

伴う呼吸、しかめ面) 0 : なし、1 : 軽度、2 : 中程度、3 : 強度、家族の苦痛 : POSより1項目(家族や友人は、患者さんの喘鳴で不安や心配を感じていた様子でしたか?) 0 : いいえ、1 : たまに感じていたようだ、2 : ときどき感じていたようだ-他のことに集中できない様子があった、3 : よく感じていたようだ、4 : いつも心配で、頭がいつぱいのようだった

9) 評価項目 (T0) : 患者背景、治療薬の種類・投与経路・投与方法、併用治療、意識レベル (RASS-PAL)、治療を選択した理由(せん妄、患者・の苦痛、初回投与の状況、付添い家族の有無など)、関連病態、喘鳴の強度、患者・家族の苦痛、有害事象

10) 評価項目 (T1, T2) : 前30分の代表的な状態を記載する。喘鳴の強度、対象薬の用量 (2h or 24hの使用量)・投与経路・投与方法、T2のみ : 意識レベル (RASS-PAL)、吸引の実施頻度、喘鳴減少の理由、患者・家族の苦痛、有害事象

11) 評価項目 (T3) : 死亡日時、深い持続的鎮静の有無

12) 有害事象 (T0, T2) CTCAEで評価
傾眠、せん妄、興奮、頻脈、運動失調、その他G3以上

・傾眠 (0 : なし、1 : 普段より傾眠/眠気があるが軽度、2 : 中等度の鎮静がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限、3 : 鈍麻/混迷、4 : 生命を脅かす; 緊急処置を要する)

・せん妄 (0 : なし、1 : 軽度の急性の混乱状態、2 : 中等度の急性の混乱状態; 身の回り以外の日常生活動作の制限、3 : 高度の急性の混乱状態; 身の回りの日常生活動作が制限される; 入院を要さない、4 : 生命を脅かす; 自傷他害の危険がある; 入院を要する)

・興奮 (0 : なし、1 : 軽度の気分変動がある、2 : 中等度の気分変動がある、3 : 高度の興奮状態; 入院を要さない、4 : 生命を脅かす; 緊急処置を要する)

・頻脈 (0 : なし、1 : 症状がなく、治療を要さない、2 : 内科的治療を要するが緊急性はない、3 : 内科的治療を要する、4 : 生命を脅かす; 緊急処置を要する)

・運動失調 (0 : なし、1 : 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さな

い、2 : 中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限、3 : 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作が制限される; 機械的な支援を必要とする)

14) 症例数設定根拠 母比率の区間推定に基づいて算出した。

薬物療法の有効性を50%とし、これを危険率5%、誤差±10%で推定する際の必要症例数が96例。脱落を見込んで各薬剤100例と設定した。

15) 予定する解析 : 記述統計、層別化解析 (年齢、脳・肺・頭頸部病変の有無ごとの奏効率)、有効を目的変数としたロジスティック回帰分析

(倫理面への配慮)

本研究は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行われる。疫学研究に関する倫理指針において、インフォームド・コンセントを簡略化もしくは免除する条件として、1) 当該疫学研究が研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと、2) 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと、3) 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施出来ず、または当該疫学研究の価値を著しく損ねること、4) 資料の収集・利用の目的および内容を、その方法も含め広報すること、5) 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること、が定められている。

上記の1)、2)に関しては、本研究は人体から採取された試料を用いない観察研究

(「疫学研究に関する倫理指針」第3-1-(2)-②-アに該当する)であり、通常臨床の範囲内で実施されるため、明らかな患者への不利益は生じないこと、3)に関しては、意識障害のある患者や極めて全身状態の悪い患者をも対象としなければ実臨床を反映した意味のある知見を得ることができないこと、4)に関しては、次項に示す研究の実施に関する情報を病院のホームページ・院内の掲示で公開すること、5)に関しては、緩和ケア領域で実臨床を反映した研究は少なく、国際的にも知見の無い領域で研究の重要度が高いと判断されることから、本研究はインフォームド・コンセ

ントを省略するための諸条件を満足するものと判断する。本研究が通常臨床の範囲内として行われているか（研究のためだけに評価項目が追加されていないか、特定の薬剤を研究期間中だけ使用していないかなど）については、研究班の実施するミーティングで毎回各施設の実施状況を報告し、事務局と研究者間で確認する。

C. 研究結果

上記のプロトコルを、体系的文献検索と専門家討議により作成し、参加施設を募集した。今後、先行するせん妄のレジストリ研究終了後研究の実施を予定している。

D. 考察

本研究は、本邦初の死前喘鳴の前向き観察研究であるとともに、吸引や患者家族の苦痛、有害事象を評価した世界初の研究であり、その臨床的木々は大きいと考えられる。

E. 結論

EOL期の緩和困難な症状の一つである死前喘鳴に対するレジストレーション研究の研究プロトコルが確定した。来年度以降研究の実施を計画している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 木村洋輔、木澤義之. 食欲不振と終末期における輸液. 第3章緩和医療学. 在宅医療バイブル. p324-333、川越正平編. 日本医事新報社. 2014年2月.
2. 木澤義之、荒尾晴恵. 1. 教育, 第4章教育・研究. 専門家を目指す人のための緩和医療学. p330-336、特定非営利法人日本緩和医療学会編. 南江堂、2014年7月.
3. 阿部泰之、木澤義之. アドバンス・ケア・プランニングと臨床倫理. 看護実践にかすエンド・オブ・ライフケア, p38-44、長江弘子編, 日本看護協会出版会, 2014年3月.
4. 浜野 淳, 木澤 義之. 日本における Primary Palliative Care プライマリ・ケ

ア医による Primary Palliative Care の普及と発展. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 37(3):268-272, 2014.

