

<研究の名称>

全身麻酔下小児心臓カテーテルにおける低血圧発生率：
レミマゾラムとセボフルランの後方視的比較検討

研究計画書

【研究責任者】

研究機関名：岡山大学病院

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

作成日：2023 年 3 月 16 日

版数：第 1.0 版

1. 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）

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関名：岡山大学病院

所属：麻酔科蘇生科

職名：教授

氏名：森松 博史

【本学における研究分担者】

所属： 岡山大学病院 周術期管理センター 職名：助教 氏名：清水 達彦

所属： 岡山大学病院 小児麻酔科 職名：助教 氏名：金澤 伴幸

【研究事務局】

岡山大学病院 麻酔科蘇生科 研究事務局担当 清水 達彦

住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話番号：086-235-7778（平日 9:00～17:00）

2. 研究の目的及び意義

2.1. 研究の背景及び目的

レミマゾラム（商品名：アネレム[®]）は、水溶性の超短時間作用性のベンゾジアゼピン系薬剤で、2020年1月に本邦で全身麻酔薬として承認され、8月に発売された新しい静注鎮静薬である。その特徴として、臓器非依存性に非特異的組織エステラーゼにより速やかに代謝される^{1,2}た

めに半減期が短く、また他のベンゾジアゼピンと同様にフルマゼニルによる拮抗が可能³なことから、迅速な覚醒が得られる点が挙げられる。また、既存の静注鎮静薬であるプロポフォールと比較して、循環抑制や呼吸抑制が少なく、血管痛も認めないことが報告されている⁴⁻⁷。

一方、主に先天性心疾患の患児が対象となる小児心臓カテーテル検査においては、安静を保つために全身麻酔を必要とする場合も多いが、既存の麻酔法では低血圧の発生頻度が高いことが報告されている⁸。また低血圧のために十分量の麻酔薬を投与できない傾向にあるが、不十分な麻酔薬の投与は、術中覚醒のリスクが上昇させることが報告されており⁹、術後の心的外傷ストレス障害（Post Traumatic Stress Disorder: PTSD）につながる可能性が指摘されている¹⁰⁻¹²。

そこで、先天性心疾患児においても、既存の麻酔法よりレミマゾラムによる循環抑制が少なければ、術中の低血圧を避け、さらに十分量の麻酔薬を投与することで術中覚醒のリスクを低下させることができる可能性があるが、先天性心疾患に対する心臓カテーテル検査におけるレミマゾラムの効果については報告されていない。

本研究は、先天性心疾患に対する心臓カテーテル検査での全身麻酔において、レミマゾラムがセボフルランと比較して、血圧を低下させないことを明らかにすることを目的とする。

2. 2. 予想される医学上の貢献及び意義

この研究により、全身麻酔下小児心臓カテーテル検査中のレミマゾラムによる循環抑制について明らかになれば、より安全な全身麻酔管理を行えるようになる可能性がある。

3. 研究の方法及び期間

3. 1. 研究のデザイン

岡山大学単独・既存情報のみを用いる観察研究

なお、用いる既存情報は岡山大学病院の情報のみである。

3.2. 研究方法

当院においてレミゾラムもしくはセボフルランによる全身麻酔下に心臓カテーテル検査を受けた15歳未満の患児を対象に、手技中の低血圧の発生頻度について後ろ向きに比較検討する。

3.3. 観察の対象となる治療方法

通常診療として実施する小児心臓カテーテル検査における、レミゾラムもしくはセボフルランによる全身麻酔を観察の対象とする。

3.4. 観察及び検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

以下の項目について、診療録調査を実施する。これらはすべて通常診療で実施される項目であり、その頻度も通常診療と同等である。

1) 研究対象者基本情報：性別、年齢、身長、体重、米国麻酔科学会術前身体

状態（American Society of Anesthesiologists Physical Status: ASA-

PS）、診療科、病名、術式、既往歴、現病歴、常用薬

2) 術前情報：血圧、心拍数、経皮的酸素飽和度（SpO₂）、前投薬の有無・投与薬剤・投与量

3) 術中データ：麻酔法、手術時間、麻酔時間、心拍数、非侵襲的血圧測定値、観血的動脈

圧、経皮的酸素飽和度（SpO₂）、麻酔薬投与量、呼気終末セボフルラン濃

度、昇圧薬投与量、患者状態指標（Patinet State index: PSi）、スペクトル端周

波数 95%（Spectral Edge Frequency 95%: SEF95）

4) 術後経過、患者転帰、術中覚醒の有無

3.5. 個々の研究対象者における中止基準

3.5.1. 研究中止時の対応

研究責任者又は研究分担者は、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。

3.5.2. 中止基準

- ① 研究対象者から情報公開に対して、研究参加拒否の申し出があった場合
- ② 下記「3.6.2. 研究の中止」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

3.6. 研究の変更、中止、終了

3.6.1. 研究の変更

本研究の研究計画書や情報公開文書等の変更又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。

3.6.2. 研究の中止

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 倫理審査委員会により、研究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。
- ③ 倫理審査委員会により、停止又は中止の勧告あるいは指示があったとき。

