中等度がん疼痛に対する経口トラマドールと 少量オキシコドンの比較試験

倉橋基尚^{*1}, 梶山 徹², 塚本泰彦¹, 眞継賢一¹
垣見 亮³, 市原しのぶ⁴, 田中益司⁵, 濱口良彦¹
関西電力病院 薬剤部¹, 緩和医療科², 心療内科³, 看護部⁴, 麻酔科⁵

A Clinical Trial of Oral Tramadol versus Low Dose Oxycodone for Initial Control of Moderate Cancer-related Pain

Motonao Kurahashi^{*1}, Toru Kajiyama², Yasuhiko Tukamoto¹, Kenichi Matsugi¹,
Akira Kakimi³, Shinobu Ichihara⁴, Masuji Tanaka⁵ and Yoshihiko Hamaguchi¹
Department of Pharmacy¹, Department of Palliative Medicine², Department of Psychosomatic Medicine³,
Department of Nursing⁴, Department of Anesthesiology⁵, Kansai Electric Power Hospital.

〔 Received June 13, 2014
Accepted September 5, 2014 〕

Tramadol and low-dose *oxycodone* is used for moderate cancer pain. There are no reports comparing *oxycodone* and *tramadol* in patients with cancer pain in the second step of the WHO pain ladder. We conducted a clinical trial of low dose *oxycodone* versus *tramadol* for the initial control of patients with moderate cancer pain. *Tramadol* was equivalent to *oxycodone* in pain improvement rate and titration completion rate. However, the incidence of side effects was lower in the *tramadol* group. The rate was 13.3% in the *tramadol*, and 81.2% in the *oxycodone*. In conclusion, the results of this trial suggest that *tramadol* has a lower risk of side effects than *oxycodone*.

Key words — cancer pain, *oxycodone*, *tramadol*, second step of WHO pain ladder

緒 言

2007年4月からがん対策基本法が施行され、本邦でも緩和ケアの重要性が広く認識されてきているが、がん疼痛の治療は重要な身体症状緩和の1つである。WHOの三段階除痛ラダーでは、軽度から中等度の強さの痛みには第2段階の鎮痛薬である弱オピオイドを使用し、中等度から高度の強さの痛みには第3段階の鎮痛薬である強オピオイドに変更すると定めている。¹⁾

オキシコドンは強オピオイドであるが本邦では低用量の5 mg 製剤が上市されており、中等度がん疼痛の患者に対しても使用が可能である。²⁾ また強オピオイドであるため鎮痛効果が高く天井効

果がないことや、第2段階から第3段階まで通して使用できることからオピオイドスイッチングを行わなくてもよいなどの理由により、第2段階からオキシコドンを少量投与する症例が増加している。³⁾

本邦では臨床的に利便性の高い弱オピオイド製剤は少なかったが、最近経口トラマドールが上市された。トラマドールはオピオイド作用およびモノアミン増強作用により鎮痛作用を示す麻薬に指定されていない中枢性鎮痛薬である。WHO除痛ラダーでは第2段階に分類されており、臨床で使われる頻度も多くなってきた。

以上のように、中等度がん疼痛に対しては低用量オキシコドンとトラマドールが臨床的に使用さ

* 〒553-0003 大阪市福島区福島2-1-7

れている。トラマドールはモルヒネと比べれば便秘、嘔気・嘔吐の発生頻度は低いとされる⁴⁾が、トラマドールとオキシコドンの副作用プロファイルと比較した報告は術後疼痛に限定されたものである。⁵⁾ また、中等度がん疼痛患者に対してオキシコドンとトラマドールを無作為に割付けて比較検討した成績は、現在のところ報告されていない。従って、中等度がん疼痛で用いられる低用量オキシコドンと比較してトラマドールの有効性は同等か、あるいは安全性が高いかは不明であり、これらを明らかにすることは臨床的に有用と思われる。そこで我々は、中等度がん疼痛を有する患者に対して無作為割り付けでオキシコドンとトラマドールの経口投与を行い、臨床的な有効性や安全性を検討した。

方 法

1. 対 象

関西電力病院緩和医療科にて疼痛緩和を行った、非オピオイド鎮痛薬の無効な numerical rating scale (NRS) 3～8 かつ support team assessment schedule-Japan (STAS-J) 2～3 のがん疼痛を有するオピオイド初回投与患者を、乱数表を用いてオキシコドン群とトラマドール群に無作為に割り付けた。割付は院内に設置した事務局が行い、割り付け結果を担当医に伝える方法をとった。処方内容は、担当医にも患者に対してもすべて開示した。オピオイド投薬歴のある患者や、NRS 9～10 あるいは STAS-J 4 のような高度の疼痛を訴える患者は、対象から除外した。

