

研究よろず相談 Q&A

【目次】

No. 1	<u>慢性便秘に対する薬剤の選択アルゴリズムやOIC治療に対する適切なナルデメジンの投与法の確立のための研究について（2019年12月）</u>	2p
No. 2	<u>研究計画書の記載方法、倫理審査委員会への提出、統計処理方法について（2019年12月）</u>	5p
No. 3	<u>緩和ケア施行の患者における、服用薬剤数が患者のADLに与える影響調査に関わる解析について（2020年1月）</u>	7p
No. 4	<u>麻薬の配合変化に関する研究の進め方について（2020年1月）</u>	9p
No. 5	<u>ナルデメジン錠のレトロスペクティブ研究について（2020年1月）</u>	11p
No. 6	非公開	
No. 7	<u>アンケート調査とサンプルサイズの計算について</u>	13p

近年、便秘症に対する新規の緩下剤が多く上市され、臨床の場で使用されるようになってきています。便秘を引き起こす病態は多彩であり、その原因や病態に応じて適切な治療法・治療薬を選択することが重要であると考えられるが、特にアルゴリズムなどで定まっているわけではない。実際、臨床医のなかでも多く存在する緩下剤の使用については、どの病態に対してどの緩下剤を使ったらよいのかという一定の見解はなく、まずは普段使い慣れた薬剤を選択し、それでも効果不十分であれば新規緩下剤を追加あるいは変更していくなど使い方がさまざまである現状がある。

また、現在、ナルデメジンが本邦で使用可能となり約1年以上が経過しているが、未だにOICに対するナルデメジンの投与法やOIC治療に対するPAMORAの明確な位置づけが確立されていない。

慢性便秘に対する薬剤の選択アルゴリズムやOIC治療に対する適切なナルデメジンの投与法の確立のための研究を多施設共同研究という形で立ち上げたいと考えています。

何か良い方法をご教授いただければ幸いです。

[質問内容の補足]

まずは下記のようなアウトカムを出したいと考えています。

ナルデメジンの投与法の現状調査。

- ①どのようなタイミングで投与されているのか？
- ②ナルデメジンと併用されて使用されている緩下剤は？
- ③どの組み合わせが便秘の発現率が低いのか？

よろず相談 回答 No. 1

この度は、よろず相談へのご質問ありがとうございました。

質問者の検証したい仮説は、次の通りと推測した上で回答致します。

(なお、緩下剤は、酸化マグネシウムを代表に刺激性下剤とは別の薬剤を示すため、便通を促す薬剤全般、下剤として計画書を作成することを勧めます)

- ① ナルデメジン (NAL) を早期から開始することで便秘の頻度や程度が低下するか NAL から開始するか、他の下剤から開始し、NAL にスイッチするのがよいのか
- ② 併用薬として酸化マグネシウム、大腸刺激薬 (センノシド、ピコスルファート Na 等)、ルビプロストン、リナクロチド、エロビキシバット、モビコールのうち組み合わせにより便秘の頻度や程度が異なるのか

根本的に 1 度に検証したいことをたくさん求めすぎると、研究が煩雑になりすぎて結果の解釈が難しくなり、何を検証したいのかがわかりにくくなりますので研究を段階的に分けて進めていく方が良いかと思えます。

次に、便秘に対する効果を検証する研究であることから有効性の評価方法をまず設定する必要があると思えますが、通常は、ナルデメジンの投与期間内で便秘の発現率を見るのであれば、ほとんどのケースでオピオイド関連の有無に問わず何らかの便秘を引き起こしていることが予想されますので、有効性の評価には週当たりの排便回数を用いることが現実的であると思えます。

そのほか、少なくともオピオイド量、排便状況に影響する併用薬、便状 (ブリストルスケール)、食事摂取量、食事形態、ADL、排便変化率などを調査する必要があります。便秘の定義も学会により異なるため、どの定義を採用するか吟味する必要もあります。

