

自主臨床研究

広範囲熱傷の初期輸液に関する 多施設共同無作為化非盲検比較対照試験

研 究 実 施 計 画 書

中央版

研究代表者 北海道大学病院 先進急性期医療センター 丸藤 哲
研究事務局 日本救急医学会 代表理事 行岡 哲男

		作成日
2014年11月28日	計画書	第1 版作成
2014年12月22日	計画書	第1.1版作成
2015年 4月24日	計画書	第1.2版作成
2015年 9月 1日	計画書	第1.3版作成
2016年1月12日	計画書	第1.4版作成
2016年2月22日	計画書	第1.5版作成
2016年3月13日	計画書	第1.6版作成

1. 研究の背景

本邦における熱傷患者は外来患者を入れて年間に数万人ともいわれるが、その年間の患者数を正確に把握した資料はない。厚生労働省が毎年公表している DPC (Diagnostic Procedure Combination) の平成 25 年版(1)では、熱傷・化学熱傷・凍傷・電撃傷は年間 6,021 症例で、気道熱傷によって入院した症例が 746 症例あるので、これらを総計すると DPC 対象病院、DPC 準拠病院、出来高算定病院における年間の入院患者は 6,767 症例となる。この数字には凍傷による入院患者が含まれているものの、平成 25 年度に入院した熱傷患者は少なくとも 6,000 人以上であるものと考えられる。しかしながら、生命に危険のある患者は全表面積の 20%以上の熱傷を負った広範囲熱傷であり、その患者数は正確には把握できない。日本熱傷学会では平成 23 年 4 月に、わが国における熱傷入院患者を対象とした学術的診療情報登録システムである熱傷入院患者レジストリー（以下、熱傷レジストリー）を立ち上げた。この熱傷レジストリーを用いると、熱傷専門医認定研修施設 76 施設が平成 25 年に急性期症例として患者登録した症例は計 1,041 例であり、20 歳以上の成人は 864 例であった。そのうち熱傷面積が明確にわかる症例は 846 例であり、20%TBSA 以上の広範囲熱傷患者は 188 例であった。また、転帰が入力された 185 例のうち死亡は 78 例で死亡率は 42.2%と高率であった。日本全国の病院を網羅している訳ではないが、広範囲熱傷が重篤な病態を有し、治療の向上が求められる傷害であることがわかる。さらに、平時における熱傷患者数は傷害として特別に多い訳ではないが、災害時やテロの発生時は著しく増加する。米国における多発同時テロの際には入院患者の 25-30%は広範囲熱傷患者であったといわれ(2)、各々の患者が集中治療室を長期に占有した。昨年 8 月の福知山花火事故において多くの患者が発生したように、事故においても集団発生する可能性があり、社会的には重要な傷害といえる。

全体表面積の20%以上に熱傷を負った広範囲熱傷患者は、血管透過性が亢進して血漿成分が血管内に保てなくなり、血漿が細静脈等から血管外へ漏出して低容量性ショックを呈する。初期輸液を十分に行わなければ腎前性腎不全となり、救命不能となる。そのため広範囲熱傷の初期治療には血漿成分に近い乳酸加リンゲル液の急速大量輸液が必要不可欠であり、従来はバクスター公式 (Parkland formulaともいう： $4 \text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を1日量とし、その二分の一を8時間で除した量で輸液開始) に基づいた輸液速度で開始するというのが世界標準といえる。しかしながら、この輸液法では必要以上の過剰な量が体内に貯留 (fluid creep) し、その後の治療において重篤な呼吸障害や腹部コンパートメント症候群が発生するなどの病態増悪を認める場合があり、治療法として輸液過多をもたらすのではないかという批判があった(3)。米国熱傷学会では初期輸液量を減じる方法が2010年に提案され、前述したバクスター公式の半分量から輸液を開始する治療法がAmerican Burn Life Support (ABLS) プロバイダーコース(4)等のガイドラインで推奨されるに至った。すなわち、 $2 \times \text{熱傷面積} \times \text{体重 (mL)}$ の半量を8時間で除した量の輸液速度で開始し、その後は適正尿量 (0.5 mL/kg/h) を目標に、2時間ごと尿量を計測し、適正尿量より少ない(多い)場合には輸液速度を三分の一ずつ増加(減少)させる初期輸液法である。しかしながら、ABLSで推奨されるこの治療法の根拠となるエビデンス(5)においては、輸液速度の調整が規定されておらず、対象症例の年齢の平均値が20歳代と若く、また外傷の合併症例が多く含まれていると考えられることから、厳密には先行研究とはいえない。なお、本邦においては依然として従来どおりの輸液法で広範囲熱傷の治療が行われているという現状がある。輸液量が減ると腎障害は発生しやすくなるが、呼吸障害は生じにくくなる(6)。ABLS提唱法であれば、腎障害をおこすことなく、呼吸障害が改善すると期待される。日本救急医学会と日本熱傷学会では、現在の本邦におけるガイドラインに記載されている従来の輸液法(6)か、米国が新たに提唱している輸液法のどちらが広範囲熱傷患者に有益な治療なのか、本邦における今後の初期輸液の方向性を決め、世界に発信するために、科学的な多施設共