2. 投与法と評価方法

オキシコドン群は1日量 10 mg から開始し、1日量 40 mg まで漸増した。トラマドール群は1日量 100 mg から開始し、1日量 300 mg まで漸増した。両群とも担当医が STAS-J1 以下と判断した時点で、タイトレーション終了とした。最大量まで増量しても STAS-J が 1 以下とならない場合や、副作用により STAS-J1 以下となるまで増量が困難と判断された場合はその時点でタイトレーション終了とし、オピオイドの種類変更や鎮痛補助薬

の併用などを個々に考慮した。STAS-J1 以下でタイトレーションを終了した症例をタイトレーション完遂症例、最大量まで増量しても STAS-J が 1 以下とならない場合や、副作用により増量が困難と判断され、タイトレーションを終了した症例をタイトレーション未完例と定義した。両群とも、嘔気対策として全例プロクロロールペラジンの予防投与を行った。緩下剤の予防投与は行わず、便秘が発生した時点で追加を行った。ただし、開始以前から服用していた緩下剤はそのまま継続した。あらかじめ投与されていた非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬は継続投与可能としたが、それ以外の鎮痛薬の増量や追加は禁止とした。

主要アウトカムは副作用、副次的アウトカムは有効性とした。有効性の評価としてタイトレーション前後の NRS 推移を比較し、疼痛改善度とした。タイトレーション前の NRS 値は医師または薬剤師が本研究の同意取得時に患者に聴取した値を、タイトレーション後の NRS 値は医師がタイトレーション終了と判断した時点のものを使用し、治療開始前後評価で NRS 66% 以上の改善を著効、33% 以上 66% 未満の改善を有効、33% 未満の変化を無効と判定した。副作用の観察期間は、タイトレーション開始からタイトレーション終了後 3 日間とした。副作用の評価は、有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events ver 4.0 : CTCAE ver 4.0) を用いて判定した。ただし、便秘に関しては観察期間中に追加の便秘薬を必要とした症例を便秘ありとした。観察期間中に副作用により薬剤投与継続が困難と担当医が判断した場合には、ほかの疼痛治療を個別に考慮した。

3. 必要症例数設定と解析方法

必要症例数の設定としては、トラマドールの副作用発現率を、軽度から中等度のがん疼痛を対象とした経口トラマドールの報告⁶⁾の 16.8%、オキシコンチン錠[®] 審査概要 (『衛研発第 2196 号』参考資料「ト-13」http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200300011/34001800_21500AMZ00396_Q100_1.pdf, 2011 年 1 月 10 日) の海外で実施された臨床試験 559 例の副作用発生頻度の 67.8% と見積もり、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ と設定して、サンプルサイズを 36 例

と算出した。試験期間は、1カ月に1名の適格症例があると予測して、3年で集計を行うこととした。

患者背景の比較は Student の *t* 検定および Fisher の直接確率検定を用いた。各群のタイトレーション前後の NRS 値の群内比較には Wilcoxon の符号付き順位検定を用い、オキシコドン群とトラマドール群の2群間の比較には、タイトレーション前後の NRS 値の変化量（タイトレーション前 NRS 値－タイトレーション後 NRS 値）を算出し、Mann-Whitney の *U* 検定を用いて比較した。疼痛改善度は著効と有効であった症例を効果あり群とし、効果あり群と無効群で解析を行った。疼痛改善度と副作用発現率の解析は Fisher の直接確率検定を用いた。有意水準は 0.05 以下とし、統計ソフトは EZR（埼玉）を用いた。⁷⁾

4. 倫理的配慮

本研究は関西電力病院倫理委員会の承認（第 22-41 号）を受け、参加者には研究の目的と方法、合併症、副作用、匿名性の確保、治療結果の学会などへの公開について説明し、文書による同意を得て行った。

結 果

1. 患者背景

試験期間は平成 23 年 4 月～平成 26 年 3 月で行った。予定の期間で 32 例が登録されたが、オキシ

コドン群に割付された 1 名がトラムセット®投与の既往により適格基準を満たしていなかったために除外され、31 例を解析対象とした。解析の結果オキシコドン群とトラマドール群の副作用発現率に有意な差が認められたため、登録期間の延長は行わず試験終了とした。

