

「ESBL(EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE：
基質特異性拡張型βラクタマーゼ)産生大腸菌
による血流感染症に対する標的治療としてのメ
ロペネムとセフメタゾールの有効性を検討する
無作為化非盲検比較対照試験
(CEFMEC 試験)」の
研究への参加について



国立研究開発法人 国立国際医療研究センター (NCGM)

版数：第 1.1 版

作成日：2022/08/25

1 はじめに

臨床研究について

病気の原因の解明や、予防・診断・治療方法の改善などのために、人を対象として行われる研究を「臨床研究」といいます。現代の医療も、これまでの臨床研究の成果が積み重なって、病気の原因や治療法などが解明されてきました。医療をさらに進歩・発展させ、より効果的で安全な医療を行うためには、臨床研究は欠かせません。そして臨床研究を行うには、多くの患者さんのご理解とご協力が必要です。

研究のルールについて

患者さんの人権や安全を最大限に守るため、臨床研究では医療関係者が守るべきルールがあります。ルールとは、世界医師会が定めた「ヘルシンキ宣言」及び文部科学省・厚生労働省・経済産業省が定めた「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」です。この研究も、これらのルールを守って実施します。

研究を行う前に、科学性や倫理性について倫理審査委員会で審査することがルールで決められています。この研究は、国立研究開発法人国立国際医療研究センター（以下、NCGM といいます）の倫理審査委員会で審査・承認されたあと、NCGM の理事長の許可を得て開始しています。

この研究についてさらに詳しく知りたい場合、研究計画書などを、研究者の権利及び他の患者さんの権利が侵害されない範囲で閲覧することができます。

同意について

この説明文書は、研究の内容や研究参加に関して説明するものです。内容をよくお読みいただき、研究に協力していただける場合は、同意書に署名をしてください。この研究は、成人の患者さんでご本人の同意が難しい方にも参加をお願いします。そのような場合、代わりに同意する方（代諾者といいます）が内容

をよくお読みになり、同意書に署名をしてください。また、この説明文書において「あなた」と記載している部分を、「患者さん」と読み替えてください。

同意するかどうかは、あなた（代諾者）の自由な意思で決めてください。ご家族やご友人に相談して決めていただいても構いません。また、同意した後でも、あなた（代諾者）の意思が変わった場合は同意を撤回することができます。同意しない場合でも、途中で同意を撤回した場合でも、それを理由にあなたが不利な扱いを受けることはありません。

同意撤回について

研究に参加することに同意した後でも、意思が変わった場合は同意を撤回することができます。同意を撤回した場合は、研究に関するあなたの情報や試料は廃棄します。ただし、同意撤回の時点ですでに論文などで成果を発表していた場合、それらは廃棄することができませんのでご了承ください。

個人情報の取り扱い

研究であなたのデータを取り扱う際は、名前や住所などの個人情報を削除して、研究用 ID をつけて個人を識別します。さらに、パスワードをつけたり鍵をかけたいたりして、個人情報が外部に漏れないよう厳重に管理します。

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

研究がきちんと行われているかを調べるため、資格をもった担当者があなたの診療記録（カルテなど）を直接確認します。さらに、研究結果を医学雑誌や学会で発表します。このような場合でも、あなたを特定できるような情報が外部に漏れることや、公開されることはありません。

2 背景と目的



病気について

大腸菌はヒトの腸内に存在し、尿路感染症や腹腔内感染症などを起こすことで知られている菌です。ESBL 産生大腸菌（以下、ESBL 大腸菌）、とは、この大腸菌が ESBL という酵素を産生できるようになり、さまざまな種類の抗菌薬を分解してしまうことで耐性になった（抗菌薬の効果がなくなった）大腸菌です。ESBL は大腸菌以外の菌でも産生することがありますが、特に ESBL 大腸菌が大腸菌全体に占める割合が国内外で増えてきています。現在、日本の医療機関で検出された大腸菌のうち、約 2~3 割程度が ESBL 大腸菌と考えられています。今回、あなたはこの ESBL 大腸菌が血液の中に入り込んだ、菌血症と呼ばれる病気にかかっており、有効な抗菌薬による治療が必要です。菌血症は治療を行わなければ命に関わる病気ですが、適切に治療を行えば改善が見込まれます。ESBL 大腸菌に有効な治療薬はありますが、まだ限られた種類の薬しかなく、それぞれの治療薬の投与方法や有効性に関する情報が十分ではありません。