同前向きの無作為化比較対照試験を実施することになった。

2. 研究の目的

広範囲熱傷の急性期における初期輸液量について、米国熱傷学会が提唱する従来の半量からの輸液開始が、fluid creep（輸液療法の弊害）を軽減する、という仮説を証明する。

3. 試験薬の概要

試験薬名：ラクテック注など、乳酸加リンゲル液、略号（該当しない）

製造元：大塚工場など

薬効分類：輸液製剤

作用機序：細胞外液の電解質組成に近似しており、適切な電解質及び水分の補給が可能

適応症：循環血液量及び組織間液の減少時における細胞外液の補給・補正

用法、用量：通常成人、1回500~1000mlを点滴静注する

禁忌：高乳酸血症の患者

主な臨床使用成績：販売後20年以上経過

副作用：過敏症（紅斑、蕁麻疹、掻痒感）、大量・急速投与（肺水腫、脳浮腫、末梢の浮腫）

相互作用、使用上の注意事項：腎不全・心不全等は慎重投与

*詳細は添付文書を参照のこと。

4. 対象患者および適格性の基準

(1) 対象患者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象患者

北海道大学病院先進急性期医療センターおよび本研究に参加する施設に入院中の広範囲熱傷患者を対象とする。

(2) 選択基準

- ①同意取得時において年齢が21歳以上の患者
- ②熱傷面積が20%TBSA（% of total body surface area）以上80%TBSA未満の患者
- ③本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人もしくは代諾者の自由意思による文書同意が得られた患者

(3) 除外基準

- ①来院時心肺機能停止症例
- ②受傷から入院までに4時間以上経過している症例
- ③転院症例のうち既に初期輸液が開始されている症例
- ④化学熱傷
- ⑤電撃傷
- ⑥陳旧性心筋梗塞や心臓弁膜疾患等の心疾患を既往歴に有する症例
- ⑦COPDや肺線維症などの慢性呼吸器疾患を既往歴に有する症例
- ⑧慢性腎不全等の腎障害を既往歴に有する症例
- ⑨肝硬変かつChild-Pugh分類Cを有する症例
- ⑩AIS $\geq$ 3の外傷合併症例
- ⑪その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した症例（来院後2時間以内に同意が得られない症例、入院1週間以内の死亡が予測される症例等）

(4) 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

本研究では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる被験者を対象に加える。本研究の対象疾患の特性から、このような被験者を対象に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、被験者の家族構成等を勘案して、被験者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

