

課題名

バンコマイシンとピペラシリン・タゾバクタム配合剤の併用による急性腎障害と
そのリスク因子・リスク回避方法に関する検討

研究代表者所属:国立病院機構本部

研究代表者名:赤木 祐貴

Version 1.1 2022年9月21日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。



National Hospital Organization

改訂履歴

Version 0.1 2022年7月15日 査読 初回提出

Version 0.2 2022年7月22日 査読 再提出

Version 0.3 2022年8月5日 査読 提出(3回目)

Version 1.0 2022年8月22日 中央倫理審査委員会 初回提出

Version 1.1 2022年9月21日 中央倫理審査委員会 修正版提出

変更内容の概略

変更箇所	変更内容	変更理由
1.5. 目標症例数 5.2. 目標症例数 9.1. 症例数設計	VCM+PIPC/TAZ群のみでなく、対照とする群の見込症例数についても追記（2000例→各群とも2000症例に修正）。	修正等指摘内容に準じて変更
1.3. 評価項目 4. 評価項目 9.3. 統計解析	主要/副次的評価項目における対照の記載について、VCM+PIPC/TAZ群と比較する各群を対照とするように修正。	修正等指摘内容に準じて変更

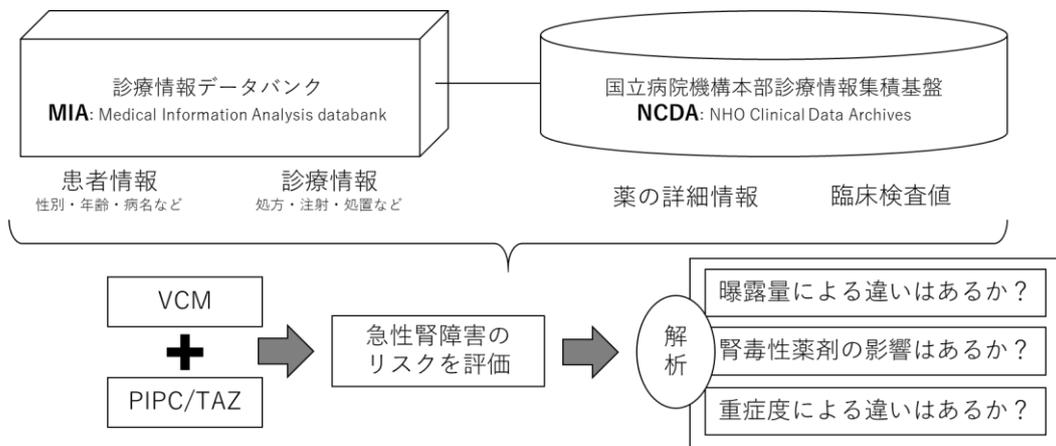
目次

1. 概要	4
2. スケジュール	6
3. 緒言	7
3.1. 目的	7
3.2. 背景	7
3.2.1. 対象に関する背景	7
3.2.2. 先行研究	7
3.3. 本研究の意義	8
4. 評価項目	8
5. 研究デザイン	8
5.1. デザイン概要	8
5.2. 目標症例数	9
5.3. 研究期間	9
5.4. デザインの科学的根拠	9
6. 対象	9
6.1. 選択基準	9
6.2. 除外基準	10
7. 中止基準	10
7.1. 研究の中止	10
7.2. 追跡不能	10
8. 評価	10
9. 統計	12
9.1. 症例数設計	12
9.2. 解析対象集団	13
9.3. 統計解析	13
9.4. 解析時期	14
10. 研究管理	14
10.1. 規制要件と倫理	14
10.2. 資金および利益相反	14
10.3. 説明と同意	14
10.4. 研究対象者データの保護	15

10.5. 公表に関する取決め	15
10.6. 研究データの提供	15
10.7. データの品質保証	15
10.7.1. データ管理	15
10.7.2. モニタリング	15
10.7.3. 監査	16
10.7.4. 記録の保存	16
10.8. 研究の早期中止	16
10.9. 研究対象者に対する補償	16
10.9.1. 健康被害に対する補償	16
10.9.2. 研究対象者の負担	16
10.9.3. 相談窓口	16
10.10. ゲノム研究	16
10.11. 実施体制	16
10.11.1. 研究代表者	16
10.11.2. 研究運営委員会	17
10.11.3. プロトコル作成委員会	17
10.11.4. 研究事務局	17
10.11.5. 統計解析	17
10.11.6. データセンター	17
10.11.7. 中央検査機関	17
10.11.8. 中央判定機関	17
10.11.9. 予定実施医療機関等および研究責任者	18
10.11.10. 個人情報管理者	18
11. 文献	18
12. 付録	19
12.1. 略語・用語	19
12.2. 標準治療・ガイドライン	20
13. 別添	20

