

臨床研究

血小板マイクロパーティクル法による
抗血小板第4因子（PF4）/ヘパリン複合体抗体の機能解析

研究計画書

研究代表者 北海道大学病院 検査・輸血部 安本 篤史

作成日

2023年2月2日	計画書案	第1.2版作成
2023年3月1日	計画書案	第1.3版作成
2023年6月29日	計画書案	第2.0版作成
2023年9月14日	計画書案	第2.1版作成

症例登録期間：実施許可日～2026年3月31日
研究実施期間：実施許可日～2027年3月31日

1. 研究の背景

ヘパリンは広く使用されている抗凝固薬のひとつであるが、ヘパリン投与が誘引となり血小板減少および血栓症を引き起こすことがある。これはヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) と呼ばれている。HIT では、ヘパリン投与によりヘパリンと血小板第 4 因子 (platelet factor 4: PF4) の複合体に対する抗 PF4/ヘパリン複合体抗体 (いわゆる HIT 抗体) が産生され、HIT 抗体は血小板や血管内皮細胞、単球と結合することで活性化させてトロンビンの過剰産生を惹起し、血小板減少とともに血栓塞栓症を引き起こす¹⁾。

HIT の診断のために臨床的診断として 4Ts スコアが広く用いられ、血清学的診断として抗 PF4/ヘパリン複合体抗体 (HIT 抗体) の測定が行われている。本邦での HIT 抗体の測定方法はラテックス凝集法と化学発光免疫測定法、イムノクロマト法が保険収載されているが、どれも感度は高く、HIT の除外診断には非常に有用である一方、特異度は高くないため、HIT 抗体陽性でも HIT と確定診断はできない²⁾。そのため欧米ではセロトニン放出試験²⁾ やヘパリン惹起血小板凝集試験³⁾ などの機能的測定法 (HIT 抗体が健常者の血小板を活性化させるか評価する方法) が行われており、最近ではフローサイトメトリーを用いた機能的測定法⁴⁾ も行われている。

本邦では現在、全国的な機能的測定法は行われていないため HIT の診断に難渋するケースも少なくない。そのためわれわれは自主臨床研究「ヘパリン起因性血小板減少症の最適な診断法の確立」(自 021-0075) を行い、機能的測定法のひとつである血小板マイクロパーティクル法 (platelet microparticle assay: PMA) を確立した。臨床研究「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン接種後の抗血小板第 4 因子 (PF4) 抗体の検出及び機能解析」(生 021-0036) において患者検体でもその有用性を示した。PMA 法とは血小板が活性化した際に血小板から放出されるマイクロパーティクルをフローサイトメトリー法で測定する方法である。患者血清/血漿と血小板を混合してその上清中のマイクロパーティクルを測定し、マイクロパーティクル (サイズ 0.9 μ m 以下かつ CD42b-FITC 陽性と定義) が 10%以上であれば陽性と判定し、血小板活性化能を有する HIT 抗体を有しているとする測定法である。HIT 患者においてもその有用性を示していくことが求められている。

2. 研究の目的

臨床的に HIT が疑われている患者検体を用いて PMA 法およびイムノクロマト法で機能解析を行う。

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象者

研究実施許可日～2026年3月31日の間に臨床的にHITが疑われている患者を対象とする。

(2) 選択基準

①臨床的にHITが疑われている者

②本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人の自由意思による同意が得られた者、もしくは研究の参加について拒否しない者

(3) 除外基準

その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者

(4) 試料保管時の同意の取得状況

本研究で用いる試料は、研究対象者に対して具体的な研究内容を提示せず、将来の医学研究のためという目的で文書により同意を得て保管したものである（包括的同意）。

(5) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

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及び未成年者を対象に加える。

本研究の対象には脳静脈血栓症や脳出血により意識清明ではない者、重篤な血栓症・出血で集中治療室に入室している者、急死した者なども含まれるためである。また、ヘパリンは未成年者にも投与される薬剤であり、未成年者の症例についても検討を行う事に意義があると考えられるためである。

