰椎から塩酸モルヒネ 0 (対照群)、0.05、0.1、0.5 mg をくも膜下に投与した二重盲検試験では、投与後 4 及び 8 時間で、いずれの用量でも対照群に比して疼痛スコアの有意な改善（低下）が認められ、ペンタゾシンの使用例が少なかったが、24 時間後では、0.5 mg 群においてのみ改善が認められた。副作用としてはそう痒が多く認められた（参考資料ト-2）。

子宮全摘術患者に、塩酸モルヒネ 0.125 mg、0.25 mg、0.375 mg をくも膜下投与（麻酔時）した時、疼痛を自覚しなかった症例の割合は、対照群（モルヒネ非投与群）では 0 % で、モルヒネ投与群で高く、0.375 mg 群で最も高い割合（43.5 %）を示した。また、嘔気、嘔吐、そう痒等の副作用も投与量

の増加に伴い高頻度で認められた（参考資料ト-39）。

子宮全摘術患者に、塩酸モルヒネ 0.1 又は 0.2 mg をくも膜下投与した時、術後 24 時間以内に痛みを訴えて鎮痛薬を投与した症例の割合は、対照群（テトラカインのみ投与）に比べて有意に低く、悪心・嘔吐の発現率は対照群との間で差はなかった（参考資料ト-40）。

産婦人科手術患者に、塩酸モルヒネをくも膜下投与（麻酔時）した時、完全無痛例は、腹式手術で 18.2 %、膣式手術で 25.0 %であり、帝王切開術で 50 %の症例は術後の鎮痛剤が不要であった。臨床的に問題となる PaCO_2 の上昇も認められず、呼吸抑制もほとんどの症例で認められなかった（参考資料ト-41）。

産婦人科手術患者に、塩酸モルヒネ 0.01、0.03、0.05、0.07、0.1～0.2、0.5 又は 0.8 mg をくも膜下投与した時、鎮痛剤使用例はモルヒネの用量に応じて少なくなり、0.05 mg 以上のモルヒネ投与量で、鎮痛剤使用は 10 %以下となった。0.8 mg 群で 30 例中 2 例に呼吸抑制が認められ、0.5 mg 以上の群では 50 %以上の症例でそう痒が認められた（参考資料ト-42）。

産婦人科手術患者に、塩酸モルヒネ 0.07、0.1～0.2、0.5 又は 0.8 mg をくも膜下投与（麻酔時）した時、術後に痛みを感じ始めるまでの時間は、0.5 mg までの用量では約 15～17 時間であったが、0.8 mg 群では約 25.5 時間と延長が認められた。悪心、嘔吐はいずれの群でも認められ、そう痒については、0.5 mg 以上の用量で多く認められ、呼吸抑制は 0.8 mg 群でのみ 2 例に認められた。また PaO_2 低下時には、酸素療法により改善が認められた（参考資料ト-43）。

産婦人科手術患者に、塩酸モルヒネ 0.1、0.3、0.5 mg をくも膜下投与（麻酔時）した時、平均無痛時間及び鎮痛薬を使用するまでの時間は、モルヒネの用量に依存して長くなったが、群間で有意差は認められなかった（参考資料ト-44）。

子宮全摘術の患者に、塩酸モルヒネ 0.2 mg をくも膜下投与した時、十分無痛域が得られ、術後に痛みを訴えるまでの時間は、モルヒネ非投与群に比して有意に延長し、重篤な呼吸抑制等は認められなかった（参考資料ト-45）。

子宮全摘術患者に、塩酸モルヒネ 0.05、0.1 又は 0.15 mg をくも膜下投与（麻酔時）した時、いずれも鎮痛持続時間の延長が認められたが、腹式子宮全摘術患者よりも膣式子宮全摘術患者の方が、低用量で鎮痛効果が得られると考えられた（参考資料ト-46）。

帝王切開術患者に、塩酸モルヒネ 0.05、0.075 又は 0.1 mg をくも膜下投与した時、鎮痛持続時間は 0.05 及び 0.075 mg 群で約 20 時間程度、0.1 mg 群で 24 時間程度と対照群（テトラカインのみ）に比して有意に長かった。そう痒については 0.05 mg 群よりも 0.075、0.1 mg 群で多く認められた。また、ナロキソンの投与が必要であった患者は、モルヒネ投与時に多かったが、用量群間で差は認められなかった（参考資料ト-47）。

