

— J-PULSE 研究用研究計画書テンプレート —

急性心不全とその関連疾患に対する効果的かつ効率的な治療等の確立に関する臨床研究—
院外心停止者の救命率向上に対する自動体外式除細動器を用いた心肺蘇生法の普及とエビ
デンス確立のためのウツタイン様式を用いた大規模臨床研究

平成 18 年度研究計画書

[所属] 東北大学大学院循環器病態学

[氏名] 安田 聡

作成日 ****年**月**日 Ver.**.*

1.背景

ニフェカラント(シンビット)は我が国で開発された III 群静注薬で、生命に危険のある不整脈(心室頻拍、心室細動(VF))で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合を効能・効果として承認されている。純粋な K チャンネル遮断薬という薬理学的特徴を有し、かつ除細動閾値を改善させることが動物実験において報告されている。アミオダロン静注が市販されていないという我が国の現状では、ニフェカラントは心停止に陥った危機的狀態で考えられる最大限の救命治療と考えられる。

2.目的

院外心停止症例を対象に電氣的除細動(DC)の補助手段としてのニフェカラント静注の有効性と安全性について、使用実態を調査することにより検討すること。

3.対象

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しない症例。

選択基準

- 1) 3 回の電氣的除細動、エピネフリン静注およびその処置以降の電氣的除細動に抵抗を示す院外 VF のために救急搬送された症例。
- 2) 生存例については患者自身より同意を得られた患者(ただし、患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする)。

除外基準

- 1) 外傷に伴う VF 症例
- 2) 上室性頻脈に対して DC 施行後に 2 次的に VF に移行した症例
- 3) QT 延長症候群が確認されている症例
- 4) 身元が明らかでない症例
- 5) 20 歳未満

4.研究デザイン

多施設共同レジストリ研究

5.調査方法

選択基準に合致し、除外基準に該当しない患者の登録を行う。登録用紙には搬送年月日・施設名・担当医師名・年齢・性別適格基準の確認除外基準の確認を記載する。担当者は登録番号を確認後、カルテから観察、検査項目を抽出し、症例報告書に記載する。またカルテから各施設での本研究の対象に合致する患者の総数、生存入院数などの観察項目の総数を調査する。

6. 評価項目

主要評価項目は生存入院とする。

7. 調査項目

年齢 性別 既往歴 救急隊連絡時刻、救急隊到着時刻、目撃者の有無

VF 確認時刻、初回 DC 時刻 救急外来搬送時刻

薬剤(ニフェカレント)使用時刻 薬剤総使用量 併用薬剤の有無

自己心拍再開の成否:心拍再開時の QT 時間、心拍数、血圧

生存入院の成否(必須項目)

原因心疾患(推定を含む) 急性冠症候群 その他

催不整脈効果の有無:多形性 非持続性心室頻拍の合併の有無

8. 統計解析

なし

9. 症例数

年間30-50例(見込み)

10. 試験期間

調査実施期間:2005年10月~2007年11月

11. 研究組織

1)試験運営委員会:国立循環器病センターおよび外部評価委員

2)実施医療機関:国立循環器病センター病院心臓内科、大阪府立三島救命救急センター、大阪府立千里救命救急センター、大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

...

12. 倫理的配慮

・本研究は患者を対象とした多施設共同臨床研究であり、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

・本研究は、実施医療機関においてそれぞれ倫理審査委員会の審査を受け、承認のうえ実施する。

・研究実施者は、研究対象者の個人を尊重し、個人情報には厳重に保護し、取り扱いには十分留意する。今回収集するデータは、本研究のみに使用する。集計・解析にあたっては、個人名ではなく識別番号を用いて研究対象者を特定する。

(研究対象者から個別に同意を得るかどうかについては、研究ごとに検討が必要。臨床研究に関

する倫理指針を参照。)

