研究計画書

ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術における
目標指向型鎮痛管理がレミフェンタニル使用量に与える影響
－ 無作為化比較試験 －

Effect of NoL-Directed Analgesic management on opioid usage
in Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy
-a Randomized Controlled Trial

略称：NOLDOR study

研究責任医師：奈良県立医科大学附属病院 麻酔科
学内講師　田中暢洋

研究事務局：奈良県立医科大学附属病院 麻酔科
学内講師　田中暢洋
〒634-8521　奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 3469）
FAX：0744-23-9741
E-mail：nobuhirotanaka@naramed-u.ac.jp

略語

	本来の表記（英語）	日本語
CRP	C-Reactive Protein	C 反応性蛋白
CRF	Case Report Form	症例報告書
HADs	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安と抑うつの評価スケール
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
NoL	Nociception Level	侵害受容レベル
NR	Nociception Response	侵害受容反応
NRS	Numerical Rating Scale	痛みの強さ数値評価スケール
PCS	Pain Catastrophizing Scale	痛みの破局的思考尺度
PONV	Postoperative nausea and vomiting	術後の嘔気・嘔吐
RARP	Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy	ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術
WHODAS 2.0	WHO Disability Assessment Schedule 2.0	WHO 障害評価面接基準 2.0

目次

1. 臨床研究の実施体制に関する事項 1
1.1. 実施医療機関及び研究責任医師 1
1.2. 研究分担医師 1
1.3. 研究事務局及び調整管理実務担当者 1
1.4. 統計解析責任者 1
1.5. データセンター並びにデータマネジメント責任者 1
1.6. 割り付け責任者 1
1.7. 研究・開発計画支援担当者 2
1.8. 研究を統括する者 2
1.9. モニタリング責任者 2
1.10. 効果安全性評価委員会委員 2
2. 臨床研究の背景に関する事項 2
2.1. 背景 2
2.2. 医薬品等の概要 3
3. 臨床研究の目的に関する事項 4
4. 臨床研究の内容に関する事項 4
4.1. 試験のフェーズ 6
4.2. 実施予定被験者数 7
4.3. 研究デザイン 7
5. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準 7
5.1. 対象者の選択基準 7
5.2. 対象者の除外基準 8
5.3. 対象者の中止基準 8
5.4. 臨床研究の中止規定又は中止基準 9
6. 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項 9
6.1. 症例登録の手順 9
6.2. 割付け方法と割付調整因子 9
6.3. プロトコール管理 9

6.4. 用量・スケジュール変更基準.....11
6.5. 併用治療・支持療法.....11
6.6. 後治療.....11
6.7. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報.....11
7. 有効性の評価に関する事項.....12
7.1. 主要エンドポイント.....12
7.2. 副次エンドポイント.....13
7.3. 探索的エンドポイント.....13
8. 安全性の評価に関する事項.....13
9. 統計的な解析に関する事項.....13
9.1. 目標症例数の設定根拠.....13
9.2. 解析対象集団.....14
9.3. 有意水準・信頼係数.....14
9.4. データの取扱い手順.....14
9.5. 解析項目及び方法ならびに実施時期.....14
9.6. 中間解析.....15
9.7. 統計解析計画の変更手順.....16
10. 原資料等の閲覧に関する事項.....16
10.1. 原資料の範囲.....16
10.2. 原資料の直接閲覧の保証.....16
11. 品質管理及び品質保証に関する事項.....16
11.1. モニタリング.....16
11.2. 監査.....16
11.3. 効果安全性評価委員会.....16
12. 倫理的な配慮に関する事項.....17
12.1. 遵守すべき諸規則.....17
12.2. 個人情報の取扱い.....17
12.3. 対象者に生じる利益及び負担並びに予想されるリスクを最小化する対策.....17

13. 記録の取扱い及び保存に関する事項.....17
13.1. 資料の取扱い及び保管.....17
13.2. 試料等の保存及び他の研究への利用.....18
13.3. 症例報告書の様式と提出期限.....18
13.4. 症例報告書の記入方法.....18
13.5. 症例報告書の送付方法.....19
14. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項.....19
14.1. 資金源及び財政所の関係（利益相反に関する事項）.....19
14.2. 研究に関する費用.....19
14.3. 健康被害に対する補償.....20
15. 臨床研究に関する情報の公表に関する事項.....20
16. 臨床研究の実施期間.....20
17. 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する事項.....20
17.1. 説明文書・同意書の作成と改訂.....20
17.2. インフォームド・コンセント.....20
17.3. インフォームド・アセント.....21
17.4. 説明及び同意が不要な場合.....21
18. その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項.....21
18.1. 実施医療機関の管理者への報告内容及び方法.....21
18.1.1. 研究者等からの報告.....21
18.1.2. 研究責任医師からの報告.....21
18.2. 研究計画書の逸脱・変更・改訂.....22
18.2.1. 研究計画書の逸脱又は変更.....22
18.2.2. 研究計画書の改訂.....22
18.3. 相談窓口.....22
18.4. 文献.....23

1. 臨床研究の実施体制に関する事項

1.1. 実施医療機関及び研究責任医師

奈良県立医科大学附属病院 麻酔科　学内講師　田中 暢洋

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話：0744-22-3051（内線 66830）

E-mail：nobuhirotanaka@naramed-u.ac.jp

1.2. 研究分担医師

研究分担医師リスト（統一書式1）に記載

1.3. 研究事務局及び調整管理実務担当者

奈良県立医科大学附属病院 麻酔科　学内講師　田中 暢洋

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話：0744-22-3051（内線 66830）

FAX：0744-23-9751

E-mail：nobuhirotanaka@naramed-u.ac.jp

1.4. 統計解析責任者

奈良県立医科大学附属病院　麻酔科　講師　内藤　祐介

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話：0744-22-3051（内線 66897）

1.5. データセンター並びにデータマネジメント責任者

データセンター

奈良県立医科大学附属病院 麻酔科医局

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話：0744-22-3051

データマネジメント責任者

奈良県立医科大学附属病院 医療技術センター 技師　塩田 隆

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話：0744-22-3051（内線 61007)

