

and Drug Administration) は臨床試験のコンピュータシステムに関する要件をガイダンスとして詳しく提示しているが、今後はこのガイダンスに準拠してインターネット利用システムを実装していく必要があると考えられる。インターネットを利用したデータセンターでは、データの security の問題が最重要課題となる。データの作成時点から受け取り時点まで真正性と秘密性を保証するためには文書の暗号化が必要であり、通信の暗号化には、日本ベリサイン社の 128 ビット SSL 暗号化対応サービスを用いる予定。また、症例登録や登録患者の情報を閲覧する際には、厳格な個人認証が必要となるので、個人認証の方法は、ユーザー名とパスワードを組み合わせる。そして、電子記録（データ）がオリジナルから変更されていないことを保証するために、すべてのデータ操作はシステムソフトウェアの監視下に置き、監査証跡を残さずデータを操作することができないシステムを設計する予定である。

E. 結論

本研究班では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ができてつつある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

未発表

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

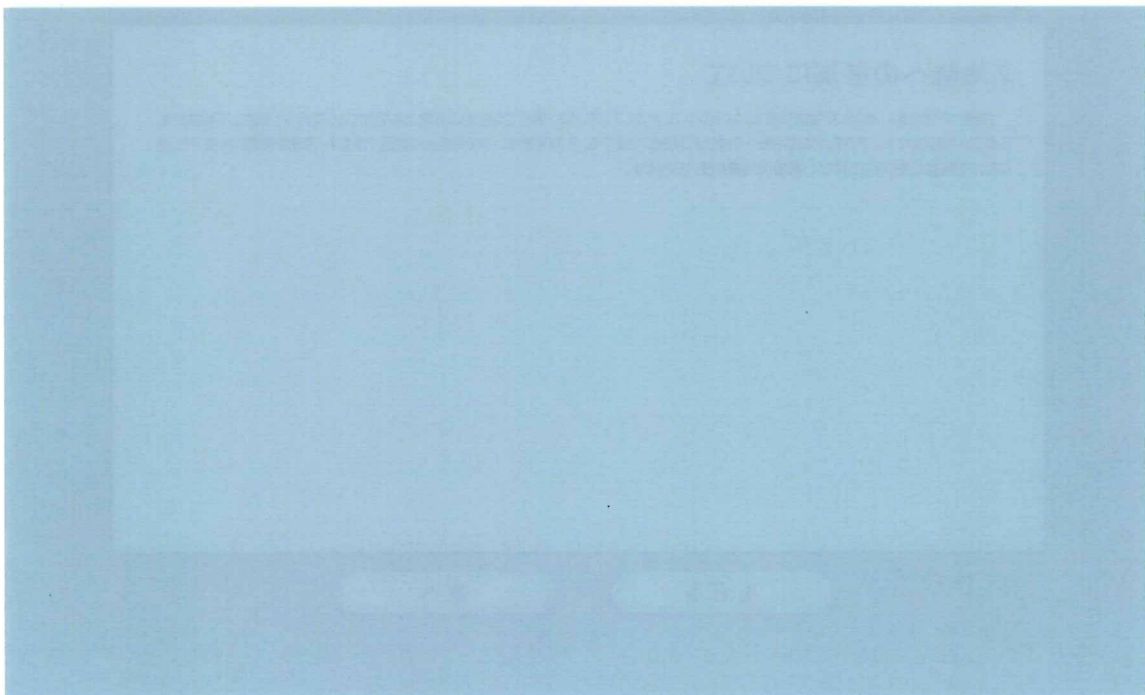
オンライン臨床試験支援システム 開発の進捗状況

的場班データセンター開発室
岩瀬 黒田 川口 山口

TOP画面

 PALLIATIVE
CARE

[緩和ケア?](#) [施設一覧](#) [医師一覧](#) [症例一覧](#) [プロトコル](#) [登録](#)



* 画面は開発中のものです

患者Portal

1. 治験とは?

