

B. 研究方法

A) 本臨床研究の医学的意義の検討：

脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの疼痛改善効果の医学的意義について、文献的検討を行う。

B) 実施要領の作成：

本臨床研究の開始にあたって、慢性疼痛に対するケタミンの投与について国内外で報告された文献的考察を行い、対象患者の適格基準、ケタミンの投与方法、投与量、効果判定方法、倫理的配慮について検討を行い、研究追行に十分な実施要綱を作成する。

C) 臨床研究の実施：

作成された実施要綱による臨床研究に参加可能な施設を選定し、1年間の実施期間内に研究を追行し、その後研究の成果について統計学的処理を行い、医学的考察を行う。

C. 研究結果

A) 本臨床研究の医学的意義の検討：

ケタミンは視床や新皮質などを抑制し、大脳辺縁系を賦活する解離性麻酔薬として古くから使用されてきたが、近年、グルタミン酸受容体の一つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬として様々な疼痛疾患の治療に応用されている。そして、ケタミンは麻酔作用を示さないほどの少量で鎮痛効果を発揮することで知られて

いる。また、ケタミンががん疼痛治療においてオピオイド以外の有用な鎮痛薬もしくは鎮痛補助薬の一つであることに疑う余地はなく、がん疼痛におけるケタミンの有用性については、神経障害性疼痛などのオピオイド抵抗性疼痛への有効性、オピオイドの鎮痛耐性の抑制、突出痛への有効性などが報告されていることなどから、本臨床研究を行う医学的意義が明らかになった。

B) 実施要領の作成：

作成した実施要領を下記に示す。

1) 臨床研究参加への患者適格基準：

下記の全てを満たす患者対象とする。

- (1) 本人による文書同意が得られている患者。
- (2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、65 歳未満の患者。
- (3) 組織学的又は細胞学的に診断された悪性の固形腫瘍（血液腫瘍は除く）に起因するがん疼痛を有する患者。
- (4) がんが告知されている患者。
- (5) 3ヶ月以上の生存が期待される患者。
- (6) がん疼痛に対して、経口モルヒネ換算量 30mg/日以上、600mg/日以下の投与を受け、安静時の痛みが良好（Numerical Rating Scale (NRS) スコアで 3 以下）にコントロールされている患者。オピオイドの種類、投与経路を問わない。
- (7) 脊椎転移による痛み（画像診断に一致した痛み）を訴える患者。
- (8) 明らかな神経障害性疼痛の存在のない

患者

(9) 下記の理由で強い突出痛 (NRS スコアで 6 以上) が残存し、活動性に支障をきたしている患者。

①オピオイド鎮痛薬の増量に伴い認容できない副作用の出現

②非ステロイド性消炎鎮痛薬やアセトアミノフェンの併用にもかかわらず、突出痛が出現。

③鎮痛補助薬の併用投与にもかかわらず、突出痛が出現。

(10) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) における Performance Status が Grade1~3 に相当する患者

(11) 試験薬投与開始 72 時間前から鎮痛薬 (定時薬とレスキュー薬を含む) あるいは鎮痛補助薬 (上記) の処方、投与方法に変更が行われていない患者。

(12) 試験薬投与開始 2 日間において、NRS スコア 6 以上の突出痛を 1 回/日以上訴えた患者。

(13) 入院中もしくは入院可能な患者。

2) 臨床試験参加患者数の決定:

被験者の実薬または偽薬投与前の Numeric Rating Scale (NRS) 得点の平均値を 6 点、投与前後の NRS 得点の変化 (個人内での前後差) に関する群間での平均値の差を 1 点、得点の変化の標準偏差を群間で共通で 1.5 点と見積もると、第一種の過誤を 5% (片側)、検出力 80%とした場合、各群で 28 人程度の被験者数が必要となり、試験途中

での脱落等を考慮して、1 群 30 人、全体で 60 人を目標参加患者数とした。

2) 投与薬剤:

ケタミンは厚生労働省から認可された市販品 (ケタラール®静注用 200mg、10mg/mL、第一三共株式会社) を用いる。尚、偽薬には生理食塩水 (生理食塩水、50mL、大塚製薬工場) を用いる。

3) 薬剤の投与方法:

