

研究課題

カテーテル挿入患者を対象としたカテーテル関連血流感染予防におけるクロルヘキシジン
アルコールに対するオラネキシジングルコン酸塩液の非劣性を検討する試験
(カテーテル関連血流感染症予防に対するオラネキシジングルコン酸塩の有効性の検討)
-多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験-

The effectiveness of Antiseptic solution for Prevention of intravenous catheter-related
blood stream infection with Olanexidine gLucOnate
-Apollo study-

研究計画書 ver. 1

2020年9月16日作成

UMIN 試験 ID : UMIN000042343

研究責任者 : 安田 英人

(自治医科大学附属さいたま医療センター救急科)

研究の名称：カテーテル関連血流感染症予防に対するオラネキシジングルコン酸塩の有効性の検討

1 研究の背景

カテーテル関連血流感染(Catheter-related bloodstream infection : CRBSI)は患者の入院期間の延長およびに医療経済に大きな影響を及ぼす(1-3)ことが報告されており、医療関連デバイス合併症の中でも重要視されている。医療関連デバイス感染症においては発生したのちの治療介入の重要性もさることながら、合併症予防がさらに重要と考えられている。特に CRBSI ではその傾向が強く、現在までに CRBSI を予防するための様々な臨床試験が実施されている(4, 5)。抗菌薬含有カテーテルや抗菌薬含有ドレッシングなどが CRBSI 予防に効果的であると報告されているが、コストが高く、費用対効果に懸念が残っている(4)。そのような中で、簡便で低コストで介入が可能であるカテーテル挿入時の皮膚消毒薬の役割が重要視されている(6, 7)。

カテーテル挿入前の皮膚消毒薬として本邦で使用可能な薬剤は、主には 10%ポビドンヨード、0.5%クロロヘキシジナルコール、1%クロロヘキシジナルコールであり、海外に目を向けると、2%クロロヘキシジン水溶液及びアルコール、5%ポビドンヨードアルコールが臨床使用されている。これらの薬剤を比較するランダム化比較試験は 1990 年代から施行されており(8)、それらをまとめたメタ解析(9, 10)も報告されている。2002 年に米国疾病予防センターから発表された CRBSI 予防ガイドライン(7)では 2%クロロヘキシジンが推奨されていたが、2011 年 4 月にアメリカ疾病予防管理センター (Centers for disease control and prevention : CDC) の CRBSI 予防ガイドラインの改定が行われ(6)、根拠が定かではないという問題点も抱えているが、血管内カテーテル挿入に伴う皮膚消毒薬として 0.5%を超える濃度のクロロヘキシジナルコールが推奨された。実質上の推奨は 1.0%クロロヘキシジナルコールを使用することが推奨されているのだが、その根拠となる臨床研究が皆無であるという問題点を抱えていた。そのような状況下で、本邦発の RCT により 10%ポビドンヨードよりも 1%クロロヘキシジナルコールの方が CRBSI 予防効果が高いことを示すことができた(11)。この推奨の妥当性はその後の様々な臨床研究とそれらを統合したメタアナリシス・ネットワークメタアナリシスで検討され、現在のところ、カテーテル挿入前の皮膚消毒薬として推奨される薬剤は 1.0%以上のクロロヘキシジナルコールとされている。特に本邦では欧米で使用されている 2%クロロヘキシジナルコールの使用が保険適応となっていないため、1.0%クロロヘキシジナルコールを使用せざるを得ない。

しかし、クロロヘキシジナルコールでは様々な副作用が認められるのも事実である。アルコール製剤であるがゆえに、アルコールに過敏である患者には使用できない。また、1980 年代には本邦においてクロロヘキシジンによるアナフィラキシー発生事例が報告されており(12)、他の皮膚消毒薬よりも注意深く使用する必要がある。また、アルコール製剤であるため電気メスなどによる発火の危険性があること、ボトル使用が基本であり他の薬剤と誤認されて使用される危険性があることが懸念されており、実際に様々な医療事故が報告されている。さらに近年では、患者の高齢化や重症度が高くなっていることも影響して、救急外来を始めとした外来患者が ICU 入室した際にもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) に代表される多剤耐性菌の保菌リスクが高くなっており(13, 14)、CRBSI 起因菌の上位を占めている。残念ながら今現在推奨されている 1.0%クロロヘキシジナルコールには MRSA に対する薬効はなく、CRBSI の予防に懸念が残っている。

