

よって、治験医療機器の適用免除（Investigational Device Exemption）を5名に制限された。

本邦では計4例のトゥレット症候群に対するDBSの報告があり、いずれもトゥレット症候群の激しい不随意運動（チック）を改善することを目的とされた⁵⁸⁻⁶⁰。両側視床CM-Pfおよび淡蒼球内節後腹側（GPi）に電極留置された1例⁵⁸は、その試験刺激において視床と淡蒼球のいずれも運動チックの改善を認めたが、より視床が効果的であったため、慢性脳深部刺激のターゲットにはCM-Pfが選択された。他の3例⁵⁹⁻⁶⁰は両側視床CM-Pfをターゲットとし、運動・音声チックのいずれも改善が見られた。この3例では、YGTSSチックスコアは術前 42.7 ± 2.7 （平均値±標準誤差）であったのが、DBS1ヶ月後 24.3 ± 1.2 、3ヶ月後 28.3 ± 3.4 、6ヶ月後 26.7 ± 4.9 、12ヶ月後 26.0 ± 1.7 と、改善を示した。このように、4例のいずれも合併症なくチック改善の効果が持続している。文験例、本邦例を合わせ、詳細を渉猟し得たトゥレット症候群に対するDBSの28症例^{40, 44, 47, 51, 56, 58-60}の一覧を表に示す（表1）。表に示すようにDBSは28例中27例において有用であったなど、DBSが有効であった症例が数多く蓄積されてきている。また、手術合併症についても、頭蓋内小出血1例と頭蓋外合併症2例で、いずれも軽度合併症であり、安全性も高い治療であることが示唆されている。

(表 1)

| Author | Year | Age | Gender | Target | Age at onset | Motor tic | Phonic tic | Psychological symptom | Effectiveness | adverse effect |
|-------------|------|------------|--------|------------|----------------|-----------|----------------|-----------------------|---------------|--------------------|
| Vandewalle | 2003 | 42 | M | CM-Pfc | 5 | S&C | S&C | OCB | Good | No |
| | | 28 | M | CM-Pfc | 8 | S&C | S&C | OCB | Good | No |
| | | 45 | M | CM-Pfc | 7 | S&C | S&C | OCB | Good | No |
| Houeto | 2005 | 36 | F | Ce-Pf, Gpi | 7 | S&C | S&C,corpolalia | Depr | Good | No |
| Diederich | 2005 | 27 | M | Gpi | 8 | S&C | S | OCB | Fair | small hematoma |
| Flaherty | 2005 | 37 | F | AIC | 10 | S&C | S | OCB | Good | No |
| Servello | 2007 | 24 | M | CM-Pfc-Voa | 5 | S&C | S&C,corpolalia | OCB, aggr,SIB,ADHD | Good | No |
| | | 24 | M | CM-Pfc-Voa | 4 | S&C | S&C,corpolalia | OCB, aggr,SIB | Good | No |
| | | 47 | M | CM-Pfc-Voa | 7 | S&C | S&C,corpolalia | OCB, aggr,SIB | Good | No |
| | | 37 | M | CM-Pfc-Voa | 10 | S | S | Depr | Good | No |
| | | 19 | M | CM-Pfc-Voa | 10 | S&C | S&C,corpolalia | No | Good | No |
| | | 28 | F | CM-Pfc-Voa | 12 | S&C | S | No | Good | No |
| | | 33 | M | CM-Pfc-Voa | 10 | S&C | S&C,corpolalia | OCB, aggr,SIB | Good | No |
| | | 17 | M | CM-Pfc-Voa | 6 | S&C | S | No | Good | No |
| | | 34 | M | CM-Pfc-Voa | 4 | S&C | S&C,corpolalia | OCB, aggr,SIB | Good | Wound healing |
| | | 30 | M | CM-Pfc-Voa | 9 | S&C | S&C,corpolalia | OCB, aggr,SIB | Good | No |
| | | 31 | F | CM-Pfc-Voa | 8 | S&C | S&C,corpolalia | OCB, aggr | Good | No |
| | | 46 | M | CM-Pfc-Voa | 10 | S&C | S | OCB | Good | Abdominal hematoma |
| | | 19 | M | CM-Pfc-Voa | 7 | S&C | S&C | No | Good | No |
| | | 23 | M | CM-Pfc-Voa | 6 | S&C | S | SIB | Good | No |
| | | 31 | M | CM-Pfc-Voa | 7 | S&C | S&C | SIB,Depr | Good | No |
| 30 | M | CM-Pfc-Voa | 10 | S&C | S&C,corpolalia | Depr | Good | No | | |
| Hirabayashi | 2007 | 30 | M | Ce-Pf, Gpi | 6 | S&C | S | Anxiety | Good | No |
| | | 20 | M | CM-Pfc-Voa | 11 | S&C | S&C | No | Good | No |
| | | 21 | F | CM-Pfc-Voa | 10 | S&C | S&C,corpolalia | No | Good | No |
| Kaido | 2008 | 19 | F | CM-Pfc-Voa | 11 | S&C | S&C | OCB | Good | No |

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; Aggr, aggression; Assoc features, associated features; DBS, deep brain stimulation; DCI, diagnostic confidence index; Depr, depression; Dur'n, duration; Educat'n, education; GTS, Gilles de la Tourette syndrome; OCB, obsessive-compulsive behaviour; SIB, self-injurious behaviours; Tetra, tetrabenazine.

【介入法の説明】

DBS は、脳内に刺激電極を留置し持続的に微弱な電気刺激を加えることで、電極周辺の異常神経活動を抑制する治療法である。現在我が国ではパーキンソン病や本態性振戦などに対して年間約 1000

件の手術が行われている。またその高い安全性をうけて国際的には以下のような疾患にも DBS が様々な段階での治療研究として使用され、その有効性が報告されている。

- 1) 難治性群発性頭痛に対する視床下部刺激⁶¹⁻⁶²
- 2) 難治性てんかんに対する視床前核刺激⁶³
- 3) 難治性うつ病に対する area 25 刺激⁶⁴⁻⁶⁵
- 4) 難治性強迫性障害に対する内包前脚刺激⁶⁶、視床下核刺激⁶⁷

DBS には従来の破壊術にはない、可逆性、調節性、選択性という特長がある³⁸。これらの特長を生かし、より安全で効果的な治療が可能となった。

【手術および医療機器の保険適応】

手術について、厚生労働省としては、診療報酬の算定方法において、脳性小児麻痺、パーキンソンズ、振戦麻痺等の不随意運動、筋固縮等の患者に対して行われた機能的定位脳手術を診療報酬の算定対象としている。また、薬物療法、外科療法（脳刺激装置植込術を除く）又は神経ブロック療法の効果が認められない慢性難治性疼痛若しくは振戦等の神経症状又はてんかんに対して行われた脳刺激装置植込術を診療報酬の算定対象としている⁶⁸。

