

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09336

研究課題名(和文) がん患者の難治性神経障害性疼痛へのエビデンスに基づく標準的薬物療法の開発

研究課題名(英文) Development of evidence-based standard drug therapy for refractory neuropathic cancer pain

研究代表者

松岡 弘道 (Matsuoka, Hiromichi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長

研究者番号：20425078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：「ガバペンチン誘導体の不応例・不耐例に対する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験」の結果を国際誌に論文化し(Matsuoka et al. BMJ Open 2017, Journal of Pain and Symptom Management 2019, Supportive Care in Cancer 2020)。「オピオイド不応性がん関連神経障害性疼痛を対象に、14日間のデュロキセチンの有効性及び安全性をプレガバリンと比較する、国際多施設共同二重盲検用量漸増第III相ランダム化比較試験」を開始し、現在32例/100の症例登録を完了した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オピオイド・プレガバリンに不応、不耐のがん患者の難治性神経障害性疼痛に対する標準治療はなく、アンメットメディカルニーズである。今回の研究結果から、オピオイド・プレガバリン使用後の2次治療としてのデュロキセチンの有効性及び安全性に対する知見を得て、有効な対象患者(チクチクした痛み)に対しての今後の可能性を示した。今後緩和医療最先端国家の一つである豪州との連携を強め、臨床研究体制の構築を行っていく。

研究成果の概要(英文)：The results of "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin derivatives in refractory and intolerant patients" were published in an international journal (Matsuoka et al. BMJ Open 2017, Journal of Pain and Symptom Management 2019, Supportive Care in Cancer 2020).

"A Phase III, international, multi-centre, double-blind, dose increment, parallel-arm, randomised controlled trial of duloxetine versus pregabalin over 14 days for opioid unresponsive cancer-related neuropathic pain" has been initiated, and enrollment of 32 patients/100 has been completed.

研究分野：医学

キーワード：神経障害性疼痛 デュロキセチン プレガバリン 国際多施設共同二重盲検比較試験

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は、約 33%のがん疼痛患者が体験する症状であるが、難治性であり、世界的にも質の高いエビデンスのある薬剤がないアンメットメディカルニーズである。

各種ガイドラインによると、ガバペンチノイド（プレガバリンとガバペンチン）、三環系抗うつ薬（TCA; アミトリプチリンなど）、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI; デュロキセチンなど）が神経障害性疼痛の第 1 選択薬として推奨されている。これらの中で、ガバペンチノイドは最も頻用される治療薬である。オピオイド治療と併用した際にプラセボと比較して中程度の鎮痛効果を示すことが、第 1 相試験の結果から示されており、ガバペンチノイドは、がん由来の神経障害性疼痛（CNP）には期待できる薬剤である。CNP には標準治療があるわけではないが、これまでのシステマティックレビューやメタアナリシスの結果から、ガバペンチノイドは有力な選択肢である。一方、眠気やふらつきなどの副作用もあり、他の候補薬剤と比較する強固なランダム化比較試験が必要であるとされている。

デュロキセチンは CNP への一つの選択肢である。デュロキセチンの効果は非がん疾患や化学療法誘発性末梢神経障害で報告されているが、オピオイドに反応性の悪い CNP を対象とした研究はこれまでになかったため、我々は探索研究を行い、がん患者の CNP への効果の可能性を報告した。そこで、本研究を探索的研究と位置づけ、オピオイド + ガバペンチノイド不応、不耐患者へのデュロキセチンとプラセボの効果と比較するセカンドライン試験を企画し、最終的にはデュロキセチンとプレガバリンの比較試験を実施し、CNP への標準治療を構築することを目標とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、がん患者の難治性神経障害性疼痛へのデュロキセチンの有効性と安全性を明らかにすることである。

