

前向き観察研究計画書

婦人科癌治療後に併発する倦怠感に対する 人参養栄湯内服後の経過の評価を行う前向き観察研究

研究責任者： 三村 将 ， 慶應義塾大学医学部漢方医学センター，
新宿区信濃町 35 仮設 D 棟 2 階， TEL03-5366-3824， FAX03-5366-3825

Ver No, 1.3 版 (2022 年 6 月 15 日作成)

Ver No, 1.2 版 (2021 年 8 月 3 日作成)

Ver No, 1.1 版 (2021 年 7 月 9 日作成)

Ver No, 1.0 版 (2021 年 4 月 1 日作成)

目次

1. 研究組織	2
2. 経緯及び意義	2
3. 研究の目的	3
4. 研究対象者の選定	3
5. 研究の科学的合理性の根拠	3
6. 研究の方法	4
7. 研究機関の長への報告内容及び方法	7
8. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	7
9. 有害事象の評価と報告	8
10. 統計解析	8
11. 研究実施期間	9
12. 研究全体の中止基準	9
13. 研究の終了	9
14. 予期される利益と不利益	9
15. インフォームド・コンセントを受ける手続き	9
16. 健康被害発生時の対処方法	10
17. 倫理的配慮	10
18. 個人情報の保護方法	10
19. 試料・情報の新たな研究での利用および他研究機関への提供の可能性について	11
20. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順	11
21. 研究資金および利益相反	11
22. 記録等の管理および保管	11
23. 研究成果の発表方法および結果や研究計画の開示	12
24. 研究対象者等の経済的負担	12
25. 参考資料・文献リスト	12

1. 研究組織

三村 将	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	教授	研究責任者・実務責任者
堀場 裕子	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	助教	データ収集, 解析
吉野 鉄大	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	特任講師	データ収集, 解析
青木 大輔	慶應義塾大学医学部産科婦人科	教授	データ収集
岩田 卓	慶應義塾大学医学部産科婦人科	講師	データ収集
仲村 勝	慶應義塾大学医学部産科婦人科	講師	データ収集
西尾 浩	慶應義塾大学医学部産科婦人科	講師	データ収集
横田 めぐみ	慶應義塾大学医学部産科婦人科	助教	データ収集
渡辺 賢治	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	客員教授	データ収集
沢井 かおり	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	非常勤講師	データ収集
徳永 秀明	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	非常勤講師	データ収集
田草川涼子	慶應義塾大学医学部漢方医学センター	研究補助, 事務	

2. 経緯及び意義

一般的な日常生活において倦怠感を訴える患者に対し,われわれは漢方治療を行うことで漢方薬治療のエビデンス確立へ向けての取り組みを進めてきた.しかし、癌患者の倦怠感改善についてはエビデンスが不足しており,治療法確立には至っていない.また,癌患者の倦怠感は,通常経験する倦怠感とは異なり睡眠や休息では回復しないとされており,患者の Quality of Life (QOL) 低下の一因となっている.^{1),2)} 当院でも産婦人科癌に対するさまざまな漢方薬が処方され,有用されている.

そこで,本研究では婦人科癌治療後の疲労倦怠感改善のために人参養栄湯を内服することになった患者を対象に,癌患者の倦怠感の改善を見込むだけでなく,人参養栄湯のエビデンス構築により,Evidence-based Medicine (EBM)を漢方薬で行うことが可能になるため,患者の治療薬の選択肢拡大に繋がると考える.³⁾

3. 研究の目的

婦人科及び漢方医学センターに来院した婦人科癌治療後の疲労倦怠感改善のために人参養栄湯を内服することになった患者を対象に、倦怠感についての主観的評価と客観的評価を行い、人参養栄湯内服後の経過を評価する。また、倦怠感に付随して起こる不眠や食欲低下、不安感のデータについて同時に収集し、倦怠感の改善との関連が見られるか調査する。

4. 研究対象者の選定

倫理審査委員会の承認日より2023年9月までに慶應義塾大学病院婦人科及び漢方医学センターに来院する患者

1) 選択基準：

- ① 疲労倦怠感を訴える患者
- ② 婦人科癌（子宮頸癌,子宮体癌,卵巣癌）治療（外科的手術（骨盤内リンパ節郭清）,化学療法,放射線療法）を終えて1ヶ月を経過した患者
- ③ 医師の診断のもと人参養栄湯を処方された患者
- ④ 文書による同意が得られた患者

