

201438055A

厚生労働科学研究委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

がん患者の重大症状に対する緩和治療開発に関する  
多施設共同臨床研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

研究代表者 岩瀬 哲

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業（革新的がん医療実用化研究事業）による委託業務として、国立大学法人東京大学 総長 濱田 純一 代理人 国立大学法人東京大学 医科学研究所 事務部長 紺野 喜久恵 が実施した平成26年度「がん患者の重大症状に対する緩和治療開発に関する多施設共同臨床研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
がん患者の重大症状に対する緩和治療開発に関する多施設共同臨床研究	
岩瀬 哲	1
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 緩和ケア多施設共同臨床研究のための研究体制構築	
今井 浩三・東條 有伸・口羽 文	7
2. 緩和ケアにおける薬物・治療介入に関する多施設前向きレジストリ研究	
前田 一石	10
3. ガバペンチン誘導体使用後の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効性についてのプラセボ対照探索的ランダム化比較試験	
松岡 弘道	12
4. 嘔気各症状に対する予防、有効性を検証する研究	
後藤 悌	15
5. 消化管狭窄に伴う嘔気・嘔吐に対するオランザピンの有効性に関する研究	
金石 圭祐	17
6. 新規治療開発に必要な緩和ケア領域の同定に関する研究	
上園 保仁	20
7. 薬剤性錐体外路症状に対する薬の有効性を検証する研究	
石木 寛人	23
8. 呼吸困難のある患者を対象としたレジストリー研究	
森田 達也・森 雅紀	25
9. 終末期癌患者の倦怠感および食欲不振におけるコルチコステロイド治療の有効性と有害事象を予測する因子に関するコホート研究	
松尾 直樹	27
10. 多施設レジストリー研究によるせん妄の治療効果に関する研究	
小川 朝生・吉内 一浩	30
11. 死前喘鳴に対する薬物治療の効果に関する研究	
木澤 義之	35
III. 学会等発表実績	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷	47

## I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告書

がん患者の重大症状に対する緩和治療開発に関する多施設共同臨床研究

岩瀬 哲 東京大学医科学研究所附属病院緩和医療科 特任講師

研究要旨：本研究の目的は、がん患者の重大症状：神経障害性疼痛，嘔気，悪液質/体重減少，薬剤性錐体外路症状，呼吸困難，倦怠感，せん妄，死前喘鳴 に対する治療効果と安全性を明らかにすることである。国際的な知見を鑑み、本研究班では 6 つの臨床試験（神経障害性疼痛，嘔気，悪液質/体重減少，薬剤性錐体外路症状）と 4 つの重大症状（呼吸困難，倦怠感，せん妄，死前喘鳴）に対する大規模レジストリ研究を計画した。第 1 年次は 4 つ臨床試験で患者登録中であり、レジストリ研究では「呼吸困難」と「倦怠感」で登録が終了した。本研究班で実施された臨床試験と大規模レジストリ研究で創出されたエビデンスは、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、臨床医は具体的に明瞭な治療プロトコールを得ることができ、「がん患者の苦痛の軽減・療養生活の質の向上」に大きく貢献することが期待できる。

A. 研究目的

本研究の目的は、がん患者の重大な症状：神経障害性疼痛，嘔気，悪液質/体重減少，薬剤性錐体外路症状，呼吸困難，倦怠感，せん妄，死前喘鳴 に対する治療効果と安全性を明らかにすることである。最終的な目的は、本研究の成果をガイドラインや教育において明確な治療プロトコールとして示し、臨床医がエビデンスに基づいた治療を提供しやすくすることである。

B. 研究方法

研究体制の構築

本研究班の臨床研究体制を構築する（岩瀬、今井、東條）。臨床試験のプロトコールの審査、効果・安全性評価、モニタリング、監査、データ・センター機能は、「第 3 次対がん総合戦略研究事業」において設置され、現在 NPO 法人となっている JORTC（日本がん研究・治療機構）を第三者機構として利用する。あわせて、臨床試験のための Electric Data Capture (EDC) システム及びデータ管理システムを構築する（岩瀬、

