

「肺切除術において分離肺換気を必要とする 全身麻酔中の制限酸素療法の効果に関する研究： 単盲検パイロットランダム化比較試験」

UMIN登録番号：UMIN000039461

研究責任者

森松 博史

岡山大学学術研究院医歯薬学域 麻酔・蘇生学分野 教授
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL： 086-235-7324

FAX： 086-235-6984

E-mail： morima-h@md.okayama-u.ac.jp

緊急連絡先

岡山大学大学院医歯薬総合研究科 麻酔・蘇生学分野 研究事務局
研究分担医師：鈴木 聡

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL： 平日8:30～17:00 086-235-7330（麻酔科研究事務局）
夜間・休日 086-235-7733（総合診療棟4F ICU）

FAX： 086-235-6984

E-mail： suzuki-s@mtc.biglobe.ne.jp

研究実施予定期間：2020年4月1日から2024年9月30日

作成日・改訂日	版数	変更点
2020年1月25日	第1.0版	初版作成
2021年9月15日	第2.0版	2. 研究実施体制（別紙1）の変更 9. 研究実施期間の変更
2022年5月25日	第3.0版	研究協力者の削除等
2022年10月26日	第4.0版	2. 研究実施体制（別紙1）の変更 9. 研究実施期間の変更 17. 研究の資金源、研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究等の研究に係る利益相反に関する状況等
2023年1月25日	第4.1版	4. 1. 研究の種類・デザインの追記 7. 1. データの収集・集計の追記等

「肺切除術において分離肺換気を必要とする 全身麻酔中の制限酸素療法の効果に関する研究： 単盲検パイロットランダム化比較試験」 研究実施計画書

1. 研究の名称

肺切除術において分離肺換気を必要とする全身麻酔中の制限酸素療法の効果に関する研究：単盲検パイロットランダム化比較試験

2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）

別紙1に示すとおり。

3. 研究の目的・意義・背景

3.1. 背景および目的

酸素療法は、組織の低酸素による傷害を最小限にとどめるために必須の治療である。一方で、酸素療法施行時には高頻度で高酸素血症が発生し¹、このような過剰な酸素投与は酸化ストレス反応を引き起こし生体に有害な作用を有する可能性がある事が報告されている²。特に、酸素療法は病院内全体において幅広く行われる治療であり、これまでに心肺蘇生後³、心筋梗塞⁴、脳梗塞⁵、慢性閉塞性肺疾患⁶など、様々な患者群において、酸素投与による高酸素血症と患者予後の増悪との関連が報告されている。したがって、酸素療法は諸刃の剣であり、不必要な酸素投与を避けつつ、適切な血中酸素濃度を維持する事が重要である。このような背景のもと、重症患者において不必要な酸素投与をさけるため、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の目標値を、従来よりも低めに設定する制限酸素療法の安全性、有効性が報告されてきている⁷⁻⁹。

我々は、手術中における酸素療法に注目し、43施設が参加した多施設共同研究において全身麻酔中の酸素投与の実態調査を行った¹⁰。その結果、過剰酸素投与（吸入酸素濃度 >50%かつSpO₂ >92%）が高頻度（32%）で発生しており、多変量解析の結果、分離肺換気中が過剰酸素投与の独立したリスク因子であった。また、分離肺換気を必要とする全身麻酔施行患者の術後呼吸器関連合併症の発生に関するリスク因子を調査したところ、分離肺換気中の吸入酸素濃度が高いほど術後呼吸器関連合併症の発生率上昇と関連がある事を報告した¹¹。つまり、分離肺換気を要する手術中の患者は、高い吸入酸素濃度の使用が術後呼吸器合併症の発生と関連があるにもかかわらず、過剰酸素に暴露されるリスクが高い現状が分かった。

以上の結果から、本研究では、分離肺換気を必要とする肺切除手術において、目標SpO₂を90-94%とする制限酸素療法プロトコルの導入が、術後呼吸器関連合併症の発生に及ぼす影響を検証する。

