

【特定臨床研究】

クーデックエイミーPCAの術後痛に対する有効性を探索する オープンラベル多施設共同ランダム化並行群間比較研究

研究実施計画書

札幌医科大学附属病院 麻酔科
研究代表医師 山蔭 道明

版番号	作成／改訂日
第1.0版	2020年10月15日
第2.0版	2021年2月25日
第3.0版	2021年4月30日
第4.0版	2021年9月13日

略語及び用語の定義

略語	正式英名	和名
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔科学会における全身状態分類
BMI	Body Mass Index	体格指数
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
eCRF	Electric Case Report Form	電子症例報告書
EDC	Electronic Data Capture	電子的に臨床データを収集すること、又はシステム
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究実施計画・研究概要公開システム
NRS	Numerical Rating Scale	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCA	Patient Controlled Analgesia	自己調節鎮痛法
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
REDCap	Research Electronic Date Capture	—
TIVA	Total intravenous anesthesia	全静脈麻酔

目次

1. 研究の名称	1
2. 研究の実施体制	1
3. 研究の目的、意義・背景	2
4. 研究の方法	3
(1) 研究の種類・デザイン	3
(2) 研究のアウトライン（研究のフローチャート参照）	3
(3) 研究対象者の研究参加予定期間	5
(4) 使用する医療機器（PCA）	5
(5) 介入内容	10
(6) 医療機器の保管・管理方法	10
(7) 併用薬（療法）等に関する規定	11
(8) 症例登録、割付方法	11
(9) 研究終了後の対応	11
(10) 他の機関等の試料・情報の利用	11
5. 観察および収集項目	12
6. 評価項目	14
(1) 主要評価項目（Primary endpoint）	14
(2) 副次評価項目（Secondary endpoint）	14
(3) 安全性評価項目	14
7. 目標症例数および設定根拠	14
8. データの集計および統計解析方法	14
(1) 解析対象集団	15
(2) 有効性の評価項目の解析手法	15
(3) 安全性の評価項目の解析手法	15
(4) 中間解析	15
9. 研究実施期間	15
10. 研究対象者の設定方針	16
(1) 選択基準	16
(2) 除外基準	16
11. 研究の背景および科学的合理性の根拠（研究の合理性・妥当性）	16
12. インフォームド・コンセントを受ける手続き	16
13. 個人情報等の取扱い（匿名化の方法を含む）	17
14. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	18
(1) 予想される利益	18
(2) 予想される不利益（副作用）	18
(3) 有害事象発生時の研究対象者への対応	18
(4) 研究計画書等の変更	19
(5) 個々の研究対象者における中止基準	19
15. 情報の保管及び破棄の方法（保管期間を含む）	19
16. 原資料等の閲覧に関する事項	20
17. 定期報告	20
18. 研究の資金源、研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究等の研究に係る利益相反に関する状況	20

19.	研究に関する情報公開の方法（研究計画の登録および研究結果の公表）	21
20.	研究対象者等からの相談等への対応	21
21.	代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手順	21
22.	インフォームド・アセントを得る手続き（説明事項、説明方法含む）	21
23.	緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることを確認するための手順	21
24.	研究対象者等に経済的負担又は謝礼があればその内容	21
25.	疾病等および不具合が発生した場合の対応	21
	（1）疾病等および不具合の定義	21
	（2）疾病等の評価	21
	（3）転帰	22
	（4）研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）の責務（重篤な疾病の報告）	22
	（5）医療機器の不具合発生時の報告	22
26.	健康被害に対する補償の有無及びその内容	23
27.	不適合報告	23
28.	研究の終了、中止	23
	（1）研究の終了	23
	（2）研究の中止	24
29.	研究対象者の健康、遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い（研究結果の開示の方針、開示の方法等）	24
30.	研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法	24
31.	本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性	25
32.	品質管理及び品質保証	25
	（1）モニタリング	25
	（2）データマネジメント	25
	（3）監査	25
33.	知的財産権、所有権の帰属先	25
34.	参考資料・文献リスト	26
35.	付録	27
	（1）NRS (Numerical Rating Scale)	27
	（2）有害事象の重症度	27
	（3）NYHA 心機能分類	28
	（4）Hugh-Jones 分類（慢性呼吸不全、呼吸困難の指標）	28
	（5）Child-Pugh 分類（肝障害度の指標）	28
	（6）ASA（術前の全身状態分類）	29
36.	付録（PCA に使用する薬液及び設定についての各研究実施医療機関の基準）	30

1. 研究の名称

クーデックエイミーPCAの術後痛に対する有効性を探索するオープンラベル多施設共同ランダム化並行群間比較研究

2. 研究の実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表医師】

札幌医科大学附属病院 麻酔科
医師 山蔭 道明
〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目
TEL：011-688-9662
FAX：011-614-8430
E-mail：yamakage@sapmed.ac.jp

【共同研究機関】

〔施設名〕	〔所属〕	〔職名〕	〔研究責任医師〕
東北大学病院	麻酔科	医師	山内 正憲
東京女子医科大学病院	麻酔科	医師	長坂 安子
慶應義塾大学病院	麻酔科	医師	森崎 浩
名古屋市立大学病院	麻酔科	医師	仙頭 佳起
岐阜大学医学部附属病院	麻酔科疼痛治療科	医師	飯田 宏樹
京都府立医科大学附属病院	麻酔科	医師	佐和 貞治
大阪大学医学部附属病院	麻酔科	医師	前田 晃彦
九州大学病院	麻酔科蘇生科	医師	山浦 健

【研究事務局】

岡山大学病院 麻酔科蘇生科
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1
TEL：086-235-7330
FAX：086-235-7329

【データマネジメント担当責任者】

大阪市立大学大学院 医療統計学
特任准教授 吉田 寿子
〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3
TEL：06-6645-3894
FAX：06-6646-6479

【モニタリング担当責任者】

岡山大学病院 手術部
助教 清水 一好
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1
TEL：086-235-7778
FAX：086-235-6984

【統計解析担当責任者】

大阪市立大学大学院 医療統計学
特任助教 今井 匠
〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL : 06-6645-3894
FAX : 06-6646-6479

【研究・開発計画支援担当者】

大阪市立大学大学院 医療統計学
特任講師 小野寺 理恵
〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL : 06-6645-3894
FAX : 06-6646-6479

3. 研究の目的、意義・背景

術後痛は手術による組織の傷害と炎症反応により生じる急性痛の一つであり、その程度は手術侵襲の大きさや手術部位および個人差も大きいですが、時間の経過により軽減する。術後の痛みを最小限にとどめることで早期離床、術後合併症の予防、在院日数の減少につながると言われている(1)。また術後痛は患者の回復を遅れさせるだけでなく、長期的に術後遷延痛となり、患者のQuality of Lifeを低下させる(2)。

特に呼吸器外科術後患者では術後痛が問題となることが多く、5-65%の呼吸器外科手術を受けた患者が慢性痛を有する事も報告されており、その疼痛管理は未だに臨床的に問題である(2, 3, 4)。胸部の手術創の疼痛コントロールが不良であるために、呼吸機能に直接影響することで術後遷延痛のみならず、呼吸器合併症も15-37.5%の頻度で発生し、比較的多いことが報告されている(5, 6)。また、ドレーンや疼痛のために離床が遅れることで病院滞在日数の延長が多い患者群である(7, 8)。

術後痛に対しては、患者自身に鎮痛薬の投与を任せる、患者個々の活動度に合わせた鎮痛が可能な自己調節鎮痛法(以下PCA)という概念が普及している。現在PCAに使用できる機器は加圧式医療品注入器(以下、ディスプレイPCAとする)と汎用輸液ポンプ(以下、電動式PCAとする)の2種類に分類される。ディスプレイPCAは経済的、バッテリーが不要、軽く携帯しやすいといった利点があるが、投与履歴が確認できない、送液速度が不正確などの欠点がある。電動式PCAは、投与履歴が確認できる、回路閉塞などのアラーム機能を有するといった利点がある一方、本体が重く携帯に不向き、PCA操作が煩雑、携帯によるボタンの誤作動などの欠点がある。

