

西暦 2018 年 3 月 1 日

先進急性期医療センター
丸藤 哲 先生

臨床研究監理部
自主臨床研究事務局

資料送付のご案内

たいへんお世話になっております。

このたび、変更申請のありました自主臨床研究につきまして、別添のとおり病院長より承認を得ました。病院長からの通知書等、関連文書をお送りさせていただきますので、ご査収くださいますようお願い申し上げます。

尚、当該文書は実施計画書等に従い、適切な期間保存くださいますようお願いいたします。

ご不明な点等ございましたら、お問い合わせください。

今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

問合せ先：臨床研究監理部
自主臨床研究事務局

電話番号：011-706-7636

F A X：011-706-7924

E-mail：crjimu@huhp.hokudai.ac.jp

西暦 2018 年 2 月 7 日

自主臨床研究審査結果報告書

北海道大学病院長 殿

自主臨床研究審査委員会
委員長 山下 啓子

印

当委員会の業務手順書に従って審査した結果を下記のとおり報告します。

記

自主臨床研究 課題名	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
実施予定例数	研究全体： 100 例 本院： 3 例
実施予定期間	2016 年 1 月 1 日～ 2018 年 12 月 31 日*
研究責任者	所属・氏名：先進急性期医療センター・丸藤 哲**

*実施予定期間：2016 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日迄に変更予定

**研究責任者：先進急性期医療センター・前川邦彦 に変更予定

自主臨床研究 審査委員会	審査事項	☐ 自主臨床研究の実施の可否 ☒ 自主臨床研究の継続の可否 ☐ 実施状況の報告 ☒ 研究実施計画の変更 ☐ 重篤な有害事象の発生 ☐ 新たな安全性に関する情報の入手 ☐ その他 ()
	審査方法	☐ 通常審査 ☐ 書面審査 ☒ 迅速審査 審査日：西暦 2018 年 2 月 7 日
	審査資料	☒ 研究実施計画書…………… (西暦 2017 年 12 月 31 日, 1.8 版) ☒ 同意・説明文書…………… (西暦 2017 年 12 月 31 日, 1.8 版) ☐ 情報公開用文書…………… (西暦 年 月 日, 版) ☒ 様式 A-2「自主臨床研究分担者・協力者リスト」… (西暦 2017 年 12 月 31 日) ☒ 「臨床研究に係る利益相反」審査結果報告書…………… (西暦 2018 年 2 月 1 日) ☐ 試験薬等の添付文書…………… (西暦 年 月 日, 版) ☐ 研究対象者の安全等に関わる報告…………… (西暦 年 月 日) ☐ 研究対象者への支払いに関する資料…………… (西暦 年 月 日) ☐ 健康被害に対する補償に関する資料…………… (西暦 年 月 日) ☐ 研究対象者の募集手順に関する資料…………… 西暦 年 月 日 ☐ 様式 A-4「自主臨床研究実施状況報告書」… (西暦 年 月 日) ☐ その他 () (西暦 年 月 日)
	審査結果	①. 承認 2. 修正の上で承認 3. 不承認 4. 既承認事項の取り消し 5. 保留 6. その他 ()
	上記 2.～6. の 場合、その理由	

