

(研究実施計画書)

中等度障害の心停止後症候群に対する低体温療法と
常温療法の30日神経学的予後に関する比較：
多施設無作為化比較試験

- 研究責任者：内藤 宏道
- 所属機関・診療科：岡山大学病院・救命救急科
- 住所：岡山市北区鹿田町2-5-1
- 電話番号(内線)：086-235-7427 (内線7427)
- FAX番号：086-235-7427
- E-mailアドレス：naito-hiromichi@s.okayama-u.ac.jp
- 緊急連絡先：086-235-7427
- 研究実施予定期間：2022年6月1日～2025年8月31日
- 作成日・改訂日：2022年 3月 10日 (第1.0版)

略語および用語の一覧

AED (Automated External Defibrillator) : 自動体外式除細動器
ALT (ALanine aminoTransferase) : アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) : 活性化部分トロンボプラスチン時間
AST (ASpartate aminoTransferase) : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN (Blood Urea Nitrogen) : 血中尿素窒素
BSAS (Bedside Shivering Assessment Scale) : シバリング (震え) 評価のスケール
CAG (Coronary AngioGraphy) : 冠動脈造影
CK (Creatine Kinase) : クレアチンキナーゼ
CPC (Cerebral Performance Category) : 脳機能カテゴリー
CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) : 臨床肺感染スコア
CPR (CardioPulmonary Resuscitation) : 心肺蘇生法
Cre (Creatinine) : クレアチニン
CRP (C-Reactive Protein) : C反応性蛋白
CT (Computed Tomography) : コンピュータ断層撮影
ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) : 体外式膜型人工肺
ECPR (Extracorporeal CardioPulmonary Resuscitation) : 体外循環式心肺蘇生法
EDC (Electronic Data Capture) システム : 電子データキャプチャシステム
ETCO₂ (End-Tidal Carbon dioxide) : 呼気終末炭酸ガス濃度
FAS (Full Analysis Set) : 最大の解析対象集団
FiO₂ (Fraction of inspiratory Oxygen) : 吸入中酸素濃度
GCS (Glasgow Coma Scale) : グラスゴー・コーマ・スケール
Hb (Hemoglobin) : ヘモグロビン
ICU (Intensive Care Unit) : 集中治療室
ITT (Intention-To-Treat) : 治療企図解析
JSPS (Japan Society for the Promotion of Science) : 日本学術振興会
jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) : 臨床研究実施計画・研究概要公開システム
NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) : 非ステロイド性抗炎症薬
PaCO₂ (Partial pressure of Carbon dioxide) : 動脈血二酸化炭素分圧
PaO₂ (Partial pressure of Oxygen) : 動脈血酸素分圧
PCI (Percutaneous Coronary Intervention) : 経皮的冠動脈形成術
PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) : 呼気終末陽圧
PLT (PLateleT count) : 血小板数
PPS (Per Protocol Set) : 治験実施計画に適合した対象集団
PT-INR (Prothrombin Time-International Normalized Ratio) : プロトロンビン時間-国際標準化比
RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) : Richmond Agitation-Sedationスケール
RCT (Randomized Controlled Trial) : 無作為化比較試験
ROSC (Return Of Spontaneous Circulation) : 自己心拍再開
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score : SOFAスコア
SpO₂ (Saturation of percutaneous Oxygen) : 経皮的酸素飽和度
T-Bil (Total-Bilirubin) : 総ビリルビン
TTM (Targeted Temperature Management) : 体温管理療法
TP (Total Protein) : 血清総タンパク
WBC (White Blood Cell count) : 白血球数
WLST (Withdrawal of Life-Sustaining Therapy) : 積極的治療からの撤退

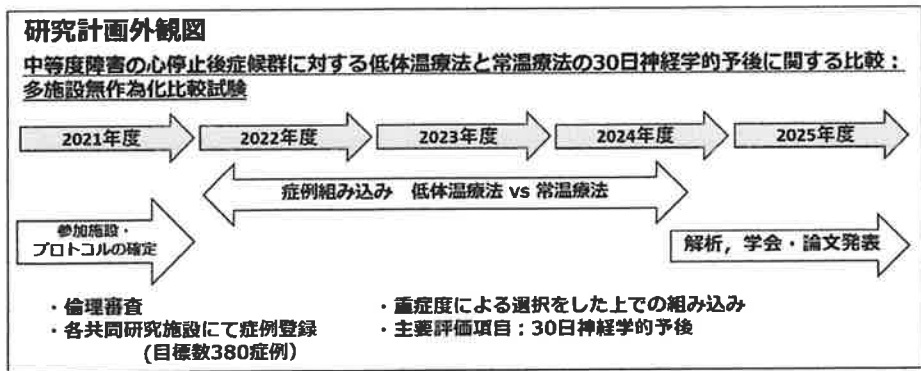
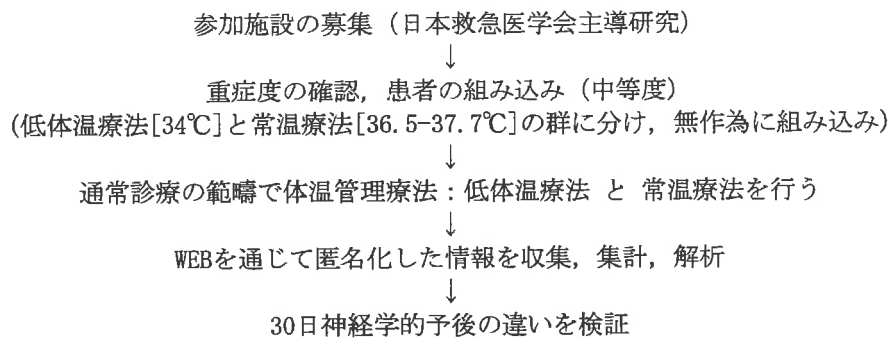
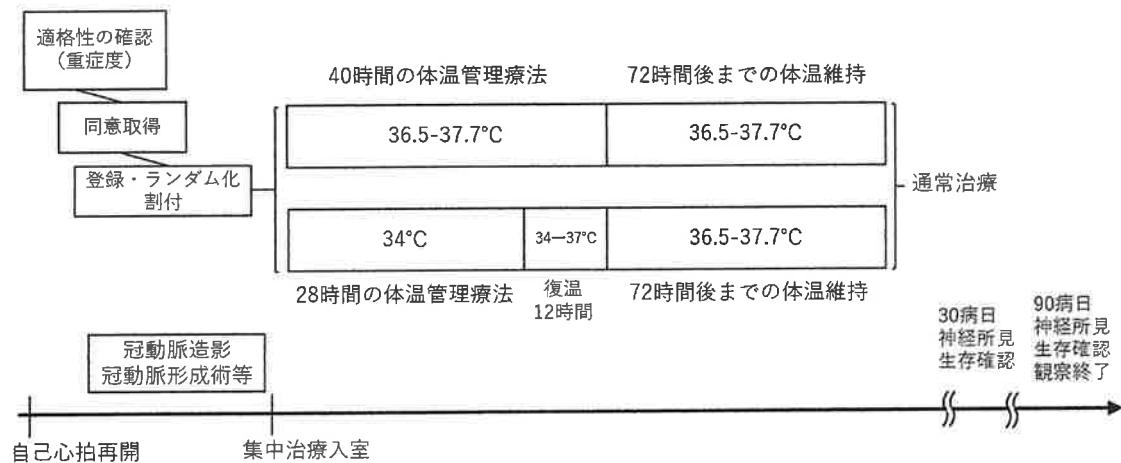
<目次>

