|  |
| --- |
| logo_en1  **第Ⅲ種**  **研究の名称**：病態に関連する敗血症新規サブクラスの同定：探索的研究  （臨床試験登録番号：UMIN000049747）  研究責任（代表）者　工藤　大介  准教授  東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野  〒 980-8574  住所 仙台青葉区星陵町1−1  TEL 022-717-7489 FAX 022-717-7492  E-mail : kudodaisuke@med.tohoku.ac.jp  研究事務局  工藤　大介  東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野  〒 980-8574  住所 仙台青葉区星陵町1−1  TEL 22-717-7489 FAX 022-717-7492  E-mail : kudodaisuke@med.tohoku.ac.jp  2022年　12月　11日　作成（第2.0版）  2023年　3月　23日　作成（第3.0版） |

目次

[0. 概要 1](#_Toc115784960)

[1. 目的 2](#_Toc115784961)

[2. 背景と研究計画の根拠 2](#_Toc115784962)

[2.1. 背景 2](#_Toc115784963)

[2.2. 研究の科学的合理性の根拠 2](#_Toc115784964)

[3. 研究対象者の選定方針 3](#_Toc115784965)

[3.1. 研究対象者の母集団 3](#_Toc115784966)

[3.2. 適格基準 3](#_Toc115784967)

[3.3. 除外基準 4](#_Toc115784968)

[4. 予定症例数、設定根拠 4](#_Toc115784969)

[4.1. 予定症例数 4](#_Toc115784970)

[4.2. 設定根拠 4](#_Toc115784971)

[5. 研究の方法、期間 4](#_Toc115784972)

[5.1. 研究デザイン 4](#_Toc115784973)

[5.2. 研究方法 4](#_Toc115784974)

[5.3. ゲノム解析 10](#_Toc115784975)

[5.4. 研究期間 10](#_Toc115784976)

[6. 評価項目・評価方法 10](#_Toc115784977)

[6.1. 主要評価項目 10](#_Toc115784978)

[6.2. 副次的評価項目 11](#_Toc115784979)

[6.3. 評価の中央判定 11](#_Toc115784980)

[7. 統計解析 11](#_Toc115784981)

[7.1. 統計解析の方法 11](#_Toc115784982)

[7.2. 中間解析と研究の早期中止 11](#_Toc115784983)

[8. データの管理方法、自己点検の方法 11](#_Toc115784984)

[8.1. 症例記録（Case Report Form：CRF）の作成 11](#_Toc115784985)

[8.2. CRFの自己点検 12](#_Toc115784986)

[8.3. CRFの送付及び保管 12](#_Toc115784987)

[8.4. CRFの修正手順 12](#_Toc115784988)

[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 12](#_Toc115784989)

[10. 知的財産 13](#_Toc115784990)

[11. 研究に関する業務の一部を委託する場合、当該業務内容及び委託先の監督方法 13](#_Toc115784991)

[12. 個人情報等の取扱い 13](#_Toc115784992)

[12.1. 個人情報の利用目的 13](#_Toc115784993)

[12.2. 利用方法（匿名化の方法） 13](#_Toc115784994)

[12.3. 安全管理責任体制（個人情報の安全管理措置） 14](#_Toc115784995)

[13. インフォームド・コンセントを受ける手続 14](#_Toc115784996)

[13.1. 研究対象者への説明 14](#_Toc115784997)

[13.2. 同意 15](#_Toc115784998)

[14. 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 16](#_Toc115784999)

[15. インフォームド・アセントを得る場合の手続 16](#_Toc115785000)

[16. 情報公開の手続 16](#_Toc115785001)

[17. 試料・情報の授受に関する記録の作成・保管 16](#_Toc115785002)

[18. 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）・利益、これらの総合的評価、負担・リスクを最小化する対策 18](#_Toc115785003)

[19. 研究対象者等、その関係者からの相談等への対応 18](#_Toc115785004)

[19.1. 相談等への対応 18](#_Toc115785005)

[19.2. 遺伝カウンセリングの体制 18](#_Toc115785006)

[20. 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 19](#_Toc115785007)

[21. 有害事象の評価 19](#_Toc115785008)

[21.1. 情報の入手 19](#_Toc115785009)

[21.2. 有害事象の記載 20](#_Toc115785010)

[22. 重篤な有害事象発生時の対応（研究機関の長に報告する有害事象範囲を含む） 21](#_Toc115785011)

[22.1. 有害事象発生時の対応 21](#_Toc115785012)

[22.2. 重篤な有害事象の報告 21](#_Toc115785013)

[23. 侵襲を伴う研究の場合、研究によって生じた健康被害に対する補償の有無、内容 22](#_Toc115785014)

[24. 研究により得られた結果等の取扱い 22](#_Toc115785015)

[25. 試料・情報が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／他の研究機関に提供する可能性がある場合、その旨と同意を受ける時点において想定される内容 22](#_Toc115785016)

[26. 研究に関する情報公開の方法 22](#_Toc115785017)

[26.1. 研究の概要及び結果の登録 22](#_Toc115785018)

[26.2. 研究結果の公表 22](#_Toc115785019)

[27. 試料・情報等の保管・廃棄の方法 23](#_Toc115785020)

[27.1. 保管 23](#_Toc115785021)

[27.2. 廃棄 23](#_Toc115785022)

[28. 研究機関の長への報告内容、方法 24](#_Toc115785023)

[29. 研究計画書の変更 24](#_Toc115785024)

[30. 研究の実施体制 24](#_Toc115785025)

[30.1. 研究機関の名称、研究責任（代表）者の氏名・役割 24](#_Toc115785026)

[30.2. 研究分担者等の氏名 25](#_Toc115785027)

[30.3. 研究事務局、統計解析 25](#_Toc115785028)

[30.4. 共同研究機関、試料・情報等の提供のみを行う機関 26](#_Toc115785029)

[30.5. 研究に関する問合せ窓口 26](#_Toc115785030)

[31. 引用文献 27](#_Toc115785031)

[32. Appendix 27](#_Toc115785032)

# 概要

* 1. **シェーマ**

**ダイアグラム が含まれている画像

自動的に生成された説明**

* 1. **目的**
* 探索的に、敗血症患者の病態と関連が強いサブクラス(Endotype)を同定する。
* 日常診療上で取得が容易な情報から、上記敗血症サブクラスを推定するモデルを開発する。
  1. **対象**

1. 最新の国際的敗血症診断基準を満たす患者
2. 上記診断により新たに入院した患者
3. 年齢18歳以上（登録時）
4. 性別は問わない
5. 研究参加について、本人の文書による同意が得られた者
   1. **予定症例数、研究期間**
6. 予定症例数：1000例
7. 研究期間：2022年11月（研究実施許可日）～2027年10月

（登録期間：～2026年12月、追跡期間：～2027年6月）

* 1. **問合せ先**

1. 適格基準、臨床的判断を要するもの
2. 登録手順、記録用紙（CRF）記入等

(1), (2)ともに研究事務局

工藤　大介

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野

〒 980-8574

住所 仙台青葉区星陵町1−1

TEL 22-717-7489 FAX 022-717-7492

E-mail: kudodaisuke@med.tohoku.ac.jp

# 目的

* 探索的に、敗血症患者の病態と関連が強いサブクラス(Endotype)を同定する。
* 日常診療上で取得が容易な情報から、上記敗血症サブクラスを推定するモデルを開発する。

