

VII章

国際的なガイドラインの要約

European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁾, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁾, European Association for Palliative Care (EAPC)^{3,4)}, National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO)⁵⁾, General Board of the Royal Dutch Medical Association (オランダ)^{6,7)}のガイドラインをレビューした。まとめる際に、これらのガイドラインのレビュー文献2件も参考にした^{8,9)}。

1. 鎮静の定義 (表 1)

すべてのガイドラインで共通して、おおむね、苦痛緩和を得るために、薬剤(鎮静薬)を使用して患者の意識を低下させるか完全に意識をなくすことを鎮静と定義している。意識を低下させることを意図している(意図的に意識を低下させる)という記載が多いが、オランダのガイドラインでは意識の低下は手段であるとしている。

2. 鎮静の分類

鎮静の分類と表記については統一したものはない。大きくいえば、鎮静を行う期間に

表 1 鎮静の定義

	鎮静の定義	鎮静の分類
ESMO ¹⁾	鎮静 (palliative sedation) とは、終末期の緩和困難な強い苦痛を緩和するために使用される最終手段 (last resort) の一つである。鎮静は、鎮静薬を投与することによって行われ、患者の意識を低下させるか、完全に意識をなくすことを目的とする。鎮静の意図は、他の方法では緩和できない終末期の苦痛を軽減することであり、患者、家族/友人、患者に関わる医療者にとって倫理的に許容できる方法で行われる必要がある。	緊急時の鎮静 (emergency sedation)、レスパイトセデーション (respite sedation) を説明した項目がある。緊急時の鎮静とは、死期が迫っている患者の非常に強い (overwhelming) 症状を直ちに緩和するために行う鎮静をいう。レスパイトセデーションとは、必ずしも治療抵抗性の苦痛でなくても、強い苦痛 (倦怠感、痛み、不穏、悪心など) を緩和するために、一時的に鎮静を行うことを指し、鎮静以外のさらなる症状緩和アプローチを継続する前に、適切な苦痛緩和を得ることができる。
NCCN ²⁾	「鎮静とは、患者の意識をなくすような薬剤を持続的に投与することから成り立つ」という記載がある。	分類についての明確な記載はない。
EAPC ³⁾ (2009)	(鎮静とは)、患者、家族、医療者にとって倫理的に許容できる方法で、他の方法では緩和できない苦痛を和らげるために、患者の意識を低下させるか完全に意識をなくすことを意図して、鎮静薬を調節して投与すること (monitored use) を指す。	本文中に深い持続 (continuous deep) 鎮静、間欠的 (intermittent) 鎮静、浅い (mild/light) 鎮静、一時的 (transient) 鎮静またはレスパイト (respite) セデーション、意識のある (conscious) 鎮静の表現がある。
EAPC ⁴⁾ (2016)		
NHPCO ⁵⁾	治療抵抗性の耐えがたい苦痛に対して、患者の意識を、苦痛が和らぐだけの必要最小限に低下させるために、鎮静薬を調節して投与すること (controlled administration)。	レスパイトセデーションを説明した項目がある。
オランダ ^{6,7)}	(鎮静とは)、終末期の患者の意識を意図的に低下させることである。鎮静の目的は苦痛の緩和であり、意識を低下させることはこれを達成する手段である。	本文中に、浅い (superficial) 鎮静、深い (deep) 鎮静、持続的 (continuous) 鎮静、間欠的 (short-term or intermittent) 鎮静の表現がある。

ESMO : European Society for Medical Oncology, NCCN : National Comprehensive Cancer Network,

よって一時的な鎮静（間欠的鎮静，レスパイトセデーション）と持続的な鎮静とを区別し，さらに，鎮静水準によって浅い鎮静（意識のある鎮静）と深い鎮静を区別しているものが多い。この他に，緊急時の鎮静（emergency sedation）と処置に伴う鎮静を分けているものがある。

用いられる用語は決まっておらず，一時的な鎮静については respite, intermittent, transient, short-term などと呼称されている。浅い鎮静については mild, light, conscious, superficial などと呼称されている。

