研究実施計画書（観察研究）

研究課題名

**新鮮凍結血漿投与の実態と急性期出血に関する**

**前向き観察研究**

（臨床試験登録番号： 　　　　　　　　　）

|  |
| --- |
| 研究代表者 |
| 氏名：江木盛時  所属：神戸大学医学部附属病院　麻酔科  TEL：078-382-6172  FAX：078-382-6189  E-mail：moriori@tg8.so-net.ne.jp |

|  |
| --- |
| 研究事務局 |
| 事務局名：神戸大学大学院　医学研究科　外科系講座　麻酔科学分野  事務局住所：〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2  TEL：078-382-6172  FAX：078-382-6189  E-mail：moriori@tg8.so-net.ne.jp |

版　数：第4.0版

作成日：2018年06月15日

|  |
| --- |
| 機密保持のお願い  本研究実施計画書に記載の情報は、神戸大学医学部附属病院 麻酔科 江木盛時もしくは神戸大学大学院　医学研究科　外科系講座　麻酔科学分野　所有の機密情報であり、本臨床研究の関係者（研究責任者及び研究分担者並びにその指名者、倫理審査委員会等）に、本研究に関連する目的に限定して提供しています。本文書の提供を受けた者は、本研究に参加する被験者の同意を取得するために必要な場合を除き、江木盛時の文書による事前の同意を得ずに第三者に開示することはできません。本文書は、倫理審査委員会等が内容を審査し、研究を実施する目的以外には使用できません。 |

目次

[I.概要 3](#_Toc482473394)

[1研究の背景 5](#_Toc482473395)

[2研究の必要性とその根拠 5](#_Toc482473396)

[3研究の目的 5](#_Toc482473397)

[4研究デザインと概要 6](#_Toc482473398)

[5研究対象者 6](#_Toc482473399)

[6観察・検査項目と方法 6](#_Toc482473400)

[7サンプルサイズと研究期間 8](#_Toc482473401)

[8アウトカム評価（評価項目） 8](#_Toc482473402)

[9統計学的考察 10](#_Toc482473403)

[10データ収集、管理方法、自己点検の方法 10](#_Toc482473404)

[11倫理的事項 12](#_Toc482473405)

[12研究の資金源、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況 14](#_Toc482473406)

[13研究実施計画書の改訂 15](#_Toc482473407)

[14研究の終了と早期中止 15](#_Toc482473408)

[15研究に関する試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法 16](#_Toc482473409)

[16研究計画の登録 16](#_Toc482473410)

[17研究成果の帰属と結果の公表 16](#_Toc482473411)

[18研究組織 17](#_Toc482473412)

[19文献 17](#_Toc482473413)

# **I.概要**

**i.シェーマ**

＝ICUに48時間以上滞在する成人患者＝

入室後48時間以内に少なくとも一つを満たす

FFP投与、PT-INR>1.5、APTT>1.5×正常上限、臨床的出血あり

いずれも満たさない

輸血を拒否

血漿交換を施行

患者基礎情報のデータベース作成

除外

凝固能検査および患者情報、輸血情報、

有害事象、抗凝固療法、出血の有無

(入室後5日間の集積)

入室28日後の患者予後

・FFP投与前後の凝固系検査を比較

・投与前の凝固系検査を利用して層別化し、FFP投与前後の凝固系検査を比較

・予防的FFP投与患者・非投与患者をPS matchingし、出血性合併症の発生率を比較

・FFP投与前のPT-INRで層別化し、FFP投与が出血性合併症に与える影響を検討

**ii.目的**

成人の急性期重症患者における新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma;以下FFP）投与前後での凝固能検査の変化、およびFFP投与が出血性合併症に与える影響について検討する。

**iii.対象**

ICUに48時間以上滞在する成人患者のうち、その期間内に下記のいずれかを満たす患者。

* FFPを投与された患者
* PT-INRが1.5を超える患者
* APTTが正常上限の1.5倍を超える患者
* 臨床的出血がある患者

**iv.方法**

本研究は神戸大学医学部附属病院麻酔科が主管の多施設前向き観察研究である。

ICU入室中の凝固能検査は、日常診療の一部として定期的に行われている。その期間内に凝固能異常のある患者、あるいは臨床的出血が認められる患者を対象とし、ICU入室後5日間の凝固能検査および患者情報、輸血情報や輸血による有害事象、抗凝固療法の有無や出血の有無ならびに対象患者の入室28日後の予後を集積する。これらより、投与前の凝固能検査を利用して患者を層別化し、FFP投与前後の凝固能検査を比較する。また、FFP投与患者・非投与患者で出血性合併症の発生率を比較し、FFP投与が出血性合併症に与える影響を検討する。