1. 研究の名称	5
2. 研究の実施体制	5
3. 研究の背景・意義・目的	7
4. 研究の方法, 期間	8
5. 観察および検査項目	11
6. 評価項目	14
7. データの集計および統計解析方法	16
8. 目標症例数および設定根拠	17
9. 研究実施期間	17
10. 研究対象者の設定方針	17
11. 研究の背景および科学的合理性の根拠	18
12. インフォームド・コンセントを受ける手続き	18
13. 個人情報等の取扱い	19
14. 研究対象者に生じる負担, 予測されるリスク及び利益, 総合的評価, 当該負担及びリスクを最小化する対策	19
15. 資料・情報の保管及び破棄の方法	20
16. 研究機関の長への報告内容及び方法	20
17. 研究の資金源, 研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等, 研究等の研究に係る利益相反に関する状況	20
18. 研究に関する情報公開の方法	20
19. 研究対象者等からの相談等への対応	20
20. 代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手順	20
21. インフォームド・アセントを得る手続き	21
22. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることを確認するための手順	21
23. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼があればその内容	21
24. 重篤な有害事象が発生した際の対応	21
25. 健康被害に対する補償の有無及びその内容	21
26. 実施計画書からの逸脱の報告	21
27. 研究の終了, 中止, 中断	21
28. 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	22
29. 研究対象者の健康, 遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果の取扱い	22
30. 研究に関する業務の一部を委託する場合には, 当該業務内容及び委託先の監督方法	22
31. 本研究で得られた資料・情報を将来の研究に用いる可能性	22
32. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順	22
33. 知的財産権, 所有権の帰属先	22
34. 参考資料・文献リスト	23

＜概要＞

遷延する神経障害を呈する心停止後症候群の予後は不良であり、いまだその治療法は確立されていない。脳温を低下させる体温管理療法が、神経障害のある心停止後症候群の急性期の唯一の治療法ともいえるが、臨床現場では様々な温度での管理がされている。現在も体温管理療法のうち低体温療法の効果に関しては議論があり、発熱を避ける常温療法でも十分な効果があり、低体温療法は合併症を増加させるのみであるとの報告もある。一方で、体温管理療法の温度の範囲のうち、より低い温度が重症の神経障害に効果を発揮する可能性が後方視的研究で示唆された。さらに、低体温療法は中等度～重度の神経障害を呈する群に効果が高い可能性が示唆された。現在までに、低体温の効果が高いと推測される重症度（中等症）の患者を選択した上での低体温療法と常温療法の神経学的予後の比較（無作為化比較試験：RCT）は実施されていない。

本研究は、院外心停止による心停止後症候群で意識障害を呈する患者のうち、体温管理の効果が高いと推測される重症度（中等度）の患者選択を行い、低体温療法（34℃）と常温療法（36.5-37.7℃）を行い、30日神経学的予後の違いを検証する多施設によるRCTである。重症度による選択を行った上で、より低い温度管理が神経障害に効果を発揮するかという問題に解決を見出し、心停止後症候群管理ガイドライン作成の根拠になるべくデータを得ることが目的である。



「中等度障害の心停止後症候群に対する低体温療法と常温療法の30日神経学的予後に関する比較：
多施設無作為化比較試験」
研究実施計画書

1. 研究の名称
中等度障害の心停止後症候群に対する低体温療法と常温療法の30日神経学的予後に関する比較：
多施設無作為化比較試験

2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）
本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：准教授 氏名 内藤 宏道

【研究分担者】

所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：教授 氏名 中尾 篤典
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：講師 氏名 湯本 哲也
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：講師 氏名 山田 太平
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：助教 氏名 塚原 紘平
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：助教 氏名 青景 聡之
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：助教 氏名 山本 浩継
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：助教 氏名 上原 健敬
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：助教 氏名 小崎 吉訓
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：医員 氏名 上田 浩平
所属：岡山大学病院 救命救急科 職名：医員 氏名 小原 隆史
所属：岡山大学大学院医歯薬学域 疫学・衛生学分野 職名：教授 氏名 頼藤 貴志

【研究事務局】

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域 救命救急・災害医療学講座
職名：准教授 内藤 宏道
職名：秘書 升田 薫
連絡先 岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話番号 086-235-7427

【個人情報管理責任者】

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域 救命救急・災害医療学講座
職名：准教授 内藤 宏道
連絡先 岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話番号 086-235-7427

【共同研究機関】

本研究は日本救急医学会の学会主導研究である。共同研究施設は適宜追加し、HP上で情報公開する。
倫理審査は一括審査（岡山大学）もしくは個別の機関での審査を受ける。

（研究計画立案・プロトコル作成・解析担当 日本救急医学会コアメンバー医師）

岡山大学病院 救命救急科 准教授 内藤 宏道（研究責任医師）、教授 中尾 篤典
岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1 TEL：086-235-7427

広島大学病院 救急集中治療科 助教 錦見 満暁
広島県広島市南区霞1-2-3 TEL：082-257-5456

京都大学大学院医学研究科 初期診療・救急医学分野 大学院 岡田 遥平
京都府京都市左京区吉田近衛町 TEL：075-753-2401

津山中央病院 救急集中治療科 科長・救命救急センター長 前山 博輝
岡山県津山市川崎1756 TEL：0868-21-8111

大阪急性期総合医療センター 救急診療科 副部長 木口 雄之
大阪府大阪市住吉区万代東3丁目1-56 TEL : 06-6692-1201

岡山大学大学院医歯薬学域 疫学・衛生学分野 教授 頼藤 貴志
岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1 TEL : 086-235-7173

香川大学医学部附属病院 救命救急センター センター長 黒田 泰弘
香川県木田郡三木町池戸1750-1 TEL : 087-898-5111

新潟大学医歯学総合病院 高次救命災害治療センター センター長 西山 慶
新潟県新潟市中央区旭町通754 TEL : 025-227-2460

京都大学 環境安全保健機構 健康管理部門/附属健康科学センター (予防医療学分野)
教授 石見 拓 京都府京都市左京区吉田近衛町 TEL : 075-753-2401

本研究の解析は名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部で行う。

(解析担当)

名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 病院助教 西田 一貴
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地 TEL : 052-741-2111

名古屋大学大学院医学系研究科生物統計学分野 教授 松井 茂之
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 TEL : 052-741-2111

(研究実施担当 参加施設および各参加施設研究責任医師)

旭川医科大学 救急医学講座 助教 高氏 修平
北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号 TEL : 0166-68-2852

岡山大学病院 救命救急科 准教授 内藤 宏道
岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1 TEL : 086-235-7427

京都医療センター 救命救急科 田中 博之
京都府京都市伏見区深草向畑町1-1 TEL : 075-641-9161

久留米大学病院 高度救命救急センター CCU 本間 丈博
福岡県久留米市旭町67番地 TEL : 0942-35-3311

国際医療福祉大学成田病院 救急科 助教 井桁 龍平
千葉県成田市畑ヶ田852 TEL : 0476-35-5600

国立病院機構 熊本医療センター 救命救急センター センター長 櫻井 聖大
熊本県熊本市中央区二の丸1-5 TEL : 096-353-6501

済生会宇都宮病院 救急・集中治療科 栃木県救命救急センター 小倉 崇以
栃木県宇都宮市竹林町911-1 TEL : 028-626-5500

佐賀大学医学部附属病院 高度救命救急センター 毛利 耕輔
佐賀市鍋島五丁目1番1号 TEL : 0952-31-6511

札幌医科大学附属病院 高度救命救急センター 助教 文屋 尚史
札幌市中央区南1条西16丁目291番地 TEL : 011-611-2111

JA広島総合病院 救急・集中治療科 主任部長 櫻谷 正明
広島県廿日市市地御前1-3-3 TEL : 0829-36-3111

順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科 准教授 石原 唯史
千葉県浦安市富岡2丁目1番1号 TEL : 047-353-3111

聖隷浜松病院 救急科・救命救急センター 救命救急センター長 渥美 生弘
静岡県浜松市中区住吉2-12-12 TEL：053-474-2222

千葉大学医学部附属病院 救急科・集中治療部 富田 啓介
千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL：043-226-2372