口羽、前田)。

#### 臨床試験およびレジストリー研究の実施

臨床試験のテーマとしては、神経障害性疼痛、嘔気、悪液質/体重減少、薬剤性錐体外路症状の4つの重大症状を選択した。これらはいずれも標準治療が確立していないか、いまだ十分なエビデンスが創出されておらず、国際的に知見がなく比較試験を実施することに価値が高いと考えられる。国際的に比較試験が行われており、その効果をreal worldで確認することが重要であると考えられる4つの重大症状：呼吸困難、倦怠感、せん妄、死前喘鳴、についてはレジストリー研究を行う。

#### 4 大症状の臨床試験

##### a) 神経障害性疼痛

臨床試験(1)「ガバペンチン誘導体使用後の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効性についてのプラセボ対照探索的ランダム化比較試験」

神経障害性疼痛に対してはガバペンチン誘導体が第一選択とするエビデンスがあるが、初回治療が無効であった時の治療薬において比較試験で効果の検証されたものはない。ガバペンチン誘導体によって効果の見られない神経障害性疼痛患者に対してセカンドライン治療としてのデュロキセチンの有効性を検証する二重盲検無作為化比較試験を実施する(松岡)。目標サンプル数は80例、主要評価項目はBrief Pain Inventory(日本語版)とする。

##### b) 嘔気

臨床試験(2)「オキシコドンの嘔気に対する

プロクロルペラジンの予防効果のランダム化比較試験」

オピオイド導入時に予防的に制吐剤を投与することは「緩和ケア研修会」で推奨されているが、国際的にもエビデンスが明らかでない。オピオイドの初回投与を受ける患者に対して、プロクロルペラジンの制吐効果を検証する無作為化比較試験を実施する(後藤)。目標サンプル数は60例、主要評価項目は嘔気のNumeric Rating Scale(worst)とする。

臨床試験(3)「がん患者における不完全消化管狭窄による嘔気に対するオランザピンの有効性についてのランダム化比較試験」

消化管不完全閉塞に対する制吐治療も国際的なエビデンスがない。がん患者における不完全消化管狭窄に対するオランザピンの有効性についてのランダム化比較試験を実施する(金石)。目標サンプル数は40例、主要評価項目は嘔気(Numeric Rating Scale)の平均値の変化とする。

臨床試験(4)「シスプラチン/パクリタキセル療法を施行される子宮がん患者の嘔気/嘔吐・食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」

化学療法中の子宮がん患者に対して、漢方薬(六君子湯)の嘔気の予防効果を検証する無作為化比較試験を実施する(上園)。目標サンプル数は40例、主要評価項目は嘔気の完全制御率とする。

##### c) 悪液質・体重減少

臨床試験(5)「ゲムシタピン投与時がん患者における軽度悪液質状態に対する六君子湯

の悪液質進行抑制効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」

化学療法中の膵がん患者に対して、漢方薬（六君子湯）の体重減少抑制効果を検証する無作為化比較試験を実施する（上園）。目標サンプル数は40例、主要評価項目は体重の変化とする。

#### d) 薬剤性錐体外路症状

臨床試験(6)「薬剤性パーキンソニズムを有する終末期がん患者に対するロチゴチンの安全性・有効性に関する第Ⅱ相試験」

せん妄をはじめ、症状コントロールを目的に使用されたハロペリドールやSSRIによる薬剤性の難治性錐体外路症状に対するロチゴチンの有効性を検証する無作為化比較試験を実施する（石木）。主要評価項目はDIEPSS（薬原性錐体外路症状評価尺度）の平均値の変化とする。また、探索研究として錐体外路症状のレジストリ研究を先行して行う。

#### 4 大症状のレジストリ研究

レジストリ研究では、国際的に比較試験で効果があることが検証されている・検証されつつあるが、身体状況が脆弱な緩和ケアを受ける実際の（real worldでの）対象患者での効果と副作用が明らかでない治療を扱う。すなわち、研究参加施設（30施設）で呼吸困難、倦怠感、せん妄、死前喘鳴で治療を受けたすべての患者の効果と有害事象を薬剤ごとに登録する（森田、木澤、小川、吉内、前田）。対象薬剤は各症状で使用される薬剤を網羅する。効果は代理評価も可能でレジストリ研究で

の使用が推奨されている Palliative care Outcome Scale などを用いる（Higginson I. 2011）。全体での解析の他、患者層別（特に高齢者のみ）での解析が可能になるように症状ごとに200～1000例を集積する。

