

緩和ケアにおける進行がん患者の激越性せん妄に対する無作為
化試験：
ハロペリドールとロラゼパムの併用 vs. ハロペリドールの単独
投与

研究計画書

受付番号 00000

研究責任者 氏名 : 金沢 太郎
所属・職 : 東京医療大学医学部附属病院心療内科・教授
研究実施場所 : 東京医療大学医学部附属病院緩和ケアユニット
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
金沢太郎	心療内科	教授	研究責任者・代表者	研究総括
石川花子	心療内科	准教授	研究遂行者	データ解析
能美次郎	心療内科	助教	研究遂行者	患者リクルート
加賀ゆり	心療内科	医員	研究遂行者	患者リクルート
小松三郎	心療内科	医員	研究遂行者	患者リクルート

研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

せん妄は、進行がん患者に最も頻繁にみられる精神病的な合併症である (Centeno et al. 2004, Fang et al. 2008)。Hosie et al. のシステマティック・レビュー (2013) によれば、終末期の患者のうち、およそ 90% はせん妄を経験する。そして、せん妄を有する患者のうち、約 50% から 70% は、過活動型、または混合型せん妄に分類される。中でも激越は、患者、介護者および医療従事者に安全上重大な問題をもたらす可能性があり、非常に苦痛を伴うものである。ハロペリドールはせん妄管理の標準治療薬と考えられてきたが、最近の研究ではその安全性と有効性について疑問が生じている。国立総合がんネットワーク (National Comprehensive Cancer Network: NCCN) の臨床診療ガイドラインでは、ハロペリドールが激越に対する標準治療で適切に作用しなかった患者を対象としたベンゾジアゼピン類の臨床試験の必要性を指摘している。一方、副作用を懸念して、せん妄治療ではベンゾジアゼピンの使用を避けることを勧める臨床医もいる。せん妄に対する治療として、ベンゾジアゼピンの効果をプラセボと比較した無作為比較試験は今日まで行われていない。2009 年のコクランレビューは、プラセボ対照無作為化臨床試験が行われていないことを踏まえて、ベンゾジアゼピンはアルコール離脱と関係がないタイプのせん妄には推奨できず、実際にベンゾジアゼピンはせん妄を引き起こす可能性があ

コメントの追加 [BERC1]: 本研究はロラゼパムの適応外使用に関する特定臨床研究と考えられます。臨床研究法に基づく認定委員会での審査が必要です。
タイトルは研究内容をもっとも端的に表しているはず
です。PICO に当てはめると、
P: 激越性せん妄患者
I: ロラゼパム投与
C: ハロペリドール単剤とロラゼパム併用との無作為
盲検比較
O: せん妄の鎮静

コメントの追加 [東京医科歯科大学2]: ベンゾジアゼピン系薬剤 (ロラゼパム) の有効性を評価する試験を行う臨床的な意義を記載すべき。
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」

ると結論付けている。

2. 研究の目的

激越性せん妄を有する進行がん患者の持続的な激越に対してハロペリドールによる治療の補助療法として、単回投与ベンゾジアゼピン系薬剤であるロラゼパムとプラセボの効果を比較する。標準的なベンゾジアゼピンと神経遮断薬であるハロペリドールの異なる作用機序を組み合わせた際の効果を検証する。

■ 研究方法（内容、方法の選択肢、方針、基準を含む）

3. 研究対象者（対象患者）

3-1. 選択基準

患者と家族介護者に対する選択基準を以下に示す。

[患者]

1. 進行癌の診断：転移性の再発性または難病であると定義される
2. 急性緩和ケアユニットに入院している者
3. DSM-IV-TR 基準によってせん妄と診断された者
4. 過去 24 時間の RASS（※主要評価項目参照） ≥ 2 を有する過活動/混合型せん妄
5. MDAS（※副次評価項目参照） ≥ 13
6. 過去 24 時間以内に 8mg 未満の予定されたハロペリドール
7. 20 歳以上
8. 代諾者から同意を得られること。

[家族介護者]

