

<研究の名称>

急性腎傷害患者の持続式腎代替療法施行中の血小板活性物質評価

研究実施計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関の名称		岡山大学
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻生体機能制御学講座麻酔・蘇生学分野	教授	森松 博史

【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病院 手術部	助教	清水 一好
岡山大学病院 集中治療部	助教	鈴木 聡
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻生体機能制御学講座麻酔・蘇生学分野	助教	黒田 浩佐
岡山大学病院 医療技術部 臨床工学部門	臨床工学技士	落葉 佑昌

【外部解析もしくは測定機関】

外部検査機関などへ試料解析を委託する。

委託先 1

解析を委託する試料の種類：血液

外部委託機関名：株式会社鎌倉テクノサイエンス

外部委託所属：バイオ業務部

外部委託氏名：主席研究員 中村 紀子

外部委託所在地：〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広六丁目 10 番 1 号

外部委託時の匿名化の方法：対応表作成の上で匿名化

委託先 2

解析を委託する試料の種類：血液

外部委託機関名：株式会社エスアールエル

外部委託所属：岡山営業所

外部委託氏名：東岡 智博

外部委託所在地：〒700-0975 岡山市北区今 4-14-5
外部委託時の匿名化の方法：対応表作成の上で匿名化

作成日 2020年5月1日
計画書案 第2.0版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

持続式腎代替療法（持続式血液濾過，持続式血液透析など）を行う際には，血液を体外に出し，血液回路や透析膜のような生体外物質と触れあうこととなる。このことは物質除去を行うために必須であるが，同時に高圧力下にさらされた場合には血球の変化を引き起こし，炎症反応の惹起や血液の凝固を導くこととなる。特に血液凝固に深く関わる血小板では，von Willebrand 因子と血小板膜糖タンパク質複合体が結合することから始まるカスケードによって，血小板が凝集し，最終的には血栓を形成することとなる。よって，血液透析濾過器（透析膜）および回路には高い生体適合性が要求される。

本研究は，集中治療室入室患者において持続式腎代替療法を行った場合の病態を観察するとともに，血小板活性物質の評価を行うことを目的とする。臨床現場では数種類の透析膜が使用されており，透析膜の種類による違いを検討する。今回，持続式腎代替療法を行う際に，患者のバイタルサインや臨床経過を観察するとともに，血小板活性を示す物質である血小板第4因子（PF4），ベータトロンボグロブリン（ β TG），フィブリノゲン・フィブリン分解産物（FDP），血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）を測定し，透析膜の生体適合性を評価する。加えて透析膜の物質除去性能についても経時的に確認する。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

研究成果により，持続血液透析に関する新たな知見が得られ，将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。また，より良い透析膜の開発につながる可能性がある。

2. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は，集中治療室入室患者において持続式腎代替療法を行った際の病態を観察するとともに，透析膜の生体適合性を評価することを目的とする。主評価項目はPF4などの測定を行い透析膜の種類による違いについて検討することであるが，測定値によって血小板活性を推測することができ，それによって膜の生体適合性を評価することができる。また，対象患者は急性腎傷害をきたした患者であるが，慢性腎疾患を除き急性腎傷害に対象疾患をしぼることで，ある程度の条件を揃えることができる。と考える。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

本研究は，集中治療室入室患者において持続式腎代替療法を行った際の病態を観察するとともに，膜の生体適合性を評価することを目的とする。対象は，集中治療室にて持続式腎代替療法が必要となった急性腎傷害の患者であり，病態を観察するとともに，透析膜の評価を行うために血液検査を行う。どのような設定で，どの透析膜を用いて血液浄化を行うのかについては，臨床現場での担当医の判断による。主評価項目として，PF4など血小板活性物質に関して，透析膜の種類による違いについての検討を行う。

(2) 研究のデザイン

岡山大学単独・前向き・観察研究（コホート研究）

(3) 研究対象者の選定方針

研究対象者は、選択基準の全てを満たす患者とする。但し、除外基準を1項目以上満たす場合は除外する。

1) 選択基準

1. 2020年4月1日から2021年3月31日の間に集中治療室に入室する患者
2. 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な成人患者
3. 急性腎傷害に陥り、持続式腎代替療法が必要となった患者

