

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究研究事業

がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中川 和彦

平成27(2015)年 3月

様式第 18

委託業務成果報告書への標記について

委託業務に係る成果報告書の表紙裏に、次の標記を行うものとする。

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、学校法人近畿大学 理事長 清水由洋が実施した平成 26 年度「がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験」の成果を取りまとめたものです。

別添 1

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告書表紙

別添 2

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告書目次

別添 3

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告（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研究事業

がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中川 和彦

平成 27 (2015) 年 3 月

委託業務成果報告書目次

目 次

I . 委託業務成果報告 (総括)		
がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験	-----	1
中川和彦		
II . 学会等発表実績	-----	4
III . 研究成果の刊行物・別刷	-----	8

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（総括）

がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験

業務主任者 中川 和彦
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 教授

研究要旨 本研究の目的は、がん疼痛患者の COMT-SNPs 測定に基づいてモルヒネとオキシコドンの第三相ランダム化比較試験を行い、オピオイド個別化治療の有用性を検討、将来のオピオイドの個別化治療に繋げることである。また、治療効果や有害事象に関わる薬理学的バイオマーカー候補分子との相関より、実測可能な薬理学的バイオマーカーを得ることを目的とする。

倉田 宝保	（関西医科大学内科学第一講座 教授）
西尾 和人	（近畿大学医学部ゲノム生物学教室 教授）
小山 敦子	（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 心療内科分野 教授）
鶴谷 純司	（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 准教授）
千葉 康敬	（近畿大学医学部附属病院 講師）
松岡 弘道	（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 心療内科分野 講師）
藤田 至彦	（近畿大学医学部ゲノム生物学教室 講師）
吉田 健史	（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 講師）
酒井 清裕	（近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 心療内科分野 助教）
寺嶋 応顕	（近畿大学医学部奈良病院 講師）

A. 研究目的

本研究の目的は、がん疼痛患者の COMT-SNPs 測定に基づいてモルヒネとオキシコドンの第三相ランダム化比較試験を行い、オピオイド個別化治療の有用性を検討、将来のオピオイドの個別化治療に繋げることである。また、治療効果や有害事象に関わる薬理学的バイオマーカー候補分子との相関より、実測可能な薬理学的バイオマーカーを得ることを目的とする。

B. 研究方法

がん疼痛を有する者を対象とした多施設共同ランダム化第三相試験

<対象> 一次登録：根治手術不能がん患者。二次登録：がん疼痛を有し、NSAIDs またはアセトアミノフェンを常用量投与中で、疼痛スケール Numerical Rating Scale (NRS) 3 以上のオピオイド治療の対象となる症例。登録前 2 週間以内にオピオイドによる治療歴のない症例。化学療法後 2 週間以上経過している症例。本プロトコール中、化学療法施行のない症例。文書による同意が得られている症例。<目標症例数> 200 例（二次登録）

<症例数設定根拠> 先行研究より、COMT-SNPs (rs4680) GG 症例において、モルヒネ高用量必要症例は 36.8% であり、オキシコドンの高用量必要症例は 5% 程度と見積もった。以上のことから、GG 症例において、モルヒネ群、オキシコドン群のイベント発生割合をそれぞれ 35%、5% と仮定した。有意水準を片側 2.5%、検出力を 80% とし、フィッシャーの直接確率検定にて算出すると、必要症例数は 1 群 31 例（両群計 62 例）となる。GG genotype 症例が全体の 1/3 程度と見込まれるため、必要登録数は 186 例となる。若干の解析不能例を見込んで、目標症例数を 200 例とした。

<方法> 前向き臨床試験において、がん患者の一次登録を行い、COMT-SNPs(rs4680)をライフテックノロジー社 Taqman SNP Genotyping Assays を用いて測定する。がん疼痛の出現後、初回オピオイド治療の適応時に、COMT 遺伝子多型における GG アレル群、Non-GG アレル群の二群に層別化し、二次登録を行う。それぞれモルヒネ速放剤群、オキシコドン速放剤群の二群にランダム化を行い、NRS の 33% 以上の減少かつ NRS3 以下になるまでタイトレーションを行う。Day1 投与時の高用量必要症例（モルヒネ力価換算量）の頻度を臨床的・定量的エンドポイントにして、GG アレル群、Non-GG アレル群での、モルヒネおよびオキシコドンの治療効果を比較検討する。また、オピオイドの有害事象発現に関わる各種バイオマーカー候補を測定し、両者の相関を統合的に検討する。オピオイド治療前・治療 1 日後、治療 8 日後に NRS、心理テストおよび QOL 評価尺度および採血（前 13.5ml, 1,8 日目各 5ml）を施行する。オピオイド治療は通常の治療指針に従って行う。