1. 概要

1.1. シェーマ



1.2. 目的

本研究の目的は、日本人におけるバンコマイシン（VCM、本研究では注射薬に限定）とピペラシリン・タゾバクタム配合剤（PIPC/TAZ）の抗菌薬併用投与における急性腎障害の発生状況を明らかにし、腎機能の増悪の原因として考えられるリスク因子の有無による急性腎障害の発生率等の解析を通じて、リスクの低減・回避方法を提言することである。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
<p>主要</p> <p>●VCM, PIPC/TAZ 併用投与患者における急性腎障害の発生状況を明らかにする。</p>	<p>●以下の各群を対照とした際のVCM+PIPC/TAZ群における急性腎障害の発生オッズ比</p> <p>①VCM+CFPM および VCM+CZOP</p> <p>②VCM+CAZ</p> <p>③VCM+SBT/CPZ</p> <p>④VCM+MEPM</p> <p>⑤VCM+カルバペネム系 (MEPM以外)</p>
<p>副次的</p> <p>●VCM, PIPC/TAZ 併用投与患者において、腎障害の増悪の原因として考えられるリスク因子を考慮してサブ解析を行い、急性腎障害の発生状況と2か月後の腎機能の変動を比較する。</p>	<p>●VCM単剤群・PIPC/TAZ単剤群を対照とした際のVCM+PIPC/TAZ群における急性腎障害の発生オッズ比</p> <p>●VCMの曝露量・腎毒性・重症度を考慮した下記因子の有無による、急性腎障害の発生オッズ比</p> <p>○血漿中VCM濃度</p>

	<ul style="list-style-type: none">○VCMの1日当たり投与量○抗菌薬併用投与期間○腎毒性を有する薬剤との併用○AKIリスクスコア¹⁾○重症度スコア(qSOFA)○ICUへの入室有無●併用開始日から2か月後の血清クレアチニンの変化量
--	---

1.4. 対象

主な選択基準

国立病院機構に属するDPC対象病院および準備病院のうち、NCDA事業に参加している病院(2022年3月現在、約70病院)に2016年4月～2022年3月の間に入院し、対象となる抗菌薬が投与された18歳以上の患者

主な除外基準

腎機能障害を有する患者(後述のAKIステージ3に該当する症例)

1.5. 目標症例数

各群とも2000症例

1.6. 研究期間

総研究期間:国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会(以下、「中央倫理審査委員会」とする)承認後から2025年3月31日まで

1.7. 研究デザイン

観察研究(横断研究)

1.8. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター治験研究部 (併)診療情報分析部

治験専門職 赤木 祐貴

住所: 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133(内線209)

2. スケジュール

手順	承認後～ 2023. 1	2023. 2～ 2023. 4	2023. 5～ 2023. 7	2023. 8～ 2023. 10	2023. 11～
情報公開	○				
データセット作成		○			
データクリーニング		○			
解析			○		
結果のまとめ				○	
論文投稿					○

3. 緒言

3.1. 目的

本研究の目的は、日本人におけるバンコマイシン(VCM)とピペラシリン・タゾバクタム配合剤(PIPC/TAZ)の抗菌薬併用投与における急性腎障害の発生状況を明らかにし、腎機能の増悪の原因として考えられるリスク因子の有無による急性腎障害の発生率等の解析を通じて、リスクの低減・回避方法を提言することである。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

敗血症などの重症感染症に対し、MRSAおよび緑膿菌を考慮した抗菌薬治療としてVCMとPIPC/TAZを併用投与することがあるが、両剤の併用で急性腎障害のリスクを上昇させる可能性が示唆されている。VCMと併用する抗菌薬をセフェピム(CFPM)またはセフォゾプラン(CZOP)に切り替える選択肢も考えられるが、嫌気性菌カバーを考慮する必要のある病態では適切ではない。一方で、安易に広域なスペクトラムを有するメロペネム(MEPM)を選択することは、耐性菌を考慮すると好ましくない場合もある。VCM+PIPC/TAZ投与により急性腎障害のリスクが上昇することは米国を中心に多くの報告があるものの²⁻³⁾、わが国では単施設の観察研究⁴⁻⁵⁾がほとんどであり、その実態はまだ不明な点も多い。感染症の原因菌が不明である初期のエンピリック治療としてVCM+PIPC/TAZ投与が望ましい病態もあるため、その際のリスク回避方法についても検討する必要がある。