また、研究の中止を決定した時は、遅滞なく倫理審査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。

3.6.3. 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審査委員会及び研究機関の長に提出する。

3.7. 予定する研究対象者数（目標症例数）

3.8. 研究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。

3.9. 評価の項目及び方法

3.9.1. 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

カテーテル検査中の低血圧の発生頻度

3.9.2. 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

カテーテル検査中の血圧、血圧変動率、麻酔薬使用量、昇圧薬使用量、PSi

3.10. 統計解析方法

- ・記述統計量として、連続変数では平均値・標準偏差もしくは中央値・四分位範囲を算出する。カテゴリ変数では度数と割合を算出する。
- ・血圧やPSiなどのバイタルデータについては、症例ごとに麻酔開始から手術終了までの中央値を算出して収集する。また血圧変動率については、症例ごとに1分前の血圧からの変化率の絶対値の中央値を算出して収集する。
- ・低血圧の定義に関して、症例ごとに麻酔開始から手術終了までの収縮期血圧が「(入室前の収縮期血圧) × 0.8」を下回る領域を Area under the Curve (AUC) として、「(AUC の時間平均) > 1」の場合に「低血圧発生」と定義する。
- ・交絡要因の調整のために、以下の変数から傾向スコアを算出し、マッチングを行う。
変数：年齢、性別、体重、ASA-PS
- ・カテゴリ変数は χ^2 検定、連続変数はt検定またはMann-Whitney U検定を用いて比較する。
有意水準は0.05とする。
- ・欠損値がある場合には、最大限の努力をもって確認するが、それにも関わらず値が得られない場合

には、ペアワイズ除去法を用いて解析する。

- ・ 中間解析は実施しない。

3.11. 研究実施期間

研究機関の長の許可日～2024年12月31日

4. 研究対象者の選定方針

以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない者に対し、後述（「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き」に示す）の方法にてインフォームド・コンセントを実施し、拒否の申し出の無かった者を組み入れる。

4.1. 選択基準

2021年3月1日から2022年12月31日の間に、当院において全身麻酔下で心臓カテーテル検査を受けた15歳未満の症例

4.2. 除外基準

- ① レミマゾラムもしくはセボフルラン以外の全身麻酔を受けた症例
- ② レミフェンタニルを投与された症例
- ③ ASA-PS:4-5の症例
- ④ 緊急症例

5. 研究の科学的合理性の根拠

小児心臓カテーテル検査において、レミマゾラムによる全身麻酔中の循環抑制については報告されておらず、今回カテーテル検査中の低血圧の発生頻度を主要評価項目として、主要な麻酔法であるセボフルランと後ろ向きに比較・検討することとした。当院では、年間約300例の小児心臓カテーテル検査が全身麻酔下に行われており、麻酔記録において1分毎にバイタルデータが記録

されているため、これらのデータを収集・解析することで定められた研究期間内に研究の目的は達成できると考えられる。また当院麻酔科では小児心臓麻酔グループで集約的に麻酔を行い、定期的に研究および論文報告を行なっているため、研究体制にも問題はない。

6. インフォームド・コンセントを受ける手続き

6.1. 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。

6.2. 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(代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ)に公開し、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、倫理審査委員会で承認の得られた文書を岡山大学病院および岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学講座の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。

通知又は公開内容については、別紙「情報公開文書」を参照のこと。

7. 個人情報等の取扱いと加工の方法

7.1. 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」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」ならびに「個人情報保護法」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(研究対象者識別番号)を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。

また、研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を

含まないようにする。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。

7.2. 個人情報の加工方法

研究対象者には研究対象者識別番号を割振り、氏名等直ちに個人を特定できる情報と研究対象者識別番号との対応表を作成する。元データからは、氏名等直ちに個人を特定できる情報を削除し、本研究目的に沿ってデータ集積及び解析等に用いる。研究期間を通して対応表ファイルは別紙で作成し、電子媒体の場合はパスワードをかけて、漏洩しないように厳重に保管する。

7.3. 他機関との試料・情報の授受（各機関における個人情報の管理方法を含む）

該当なし

8. 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

8.1. 研究対象者に生じる負担

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に生じる負担は生じない。

8.2. 予測されるリスク（副作用を含む）

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に予測されるリスクは生じない。

8.3. 予測される利益

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

8.4. 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

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、特段の対策は講じない。

9. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

9.1. 本研究で収集した試料・情報

本研究で収集した情報は、研究の中止又は研究終了後 5 年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学 中央診療棟 3F 麻酔科蘇生科 研究書類保管室）で保管する。保管する情報からは氏名、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。

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。

本研究で収集した情報を電子的に保管する場合は、全てのファイルにパスワードを設定し、不正ソフトウェア対策ならびに外部からの不正アクセス防止について適切な対策を講じる。

また、対応表は病院情報システム外で保管しない。症例報告書（格納した PC 等を含む）と同一の場所に保管しないなど、適切な管理・漏洩防止に最大限努める。

保管期間後は、個人情報に十分注意して、情報について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。

9.2. 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、倫理審査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、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又は記録等)を、研究の中止又は研究終了後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。