# 背景と研究計画の根拠

## 背景

敗血症とは、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態であり[1]、2017年には全世界で約4890万人が敗血症に罹患し、約1100万人が死亡したと見積もられている[2]。米国では入院患者の6%が敗血症によるものであり、その死亡率は15%に及び[3]、年間240億ドル以上の医療費を要しているとされる[2]。我が国においても、入院患者の4%が敗血症に関連し、その占める割合は毎年0.3%ずつ増加しているとされ[4]、敗血症の発症予防及び転帰改善は医療の喫緊の課題の一つとなっている。

世界的に大きな課題である敗血症に対する治療法について、これまで多くのランダム化比較試験(randomized controlled study, RCT)が行われてきたが、有効性が確立された治療法はない。観察研究やRCTのサブグループ解析では、いくつかの治療法の有効性が示唆されるものの、RCTでは有効性が証明されていない原因について、近年、敗血症の病態の「異質性」が指摘されている[5]。つまり、全ての敗血症患者は同じ病態を有しているわけではなく、サブクラスが存在するはずだという仮説である。敗血症の診断基準は「感染による新たな臓器障害」であるが、これには異なる感染部位（肺炎、腹腔内感染、尿路感染症、軟部組織感染症、など）や異なる臓器障害（肺障害、心筋障害、肝障害、腎障害、凝固障害など）が含まれる。また感染症を起こす病原微生物や、ホスト（ヒト）の炎症・免疫反応なども含めると、実際に生じる病態としては多数であるはずだと考えられる。

2016年あたりから、敗血症患者をサブクラスに分類する研究が複数行われてきた。しかし、これまでの研究は、一つの分子学的病態（mRNA）に絞ったもの[6]、あるいは診療上の診療データに基づく分類など[7]、扱う変数に偏りがあった。これらのサブクラスは、病態と治療反応性を反映し、生命転帰と関係するという理想的なサブクラス分類からは遠いものであり、診療上有用なものではなかった。

## 研究の科学的合理性の根拠

上記の背景より本研究では病態が反映され、治療反応性および臨床的転帰を予測でき、再現性もあるよりユニバーサルなサブクラス(Endotype)を同定する。このサブクラス分類の最も重要な点であり未来の医療へ貢献する可能性は、治療反応性を反映する点にあると考えている。薬剤や治療法によって、あるサブクラスには有効であり、別のサブクラスには無効である、あるいは害であるということがあり得る。患者が入院した時点でこれがわかれば、患者にとって最適な治療を組み合わせて提供することができ、敗血症患者の転帰改善に繋がる。つまり個別化医療である。この手法は敗血症だけではなく、急性肺傷害や心停止蘇生後などの救急・集中治療領域の疾患にとどまらず、そのほか多くの疾患や病態に応用できる。つまり、多くの疾患の個別化医療に繋がるものとして貢献できる。

本研究では患者のリスクとしては採血量が13.5-18.5mLほど増えるのみであり、大きなリスクがない。一方、研究に参加する患者も含めて、将来の多くの患者へのベネフィットは大きいと考えられる。

本研究を実施することの適否について倫理的、科学的および医学的妥当性の観点から倫理委員会が審査の上、妥当であるとの意見を受けて研究機関の長の許可を得る。

# 研究対象者の選定方針

研究対象者の母集団

母集団は敗血症患者である。

本研究対象者としては参加施設に来院し、治療目的に入院する敗血症患者である。

## 適格基準

(1) 最新の国際的敗血症診断基準を満たす患者

(2) 上記診断により新たに入院した患者

(3) 年齢18歳以上（登録時）

(4) 性別は問わない

(5) 研究参加について、文書による同意が得られた者

最新の国際的敗血症診断 (Sepsis-3) [1]

感染症が疑われ、Sequential organ failure assessment（SOFA） scoreがベースラインから2点以上増加したもの。

**表1　SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコア**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 0点 | 1点 | 2点 | 3点 | 4点 |
| 呼吸器系  PaO2/FiO2 (mmHg) | ≧400 | <400 | <300 | <200  +補助呼吸 | <100  +補助呼吸 |
| 血液凝固系  血小板数 x 103/uL | ≧150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| 肝臓系  ビリルビン (mg/dL) | <1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-5.9 | 6.0-11.9 | >12.0 |
| 心血管系  平均動脈圧 (mmHg) | MAP≧70 | MAP<70 | DOA<5 ug/kg/mL  あるいは  DOB使用 | DOA5.1-15あるいはAd≦0.1あるいはNOA≦0.1 ug/kg/mL | DOA>15あるいはAd>0.1あるいはNOA>0.1 ug/kg/mL |
| 中枢神経系  GCS | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| 腎泌尿器系  クレアチニン (mg/dL) | <1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-3.4 | 3.5-4.9 | >5.0 |
| 尿量 (mL/日) |  |  |  | <500 | <200 |

PaO2: Partial pressure of oxygen （酸素分圧）、FiO2: Fraction of inspired oxygen （吸気酸素濃度）、MAP: Mean arterial pressure （平均動脈圧）、DOA: dopamine （ドーパミン）、Ad: adrenaline （アドレナリン）、NOA: Noradrenaline （ノルアドレナリン）、GCS: Glasgow coma scale （グラスゴーコーマスケール）

## 除外基準

1. 年齢18歳未満
2. 敗血症の診断で他院を受診して、24時間以上経過してからの転院として参加施設に来院した患者
3. すでに入院中の患者
4. 本研究に必要な血液サンプルを採取する前に心停止あるいは心停止蘇生後となった患者
5. 本人または代諾者から同意を得ることができなかった患者
6. 担当医が研究参加にふさわしくないと判断した患者
7. 入院3日目までに積極的な治療を辞退した患者については、解析の対象からは除外する。

# 予定症例数、設定根拠

## 予定症例数

1000例

## 設定根拠

本研究は探索的研究であり、統計学的に敗血症患者のサブクラス分類をより正確に行うためには、なるべく多くの患者数があることが好ましい。類似研究の既報では220例で行っているが、著者自らサンプルサイズが少ないことを限界に挙げている[8]。本研究において変数として扱う遺伝子は、アウトカムと関係するものの数が少ないと考えられ、既存のゲノムワイド関連解析を参考にして、質の高い結果を得る、かつ現実的に参加可能な患者数も考慮して、1000名と設定した[9]。1施設あたり1ヶ月2-3名ほどの登録を見込み、10施設の参加で、研究期間3-4年間が必要と見込まれる。

# 研究の方法、期間

## 研究デザイン

1. **研究デザイン**

多施設共同前向き探索的研究

1. **研究デザインの設定根拠**

データ収集を収集して敗血症患者のサブクラス分類を行うのが目的の研究のため、主要評価項目や比較対照を設定しない探索的研究とする。

## 研究方法

本研究は3つの段階で行う（**図1**）。

1. データ収集
2. 患者背景データ
3. 診療データ
4. 遺伝子情報およびゲノムワイド関連解析
5. 代謝物質データおよびメタボローム解析
6. サブクラス分類
7. サブクラスの推定モデル開発

（2, 3については統計解析の項に記載する）

**図1　研究の概要**

ダイアグラム が含まれている画像

自動的に生成された説明

データ収集に関するスケジュールを表2に示す。

**表2**　**試料・情報収集スケジュール**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 観察期間（28日もしくは退院まで） | | |
| 評価時期 | 来院時 | 3日目 | 退院時 | 28日 |
| 同意 | ○ |  |  |  |
| 患者基本情報 | ○ |  |  |  |
| 臨床フレイル・スケール | ○ |  |  |  |
| 患者の状態に関する情報 | ○ |  |  |  |
| Metabolome用検体採取 | ○ |  |  |  |
| 遺伝子解析用検体採取 | ←○→ | | |  |
| 28日後生存および臓器障害 |  |  |  | ○ |
| 退院日 |  |  | ○ |  |
| 積極的治療の撤退 | ←○→ | |  |  |