2) 除外基準：

- ① 他の漢方製剤を常用している患者
- ② 悪性腫瘍がステージIVの患者
- ③ Performance Status (PS) が3,4の患者
- ④ 予後半年未満と考えられる患者
- ⑤ 漢方製剤を含む生薬製剤で過敏症（アレルギー症状）の既往がある患者
- ⑥ 著しい消化器症状のある患者
- ⑦ 大うつ病性障害と診断され、処方調整中の患者
- ⑧ アルドステロン症, ミオパシー, 低カリウム血症あるいはその疑いのある患者
- ⑨ 肝機能障害（AST \geq 80 IU/L もしくはALT \geq 80 IU/L）がある患者
- ⑩ 研究者等が除外すべきと判断した患者

5. 研究の科学的合理性の根拠

癌患者の倦怠感について、西洋医学的治療では治療薬は存在しないため、東洋医学的治療をおこなうことが必要になる。

人参養栄湯は、顔色が悪い、食欲がない、疲れ易い、栄養不良など気血両虚の状態に用いられる漢方薬である。⁴⁾

人参養栄湯の薬理作用として、グレリン応答性および非応答性 NPY ニューロンを介した食欲不振の改善作用や抗うつ作用の報告がある。^{5) 6)}

人参養栄湯は12種類の生薬から構成され、人参には抗疲労作用や抗うつ作用、陳皮にはグレリン分泌促進作用や抗不安作用、遠志には抗うつ作用の報告もあるため、癌治療における

食欲不振・疲労倦怠改善に寄与すると考えられる。⁷⁾⁻¹¹⁾

今回、本漢方医学センターでは婦人科癌に着目し、治療後の疲労倦怠感改善のために人参養栄湯を内服することになった患者を対象に、倦怠感や倦怠感に付随して起こる症状の評価票(Chalder fatigue scale: CFS¹²⁾, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale: ECOG-PS¹³⁾, Hospital Anxiety and Depression Scale:HADS¹⁴⁾, Athens Insomnia Scale:AIS¹⁵⁾, The FAACT A/CS questionnaire¹⁶⁾) による評価を行い、症状の改善を調査する。