セフメタゾールとメロペネムについて

現在は ESBL 大腸菌による菌血症の治療にはメロペネムを含むカルバペネムを用いることが国際標準の治療になっています。しかし、カルバペネムが使われすぎることで、カルバペネムが効かない菌への感染症へのリスクが上がることも危惧されています。セフメタゾールは米国などでは現在使用することができませんが、日本では使用することが可能です。セフメタゾールは ESBL 大腸菌の発育を十分に抑えることが確認されています。既に臨床現場でも広く使用されており、ESBL 大腸菌の治療に有効であることがこれまでにいくつかの研究で示されています。しかし、無作為化（4 参照）された方法で調べられておらず、メロペネムと本当に同等に効果があるかがわかっていないため、国際標準の治療として完全には認められていません。

研究の目的

本研究は、ESBL 大腸菌による血流感染症の治療において、セフメタゾール（カルバペネム温存療法）が、メロペネム（広く使用されているカルバペネム）に対して非劣性（劣っていない）であることを示すことを目的としています。

解熱までの時間や炎症を示す検査データの改善、血液からの ESBL 大腸菌の消失や 14 日後や 30 日後にお亡くなりになった方の有無、菌血症の再発、それぞれの抗菌薬の効かない菌の検出の有無やクロストリディオイデス・ディフィシル感染症（抗菌薬投与後に発症することのある下痢症）の有無も併せて評価します。

3 研究に参加できる方

研究には、参加に関する基準があります。あなたが研究参加の基準に当てはまるかは、担当医師が最終的に判断します。

参加できる基準

- 1) 研究参加に関して文書による同意が頂けた方
- 2) 18 歳以上の方
- 3) 最初に血液培養（菌血症であるかどうかを調べる検査）を採取してから 72 時間以内に血液培養より EBSL 大腸菌と確認・もしくは可能性の高い大腸菌が陽性になった方

参加できない基準

- 1) 他の介入研究（新しい予防法、診断法や治療等を試みる研究）に参加している方
- 2) セフメタゾール、もしくはカルバペネムに対するアレルギーの既往のある方
- 3) 大腸菌以外の菌も同時に菌血症を起こしている方
- 4) 数日以内の予後が不良なことが予想される方

- 5) 緩和的（身体的・精神的な苦痛をやわらげるためのケア）な治療を行う方針の方
- 6) 妊娠中・授乳中の方
- 7) 重い腎機能障害もしくは透析中の方
- 8) 他の抗菌薬のうち、今回の試験薬に似た効果のある抗菌薬を同じ時期に使用すると見込まれる方
- 9) 血液培養から陽性になった大腸菌が、セフメタゾールが効きにくいタイプであることがあらかじめわかっている場合
- 10) てんかんなどに用いられるバルプロ酸という薬を使用中、もしくは同じ時期に使用する可能性のある方
- 11) 医師が研究参加を不適切と判断した方

4 研究の方法



無作為化について

研究では、セフメタゾールを使用する A グループと、メロペネムを使用する B グループに 1 : 1 で分けて比較します。グループ分けは、「無作為化（ランダム化）割り付け」という方法で行います。コンピューターに情報を入力して、プログラムがランダムにグループ分けをする方法です。どちらのグループに入るかは、あなたも担当医師も選ぶことができません。そのため、あなたが希望するグループに入れられない可能性があります。



治療方法

セフメタゾールかメロペネムを入院中に点滴します。いずれも 1 g を生理食塩水などに希釈し、30 分以上かけて点滴静注します。腎機能の低下が認められる場合、用量を調整して投与します。