3.2. 予想される医学上の貢献及び意義

本研究は単施設でのパイロット研究であり、当院において分離肺換気の有効性、または安全性が確認できれば、多施設での大規模な研究によって、制限酸素療法の患者予後に及ぼす影響の検証を行う事を保証するものとなる。

さらに、周術期においては高頻度で酸素が使用されている事を考慮すると、将来的には、周術期の酸素療法の最適化を目指すための基盤を確立し、患者の安全性の向上、予後の改善、医療コストの削減につながる可能性がある。

4. 研究の方法、研究のデザイン、期間

4.1. 研究の種類・デザイン

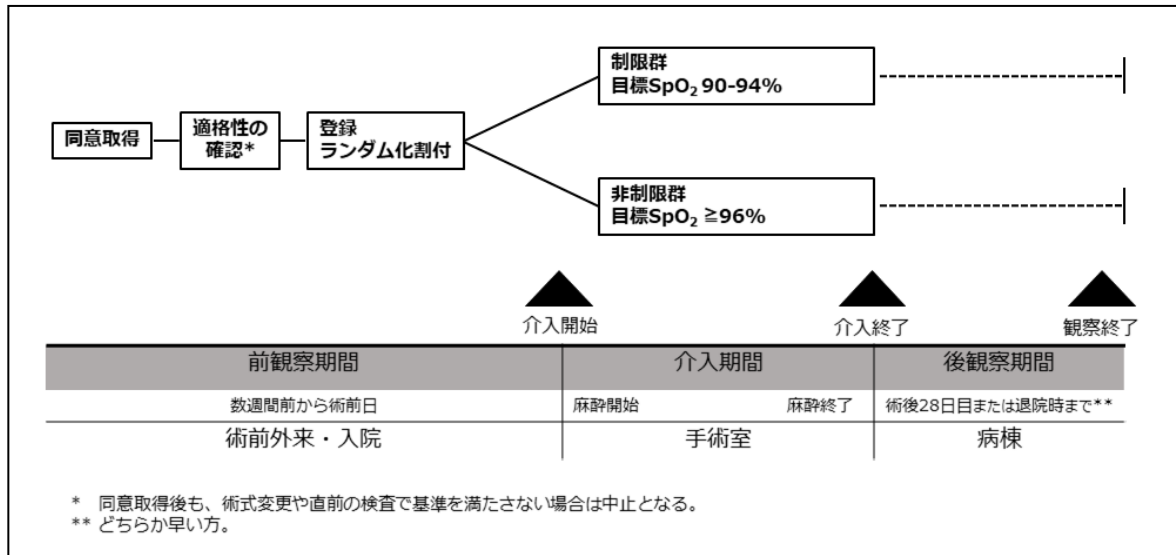
ランダム化、単盲検、評価者盲検、並行群間比較臨床試験。

全身麻酔中の酸素療法に対する介入であるため、麻酔科医師への割付群の盲検化は不可能であり、バイアスを避けるために研究対象者に対して割付群を盲検とする単盲検デザインとした。

また、主要・副次的評価項目である無気肺スコアを評価する医師はバイアスを避けるために割付群を盲検とする。

4.2. 研究のアウトライン（研究のフローチャート参照）

フローチャート



4.3. 研究対象者の研究参加予定期間

術前における同意取得時から術後 28 日目または退院時までを研究参加期間とする。前観察期間は術前における同意取得から術前日までの数週間、介入期間は麻酔開始から麻酔終了時まで、後観察期間は麻酔終了後から術後 28 日目または退院時までとする。

4.4. 侵襲の内容（薬剤の場合は、用法・用量、投与期間）

全身麻酔中の酸素療法として、従来と同等の酸素化の目標値を使用する非制限療法、または従来よりも酸素化の目標を低めに設定する制限療法を用いる。

- 非制限療法（対照）

全身麻酔開始から終了までの間、酸素化の目標値として SpO₂ 値を 96%以上に保つように吸入酸素濃度を調節する。

【設定根拠】：93 例を対象とした事前の予備調査の結果、当院の当該手術中における平均 SpO₂ 値の中央値は 97.8%（四分位範囲 96.6–99.0%）であり、SpO₂ 値を 96%以上に保つ管理が、当院における従来の酸素療法と同等であると推定される。