そのような中で、本邦から 1.5%オラネキシジングルコン酸塩液が考案された。1.5%オラネキシジングルコン酸塩液は新規ビグアナイド系殺菌消毒薬であり、各種グラム陽性、陰性細菌や従来の外皮用消毒薬に抵抗

性を示す MRSA, バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin resistant Enterococci: VRE), 緑膿菌, セラチア菌に対しても強い殺菌力と即効性を有する(15)。よって現在 ICU における CRBSI 起因菌の上位を占める MRSA(16, 17)による感染を予防するのに効果を発揮する可能性がある。また、アルコール含有製剤ではないため皮膚熱傷を起こすリスクも極力低い。さらに、本薬剤はアプリケータによる薬剤塗布が可能であり、薬剤の誤使用や必要量以上の薬剤使用のリスクを軽減できる可能性がある。

しかしながら、現在までにカテーテル挿入前皮膚消毒薬として 1.5%オラネキシジングルコン酸塩液と各種皮膚消毒薬を比較した研究は存在しない。本邦の単施設のチャートレビューにより抽出したデータによれば、1.5%オラネキシジングルコン酸塩液による CRBSI 発生率は 0.94%であったが、中心静脈カテーテルと末梢挿入中心静脈カテーテル (Peripherally inserted central catheter : PICC) の両者をカテーテルとして換算している。また、症例の中にはクロロヘキシジン含有ドレッシングを併用している場合もあり、オラネキシジングルコン酸塩単独による効果のほどは定かではない。先に示したように、MRSA に対する消毒効果を考慮すると 1.5%オラネキシジングルコン酸塩液の方が 1.0%クロロヘキシジンアルコールよりもカテーテル挿入前皮膚消毒薬として効果がある可能性がある。一方で、その他の菌に対する効果は同等である可能性もあり、1.0%クロロヘキシジンアルコールに対する 1.5%オラネキシジングルコン酸塩液の非劣性を示すことは今後の CRBSI 予防に対するプラクティスに影響を与えると考えられる。

なお、本研究対象であるカテーテル挿入前の皮膚消毒薬として使用されたオラネキシジンではないが、術後創部感染症 (surgical site infection: SSI) に対するオラネキシジンの効果を検討した RCT が本邦から報告されている(18)。著名な医学雑誌に掲載されており、注目度が高い薬剤であることの証であると考えられるため、本邦から発信されたオラネキシジンとその効果を本邦に於いて検証することの重要性は高い。

2 研究の目的・意義

本研究の目的は、カテーテル関連血流感染症発生における 1%クロロヘキシジンアルコールに対する 1.5%オラネキシジングルコン酸塩液の非劣性を検証することである。

3 研究対象者の選定

3.1 研究デザイン・セッティング

多施設非盲検ランダム化比較試験 (非劣性試験)

3.2 適格基準

3.2.1 選択基準

ICU または HCU に入室する 18 歳以上の患者に新規に挿入される中心静脈カテーテル、透析カテーテル及び動脈カテーテル (ICU または HCU 入室が確定している場合に限り、救急外来や手術室で挿入されるカテーテルも含めても可)

3.2.2 除外基準

- 1) 消毒薬に対するアレルギーがある患者
- 2) 被験者本人・もしくはその近親者の同意が得られなかった場合
- 3) 全身性皮膚疾患がある患者
- 4) 創部皮膚潰瘍がある場合

- 5) カテーテルをガイドワイヤー下で入れ替えた場合
- 6) 抗菌カテーテル使用患者
- 7) 抗菌薬含有ドレッシング製剤使用患者
- 8) CRBSI 予防に関わる介入試験に参加している患者（例：ドレッシング製剤、皮膚消毒薬、抗菌カテーテル、抗菌薬投与、など）