研究スケジュール

研究に参加していただいた場合は、以下のスケジュールに沿って検査や診察を行います。

実施項目	Day 1 (初回の血 培採取後 72 時 間以内)	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day14	Day 30
選択除外基準の確認、 同意取得	X							
症例登録	X							
無作為化	X							
試験薬投与	X	X	X	X	x	●	+	
妊娠検査 (妊娠している可能 性のある婦人のみ)	X							
血算検査 (白血球数)	血液培養採取時 ~Day1		▲	X	▲			
腎機能検査 (クレアチニン)	血液培養採取時 ~Day1		▲	X	▲			
血液培養	(72 時間以前)		▲	X	▲			
凝固機能検査 (PT/APTT)	(血液培養採取 時~Day1)		(▲)	(X)	(▲)			
体温測定	X	X	X	X	X	(X)		
腎機能・体重測定に基づく 試験薬投与量調整	■	(■)	(■)	(■)	(■)	(■)	(■)	
重篤な有害事象の確認	X	X	X	X	X	X	★	★
死亡生存の確認	X	X	X	X	X	X	★	★
症例報告書の記載	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

X : 当該日に施行、括弧内()は担当医の判断に応じて施行。
 ● : Day6 には試験薬を経口もしくは静注の他剤に変更してもよい (施設判断)。
 + : Day 14 (+2 日間) が試験薬投与最終許容日。臨床上の必要性があれば継続可能だが試験からは逸脱。
 Day 14 (+2 日間) が試験薬投与最終許容日。臨床上の必要性があれば継続可能だが試験からは逸脱。
 ▲ : Day 3 もしくは Day5 の採取は Day4 で採取不可だった場合のみ (全例で血液培養 1 セット + 血算 + 腎機能検査 [+ 必要に応じて凝固機能検査])。
 ■ : 入院後 Day 1 までに必ず 1 回は施行。以降の実施は担当が必要と認める場合に行う。
 ★ : 電話での聴取を可能とする。
 ◆ : 極力当該日に施行するが、困難な場合は Day 30 までに施行



診察・検査について

研究では、スケジュールに沿って、次のような情報の収集や検査を実施します。

1) 背景情報

基本情報：年齢、性別、入院日・退院日、人種等

病歴：既往歴、抗菌薬のアレルギー歴、免疫不全の状態、薬剤耐性菌の検出歴、クロストリディオイデス ディフィシル感染症歴、入院の契機となった病名等

医療曝露歴：入院、医療関連デバイス使用、ICU（集中治療室）入室、施設入居、経静脈的治療、化学療法、透析、手術・内視鏡施行・侵襲的処置等

住居：自宅、他病院からの転送、長期療養型施設/老人ホーム等

抗菌薬投与歴（過去1カ月以内）、介助を要する状況

2) 重症度

バイタル所見（血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度等）人工呼吸器の有無、心肺停止の有無、意識レベル、ICU への滞在や移送

3) 血液検査・尿検査

研究に必須の採血項目は白血球数・腎機能（クレアチニン）・血液培養で、スケジュールは前述の通りですが、担当医の判断で必要な他の検査と合わせて行われる場合もあります。以下の検査項目に関しては、担当医の判断で行われていれば検査結果の情報を収集させていただきます（白血球数、CRP、尿素窒素/クレアチニン、凝固機能検査（PT/APTT）、尿中白血球数や尿白血球反応等）。

4) 臨床経過

体温、体重、手術などの処置、感染場所の推定、予後や転帰、薬剤耐性菌の検出の有無やクロストリディオイデス ディフィシル感染症の有無

5) 治療薬・使用抗菌薬とその投与開始日/終了日

上記抗菌薬の用法・用量（投与量、投与回数、投与時間）、治療薬による重篤な有害事象

6) 細菌学的検査

検出された大腸菌に関して、血液培養を採取した日時・血液以外の場所からの検出の有無や他の菌の検出状況、薬剤感受性（抗菌薬の効きやすさを調べる検査）等について調べたり、情報を収集したりします。菌株は本研究検査実施施設（藤