3.2.2. 先行研究

VCMによる腎障害を増強する代表的な危険因子として、VCMトラフ血中濃度高値(20 µg/mLを超える場合)・VCM投与量(4 g/日を超える場合)・VCM投与期間(7日間を超える場合)、腎毒性を有する薬剤との併用、重症度および集中治療室への入室、腎疾患既往歴などが知られている⁶⁾。PIPC/TAZ併用もリスク因子の1つとして考えられており⁷⁾、PIPC/TAZ単独では急性腎障害を引き起こすことはあまりないが、VCMとPIPC/TAZの抗菌薬併用による急性腎障害の報告は米国を中心に多くみられ、比較対照群(VCMのみ、VCM+CFPM、VCM+カルバペネム)と比較してオッズ比が2.68~3.40倍に有意に上昇したと報告されている²⁾。一方、重症患者において、VCMとPIPC/TAZを短期間(72時間以内)のみ併用した場合はステージ2以上の急性腎障害の発生率に差はないとする報告もあり⁸⁾、重症度やVCM+PIPC/TAZ併用投与期間を考慮した検討も必要である。

3.3. 本研究の意義

日本人におけるVCM+PIPC/TAZ投与による急性腎障害のリスク因子を解析・検証し、そのリスクを低減・回避する方法を明らかにすることで、VCM+PIPC/TAZによる抗菌薬治療を行う際の方策の検討に貢献する。

4. 評価項目

目的	評価項目
<p>主要</p> <p>●VCM, PIPC/TAZ 併用投与患者における急性腎障害の発生状況を明らかにする。</p>	<p>●以下の各群を対照とした際のVCM+PIPC/TAZ群における急性腎障害の発生オッズ比</p> <p>①VCM+CFPM および VCM+CZOP</p> <p>②VCM+CAZ</p> <p>③VCM+SBT/CPZ</p> <p>④VCM+MEPM</p> <p>⑤VCM+カルバペネム系 (MEPM以外)</p>
<p>副次的</p> <p>●VCM, PIPC/TAZ 併用投与患者において、腎障害の増悪の原因として考えられるリスク因子を考慮してサブ解析を行い、急性腎障害の発生状況と2か月後の腎機能の変動を比較する。</p>	<p>●VCM単剤群・PIPC/TAZ単剤群を対照とした際のVCM+PIPC/TAZ群における急性腎障害の発生オッズ比</p> <p>●VCMの曝露量・腎毒性・重症度を考慮した下記因子の有無による、急性腎障害の発生オッズ比</p> <p>○血漿中VCM濃度</p> <p>○VCMの1日当たり投与量</p> <p>○抗菌薬併用投与期間</p> <p>○腎毒性を有する薬剤との併用</p> <p>○AKIリスクスコア¹⁾</p> <p>○重症度スコア(qSOFA)</p> <p>○ICUへの入室有無</p> <p>●併用開始日から2か月後の血清クレアチニンの変化量</p>

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

観察研究(横断研究)

5.2. 目標症例数

各群とも2000症例

5.3. 研究期間

総研究期間:中央倫理審査委員会承認後から2025年3月31日まで

5.4. デザインの科学的根拠

本研究に関連して、我が国においては、単施設での観察研究は散見されるものの、施設による患者層や治療方針の偏りがみられやすく一般化可能性は必ずしも高くない。国立病院機構の既存のデータベースを活用することにより、大規模な症例集積が可能となる。また、薬剤使用状況・投与量・血中濃度・臨床検査値・バイタルサインなどのデータを取得するため、MIAに加えてNCDAデータを用いる必要がある。ほとんどのケースで投与期間は2週間以内の短期間が想定されるため、デザインは横断研究とした。

6. 対象

6.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

(1) 国立病院機構に属するDPC対象病院および準備病院のうち、NCDA事業に参加している病院(2022年3月現在、約70病院)に2016年4月～2022年3月の間に入院した、18歳以上の患者

