OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	難治性がん疼痛に対するオピオイド選択基準ならびにその安全な使用法の提案
Author(s)	竹村, 美穂
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/96148
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

博士論文

難治性がん疼痛に対する

オピオイド選択基準ならびにその安全な使用法の提案

2023 年 (令和 5 年) 度

竹村　美穂

目次

緒論 1

本論 5

第 1 章　神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性検討ならびにメサドン誘発性眠気を防ぐための換算比の提案 5

第 1 節　方法 8

第 2 節　結果 14

第 3 節　考察 29

第 4 節　小括 36

第 2 章　がん患者の脊椎転移による疼痛に対するオピオイドの有効性に関する比較検討 37

第 1 節　方法 39

第 2 節　結果 43

第 3 節　考察 56

第 4 節　小括 60

第 3 章　OPRM1 A118G 多型によるオピオイド疼痛治療への影響の比較検討 61

第 1 節　方法 64

第 2 節　結果 69

第 3 節　考察 88

第 4 節　小括 92

総括 93

結論 97

謝辞 99

参考文献 100

主論文 113

参考論文 114

Appendix 116

緒論

緩和ケアとは、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) によって「生命を脅かす疾患に伴う問題に直面している患者とその家族に対して、疼痛やその他の身体的、心理社会的、スピリチュアルな問題を早期から正確に評価し解決することにより、苦痛の予防と軽減を図り、Quality of Life (QOL) を向上させるためのアプローチ」と定義されている[1]。つまり、緩和ケアでは、これらの諸問題を包含する全人的苦痛 (total pain) に対するケアやアセスメントが求められる。

全人的苦痛の内、患者の QOL を低下させる代表的な症状が疼痛であり、全人的苦痛の概念を提唱した Dame Cicely Saunders は、全人的苦痛に対応する上で、まずは身体的苦痛の一種である疼痛のコントロールを優先すべきであると提言している。疼痛は、進行がん患者の 70～90%が経験する代表的な身体的苦痛であり[2, 3]、さらに、抑うつや睡眠障害などの心理的苦痛や社会的苦痛とも密接に関連しているため、疼痛コントロールはがん患者の全人的苦痛を緩和する上で非常に重要な役割を占めている。

がん疼痛薬物療法は、疼痛強度に応じて行われる。中等度から高度の疼痛に対しては、モルヒネやオキシコドン、フェンタニルなどのオピオイドが使用されるが、十分量のオピオイドを使用しても一部の患者では鎮痛効果が得られない場合がある[4]。このような難治性がん疼痛の代表例として、神経障害性疼痛[5–7]や骨転移痛[3, 8]が挙げられ、近年では、オピオイドの標的受容体であるμオピオイド受容体の遺伝子多型[9, 10]も疼痛の難治化の要因となることが明らかになってきている。そのような中、新たな鎮痛効果を期待し、メサドンやタペンタドール、

ヒドロモルフォンなどの新規オピオイドが、この十年間に上市された。しかし、適応となる患者の基準や副作用対策に関するコンセンサスが得られていないため[11]、医療現場では多くの混乱が生じており、個々の病態と症状の特徴に応じたオピオイドの選択が求められている[3]。そこで本検討では、難治性がん疼痛に対するオピオイドの選択基準ならびにその安全な使用法の創出を目的とした。

がん疼痛は、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類され、神経障害性疼痛下ではμオピオイド受容体がdown-regulationする[12, 13]。がん疼痛患者の約30%はμオピオイド受容体刺激作用薬のみを使用しても鎮痛効果が得られないため[14]、神経障害性疼痛治療ガイドラインでは、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬や、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬などの鎮痛補助薬の追加投与が推奨されている[15–17]。そのような中、オピオイドの中で唯一NMDA受容体拮抗作用を併せ持つメサドンが、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対し強力な鎮痛効果を示すことが報告された[18]。薬理学的観点から考えると、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つタペンタドールにも神経障害性疼痛への効果が予想される。実際、糖尿病や帯状疱疹などの非悪性疾患から生じる神経障害性疼痛に対するタペンタドールの有効性が報告された[19]。しかし、がん患者の神経障害性疼痛を対象とした報告はなく、その有効性は明らかにされていない。そこで第 1 章では、がんによる神経障害性疼痛への有効性が報告されているメサドンと、μオピオイド受容体刺激作用のみを有するヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを比較対照とし、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性を検討した。

また、メサドンは神経障害性疼痛に対する有効性が報告されている一方で、他のオピオイドに比べて眠気の発生率が高いことが報告されている[20]。日中の過度な眠気は、身体活動や認知機能の低下に直結しているため[21]、臨床上問題となり得る。メサドン開始後数日以内に発生する眠気は、用量依存的に発生する中枢性睡眠時無呼吸との関与が報告されていることから[22, 23]、眠気も同様に用量依存的に発生する可能性が考えられる。メサドンの開始量は、先行オピオイドの経口モルヒネ換算一日量 (morphine equivalent dairy dose: MEDD) に基づいた換算表を目安に決められるが、換算表には幅があるため、先行オピオイドからメサドンへ変更する際にメサドンが過量になり、日中の過度な眠気の発生率が上昇する可能性が考えられる。そこで、メサドン開始後の過度な眠気の要因を明らかにし、安全なメサドン開始法を検討することを目的とした後ろ向きコホート研究を実施した。

次に、がん疼痛の中で最も発生頻度が高く、難治化しやすい骨転移痛[8]に着目し、オピオイド選択基準の創出を目的とした後ろ向き観察研究を実施した。骨転移痛の難治化の原因は明らかになっていないが、骨転移痛には侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の要素が混在している[24]ことから、神経障害性疼痛の要素を含む骨転移痛は、μオピオイド受容体刺激作用のみを有するオピオイドの効果が得られにくく難治化しやすいことが予想される。しかし、骨転移痛のみを対象とし、オピオイド間での有効性を比較した先行研究はない。また、がん疼痛に対するオピオイドの有効性について調査した先行研究の多くは疼痛強度の変化のみを評価しているが、骨転移痛は主に体動時に生じることから、日常生活動作

(Activities of Daily Living: ADL) の低下に繋がりやすいため[8]、オピオイドによるADL への影響を調査することも重要であると考える。そこで第 2 章では、骨転移痛の難治化の要因を検討し、さらに、骨転移痛に対するオピオイドの有効性を、疼痛強度と ADL の両観点から比較した。

さらに、遺伝学的観点から患者に最適なオピオイドを選択するための知見を得ることを目的とした前向き観察研究を実施した。オピオイドの効果発現には個人差が存在し[25,26]、その原因として、μ オピオイド受容体遺伝子 (OPRM1) の A118G 多型 (rs1799971) が大きく寄与していることが様々な先行研究で報告されている[9, 27, 28]。この変異では、OPRM1 の翻訳領域における 118 番目の塩基がアデニン (A) からグアニン (G) に置換されることで、μ オピオイド受容体細胞外ドメインの糖鎖付加部位が変化する[29]。そのため、G アレル (AG、GG) キャリアでは AA キャリアに比べてオピオイドの効果が得られにくいことが、モルヒネやフェンタニルの使用患者を対象とした先行研究で確認されている[30, 31]。一方、様々なオピオイドを使用した患者を対象とした先行研究では、オピオイドの効果発現に対する A118G 多型の影響が認められなかった[32]。したがって、A118G 多型がオピオイドの効果発現に及ぼす影響は、対象となるオピオイドの種類によって異なる可能性が考えられる。そこで第 3 章では、がん疼痛緩和目的でオピオイドを開始し、血液検査を実施した入院患者を対象として、A118G 多型が各オピオイドの効果発現に及ぼす影響を比較した。

以上の検討の結果、難治性がん疼痛治療に資するオピオイド使用に関する新しい知見が得られたため、ここに博士論文としてまとめた次第である。

本論

第 1 章　神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性検討ならびにメサドン誘発性眠気を防ぐための換算比の提案

神経障害性疼痛は、中枢、脊髄、末梢神経での変性、断裂、損傷、虚血などにより生じ、その発生機序の複雑性、多面性から、難治性であることが知られている[7]。神経障害性疼痛の薬物療法に関するガイドラインでは、がんによる直接的な神経障害性疼痛に対してオピオイドの投与が推奨されているが[15]、オピオイド間で鎮痛効果の有意な違いは報告されておらず[11, 33]、オキシコドンやフェンタニル、ヒドロモルフォンの優先順位は明らかになっていない。さらに、これらのオピオイドは μ オピオイド受容体刺激作用のみを有するため、これら単独投与では神経障害性疼痛への効果が十分ではない症例が多く、そのような場合にはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬や NMDA 受容体拮抗薬の追加投与が検討される[15–17]。

そのような中、NMDA 受容体拮抗作用を有するメサドンが、頭頸部がん患者の神経障害性疼痛に対してフェンタニルよりも有効であることが報告され[18]、dual action opioid に対する期待が高まっている。薬理学的観点から考えると、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つ dual action opioid のタペンタドールにも神経障害性疼痛への効果が期待される。一方、タペンタドールはがん疼痛治療薬としての保険適応を取得してからの歴史が世界的にまだ浅く、加えて、タペンタドールは剤形が経口錠剤のみであることや、その錠剤が他のオピオイドに比べて大きいため適応が内服可能な患者に限られるために、広く使用され

るには至っておらず、がん患者の神経障害性疼痛に対するエビデンスはいまだ不十分である。そこで本章では、まず、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性を他のオピオイドと比較し、優先順位の高いオピオイドを明らかにすることを目的した。

また、オピオイドが有する μ オピオイド受容体刺激作用は、鎮痛だけでなく眠気や耐性の発生にも影響を及ぼす[34–36]。通常は、オピオイドを長期間使用しても、μ オピオイド受容体刺激作用により開始後数日から数週間で耐性が形成されるため、眠気などの副作用が問題となることは少ないが、NMDA 受容体はモルヒネの長期投与に伴う耐性形成にも関与することから、NMDA 受容体拮抗作用を有するメサドンを使用すると、眠気などの有害事象に対する耐性が生じにくい[37]。コクランレビューにおいては、メサドンは他のオピオイドよりも重度の眠気の発生率が高いことが報告され、注意喚起がなされた[20]。複数の先行研究で、眠気発生とメサドン使用量との相関性はないことが報告されているが[38–40]、これらの研究はいずれもメサドン維持療法におけるオピオイド依存症患者を対象としていたため、患者は数ヶ月以上メサドンを使用し、観察開始時点で既に安定した維持量に到達していた。一方、メサドン開始後数日以内に発生する眠気は、化学受容器の高炭酸ガス血症に対する反応性の変化を特徴とした、中枢性睡眠時無呼吸が関与している可能性が報告されている[22, 23]。中枢性睡眠時無呼吸はメサドン使用量依存的に発生するため、眠気も同様に用量依存的に発生すると考えられる。

メサドンは基本的に他のオピオイドから切り替えて開始され、その用量は、が

ん疼痛治療に用いる場合、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) によって提唱されている先行オピオイドの MEDD に基づいた換算表に従い決められる。しかし、換算表には幅があるため、先行オピオイドからメサドンへ変更する際にメサドンが過量になり、眠気の発生率が上昇している可能性がある。一方、メサドンによる眠気について調査した先行研究は全てオピオイド依存症患者を対象としており、疼痛緩和目的でメサドンを開始した患者を対象としてメサドン誘発性眠気の要因について調査した先行研究はない。そこで本章では、がん疼痛治療におけるメサドン開始後の過度な眠気の要因について検討し、より安全なメサドン開始法を確立するために、先行オピオイドからメサドンへの換算比の算出を試みた。

第 1 節　方法

1. 対象患者

(1) 神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性検討

2013 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日の間に、市立芦屋病院において神経障害性疼痛を含むがん疼痛の緩和目的で、タペンタドール徐放錠、メサドン錠、ヒドロモルフォン徐放錠、オキシコドン徐放錠、フェンタニル貼付剤を開始した日本人の入院患者を選抜した結果、32 名、39 名、25 名、22 名、32 名が抽出された。各オピオイド開始後 14 日目までに他の鎮痛薬を開始した場合、オピオイドの鎮痛効果に影響を及ぼし得ることから、タペンタドール、メサドン、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニル開始 7 日前から開始後 14 日目までに他の鎮痛薬を開始または変更した 3 名、7 名、5 名、2 名、6 名を除き、タペンタドール群 29 名、メサドン群 32 名、ヒドロモルフォン群 20 名、オキシコドン群 20 名、フェンタニル群 26 名が本検討の対象となった。

(2) メサドン誘発性眠気を防ぐための換算比の提案

2013 年 1 月 1 日から 2022 年 8 月 31 日の間に、市立芦屋病院においてがん疼痛の緩和目的でメサドン錠を開始した日本人の入院患者を選抜した結果、108 名が抽出された。次いで、他院でのメサドン使用歴がある患者 8 名を除き、100 名が本検討の対象となった。

2. データ収集

電子カルテから、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、Eastern Cooperative

Oncology Group Performance Status (ECOG PS)、がん原発部位、先行オピオイドの種類およびその MEDD、各オピオイド開始時の血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ濃度 (aspartate transaminase: AST)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度 (alanine transaminase: ALT)、血清 γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度 (γ-glutamyl transpeptidase: γ-GTP)、血清クレアチニン濃度 (serum creatinine: Scr)、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR)、血清尿素窒素濃度 (blood urea nitrogen: BUN)、併用薬を後方視的に調査した。臨床検査値は、各オピオイド開始日の前後 1 週間以内に測定された結果を採用した。その期間内に複数回血液生化学検査が実施されていた場合には、各オピオイド開始日に最も近い日の結果を採用した。MEDD は、NCCN ガイドラインの換算表[41]に基づき決定した。

3. 疼痛の種類の評価

疼痛の種類 (体性痛、内臓痛、神経障害性疼痛) は、各オピオイド開始時に主治医が電子カルテに記載した診断名をもとに分類した。診断名が記載されていない患者の場合、日本語版 McGill Pain Questionnaire[42] に記載されているワードをもとに判断した。具体的には、「鋭い」「刃物で突き刺されるような」などの記載がある場合を体性痛とカウントした。骨転移があり体動時に増悪する疼痛、肺がんの胸壁浸潤、乳がんによる皮膚潰瘍形成や頭頸部がんの局所再発によるうずくような疼痛、がんが後腹膜や骨盤底に浸潤したことによる腰背部痛が体性痛と判断された。内臓痛については、「圧迫されるような」「重い」などがカルテに

記載されている場合をカウントした。疼痛機序として、膵臓や腹腔・後腹膜リンパ節転移による上腹部・背部痛、肝腫瘍による肝被膜の伸展痛、がん性腹膜炎による腹部膨満を伴う局在が不明瞭な腹痛を内臓痛と判断し、消化器系がんに多く見られた。「アロディニア」「しびれたような」などがカルテに記載されている場合を神経障害性疼痛にカウントした。脊椎骨転移・浸潤から脊髄にがんが進展しその神経支配領域にみられる電撃痛・灼熱痛、がんやリンパ節転移が頸・腕・腰仙部神経叢に浸潤することによる障害神経支配領域のしびれを伴う感覚障害が神経障害性疼痛と判断された。

4. 疼痛強度の評価

各オピオイド開始前から開始後 14 日目までの numerical rating scale (NRS) あるいは verbal rating scale (VRS) を調査した。疼痛強度は患者自身によって評価され、その推移は VRS に統一して評価した。NRS から VRS へのスコア変換は、NRS = 0 を VRS = 0 (no pain)、NRS = 1〜4 を VRS = 1 (mild pain)、NRS = 5〜7 を VRS = 2 (moderate pain)、NRS = 8〜10 を VRS = 3 (severe pain) とした[43]。また、レスキュー薬の使用が疼痛強度の変化に影響を及ぼし得るため、各オピオイド開始前から開始後 14 日目までのレスキュー薬の使用回数についても調査した。

5. 有害事象の評価

各オピオイド開始後 14 日以内に生じた有害事象を調査した。有害事象の有無と程度は、電子カルテ上の患者主訴、ならびに医師、看護師、薬剤師による記録

をもとに判断した。なお、イベントが複数ある場合は重複して集計した。

6. メサドン誘発性眠気の要因に関する検討

メサドンによる眠気は、開始後 7 日以内に有害事象の発生率が最も高くなることが報告されていることから [44]、本研究ではメサドン開始後 7 日以内に眠気が発生または悪化した場合を「眠気あり」とした。

メサドン開始後の眠気の要因を明らかにするために、目的変数に「眠気あり」あるいは「眠気なし」の 2 分変数を設定し、患者背景因子を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

また、メサドンの安全かつ有効な使用法について検討するために、メサドン開始後 7 日以内に眠気が発生した群と発生しなかった群における先行オピオイドの MEDD、メサドン開始量、メサドン開始方法、メサドン開始前後での疼痛強度およびレスキュー薬使用回数の変化量、患者背景をそれぞれ比較した。

7. 先行オピオイドからメサドンへの換算比の算出

先行オピオイドからメサドンに切り替えた患者を対象とし、眠気を防ぐための換算比のカットオフ値を、receiver operator characteristic (ROC) 曲線を作成することで算出した。目的変数には「眠気あり」あるいは「眠気なし」の 2 分変数を設定し、先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量の比率を説明変数とした。なお、先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量の比率は、メサドン開始量を先行オピオイドの MEDD で除することで算出した [45]。

8. 主要評価項目と副次評価項目

(1) 神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性検討

主要評価項目として、各オピオイド開始前に対する開始後 7 日目と 14 日目での VRS 変化量を 5 つのオピオイド間で比較した。また、副次評価項目として、各オピオイド開始前に対する開始後 3 日目と 5 日目における VRS 変化量、各オピオイド開始前に対する開始後 3、5、7、14 日目におけるレスキュー薬使用回数の変化量、各オピオイド開始後 14 日以内の有害事象によるオピオイド中止率を 5 つのオピオイド間で比較した。

(2) メサドン誘発性眠気の要因の特定および眠気を防ぐための換算比の提案

主要評価項目は、眠気が発生せず先行オピオイドからメサドンへ切り替えるための換算比とした。また、副次評価項目として、メサドン開始後 7 日以内の眠気発生率と、眠気に影響を与える因子およびそのオッズ比とした。

9. 統計解析

(1) 神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性検討

各オピオイド開始前後での VRS 変化量およびレスキュー薬使用回数の変化量の比較については、Steel-Dwass 多重比較検定を用いた。サンプルサイズは、先行研究[18]を参考にし、各オピオイド群で 26 名以上とした。

(2) メサドン誘発性眠気の要因の特定および眠気を防ぐための換算比の提案

メサドンによる眠気の要因を特定するために、多変量ロジスティック回帰分

析を行った。眠気あり群となし群における先行オピオイドの MEDD およびメサドン開始量の比較には Student's t test を用い、メサドン開始前後での VRS およびレスキュー薬使用回数の変化量の比較には Mann-Whitney's U test を用いた。有害事象のためにメサドンを中止もしくは減量した患者割合の比較には、χ^2 独立性の検定を用いた。サンプルサイズは、先行研究 [38] を参考にし、メサドンによる眠気に影響する因子の特定に関して、暴露因子数 4、眠気の発症率 46%の条件下、メサドンと諸因子の関連を検出するためには 85 名以上が必要となった。さらに、先行研究 [18] に基づき 15%を除外群と仮定した結果、目標症例数は 100 名と設定した。

なお、(1) (2) のいずれにおいても、$p < 0.05$ の際に統計学的に有意であるとし、解析には統計解析ソフト BellCurve for Excel を用いた。

10. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、大阪大学大学院薬学研究科・薬学部臨床研究倫理審査委員会 (承認番号：薬人 30–11) および市立芦屋病院倫理委員会 (承認番号：芦市病総第 26 号、第 76 号) の承認を受けて実施した。本研究を発表するにあたり、全員の患者から書面同意を得た。

第 2 節　結果

(1) 神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性検討

本検討の対象患者の背景を Table 1 に示す。先行オピオイドの MEDD は、メサドン群で有意に多かった。それ以外の項目は、5 群間で有意差はなかった。

Table 1. Baseline patient background

	Tapentadol (n = 29)	Methadone (n = 32)	Hydromorphone (n = 20)	Oxycodone (n = 20)	Fentanyl (n = 26)	p-value
Age (years), mean ± SD (range)	69.9 ± 13.8 (49–92)	69.3 ± 12.4 (40–87)	75.8 ± 13.1 (43–93)	75.4 ± 6.2 (64–89)	72.9 ± 13.0 (48–93)	0.18[a]
Sex, male, n (%)	14 (48.3)	10 (31.3)	7 (35.0)	8 (40.0)	13 (50.0)	0.55[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	19.9 ± 4.3 (12.3–29.7)	18.8 ± 2.5 (14.2–23.7)	20.9 ± 4.9 (14.2–33.1)	19.5 ± 3.1 (13.6–24.4)	18.9 ± 3.2 (14.4–25.4)	0.66[a]
ECOG PS, n (%)						
4	5 (17.2)	5 (15.6)	5 (25.0)	3 (15.0)	6 (23.1)	0.28[b]
3	10 (34.5)	19 (59.4)	6 (30.0)	5 (25.0)	9 (34.6)	
2	6 (20.7)	5 (15.6)	2 (10.0)	3 (15.0)	4 (15.4)	
≤1	8 (27.6)	3 (9.4)	7 (35.0)	9 (45.0)	7 (26.9)	
Primary cancer site, n (%)						
Colon	6 (20.7)	7 (21.9)	4 (20.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	N.A.
Blood	5 (17.2)	1 (3.1)	4 (20.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	
Lung	4 (13.8)	5 (15.6)	1 (5.0)	4 (20.0)	5 (19.2)	
Pancreas	4 (13.8)	5 (15.6)	5 (25.0)	2 (10.0)	2 (7.7)	
Breast	2 (6.9)	4 (12.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (7.7)	
Stomach	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	
Uterine	1 (3.4)	3 (9.4)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (7.7)	
Others	5 (17.2)	7 (21.9)	5 (25.0)	5 (25.0)	7 (26.9)	
Type of pain, n (%)						
Somatic, visceral, and neuropathic pain	4 (13.8)	11 (34.4)	5 (25.0)	2 (10.0)	9 (34.6)	0.99[b]
Somatic and neuropathic pain	15 (51.7)	14 (43.8)	6 (30.0)	12 (60.0)	6 (23.1)	

Visceral and neuropathic pain	3 (10.3)	3 (9.4)	8 (40.0)	3 (15.0)	6 (23.1)	
Only neuropathic pain	7 (24.1)	4 (12.5)	1 (5.0)	3 (15.0)	5 (19.2)	
Pre-treatment opioids, n (%) (including duplicate answers)						
Oxycodone	9 (31.0)	8 (25.0)	3 (15.0)	–	9 (34.6)	N.A.
Fentanyl	4 (13.8)	9 (28.1)	2 (10.0)	2 (10.0)	–	
Tapentadol	–	5 (15.6)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (3.8)	
Morphine	1 (3.4)	3 (9.4)	2 (10.0)	2 (10.0)	3 (11.5)	
Hydromorphone	1 (3.4)	6 (18.8)	–	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tramadol	5 (17.2)	1 (3.1)	1 (5.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	
Naïve	9 (31.0)	1 (3.1)	10 (50.0)	10 (50.0)	13 (50.0)	
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	30.8 ± 42.0 (0–210)	114.2 ± 104.6 (0–500)	17.4 ± 27.8 (0–105)	19.2 ± 33.2 (0–120)	21.9 ± 28.7 (0–80)	< 0.001[c]
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)						
Acetaminophen	11 (37.9)	7 (21.9)	7 (35.0)	8 (40.0)	13 (50.0)	0.27[b]
NSAIDs						
Loxoprofen	9 (31.0)	7 (21.9)	4 (20.0)	3 (15.0)	7 (26.9)	0.72[b]
Celecoxib	5 (17.2)	8 (25.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (19.2)	0.72[b]
Diclofenac	4 (13.8)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0.11[b]
Others	1 (3.4)	3 (9.4)	1 (5.0)	2 (10.0)	5 (19.2)	0.33[b]
None	13 (44.8)	15 (46.9)	13 (65.0)	10 (50.0)	11 (42.3)	0.60[b]
Adjuvant analgesics						
Corticosteroids	13 (44.8)	19 (59.4)	10 (50.0)	7 (35.0)	10 (38.5)	0.41[b]
Gabapentinoids	8 (27.6)	6 (18.8)	2 (10.0)	9 (45.0)	9 (34.6)	0.087[b]
SNRI	1 (3.4)	5 (15.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (7.7)	0.21[b]
TCA	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.56[b]
Others	5 (17.2)	6 (18.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.34[b]
None	10 (34.5)	10 (31.3)	9 (45.0)	6 (30.0)	10 (38.5)	0.84[b]
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)						
AST (U/L)	22.0 (9.0–100.0)	26.0 (14.0–162.0)	38.0 (19.0–341.0)	30.0 (11.0–138.0)	22.5 (14.0–163.0)	0.15[c]
ALT (U/L)	17.0 (5.0–63.0)	15.0 (6.0–142.0)	21.0 (12.0–178.0)	12.0 (5.0–511.0)	14.5 (4.0–203.0)	0.20[c]

γ-GTP (U/L)	59.0 (16.0–562.0)	104.0 (17.0–457.0)	94.0 (17.0–2377.0)	35.0 (15.0–327.0)	31.5 (12.0–2458.0)	0.22[c]
Scr (mg/dL)	0.58 (0.30–1.19)	0.57 (0.30–1.43)	0.66 (0.39–1.24)	0.56 (0.42–1.04)	0.73 (0.18–1.44)	0.22[c]
eGFR (mL/min)	94.5 (47.2–169.4)	86.4 (28.0–156.2)	64.9 (46.7–136.5)	81.6 (44.0–148.1)	75.3 (36.3–277.6)	0.23[c]
BUN (mg/dL)	16.8 (5.4–84.3)	14.1 (5.4–50.0)	14.9 (6.5–35.6)	13.4 (6.4–26.6)	20.9 (5.9–37.5)	0.26[c]

[a]Single-factor ANOVA; [b]chi-square for independence test; [c]Kruskal-Wallis test. Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N.A., not available; MEDD, morphine-equivalent daily dose; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; IQR, interquartile range; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen.

