

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B122）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）
 副担当： 田島 副担当： 上村（夕） 技術専門委員： ー

先進医療の名称	ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
申請医療機関	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	せん妄は、手術成績など、治療成績に影響する他、医療経済的な負担も大きい。しかし、せん妄の発症抑制に対して有効性・安全性等のエビデンスを確立、保険診療で使用可能であることが明示されている薬剤はない。 本試験では、高齢がん患者の術後せん妄の発症抑制を目的としたラメルテオン内服の有効性と安全性について、プラセボを対照とする二重盲検ランダム化比較試験にて検証する。 ○主要評価項目： 75 歳以上の、DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合 ○副次評価項目： 1) DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合 <75 歳以上の主要解析対象集団、および全例における以下の項目> 2) Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale) を用いて看護師により評価される手術後 5 日間のせん妄の出現割合 3) DRS-R-98 (Delirium Rating Scale-R-98) と Nu-DESC により評価される手術後 5 日間のせん妄重症度 4) DSM-5 と DRS-R-98 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間の重症せん妄の出現割合 5) DSM-5 によるせん妄の診断から消失までの日数 6) 術後から退院までの直接医療費 7) 術後入院日数 8) 術後 5 日間の抗精神病薬の使用割合 9) 術前日におけるベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用中止・休薬の割合 10) 術後 5 日間の転倒転落・点滴および気管挿管の自己抜去・身体拘束の発生割合 11) 術後 1 日目朝の血清中の C-reactive protein 濃度

	12) 術後 5 日間の術後合併症 (CD 分類 grade2 以上) の出現割合 13) 術後 90 日以内の術後合併症 (CD 分類 grade2 以上) の出現割合 14) 術後 30 日以内の生存期間 15) 術後 90 日以内の生存期間 16) 術後 90 日以内の無再発生存期間 17) 術後 5 日目の試験参加に対する患者満足度と自覚症状 (エドモントン症状評価システム改良版日本語版) 18) 家庭へ退院出来できない割合 19) 登録時の PSQI 6 以上および PSQI 5 以下の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合 ○ 予定試験期間： 先進医療告示日～4 年 2 か月間 (登録期間：～2 年間、追跡期間：12 週間) ○ 目標症例数： 766 例 (75 歳以上 678 例：プラセボ群 339 例／ラメルテオン群 339 例、 65 歳以上 766 例：プラセボ群 383 例／ラメルテオン群 383 例)
--	--

【実施体制の評価】 評価者： 伊藤（澄）

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書中に認められた不明瞭な点について、何れも事前の照会に対し適切に対応され、問題が解消したので適としました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村（タ）

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 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	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 一部、データの取り扱いについて不明瞭な箇所がありましたが、事前に提出した照会事項に適切にご回答いただき、修正・追記がなされたことから、いずれも「適」と判断いたしました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	766 例 (75 歳以上 678 例：プラセボ群 339 例／ラメルテオン群 339 例、 65 歳以上 766 例：プラセボ群 383 例／ラメルテオン群 383 例)	予定試験期間	先進医療告示日 ～4 年 2 か月間 (登録期間：～2 年間、追跡期間：12 週間)	
実施条件：				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） せん妄は入院中の事故につながり、せん妄を起こす本人だけでなく、介護者の負担も大きく、発症抑制法の開発が期待される。がん手術後せん妄発症リスクは年齢と手術時間であり、手術部位や術式等はせん妄の発症割合に影響は少ないと申請者からは回答されている。本試験の主な選択基準は悪性腫瘍が確認あるいは強く疑われる 65 歳以上で、全身麻酔下手術を受け、術後 5 日間以上の入院予定の経口あるいは経鼻胃管で術後 2 日以内に薬剤投与可能な患者というだけの実施可能性を重視した計画である。層別因子は、術後 6 時間以上の高侵襲手術と、ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のみが規定されている。パイロット研究で術式などは影響しないとされているが、目標症例数 766 例と多いこともあるので、試験終了後に解析ができるようにしていただきたい。				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法

2022 年 2 月 17 日

国立がん研究センター中央病院

精神腫瘍科

松岡 弘道

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- | |
|--|
| <p>1. 選択基準が全身麻酔下の手術と術後 5 日間以上の入院患者で、術後 2 日以内に経口あるいは経鼻胃管からの薬剤投与が可能になっているだけですが、手術部位 例えば、肺がんとか大腸がんなど、手術部位による違いは考慮されていないようですが、過去に、手術部位の違いなどを検討された報告があれば教えて下さい。</p> |
|--|

【回答】

手術部位の違いによるせん妄発症割合への影響として、心血管手術の場合に、他の手術部位よりもリスクが高まる可能性が複数文献で指摘されております (Chaiwat, 2019, BMC Anesthesiology, Bilotta, 2013, BMC Anesthesiology)。特に心疾患手術は、他の手術部位とリスク因子が異なり、本研究が主な対象とする高齢者がせん妄リスク上昇に関連しないことが報告されています。(Watt, 2018, JGIM) 以上から、心疾患手術を区別する必要があると考えており、本研究ではがん切除手術のみを対象としております。(心臓の悪性腫瘍は外科切除の対象となりません。)

また麻酔方法、輸血等の複数の術中因子が、せん妄の発症割合へ影響しますが、既知のリスク因子を定式化し、介入群と対照群のリスクを一定化する方法はありません。心疾患手術を含まない、がん患者の術式と術後せん妄リスクを検討したメタアナリシス(Zhu, 2017, Jpn J Clin Oncol)では、もっとも影響が大きい因子として手術時間が挙げられています。手術時間は他の術中因子(失血量・輸液量・輸血・切除部位・創部再建・リンパ節郭清・オピオイド使用)や術後因子(創感染)よりも高い術後せん妄のオッズ比を示しています(OR: 54.7(22.81-86.6))。以上を基に、手術時間 6 時間以上の高侵襲がん切除手術を予定する患者(Shah, 2012, Arch Otolaryngol Head Neck Surg)を対象として、国立がん研究センター中央病院にて先行研究(Wada, 2019, World J Surg)を行ったところ手術部位(頭頸部・食道・肝胆膵)によりせん妄の発症割合に違いはありませんでした。

以上から、がん切除手術において最も影響が大きいと考えられる手術時間を層別化因子に加え、さらに術中因子でせん妄の発症に影響する可能性がある、麻酔方法や出血量・輸血の有無や、ご指摘頂いた手術部位(がん種)を評価し、背景として介入群と対照群で差が無いことを確認することで、研究結果の一般化可能性を担保します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法

2022 年 2 月 17 日

国立がん研究センター中央病院

精神腫瘍科

松岡 弘道

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本臨床研究では、死亡や死亡につながるおそれのある疾病等といった重篤な有害事象の発生も見込まれていますが、補償の内容に補償金が含まれず、医療費と医療手当のみに限定されている理由は何でしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、臨床研究法下の特定臨床研究として「死亡や死亡につながるおそれのある疾病等といった重篤な有害事象」について発生時の手順を研究計画書に定めておりますが（研究計画書 P28-29, 9.3）、ラメルテオンの製造販売後調査（ラメルテオン添付文書 P2）や我々の先行研究を含む複数の先行研究（Hatta, 2019, J Clin Psychiatry; Honda, 2020, Surg Today; Kim, 2020, J Psychiatr Res）から、ラメルテオンの安全性は極めて高く、ラメルテオンに起因した死亡事例が発生する可能性は低いと考えております。医薬品副作用被害救済制度の副作用救済給付に関する情報でも、ラメルテオンの報告は数例で医療費・医療手当を超える給付の報告はありません。そのため重篤な有害事象の発生の際の補償には医療の提供に加えて医療費・医療手当を設定しておりますが、補償の内容に補償金を含めておりません。