5. 坂下 明大, 久保 百合奈, 太田垣 加奈子, 岸野 恵, 山口 崇, 木澤 義之. 呼吸困難のマネジメント. 死が近づいた時の症状マネジメント-質の高いエンドオブライフ・ケアを実現するために. 緩和ケア 24(4):261-268, 2014.

6. 杉原 有希, 木澤 義之. がん性疼痛治療薬の使い方. よく使う日常治療薬の正しい使い方. レジデントノート 16(7):1361-1365, 2014.

7. Hamano J, Kizawa Y, Maeno T, Nagaoka H, Shima Y, Maeno T. Prospective clarification of the utility of the palliative prognostic index for patients with advanced cancer in the home care setting. *Am J Hosp Palliat Care*. 31(8):820-4, 2014.

8. Ise Y, Morita T, Katayama S, Kizawa Y. The activity of palliative care team pharmacists in designated cancer hospitals: a nationwide survey in Japan. *J Pain Symptom Manage*. 47(3):588-93, 2014.

9. Maeda I, Tsuneto S, Miyashita M, Morita T, Umeda M, Motoyama M, Kizawa Y, et al. Progressive development and enhancement of palliative care services in Japan: nationwide surveys of designated cancer care hospitals for three consecutive years. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(3):364-73, 2014, Epub ahead of the print.

10. Morita T, Sato K, Miyashita M, Yamagishi A, Kizawa Y, Shima Y, et al. Does a regional comprehensive palliative care program improve pain in outpatient cancer patients? *Support Care Cancer*. 2014, Epub ahead of the print.

11. Nakajima K, Iwamitsu Y, Matsubara M, Oba A, Hirai K, Morita T, et al. Psychologists involved in cancer palliative care in Japan: A nationwide survey. *Palliat Support Care*. 1-8, 2014.

12. Nakazawa K, Kizawa Y, Maeno T, Takayashiki A, Abe Y, Hamano J, et al.

Palliative care physicians' practices and attitudes regarding advance care planning in palliative care units in Japan: a nationwide survey. *Am J Hosp Palliat Care*. 31(7):699-709, 2014.

13. Nakazawa Y, Kizawa Y, Hashizume T, Morita T, Sasahara T, Miyashita M. One-year follow-up of an educational intervention for palliative care consultation teams. *Japanese journal of clinical oncology*. 44(2):172-9, 2014.

14. Yamagishi A, Sato K, Miyashita M, Shima Y, Kizawa Y, Umeda M, et al. Changes in Quality of Care and Quality of Life of Outpatients With Advanced Cancer After a Regional Palliative Care Intervention Program. *J Pain Symptom Manage*. 2014, Epub ahead of the print.

15. Sakashita A, Kishino M, Nakazawa Y, Yotani N, Yamaguchi T, Kizawa Y. How to Manage Hospital-Based Palliative Care Teams Without Full-Time Palliative Care Physicians in Designated Cancer Care Hospitals: A Qualitative Study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015, Epub ahead of the print.

16. Yamamoto R, Kizawa Y, Nakazawa Y, Ohde S, Tetsumi S, Miyashita M. Outcome evaluation of the palliative care emphasis program on symptom management and assessment for continuous medical education: nationwide physician education project for primary palliative

care in Japan. *J Palliat Med*. 18(1):45-9, 2015.

17. Kizawa Y, Morita T, Miyashita M, Shinjo T, Yamagishi A, et al.. Improvements in physicians' knowledge, difficulties, and self-reported practice after a regional palliative care program. *J Pain Symptom Manage*. 2015, in press.

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

III. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名 東京大学医科学研究所

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
緩和ケア臨床試験のPoints of Controversy (口頭)	岩瀬哲	第19回日本緩和医療学会総会	2014年6月	国内
がん患者の倦怠感、疼痛、QOLに関する観察研究(ポスター)	岩瀬哲	第19回日本緩和医療学会総会	2014年6月	国内
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 (口頭)	有吉恵介, 岩瀬哲, 他.	第6回日本臨床試験学会学術集会総会	2015年2月	国内
Infrastructure and Support System for Palliative Care Research in Japan (ポスター)	Satoru Iwase, Tempei Miyaji, Keisuke Ariyoshi, Kota Kihara, Yosuke Uchitomi, Takuhiro Yamaguchi.	PaCCSC 6th Annual Research Forum	5th March 2015	国外
The Safety and Efficacy of Rotigotine In Cancer Patients with Drug-Induced Extrapyrarnidal (口頭)	Hiroto Ishiki, Satoru Iwase, Keisuke Ariyoshi, Takahiro Yamaguchi.	PaCCSC 6th Annual Research Forum	5th March 2015	国外
Phase-R Delirium Study: A Nationwide Real World Registry for Delirium Treatment in Palliative Care Setting in Japan (口頭)	Isseki Maeda, Asao Ogawa, Kazuhiro Yoshiuchi, Tatsuya Morita, Keisuke Ariyoshi, Kota Kihara, Takuhiro Yamaguchi, Satoru Iwase.	PaCCSC 6th Annual Research Forum	5th March 2015	国外
身体症状緩和(口頭)	松岡弘道	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	国内
がん患者のQOLを維持・向上させる代替医療、補完療法としての漢方薬(口頭)	上園保仁	第8回日本緩和医療薬学会年会	2014年10月	国内
オピオイドの効きにくいがん性腹膜炎の痛みや適切な治療のない口内炎痛に対する作用メカニズムに基づく奏効薬の開発(口頭)	上園保仁、宮野加奈子、鈴木雅美、人見涼露、小野堅太郎、稲永清敏	第67回日本自律神経学会総会	2014年10月	国内