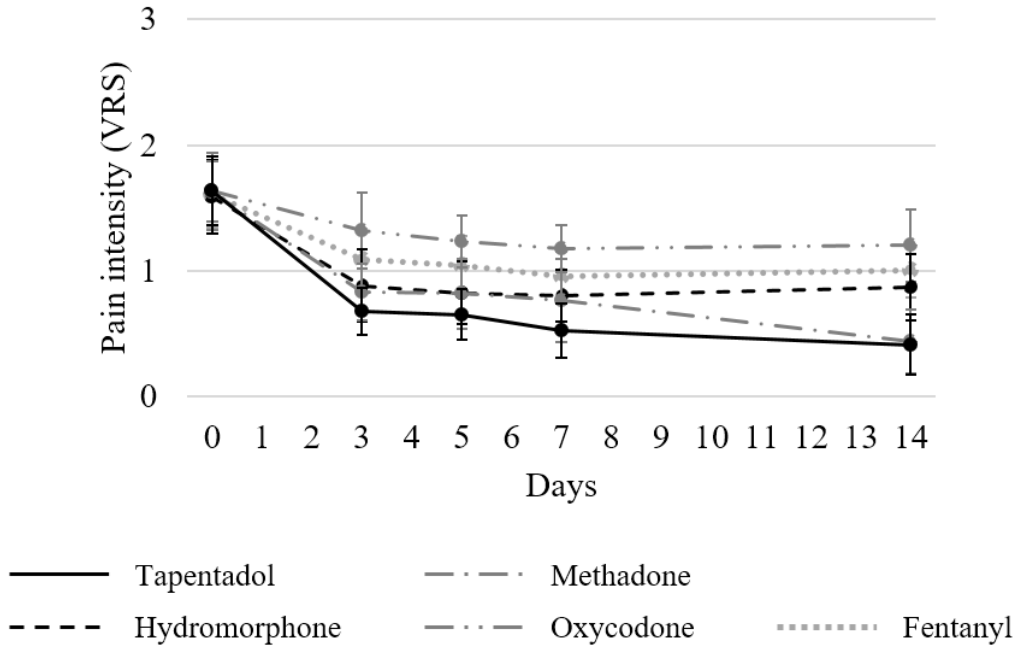

Figure 1. Change in the mean VRS scores on pain

The VRS scores were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 3, 5, 7, and 14).

各オピオイド開始前後における VRS の推移を Figure 1 に示す。各オピオイド開始前の VRS を 5 群間で比較したところ、有意差はなかった (p＝0.99)。タペンタドール群とメサドン群では、開始後 14 日目まで VRS が減少し続けた。一方、ヒドロモルフォン群、オキシコドン群およびフェンタニル群では、開始後 7 日目まで VRS が減少したものの、14 日目に増加した。

開始前から各評価時点における VRS 減少量を Table 2 に示す。タペンタドール群とオキシコドン群で VRS 減少量を比較した結果、いずれの時点でもオキシコドン群に比べてタペンタドール群で有意に大きな減少が見られた (3 日目; p＝0.017、5 日目; p＝0.012、7 日目; p＝0.0024、14 日目; p＝0.035)。タペンタドール群とヒドロモルフォン群の VRS 減少量を比較した結果、有意差は見られなかったものの、いずれの時点でもタペンタドール群の方がヒドロモルフォン群よりも大きかった (3 日目; p = 0.82、5 日目; p = 0.86、7 日目; p = 0.15、14 日目; p = 0.31)。また、タペンタドール群とフェンタニル群の VRS 減少量を比較した結果、いずれの時点でもフェンタニル群に比べてタペンタドール群の方が大きい傾向が見られた (3 日目; p = 0.19、5 日目; p = 0.22、7 日目; p = 0.093、14 日目; p = 0.13)。メサドン群とオキシコドン群の VRS 減少量を比較したところ、7 日目まで 2 群間に有意差はなかったが、14 日目ではメサドン群においてオキシコドン群よりも有意に大きな VRS の低下が見られた (3 日目; p＝0.063、5 日目; p＝0.20、7 日目; p = 0.31、14 日目; p = 0.029)。また、タペンタドール群とメサドン群の VRS 減少量を比較したところ、いずれの時点でも 2 群間で有意差はなかった (3 日目; p＝0.96、5 日目; p＝0.96、7 日目; p＝0.91、14 日目; p＝0.99)。

Table 2. Differences in the VRS scores compared to before tapentadol, methadone, hydromorphone, oxycodone, or fentanyl administration

	Day 3	Day 5	Day 7	Day 14
Tapentadol (n = 29), mean (95% CI)	0.96	0.96	1.10	1.12
	(0.67–1.25)	(0.70–1.22)	(0.86–1.33)	(0.75–1.49)
Methadone (n = 32), mean (95% CI)	0.83	0.86	0.90	1.13
	(0.55–1.11)	(0.49–1.24)	(0.48–1.33)	(0.73–1.52)
Hydromorphone (n = 20), mean (95% CI)	0.71	0.76	0.67	0.60
	(0.48–0.93)	(0.56–0.97)	(0.42–0.91)	(0.28–0.92)
Oxycodone (n = 20), mean (95% CI)	0.32	0.29	0.35	0.33
	(0.10–0.53)	(0.07–0.52)	(0.12–0.59)	(0.09–0.58)
Fentanyl (n = 26), mean (95% CI)	0.52	0.57	0.65	0.53
	(0.31–0.73)	(0.36–0.77)	(0.42–0.89)	(0.30–0.76)
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	0.82	0.86	0.15	0.31
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	0.017	0.012	0.0024	0.035
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	0.19	0.22	0.093	0.13
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.96	0.96	0.91	0.99
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.063	0.20	0.31	0.029

Steel-Dwass multiple comparison test. Abbreviations: CI, confidence interval; vs., versus.

次に、レスキュー薬の使用回数の推移を Figure 2 に示す。各オピオイド開始前のレスキュー薬の使用回数を 5 群間で比較した結果、有意差はなかった (p = 0.99)。開始前から各評価時点におけるレスキュー薬使用回数の減少量を Table 3 に示す。タペンタドール群とヒドロモルフォン群、オキシコドン群、フェンタニル群で開始前後でのレスキュー薬使用回数を比較したところ、有意差は認められなかったものの、いずれの時点でもヒドロモルフォン群、オキシコドン群、フェンタニル群に比べてタペンタドール群でより大きな減少が見られた。メサドン群とオキシコドン群のレスキュー薬使用回数の減少量を比較したところ、3 日目と 5 日目では有意差はなかったが、7 日目と 14 日目ではメサドン群において

オキシコドン群よりも有意に大きなレスキュー薬使用回数の減少が見られた。また、タペンタドール群とメサドン群のレスキュー薬使用回数の減少量を比較したところ、いずれの時点でも 2 群間で有意差はなかった。さらに、疼痛緩和目的での NSAIDs、鎮痛補助薬の使用率に関して、5 群のいずれでも観察期間中における変化は見られなかった。

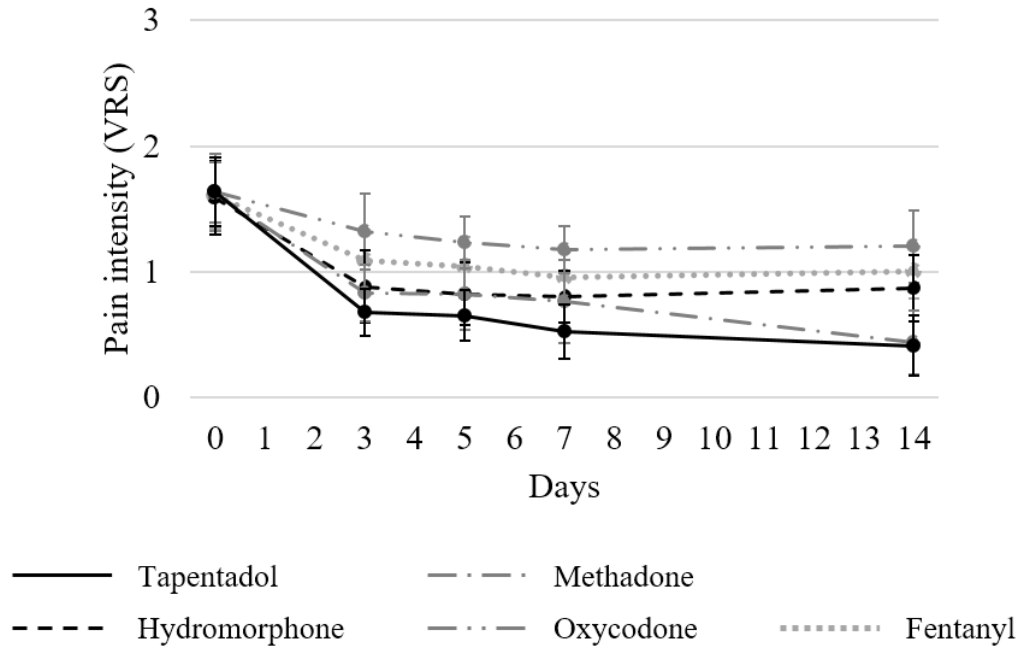

Figure 2. Change in the mean number of opioid rescue doses use

The usage counts of rescue doses were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 3, 5, 7, and 14). When multiple types of rescue doses were used, the total usage counts were determined.

各オピオイド開始後 14 日目までに有害事象が原因で投与中止となった症例を調査した結果、タペンタドール群では、有害事象のため投与中止となった患者は

いなかった。メサドン群では 2 名 (6.3%) が有害事象のため投与中止となり、その症状の内訳は、日中の過度な眠気が 1 名、悪心が 1 名であった。また、ヒドロモルフォン群では 2 名 (10.0%) が有害事象のため投与中止となり、その症状の内訳は、過鎮静が 1 名、悪心が 1 名であった。オキシコドン群では 1 名 (5.0%) が便秘のため投与中止となった。フェンタニル群では 1 名 (3.8%) が過鎮静のため投与中止となった。

Table 3. Differences in the use of opioid rescue drugs compared to before tapentadol, methadone, hydromorphone, oxycodone, or fentanyl administration

	Day 3	Day 5	Day 7	Day 14
Tapentadol (n = 29), mean (95% CI)	1.21	1.00	1.31	1.92
	(0.51–1.91)	(0.13–1.87)	(-0.10–2.73)	(0.38–3.47)
Methadone (n = 32), mean (95% CI)	1.32	1.60	2.60	3.00
	(0.68–2.00)	(0.87–2.33)	(1.79–3.41)	(2.12–3.88)
Hydromorphone (n = 20), mean (95% CI)	0.55	0.45	0.60	0.70
	(-0.07–1.16)	(-0.40–1.31)	(-0.95–2.15)	(0.04–1.36)
Oxycodone (n = 20), mean (95% CI)	0.46	0.091	0.18	0.20
	(-0.16–1.07)	(-0.40–0.58)	(-0.33–0.70)	(-0.71–1.11)
Fentanyl (n = 26), mean (95% CI)	0.42	0.50	0.75	1.20
	(-0.62–1.45)	(-0.32–1.32)	(-0.48–1.98)	(0.29–2.11)
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	0.76	0.91	0.96	0.58
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	0.31	0.46	0.34	0.31
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	0.68	0.95	0.96	0.96
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.99	0.91	0.42	0.55
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.14	0.074	0.0045	0.0093

Steel-Dwass multiple comparison test. Abbreviations: CI, confidence interval; vs., versus.

(2) メサドン誘発性眠気を防ぐための換算比の提案

メサドン開始後 7 日以内における眠気の発生率は 40.0%であり、眠気の発生までに要した平均日数は 2.05 日であった。眠気が発生した群 (n = 40) と眠気が発生しなかった群 (n = 60) における患者背景について、Table 4 に示す。いずれの項目についても、2 群間で有意差はなかった。

メサドン開始後の眠気の要因を明らかにするために、多変量ロジスティック回帰分析を行った (Table 5)。潜在的な臨床的予後因子の中で、先行オピオイドの MEDD (odds ratio: 0.94; 95% confidence interval (CI): 0.92, 0.97; $p < 0.001$)、メサドン開始量 (odds ratio: 1.40; 95% CI: 1.18, 1.65; $p < 0.001$) が眠気の要因として特定された。

次に、眠気あり群と眠気なし群における先行オピオイドの MEDD、ならびにメサドン開始量を Table 6 に示す。先行オピオイドの MEDD は、眠気あり群 (67.0 ± 62.8 mg/day) の方が眠気なし群 (194.0 ± 221.1 mg/day) よりも有意に少なかった ($p < 0.001$)。また、メサドン開始量は、眠気あり群 (17.0 ± 8.8 mg/day) と眠気なし群 (19.3 ± 11.9 mg/day) の間で有意差がなかった ($p = 0.59$)。メサドン開始量が、NCCN によって提唱されている先行オピオイドからの換算量よりも高用量であった患者割合は、眠気なし群で 0.0%であったのに対し、眠気あり群では 17.5%であった。メサドンの開始方法に関して、先行オピオイドに上乗せしてメサドンを開始した患者は眠気あり群で 4 名 (10.0%)、眠気なし群で 5 名 (8.3%) であった。上乗せした量は、眠気なし群で比較的低用量 (3 名が 5 mg/day を上乗せ、2 名が 10 mg/day を上乗せ) であったのに対し、眠気あり群では高用量 (3 名

Table 4. Baseline patient background

	Patients with daytime sleepiness (n = 40)	Patients without daytime sleepiness (n = 60)	p-value
Age (years), mean ± SD	69.4 ± 13.5	66.0 ± 13.8	0.17[a]
Sex, male, n (%)	18 (45.0)	23 (38.3)	0.32[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD	19.7 ± 3.9	19.3 ± 3.4	0.63[a]
ECOG PS, n (%)			
4	10 (25.0)	11 (18.3)	0.48[b]
3	11 (27.5)	24 (40.0)	
2	13 (32.5)	14 (23.3)	
≤1	6 (15.0)	11 (18.3)	
Primary cancer site, n (%)			
Lung	9 (22.5)	6 (10.0)	0.41[b]
Colon	7 (17.5)	11 (18.3)	
Pancreas	5 (12.5)	10 (16.7)	
Uterine	4 (10.0)	6 (10.0)	
Prostate	3 (7.5)	1 (1.7)	
Breast	2 (5.0)	6 (10.0)	
Others	10 (25.0)	20 (33.3)	
Type of pain, n (%) (including duplicate answers)			
Somatic pain	28 (70.0)	42 (70.0)	0.59[b]
Visceral pain	13 (32.5)	25 (41.7)	0.24[b]
Neuropathic pain	30 (75.0)	42 (70.0)	0.38[b]
Pre-treatment opioids, n (%)			
Hydromorphone	14 (35.0)	11 (18.3)	0.085[b]
Morphine	9 (22.5)	7 (11.7)	
Fentanyl	8 (20.0)	15 (25.0)	
Tapentadol	4 (10.0)	10 (16.7)	
Others	5 (12.5)	17 (28.3)	
Laboratory values at the start of methadone therapy, median (IQR)			
AST (U/L)	27.0 (11.0–162.0)	21.5 (10.0–133.0)	0.42[c]
ALT (U/L)	19.0 (4.0–142.0)	14.0 (5.0–153.0)	0.20[c]

γ-GTP (U/L)	65.0 (7.0–768.0)	49.0 (7.0–944.0)	0.56[c]
Scr (mg/dL)	0.67 (0.20–1.82)	0.66 (0.28–1.95)	0.80[c]
eGFR (mL/min)	81.4 (21.5–324.4)	77.2 (16.3–254.1)	0.35[c]
BUN (mg/dL)	16.4 (5.4–50.0)	16.0 (5.9–50.1)	0.86[c]
Concomitant medications (including duplicate answers), n (%)			
Acetaminophen	10 (25.0)	12 (20.0)	0.80[b]
NSAIDs	17 (42.5)	28 (46.7)	0.42[b]
Adjuvant analgesics	19 (47.5)	39 (65.0)	0.063[b]
Corticosteroids	16 (40.0)	31 (51.7)	0.17[b]
Gabapentinoids	4 (10.0)	6 (10.0)	0.64[b]
SNRI	4 (10.0)	5 (8.3)	0.52[b]
Others	3 (7.5)	5 (8.3)	0.60[b]

[a]Student's t test; [b]chi-square for independence test; [c]Mann-Whitney's U test. Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IQR, interquartile range; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

Table 5. A multivariate logistic regression analysis of daytime sleepiness following methadone administration

Variables	Odds ratio	95% CI	p-value
Age	0.99	0.94–1.06	0.93
Sex	0.70	0.19–2.57	0.59
ECOG PS	1.17	0.62–2.20	0.63
MEDD of pre-treatment opioids	0.94	0.92–0.97	< 0.001
Methadone dose	1.40	1.18–1.65	< 0.001
Patterns of methadone introduction	1.15	0.01–1.82	0.74
Pain score at baseline	0.73	0.30–1.76	0.48
Usage count of opioid rescue medications at baseline	1.33	0.90–1.98	0.15

Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MEDD, morphine-equivalent daily dose.

Table 6. Comparison of methadone induction methods in patients with and without daytime sleepiness

	Patients with daytime sleepiness (n = 40)	Patients without daytime sleepiness (n = 60)	p-value
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD	67.0 ± 62.8	194.0 ± 221.1	< 0.001[a]
Hydromorphone	54.2 ± 42.3	93.5 ± 43.3	0.034[a]
Morphine	134.9 ± 90.3	409.1 ± 330.8	0.031[a]
Fentanyl	54.2 ± 29.6	160.9 ± 132.5	0.007[a]
Tapentadol	30.0 ± 15.0	119.0 ± 72.6	0.004[a]
Others	30.8 ± 20.3	243.6 ± 291.6	0.008[a]
Methadone dose (mg/day), mean ± SD	17.0 ± 8.8	19.3 ± 11.9	0.59[a]
Overdose rather than MEDD conversion strategy suggested by the NCCN, n (%)	7 (17.5)	0 (0.0)	0.001[b]
Add-on methadone to pre-treatment opioids, n (%)	4 (10.0)	5 (8.3)	0.52[b]
Add-on 5 mg/day methadone	0 (0.0)	3 (5.0)	
Add-on 10 mg/day methadone	0 (0.0)	2 (3.3)	
Add-on 15 mg/day methadone	3 (7.5)	0 (0.0)	
Add-on 30 mg/day methadone	1 (2.5)	0 (0.0)	
Discontinued methadone or reduced their methadone dose due to adverse events, n (%)	10 (25.0)	0 (0.0)	< 0.001[b]
Excessive daytime sleepiness	6 (15.0)	0 (0.0)	
Over-sedation	3 (7.5)	0 (0.0)	
Delirium	1 (2.5)	0 (0.0)	

[a]Student's t test; [b]chi-square for independence test. Abbreviations: MEDD, morphine-equivalent daily dose; SD, standard deviation; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

が 15 mg/day を上乗せ、1 名が 30 mg/day を上乗せ) であった。有害事象のためにメサドンを中止もしくは減量した患者は、眠気あり群で 10 名 (25.0%) であり、症状の内訳としては日中の過度な眠気が 6 名 (15.0%)、呼吸回数減少が 3 名 (7.5%)、せん妄が 1 名 (2.5%) であった。一方、眠気なし群では、有害事象のた

めにメサドンを中止もしくは減量した患者はいなかった。

眠気あり群、眠気なし群におけるメサドン開始前後での疼痛強度の推移を Figure 3 に示す。メサドン開始前の平均疼痛強度 (95% CI) は、眠気あり群で 1.88 (1.65, 2.10)、眠気なし群で 1.98 (1.80, 2.17) であり、有意差はなかった (p = 0.46)。メサドン開始前後での疼痛強度減少量に関して、1 日目では眠気あり群の方が眠気なし群に比べて疼痛強度減少量が有意に大きかったが (p = 0.013)、2 日目以降はいずれの時点でも 2 群間で大きな変化はなかった (2 日目; p = 0.14、3 日目; p = 0.86、5 日目; p = 0.78、7 日目; p = 0.99)。

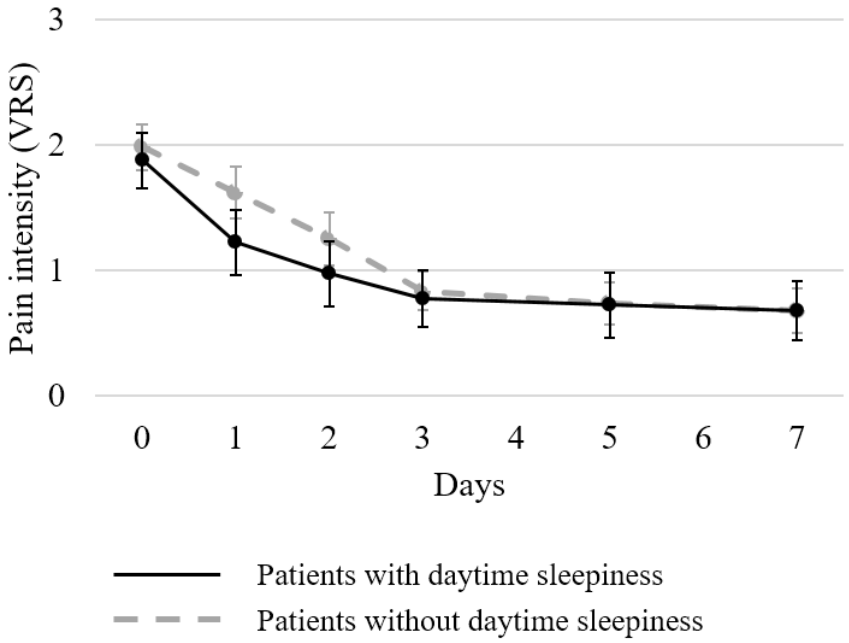

Figure 3. Change in the mean VRS scores on pain

The VRS scores were investigated at baseline and after administering methadone (on days 0, 1, 2, 3, 5, and 7) in patients with and without daytime sleepiness.

続いて、レスキュー薬の使用回数の推移を Figure 4 に示す。メサドン開始前の一日当たりのレスキュー薬使用回数 (回/日) は、眠気あり群 (mean: 3.24; 95% CI: 2.42, 4.07) と眠気なし群 (mean: 3.61; 95% CI: 2.92, 4.30) の間で統計学的有意差は見られなかった ($p = 0.39$)。開始後 7 日目のレスキュー薬使用回数は、眠気あり群、眠気なし群のどちらも開始前に比べて有意に減少した (ともに $p < 0.001$)。また、開始前後でのレスキュー薬使用回数の変化量を 2 群間で比較したところ、いずれの時点でも統計学的有意差は認められなかった (1 日目; $p = 0.78$、2 日目; $p = 0.49$、3 日目; $p = 0.64$、5 日目; $p = 0.59$、7 日目; $p = 0.52$)。

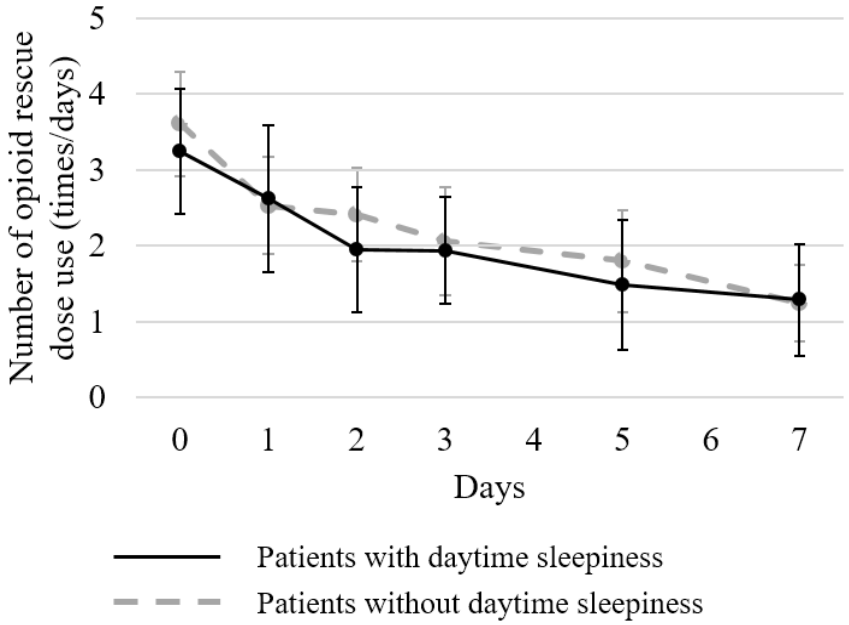

Figure 4. Change in the mean number of opioid rescue doses use

The usage counts of rescue doses were investigated at baseline and after administering methadone (on days 0, 1, 2, 3, 5, and 7) in patients with and without daytime sleepiness. When multiple types of rescue doses were used, the total usage counts were determined.