被験者の配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

5. 研究の方法

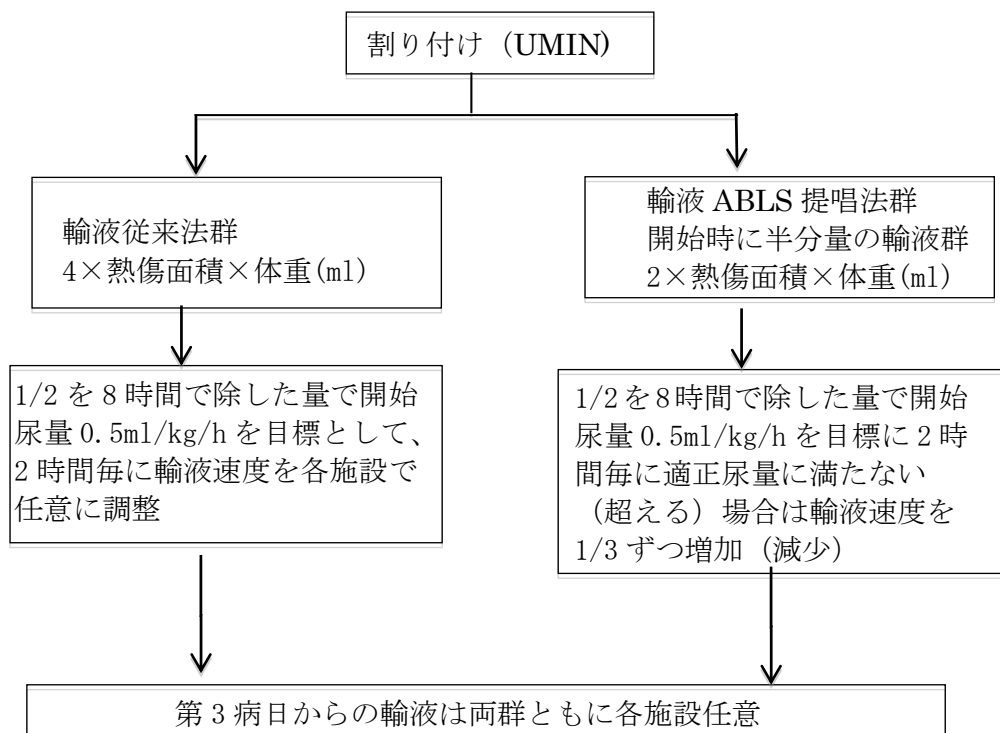
(1) 研究の種類・デザイン

探索的無作為化非盲検比較対照試験

熱傷面積（40%TBSA未満、40%TBSA以上）、気道熱傷の有無、年齢、性別、および施設を因子としたPocock法により無作為化を行う。

(2) 試験のアウトライン

- ①休薬期間：なし
- ②前観察期間：なし
- ③開始日：搬入日、速やかに開始する
- ④投薬期間：搬入後48時間
- ⑤後観察期間：搬入後第7病日
- ⑥追跡期間：入院期間中
- ⑦個々の被験者が研究に参加する期間：搬入後48時間
- ⑧試験薬投与量および投与方法：次項に記載



(3) 試験薬の投与方法および投与量、投与期間

輸液従来法群：初期輸液は乳酸加リンゲル液をバクスター公式に基づいて行う。すなわち、 $4 \times \text{熱傷面積} \times \text{体重 (mL)}$ の半量を 8 時間で除した量の輸液速度で開始し、その後は適正尿量 (0.5 mL/kg/h) を目標に 2 時間ごとに尿量を計測し、輸液速度を施設の治療方針に基づいて増減する。

輸液 ABLIS 提唱法群：初期輸液は乳酸加リンゲル液をバクスター公式の半量 (係数 2) から開始する。すなわち、 $2 \times \text{熱傷面積} \times \text{体重 (mL)}$ の半量を 8 時間で除した量の輸液速度で開始し、その後は適正尿量 (0.5 mL/kg/h) を目標に、2 時間ごと尿量を計測し、適正尿量に満たない場合には輸液速度を三分の一ずつ増加させる。

(4) 併用薬 (療法) についての規定

- ①アルブミン製剤をはじめとするコロイド輸液の併用については、入院後 6 時間以内はその施行を禁じ、その後は血清総タンパク質 (TP) が 4.0 g/dl 以上を維持できるようにアルブミン製剤を投与してよい。
- ②高張乳酸食塩水を初期輸液とすることは禁止する。
- ③大量ビタミン C 療法を初期輸液療法として用いることは禁止する。
- ④患者体温が 36.0°C 未満とならないように、低体温の発生予防に留意する。
- ⑤Day 3 からの輸液療法は各施設任意とする。
- ⑥来院後 2 日以内の輸血、濃厚血小板 (PC) および新鮮凍結血漿 (FFP) は、本研究のコロイド輸液の基準および下記の基準に準じて使用してよい。輸血は Hb 値が 10 g/dL 未満となった場合は適宜使用してもよい。PC は血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満、かつ出血傾向を認める際に使用する FFP は PT 活性が 30% 未満の際に使用する。
- ⑦CHDF-nonrenal は入院後 48 時間まで禁止する。

脱落症例

- ① 入院後 48 時間以内の血清 TP 測定値が 2.5 g/dL 未満となった症例
- ② 入院後 48 時間以内に体温が 35.0°C 未満を呈した症例

(5) 減量および休薬についての規定

入院後 48 時間以内に初期輸液に関する重篤な合併症を認めた場合は、試験を中止し記録する。

(6) 症例登録、割付の方法

症例を UMIN (University Hospital Medical Information Network) に登録し、Web から無作為に二群に分ける。具体的割り付け法は別ファイル (Burn 割り付け法) として添付する。

