

別記様式第2号(第3条関係)

受付番号：

疫受-4121

人を対象とする生命科学・医学系研究計画書(疫学)【新規・変更】

(第1版：2021年10月9日)

*チェックボックスの項目については該当する項目全てにチェックすること。

<p>1 研究課題名</p> <p>集中治療部門で診療する尿路感染症の耐性菌リスク因子並びに経験的抗菌薬と転帰の関連についての検討</p>
<p>2 研究の実施体制</p> <p>(1) 本学研究者</p> <p>研究責任者： 研修歴</p> <p>所属 <u>医系科学研究科救急集中治療医学</u> 職名 <u>教授</u> 氏名 <u>志馬 伸朗</u> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>研究担当者：</p> <p>所属 <u>医系科学研究科救急集中治療医学</u> 職名 <u>大学院生</u> 氏名 <u>石井 潤貴</u> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>所属 _____ 職名 _____ 氏名 _____ <input type="checkbox"/></p> <p>所属 _____ 職名 _____ 氏名 _____ <input type="checkbox"/></p> <p>(2) 多機関共同研究（本学以外の機関については別紙等に記載のこと）</p> <p><input type="checkbox"/>該当なし（本学単独）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>該当あり（本学の役割分担 <input checked="" type="checkbox"/>主機関</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/>分担機関</p> <p style="text-align: center;">（本学の具体的な役割等：データ収集，データ解析 ）</p>
<p>3 研究の目的及び意義</p> <p>感染症診療における治療は感染巣のドレナージと抗菌薬投与であり，抗菌薬は起炎菌の菌種と感受性に合致するスペクトラムのものを選択するのが，後に述べる薬剤耐性の観点から適切とされる（標的治療）．一方，敗血症の併存など緊急性の高い病態の場合は菌種と感受性の結果を待たず治療を開始する必要がある，候補となる起炎菌をカバーできるスペクトラムの抗菌薬を選択する（経験的治療）．</p> <p>一方で，抗菌薬耐性化が世界的に問題視され，抗菌薬適正使用支援を推奨する動きが加速している(Goff DA, et al. Clin Infect Dis. 2017;64(8):1134.)．耐性機構は自然耐性，耐性菌との接触による耐性遺伝子の誘導などが挙げられ複雑であるが，主要な要因の一つに先行する抗菌薬暴露による耐性遺伝子獲得や菌交代現象が挙げられる(Tenover FC. Am J Med 2006;119(6A):S3-S10.)．不適切な抗菌薬の使用による薬剤耐性を世界保健機</p>

構(WHO)は2011年に取り上げ、以降世界各国で薬剤耐性への取り組みがなされるようになった。感受性のある抗菌薬の存在しない多剤耐性菌による感染症を拡大させないために、多剤耐性を防ぐ取り組みが日本でも望まれている。

以上から、集中治療部門での感染症診療においても、耐性菌のリスクを評価して抗菌薬を選択するのが妥当である。

集中治療部門においてカテーテル関連を含む尿路感染症は主要な感染症の一つであり治療の適切性の担保が求められる。集中治療室で診療される患者の緊急度、重症度は高く、また院内発症例では耐性菌の割合が増える。おもだった耐性としてExtended-Spectrum β -lactamase産生や第3世代セフェム耐性があり、これらの耐性菌による尿路感染症のリスクを評価することで、より適切な抗菌薬選択が可能となる。また、敗血症の診療のガイドラインであるSurviving Sepsis Campaign Guidelinesでは耐性菌リスクヘッジとして過剰すぎるくらいスペクトラムを広く取った抗菌薬の選択をすべきであると記載があるが、広域抗菌薬の一つであるカルバペネム系抗菌薬を初期治療に使用することが転帰を改善するかは明らかでない。

本研究では、集中治療部門で診療された尿路感染症の症例における、耐性菌リスク因子の評価、ならびにカルバペネム系抗菌薬による治療と転帰の関連を評価することを目的とする。

4 研究の科学的合理性の根拠 (国内外での類似研究の概要及び見解)

日本の市中感染尿路感染症の薬剤耐性リスクを評価した研究がある (Kanda N, et al. *Antibiotics* 2020; 9: 438.) が、集中治療室で治療をする尿路感染症の薬剤耐性リスクは明らかでない。また、医療介護関連尿路感染症の救急外来における初期治療の違いによる転帰の違いについて評価した研究が存在する (Kooda KJ, et al. *J Emerg Med* 2021; 60: 8-16.) が、集中治療室で治療した尿路感染症について初期治療と転帰の関連を評価した研究は存在しない。

