

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	①第一三共株式会社 ②武田薬品工業株式会社	
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	①モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 ②モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末
	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
要望内容	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。)	慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対しては、塩酸モルヒネ1日12mgを4回(6時間毎)に分けて投与
	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(推定対象患者数、推	約 <u>261,000</u> 人 <推定方法>	

定方法についても記載する。)	厚生労働省統計：平成 26 年（2014）患者調査の概況より継続的に慢性閉塞性肺疾患（重症度、呼吸困難の有無問わず）の治療を受けている患者の総数
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] （特記事項等）
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 以下の点から本剤の開発は困難と考える。 1) 今回の要望効能・効果である「慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難」の適応については、欧米等 6 ヶ国のいずれにおいても承認されていない。また、海外ガイドラインではモルヒネの有用性を示す記述はあるが、推奨度に関する情報は示されていないか、あるいは弱い推奨である。さらに、海外での臨床成績は徐放性製剤を用いた報告であり、要望にあるモルヒネ原末（速放性製剤）ではないため、国内外ともに公表論文から要望用法・用量で使用されている実績は確認できない。以上より、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の募集対象（平成 27 年 7 月 1 日付 医政研発 0701 第 2 号、薬食審査発 0701 第 2 号）に該当するとは言えない。 2) 想定される本剤の使用患者は、国内外ガイドライン、要望書、及び学会見解から「既存の手段で著しい呼吸困難が解決できない COPD 終末期患者」と想定されるが、該当患者は本剤の添付文書において禁忌に設定している「重篤な呼吸抑制のある患者」又は「慢性肺疾患に続発する心不全患者」に該当する可能性が高く、ベネフィットがリスクを上回る患者を特定することができない。このため、臨床試験の実施は非常に困難である。 3) 要望者、日本緩和医療学会、及び日本老年医学会はエビデンス等を踏まえた要望効能・効果を「慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難時の除痛」としている。慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に原末を使用する目的が「呼吸困難時の除痛」である場合は、既承認の効能・効果である「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」の範囲内と考える。
「医療上の必要性」	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

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。)

エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

<要望書、学会見解書(日本緩和医療学会)の記載内容>

「ア 生命に重大な疾患がある疾患(致命的な疾患)」

患者が受け入れられる範囲の標準治療を行ってもなお、呼吸困難を伴う慢性閉塞性肺疾患の病状や不可逆性や日常生活への影響を根拠に、上記の基準に該当すると考えた。

<学会見解書(日本呼吸器学会)の記載内容>

「ア 生命に重大な疾患がある疾患(致命的な疾患)」

根拠の記載なし

<学会見解書(日本老年医学会)の記載内容>

「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」

標準治療をフルに行ったあとのCOPDの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。

<企業見解(適応疾病の重篤性の判断根拠)>

企業は、日本老年医学会が示す根拠に基づき「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」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

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

エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

<要望書、学会見解(日本緩和医療学会)の記載内容>

「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」

酸素療法等の既存の療法を行ってもなお残存する呼吸困難に対して、モルヒネの有用性が示されている。また、欧米等では臨床試験において有効性と安全性が認められており、標準治療と考えられおり、日本国内で実施した在宅療養支援診療所への調査においても多くの在宅医が有用性を感じ保険適応を望んでいる。

