

2. 倫理

2.1. 臨床研究審査委員会

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、および臨床研究に関する倫理指針を尊重し実施する。実施に先立ち、実施の適否について倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から、研究実施施設に設置された倫理審査委員会にて審査を受け、承認された上で実施される。

2.2. 患者の同意

2.2.1. 同意説明文書の作成

研究代表医師は、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。

2.2.2. 同意説明文書に記載すべき内容

- (1) 本研究への参加は任意であること
- (2) 本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) 本研究の意義、目的、方法及び期間
- (6) 研究者等の氏名及び職名
- (7) 本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、本研究終了後の対応
- (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本研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、本研究計画及び研究に係る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で審査した上で、本研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- (10) 本研究の成果により知的財産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、本研究の成果が公表される可能性があること
- (12) 本研究に係る資金源、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) 本研究に伴う補償の有無（本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

2.2.3. インフォームド・コンセント取得に関する留意事項

- (1) 研究担当医師等は、本研究への参加又は参加の継続に関し、患者に強制、又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- (2) インフォームド・コンセント取得に際して患者に提供される情報には、患者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は研究担当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はならない。

- (3) 口頭及び文書による説明には、患者が理解可能で、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) 研究担当医師等は、同意を得る前に、患者が質問をする機会と、本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、研究担当医師等は、すべての質問に対して患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患者本人より同意を得ることが困難な場合には、研究代表医師等は、患者の代諾者に本研究の内容等を同意説明文書を用いて十分説明し、本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患者本人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、患者本人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、患者の配偶者、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、患者本人の最善の利益を図りうる者とする。また、研究代表医師等は、この場合であっても、患者本人の理解力に応じて説明を行い、可能であれば患者本人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。

2.3. 患者のプライバシーの保護

被験者の選定にあたり、研究代表医師等は、人権保護の観点並びに選択基準及び除外基準に基づき、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究代表医師等との依存関係、他の臨床研究への参加の有無等を考慮の上、臨床研究に参加を求めることについて慎重に検討する。

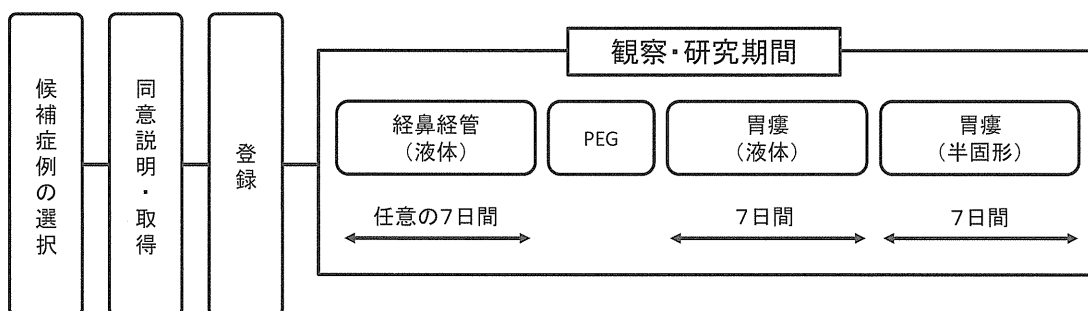
研究代表医師等は、症例報告書の作成、臨床研究の実施に係る原資料及び被験者の同意文書等に基づいた臨床成績の公表に関しては、患者の氏名や疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。

本研究に係る資料の廃棄にあたっては、外部記憶装置に保存された個人データは全て消去し、記録文書やメモ類は全てシュレッダーで粉碎処理する。

3. 臨床研究の目的、シエーマ

本研究の目的は、脳卒中患者の適切な栄養・リハビリテーション管理のアルゴリズム立案に資するデータを得ることである。胃瘻造設を予定しており現に液体の経腸栄養剤による経鼻経管栄養が実施されている脳卒中患者を対象として、胃瘻造設後に液体栄養剤、次いで半固形化栄養剤の投与を行い、投与経路別の比較および投与栄養剤の形状別の比較を行う。投与経路別の比較として、患者の苦痛、投与栄養剤の形状別の比較として、栄養剤投与にかかる時間、栄養剤投与に伴う嘔吐、下痢の発現数、および患者の苦痛を評価する。

本研究のシエーマを下記に示す。



有効性評価1: 経鼻経管⇔胃瘻

患者の苦痛、有害事象

有効性評価2: 胃瘻半固形⇔胃瘻液体

栄養剤投与にかかる時間、患者の苦痛、嘔吐・下痢の回数、有害事象

4. 対象患者の選定

4.1. 対象患者

脳卒中後遺症のリハビリテーション目的で回復期リハビリテーション病棟に入院している患者のうち、4.2. 選択基準を全て満たし、かつ 4.3. 除外基準に該当しない症例を連続登録する。

4.2. 選択基準

1. 経口のみでは十分な栄養摂取が不可（7割以上を経管栄養に依存）であり、現に液体経腸栄養剤による経鼻経管栄養を実施している患者
2. PEGによる胃瘻造設を予定している患者
3. 同意取得時の年齢が65歳以上の患者
4. 本人または代諾者より自由意思による文書同意が得られた患者

4.3. 除外基準

1. 間欠的チューブ栄養法を行っている患者
2. 糖尿病、腎機能不全等の合併症により特別食（治療食）に相当する栄養管理を要する患者
3. 炎症性腸疾患、短腸症候群等により消化管機能が著しく低下している患者
4. その他、医師が不相当と判断した方

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

5.1.1. デザイン

多施設共同前後比較研究

5.1.2. 目標症例数

本研究全体の目標症例数は30例とする。施設別の目標症例数は設けない。

5.1.3. 目標症例数の設定根拠

本研究は探索的検討であり、統計学的な例数設計は行わない。研究実施期間を鑑み、実施可能例数として設定した。

5.1.4. 症例の登録

本研究への同意取得後、研究代表医師等は「登録用紙」に必要事項を記入し、登録事務局にFAXまたはEmailにて送付する。登録事務局は、登録用紙の記載内容を確認したのち、当該症例を本臨床研究に登録する。登録事務局は、登録用紙の記載内容に基づき、本臨床研究への登録の適否を確認の上、「症例登録確認票」に記入し、研究代表医師等にFAXまたはEmailにて返送する。

登録事務局：岩手医科大学 脳神経外科学講座（担当：畑山可奈恵）

受付時間：月～金 9：00～17：00（祝祭日を除く）

TEL：019-651-5111 FAX：019-625-8799 E-mail：khata@iwate-med.ac.jp

5.2. 栄養管理方法

5.2.1. 投与スケジュール

原則として、以下のスケジュールに従い栄養管理を行う。

経鼻経管・維持期	PEG 施行	移行期	液体・維持期	半固形・維持期	
任意の7日間				7日間	7日間
液体経腸栄養剤				液体経腸栄養剤	半固形栄養剤

5.2.2. 登録から胃瘻造設まで

胃瘻造設前日まで、登録前と同様の量・時間で経鼻経管栄養投与を行う。

5.2.3. 胃瘻造設から経腸栄養投与開始まで

原則としてPEG後、経腸栄養投与開始まで末梢輸液による栄養管理を行う。

5.2.4. 胃瘻からの経腸栄養投与開始以降

5.2.4.1. 液体投与期間

PEG 後、瘻孔部の感染など安全性に影響がないことを確認してから、液体栄養剤の投与を開始する。登録前と同等の熱量を安定して投与可能となってから7日間を維持期とし、7日目まで同一の量を投与する。

1日あたりの投与回数、1回あたりのエネルギー投与量、投与時間、投与栄養剤の種類は、登録前の管理方法に準じて投与する。

水分の投与は原則として登録前の管理方法に準じて投与するが、水分の半固形化は不可とする。

5.2.4.2. 半固形投与期間

原則として胃瘻からの液体投与期間終了後の翌日から半固形化栄養剤の投与を開始し、開始日を維持期1日目として7日目まで同一の量を投与する。

1日あたりの投与回数および1回あたりのエネルギー投与量は、患者の状態、登録前の栄養管理状況を考慮して設定する。投与時間は200～300kcalあたり5分以上かけて投与する。

半固形化栄養剤は、テルミールPGソフト、メイバランスソフトゼリー、カームソリッド400、カームソリッド300、ハイネゼリー、ハイネゼリーアクアのいずれかを用い、研究期間中の栄養剤の変更は不可とする。