3.3 必要な参加者数の見積もり

本研究のアウトカム定義に合致するような既存研究のデータは 1%クロルヘキシジンアルコールにおいてはおよそ 6.3%というデータが示されているが、オラネキシジングルコン酸塩のデータはまだ報告されていない。しかし、1%クロルヘキシジンアルコールの CRBSI 発生率は 1%程度であり、オラネキシジングルコン酸塩はおよそ 0.9%程度であることが報告されていることから（データ未発表）、両者のカテーテル関連感染症率は CRBSI と同程度に非劣性であると予想される。そこで、オラネキシジングルコン酸塩および 1%クロルヘキシジンアルコールのカテーテル関連感染症発生率を 5%と見積もり、 Δ マージンを 2.5%、 α エラー 5%（片側検定）、 β エラー 20%と仮定すると、各群 940 カテーテル、両群で 1880 カテーテル必要となる。脱落率を 5%と仮定すると、1980 カテーテル（各群 990 カテーテル）となる。1 人あたり約 1.3 本のカテーテルが挿入される見込みであり、その結果、目標サンプル数は 1524 名（各群 762 名）となる。

（ Δ マージンを 2.5%と設定した根拠は、感染症・感染管理・集中治療に関わる臨床医が非劣性として妥当と捉える最大の範囲で設定した。）

4 データ登録方法・使用するデータベース・解析ソフト

データ登録は Research electronic data capture (REDCap) を用いる。

解析ソフトは Statistical analysis system (SAS) もしくは R を用いる。

5 インフォームド・コンセント

1) アウトライン

試験担当医師は、被験者本人・もしくはその家族に対し、試験開始前（同意取得前）までに臨床研究機関の試験倫理審査委員会にて承認を得た同意・説明文書を用いて下記事項について十分説明する。また、被験者本人・もしくはその家族が内容を十分理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人から自由意思による同意を文書により得る。

説明を行った試験担当医師および被験者は同意・説明文書に記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該試験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。

同意を得た後、試験担当医師は被験者が試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記載された同意書および説明文書の写しを被験者に交付し、原本は電子カルテおよび試験担当医師が保管する。保管期間は研究終了後 5 年間もしくは、最終公表から 3 年のいずれか遅い日までとする。

なお、同意取得後に被験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、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画書の改訂が行われるときは、速やかに被験者に情報を提供し、本試験に引き続き参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に試験倫理審査委員会の承認を得て同意・説明文書等の改訂を行い、被験者本人

から再同意を得る。

2) 説明の内容

- i. 本試験が臨床研究を目的としていること
- ii. 本試験の目的
- iii. 本試験の方法
- iv. 被験者の試験への参加予定期間
- v. 本試験に参加する予定の被験者数
- vi. 予期される臨床上の利益および危険性又は不便
- vii. 当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性
- viii. 試験に関連する健康被害が発生した場合の治療および補償
- ix. 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- x. 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- xi. 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- xii. 試験担当医師の氏名、職名および連絡先
- xiii. 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき臨床研究機関の相談窓口
- xiv. 被験者が守るべき事項

3) 説明文書・同意文書を受けるための説明事項及び同意文書

同意書は別紙の通り定める（別紙1）。また、被験者はいつでも同意を撤回でき、同意撤回の際にはその理由と撤回時までには収集したデータの使用の可否も聴取する。同意撤回に際して、同意撤回書へ記載を必須とする（別紙2）。

6 研究方法

①介入および追跡方法

1) カテーテルの決定

患者ごとにランダム化を実施するため、対象患者に中心静脈カテーテル、透析カテーテル、動脈圧ラインなど複数の血管内カテーテルが挿入される場合は、対象患者と CRBSI の級内相関係数は低いと考えられていることより(4, 5)、複数本のカテーテルの同時介入は可能とする。その際は患者に割り付けられた消毒薬を使用する。

2) 介入の方法

ランダム化はコンピュータで乱数を発生させ、web 上で患者毎にランダムに 1.5%オラネキシジングルコン酸塩液（オラネジン）群及び1% クロルヘキシジンアルコール（1%CHG）群の2種類の消毒薬にわりつける。オラネジン群ではオラネジン液 1.5%消毒用アプリケーション 10ml（株式会社大塚製薬工場）を使用する。また、クロルヘキシジングルコン酸塩 エタノール消毒液 1% 250ml ボト