2. 臨床研究の対象となる患者さんについて、説明文書で「65歳以上の方、ラメルテオンの服用が可能な方などに参加いただきます。」と記載されていますが、これでは不明確です。対象とされる患者さんの要件について具体的に記載して下さい。また、対象から除外される場合についても、説明文書で「既にラメルテオンを服用している方、他に重篤な合併症のある方などは参加いただけません。」と記載されているのみですが、除外基準の主たるものについては具体的に記載して下さい。

【回答】

適格規準と除外規準の主たるものについて説明同意文書に具体的に記述させて頂きました（説明・同意文書 P5, 5-1）。

3. 説明文書に【付随研究調査項目：別途文書を用いて説明を行います】との記述が唐突に出て来ますが、この位置付けが不明確です。分かるように説明を加えるか、本文とスケジュール表の双方から付随研究分を外すかのどちらかにして下さい。また、その後にある「2)レジストリ」の位置付けと趣旨が不明です。2)の前にある筈の1)も見当たりません。明確にして下さい。

【回答】

説明文書と研究計画書の双方から付随研究分を削除致しました(説明文書 P6, 5-4; P8, 6-2; 研究計画書 要約, 5-3(項目削除); 5-6; 7; 目次, 22.2; P14-15, 7.4; P21, 8.2.13(項目削除); 8.2.14(項目削除); P35, 14; P47, 22.2; P48, 22.3; P52, 24)。付随研究については別途研究計画書を定め、研究倫理審査委員会の承認を得て実施させていただきます。

4. 試験参加により予想される利益として、説明文書に「ラメルテオンとプラセボのどちらの場合が有利であるかは一概にはいえません。」とされていますが、プラセボの方が有利な場合として想定される例を示して下さい。また、それに続いて「効果がない場合にも、時間をかけて患者さんの状態を観察しますので、今後の治療の方向性を判断する手がかりが増えます。」と記載されていますが、具体的にはどのような手がかりがあるのでしょうか。

【回答】

せん妄がすべての方に発症するわけではなくラメルテオンを服用した場合は副作用の可能性があり、また、ラメルテオンのせん妄に対する予防効果が証明されていない現状においては、ラメルテオンとプラセボのどちらの場合が有利であるかは一概にはいえないと考えており、その旨利益・不利益に追記させて頂きました。また、治療の方向性の判断について増える手がかりについては、せん妄による危険な行動の兆候があれば点滴を抜けづらいようにするなどの安全確保を行い、活動性低下が主な症状であればリハビリテーション導入を推奨するなどが考えられるため、その旨追記させて頂きました(説明文書 P7-8, 6-1)。

5. 試験薬の服用期間について、説明文書で「手術が決定した日から手術前日までと手術後5日間」と記載されていますが、これでは手術日が含まれているか否か明らかではありません。試験のスケジュール表では手術当日にも服用することとされていますが、服用は術後4日までですし、試験実施計画書ではせん妄の評価期間として「手術後5日間」と記載されている期間が手術日を含まず術後5日までとなっているように、期間の記載が全体として不統一不明確なため、間違いが生じないように、全体的に一義的になるように記載して下さい。また、投与開始日となる「手術が決定した日」の説明として説明文書には「手術の4-8日前となります。」と記載されていますが、試験実施計画書では「手術決定日が手術の9日以上前の場合は手術8日前」が投与開始日となることとされていて、説明

に食い違いがあります。誤解が生じないよう統一した説明にして下さい。なお、同意説明文書5. 4) 試験中の検査内容およびスケジュールの項の本文には、『手術後に「せん妄」の評価を行います(評価は 5 分程度です)』と記載がありますが、評価をいつから何日間行うかの説明が無いため、ここにも説明を加えて下さい。

【回答】

試験薬の服用期間について記載が不明確でしたので、説明文書の当該箇所を「手術の 8 日前から手術後 4 日目まで」と修正致しました(説明文書 P5, 5-3)。

また手術後の日数を記載する際に手術日を含むかどうか不明確になるため、一義的となるよう研究計画書の用語の定義に、術後日数を追記させて頂きました(研究計画書 表紙次項 略号および用語の定義)。また説明文書においても、「手術当日を 0 日目と数えます」と定義を示しました(説明文書 P5, 5-3)。更に「術後〇日」の記載が曖昧であったため、「術後〇日目」または「術後〇日間」に修正致しました(研究計画書 要約, 5-6; P14-15, 7.4; P20, 8.2.1; 8.2.3; 8.2.4; 8.2.6; P21, 8.2.8; 8.2.10; 8.2.11; 8.3.1; P22, 8.3.2; P34, 12.5.1; 説明文書 P6, 5-4)。

尚、術後再発について、「90 日目までのがん再発」を調査する集団の規定が不十分でしたので、合わせて修正致しました(研究計画書 P21, 8.2.11)。

「手術が決定した日」は概ね術前 4-8 日前になることを想定していますが、9 日前になる可能性があり記載が曖昧になるため説明文書から削除致しました(説明文書 P5, 5-3)。

またせん妄の評価を行う開始日と期間の詳細は説明文書 P7 に記載させて頂いており、ご指摘のスケジュールに主に想定される期間として、「手術後 1 日目から 5 日目まで「せん妄」の評価を行います」と記載させて頂きました(説明文書 P6, 5-4)。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法

2022 年 2 月 18 日

国立がん研究センター中央病院

精神腫瘍科

松岡 弘道

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 割付因子について

試験実施計画書 6.2 にて「登録にあたって治療群は適格性の確認後、ランダムに割り付けられる。割付調整因子に、登録時年齢(75 歳未満, 75 歳以上)、高侵襲手術(予定手術時間 6 時間未満, 予定手術時間 6 時間以上)、ベンゾジアゼピン系薬剤・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(登録日を含め、90 日以上、毎日服用の有無)、および登録施設を用いる。」とありますが、7.2.2.では「登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。ランダム割り付けに際しては①年齢(65 歳以上 75 歳未満か、75 歳以上か)、②侵襲性(高侵襲手術か高侵襲手術以外か)、③施設で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。」との記載です。ベンゾジアゼピン系薬剤・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の割付因子への取り扱いについて記載の統一が必要と考えます。

【回答】

割付因子への取り扱いについて、7.2.2 において以下のように記載を統一しました(研究計画書 P13)。

「登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。ランダム割り付けに際しては①年齢(65 歳以上 75 歳未満か、75 歳以上か)、②侵襲性(高侵襲手術か高侵襲手術以外か)、③ベンゾジアゼピン系薬剤・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(登録日を含め、90 日以上、毎日服用の有無)、④施設で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。」

2. 主要評価項目について、「75 歳以上の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合」とありますが、術前 1 日前の DSM-5 評価にてせん妄と診断された症例についての取り扱いについてご説明ください。