(7) 被験者の研究参加予定期間

各被験者は同意後、入院期間中の観察期間で参加する。なお、来院後同意を得て、二群に割り付けられるまでに行う輸液は従来法とする。

(8) 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、研究責任者は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

6. 観察および検査項目

以下の項目について、被験者の診療録から情報を入手し利用する。尚、各検査結果等は、日常診療と同様に患者に全て開示される。

- ①患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、受傷年月日・時刻、入院年月日・時刻、退院年月日、有害事象の有無 (有の場合は発症日と内容)、ARDS の発症 (発症の場合は発症日と P/F 比)、28 日・病院転帰 (死亡の場内は主原因)

- ②疾患情報：既往歴・共存症、常用薬、受傷原因、48 時間以内の手術・処置
- ③血液検査結果：生化学検査、肝・腎機能、血液・電解質、血液ガス分析データ(WBC, Hb, Ht, Plt, TP, T.Bil, BUN, Cr, B.Glucose, Na, K, Cl, Lactate, CRP, pH, PaO₂, PaCO₂, BE)
- ④重症度評価所見：熱傷面積（Ⅲ度、Ⅱ度）、気道熱傷の有無、一酸化中毒の有無、受傷部位、APACHEII、SOFA、SIRS、DICスコア
- ⑤患者バイタルサイン：意識レベル、血圧、脈拍、呼吸数、深部体温
- ⑥輸液量、アルブミン投与量、新鮮凍結血漿量、濃厚血小板量、輸血量、尿量、併用療法

観察および検査スケジュール表

期間	治療前 Day1	観察期間（入院期間）					
		24 時間 Day2	48 時間 Day3	Day5	Day7	Day28	退院時
同意	○						
患者背景/既往 共存症	○						
血圧、脈拍数/体 温/輸液量/尿量	○	○	○				
血液生化学検査/ 電解質	○	○	○	○	○		
血液ガス		○	○	○	○		
SOFA	○	○	○				
転帰						○	○
輸液		○	○				
有害事象		← ○ →					

7. 予想される利益および不利益（副作用）

(1) 予想される利益

本研究へ参加することによる被験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。

(2) 予想される不利益（副作用）

本研究の試験薬によって発生すると予想される副作用

過敏症（紅斑、蕁麻疹、掻痒感）大量・急速投与（肺水腫、脳浮腫、末梢の浮腫）

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

直接の利益は生じないが、研究参加により患者状態の緻密な観察が可能となり予想される副作用を未然に回避する事ができる。総合的に受ける利益が不利益を上回ると評価可能である。不利益を最小化するために、研究方法に提示した尿量を2時間間隔で確認しつつ輸液速度を調節する診療内容が有利に作用する可能性が大きい。

8. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

来院後1週間以内の経日的呼吸障害（1週間以内のPaO₂/FiO₂比最悪値）。

(2) 副次的評価項目

- ①来院後 1 週間以内の腎障害（血清 Creatinine、BUN）。
- ②来院後 28 日以内の腹部コンパートメント症候群の発生率。
- ③来院後 28 日生存率あるいは退院生存率。
- ④来院後 2 日間に必要な輸液量。

9. 個々の被験者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験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被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

下記④の症例が生じた場合、内容を日本救急医学会学会主導研究評価委員会、および日本熱傷学会学術委員会で判定後、各々の理事会へ報告し、理事会が本前向き試験続行の可否を審議決定する。

(2) 中止基準

- ① 被験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 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合
- ④ 来院後2日以内に初期輸液に関する重篤な合併症を認めた場合

10. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）とする。

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、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

研究担当者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、被験者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告する。

重篤な有害事象は、次の通りに定義する。

- 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

研究責任者は、研究期間中の全ての重篤な有害事象、研究終了（中止）後に初期輸液との関連性が疑われる重篤な有害事象について、各施設の規定に従って速やかに病院長に報告する。また、速やかに当該研究の実施に携わる研究担当者等に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。本研究は他の研究機関と共同で実施する。そのため、当該有害事象が発生した研究機関の研究責任者は日本救急医学会研究代表者に重篤な有害事象の発生を報告し、日本救急医学会研究代表者又は日本救急医学会事務局を通じて他の共同研究機関の研究責任者へ重篤な有害事象の詳細を連絡する。

