

研究計画書

1. 課題名	難治の脊椎手術後遺残疼痛に対するトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠及びプレガバリン併用療法の有用性に関する調査研究
公開用課題名	同上
2. 研究の目的及び実施計画の概要	<p>本研究の目的は、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠又はプレガバリンの単剤療法に対しても痛みの改善が認められない難治の脊椎手術後遺残疼痛に対してトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠とプレガバリンの併用による治療の有用性（有効性/安全性/用法用量）を探索検討することである。</p> <p>2013年4月1日～2014年12月31日までの期間内に本研究参加施設において難治の脊椎術後遺残疼痛を対象として当該慢性疼痛薬物治療を受けた症例の診療情報を前向きに収集する。収集情報は治療状況としてトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠とプレガバリンの処方量並びにその他併用薬剤の情報、有効性指標として治療開始前後のNRS (neumerical rating scale) 及び健康関連 QOL (EQ-5D) 並びに安全性としてトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠とプレガバリン併用時の副作用とする。主要な評価項目はトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠とプレガバリン併用治療開始後2カ月での治療開始前値からのNRS 変化量平均値とした。</p>
3. 研究責任者（公開） 氏名・所属・職	<p>氏名：岩崎 幹季</p> <p>所属：大阪大学医学部附属病院整形外科</p> <p>職：准教授</p>
4. 研究実施予定期間	・実施承認後 ～ 西暦 2015 年 12 月 31 日
5. 問い合わせ先	<p>大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）</p> <p>〒565-0871 吹田市山田丘 2-2</p> <p>Tel: 06-6879-3552 FAX: 06-6879-3554</p>
6. 研究の実施場所と役割	
<input type="checkbox"/> 単施設 <input checked="" type="checkbox"/> 多施設共同研究	
代表施設	大阪大学医学部附属病院
事務局	大阪大学医学部附属病院整形外科
データセンター	大阪大学医学部附属病院 未来医療センター（旧臨床試験部）自主臨床研究部門

検体の測定	該当せず
解析	大阪大学医学部附属病院整形外科
分担施設	1.大阪医療センター 2.大阪厚生年金病院 3.大阪府立急性期・総合医療センター 4.大阪南医療センター 5.大阪労災病院 6.関西労災病院 7.姫路赤十字病院 8.星ヶ丘厚生年金病院 9.市立堺病院 10.刀根山病院 11.大阪船員保険病院 12.市立豊中病院 13.市立吹田市民病院 14.箕面市立病院 15.市立貝塚病院 16.市立池田病院 17.大阪警察病院 18.守口敬任会病院 19.尼崎中央病院

効果安全性評価委員会を設置している。(実施計画書参照)

7. 研究の背景

近年、本邦において運動器に慢性疼痛を有する人の割合は13.4% - 15.4%と報告され^{1,2)}、なかでもその65%で腰痛を、55%で頸部痛を有し、脊椎関連の慢性疼痛の頻度が決して低くないことが明らかにされた¹⁾。脊椎疾患では、その多くが従来 of 保存治療や手術加療により疼痛の改善をみる一方で、手術適応であっても概して侵襲の大きい脊椎外科手術では、高齢、併存症など患者サイドの問題で手術が躊躇される場合が少なくない。そして手術がたとえ問題なく行われたとしても、術後に疼痛が遺残したり、新たに出現したりすることも少なくない。こういった症例では自ずと治療は限定されるため、疼痛が慢性的に持続し難治性となってしまうことをしばしば経験する。疼痛は一般に侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に分類されるが、脊椎疾患に関連した疼痛では神経障害性疼痛が関与した混合性であることが多く、痛みの病態は整形外科疾患の中でも複雑化している。このため既存の治療に抵抗するような脊椎関連疼痛では、これまで有効な治療法がなく治療に難渋していたが、本邦では2010年10月からGABA誘導体であるプレガバリン（製品名：リリカ）が末梢神経障害性疼痛に対して、また2011年7月には弱オピオイド薬であるトラマドール塩酸塩とアセトアミノフェン配合した錠剤（製品名：トラムセット）が非がん性慢性疼痛に対して保険適応となった。これらの薬剤は整形外科領域の難治性疼痛の治療において日常臨床での有用性が報告^{3,4,5,6)}され始めていることから、臨床現場での期待が高まりこれら2剤の使用頻度はますます高くなっている。また特に神経障害性疼痛混合症例が主体をなす脊椎疾患に関連する慢性疼痛においては、シクロオキシゲナーゼ阻害活性による抗炎症性作用によって鎮