【回答】

研究計画書 P16 7.5.2 および P32 11.1 に記載させて頂いた、プロトコル治療中止基準に該当致します。記載が曖昧でしたので、『手術前日または術後 1 日目から術後 4 日目までに DSM-5 によるせん妄陽性が判断された場合』にプロトコル治療中止基準に該当することを明記致しました。

3. 試験実施計画書 8.2.1 にて「せん妄評価の内的妥当性担保のために、試験開始前に 1)せん妄評価者間と、2)午前・午後の評価時間の間の信頼性(κ が 0.4 以上であることを確認する。」とあります。本記述は若干唐突に出てきておりますが、本試験を実施する前に、別研究として上記を確認する臨床研究を実施されるということでしょうか。また、結果次第では、例えば評価時間等について修正がされる可能性があるということでしょうか。

【回答】

「せん妄の症状には日内変動が認められることから、1 時点のみの情報から有効性の評価を行うことの適切性を確認する必要があるのではないか。」との観点から、別の臨床研究(せん妄評価方法の信頼性を検証する観察研究)を実施し、当院においてせん妄の午前評価と午後評価の一致率(κ)を検討したところ、 $\kappa = 0.765$ という結果が得られたため、評価時間については本試験計画で問題ないと判断し修正はいたしません。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法

2022 年 2 月 22 日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院

精神腫瘍科

松岡 弘道

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (照会事項回答書3-2に関連して)

主要評価項目は「75 歳以上の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合」と手術後 5 日間のせん妄が評価されます。手術後前 1 日前の DSM-5 評価にてせん妄と診断された症例について、以下ご教示ください。

- ・ 術後の DSM-5 評価は評価されますでしょうか。
- ・ 評価され、かつ、術後においてもせん妄と診断された場合、主要評価項目のイベントとしてカウントされますでしょうか。

主解析の解析対象集団に含まれますでしょうか。

【回答】

手術 1 日前に DSM-5 評価にてせん妄と診断した症例ですが、DSM-5 評価を含む術後の観察は継続致します。本試験では Intention-to-treat の原則にしたがって、有効性の評価を行うため、主解析の解析対象集団に含まれ、術後においてせん妄と診断された場合は主要評価項目のイベントとしてカウントされます。

以上

評価者 構成員：山口 俊晴 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 で の 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 本剤の有用性が示された場合、どのような術式に適応されるべきか 検討の上、保険収載される必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本剤の有用性がしめされた場合でも、手術時間は必ずしも手術侵襲の 大きさに比例しないこと、手術時間は術者の技術により変化することな などを勘案した上で、保険収載する必要がある。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法

令和 4 年 2 月 23 日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院

精神腫瘍科

松岡 弘道

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 手術術式や手術アプローチ(開腹手術、開胸手術、腹腔鏡手術、胸腔鏡手術など)によって手術侵襲は大きく異なるのではないのでしょうか。また、術式により、経口投与あるいは経鼻胃管から投与された薬剤の吸収動態が変化する可能性があるのではないのでしょうか。

【回答】

手術侵襲は、手術術式や手術アプローチ以外にも麻酔方法、輸血等の様々な術中因子の影響を受け、せん妄の発症割合へ影響しますが、その影響度は一定せず、既知のリスク因子を定式化し、介入群と対照群のリスクを一定化する方法はありません。手術術式の違いによるせん妄発症割合への影響として、心血管手術の場合に、他の手術部位よりもリスクが高まる可能性が複数の文献で指摘されております(Chaiwat, 2019, BMC Anesthesiology, Bilotta, 2013, BMC Anesthesiology)が、本研究ではがん切除手術のみを対象としております(心臓の悪性腫瘍は外科切除の対象となりません)。

また、心疾患手術を含まない、がん患者の術式と術後せん妄リスクを検討したメタアナリシス(Zhu, 2017, Jpn J Clin Oncol)では、もっとも影響が大きい因子として手術時間が挙げられています。手術時間は他の術中因子(失血量・輸液量・輸血・切除部位・創部再建・リンパ節郭清・オピオイド使用)や術後因子(創感染)よりもきわめて高い術後せん妄のオッズ比を示しています(OR: 54.7(22.81-86.6))。手術時間 6 時間以上の高侵襲がん切除手術を予定する患者(Shah, 2012, Arch Otolaryngol Head Neck Surg)を対象として、国立がん研究センター中央病院にて先行研究(Wada, 2019, World J Surg)を行ったところ、手術部位(頭頸部・食道・肝胆膵)によりせん妄の発症割合に違いはありませんでした。

以上より、手術時間はせん妄発症への影響が大きく、また事前に概ね予測可能で麻酔時間や手術侵襲などを一定程度反映していると考え層別因子とし、その他出血量・輸血の有無など事前に規定できない因子は層別因子には含めませんでした。術中因子でせん妄の発症に影響する可能性がある、麻酔方法や出血量・輸血の有無や、ご指摘頂いた術式については解析時に評価し、研究結果の一般化可能性を検討いたします。

薬剤の吸収動態ですが、本試験の主要な対象と同じ 75 歳以上の胃切除を対象とした先行研究 (Honda, 2020, Surg Today) において、ラメルテオンのせん妄発症抑制効果について有効性と安全性が示されており、ラメルテオンの吸収動態が術式によって大きく影響されることはない想定しています。またラメルテオンのインタビューフォーム P65 より、簡易懸濁により経鼻胃管から投与することを想定した場合に、容易に崩壊し経管通過性が良好であり、懸濁液は 4 時間経過後も含量などに問題となる変化がないことが確認されており、経口投与と経鼻胃管投与の投与経路の違いは薬物動態に大きな影響を及ぼすことはないと考えられます。

2. 海外において、せん妄の発症抑制に対する承認がされていない理由は何でしょうか。

【回答】

ラメルテオンは、日本とアメリカで不眠症に対し薬事承認されておりますが、製薬企業によるせん妄の発生抑制に対する効能追加のための治験は行われておらず、現時点では国内外で承認されておられません。

3. 術前の投与期間の設定根拠を示してください。また、本試験で術前の投与期間に幅を持たせることの妥当性を示してください。

【回答】

ラメルテオンを用いた予防介入は、7 日間の内服期間を設定した試験で効果が期待できることが示されている (Hatta, 2014, JAMA Psychiatry, Hatta, 2019, J Clin Psychiatry) 一方で、内服期間が術前 1 日の試験では有効性が示されておられません (Jaiswal, 2019, Crit Care Med, Oh, 2020, Am J Geriatr Psychiatry)。最適な内服期間は不明なものの、術前に 1 週間程度の内服は必要と考えられること、また、研究事務局を置き患者登録を中心的に行う国立がん研究センター中央病院では、手術日が手術の 5-9 日前に確定するため、症例集積の実施可能性も考慮し、術前のラメルテオンの内服期間は手術 4-8 日間に設定致しました。

4. せん妄が改善あるいは消失するまで、投薬を継続する必要があるのではないのでしょうか。また、せん妄が改善あるいは消失するまで、観察を続ける必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

