

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860486

研究課題名(和文) がん患者の神経障害性疼痛へのプレガバリン投与後のデュロキセチンの治療応用

研究課題名(英文) Use of duloxetine after pregabalin administration to neuropathic pain in cancer patients

研究代表者

松岡 弘道 (MATSUOKA, Hiromichi)

近畿大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20425078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：2014年度に研究計画書を完成させ、2015年7月から「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」を遂行した。本試験(セカンドライン試験)の研究計画書の内容を記載した論文は、BMJ Openに掲載された。2017年11月末に症例集積を終了し、2018年3月までにデータセンターでのデータ固定、解析が終了した。成果報告として、2018年度の米国臨床腫瘍学会、日本緩和医療学会総会に演題登録を行い、両学会共に採択され、日本緩和医療学会では優秀演題賞に選出された。またファーストライン試験のコンセプト作成を行い、現在日豪研究者間で国際共同研究計画書を作成中である。

研究成果の概要(英文)：A protocol paper of the second line trial was published in BMJ Open (August 2017), cooperated with the research sharing organization, completed the case collection at the end of November 2017, and fixing and analyzing data was completed at the data center by March 2018. We registered an abstract of this study to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2018 and the 23rd Congress of the Japanese Society for Palliative Medicine. The theme was adopted by both academic societies and was selected as an excellent award for the 23rd Congress of the Japanese Society for Palliative Medicine. In the double-blind randomized placebo-controlled study described here, we will evaluate the efficacy of addition of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids. The results of the trial will clarify the second-line standard treatment for cancer-related NP. Therefore, we plan to perform a head-to-head RCT of duloxetine and gabapentinoids.

研究分野：緩和医療、心身医学、心療内科

キーワード：がん患者 神経障害性疼痛 デュロキセチン プラセボ RCT

1. 研究開始当初の背景

がん対策推進基本計画の全体目標の1つは「全てのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上」である(文献1)。そのためには、患者の苦痛に対して適切な薬物療法を行う必要があるが、実地医療において緩和治療薬の適正な使用は未だ進んでいない。この最も大きい理由の一つとして、緩和医療に関するガイドラインや教育において、明確なエビデンスに基づいた治療プロトコールが示されていないことがある。したがって、有効な緩和治療を明確にし、そのエビデンスを創出することが緩和医療領域における最重要課題となっている。

痛みは多くのがん患者が経験する症状であり、特に神経障害性疼痛は難治性で質の高い明確なエビデンスのある薬剤がない現状がある。特にがん性の神経障害性疼痛に対しては、エビデンスに乏しかったため、我々は2012年、デュロキセチン(サインバルタ®)の効果の可能性を報告した(文献2)。本研究論文は、Pain Management Onlineにおいて2012年のアクセス数で疼痛部門世界第1位を記録しており、疼痛を専門とする臨床家の注目する観察研究であることが示唆された。そこで、本先行研究を探索的研究と位置づけ、がん患者の神経障害性疼痛に対するデュロキセチン(サインバルタ®)の効果を検証するために、「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」を企画した。

2. 研究の目的

本研究は、緩和医療に関するガイドラインや教育において、明確なエビデンスに基づいた治療プロトコールが示されていないがん患者の神経障害性疼痛の標準治療を確立することを目的としている。

3. 研究の方法

多施設共同無作為化二重盲検プラセボ比較試験。適格基準は、1)がん性の神経障害性疼痛と診断されている患者、2)オピオイドが投与中の患者、3)ガバペンチン誘導体の不応または不耐の患者など。除外基準は、1)化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛の患者、2)試験薬投与開始前2日以内の各種薬剤の変更がされている患者など。

主要評価項目は、Day10における疼痛NRS(直近24時間の平均値)とし、主たる解析はt検定(有意水準片側5%)で、CC(complete case)解析を主たる結果とし、結果の安定性をBOCF(Baseline Observation Carried Forward)解析で確認する。

