

植込み型薬剤投与ポンプを用いたモルヒネの髄腔内持続投与について

1. 経緯

- 癌性又は非癌性の難治性慢性疼痛に対しては、欧米においては、植込み型ポンプを用いた髄腔内モルヒネ持続投与が標準療法として位置づけられており、効果的な疼痛緩和とモルヒネの全身性副作用の大幅な軽減に寄与している一方、我が国では、当該用法は承認されていない。
- このため、関連学会から植込み型ポンプに適したモルヒネ製剤の開発に係る要望^{注)}があり、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討した結果、医療上の必要性が高いと判断され、開発企業の公募が行われた。公募の結果、武田薬品工業株式会社が開発の意思を示したため、開発の進捗の確認を行ってきたが、今般、当該企業から以下の申し出があった。

(注) モルヒネ製剤開発の必要性

既承認の植込み型薬剤投与ポンプ（痙性麻痺患者を対象としたバクロフェンの髄腔内持続投与の適応で承認）は、腐食リスクの観点から投与薬剤の pH として pH3 以上を推奨しているが、既承認のモルヒネ塩酸塩注射剤（局方品）の規格は pH2.5～5.0（各社製品の実測値は pH2.7～3.3）であるため、植込み型ポンプに使用できる pH3 以上のモルヒネ製剤を開発する必要がある。

(開発企業からの申出内容)

- これまでの検討により、製剤開発の困難性に伴う開発の長期化が懸念されることから、開発方針を転換し、以下のとおり開発を進めることで、医療現場において学会の要望内容が早期に実現するよう対応を進めたい。
 - ・ モルヒネ製剤については新規開発を行わず、局方モルヒネ注を用いる。
 - ・ 植込み型薬剤投与ポンプについて、当該医療機器の承認を有する日本メドトロニック株式会社が、局方モルヒネ注持続投与時の耐久性を確認した上で、適応拡大の一変承認を取得する（メドトロ社と調整済み）。
- なお、両社から要望者に対して上記方針について相談を行い、この方針で開発を進めることで差し支えない旨確認済み。

(未承認薬検討会議の対応状況)

- 本年2月12日に開催された会議において、開発企業から申し出があった開発方針を認めること、植込み型ポンプの一変承認に向けた開発が必要になることから、「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」に対して、当該医療機器を医療ニーズの高い医療機器として選定することについて検討するよう依頼することが決定された。

2. 本検討会としての対応方針（案）

- 植込み型ポンプを用いた髄腔内モルヒネ持続投与の医療上の必要性等については、
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において既に評価されていることから、本品を医療ニーズの高い医療機器として選定してはどうか。

要望品目に関する情報

要望書受付	平成 21 年（モルヒネ製剤開発に係る要望）
選定候補品の名称	シンクロメッドⅡポンプ
要望学会	日本定位・機能神経外科学会 日本ニューロモデュレーション学会 国立がんセンター研究所・東京女子医科大学合同髄腔内薬物投与疼痛治療チーム（NCCIR/TWMU ITPain Team） 長崎緩和医療創薬開発・利用促進連携グループ（Innovative Nagasaki-KANWA Group）
関連企業	日本メドトロニック株式会社
開発要請・公募	開発要請
要望区分	適応外医療機器
対象疾患及び使用目的等	下記疾患における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与 ・ 中等度から高度の疼痛をとみなう各種癌における鎮痛 ・ 難治性慢性疼痛に対する鎮痛
機器の概要	髄腔内に薬液を持続投与するためのプログラム式植込み型輸液ポンプ
要望の妥当性	
医療上の有用性	ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられている（未承認薬検討会議の評価） →医療機器の評価基準のうち以下に該当する イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること
疾患の重篤性	ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患（未承認薬検討会議の評価） →医療機器についても同じ評価基準
海外との医療実態の違い	欧米において既承認

