

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Precision Medicine

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) The Development of treatment for serious cancer symptoms
in palliative setting: A multicenter prospective study

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 特任講師 岩瀬哲
所属 役職 氏名：(英語) Satoru Iwase, MD, PhD. Project Instructor
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：岩瀬 哲(東京大学医科学研究所 特任講師) 研究分担研究者：松岡弘道(近大病院がんセンター)、後藤悌(国立がん研究センター中央病院)、金石圭祐(JCHO 東京新宿メディカルセンター)、上園保仁(国立がん研究センター)、石木寛人(国立がん研究センター中央病院)、前田一石(ガラシア病院)、松尾直樹(外旭川病院)、森田達也(聖隷三方原病院)、小川朝生(国立がん研究センター東病院)、吉内一浩(東京大学医学部附属病院)、木澤義之(神戸大学大学院)
3. 研究開発の成果(平成26年度～平成28年度)

本研究班では6つの臨床試験と1つの大規模レジストリー研究を計画、平成28年度(最終年度次)の成果は次のとおりである。

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検証的ランダム化比較試験」(松岡) 目標症例数：70例、平成29年3月31日までに49例

登録。平成 29 年度 4 月 1 日より松岡班（平成 29 年度 AMED 革新的がん医療実用化研究事業）へグラントを移行。松岡班での登録完遂を目指す。平成 29 年 5 月 1 日現在、52/70 症例登録。

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」（後藤）目標登録数：80 例、平成 28 年 10 月までに 8 例登録。主任研究者の異動に伴い平成 29 年 1 月に登録終了。

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」（金石）目標登録数：40 例、平成 29 年 3 月 31 日までに 15 例登録中。

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」（上園）目標登録数 40 例、平成 27 年度に登録終了。国際学会（ESM02016）で解析結果発表。平成 29 年 5 月 1 日現在、国際誌に論文投稿中。

臨床試験(5)「ゲムシタビ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」（上園）H27 年度に登録終了。平成 29 年 5 月 1 日現在、データ解析中。

臨床試験(6)「薬剤性パーキ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」（石木）H27 年度に実行可能性調査で症例登録終了（56 症例）。H29 年 5 月 1 日現在、実行可能性調査 56 例のデータ解析中。また、本介入試験のプロトコール作成中。

大規模レジストリ研究「緩和ケア領域における薬物・治療介入に関する多施設前向きレジストリ研究」目標登録数：1,000 症例、平成 28 年 12 月までに 2,283 例登録。

「倦怠感」①（岩瀬） 168 例、平成 26 年度に登録終了。国際誌で公表済。PLOS One. 10(8) : (2015).

「倦怠感」②（松尾） 179 例、平成 26 年度に登録終了。国際誌で公表済。

Pain Symptom Manage. 52(1) :64-72. (2016).

「食欲不振」（森田/森）180 例、平成 27 年度に登録終了。国際誌で公表済。

Support Care Cancer. 25(1) :41-50. (2017).

「呼吸困難」（松尾）257 例、平成 27 年度に登録終了。国際誌で公表済。

Support Care Cancer. 25(4) :1169-1181. (2017)

「せん妄」①（松尾）207 例、平成 27 年度に登録終了。国際誌で公表済。

J Palliat Med. 20(4) :352-359. (2017)

「せん妄」②（小川/吉内） 812 例、平成 28 年 6 月に登録終了。平成 29 年 5 月 1 日現在、データ解析中。

「悪心嘔吐」（前田） 100 例、平成 28 年 11 月に登録終了。平成 29 年 5 月 1 日現在、データ解析中。

「ESAS(複合)」（木澤）380 例、平成 28 年 12 月に登録終了。平成 29 年 5 月 1 日現在、データ解析英文

Comprehensive Study Report

1. Title of Research and development: The Development of treatment for serious cancer symptoms in palliative setting; A multicenter prospective study 2. Representative of Research and development: Satoru Iwase, MD, PhD, Project Instructor, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo 3. Research colleagues: Matsuoka H, Gotoh Y, Kaneishi K, Uezono Y, Ishiki H, Maeda I, Matsuo N, Morita T, Ogawa A, Yoshiuchi H, Kizawa Y 4. Outcomes of Research and development (2016.4.1～ 2017.3.31) : Six Clinical Trials and a nationwide registry-based study were performed.