1.6. 割り付け責任者

奈良県立医科大学附属病院 麻酔科　助教　川西 秀明

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話：0744-22-3051（内線 61150）

1.7. 研究・開発計画支援担当者

奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター　髙島　隆造

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話: 0744-22-3051（内線 5266）

1.8. 研究を統括する者

奈良県立医科大学附属病院 麻酔科 教授　川口 昌彦

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話: 0744-22-3051（内線 3468）

1.9. モニタリング責任者

奈良県立医科大学附属病院 麻酔科　助教　植村 景子

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840　電話: 0744-22-3051（内線 61122）

1.10. 効果安全性評価委員会委員

奈良県立医科大学附属病院　整形外科　講師　重松 英樹

奈良県立医科大学附属病院　循環器内科　助教　中田　康紀

奈良県立医科大学附属病院　泌尿器科　助教　堀　俊太

2. 臨床研究の背景に関する事項

2.1. 背景

麻酔科医はモニターを用いて生体情報を監視し、手術中の患者の全身管理を行う。麻酔は、鎮静、筋弛緩、鎮痛をバランスよく成立させることが重要であることに異論はないと考えられる。前者二者に関しては、Bispectral Index (COVIDIEN 社)、Sedline (Masimo 社)、M-entropy (GE Healthcare 社) などの鎮静モニター、TOF-watch (MSD 社) などの筋弛緩モニターが臨床で広く用いられ、信頼性の高い指標が得られる。しかし、痛みに代表される侵害受容刺激に関する判断は、全身麻酔中の患者が自分で痛みを訴えることはできないため、心拍数の増減や血圧の変動などの生体モニターから得られる臨床所見とその時点での手術手技の侵襲度や進行状況から麻酔科医が総合的に推測するものであり、麻酔科医の技量、経験や主観的要素が診断精度に直結するものである。また、一見安定したバイタルサインを呈していても、侵害受容刺激を必要以上に抑制する量のオピオイドを投与した結果である可能性もある。

オピオイド、特にレミフェンタニルの過量投与は術後のオピオイド誘発性痛覚過敏や急性耐性に繋がると近年報告されているが (1)、実際の臨床現場では術中のオピオイド投与速度・投与量を減らすことで患者を痛

がらせるのではないかという倫理的問題が臨床医の頭を悩ませる。侵害受容刺激の強弱やオピオイドが適切な投与量であるか、それらの判断を支持する客観的指標に関しては未確立の領域であった。近年、nociception level (NoL) 、nociception response (NR) など客観的指標を用いることで侵害受容刺激をモニタリングする動きがあるが(2,3)、それらの有効性に関しては多角的に評価する必要がある。

世界情勢として、2001 年からのアメリカ合衆国の ‘The decade of pain control and research’ 政策により術後の痛みに対するオピオイドの頻用から乱用に繋がった「オピオイドクライシス」や、オピオイドが逆説的に術後の痛覚過敏を引きおこす「オピオイド誘発性痛覚過敏」といったオピオイド有害事象に注目が集まり、周術期のオピオイドの過量使用の自重が促される風潮にある。現在、臨床的ならびに公衆衛生的にもニーズが高い研究領域となっている。

NoL 値は、PMD-200 (Medasense 社) という機器を用いることで得られる 5 つのパラメータ（心拍数・体温・皮膚電気反応・指先容積脈波・加速度計）の組み合わせにより算出される値である。手術中に用いるレミフェンタニル使用量増加に従って NoL 値が低下し、相関関係を認めたとする報告 (2) がなされていることから、周術期の侵害受容刺激をモニターする意義が示唆されている。また、NoL 値を指標に麻酔管理を行うと術後の痛みが有意に減少したとする報告もなされている (4)。

PMD-200 は、従来の心拍数、血圧、Bispectral Index (鎮静モニター) と比べて、侵害受容刺激を検知する感度、特異度に優るとされているが (5)、この機器を用いた研究自体まだ実施例が少なく、これまでの報告ではほぼ単一のオピオイドでの管理が試みられていた。日本の臨床現場では、区域麻酔を併用しない単独の全身麻酔において、超短時間作用型のレミフェンタニルと術後鎮痛を意識したフェンタニルを併用して行うのが一般的であると考えられ、既存のエビデンスを外挿できない。そこで今回の研究では、国内および海外から報告されていない、複数のオピオイドを用いた鎮痛管理下で、PMD-200 を用いて得られる指標に基づくプロトコール管理が、オピオイド、特にレミフェンタニルの使用量について与える影響を調査する。

また、副次的に炎症性マーカーである Interleukin-6 (IL-6) に注目して、侵害受容刺激とストレスホルモンの関係を調査する。これまで、PMD-200 が検知した侵害受容刺激が、ストレス (侵襲) で反応する炎症性マーカーであるコルチゾールと相関するかの検討報告は散見される。しかし、IL-6 (術後 0-2 時間がピークとする報告と 12-24 時間がピークとする報告が混在する)、C-Reactive Protein: (CRP) (術後 24-72 時間がピークとなる) のほうがコルチゾールよりも手術による侵襲を反映しているという報告もある (6)。本研究では、同じ条件で IL-6 も含めたバイオマーカーとの比較を行う。

なお、日本国内では現在、PMD-200 は承認されていないため、介入群・対照群いずれにも PMD-200 を使用してデータを収集する。介入群では得られた NoL 値を指標に鎮痛管理プロトコールに基づくオピオイドの用量調整を実施、対照群では当院での従来の管理方法とすることで、オピオイド使用量に関する無作為化比較試験を計画した。

2.2. 医薬品等の概要

特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			□ 医薬品	■ 医療機器	□ 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別			■未承認	□ 適応外	□ 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載）	－		
		販売名（海外製品の場合は国名も記載）	－		
		承認番号	－		
		投与経路、用法・用量及び投与期間	－		
	医療機器	類別	器 21		
		一般的名称	侵害受容刺激モニター		
		承認･認証･届出番号	なし		
	再生医療等製品	類別	－		
		一般的名称	－		
		承認番号	－		
対象集団（年齢層、性別、疾患等）			ロボット支援下前立腺全摘術を予定手術で受ける全身麻酔を受ける成人男性患者		
当該医薬品等の有効性及び安全性に関して、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見			研究機器に表示される Nol 値を指標に麻酔を行うと、術後の痛みが減少した(BJA.2020 125:1070-78)		
当該医薬品等の投与等による利益及び不利益（既知のもの及び可能性のあるもの）			侵害受容刺激（痛み）を数値化することで適切な鎮痛が得られる。また、オピオイド使用量を適正化し、急性耐性等に繋がるオピオイド過剰を減らし、交感神経系の賦活化に繋がるオピオイド不足を減らせる可能性がある。		