なお、本研究におけるFFPを含む輸血療法や抗凝固療法、それ以外の患者治療に関するすべての判断は診療担当医師に委ねることとする。

**v.研究期間**

参加施設から各施設の倫理審査承認および実際の研究施行を含めて、神戸大学大学院医学研究科長承認年月日（2017年8月30日）から2020年8月31日の3年間を予定している。

**1研究の背景**

**輸血療法の必要性**

現在、輸血療法は様々な病態における有益な治療法の一つとして全世界で行われている。その中でも新鮮凍結血漿（Fresh Frozen Plasma; FFP）投与は、集中治療領域において数多く施行されており、その目的は大量出血に対する血漿成分の補充、持続する出血に対する止血目的、侵襲的処置に先行した凝固因子の補充など様々である。

**凝固能検査の意義**

生理的な止血効果を期待するために必要なPT％は20-30%程度であり、PT-INRが1.5を超えないとFFP投与の凝固能に対する効果は期待できない1)などの報告もあることから、これら凝固能検査の臨床的意義を考慮する必要がある。

**新鮮凍結血漿の適正利用**

感染やアレルギー、輸血関連循環負荷・輸血関連急性肺障害など、FFPを含む血液製剤投与における合併症のリスクも無視することはできず、FFPの適正使用については日本だけでなく諸外国でもいまだ大きな課題の一つである。

**新鮮凍結血漿の投与基準に関する妥当性の欠如**

赤血球輸血に関しては、現在も投与に関する研究がいくつかなされており、患者背景を含む様々な状況で基準が検討されている。それに対して、FFP投与に関する基準はPTやAPTTといった凝固能検査の数値改善の有無をもとに定められており、出血性合併症の有無など臨床に即した根拠が存在するわけではない。

また、臨床的出血を認める場合と、出血予防目的で使用する場合では、投与開始基準が異なると考えられる。

# **2研究の必要性とその根拠**

**重症患者におけるFFP投与の有効性に関する研究の重要性**

輸血療法は死亡率に有意な影響を与える重要な治療分野である。一方、血液製剤投与による合併症のリスクも考慮すべきであり、投与の判断は適切に行われなければならない。また、厚生労働省を含む国内外における血液製剤の使用指針のうち、FFP投与に関する基準は、検査値の改善に主眼が置かれており、出血性合併症などの臨床に即した根拠は存在しない。以上より、重症患者におけるFFP投与の有効性に関する研究を進め、適正なFFP投与を行うことは、患者の予後改善のため重要と考える。

**FFP投与の有効性に関する過去の研究**

FFP投与が行われた小児重症患者433例を対象とした研究2)では、その3割以上で臨床的出血傾向がなく、かつ侵襲的処置も予定されていない患者であった。この研究ではFFP投与前後での凝固能検査の変化についても検討されており、PT-INRが2.5以上の場合にのみ検査異常を改善できたとしている。しかし、対象患者が小児に限定されており、FFP非投与群との比較がなされていない。また、血小板数の推移や抗凝固薬投与の有無など、凝固能以外の出血に関与する因子も考慮されていない。