実薬群 : ケタミンを 3 日間持続投与する。

(1) 2mg/kg/日 で持続投与開始する。

(2) ケタミンの投与開始後 24 時間以内に観察された突出痛の NRS スコアに改善がみられず (観察された全ての突出痛が NRS スコアで 6 以上)、患者がその増量を望み、かつ副作用が認容されている場合、投与開始 24 時間後にその投与量を 4mg/kg/日に増量できる。

(3) ケタミンの投与開始後 48 時間にケタミンの増量はできない。(ケタミンの最高投与量は 4mg/kg/日である)

(4) ケタミンの投与開始後 24 時間以降、48 時間に認容されない副作用が出現した場合、ケタミンの投与開始後 48 時間に本人の希望により試験薬の中止もしくはその投与量を 2mg/kg/日へ減量できる。

(5) ケタミンの投与開始後 48 時間以降、ケタミンの投与量の変更はできない。ただし、

認容されない副作用が出現した場合、本人の希望により試験薬の中止できる。

(6) ケタミンは体重あたりで算出された量を生理食塩水で希釈・混合し、総量を 24mL とし、1.0ml/時間、で持続投与する。

偽薬群:生理食塩水を 3 日間持続投与する。

(1) 生理食塩水のみで総量を 24mL とし、1ml/時間で持続投与する。

尚、実薬、偽薬ともに電動式精密持続注入器を用いて 72 時間持続投与する。

4) 薬剤の評価:

(1) 主評価指標として、患者日誌を用いて、被験者に突出痛が出現した際の NRS スコアを記載してもらい、試験薬投与前後の突出痛 (0~10) の NRS スコアを比較する。

(2) 副評価項目を下記に示す。

① 試験薬投与前後の突出痛の頻度 (回/日) の変化。

② 通常のレスキュー薬の使用状況の変化。

③ 試験薬投与中の全体的な症状評価。

④ 除痛に対する満足感。

⑤ 試験薬の全体的評価

(3) 安全性に関する観察・検査項目を下記に示す。

① 有害事象の調査。

② 検査 (バイタルサイン、血液・生化学的検査)。

5) 倫理面への配慮:

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づいて、臨床試験のための実施要綱を作成し、獨協医科大学病院の倫理委員会の審査、許可を得た。実施要綱を作成するにあたって配慮したことを下記に示す。

(1) その対象者の人権擁護

1) 患者のデータの秘密を保持する。

2) 研究参加に伴って生じた予測不能の事態が発生した時には、速やかに患者の回復のための処置を行い、家族に説明・理解を得ると同時に倫理委員会へ報告し、指示を仰ぐ。

3) 研究の協力を拒否したことによる患者やその家族に不利益を生じさせない。

(2) 臨床試験への同意取得において、臨床試験参加者ががん療養中の患者であることを十分に配慮し、試験参加者と共にその家族に対して、別紙に記載した説明書を用いて口頭にて説明し、文章にて同意を得る。

(3) 臨床試験への参加により不利益として、本試験が静脈内投与によるもので、試験中は入院が必要であることを十分に説明する。

(4) 臨床試験薬のケタミンが本来麻酔薬であることを十分に説明した上で、医学的に予測される有効性および副作用について臨床試験参加者の理解を得た後に、本臨床試験の医学上の貢献の予測を十分に説明する。

C) 臨床研究の実施:

以上の研究実施要綱を用いて平成 22 年度に多施設での無作為振り分けの phase 2

臨床研究を行う予定である。

D. 考察

骨転移の由来の痛みの伝達には A δ 神経線維が関与しており、この伝達をケタミンが抑制する可能性が指摘されている。脊椎転移を有する患者では、動作時に出現する突出痛が患者の QOL を障害する。そのため、何らかの手段でこの突出痛の頻度を減少させ、程度を減じる手段を施さなければならぬ。しかし、これまでに脊椎転移に起因する動作時痛の予防についての研究はほとんど見当たらない。国内外の文献調査を行った結果、ケタミンを用いた脊椎転に起因する動作時痛の予防効果についての医学的貢献の高さが明白となった。

さらに、脊椎転に起因する動作時痛の予防効果に必要なケタミンの投与量について文献的調査を続けたところ、麻酔効果を示さない程度の少量のケタミンの持続静注で十分であることが判明し、本臨床研究で投与量を 2.0~4.0mg/kg/日と設定することになった。われわれは、このケタミンの投与量設定で、脊椎転に起因する動作時痛の予防効果におけるケタミンの有効性および副作用の認容性を証明できるものと考えている。