本試験はラメルテオンのせん妄発症予防効果を検証する目的で、「75 歳以上の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合」を主要評価項目としております。このため、DSM-5 によるせん妄陽性が判断された場合はプロトコル治療中止 (研究計画書 P31, 11.1) に規定し試験薬 (ラメルテオンまたはプラセボ) の投薬を中止し、患者の状態に合わせて発症したせん妄に対する治療を行います。また観察はせん妄が改善あるいは消失するまで続けますが、国立がん研究センター中央病院における先行研究 (術

後せん妄期間の中央値 2 日, 最長 20 日, 対象 91 名, 未公表)によると、術後状態が改善した 20 日目で概ねせん妄は改善するため、観察期間は術後 30 日目までとしております。

5. 研究計画書に「先行研究に基づき、外科医が手術時間を 6 時間以上と予測する腫瘍切除手術を「高侵襲手術」と定義し、層別因子に用いる。」とありますが、6 時間以上の手術を高侵襲手術とした理由は何でしょうか。

【回答】

がん患者の術式と術後せん妄リスクを検討した先行研究 (Zhu, 2017, Jpn J Clin Oncol, Shah, 2012, Arch Otolaryngol Head Neck Surg) から、6 時間以上の手術を高侵襲手術と規定致しました。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名： ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法

令和 4 年 2 月 23 日
国立がん研究センター中央病院
精神腫瘍科
松岡 弘道

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 手術時間 6 時間以上のがん切除手術を対象としていますが、根拠となる論文の対象症例は頭頸部(一部肝胆膵など)を中心としており、あらゆる癌腫や術式にこの結果が適用される根拠とはなりえません。また、特に食道手術に関しては近年急速に鏡視下手術が普及しており、鏡視下手術は開胸開腹手術に比較して低侵襲ではあるものの、長時間手術になることが知られております。手術時間だけで規定するのではなく、対象とする術式(アプローチを含め)を限定する必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

本試験は臨床への実装を目指した effectiveness trial として、実臨床に近い対象で有効性を検証することを目指していることから、リスク因子として極めて影響が大きい年齢(せん妄リスク: 65 歳未満: 3%, 65-74 歳: 14%, 75 歳以上: 36%, Maldonado, 2018, Int J Geriatr Psychiatry)のみを対象選択に規定し、それ以外のリスク因子による対象の制限は行わないこととしました。対象には手術時間 6 時間未満のがん切除手術も含めており、手術時間 6 時間以上は層別因子として用い、その他の因子についてはランダム化による調整としております。

手術時間 6 時間以上のみを層別因子とする根拠は以下の通りです。せん妄の発症割合は手術術式や手術アプローチ以外にも麻酔方法、輸血等様々な術中因子の影響を受けることが報告されていますが、その影響度は一定せず、既知のリスク因子を定式化し、介入群と対照群のリスクを一定化する方法はありません。手術術式の違いによるせん妄発症割合への影響として、心血管手術の場合に他の手術部位よりもリスクが高まる可能性が複数文献で指摘されております(Chaiwat, 2019, BMC Anesthesiology, Bilotta, 2013, BMC Anesthesiology)が、本試験の対象には含んでおりません。その他因子として、がん患者のみを対象とした術後せん妄リスクを検討したメタアナリシス(Zhu, 2017, Jpn J Clin Oncol)の対象手術は頭頸部であることはご指摘の通りですが、手術時間は他の術中因子(失血量・輸液量・輸血・切除部位・創部再建・リンパ節郭清・オピオイド使用)や術後因子(創感染)よりもきわめて高い術後せん妄のオッズ比を示しています(OR: 54.7(22.81-86.6))。また、我々は手術時間 6 時間以上の高侵襲がん切除手術を予定する患者を対象に国立がん研究センター中央病院にて先行研究(Wada, 2019, World J Surg)を行いました。手術部位(頭頸部 17 名・食道 37

名・肝胆膵 34 名)によりせん妄の発症割合に違いはありませんでした。更に食道外科 33 名のうち、13 名が開胸手術、20 名が鏡視下の手術を受けておりますが(他の食道がん 4 名は頭頸部外科による異なる術式)、アプローチとして開胸と鏡視下のせん妄発症割合に明らかな差は認められませんでした(せん妄陽性割合:開胸(5/13), 鏡視下(4/20), $P>0.05$, カイ二乗検定, 未公表)。以上より、手術時間はせん妄発症への影響が大きく、また事前に概ね予測可能で麻酔時間や手術侵襲などを一定程度反映していると考え層別因子とし、その他出血量・輸血の有無など事前に規定できない因子は層別因子には含めませんでした。術中因子でせん妄の発症に影響する可能性がある、麻酔方法や出血量・輸血の有無や、ご指摘頂いた術式については解析時に評価し、研究結果の一般化可能性を検討いたします。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名： ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法

令和 4 年 2 月 25 日
国立がん研究センター中央病院
精神腫瘍科
松岡 弘道

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 指摘事項に対する回答1-1において、「経口投与と経鼻胃管投与の投与経路の違いは薬物動態に大きな影響を及ぼすことはない」と、投与経路についてはご回答をいただいております。他方で、消化管の切除・再建を伴う術式と、消化管を切除しない術式の間では、消化管における薬物の吸収動態に差が生じるのではないかと考えられますが、上記の観点において、術式間の差が無いとする根拠について、ご説明ください。

【回答】

消化管の切除・再建を伴う術式と、消化管を切除しない術式の間における、消化管におけるラメルテオンの吸収動態の差について、その薬物動態を検討したデータはなく明らかなことは分かっておらず、ご指摘の通りラメルテオンの T_{max} 0.75 時間(ラメルテオン 添付文書)などの吸収動態が変動する可能性は否定できません。一方で、本試験の主要な対象と同じ 75 歳以上の胃切除術(Roux-en-Y 再建 63%を含む)を対象とした先行研究(Honda, 2020, Surg Today)において、ラメルテオンのせん妄発症抑制効果について有効性と安全性が示されており、手術後のラメルテオンの吸収動態が術式によって一部変動しても、本試験のアウトカムである「75 歳以上の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合」が大きな影響を受ける可能性は低いと考えております。また術式については解析時にラメルテオン群とプラセボ群を比較し、研究結果の一般化可能性を検討いたします。

2. 指摘事項に対する回答1-3において、「研究事務局を置き患者登録を中心的に行う国立がん研究センター中央病院では、手術日が手術の 5-9 日前に確定するため、症例集積の実施可能性も考慮し、術前のラメルテオンの内服期間は手術 4-8 日間に設定致しました。」とご回答いただいておりますが、内服期間を 4 日から 8 日まで幅を持たせても科学的に問題が無いとする根拠についてご説明ください。また、手術日がぎりぎりまで決まらないという、施設の都合で投与期間が決められることは科学的に望ましくないのではないのでしょうか。

【回答】

ラメルテオンを用いた予防介入は、以下の内服期間を設定した研究で効果が報告されており、少なくとも4日以上が望ましいと考えられること、我々が実施した先行研究(Hatta, 2014, JAMA Psychiatry, Hatta, 2019, J Clin Psychiatry)からは、総投与期間7日以上を担保することが重要であり、うち術前の最適な内服期間は明らかになっておりませんが可能な限り術前の内服が望ましいと考えられることから、実施可能性も考慮し手術前の内服期間を4日から8日までと設定いたしました。本研究では手術当日と翌日の内服中止を許容しておりますので、最短の総内服期間は7日間(術前4日間・術後3日間)となり、7日間以上の内服期間を確保しています。また、結果解析時に手術前7日間および8日間の試験薬内服を完遂した集団で感度分析を行い、結果の妥当性を担保致します(研究計画書 P34, 2.5.1)。