#### a) 呼吸困難

安静時呼吸困難のある患者を対象として、モルヒネの経静脈・皮下投与の効果・副作用を明らかにする（森田）

#### b) 倦怠感

がん悪液質に伴う倦怠感のある患者を対象として、ステロイドの経口投与の効果・副作用を明らかにする（松尾）

#### c) せん妄

内科的原因によるせん妄のある患者を対象として、抗精神病薬の効果・副作用を明らかにする（小川・吉内）

#### d) 死前喘鳴

死亡直前の気道分泌の亢進による呼吸困難のある患者を対象として、抗コリン薬の効果・副作用を明らかにする（木澤）

（倫理面への配慮）

「臨床研究に関する倫理指針」および「ヘルシンキ宣言」等の関連法規やガイドラインを遵守して研究を計画・実施・公表する。特に以下の点に留意する。

- ・患者が自由意思に基づいて研究に参加できるように最大の配慮を行う。
- ・患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつ、データベース等のセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。・研究期間を最短とし、

試験参加による不利益を最小化する。

- ・ JORTCが組織するプロトコール審査委員会、独立データモニタリング委員会、監査委員会等による第三者的監視を行うことで、試験の科学性と倫理性を担保する。
- ・ 研究に参加する研究者の利益相反については、最大限の注意を払う。

### C. 研究結果

第1年次の進捗（結果）は次のとおり。

第2年次は第1年次に開始した6試験とレジストリ研究を継続する。

#### 4 大症状の臨床試験

臨床試験(1)「ガバペンチン誘導体使用後の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効性についてのプラセボ対照探索的ランダム化比較試験」

プロトコール2次審査終了。プラセボ薬を準備し、配布システムを構築した。EDC(Electric Data Capture)は平成27年2月に完成予定。平成27年3月中にキックオフ Meeting を行い、平成27年4月から登録を開始する。

臨床試験(2)「オキシコドンの嘔気に対するプロクロルペラジンの予防効果のランダム化比較試験」(参加施設:6施設)

患者登録中。予定登録数80例に対して登録数4例(平成27年3月16日現在)。

臨床試験(3)「がん患者における不完全消化管狭窄による嘔気に対するオランザピンの有効性についてのランダム化比較試験」

(参加施設:16施設)

患者登録中。予定登録数40例に対して登録数7例(平成27年3月16日現在)。

臨床試験(4)「シスプラチン/パクリタキセル療法を施行される子宮がん患者の嘔気/嘔吐・食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第II相比較試験」(参加施設:4施設)

患者登録中。予定登録数40例に対して登録数は30例(平成27年3月16日現在)。

臨床試験(5)「ゲムシタビン投与膀胱がん患者における軽度悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果-無作為化第II相比較試験」(参加施設:16施設)

患者登録中。登録予定数40例に対して登録数は11例(平成27年3月16日現在)。

臨床試験(6)「薬剤性パーキンソニズムを有する終末期がん患者に対するロチゴチンの安全性・有効性に関する第II相試験」

探索研究と介入試験(RCT)のプロトコール作成中。

#### 4 大症状のレジストリ研究

a) 呼吸困難

参加施設:16施設

登録終了(176例:平成27年3月16日現在解析中)

b) 倦怠感

参加施設:22施設

登録終了(179例:平成27年3月16日現在論文執筆中)

c) せん妄

EDC準備中(平成27年3月16日現在)

d) 死前喘鳴

EDC準備中(平成27年3月16日現在)

\*目標登録数は計1000例。



#### D. 考察

- ① 本研究の実施により恒久的な緩和ケアの多施設共同比較試験を行うための組織化とインフラが整備された。また、レジストリ研究で蓄積されるデータは、実施困難とされる緩和ケア領域の臨床試験とくに検証試験のサンプル数を設定するなど試験デザインをたてるための探索データとなるので、今後の緩和ケア領域の臨床試験を推進させることに大きな役割を果たす。
- ② 本研究班で実施された臨床試験とレジストリ研究で創出されたエビデンスは、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」)に反映されることが期待でき。これによって、臨床医は具体的に明瞭な治療プロトコルを得ることができ、「全てのがん患者の苦痛の軽減・療養生活の質の向上」に大きく貢献することができる。
- ③ 現在、保険適応などの点から使用することができない薬剤について、本研究班で得られた安全性・効果を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提出することによって、実地医療において使用することが可能となり、緩和ケア領域のアンメット・メディカル・ニーズが解消される可能性がある。

