

1. 多施設コホート研究・介入研究

森 雅紀^{*1} 前田一石^{*2}
(*¹聖隷三方原病院, *²ガラシア病院)

はじめに

医学の発展は日進月歩である。緩和ケア領域でもこの数十年の間に国内外で多くの知見が蓄積され、患者のさまざまな苦痛を緩和できるようになってきた。しかし、病気の進行期から終末期にかけて、多くの患者が日々多様な苦痛を抱えている。医療者は、自分たちの経験と、現今の限られたエビデンスに基づき、どうすれば患者の苦痛が少しでも和らげられるかを考え、日々工夫をする。それでも治療やケアに自信が持てないこと、苦痛が十分に取れないことも少なくない。

これらの難しい状況に示唆を与えるのが、多施設コホート研究や介入研究である。日本の緩和ケア領域では多数の多施設コホート研究・介入研究が行われてきた。これらは今後どのように発展するか。いつの時代も想像を絶するアイデアやプロジェクトが現れ、イノベーションを引き起こす可能性を秘めているが、本稿ではこれまでの10年の流れに基づき、現時点で予想しうる近未来について考えてみたい。

国内外の多施設コホート・介入研究～これまでの10年の概要

緩和ケアの前向き研究は、国内外で同じような流れを経てきた。たとえば北米では、90年代に主にBrueraらがカナダのEdmontonでごく小規模のランダム化比較試験(以下、RCT)を行っていた^{1,2)}。Brueraらが米国のMD Anderson Cancer Center(以下、MDACC)に異動してからは、臨床とともに研究体制も構築し、HuiやYennurajalingamら^{4~7)}若手～中堅医師を筆頭に約20名の臨床医が

それぞれに研究代表者(principal investigator:PI)としてRCTやコホート研究を行っている^{3~7)}。またオーストラリアでは、2000年代前半はCurrowらが少数グループとRCTを行っていたが⁸⁾、2006年にPalliative Care Clinical Studies Collaborative(以下、PaCCSC)が組織されると、オーストラリアの多施設でRCTやレジストリ研究を数多く施行するようになった^{9~13)}。レジストリ研究であるRAPID pharmacovigilance programでは日本を含む諸外国に登録施設が広がり、現在では一課題のレジストリの登録を半年以内で完遂するスピードとなっている。MDACCやPaCCSCにおけるコホート研究・介入研究の工夫を挙げる(表1)。

国内の多施設研究では、「第I部 がん対策基本法施行後10年の歩み」に詳述されているように、森田らが中心となって輸液や鎮静のコホート研究が実施されてきた^{14~16)}。また、2008年から2010年にかけて厚生労働省の戦略研究として大規模の地域介入研究(OPTIM study)が行われ、国際的に評価される成果を上げてきた¹⁷⁾。2011年ごろからは、複数のPIとグループの力で完遂させる研究に発展してきた。その中で、「緩和治療の効果因子に関する多施設コホート研究(J-FIND)」^{18~21)}「進行がん患者を対象とした予後予測の指標の再現性の検証試験(J-ProVal)」^{22~27)}「緩和ケア領域における薬物・治療介入に関する多施設前向きレジストリ研究(PhaseR)」「緩和ケア病棟における医療の実態を明らかにする東アジア多施設共同研究(EASED)」などの100名前後から2,000名を超えるコホートが次々と実施された(図1)。協働を通じ、若手～中堅の医師や、看護師・薬剤師・心理士・生物統計家・データマネージャー・支援組織スタッフまで、世代や領域を超えた緩和