3. 対象患者

治療抵抗性の苦痛がある終末期（根治できない疾患のある）患者を対象としている。

予測される生命予後については，特定した日数を記載していないもの，数時間から数日以内，14 日以内，1～2 週間以内と多少のばらつきがある。持続的深い鎮静の適応は数時間から数日，長くても 1～2 週間としている。

対象患者	対象となる苦痛
進行した致死的な（終末期の）疾患のある成人および小児で，他の治療で緩和されない苦痛がある場合に対象となる。	一般的には，痛み，呼吸困難，過活動性せん妄，けいれん。
生命予後が数時間から数日以内で，治療抵抗性の症状を有する患者が対象になる。	意識の低下を伴わない包括的，かつ多職種による緩和ケアを行っても緩和できない治療抵抗性の症状。
治療抵抗性の耐えがたい苦痛がある患者。深い持続的鎮静は，生命予後が数時間から長くても数日と考えられる患者に対してのみ行う。	耐えがたい治療抵抗性の身体症状。頻度の高い症状は過活動性せん妄，呼吸困難，痛み，けいれんがある。大量出血，窒息，重度の終末期の呼吸困難，非常に強い痛みなどの緊急時が含まれる。場合によっては，強い精神的苦痛（難治性の抑うつ，不安，生きている意味のなさ）が適応になるかもしれない（may be considered）が，コンセンサスはない。
深い持続的鎮静は，患者が「Palliative Care Phase」における「Terminal Phase」（評価尺度名，数日以内に死亡する可能性が高いことを意味する）の場合にのみ検討する。	
imminently dying patient（死期が迫っている患者）。生命予後が 14 日以内と考えられる終末期患者。	一般的には，治療抵抗性で耐えがたい痛み，呼吸困難，せん妄や身の置き所のなさ（restlessness）が挙げられる。また，実存的苦痛を対象とする場合には，レスパイトセデーションを（優先して）試みるなど，細心の注意と慎重な検討を重ねることが必要である。
深い持続的鎮静は，生命予後が 1～2 週間以内と考えられる患者を対象とする。	1 つか複数の治療抵抗性の身体症状が，患者にとって耐えがたい苦痛となっている場合。鎮静の適応症状は，通常は身体症状である。

4. 対象となる苦痛

鎮静の適応となる症状は通常は身体症状であり、せん妄（過活動型せん妄、身の置き所のなさ：restlessness）、呼吸困難、痛みを挙げているものが多い。緊急時の鎮静の適応として、大量出血、窒息、急激に悪化する呼吸困難や痛みを挙げているものがある。精神的苦痛・実存的苦痛については、慎重に検討すべき（通常の適応ではない）と記載されている。

表 2 意思決定

	意思決定：患者	意思決定：家族
ESMO ¹⁾	・鎮静に関する同意では以下の事項を記載すること。 1. 患者が、自分の状態、治療の選択肢に関する情報提供を受けたこと 2. 患者が知りたいと希望するすべての情報（自分の状態、治療の選択肢、各治療法に伴うメリットとリスクの可能性）が提供されたこと 3. 患者は、今後の意思決定を代理意思決定者に委任するが、代理意思決定者は、治療のメリット・デメリット、代わりとなる選択肢に関して十分な情報提供を受けていること 4. 代理意思決定者は、患者に代わって決定を行う、または、患者に治療を推奨し患者の承認を得たこと ・アドバンス・ディレクティブがない場合には、法律上の代理人と鎮静に関する話し合いを行う。小児患者の場合には、親の同意が必要である。しかし、年齢が高い小児患者の場合には、年齢相応の方法でケアの選択肢について患者と相談し、患者の合意（アセント）を得るように関わる。	意思決定に家族が参加していない場合は、家族とも話し合いをすることの了解を、患者から得るようにする。 場合によっては、患者同席の話し合いと、家族だけで心配事を話し合う場の設定も有効である。 まれに患者が家族と話し合うことを了承しない場合、その理由を明らかにし、その意向を再考することを促すようにする。
NCCN ²⁾	・患者、およびまたは（and/or）、代理意思決定者/家族から鎮静に対する同意を取得する。	患者、およびまたは（and/or）、代理意思決定者/家族から鎮静に対する同意を取得する。
EAPC ³⁾ (2009)	・患者自身で意思決定が可能であれば、鎮静の目的、メリットとリスク、意思決定ができなくなった時の意思決定代理者などについて話し合うようにする。 ・患者に意思決定能力がない、またはアドバンス・ディレクティブがない場合、法的に認められた代理人から同意を取得する。	患者の了解のもとに、話し合いに家族が含まれることが望ましい。 家族の同意が必要か望ましいと考えられる文化圏では、家族の同意が得られない時、 1. 患者の状態、苦痛について家族がより理解できるような十分な情報提供を行う 2. 患者、家族それぞれと話をし、お互いが許容できる解決策を見つけるように支える 3. 悲嘆や罪悪感のような、家族の抵抗感につながっている要因を軽減するために、家族の心理的サポートをする 患者と家族が話し合いを続けている間は、医療チームは最大限患者の意思が尊重され、利益になるような治療を探るようにする。 代理人または家族が決定するのではなく、患者が望むことや患者が決めるであろうことを推測する役割であることを強調するようにする。 家族は決定を求められるのではなく、医療チームが医学的決定の責任をもつことを強調する。