	<p><学会見解（日本呼吸器学会、日本老年医学会）></p> <p>「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」</p> <p>根拠の記載なし</p> <p><企業見解（医療上の有用性の判断根拠）></p> <p>モルヒネ塩酸塩製剤は、今回の要望効能・効果である「慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難」の適応に対して、欧米等 6 カ国のいずれにおいても承認されていない。海外の複数のガイドラインにおいてモルヒネを含むオピオイドの有用性を示す記述はあるが、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease、イギリス国立技術評価機構、オーストラリア・ニュージーランド呼吸器疾患学会／オーストラリア肺財団が発行する各ガイドラインでは具体的な用法・用量や推奨度が示されていない。また、カナダ胸部疾患学会が発行するガイドラインでは用法・用量が提示されているものの、モルヒネの使用推奨レベルは低い（推奨レベル 2C）。海外のエビデンスとしては、モルヒネを含むオピオイドの有用性を示すメタアナリシスが存在するが、モルヒネを用いた臨床試験にはその有用性を否定するものも存在し、その有用性評価は一定していない。また、海外での臨床試験は徐放性製剤を用いて実施されており、モルヒネ速放性製剤に関する試験成績は確認できなかった。以上より、モルヒネ速放性製剤が一定のエビデンスに基づき設定された用法・用量で標準治療として海外で広く使用されているとは判断できなかった。</p> <p>一方、国内の「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（日本呼吸器学会）」では、COPD 終末期の呼吸困難に対する緩和薬物療法として短時間及び長時間作用型のモルヒネが記載され、その使用方法は「初期量として 2.5 mg を 4 時間毎に使用し、症状緩和の程度に応じて増量する」とされている。しかし、国内での使用実績を示す報告は調査した範囲で症例報告（学会抄録）2 報に限られており、要望効能・効果及び用法・用量における国内での有用性を判断するに足る根拠は確認できなかった。</p> <p>以上より、要望者及び学会の見解と異なり、医療上の有用性は「エ 上記の基準に該当しない」と判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等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、該当国の承認内容を記載する。)	<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に下線)	
	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	
	豪国	販売名 (企業名)	承認なし
		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 みを、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	不明
		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	1. 要望書に記載されたガイドライン NICE (英国国立医療技術評価機構) clinical guideline: Chronic obstructive plumony disease 12 (2004) ^{要望 1)} 2. 企業が追加したガイドライン NICE clinical guideline: Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (CG101, 2010) ^{企業 1)}
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	1. 要望書に記載されたガイドライン breathlessness in patients with end-stage COPD which is unresponsive to other medical therapy 2. 企業が追加したガイドライン 該当箇所の記載に変更なし Opioids should be used when appropriate to palliate 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)	1. 要望書に記載されたガイドライン 記載なし 2. 企業が追加したガイドライン 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	不明
		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	不明
		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	1. 要望者が記載したガイドライン i) Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update <small>要望³⁾</small> ii) Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline <small>要望⁵⁾</small> 2. 企業が追加したガイドライン なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	1. 要望者が記載したガイドライン i) Opioids remain the most effective dyspnea-relieving medications in end-of-life care. ii) We recommend that oral (but not nebulized) opioids be used for the treatment of dyspnea in the individual patient with advanced COPD (Grade of recommendation 2C).

		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>1. 要望者が記載したガイドライン</p> <p>i)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 5 mg to 10 mg q4h • Per rectum: 5mg to 10 mg q4h • IV, SC, or IM: Titrate to relieve dyspnea • Nebulized: 5 mg in 2 mL normal saline q4h with hand-held nebulizer <p>ii)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiate opioid therapy with oral immediate-release morphine syrup-titrate slowly at weekly intervals over a 4- to 6-week period • 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 • If tolerated and indicated, increase to morphine 1.0 mg orally every 4 h while awake in week 2, increasing by 1.0 mg/week or 25% dosage increments/week until the lowest effective dose that appropriately manages the dyspnea is achieved
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>i)</p> <p>根拠論文の記載なし</p> <p>ii)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rocker G, Horton R, Currow D et al. Palliation of dyspnea in advanced COPD: Revisiting a role for opioids. Thorax. 2009;64:910-5.^{企業²⁾} • O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. Can Respir J. 2007;14(Suppl B):5B-32B. (ガイドライン i)^{要望³⁾} • Rocker G, Sinuff T, Horton R, et al. Advanced chronic obstructive pulmonary disease: Innovative approaches to palliation. J Palliat Med. 2007;10:783-97.^{企業³⁾}
		<p>備考</p>	