表1 MDACCやPaCCSCでのコホート・介入研究の工夫

	MDACC	PaCCSC
研究体制	単施設	多施設
臨床現場	外来・緩和ケアチーム・緩和ケア病棟を通じてルーチンの症状評価（ESAS, MDAS, CAGEなど）	全国の緩和ケアの実臨床でルーチンの症状評価を採用（NRS, palliative care phaseなど）
支援体制	緩和ケア科専属のリサーチナースと研究補助員のチーム 病院からの学際的な支援	各施設にリサーチナース配属
研究費	競争資金。研究費を得るための科を上げた組織的な活動	競争資金，政府からの資金
コホート研究	通常診療での評価をデータ入力。N=1,000前後の後向き研究が容易に実施可能	通常診療での評価が「データの流れ」となり，N>10,000の前向きコホートが容易に可能
研究課題	第一線の医療者が日々悩む臨床疑問（例：終末期の難治性せん妄にハロペリドールに加えベンゾジアゼピンを使用するか）	実施可能性が高い未解決課題
デザイン	シンプルなデザイン・アウトカム プラセボ使用の重視	シンプルなデザイン・アウトカム プラセボ使用の重視
アウトカム	PROの重視 アウトカムの特性自体を研究 臨床現場の看護師が取得できる尺度（ESAS, RASSなど）	PROの重視 臨床的に解釈が容易でリサーチナースが取得できる尺度（嘔吐のない日数, NuDESC 3項目など）

MDACC：MD Anderson Cancer Center, PaCCSC：Palliative Care Clinical Studies Collaborative, ESAS：Edmonton Symptom Assessment Schedule, MDAS：Memorial Delirium Assessment Scale, CAGE：アルコール依存症のスクリーニングツール, NRS：Numerical Rating Scale, RASS：Richmond Agitation-Sedation Scale, PRO：patient-reported outcome, NuDESC：Nursing Delirium Screening Scale

07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
難しい状況・症状の緩和ケア（例：終末期のせん妄、輸液、鎮静、呼吸困難）																				
コホート・調査研究 →ガイドライン作成					JFIND ProVal			EASED			単発		単発		単発			PhaseR		
薬物療法の介入研究：新規治療の開発																				
					中断：呼吸困難にオキシコドンvsモルヒネ 完遂：口内痛にインドメタシンスプレー，オピオイド誘発悪心の予防にプロクロペラジン，神経障害性疼痛にデュロキセチン					小規模介入研究 実施可能性RCT (病状安定した患者)					多施設RCT クラスターRCT (終末期/難治症状)					
ケアデリバリー																				
OPTIM				EPC：P2				EPC：P3				EPC/ACP 複数モデル：P2→3 (多診療科・多職種連携)								

EPC：early palliative care, ACP：advance care planning

図1 多施設コホート研究・介入研究の概要と今後の予想（案）

ケア研究のネットワークが構築された。また、経験の豊富な緩和ケア研究者、生物統計の専門家から指導を受け、若手～中堅医師が集合知を習得できる体制ができた。

一方、日本緩和医療学会や研究支援組織である Japanese Organisation for Research and Treatment of Cancer (JORTC) や日本がん支持療法研究グループ (J-SUPPORT) の組織的な援助を受け、複数の介入研究が実施された^{28, 29)}。十分な登録数が得られずに中断した RCT もあれば、単施設・多施設での登録体制を構築し完遂した RCT も複数件ある。完遂の如何にかかわらず、そこで得た実践知が施設の枠を越えて次の研究につながってきた。小規模ながら、RCT で国際的な知見の創出に貢献しうる体制が日本でも緒に就いた感がある。研究をするたびに集合知が高まり、グループとしてより実践力が向上することは、洋の東西を問わない。

これからの 10 年

1. 多施設コホート研究

1) 日本の強みと課題

日本の多施設コホート研究体制の強みは、臨床

医が行う研究であり、病態生理に基づいた治療の効果・副作用の予測因子同定を目的とした質の高い研究が可能、PhaseR のように維持可能性の高い枠組み・ガバナンスの構築が可能、研究施設の臨床医の尽力により連続サンプリングの観察研究はほぼ完遂が可能であることがあげられる。終末期患者において研究が困難な重要課題（例：難治性の痛み・せん妄・呼吸困難・鎮静）を明らかにするコホート研究を進めるうえで、これらは大きな強みとなる。