我々は術後の疼痛管理目的にディスプレイPCAと電動式PCAの利点を兼ねそろえた、小型かつ軽量、携帯しやすい、安定した流量の駆出が可能、操作性を向上させたクーデックエイミーPCAを大研医器株式会社と共同開発した。そして先行研究としてクーデックエイミーPCAを用いた実行可能性、安全性および有効性を確認する特定臨床研究を、PCAによる疼痛管理が必要な手術後の患者5名に対して行った。主要評価項目は、臨床使用上の実行可能性をクーデックエイミーPCAの使用医療者による評価(準備、設定、確認のしやすさ、携帯性、操作方法の教育、安全警報の適切性、コストの7項目)を5段階スケール評価の合計得点(35点中)により確認した。その結果、症例1は28点、症例2は24点、症例3は28点、症例4は28点、症例5は28点であった。有害事象として3人にPCA薬剤、補助鎮痛薬と因果関係のある症状(吐気、嘔吐)が出現したが、クーデックエイミーPCA使用とは因果関連はなく、いずれも重篤なものはなかった。また1人に閉塞アラームの誤作動が発生したが重篤な疾病等につながる不具合はなかった。(jRCTs062190015 (<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs062190015>))

主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に示す。

Case	Primary endpoint	Secondary endpoint			
	Feasibility	Safety		Efficacy	
	Total score	Symptom	Adverse event	Pre PCA NRS	Max NRS during PCA use
1	28/35	0	0	5	1
2	24/35	2	1	2	4
3	28/35	0	0	8	6
4	28/35	2	0	5	5
5	28/35	3	0	0	8

これらの結果より先行研究では、全ての対象者で大きな合併症を起こすこともなく安全に使用でき、使用した医療従事者の評価も良好な結果であった。しかしながらディスプレイPCA及び電動式PCA（合わせて従来型PCAとする）との比較データは無く、何がどのように良くなるかは未知数である。

本研究では、呼吸器外科術後の患者を対象に、従来型PCAとクーデックエイミーPCAの術後痛に対する効果を比較し、探索的に評価することを主たる目的としてオープンラベルランダム化並行群間比較研究を実施する。

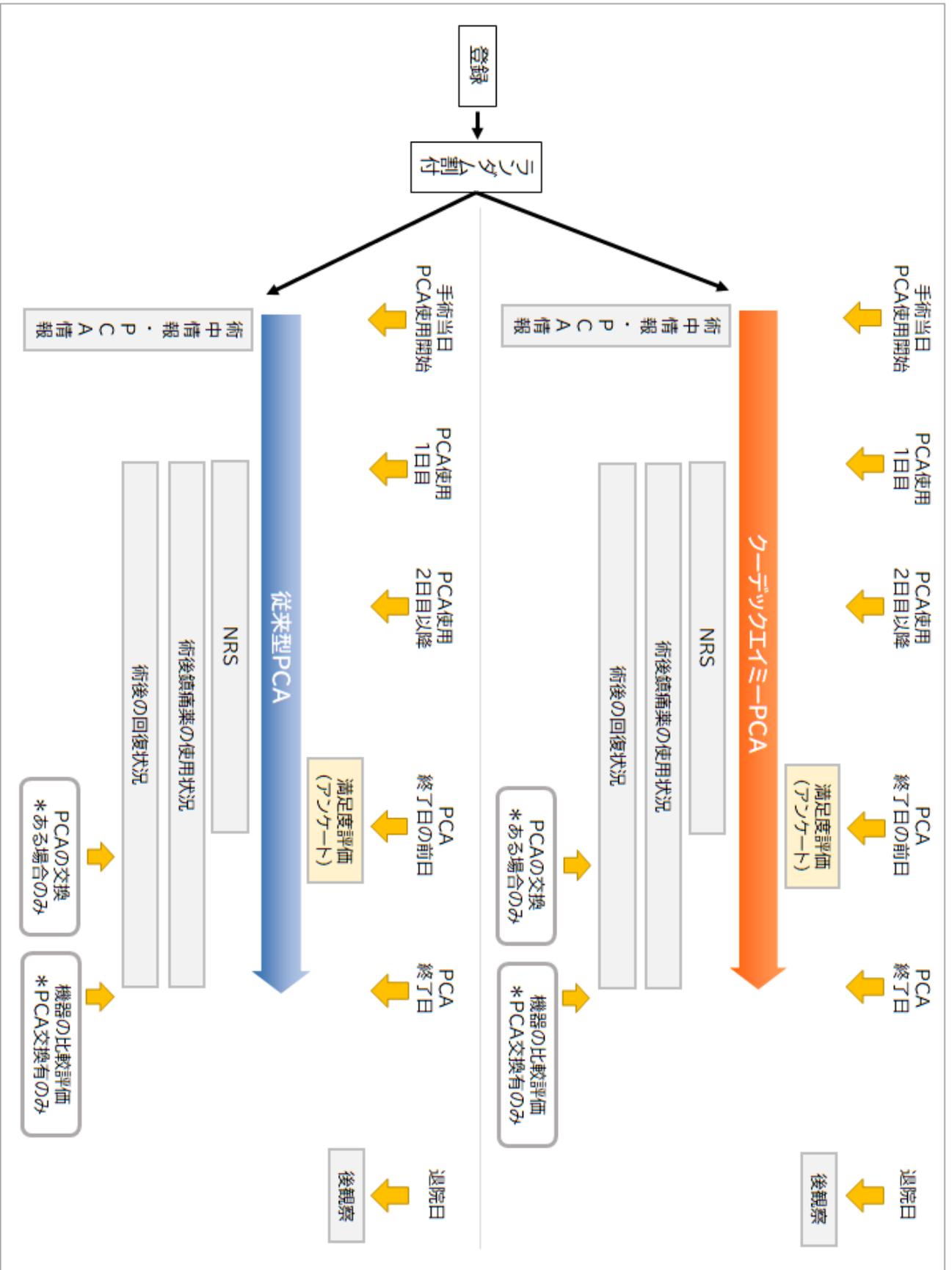
4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

オープンラベルランダム化並行群間比較研究

(2) 研究のアウトライン（研究のフローチャート参照）

選択基準・除外基準に照らし合わせて適格性の確認を行い、研究対象者から文書同意を取得する。登録前診察の後、適格性を最終的に確認した後、登録を行う。割付け結果に基づいて、研究を開始する。規定の介入の後、術後痛に対する有効性を評価する Numerical Rating Scale（以下NRS）の群間比較を行う。PCA終了日の前日に、PCAの交換について再度口頭で同意を確認し、同意を得た症例のみ機器を交換する。



- (3) 研究対象者の研究参加予定期間
症例登録～退院日まで最長 30 日間

(4) 使用する医療機器 (PCA)

- ① 従来型 PCA またはクーデックエイミーPCA を使用する。
- ② 従来型 PCA は、各研究実施医療機関で現在使用している PCA を使用する。

1) 従来型 PCA

従来型 PCA には、ディスポーザブル PCA または電動式 PCA の 2 種類 (いずれも承認医療機器) がある。

【ディスポーザブル PCA の特徴】

ディスポーザブル PCA は携帯型ディスポーザブル注入ポンプの一種である。携帯型ディスポーザブル注入ポンプは、駆動源の違いによりバルーン型 (バルーンの収縮力が駆動源) と大気圧型 (薬液充填により発生する真空が駆動源) があり、用途に応じて化学療法用と PCA 機能がない標準型、PCA 機能があるディスポーザブル PCA がある。ディスポーザブル PCA は、PCA を操作することにより、患者 (もしくは看護師などの医療スタッフ) が鎮痛剤もしくは局所麻酔剤の投与量を調節することができる。また、持続投与速度が変更できるタイプと速度固定のタイプがある。

携帯型ディスポーザブル注入ポンプは滅菌済みとなっており、開封後直ちに使用できる。また初期投資が不要で軽量であることや、特定保険医療材料となっていることから、広く臨床現場に普及している。簡便で軽量である特徴を活かし、手術後の疼痛管理に加え、在宅や外来での用途にも広がっており、調剤薬局での交付も可能となっている。

流量の制御にハーゲン・ポアズイユの法則が用いられており、環境温度や薬液の粘性、駆動源の圧力変化により流速が変動することから注意が必要である。また、投与速度が変更できるタイプも変更範囲は限定的で、PCA 投与量やロックアウトタイムの変更はできない。