	豪州	ガイドライン名	1. 要望者が記載したガイドライン The COPDX Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014 ^{要望 2)} 2. 企業が追加したガイドライン The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015 ^{企業 4)}
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Opioids may have a role for patients with severe intractable dyspnoea.
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	The opioid dose required for symptom control should be established by titration, starting at a low dose and increasing until efficacy is achieved.
		ガイドラインの根拠論文	・ Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002;57(11):939-44. ^{要望 6)}
		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>

2015年12月8日にPubMedを使用して、「COPD + morphine + randomized + controlled」をキーワードに文献を検索した結果、14報を得た。このうち、COPD患者を対象とし、モルヒネが経口もしくは静脈投与された無作為化試験4報（要望書に記載された文献1報を含む）を選択し、以下に詳細を記載した。

呼吸困難に対するモルヒネの効果を評価した3報のうち、有効性が確認できたのは1報、有効性が確認できなかったのは2報だった。公知文献情報に基づくCOPD患者の呼吸困難の緩和に関するモルヒネ製剤の臨床試験成績からは、今回の要望のモルヒネ原末（速放性製剤）の有効性を示すエビデンスは確認できなかった。

<海外における臨床試験等>

要望書に記載された臨床試験

1) Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. (BMJ, 2003. 327:523-8) ^{要望⁹⁾}

オーストラリアで行われたCOPD外来患者48人（平均年齢76歳）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験。20 mgの経口モルヒネ徐放剤もしくはプラセボを4日間連続投与し、続けて4日間プラセボもしくはモルヒネ徐放剤を連続投与した。各薬剤投与の4日目に、朝夕の呼吸困難感、睡眠の質、well-being, performance on physical exertionを評価した。38人が試験を完了した。モルヒネ投与4日目の朝夕の呼吸困難感はプラセボ投与4日目に比べ減少した。また、モルヒネ投与中に睡眠の質が改善した。

well-being, performance on physical exertionには有意な違いはなかった。緩下剤を使用したにもかかわらず、多くの患者が重い便秘となった。他にモルヒネ群で有意に認められた副作用はなかった。

企業が追加した臨床試験

2) The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. (Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1877-80)^{企業⁵⁾}

オーストラリアで行われた COPD 外来患者 16 人（平均年齢 70.7 歳、FEV₁=0.6 L、VC =1.90）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験。モルヒネ徐放剤またはプラセボを各 6 週間投与し、washout 期間は 2 週間とした。モルヒネ徐放剤の投与は 10 mg を 1 日夜 1 回から開始し、2 週間かけて最大で 20 mg を 1 日 2 回までに増量した。用量漸増後の平均 1 日投与量は 25 mg だった。主要評価項目は QOL (CRQ[Chronic Respiratory Disease Questionnaire])、副次評価項目は、6 分間歩行距離、呼吸困難感だった。主要評価項目の CRQ スコアは、全体では両群で違いはなかったが、自己コントロール感はモルヒネ群で悪化した。また、副次評価項目の 6 分間歩行距離はモルヒネ群で低下した。呼吸困難感も両群で違いはなかった。有害事象の発現率は全体では両群で違いはなかったが、悪心または食欲不振、便秘、傾眠はモルヒネ群で多く発現した。モルヒネ徐放剤は重症 COPD 患者の呼吸困難の治療には有用ではなかった。

3) Effect of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD (Chest 1996;109:975-81)^{企業⁶⁾}

アメリカで行われた重症 COPD 外来患者（平均年齢 66.4 歳、FEV₁ = 0.99）7 人を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験。プラセボ、モルヒネ 30 mg、モルヒネ 30 mg とプロクロルペラジン（制吐薬）10 mg、モルヒネ 30 mg とプロメタジン（制吐薬）25 mg を単回経口投与し、投与前と投与 60 分後の運動機能を自転車エルゴメータを用いた運動負荷試験で比較した。また、9 人（平均年齢 61.4 歳、FEV₁ = 1.01）に、プラセボ、プロメタジン 25 mg、モルヒネ 30 mg とプロメタジン 25 mg を投与して、運動機能を同様に比較した。気管支拡張薬の影響を一定にするため、試験前にアルブテロール（気管支拡張薬）を投与した。投与前に投与レジメンの順番は無作為化され、各投与日の間隔は 12 日以内