一方、表 2 のように、デザイン、対象患者の不足、治療のばらつき、研究疑問 (research question; RQ) によっては評価項目が未確立、調査紙から Web 入力形式への移行期で、どのような研究にどちらを使用すればよいか未確立といった課題も明らかになってきた。同時に、それぞれの課題に対して、経験的に解決策も考えられてきた。

2) 展望

①全体像：日本の強みである多施設コホート研究の体制を活かし、引き続き重要課題に取り組むことが期待される (表 3)。各コホート研究体制の構造化と効率化、質の向上を進めるだけではない。緩和ケアチーム (PCT) や緩和ケア病棟 (PCU) におけるコホート間の役割分担を明確化

表 2 多施設コホート研究の課題と解決策 (案)

	課題・学んだこと	解決策 (案)
デザイン	多目的のコホート研究は、特定の症状に対する特定の治療の効果を探索するのに向かない。	広く緩和ケアの実態を知る多目的コホート研究と、研究疑問を絞ったコホート研究の役割を明確に分ける。
対象患者	特定の症状に特定の治療を行う観察研究の場合は、想定したより適格患者が少ない。	事前に適格患者数の把握など実施可能性の十分な検討が必要
治療	各施設により治療内容にばらつきがある。	探索期の段階から、臨床に合わせた治療の標準化を進める (例：投与量・投与経路・投与量調節・研究疑問によっては治療アルゴリズムの作成)
評価項目	終末期患者、難治性症状を対象にするほど、通常診療で取得でき研究にも耐えうるアウトカムが確立していない。	妥当性・信頼性があり臨床上重要で簡便に取得できるアウトカムの国際的なコンセンサスを得る、または自前で設定して実証研究を蓄積する。
データ入力の形式	調査紙への手入力は簡便だが欠損値の余地が多く、事務局の負担も大きいなどの欠点がある。Web 入力は手間がかかる一方欠損値の余地が少ないが、データセンターでの状況によっては律速段階にもなりうる。	研究の目的は探索か検証か、臨床現場での手入力の作業量、データセンターのその時々余力などを総合的に判断して、事前にデータ入力の形式を検討する。

表3 日本の強みを生かした今後の研究の予想

	これまでの10年	これからの10年
コホート研究	<ul style="list-style-type: none"> 多施設での登録体制の確立 終末期の輸液・鎮静など難しい臨床課題に示唆を与えた 	<ul style="list-style-type: none"> 難しい臨床課題に継続的に取り組む 複数のコホート間で役割分担 遺族調査(J-HOPE)と連携
介入研究	<ul style="list-style-type: none"> 複数件のRCTが中断 単施設の小規模RCTが複数完遂 大規模な地域介入研究完遂(OPTIM) 	<ul style="list-style-type: none"> 小規模RCTを通じて実践知を積む 検証目的の大規模RCT・クラスターRCTに挑戦 多診療科・多職種と連携してケアデリバリーの介入研究
支援組織	<ul style="list-style-type: none"> 複数の組織が確立 	<ul style="list-style-type: none"> 探索～検証期にかけて継続的・有機的な支援を実践
各施設での支援体制	<ul style="list-style-type: none"> 多忙な医療者が汗を流す 	<ul style="list-style-type: none"> 各施設で非常勤の支援スタッフ リサーチナース雇用(AMED取れたら)
研究費	<ul style="list-style-type: none"> 厚労科研, 文科研, 民間 	<ul style="list-style-type: none"> 厚労科研, 文科研, 民間 AMED

し、時には独立し、時には協働して、重要な臨床課題を高い質で完遂できる有機的な体制を構築する。Big pictureの共有に基づく、メタレベルでのガバナンスが求められる。日本全体として効率よく知見を創出していけるようにしたい。