**セッティングおよび研究を行う場所**

* 東北大学病院および研究参加施設の救急外来、集中治療室、病棟などで患者のリクルートおよび試料・情報を収集する。
* 研究用試料（血液検体）は東北大学東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門ゲノム遺伝統計学分野および生体分子解析分野で解析する。
* 患者および臨床情報と上記試料の解析情報を統合して、東北大学大学院医学系研究科救急医学分野および東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門ゲノム遺伝統計学分野で解析を行う。

**研究目的の血液試料の採取と解析**

* 1. 遺伝子解析目的の血液試料と解析

研究参入後、退院までの間にPAXgene採血管に8.5mL採血して、全血のまま冷蔵保存し、東北大学東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門ゲノム遺伝統計学分野に輸送する。血液検体からゲノム抽出後、GWASセンターに試料を送付し、エクソームシークエンシングを行い、関連解析を行う。

* 1. 代謝物質解析（メタボローム）目的の血液試料と解析

来院時（来院から3時間以内）に、EDTA-2Na入りチューブに5mL採血し、遠心処理を行った後、血漿分画をマイナス80ºC冷凍保存で東北大学東北メディカル・メガバンク機構生体分子解析分野に輸送する。血漿中の代謝物質を質量分析法により計測する。50μlの血漿試料から自動試料抽出システムを用いて調整し、液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC-MS)を用いた、血漿検体のワイドターゲットメタボローム分析を実施し、遺伝子情報や診療情報との関連解析を行い、敗血症予後と関連する代謝物マーカーを同定する。

なお、東北大学病院入院患者に限っては、患者に課題名「東北大学病院個別化医療センターバイオバンク部門」（受付番号 2020-1-862）に参加していただき、個別化医療センターからデータの提供を受ける下記の形で行う。東北大学病院入院患者には、個別化医療センターの説明を行い、同意書も取得する。

EDTA-2Na入りチューブに10mL採血し、遠心処理を行った後、血漿分画（700μLを4本：2.8mlの血漿）を採取する。マイナス80ºC冷凍保存で、東北大学病院個別化医療センター（東北大学未来型医療創成センター・クリニカルバイオバンク）に輸送する。代謝物質解析データを東北大学病院個別化医療センターより受け取る。

**患者および臨床データの収集（日常診療範囲内の情報）**

下記情報を診療録より収集する。

**患者基本情報**

* 患者基本情報：年齢、性別、身長(cm)、体重(kg)、入院日、入院経路（転院か否か）。
* 共存症：Age-Adjusted Charlson comorbidity index（**表3**）を計算するため、表3の項目について収集する。また、代謝物質に影響する高血圧症、高脂血症、肝炎に関しても収集する。
* 常用薬：副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬

　　糖尿病、高血圧、高脂血症、肝炎、がん、腎疾患に関わる内服薬

**患者の状態に関する情報（診療データ）**

* 主要な感染巣：肺炎/膿胸、尿路感染症、急性腹部感染症、髄膜炎、皮膚/軟部組織の炎症、骨/関節の感染症、創傷感染症、血管内カテーテル感染症、心内膜炎、埋込器具感染、その他の感染症
* 起因菌に関する情報：起因菌の同定（できた or できなかった）、「できた」の場合は起因菌を同定した培養材料（血液、喀痰、尿、軟部組織、胸水、腹水、髄液、関節液、創部の滲出液、カテーテル、その他）、微生物名、微生物の抗菌薬感受性試験の結果（ペニシリン系、第1、2、3世代セファロスポリン系、カルバペネム系、マクロライド系、ニューキノロン系、その他）
* ICU入室の有無
* 来院時の臓器障害スコア：SOFAスコア（**表1**）を計算するための項目（PaO2、FiO2、血小板数、総ビリルビン、収縮期血圧・拡張期血圧、昇圧薬の投与の有無と投与量、意識レベル(Glasgow Coma Scale)、血中クレアチニン値、入院後24時間尿量）
* 入院1日目のAPACHE IIスコア（**表4**）を計算するための項目(来院24時間以内までの最悪値)：体温、体温測定部位、収縮期血圧・拡張期血圧、心拍数、呼吸数、A-aDO2、PaO2、FiO2、pH、HCO3-、Na、K、血中クレアチニン値、ヘマトクリット、白血球数、意識レベル(Glasgow Coma Scale)
* 来院時バイタルサイン（SOFAスコアに含まれないもの）：心拍数、呼吸数、体温
* 血液検査値（SOFAスコア、APACHE IIスコアに含まれないもの）：白血球数、白血球桿状核球数、ヘモグロビン値、血糖値、血清ナトリウム値、CRP、プロカルシトニン、ALT、AST、BUN、アルブミン値、PT-INR、APTT、フィブリノゲン、FDP、D-dimer、アンチトロンビン活性、乳酸値、HCO3-、

**治療介入**

* 介入治療の有無：免疫グロブリン、エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP)、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤、アンチトロンビン製剤

**患者転帰**

* 診断後28日の生存or死亡
* 診断後28日時点の持続する臓器障害の有無（血管収縮薬の使用、人工呼吸管理、新たな腎代替療法-入院前からの維持透析は除く）
* 退院時：生存or死亡
* ICU退室日、退院日

上記情報は、Electrical Data Capture (EDC)により収集する。EDC構築は有料でTXP medical社と契約を行う。https://txpmedical.jp/service/edc/ （TXP medical社は、ECMO netによるCRISIS重症新型コロナ患者ダッシュボード設計・運用およびEDC構築の実績がある）

**研究目的での情報収集**

* 臨床フレイル・スケール：**表5**の1-9から選択

**曝露、介入、比較対照**

* 探索的研究であり、研究のための曝露や介入、比較対照はない。

**表3　Age-Adjusted Charlson comorbidity index**

|  |  |
| --- | --- |
| スコア | 共存症 |
| 1 | 心筋梗塞 |
| 心不全 |
| 末梢血管疾患 |
| 脳血管障害 |
| 認知症 |
| 慢性肺疾患 |
| 膠原病 |
| 消化性潰瘍 |
| 軽度の肝障害 |
| 糖尿病 |
| 2 | 臓器障害を伴う糖尿病 |
| 中等度以上の腎疾患 |
| 片麻痺または対麻痺 |
| 悪性新生物 |
| 白血病 |
| 悪性リンパ腫と多発性骨髄腫 |
| 3 | 中等度以上の肝疾患 |
| 6 | 転移性悪性新生物 |
| Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) |