(2) (1)の入院期間中に下記①または②の条件で抗菌薬が投与された患者

①VCMと抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム系薬(PIPC/TAZ, CFPM, CZOP, CAZ, SBT/CPZ, M EPM, DRPM, IPM/CS, REL/IPM/CS, PAMP/BP, BIPM)との組み合わせで抗菌薬併用投与(同一日に投与が行われ、かつ両薬剤の開始日が同日または前後1日である患者〔ただし、この条件に複数回該当する場合は、1回目の併用投与を対象とする〕)

○本研究では、対象抗菌薬が両薬剤とも投与された初めての日を併用開始日とし、投与が終了となった日のうち早い方を併用終了日とする。また、併用開始日から併用終了日までの期間を投与期間とする。

○VCMおよび抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム系薬(PIPC/TAZ, CFPM, CZOP, CAZ, SBT/CPZ, MEPM, DRPM, IPM/CS, REL/IPM/CS, PAMP/BP, BIPM)以外の抗菌薬を併用している場合は、その情報を収集する。

②VCM, またはPIPC/TAZを、他の抗菌薬(注射薬)との併用なく投与された患者

○サブ解析のために設定する。投与された初めての日を開始日、投与が終了となった日を終了日とし、開始日から終了日の前日までに他の抗菌薬(注射薬)の併用がなかった患者を対象とする。

○当該患者が①に組み込まれている場合は、②の対象としない。

選択基準設定の根拠:

- (1) 本研究ではMIA, NCDAを活用することから設定した。年齢は併用開始日基準とする。
- (2) 本研究の観察対象であるため設定した。

6.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究の調査対象外とする。

- (1) ベースラインの血清クレアチニン(SCr)が4.0 mg/dL以上の患者

○ベースラインSCrは、原則として入院前日～入院1年前までのSCrの中央値とする。ベースラインは複数の方法での検討が推奨されているため⁹⁾、入院前日～入院1年前までのSCrの最新値、または入院当日のSCrによる算出も考慮する。ただし、該当データなしの場合は、eGFR=75と仮定してMDRD式から逆算したSCrをベースラインとする⁹⁾。

- (2) 本研究対象となる抗菌薬投与〔選択基準(2)参照〕が行われた当該入院期間中に腎代替療法(血液透析、腹膜透析、持続的血液濾過透析)施行歴のある患者
- (3) 入院日に妊娠している患者

除外基準設定の根拠:

- (1),(2) 本研究では腎機能の短期間での悪化を評価するが、その評価に支障をきたす可能性のある、もともと腎機能が非常に悪い症例(後述のAKIステージ3に該当する症例)を除外するため
- (3) 妊娠下では薬物療法の方針が大きく異なる可能性があるため

7. 中止基準

7.1. 研究の中止

該当なし

7.2. 追跡不能

該当なし

8. 評価

下記項目をデータベースより抽出して安全性の評価を行う。

(1) MIAおよびNCDAから抽出する情報

①基礎情報

性別・年齢・入院月・入院期間(入院日と退院日)・入院経路・傷病名(ICD10:感染症病名、併存症病名等)・手術の有無・退院時転帰

Charlson Comorbidity Score

基礎疾患(肝不全・腎不全・心疾患・糖尿病・高血圧・悪性腫瘍等)

集中治療等管理料の有無、挿管の有無、透析実施の有無、特定薬剤治療管理料算定の有無

感染防止対策加算1の算定の有無(病院単位)、診療科(入院日)

易感染性要因(化学療法、ステロイド治療、放射線療法、免疫抑制剤、中心静脈栄養、カテーテル挿入等)の有無

②入院中の臨床検査データ[血液検査(白血球数・CRP・BUN・SCr・シスタチンC・HbA1c・BNP・重炭酸塩・VCM 血中濃度など)]

③入院前の臨床検査データ[血液検査(BUN・SCr)]

④入院中のバイタルサイン(体温・血圧・脈拍・呼吸数)と身長・体重

⑤処方・注射に関する情報

VCM 初回負荷投与[ローディング投与(定義:1回目の投与量>2回目の投与量)]の有無

VCMと抗緑膿菌作用を有するβ-ラクタム系薬(PIPC/TAZ, CFPM, CZOP, CAZ, SBT/CPZ, ME PM, DRPM, IPM/CS, REL/IPM/CS, PAPM/BP, BIPM)の用量(1日あたりの投与量、投与期間中)