#### E. 結論

がん患者における重大な症状：神経因性疼痛、嘔気、悪液質/体重減少、錐体外路症状に対する 6 つの臨床試験を企画して実行し

た。また、4 大症状：呼吸困難、倦怠感、せん妄、死前喘鳴に対するレジストリ研究を計画、実施した。第 1 年次の目標到達度は 90%と考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 岩瀬哲 緩和ケア臨床試験の Points of Controversy 第 19 回日本緩和医療学会総会(2014 年 6 月)

2. 岩瀬哲, 川口崇, 金井良晃, 所昭宏, 山田公人, 松田能宣, 大熊加恵, 稲田修士, 柏谷優子, 畝崎榮, 山口拓洋. がん患者の倦怠感、疼痛、QOL に関する観察研究 (ポスター発表) 第 19 回日本緩和医療学会総会 (2014 年 6 月)

3. 有吉恵介, 岩瀬哲, 他. 緩和ケア領域における研究者主導型臨床試験の安全性情報の管理. 日本臨床試験学会第 6 回学術集会総会(2015 年 2 月)

4. Satoru Iwase, Tempei Miyaji, Keisuke Ariyoshi, Kota Kihara, Yosuke Uchitomi, Takuhiro Yamaguchi. Infrastructure and Support System for Palliative Care Research in Japan (ポスター) PaCCSC 6<sup>th</sup> Annual Research Forum Thursday 5<sup>th</sup> March 2015

5. Hiroto Ishiki, Satoru Iwase, Keisuke Ariyoshi, Takuhiro Yamaguchi. The Safety and Efficacy of Rotigotine In Cancer Patients with Drug-Induced Extrapyrmidal (口頭) PaCCSC 6<sup>th</sup> Annual Research Forum

Thursday 5<sup>th</sup> March 2015

6. Phase-R Delirium Study: A Nationwide  
Real World Registry for Delirium  
Treatment in Palliative Care Setting in  
Japan(口頭) PaCCSC 6<sup>th</sup> Annual Research  
Forum Thursday 5<sup>th</sup> March 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

## 緩和ケア多施設共同臨床研究のための研究体制構築

今井浩三 東京大学医科学研究所医療イノベーション推進室 特任教授  
東條有伸 東京大学医科学研究所附属病院血液内科 教授  
口羽 文 国立がん研究センター生物統計部門 研究員

研究要旨：恒久的な緩和ケアの多施設共同比較研究を行うための組織化とインフラを整備。臨床試験のテーマとしては緩和困難で標準治療が確立していない重大な症状 1) 神経障害性疼痛、2) 嘔気、3) がん悪液質（体重減少）、4) 薬剤性錐体外路症状を選択した。レジストリ研究では、5) 呼吸困難、6) 倦怠感、7) せん妄、8) 死前喘鳴を研究テーマとした。そして、4つの重大症状に対して5つの臨床試験を企画/実施し、4つの大規模レジストリ研究も開始して、2つのレジストリ研究で登録が終了した。実臨床における緩和ケアの対象患者は臨床試験の行われる患者背景と異なることから、ideal worldでの検証試験とreal worldのレジストリ研究を並行して行うことで、相補的に緩和治療の効果を明らかにすることができると考えられた。

### A. 研究目的

緩和ケア多施設共同臨床研究の品質を管理できる研究体制を構築し、創出したエビデンスをガイドライン・教育・開発に結び付ける。

・患者が自由意思に基づいて研究に参加できるように最大限配慮した。

・患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつ、データベース等のセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

### B. 研究方法

プロトコール審査委員会、独立データモニタリング委員会、データ・センターを設置、それぞれを運営事務局が管理して、恒久的にモニタリングと監査の実施ができる緩和ケア多施設共同臨床研究の体制を構築する。

