

4. 同意取得

4.1 同意説明文書の作成

責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる同意説明文書を作成し、倫理審査委員会に提出、承認を得る。

4.2 同意説明文書に記載すべき内容

- (1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- (2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- (3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- (4) 被験者として選定された理由
- (5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- (6) 研究者等の氏名及び職名
- (7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- (8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- (9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会が審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- (10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
- (11) 被験者を特定できないようにした上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- (12) 当該臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- (13) 当該臨床研究に伴う補償の有無(当該臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。)
- (14) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
- (15) 当該臨床研究が研究的側面をもつこと
- (16) 同意取得前の検査値を利用する可能性があること
- (17) 褥瘡の画像データを研究代表者に提出すること

4.3 同意取得に関する留意事項

- (1) 責任医師等は、臨床研究への参加又は参加の継続に関し、被験者に強制、又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- (2) 同意説明文書並びに説明に際して口頭で提供される情報には、被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は責任医師等および実施医療機関、研究代表者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれていてはならない。
- (3) 口頭及び文書による説明並びに同意説明文書には、被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉が用いられていなければならない。
- (4) 責任医師等は、同意を得る前に、被験者が質問をする機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。その際、責任医師等は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (5) 同意能力を欠く等により被験者の同意を得ることは困難であるが、当該臨床研究の目的上それらの被験者を対象とした臨床研究を実施することがやむを得ない場合には、責任医師等は、被験者の代諾者に臨床研究の内容等を同意説明文書を用いて十分説明し、臨床研究への参加について文書による同意を得なければならない。この場合、同意に関する記録とともに代諾者と被験者との関係を示す記録を残さなければならない。なお、代諾者とは、被験者に代わって同意することが正当なものと認められる者として、被験者の配偶者、後見人、その他の保護者およびこれらに準じる者として両者の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を図りうる者とする。また、責任医師等は、この場合であっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意文書への署名と日付の記入を得なければならない。

5. 臨床研究デザイン

5.1 研究デザイン

多施設共同ランダム化割付け並行群間比較研究

5.2 検討群の設定

<対照群>

通常の栄養管理をおこなう症例群

<介入群>

積極的な栄養管理をおこなう症例群

5.3 試験方法

5.3.1 維持期投与カロリー

<対照群>

症例登録時の投与カロリーを維持期投与カロリーとする。または症例登録時の年齢、身長、体重を用いてハリス-ベネディクトの式より算出したBEEに対し、活動係数1.1、ストレス係数1.1~1.3を乗じて算出した範囲の投与カロリーを維持期投与カロリーとする。

<介入群>

症例登録時の年齢、身長、体重を用いてハリス-ベネディクトの式より算出したBEEに対し、活動係数1.1、ストレス係数1.3~1.5を乗じて算出した範囲の投与カロリーを維持期投与カロリーとする。

なお、対照群、介入群ともに患者の状態により適宜投与量の増減は可とし、2000kcalを維持期投与カロリー上限の目安とする。

また、研究期間中は管理栄養士または栄養管理の専門チーム(NSTなど)が関与し適切なモニタリングを実施する。

5.3.2 栄養管理の方法

(1) 投与回数、投与時間

1日あたりの投与回数・投与時間は問わない。

なお、以下の事項は可とするが、実施した場合は症例報告書へ記入する。

- ・ 水分および塩化ナトリウム(食塩)の補給
- ・ 経腸栄養剤の希釈、固形化

(2) 投与時の留意事項

投与する際は上半身を挙上させるが、30°以上は挙上させない。また褥瘡がある場合は留意して挙上させる。

5.3.3 栄養管理の期間

(1) 準備期

経腸栄養剤の切り替えや増量など、必要な場合は10日以内の準備期をおく。対照群に割付けられ、経腸栄養剤の切り替えが必要ない場合、維持期より開始する。

＜経腸栄養剤を初めて投与する場合＞

投与開始日の投与カロリーは原則として400kcal以内とする。投与2日目以降は安全性を確認しながら投与カロリー、投与速度を漸増させ、10日以内に維持期投与カロリーに到達させる。

＜経腸栄養剤を切り替える場合＞

安全性を確認しながら徐々に栄養剤を切り替え、10日以内に維持期投与カロリーに到達させる。

＜介入群に割付けられた場合＞

安全性を確認しながら徐々に栄養剤を切り替え、投与カロリー、投与速度を漸増させ、10日以内に維持期投与カロリーに到達させる。

(2) 維持期

維持期投与カロリーが投与可能となった日(維持期開始日)から12週間とする。なお、褥瘡を有する患者の場合、責任医師が治癒したと判断した時点、またはDESIGNによる評価が0点になった時点でも終了することができる。