痛効果を発現する非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に比べ、中枢神経系に作用するトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠や神経伝達を阻害する GCBA 受容体阻害薬であるプレガバリンが用いられる。一方、殆どの症例ではプレガバリン又はトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠による単剤治療においても痛みの改善が認められるものの、しばしば単剤療法では痛みの改善が認められない症例が見られる。このような症例では治療薬の増量又は他剤併用等の選択肢が考えられる。しかしながら、治療薬の増量においては一日用量上限以下の場合の選択肢に限られる事、また一日用量上限近辺での増量は特定副作用の増強も懸念される事からしばしば制限を受けることがある。一方で、他剤併用による治療は有効性を維持しつつ、副作用プロファイルの違う薬剤を組み合わせることで特定副作用の増強を回避する方法として期待されており、しばしば日常診療において使用されている。特に神経障害性疼痛においては GABA 誘導体と強オピオイド薬の併用が痛み強度改善に有効であるとの報告がコクランデータベースレビュー等⁷⁾よりなされている。これらの報告のいくつかでは GABA 受容体阻害薬と強オピオイド薬の併用療法はオピオイド特有の有害事象発現及びその治療継続性の低下に与える影響も指摘⁸⁾されており、日常診療においては有効性の過大評価に注意しなければならないと考えられている。

国内においては、単剤療法で痛みの改善が認められない脊椎疾患に関連した神経障害性疼痛混合症例に対する追加併用療法は日常診療で使われているものの、その有用性を体系的に検討したエビデンスに乏しく、特にプレガバリンとトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠の併用療法に関する国内報告は1報⁹⁾に留まり、整形外科疾患領域では報告すら存在していない。そこで本研究では日常診療下におけるプレガバリンおよびトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠の併用療法の有用性(有効性/安全性/用法用量)を探索的に検討し、適正な使用方法並びに将来的な前向き介入臨床試験の必要性について考察する目的で、日常臨床においてプレガバリン又はトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠による単剤治療においても痛みの改善が見られない脊椎手術後遺残疼痛に対して、プレガバリン又はトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠が追加併用された症例の診療情報を前向きに収集する。本研究は日常診療で行われた治療に関する診療情報を収集する研究のため予想される不利益はない。

8. 研究計画

1. 目的

本研究の目的は、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(以下 TRC)又はプレガバリン(以下 PGL)の単剤療法に対しても痛みの改善が認められない難治の脊椎手術後遺残疼痛を対象として TRC 又は PGL の追加併用による有用性（有効性/安全性/用法用量）を探索的に検討することである。

2. 対象

2012年4月～2014年12月までの期間内に本研究参加施設において TRC 又は PGL の単剤療法に対しても痛みの改善が認められない難治の脊椎手術後遺残疼痛^{注1)}を対象として TRC 又は PGL の追加併用を行う予定患者

以下の組み入れ基準に合致する症例の診療情報を対象とする。

- * 年齢が 20 歳以上 85 歳未満の症例で自記式アンケートの記入が可能であること。
- * 脊椎手術後遺残疼痛^{注1)}と診断された症例

注1)：脊椎手術後遺残疼痛：NSAIDs 投与にも関わらず、脊椎手術後 3 か月以上を経過しても NRS4 以上の疼痛が残存する症例

除外項目

- ・ 心理社会的因子の関与が強く疑われる症例
- ・ 他施設での脊椎手術症例
- ・ 本来、再手術（追加手術）の明らかな適応である症例^{注2)}

注2) 感染、偽関節、再狭窄、隣接椎間障害、除圧不足、レベル誤認などがこれに該当するが、これらのうちADLが保たれていて主治医が手術加療の必要がないと判断したものは、除外しない。

