

「うつ病に対する直流電気刺激療法とエスシタロプラムとの比較試

験」

研究計画書

受付番号 00000

研究責任者 氏名 : 千葉 太郎
所属・職 : 東京医療大学 精神科・教授
研究実施場所 : 東京医療大学医学部付属病院精神科
研究遂行者（研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等）

氏 名	所 属	職	研究責任者等の別	役割分担
千葉 太郎	精神科	教授	研究責任者・代表者	研究総括
市川 二郎	精神科	准教授	研究者	データ管理・解析
松戸 三郎	精神科	講師	研究者	リクルート
野田 史郎	精神科	助教	研究者	リクルート
柏 吾郎	精神科	助教	研究者	リクルート

・ 研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

大うつ病性障害（うつ病）は日常診療において多く見られる精神障害であり、「DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル」（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5）^{1, 2)}によれば、A 項目として以下 9 つの症候のうち 5 つが 2 週間以上持続して存在する（（1）抑うつ気分、（2）興味・喜びの喪失、（3）食事や体重の変化、（4）睡眠（過眠、もしくは不眠）、（5）活動状態の変化、（6）疲労感、（7）罪悪感、（8）集中力低下、（9）自殺念慮・希死念慮。）。また、そのうち（1）抑うつ気分または（2）興味・喜びの喪失のうちどちらか 1 つが含まれる必要がある。（B～E 項目については、DSM-5 を参照）。

うつ病は検査などで明確に診断できる疾患ではないため、患者数を正確に把握することは難しいが、厚生労働省の平成 26 年患者調査（<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/index.html>）によれば、平成 20 年：7.0 万人、平成 23 年：7.1 万人、平成 26 年：6.9 万人と推測される。DSM や ICD に基準ではうつ病は女性・若年者に多いが、日本では、中高年においても頻度が高く、抗うつ剤の適応となるうつ病は中年男性に多いとされ、うつ病に対する社会経済的影響が

コメントの追加 [東京医科歯科大学1]: タイトルは研究の目的をもっとも端的に表しているはずである。この研究の内容について PICO を使うと、

P: うつ病患者

I: 直流電気刺激療法

C: 既存薬剤（エスシタロプラム）のと比較

O: うつ病の治療効果

となる。本研究は新しい医療機器に関する研究であることがわかる。

コメントの追加 [東京医科歯科大学2]: 研究の背景には PICO のうちの P と I について記載があるはずである。ここではうつ病の説明や疫学情報、現存の治療方法などが記載されていて、これらの内容から研究の必要性が判断される。

医学系指針第 1 章第 1 「①社会的及び学術的な意義を有する研究の実施」

大きい³⁾。また、日本におけるうつ病有病率は欧米に比べて低い、日本の毎年3万人を超える自殺者のうち、半数以上が抑うつ状態であったと指摘されている⁴⁾。

うつ病に対する主な治療方法には、休養、精神療法、薬物療法、電気けいれん療法（重度の場合）などがある⁵⁾。まず、十分な休養をとること、職場や家庭のストレス軽減を図ることが治療の第一歩とされる。精神療法（または心理療法）では、抑うつを悪化させる本人のパーソナリティや認知のゆがみなどに着目し、負担を軽減するように介入を試みる。認知（行動）療法や対人関係療法など技法化された介入もある。

中等症以上のうつ病における抗うつ薬の有効性は数多く報告されている⁶⁾。うつ病発生のメカニズムは、現在、明らかにされていないが、ノルアドレナリンやセロトニンなどの神経伝達物質（モノアミン）の欠乏、脳の神経細胞の新生抑制やストレスに関連するホルモン分泌システムの障害といった仮説が提唱されている。現在日本で使用されている抗うつ薬（SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）、NaSSA（ノルアドレナリン作動性、特異的セロトニン作動性抗うつ薬）、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬等）は、このモノアミン欠乏説に基づくものが大多数で、脳の中で働く神経伝達物質のバランスの乱れを調整する作用をもっている。

電気けいれん療法（electroconvulsive therapy: ECT）は、頭部（前額部、こめかみなど）の皮膚に電極をあて通電することで人為的にけいれん発作を誘発する治療法である⁵⁾。元来、統合失調症に対する特殊療法として考案されたものであるが、現在、インフォームド・コンセントを得たうえで、大うつ病、躁病、緊張病の治療手段として用いられている^{7、8)}。治療効果は高く、希死念慮が強い場合などにも即効性があるという利点があるが、寛解を維持する効果はなく、薬物による維持療法が困難な場合は再燃することが多い。

経頭蓋磁気刺激法（Transcranial magnetic stimulation: TMS）は、新しいうつ病治療のひとつである。おもに8の字型の電磁石によって生み出される、急激な磁場の変化によって弱い電流を組織内に誘起させることで、脳内のニューロンを興奮させる非侵襲的な方法である⁷⁾。先行研究^{8、9)}により、この方法が多くの神経症状（例えば、頭痛、脳梗塞、パーキンソン症候群、ジストニア、耳鳴り）や精神医学的な症状（例えばうつ病、幻聴）に有効な治療法であることが示されている。アメリカ食品医薬品局（FDA）は、このうつ病治療法を2008年に認可している。発作のリスクは低い、日本では承認されていないため治療にかかる費用が高額である（日本メンタルヘルス研究センター（<http://utu-yobo.com/tms.html>）によれば、一回40分ほどの治療を週3～5回、約1.5ヶ月程度継続の場合：約100万円）。

経頭蓋直流刺激法（transcranial direct current stimulation: tDCS）は頭皮上より1～2mA程度の弱い直流電流を通電し、電極下の皮質興奮性を修飾する非侵襲的脳刺激法の1つである¹⁰⁾。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）では一般に装置が重く、高価である。tDCSはrTMSと比べ機器の簡便さ以外に、刺激ノイズ音がなく、刺激中のびりびり感も軽微でしばしば知覚されない点の特長である。また皮質内での作用部位も異なり、TMSではコイルに