だった。

モルヒネ 30 mg とプロメタジン 25 mg により、最大酸素消費量、仕事量、最大毎分換気量が有意に増加し、運動機能の改善が認められた。モルヒネ単独、モルヒネとプロクロルペラジン、プロメタジン単独では有意な改善は認められなかった。

4) Lack of effect inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease (Thorax 1995;50:629-34)^{企業 7)}

イギリスで行われた重症 COPD 外来患者 12 人（平均年齢 66 歳）を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験。吸入モルヒネ（10 mg もしくは 25 mg）、あるいは静注モルヒネ（1 mg もしくは 2.5 mg:薬物血中濃度が吸入と同等もしくは上回るように設定）、プラセボを単回投与し、運動持久力、呼吸機能、呼吸困難感を自転車エルゴメータを用いた運動負荷試験で投与前後で比較した。気管支拡張薬の影響を一定にするため、試験前にサルブタモロール（気管支拡張薬）を投与した。各投与は 2 日以上あけて行った。

どの投与群でも運動持久力、呼吸機能、呼吸困難感に変化は認められなかった。特に重篤な副作用は認められなかった。モルヒネ（吸入、静注）は COPD 患者の運動時の呼吸困難感の軽減には有用ではなかった。

<日本における臨床試験等※>

要望書に記載された臨床試験等

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)^{企業 8)}

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)

企業が追加した日本における臨床試験等

要望書に記載された試験以外に追加はない。要望書に記載された臨床試験の詳細を以下に補足する。

当該試験は、独立行政法人国立長寿医療研究センターによる、重症 COPD 入院患者 (40 歳以上) を対象とした前後比較試験である。2014 年 10 月 9 日から開始され、現在実施中である。モルヒネ 3 mg もしくは 2 mg を 6 時間ごと計 4 回投与し、プロトコール治療前後 (Day 0 [治療開始前日] の夕方と Day 2 の夕方) の呼吸困難の NRS (Numerical Rating Scale) の変化を主要評価項目としている。副次評価項目は、呼吸困難による睡眠障害の有無、悪心・便秘の CTCAE、その他有害事象などである。

※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) 要望書に記載された報告

A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. (Thorax. 2002;57:939-44.)^{要望6)}

がん、慢性閉塞性肺疾患を含む疾患による呼吸困難を有する患者を対象とし、オピオイドを投与した無作為化二重盲検プラセボ対照試験を電子データベース (Medline、Embase、Cancerd、CINAHL、Cochrane Controlled Trials Register、Cochrane Database of Systematic Reviews) などから検索し、18試験を抽出した。全ての試験はクロスオーバー試験であった。9試験が経口及び非経口オピオイド (うち8試験が経口) だった。これらの試験は対象患者数が少なく、最大で19人であり、全患者数は116人だった。また、9試験が吸入オピオイドを使用していた。これらの試験も対象患者数が少なく、最大で79人、全患者数は177人だった。このうち、吸入オピオイドの5試験を除いたメタアナリシスの結果、オピオイドは呼吸困難感の治療に有意に有用であることが示された。ただし、サブグループ解析の結果、吸入オピオイドの有用性は示されなかった。COPD患者のみのサブグループ解析でも主解析と同様の結果だった。

2) 企業が追加した報告

なし

(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. 要望書に記載された教科書等

なし

2. 企業が追加した教科書等

1) Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th Edition ^{企業9)}

セクション C 呼吸器薬理 (respiratory pharmacology) の項に、呼吸困難に対する薬剤として、「モルヒネ徐放錠が重篤な呼吸困難の COPD 患者には有効である。モルヒネ吸入も肺のオピオイド受容体に作用し、COPD の呼吸困難を軽減する可能性がある」との記載がある。

<日本における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書等

なし

2. 企業が追加した教科書等

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. 要望書に記載されたガイドライン

1) 慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアティブ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : GOLD)

Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2014.^{要望 4)} (2015 年版^{企業 10)}で当該箇所に変更なし。)

24. Therapeutic options の章に、以下の記載がある。

非常に重篤な病態の COPD 患者には経口および非経口のオピオイドが有用である。しかし、呼吸困難では副作用がある可能性があり、ベネフィットは感受性のある患者に限られるとの記載がある。

Narcotics (morphine). Oral and parenteral opioids are effective for treating dyspnea in COPD patients with very severe disease. There is insufficient data to conclude whether nebulized opioids are effective. However, some dyspnea may have serious adverse effects and its benefits may be limited to a few sensitive subjects.