医療機器について、埋込み型脳深部刺激装置（7426 型アイトレルⅡ（ソレトラ）（JMDN37307000）（日本メドトロニック社））の適応は「本品は脳深部に一側電気刺激を与え、薬剤で効果が得られないパーキンソン病、本態性振戦等を伴う振戦を軽減することを目的とし使用する。」となっている。DBS リード（JMDN37307000）（日本メドトロニック社）の適応は、「本品は、脳刺激療法のため脳深部に植え込まれる電極（リード）である。」とされている。延長ケーブル（アイトレルⅡエクステンション（JMDN70600000）（日本メドトロニック社））の適応は、「本品は、脳・脊髄刺激装置用リードに接続する延長用のリードである。」とされている。従って、トゥレット症候群の不随意運動に対する DBS は、不随意運動症に対する機能的定位脳手術もしくは脳刺激装置植込術として診療報酬の算定対象であるが、医療機器（埋込み型脳深部刺激装置）の適応外使用である、と考える。

【研究の意義】

難治性不随意運動を伴うトゥレット症候群に対する DBS は、本疾患患者の重篤で悲惨な症状を鑑みるに、迅速に本治療法の効果と安全性を検証し、わが国への早期導入を図る必要がある。しかし、その希少性と特異な症状故に、本疾患の存在自体が社会に未だ十分に知られていないのが現状である。

本研究は、DBS のトゥレット症候群の不随意運動に対する効果と認知・情動機能への安全性を評価するための、二重盲検を組み入れた多施設共同研究であり、先端的外科治療技術を用いた介入的臨床研究のモデルにふさわしい。本研究により、重篤な希少疾患に対する治療技術が早期に導入されるとともに、その症状がもとで、知能や人格面で障害がないにもかかわらず就学・就労の機会を奪われている若者の社会参加と経済的自立が達成される。また本研究の遂行により、今後のわが国の中枢神経領域における先端外科治療装置の治療効果の検証と早期導入の道筋が一層整備されることが期待される。倫理的にも、DBS は脳に永続的損傷を加えることなく治療を中止できる治療法であり許容し易い。

2.2. 試験の目的

本研究の目的は、トゥレット症候群の難治性不随意運動に対する DBS の刺激オン時が、刺激オフ時よりも有効であることを検証し、認知・情動機能を含めた安全性に問題がないことを確認することに

ある。

2.3. 介入法の定義および詳細

・脳深部刺激電極留置術

従来パーキンソン病や不随意運動症に対して行われている脳深部刺激療法の手術手順に準じて行なう。方法は定位脳手術装置を装着後、MRI または CT を撮像し、そのデータからナビゲーションソフトを用い標的部位の決定を行なう^{40, 44, 46}。

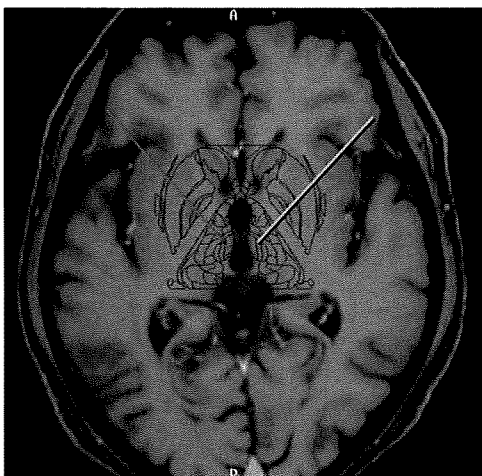
刺激標的部位は両側視床 CM-Pf とする^{40, 44, 46}。暫定標的部位(tentative target)は前交連(AC)と後交連(PC)を結ぶ線(AC-PC line)の 5mm 外側(X)、AC-PC line の中点より 4mm 後方(Y)および AC-PC line 平面上(Z)に設定する⁴⁴。また軌道 (trajectory) 角度は矢状面より 34 度前後外側、AC-PC line 垂直面より 26 度前後前方に設定する⁴⁶。穿頭(burr hole)および皮膚切開の位置は軌道角度より決定する。

定位脳手術装置装着時には固定部位に局所麻酔を行ない、術中麻酔はプロポフォールによる静脈麻酔を用いる。チック症状が激しく静脈麻酔による管理が難しいと判断される症例は、全身麻酔管理下に手技を行なう^{40, 69}。

脳内に留置する電極は同軸 4 連電極 (DBS リード モデル 3387、メドトロニック社製) を用いる。電極留置終了後、リードを頭皮下に埋没し、一時閉創する。

・パルス発生器埋込術

定位脳手術装置を取り外した後、患者を仰臥位とし、全身麻酔下に DBS リード、延長リード (エクステンション、日本メドトロニック社製) およびパルス発生器 (ソレトラ®、日本メドトロニック社製) を接続し、最終的にパルス発生器を両側前胸部に埋め込み手術を終了する⁶⁹⁻⁷⁰。



標的部位と電極刺入軌道プランニングの 1 例
(フレームリンクソフト使用、メドトロニック社製)

・刺激条件調整

術後に体外から医師用プログラマ (エヌビジョン、メドトロニック社製) を用いて刺激のオン、オフや刺激強度・刺激部位や刺激条件の調整を行う。

刺激部位は、4つの電極のうち最も効果が高いと思われる部位を（主にチックの減少を目安として）選択し、モノポーラもしくはバイポーラ刺激を行う。Maciunasら⁴⁶の方法に準じ、はじめにモノポーラにて各電極の刺激を行い最も効果のある電極を確認する。部位によりチックの減少の最大効果が得られる部位が異なる場合には複数個の刺激活性点を考慮する。効果の高い部位の刺激で不具合が低閾値で出現してしまう場合にはバイポーラ刺激を検討する。

刺激条件は、過去の報告^{40, 44-46, 56-57, 71}からある程度安全性が確立している範囲内とする。具体的な刺激条件としては、刺激強度 3.6V 以下、刺激持続時間 60~210 μ sec、刺激頻度 75~185Hz で、最も高い効果が（チックの減少を目安として）得られ、かつ刺激による不具合がみられない条件を選択する。

2.4. 対象患者

トゥレット症候群の難治性不随意運動症で、試験実施施設外来通院中もしくは入院中の患者を対象とする。

2.4.1. 適格基準

- トウレット症候群の確定診断基準（DSM-IV）を満たす。
- YGTSS で 35/50 以上を満たす重度の不随意運動症を有し、試験実施施設に外来通院もしくは入院するもの。
- 18 歳以上の患者であること。
- 最低 6 ヶ月以上の薬剤治療^{*1}や精神療法^{*2}が同症改善に無効^{*3}で限界と判断されたか、副作用で施行できないもの^{*4}。

^{*1}薬剤治療：アメリカトゥレット協会医療アドバイス委員会のもよみによると、1つ以上の偽薬による統制研究で有効と実証された薬剤として、haloperidol、pimozide、risperidone、fluphenazine、tiapride があり、最近になりオープン研究での報告が複数ある薬剤として aripiprazole がある。これらを中心に少なくとも 2 剤以上を十分量まで使用することが望ましい¹⁻²。