帝王切開術患者に、塩酸モルヒネ 0.05、0.1、0.15、0.2 mg をくも膜下投与（麻酔時）した時、鎮痛効果は 0.15 mg まで用量依存的に増大した。傾眠傾向、呼吸数及び頭痛の発現については、群間で差はなく、悪心、そう痒についても、0.15 mg 群と 0.2 mg 群で差はなかった（参考資料ト-48）。

帝王切開術患者に、塩酸モルヒネ 0.05 又は 0.1 mg をくも膜下投与（麻酔時）した時、術後に鎮痛薬を必要とするまでの時間は、モルヒネ投与により有意に延長し 0.1 mg で 24 時間であった。そう痒はモルヒネの用量に応じて多く認められ、嘔気について差は認められなかった（参考資料ト-49）。

腹部手術患者に、塩酸モルヒネ 0.25、0.5 mg をくも膜下投与（麻酔時）した時、鎮痛効果は硬膜外

投与時（2 又は 4 mg）よりも強く認められた（参考資料ト-50）。

脊椎側彎症手術患者に、塩酸モルヒネ 5 又は 10 $\mu\text{g/kg}$ をくも膜下投与した時、術後投与よりも術前投与において、高い鎮痛効果が認められ、悪心・嘔吐、呼吸抑制、そう痒等が一過性に認められた（参考資料ト-51）。

腰椎椎間板ヘルニア摘出術患者に、塩酸モルヒネ 0.1～0.2、0.3、0.4～0.5 mg をくも膜下投与した時、鎮痛効果は用量に依存して高くなり、0.3 mg の用量で 12～24 時間、0.4～0.5 mg の用量で 48～72 時間無痛な状態が認められた。呼吸抑制はいずれの用量群でも認められた（参考資料ト-52）。

胸部、上腹部手術患者に、塩酸モルヒネ 0.06～0.08、0.10～0.12、0.15 mg をくも膜下投与した時、モルヒネ投与から鎮痛薬を必要とするまでの時間が 24 時間以上であった症例の割合は、用量に依存して高くなり、呼吸抑制の発現についても用量に依存して多く認められた（参考資料ト-53）。

以上から申請者は、モルヒネをくも膜下に単回投与した場合、0.01～0.8mg の範囲、多くの報告では 0.1mg 以上で有効であることが示唆され、0.5 mg までの用量の範囲において、重篤な呼吸抑制が発現する可能性は低いと考えられることを説明した。

[提出された資料]

参考資料ト-39: 晴山仁志他, 産科と婦人科, 49: 1584-1593, 1982

参考資料ト-40: 佐藤紀他, 麻酔, 41: 1517-1519, 1992

参考資料ト-41: 川口吉昭他, *Med J Wakayama Red Cross Hosp*, 3: 36-41, 1985

参考資料ト-42: 藤本次良他, 産婦人科治療, 49: 657-660, 1984

参考資料ト-43: 藤本次良他, 産婦人科の進歩, 35: 565-576, 1983

参考資料ト-44: 池内正憲他, 産婦人科治療, 42: 19-22, 1981

参考資料ト-45: 佐藤えり子他, 大阪市勤務医師会研究年報, 13: 261-263, 1985

参考資料ト-46: 佐藤えり子他, 大阪市勤務医師会研究年報, 16: 307-310, 1986

参考資料ト-47: 佐藤えり子他, 臨床麻酔, 16: 572-574, 1992

参考資料ト-48: 成松昭夫他, 臨床婦人科産科, 46: 1390-1394, 1992

参考資料ト-49: 大阪市勤務医師会疼痛治療研究班, 大阪市勤務医師会研究年報, 19: 385-388, 1989

参考資料ト-50: 遠田正治, 順天堂医学, 26: 146-148, 1980

参考資料ト-51: 大中仁彦他, 臨床麻酔, 21: 926-930, 1997

参考資料ト-52: 高山瑩, 関東整形災害外科学会雑誌, 13: 572-575, 1982

参考資料ト-53: 福田妙子他, 日本臨床麻酔学会誌, 7: 299-303, 1987

2) 安全性について

申請のために選択した国内外文献 16 報のうち、副作用の頻度について記載のなかった 2 報を除外した 14 報（いずれも国内文献）の塩酸モルヒネくも膜下投与患者 1352 症例について集計された。副作用は 60.1 % (812 件/1352 例: 文献により例数又は件数で集計しているため、全て件数として算定) で認められたが重篤として記載されている事象はなかった。発現率が 1%以上の副作用は、悪心・嘔吐 33.5 % (453/1352)、そう痒(感) 22.4 % (303/1352)、傾眠 1.2 % (16/1352)、呼吸抑制 1.8 % (24/1352) であった。悪心・嘔吐、そう痒(感)の発現率がやや高かったが、特に処置は必要なかった症例もあ