VCMが投与された日数

VCMと抗緑膿菌作用を有するβ-ラクタム系薬(PIPC/TAZ, CFPM, CZOP, CAZ, SBT/CPZ, ME PM, DRPM, IPM/CS, REL/IPM/CS, PAPM/BP, BIPM)の併用投与期間

VCM, PIPC/TAZの単剤投与期間

併用期間中の点滴総量(補液・輸液量)

入院から抗菌薬投与開始までの日数(入院日と併用開始日から算出)

腎毒性薬剤の併用の有無とその薬品名(投与期間中の併用)

投与期間内における、研究対象以外の抗菌薬の有無とその薬品名

併用終了後の抗菌薬の有無とその薬品名(抗菌薬の剤数)

分離された菌の件数・検体・菌名

(2) 評価項目の評価基準

※下記により急性腎障害(AKI)と判定する⁹⁾。

○KDIGO診療ガイドラインによるAKI診断基準と病期分類を参照し、ベースラインのSCrからの上昇が0.3mg/dL以上(併用開始日から併用終了2日後まで)もしくは1.5倍以上(併用開始日から併用終了7日後まで)である場合、AKIと判定する。なお、尿量の定義は用いない。

①AKI ステージ1:AKI ステージ2または3でない場合

②AKI ステージ2:併用開始日から併用終了7日後までに、SCr 2.0倍以上3.0倍未満の上昇がみられ、AKI ステージ3でない場合

③AKI ステージ3:併用開始日から併用終了7日後までに、SCr 3.0倍以上の上昇、SCr \geq 4.0 mg/dL、または腎代替療法(血液透析、腹膜透析、持続的血液濾過透析)施行となった場合

※単剤群(VCMのみ、またはPIPC/TAZのみ)においては併用開始→投与開始、併用終了→投与終了、併用期間中→投与期間中と読み替える。

※AKIリスクスコア(15点満点)は参考文献に従い、下記のように算出する⁸⁾(原則、併用開始日のデータで判断する)。

①SCr:1.13-1.69 mg/dLは2点、1.70-2.82 mg/dLは5点、2.83 mg/dL以上は7点

②重炭酸塩:20 mmol/L未満は1点

③脈拍:100-119回/分は2点、120回/分以上は3点

④血圧:収縮期血圧150 mmHg以上は1点、拡張期血圧90 mmHg以上は1点(両方を満たす場合は2点)

⑤年齢:50歳以上は2点

※qSOFAスコアは意識レベル低下、呼吸数 \geq 22回/分、収縮期血圧 \leq 100mmHgを1つ満たすごとに1点とする(原則、併用開始日のデータで判断する)。

本研究では、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目について評価しない。

本研究では、バイオマーカーについて評価しない。

9. 統計

9.1. 症例数設計

患者背景や投与日数の違いにもよると考えられるものの、これまでの報告から推察するとVCM+PIPC/TAZ投与における急性腎障害発現は概ね10~20%、VCM単独では概ね7~10%と考えられる。VCM+CFPM (or CZOP) およびVCM+MEPM投与でも急性腎障害の観点からはVCM単独と同程度と推定し、発現率をVCM+PIPC/TAZ投与群 10%、比較対照群 7%とした場合、一群の症例数を13

58例と推定(有意水準 5%、検出力 80%)するが、データの除外や欠損を想定し、各群とも2000症例を対象とした。

9.2. 解析対象集団

解析対象集団は登録症例全例とする。

9.3. 統計解析

主要評価項目:以下の各群を対照とした際のVCM+PIPC/TAZ群における急性腎障害の発生オッズ比

- ①VCM+CFPM および VCM+CZOP
- ②VCM+CAZ
- ③VCM+SBT/CPZ
- ④VCM+MEPM
- ⑤VCM+カルバペネム系(MEPM以外)

プロペンシティスコアの逆確率で重みづけをして解析する。

副次評価項目:

- ①VCM単剤群・PIPC/TAZ単剤群を対照とした際のVCM+PIPC/TAZ群における急性腎障害の発生オッズ比

プロペンシティスコアの逆確率で重みづけをして解析する。

- ②下記因子を考慮した急性腎障害の発生オッズ比

まず年齢・性別・基礎疾患・手術の有無・易感染性要因などの基礎情報に加え、VCMの曝露量・腎毒性・重症度を考慮した因子にて単変量解析を行い、その結果有意な因子と先行研究等から比較検討すべきと考えられる因子をロジスティック回帰分析(名義変数の場合)または重回帰分析(連続・順序変数)により多変量解析を行う。

