

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol.2
2015年6月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

特 集

外来がん治療認定薬剤師・筆記試験対策講座について

認定制度委員会 研修小委員会 国立がん研究センター中央病院薬剤部 小井土 啓一…… 1

日本臨床腫瘍薬学会 2015 学術大会 教育セミナーより

悪心嘔吐に関する研究のコツ

公益財団法人がん研究会 がん研有明病院 薬剤部 副薬剤部長 鈴木 賢一…… 5

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」序論

慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座 漆原 尚巳…… 9



外来がん治療認定薬剤師・ 筆記試験対策講座について

認定制度委員会 研修小委員会
国立がん研究センター中央病院薬剤部

小井土 啓一

創刊号では、牧野認定制度委員長の寄稿の中で「外来がん治療認定薬剤師制度」について紹介させていただきました。今号でも、少々紙面をお分けいただき、昨年からおこなっております「外来がん治療認定薬剤師・筆記試験対策講座」についてご紹介させていただきます。

そもそも論：筆記試験対策講座とは？

2013年度に外来がん治療認定薬剤師制度が発足するにあたり、問題となったことの一つに、求められる知識を網羅的に学ぶための研修が存在しないことがありました。他の団体・学会が実施している認定制度ではほぼ必須となっている「研修施設」での「研修」を本認定制度では求めないことになったため、「必須研修」が存在しない事態となりました。

そこで、外来がん治療認定薬剤師取得のための「必須研修」の位置付けとして、座学形式の筆記試験対策講座を開講することにしました。「必須研修」とはいつても、2014年度までの新規申請・認定では本講座の受講は必須化されておらず、2015年度の新規申請・認定においても必須化される見込みはありません。ただし、将来的に本講座の受講が必須化される可能性は十分に考えられますし、すでに認定取得されている方の「更新要件」には、本講座の受講が必須化されております。

認定試験に直結する内容を講義する大前提に則り、認定を目指す皆様にぜひ受講していただきたいということで「筆記試験対策講座」という名称になりました。しかしながら、この名称はあまり評判がよろしくないようで、当面は認定を目指さないという方にとっては「無縁の講習会」という印象を強く与えすぎているのではないかとご心配の声もいただいております。また、試験を実施・管理する委員会が、自ら試験対策を行うというのは、試験問題の漏洩などを連想させる恐れもあります。そこで認定制度委員会では、講座名称の変更について検討をは

じめています。

「スタートアップセミナー」や「ブラッシュアップセミナー」とは何が違うのか？

JASPO発足当時からのこの2つのセミナーは行われていました。特にスタートアップセミナーは、現在のJASPOで最も人気の高いセミナーであり、例年募集開始後秒殺で定員に達する自他共に認めるモンスターセミナーとなっています。では、なぜこれらのセミナーとは別に筆記試験対策講座を開講することにしたのか。もちろん理由があります。以下は筆者の個人的見解も含めた話ですが、スタートアップセミナーの人気の高い理由として、これまでよりも受講対象者の目線を引き下げていることにあると思います。つまり、既存のがん領域セミナーでは「難しい」と感じる人たちに「分かる」喜びを実感する、それをセミナーを通じて提供しています。俗な表現で言えば「レベルを下げる、落とす」ともなりますが、誰もが最初は初心者であり、階段はそう何段も飛び越せませんから、そこからニーズを掘り起こした先生方には敬意を表するしかありません。ブラッシュアップセミナーはそのハイレベル版と捉えることができるでしょう。

しかし、これを「認定制度」に当てはめようとすると矛盾が生じてしまいます。認定制度の根幹は「ここまで知っていて欲しい」「ここまでできる人であって欲しい」という「JASPO側のニーズ」が優先されるからです。そこで「ここまで」を提示するセミナーとして筆記試験対策講座が開講されることになったわけです。ですから、受講された皆様が「内容が難しかった」といつても「簡単すぎる」といつても、講座のレベルはそうそう変わることはありません。一方で、目標レベルの引き上げあるいは引き下げにJASPOが舵を切れれば、講座の内容も大きく変化する可能性があります。

「外来」がん治療認定薬剤師に「入院で使用される抗がん薬」の知識を求める理由

当初、本認定制度を発足した際に、外来＝経口抗がん剤と読み替えていた方もいらっしゃいました。もちろん、外来化学療法が広く行われているわけですから注射、点滴で投与される抗がん剤の知識が問われることも理解していただけます。しかし、入院でしか行わない治療についてまでも認定試験で問われることには、いささか疑念を抱くかもしれません。

具体例を挙げます。シスプラチンを用いた化学療法などでは、シスプラチン投与のday1～数日間だけ入院し、その後day8やday15の投与は外来で継続するということが起こりえます。小細胞肺がんの標準レジメンであるシスプラチン＋イリノテカンがまさに該当します。一方で、イリノテカン単独療法のレジメンも存在します。標準投与量が異なることなど、違いはいくつかありますが「今日はイリノテカンの点滴をした」だけの情報だった場合、やはり両者を知っておかなければ適切な対応ができません。また、すでにお気づきの方もいらっしゃるように、ショートハイドレーションレジメンとあって、シスプラチンの投与さえも外来で行おうとする試みが行われており結果が出始めています。現時点においては入院で投与されている施設が多いと思いますが、外来投与が標準となる日もそう遠くないかもしれません。そのようなことがあっても柔軟に対応するために、入院で行われる治療に関しても幅広く知識を求めることとなります。

筆記試験対策講座の「売り」はどんなところか？

2015年度のプログラム案を表1にお示しします。この記事がお手元に届く頃にはより具体的なスケジュールや講師の先生も決定し公表されていると思

表1 2015年度 講義内容&講義時間

講義	時間	講義内容
	20分	外来がん治療認定薬剤師制度と筆記試験対策講座について
講義①	30分	がん治療に関連する医療制度
講義②	40分	分子標的薬の臨床薬理
講義③	40分	分子標的薬による副作用と支持療法
講義④	30分	内分泌療法（ホルモン療法）の臨床薬理
講義⑤	40分	主に外来治療で用いる抗がん剤
講義⑥	30分	主に入院治療で用いる抗がん剤
講義⑦	40分	細胞障害性薬による副作用と支持療法
講義⑧	30分	緩和領域で用いる薬剤の基本
講義⑨	30分	外来がん治療認定薬剤師に求められる薬学的介入と症例報告