ESMO：European Society for Medical Oncology, NCCN：National Comprehensive Cancer Network,

5. 意思決定（表 2）

1 患 者

患者が意思決定できるならば、まず、患者と相談することが勧められている。患者と相談するうえでは意思決定できるだけ十分な情報が必要であるものの、どの範囲の情報を伝えるかは患者の知りたいとする意向に十分に配慮するべきとされている。

意思決定：医療チーム	輸液と人工栄養・蘇生に関する決定
一般的に、鎮静を検討する際には、多職種チーム（緩和ケアチームの他、精神科医や疼痛専門医などの専門医を含む）が検討を行い、他の妥当な治療が尽くされており、かつ、鎮静が患者の治療目標に合致していることを確認する。地域の専門家が限られている場合には、緩和ケアの専門家と電話でのコンサルテーションを行うことが強く勧められる。	水分補給や人工栄養の実施に関する判断は、鎮静の実施とは独立したものである。
鎮静を検討する際には、生命予後を2名の医師によって確認するべきである。	鎮静に同意したということは、以下にも同意したことを説明する。 1. 人工栄養や水分補給は死期が迫っている患者には一般的には有益なことはないので、生命維持治療は中止すること 2. 心肺蘇生は実施しないこと
緩和ケアに精通した医師が評価する。可能な限り、心理社会的側面に関係する職種、看護師、家族や他の関係者による多職種チームで評価を行う。患者のかかりつけ医にも評価プロセスや推奨に関わってもらうよう最大限努力する。 症例検討、チームカンファレンスで話し合いを進めることが適切である。	鎮静に関する判断とは独立して決定する。