ル（東豊）を用いる。割付の際には臨床研究機関及びカテーテルの種類で層別化して割り付ける。ランダム化のシステムは REDCap を利用する。

カテーテル挿入・抜去の適応や抗菌剤投与などの補助療法に関しては、すべて担当医の判断に基づき行うこととする。

3) 標準手技

割り付けられた消毒薬をオラネジン群では 30 秒間×1 回、1% CHG 群では 30 秒間×2 回の消毒を行い、乾燥後、中心静脈カテーテル及び透析カテーテルを挿入する際にはマキシマルバリアブレーションを、動脈圧ラインを挿入する際にはマスク・手袋・ドレープでプレコーションを行い、カテーテルを挿入する（別紙 3, 4 参照）。挿入するカテーテルは非抗菌カテーテルであればその種類は問わない。カテーテル挿入後の管理は基本的には以下の手法を推奨するが、最終的には各臨床研究機関の管理方法に委ねる。挿入後はポリウレタン性の非抗菌フィルムドレッシング剤でカテーテル刺入部を清潔に覆い、交換は 7 日毎に行う。ただし、カテーテル挿入部付近の浸出液が多い場合には清潔なガーゼドレッシングに変更する。ドレッシング交換時は割り付けられた消毒薬と同様のものを使用する（別紙 5 参照）。なお、研究開始前に各臨床研究機関の管理方法に関する情報を収集し、妥当性評価を行う。妥当性の低い方法で管理している臨床研究機関に関しては、その臨床研究機関を除いた感度分析も検討する。

②評価

主要カテーテル関連感染症（major catheter-related infection）

本領域で一般的に用いられている以下の定義に従う。なお本定義は Lancet に掲載された CLEAN study の定義を改変した。

「菌血症を伴わないカテーテル関連敗血症（catheter-related sepsis without bacteremia）もしくはカテーテル関連血流感染症（catheter-related blood stream infection）」

・菌血症を伴わないカテーテル関連敗血症の定義：以下の 3 つ全てを満たすこと。

- ① 38.5℃以上の発熱もしくは 36.5℃以下の低体温
- ② 抗菌薬治療の変更なくカテーテル抜去後 48 時間以内の発熱もしくは低体温の改善した場合、もしくはカテーテル挿入部からの膿性滲出物
- ③ 他の感染源が特定できていない

・カテーテル関連血流感染症の定義：以下の 3 つ全てを満たすこと。

- ① 38.5℃以上の発熱もしくは 36.5℃以下の低体温
- ② カテーテル抜去 48 時間前後に採取した血液培養検査から少なくとも 1 つの菌株が同定（ただし coagulase negative staphylococci 菌血症の場合は 2 回以上の血液培養で陽性となる必要がある）
- ③ 他の感染源が特定できていない

2) 検討項目

下記の情報をカルテより入手する。

- ・年齢
- ・性別
- ・APACHE II score

- ・ SOFA score
- ・ Charlson comorbidity index、及び高血圧、脂質異常症（別紙 6）
- ・ 入院カテゴリー（内科、予定術後、緊急術後）
- ・ 入院理由（神経系、呼吸器系、循環器系、消化器系、腎電解質系、内分泌系、敗血症、外傷、その他）
- ・ カテーテルの種類
- ・ 挿入部位
- ・ カテーテル挿入中の抗菌薬使用の有無（使用目的）
- ・ カテーテル挿入期間
- ・ カテーテル抜去理由
- ・ 抜去時のカテーテル刺入部の状況（発赤、熱感、腫脹、痛み、膿性浸出、非膿性浸出、出血、水泡、丘疹）
- ・ CRBSI の有無、診断日時
- ・ 培養陽性の場合には菌名・菌種
- ・ ICU 入室期間
- ・ ICU 死亡の有無
- ・ 入院期間
- ・ 院内死亡の有無
- ・ 有害事象の有無（接触性皮膚炎 ICDRG 基準：別紙 7、アナフィラキシー、その他）