5.4 看護・介護・治療の要因の統一

治療に対する施設間格差をなくすため、原則として「23.1 使用可能なポリウレタンフィルム(穴あき)、褥瘡の治療用薬剤、経腸栄養剤、体圧分散寝具」を規定する。使用方法、効能効果、副作用等の詳細については添付文書、取り扱い説明書を参照する。ただし、被験者の状態により責任医師等や看護師が必要であると判断した場合は規定以外のものを用いてもよい。なお、研究期間中に使用した近代創傷ドレッシング剤、褥瘡の治療用薬剤は症例報告書へ記入する。

5.4.1 褥瘡の治療方法

原則として「科学的根拠に基づく褥瘡局所治療ガイドライン」に従っておこなう。ただし、ドレッシング剤については原則としてポリウレタンフィルム(穴あけ)を使用する。(フィルム外側の浸出液を吸収する為には紙おむつ、尿取りパット、メロリン等、何を使用しても良い)

5.4.2 体位変換の実行

毎日2時間おきに2体位変換をおこなう。実施の有無を症例報告書へ記入する。
なお、褥瘡がある場合、接触しないように注意する。また、病的骨突出が高度な場合は注意する。

5.5 目標症例数

1群60症例以上、合計120症例以上とする。なお、60例の内訳は褥瘡を有する患者30例以上、褥瘡発生リスクを有する患者30例以上とする。両群とも60例以上を満たしたときに登録を終了する。

5.5.1 被験者の割付け方法

検討群の割付けは褥瘡のリスクを有する患者と褥瘡を有する患者それぞれで割付をおこなう。

予後に影響を与える因子である浮腫の有無、病的骨突出の有無、症例登録時のBEEに対する投与カロリーが均等に配分されるよう動的ランダム割付けを行う。

5.5.2 割付け

症例登録センターは、本臨床研究の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない症例を、動的ランダム割付けの結果に従って、対照群または介入群に割付ける。

6. 被験者ごとの臨床研究実施スケジュールと手順

6.1 被験者ごとの臨床研究実施スケジュール

図 6-1 に被験者ごとの臨床研究実施スケジュールを示す。

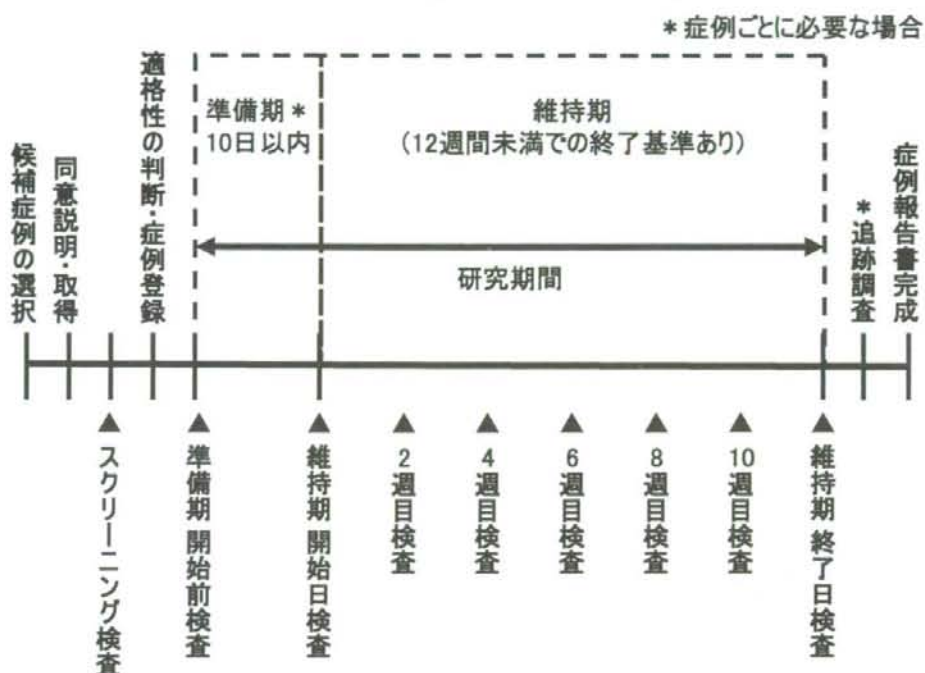


図 6-1 被験者ごとの臨床研究実施スケジュール

6.2 被験者ごとの臨床研究実施手順

(1) 候補症例の選択

責任医師等は被験者への臨床研究の説明に先立ち、被験者背景を確認して本臨床研究の対象となる候補症例の選択を行う。

(2) 同意取得(「4.3 同意取得に関する留意事項」参照)