13.結果の公表

主任研究者は、研究結果の論文投稿及び公表について責任をもつ。公表の際には参加者の個人が特定できる情報を保全する。

14.参考文献

- 1) The Amiodarone versus Lidocaine in prehospital Ventricular fibrillation Evaluation; *New Engl J Med* 2002;346:884-90
- 2) Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, Omata M. Can a class III antiarrhythmic drug improve electrical defibrillation efficacy during ventricular fibrillation? *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 1;29(3):688-92.
- 3) Tahara Y, Toyama H, Kimura K, Kosuge M, Ebina T, Sumita S, Shimizu T, Hibi K, Ishikawa T, Uchino K, Sugiyama M, Umemura S. Comparison of nifekalant and lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *Circulation* 2004 (abstr)
- 4) ニフェカラント(シンビット®)静注薬使用説明書(第9版・2005年6月改訂)
- 5) Takenaka K, Yasuda S, Miyazaki S, Kurita T, Sutani Y, Morii I, Daikoku S, Kamakura S, Nonogi H. Initial experience with nifekalant hydrochloride (MS-551), a novel class III antiarrhythmic agent, in patients with acute extensive infarction and severe ventricular dysfunction. *Jpn Circ J.* 2001;65:60-2.

電氣的除細動抵抗性心室細動に対する
III 群静注薬・ニフェカランとの
効果・安全性に関する
レジストリ（前向きコホート）研究
J-PULSE II 研究計画書

主任研究者

[所属] 国立循環器病センター 内科心臓集中治療科

[氏名] 安田 聡

作成日 2005年8月4日 Ver.0.5

1. 背景

院外心肺停止(CPA)の発症原因として最も多いのは心室細動(VF)である。院外 CPA 症例の 60%以上は病院到着前あるいは到着時に死亡し、さらに生存退院率は全体のわずか 5%にすぎない。米国で行われた ALIVE 試験¹⁾では、院外 VF 症例においてアミオダロン(III 群) 静注はリドカイン(Ib 群) 静注よりも蘇生率が有意に高いことが示された。

ニフェカラントは我が国で開発された III 群静注薬で、純粋な K チャンネル遮断薬という薬理学的特徴を有する。また除細動閾値を改善させることが動物実験において報告されている。²⁾アミオダロン静注が市販されていないという我が国の現状では、ニフェカラントは心停止に陥った危機的状态で考えられる最大限の救命治療と考えられる。しかし、使用実態や有効性、安全性の報告は未だ十分な検討がなされていない。

今回の前向きレジストリー研究は救急救命に関する新たな日本発のエビデンスとなり得るものであり、その治療効果はアミオダロンと少なくとも同等であることが予想される。また本研究は将来的に実施が必要となるアミオダロンとの比較試験の基礎データとしても期待される。

2. 目的

院外で心停止を起した患者を対象に電氣的除細動(DC)の補助手段としてのニフェカラント(シンビット) 静注の有効性と安全性について検討する。

3. 対象

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しない症例

3.1 選択基準

- 1) 3 回の電氣的除細動、エピネフリン静注およびその処置以降の電氣的除細動に抵抗を示す院外 VF のために救急搬送された症例
- 2) 生存例については患者自身より同意を得られた患者(ただし、患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする)

3.2 除外基準 (*ALIVE 試験に準じています)

- 1) 外傷に伴う VF 症例
- 2) 上室性頻脈に対して DC 施行後に 2 次的に VF に移行した症例
- 3) 20 歳未満

4. 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究

5. 患者登録

5.1 患者の登録

選択基準に合致し、除外基準に該当しない患者の登録を行う。
登録用紙には以下を記載する。

- 1) 記載日、担当医師名、年齢
- 2) 適格基準の確認
- 3) 除外基準の確認

5.2 観察・検査の開始

- 1) 担当者は登録番号を確認後、カルテから7.1 観察、検査項目に示した項目を抽出し、症例報告書に記載する。
- 2) カルテから各施設での本研究の対象に合致する患者の総数、生存入院数などの観察項目の総数を調査する。