・研究期間を最短とし、試験参加による不利益を最小化した。

・プロトコール審査委員会、独立データモニタリング委員会、監査委員会等による第三者的監視を行うことで、試験の科学性と倫理性を担保した。

（倫理面への配慮）

「臨床研究に関する倫理指針」および「ヘルシンキ宣言」等の関連法規やガイドラインを遵守して研究を計画・実施した。特に留意した点は次のとおり。

・研究に参加する研究者の利益相反については、最大限の注意を払った。

### C. 研究結果

臨床試験のプロトコール審査委員会、独立

データモニタリング委員会とデータ・センターを設置、第3者機能として、モニタリングと監査が実行できる体制を構築した。臨床試験のテーマとして、緩和困難で標準治療が確立していない重大な症状、すなわち、1) 神経障害性疼痛、2) 嘔気、3) がん悪液質（体重減少）、4) 薬剤性錐体外路症状を選択した。レジストリ研究では、5) 呼吸困難、6) 倦怠感、7) せん妄、8) 死前喘鳴を研究テーマとした。

1) 神経障害性疼痛に対しては、デュロキシセチンの有効性を検証する二重盲検無作為化比較試験を企画。第1年次には第2次プロトコル審査が終了。平成27年3月19日に全参加施設（7施設）によるキック・オフ・ミーティングを開催。平成27年4月から登録が開始される。2) 嘔気に対しては、「オキシコドンの嘔気に対するプロクロルペラジンの予防効果のランダム化比較試験」「がん患者における不完全消化管狭窄による嘔気に対するオランザピンの有効性についてのランダム化比較試験」「シスプラチン/パクリタキセル療法を施行される子宮がん患者の嘔気/嘔吐・食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第II相比較試験」を実施。それぞれ3例/80例, 7例/40例, 28例/40例の症例が登録された（平成27年3月16日現在）。

3) がん悪液質（体重減少）に対しては、「ゲムシタピン投与隣がん患者における軽度悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果-無作為化第II相比較試験」を企画・実施し、12例/40例を集積（平成27年

3月16日現在）4) 薬剤性錐体外路症状に対しては、「薬剤性パーキンソニズムを有する終末期がん患者に対するロチゴチンの安全性・有効性に関する第II相試験」を企画。その探索研究として、錐体外路症状のレジストリ研究のプロトコルを作成。平成24年6月から登録が開始される。

レジストリ研究では、研究参加施設として30施設が登録された。5) 呼吸困難に対しては257例が集積（平成27年3月16日現在）。

6) 倦怠感に対しては168例が登録（平成27年3月16日現在）。7) せん妄と8) 死前喘鳴については、EDCを構築中。第2年次からの登録を目指す。

#### D. 考察

緩和ケアの臨床試験は実施困難であると考えられてきたが、この数年オーストラリア・米国を中心に緩和治療を検証する多施設の比較試験が実施可能となっている。その経験から強く推奨されていることは、質の高い臨床試験を行うためには研究支援体制を整備することである。緩和ケアにおける臨床研究では有害事象の扱いなど未解決の課題も多く、実施には相応の経験が必要であり、緩和ケアを提供する施設では臨床試験を実施できる施設が限られている。しかしながら、本研究ではオーストラリアの多施設共同研究チーム(PaCCSC)とノウハウ共有を行っている研究支援組織(JORTC, NPO)と協働することにより、緩和ケアの多施設共同試験と大規模レジストリ研究の体制を構築し、ほぼ予定どおりに5つの臨床試験を現実

的な段階に進めた。実臨床における緩和ケアの対象患者は臨床試験の行われる患者背景と異なることから、ideal worldでの検証試験とreal worldのレジストリ研究を並行して行うことで、相補的に治療の効果を明らかにすることができる。後者は、有害事象について日本を含む国際共同研究として実施されている先行事例があるが、効果も評価するレジストリ研究は国際的に初である。そして、本研究の成果は、ガイドライン・教育・開発に迅速に結び付けることができると考えられた。

#### E. 結論

緩和ケア多施設共同臨床研究のための研究体制が構築された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 緩和ケアにおける薬物・治療介入に関する多施設前向きレジストリ研究

前田一石 大阪大学医学部附属病院オンコロジーセンター 特任助教

研究要旨：本研究の目的は、がん患者の重大症状：神経障害性疼痛、嘔気、悪液質/体重減少、薬剤性錐体外路症状、呼吸困難、倦怠感、せん妄、死前喘鳴 に対する治療効果と安全性を明らかにすることである。呼吸困難、倦怠感のレジストリ研究の完了を受け、嘔気、せん妄、死前喘鳴に関して参加施設を増やして研究を継続する体制を構築した。レジストリ研究の実施により、実臨床(real world)に直接寄与するエビデンスを創出し、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」）に反映させることによって、「がん患者の苦痛の軽減・療養生活の質の向上」に大きく貢献することが期待できる。

