

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 | シオノギ製薬 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | Ⅲ-③-52 |
| | 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 checked="" 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 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 |
| | 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(年齢や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> 慢性閉塞性肺疾患は、明らかに患者数が多く希少疾患にあたらな 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) 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 通常、成人には1回5~10mg, 1日15mg を経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 |
| 「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 type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <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) 標準治療をフルに行ったあとの COPD は肺機能低下は不可逆的であり、呼吸困難が増大し、ADL・QOL も低下していく。 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 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 <input checked="" type="checkbox"/> <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

| | | | |
|---|---|-----------------------------|------|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <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) | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 英国 | 販売名 (企業名) | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 独国 | 販売名 (企業名) | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | 販売名 (企業名) | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | 販売名 (企業名) | 承認なし |
| 効能・効果 | | | |
| 用法・用量 | | | |
| 備考 | | | |
| 豪州 | 販売名 (企業名) | 承認なし | |
| | 効能・効果 | | |
| | 用法・用量 | | |
| | 備考 | | |

| | | | |
|--|--|--------------------------------|--|
| <p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>(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。)</p> | <input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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 | |
| 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 | Chronic obstructive pulmonary disease. NICE clinical guideline |
| | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | breathlessness in patients with end-stage COPD which is unresponsive to other medical therapy |
| | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 用法・用量の記載なし |
| | ガイドラインの根拠論文 | 根拠論文の記載なし |
| | 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 | Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. |

| | | | |
|--|----|---------------------------------------|--|
| | | <p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> | <p>dyspnea with opioid therapy in advanced chronic obstructive pulmonary disease patients</p> |
| | | <p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Oral morphine 5 mg to 10 mg q4h • Start therapy with morphine 0.5 mg orally twice daily for 2 days, and then increase to 0.5 mg orally every 4 h while awake for remainder of week 1 <p>If tolerated and indicated, increase to morphine 1.0 mg orally every 4 h while awake in week2, increasing by 1.0 mg/week or 25% dosage increments/week until the lowest effective dose that appropriately manages the dyspnea is achieved</p> |
| | | <p>ガイドラインの根拠論文</p> | <ul style="list-style-type: none"> • O'Donnell, D.E., et al., Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J, 2007. 14 Suppl B: p. 5B-32B. • Marciniuk, D.D., et al., Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J, 2011. 18(2): p. 69-78. |
| | | <p>備考</p> | |
| | 豪州 | <p>ガイドライン名</p> | <p>The COPDX Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014</p> |
| | | <p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> | <p>severe intractable dyspnoea</p> |
| | | <p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 根拠論文によると2.5mg-20mg • The opioid dose required for symptom control should be established by titration, starting at a low dose and increasing until efficacy is achieved. There is little comprehensive evidence to guide clinicians on the use of opioids in COPD symptom control. |
| | | <p>ガイドライン</p> | |

| | | | |
|--|--|------------|--|
| | | 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) Pub Med 検索で、COPD morphine dyspnea で 390 件

<海外における臨床試験等>

1) Abernethy, A.P., et al., Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*, 2003. 327(7414): p. 523-8.で、慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対する有用性が示されている。

<日本における臨床試験等>

1) COPD の呼吸困難に対するモルヒネの有効性についての前後比較試験 (UMIN000015288) が実施中 (ICH-GCP 準拠の臨床試験)。長寿医療研究開発費 (25-9) 「在宅医療に資する、非がん・高齢者疾患のエンド・オブ・ライフケアにおける苦痛症状緩和に係る研究」 (主任研究者: 西川満則)

※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) Jennings らは、がん、慢性閉塞性肺疾患 を含む疾患の呼吸困難に対するオピオイドの使用においてメタ解析を行い、オピオイドの有用性を報告しており、慢性閉塞性肺疾患 のみのサブ解析でも同様の結果であった Jennings, A.L., et al., A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 2002. 57(11): p. 939-44.