津山中央病院 麻酔科 主任部長 萩岡 信吾
岡山県津山市川崎1756 TEL：0868-21-8111

長崎みなとメディカルセンター 救命救急センター 救命救急センター長 早川 航一
長崎市坂本1丁目7番1号 TEL：095-819-7200

奈良県立医科大学 高度救命救急センター 教授・救命救急センター長 福島 英賢
奈良県橿原市四条町840番地 TEL：0744-22-3051

新潟大学医歯学総合病院 集中治療部 講師 本田 博之
新潟県新潟市中央区旭町通754 TEL：025-227-2460

広島市立広島市民病院 救急科 部長 大谷 尚之
広島県広島市中区基町7番33号 TEL：082-223-5514

広島大学病院 救急集中治療科 助教 錦見 満暁
広島県広島市南区霞1-2-3 TEL：082-257-5555

福岡大学病院 救命救急センター 講師 仲村 佳彦
福岡県福岡市城南区七隈7丁目45-1 TEL：092-801-1011

八尾徳洲会総合病院 集中治療部 部長 緒方 嘉隆
大阪府八尾市若草町1番17号 TEL：072-993-8501

山口大学医学部附属病院 先進救急医療センター 教授 鶴田 良介
山口県宇部市南小串1-1-1 TEL：0836-22-2343

りんくう総合医療センター 救命救急科 大阪府泉州救命救急センター所長 中尾 彰太
大阪府泉佐野市りんくう往来北2-23 TEL：072-469-3111

3. 研究の背景・意義・目的

院外心停止による心停止後症候群の現状と治療（背景）

本邦では毎年約11万人の院外心停止患者が発生する(1)。AEDの普及やバイスタンダーによる心肺蘇生によって心拍再開率は改善したが(2)、依然として心停止中におきる脳虚血とその後の遷延する意識障害をはじめとした神経学的予後は不良である(3)。蘇生後の神経障害がおきる主なメカニズムは、心停止により脳への血流が遮断されることに起因する。さらに続発するミトコンドリア機能障害、タンパク合成障害、細胞骨格障害、アポトーシスやフリーラジカル産生、炎症なども神経障害を増悪させる因子である。これらの神経障害は、低体温にして脳温を下げ、反応を抑えることで抑制される可能性がある(4)。国際ガイドラインでは、32℃から36℃のうちいずれかの温度をひとつ決め、その温度を維持する(体温管理療法)ように推奨されているが(5)、推奨幅内の目標温度のうち神経保護や生命予後といった点において、いずれが至適であるかは決着がつかない。

2002年に行われた2つの無作為化比較試験(RCT)では低体温療法の神経学的予後に対する有効性が報告された(6)(7)。しかし、2013年に33℃(低体温療法)と36℃(常温療法)の管理での予後の差がなかったことが報告されて以来、発熱を避ける体温管理療法(低体温療法と常温療法)という概念が生まれ、高温をさければ臨床的には神経学的な予後に大きな差は生じにくい可能性が指摘された(8)。しかし、2019年の臨床研究では再度、低体温療法の神経学的予後に関する優位性が発表された(9)。さらに、2021年にはこれまででもっとも大きな体温管理療法に関するRCTが行われたが、低体温療法(33℃)と常温療法(36.5℃-37.7℃)の間に予後の差が認められず、低体温療法群で重篤な不整脈が多く合併した(10)。現在までに、5つの大きな体温管理療法(低体温療法と常温療法の比較)に関するRCTが行われているが、低体温が臨床的に神経保護に有効であるのか結論はでていない。

本研究の意義

心停止後症候群の神経障害は虚血時間や病態など様々な影響を受けるため、症状は一律でなく、多様であることが知られている。来院時にすでに覚醒し、高次脳機能障害のみが問題となるような症例（軽症）から深い昏睡を呈する症例（重症）まで、重症度の異なる例に対し、治療が行われている。重症度を分類するための研究が行われており、本邦でRevised post Cardiac Arrest Syndrome before Therapeutic hypothermia score (rCAST)が開発された(11)。rCASTは体温管理療法を施行する心停止後症候群患者の神経学的予後を早期に予測するスコアである。日本全国の救急医療機関の心停止症例のレジストリーの解析で、中等度の障害を呈する心停止後症候群では常温に近い体温管理療法（35°C-36°C）よりも低い温度の体温管理：低体温療法（33°C-34°C）の方が、神経保護に効果が高い可能性が示された(12)。

rCAST以外にも様々な指標や重症度スコアを用いて心停止後症候群の重症度を分類し、適正な患者に至適の温度管理を行うべく様々な視点から検討がなされつつあるが、いずれも後ろ向き研究である(13)(14)(15)。研究限界として、選択バイアス（神経障害が重い患者で低い温度管理がされやすい、呼吸循環に障害がある患者は常温の温度管理がされやすい、など）が生じている可能性が指摘されている(14)。これまでに心停止後症候群に関する体温管理療法の温度比較研究において、体温管理療法の効果が高いと推測される患者群を適切に重症度スコアによって組み込んだRCTは行われていない。

研究の目的

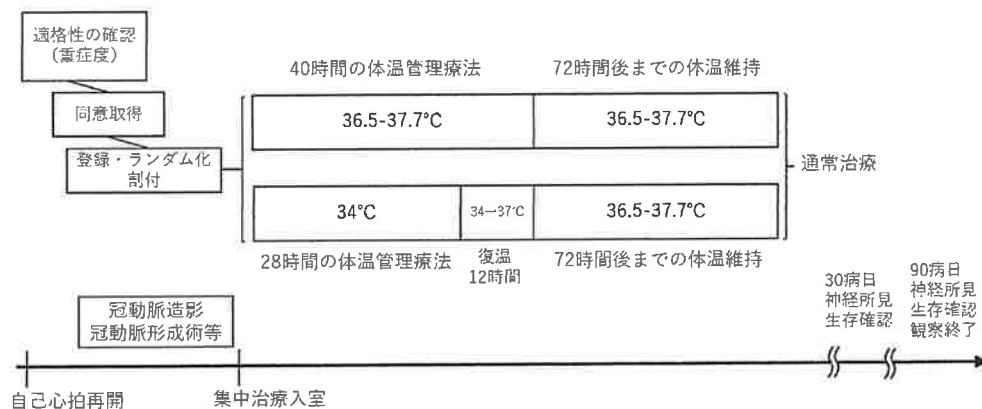
本研究は、院外心停止による心停止後症候群で意識障害を呈する患者に対し、rCASTによる重症度で患者選択をした上で、低体温療法（34°C）と常温療法（36.5-37.7°C）の30日神経学的予後に対しての違いを検証する多施設によるRCTである。体温管理療法の効果が高いと想定される患者群を絞った上で、より低い温度管理（低体温療法）が効果を発揮するかという問題に解決を見出せるように、根拠となるデータを得ることが目的である。

4 研究の方法（研究のデザイン、予定研究対象者数及びその設定根拠、統計解析の方法、評価の項目及び方法等）、期間

（1）研究の種類・デザイン

多施設無作為化比較試験（Japan Registry of Clinical Trials：jRCTに試験登録を行う）

（2）研究のアウトライン（研究のフローチャート参照）



（3）研究対象者の研究参加予定期間

研究対象患者の研究参加期間は、同意後から90日後の神経学的所見、予後調査までとする。

重症度確認・登録・ランダム化割付の後、34°Cもしくは36.5-37.7°Cの体温管理療法を行い、復温し72時間経過するまで、体温管理は継続する。体温管理期間後は通常治療を行う。

（4）介入の内容

重症度確認（rCAST）し適正のあった患者に無作為化割付を行い、体温管理療法の温度を34°Cで行う（低体温療法群）と36.5-37.7°Cで行う（常温療法群）の2群に振り分ける。治療は通常診療の範疇で行うが、2群の治療をプロトコル化する。体温管理療法の施行時間や使用する鎮静・鎮痛・筋弛緩薬の内容、目標設定（循環、呼吸、血糖値）、体温管理後の解熱などに関し、全施設で統一性をもたせる。

(5) 介入に用いる器材, 薬剤, 方法

【体温管理療法開始前】

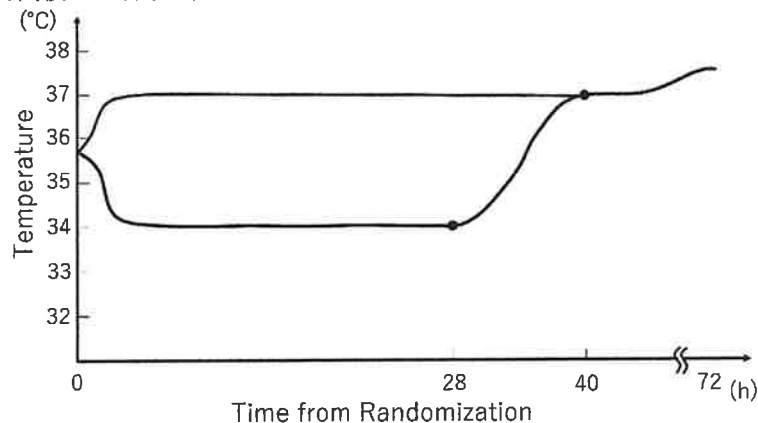
- * 体温管理療法前の冷却輸液の施行は妨げない。
- * 体温管理療法開始前に必要な治療 (CAG/PCIなど) や心停止の原因検索のための検査 (CTスキャンなど) を行う。
- * ROSCからなるべく早期にランダム化 (3時間以内), 体温管理療法を開始する。