### A. 研究目的

本研究の目的は、がん患者の重大な症状：神経障害性疼痛、嘔気、悪液質/体重減少、薬剤性錐体外路症状、呼吸困難、倦怠感、せん妄、死前喘鳴 に対する治療効果と安全性を明らかにすることである。最終的な目的は、本研究の成果をガイドラインや教育において明確な治療プロトコールとして示し、臨床医がエビデンスに基づいた治療を提供しやすくすることである。

### B. 研究方法

#### 4 大症状のレジストリ研究

レジストリ研究では、国際的に比較試験で効果があることが検証されている・検証されつつあるが、身体状況が脆弱な緩和ケアを受ける実際の（real worldでの）対象患者での効果と副作用が明らかでない治療を扱う。すなわち、研究参加施設（30施設）で呼吸困難、倦怠感、せん妄、死前喘鳴で治療を受けたすべての患者の効果と有害事象を薬剤ごとに登録する（森田、木澤、小川、吉内、前田）。対象薬剤は各症状で使用される薬剤を網羅する。効果は代理評価も可能でレジストリ研究での使用が推奨されている Palliative care Outcome Scale な

どを用いる（Higginson I. 2011）。全体での解析の他、患者層別（特に高齢者のみ）での解析が可能になるように症状ごとに200～1000例を集積する。

#### （倫理面への配慮）

- ・本レジストリ研究は、通常臨床の観察研究として行われ、治療や観察はすべて患者負担を伴わないため、疫学研究に関する倫理指針に従って、インフォームド・コンセントを省略して実施される。研究内容は院内掲示およびインターネット上で公開され、対象者が研究への参加を拒否する方法についても情報提供を行っている。
- ・症例登録に際しては、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いない。施設内では連結可能匿名化して個人情報管理する。対照表は施設外に持ち出さず、研究終了後速やかに破棄する。
- ・レジストリのログを保存するなど必要な対策を講じるとともに、JORTC データセンター等による第三者的監視を行うことで、個人情報保護を厳守する。
- ・研究に参加する研究者の利益相反については、最大限の注意を払う。

## C. 研究結果

### ①レジストリ研究継続体制の構築

呼吸困難、倦怠感のレジストリ研究の完了を受け、嘔気、せん妄、死前喘鳴に関して参加施設を増やして研究を継続する体制を構築した。レジストリ研究に共通のステアリングコミッティ（岩瀬、森田、小川、吉内、木澤、松尾、前田）を設置し、JORTCデータセンターの協力を得て、研究体制の構築を行った。参加施設の倫理審査を完了し、現在せん妄研究のEDCを構築中である。せん妄に続いて嘔気、死前喘鳴に関するレジストリも順次実施する予定である。

### ②嘔気のレジストリ研究

研究責任者として嘔気のレジストリ研究の準備を行った。

EDC準備中(平成27年3月16日現在)

参加予定施設：15施設

## D. 考察

- ① 本研究の実施により恒久的な緩和ケアの多施設共同比較試験を行うための組織化とインフラが整備された。また、レジストリ研究で蓄積されるデータは、実施困難とされる緩和ケア領域の臨床試験とくに検証試験のサンプル数を設定するなど試験デザインをたてるための探索データとなるので、今後の緩和ケア領域の臨床試験を推進させることに大きな役割を果たす。
- ② 本研究班で実施された臨床試験とレジストリ研究で創出されたエビデンスは、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」)に反映されることが期待でき。これによって、臨床医は具体的に明瞭な治療プロトコルを得ることができ、「全てのがん患者の苦痛の軽減・療養生活の質の向上」に大きく貢献することができる。
- ③ 現在、保険適応などの点から使用することができない薬剤について、本研究班で

得られた安全性・効果を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提出することによって、実地医療において使用することが可能となり、緩和ケア領域のアンメット・メディカル・ニーズが解消される可能性がある。

## E. 結論

レジストリ研究を継続する体制の構築、嘔気のレジストリ研究を計画、実施した。第1年次の目標到達度は90%と考える。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## ガバペンチン誘導体使用後の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効性についてのプラセボ対照探索的ランダム化比較試験