1. 責任医師等は被験者もしくは代諾者に対し、倫理審査委員会の承認を得た同意説明文書を手渡して十分に説明した後、自由意思による臨床研究参加への同意を被験者本人もしくは代諾者から文書で得る。
2. 同意書には、説明を行った責任医師等及び被験者もしくは代諾者が署名し、各自日付も記入する。
3. 責任医師等は、署名と日付が記入された同意書および同意説明文書を被験者もしくは代諾者に渡す。責任医師等は、署名と日付が記入された同意書の写しを保管する。
4. 責任医師等は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者もしくは

は代諾者の同意のもとに、可能な限り当該主治医に被験者の参加について臨床研究登録前に知らせる。

- (3) スクリーニング検査(Alb, AST, ALT, Cre, 尿たん白定性, HbA_{1c})
1. 責任医師等は、本臨床研究参加の同意が得られた被験者に対し、スクリーニング検査を実施する。なお、同意取得日前 28 日以内に利用可能なデータがある場合、スクリーニング検査結果として使用することができる。
 2. 除外基準項目について確認し、本臨床研究の対象とすることの適否について慎重に検討する。
 3. 確認の結果、責任医師等が本臨床研究への参加が適格であると判断した被験者について被験者識別コードを付す。

(4) 適格性の判断、症例登録及び割付け

1. 責任医師等は上記スクリーニング検査で適格性を確認後、「症例登録票」を記入し症例登録センターに FAX にて送信する。なお、「症例登録票」には症例登録時の投与カロリー、褥瘡を有する患者の場合は評価対象とする褥瘡の位置(原則として最大の褥瘡を評価対象とする)、浮腫を有する患者の場合は評価対象とする 2 箇所の浮腫の位置を記入する。

<症例登録票 FAX 先>

医療法人社団 廣仁会 褥瘡・創傷治癒研究所

FAX 番号:011-232-5181

問い合わせ番号:011-232-2208

問い合わせ時間:9:00-17:00(月～金曜日、年末年始・祝祭日を除く)

2. 症例登録センターは、記載内容に基づき、本臨床研究への登録の適否を確認する。

症例が適格の場合

当該被験者を登録し、割付けの手順にしたがって対照群もしくは介入群に割り付ける。登録結果及び割付け結果を「症例登録確認票」に記入し FAX にて返信する。

症例が不適格の場合

不適格の理由を記入した「不適格確認書」を FAX にて返信する。

登録の終了

登録が目標症例数に達した場合、症例登録を終了し、登録が終了したことをすべての実施医療機関に FAX にて速やかに連絡する。

(5) 症例登録から準備期開始日まで

責任医師等は「症例登録確認票」を受領後、症例報告書へ貼付し、準備期開始前検査を実施する。ただし、症例登録前であっても準備期開始前検査の検査日から起算して 7 日以内の検査結果があれば使用することができる。また、

対照群に割付けられ、経腸栄養剤の切り替えが必要ない場合、維持期開始日検査を実施する。

(6) 準備期

責任医師等は経腸栄養剤の投与開始、切り替え、増量をおこない、10 日以内に維持期投与カロリーに到達させる。維持期投与カロリー到達日を維持期開始日とし維持期開始日検査を実施する。

(7) 維持期

責任医師等は維持期開始日以降、維持期終了日まで「5.3.2 栄養管理の方法」ならびに「5.4 看護・介護・治療の要因の統一」に従って管理をおこなう。

なお、維持期終了日は「5.3.3 栄養管理の期間」に示したとおりとし、維持期終了日検査を実施する。

(8) 追跡調査

有害事象が認められた観察・検査項目のうち、維持期終了日の時点でその異常が継続しており、かつ責任医師等が必要と判断した場合、臨床的に問題がないと判断できる状態まで追跡調査を実施する。また、被験者の安全性確保の観点から、新たな観察・検査項目の追加も含め、必要に応じて適切に処置を実施し、副作用に該当する場合は症例報告書に記入する。