【電動式 PCA の特徴】

電動式 PCA は機械式ポンプの一種である。機械式ポンプには、汎用の輸液ポンプ、シリンジを用いたシリンジポンプ、PCA 機能がある患者管理無痛法用輸液ポンプ (電動式 PCA) がある。電動式 PCA は、持続投与速度の調節に加え、PCA 投与量の調整やロックアウトタイムの調節が可能で、その患者に見合った薬剤の投与量を細かく設定することも可能である。気泡センサや閉塞センサを備え、気泡の混入や輸液ラインの閉塞などの不測の事態に対し警報音が鳴り投与が中止されることから、安全に使用できる。機種によっては持続投与と PCA 投与に加え、間欠投与やプログラム投与も可能となっており、多用途に使用できる。

電動式 PCA は駆動源となるモーターやバッテリーが内蔵されており、メカ部品もあることから重量がある。患者の移動時には輸液スタンドを必要とすることが多く、移動の制限となることがある。機器本体の購入としての初期投資が必要となり、専用の輸液セットも一定の費用が必要なことから、コスト面で導入の妨げとなることがある。

【ディスプレイPCAと電動式PCAの長所と短所】

	ディスプレイPCA	電動式PCA
長所	<ul style="list-style-type: none"> (1) 初期投資が不要で経済的 (2) 電動式PCAと比較して軽い、携帯しやすい。そのため術後離床の妨げになりにくい。 (3) 電源・バッテリーが不要であるため、電源確保などのわずらわしさが無い。 (4) メンテナンス不要 	<p>以下の項目の設定が可能</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 持続投与量 (2) ボーラス投与量 (3) ロックアウト時間 (4) 時間有効回数 <p>ほか、送液回路がシンプル、履歴が参照できる、回路の閉塞などに対するアラーム機能を有するなど</p>
短所	<ul style="list-style-type: none"> (1) 一部の機種を除き、送液速度(持続投与速度)の変更ができない。 (2) 電動式PCA(誤差はおおよそ±6%)と比較して、送液速度の正確さに欠ける(±10%) (3) PCAボタンの操作性に劣る (4) 履歴が確認できない (5) 送液回路が複雑である 	<ul style="list-style-type: none"> (1) 初期投資が必要 (2) 本体が重たく携帯には不向き (3) 複雑なメンテナンスが必要 <ul style="list-style-type: none"> 1) 使用前の設定初期化 2) バッテリー充電/乾電池交換 3) 作動データのダウンロード 4) 作動状況の確認 5) 臨床工学技士による一括管理・定期メンテナンス等の院内体制整備
本研究で使用するPCA	<ul style="list-style-type: none"> ・クーデックバルーンジェクター ・クーデックシリッジェクター ・楽々フューザー(ベセルフューザー) 	<ul style="list-style-type: none"> ・CADD solis ポンプ ・CADD Legacy PCA ・アイフューザープラス

本研究で使用する各研究実施医療機関の従来型PCAとクーデックエイミーPCAの性能、機能の比較を以下に示す。

【ディスプレイダブルPCAの性能、機能の比較】

	クーデック バルーンジェクター	クーデック シリンジジェクター	楽々フューザー (ベセルフューザー)
一般的名称	加圧式医薬品注入器	加圧式医薬品注入器	加圧式医薬品注入器
製造販売業者	大研医器株式会社	大研医器株式会社	オーバクス株式会社
承認番号	21400BZZ00497000	21100BZZ00032000	21400BZZ218000
目的	医療機関の手術室、ICU、病室などにおいて患者の硬膜外腔、静脈などに留置したカテーテルに接続し、薬液（抗がん剤、局所麻酔薬、鎮痛剤等）の持続注入を行う。	医療機関の手術室、ICU、病室等において患者の硬膜外腔、静脈等に留置したカテーテルに接続し、薬液（抗がん剤、局所麻酔薬、鎮痛剤等）の注入を行う。	術後痛、がん性疼痛等の疼痛管理に、また局所麻酔薬等を硬膜外腔、静脈内等へ持続的にあるいは間欠投与等をする場合に使用される。
PCA 機能	選択可能	選択可能	選択可能
持続投与速度	0.5mL/h～8mL/h	0.5mL/h～12mL/h	0.5mL/h～15mL/h
ボラス投与量	1mL 又は 3mL	1mL 又は 3mL	2mL 又は 3mL
ロックアウト時間	30分、60分	10分、20分、30分、60分	30分
時間有効回数	×	×	×
PCA 履歴	○（オプション）	○（オプション）	×
アラーム機能	×	×	×
流量精度	10%	10%	10%
流量特性	開始時は若干流速が早くなり、後に安定する 環境温度、薬液粘度の影響あり	大気圧方式により全体に安定した流量特性 環境温度、薬液粘度の影響あり	開始時および終了時に流速が早くなる 環境温度、薬液粘度の影響あり
初期投資	不要	不要	不要
電源、バッテリー	なし	なし	なし
重量	85g～128g	95g～102g	70g～100g
携帯性	○	○	○
メンテナンス	不要	不要	不要
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・バルーンタイプながら安定した流量特性 ・押しやすいPCAボタン ・完全なロックアウトタイム 	<ul style="list-style-type: none"> ・大気圧方式による安定した流量特性 ・押しやすいPCAボタン ・完全なロックアウトタイム 	<ul style="list-style-type: none"> ・11段階に流量が切り替え可能 ・バネによるPCAボタンのアシスト機能

【電動式 PCA の性能、機能の比較】

	CADD-Solis ポンプ	CADD-Legcy ポンプ	アイフューザー プラス
一般的名称	患者管理無痛法用輸液ポンプ 汎用輸液ポンプ	患者管理無痛法用輸液ポンプ 汎用輸液ポンプ	患者管理無痛法用輸液ポンプ 汎用輸液ポンプ
製造販売業者	スミスメディカル・ジャパン株式会社	スミスメディカル・ジャパン株式会社	株式会社ジェイ・エム・エス
承認番号	224000BZX00216000	16300BZY00148000	22100BZX00017000
目的	医薬品及び溶液を、ポンプによって発生した陽圧により患者に注入することを目的とし、あらかじめ設定された投与速度または投与量に従って、持続投与、間欠投与またはボーラス投与を制御するポンプである。		
PCA 機能	○	○	○
持続投与速度	0~100mL/h	0~50mL/h	0.1~999mL/h
ボーラス投与量	0~50mL	0~9.9mL	0.1~6.0mL
ロックアウト時間	1分~24時間	5分~24時間	5分~240分
時間有効回数	○	○	○
PCA 履歴	○	○	○
アラーム機能	○	○	○
流量精度	±6%	±6%	±5%
流量特性	電動式による安定した流量特性 脈動が大きい	電動式による安定した流量特性 脈動が大きい	電動式による安定した流量特性 脈動が大きい
初期投資	○	○	○
電源、バッテリー	○	○	○
重量	595g	290g (本体のみ)	420g
携帯性	△	△	△
メンテナンス	必要	必要	必要
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・ 持続、間欠、PCA、随時の4つの投与モード ・ 大型カラー液晶 ・ パソコン連動 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 持続、PCA の2つの投与モード ・ 乾電池で使用可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大型液晶 ・ 連続投与、PCA 投与の2つの投与モード

2) クーデックエイミーPCA

【クーデックエイミーPCA の性能、機能】

クーデックエイミーPCA	
一般的名称	患者管理無痛法用輸液ポンプ 汎用輸液ポンプ 輸液ポンプ用輸液セット
製造販売業者	大研医器株式会社
承認番号	30100BZX00245000
目的	医薬品又は溶液を患者に注入することを目的とし、あらかじめ設定された投与速度又は投与量に従って連続（持続）注入、非連続（間欠）注入又はボーラスを制御するポンプである。また必要時に患者による追加投与が可能な PCA スイッチを組み合わせて使用することができる。
PCA 機能	○
持続投与速度	0～30mL/h
ボーラス投与量	0.1～50mL
ロックアウト時間	5分～24時間
時間有効回数	○
PCA 履歴	○
アラーム機能	○
流量精度	±6%
流量特性	マイクロポンプ による安定した流量特性 立ち上がり早く、脈動も極めて少ない
初期投資	○
電源、バッテリー	○
重量	140g
携帯性	○
メンテナンス	不要
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小型軽量で携帯性に優れ、輸液スタンドが不要 ・ マイクロポンプによる安定した流量特性 ・ 使いやすいスマートフォンを用いた各種設定 ・ 本体からスイッチを廃止しているため意図しない設定変更が起こらない ・ ワイヤレス PCA ・ 輸液セットに駆動源となるディスプレイのマイクロポンプを設置し、流量制度のメンテナンスが不要 ・ バッテリー駆動 4 日間



