

## 臨床研究

# 食道がん術前化学療法におけるミッドラインカテーテル使用の安全性と有用性の評価

### 実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

看護部中央手術室 小泉 匡司

作成日：第 1.0 版 2023 年 11 月 1 日

#### (1) 研究の目的及び意義

近年、stage II-III の食道がんに対して術前化学療法 NeoAdjuvant Chemotherapy (NAC と略記) が標準治療として推奨されている。当院においても、フルオロウラシル+シスプラチンもしくはドセタキセル+フルオロウラシル+シスプラチンによる NAC を行った後、手術を行っている。いずれのレジメンも 5 日間の投与を行うが、ほとんどの場合、嘔気・口内炎・下痢などの副作用のため経口摂取が困難となり、栄養低下や脱水、電解質異常などにより追加の輸液治療が必要となる。現在、NAC の投与にあたり、末梢静脈留置カテーテル (以下、PVC と略記) を用いて静脈ルートを確認している。「輸液治療の穿刺部位・デバイス選択とカテーテル管理のガイドラインによる静脈留置カテーテル選択基準」では、PVC に適さない治療として「壊死性薬剤の投与」や「pH5 未満または pH9 以上の輸液溶液の投与」が挙げられている。シスプラチンは pH2.0~5.5 であり、ドセタキセルは pH3.0~4.5 であること<sup>1)</sup>、および起壊死性抗がん剤<sup>2)</sup> に分類されることから PVC による投与は適さない薬剤である。また、同ガイドラインでは、「PVC による輸液治療期間の上限は 1 週間を目安に患者の状態、医療環境を考慮した上で各施設の院内手順に規定することが望ましい」とされている。<sup>1)</sup> 2021 年 4 月から 2023 年 10 月までの期間、当院で PVC を用い食道がん NAC を行った 30 クールを調査した結果、1 クールにかかる輸液治療期間は平均 12.3 日であった。治療期間中に発生した有害事象を評価した結果、50% の患者で皮下漏出、10% の患者で静脈炎が認められた。PVC に代わり長期留置が可能なカテーテルとして、ミッドラインカテーテルや末梢挿入型中心静脈カテーテル (以下、PICC と略記) が挙げられる。ミッドラインカテーテルは、上腕の静脈から挿入し先端が中心静脈に至らないカテーテルである。PICC とは異なり中心静脈に達しないためレントゲン透視下で実施する必要がなく、エコーがあれば病棟のベッドサイドで簡便に挿入ができる利点がある。また、太い径の静脈に確実に留置できるため、PVC と比較し皮下漏出や静脈炎発生の回避が期待できる。しかしながら、日本国内においてはミッドラインカテーテル専用の製品販売がなく、実施施設では動脈用や中心静脈用カテーテルを流用している。そこで、本研究では、先行の症例報告があり<sup>3)</sup>、当院採用の PICC (Argyle™PICC キット 外径 1.3mm、シングルルーメン、有効長 55 cm、医療用ポリウレタン製、Cardinal health 社) とほぼ同径である中心静脈用カテーテル (Argyle™SMAC™Plus 外径 1.1mm、シングルルーメン、

有効長 15 cm、医療用ポリウレタン製、Cardinal health 社) を用い、食道がん NAC におけるミッドラインカテーテル使用の安全性及び有用性を評価することを目的とする。

## (2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究で、中心静脈カテーテルをミッドラインカテーテルとして使用した場合の安全性、有用性を明らかにすることにより、専用カテーテルの調達困難に対する課題と、化学療法分野におけるミッドラインカテーテルの有用性を明らかにすることが可能になると予測される。

## (3) 方法

### 3-1) 研究デザイン

本研究は、当院単施設における観察研究として実施する。

### 3-2) 研究対象及び選定方針

岡山済生会総合病院において、2021 年 4 月 1 日から 2023 年 10 月 31 日の期間、PVC を用いて (ドセタキセル) +フルオロウラシル+シスプラチンによる食道がん NAC を実施した患者と、倫理審査委員会承認後から 2 年間の期間、ミッドラインカテーテルを用いて (ドセタキセル) +フルオロウラシル+シスプラチンによる食道がん NAC を実施した患者を対象とする。ただし、本研究へ不参加の申し出があった患者は除外する。

### 3-3) 研究方法

2021 年 4 月 1 日から 2023 年 10 月 31 日の期間、PVC を用いて (ドセタキセル) +フルオロウラシル+シスプラチンによる食道がん NAC を実施した患者を A 群、倫理審査委員会承認後から 2 年間の期間、ミッドラインカテーテルを用いて (ドセタキセル) +フルオロウラシル+シスプラチンによる食道がん NAC を実施した患者を B 群とし、投与ルートの違いを要因とした有害事象を比較する。ただし、本研究へ不参加の申し出があった患者は除外する。NAC 1 クール治療期間中における下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で観察される項目であり、追加の検査等を必要としない。ミッドラインカテーテル使用群では、投与ルートとして中心静脈用カテーテル (Argyle™SMAC™Plus 外径 1.1mm、シングルルーメン、有効長 15 cm、医療用ポリウレタン製、Cardinal health 社) を用いる。