便秘の原因となるオピオイドも一つに統一した方が結果はシンプルになりやすいと思えます (例えば、使用頻度からオキシコドン使用患者の便秘を対象にして

もよいでしょう)。

プロトコール例としては、

- ① NAL の開始時期をオキシコドン開始と同時もしくは 1 週間以内、オキシコドン開始 1 週から 2 週、オキシコドン開始から 2 週以降（もしくは他の下剤で改善できない場合）でナルデメジン開始後の週当たりの排便回数をそれぞれ比較するなど。
- ② オキシコドン開始時から 2 週間評価期間で NAL 単剤、NAL+酸化 Mg、NAL+大腸刺激薬、NAL+ルビプロストン、リナクロチド、エロビキシバット、モビコールのいずれかで週当たりの排便回数および下剤の追加の有無を評価すると良いと思いました。

初めから NAL を使用していないと結果の解釈は難しい可能性があります。他の下剤で排便コントロールが不十分な場合、3 剤くらいの下剤が併用されていることが予想され、3 剤以上になると組み合わせのパターンが多くなりすぎて、比較するためのサンプルサイズ不足になりかねないからです。

対象患者、評価方法をしっかり限定させるためにも前向き研究（観察研究か介入研究）が望ましいように思います。まずは、前向き観察研究として現状調査を多施設共同研究で行うのであれば、学会ベースで実現可能かと思えますし、当学会の公募研究の課題としても適切な内容となるのではないかと思います。

研究推進委員会

回答日：2019 年 12 月 16 日

質問①：倫理審査委員会に提出する研究計画書の課題名と、学会発表・論文作成時の題名は同じでなければならないのでしょうか。研究内容が同じであれば、題名は異なっても良いのでしょうか。

質問②：研究計画書の研究期間とは、例えばアンケート調査をするのであればその調査期間を記載するのでしょうか(例：2019年4月1日から2019年4月30日まで)それとも、論文作成までの期間を記載するのでしょうか(例：倫理審査通過後から5年間)。

質問③：研究計画書の内容に変更があった場合、例えばアンケート調査をするとして、その調査期間が変更になった場合(2019年4月1日から2019年4月30日までの予定→2019年5月30日までに延長、2019年5月1日から2019年6月30日までに変更等)があった場合には倫理委員会の再審査が必要なのでしょうか。再審査が必要になるとすると、研究開始後に倫理委員会を通過することになりますが、論文作成の際問題にはならないのでしょうか。

質問④：研究計画書に、統計処理方法は必ず記載しなければならないのでしょうか。

質問⑤：もし治療Cも含めて3群間での比較に変更しようと思った場合、倫理委員会の再審査が必要なのでしょうか。再審査が必要になるとすると、研究開始後に倫理委員会を通過することになりますが、一般的に倫理委員会は研究前に通過させるものだと思いますので、論文作成の際問題にはならないのでしょうか。

よろず相談 回答 No. 2

よろず相談へのご質問ありがとうございます。3点の質問について、それぞれ以下の通り回答致します。回答は、先生の提出する施設の倫理委員会等の審議規定によって異なりますので、詳しくは、お尋ねすることを勧めます。

回答①：結果によっては発表時のタイトルが変わる可能性もあるので異なってもよいかと思えます。例えば、臨床研究と基礎研究を合わせて論文とする場合もありますので、倫理委員会に申請する研究内容だけで一つの論文にするとは限りません。ただし、査読をする立場からすると、なるべく倫理審査の内容が発表された内容が分かる研究課題名がスムーズに思えます。

回答②：研究計画書の研究期間とは一般的に論文作成終了後の期間を指し、アンケート調査する期間については別途調査期間と定義して明記すべきに思われます。

回答③：対象例数が集まらなかった時など、延長はありえます。期間としては、軽微な変更なので、理由を記載すれば、書類審査だけなどの簡易的な審査であることが多いです。

いずれにせよ、変更する場合は、事前に申請する必要があります。論文作成は、倫理審査において研究計画変更申請を行い、審査されれば問題ないと思われず。

回答④：比較する対象が決まっているのであれば、統計方法は記載すべきかと思えます。前向きな研究であるならサンプルサイズを検討しておくことが重要で、統計手法も想定しておいた方がよいでしょう。ただし、結論をより確証高い形で検証するために、追加統計をするなど手法をアレンジすることは、統計手法が間違いないのであれば、問題ないと思われず。