これらを踏まえたうえで本研究の立案に至った。

# **3研究の目的**

成人の急性期重症患者におけるFFP投与前後での凝固能検査の変化、およびFFP投与が出血性合併症に与える影響について検討する。

# **4研究デザインと概要**

前向き観察研究

多施設共同（神戸大学主管）

・試料・情報の当院での利用

・既存試料・情報の他機関からの取得

本研究は日本集中治療医学会CTG(Clinical Trial Group)委員会の承認を得ており、倫理委員会承認後に参加施設を公募する予定である。

# **5研究対象者**

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない対象者を、本研究の対象者とする。

**5.1　選択基準**

1. 同意取得時の年齢が20歳以上である。
2. ICUに48時間以上滞在する患者
3. ICU滞在期間内に下記のいずれかを満たす患者

FFPが投与された患者

PT-INRが1.5を超える患者

APTTが正常上限の1.5倍を超える患者

臨床的出血がある患者

設定根拠：

(1) 法律上個人の同意が成立する年齢を考慮して設定した。

(2) 本研究の対象を特定するために設定した。

(3) 本研究を実施可能な患者を特定するために設定した。

**5.2　除外基準**

1. 宗教上の理由などで輸血を拒否している患者
2. 血漿交換を施行した患者

設定根拠：

(1) 倫理的な配慮のため設定した。

(2) 有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

# **6観察・検査項目と方法**

**6.1 研究対象者の登録**

研究責任者または研究分担者は、研究開始に至るまでを以下の手順に従う。

1. 研究責任者または研究分担者は、スクリーニング検査を行い、研究対象者の適格性を判定する。
2. 研研究責任者または研究分担者は、研究対象者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で、「登録票」に必要事項をすべて記入し、研究事務局にFAXする。

（研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。）

＜登録票送付先＞

研研究事務局 神戸大学大学院　医学研究科　外科系講座　麻酔科学分野

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2

TEL：078-382-6172

FAX：078-382-6189

E-mail： moriori@tg8.so-net.ne.jp

受付時間：　10：00 - 17：00　（土日祝日はのぞく）

1. 研究事務局では適格性を確認し、判定結果及び登録番号を記した「登録確認書」を発行する。
2. 研究責任者または研究分担者は、「登録確認書」の判定結果を確認し、研究を開始する。「登録確認書」を受領するまで研究を開始してはならない。
3. 「登録票」及び「登録確認書」は、原資料として適切に保管する。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 同意取得 | ⇨ | スクリーニング検査 | ⇨ | 適格性の確認 | ⇨ | 登録票の記入 | ⇨ | 登録 | ⇨ | 登録確認書の受領 | ⇨ | 研究開始 |

**6.2 観察・検査項目**

観察期間の観察・検査項目

ICU入室後5日間は連日、以下の検査項目の測定、患者状態の評価を行う。

・凝固能検査：PT/APTT、Fib、FDP、D-ダイマー

・血算：ヘモグロビン値、血小板数

・SIRSスコアおよびSOFAスコアの情報

ICU入室後5日間の輸血情報として以下の情報を抽出する。

・FFP/クリオ製剤/フィブリノゲン製剤投与（投与の有無、投与量、投与開始日時、投与理由)

・赤血球/血小板投与（投与の有無、投与量)

・FFP/クリオ製剤/フィブリノゲン製剤投与との関連が強く疑われる有害事象（アレルギー、不適合輸血、TRALI、TACO）

ICU入室後5日間の抗凝固療法として以下の情報を抽出する。

・ヘパリン・ナファモスタット・ATⅢ製剤・ｒTM・ワーファリン・抗血小板薬・トラネキサム酸（投与の有無、1日投与量）

ICU入出後5日間の出血を、HEME出血評価スケール4)を用いて評価する。

また、患者情報として、年齢・性別・体重・身長・ICU入室理由・APACHE IIスコア、ならびに ICU入室28日後の状態を抽出する。

**6.3　観察・検査スケジュール**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 日程 |  | ICU入室時 | ICU入室1～5日目 | ICU入室28日目 |
| 検査項目 | 血算  凝固  生化学  血液ガス分析 | ○  ○  ○  ○ | ○  ○  ○  ○ |  |
| 観察項目 | APACHEⅡスコア  SIRSスコア  SOFAスコア  患者状態 | ○  ○  ○ | ○  ○ | ○ |

# **7サンプルサイズと研究期間**

**7.1　サンプルサイズ**

目標対象者数：500例

**7.2　設定根拠**

基幹病院における過去のデータをもとに、対象患者におけるFFP投与前のPT-INRの平均値を2.0、標準偏差を1.0と予測した。また、対象とする患者群におけるFFP投与の割合は25％と予想された。本研究の対象患者において、FFP投与によりPT-INRが0.3低下することを有意な差と考えた。