3. 臨床研究の目的に関する事項

侵害受容刺激を客観的指標で表示する侵害受容刺激モニター（PMD-200）から得られた Nol 値を指標とした目標指向型鎮痛管理プロトコールにより、オピオイド使用量を削減できるかを対照群との無作為化比較試験で検討する。

4. 臨床研究の内容に関する事項

特定臨床研究の技術的事項（デザイン）

試験のフェーズ	第III相

症例登録開始予定日		実施計画公表日	
実施期間		実施計画公表日～2024/3/31	
実施予定被験者数		54 例	
試験の種類		介入研究	
試験デザイン		無作為化比較/ 単盲検/ 実薬（治療）対照/ 並行群間比較/ 治療	
プラセボの有無		□ あり	■ なし
盲検の有無		■ あり（単盲検）	□ なし
無作為化の有無		■ あり	□ なし
保険外併用療養の有無		□ あり	■ なし
臨床研究を実施する国(日本以外)		なし（日本のみ）	
研究対象者の適格基準	主たる選択基準	1） ロボット支援下前立腺全摘術を予定手術で受ける男性患者 2） アメリカ麻酔学会分類 1–3 の患者 3） 年齢が 20 歳以上 85 歳未満 4） 文書による研究参加の同意を得られた患者	
	主たる除外基準	1） 当日申し込まれた臨時手術を施行する患者 2） β 遮断薬を内服または貼付中の患者 3） ステロイドを内服中の患者 4） 指切断後もしくは爪に病変が存在する等、測定部位が確保できない患者 5） 本人に同意能力のない患者 6） 研究責任 (分担) 医師が研究対象者として不適当と判断した患者	
	年齢下限	20 歳 以上	
	年齢上限	85 歳 未満	
	性別	男性	

中止基準	【対象者の中止基準】 1） 研究対象者からの研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合 2） 登録後に適格性を満たしていないことが判明した場合 3） 開腹手術への移行や他臓器合併切除に術式が術中に変更となった場合 4） 術中大量出血やアナフィラキシーショックなど致死的合併症により術後に集約的治療を要した場合 5） 研究全体が中止された場合 6） その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合 **【臨床研究の中止規定又は中止基準】** **1) 医療機器の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合** **2) 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断された場合** **3) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画書等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断された場合** **4) 認定臨床研究審査委員会が中止の判断をした場合** **5) 臨床研究法、施行規則又は本研究計画書に重大な又は継続的な違反が生じた場合**	
対象疾患名	前立腺癌	
介入の有無	■ あり	□ なし
介入の内容	国内未承認機器（PMD-200）を用いて算出される指標 (NoL index) に基づき鎮痛管理プロトコールを実施	
主要評価項目	術中レミフェンタニルの使用量 （レミフェンタニル総量を使用時間 (分) と理想体重（kg）で除したもの：単位μg/kg/min）	
副次評価項目	1） 両群間における各バイオマーカー値の比較（IL-6、CRP、コルチゾール） 2） 挿管、腹腔鏡手術における気腹開始、体位変換などのイベント前後の NoL 値の変化 3） 手術日（術後 2 時間）、手術 1・2・3・7日後、手術3ヶ月後の時点での NRS (Numerical Rating Scale) 値 4） 周術期の麻薬（オピオイド）消費量 5） 術後遷延痛の有無	

4.1. 試験のフェーズ

第III相

欧州など海外で認可され使用されているが、本邦では未承認のため第III相に該当する。

4.2. 実施予定被験者数

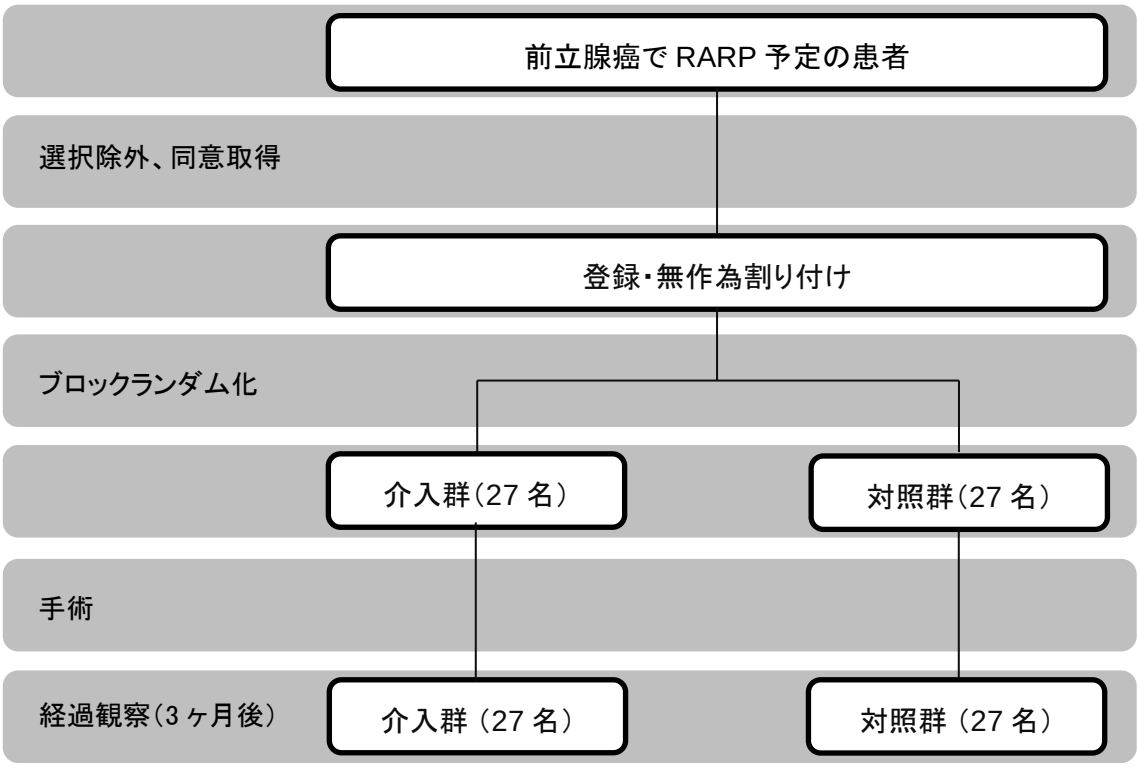
実施予定被験者数： 54 例

設定根拠については、「9.1 目標症例数の設定根拠 」の章に記載する。

4.3. 研究デザイン

ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術（Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy :RARP）を受ける患者を対象に、PMD-200 により得られる NoL 値を指標とした介入（目標指向型鎮痛プロトコールを用いた管理）群と対照（従来法での管理）群の、無作為化比較試験（ブロックランダム化）。