本臨床研究実施にあたって必要な研究患者数が 60 名であることから、データの集積にあたっては 1 年間、十数施設での研究実施が必要と考えている。

E. 結論

文献的考察を行った結果、年齢が満 20 歳以上、65 歳未満の患者で、組織学的又は細胞学的に診断された悪性の固形腫瘍（血液腫瘍は除く）に起因するがん疼痛を有する患者で、一定量のオピオイドの投与にもかかわらず、脊椎転移に起因する動作時痛を訴える患者へのケタミンの臨床試験の実施要綱の作成を行うことができた。そして、脊椎転移に起因する動作時痛を予防するための安全かつ有効なケタミンの持続投与量を、2~4mg/kg/日と設定するに至った。

F. 健康危険情報

文献的考察の結果、脊椎転移に起因する動作時痛を予防するための安全かつ有効なケタミンの持続投与量では、投与量の増加に伴って認容できない副作用の出現する可能性が示唆されたが、われわれが設定した投与量（2~4mg/kg/日）での精神症状の発現は少ないと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 山口重樹, 北島敏光：神経障害性疼痛の基礎と臨床 I III. 神経障害性疼痛の治療 C) 薬物療法 5. 各種鎮痛薬 1) 持続も膜下注入による慢性疼痛治療—モルヒネからジコノタイドまで—。ペインクリニック 2009；30：s253-262

- 2) Takiguchi T, Yamaguchi S, Tezuka M, Kitajima T. Measurement of shift of the cauda equina in the subarachnoid space by changing position. Reg Anesth Pain Med 2009: 34: 326-329.
- 3) 山口重樹, 篠崎未緒, 北島敏光: 下腸間膜動脈神経叢ブロック. 透視下神経ブロック法, 大瀬戸清茂編, 医学書院, 東京, 2009, p108-110
- 4) Kaneko M, Yamaguchi S, Hamaguchi S Egawa H, Fujii K, Ishikawa K, Kitajima T. Effects of landiolol on QT interval and QT dispersion during induction of anesthesia using computerized measurement. J Clin Anesth 2009: 22: 555-561.
- 5) 並木昭義, 有賀悦子, 川股知之, 坂下美彦, 山口重樹: がん性疼痛治療におけるフェンタニルパッチ製剤の意義と今後の展望. Pharma Medica 2009: 27: 631-637.
- 6) 山口重樹, 北島敏光: がん患者さんにおけるオピオイド製剤の使い方. 実験治療 2010: 697: in press.
- 8) Tezuka N, Egawa H, Fukagawa D, Yamaguchi S, Hamaguchi S, Kitajima T, Minami J. Assessment of QT interval and QT dispersion during electroconvulsive therapy using computerized measurements. J ECT. 2010: 26: 41-46.
2. 学会発表
- 1) 木村嘉之, 山口重樹, 濱口眞輔, 北島敏光: Trigger Point と交感神経系の関係: 血管収縮反応での評価. 日本ペインクリニック学会第 43 回大会, 名古屋, 2009 年, 7 月
- 2) 橋本智貴, 山口重樹, 池田知史, 石川和由, 濱口眞輔, 北島敏光: フェンタニルチャレンジテスト: フェンタニルへの耐性が疑われた患者への試み. 日本ペインクリニック学会第 43 回大会, 名古屋, 2009 年, 7 月
- 3) 山口重樹, 高橋良享, 藤井宏一, 渡辺正嗣, 濱口眞輔, 北島敏光: フェンタニルチャレンジテスト: オピオイドローテーションを行う際の有用性について. 日本ペインクリニック学会第 43 回大会, 名古屋, 2009 年, 7 月
- 4) 山口重樹: シンポジウム, 麻酔科医の緩和ケアへの貢献. 日本臨床麻酔学会第 29 回大会, 浜松, 2009 年 10 月
- 5) 山口重樹: がん疼痛治療の新しい展開. 緩和医療検討会, 山形, 2010 年 2 月
- 6) 山口重樹: オピオイドを用いたがん疼痛治療. 第 3 回臨床消化器外科フォーラム in