PCA スイッチ



クーデックエイミーPCA

(5) 介入内容

- 1) 手術当日に研究対象者に、割り付けられた PCA（従来型 PCA またはクーデックエイミー PCA）を開始する。投与経路は静脈内、硬膜外投与を問わない。
- 2) PCA に使用する薬液及び設定については各研究実施医療機関の基準（付録 36）に準ずる。
- 3) PCA 終了の前日に研究対象者へ満足度調査（アンケート）を実施する。
- 4) PCA 終了は以下の PCA 終了の定義(34.7)に基づき終了する。
 - ① 体動時の疼痛コントロールが良好（ボーラス必要なし）
 - ② 飲水・食事が可能で点滴の必要性なし
 - ③ PCA 薬剤の副作用が強い（呼吸数 8 回/分以下、嘔気・嘔吐・めまい・眠気の有無で評価）
- 5) PCA を終了する前日に PCA 交換の同意を得られた研究対象者にはクーデックエイミー PCA から従来型 PCA へ、又は従来型 PCA からクーデックエイミー PCA へ交換する。
- 6) PCA 交換をした研究対象者には、PCA 終了時に機器の比較評価（アンケート）を実施する。

(6) 医療機器の保管・管理方法

本研究で用いる医療機器は既承認であり、医薬品等の承認事項に基づく適切な保管等の管理を行う。

医療機器の管理は各研究実施医療機関の管理基準に沿って行う。

1) 医療機器の受領及び管理

- ① 従来型 PCA は各研究実施医療機関で使用している PCA を使用し、機器の管理については各研究実施医療機関の管理基準に沿って行う。
- ② クーデックエイミー PCA は必要数を大研医器より提供（貸与）される。各研究実施医療機関を担当する大研医器株式会社の担当者が、クーデックエイミー PCA を各研究実施医療機関に直接届ける。大研医器株式会社は借用書を準備し、クーデックエイミー PCA の提供日、提供数、特定できるクーデックエイミー PCA の番号を記載し、各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師または研究協力者が確認する。大研医器株式会社は提供時に機器の保障に関する証明書も添付する。各研究実施医療機関は、機器管理表に研究対象者コード、使用日、返却日、クーデックエイミー PCA の番号を記載する。
- ③ 研究対象者に使用された後のクーデックエイミー PCA の点検は、使用ごとに大研医器株式会社が行い機器点検表に点検日を記録し、各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師または研究協力者がクーデックエイミー PCA を直接受け取る。
- ④ 研究終了時には提供されたクーデックエイミー PCA を各研究実施医療機関の大研医器株式会社の担当者に直接返却する。返却時は借用書に記載されている、提供数と返却数が一致しているかを各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師または研究協力者と大研医器株式会社の担当者が確認し直接返却する。
- ⑤ クーデックエイミー PCA の不具合や故障時は各研究実施医療機関の大研医器株式会社の担当者に連絡し直接返却する。大研医器株式会社は代替機を不具合や故障があった研究実施医療機関へ提供する。
- ⑥ クーデックエイミー PCA の管理責任者は研究代表医師または各研究実施医療機関の研究責任医師とする。

2) 医療機器の保管

- ① 従来型 PCA の保管は、各研究実施医療機関の管理基準に沿って行う。
- ② 提供されたクーデックエイミー PCA は、各研究実施医療機関の研究責任医師が当該医療機関の管理手順に従い、各研究実施医療機関の研究責任医師が所属する安全な保管場所または医療機器を管理する部門で適切に保管・管理する。
- ③ クーデックエイミー PCA の保管責任者は各研究実施医療機関の研究代表医師または研究責任医師とする。

(7) 併用薬（療法）等に関する規定

- 1) 併用薬（療法）：規定しないが、PCA に使用する局所麻酔薬や麻薬や補助鎮痛薬は、薬事承認されたもののみを用い、承認範囲内の使用方法により適正に使用する。
- 2) 併用禁止薬（療法）：規定しない。

(8) 症例登録、割付方法

各研究実施医療機関の研究責任医師あるいは研究分担医師は、以下の手順で症例登録および割付を行う。

- 1) すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも合致しない患者を適格例とし、文書による同意を取得する。
- 2) 研究対象者の各群への割付は、各研究実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師による中央登録方式にて行う。登録・割付システムは、REDCap (Research Electronic Data Capture) 上に構築する。適格性確認画面に入力し登録が完了すると、症例識別用 ID と割付結果が画面上に表示される。研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、研究対象者と症例識別用 ID との対応表を作成する。
- 3) 本研究では、層別置換ブロック法によるランダム割付を採用する。割付層別因子を、1. 施設、2. 年齢（65 歳以上、未満）3. 性別、4. 術式（胸腔鏡手術、開胸手術、ロボット支援手術）の 4 つとする。ランダム化の詳細な手順は、割付責任者が作成する割付仕様書に記載し、非公開とする。
- 4) 登録・割付に不備が生じた場合及び適格性判断に関する問い合わせは、研究事務局に連絡し、研究代表医師が対応する。
- 5) 割付結果に基づいて、該当する医療機器（クーデックエイミーPCA または従来の PCA）を装着する。
- 6) 同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、REDCap 上の中止画面に必要事項（中止日、中止理由）を入力する。

(9) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、各研究実施医療機関の研究責任医師あるいは研究分担医師は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(10) 他の機関等の試料・情報の利用

該当しない。

d. 痛みの評価 (NRS)

NRS (35. (1))

研究対象者本人が「0点 (痛みなし)」から「10点 (一番強い痛み)」の11段階で評価する。PCA使用1日目からPCA終了前日まで評価。

① PCA使用1日目 (手術後1日目)

各研究実施医療機関の研究責任 (分担) 医師が日勤帯で1回、研究対象者に安静時NRSを確認する。

② PCA使用2日目以降からPCA終了前日まで

術後のNRSは、経過に応じて1日に複数回、医師、看護師が確認し診療録に記載されていることより、本研究では医師、看護師および研究責任 (分担) 医師が記録したNRSは全て研究データとする。

e. 術後鎮痛薬使用状況

PCAに使用する局所麻酔薬、麻薬以外の補助鎮痛薬使用の有無 (使用頻度、薬剤の投与経路は問わない)

① アセトアミノフェン使用の有無

② NSAIDs使用の有無

③ ペンタジンの使用の有無

④ デクスメトミジンの使用の有無

⑤ オピオイド内服、座薬使用の有無

⑥ プレガバリン内服の有無

f. 術後経過の観察

術後の回復状況として術後可能となった以下の項目について初回日を観察する。

① トイレ歩行 (距離は問わない)

② 飲水 (介助なく飲水ができる)

③ 食事摂取

g. 有害事象/疾病等の観察

PCAによる疼痛管理を開始した時期から後観察期間までに認められた有害事象、疾病等を観察する。有害事象とは、研究対象者に生じたあらゆる好ましくない症状及び徴候 (臨床検査値の異常を含む) と定義し、使用する医療機器との因果関係は問わない。疾病等とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害もしくは死亡または感染症ならびにこれらを引き起こしうる不具合をいう。

h. 機器の不具合の観察

破損、動作不良等広く品質、安全性、性能に関するなどPCAの不具合がよくないことを指す。PCA投与開始から投与終了までに、PCAの稼働状況を観察する。クーデックエイミーPCAは履歴照会で不具合を確認する。

i. PCAの終了

PCA終了の定義に基づきPCAを終了する。PCA終了の定義は①~③のうち一つに当てはまる。

① 体動時の疼痛コントロールが良好

② 飲水、食事が可能で点滴の必要がない

③ PCA薬剤の副作用が強い (呼吸数8回/分以下、嘔気・嘔吐・めまい・眠気の有無で評価)

j. 満足度評価と機器の比較評価

① 満足度評価 (アンケート) : PCA終了前日に全ての研究対象者に実施

② 機器の比較評価 (アンケート) : PCA終了時にPCAを交換した研究対象者に実施

k. PCAの交換

PCA終了予定の前日に、PCA交換の同意を得られた研究対象者にはクーデックエイミーPCAから従来型PCAへ、又は従来型PCAからクーデックエイミーPCAへ交換する。

6. 評価項目

(1) 主要評価項目 (Primary endpoint)

手術後1日目の安静時NRS

設定根拠：術後痛管理における一般的な指標である。

(2) 副次評価項目 (Secondary endpoint)