水分の投与は、増粘・半固形化した水分は栄養剤投与直後の投与を可とするが、増粘・半固形化をしていない水分投与（カテーテルのフラッシングを除く）の場合は、栄養剤投与30分前もしくは食間に行く。なお、実施施設で水分の増粘を行う場合、原則として100mlの水に1gの増粘剤とする。

5.3. 観察・検査・評価項目

5.3.1. 被験者毎の観察・検査・評価スケジュール

	登録時	経鼻		PEG	液体		半固形	
		任意の1日目	7日目		維持期1日目	維持期7日目	維持期1日目	維持期7日目
適格性判断	●							
同意取得・登録	●							
患者の苦痛			●		●		●	
栄養剤投与時間			●		●		●	
嘔吐・下痢の評価		←→			←→			
有害事象の観察		←→						

各観察・検査・評価ポイントは、±1日のアローアンスを許容する。

5.3.2. 患者背景

性別、同意取得時の年齢、脳卒中の発症日、確定診断名、脳卒中の既往歴、合併症、Japan Coma Scale、FIM、登録時の1日あたりのエネルギー投与量、投与栄養剤、経鼻カテーテルの種類、胃瘻カテーテルの種類、食道裂孔ヘルニアの有無、栄養剤投与時の拘束・上肢結束の有無

5.3.3. 患者の苦痛

原則*として経鼻経管栄養7日目、胃瘻での液体栄養維持期7日目、および半固形栄養維持期7日目に、患者本人および患者家族の自記式アンケートを用いて以下の項目を評価する。

1. カテーテル留置の苦痛・違和感（本人）
2. 栄養投与時の拘束・体動制限の苦痛（本人）
3. 胃瘻造設後の心境およびその理由（本人・家族）

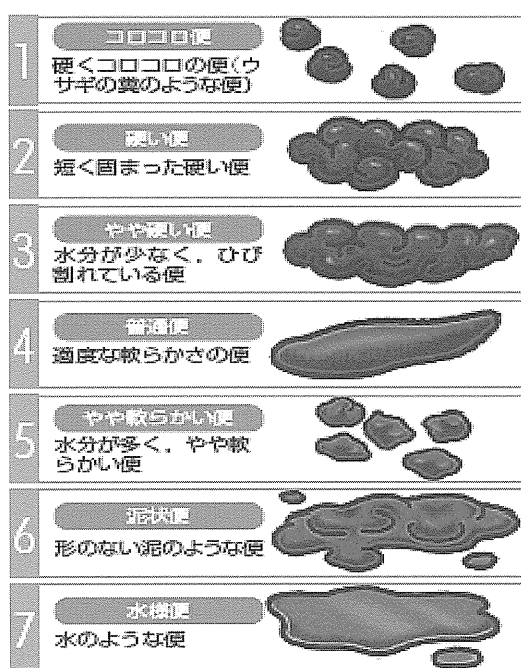
※家族へのアンケートについては、当該管理を実施している期間中の任意の日の実施を可とする

5.3.4. 栄養剤投与時間

経鼻経管栄養7日目、胃瘻での液体栄養維持期7日目、および半固形栄養維持期7日目に、1日の栄養投与に要した時間、臥床時間、座位時間、リハビリテーション実施時間について記録する。

5.3.5. 嘔吐・下痢の評価

経鼻経管栄養期間、胃瘻での液体栄養維持期間、および半固形栄養維持期間に発生した嘔吐、下痢の回数を集計する。便性状の評価はBristol Stool Form Scale（下図）を使用し、Scale 6 および7の性状の便の回数を集積する。



5.3.6. 有害事象の観察

登録後から研究終了までに発症した有害事象を観察し、経鼻経管栄養期間、胃瘻での液体栄養維持期間、および半固形栄養維持期間の喀痰吸引回数、カテーテルの事故/自己抜去の回数を集積する。

6. 有効性・安全性評価

6.1. 主要評価項目

6.1.1. 経鼻経管時と胃瘻時の比較

患者の苦痛

6.1.2. 半固形化栄養時と液体栄養時の比較

栄養剤投与にかかる時間

6.2. 副次評価項目

6.2.1. 経鼻経管時と胃瘻時の比較

有害事象発現回数

6.2.2. 半固形化栄養時と液体栄養時の比較

患者の苦痛、嘔吐・下痢の発現回数、その他の有害事象の発現回数

7. 有害事象

7.1. 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、本研究との因果関係の有無は問わない。

7.2. 有害事象の程度

7.2.1. 重篤度

以下の基準により、重篤度を判定する。

重篤：下記の1)～6)に該当する場合

非重篤：下記の1)～6)のいずれにも該当しない場合

- 1) 死亡に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
その事象が起こった際に被験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) 治療のために入院、もしくは入院・加療期間の延長が必要なもの
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。
- 4) 永続的、もしくは顕著な障害・機能不全に陥るもの
日常生活に支障を来す程度の機能不全の疾病又は異常
- 5) 先天異常を来すもの、又は後世代における先天性の疾病又は異常
- 6) その他、被験者を危機にさらしたり、1)～5)の結果に至らぬように処置を必要とする場合などで、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、血液障害などが挙げられる。

7.2.2. 転帰

以下の6分類で判定し、死亡の場合は死亡日、死因及びコメント、軽快、未回復及び不明の場合には確認日、回復の場合には回復日を記載する。

- 1) 回復：有害事象が消失又は発現前の状態に復帰した
- 2) 軽快：有害事象の程度が発現当時に比して軽快した
- 3) 未回復：有害事象が回復していない
- 4) 回復したが後遺症あり：有害事象は回復したが後遺症が残った
- 5) 死亡
- 6) 不明：何らかの理由で追跡調査を一度も出来なかった場合等

7.2.3. 因果関係

患者の状態、本研究の実施と発症の時間的關係等を勘案し、本研究との因果關係を下記の4段階で判定し、判定理由を症例報告書に記載する。

- 1) 関連あり：本研究との明確な関連がある場合
- 2) おそらく関連あり：本研究との明確な関連は特定できないが、本研究以外の要因が否定できる場合
- 3) 関連あるかもしれない：本研究以外の要因が推定されるが、本研究による可能

性も除外できない場合

- 4) 関連なし：有害事象の原因が本研究以外に特定できる場合

7.2.4. 症例報告書への記載

研究担当医師等は、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) 重篤度（最も重い時期の程度とする）
- 4) 転帰日および転帰内容
- 5) 処置または治療の有無（あり、の場合はその内容を併記する）
- 6) 本研究との因果関係（因果関係の判定根拠について可能な限り記載する）

8. 被験者毎の中止基準と手順

8.1. 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、研究代表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
本研究への登録後に当該患者、または当該患者が意思表示困難な状況下においては代諾者が、研究の中止を希望した場合
- (3) 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が本研究への登録後に判明した場合
- (4) 研究実施中に他院・他科への転院・転科等により当該患者が研究代表医師等の管理下を離れた場合（胃瘻造設のための一次的な転院・転科は除く）

8.2. 中止手順

研究代表医師等は、8.1. 臨床研究の中止基準に合致した場合には、当該患者の研究を中止し、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。

研究中止後は代替治療等の適切な処置を実施し、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。

9. 記録文書の取り扱い

9.1. 症例報告書の作成及び報告

患者毎の研究終了後、研究代表医師等は当該患者の症例報告書を速やかに作成し、記名・捺印又は署名する。看護師、栄養士等は医学的判断を伴わない項目について原資料等から転記できる。症例報告書の作成後、研究代表医師等は患者個人を特定する情報（氏名、カルテ番号、イニシャル等）が記載されていないことを確認した上で、症例報告書を研究事務局宛に郵送する。

9.2. 記録文書の保存

症例報告書は研究事務局にて施錠下に保存する。保存期間は本研究に係る最終の学会報告もしくは論文報告から5年間とする。患者から受領した同意書は研究実施施設において施錠下に保存する。保存期間は本研究に係る最終の学会報告もしくは論文報告から5年間とする。