②多様な多施設コホート研究の役割：研究ごとに以下のような役割を明記して進めていくとよいと思われる。

- 特定の症状に対する特定の治療の有効性や病態に基づく予測因子の同定。
- RCTの前段階の探索的研究(=第2相試験に近い位置づけ)。
- RCT(=ideal world)で得られた知見のreal worldでの検証。
- RCTが難しい領域での大規模観察研究：clinical equipoiseが明らかな領域ではRCTを行うことが適切だが、広く臨床で実施されている治療の中で検証が難しい課題の場合はコホート研究の結果を高位のエビデンスとし

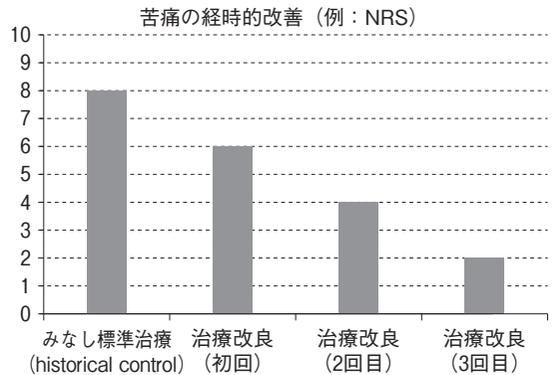


図2 多施設コホート研究の反復による苦痛の経時的な改善(案)

て利用せざるを得ない場合が多い。その場合も、多施設・多数例での検討、バイアスの入りづらいアウトカムの設定、第三者によるアウトカム評価、交絡因子の調整など因果推論の質を高める取り組みが必要である。

➤ 特定の症状に対する特定の治療を研究のたびに修正し、「標準治療」を経時的に改良させていく方法の模索(図2)。

➤ コホート研究と遺族調査を連結することにより、患者のproxyとしてまた遺族自身のアウトカムを評価する枠組みの確立。

➤ 探索的な少数施設でのコホート研究：大規模多施設コホート研究の前段階として、多施設で共通の治療やアウトカムの実施可能性を探索する。

2. 介入研究

1) 日本の強みと課題

多忙な臨床現場では、症状が出現した時のタイムリーな介入や、患者同意は比較的困難である。それでも、コホート研究同様、がんセンターなどhigh volume centerを中心とした多施設で協力体制が組めることは日本の強みである。また、JORTCやJ-SUPPORTといった支援組織があり、支援の対象となれば計画立案からデータマネジメント、論文化まで施設を越えた継続的な支援が受けられる。日本の緩和ケア領域における介入研究の歴史は浅いだけに、未解決な課題は多い(表4)。

表4 介入研究の課題と解決策（案）

	課題	解決策（案）
多施設の研究体制	多施設で一律に登録体制を整備するのは困難	単施設、あるいは研究に活発で対象患者が多く見込める少数施設で登録体制を整備。個々の施設で登録体制が整備されれば施設数を増やす。
患者登録	登録が非常に困難（多忙な臨床現場、短期間の症状、適格患者のスクリーニングやタイムリーな同意取得の難しさ）	研究費を取得し、リサーチナースや研究補助員の雇用を検討
デザイン	現時点で大規模 RCT を実践する体制がない。	実施可能性試験(feasibility RCT)やランダム化第2相試験など、できる範囲で行う。
対象患者	適格規準を満たす患者が想定より少ない。	研究立案時に、十分に実施可能性の見積もりをしておく。現時点ではRCTであっても現実的なサンプル数に低く抑えざるを得ないが、その中でも完遂できる体制を構築する。
患者同意	終末期患者、難治性症状を有する患者では同意取得が困難	RCT を行う際は比較的病状の安定した患者を対象にする。今後、患者の代理人による同意や事前の同意が可能が倫理的側面の議論が必要。
治療	臨床研究法の施行により保険適応のない薬物を用いる RCT はより困難になる可能性がある。	臨床研究法は緩和ケアを越えた医学研究全体の課題であり、今後の対策の動きを静観する。
評価項目	患者の主観評価が基本だが、多くの評価項目の記入は負担を伴う。	臨床現場で使用でき、臨床的な解釈が可能でシンプルなアウトカムを選定
統計学的考察	臨床医が独自で行うには限界がある。	デザインの段階から生物統計家との協働が必須
データの質	臨床医が独自で質を担保するには限界がある。	臨床試験の質を担保し、モニタリングや監査に耐えるためには、Web 入力が有用。支援組織との協働が必須