コメントの追加 [東京医科歯科大学3]: どの程度社会的な要請があるのかを判断するためにも疾患の説明の中に疫学情報は必要であろう。

より誘導される渦電流が皮質に並行して流れ、錐体細胞に入力する介在ニューロンに主に作用するとされているが、tDCS は陽極から陰極に電流が向かうため、電極直下の皮質に垂直に電流が流れ、錐体細胞に直接作用する。すなわち陽極刺激（興奮）、陰極刺激（抑制）がペアで行われると考えられている¹⁰⁾。

コメントの追加 [東京医科歯科大学4]: 新規性の高い治療法の変遷について記載されている。本研究の必要性を踏るためにも少なくとも tDCS の内容については記載が必要と思われる。図があるとなおわかりやすい。

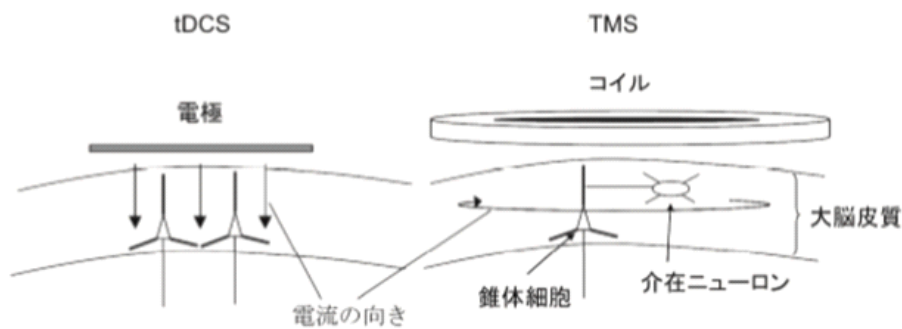


図1 tDCS と TMS の作用の違い

tDCS（左）は電極からほぼ垂直に電流が流れるため直下の皮質錐体細胞の軸索方向に電流が流れる。一方 TMS（右）はコイルと並行な電流が流れるため、皮質に並行に電流が流れ、錐体細胞に入力する介在ニューロンへの作用が大きいと考えられる⁵⁾。

tDCS は神経疾患に対する臨床応用が盛んである。運動系での研究が多いことを背景に脳梗塞後の麻痺に対するリハビリテーションへの応用（ニューロリハビリテーション）が多数報告されている¹⁰⁾。運動系以外ではうつ病に対する臨床研究が多く行われている。うつ病では左背外側前頭前野（DLPFC）の機能低下と右 DLPFC の機能亢進が言われ、これを基盤として左 DLPFC に陽極を置いて同部位の刺激を目指した検討がなされている¹²⁾。うつに対する効果を示す試験もあり、近年は、メタ解析も行われているが^{11、13)}、tDCS の有効性についてはまだコンセンサスが得られていない。

2. 研究の目的

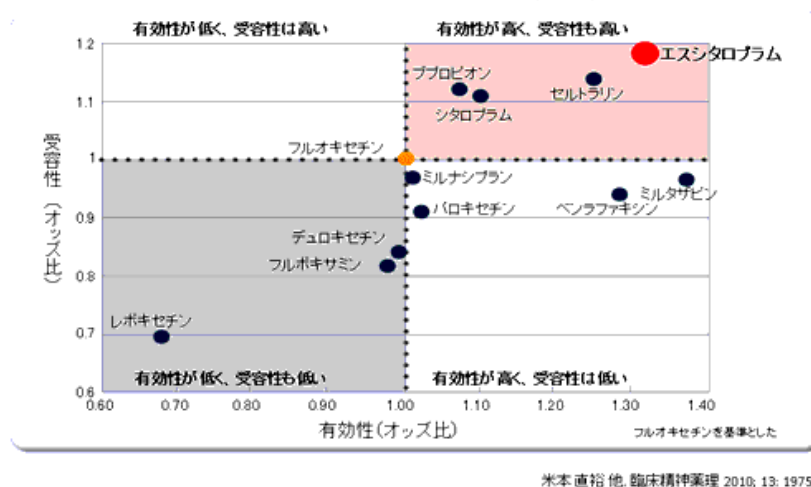
今回の研究目的は、大うつ病性障害患者に対する治療方法としての tDCS と選択的セロトニン再取り込み阻害薬エスシタロプラムの有効性を比較することである。tDCS とエスシタロプラムの並行プラセボ対照非劣性試験を実施する。

エスシタロプラム (Escitalopram) とは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と呼ばれる抗うつ薬の一つである。日本では 2011 年 4 月にレキサプロ (Lexapro) として製造承認されている。MANGA 研究 (2009)¹⁴⁾ において、エスシタロプラムは現在常用されている 12 種の抗うつ薬の中で、有効性と受容性が共に優れた抗うつ薬として高く評価された。今回の研究では、このエスシタロプラムによる治療を対照とし、うつ病に対する tDCS の有効性を検証する。

コメントの追加 [東京医科歯科大学5]: 本研究の目的は既存の治療法である薬物治療との比較ということなので、比較するエスシタロプラムの説明が必要である。下記のような論文から引用された図は理解を助ける。

12種の新世代抗うつ薬の有効性と受容性の比較：マルチプルトリートメントメタ解析 (MANGA Study)

MANGA Study: Meta-Analysis of New Generation Antidepressants
Cipriani A, et al. Lancet 2009; 373: 746-58



(米本等 (2010)¹⁵⁾ より)

今回の研究では、うつ病症状の指標として、ハミルトン評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD) を用いる。HRSD は、多重項目質問票であり、うつ症状回復を評価する指標である¹⁶⁾。HRSD -17 は、下記の 17 項目から、うつ病の重症度を評価す

コメントの追加 [東京医科歯科大学6]: 本研究の主要な評価項目なので、内容の説明が必要。科学的に合理性のある評価方法を用いること (医学系指針第 1 章第 1 目的及び基本方針 「②研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保」)。