5.3 インフォームドコンセント

- 1) 患者もしくは代諾者にインフォームドコンセントを行う。
- 2) 同意が得られた患者は登録する。得られない患者はイベント:生存入院の可否のみ集計を行う。

6. 評価項目(*ALIVE 試験に準じています)

6.1 評価項目

- 1) イベント
生存入院

6.2 評価項目の定義

- 2) 生存入院
蘇生に成功し加療継続のため入院となったこと。救急外来での死亡は入院前死亡として区別する。

7. 観察、検査項目及びスケジュール

7.1 観察、検査項目(*ALIVE 試験同様、ウツタイン様式を取り入れたいと思います)

年齢 性別 既往歴
救急隊連絡時刻、救急隊到着時刻、目撃者の有無
VF確認時刻、初回DC時刻
救急外来搬送時刻
薬剤(ニフェカラン)使用時刻 薬剤総使用量 併用薬剤の有無

自己心拍再開の成否:心拍再開時のQT時間、心拍数、血圧
 生存入院の成否(必須項目)
 原因心疾患(推定を含む) 急性冠症候群 その他
 催不整脈効果の有無:多形性非持続性心室頻拍の合併の有無

7.2 スケジュール

時期	到着時	治療中	入院後	
登録リスト記入	○			
患者背景・既往歴	○			
治療薬		○		
イベント		○	○	
インフォームド コンセント			○	
患者数のカウント	○	○	○	

7.3 研究の中止

以下の場合には研究を中止する。

- 1) 患者本人もしくはその代諾者が同意を撤回した場合

8. データの品質保証

8.1 品質管理と品質保証

各実施医療機関の責任医師は、原資料(カルテ、ワークシート等)と症例報告書との整合性に責任を負う。中央事務局は、適宜電話、訪問等による品質管理を実施する。研究実施者以外の者の直接または間接閲覧による原資料の確認については、倫理委員会の承認を必要とする。

8.2 症例報告書の作成と報告

症例報告書の作成と報告は、各実施医療機関の責任医師の責務である。責任医師及び担当医師は、本研究に登録した全症例について、全研究期間を通じて症例報告

書を継続的に作成する。

8.3 データの集積と管理

症例報告書に記録されたデータは、各実施医療機関からデータセンターへ送られる。データセンターは決められた手順書に基づいて適切にデータを管理する。

8.4 記録の保存

1) カルテ

各患者のカルテには少なくとも下記の項目について明確に記載すること

- ・ 本研究に参加したこと(研究名、同意説明日、同意取得日)
- ・ 診断(既往歴、現病歴)
- ・ 研究期間中に服用している薬
- ・ ~~研究期間中の全ての来院~~(*これは不要では?)
- ・ 全てのイベント
- ・ 研究参加の中止日時及びその理由

2) 実施医療機関における記録の保存

各実施医療機関の責任医師は、本研究における以下の資料を主任研究者から通知があるまで保存する。

- ・ 症例報告書(原本)
- ・ 参加者の同意(原本を保存し、コピーは参加者に渡す)及び情報提供に関する記録
- ・ 症例報告書の元になった記録(カルテ、ワークシート等)
- ・ 倫理委員会からの通知