新規がん悪液質モデルラットの作製及び同モデルに対する漢方薬六君子湯の改善効果(口頭)	寺脇潔、柳原五吉、澤田祐美、鈴木雅美、宮野加奈子、須藤結香、白石成二、上園保仁	第7回トランスポーター研究会九州部会	2014年11月	国内
オピオイド受容体作動薬の新規スクリーニング法の確立及び同法を用いたδ オピオイド受容体作動薬の探索(口頭)	横山明信、須藤結香、宮野加奈子、白石成二、平山重人、林田康平、藤井秀明、長瀬博、樋上賀一、上園保仁	第7回トランスポーター研究会九州部会	2014年11月	国内
がん性疼痛に用いられる医療用麻薬のオピオイド受容体に対する薬理学的特性の解析(ポスター)	川合田恵美、横山明信、根本悦子、佐藤汐莉、西村瞳、宮野加奈子、山川央、平山重人、白石成二、長瀬隆弘、藤井秀明、上園保仁	第7回トランスポーター研究会九州部会	2014年11月	国内
CellKey™ Systemを用いたナルフラフィン誘導体のμ、δ、κ オピオイド受容体作動活性評価	佐藤汐莉、根本悦子、川合田恵美、横山明信、西村瞳、宮野加奈子、平山重人、白石成二、長瀬博、藤井秀明、上園保仁	第7回トランスポーター研究会九州部会	2014年11月	国内
オピオイドκ 受容体アゴニストナルフラフィン誘導体のCellKey™ Systemを用いた受容体作動活性評価(ポスター)	佐藤汐莉、根本悦子、川合田恵美、横山明信、西村瞳、宮野加奈子、平山重人、白石成二、長瀬博、藤井秀明、上園保仁	第67回日本薬理学会西南部会	2014年11月	国内

Cellular dielectric spectroscopyを用いた新たなGタンパク質共役型受容体活性評価(口頭)	宮野加奈子、須藤結香、横山明信、西村瞳、川合田恵美、佐藤汐莉、根本悦子、中島一恵、竹林実、森岡徳光、白石成二、樋上賀一、藤井秀明、仲田義啓、上園保仁	第88回日本薬理学会年会	2015年3月	国内
本邦で用いられている医療用麻薬およびhydromorphoneのラベルフリーCellKey™システムを用いた特性解析 μ 、 δ 、 κ オピオイド受容体安定発現細胞を用いて(ポスター)	根本悦子、川合田恵美、横山明信、宮野加奈子、佐藤汐莉、西村瞳、平山重人、白石成二、藤井秀明、上園保仁	第88回日本薬理学会年会	2015年3月	国内
全身状態の悪い終末期がん患者に対するモルヒネ持続投与の効果:多施設観察研究。(ポスター)	森雅紀、松田能宣、山田博英、小田切拓也、金石圭祐、松尾直樹、松本禎久、多田羅竜平、渡邊紘章、櫻井宏樹、森田達也	第19回日本緩和医療学科学術大会	2014年6月	国内
緩和医療の現場における睡眠障害の原因および非薬物療法と薬物療法。(口頭)	吉内一浩	第19回日本緩和医療学会	2014年6月	国内
ICTによる高齢がん患者外来支援システムの開発(ポスター)	小川朝生	第52回日本癌治療学会学術集会	2014年8月	国内
がん診療連携拠点病院の新たな傾向と対策(口頭)	小川朝生	第19回日本緩和医療学会学術大会	2014年9月	国内

Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy.(ポスター)	Shibayama O, Yoshiuchi K, Inagaki M, Matsuoka Y, Yoshikawa E, Sugawara Y, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Ogawa A, Akabayashi A, Uchitomi A.	第16回国際サイコ ンコロジー学会	2014年10月	国外
Cancer cases in clinical ethics consultation.(ポスター)	Takimoto Y, Yoshiuchi K.	第16回国際サイコ ンコロジー学会	2014年10月	国外
認知症の緩和ケア 総合病院の精神科医が果たす役割(口頭)	小川朝生	第27回日本総合病院 精神医学会総会	2014年11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
Rikkunshito, a ghrelin potentiator, ameliorates anorexia-cachexia syndrome.	Fujitsuka N, Uezono Y.	Front Pharmacol, 5: 271	2014	国外
オピオイドの効きにくいがん性腹膜炎の痛みのメカニズム解明ならびに作用機序に基づく奏効薬の選択.	上園保仁, 鈴木雅美, 白石成二, 宮野加奈子.	麻酔, 63 (Suppl): S95-S102	2014	国内
オピオイドの効きにくいがん疼痛について: 動物実験で得られたデータをもとに.	上園保仁, 鈴木雅美, 白石成二.	ペインクリニック, 35 (11): 1537-1546	2014	国内
Kampoの基礎的エビデンス.	上園保仁.	医薬ジャーナル, 51 (2): 689-691	2015	国内
Characteristics of elderly cancer patients' concerns and their quality of life in Japan: a Web-based survey.	T. Nakanotani, T. Akechi, T. Takayama, A. Karato, Y. Kikuuchi, N. Okamoto, K. Katayama, M.Yokoo, A.Ogawa.	Jpn J Clin Oncol	2014	国外