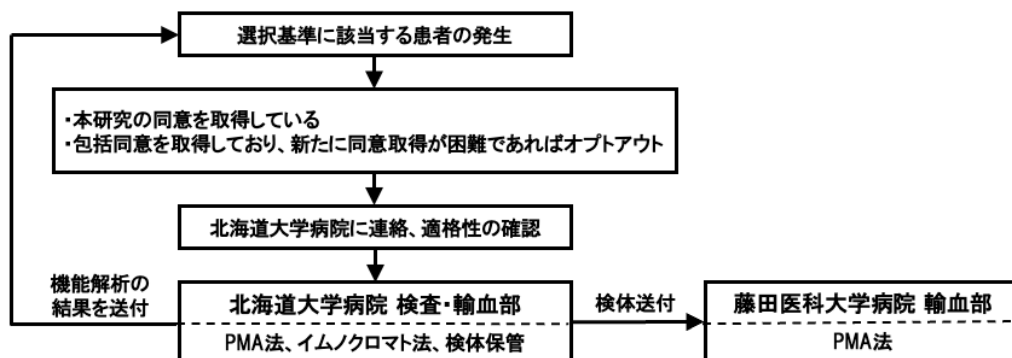
尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の親権者又は未成年後見人、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近親者に準ずると考えられる者。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

本研究は前向き観察研究である。研究のアウトラインを以下に図で示す。



(2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法とその測定項目

①研究対象者の募集方法

北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野血液内科学教室ホームページ (<https://www.hokudai-hematology.jp/research/clinical/>) 上に本研究の概要を掲示し、医療機関に、既存試料等の提供機関としての協力を求める。その際、研究対象者募集（別紙1）と検体送付の手順書（別紙2）のPDFをダウンロードできるようにする。

②利用する試料

血清分離用採血管または3.2%クエン酸加採血管で採血したものを遠心分離し、上清0.5～2.0mL（血液5 mL程度）を-50℃以下で保存する。臨床の範囲内で採取していた血液の残余検体を用いる。ヘパリンが混入した検体だと検査結果に影響を与えるため、可能な限りヘパリン中止4時間以上が経過した検体を用いる。凍結した試料は凍結状態のまま（冷凍品扱い）北海道大学病院検査・輸血部に郵送し、検査・輸血部内で測定まで保存する。

③測定項目

血清またはクエン酸血漿を用いてイムノクロマト法でHIT抗体を測定する。同じサンプルを用いてPMA法でマイクロパーティクル放出量を測定する。

(3) 観察及び調査項目とその実施方法

以下の項目について調査を行い、そのデータを本研究に利用する。①②は通常診療の範囲内の検査で調査票に記載する。③は本研究のために実施するものである。

<観察及び調査項目>

- ① 研究対象者基本情報：年齢、性別、主病名、ヘパリン使用目的、ヘパリン使用期間、試料採取日、HIT診断時の4Tsスコア、(あれば)血栓症の部位、HIT治療の種類
- ② 血液学的検査：血小板数・ベースラインの血小板数、HIT抗体検査結果・検査方法
- ③ HIT抗体の機能解析：イムノクロマト法、PMA法

<実施方法>

①②は通常診療の範囲内で実施し、結果がわかる範囲で症例報告書に記載、パスワードを設定した上で電子メールにて北海道大学病院の研究事務局に提出する。

③は提供された血清またはクエン酸血漿を用いて北海道大学病院検査・輸血部内でイムノクロマト法とPMA法で測定する。イムノクロマト法にはイムファストチェックHIT-IgG (LSIメディエンス) を使用し仕様書の通り行う。PMA法は提供されたサンプルを56°Cで30分加熱処理後に上清を96wellプレートに添加後、血小板を添加して最後にヘパリンのありなしで60分間反応させる。混合液を14%EDTAで反応停止後、CD42b-FITCで染色してフローサイトメーターを用いてCD42b-FITC陽性、細胞サイズ0.9 μm以下の血小板マイクロパーティクルを測定する。

PMAで陽性となった検体の一部を藤田医科大学病院輸血部に凍結した状態で送り、同様の方法を用いてPMA法で測定し、結果が合致するかを評価する。検体情報は研究用IDとPMA法の結果のみを伝える。

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

既に保管された試料を用いるため、研究対象者は直接の参加の必要はない。

ただし、PMA法の結果が陽性の場合に限り、PMA法の結果が陰性化するまで参加し、その際、診療の範囲内で行った採血の残余検体を用いるので研究用に追加で採血する必要はない。

(5) 症例登録

既存試料・情報の提供を行うものは症例登録票を研究事務局に提出する。研究責任者又は研究分担者(以下研究担当者)は、研究用ID(試料・情報が誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の記述等に置き換えたもの)を記載し、研究代表者が保管する対応表(研究用IDと登録施設の病院・主治医名・症例登録票に記載された情報を紐付けたもの)に必要な事項を記載する。既存試料・情報の提供を行うものは、適格性の確認を受け、検体送付の手順書(別紙2)を受領する。

5. 予想される利益及び不利益(負担及びリスク)