2. 企業が追加したガイドライン

1) イギリス国立医療技術評価機構 (NICE)

NICE clinical guideline: Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (CG101, 2010)^{企業 1)}

Palliative care の 1 つとして以下の記載がある。

オピオイドは他の治療に対して不応の COPD 終末期の患者の呼吸困難を緩和するために使用するべきである。

Opioids should be used when appropriate to palliate breathlessness in patients with end-stage COPD which is unresponsive to other medical therapy.

2) カナダ胸部疾患学会

Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update (Can Respir J. 2007;14 Suppl B:5b-32b)^{要望 3)}

オピオイドは終末期のケアで最も有効な呼吸困難を改善する薬物治療であると記載されている。

Symptom control

- Opioids remain the most effective dyspnea-relieving medications in end-of-life care.

3) カナダ胸部疾患学会

Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (Can Respir J. 2011;18:69-78)^{要望 5)}

進行した COPD 患者で個別に呼吸困難の改善のために経口 (吸入は含まれない) オピオイドを使用するべきである。(推奨グレード 2C)

The following recommendation is based on evidence from 10 studies and expert consensus of the CTS COPD expert panel.

Recommendation

We recommend that oral (but not nebulized) opioids be used for the treatment of refractory dyspnea in the individual patient with advanced COPD. (Grade of recommendation 2C)

呼吸困難は進行した COPD 患者の 50% で従来の治療に抵抗性である。オピオイドは、このような難治性の呼吸困難の治療のために使用されてきた。

オピオイドは、毎分換気量の減少、運動時の換気効率の上昇、低酸素および高二酸化炭素換気応答の低下、気管支収縮への作用を介して呼吸困難を改善すると考えられている。Dyspnea is refractory to conventional treatment for up to 50% of patients with advanced COPD. Opioids have been advocated as a potential treatment for refractory dyspnea in this population. It has been postulated that opioids modulate dyspnea via the following mechanisms: reducing minute ventilation, increasing ventilatory efficiency during exercise, reducing ventilatory responses to hypoxemia and hypercapnia, and effecting bronchoconstriction.

4) オーストラリア肺財団／オーストラリア・ニュージーランド呼吸器疾患学会
The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015 ^{企業 4)}

治療法を列挙した項目の 1 つにオピオイドの項があり、以下の記載がある。

オピオイドは難治性の重症な呼吸困難の患者の治療に使われる (エビデンスレベル I)。オピオイドは、呼吸困難の軽減に差は小さいが統計学的に有意なベネフィットがある (エビデンスレベル I)。ある試験では、最も顕著な副作用は便秘であり、呼吸抑制の増加や鎮静、悪心や嘔吐は認められなかった (エビデンスレベル I)。オピオイドを COPD の治療に使用すべきである。吸入モルヒネを支持するエビデンスはほとんどない。症状のコントロールに必要なオピオイドの用量は低用量から漸増して設定すべきである。治療者に COPD の症状コントロールにオピオイドの使用法をガイドするエビデンスはほとんどない。

O10.1 Opioids

Opioids may have a role for patients with severe intractable dyspnoea [evidence level I]. Opioids have a small but statistically significant benefit in reducing dyspnoea [evidence level I]. In one study, the most significant adverse effect was constipation and there was no significant increase in respiratory depression, sedation or nausea and vomiting . Nonetheless, opioids should be used with care in COPD. There is little evidence to support nebulised opioids in the treatment of breathlessness. 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.