田医科大学・京都大学) に送り、更に細かい薬剤感受性検査や菌株のゲノム解析を実施します。

併用薬・併用療法の制限

メロペネムとの併用によりてんかんの発作が再発することがあるため、研究期間中に以下の薬は併用できません。

バルプロ酸ナトリウム (デパケン、バレリン、ハイセレニン等)

5 研究期間と参加人数

この研究に参加いただいた場合、あなたの参加期間は約 30 日間です。ただし、途中で同意を撤回した場合は、同意撤回の時点で研究終了となります。研究全体は、2025 年 12 月 31 日まで実施する予定です。全国約 30~50 施設の病院で、合計 196 名の患者さんに参加していただく予定です。NCGM では、合計約 10~20 名の患者さんに参加いただく予定です。

6 予測される利益及び不利益

予測される利益

この研究に参加することにより、セフメタゾールまたはメロペネムによる ESBL 大腸菌による菌血症への治療を受けることができます。また、セフメタゾールは、メロペネムより、選択圧 (抗菌薬の投与により抗菌薬の効く菌が減少し、抗菌薬の効かない菌が増えやすくなる状態) が少ないことが予想され、将来の有効な抗菌薬治療の温存につながる可能性があります。この研究によりセフメタゾールが ESBL 大腸菌の治療薬の一つとして認められれば、世界でこの病気に苦しむ方への治療薬が増えるだけでなく、抗菌薬の効かない菌を増やさないことにも貢献できる可能性があります。

予測される不利益

この研究ではセフメタゾールまたはメロペネムを使用するグループにランダムに割り付けられるため、あなたの希望する治療方法を受けられない可能性があります。また、どちらのグループに割り付けられても、稀に過敏反応（皮疹などのアレルギー反応）や肝機能障害などの有害反応が起こる可能性があります。さらに、静脈採血にともなう不利益も考えられます。たとえば、採血に伴う痛みや不快感などです。ただし、これは通常診療でも起こり得る不利益です。1回の採血量は約 30mL と医療上問題のない量で、採血は通常の診療の範囲としても行われうるもの（治療への反応のための炎症の推移や腎機能の確認、血液から大腸菌が消えたことの確認）ですが、あなたの負担が増える可能性があります。

7 健康被害の補償について

研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分はあなたの負担になります。この研究が原因と考えられる健康被害が生じた場合は、健康被害の程度に応じて、臨床研究保険で補償を行います。ただし、あなたに過失がある場合は、補償の対象にはなりませんのでご注意ください。

8 研究に参加しない場合の治療方法

研究に参加しない場合、抗菌薬の有効性のデータやあなたのアレルギー歴、腎機能などを参考に、保険診療で実施可能な治療のうち、あなたにとって最適な治療を行います。

9 研究終了後の治療について

この研究の終了後、ESBL 大腸菌菌血症が完治していない場合は、あなたに合った最適な治療方法によってさらに感染症の原因菌を減らす治療を行います。この研究で使用するセフメタゾールによって ESBL 大腸菌菌血症が改善したことが確認できた場合、感染症の治療の必要はありませんので、引き続き診察を行いながら経

過を観察します。もし再度治療の必要が生じた場合も、保険診療の範囲であなたに合った治療を行います。

10 費用負担及び謝礼について

この研究は保険診療の範囲内で行います。あなたの健康保険の自己負担率に応じた金額があなたの自己負担になります。ただし、通常の診療と比べて同じ程度の来院頻度で、同様の検査を行いますので、研究に参加することであなたの自己負担額が大きく増えることはありません。また、この研究では謝礼はお渡ししていません。

11 研究の中止

個人の研究参加中止

あなたに次のような状況が起こった場合、あなたの研究参加を中止する場合があります。

- ・ 同意を撤回した場合
- ・ “重大な有害事象”が起こった場合
- ・ 研究参加を中止するべきと担当医師が判断した場合
- ・ 検出された大腸菌へのセフメタゾールの活性が十分でないと判明した場合