研究参加に関する同意は手術前日までに取得する。目標症例数を 54 症例として、手術前日の同意取得をもって研究への参加開始とみなし、術後3ヶ月時点での術後遷延痛の調査をもって研究の追跡期間終了とする。なお、患者のみ盲検化となる単盲検試験である。



5. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準

5.1. 対象者の選択基準

1） ロボット支援下前立腺全摘術を予定手術で受ける男性患者

2） アメリカ麻酔学会分類*1–3 の患者

3） 年齢が 20 歳以上 85 歳未満

4） 文書による研究参加の同意を得られた患者

[設定根拠]

1) 研究対象術式のため、2-3）安全性への配慮のため, 4) 倫理的配慮のため

*アメリカ麻酔学会による予後に相関するとされる術前の全身状態の分類である（1. 合併症がない、2. 軽度の全身疾患を有する、3, 高度の全身疾患を有する、4. 生命を脅かす全身疾患を有する、5. 瀕死であり手術をしても助かる可能性が少ない、6. 脳死状態の臓器移植ドナーである）。

5.2. 対象者の除外基準

1） **当日申し込まれた**臨時手術を施行する患者

2） β遮断薬を内服または貼付中の患者

3） ステロイドを内服中の患者

4） 指切断後もしくは爪に病変が存在する等、測定部位が確保できない患者

5） 本人に同意能力のない患者 (認知症等)

6） 研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した患者

[設定根拠]

1) 安全性への配慮のため、2), 4) 有効性評価への影響のため、3) 有効性評価、
特にコルチゾールへの影響による結果への影響のため、5) 倫理的配慮のため、
6) 安全性への配慮ならびに、有効性評価への影響のため

5.3. 対象者の中止基準

研究責任 (分担) 医師は、以下の理由で研究の継続が不可能と判断した場合には、対象者の研究参加を中止する。中止の日付、理由、経過をカルテならびに症例報告書（Case Report Form: CRF）に記載するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

疾病等の発生により中止した場合には、可能な限り原状に回復するまでフォローアップする。

1) 研究対象者からの研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合

3) 開腹手術への移行や他臓器合併切除に術式が術中に変更となった場合

4) 術中大量出血やアナフィラキシーショックなど致死的合併症により術後に集約的治療を要した場合

5) 試験全体が中止された場合

6) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

5.4. 臨床研究の中止規定又は中止基準

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

1) 医療機器の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
2) 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき
3) 予定症例数又は予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき
4) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画書等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき

認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。試験の中止又は中断を決定した時は、速やかに実施医療機関の管理者にその理由とともに文書で報告する。

6. 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項

6.1. 症例登録の手順

① 研究責任 (分担) 医師が適正確認を行い、適正であれば文書による同意を取得する。
② 研究責任医師もしくは研究分担医師が手術前日までに割り付け担当者に連絡をする。
③ 連絡を受けた割り付け担当者はあらかじめ作成されたランダム化表に従い、割り付けを行い、当日麻酔担当医に通達する。
④ 研究責任医師もしくは研究分担医師が症例登録票に割り付け結果とその他の事項を記載する。同意撤回、中止、脱落等が生じたときには速やかに研究事務局及びデータセンターに報告する。

6.2. 割付け方法と割付調整因子

GraphPad QuickCalcs (https://www.graphpad.com) を用い、介入群と対照群をブロックランダム化法で割り付けることとする。麻酔担当医師には当日どちらの麻酔方法で行うかを通知することとする。割付責任者を川西秀明助教とし、割付表・割付プログラムの作成、割付コードの管理を行う。

6.3. プロトコール管理

本研究において、介入群では作成したプロトコール管理に従い、全身麻酔を受ける患者に対してレミフェンタニルの投与量を決定する。当院の過去 2 年間の RARP におけるフェンタニル平均使用量（標準偏差）は 371 (137)μg、レミフェンタニル平均使用量（標準偏差）は 0.16 (0.05)μg/kg/min (γ) であった。

フェンタニルの投与量

プロトコール管理では原則、フェンタニルを麻酔開始時（気管挿管に対して）に 150μg、手術開始時（腹腔鏡手術開始に対して）、ロールアウト（術後鎮痛目的）の 2 時点でそれぞれ 100μg ずつ投与することとし、過去 2 年間の RARP におけるフェンタニル平均使用量と同程度の量になるように設定した。

レミフェンタニルの投与速度

PMD-200 は指先に装着したプローブから複数のパラメータを組み合わせて侵害受容刺激レベルを NoL 値として算出する。NoL 値は 0-100 の数値として表され、先行研究 (7) にならって 10-25 が適切な侵害受容刺激レベルとみなし、それ未満であれば過剰鎮痛、それ以上であれば鎮痛不足と判断する。

手術時間以外のレミフェンタニル投与速度は、まず気管挿管の侵襲を抑えるためにレミフェンタニルを 30mcg 投与後 0.2γ で持続投与を開始し、3 分後に気管挿管を行う。その後は侵襲が少なくなるため、レミフェンタニルを 0.05γ へ減量する。その後手術開始前のタイムアウトを行う前にレミフェンタニルを 30mcg 投与し、その後 0.2γ へ増量し、プロトコール管理を開始とする。

具体的なプロトコール管理は、過剰鎮痛と判断した場合は 0.03γ 減量し、鎮痛不足と判断した場合はレミフェンタニル 30μg 早送りを行った上で 0.03γ 増量とする。投与速度変更後は5分間経過観察し、本プロトコールを繰り返すこととする。また、レミフェンタニルの減量に関して、投与中断は侵襲を制御しえないため、安全性を担保する目的で 0.1γ よりは下げないこととする。なお、実際の投与量は理想体重 （22×身長[m]×身長[m]）を用いて計算する。