います。このプログラム案から筆記試験対策講座の特徴を述べさせていただきます。

特徴①：「くすり」からのアプローチ

がん治療の学習は、病気の診断と治療体系を理解することから始めると理解しやすいといわれています。筆者もその意見には賛同できます。幸いにして、治療体系を中心としたセミナーは、JASPO主催でないものを含めると相当数が存在します。そこで、筆記試験対策講座では薬剤師だからこそ求められる「くすり」からのアプローチで講義していただくよう講師の先生にお願いをしています。臨床試験成績に基づいたEvidence Based Medicine (EBM) はもちろん重要ですが、作用機序や薬物動態的な特徴などを理解せずに薬物治療に向き合うことは薬剤師として問題があります。処方せんに記載された「くすり」からさまざまなことを推測しなければならない現実は今もなお残っていることから、「くすり」から思考の枝葉を伸ばしていくための道筋の例を提示できるものと信じています。

特徴②：「がん治療に関連する医療制度」

筆者の知る限り、薬剤師の認定制度を標榜する研修において、この内容は取り扱われているのを聞いたことがありません。病院勤務の先生方には特に縁遠いと感じるかもしれませんが、薬薬連携を進めていく際に必ずもとめられる知識です。外来治療、あるいはがん治療に限ったことではありませんが、ドラッグラグやあるいは経済的な問題などから患者さんたちを救う社会システムを知り、必要に応じて提示できる必要性があります。講義時間としては非常に短い時間となりますが、その重要性を鑑みて今年度のプログラムでは最初の講義にしました。

特徴③：「外来がん治療認定薬剤師に求められる薬学的介入と症例報告」

申請時に求められる事例については、その「書き方がわからない」という声が、当初より広く聞かれています。これまでは事例（症例）サマリーを書く機会はあまりなかったという方が多いと思いますが、チーム医療・薬薬連携を実践していく上では、事例（症例）サマリーをまとめ、提示できる力が問われます。また、「書き方がわからない」の背景には「薬学的介入が分からない」という意味が潜んでいるとも考えています。「あなたが他の人よりも優れていること」を学会が認定をするわけですから、当然「一般的な」ことをしていただければ、JASPOが求める「外来がん治療認定薬剤師」の基準には到達できません。こうした状況を踏まえて「どのように書くか？」ではなく、「どのように介入するか？」「対応するか？」について具体例を交えて

お示しする講義を用意しています。

特徴④：全国各地で同じ講義が受講できる

今年から、スタートアップセミナーも全国での開催が決定しました。これは、昨年多くの方が筆記試験対策講座を受講していただいたことで実現できたのではないかと思います。録画した講義を上映して、それを聴講するというのは（特に臨場感などで）物足りなさを感じる部分は少なからずあると思います。それでも上映会を各地で展開することにしたのは、以下のような理由があります。

- ・多くの方に受講の機会を与えられる
- ・全員が同じ講義を受講できる
- ・同じ講義を何回も受講することができる
- ・受講料を安く設定できる

全国各地で同じ内容のセミナーを開催するには講師の日程調整が難しく、かといって開催ごとに講師が代わると内容に微妙な（ときには大きな）違いが生まれるなど、乗り越えなければならないハードルがたくさんあります。一方で、JASPOのイベントはこれまで関東近郊でのみ行われており、遠方からこられる方の交通費、滞在費の負担は相当であると思います。地方開催となればその負担は運営する我々側に回ってくるわけですが、たとえば、九州から100人の方が東京へ来るより東京から5人のスタッフが九州に行くほうが費用は安くなります。受講料7,560円が高いか安いかは一概に決められるものではありませんが、上映会という形をとることで実現した価格設定でもあります。

昨年の筆記試験対策講座はどのような人が受講したのか？

昨年の筆記試験対策講座は、北は仙台、南は福岡まで全国5箇所で開催いたしました。開催地ごとに開講規模は異なりますが、全国でのべ500人以上の方が受講くださいました（表2）。募集定員に違いがありますが、岡山会場の人気が高くわずかながらも席数を追加しました。それでも東京会場よりも前に満員御礼になったと記憶しております。

会員／非会員の割合は表3にお示ししますが、会員先行受付のあった東京会場は会員の割合が一段と高くなっております。先に述べましたが「多くの方に受講の機会を与える」という観点からは、各地で非会員の方が多く受講くださったことも喜ばしいことだと考えています。

それでは、どのようなキャリアの方たちなのだろう？と企画運営側としては気になります。こちらは受講後アンケートを基にした集計ですので、全員が回答しているわけではないのですが、薬剤師歴（図

表2 2014年度 開催地別 受講者数

	募集定員	受講者数	受講証交付数
東京	250	258	256
岡山	40	43	43
仙台	40	28	28
福岡	100	100	99
名古屋	80	75	75
合計	510	504	501

表3 2014年度 受講者の会員／非会員内訳

	会員	非会員
東京	216 (83.7%)	42 (16.3%)
岡山	33 (76.7%)	10 (23.3%)
仙台	16 (57.1%)	12 (42.9%)
福岡	54 (54.0%)	46 (46.0%)
名古屋	55 (73.3%)	20 (26.7%)
全体	374 (74.2%)	130 (25.8%)

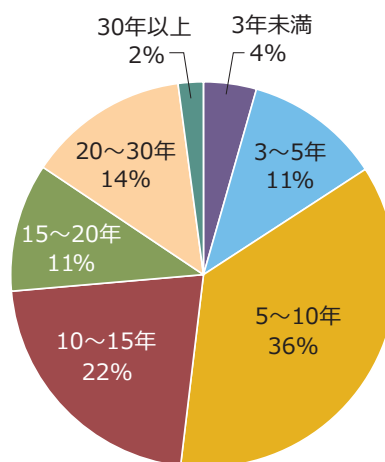


図1 2014年度 受講者の薬剤師経験年数(受講者アンケート集計)