3) 中央事務局における記録の保存

中央事務局は、主任研究者の責任において症例報告書やその他資料を保存する。

9. 統計解析

9.1 症例の取り扱いと解析対象集団

9.2 解析方法

10. 目標症例数

11. 研究計画書の改訂

研究についての手順変更は、運営委員会が決定する。

12. 診療費用

ニフェカレントは重症心室性不整脈に対しての保険診療上適応がある。

13. 研究実施期間

患者登録開始	2005年10月
患者登録終了	2007年11月
追跡期間	
最終患者追跡完了	2007年11月

14. 研究実施体制

1) 試験運営委員会

国立循環器病センター 安田聡 佐瀬一洋 野々木宏

2) 実施予定医療機関

国立循環器病センター
府立三島救命センター
大阪大学医学部

3) 臨床評価委員会

4) 生物統計家

国立循環器病センター 嘉田晃子
京都大学 医療統計学 米本直裕

5) データセンター

中央事務局にデータセンターを設置する。

6) 中央事務局

国立循環器病センター内に中央事務局を設置する。

15. 倫理的配慮

15.1 実施に関する配慮

本研究は患者を対象とした多施設共同臨床研究であり、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

本研究は、実施医療機関においてそれぞれ倫理審査委員会の審査を受け、承認のう

え実施する。

研究実施者は、研究対象者の個人を尊重し、個人情報に厳重に保護し、取り扱いには十分留意する。今回収集するデータは、本研究のみに使用する。集計・解析にあたっては、個人名ではなく識別番号を用いて研究対象者を特定する。

症例の登録は来院時から行うが、本研究での対象症例は心停止状態で来院するため、調査に関しての本人への同意説明は来院時ではなく後日行う。患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする。患者ないし代諾者からの同意が得られない場合には、個人を特定し得るデータの管理は厳重にし、責任を持って破棄する。

15.2 患者への説明と同意

本研究での対象症例は心停止状態であるため、来院時の同意説明は免除される。登録・調査に関しての説明は担当者より後日行い、文書による同意を本人より得る。患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする。また、研究計画書は、被験者本人（もしくは代諾者）の希望により、いつでも閲覧することができる。

同意説明文書には少なくとも次の項目が含まれていなければならない。

- 1) 研究を目的としたものであること
- 2) 研究の目的
- 3) 担当医師の氏名、職名及び連絡先
- 4) 研究の方法、研究に参加する予定の参加者数
- 5) 予想される臨床上的利益及び不利益
- 6) 研究に参加する期間
- 7) 研究の参加を何時でも取りやめることができること
- 8) 研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより参加者が不利な扱いをうけないこと
- 9) 研究の結果が公表される場合であっても、参加者の秘密は保全されること
- 10) 参加者が研究及び参加者の権利に関して、さらに情報が欲しい場合に照会すべき実施医療機関の相談窓口
- 11) その他、参加者の人権保護に関して重要な事項
- 12) 参加者の費用負担に関する内容
- 13) 参加者が守るべき事項

16. 結果の公表

主任研究者は、研究結果の論文投稿及び公表について責任をもつ。公表の際には参加者の個人が特定できる情報を保全する。

17. 参考文献

- 1) The Amiodarone versus Lidocaine in prehospital Ventricular fibrillation Evaluation; *New Engl J Med* 2002;346:884-90
- 2) Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, Omata M. Can a class III antiarrhythmic drug improve electrical defibrillation efficacy during ventricular fibrillation? *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 1;29(3):688-92.

施設名：

代表者名：

連絡先

TEL:

FAX:

Email:

院外心肺停止例は年間何症例位 経験されるでしょうか？

年間_____例

ACLS 2000のガイドラインにおいて、電気ショック抵抗性の場合にアミオダロン静注が推奨されていることをご存じでしょうか？

はい いいえ

院外心肺停止例に対して ニフェカラント（商品名：シンビット）を使用されたご経験はおありでしょうか？

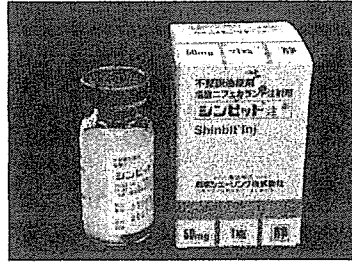
ある ない

今後院外心肺停止例に対するニフェカラント（商品名：シンビット）の使用状況に関する簡易アンケート調査を行う場合、ご協力いただくことは可能でしょうか？

可 否

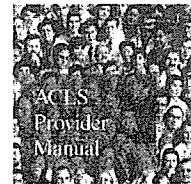
回答いただきありがとうございました。

課題名： J-PULSE II
 電氣的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカランとの
 効果・安全性に関するレジストリ(多施設共同前向きコホート)研究に向けて