- 制限療法（介入）

全身麻酔開始から終了までの間、酸素化の目標値として SpO₂ 値を 90–94%に保つように吸入酸素濃度を調節する。

【設定根拠】：「Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery¹²」には、分離肺換気中の SpO₂ の目標値として、90–92%を維持するようとの記載がある。また、重症 ICU 患者における人工呼吸中の制限酸素療法に関する研究において、SpO₂ の目標値を 90–92%とするプロトコル⁷、88–92%とするプロトコル⁸いずれも安全性が報告されており、患者の安全性を著しく損なう可能性は低いと推測される。

4.5. 侵襲に用いる器材（薬剤の場合は、研究薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法）
該当なし

4.6. 併用薬（療法）等に関する規定

- 1) 併用薬（療法）：該当なし
- 2) 併用禁止薬（療法）：該当なし
- 3) 併用制限薬（療法）：該当なし
- 4) 併用注意薬（療法）：該当なし
- 5) 併用可能薬（療法）：該当なし

4.7. 休止（休薬）の方法

該当なし

4.8. 研究対象者指導情報

該当なし

4.9. 症例登録、割付方法

- ① 研究責任医師、研究分担医師のいずれかが、患者から文書による同意を取得する。
- ② 研究責任医師、研究分担医師または研究協力者のいずれかが、研究責任者が保管する被検者識別コードの対応表に、同意取得日および研究対象者と被検者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
- ③ 被験者の登録・割付は、REDCap を用いた中央登録方式で行う。研究責任医師、研究分担医師または研究協力者のいずれかが、速やかに本研究登録用 Web サイトにアクセスし、登録に必要な情報を入力して送信する。送信された情報は、登録用 Web サイト上で直ちに確認され、適格である場合はデータベースに登録され、被検者識別コードの付与および治療の割付が行われる。適格でない場合にはその旨が通知される。治療群への割付は、層別置換ブロック法を用いて 1:1 の割合で行われる。年齢と喫煙歴（喫煙指数）、術前呼吸機能検査（FEV1.0%）の 3 つを割付層別因子とする。なお、割付に関わる詳細は研究終了まで非公開とする。
- ④ 研究責任医師、研究分担医師または研究協力者のいずれかが、付与された被検者識別コードを被検者識別コードの対応表に記載する。
- ⑤ 研究期間中、研究対象者の同意撤回、研究の中止また研究からの脱落、プロトコルからの逸脱が生じたときは、速やかに研究責任医師及び研究事務局に報告する。報告を受けた研究責任医師は研究対象者の安全性、研究の倫理性に十分配慮した上で、研究分担医師らと協議の上適切な方針を決定し、診療録等に協議記録を残す。
- ⑥ 登録に不備が生じた場合、ならびに適格性判断に関する問い合わせは研究事務局に連絡し、研究責任医師が対応する。

4.10. 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

4.11. 他の機関等の試料・情報の利用

該当なし

5. 観察および検査項目

5.1. スケジュール表

項目	前観察期間	介入期間			後観察期間	
		術前	麻酔・手術開始	麻酔・手術中	麻酔・手術終了	術後 1-7日目
場所	術前外来 または病棟	手術室			病棟	病棟
同意取得	○					
患者背景の確認 ^a	○					
登録	○					
手術・麻酔情報の確認 ^b				●		
有害事象の観察 ^c		←	→		●	●
バイタルサイン測定 ^d	○	←	→		●	
血液学的検査 ^e	○				●	
血液生化学検査 ^f	○				●	
動脈血液ガス分析 ^g	○	●	●	●	●	
胸部X線検査 ^h	○			●	●	
自覚症状 ⁱ					●	
その他の診療情報 ^j					●	