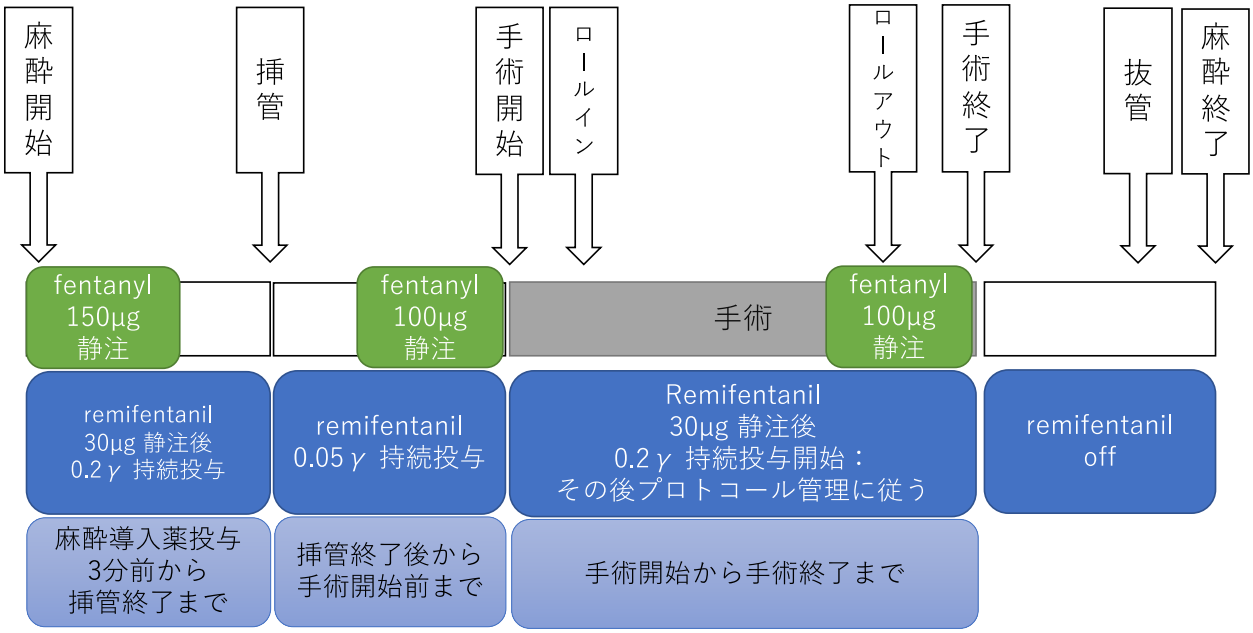


図 1. プロトコール管理時の手術時間以外のレミフェンタニル投与速度とフェンタニル投与のタイミング

（ロールイン：ロボット操作をするために患者とロボットを接続する作業、ロールアウト：ロボット操作終了後に患者とロボットの接続を解除する作業）

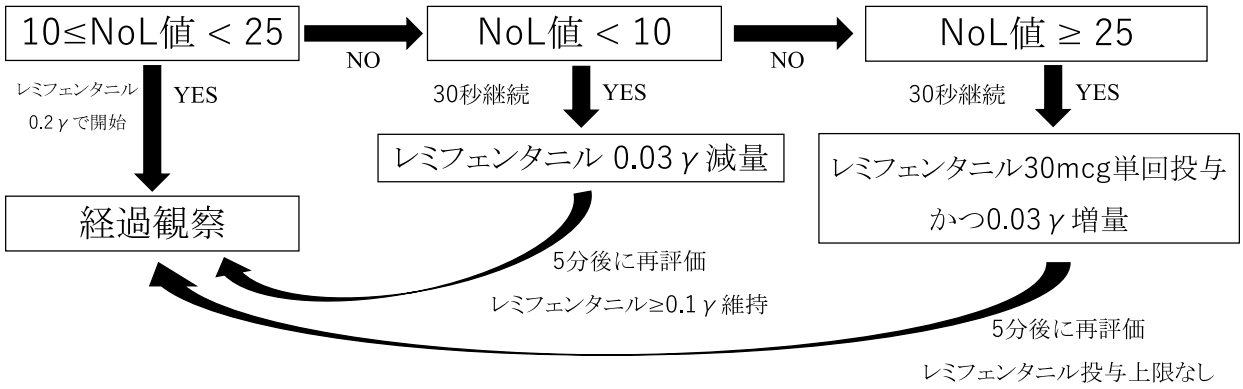


図 2. プロトコール管理時のレミフェンタニル投与速度の調節方法

6.4. 用量・スケジュール変更基準

不測の事態で、プロトコール管理ができなかった場合、その対象患者は除外する。

6.5. 併用治療・支持療法

併用禁止薬剤: β 遮断薬（内服・貼付薬）とステロイド（内服）

併用注意薬剤:該当なし

6.6. 後治療

本研究終了後の後治療にあたる診療行為はない。

6.7. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

- 患者背景: 身長、体重、原疾患名、併存疾患、実施術式、ステロイド、β 遮断薬、オピオイド、鎮痛薬の服用情報を含む内服状況
- 身体所見:装着予定の指先・爪の診察※
- 生体情報: 麻酔中の血圧や心拍数、PMD-200 により集積された麻酔中の NoL 値※、出血量、輸液量、尿量、手術時間、麻酔時間、レミフェンタニルの投与時間・投与量
- 臨床検査: 血中 IL-6 値※（麻酔導入後、手術終了後、術後 1 日目）、血中コルチゾール値※（麻酔導入後、手術終了後）、WBC・CRP 値（術後 1・3 日目）を含む術前から術後にかけての末梢血・生化学・凝固能に関する血液検査

- Numerical Rating Scale (NRS) 値（0-10 の 11 段階評価）
- Postoperative nausea and vomiting (PONV) の有無
- 術後のオピオイド消費量（フェンタニル）、鎮痛薬（フルルビプロフェン・ロキソプロフェン・アセトアミノフェン・ペンタゾシン）の使用状況
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)※
- WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0)※
- Pain Catastrophizing Scale (PCS) 日本語版※