自主臨床研究審査委員会委員出欠リスト

当委員会は、北海道大学病院 自主臨床研究標準業務手順書に従って
北海道大学病院長により組織され、活動していることを確認し、保証します。

自主臨床研究審査委員会の所在地および名称		所在地：札幌市北区北14条西5丁目 名称：北海道大学病院自主臨床研究審査委員会			
自主臨床研究審査委員会 委員の氏名・職名 ※出欠等 ○：出席委員 △：出席委員のうち審議 及び採決に不参加 ×：欠席委員	氏 名		所属・職名	出欠等	備 考
	1	山下 啓子	乳腺外科 教授	○	①
	2	坂本 直哉	消化器内科 教授	—	①
	3	久住 一郎	精神科神経科 教授	—	①
	4	北川 善政	口腔系歯科 教授	—	①
	5	藤澤 俊明	口腔系歯科 教授	—	①
	6	菅原 満	薬学研究院 教授	—	①
	7	井関 健	薬剤部長 教授	—	①
	8	佐藤 ひとみ	看護部長	—	①
	9	三浦 順一	医療支援課長	—	③
	10	杉田 修	臨床研究開発センター 研究開発コーディネーター	—	①
	11	伊藤 陽一	医学研究院 准教授	—	①
	12	新野 正明	独立行政法人 国立病院機構 北海道医療センター臨床研究部 部長	—	①④
	13	大島 寿美子	北星学園大学文学部 教授	—	②④
	14	石月 真樹	北海学園大学法学部 講師	—	②④
	15	滝川 秀子	札幌市スクールカウンセラー	—	②④
	16	近藤 由佳	NPO 法人 がんサポーター北海道 運営委員	—	③④

備考欄に委員区分を以下のとおり示す。

- ①医学・医療の専門家等、自然科学の有識者
- ②倫理学・法学の専門家等、人文・社会科学の有識者
- ③研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者
- ④当委員会の設置者の所属機関に所属しない者

西暦 2017 年 12 月 31 日

自主臨床研究実施計画等変更申込書

北海道大学病院長 殿

自主臨床研究責任者

所 属：先進急性期医療センター

氏 名：丸藤 哲

今般、下記のとおり自主臨床研究実施計画等の内容を一部変更いたしたく所定の手続き方をお願いします。
記

自主臨床研究 課 題 名	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		
変 更 文 書	☒ 研究実施計画書 ☒ 同意・説明文書 ☐ 情報公開用文書 ☒ 様式 A-2「自主臨床研究分担者・協力者リスト」 ☐ 試験薬等の添付文書 ☐ その他 ()		
変 更 内 容	事 項	変 更 前	変 更 後
	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	登録締め切り: 2019 年 6 月 30 日 観察期間: 最終登録から 6 ヶ月として 2019 年 12 月 31 日 研究期間: 2016 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日
	研究責任者/分担者	責任者: 丸藤哲 分担者: 澤村淳 (准教授) / 宮本大輔 / 方波見謙一 (特任助教)	責任者: 前川邦彦 分担者: 澤村淳 (特任准教授) / 1 名削除 / 方波見謙一 (助教) / 丸藤哲 (特任教授)
	研究事務局代表	行岡哲男	横田裕行
変 更 理 由	1) 症例集積が少なく目標数に達しない可能性があるため 2) 人事異動に伴う変更		
変 更 に 伴 う 再同意取得の有無	☐ 改めて同意を取得する ☒ 改めて同意は取得しない 理由: (症例未登録) ☐ 該当なし		
添 付 資 料 () 内には当該資料の作成年月日 (必要なものは、その版数も) を示す。	☒ 研究実施計画書..... (西暦 2017 年 12 月 31 日, 1.8 版) ☒ 同意・説明文書..... (西暦 2017 年 12 月 31 日, 1.8 版) ☐ 情報公開用文書..... (西暦 年 月 日, 版) ☒ 様式 A-2「自主臨床研究分担者・協力者リスト」..... (西暦 2017 年 12 月 31 日) ☐ 試験薬等の添付文書..... (西暦 年 月 日, 版) ☐ その他 () (西暦 年 月 日)		
備 考			

西暦 2017 年 12 月 31 日

自主臨床研究責任者・分担者リスト(新規・変更)

北海道大学病院長 殿

自主臨床研究責任者

所 属：先進急性期医療センター

氏 名：前川 邦彦

下記自主臨床研究について、研究分担者として下記の者に業務を分担し、
自主臨床研究を実施したく申請します。

記

自主臨床研究 課 題 名	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
-----------------	----------------------------------

研究責任者の氏名、所属・職名等

氏 名	所 属 ・ 職 名	免 許	研修認定番号*
前川 邦彦	先進急性期医療センター・助教	☒ 医師 ☐ 歯科医師 ☐ その他() 上記免許取得後 3 年以上 ☒ 経過している ☐ 経過していない	1701-0018