表2 意思決定（つづき）

	意思決定：患者	意思決定：家族
EAPC ⁴⁾ (2016)		
NHPCO ⁵⁾	意思決定についての明確な記載項目はなく、「耐えがたい苦痛」の定義のなかに、『耐えがたい苦痛かどうかを判断するのは患者だけである』と記載されている。	意思決定についての明確な記載項目はなく、「耐えがたい苦痛」の記載のなかに、以下の表現がある。 患者に意思疎通能力がない場合、耐えがたい苦痛の判断は、患者の価値や希望に照らして、もし患者と意思疎通がとれたとしたら、耐えがたいレベルの苦痛であると言うかどうかを、家族と一緒に考える。患者の最善の利益と希望が最も重要である。
オランダ ^{6,7)}	なるべく患者の同意を得て鎮静を開始する。可能な限り、鎮静しか手段がないという状況になる前に患者と相談しておくようにする。 - 患者と相談する時に話し合う内容は以下の通りである。 - 患者の状態、予測される生命予後 - 鎮静の適応と目的 - 耐えがたく、治療抵抗性の苦痛に対応する選択肢（鎮静と安楽死） - 適切に行えば鎮静は寿命を短縮しないこと - 予期していなかった状態になった時の対応 - 鎮静で起こりうることと限界（鎮静の深さ、予測に反して意識が戻ってしまい苦痛となる可能性があること） - 鎮静によって起こる結果（部分的に/完全にコミュニケーションができなくなることを含む） - 薬剤の実際の投与について（薬剤に関する説明を含む） - 死へのプロセスについての患者の希望や考え方（恐れ、不安を含む）を可能な限りはっきりと言葉に出して話し合う - 臓器移植、家族へ別れを言うタイミング、鎮静中の身体のケア、どこで最期を迎えたいか、鎮静中の他の医学的治療（人工的栄養、輸液を差し控える、延命治療の差し控え・継続）などに関する希望 - 宗教や倫理的問題に関するサポートを受ける希望があるか - 患者が意思決定できない場合は、代理意思決定者と相談する。代理意思決定者は法律（Medical Treatment Contracts Act）に従って決定する。 - 緊急時の鎮静 非常に死期が迫っている（数分～数時間）状況での耐えがたい苦痛（頭頸部腫瘍からの動脈性出血、肺出血による呼吸困難など）で、患者が意思決定できず代理意思決定者がいない場合、担当医の裁量で鎮静を開始することがある。	患者と相談できない場合は、家族からの情報に基づいて鎮静の適応を決定する。 - 家族への説明において必要なことは以下の通りである - 患者の家族が状況を理解して鎮静を受け入れることができるように、情報提供しサポートする - 患者を丁寧看護することを伝える - 患者の代理意思決定者が誰かを明確にしておく - 他の専門家にコンサルテーションすることもできることを伝える 代理意思決定者が鎮静への同意を拒んだ場合、患者にとって大切なことを医師の裁量で決定し、代理意思決定者の意向にかかわらず鎮静を開始することがある（Dutch Patients' Act）。

ESMO：European Society for Medical Oncology, NCCN：National Comprehensive Cancer Network,

意思決定：医療チーム	輸液と人工栄養・蘇生に関する決定
鎮静を行うかどうかの決定は、チームにより行うか、少なくとも、医師同士でまたはより経験のある医師と相談して行うべきである。 鎮静の適応を検討するにあたっては、緩和ケアに精通した医師だけでなく、患者の苦痛を緩和しうる治療・ケアについて話し合える専門家、例えば、薬物療法、痛みやその他の症状緩和、心理的・社会的・スピリチュアルな苦痛に対する対応を行う専門家など、その患者にとって大事な問題に関する専門家を含む多職種でのカンファレンスを行うことを推奨する。	人工栄養療法・水分補給などその他の治療に関する判断は、鎮静の実施とは別に行う。 蘇生のための処置を試みない（DNAR）指示を行うべきである。 患者が現在受けている、患者の苦痛緩和につながる治療は、継続する。
担当医は判断をするにあたって十分な経験をもっていなければならない。十分な専門知識をもっていない場合は、専門家にコンサルテーションする。可能な限り、患者、家族、医療従事者が合意するようにする。 なぜ鎮静が開始されるに至ったか、どのように行われたか、効果の評価、用量の調節を行った基準をカルテに記載する。	輸液は鎮静とは別の決定である。一般的には、持続的深い鎮静を行っている患者に対して、輸液は行わない。

EAPC：European Association for Palliative Care, NHPCO：National Hospice and Palliative Care Organization

アドバンス・ディレクティブや法定代理人が制度化されている国においては、患者が意思決定できない場合には、患者のアドバンス・ディレクティブや法定代理人に従うとされている。

鎮静しか手段がないという状況になる前に患者の意向を確認することを勧めるものや、患者の意思決定ができず代理決定者もない場合で緊急の場合（出血や窒息など）には担当医の判断で鎮静を開始することを記載したものがある。

2 家 族

家族の役割については、患者の了解を得たあとに、家族とも相談することを勧めるものが多い。

患者と家族の意向が異なった場合には、家族の同意が必要または望ましいとされる文化圏では、家族がより理解できるような情報提供、家族への精神的サポートを提供し、患者と家族が許容できる解決策を見つけることを方針とすると記載しているものがある。一方、患者にとっての利益という観点から、国内法に従って家族の同意がなくても鎮静を行うことが妥当な場合があると記載しているものもある。