・存在する合併症のスコアを加点する。

・年齢については、41-50歳：1点、51-60歳：2点、61-70歳：3点、71歳以上：4点を加点する。

**表4　APACHE IIスコア**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 生理学的指標 | ＞正常値 | | | |  | ＜正常値 | | | |
| 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 体温（直腸温）（℃） | ≧41 | 39-40.9 | - | 38.5-38.9 | 36-38.4 | 34-35.9 | 32-33.9 | 30-31.9 | ≦29.9 |
| 平均血圧（mmHg） | ≧160 | 130-159 | 110-129 | - | 70-109 | - | 50-69 | - | ≦49 |
| 心拍数（/min） | ≧180 | 140-179 | 110-139 | - | 70-109 | - | 55-69 | 40-54 | ≦39 |
| 呼吸数（/min） | ≧50 | 35-49 | - | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | - | ≦5 |
| 酸素化能   1. AaDO2（FiO2≧0.5） 2. PaO2（FiO2<0.5） | ≧500 | 350-499 | 200-349 | - | ＜200 | - | - | - | - |
| - | - | - | - | ＞70 | 61-70 | - | 55-60 | ＜55 |
| 動脈血pH  血清HCO3-（ABG非施行時） | ≧7.7 | 7.6-7.69 | - | 7.5-7.59 | 7.33-7.49 | - | 7.25-7.32 | 7.15-7.24 | ＜7.15 |
| ≧52 | 41-51.9 | - | 32-40.9 | 22-31.9 | - | 18-21.9 | 15-17.9 | ＜15 |
| 血清Na（mmol/L） | ≧180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | - | 120-129 | - | ≦119 |
| 血清K（mmol/L） | ≧7 | 6.0-6.9 | - | 5.5-5.9 | 3.5-5.4 | 3-3.4 | 2.5-2.9 | - | ＜2.5 |
| 血清クレアチニン（mg/dl）  （急性腎不全：x2） | ≧3.5 | 2.0-3.4 | 1.5-1.9 | - | 0.6-1.4 | - | ＜0.6 | - | - |
| ヘマトクリット（%） | ≧60 | - | 50-59.9 | 46-49.9 | 30-45.9 | - | 20-29.9 | - | ＜20 |
| 白血球数（x1000/mm3） | ≧40 | - | 20-39.9 | 15-19.9 | 3-14.9 | - | 1-2.9 | - | ＜1 |
| 15 – GCS | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

A：APS（acute physiologic score）＝上記スコアの合計

B：年齢ポイント

C：慢性疾患ポイント（重篤な臓器機能不全または免疫不全の既往のあるとき）

　a 非手術または緊急手術後：5ポイント

　b 定期手術後：2ポイント

＜慢性疾患の定義＞

（1）肝：生検にて確認された肝硬変、門脈圧亢進症および門脈圧亢進による上部消化管出血の既往、または肝不全・肝性脳症・肝性昏睡のあること

（2）心血管系：NYHA class IV

（3）呼吸器：慢性拘束性・閉塞性または血管疾患で重度の運動障害（階段を上がれない、家事ができないなど)があること。慢性低酸素血症、高炭酸ガス血症、二次性多血症、慢性肺高血圧（>40mmHg）。または人工呼吸器離脱不能例

（4）免疫不全：感染への抵抗力を抑制する治療（免疫抑制剤、癌化学療法、放射線照射、長期または現在の大量のステロイド投与など）を受けている者、または感染への抵抗力を著明に減じる疾患（白血病、リンパ腫またはAIDSなど）に罹患している者。

APACHE IIスコア＝A+B+C

**表5**　**臨床フレイル・スケール**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | 壮健（very fit）  頑強で活動的であり、精力的で意欲的。一般に定期的に運動し、同世代のなかでは最も健康状態がよい。 |
| 2 | 健常（well）  疾患の活動的な症状を有してはいないが、上記のカテゴリ1に比べれば頑強ではない。運動の習慣を有している場合もあり、機会があればかなり活発に運動する場合も少なくない。 |
| 3 | 健康管理しつつ元気な状態を維持（managing well）  医学的な問題はよく管理されているが、運動は習慣的なウォーキング程度で、それ以上の運動はあまりしない。 |
| 4 | 脆弱（vulnerable）  日常生活においては支援を要しないが、症状によって活動が制限されることがある。「動作が遅くなった」とか「日中に疲れやすい」などと訴えることが多い。 |
| 5 | 軽度のフレイル（mildly frail）  より明らかに動作が緩慢になり、IADLのうち難易度の高い動作（金銭管理、交通機関の利用、負担の重い家事、服薬管理）に支援を要する。典型的には、次第に買い物、単独での外出、食事の準備や家事にも支援を要するようになる。 |
| 6 | 中等度のフレイル（moderately frail）  屋外での活動全般および家事において支援を要する。階段の昇降が困難になり、入浴に介助を要する。更衣に関して見守り程度の支援を要する場合もある。 |
| 7 | 重度のフレイル（severely frail）  身体面であれ認知面であれ、生活全般において介助を要する。しかし、身体状態は安定していて、（半年以内の）死亡リスクは高くない。 |
| 8 | 非常に重度のフレイル（very severely frail）  全介助であり、死期が近づいている。典型的には、軽度の疾患でも回復しない。 |
| 9 | 疾患の終末期（terminally ill）  死期が近づいている。生命予後は半年未満だが、それ以外では明らかにフレイルとはいえない。 |

ADL; Instrumental Activities of Daily Living（手段的日常生活動作）：日常的な動作の中でも、より頭を使って判断することが求められる動作

出典：Morley J.E., et al.: Frailty consensus: A call to action. J Am Med Dir Assor.

2013;14(6)392-397.　会田薫子訳．

＊このスケールは、Rockwood Kらの研究報告を改編したものである。

（Rockwood K, et al: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people.

CMAJ 2005;173:489-495.）

## ゲノム解析

**（１）ヒトゲノム・遺伝子解析を行うか。**

**■①はい**

**□②いいえ→これ以降記載不要**

**（２）解析予定の遺伝子名、探索する表現型等**

敗血症患者の転帰（上記記載の複合アウトカム）を表現型として、ゲノムワイド関連解析で関連遺伝子を探索する。

**（３）個人識別符号に該当するゲノムデータを取得するか。**

**■①取得する**

互いに独立な40箇所以上のSNPから構成されるシークエンスデータを取得する可能性がある。

**□②取得しない**

## 研究期間

2022年11月（研究実施許可日）～2027年10月

# 評価項目・評価方法

## 主要評価項目

複合アウトカムとして、診断後28日の死亡、または(and/or) 診断後28日時点の持続する臓器障害の有無（血管収縮薬の使用、人工呼吸管理、新たな腎代替療法）を主要評価項目とする。

ただし、評価項目が必要なのは本研究4段階のうち、1-(3)および1-(4)のみであり、複合アウトカムと統計学的に関係のある遺伝子および代謝物質（いずれも複数個を想定）を次のステップのサブクラス分類の変数に用いる。

本研究4つの段階。

1. データ収集
   1. 患者背景データ
   2. 診療データ
   3. 遺伝子情報およびゲノムワイド関連解析
   4. 代謝物質データおよびメタボローム解析
2. サブクラス分類
3. サブクラスの推定モデル開発
4. サブクラスの推定モデルの外的検証

## 副次的評価項目

副次的評価項目は設定しない。

評価の中央判定

中央判定は行わない。

# 統計解析

## 統計解析の方法

探索的研究であり仮説は設定しない。

**1-(1) ゲノムワイド関連解析**

上記複合アウトカムと統計学的に関係する遺伝子を求める。統計学的解析のためには、本研究で収集する患者数では不十分なため、メタゲノムワイド関連解析を行う：既存のデータベースを収集して、統合して解析を行う。既存のデータベースとしては、VISEP[10]、MAXSEP[11]など10ほどあり、各々手続きを取り要約統計量を入手する。メタゲノムワイド関連解析により敗血症予後と関連する一塩基多型を同定する。