1. 患者の配偶者、成人の子供、兄弟、親、その他の親戚、またはパートナー（患者によって定義される）
2. 20 歳以上
3. 患者がせん妄状態にある間、毎日、少なくとも 4 時間、患者のベッドサイドに付き添うことができる者

3-2. 除外基準

患者の除外基準を以下に示す。

1. 平均余命が 3 日未満（死亡寸前の臨床徴候に基づく）
2. 重症筋無力症、急性狭角緑内障、または肝性脳症の病歴のある者
3. 神経遮断性悪性症候群の病歴のある者
4. パーキンソン病または認知症の病歴のある者
5. 発作障害の病歴のある者
6. ハロペリドールまたはベンゾジアゼピンに対する過敏症の病歴のある者
7. 過去 48 時間以内にベンゾジアゼピンまたはクロルプロマジンの定期的投与を受けた場合
8. 過去に持続的な QTc 延長 (> 500 ms) の記録がある場合

9. 試験登録時の心不全の悪化
10. その他主治医が不適格と判断する者

4. 研究対象者に同意を得る方法

東京医療大学医学部附属病院緩和ケアユニットでせん妄症状を有すると診断された方に研究スタッフが接触し、主治医、あるいは主治医グループの医師（研究遂行者）が対象者本人、あるいは代諾者（下記に定義）に本研究について説明し、同意が得られたら、速やかに上記の選択基準を別の研究遂行者と確認し登録する。

代諾者：研究対象者の配偶者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、研究対象者の最善の利益を図りうる者。

コメントの追加 [東京医科歯科大学3]: 研究対象者はせん妄で同意に応じられない可能性がある。その場合、代諾者から同意を得ることになるだろう。

5. 研究の方法

5-1. 研究の種類別

- ・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)

コメントの追加 [東京医科歯科大学4]: 種別はロラゼパムの有無で分けているから介入研究、医薬品を使っているから侵襲を伴う研究
研究の公開が必要でモニタリングが必要、同意は文書で取得する。

5-2. 研究対象者の症例登録期間

医学部倫理審査委員会承認日～2020年3月31日

5-3. 実施手順・方法

リクルート：

東京医療大学医学部附属病院緩和ケアユニットでせん妄症状を有すると診断された患者に研究スタッフが接触し、研究遂行者が研究対象者本人、あるいは代諾者からインフォームド・コンセントを取得する。

取得した同日中に選択基準を確認し、登録する。

登録後、2群へ分けるようにプログラムされたウェブベースのランダム化を行い、オープン・ラベルで速やかに薬剤を投与する。

- ・ハロペリドールとロラゼパムの併用群：40名
- ・ハロペリドールの単独投与群：40名

薬剤・デバイスの説明：

ロラゼパムは、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬である。(1) 不安、(2) 不眠症 (不安または状況によるストレスのために)、(3) 麻酔処置のための前投薬として使用されている。急速な作用発現 (5～20分)、中程度の作用持続時間 (時間)、短期の消失半減期 (12.9時間) という特徴がある。蓄積の危険性が低く、重要な活性代謝物も無い。さらに、生物学的利用能の予測が可能である。ロラゼパム 3mg を用いた先行研究 (Greenblatt et al. 1989) において、重大な有害事象の

発生なしに、生理学的効果が少なくとも 8 時間持続したと報告されている。ハロペリドールは、緩和ケアユニットでせん妄を治療するために最も一般的に使用される神経遮断薬である。ハロペリドールは保険適用内の使用であるが、ロラゼパムは適応外使用である。

コメントの追加 [東京医科歯科大学5]: ロラゼパムに関する説明が必要。

5-4. 実施手順・方法

選択基準を満たしていることを確認し、登録された時点でランダム表を用いて 2 群に割り付けをする。割付後、ハロペリドールの内服をし、ロラゼパム 3mg を含む 0.9%生理食塩水 25mL または同一薬剤に見えるプラセボ (0.9%生理食塩水 25mL) を 1.5 分かけて静脈内注入。