	内服期間	有効性の結果	試験概要	文献
1	3日(術前1日)	示されず	ランダム化比較試験	Oh, 2020, Am J Geriatr Psychiatry
2	4日	有効性あり	観察研究	Hokuto, 2020, PloS One
3	4.5日(中央値)	有効性あり	ランダム化比較試験	Nishikimi, 2018, Crit Care Med
4	7日	有効性あり	ランダム化比較試験	Hatta, 2014, JAMA Psychiatry
5	7日	有効性あり	観察研究	Hatta, 2019, J Clin Psychiatry
6	7日	有効性あり	観察研究	Booka, 2017, Esophagus
7	7日(術前1日)	示されず	ランダム化比較試験(人工心肺を用いる高侵襲手術、かつ術後ICFUのみ)	Jaiswal, 2019, Crit Care Med
8	7日	傾向あり (P=0.06)	観察研究	Miyata, 2017, Interact Cardiovasc Thorac Surg
9	8日以上(術前7日)	有効性あり	単群介入試験	Honda, 2020, Surg Today

3. 指摘事項に対する回答2-1において、「手術部位(頭頸部 17 名・食道 37 名・肝胆膵 34 名)によりせん妄の発症割合に違いはない」とご回答いただいております。

① これを他の術式まで同様であると拡大解釈する根拠について、ご説明ください。今回はこの3部位の術式に限定して研究を行うべきではないでしょうか。

② 「せん妄陽性割合：開胸(5/13)，鏡視下(4/20)， $P>0.05$ ，カイ二乗検定，未公表)」という結果から、アプローチとして開胸と鏡視下のせん妄発症割合に明らかな差はないと説明されておりますが、両群間のせん妄陽性割合は同等と結論付けるには十分な科学的根拠ではないと考えます。両群間のせん妄陽性割合に差が無いとご説明されるのであれば、より明確な科学的根拠をお示しください。

【回答】

① がん手術において、手術時間と独立してせん妄発症割合が高い手術部位は明らかになっておらず、我々の先行研究において、特定の手術部位(頭頸部 17 名・食道 37

名・肝胆膵 34 名)にせん妄発症との相関があるとは言えませんでした。ご指摘の通りこれを基に他の手術部位もせん妄発症割合が同様とは言えないと考えております。一方で、高齢患者において様々ながん種に対する手術でせん妄の発生は報告されていること (Wada, 2021, J Pain Symptom Manage, Honda, 2020, Surg Today, Booka, 2017, Esophagus, Miyata, 2017, Interact Cardiovasc Thorac Surg, Lee, 2020, Int J Colorectal Dis, Lu, 2020, J Int Med Res)、先行研究でがん種を問わずラメルテオンの有効性が示されていること (Hatta, 2019, J Clin Psychiatry)、せん妄の発症抑制効果を検証するスボレキサントの治験 (JRCT2031200149)でも本試験同様に術式の規定はされていないことから、リスク因子として極めて影響が大きい年齢 (せん妄リスク : 65 歳未満 : 3%, 65-74 歳 : 14%, 75 歳以上 : 36%, Maldonado, 2018, Int J Geriatr Psychiatry) を対象選択に規定し、既報にて影響が大きく一定程度手術侵襲を反映すると考えられる手術時間 (6 時間以上) を層別因子とし他因子をランダム化調整とすることで、本試験においてがん種や術式の限定は行わなくても、ラメルテオンとプラセボの有効性の差を評価することは可能と考えております。

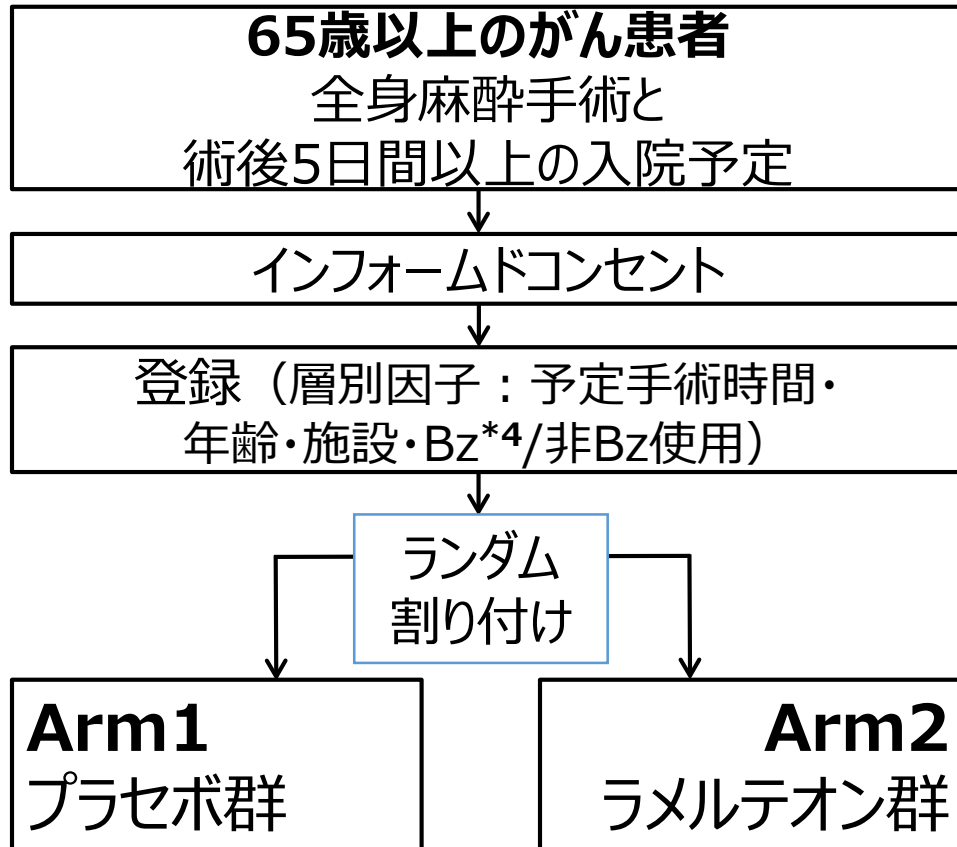
- ② 国立がん研究センター中央病院での先行研究では開胸と鏡視下のせん妄発症割合に明らかな差は見出せませんでした。ご指摘の通り、この結果のみをもって開胸と鏡視下のせん妄発症割合が等しいとは言えないと考えております。一方で、回答①でもお答えさせて頂きましたように、本ランダム化比較試験においてリスク因子として極めて影響が大きい年齢を対象選択に規定しており、既報にて影響が大きい手術時間を層別因子とし他因子をランダム化調整とすることで一定の有効性評価は可能と考えております。