回答⑤：あとで観察する患者対象を増やす場合、研究計画の大幅な変更になると思えます。③と同様に倫理審査において研究計画変更申請を行い、審査されれば、後の論文作成は問題ないと思われず。

研究推進委員会

回答日：2019年12月24日

緩和ケアが施行されている患者において、服用薬剤数が患者の ADL に与える影響を調査しています。

当方の仮説は、入院中の薬剤数の減少は退院時の ADL にプラスに働くというものです。

入院中に薬剤数が減少した群を減少群、維持・増加した群を増加群に対象患者を分類し、単変量解析を行いました。

目的変数を退院時 ADL (Bathel Index)、単変量解析の結果、有意となった因子を説明変数とした重回帰分析を行ったところ、服用薬剤数の変化量と退院時 ADL に有意な関係が認められました [β (95%CI) : -1.26 (-2.21 ~ -0.32)]。

服用薬剤数の変化量は、退院時の薬剤数から入院時薬剤数を引いた値です。

この結果の解釈として、薬剤数が減少すると退院時 ADL にプラスに働くと言えるのでしょうか？

よろず相談 回答 No. 3

よろず相談へのご質問ありがとうございます。

ご質問の内容から、どのような対象患者で、その規模など不明ですが、目的変数として Barthel Index バーセルインデックスの数値は、連続データですので重回帰分析を用いた解析の手順は妥当に思います。

一般にポリファーマシーの弊害から、減薬は ADL 含む有害事象の軽減に寄与するものと思われますので、結果にも妥当性があるかもしれません。一方で以下の点もよく考察ください。

- 1). ADL が高かったから減薬できたという解釈もできるかもしれませんが、従って、入院前と退院時の ADL の違いと減薬内容含めた関連を同様に解析する必要があるでしょう。
- 2). 主たる治療の内容(化学療法や栄養管理、姑息的手術など)が奏効したことにより、減薬やADL改善に至った可能性もありますので、目的にあった説明変数を選択することを勧めます。
- 3). Bathel Index は 100 点満点のスケールで 10 項目を各項目 0-15 点でスコア化するものなので、標準編回帰係数が-1.26 という値をどう評価するかだと思います。臨床的に意義のある数値の差なのかは、よく考察する必要があります。

得られた結果の解釈は、投稿論文の査読などで科学的に審査される必要がありますので、是非査読のある日本緩和医療薬学会雑誌への投稿をお勧めいたします。

研究推進委員会

回答日：2020年1月10日

よろず相談 質問内容 No. 4

質問日：2020年1月9日

大学にて、麻薬の配合変化に関する研究がしたいのですが、どこから声かけをすれば良いのかわかりません。また、お金がかかるとは思いますが、個人では厳しいです。何かお知恵がございましたら、お教えいただきたく存じます。

よろず相談 回答 No. 4

よろず相談へのご質問ありがとうございます。

麻薬の配合変化については、情報が乏しく重要な研究テーマかと思われます。しかし、医療用麻薬を用いた研究では、麻薬及び向精神薬取締法第3条、第4条、第5条に従い、麻薬研究者免許の申請が必要です。申請書類は、都道府県毎に申請窓口があります。

(京 都 府 の 場 合 : <https://www.shinsei.elg-front.jp/kyoto/navi/procInfo.do?govCode=26000&procCode=1000489>)

ここでは、以下の要件がありますので、研究を実施する研究室、大学と相談ください。

- (ア) 申請者が法第3条第3項第5号及び第6号に該当しない旨の医師の診断書（1ヶ月以内の日付のもの）
- (イ) 研究者としての履歴を記載した書面
- (ウ) 麻薬の研究に関する計画書（研究の目的、研究の内容、研究に用いる麻薬の種類、月平均使用量等を簡潔にまとめたもの）
- (エ) 業務所付近の見取図
- (オ) 業務所の平面図
- (カ) 麻薬貯蔵設備の構造の概要を示す資料（大きさ、重量、材質、施錠状態、固定状況等を記載）
- (キ) 麻薬研究施設の設置者の研究同意書

国内の臨床施設でも麻薬の研究を行っている施設はあります。通常麻薬を管理している施設であればほぼ取得でき、ハードルは高くありません。免許取得までの費用も5,000円前後です。