○印は介入開始前に行う項目、●印は介入開始後に行う項目

- a: 年齢、性別、身長、体重、既往症、合併症、癌のステージ、術前化学療法、放射線療法の有無、術前検査、予定術式など研究対象者の医療における特徴を含む。
- b: 実施術式、麻酔法、麻酔時間、手術時間、分離肺換気時間、使用麻酔薬量、出血量、輸血量、輸液量、尿量など実施された手術、麻酔全般に関する情報を含む。
- c: 有害事象は、副作用など好ましくないすべての事象のことで、侵襲内容との因果関係は問わない。
- d: バイタルサインとして心電図、心拍数、血圧、SpO₂、呼気終末二酸化炭素分圧（手術中のみ）、体温を測定する。これらはすべて通常の診療として行われている。
- e: 血液学的検査として白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板を測定する。これらはすべて通常の診療として行われている。
- f: 血液生化学検査として総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、CRPを測定する。これらはすべて通常の診療として行われている。
- g: 動脈血液ガス分析としてpH、PaO₂、PaCO₂、SaO₂、BE、乳酸値を測定する。これらはすべて通常の診療として行われる。
- h: 通常の診療として行われている。
- i: 自覚所見として疼痛スケール、嘔気を含む。これらはすべて通常の診療として評価されている。
- j: その他の診療情報として酸素投与情報、尿量、ドレーン出血量、輸液量などを含む。これらはすべて通常の診療として評価されている。

5.2. 研究対象者背景（術前）

- 被験者識別コード
- 性別
- 年齢
- 身長（cm）、体重（kg）

- 前治療（化学療法、放射線療法）
- ASA-PS
- 呼吸器系並存疾患（気管支喘息、COPD）
- 喫煙指数
- Charlson Risk Index
- 予定術式
- 呼吸機能検査（%VC、FEV1.0%）
- 心電図検査
- 血液学的検査（白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板）
- 血液生化学検査（総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、CRP）
- 動脈血液ガス分析（pH、PaCO₂、PaO₂、SaO₂、BE、乳酸）
- 胸部単純X線検査

5.3. 手術・麻酔情報

- 実施術式（術側、部分切除、区域切除、肺葉切除、2葉切除、肺全摘、合併切除臓器の有無、完全胸腔鏡下、胸腔鏡補助下）
- 術後診断（TNM、Stage）
- 麻酔法（吸入麻酔、静脈麻酔、硬膜外麻酔の有無）
- 麻酔時間、手術時間、分離肺換気時間
- 使用麻酔薬量（プロポフォール、セボフルラン、デスフルラン、レミフェンタニル、フェンタニル）
- 出血量、輸血量、輸液量、尿量
- 術中バイタルサイン（血圧、心拍数、SpO₂、呼気終末二酸化炭素分圧、体温）
- 人工呼吸器設定、吸入麻酔濃度
- 動脈血液ガス分析（pH、PaCO₂、PaO₂、SaO₂、BE、乳酸）
- 胸部単純X線検査

5.4. 術後評価項目（術後1～7日目）

- バイタルサイン（血圧、心拍数、SpO₂、体温、尿量）
- 酸素療法
- 胸部単純X線検査
- 血液学的検査（白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板）
- 血液生化学検査（総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、CRP）
- 動脈血液ガス分析（pH、PaCO₂、PaO₂、SaO₂、BE、乳酸）
- 輸液量、尿量、ドレーン出血量
- 疼痛評価（NRS：Numerical Rating Scale）
- 術後合併症（Clavien-Dindo分類に準ずる）
- 有害事象

5.5. 術後評価項目（術後28日目または退院時）

- 有害事象

6. 評価項目

6.1. 主要評価項目（Primary endpoint）

- 術直後の胸部レントゲン写真における非手術側肺の無気肺スコア*
 - * Wilcoxらが作成した無気肺スコア（0：虚脱なし，1：板状無気肺，2：1区域の無気肺（軽度の虚脱），3：2区域以上の部分的な肺葉無気肺（中等度の虚脱），4：1肺葉以上の無気肺）¹³