Comprehensive assessment of cancer patients' concerns and the association with quality of life.	M. Yokoo, T. Akechi, T. Takayama, A. Karato, Y. Kikuuchi, N.Okamoto, K. Katayama, T. Nakanotani <u>A. Ogawa.</u>	Jpn J Clin Oncol	2014	国外
Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy.	O.Shibayama, <u>K.Yoshiuchi</u> , M.Inagaki, Y.Matsuoka, E.Yoshikawa, Y.Sugawara, T.Akechi, N.Wada, S.Imoto, K.Murakami, <u>A.Ogawa</u> , A.Akabayashi, Y.Uchitomi.	Cancer Medicine	2014	国外
Prevalence, associated factors and source of support concerning supportive care needs among Japanese cancer survivors.	S.Umezawa, D.Fujisawa, M.Fujimori, <u>A. Ogawa</u> , E.Matsushima, M.Miyashita.	Psychooncology	in press	国外
がんとうつ病の関係.	小川朝生	看護技術	2014	国内
精神科医療と緩和ケア	小川朝生	精神医学	2014	国内
高齢がん患者のサイコオンコロジー	小川朝生	腫瘍内科	2014	国内
患者・家族へのがん告知をどう行うか	小川朝生	消化器の臨床	2014	国内
DSM-5	小川朝生	プロフェッショナルがんナーシング	2014	国内
CAM	小川朝生	プロフェッショナルがんナーシング	2014	国内
HADS	<u>小川朝生</u>	プロフェッショナルがんナーシング	2014	国内
いまや、がんは治る病気	小川朝生	健康365	2014	国内
急性期病棟における認知症・せん妄の現状と問題点	小川朝生	看護師長の実践！ ナースマネージャー	2014	国内

認知症～急性期病院が向き合うとき(1)	小川朝生	CBnews management	2014	国内
認知症～急性期病院が向き合うとき(2)	小川朝生	CBnews management	2014	国内
認知症～急性期病院が向き合うとき(3)	小川朝生	CBnews management	2014	国内
認知症～急性期病院が向き合うとき(4)	小川朝生	CBnews management	2014	国内
認知症～急性期病院が向き合うとき(5)	小川朝生	CBnews management	2014	国内
認知症患者のがん診療	小川朝生	癌と化学療法	2014	国内
肝癌に対する栄養療法と精神腫瘍学	比嘉謙介、 <u>小川朝生</u>	臨床栄養	2014	国内
高齢者を中心としたがん患者の大規模対面調査の実施-その意義と課題について	小川朝生	月刊新医療	2014	国内
女性ががん患者における心のケア.	吉内一浩	女性心身医学	2014年11月	国内
がん患者の抑うつへの介入効果、再考. 薬物療法.	堀江武、 <u>吉内一浩</u>	Depression Frontier	2014年10月	国内
Prospective clarification of the utility of the palliative prognostic index for patients with advanced cancer in the home care setting..	Hamano J, <u>Kizawa Y</u> , Maeno T, Nagaoka H, Shima Y, Maeno T.	Am J Hosp Palliat Care.	31(8),820-4, 2014.	国外
The activity of palliative care team pharmacists in designated cancer hospitals: a nationwide survey in Japan.	Ise Y, Morita T, Katayama S, <u>Kizawa Y</u> .	J Pain Symptom Manage.	47(3),588-93, 2014	国外

Progressive development and enhancement of palliative care services in Japan: nationwide surveys of designated cancer care hospitals for three consecutive years.	Maeda I, Tsuneto S, Miyashita M, Morita T, Umeda M, Motoyama M, Kosako F, Hama Y, <u>Kizawa Y</u> , Sasahara T, Eguchi K.	J Pain Symptom Manage.	48(3),364-73, 2014.	国外
Does a regional comprehensive palliative care program improve pain in outpatient cancer patients?	Morita T, Sato K, Miyashita M, Yamagishi A, <u>Kizawa Y</u> , Shima Y, et al.	Support Care Cancer.	2014, Epub ahead of the print.	国外
Psychologists involved in cancer palliative care in Japan: A nationwide survey.	Nakajima K, Iwamitsu Y, Matsubara M, Oba A, Hirai K, Morita T, <u>Kizawa Y</u> .	Palliat Support Care.	1-8, 2014	国外
Palliative care physicians' practices and attitudes regarding advance care planning in palliative care units in Japan: a nationwide survey.	Nakazawa K, <u>Kizawa Y</u> , Maeno T, Takayashiki A, Abe Y, Hamano J, et al.	Am J Hosp Palliat Care.	31(7), 699-709, 2014.	国外
One-year follow-up of an educational intervention for palliative care consultation teams.	Nakazawa Y, <u>Kizawa Y</u> , Hashizume T, Morita T, Sasahara T, Miyashita M.	Japanese journal of clinical oncology.	44(2), 172-9, 2014.	国外

Changes in Quality of Care and Quality of Life of Outpatients With Advanced Cancer After a Regional Palliative Care Intervention Program.	Yamagishi A, Sato K, Miyashita M, Shima Y, <u>Kizawa Y</u> , Umeda M, Kinoshita H, Shirahige Y, Akiyama M, Yamaguchi T, Morita T.	J Pain Symptom Manage.	2014, Epub ahead of the print.	国外
How to Manage Hospital-Based Palliative Care Teams Without Full-Time Palliative Care Physicians in Designated Cancer Care Hospitals: A Qualitative Study.	Sakashita A, Kishino M, Nakazawa Y, Yotani N, Yamaguchi T, <u>Kizawa Y</u> .	Am J Hosp Palliat Care.	2015, Epub ahead of the print.	国外
Outcome evaluation of the palliative care emphasis program on symptom management and assessment for continuous medical education: nationwide physician education project for primary palliative care in Japan.	Yamamoto R, <u>Kizawa Y</u> , Nakazawa Y, Ohde S, Tetsumi S, Miyashita M.	J Palliat Med.	18(1), 45-9, 2015.	国外
日本におけるPrimary Palliative Care プライマリ・ケア医によるPrimary Palliative Careの普及と発展.	浜野 淳, <u>木澤 義之</u> .	日本プライマリ・ケア連合学会誌	37(3):268-272, 2014.	国内