MEDD で 60 mg/day 未満の先行オピオイドからメサドンにスイッチした 7 症例を Table 7 に示す。7 名中 4 名は 5 mg/day のメサドンへスイッチし、その内 1 名はオピオイドを使用したことがない患者であった。また、7 名中 3 名は先行オピオイドから 10 mg/day のメサドンへスイッチした。日中の眠気は、メサドン 10 mg/day へスイッチした患者 3 名と先行オピオイドの MEDD が 0 mg/day の患者 1 名で発生した。先行オピオイドから 5 mg/day のメサドンへスイッチした 3 名の患者では、眠気は発生しなかった。全ての症例において、メサドン開始後 7 日以内に疼痛強度がベースラインの半分未満へ減少した。

Table 7. Seven patients switched from pre-treatment MEDD < 60 mg/day to low-dose methadone

Patient number	Pre-treatment opioids	Methadone dose	Daytime sleepiness	> 50% Pain relief
1	Oral hydromorphone 6 mg/day (MEDD 30 mg/day)	5 mg/day	–	+
2	Transdermal fentanyl 1 mg/day (MEDD 30 mg/day)	5 mg/day	–	+
3	Intravenous morphine 24 mg/day (MEDD 48 mg/day)	5 mg/day	–	+
4	Oral hydromorphone 10 mg/day (MEDD 50 mg/day)	10 mg/day	+	+
5	Oral hydromorphone 6 mg/day (MEDD 30 mg/day)	10 mg/day	+	+
6	Oral tapentadol 100 mg/day (MEDD 30 mg/day)	10 mg/day	+	+
7	Opioid naïve (MEDD 0 mg/day)	5 mg/day	+	+

Abbreviations: MEDD, morphine-equivalent daily dose.

ROC 曲線を作成し、眠気が発生せず先行オピオイドからメサドンへ切り替えるための換算比のカットオフ値を算出したところ、先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量の比率が 0.240 以下の患者では、メサドン開始後の眠気が発生しにくいと考えられた (Figure 5)。得られた ROC 曲線下面積は 0.909 であった ($p < 0.001$)。

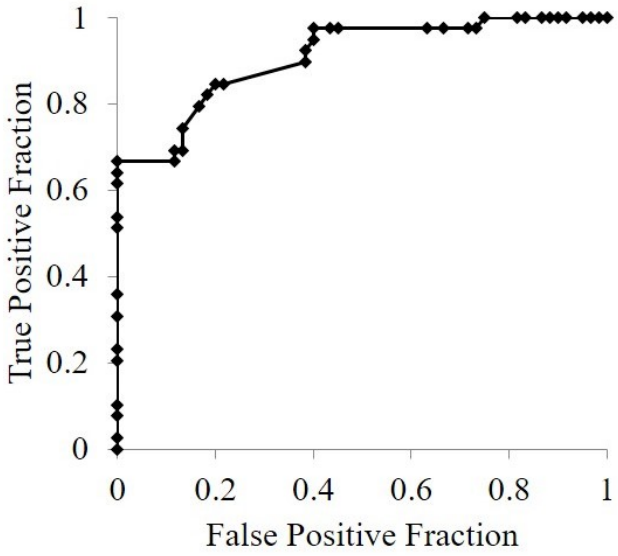

Figure 5. Receiver operating characteristic curve for detecting the threshold for conversion ratios of methadone daily dose/morphine-equivalent daily dose of pre-treatment opioids without daytime sleepiness

Daytime sleepiness was defined as the dependent variable and the ratio of oral methadone daily dose/morphine-equivalent daily dose of pre-treatment opioids was defined as the independent variable.

第 3 節　考察

本検討では、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの有効性が示された。また、先行オピオイドの MEDD とメサドン開始量が、がん疼痛治療におけるメサドン開始後の眠気に関与する因子であることが明らかになった。さらに、メサドン誘発性眠気発生に関わる先行オピオイドからメサドンへの換算比のカットオフ値が 0.240 であることが示唆された。神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対するタペンタドールの鎮痛効果、ならびに、メサドン開始後の眠気に関する要因と客観的基準を提示した報告は、本検討が初めてである。

タペンタドール群とヒドロモルフォン群、オキシコドン群、フェンタニル群を比較したところ、タペンタドール群の方が VRS ならびにレスキュー薬使用回数の減少量が大きかった。これは、タペンタドールがノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有していることと関係があると考えている。神経障害性疼痛下では、脊髄後角、一次感覚神経や脳内の μ オピオイド受容体が脱感作あるいは down-regulation し、オピオイドの鎮痛作用が減弱することが知られている [46]。また、脊髄においてノルアドレナリン神経線維の発芽が増加するとともに [47, 48]、前シナプスおよび後シナプスに発現する α_2-アドレナリン受容体の活動性が増し、下行性ノルアドレナリン神経疼痛抑制系が亢進することが報告されている [49]。さらに、神経障害性疼痛動物モデルにおいて、タペンタドールの鎮痛効果の発現には、μ オピオイド受容体を介した作用よりもノルアドレナリン再取り込み阻害作用の方が影響することが示唆されている [50]。そのため、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対し、μ オピオイド受容体刺激作用のみを有するヒドロモルフォン、オ

キシコドン、フェンタニルに比べて、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つタペンタドールの方が優れた鎮痛効果を示したと考えられる。過去にヒドロモルフォンやオキシコドン、フェンタニルの神経障害性疼痛に対する効果を検証した報告があるが[51–53]、これらのほとんどはプラセボを対象にしている。したがって、神経障害性疼痛に対するオピオイドの選択に関してエビデンスは不十分であるため、神経障害性疼痛に対する効果をオピオイド間で比較した本検討は有意義であると考える。

また、タペンタドール群と、神経障害性疼痛に対して有効なメサドン群を比較したところ、14 日目での VRS 減少量は同程度であったが、3 日目、5 日目、7 日目での VRS 減少量はいずれもタペンタドール群の方が大きかった。これは、用量変更に関する規制の有無によるものだと考えられる。本邦では、メサドンの過量投与を防ぐために開始 7 日後まで用量変更ができない。そのため、本検討のメサドン群では開始後 3 日目から 7 日目までの間で VRS にほとんど変化が見られなかった。一方、タペンタドールは、開始後 3 日毎に 50 mg ずつ増量が可能である[54]。実際、本検討におけるタペンタドール群では、29 症例中 10 症例 (34.5%) が 7 日未満に 1 回以上の用量調整を行っていた。神経障害性疼痛患者では多量のオピオイドが必要になることが多く、早期での増量が求められる[55]。今後さらに検証を重ねることでタペンタドールががん患者の神経障害性疼痛に有効であるというエビデンスが集まれば、「開始後早期の段階から用量調節が可能である」という点が、メサドンと比べた際のタペンタドールの長所となり得ると考えられる。

レスキュー薬はベースで使用するオピオイドの効果をミスリードすることが懸念されたため、本検討では、レスキュー薬使用回数の変化量を調査した。その結果、レスキュー薬の使用回数は、全ての群において開始後 14 日以内に 1 回/日未満へ減少した。したがって、5 群間での VRS 減少量の相違は、レスキュー薬の影響ではなく各オピオイドの効果による可能性が推測される。

腎機能が各オピオイドの効果発現に及ぼす影響について、ヒドロモルフォンとオキシコドンは、活性代謝物が尿中から排泄されるため、中等度～重度の腎機能障害患者では有害事象発生率が増加する。一方、活性代謝物を伴わないタペンタドールやメサドン、フェンタニルは、腎機能低下の影響を比較的受けにくい。本検討では、eGFR が最も低かった (28.0 mL/min) 患者はメサドンを、その次に低かった (36.3 mL/min) 患者はフェンタニルを使用していたが、どちらの症例においても有害事象は発生しなかった。また、VRS スコア変化量に対する eGFR の影響を明らかにするために、eGFR を共変量と設定した共分散分析を実施したところ、eGFR による有意な影響は見られなかった。したがって、eGFR が低値の患者も対象に含まれていたものの、本結果に対する eGFR による影響は比較的少なかったと考えられる。

タペンタドールの安全性に関して、タペンタドール群で有害事象により投与中止となった症例はなく、5 剤の中で有害事象による投与中止率が最も低い結果となった。タペンタドールは、他オピオイドに比べて μ オピオイド受容体への作用が弱いため、消化器系有害事象における忍容性が高いという利点を持つ[56]。さらに、タペンタドールは血漿タンパク結合度が低く、肝臓での代謝を受けるこ

となく作用を発揮することから代謝が肝チトクローム系酵素に依存しないため、他の薬剤よりも比較的安全性が高いことが報告されている[57]。したがって、タペンタドールは、副作用の発生リスクが高い患者に対しても有力な治療選択肢となり得る可能性が示唆された。

一方、メサドンの安全性に関して、メサドン開始後 7 日以内における眠気の発生率は 40.0%であり、眠気の発生までに要した平均日数は 2.05 日であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、先行オピオイドの MEDD とメサドン開始量が眠気の要因として特定された。また、眠気が発生した群では、眠気がなかった群に比べて先行オピオイドの MEDD が有意に少なかった一方で、メサドン開始量は有意差がなかった。これらの結果から、先行オピオイドの MEDD に対してメサドン開始量が多い場合に、眠気が発生する可能性が考えられる。

本検討におけるメサドン開始量について、NCCN によって提唱されている先行オピオイドからの換算量よりも高用量であった患者割合は、眠気なし群で 0.0%であった一方で、眠気あり群では 17.5%であった。また、先行オピオイドに上乗せしてメサドンを開始した患者割合は 2 群間でほぼ同数であったが、上乗せしたメサドンの用量は、眠気あり群の方が多かった。さらに、先行オピオイドの MEDD が 60 mg/day 未満の患者がメサドンにスイッチした 7 症例において、先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量が比較的多い患者 4 名では 7 日以内に眠気が発生し、先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量が少ない患者 3 名は眠気を経験しなかった。これらの結果も、先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量が多い場合に、眠気が発生する可能性を支持し

ている。

眠気あり群 40 名の内 33 名 (82.5%) は、NCCN によって提唱されている先行オピオイドからの換算表に従ってメサドン開始量を決定したにもかかわらず、眠気が発生した。これは、換算表の幅が広いためにメサドン開始量が過量となってしまった可能性が考えられる。そこで本検討では、眠気が発生せず先行オピオイドからメサドンへ切り替えるための換算比のカットオフ値を算出した。先行オピオイドの MEDD が 30 mg/day の患者 2 名と 48 mg/day の患者 1 名は、メサドンを 5 mg/day から開始したことで、眠気を発生することなく安全に切り替えることができた。本邦では先行オピオイドの MEDD が 60 mg/day 未満の患者へのメサドン投与は原則として禁止されているが、上記 3 例から、先行オピオイドの MEDD が 60 mg/day 未満の患者にも安全にメサドンを導入できる可能性が示唆された。ただし、ヒドロモルフォン錠 4 mg/day やフェンタニルテープ 0.5 mg/day などの、MEDD が 20 mg/day 以下の先行オピオイドを使用している場合には、本検討で算出した換算比に基づきメサドン開始量を求めると 5 mg/day 未満となる。したがって、MEDD が 20 mg/day 以下の先行オピオイドからメサドンへ切り替える際には、メサドン 1 mg 錠などの低用量製剤が必要になると考える。

本検討では、ヒドロモルフォン錠 12 mg/day と 14 mg/day を使用していた患者において、NCCN の換算表に従いメサドンを 15 mg/day から開始したところ、前者では眠気が発生した一方で、後者では眠気が認められなかった。本検討で提示した換算比に従い上記 2 例のメサドン開始量を求めると、ヒドロモルフォン錠 12 mg/day からメサドンに切り替える場合の至適開始量は 14.4 mg/day となり、

ヒドロモルフォン錠 14 mg/day からメサドンに切り替える場合の至適開始量は16.8 mg/day となる。本邦ではメサドンは 5 mg 錠と 10 mg 錠のみが承認されているため、上記 2 例におけるメサドン開始量はいずれも 15 mg/day となり、換算比に基づいた用量調整ができないが、今後低用量の製剤が使用できれば、より細やかな用量調整が可能になり、安全にメサドンを開始できるのではないかと考える。

眠気あり群の有害事象発生率は 25.0%であり、その内の 40.0%は眠気以外の症状のためにメサドン中止もしくは減量に至った。一方、眠気なし群では、有害事象のためにメサドンを中止もしくは減量した患者はいなかった。このことから、眠気はメサドンによる有害事象の中で発生頻度が最も高く、他の有害事象の予測に有用である可能性がある。

眠気あり群と眠気なし群における疼痛強度減少量について、1 日目では眠気あり群の方が有意に大きかったが、2 日目以降はいずれの時点でも 2 群間で大きな変化はなかった。疼痛治療が不十分であると、不眠症や睡眠の質の低下に繋がる一方で、疼痛治療が適切または過剰であると、日中の眠気が増加する可能性がある [58]。そのため、がん疼痛に対してメサドン開始直後に著効を示した場合には、安全性の観点からメサドン減量を考慮する方が望ましいと考える。なお、眠気あり群と眠気なし群のいずれでもメサドン開始前後でレスキュー薬平均使用回数が有意に減少したこと、および 2 群間で有意差がなかったことから、疼痛強度の減少はレスキュー薬の使用によるものではなく、メサドンの鎮痛効果によると考えられる。

なお、本検討には 3 つの限界がある。第 1 に、疼痛の評価において、神経障害性疼痛に特有の評価指標を用いていないことから、体性痛や内臓痛などの神経障害性疼痛以外の疼痛が結果に影響を及ぼしている可能性がある。そのため、painDETECT[59] などの神経障害性疼痛に特有の評価系を用いた更なる検討が求められる。第 2 に、疼痛スコアはわずかでも変化すると臨床的には重要であることがこれまで示唆されており [60, 61]、近年は 11 段階の評価であれば 1 ポイントの低下でも患者は変化を感じられていると報告されているものの [62]、本検討では 4 段階で評価したため、11 段階評価であれば疼痛が改善したと認められるべき変化を把握できていない可能性が否めない。今後は、疼痛評価の段階を細かくすることに加え、QOL の変化も評価していく必要がある。第 3 に、本検討は後方視的な研究であったため、電子カルテ上の患者主訴、ならびに主治医、看護師、薬剤師による記録をもとに眠気の有無を判断した。そのため、眠気の程度や睡眠の質、日常生活動作の変化について評価できていない。本結果を検証するために、エプワース眠気尺度などの眠気に関する質問票やポリグラフ検査を用いた前向き研究が望まれる。また、本検討で算出した、眠気が発生せず先行オピオイドからメサドンへ切り替えるための換算比の妥当性を、他施設のデータセットなどを用いて検証することが望ましい。

第 4 節　小括

本検討では、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対して、タペンタドールは開始後 14 日目までの時点でメサドンと同等、かつヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルより優れた鎮痛効果を示す可能性が示唆された。タペンタドールは、早期での用量調整が必要な患者や、副作用の発生リスクが高い患者に対しても有力な治療選択肢となると考えられる。さらに、メサドン開始後の眠気に関わる客観的基準が提示された。今後、異なる評価法を加えた前向き研究によってその妥当性を検証することで、がん患者の難治性疼痛に対する治療選択肢の増加に繋がることが期待される。

第 2 章　がん患者の脊椎転移による疼痛に対するオピオイドの有効性に関する比較検討

進行がん患者に最もよく見られる疼痛は骨転移痛であり、転移性腫瘍例の約80%に認められる[63]。骨転移痛は、鈍くずきずきした持続痛に加えて、体重負荷や体動後に起こる短時間で耐え難い疼痛 (突出痛) を特徴とするため[8, 64]、ADLの低下に繋がりやすい[8]。さらに、多量のオピオイドを投与しても鎮痛効果が得られない症例が報告されており[65]、骨転移痛の約半数は制御できていないため[66, 67]、骨転移痛に最適なオピオイドを選択するための知見が求められている。

骨転移痛の発生機序としては、次のようなものが考えられている。まず、間質細胞や腫瘍細胞から放出されるエンドセリンやプロスタグランジン、神経成長因子などの炎症性物質により、感覚神経の興奮と感作が引き起こされ、侵害受容性疼痛が惹起される[68, 69]。また、骨内の閉鎖空間で腫瘍細胞が増殖し、知覚神経を圧排・損傷することで神経障害性疼痛が生じる[70]。さらに転移が進行すると、骨髄・皮質骨に投射する神経だけでなく、骨膜に投射する神経も疼痛に関与するようになる。また、骨膜に投射する神経は密度が高いため疼痛はさらに増強し、その上、末梢性機序に加えて脊髄神経の感作による疼痛が増加する。このように、骨転移痛には侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の要素が混合している[24]。また、脊髄後角のシナプス前細胞には、脊髄 μ オピオイド受容体の約 75%が存在するが、神経損傷後にその発現が減少する[71]。第 1 章の結果から、神経障害性疼痛の要素を含む骨転移痛は難治化しやすく、μ オピオイド受容体刺激作用のみを有するオピオイドの効果は得られにくいと考えるが、骨転移痛に対象を絞り、オピオ

イド間で有効性を比較した先行研究はない。また、骨転移痛は、主に患部の動作後に発生するため[8, 64]、転移した骨の部位によって疼痛強度や ADL への影響が異なる可能性が考えらえる。そこで本章では、骨転移の中で最も発生頻度が高い脊椎転移[72]に着目し、まずは骨転移痛の難治化の要因を検討した。次に、脊椎転移による背部痛に対するオピオイドの有効性を、疼痛強度と ADL の両観点から比較した。

第 1 節　方法

1. 対象患者

2013 年 1 月 1 日から 2021 年 10 月 31 日の間に、市立芦屋病院において脊椎へのがん転移による背部痛の緩和目的で、タペンタドール徐放錠、メサドン錠、ヒドロモルフォン徐放錠、オキシコドン徐放錠、フェンタニル貼付剤を開始した日本人の入院患者を選抜した結果、54 名、56 名、64 名、55 名、63 名が抽出された。なお、脊椎へのがん転移は、磁気共鳴画像診断の画像所見をもとに医師が診断した。各オピオイド開始後 14 日目までに他の鎮痛薬や骨修飾薬 (BMA) を開始した場合、脊椎転移による疼痛に対するオピオイドの効果に影響を及ぼし得ることから、タペンタドール、メサドン、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニル開始 7 日前から開始後 14 日目までの間に他の鎮痛薬もしくは BMA を開始または変更した 2 名、3 名、4 名、4 名、8 名を除き、タペンタドール群 52 名、メサドン群 53 名、ヒドロモルフォン群 60 名、オキシコドン群 51 名、フェンタニル群 55 名が本検討の対象となった。

2. データ収集

電子カルテから、年齢、性別、BMI、ECOG PS、Barthel Index (BI)、がん原発部位、先行オピオイドの種類およびその MEDD、骨転移部位における骨折の有無、しびれの有無、骨転移痛緩和目的での放射線照射歴の有無、各オピオイド開始時の AST、ALT、γ-GTP、Scr、eGFR、BUN、併用薬を後方視的に調査した。MEDD は、NCCN ガイドラインの換算表[41]に基づき決定した。しびれの有無は、

各オピオイド開始時に主治医が電子カルテに記載した記録に従った。

3. 疼痛強度の評価

各オピオイド開始前から開始後 14 日目までの NRS を調査した。骨転移痛は体動時に出現・増強するため[8, 64]、本研究では各評価日での 24 時間以内に経験した最大の疼痛強度を調査した。疼痛強度は患者自身によって評価された。また、レスキュー薬の使用が疼痛強度の変化に影響を及ぼし得るため、各オピオイド開始前から開始後 14 日目までのレスキュー薬の使用回数についても調査した。

4. ADL の評価

電子カルテ上の患者主訴ならびに医師、看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士による記録をもとに、各オピオイド開始前後 7 日間における下記動作項目の改善率を調査した。動作項目は、自立歩行、介助歩行 (杖や歩行器を使用)、階段昇降、立ち上がり、立位保持、坐位保持、起き上がり、自立体位変換、夜間睡眠、自立入浴、介助入浴、院内での買い物、退院・外泊・外出とした。自立歩行および介助歩行については、各オピオイド開始後に歩行速度や歩行距離が増加した場合を改善と判断した。階段昇降、立ち上がり、起き上がり、自立体位変換については、各オピオイド開始後に実施回数や実施速度が増加した場合を改善と判断した。立位保持および坐位保持については、各オピオイド開始後に保持可能時間が増加した場合を改善と判断した。夜間睡眠は、疼痛で夜間に中途覚醒があった患者のうち、オピオイド開始後に夜間の睡眠時間が延長した場合、もしく

は「熟眠感が得られた」などの患者主訴があった場合を改善と判断した。自立入浴、介助入浴、院内での買い物、退院・外泊・外出については、実施希望があったが疼痛のため実施できなかった患者のうち、各オピオイド開始後に実施できた場合を改善と判断した。

5. 有害事象の評価

各オピオイド開始後 14 日以内に生じた有害事象を調査した。有害事象の有無と程度は、電子カルテ上の患者主訴、ならびに医師、看護師、薬剤師による記録をもとに判断した。なお、イベントが複数ある場合は重複して集計した。

6. 骨転移痛の難治化の要因に関する検討

脊椎へのがん転移による疼痛治療に影響を与える因子を明らかにするために、多変量ロジスティック回帰分析を行った。各オピオイド開始前に比べて開始後 7 日目までに NRS が 50%以上減少した場合を鎮痛効果ありと定義し[73]、目的変数に「鎮痛効果あり」あるいは「鎮痛効果なし」の 2 分変数を設定した。説明変数は、使用したオピオイドの種類、年齢、性別、ECOG PS、BI、先行オピオイドの MEDD、各オピオイド開始前の NRS、骨転移部位における骨折の有無、しびれの有無、骨転移痛緩和目的での放射線照射歴の有無と設定した。

7. 主要評価項目と副次評価項目

主要評価項目として、各オピオイド開始前に対する開始後 7 日目と 14 日目で

の NRS 変化量を 5 つのオピオイド間で比較した。また、副次評価項目として、各オピオイド開始前に対する開始後 3 日目と 5 日目における NRS 変化量、治療効果に影響を与える因子とそのオッズ比、各オピオイド開始前に対する開始後 3、5、7、14 日目におけるレスキュー薬使用回数の変化量、各オピオイド開始後 7 日目における ADL 改善率、各オピオイド開始後 14 日以内の有害事象によるオピオイド中止率を 5 つのオピオイド間で比較した。

8. 統計解析

各オピオイド開始前後での NRS 変化量およびレスキュー薬使用回数の変化量の比較については、Dunnett's test を用いた。ADL 改善率および有害事象によるオピオイド中止率の比較については、χ^2 検定を用いた。サンプルサイズは、有意水準 0.05、検出力 80%の条件下で効果量 0.80 を検出するためには、各群 15 名以上が必要となった。なお、$p < 0.05$ の際に統計学的に有意であるとし、解析には統計解析ソフト BellCurve for Excel を用いた。

9. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、大阪大学大学院薬学研究科・薬学部臨床研究倫理審査委員会 (承認番号：薬人 2021–12) の承認を受けて実施した。本研究を発表するにあたり、全員の患者から書面同意を得た。

第 2 節　結果

本検討の対象患者の背景を Table 8 に示す。先行オピオイドの MEDD は、メサドン群で有意に多かった。それ以外の項目は、5 群間で有意差がなかった。

脊椎転移による背部痛への治療効果に影響を与える因子を評価するために、多変量ロジスティック回帰分析を行った (Table 9)。潜在的な臨床的予後因子の中で、タペンタドールの使用 (odds ratio: 10.73; 95%CI: 3.39, 33.99; $p < 0.001$)、メサドンの使用 (odds ratio: 6.64; 95%CI: 2.30, 19.20; $p < 0.001$)、しびれ (odds ratio: 0.22; 95%CI: 0.09, 0.54; $p < 0.001$) が治療効果に関与する因子として抽出された。そこで、しびれの有無で患者を分けた上で、疼痛強度、レスキュー薬の使用回数、ADL 改善率、有害事象によるオピオイド中止率をそれぞれ 5 つのオピオイド群間で比較した。

各オピオイド開始前後における、24 時間以内に経験した最大の NRS の推移を Figure 6、7 に示す。各オピオイド開始前の NRS を 5 群間で比較したところ、しびれがある患者群においてもしびれがない患者群においても有意差はなかった (それぞれ $p = 0.96, 0.99$)。いずれの群も、開始後 14 日目まで NRS が減少した。

Table 8. Baseline patient background

	Tapentadol (n = 52)	Methadone (n = 53)	Hydromorphone (n = 60)	Oxycodone (n = 51)	Fentanyl (n = 55)	p-value
Age (years), mean ± SD (range)	72.8 ± 10.6 (47–91)	70.5 ± 10.4 (49–87)	74.1 ± 11.7 (43–94)	70.1 ± 12.1 (43–91)	74.9 ± 11.9 (47–93)	0.07[a]
Sex, male, n (%)	20 (38.5)	20 (37.7)	22 (36.7)	22 (43.2)	25 (45.5)	0.86[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	20.1 ± 3.9 (12.3–31.7)	19.0 ± 3.0 (15.5–29.2)	19.2 ± 3.5 (13.1–29.7)	19.5 ± 3.2 (12.4–27.2)	18.8 ± 3.5 (12.3–25.9)	0.49[a]