^{*2}精神療法：重症のトゥレット症候群の場合には、精神療法のみで著しい改善を見ることは困難であるが、トゥレット症候群を理解して適切な付き合い方が診につくように促す心理教育や認知行動療法は薬剤治療と組み合わせることで治療効果を高めるので、行われることが必要である²⁻³。

^{*3}薬剤治療や精神療法が同症改善に無効とは、YGTSS に準じてチックの数、頻度、強さ、複雑さ、行動や発語への影響からみたチック自体の重症度及び社会的機能の障害の重症度が治療によっても不変または悪化する場合とする。

^{*4}薬物療法が施行できない副作用としては、抗精神病薬については、重篤なものに悪性症候群、不可逆的なものに遅発性ジスキネジアがある。

2.4.2. 除外基準

手術による身体的、精神的合併症のリスクが高いと判断される疾病を有する患者（重度重度心血管障害、重度呼吸機能障害、重度血液疾患、てんかん、重度頭部外傷の既往、重度脳卒中、重度神経変性疾患、自閉症、統合失調症、躁うつ病、薬物依存、妊婦・授乳婦および妊娠している可能性のある女性、その他研究者等が不相当と判断するもの）。

2.5. 被験者に説明し同意を得る方法

研究施設を受診した同症患者について、外来および入院により、適格基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認のうえ、本研究の説明書を用いて説明し、被験者の同意が得られた症例について、登録を行う。重度の精神遅滞や認知症など、本人の同意能力を欠くものは、被験者と選定しない。被験者本人が未成年の場合、代諾者^{※1}から同意を得るとともに、その理解の程度に応じて当試験に関して説明を受け、もし可能であれば本人も同意文書に署名し、自ら日付を記入するものとする。被験者本人が著しい不随意運動症などにより署名や書類記入ができない場合は、そのことを診療録に記載するとともに、代諾者により同意を得る。被験者又はその代諾者は、臨床試験に参加する前に、署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の被験者への説明文書を受け取るものとする。被験者が臨床試験に参加している間に説明文書の改正がある場合は、被験者又はその代諾者は、署名され、日付の記入された最新の同意文書の写し及び被験者への説明文書を受け取るものとする。

※1：代諾者は、被験者の配偶者、父母、祖父母、成人の兄弟姉妹又はそれらの親族に準ずる者もしくは被験者の法定代理人のうち、被験者の意思および利益を代弁できると考えられる者から、研究責任者が被験者の家族構成や置かれている状況等を勘案して選定する。

2.5.1. 非治療群における不利益・危険性への配慮について：

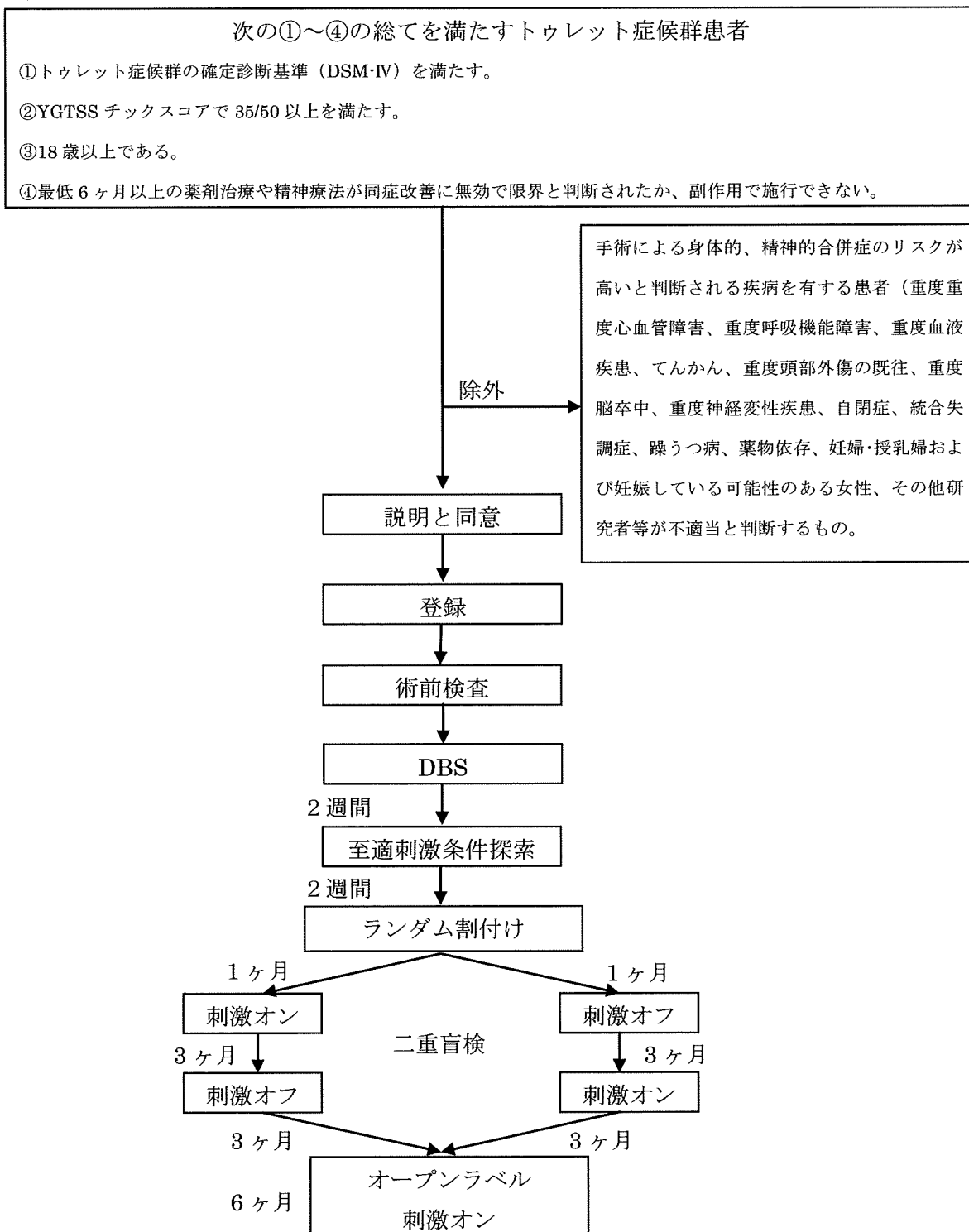
本研究はランダム化二重盲検クロスオーバー試験であるため、対照群となるような全くの非治療群は存在しないが、ランダムに割り付けられた各群において、DBSの刺激がオフとなる時期があることを前もって十分説明し、刺激がオフとなっている時期は本人が受けていた従来の治療下の状況と同等であることを説明する。刺激オンからオフとなった場合、今まで改善していた症状が刺激のオフに伴い、一挙に増悪する可能性があるため、症状発現を想定した診療実施体制を整備しておく。