研究分担者の氏名、所属・職名等

氏 名	所 属 ・ 職 名	免 許	研修認定番号*
澤村 淳	救急科・特任准教授	☒ 医師 ☐ 歯科医師 ☐ その他() 上記免許取得後 3 年以上 ☒ 経過している ☐ 経過していない	0904-0444
早川 峰司	医学研究院救急医学教室・講師	☒ 医師 ☐ 歯科医師 ☐ その他() 上記免許取得後 3 年以上 ☒ 経過している ☐ 経過していない	0904-0551
和田 剛志	救急科・助教	☒ 医師 ☐ 歯科医師 ☐ その他() 上記免許取得後 3 年以上 ☒ 経過している ☐ 経過していない	0904-0489
方波見 謙一	救急科・助教	☒ 医師 ☐ 歯科医師 ☐ その他() 上記免許取得後 3 年以上 ☒ 経過している ☐ 経過していない	1408-0013
丸藤 哲	医学研究院救急医学教室・特任教授	☒ 医師 ☐ 歯科医師 ☐ その他() 上記免許取得後 3 年以上 ☒ 経過している ☐ 経過していない	0903-0417
		☐ 医師 ☐ 歯科医師 ☐ その他() 上記免許取得後 3 年以上 ☐ 経過している ☐ 経過していない	

研究協力者^{*2}の氏名、所属・職名等（適宜行を追加すること）

氏 名	所 属 ・ 職 名	担当する業務の内容	研修認定番号*

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

研究責任者

北海道大学病院 先進急性期医療センター 前川 邦彦

		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11月11日	計画書	第1.4版作成
2016年12月6日	計画書	第1.5版作成
2017年1月6日	計画書	第1.6版作成
2017年4月7日	計画書	第1.7版作成
2017年12月31日	計画書	第1.8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（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