Clinical Trial (1) : A multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial investigating additive efficacy of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids. Principal Investigator (PI): Matsuoka H, Target sample size: 70, Recruitment status: Open public recruiting (52/70)

Clinical Trial (2): Randomized phase III study of prochlorperazine for the prophylaxis of oxycodone induced nausea in patients with cancer related pain, Principal Investigator (PI): Goto Y, Target sample size: 80, This trial was terminated due to transfer of PI. Under data analysis

Clinical Trial (3): Efficacy of olanzapine for relief of nausea with incomplete bowel obstruction in advanced cancer patient: pragmatic randomized controlled phase III trial, Principal Investigator (PI): Kaneishi K, Target sample size: 40, Recruitment status: Open public recruiting (15/40)

Clinical Trial (4): Efficacy of Rikkunshito on Nausea, Vomiting and Anorexia in Patients with Uterus Cancer Treated with Cisplatin plus Paclitaxel - Randomized Phase II Study, Principal Investigator (PI): Uezono Y, Target sample size: 40, Recruitment status: Completed, The outcome of this trial was announced at ESMO 2016.

Clinical Trial (5): Efficacy of Rikkunshito on the Development and Progression of Cachexia in Gemcitabine-treated Pancreatic Cancer Patients; Randomized Phase II Study, Principal Investigator (PI): Uezono Y, This trial was terminated due to change of standard Adjuvant chemotherapy. Under data analysis

Clinical Trial (6): Efficacy of Rotigotine for drug-induced extrapyramidal symptom in terminally ill cancer patients; Randomized Phase II Study, Principal Investigator (PI): Ishiki H, Feasibility Study of this trial was completed. Under protocol making

Nationwide registry-based study in palliative setting:

Recruitment status: Completed (2,283 samples), This study achieved the target sample size (1,000). Symptom setting and Present status were as follows;

1) Results of registry study in Fatigue treatment were reported with 2 International medical journals. (PI) Iwase S. Samples registered: 168, *PLoS One*.2015;10(8), (PI) Matsuo N., Samples registered:179, *Pain Symptom Manage*.2016;52(1):64-72. 2) Results of registry study in Anorexia treatment was reported with a International medical journal. (PIs) Morita T., Mori M., Samples registered: 180, *Support Care Cancer*.:2017: 25(1):41-50. 3) Results of registry study in Dyspnea treatment was reported with a International medical journal. (PI) Matsuo N., Samples registered: 257, *Support Care Cancer*. 2017 25(4):1169-1181. 4) Subgroup analysis of registry study in Delirium treatment was reported with a International medical journal. (PI) Matsuo N., Samples registered: 207, *J Palliat Med*. 2017; 20(4):352-359. 5) The fixed data of registry study in Delirium treatment are analyzed now. (PIs) Ogawa A., Yoshiuchi H., Samples registered: 812. 6) The fixed data of registry study in Nausea & Vomiting treatment are analyzed now. (PI) Maeda I., Samples registered: 100. 7) The fixed data of registry study in 9 Symptoms (Edmonton Symptom Assessment System) of palliative setting are analyzed now. (PI) Kizawa Y., Samples registered: 380.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 2件）

1. Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, Okamoto K, Matsumoto Y, Kaneishi K, Odagiri T, Sakurai H, Katayama H, Mori I, Yamada H, Watanabe H, Yokoyama T, Yamaguchi T, Nishi T, Shirado A, Hiramoto S, Watanabe T, Kohara H, Shimoyama S, Aruga E, Baba M, Sumita K, **Iwase S.**

Predictors of Delirium in Corticosteroid-Treated Patients with Advanced Cancer: An Exploratory, Multicenter, Prospective, Observational Study.