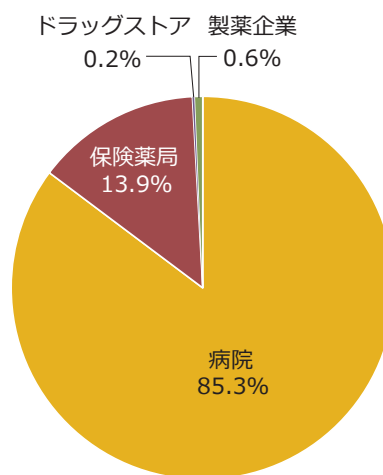


図2 2014年度 受講者の勤務先(受講者アンケート集計)

1) は中堅（5年～）の方が占める割合が多くいらっしゃいました。外来がん治療認定薬剤師は薬剤師経験3年で認定が取得できますので若い先生の受講をもっと促せるようなアピールを考える必要があります。また、現在の所属・勤務先については（図2）85%が病院勤務、保険薬局勤務の方は約14%で

表4 2015年度 開催日程&会場案 (2015年5月現在)

日 程	開催地	会 場	講 座	募集定員
8月09日 (日)	東 京	星薬科大学新星館	講義	220
8月23日 (日)	郡 山	奥羽大学薬学部	上映会	80
9月06日 (日)	岡 山	地域医療人育成センターおかやま (MUSCUT CUBE)	上映会	100
9月13日 (日)	札 幌	北海道薬科大サテライトキャンパス	上映会	85
9月13日 (日)	名古屋	名城大学名駅サテライト (MSAT)	上映会	65
9月20日 (日)	福 岡	九州大学病院臨床大講堂	上映会	150
9月27日 (日)	徳 島	徳島文理大学	上映会	75
			(合計)	775

した。JASPOとしては、まちのコミュニティファーマシーにがん治療の相談ができる薬剤師にいて欲しいという思いが強くなりますので、こちらも保険薬局勤務の先生方に広く受講いただけるよう作戦を練らなければいけません。

2015年度の開催予定は？

既に表1で2015年度のプログラム案をお示しておりますので、今年も開講することはお察しの通りです。昨年の受講者数を踏まえ、今年度は開催地を7箇所に増やしました(表4)。特に、昨年多くのお問い合わせをいただいた北海道開催が実現します。また、各会場の定員数も増やし、募集定員数の合計は775名。前年比1.5倍です。1番人気だった岡山会場は倍増の100席をご用意できました。昨年度は受講がかなわなかったという方もいらっしゃったと聞きますし、ご自宅に近い会場が満席となったために遠方の会場にお越しくださった方もいらっしゃいました。これで全てが解決できるわけではありませんが、多くの方が受講いただくことを願っております。

筆記試験対策講座は五輪やW杯のように開催地に誘致・立候補できます

今後も多くの方に受講いただけるようにするには、多くの会場で開講することが重要だと考えております。今回は会場数を増やしつつ各会場の定員を増やしましたが、より分散して開講できれば会場あたりの定員数はそれほど多くなくても構いません。

実際、岡山開催は岡山周辺の会員の方々からご協力くださるお話をいただいて実現したものです。会場の確保や当日の運営等でお手伝いいただく必要があったり、経費面での制限があったりしますが、来年度以降「わが町へ是非！」というお話がありましたら遠慮なくお知らせください。

最後に重要なこと：「外来がん治療認定薬剤師」の更新には筆記試験対策講座受講が「必須」です

外来がん治療認定薬剤師の認定期間は3年ですが、更新の手続きは認定後2年半で行われます。昨年度、第1期の認定を受けられた方は、来年の秋にはもう更新の手続きとなります。ここで全てをお知らせすることはできませんが、更新手続きまでの間に筆記試験対策講座を1度受講することが求められます。もちろん来年度も(恐らく名称は変わっても)実施予定ですが、受講漏れがございませんようご注意ください。

最後に

今回は、貴重な紙面を頂戴し外来がん治療認定薬剤師筆記試験対策講座についてご紹介をさせていただきました。我々の願いは患者さんやその家族、同僚、お友達などが、がんやがん治療で苦しむことのない日々をお送りいただくことです。認定制度の普及によって、薬剤師が研鑽を積み、その願いの実現に向かって努力を続けることができれば、すばらしいことだと考えております。今後とも、JASPOならびに認定制度委員会の活動にご理解ご協力をよろしくお願い申し上げます。

悪心嘔吐に関する研究のコツ

公益財団法人 がん研究会
がん研有明病院 薬剤部 副薬剤部長

鈴木 賢一

背景

化学療法誘発性の悪心・嘔吐は、抗悪性腫瘍薬投与により発現する非血液毒性で、患者のQOLを損なう大きな原因の一つである。5-HT₃受容体拮抗薬導入以前に行われたCoatesらの調査¹では、がん化学療法に伴う副作用の苦痛で嘔吐は第一位、悪心は第二位という結果であった。その後、5-HT₃受容体拮抗薬の登場により、1997年にde Boer-Dennertらによって実施された副作用の苦痛度調査²では、嘔吐は第三位となり制吐剤の進歩が患者のQOL改善に貢献している可能性が示唆されている。

抗悪性腫瘍薬投与による嘔吐には①急性嘔吐、②遅発性嘔吐、③予測性嘔吐があることが知られている³。その発生機序は未だ明らかでない部分があるものの、抗悪性腫瘍薬の刺激により末梢から分泌されたドパミン、セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT)、サブスタンスP等の生理活性物質が嘔吐中枢やchemoreceptor trigger zone (CTZ) にある生理活性物質受容体に結合し中枢神経を刺激するものと、抗悪性腫瘍薬の中枢神経への直接的な刺激による二つが大きな原因とされている。悪心・嘔吐に関連する受容体としてドパミンD₂受容体、5-HT₃受容体、サブスタンスPが結合するニューロキニン-1 (NK-1) 受容体が知られており⁴、今現在これらの

受容体を拮抗的に阻害する薬剤が抗悪性腫瘍薬による悪心・嘔吐の治療の中心となっている。

「嘔吐発現率10%、悪心嘔吐発現率50%」これは自身が研究事務局として関わった制吐薬臨床研究「TRIPLE」での成績である⁵。TRIPLEではシスプラチンレジメンを対象に、デキサメタゾン（以下DEX）、アプレピタント（以下APR）を併用したうえで、第一世代セロトニン受容体拮抗薬であるグラニセトロン1mgと、第二世代のパロノセトロン（以下PALO）0.75mgを比較した研究である。本研究の対象は、肺癌患者が約70%を占めていた。そのため、男性、高齢者が比較的多く含まれており、悪心嘔吐の高リスクと考えられている女性、若年者層が少ない対象群となっている。この3剤併用制吐療法は現在の日本において、もっとも有効と考えられる組み合わせであり、嘔吐に関しては約90%と非常に高い制御率が得られている。

