

## がん性骨痛に対する緩和照射治療：

### プレガバリン付加群 vs プラセボ群の無作為化二重盲検試験

*J Clin Oncol. 2016.34(6): 550-6.*

【目的】 がん性骨痛（CIBP）はがん患者の三分の一に影響を与える。CIBPは持続痛と突出痛からなり、麻薬・非麻薬性麻薬性鎮痛薬は持続痛には有効だが、突出痛に対してしばしば無効な場合がある。放射線療法は CIBP のゴールドスタンダードであるが、完全奏功はわずか 25%であり、鎮痛作用まで 4-6 週要する。動物実験モデルによる研究論文においてプレガバリンが CIBP を治療するのに有用であり得ることが示唆されており、使用する機会が増えてきている。本研究において、放射線治療中の CIBP をもつ患者において、実臨床でプレガバリンの有用性を検討した。

【患者と方法】 CIBP を有する患者に対し、プラセボにプレガバリン内服の多施設二重盲検無作為化試験を行った。適格患者としては、年齢 18 歳以上、放射線学的に証明された骨転移を有するもの、放射線治療を計画されていること、4 以上の痛みスコア（0-10）を有することを満たすものとした[Fig.1]。放射線治療の前に無作為に割り付け、初回照射 24 時間前にベースラインの評価を行った(放射線治療は 8Gy/1Fr あるいは 20Gy/5Fr のどちらか)。患者はプレガバリン 75mg かプラセボのどちらかの錠剤を 1 日 2 錠 35 日間に渡り内服した。主要評価項目は、ベースラインと比較して、オピオイドの用量が不変または減少している状況で、最大疼痛のスコアが 2 以上減ることと定義した。副次評価項目として、痛みの平均値、痛みによる活動性の障害、突出痛、心的状態、QOL、および有害事象を評価した。

【結果】 患者は計 233 人（無作為に割り付けしたプラセボ 117 人、プレガバリン 116[Fig.1, Table1]）。がんの種類は多いものから前立腺がん (n=88; 38%)、乳がん (n=77; 33%)、肺がん (n=42; 18%) であった。プレガバリン付加群では 45 人(38.8%)、プラセボ群では 47 人(40.2%)が主要評価項目を達成した(オッズ比 1.07, 95%CI 0.63-1.81,  $P=0.816$ )。

結果は 4 週目に評価したが痛みの平均値、活動性の障害、QOL に関しては有意差を認めなかった[Fig2]。心的状態([Table2],  $P=0.031$ )、突出痛の持続時間([Table4],  $P=0.037$ )では有意差を認めた。

また研究中に 51 例の重篤な有害事象(プレガバリン群 27[53%], プラセボ群

24[43%])を認め、その内1例がプレガバリンに関連したものと考えられた [Table3]。

【結論】 我々の調査結果は、放射線治療を受け、CIBP 有する患者におけるプレガバリンの役割を肯定できなかった。神経因性疼痛を伴う CIBP に対するプレガバリン効果についての研究が待たれる。

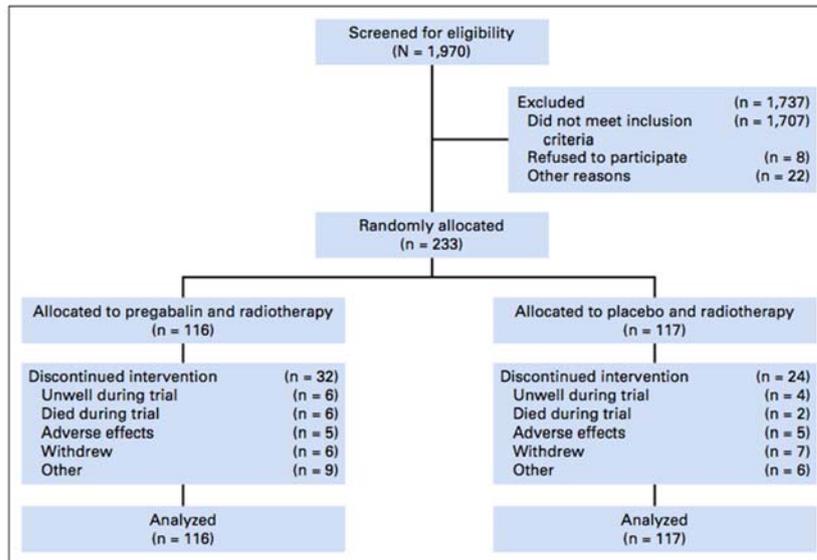


Fig 1. CONSORT diagram.

**Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics**

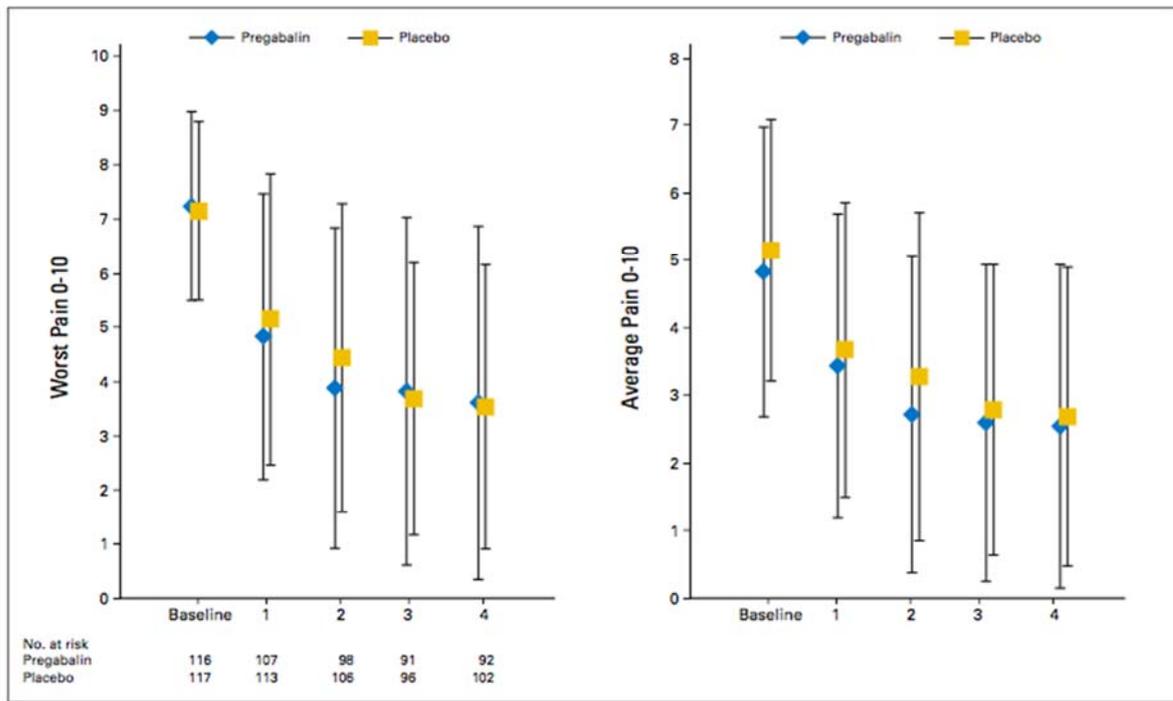
Characteristic	Pregabalin Arm* (n = 116)		Placebo Arm (n = 117)	
	No.	%	No.	%
Age, years				
≤ 44	5	4.3	5	4.3
45-64	57	49.6	47	40.2
≥ 65	53	46.1	65	55.6
Male sex	59	50.9	71	60.7
Primary cancer type				
Bladder	1	0.9	4	3.4
Bone	1	0.9	0	0
Breast	41	35.3	36	30.8
GI	5	4.4	6	5.3
Renal	1	0.9	0	0
Larynx	1	0.9	0	0
Lung	23	19.8	19	16.2
Myeloma	0	0	1	0.9
Prostate	41	35.3	47	40.2
Skin	0	0	1	0.9
Unknown	2	1.7	3	2.6
Pain assessment at baseline				
BPI Intensity (0-40)				
Mean	18.63		18.68	
SD	7.51		6.58	
BPI Interference (0-70)				
Mean	39.90		36.48	
SD	16.30		14.54	
BPI Total (0-130)				
Mean	59.95		59.03	
SD	20.18		18.62	

Abbreviations: BPI, Brief Pain Inventory; SD, standard deviation.  
\*Data on age are missing for one patient in the pregabalin arm.