対象とする患者群において、PT-INR0.3の差をpaired ｔ-testを使用してα0.05、Power0.9で検出するためには120例の患者集積を要すると考えられた。FFPの投与割合を25％、脱落率を4%と見積もり、本研究の目標集積患者数を500例とする。

**7.3　登録見込み**

当院の過去のデータから、ICUに48時間以上滞在する患者は年間570例であった。そのうち、本研究のInclusion criteriaにある凝固能検査異常は約15%に発生していた。これは年間85例であり、今回の研究期間である４か月では約20名にあたる。このことから、倫理委員会承認後に25施設を目標に参加施設を募り、研究を実施する。

**7.4　研究期間**

神戸大学大学院医学研究科長承認年月日（2017年8月30日）から2020年8月31日の2年間を予定している。

# **8アウトカム評価（評価項目）**

**8.1 アウトカム**

**8.1.1 主要アウトカム**

・FFP投与前後でのPT-INRの変化

**8.1.2 副次アウトカム**

**・**FFP投与前後でのAPTT、FDP、D-ダイマーの変化

・FFP投与量と凝固能検査（PT、APTT、FDP、D-ダイマー）の変化との関連

・FFP投与患者と非投与患者2群間における患者背景、凝固能検査および患者予後の比較

・FFP投与と出血性合併症の関連

**8.2 　暴露もしくは予測因子**

・FFP投与

**8.3 交絡因子**

・患者重症度（APACHE IIスコア）

**8.4 アウトカムの定義**

**出血性イベントの定義**

出血評価スケール(hemorrhage measurement；HEME）を用いる。

・出血部位

1. 血管留置カテーテル刺入部
2. その他の皮膚出血（皮下出血、点状出血、手術創以外）
3. 消化管（胃管チューブ、吐血、下血、血便）
4. 呼吸器（気管切開口、気管内チューブ吸引、喀血、胸腔ドレーン)
5. 手術創（切開部、ドレーン排液）
6. 泌尿・生殖器（肉眼的血尿、膣内、尿道カテーテル周囲）
7. 後腹膜
8. 頭蓋内
9. 髄腔内or硬膜外
10. 眼球内（結膜下を除く）
11. 心嚢内
12. 関節内（非外傷性）
13. その他

・出血の程度

1. 致死的出血（詳細を記載）
2. 大出血（以下のA、B、Cのいずれかを満たす）
3. 他の誘因なく下記のいずれかを伴う明らかな出血

* Hb2.0g/dl以上の低下
* RBC4u以上の輸血を行ってもHbの改善がない
* 坐位で収縮期血圧が10mmHg以上低下
* 自然に収縮期血圧が20mmHg以上低下
* 心拍数が20bpm以上増加

1. 重症部位の出血

* 頭蓋内
* 髄腔内
* 眼球内（結膜下を除く）
* 心嚢内
* 後腹膜
* 関節内（非外傷性）

1. 処置が必要な創部関連出血（行った処置）
2. 小出血：上記以外の出血

・出血の時期

1. 新規
2. 再出血
3. ICU入室前から持続

# **9統計学的考察**

**9.1解析対象集団**

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、登録されたすべての研究対象者を対象とする。

**9.2 研究対象者背景の解析**

患者背景について、カテゴリー変数については頻度表を作成し、連続変数については要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。

**9.3 主要アウトカムに対する解析**

FFP投与前後でのPT-INRの変化をPaired t-testを用いて解析する。

**9.4副次アウトカムに対する解析**

1. FFP投与前後でのAPTT、FDP、D-ダイマーの変化を、それぞれPaired t-testを用いて解析する。
2. FFP投与量と凝固能検査の変化との関連を、投与量をカテゴリー化したのちに一元配置分散分析を用いて解析する。
3. FFP投与患者と非投与患者の2群に群分けし、患者背景、凝固能検査および患者予後をχ２検定あるいは、Mann-Witney U-testを用いて比較する。
4. FFP投与とFFP非投与群でPSスコアマッチングを行うことで患者背景を調整し、両群間における出血性合併症の発生率を比較する。感度解析が必要であれば、FFP投与と出血性合併症の独立した関連を、多変量解析を用いて交絡因子の調整を行い検討する。