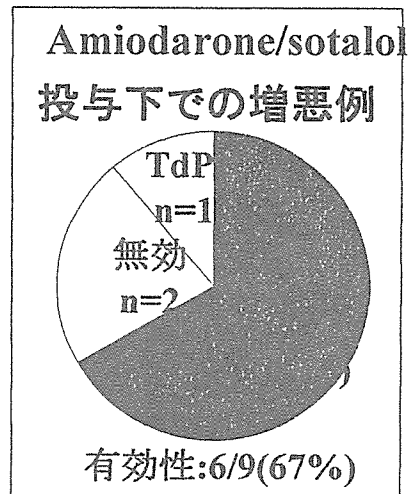
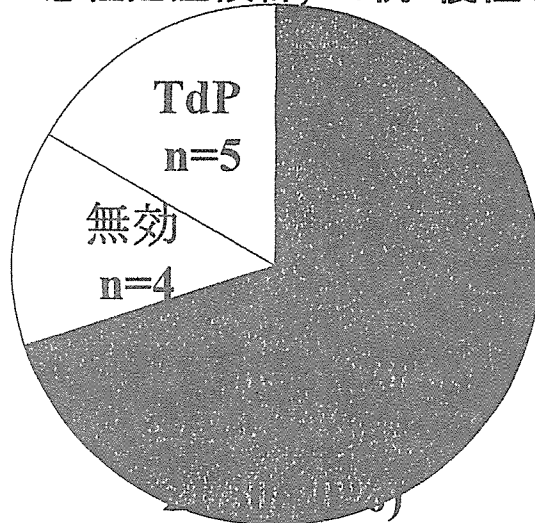
中間報告
 分担研究者： 国立循環器病センター 安田 聡

III群抗不整脈薬： ニフェカラン vs アミオダロン



	ニフェカラン	アミオダロン	
チャンネル・ リセプター遮断	K	K,Na,Ca, β -R	心室細動 / 無脈性心室頻拍 ↓ 除細動 200→300→360J ↓ 気道 / 静脈路確保 ↓ エピネフリン 1mg IV ↓ 除細動 360J ↓ 抗不整脈薬 リカイン,Mg,ブドウ糖 ↓ 除細動を繰り返す
心抑制	なし	あり	
除細動閾値	改善	不変	
溶解性	易	難	

入院症例での成績: 薬剤(Ia,b,III)抵抗性VT-VF
 30例(M/F 26/4, 62歳, LVEF 28±9%)
 急性冠症候群, 16例: 慢性心疾患, 14例



J-PULSE II 電気的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカランの 効果・安全性に関するレジストリ(多施設共同前向きコホート)研究	
対象	電気的除細動に抵抗を示す院外VFのために救急搬送された症例
目的	院外心停止症例を対象に電気的除細動(DC)の補助手段としての ニフェカラン静注の有効性と安全性について、使用実態を調査すること。
方法	多施設共同前向きコホート研究 参加施設: 国立循環器病センター病院心臓内科、大阪府立三島救命救急センター、 大阪府立千里救命救急センター、大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター 主要評価項目: 生存入院 (定義: 蘇生に成功し加療継続のため入院となったこと。 救急外来での死亡は入院前死亡として区別する。)
観察・評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 年齢, 性別, 既往歴, 救急隊連絡時刻、救急隊到着時刻、目撃者の有無, VF確認時刻, 初回DC時刻, 救急外来搬送時刻, 薬剤(ニフェカラン)使用時刻・使用量, 併用薬剤の有無, 自己心拍再開の成否, 心拍再開時のQT時間, 心拍数, 血圧, 生存入院の成否(必須項目), 原因心疾患(推定を含む) 急性冠症候群その他, 催不整脈効果の有無(多形性非持続性心室頻拍の合併の有無)