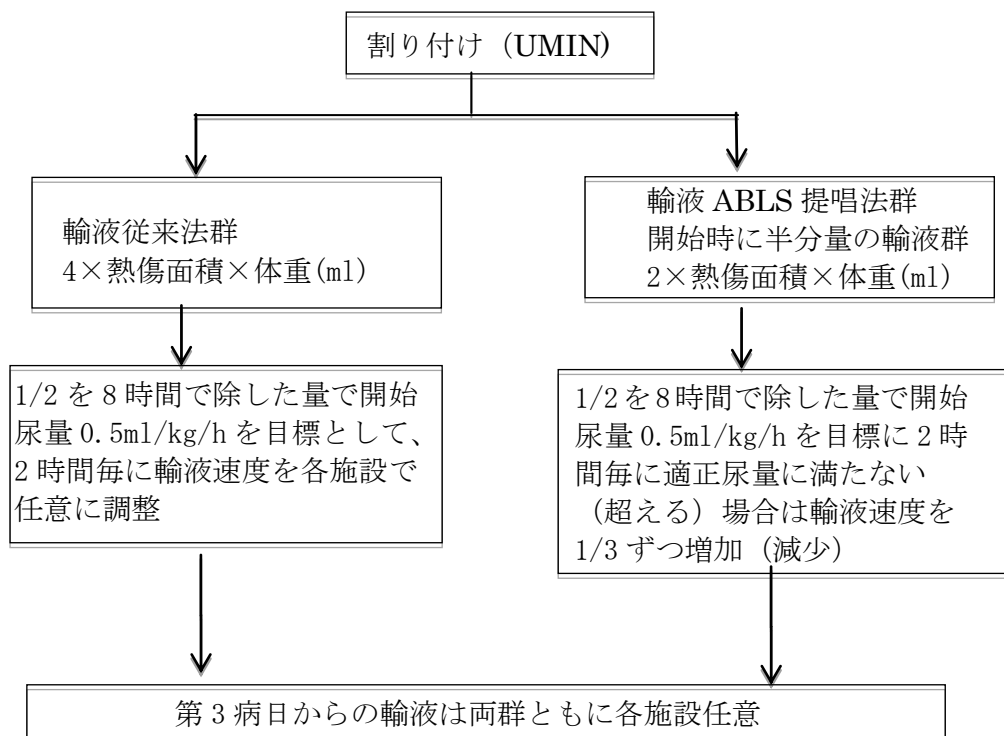
(1) 研究の種類・デザイン

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。

(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：2019年6月30日

観察期間：最終登録から6ヶ月として2019年12月31日

研究期間：2016年1月1日～2019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。

主な分析として、主要評価項目の来院後1週間以内の呼吸障害（PaO₂/FiO₂ ratio）および副次評価項目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実施し、試験続行の可否を決定する。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。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めないようにする。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
- ⑳ 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）
- ㉑ 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る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、定められ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

【研究事務局】

日本救急医学会 代表理事 横田 裕行
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（前川邦彦）
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. 東京医科大学病院 形成外科（松村一）
5. 東京女子医科大学東医療センター（片平次郎）
6. 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）
7. 慶應義塾大学医学部 救急医学講座（佐々木淳一）
8. 慶應義塾大学医学部 総合診療教育センター（藤島清太郎）
9. 東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター（清水敬樹）
10. 東京都立多摩総合医療センター 形成外科（磯野伸雄）
11. 長崎大学病院 救命救急センター（田崎修）
12. 長崎大学病院 形成外科（田中克己）
13. 川崎市立川崎病院 救命救急センター（田熊清継）
14. 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）
15. 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）
16. 佐賀大学医学部 救急医学（阪本雄一郎）
17. 川崎医科大学救急医学（椎野泰和）
18. 千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学（中田孝明）
19. 大阪府立急性期・総合医療センター 高度救命救急センター（藤見聡）
20. 弘前大学医学部附属病院 高度救命救急センター（山村仁）
21. 弘前大学医学部附属病院 形成外科（漆舘聡志）
22. 君津中央病院 救命救急センター（北村伸哉）
23. 秋田大学医学部附属病院 救急部・集中治療部（中永士師明）
24. 山口県立総合医療センター 形成外科診療部（村上隆一）
25. 松戸市立病院 救命救急センター（村田希吉）
26. 飯塚病院（奥山稔朗）
27. 日本大学医学部救急医学系 救急集中治療医学分野 形成外科（木下浩作）
28. 市立札幌病院 救命救急センター（牧瀬博）
29. 宮崎大学医学部附属病院 救命救急センター（落合秀信）
30. 自治医科大学 救急医学（鈴川正之）
31. 徳島大学病院 救急集中治療部（西村匡司）
32. 国立病院機構京都医療センター 救命救急センター（西山慶）
33. 埼玉医科大学国際医療センター（根本学）
34. 富士重工業健康保険組合 太田記念病院（佐藤吉壮）
35. 横浜市立大学附属市民総合医療センター 高度救命救急センター（森村尚登）
36. 信州大学医学部附属病院 形成外科・救命救急センター（杠俊介）
37. 浜松医科大学医学部附属病院 形成外科（深水秀一）
38. 兵庫県立加古川医療センター 救命救急センター（当麻美樹）
39. 愛媛県立中央病院 形成外科（小林一夫）
40. 北九州総合病院 救命救急センター・形成外科（迎伸彦）
41. 国立病院機構 熊本医療センター 形成外科（大島秀男）
42. 山梨県立中央病院（岩瀬史明）
43. 福島県立医科大学附属病院 救急科（田勢長一郎）
44. 兵庫県災害医療センター 救急部（松山重成）
45. 愛媛大学医学部附属病院 救急部（相引眞幸）
46. 富山大学附属病院 危機管理医学（奥寺敬）
47. 兵庫医科大学救急災害医学（小谷穰治）

48. 東京医科大学八王子医療センター救命救急センター (新井隆男)
49. 獨協医科大学越谷病院救命救急センター (松島久雄)
50. 杏林大学医学部救急医学 (樽井武彦)
51. 八戸市立病院 (野田頭 達也)