③主要評価項目、副次的評価項目

主要評価項目：

- ・ カテーテル関連感染症の発生（割合）

副次的評価項目：

- ・ カテーテル関連感染症の発生（1000 カテーテル・日当たりの率）
- ・ 院内死亡率
- ・ ICU 死亡率
- ・ 耐性菌（MRSA、緑膿菌、VRE）発生率
- ・ 有害事象（発赤・蕁麻疹、アナフィラキシー、その他）

7 統計解析の方法

7.1 背景因子：連続変数は平均±SD、もしくは中央値（IQR）で示す。カテゴリカルデータは割合（95%信頼区間）で示す。2 群間比較において、連続変数は t 検定、カテゴリカルデータはカイ二乗検定もしくは Fisher's exact 検定を行う。

7.2 主要評価項目：

カテーテル関連感染症は発生割合を算出し、両群の発生割合の差（オラネキシジン群-1%クロルヘキシジン群）の両側 90%信頼区間上限が 2.5%を超えなければ非劣性が検証されたと判断する。同時に 1000 カテーテル挿入日あたりの発生数をコックス比例ハザードモデルで解析し、ハザード比及び両側 90%信頼区間を用いて解析する。Δ マージンを 2.5%と設定した場合の Δ マージンを加味した

ハザード比の両側 90%信頼区間上限は 2.0 であり、両側 90%信頼区間上限が 2.0 を超えなければ非劣性が検証されたと判断する。

副次評価項目：

院内死亡率、ICU 死亡率、耐性菌発生率、有害事象はカイ二乗検定もしくは Fisher's exact 検定を用いて解析する。

7.3 Sub-group 解析：以下の項目に関して、sub-group 解析を計画する。

1. カテーテルの種類（中心静脈カテーテル、透析カテーテル、動脈カテーテル）
2. 入院経路（Medical, Surgical）
3. 重症度（SAPS 2 score >51, ≤51）
4. 挿入部位（大腿、橈骨、内頸、鎖骨下）
5. カテーテル挿入前及び挿入中の抗菌薬使用の有無

7.4 感度分析：以下の通りに感度分析を計画する。

1. 対象患者に最初に挿入されたカテーテルのみを対象として解析
2. カテーテル管理方法の質が低い臨床研究機関を除外して解析（モニタリングにおいて判断する）

8 研究期間

8.1 対象者登録期間

倫理委員会で承認された時点から目標患者数の登録が終了するまで。最長 2025 年 12 月 31 日

8.2 対象者介入期間

対象患者が ICU もしくは HCU を退出した時点で新たなカテーテルへの介入は終了とする。

8.3 対象者追跡期間

登録患者が退院するまで。

8.4 研究の終了

研究の終了原則として目標症例数が登録され、全ての症例についての評価及び統計解析が終了するまで研究を継続する。最長 2027 年 12 月 31 日とする。研究責任者規定された症例数の登録が完了した時点で、症例登録を中止する。また、データクリーニングが終了しデータセット確定した段階で研究終了とする。なお、実施臨床研究機関で本臨床研究が終了した場合、研究責任者は当該臨床研究機関の規定に基づき、本臨床研究結果の概略及び終了した旨を臨床研究機関の長および倫理委員会に報告する。

9 研究の品質管理及び品質保証（モニタリング及び監査）

研究責任者は、研究の実施、データの作成、記録、および報告が、以下に掲げる項目を遵守して行われることを保証する。なお、臨床研究法に対しては努力義務とする。

1. 研究実施計画書
2. 臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）

また、研究責任者は、研究に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、

データ取り扱いの各段階において品質管理を実施し、実施記録を残す。

9.1 モニタリング

(1) 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努め、臨床研究の対象者の人権、安全および福祉が保護されていること、本研究が研究実施計画書を遵守して実施されていること、およびデータが正確に収集されていることを確認することを目的としてモニタリングを実施する。研究責任者は、適切にモニタリングが行われるようモニタリング担当者を指名するものとする。モニタリング担当者は、予め作成されたモニタリング手順書にしたがってモニタリングを実施する（別紙 8）。本研究は軽微な侵襲を伴う臨床試験であるため、オンサイトモニタリングは施行せず、中央モニタリングのみ実施する。ただし、中央モニタリングで問題点が明らかになった際にはオンサイトモニタリングの実施を考慮する。