意思決定における家族の役割は、鎮静を実施するかを家族が判断するのではなく、患者だったらどのように思うかを推定する役割としている。

表 3 薬物の投与方法

	薬物の投与方法 (titration)	モニタリング：項目
ESMO ¹⁾	適切な苦痛緩和を得るためには投与初期には用量調節（タイトレーション）が必要であり、苦痛緩和が得られてから維持投与により効果の持続を図る。一般的に、鎮静のレベルは、適切な苦痛緩和を行うために必要最低限なものとする。持続注射、(定期的な)間欠投与で維持する。	死期が迫っている患者では、バイタルサイン（脈拍、血圧、体温など）をルーチンにモニタリングしない。呼吸数はモニタリングを行うが、これは、呼吸困難による苦痛や頻呼吸がないことを確認するためである。死期が迫っていない患者では、鎮静レベルと、通常の生理学的指標（心拍数、血圧や酸素飽和度など）を定期的に測定する場合がある。
NCCN ²⁾	過去・現在に使用した薬剤に対する患者の効果に基づいて、適切な鎮静薬の投与方法を選択する。	患者の症状を定期的に評価し、鎮静薬などの薬剤用量を調節する。鎮静を継続する必要性を再評価する。
EAPC ³⁾ (2009)	苦痛が緩和され、かつ、意識低下やその他の副作用が最小になる水準に、投与量を漸増・漸減する。症状緩和が得られたあとに、投与量を減量すること（downer titration）は、苦痛が再発する可能性があるため、患者の死期が迫っている場合たいていの場合では行わない。	苦痛の程度、意識水準、鎮静に伴う副作用を評価する。苦痛の程度は、患者の意識と痛みなどから苦痛の程度を評価し、刺激に対する反応、身の置き所のなさや体の動き、表情から意識水準、鎮静に伴う副作用を評価する。Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) や Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) などを用いる。なお、短期間の鎮静、間欠的鎮静、浅い鎮静を行う場合には、鎮静レベルと、通常の生理学的指標（心拍数、血圧や酸素飽和度など）をモニターする。
EAPC ⁴⁾ (2016)		
NHPCO ⁵⁾	症状に耐えられるのに必要な量で、意識水準の低下が最小限になるように用量調節（タイトレーション）を行う。	投与されている薬剤の効果および安全性を評価する。
オランダ ^{6,7)}	意識水準ではなく、苦痛の程度を基準として、投与量、鎮静薬の組み合わせ、治療期間を決定する。	具体的な記述なし

ESMO：European Society for Medical Oncology, NCCN：National Comprehensive Cancer Network,

3 医療チーム

すべてのガイドラインで共通して、多職種チームによる評価が述べられている。特に、緩和ケアの専門家、心理社会的問題に対応する職種、疼痛専門医の役割が述べられている。かかりつけ医について言及しているものもある。

検討内容としては、苦痛が治療抵抗性である（他に手段がない）こと、生命予後、心理社会的問題が挙げられている。専門家にアクセスできない状況では、アクセス可能なより経験のある医師や電話でのコンサルテーションが勧められている。

6. 輸液と人工栄養・蘇生に関する決定

水分・栄養の補給に関する判断は、鎮静に関する判断とは独立して行うとするものが多いが、多少のばらつきがある。すなわち、鎮静を実施する場合、人工栄養や水分補給が一般的には有益なことはないとの理由で、中止することを前提としているものもある。