終末期の問題の項に以下の記載がある。

オピオイドや抗不安薬は換気ドライブを抑制するので、COPD 患者で禁忌とされる。緩

和が必要なとき、呼吸困難の短期間の軽減のためにオピオイドが使用されるべきである（エビデンス II）。

D7. End-of-life issues

Opioids and many anxiolytics depress ventilatory drive and are contraindicated in most patients with COPD. When palliation is warranted, however, their use for the short term relief of dyspnoea could be considered. [evidence level II] s

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本呼吸器学会

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^{要望7)}

7. 終末期COPDへの対応

COPDでの終末期の痛みや苦痛、不安などは癌患者に匹敵するとされているが、肺癌患者と比較した場合、鎮痛薬などが十分に投与されていない。逆に、COPD患者は外来受診回数、ICU入院頻度が高い。外来で処方された薬剤の比較においても、選択的セロトニン再吸収阻害薬（SSRIs）には差が無かったが、麻薬系鎮痛剤と抗不安薬のベンゾジアゼピンの処方を受けた患者はCOPD群で有意に少ない。

わが国においても死亡前1ヶ月の治療では、肺癌には、鎮痛剤・オピオイドが70%以上、抗精神薬、セデーションなどが用いられているのに対し、COPDでは抗精神薬や鎮静薬使用は10%前後であり、NPPVを含む人工呼吸管理が30%以上に使用されており、増悪の治療に引き続いた治療に主眼がおかれている。

4) 緩和ケアの方法

①呼吸困難に対する薬物的治療

進行したCOPD患者に対する経口オピオイドはその効果が確認されている。また、モルヒネ投与量をコントロールすることにより、呼吸抑制の問題はほとんど発生しないとされる。

オピオイドのネブライザー吸入は十分なエビデンスに乏しい。

②薬剤の具体的な投与方法

(1) 呼吸困難

痰が少なく、頻呼吸を伴う呼吸困難に対して、気管支拡張薬などを最大用量使用しても緩和されない場合、保険診療上、適応外使用となるがモルヒネが使用されることが多い。

初期量は、短時間作用型のモルヒネ2.5 mgを4時間毎に使用し、症状が緩和されない場合は4時間毎の半量を屯用として服用、症状が緩和されるまで、2~3日毎に増量、定常量に達した時点で長時間作用型のモルヒネに変更する。または、長時間作用型のモルヒネ10 mgを2回に分けて初期量として投入する。睡眠障害は呼吸困難や疼痛が緩和されると多くは解決される。

(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. 要望書の記載内容

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.^{要望 8)}

2. 企業が追加した本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態

2015 年 12 月 8 日に医中誌 Web を使用して、“COPD+モルヒネ+呼吸困難”をキーワードに文献を検索した結果、12 報を得た。しかし、対照群を設定した臨床試験に関する報告はなかった。なお、要望効能・効果に対する症例報告も 2 報（いずれも学会抄録）に留まった。

(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>

オピオイドは脊髄後角に存在する μ 受容体を介し一次知覚神経からの痛覚伝達を直接抑制して鎮痛効果を発揮する。オピオイドには気管支拡張作用や抗炎症作用はないが、①延髄の咳中枢を抑制することによる鎮咳作用、②抗不安作用、③呼吸中枢の反応性低下、④酸素消費量低下、⑤循環器機能の改善、などを通じて COPD の呼吸困難を改善することが推察されており、海外ガイドラインではメタアナリシスなどを根拠として、オピオイドの呼吸困難に対する有用性を記載している。しかし、海外でモルヒネが経口もしくは静注投与された無作為化比較試験 4 報の中ではその有用性を否定するものも存在し、その評価が一定していない。また、国内での使用実績を示す文献報告は症例報告（学会抄録）2 報と限定的であった。以上の国内外のエビデンスを踏まえると、本剤に対して「慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難」の効能・効果を設定する妥当性を説明することは現時点では困難であると考えられる。