中央モニタリングの項目：倫理審査関連文書、説明文書・同意書、薬剤管理、適格性、報告データの正確性、有害事象報告

オンサイトモニタリングの項目：登録状況、適格性、データ入力状況、データエラー値の確認

中央およびオンサイトモニタリングの実施手順：毎月 1 日に当施設の登録症例に対して上記モニタリング項目に対してモニタリングを行い、定められた報告書に記載して学長および研究責任者へ提出する。

9.2 監査

本研究で使用する薬剤はすでに広く一般で使用されている皮膚消毒薬であり、体内に直接薬剤が投与されないことから軽微な侵襲に値すると考えられる。よって重篤な有害事象の発生事例は少ないと考えられ、かつ重大ではないと考えられる。又本研究は Electronic Data Capture (EDC) を用いてデータ収集することによりデータの品質保証を高めることが可能である。研究の質確保及び対象者の安全確保は保たれると判断し、本研究において監査は実施しない。

10 研究対象者に生じる負担並びに予想されるリスク及び利益・対策

10.1 利益

本研究により集中治療管理に伴う重大な医療デバイス関連合併症であるカテーテル関連感染症診療に有効な結果を示すことができる。よって研究対象者にはそのような研究に参加することによる間接的な利益を得ることができる。

10.2 リスク・対策

① 予想される有害事象

本研究に使用される消毒薬、カテーテル、ドレッシング材に関しては日々臨床的に使用されているものであり、有害事象はたとえ起こったとしても日々の臨床範囲内であると思われる。本研究で使用する消毒剤の報告されている副作用は接触性皮膚炎、アナフィラキシーなどであるが、正しく使用されれば発生頻度は低いと考えられる。

②有害事象の記録

1) アウトライン

研究責任者は、本臨床研究開始後に発現した新たな有害事象について、その内容、重篤区分（重

篤、非重篤)、重症度(軽度、中等度、重度)、発現・増悪の日時および確認日、消失日時、処置、転帰(回復、回復したが後遺症あり、軽快、未回復、死亡、不明)および転帰確認日ならびに本臨床研究との因果関係(関連なし、可能性小、可能性大、関連あり、関連不明)を症例報告書に記入する。研究担当医師が臨床上重要と判断した臨床検査値の異常変動については、その根拠とともに症例報告書に記入する。有害事象と本臨床研究との因果関係については、判定の根拠を症例報告書に記入する。

2) 本臨床研究との因果関係

- i. 関連なし: その有害事象の発現と本臨床研究との因果関係があるとする妥当性がないもの
- ii. 可能性小(関連ほとんどなし): 有害事象が本臨床研究により発現した可能性がある場合、即ち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合
- iii. 可能性大(関連あるかもしれない): 有害事象が本臨床研究により発現した可能性がある場合、即ち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象
- iv. 関連あり: 他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象
- v. 関連不明: 評価のための材料あるいは情報が不足し、本臨床研究との関連性の判定が不可能である場合。または、事象発現と本臨床研究との時間的な関係が無く、他の原因が見出せない場合

3) 有害事象の重症度判定

- i. 軽度: 通常、一過性で、被験者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度(正常な活動が可能である)
- ii. 中等度: 被験者の日常生活に多少の支障をきたし、十分な不快感を与え、治療を要する程度(活動に不快感を伴う)
- iii. 高度: 被験者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度(正常な活動が困難である)
- iv. 有害事象の重症度が変化した場合、最も重いものを記録する。

4) 重篤な有害事象の報告

本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、研究責任者は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、速やかに当該臨床研究機関の長に報告する。有害事象の簡潔な記述、重篤であると判断した理由、被験者識別コード、研究責任者、臨床研究名および投与開始日、因果関係(薬剤及び臨床研究手順)の判定を記載するものとする。また、当該有害事象等については臨床研究機関へ周知する。なお、必要に応じ、副作用報告書を作成し、当該医薬品の製造元へ連絡するものとする。また、本臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合には、対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣等に報告するものとする。