セカンドライン試験の主要な目的は、CNP に対して、デュロキセチンの正味の臨床効果（有益および害）の差異をプラセボと比較することである。

ファーストライン試験の主要な目的は、CNP に対して、デュロキセチンの正味の臨床効果（有益および害）の差異をプレガバリンと比較することである。

また、副次的な目的は、以下の 7 点である。

CNP を有する人々の集団において、用量を増量して調整することも含めて、デュロキセチンおよびプレガバリンを定期的に投与することは安全か？

低用量のデュロキセチンやプレガバリンでも疼痛軽減に有効であったが、鎮痛効果が不十分な人々は、これらの薬剤の用量をさらに増やすことによってさらなる利益が得られるか？

デュロキセチンやプレガバリンの 3 段階の異なる投与量レベルのそれぞれの段階で、臨床的に有意な恩恵が得られる割合はどれくらいか？

デュロキセチンとプレガバリンを投与された人々のベースラインの人口統計データと臨床データから、薬剤の反応、効果、副作用が予測できるか？

プレガバリンと比較して、デュロキセチンで治療した患者における QOL に差異はあるか？

不安と抑うつに関する各治療の影響を評価する。

プレガバリンと比較して CNP を有する人々におけるデュロキセチンの利点および副作用を理解する。

3. 研究の方法

疼痛 NRS スコア 4 以上の CNP 患者を対象に、セカンドライン試験（プラセボ対照ランダム化比較試験）として、オピオイド、ガバペンチノイド不応不耐患者へのデュロキセチンとプラセボの比較試験を実施した。またセカンドライン試験の結果を踏まえ、ファーストライン試験（日豪国際共同ランダム化比較試験）として、オピオイド不応不耐患者へのデュロキセチンとプレガバリンの比較試験が現在進行中である。

4. 研究成果

セカンドライン試験：

「ガバペンチン誘導体の不応例・不耐例に対する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験」のプロトコル論文が国際誌に掲載（Matsuoka et al. BMJ Open 2017）された。このセカンドライン試験は 2017 年 11 月末に症例集積を終了し、主要な結果は、2018 年度の米国腫瘍学会（ASCO）、日本緩和医療学会総会で発表し（日本緩和医療学会では最優秀演題賞に選出された）、2019 年に論文化した（Matsuoka et al. Journal of Pain and Symptom Management 2019, Supportive Care in Cancer 2020）。

主要評価項目に有意差を認めなかったものの ($p=0.053$)、セカンドラインとしてのデュロキセチンの上乗せ効果は $NNT=3.4$ と鎮痛補助薬としては良好な結果であった。また本研究の主要な成果は、日本緩和医療学会のがん疼痛ガイドライン 2020 にも掲載された。

ファーストライン試験 (日豪国際共同試験):