(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) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(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) the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)レポートでも最重症の慢性閉塞性肺疾患患者の呼吸困難に対する有用性の記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

1) COPD のガイドライン第4版に海外のエビデンスに基づいて推奨

(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) 在宅医 220 名を対象に慢性進行性呼吸器疾患の呼吸困難に対するモルヒネの使用に関する項目を含むアンケート調査を行っている。非がん性疾患の呼吸困難の緩和のため、モルヒネの保険適応が認められる必要があると考える医師は 220 名中、145 名(65.9%)であり、保険適応が認められればモルヒネを使用しようと思う医師は、220 名中、139 名(63.1%)であった。さらに非がん性疾患の呼吸困難の緩和のため、モルヒネに関する日本独自のエビデンスを確立する必要があると考える医師は 220 名中、145 名(69.5%)であり、日本独自のエビデンスが確立されればモルヒネを使用しようと思う医師は 220 名中、130 名(59.1%)であった。在宅医のみを対象とした調査であるが、我が国においても多くの医師が慢性閉塞性肺疾患を含む非がん性疾患の呼吸困難の緩和のため、モルヒネの保険適応、我が国独自のエビデンスの確立を望んでいる。

西川満則, 在宅等における高齢者末期がん患者や慢性進行性疾患患者に対して病院が行うべき支援のあり方に関する研究, in 長寿医療研究開発費平成 23 年度総括研究報告.平成 23 年.

(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) 慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難時の除痛

<要望用法・用量について>

1) 塩酸モルヒネ 12mg1日4回6時間毎(年齢や腎機能や症状に応じて適宜増量減量)

<臨床的位置づけについて>

1) 欧米では、標準的な治療と位置付けられている。本邦で承認された場合、患者が受け入れられる範囲の標準治療がなされた上で、慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対するモルヒネが使用される。

<要望の妥当性>

この程度の量の塩酸モルヒネならば COPD 終末期において喚起抑制をきたさず、呼吸困難を改善させる可能性がある。

実際、実臨床場面ではこの目的にて、「激しい咳」の病名をつけて塩酸モルヒネが処方されることがしばしばある。

この用法が許可されることにより、多くの終末期 COPD 患者の QOL 改善に貢献

するものと思われる。

ただし、この用法の塩酸モルヒネを処方する要件として、

① COPD の標準的治療を十分に行っても改善の兆しがなく、呼吸困難が強い場合。

② 定期的に血液ガス分析を行い、投与後に動脈血中二酸化炭素ガス分圧の上昇がないことを確認する。

などの要件をつけるのが適当と思われる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) COPD の呼吸困難に対するモルヒネの有効性についての前後比較試験 (UMIN000015288) (ICH-GCP 準拠の臨床試験) を実施中である。

本試験では、Abernethy らの試験を参考に、モルヒネ散を用いて内服開始 2 日目 (Day2) 夕の呼吸困難の開始前からの変化を、NRS (Numerical Rating Scale; 数値評価尺度) を用いて評価する。Abernethy らの試験では 89% が慢性閉塞性肺疾患患者であり、ランダム化比較試験でモルヒネの呼吸困難に対する有効性が示されている。さらに、呼吸困難に対するモルヒネの効果に明らかな人種差があるという報告は認めないこと、およびわが国の慢性閉塞性肺疾患ガイドラインでモルヒネの使用が推奨されており、プラセボ比較対照試験を行うことが患者の不利益となりうることから、日本人の慢性閉塞性肺疾患患者においてモルヒネが有効であるとの結論を得るためには、既存のランダム化比較試験と同じデザインをもちいた前後比較研究 (confirmatory single arm trial) がもっとも適切であると考えた。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax, 2004. 59 Suppl 1: p. 1-232.

2) Abramson, M.J., et al., COPDX: an update of guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease with a review of recent evidence. Med J Aust, 2006. 184(7): p. 342-5.

3) O'Donnell, D.E., et al., Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J, 2007. 14 Suppl B: p. 5B-32B.

4) From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD,

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. 2014;
Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

5) Marciniuk, D.D., et al., Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*, 2011. 18(2): p. 69-78.

6) Jennings, A.L., et al., A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 2002. 57(11): p. 939-44.

7) COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版. 2013.

8) 西川満則, 在宅等における高齢者末期がん患者や慢性進行性疾患患者に対して病院が行うべき支援のあり方に関する研究, in 長寿医療研究開発費平成23年度総括研究報告. 平成23年.

9) Abernethy, A.P., et al., Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*, 2003. 327(7414): p. 523-8.