（倫理面への配慮）

本研究による身体的な危険性は採血のみでありきわめて少ない。本研究に用いるゲノム DNA 遺伝子多型の検出はモルヒネおよびオキシコドンの代謝およ

び薬理作用に関連した遺伝子に制限して解析を行う。本研究では、検体提供者に登録前に同意説明文書・同意書に基づき、本研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益について説明し、文書により自由意思による検体提供者の同意を得る。原則的に各施設は倫理委員会への承認を必要とする。個人情報管理は個人情報管理者により連結可能匿名化され、厳重に管理される。連結した遺伝子情報が第三者に渡ることはない。本研究では、3省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。各臨床試験の実施にあたっては「ヘルシンキ宣言」「臨床試験に関する倫理指針」「個人情報保護法」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など関連の指針や法律・省令・告示等に従う。

C . 研究結果

56名の固形がん患者が1次登録され、全ての患者のCOMT 遺伝子多型の解析を行っている。解析結果は遺伝子情報を含む個人情報管理データベースに入力され保管されている。これらの内、4名にNRS3を超える疼痛の出現が観察され、2次登録、無作為層別、オピオイドによる、タイトレーションが行われた。期間中8名に2次登録がなされないままオピオイド治療が施され、脱落例と考えられた。

D . 考察

56例中12例にNRSが3以上の疼痛が出現し、オピオイドによる除痛が必要と判断された。このうち8例は何らかの理由により2次登録がなされず、脱落症例となっており、原因の究明と改善策の提案が必要と考えられた。

E . 結論

4か月でオピオイドが必要とされない疼痛あるいは無痛の56例が登録されたが、経過中に約25%にオピオイド治療が施された。がん患者の緩和ケアにおける疼痛コントロールは重要な課題であると考えられた。

今後、症例集積を重ね、COMT 遺伝子多型に基づくオピオイド製剤選択の重要性を明らかにしてゆく。

F . 研究発表

1.論文発表

1. Okamoto I, Sakai K, Morita S, Yoshioka H, Kaneda H, Takeda K, Hirashima T, Kogure Y, Kimura T, Takahashi T, Atagi S, Seto T, Sawa T, Yamamoto M, Satouchi M, Okuno M, Nagase S, Takayama K, Tomii K, Maeda T, Oizumi S, Fujii S, Akashi Y, Nishino K, Ebi N, Nakagawa K, Nakanishi Y, Nishio K. Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancers from the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin: results of a

- West Japan Oncology Group study. *Oncotarget*. 2014 Apr 30;5(8):2293-304.
2. Matsuoka H, Yoshiuchi K, Koyama A, Otsuka M, Nakagawa K. Chemotherapeutic drugs that penetrate the blood-brain barrier affect the development of hyperactive delirium in cancer patients. *Palliat Support Care*. 2014 Jun 26:1-6.
3. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, Kaneda H, Nishina S, Tsurutani J, Fujiwara K, Nomura M, Yamazoe Y, Chiba Y, Nishida S, Tamura T, Nakagawa K. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One*. 9(7):e101902,2014
4. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoaka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 15(11):1236-44,2014
5. Kim H, Terazono H, Nakamura Y, Sakai K, Hattori A, Odaka M, Girault M, Arao T, Nishio K, Miyagi Y, Yasuda K. Development of On-Chip Multi-Imaging Flow Cytometry for Identification of Imaging Biomarkers of Clustered Circulating Tumor Cells. *PLoS One*. 2014 Aug 20;9(8):e104372. doi: 10.1371/journal.pone.0104372. eCollection 2014.
6. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 371(23):2167-77,2014
7. Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, Terasima M, Azuma K, Hayashi H, Kaneda H, Kurata T, Tsurutani J, Seto T, Hirai F, Konishi K, Sarashina A, Yagi N, Kaiser R, Nakagawa K. Tolerability of Nintedanib (BI 1120) in Combination with Docetaxel: A Phase 1 Study in Japanese Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 10(2):346-52,2015
8. Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, Yamamoto N, Yoshioka H, Minato K, Sawa T, Iwamoto Y, Saka H, Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, Nakagawa K, Saijo N,

Tamura T. Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Intergroup Trial JCOG0803/WJOG4307L. J Clin Oncol. 2015 in press

9. Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, Yasui H, Kim TY, Yamaguchi K, Fuse N, Yamada Y, Ura T, Kim SY, Munakata M, Saitoh S, Nishio K, Morita S, Yamamoto E, Zhang Q, Kim JM, Kim YH, Sakata Y. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2014 Sep 5. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 酒井清裕, 阪本亮, 松岡弘道, 小山敦子, 全人的苦痛（トータルペイン）の評価を行い診療に臨んだ非定型顔面痛の一例, 第19回日本緩和医療学会, 2014年5月
2. 松岡弘道, 牧村ちひろ, 大塚正友, 酒井清裕, 阪本亮, 村田昌彦, 大武陽一, 奥見裕邦, 小山敦子, 中川和彦 治療前の患者自身の疼痛改善度予測が、疼痛予後に与える影響について ~良くなると思う患者ほど良くなる~, 第19回日本緩和医療学会, 2014年6月
3. A Koyama, H Okumi, H Matsuoka, Y Ohtake, C Makimura, R Sakamoto, K Sakai, M Murata. The importance of psycho-oncology in primary care. 16th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine [ACPM], 2014年8月
4. H Matsuoka, C Makimura, A Koyama, K Sakai, R Sakamoto, Y Ohtake, M Murata, H Okumi, M Otsuka, K Nakagawa. Correlation between cancer patients' anticipated pain reduction and actual reduction after treatment. 6th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine [ACPM], 2014年8月