CFS:患者による疲労倦怠感の評価票

ECOG-PS:患者による日常生活の評価票

HADS:患者による不安・抑うつの評価票

AIS:患者による睡眠の評価票

The FAACT A/CS questionnaire:患者による食欲不振の評価票

特殊検査として、日常診療で実施される血液検査の残検体を用いて、客観的な疲労感の指標である酸化ストレスと抗酸化力について調査する。¹⁷⁾

特殊検査のための採血は実施しない。

6. 研究の方法

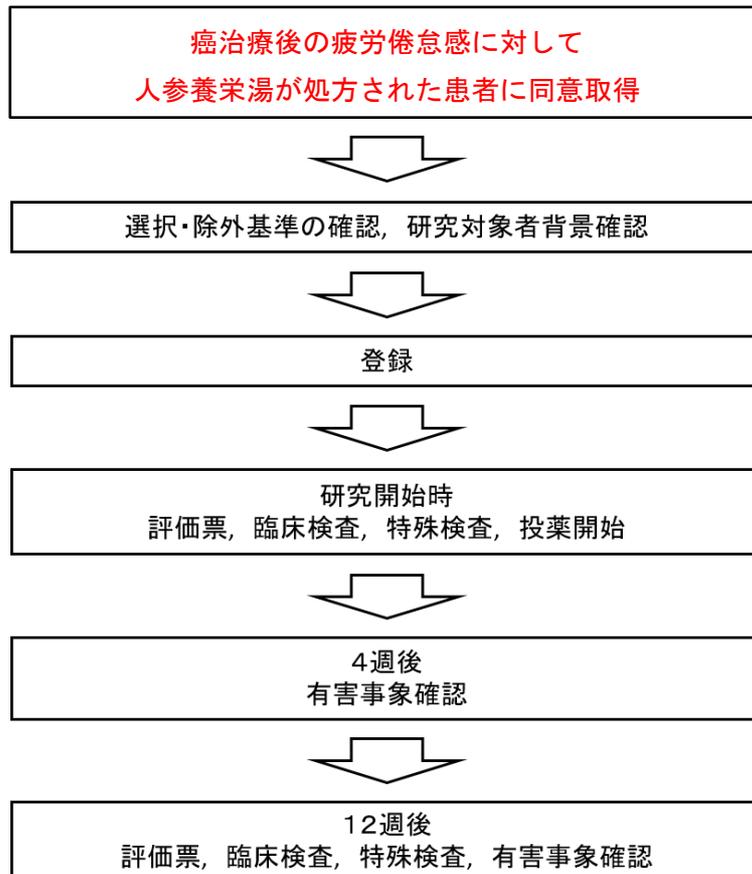
1) 研究デザイン

前向き観察研究

2) 方法

研究の流れを図1に示す。

図1. 研究の流れ



3) 研究デザイン

目標研究対象者数

30 例

本研究に関連すると考えられる先行研究として以下の2つがある。

- 1) 多発性骨髄腫に対してレナリドミド-デキサメタゾンを1サイクル投与したのちに疲労倦怠感を認めた36例について、人参養栄湯を投与した13例と投与しなかった23例の6ヶ月後までの疲労倦怠感をCTCAEv4.0グレード(grade 0-3)で評価した後ろ向き観察研究で、グレードの1以上の低下が見られた割合は人参養栄湯群で有意に高かった。観察中に9例がレナリドミド-デキサメタゾン治療を中断した。³⁾
- 2) 疲労倦怠感を訴えた高齢外来患者17例に人参養栄湯を投与した症例集積では、2週間後、4週間後、8週間後にVASで評価した疲労倦怠感が投与前に比較して有意に改善していた。3例が観察中に通院中断した。¹⁸⁾

疲労倦怠感があくまで主観的な症状であることから、本研究でも患者報告アウトカムとして広く疲労倦怠感の評価に用いられているCFSスコアを主要評価項目とする。

症例数の計算は困難だが、先行研究をみると 20 例前後は必要と考えられる。さらに 20%強の脱落がありうるとみて 30 例を採用した。

4) 評価項目

- ① 主要評価項目：CFS スコアの投与前からの変化量・変化率
- ②副次的評価項目：(1) 各種評価票 (6.6)②(1)) の変化量・変化率
 - (2) 観察項目 (6.6)②) に記した各項目の変化量・変化率
 - (3) 不眠や食欲低下, 不安感と倦怠感の改善の関連をみる

5) 個々の症例の中止基準と中止手順

① 中止基準

研究者等は、本研究に期待される利益よりも起こりうる危険性が高いと判断した場合など、以下の基準により観察を打ち切らざるを得ないと判断した場合には、本研究を中止する。

- (1) 同意が撤回された場合
- (2) 研究対象者から中止の要請があった場合
- (3) 研究対象者が途中で来院しなくなった場合
- (4) その他、研究の継続を不相当と判断した場合

② 中止手順

研究者等は、研究の継続が不相当と判断した場合には、研究対象者にその旨を説明し、中止日、中止理由を電子カルテに記録する。

6) 観察・検査・調査とスケジュール

① 研究対象者背景

性別、年齢、原疾患、既往歴、合併症、治療薬剤、アレルギー

② 観察項目

- (1) 各種評価票 (CFS, ECOG-PS, HADS, AIS, The FAACT A/CS)
- (2) 臨床検査 (日常診療で測定する血液検査の項目のみ)
- (3) 特殊検査：(倦怠感の客観的評価) 酸化ストレス, 抗酸化力
窓口：株式会社ウイスマー 金子幸輝
特殊検査測定, 解析委託先：株式会社ウイスマー

③ 安全性観察項目

臨床検査, 有害事象

④ 研究スケジュール

9. 有害事象の評価と報告

有害事象が生じた際、研究責任者は、本学の手順に従い、必要な措置を行うとともに有害事象の発生状況を研究機関の長に報告する。また、研究者等は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。

1) 有害事象の定義

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候をいう。

また、研究者等が異常変動と判断した場合は、これも有害事象と取り扱う。

2) 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの
- ⑥ その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

10. 統計解析

1) 解析対象項目

① 研究対象者背景

「6.6)① 研究対象者背景」に記載された項目

② 観察項目

「6.6)② 観察項目」に記した各項目

③ 評価票

「6.6)②(1) 各種評価票」に記した評価票のスコア値の変化量・変化率
臨床検査値

「6.6)②(2) 臨床検査」に記した項目についての変化量・変化率
特殊検査

「6.6)②(3) 特殊検査」に記した項目についての変化量・変化率
安全性評価項目

臨床検査値の異常変動（研究者等が判断したもの）、有害事象

2) 解析方法

- ① 研究対象者背景ならびに観察項目の値の測定時点ごとの要約

6.6) ①および②をデータ型に応じて要約する.