2) 展望

①最終目標を描きながらも、探索的な介入や小規模な RCT の実施を通じて経験を蓄積

➤ 各重要課題の最終目標（例：「治療 A と治療 B の RCT をする」「治療 A という標準治療を確立し、有効性の予測因子を同定する」など）を設定し、可能な段階から着手する（図3）。特に、研究面で活動的であり適格規準を満たす患者数の多い単施設～複数施設で、第1相・第2相試験、ランダム化実施可能性試験（以下、feasibility RCT）を含む小規模介入研究から始めるのは現実的であろう^{30, 31)}。抗がん治療と異なり、緩和ケア領域

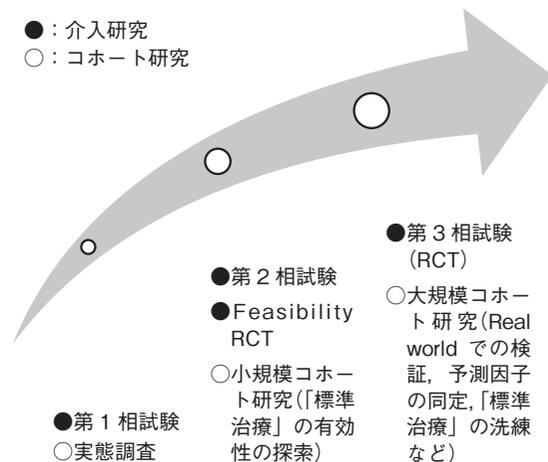


図3 コホート研究・介入研究の諸段階

表 5 介入研究の実施可能性の要素

	実施可能性：高い	実施可能性：低い(応用編)
基盤データの有無	・ 予備データ確立	・ 予備データ未確立
対象患者	・ 病状・体調安定, 予後良好 ・ 意識清明(同意取得容易)	・ 病状・体調不安定, 予後不良 ・ 意識不安定(同意取得困難)
対象症状	・ 安定, 緩和治療の副作用 ・ 頻度の高い症状	・ 不安定, 増悪 ・ 頻度の低い症状
病態	・ 単一(heterogeneous)	・ 多様(homogeneous)
治療	・ 予防投薬, 経口, 単発の iv/sc ・ 迅速な治療は不要な状態 ・ 単一介入	・ 持続投与 ・ 迅速な治療が必要な状態 ・ 複合的介入
対照治療	・ 症状緩和の通常治療・標準治療	・ プラセボ
アウトカム	・ 確立(例: 疼痛-NRS など)	・ 未確立(例: 終末期の苦痛)
例	・ 神経障害性疼痛に鎮痛補助薬 ・ オピオイド誘発性悪心・嘔吐に対する制吐剤予防	・ 終末期せん妄に対する抗精神病薬±ベンゾジアゼピン

ではオピオイドやステロイドなど投与量や安全性がある程度確立されている薬剤が多い。したがって、第1相試験からではなく、feasibility RCT から開始して、実施可能性が確認できれば大規模 RCT を計画するという例も増えてきた。がん治療領域の専門性に学びながら、臨床試験実施のイロハや課題・解決策に関する集合的な経験値を積み、効果的な研究体制(ロジ)を組めるようにするとよいだろう(コホートでいえば JFIND → PhaseR のように発展可能)。リサーチナースや研究補助員を雇えるのが理想だが、それが困難でも支援組織の支援があれば臨床と併行して医師主導で組める体制を構築していくことが求められる。