以上

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
適応症：せん妄ハイリスク患者
内容： （先進性） せん妄は、手術成績など、治療成績に影響する他、医療経済的な負担も大きく、ラメルテオンによるせん妄発症抑制を新しい標準医療として普及することは、手術などの治療成績向上や医療負担の軽減に寄与すると期待される。このため、せん妄の発症抑制を目的としたラメルテオンの投与について有効性・安全性等のエビデンスを確立し、将来的に標準医療として普及することが望ましい。 現在、国内外のガイドライン等では、せん妄の発症抑制として有効性・安全性等のエビデンスを確立されている薬剤は無く、先進性がある。また、せん妄医療で治療として使用されている、抗精神病薬は、ドパミン受容体拮抗薬だが、ラメルテオンはメラトニン受容体 1 とメラトニン受容体 2 を介して作用する薬剤であり、不眠症の改善だけでなく、抗炎症作用が期待される。薬理学的機序は、抗精神病薬とは大きく異なり新規性がある。 （概要） 高齢がん患者の術後せん妄の発症抑制に対するラメルテオンの内服の有効性と安全性について、プラセボを対照とする二重盲検ランダム化比較試験にて検証する。 試験薬(被験薬もしくは対照薬)を 1 日 1 回 1 錠(8mg)、手術 4-8 日前から術後 4 日目まで就寝前に経口もしくは経鼻胃管から投与する。手術後 1 日目から 5 日目まで毎日、精神腫瘍医が DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5)を用いてせん妄の有無を評価する。 （効果） 手術または重症疾患によりせん妄発症リスクが高い 65 歳以上の高齢患者において、せん妄発現割合の減少が期待される。 （先進医療にかかる費用） 本研究に係る総費用はラメルテオンを 13 回投与する場合は 1,861 円、9 回投与する場合は 1,516 円である。このうち先進医療に係る費用はラメルテオンを 13 回投与する場合は 1,121 円、9 回投与する場合は 776 円で、すべて研究費で負担する。よって患者負担費用額は 222 円である（3 割負担の場合）。

ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法 (多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験)



実施施設

- ・ 国立がん研究センター 中央病院
- ・ 国立がん研究センター 東病院
- ・ 近畿中央呼吸器センター

P: 65歳以上のがん患者*1

I: ラメルテオン8mg*2周術期*3内服

C: プラセボ*3

O: 術後5日間のせん妄出現割合

*1:全身麻酔下に手術を受け、術後5日間以上入院予定のがん患者

*2:メラトニン受容体作動薬であり、安全性が高いラメルテオンを用いたせん妄予防は、重症急性疾患に伴うせん妄に対してエビデンスが豊富にあり、術後せん妄に対しても発症抑制効果が期待される。

*3:術前4-8日～術後4日目、全介入例へせん妄予防の複合介入を実施する

*4:ベンゾジアゼピン系薬剤

薬事承認申請までのロードマップ

*1: 日本サイコオンコロジー学会等
*2: 武田薬品工業株式会社

試験薬：ラメルテオン（製品名：ロゼレム）

先進医療での適応疾患：せん妄ハイリスク患者

臨床研究

ランダム化比較試験5本
（本邦3本），
第II相試験1本，
観察研究4本

・ 結果の概要：

- 1) 急性疾患に伴うせん妄
有効性と安全性あり
（ランダム化比較試験2本）
- 2) 術後せん妄
安全性あり，有効性は
controversial*

*: 国外2試験はnegativeも、国内P2および全観察研究が有効性示唆、国内RCT
1本は結果未公表

先進医療

- ・ 医療技術名：
ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
- ・ 試験デザイン：
多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
- ・ 期間（患者登録期間）：jRCT公表から4年2か月
- ・ 被験者数：766名
- ・ 主要評価項目：75歳以上の、DSM-5を用いて精神腫瘍医により診断される手術後5日間のせん妄の出現割合
- ・ 副次評価項目：DSM-5を用いて精神腫瘍医により診断される手術後5日間のせん妄の出現割合など

学会*1

学会*1
企業*2

ガイドライン収載

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：全身麻酔下の手術と術後5日間以上の
入院を予定する65歳以上のがん患者

除外基準：試験薬のアレルギーなど

予想される有害事象：0.1%以上の頻度が想定される
症状として、傾眠、浮動性めまい、倦怠感、頭痛、
便秘、悪心、発疹（蕁麻疹）

23

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（有）

概要：有望な薬剤として開発を推奨

（ESMO clinical guideline/ がん患者におけるせん妄ガイドライン）

進行中の臨床試験（有）

概要：多施設ランダム化比較試験

（n=210，静岡がんセンター，jRCTs041200062）など

【別添 1】「ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
- ・ 国立病院機構 近畿中央呼吸器センター

**【別添２】「ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法」の期待される適応症、
効能及び効果（申請書類より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

せん妄ハイリスク患者

効能・効果：

手術または重症疾患によりせん妄発症リスクが高い65歳以上の高齢患者において、せん妄発現割合の減少が期待される。

【別添 3】「ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

国立がん研究センター中央病院・国立がん研究センター東病院・近畿中央呼吸器センターにて、全身麻酔下の手術と術後 5 日間以上の入院を予定する 65 歳以上のがん患者

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) 病理学的に悪性腫瘍が確認されている患者および臨床的に悪性腫瘍が強く疑われる患者
- 2) 65 歳以上の患者
- 3) 全身麻酔下の手術と術後 5 日間以上の入院を予定する患者
- 4) 術前に経口もしくは経鼻胃管から薬剤を投与可能であり、術後 2 日以内に経口もしくは経鼻胃管から薬剤投与再開が見込まれる患者
- 5) 試験参加について本人から文書で同意が得られている患者。もしくは本人の口頭同意の上で、立会人*を立ち会わせた上で立会人による署名で文書による同意が得られている患者

*立会人は当該臨床研究に従事する者以外

【選択基準の設定根拠】

- 1) 2) 対象疾患登録のため
- 3) 4) 試験薬の薬効評価のため
- 5) 被験者の安全確保のため

・ 65 歳以上の患者のみを対象とする理由

65 歳以上の高齢者は、せん妄のリスクが高いと想定される。せん妄の発症割合は、65 歳未満では 3%、65 歳-74 歳で 14%、75 歳以上で 36%と報告されている。我々の先行研究では、介入を行わない場合、65 歳以上の患者の約 39%と 75 歳以上の患者の 48%に術後せん妄が出現した。以上の理由より、本試験では 65 歳以上の手術を受ける患者のみを対象とした。また、75 歳以上を主要解析対象集団と設定し、登録時年齢を層別因子に用いる。

また、本試験では先行研究に基づき、外科医が手術時間を 6 時間以上と予測する腫瘍切除手術を「高侵襲手術」と定義し、層別因子に用いる。

更に、せん妄ハイリスク薬のベンゾジアゼピン系薬剤・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を登録時に定期服用（登録日を含め、90 日以上、毎日服用）しているか否かを層別因子に用いる。なお、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を登録時に定期服用している場合は、複合介入として可及的に使用を制限し、手術前日に中止できた割合を、試験薬の有効性評価として調査する。