【体温管理療法に使用する機器】

現在, 本邦では体外式冷却機具と血管内冷却機具が使用されていると思われ, どちらの機器でも研究に組み込む。

【体温管理療法の方法】

- * 体温管理療法の目標温を低体温療法群では34°Cとし常温療法群では36.5-37.7°Cとする, ランダム化完了 (研究組み込み) 時間を基準 (0時間) とする。
- * 可能な限り早急に目標温に到達するよう体温管理療法の導入を行う。
- * 導入にかかる時間を加味するため, ランダム化の開始から28時間の体温管理療法の維持を行う (導入時間を加味しても24時間程度の時間, 両群での温度の体温管理療法期間が得られる)。
- * 34°C群では28時間後から復温を開始する。復温は0.25°C/hで行う (機器の使用が可能な場合は自動制御で行う)。常温療法群で体温が37°C以下の場合37°C程度の温度を目標とする。40時間後に両群ともおおよそ37°Cになる (常温管理)。40時間までは両群で鎮静薬の使用をする。40時間以降は, 72時間後まで両群で常温管理を行う。必要に応じ解熱薬使用や冷却を行い体温管理する (37°Cを目標温とし, 36.5-37.7°Cの範囲で管理, 37.8°Cを超えない)。
- * 体温の記録は0-72時間後まで行う (2時間おき)。



【温度の測定方法】

* 温度の記録および, 目標温の設定のための測定は, 膀胱温を第一選択とする。膀胱温での測定が不可能な場合, 食道温, 血液温での代用が可能。温度の測定は2か所以上で行っても良い。

【使用薬剤】

* 介入時 (ランダム化-体温管理療法-復温の40時間) は鎮静を行う。鎮静はミダゾラム, プロポフォール, デクスメデトミジンなどを主治医の裁量で投与し, Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) で-4 (呼びかけに反応なし, 身体的な刺激に動きあり) を目標として調整する。適宜, 麻薬 (フェンタニルなど) の追加を行っても良い。鎮静薬・鎮痛薬の終了は40時間以降に行う。

- * Bedside Shivering Assessment Scale (BSAS) にそってシバリングの評価を行う (16)。BSASスコア0もしくは1が保てるように治療を行う。必要に応じ,
 - ・ 筋弛緩薬を使用する (筋弛緩薬を使用した場合は, 40時間後を目途に終了)。
 - ・ 鎮静を強化する。
 - ・ アセトアミノフェンもしくはNSAIDsを使用する。

【輸液・輸血など】

- * 蘇生時の輸液は患者の状態に合わせて行い, 安定したのちは, 1.25ml/kg/h程度を目安とする。患者の状態により担当医の判断で増減を行って良い。
- * ヒドロキシエチルデンプン含有製剤は原則として使用しない。

*必要時には輸血を行う。輸血は病態にあわせ担当医が判断するが、原則として赤血球濃厚液(7g/dL)、新鮮凍結血漿(P_T-INR2.0以上、APTT基準値の2倍以上)、濃厚血小板(1~2万/ μ L)を開始の目安とする。

【目標指向型管理】

*下記の管理を原則として目標とするが、患者の状態により目標値の判断(最終決定)は担当医が行う。
*呼吸管理：血中二酸化炭素のモニタリングは動脈血ガス測定を行い、PaCO₂の目標値は40±5mmHgとする。可能であれば、ETCO₂のモニタリングをあわせて行う。血中酸素のモニタリングはSpO₂で行い、92~98%程度を目標とする。適宜、血液ガスを測定し、PaO₂の確認を行う。人工呼吸器の設定は圧規定換気とし、PEEPの目安は5-10cmH₂Oとする。吸入酸素濃度、設定圧、呼吸回数を上記目標が達成できるように適宜調整する。

*循環管理：目標値は平均動脈圧で65-90mmHg、適宜、昇圧薬・降圧薬を使用する。昇圧薬・降圧薬の種類、量は担当医が判断する。

*血糖値：目標値140-180mg/dLとし、必要に応じインスリンなどを使用してコントロールする。

*体位：可能な限り、頭部挙上(15-30°)を行う。体位変換は体温管理療法の妨げにならないように積極的に行う。

【研究が中止となった場合などの対応】

*体温管理療法の継続が難しい場合、患者死亡など下記14.(5)に中止基準を設ける。

*中止時には通常治療通りに患者・家族対応を行う。

*治療の差し控え(Withdrawal of Life Sustaining Therapy: WLST)決定時にはその時間と取得理由を記録する。

(6) 併用薬(療法)等に関する規定

1) 併用療法：集中治療室での体温管理療法前の冷生食の輸液など、各施設で通常行っている併用療法は妨げない。実施時には記載のみ行う。

2) 併用禁止療法：他のRCTとの同時組み込みは行わない。

3) 併用制限療法：なし。

4) 併用注意療法：なし。

5) 併用可能療法：集中治療室入室までの各参加施設の冷却は併用可能(方法を記録する)。

(7) 介入を休止(休業)する場合の方法

体温管理療法中に、継続がふさわしくないと考えられる事象が生じた際には、体温管理療法は中止とする。原則として休止はしない。

(8) 研究対象者指導情報

該当しない。

(9) 症例登録、割付方法、ブラインド化の方法

研究対象者の登録方法

研究責任者あるいは研究分担者は、

1) 代諾者より研究開始前に同意を取得する(代諾者が来院できる場合、文書による同意。来院が即座にできない場合、先に口頭同意、来院後ただちに文書による同意)。

2) 研究責任者(分担者)が保管する研究対象者識別コードリストに、同意取得日および研究対象者と研究対象者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。

3) 研究対象者識別コードを用いた症例登録を、WEB(症例登録センター)を通じて入力する。

4) WEBで適格性の確認を受け、研究対象者登録番号と割付られた体温管理(低体温療法もしくは常温療法)等が記載された登録確認書を受領する(WEB)。

5) 同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、速やかに報告する。

研究対象者の割付方法

研究対象者の各治療群(低体温療法もしくは常温療法)への割付は、中央登録方式にて行う。予め作成したシステムによりランダム割付し、症例登録順に順次各治療群に割付、研究対象者登録番号と治療群を電子データ収集システム上に保存する。割付表は中央で保管し、解析責任者のみが閲覧可能な状態にする。研究責任者および研究分担者には開示しない。

ブラインド化の方法

介入治療（低体温療法、常温療法）を行う医療従事者のブラインド化を行うことは困難であり、行わない。主要評価項目および副次評価項目の評価に関しては、各治療群の群分けに関し、ブラインド化された評価者（医師）が評価を行う。患者診察が可能な場合（院内、外来通院）は対面による診察で評価する。対面での評価ができない場合は、電話により調査を行う。患者自身が返答することが困難な場合、家族もしくは状態を知る医療従事者等より情報を聴取し評価を行う。

（10）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、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

（11）他の機関等の試料・情報の利用

本研究は多施設共同研究であるため、各施設のデータは専用EDC（Electronic Data Capture）電子データ収集システムを使用して、研究事務局で収集・集計する。研究実施に係る情報等を取扱う際は、各施設が匿名化の上、管理し研究対象者の秘密保護に十分配慮する。主解析出版後に、所定の手続きを経て国内の他施設に情報の提供（2次利用）を許可する可能性がある。

5 観察および検査項目

施設患者情報：研究事務局は各参加施設の院外心停止患者数、蘇生した患者数、蘇生した患者の rCAST スコア、選択基準合致者数、選択基準に合致していたが体温管理療法の組み込みが不可であった患者数、選択基準に合致していたが除外基準に抵触した患者数、選択基準に合致していたが代諾者の同意が得られなかった患者数を調査する。