G. 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

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験」

機関名 学校法人 近畿大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
全人的苦痛（トータルペイン）の評価を行い診療に臨んだ非定型顔面痛の一例	酒井清裕 阪本亮 松岡弘道 小山敦子	第5回日本プライマリケア連合学会学術大会	2014年5月	国内
治療前の患者自身の疼痛改善度予測が、疼痛予後に与える影響について ~良くなると思う患者ほど良くなる~	松岡弘道 牧村ちひろ 大塚正友 酒井清裕 阪本亮 村田昌彦 大武陽一 奥見裕邦 小山敦子 中川和彦	第19回日本緩和医療学会	2014年6月	国内
The importance of psychoncology in primary care	A Koyama H Okumi H Matsuoka Y Ohtake C Makimura R Sakamoto K Sakai M Murata	16th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine [ACPM]	2014年8月	国外
Correlation between cancer patients' anticipated pain reduction and actual reduction after treatment	H Matsuoka C Makimura A Koyama K Sakai R Sakamoto Y Ohtake M Murata H Okumi M Otsuka K Nakagawa	16th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine [ACPM]	2014年8月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載				
掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Multiplex genomic profiling of non - small cell lung cancers from the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin: results of a West Japan Oncology Group study	Okamoto I, Sakai K, Morita S, Yoshioka H, Kaneda H, Takeda K, Hirashima T, Kogure Y, Kimura T, Takahashi T, Atagi S, Seto T, Sawa T, Yamamoto M, Satouchi M, Okuno M, Nagase S, Takayama K, Tomii K, Maeda T, Oizumi S, Fujii S, Akashi Y, Nishino K, Ebi N, <u>Nakagawa K</u> , Nakanishi Y, <u>Nishio K</u> .	Oncotarget	2014年4月	国外
Chemotherapeutic drugs that penetrate the blood-brain barrier affect the development of hyperactive delirium in cancer patients	<u>Matsuoka H</u> , Yoshiuchi K, <u>Koyama A</u> , Otsuka M, <u>Nakagawa K</u>	Palliative Support Care	2014年6月26日	国外
Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection.	Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, Kaneda H, Nishina S, <u>Tsurutani J</u> , Fujiwara K, Nomura M, Yamazoe Y, <u>Chiba Y</u> , Nishida S, Tamura T, <u>Nakagawa K</u>	PLoS One	2014年7月	国外

<p>Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study.</p>	<p>Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, <u>Nakagawa K</u>, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N.</p>	<p>Lancet Oncol</p>	<p>2014月8月</p>	<p>国外</p>
<p>Development of On-Chip Multi-Imaging Flow Cytometry for Identification of Imaging Biomarkers of Clustered Circulating Tumor Cells.</p>	<p>Kim H, Terazono H, Nakamura Y, Sakai K, Hattori A, Odaka M, Girault MA, Arao T, <u>Nishio K</u>, Miyagi K, Yasuda K.</p>	<p>PLOS ONE</p>	<p>2014年8月</p>	<p>国外</p>
<p>First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.</p>	<p>Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, <u>Nakagawa K</u>, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators .</p>	<p>N Engl J Med</p>	<p>2014月12月</p>	<p>国外</p>
<p>Tolerability of Nintedanib (BIBF 1120) in Combination with Docetaxel: A Phase 1 Study in Japanese Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer.</p>	<p>Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, <u>Terashima M</u>, Azuma K, Hayashi H, Kaneda H, Kurata T, <u>Tsurutani J</u>, Seto T, Hirai F, Konishi K, Sarashina A, Yagi N, Kaiser R, <u>Nakagawa K</u>.</p>	<p>J Thorac Oncol</p>	<p>2015月2月</p>	<p>国外</p>

<p>Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Intergroup Trial JCOG0803/WJOG4307L.</p>	<p>Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, Yamamoto N, Yoshioka H, Minato K, Sawa T, Iwamoto Y, Saka H, Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, <u>Nakagawa</u> K, Saijo N, Tamura T.</p>	<p>J Clin Oncol</p>	<p>2015月2月</p>	<p>国外</p>
<p>Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer.</p>	<p>Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, Yasui H, Kim TY, Yamaguchi K, Fuse N, Yamada Y, Ura T, Kim SY, Munakata M, Saitoh S, <u>Nishio</u> K, Morita S, Yamamoto E, Zhang Q, Kim JM, Kim YH, Sakata Y.</p>	<p>Gastric Cancer</p>	<p>E-pub ahead of print</p>	<p>国外</p>
<p>(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。</p>				
<p>(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。</p>				