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』

「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名			要望番号
	日本定位・機能神経外科学会 日本ニューロモデュレーション学会 国立がんセンター研究所・東京女子医科大学合同髄腔内薬物 投与疼痛治療チーム (NCCIR/TWMU ITPain Team) 長崎緩和医療創薬開発・利用促進連携グループ (Innovative Nagasaki-KANWA Group)			327
2)	要望された 医薬品	一般名	モルヒネ塩酸塩水和物	
		販売名	モルヒネ塩酸塩 1%注射液 (第一三共) アンペック 1%注射液 (大日本住友製薬) 塩酸モルヒネ 1%注射液 (塩野義製薬、田辺三菱製 薬、武田薬品工業)	
		会社名	武田薬品工業株式会社 第一三共株式会社 塩野義製薬株式会社 大日本住友製薬株式会社 田辺三菱製薬株式会社	
3)	要望内容	効能・効果	下記疾患 (①～③) における体内植え込み型薬剤投 与とポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与 ①激しい疼痛時における鎮痛 ②中等度から高度の疼痛をとまなう各種癌にお ける鎮痛 ③難治性慢性疼痛に対する鎮痛	
		用法・用量	<米国> オピオイドに対して耐性のない患者に対する推 奨される最初の腰椎髄腔濃度は1日あたり 0.2-1 mg である。オピオイド耐性のある患者につい ては1日当たり 1-10 mg と幅がある。1日あた りの上限は個人個人の患者で設定すべきである。	

			<英国、独国、仏国> 硬膜外、髄膜腔經由については －保存剤なしで使用しなければならない －使用の前に 0.22μm のフィルターでろ過紙なければならない（穿刺腔閉鎖後のコンタミネーションを防ぐため）
		要望の分類 （該当するものにチェックする）	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬（剤形追加も含む） 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 がん性、非癌性を問わず、難治性疼痛は進行が不可逆的で、日常生活に著しい悪影響を及ぼすものである。これによる経済的損失も莫大であることが知られている。このような疼痛を効果的に緩和することは医療上必要性が非常に高い。 2. 医療上の有用性 植込み型ポンプを用いた髄腔内モルヒネ慢性投与は欧米において標準的療法に位置づけられており、効果的な疼痛緩和とともにモルヒネの全身性副作用を大幅に軽減できるものである。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ことが示されており、植込み型ポンプを用いる慢性投与による疼痛の治療という観点から既存の療法は国内にない。このような意味で国内での医療上での有用性は明らかであり、導入は急務であると考ええる。	
5)	備 考		

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 （該当国にチェックする）	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 〔特記事項〕 ● 米国においては、モルヒネ塩酸塩製剤でのポンプを用いた髄腔内持続投与については承認されていない。（モルヒネ硫酸塩製剤としては承認されている）
----	--------------------------	--

		● 欧州において、モルヒネ塩酸塩製剤でのポンプを用いた髄腔内持続投与についてはモルヒネ硫酸塩に加え、モルヒネ塩酸塩製剤も使用されている。なお、欧州の医療機器の承認制度においては、欧州指令（CE Directive）に適合していることを第三者認証機関の書類審査により立証し、製品に CE マークを貼付することで流通することが可能であるため、ポンプを用いた髄腔内持続投与に関する専用製剤の承認は必要とされない。そのため、医薬品についても承認が必要となる本邦と欧州では制度上の違いがあり、欧州における根拠データも自社で担保資料を整備し保有するに留まる。（モルヒネ塩酸塩製剤に関しては、体内埋込み型薬剤投与ポンプを本邦で市販している日本メドトロニック社を介し、pH 安定性に関する簡易な自社担保資料＜用時調製を必要とする pH4.5 付近でのモルヒネ塩酸塩を使用したもの＞を確認できたが、その他 pH3 以下を禁忌として設定するに至った詳細な情報については現時点で不明である。） 《参考資料：能動型埋め込み式機器に関する EU 指令（AIMD）90/385/EEC》 http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML
7)	海外での公的保険 適応状況 （適応外薬についてのみ、該当国にチェックする）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	学会要望書で提示された教科書、ガイドライン等の記載から、判断基準における（1）ア、イ、及び（2）イ、ウに該当すると考えられ、患者の QOL が向上するなど、医療上の必要性は高い。
----	-------------------------------	---