10. 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審査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(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

11. 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

本研究の実施に際しては特段の費用を要しないため特定の研究資金は用いない。また、利益相反はなく、その点を利益相反マネジメント委員会に申告する。

12. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、介入研究ではないため公開データベースへは登録していない。また、本研究で得られた結果は、小児麻酔集中治療領域の学会などで発表し、同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し、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

13. 研究により得られた結果等の取扱い

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、研究対象者本人に解析の結果は説明しないこととする。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応(遺伝カウンセリングを含む)の体制及び相談窓口

本研究における研究対象者からの相談等には以下の相談窓口を設置し、対応する。

所属： 周術期管理センター

職名： 助教

氏名： 清水 達彦

連絡先電話番号： 086-235-7778 （平日 9 時～17 時）

15. 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続き

15.1. 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

未成年者が代諾者に拒否機会を設ける必要がある研究対象者である。
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ため。

15.2. 代諾者等の選定方針

- ① 親権者又は未成年後見人
- ② 研究対象者の父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）
- ③ 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。）

15.3. 代諾者等への説明事項と同意取得の方法

別紙「情報公開文書」を参照のこと。同意取得は、「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き」に従って行う。

15.4. 当該者を研究対象者とする必要がある理由

小児における全身麻酔に関する研究であるため、未成年者を研究対象とする事が必須である。

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続き

16.1. 研究対象者への説明事項

通知又は公開内容について、別紙「情報公開文書」を参照のこと。

16.2. 研究対象者への説明方法

研究対象者本人からも研究参加について拒否機会を設ける。

17. 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

18. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、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。本研究に参加することによる謝礼はない。

19. 重篤な有害事象等が発生した際の対応

該当なし

20. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に対する侵襲を伴わないため、健康被害の発生は想定されない。

21. 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

22. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

23. 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

本研究で得られた情報を将来別の研究に用いる際は、改めて倫理審査委員会に申請する等の適正な手続きを行う。

24. 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

25. 知的財産権、所有権の帰属先

本研究により知的財産権などが生じる可能性はない。

26. 参考資料・文献リスト

- 1) Egan TD. Is anesthesiology going soft?: trends in fragile pharmacology. *Anesthesiology*. 2009 Aug;111(2):229-30.
- 2) Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, Stafford JA, Pacofsky GJ, Lovell GG, Wiard RP, Feldman PL, Collins H, Waszczak BL, Tilbrook GS. CNS 7056: a novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology*. 2007 Jul;107(1):60-6.

- 3) Worthington MT, Antonik LJ, Goldwater DR, Lees JP, Wilhelm-Ogunbiyi K, Borkett KM, Mitchell MC. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. *Anesth Analg*. 2013 Nov;117(5):1093-100.
- 4) Doi M, Morita K, Takeda J, Sakamoto A, Yamakage M, Suzuki T. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth*. 2020 Aug;34(4):543-553.
- 5) Zhang X, Li S, Liu J. Efficacy and safety of remimazolam besylate versus propofol during hysteroscopy: single-centre randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021 May 20;21(1):156.
- 6) Chen S, Wang J, Xu X, Huang Y, Xue S, Wu A, Jin X, Wang Q, Lyu J, Wang S, Li Y, Yu Y, Ai D, Luo A, Min S, Li L, Zou X, Liu J, Lv P, Chai X, Sun X, Zhao Z, Zhang J. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial. *Am J Transl Res*. 2020 Aug 15;12(8):4594-4603.
- 7) Chen SH, Yuan TM, Zhang J, Bai H, Tian M, Pan CX, Bao HG, Jin XJ, Ji FH, Zhong TD, Wang Q, Lv JR, Wang S, Li YJ, Yu YH, Luo AL, Li XK, Min S, Li L, Zou XH, Huang YG. Remimazolam tosylate in upper gastrointestinal endoscopy: A multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;36(2):474-481.
- 8) Lin CH, Desai S, Nicolas R, Gauvreau K, Foerster S, Sharma A, Armsby L, Marshall AC, Odegard K, DiNardo J, Vincent J, El-Said H, Spaeth J, Goldstein B, Holzer R, Kreutzer J, Balzer D, Bergersen L. Sedation and Anesthesia in Pediatric and Congenital Cardiac Catheterization: A Prospective Multicenter Experience. *Pediatr Cardiol*. 2015 Oct;36(7):1363-75.

- 9) Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg.* 2009 Feb;108(2):527-35.
- 10) Osterman JE, van der Kolk BA. Awareness during anesthesia and posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 1998 Sep;20(5):274-81.
- 11) Malviya S, Galinkin JL, Bannister CF, Burke C, Zuk J, Popenhagen M, Brown S, Voepel-Lewis T. The incidence of intraoperative awareness in children: childhood awareness and recall evaluation. *Anesth Analg.* 2009 Nov;109(5):1421-7.
- 12) Phelan L, Stargatt R, Davidson AJ. Long-term posttraumatic effects of intraoperative awareness in children. *Paediatr Anaesth.* 2009 Dec;19(12):1152-6.