# **10データ収集、管理方法、自己点検の方法**

**10.1　研究対象者識別番号の作成と管理**

当院および共同研究機関の研究責任者は、研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。各共同研究機関の研究責任者は各施設の規定に従って適切に管理を行い、外部への提供は行わない。

研究に関連するすべての報告及び連絡は、研究対象者を匿名化した研究対象者識別番号で特定する。

**10.2症例報告書の作成**

研究責任者または研究分担者は以下の手順で症例報告書（CRF）を作成する。

(1) 研究対象者が適格基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認し、研究対象者識別番号リストを作成する。

(2) 電子のCRFに研究対象者の診療情報記録から必要事項をすべて入力する。

(3) 原資料（診療情報記録）とCRFに矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。

(4) 入力後は症例毎にCRFを印刷し、入力ミス（診療情報記録との整合性）や未入力箇所がないかを確認する。

(5) 研究責任者は、作成されたCRFを点検、確認した上で作成日を記入のうえ署名を行う。

**10.3　症例報告書の回収**

**10.3.1 症例報告書の印刷物**

研究責任者は、CRFの原本を研究事務局に追跡できる方法で発送する。本研究ではFaxによる送信は許容しない。

研究事務局に送付された署名済みのCRFを原本とする。

署名済のCRFの写しは当院もしくは共同研究機関のそれぞれで保管する。

**10.3.2 症例報告書の電子ファイル**

研究責任者は、署名したCRFと同じ内容が入力された電子ファイル（excel形式）を研究事務局にメールで送信する。

**10.4　疑義照会および修正**

研究事務局はCRFを受領後速やかに確認し、必要な場合はCRFの内容について研究責任者または研究分担者に問い合わせることができる。研究事務局へ提出後、CRFを修正する場合、研究責任者はCRFの修正の記録を残す。

CRFの修正に関する研究機関の長への報告や改訂申請の要否は、共同研究機関の規定に従う。

**10.5　データ固定**

研究事務局は、データの疑義照会ならびに修正を行い、不明な点が確認できた時点で、該当する症例のデータを固定する。

**10.6　データ解析**

研究事務局では提出されたCRFの電子ファイルからデータベースを作成し、必要な解析を行う。

**10.7　研究実施計画書からの逸脱**

研究責任者または研究分担者は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会等の事前の審査に基づく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なわない。

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、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会等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･理由･等の改訂が必要であれば、その案を速やかに研究代表者および倫理審査委員会等に提出し、研究代表者、倫理審査委員会等および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。

研究責任者または研究分担者は、本研究について、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに各研究機関の長に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果については研究代表者が所属する研究機関の長による厚生労働大臣等への報告･公表に協力する。

**10.8　他機関への試料・情報の提供**

本研究においては、本計画書及び「表　情報の提供に関する事項」をもって、情報の提供に関する記録の代用とする。また、本研究では、研究代表者が当該記録を紙媒体で神戸大学医学部附属病院麻酔科に保管することにより、各実施医療機関による記録の作成・保管の義務を代行する。さらに、研究代表者は、各実施医療機関の求めに応じて、記録の確認をできる体制を構築する。

表　情報の提供に関する事項

|  |  |
| --- | --- |
| 提供先の研究機関の名称  （研究代表施設） | 神戸大学医学部附属病院麻酔科 |
| 提供先の研究機関の研究責任者の氏名  （研究代表者） | 江木　盛時 |
| 提供元の研究機関の研究責任者の氏名 | 「18.1研究機関」の提供元の研究機関を参照 |
| 情報の項目 | 「6.2 観察・検査項目」 |
| 情報取得の経緯 | 各実施医療機関で診療の過程で取得 |
| 情報の提供方法 | パスワードでロックし、個人情報を削除したファイルをメールで添付して提供 |
| 研究対象者の同意の取得状況 | オプトアウト |

# **11倫理的事項**

**11.1　遵守すべき諸規定**

本研究を行うにあたり、最新の「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

**11.2　倫理委員会での審査と承認**

研究責任者は、研究実施計画書、情報公開文書、及び必要に応じて研究対象者募集に関する資料を、倫理審査委員会等に提出し、承認を求める。

倫理審査委員会は、研究実施計画書または情報公開文書の改訂についても審議する。

**11.3　研究機関の長への報告**

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。

① 研究の進捗状況

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

⑥　その他

**11.4　インフォームド・コンセント**

集中治療を要する重症患者では、凝固能検査は日常臨床で行う検査であり、当院では連日ルーチンで測定している。本研究は、凝固能検査を含む日常的に測定される検査データおよび生体情報を集積し検討する観察研究であり、追加の検体採取は必要としない。そのため、個々の対象患者に対し文書および口頭による同意を求めることは行わないものとする。