中止が決まったら、通常の保険診療でのフォローアップを行います。

研究全体の中止

次のような状況が発生した場合、研究全体が中止になる場合があります。

- ・ 研究の途中で2つの試験薬の間の有効性の差が明らかになった場合
- ・ 因果関係が否定できない、予測できない重篤な有害事象が発生した場合
- ・ 研究機関の長から中止を要請された場合
- ・ 研究の重大な違反が判明した場

中止が決まった場合、患者さんに速やかにお知らせし、研究の中止と中止後の経過観察を行います。

12 試料・情報について

試料の保管と廃棄

試料（大腸菌菌株）は、研究で必要な検査を行った後も廃棄せず、研究用 ID を付与した状態で入退室管理されている藤田医科大学医学部・京都大学医学部附属病院の冷凍庫で保管します。ただし途中で同意撤回された場合は、撤回後すぐに廃棄します。

情報の保管と廃棄

研究中、すべての情報は施錠可能な場所で保管し、セキュリティに十分注意して取り扱います。また、研究終了後もあなたが同意撤回をしない限り、可能な限り長期間保管します。研究結果の最終公表後 3 年間経過後に、研究用 ID と患者さんとを紐付ける対応表を廃棄して保管しますので、あなたを特定することができない情報として保管します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

試料・情報の新たな研究での利用

あなたの同意が得られた場合、研究終了後、この研究に提供いただいた試料（菌株）と、菌株の検出日・検出場所などの情報、また、菌株を検査することで得られた情報（それぞれの抗菌薬がどれくらい有効か、菌株のみの遺伝子の情報など）は、別の研究にも利用する場合があります。また、外部の研究機関に試料を提供する可能性もあります。研究結果の最終公表後 3 年間経過後に菌株につけられた研究 ID と患者さんを紐づける対応表は廃棄されます。この結果、個人の特定はできなくなるため同意を撤回することができませんのでご注意ください。

あなたの同意が得られた場合、研究結果の最終公表後 3 年間経過後に、この研究で収集した情報は研究用 ID と患者さんとを紐づける対応表を廃棄し、個人が特定できないように処理を行った上で、CEFMEC 試験データベースに情報を移行します。データベースでは、多くの研究者が薬剤耐性菌に関する研究目的のために利用することができます。データを移行すると、個人の特定ができないので、同意を撤回することができませんのでご注意ください。

13 研究で得られた結果等の取扱い

この研究ではあなたの健康状態等を評価するのに十分な精度や確実性のある結果は得られないため、あなた個人への結果の説明は行いません。

14 研究の情報公開

この研究の情報は、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) で公開されます。

研究成果は、医学雑誌や学会で発表します。どの場合でも、あなたの個人情報が公開されることはありません。

15 研究費と利益相反

研究における利益相反とは、研究結果がゆがめられる恐れのある利益が発生している状態をいいます。たとえば、研究に使用している薬を製造している製薬会社の社員が研究を行っている場合、その薬が効かないなどの製薬会社にとって不利益な結果にならないよう、研究データが書き換えられたり、製薬会社にとって都合が良いように結果を解釈したりする恐れがあります。この研究では、研究全体及び研究者個人としての利益相反はありません。また、研究費は科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) を使用して実施します。

16 研究組織

この研究は当院が研究代表機関であり、全国の複数の医療機関が参加しています。国際感染症センター 早川佳代子（当センターにおける研究責任者）が研究代表者として研究を企画し、実施しています。

17 問い合わせ窓口

実施機関名	大分大学医学部附属病院
担当者	感染制御部 橋本武博
電話番号	097-586-6164
受付時間・曜日	受付日時：平日 9 時～16 時 30 分

医療機関用

研究参加同意文書

研究の名称：ESBL(EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE：基質特異性拡張型 B ラクタマーゼ)産生大腸菌による血流感染症に対する標的治療としてのメロペネムとセフメタゾールの有効性を検討する無作為化非盲検比較対照試験（CEFMEC 試験）」の研究への参加について