どのような病気でも使用されている薬はいずれも、期待される効果を持つ反面、望ましくない作用(副作用)を併せ持っています。期待される効果が確実に発現し、副作用のより少ないものが理想的な薬といえます。新しい薬の開発では、基礎的な研究を行い、薬の候補を数多くの中から幾つかに絞ります。次の段階では、動物をつかってその薬の候補について期待される効果や望ましくない作用を詳しく調べ、最も薬として期待できるものを選び出します。そして最後の段階で初めて健康な人や患者さんを対象として効果や安全性を調べる試験(これを「臨床試験」といいます)を行います。このような段階を経て、新しい薬が病気を治療するのに有益であると認められてはじめて、医薬品として他の患者さんにも広く使用してもらうことができます。

もどる

次へ

* 画面は開発中のものです

医師による臨床試験説明を補助する内容

2. 治験への参加について

治験への参加は、あなたの自由な意志によるもので、参加に同意しない場合でも今後の治療上あなたにとって何ら不都合、不利益が生じることはありません。あなたがこの治験への参加に同意した後でも、その同意はいつでも自由に撤回できます。同意を撤回した後でも、あなたに不利益が生じることはなく、最善の治療が受けられます。

もどる

次へ

* 画面は開発中のものです

施設一覧

施設一覧

[施設登録]

| # | 施設名 | | |
|---|------------------------------------|------|------|
| 3 | 東京大学医学部付属病院(ウキョウダイガイカイガクフアンクビョウイン) | 医師追加 | 症例追加 |
| 2 | 国立がんセンター中央病院(コクランガンセンターチュウオウビョウイン) | 医師追加 | 症例追加 |
| 1 | ディジティミニ(ディジティミニ) | 医師追加 | 症例追加 |

* 画面は開発中のものです

医師一覧

医師一覧

[医師登録]

| # | 氏名 | |
|---|------------------|----|
| 3 | ひろたよしゆき(ヒロタヨシユキ) | 編集 |
| 1 | 廣田幸将(ヒロタヨシユキ) | 編集 |