試料・情報の収集及び利用の目的及び内容など本研究に関する情報は、病院ホームページおよび院内掲示にて研究対象者等に公開する。また、研究が実施されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

**11.5研究内容の公開**

本研究は観察研究であるが、本研究について研究対象者等に公開する。

本研究の性質及び試料・情報の取扱い状況について、不特定多数の人々が知ることができるよう、病院HPへの掲載、　研究対象者等が訪れることが想定される場所にポスター等の掲示にて対応する。

公開する内容

① 試料・情報の利用目的及び利用方法

② 利用し、又は提供する試料・情報の項目

③ 利用する者の範囲

④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。

⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

**11.6　個人情報の保護**

**11.6.1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。

研究責任者または研究分担者は、プライバシーの侵害に対する研究対象者の権利保護の原則を遵守する。また、関係者は、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。関係者がその職を退いた後も同様とする。本研究では、研究対象者識別番号リストにより本研究データベース及び研究関連文書と研究対象者の原データを関連付ける。研究対象者の特定及び研究対象者識別番号リストの正確性確認のため、すべての適用される法令及び規則の範囲内で、性別、生年月日等の限定的な研究対象者の情報を用いることができる。

研究責任者または研究分担者は、データ管理を行う際、特定の個人を識別しうる記述等（氏名、イニシャル、住所、電話番号、カルテ番号等）を削除し、匿名化を行う。症例登録及び症例報告書等の作成の際には、研究対象者識別番号を用いる。なお、匿名化する際の研究対象者識別番号リストは、研究責任者が「15.研究に関する試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法」に従い保管・管理する。研究対象者識別番号リストについて、外部への提供は行わない。

研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分に配慮する。

**11.6.2　匿名化の方法**

データ取得時点では、研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付した研究対象者識別番号リストにて管理するが、拒否機会期限終了後には、研究対象者識別番号リストを廃棄して匿名化されている情報（特定の個人を識別することができないものに限る。）にする。

**11.6.3　データの二次利用**

本研究で得られた研究対象者のデータはデータベース化され、今後、他の研究に用いる可能性がある。他の研究を行う際は、新たに研究計画をたて、倫理審査委員会の承認を得て実施する。その際も個々の研究対象者に対し文書による同意を求めることは行わないが、研究に関する情報公開を適切に行う。

**11.7　研究対象者に生じる負担、予測されるリスク（起こりうる有害事象を含む）**

**11.7.1　予測される利益**

本研究は日常診療下及び既に保管された試料の提供を受ける研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

**11.7.2　予測される不利益（負担及びリスク）**

本研究において、新たに試料の提供を受ける研究対象者からは、日常診療において試料の提供を受ける。そのため、採血回数の増加はないが、1回あたりの採血量が2～3ml増加する。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。一方、既に保管された試料を用いる場合には、研究対象者に特に不利益は生じない。

**11.8　遺伝子変異に関する情報の開示に関する考え方と偶発的所見（Incidental Findings）**

　 本研究から遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性は無い。

**11.9 遺伝カウンセリングについて**

　 本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の対象外として実施するため、遺伝カウンセリングは実施しない。

# **12研究の資金源、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況**

**12.1　研究の資金源**

本研究で用いる凝固能を含む血液検査は、ICU入室中に日常診療の一部として定期的に行われている。したがって通常の保険診療の範囲で行われるものであり、研究対象者が追加で負担する費用（医療費・交通費等）、研究に際して必要となる経費は発生しない。

**12.2　研究に関する利益相反**

本研究に関して、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

**12.3　研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合、その旨、その内容**

研究対象者等の経済的負担、謝礼はない。

# **13研究実施計画書の改訂**

**13.1　研究計画書の変更**

研究計画書を変更する場合、研究責任者、研究機関の研究責任者は、倫理委員会等の審査を経て研究機関の長の承認を得る。

研究計画書内容の変更を、改正・改訂の2種類に分けて取扱う。その他、研究計画書の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