採取するデータ

主要評価項目：

試験薬投与から 8 時間後に測定される RASS スコア (ベースラインからの変化量) の群間比較

- Richmond Agitation- Sedation Scale (RASS) スコア。10 ポイントで構成される順序尺度。
範囲 -5 から 4: -5、昏睡; -4、深い鎮静状態; -3、中程度の鎮静状態; -2、軽い鎮静状態; -1、傾眠状態; 0、意識鮮明、落ち着いている状態; 1、落ち着きのない状態; 2、興奮した状態; 3、非常に興奮した状態; 4、好戦的な状態。

コメントの追加 [東京医科歯科大学6]: RASS スコアという検査方法に関する説明が必要

二次評価項目：

- (1) **がん患者のせん妄の重症度**：MDAS スコア (Memorial Delirium Assessment Scale : MDAS; 10 項目から成り、既に検証済み。範囲 0-30; より高いスコアは、より重症であることを示す) を用いてせん妄の重症度を評価する。MDAS による評価は、試験登録時、試験薬投与時、試験薬投与から 2 時間後、4 時間後、8 時間後および 24 時間後、その後は毎日 1 回退院まで行われる。
- (2) **向精神薬の使用**：最初の 8 時間の間、神経遮断薬の使用パターンを調べる。標準治療としての神経遮断薬 HEDD、救済神経遮断薬としての HEDD、全神経遮断薬 HEDD、神経遮断薬救済投与の回数、およびクロルプロマジンの使用を含む。(HEDD : haloperidol equivalent daily dose、ハロペリドールで等価換算した 1 日量。ハロペリドール 8 mg (経静脈投与) = クロルプロマジン 100 mg (経静脈投与) として換算。)
- (3) **がん患者の病状評価**：ESAS スコア (エドモントン症状評価システム: ESAS; 過去 24 時間にわたり 10 の症状 (痛み、疲労、吐き気、うつ、不安、眠気、息切れ、食欲、睡眠、ウェルビーイング (健康全般に関する満足感)) の平均強度を評価。範囲; 0-10、より高いスコアがより深刻な状態を示す) を用いた症状の評価を退院まで毎日に、家族介護者による代理評価が行われる。
- (4) **患者の精神的安定・快適性**：試験薬投与後、少なくとも 8 時間の観察を完了した後、介護者および看護師に以下の質問を独立して (別々に) 行なうことで、患者の快適さを評価した。質問：「私には、試験薬投与後、患者はより快適な状態になったように見えますが、... どのように思われますか。」回答オプション：「強く同意する」「同意する」「中立

コメントの追加 [東京医科歯科大学7]: MDAS スコアについて説明が必要

コメントの追加 [東京医科歯科大学8]: ESAS スコアについて説明が必要

的「同意しない」「強く同意しない」であった。今回の試験では「強く同意する」+「同意する」の割合を指標とした。評価は毎日行なう。

- (5) **せん妄リコール&せん妄関連苦痛**：せん妄の6症状に関連する苦痛の大きさ。せん妄の6症状（つまり、時間の見当識障害、場所の見当識障害、触覚幻覚、聴覚幻覚、妄想思考、精神運動性激越）の頻度（リコール）およびせん妄症状に関連して**家族介護者及び看護師が受ける苦痛**について、段階的な尺度による評価（範囲、0-4、より高いスコアは、より高い頻度、あるいは大きな苦痛を示す）を行なう。退院まで毎日。
- (6) **コミュニケーション能力**：範囲0-10の数値評価スケールを用いて、家族介護者または看護師が毎日評価する。
- (7) **有害事象**：ベンゾジアゼピンおよび神経遮断薬の使用に関する有害事象に関しては、Udvalg for Kliniske Undersøgelser 評価スケール (UKU; 範囲0-3；より高いスコアはより重篤な有害事象を示す)を用いて評価した。具体的には、失調症、硬直、運動低下/無動、運動亢進症、震動、アカシジア、てんかん発作、感覚異常などの8つの神経症状を評価した。ベースライン時と3日目に評価。
呼吸速度：試験薬投与後、0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7 および 8 時間後に呼吸速度をモニタリングした。
- (8) **急性緩和ケアユニットのアウトカム**：急性緩和ケアユニットの滞在期間と、退院時に患者が生存しているか死亡しているかで評価した。
- (9) **試験薬投与からの全生存期間**