**1-(2) メタボローム解析**

既存の研究から敗血症病態と関連があるとされる代謝物質を選択し、測定する。代謝物質のなかで特に複合アウトカム関連が強い代謝物質を抽出する。

**2 サブクラス分類**

臨床データ、アウトカムと関連する遺伝子、メタボロームデータを統合して、機械学習を用いて、サブクラス分類を行う。サブクラス分類のために用いる機械学習法は類似研究[8]に基づきfused affinity matrixを用いてスペクタクルクラスタリング(spectral clustering)などがあり得るが、探索的研究でありベターな手法を探索的に選択する。

**3 サブクラスの推定モデル開発と内的検証**

日常診療上で取得が容易な変数を複数選択し、2で同定したサブクラスを推定するモデルを開発する。変数選択には各変数のサブクラス分類への貢献度も参照する。XGBoostなどを用いて予測モデルを作成する。対象患者の70%をトレーニングセットとしてモデルを作成し、30%をテストセットしてモデルの内的検証を行う。モデルの精度検証にはC統計量（Receiver operating curve曲線下面積）を用いる。

中間解析と研究の早期中止

探索的研究であり、該当しない。

# データの管理方法、自己点検の方法

症例記録（Case Report Form：CRF）の作成

CRFの記載の記入及び訂正は研究者等（担当医）が行う。研究者等は各研究対象者の各観察・検査が終了後、速やかにCRFを作成する。本研究では、EDC（Electronic Data Capturing）による症例登録を行う。

CRFの自己点検

(1)研究者等は、CRF内容と原資料（診療録、生データ等）の整合を確認する。

(2)CRFと原資料に矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。

CRFの送付及び保管

本研究ではEDC（Electronic Data Capturing）を用いるため、CRFを紙に出力しての送付や保管は行わない。

CRFの修正手順

CRFを訂正する場合、研究責任者はCRFの変更又は修正の記録を定められた手順にて提出しその写しを保管する。

# 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、株式会社ディバータ社との共同研究費（研究代表者：工藤 大介准教授、研究課題名「人工知能による救急傷病患者の画像診断支援システムの開発」）、AIフロンティア新医療創生分野研究費および運営費交付金（研究代表者：田宮 元教授）、大学運営資金（研究代表者：小柴 生造教授）を使用し、通常診療の範囲内にて実施する。全ての研究代表者および研究分担者に申告するべき利益相反はない。

本研究における利益相反については、世界医師会ヘルシンキ宣言及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（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）において、研究の資金源及び利益相反に関する状況について研究対象者への十分な説明と研究計画書への記載が求められることを踏まえ、研究計画書及び対象者への説明同意文書にも記載するものとする。なお、研究者等の利益相反は、所属機関が管理する。

# 知的財産

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究機関及び研究者等に帰属し、研究対象者には帰属しない。具体的な取扱いや配分は、別途締結する共同研究契約等で定めるものとする。

# 研究に関する業務の一部を委託する場合、当該業務内容及び委託先の監督方法

該当しない。

# 個人情報等の取扱い

## 個人情報の利用目的

研究の正しい結果を得るために、研究で必要な情報収集を行うすべての期間にわたり研究対象者個人を特定して調査を行うこと、取得した情報を適切に管理することを目的として個人情報を利用する。

## 利用方法（匿名化の方法）

**（１）個人情報等の有無について**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 種類 | | 定義 | 具体例 | 有無 |
| 個人情報 | | ①情報単体で特定の個人を識別することができるもの | 氏名・顔画像等 | ■有  □無 |
| ②他の情報と照合することによって特定の個人を識別することができるもの | 対応表によって特定の個人を識別することができる他の情報と照合できるもの | ■有  □無 |
| ③個人識別符号が含まれるもの | ゲノムデータ　等 | ■有  （具体的に：ゲノムデータ）  □無 |
|  | 要配慮個人情報 | 病歴、社会的身分、人種、信条、犯罪の経歴、犯罪により害を被った事実その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を要する記述等が含まれる個人情報 | 診療録、レセプト、健診の結果、一部のゲノム情報※等 | ■有  （具体的に：診療録）  □無 |

※　個人識別符号に該当するゲノムデータに単一遺伝子疾患、疾患へのかかりやすさ、治療薬の選択に関するものなどの解釈を付加し、医学的意味合いを持った「ゲノム情報」は、要配慮個人情報に該当する場合がある。

**（２）匿名化の有無及び方法**

**■１）匿名化する（研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う）**

**■①対応表を以下の機関で作成し、作成した機関内で厳重に保管する。**

**□a)東北大学　　□b)他機関　　■c)東北大学及び他機関**

**□②対応表は全ての機関で作成しない。**

**□③その他（具体的に：　　）**

**□２）本研究に用いる全ての試料・情報が既に匿名化されている（当該研究を開始する以前から）**

**□①対応表が以下の機関で作成され、作成した機関内で厳重に保管されている。**

**□a)東北大学　　□b)他機関　　□c)東北大学及び他機関**

**□②対応表は全ての機関で作成されていない、又は既に破棄されている。**

**□③その他（具体的に：　　）**

**□３）匿名化しない（理由：　　　　　　　）**

**□４）その他（具体的に：　例：行政機関/独立行政法人等個人情報保護法の規定の適用を受ける非識別加工情報とする。）**

## 安全管理責任体制（個人情報の安全管理措置）

**〇管理方法：**

　以下の４点を行う。

　・物理的安全管理（データ管理PCは救急医学分野研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）

　・技術的安全管理（データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）

　・組織的安全管理（個人情報の取扱の制限と権限を工藤大介、横川裕大に限定する）

　・人的安全管理（定期的に教育を受ける）

# インフォームド・コンセントを受ける手続

## 研究対象者への説明

研究者等は、登録前に研究機関の承認を得た説明文書を研究対象者に渡し、以下の内容を説明する。

**（説明文書記載事項）**

① 研究の名称及び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（多機関共同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（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む。）及び期間

⑤ 研究対象者として選定された理由

⑥ 研究対象者に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を含む。）

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取扱いを受けない旨

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、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法

⑬ 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反、及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

⑭ 研究により得られた結果等の取扱い

⑮ 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。）

⑯ 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

⑰ 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

⑱ 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

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対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倫理審査委員会が、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

## 同意

研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、研究対象者あるいは代諾者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。研究対象者本人あるいは代諾者が研究参加に同意した場合、同意文書に研究対象者本人あるいは代諾者による署名を得る。

ただし代謝物質測定用の採血は、代謝物質が治療の影響を受ける前、つまり来院3時間以内に行う必要がある。来院3時間以内は敗血症に対する蘇生治療の時間帯であり、研究対象者本人への説明と同意は難しいことが多い。代諾者が未来院などで同意取得者が存在しない場合、「文部科学省・厚生労働省・経済産業省-人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針-第4章 第8–8」に準じ、下記①から④を考慮して同意取得前に採血のみを行い、上述の同意を取得する環境が十分に整った状況で同意を取得し、同意が取得できない場合は血液検体を廃棄する。

1. 患者は敗血症であり緊急かつ生命の危機が生じている。
2. 意識障害もしくは意識変容があり十分な説明と同意を行える状況にない。
3. 採血量は5mLあるいは10mLであり、患者に生じる負担およびリスクは必要最小限である。
4. 検体採取は通常診療で必須となる採血の際に同時に行うため、研究用の採血に伴い苦痛が増すことはない。