松岡 弘道 近畿大学医学部附属病院がんセンター緩和ケア室 講師

研究要旨：本研究の目的は、がん患者の重大症状である神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの治療効果と安全性を明らかにすることである。国際的な知見を鑑み、ガバペンチン誘導体使用後のがん患者の神経障害性疼痛を対象に、プラセボ対照探索的ランダム化比較試験を計画した。第1年次はプロトコール2次審査を終了し、プラセボ薬を準備し、配布システムを構築した。EDC(Electric Data Capture)は平成27年2月に完成予定であり、平成27年3月にキックオフ Meeting を行い、平成27年4月から登録を開始する。本研究で創出されたエビデンスは、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、臨床医は具体的に明瞭な治療プロトコールを得ることができ、「がん患者の苦痛の軽減・療養生活の質の向上」に大きく貢献することが期待できる。

### A. 研究目的

がん患者の神経障害性疼痛に対してはガバペンチン誘導体が第一選択とするエビデンスがあるが、初回治療が無効であった時の治療薬において比較試験で効果の検証されたものはない。本研究の目的は、ガバペンチン誘導体によって効果の見られない神経障害性疼痛患者に対してデュロキセチンの有効性を検証することである。最終的な目的は、本研究の成果をガイドラインや教育において明確な治療プロトコールとして示し、臨床医がエビデンスに基づいた治療を提供しやすくすることである。

### B. 研究方法 試験デザイン

以下のようにプラセボ対照のRCTとする。  
本研究ではデュロキセチン群（A群）、プラセボ群（B群）にわけ、A群では添付文書通り、デュロキセチン1カプセル（20mg）/日よりの開始とし、増量方法に従い、副作用をみながらデュロキセチン1～2カプセル（20-40mg）/日で調整する。治療開始日前日のDay0（Visit1）とDay3（Visit2 電話でも可）、Day10（Visit3）に疼痛評価を行う。B群も同様に、プラセボ1カプセル/日よりの開始とし、増量方法に従い、副作用をみながらプラセボ1～2カプセル/日で調整する。オピオイドおよびガバペンチン誘導体の定期使用量は固定し、レスキュー使用の速放製剤は自由に使用可とし、回数

制限なく許可する。

#### 対象患者

国際疼痛学会（以下、IASP）の神経障害性疼痛の診断基準を満たし、オピオイドが現在投与されている患者、ガバペンチン誘導体の不応患者もしくは不耐患者。化学療法に伴う神経障害性疼痛、現在、認知症・せん妄・うつ病・統合失調症などの精神疾患を有する者、進行中の麻痺症状のある患者（緊急放射線照射予定、手術予定患者を含む）、試験薬投与開始前2日以内にステロイド、オピオイド、抗痙攣薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬の変更を行った患者は除外する。

主要評価項目 Day10の疼痛 NRS（直近24時間平均 NRS の群間比較）

副次的評価項目 HADS、SF-MPQ-2日本語版、EORTC QLQ-C15-PAL、破局的思考程度尺度、有害事象、レスキュー回数・量

#### 臨床的仮説と登録数設定根拠

デュロキセチンの投与によって、プラセボと比較して、疼痛 NRS が有意に改善された場合、デュロキセチンの神経障害性疼痛への有効性が示唆されるとする。

目標登録被験者数：80 例(1 群 40 例)

#### **【登録数設定根拠】**

主要評価項目である、Day10 (Visit 3) における直近の24時間の平均のNRSの群間での平均値の差を1点、NRSの標準偏差を1.5点と仮定し、主要な解析方法である t 検定の有意水準を片側5%、検出力を80%とした場合に必要な被験者数は各群37人となる。被験者の脱落等を考慮し、各群40人、

合計80人を目標登録被験者数と設定した。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」および「ヘルシンキ宣言」等の関連法規やガイドラインを遵守して研究を計画・実施・公表する。特に以下の点に留意する。

- ・患者が自由意思に基づいて研究に参加できるように最大の配慮を行う。
- ・患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつ、データベース等のセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- ・研究期間を最短とし、試験参加による不利益を最小化する。
- ・JORTCが組織するプロトコル審査委員会、独立データモニタリング委員会、監査委員会等による第三者的監視を行うことで、試験の科学性と倫理性を担保する。
- ・研究に参加する研究者の利益相反については、最大限の注意を払う。