**Table 2.** BPI, EuroQol, and HADS Scores Between Treatment Arms

Measure	Baseline						End Point (week 4)									
	No. of Patients	Score		No. of Patients	Score		Change		Difference			Adjusted Difference*				
		Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	Mean	95% CI	P	Mean	95% CI	P		
BPI Intensity																
Pregabalin	115	18.6	7.5	85	9.5	9.1	8.3	10.5	-0.4	-3.3 to 2.4	.762	-0.7	-3.5 to 2.1	.606		
Placebo	114	18.7	6.6	94	10.1	7.7	8.7	8.6								
BPI Interference																
Pregabalin	110	37.9	16.3	80	24.2	19.3	9.9	18.4	-1.4	-7.0 to 4.2	.629	-1.8	-7.4 to 3.9	.537		
Placebo	113	36.5	14.5	90	26.0	18.3	11.3	18.0								
EuroQol																
Pregabalin	114	54.6	19.6	86	60.1	24.1	3.8	24.1	-0.6	-8.0 to 6.8	.868	-0.8	-8.2 to 6.6	.825		
Placebo	113	55.3	19.6	92	60.2	23.0	4.4	25.5								
HADS																
Pregabalin	105	19.8	3.3	82	20.8	3.0	-0.8	3.3	-1.0	-2.0 to -0.1	.039	-1.1	-2.1 to -0.1	.031		
Placebo	112	20.7	3.0	88	20.5	3.1	0.2	3.1								

Abbreviations: BPI, Brief Pain Inventory; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; SD, standard deviation.  
 \*Adjusted for three randomization stratification factors: fractionation regimen, cancer type, and site of bone metastasis.



**Fig 2.** (A) Worst and (B) average pain per treatment arm from baseline to week 4 (by week). Adjusted difference mean (adjusted for three randomization stratification factors: fractionation regimen, cancer type, and site of bone metastasis): (A)  $-0.13$  (95% CI,  $-1.02$  to  $0.75$ ;  $P = .769$ ) and (B)  $-0.52$  (95% CI,  $-1.22$  to  $0.19$ ;  $P = .150$ ).

**Table 3. Adverse Events**

Adverse Event	No. (%)	
	Pregabalin Arm	Placebo Arm
<b>Serious</b>		
No. of events (n = 51)	27 (53)	24 (47)
Expected*	19 (37)	11 (22)
Likely related to IMP†	1 (2)	2 (4)
<b>Common</b>		
No. of events (n = 266)‡	183 (67)	83 (31)
Nausea	15 (6)	21 (8)
Cognitive disturbance	23 (9)	8 (3)
Vomiting	9 (3)	8 (3)
Fatigue	11 (4)	8 (3)
Pain	8 (3)	10 (4)

Abbreviation: IMP, investigational medicinal product.

\*In keeping with underlying disease.

†In opinion of investigator.

‡Most common events.

**Table 4. Breakthrough Pain**

Feature	Pregabalin Arm (n = 45)		Placebo Arm (n = 54)		P*
	No.	%	No.	%	
<b>No. of episodes</b>					.230
0-3	30	67	30	56	
4-6	6	13	12	22	
> 7	8	18	6	11	
Unknown	1	2	6	11	
<b>Severity (0-10 NRS)</b>					.175
0-3	19	46	15	29	
4-6	10	24	16	31	
> 7	12	29	20	39	
<b>Duration of episode, minutes</b>					.037
< 1	7	21.88	4	8.51	
1-15	17	53.13	19	40.43	
16-30	5	15.63	12	25.53	
31-60	1	3.13	5	10.64	
60-120	0	0.00	2	4.26	
> 120	2	6.25	5	10.64	
<b>Time from onset to maximum intensity</b>					.123
Unpredictable	11	34.38	11	22.92	
< 10 seconds	11	34.38	9	18.75	
10 seconds to 5 minutes	6	16.75	16	33.33	
6-30 minutes	4	12.50	10	20.83	
31-60 minutes	0	0.00	2	4.17	
<b>Predictability</b>					.657
Never	15	39.47	21	41.18	
Sometimes	15	39.47	16	31.37	
Often	0	0.00	3	5.88	
Almost always	2	5.26	7	13.73	
Always	6	15.79	4	7.84	
<b>Use of analgesia</b>					.266
Every time	8	21.05	8	16.00	
Most of the time	9	23.68	13	26.00	
Some of the time	6	15.79	16	32.00	
Hardly ever	9	23.68	6	12.00	
Never	6	15.79	7	14.00	

Abbreviation: NRS, numeric rating scale.

\*Mann-Whitney test.