- ① 満足度評価：鎮痛法に関する満足度や機器の使いやすさ
- ② 機器の比較評価：どちらの機器が使いやすいか
- ③ 体動時 NRS
- ④ 術後鎮痛薬の使用状況 (PCA 使用薬剤以外の補助鎮痛薬使用状況)
- ⑤ 疾病等、不具合の発生頻度
- ⑥ 術後の回復状況 (トイレ歩行、経口摂取、食事摂取、PCA 不要 (PCA 終了の定義①あるいは②に該当))
- ⑦ 在院日数

設定根拠：① クーデックエイミーPCAの有効性を探索するため

② 研究対象者の安全性を確保するため。

(3) 安全性評価項目

有害事象、不具合の発生数

7. 目標症例数および設定根拠

参加施設：9研究実施医療機関

目標症例数：100例 (研究全体)

目標症例数内訳：	札幌医科大学附属病院	12例
	東北大学病院	10例
	東京女子医科大学病院	10例
	慶應義塾大学病院	12例
	名古屋市立大学病院	12例
	岐阜大学医学部附属病院	10例
	京都府立医科大学附属病院	12例
	大阪大学医学部附属病院	10例
	九州大学病院	12例

研究期間終了約3か月前に各研究実施医療機関の症例登録数を確認したうえで、研究期間を延長するか、札幌医科大学附属病院で症例数を増やして目標症例数に達するまで実施するかを検討する。

設定根拠：次の検証目的の大規模研究を計画するうえで必要な情報を入手するため探索的・データの記述を目的とする。そのため、目標症例数は統計的な有意差を得ることを根拠とせず、研究実施医療機関の外來通院中の患者状況から、設定した実施期間で実現可能な症例数として設定した。

8. データの集計および統計解析方法

データ収集は、REDCap で作成された eCRF に入力し行う。解析の主要な特徴を以下に要約する。研究計画書の変更を伴う統計解析計画の変更を行う場合は、研究計画書を改訂し、当該研究の総括報告書において改訂の経緯を説明する。

(1) 解析対象集団

1) 有効性評価の項目の解析対象集団

クーデックエイミーPCAまたは従来型PCAを一回も使用していない対象者、ランダム化後のデータがない対象者を除き、原則としてランダム化が行われた全対象者を有効性の有効性評価項目の解析対象集団 (Full Analysis Set、FAS 集団) とする。除外された症例については、群毎に除外された症例数と理由を要約する。

2) 安全性評価項目の解析対象集団

安全性評価項目の解析対象集団は、本研究に登録され、研究治療を少なくとも一回使用した対象者の集団とする。対象者への割り付けが間違っている場合、実際の投与された治療に基づき群分けする。

(2) 有効性の評価項目の解析手法

手術翌日の安静時NRSの平均値を線型モデルによりモデル化し群間差を評価する。経時的な体動時NRSの平均値を線型混合効果モデルによりモデル化し群間差を評価する。術後の回復状況 (退院、PCA不要、トイレ歩行可能、経口摂取可能、食事可能までの時間) については、Kaplan-Meier法により群間の生存曲線の比較を行い、Cox回帰分析により、群間の回復イベントの発生率比を推定する。術後鎮痛薬使用、疾病等の発生、不具合等の発生については、各イベントの発生率を対数線形モデルによりモデル化し、ポアソン回帰分析により群間の発生率比を推定する。各統計モデルには、カテゴリカル変数の固定効果として、治療群、性別、術式、連続変数の固定効果として年齢を共変量に含める。感度解析として、治療群のみを共変量に含めたモデルも検討する。研究対象者の満足度評価に対してはWilcoxon検定、使用機器の比較評価に対してはFisherの正確検定により、群間に違いがないという帰無仮説に対する仮説検定を行う。検定の有意水準は両側5%とする。モデルに投入する共変量に欠測値が生じた場合は、多重補完法等にて欠損値を補完する。

(3) 安全性の評価項目の解析手法

有害事象、不具合は、群毎に、事象別の発現例数と発現件数を計算する。また、これらを有害事象の重症度別、因果関係別に計算する。

① 有害事象の定義

研究対象者に生じたあらゆる好ましくない症状及び徴候 (臨床検査値の異常を含む) と定義し、使用する医療機器との因果関係は問わない。

有害事象の重症度の評価

「有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0-JCOG)」を参照 (35. (2))

② 不具合の定義

破損、動作不良等広く品質、安全性、性能に関するなどPCAの具合がよくないことを指す。

③ 因果関係

研究開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。

(4) 中間解析

中間解析は実施しない。

9. 研究実施期間

認定臨床研究審査委員会承認後のjRCT公表日から2023年6月30日
(登録締切：2022年6月30日)

10. 研究対象者の設定方針

(1) 選択基準

以下の基準を全て満たすものを対象とする。

- ① 呼吸器外科で肺癌、転移性肺癌で胸部手術（開胸、胸腔鏡手術、ロボット支援手術を含む）を受ける患者
- ② 術前から、手術部位に強い痛み（NRS3以上）がない患者
- ③ 術後にPCAによる鎮痛処置が必要（静脈および硬膜外投与）かつ、PCAによる鎮痛法が理解できる患者
- ④ 術後3日以上入院が予想される患者
- ⑤ 同意取得時に年齢が20歳以上の患者
- ⑥ 日常生活が介助なく自由に送れる患者
- ⑦ 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書による同意が得られた患者

(2) 除外基準

以下の基準のいずれかに該当するものは、本研究に組み入れないこととする。

- ① 妊娠中、授乳中、もしくは妊娠の可能性がある患者
 - ② 使用する局所麻酔薬及び麻薬への過敏症の既往や禁忌がある患者
 - ③ 重度心不全（NYHA心機能分類クラスIIIまたはIV）と診断される患者
 - ④ 重度呼吸不全（Hugh-Jones分類III度以上）と診断される患者
 - ⑤ 血液透析または腹膜透析を受けている患者
 - ⑥ Child-Pugh分類Cの肝硬変患者
 - ⑦ 認知症がある患者、または明らかに過去に術後せん妄の既往がある患者
 - ⑧ 術前の全身状態分類（ASA）クラスIV以上の患者
 - ⑨ 研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師の意見として、研究参加が研究対象者の最大利益とならない場合（研究対象者の福祉を損なうなど）または、研究計画書特有の評価を妨げる、制限する、あるいは混同させると判断される場合
- ※硬膜外PCAの場合には以下の2項目を除外基準として追加する。
- ⑩ 硬膜外カテーテル刺入部に皮膚損傷がある患者
 - ⑪ PT-INR>2.0、または血小板<7万/ μ lの患者

11. 研究の背景および科学的合理性の根拠（研究の合理性・妥当性）

呼吸器外科術後患者では術後痛が問題となることが多い。術後痛は患者の回復を遅れさせるだけでなく、長期的に術後遷延痛となり、患者のQuality of Lifeを低下させるとされている。今回の検討では新しく開発されたクーデックエイミーPCAを呼吸器外科術後疼痛管理に使用する事による術後痛に対する有効性を探索することで、今後の疼痛管理を改善するためのヒントを得る研究となる。

今回は探索的研究として従来型PCAとクーデックエイミーPCAの比較検討を行う。まずはクーデックエイミーPCAが本来の目的である疼痛管理として非劣性であることを確認する。その上で患者の回復や満足度を副次評価項目として評価する。1医療機関約10~12例、9医療機関100例の研究であり、症例数としては比較的短時間で達成できる症例数である。

12. インフォームド・コンセントを受ける手続き

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を研究対象者本人に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、自由意思による同意を文書で得る。研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた

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、研究等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、事前に認定臨床研究審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ① 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を得ている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- ② 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- ③ 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- ④ 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- ⑤ 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- ⑥ 同意の撤回に関する事項
- ⑦ 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- ⑧ 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- ⑨ 特定臨床研究の対象者又はその代諾者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- ⑩ 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- ⑪ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ⑫ 特定臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等の関与の有無とその内容
- ⑬ 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- ⑭ 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- ⑮ 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- ⑯ 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- ⑰ 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- ⑱ その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

13. 個人情報等の取扱い（匿名化の方法を含む）

本研究は、研究対象者個人に配慮し、研究実施計画書、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究法及びその関連の法令等を遵守して実施する。研究実施に係る情報を取扱う際は、REDCapを用いて研究対象者に研究独自の症例識別用IDを割り振り、研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、研究対象者と症例識別用IDとの対応表を作成する。研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は元データからは氏名を削除し（匿名化）、研究に用いる。研究代表医師および各研究実施医療機関責任（分担）医師は研究期間を通して対応表はパスワードをかけ、漏洩しないように厳重にインターネットにアクセスできないコンピュータに保管・管理する。