(3) 重要な有害事象の報告

重要な有害事象は次の通り定義する。

- ・その他試験薬を投与中止することに至った有害事象

研究責任者は、重要な有害事象の条件を満たす事例が発生した場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

(4) その他の有害事象

その他の有害事象については、研究担当者は適切に診療録および症例報告書に記載する。

11. 研究実施計画書等の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認を必要とする。

12. 研究の変更、中止・中断、終了

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ各施設の審査機関の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、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被験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予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③各施設の審査機関により、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。

研究責任者は、各施設の審査機関により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、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院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、研究責任者は速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

13. 研究実施期間

登録締め切り：2018年6月30日

観察期間：最終登録から6ヶ月として2018年12月31日

研究期間：2016年1月1日～2018年12月31日

14. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

100例 対照群・介入群各50例（本院で3例、研究全体で100例）

【設定根拠】

各群50例の計100症例を標本サイズとして設定した。fluid creepを予防する上で病態を定量的に評価する指標として呼吸障害の改善を主要評価項目にすることは、広範囲熱傷の臨床および学術的に適切であるものと思料する。従来法であるParkland formulaを用いて本研究の対象症例に近く、さらにPaO₂/FiO₂比などを用いて呼吸障害を検討しているものはSteinvallらの論文(7)程度しかないが、受傷3-4日のPaO₂/FiO₂比が気道熱傷群（n=7）で237.0（95%信頼区間222.9-251.2）、非気道熱傷群（n=9）で259.3（95%信頼区間244.3-274.2）

と記載されている。これらのデータから20%TBSA以上の広範囲熱傷熱傷における受傷3-4日のPaO₂/FiO₂比は249.4±29.9 (n=16)と算出される。ABLS提唱法を実施した場合には呼吸障害の指標であるPaO₂/FiO₂比が改善することが期待され、初期輸液量を変化させることで平均値において20の改善があれば臨床的に意義あるものと期待される。したがって、本研究におけるABLS提唱法群と従来法群のPaO₂/FiO₂比の平均値の差を20とすると、標準偏差29.9、αを0.05、検出力0.9で本研究の標本サイズを算出すれば、両群で96症例となる。以上より、4%程度の脱落を加味し、目標症例数を1群50例とする。

(2) 統計解析方法

二群間の検定は、正規分布数値はStudent's t-test（両側検定）、非正規分布数値はMann-Whitney's U-test（両側検定）を使用する。測定結果は、正規分布数値は平均値±標準偏差で示し、非正規分布値は中央値（第1四分位数-第3四分位数）で表示する。比率の検定には、Pearsonカイ二乗検定あるいはFisherの直接確率法を使用する。多項目間検定は繰り返しのある二元配置分散分析、あるいは要因による一元配置分散分析を施行し、有意差を認めた場合にはpost hoc testを予定する。従属および独立変数間の関連は重回帰分析あるいはロジスティック回帰分析（強制投入法もしくはステップワイズ法）で検討し、結果はOdds比と95%信頼区間で提示する。Kaplan-Meier法で生存曲線解析を行い、有意差をLog Rank testで検定する。中止・脱落例は解析に使用せず、欠損値はそのまま使用する。

主要解析は、主要評価項目の来院後1週間以内の呼吸障害（PaO₂/FiO₂ ratio）を解析する。症例全体で2群間比較するとともに、熱傷面積を20以上40%TBSA未満、40以上60%TBSA未満、60以上80%TBSA未満の3カテゴリーごとに、Student's t-testもしくはMann-Whitney's U-testで検定し、重回帰分析も用いて評価する。

副次解析は、副次評価項目①④の比較は、症例全体で2群間比較するとともに、熱傷面積を20以上40%TBSA未満、40以上60%TBSA未満、60以上80%TBSA未満の3カテゴリーごとに、Student's t-testもしくはMann-Whitney's U-testで検定し、重回帰分析も用いて評価する。また、副次的評価項目②③は症例全体でFisherの直接確率法で2群間比較するとともに、上述の3カテゴリーでもカイ二乗検定で比較検討し、ロジスティック回帰分析も用いて多変量解析する。

なお、脱落症例が発生した場合は、intention to treatとして分析結果に含めるが、本研究における輸液法の介入による重篤な合併症でない限り、試験中止の事象には含めない。