J Palliat Med. Apr;20(4):352-359.(2017)

2. Mori M, Shirado AN, Morita T, Okamoto K, Matsuda Y, Matsumoto Y, Yamada H, Sakurai H, Aruga E, Kaneishi K, Watanabe H, Yamaguchi T, Odagiri T, Hiramoto S, Kohara H, Matsuo N, Katayama H, Nishi T, Matsui T, **Iwase S.**
Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients: a preliminary multicenter prospective observational study.
Support Care Cancer. Apr;25(4):1169-1181.(2017)
3. Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, Okamoto K, Matsumoto Y, Kaneishi K, Odagiri T, Sakurai H, Katayama H, Mori I, Yamada H, Watanabe H, Yokoyama T, Yamaguchi T, Nishi T, Shirado A, Hiramoto S, Watanabe T, Kohara H, Shimoyama S, Aruga E, Baba M, Sumita K, **Iwase S.**
Predictors of responses to corticosteroids for anorexia in advanced cancer patients: a multicenter prospective observational study.
Support Care Cancer. Jan;25(1):41-50. (2017).
4. Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, Okamoto K, Matsumoto Y, Kaneishi K, Odagiri T, Sakurai H, Katayama H, Mori I, Yamada H, Watanabe H, Yokoyama T, Yamaguchi T, Nishi T, Shirado A, Hiramoto S, Watanabe T, Kohara H, Shimoyama S, Aruga E, Baba M, Sumita K, **Iwase S.**
Predictors of Responses to Corticosteroids for Cancer-Related Fatigue in Advanced Cancer Patients: A Multicenter, Prospective, Observational Study.
J Pain Symptom Manage. Jul;52(1):64-72. (2016).
5. Kaneishi K, Nishimura K, Sakurai N, Imai K, Matsuo N, Takahashi N, Okamoto K, Suga A, Sano H, Maeda I, Nishina H, Yamaguchi T, Morita T, **Iwase S.**
Use of olanzapine for the relief of nausea and vomiting in patients with advanced cancer: a multicenter survey in Japan.
Support Care Cancer. Feb 2. (2016).
6. **Iwase S,** Kawaguchi T, Tokoro A, Yamada K, Kanai Y, Matsuda Y, Kashiwaya Y, Okuma K, Inada S, Ariyoshi K, Miyaji T, Azuma K, Ishiki H, Unezaki S, Yamaguchi T.
Assessment of Cancer-Related Fatigue, Pain, and Quality of Life in Cancer Patients at Palliative Care Team Referral: A Multicenter Observational Study (JORTC PAL-09).
PLoS One. Aug 5;10(8): e0134022 (2015).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 今、緩和医療領域の臨床試験をどう進めるかについて、口頭、岩瀬哲、日本緩和医療学会総会、2016/ 6/17,国内
2. Efficacy of Rikkunshito, a Japanese Herbal Medicine, on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Uterine Cervical or Corpus Cancer Treated with Cisplatin and Paclitaxel , Onishi S, Iwase S, et al, Poster,**ESMO 2016** Copenhagen, 7-11, Oct.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん医療と緩和ケアについて, 岩瀬哲, Akiba Cancer Forum(秋葉原 UDX) 2015,2016/8/6, 国内
2. 在宅移行ケア,がんの疼痛緩和,骨転移とがんのリハビリ,がんの療養について,岩瀬哲,Japan Cancer Forum 2016(コンGRESSスクエア日本橋),2016/8/6,国内
3. 「緩和ケアをしよう!～あなたに伝えたい緩和ケアの今～」:がん患者と在宅移行ケアについて,岩瀬哲, 第4回 JORTC 市民公開講座,2016/12/3,国内

(4) 特許出願

なし