* 画面は開発中のものです

患者一覧

症例一覧

| # | 氏名 | プロトコル |
|---|--------|-------|
| 2 | ほげ(あめ) | リタリン |

* 画面は開発中のものです

データ入力画面 例

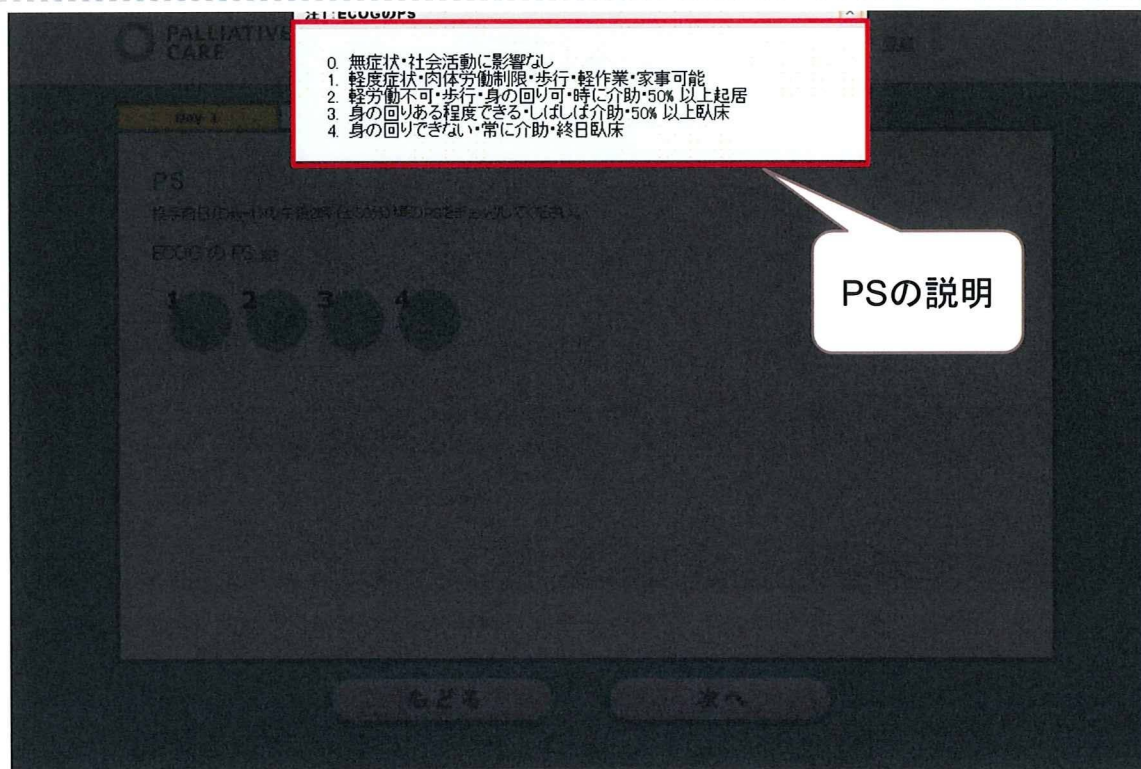
Day-1 Day-2 Day-3

MDASI 5項目
投与前日 (Day-1) の午後6時頃 (±30分) に患者が記入した MDASI の各項目のスコアにチェックしてください。
眠気、痛み、倦怠感、食欲不振については、日中の最も症状が強いつきの程度を、嘔吐については、前夜の嘔吐の程度をご記入ください。

眠気
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
疼痛
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
倦怠感
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

* 画面は開発中のものです

補助的な情報も表示可能



* 画面は開発中のものです

その他 入力画面 例

PALLIATIVE CARE

緩和ケア? 施設一覧 医師一覧 症例一覧 プロトコル 登録

Day-1 Day-2 Day-3

血圧、脈拍、呼吸数

換身前日 (Day-1) の午後2時 (±30分) 頃のPSをチェックしてください。
午後2時頃の測定が不可能であれば、他の時刻に測定してください。

血圧 / mmHg

脈拍数 回/分

呼吸回数 回/分

測定時刻 00 時 00 分

もどる 次へ

* 画面は開発中のものです

今後の予定



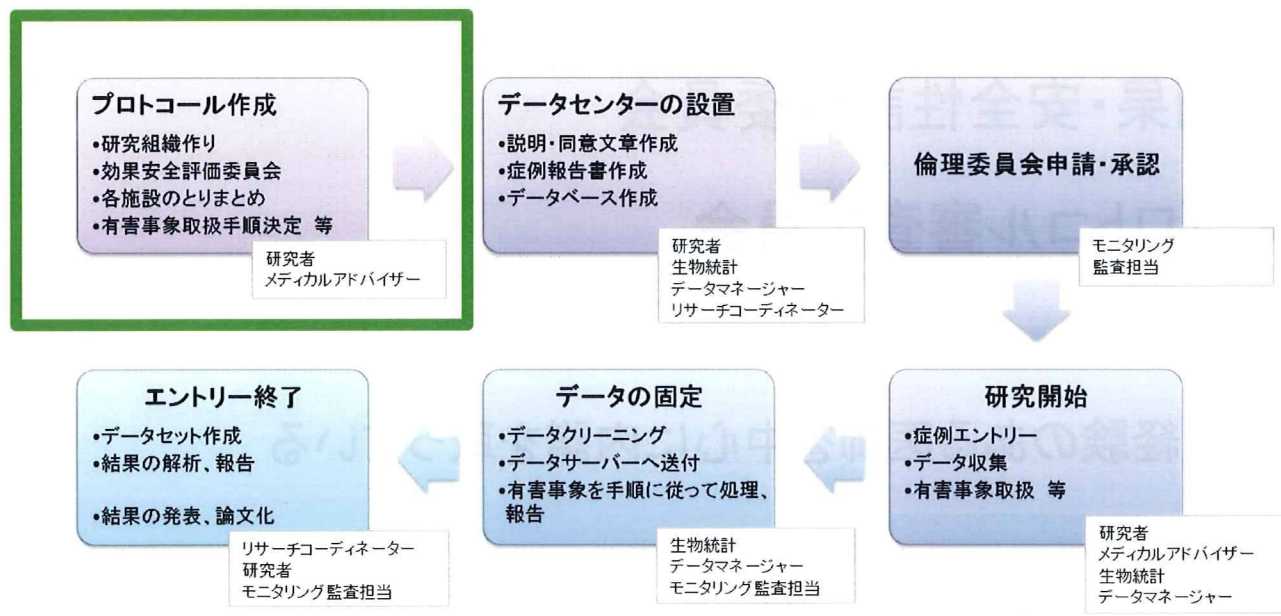
- ▶ 統計責任者(山口拓洋)を交えての開発会議
- ▶ 実地医療を考慮した開発
- ▶ 各プロトコルに対応したシミュレーションを繰り返す