2.6. 試験の方法

2.6.1. 試験の種類・デザイン

本試験は、トゥレット症候群の難治性不随意運動症患者を対象とし、DBSの刺激オン期間の不随意運動症抑制効果を刺激オフ期間と比較する多施設共同二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験である。適格基準を満たし、除外基準にて除外されないトゥレット症候群患者について、説明の上、同意が得られれば登録をする。術前検査ののち脳深部刺激電極埋込術およびパルス発生器埋込術を行う。2週間後より約2週間かけて至適刺激条件を探索し、その後刺激オフとする。術後1カ月でランダム割り付けを行い、ランダム割り付け後1カ月で、刺激オン3か月ーオフ3か月、もしくは刺激オフ3か月ーオン3か月の2群に割りつけて、刺激オンもしくはシャム刺激を行う。このクロスオーバー期間の後、オープンラベルで刺激オンとし、6ヶ月間追跡する。

2.6.2. 試験のアウトライン



2.6.3. 被験者の試験参加予定期間

| | |
|--------|----------------------|
| 試験実施期間 | 2010年4月1日～2013年3月31日 |
| 登録期間 | 2010年4月1日～2012年9月30日 |
| 追跡期間 | 2010年4月1日～2013年3月31日 |

2.6.4. 介入方法と介入期間

- ① 術前評価(手術2ヶ月前): 評価項目、YGTSS・チックスコア、YGTSS・社会機能の障害、Y-BOCS、ビデオ記録およびmRVRS、神経心理(WAIS-III, WMS-R, BDI-II, MMPI)、SF-36を測定する。
- ② 試験実施施設において、局所麻酔もしくは全身麻酔手術で両側視床 CM・Pf 核に DBS 電極と刺激装置を留置し、術後2週間より約2週間で最適刺激条件を決定したのち刺激をオフにする。
- ③ 術後1ヶ月で刺激オン・オフ群と刺激オフ・オン群をランダムに割付ける。ランダム化1ヵ月後(術後2ヵ月)に、二重盲検下に割付けられたクロスオーバースケジュール、すなわち刺激オン・刺激オフ、あるいは刺激オフ・刺激オンを3ヶ月ずつ行う。ランダム化1ヵ月後(術後2ヵ月、刺激オンもしくは刺激オフ開始)、ランダム化4ヵ月後(術後5ヶ月、刺激切り替え時期)、ランダム化7ヵ月後(術後8ヶ月、オープンラベル移行時期)にそれぞれ計3回、YGTSS チックスコアおよびビデオ記録および mRVRS を行う。
- ④ ランダム化7ヵ月後(術後8ヶ月)で、何れの群も刺激オンとするオープンラベル試験に移行し、6ヶ月間追跡する。ランダム化13ヵ月後(術後14ヶ月)で追跡終了とし、術前測定した評価項目を評価する。

2.7. 割付

試験治療への割付けは中央登録割付けを行う。試験に参加する医療機関及び医師には割付けコードを開示しない。そのアルゴリズムは本計画書とは別に定める文書に記録する。

2.8. 評価項目

2.8.1. 主要評価項目

主要評価項目は、YGTSS チックスコアである。

2.8.1.1. YGTSS チックスコア

・目的および概要: トウレット症候群に対する治療効果判定の研究に、主要評価項目として一般的に用いられている。本試験の適格基準として、トウレット症候群の確定診断基準(DSM-IV)を満たし、YGTSS チックスコアで35/50以上を満たす重度の不随意運動症を有することが条件である。本試験を行うための適格性を判定するためにも評価が重要である。DBSは本疾患に対する治療として確立していないため、適格基準をみたし、DBSを開始した後も、以下に挙げる評価法を用いて正しくかつ詳細に有効性と安全性を評価することが求められる。YGTSS チックスコアを評価した過去のトウレット症候群に対するDBSの研究において、患者5名に対する両側視床DBSを施行した研究⁴⁶では術前37.2±9.0であったものが術後3ヶ月で28.2±14.3に改善を認めた。また患者18名に対する両側視床DBSを施行した研究⁴⁰ではYGTSS チックスコア(運動チック/音声チック)が術前19.944/19.778が術後6.333/8.333に改善した。

・方法: まず患者に別表1の運動性チック(motor tic)および音声チック(phonetic tic)についてチェックをしてもらう(表1)。表1の結果をもとに運動性チック、音声チックに分けてチックの数、

頻度、強さ、複雑さ、行動や発語への影響の5項目について質問しそれぞれを0-5の6段階で評価する。運動性チック、音声チックの合計点が0-25点で評価される(別表2)。

・評価時期: YGTSS チックスコアで35/50以上を満たすトゥレット症候群患者であることが求められる。そのためにトゥレット症候群によるチックの評価を、DBS手術を基点として考えたときに、手術2ヶ月前に評価して、YGTSS チックスコアが35/50以上であることを確認する。ランダム化時点(術後1ヶ月、オン/オフクロスオーバー前)、ランダム化4ヶ月後(術後5ヶ月)、ランダム化7ヶ月(術後8ヶ月)、ランダム化13ヶ月(術後14ヶ月)に調べる。

2.8.2. 副次評価項目

副次評価項目は、下記の通りである。

2.8.2.2. modified Rush video-based protocol and rating scale (mRVRS)

・目的および概要: ビデオ記録されたチック症状を客観的に定量化する。YGTSS チックスコアはチックの病態とよく関連しているが、半構造化面接による評価尺度であるため患者の訴えをもとにするために主観的な要素が大きくなるため、評価の客観性を保つために後述するビデオを用いた評価方法(mRVRS)と一緒に用いることが推奨されている⁷²。Maciunasら⁴⁶によるmRVRSを用いたチックの評価は術前 17.0 ± 2.6 、術後刺激開始とともに $15.4 \pm 4.6 \rightarrow 11.6 \pm 5.1$ とチックの改善が客観的にとらえられている。

・方法: 静かな部屋に座っている患者の正面においたビデオカメラで10分間症状を撮影する。帽子や術着などによる着衣の工夫を行い、患者の治療条件が検者にとって識別できないようにする。正面の全身が写るビデオ(far)と頭と肩のみが映る映像(near)の二種類を撮影する。被験者一人の時間を少なくとも5分間撮影し、評価はその5分間の映像のみを数値化する。1) チックが出ている身体部位の数、2) 運動チックの激しさ、3) 音声チックの激しさ、4) 運動チックの頻度、5) 音声チックの頻度の5項目を0-4の5段階で数値化して評価する。最大20点で、点数が多いほど重症になる。治療条件について知らされていない(blinded)検者がビデオを評価する⁷³。

