

## 長寿医療研究開発費 平成26年度 総括研究報告

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（25－9）

主任研究者 西川 満則 国立長寿医療研究センター 緩和ケア診療部（医師）

### 研究要旨

非がん・高齢者疾患のエンド・オブ・ライフケアにおいて苦痛症状緩和が重要である。在宅医療でも、呼吸困難緩和は最重要課題の1つであり、諸外国ではモルヒネにより緩和することが一般的である。しかし、日本では非がん性呼吸困難に対するモルヒネの使用は普及していない。

本研究（平成26年度）の目的は、主研究では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対するモルヒネの有効性と安全性を検証するための多施設共同研究を推進すること、慢性心不全に対するモルヒネの有効性と安全性を検証するための臨床試験の研究計画を立案すること、副研究では、非がん疾患患者の呼吸困難に対するモルヒネ使用を広く普及させるための対策を検討しつつ、厚生労働省の未承認薬等検討会議への要望書、COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネ塩酸塩水和物についての要望書提出を行うことであった。

主研究においては、先行研究のレビューと International Conference on Harmonisation (ICH)-Good clinical Practice (GCP) 基準準拠のモニタリングや監査、統計学的事項の検討を行い、COPDにおいては、既に35例中8例の登録に至っている、心不全においても、質の高いプロトコル素案が完成している。試験の妥当性と実現可能性が担保され、コスト面も含めて実現可能なモニタリングと監査の体制に支えられた、COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネの有効性を検証する介入試験の患者登録を行うことができています。心不全患者も COPD 患者の経験を踏まえ、質の高いプロトコル素案が完成し、患者登録に移行する時期に来ている。

副研究においては、厚生労働省の未承認薬等検討会議への要望書、COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネ塩酸塩水和物についての要望書提出がなされた。

また、ALSの呼吸困難に対してモルヒネは有効な治療であり、安全に使用できることが、既に、明らかになっている。

### 主任研究者

西川 満則 国立長寿医療研究センター 緩和ケア診療部（医師）

### 分担研究者

森田 達也 聖隷三方原病院緩和支援療法科（部長）

松田 能宣 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター心療内科（医師）

安井 博規 医療法人弘清会四ツ橋診療所（医師）

荻野美恵子 北里大学医学部（講師）

岩瀬 哲 東京大学医科学研究所附属病院（教授）

山口 拓洋 東北大学大学院医学系研究科（教授）

## A. 研究目的

非がん・高齢者疾患のエンド・オブ・ライフケアにおいて苦痛症状緩和が重要である。在宅医療でも、呼吸困難緩和は最重要課題の1つであり、諸外国ではモルヒネにより緩和することが一般的である。しかし、日本では非がん性呼吸困難に対するモルヒネの使用は普及していない。

本研究（平成26年度）の目的は、主研究（西川、森田、松田、安井、岩瀬、山口）では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対するモルヒネの有効性と安全性を検証するための多施設共同研究を推進すること、慢性心不全に対するモルヒネの有効性と安全性を検証するための臨床試験の研究計画を立案すること、副研究（西川、森田、荻野、松田）では、非がん疾患患者の呼吸困難に対するモルヒネ使用を広く普及させるための対策を検討しつつ、厚生労働省の未承認薬等検討会議への要望書、COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネ塩酸塩水和物についての要望書提出を行うことであった。

## B. 研究方法

主研究では、西川が統括し、森田は先行研究のレビューにより、評価尺度や研究デザインを立案し、松田はCOPD患者での研究プロトコルを作成し、多施設共同研究を推進した。また、松田は取り扱いの厳しい麻薬製剤を臨床試験で扱うにあたっての施設内での調整、参加施設への依頼、プロトコル評価の依頼を行った。安井は、慢性心不全患者での研究プロトコルを作成した。岩瀬はモニタリングと監査の実現可能性について検討し、山口は、必要サンプルサイズ数の算出にあたって、研究デザイン、主要評価項目および主たる解析、ならびに有効性に関する臨床的な意義を検討した。

副研究では、西川、森田、荻野は、非がん疾患患者の呼吸困難に対するモルヒネ使用を広く普及させるための対策を検討しつつ、厚生労働省の未承認薬等検討会議への要望書について検討した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）にしたがって、本試験の研究支援を行った。

### C. 研究結果

主研究（西川、森田、松田、安井、岩瀬、山口）では、研究デザイン、評価尺度、薬剤投与量、統計手法を決定した。

#### <COPD>

研究デザインとして、試験治療が海外において有用性が検証されており人種差も考えにくいことから、単群での前後比較による検証試験とすることとした。

主要評価項目を緩和ケア領域で広く用いられている呼吸困難のNRS (Numerical Rating Scale) とした。呼吸困難の評価方法としてNRSはVASとの高い相関が報告されている。類例の先行研究における呼吸困難VASの改善については試験治療群とプラセボ群との差は9.5/100mm (22% of baseline) であった（試験治療群での投与前からの改善は2.7/100mm (6.2% of baseline) であった）。Minimal clinically important difference については先行研究により5.5~10%など複数の設定があるが、本試験では呼吸困難NRS 10/100mm (or 20% of baseline) の改善を期待した。本試験での選択・除外規準は該当先行研究と同等とし、また、試験計画もなるべくそろえることで、本試験にて該当先行研究と同等の有意な改善が得られれば、該当先行研究の結果が再現され試験治療の効果が検証されたと結論することとした。5/100mm くらいであれば (marginal statistical significant になる) であれば、今回設定した10/100mm (20%の改善) の効果はなかったと結論するものとする。

麻薬製剤の使用については施設内でコンセンサスを得た。そして、参加施設の依頼、プロトコル評価の依頼を行った研究プロトコルが完成し、今後プロトコル審査委員会で評価後、各参加施設でのIRBに提出した。

モニタリングについては、収集したデータに基づく中央モニタリングが実施可能であることがわかった。一方、モニターが施設を訪問してのオンサイトモニタリングは、コスト面から実施は困難であることが想定された。また、監査については、研究者間の相互監査が実施可能性の面から検討できることがわかった。

実際に予定登録数35例のうち、8例の登録が進んでいる。

#### <心不全>

COPDと同様に進んでおり、現在、添付の質の高いプロトコル素案が作成された。

副研究（西川、森田、荻野）では、厚生労働省の未承認薬等検討会議への要望書、COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネ塩酸塩水和物についての要望書提出がなされた。

既に、また、ALSの呼吸困難に対してモルヒネは有効な治療であり、安全に使用できることが、既に、明らかになっている。

### D. 考察と結論

主研究では、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対するモルヒネの有効性と安全性を検証するための多施設共研究を推進されている。慢性心不全に対するモルヒネの有効性と安全性を検証するための臨床試験の研究計画を立案されている。研究デザインが吟味され、試験の

妥当性と実現可能性が担保されている。COPDについては、コスト面も含めて、実現可能な、モニタリングと監査の体制が構築されている。

副研究では、COPD患者の呼吸困難に対するモルヒネ塩酸塩水和物についての要望書提出がなされた。

ALSの呼吸困難に対してモルヒネは有効な治療であり、安全に使用できることが、既に、明らかになっている。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし