臨床研究説明時（-4 週）

被験者の選択

1）選択基準

- □ 薬物乱用頭痛に陥った患者（ICHD3β）
- □ ベースの頭痛が片頭痛の患者
- □ 治療期開始前 4 週間以内に測定した血清カリウム値が施設基準値内の患者
  →カリウムを測定していない場合は、採血を行う
- □ 年齢が 20 歳以上（同意取得時）

2）除外基準　*以下の項目に１つでも該当する場合は除外する

- □ 抑肝散の内服経験のある患者
- □ 他の漢方薬を内服中の患者
- □ 悪性腫瘍、重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、およびその他の患者の生命に影響を及ぼすと判断される疾患を合併する患者
- □ ＤＳＭ-5 の診断基準に従った、うつ病をはじめとする精神疾患を有する患者
- □ 経口薬の投与が不可能な患者
- □ 担当医師が臨床研究の参加について不適当と判断した患者
- □ 針治療・整体・マッサージの治療を受けている患者

3）患者背景の確認

同意の取得

- □ 患者本人から取得
- □ 同意書(カルテ保存用)は、医師保管
- □ 同意説明文書および同意書(患者様用)は患者様に提供
- □ 臨床研究賠償責任保険についての説明文を提供

保管

- □ 同意書（カルテ用）電子カルテにスキャン後、ファイルに保管

治療開始時（0週時）

被験者の選択

- □ 薬物乱用頭痛に陥った患者（ICHD3β）
- □ ベースの頭痛が片頭痛である患者
- □ 治療期開始前４週間以内に測定した血清カリウム値が施設基準値内の患者
  →カリウムを測定していない場合は、採血を行う
- □ 年齢が20歳以上（同意取得時）
- □ 経口薬の投与が可能な患者

登録の確認

- □ **症例登録確認票を記入し、FAX送信する（FAX: 049-276-1209）**

  ※注意：医師名と１項目目の同意取得日を忘れずに記入してください。

- □ 被験者識別コードリストに記載する

検査

- □ 胸部レントゲン検査

診察

- □ ＶＡＳスケール表（被験者本人が直接記入）
- □ ＨＩＴ-6（被験者本人が直接記入）
- □ ＨＡＭ-Ａ（被験者本人が直接記入）*裏面に主治医記入欄有り
- □ 漢方問診票（被験者本人が直接記入）*裏面に主治医記入欄有り
- □ 身体診察・神経診察の実施（医師が調査）
- □ 頭痛ダイアリーの確認（被験者本人より聴き取り）
- □ 有害事象の確認

被験薬の処方、確認、説明事項

- □ 頭痛日誌の記入法を説明し提供する
- □ 併用薬は医師の指示どおり服用するように指導する
- □ 次回来院日を決める（　　月　　日）
- □ **抑肝散もしくはプラセボ薬を処方（４週間）**

保管

*電子カルテにスキャン後ファイルに保存

- □ ＶＡＳスケール表
- □ ＨＩＴ-6
- □ ＨＡＭ-Ａ
- □ 漢方問診票
- □ 頭痛ダイアリー（原本）

*複写式の場合、複写を患者に返却

治療期間中（4週時）

検査

□ 採血検査（血清K値の測定）

診察

□ VASスケール表（被験者本人が直接記入）
□ HIT-6（被験者本人が直接記入）
□ HAM-A（被験者本人が直接記入）*裏面に主治医記入欄有り
□ 漢方問診票（被験者本人が直接記入）*裏面に主治医記入欄有り
□ 身体診察・神経診察の実施（医師が調査）
□ 頭痛ダイアリーの確認（被験者本人より聴き取り）
□ 有害事象の確認

確認、説明事項

□ 頭痛日誌を確認し、問題がなければ患者さんにお渡しする
□ 併用薬は医師の指示どおり服用するように指導する
□ 次回来院日を決める（　　月　　日）
□ **抑肝散もしくはプラセボ薬を処方（4週間）**

保管

*電子カルテにスキャン後ファイルに保存
□ VASスケール表
□ HIT-6
□ HAM-A
□ 漢方問診票
□ 頭痛ダイアリー（原本）
*複写式の場合、複写を患者に返却

治療終了時（８週時/臨床研究終了または中止時）

検査

- □ 採血検査（血清K値の測定）
- □ 胸部レントゲン検査

診察

- □ ＶＡＳスケール表（被験者本人が直接記入）
- □ ＨＩＴ-6（被験者本人が直接記入）
- □ ＨＡＭ-Ａ（被験者本人が直接記入）*裏面に主治医記入欄有り
- □ 漢方問診票（被験者本人が直接記入）*裏面に主治医記入欄有り
- □ 身体診察・神経診察の実施（医師が調査）
- □ 頭痛ダイアリーの確認（被験者本人より聴き取り）
- □ 有害事象の確認

保管

*電子カルテにスキャン後ファイルに保存

- □ ＶＡＳスケール表
- □ ＨＩＴ-6
- □ ＨＡＭ-Ａ
- □ 漢方問診票
- □ 頭痛ダイアリー（原本）

*複写式の場合、複写を患者に返却

症例報告書の記入

- □ 症例報告書を記載しファイルに保存
- □ ファイルを匿名化し、宅急便にて送付

「薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討」の研究内容同意説明文書

1．臨床研究について

臨床研究とはこれまで動物実験などを通じて安全性と有効性が確認されたお薬を、実際に患者さんに内服して頂き、その有効性と安全性を人体でも確認するものです。

2．あなたの病気と治療法について

あなたが現在かかっている病気は薬物乱用頭痛と言われる鎮痛薬を飲みすぎることによって頭痛を感じる閾値（痛いと感じる敷居）が下がっている状態です。その原因となった頭痛は片頭痛と呼ばれる頭痛です。薬物乱用頭痛の治療法として①原因薬物の投与②予防薬の投与が挙げられますが、治療に難渋することもしばしばで、再発も多い難治性の頭痛です。

3．研究の目的

薬物乱用頭痛は治療に難渋する場合も多いですが、我々はこれまで抑肝散という漢方薬が有効であることを経験し、その成果を報告して参りました。今回は薬物乱用頭痛の患者さんにご協力いただき、抑肝散とそのプラセボ（偽薬）を用いて、抑肝散の薬物乱用頭痛への有効性を明らかにすることを目的とします。

4．研究で使用するお薬について

抑肝散とそのプラセボ（偽薬）を用います。抑肝散は中国の唐の時代から人々に内服されている薬です。抑肝散のプラセボ（偽薬）とは抑肝散に似せて作ってあるお薬ですが、抑肝散やその他のお薬の成分は入っていないものです。

5．研究の方法

今回の研究の方法は二重盲検法といって患者さん自身も処方をする医師自身もお薬が抑肝散かそのプラセボ（偽薬）かが解らないようにした状態で 8 週間内服をして頂き頭痛の程度の変化や急性期治療薬の内服頻度の変化などを評価します。

6．予想される利益と不利益

予想される利益としては薬物乱用頭痛からの離脱やイライラの改善などが、予想される不利益としては間質性肺炎や低カリウム血症といった抑肝散の副作用や抑肝散のプラセボ（偽薬）を内服することにより薬物乱用頭痛の改善が見られない可能性もあります。また、お薬の成分によるアレルギーが起こる場合もあります。

7．他の治療法について

他の治療法としましては先に述べた、予防薬の内服がありますが、それだけでは効果が不十分なこともあります。また、従来の予防薬の中には妊娠中や妊娠を考えている方には使えなかったり、一部の急性期治療薬と併用できないなど制限される場合があります。

8．守っていただきたいこと

研究に参加されるに当たり守っていただきたいことは頭痛ダイアリーを記載頂くこと、鍼やマッサージなどを研究期間中は受けないようにして頂くこと、有害事象が発生した際は連絡を頂くことをお願いします。

9．研究実施予定期間と参加人数

研究予定期間は平成27年1月から28年6月まで、5つの施設で50人の参加を予定しております。

10．　研究への参加とその撤回について

研究への参加は患者さん自身の自由な意思で決定してください。また、いったん参加された後に、研究参加の意思を撤回することも自由です。また、研究の不参加や研究参加の撤回をされても患者さん自身には不利益は一切ありません。

11．　研究を中止する場合について

本研究に関してはこれまで十分な安全性が担保されておりますが、想定外の副作用などが起こり、研究が中止になる場合があります。その際は患者さんへ連絡を差し上げる場合があります。

12．　この研究に関する情報の提供について

本研究における情報の提供に関しましては、研究成果を報告書や論文という形で公表したり、学会発表や市民公開講座といった形式で公表することがありますが、参加された方の情報は匿名化され、研究の事務局へ報告されますので個人名が特定されることはありません。

13．　個人情報の保護について

本研究に関わる個人情報は匿名化され、厳重に管理されます。それ以外の通常の診療に関しましては一般診療と同じく個人情報を管理いたします。

１４．資料の保存及び使用方法ならびに保存期間

本研究に関わる資料の保存方法は、鍵のかかるキャビネットに研究終了まで厳密に保管します。資料の保存期間は本研究の終了予定である平成 28 年度末を予定します。

１５．健康被害が発生した場合の対応と補償について

本研究に関連した健康被害が発生した場合、臨床研究賠償責任保険を用いて補償いたします。その詳細については別途配布します臨床研究賠償責任保険の説明書をご覧下さい。

１６．費用負担、研究資金および利益相反について

本研究では、抑肝散およびそのプラセボの代金は厚生労働省より委託された研究費で負担しますが、それ以外は通常の保険診療を行います。研究資金は厚生労働省委託研究事業「薬物乱用頭痛に対する抑肝散の効果の検討」より支出されます。また、利益相反はありません。

１７．研究問い合わせ及び担当医師、連絡先

本研究に関わるお問い合わせは平日の午前９時から午後５時までは埼玉医科大学内科外来センターに、それ以外の時間帯は埼玉医科大学西館 5 階病棟へお問い合わせ下さい。

担当は神経内科の光藤と荒木です。

「薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討」についての説明

1．薬物乱用頭痛とは？

薬物乱用頭痛とは、頭痛を抑えるために内服する頭痛薬（鎮痛薬など頭痛に対して用いる薬剤）を飲みすぎることにより、より強い頭痛を感じる状態です。頭痛として感じる“しきい”が下がってしまった結果、以前より頭痛がひどくなった状態のことで、毎日頭痛に悩まされます。鎮痛薬が効きにくくなり、特に朝に頭痛が強いといわれています。

2．薬物乱用頭痛の原因

薬物乱用頭痛になると、片頭痛や緊張型頭痛などの元々の頭痛の性状が変わり、薬剤の効果が消えると、すぐに頭痛が生じます。そのため毎日頭痛がおこり、生活がいろいろと制約され、仕事や通勤・通学の時に頭痛が起こってしまって困ったり、朝起床時から頭痛を感じたりします。そのため、漫然と鎮痛薬を内服するようになっている場合もあります。

3．薬物乱用頭痛を診断する際の目安

頭痛薬を月に 15 日以上、3 か月以上にわたって内服しているときに薬物乱用頭痛を疑います。

4．薬物乱用頭痛の治療

まず、原因となった鎮痛薬などの中止を行います。患者さん自身、原因となった鎮痛薬などを止める必要があることをご理解いただくことが重要です。次に、その時点ですでに服用している予防薬（バルプロ酸や抗うつ薬のアミトリプチリンなど）は、そのまま続けます。その上で、「抑肝散あるいは偽薬（プラセボ）」を開始する予定です。

5．薬物乱用頭痛に対する抑肝散の使用に関して

抑肝散は漢方薬で元々は小児の「癇の虫」を抑える薬でした。現在では、大人、特に認知症の患者さんの認知症の周辺症状によく用いられています。これまで我々は、従来の予防薬による治療に反応しなかった薬物乱用頭痛の患者さんにおいて、抑肝散により薬物乱用頭痛が改善した患者さんを数多く経験しました。

6．厚生労働科研費「薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討」について

1）目的と方法

これまでの経験から、埼玉医大、慶應義塾大学、北里研究所病院、埼玉精神神経センター、富永病院の５施設が厚生労働科研費を用いて薬物乱用頭痛における抑肝散の効果を検討することになりました。これは同意の得られた患者さんに抑肝散と抑肝散の偽薬（プラセボ）を内服して頂き、頭痛の頻度・程度、鎮痛薬の内服頻度などを調べます。本試験に参加される方は全員８週間の期間、抑肝散と抑肝散の偽薬のどちらかを内服頂きますが、どちらを内服頂くかは担当医も患者さんも解らない二重盲検法という方法で検討を行います。

2）参加の自由と同意撤回の自由について

今回の検討に参加するかどうかは患者さんの自由意思で決めて頂きます。また、参加しなくても治療上不利益を被ることはありません。いったん同意をされても途中でその同意を撤回することは可能で、治療上不利益を被ることはありません。