2) 除外基準

1. 自己免疫疾患で長期に渡り免疫抑制剤を投与されている患者
2. コントロール不良な出血をきたしている患者
3. 担当医師が参加不適と判断した患者
4. 18歳未満の未成年

(4) 予定する研究対象者数

30人

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

持続式腎代替療法の開始2時間後に、透析膜の前後で採血を行い保存する。保存検体を用いて、PF4、 β TG、FDP、PDMPの測定を行い、使用した膜による違いを検討する。

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

以下の項目に関して、使用した膜による違いを検討する。

- ・持続式腎代替療法開始日から3日後までの、血液浄化のパラメータの変化。
- ・持続式腎代替療法開始日から3日後までの、循環動態の変化。
- ・持続式腎代替療法開始日から3日後までの、血液検査所見の変化。
- ・持続式腎代替療法開始日から3日後までの、重症度スコアの変化。
- ・血液浄化のパラメータと、その他パラメータとの関連。

(7) 統計解析方法

それぞれのパラメータ値に関して、群間の差はMann-Whitney法もしくはKruskal-Wallis法を用いて比較する。時系列の評価は、Two-way ANOVAもしくは一般化線形混合モデルを用いて評価する。パラメータ間の相関関係は、Pearsonの相関係数もしくはSpearmanの相関係数を用いて評価する。中止脱落例は除外する。

(8) 観察の対象となる治療方法

急性腎傷害に対する血液浄化法（持続式腎代替療法）。

(9) 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

研究のための採血を行い、PF4, β TG, FDP, PDMP の測定を行う。採血は1回で、透析膜前後の合計2カ所から、1カ所あたり約4.7mL（合計約9.4mL）行う。この採血は、血液浄化回路内に備わる採血ポートより行う。

また、以下の項目について観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施・記録される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。血液浄化の条件に関して、どのような設定で、どの透析膜を用いて血液浄化を行うのかについては、臨床現場での担当医の判断によって決定され、記録される。

- 1) 患者基本情報：年齢，性別，診断名
- 2) 臨床経過：病歴書（医師用，看護記録）
- 3) 血液検査：末梢血，生化学，凝固検査
- 4) 血液浄化の条件：透析膜の種類，血液流量，ろ過流量，透析液流量，補液流量

観察，検査スケジュール

日程	当日	1日目	2日目	3日目
同意取得	○			
検査項目	○ (透析開始2時間後)	⊖	⊖	⊖
データ収集	○	○	○	○

○：実施日・検査日。

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意後，3日間の観察期間に参加する。

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

本研究は観察研究であり，通常診療内の医療行為を行うため対応は必要としない。

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は，次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には，当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は，必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また，中止後の研究対象者の治療については，研究対象者の不利益とならないよう，誠意を持って対応する。

2) 中止基準

1. 研究対象者から同意の撤回があった場合
2. 下記（13）により本研究全体が中止された場合
3. その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

（13）研究の変更，中断・中止，終了

1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ臨床研究審査専門委員会（以下、委員会）の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

研究責任者は、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 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 委員会により、研究実施計画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。研究責任者は、委員会により停止又は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。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく病院長及び研究科長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を病院長及び研究科長に提出する。

（14）研究実施期間

始期：倫理委員会承認日

終期：2023年3月31日（研究対象者登録締切日：2022年3月31日）

（15）他機関への試料・情報の提供

他の機関へ試料・情報を提供しない

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

（1）手続き方法

文書を用いて説明・同意を取得する

(2) 同意取得の具体的方法

選択基準を満たした患者に対して、患者本人に研究説明を行って参加承諾と同意書を取得する。患者に意識障害がある場合や鎮静管理を行っている場合には、代諾者から同意を得る（説明書・同意書・同意撤回書は別添参照）。

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。試料・情報を他機関に提供する際はこの番号を使用し、研究対象者の氏名、生年月日などの情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

試料・情報（年齢、性別、病歴、血液検査、身体所見など）の取得時点では対応表を作成の上で匿名化とするが、研究期間終了後には対応表を削除する。匿名化の方法は、研究対象者に研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除して研究に用いる。対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。研究期間終了後には、対応表ファイルを完全に削除する。

対応表を作成する理由：研究対象者の意思を確認する目的で、情報公開を行い、拒否機会を設ける。この際に、拒否した研究参加者の試料・情報を特定できるようにするため、当初は対応表を作成する。

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益，これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 研究対象者に生じる負担と予想されるリスク