6.2. 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

- 手術翌日の胸部レントゲン写真における非手術側肺の無気肺スコア
- 術直後、術後1日目のPaO₂/FI_{O2}比 (術前値からの変化)
- 術中SpO₂、FI_{O2}値 (時間加重平均)
- 術後1日目、2日目のSequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア
- 術後7日以内の術後合併症 (Clavien-Dindo分類 Grade III以上)
- 術後2日以内の急性腎傷害の発生 (KDIGO分類)
- 術後28日以内の在院日数
- 安全性評価：術中における低酸素血症 (SpO₂ <88%が2分以上継続)、重度低酸素血症 (SpO₂ ≤ 85%が2分以上継続) の発生¹⁴

7. データの集計および統計解析方法

7.1. データの収集・集計

観察および検査を実施、また診療記録より臨床情報を収集する。全てのCRF記載は、研究責任医師、研究担当医師、または許可を受けた研究協力者のいずれかが行い、オンラインベースのデータ登録システムである REDCapのCRFを用いて行う。

研究責任医師は、CRFで報告されたデータ及びその他の必要なすべての報告書について、正確性、完全性及び適時性を保証する。原資料 (患者の医療記録など) に由来するCRFで報告されたデータは、その原資料と一致するものでなければならない。なお、医師によって評価された無気肺スコアはExcelファイルに記録され原資料とする。また、評価時期はランダム化割付されたすべての研究対象者が後観察期間を終了した後とする。また、不一致が生じた場合には、文書にてその根拠を示し、研究責任医師が署名及び日付を記入したうえで、研究ファイルに保管する。すべてのデータは原資料に由来するものである。

本研究のデータ収集は、大阪公立大学が提供するREDCapを用いる。REDCapは、米国Vanderbilt大学がNIH臨床橋渡し研究支援グラントの元で開発し、アカデミアを中心に無料でソフトが配布され、世界88カ国1200施設で活用されているデータ集積管理システムである。大阪公立大学はVanderbilt大学と正式にライセンス契約を締結し、システムの使用権が許諾されている。データサーバには複合的なセキュリティ対策が講じられており、サーバおよびシステムへのアクセスは、個人に対して発行されるユーザアカウント・パスワードで制限され、監査証跡はすべて記録される。

7.2. 統計解析方法

大阪公立大学 医学研究科 医療統計学教室にて担当する。本研究に登録された後、プロトコール治療の割付が実施され、評価項目のデータが一度でも取得された症例を解析対象集団とする。主要評価項目の解析は、解析対象集団において、術直後の胸部レントゲン写真における非手術側肺の無気肺スコアの群間差について統計学的有意性を評価する。群を固定効果、割付因子を共変量とした順序ロジスティック回帰モデルを用い、両群の無気肺スコアが等しいとする帰無仮説の検定を行う。その他の詳細な解析計画については、データ固定までに作成される統計解析計画書に記載する。

8. 目標症例数および設定根拠

目標症例数：170例

症例数設定根拠：

過去の研究のデータをもとに術直後の無気肺スコア [0点・1点・2点・3点・4点] の分布を、非制限療法群で [40%・40%・15%・5%・0%]、制限療法群で [50%・40%・10%・0%・0%] と想定し、順序ロジスティック回帰モデルを用いたシミュレーションを実施し、両側5%、検出力80%での必要サンプルサイズを算出すると、片群75例 (両群150例) となる。脱落者が10%程度いると想定し、目標症例数は両群で170例とする。

9. 研究実施期間

臨床研究審査専門委員会承認日から西暦 2024 年 9 月 30 日（登録締切 2023 年 12 月 31 日）

10. 研究対象者の設定方針

下記の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を研究登録適格例とする。

10.1. 選択基準

- 1) 肺腫瘍に対して肺切除術施行予定の患者
- 2) 全身麻酔下に分離肺換気を必要とする患者
- 3) 同意取得時において年齢が20歳以上の患者
- 4) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