② 観察項目の値の前後変化の要約

6.6) ②の測定時点ごとに研究開始時からの変化を、分布によって Wilcoxon の符号付き順位和検定もしくは対応のある t 検定により評価する. $P < 0.05$ を統計的有意と定義する.

③ 安全性評価

10.1) ④について、発生した研究対象者数ならびに件数を算出する.

1 1. 研究実施期間

倫理審査委員会承認後から 2024 年 3 月 31 日 (登録締切: 2023 年 9 月 30 日)

- 1) 研究対象者登録期間 倫理審査承認日～2023 年 9 月 30 日
- 2) 研究対象者観察期間 倫理審査承認日～2023 年 12 月 31 日

1 2. 研究全体の中止基準

- 1) 倫理指針または研究計画書の重大な違反/不遵守が判明した場合
- 2) 倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう、または損なう恐れのある事実を得た場合
- 3) 研究機関の長や厚生労働省による中止の要請や勧告があった場合
- 4) その他、研究責任者が中止と判断した場合

1 3. 研究の終了

本研究に登録された症例数が目標症例数に達し、途中で中止または同意撤回した研究対象者以外の全ての研究対象者が規定来院を完了した時点を研究終了とする.

1 4. 予期される利益と不利益

1) 利益

研究対象者が本研究に参加することにより、評価票を用いて自身の倦怠感についての状態を評価することができる. また、酸化ストレスや抗酸化力についての特殊検査を無料で受けることができる.

2) 不利益

問診と診察結果を用いた通常診療下での臨床研究であるが、倦怠感や倦怠感による周辺症状の評価票の回答が必要であるため通常の診療よりも若干の時間を要する.

1 5. インフォームド・コンセントを受ける手続き

- 1) 倫理審査委員会承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る.

- 2) 研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた場合や、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる場合は、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

1 6. 健康被害発生時の対処方法

本研究は、研究対象者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。有害事象が発生した際には、通常の診療範囲内で適切に対応する。

1 7. 倫理的配慮

1) 倫理指針の遵守

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日）の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を実施する。

2) 倫理審査委員会

本研究の実施に先立ち、倫理審査委員会にて、本研究の倫理性・科学的妥当性及び実施の適否につき審査を受け、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けた上で本研究を実施する。研究の継続に関しても同様に研究機関の長の許可を受けた上で継続する。

1 8. 個人情報の保護方法

個人情報管理者は、以下に従って個人情報が適切に保護されるよう管理する。

1) 資料の匿名化

研究実施施設内で対応表を作成する。研究実施に係るデータ類および同意書等を取り扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。

2) 個人情報を含むデータの取扱者の範囲

研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者のデータを使用しない。

3) データの取扱いについて

個人情報はすべて専用の機器内に暗号化された形で記録する。登録されたデータの解析を実施する為にデータの移動が必要な場合は、個人が特定されないことがないように匿名化された情報に加工し、専用の暗号化 USB メモリーを用いて、USB メモリー内に暗号化されたデータとして保存する。

データの移動に関しては、すべてこの暗号化 USB によって運搬され、個人情報管理

者によって管理する。

4) 同意撤回後のデータの取扱いについて

速やかに破棄する。同意を撤回した場合は、解析の結果などは、個人名が特定できないようにしたうえで廃棄し、診療記録なども同意を撤回した以降は研究目的に用いない。ただし、同意を撤回した時点ですでにデータが処理されていた場合、あるいは研究結果が論文などで公表されていた場合、解析結果を廃棄することができない場合がある。この場合でも、個人を特定できる情報が公表されないようにする。

5) 対応表の管理方法

漢方医学センターにある鍵のかかる棚に収納する。また、外部に提出することはない。

19. 試料・情報の新たな研究での利用および他研究機関への提供の可能性について

試料の二次利用は行わない。本研究で保管される情報を新たな研究に利用する場合は、新たな研究に該当する規範を遵守し、新たな研究計画書等の審査を受け、承認されてから利用する。また、その際は、オプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障する。

20. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究は、侵襲を伴う研究ではないため、モニタリング及び監査は実施しない。

21. 研究資金および利益相反

1) 研究に関わる費用

本研究に関する費用は、漢方医学センターの研究費（指定寄付）を充当する。

2) 利益相反

本研究計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、および研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることがないことを文章で確認する。