る。

1. 抑うつ気分 (depressed mood)
2. 罪悪感 (feelings of guilt)
3. 自殺念慮 (suicide)
- 4-6 不眠症(入眠困難 / 夜間不眠 / 早朝覚醒)
(insomnia (early night、mid night、early morning))
7. 仕事と活動 (生産性低下) work and activity
8. 遅滞 (思索と言葉の遅さ、集中力低下、活動低下) (retardation)
9. 動揺・興奮 (agitation)
10. 精神的不安 (anxiety psychic)
11. 身体的不安 (付随した生理的現象: 胃腸 (口の渇き、風、消化不良、下痢、痛み)、
心臓血管 (動悸、頭痛)、呼吸器官 (過換気、ため息) 頻尿、発汗)
(anxiety somatic)
12. 胃腸の身体症状 (somatic symptoms gastro-intestinal)
13. 一般的な身体症状 (general somatic symptoms)
14. 生殖器系 (性欲の喪失、月経の障害等) (genital symptoms)
15. 心気症 (hypochondriasis)
16. 体重減少 (患者評価、定期 (毎週) 測定) (loss of weights)
- 17 見識(病気を認める) (insight)

各項目の回答オプションは 0 - 4 (または 0-2、0-3) ポイントに対応している。ポイントが高いほど、各項目における症状の重症度が高いことを表す。全 17 項目のポイントの総和を HRSD スコアとする。つまり、HRSD スコアが高いほど、うつ症状の重症度が高いことを示している。HRSD のうつ病評価における信頼性の高さはメタアナリシス¹⁷⁾によって検証されている。

・ 研究方法 (内容、方法の選択肢、方針、基準を含む)

3. 研究の方法

3-1. 研究の種別

- ・ 人体試料を採取するか? ☐ 採取する ☒ 採取しない
- ・ 介入研究か観察研究か? ☐ 観察研究 ☒ 介入研究 (UMIN 試験 ID : 000000XXXXXX)
- ・ 侵襲はあるか? ☒ 侵襲あり ☐ 軽微な侵襲あり ☐ 侵襲なし
- ・ 多施設共同研究か? ☒ 本学のみ ☐ 多施設 (本学が主) ☐ 多施設 (本学が分担)

3-2. 研究対象者の症例登録期間

コメントの追加 [東京医科歯科大学]: 本研究は侵襲を伴う介入研究である。tDCS はほとんど身体的な不快はないとされるが、精神への影響を鑑み、侵襲とするのが精神科領域では一般的と考えられる。
tDCS と薬物、プラセボと 3 群に分けて、研究対象者の治療内容を制限しているので介入研究。

ver1.0

医学部倫理審査委員会承認日～2022 年 3 月 31 日

3-3. 実施手順・方法

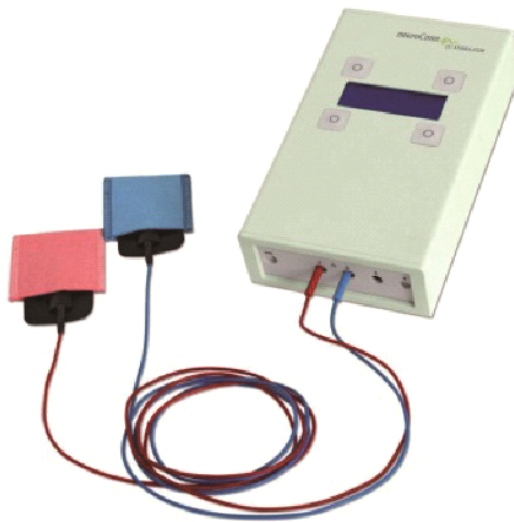
リクルート：

本学の精神科に通院している患者のうち、後述する選択基準を満たす研究対象者に後述の同意説明文書を用いてリクルートを実施する。

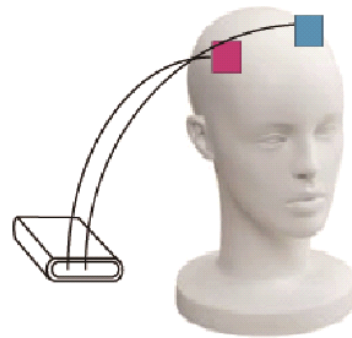
予想される研究対象者の数：本学の精神科において大うつ病性障害と診断される患者数は約 250 人である。

コメントの追加 [東京医科歯科大学8]: 研究の背景の「うつ病の疫学」から考えて、「5000 人」は 1 医療機関の受診者数としては多すぎる。

経頭蓋直流電気刺激（tDCS）



DC Stimulator Plus (NeuroConn, GER)



両側感覚運動野を刺激

目標症例数は、プラセボ群 60 人、エスシタロプラム群と tDCS 群を 90 人と設定する。サンプルサイズの根拠は統計学的解析の項に記載している。

薬剤・デバイスの説明：

- ・DC-Stimulator： Soterix Medical 製の tDCS 装置 (1×1 tDCS-CT) 5 台



- ・シュウ酸エスシタロプラム：レクサプロ®、10mg 錠剤
- ・プラセボ錠：大学薬学部で製造

3-4. 実施手順・方法

本研究はランダム化試験なので、研究対象者を tDCS 群とエスシタロプラム群、プラセボ群の 3 群に振り分ける。ただし、割り付けの際には tDCS 群と投薬群に分け、投薬群はエスシタロプラム群とプラセボ群で盲検試験を実施する。

tDCS 群：前頭前野に 2 mA の刺激を 1 日に 30 分間、最初の 3 週間は平日に連続 15 日間行い、その後 7 週間は週に 1 回行う。

エスシタロプラム群：10 mg/日を 最初の 3 週間投与し、その後 7 週間は 20 mg/日を投与する。

採取するデータ

主要評価項目：

1. Hamilton Depression Rating Scale、17 items (HDRS-17) (Hamilton 1960¹⁸⁾)¹⁸⁾ スコアの変化/低下

二次評価項目：

- ・ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg 1979)¹⁹⁾ スコアの変化/低下
- ・ Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1961; Masson & Tejani 2013)²⁰⁾

ver1.0

21) スコアの変化/低下

- ・ Positive and Negative Affect Scale (PANAS) (Watson et al. 1988) ²²⁾ スコアの変化/低下
- ・ State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Gaudry et al. 1975) ²³⁾
- ・ 治療反応: Hamilton Depression Rating Scale、 17 items (HDRS-17)
Response (≥50% improvement from week 0 to 10)
- ・ 寛解: Hamilton Depression Rating Scale、 17 items (HDRS-17)
Remission (HAMD17 ≤7) at week 10.
- ・ 有害事象 (評価、群間比較): tDCS adverse events questionnaire & the SAFTEE. (Levine & Schooler 1986) ²⁴⁾
- ・ 重篤な有害事象 (評価、群間比較)
- ・ Young Manic Rating Scale (YMRS) (Young et al. 1978) ²⁵⁾
- ・ 頭部 MRI
- ・ 採血データ