5) 健康被害補償

本研究は無作為割り付けを介入試験であるが、患者の体内に直接薬剤が投与されない皮膚消毒薬であることから臨床研究法における軽微な侵襲であると考えられる。また、本臨床研究で使用

される薬剤は保険診療上認められた薬剤であり、本薬剤による有害事象が生じた場合においても通常診療範囲内の対応が可能であると判断する。必要があれば研究責任者および研究分担医師は、医療行為上の過失に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入する。この保険は、被験者に健康被害（死亡または後遺障害という重篤な身体障害）が生じた場合に、研究責任者等が負担する補償責任、または被験者に身体障害が生じた場合に法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対して保険金を支払うものである。

よって本研究では臨床研究保険に加入することはない。

6) 緊急時の連絡先

緊急連絡先：自治医科大学附属さいたま医療センター救急科

安田 英人

TEL：048-647-2111

② 研究の中止・中断

明らかに本研究に関連した事象の発生により継続が困難と考えられる場合には、研究の継続・中止を決定する。その際には研究責任者は速やかにその内容および理由を臨床研究機関の長に連絡する。研究責任者は、当該情報について速やかに臨床研究機関の長および倫理委員会に文書で報告する。

11 個人情報等の取り扱い

11.1 試料等の匿名化および連結可能性の有無

データは連結可能匿名化により扱い、臨床研究機関外の者が研究対象者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号等）は用いない。研究責任者等が研究で得られた情報を学会や論文等で公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分に配慮する。臨床研究機関へデータを照会する必要がある際には、データマネジメントセンターを通じて行われ、研究対象者の特定は、研究参加医師が臨床研究機関内で管理する対応表を用いて行なう。各施設からの症例登録は REDCap で行われるため患者個人情報は秘匿化されている。最終登録データを各施設と共有する際、患者データを含む電子ファイルは、各臨床研究機関の担当者ならびにデータ解析を担当するデータマネジメントセンターが、パスワードをかけた電子ファイルで保管し、データ送信時には暗号化通信、または親展で郵送する。各患者、各臨床研究機関に本研究用の ID を付与し、患者データを連結可能匿名化する。患者データのデータベースには患者 ID、臨床研究機関 ID のみを保持し、患者個人が特定できるデータ（氏名、住所、電話番号等）は保持しない。臨床研究機関間の連絡に際しては、患者 ID を用いる。

11.2 個人情報を含むデータの取扱者の範囲

データの取り扱いは、本研究計画書に記載された研究者に限定する。

11.3 同意撤回後のデータの利用について

患者もしくは親族より研究参加したくない旨の申し出があった場合、各臨床研究機関の研究担当者ほどの時点までのデータの利用を許可されるかを確認し、全データの利用を拒否する場合は意向に従い該当するデータは破棄し、解析には用いない。

11.4 資料または個人情報の漏洩に対する対応

個人情報漏洩・紛失あるいは滅失が起こった場合、研究責任者は、速やかに該当する患者・家族等に、文書、ならびに必要なに応じて電話で、その旨を通知する。また、研究責任者から臨床研究機関の長への報告も併せて行い、原因の調査・分析にあたり再発予防策を講じる。臨床研究機関の長は、個人情報の漏洩、紛失あるいは滅失の及ぼす社会的影響を考慮し、必要なに応じて、患者等の個人情報の漏洩、紛失、滅失の事実等を所管官庁に届け出て、公表する。

12 試料・情報の保管及び廃棄の方法・二次利用について

12.1 試験薬の配送方法、保管方法および破棄方法とそれらの記録と保存期間

本研究で使用する試験薬の品質確保については、努力義務としたが、臨床研究法（平成 29 年法律第 19 号）第 3 条第 2 項第 6 号に基づく臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 25 条第 1 項において品質確保のために必要な処置を講じた上で製造された試験薬を用い、同条第 2 項及び第 53 条第 2 項第 6 号において適切な記録を作成および保存する（研究発表後 5 年間）。