ECOG PS, n (%)						
4	11 (21.2)	11 (20.8)	11 (18.3)	6 (11.8)	16 (29.1)	0.31[b]
3	15 (28.8)	19 (35.8)	17 (28.3)	17 (33.3)	22 (40.0)	
2	11 (21.2)	13 (24.5)	11 (18.3)	9 (17.6)	10 (18.2)	
≤1	15 (28.8)	10 (18.9)	21 (35.0)	19 (37.3)	7 (12.7)	
BI, n (%)						
0–25	8 (15.4)	8 (15.1)	10 (16.7)	6 (11.8)	9 (16.4)	0.98[b]
26–50	11 (21.2)	10 (18.9)	12 (20.0)	9 (17.6)	6 (10.9)	
51–75	17 (32.7)	16 (30.2)	18 (30.0)	17 (33.3)	22 (40.0)	
76–100	16 (30.8)	19 (35.8)	20 (33.3)	19 (37.3)	18 (32.7)	
Primary cancer site, n (%)						
Lung	16 (30.8)	18 (34.0)	15 (25.0)	14 (27.5)	16 (29.1)	N.A.
Blood	9 (17.3)	6 (11.3)	8 (13.3)	8 (15.7)	6 (10.9)	
Breast	7 (13.5)	5 (9.4)	6 (10.0)	7 (13.7)	8 (14.5)	
Prostate	6 (11.5)	3 (5.7)	5 (8.3)	4 (7.8)	4 (7.3)	
Colon	4 (7.7)	5 (9.4)	4 (6.7)	5 (9.8)	4 (7.3)	
Pancreas	4 (7.7)	2 (3.8)	8 (13.3)	3 (5.9)	4 (7.3)	
Others	6 (11.5)	14 (26.4)	14 (23.3)	10 (19.6)	13 (23.6)	
Pre-treatment opioids, n (%)						
Oxycodone	14 (26.9)	16 (30.2)	20 (33.3)	–	25 (45.5)	N.A.
Fentanyl	12 (23.1)	14 (26.4)	12 (20.0)	14 (27.5)	–	
Hydromorphone	10 (19.2)	11 (20.8)	–	8 (15.7)	6 (10.9)	
Morphine	3 (5.8)	6 (11.3)	10 (16.7)	9 (17.6)	6 (10.9)	
Tapentadol	–	5 (9.4)	6 (10.0)	3 (5.9)	4 (7.3)	
Tramadol	9 (17.3)	1 (1.9)	7 (11.7)	9 (17.6)	8 (14.5)	
Naïve	4 (7.7)	0 (0.0)	5 (8.3)	8 (15.7)	6 (10.9)	
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	33.7 ± 61.3 (0–390)	95.5 ± 69.1 (7.5–320)	22.7 ± 58.1 (0–390)	32.7 ± 57.6 (0–360)	28.6 ± 33.7 (0–380)	< 0.001[a]
With pathologic fracture, n (%)	22 (42.3)	20 (37.7)	18 (30.0)	21 (41.2)	19 (34.5)	0.66[b]
With numbness, n (%)	36 (69.2)	37 (69.8)	40 (66.7)	35 (68.6)	33 (60.0)	0.81[b]
With a history of irradiation, n (%)	8 (15.4)	13 (24.5)	14 (23.3)	10 (19.6)	13 (23.6)	0.77[b]
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)						
Acetaminophen	10 (19.2)	12 (22.6)	13 (21.7)	13 (25.5)	12 (21.8)	0.96[b]
NSAIDs						
Celecoxib	12 (23.1)	8 (15.1)	8 (13.3)	9 (17.6)	13 (23.6)	0.53[b]

Loxoprofen	5 (9.6)	10 (18.9)	8 (13.3)	7 (13.7)	7 (12.7)	0.74[b]
Naproxen	4 (7.7)	3 (5.7)	4 (6.7)	3 (5.9)	2 (3.6)	0.93[b]
Others	2 (3.8)	3 (5.7)	1 (1.7)	1 (2.0)	5 (9.1)	0.30[b]
None	30 (57.7)	31 (58.5)	39 (65.0)	34 (66.7)	29 (52.7)	0.57[b]
Adjuvant analgesics						
Corticosteroids	14 (26.9)	21 (39.6)	21 (35.0)	15 (29.4)	21 (38.2)	0.58[b]
Gabapentinoids	8 (15.4)	8 (15.1)	9 (15.0)	12 (23.5)	10 (18.2)	0.75[b]
SNRI	5 (9.6)	4 (7.5)	1 (1.7)	1 (2.0)	6 (10.9)	0.14[b]
Others	2 (3.8)	4 (7.5)	1 (1.7)	2 (3.9)	0 (0.0)	0.24[b]
None	25 (48.1)	21 (39.6)	32 (53.5)	27 (52.9)	26 (47.3)	0.61[b]
BMAs						
Zoledronic acid	4 (7.7)	5 (9.4)	5 (8.3)	6 (11.8)	4 (7.3)	0.93[b]
Denosumab	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.6)	0.66[b]
None	46 (88.5)	47 (88.7)	54 (90.0)	45 (88.2)	49 (89.1)	0.99[b]
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)						
AST (U/L)	25.5 (8.0–160.0)	22.0 (10.0–125.0)	21.0 (7.0–175.0)	31.0 (10.0–150.0)	25.0 (9.0–163.0)	0.13[c]
ALT (U/L)	14.0 (5.0–63.0)	15.0 (6.0–65.0)	15.0 (5.0–49.0)	16.0 (5.0–98.0)	15.5 (5.0–97.0)	0.73[c]
γ-GTP (U/L)	39.0 (10.0–934.0)	51.0 (7.0–768.0)	49.5 (7.0–1041.0)	43.5 (11.0–931.0)	62.0 (12.0–1144.0)	0.67[c]
Scr (mg/dL)	0.67 (0.30–1.43)	0.58 (0.20–2.12)	0.80 (0.39–2.08)	0.69 (0.38–1.75)	0.67 (0.18–2.26)	0.23[c]
eGFR (mL/min)	71.8 (35.9–169.4)	78.0 (21.5–138.8)	64.1 (19.4–133.1)	70.4 (30.0–148.1)	70.5 (16.5–239.7)	0.55[c]
BUN (mg/dL)	16.2 (5.4–50.6)	14.4 (5.4–47.9)	17.3 (5.3–65.9)	14.5 (5.9–51.6)	17.7 (4.8–60.6)	0.32[c]

[a]Single-factor ANOVA; [b]chi-square for independence test; [c]Kruskal-Wallis test. Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BI, Barthel Index; N.A., not available; MEDD, morphine-equivalent daily dose; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; BMAs, bone modifying agents; IQR, interquartile range; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen.

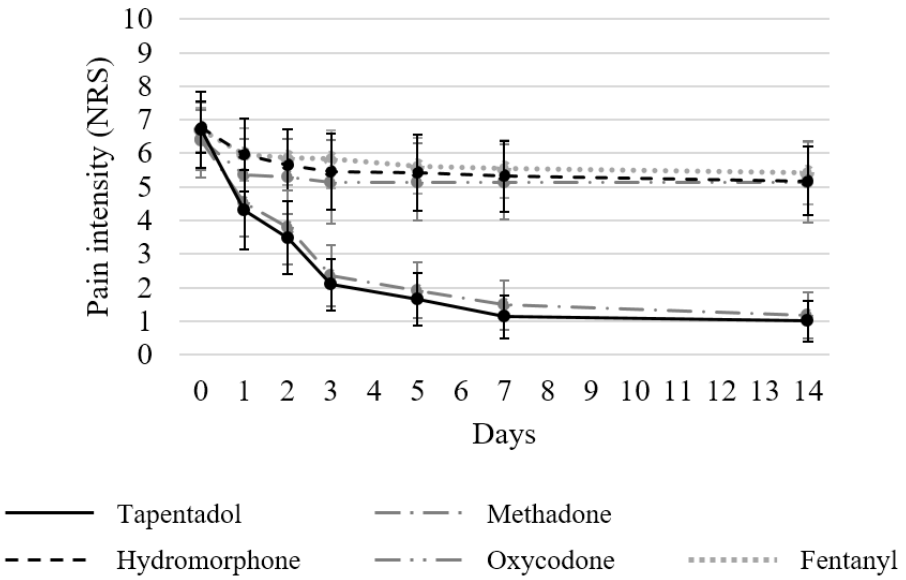

Figure 6. Change in the mean NRS scores on pain in patients with numbness

The NRS scores were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 1, 2, 3, 5, 7, and 14) in patients with numbness.

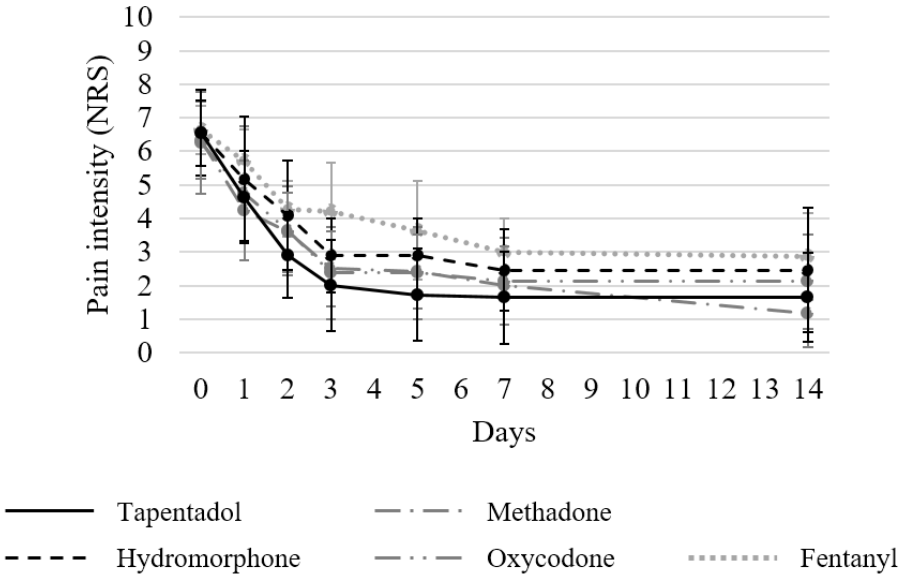

Figure 7. Change in the mean NRS scores on pain in patients without numbness

The NRS scores were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 1, 2, 3, 5, 7, and 14) in patients without numbness.

Table 9. A multivariate logistic regression analysis of factors affecting the effectiveness of treatment for pain resulting from spinal metastases

Variables	Odds ratio	95% CI	p-value
Age	0.98	0.95–1.02	0.36
Sex	0.58	0.25–1.34	0.20
ECOG PS	0.81	0.55–1.21	0.31
BI	0.86	0.55–1.36	0.53
Use of tapentadol	10.73	3.39–33.99	< 0.001
Use of methadone	6.64	2.30–19.20	< 0.001
Use of hydromorphone	1.09	0.36–3.29	0.88
Use of oxycodone	1.16	0.32–4.15	0.82
Use of fentanyl	0.61	0.18–2.09	0.43
MEDD of pre-treatment opioids	0.99	0.98–1.01	0.47
NRS score at baseline	1.07	0.89–1.30	0.46
With pathologic fracture	0.42	0.17–1.03	0.06
With numbness	0.22	0.09–0.54	< 0.001
With a history of radiotherapy	0.55	0.19–1.58	0.26

Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BI, Barthel Index; MEDD, morphine-equivalent daily dose; NRS, numerical rating scale.

開始前から各評価時点における NRS 減少量を Table 10 に示す。NRS 減少量をオピオイド群間で比較した結果、しびれがある患者では、いずれの時点でもヒドロモルフォン群、オキシコドン群ならびにフェンタニル群に比べてタペンタドール群で有意に大きな減少が見られたが、しびれがない患者では、いずれの時点でも有意差はなかった。一方、タペンタドール群とメサドン群で開始前後での NRS 減少量を比較したところ、しびれの有無にかかわらず、いずれの時点でも 2 群間で大きな変化はなかった。

Table 10. Decreases of the NRS scores compared to before starting each opioid

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 7	Day 14
Patients with numbness						
Tapentadol (n = 36), mean ± SD	2.39 ± 2.19	3.22 ± 2.35	4.61 ± 2.37	5.04 ± 2.50	5.57 ± 2.87	5.70 ± 2.98
Methadone (n = 37), mean ± SD	1.87 ± 1.66	2.61 ± 1.37	4.04 ± 2.29	4.48 ± 2.56	4.91 ± 2.66	5.22 ± 2.70
Hydromorphone (n = 40), mean ± SD	0.82 ± 1.40	1.14 ± 1.39	1.32 ± 1.73	1.36 ± 1.73	1.45 ± 1.57	1.59 ± 1.50
Oxycodone (n = 35), mean ± SD	1.05 ± 1.64	1.10 ± 1.86	1.25 ± 1.80	1.25 ± 1.77	1.25 ± 1.62	1.25 ± 1.71
Fentanyl (n = 33), mean ± SD	0.75 ± 1.26	0.83 ± 1.20	0.88 ± 1.45	1.08 ± 1.67	1.17 ± 1.61	1.29 ± 1.85
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.67	0.55	0.73	0.77	0.70	0.88
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
p-value (methadone vs. hydromorphone)	0.22	0.033	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.49	0.033	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
p-value (methadone vs. fentanyl)	0.15	0.004	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Patients without numbness						
Tapentadol (n = 16), mean ± SD	1.91 ± 2.21	3.64 ± 2.16	4.55 ± 2.88	4.82 ± 2.64	4.91 ± 2.59	4.91 ± 2.51
Methadone (n = 16), mean ± SD	2.08 ± 2.57	2.75 ± 2.42	3.83 ± 2.55	3.92 ± 2.47	4.33 ± 2.67	5.17 ± 3.35
Hydromorphone (n = 20), mean ± SD	1.36 ± 1.96	2.45 ± 2.16	3.64 ± 1.69	3.64 ± 1.69	4.09 ± 2.30	4.09 ± 2.70
Oxycodone (n = 16), mean ± SD	1.50 ± 2.14	2.63 ± 2.50	3.88 ± 3.60	3.88 ± 3.60	4.13 ± 3.48	4.13 ± 3.44
Fentanyl (n = 22), mean ± SD	0.93 ± 1.44	2.36 ± 1.34	2.43 ± 2.24	3.00 ± 2.08	3.64 ± 1.50	3.79 ± 2.26
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.99	0.70	0.91	0.80	0.95	0.99
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	0.93	0.49	0.82	0.63	0.85	0.90
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	0.98	0.69	0.95	0.83	0.90	0.94
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	0.59	0.37	0.14	0.22	0.52	0.72
p-value (methadone vs. hydromorphone)	0.92	0.99	0.99	0.99	0.99	0.89
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.97	0.99	0.99	0.99	0.99	0.93
p-value (methadone vs. fentanyl)	0.62	0.99	0.64	0.88	0.95	0.73

Dunnett's test. Abbreviations: SD, standard deviation; vs., versus.

次に、レスキュー薬の使用回数の推移を Figure 8、9 に示す。各オピオイド開始前のレスキュー薬の使用回数を 5 群間で比較した結果、しびれがある患者群においてもしびれがない患者群においても有意差はなかった (それぞれ $p = 0.99$,

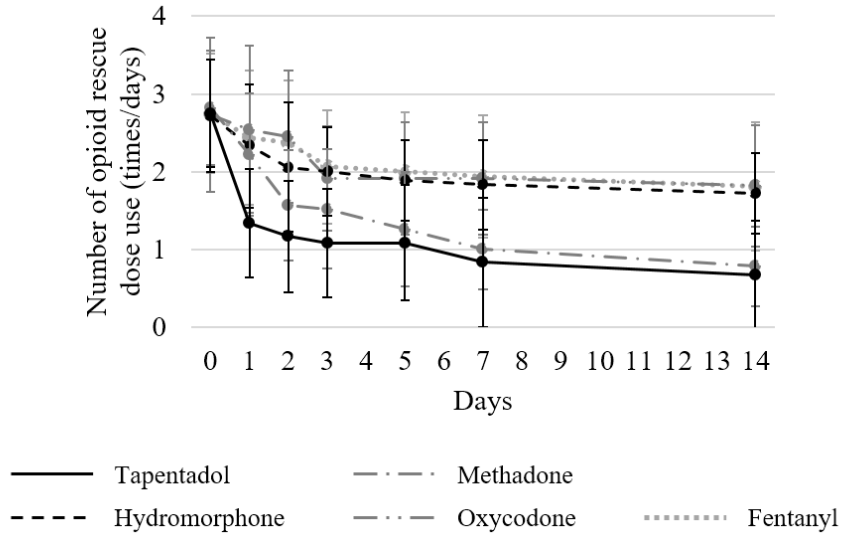

Figure 8. Change in the mean number of opioid rescue doses use in patients with numbness

The usage counts of rescue doses were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 1, 2, 3, 5, 7, and 14) in patients with numbness. When multiple types of rescue doses were used, the total usage counts were determined.

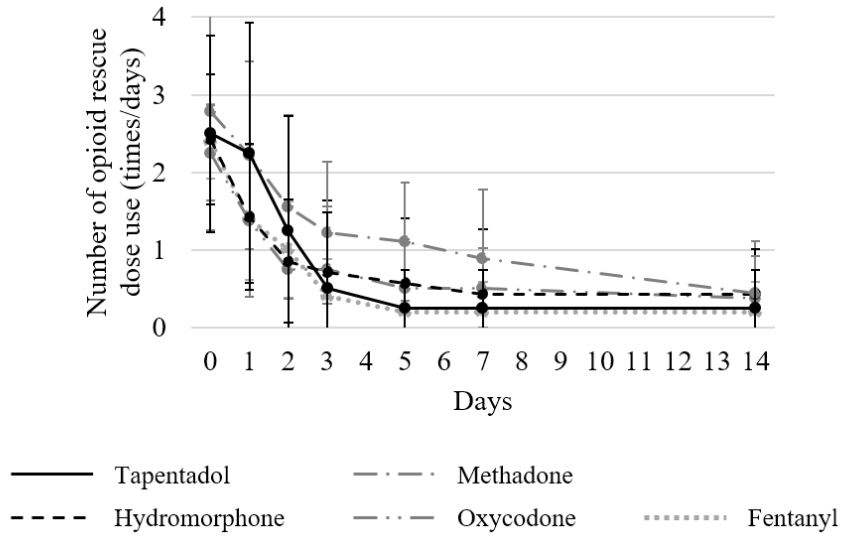

Figure 9. Change in the mean number of opioid rescue doses use in patients without numbness

The usage counts of rescue doses were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 1, 2, 3, 5, 7, and 14) in patients without numbness. When multiple types of rescue doses were used, the total usage counts were determined.

0.97)。全てのオピオイド群で、レスキュー薬の使用回数が開始後 14 日目まで減少した。開始前から各評価時点におけるレスキュー薬使用回数の減少量を Table 11 に示す。しびれがある患者群では、1 日目の時点でタペンタドール群のレスキュー薬の使用回数減少量が他のオピオイド群より有意に大きかった。2 日目では、タペンタドール群の方がヒドロモルフォン群、オキシコドン群、フェンタニル群よりレスキュー薬使用回数減少量が有意に大きかったが、タペンタドール群とメサドン群の間に有意差はなかった。3 日目以降は、5 群間で有意差はなかった。一方、しびれがない患者群では、いずれの時点でも 5 群間で有意差はなかった。

各オピオイド開始後 7 日以内における ADL の改善率を Table 12 に示す。しびれがある患者群において、タペンタドール群およびメサドン群では他の 3 群よりも全ての動作項目で改善率が有意に大きかった。一方、しびれがない患者群では、いずれの動作項目についても使用したオピオイド間で有意な差は見られなかった。

各オピオイド開始後 14 日目までに有害事象が原因で投与中止となった症例を調査した結果、タペンタドール群では、有害事象のために投与中止となった患者はいなかった。メサドン群では、1 名 (1.9%) が悪心のために投与中止となった。ヒドロモルフォン群では、それぞれ 5 名 (8.1%)、2 名 (3.2%) が悪心、眠気のために投与中止となった。オキシコドン群では、それぞれ 3 名 (5.9%)、3 名 (5.9%)、1 名 (2.0%) が便秘、悪心、せん妄のために投与中止となった。フェンタニル群では、それぞれ 2 名 (3.6%)、2 名 (3.6%)、1 名 (1.8%) が眠気、掻痒感、悪心のために投与中止となった。

Table 11. Decreases of the usage counts of opioid rescue doses compared to before starting each opioid

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 7	Day 14
Patients with numbness						
Tapentadol (n = 36), mean ± SD	1.42 ± 1.24	1.58 ± 1.24	1.67 ± 0.89	1.67 ± 1.30	1.92 ± 1.16	2.08 ± 1.00
Methadone (n = 37), mean ± SD	0.61 ± 1.12	1.26 ± 1.42	1.30 ± 1.46	1.57 ± 1.73	1.83 ± 1.59	2.04 ± 1.52
Hydromorphone (n = 40), mean ± SD	0.39 ± 0.70	0.67 ± 0.77	0.72 ± 0.96	0.83 ± 0.99	0.89 ± 1.32	1.00 ± 1.24
Oxycodone (n = 35), mean ± SD	0.18 ± 0.40	0.27 ± 0.47	0.82 ± 0.98	0.82 ± 0.98	0.82 ± 1.25	0.91 ± 1.22
Fentanyl (n = 33), mean ± SD	0.31 ± 0.70	0.38 ± 0.62	0.69 ± 1.25	0.75 ± 1.24	0.81 ± 1.33	0.94 ± 1.39
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.047	0.77	0.78	0.99	0.99	0.99
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	0.011	0.047	0.10	0.26	0.14	0.10
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	0.006	0.011	0.24	0.34	0.17	0.11
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	0.007	0.010	0.10	0.21	0.12	0.08
p-value (methadone vs. hydromorphone)	0.94	0.36	0.52	0.41	0.20	0.10
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.70	0.77	0.79	0.55	0.28	0.15
p-value (methadone vs. fentanyl)	0.85	0.72	0.50	0.34	0.17	0.09
Patients without numbness						
Tapentadol (n = 16), mean ± SD	0.25 ± 0.50	1.25 ± 1.89	2.00 ± 1.83	2.25 ± 1.50	2.25 ± 1.50	2.25 ± 1.50
Methadone (n = 16), mean ± SD	0.56 ± 0.73	1.22 ± 1.48	1.56 ± 1.94	1.67 ± 1.50	1.89 ± 1.69	2.33 ± 2.29
Hydromorphone (n = 20), mean ± SD	1.00 ± 1.53	1.57 ± 1.40	1.71 ± 1.60	1.86 ± 1.46	2.00 ± 1.41	2.00 ± 1.41
Oxycodone (n = 16), mean ± SD	0.88 ± 1.13	1.50 ± 0.93	1.50 ± 0.93	1.75 ± 0.89	1.75 ± 1.04	1.88 ± 0.64
Fentanyl (n = 22), mean ± SD	1.00 ± 0.71	1.40 ± 0.89	2.00 ± 0.71	2.20 ± 0.84	2.20 ± 0.84	2.20 ± 0.45
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.95	0.99	0.95	0.83	0.97	0.99
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	0.55	0.98	0.99	0.95	0.99	0.99
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	0.67	0.99	0.94	0.89	0.91	0.98
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	0.61	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
p-value (methadone vs. hydromorphone)	0.91	0.98	0.99	0.99	0.99	0.99
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.97	0.99	0.99	0.99	0.99	0.97
p-value (methadone vs. fentanyl)	0.94	0.99	0.98	0.94	0.99	0.99

Dunnett's test. Abbreviations: SD, standard deviation; vs., versus.