(1) 予想される利益

本研究では日常診療において試料・情報の提供を受ける研究である。この研究で測定するHIT抗体の機能解析は、研究対象者の治療のための参考データとして役に立つ可能性があり、研究の成果により、将来的に診断方法が改善し、利益を受ける可能性もある。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) 予想される負担及びリスク

本研究は日常診療において情報・試料の提供を受ける研究である。研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないため特に不利益は生じない。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考えられる。

本研究においては、研究対象者に不利益は生じないため、特別な対策を講じる必要はない。

と考える。

6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

免疫学的測定法によるHIT抗体陽性者におけるPMA法の陽性率

(2) 副次的評価項目

- ①免疫学的測定法とPMA法とイムノクロマト法的一致率
- ②4TsスコアとPMA法との相関
- ③PMA法によるマイクロパーティクル放出率（定量性）と病態との関連性
- ④HIT抗体偽陰性者のうち真の陽性者の割合

7. 個々の研究対象者における中止基準及び実施後の対応

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、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。

(2) 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 本研究全体が中止された場合
- ③ 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

(3) 研究実施後の対応

本研究実施後は、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。

8. 研究により得られた結果等の取扱い

PMA法の結果は、症例登録を行った研究対象者の担当医に郵送及び電子メールにて結果を伝える。担当医は必要に応じて研究対象者に結果を伝える。他の得られた研究結果は開示の希望があれば開示を行う。研究結果は研究用IDを付与して保管されているため、開示の際は対応表を用いて研究対象者の本人確認をおこなう。

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし

10. 研究実施・変更の承認

研究代表者は、研究の実施の適否について北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会（以下、審査委員会）の承認を得た上で、研究機関の長の許可を得る。研究代表者はその旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。また、研究計画書等の変更を行う場合は、研究計画書等の変更による研究の実施の適否について審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。研究代表者は研究計画書等の改訂を行ったときは、その旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

11. 研究の中止、終了

(1) 研究の中止

研究代表者は、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 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 予定症例数又は予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③ 審査委員会により、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。

研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究責任者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

(2) 研究の終了

研究代表者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

12. 研究実施期間

実施許可日～2027年3月31日（登録締切日：2026年3月31日）

13. 目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

研究全体で300例

【設定根拠】

へパリン使用患者のうちHIT抗体が陽性になるのは8～17%と報告されている。しかし、日本全体でのへパリン使用量及びHIT抗体検査の提出率が不明のため算定できない。以前に日本全国から検体を集めて機能的測定法を行っていた医師からの情報によれば1週間で2-4例程度の依頼があったとのことで1ヶ月に10例程度と予想される。そこから本研究期間および本研究の周知までの時間を加味して300例と設定した。

(2) 統計解析方法

可能な限りすべてのHIT抗体陽性者を募集し、依頼件数からPMA法の陽性率を算出する。4Tsスコア（低・中・高）と陽性率とで有意差検定を行う。

14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和4年3月10日一部改正）を遵守して実施する。

15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る試料・情報は、研究用IDに置き換えたうえで管理する。

対応表は、研究責任者が厳重に保管する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この研究用IDを使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

また、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合には、本人と代諾者の両者から同意を取得し、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研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。

研究担当者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象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、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ② 研究の名称及び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 当該研究対象者に係る研究協力機関の名称、既存試料・情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称並びに全ての研究責任者の氏名及び研究機関の名称
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む。）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に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ず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を含む。）
- 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取扱いを受けない旨
- 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（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究により得られた結果等の取扱い
- ⑮ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑯ 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

既存試料・情報の提供のみを行う機関においては審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて口頭で十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を取得し、それをカルテ内に記載する。

また、既存試料・情報の利用についてインフォームド・コンセントを受けることが困難な研究対象者については、研究の目的を含む研究の実施についての情報を既存試料・情報の提供のみを行う機関及び北海道大学病院ホームページ等に掲載することで研究対象者に拒否をする機会を与える。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

- ①試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ②利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ④ 提供する試料・情報の取得の方法
- ⑤ 提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑥利用する者の範囲
- ⑦試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑧研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑨⑧の研究対象者等の求めを受け付ける方法

研究担当者は、他の機関から既存試料・情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確認する。

- ①試料・情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該試料・情報の提供に当たって講じた措置の内容
 - ②既存試料・情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名
 - ③既存試料・情報の提供を行った他の機関による当該試料・情報の取得の経緯
- 併せて、既存試料・情報の提供を行う機関の長が当該既存試料・情報の提供について把握していることを確認する。

なお、既存試料・情報の提供を行う者は、既存試料・情報の提供に関するインフォームド・コンセントの手続きがとられていない場合には、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、既存試料・情報の提供のみを行う機関の長の許可を得るようにする。