データ取得スケジュール

	治療前・ 開始日	3 週目	6 週目	8 週目	10 週目
主要評価項目	HDRS-17 ¹⁾				HDRS-17
二次評価項目	HDRS-17	HDRS-17	HDRS-17	HDRS-17	HDRS-17
	MADRS ²⁾	MADRS	MADRS		MADRS
	BDI ³⁾	BDI	BDI		BDI
	PANAS ⁴⁾	PANAS	PANAS		PANAS
	STAI ⁵⁾	STAI	STAI		STAI
					治療反応 (HDRS-17)
					寛解 (HDRS-17)
	有害事象 重篤な有害事 象 tDCS 有害事象 質問票、 SAFTEE	有害事象 重篤な有害事 象	有害事象 重篤な有害事 象	有害事象 重篤な有害事 象	有害事象 重篤な有害事 象 tDCS 有害事象 質問票、 SAFTEE
		YMRS ⁶⁾			YMRS
					下記 A 群参 照
		下記 B 群参 照			下記 B 群参 照

コメントの追加 [東京医科歯科大学9]: データを取得するスケジュールは、このように表にした方が理解しやすい。

1) HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale、 17 items (うつ病用ハミルトン評

ver1.0

価尺度-17 項目)

2) MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery-Asberg うつ病評価尺度)

3) BDI : Beck Depression Inventory (ベックうつ病調査表)

4) PANAS : Positive and Negative Affect Scale (感情ならびに気分評定尺度)

5) STAI : State-Trait Anxiety Inventory (状態・特性不安検査)

6) YMRS : Young Manic Rating Scale (ヤング躁病評価尺度)

A 群 (37 項目):

一般所見: 年齢、性別

社会的背景: 雇用状況、賃金、大学・大学院教育の有無、配偶者の有無

既往症: 高血圧症、糖尿病

生活歴: 喫煙状況、肥満、身体活動

精神学的所見: 再発性うつ病、慢性うつ病、難治性うつ病、重度うつ病、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、あらゆる不安障害、うつ病エピソードや精神疾患の発症年齢、ベンゾジアゼピン使用歴、精神医学精神病治療に関する家族の経歴、
気質と性格に関する調査 (新奇探索傾向、 危害回避、 報酬依存性、 固執、 協調性、 自己超越、 自律性)

認知機能スクリーニング: FAS 文字流暢性テスト、 数唱 (順唱、 逆唱)、 トレイルメイキングテスト A&B (注意機能や遂行機能検査)、 実行機能、処理速度、注意に関連する客観的神経心理検査、 モントリオールの認知評価

有害事象: あらゆる tDCS 治療に関連する有害事象

B 群 (6 項目):

精神学的検査所見: 運動野皮質興奮性検査 (CSP (筋活動電位が抑制される時間)、 皮質内抑制、 皮質内促進; 脳左右半球)

画像所見

その他: 生理検査所見、心拍変動 (HF、 LF、 RMSSD)

統計学的解析:

サンプルサイズは既報の結果に基づき、減少率 13%、および非劣性マージン、プラセボ対エスシタロプラムの比較効能の 50%として推定した。仮説検証のために HDRS-17 スコアの低下量について、ベースライン時と 10 週目のスコアの差を下記 3 つの試験群で t 検定を用いて比較する。tDCS 群とプラセボ群の間、エスシタロプラム群とプラセボ群のスコア平均値の差の 50%以上であるか否かを検定する。非劣性マージンは、プラセボ群とエスシタ

コメントの追加 [東京医科歯科大学10]: 統計家の意見を聞くことが望ましい。サンプルサイズの設定と解析方法の記載は必要。

解析方法は研究の目的・サイズによっても異なる。安全性を評価するパイロット研究では必ずしもサンプルサイズに関する記載は必要ないが、比較試験の場合は必要であろう。

ロプラム群との比較における HDRS-17 スコアの低下量平均値の差の 50%に相当する値の推定値に基づくものである。tDCS グループとエスタロプラムグループのスコア低下の平均値の差を中心とする信頼区間の下限がこの値を超えた場合には非劣性を判定する。また時間の経過とともに症状の減少を評価するために、混合モデル ANOVA の分析を行った。ロジスティック回帰分析を実施して群間の応答率および寛解率を評価する。カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて、有害事象の頻度および重症度、躁病の新発症または軽躁病、および重篤な有害事象について群間比較を行なう。10 週間で発生した有害事象の数を Kruskal-Wallis 検定を用いて群間比較した。治療効果の予測因子評価は、一般線形モデルを用いて行なう。

3-5. 本学での試料・情報・記録等の保管・廃棄、他の機関等での試料・情報等の利用

・研究期間中、終了後ともに、研究に利用した情報は研究責任者が精神科医局の専用の PC に入力し、鍵付きロッカーに保管し、少なくとも研究終了から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。

- ・試料・情報の他の機関への提供可能性：なし
- ・二次利用の可能性：あり

今後、この情報を試料情報の保管期間内で別の研究で用いる場合は、改めて倫理審査委員会の承認を得たうえで使用することがある。

コメントの追加 [東京医科歯科大学11]: 二次利用の可能性がある場合には、どのような手続きで次の研究を実施するかを記載すること。

4. 研究対象者（対象患者）

4-1. 選択基準

大うつ病性障害と診断された者

HAMD-17 のスコアが 17 ポイント以上であること

9 年以上の学校教育、あるいは日本語を読み、書き、理解できること

自殺のリスクが低いことと判断されること

15 歳以上、性別不問

4-2. 除外基準

双極性障害

統合失調症および他の精神病性障害

不安障害、それが主要な診断である場合（うつ病との併存症は除外障害とはみなさない）

物質乱用または依存

医学的状態によって説明され得るうつ病の症状・神経学的状態（例えば、脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍）