#### C. 研究結果

第1年次の進捗（結果）は次のとおり。プロトコル2次審査終了。プラセボ薬を準備し、配布システムを構築した。

EDC(Electric Data Capture)は平成27年2月に完成予定。平成27年3月中にキックオフ Meeting を行い、平成27年4月から登録を開始する。

#### D. 考察

- ① 本研究は緩和ケア領域での、プラセボを使用した初の多施設共同比較試験であ

り、今後の緩和ケア領域の臨床試験を推進させることに大きな役割を果たす。

- ② 本研究で創出されたエビデンスは、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」)に反映されることが期待でき。これによって、臨床医は具体的に明瞭な治療プロトコルを得ることができ、「全てのがん患者の苦痛の軽減・療養生活の質の向上」に大きく貢献することができる。
- ③ 現在、神経障害性疼痛には、保険適応などの点から使用することができないデュロキセチンについて、本研究で得られた安全性・効果を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提出することによって、実地医療において使用することが可能となり、緩和ケア領域のアンメット・メディカル・ニーズが解消される可能性がある。

#### E. 結論

がん患者における重大な症状である神経障害性疼痛に対する本邦初のプラセボ対照ラ

ンダム化比較試験を企画した。プロトコル2次審査を終了した。また、プラセボ薬を準備し、配布システムを構築した。第1年次の目標到達度は70%と考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

松岡弘道 身体症状緩和 第19回日本心療内科学会総会シンポジウム2 サイコオンコロジー (2014年11月)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 嘔気の新症状に対する予防、有効性を検証する研究

後藤 梯 国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 医員

研究要旨:オピオイド導入時に予防的に制吐剤を投与することの意義についての研究。オキシコドン内服開始時に、プロクロルペラジンの予防内服の有無によって、嘔気の新度が改善するかどうかを検証する。

### A. 研究目的

がん性疼痛に対してオピオイド（オキシコドン）を開始する患者を対象に、プロクロルペラジンが嘔気の新度に有効であることを検証する。

### B. 研究方法

オキシコドン開始時にプロクロルペラジンを併用投与する群と、嘔気新発後にプロクロルペラジンを投与する群を比較する。

主要エンドポイントはプロトコル治療開始後7日間でNRS(numeric rating scale)で測定された一日の新強い嘔気の新悪値とした。副次エンドポイントはプロトコル治療開始後7日間で嘔気があった回数、新強い痛み、眠気、倦怠感、睡眠の障害、食思不振のNRS新悪値、嘔気によってオピオイドを継続できなかった患者の割合、制吐薬の使用割合、プロクロルペラジンによる有害事象とした。

がん疼痛に対してオピオイドを初めて使用する患者に対して、オキシコドン10mg（5mg2錠を1日2回に分服）を用いる。プロクロルペラジン併用群ではプロクロルペラジン5mgを1日3錠（毎食後1錠）で開始し、標準治療群では嘔気が生じた後に、プロクロルペラジン5mgを内服する。観察期間は原則として7日間とし、嘔気の新持続などにより延長された場合も新長で14日間である。

嘔気の新最適な指標についての統一的な見解はないが、疼痛評価ではPSが不良な症例などではNRSが優れている可能性が指摘されていることから、本試験ではNRSを指標

として用いることとした。嘔気が新発する時間には個人差があると考えられるために、記録できる日中のもっとも強い嘔気を主要評価項目とした。

目標症例数は80例。プロトコル治療開始後7日間の日中の新強い嘔気の新RS得点の新悪値の群間での平均値の新差を1点、得点の新標準偏差を群間で共通の1.5点と見積もると、有意水準を両側5%、検出力を80%で72人となる。約10%の試験途中での脱落などを考慮し、全体で80人程度が必要になる。

### （倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳 [http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>）に従って本試験を実施する。

患者は担当医より医療機関の承認が得られた説明文書を渡され、口頭でも説明を受ける。自由意志に基づいて研究に参加できるように最大の配慮を行う。試験不参加による不利益がないこと、同意撤回の自由も保障される。

個人情報も各参加施設の規則に従って管理される。事務局およびデータセンターでは収集しない。データベースのセキュリティも確保する。