

2024年 3月 14日

2023年度 公益財団法人日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団

調査・研究報告書

調査・研究課題

メサドンによる難治性がん疼痛治療効果に関する多施設共同前向き観察試験

所属機関・職 国立がん研究センター中央病院 緩和医療科 科長

調査・研究代表者氏名

里見 絵理子

Ⅰ 調査・研究の目的・方法

1. 目的

がん疼痛は、がん患者の代表的な苦痛で、痛みから解放されることは患者の権利である。一般的に、がん疼痛は、がん治療中の 55%、進行がんの 66.4% (1) にみとめ、また、本邦の遺族調査ではがん患者の約 5 割は終末期に痛みが緩和されないままに死を迎えている (2)。本邦のがん疼痛治療は、がん緩和ケアとして、がん診療で幅広く普及しているものの、このような痛みを有する患者は少なくないことから、難治性がん痛の克服が求められている。難治性がん疼痛における薬物治療について 2013 年よりメサドンが上市され使用可能になっているが、その薬剤の特殊性 (長い半減期、個体差、有害事象など) から緩和ケア医がその使用については慎重であり、その結果、経験症例が少なく、十分に使いこなせているとはいえない状況である。緩和ケア専門医を対象にしたメサドンに関する全国調査では、教育機会が足りない、経験が不足している、地域連携が不十分などといった課題が明らかである (3)。また、メサドンは、国内外においてがん疼痛に対する使用方法についての研究は多くなく、患者の痛みを緩和するための有効な使用方法は定まっていはいえない。本研究では、がん疼痛に対するメサドンの有効性と安全性について観察研究を実施し、メサドンの効果的な使用方法について探索する目的で計画した。本研究完了後の解析によって、難治性がん患者におけるメサドンの有効な使用方法を探索することができ、臨床において医師の診療に有用な情報となると思われる。

2. 方法

① 難治性がん疼痛治療としてのメサドン単施設後方視的観察研究

- ・研究デザイン 単施設後方視的観察研究
- ・対象 2018 年 1 月 1 日-2021 年 12 月 31 日までに国立がん研究センター中央病院でメサドン (MDN) を処方された症例
- ・評価 Stop and Go (SG)法 (SG 群)、Partial Switching (PS) 法 (PS 群)、Add-on (AO) 法 (AO 群) で導入された 3 群* について、導入前後の疼痛 NRS (0-10) およびその変化量、有害事象を診療録より調査し以下を評価した。

主要評価項目：疼痛に対する有効性として NRS 変化量 30%以上減少の割合

副次評価項目：MDN 開始前の痛みが強い (NRS \geq 4) 集団の MDN の有効性
有害事象発現割合

*：メサドンの導入方法は以下の通りである。

Stop and Go (SG)法：先行オピオイドを一度に全て MDN に切り替え本邦の添付文書に記載されている方法。

Partial Switching (PS) 法：先行オピオイドの一部を MDN に切り替える方法。

Add-on (AO)法：先行オピオイドに少量の MDN を上乗せする方法。

② メサドンによる難治性がん疼痛治療効果に関する多施設共同前向き観察試験

・研究デザイン 多施設共同前向き観察研究

・目的

- 1)がん疼痛患者におけるメサドンの有効性・安全性を明らかにすること
- 2)メサドンの有効性・安全性に関わる予測因子を明らかにすること
- 3)がん疼痛にメサドンが使用された場合の有効性の違いをもたらす背景因子を明らかにすること

・対象 がん疼痛に対してメサドンを使用した症例

・評価項目

主要評価項目 メサドン投与開始後 28 日間の最悪疼痛 NRS (BPI item3) 変化量

副次評価項目

- 1) メサドン投与開始後 7、14、56、84 日間の最悪疼痛 NRS (BPI item3) 変化量
- 2) メサドン投与開始後 7、14、28、56、84 日間の平均疼痛 NRS (BPI item5) 変化量
- 3) BPI item 3 と 5 が、7、14、28 日間で 1、2、3、 ≥ 4 の減少が得られた割合
- 4) BPI item 3 と 5 が、7、14、28 日間で $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ の減少が得られた割合
- 3) メサドン投与開始後 14、28 日目の 24 時間以内の疼痛レスキュー薬使用頻度
- 4) メサドン投与開始後 14、28 日目の 24 時間以内の疼痛レスキュー薬使用量
- 5) メサドン投与開始後に出現する有害事象
- 6) メサドンを含む鎮痛薬の変化量
- 7) メサドンの切り替え方法
- 8) 有害事象の発現割合