同意に関しては、当院では省略とし、多施設に関しては多施設の倫理委員会の判断に委ねることとする。

3. 予定症例数と設定根拠

2012年4月～2014年12月までの期間内に本研究参加施設において脊椎手術後遺残疼痛を対象として、組み入れ基準に合致する症例の診療情報を収集する。解析可能な情報が68例以上集積されれば、本研究における主要な疼痛評価指標であるNRS変化量平均値（仮定標準偏差2.1）の95%信頼区間推定精度を1以内に保つ事が可能と考えられる。これは日常臨床において十分な推定精度と考えられる。

4. 医薬品・機器情報等

使用する医薬品または医療機器名	製造・販売会社名	承認状況
一般名：プレガバリン 商品名：リリカ®	ファイザー株式会社	■適応内 □適応外 □未承認
一般名：トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 商品名：トラムセット®	ヤンセンファーマ株式会社	■適応内 □適応外 □未承認

5. 方法

本研究は、脊椎手術後3カ月以上経過しNSAIDsを内服してもNRS4以上の痛みが持続する脊椎手術後遺残疼痛の症例を対象とした、前向きコホート研究である。

診療情報から収集する情報は以下のとする。

1：患者背景情報

- * 生年月日、性別、身長・体重
- * 既往症・併存症、術前病名、術前の疼痛部位、直近手術の手術日ならびに術式、過去手術の手術日並びに術式、直近手術の手術合併症、術後遺残痛の持続期間、推定される遺残痛の原因
- * 登録時にTRC又はPGLを1カ月以上内服していた場合、その期間と内服量を記録
- * 治療開始前NRS値（-2週以内）、併用治療開始前EQ-5D¹²⁾値（-2週以内）

2：有効性に関する情報

- * 治療開始後1カ月±1週、2カ月±1週のNRS値
- * 治療開始後1カ月±1週、2カ月±1週のEQ-5D
- * 治療開始後2カ月間の処方記録
- * 医師による全般改善度評価
- * 服薬コンプライアンス評価

2) 診療情報より得た資料 (症例報告書等)

①研究対象者のデータは完全に廃棄する。(電子データについては完全に消去する)

②研究対象者のデータは個人情報を厳重に管理 (匿名化など) した上で保存する。
(保存期間 : 5年間)

③その他

(具体的に :)

12. インフォームド・コンセントの手続き

1. インフォームド・コンセントの有無について

1) 研究対象者本人から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

2) インフォームド・コンセントを省略して研究を行う。

3) 代諾者等から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

(下記2. 1) ~ 3) 記入、19.⑩記入)

2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

1) 代諾者の選定方針

①当該研究対象者の法定代理人であって、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者

②被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

2) 代諾者が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由

3) 本研究の重要性

13. インフォームド・コンセントを省略して研究を行う場合の措置

1) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ上で公開する

①対象、②研究機関名、③目的、④方法、⑤意義、⑥個人情報の扱い、⑦問い合わせ先

■2) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ (<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ort/www/research2-2.html>) 上で公開し、研究対象者が対象者になることを拒否できるようにする

①対象、②研究機関名、③目的、④方法、⑤意義、⑥個人情報の扱い、⑦問い合わせ先

⑧研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

3) 情報を公開しない

①連結不可能匿名化のため (対応表を作成しない)

②その他 (具体的に:)

4) その他 (具体的に:)

14. 研究対象者への対応

1. 研究終了後、研究対象者 (代諾者) に対する試料・資料の分析結果の開示予定 (①か②を選択)

①原則として開示する (開示方法: 文書その他)

■②開示しない (理由: インフォームド・コンセントを省略して研究を行うため)

2. 介入研究の場合

①研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供が可能 (現時点の予定で可)

②研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供は困難

(理由:)

15. プライバシーの確保に関する対策

■①「連結可能匿名化」を行い、個人情報を保護する。

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号 (番号) を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管する。多施設共同研究の場合は各施設で管理する。)

(対応表の管理方法)

1) ネットワークから切り離されたコンピューターを使用して、外部記憶媒体 (USB など) に記録され、それは鍵をかけて厳重に保管する。

■2) 筆記による紙媒体として、鍵をかけて厳重に保管する。

3) その他 (具体的に:)