的場班 臨床試験の実践

東大病院 緩和ケア診療部
岩瀬哲

臨床試験の始まりから終わりまで



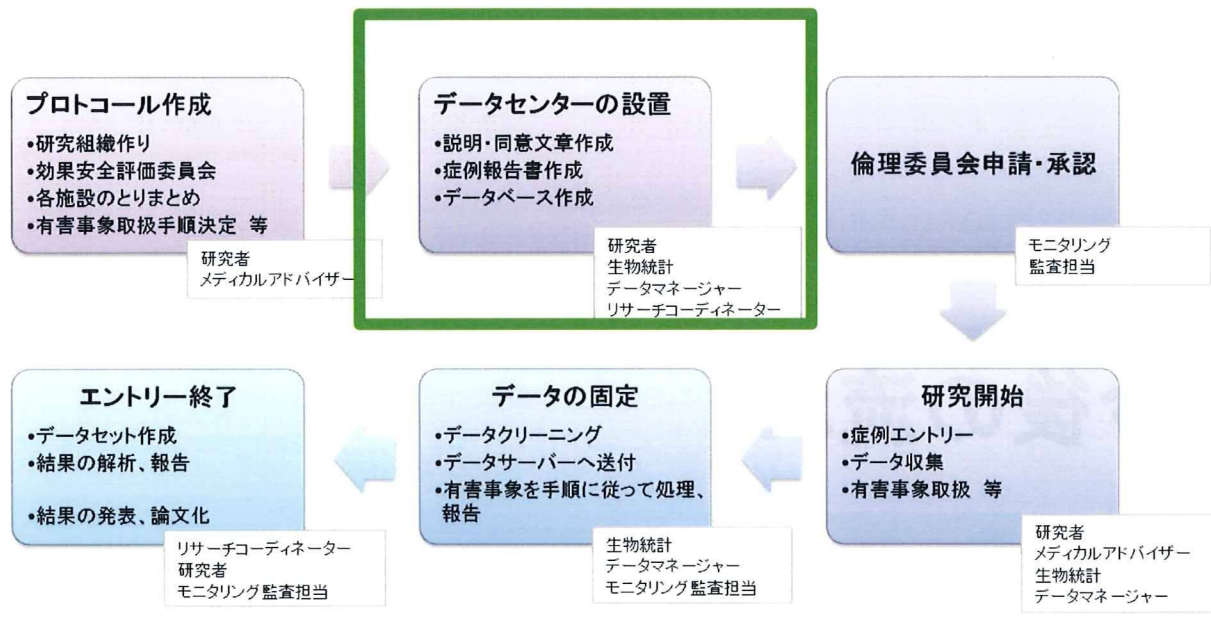
プロトコル作成

- 各プロトコルデザインが定まりつつある
 - WGの開催
 - CRF作成
 - 同意説明文書

各種委員会

- 効果・安全性評価委員会
- プロトコル審査委員会
 - 経験のある医師を中心に内諾を取っている

臨床試験の始まりから終わりまで



データセンターの設置

- EDC: Electronic Data Capture system
- 電子的臨床検査情報収集システム
 - 入力時のデータチェック、欠損チェック、整合性チェック、ロジカルチェック、リマインダー機能
- 利用者に使用しやすいGUIの構築

今後の流れ

プロトコルの仕上げ

- プロトコルの詰め
 - 統一様式への落とし込み
 - プロトコル審査委員会
 - IRB
-

DISCUSSION

有害事象について

- 有害事象の定義 (ICH E2A)
 - 医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
 - あらゆる好ましくない、意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、または病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない

ICHへの準拠

- ICH: 日米EU医薬品規制調和国際会議
 - 各地域の専門家により、医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性にかかわるデータ収集などについてガイドラインを作成し、公表している
- ICH E2A、E2Dに準拠する必要があるが、細かい配慮、微調整が必要か

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

データセンターの研究支援、データの解析についての研究

山口拓洋 東京大学医学部附属病院 特任准教授

研究要旨:本研究班で実施を予定している5つの臨床試験に関するプロトコールの作成を、主として統計学的な観点（試験の型の設定、主要評価項目の設定、サンプルサイズ的设计、統計解析など）から行った。