データ採取スケジュール

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表にすることが望ましい。

	登録時	投薬日	2日目(退院日)	3日目(退院時)
せん妄診断 ¹⁾				
患者の属性およびがん診断	○			
カルノフスキー パフォーマンスステータス ²⁾ (Karnofsky performance status)	○			
RASS	○	投与時、30分、1時間、以後8時間まで1時間ごとにチェック、24時間後	○	
向精神薬の使用 (投与量、投与回数)		○ (試験薬投与後最初の8時間)		
ESAS	○	○	○	
MDAS (13以上でせん妄)	○	投与時、2時間4時間、8時間、24時間	○	

患者の精神的安定・快適性 (介護者/看護師)	○	○		
せん妄リコール&せん妄関連苦痛 (介護者/看護師)	○	○		
呼吸速度		投与時、30分、1時間、 以後8時間まで1時間 ごとにチェック		
有害事象	○			○
コミュニケーション能力	○	○	○	
生存/死亡、入院期間				退院時
生存期間				研究終了時

- 1) 「精神障害の診断と統計の手引き第4版修正版 (DSM-IV-TR)」に基づく
- 2) 日常生活でどの程度活動能力があるかを0~100%までの11段階に分類しているもの

統計学的解析：

- 試験母集団の不安定な病状を考慮して、実際に試験薬投与を開始した患者で形成されるサンプルに対して「意図された治療」ITT解析(修正ITT)をする。
- ベースライン時の被験者属性は記述統計を用いてまとめる。
- 主要アウトカム、RASSスコアの変化(試験薬投与時から8時間の経時変化)を、ウィルコソンの符号順位検定を用いて群間比較する。
- 副次的アウトカムの試験薬投与前後の変化を群間で比較する。連続変数を取るアウトカムに対しては、ウィルコソンの順位和両側検定を、カテゴリ変数にはフィッシャーの正確確率両側検定を行う。これらアウトカムの試験前後の差をパラメトリック、ノンパラメトリック連続、およびカテゴリ変数それぞれに対して、平均値、中央値、および割合を用いて要約し、95%CIとともにまとめて示す。カプラン-マイヤー法のLog-rank検査および単変量Cox回帰分析を用いて生存時間の群間比較を行なう。
- 統計分析はすべて両側検定で行い、 $p \leq 0.05$ の場合に統計的に有意であるとみなす。

5-5. 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心療内科医局の専用の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：なし

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

コメントの追加 [東京医科歯科大学10]: 特に侵襲を伴う介入研究である場合には、統計学的手法は統計家のチェックを受けることが望ましい。
手法の内容については研究の目的によって変わる。安全性を評価するパイロット研究ではサンプルサイズの設定はそれほど重要ではないが、大規模な研究になる場合には算出方法を正確に記載する必要がある。

コメントの追加 [東京医科歯科大学11]: 保管期間を明示すること。

め、重篤な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、年次報告の際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、研究機関の長に報告する。

コメントの追加 [東京医科歯科大学12]: 侵襲を伴う介入研究なので、有害事象が起こった際の対処として機関の長への報告についても記載する

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～ 2020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、およびヘルシンキ宣言、そのほか関連法令・指針を遵守して実施する。
- 今回の研究は、反復投薬ではなく単独投薬を採用した。その理由は、患者の生存率が非常に短い(数時間から数日)点と身体的に弱々しい状態の研究対象者に対するロラゼパムのリスクが不確実な点を考慮したためである。

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】

<重篤な有害事象>

呼吸障害

失調症、硬直、運動低下/無動、アカシジア、てんかん発作

<有害事象>

悪心、嘔吐、ふらつき、運動亢進、振戦、感覚障害

【危険や不利益に対する対応】

<重篤な有害事象>

呼吸障害や失調等が起こった際には陽圧喚起による補助呼吸を装着する。ただし、緩和ケアを受ける末期がん症例であるが、挿管による人工呼吸やそのほかの延命治療を行う。

<有害事象>

その他の有害事象については対症療法により症状の改善に努める。

コメントの追加 [東京医科歯科大学13]: この点については倫理審査委員会内でも承認すべきかについて議論が必要である。基本的には研究参加によって呼吸抑制が介入によって引き起こされ心肺停止などの重篤な有害事象が生じたのであれば、終末期ケアを受けている研究対象者でも蘇生術を受けることになるだろう。