【同意取得時】

患者基本情報：研究 ID の確認、生年月日、性別、代諾者からの同意取得日

介入項目：選択基準の確認（rCAST の取得を含む）、選択除外基準の確認、同意取得、低体温療法群と常温療法群の割付

【救急外来】

基本患者情報：心停止の発生状況（心停止の発生前年月日時間・推定を含める、発生場所、普段の生活レベル、他院からの転院の有無）、蘇生治療の経過（消防出動（119番）：覚知時間、現着時間、傷病者接触時間、現発時間、病院着時間）、心停止の状況、救急隊接触時自己心拍再開有無・時間、搬送中自己心拍再開有無・時間、目撃者の有無・時間、バイスタンダーCPRの有無・時間、バイスタンダーCPR内容、救急隊接触時の状態（心拍再開ある場合は意識レベル、呼吸、脈拍、血圧、瞳孔径、対光反射）、心電図波形・搬送中変化、救命行為有無（電氣的除細動（使用の有無・時間・状態変化、電氣的除細動使用回数）、気道確保（有無、気道確保法、使用器具（声門上気道確保器具もしくは気管挿管）、静脈確保（有無、時間）薬剤（アドレナリン）投与の有無、時間、使用量。合併症/既往歴、チャールソン併存疾患指数、Barthel Index、普段の生活の Cerebral Performance Category (CPC)/Overall Performance Category (OPC)。

救急外来での救急医による救命処置有無（電氣的除細動（使用の有無・時間、電氣的除細動使用回数）、気道確保（気道確保法の有無（気管挿管、その他）、薬剤（アドレナリン、抗不整脈薬、昇圧薬）投与の有無、時間、使用量。救急外来で心拍再開した場合、その時間。

rCAST：rCAST スコア（最小0ー最大18.5）を取得する。rCAST：5.5-15.5を本研究に組み込む。

以下の5項目に関し、0-3のポイントをつけ、

①初期心電図調律（Shockable：0ポイント、Non-shockable：1ポイント）

② ROSC までの時間/目撃なし

（20分未満：0ポイント、20分以上：1ポイント、目撃なし：2ポイント）

③pH（7.31以上：0ポイント、7.30-7.16：1ポイント、7.15-7.01：2ポイント、7.00以下：3ポイント）

④乳酸値 mmol/L（5以下：0ポイント、5.1-10.0：1ポイント、10.1-14.0：2ポイント、14.1以上：3ポイント）

⑤GCS スコアのM（2以上：0ポイント、1：1ポイント）

下記の計算式に5項目のポイントを代入し rCAST スコアを求める。

$1.0 \times (\text{初期調律}) + 2.0 \times (\text{ROSC までの時間/目撃なし}) + 2.5 \times (\text{pH}) + 0.5 \times (\text{乳酸値}) + 4.5 \times (\text{GCS M}) = \square \text{ポイント}$

本研究での rCAST スコア取得のタイミング：心拍再開直後（最大で 30 分程度）の状態を記録し、rCAST スコアとする。病院到着時に患者の心拍が再開している場合は、病院到着時の状態を記録し、rCAST スコア取得する。心停止と心拍再開を繰り返す場合、安定した心拍再開時（その後 20 分以上、心停止なく自己心拍が継続）の状態 で rCAST スコアを取得する。

観察項目：心拍再開 30 分以内の GCS, SOFA スコア（入院後 24 時間以内）。心電図（ST 上昇の有無）、胸部 X-P（明らかな大動脈解離の除外）、頭部 CT（頭蓋内出血の有無、低酸素脳症の所見の有無）、CAG/PCI（実施の有無）、血液検査所見：

末梢血：WBC, Hb, PLT

凝固：APTT, PT

生化学：CK, AST, ALT, TP, T-Bil, BUN, Cre, CRP, Na, K, Cl, Glu

動脈血ガス：pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE, 乳酸値

【集中治療室（体温管理療法開始前）】

身長・体重の測定。

介入項目：低温療法群（34℃）もしくは常温療法群（36.5-37.7℃）の確認、プロトコルの確認。

観察項目：体温管理療法施行前の GCS, SOFA スコア。血圧、心拍数、SpO₂、人工呼吸器設定（FiO₂, PEEP）、併用薬（昇圧薬、血管作動薬）

動脈血ガス：pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE, 乳酸値

【体温管理療法】

観察項目：研究組み込み（ランダム化）時間、体温管理療法の開始時間、目標温度到達時間、2 時間毎の中枢温、体温管理療法終了時間、体温管理療法に使用したデバイス、使用薬剤（鎮静薬、麻薬、筋弛緩薬）、復温開始時間、体温管理療法中止の有無、体温管理療法を中止した場合（中止時間、中止の理由）体温管理療法中の機械管理の有無を記録する（ECMO の有無、CHDF の有無、IABP の有無）。

【体温管理療法（低温療法および常温療法）による合併症】

ICU 入室中の合併症を記録。

肺炎：Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) より膿性の気管分泌物、X 線写真上の浸潤、P/F 比の低下（PaO₂/FiO₂ <32 kPa もしくは < 240 mmHg）と定義。

肺炎の有無を記録する。

敗血症：3rd international consensus definitions for sepsis and septic shock 定義で敗血症を決定。

敗血症の有無を記録する。

出血：GUSTO 基準に基づき、中等度または重度の出血と定義（輸血を必要とする出血、脳内出血、または治療を必要とする実質的な血行動態の悪化をもたらす出血があった場合）。

出血の有無・部位・手術/IVR の有無を記録する。

皮膚合併症（冷却装置による）：水疱形成または皮膚壊死と定義。

皮膚合併症の有無を記録する。

不整脈：血行動態の悪化を伴った場合、もしくはペーシングや CPR を必要とした場合と定義。

不整脈の有無、電解質異常の有無を記録する。

【体温管理療法開始 28 時間後】

観察項目：GCS, SOFA スコア。血圧、心拍数、SpO₂、併用薬（昇圧薬、血管作動薬、鎮静薬、筋弛緩薬）

動脈血ガス：pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, BE, 乳酸値

【第 3 病日、第 5 病日】

観察項目：GCS, SOFA スコア

【第 30 病日】

観察項目：CPC, 30 日の生存死亡（死亡の場合は死亡の日時）

【第 90 病日】

観察項目：CPC, 90 日の生存死亡（死亡の場合は死亡の日時）

【WLST (Withdrawal of Life-Sustaining Therapy : 積極的治療からの撤退) 取得時】

WLST 取得理由の記録（脳死，神経学的検査での予後不良の予測，多臓器不全，循環維持不可能，合併症による死亡，その他の理由など）

観察項目：体温，SOFA スコア，併用薬（昇圧薬，血管作動薬），CPC，GCS

【神経学的予後予測の方法】

早期（96 時間以内）の神経学的予後予測は十分な根拠がないため，原則として，すべての症例で，無作為化後 96 時間まで積極的に治療を行う。

ただし，96 時間以前に WLST を行うことが許容される 2 つの条件

- ・不可逆的な臓器不全，併存疾患，またはその他の理由により，2 名以上の医師の合意で，救命は困難であり，さらなる治療が非倫理的であると考えられる場合。
- ・脳死が確立されている場合（WLST ではなく死亡として定義）。

無作為化から 96 時間以降で，神経学的予後予測（良好，不良）を行い，結果を記録する。この予測で神経学的予後が不良と見込まれる場合，医師の裁量，また，施設の基準と照らし合わせ，WLST を行うことができる。

神経学的予後不良の判断は各施設にゆだねられるが，過去の研究を参照し(10)，以下の基準を参考にしても良い。

神経学的予後が不良であると推測される基準

基準 A，B，および C がすべて満たされた場合，神経学的予後は不良である可能性が高い。

A. 重度の代謝障害や鎮静の影響などの因子が除外されている。

B. 無作為化 96 時間後に，両側の中枢性と末梢性疼痛刺激に対しての反応や伸展性反射が消失している。

C. 以下に述べる予後不良の兆候のうち少なくとも 2 つを満たす。

- C1. 心停止後 96 時間以降の両側の瞳孔反射と角膜反射の消失
- C2. 無作為化 48 時間以内に観察された継続するミオクローヌス（全身性ミオクローヌスが少なくとも 30 分間持続する）
- C3. 音や痛みに対し，反応性のない予後不良の EEG パターン
- C4. CT 所見：皮髄境界の不明瞭化を伴う全体的な脳溝消失や脳浮腫像
MRI 所見：全脳のびまん性，または，両側性の多発性虚血性病変の所見
- C5. 予後不良の高い血清-NSE 値（施設の予後不良の閾値を超える）
- C6. 無作為化 48 時間以降の体性感覚誘発電位（SSEP N20）反射の両側の消失