- ① 治療開始から終了までの日数
- ② 治療開始から終了までの穿刺回数
- ③ 治療開始から終了までのルート閉塞回数。閉塞・逆流困難・注入困難に関する記載を閉塞とみなす。
- ④ 治療開始から終了までの静脈炎発生回数。発赤・痛み・硬結に関する記載を静脈炎とみなす。
- ⑤ 治療開始から終了までの皮下漏出回数。

### 3-4) 中止基準及び中止時の対応

以下の場合には、観察を中止する。

- ① 研究対象者から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、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

研究者は、上記の理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能となった場合には、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。

### 3-5) 評価

主要評価項目：食道がん術前化学療法中に発生する有害事象

副次的評価項目：食道がん術前化学療法中の投与ルート確保のための穿刺回数

### (4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とする治療および医療器材の情報は以下の通りである。

治療名：化学療法 5FU（フルオロフラシル）+CPPD（シスプラチン）療法

医療器材：中心静脈用カテーテル（Argyle™SMAC™Plus 外径 1.1mm、シングルルーメン、有効長 15 cm、医療用ポリウレタン製）

予想される副作用：静脈炎・閉塞・出血・血腫形成・神経症状（PICC の副作用に準ずる）

製造販売元：cardinal Health 社

承認番号：21900BZX00953000

承認・年月日等：平成 19 年 11 月

特徴：当院で採用している同社の 4FrPICC とほぼ同径である。

### (5) 予定症例数及び根拠

当院では、年間約 20 例の食道がん手術を実施しており、通常 1 患者に 2 クールの NAC を実施している。そのため、1 年 1 か月の間に、延べ 40 クールの情報を集積できると予測した。

### (6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日～2026 年 3 月 31 日

### (7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

B 群対象患者に倫理審査委員会にて承認の得られた同意説明文書を用いて文書及び口頭による説明を行い、患者の自由意思による同意取得を書面にて行う。同意取得後 2 ヶ月以内に研究対象者より同意撤回の申し出があった場合は直ちに研究対象者より除外する。2021 年 4 月 1 日から 2023 年 10 月 31 日までのデータについては、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難であ

る。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 ([http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical\\_research/](http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/)) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2026 年 3 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

#### **(8)代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き**

該当しない

#### **(9)インフォームド・アセントを得る手続き**

該当しない

#### **(10)データの集計方法、解析方法**

1 クール治療中に発生した各有害事象の発生頻度について t 検定もしくは Fisher の直接確率法を用いて行い、 $p < 0.05$  を統計学的有意差ありと判断する。

#### **(11)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、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策**

##### **11-1)負担及びリスク**

本研究はミッドラインカテーテル挿入の同意取得後に行う。通常のショートタイプにおいても血管穿刺が必要であり、ミッドラインカテーテル挿入により研究対象者に与える侵襲は軽微なものであると考えられる。ミッドラインカテーテル挿入手技及び有害事象発生の可能性は PICC に準ずるものである。そこで PICC に準じた同意・説明書を作成する。また、研究対象者に経済的な負担は発生しない。

##### **11-2)利益**

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により当院の医療の質が向上し、患者全体への利益につながりうる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

#### **(12)有害事象への対応、補償の有無**

本研究は、カテーテルの挿入に際し軽微な侵襲性を有するため、研究対象者に健康被害が発生する可能性がある。その際は、研究責任者は誠意を持って対処し、適切な医療を提供する。その費用は研究対象者の保険診療で行い、本研究による特別の補償は行わない。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明し、同意を得ることとする。また、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を岡山済生会総合病院院長に文書で報告するとともに、当該研究の実施に携わる研究者に対して、当該有害事象の

発生に係る情報を共有する。

### **(13) 研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応**

観察期間の終了後、各研究対象者には最も適切と考える医療を提供する。

### **(14) 個人情報の取り扱い**

研究者は「ヘルシンキ宣言」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」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

### **(15) 記録の保管**

本研究により得られた情報および試料は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

### **(16) 研究の資金源、利益相反**

本研究に係るカテーテル材料費用は岡山済生会総合病院の治療費から負担する。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はなく、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

### **(17) 研究情報、結果の公開**

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

### **(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い**

該当しない

#### (19) 委託業務内容及び委託先

該当しない

#### (20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し倫理審査委員会の承認を受ける。

#### (21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

#### (22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

#### (23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

#### (24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

#### (25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院

責任者：岡山済生会総合病院・看護師・小泉匡司

分担者：岡山済生会総合病院・外科医師・安原功

#### (26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町 2 番 25 号

中央手術室・小泉匡司 Tel : 086-252-2211 (大代表)

### (27) 参考資料

- 1) 輸液カテーテル管理の実戦基準-輸液治療の穿刺部位・デバイス選択とカテーテル管理のガイドライン. 南山堂, 2016, p10
- 2) 鎌田 正他. 末梢静脈確保困難のためミッドラインカテーテルを超音波ガイド下に留置した肥満合併症切迫早産の 1 例. 2014, Vol29, No5, P91-94
- 3) <http://chemo-support.jp/anticancer-drugs/>. メディコン化学療法サポート. 刺激性の抗がん剤について. 2023年10月22日閲覧