現状の問題点

①評価項目の問題点

これまで実施されてきた制吐薬に関するほとんどすべての臨床研究において、主要評価項目はCR (Complete Response: 嘔吐性事象なし、追加制吐

表1 抗がん剤治療による副作用苦痛度ランキング

男性 264名				女性 374名			
順位	症状	順位	症状	順位	症状	順位	症状
1	全身の痛み	11	不眠	1	頭髮の脱毛	11	足のむくみ
2	吐き気	12	味覚障害	2	吐き気	12	顔の変色
3	発熱	13	治療部分の痛み	3	しびれ	13	手の爪が割れた
4	口内炎	14	食欲の低下	4	全身の痛み	14	口内炎
5	しびれ	15	顔のむくみ	5	便秘	15	手の爪がはがれた
6	便秘	16	湿疹	6	まつ毛の脱毛	16	不眠
7	下痢	17	かゆみ	7	だるさ	17	手の爪が二枚爪
8	頭痛	18	頭髮の脱毛	8	まゆ毛の脱毛	18	発熱
9	だるさ	19	息切れ	9	足の爪がはがれた	19	顔のしみ
10	足のむくみ	20	足の爪がはがれた	10	味覚障害	20	顔のむくみ

国立がん研究センター中央病院アピアランス支援センター HPより

薬服用なし、悪心の程度は問わない)率が採用されてきた。その理由には2つの大きな理由があると考えられる。一つ目は、嘔吐性事象および、追加の制吐薬服用は、あとからも担保しやすいいわゆる「固い」指標である点。また2つ目には化学療法を実施する患者の副作用苦痛度ランキングなどでは、これまで「嘔吐」が上位を占めてきた点である。(表1)しかしながらセロトニン受容体拮抗薬が使用可能となってからは、嘔吐の発現率は減少し、前述の苦痛度ランキングでも嘔吐にかわり、最近では悪心が上位を占めるようになった。一方2009年以降、APR、PALOといった新たな制吐薬が本邦においても使用可能となり、世界標準の制吐療法が可能となった。TRIPLEを含めた最近の研究結果からも、悪心はいまだ管理が難しい症状であることが再認識されている。

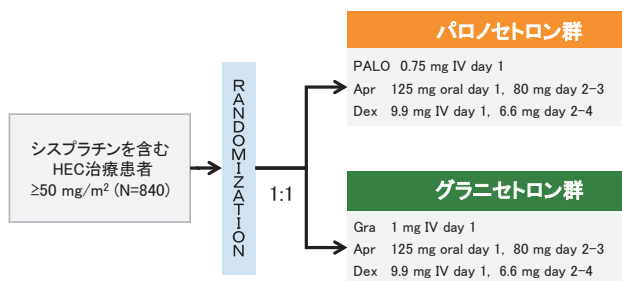
制吐薬の研究における評価項目としての「CR率」および「悪心」の特徴

・ CR率

- 1) 先行研究ではほとんどが「CR率」が採用されている。
- 2) カルテ等の記録からも後追いで担保しやすい。
- 3) 女性、若年層 など悪心嘔吐の高リスク層では、イベント自体の発現率が高いため、有効な可能性もある。

・ 悪心

- 1) 現在の化学療法においては、嘔吐ではなく悪心がかつても一般的かつもっとも重要な消化器症状の指標と考えられる。
- 2) 悪心は食欲不振や胃部不快など類似症状との区別が難しい。
- 3) 抗悪性腫瘍薬のみならず、その他の要因により誘発する可能性がある。



- 多施設共同 二重盲検ランダム化比較試験(Phase III)
割付調整因子:
年齢(≥60/<60 years)、CDDP投与量CDDP (≥70/<70 mg/m²)、性別、施設
- 症例集積期間: 2011年7月から2012年6月 19施設より集積
- 主要評価項目: 全期間のCR率
- 副次的評価項目: CR率(急性期、遅発期)、CC率、TC率、TTF、安全性

H. Hashimoto, et al. J. Clin. Oncol. 31 2013 (suppl; abstr 9621)

図1 TRIPLE 試験デザイン

4) 後方視的研究での検証は、きわめて難しい。

TRIPLE studyの結果

図1) 試験デザイン

図2) 主要評価項目 (全期間CR率、急性期および遅発期のCR率)

図3) 副次的評価項目 (CC率、TC率)