22. 記録等の管理および保管

【記録の管理】

研究責任者は、データ管理者を定め、対象データの情報管理を行う。

【記録の管理方法】

本研究の研究責任者から指示された保管場所にて指示された期間保管を行う。

(データ保管)

- ① 本研究の研究責任者より指示された保管場所にて、データ管理者が適切

に管理及び保管を実施する。

- ② 本研究の研究責任者より許可を得た者以外の使用を禁止とする。

(データ廃棄)

データ管理者は、研究責任者から指示された場合のみデータの廃棄を行うことができる。

【試料の管理】

対象試料の管理は、実務担当者が行う。

【試料の管理方法】

本研究の研究責任者から指示された保管場所にて指示された期間保管を行う。

(試料保管)

- ① 本研究の研究責任者より指示された保管場所にて、実務責任者が適切に管理及び保管を実施する。
- ② 本研究の研究責任者より許可を得た者以外の使用を禁止とする。

(試料廃棄)

採取した試料を測定解析後、研究責任者に報告した後、施設規則に従い速やかに匿名化し廃棄する。

2.3. 研究成果の発表方法および結果や研究計画の開示

本研究については、契約締結後第1例目の症例が登録されるまでに、UMIN 臨床研究登録システム (<https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録する。

研究結果の公表に関しては、互いに協議し決定することとし、研究対象者の秘密は保全する。研究の公表とは学会発表および論文掲載を指す。研究成果発表の際、個人が識別できる情報は発表内容に含まないように配慮する。

本研究では、研究対象者が自動問診システムに入力した情報や評価票の情報の開示を希望する場合、全ての記録を印刷して提示することができる。また、研究対象者が、検査結果について報告を受けたい場合は、研究者等より説明する。

ただし、提供者及び血縁者の生命に重大な影響をあたえる情報が偶然判明した場合には、その旨を研究機関の長に報告する。倫理指針に示されたしかるべき協議ののち、研究責任者又は研究分担者等は提供者に十分な説明を行った上で提供者の意向に基づいて、結果の開示を行うか、あるいは非開示のままとする。

2.4. 研究対象者等の経済的負担

本研究の保険診療に関わる費用は、患者負担とする。それ以外の患者負担は発生しない。

2.5. 参考資料・文献リスト

- (1) Stone P, Hardy J, Broadley K, et al. Fatigue in advanced cancer : a

- prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer*. 79 (9-10), 1479-1486 (1999)
- (2) Kazumi K, et al: Management of Cancer-Related Fatigue, *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care. Sci*, 7:1-6, 2014
- (3) A Retrospective Study: Tomoaki I. et al : Combined Use of Ninjin'yoeito Improves Subjective Fatigue Caused by Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma *Front Nutr* 2018 Aug 21;5:72.
- (4) Uto NS, Amitani H, Atobe Y, et al. Herbal medicine Ninjin'yoeito in the treatment of sarcopenia and frailty. *Front Nutr*. 2018;5:126. doi:10.3389/fnut.2018.00126
- (5) Chayon Goswami, et al: *Neuropeptides*. doi: 10.1016/j.npep.2019.03.001
- (6) Murata K, et al: *Front. Pharmacol*. doi: 10.3389/fphar.2018.01216
- (7) 藤田日奈、村田健太: 人参の抗うつ作用および疲労に対する効果. *phil 漢方* 65: 24-25, 2017
- (8) Takeda H, et al: *Gastroenterology* 134(7):2004-2013, 2008
- (9) Ito A, et al: *Molecules* 18(8):10014-10023, 2013
- (10) Yuan Hu, et al : *J Pharmacy Pharmacol* 63: 869-874, 2011
- (11) 水野正彦 他. 婦人科癌治療後の全身状態改善・体力回復に対する人参養栄湯の臨床評価. *産科と婦人科* 60(10):1533-1545, 1993
- (12) Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP: Development of a fatigue scale, *J Psychosom Res*, 37:147-153, 1993
- (13) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.: Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5: 649-655
- (14) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
- (15) Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ, Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria, *J Psychosom Res*, 2000; 48:555-560
- (16) S. Blauwhoff-Buskermolen et al, The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer* (2016) 24:661-666 DOI 10.1007/s00520-015-2826-2
- (17) 野島順三 他. 自動分析装置 BM-1650 による酸化ストレス度の測定. *医学検査* 59 (3) : 199-207, 2010
- (18) 漆原信夫: 疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する人参養栄湯の検討. *phil 漢方* 71: 18-20, 2018