本研究は日常診療による観察研究であるが、研究目的での追加の採血を1回実施する。採血量は透析膜前後の合計2カ所から、1カ所あたり約4.7mL（合計約9.4mL）である。しかし、これらは研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えられる。また、採血は血液浄化回路に備わる採血ポートより行い、身体からの直接採血は行わない。

(2) 予測される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

(3) 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

研究対象者への負担・リスクは採血時のみである。採血時には、研究対象者の体調をよく確認し、不調であれば、採血を中止する。また、持続的腎代替療法に伴い循環の乱れが生じやすいため、その有無を慎重に確認した後に採血する。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した試料・情報は、研究の中止または研究終了後 10 年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学病院入院棟東 3 階 ICU 医師控室内の資料庫）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管している試料・情報を他の研究の用いる場合は、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は試料・情報を廃棄する。

保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

試料・情報破棄時は、個人情報に十分注意して、情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

(2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他、データ修正履歴、実験ノートなど研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止または研究終了後 10 年が経過した日までの間施設可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年 1 回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性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であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ③ 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
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 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

9. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、東レ株式会社より提供された研究資金を用いて実施する。また、本研究の研究担当者は、「岡山大学医療系部局臨床研究における利益相反マネジメント委員会内規」の規定に従って、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

10. 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録していない。

1 1. 研究結果の発表・公開

研究結果は、論文発表や学会発表にて公開する。公開する際には被験者を特定できる個人情報などは開示しない。

1 2. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

以下の相談窓口にて 24 時間対応する。

相談窓口の責任者

所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

生体制御科学専攻生体機能制御学講座 麻酔・蘇生学分野

職名：教授

氏名：森松 博史

電話番号：086-235-7778

1 3. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

(1) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

研究対象者に意識障害を認める場合や鎮静下に集中治療管理を行っている場合は、代諾者による同意が必要である。研究対象者に正しく研究内容を説明しても、研究対象者が合理的な判断を行うことは難しいと考えられる。

(2) 代諾者等の選定方針

研究対象者の親族またはそれに準ずる近親者（配偶者，父母，子，兄弟姉妹，祖父母，孫，同居する親族・近親者）（未成年者を除く。）や，研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む。）

(3) 代諾者等への説明事項

別紙「説明文書」を参照のこと。

(4) 当該者を研究対象者とする必要がある理由

本研究は、集中治療室入室患者において持続式腎代替療法を行った際の観察研究である。すなわち、集中治療を要する患者群が対象となっている。そのような患者群では意識障害をきたしていることは多くみられ、またそのような患者群では鎮静管理を行うことも多い。

1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当なし

15. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

該当なし

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究のために実施する血液検査（PF4、 β TG、FDP、PDMP の測定）は上記の研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われる。したがって、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

謝礼は行わない。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

「岡山大学医療系部局における重篤な有害事象及び不具合発生時の標準業務手順書」に従って、重篤な有害事象への対応を行う。

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の試料・情報を利用するものである。また、試料採取のために採血を行うため、軽微な侵襲を伴う。研究対象者に健康被害が発生する可能性はあるが、その際は、研究責任者は誠意を持って対処し、適切な医療を提供する。その費用は研究対象者の保険診療で行い、本研究による特別の補償は行わない。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明し、同意を得ることとする。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は観察研究であり、通常診療内の医療行為を行うため対応は必要としない。

20. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

本研究で行なう検査や解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保障されているものではないので、原則、本研究に参加した患者本人に検査や解析の結果は通知しないこととする。研究参加の同意取得の際に、「開示しない」旨を説明し、同意を得ておく。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

研究のために採血を行い、血液検査を行うが、血小板第4因子（PF4）、ベータトロンボグロブリン（ β TG）の測定に関しては株式会社エスアールエルに、フィブリノゲン・フィブリン分解産物（FDP）、血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）の測定に関しては株式会社鎌倉テクノサイエンスに試料解析を委託する。委託時には、匿名化を行い個人情報の保護に努める。また、適宜合同会議などを行い、情報共有を行う。

22. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

保管している試料・情報を他の研究の用いる場合は、本学倫理委員会に改めて申請して承認を得るが、匿名化を行っているため新たに被験者の同意は得ずに使用する。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明して、同意を得ることとする。

23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当なし

24. 参考資料・文献リスト

なし