説明事項

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1.はじめに | 2.背景と目的 |
| 3.研究に参加できる方 | 4.研究の方法 |
| 5.研究機関と参加人数 | 6.予測される利益及び不利益 |
| 7.健康被害の補償について | 8.研究に参加しない場合の治療方法 |
| 9.研究終了後の治療について | 10.費用負担及び謝礼について |
| 11.研究の中止 | 12.試料・情報について |
| 13.研究で得られた結果等の取扱い | 14.研究の情報公開 |
| 15.研究費と利益相反 | 16.研究組織 |
| 17. 問い合わせ窓口 | |

同意者署名欄

私は、この研究についての説明文書を受け取り、事前に内容について読み、担当医師からその内容の十分な説明を受け、よく理解しましたので、研究への参加に同意します。

署名： _____ 同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者署名欄

私は、この研究についての説明文書を受け取り、事前に内容について読み、担当医師からその内容の十分な説明を受け、よく理解しましたので、本人を研究へ参加させることに同意します。

本人氏名： _____ 同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者署名： _____ 続柄： 父, 母, 配偶者, その他 (_____)

説明者署名欄

私は、この研究についての説明文書を使用して十分な説明を行いました。

署名： _____ 説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

本人/代諾者用

研究参加同意文書

研究の名称：ESBL(EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE：基質特異性拡張型 B ラクタマーゼ)産生大腸菌による血流感染症に対する標的治療としてのメロペネムとセフメタゾールの有効性を検討する無作為化非盲検比較対照試験（CEFMEC 試験）」の研究への参加について

説明事項

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1.はじめに | 2.背景と目的 |
| 3.研究に参加できる方 | 4.研究の方法 |
| 5.研究機関と参加人数 | 6.予測される利益及び不利益 |
| 7.健康被害の補償について | 8.研究に参加しない場合の治療方法 |
| 9.研究終了後の治療について | 10.費用負担及び謝礼について |
| 11.研究の中止 | 12.試料・情報について |
| 13.研究で得られた結果等の取扱い | 14.研究の情報公開 |
| 15.研究費と利益相反 | 16.研究組織 |
| 17. 問い合わせ窓口 | |

同意者署名欄

私は、この研究についての説明文書を受け取り、事前に内容について読み、担当医師からその内容の十分な説明を受け、よく理解しましたので、研究への参加に同意します。

署名： _____ 同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者署名欄

私は、この研究についての説明文書を受け取り、事前に内容について読み、担当医師からその内容の十分な説明を受け、よく理解しましたので、本人を研究へ参加させることに同意します。

本人氏名： _____ 同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者署名： _____ 続柄： 父, 母, 配偶者, その他 (_____)

説明者署名欄

私は、この研究についての説明文書を使用して十分な説明を行いました。

署名： _____ 説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意撤回書

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター理事長 殿

臨床研究課題名: ESBL(EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE: 基質特異性拡張型 B ラクタマーゼ)産生大腸菌による血流感染症に対する標的治療としてのメロペネムとセフメタゾールの有効性を検討する無作為化非盲検比較対照試験 (CEFMEC 試験)

私は、上記研究に参加することに同意しておりましたが、この度、自らの意思により同意を撤回いたします。

また、上記研究参加の同意時に、提供した検体の残りを保管しておき、将来的に他研究で利用することについても説明を受けておりましたが、その扱いは以下のとおりといたします。

(下のどちらかの□に「レ」を記載してください。)

上記研究に提供した検体の残りを、将来的に他研究で利用することはやめてください。検体の残りは速やかに廃棄してください。

上記研究に提供した検体の残りを、将来的に他研究で利用することは認めます。検体の残りは保管しておいて構いません。

同意撤回日: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

署名 : _____ (自署)

同意撤回日: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者署名: _____ (続柄: _____) (自署)

【研究者確認欄】 私は、上記研究参加者が、研究の参加を撤回したことを確認いたしました。

同意撤回確認日: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

署名: _____ (自署)