・評価時期: 術前、ランダム化時点(術後1ヶ月、オン/オフクロスオーバー前)、ランダム化4ヶ月後(術後5ヶ月)、ランダム化7ヶ月(術後8ヶ月)、ランダム化13ヶ月(術後14ヶ月)に調べる。

2.8.2.3. YGTSS 社会機能の障害

・目的および概要: YGTSSのうち、社会機能の障害の程度を示す。

・方法: 社会生活に及ぼす影響を障害がない、障害が最小、軽度、中等度、顕著、重度の6段階、0-50点で評価する(表3)。点数が大きいほどより社会機能がチックにより障害されている。

・評価時期: 術前、ランダム化時点(術後1ヶ月、オン/オフクロスオーバー前)、ランダム化4ヶ月後(術後5ヶ月)、ランダム化7ヶ月(術後8ヶ月)、ランダム化13ヶ月(術後14ヶ月)に調べる。

2.8.2.4. Yale- Brown 強迫観念・強迫行為尺度(Y-BOCS)

・目的および概要: 強迫性障害に最もよく使われる評価尺度である。強迫性障害はトゥレット症候群にしばしば伴い、チック症状と関連が深い。

・方法: 強迫観念、強迫行為それぞれについて①費やす時間、②社会的障害、③苦痛、④抵抗、⑤制御の程度について各々0-4点の5段階で評価して、強迫観念も強迫行為も0-20点、計0-40点で表される。点数が大きいほど重症である。

・評価時期：術前、ランダム化時点（術後 1 ヶ月、オン/オフクロスオーバー前）、ランダム化 4 ヶ月後（術後 5 ヶ月）、ランダム化 7 ヶ月（術後 8 ヶ月）、ランダム化 13 ヶ月（術後 14 ヶ月）に調べる。

2.8.2.5. Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)

・目的および概要：近年、患者の視点に基づく評価指標が重視されている。トゥレット症候群は症状に由来する生活影響が極めて大きく、一般住民に比して QOL が著しく低下していることが報告されてきた⁷⁴。したがって、治療効果の判定に際し、客観的評価に加え、患者の QOL を測定する。患者の QOL 評価には、SF-36 を用いる。SF-36 は、QOL の評価として国内外で用いられている一般的な方法である。トゥレット症候群患者における DBS 治療評価の研究でも既に評価指標として導入されており、先行研究では、DBS 実施 3 ヶ月後に SF-36 得点が上昇したとの報告がある⁴⁶。また、実施 6 ヶ月後に SF-36 を測定した研究でも、術前 86 点から、142 点へ上昇し、QOL の向上が確認されている⁴⁹。

・方法：(1)身体機能、(2)日常役割機能（身体）、(3)日常役割機能（精神）、(4)全体的健康感、(5)社会生活機能、(6)体の痛み、(7)活力、(8)心の健康などに対する質問からなり、QOL の評価として用いる。本尺度の信頼性、妥当性、反応性は本邦でも確認されている⁷⁵⁻⁷⁷。

・評価時期：術前、ランダム化 13 ヶ月（術後 14 ヶ月）に調べる。

2.8.2.6. 神経心理検査

・目的および概要：知能、記憶、抑うつ傾向、人格についてそれぞれ調べる。心理検査の参考文献は以下の通り⁷⁹⁻⁸²

・方法：

・WAIS-III（ウェクスラー成人知能検査第 3 版）：代表的な知能検査である WAIS-R を 06 年度に改定したものであり、16 歳から 89 歳までの成人の知能を測定する個別式検査である。14 の下位検査からなり、3 種類の IQ（言語性 IQ、動作性 IQ、全検査 IQ）と 4 種類の群指数（言語理解、知覚統合、作動記憶、処理速度）が得られる。

・WMS-R（ウェクスラー記憶検査）：国際的に最もよく使用されている総合的な記憶検査である。「一般的記憶」と「注意／集中力」という主要な指標の他、「一般的記憶」を細分化した「言語性記憶」と「視覚性記憶」が得られる。また、9 つの下位検査の実施後、2 つの言語性と 2 つの非言語性下位検査が 30 分後にもう一度行われ、「遅延再生」が検査される。

・BDI-II：ベックによって開発された、最近の一週間における抑うつ状態の重症度を測定する自己記入式尺度である。21 の主要な抑うつ症状から構成されており、各項目 0-3 の 4 件法で回答。合計得点は 0-63 点の範囲で分布し、高得点ほど抑うつ重症度が高く、下記の如く分類される。

0 - 13 mininal 極軽症

14 - 19 mild 軽症

20 - 28 moderate 中等症

29 - 63 severe 重症

・MMPI：ミネソタ大学で 1930 年代末から開発を進めてきた人格目録であり、アメリカでもっともよく使用される心理検査である。被験者は身体諸機能、行動傾向、習慣、興味、社会機能に関する 550 項目の短い自己記述文を読み、自身に当てはまるかどうか回答する。被験者

の受験態度を測定する妥当性尺度と、心気症尺度やパラノイア尺度など 10 種の臨床尺度から成る。

- ・評価時期：術前、ランダム化 13 ヶ月（術後 14 ヶ月）に調べる。

2.8.3. 他の検査項目

- (1) 術前評価：除外基準に示されているように手術による身体的、精神的合併症のリスクが高いと判断される疾病を有する患者（重度の心血管障害、呼吸機能障害、血液疾患、てんかん、重度頭部外傷の既往、脳卒中、神経変性疾患、自閉症、統合失調症、躁うつ病、薬物依存など）などの除外、適格性の評価のため頭部 CT、MRI、レントゲン検査、心電図検査、呼吸機能、採血検査、神経心理学的検査、神経内科および精神科診察を施行する。
- (2) 術中、術直後検査：脳外科治療による合併症併発のチェックのために、頭部 CT、採血、レントゲン検査、心電図、心電図モニタ、酸素飽和度モニタなどを必要に応じて行う。
- (3) DBS 電極が目的の部位に正しく挿入されているかの検証のために頭部 CT 検査を施行する。

2.8.3.1. CT

術前には脳の器質性病変の有無の確認をするために撮影する。手術当日は定位脳手術のためのガイドとして撮影する(手術当日が MRI ガイドの場合は施行せず)、術後出血や脳浮腫など器質的な合併症の有無を検索するため、また電極の位置が適切な位置に挿入されているかを検証するために術直後から手術 1 週間後までに行う。

※手術当日、定位脳フレームを装着し、マルチスライス CT 装置にて、スライス幅 0.5 ～ 0.65mm で頭部 CT を撮像する（あるいは、頭部 MRI を撮影）。

頭部 CT の場合、手術ナビゲーション上で術前の頭部 MRI と fusion して、MRI、解剖図 譜から目標点を決定する。

※術直後から手術 1 週間後まで、頭部 CT を術前と同条件で撮影し、手術ナビゲーション上で前交連-後交連線から、術前の頭部 MRI と fusion して、電極の位置が正しい位置に挿入されているかを検証する。