5 研究の種類・デザイン

(1) 侵襲の有無

- 無
- 有 (軽微な侵襲)
- 有 (軽微な侵襲を除く)

(2) 介入の有無

- 無
- 有
 - a) 介入の種類: 食品 生活習慣 運動負荷 治療 その他 ()
 - b) デザイン: 無作為化比較試験 クロスオーバー試験 地域対照 二重盲検

□その他（ ）

6 研究の方法

(1) 研究期間（解析期間を含む） 承認日～ 2023年 12月 31日

(2) 研究方法

多施設後方視研究. 広島大学病院, JA広島総合病院, 大津市民病院（滋賀県）の3施設で必要な患者データを収集し, JMPを用いた解析を行う. 他院で取得されるデータは, 他院においてデータ収集する際に当院と同様の方法で匿名化を行い, 匿名化されたデータをemailにより受け取る.

(3) 研究対象者

選定（登録）基準（除外基準を含む）：広島大学病院, JA広島総合病院, 大津市民病院の集中治療部門において尿路感染症に対し初期治療を行われた患者.

選定（登録）期間 2010年 1月 1日 ～ 2020年 12月 31日

予定（症例）数： 100例（本学） / 300例（全体）

症例数設定根拠：当院集中治療病棟入室時に尿路感染症に対し治療を行った症例において, カルバペネム系抗菌薬投与が行われた症例がおよそ6例に1例であり, 主要評価項目に影響を与えると考えられる因子の個数から, カルバペネム投与群がおよそ50例必要と評価した.

(4) 解析方法

本学で実施しない

本学で実施する（解析方法：JMP 15）

(5) 評価項目・方法

因子：組入時の年齢, 性別, 入室理由カテゴリ, 院内発症の有無, APACHE2スコア, APACHE2スコアによる予測死亡率, 昇圧薬・強心薬使用量（ノルアドレナリン, アドレナリン, バソプレシン, ミルリノン, ドブタミン, ドパミン）, 使用された抗菌薬（経験的治療, 培養結果判明前の変更, 培養結果判明後の抗菌薬）, 尿路感染症の診断に必要な情報

主要評価項目：死亡, 持続菌血症, 再発の複合転帰

副次評価項目：臨床転帰（入院期間, 集中治療病棟滞在期間, 発熱期間, 最大Vasoactive-Inotropic Score; VISmaxの変化（ $VIS = 100NAd[y] + 10000AVP[U/kg/min.] + 100Ad[y] + DOB[y] + 10Mil[y] + DOA[y]$, 入室0-24時間と入室48-72時間, NAd：ノルアドレナリン, AVP：バソプレシン, Ad：アドレナリン, DOB：ドブタミン, Mil：ミルリノン, DOA：ドパミン, $\gamma = \mu g/kg/分$ ）, 28日生存のうち抗菌薬使用のない期間（以下抗菌薬フリー期間）, 再入院）と微生物学的転帰（感受性に基づく適切性, 新たな耐性菌の検出, *Clostridioides difficile*感染症, 真菌血症）

(6) 研究に用いる試料・情報等の種類

試料について

- この研究のために取得
- 侵襲性を有する場合（種類： 量： ）
 - 軽微な侵襲性を有する場合（種類： 量： ）
 - 侵襲性を有しない場合（種類： 量： ）
- 既存試料（種類： 量： ）

情報について

- 既存資料
- 診療録（転記事項：別紙記載）
※多数の場合は別紙，症例報告書等を添付する。
 - その他（種類： ， 転記事項： ）
 - 既存資料等以外の情報（種類： ， 転記事項： ）

7 研究対象者に生じる利益、不利益（負担並びに予測されるリスク）並びに当該不利益を最小化する対策

- 利益 無 有（内容： ）
- 不利益 無 有（内容： ）
- （対策： ）

8 個人情報の保護の方法（匿名化しない場合の取扱いを含む。）

(1) 試料・情報から対象者を識別することが

- できない
- できる
- 匿名化する
 - 対応表なし
 - 対応表あり（（本学） （外部））
 - 匿名化しない

(2) 個人情報管理者（解析はしない）

所属 救急集中治療医学 職名 助教 氏名 大木伸吾

(3) 保護の方法（具体的に）

診療録から得られたデータから，氏名，IDなどの個人を識別可能な情報を削除し，個人情報とは無関係の番号を付け，匿名化を行う．個人識別情報と付加番号の対応表は個人情報管理者が厳重に管理する．