②実施可能性の高い対象/症状・治療で、かつ臨床で必要とされるテーマを同定(表5)

➤ 実施可能性の高い研究課題の要素としては、非終末期の患者、比較的安定している症状、有害事象の少ない経口摂取可能な治療、短期に取得可能なアウトカムなどが挙げられる。理想的には対象は病態で絞る(より homogeneous にする)ほうがよいが、対象患者が少なくなるため、初めは heterogeneous な対象にする(例: がんの神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬の有効性を検証する RCT)。

➤ 終末期患者の代理人による同意取得(proxy consent)が正当化されうる対象・症状で短期にアウトカムが取得できる治療であれば実施可能性は比較的高い(例: 死前喘鳴に抗コリン薬の有効性を検証するプラセボ対照 RCT)

➤ 5~10年ほど経験を積み、より難治性症状への RCT(個別 RCT, クラスター RCT)を実施しうる知識やスキル、体制ができてくるだろう。

③研究倫理・生物統計の専門家と協働して、緩和ケアに適した研究デザインの検討

➤ 代理人による同意取得や患者からの事前の同意取得の妥当性、クラスター RCT, Bayesian model の利用など、脆弱性の高い集団でも実施可能な pragmatic な研究デザインを検討する。

➤ 対象集団の脆弱性に鑑み、十分な観察・レスキューや副作用対策の提供などの救済措置を検討し、患者負担を最小化することが重要である。

④大型の研究費の獲得

➤ RCT の体制が構築され、実績が蓄積されてくれば、AMED など大型の競合資金が獲得しやすくなり、よりリサーチナースや研究補助員の支援が受けやすくなる。

⑤PCTを中心に多診療科・多職種と連携したケアデリバリーの研究も進むだろう。がん・非がんを問わず、治療医と連携した「早期からの緩和ケア（early palliative care；EPC）」の日本型モデルの介入、日本文化に適したアドバンス・ケア・プランニング（advance care planning；ACP）の介入など。これらは、医学にとどまらず、看護学、薬学、心理学等の専門家との共同研究体制が必須である。

⑥米国、英国、豪州、韓国、台湾などとの人的交流も活発化しており、多国間での国際共同研究の実施も期待される。

3. 展望を実現するにはどうすればよいか？

1) PCTとPCUでの強みを生かした重要課題の選定（表6）

①PCTとPCUでは患者層や治療内容が異なる場合も多い。臨床疑問のPICOが類似する場合は協働しつつも、PICOが異なる場合は役割分担を明確にして進めることも効果的である。

②PCT：オピオイドなど緩和治療の副作用対策、依頼頻度の高い重要症状、EPCやACPを含むケアデリバリーなど、コンサルタントとしての立場を生かし、多診療科・多職種間での連携が必要な臨床課題

③PCU：終末期がん患者の難治性症状（せん妄、呼吸困難、治療抵抗性の苦痛など）。病態の判断、実臨床で頻用するもののエビデンスの確立していない治療法の検証など臨床力を生かす。

2) 研究者の連携・育成

①多忙な臨床の中でも登録に協力できる体制が求められる。それぞれ多忙な臨床があり、臨床以外にもさまざまな教育・社会活動をしている医療者も多い。個々人からは現実的なエフォートの貢献でも全体として成り立つ維持可能な体制が必要である。

②臨床の第一線で活躍する緩和ケア医療者との新たな連携：機会や余力があれば研究をしてみたい、協働してみたいと希望する全国の医療者も少なくないだろう。どのようなモチベーションでどのように研究に参加・協力したいか、顔が見える関係ができ、研究の網の目が広がれば理想的である。