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究は、既存試料・情報を利用するものであるため、研究対象者に健康被害が発生することは想定されないが、本研究の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。その際、治療又は検査が必要となった場合は、研究対象者の保険診療で行う。補償措置は準備しない。この点を研究対象者に説明し、理解を得ることとする。

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の進捗状況について

研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。

(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等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実又は情報であって研究の継続に影響を与えられとされるものを得た場合には、遅

滞なく、研究機関の長に報告する。

- (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等の情報を得た場合
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに研究代表者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告
研究責任の他の研究実施に携わる者は、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には、速やかに研究機関の長に報告する。
- (5) 研究終了（中止）の報告
研究責任者は、研究を終了（中止）したときは、その旨及び研究結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。
- (6) 研究に用いられる情報等の管理状況
研究責任者は研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

19. 研究対象者の費用負担

本研究で測定するPMA法およびイムノクロマト法は研究代表者が所属する北海道大学病院検査・輸血部の研究費で賄う。それ以外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研究対象者の費用負担は発生しない。

20. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

- (1) 試料・情報の授受の記録
研究責任者は、試料・情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、試料・情報の項目、試料・情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書及び署名済み同意説明文書をもって記録の代用とし、(3)に従い保管する。また、提供元の機関の保管の義務を提供先の機関が代行して実施する。ただし、署名済み同意書の保管の代行は行わず、従来通り提供元で保管する。
- (2) 試料の保管及び廃棄の方法
研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が試料を適切に保管するよう指導し、試料の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。
提供を受けた試料は、研究終了後5年後まで北海道大学病院検査・輸血部で冷凍保管する。またPMA法で陽性だった検体の一部は藤田医科大学病院輸血部に送付し、残余検体は同部にて研究終了後5年後まで冷凍保管する。廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ個人情報の取り扱いに注意して行い、各機関の定められた方法で適切に廃棄する。
- (3) 情報等の保管及び廃棄の方法
研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。
本研究で得られた情報等は、北海道大学病院検査・輸血部 臨床検査管理医師室の鍵のかかるキャビネットに保管する。
研究責任者は、研究に用いられる情報等（病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の

控え、研究計画書、同意説明文書、対応表、署名済み同意書、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録、他の研究機関との試料・情報の授受の記録等を含む)については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ、個人情報の取り扱いに注意して行う。

(4) 試料及び情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の試料・情報等は、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る可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に試料・情報等を提供する場合には、適切な措置を講じた上で提供する。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

22. 研究資金及び利益相反

本研究は、2021-2022年度AMED循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（研究課題名：COVID-19感染による血栓症発症・増悪機転の解明と治療介入の可能性の解明、研究代表者：浦野哲盟）で実施する。また、日本凍結乾燥所、株式会社LSIメディエンスとの共同研究契約に基づき、試薬等の無償提供を受けての測定も含まれる。利益相反審査の取り扱いは、各機関の規定に従って実施する。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

安本 篤史 北海道大学病院検査・輸血部・助教
連絡先：北海道大学病院検査・輸血部 管理医師室 電話：011-706-7784 (PHS 82323)
業務内容：研究総括、症例管理、検体保存、PMA法・免疫クロマト法による測定

【研究事務局および責任者】

早坂 光司 北海道大学病院検査・輸血部・検査技師
連絡先：北海道大学病院検査・輸血部 管理医師室 電話：011-706-7784

【データマネジメント実施施設】

同上

【統計解析責任者】

同上

【共同研究機関・研究責任者】

石原 裕也 藤田医科大学病院・輸血部・検査技師
連絡先：藤田医科大学病院 輸血部 電話：0562-93-2305

【既存試料・情報の提供のみを行う機関】

該当患者が発生した場合には、北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野血液内科学教室ホームページ (<https://www.hokudai-hematology.jp/research/clinical/>) 上に既存試料・情報の提供のみを行う機関を掲載する。

24. 参考資料・文献リスト

1. ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン作成委員会, ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン. 血栓止血誌 2021; **32**: 737-782.
2. Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG. The platelet serotonin-release assay. Am J Hematol 2015; **90**: 564-572.
3. Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, Bougie DW, Sullivan MJ, Peswani N, McFarland JG, Eastwood D, Wang D, Aster RH. A novel PF4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. Chest 2016; **150**: 506-515.
4. Maeda T, Nakagawa K, Murata K, Kanaumi Y, Seguchi S, Kawamura S, Kodama M, Kawai T, Kakutani I, Ohnishi Y, Kokame K, Okazaki H, Miyata S. Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry. Thromb Haemost 2017; **117**: 127-138.