データ解析の際には、匿名化後のデータのみを扱うため、個人を特定できる情報は含まない。研究の成果を学会あるいは誌上に公表する際にも、個人を特定できる形では公表しない。

9 インフォームド・コンセントのための手続等

□1) 研究対象者本人からインフォームド・コンセントを受ける

- 文書による同意
- 口頭による同意及び記録の作成
- 回答による同意（アンケート等）
- 電磁的方法による同意
- その他（ ）

□2) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける（項目10.11検討）

- 文書による同意
- 口頭による同意及び記録の作成
- 回答による同意（アンケート等）
- 電磁的方法による同意
- その他（ ）

■3) 情報公開等を行う

- オプトアウト（情報公開+拒否の機会の提供） 情報公開 通知
- 情報公開の方法

- HP（ 研究室等 本学情報公開HP）

- ポスター掲示（研究室・診療科等）
- その他（ ）

通知（研究対象者へ直接知らしめる）の方法

- ちらし等の文書を直接渡す
- 口頭又は自動応答装置等でしらせる
- その他（ ）

□4) 1)~3) を実施しない場合

1) ~3) を実施しない理由：（ ）

※他機関から既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合であって、インフォームド・コンセントを受けることが困難であり、当該試料・情報が匿名化されている（特定の個人を識別することができないものに限る。）又は匿名加工情報、非識別加工情報である等

10 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

該当なし（以下記載不要）

該当あり

<p>1) 研究対象者に含む者</p> <p><input type="checkbox"/>①未成年者</p> <p><input type="checkbox"/>②成年であって、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者</p> <p><input type="checkbox"/>③死者（研究実施が、生前における明示的な意思に反していない場合に限る）</p> <p>2) 代諾者等を選定する考え方</p> <p><input type="checkbox"/>（研究対象者が未成年者である場合）親権者又は未成年後見人</p> <p><input type="checkbox"/> 研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）</p> <p><input type="checkbox"/> 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。）</p> <p><input type="checkbox"/> その他（具体的に記載： _____）</p> <p>3) 当該者を研究対象者とする必要がある理由 （理由： _____）</p>
<p>11 インフォームド・アセントを得る場合の手続</p> <p>■ 該当なし</p> <p><input type="checkbox"/> 該当あり（手続： _____）</p> <p>※代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合であって、研究対象者が研究を実施されることについて自らの意向を表することができる場合、インフォームド・アセントを得よう努めなければならない。ただし研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける場合は、この限りではない。</p>
<p>12 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含む）</p> <p>相談があった場合研究担当者により対応する</p>
<p>13 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）の保管及び廃棄の方法等</p> <p><input type="checkbox"/> 試料 （種類： _____）</p> <p>保管場所 （具体的記載： _____）</p> <p>保管期間 <input type="checkbox"/> 研究終了日から5年又は研究結果最終公表日から3年のいずれか遅い日</p> <p><input type="checkbox"/> その他（ _____）</p> <p>廃棄の方法（具体的記載： _____）</p> <p>■ 情報 （種類： 診療録情報 _____）</p> <p>保管場所 （具体的記載： 情報はインターネットに接続されていない，当科医師控室または研究室のPCへ保存。）</p>

保管期間 研究終了日から5年又は研究結果最終公表日から3年のいずれか遅い日
 その他 ()

廃棄の方法 (具体的記載：データをPC上から削除する)
 本研究で研究対象者から取得された試料・情報を保存期間を超えて保存し、将来の別の研究のために使用又は他の研究機関に提供する
 該当なし
 該当あり (内容：当科で行う将来の別研究で使用する可能性あり。その場合は改めて倫理審査を受けた上で使用する。)

14 研究により得られた結果等の説明方針

(1) 研究により得られた結果 (偶発的所見を除く) の説明方針

1) 結果は説明しない。
 説明しない理由
 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が十分ではない
 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実ではない
 当該結果等の説明が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす可能性がある。
 その他 ()