2.8.3.2. MRI

術前に器質性病変の有無、形態学的変化の状態を把握するために、また定位脳手術のターゲット決定を行うために術前に行う。

定位脳手術が MRI ガイドの場合は当日に別に手術用を撮影する。

例として

| | | |
|------|------------------------------|------------------|
| 撮像機種 | Siemens Magnetom Vision 1.5T | (超伝導) |
| 撮像条件 | 被験者向き | 仰向け |
| 画像形式 | | 三次元収集 T1 強調画像 |
| 雑像方向 | | 矢状断 (sagittal) |
| FOV | | 23cm 程度 (全脳をカバー) |
| 画素数 | X (A→P : 横画素数) | 256 |
| | Y (S→I : 横画素数) | 256 |
| | Z (R→L : 横画素数) | (※1) |

スライス厚 0.8~2.0mm 程度

スライスギャップ 0mm

※ 1 画像枚数はスライス厚、スライスギャップ、及び側方向の撮像範囲が決まると一意に決まります。

※ 他の機種の場合、上記条件に近い推奨が得られている磁場強度で撮影する。

※ T1WI, T2WI, FLAIR, 追加は各自施設にて必要であれば撮影

※ 上記 DICOM 画像は、事務局および近畿大学医学部脳神経外科を窓口 to 形態学的分析を行うために保存しておく。

2.8.3.3. 採血検査

全身麻酔のためと術後の感染症等の変化のために検査を行う。

術前：血球算定（赤血球数、ヘマトクリット、白血球数、血小板数）、末梢血液像、CRP, Na, Cl, K, Ca, BUN, クレアチニン、血糖、UA, TP, ALB, T. Bil, GOT (AST), GPT (ALT), γ -GTP, TC, Trig, LDH, ALP, CPK, AMY, PT, APTT, TT, 出血時間、血液型、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒定性（RPR, TPAb）, 尿定性（糖、淡白、潜血）

手術翌日、手術一週間後には血球算定（赤血球数、ヘマトクリット、白血球数、血小板数）、末梢血液像、CRP, Na, Cl, K, Ca, BUN, クレアチニン、血糖、UA, TP, ALB, T. Bil, GOT (AST), GPT (ALT), γ -GTP, TC, Trig, LDH, ALP, CPK, AMY, PT, APTT, TT, 尿定性（糖、淡白、潜血）

2.8.3.4. レントゲン検査：術前に器質性病変、手術後の合併症の有無を検索する。

胸部—手術前、手術後に調べる。頭部—手術前、手術後

2.8.3.5. 心電図

安静時 12 誘導—器質性病変・全身麻酔のため手術前に調べる。

2.8.3.6. 呼吸機能（スパイロメトリー）

全身麻酔のため手術前に調べる。検査困難な場合は血液ガス検査で代用する

2.8.3.7. 心電図モニタ、酸素飽和度モニタ

全身麻酔中の安全と手術後の循環・呼吸状態を観察するために全身麻酔中と手術後 1 2 時間モニタを行う。

2.8.4. 評価スケジュール

| 手術日起算 | 手術2 か月前 まで | 手術2ヶ 月前 | 手術1 か月～ 1週間 前 | 手術当 日・術前 | 術直後 か術後 1日 | 術後 1日 | 術後 1週 間 | 術後2 週間～ 1ヶ月 | 術後 1ヶ月 | 術後 2ヶ月 | 術後 5ヶ月 | 術後 8ヶ月 | 術後 14ヶ 月 |
|---------------|------------------|------------|------------------------|-------------|------------------|----------|---------------|-------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| ランダム化起算 | | | | | | | | | ラン ダム 化 | 1ヶ月 後 | 4ヶ月 後 | 7ヶ月 後 | 13ヶ 月後 |
| 同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | |
| 性別 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 生年月日 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 診断確認 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 合併症評価 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 既往歴 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 薬歴 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 至適刺激条件探索 | | | | | | | | ○ | | | | | |
| ランダム化 | | | | | | | | | ○ | | | | |
| YGTSS チェックスコア | | ○ | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| YGTSS 社会機能の障害 | | ○ | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ビデオ記録(mRVRS) | | ○ | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Y-BOCS | | ○ | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| WAIS-III | | ○ | | | | | | | | | | | ○ |
| WMS-R | | ○ | | | | | | | | | | | ○ |
| BDI-II | | ○ | | | | | | | | | | | ○ |
| SF-36 | | ○ | | | | | | | | | | | ○ |
| CT | | | ○ | CTか MRI | ○ | | | | | | | | |
| MRI | | | ○ | ○ | | | | | | | | | |
| 採血検査(術前) | | | ○ | | | | | | | | | | |
| 採血検査(術後) | | | | | | ○ | ○ | | | | | | |
| レントゲン検査(胸部) | | | ○ | | | ○ | | | | | | | |
| レントゲン検査(頭部) | | | ○ | | | ○ | | | | | | | |
| 心電図 | | | ○ | | | | | | | | | | |
| 呼吸機能または血液ガス | | | ○ | | | | | | | | | | |
| 心電図モニタ | | | | ○ | | | | | | | | | |
| 酸素飽和度モニタ | | | | ○ | | | | | | | | | |

3. 観察および検査項目

- 患者背景情報：性別、生年月日、診断、合併症、既往歴、生活歴、社会歴、家族歴、薬歴などの前治療、などを調べる。

- 自覚症状・他覚所見の評価
- 主要評価項目および副次評価項目：上記
- 他の検査項目：上記

4. 有害事象

4.1. 有害事象及び不具合の定義

4.1.1. 有害事象

有害事象とは、本試験により脳深部刺激療法が施行された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値異常変動含む）をいい、当療法との因果関係の有無は問わない。

4.1.2. 不具合

不具合とは、本試験によりなされた脳深部刺激療法に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値異常含む）。すなわち、本試験と有害事象との因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

4.1.3. 予測できない不具合

不具合のうち、試験機器添付文書情報に記載されていないもの、又は、記載されていてもその性質、症状の程度又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が記載内容と一致しない不具合をいう。

4.1.4. 重篤な有害事象

以下に該当する有害事象を重篤な有害事象とする。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのある症例
- ③ 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
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのある症例
- ⑥ ①から⑤までに掲げる症例に準じて重篤である症例

※ その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、後述の緊急報告を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要が在り、通常それらも重篤とみなすべきである。この例としては、医学的に重要と考えられる血液障害、腎・官障害、中枢神経障害、救急室などで集中治療を必要とする気管支痙攣、入院には至らないものの痙攣を来たした場合、薬剤依存症又は薬物乱用等があげられる。

4.1.5. 重要な有害事象

重要な有害事象とは、重篤な有害事象に該当しないもので、本試験の特徴から、重篤な有害事象につながり得る事象として安全性評価のために記録することが特に重要であると規定された有害事象で、