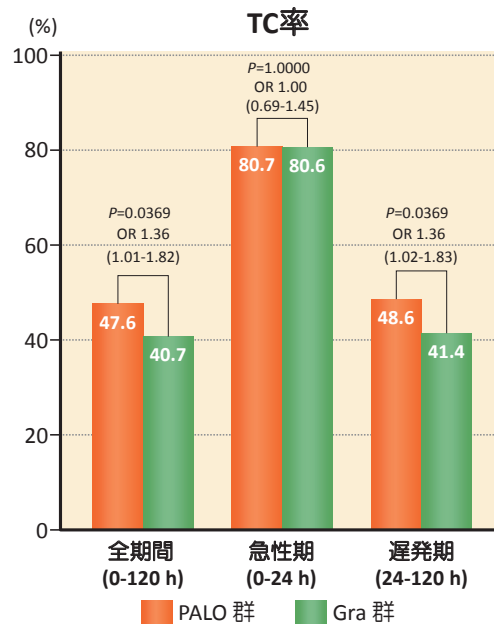
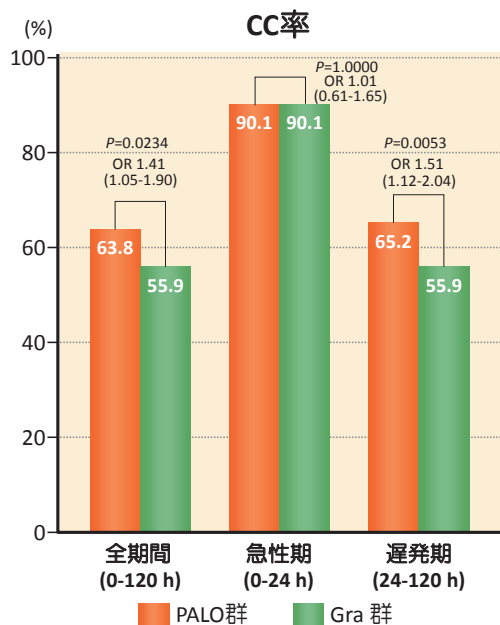
制吐薬臨床研究に用いられる評価項目の定義を図式化すると(図4)のようになる。長年採用されてきた「CR率」は、「悪心の程度は問わない」と定義され、嘔吐性事象または、追加制吐薬を服用する程度の強度の悪心でなければ、イベントしてカウントされない。しかしながら嘔吐の発現率が格段に減少した現在、CR率では群間に差が生じにくく、統計学的な有意差を証明するためには、ほぼ例外なく多くのサンプルサイズが必要となっている。そのためCR率を検証する場合、単施設では研究デザインの無理が生じやすいと言える。また、嘔吐よりも一般的かつ重要な指標となった「悪心」を、主要評価項目として検証することが求められるが、実際にはほとんど実施されていない。その理由としていくつかのことが考えられる。悪心は環境的要因の影響を受けやすいため、評価が非常に難しい点があげられる。がん化学療法中の患者の味覚、嗅覚は敏感となっていることが多い。そのため匂いや体動、音などの影響で悪心嘔吐が誘発されることをしばしば経験する。また、食欲不振や胃部不快、特に高齢者では口腔カンジダの影響も混在するなど、さまざまな影響を考慮する必要がある。悪心の評価する場合は、評価する側のアプローチの工夫のほか、前向き研究であれば可能な限り盲検化を実施するなどの配慮が望まれる。

	PALO 群 (N=414)	Gra 群 (N=413)	Odds 比 (95% CI)	P-value
主要評価項目				
全期間 (0-120 時間)	65.7%	59.1%	1.35 (0.99-1.82)	0.0539*
急性期 (0-24 時間)	91.8%	91.8%	1.00 (0.58-1.71)	1.0000
遅発期 (24-120 時間)	67.2%	59.1%	1.45 (1.07-1.96)	0.0142
副次的評価項目				

* Asymptotic CMH test: $P=0.0461$

H. Hashimoto, et al. J. Clin. Oncol. 31 2013 (suppl; abstr 9621)

図2 全期間および、急性期、遅発期のCR率(嘔吐なし、救済療法なし)



H. Hashimoto, et.al. J. Clin. Oncol. 31 2013 (suppl : abstr 9621)

図3 CC率（嘔吐なし、救済療法なし、悪心（軽度）） TC率（嘔吐なし、救済療法なし、悪心なし）

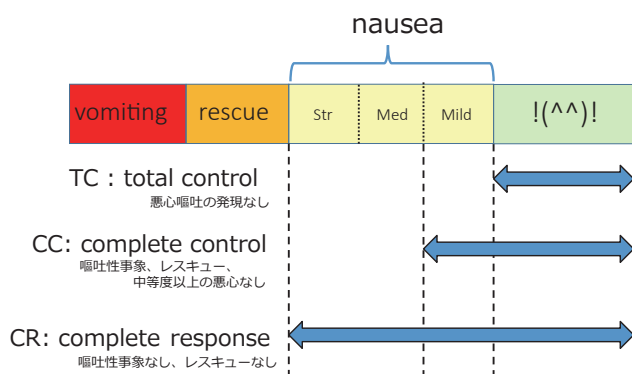


図4 評価項目の定義

印をつける。

—嘔気嘔吐についての信頼性、妥当性は検証されていないが痛みの評価においてはVASに比べNRSの方が使用しやすいとされている。

注) 上記は「がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン」2011年版（日本緩和医療学会）より引用し改編した。詳細はこちらを参照されたい。

評価ツール

・悪心の評価ツールとして使用されている主なツールとその特徴を紹介する。

Visual Analogue Scale (VAS)

- 0（全く吐き気がない）～100mm（予想される中でもっとも吐き気が強い）の中で自身の症状にあった箇所に患者自身が印を記入する。
- 化学療法の悪心に対していくつかの臨床研究で用いられており、妥当性が検証されている。
- 言語による影響が少ない。
- 「0」に印を記入する場合、特に高齢者では手のしびれ、震えなどで左右にずれることが想定される。臨床研究では5mm程度の許容範囲を設けることが多い。

Numerical Rating Scale (NRS)

- 0（吐き気がない）～10（最悪な吐き気）の11段階で、患者自身の吐き気のレベルの数字に

評価期間の考え方

*セロトニンの影響

セロトニンは、体内の必須アミノ酸である「トリプトファン」より5ヒドロキシトリプトファンを経て体内で生成される。体内では腸クロム親和性細胞がセロトニンの生成に深く関与しており、体内の90%が腸クロム親和性細胞にて生成される。

また、抗悪性腫瘍薬が投与されるとセロトニンは血中に分泌され、その後5-ヒドロキシインドールアセトアルデヒドを経て、5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）となり尿中に排泄される。Du Bois Aらの検討では⁶、シスプラチン投与直後から尿中5-HIAA濃度は上昇するが、24時間後には投与前の値まで低下する。ところが嘔吐性事象はそれ以降も継続し、70時間後でも発現が確認されている。すなわち、遅発期の悪心嘔吐はセロトニン分泌に伴う直接的要因以外の要因が、関連している可能性がある。

*サブスタンスPの影響

サブスタンスPは広くCTZに分布し、NK-1受容体に結合して悪心・嘔吐を引き起す物質とされている。Takahashiらは、シスプラチンを含めた高度嘔吐

性化学療法施行後の、血中サブスタンスPを測定した結果を報告している⁷。少数例の検討ではあるが、悪心嘔吐が発現した13例では、発現しなかった6例に比べ、明らかな血中サブスタンスP濃度の上昇が認められている。この研究では投与第5日目までの検証であり、6日目以降は不明である。

よって、5HT₃受容体拮抗薬、NK-1受容体拮抗薬の効果を評価するうえで、観察すべき期間は抗悪性腫瘍薬投与直後から120時間までが妥当と考える。しかしながら実臨床では、それ以降も遷延する症状が問題となることがある。前述の悪心嘔吐誘発物質の影響も否定できないが、それ以外の要因も混在している可能性があり、制吐薬のみならず多角的な評価および対応が求められる。抗悪性腫瘍薬以外の要因かつ、悪心嘔吐を助長するまたは鑑別が紛らわしい要因を以下にあげた。