(9) 被験者毎の臨床研究の終了

追跡調査を含め、最終の観察・検査が終了した時点で臨床研究終了とし、臨床研究終了日を症例報告書に記入する。

7. 調査・観察・検査項目

7.1 調査項目

(1) 被験者背景

性別、同意取得時の年齢、身長、体重、臥床する原因となった疾患、合併症、既往歴(症例登録から5年以内の脳・肝・腎・心疾患および重要と思われる疾患)、褥瘡の有無・個数・発生箇所・発生時期・深さ・ポケットの奥行き・感染の有無、浮腫の有無・位置、病的骨突出の有無

(2) その他

同意取得日、臨床研究終了日、臨床研究中止日・中止理由

7.2 観察・検査項目

表7-1に示す観察・検査項目を、表7-2に示す実施時期に従って観察・検査する。対照群に割付けられ、経腸栄養剤の切り替えが必要ない場合、準備期開始前検査は実施せず、維持期開始日検査から実施する。なお、維持期開始日から起算して2、4、6、8、10、12週間後の観察・検査は±3日間以内実施する。リスクアセスメント、褥瘡の評価は、同一の医師が行い、身体測定、病的骨突出ならびに浮腫の状態の評価は同一の測定者が行う。

また、臨床検査検体の採取は原則として早朝に実施する。各臨床検査項目について所定の処理を行った後、中央測定機関(三菱化学メディサイエンス㈱)に検体を提出する。

表 7-1 観察・検査項目

項目	内容
臨床症状	排便状況、自覚症状・他覚所見
バイタルサイン	腋窩体温
栄養管理状況	投与カロリー、投与水分量・投与塩化ナトリウム量
体位変換の有無	体位変換実行の確認
リスクアセスメント	OHスケール、ブレードスケール
褥瘡の評価	DESIGN、褥瘡の写真、褥瘡の深度・大きさ
身体測定	体重、下腿周囲長、AC、TSF、AMC、腹囲、腸骨棘上部皮下脂肪厚、大腿囲、大腿四頭筋皮下脂肪厚
浮腫の状況	深度
病的骨突出の状況	仙骨部の突出度合い
臨床検査(血液・尿)	WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、リンパ球数、Cre、BUN、CRP、Na、K、TIBC、Alb、TP、PA、TC、ChE、Fe、Cu、Zn、尿たん白定性

表 7-2 観察・検査項目の実施時期

項目	時期	同意取得	スクリーニング	症例登録	準備期開始前	準備期*	維持期						追跡調査*	中止時	
							開始日	2週間後	4週間後	6週間後	8週間後	10週間後			12週間後
候補症例の選択		◎													
同意取得		◎													
スクリーニング検査 ^①			◎												
被験者の登録				◎											
栄養管理状況、体位変換の有無							毎日実施							◎	
臨床症状 (排便状況、自覚症状・他覚所見) 腋窩体温							毎日実施						(◎)	◎	
リスクアセスメント、身体測定					◎		◎			◎			◎		◎
臨床検査(血液・尿)					◎		◎			◎			◎	(◎)	◎
褥瘡の評価、浮腫・骨突出の状況					◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		◎
有害事象							毎日実施						(◎)	◎	

^① 同意取得日前28日以内に利用可能なデータがある場合は使用可とする。

* 症例ごとに必要な場合に実施する。

7.2.1 臨床症状の確認

(1) 排便状況

1日3回以上の大量の水様便があった場合、または責任医師等が重要と判断した下痢で、本臨床研究との因果関係が否定できない場合は、副作用として症例報告書へ記入する。

(2) 自覚症状・他覚所見

症例登録後、臨床上好ましくない、あるいは意図しない兆候、症状又は病態が観察された場合において、本臨床研究との因果関係が否定されない場合、副作用として症例報告書へ記入する。

7.2.2 リスクアセスメント

「23.2 OH スケール」および「23.3 ブレーデンスケール」を用いて評価する。

7.2.3 褥瘡の評価方法

褥瘡が複数有る場合、体位変換により影響されない、かつ最大の褥瘡を評価対象として症例登録時に指定する。褥瘡は「23.4 DESIGN」を用いて評価する。また、褥瘡周辺にスケールをおき、150万画素以上のデジタルカメラでストロボを用いて写真を撮影する。なお、写真を撮る際は、創部から約30cmはなして撮影する。撮影した画像データには修正を加えず、サービス版(83mm×117mm)またはL判(89mm×127mm)のサイズで印刷して症例報告書へ貼付し、画像データを研究代表者へ提出する。