③幸いなことに、PIとしても自身の臨床疑問を研究により解決したいと思う若手医療者も増えてきた。臨床研究の書籍や専門プログラムもあり、研究のリテラシーも高まってきている。まずは緩和ケアの研究をしている医療者で、声をかけやすい人に相談していただきたい。身近な研究チームに入って共同研究者になることで、実践を通じて自然と臨床研究の作法が習得できる。世代を超えた研究チームで協働することで、研究の喜びを知り、将来PIを担う若手が出てくるだろう。

④筆者らを含め、多くの緩和ケア医療者にとって介入研究には馴染みが薄い。しかし緩和ケアや、腫瘍内科などの周辺領域では、経験の豊富な多くの先達が施設や国を越えて指導して下さる利他的な文化がある。集団的なメンタリングを受けながら、個々の課題を進める中で、研究者として

表6 緩和ケアチーム（PCT）と緩和ケア病棟（PCU）での研究の特徴

	PCT	PCU
テーマの特徴	多診療科・多職種間での連携が必要な臨床課題（例：オピオイドの副作用対策、依頼頻度の高い重要症状、EPCやACP等のケアデリバリー）	終末期がん患者の難治性症状（例：せん妄、呼吸困難、治療抵抗性の苦痛）
コホート研究	緩和ケア医が頻繁に診察するチームであれば実施可能性が高い	毎日診察するため実施可能性は高い
同意取得	コンサルタントとしての関わりであるため比較的困難	主治医として接するため協力依頼はしやすいが、病状が不安定なことが多く同意取得が困難

EPC：early palliative care, ACP：advance care planning

も成長できる実感が湧く。

⑤研究は決断の連続である。1人ではなくステアリングチームとしての意思決定を旨とすることで、時間はかかるが意思決定のたびにチーム全体の研究力が鍛えられる。時にはリーダーとなり、時にはフォロワーとなり、研究チーム内、研究チーム間で力を合わせ、1つひとつの研究の完遂を目指したい。

3) 支援組織との連携を強める

JORTCは探索期から研究を支援し、J-SUPPORTは検証研究の支援に重点を置いてきた。実際の前向き研究の支援を依頼し、支援を受けて進めていくなかで、どのような研究にどのような支援を受けるのが最も効果的かの実践知が蓄積するだろう。

4) 研究費を獲得する

①先達に倣い、若手～中堅世代が経験を積み、競争的資金を獲得していくことが重要である。特に研究機関に勤める緩和ケア医療者は、探索期の研究は文科研に、検証型試験はAMEDに、自分の研究課題と政策の方向性が合致すれば厚労科研などに意識的に応募していくとよい。

②民間の助成金の機会も多い。50～100万円未満の助成金を受けられれば、探索的な研究や調査研究が可能になる。

まとめ

以上、これまでの10年の歩みをもとに、これからの10年における多施設コホート研究・介入研究の課題と展望を考えた。緩和ケアにおける研究の最終的な目標は、進行期～終末期の患者の苦痛を緩和しQOLを向上させる方法を確認することである。多岐にわたる課題があるが、先達が築き上げられた体制をさらに伸ばし、日本の強みである連携力を生かして、今後10年の研究が進められることを期待したい。

参考文献

- 1) Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al : Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 119 : 906-907, 1993
- 2) Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al : Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 342 : 13-14, 1993
- 3) Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al : Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain : a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 22 : 185-192, 2004
- 4) Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al : Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318 : 1047-1056, 2017
- 5) Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al : Dexamethasone for Dyspnea in Cancer Patients : A Pilot Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* 52 : 8-16e1, 2016
- 6) Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al : Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 31 : 3076-3082, 2013
- 7) Hui D, Dos Santos R, Chisholm G, et al : Bedside clinical signs associated with impending death in patients with advanced cancer : preliminary findings of a prospective, longitudinal cohort study. *Cancer* 121 : 960-967, 2015
- 8) Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al : Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 327 : 523-528, 2003
- 9) Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al : Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 30 : 3611-3617, 2012
- 10) Currow DC, Quinn S, Agar M, et al : Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 49 : 814-821, 2015
- 11) Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al : Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 177 : 34-42, 2017
- 12) Currow DC, Vella-Brincat J, Fazekas B, et al : Pharmacovigilance in hospice/palliative care : rapid report of net clinical effect of metoclopramide. *J Palliat Med* 15 : 1071-1075, 2012
- 13) Digges M, Hussein A, Wilcock A, et al : Pharmacovigilance in Hospice/Palliative Care : Net Effect of Haloperidol for Nausea or Vomiting. *J Palliat Med* 21 : 37-43, 2018
- 14) Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, et al : Efficacy and safety of palliative sedation therapy : a multi-center, prospective, observational study conducted