重度の病状

妊娠/授乳中

重度の自殺念慮、自殺の計画または最近（＜4 週間）の自殺未遂

エスシタロプラムへの禁忌

現在のうつ病エピソードにおけるエスシタロプラムの使用

エスシタロプラムの（過去の）うつ状態エピソードでの使用が有効で無かった場合

tDCS への禁忌

tDCS の使用経験（現在または過去のうつ病エピソードに対して）

その他主治医が不適切と判断した者

5. 研究対象者に同意を得る方法

選択基準に該当する者が精神科の外来を受診した時に、**本人と家族（代諾者）**に対して tDCS の必要性和リスクについて、**および代替医療として標準的なエスシタロプラムの説明**を行う。そこで研究への参加を承諾した者に対して、研究者が医学部倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて説明する。研究対象者**及び家族**の自由意思による同意を文書で得るものとする。

同意取得内容として、以下の項目を含む。説明の詳細については説明文書を参照。

- ・ 本研究が倫理審査委員会の審査・承認を受けていることについて
- ・ 研究の概要について
- ・ 研究の意義・目的について
- ・ 研究の方法について
- ・ 臨床情報等の保管と、他の研究への利用について
- ・ 予想される結果（利益・不利益）について
- ・ 研究協力の任意性と撤回の自由について
- ・ 個人情報の保護について
- ・ 研究に関する情報公開について
- ・ 費用について
- ・ 研究資金および利益相反について
- ・ 問い合わせ等の連絡先

6. 研究機関の長への報告と方法

本研究の実施状況報告書は、少なくとも年 1 回提出する。本研究は侵襲を伴う介入研究であるため、有害事象が発生した場合には、所定の実施状況報告書、安全性報告書式を用い、速やかに研究機関の長に報告する。研究の継続に影響する事実・情報を得た場合や研究の逸脱があった場合には、研究実施継続の可否を検討する。中止・中断の際には、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。研究終了時は研究結果報告書を用い、

コメントの追加 [東京医科歯科大学12]: 選択基準や除外基準が妥当であるのかを指摘するのは難しい。委員によってはこれらの基準を設定する根拠を求める場合もある。

検討プロセスとして、本研究のように侵襲を伴う介入研究の場合は、組み込まれる人の中に不利益を受ける人がいるかどうかを検討する。次に研究の目的に合致した基準になっているのか検討する。通常は様々な疾患が合併した状態では信頼性の高い結果が出にくいので、大うつ病以外の疾患を合併している人などは除外する。

コメントの追加 [東京医科歯科大学13]: ここでは 15 歳以上の未成年者を含むため、代諾者に対する説明や同意取得プロセスを記載する。また代替医療、標準的な医療について記載する。

コメントの追加 [東京医科歯科大学14]: インフォームド・コンセントを受ける際に必要な項目は医学系指針第 5 章第 12 「3.説明事項」を満たすこと。

コメントの追加 [東京医科歯科大学15]: 医学系指針のガイダンス（p.46 解説 9）では、機関の長への報告義務は年に 1 回以上と記載されている。本研究は侵襲を伴うため有害事象の報告等の記載も必要。

研究機関の長に報告する。

7. 研究実施期間

東京医療大学医学倫理審査委員会承認後～ 2022 年 3 月 31 日まで

8. 研究対象者への配慮

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、及びヘルシンキ宣言、そのてよか
関連法令・指針を順守して実施する。

8-1. 安全性・不利益への配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】

tDCS 群及びエスシタロプラム群ともに下記の有害事象あるいは重篤な有害事象の発生
の可能性がある。またプラセボ群の場合、必要な治療を受けない期間中に原疾患の増
悪の可能性があるため、経過観察回数を増回するなどの必要な配慮を行なう。

<重篤な有害事象>

躁病、自殺、精神科入院、命の危険あるいは機能不全に関わる事象などの発生が起こ
り得る。これらは原疾患の増悪あるいは薬品による副作用が考えられる。

<重篤でない有害事象>

電極下の皮膚部位に、かゆみ、うずき、発赤、焼け付くような感覚、耳鳴り、神経過
敏 (tDCS 群)。眠気、便秘 (エスシタロプラム群)。

【危険や不利益に対する対応】

有害事象が生じた場合、研究対象者に対しては、下記のとおり速やかに必要な対応を行
う。対応に要する費用は研究費（補償保険）から支払う。重篤な有害事象が発生した場合
は、速やかに研究機関の長に報告する。また、重篤でない有害事象が発生した場合には、
年次報告の際に研究機関の長に報告する。

<重篤な有害事象>

重篤な躁病が起こった場合は速やかに入院により経過観察し、必要に応じて適切な薬物治
療を行う。

<有害事象>

皮膚の掻痒感や発赤等を認めた場合は適切に処置する。眠気等で日常生活に支障をきたす
場合は加療を中止する。

・研究終了後に本人の病状を評価し、必要な場合にはエスシタロプラムの投薬を実施しま
す。

コメントの追加 [東京医科歯科大学16]: 有害事象が起
こった際の対応について記載すること。

8-2. 有害事象への対応、補償の有無

- ・補償保険の加入予定： ☒あり ☐なし

9. 研究対象者の費用負担・謝礼

- ・治療上の費用負担：保険適用外である tDCS 及びエスシタロプラムの研究期間中の投与については研究費で負担する。
- ・謝礼： ☐あり（ 円） ☒なし

10. 個人情報の取扱い

同意を書面にて取得後、選択基準及び除外基準をもとに適合性を判断したのちに、研究対象者として登録する。その際に研究特有の ID を付与し、対応表を作成する。
以後のデータ解析等は研究特有の ID を用いて行う。