なお、要望者、日本緩和医療学会、及び日本老年医学会はエビデンス等を踏まえた要望効能・効果を「慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難時の除痛」としている。他のモルヒネ経口剤の多くは「～の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果とするが、本剤の効能・効

果は下記、枠内に示すとおり疾患は特定されていない。このため、慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難にモルヒネ原末を使用する目的が「呼吸困難時の除痛」である場合は、既承認の効能・効果である「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」の範囲内と考える。

➤ モルヒネ塩酸塩水和物原末の現行の効能・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

< 要望用法・用量について >

当該要望用法・用量は「1日 12 mg 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た増量減量）」とされている。しかし、海外臨床試験は 20～30 mg の徐放性製剤で実施されており、当該要望・用法における本剤の有効性及び安全性を説明する根拠は確認できない。

一方、国内では、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 版で「短時間作用型のモルヒネ 2.5 mg を 4 時間毎に使用し、症状が緩和されない場合は 4 時間毎の半量を頓用として服用、症状が緩和されるまで、2～3 日毎に増量、定常量に達した時点で長時間作用型のモルヒネに変更する。」と記載されている。また、日本呼吸器学会は見解書の中で、要望書の 1 日 12 mg が目安として設定可能であること、及びモルヒネの効果は個人差が大きいため少量から慎重に投与し、効果と呼吸抑制の程度を見極めながら増量する必要性を示している。これらのことから、要望用法・用量に類似した用法・用量で COPD 終末期の呼吸困難時にモルヒネが使用されている実態が推察されるが、国内の文献報告は限定的である。

以上より、現段階では、効能追加における用法・用量を適切に設定する根拠となるエビデンスが得られているとは言えないと考える。

なお、現在国内で実施されている臨床研究「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）」では要望用法・用量を含む用法・用量で試験が実施されている。しかし、本研究の対象は標準治療を行っているにも関わらず重度の安静時呼吸困難を有する入院患者であり、COPD の終末期の患者を対象としているか確認できないこと、安全性に関して、投与 2 日後までの評価に限られており、本研究結果が仮に利用可能であるとしても、効能追加の用法・用量を支持するエビデンスとして十分とは言えないと考える。

< 臨床的位置づけについて >

国内外のガイドラインの記載から、実地医療では気管支拡張薬や酸素療法等の既存の療法で呼吸困難が緩和されない終末期の COPD 患者に、緩和ケアの一環として本剤が投与されているものと推察される。しかし、現段階では、効能・効果、用法・用量を適切に設定する根拠となる有効性・安全性エビデンスが得られているとは言えないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現時点で、試験の実施を予定していない。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 要望 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.
- 要望 2) Aramson MJ, 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;184:342-5.
- 要望 3) O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J. 2007;14 Suppl B:5B-32B.
- 要望 4) 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/>.
- 要望 5) Marciniuk DD, Goodridge RN, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J. 2011;18:69-78.
- 要望 6) Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002;57:939-44.
- 要望 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.
- 要望 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
- 要望 9) Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. BMJ 2003;327:523-8.
- 企業 1) National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guideline: Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (CG101) 2010. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>.
- 企業 2) Rucker G, Horton R, Currow D, et al. Palliation of dyspnoea in advanced COPD: Revisiting a role for opioids. Thorax. 2009;64:910-5.
- 企業 3) Rucker G, Sinuff T, Horton R, et al. Advanced chronic obstructive pulmonary disease: Innovative approaches to palliation. J Palliat Med. 2007;10:783-97.

- 企業 4) Lung Foundation Australia and the Thoracic Society of Australia and New Zealand. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease V2.43. 2015.
- 企業 5) Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1877-80.
- 企業 6) Light RW, Stansbury DW, Webster JS. Effect of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD. *Chest* 1996;109:975-81.
- 企業 7) Masood AR, Reed JW, Thomas SHL. Lack of effect inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:629-34.
- 企業 8) 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). Available from: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000017782&type=summary&language=J>.
- 企業 9) Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, et al. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 4th Edition. Elsevier Saunders, 2005.
- 企業 10) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2015