対象者の選択基準

選択基準:

1. 3回の電氣的除細動、エピネフリン静注およびその処置以降の電氣的除細動に抵抗を示す院外VFのために救急搬送された症例
2. 生存例については患者自身より同意を得られた患者(ただし、患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする)

除外基準:

1. 外傷に伴うVF症例
2. 上室性頻脈に対してDC施行後に2次的にVFに移行した症例
3. QT延長症候群が確認されている症例
4. 身元が明らかでない症例
5. 20歳未満

インフォームドコンセント:

1. 本研究での対象症例は心停止状態であるため、来院時の同意説明は免除される。登録・調査に関する説明は担当者より後日行い、文書による同意を本人より得る。患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする。
2. 同意が得られた患者は登録する。得られない患者は、イベント(生存入院の可否)の集計を行う。

期待される成果(医学的貢献度)

アミオダロン静注が市販されていないという我が国の現状では、ニフェカランは心停止に陥った危機的状态で考えられる最大限の救命治療の一つと考えられる。ニフェカランの治療効果はアミオダロンと少なくとも同等であることが予想される。しかし、使用実態や有効性、安全性の報告は未だ十分な検討がなされていないことから、今回前向きレジストリ研究を計画した。

本研究は救急救命に関する新たな日本発のエビデンスとなる可能性があり、また将来的には実施が必要となるアミオダロンとの比較試験の基礎データとしても期待される。

J-PULSE II 電気的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカランとの
効果・安全性に関するレジストリ研究

研究の背景

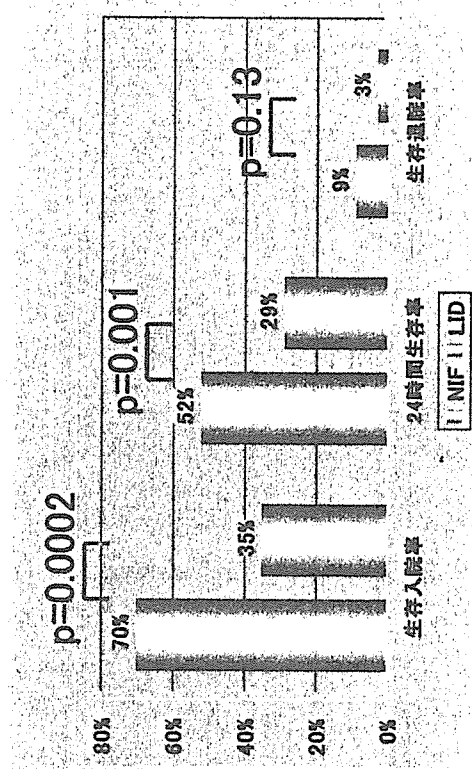
ニフェカラン(シンビット)は我が国で開発されたIII群静注薬で、生命に危険のある不整脈(心室頻拍、心室細動(VF))で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合を効能・効果として承認されている。
 純粋なKチャンネル遮断薬という薬理学的特徴を有し、かつ除細動閾値を改善させることが動物実験において報告されている。アミオダロン静注が市販されていないという我が国の現状では、ニフェカランは心停止に陥った危機の状態で見えられ最大限の救命治療と考えられる。

III群抗不整脈薬:ニフェカラン vs アミオダロン

	ニフェカラン	アミオダロン
チャンネル・リセプター遮断	K	K, Na, Ca, β -R
心抑制	なし	あり
除細動閾値	改善	不変

DRUG	CHANNELS			RECEPTORS				PUMPS	
	Fast	Med	Slow	K	α	β	M ₂	A ₁	Na-K ATPase
Nifekalant				●					
Amiodarone(Short-term)	▲			○					○
Amiodarone(Long-term)	○	●		○	▲				○