- on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 30 : 320–328, 2005
- 15) Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, et al : Ethical validity of palliative sedation therapy : a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 30 : 308–319, 2005
 - 16) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al : Artificial hydration therapy, laboratory findings, and fluid balance in terminally ill patients with abdominal malignancies. *J Pain Symptom Manage* 31 : 130–139, 2006
 - 17) Morita T, Miyashita M, Yamagishi A, et al : Effects of a programme of interventions on regional comprehensive palliative care for patients with cancer : a mixed-methods study. *Lancet Oncol* 14 : 638–646, 2013
 - 18) Mori M, Shirado AN, Morita T, et al : Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients : a preliminary multicenter prospective observational study. *Support Care Cancer* 25 : 1169–1181, 2017
 - 19) Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al : Predictors of responses to corticosteroids for anorexia in advanced cancer patients : a multicenter prospective observational study. *Support Care Cancer* 25 : 41–50, 2017
 - 20) Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al : Predictors of Responses to Corticosteroids for Cancer-Related Fatigue in Advanced Cancer Patients : A Multicenter, Prospective, Observational Study. *J Pain Symptom Manage* 52 : 64–72, 2016
 - 21) Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al : Predictors of Delirium in Corticosteroid-Treated Patients with Advanced Cancer : An Exploratory, Multicenter, Prospective, Observational Study. *J Palliat Med* 20 : 352–359, 2017
 - 22) Baba M, Maeda I, Morita T, et al : Survival prediction for advanced cancer patients in the real world : A comparison of the Palliative Prognostic Score, Delirium-Palliative Prognostic Score, Palliative Prognostic Index and modified Prognosis in Palliative Care Study predictor model. *Eur J Cancer* 51 : 1618–1629, 2015
 - 23) Baba M, Maeda I, Morita T, et al : Independent validation of the modified prognosis palliative care study predictor models in three palliative care settings. *J Pain Symptom Manage* 49 : 853–860, 2015
 - 24) Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, et al : Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval) : a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 17 : 115–122, 2016
 - 25) Amano K, Maeda I, Morita T, et al : Clinical Implications of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Advanced Cancer Patients in Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage* 51 : 860–867, 2016
 - 26) Hamano J, Tokuda Y, Kawagoe S, et al : Adding items that assess changes in activities of daily living does not improve the predictive accuracy of the Palliative Prognostic Index. *Palliat Med* 31 : 258–266, 2017
 - 27) Yamada T, Morita T, Maeda I, et al : A prospective, multicenter cohort study to validate a simple performance status-based survival prediction system for oncologists. *Cancer* 123 : 1442–1452, 2017
 - 28) Matsuoka H, Ishiki H, Iwase S, et al : Study protocol for a multi-institutional, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial investigating additive efficacy of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids : the DIRECT study. *BMJ Open* 7 : e017280, 2017
 - 29) Tsukuura H, Miyazaki M, Morita T, et al : Efficacy of Prophylactic Treatment for Oxycodone-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Cancer Pain (POINT) : A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Oncologist* 23 : 367–374, 2018
 - 30) Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al : Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea : A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* 54 : 798–805, 2017
 - 31) Hui D, Kilgore K, Park M, et al : Impact of Prophylactic Fentanyl Pectin Nasal Spray on Exercise-Induced Episodic Dyspnea in Cancer Patients : A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* 52 : 459–468e1, 2016