研究代表医師は、本研究終了後、本研究で得られた研究機器の安全性及び有効性に関する情報を記載した研究結果報告書を大研医器株式会社へ提出する。研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。

1 4. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 予想される利益

本研究に参加することによる直接的な利益はない。

(2) 予想される不利益（副作用）

医療機器の使用法の誤りにより、薬液の過大投与、過小投与、未投与等正常な輸液投与が行われな
い可能性がある。

① ディスポーザブルPCAの不具合について

ディスポーザブルPCAは、接続部の破損、接続部からの液漏れ、バルーンのピンホール、破損、流
量制御のキンク、流量切替機の故障、流路のつまりについての不具合情報が一部の添付文書に記載
されているが長期にわたり使用されている医療機器のため、発生頻度に関する文献等は存在せず発
生頻度は不明である。

ディスポーザブルPCAの直近3年間の医療機器回収情報（2件）は以下の通りである。

クラス	年度	販売名	製造販売	内容
クラスⅡ	2019年度	・ シリンジジェクターⅠ ・ クーデックバルーンジ ェクター	大研医器株式会社	過剰注入（健康被害なし）
クラスⅡ	2020年度	シリンジジェクターⅠ	大研医器株式会社	注入停止（健康被害なし）

② 電動式PCAの不具合について

電動式PCAは、故障、空気混入、電磁干渉があり、重大な不具合としてアラーム機能不全、アラ
ーム作動、誤作動、流量誤差の不具合情報が一部の添付文書に記載されているが、こちらも長期に使
用されている医療機器のため発生頻度に関する文献等はなく発生頻度は不明である。その他にPCA
に使用するポンプ用輸液セットの製造不良により、送液されない不具合が1件報告されている。

電動式PCAの直近3年間の医療機器回収情報はない。

③ クーデックエイミーPCAの不具合について

先行研究では閉塞アラームが誤作動する不具合が1件報告されたが、研究対象者に健康被害はなかつた。
不具合の原因としては先行研究中に、磁気干渉によるものと判明したため、直ちに大研医器株式会社は
内部に磁気シールドを追加し、この問題を改善している。

④ PCAに使用する薬剤（局所麻酔薬）に関する合併症について

血圧低下（5～19%未満）、吐気、嘔吐（1～10%未満）、徐脈（1～5%未満）、不整脈（1%未満）、
呼吸抑制（1%未満）、呼吸困難（1%未満）、尿閉、排尿障害（1%未満）、めまい（1%未満）、
その他アナフィラキシー、喘息発作、肝、腎機能障害など稀であるが報告されている。

⑤ PCAに使用する薬剤（麻薬）に関する合併症について

蕁麻疹、掻痒感（0.1～1%未満）不眠（0.1%未満）頭痛（0.1～1%未満）振戦（0.1～1%未満）
などが報告されている。

⑥ その他

満足度評価、機器の比較評価（アンケート）に記載のための時間（1～2分程度）を必要とする。

(3) 有害事象発生時の研究対象者への対応

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、有害事象を認めたときは、直ち
に適切な処置を行うとともに、診療録ならびにeCRFに記載する。また、医療機器の投与を中止した場合
や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

(4) 研究計画書等の変更

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討する。また、新たな安全性情報等が得られた場合、必要に応じて研究計画書および同意説明文書を変更する。研究計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ、認定臨床研究審査委員会の承認を必要とする。実施計画の変更が生じた場合は、以下の届書を厚生労働大臣に提出する。

- ① 実施計画事項変更届書（省令様式第二）
- ② 変更後の実施計画

特定臨床研究の進捗に関する事項の変更については、変更後遅滞なく行う。実施計画の変更を行い、速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣に提出する。

- ① 実施計画事項変更届書（省令様式第二）
- ② 変更後の実施計画

実施計画について以下の軽微な変更を行った場合は、変更後10日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、届書（省令様式第三）を厚生労働大臣に提出する。

- ① 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの
- ② 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、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。それまでのデータの利用可否について確認し、研究データの使用に関する同意の文書を取得する。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。

【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 予期せぬせん妄症例
- ④ 術後合併症等による再手術症例
- ⑤ その他の理由により、研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師が研究の中止が適当と判断した場合

15. 情報の保管及び破棄の方法（保管期間を含む）

研究代表医師は、以下の事項に関する記録を作成する。

- ① 本研究の対象者を特定する事項
- ② 本研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- ③ 本研究への参加に関する事項
- ④ その他、本研究を実施するために必要な事項

本研究で収集した情報は、研究終了後5年が経過した日までの間、札幌医科大学医学部麻酔科学講座教授室の施錠可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管する情報からは氏名、住所、生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除して安全に保管・管理する。また、各研究

実施医療機関は、研究実施医療機関で収集した情報を各研究実施医療機関の規程に従って保管・管理する。

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任医師は、研究等の実施に係わる必須文書（研究計画書、実施計画、本研究の対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の省令の規定により研究代表医師が作成した文書又はその写し、認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書、モニタリングに関する文書、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録、本研究に用いる医療機器の概要を記載した文書など）を、研究終了後5年が経過した日までの間、各研究実施医療機関の規程に従って保管・管理し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。コンピュータ上にある情報は完全に削除し、紙媒体（資料）はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

16. 原資料等の閲覧に関する事項

本研究における原資料とは、以下のものをいう。

- ① 研究対象者の同意および情報提供に関する記録
- ② 診療記録、臨床検査データおよび画像検査フィルム等、症例登録時のデータ、および症例報告書の元となった記録、満足度評価（アンケート）、機器の比較評価（アンケート）
- ③ 使用する医療機器の保管・管理に関する記録
- ④ 本研究に関連する研究に係る文書又は記録

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任医師は、臨床研究に関連するモニタリング、ならびに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料などのすべての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

17. 定期報告

研究代表医師は、本研究の実施状況に関する以下の内容について、研究に関する情報がJRCTで公表された日から起算して、1年ごとに、かつ、当該期間満了後2か月以内に実施医療機関の管理者に報告した上で認定臨床研究審査委員会に報告する。統一書式5定期報告書及び別紙様式3定期報告書を用いる。

- ① 本研究に参加した研究対象者数
- ② 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- ③ 本研究に係る省令又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応
- ④ 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- ⑤ 本研究に対する医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

また、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から1か月以内に、以下の内容を別紙様式3を用いて厚生労働大臣に報告する。

- ① 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- ② 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
- ③ 本研究に参加した対象者数

研究代表医師は定期報告の内容に関して、各研究実施医療機関の研究責任医師に対して情報提供を行う。また、情報提供を受けた各研究実施医療機関の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告を行う。

18. 研究の資金源、研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、大研医器株式会社からの研究費で実施する。またクーデックエイミーPCAの貸与を受ける。

研究代表医師は「臨床研究法における利益相反管理ガイドランス」に従って、利益相反を申告し、その審査と承認を得るものとする。また、研究の利益相反と個人の利益相反に変更がないか、定期報告時に確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

19. 研究に関する情報公開の方法（研究計画の登録および研究結果の公表）

本研究は、jRCTに登録する。また、本研究で得られた結果は、各関連学会等で発表し、専門学術誌で論文として公表する予定である。

20. 研究対象者等からの相談等への対応

研究対象者からの相談、問合せ、苦情等に対して、研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は適切かつ迅速に対応する。

21. 代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手順

本研究では、代諾者は設定しない。

22. インフォームド・アセントを得る手続き（説明事項、説明方法含む）

本研究では該当しない。

23. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることを確認するための手順

本研究では該当しない。

24. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼があればその内容

本研究は、研究対象者の保険診療内で行われる。本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。なお、本研究に参加することへの謝礼はない。

25. 疾病等および不具合が発生した場合の対応

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師は、PCA使用開始から後観察期間までに認められた疾病等をeCRFに記録する。

（1）疾病等および不具合の定義

疾病等とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害もしくは死亡または感染症ならびにこれらを引き起こしうる不具合をいう。

（2）疾病等の評価

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、発生した疾病等について重篤度、因果関係、予測性を評価する。