さらに、褥瘡の深度と大きさを測定する。深度は欠損した皮膚の高さ・位置を想定し、創内の一番深い位置までの深さを mm 単位で測定する。なお、肉芽が皮膚より隆起している場合においても、肉芽がないと仮定した皮膚の高さ・位置で測定する(図 7-1)。大きさは創縁に沿って測定し、長径と短径を mm 単位で測定する(図 7-2)。なお、肉芽が存在する場合においては、肉芽の内縁に沿った長径と短径の測定も行う(図 7-3)。

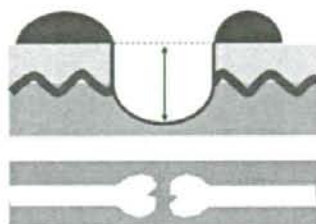


図 7-1 肉芽を除いた深さを測定。

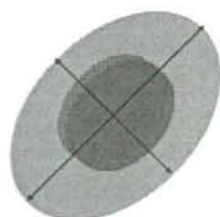


図 7-2 創縁に沿って測定。



図 7-3 肉芽の内縁に沿って測定。

7.2.4 身体測定

身長、体重、下腿周囲長、上腕周囲長(AC)、上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF)、上腕筋周囲径(AMC)、腹囲、腸骨棘上部皮下脂肪厚、大腿囲、大腿四頭筋皮下脂肪厚の測定を実施する。各測定方法は「23.5 身体測定方法」を参考にする。

7.2.5 病的骨突出(仙骨部)、浮腫の状態の評価

(1) 病的骨突出(仙骨部)

OH スケールで病的骨突出(仙骨部)を評価した位置の骨突出度合いを、専用の骨突出測定器を用いて測定する。測定は被験者を横向きにした状態で行い、試験期間中は同一体位とする。測定時の体位は症例報告書へ記入する。測定器の両脚を接地した状態で仙骨部の突出度合いを測定する。目盛りは 0.5mm 単位まで読み取り、2 回測定した平均値を症例報告書へ記入する。2 回の計測値の許容誤差は±1mmとし、50mm 以上の突出の場合は症例報告書に「>50mm」と記入する。(図 7-4)

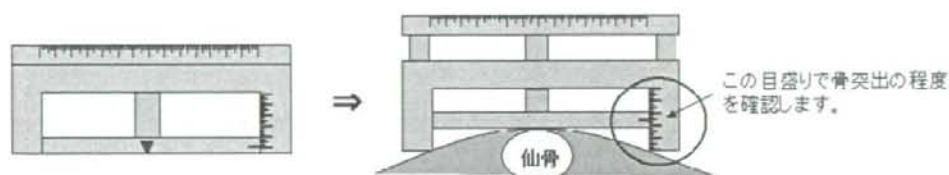


図 7-4 病的骨突出の測定方法

(2) 浮腫

左右一方の足背および症例登録時に指定した足背以外の部位の 2 箇所を、専用の浮腫深度測定器を用いて測定する。測定は同一体位で体位変換前に測定するように留意する。

測定方法は、ばねばかり(SA-20Ng, 内田洋行)を用い 1.1kg の力で 10 秒間押しした後(図 7-5)、直ちに測定器を当て深度を測定する(図 7-6)。なお、測定場所の特定のため、準備期開始前検査時に、浮腫深度測定器もしくはばねばかりを測定部位に当てた状態で写真撮影をする。

目盛りは 0.5mm 単位まで読み取り、2 回測定した平均値を症例報告書へ記入する。2 回の計測値の許容誤差は ±1mm とする。

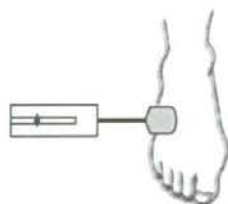


図 7-5

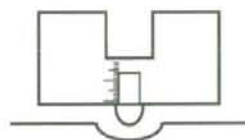


図 7-6

8. 併用療法

8.1 併用禁止薬と併用禁止期間

研究期間中に被験者の栄養状態に影響を与えられとされる下記の薬剤や濃厚流動食等の使用・併用は原則として禁止とする。

- (1) 糖、アミノ酸、脂質、微量元素、ビタミンを含む中心静脈・末梢静脈輸液
- (2) 血漿製剤(アルブミン製剤を含む)
- (3) 「23.1 使用可能なポリウレタンフィルム(穴あき)、褥瘡の治療用薬剤、経腸栄養剤、体圧分散寝具」で規定された以外の経腸栄養剤・濃厚流動食