10.2. 除外基準

- 1) 両側の肺切除術施行予定の患者
- 2) 1ヶ月以内に分離肺換気を要する手術を受けた患者
- 3) 手術予定時間が2時間未満の患者
- 4) 術前ASA-PS (American Society of Anesthesiologists Physical Status) 4以上の患者
- 5) 間質性肺炎の既往
- 6) 緊急手術の患者
- 7) 重篤な貧血を有する患者（ヘモグロビン値 8.0 g/dL未満）
- 8) その他、研究責任者、研究分担者が研究対象者として不相当と判断した患者

[設定根拠] 1)～3) 有効性評価への影響、4)～7) 安全性への配慮のため

11. 研究の背景および科学的合理性の根拠（研究の合理性・妥当性）

酸素療法は、組織の低酸素による傷害を最小限にとどめるために必須の治療である。一方で、酸素療法施行時には高頻度で高酸素血症が発生し¹、このような過剰な酸素投与は酸化ストレス反応を引き起こし生体に有害な作用を有する可能性がある事が報告されている²。つまり、酸素療法は諸刃の剣であり、不必要な酸素投与を避けつつ、適切な血中酸素濃度を維持する事が重要である。

我々の事前の研究において、分離肺換気を要する手術の患者は、術中に過剰な酸素投与を受けると危険性が高く¹⁰、さらに、その過剰な酸素投与が術後呼吸器関連合併症の発生に関連がある可能性が示唆された¹¹。

このような背景のもと、不必要な酸素投与をさけるため、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の目標値を、従来よりも低めに設定する制限酸素療法の安全性、有効性を証明することができれば、肺切除術を受ける患者の早期回復につながる可能性がある。

目標症例数およびその設定根拠は「8. 目標症例数および設定根拠」に示すとおりである。

12. インフォームド・コンセントを受ける手続

臨床研究審査専門委員会承認の得られた説明文書・同意文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、研究等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に臨床研究審査専門委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- 1) 当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- 3) 研究の目的及び意義
- 4) 研究の方法（研究対象者から習得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- 5) 研究対象者として選定された理由
- 6) 研究に参加する事により生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 7) 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- 8) 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な扱いを受けない旨
- 9) 研究に関する情報公開の方法
- 10) 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 11) 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- 12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 13) 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
- 14) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- 15) 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- 16) 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- 17) 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、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
- 18) 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- 19) 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に関する補償の有無及びその内容
- 20) 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から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られる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- 21) 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに病院倫理委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨
- 22) 知的財産権、所有権の帰属先

13. 個人情報等の取扱い（匿名化の方法を含む）

13.1. 個人情報の取り扱い

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。情報をデータセンター等の関連機関に送付する場合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情報を使用しない。

本研究に係る情報は、オンラインベースのデータ登録システムである REDCap（大阪公立大学提供）に入力される。REDCapは、米国Vanderbilt大学がNIH臨床橋渡し研究支援グラントの元で開発し、アカデミアを中心に無料でソフトが配布され、世界88カ国1200施設で活用されているデータ集

積管理システムである。大阪公立大学はVanderbilt大学と正式にライセンス契約を締結し、システムの使用権が許諾されている。データサーバには複合的なセキュリティ対策が講じられており、サーバおよびシステムへのアクセスは、個人に対して発行されるユーザアカウント・パスワードで制限され、監査証跡はすべて記録される。

13.2. 匿名化の方法

研究開始時に、研究対象者には研究用の被検者識別コードを割振り、氏名と被検者識別コード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、漏洩しないようにパスワードでロックされたパソコンで厳重に保管される。

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情報を特定できるようにするため、対応表を作成する。

14. 研究対象者に生じる負担、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

14.1. 予想される利益

制限酸素群は、従来の酸素療法と比較して、高濃度酸素吸入や高酸素血症による傷害を減らすことで、術後経過の改善につながる可能性がある。

14.2. 予想される不利益（副作用）

制限酸素群は、これまでに分離肺換気中に使用された経験はなく、当院の従来の酸素療法よりも酸素の使用を制限するため、術中に低酸素血症を発症するリスクが高くなることが想定される。ただし、最新の専門書において推奨される診療内容であり、また本研究とは異なる患者群ではあるが、過去の研究でも安全性が保障されている範囲内である。