96 時間以降に予後が不明確だった場合は，適切な時期に再評価を行い，神経機能が改善しないと予測される場合は，WLST を行うことが可能である。

また，治療を行う医師の裁量，予後の神経学的評価に関係なく，支持療法を継続しても良い。

予後予測のための検査を行った日時（不明確であった場合を除く），結果（予後良好/不良の予想），予後予測のために行った検査の種類と各検査結果を記載する。

【中止時】

中止理由の記録

観察項目：体温，SOFA スコア，併用薬（昇圧薬，血管作動薬），GCS

【有害事象】

本研究における有害事象とは，試験治療との因果関係の有無にかかわらず，ランダム化から 40 時間までの期間に研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病もしくは障害並びにその徴候（臨床検査値の異常変動を含む）をいう。ただし，研究中に重症度の悪化や発生頻度の増加がみられる場合を除き，研究対象者の基礎疾患は有害事象としない。また，試験治療開始前に症状・所見が認められ，研究責任医師等が研究参加を可と判断した研究対象者について，当該症状・所見が介入後に悪化していない場合には有害事象としない。

スケジュール表

項目	同意取得時	救急外来	集中治療室			病棟・転医退院(自宅)		その他	
			ROSC原因検索	TTM開始前	TTM28時間後	第3・5病日	第30病日	第90病日	WLST取得時
選択・除外基準	●								
同意取得	●								
研究対象者背景の確認 ^a		●							
rCASTスコア		●							
侵襲・介入期間 ランダム化から40時間			←	→					
有害事象の調査 ランダム化から40時間			←	→					
合併症の調査 ランダム化から72時間			←	→					
GCSスコア		●	●	●	●			●	●
SOFAスコア		●	●	●	●			●	●
基本バイタルサイン(血圧, 心拍数, SpO ₂ など)		●	●	●					
深部体温測定		●	●	●				●	●
併用薬剤の確認		●	●	●				●	●
臨床検査	末梢血検査 ^b	●							
	凝固検査 ^b	●							
	血液生化学検査 ^b	●							
	血液ガス検査 ^b	●	●	●					
胸部X線検査 ^c		●							
心電図検査 ^c		●							
頭部CT ^{c,d}		●							
予後予測 ^d					●				
神経学的所見の取得 ^e						●	●	●	●

a: 研究対象者背景とは、年齢・性別・既往症・救急搬送時の状況・心停止の原因など研究対象者の医療における特徴のこと。

b: 臨床検査として凝固検査、末梢血検査、生化学検査、血液ガス検査を測定する。

c: 集中治療室入室するまでに胸部レントゲン検査、心電図検査、頭部CT検査を行う。

d: 神経学的予後予測のための所見取得を行う。

e: 体温管理療法の効果を測定する。

6. 評価項目

(1) 主要評価項目 (Primary endpoint)

第30病日における神経学的予後：

グラスゴー・ピッツバーグ脳機能身体機能カテゴリー：CPCによる分類（5段階）。

心停止後症候群患者を対象とした研究報告では、主要評価には神経学的予後や生存・死亡が用いられている。心停止後症候群では神経学的予後が最も重要な評価項目であり、本研究では主要評価項目として、第30病日のCPCを取得する。治療介入（低体温療法もしくは常温療法）の割付を知らない評価者（医師）が対面もしくは電話により、患者本人もしくは（本人が回答できない場合）医療従事者・家族から患者のCPCスコアを得る。

（第30病日および第90病日における電話調査方法）

第30および90病日に入院中の場合には当日、第30および90病日に退院している場合には第30病日（±5日）、第90病日（±10日）に、医師が電話調査を行って、神経学的予後を記載する。

転院している場合は、治療介入に関してブラインド化された医師が転院先の医療従事者もしくは家族（本人）に臨床試験の概要を説明して、判定を行う。

自宅退院をしている場合には、治療介入に関しブラインド化された医師が電話調査を行う。心停止後症候群では神経学的予後も重要な評価項目である。本研究では第30および90病日のCPCを取得する。

（2）副次的評価項目（Secondary endpoint）

副次評価項目は、第90日病日のCPC、第30・90病日の生存・死亡とする。第30病日の予後は総務省への登録データとしても用いられているため日常臨床でなじみがあるため、収集が容易で、欠測が少ないと推測される。

1	機能良好	意識は清明、普通の生活ができ、労働が可能である。障害があっても軽度の構音障害、脳神経障害、不全麻痺など軽い神経障害あるいは精神障害まで。
2	中等度障害	意識あり。保護された状況でパートタイムの仕事ができ、介助なしに着替え、旅行、炊事などの日常生活ができる。片麻痺、けいれん、失調、構音障害、嚥下障害、記憶力障害、精神障害など。
3	高度障害	意識あり。脳の障害により、日常生活に介助を必要とする。少なくとも認識力は低下している。高度な記憶力障害や痴呆。“Locked-in”症候群のように眼でのみ意思表示できるなど。
4	昏睡、植物状態	意識レベルは低下。認識力欠如。周囲との会話や精神的交流も欠如。
5	死亡、もしくは脳死	

	0	1	2	3
初期心電図調律	Shockable	Non Shockable		
ROSCまでの時間/目撃なし	< 20 min	20 min ≤	目撃なし	
pH	≥ 7.31	7.30 - 7.16	7.15 - 7.01	7.00 ≥
乳酸値 (mmol/L)	≤ 5.0	5.1 - 10.0	10.0 - 14.0	14.1 ≤
GCS (M)	≥ 2	1		

rCASTスコア計算式

$1.0 \times (\text{初期心電図調律}) + 2.0 \times (\text{ROSCまでの時間/目撃なし}) + 2.5 \times (\text{pH}) + 0.5 \times (\text{乳酸値}) + 4.5 \times (\text{GCS M}) = \square \text{ポイント}$

SOFA (sequential organ failure assessment) score					
スコア	0	1	2	3	4
意識 (GCS)	15	13~14	10~12	6~9	<6
呼吸 PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 および呼吸補助	< 100 および呼吸補助
循環	平均血圧 ≥ 70mmHg	平均血圧 < 70mmHg	ドパミン<5 もしくは ドブタミン併用 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	ドパミン5~15 もしくは ノルアドレナリン \leq 0.1 もしくは アドレナリン \leq 0.1 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	ドパミン>15 もしくは ノルアドレナリン>0.1 もしくは アドレナリン>0.1 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
肝 血漿ビリルビン値 (mg/dL)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.9~11.9	≥ 12.0
腎 血漿クレアチニン 値 (mg/dL)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9	≥ 5.0
腎 尿量 (ml/day)	-	-	-	< 500	< 200
凝固 血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20

7. データの集計および統計解析方法

(1) 解析の対象となる臨床研究の対象者の選択（無作為割付を受けた全症例，被験薬投与を受けた全症例，全適格例，評価可能症例等）：

本試験の主要な有効性解析集団は最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）とする。FASは治療意図（Intention-to-Treat : ITT）に基づく解析集団であり，本試験に組み入れられたすべての症例のうち，有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が投与後に1項目でも測定されている基準を満たす集団と定義する。また治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set : PPS）は，データ固定前に作成する症例取り扱いに関する基準に則り，有効性評価に関して採用とされた症例の集団とする。感度解析としてPPSに基づく解析を実施し，FASの解析結果と比較検討する。

(2) 主要評価項目：

心停止から30日後の神経学的予後（神経学的予後良好CPC1もしくは2：有効症例，神経学的予後不良CPC3-5：非有効症例）。第30病日に神経学的予後の確認が不可能な症例では非有効例に分類する。