Table 12. Improvement rates for each movement within 7 days after starting each opioid

	Tapentadol, n (%)	Methadone, n (%)	Hydromorphone, n (%)	Oxycodone, n (%)	Fentanyl, n (%)	p-value
Patients with numbness						
Walking without support	20/22 (90.9)	17/19 (89.5)	7/25 (28.0)	5/22 (22.7)	4/15 (26.7)	< 0.001
Walking with support	15/18 (83.3)	11/14 (78.6)	5/25 (20.0)	3/18 (16.7)	3/20 (15.0)	< 0.001
Stair climbing	17/21 (81.0)	14/20 (70.0)	5/20 (25.0)	3/21 (14.3)	4/17 (23.5)	< 0.001
Standing up	27/32 (84.4)	17/22 (77.3)	7/28 (25.0)	4/22 (18.2)	7/28 (25.0)	< 0.001
Maintaining steady upright standing	24/27 (88.9)	13/17 (76.5)	6/27 (22.2)	4/22 (18.2)	7/27 (25.9)	< 0.001
Maintaining sitting without support	21/24 (87.5)	17/22 (77.3)	9/22 (40.9)	7/20 (35.0)	7/18 (38.9)	< 0.001
Rising from a bed	24/29 (82.8)	19/26 (73.1)	9/29 (31.0)	7/23 (30.4)	7/22 (31.8)	< 0.001
Repositioning without support	21/22 (95.5)	17/19 (89.5)	4/22 (18.2)	4/22 (18.2)	4/21 (19.0)	< 0.001
Sleeping well at night	30/31 (96.8)	32/34 (94.1)	11/28 (39.3)	11/32 (34.4)	8/26 (30.8)	< 0.001
Taking a bath without support	22/24 (91.7)	19/20 (95.0)	14/26 (53.8)	13/25 (52.0)	12/23 (52.2)	< 0.001
Taking a bath with support	11/13 (84.6)	14/17 (82.4)	7/18 (38.9)	5/15 (33.3)	8/21 (38.1)	0.002
Shopping in the hospital setting	27/32 (84.4)	25/32 (78.1)	12/35 (34.3)	8/33 (24.2)	11/32 (34.4)	< 0.001
Discharging from the hospital or going out for several hours	22/27 (81.5)	19/27 (70.4)	13/33 (39.4)	9/30 (30.0)	12/32 (37.5)	< 0.001
Patients without numbness						
Walking without support	8/9 (88.9)	8/9 (88.9)	9/13 (69.2)	7/13 (53.8)	9/14 (64.3)	0.29
Walking with support	10/10 (100.0)	8/9 (88.9)	7/12 (58.3)	6/11 (54.5)	7/11 (63.6)	0.08
Stair climbing	7/8 (87.5)	7/9 (77.8)	5/12 (41.7)	4/10 (40.0)	7/14 (50.0)	0.13
Standing up	11/12 (91.7)	12/13 (92.3)	11/15 (73.3)	9/14 (64.3)	14/19 (73.7)	0.31
Maintaining steady upright standing	11/11 (100.0)	12/13 (92.3)	11/16 (68.8)	10/15 (66.7)	12/17 (70.6)	0.13
Maintaining sitting without support	12/12 (100.0)	8/9 (88.9)	11/14 (78.6)	8/11 (72.7)	13/17 (76.5)	0.39
Rising from a bed	13/14 (92.9)	14/16 (87.5)	11/16 (68.8)	8/12 (66.7)	8/13 (61.5)	0.21

Repositioning without support	11/11 (100.0)	10/10 (100.0)	11/15 (73.3)	8/12 (66.7)	11/15 (73.3)	0.10
Sleeping well at night	13/13 (100.0)	14/14 (100.0)	15/18 (83.3)	12/15 (80.0)	14/17 (82.4)	0.23
Taking a bath without support	11/11 (100.0)	9/10 (90.0)	8/11 (72.7)	8/13 (61.5)	10/15 (66.7)	0.14
Taking a bath with support	8/8 (100.0)	9/9 (100.0)	8/12 (66.7)	6/9 (66.7)	9/13 (69.2)	0.13
Shopping in the hospital setting	14/14 (100.0)	15/16 (93.8)	11/15 (73.3)	10/14 (71.4)	15/20 (75.0)	0.13
Discharging from the hospital or going out for several hours	9/10 (90.0)	8/10 (80.0)	7/11 (63.6)	6/10 (60.0)	8/14 (57.1)	0.40

Chi-square for independence test.

Supplemental Table 1. Dose of opioids and morphine-equivalent daily dose of opioids

	Day 7		Day 14	
	Dose of opioids	MEDD of opioids	Dose of opioids	MEDD of opioids
Patients with numbness				
Tapentadol (n = 36), mean ± SD	95.8 ± 66.9	28.8 ± 20.1	108.3 ± 68.1	32.5 ± 20.4
Methadone (n = 37), mean ± SD	19.3 ± 10.5	–	22.1 ± 15.3	–
Hydromorphone (n = 40), mean ± SD	6.00 ± 6.60	30.0 ± 33.0	8.00 ± 8.26	40.0 ± 41.3
Oxycodone (n = 35), mean ± SD	21.2 ± 22.1	31.8 ± 33.2	24.9 ± 25.0	37.3 ± 37.5
Fentanyl (n = 33), mean ± SD	1.10 ± 0.65	33.1 ± 19.5	1.45 ± 0.93	43.6 ± 27.9
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	–	0.99	–	0.64
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	–	0.94	–	0.88
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	–	0.85	–	0.37
Patients without numbness				
Tapentadol (n = 36), mean ± SD	82.8 ± 52.2	24.8 ± 15.7	95.3 ± 57.9	28.6 ± 17.4
Methadone (n = 37), mean ± SD	16.4 ± 7.6	–	18.1 ± 10.2	–
Hydromorphone (n = 40), mean ± SD	4.48 ± 3.80	22.4 ± 19.0	4.80 ± 3.96	24.0 ± 19.8
Oxycodone (n = 35), mean ± SD	15.7 ± 15.1	23.6 ± 22.7	17.3 ± 16.5	26.0 ± 24.8
Fentanyl (n = 33), mean ± SD	0.80 ± 0.37	24.0 ± 11.1	0.94 ± 0.41	28.1 ± 12.4
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	–	0.95	–	0.80
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	–	0.99	–	0.96
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	–	0.99	–	0.99

Dunnett's test. Abbreviations: MEDD, morphine-equivalent daily dose; SD, standard deviation; vs., versus.

Supplemental Table 2. The morphine-equivalent daily dose of opioid rescue doses

	Day 0	Day 3	Day 5	Day 7	Day 14
Patients with numbness					
Tapentadol (n = 36), mean ± SD	21.1 ± 12.3	9.2 ± 10.9	7.9 ± 8.4	7.1 ± 11.3	4.8 ± 9.2
Methadone (n = 37), mean ± SD	30.5 ± 39.0	21.2 ± 36.7	19.8 ± 39.3	12.5 ± 26.2	10.0 ± 25.8
Hydromorphone (n = 40), mean ± SD	21.0 ± 26.5	16.0 ± 17.9	15.9 ± 18.1	15.6 ± 12.9	14.7 ± 15.3
Oxycodone (n = 35), mean ± SD	22.2 ± 16.9	16.5 ± 13.7	16.5 ± 15.3	16.0 ± 18.8	15.4 ± 17.8
Fentanyl (n = 33), mean ± SD	22.0 ± 17.3	16.9 ± 14.8	16.0 ± 15.4	15.2 ± 18.0	13.8 ± 16.8
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.36	0.39	0.45	0.83	0.84
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	0.87	0.83	0.78	0.56	0.41
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	0.87	0.85	0.80	0.52	0.45
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	0.84	0.78	0.79	0.61	0.52
p-value (methadone vs. hydromorphone)	0.91	0.96	0.99	0.99	0.94
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.97	0.98	0.99	0.97	0.94
p-value (methadone vs. fentanyl)	0.95	0.98	0.99	0.99	0.97
Patients without numbness					
Tapentadol (n = 36), mean ± SD	17.5 ± 15.7	5.0 ± 10.0	5.0 ± 10.0	5.0 ± 10.0	2.5 ± 5.0
Methadone (n = 37), mean ± SD	25.6 ± 28.7	11.8 ± 17.1	10.3 ± 12.8	6.4 ± 8.8	3.6 ± 6.6
Hydromorphone (n = 40), mean ± SD	17.5 ± 7.2	7.5 ± 10.1	6.1 ± 8.6	4.6 ± 8.7	3.6 ± 6.3
Oxycodone (n = 35), mean ± SD	17.8 ± 21.8	7.0 ± 15.6	6.6 ± 15.8	5.2 ± 10.4	3.3 ± 5.5
Fentanyl (n = 33), mean ± SD	17.0 ± 5.4	7.5 ± 7.5	7.5 ± 7.5	5.3 ± 7.3	3.8 ± 6.5
p-value (tapentadol vs. methadone)	0.71	0.78	0.84	0.99	0.99
p-value (tapentadol vs. hydromorphone)	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
p-value (tapentadol vs. oxycodone)	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
p-value (tapentadol vs. fentanyl)	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
p-value (methadone vs. hydromorphone)	0.70	0.97	0.96	0.99	0.99
p-value (methadone vs. oxycodone)	0.69	0.95	0.97	0.99	0.99
p-value (methadone vs. fentanyl)	0.80	0.98	0.99	0.99	0.99

Dunnett's test. Abbreviations: SD, standard deviation; vs., versus.

第 3 節　考察

本検討は、しびれが脊椎へのがん転移による疼痛の難治化に寄与する因子であることを明らかにし、さらに、脊椎転移によるしびれを伴った難治性疼痛に対し、タペンタドールとメサドンが他のオピオイドよりも有効である可能性を示唆した初の報告である。

骨髄や皮質骨、骨膜は主に Aδ 線維と C 線維によって神経支配されており [74]、しびれや痛覚過敏などの異常感覚には Aβ 線維および Aδ 線維が関与している [75, 76]。末梢神経における Aδ 線維での μ オピオイド受容体の発現は少ないため [77]、しびれを有する患者では、μ オピオイド受容体刺激作用のみを有するオピオイドを使用しても、十分な鎮痛効果が得られなかったと考えられる。

脛骨神経損傷モデルラットを用いた先行研究 [78] において、神経障害性疼痛の代表的な症状である痛覚過敏やしびれの発生を抑制するためには、ノルアドレナリン経路が重要であることが報告された。この内因性の下行性疼痛抑制系は、神経損傷後における神経障害性疼痛の空間的・時間的な形成に重要な役割を果たす [78]。すなわち、健常状態では下行性ノルアドレナリン調節系の影響をほとんど受けないが、神経障害性疼痛下では下行性疼痛抑制系を活性化させる能力が低下する [79]。ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つタペンタドールを使用すると、脊髄のノルアドレナリンが増加し、下行性疼痛抑制系が増強される [80]。さらに興味深いことに、基礎研究および臨床研究から、タペンタドールのノルアドレナリン再取り込み阻害作用は、神経障害性疼痛下で μ オピオイド受容体刺激作用に比べて優勢になる可能性が示されている [71, 80]。本検討において

も、しびれがある患者のうち、μオピオイド受容体刺激作用のみを有するヒドロモルフォン群、オキシコドン群、フェンタニル群ではNRSがほとんど減少しなかった一方で、タペンタドール群では、μオピオイド受容体刺激作用のみを有するヒドロモルフォン群、オキシコドン群、フェンタニル群に比べてNRS減少量が有意に大きかった。したがって、タペンタドールは、骨転移痛の中でも特に、しびれなどの神経障害性疼痛の要素を含む場合に適すると考えられる。

第1章において、NMDA受容体拮抗作用を併せ持つメサドンが、神経障害性疼痛の要素を含んだがん疼痛に有効である可能性が示唆されたが、第2章においても、脊椎転移によるしびれを伴った疼痛に対するメサドンの有効性が確認された。しびれなどの感覚異常は神経障害性疼痛の代表的な症状であり、神経障害性疼痛の発生機序として、電位依存性カルシウムチャネルの活性化によるグルタミン酸の過剰放出や、シナプス後ニューロンにおけるAMPA受容体の脱分極、NMDA受容体の活性化などによって興奮伝達の過剰な促進が起こり、痛みとして認識されると考えられている[81]。とりわけ、NMDA受容体の興奮が惹起されると、難治性疼痛の原因となる脊髄後角神経細胞の感作が起こり、興奮伝達が過剰に促進されて痛覚過敏や自発痛を誘導する[82]。そのため、しびれがある患者にメサドンを投与すると、NMDA受容体拮抗作用によりカルシウムイオンの細胞内への流入を阻止することで中枢性感作を改善させる可能性が考えられる。

ADL改善率について、しびれがある患者に対し、タペンタドールとメサドンは他のオピオイドよりも有意に大きなADL改善率を示した。骨転移を伴う患者の多くは体動時痛があるため、骨転移を伴わない患者に比べてADLやQOLが

低下する[83]。また、疼痛のために安静状態が長期間続くと、深部静脈血栓症や褥瘡、高カルシウム血症によるせん妄のリスクが上昇する[84]。したがって、脊椎転移による背部痛に対するタペンタドールやメサドンの有用性を明らかにした本検討は、疼痛コントロールだけでなく、これらの長期安静に伴う合併症を予防する観点からも、臨床的意義があると考える。さらに、脊椎転移を有する患者を対象とした先行研究では ADL が退院の可否に影響することが報告されているが[85]、本検討においても、ADL 改善率が高かったタペンタドール群とメサドン群は、退院や外出の実施率が他の 3 群に比べて有意に高かった。退院や外出はがん患者にとって重要な選択肢であり、特に終末期では患者やその家族の目標となり得ることから、退院支援という点においても本検討は重要である。

骨病変を有する多発性骨髄腫の患者を対象とした先行研究では、70%以上の患者が神経障害性疼痛を有していることが報告されているが[86]、本検討においても約 70%の患者が神経障害性疼痛の代表的な症状であるしびれを有していた。しびれがない患者では 5 群間で NRS 減少量や ADL 改善率に有意差がなかった一方で、しびれがある患者ではタペンタドール群とメサドン群の NRS 減少量および ADL 改善率が他の 3 群よりも有意に大きかったことから、骨転移痛の治療における最適な治療薬を選択する際に、しびれは特に重要な指標であると考えられる。

レスキュー薬使用回数の変化量を調査した結果、しびれがない患者では、レスキュー薬使用回数は全ての群において開始後 14 日以内に一日あたりの使用回数が 1 回未満へ減少した。一方、しびれがある患者では、全ての群で開始後 14 日

以内に使用回数が減少したものの、NRS 減少量と同じく、タペンタドール群とメサドン群では他の 3 群よりもレスキュー薬使用回数の減少量が大きい傾向が見られた。したがって、5 群間での NRS 減少量の相違は、レスキュー薬の影響ではなく各オピオイドの効果による可能性が推測される。また、タペンタドール群では、他のオピオイド群より開始後 1〜2 日のレスキュー薬使用回数が少なかった。これは、タペンタドールの半減期が短いために、他のオピオイドよりも早く定常状態に達することと関連していると推測される。

なお、本検討の限界として、単一施設で行われたため症例数が限られている点が挙げられる。また、患者背景の中で、先行オピオイドの MEDD 以外の項目は 5 群間で有意差がなかったものの、患者背景の交絡因子を排除できていない可能性がある。そのため、今後は本検討の知見を踏まえた多施設共同前向き研究などにより、難治性の骨転移痛に対するタペンタドールとメサドンの有効性がさらに検証されることが望まれる。

第 4 節　小括

本検討では、脊椎へのがん転移による疼痛の難治化の原因として、しびれが影響していることが明らかになった。さらに、タペンタドールとメサドンは、脊椎へのがん転移によるしびれを伴った疼痛に対し、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルより優れた鎮痛効果を示す可能性が示唆された。骨転移痛は、患者の ADL に大きく影響するため、脊椎転移による疼痛の難治化の原因、ならびに、それに対する最適なオピオイドを初めて特定した本検討は、患者の生活・人生の質を向上させ得ると考える。

第 3 章　OPRM1 A118G 多型によるオピオイド疼痛治療への影響の比較検討

ゲノム科学の急速な進歩により、遺伝的要因が薬物の効果発現に及ぼす影響が明らかになりつつあり、化学療法への応用が活発に行われている。一方、疼痛緩和領域においては、治療のアウトカム設定が難しいためにその情報はこれまで限定的にならざるを得なかった。しかし、近年の様々な報告から、オピオイドの効果発現に対する遺伝子多型の寄与が判明し始めており[9,10]、がん疼痛治療においても個別化医療の実現が求められている。

オピオイドの主作用を示す μ オピオイド受容体の遺伝子 OPRM1 は、オピオイドの効果発現に関与する遺伝子多型の中で、最も寄与が大きい[9, 10, 27]。特に、OPRM1 A118G 多型 (rs1799971) は、変異アレル頻度が高いことから、遺伝子多型に基づいたオピオイドの選択基準の指標として期待されている[27, 28]。A118G 多型では、exon1 翻訳領域上に存在する 118 番目の塩基がアデニン (A) からグアニン (G) に置換され、ヒト μ オピオイド受容体蛋白質の第 40 位アミノ酸がアスパラギンからアスパラギン酸に変化する。このアミノ酸置換により、μ オピオイド受容体細胞外ドメインの N-グリコシル化部位が減少し[29]、遺伝子位置 +117 に新しい-C-リン酸-G-メチル化部位が導入され、μ オピオイド受容体の活性が低下する。ヒト脳組織サンプルとチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた in vitro 実験では、G アレルから転写される mRNA 量は A アレル由来の mRNA に比べて半分に減少し、G アレルキャリアではタンパク質の発現量は 10 分の 1 に減少した[87, 88]。オピオイドの鎮痛効果は μ オピオイド受容体の密度に大きく依存するため[89]、G アレルキャリアではオピオイドの鎮痛効果が減少すること

が報告されている。例えば、がん疼痛患者を対象とした臨床試験では、G アレルキャリアは AA キャリアに比べて鎮痛効果を得るのに必要なオピオイド量が有意に多かったことが報告された[30]。また、自己投与によるモルヒネの 24 時間使用量は、AA キャリアで最も少なかった。さらに、G アレルキャリアでは、疼痛感受性だけでなく悪心などの有害事象に対する感受性も低いことが明らかになった[31]。術後疼痛に関するメタアナリシスにおいても、G アレルキャリアでは鎮痛に必要なオピオイド量が多く、有害事象のリスクが低いことが報告されている[90, 91]。しかし、このような A118G 多型がオピオイドの効果発現に及ぼす影響は、主にモルヒネやフェンタニルを使用した患者を対象とした先行研究では確認されているものの、様々なオピオイドを使用した患者を対象とした先行研究では認められなかった[32]。したがって、A118G 多型がオピオイドの効果に及ぼす影響は、対象となるオピオイドによって異なる可能性が考えられる。

第 1 章および第 2 章の結果から考えると、複数の作用機序を併せ持つタペンタドールとメサドンは、μ オピオイド受容体刺激作用に寄与する A118G 多型の影響を比較的受けにくいことが予想される。実際、メサドン使用患者を対象とした先行研究において、治療効果や効果発現に要する用量と A118G 多型との関連性は見られなかったことが報告された[92,93]。また、OPRM1 ノックアウトマウスを用いた先行研究では、モルヒネの鎮痛効果が得られなかった一方で、タペンタドールの鎮痛効果が確認された[94]。しかし、ヒトを対象としてタペンタドールの効果発現に対する A118G 多型の影響を調査した先行研究はない。さらに、先行研究の大半はモルヒネもしくはフェンタニル使用患者を対象としており、それ

以外のオピオイドの効果に対する A118G 多型の影響を調査した報告は非常に少ない。そこで本章では、A118G 多型が各オピオイドの鎮痛効果および有害事象の発現に与える影響をオピオイド間で比較することで、遺伝学的観点から患者に最適なオピオイドを選択するための知見を得ることを目的とした。

第 1 節　方法

1. 対象患者

2021 年 11 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日の間に、市立芦屋病院においてがん疼痛の緩和目的で、タペンタドール徐放錠、メサドン錠、ヒドロモルフォン徐放錠、オキシコドン徐放錠、フェンタニル貼付剤を開始した日本人の入院患者のうち、血液検査を実施した患者を選抜した結果、28 名、25 名、72 名、26 名、95 名が抽出された。各オピオイド開始後 14 日目までに他の鎮痛薬を開始した場合、オピオイドの鎮痛効果に影響を及ぼし得ることから、ヒドロモルフォンならびにフェンタニル開始 7 日前から開始後 14 日目までの間に他の鎮痛薬を開始または変更した 5 名ならびに 19 名を除き、最終的にはタペンタドール、メサドン、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを開始した 28 名、25 名、67 名、26 名、76 名が本検討の対象となった。

2. データ収集

電子カルテから、年齢、性別、BMI、ECOG PS、がん原発部位、先行オピオイドの種類およびその MEDD、各オピオイド開始時の AST、ALT、γ-GTP、Scr、eGFR、BUN、併用薬を後方視的に調査した。MEDD は、NCCN ガイドラインの換算表[41]に基づき決定した。

3. 疼痛の種類の評価

各オピオイド開始時に、日本語版 painDETECT[59]を用いて疼痛の種類 (侵害受

容性疼痛、神経障害性疼痛、混合痛) を判断した。

4. 疼痛強度の評価

各オピオイド開始前から開始後 14 日目までの間、日本語版簡易疼痛質問票 (Brief Pain Inventory-Short Form: BPI-SF) を使用し[95]、過去 24 時間に経験した最大、最小、平均の疼痛強度について、患者自身が NRS で評価した。また、レスキュー薬の使用が疼痛強度の変化に影響を及ぼし得るため、各オピオイド開始前から開始後 14 日目までのレスキュー薬の使用回数についても調査した。

5. 治療満足度の評価

各オピオイド開始後 7 日目と 14 日目に、各オピオイドによる疼痛治療の満足度を調査した。Patient Global Impression of Change (PGIC)[96] を使用し、患者自身が 7 段階 (1 = 非常に改善した、7 = 非常に悪化した) で評価した。

6. 有害事象の評価

Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) v5.0 -JCOG を使用し[97]、各オピオイド開始後 1～14 日目に、過去 24 時間における有害事象の頻度と重症度を 5 つの回答選択肢 (なし、軽度、中等度、重度、非常に重度) から患者が選択した。各症状は、0 (なし) から 4 (非常に重度) までのスコアで評価され、各患者における頻度と重症度の最大スコアを解析した。

7. ジェノタイピング

QIAamp® DNA 分離キット (Qiagen, Valencia, CA, USA) を使用して全血から DNA を抽出した。DNA 濃度を分光光度計で定量し、−30℃で保存してからリアルタイム PCR 解析を行った。なお、下記のリアルタイム PCR 解析は Filgen, Inc. (Nagoya, Japan) に委託した。先行研究 [98] を参考にし、TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いた。10 µl の反応液には、0.5 µl の 20 × SNP genotyping assay、5 µl の 2 × master mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) および 20 ng のゲノム DNA が含まれていた。最初に 95℃ / 10 分で変性させた後、95℃ / 15 秒、60℃ / 60 秒のサイクルを 40 回行い、Roche LightCycler 480II quantitative PCR instrument で A118G 多型を同定した。品質管理のため、各 PCR プレートに鋳型なしのコントロール 2 個と DNA を含むポジティブコントロール 3 個を無作為に配置した。最後に、サンプルの 5%をランダムに選択し、再度ジェノタイピングを行った。

8. 主要評価項目と副次評価項目

主要評価項目として、各オピオイド開始時に対する開始後 3、7、14 日目での「BPI-SF における過去 24 時間に経験した平均の疼痛強度」の変化量とした。また、副次評価項目として、各オピオイド開始時に対する開始後 3、7、14 日目での「BPI-SF における過去 24 時間に経験した最小の疼痛強度」の変化量、各オピオイド開始時に対する開始後 3、7、14 日目でのレスキュー薬使用回数の変化量、各オピオイド開始後 7 日目と 14 日目での PGIC スコア、各オピオイド開始後 14

日以内での有害事象によるオピオイド中止率とし、オピオイドごとに A118G 多型間 (AA vs. AG vs. GG) で比較した。

9. 統計解析

各オピオイド開始前後での BPI-SF スコア変化量およびレスキュー薬使用回数の変化量の比較については、single-factor ANOVA を用いた。有害事象によるオピオイド中止率の比較については、χ^2 検定を用いた。各オピオイド開始後 7 日以内における BPI-SF スコアの 50%以上の減少に影響を及ぼす因子を明らかにするために、多変量ロジスティック回帰分析を行った。目的変数に「オピオイド開始後 7 日以内における BPI-SF スコアの 50%以上の減少あり」あるいは「50%以上の減少なし」の 2 分変数を設定し、患者背景因子 (年齢、性別、複数の作用機序を併せ持つオピオイド (タペンタドールまたはメサドン) の使用、先行オピオイドの MEDD、各オピオイド開始時の BPI-SF スコア、A118G 多型) を説明変数とした。また、OPRM1 A118G 多型の影響を明らかにするために、single-factor ANOVA に対して効果量 η^2 を求めた。$0.01 \leq \eta^2 < 0.06$ の場合を効果量小、$0.06 \leq \eta^2 < 0.14$ の場合を効果量中、$0.14 \leq \eta^2$ の場合を効果量大と判断した 。 なお、$p < 0.05$ の際に統計学的に有意であるとし、解析には統計解析ソフト JMP® Pro version 14.3.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

10. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関す

る倫理指針」を遵守し、大阪大学研究倫理審査委員会 (承認番号 : L009) ならびに大阪大学大学院薬学研究科・薬学部臨床研究倫理審査委員会 (承認番号 : 薬人 2021–15) の承認を受けて実施した。対象患者全員に対して、研究者が書面および口頭で本研究の趣旨や目的、研究結果の取り扱いについて説明し、書面にて研究参加への同意を取得した。

第 2 節　結果

本検討の対象患者の背景を Table 13 に示す。このうち、AA、AG、GG キャリアはそれぞれ 81 名、74 名、67 名であり、G アレル頻度は 0.47 であった。

Table 13. Baseline patient background

	(n = 222)
Age (years), mean ± SD (range)	75.6 ± 12.4 (35–97)
Sex, male, n (%)	89 (40.1)
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	19.6 ± 3.8 (12.0–30.1)
ECOG PS, n (%)	
4	64 (28.8)
3	59 (26.6)
2	44 (19.8)
≤1	55 (24.8)
Primary cancer site, n (%)	
Colon	37 (16.7)
Lung	35 (15.8)
Breast	33 (14.9)
Liver	22 (9.9)
Blood	22 (9.9)
Stomach	16 (7.2)
Prostate	16 (7.2)
Pancreas	11 (5.0)
Ovary	6 (2.7)
Esophagus	5 (2.3)
Others	19 (8.6)
Type of pain, n (%) (including duplicate answers)	
Nociceptive pain	172 (77.5)
Neuropathic pain	90 (40.5)
Pre-treatment opioids, n (%)	
Oxycodone	36 (16.2)
Hydromorphone	32 (14.4)

Tramadol	27 (12.2)
Fentanyl	17 (7.7)
Morphine	17 (7.7)
Tapentadol	10 (4.5)
Naïve	83 (37.4)
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	30.4 ± 39.6 (0–180)
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)	
Acetaminophen	73 (32.9)
NSAIDs	62 (27.9)
Adjuvant analgesics	97 (43.7)
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)	
AST (U/L)	24.5 (7.0–113.0)
ALT (U/L)	14.0 (5.0–94.0)
γ-GTP (U/L)	38.0 (3.0–419.0)
Scr (mg/dL)	0.69 (0.33–1.95)
eGFR (mL/min)	67.8 (22.2–191.2)
BUN (mg/dL)	16.9 (5.9–68.7)

Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MEDD, morphine-equivalent daily dose; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; IQR, interquartile range; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen.