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：保険適用内であるロラゼパ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 なし

10. 個人情報の取扱い

・匿名化の方法： 研究特有の ID と病院 ID の対応表を作成し、研究責任者が鍵付きロッカーに保管する。研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別コードを用い、研究対象者の個人情報を保護する。研究結果を公表する場合であっても、研究対象者の身元を特定できる情報は保護する。

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14]: 介入研究なので事前に情報公開しなければならない。

12. 研究の実施体制・相談等への対応

【研究対象者等及びその関係者からの対応】

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問い合わせ先ならびに委員会事務局の苦情窓口にて対応する。

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、症例報告書、モニタリング報告書

・担当責任者名： 水見太郎

症例モニタリング：初期モニタリングとして最初の3例についてモニタリングを実施する。

年に1度定期モニタリングを実施する。

・監査： 実施する 実施しない

コメントの追加 [東京医科歯科大学15]: 侵襲を伴う介入研究ではモニタリングをしなければいけない。モニタリングはモニタリング担当者と方法、頻度等を記載する。別途、モニタリング手順書を作成してもよい。

14. 研究資金および利益相反

運営費 受託・共同研究費（企業名等） 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）

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】

- Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. Palliat Med 2004;18:184-94.
- Fang CK, Chen HW, Liu SI, et al. Prevalence, detection and treatment of delirium in terminal cancer inpatients: A prospective survey. Jpn J Clin Oncol 2008;38:56-63.
- Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. Palliat Med. 2013;27(6):486-498.

課題名：
**緩和ケアにおける進行がん患者の激越性せん妄に対する無作為化試験：
 ハロペリドールとロラゼパムの併用 vs. ハロペリドールの単独投与**
 にご協力いただく方およびご家族の方への説明書

コメントの追加 [BERC1]: 本人用か、家族用か分けるか、またはどちらにも対応できる記載をすること。

(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 2020 年 3 月 31 日

研究責任者: 東京医療大学医学部附属病院心療内科 教授・金沢太郎

この研究は、本学医学部倫理審査委員会の承認及び医学部長の許可を得て実施されるものです。

<研究の概略>

「せん妄」の一般的な治療薬であるハロペリドールは、患者さんの症状によってはうまく作用しないことがわかっており、この場合には、別の抗不安薬（ベンゾジアゼピン類の薬）と組み合わせた治療方法が有効かもしれません。

そこで、進行がん患者のなかで「激越性せん妄」を発症した場合に、ハロペリドール単独での治療をされた人と、ハロペリドールとともにベンゾジアゼピン系抗不安薬であるロラゼパムを組み合わせて治療した人を比較して、治療効果を比較する研究を計画しています。

対象となる患者さんには、症状が発症した時点でロラゼパムまたは生理食塩水を静脈内注入することと、カルテの情報を使わせて頂くことをお願いしています。

(2) 研究の意義・目的について

せん妄は、緩和ケア病棟で最も頻繁にみられる神経精神病的な合併症です。終末期の方々のうち、およそ 90% はせん妄を経験するといわれています。そのうち激越性せん妄は、リラックスしてじっとしていることが難しく、非常に緊張して怒りっぽくなる症状があり、患者さんご本人のみならず介護者や医療従事者にも安全上重大な問題をもたらすおそれがあります。

これまでせん妄に対しては、ハロペリドールという薬が標準治療と考えられてきましたが、最近の研究ではその安全性と有効性について疑問が生じています。NCCN (National Comprehensive Cancer Network、世界 25 主要がんセンターの NPO 団体) が作成した臨床診療ガイドラインでは、激越性せん妄に対し、ハロペリドールを用いた標準治療が適切に作用しなかった患者を対象としたベンゾジアゼピン類の臨床試験が望まれています。一方、副作用を懸念して、せん妄治療ではベンゾジアゼピンを避けるべきだと考える臨床医もいます。