3）期待される効果について

薬物乱用頭痛の改善が期待されます。

4）抑肝散の副作用について

抑肝散の副作用として間質性肺炎や低カリウム血症などが挙げられますが、頻度は多くありません。これまで知られていない新たな副作用が起こる可能性もあります。

副作用	症　状
間質性肺炎（かんしつせいはいえん）	発熱、から咳、息切れ、呼吸困難などの症状があらわれることがあります。
偽（ぎ）アルドステロン症	血中のカリウム濃度の低下、血圧の上昇、浮腫、体重の増加などの症状があらわれることがあります。
ミオパシー	筋力の低下、脱力感、手足のけいれん・麻痺（まひ）などの症状があらわれることがあります。
肝機能障害（かんきのうしょうがい）、黄疸（おうだん）	血中の AST（GOT）、ALT（GPT）などの上昇、体がだるい、皮膚や白目が黄色くなるなどの症状があらわれることがあります

過敏症	発疹、発赤、瘙痒などがあらわれることがあります
消化器症状	食欲不振、胃部不快感、吐き気、下痢などがあらわれることがあります
倦怠感	心身の疲れによって、だるく感じることがあります
傾眠	うとうとして睡眠に陥りやすい状態になることがあります

5）今回の検討に参加できない方

①未成年の方
②低カリウム血症をはじめとする電解質異常のある方
③うつ病をはじめとする精神疾患の既往のある方
④間質性肺炎をはじめとする肺炎のある方

6）費用について

本研究の参加にあたり、交通費の支給や報酬、謝金等のお支払いはありません。診療のうち、抑肝散とその偽薬（プラセボ）の費用については厚生労働省の委託研究費より支払われます。

7）質問の自由について

本検討への質問のある方はいつでも質問をすることができます。
質問は e-mail で受け付けます。

埼玉医科大学　神経内科　荒木信夫　yokkan3@saitama-med.ac.jp

患者様用

「薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討」への研究協力同意書

埼玉医科大学
病院長　金澤　實　殿

私は上記試験題目の臨床試験に参加するに当たり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容を十分に理解しましたので、本試験に参加することに同意します。

1. □　臨床研究について
2. □　あなたの病気と治療法について
3. □　研究の目的
4. □　研究で使用するお薬について
5. □　研究の方法
6. □　予想される利益と不利益
7. □　他の治療法について
8. □　守っていただきたいこと
9. □　研究実施予定期間と参加予定者数
10. □　研究への参加とその撤回について
11. □　研究を中止する場合について
12. □　この研究に関する情報の提供について
13. □　個人情報の保護について
14. □　資料等の保存および使用方法ならびに保存期間
15. □　健康被害が発生した場合の対応と補償について
16. □　費用負担、研究資金および利益相反について
17. □　研究問い合わせ及び担当医師、連絡先

本人（署名）	同意日 平成　　年　　月　　日
説明者医師（署名）	説明日 平成　　年　　月　　日
説明補助者（署名）	説明日 平成　　年　　月　　日

医師（カルテ）用

「薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討」への研究協力同意書

埼玉医科大学
病院長　金澤　實　殿

私は上記試験題目の臨床試験に参加するに当たり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容を十分に理解しましたので、本試験に参加することに同意します。

1. □　臨床研究について
2. □　あなたの病気と治療法について
3. □　研究の目的
4. □　研究で使用するお薬について
5. □　研究の方法
6. □　予想される利益と不利益
7. □　他の治療法について
8. □　守っていただきたいこと
9. □　研究実施予定期間と参加予定者数
10. □　研究への参加とその撤回について
11. □　研究を中止する場合について
12. □　この研究に関する情報の提供について
13. □　個人情報の保護について
14. □　資料等の保存および使用方法ならびに保存期間
15. □　健康被害が発生した場合の対応と補償について
16. □　費用負担、研究資金および利益相反について
17. □　研究問い合わせ及び担当医師、連絡先

本人（署名）	同意日 平成　　年　　月　　日
説明者医師（署名）	説明日 平成　　年　　月　　日
説明補助者（署名）	説明日 平成　　年　　月　　日

患者様用

同意撤回書

埼玉医科大学
病院長　金澤　實　殿

記

この度、私は「薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討」の研究に参加することに同意したことを撤回いたします。

以上

本人署名	署名日 平成　　年　　月　　日
説明者の署名	署名日 平成　　年　　月　　日

医師用

同意撤回書

埼玉医科大学
病院長　金澤　實　殿

記

この度、私は「薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討」の研究に参加することに同意したことを撤回いたします。