低ナトリウム血症、高カルシウム血症、口腔カンジダ症、予測性悪心嘔吐、体動誘発の悪心嘔吐、食欲不振、その他の薬剤（抗不整脈薬、テオフィリン製剤、オピオイド製剤など）

まとめ

がん化学療法に誘発される悪心嘔吐の管理は、この5-6年の間に格段に改善した。しかしながら悪心に関しては、いまだ改善の余地があり、制吐薬関連の研究を実施している、あるいは計画中の薬剤師も少なくないと思われる。本邦においても、制吐薬適正使用ガイドラインが策定されたが、背景となるエビデンスは不十分な箇所もあるため、がん専門薬剤師等が実臨床における経験や知見をもとに、情報を発信することは、たいへん好ましいことと考える。悪心嘔吐の最新の傾向を把握しながら、適切な評価

方法を整理し、煩雑な業務の傍らで少しでも質の高い研究を実施できるよう本稿を作成した。悪心嘔吐の質をさらに高めようと研究に取り組む薬剤師の一助となれば幸いである。

引用文献

1. Coates A., Abraham S., Kaye SB., Sowerbutts T., Frewin C., Fox RM., Tattersall MH., On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol.*, 19, 203-208, (1983).
2. de Boer-Dennert M., de Wit R., Schmitz PI., Djontono J., v Beurden V., Stoter G., Verweij J., Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5-HT₃ antagonists. *Br J Cancer.*, 76, 1055-1061., (1997).
3. Grunberg SM., Hesketh PJ., Control of chemotherapy-induced emesis., *N Engl J Med.*, 329, 1790-1796, (1993).
4. Steven M. Grunberg, and Paul J. Hesketh, Control of Chemotherapy-Induced Emesis *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1790-1796 December 9, 1993
5. H. Hashimoto, et.al. *J. Clin. Oncol.* 31 2013 (suppl; abstr 9621)
6. Du Bois A, Kriesinger-Schroeder H, Meerpohl HG. The role of serotonin as a mediator of emesis induced by different stimuli. *Support Care Cancer.* 1995 Sep ; 3 (5) : 285-90.
7. Takahashi T1, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, Endo M, Yamamoto N. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Sep;68(3): 653-9. doi : 10.1007/s00280-010-1519.2

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」序論

慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座

漆原 尚巳

はじめに

2014年から15年にかけて、様々な臨床研究に関する倫理指針及び法規制の改廃がなされ、研究倫理の確保に関する制度的環境は新たな状況にはいった。2014年12月には、再生医療の安全性の確保等に関する法律が施行され、細胞製品などの再生医療に関する臨床研究はこれに従うこととなった。本稿では、2015年4月に、薬事承認以外の目的で実施される人対象の研究に関する倫理指針として発効した、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」（以下、統合指針）について概説する¹⁾。また、本統合指針の解説として、122ページにわたるガイダンスが公開されており、適宜こちらを参照されたい。

1. 対象となる研究と基本方針

統合指針が制定され、これまで別々の、「疫学研究に関する倫理指針」²⁾ もしくは「臨床研究に関する倫理指針」³⁾ に従うこととされてきた疫学研究と臨床研究はいずれも本統合指針に従うこととなった。さらには、現存の他の倫理指針が対象とする研究であっても、その指針に述べられていないことが統合指針に述べられている場合は、統合指針に従うこととなった。つまり、ゲノム遺伝子解析研究であっても、本統合指針を参照し適宜従う必要があり、将来的には、本統合指針が親指針として機能し、個別の研究に関する詳細部分のみを個別指針がカバーするアンブレラ構造を意図している。一方、未承認・適用外使用に該当する医薬品・医療機器の臨床研究や商業目的で使用される臨床研究については、別途法制化が検討されている。

本統合指針以前は、従うべき倫理指針が、「臨床研究に関する倫理指針」であるのか、「疫学研究に関する倫理指針」であるのかによって、臨床研究、

もしくは疫学研究と分けられてきた。しかしながら、臨床研究と疫学研究の範疇は元来、互いに排他では無く、その境目は曖昧であるとの指摘がなされてきた。これらの旧2指針が統合指針に一本化されたことにより、指針上では疫学研究と臨床研究の分別はなくなることとなった。

本指針が対象とする研究には、おおよそ日本で実施される全ての人の健康に関わる医学研究が含まれる。一方、対象外となる研究には、法令に基づいて実施される治験や市販後調査、及び一般に入手可能な市販の人培養細胞系を用いた研究や、公表されている各種統計資料などのように既に連結不可能匿名化された情報のみを扱う研究がある。ここで、既に連結不可能匿名化されているとは、研究実施のために初めて連結不可能匿名化される場合は含まれず、研究とは無関係に連結不可能な状態にあることを指しており、また連結可能匿名化された試料・情報を研究者が入手した際に、研究者側でその対応表を所持しないとしても連結不可能には該当しないとされている。

本統合指針で定義する「試料・情報」には、いわゆる生体試料及び検査検体が含まれ、また人体から得られた診療検査情報などのみならず、人から得た健康に関わる多岐にわたる情報が含まれる。

本統合指針は、研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項を定めるものであり、以下の8つの基本方針が示された。

- ①社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
- ②研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
- ③研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価
- ④独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査
- ⑤事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意
- ⑥社会的に弱い立場にある者への特別な配慮

⑦個人情報等の保護

⑧研究の質及び透明性の確保

また、以下の内容については、新たに独立した章が設けられた。

第3章 研究計画書

第7章 重篤な有害事象への対応

第8章 研究の信頼性確保

2. 研究機関

対象となる研究機関には、これまでの大学・病院などのみならず、出版社や新聞社などが該当する研究を行う際にも、本統合指針が適用される。本統合指針から、研究機関の長は、法人の代表者、行政機関の長などと定義され、同一組織内に複数の研究組織がある場合には組織全体の代表者のみが該当するようになった。ただし、指針が規定する長の権限は、研究機関の規定により研究の主体となる部局の長へ委任することが可能である。研究機関の長は、研究の適正な実施のための体制確保や規定の整備に責任を有する。すなわち、健康被害への補償措置や研究結果の公表、指針への適合、厚生労働大臣への報告、個人情報の取り扱いに関する相談対応等を確保することとされている。