A. 研究目的

本研究班で実施を予定している臨床試験に関して、プロトコール作成の段階から主として統計学的な支援を行う。

（倫理面への配慮）

研究プロトコール作成にあたっては、「疫学研究に関する倫理指針(平成19年11月1日施行)」、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

B. 研究方法

先行研究のレビューや研究者との議論により、具体的なプロトコールの作成及びその支援を行った。実際に試験を実施する研究者の臨床試験の方法論に関する知識が不足していることから、教育的な観点も含めてプロトコールの作成の仕方について教育した。

C. 研究結果

以下の各試験におけるプロトコールの作成及び作成支援を行った。

C-1. フロセミド吸入によるがん性呼吸困難改善効果の検討

目的: フロセミド吸入によるがん性呼吸困

難の改善効果および安全性を検討する。

デザイン：ランダム化第 II 相試験

目標症例数：60 例（1 群 30 例）

C-2. 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

目的：強オピオイドの投与にもかかわらず脊椎転移による突出痛を訴えるがん患者を対象に、突出痛に対するケタミンの持続静脈内投与の効果、安全性について評価する。

デザイン：ランダム化第 II 相試験

目標症例数：60 例（1 群 30 例）

C-3. 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

目的：がん性呼吸困難に対するトロメタモール (THAM) 静注の安全性と用法/用量を検討する。

試験デザイン：第 I 相試験（3 例コホートデザイン）。呼吸抑制、低血圧、低血糖（別途定義）のいずれも観察されない場合に、トロメタモールが安全に使用できたと判断し、増量する。用量は 2 段階。

C-4. 肺がん患者におけるテレメンタリングを用いたがん性疼痛の治療支援に関する研究

目的：がん性疼痛を有する外来通院肺がん

患者に対する「テレメンタリングによる疼痛治療支援」の有効性を検証する。

C-5. 進行終末期がん患者の経静脈投与方法に関する研究

目的：進行終末期がん患者において、通常使用される末梢静脈カテーテルと末梢穿刺中心静脈カテーテル (Peripherally Inserted Central Catheter; PICC) との比較を行い、進行終末期がん患者における PICC の認容性につき検討する。

以上の 2 研究については、現在試験デザイン等を計画途中である。

D. 考察

緩和ケア領域においては、生物統計家やデータマネジメントの専門家が加わって臨床研究を計画することはこれまでほぼ皆無であり、臨床家が戸惑いを感じる場面も多かったが、今後は緩和ケア研究の科学性・倫理性・効率性の向上が期待できると思われる。さらに、本研究班を軸としてデータセンターも整備されることから、緩和ケア領域での質の高い臨床研究が迅速に進むと考える。生物統計家、データマネジャー、臨床研究の専門家などがこれまで以上に研究に積極的な関与することが望まれる。それ

によって、実際に臨床研究を立案する臨床家の意識も変化し、臨床研究における計画の重要性を認識すると思われる。

3. その他
特になし。

E. 結論

先行研究のデータなどを参考に、複数の臨床試験のプロトコール作成支援を主として統計学的な観点から行った。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

研 究 成 果

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------------------------|-------------------|-----------|---|----------------------|-----|------|---------|
| 武田文和, 的場元弘, | | | がんの痛みをとる！ | 日本医事新報社 | 東京 | 2009 | |
| 的場元弘, 山本弘史, 他 | | | 医療用麻薬適正使用ガイドダンス-がん疼痛における医療用麻薬の使用と管理のガイドダンス- | 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 | 東京 | 2009 | |
| 的場元弘, 他 | 緩和医療最前線 | | JSAリフレクチャーコース2007 | 日本麻酔科学会教育委員会安全委員会編 | 東京 | 2009 | 43-54 |
| 的場元弘, 他 | がん薬物療法 専門医のために | | 新臨床腫瘍学改訂第2版 | 日本臨床腫瘍学会 | 東京 | 2009 | |
| 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 | 大瀬戸清茂 | 透視下神経ブロック法 | 医学書院 | 東京 | 2009 | 108-110 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---------------------|--|---|--------------|-----------|------|
| Yomiya K, Matoba M, | Baclofen as an Adjuvant Analgesic for Cancer Pain. | American Journal of Hospice & Palliative Medicine | Vol26, No. 2 | 112-118 | 2009 |
| 吉本鉄介, 的場元弘, | がん性疼痛における複方オキシコドン持続皮下注の有効性と安全性—4年間の処方調査— | がんと化学療法 | 36(10) | 1683-1685 | 2009 |
| 秋山美紀, 的場元弘, 他 | 地域診療医師の在宅緩和ケアに関する意識調査 | Palliative Care Research | 4(2) | 112-122 | 2009 |