※ 通常診療では取得しない項目

観察・検査・報告スケジュール

項目		前観察期間	研究期間								
時期		手術前日まで	手術日				術後1日目	術後2日目	術後3日目	術後7日目	術後3ヶ月**
			麻酔導入前	麻酔導入後	手術終了後	麻酔終了後					
同意取得		○									
患者背景		○									
身体所見		○									
生体情報（Nol 値・血圧等）			←		○	→					
臨床検査	WBC CRP	○					○		○		
	コルチゾール			○	○						
	IL-6			○	○		○				
NRS		（○）*				○	○	○	○	○	○
PONV						○	○	○	○		
周術期オピオイド消費量										○	
HADS		○									○
WHODAS2.0		○									○
PCS		○									

* 手術前より疼痛を有する患者に実施

** 術後 3 ヶ月の NRS、HADS、WHODAS2.0 は郵送での回答

7. 有効性の評価に関する事項

7.1. 主要エンドポイント

レミフェンタニルの時間・体重あたりの使用量（レミフェンタニル総量をレミフェンタニル使用時間 (分) と理想体重（kg）で除したもの：単位 μg/kg/min）

7.2. 副次エンドポイント

1） 各バイオマーカー値の変化量

・ IL-6 （麻酔導入後、手術終了時、術後 1 日目）

・ CRP （麻酔科外来受診時、術後 1 日目、術後 3 日目）

・ コルチゾール（麻酔導入後、手術終了時）

2） 手術中に使用したレミフェンタニルの総使用量

3） 挿管、腹腔鏡手術における気腹開始、体位変換などのイベント前後の NoL 値の変化

4） 手術日（術後 2 時間）、手術 1・2・3・7日後、手術3ヶ月後の時点での NRS 値（術前に痛みがあれば術前の NRS 値も聴取）

5） 周術期の麻薬（オピオイド）消費量

6） 術後遷延痛の有無

7） 心拍数、収縮期血圧、血流指標から算出される NR 値

7.3. 探索的エンドポイント

1) 各バイオマーカー値 （IL-6、CRP、コルチゾール） の変化量と NoL 値との関連

2) NoL 値と NR 値※の関連

3) 遷延痛への移行に関する影響

※ NR 値: 既存のモニター数値（心拍数 HR、収縮期血圧 SBP、血流指標 FI）を用いて侵害受容刺激の強さを数値化したもの。計算式 Nociceptive response (NR)=–1+2/(1+ exp (–0.01HR–0.02SBP+0.17PI)).

8. 安全性の評価に関する事項

疾病等が発生した場合の対応に対する手順書 (別添書類) に記載

9. 統計的な解析に関する事項

9.1. 目標症例数の設定根拠

侵害受容モニターを用いた介入による術中のオピオイド使用量を検討したメタアナリシス (8) によると、侵害受容モニターを用いた介入によりオピオイド消費量は標準化した平均差（standardized mean difference; SMD）で 0.68（95％信頼区間：1.13, 0.24）削減できるという結果であった。

このメタアナリシスには日本で行われた研究は含まれておらず、医療環境が日本と異なること、疾患を限定しているためバラツキが小さくなると予想されることから、術中麻薬削減量の SMD を 0.8 と見積もり、有意水準

5%、検出力 80%とした場合、両群合わせて 50 人（25 人/群）必要となる。脱落を約 10%と見積もり、54 人 (27 人/群) を目標症例数とする。

9.2. 解析対象集団

解析対象集団は、本研究に登録された研究対象者のうち、手術が実施されなかった対象者を除外した集団とする。

9.3. 有意水準・信頼係数

両側有意水準 α=0.05、信頼係数 95%に設定する。

9.4. データの取扱い手順

NoL 値に関してはプローブ接続外れ、NR 値に関しては生体モニターの不具合等で一時的なデータ欠損が存在する可能性がある。しかし、その時間は非常に短時間であるため、欠損値に対しては前後の値の平均値による補完を考慮する。

不採用及び異常データが得られた場合は、研究から除外を考慮する。

9.5. 解析項目及び方法ならびに実施時期

A. 背景（ベースライン）情報の集計

研究対象者の背景（ベースライン）情報について、以下の通り集計を行う。

- 名義変数および順序変数については、カテゴリーの頻度および割合を算出する。
- 連続変数は、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。

B. 主要エンドポイント

術中レミフェンタニルの使用量（レミフェンタニル総量を麻酔時間 (分) と体重（kg）で除したもの：単位 μg/kg/min）について、以下の解析を行う。

NoL 値による管理を実施した群・しなかった群について、群ごとの平均値とその 95%信頼区間を求める。また、群間差を対応のないt検定により検討し、群間差の平均値およびその 95%信頼区間を求める。

C. 副次エンドポイント

1. 各バイオマーカー値の変化量について、各時点・群ごとの平均値とその 95%信頼区間を求める。また、各時点の群間差の平均値とその 95%信頼区間を求める。

・IL-6（手術終了時－麻酔導入後、術後 1 日目－麻酔導入後）

・CRP（術後 3 日目－術後 1 日目）

・コルチゾール（手術終了時－麻酔導入後）

2. 手術中に使用したレミフェンタニルの総使用量について、群ごとの平均値とその 95%信頼区間を求める。また、群間差の平均値とその 95%信頼区間を求める。
3. 挿管、腹腔鏡手術における気腹開始、体位変換などのイベント前後の時点を抽出し NoL 値の変化についてグラフ化などを行い考察する。
4. 手術日（術後 2 時間）、手術 1・2・3・7日後、手術3ヶ月後の時点での NRS 値について、各時点・群ごとの平均値とその 95%信頼区間を求める。また、各時点の群間差の平均値とその 95%信頼区間を求める。また、経時変化をグラフ化し検討する。
5. 周術期の麻薬（オピオイド）消費量について、群ごとの平均値とその 95%信頼区間を求める。また、群間差の平均値とその 95%信頼区間を求める。
6. 術後遷延痛の有無について、群ごとの発生割合とその 95%信頼区間を求める。また、発生割合の群間差（リスク差）とその 95%信頼区間を求める。

D. 探索的解析

1. 各バイオマーカー値（IL-6、CRP、コルチゾール）の変化量と NoL 値との関連について、群ごとに相関係数などを推定し、散布図などのグラフを用いて考察する。
2. NoL 値と NR 値ついて、相関係数などを求め、両者に関連があるかどうかを検討する。
3. 遷延痛への移行に関する影響について、NoL 値との関連をロジスティック回帰分析（ROC 曲線）などにより検討する。