2) 研究対象者等が説明を希望している場合は、説明する。
 全部説明する
 一部のみ説明する (以下に理由を記載)
 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が十分な部分のみ説明する
 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実である部分のみ説明する
 その他 ()

(2) 偶発的所見 (偶然見つかったがんや遺伝病への罹患等生命に重大な影響を及ぼす恐れのある情報) が発見された場合の説明方針
 該当なし
 該当あり (内容：)
 (対応：)

※研究対象者等が研究により得られた結果等の説明を希望していない場合であっても、その結果等が研究対象者、研究対象者の血縁者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法がある場合には、研究責任者は倫理審査委員会の意見を求めること。

15 企業等に研究に関する業務の一部のみを委託

該当なし

該当あり

1. 委託先の機関名：

2. 委託業務の内容：

3. 委託業務が行われる場所（国名）：

4. 委託元において行われる匿名化法：

5. 委託先における責任者 氏名・所属・職名：

6. 予定する委託契約の内容（契約書に明示されている項目にチェック）：

委託を受けた者の匿名化された情報の取扱いに関する事項

委託の範囲を超えた利用の禁止

委託を受けた者以外への試料・情報の提供の禁止

業務上知り得た情報の守秘義務

契約終了後の試料・情報の廃棄・返却等に関する事項

16 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その内容

(1) 経済的負担 該当なし 該当あり（ ）

(2) 謝礼 該当なし 該当あり（ ）

17 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

(1) 資金源： 運営費交付金 寄附金（委任経理金）

文科省科研 厚生労働科研 AMED 共同研究費・受託研究費 その他

（科研費およびその他の場合、具体的に記載：種類等

課題名等

主任研究者 所属 _____ 職名 _____ 氏名 _____)

(2) 資金以外の提供 無

有（内容： _____）

(3) 利益相反 無

有（状況： _____）

(4) 契約の種類：（外部資金担当を介して行う契約の種類等について記載）

共同研究契約 委託研究契約 他契約 契約予定 契約なし

<p>18 倫理審査委員会及び研究機関の長への報告内容及び方法</p> <p>(1) 研究の進捗状況、研究の実施に伴う有害事象の発生状況及び人体から取得された試料・情報等の保管 規定の様式により許可日から</p> <p><input type="checkbox"/> 1年毎に倫理審査委員会及び研究機関の長宛に報告 <input checked="" type="checkbox"/> 3年毎に倫理審査委員会及び研究機関の長宛に報告</p> <p>(2) 研究が終了又は中止の場合 3か月以内に規定の様式により倫理審査委員会及び研究機関の長宛に報告する。</p>
<p>19 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 該当なし（非介入） <input type="checkbox"/> 該当あり（判断方法：_____）</p> <p>研究者等は、次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、研究対象者等の同意を受けずに研究を実施することができる。ただし、当該研究を実施した場合には、速やかに、対象者へ説明事項を記載した文書によりインフォームド・コンセントの手続を行わなければならない。</p> <p>① 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること。 ② 介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分にあると認められること。 ③ 研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること。 ④ 代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。</p>
<p>20 モニタリング及び監査を実施する場合の従事する者の氏名、当該研究機関との関係及び実施手順（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）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 該当なし（非介入等） <input type="checkbox"/> 該当あり</p> <p>(1) 実施体制 (2) 実施手順</p>
<p>21 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応（通常の診療を超える医療行為を伴う研究）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 該当なし <input type="checkbox"/> 該当あり（対応：_____）</p>
<p>22 健康被害に対する補償の有無（侵襲を伴う研究）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 該当なし（非侵襲等） <input type="checkbox"/> 該当あり（対応：_____）</p>
<p>23 重篤な有害事象が発生した際の対応</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 該当なし <input type="checkbox"/> 該当あり（侵襲，軽微な侵襲）</p> <p><input type="checkbox"/> 本学の重篤な有害事象の手順書に従う</p>

- プロトコール参照
- その他（対応： ）

24 研究に関する情報公開の方法

1) 研究の概要の登録

- 公開しない（非介入の場合のみ該当）
- Japan Registry of Clinical Trials(jRCT)
- 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)
- 国立保健医療科学院のホームページ
- 海外の公開データベースへも登録する

2) 研究の結果の公表

- 学会発表や論文掲載
- Japan Registry of Clinical Trials(jRCT)
- 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)
- 国立保健医療科学院のホームページ
- その他（ ）