対象患者はオキシコドン群 16 例、トラマドール群 15 例であった。年齢や性別、performance status (PS)、がん種の分布は、両群間で有意な差を認めなかった（表 1）。オピオイド開始前の鎮痛薬の使用状況は、オキシコドン群でアセトアミノフェン 6 例（37.5%）、ジクロフェナク 6 例（37.5%）、ロキソプロフェン 4 例（25.0%）、トラマドール群でアセトアミノフェン 3 例（20%）、ジクロフェナク 12 例（80%）であった。

2. 有効性の評価

タイトレーション完遂症例数はオキシコドン群で 13 例（81.3%）、トラマドール群で 13 例（86.7%）、未完症例数はオキシコドン群で 3 例（18.7%）、トラマドール群で 2 例（13.3%）であった。タイトレーション未完例のうち副作用でタイトレーションを終了した症例はオキシコドン群で 2 例、トラマドール群では 0 例であった。タイトレーション前後の NRS 平均値±標準偏差の推移では、オキシコドン群で 6.64 ± 1.64 から 2.07 ± 1.27 ($P < 0.001$)、トラマドール群で 5.4 ± 1.55 から 2.33 ± 2.64 ($P = 0.002$) と、両群ともに有

表 1 患者背景

		オキシコドン群	トラマドール群	P 値
症例数		16	15	
性別	男	9	11	$P = 0.269$
	女	7	4	
年齢		73.6 ± 9.5	72.3 ± 5.7	$P = 0.668$
緩下剤あり		8	4	$P = 0.168$
ECOG PS		2.0 ± 1.0	2.1 ± 1.2	$P = 0.781$
がん腫	呼吸器系	1	1	
	消化管系	10	9	
	肝胆道系	1	2	
	婦人科系	1	0	
	泌尿器系	1	3	
	その他	2	0	

緩下剤あり：タイトレーション開始時点で緩下剤を服用していた症例数。

ECOG PS: ECOG performance status

図1 タイトレーション前後の numerical rating scale (NRS) 値の推移

表2 疼痛改善度

	オキシコドン群	トラマドール群	P 値
効果あり	15 例 (93.8%) [著効: 11 例, 有効: 4 例]	13 例 (86.7%) [著効: 9 例, 有効: 4 例]	P = 0.475
無効	1 例 (6.2%)	2 例 (13.3%)	

意に減少していた。しかし、オキシコドン群は全例 NRS 値の減少が認められたのに対し、トラマドール群は 1 例で増加していた (図 1)。オキシコドン群とトラマドール群の 2 群間では NRS 値の変化量に差は認められなかった ($P = 0.301$)。疼痛改善度は、オキシコドン群で効果あり 15 例 (93.8%)、無効 1 例 (6.2%)、トラマドール群で効果あり 13 例 (86.7%)、無効 2 例 (13.3%) であった (表 2)。

3. 副作用

副作用発現率はオキシコドン群で 13 例 (81.2%)、トラマドール群で 2 例 (13.3%) とトラマドール群の方が低く ($P < 0.001$) (図 2)、副作用のため薬剤の中止や変更に至った症例はオキシコドン群で 5 例 (31.2%)、トラマドール群で 1 例 (6.7%) ($P = 0.099$) とトラマドール群のほうが少なかった (図 3)。オキシコドン群ではタイトレーション中に 2 例、タイトレーション後の観察期間中に 3 例が薬剤変更となった。トラマドール群ではタイトレーション中は 0 例であったが、タイトレーション後 1 例が薬剤変更となった。

図2 副作用発現率

() 内は (副作用発現症例 / 全症例) を示す。

副作用の内訳は、オキシコドン群では眠気 Grade (G) 1 が 7 例、G2 が 1 例、悪心 G1 が 1 例、G2 が 1 例、嘔吐 G2 が 2 例、発疹 G2 が 1 例、AST、ALT 上昇 G2 が 1 例、便秘が 4 例であった。トラマドール群では、めまい G2 が 1 例、便秘が 1 例であった (表 3)。オキシコドン群の変更後の薬

表3 重症度別副作用発現率

	オキシコドン群 (16例)						トラマドール群 (15例)					
	Grade					≥ Grade 1 (%)	Grade					≥ Grade 1 (%)
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4	
眠気	8	7	1	0	0	50	15	0	0	0	0	0
悪心	14	1	1	0	0	12.5	15	0	0	0	0	0
嘔吐	14	0	2	0	0	12.5	15	0	0	0	0	0
発疹	15	0	1	0	0	6.3	15	0	0	0	0	0
AST, ALT 上昇	15	0	1	0	0	6.3	15	0	0	0	0	0
めまい	16	0	0	0	0	0	14	0	1	0	0	6.7
	なし		あり		発現率 (%)		なし		あり		発現率 (%)	
便秘	12		4		25		14		1		6.6