<VCMの曝露量・腎毒性・重症度を考慮した因子>

- 血漿中VCM濃度
- VCMの1日当たり投与量
- 抗菌薬併用投与期間
- 腎毒性を有する薬剤との併用
- AKIリスクスコア
- 重症度スコア(qSOFA)
- ICUへの入室有無, 集中治療等管理料

- ③各因子の有無による併用開始日から2か月後のSCrの変化量

ウィルコクソンの符号順位検定により解析する。

9.4. 解析時期

該当なし

10. 研究管理

10.1. 規制要件と倫理

本研究では研究計画書および以下のものに従って実施する:

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、中央倫理審査委員会での承認後、各研究参加施設の長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、中央倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って所属機関にて研究を遂行する。

10.2. 資金および利益相反

本研究は、科学研究費補助金(研究種目名:基盤研究[C]、課題名:処方カスケードによる医療費増大の可視化、研究代表者:今井志乃ぶ)により実施予定である。本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

10.3. 説明と同意

本研究は既存情報を用いて実施し、人体から取得された試料は用いない。当該情報の取得時期を考慮すると、研究対象者の同意を得ることが困難であると考えられる。また、本研究は、公衆衛生の向上のために特に必要な研究であり、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。以上より倫理指針「第8の1(2)イ(ウ)」に則り、利用目的を含む本研究についてのお知らせ、問い合わせ窓口、および研究計画書を国立病院機構のホームページ「診療情報分析部における研究について(https://nho.hosp.go.jp/research/cnt1-0_000040.html)」に掲載することで研究対象者等に公開し、研究が実施されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障する。

10.4. 研究対象者データの保護

研究の実施並びに種々のデータの収集及び取り扱いにおいては、国立病院機構診療情報データベース利活用規程に従うとともに、患者情報の機密保持に充分留意する。

本研究で用いるデータは、研究対象医療機関(NCDA参加病院)に2016年4月～2022年3月の間に入院して抗菌薬(VCM, PIPC/TAZ, CFPM, CZOP, CAZ, SBT/CPZ, MEPM, DRPM, IPM/CS, REL/IPM/CS, PAPM/BP, BIPM)を投与された患者のデータであり、個人情報等を取り扱う。倫理指針「第13の(2)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程に則り、保有する個人情報等について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、下記の措置を講じる。

MIAおよびNCDAデータは研究対象医療機関で収集され、本部情報システム統括部データベース企画課に提出されている。本部情報システム統括部データベース企画課の管理下においてデータが保管されるサーバーを国立病院機構本部2階のセキュリティルームに設置し、セキュリティルーム内でシステム専門調整職が抽出・集計されたデータに対して特定の個人を識別することができない状態に加工し、解析用IDを生成する。研究者は本部内の分析室において、解析用IDを用いて研究を行う。対応表はセキュリティ室内に保管する。

保有する個人情報に関する事項の公表等については、倫理指針「第8の1(2)イ(ウ)③」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程(平成28年11月22日規程第50号)第6条第3項に則り、個人情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を研究対象者等に公開する。

10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは国立病院機構に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設(研究代表者)の事前承諾が必要である。

10.6. 研究データの提供

本研究終了後、得られた情報を外部に提供する場合は、新たに情報を利用する研究計画書等の該当する倫理審査委員会承認を得ることが必要である。

10.7. データの品質保証

10.7.1. データ管理

該当なし

10.7.2. モニタリング

該当なし

10.7.3. 監査

該当なし

10.7.4. 記録の保存

収集された情報等は研究代表者施設にて、研究終了後5年間以上保管する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

10.8. 研究の早期中止

該当なし

10.9. 研究対象者に対する補償

10.9.1. 健康被害に対する補償

該当なし

10.9.2. 研究対象者の負担

該当なし

10.9.3. 相談窓口

該当なし

10.10. ゲノム研究

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」対象のゲノム研究とならない。

10.11. 実施体制

10.11.1. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター治験研究部 (併) 診療情報分析部

治験専門職 赤木 祐貴

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133 FAX: 03-5712-5134 Email akagi.yuuki.nb@mail.hosp.go.jp