- 上記すべてのエンドポイントについて、対象者の特性（手術時間や内服薬の服用有無など）によりサブグループ解析を行い、今後の研究・治療方針の決定に有用と思われる要因の探索を行う。

全ての解析は、全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了し、データレビュー後、データ固定が完了したのちに解析を行う。

9.6. 中間解析

本研究は健康被害の副作用に関しては限りなく低く、手術麻酔においては通常診療となんら変わりがなく、設定したサンプルを達成してからの解析を予定しているため、中間解析を行わない。

9.7. 統計解析計画の変更手順

当初の統計解析計画からの重大な変更がある場合は、研究計画書及び作成した場合は統計解析計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても変更箇所、変更理由等を説明する。

10. 原資料等の閲覧に関する事項

10.1. 原資料の範囲

当該臨床研究における原資料とは、診療録（麻酔記録、医師記録、看護記録）、各種検査データ、各種回答書式、患者評価シートとする。

10.2. 原資料の直接閲覧の保証

研究責任医師は、研究計画書又は別の合意文書中に、研究責任医師及び実施医療機関が、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供すべき旨を記載する。

11. 品質管理及び品質保証に関する事項

11.1. モニタリング

当該臨床研究が安全に、かつプロトコールに従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 1 回のモニタリングを実施する。モニタリングは試験の実施に直接関わらない者が担当することとし、別途定める手順書及び計画書に沿って実施する。ただし、重篤な疾病等及び脱落等、研究継続に関して重要な案件が発生した場合には、直接閲覧を行う。

11.2. 監査

本研究において監査は実施しない。ただし、モニタリングにおいて重大な関連法規違反や実施計画書からの逸脱が認められた場合には、監査を実施することを検討する。

11.3. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、当該臨床研究期間中に得られた安全性情報に基づき、当該臨床研究の継続、変更又は中止等について、研究責任医師に提言することを目的として設置する。効果安全性評価委員会は、下記に該当する評価事項が得られた場合、当該臨床研究の研究責任医師が認定臨床審査

研究委員会へ依頼した審議内容に応じて開催されるものとする。

- 研究計画書の重大な変更
- 重篤な疾病等の発現
- モニタリング等で重大な問題が認められた
- その他、研究責任医師が効果安全性評価委員会による審議が必要と判断した

研究責任医師は、効果安全性評価委員会での評価結果について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、実施医療機関の管理者及び厚生労働大臣に報告する。

12. 倫理的な配慮に関する事項

12.1. 遵守すべき諸規則

当該臨床研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「臨床研究法」の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を施行する。

12.2. 個人情報の取扱い

当該臨床研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。データは匿名加工（対応表あり）して管理する。対応表はネットのつながっていない麻酔科研究室（A棟5階）PC で管理することとし、個人情報管理者が管理する。個人情報管理者として、川口 昌彦を置く。

12.3. 対象者に生じる利益及び負担並びに予想されるリスクを最小化する対策

本研究に参加することで参加者に直接の利益はないが、今後の侵害受容刺激の客観的評価の確立に寄与しうる。新たな経済的負担はなく、追加の採血量として計 7.5mL（手術中に測定するコルチゾール 2 回分と手術中と手術翌日に測定する IL-6 3 回分の合計採血量）、術後3ヶ月後の郵送形式による術後遷延痛の調査で精神的負担を強いる可能性がある。採血に関しては、研究に参加している採血手技に習熟した医師が行うことで負担を最小限に留める。

13. 記録の取扱い及び保存に関する事項

13.1. 資料の取扱い及び保管

研究責任医師は、研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、対応表、同意書、CRF 等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録

など）を保存し、研究発表 5 年後に匿名加工したまま廃棄する。書類の保管については、麻酔科医局の鍵付きキャビネットの中に保存することとする。

13.2. 試料等の保存及び他の研究への利用

臨床研究に関する試料等の保存は、同意書類などの書類は麻酔科医局内の鍵付きキャビネットの保管を行う。血液検体は、IL-6 以外は中央検査室での解析となり、電子記録で結果が表示・保存される。IL-6 は遠心分離の後に-20℃冷凍庫にて A 棟5階の冷凍庫にて冷凍保存し、採血献体に数字を記載する。対応表は作成したのち麻酔科研究室のインターネットに接続していないパソコン上で保存する。IL-6 は検体が 96 検体集まる都度、奈良県立医科大学にて解析を行い、結果を同じく麻酔科研究室の PC 上で保存する。

試料等は、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日までの期間、適切に保管する。

＜試料及び情報の二次利用について＞

本研究で得られた研究対象者の試料・情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性があることも含めて登録時に同意を取得する。

13.3. 症例報告書の様式と提出期限

本研究では症例毎に、各評価が終了した後速やかに CRF を記載し、データセンターへ持参する。

13.4. 症例報告書の記入方法

1. 黒又は青のボールペン（消せるボールペン不可）を用い、CRF の形式通りに記載する。
2. 本臨床研究では紙ベース CRF を用いて、本臨床研究に必要なデータを収集する。CRF を作成する者は、必要なデータを速やかに症例報告書に記載し、個々の研究対象者の情報が正しく記録されていることを確認する。
3. CRF の指定箇所に作成日を署名する。研究責任（分担） 医師は、本臨床研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究終了まで、各研究対象者の研究の進捗にあわせて随時 CRF に記録する。
4. 記載データには、研究対象者が特定されるような情報を含まないこととする。
5. 研究者等は、CRF 内容と原資料（診療録、生データ等）の整合を確認する。
6. CRF と原資料に矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。
7. 研究責任（分担） 医師は、作成された CRF についてその内容を点検し、確認した上で記名・押印又は署名を行い、データセンターへ提出する。

13.5. 症例報告書の送付方法

CRF は直接データセンターに持参する。

14. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項

14.1. 資金源及び財政所の関係（利益相反に関する事項）

本研究では、【奈良県立医科大学から支給される研究助成金】を使用する。利益相反の管理については、研究責任医師が臨床研究法における臨床研究の利益相反管理ガイダンス（2018 年 3 月 2 日厚生労働省医政局研究開発振興課長通知およびガイダンス様式 ver3.1.）に従い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を認定臨床研究審査委員会に提出し承認を得ている。その他、申告すべき利益相反はない。