以上

本人署名	署名日 平成　　年　　月　　日
説明者の署名	署名日 平成　　年　　月　　日

臨床研究賠償責任保険とは

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討

他施設共同二重盲検比較試験

この臨床研究で使われる薬は、他の病気や症状に対してはすでに厚生労働省から使用を認められている薬であり、人の体に対して安全であることは確認されているものです。しかし、予想できない被害が起こる可能性もゼロではないため、万が一の場合に備えて補償保険に入ることが国の指針で奨励されています。

この臨床研究グループでは三井住友海上火災株式会社が提供する「臨床研究賠償責任保険」に加入しており、この臨床研究に参加していただいている患者さんの体にこの臨床研究に使っている薬が原因で起こったと思われる何らかの身体障害が起こった場合には、その保険に定める規定にのっとって補償が支払われます。この資料にはどのような場合にどのような補償が支払われるのかについて記載していますので、参加の前にしっかり読んでおいてください。

1. 保険金をお支払する場合

補償は、この臨床研究に使われる薬が原因で研究に参加した患者さんに起こった保険事故（＊下記参照）に対して支払われるものですが、医療を行う者（病院、医師、看護師など）に過失があった場合などの賠償金とは別のものです。なお、医療費の支給は行いません。

＊保険事故とは・・保険責任期間中に被保険者に対する損害賠償請求が提起されたことを言います。

【お支払する保険金】

・治療費・休業損・慰謝料・葬儀代　など

・争訟費用

・応急手当・緊急処置に要する費用　など

身体障害のみ/支払限度額			免責金額
1名支払限度額	1事故支払限度額	保険期間中	（自己負担額/1事故）
1億円	3億円	3億円	なし

＊上記支払限度額は損害補償金と訴訟費用の合計に適用されます

2. 保険金をお支払できない場合

次にあげる項目に当たる場合は、保険金をお支払できませんので、ご了承ください。

・臨床研究で使われる薬が原因でない事がはっきりしている被害

・患者さんが故意に起こした被害

・医療を行う者（病院、医師、看護師など）に過失があったために起こった被害

・臨床研究に使われる薬が変成するなどの不具合があったために起こった被害

・効果がなかったこと

・B型肝炎ウィルス、C型肝炎ウィルスが原因で起こった被害

・後天性免疫不全症候群（AIDS）または同種の原因となるウィルスが原因で起こった被害

・研究登録のときにすでにあった身体障害（体の異常）

・実施計画書に決められた規則を守らずに起こった被害

・保険期間（3. を参照）が終わった後に起こった被害

・文書による同意を得ていない患者さんに起こった被害

・プラセボ投与による治療上の利益の不提供による身体障害

患者さんに起こった身体障害とこの臨床研究との因果関係があるかどうかについては、この研究の責任機関である埼玉医科大学病院で決められている規則にのっとって判定しますが、それに対して不服がある場合には申し出ていただく事が可能です。

3. 保険の期間

この臨床研究の間に起こった保険事故、もしくはその終了から1年以内に起こった場合のみ保険の対象になります。

＊臨床保険の終了とは、臨床研究が完了した日、もしくは中止した日とします。

TJ-54 抑肝散　臨床研究

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討

症例報告書

症例報告書作成日	2 0 1 □ 年 □□ 月 □□ 日
研究機関名 （診療科名）	□
研究担当者	□ 印
被験者識別コード	□□ － □□

■同意

同意取得	201□年 □月 □日

■登録

登録日	201□年 □月 □日

■患者背景

性別	1．男性　2. 女性 □	年齢	□ 歳
体重	□kg	受診区分	1. 外来　2. 入院 □
薬物アレルギー	0. なし　1 あり □	特記すべき既往歴	0. なし　1. あり □ (ありの場合は空欄にご記入下さい)
合併症	0. なし　1. あり □ (ありの場合は空欄にご記入下さい)		

■被験薬

薬剤名	用量(1日量)	用法	投与方法	投与期間
抑肝散	7.5 g	分3	経口	201□年 □月 □日～ □月 □日

■併用薬　0. なし　1. あり　□　（ありの場合以下にご記入下さい）

No	薬剤名	1日量	用法	投与期間
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続
				□ 観察期間(-4W)以前に開始　201 □年 □月 □日 □ 試験薬投与後も継続 □ 研究終了後も継続