以下のものとする。研究者等が有害事象報告書に必要事項を記入し、研究事務局に FAX する。

- 1) 臨床上有意な心電図異常
- 2) バイタルサイン（呼吸数、血圧、脈拍数）の中等度以上の異常所見を認めたもの
- 3) 神経症状（軽度を除く）
- 4) 精神症状（軽度を除く）

4.2. 既知の不具合・有害事象

用いる医療機器の周知の不具合・有害事象について、医療機器の添付文書より関連する不具合・有害事象を転載する。

4.2.1 DBS リード（Medtronic Inc., JMDN コード：37307000）

1) 重大な不具合

予期することのできない故障（ショート、断線、絶縁被覆の破損、その他回路の故障）や、電池の（使用期限以前の）不良により本システムの機能が完全に停止することがある。

2) 重大な有害事象

予想される有害事象は、以下のとおり

- (1) 感覚異常、知覚障害
- (2) 失語症、構音障害等の言語障害
- (3) 術後疼痛、圧迫、ひきつれ感、不快感
- (4) 四肢筋力低下、統合運動障害、平衡障害、企図協調運動障害等の各種運動障害
- (5) 頭蓋内の出血、脳脊髄液の漏出、硬膜外出血、皮下血腫、麻痺

[抗凝固療法中の患者では、手術後合併症にかかる危険性が高く、麻痺を誘発する血腫などが生じることがある。]

- (6) 好ましくない刺激の変化、不快な刺激又はショック感、知覚障害、感覚異常、神経根刺激による胸壁への誘発感覚

[電極周辺の組織変化、リード位置の移動、接続部分の接触不良、リード又はエクステンションの断裂等に起因して刺激が変化することがある。]

- (7) 頭痛
- (8) 痙攣、筋緊張異常／ジスキネジア、てんかん発作
- (9) 不全麻痺／完全麻痺、顔面神経不全麻痺
- (10) 注意力欠如又は認知障害
- (11) 疲労、上肢のだるさ、気力の喪失、吐気及び嘔吐
- (12) 材質に対するアレルギー反応や免疫性反応、感染
- (13) 植込み部位の頑性疼痛、不快感、圧迫感、漿液貯留、びらん
- (14) リードの断線、接触不良
- (15) 呼吸不全、複視、死亡等

4.2.2 アイトレル II（パルス発生器、ソレトラ、Medtronic Inc., JMDN コード：37307000）

1) 重大な不具合

予期することのできない故障(ショート、断線、絶縁被覆の破損、その他回路の故障)や、電池の(使用期限以前の)不良により本システムの機能が完全に停止することがある。

2) 重大な有害事象

予想される有害事象は、以下のとおり。

- (1) 感覚異常、知覚障害
- (2) 失語症、構音障害等の言語障害
- (3) 術後疼痛、圧迫、ひきつれ感、不快感
- (4) 四肢筋力低下、統合運動障害、平衡障害、企図協調運動障害、歩行障害等の各種運動障害
- (5) 頭蓋内の出血、脳脊髄液の漏出、硬膜外出血、皮下血腫、麻痺

[抗凝固療法中の患者では、手術後合併症にかかる危険性が高く、麻痺を誘発する血腫などが生じることがある。]

- (6) 好ましくない刺激の変化、不快な刺激又はショック感、知覚障害、感覚異常、神経根刺激による胸壁への誘発感覚

[電極周辺の組織変化、リード位置の移動、接続部分の接触不良、リード・エクステンションの断裂等に起因して刺激が変化することがある。]

- (7) 頭痛
- (8) 痙攣、筋緊張異常/ジスキネジア、てんかん発作、ミオクローヌス
- (9) 不全麻痺/完全麻痺、顔面神経不全麻痺
- (10) 注意力欠如もしくは認知障害
- (11) 疲労、上肢のだるさ、気力の喪失、吐き気及び嘔吐
- (12) 材質に対するアレルギー反応や免疫性反応、感染
- (13) 植込み部位の頑性疼痛、不快感、圧迫感、漿液貯留、びらん
- (14) 呼吸不全、複視、死亡等

4.2.3 アイトレルⅡエクステンション（延長ケーブル、Medtronic Inc., JMDNコード：70600000）

通常の外科手術に加え、神経刺激システムの植込み及び使用は、以下のリスクを伴う。

・電極周辺の細胞の変化、電極位置の変化、接続不良又はリード/エクステンションの破損におそらく関連すると思われる望ましくない刺激の変化は、高い刺激レベルにおいて、患者によっては「ショックを受けるような」もしくは「ぎょっとするような」不快感として報告することがある。

・硬膜外リードの留置は、患者を硬膜外出血、血腫及び麻痺のリスクにさらす可能性のある外科手術操作を必要とする抗凝固療法を受けている患者は、血腫のような術後合併症のリスクがより大きいことがあり、麻痺をもたらす可能性がある。

- ・胸壁の刺激。
- ・刺激装置/レシーバーの移動。
- ・刺激装置/レシーバー植込み部位での持続的疼痛。
- ・刺激装置/レシーバー植込み部位での漿液腫。
- ・リードの移動。
- ・植え込まれた材料によるアレルギー又は免疫系反応。
- ・脳脊髄液の漏出。
- ・感染疼痛緩和効果が低下することによって、患者はもとの痛み状態に戻る可能性がある。

5. 有害事象発生時の取扱

有害事象が生じた場合、研究者等は速やかに有害事象に対する適切な診療と処置を行い、被験者の安全性の確保に努める。続いて有害事象の評価と報告を行う。被験者の転帰は試験期間終了後も軽快が確認できるまで可能な限り追跡する。また研究施設の長は、有害事象の発現を想定した救急処置実施体制を常備整備しておく。

5.1. 有害事象発生時の被験者への対応

研究者等は、本試験開始から後観察期までの間、有害事象の発現について、バイタルサイン（呼吸数、血圧、脈拍数）、血中酸素飽和度（SpO₂）、神経症状、臨床検査値、問診、診察により有害事象の発現を慎重に監視し、有害事象が発現した場合は必要に応じ、適切な処置を行い、症状が消失又は軽減するまで可能な限り追跡観察を行う。但し、研究者等が更なる追跡観察は不必要と判断し、追跡観察を打ち切った場合、又は被験者がそれを拒否した場合は、それらの理由を明確にし、症例報告書に記載する。また、重篤な有害事象の発現を確認した場合は、患者の安全確保を第一優先に、迅速かつ適切な処置を講じた後、発現を知り得てから 24 時間以内に、「重篤な有害事象及び不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する手順書」に従い研究代表者および研究施設の長に緊急報告する。重要な有害事象の発現が認められた場合には、本試験との因果関係に関わらず研究者等は必要な処置を施すとともに、すみやかに「重要な有害事象連絡票」を用いて研究代表者に報告する。

発現したすべての有害事象は症例報告書にその症状、発現日（又は事象が発見された日時）、程度、重篤区分[重篤・非重篤（重要・非重要）]、処置、転帰、転帰確認日、因果関係等を詳細に記載する。