(3) 中間解析

中間解析は各群で25症例に達した時点で、独立データモニタリング委員会が実施し、試験続行の可否を決定する。ただし、原則として中間解析中も症例登録を継続する。中間解析で主要評価項目が達成された場合は試験を終了する。また、副次的評価項目のうち、提唱法群が従来法群と比較して、腎障害の指標、合併症の発生率あるいは転帰（生存率）が有意に不良であった場合は試験を中止する。中間解析と最終解析における検定の多重性に対してO'Brien-Fleming型のα消費関数（O'Brien and Fleming, 1979）を用いる。なお、中間解析で用いる有意水準はO'Brien-Fleming法に基づき、p=0.005とする。

15. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）」を遵守して実施する。

本研究の実施にあたっては、各施設の規定に従い、審査機関の承認等を得たうえで実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、

被験者の秘密保護に十分配慮する。試料等を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人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、被験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、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究担当者は、被験者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者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、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- 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（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（被験者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤ 被験者として選定された理由
- ⑥ 被験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（被験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被験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 被験者等の求めに応じて、他の被験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 被験者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 被験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（本研究は該当しない）
- ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、被験者への研究実施後における医療の提供に関する対応（本研究は該当しない）
- ⑱ 研究の実施に伴い、被験者の健康、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、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い（本研究は該当しない）
- ⑲ 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

- ②⑩ 被験者から取得された試料・情報について、被験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（本研究は該当しない）
- ②⑪ 被験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審査委員会が、必要な範囲内において当該被験者に関する試料・情報を閲覧する旨（倫理指針での該当規定施行前であり、該当しない）

尚、代諾者から文書同意を取得して本研究を実施した場合に、研究開始後に被験者本人の同意を得ることができる状況に至り、当該被験者に研究が継続されるときには、当該被験者の同意を得ることとする。

17. 被験者の健康被害への対応と補償

本研究の実施に伴い、被験者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。

また、健康被害に対する補償は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行う。すなわち、本研究に起因して発生した死亡又は後遺障害（障害等級一級及び二級）に対し、補償金を準備する。これ以外の健康被害に対しては、被験者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行う。

18. 被験者の費用負担

本研究で用いる医薬品および実施する検査は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。尚、被験者へ謝礼等の支払いはおこなわない。

19. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 進捗状況等の報告

研究責任者は、少なくとも年に1回、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を研究機関の長に文書で報告する。

(2) 重篤な有害事象の報告

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかにその旨を研究機関の長に報告する。

(3) 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等の情報を得た場合

研究責任者は、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と考えられるものを得た場合には、遅滞なくその旨を研究機関の長に報告する。

(4) 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等の情報を得た場合

研究担当者は、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には、速やかにその旨を研究機関の長に報告する。

(5) 研究終了（中止の場合を含む、以下同じ。）の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なくその旨を研究機関の長に報告する。

(6) 研究に用いる試料及び情報の管理状況

研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長に報告する。

(7) 研究結果の公表の報告

研究責任者は、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。
また、最終の公表を行ったとして報告した後に、研究結果の公表を行うこととなった場合は、速やかにその旨を研究機関の長に報告する。

20. 記録等の保存

(1) 記録の保存及び廃棄の方法

研究責任者は、定めたた保管方法に従って研究担当者等が情報等（研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料）を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

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、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、少なくとも当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究担当者は調査した情報をインターネットのWebからUMINに登録し、中間解析および本解析の際に多施設共同研究の事務局である日本救急医学会事務局に提出する。登録したデータは当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保存する。

(2) 試料の保存及び廃棄の方法

本研究では、研究目的で新たに人体から保存を目的とした試料を取得せず、該当する試料はない。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究代表者は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。また、本研究の成果を関連学会等において発表し、原著論文として国際的な専門学術誌に公表する。結果を公表する際は、被験者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。研究責任者は、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。

22. 研究資金および利益相反

本研究は、日本救急医学会学会主導研究評価特別委員会および同理事会の承認を得て日本救急医学会資金で実施する。また、利益相反審査の取り扱いは、各施設の規定に従って実施する。北海道大学病院の研究担当者は、「北海道大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定にしたがって、利益相反審査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。

23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

北海道大学病院 先進急性期医療センター 丸藤 哲
札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【試験調整委員会】