・研究実施体制

研究実施施設

国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、
東京慈恵会医科大学、癌研究会有明病院、長岡赤十字病院、京都桂病院、
大阪医科薬科大学、横浜市立大学

・データマネジメント、統計解析

JORTC データセンター

II 調査・研究の内容・実施経過

① 難治性がん疼痛治療としてのメサドン単施設後方視的観察研究

1) 患者背景 (表1)

2018年1月1日から2021年12月31日までに国立がん研究センター中央病院においてメサドンを用いてがん疼痛治療を行った症例のうち評価可能な症例は64例(SG群15例、PS群23例、AO群24例、その他2例)であった。全体では、疼痛は混合性が64.1%、神経障害性疼痛を有する症例は71.9%、メサドン導入前の経口モルヒネ換算1日量^{*1}は192mg(30-806.4mg)と高用量であった。メサドンの開始1日量は15mg(5-45mg)であった

表1. 患者背景

	全体 N = 64	SG群 N = 15	PS群 N = 23	AO群 N = 26
年齢(中央値, 範囲)	56 (19-78)	51 (19-73)	58 (25-78)	54.5 (23-76)
性別				
男性	34 (53.1%)	9 (60.0%)	13 (56.5%)	12 (46.2%)
女性	30 (46.9%)	6 (40.0%)	10 (43.5%)	14 (53.8%)
原発部位				
頭頸部	10 (15.6%)	4 (26.7%)	4 (17.4%)	2 (7.7%)
呼吸器	15 (23.4%)	6 (40.0%)	4 (17.4%)	5 (19.2%)
消化管	10 (15.6%)	2 (13.3%)	2 (8.7%)	6 (23.1%)
軟部組織	11 (17.2%)	2 (13.3%)	4 (17.4%)	5 (19.2%)
その他	18 (28.1%)	1 (6.7%)	9 (39.1%)	8 (34.8%)
疼痛の原因				
侵害受容性	18 (28.1%)	1 (6.7%)	5 (21.7%)	12 (46.2%)
神経障害性	5 (7.8%)	2 (13.3%)	1 (4.3%)	2 (7.7%)
混合性	41 (64.1%)	12 (80.0%)	17 (73.9%)	12 (46.2%)
NRS \geq 4	55 (85.9%)	12 (80.0%)	21 (91.3%)	22 (84.6%)
メサドン導入前 オピオイド1日量 ^{*1}	192 (30-806.4)	172.5 (90-480)	240 (90-806.4)	180 (30-480)
導入時メサドン1日量	15 (5-45)	15 (15-45)	15 (5-45)	10 (5-15)

2) 結果

(ア) メサドンの有効性

全例のメサドン導入前後の疼痛NRSの変化量は 3.06 ± 2.41 ($P > .0001$)と有意に減少していた。SG群、PS群、AO群それぞれの検討においてもそれぞれ有意に疼痛NRSは減少を認めた(表2)。疼痛NRS4以上の症例における検討においても同様に、いずれの方法においても有効性が示された(表3)。

表2. それぞれの切り替え方法における疼痛NRS

	SG群 N = 15	PS群 N = 23	AO群 N = 26	P-value
導入前NRS ^{*2}	6.20 \pm 2.54	7.48 \pm 2.10	6.54 \pm 2.61	-
導入後NRS ^{*2}	3.93 \pm 2.46	4.74 \pm 2.13	3.88 \pm 2.33	-
NRS変化量 ^{*2}	2.27 \pm 1.74	2.74 \pm 2.52	2.65 \pm 3.05	0.65
95% CI	0.94 - 4.26	1.39 - 3.83	1.96 - 4.04	-
有効例 ^{*3}	12 (80%)	13 (56.5%)	17 (70%)	0.33
P-value	0.02	<0.01	<0.01	-