図3 副作用により薬剤変更に至った率

() 内は (薬剤変更例 / 全症例) を示す。

剤はフェンタニル3例,トラマドール2例であり,いずれの症例もオピオイド変更により,副作用は許容できる程度まで減少した。

考 察

WHO 除痛ラダー第2段階に相当する中等度がん疼痛患者に対して,トラマドールと低用量オキシコドンは臨床で使用頻度の高い薬剤である。中等度がん疼痛治療においてトラマドールと低用量オキシコドンの副作用の違いを明らかにすることは臨床的意義が高いと考えられる。副作用に関してトラマドールはモルヒネと比較し発現頻度が低いという報告がある。⁴⁾ 一方,オキシコドンはモルヒネとほぼ同等とされている。⁸⁾ ここから,トラマ

ドールはオキシコドンと比較しても副作用が少ない可能性が考えられる。しかし,中等度がん疼痛に限定して副作用を検討した報告は検索しえた範囲では認められなかった。トラマドールとオキシコドンの副作用を比較した報告は術後疼痛では存在するが,⁵⁾ 対象が中等度がん疼痛ではなく投与経路も非経口であるため,中等度がん疼痛に使用される経口トラマドールと低用量オキシコドンの副作用をこの報告から推測できない。そこで我々は,中等度がん疼痛に限定して経口トラマドールと低用量オキシコドンの比較試験を計画した。

有効性に関しては,両群とも治療前後でNRS値は有意に減少しており,WHO 除痛ラダー第2段階で用いる薬剤として临床上十分な鎮痛効果が認められた。並行群間比較でも両群の有効性に有意差は認められなかった。オキシコドンは本来第3段階の薬剤であるが,今回の試験では第2段階の用量に限定して行っており,用量換算比でトラマドールと同等に設定してある(日本新薬株式会社 トラマール® カプセル添付文書,2012年3月改定(第2版))。⁸⁾ 強オピオイドであるオキシコドンが有効なのはもちろんだが,WHO 第2段階の患者群ではトラマドールでも十分な鎮痛効果を有しており,実地臨床ではどちらを選択しても有効性に関しては大きな差がないことが示唆された。ただし片側 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ の非劣勢試験として,15%の差を臨床的意味のある差と判断し,今回のオキシコドン有効率93.8%,トラマドール有効率86.7%を用いてサンプルサイズを算出すると174例が必要となるため,今回の研究でトラマ

ドールの非劣勢が証明されたと結論するには症例数が不足している。

鎮痛無効例は、オキシコドン群で1例、トラマドール群で2例であった。神経障害性疼痛はオピオイドが効きにくいとされる⁸⁾が、これらの症例には骨転移痛や神経障害性疼痛は含まれていなかった。オキシコドン群の無効例は外来で投与された症例であり、疼痛コントロール不十分で入院した時の持参薬調査でアドヒアランス不良であることがわかった。

安全性の評価では、副作用発現率がオキシコドン群 81.2%、トラマドール群 13.3%とトラマドール群で有意に低かった。承認時における安全性評価で、オキシコドンの副作用発現率は76.5%であった（塩野義製薬株式会社、オキシコンチン[®]錠添付文書、2012年4月改定（第9版））。今回の検討では承認時における安全性評価と用量は若干異なるが、その結果から大きく逸脱するものではない。これによりトラマドールは、オキシコドンよりも安全に使用できる可能性が示された。術後の疼痛に対するトラマドールとオキシコドンの比較では、鎮痛効果は同等であったが、トラマドールのほうが悪心の割合が多かったという報告がある。⁵⁾ 今回の結果は逆にオキシコドン群より副作用が有意に低いという結果であった。術後疼痛とがん疼痛の違いもあるかもしれないが、術後疼痛の試験は静脈内投与で行われており、トラマドールは経口投与よりも静脈内投与のほうが副作用の発現頻度が高いため⁹⁾ 投与経路の違いも関係しているのであろう。また、中等度がん疼痛に対してはトラマドールとモルヒネを比較した報告があり、副作用は同等、¹⁰⁾あるいはトラマドールのほうが低い⁴⁾とする報告がある。副作用が同等という報告で使用しているトラマドールの用量は300 mg以上の高用量であったこと、オキシコドンの副作用はモルヒネと同等ということを考慮すると、本研究の結果は妥当と考える。さらに、オキシコドン群では観察期間中に副作用で投与中止に至っている症例が31.2%であったのに対しトラマドール群では6.7%であった。副作用で中止した率では有意差はなかったが、症例数が少ないため有意差を検出するに至らなかった可能性がある。