栃木, 栃木, 2010年2月

7) 山口重樹：途切れのない痛みの緩和を目指して. 平成21年東山梨医師会学術講演会,
平成21年5月

8) 山口重樹：がん疼痛治療の Up-Date.
Expert Meeting For Cancerous pain
management, 平成21年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特記なし

2. 実用新案登録

特記なし

3. その他

特記なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

分担研究報告書

頭頸部腫瘍患者における緩和医療とその問題点に関する調査研究

海老原 充 国立がんセンター東病院 頭頸科医長

研究要旨：頭頸部癌終末期における症状を retrospective に検討し、この領域での症状の特性および問題点を明らかにする。また今後質問表における QOL 評価を施行することで、頭頸部終末期医療の実態を把握し、より客観的な終末期評価を行う。それに伴い西野小班呼吸困難グループとの共同研究により、頭頸部癌終末期の主として上気道狭窄症例におけるフロセミド・トリメタモールによる呼吸困難症状改善効果を評価する共同研究を行う。

A. 研究目的

頭頸部癌終末期患者は拡大切除や化学放射線治療後の症例が多く、これらによる機能障害を有している症例が多数を占める。元来頭頸部癌治療は機能面（咀嚼・嚥下・呼吸など）、形態整容面に障害をきたす可能性を有しており、終末期にはそれらに関わる特有の症状が多く認められる。一方で重要臓器の機能が保たれている例が多く、予後予測は極めて困難といえる。これまでも頭頸部癌の QOL についての研究は散見されるが、終末期の症状、QOL についての研究はほとんど行われていないのが実情である。これら頭頸部癌終末期患者の症状を

調査し、実態を把握することで、多くの施設での終末期医療が可能となるように検討・研究の必要性があると考えた。

B. 研究方法

国立がんセンター東病院頭頸科での終末期患者の症状につき retrospective に検討を行った。対象は 2007 年度における頭頸部終末期癌患者（N=40）で緩和医療チーム介入時の主症状を調査した。一方、2004 年から 2007 年における頭頸部外科病棟に入院した終末期患者（N=45）での気道の形態（気管切開、永久気管孔などの有無）、喀痰分泌・輸液量についても検討を加えた。

また今後西野小班による呼吸困難改善効果の randomized phase II study に共同研究として参加する予定である。

(倫理面への配慮)

西野小班による呼吸困難 study については同班の protocol に従う。

C. 研究結果

2007 年度の頭頸部癌終末期患者 (N=40) では緩和医療チーム介入時の主症状として疼痛 (90%)、呼吸苦 (43%)、咳・痰 (43%) が多く認められた。他領域 (N=150) では疼痛 (86%)、食欲不振 (61%)、便秘 (43%) が多く認められ、頭頸部では上気道を中心とした呼吸に関する症状を主とする傾向にあることが確認された。また疼痛コントロールでは原疾患による痛みのコントロールに難渋する症例が多く、緩和チームにコントロールを依頼した症例が 24 例であった。コントロールの内容としてはオピオイドの調整が 20 例、投与経路の変更が 17 例であった。また頭頸部外科病棟における 45 例の検討では喀痰分泌量と輸液量の間には相関性を認めなかった。一方、気道の形態と喀痰分泌量との間に相関性を認め、気管切開症例で喀痰分泌量が多くなる傾向が認められた。

D. 考察

上記結果から、頭頸部癌終末期では疼痛コントロールの他に主として再発腫瘍による上気道閉塞からの呼吸困難や、気管切開による咳・喀痰の増加が症状緩和の問題点として重要であることが推測された。気管切開は気道閉塞の解除を目的としたきわめて有効な手段ではあるが、その後も気管カニューレ留置により失声となること、気管内分泌が増加することにより、頻回な吸引処置を必要とすること、カニューレ交換時の苦痛など、QOL の低下の要因ともなり得る。腫瘍の存在により気管切開が不可能な症例も含め、上気道閉塞による呼吸困難に対する有効な症状緩和の方法を検討する必要があると考えられた。またこれらの症状を含め、頭頸部終末期緩和医療では他領域とは異なるいくつかの特有な症状があげられる。一般的には腫瘍からの出血・頸部腫瘍の自潰による臭気・顔面の浮腫などが著しく QOL を低下させる要因として認識されている。重要臓器の機能が保たれていることにより、このような状態での予後予測は極めて困難であり、全身的な管理も含め、各施設で異なる方針により対処されているのが実態である。今回の