り、ナロキソン等の投与、対症療法によりコントロール可能であると考えられている。呼吸抑制の症例については、いずれも酸素療法、ナロキソン投与等で回復している。

くも膜下投与時の重篤な有害事象については、上記以外の公表文献において、低体温及び過剰発汗 1 例 (Sayyid SS et al, *Reg Anesth Pain Med*, 28: 140-143, 2003)、強直性間代性痙攣発作 1 例 (Kronenberg MF et al, *Pain*, 75: 383-387, 1998)、尿閉 4 例 (Souron V et al, *Can J Anaesth*, 50: 574-579, 2003)、肉芽腫形成 3 例 (Cabbell KL et al, *Neurosurgery*, 42: 1176-1181, 1998) の計 9 例が報告されており、モルヒネとの因果関係は否定されていない。なお、肉芽腫形成のうち 1 例については転帰が不明であるが、それ以外の症例については回復したと報告されている。

(3) 諸外国における承認状況

米国、ドイツ、フランスでモルヒネのくも膜下投与が承認されており、米国では、成人に 1 回 0.2～1 mg の投与で、腰椎レベルへの投与が推奨されており、ドイツでは 0.5～1 mg、フランスでは成人に 12～24 時間毎に 0.1～0.2 mg と記載されている。

<審査の概略>

(1) 効能・効果について

申請時において、本剤の硬膜外投与及びくも膜下投与の用法・用量を、どの効能・効果に適用するのが明確でなかったことから、申請者に対応を求めた。

申請者は、硬膜外投与及びくも膜下投与については、「激しい疼痛時における鎮痛」及び「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」での使用が、成書、文献等で確認されていること、日本癌治療学会及び日本麻酔科学会から提出された要望書では「術後及び癌性疼痛の鎮痛」が記述されていることから、「激しい疼痛時における鎮痛」及び「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に適用することが妥当と考える旨を述べ、承認申請書、添付文書案等で記載を変更すると回答した。

機構は、以上について了承するが、「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」については、最近の類薬での検討 (オキシコンチン錠[®]審査報告書: 平成 15 年 2 月 12 日付衛研発 2196 号及びオプソ内服液[®]審査報告書: 平成 15 年 2 月 12 日付衛研発 2188 号) も踏まえ、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に変更することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

申請後の平成 15 年 4 月に「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」((社) 日本麻酔科学会) が厚生労働省医薬品等適正使用推進施行事業として作成され、その改訂第 2 版が平成 16 年 5 月に公表されていることを踏まえて、申請者は再度成人での用法・用量について検討したところ、硬膜外投与については単回投与時で 1 回 2～6 mg、持続投与時で 1 回 2～10 mg、くも膜下投与時についても追加し、1 回 0.1～0.5 mg と設定することが妥当と考える旨を説明している。

1) 硬膜外投与について

申請者は、提出した公表文献中で、術後疼痛あるいはがん疼痛に対する使用が確認され、硬膜外投与における用量は、単回投与で 0.5～10 mg、持続投与で 2.4～11.6 mg (体重 60 kg、24 時間投与とし

て算定)の範囲であったこと、単回投与では71.1%(1347/1895例:投与量ごとで症例数を特定できなかったものを除く)の症例が2~6 mg、持続投与では61.1%(314/513例)の症例が2.4~6 mgのモルヒネを投与されており、持続投与の場合には、6~10 mgの用量が投与された症例も33.9%(174/513例)存在したこと、日本麻酔科学会ガイドライン(参考資料ト-61)では、単回投与で2~5 mg、持続投与で2~4 mg、日本癌治療学会からの要望書では単回投与で2~4 mg、持続投与で4~10 mgと記載されていること、硬膜外単回及び持続投与時に特異的あるいは著しく発現頻度が上昇するような副作用は認められず、投与量を制限するような重篤な副作用についても報告されていないこと、海外での承認用量は単回投与で1~6 mg、持続投与で2~10 mgの範囲であることなどを説明し、本邦の成人に対する硬膜外投与時の用法としては、「単回投与で1回2~6 mg、持続投与で1回2~10 mg、年齢、症状により適宜増減」と設定することが適切と考えることを説明した。なお、要望書を提出した日本麻酔科学会及び日本癌治療学会は、本申請内容が妥当であることを確認している(参考資料イ-8~イ-10)。