（1）特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	Medasense Biometrics Ltd.	
研究資金等の提供の有無	□　あり	■　なし
研究資金等の提供組織名称	非該当	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	非該当	
Secondary Sponsorの該当性	□　該当	■　非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	□　あり	■　なし
契約締結日	非該当	
物品提供の有無	□　あり	■　なし
物品提供の内容	非該当	
役務提供の有無	□　あり	■　なし
役務提供の内容	非該当	

（2）特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	■　あり	□　なし
研究資金等の提供組織名称	公立大学法人 奈良県立医科大学	
Source of Monetary Support	Nara Medical University	
Secondary Sponsorの該当性	□　該当	■　非該当

14.2. 研究に関する費用

本研究におけるコルチゾールおよび IL-6 の検査費用は本研究グループが負担する。それ以外の保険診療分に関しては研究対象者の健康保険を用いて行う。

14.3. 健康被害に対する補償

当該臨床研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償措置として、補償保険に加入する。賠償責任に備え、研究責任医師は賠償責任保険に加入する。

15. 臨床研究に関する情報の公表に関する事項

本研究は開始前に、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）に登録を行う。本研究の成果は、研 究グループに帰属するものとする。研究責任医師、及び統計解析責任者が協議して著者を選出し、学会 又は論文で報告する。 本研究の協力者に対し、本研究の結果の開示を希望された場合には、結果を 報告する。対象は研究協力者本人で、発表した論文の要約を文書（あるいは口頭）で説明する。

16. 臨床研究の実施期間

症例登録期間：実施計画の公表日から 2023 年 12 月 31 日まで
試験研究期間：実施計画の公表日から 2024 年 3 月 31 日まで
追跡期間：実施計画の公表日から 2024 年 3 月 31 日まで
総研究期間：実施計画の公表日から 2024 年 6 月 30 日まで

17. 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する事項

17.1. 説明文書・同意書の作成と改訂

説明文書及び同意書は研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得た後に使用する。
改訂する場合は再度認定臨床研究審査委員会に申請し、承認を得た後に使用する。

17.2. インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントは手術前日に病室もしくは外来で書面に沿って説明を行い、同意撤回 や同意拒否をしても治療上の不利益にならないと伝えた上で、自由意志による参加であることを確認する。同意を取得したことを診療録に記録しなければならない。研究対象者と同意説明者の署名と日付が記載された ICF (Informed Consent Format) の原本は担当医師が保存し、その写しは研究対象者に渡される。医師用は鍵付きキャビネット内に厳重に保管する。

さらに、実施計画書が改訂され、その内容が研究対象者の同意の意思に影響を及ぼす可能性がある場合には、ICFを改訂しなければならない。本試験に参加中の患者に対しては、改訂されたICFを用いて、再度同意を取得する。再度同意を取得した際の研究対象者と同意説明者の署名と日付が記載されたICFの原本は担当医師が保存し、その写しは研究対象者に渡される。

17.3. インフォームド・アセント

本研究は、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者を対象から除外するため、非該当。

17.4. 説明及び同意が不要な場合

本研究は予定手術を対象とし、研究同意取得を持って研究への参加 (組み入れ) とするため、不要な場面を想定していない。

18. その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項

18.1. 実施医療機関の管理者への報告内容及び方法

18.1.1. 研究者等からの報告

研究者等は以下の場合、実施医療機関の管理者に報告をする。

- 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

18.1.2. 研究責任医師からの報告

研究責任医師は以下の場合、実施医療機関の管理者に報告をする。

- 認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後に、審査委員会への提出書類、その他実施医療機関の管理者が求める書類を提出して、当該特定臨床研究の実施の可否について、当該管理者の承認を受ける。
- 実施計画を提出したときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告する。
- 臨床研究がこの省令又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告する。不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

- 認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その内容について実施医療機関の管理者に報告を行う。
- 特定臨床研究の実施について、疾病等及び不具合の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。
- 特定臨床研究の実施状況について、原則として1年ごとに、認定臨床研究審査委員会に報告する。
- 主要評価項目報告書及び総括報告書を作成したときは、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、それらの概要を公表する。さらに、概要を公表したときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告する。

18.2. 研究計画書の逸脱・変更・改訂

18.2.1. 研究計画書の逸脱又は変更

研究計画書からの逸脱または変更は通常では認められないと思われる。その場合、研究から除外とし、理由とともに関係する部署へ報告を行う。

18.2.2. 研究計画書の改訂

研究計画書改訂の必要が生じた場合には、全ての改訂内容とその理由を認定臨床研究審査委員会に報告し、再審査及び承認を受ける。その後、研究責任医師はそれに応じて研究対象者への説明文書を改訂する。

18.3. 相談窓口

研究対象者等及びその関係者からの臨床研究に関する苦情及び問合せに対する相談窓口として、研究事務局が対応する。

奈良県立医科大学附属病院 麻酔科 学内講師 田中 暢洋
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話: 0744-22-3051（内線 66830、65328） FAX: 0744-23-9751

18.4. 文献

1. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Series Postoperative pain management and opioids 3 Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia [Internet]. Vol. 393, www.thelancet.com. 2019. Available from: www.thelancet.com
2. Renaud-Roy E, Stöckle PA, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dubé P, et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. Canadian Journal of Anesthesia. 2019 Sep 15;66(9):1049–61.
3. Ishimoto D, Ogata H, Miyawaki H, Nakamoto S, Ueki R, Kariya N, et al. Association between intraoperative nociception and surgical invasiveness in patients undergoing non-cardiac surgery under general anesthesia: a retrospective cohort study. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 2021 May 1;35(3):499–503.
4. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wesseler S, Beyer B, Fischer M, et al. Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. British Journal of Anaesthesia [Internet]. 2021 Feb 1;126(2):516–24. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091220308643
5. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. Anesthesiology. 2016 Jul 1;125(1):193–203.
6. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. Surgery (United States). 2015 Feb 1;157(2):362–80.
7. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2019 May 1;130(5):745–55.
8. Jiao Y, Zhang C, Shi X. intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2019; Available from: http://www.minervamedica.it