11. 研究に関する情報公開

本研究は UMIN-CTR に登録し、研究の概要を公開している。

登録番号：UMIN0000000XX

コメントの追加 [東京医科歯科大学17]: 侵襲を伴う介入研究の場合は、研究に関する情報公開が必要。
1 例目のリクルート前に公開すること。

12. 研究の相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談は、説明文書等に記載する研究者への問い合わせ先にて対応する。また、本学倫理審査委員会事務局への連絡窓口を周知する。

13. モニタリング・監査

- ・モニタリング： ☒実施する ☐実施しない

モニタリング担当者リスト（別紙 1）、症例報告書（別紙 2）、モニタリング報告書（別紙 3）

- ・担当責任者名： 木更津 花子

施設体制モニタリング

研究実施前、実施後 3 年目、および実施後にオフサイト・モニタリングを実施する。
研究体制、申請手続き、申請書類保管、デバイス管理状況、研究者等資格を確認し、所定のモニタリング報告書（別紙 3）に記載する。

症例モニタリング

初回モニタリングとして、最初の 3 例について、計画書に準拠して実施されていることをオンサイト・モニタリングで確認する。

継続モニタリングとして、年に一度オフサイト・モニタリングを実施し、研究機関の最終年度はオンサイト・モニタリングを実施する。

・監査： ☐実施する ☒実施しない

14. 研究資金および利益相反

☐運営費 ☒受託・共同研究費（ファイヤー製薬） ☐寄付金（番号・主任研究者名）
☐科研費 ☐科研費以外の補助金（年度・課題名・研究代表者名）
☐その他（具体的に：
（多施設共同研究の主施設の資金： ）

利益相反自己申告書 ☒提出済（申請書と同時に提出）

実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、研究対象者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断された。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図ることとする。

15. 参考資料・文献リスト・研究に関連した実績

【参考資料・文献リスト】

- 1) DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル（日本語） 日本精神神経学会（監修）、高橋 三郎（翻訳）、大野 裕（翻訳）、染矢 俊幸（翻訳） June 30、2014
- 2) カプラン臨床精神医学テキスト DSM-5 診断基準の臨床への展開 第3版（日本語） May 31、2016 井上令一（監修）、四宮滋子（翻訳）、田宮 聡（翻訳）
- 3) 川上憲人（2006）. 世界のうつ病、日本のうつ病－疫学研究の現在. *医学のあゆみ* 219 (13): 925-929.
- 4) 山田光彦（2008）. 「海外における自殺対策の取り組みとエビデンス（特集 わが国の自殺の現状と対策）」、*『学術の動向』* 第13巻第3号、財団法人日本学術協力財団、2008年、20-25頁、doi:10.5363/tits.13.3_20、NAID 130001751821
- 5) 日本うつ病学会；気分障害のガイドライン作成委員会（2012-07-26）. 日本うつ病学会治療ガイドライン（Report）（2012 Ver.1 ed.）（pdf）.
- 6) Thomas C. Baghai、Pierre Blier、David S. Baldwin、Michael Bauer、Guy M. Goodwin、Kostas N. Fountoulakis、Siegfried Kasper、Brian E. Leonard、Ulrik F. Malt、Dan J. Stein、Marcio Versiani、and Hans-Jürgen Möller. (2012). Executive summary of the report by the WPA section on pharmacopsychiatry on general and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*

262:13-22

- 7) Beloucif S (2013). “Informed consent for special procedures: electroconvulsive therapy and psychosurgery” . *Curr Opin Anaesthesiol* 26 (2): 182-5.
- 8) V Di Lazzaro and U Ziemann. (2013). The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 7、 1/9 (2013)
- 9) Janicak PG1、 O’Reardon JP、 Sampson SM、 Husain MM、 Lisanby SH、 Rado JT、 Heart KL、 Demitrack MA. (2008). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure、 extended exposure、 and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb; 69(2): 222-32.
- 10) 緒方勝也 & 飛松省三. (2015). 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の基礎と臨床応用. *計測と制御* 第 54 巻第 2 号 2015 年 2 月号 p.106
- 11) P Shiozawa、 F Fregni、 IM Bensenor、 PA Lotufo、 MT Berlim、 JZ Daskalakis、 Q Cordeiro、 and AR Brunoni. (2014). Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*、 17、 1443/1452.
- 12) D Hell、 P Boesiger、 F Birmpohl、 L Niehaus、 H Boeker、 and G Northoff. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*、 63、 369/376
- 13) Palm U.、 Hasan A.、 Strube W.、 Padberg F. (2016). tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266(8):681-694. *Epub* 2016 Feb 3.
- 14) Andrea Cipriani、 Toshiaki A Furukawa、 Georgia Salanti、 John R Geddes、 Julian P T Higgins、 Rachel Churchill、 Norio Watanabe、 Atsuo Nakagawa、 Ichiro M Omori、 Hugh McGuire、 Michele Tansella、 Corrado Barbui. (2009). MANGA Study: Meta-Analysis of New Generation Antidepressants Study: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):746-58.
- 15) 米本直裕、稲垣正俊、山田光彦. (2010). 12 の抗うつ薬はどれも同じか? --マルチプルトリートメントメタアナリシスが開く新しいエビデンス--. *臨床精神薬理* 第 13 巻 10 号.

ver1.0

- 16) Hamilton, M. (1980). Rating depressive patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 41: 21-24.
- 17) TRAJKOVIĆ, G., STARCEVIĆ, V., LATAS, M. et al. (2011). Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: A Meta-Analysis over a Period of 49 Years. *PSYCHIATRY RES* 189: 1-9.
- 18) Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.
- 19) Montgomery SA and Asberg M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-9
- 20) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-71.
- 21) Masson SC & Tejani AM. (2013). Minimum clinically important differences identified for commonly used depression rating scales. *J Clin Epidemiol* 66:805-7
- 22) Watson D, Clark LA, & Tellegen A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 54: 1063-70.
- 23) Gaudry E, Vagg P, & Spielberger CD. Validation of the state-trait distinction in anxiety research. *Multivariate Behav Res* 1975; 10:331-41
- 24) Levine J & Schooler NR. SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22:343-81.
- 25) R. C. YOUNG, J. T. BIGGS, V. E. ZIEGLER and D. A. MEYER. (1978). A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Brit. J. Psychiat* 133:429-35.