機構は、日本麻酔科学会でのガイドライン(参考資料ト-61)、海外での添付文書では、24時間以内に10 mgを超えて投与しない旨が記載されており、最大投与量を設定する必要性について、申請者に検討を求めた。

申請者は、海外ではがん疼痛に対して平均 27 ± 34 mg/日(参考資料ト-17)あるいは 69 ± 83 mg/日(参考資料ト-18)など、1日あたり10 mgを超える場合も報告されていること、国内の硬膜外持続投与の場合、10 mgを超える用量を投与したのは4.9%(25/513)と少なかったものの、他の投与経路から硬膜外投与へ切替えられる場合も考慮すると、最大投与量の制限を加えることは好ましくないと考えられること、一方で、初回投与時には過量となることにも注意しながら投与する必要があることから、米国の添付文書も参考に、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項へ、「オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者に対しては、初回投与時には、24時間以内の総投与量が10 mgを超えないこと」を追記し、注意喚起すると回答した。

機構は、また、他の投与経路(皮下投与、静脈内投与)から硬膜外投与へ変更する場合の換算係数を1/5~1/3と設定している根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、点滴1日量の1/5~1/3を硬膜外投与した場合に、同等の鎮痛効果が得られ、退薬症状の発現も認めなかったとの報告(平賀一陽, がん疼痛治療におけるモルヒネの使い方, ミクス, 1994)があることを説明する一方で、海外等では1/10~3/10を切替えの目安とするといった記載もあることを説明した。

機構は、以上について、設定された用量については、ガイドライン等の記載、学会等での確認も踏まえると、特に問題はないと考えるが、切替比率については、添付文書で記載するほどの根拠は得られておらず、患者の疼痛状況、身体状態などを考慮して慎重に決定すべきであると考えており、詳細については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

2) くも膜下投与について

申請者は、提出した公表文献中で、術後疼痛あるいはがん疼痛に対する使用が確認され、くも膜下投与における用量は、1回0.01~0.8 mgの範囲であったこと、このうち69.1%(1116/1615例:投与量ごとで症例数を特定できなかったものを除く)の症例が0.1~0.5 mgのモルヒネを投与されていた

こと、0.05 mg での用量では鎮痛効果が不十分であるとの報告（参考資料ト-46、ト-48、ト-53）があったこと、日本麻酔科学会ガイドライン（参考資料ト-61）では、硬膜外投与の 1/10（0.2～0.5 mg）と規定されていること、くも膜下投与時に呼吸抑制等が認められているものの、対処可能なものであり、0.5 mg 以下の用量では重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられること、海外での承認用量は 0.1～1 mg の範囲であることなどを説明し、本邦での成人に対するくも膜下投与時の用法としては、「1 回 0.1～0.5 mg、年齢、症状により適宜増減」と設定することが適切と考えることを説明した。なお、要望書を提出した日本麻酔科学会及び日本癌治療学会は、本申請内容が妥当であることを確認している（参考資料イ-8～イ-10）。

機構は、以上について、設定された用量については、ガイドライン等の記載、学会等での確認も踏まえると、特に問題はないと考えるが、専門協議においてさらに確認が必要と考える。

（３）溶解液による効力差について

10 %ブドウ糖液で溶解した場合には、5 %ブドウ糖液、0.9 %食塩液等で溶解した場合と比較して、鎮痛持続時間が有意に延長するといった結果が報告（参考資料ト-15）されていることから、溶解液による効力差について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、癌性疼痛患者において、モルヒネ鎮痛効果持続時間は、10 %ブドウ糖液で溶解した場合に 17.4 ± 4.9 時間と 5 %ブドウ糖液で溶解した場合（ 9.0 ± 4.6 時間）、0.9 %食塩液で溶解した場合（ 10.1 ± 3.8 時間）に比較して有意に延長していたとの報告（参考資料ト-15）があったこと、また、デキストランを溶解液に加えた場合には、術後鎮痛時間、排ガス時間の延長傾向が認められたとの報告もあること（参考資料ト-16）を説明し、モルヒネの拡散速度が穏やかになると、鎮痛時間が持続すると考えられること、しかしながら、溶解液に関する検討事例は少なく、明確に結論付けることは困難であると考え、一般的には 0.9 %食塩液が用いられるが、これらの報告（参考資料ト-15、ト-16）でブドウ糖液で副作用が多く発現するといったことはなく、現時点で注意喚起等はないと考えていることを説明した。また申請者は、日本麻酔科学会から、希釈液としては通常生理食塩液が使用され、くも膜下腔への誤入確認、感染の危険性等を考慮し、ブドウ糖注射液での溶解を記載する必要はないとの見解が示されたため、用法・用量における希釈液の記載を削除し、添付文書、使用上の注意「9.適用上の注意」の項に必要な情報を記載すると回答した。