検討から、今後患者自身による QOL 評価を行うことにより、より詳細で客観的な問題点の把握が必要と考えられた。

E. 結論

今後頭頸部癌患者の終末期症状についての研究として質問票による QOL 及び気道分泌評価調査の protocol design を検討する予定である。質問表による QOL 評価を行うことで、客観的な実態の把握が可能となり、今後多くの施設において緩和医療を考える上での指針となると考える。また西野小班との共同研究により、フロセミド・トリメタモールによるがん性呼吸困難改善効果 study を頭頸部癌終末期患者（特に上気道狭窄症例）において実施の予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 篠崎剛、林隆一、海老原充、宮崎眞和、齊川雅久、海老原敏. 下咽頭癌治療における化学放射線治療の役割 19 (1) : 1-4. 2009.

2. 学会発表

- ① 海老原充、他、甲状腺分化癌気管浸潤例の治療成績、第 110 回日本耳鼻咽喉科学会
- ② 海老原充、他、当院における上顎扁平上皮癌眼球摘出症例の臨床的検討、第 33 回頭頸部癌学会
- ③ 海老原充、他、下咽頭 T1/T2 症例に対する部分切除術と化学放射線治療法の適応について第 78 回日本消化器内視鏡学会総会
- ④ Shinozaki T, Ebihara M, et al. Lymph Node Metastasis from Oral Floor Carcinoma. World congress of the international academy of oral oncology. 2009. 7.

共同研究者 篠崎 剛

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

特になし

頭頸部がん緩和医療の問題点

国立がんセンター東病院頭頸科
海老原充 篠崎剛

頭頸部癌終末期の特徴

- 重要臓器の機能は比較的保たれている例が多く予後の予測が困難
- 口腔・咽喉頭の障害により栄養・投薬経路に制限
- 上気道閉塞による呼吸困難をきたす可能性
- 口腔咽頭／顔面頸部の腫瘍自潰による出血／臭気
- 頭頸部領域での特有な疼痛（神経因性疼痛）

頭頸部終末期のQOL評価

Global QOLについて

EORTC QLQ-C30+HN35

QLQ-C30と合わせると65問になってしまう⇒終末期患者さんが耐えられるか？

EORTC QLQ-C15 PAL

15問で済むが頭頸部に関する項目はほとんどない

MDASI-J

19問 EPRTCほど汎用されていないか？

SymptomDistress Scale

Memorial Symptom AssessmentScale

Rotterdam Symptom Checklist

Edmonton Symptom Assessment System

等は日本語版が無い

実臨床で状態の悪い患者さんが
耐えうる評価方法の検討が必要

頭頸部癌患者へ緩和チーム介入中のイベント (N=40)

- 1 呼吸困難により気管切開
- 8
- 2 経口困難により鼻管挿入／PEG造設
- 5
- 3 顔面／舌浮腫
- 3
- 4 胸腹水貯留により穿刺／癒着術
- 2
- 5 腫瘍自潰
- 2 経過中気管切開 . . . 8/40(20%)
- 6 出血
- 2

個別の症状に対しても評価法が未確立

頭頸部癌終末期に特徴的な症状として

- 気道に関わる症状
- 頭頸部の浮腫

global QOLの項目に含まれていないこれらについての評価法の検討が必要

喀痰・気道内分泌

45名中22名（48.9%）が多量の気道内分泌のため吸引処置を必要としていた。

永久気管孔を持つ患者では分泌が少なく
気管切開＋カニューレの患者で分泌が多かった

浮腫

- * 45名中19名(42.2%)に浮腫を認めた。浮腫の部位は主に四肢であった。
- * うち5名に顔面の浮腫を認め、3名に開眼困難を認めた。
- * 顔面浮腫の評価基準が無く、記載は「浮腫(あり・なし)」もしくは「浮腫による開眼困難」であった。