1) 重篤度の評価

発生した疾病等が、次の掲げるいずれかに該当する場合は、「重篤な疾病等」として取り扱う。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのある疾病等
- ③ 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要となる疾病等
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのある疾病等
- ⑥ ③から⑤まで並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

2) 因果関係の評価

全ての疾病と研究実施あるいは本研究との関係性を、研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師が判断する。研究開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。

3) 予測性の評価

発生した疾病等について、次に掲げる文章等に記載されておらず、予測することができない場合は「予測できない」ものとして扱う。

- ① 研究計画書または同意説明文書
- ② 添付文書（医療機器の概要を記載した書類、既承認医薬品）

(3) 転帰

研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、発現したすべての疾病に対して、適切な処置、治療を行い、症状が消失するまで又は検査値が基準値若しくは投与前値に復するまで、あるいは医学的に追跡調査の必要がないと研究責任（分担）医師が判断するまで追跡調査を実施する。疾病等の転帰を次のように分類する：1)回復（症状、所見、臨検値の消失又は回復）、2)軽快（当該事象の軽減）、3)未回復（変化なし～悪化）、4)死亡、5)不明。

(4) 研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）の責務（重篤な疾病の報告）

- ① 研究代表医師および各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師は、特定臨床研究の実施において重篤な疾病等の発生を知った場合には、研究対象者等への説明、治療等、必要な措置を講じなければならない。
- ② 各研究実施医療機関の研究責任医師は、重篤な疾病等の発生を知った場合には、速やかに、その旨を実施医療機関の管理者へ報告した上で、研究代表医師に報告する。
- ③ 研究代表医師は、疾病等の発生を知った時には、その旨を実施医療機関の管理者に報告した上で、厚生労働省令で定めるところにより、統一書式9を用いて、その旨を当該特定臨床研究の実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会に報告しなければならない。
- ④ 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会へ報告するとともに、その旨を各研究実施医療機関の研究責任医師に情報提供し、当該他の各研究実施医療機関の研究責任医師は速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者へ報告する。
- ⑤ 報告期限は以下の通りである。

予測性	疾病等	認定臨床研究審査委員会への報告	厚生労働大臣への報告
予測できない	死亡 その他の疾病	15日以内	定期報告時
予測できる	死亡	15日以内	定期報告時
	その他の疾病 (感染症によるもの)	15日以内	定期報告時
	その他の疾病 (感染症によるものを除く)	30日以内	定期報告時

(5) 医療機器の不具合発生時の報告

- ① 研究に用いる医療機器の不具合が発生した場合、知り得た各研究実施医療機関の研究分担医師は、所属する機関の研究責任医師に報告する。報告を受けた各研究実施医療機関の研究責任医師は、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。
- ② 研究代表医師は、医療機器の不具合によって、重篤な疾病等が発生するおそれがあると判断し

た場合は、その情報を知り得てから30日以内に認定臨床研究審査委員会に報告する。報告する際の統一書式は、医療機器：統一書式9を使用する。

- ③ 研究代表医師は報告を行ったときは、その旨を速やかに、各研究実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。この場合において、各研究実施医療機関の研究責任医師は、速やかに当該情報提供を実施医療機関の管理者に報告する。

26. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

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の補償責任に備え、当研究は臨床研究保険に加入する。万が一、本研究への参加に起因して健康障害（死亡・後遺障害（1～3級））が生じた場合に対する補償金（死亡補償金および後遺障害補償金）、医療費・医療手当を研究保険から補償の給付を受けることができる。

27. 不適合報告

各研究実施医療機関の研究責任医師は、当該臨床研究が法令等又は研究計画書に適合していない状態（「不適合」という。）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告しなければならない。研究分担医師が、不適合を知ったときは、速やかに各研究実施医療機関の研究責任医師に報告しなければならない。研究代表医師は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合には、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴かなければならない。研究代表医師は、不適合であることを知ったときはその旨を、速やかに各研究実施医療機関の研究責任医師に情報提供しなければならない。この場合において、各研究実施医療機関の研究責任医師は、速やかにその内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。

「重大な不適合」とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。研究代表医師は、重大な不適合が発生した場合は、再発防止策を講じ、各研究実施医療機関の研究責任医師や研究分担医師や当該臨床研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図ることとする。委員会への定期報告時に、当該臨床研究に係る法令等又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応を報告しなければならない。

28. 研究の終了、中止

(1) 研究の終了

研究代表医師は、研究計画書に記載した主たる評価項目に係わるデータの収集を行うための期間が終了した時は、原則として1年以内に主要評価項目報告書を、臨床研究の内容に関する事項として記載した全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときには原則として1年以内に総括報告書及びその概要をそれぞれ作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

なお、主要評価項目報告書及び総括報告書を作成しなければならない時期が同時期になった場合は、総括報告書の作成により主要評価項目報告書の作成をしたものとする。

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から1ヶ月以内に、厚生労働大臣に提出し、jRCTに公表する。厚生労働大臣に総括報告書の概要を提出する際は、研究計画書、説明文書を併せて提出する。

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要をそれぞれ作成したときは、遅滞なく実施医療機関の長に提出し、公表を行った際は、速やかに実施医療機関の管理者に報告する。

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成したとき、また主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表したときは、その旨を、速やかに各研究実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた各研究実施医療機関の研究責任医師は、速やかに、当該情報

提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

(2) 研究の中止

研究代表医師は、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) 本研究に使用する医療機器の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- 4) 認定臨床研究審査委員会により、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。

認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

研究の中止を決定した時は、その旨をその中止の日から10日以内に統一書式11を用いて、当該特定臨床研究の実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、様式第四を用いて、厚生労働大臣に届け出る。研究代表医師は、中止届を提出した場合であっても、臨床研究が終了するまでの間においては、疾病等報告、定期報告等を行う。また、特定臨床研究が終了するまでの間において、特定臨床研究の進捗状況に関する事項の変更に該当する場合は、実施計画の変更の届出を行う。

29. 研究対象者の健康、遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い（研究結果の開示の方針、開示の方法等）

研究の実施に伴い、研究対象者の健康に関する重要な知見、またはその他の重要な知見が得られた場合は、研究対象者に知らせることがある。

30. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

研究事務局、モニタリングの業務を岡山大学病院に委託し、データマネジメント、統計解析、研究・開発計画支援の業務を大阪市立大学大学院医療統計学に委託する。各担当者は手順書に従って実施の上、定期的に研究代表医師へ報告し、委託先の監督方法に充てる。

【研究事務局】

岡山大学病院 麻酔科蘇生科
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL：086-235-7330
FAX：086-235-7329

【モニタリング担当責任者】

岡山大学病院 手術部
助教 清水 一好
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL：086-235-7778
FAX：086-235-6984

【データマネジメント担当責任者】

大阪市立大学大学院 医療統計学
特任准教授 吉田 寿子
〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL：06-6645-3894
FAX：06-6646-6479

【統計解析担当責任者】

大阪市立大学大学院 医療統計学
特任助教 今井 匠
〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL : 06-6645-3894
FAX : 06-6646-6479

【研究・開発計画支援担当者】

大阪市立大学大学院 医療統計学
特任講師 小野寺 理恵
〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL : 06-6645-3894
FAX : 06-6646-6479

3 1. 本研究で得られた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将来の研究に用いる可能性があるが、その場合は倫理委員会の承認を得ることとする。

3 2. 品質管理及び品質保証**(1) モニタリング**

本研究ではモニタリングを実施する。具体的な手順については、別途モニタリング手順書とデータマネジメント計画書に定める。

(2) データマネジメント

本研究では、大阪市立大学大学院 医療統計学が、データマネジメントを行い、データセンター担当者がデータマネジメント（データチェック、中央モニタリング）を実施する。eCRF 及びマネジメントツールとして REDCap を用いデータ収集を行う。eCRF に入力されたデータで、データモニタリングによって確認された外れ値や異常値は、クエリとして REDCap 上で確認及び修正の依頼を行う。データセンターのデータ固定後に、統計解析責任者に対して固定データが提供される。詳細に関しては、別途作成するデータマネジメント計画書に規定する。