機構は、以上について、日本麻酔科学会の見解も踏まえ、希釈液について記載する必要性は低いことについて理解するものの、10 %ブドウ糖注射液に関する報告について、何らかの情報提供が必要ないか、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

（４）提出された資料の妥当性

提出された資料の selection bias について、申請者に説明を求めた。

申請者は、科学技術振興事業団科学技術情報本部（JICST）、日本医薬情報センター（財）（JAPICDOC）、Medline 等代表的なデータベースを用いて、塩酸モルヒネ、硬膜外、くも膜下などのキーワードにて検索した後、学会抄録、症例報告、明らかに目的がモルヒネ硬膜外又はくも膜下投与の評価と異なっているものを除外し、「試験方法が特定でき、一般的な評価もしくは有用な評価が行われているもの」及び「資料概要作成に必要と考えられる試験方法、試験成績の数値が明確に読み

取れるもの」を基準として選択したことを回答した。

機構は、選別の内容を確認した結果、提出された資料の選択について問題はないものと判断した。

(5) 呼吸抑制

本剤投与時の呼吸抑制発現のリスクについて、硬膜外投与時及びくも膜下投与時でこれまでに得られている知見を整理し、他の経路で投与した場合と比較してリスクが増大することはないか、更なる注意喚起は必要ないか等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、呼吸抑制の発現率は、硬膜外投与時で 1.1 % (24/2267 例)、くも膜下投与時で 1.8 % (24/1352 例) であり大きな違いは認められず、いずれの症例もナロキソン投与や酸素療法によって回復しており、重篤な事象はなかったこと（なお、呼吸抑制の定義は試験間で異なっている）、他の投与経路（静脈内投与、皮下投与、経口投与）でモルヒネを投与した場合の呼吸抑制発現率は、0.5 % 以下との報告が認められ（山村秀夫他、*基礎と臨床*, 27: 5403-5429, 1993、山村秀夫他, MH-200（塩酸モルヒネ注射液）の臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）治験総括報告書, 2000（未公表）、宮下久徳他、*副作用対策 モルヒネによるがん疼痛緩和-服薬指導を中心に-国立がんセンター中央病院薬剤部編*, ミクス, 1997、平賀一陽、*最新医学*, 45: 1616-1617, 1990）、硬膜外投与時に硬膜を透過してくも膜下腔へ移行したモルヒネ又はくも膜下腔へ投与されたモルヒネが髄液中を上行して直接呼吸中枢を抑制し、遅発性の呼吸抑制を発現するリスクは、硬膜外投与及びくも膜下投与時に高い可能性は否定できず注意喚起が必要と考えていること、具体的には添付文書、「警告」の項で、硬膜外投与及びくも膜下投与については、投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ実施する旨、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項で、患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与する旨、「重要な基本的注意」の項で、本剤の使用は、気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理下で実施する旨及び重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現する可能性がある旨を記載し注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は以上について了承するが、本剤投与時の呼吸抑制の発現については、十分な注意が必要であると考えます。

(6) 脊髄障害のある患者への投与

脊髄障害のある患者への投与については「慎重投与」ではなく、禁忌として設定する必要があるか、申請者に見解を求めた。

申請者は、慎重投与に記載している「脊髄・脊椎に腫瘍又は結核等のある患者」は、局所麻酔薬の硬膜外投与等での「使用上の注意」に準じて設定したものであること、持続皮下投与では十分な鎮痛効果が得られない患者などに対して適正に硬膜外投与、くも膜下投与を実施することが重要であり、腰椎や骨盤への転移例（主に前立腺癌）も含む進行癌患者で、オピオイド経口投与又は全身投与では、疼痛コントロール不良あるいは忍容性が低下していた場合に、硬膜外投与に切替えることで高い疼痛改善率が得られたとの報告（参考資料ト-17）もあること、くも膜下投与についても、椎間板ヘルニア摘出術後、脊椎側彎症矯正手術後、骨転移、腰神経叢への浸潤を来した末期がん患者あるいは脊椎・硬膜外転移腫瘍による難治性疼痛への適用で良好な結果が得られたとの報告もあること（高山瑩、*関東整災誌*, 13: 572-575, 1982、大中仁彦他、*臨床麻酔*, 21: 926-930, 1997、鈴木純二他、*ペインクリニック*