14.3. 有害事象発生時の研究対象者への対応

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに症例報告書に記載する。また、研究による介入を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

14.4. 研究計画書等の変更

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討する。また、新たな安全性情報等が得られた場合、必要に応じて研究計画書および同意説明文書を変更する。研究計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ、倫理審査委員会の承認を必要とする。

14.5. 個々の研究対象者における中止基準

【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。

【中止基準】

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 同意取得後、術式変更された場合や直前の検査で基準を満たさない場合
- ③ 本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

15. 試料・情報の保管及び破棄の方法（保管期間を含む）

15.1. 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終了後 5 年が経過した日までの間施錠可能な場所（岡山大学病院・麻酔科研究事務局）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管する資料・情報からは氏名、生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除し保管する。コンピューター上にある情報は専用ソフトを用いて完全に削除し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。REDCap を利用して収集した電子データについては、契約終了時に REDCap のシステムから全て消去する。

15.2. 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必須文書（申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コード対応表、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）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（岡山大学病院・麻酔科研究事務局）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。コンピューター上にある情報は専用ソフトを用いて完全に削除し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

16. 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から⑥の項目は、適宜報告し、⑦については研究終了時に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られらるるものを得た場合
- 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
- ⑦ 試料・情報の保存に関する報告書

17. 研究の資金源、研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、科学研究費助成事業（課題番号：16K20097）の助成と岡山大学大学院医歯薬総合研究科 麻酔・蘇生学分野の委任経理金で実施する。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。

18. 研究に関する情報公開の方法（研究計画の登録および研究結果の公表）

本研究は、UMIN 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に事前登録されている（UMIN000039461）。また、本研究で得られた結果は、各関連学会で発表し、麻酔科学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとする。

19. 研究対象者等からの相談等への対応

本研究に関するの問い合わせ窓口は下記の窓口として患者同意説明文書にも記載を行う。

岡山大学病院 麻酔科・蘇生科
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
研究責任医師：森松 博史
研究分担医師：鈴木 聡

連絡先：
麻酔科研究事務局 086-235-7330（平日 8：30～17：00）
総合診療棟 4階 ICU 086-235-7733（夜間・休日）

相談等研究対象者の対応窓口
岡山大学病院総合患者支援センター 治験・臨床研究相談窓口
連絡先： 086-235-7744（平日 8：30～17：00）
E-mail：iscps@okayama-u.ac.jp

20. 代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手順

該当なし

21. インフォームド・アセントを得る手続き（説明事項、説明方法含む）

該当なし

22. 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を確認するための手順

該当なし

23. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼があればその内容

本研究は、通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。また、本研究に参加することによる謝礼はない。

24. 重篤な有害事象が発生した際の対応

研究責任者は、重篤な有害事象（不具合）が発生した場合は、必要な処置を行うとともに様式第9号により研究機関の長へ報告し、当該研究の実施に携わる研究者等に対して、当該有害事象の情報を共有する。

重篤な有害事象又は不具合とは、以下のいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

予測できない重篤な有害事象の場合であり、因果関係が否定できない場合は、様式第9号により研究機関の長、当該研究の実施に係る研究者等）へ報告するとともに、研究機関の長を通じて厚生労働省へ報告し、対応状況・結果を公表する。

予測できない重篤な有害事象：重篤な有害事象のうち、研究計画書、同意説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

25. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合の補償責任に備え、当研究は臨床研究保険に加入する。万が一、本研究への参加に起因して重い健康被害（死亡、後遺障害1級・2級）が生じた場合には研究者の加入する保険から補償の給付を受けることができる。

26. 実施計画書からの逸脱の報告

- 研究責任者または研究分担者は、臨床研究審査専門委員会の事前の審査に基づく研究機関の長の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行わない。
- 研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、臨床研究審査委員会の事前の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、臨床研究審査専門委員会に提出し、臨床研究審査専門委員会および研究機関の長の承認を得る。
- 研究責任者または研究分担者は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録する。