5.2. 有害事象の程度

以下の基準を参照して有害事象の程度を 3 段階に分類する（「不具合の重症度分類基準」を参照）。

- 1) 軽度：徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられる程度。
- 2) 中等度：不快感のため通常の活動が妨げられる程度
- 3) 重度：通常の活動が不能となる程度。

5.3. 重篤な有害事象の報告

試験開始から後観察期までに重篤な有害事象および以下の事象が発現した場合には、研究者等は、試験の因果関係に関わらず発現を知り得てから 24 時間以内に研究代表者および研究施設の長に「重篤な有害事象及び不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する手順書」に従い報告する。

また予期しない重篤な有害事象及び不具合が発現した場合には、報告を受けた研究施設の長は、その状況・結果を公表し、厚生労働大臣等に逐次報告する。

5.4. 試験との因果関係

発現した有害事象と試験との因果関係を次の 2 段階で判定し、2) を不具合として扱う。試験との因果関係は必ずその根拠を症例報告書に記載する。

- 1) 関連なし：臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、試験開始後、これと関連付けられる時間経過がない、又は発現時の疾病、他の医薬品もしくは環境因子等に起因していると合理的に考え

られるもの

- 2) 関連あり：「関連なし」以外の事象

6 実施計画書からの逸脱の報告

手術、臨床検査や毒性・有効性の評価などが実施計画書の規定に従って行われなかったものを実施計画書からの逸脱とする。

実施計画書からの逸脱は、データマネージャーおよびモニタリング担当者が作成するモニタリング報告書に列記され、研究責任者、研究代表者、研究施設の長に報告される。そして研究代表者および実施計画書作成委員会による検討を経て、下記の如く違反、逸脱、許容範囲のいずれかに分類される。研究代表者または実施医療機関が実施計画書を遵守していない場合には、研究代表者は遵守を確保すべく迅速な措置を講じる。研究代表者又は実施医療機関による重大又は継続した実施計画書の不遵守が発見された場合には、研究代表者は研究者等または実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

1) 重大な逸脱

原則として以下の複数項目に該当する実施計画書からの逸脱を「重大な逸脱」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険又は逸脱の程度が著しい
- ⑤ 臨床的に不適切である

「重大な逸脱」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱

「重大な逸脱」にも「許容範囲」にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

3) 許容範囲

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内の実施計画書からの逸脱。

7 モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書にしたがって実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年二回定期モニタリングを行う。

モニタリングはデータマネージャーに収集される結果記録表（フローシート）の記入データに基づいて行われる中央モニタリングとする。施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングはデータマネージャーが必要と判断した際に施行することができる。

データマネージャーが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果安全性評価委員会、研究施設の長に提出される。

7.1 定期モニタリング

- ① 集積達成状況：登録数－累積/期間別、全施設、施設別
- ② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者：群/施設

- ③ 実施計画書治療中／治療終了の別、中止／終了理由：群／施設
- ④ 治療前背景因子：群
- ⑤ 重篤な有害事象：群／施設
- ⑥ 有害事象：群
- ⑦ 実施計画書逸脱：群／施設
- ⑧ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

7.2 施設訪問モニタリング

研究の科学的・倫理的な質の向上を目的として施設訪問モニタリングを行う。モニタリング担当者が研究参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）などを行う。なお、各施設のモニタリングの結果は、当該施設の施設研究責任者、研究事務局にのみ報告され、外部に公表される場合は施設名は伏せられる。

8 個々の被験者の中止基準及び中止手順

8.1.中止基準

1) 以下の条件のいずれかに該当したとき、その被験者の試験はその時点で中止する。なお、中止例については、可能な限り中止時点での観察、臨床検査を行い、有害事象により中止した場合には、必要なフォローアップを行う。

(1) 被験者または代諾者から中止の申し出があった場合、理由のいかんに関わらず、試験を中止する。なお、同意撤回の詳細な内容等を可能な限り調査し、症例報告書に記録する。

(2) 下記の理由により試験の継続が不可能または不適切と判断された被験者については、その時点で試験を中止する。

①有害事象の発現

研究者等が有害事象の発現のため試験を中止すべきと判断した場合

②試験開始後に、対象として不適格であることが判明した場合

③来院せず

試験中に患者が来院しなくなった場合は、手紙あるいは電話等で連絡を取り、来院しない理由及びその後の経過について可能な限り調査する。

④その他、研究者等が試験の中止をすべきと判断した場合。

[設定根拠]

(1) 患者の人権尊重のために設定した。

(2) ①患者の安全性を考慮し設定した。

②対象として不適格と考えられる患者は早期に試験を中止すべきことを考慮し設定した。

③必要な観察が出来ないため設定した。

④上記以外に研究者等の判断が必要な場合があると考えられるため設定した。

8.2. 中止手順

中止時にはその理由を確認し、その後に実施を予定していた観察・検査を行う。ただし、有害事象の発現や合併症の悪化等により、被験者の治療を優先しなければならない場合は可能な限り観察・検

査を行い、その後の経過を調査する。同意の撤回により試験を中止した被験者においては、当該被験者にデータの必要性について十分説明を行い、当該被験者に関するデータを使用することの同意を得ることに努める。

9 研究の終了または中止・中断、変更

9.1. 研究の終了又は中止

研究の目的を達した場合もしくは、何らかの理由により試験途中で研究を中止する場合、研究代表者は実施計画書作成委員会と協議し、効果安全性委員会の承認を得て、研究の終了又は中止を決定する。この場合、研究代表者は各実施医療機関の研究責任医師にすみやかに文書でその旨を通知し、各研究責任者は、研究施設の長を通じて、その施設の倫理審査委員会にすみやかに文書で報告する。また、各研究責任者はその施設の被験者にすみやかにその旨を文書で通知するとともに、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。

9.2. 研究の中断および再開

研究を中断する場合、および中断した研究を再開する場合は、研究代表者が実施計画書作成委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。この場合、研究代表者は速やかに各実施医療機関の研究責任者にその旨を文書で通知する。研究責任者は、研究施設の長を通じて、各実施医療機関の倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、被験者にすみやかにその旨を通知し。被験者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

9.3. 実施計画書改正/改訂時の承認と通知

実施計画書を改正または改訂する場合は、研究代表者が実施計画書作成委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の提言を得るものとする。改正または改訂部分はすみやかに各実施医療機関の研究責任者に文書で通知する。改正がなされた場合、改正された実施計画書および説明同意文書は各研究施設の倫理委員会で承認されなければならない。改訂の場合、各研究施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各研究施設の取り決めに従う。研究者等は被験者に速やかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

9.4. 実施計画書の変更

実施計画書内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。

(1) 改正

試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性のある、もしくは試験の主要評価項目に関連する実施計画書の部分的変更

(2) 改訂

試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない実施計画書の変更