10. 統計解析

10.1. 症例の取り扱い

症例の取り扱いは以下の基準に従う。

- (1) 登録例：登録した全ての症例
- (2) 適格例：選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触していない症例
- (3) 不適格例：試験開始前に選択基準を満たしていないことが明らかとなった症例
- (4) 完全例：適格例のうち、規定の管理が実施されたと判断され、安全性及び有効性が判定できる症例
- (5) 不完全例：適格例のうち以下の症例は不完全例とする。
 - ① 8.1. 中止基準によって研究を中止した症例は“中止例”とする。
 - ② 8.1. 中止基準によらずに規定の管理が実施されなかった症例は“脱落例”とする
 - ③ 何らかの理由によって開始後、各種検査・評価が行われなかった症例は“観測不備例”とする。

10.2. 解析対象集団

登録例のうち、完全例（PPS）を主要評価項目の解析対象集団とする。PPS の条件は以下の通り。

- 1) 「5.2. 栄養管理方法」の規定に従って栄養管理が行われた症例
- 2) 主要評価項目の測定値が定められた時期にもれなく測定されている症例

10.3. 統計解析方法

10.3.1. データの取り扱い

症例報告書の回収後、データを集計し、計数値は記述統計量を算出する。欠測値のデータの補完は行わない。

6.1. 主要評価項目については、本研究の解析対象集団における各指標のそれぞれ中央値および平均値について、各群間の比較を行う（有意水準 0.05）。6.2. 副次評価項目については、各評価項目の記述統計量の比較を、適宜統計学的手法を用いて行う。

11. 臨床研究倫理審査委員会への報告義務

11.1. 重篤な有害事象が発生した場合の連絡・処置

研究代表医師は、因果関係に関わらず、重篤な有害事象が発生した場合、発現後又は発現を知り得てからできるだけ速やかに当該実施医療機関の長および倫理委員会へ文書にて報告する。

11.2. 研究実施計画書の変更を行う場合

本研究中に実施計画書の変更の必要が生じた場合、研究担当医師は変更内容を決定し、速やかに変更内容とその理由を研究代表医師に報告する。

実施計画書の重大な変更が行われる場合には、研究代表医師等は実施医療機関の長および臨床研究倫理審査委員会に文書にて報告する。

11.3. 研究を終了もしくは中止する場合

11.3.1. 研究の終了

研究担当医師は、最終の患者に対する調査が終了した後、研究代表医師に終了した旨を報告する。研究代表医師は、実施医療機関の長および倫理審査委員会に臨床研究が終了した旨を文書にて報告する。

11.3.2. 研究の中止

研究代表医師は、本研究の中止又は中断を決定した場合、速やかにその旨およびその理由を実施医療機関の長および倫理審査委員会に文書にて報告する。

12. 健康被害等に対する補償の有無

本研究で特別に実施する介入は、既に広く実施されている半固形化栄養剤の投与を行うこと、および侵襲を伴わない観察・評価のみであり、本研究の実施によって特別の危険が発生する可能性はきわめて低いと考える。そのため、本研究における特別の補償はない。また、調査への協力について、患者への謝礼は設けない。

13. 研究資金および利益の衝突

本研究の研究資金は、平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）から拠出する。

本研究の計画・実施・報告において、本研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突」は存在しないことを研究主幹施設の利益相反マネジメント委員会で確認する。

14. 研究実施期間

本研究の実施期間は、研究審査委員会承認後6ヶ月間とするが、目標症例数に達した時点で終了する。

15. 研究実施体制

15.1. 研究主幹

一般社団法人 回復期リハビリテーション病棟協会

15.2. 研究実施施設

研究実施施設：医療法人社団朋和会 西広島リハビリテーション病院
昭和大学藤が丘リハビリテーション病院
藤田保健衛生大学七栗サナトリウム
川崎医科大学附属病院

15.3. 研究実施者

研究代表者：一般社団法人回復期リハビリテーション病棟協会 理事 菅原英和
研究分担者：医療法人社団朋和会 西広島リハビリテーション病院 院長 岡本隆嗣
研究分担者：昭和大学医学部 リハビリテーション医学講座 教授 水間正澄
研究分担者：藤田保健衛生大学医学部外科・緩和医療学講座 准教授 伊藤彰博
研究分担者：川崎医科大学 リハビリテーション医学教室 教授 花山耕三

15.4. 解析実施者

弘前大学保健学研究科 准教授 対馬栄輝