表3. 疼痛 NRS4 以上の症例における検討

	SG群 N = 12	PS群 N = 21	AO群 N = 22	P-value
導入前NRS ^{※2}	7.08 ± 2.02	7.68 ± 1.92	7.13 ± 2.09	-
導入後NRS ^{※2}	4.50 ± 2.36	4.73 ± 2.18	4.22 ± 2.23	-
NRS変化量 ^{※2}	2.58 ± 1.75	2.95 ± 2.36	2.91 ± 3.13	0.67
95% CI	1.05 - 4.79	1.28 - 3.62	2.10 - 4.24	-
有効例 ^{※3}	10 (83.3%)	12 (57.1%)	16 (76.2%)	0.36
P-value	0.03	<0.01	<0.01	-

(イ) 安全性

全体では傾眠が 32.8%に認められ、各群でも傾眠の出現割合が高かったが、AO 群において頻度は 46.1%であった。またその他の有害事象の発生頻度をみても、AO群が 65.4%と、SG群 40%、PS群 43.4%よりも高かった。いずれの有害事象においてもCTCAE ver.1.5 Grade 3 以上の重篤なものは認めなかった。また、心電図上のQTc延長は観察されなかった。

表4. 安全性

	SG群 N = 15		PS群 N = 23		AO群 N = 26	
	全Grade	≥Grade3	全Grade	≥Grade3	全Grade	≥Grade3
悪心・嘔吐	1 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	3 (11.5%)	0 (0.0%)
傾眠	4 (26.7%)	0 (0.0%)	5 (21.7%)	0 (0.0%)	12 (46.1%)	0 (0.0%)
便秘	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)
呼吸抑制	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
QT延長	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
総数	6 (40.0%)	0 (0.0%)	10 (43.4%)	0 (0.0%)	17 (65.4%)	0 (0.0%)

② メサドンによる難治性がん疼痛治療効果に関する多施設共同前向き観察試験 (PhaseR-Methadone)

本研究は、コロナ感染症の流行に伴い、研究倫理審査および試験開始が遅延した影響のため、現在、患者登録の実施を継続して行っている (50 例/100 例)。他の臨床試験や治験との重複登録ができない、在宅医療への早期移行、など、計画段階での症例登録の見積もりを下回っており、完遂を目指して現在試験を継続している。

Ⅲ 調査・研究の成果

難治性がん疼痛治療としてのメサドンの有効性、安全性を後方視的研究、および前向き観察研究（レジストリ）として実施し、探索した。後方視的研究において、有効性は明らかで、さらに臨床で治療医たちが非常に戸惑う切り替え方法について、承認されている用法用量であるSG法のほか、PS法、AO法いずれも疼痛NRS3以上の低下を示し有効性が伺えた。一方で、有害事象について、重篤なものは観察されなかったが、総オピオイド量が増加することになるAO法では傾眠を中心に、有害事象が多い傾向があり、注意が必要であると示唆された。

Ⅳ 今後の課題

現在の前向き観察研究において、後方視的研究の限界を低減したリアルワールドデータを示し、実臨床におけるメサドンを有効かつ安全に使用して難治性疼痛を治療する体系をしめす。また、現在、研究者が所属する研究グループにおいて、メサドンを先行オピオイドに追加するAO法群と先行オピオイドを増量する群に関するランダム化比較試験を計画している。エビデンスの創出が求められる。また、一方で、メサドン承認後10年経過しているが、未だに普及しているとはいいがたく、全国調査において緩和ケア医のメサドンに関する教育機会が乏しいこと、地域連携が希薄であることが示されている。エビデンスの創出とともに、実装のための教育、連携が求められ、普及啓発の取り組みも学会等を中心に実施していく必要があると考える。

Ⅴ 調査・研究の成果等公表予定（学会、雑誌等）

- ① 難治性がん疼痛治療としてのメサドン単施設後方視的観察研究
2023年7月1日 第28回日本緩和医療学会学術大会口演（優秀演題）
Palliative Medicine Report（投稿予定：現在執筆中）

- ② メサドンによる難治性がん疼痛治療効果に関する多施設共同前向き観察試験
日本緩和医療学会学術大会（発表予定）
Journal of pain and symptom management（投稿予定）

参照

- 1) Beuken-van Everdingen et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2016(6):1070-1090.e9.
- 2) 患者さまが亡くなる前に利用した医療や療養生活に関する実態調査. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所ホームページ https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/1031/index.html
- 3) 2019-2021 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究報告書 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/156268>