IV. 研究成果の刊行物・別刷

第19回日本緩和医療学会総会

SY31-4 緩和ケア臨床試験のPoints of Controversy

東京大学大学院医学系研究科緩和医療学講座

○岩瀬 哲

緩和ケア臨床試験のPoints of ControversyをPaCCS (The Palliative Care Clinical Studies Collaborative, Australia) のReflectionsとJORTC (Japan Organisation for Research and Treatment of Cancer) の経験に基づき、CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) のチェックリストに準拠して、オンコロジー臨床試験と対比して紹介する。今回、緩和ケアとオンコロジーの臨床試験について比較した項目は次のとおり。1) 試験目的、2) 試験デザイン、3) 適格/除外基準、4) エンドポイント、5) サンプル数、6) 介入効果の評価、7) 解析対象、8) 倫理的問題。緩和ケア臨床試験はプライマリー・エンドポイントをPRO (Patient Reported Outcome) とすること多く、生物学的指標 (e.g. OS, DFS, PFS) をエンドポイントするオンコロジー領域の臨床試験とは評価方法がまったく異なる。今後、わが国においても緩和ケア臨床試験を発展させるためには、そのPoints of Controversyを緩和ケアの臨床研究者が共有していく必要がある。

研究責任者：筆頭演者自身
利益相反1～8：該当無し

第19回日本緩和医療学会学術大会

P024-6 がん患者の倦怠感と疼痛、QOLに関する観察研究

東京大学 医科学研究所附属病院 緩和医療科¹⁾、
東京大学 医学部附属病院 緩和ケア診療部²⁾、
東京薬科大学 医療実務薬学教室³⁾、
近畿中央胸部疾患センター 心療内科/支持・緩和療法チーム⁴⁾、
東京医科大学病院 緩和医療部⁵⁾、
東北大学 大学院 医学系研究科 医学統計学分野⁶⁾

○岩瀬 哲¹⁾、川口 崇³⁾、金井 良晃²⁾、所 昭宏⁴⁾、
山田 公人⁵⁾、松田 能宣⁴⁾、大熊 加恵⁵⁾、稲田 修士²⁾、
柏谷 優子⁵⁾、畠崎 菜³⁾、山口 拓洋⁶⁾

【背景】 がんに伴う倦怠感 (CRF) は、進行がんまたは骨転移のある患者では75%以上に認められると報告されており、QOLに大きな影響を与えていると考えられる。しかしながら、本邦の緩和医療領域における、CRFの報告はほとんどない。

【目的と方法】 3施設の緩和ケアチーム依頼時における、がん患者のCRF、疼痛とQOLについて、自己記入式質問票を用いて評価した。CRFの評価には簡易倦怠感尺度 (BFI)、痛みの評価にはNRS、QOLの評価にはEORTC QLQ-C15-PALを用いた。

【結果】 全183例 (平均年齢63.5+/-11.3) を対象とした。依頼時のCRFについて、BFIの総合的倦怠感スコアは4.14 +/-2.51で、重症度は軽症、中等症、重症がそれぞれ33.9%、37.7%、24.6%であった。疼痛のNRS (最も強い痛み) は4.88+/- 3.01で、QOLの下位尺度においては倦怠感と疼痛が最もスコアが高かった。この2つの下位尺度と全般的健康感/QOLとの相関係数は、倦怠感が0.50、疼痛が0.41であった。

【考察】 本研究は、緩和ケアチーム依頼時に患者の有するCRFについて60%以上が中等度以上であることを明らかにした。また、その程度は緩和ケアチームへの主な症状緩和依頼理由である疼痛と同等であり、緩和ケアチーム依頼時の患者にとって、倦怠感が重要な問題であることが明らかとなった。

倫理指針：ヒトを対象とした研究であり、疫学研究に関する倫理指針に基づいている。
研究責任者：筆頭演者自身
利益相反1～8：筆頭演者：該当無し

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

○有吉 恵介¹⁾⁷⁾、岩瀬 哲¹⁾、坪井 正博²⁾⁷⁾、井上 彰³⁾⁷⁾、後藤 悌⁴⁾⁷⁾、木原 康太⁷⁾、宮路 天平⁵⁾⁷⁾、山口 拓洋⁵⁾⁶⁾⁷⁾

- 1) 東京大学医学研究所附属病院 緩和医療科
- 2) 国立がん研究センター東病院 呼吸器外科
- 3) 東北大学病院 呼吸器内科
- 4) 国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科
- 5) 東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座
- 6) 東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野
- 7) Japanese Organisation for Research and Treatment of Cancer (JORTC)



背景と目的

日本臨床試験学会第5回学術集会総会において、緩和ケア領域の臨床試験実施中に得られる臨床安全性情報の取扱いに関するJORTCポリシーおよび標準業務手順書(SOP)の確立についてのポスター発表を行ったが、新倫理指針および有害事象報告に関するJCTN (Japanese Cancer Trial Network) 共通ガイドラインとの整合性確認が完了しておらず、JORTCとしてのポリシーの正式承認とSOPに基づく運用開始には至っていない。

◆緩和ケア領域とそれ以外の臨床試験のSAE^{*}における差異
^{*} Serious Adverse Event (重篤な有害事象)

	緩和ケア領域の臨床試験	緩和ケア領域以外の臨床試験
SAEの頻度	頻回(死亡例)	通常まれ
SAEの内容	多くが自然経過(原病の悪化)による ⇒試験治療とは無関係と想定される	自然経過ではない可能性 ⇒試験治療との関連が疑われる

現状として、安全性確認のため、JORTCが支援する臨床試験では、原病の悪化による死亡例が多数発生することが想定される場合でも、**プロトコル治療との因果関係は問わず、プロトコル治療中から治療終了後30日以内の全ての死亡例を急送報告(72時間以内の一次報告と15日以内の二次報告)の対象としている。**