| | | | | | |
|---|---|-------------------|--------|---------|------|
| Minami K, Sudo Y, Shiraishi S, Seo M, <u>Uezono Y</u> | The analysis of the effects of anesthetics and ethanol on μ -opioid receptors. | J Pharmacol. Sci | 112 | 424-431 | 2010 |
| Yanagita T, Maruta T, Nemoto T, <u>Uezono Y,</u> Matsuo K, Sato S, Yoshikawa N, Kanai T, Kobayashi H, Wada A | Chronic lithium treatment up-regulates cell surface Nav1.7 sodium channels via inhibition of glycogen synthase kinase-3 in adrenal chromaffin cells: enhancement of Na^+ influx, Ca^{2+} influx and catecholamine secretion after lithium withdrawal. | Neuropharmacology | 57 | 311-321 | 2009 |
| Torashima Y, <u>Uezono Y,</u> Kanaide M, Ando Y, Enjoji A, Kanematsu T, Taniyama K | Presence of GABAB receptors forming heterodimers with GABAB1 and GABAB2 subunits in human lower esophageal sphincter. | J Pharmacol Sci | 111 | 253-259 | 2009 |
| <u>上園保仁</u> | がん対策基本法とがん疼痛基礎医学研究. | がん患者と対症療法 | 20 (2) | 71-73 | 2009 |
| <u>上園保仁</u> | 自律神経の薬理. | 自律神経 | 46 (3) | 139-146 | 2009 |
| <u>上園保仁,</u> <u>須藤結香</u> | 急速に世界に広まったTRPV6チャネル変異体のチャネル特性の解析-TRPV6クローン発現細胞を用いての解析- | 自律神経 | 46 (3) | 190-197 | 2009 |
| Hashimoto, K., <u>Suzuki, T., et al.</u> | Cell-dependent physiological synaptic activation of morphine in the rat habenular nucleus: morphine both inhibits and facilitates excitatory synaptic transmission. | Neurosci. Lett | 451 | 270-273 | 2009 |
| Hashimoto, K., <u>Suzuki, T., et al.</u> | μ -Opioid receptor-independent fashion of the suppression of sodium currents by μ -opioid analgesics in thalamic neurons. | Neurosci Lett | 453 | 62-67 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|------------------------|--------|----------|------|
| Fujii, H., , Suzuki, T. et al. | Synthesis of novel tricyclic morphine drug consisting of 8-oxaendoethanotetrahydroindolizines with a 1,4-dioxane spacer and its pharmacological activities: μ , κ , and putative epsilon opioid receptor antagonists. | Bioorg Med Chem Lett., | 19 | 438-441 | 2009 |
| Minami, K., Suzuki, T., et al. | Morphine, oxycodone, and fentanyl exhibit different analgesic profiles in mouse pain models. | J. Pharmacol. Sci., | 111 | 60-72 | 2009 |
| 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) 持続くも膜下注入による慢性疼痛治療ーモルヒネからジコノタイドまでー | ペインクリニック | 30 | 253-262 | 2009 |
| Takiguchi T, Yamaguchi S, Tezuka M, Kitajima T | Measurement of shift of the caudal equina in the subarachnoid space by changing position | Reg Anesth Pain | 34 | 326-329 | 2009 |
| 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 | 22 | 555-561 | 2009 |
| 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 | 697 | in press | 2010 |
| Tezuka N, Egawa H, Fukagawa D, Yamaguchi S, Hamaguchi S, Kitajima T, Minami J. T | Assessment of QT interval and QT dispersion during electroconvulsive therapy using computerized measurements | J ECT. | 26 | 41-46 | 2010 |
| 篠崎 剛、海老原 充、他 | 下咽頭癌治療における化学放射線治療の役割 | 頭頸部癌 | 19 (1) | 1-4 | 2009 |