(3) 監査

本研究では監査は実施しない。

3 3. 知的財産権、所有権の帰属先

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性がある。その権利は、研究グループに帰属する。

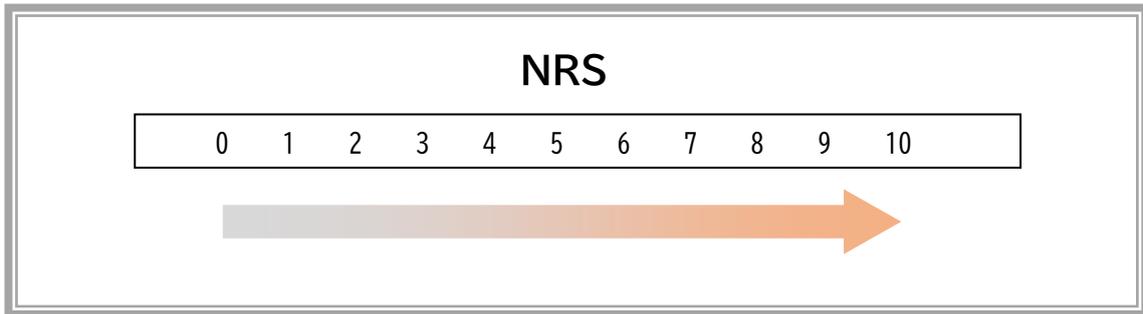
3 4. 参考資料・文献リスト

- 1) Peter Gerner. Post-thoracotomy Pain Management Problems *Anesthesiol Clin.* 2008 Jun; 26(2): 355-vii.
- 2) Sven Arends, Andreas B. Böhmer, Marcel Poels, Marc Schieren, Aris Koryllos, Frank Wappler, Robin Joppich. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treated unspecific, and insufficient. *Pain Rep.* 2020 Mar-Apr; 5(2): e810.
- 3) Michelle A. O. Kinney, W. Michael Hooten, Stephen D. Cassivi, Mark S. Allen, Melissa A. Passe, Andrew C. Hanson, Darrell R. Schroeder, Carlos B. Mantilla. Chronic Post-thoracotomy Pain and Health-related Quality of Life. *Ann Thorac Surg.* 2012 Apr; 93(4): 1242-1247
- 4) Fredrik Hetmann, Ulf E Kongsgaard, Leiv Sandvik, Inger Schou-Bredal. Post-thoracotomy pain syndrome and sensory disturbances following thoracotomy at 6- and 12-month follow-ups. *J Pain Res.* 2017; 10: 663-668.
- 5) Brad Kelsheimer, Campbell Williams, Chris Kelsheimer. New Emerging Modalities to Treat Post-Thoracotomy Pain Syndrome: A Review. *Mo Med.* 2019 Jan-Feb; 116(1): 41-44.
- 6) Erica J Weinstein, Jacob L Levene, Marc S Cohen, Doerthe A Andreae, Jerry Y Chao, Matthew Johnson, Charles B Hall, Michael H Andreae. Local Anaesthetics and Regional Anaesthesia Versus Conventional Analgesia for Preventing Persistent Postoperative Pain in Adults and Children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018Jun; 2018(6): CD007105.
- 7) Bonica JJ. Postoperative Pain. *The Management of Pain.* 2nd ed. Edited by Bonica JJ. Lea&Fibiger, Philadelphia, 1990, 461-480.

35. 付録

(1) NRS (Numerical Rating Scale)

痛みのスケール



数 字	痛みの評価
0	痛みなし
1~3	軽い痛み
4~6	中等度の痛み
7~10	強い痛み

(2) 有害事象 (AE) の重症度 (Grade)

「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v5.0-JCOG)」

Grade	症状
Grade 1	症状がない、または軽度の症状がある。臨床所見または検査所見のみ。治療を要さない。
Grade 2	中等症。最小限／局所的／非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*。
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない。入院または入院期間の延長を要する。身の回りの日常生活動作の制限**。
Grade 4	生命を脅かす。緊急処置を要する。
Grade 5	有害事象による死亡。

*身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

**身の回りの日常生活動作とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で寝たきりではない状態をさす。

(3) NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状	
I 度	心疾患を有するが、そのために身体活動が制限されることはない。 日常生活における身体活動では疲労・動悸・呼吸困難・狭心痛は生じない。	無症状
II 度	身体活動に軽度から中等度の制限がある。 安静時は無症状だが、通常の活動で症状をきたす。	坂道で×
III 度	身体活動に高度の制限がある。 安静時は無症状だが、通常以下の活動で症状をきたす。	平地で×
IV 度	いかなる身体活動を行うにも制限がある。 安静時であっても症状をきたす。	安静時も×

(4) Hugh-Jones 分類 (慢性呼吸不全、呼吸困難の指標)

分類	定義
I 度	同年齢の健康者と同様の労作ができ、歩行、階段昇降も健康者並みにできる。
II 度	同年齢の健康者と同様に歩行できるが、坂道・階段は健康者並みにはできない。
III 度	平地でも健康者並みに歩けないが、自分のペースなら 1 マイル (1.6km) 以上歩ける。
IV 度	休み休みでなければ 50m 以上歩けない。
V 度	会話・着替えにも息切れがする。息切れのため外出できない。

(5) Child-Pugh 分類 (肝障害度の指標)

項目	ポイント		
	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dl)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40~70	40 未満

各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する

Child-Pugh 分類	A 5~6 点
	B 7~9 点
	C 10~15 点

(6) ASA (術前の全身状態分類)

ASA Class	患者の状態	例
Class I	健康で鑑別できる疾病がない	緊急でない手術 子宮卵巣摘出、去勢など
Class II	健康であるが局所的疾患 もしくは軽度の全身疾患	膝蓋骨脱臼、皮膚腫瘍など
Class III	重度の全身性疾患	肺炎、発熱、脱水、心雑音、 貧血など
Class IV	重度の生命にかかわる全身性疾患	心不全、腎不全、肝不全、 重度の循環血液量の減少、 重度の出血
Class V	瀕死状態 手術の有無にかかわらず 24 時間以上の 生存ができない	内毒性ショック、多臓器不全、 重度の外傷

36. 付録

PCA に使用する薬液及び設定についての各研究実施医療機関の基準

施設名		組成					設定			
		麻薬名	用量(μg)	生食(ml)	局所麻薬名	用量(ml)	時間量(ml/h)	ボーラス量(ml/回)	ロックアウト時間(分)	1時間回数(回)
札幌医科大学 附属病院	IV-PCA	フェンタニル	2000 または 2500	60 または 50	—	—	1	1	10	6
	硬膜外	なし	—	—	0.25% レボプロピバ カイン	200	4	3	30	2
東北大学 病院	IV-PCA	フェンタニル ※原液で使用	1000-1250 (20-25ml)	—	—	—	0.2-	1時間分	—	制限なし
	硬膜外	フェンタニル	0-1000	—	0.25% レボプロピバ カイン	300	3-4	3	30	決まってい ない
東京女子医 科大学病 院	IV-PCA	フェンタニル	1500 または 2000	70 または 60	—	—	1	1	10	6
	硬膜外	フェンタニル	600 または 900	—	0.25% レボプロピバ カイン	300	4	3	30	2
慶應義塾大 学病 院	IV-PCA	フェンタニル	1000	28*	—	—	0.5	1	10	制限なし
	硬膜外	フェンタニル	1500	250*	0.75% レボプロピバ カイン	56	5.0	2	20	制限なし
名古屋市中 立大 学病 院	IV-PCA	フェンタニル	3000	40**	—	—	0.8-1.2	1時間分	10	6
	硬膜外	フェンタニル	0-700	総量が 300ml になるよ う希釈	0.25% レボプロピバ カイン	150	4	2	30	2
岐阜大学 附属病 院医学 部	IV-PCA	フェンタニル	1500	210	—	—	4	3	30	2
	硬膜外	フェンタニル	1000	80	0.25% レボプロピバ カイン	100	4	3	30	2
京都府立医 科大学附 属病 院	IV-PCA	フェンタニル	750	85	—	—	0-3	2	30	2
	硬膜外	フェンタニル	1000	—	0.2% レボプロピバ カイン	240	3	3	30	2
大阪大学 附属病 院医学 部	IV-PCA	フェンタニル	1000	78*	—	—	2	2	15	4
	硬膜外	なし	—	—	0.167% レボプロピバ カイン	300	4	3	30	2
九州大学 病 院	IV-PCA	フェンタニル	2500 (50ml)	200	—	—	2-2.5	2-2.5	10	5
	硬膜外	なし	—	100	0.25% レボプロピバ カイン	100	4-5	3	30	2

*ドロペリドール 2ml を混注

**またはドロペリドール 5mg + 生食 38ml