一方、上述の期間内の全ての死亡例を急送報告の対象とすべきか議論の余地がある。

そこで、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報告と審査の現状を把握することで、ポリシーおよび標準業務手順書の導入の必要性和安全性を確認し、試験実施体制の早急な改善につなげる。

対象と方法

2013年8月から2014年11月までにJORTC独立データモニタリング委員会(IDMC)で審査した、緩和ケア領域の臨床試験^{*}における急送報告を対象とし、報告事由・報告および審査に要した期間・因果関係の判定・追加報告の有無を集計した。
^{*} 終末期患者の症状改善を目的とした臨床試験

急送報告義務のある有害事象

- ①プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡で、**プロトコル治療との因果関係は問わない**
- ②予期されないGrade 4の有害事象で、**プロトコル治療との因果関係ありと判断されるもの**

報告と審査の流れ

- ①急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設研究責任者は、有害事象発生を知ってから72時間以内に一次報告を、15日以内に詳細な情報を含む二次報告を、研究事務局およびデータセンターに行う。
- ②研究事務局からIDMCへ審査依頼を行う。
- ③IDMCの審査区分は通常審査(委員長、副委員長、2名の委員)と迅速審査(委員長と副委員長のみ)の2通り。

今年度の位置づけ



結果

◆対象となった臨床試験の内訳

対象試験数	登録患者数	急送報告数
3件	12例	5件

対象試験数は3件で、総登録患者数は12例、うち急送報告は5例(約4割)であり、**すべてプロトコル治療終了後30日以内の死亡例であった。**
 IDMCの審査において、**全例が原病の悪化による死亡と判断され、プロトコル治療との因果関係はない(not related)と判定された。**

報告はすべて規定の期日になされており、審査期間中央値は15日(範囲: 6日-19日)であった。

◆対象試験における急送報告と審査の内訳(発現日を0日とする)

No.	報告事由	発現から一次報告までの期間	発現から二次報告までの期間	報告から審査結果通知までの期間	因果関係の判定	追加報告の有無
1	最終プロトコル治療日から30日以内の死亡	0日	0日	15日	not related	あり 結果通知から追加報告=2日 追加報告から最終結果通知=24日
2	最終プロトコル治療日から30日以内の死亡	2日	2日	16日	not related	なし
3	最終プロトコル治療日から30日以内の死亡	2日	2日	6日	not related	なし
4	最終プロトコル治療日から30日以内の死亡	2日	2日	6日	not related	なし
5	最終プロトコル治療日から30日以内の死亡	0日	0日	19日	not related	なし

考察①

- ✓ IDMCが審査結果通知の際に追加報告を求めたものが1例(No.1)あった。当該事案で時間を要した原因として、1例目の急送報告であり手順の確認を含め審査を慎重に進めたこと、および審査期間に年末年始を挟んだことの2つがあった。
- ⇒ 現状として、急送報告の報告と審査において安全性が懸念されるような遅延は生じていないと考えられた。
- ✓ すべてプロトコル治療終了後の死亡であり、詳細報告に要した期間も規定の期日より大幅に短かった。
- ⇒ 死因が原病の悪化であることが比較的明確に判断され、研究者の急送報告書作成の負荷が当初の想定ほど大きくはなかった可能性もある。
- ⇒ IDMCが全例を迅速に審査することの必要性や効率性についても検討を要する。
- ✓ 急送報告の対象割合が約4割と高いものの、約1年間での対象登録患者数が12例程度であった。
- ⇒ 発生件数の少なさが規定通りの対応が可能となった要因の1つと考えられる。今後、試験数および登録患者数の増加により、研究者とIDMCの双方で急送報告への対応の負荷が増大すると、試験の実施可能性を低減させる懸念がある。

急送報告に係る報告と審査の手続きが煩雑で改善の余地があり、効率的な運用につながるポリシーおよびSOPを導入する必要性が確認できた。

考察②

- ✓ 当初の想定通りすべての死亡例が原病の悪化であり、因果関係の判定において研究事務局とIDMCの判断に相違がなかった。
- ⇒ 原病の悪化による死亡を急送報告の対象外としても安全性は担保できると考えられる。
- ✓ 緩和ケアに特化した臨床試験グループである豪州のPaCCSC (Palliative Care Clinical Studies Collaborative)の先行例を参照して作成したポリシーには、「原病の悪化による死亡」を急送報告の対象外と定める場合の規定を明記している。
【規定の抜粋】
 死亡が予期されるものであり、かつ、明らかに原病の悪化によるものであり、かつ、カルテ等の診療文書に状況が明確に記録されていることが確認された場合に限り、緊急報告の対象外となる

今年4月より施行される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を踏まえ、今後公開予定の有害事象報告に関するJCTN共通ガイドラインとの整合性を確認した後、JORTCとしてのポリシーを承認・発効し、SOPに基づき運用を開始できる段階にあることが確認できた。

結論

急送報告に係る報告や審査の遅れはなく、当初の想定通りすべての死亡例が原病の悪化であることが確認できた。
 急送報告に係る報告や審査の運用を改善するため、今後、緩和ケア領域の臨床試験実施中に得られる臨床安全性情報の取扱いに関するポリシーおよび標準業務手順書の導入を早急に始め、安全性を担保しながらより効率的な研究者主導型臨床試験体制を整備する。

筆頭演者のCOI開示

開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

Infrastructure and Support System for Palliative Care Research in Japan

Satoru Iwase¹, Tempei Miyaji^{2,5}, Keisuke Ariyoshi^{1,5}, Kota Kihara⁵, Yosuke Uchitomi³, Takuhiro Yamaguchi^{2,4,5}