4. 研究成果

研究内容を記載した論文が、BMJ Openに掲載され、以後、研究分担機関と連携し、2015年7月から2017年11月にかけて、日本全国12施設から計70例の症例登録があり、2018年3月までに試験を終了し、データセンターでデータ固定、データ解析までを終了した。主な結果は、2018年度の米国腫瘍学会(ASCO)、日本緩和医療学会総会で発表する予定であり、両学会共に演題登録を終了し、採択された。日本緩和医療学会では優秀演題賞に選出された。主要な結果をまとめた論文は、国際誌に掲載予定である。

これらの結果、現在、緩和医療に関するガイドラインや教育において、明確なエビデンスに基づいた治療プロトコールが示されていないがん患者の神経障害性疼痛の標準治療(セカンドライン)が確立する。本研究により創出されるエビデンスは、わが国の緩和ケア領域のガイドラインと教育(厚生労働省委託事業「緩和ケア研修会」)に反映される。これによって、わが国の臨床医は神経障害性疼痛の具体的な治療プロトコールをより早く知ることができる。また、現在、保険適応の点から実地医療で使用することができな

いデュロキセチン（サインバルタ®）について、「社会保険診療報酬支払い基金」の審査情報提供検討委員会に対する本研究成果の提出が早まり、がん患者のアンメット・メディカル・ニーズの解消が期待できる。

また、日本初の緩和ケア領域の多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験であるため、わが国では実施困難とされた緩和ケアの恒久的な多施設共同試験体制基盤を構築することができる。

今回の研究は、研究グループ内でのディスカッションにより、試験デザインの変更を含めた研究計画書の一部変更に時間を要したことで研究開始が当初の見込みより遅くなった。そのため研究期間を1年延長し、研究期間終了時にはデータ固定、解析までの終了となった。今回の研究結果を踏まえて、今後本領域での国際的視点を加えての多施設共同介入研究を進めていきたいと考えている。

（引用文献）

1. 平成 24 年 6 月がん対策推進基本計画
2. Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, et al. Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res* 2012;32:1805–10.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. **Matsuoka H**, Ishiki H, Iwase S, Koyama A, Kawaguchi T, Kizawa Y, Morita T, Matsuda Y, Miyaji T, Ariyoshi K, Yamaguchi T. 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. *BMJ Open*. 2017;28;7:e017280. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017280.

2. **松岡弘道**: 多施設共同ランダム化比較試験がもたらす心身医学の未来 *心身医学* 57(5) 436-440 2017年5月

〔学会発表〕(計6件)

学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Efficacy and safety of pregabalin and duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids: A Randomised Controlled Trial **Hikomichi Matsuoka**, 9th PaCCSC annual meeting 2018/2/27
2. Efficacy of the addition of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (JORTC Pal08 DIRECT Trial) **Hikomichi Matsuoka**, 14th Australia Palliative Care Conference 2017/9/6-8
3. JORTC PAL08: Efficacy of addition of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Hikomichi Matsuoka**, 8th PaCCSC annual meeting 2017/3/1
4. がん患者の神経障害性疼痛へのデュロキセチンの効果: 無作為化二重盲検プラセボ比較試験 Trial in Progress **松岡弘道**, 蓮尾英明, 松田能宣, 大武陽一, 四宮敏章, 所昭宏, 岩瀬哲, 山口拓洋, 福永幹彦, 小山敦子 第21回日本心療内科学会 2016年12月3日

5. **松岡弘道**：サイコオンコロジー・緩和医療の最先端、多施設共同ランダム化比較試験がもたらす心身医学の未来 第 57 回日本心身医学会総会 2016 年 6 月 4 日
6. Efficacy of Duloxetine for Cancer Patients with Neuropathic Pain.
Hiromichi Matsuoka 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine 2015 年 8 月 21 日

6 . 研究組織

研究代表者

松岡 弘道 (MATSUOKA, Hiromichi)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：20425078