同意文書は、原本を研究責任者が保管し、写しを研究対象者本人または代諾者に渡す。

# 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

**１）代諾者等の選定方針**

配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれらに準ずると考えられる者（未成年を除く）

または

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）

**２）有効な同意が取れない研究対象者の参加が本研究の実施にあたり必要不可欠である理由**

本研究の対象疾患は敗血症であり、意識障害やショックを併発することが多いため。

**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説明、同意に関する事項**

研究者等は、研究対象者本人から同意を得ることが困難な場合（もしくは研究対象者が未成年の場合）、代諾者に対して説明文書及び同意文書を手渡し、内容について十分な説明を行う。代諾者が研究の内容を良く理解したことを確認した上で、代諾者の自由意思による研究参加への同意を文書で得る。

# インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当なし。

# 情報公開の手続

該当なし。

# 試料・情報の授受に関する記録の作成・保管

　共同研究機関等と試料・情報の授受を行うため、研究計画書への記載をもって、当該記録に代える。なお、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第8の3により、所定の期間(他施設に提供する場合は提供日から3年間、提供を受ける場合は当該研究の終了が報告された日から5年間)の保管を厳守する。

**（１）提供先の機関**

**機関名：**東北大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野

**責任者職名・氏名：** 准教授　工藤　大介

**（２）提供元の機関**

別紙共同研究機関リストを参照

**（３）提供する試料・情報の項目**

* 臨床データ（病歴、治療歴、検査結果データ、臨床的転帰など）：Electric data capture (EDC)による
* 遺伝子解析用検体：配送業者による
* 代謝物質解析用検体：配送業者による

**（４）提供する試料・情報の取得の経緯**

本研究で利用することについて本人（または代諾者）からインフォームド・コンセントを得たうえで取得される。

研究参加後の研究対象者の遺伝子、代謝物の試料・情報の流れは以下のとおりである

・代謝物

東北大学病院の研究対象者：

試料は東北大学病院個別化医療センター（東北大学未来型医療創成センター・クリニカルバイオバンク）・東北メディカル・メガバンク 生体分子解析学分野で解析を行い、情報を救急医学分野で受け取る

東北大学病院以外の病院の研究対象者：

試料は東北メディカル・メガバンク 生体分子解析学分野に送られたのちに解析を行い、情報を救急医学分野で受け取る

　　・遺伝子

全研究対象者：

試料は東北メディカル・メガバンク ゲノム遺伝統計学分野・GWASセンターに送られたのちに解析を行い、情報を救急医学分野で受け取る

**（５）提供する試料・情報の提供方法**

**□直接手渡し　■郵送・宅配（血液サンプル）　□FAX　■電子的配信（**病歴、治療歴、検査結果データ、臨床的転帰などはEDC**）**

**□その他（　　　）**

# 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）・利益、これらの総合的評価、負担・リスクを最小化する対策

1. **予測される利益**

本研究へ参加することによる特別な診療上の利益は生じない。

1. **予測されるリスクと不利益**

本研究に参加することで、1回の採血量が13.5-18.5ml増加する。採血に伴う痛みや不快感、血管迷走神経反射のリスクが増大する可能性があげられる。採血時には研究対象者の体調を観察し、体調が変化した場合は採血を中止し、安静にさせる。

本研究での有害事象は、採血に伴う痛みや不快感の増大、血管迷走神経反射と定義する。

本研究では、敗血症を発症した際の転帰不良に関係する遺伝子を解析するが、健常時の発病に関する遺伝子は解析しないため、遺伝子解析の結果によって、就職・結婚・保険への加入などに関して、不利益を生じる可能性は非常に低いと考えられる。相談を行いたい場合は、遺伝カウンセリング部門を紹介する。

# 研究対象者等、その関係者からの相談等への対応

## 相談等への対応

研究全般に関する問合せ窓口およびプライバシーポリシーに関する問合せ窓口（連絡先）

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野

工藤　大介

住所　980-8574 仙台市青葉区星陵町1−1

電話番号　022-717-7489

遺伝カウンセリングの体制

**（１）遺伝カウンセリングの必要性**

**□①原則として必要　■②場合により必要　□③必要ない**

**（２）（１）で①、②の場合、遺伝カウンセリングの担当者**

**①東北大学で行う場合**

**所属分野等：東北大学病院遺伝科**

**氏　　　名：外来担当医**

研究責任者が遺伝科外来へ紹介する。

**②東北大学以外で遺伝カウンセリングを行う場合**

東北大学以外の共同研究機関の患者の場合は、各機関の分担研究者が各機関の遺伝科など適切な診療科などに紹介する。各機関で対応できない場合は、研究責任者が東北大学病院遺伝科外来への紹介を調整する。

# 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

本研究で実施する遺伝子検査および代謝物質の検査は、本研究の研究費で負担する。それ以外は研究対象者の加入する健康保険及び研究対象者の自己負担により支払われる。謝礼は無い。

# 有害事象の評価

## 情報の入手

1. **研究者等は、重篤な有害事象が発生した場合、適切な処置を行い、研究責任者に報告する。**
2. **研究責任者は、研究者等に以下を確認する。**

**研究責任者による研究者等への確認事項**

|  |
| --- |
| ①有害事象名  ②重症度分類1)  ③重篤性2) 、重篤と判断した理由  ④予測性（未知・既知）3)  ⑤介入（医薬品／医療機器）との因果関係  ⑥事象の経緯（発生日、経過、転帰等）  ⑦研究対象者の特定に関する情報（イニシャル、年齢、性別） |

**1)重症度分類**

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準v4.0 日本語訳JCOG 版（NCI-CommonTerminology Criteria for Adverse Events v4.0（CTCAE v4.0）の日本語訳）」（以下、CTCAE v4.0-JCOG）を用いる。なお、CTCAE v4.0-JCOGのうち、臨床検査値の施設基準値でGrade が定義されている項目については、個々の医療機関における施設基準値の代わりに「JCOG 共用基準範囲」を用いる。「JCOG 共用基準範囲」の詳細はJCOG ウェブサイト（http://www.jcog.jp/doctor/tool/kijun.html）を参照すること。

NCI CTCAE分類に該当する項目がない場合、以下**「有害事象の重症度分類基準」**を参考に判定する。

|  |  |
| --- | --- |
| **重症度分類**  **（NCI CTCAE Grade）** | **基準** |
| **軽症　（Grade1）** | 症状がない、または軽度の症状がある。臨床所見または検査所見のみ。  治療を要さない。 |
| **中等症　（Grade2）** | 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する。  年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限\*。 |
| **重症　（Grade3）** | 重症または医学的に重要であるが、ただちに生命を脅かすものではない。  入院または入院期間の延長を要する。  活動不能/動作不能。身の回りの日常生活動作の制限\*\*。 |
| **最重症　（Grade4）** | 生命を脅かす。緊急の処置を要する。 |
| **死亡　（Grade5）** | 有害事象（AE）による死亡。 |

\*身の回り以外の日常生活動作（instrumental ADL）

：食事の準備、日用品や衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理等。

\*\*身の回りの日常生活動作（self care ADL）

：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服薬が可能で、寝たきりではない状態。

**2)重篤の定義**

|  |
| --- |
| 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 |

研究計画書で規定する入院、研究前（同意取得前）より予定していた療法または検査を研究実施中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）、有害事象に伴う治療・検査の目的以外の入院（健康診断等）は重篤な有害事象として取扱わない。