業務: 研究計画書の最終承認を行い、研究全体を統括する。また、10.3 説明と同意 に記載の問い合わせ窓口となる。

共同研究者

昭和大学薬学部 薬剤疫学部門

教授 今井 志乃ぶ

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター診療情報分析部

副部長 堀口 裕正

主任研究員 井上 紀彦

主任研究員 金沢 奈津子

研究員 谷 拓朗

独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター薬剤部

薬剤師 滝澤 麻未

薬剤師 田中 亜希

筑波大学医学医療系 ヘルスサービスリサーチ分野

准教授 岩上 将夫

10.11.2. 研究運営委員会

該当なし

10.11.3. プロトコル作成委員会

該当なし

10.11.4. 研究事務局

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター診療情報分析部 沼田 正子

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL:03-5712-5133 FAX:03-5712-5134

業務:本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

10.11.5. 統計解析

研究代表者

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.11.6. データセンター

該当なし

10.11.7. 中央検査機関

該当なし

10.11.8. 中央判定機関

該当なし

10.11.9. 予定実施医療機関等および研究責任者

該当なし

10.11.10. 個人情報管理者

独立行政法人国立病院機構本部 情報システム統括部データベース企画課

係長 川島 直美

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL:03-5712-3112

業務:本研究に係る情報の管理を担当する。

11. 文献

- 1) Development and validation of an interpretable clinical score for early identification of acute kidney injury at the emergency department. *Sci Rep.* 2022; 12: 7111. PMID: 35501411
- 2) Vancomycin plus piperacillin-tazobactam and acute kidney injury in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018; 46: 12-20. PMID: 29088001
- 3) Risk of acute kidney injury in patients on concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 116-123. PMID: 27986669.
- 4) Concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam treatment is associated with an increased risk of acute kidney injury in Japanese patients. *J Infect Chemother.* 2020; 26: 1026-1032. PMID: 32561128.
- 5) Impact of area under the concentration-time curve on the prevalence of vancomycin-induced nephrotoxicity in combination with tazobactam/piperacillin or cefepime: A single-institution retrospective study. *Clin Ther.* 2021; 43: 1910-1920.e3. PMID: 34642081.
- 6) Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 1243-55. PMID: 22411630.
- 7) 抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022. 公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本TDM学会
- 8) Incidence of acute kidney injury among critically ill patients with brief empiric use of antipseudomonal β -lactams with vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 1456-1462. PMID: 30165426.
- 9) AKI(急性腎障害)ガイドライン2016. 日腎会誌 2017; 59: 419-533.

12. 付録

12.1. 略語・用語

MIA: Medical Information Analysis, 診療情報データベース

NCDA: National Hospital Organization Clinical Data Archives, 国立病院機構本部診療情報集積基盤

VCM: vancomycin, バンコマイシン

PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, ピペラシリン・タゾバクタム配合

CFPM: cefepime, セフェピム

CZOP: ceftazopran, セフォゾプラシ

CAZ: ceftazidime, セフトアジジム

SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, スルバクタム・セフォペラゾン配合

MEPM: meropenem, メロペネム

AKI: acute kidney injury, 急性腎障害

qSOFA: quick Sepsis related Organ Failure Assessment, 敗血症のスクリーニングに用いるスコア

ICU: Intensive Care Unit, 集中治療室

DPC: Diagnosis Procedure Combination, 診断群分類

MRSA: Methicillin-resistant staphylococcus aureus, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

DRPM: doripenem, ドリペネム

IPM/CS: imipenem/cilastatin, イミペネム・シラスタチン配合

PAPM/BP: panipenem/betamipron, パニペネム・ベタミプロン配合

BIPM: biapenem, ビアペネム

SCr: serum creatinine, 血清クレアチニン

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, 糸球体ろ過量

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, (成人患者用の腎臓病への蛋白制限と血圧管理の効果を調べた無作為化比較試験の名称)

ICD10: International statistical Classification of Diseases and related health problems, 国際疾病分類

KDIGO: International Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 国際的腎臓病ガイドライン機構

12.2. 標準治療・ガイドライン

- ・日本版敗血症診療ガイドライン2020 日本集中治療医学会
- ・〔再掲〕AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016 AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会
編: 日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会

13. 別添

別表1 腎毒性薬剤

薬効分類
ヒスタミンH ₂ 拮抗薬
非ステロイド性抗炎症薬〔NSAIDs(経皮用剤、点眼剤を除く)〕
ループ利尿薬
レニン・アンジオテンシン系阻害薬(ACE阻害薬、ARB、ARB/NEP阻害薬)
アミノグリコシド系抗菌薬(外用剤を除く)
ポリエンマクロライド系抗真菌薬
造影剤
シスプラチン