これまで、すべてのせん妄症状に対して、ベンゾジアゼピンの効果を治療効果のない偽薬であるプラセボと比較した研究が行なわれていなかったため、今回、激越性せん妄を有する進行がん患者の持続的な激越に対してハロペリドールによる治療の補助療法として、ベンゾジアゼピン系薬剤であるロラゼパムの追加とプラセボの効果を比較する研究を実施することとしました。また、激越性せん妄に対する、ベンゾジアゼピン系薬剤の効果を調べます。

コメントの追加 [東京医科歯科大学2]: 本研究の必要性を記載すること。

(3) 研究対象者の方々、および研究の方法について

【あなたまたはあなたのご家族が研究対象者として選ばれた理由】

この研究は、当院の緩和ケアユニットに入院中の進行癌などと診断されて終末期医療を受けておら

れる方々のうち、激越性せん妄を発症したと診断された 20 歳以上の男女で、ご本人または本研究で定める代諾者から同意を得られた方を対象としています。

(本研究で定める代諾者とは、研究対象者の配偶者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、研究対象者の最善の利益を図りうる者をいいます)

また、家族介護者(患者の配偶者、成人の子ども、兄弟、親、その他の親戚、またはパートナー(患者によって定義される); 20 歳以上)のうち、患者がせん妄状態にある間、毎日、少なくとも 4 時間、患者のベッドサイドにつき添うことができる方がいらっしゃるケースであって、家族介護者を代表してどなたかご家族の方から同意を得られた方を対象としています。

【研究の方法】

対象者の方へ

対象となる方々は次の 2 つのグループ(群)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受けていただきますが、グループ分けはコンピューターによって人為的操作が入らないよう無作為に決められ、あなた自身が選ぶことはできませんし、あなたがどちらのグループに該当しているかもお伝えしません。

プラセボ(偽薬)とは、調べたいお薬と見分けがつかないような、本物の治療のように見えても実際効き目が含まれないものを指します。調べたいお薬の治療効果を明らかにするために利用される一般的な手法です。

単独投与群: ハロペリドールという標準治療+プラセボ(偽薬)

併用群: ハロペリドールという標準治療+ロラゼパムの併用療法

参加いただくグループ	ご協力いただく内容
単独投与群: ハロペリドール標準治療+プラセボ(偽薬)	せん妄症状がでた際に一度だけ、ロラゼパムと同一薬剤に見えるプラセボ(0.9%生理食塩水 25mL)を 1.5 分かけて静脈内注入。
併用群: ハロペリドール標準治療+ロラゼパムの併用療法	せん妄症状がでた際に一度だけ、ロラゼパム 3mg を含む 0.9%生理食塩水 25mL を 1.5 分かけて静脈内注入。

また、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採取させていただきます。

家族介護者の方へ

研究にご参加くださる方がせん妄状態にある間、毎日、少なくとも 4 時間、その方のベッドサイドにつき添うことをお願いします。

【薬の説明】

ハロペリドール

- ・緩慢ケアユニットでせん妄を治療するために最も一般的に使用される神経遮断薬です。

ロラゼパム

- ・ベンゾジアゼピン系の抗不安薬で、下記の症状に対して使用されています。
 - (1) 不安、(2) 不安または状況によるストレスからくる不眠症、(3) 麻酔処置のための前投薬、(4) てんかん発作重積状態
- ・急速な作用発現(5~20 分)、中程度の作用持続時間(時間)、短期の消失半減期(12.9 時間)という特徴があります。蓄積の危険性が低く、重要な活性代謝物もありません。

コメントの追加 [東京医科歯科大学3]: ランダム化について一般の方にわかるような説明を加えること。

コメントの追加 [東京医科歯科大学4]: プラセボについての説明を加えること。

コメントの追加 [BERC5]: このように表にすると研究対象者の理解を助ける。

コメントの追加 [東京医科歯科大学6]: 家族介護者への役割や負担の内容について記載すること。

コメントの追加 [東京医科歯科大学7]: 試験薬の内容を記載すること。

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

取得した上記の情報は、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り込みます。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、本学心療内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。

