

<研究の名称>

肝移植手術時の全身麻酔におけるレミマゾラム群とスープレレン群の
周術期の比較

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
所属：岡山大学学術研究院医歯薬学 域 麻酔・蘇生学分野	職名：教授 氏名：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 麻酔科蘇生科	医員	片山 明

作成日 2022年 11月 4日
計画書案 第1版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

レミゾラムは2020年1月に世界に先駆けて日本で初めて承認された超短時間作用型ベンゾジアゼピン系の静脈麻酔薬である。レミゾラムの特徴は速やかな麻酔・鎮静作用の発現と消失に加え、良好な循環動態の維持であり、当院でも院内採用以来使用症例数は増加してきており、小児を含む幅広い全身麻酔症例に適用している。一方で、レミゾラムは組織カルボキシルエステラーゼによって代謝されそのクリアランスは重度肝不全患者では低下することが知られており、覚醒時間の延長などが報告されている¹⁾。当院で肝移植手術を受ける患者は術前から重度の肝不全状態であり、さらに術中は無肝期時間もあることでクリアランスはさらに低下することが予想される。肝移植手術において、レミゾラムにて全身麻酔を維持した症例と従来から使用している吸入麻酔薬であるスープレンにて全身麻酔を維持した症例とを後方視的に観察し、その周術期の情報を比較検討することを目的とする。企業からの資金は用いず、得られた解析結果は、特許権や経済的利益は生み出さない。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

これまでは肝不全患者には使用しづらかったレミゾラムが肝不全の最重症症例である肝移植手術を受けられる患者様に安全に使用できることが証明されると、レミゾラムの適用症例が広がる可能性がある。レミゾラムは麻酔導入時の血圧低下を来たしにくいなどのメリットがある薬剤であり、より安全に全身麻酔を行うことが可能となる。

2. 研究の科学的合理性の根拠

単施設で施行される侵襲を伴わない後方視的観察研究で、成人の肝移植手術においてレミゾラムにて麻酔維持を行なった群とスープレンにて麻酔維持を行なった群を比較することで、肝移植術におけるレミゾラム使用の安全性や妥当性が証明される。主要評価項目は術後早期の合併症とし、副次評価項目は覚醒に至るまでの時間やICU滞在日数、病院滞在日数とする。それらに関する情報・データを収集し解析を行う。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

当院における成人の肝移植手術患者を対象とし、全身麻酔の維持をレミゾラムで行なった群とスープレンで行なった群に分け、両群間での周術期の情報を比較・検討する。

(2) 研究のデザイン

既存情報のみ用いる岡山大学単独の観察研究(侵襲なし)
なお、用いる既存情報は岡山大学病院の情報のみである。

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

- ① 2021年4月1日から2022年11月4日の間に肝移植手術を受けた患者
- ② 18歳以上の患者

2) 除外基準

- ① 再手術症例

(4) 予定する研究対象者数

約30人

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は既存情報のみ用いる観察研究であり、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
術後早期の合併症発生の有無／発生のタイミング
- 2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム
鎮静剤中断から覚醒に至るまでの時間
ICU 滞在日数、病院滞在日数

(7) 統計解析方法

中央値は平均値±四分位で表示。Continuous variables: mean ±SD, または medians (25th-75th interquartile range)。Categorical variables は n(%) と表示。2 群間の比較は Student's t-test 及び Mann-Whitney U test で分析を行う。多変量解析は、重回帰分析を用いて行う。統計ソフトは STATA 及び JMP を用いて解析を行う。

(8) 観察の対象となる治療方法

該当なし

(9) 観察および検査項目（用いる情報）とその実施方法

- 1) 基本情報：年齢、性別、身長、体重、BMI、診断名、手術名、MELD スコア、Child-Pugh 分類、術前血液生化学検査
- 2) 手術情報、術中の麻酔方法や昇圧剤の使用有無、輸液または輸血に関する情報
- 3) 術後に関する情報：抜管に要した時間、ICU にて投与された薬剤の種類・量、輸液または輸血に関する情報、ICU・病院滞在日数、術後合併症の有無

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

該当しない

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(12) 研究参加の中止基準

- 1) 研究中止時の対応
該当しない
- 2) 中止基準
該当しない

(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情報公開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 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、遅滞なく倫理委員会及び研究機関の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倫理委員会及び研究機関の長に提出する。

(14) 研究実施期間

研究機関の長の許可日～2023年12月31日

(15) 他機関への情報の提供

該当なし

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

研究について拒否機会を設けた情報公開を行う。

(2) 同意取得の具体的方法

本研究は、倫理指針の「人体から取得された試料を用いない研究」に該当し、研究者等は、必ずしも研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。そのため、本研究では、委員会で承認の得られた文書を岡山大学病院ホームページに掲載することにより、情報公開を行うこととする。

情報公開文書については、別紙参照のこと。

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「人を対象とする生命科学・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。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めないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

研究対象者には研究用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、研究に用いる。研究期間を通して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。

対応表を作成する理由：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。

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

既存情報のみを用いる観察研究の為、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は生じない。

7. 情報の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた情報

本研究で収集した情報は、研究の中止または研究の終了後5年間、施錠可能な場所（麻酔科内）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管している情報を他の研究に用いる場合は、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は、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。

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。

(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、倫理委員会及び研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、その他、データ修正履歴、研究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5年が経過した日までの間施錠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倫理委員会及び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 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、資金提供は受けない。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

治療研究ではないため登録していない。

11. 研究結果の発表・公開

研究結果・成果は海外における関連の学会に発表し、論文化による公開をめざす。

12. 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

相談窓口の責任者氏名・所属・職名・連絡先 以下の相談窓口にて対応する（夜間・祝祭日を除く）

相談窓口責任者氏名：片山 明

所属：岡山大学病院 麻酔科蘇生科

職名：医員

連絡先：086-235-7778（平日9：00-17：00まで）

ファックス：086-235-6984

13. 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

該当なし

14. 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

該当なし

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当なし

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当なし

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

該当なし

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証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解析の結果は説明しないこととする。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

22. 本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性

保存した情報を用いて新たな研究を行う際は、倫理委員会にて承認を得る。

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

1. Thomas S, Pieter C, Joachim O, et al: Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment. British Journal of Anesthesia, 127 (3): 415-423 (2021)