「課題名：うつ病に対する直流電気刺激療法と エスシタロプラムとの比較試験」

にご協力いただく方への説明書

(1) 研究の概要について

承認番号： 00000

研究期間： 医学部倫理審査委員会承認後から 2022 年 3 月 31 日

研究責任者：東京医療大学精神科・教授 千葉 太郎

この研究の実施については、医学部倫理審査委員会承認と研究機関の長の許可を受けています。

< 研究の概略 >

うつ病の治療方法は様々あり、そのなかでどの方法が一番有効なのかについてはわかっていません。そこで、今回は最も一般的な治療法である抗うつ剤（エスシタロプラム）の服用と、治療を受けている人に対して負担が少ない治療法とされる電気けいれん療法（経頭蓋直流刺激法）を比較して、治療効果を比較する研究を計画しています。

対象となる方には、抗うつ剤の服用することまたは電気刺激を受けていただくことと、病気や生活習慣に関する情報を診療録またはインタビューにより利用させていただきます。

(2) 研究の意義・目的について

うつ病は日常診療において多く見られる精神障害で、主な治療方法には、休養、精神療法、薬物療法、電気けいれん療法（重度の場合）などがあります。これまで多くの治療がおこなわれていますが、どの方法がいちばん有効なのかはわかっていません。

この中でもっとも一般的な治療法は、薬物療法です。中等症以上のうつ病に対しては、セロトニンやノルアドレナリンなどの抗うつ薬を服用することで、脳の中で働く神経伝達物質のバランスの乱れを調整して治療します。

一方、電気けいれん療法は、こめかみなどから電気を流すことで、けいれん発作を誘発して精神症状を改善しようとする治療方法です。この方法は、装置を簡単に装着することができ、なかでも頭皮上から弱い電気を流す「経頭蓋直流刺激」では、刺激ノイズ音や刺激中のびりびり感といった嫌な感じがほとんどないことが特徴です。ただし現在はまだ通常診療として使われておりません。

今回の研究目的は、うつ病に対する治療方法として、経頭蓋直流刺激法と抗うつ薬の一つであるエスシタロプラムの有効性を比較することです。

(3) 研究の対象となる方々

この研究は、本学精神科に通院中の患者さんのうち、うつ病と診断され、下記を満たす方々を対象としています。性別は問いません。他疾患の診断を受けておられる方は研究に参加することができません。

1. うつ病の診断の際によく使われる評価の方法である、うつ病用ハミルトン評価尺度-17 項目 (Hamilton Depression Rating Scale, 17 items: HDRS-17) のスコアが 17 ポイント以上で

コメントの追加 [BERC1]: 以下、丸数字は医学系指針で説明すべき項目を挙げている。

① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

コメントの追加 [BERC2]: ④ 研究の方法(研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。)及び期間

コメントの追加 [BERC3]: ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

コメントの追加 [BERC4]: ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

コメントの追加 [BERC5]: 研究対象者に分かりやすい記載を心掛けること。

コメントの追加 [BERC6]: ③ 研究の目的及び意義

コメントの追加 [BERC7]: 研究対象者に分かりやすい記載を心掛けること。

あること

2. 8年以上の学校教育、あるいは日本語を読み、書き、理解できる、15歳以上の方。
3. 自殺のリスクが低いことと判断される方。

(4) 研究の方法について

対象となる方々は次の3つのグループ（A, B-1, B-2）のいずれかに参加いただき、各グループで決められた治療を合計10週間受けていただきます。ただし、グループ分けはコンピューターでランダムに決められ、あなた自身が選ぶことはできません。どのグループに参加した方からも、病気や生活習慣に関する情報を取得させていただきます。

コメントの追加 [BERC8]: ④ 研究の方法(研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。)及び期間

コメントの追加 [東京医科歯科大学9]: 研究で使用する各治療方法の説明を図を交えて説明することで、研究対象者の理解が深まる。

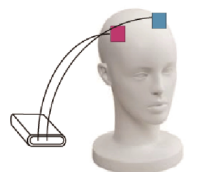
参加いただくグループ	ご協力いただく内容	最初の3週間	その後7週間
A.経頭蓋直流刺激法のグループ	電気刺激(2 mA)の出る装置をつけて、1日に30分間、額からこめかみ辺りに刺激を受けていただきます。	平日に連続15日間	週に1回
B.薬剤のグループ			
B-1. エスシタロプラムのグループ	抗うつ薬の一つであるエスシタロプラムのお薬を服用していただきます。	10mg/日	20 mg/日
B-2. プラセボのグループ	エスシタロプラムと同じ見た目ですが効き目のないお薬を服用していただきます。		

コメントの追加 [東京医科歯科大学10]: 特にプラセボについては、原疾患の悪化の可能性もあることから、明確に「効果のない」という点を記すべきである。

経頭蓋直流電気刺激 (tDCS)



DC Stimulator Plus (NeuroConn, GER)



両側感覚運動野を刺激

DC-Stimulator
Soterix Medical製(米国)



研究終了後、エスシタロプラムの投薬を受けておられる方々はそのまま現在の治療を継続します。tDCS 群またはプラセボ群に割り付けられた方々については再度病状を評価し、必要に応じてエスシタロプラムの投薬による治療を実施します。

コメントの追加 [e11]: 研究終了後、どのような治療を受けるのかを記載する

(5) 試料等の保管と、他の研究への利用について

コメントの追加 [BERC12]: ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法

取得した情報は、お一人お一人に研究特有の番号を付けてデータをエクセルファイルに取得します。エクセルファイルには個人を特定できるような情報は含まれません。お名前と研究特有の番号の対応表を作成し、取得した情報とともに、精神科医局のパーソナル・コンピュータで、研究責任者が保管・管理します。また成果報告・公表をした日から3年、あるいは研究終了してから5年のいずれか長いほうまで保管します。保管期間満了後には速やかに情報を削除いたします。