口渇

45名中14名(31.1%)に口渇を認めた。

高Ca血症、高Na血症、高血漿浸透圧。いずれも口渇との関連を認めなかった。

補液量と口渇の訴えに関連は無く、補液によって口渇が改善したとする記載は認められなかった。

これまでの報告

気道分泌

- ・輸液が多い場合に喘鳴が悪化する可能性 *ターミナルケア. 1998; 8: 227-232*
- ・血液学的脱水と気道分泌、口渴、のどの渇きには有意な関連はなかった。
J Pain Symptom Manage 1995; 10: 192-197

浮腫

臨死期に多く観察される血管内脱水に対して輸液療法は必ずしも有効でなく体液貯留を悪化させる危険性があることを示唆 *Support Care Cancer. 2002; 10: 474-479*

口渴

のどの渇きは口腔ケアや氷片で改善する。人工的な栄養・水分の補給は安楽さの改善にはほとんど貢献しない。 *JAMA. 1994; 272: 1263-6*

終末期癌患者において、水分摂取量、脱水の生化学的検査所見と主観的なのどの渇きは相関しない *J Pain Symptom Manage. 1990; 5: 218-220*

頭頸部については症例報告のみ: 輸液減量で顔面浮腫と気切からの分泌改善

気道分泌の評価法 (案)

Backの評価尺度を用いる

- 「聴取できない」
 - 「患者の非常にそばでのみかろうじて聞き取れる」
 - 「静かな部屋のベッドの足元で明らかに聞き取れる」
 - 「静かな部屋で6 m離れて（あるいは部屋の入り口で）聞き取れる」
- の4段階で記録する。

気道の形態（気管カニューレ、永久気管孔、咽喉頭の状態）についても検討する。

サクシヨンの回数および、サクシヨンに伴う患者の苦痛な反応を

- 「なし」
 - 「軽度（顔をしかめるが首や手を動かすことはない）」
 - 「重度（顔や手を動かし嫌がる）」
- の3段階で記録する。

顔面浮腫の評価法

顔面浮腫の評価法については決まったものが無い
検討が必要

(浮腫に左右差があれば定量化できそう)

頭頸部癌終末期症状について

- 過剰な輸液によって喀痰が増加する事が報告されている。
気管切開や永久気管孔など形態によって検討を要する（気管孔がある事によって、喀痰量を定量化できる）
- 浮腫は過剰な輸液によって増悪する可能性が報告されている
頭頸部の浮腫について評価方法の検討を要する
- 口渇は輸液によって改善しない
(気道と口腔咽頭を切り離して評価可能)

上記について前向き試験を行い、知見を導くとともに、頭頸部癌患者の緩和医療の普及を目指したい

今後の検討

- 頭頸部癌患者に対して調査・研究を行うにあたり、評価尺度の検討
- フロセミド及びTHAMについて、呼吸困難感（患者側の主観）と気道内の状態（客観的評価）について比較できる可能性
- 頭頸部癌患者に対する症状評価＋輸液について前向き試験を検討する。

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

分担研究報告書

緩和医療における多施設共同臨床試験を管理するための
臨床試験支援システムの開発についての研究

岩瀬 哲 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部副部長

研究要旨：医師主導型臨床試験では、時間が割けない、プロトコル審査委員会や効果安全評価委員会の設置ができない、登録業務や進捗管理業務が困難、CRF（症例報告書）作成やデータ入力システムの構築ができない、データマネージメントの難しさ、Protocol Violenceが多い、データ入力、回収の不良（モニター・CRCがいない）などの問題点が指摘されており、とくに多施設共同の臨床試験の実施は困難とされている。そこで本研究班では、企画された緩和医療の介入試験を効率的に管理するシステムを構築して、質の高いエビデンスを創出することを目指した。

- A. 研究目的
- 緩和医療における医師主導型臨床試験を効率的に管理し、質の高いエビデンスが創出できるシステムの構築を目標とした。
- B. 研究方法
- 緩和医療の医師主導型臨床試験を下記の6つのフェーズに分け、それぞれのフェーズで必要となる業務を設定して、臨床試験の全過程（開始から終了まで）を管理するシステムを考案。実際に臨床試験を開始して、本研究班に参加している研究者、研究協力者、生物統計家、データマネージャで構成される運営委員会が、臨床試験の進捗報告をもとに管理システムを再検討し、修正を加えていく。
- 1) プロトコル作成(臨床試験開始)
- 主任研究者をグループ長とするプロトコル作成ワーキンググループ(WG)を結成。本研究班で作成したプロトコル・フォー