**3)予測性の定義**

|  |
| --- |
| **○予測できない（未知）**  当該事象等の発現、あるいは発現数、発現頻度、発現条件等の発現傾向が当該医薬品／医療機器に関する公式文書（添付文書や論文等）から予測できないもの  **○予測できる（既知）**  当該事象等の発現、あるいは発現数、発現頻度、発現条件等の発現傾向が当該医薬品／医療機器に関する公式文書（同上）から予測できるもの |

## 有害事象の記載

研究者等は、発生したすべての有害事象に関し、有害事象名、程度（重篤、非重篤）、重篤と判断した理由、発生日、転帰日、処置、転帰（回復、軽快、回復したが後遺症あり、未回復、死亡）、医薬品／医療機器との因果関係、コメント（因果関係と判定理由等）を症例報告書に記載する。

①有害事象名は、原則として診断名・疾患名（病名）で症例報告書に記載する。診断名・疾患名が特定できない場合や研究者等が診断名・疾患名としないことが妥当と判断した場合、臨床症状または徴候（臨床検査値異常を含む）を有害事象名として症例報告書に記載する。

②有害事象を治療のために研究対象者に対して取られた処置（あり／なし）を記載する。

③有害事象の転帰を記載する。

|  |  |
| --- | --- |
| **転帰の分類** | **解説** |
| **回復** | 有害事象が消失、または元の状態まで戻っている |
| **軽快** | 有害事象は完全に回復していないものの、ほぼ消失、またはほぼ元の状態に戻っている |
| **回復したが後遺症あり** | 有害事象は元の状態まで回復したものの、後遺症が残っている |
| **未回復** | 有害事象は継続中である |
| **死亡** | 有害事象の結果、死亡した |

1. 本研究による介入は通常のよりも13.5-18.5mLほど多くの採血を行うという軽微なものである。採血自体は通常の診療範囲内で行うものである。本研究で定める有害事象：採血に伴う痛みや不快感の増大、血管迷走神経反射は5%ほど生じる可能性があるが、本研究の対象は敗血症患者であり、来院時にすでに極度の倦怠感や意識障害を呈している患者がほとんどあり、採血に伴う痛みや不快感を訴えることは非常に少ないと考えられる。また敗血症による意識障害や血圧低下があるため、血管迷走神経反射との鑑別は難しいと予想される。

# 重篤な有害事象発生時の対応（研究機関の長に報告する有害事象範囲を含む）

## 有害事象発生時の対応

1. 研究者等は、有害事象が発生した場合、適切な処置を施し、研究対象者の安全確保に留意して原因究明に努める。
2. 研究者等は、発生した症状あるいは臨床検査値の異常変動について、原則として当該事象が消失または研究開始前の状態に回復するまで、または臨床上問題とならないと判断されるまで、可能な限り経過観察を継続し、その転帰を確認する。
3. 研究終了時に未回復の有害事象が非可逆的な事象の場合等、研究者等が追跡不要と判断した場合、研究対象者の研究終了時をもって追跡終了し、症例報告書のコメント欄に追跡不要と判断した理由を記載する。

## 重篤な有害事象の報告

1. 重篤な有害事象が発生した研究機関の研究責任者は、研究機関の長と研究代表者に報告する。また、研究代表者は速やかに倫理委員会へ報告し、意見を聴く。
2. 研究代表者は倫理委員会の審査結果を各研究責任者へ報告し、研究責任者は所属研究機関の長へ報告し、指示を受け、必要な措置を講じる。

**研究機関の長、研究代表者への報告要否と報告期限**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **軽症/中等症/重症（Grade1/2/3）** | | | **最重症（Grade4）** | | **死亡** | | **その他**  **医学的に**  **重要な**  **状態** |
| **予測できる**  **（既知）** | **予測できない**  **（未知）** | | **予測できる**  **（既知）** | **予測できない**  **（未知）** | **予測できる**  **（既知）** | **予測できない**  **（未知）** |
| **入院**  **なし／あり** | **入院**  **なし** | **入院**  **あり** |
| **因果関係あり** | 報告  不要 | 報告  不要 | 初回報告  ：10日以内  追加報告  ：随時 | 一次報告：72時間以内  二次報告：7日以内  追加報告：随時 | | | |  |
| **因果関係なし** | 報告  不要 | 報告  不要 | 初回報告  ：10日以内\*  追加報告  ：随時\* | 一次報告：72時間以内\*  二次報告：7日以内\*  追加報告：随時\* | | | |  |

\*治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のみ

# 侵襲を伴う研究の場合、研究によって生じた健康被害に対する補償の有無、内容

研究の実施に起因して研究対象者に健康被害が発生した場合、研究機関および研究責任者は治療その他必要な措置を講じる。健康被害に対する治療に係る医療費は、研究対象者の健康保険を適用し、金銭的な補償はない。

# 研究により得られた結果等の取扱い

研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等の重要な知見が得られた場合に開示を希望するかを、あらかじめ研究対象者に同意書で意思を確認しておく。希望する場合には、各施設の分担研究者より直接、結果を説明する。

# 試料・情報が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／他の研究機関に提供する可能性がある場合、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本研究で得られた試料・情報を、将来新たに計画・実施される医学系研究に利用する可能性がある。利用する際は、二次利用することについて文書で同意を得たうえ、倫理委員会で承認された後に利用する。

得られたゲノムデータは東北メディカル・メガバンク機構にもバンキングされ、将来的に二次利用

される可能性がある。その場合は、別途、共同研究計画を立案し、倫理審査を受ける。

# 研究に関する情報公開の方法

## 研究の概要及び結果の登録

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研究センター 臨床試験登録システム（UMIN-CTR））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。

ただし、研究対象者等の人権、研究者等の関係者の人権、知的財産保護のため非公開とする事項、個人情報保護の観点から研究に著しく支障が生じるため倫理委員会の意見を受け研究機関の長が許可した事項は非公開とする。

## 研究結果の公表

研究責任者は、研究終了後、研究対象者の個人情報保護に措置を講じた上で、遅滞なく研究結果を医学雑誌等に公表する。

結果の最終公表を行った場合、遅滞なく研究機関の長に報告する。

# 試料・情報等の保管・廃棄の方法

## 保管

|  |  |
| --- | --- |
| **保管する試料・情報等** | **保管期間** |
| ○研究に用いられる試料（検体） | 研究終了後廃棄 |
| ○研究に用いられる研究対象者情報（診療情報、検査データ、症例報告書等）  ○試料・情報の提供に関する記録、対応表  ○研究記録、手順書等 | 研究終了日から5年／結果公表日から3年  （いずれか遅い日） |

**試料の保存**

**1.　実施期間中、試料をどこで保存するか？**

**■（１）当機関内で保存する**

**□（２）共同研究機関内で保存する**

**□（３）保存しない**

**2.　1で（１）あるいは（２）の時、試料保存の方法**

**■（１）血液、組織のまま保存（代謝物質解析用の血漿）**

**■（２）核酸を抽出して保存（遺伝子解析用）**

**□（３）その他（　　　）**

**3.　1で（１）の場合、試料の保存期間が過ぎた場合または当研究実施期間後、試料を当該機関内に保存するか？**

**■（１）保存する（試料提供者又は代諾者の同意を条件とする）**

**■①血液、組織のまま保存**（東北大学病院個別化医療センター（東北大学未来型医療創成センター・クリニカルバイオバンク）においては、課題名「東北大学病院個別化医療センターバイオバンク部門」（受付番号 2020-1-862）に基づいて代謝物質解析用の血漿を保存する）