・手術時間以外の術中のせん妄リスク因子を層別因子に加えない理由

多要因がせん妄の発症率へ影響するが、既知のリスク因子を定式化し、介入群と対照群のリスクを一定化する方法はない。がん患者の術式と術後せん妄リスクを検討したメタアナリシスによれば、もっとも影響が大きい因子として、手術時間が挙げられる。手術時間は他の術中因子（失血量・輸液量・輸血・切除部位・創部再建・リンパ節郭清・オピオイド使用）や術後因子（創感染）よりも高い術後せん妄のオッズ比を示す（OR: 54.7(22.81-86.6)）。以上から、最も影響が大きい手術時間を層別化因子に加え、さらに、術中因子でせん妄の発症に影響する可能性がある、麻酔方法や出血量・輸血の有無を、評価し、背景として介入群と対照群で差が無いことを確認し、研究結果の一般化可能性を担保する。

・術後 2 日以内の薬剤再開が見込まれる患者を対象とする理由

75 歳以上の胃がんの高齢者を対象とした本邦の先行研究にて、手術後に休薬期間を設け、術後 2 日目に内服を再開した場合に、ラメルテオンの術後せん妄発症抑制の有効性が、安全性と共に示唆されており(19.文献情報 4)、試験薬の薬効評価のため、術後 2 日以内の薬剤再開が見込まれる患者を対象とする。

除外基準

以下の項目の 1 つでも該当する症例は除外する。

- 1) 登録時に DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) でせん妄と診断された患者
- 2) ラメルテオンにアレルギーの既往のある患者
- 3) 以下のいずれかの基準に該当する、重度の肝機能障害を有する患者 (AST > 90 U/L, ALT > 126 U/L (男性), ALT > 69 U/L (女性)、総ビリルビン > 2.25 mg/dL)
- 4) 登録日を含め、登録の 4 週間以内に新薬を用いた治験や臨床試験に参加していた患者
- 5) 登録日を含め、登録の 2 週間以内にラメルテオンを内服している場合と、相互作用が知られているフルボキサミンを内服している患者
- 6) 登録の 2 週間以内にオレキシン受容体拮抗薬 (スボレキサント・レンボレキサント) を内服している患者
- 7) てんかん、パーキンソン病、またはレビー小体型認知症の病歴を有する患者
- 8) 乳糖不耐症の病歴を有する患者
- 9) 予定の切除範囲に中枢神経および頭蓋内を含む患者
- 10) 登録日を含め、登録の 5 年以内に薬物または、アルコール使用障害を有する患者、毎日アルコールを平均 60g (例: 日本酒 3 合、ビール中瓶 3 本、ワイン 5 杯) 以上摂取している患者、アルコール性疾患 (アルコール性肝障害など) を有する患者
- 11) 本試験への参加歴のある患者
- 12) 中等度以上の認知症 (MMSE-J < 21) の患者
- 13) 重度の視覚障害、聴覚障害、または読字障害のある患者

14) 研究責任医師または研究分担医師が不適当と判断した患者

【除外基準の設定根拠】

2) 3) 4) 5) 14) 被験者の安全確保を考慮し設定した

1) 4) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 有効性評価に及ぼす影響を除外するため

**【別添 4】「ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法」の有効性及び安全性の
評価（申請書類より抜粋）**

7－1．有効性及び安全性の評価

有効性等の評価

1) 主要評価項目

75 歳以上の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合

2) 副次的評価項目

1. DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合

75 歳以上の主要解析対象集団、および全例における以下の項目

2. Nu-DESC を用いて看護師により評価される手術後 5 日間のせん妄の出現割合

3. DRS-R-98^{*1}と Nu-DESC^{*2}により評価される手術後 5 日間のせん妄重症度

4. DSM-5 と DRS-R-98 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間の重症せん妄の出現割合

5. DSM-5 によるせん妄の診断から消失までの日数

6. 術後から退院までの直接医療費

7. 術後入院日数

8. 術後 5 日間の抗精神病薬の使用割合

9. 術前日におけるベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用中止・休薬の割合

10. 術後 5 日間の転倒転落・点滴および気管挿管の自己抜去・身体拘束の発生割合

11. 術後 1 日目朝の血清中の C-reactive protein 濃度

12. 術後 5 日間の術後合併症(CD 分類 grade2 以上)の出現割合

13. 術後 90 日以内の術後合併症(CD 分類 grade2 以上)の出現割合

14. 術後 30 日以内の生存期間

15. 術後 90 日以内の生存期間

16. 術後 90 日以内の無再発生存期間

17. 術後 5 日目の試験参加に対する患者満足度と自覚症状(エドモントン症状評価システム改良版日本語版)

18. 家庭へ退院できない割合

19. 登録時の PSQI^{*3}6 以上および PSQI5 以下の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合

*1: Delirium Rating Scale-R-98

*2: Nursing Delirium Screening Scale

*3: Pittsburgh Sleep Quality Index

安全性の評価

副作用調査:傾眠, 浮動性めまい, 倦怠感, 頭痛, 便秘, 悪心, 蕁麻疹

登録日および入院日から術後 5 日までの計 3 回 CTCAEv5.0 を用いて調査する。

【別添5】「ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7－2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT公表日から4年間2か月

予定症例数：766例

既の実績のある症例数：70例（64歳以下も含む。うち、主要解析対象集団の75歳以上は23例）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

ラメルテオンは効果発現までに時間を要し、内服期間が長い症例でより効果が期待されることから長期内服期間が望ましいが、研究事務局を置き患者登録を中心的に行う国立がん研究センター中央病院での症例集積の実施可能性を担保するために、ラメルテオンの内服期間は、手術4-8日前から術後4日目までに設定した。

Hatta らの実臨床でのラメルテオンとスボレキサントのせん妄発症抑制効果と安全性を評価した先行研究では、ラメルテオンもしくはスボレキサントを内服した65歳以上の対象401名では、内服期間の7日間におけるせん妄の出現割合が15.7%だったのに対し、非介入群125名では24.0%がせん妄を出現し、ラメルテオンもしくはスボレキサントの内服群では有意にせん妄の出現割合が低かった（リスク差：8.3%, $p = 0.043$ ）。がんの手術を受けた患者114名の層別解析では、ラメルテオンの介入群ではせん妄の出現割合が14.3%だったが、非介入群では36.7%あり、介入群では非介入群に比べせん妄の出現割合が低かった（リスク差：22.4%）。また、75歳以上のがん手術を受けた患者75名では、ラメルテオンの介入群ではせん妄の出現割合が17.2%だったが、非介入群では41.1%あり、リスク差は23.9%だった。国立がん研究センター中央病院での観察研究では、高侵襲手術後の31.9%に術後せん妄の出現を確認しているが、65歳以上では42.0%、75歳以上では57.1%に発症を認めた。術後せん妄の出現割合に対し、臨床的に意味がある群間の差は明らかにされていないが、せん妄発症抑制によりせん妄に起因する認知機能低下や死亡のリスクを下げられる可能性から治療必要数（1人の患者が改善するために必要な介入人数, NNT: Number Needed to Treat）8-9でも多くの患者が服薬を希望すると考えられ、加齢による有害事象の頻度増加を勘案し、本試験ではラメルテオンによりせん妄発症頻度が75歳以上では12%、65歳以上では11%減少することを、有害事象や介入のコストよりも、介入のベネフィットが上回る臨床的に意味のある群間差と考えた。75歳以上ではせん妄出現割合を、試験治療群24%、標準治療群36%と仮定し、 α エラー0.05（両側）、検出力0.90にて、サンプルサイズは610例であり、10%の脱落を考慮して登録数を678例と設定した。65歳以上ではせん妄出現割合を、試験治療群22%、標準治療群33%と仮定し、 α エラー0.05（両側）、検出力0.90にて、サンプルサイズは690例であり、10%の脱落を考慮して登録数を766例と設定した。なお、主要解析集団の75歳以上で、有意な群間差を見出した場合にのみ、65歳以上に対する検証を行う。65歳以上でも有効性が検証でき、さらに65歳-74歳の部分集団におけるリスク差が4%以上（試験治療群10%、標準治療群14%と仮定）の場合は他のエンドポイントの結果を総合的に判断して、75歳以上に加え、65歳以上に対する適応拡大の薬事承認申請を検討す