試薬としての麻薬も使用可能ですし、医薬品としての注射液も医薬品卸から購入可能です。

なお、研究費につきましては、日本緩和医療薬学会の研究公募がありますので、是非応募をお待ちしております。

研究推進委員会

回答日：2020年1月10日

ナルデメジン錠のレトロスペクティブ研究を計画しております。

ナルデメジン錠は脳腫瘍(転移性を含む)等の血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者ではオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがあるとして慎重投与となっております。

血液脳関門が機能していない状態の症例とそうでない症例を比較してナルデメジン開始後の鎮痛作用の減弱について調査を行おうと思っております。

血液脳関門が機能していない状態としては脳腫瘍(脳転移を含む)の他に、脳梗塞、脳出血、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ヒト免疫不全ウイルス、パーキンソン病、アルツハイマー病が報告されております。

どこまでの併存疾患や既往歴を血液脳関門が機能していない状態の患者と定義するのか悩んでおります。

例えば脳梗塞や脳出血の既往があったとしても、イベントが生じてからの経過期間や障害の程度の差も大きくあると思われ、一概に脳梗塞や脳出血の既往がある症例では血液脳関門が機能していない状態と定義するのは好ましくないのではないかと考えております。

よろず相談 回答 No. 5

脳腫瘍（転移性を含む）等の血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者は、オピオイド離脱症候群又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがあるため、添付文書上「慎重投与」となっております。それら患者を対象にナルデメジンの投与を行うのは、倫理的配慮、安全性に関する相当な配慮が必要に思われます。

質問者の仮説は、「脳転移等があってもナルデメジンは、鎮痛効果を減弱せず安全に使える」ということと思われます。鎮痛効果は、様々な変動要因がありますので、差がないことの証明についてサンプルサイズ計算が必要でしょう。また、この安全についてどのようなアウトカムを設定するのか、よく考える必要があります。より、研究計画を具体的に再考しましたら、再度ご質問ください。

研究推進委員会

回答日：2020年1月28日

よろず相談 質問内容 No. 7

質問日：2020年2月12日

アンケート調査をする際には、別に同意書を作成し、該当者から文書で同意を得なければならないのでしょうか。それとも、口頭で説明し記録を作成する方法や、オプトアウトでもよいのでしょうか。

また、アンケート調査では何人から回答が得られるか不明な場合、サンプルサイズの計算はどうすればよいのでしょうか。

よろず相談 回答 No.7

患者に対してアンケート法による調査や評価を行う場合、無記名にするなど個人情報保護されていること、精神的な負担がないこと、回答者への不利益が予想されないこと、プライバシーに関する質問・調査がないことを条件に同意が不要と考える場合もあります。しかし、この判断は、所属施設の倫理委員会の審査に委ねることを推奨します。

用紙やホームページを用いたアンケートでは、研究の概要のみを示し、当該アンケート用紙を回収した事実のみをもって同意とはみなされないの注意して下さい。

また、自施設の職員や医療者を対象とした記述アンケート調査や使用感、味覚などの介入を伴うアンケート調査は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを取得する必要はありません。しかし、口頭説明の内容や方法、同意を受けた記録（メールやホームページ上のボタンのクリック等も含む）を作成するなどの配慮は必要です。

サンプルサイズですが、ある母集団への観察ならば計算は不要です。選択基準、除外基準をしっかりと決めて、収集可能な全ての症例とするのが多いです。予想される回収率と回答数は、アンケートの質を評価する重要な指標なので、回収率を踏まえた調査対象範囲の設定は重要に思います。

一般に、サンプルサイズの計算は、前向き研究で求められることが多いです。臨床の実際の研究では、想定される群間差が不明なものが多いので、計算が難しいものもあります。過去に例のない有効性や副作用などを比較するならば、予想される差が不明ですので、サンプルサイズは、仮定のサイズです。

質問者の試験の中で、例えば回答によって分けた2群の背景を比較するような場合のサンプルサイズを計算する場合、 α ; 「1型エラー」通常5%、Power ; 「検出力」通常80や90%、期待される2群の差、2群の患者比率などで必要数が決定されます。統計ソフトやフリーソフトで、このようなサンプルサイズの計算が容易にできます。

研究推進委員会

回答日 : 2020年2月17日