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。

【本院における実施体制】

<研究分担者>

- 前川 邦彦 北海道大学病院先進急性期医療センター・助教
- 澤村 淳 北海道大学病院救急科・特任准教授
- 早川 峰司 北海道大学大学院医学研究院救急医学教室・講師
- 和田 剛志 北海道大学病院救急科・助教
- 方波見 謙一 北海道大学病院救急科・助教
- 丸藤 哲 北海道大学大学院医学研究院救急医学教室・特任教授

(○ 研究責任者)

<連絡先・相談窓口>

先進急性期医療センター	医局 011-706-7377 (直通)
同	病棟 011-706-5997 (直通)
同	外来 011-706-5736 (直通)

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, Sjoberg 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.

患者さん（患者さんのご家族）へ

「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」

についてのご説明

第 1.8 版

作成日：2017 年 12 月 31 日

北海道大学病院

はじめに

この冊子は、北海道大学病院先進急性期医療センターにおいて行われている「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」という臨床研究について説明したものです。この試験は、多くの施設が共同してくすり（輸液）の効果を担当医師の主観的判断に左右されない方法（無作為化）を使用して実施するものです。非盲検とは担当医師が、あなたがどのような治療（どちらのグループに属しているか-後述します）を受けているかを知る事ができるという意味です。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

北海道大学病院では、大学病院としての使命である医療の発展に貢献するため、各診療科の医師が積極的に臨床研究に取り組んでいます。これを「自主臨床研究」といいます。しかし、これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。北海道大学病院では「自主臨床研究審査委員会」を設置し、それぞれの臨床研究について厳密な審査を行っています。この臨床研究は、審査委員会の承認を受け、病院長の許可のもとに実施するものです。

2. あなたの病気の治療法について

あなたの病気（けが）は広範囲熱傷で、身体の広い範囲がやけどをおっており、おおやけどに分類されるものです。

広範囲熱傷では体液（からだの水分）が失われ、血圧が下がるショックに陥ります。広範囲熱傷でショックにならないように大量の輸液（点滴）を行うのが世

界の標準的治療であり、これまでは、バクスター公式（ $4\text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を 1 日量として輸液）に基づいて輸液量を計算し、治療を開始するというのが標準的な治療として世界的に定着してきました。しかしながら、輸液の量を少なめにした方が呼吸障害を発生しにくくするとの意見もあり、アメリカの熱傷学会はこの大量の輸液量を減らす方法、すなわちバクスター公式の半分量から輸液を開始する治療法（ $2\text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を 1 日量として輸液）を提案しています。しかしながら、この方法ではショックの確率が高くなったり、腎機能が悪くなる（尿が出にくくなる）ことが心配されています。このように輸液量を計算する公式で 4 mL を使うのが良いのか 2 mL を使うのが良いのかまだはっきり分らないのが世界の現状です。日本では従来どおりの輸液法（ $4\text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を 1 日量として輸液）が行われていますが、日本救急医学会と日本熱傷学会では従来の輸液法か（ $4\text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を 1 日量として輸液）、アメリカが提唱している輸液法（ $2\text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を 1 日量として輸液）のどちらで輸液を開始するのが良いのかを決めるために、世界に先駆けて科学的な試験を実施することにしました。

3. 研究の目的

広範囲熱傷の急性期における初期輸液を、従来の量（ $4\text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を 1 日量として輸液）あるいは、その半量（ $2\text{ mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を 1 日量として輸液）で開始します。半量の輸液量が従来の輸液に比較して弊害が少ないかどうかを検討します。

4. 研究で使用する薬剤について

この研究では、次の薬剤を使用します。

乳酸リンゲル液（商品名：ラクテック®）

これらの薬剤の使用法や副作用などは本冊子の別のところで説明してあります。また、この研究では、これらの薬剤はすべて厚生労働省が定めた保険適応内で使用します。

5. 研究の方法

（1）対象となる患者さん

北海道大学病院先進急性期医療センターに搬入されて入院する患者さんで、広範囲熱傷と診断された方を対象とします（年齢が21歳以上の成人）。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