②「連結不可能匿名化」を行い、個人情報を保護する。

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号 (番号) を結びつける対応表は作成しない。)

③その他
(具体的に：)

16. 個人情報管理者

氏名	柏井 将文	所属・職	大阪大学医学部附属病院整形外科・助教
----	-------	------	--------------------

17. 説明文書に記載したインフォームド・コンセントの内容

①研究への参加は任意であること、同意しない場合も不利益を受けないこと
②いつでも同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと
③研究の目的、意義及び研究期間（研究全体の期間）
④研究の方法（研究対象者として選定された理由 等）
⑤他の治療方法の有無
⑥研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不便
⑦個人情報の取扱い
⑧研究終了後の対応・研究成果の公表について
⑨試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間（研究終了後の試料（資料）取扱いについて）
⑩費用負担に関すること
⑪健康被害が発生した場合の対処と補償の有無
⑫当該臨床研究に係る資金源
⑬起こりうる利害の衝突及び研究者等と関連組織との関わり
⑭研究の開示
⑮当研究の結果を他の機関へ提供する可能性
⑯知的財産権等の帰属
⑰共同研究の場合のその内容
⑱研究に関する問い合わせ先
⑲研究機関名・研究者等の氏名・職名・連絡先
⑳【被験者からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合】研究の重要性、被験者の参加が研究実施に当たり必要不可欠な理由

18. 研究に伴い研究対象者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置

①補償なし。
②補償あり
 (具体的内容：)
③その他
 (具体的内容：)

19. 本研究の資金源、実施により起こりうる利害の衝突

1. 資金源
 科研費・学会費等の公的資金を使用する

金銭以外の提供あり（具体的に： ）

2. 起こり得る利害の衝突があるか

■なし あり →対処方法（具体的に： ）

20. 本研究課題についての他機関等による審査状況

①代表施設を含む他施設で承認済み ※代表施設の審査結果通知書等（承認された書類）を添付

■②当院承認後、各施設で審査予定

③他施設の審査を当院で行う（当院が代表施設で他施設に倫理委員会が設置されていない場合）

④その他（具体的に： ）

21. その他参考となる事項（ある場合に記入）

1. Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, Toyama Y. Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. J Orthop Sci. 2011 Jul;16(4):424-32.
2. Hattori S, Takeshima N, Kimura N, Yamamoto K, Mizutani A, Noguchi T. The clinical perspective on chronic pain management in Japan. Pain Clinic 2004;25:1541-51 (Japanese).
3. 中川種史:第 25 回 日本臨床整形外科学会学術集会・関西抄録集 ,132(2012)
4. 西頭知宏:第 25 回 日本臨床整形外科学会学術集会・関西抄録集 ,131(2012)
5. 尾形直則:中国・四国整形外科学会雑誌 24(1),113-117(2012)
6. Akiko Sakai et al., Evaluation of pregabalin or acetaminophen-tramadol hydrochloride combination tablets on chronic pain in our outpatients, Journal of the Japan Society of Pain Clinicians 19(3) Page:331 (2012)
7. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults (Review). Cochrane Database Systematic Review. 2012 Jul 11;7: CD008943
8. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effect of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. European Journal of Pain 2008;12(6):804-13
9. Tatsumoto et al., A case of pain due to myelopathy was well managed with pregabalin and tramadol/acetaminophen combination tablets, Journal of the Japan Society of Pain Clinicians 19(3) Page:369 (2012)
10. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006 Oct;22(10):1911-20.
11. Yoshida K, Sekiguchi M, Otani K, Mashiko H, Shiota H, Wakita T, Niwa S, Kikuchi S, Konno S. A validation study of the Brief Scale for Psychiatric problems in Orthopaedic Patients (BS-POP) for patients with chronic low back pain (verification of reliability, validity, and reproducibility). J Orthop Sci. 2011 Jan;16(1):7-13.
12. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, Uchigata Y, Iwamoto Y, Origasa H, Otani T, Otani Y. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. Value Health. 2006 Jan-Feb;9(1):47-53.