8.1.1 許容される治療

症例登録前より実施している治療に関して、栄養状態に大きな影響を与えないと責任医師等が判断した場合、継続して行うことができる。

また、以下の治療については許容する。

(1) 経腸栄養剤以外の栄養摂取

- ・水、お茶、ジュース類の摂取、ナトリウムの補正のための生理食塩水、塩化ナトリウム、食塩の投与は可とする。なお、投与した水分量、塩化ナトリウム量を症例報告書へ記入する。
- ・嚥下リハビリテーション等のための食物の経口摂取は可とする。なお、食物による1日の摂取カロリーが100kcal以上の場合、投与カロリー、投与たん白質量を症例報告書に記入する。
- ・症例登録前より定期的に使用している微量元素の補給を目的としたサプリメント・薬剤は可とする。なお、使用した場合は症例報告書へ記入する。

(2) リハビリテーション

嚥下リハビリテーションのほか、褥瘡に影響を与えない場合は可とする。

(3) 利尿薬、便秘薬、止瀉薬

症例登録前より使用しており、かつ用量が同一の場合は研究期間中の併用を可とする。研究期間中の薬剤の追加、用量の変更は原則として禁止する。

(4) その他

責任医師等が治療上必要と判断した場合、以下の治療を許容する。ただし、薬剤を投与した場合は、症例報告書に記入する。

- 1) 低血糖を来たした場合、糖液(例、10%糖液)の投与
- 2) 脱水をきたした場合、維持液(例、KN補液3B、フィジオ35等)、乳酸(酢酸)リンゲル液(例、フィジオ140、ラクテック注等)の投与
- 3) 抗生物質等の薬剤の溶解液(例、5%糖注等)の投与

8.2 併用薬

栄養管理を目的としない治療に用いられる併用薬剤の使用は制限しない。ただし、薬剤を投与した場合は、症例報告書に記入する。

8.3 被験者の管理

研究期間中、被験者を責任医師等の管理下におく。

9. 有効性・安全性評価

9.1 有効性評価項目

9.1.1 主要評価項目

- (1) 栄養状態の推移
 1. 身体的指標
(体重、下腿周囲長、AC、TSF、AMC、腹囲、腸骨棘上部皮下脂肪厚、大腿囲、大腿四頭筋皮下脂肪厚)
 2. 臨床検査指標
(TP、Alb、PA、TC、ChE、リンパ球数、Hb)
- (2) 褥瘡発生リスクと褥瘡の状態の推移
 1. 褥瘡発生リスク
(OH スケール、ブレードンスケール)
 2. 褥瘡の状態
(DESIGN、褥瘡の写真、褥瘡の大きさ・深度)

9.1.2 副次評価項目

- (1) 血中微量元素濃度(Fe、Cu、Zn)の推移
- (2) 病的骨突出(仙骨部)、浮腫の状態の推移

9.2 安全性評価項目

有害事象

9.3 臨床研究代表者による確認

研究代表者は、症例報告書及び褥瘡の写真に基づいて症例ごとに有効性、安全性を確認し、不明な点があれば責任医師等に確認を行なうこととする。

10. 有害事象

10.1 有害事象の定義

研究実施中に生じるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候(臨床検査値の異常変動を含む)、病状又は病気を有害事象と定義する。なお、本臨床研究との因果関係の有無は問わない。以上の定義を踏まえ、本臨床研究では、「臨床症状に関する有害事象」、「臨床検査値の異常変動」として取り扱ったものを「有害事象」とする。

なお、臨床研究実施計画書に規定していない項目であっても責任医師等が異常と認めた場合には、有害事象とする。

10.1.1 臨床症状に関する有害事象

1日3回以上の大量の水様便があった場合、または責任医師等が下痢と認めた場合は、下痢と判定する。

その他の自覚症状・他覚所見については、1日を通じて観察し、臨床研究開始後に認められた、臨床上好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状又は病態を有害事象とする。なお、中止時の結果についても同様に扱う。

10.1.2 臨床検査値の異常変動

研究期間中に観察された臨床検査値の異常変動を有害事象として扱う。異常変動の目安は下記のとおりである。なお、目安に該当したが「異常変動なし」と判定した項目については、その判定理由を症例報告書に記載する。