コメントの追加 [東京医科歯科大学8]: 臨床情報を保管する期間を記載する。

(5) 予測される不利益について

これまでの報告から、予測される不利益として、下記の重篤な有害事象と重篤でない有害事象の可能性がります。有害事象とは試験で用いる医薬品や医療機器の使用に伴って生じた治療目的に沿わない作用全般を指します。

重篤な有害事象として、呼吸障害や失調症、硬直、運動低下/無動、アカシジア（運動障害）、てんかん発作の発症が考えられ、最悪の場合、呼吸停止による死亡や入院期間の延長などの可能性があります。その他の有害事象として、悪心、嘔吐、ふらつき、運動亢進、振戦、感覚障害などが考えられます。

このような健康被害への対応として、研究期間中または研究期間後であっても当研究による治療が原因となって呼吸障害や失調等が起こった際には陽圧喚起（気道内圧を陽圧に保ちつつ、肺胞換気を補助する目的で、マスクを用いて陽圧をかける方法）による補助呼吸を装着することで、医療チームスタッフが全力で治療に当たります。ただし、緩和ケアを受ける末期がんの方々に、患者さんやご家族のご希望により通常の延命治療を希望されない場合であっても、研究にご参加されている間は延命治療を実施するとともに、その他の有害事象については対症療法により症状の改善に努めます。

そのほか、2つのグループ分けに関する不利益として、あなたはどちらのグループに該当するか選ぶことができないので治療方法をご自身で選べないこと、単独投与群（プラセボ群）となった場合には、ロラゼパムによる治療を受けることができないことが挙げられます。途中で治療方法をご自身で選びなくなった場合には、次の（6）でお伝えする方法で研究協力を取りやめていただいてもかまいませんので、お知らせください。その場合は標準的な治療法であるハロペリドールの投与による治療を行います。

コメントの追加 [BERC9]: 【委員向け】

延命治療を希望しない患者に対する研究参加は許容できるかが審査のポイントとなる。

コメントの追加 [東京医科歯科大学10]: リスクに関する説明の中でプラセボ群やランダム化について触れること。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

本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。

(7) 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、外部モニターや監査担当など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、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。

(8) 研究に関する情報公開について

本研究について、UMIN 臨床試験登録システムに研究概要を公開しており、閲覧することができます (UMIN 試験 ID : 000000XXXXXX)。また、担当者にお問い合わせいただければお答えします。また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。

コメントの追加 [東京医科歯科大学11]: 介入研究であるので事前に情報公開しなければならない。

(9) 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。なお、謝礼などはありません。本剤が原因で上記の有害事象が生じた場合は、加入している臨床研究による補償保険によってお支払いいたします。

コメントの追加 [東京医科歯科大学12]: 有害事象が起こった際の補償の方法を記載すること。

(10) 研究資金および利益相反について

本研究は本学の運営費を用いて行われています。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が審議され、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。

(11) 問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部附属病院(心療内科・教授・金沢太郎)
〒000-0000 東京都●●区××町
03-0000-XXXX(ダイヤル)(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

苦情窓口: 東京医療大学医学部総務掛
03-5803-XXXX(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 金沢 太郎 (心療内科・教授) 殿

同意書

私は「緩和ケアにおける進行がん患者の激越性せん妄に対する無作為化試験：ハロペリドールとロラゼパムの併用 vs. ハロペリドールの単独投与」(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を同意しました。

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
- 重篤な有害事象の発生の可能性とその際の対応について
- 費用について
- 問い合わせ等の連絡先

コメントの追加 [BERC1]: 救急蘇生の必要性については、同意書に含めておくべき事項と考えられる。

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 金沢 太郎 (心療内科・教授) 殿

同意撤回書

私は「緩和ケアにおける進行がん患者の激越性せん妄に対する無作為化臨床試験：ハロペリドールとロラゼパムの併用 vs. ハロペリドールの単独投与」(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 _____