(3) 副次的評価項目：

第90病日のCPC（良好：1，2と不良：3，4，5）の比較，第30病日および第90病日の生存・死亡を比較する。生存時間解析を行う。

(4) 欠測，不採用及び異常データの取扱いの手順：

データの欠測，不採用及び異常が発生した場合，利用可能なデータのみを使用して解析を実施する。相当数の欠測データが存在した場合は，欠測データの影響を見積もるための探索的解析を実施する。欠測データの扱いを含むデータの取扱いの詳細は，データ固定前に固定する統計解析計画書に記述する。

(5) 対象背景の解析：

各解析対象集団における参加者背景データの分布及び要約統計量を低体温療法群と常温療法群で群ごとに算出する。名義変数については，カテゴリーの頻度及び割合を群ごとに示す。連続変数については要約統計量（中央値，四分位数範囲）を群ごとに算出する。群間の比較には，名義変数についてはFisherの正確検定，連続変数についてはマンホイットニーU検定を用いる。

(6) 主たる解析および副次解析：

主要評価項目，副次評価項目に関し，低体温療法群と常温療法群で群ごとに要約統計量を算出するとともに

に、Fisherの正確検定により群間比較を行う。生存時間解析はハザード比を用いて行う。

(7) 用いられる有意水準：

本試験の解析の有意水準は両側5%、信頼区間の信頼係数は両側95%とする。

(8) 中間解析：

本研究は症例数が目標数の半数に到達したときに一度中間解析を行う。試験全体の α エラーを0.05に保つため、O'Brien-Fleming法に基づき、中間解析および最終解析における α エラーをそれぞれ0.005, 0.048と設定した。中間解析にて統計的有意な結果が得られた場合、早期中止もしくは終了を検討する。

(9) 当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順：

当初の統計的な解析計画からの変更がある場合は、研究計画書又は統計解析計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても説明する。

8. 目標症例数および設定根拠

当院の申請目標症例数 15例

研究全体：参加施設数 20-40施設、目標症例数 380例

体温管理療法を行う約380例を対象とする。患者は、温度管理の目標を34℃に設定する群（低体温療法群）と、36.5-37.7℃に設定する群（常温療法群）にランダムに振り分けられる。

症例数の算出においては、最終解析における α エラー0.048、パワー0.80、34℃群と36℃群の予後良好割合をそれぞれ50%と35%として（172例ずつ）、各群それぞれに10%のフォローアップ不能例（18例ずつ）を加え、各群190例（合計380例）と設定した（カイ二乗検定）。

9. 研究実施期間

西暦 2022年 6月 1日 から西暦 2025年 8月 31日（登録締切 2025年 5月 31日）

10. 研究対象者の設定方針

(1) 選択基準：

以下の基準を全て満たす患者を対象とする

- 1) 内因性院外心停止患者
(心原性・非心原性のいずれも対象、すべての初期心電図調律、院外または救急外来で自己心拍が再開)
- 2) 年齢18歳以上、79歳以下
- 3) 自己心拍再開から20分後もGCSが8以下であり、指示に従えない患者
- 4) 心拍再開時点において集中治療に制限がない患者（治療に制限がなくDNARでない）
- 5) 心拍再開から3時間以内にランダム化を行うことができる患者
- 6) rCASTスコアが5.5点以上、15.5点以下の重症度である患者

設定の根拠

年齢：18歳以上を対象とした。2)-5)は、体温管理療法を行う上での本邦の臨床的実情を考慮した。

本邦の院外心停止患者の大規模レジストリーなどの現状から、全国の救命救急センターには上記基準を満たす患者が年間10-20例程度（1施設あたり）であると推測している。そのうち、さらにrCASTスコアで5.5-15.5を満たす患者は年間5-10例程度（1施設あたり）と推測する。

(2) 除外基準：

以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組み入れないこととする

- 1) 体温管理療法開始前に収縮期血圧80mmHg以上（輸液および昇圧薬の投与は問わない）が保てない患者
- 2) 来院時の体温が32℃以下、来院時の体温が40℃以上の患者
- 3) ROSC前にECMO使用がなされた患者（ECPR患者）
- 4) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性
- 5) 脳出血、くも膜下出血、脳梗塞、急性大動脈解離、末期がんによる心停止
- 6) 重篤なCOPDを合併し、在宅酸素療法を受けている患者
- 7) 維持透析中の患者
- 8) 発症前の脳機能の状態が不良な患者（CPC3, 4:脳障害により日常生活に介助を要する患者、高度の

記銘力障害、植物状態の患者)、発症前の全身機能の状態が不良な患者(Overall Performance Category [OPC3, 4]: 意識あり。CPC3の状態。あるいは脳以外の原因による高度の障害。もしくは両者の合併。日常生活に介助が必要。もしくは、植物状態の患者)

9) その他、研究責任者、研究分担者が研究対象者として不適当と判断した患者(40時間以内の死亡が強く予測され、体温管理療法を完結することが困難など)

[設定根拠] 1) 有効性評価への影響, 2)~5) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため, 6) 安全性への配慮のため, 7)~10) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため

1 1. 研究の背景および科学的合理性の根拠(研究の合理性・妥当性)

本研究では国内の救命救急センター(20-40施設)を中心に、院外心停止後、心拍再開したすべての初期心電図調律の意識障害患者(18歳以上79歳以下)で、集中治療室において体温管理療法を行う約380例を対象とする。患者は、温度管理の目標を34℃に設定する群(低体温療法群)と、36.5-37.7℃に設定する群(常温療法群)にランダムに振り分けられる(心拍再開後3時間以内)。症例数の計算は最終解析における α エラー0.048、パワー0.80、34℃群と36℃群の予後良好割合をそれぞれ50%と35%とし(344例)、36例がフォローアップ不能と推定した。施設選定は日本救急医学会を通じて行う。20-40施設程度で1施設が年間5-10例程度の組み込みを行い、2-3年間の期間で目標数到達を目指す。

1 2. インフォームド・コンセントを受ける手続き

岡山大学の倫理審査専門委員会で承認の得られた同意説明文書を患者(代諾者)に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者(代諾者)の自由意思による同意を文書で得る。

患者(代諾者)の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者(代諾者)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、速やかに患者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査専門委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者(代諾者)の再同意を得る。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ① 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(研究対象者から習得された試料・情報の利用目的を含む。)及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究に参加する事により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)
- 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 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 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
- 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
- ⑰ 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
- ⑱ 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い
- 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関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病院倫理委員会が、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
- ②2 知的財産権、所有権の帰属先

1 3. 個人情報等の取扱い（匿名化の方法を含む）

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「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る情報等を取扱う際は、各施設が研究独自の研究対象者コードを付し管理し研究対象者の秘密保護に十分配慮する。情報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、研究対象者の氏名、生年月日などの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、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。匿名化された各施設の情報、WEBを用いて研究事務局で集約する。症例報告書、匿名化に用いる連結表は、研究実施中においては各実施施設で厳重に保管する。連結表を作成する際に電子媒体を用いる場合には、パスワード管理を施したパソコンを使用する。なお、外部委託業者との個人情報取扱いに関する契約は、岡山大学救命救急科が包括的に締結する。

1 4. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び利益、総合的評価、当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 予想される利益

本研究での研究対象者に対する直接的な利益はない。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）

いずれの群に振り分けられた場合にも、直接的な不利益は想定されない。

(3) 有害事象発生時の研究対象者への対応

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、体温管理療法を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

(4) 研究計画書等の変更

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討する。また、新たな安全性情報等が得られた場合、必要に応じて研究計画書および同意説明文書を変更する。研究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、倫理審査委員会の承認を必要とする。

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

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

【中止基準】

- ① 研究対象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 担当医が、体温管理療法が不適切と判断した場合
- ③ 患者の死亡
- ④ 本研究全体が中止された場合
- ⑤ 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

15. 資料・情報の保管及び破棄の方法（保管期間を含む）

本研究で収集した情報（書類およびデータ）は、研究の中止または研究終了後10年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学病院，救命救急科医局）で保存し，その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管する資料・情報からは氏名，住所，生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除して保管する。

研究責任者は，研究等の実施に係わる必須文書（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，研究対象者識別コードリスト，同意書，症例報告書等の控，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など）を，研究の中止または研究終了後10年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学病院，救命救急科医局）で保存し，その後は個人情報に十分注意して廃棄する。コンピュータ上にある情報は完全に削除し，紙媒体（資料）はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