Relative potency of block: ○=low, ▲=moderate, ●=high



**J-PULSE II 電氣的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカラントの
効果・安全性に関するレジストリ研究**

対象

電氣的除細動に抵抗を示す院外VFのために救急搬送された症例

目的

院外心停止症例を対象に電氣的除細動(DC)の補助手段としてのニフェカラント静注の有効性と安全性について、使用実態を調査すること。

方法

多施設共同レジストリ研究

参加施設：国立循環器病センター病院心臓内科、大阪府立三島救命救急センター、大阪府立千里救命救急センター、大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター
主要評価項目：生存入院（大阪ウツタインでの過去のデータとも比較する）

観察・評価項目

- 年齢，性別，既往歴，救急隊連絡時刻，救急隊到着時刻，目撃者の有無，VF確認時刻，初回DC時刻，救急外来搬送時刻，薬剤（ニフェカラント）使用時刻・使用量，併用薬剤の有無，自己心拍再開の成否，心拍再開時のQT時間，心拍数，血圧，生存入院の成否（必須項目），原因心疾患（推定を含む）急性冠症候群その他，催不整脈効果の有無（多形性非持続性心室頻拍の合併の有無）

課題別資料

J-PULSE-3

モバイル・テレメディシン研究

循環器救急医療における救命率の向上を目指した

「モバイル・テレメディシン・システム」の開発

Suita Brain & Heart Watch 構想

「循環器救急に関するモバイルテレメディシン研究会（代表：国立循環器病センター、緊急部長：野々木宏）」は、救急車と病院をリアルタイムに結ぶ「モバイル・テレメディシン・システム」のプロトタイプを開発し、そのシステムの有用性を確認し、国際学会（米国遠隔医療学会、平成15年4月29日、フロリダ）において発表した。同研究会は、国立循環器病センター、産業技術総合研究所、NTT コムウェア株式会社、日本光電株式会社、フクダ電子株式会社、松下電器産業などが参加した産官学連携プロジェクトで、日本がリードする次世代移動体通信技術をフルに活用し、救急医療の質の向上を目指したものである。今後、国立循環器病センターをはじめとする3次救急医療施設が完備された『健康づくり都市』吹田市においてモデル化をはかり、吹田ブレイン・アンド・ハート・ウォッチ構想として国内外へその有用性を発信する予定である。

【救命救急医療の現状】

日本人の急性心筋梗塞症（心臓発作）の発症率は人口10万人あたり約50人で、高齢化とともに増加している。専門的治療が可能な病院での治療成績は極めて良好となり、院内での死亡率は5%にまで減少した。一方、地域全体では急性心筋梗塞症は病院到着前にその20-30%が死亡し、発作後いかに迅速に専門病院へ受診するかが救命のポイントになる。また、院外で心停止を生じる最大の原因である心室細動では、治療が1分遅れる毎に生存率が10%低下し、その対策として2003年4月から医師の指示無しで救急救命士が除細動（電気ショック）できるようになった。これに伴い、医師による指導・評価などメディカル・コントロールを充実することが急務とされている。このように、循環器救急のフォーカスは病院から院外へと向けられるべきで、そこにITを利用した新しい救命救急システムの導入の意義があるものと考えられる。

【システムの概要】

「モバイル・テレメディシン・システム」は、救急車で搬送中の患者の血圧、呼吸、脈拍などのバイタル・サインや12誘導心電図、小型カメラからの動画等の緊急時に必要なデータを標準化し、我が国が誇る移動体通信網を用いて、直接病院へ伝えるものである。現在用いられている消防無線や携帯電話に加えて、標準的インターネット技術による病院からの支援が可能となり、その結果搬送病院の選定が容易となり、病院側は到着前に早期診断や治療に必要なデータを入手可能となり、早期治療などを通じて、救命率が向上が期待される。更に動画像の送受信により、医師が動画像を見ながら救命士に指示が可能となる。