マツトに従ってプロトコールの完成を目指す。また、主任研究者は臨床試験に参加する施設を募って、とりまとめを行う。また同時に、運営委員会は第三者で構成されるプロトコール審査委員会と効果安全評価委員会を設置する。両委員会のメンバーには臨床試験の経験者を5名以上選出して、メンバーには両委員会委員の兼任を依頼する。

緩和医療の臨床試験は他の領域の臨床試験とは異なり、有害事象の発生頻度が高くなる可能性があるため、効果安全評価委員会の債務と審査手順は厳しく検討する。

2) データセンターの設置

プロトコールの説明・同意文書、CRF、データベースを作成。インターネットでデータを取得し、欠損チェック、整合性チェックなどのデータチェックを自動で、管理できるシステムを構築。また、データ欠損等に対するリマインダー機能、つまり登録もれがあった場合にメールで催促されるシステムを構築し、業務の効率化を図る。

3) 倫理委員会申請・承認

WGで完成されたプロトコールは、第三者で構成されるプロトコール審査委員会にプロトコールの審査を依頼。プロトコール審査委員会がプロトコールを承認したら、主任研究者は臨床試験参加施設の代表研究者に

指示して、各施設の倫理委員会にプロトコールの倫理審査を申請して承認を得る。

4) 研究（登録）開始

臨床試験参加施設の代表研究者は、本研究班が構築したインターネット上のデータセンターを利用して症例をエントリーする。

5) データの固定

データのクリーニングを行う。有害事象を手順に従って処理し、報告する。

6) エントリー終了（臨床試験終了）

データセットを作成。統計責任者が結果を解析して、主任研究者が研究をまとめて結果を報告し、論文化する。

（倫理面への配慮）

本班研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言および関係する指針（「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床試験に関する倫理指針」など）に従って本研究を実施する。また、本班研究は、プロトコール審査委員会、臨床試験参加施設の倫理委員会（IRB）の承認が得られた場合のみ対象者の登録を可能とする。研究計画書には、対象者の安全やプライバシーの保護、説明文書を用いた自由意思による同意の取得を必須としており、登録に先立って患者より同意を得、同意文章を保管する。

C. 研究結果

1. プロトコール作成

1) がん性呼吸困難に対するトロメタモール (THAM) 静注の安全性と用量の検討 P-I study, 分担研究者: 西野 卓 千葉大学医学部附属病院

2) フロセミド吸入によるがん性呼吸困難改善効果の検討 Randomized P-II study, 分担研究者: 西野 卓 千葉大学医学部附属病院

3) 脊椎転移に伴う突出痛に対するケタミンの疼痛改善効果の検討 Randomized P-II study, 分担研究者: 山口重樹 獨協医科大学附属病院

4) がん性腹膜炎に対するリドカインの疼痛改善効果の検討 Randomized P-II study, 主任研究者: 的場元弘 国立がんセンター

2. データセンター

インターネットに接続されたサーバーコンピュータ上でプログラムとホームページからなるデータセンターを開発。インターネットでデータを取得し、欠損チェック、整合性チェックなどのデータチェックを

自動で、管理できるシステムを構築した。

また、データ欠損等に対するリマインダー機能も備えた。

3. プロトコール審査委員会/効果安全評価委員会

次の7名の委員を選出。本班研究の臨床試験が終了するまで両委員会の委員を兼任。

D. 考察

平成21年度、本研究班は4つの臨床試験を企画。平成22年度前期には年度にはすべてのプロトコールを完成させ、プロトコール審査委員会を開催し、臨床試験参加各施設の倫理委員会を経て、平成22年度後期から症例エントリーを開始する予定である。今後は多施設共同臨床研究を行なうために、緩和医療の領域でもデータセンターの機能をIT (情報通信技術) で担うという動きが活発になることが予想される。実際、わが国ではNRN (Neonatal Research Network 新生児臨床研究ネットワーク) がインターネットを利用した独自の多施設共同臨床研究支援システムを開発し、1998年から活動を開始している。また、2000年3月よりUMIN (大学病院医療情報ネットワーク) がインターネット医学研究データセンターのサービスをはじめた。1999年、FDA (Food