・異常変動の目安

血液学的検査	準備期開始前検査に比して30%以上の悪化。
血液生化学的検査	
尿検査	準備期開始前検査に比して2段階以上の悪化

* 準備期開始前検査がない場合は、維持期開始日検査を対照とする。

* 基準値範囲内での変動は異常変動としない。

10.2 有害事象の程度

(1) 重症度

以下の基準により、責任医師等が判定する。

軽度:特別な処置が不要で、容易に耐えうるもの

中等度:特別な処置が必要であるもの

高度:臨床研究の中止、もしくは特別な治療が必要であるもの

(2) 重篤度

以下の基準より、重篤度を判定する。

非重篤:【重篤な有害事象の定義】1)～6)に該当しないもの 重 篤:【重篤な有害事象の定義】1)～6)に該当するもの

【重篤な有害事象の定義】

「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて(平成7年3月20日、薬審第227号)」を参考に、以下のように定義した。薬事法施行規則第66条の7に示された重篤の定義は括弧内に示した。

- 1) 死に至るもの(死亡)
- 2) 生命を脅かすもの(死亡につながる恐れがあるもの)
その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。
- 3) 治療のため、入院又は入院期間の延長が必要となるもの(治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例)
その事象の治療のために入院又は入院期間が延長になった場合(特に処置を行っていない安静のためのみの入院を含む)であり、検査を行うための入院又はその期間の延長は含まれない。また、治癒又は軽快しているが経過観察のために入院している場合は該当しない。
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの(障害)
日常生活に支障を来たす程度の機能不全の発現を示すもの
- 5) その他の医学的に重要な状態(「障害につながる恐れのある症例」及び1)～4)に準じて重篤であるもの)
即座に生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者を危機にさらしたり上記1)～4)のような結果に至らぬように処置を必要とするような事象で、医学的、科学的に重篤と判断されるもの。例えば、集中治療を必要とする気管支痙攣、血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用などが挙げられる。
- 6) 先天異常を来すもの(後世代における先天性の疾病又は異常)
妊娠前又は妊娠中の医薬品による曝露により出生児に異常を来したと疑われる場合が該当する。

10.3 有害事象の報告

責任医師等は、発現したすべての有害事象について、以下の項目を症例報告書に記載する。

- (1) 事象名
- (2) 発現日
- (3) 重症度(軽度、中等度、高度)
最も重い時期の程度とする。
- (4) 重篤度(非重篤、重篤)
最も重い時期の程度とする。
- (5) 転帰日及び転帰内容
- (6) 処置又は治療(あり、なし)
「あり」の場合はその内容を併記する。
- (7) 本臨床研究との因果関係
責任医師等は、被験者の状態、臨床研究の実施と発症の時間的關係を勘案し、因果關係を「表 10-1 因果關係の判定基準」に示した 4 段階で判定し、判定結果を症例報告書に記載する。「関連なし」以外は副作用として取り扱う。また、「関連なし」の場合は、考えられる要因を記載する。

表 10-1 因果關係の判定基準

関連あり	本臨床研究との明確な関連がある場合
おそらく関連あり	本臨床研究との明確な関連は特定できないが、本臨床研究以外の要因が否定できる場合
関連あるかもしれない	本臨床研究以外の要因が推定されるが、本臨床研究による可能性も除外できない場合
関連なし	有害事象の原因が本臨床研究以外に特定できる場合

- (8) コメント
因果關係の判定根拠について可能な限り記載する。また、重症度、重篤度等について必要に応じて記載する。

10.4 重篤な有害事象等の報告

- (1) 責任医師等は、研究期間中、本臨床研究との因果關係に関わらず、重篤な有害事象又は重篤な有害事象と疑われる事象が発現した場合、直ちに適切な処置を行うとともに、可及的速やかに研究代表者に報告する。「重篤な有害事象」に該当することが確定した場合、責任医師は、「重篤な有害事象発生に関する報告書」又は実施医療機関における相応の様式を用いて、実施医療機関の長及び研究代表者に報告する。研究代表者は倫理審査委員会へ報告する。

- (2) 責任医師は、死亡例等の重篤な有害事象について、研究代表者、実施医療機関の長及び倫理審査委員会から要求された場合は追加の情報(剖検報告書、末期の医療記録及びその他必要とされる情報)を提出する。