次に、各オピオイド開始前後における、過去 24 時間に経験した平均の疼痛強度の推移を Figure 10 に示す。各オピオイド開始前の過去 24 時間に経験した平均の疼痛強度を AA、AG、GG キャリア間で比較したところ、全てのオピオイドで有意差はなかった (タペンタドール, $p = 0.99$; メサドン, $p = 0.89$; ヒドロモルフォン, $p = 0.98$; オキシコドン, $p = 0.98$; フェンタニル, $p = 0.96$)。全てのオピオイドについて、AA、AG、GG キャリアいずれにおいても BPI-SF スコアが減少

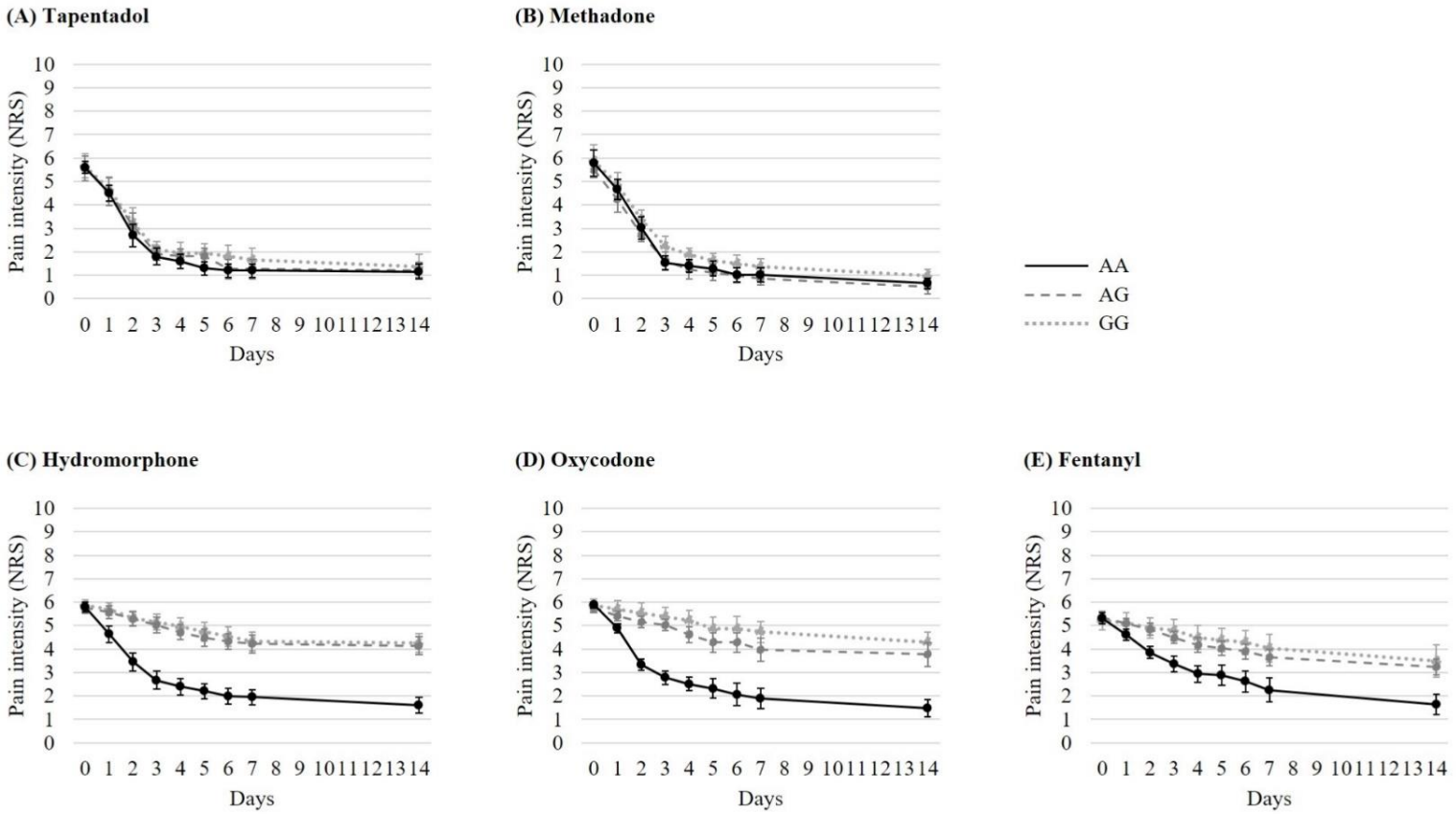

Figure 10. Change in the average BPI-SF scores

The average pain intensities were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 1, 2, 3, 5, 7, and 14) using the BPI-SF in patients treated with (A) tapentadol, (B) methadone, (C) hydromorphone, (D) oxycodone, or (E) fentanyl.

した。各オピオイド開始前から各評価時点における BPI-SF スコア減少量を Table 14 に示す。タペンタドールを使用した患者では、AA、AG、GG キャリアの間で、いずれの評価時点においても BPI-SF スコア減少量に有意差はなかった (3 日目, $p = 0.91$, $\eta^2 = 0.009$; 7 日目, $p = 0.84$, $\eta^2 = 0.017$; 14 日目, $p = 0.98$, $\eta^2 = 0.002$)。メサドンを使用した患者においても、全ての評価時点で BPI-SF スコア減少量に 3 群間で有意差はなかった (3 日目, $p = 0.77$, $\eta^2 = 0.025$; 7 日目, $p = 0.97$, $\eta^2 = 0.003$; 14 日目, $p = 0.97$, $\eta^2 = 0.003$)。一方、ヒドロモルフォンを使用した患者では、AA キャリアに比べて AG キャリアと GG キャリアの BPI-SF スコア減少量が、全ての評価時点で有意に小さかった (3 日目, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.49$; 7 日目, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.34$; 14 日目, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.40$)。また、オキシコドンを使用した患者においても、AA キャリアに比べて AG キャリアと GG キャリアの BPI-SF スコア減少量が、全ての評価時点で有意に小さかった (3 日目, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.57$; 7 日目, $p = 0.031$, $\eta^2 = 0.37$; 14 日目, $p = 0.039$, $\eta^2 = 0.37$)。フェンタニルを使用した患者においても同様に、AA キャリアに比べて AG キャリアと GG キャリアの BPI-SF スコア減少量が、全ての評価時点で有意に小さかった (3 日目, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.34$; 7 日目, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.26$; 14 日目, $p = 0.003$, $\eta^2 = 0.26$)。過去 24 時間に経験した最小の疼痛強度についても同様に、タペンタドールとメサドンを使用した患者では A118G 多型のキャリア間で BPI-SF スコア減少量に有意差はなかった一方で、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを使用した患者では、AA キャリアに比べて G アレルキャリアの BPI-SF スコア減少量が有意に小さかった。

各オピオイド開始前の平均の疼痛強度が投与開始後 7 日以内に 50%以上減少した患者の割合について、タペンタドールを使用した患者では AA、AG、GG キャリアの間で有意差はなかった (90.0% vs. 100.0% vs. 88.9%, p = 0.60)。メサドンを使用した患者においても、3 群間で有意差はなかった (88.9% vs. 100.0% vs. 100.0%, p = 0.40)。一方、ヒドロモルフォンを使用した患者では、AA キャリア (76.0%) に比べて AG キャリア (18.2%) と GG キャリア (15.0%) で有意に低かった (p < 0.001)。オキシコドンを使用した患者においても、AA キャリア (77.8%) に比べて AG キャリア (22.2%) と GG キャリア (12.5%) で有意に低かった (p = 0.010)。フェンタニル使用患者でも同様に、AA キャリア (64.3%) に比べて AG キャリア (23.1%) と GG キャリア (22.7%) で有意に低かった (p < 0.001)。

治療満足度について、各オピオイド開始後 7 日目と 14 日目の PGIC スコアを AA、AG、GG キャリア間で比較したところ、タペンタドール、メサドンを使用した患者では、3 群間で有意差がなかったが、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを使用した患者では AG、GG キャリアの方が AA キャリアよりも PGIC スコアが有意に大きく、治療満足度が低かった。

各オピオイド開始後 7 日以内における、BPI-SF スコアの 50%以上の減少に影響を及ぼす因子を明らかにするために、多変量ロジスティック回帰分析を行った (Supplemental Table 3 参照)。潜在的な臨床的予後因子の中で、複数の作用機序を併せ持つオピオイドの使用 (odds ratio: 27.177; 95% CI: 7.058, 104.648; p < 0.001)、A118G 多型 (odds ratio: 0.140; 95% CI: 0.068, 0.287; p < 0.001) が 50%以上の BPI-SF スコア減少の要因として特定された。

Table 14. Decrease in the pain scores compared with the pain scores before the initiation of each opioid therapy

	AA		AG		GG		p-value	
Tapentadol								
Decrease in pain score from baseline	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain
On day 3, mean ± SD	3.80 ± 1.14	2.78 ± 1.30	3.63 ± 1.19	2.71 ± 1.50	3.57 ± 1.13	2.67 ± 1.51	0.91	0.99
On day 5, mean ± SD	4.30 ± 1.16	3.00 ± 1.73	3.75 ± 1.39	2.86 ± 1.57	3.71 ± 1.11	2.67 ± 1.21	0.54	0.92
On day 7, mean ± SD	4.40 ± 1.17	3.00 ± 1.73	4.29 ± 1.80	2.86 ± 1.57	4.00 ± 1.15	2.83 ± 1.33	0.84	0.97
On day 14, mean ± SD	4.44 ± 1.33	3.11 ± 1.54	4.33 ± 1.75	3.00 ± 1.79	4.29 ± 2.43	3.00 ± 1.26	0.98	0.99
PGIC score								
On day 7, mean ± SD	1.70 ± 1.06		1.71 ± 0.76		1.71 ± 0.95		0.99	
On day 14, mean ± SD	1.56 ± 1.01		1.67 ± 0.82		1.43 ± 0.79		0.89	
Methadone								
Decrease in pain score from baseline	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain
On day 3, mean ± SD	4.25 ± 1.28	2.88 ± 1.55	3.88 ± 1.73	2.86 ± 1.95	3.63 ± 2.07	2.50 ± 2.27	0.77	0.91
On day 5, mean ± SD	4.50 ± 1.41	3.00 ± 1.41	4.38 ± 1.85	3.00 ± 1.73	4.25 ± 2.25	2.88 ± 2.47	0.96	0.99
On day 7, mean ± SD	4.75 ± 1.75	3.13 ± 1.64	4.63 ± 1.60	3.00 ± 1.73	4.50 ± 2.39	2.88 ± 2.47	0.97	0.97
On day 14, mean ± SD	5.13 ± 1.89	3.13 ± 1.89	5.00 ± 1.53	3.00 ± 2.00	4.88 ± 2.23	2.88 ± 2.47	0.97	0.97
PGIC score								
On day 7, mean ± SD	1.50 ± 0.53		1.50 ± 0.76		1.50 ± 0.76		0.99	
On day 14, mean ± SD	1.38 ± 0.74		1.43 ± 0.79		1.38 ± 0.52		0.99	
Hydromorphone								
Decrease in pain score from baseline	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain
On day 3, mean ± SD	3.13 ± 1.60	2.29 ± 1.10	0.74 ± 0.93	0.65 ± 0.86	0.68 ± 0.95	0.35 ± 0.61	< 0.001	< 0.001
On day 5, mean ± SD	3.60 ± 1.50	2.56 ± 1.25	1.28 ± 1.07	1.13 ± 1.02	1.11 ± 1.33	1.00 ± 0.87	< 0.001	< 0.001
On day 7, mean ± SD	3.86 ± 1.74	2.58 ± 1.12	1.56 ± 1.62	1.50 ± 1.55	1.53 ± 1.35	1.29 ± 1.05	< 0.001	0.007
On day 14, mean ± SD	4.20 ± 1.61	2.61 ± 1.14	1.63 ± 1.61	1.71 ± 1.49	1.59 ± 1.42	1.33 ± 1.29	< 0.001	0.021
PGIC score								
On day 7, mean ± SD	1.71 ± 0.90		3.06 ± 0.87		3.32 ± 1.00		< 0.001	

On day 14, mean ± SD	1.70 ± 0.92		3.05 ± 0.85		3.18 ± 1.01		< 0.001	
Oxycodone								
Decrease in pain score from baseline	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain
On day 3, mean ± SD	3.11 ± 1.45	2.38 ± 1.41	0.75 ± 1.04	0.25 ± 0.71	0.50 ± 0.55	0.20 ± 0.45	< 0.001	< 0.001
On day 5, mean ± SD	3.57 ± 1.81	2.67 ± 1.37	1.50 ± 2.38	0.75 ± 0.96	1.00 ± 0.89	0.60 ± 0.55	0.040	0.012
On day 7, mean ± SD	4.00 ± 1.55	3.00 ± 1.22	1.80 ± 2.68	1.00 ± 1.22	1.14 ± 1.07	0.83 ± 0.75	0.031	0.010
On day 14, mean ± SD	4.40 ± 0.89	3.00 ± 1.41	2.00 ± 2.55	1.00 ± 1.22	1.57 ± 1.51	0.83 ± 0.41	0.039	0.015
PGIC score								
On day 7, mean ± SD	1.83 ± 0.98		3.40 ± 0.55		3.57 ± 0.53		0.001	
On day 14, mean ± SD	1.60 ± 0.89		3.40 ± 0.89		3.57 ± 0.53		0.001	
Fentanyl								
Decrease in pain score from baseline	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain	Average pain	Least pain
On day 3, mean ± SD	1.96 ± 1.19	1.55 ± 1.18	0.85 ± 0.73	0.52 ± 0.60	0.42 ± 0.69	0.15 ± 0.38	< 0.001	< 0.001
On day 5, mean ± SD	2.44 ± 1.50	1.71 ± 1.31	1.30 ± 0.86	0.81 ± 0.66	0.84 ± 0.90	0.46 ± 0.52	< 0.001	0.002
On day 7, mean ± SD	3.06 ± 1.65	2.07 ± 1.03	1.70 ± 1.08	1.00 ± 0.52	1.19 ± 1.22	0.73 ± 0.65	< 0.001	< 0.001
On day 14, mean ± SD	3.69 ± 1.55	2.33 ± 1.15	2.11 ± 1.18	1.38 ± 0.72	1.73 ± 1.62	1.25 ± 1.28	0.003	0.029
PGIC score								
On day 7, mean ± SD	1.94 ± 1.12		2.90 ± 1.12		3.06 ± 1.00		0.009	
On day 14, mean ± SD	1.77 ± 0.93		2.89 ± 0.90		2.91 ± 1.14		0.005	

Single-factor ANOVA. Abbreviations: SD, standard deviation; PGIC, Patient Global Impression of Change.

レスキュー薬の使用回数の推移を Figure 11 に示す。各オピオイド開始前のレスキュー薬の使用回数を A118G 多型間で比較したところ、いずれのオピオイドについても有意差はなかった (タペンタドール, $p = 0.99$; メサドン, $p = 0.99$; ヒドロモルフォン, $p = 0.97$; オキシコドン, $p = 0.98$; フェンタニル, $p = 0.99$)。全てのオピオイドで、開始後 14 日目までレスキュー薬の使用回数が減少した。開始前から各評価時点におけるレスキュー薬使用回数の減少量を Table 15 に示す。いずれのオピオイド使用患者においても、全ての評価時点で有意差はなかった。

各オピオイド開始後 14 日目までに発生した有害事象の発生率を Table 16 に示す。有害事象によるオピオイド中止率は、タペンタドールとメサドン使用患者では AA、AG、GG キャリア間で有意差がなかったが、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを使用した患者では AA キャリアに比べて AG、GG キャリアで有意に少なかった。また、有害事象の頻度と重症度に関する PRO-CTCAE のスコアも、タペンタドールとメサドン使用患者では 3 群間で有意差がなかったが、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを使用した患者では AA キャリアよりも AG、GG キャリアで有意に低かった。

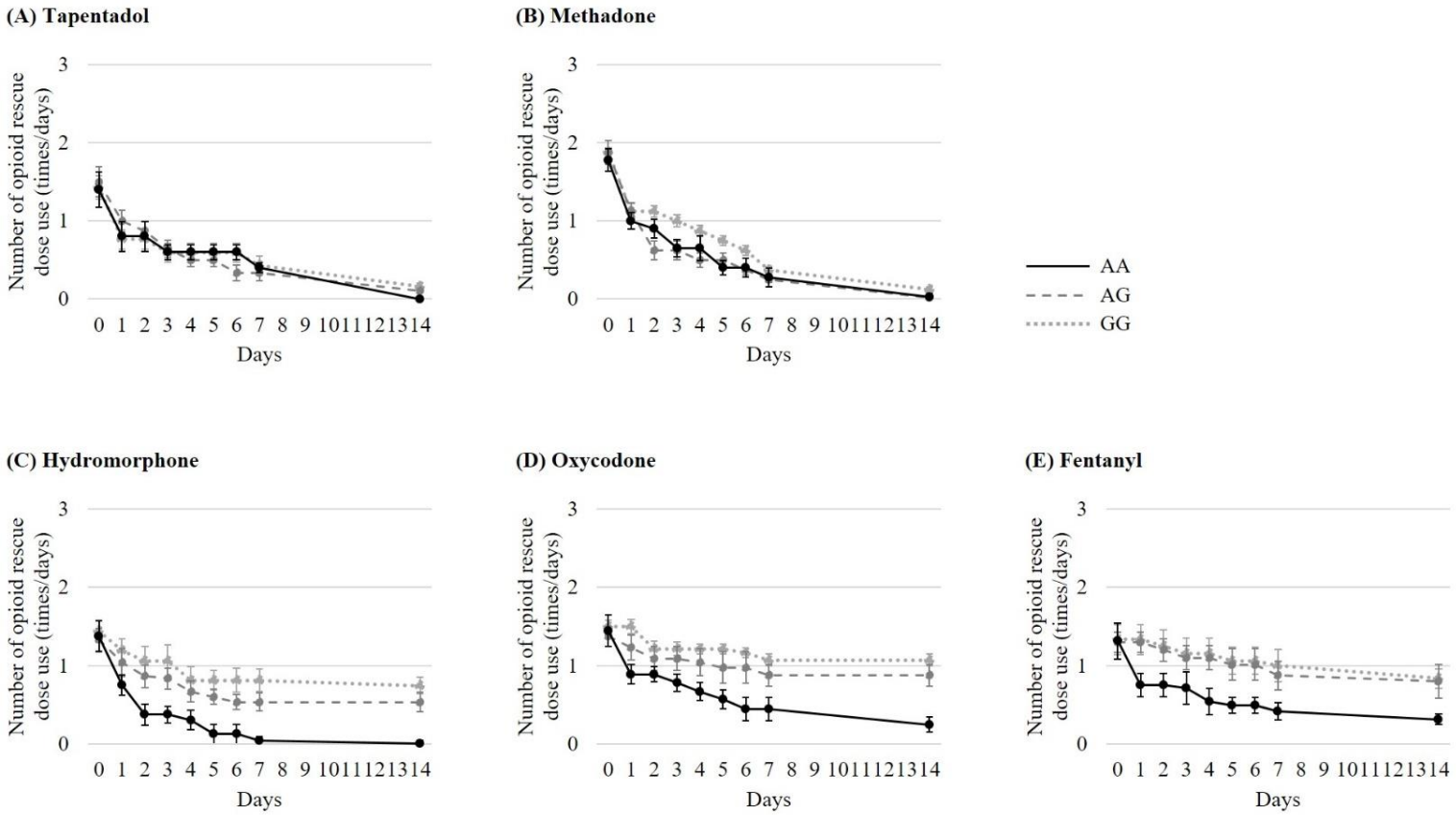

Figure 11. Change in the mean number of opioid rescue doses use

The usage counts of rescue doses were investigated at baseline and after administering each opioid (on days 0, 1, 2, 3, 5, 7, and 14) in patients treated with (A) tapentadol, (B) methadone, (C) hydromorphone, (D) oxycodone, or (E) fentanyl. When multiple types of rescue doses were used, the total usage counts were determined.

Table 15. Decreases in the usage counts of opioid rescue doses compared with the usage counts before the initiation of each opioid therapy

	AA	AG	GG	p-value
Tapentadol				
On day 3, mean ± SD	0.80 ± 1.30	0.86 ± 1.21	0.83 ± 1.17	0.99
On day 5, mean ± SD	0.80 ± 1.30	1.00 ± 1.41	0.83 ± 1.17	0.96
On day 7, mean ± SD	1.00 ± 1.73	1.17 ± 1.47	1.00 ± 1.55	0.98
On day 14, mean ± SD	1.50 ± 2.38	1.40 ± 2.07	1.50 ± 1.64	0.99
Methadone				
On day 3, mean ± SD	1.13 ± 0.83	1.25 ± 1.28	0.88 ± 0.64	0.73
On day 5, mean ± SD	1.38 ± 1.19	1.38 ± 1.30	1.13 ± 0.64	0.87
On day 7, mean ± SD	1.50 ± 1.69	1.63 ± 1.60	1.50 ± 0.76	0.98
On day 14, mean ± SD	1.75 ± 1.75	1.86 ± 1.57	1.75 ± 0.46	0.99
Hydromorphone				
On day 3, mean ± SD	1.00 ± 1.00	0.50 ± 1.03	0.38 ± 1.31	0.28
On day 5, mean ± SD	1.25 ± 0.97	0.73 ± 0.88	0.63 ± 0.96	0.20
On day 7, mean ± SD	1.42 ± 1.38	0.80 ± 1.37	0.63 ± 0.89	0.23
On day 14, mean ± SD	1.50 ± 1.62	0.80 ± 1.37	0.69 ± 0.75	0.25
Oxycodone				
On day 3, mean ± SD	0.67 ± 0.87	0.29 ± 0.49	0.29 ± 0.49	0.42
On day 5, mean ± SD	0.88 ± 0.99	0.40 ± 0.55	0.29 ± 0.76	0.37
On day 7, mean ± SD	1.00 ± 1.00	0.50 ± 0.84	0.43 ± 0.79	0.44
On day 14, mean ± SD	1.20 ± 1.10	0.50 ± 0.84	0.43 ± 0.79	0.32
Fentanyl				
On day 3, mean ± SD	0.60 ± 0.83	0.20 ± 0.42	0.18 ± 0.40	0.17
On day 5, mean ± SD	0.82 ± 1.08	0.29 ± 0.49	0.27 ± 0.79	0.28
On day 7, mean ± SD	0.90 ± 1.10	0.43 ± 0.53	0.33 ± 0.71	0.32
On day 14, mean ± SD	1.00 ± 1.53	0.50 ± 0.55	0.50 ± 1.00	0.68

Single-factor analysis of variance. Abbreviations: SD, standard deviation.

Table 16. Incidence of adverse events within 14 days after the initiation of each opioid therapy

	AA	AG	GG	p-value
Tapentadol				
Incidence of AEs, n (%)	3 (30.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	0.79[a]
Daytime sleepiness	2 (20.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	
Nausea-vomiting	1 (10.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	
Discontinuation due to AEs, n (%)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0.29[a]
Maximum PRO-CTCAE frequency score, mean ± SD	0.60 ± 0.97	0.78 ± 0.97	0.67 ± 1.00	0.92[b]
Maximum PRO-CTCAE severity score, mean ± SD	0.70 ± 1.16	0.89 ± 1.17	0.78 ± 1.20	0.94[b]
Time to onset of AEs (days), mean ± SD	4.67 ± 0.58	4.25 ± 1.50	4.33 ± 2.52	0.95[b]
Methadone				
Incidence of AEs, n (%)	4 (44.4)	5 (62.5)	4 (50.0)	0.75[a]
Daytime sleepiness	3 (33.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	
Nausea-vomiting	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (12.5)	
Discontinuation due to AEs, n (%)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0.33[a]
Maximum PRO-CTCAE frequency score, mean ± SD	1.22 ± 1.56	1.25 ± 1.16	1.13 ± 1.36	0.98[b]
Maximum PRO-CTCAE severity score, mean ± SD	1.22 ± 1.48	1.13 ± 1.13	1.13 ± 1.25	0.98[b]
Time to onset of AEs (days), mean ± SD	4.25 ± 0.96	4.20 ± 1.10	4.00 ± 0.82	0.93[b]
Hydromorphone				
Incidence of AEs, n (%)	20 (80.0)	8 (36.4)	7 (35.0)	0.002[a]
Daytime sleepiness	9 (36.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	
Nausea-vomiting	7 (28.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	
Constipation	4 (16.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	
Discontinuation due to AEs, n (%)	8 (32.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0.002[a]
Maximum PRO-CTCAE frequency score, mean ± SD	1.76 ± 1.09	0.55 ± 0.86	0.50 ± 0.83	< 0.001[b]
Maximum PRO-CTCAE severity score, mean ± SD	2.28 ± 1.31	0.73 ± 1.03	0.65 ± 0.99	< 0.001[b]
Time to onset of AEs (days), mean ± SD	3.85 ± 2.60	6.13 ± 1.55	6.43 ± 1.99	0.015[b]
Oxycodone				
Incidence of AEs, n (%)	8 (88.9)	3 (33.3)	2 (25.0)	0.015[a]
Daytime sleepiness	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	
Constipation	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	
Nausea-vomiting	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	
Over-sedation	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Discontinuation due to AEs, n (%)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.012[a]

Maximum PRO-CTCAE frequency score, mean ± SD	2.56 ± 1.13	0.56 ± 0.88	0.50 ± 0.76	< 0.001[b]
Maximum PRO-CTCAE severity score, mean ± SD	2.67 ± 1.32	0.56 ± 0.88	0.50 ± 0.76	< 0.001[b]
Time to onset of AEs (days), mean ± SD	3.50 ± 0.53	6.67 ± 2.52	7.00 ± 2.00	0.004[b]
Fentanyl				
Incidence of AEs, n (%)	20 (71.4)	8 (30.8)	7 (31.8)	0.003[a]
Daytime sleepiness	10 (35.7)	4 (15.4)	3 (13.6)	
Nausea-vomiting	6 (21.4)	2 (7.7)	2 (9.1)	
Constipation	2 (7.1)	1 (3.8)	1 (4.5)	
Pruritus	2 (7.1)	1 (3.8)	1 (4.5)	
Discontinuation due to AEs, n (%)	12 (42.9)	2 (7.7)	2 (9.1)	< 0.001[a]
Maximum PRO-CTCAE frequency score, mean ± SD	1.86 ± 1.35	0.58 ± 0.99	0.55 ± 0.91	< 0.001[b]
Maximum PRO-CTCAE severity score, mean ± SD	2.07 ± 1.54	0.73 ± 1.28	0.68 ± 1.09	< 0.001[b]
Time to onset of AEs (days), mean ± SD	3.85 ± 2.72	6.25 ± 1.49	6.86 ± 2.54	0.011[b]

[a]Chi-square for independence test; [b]single-factor analysis of variance. Abbreviations: AE, adverse event; PRO-CTCAE, Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; SD, standard deviation.