27. 研究の終了、中止、中断

27.1. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は、速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

27.2. 研究の中止、中断

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。研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

- 1) 侵襲または介入に使用する薬剤の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 3) 臨床研究審査専門委員会により、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。
- 4) 臨床研究審査専門委員会により、中止の勧告あるいは指示があったとき。

28. 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

研究実施後は、通常の診療を行う。

29. 研究対象者の健康、遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い（研究結果の開示の方針、開示の方法等）

該当なし

30. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

データセンター業務、および統計解析業務を大阪公立大学医学部附属病院 臨床研究・イノベーション推進センター 臨床研究分野 データサイエンス部門、および同大学院 医療統計学教室に委託する。取り扱う全ての情報について、第三者に開示・漏洩しないこと、本研究の遂行以外の目的に使用しないことを、契約時に確認する。

31. 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

保存した情報を別の目的に使用する際は、本学臨床研究審査専門委員会に改めて申請し承認を得る。

32. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

32.1. モニタリング

研究が安全に、かつ本研究実施計画書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、別紙モニタリング計画書に従って実施する。

32.2. 監査

本研究では監査は実施しない。

33. 知的財産権、所有権の帰属先

本研究から知的財産権が生じる可能性はない。

34. 参考資料・文献リスト

1. Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, Glassford NJ, Bellomo R: Current oxygen management in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. *J Crit Care* 2013; 28: 647-54
2. Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJ, Smulders YM: Supplemental oxygen therapy in medical emergencies: more harm than benefit? *Arch Intern Med* 2012; 172: 289-90
3. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, Parrillo JE, Trzeciak S: Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010; 303: 2165-71
4. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM, Investigators A: Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2015; 131: 2143-50
5. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, Jallo J, Pineda CC, Tzeng D, McBride W, Bell R: Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2014; 42: 387-96
6. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R: Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462
7. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, Schneider AG, Bellomo R: Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. *Crit Care Med* 2014; 42: 1414-22
8. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, Capellier G, Harrigan PW, Bailey M, Investigators CS, Group ACT: Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 43-51
9. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, Morelli A, Antonelli M, Singer M:

- Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1583-1589
10. Suzuki S, Mihara Y, Hikasa Y, Okahara S, Ishihara T, Shintani A, Morimatsu H, Sato A, Kusume S, Hidaka H, Yatsuzuka H, Okawa M, Takatori M, Saeki S, Samuta T, Tokioka H, Kurasako T, Maeda M, Takeuchi M, Hirasaki A, Kitaura M, Kajiki H, Kobayashi O, Katayama H, Nakatsuka H, Mizobuchi S, Sugimoto S, Yokoyama M, Kusudo K, Shiraishi K, Iwaki T, Komatsu T, Hirai Y, Sato T, Kimura M, Yasukawa T, Kimura M, Taniguchi M, Shimoda Y, Kobayashi Y, Tsukioki M, Manabe N, Ando E, Kosaka M, Tsukiji T, Tokura C, Asao Y, Sugiyama M, Seto K, Okayama Research Investigation Organizing Network i: Current Ventilator and Oxygen Management during General Anesthesia: A Multicenter, Cross-sectional Observational Study. *Anesthesiology* 2018; 129: 67-76
 11. Okahara S, Shimizu K, Suzuki S, Ishii K, Morimatsu H: Associations between intraoperative ventilator settings during one-lung ventilation and postoperative pulmonary complications: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18: 13
 12. Principles and practice of anesthesia for thoracic surgery, 2nd edition. edition. New York, NY, Springer Berlin Heidelberg, 2018
 13. Wilcox P, Baile EM, Hards J, Muller NL, Dunn L, Pardy RL, et al. Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1988; 93: 693-8
 14. Ehrenfeld JM, Funk LM, Van Schalkwyk J, Merry AF, Sandberg WS, Gawande A: The incidence of hypoxemia during surgery: evidence from two institutions. *Can J Anaesth* 2010; 57: 888-97