ク, 7: 645-649, 1986、太田孝一他, ペインクリニック, 20: 212-216, 1999)などを説明し、脊髄障害のある患者においても、患者の状態を十分に観察しながら投与することで、疼痛の緩和及びQOL改善の面で、硬膜外投与及びくも膜下投与は有用性が期待される投与方法であると考えることを説明した。

機構は、以上について理解するものの、脊髄障害を有する場合に、硬膜外投与あるいはくも膜下投与を実施することのリスク、注意喚起の方法については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

その他、本薬の200 mg製剤については申請されておらず、本申請との関係を整理するよう申請者に対応を求めたところ、申請者は、今回申請した用法・用量で、200 mg製剤が用いられることはなく、過量投与防止の観点あるいは麻薬管理の観点からも好ましくないこと、200 mg製剤には添加物（亜硫酸水素ナトリウム）が含有されており、海外（米国、フランス）では添加物（亜硫酸水素ナトリウム）を含有しているモルヒネ製剤の硬膜外及びくも膜下への投与は認められていないことを説明した上で、200 mg製剤が誤って使用されないために、添付文書案、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項でその旨を記載するとともに、市販後の情報提供に努める旨を回答し、機構は了承した。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、平成11年2月1日付 研第4号及び医薬審第104号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、「激しい疼痛時における鎮痛」及び「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」において、本剤を硬膜外投与又はくも膜下投与した際の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断して差し支えないと考える。

しかしながら、用法・用量の記載の詳細、更なる注意喚起の必要性等については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の追加適応を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 16 年 11 月 2 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）用法・用量について

専門協議での検討も踏まえ、機構は、申請者から提示された硬膜外腔及びくも膜下腔に対する用法・用量については、特に問題はないと考える。なお、機構は、他の投与経路（皮下投与、静脈内投与）から硬膜外投与へ変更する場合の換算係数（1/5～1/3）については、添付文書で記載する程の根拠は得られていないと判断し当該記載を削除すること、硬膜外腔への投与量については、1 日量として記載することを指示したところ、申請者は了承し、添付文書が改訂された。

（２）脊髄障害患者への投与について

機構は、脊髄障害のある患者への本剤の投与について禁忌として設定する必要があるか、申請者に検討を求めたところ、申請者は、持続皮下投与では十分な鎮痛効果が得られない患者などでは、硬膜外投与、くも膜下投与が必要で、患者の状態を十分に観察しながら投与することで、有用性が期待できる旨を説明していたが（審査報告（１）参照）、その後再検討し、くも膜下腔投与の適用を有する局所麻酔薬（塩酸リドカイン等）の添付文書も参考とすると、中枢神経疾患の患者、脊髄・脊椎に腫瘍又は結核等のある患者に対して、本剤のくも膜下腔投与は、禁忌と設定することが適切と判断したことを回答した。

機構は、当該患者に対して本剤をくも膜下腔へ投与する場合もありえるとの専門委員の意見もあったが、その安全性等については十分に確立されておらず、申請者の判断も踏まえ、当該患者に対する本剤のくも膜下腔への投与を禁忌とすることは、現時点で妥当と考える。

その他機構は、本剤の効能・効果において、「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」については「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に変更すること、添付文書、「適用上の注意」の項で溶解液に関する注意喚起を記載することを指示したところ、申請者は了承し、該当する記載が変更された。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕

〔皮下及び静脈内投与の場合〕

激しい疼痛時における鎮痛・鎮静

激しい咳嗽発作における鎮咳

激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制

麻酔前投薬、麻酔の補助

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

〔硬膜外及びくも膜下投与の場合〕

激しい疼痛時における鎮痛

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

(下線部追加又は変更)

[用法・用量]

〔皮下及び静脈内投与の場合〕

通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1回 5～10mg を皮下に注射する。また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1回 50～200mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔硬膜外投与の場合〕

通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1回 2～6mg を硬膜外腔に注入する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

硬膜外腔に持続注入する場合は、通常、成人には、塩酸モルヒネの 1 日量として 2～10mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔くも膜下投与の場合〕

通常、成人には、塩酸モルヒネとして、1回 0.1～0.5mg をくも膜下腔に注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(下線部追加又は変更)