研究機関の長は研究者に教育研修を受講させる義務を有する。また、研究者等は、研究の実施に先立ち、また、研究期間中も適宜継続して、研究に関する倫理並びに当該研究の実施に必要な知識、及び技術に関する教育・研修を受けなければならない。この内容には、不正行為、利益相反等についての教育・研修を含めることとされており、教育研修の機会として、研究機関内外で開催される研修会の受講、もしくはCITI Japan⁴⁾や「ICR臨床研究入門」⁵⁾で提供されるe-learning等を利用することが可能である。少なくとも年に1回程度受講することとされており、研究に係る補助業務者も含めてその業務内容に応じた内容の研修を受けることとされている。

3. 介入と侵襲

本統合指針で研究の類型を示す重要なキーワードとして、「介入」と「侵襲」がある。介入については、特に研究デザインとの関連を示すものであり、ランダム化比較試験に代表されるような介入研究であるか、そういった介入操作を伴わない観察研究であるかを決定する。

パネル 研究デザインによるわけ方

- 介入研究 Intervention study
研究目的で治療を割り当てる
- 観察研究 Observational study
研究とは独立して、患者に最も適した治療選択が行われる

統合指針では、介入の定義は以下とされているが、これはいわゆる割付の有無を意味し、研究目的で実施される未承認薬の使用を含む。

- 研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因の有無又は程度を制御する行為をいう。
この要因には、健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。
介入には、通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。

一方、侵襲は、例を挙げれば臨床現場での治療介入であり、統合指針では以下の通り定義されている。

- 研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。
侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。

侵襲には、治療に伴う身体的なものばかりではなく、精神的なトラウマを生じさせ得るような精神的苦痛を与えることも含まれる。ガイダンスによると、軽微な侵襲の定義は、旧指針とほぼ同様であり、一般健康診断で行われる程度の採血やX線検査や、もしくは通常診療における採血量からわずかに上乗せする場合などを含むとされている。

新たに試料・情報を取得する前向き研究においては、以上の介入及び侵襲の有無により、インフォームドコンセントの手続きや迅速審査の扱いが異なる(表1)。

さらに、研究計画とは無関係に存在する検体・診療情報などの「既存」とみなされる試料及び情報を利用する研究も、本統合指針の対象として倫理審査が必要であり、「付議不要」という扱いはない。しかし、そのような研究は、非侵襲非介入であり迅速審査が可能であること、また内容に応じ、被験者からのインフォームドコンセント取得に際し、口頭同意やオプトアウト、匿名化されている場合にはインフォームドコンセント不要などの、簡略された手続きが適用されることもある。

表1 新たに試料・情報を取得する研究におけるインフォームドコンセント、迅速審査、有害事象報告

侵襲	介入	対象者のリスク	インフォームドコンセント	迅速審査*	有害事象報告	
あり	あり	高	文書	不可	該当	
あり	なし	中	文書	可（軽微な侵襲）	該当	
なし	あり	低	口頭	不可	非該当	
なし	なし	最小限	人体試料あり 人体試料なし	口頭 オプトアウト†	可	非該当

*）他施設審査済はいずれも迅速審査可

†）オプトアウト：研究実施の情報公開と、拒否の機会の提供

4. バンク・アーカイブの取り扱い

本統合指針では、初めてバイオバンク・アーカイブが、「試料・情報の収集・分譲を行う機関」として倫理指針に登場し、研究機関として規定されることになった(図1)。バイオバンク・アーカイブとは、医療機関にある患者の既存資料・診療情報や、個人を募集して採取した試料・情報を収集保管し、特定の研究機関のみならず広く継続的に試料・情報の提供を行う組織である。このような業態に該当する場合は、研究計画書と倫理審査が必要とされる。

5. 倫理審査委員会

本統合指針から、倫理審査委員会の設置者は、必ずしも研究機関の長である必要はなく、要件を満たすことで倫理審査委員会を設置する事ができるようになった。これにより、多施設共同研究のように同

一プロトコルを用いて行う研究について、一つの倫理審査委員会による倫理審査を可能となる。この時、分担して研究を実施する研究機関の長が、別の設置者が設立した一つの倫理審査委員会に審査依頼を行うことで、中央審査が可能になる。

倫理審査委員会構成員に関しては、旧指針から大きな変更はないが、新たに最少構成人員数が5名とされた。倫理的及び科学的観点から適切な審査がなされるように、委員会の設置者には、委員会構成員及びその事務に教育研修を受けさせることが義務付けた。また、侵襲介入研究の審査資料の保管期間は研究終了報告の日から5年間とされたが、これには臨床研究に結果公表に至るまでは研究終了後数年かかるケースが多く、規定の年限に関わらず出来るだけ長く保管することが望ましいという背景がある。

本統合指針における迅速審査の要件はほぼ旧指針と同様であるが、観察研究（介入がない）で侵襲を伴わない、もしくは軽微な侵襲を伴う場合について迅速審査が可能とされた。

1. 他の研究機関に対して
既存試料・情報の提供を行う者
2. 試料・情報の収集・
分譲を行う機関
3. 既存試料・情報の提供を
受けて研究を実施しよう
とする者



- 1のみ……研究者でない（試料・情報を新たに取得する場合は研究者）
既存資料・情報の提供を機関の長が把握すること
2及び3……研究者扱い 要プロトコル・倫理審査

図1 研究組織としてのバイオバンク・アーカイブの役割

6. 研究の信頼性確保

昨今の臨床研究にまつわる複数の不正事件の反省から、基本的方針として、研究の社会的及び学術的意義、科学的合理性の確保、被験者のベネフィットリスクの総合的評価が強調され、医学研究の信頼性確保回復のために研究の信頼性確保についての新たな章が設けられた。

医薬品又は医療機器の有効性又は安全性に関する研究等、商業活動に関連し得る研究は、特に利益相反管理の対象として、研究者の当該研究に係る利益相反に関する状況を研究計画書に記載し、インフォームドコンセント時に説明しなければならないこととされた。