**□②核酸を抽出して保存**

**③その他（　　　）**

**■（２）保存しない**（上記①を除いては共同研究機関では保存しない）

**4.　1で（２）の場合、試料の保存期間が過ぎた場合、試料・情報を共同研究機関に保存するか？**

**□（１）保存する（試料提供者又は代諾者の同意を条件とする）**

**□①血液、組織のまま保存**

**□②核酸を抽出して保存**

**□③その他**

**□（２）保存しない**

## 廃棄

本研究で取り扱う試料は、匿名化したまま医療廃棄物容器に入れ、廃棄する。

本研究で取り扱う情報等は、保管期間が経過した後に、匿名化したまま廃棄する。紙媒体の資料はシュレッダーで裁断し、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で適切に消去する。

# 研究機関の長への報告内容、方法

**研究責任者は、以下を研究機関の長に所定の様式により報告する。**

・倫理的妥当性・科学的合理性を損なう事実に関する報告

・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の報告

・研究の進捗状況及び有害事象発生状況の報告

・人体から取得された試料及び情報等の管理状況に関する報告

・研究終了及び研究結果概要の報告

・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の報告

# 研究計画書の変更

研究計画書を変更する場合、研究責任者は、倫理委員会の審査を経て研究機関の長の許可を得る。

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。

1. **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重篤な副作用の発現による除外基準等の変更

③有効性・安全性の評価方法の変更

④症例数の変更

1. **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

1. **メモランダム／覚え書き（Memorandum）**

研究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、研究責任者から研究関係者に配布する研究計画書の補足説明。

# 研究の実施体制

## 研究機関の名称、研究責任（代表）者の氏名・役割

**研究代表者：**

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野、准教授

工藤　大介

022-717-7489, kudodaisuke@med.tohoku.ac.jp

役割：研究全体の統括

## 研究分担者等の氏名

1. **研究分担者：**

田宮　元

東北メディカル・メガバンク ゲノム遺伝統計学分野, GWASセンター、教授

役割：進捗管理・研究調整

髙山　順

東北メディカル・メガバンク GWASセンター、准教授

役割：ゲノム情報解析

成田　暁

東北メディカル・メガバンク ゲノム遺伝統計学分野, GWASセンター、助教

役割：ゲノム情報解析

勝岡　史城

東北メディカル・メガバンク GWASセンター、教授

役割：シークエンス情報解析

田口 恵子

東北メディカル・メガバンク GWASセンター、准教授

役割：シークエンス情報解析

大槻　晃史

東北メディカル・メガバンク GWASセンター、助教

役割：シークエンス情報解析

船山 貴光

東北メディカル・メガバンク GWASセンター、助手

役割：ゲノム情報解析

木下　賢吾

東北大学未来医療創成センター　副センター長

役割：メタボローム解析

小柴　生造

東北大学未来医療創成センター, 生体高分子構造解析グループ、教授

役割：メタボローム解析

菱沼　英史

東北大学未来医療創成センター　生体高分子構造解析グループ、助教

役割：メタボローム解析

李　賓

東北大学未来医療創成センター　クリニカルバイオバンクグループ、助教

役割：メタボローム解析

久志本　成樹

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野、教授

役割：研究の統括補佐、倫理面の監視、研究デザイン

佐藤　哲哉

東北大学病院　救急科・高度救命救急センター、助教

役割：データ収集、解析

横川　裕大

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野/東北メディカル・メガバンク ゲノム遺伝統計学分野、大学院生

役割：データ収集、解析

**(2)研究計画書作成支援および研究協力者：**

・研究計画書作成支援者

横川　裕大

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野/東北メディカル・メガバンク ゲノム遺伝統計学分野、大学院生

・研究協力者

櫻井 美佳

東北メディカル・メガバンク GWASセンター、准教授

松川 直美

東北メディカル・メガバンク ゲノム解析部門、学術研究員

役割：メタボローム解析の補助

嶋 喜子

東北メディカル・メガバンク ゲノム解析部門、技術補佐員

役割：メタボローム解析の補助

## 研究事務局、統計解析

(1)研究事務局：

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野、准教授

工藤　大介

仙台市青葉区星陵町1−1

022-717-7489, kudodaisuke@med.tohoku.ac.jp

1. 統計解析責任者

横川　裕大

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野/東北メディカル・メガバンク ゲノム遺伝統計学分野、大学院生

022-717-7489, yuta.yokokawa.p2@dc.tohoku.ac.jp

後藤　匡啓

東京大学大学院臨床疫学経済学講座 研究員

TXP medical株式会社 Chief Scientific Officer

tadahirogoto@gmail.com, tadahiro.goto@txpmedical.com

役割：統計解析の補佐、匿名化されたデータのみ閲覧・解析する

(3)データ管理者

① 病歴、治療歴、検査結果データ、臨床的転帰、遺伝子解析データ、代謝物質解析データ

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野、准教授

工藤　大介

022-717-7489, kudodaisuke@med.tohoku.ac.jp

② 遺伝子解析データ

髙山　順

東北メディカル・メガバンク GWASセンター、准教授

③ 代謝物質解析データ

菱沼　英史

東北メディカル・メガバンク 生体分子解析学分野、助教

## 共同研究機関、試料・情報等の提供のみを行う機関

**(1)共同研究機関**

別紙「共同研究機関一覧」参照。（共同研究機関が新たに加わった場合は、リストに追加して変更申請を行う）

**(2)既存試料・情報等の提供のみを行う機関**

該当なし

**(3)研究協力機関**

該当なし

## 研究に関する問合せ窓口

1. 研究対象者（参加者）の登録方法および有害事象発生時の対応方法

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野、准教授

工藤　大介

仙台市青葉区星陵町1−1

022-717-7489, kudodaisuke@med.tohoku.ac.jp

# 引用文献

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM *et al*: **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. *Jama* 2016, **315**(8):801-810.

2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S *et al*: **Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study**. *Lancet* 2020, **395**(10219):200-211.

3. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, Kadri SS, Angus DC, Danner RL, Fiore AE *et al*: **Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014**. *JAMA* 2017, **318**(13):1241-1249.

4. Imaeda T, Nakada TA, Takahashi N, Yamao Y, Nakagawa S, Ogura H, Shime N, Umemura Y, Matsushima A, Fushimi K: **Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group**. *Crit Care* 2021, **25**(1):338.

5. Singer M: **Sepsis: personalization v protocolization?** *Crit Care* 2019, **23**(Suppl 1):127.

6. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, Nürnberg P, Schultz MJ, Horn J, Cremer OL *et al*: **Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study**. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017, **5**(10):816-826.

7. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H *et al*: **Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis**. *JAMA* 2019, **321**(20):2003-2017.

8. Raita Y, Perez-Losada M, Freishtat RJ, Harmon B, Mansbach JM, Piedra PA, Zhu Z, Camargo CA, Hasegawa K: **Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma**. *Nat Commun* 2021, **12**(1):3601.

9. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, Chiche JD, Parks T, Chapman SJ, Davenport EE *et al*: **Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study**. *Lancet Respiratory Medicine* 2015, **3**(1):53-60.

10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S *et al*: **Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis**. *N Engl J Med* 2008, **358**(2):125-139.

11. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludewig K, Putensen C, Nierhaus A, Jaschinski U, Meier-Hellmann A, Weyland A *et al*: **Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial**. *JAMA* 2012, **307**(22):2390-2399.

# Appendix

・説明・同意文書

・共同研究機関一覧

東北大学病院個別化医療センターバイオバンク部門(2020-1-862)の研究計画書

東北大学病院個別化医療センターバイオバンク部門(2020-1-862)の説明・同意書