また今後、この情報を研究期間内に別の研究で用いる場合は、改めて倫理審査委員会の承認を得たうえで使用することがあります。

（6）予測される結果（利益・不利益）について

本研究はうつ病と診断された方に医療機器や医薬品を使用した検査をお願いしております。予測される不利益として、経頭蓋直流刺激法によって電極下の皮膚部位に、かゆみ、うずき、発赤、焼け付くような感覚、耳鳴り、神経過敏などを感じるかもしれません。また、エスシタロプラムの服用により、眠気、便秘を引き起こすことがあります。重篤な場合には躁病の発症、精神科入院、命の危険あるいは機能不全に関わる事象などの発生が起これば、**気分の落ち込みがあったり、落ち込みの程度が激しく、死んでしまいたくなるほどつらい思いをしたり、いなくなってしまうたいと感じるなど、いつもと比べておかしいなと思った時には、医師もしくは看護師に教えてください。**特にプラセボ群の場合、研究期間内にお薬を飲まないで、原疾患の悪化の可能性もあります。

もし**研究参加中**または**研究終了後**に研究参加を原因としてこれらの症状をきたした際には、当院にて適切な処置をいたします。対処に要する費用は研究費から支払いますのでご安心ください。

またこの研究に参加されない場合は通常診療であるエスシタロプラムによる薬物治療を行います。

（7）研究協力の任意性と撤回の自由について

この研究への参加は対象となる方の自由意思によるものであり、研究への参加を拒否しても、診療上一切の不利益を被ることはありませんので、いつでもお申し出ください。また、いったん同意された後であっても、撤回することが可能です。同意を撤回された場合には、あなたからいただいた情報をご希望にそって削除いたします。ただし、研究が進んでいて集計した結果などからあなたの情報だけを取り出して削除できない場合にはご希望にそえないこともありますので、ご了解ください。

コメントの追加 [BERC13]: ㊹ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

コメントの追加 [BERC14]: ㊺ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

コメントの追加 [東京医科歯科大学15]: 原疾患の悪化の可能性とその場合に生じる症状を記載し、異常を感じた場合にはすぐに医療機関を受診するように指導すること。
特に自殺は最も避けなければならない事態であるので、その点を強調する。
自殺念慮を持つ人によっては「死んでしまいたくなるほどつらい」「いなくなってしまうたい」という言葉がみられることもある。
（日本臨床救急医学会「自殺未遂患者への対応」など参照）

コメントの追加 [BERC16]: ㊻ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

コメントの追加 [BERC17]: ㊼ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

コメントの追加 [東京医科歯科大学18]: 有害事象が起こった際の対処方法や支払い方法を記載する。

コメントの追加 [東京医科歯科大学19]: 研究に参加しない場合の代替治療について記載する

コメントの追加 [BERC20]: ㊽ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）

㊾ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨

(8) 個人情報の保護について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（研究者や病院の職員、研究責任者が指名した外部のモニタリング担当者や監査担当など）があなたの診療録などの医療記録を見ることがあります。しかし、その際に使用される研究に関する報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

コメントの追加 [BERC21]: ㉔ 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

(9) 研究に関する情報公開について

本研究の成果は国内外の学術雑誌、あるいは学術集会を通して公表する予定ですが、その際も参加された方々の個人情報などが分からない状態で発表いたします。

本研究の研究計画書や研究の方法に関する資料は、UMIN 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）にて公開されており、閲覧することができます（UMIN 試験 ID：0000000XXXXXX）。また、担当者にお問い合わせいただければお答えします。

コメントの追加 [BERC22]: ㉕ 研究に関する情報公開の方法

(10) 費用について

本研究に参加されることで、新たに費用を負担する必要はありません。また謝礼などありません。

コメントの追加 [BERC23]: ㉖ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

(11) 研究資金および利益相反について

本研究は研究責任者である千葉太郎宛の奨学寄附金（ファイヤー製薬）を用いて行われています。本研究にあたっては、研究遂行者に企業との関係者は含まれません。

実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会及び倫理審査委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、研究対象者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

コメントの追加 [BERC24]: ㉗ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

コメントの追加 [BERC25]: ㉘ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

(12) お問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部付属病院精神科

研究責任者 千葉 太郎

〒000-0000 東京都●●区××

03-5803-XXXX（ダイヤル）（対応可能時間帯：平日 9:00～17:00）

東京医療大学医学部総務課苦情受付係

03-5803-XXXX

コメントの追加 [BERC26]: ㉙ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 千葉 太郎（精神科・教授） 殿

同 意 書

私は「うつ病に対する直流電気刺激療法とエスシタロプラムとの比較試験」（承認番号：00000）について、別紙説明文書を用いて下記の説明を受け、その方法、危険性、解析結果の取り扱い等について十分理解しましたので、自らの自由意思で研究協力に同意しました。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェック（レ印）をつけてください。）

- ☐ 本研究が倫理審査委員会の審査・承認を受けていることについて
- ☐ 研究の概要について
- ☐ 研究の意義・目的について
- ☐ 研究の方法について
- ☐ 試料等の保管と、他の研究への利用について
- ☐ 予想される結果（利益・不利益）について
- ☐ 研究協力の任意性と撤回の自由について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 研究成果の公表について
- ☐ 結果のお知らせについて
- ☐ 費用について
- ☐ 問い合わせ等の連絡先

平成 年 月 日

署名

（または記名・押印） _____

- ☐ 同意書の控えを受け取りました

代諾者氏名（自署） _____

代諾者 住所 _____

説 明 日 平成 年 月 日

説 明 者 署 名 _____

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 千葉 太郎（精神科・教授） 殿

同 意 撤 回 書

私は「うつ病に対する直流電気刺激療法とエスシタロプラムとの比較試験」（承認番号：00000）について、参加に同意しましたが、同意を撤回します。
今後、データについては解析に使用しないようにお願いいたします。

同意撤回日：平成 年 月 日

患者氏名（署名） _____

親権者/保護者（署名） _____

住所 _____

代諾者（署名） _____

住所 _____

研究責任者または分担研究者確認日：平成 年 月 日

確認者署名 _____