オキシコドン中止に至った副作用は発疹、肝障害（AST、ALT上昇）1例、悪心1例、嘔吐2例、眠気1例であり、程度はいずれもgrade 2であった。そのうちの2例がトラマドールにオピオイドスイッチングされており、変更後の鎮痛コントロールは良好で副作用も許容できる範囲のものであったことは、トラマドールの副作用発現率が低いことを示唆する興味深い結果であった。トラマドールの副作用発現は、オピオイドの一般的な副作用である眠気、嘔気、便秘に限定すると便秘1例のみと良好であり、その便秘も下剤の服用で継続服用が可能な程度であった。この結果からトラマドールは副作用の発現自体も少ないが、もし発現したとしてもその程度はオキシコドンと比べて非常に軽微なものが多い傾向であった。トラマドールの鎮痛作用は、オピオイド受容体刺激作用とシナプスでのノルアドレナリンとセロトニンの再吸収阻害作用によるものである。トラマドールの μ 受容体への親和作用はモルヒネの1/10000である。¹¹⁾ この μ 受容体への親和性の低さは、オキシコドンに比べトラマドールのほうが眠気、嘔気、便秘といった副作用発現率の低さにつながったと考えられる。

しかし、トラマドールはWHO第2段階限定の弱オピオイドであり、投与患者が第3段階に移行するには鎮痛効果や天井効果のため強オピオイドに変更しなければならない。例えば、第2段階と第3段階の境界域にいる患者の場合、オピオイド導入後すぐの薬剤変更が必要となり疼痛コントロールの一時的な不良を招く可能性がある。そのため実臨床での両薬剤の選択では、患者の病態変化や疼痛の程度と今回の検討で得られた両薬剤の効果、副作用を十分考えて行うべきであると考え。

今回の結果からWHO第2段階の患者群だけに限ればトラマドールは鎮痛効果が十分あり、かつオキシコドンより副作用が少ないことが示唆された。この結果より、経口オキシコドンに対し嘔気などの副作用が出たため中止に至った症例や、副作用の出現で服薬拒否に陥りそうな中等度のがん疼痛に対しては、オキシコドンよりもトラマドールの積極的な使用を考慮してもよいと思われる。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 世界保健機構編, 武田文和訳, “がんの痛みからの解放－WHO方式がん疼痛治療法, 第2版”, 金原出版, 東京, 1996.
- 2) 下山直人, 高橋秀得, 戸谷美紀, 塩酸オキシコドン徐放錠 (オキシコンチン錠), 臨床麻酔, 2003, **27**, 1631-1633.
- 3) 市田智彦, 高橋秀徳, 下山直人, WHOラダー第2段階としての役割, 緩和医療学, 2005, **7**, 32-38.
- 4) 平賀一陽, 大熊誠太郎, 浅野弘明, 本村琢哉, 西村健志, 武田文和, 癌性疼痛aを対象とした弱オピオイド鎮痛薬NS-315 (トラマドール塩酸塩) の第III相臨床試験—モルヒネを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験—, 臨床医薬, 2010, **26**, 569-584.
- 5) Silvasti M, Tarkkila P, Tuominen M, Svartling N, Rosenberg PH, Efficacy and side effects of tramadol versus oxycodone for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery, *Eur J Anaesthesiol*, 1999, **16**, 834-839.
- 6) Leppert W, Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain, *Pharmacol Rep*, 2009, **61**, 978-992.
- 7) Y Kanda, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplantation*, 2013, **48**, 452-458.
- 8) 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編, “がん疼痛治療に関するガイドライン”, 真興交易医書出版部, 東京, 2010.
- 9) Scott LJ, Perry CM, Tramadol: a review of its use in perioperative pain, *Drugs*, 2000, **60**, 139-176.
- 10) Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA, High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief, *J Pain Symptom Manage*, 1999, **18**, 174-179.
- 11) 的場元弘, “がん疼痛治療のレシピ, 2007年度版”, 春秋社, 東京, 2007.