¹ Department of Palliative Medicine, Research Hospital of the Institute of Medical Science, The University of Tokyo
² Department of Clinical Trial Data Management, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
³ Innovation Center for Supportive, Palliative and Psychosocial Care, National Cancer Center
⁴ Division of Biostatistics, Tohoku University Graduate School of Medicine
⁵ Japanese Organisation for Research and Treatment of Cancer (JORTC)



Contact

NPO JORTC (Operations Office and Data Center)
 Address: 1-5-9-206 Yanaka, Taito-ku, Tokyo, JAPAN 110-0001
 TEL: +81-3-5842-1380 FAX: +81-3-5809-0041
 Email: info@jortc.jp HP: http://www.jortc.jp/

Background

- Clinical research on palliative care is still developing in Japan
- Multicenter clinical study group did not exist
- Improvement of infrastructure is needed for conducting of multi-institutional clinical research

JORTC Establishment

- Japanese Organisation for Research and Treatment of Cancer was founded in May, 2012.
- Non-profit status from Tokyo in Sept, 2012.
- REDCap user licenses in Dec, 2012.

- Core Staff

- President: Prof. Dr. Takuhiro Yamaguchi
- Three clinical data managers (Tempei Miyaji, Keisuke Ariyoshi and Sachiyo Furumi)
- Two secretaries (Kota Kihara and Minako Sato)

- Logo

Inspired by the crest of Sanada family

Medical doctor	Biostatistician
Pharmacist	Data manager
Coordinator	Monitor

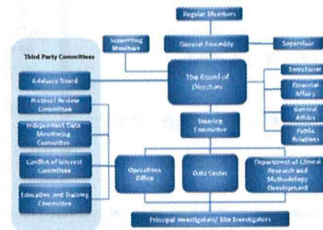
- Role

- Study consultation
- Support for protocol writing
- Coordination of multi-institutional trials
- Quality management of clinical trials
- Third-party monitoring & evaluation
- Research publication & information transmission

- Area of Research

- Palliative medicine
- Oncology
- Integrated medicine (e.g. Kampo medicine)
- Complementary and Alternative medicine (e.g. Functional foods)
- Measurement tool development (e.g. PRO-CTCAE, Decisional Conflict Scale)

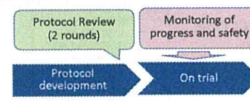
JORTC Organisation Chart



- Protocol Review Committee (PRC)/ Independent Data Monitoring Committee (IDMC)

The Committee consists of 14 specialists

- 4 Oncologists
- 2 Palliative care physicians
- 1 General internist
- 2 Pharmacists
- 5 Bio-statisticians



Our New Project Launched Multicenter Observational and Interventional Studies for Important Symptoms in Cancer Patients

- Primary Investigator: Dr. Satoru Iwase, the University of Tokyo
- Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare from 2015 to 2017
- Approximately 540,000 Australian Dollar per year for 3 years

- Study list

Study No.	Study Type	Test agents	Target (symptoms)	Status
PAL 01	Confirmatory	Clansapine	Nausea with incomplete bowel obstruction	Open
PAL 03	Confirmatory	Prochlorperazine	Oxycodone induced nausea	Open
PAL 08	D-blind, Placebo, P-II	Duloxetine	Neuropathic pain non-responsive to gabapentinoids	Pre-initiation
KMP 01	Phase II	Rikkunshito (Kampo)	Cachexia in pancreatic cancer	Open
KMP 02	Phase II	Rikkunshito (Kampo)	Nausea, vomiting, anorexia in uterus cancer	Open
EBOTC study	D-blind, Placebo, P-II	Roflogestone	Drug-induced extrapyramidal symptoms	Developing protocol
Phase-II	Registry study	Quetiapine, Haloperidol etc.	Nausea, delirium, fatigue and death rattle	Pre-initiation

- Goal of our project

- To integrate research results into the practical guidelines and to enable palliative care clinicians to provide evidence based palliative care to cancer patients

- Primary objective

- To evaluate the efficacy and safety of symptom management which include those of neuropathic pain, dyspnea, nausea, cachexia and delirium and to identify population in which a drug effect are more likely

- Other objectives

- To develop infrastructure for conducting multi-center clinical trials in palliative setting
- To organize research network in palliative care
- To accumulate of exploratory data to plan confirmatory clinical trials
- To provide a new therapeutic management based on registry studies

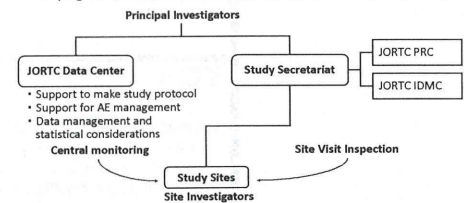
Strategy for Research Development

- Findings from observational studies will be next targets for RCTs.
- Findings from RCTs will be confirmed in real world settings.