る。

【別添6】「ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

| | 登録日 | 手術8日前 | 手術7日前 | 手術6日前 | 手術5日前 | 手術4日前 | 手術3日前 | 手術2日前 | 手術1日前 | 手術当日 | 術後1日目 | 術後2日目 | 術後3日目 | 術後4日目 | 術後5日目 | 退院日 | 術後30日目 | 術後90日目 |
|--|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|--------|--------|
| 同意説明・取得 ^{注1)} | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者背景の調査 | ○ | | | | | | | | | ← | | | | | | | | |
| 登録 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 割り付け | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラメルテオン/プラセボ服薬 ^{注2)} | | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| DSM-5：せん妄評価 | ○ | | | | | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| Nu-DESC ^{注2)} /DRS-R-98：せん妄評価 | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 術後せん妄持続期間 | | | | | | | | | | | ← | | | | | | | |
| 術後抗精神病薬使用有無 | | | | | | | | | | | ← | | | | | | | |
| ベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬使用有無 | ○ | | | | | | | | ○ | | | | | | | | | |
| 医療安全 | | | | | | | | | | | ← | | | | | | | |
| 術後入院日数 | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | |
| 術後入院費用 | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | |
| 術後合併症 | | | | | | | | | | | ← | | | | | | | |
| 術後死亡 | | | | | | | | | | | ← | | | | | | | |
| 術後再発 | | | | | | | | | | | ← | | | | | | | |
| 血液検査 ^{注4)} | ○ | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| ESAS-r：自覚症状 | ○ | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | |
| 臨床試験参加満足度 | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | |
| 有害事象・副作用 ^{注5)} | ○ | ← | | | | | | | | | | | | | | | | |

注 1) 同意取得後、術前入院までに来院した場合、再同意取得は行わない。

注 2) 「△」は内服期間を確保できれば、内服する。

注 3) Nu-DESC は国立がん研究センター中央病院でのみ実施する。

注 4) 血液検査の詳細は以下の通り。

4-1) 登録日の総ビリルビン、AST、ALT は、登録日から遡って 8 週間以内の臨床で実施された血液検査結果を採用する。

4-2) 術後 1 日の総ビリルビン、AST、ALT、CRP について臨床で実施された血液検査結果を採用する。

注 5) 副作用として、傾眠、浮動性めまい、倦怠感、頭痛、便秘、悪心、蕁麻疹の有無を調査する。

共介入として、せん妄発症抑制の複合介入を実施する。

【せん妄発症抑制の複合介入】

NICE guideline (Delirium: prevention, diagnosis and management) に従い、以下の項

目について、個々の被験者の状況・状態に合わせて可能な複合介入を実施する。

- ・認知機低下と見当識障害

具体的な実施内容の例：カレンダーや時計の配置、ケアや処置・診察の際の声がけ

- ・脱水と便秘

具体的な実施内容の例：原因の精査と対応；補液、緩下薬処方

- ・低酸素

具体的な実施内容の例：原因の精査と対応；酸素投与

- ・感染症

具体的な実施内容の例：原因の精査と対応；抗生剤投与

- ・不動

具体的な実施内容の例：早期離床の促進、可能な限り身体拘束を避ける

- ・疼痛

具体的な実施内容の例：原因の精査と対応；体位の調整、マッサージ、鎮痛薬

- ・薬剤の最適化

具体的な実施内容の例：ベンゾジアゼピン系薬剤・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の中止

- ・栄養

具体的な実施内容の例：栄養状態の評価と管理

- ・知覚障害

具体的な実施内容の例：眼鏡や補聴器の使用

- ・睡眠

具体的な実施内容の例：睡眠環境の整備；夜間の処置を可能な限り避ける

投与期間：手術 4-8 日前から術後 4 日目まで

手術前の投与開始日は手術日が決定し本人に連絡した日（手術決定日が手術日の 9 日以上前の場合は手術 8 日前）とする。術後 4 日目の経口もしくは経鼻胃管から投与が終了した場合をプロトコール治療完了と定義する。また、術後 4 日目までにせん妄が診断された場合はプロトコール治療中止と定義する。また、本試験では、プロトコール治療後の後治療を設定しない。また、主治医の判断で術後に消化管の障害があると判断された場合は休止もしくは中止可とする。

【別添7】「ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの(申請書類より抜粋)

| | |
|---|---|
| 先進医療名及び適応症：ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法 せん妄ハイリスク患者 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | ☐ 要 (心療内科または精神科またはこれに準ずる科)・不要 |
| 資格 | ☐ 要 (日本サイコオンコロジー学会登録精神腫瘍医)・不要 |
| 当該診療科の経験年数 | ☐ 要 (1) 年以上・不要 |
| 当該技術*の経験年数
(*せん妄の診断の実績を示す。) | ☐ 要 (3) 年以上・不要 |
| 当該技術の経験症例数 注1) | 実施者〔術者〕として () 例以上・ ☐ 不要
[それに加え、助手又は術者として () 例以上・ ☐ 不要] |
| その他(上記以外の要件) | |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | ☐ 要 (心療内科または精神科またはこれに準ずる科)・不要 |
| 実施診療科の医師数 注2) | 要・ ☐ 不要
具体的内容： |
| 他診療科の医師数 注2) | ☐ 要・不要
具体的内容：全身麻酔手術を実施可能な経験年数1年以上の外科医師1名以上及び経験年数1年以上の麻酔科医師1名以上を要する |
| その他医療従事者の配置
(薬剤師、臨床工学技士等) | ☐ 要 (薬剤師)・不要 |
| 病床数 | ☐ 要 (300 床以上)・不要 |
| 看護配置 | ☐ 要 (10 対1看護以上)・不要 |
| 当直体制 | ☐ 要 (内科系、または外科系当直医1名以上)・不要 |
| 緊急手術の実施体制 | 要・ ☐ 不要 |
| 院内検査(24時間実施体制) | 要・ ☐ 不要 |
| 他の医療機関との連携体制
(患者容態急変時等) | 要・ ☐ 不要
連携の具体的内容： |
| 医療機器の保守管理体制 | 要・ ☐ 不要 |
| 倫理委員会による審査体制 | 審査開催の条件：
臨床研究法適用のため該当なし |
| 医療安全管理委員会の設置 | ☐ 要・不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数*
(*せん妄の診断の実績を示す。) | ☐ 要 (10 症例以上)・不要 |
| その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等) | |

| Ⅲ. その他の要件 | |
|--------------|---|
| 頻回の実績報告 | 要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要 |
| その他（上記以外の要件） | |

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。