なお、この研究では上記の患者さんが対象となるため、ご自身で十分な理解の上同意をしていただくことが難しい患者さんを対象に含めることとさせていただきます。その場合は、ご家族など代諾者の方にもご説明し、同意をいただくこととなりますので、ご理解ご協力をお願いします。

（2）この研究で行う治療方法

この研究に参加することをご承諾いただいた場合は以下に述べる方法で実際の治療を行います。下の図を参照して下さい。

① 割り付け（二つのグループに分けること）

インターネットで割り付けを行う中央センター（大学病院医療情報ネットワーク；UMIN）があります。ここに登録することで無作為に（医者の考え、あなたの希望によらずに）従来群（ $4\text{mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を1日量として輸液）と半量群（ $2\text{mL} \times \text{熱傷面積} \% \times \text{体重 kg}$ を1日量として輸液）のどちらかのグループに分けられます。どちらのグループに入るかの確率は五分五分です。

②使用する輸液（点滴の種類）

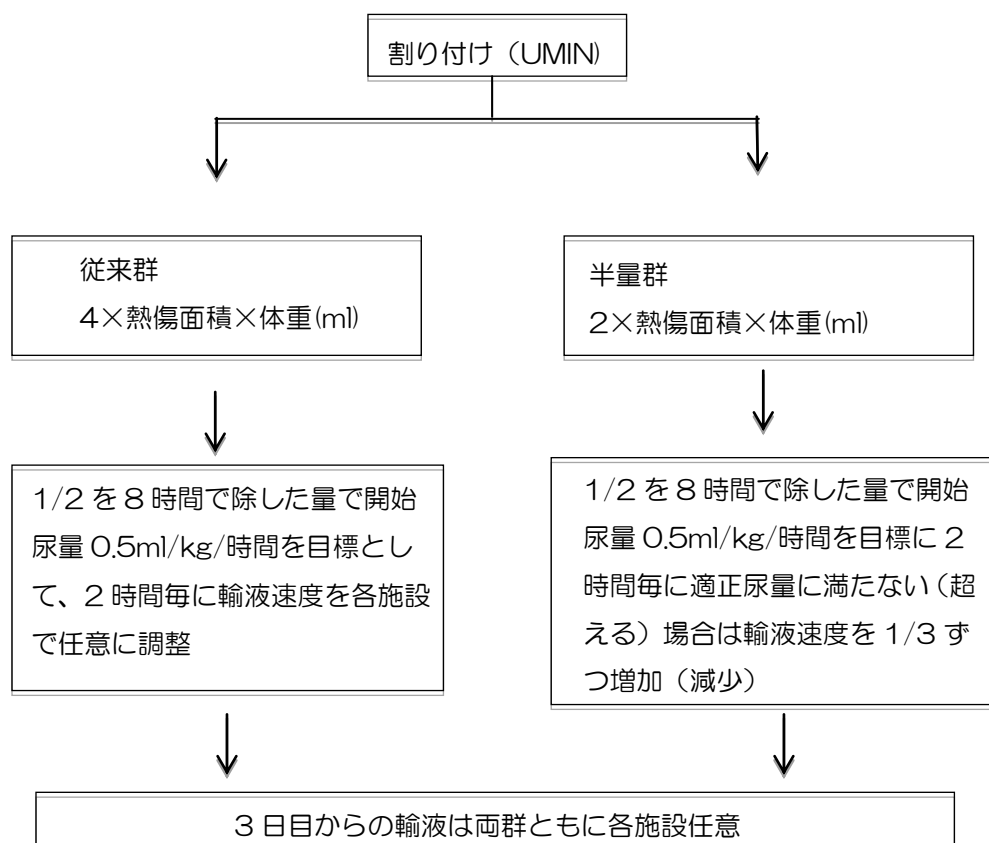
どちらのグループも同じ輸液（乳酸加リンゲル液、ラクテック）を使用します。異なるのは輸液の開始量のみです。二つのグループに分かれて輸液を行うのは最初の48時間のみです。それ以降は、同じ方法で輸液を行います。どちらのグループも起こりえる弊害を十分に予測して輸液を行いますのでご安心下さい。