1. 北海道大学病院先進急性期医療センター（丸藤哲）
2. 帝京大学医学部 救急医学（池田弘人）
3. 東京医科大学病院 救命救急センター（織田順）
4. 東京女子医科大学東医療センター（片平次郎）
5. 防衛医科大学校 防衛医学研究センター外傷研究部門、病院救急部（齋藤大蔵）
6. 慶應義塾大学医学部 救急医学講座（佐々木淳一）
7. 東京都多摩総合医療センター 救命救急センター（清水敬樹）
8. 長崎大学病院 救命救急センター（田崎修）
9. 川崎市立川崎病院 救命救急センター（田熊清継）
10. 順天堂大学医学部附属浦安病院 救命救急センター（田中裕）
11. 地域医療機能推進機構中京病院 統括診療部救命救急センター（上山昌史）
12. 千葉大学病院 救急科・集中治療部（中田孝明）

【モニタリング】

北海道大学病院先進急性期医療センター（丸藤哲，責任者）

【症例登録・割付】

大学病院医療情報ネットワーク研究センター（木内貴弘代表，責任者）

【データマネージメント】

防衛医科大学校 防衛医学研究センター外傷研究部門、病院救急部（齋藤大蔵，責任者）

【統計責任者】

防衛医科大学校 防衛医学研究センター外傷研究部門、病院救急部（齋藤大蔵，責任者）

【独立データモニタリング委員会】

東京医科歯科大学 医学部附属病院臨床試験管理センター（冨田 誠，責任者）

東京医科歯科大学 医学部附属病院救命救急センター（白石淳）

【効果安全性評価委員会】

日本救急医学会 代表理事（行岡哲男）

日本熱傷学会 代表理事（仲沢弘明）

東京医科歯科大学 医学部附属病院臨床試験管理センター（冨田 誠）

【研究事務局・責任者】

日本救急医学会 代表理事 行岡 哲男

東京都文京区本郷3-3-12

【参加施設・責任者】

1. 北海道大学病院先進急性期医療センター（丸藤哲）
2. 帝京大学医学部 救急医学（池田弘人）
3. 東京医科大学病院 救命救急センター（織田順）

4. 東京女子医科大学東医療センター（片平次郎）
5. 防衛医科大学校 防衛医学研究センター外傷研究部門、病院救急部（齋藤大蔵）
6. 慶應義塾大学医学部 救急医学講座（佐々木淳一）
7. 東京都多摩総合医療センター 救命救急センター（清水敬樹）
8. 長崎大学病院 救命救急センター（田崎修）
9. 川崎市立川崎病院 救命救急センター（田熊清継）
10. 順天堂大学医学部附属浦安病院 救命救急センター（田中裕）
11. 地域医療機能推進機構中京病院 統括診療部救命救急センター（上山昌史）
12. 千葉大学病院 救急科・集中治療部（中田孝明）
13. 宮崎大学医学部病態解析医学講座 救急・災害医学分野（落合秀信）
14. 埼玉医科大学国際医療センター（中埜亜希）

研究参加施設責任者は、研究全体を俯瞰して研究実施の全責任を負い研究者を指導・監督する。さらに、研究責任者は 10. 有害事象発生時の取り扱いを熟知し、本項に記述した内容に沿った責任を持ち行動する。

24. 参考資料・文献リスト

1. 平成 25 年度第 7 回診療報酬調査専門組織・DPC 評価分科会議事次第.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000023522.html>.
2. ABA Board of Trustees and the Committee on Organization and Delivery of Burn Care. Disaster management and the ABA plan. J Burn Care Rehabil 26, 102-106, 2005.
3. Pruitt BA, Jr. Protection from Excessive Resuscitation: “Pushing the Pendulum Back”. J Trauma 49, 567-568, 2000.
4. Advanced Burn Life Support Course Provider Manual 2011. American Burn Association (Chicago, IL), pp41-51, 2011.
5. Chung KK, Wolf SE, Cancio LC, et al. Resuscitation of severely burned military casualties: Fluid begets more fluid. J Trauma 67, 231-237, 2009.
6. 熱傷診療ガイドライン改定第二版. III 初期輸液 3 輸液の量(速度). 日本熱傷学会学術委員会 編集, 春恒社(東京), pp37-41, 2015.
7. Steinvall I, Bak Z, Sjöberg F. Acute respiratory distress syndrome is as important as inhalation injury for the development of respiratory dysfunction in major burns. Burns 34, 441-451, 2008.