9)	国内開発の 状況 (該当するものにチェックする)	☐ 治験開始前 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☐ 承認済み ☒ 国内開発なし ☐ 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の 意思 (該当するものにチェックする)	☐ あり ☒ なし (開発が困難とする場合は、その理由) 以下に示したように、既存の製剤での機器とのコンパティビリティの問題など、現状では様々な克服すべき課題があり、既存の製剤による現時点での開発着手は困難である。 日本メドトロニック社より、ポンプ内における注入液の pH が 3 以下及びピロ亜硫酸ナトリウム（別名亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム又は酸性亜硫酸ソーダ）等の防腐剤入り薬液は不具合の原因となり、禁忌である旨の連絡があった。一方、現在の局方で定められているモルヒネ塩酸塩は pH2.5-5.0 と幅があることから、日本メドトロニック社より入手した公開情報を元に既存製剤のポンプへの適用について検討を行った。 その結果、現在販売されている各社モルヒネ塩酸塩製剤は、局方の範囲内で pH 実測値は pH2.7-3.3 の幅を有しており、pH3.0 を割り込んでいる場合が多かった。従って、既存のモルヒネ塩酸塩を使用するには、①規格値や既存の製造方法及び製造ラインを変更して恒常的に pH3 を超える製剤にする方法、②製剤はそのままとし、ポンプに注入する前に医療機関で溶媒を加えて調節する方法、③ポンプの仕様を変更するなどの方法が考えられる。 ➤ 上記の①の pH3 を超える製剤への変更については、(ア) 一般的に pH の上昇に伴い、安定性が落ちること、(イ) pH3.5 以上では溶液の着色化など物性が変わる可能性があることから、極めて狭い幅での pH 管理が求められ、技術的に容易ではない点に加え、品質管理上、好ましくないと考える。つまり、今回の要望された効能を適応とする患者集団は、現行のモルヒネ塩酸塩製剤を処方される患者集団と比較して非常に限られていることが想定されていることから、仮にポンプ注入にも使用するため市場に出ているモルヒネ製剤の pH をすべて変更するとして、極めて狭い幅での pH 管理が技術的に可能となった場合でも、本剤は麻薬製剤であり、より適正な管理が求められることから、モルヒネ全体としての品質管理上の問

		題（品質保証期間（現況 5 年）の短縮化や着色によるクレーム等）が出てくると考えている。また、既存のポンプ用他剤の添付文書も参考とすると、適正使用の観点からも、既存のモルヒネ塩酸塩とポンプ用モルヒネ塩酸塩は異なる対応が必要と考えられる。したがって、今後 PMDA との協議が必要だが、現時点では既存のモルヒネ塩酸塩製剤の効能追加ではなく、pH3 を超える新たな製剤を開発したうえで、ポンプに用いる薬剤としての承認申請の可能性が高いと考えている。 ➤ 上記の②の方法については、海外ではポンプに注入する前に医療機関で溶媒を加えて pH4.5 とする用時調整が行われているが、医療機関で調整するとすると、万一髄膜炎などの医療事故が起こった場合の責任の所在（医療機関側若しくは企業側）が曖昧になることから、国内では医療機関側が受け入れにくいと考える。 ➤ 上記の③の方法については、ポンプ部品の材質変更などについて Medtronic 社での検討が必要であるが、聴取した範囲では実現化の目処は立っていない模様である。 よって、(1) 現在本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤は pH2.7-3.3 の幅を有しているが、投与ポンプは「Drug formulations with pH ≤3 are known to damage the SynchroMed Infusion System and are contraindicated.」（Medtronic SYNCROMED® ISOMED®, Information for prescribers）とされていること等から、本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤をそのまま投与ポンプに用いることは困難であると考えられること、(2) 本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤を医療現場にて溶媒を加え pH 調整を行うことは、髄膜炎等の感染症のリスクを伴うこと等を勘案すると、本邦で市販されている現行のモルヒネ塩酸塩製剤を用いて開発を行うことは難しいものとする。また、これらのことから、本要望に対する開発の可能性としてはポンプ専用のモルヒネ塩酸塩製剤を開発することが可能性として最も高いと考える。しかし、上述したように pH を 3.1～3.4 という極めて狭い範囲でコントロールする製剤の開発の可能性は極めて難しい現状である。
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」について> (1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） ☐ 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 ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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 ☒ ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている ☐ エ 上記の基準に該当しない 〔特記事項〕 なし
13)	備 考	「激しい疼痛時における鎮痛（要望①）」は「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」に集約されと考えられることから、「中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛（要望②）」及び「難治性慢性疼痛に対する鎮痛（要望③）」に対して、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する評価を行った。 また、精神・神経 WG は、上記の「10) 企業の開発の意思」項に記載されているように、(1) 現在本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤は pH2.7-3.3 の幅を有しているが、投与ポンプは「Drug formulations with pH ≤3 are known to damage the SynchroMed Infusion System and are contraindicated.」(Medtronic SYNCROMED® ISOMED®, Information for prescribers) とされていること等から、本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤をそのまま投与ポンプに用いることは困難であると考えられること、(2) 本邦で市販されているモルヒネ塩酸塩製剤を医療現場にて溶媒を加え pH 調整を行うことは、髄膜炎等の感染症のリスクを伴うこと等を勘案すると、本邦で市販されている現行のモルヒネ塩酸塩製剤を用いて開発を行うことは難しい

		ものと考える。
--	--	---------