蘇生のための処置を試みない（DNAR）指示を行うべきと記載されている。

7. 薬物の投与方法（表 3）

一般的な考え方として、苦痛が緩和される必要最小限の投与量に調節する（titration）と

モニタリング：時間間隔	オピオイドの扱い	ミダゾラムの投与方法
具体的な記述なし	症状緩和を目的として鎮静前から投与していた薬物は、無効であるか苦痛な副作用がない限り継続する。ほとんどの場合、鎮静前にオピオイドなどの鎮痛薬の投与を受けている患者では、副作用があるか、呼吸抑制など過量投与の兆候がない限り継続する。	開始量は、0.5～1 mg/時間、必要に応じて1～5 mgを追加する。通常の有効用量は1～20 mg/時間である。
具体的な記述なし	痛みなどの症状緩和のための治療は継続し、必要に応じて用量を調節する。	具体的な記述なし
最初は、適切な鎮静に至るまで少なくとも20分毎に評価し、その後は少なくとも1日に3回評価する。	ほとんどの場合、オピオイドは、投与量の調節を行いながら、副作用や過量投与の徴候を認めない限り、継続する。症状がよく緩和されていて、オピオイドの過量投与の兆候がある時は、減量するべきであるが、退薬症状のリスクもあるため急速には減量しない。	開始量は0.5～1 mg/時間、維持量は1～20 mg/時間（24～480 mg/日）である。静脈内、皮下投与を用いる。
投与薬・鎮静に関する経験が豊富な医師が継続的にモニタリングを行う。	具体的な記述なし	具体的な記述なし
担当医は、少なくとも1日1回患者を診察する。鎮静開始時には担当医が立ち会うべきである。その後の投与は、看護師・介護者に多くを任せられることができる。	モルヒネを意識を低下させる目的で使用するの是不適切である（bad practice）。モルヒネは、痛み、呼吸困難を緩和する目的でのみ使用するべきである。	患者の様子をみながら段階的に投与する。

している。投与量を決める指標は、苦痛の程度であって、意識の水準ではないと明記しているものがある。

症状緩和が得られたあとの減量（downer titration）については、苦痛が悪化する可能性があるため患者の死期が迫っている場合であってもたいていの場合では行わないとの記載がある。

8. 評価

1 項目

効果（苦痛の緩和）、安全性（有害事象）、鎮静を継続する必要性を定期的に評価すると記載している。

評価する内容については、死期が迫っている患者では呼吸数のみを評価する、死期が迫っていない患者では通常通り脈拍、血圧、酸素飽和度などを評価としている。

評価尺度としては、Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）と Critical-Care Pain Observation Tool（CPOT）を挙げたものがある。

2 時間間隔

評価の時間間隔を明記しているものは少ない。全体的には、投与初期にはより詳細の評価が必要であることが記載されている（少なくとも 20 分毎、開始時には医師が立ち会うべきなど）。安定している場合には 1 日 1～3 回の評価を行うと記載されている。

9. オピオイド

痛みや呼吸困難を対象としたオピオイドは副作用や過量投与の兆候がない限り継続するとしている。一方、オピオイドで鎮静を行うことは不適切である（オピオイドは痛みや呼吸困難の治療に用いる）との記載がある。

10. ミダゾラムの投与方法

鎮静薬の投与量や投与方法を具体的に記載しているものは少ない。開始量は 0.5～1 mg/時間、必要に応じて 1～5 mg を追加し、通常の有効用量は 1～20 mg/時間としている。

（浜野 淳）

【文 献】

- 1) Cherny NI, et al; ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 3): iii143-52
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care 2017.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- 3) Cherny NI, Radbruch L; Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. Palliat

Med 2009; 23: 581-93

- 4) Radbruch L, Leget C, Bahr P, et al.; Board Members of EAPC. Euthanasia and physician-assisted suicide: A white paper from the European Association for Palliative Care. *Palliat Med* 2016; 30: 104-16
- 5) Kirk TW, Mahon MM; Palliative Sedation Task Force of the National Hospice and Palliative Care Organization Ethics Committee. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) position statement and commentary on the use of palliative sedation in imminently dying terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 914-23
- 6) Legemaate J, Verkerk M, van Wijlick E, et al. Palliative sedation in the Netherlands: starting-points and contents of a national guideline. *Eur J Health Law* 2007; 14: 61-73
- 7) Verkerk M, van Wijlick E, Legemaate J, et al. A national guideline for palliative sedation in the Netherlands. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 666-70
- 8) Abarshi E, Rietjens J, Robijn L, et al.; EURO IMPACT. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2017; 7: 223-9
- 9) Schildmann E, Schildmann J. Palliative sedation therapy: a systematic literature review and critical appraisal of available guidance on indication and decision making. *J Palliat Med* 2014; 17: 601-11