<従来群の治療方法>

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います。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、その後は尿量（ 0.5mL/kg/時間 ）を目標にして適正な輸液量を決めつつ輸液を行って行きます。

<半量群の治療法>

初期輸液は乳酸加リンゲル液をバクスター公式の半量から開始します。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/時間) を目標にした 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て行きます。



(3) 検査および観察項目

治療前および治療中、終了後には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。実施する検査は、この研究に参加せずに治療を受ける場合と同等の内容です。

- 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（死亡の場合内は主原因）
- 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、凝固線溶系、血液ガス分析データ

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

*スケジュール表

		観察期間（入院期間）					
期間	治療前	24 時間	48 時間	5 日目	7 日目	28 日目	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		○	○	○	○		
臓器重症度評 価所見(SOFA)	○	○	○				
転帰						○	○
輸液		○	○				
有害事象		← ○ →					

（４）この治療法で予想される副作用

この治療法によって起きる可能性がある副作用は、これまでの報告などから以下の症状などがあります。

過敏症（紅斑、蕁麻疹、掻痒感）

大量・急速投与した場合（肺水腫、脳浮腫、末梢の浮腫）

これらの副作用は今回の試験方法（どちらの群に割り振られても）で出現する可能性があります。出現は細心の注意を払い未然に防ぎ、出現した場合は適切な治療で対処致しますのでご安心下さい。

（５）研究への参加期間

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、同意を頂いた後、入院期間中の観察期間となります。

(6) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

6. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

この研究にご参加いただいても、あなた自身へは直接の利益はありませんが、研究の成果により、将来的に治療方法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんに貢献できる可能性があります。

(2) 予想される不利益

この研究で実施する治療により、「5. 研究の方法(4) この治療法で予想される副作用」に記載した副作用が起きる可能性があります。また、予想していなかった副作用が起きることもあるかもしれません。そのような副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。

7. 他の治療法について

この研究に参加しない場合は、あなた自身が希望する方の治療を受けられます。

8. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

- ① 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- ② 他の病院を受診したい場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

9. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この研究は、平成 28 年 1 月から平成 31 年 12 月まで行われる予定です。

(2) 参加予定者数

この研究では、全国で 100 名、当院では 3 名の患者さんの参加を予定しております。なお、研究途中で患者さんの数が 50 名（各群 25 名）となった時点で中間の解析を行います。この解析で二つのグループに差が認められない場合は研究を中止致します。

10. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

11. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加の中止を希望された場合
- ② あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- ③ この臨床研究全体が中止となった場合
- ④ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

12. この研究に関する情報の提供について

この研究の実施中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第

お知らせいたします。また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

なお、この研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、国立大学附属病院長会議の臨床試験登録システム（University Hospital Medical Information Network: UMIN）で公開されていますので、研究の内容や進捗状況、結果等についてご覧いただくこともできます。

13. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、研究事務局や共同研究施設に提出されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、自主臨床研究審査委員会などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはありません。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。

なお、この研究で得られたデータは、少なくとも、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日または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、適切に保管し、その後すべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究への参加中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。その際、検査や治療な

どが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

また、この研究では、臨床研究に起因して発生した一定水準を超える健康被害（死亡または後遺障害）に対して補償を行います。詳しくは別紙の「臨床研究に伴う健康被害に対する補償について」をご覧ください。

15. 費用負担、研究資金などについて

この研究に関する経費は、使用する医薬品、実施する検査ともに保険診療内でおこなわれます。したがって、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

なお、この研究の研究責任者と研究分担者は、当院の利益相反審査委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります、その権利は研究グループに帰属します。

17. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

【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

【研究事務局および責任者】

日本救急医学会 代表理事 横田 裕行
東京都文京区本郷3-3-12

【参加施設】

1. 北海道大学病院先進急性期医療センター
2. 帝京大学医学部 救急医学
3. 東京医科大学病院 救命救急センター

4. 東京医科大学病院 形成外科
5. 東京女子医科大学東医療センター
6. 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
7. 慶應義塾大学医学部 救急医学講座
8. 慶應義塾大学医学部 総合診療教育センター
9. 東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター
10. 東京都立多摩総合医療センター 形成外科
11. 長崎大学病院 救命救急センター
12. 長崎大学病院 形成外科
13. 川崎市立川崎病院 救命救急センター
14. 順天堂大学医学部附属浦安病院 救命救急センター
15. 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
16. 佐賀大学医学部 救急医学
17. 川崎医科大学救急医学
18. 千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学
19. 大阪府立急性期・総合医療センター 高度救命救急センター
20. 弘前大学医学部附属病院 高度救命救急センター
21. 弘前大学医学部附属病院 形成外科
22. 君津中央病院 救命救急センター
23. 秋田大学医学部附属病院 救急部・集中治療部
24. 山口県立総合医療センター 形成外科診療部
25. 松戸市立病院 救命救急センター
26. 飯塚病院
27. 日本大学医学部救急医学系 救急集中治療医学分野 形成外科
28. 市立札幌病院 救命救急センター
29. 宮崎大学医学部附属病院 救命救急センター
30. 自治医科大学 救急医学
31. 徳島大学病院 救急集中治療部
32. 国立病院機構京都医療センター 救命救急センター
33. 埼玉医科大学国際医療センター
34. 富士重工業健康保険組合 太田記念病院
35. 横浜市立大学附属市民総合医療センター 高度救命救急センター
36. 信州大学医学部附属病院 形成外科・救命救急センター
37. 浜松医科大学医学部附属病院 形成外科

38. 兵庫県立加古川医療センター 救命救急センター
39. 愛媛県立中央病院 形成外科
40. 北九州総合病院 救命救急センター・形成外科
41. 国立病院機構 熊本医療センター 形成外科
42. 山梨県立中央病院
43. 福島県立医科大学付属病院 救急科
44. 兵庫県災害医療センター 救急部
45. 愛媛大学医学部付属病院 救急部
46. 富山大学附属病院 危機管理医学
47. 兵庫医科大学救急災害医学
48. 東京医科大学八王子医療センター救命救急センター
49. 獨協医科大学越谷病院救命救急センター
50. 杏林大学医学部救急医学
51. 八戸市立病院

18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【本院における研究責任者】

前川 邦彦 北海道大学病院先進急性期医療センター・助教

【研究担当者】

所 属： _____

担当医師名： _____

【連絡先】

北海道大学病院 先進急性期医療センター

医局 011-706-7377（直通）

病棟 011-706-5997（直通）

外来 011-706-5736（直通）

同 意 文 書

北海道大学病院 病院長 殿

臨床研究課題名：

「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」

- | | |
|---------------------|---------------------------|
| 1. 臨床研究について | 11. 研究への参加を中止する場合について |
| 2. あなたの病気の治療法について | 12. この研究に関する情報の提供について |
| 3. 研究の目的 | 13. 個人情報の取扱いについて |
| 4. 研究で使用する薬剤について | 14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について |
| 5. 研究の方法 | 15. 費用負担、研究資金などについて |
| 6. 予想される利益と不利益 | 16. 知的財産権の帰属について |
| 7. 他の治療法について | 17. 研究組織 |
| 8. お守りいただきたいこと | 18. 研究担当者と連絡先 |
| 9. 研究実施予定期間と参加予定者数 | |
| 10. 研究への参加とその撤回について | |

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

患者さん氏名： _____（自署）

【代諾者の署名欄】

私は _____ さんが、この研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

代諾者 氏名： _____（自署） 続柄 _____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。
説明日：平成 年 月 日

説明者氏名： _____（自署）

同 意 撤 回 書

北海道大学病院 病院長 殿

臨床研究課題名：

「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」

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日

患者さん氏名：_____（自署）

【代諾者の署名欄】

私は_____さんが、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日

代諾者 氏名：_____（自署） 続柄_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日

担当医師氏名：_____（自署）

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。

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