16. 研究機関の長への報告内容及び方法

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から⑥の項目は，適宜報告する。

- ① 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
- 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よう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 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 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

17. 研究の資金源，研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等，研究等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は，JSPS 科学研究費で実施する。また，本研究の研究担当者は，「岡山大学医療系部局臨床研究における利益相反マネジメント委員会内規」の規定に従って，利益相反マネジメント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。

18. 研究に関する情報公開の方法（研究計画の登録および研究結果の公表）

本研究は，臨床研究実施計画・研究概要公開システム：jRCT に登録する。

また，本研究で得られた結果は，日本救急医学会で発表し，救急医学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。

19. 研究対象者等からの相談等への対応

相談窓口を設置するとともに WEB ページで情報公開する。

相談窓口の責任者：救命救急科 准教授 内藤 宏道

連絡先：岡山大学病院 救命救急科 医局

平日昼間 8:30～17:00 電話：086-235-7427

20. 代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手順

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研究対象者を対象に加える（心停止後意識障害）。本研究の対象疾患の特性から，このような研究対象者を対象に加えないと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，研究対象者の家族構成等を勘案して，研究対象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。研究対象者の配偶者，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親近者に準ずると考えられる者，後見人とする。ただちに文書に同意取得ができない場合に限り，口頭同意を行う。口頭同意では，電話などにより文書と同じ内容で同意を得た上で

同意内容の記録を残す。さらに代諾者の来院後、ただちに文書による同意を取得する。

2 1. インフォームド・アセントを得る手続き（説明事項，説明方法含む）

該当しない。

2 2. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることを確認するための手順

緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況であるが、事前に同意を取得するため、該当しない。

2 3. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼があればその内容

本研究は、通常の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。また、本研究に参加することに係る謝金は発生しない。

2 4. 重篤な有害事象が発生した際の対応

研究責任者は、重篤な有害事象が発生した場合は、必要な処置を行うとともに重篤な有害事象及び不具合に関する報告書により倫理委員会へ意見を聴いた上で研究機関の長へ報告し、当該研究の実施に携わる研究者等（多機関共同研究の場合は他の機関の研究責任者）に対して、当該有害事象の情報を共有する。

重篤な有害事象とは、以下のいずれかに該当するものをいう。

- 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

予測できない重篤な有害事象の場合であり、因果関係が否定できない場合は、様式第9号により研究機関の長、当該研究の実施に係る研究者等（多機関共同研究の場合は他の機関の研究責任者）へ報告するとともに、研究機関の長を通じて厚生労働省へ報告し、対応状況・結果を公表する。

予測できない重篤な有害事象：重篤な有害事象のうち、研究計画書、同意説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

2 5. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究への参加に起因して、万が一、研究対象者に健康被害が生じた場合に、補償等はない。研究対象者に健康被害が発生した場合は、適切な処置を講じ研究対象者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行う。

2 6. 実施計画書からの逸脱の報告

- ① 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臨床研究審査専門委員会の事前の審査に基づく研究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ってはならない。
- ② 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臨床研究審査専門委員会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および理由ならびに研究実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および臨床研究審査専門委員会に提出し、研究代表者、臨床研究審査専門委員会および研究機関の長の承認を得る。
- ③ 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。

2 7. 研究の終了，中止，中断

(1) 研究の終了

各施設での研究の終了時には、研究責任者は、速やかに研究終了報告書を倫理委員会及び研究機関の長に提出する。多機関において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出する。

(2) 研究の中止、中断

- 研究責任者は、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) 侵襲または介入に使用する器材の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
 - 2) 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
 - 3) 中間解析時（予定症例数または予定期間に達する前）に、試験の目的が達成されたとき、もしくは、試験の目標達成が到底困難である場合。
 - 4) 臨床研究審査専門委員会により、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。
- 臨床研究審査専門委員会により、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。
- 多機関で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、研究の継続の可否を検討する。
- 研究の中止または中断を決定した時は、速やかに各医療機関の長にその理由とともに文書で報告する。

28. 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 該当しない。

29. 研究対象者の健康、遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い（研究結果の開示の方針、開示の方法等） 研究参加の同意取得の際に、重要な知見が得られた場合に「説明を希望するかどうか」について確認しておく。希望する場合には、研究分担者が、説明を行う。生命の危機があるという結果が明らかになった場合は、説明し、最善の治療を行う。

30. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

本研究では、専用EDC (Electronic Data Capture) 電子データ収集システムの構築を外部業者 (TXP Medical株式会社) に委託する。研究事務局は外部委託者を通じて、専用のEDCシステムを構築し、秘密保護に注意する。専用のEDCシステムでは複合的なセキュリティ対策が講じられたサーバを使用している。また、システムへのアクセスは、個人に対して発行されるユーザアカウント、パスワードで制限される。安全管理措置が遵守されているかTXP内部および研究事務局で定期的に調査を行い、当該内容が遵守されていない場合はただちに連絡し改善する。

31. 本研究で得られた資料・情報を将来の研究に用いる可能性

主解析出版後に、所定の手続きを経て参加施設にクレンジング済みの匿名化データベースを提供し2次利用（解析・出版）を許可する。参加施設の共同研究者はデータ利用に際し、概要（研究対象、介入・非介入群、転帰）を提出、別途倫理審査委員会の審査を経て、ホームページ等で研究計画を研究対象者へ周知した上で解析を開始し、データ入手2年以内に初回原稿投稿を行うものとする。また、主解析出版5年以内に、日本救急医学会（研究グループ）で許可した研究者にクレンジング済みの匿名化データベースを提供し2次利用（解析・出版）を許可する。研究者はデータ利用に際し、概要（研究対象、介入・非介入群、転帰）を提出、別途倫理審査委員会の審査を経て、ホームページ等で研究計画を研究対象者へ周知した上で解析を開始し、データ入手3年以内に初回原稿投稿を行うものとする。

32. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

別途定めるモニタリング計画書に従い適切にモニタリングを実施する。また、モニタリング担当者については、研究責任者が指名する。監査は実施しない。

33. 知的財産権、所有権の帰属先

この研究からは、知的財産権・経済的利益などは生じない。

3 4. 参考資料・文献リスト

1. Fire and Disaster Management Agency web page. Available from: <http://www.fdma.go.jp/html/intro/form/syoubou.html>
2. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Hiraide A. Nationwide Public-Access Defibrillation in Japan. *N Engl J Med.* 2010;362:994-1004.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:56-528.
4. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46:1650-67.
5. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, et al. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2020;142:S366-S468.
6. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-56.
7. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital. *N Engl J Med.* 2002;346:1-7.
8. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197-206.
9. Lascarrou J-B, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med.* 2019;381:1-11.
10. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2021;384:2283-94.
11. Nishikimi M, Ogura T, Nishida K, Takahashi K, Nakamura M, Matsui S, et al. External validation of a risk classification at the emergency department of post-cardiac arrest syndrome patients undergoing targeted temperature management. *Resuscitation.* 2019;140:135-41.
12. Nishikimi M, Ogura T, Nishida K, Hayashida K, Emoto R, Matsui S, et al. Outcome Related to Level of Targeted Temperature Management in Postcardiac Arrest Syndrome of Low, Moderate, and High Severities: A Nationwide Multicenter Prospective Registry. *Crit Care Med.* 2021;49:e741-e750.
13. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Kuroda Y. Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry. *Ann Intensive Care.* 2019;9:1-10.
14. Callaway CW, Coppler PJ, Faro J, Puyana JS, Solanki P, Dezfulian C, et al. Association of Initial Illness Severity and Outcomes after Cardiac Arrest with Targeted Temperature Management at 36 °C or 33 °C. *JAMA Netw Open.* 2020;3:1-12.
15. Kjaergaard J, Nielsen N, Winther-Jensen M, Wanscher M, Pellis T, Kuiper M, et al. Impact of time to return of spontaneous circulation on neuroprotective effect of targeted temperature management at 33 or 36 degrees in comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2015;96:310-6.
16. Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, Prescutti M, Fernandez L, Fernandez A, et al. Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: The bedside shivering assessment scale. *Stroke.* 2008;39(12):3242-7.