**13.2　改正（Amendment）**

研究対象者の危険を増大させる可能性のある、または主要評価項目に影響を及ぼす研究実施計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

①研究対象者に対する負担を増大させる変更（採血、検査等の侵襲の増加）

②重篤な副作用情報による変更（除外基準等）

③有効性・安全性の評価方法の変更

④例数の変更

**13.3　改訂（Revision）**

研究対象者の危険を増大させる可能性がなく、かつ主要評価項目に影響を及ぼさない研究実施計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

1研究対象者に対する負担を増大させない変更（検査時期の変更）

2研究期間の変更

3研究者の変更

**13.4　メモランダム（Memorandum）**

研究実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者から研究関係者に配布する研究実施計画書の補足説明。

# **14研究の終了と早期中止**

**14.1　研究の終了**

研究責任者は、研究終了後、研究実施機関の長に研究が終了した旨および研究結果の概要を文書で報告する。研究実施機関の長は、研究の終了の旨を倫理審査委員会等に対して速やかに文書で通知する。

**14.2　研究の早期中止**

下記に該当した場合は研究全体を中止する。臨床研究責任者は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。臨床研究責任者は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

1)臨床研究実施医療機関の倫理委員会等が研究を継続すべきでないと判断した場合

2)研究の安全性に疑義が生じた場合

3)研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合

4)研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

# **15研究に関する試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法**

研究代表者は、「神戸大学大学院医学研究科等における研究データ等の保存期間等に関するガイドライン」に基づき、研究実施に係わる重要な文書（倫理審査委員会への申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、情報公開文書、その他、データ修正履歴、ノートへの記載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、研究の中止または終了後10年間、論文等の研究結果の公表日から10年間のいずれか遅い期日まで施錠可能な場所で保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

各共同研究機関においては研究データ等の保管期間は各共同研究機関の取り決めに従い、適切に保管する。

**他機関への試料・情報の提供**

提供は行わない（ただし、共同研究機関が追加された際には変更予定）

# **16研究計画の登録**

研究責任者は、公開データベース（大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm）に研究概要を登録し、研究計画書変更、研究進捗に応じて適宜更新する。

# **17研究成果の帰属と結果の公表**

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、神戸大学大学院　医学研究科　外科系講座　麻酔科学分野に帰属する。具体的な取扱いや配分は協議して決定する。研究責任者、研究機関の研究責任者の知的財産の帰属先を個人とするか研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従う。

本研究の結果は、学会にて発表の後、英文専門誌に論文として投稿する。国内での学会での発表も必要に応じて行うこととする。

参加する共同研究機関が決定した時点で、各施設の研究責任者との協議の上で、学会発表および論文報告の筆頭著者、共著者および最終終著者を決定する。

# **18研究組織**

**18.1研究機関**

神戸大学大学院　医学研究科　外科系講座　麻酔科学分野

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2

TEL：078-382-6172

FAX：078-382-6189

E-mail： [moriori@tg8.so-net.ne.jp](mailto:moriori@tg8.so-net.ne.jp)

研究代表者、研究責任者；江木盛時

**18.2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**

情報公開のためのホームページ掲載を行う。

**18.3委託業務内容及び委託先の監督方法**

該当する委託先はない。

# **19文献**

1) Holland LL, Foster TM, Marlar RA, et al. Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. Transfusion 2005; 45: 1234-5.

2) Karam O, Demaret P, Shefler A, et al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 1395-1402

3) Muller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM et al. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedure: a randomized clinical trial. Transfusion 2015; 55: 26-35

4) Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, et al. Bleeding during critical illness: A prospective cohort study using a new measurement tool. Clin Invest Med 2007; 30(2): E93-E102

改定履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 作成・改定日 | 改定理由／内容 |
| 第1版 | 2017年5月13日 | 新規制定 |
| 第2版 | 2017年8月22日 | 委員会からの指摘事項に基づく改訂 |
| 第3版 | 2017年9月21日 | 期間延長に伴う改訂 |
| 第4版 | 2018年6月15日 | 期間延長に伴う改訂 |