2017 年よりファーストライン試験 のコンセプト作成を行い、2017 年 11 月には、オーストラリアの主要な研究者 (リサーチナース、事務局なども含めて) を東京に招き、Australia-Japan Palliative Care Trials Project の一貫として、約半日、試験デザインおよびプロトコルコンセプトについての討論を日豪両研究者間で行い、今後、問題となり得る点の抽出を行った。本会議での修正点を踏まえ、2018 年、2019 年の Palliative Care Clinical Studies Collaborative (PaCCSC) 年次集会で再度議論を重ね、日豪研究者間での共同 protocol 作成 (英文) を行った。2019 年に protocol が完成し「オピオイド不応性がん関連神経障害性疼痛を対象に、14 日間のデュロキセチンの有効性および安全性をプレガバリンと比較する、国際多施設共同二重盲検用量漸増第 III 相ランダム化比較試験」を 2020 年 2 月より開始し、現在 32 例/100 の症例登録を完了した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, Satomi E, Ishiki H, Hasuo H, Sakuma H, Tokoro A, Matsuda Y, Tahara K, Otani H, Ohtake Y, Tsukuura H, Matsumoto Y, Hasegawa Y, Kataoka Y, Otsuka M, Sakai K, Nakura M, Morita T, Yamaguchi T, Koyama A.	4. 巻 28
2. 論文標題 Predictors of duloxetine response in patients with neuropathic cancer pain: a secondary analysis of a randomized controlled trial-JORTC-PAL08 (DIRECT) study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Support Care Cancer	6. 最初と最後の頁 2931-2939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-019-05138-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, Satomi E, Ishiki H, Hasuo H, Sakuma H, Tokoro A, Shinomiya T, Otani H, Ohtake Y, Tsukuura H, Matsumoto Y, Hasegawa Y, Kataoka Y, Otsuka M, Sakai K, Matsuda Y, Morita T, Koyama A, Yamaguchi T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pain Symptom Manage	6. 最初と最後の頁 645-653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpainsymman.2019.06.020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka H, Tagami K, Ariyoshi K, Oyamada S, Kizawa Y, Inoue A, Koyama A.	4. 巻 49
2. 論文標題 Attitude of Japanese palliative care specialists towards adjuvant analgesics cancer-related neuropathic pain refractory to opioid therapy: a nationwide cross-sectional survey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 486-490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka H, Ishiki H, Iwase S, Koyama A, Kawaguchi T, Kizawa Y, Morita T, Matsuda Y, Miyaji T, Ariyoshi K, Yamaguchi T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Study protocol for a multi-institutional, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial investigating additive efficacy of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: the DIRECT study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e017280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2017-017280.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Matsuoka Hiromichi
2. 発表標題 Updates on the management of neuropathic pain in cancer patients
3. 学会等名 13th Asia Pacific Hospice Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromichi Matsuoka et al.
2. 発表標題 A Phase III, international, multi-centre, double-blind, dose increment, parallel-arm, randomised controlled trial of duloxetine versus pregabalin over 14 days for opioid unresponsive cancer-related neuropathic pain.
3. 学会等名 10th PaCCSC annual meeting (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromichi Matsuoka et al.
2. 発表標題 神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの効果:
3. 学会等名 癌治療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eriko Satomi, Hiromichi Matsuoka et al.
2. 発表標題 A Multi-center, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial of Additive Effect of Duloxetine for Neuropathic Cancer Pain Refractory to Opioids and Gabapentinoids: JORTC- PAL08 (DIRECT study)
3. 学会等名 米国癌治療学会 (ASCO) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蓮尾英明、松岡弘道ら
2. 発表標題 がん患者の神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの有用性: 検証的無作為化二重盲検プラセボ比較試験 (JORTC-PAL08試験、DIRECT Study)
3. 学会等名 第23回日本緩和医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromichi Matsuoka et al.
2. 発表標題 A multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of additive effect of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: JORTC- PAL08 (DIRECT study).
3. 学会等名 豪州臨床腫瘍学会 (COCA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 hHiromichi Matsuoka et al.
2. 発表標題 Comparability of the Australian National Cancer Symptom
3. 学会等名 ASCO PalliativeCare in Oncology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromichi Matsuoka
2. 発表標題 Efficacy and safety of pregabalin and duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids: A Randomised Controlled Trial
3. 学会等名 9th PaCCSC annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromichi Matsuoka
2. 発表標題 2.Efficacy of the addition of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (JORTC Pa108 DIRECT Trial)
3. 学会等名 14th Australia Palliative Care Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Eriko Satomi, Hiromichi Matsuoka et al.
2. 発表標題 A Multi-center, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial of Additive Effect of Duloxetine for Neuropathic Cancer Pain Refractory to Opioids and Gabapentinoids: JORTC- PAL08 (DIRECT study)
3. 学会等名 2018 米国癌治療学会 (ASCO) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蓮尾英明、松岡弘道ら
2. 発表標題 がん患者の神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの有用性: 検証的無作為化二重盲検プラセボ比較試験 (JORTC-PAL08試験、DIRECT Study)
3. 学会等名 第23回日本緩和医療学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	岩瀬 哲 (Iwase Satoru) (60372372)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------