10.5 予測される副作用

本臨床研究において、以下の副作用が発生する可能性がある。このような副作用が発現した場合には経過を観察し、必要であれば症状に応じた処置をおこなう。

＜経管栄養で報告されている副作用＞

消化器系合併症(悪心・嘔吐、下痢、便秘、)、代謝合併症(水分過剰投与、高張性脱水、糖代謝異常、必須脂肪酸欠乏、高窒素血症・高アンモニア血症、肝機能障害、電解質異常、ビタミン・微量元素欠乏症)、感染症(吸引性肺炎・誤嚥性肺炎、栄養剤・器材の汚染)、経鼻腔栄養チューブによる合併症((鼻咽頭部不快感、鼻部びらん・壊死・鼻中隔膿瘍、副鼻腔炎、中耳炎、声がれ、咽頭部潰瘍・狭窄、食道炎、食道潰瘍・狭窄、チューブの巻きつき、食道気管支瘻、腸管穿孔)、胃瘻・空腸瘻チューブによる合併症(腹膜炎、腸管の閉塞、栄養チューブの腸管外への脱出、皮膚びらん、創部の出血・創感染・ヘルニア)

＜本臨床研究で使用する経腸栄養剤の添付文書に記載されている副作用＞
ラコール®(イーエヌ大塚製薬株式会社)

成人患者を対象とした第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相一般試験(一般外科領域)において、安全性評価対象 243 例のうち副作用発現例数は 67 例(27.6%)、副作用発現件数は 101 件であった。その内訳は下痢 49 件(20.2%)、腹部膨満感 22 件(9.1%)、腹痛 17 件(7.0%)、悪心 6 件(2.5%)、嘔吐 3 件(1.2%)など、消化器系が主であった。

また、小児患者を対象とした第Ⅲ相一般試験(小児外科領域)において、安全性評価対象 50 例のうち副作用発現例数は 21 例(42.0%)、副作用発現件数は 30 件であった。その内訳は下痢 17 件(34.0%)、嘔吐 7 件(14.0%)、悪心 2 件(4.0%)、腹痛 1 件(2.0%)など、消化器系が主であった。(承認時)

10.6 緊急連絡先

責任医師等は、臨床研究中に緊急を要する事態が発生した場合には、下記の研究代表者に連絡する。

臨床研究代表者: 褥瘡と栄養を考える研究会 会長 大浦 武彦
連 絡 先: 医療法人社団 廣仁会 褥瘡・創傷治癒研究
TEL 011-232-2208 FAX 011-232-5181
E-mail: takagi@kojinkai.org

11. 被験者の安全性確保

被験者の登録に際し、責任医師等は、選択基準及び除外基準を遵守し、スクリーニング時の検査等により登録の可否を判定する。安全性を確保できない被験者が登録されないように症例登録センターを用いた症例登録をおこなう。

研究期間中、責任医師等は、常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、安全性情報の収集、伝達に努める。有害事象が発生した場合には、その旨を被験者または代諾者に伝え、被験者への適切な医療の提供をおこなうことで被験者の安全性を確保する。

12. 被験者ごとの中止基準と手順

責任医師等は、「12.1 臨床研究の中止基準」に合致した場合には、当該被験者の臨床研究を中止し、中止年月日、中止理由及び中止後の処置・経過を症例報告書に記入する。

12.1 臨床研究の中止基準

(1) 安全性に対する配慮

安全性確保の観点から、責任医師等が中止すべきと判断した場合

(2) 被験者または代諾者の申し出

臨床研究への登録後に被験者又は代諾者が同意を撤回した場合

(3) 臨床研究対象としての不適

選択基準に合致しないこと、除外基準に該当すること、維持期投与カロリーの投与が困難であることが臨床研究への登録後に判明した場合

(4) 経管栄養の実施が不要な状態に回復した場合

(5) 研究期間中に他院への転院等により被験者が責任医師等の管理下を離れた場合

(6) 研究期間中にステージⅢ以上の褥瘡が新たに発生した場合

(7) 研究期間中に褥瘡の悪化によりデブリードメントや手術が必要となった場合

(8) 明らかな栄養過多による臨床的不利益があった場合

12.2 中止手順

責任医師等は、「12.1 臨床研究の中止基準」に該当する被験者を認めた場合、可能な限りすべての観察・検査を実施して中止する(中止時検査)。なお、維持期開始日までに臨床研究を中止した場合は、その後の観察・検査は実施しない。

臨床研究中止後は代替治療等の適切な処置を実施する。安全性に対する配慮から中止した場合は、適切な処置をおこなうとともに臨床的に問題がない状態に回復するまで経過観察をおこなう。