また、研究関連資料の保管に関しては、将来起こりうる調査を見越して、できるだけ長期とし、少なくとも研究終了報告から5年またはそれ以上とすることが規定された。

治験ではすでにGCPに従い研究の品質確保のためのモニタリングや監査が実施されているが、本統合指針でも侵襲を伴い介入を行う研究について、2015年10月から導入されることとなった。モニタリングについては必須であり、監査は必要に応じて、その実施計画を研究計画書に記載することとされている。

さらに、研究責任者は、介入研究はその内容を事前に公開データベースへ登録すること、侵襲介入研究については、研究の最終結果を学会や論文などで

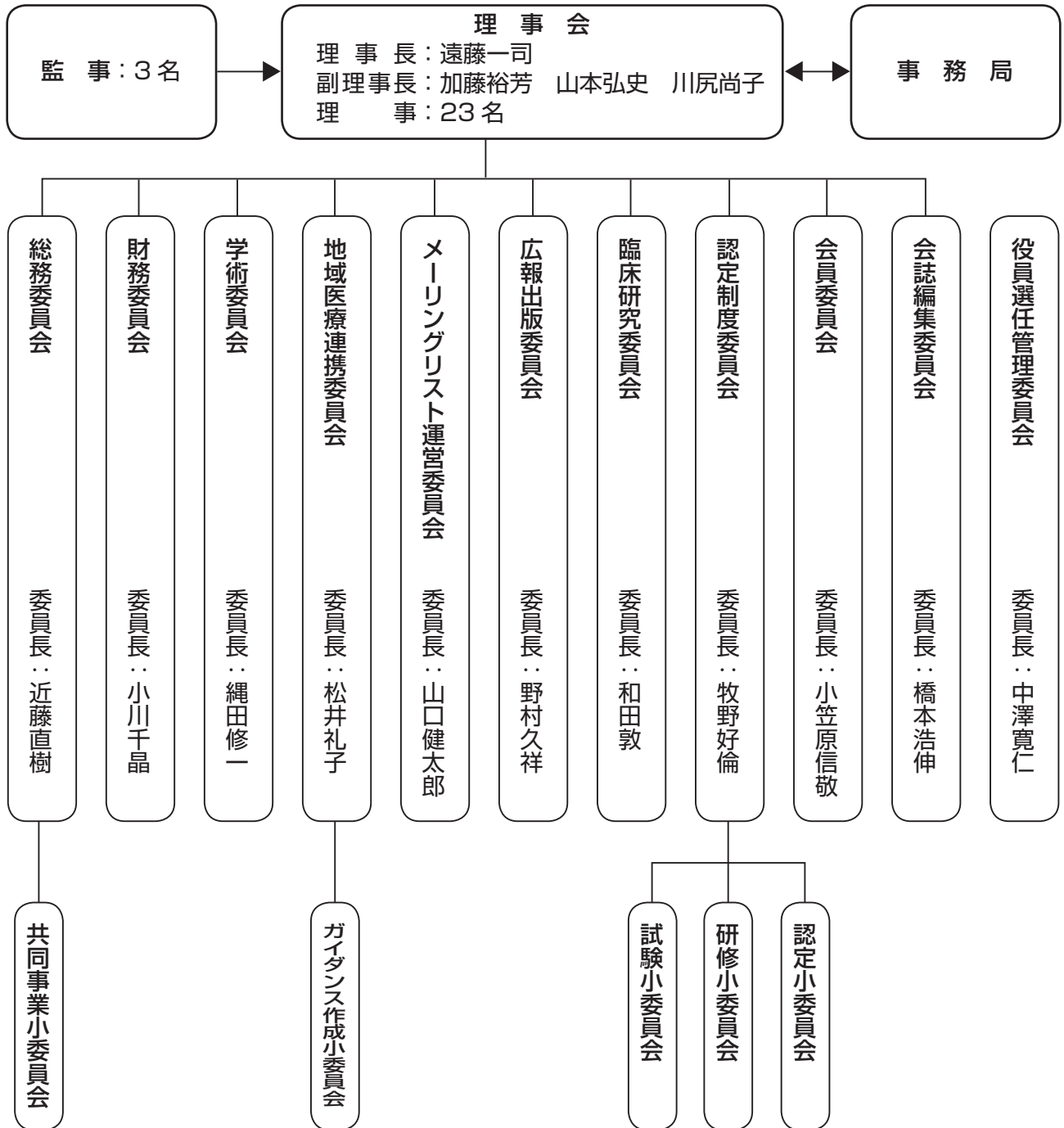
公表した際には、遅滞なく研究機関の長へ報告することが必要とされている。

本稿では、統合指針の一部について駆け足で解説した。他にも有害事象報告や個人情報の保護、小児被験者におけるインフォームドアセントなど、取り上げていない重要な規定があり、本稿のみでは統合指針で求められる教育研修には十分な内容となっていない。文中に示すような適切な研修を修められてから、被験者や社会のために有意義な臨床研究に取り組んで頂ければ幸いである。

参考文献

- 1) 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. December 22, 2014 ed. Tokyo: 文部科学省, 厚生労働省; 2015.
- 2) 疫学研究に関する倫理指針. December 1, 2008 ed. Tokyo: 文部科学省, 厚生労働省; 2008.
- 3) 臨床研究に関する倫理指針. July 31, 2008 ed. Tokyo: 厚生労働省; 2008.
- 4) CITI Japan. CITI Japan プロジェクト Matsumoto: 信州大学医学部; 2012 [<http://www.shinshu-u.ac.jp/project/cjp/> (accessed 2015 may 14)].
- 5) ICR臨床研究入門 Tokyo: 『e-learningシステムICRwebを用いた臨床研究・治験に携わる人材の育成方法に関する研究』班; 2007 [<http://www.icrweb.jp/> (accessed 2015 May 14)].

総 会



日本臨床腫瘍薬学会雑誌 Vol.2

発行者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

〒104-0045
東京都中央区築地2-12-10
築地MFビル26号館5階 (株)朝日エール内
TEL 03-5565-5695
FAX 03-5565-4914
Email jaspo@ellesnet.co.jp

発行責任者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

代表者 遠藤 一司

編集委員 井上 登, 加藤 裕芳, 加藤 裕久,
河添 仁, 清水 久範, 野村 久祥,
橋本 浩伸, 藤田行代志



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会