Supplemental Table 3. A multivariate logistic regression analysis of ≥ 50% BPI-SF pain score reduction within 7 days after initiating opioid therapy

Variables	Odds ratio	95% CI	p-value
Age	1.01	0.98–1.04	0.40
Sex	0.80	0.40–1.57	0.51
Use of multi-mechanistic opioids	27.18	7.06–104.65	< 0.001
MEDD of pre-treatment opioids	1.00	0.99–1.01	0.73
BPI-SF score at baseline	0.82	0.64–1.06	0.13
A118G polymorphism	0.14	0.07–0.29	< 0.001

Abbreviations: CI, confidence interval; MEDD, morphine-equivalent daily dose; BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form.

Supplemental Table 4. Dose of each opioid

	AA	AG	GG	p-value
Tapentadol				
On day 1, mean ± SD	105.0 ± 68.5	108.3 ± 115.9	105.6 ± 88.2	0.99
On day 3, mean ± SD	110.0 ± 69.9	119.4 ± 119.8	127.8 ± 87.0	0.92
On day 7, mean ± SD	125.0 ± 85.8	125.0 ± 122.5	127.8 ± 87.0	0.99
On day 14, mean ± SD	130.0 ± 88.8	125.0 ± 122.5	138.9 ± 102.4	0.96
Methadone				
On day 1, mean ± SD	16.1 ± 13.4	16.9 ± 7.0	16.3 ± 11.9	0.99
On day 3, mean ± SD	16.1 ± 13.4	16.9 ± 7.0	16.3 ± 11.9	0.99
On day 7, mean ± SD	16.1 ± 12.2	16.9 ± 7.0	16.3 ± 12.5	0.99
On day 14, mean ± SD	17.2 ± 12.0	16.3 ± 6.9	21.9 ± 18.1	0.66
Hydromorphone				
On day 1, mean ± SD	3.36 ± 3.35	3.27 ± 2.73	3.40 ± 3.68	0.99
On day 3, mean ± SD	3.36 ± 3.35	3.27 ± 2.73	3.50 ± 3.66	0.97
On day 7, mean ± SD	3.28 ± 3.36	3.91 ± 3.83	4.30 ± 6.27	0.75
On day 14, mean ± SD	3.28 ± 3.36	4.18 ± 3.90	4.40 ± 6.24	0.68
Oxycodone				
On day 1, mean ± SD	13.9 ± 9.9	13.3 ± 10.0	17.5 ± 14.9	0.74
On day 3, mean ± SD	13.9 ± 9.9	13.3 ± 10.0	17.5 ± 14.9	0.74
On day 7, mean ± SD	15.6 ± 10.1	14.4 ± 10.1	18.8 ± 14.6	0.74
On day 14, mean ± SD	15.6 ± 10.1	15.6 ± 10.1	18.8 ± 14.6	0.81
Fentanyl				
On day 1, mean ± SD	0.68 ± 0.41	0.69 ± 0.45	0.64 ± 0.35	0.89
On day 3, mean ± SD	0.68 ± 0.41	0.69 ± 0.45	0.64 ± 0.35	0.89
On day 7, mean ± SD	0.77 ± 0.48	0.77 ± 0.45	0.76 ± 0.36	0.92
On day 14, mean ± SD	0.77 ± 0.48	0.77 ± 0.45	0.78 ± 0.39	0.95

Single-factor analysis of variance. Abbreviations: SD, standard deviation.

Supplemental Table 5. Baseline patient background

	AA	AG	GG	p-value
Tapentadol	(n = 10)	(n = 9)	(n = 9)	
Age (years), mean ± SD (range)	76.2 ± 6.2 (64–84)	75.9 ± 13.4 (62–89)	73.1 ± 11.9 (57–86)	0.80[a]
Sex, male, n (%)	5 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	0.96[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	21.5 ± 3.8 (16.4–28.6)	20.9 ± 5.7 (15.7–30.1)	22.6 ± 6.3 (17.1–25.3)	0.79[a]
ECOG PS, n (%)				
4	2 (20.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	0.75[b]
3	4 (40.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	
2	1 (10.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	
≤1	3 (30.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	
Primary cancer site, n (%)				
Blood	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	N.A.
Liver	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	
Lung	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	
Breast	1 (10.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	
Colon	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	
Others	2 (20.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	
Type of pain, n (%) (including duplicate answers)				
Nociceptive pain	8 (80.0)	7 (77.8)	7 (77.8)	0.99[b]
Neuropathic pain	4 (40.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	0.89[b]
Pre-treatment opioids, n (%)				
Hydromorphone	2 (20.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	N.A.
Tramadol	2 (20.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	
Oxycodone	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	
Fentanyl	1 (10.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	
Naïve	4 (40.0)	3 (33.3)	4 (44.4)	
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	25.6 ± 34.1 (0–112)	26.3 ± 32.9 (0–100)	26.8 ± 33.2 (0–90)	0.99[a]
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)				
Acetaminophen	3 (30.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	0.90[b]
NSAIDs	2 (20.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	0.78[b]
Adjuvant analgesics	4 (40.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	0.97[b]
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)				
AST (U/L)	29.0 (14.0–66.0)	25.0 (11.0–53.0)	28.0 (16.0–58.0)	0.65[c]
ALT (U/L)	16.0 (8.0–43.0)	12.0 (5.0–35.0)	17.0 (11.0–33.0)	0.11[c]
γ-GTP (U/L)	55.0 (10.0–110.0)	31.0 (12.0–396.0)	44.0 (14.0–419.0)	0.59[c]
Scr (mg/dL)	0.62 (0.42–1.10)	0.69 (0.45–1.43)	0.79 (0.42–1.49)	0.49[c]
eGFR (mL/min)	76.8	69.8	53.5	0.33[c]

	(37.0–105.7)	(36.5–129.9)	(35.8–149.9)	
BUN (mg/dL)	16.6 (13.3–27.4)	15.3 (6.8–40.6)	17.5 (7.3–27.4)	0.76[c]
Methadone	(n = 9)	(n = 8)	(n = 8)	
Age (years), mean ± SD (range)	76.7 ± 8.6 (64–87)	65.5 ± 16.0 (49–80)	67.1 ± 9.3 (55–80)	0.12[a]
Sex, male, n (%)	4 (44.4)	2 (25.0)	5 (62.5)	0.32[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	17.9 ± 2.4 (15.8–20.7)	19.8 ± 4.7 (14.8–20.8)	19.3 ± 2.6 (16.4–21.4)	0.50[a]
ECOG PS, n (%)				
4	2 (22.2)	2 (25.0)	3 (37.5)	0.90[b]
3	3 (33.3)	2 (25.0)	2 (25.0)	
2	3 (33.3)	3 (37.5)	1 (12.5)	
≤1	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (25.0)	
Primary cancer site, n (%)				
Prostate	2 (22.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	N.A.
Colon	1 (11.1)	2 (25.0)	3 (37.5)	
Breast	1 (11.1)	2 (25.0)	0 (0.0)	
Lung	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	
Others	5 (55.6)	1 (12.5)	2 (25.0)	
Type of pain, n (%) (including duplicate answers)				
Nociceptive pain	7 (77.8)	5 (62.5)	7 (87.5)	0.50[b]
Neuropathic pain	4 (44.4)	4 (50.0)	3 (37.5)	0.88[b]
Pre-treatment opioids, n (%)				
Oxycodone	2 (22.2)	3 (37.5)	3 (37.5)	N.A.
Hydromorphone	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (25.0)	
Fentanyl	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (12.5)	
Morphine	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tapentadol	1 (11.1)	2 (25.0)	2 (25.0)	
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	83.3 ± 75.2 (30–160)	95.0 ± 63.7 (30–180)	74.1 ± 53.3 (30–180)	0.81[a]
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)				
Acetaminophen	3 (33.3)	2 (25.0)	2 (25.0)	0.91[b]
NSAIDs	2 (22.2)	3 (37.5)	2 (25.0)	0.76[b]
Adjuvant analgesics	3 (33.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	0.98[b]
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)				
AST (U/L)	15.0 (12.0–41.0)	18.0 (13.0–23.0)	21.5 (11.0–49.0)	0.61[c]
ALT (U/L)	10.0 (5.0–28.0)	12.0 (10.0–20.0)	15.0 (8.0–33.0)	0.48[c]
γ-GTP (U/L)	49.0 (16.0–69.0)	42.0 (22.0–112.0)	47.0 (32.0–65.0)	0.25[c]
Scr (mg/dL)	0.60 (0.51–1.66)	0.57 (0.33–1.95)	0.89 (0.55–1.60)	0.37[c]
eGFR (mL/min)	81.8 (24.2–110.4)	76.8 (26.6–191.2)	65.2 (36.4–115.2)	0.24[c]

BUN (mg/dL)	15.4 (7.2–28.2)	14.1 (6.9–28.1)	12.5 (6.0–30.3)	0.81[c]
Hydromorphone	(n = 25)	(n = 22)	(n = 20)	
Age (years), mean ± SD (range)	75.9 ± 11.9 (46–95)	76.0 ± 12.8 (46–93)	76.6 ± 13.1 (46–97)	0.98[a]
Sex, male, n (%)	9 (36.0)	10 (45.5)	8 (40.0)	0.80[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	18.9 ± 3.5 (13.8–23.5)	19.2 ± 3.4 (14.8–22.7)	19.4 ± 3.3 (14.7–23.7)	0.90[a]
ECOG PS, n (%)				
4	9 (36.0)	5 (22.7)	6 (30.0)	0.75[b]
3	4 (16.0)	8 (36.4)	6 (30.0)	
2	5 (20.0)	5 (22.7)	3 (15.0)	
≤1	7 (28.0)	4 (18.2)	5 (25.0)	
Primary cancer site, n (%)				
Liver	5 (20.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	N.A.
Lung	4 (16.0)	3 (13.6)	2 (10.0)	
Pancreas	4 (16.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	
Blood	3 (12.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	
Colon	2 (8.0)	3 (13.6)	5 (25.0)	
Breast	2 (8.0)	3 (13.6)	3 (15.0)	
Others	5 (20.0)	4 (18.2)	5 (25.0)	
Type of pain, n (%) (including duplicate answers)				
Nociceptive pain	21 (84.0)	17 (77.3)	16 (80.0)	0.84[b]
Neuropathic pain	8 (32.0)	8 (36.4)	7 (35.0)	0.95[b]
Pre-treatment opioids, n (%)				
Oxycodone	4 (16.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	N.A.
Tramadol	2 (8.0)	3 (13.6)	3 (15.0)	
Morphine	2 (8.0)	3 (13.6)	1 (5.0)	
Fentanyl	2 (8.0)	1 (4.5)	3 (15.0)	
Tapentadol	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	
Naïve	13 (52.0)	14 (63.6)	10 (50.0)	
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	17.1 ± 25.7 (0–100)	16.6 ± 22.7 (0–80)	22.8 ± 33.7 (0–150)	0.73[a]
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)				
Acetaminophen	6 (24.0)	5 (22.7)	5 (25.0)	0.99[b]
NSAIDs	7 (28.0)	5 (22.7)	6 (30.0)	0.86[b]
Adjuvant analgesics	12 (48.0)	11 (50.0)	10 (50.0)	0.99[b]
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)				
AST (U/L)	27.0 (8.0–88.0)	21.5 (9.0–86.0)	25.0 (11.0–79.0)	0.61[c]
ALT (U/L)	21.0 (8.0–51.0)	12.0 (8.0–41.0)	18.0 (7.0–58.0)	0.16[c]
γ-GTP (U/L)	36.5 (13.0–104.0)	36.0 (16.0–248.0)	32.0 (9.0–182.0)	0.19[c]
Scr (mg/dL)	0.69 (0.35–1.69)	0.72 (0.44–1.41)	0.73 (0.37–1.46)	0.64[c]

eGFR (mL/min)	69.5 (22.2–128.5)	66.6 (26.8–139.6)	61.2 (27.2–124.7)	0.87[c]
BUN (mg/dL)	19.1 (7.8–65.9)	16.2 (5.9–58.7)	18.8 (9.0–65.9)	0.41[c]
Oxycodone	(n = 9)	(n = 9)	(n = 8)	
Age (years), mean ± SD (range)	70.0 ± 15.2 (46–84)	74.2 ± 10.2 (49–83)	73.6 ± 13.7 (55–86)	0.77[a]
Sex, male, n (%)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (25.0)	0.91[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	20.0 ± 4.0 (15.8–25.9)	19.7 ± 2.6 (16.3–23.7)	21.6 ± 3.4 (16.7–25.4)	0.49[a]
ECOG PS, n (%)				
4	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (37.5)	0.90[b]
3	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (25.0)	
2	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	
≤1	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (25.0)	
Primary cancer site, n (%)				
Breast	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	N.A.
Colon	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (25.0)	
Lung	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (37.5)	
Prostate	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	
Others	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (25.0)	
Type of pain, n (%) (including duplicate answers)				
Nociceptive pain	7 (77.8)	7 (77.8)	6 (75.0)	0.99[b]
Neuropathic pain	3 (33.3)	4 (44.4)	3 (37.5)	0.89[b]
Pre-treatment opioids, n (%)				
Tramadol	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (25.0)	N.A.
Fentanyl	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (12.5)	
Morphine	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (12.5)	
Tapentadol	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Hydromorphone	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	
Naïve	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (37.5)	
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	25.1 ± 24.0 (0–75)	32.5 ± 26.1 (0–75)	23.3 ± 20.6 (0–60)	0.70[a]
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)				
Acetaminophen	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (37.5)	0.78[b]
NSAIDs	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (37.5)	0.89[b]
Adjuvant analgesics	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (25.0)	0.91[b]
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)				
AST (U/L)	19.5 (8.0–50.0)	22.0 (12.0–39.0)	18.0 (9.0–88.0)	0.95[c]
ALT (U/L)	10.5 (5.0–49.0)	13.0 (5.0–32.0)	17.0 (9.0–33.0)	0.30[c]
γ-GTP (U/L)	38.5 (11.0–106.0)	33.0 (14.0–72.0)	29.0 (11.0–133.0)	0.45[c]
Scr (mg/dL)	0.61 (0.39–1.36)	0.75 (0.49–1.13)	0.68 (0.51–0.98)	0.54[c]

eGFR (mL/min)	76.8 (36.5–100.2)	64.8 (31.0–119.9)	65.6 (51.0–87.8)	0.62[c]
BUN (mg/dL)	16.6 (11.4–25.7)	16.2 (6.9–25.4)	13.9 (9.6–21.6)	0.72[c]
Fentanyl	(n = 28)	(n = 26)	(n = 22)	
Age (years), mean ± SD (range)	77.8 ± 13.3 (44–95)	79.0 ± 12.7 (35–93)	77.5 ± 12.2 (46–97)	0.90[a]
Sex, male, n (%)	11 (39.3)	10 (38.5)	9 (40.9)	0.98[b]
BMI (kg/m^2), mean ± SD (range)	19.4 ± 3.6 (12.0–26.2)	18.3 ± 3.1 (13.5–25.2)	19.8 ± 3.6 (14.7–25.4)	0.29[a]
ECOG PS, n (%)				
4	8 (28.6)	7 (26.9)	5 (22.7)	0.98[b]
3	7 (25.0)	5 (19.2)	7 (31.8)	
2	5 (17.9)	6 (23.1)	4 (18.2)	
≤1	8 (28.6)	8 (30.8)	6 (27.3)	
Primary cancer site, n (%)				
Colon	6 (21.4)	4 (15.4)	3 (13.6)	N.A.
Breast	5 (17.9)	3 (11.5)	3 (13.6)	
Liver	4 (14.3)	2 (7.7)	2 (9.1)	
Stomach	3 (10.7)	4 (15.4)	4 (18.2)	
Blood	3 (10.7)	4 (15.4)	1 (4.5)	
Lung	3 (10.7)	3 (11.5)	4 (18.2)	
Others	4 (14.3)	6 (23.1)	5 (22.7)	
Type of pain, n (%) (including duplicate answers)				
Nociceptive pain	21 (75.0)	20 (76.9)	16 (72.7)	0.95[b]
Neuropathic pain	12 (42.9)	11 (42.3)	12 (54.5)	0.64[b]
Pre-treatment opioids, n (%)				
Hydromorphone	8 (28.6)	4 (15.4)	6 (27.3)	N.A.
Oxycodone	6 (21.4)	6 (23.1)	5 (22.7)	
Tramadol	3 (10.7)	3 (11.5)	2 (9.1)	
Morphine	1 (3.6)	3 (11.5)	2 (9.1)	
Tapentadol	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Naïve	9 (32.1)	10 (38.5)	7 (31.8)	
MEDD of pre-treatment opioids (mg/day), mean ± SD (range)	26.1 ± 36.2 (0–120)	25.1 ± 27.7 (0–90)	26.6 ± 33.5 (0–112)	0.99[a]
Concomitant medications, n (%) (including duplicate answers)				
Acetaminophen	12 (42.9)	12 (46.2)	11 (50.0)	0.88[b]
NSAIDs	7 (25.0)	6 (23.1)	7 (31.8)	0.78[b]
Adjuvant analgesics	13 (46.4)	12 (46.2)	10 (45.5)	0.99[b]
Laboratory values at the start of each opioid therapy, median (IQR)				
AST (U/L)	24.0 (7.0–101.0)	26.0 (9.0–110.0)	27.0 (12.0–113.0)	0.35[c]
ALT (U/L)	14.0 (5.0–94.0)	14.0 (5.0–60.0)	16.5 (5.0–82.0)	0.22[c]
γ-GTP (U/L)	38.0 (6.0–323.0)	45.5 (3.0–323.0)	32.0 (11.0–356.0)	0.31[c]

Scr (mg/dL)	0.68 (0.41–1.67)	0.69 (0.33–1.73)	0.72 (0.38–1.78)	0.92[c]
eGFR (mL/min)	69.7 (23.7–105.7)	60.9 (24.3–127.4)	63.9 (22.9–108.5)	0.51[c]
BUN (mg/dL)	18.1 (8.6–65.9)	21.3 (7.2–55.3)	18.8 (9.6–68.7)	0.75[c]

[a]Single-factor analysis of variance; [b]chi-square for independence test; [c]Kruskal-Wallis test. Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N.A., not available; MEDD, morphine-equivalent daily dose; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; IQR, interquartile range; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen.

第 3 節　考察

本検討では、タペンタドールとメサドンは OPRM1 A118G 多型の影響を受けにくいため、G アレルキャリアに適した治療選択肢である可能性が示唆された。オピオイドの効果発現に関与する遺伝子多型の中で、最も寄与が大きい OPRM1 A118G 多型に着目し、OPRM1 A118G 多型が各オピオイドの効果発現に与える影響をオピオイド間で比較した報告は初めてである。

本検討でヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを使用した患者では、先行研究 [30, 31, 90, 91] と同様に、BPI-SF スコア減少量が AA > AG > GG 群の順に小さくなり、AG 群は AA 群と有意差を示した一方で、GG 群とは有意差を示さなかった。また、有害事象によるオピオイド中止率も低かった。G アレルキャリアでは OPRM1 の遺伝子発現量ならびにタンパク質発現量が減少することが報告されている [87, 88]。そのため、G アレルを一つでも有する患者では、μ オピオイド受容体の密度依存的に作用を示すヒドロモルフォンなどのオピオイド [89] を使用すると、オピオイド反応性が低下すると考えられる。一方、本検討でタペンタドールまたはメサドンを使用した患者では、AA、AG、GG キャリアの間で BPI-SF スコア減少量と有害事象発生率に有意差はなかった。タペンタドールとメサドンは、μ オピオイド受容体刺激作用以外にそれぞれノルアドレナリン再取り込み阻害作用、NMDA 受容体拮抗作用を併せ持つため、これらの作用が本結果に影響していると考えられる。

タペンタドールは μ オピオイド受容体への親和性が低いため、μ オピオイド受容体への寄与が比較的低い [99]。また、μ オピオイド受容体の down-regulation が

起こると、代償的にアドレナリン α_2 受容体が up-regulation する [100, 101]。本検討でタペンタドールを使用した患者では A118G 多型の影響を認めなかったことから、G アレルキャリアでは μ オピオイド受容体を介した作用が減弱する一方で、タペンタドールのノルアドレナリン再取り込み阻害作用が増強し鎮痛効果が補完されることにより、タペンタドールは A118G 多型の影響を受けにくくなると考えられる。なお、本検討におけるヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを使用した患者の結果より、G アレルキャリアでもある程度は疼痛強度が減少していた。先行研究においても本検討と同様に、G アレルキャリアでオピオイドを増量すれば鎮痛効果が得られることが報告されている [30]。したがって、G アレルキャリアであっても μ オピオイド受容体の機能が完全になくなったわけではないことから、ヒドロモルフォンやオキシコドン、フェンタニルの増量により十分な鎮痛効果が得られ、重篤な有害事象を誘発する可能性があると考えられる。

本検討において、メサドンを使用した患者においても、A118G 多型による鎮痛効果への影響は見られなかった。NMDA 受容体は、主に脳のシナプス後膜に発現しており、Ca^{2+}の移動を制御することで一酸化窒素 (NO) 経路などを活性化させる [102, 103]。NO の最も重要な役割の一つは発作閾値に対する調節作用であり、先行研究により NMDA 受容体拮抗薬が NO シグナル伝達の阻害を介して疼痛閾値を増大させることが明らかになった [104, 105]。この作用により、μ オピオイド受容体刺激作用のみを有するオピオイドでは効果が得られない症例に対しても、メサドンは有意に大きな鎮痛効果を示すことが報告されている [106]。本検討にお

いても、メサドンの NMDA 受容体拮抗作用により疼痛閾値が増大したことで、G アレルキャリアに対しても鎮痛効果を発現したのではないかと考えられる。ただし、これらの考察は、本検討で得られた結果と先行研究に基づく推測の域を出ない。そのため、これらの仮説を検証するためには、タンパク質発現量の解析や機械的刺激を用いた疼痛閾値の測定、ヨヒンビンなどの α_2 受容体阻害薬を用いた比較検討が必要である。

安全性に関して、本検討でヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルを使用した患者では、有害事象によるオピオイド中止率が AA キャリアに比べて AG、GG キャリアで有意に少なく、有害事象の頻度および重症度も AG、GG キャリアの方が有意に低かった。なお、いずれのオピオイドについても A118G 多型間で各オピオイド投与量に有意差はなかったことから (Supplemental Table 4 参照)、G アレルはヒドロモルフォンやオキシコドン、フェンタニルによる有害事象に対して保護効果を有する可能性が示唆された。一方、本検討のタペンタドールとメサドンを使用した患者では、有害事象によるオピオイド中止率ならびに有害事象の頻度、重症度いずれについても、AA、AG、GG キャリア間で有意差はなかった。本結果も、タペンタドールとメサドンが A118G 多型の影響を受けにくい可能性を支持している。

アジア人における G アレル頻度は 0.4～0.5 であることが報告されており [107, 108]、本検討の G アレル頻度も 0.47 と、同程度であった。また、本検討の母集団について、ハーディー・ワインベルグ平衡が認められた。本検討では、サンプルサイズの妥当性を検証するために、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタ

ニル使用患者における A118G 多型の η^2 を求めた。その結果、いずれもオピオイド使用患者においても効果量大であった。したがって、本検討では十分な統計学的検出力が得られるほどのサンプルサイズを集められたと考えている。