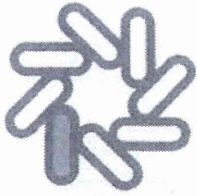
Robust Research Framework

- Developing research network of investigators based on JORTC's infrastructure



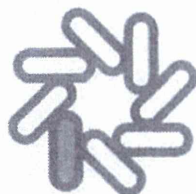
Conclusion

- We are successfully developing research network and infrastructure in palliative care in Japan



Abstract

<p>Title The Safety and the Efficacy of Rotigotine In Cancer Patients with Drug-Induced Extrapryamidal Symptoms.</p>
<p>Authors (Full list, * marks corresponding/presenting author) Hiroto Ishiki*, Satoru Iwase, Keisuke Ariyoshi, Takuhiro Yamaguchi</p>
<p>1. Brief overview of the study (include basic methodology)</p> <p><Background> Many medications used in palliative care setting can cause drug-induced extrapyramidal symptoms (dEPS). Although stop medication is the treatment of choice, it takes several months to recover. Quick recovery is strongly needed especially in cancer patients. Recently, some study have shown that patients diagnosed dEPS are divided two groups; true-dEPS and masked Parkinson's disease (mPD). They can be distinguished by some examinations.</p> <p><Hypothesis> Rotigotine, a dopamine agonist, is effective for dEPS.</p> <p><Aims> To investigate the safety and efficacy of rotigotine in cancer patients with dEPS. To investigate the efficacy of olfactory test as predictive marker of rotigotine. To exploratory investigate the prevalence of dEPS and mPD in cancer patients with clinically dEPS.</p> <p><Design> Single arm phase2 study.</p> <p><Eligibility> Inpatient/ incurable cancer / with EPS (parkinsonism) / receive causative drugs within 2wks</p> <p><Endpoints> Primary endpoint: DIEPSS (EPS rating scale) Secondary endpoints: LUNSERS EPS subscale (EPS rating scale), CAM (Delirium rating scale), AE (CTCAEv4.0), Olfaction (Odor stic), SPECT (Sites which can perform only)</p>
<p>2. What worked well/is working well Building consensus on the study design in our community.</p>
<p>3. What didn't work well/isn't working well The number of eligible patients is unknown. (An observational study is ready)</p>
<p>4. Results (if available)/future directions To be able to distinguish the type of motor symptoms and treat it properly.</p>
<p>5. What would you do differently next time</p>



Abstract

Title Phase-R Delirium Study: A Nationwide Real World Registry for Delirium Treatment in Palliative Care Settings in Japan
Authors (Full list, * marks corresponding/presenting author) Isseki Maeda*, Asao Ogawa, Kazuhiro Yoshiuchi, Tatsuya Morita, Keisuke Ariyoshi, Kota Kihara, Takuhiro Yamaguchi, Satoru Iwase
1. Brief overview of the study (include basic methodology) Background: A randomized controlled trial in the management of delirium, is ongoing by the PaCCSC researchers. Meanwhile, findings from randomized controlled trials might not directly be applied to real world settings because of high heterogeneity and frailty of the palliative care population. Aim: To examine the safety and efficacy of delirium treatment in real world by using web-based registry. Settings: 16 inpatient palliative care units (EOL patients) and 11 psycho-oncology consultation settings (medically-ill patients) Participants: 1,000 cancer patients with hyper- and hypoactive delirium defined by DSM-5 criteria Treatment options: 8 antipsychotics including Quetiapine, Risperidone, and Haloperidol Timepoint: Baseline, 3 days (efficacy), and 7 days (safety) after enrolment Primary and secondary outcome measure: Delirium Rating Scale R-98, Nu-DESC item 2-4, and adverse event Research questions: Is the safety and efficacy of delirium treatment in real world settings comparable with RCT? Is one drug superior to others? What is the predictive factors for delirium reversibility? How often does drug-induced extrapyramidal symptoms occur?
2. What worked well/is working well Nationwide research collaboration which consists of 41 palliative care institutions was built with the support of JORTC and the grant from the Japanese governmental ministry.
3. What didn't work well/isn't working well It took nearly 2 years before the registration begins (concept design, measurement, EDC). Overload to the site-investigators is a concern.
4. Results (if available)/future directions The registry will be open on early March 2015. Data from 1,000 patients will be gathered within 6 months.
5. What would you do differently next time "Nausea" and "death rattle" registry will be commenced by using the same framework.

S2-1

身体症状緩和 ～心療内科医が、“今”、意識すべきこと～

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/近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 心療内科分野

本演題では、次の「精神症状緩和」の発表との連続企画として、トータルペインを持つ患者への関わりについてエビデンスおよびナラティブの両面から考えてみる。具体的には、仮想症例(症例の詳細は次の精神症状の項を参照)を取り上げ、その関わりについて処方例を挙げながら、がん疼痛や神経障害性疼痛をはじめとした身体症状への関わりについて紹介する。痛みの治療は、個人差が大きく、破滅的行動様式や遺伝子レベルまで考慮することが必要であるとされている。我々は、当院倫理委員会の承認を得て、がん疼痛患者を対象にカテコラミン代謝酵素であるCOMT 遺伝子とモルヒネ使用量の関連について前向き研究を行った(Oncology Reports 2012)。また、がん患者の神経障害性疼痛には、近年保険適応の関連もあり、プレガバリンが頻用されているが、我々はデュロキセチンの効果の可能性についても報告した(Anticancer Research 2012)。上記内容に加え、がん性腹膜炎に関しての最新知見も含めて紹介する。先行研究より、がん医療においては、医療者自身が防衛機制を多用している(Psycho-Oncology 2010)ことが示されており、医療者自身が自分の内面を知ることの重要性も最近報告された(Psycho-Oncology 2014)。これこそ治療的自己の成長の重要性を掲げる心療内科医にとって、今後の道標の一つと考えることもできるかもしれない。心療内科医は、患者個々に適した個別化医療を行うが、個別化医療を行うにも、患者、および医療者が納得するだけの根拠(エビデンス)が必要である。ランダム化比較試験以外の報告では、本来の治療効果が90-150%過小・過大評価されるリスクがあり、客観性が高いとは言えない(BMJ 1998)。このため、各科ともに多施設共同ランダム化比較試験が行われており、心療内科でも行っていく必要があると考える。当日は現在進行中の臨床試験の進捗報告も行う予定である。

①当研究者の個人情報保護に配慮している。

③研究にあたって倫理委員会の承認を得ている。