なお、本検討には 2 つの限界がある。第 1 に、各オピオイド使用患者の患者背景 (Supplemental Table 5 参照) について、いずれの項目についても AA、AG、GG キャリア間で有意差はなかったものの、患者背景の交絡因子を排除できていない可能性がある。第 2 に、本検討では A118G 多型に焦点を当てたが、オピオイドの薬物動態に関与するチトクローム P450 酵素やカテコール-O-メチルトランスフェラーゼの遺伝子多型もオピオイドの効果発現に影響を及ぼす可能性がある [9,27]。したがって、個々の患者のオピオイド感受性をより正確に予測するために、今後はこれらの遺伝子多型を包括的に解析し、各オピオイドの効果発現に対する影響の違いを比較検証することが望まれる。

第 4 節　小括

本検討では、タペンタドールとメサドンが、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルに比べて、OPRM1 A118G 多型の G アレルキャリアに適した治療選択肢である可能性が示唆された。今後は、複数の遺伝子多型の情報を組み合わせることで、より正確なオピオイド感受性予測の実現が期待される。

総括

がん領域を中心に、患者個人から得られた精密な情報から病態・疾患をより詳細に階層化し、最適な診断と治療法を提案する精密医療が実現化しつつある。また、マルチオミクス解析から得られた情報を包括・統合的に分析して病態について解き明かすバイオインフォマティクスに加え、患者から抽出した臨床症状・徴候をもとにしたフェノーム解析も併せた、より精密な個別化医療が展開されている。緩和ケア領域においても、精密医療による患者の発症機序や治療法の階層化が提案されているが、緩和ケア領域では患者の多様性が大きく科学的検証が難しいため、個別化医療の実現には至っていない。そのため、緩和ケア領域における個別化医療を実現するためエビデンスの創出が必要とされていることから、本研究では、難治性がん疼痛に対するオピオイドの選択基準ならびにその安全な使用法の創出を試みた。

第 1 章では、神経障害性疼痛を含むがん疼痛に対して、タペンタドールはメサドンと同等、かつヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルより優れた鎮痛効果を示す可能性を初めて示唆した。また、メサドン開始後の過度な眠気は、先行オピオイドの MEDD に対してメサドン開始量が多い場合に発生することを明らかにし、その基準として、先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量の比率を 0.240 以下にすることで、メサドン開始後の過度な眠気の発生を抑え、安全にメサドンを導入できる可能性を提示した。続いて、第 2 章では、脊椎へのがん転移による疼痛の難治化の原因として、しびれが影響していることを明らかにした。さらに、タペンタドールとメサドンは、脊椎へのがん転移による

しびれを伴った疼痛に対し、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルより優れた鎮痛効果を示す可能性を初めて示唆した。がん疼痛の薬物療法に関するガイドラインで、がん疼痛全般に対してオピオイドの投与が推奨されているものの[15]、適応となる患者の基準は定義されていない中で[11]、本研究の結果から、神経障害性疼痛やしびれを伴う骨転移痛を有するがん患者には、タペンタドールやメサドンを優先的に使用することが望ましいと考える。

疼痛は主観的な感覚経験であるため、分子生物学的なバイオマーカーに加えて、臨床症状によるフェノーム解析が、発症機序の解明や客観的評価および治療法の選定に非常に重要である。特に、疼痛の病態によって患者の訴える疼痛の性質が異なるため、病態の鑑別方法としてフェノームが積極的に活用されている。医療現場では、迅速かつ簡易に疼痛の病態分類を行うために Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) や Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2) などの質問票が用いられており、Mercadante らは LANSS などの質問票のスコアとオピオイド治療の反応性が有意な相関性を示すことを報告した[109]。また、Matsuoka らは SF-MPQ-2 のスコアが神経障害性疼痛に対するデュロキセチン反応性の予測因子になる可能性を見出した[110]。さらに、近年、患者報告アウトカムをもとにした苦痛のスクリーニングを体系的に行うことで、患者の QOL やケアの質が向上することが実証されており、様々なガイドラインで、臨床症状によるフェノーム解析が推奨されている[111]。本研究では、painDETECT などの神経障害性疼痛に特有の評価系を用いていないため、臨床的に治療薬の選択基準として提唱するためのエビデンスレベルが現時点では不十分ではある

ものの、今後、前向き試験による検証を重ねることで、神経障害性疼痛やしびれの有無によるオピオイド反応性の違いが、難治性がん疼痛治療におけるオピオイドの選択基準の一つとして確立されることを期待する。

第 3 章では、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルは OPRM1 A118G 多型の影響を受けやすい一方で、タペンタドールとメサドンは A118G 多型の影響を受けにくく、G アレルキャリアに適している可能性を初めて示唆した。以上により、遺伝子多型に基づいたオピオイド選択基準の構築に貢献し得る新たな知見を示した。

近年、ゲノム解析技術の進歩、特に次世代シークエンサーの登場により、短時間で多くの遺伝子の解析が可能となった。本邦では 2018 年 3 月の第 3 期がん対策推進基本計画において、がんゲノム医療体制の構築・整備が閣議決定され、それに基づき、がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療連携病院が指定された。2019 年 6 月には、がん組織を検体として遺伝子異常を検出するがん遺伝子パネル検査が保険適用になり、さらに、2021 年 8 月には血液を検体として遺伝子異常を検出するリキッドバイオプシーも保険適用になった。2022 年には、がんゲノムプロファイリング検査とがんゲノムプロファイリング評価提供料の保険点数の割合が改定されたことで、より円滑にゲノム医療が実施できる体制が整備されてきている。緩和ケア領域での遺伝子多型に基づいた治療選択に関する情報は限定的であり、この領域における遺伝子パネル検査は現時点では公的医療保険の対象外であるものの、オピオイドの効果発現は個人差が大きいため、将来的にはがん化学療法のように、遺伝子パネル検査の保険適用が拡大されて

いくことが予想される。このような将来展望を踏まえながら、難治性がん疼痛に対し遺伝子多型も考慮した上でオピオイドを選択するための基準構築をさらに推進していきたい。

結論

本研究では、緩和ケアにおける疼痛治療の充実化に貢献するために、難治性がん疼痛に対するオピオイドの選択基準ならびにその安全な使用法を検討した結果、以下の結論を得た。

- タペンタドールは、神経障害性疼痛を含むがん患者の疼痛に対して、メサドンと同等、かつヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルより優れた鎮痛効果を示す可能性がある。
- 先行オピオイドの MEDD に対するメサドン開始量の比率を 0.240 以下にすることで、メサドン開始後の過度な眠気の発生を抑え、安全にメサドンを導入できる可能性がある。
- 脊椎へのがん転移による背部痛の難治化にはしびれが影響しており、タペンタドールとメサドンは、脊椎へのがん転移によるしびれを伴った背部痛に対し、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルより鎮痛効果が得られやすい可能性がある。
- ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルは OPRM1 A118G 多型の影響を受けやすい一方で、タペンタドールとメサドンは A118G 多型の影響を受けにくく、G アレルキャリアに適している可能性がある。

緩和ケアにおいては、エビデンスが確立されていない領域が未だ多く、個別化医療に資する知見の集積が非常に重要である。これまでのバイオマーカーの概

念では、一つのマーカーで特徴付けるという色合いが強いが、がん疼痛は強度や性質、部位、発症のメカニズムなどが複雑かつ多様であるため、複数のバイオマーカーによる総合的判断が求められる。また、疼痛は主観的指標と客観的指標の両面から評価することが重要である。そのような中、本研究では、神経障害性疼痛の有無や、脊椎転移患者におけるしびれの有無、OPRM1 A118G 多型が、μオピオイド受容体を介した作用において個人差が生じるメカニズムの一端であり、オピオイド治療のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。今後は、これらのバイオマーカーの組み合わせに関する検証を行い、複合的評価指標を確立することで、オピオイド治療の反応性や副作用を予測し、適切なオピオイドおよびその投与量を算出するアルゴリズムを構築するなど、緩和ケア領域における個別化医療の実用化に資するエビデンスの創出に貢献していきたいと考えている。

謝辞

本稿を終えるにあたり、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました恩師、大阪大学大学院薬学研究科医療薬学分野教授、池田賢二先生に深甚なる謝意を表します。

また、終始温かいご指導を賜りました、同分野教授、上田幹子先生に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、終始多大なご指導、御鞭撻を賜りました、同分野助教、仁木一順先生に深謝いたします。

本研究を進めるにあたり、貴重なご助言とご協力を賜りました、市立芦屋病院薬剤科部長、岡本禎晃先生、緩和ケア内科部長、松田良信先生に心より御礼申し上げます。

本稿をまとめるにあたり、貴重なご指導、ご助言を賜りました、大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野教授、橋本均先生、医薬品・医療機器規制科学分野教授、近藤昌夫先生に心より御礼申し上げます。

また、本研究に際し、ご協力を賜りました医療薬学分野の皆様に感謝の意を表します。

最後に、本研究の遂行にあたり、多くの励ましの言葉をいただき、常に支え続けてくれた家族、友人に心より感謝いたします。

参考文献

1. WHO definition of palliative care. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2002. [http://www.who.int/cancer/palliative/ definition/en/]
2. Portenoy RK. Cancer pain. Epidemiology and syndromes. *Cancer.* 1989;63(11 Suppl):2298–307.
3. Plante GE, VanItallie TB. Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabolism.* 2010;59 Suppl 1:S47–52.
4. Corli O, Floriani I, Roberto A, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol.* 2016;27(6):1107–15.
5. Stute P, Soukup J, Menzel M, et al. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(6):1123–31.
6. Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain.* 1988;33(1):11–23.
7. Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth.* 2001;87(1):12–26.
8. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain.* 1997;69(1–2):1–18.
9. Vieira CMP, Fragoso RM, Pereira D, et al. Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review. *Mol Med Rep.* 2019;19(3):1423–34.
10. Diatchenko L, Robinson JE, Maixner W. Elucidation of mu-Opioid Gene Structure: How Genetics Can Help Predict Responses to Opioids. *Eur J Pain Suppl.* 2011;5(2):433–8.
11. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane

reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012592.

12. Kohno T, Ji RR, Ito N, et al. Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain.* 2005;117(1–2):77–87.
13. Liang L, Lutz BM, Bekker A, et al. Epigenetic regulation of chronic pain. *Epigenomics.* 2015;7(2):235–45.
14. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract.* 2012;12(3):219–51.
15. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58–68.
16. Shkodra M, Caraceni A. Treatment of Neuropathic Pain Directly Due to Cancer: An Update. *Cancers (Basel).* 2022;14(8):1992.
17. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):105–11.
18. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SM, et al. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer.* 2016;65:121–9.
19. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):151–62.
20. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, et al. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD003971.
21. Strand MC, Vindenes V, Gjerde H, et al. A clinical trial on the acute effects of

methadone and buprenorphine on actual driving and cognitive function of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(2):442–53.

22. Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):455–61.
23. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131(2):595–607.
24. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1647–54.
25. Slatkin NE. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2133–50.
26. De Gregori S, Minella CE, De Gregori M, et al. Clinical pharmacokinetics of morphine and its metabolites during morphine dose titration for chronic cancer pain. *Ther Drug Monit.* 2014;36(3):335–44.
27. Bugada D, Lorini LF, Fumagalli R, et al. Genetics and Opioids: Towards More Appropriate Prescription in Cancer Pain. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1951.
28. Klepstad P, Rakvåg TT, Kaasa S, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(10):1232–9.
29. Bond C, LaForge KS, Tian M, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(16):9608–13.
30. Yu Z, Wen L, Shen X, et al. Effects of the OPRM1 A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Clin J Pain.* 2019;35(1):77–86.

31. Sia AT, Lim Y, Lim EC, et al. A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology.* 2008;109(3):520–6.
32. Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F, et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain.* 2011;152(5):1139–45.
33. Nosek K, Leppert W, Nosek H, et al. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2409–19.
34. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature.* 1996;383(6603):819–23.
35. Cronin A, Keifer JC, Baghdoyan HA, et al. Opioid inhibition of rapid eye movement sleep by a specific mu receptor agonist. *Br J Anaesth.* 1995;74(2):188–92.
36. Zhou J, Ma R, Jin Y, et al. Molecular mechanisms of opioid tolerance: From opioid receptors to inflammatory mediators (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(3):1004.
37. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):1048–53.
38. Baldassarri SR, Beitel M, Zinchuk A, et al. Correlates of sleep quality and excessive daytime sleepiness in people with opioid use disorder receiving methadone treatment. *Sleep Breath.* 2020;24(4):1729–37.

39. Sharkey KM, Kurth ME, Anderson BJ, et al. Assessing sleep in opioid dependence: a comparison of subjective ratings, sleep diaries, and home polysomnography in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113(2–3):245–8.

40. Wang D, Teichtahl H, Goodman C, et al. Subjective daytime sleepiness and daytime function in patients on stable methadone maintenance treatment: possible mechanisms. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(6):557–62.

41. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(8):977–1007.

42. Satow A, Nakatani K, Taniguchi S. Analysis of perceptual characteristics of pain describing in words caused by occupational cervicobrachial disorder and similar disease. *Jpn. Psychol. Res.* 1988;30(3):132–43.

43. Paul SM, Zelman DC, Smith M, et al. Categorizing the severity of cancer pain: further exploration of the establishment of cutpoints. *Pain.* 2005;113(1–2):37–44.

44. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):185–92.

45. Reddy A, Vidal M, Stephen S, et al. The Conversion Ratio From Intravenous Hydromorphone to Oral Opioids in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54(3):280–8.

46. Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician.* 2012;15(3 Suppl):ES93–110.

47. Ma W, Eisenach JC. Chronic constriction injury of sciatic nerve induces the up-regulation of descending inhibitory noradrenergic innervation to the lumbar dorsal

horn of mice. *Brain Res.* 2003;970(1–2):110–8.

48. Hayashida KI, Clayton BA, Johnson JE, et al. Brain derived nerve growth factor induces spinal noradrenergic fiber sprouting and enhances clonidine analgesia following nerve injury in rats. *Pain.* 2008;136(3):348–55.
49. Chen SR, Chen H, Yuan WX, et al. Increased presynaptic and postsynaptic α_2-adrenoceptor activity in the spinal dorsal horn in painful diabetic neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(1):285–92.
50. Bee LA, Bannister K, Rahman W, et al. Mu-opioid and noradrenergic α(2)-adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. *Pain.* 2011;152(1):131–9.
51. Stannard C, Gaskell H, Derry S, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD011604.
52. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD010692.
53. Derry S, Stannard C, Cole P, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD011605.
54. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern KU, et al. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther.* 2015;37(1):94–113.
55. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8(4):287–313.

56. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician.* 2014;17(4):329–43.

57. Vadivelu N, Huang Y, Mirante B, et al. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013;5:151–9.

58. Baldassarri SR, Beitel M, Zinchuk A, et al. Correlates of sleep quality and excessive daytime sleepiness in people with opioid use disorder receiving methadone treatment. *Sleep Breath.* 2020;24(4):1729–37.

59. Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, et al. Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT questionnaire: a multicenter observational study. *PLoS One.* 2013;8(9):e68013.

60. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989;10(4):407–15.

61. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol.* 1993;20(3):557–60.

62. Hui D, Park M, Shamieh O, et al. Personalized symptom goals and response in patients with advanced cancer. *Cancer.* 2016;122(11):1774–81.

63. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, et al. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer.* 2017;71:80–94.

64. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6047.

65. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1943–53.

66. Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol.* 2008;19(12):1985–91.

67. Apolone G, Corli O, Caraceni A, et al. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br J Cancer.* 2009;100(10):1566–74.

68. Mantyh PW. Bone cancer pain: from mechanism to therapy. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):83–90.

69. Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, et al. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(5 Suppl):S32–46.

70. Mantyh WG, Jimenez-Andrade JM, Stake JI, et al. Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience.* 2010;171(2):588–98.

71. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain.* 2010;14(8):781–3.

72. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243–9s.

73. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs - 'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. *Anaesthesia.* 2013;68(4):400–12.

74. Oostinga D, Steverink JG, van Wijck AJM, et al. An understanding of bone pain: A narrative review. *Bone.* 2020;134:115272.

75. Kajander KC, Bennett GJ. Onset of a painful peripheral neuropathy in rat: a partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in A beta and A delta primary afferent neurons. *J Neurophysiol.* 1992;68(3):734–44.

76. Khan GM, Chen SR, Pan HL. Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. *Neuroscience.* 2002;114(2):291–9.

77. Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, et al. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience.* 2008;151(3):843–53.

78. Hughes SW, Hickey L, Hulse RP, et al. Endogenous analgesic action of the pontospinal noradrenergic system spatially restricts and temporally delays the progression of neuropathic pain following tibial nerve injury. *Pain.* 2013;154(9):1680–90.

79. Witting N, Svensson P, Jensen TS. Differential recruitment of endogenous pain inhibitory systems in neuropathic pain patients. *Pain.* 2003;103(1–2):75–81.

80. Cremers TI, Friderichs E, De Vry J. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(1):265–76.

81. Ji Y, Traub RJ. Spinal NMDA receptors contribute to neuronal processing of acute noxious and nonnoxious colorectal stimulation in the rat. *J Neurophysiol.* 2001;86(4):1783–91.

82. Zhu YF, Linher-Melville K, Wu J, et al. Bone cancer-induced pain is associated with glutamate signalling in peripheral sensory neurons. *Mol Pain.* 2020;16:1744806920911536.

83. Kunikane H, Yokota I, Katakami N, et al. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). *Oncol Lett.* 2019;17(1):1320–6.

84. Mayer RS, Engle J. Rehabilitation of Individuals With Cancer. *Ann Rehabil Med.* 2022;46(2):60–70.

85. Akezaki Y, Nakata E, Kikuuchi M, et al. Factors Affecting the Discharge Destination of Patients With Spinal Bone Metastases. *Ann Rehabil Med.* 2020;44(1):69–76.

86. Coluzzi F, Raffa RB, Pergolizzi J, et al. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. *J Pain Res.* 2015;8:229–38.

87. Oertel BG, Doehring A, Roskam B, et al. Genetic-epigenetic interaction modulates μ-opioid receptor regulation. *Hum Mol Genet.* 2012;21(21):4751–60.

88. Zhang Y, Wang D, Johnson AD, et al. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem.* 2005;280(38):32618–24.

89. Sora I, Elmer G, Funada M, et al. Mu opiate receptor gene dose effects on different morphine actions: evidence for differential in vivo mu receptor reserve. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(1):41–54.

90. Ren ZY, Xu XQ, Bao YP, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2015;18(2):131–52.

91. Hwang IC, Park JY, Myung SK, et al. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2014;121(4):825–34.

92. Crettol S, Besson J, Croquette-Krokar M, et al. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(7):1722–7.

93. Xie X, Gu J, Zhuang D, et al. Association between rs1799971 in the mu opioid receptor gene and methadone maintenance treatment response. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(11):e24750.

94. Kögel B, De Vry J, Tzschentke TM, et al. The antinociceptive and antihyperalgesic effect of tapentadol is partially retained in OPRM1 (μ-opioid receptor) knockout mice. *Neurosci Lett.* 2011;491(2):104–7.

95. Uki J, Mendoza T, Cleeland CS, et al. A brief cancer pain assessment tool in Japanese: the utility of the Japanese Brief Pain Inventory--BPI-J. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16(6):364–73.

96. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* 2001;94(2):149–58.

97. Miyaji T, Iioka Y, Kuroda Y, et al. Japanese translation and linguistic validation of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Patient Rep Outcomes.* 2017;1(1):8.

98. Campa D, Gioia A, Tomei A, et al. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(4):559–66.

99. Raffa RB, Elling C, Tzschentke TM. Does 'Strong Analgesic' Equal 'Strong Opioid'? Tapentadol and the Concept of 'μ-Load'. *Adv Ther.* 2018;35(10):1471–84.

100. Ossipov MH, Lopez Y, Nichols ML, et al. Inhibition by spinal morphine of the tail-flick response is attenuated in rats with nerve ligation injury. *Neurosci Lett.*

1995;199(2):83–6.

101. Xu XJ, Puke MJC, Wiesenfeld-Hallin Z. The depressive effect of intrathecal clonidine on the spinal flexor reflex is enhanced after sciatic nerve section in rats. *Pain.* 1992;51(2):145–51.

102. Paoletti P. Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. *Eur J Neurosci.* 2011;33(8):1351–65.

103. Esplugues JV. NO as a signalling molecule in the nervous system. *Br J Pharmacol.* 2002;135(5):1079–95.

104. Ghasemi M, Shafaroodi H, Nazarbeiki S, et al. Inhibition of NMDA receptor/NO signaling blocked tolerance to the anticonvulsant effect of morphine on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Res.* 2010;91(1):39–48.

105. Homayoun H, Khavandgar S, Namiranian K, et al. The role of nitric oxide in anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice. *Epilepsy Res.* 2002;48(1–2):33–41.

106. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(1 Suppl):S21–5.

107. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, et al. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):1–26.

108. Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, et al. Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1025:316–24.

109. Mercadante S, Gebbia V, David F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain.* 2009;10(6):594–600.

110. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Predictors of duloxetine response in patients with neuropathic cancer pain: a secondary analysis of a randomized controlled trial-JORTC-PAL08 (DIRECT) study. *Support Care Cancer.* 2020;28(6):2931–9.

111. Hølen JC, Hjermstad MJ, Loge JH, et al. Pain assessment tools: is the content appropriate for use in palliative care? *J Pain Symptom Manage.* 2006;32(6):567–80.

主論文

1. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Matsuda Y, Omae T, Takagi T, Ueda M. Tapentadol in Cancer Patients with Neuropathic Pain: A Comparison of Methadone, Oxycodone, Fentanyl, and Hydromorphone. *Biol Pharm Bull.* 2021;44(9):1286–93.

2. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Matsuda Y, Kohno M, Ueda M. Identification of Factors Contributing to Methadone-Induced Daytime Sleepiness in Cancer Patients and Proposal of the Conversion Ratio from Other Opioids to Oral Methadone: A Retrospective Cohort Study. *Palliat Med Rep.* 2023;4(1):194–201.

3. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Tamura H, Kawamura T, Kohno M, Matsuda Y, Ikeda K. Differences in the Analgesic Effect of Opioids on Pain in Cancer Patients With Spinal Metastases. *Palliat Med Rep.* 2023;4(1):220–30.

4. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Kawamura T, Kohno M, Matsuda Y, Ikeda K. Comparison of the Effects of OPRM1 A118G Polymorphism Using Different Opioids: A Prospective Study. *J Pain Symptom Manage.* 2023:S0885-3924(23)00687-5.

参考論文

1. Niki K, Takemura M, Kitagawa K, Shimizu R, Takahashi Y, Hatabu A, Uejima E. The Present Implementation Status and Problems of Vital-signs Measurement by Community Pharmacists in Home Medical Care in Osaka. *Yakugaku Zasshi.* 2018;138(2):243–50.

2. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Matsuda Y, Ueda M, Uejima E. The Adequateness of Methadone for Japanese Terminal Cancer Patients Can Be Determined Earlier than 7 Days: A Preliminary Retrospective Study. *JMA J.* 2020;3(3):258–64.

3. Takemura M, Ikemura K, Yoshinami T, Toyozumi Y, Shintani T, Ueda M, Shimazu K, Okuda M. Proton Pump Inhibitors Ameliorate Capecitabine-induced Hand-Foot Syndrome in Patients With Breast Cancer: A Retrospective Study. *Anticancer Res.* 2022;42(5):2591–8.

4. Takemura M, Niki K, Miyaguchi S, Ueda M. Naldemedine-laxative combination: retrospective inpatient study. *BMJ Support Palliat Care.* 2022:bmjspcare-2022-003685.

5. Takemura M, Ikemura K, Kondo M, Yamane F, Ueda M, Okuda M. Concomitant palonosetron ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity, nausea, and vomiting: a retrospective cohort study and pharmacovigilance analysis. *J Pharm Health Care Sci.* 2022;8(1):21.

6. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Matsuda Y, Omae T, Kohno M, Ikeda K, Ueda M. Introduction of oral methadone to high-risk patients with prolonged QT interval: A retrospective study. *J Opioid Manag.* 2024, in press.

Appendix

Appendix 1. Mechanisms of action of opioids

オピオイド	μ オピオイド 受容体刺激作用	NMDA 受容体 拮抗作用	ノルアドレナリン 再取り込み阻害作用
ヒドロモルフォン オキシコドン フェンタニル	○	×	×
メサドン	○	○	△（わずかにあり）
タペンタドール	○	×	○

Appendix 2. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

スコア	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが、作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

Appendix 3. Barthel Index

項目	スコア	定義
食事	10	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える
	5	部分介助 (例えば、おかずを切って細かくしてもらう)
	0	全介助
車椅子からベッドへの移動	15	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む (非行自立も含む)
	10	軽度の部分介助または監視を要する
	5	座ることは可能であるがほぼ全介助
	0	全介助または不可能

整容	5	自立 (洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)
	0	部分介助または不可能
トイレ動作	10	自立 (衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)
	5	部分介助、身体を支える、衣服、後始末に介助を要する
	0	全介助または不可能
入浴	5	自立
	0	部分介助または不可能
歩行	15	45 m 以上の歩行、補装具 (車椅子、歩行器は除く) の使用の有無は問わず
	10	45 m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む
	5	歩行不能の場合、車椅子にて 45 m 以上の操作可能
	0	上記以外
階段昇降	10	自立、手すりなどの使用の有無は問わない
	5	介助または監視を要する
	0	不能
着替え	10	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む
	5	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える
	0	上記以外
排便コントロール	10	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能
	5	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む
	0	上記以外
排尿コントロール	10	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能
	5	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む
	0	上記以外