本研究で使用する試験薬は試験薬管理責任者が在籍する自治医科大学附属さいたま医療センター薬剤部を薬剤管理センターとし、当該施設にて一括購入を行う。試験薬納品後は薬効が保証される温度（1℃-30℃）で管理し、研究参加施設に配送を行う。

各施設に配送された後も、試験薬納品後の薬効が保証される温度（1℃-30℃）で管理し、記録を行う。

12.2 データの保管期間と、保管期間または研究終了後に廃棄する場合はその処理の方法

患者データを含む電子ファイルは、研究参加者ならびにデータ解析を担当するデータマネジメントセンターが、パスワードをかけた電子ファイルで保管し、研究発表後 5 年後には復元不可能な状態に破棄する。

また、残余検体については各臨床研究機関の規定に従い破棄する。

12.2 研究関連資料の保管

研究等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、各種申請書・報告書の控え、被験者識別 ID リスト、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など）は、本研究の事務局において、施錠可能な場所に保管する。全ての文書は、研究発表後 5 年後にシュレッダーによる裁断処理を行う。

12.3 二次利用について

本研究で作成されるデータベースを利用した研究についてはすべて本研究の後付け研究に利用可能とする。

13 本研究に関する情報開示

本研究実施前および実施中は、研究内容および進捗状況に関して研究事務局である自治医科大学附属さいたま医療センターおよび救急科のホームページ上に公表する。結果の公表に関しては別途定める。なお、各参加施設における開示方法に関しては当該施設の倫理委員会に一任する。

14 本研究で得られた測定結果の通知、もしくは研究成果の還元

本研究で得られた結果は、国内および国外の集中治療、感染症、または感染管理に関係する学会で発表し、これらのいずれかの領域の学術誌に論文として公表する予定である。特に日本救急医学会及び日本集中治療医学会では必ず何らかの形で発表する。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処

理を行ったものだけとし、被験者の個人情報は一切公表しない。

15 臨床研究機関の長への報告内容及び方法

研究の倫理的妥当性、研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに逸脱報告書を提出する。研究の中止・終了報告は適宜行う。

16 研究の資金・利益相反

本研究は日本救急医学会学会主導研究および日本学術振興会科研費基盤Cに申請予定である。

本研究は、企業や団体との利害関係はないため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じない。しかし、研究責任者は本研究で使用する研究費の資金源である日本救急医学会の評議員に就任していることから研究成果の公表時に開示する。なお、研究責任者及び各臨床研究機関の担当者は本研究の実施にあたり各臨床研究機関の利益相反管理規程を遵守し、利益相反管理委員会で手続きを行っている。

17 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は、臨床研究機関が情報公開文書内で提示する相談窓口、または以下の自治医科大学さいたま医療センター相談窓口で対応する。

相談窓口：カテーテル関連血流感染症予防に対するオラネキシジングルコン酸塩の有効性の検討相談窓口

担当者：安田 英人

電話：048-647-2111 メール：yasudahideto@me.com

自治医科大学さいたま医療センターの相談窓口：救急科

18 研究対象者等の経済的負担または謝礼

研究対象者に費用負担は発生しない。また、この研究による謝礼の支給も行わない。検査費用等の医療費の支払いについては保険診療で行う範囲内では各臨床研究機関での制度に準ずるが、基本的には保険診療の自己負担分は通常どおり被験者の負担とする。本研究で使用する薬剤に関わる費用は当研究グループが負担する。その他培養・菌同定にかかる実費に関しては各臨床研究機関の診療範囲内で実施する。

19 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い

本研究から得られた結果から生み出された知的財産権や研究結果は研究代表者およびその所属する機関に属する。なお、本研究で研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られることはない。

20 研究の実施体制

20.1 実施組織名

Apollo study 多施設共同特別委員会

20.2 研究代表者

・守谷 俊（研究の企画・データ収集、論文の執筆）

自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科
所在地：埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847
電話番号：048-647-2111

20.3研究責任者

- ・安田 英人（研究の総括・企画・論文の執筆）
自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科
所在地：埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847
電話番号：048-647-2111

20.4分担研究者

- ・志馬 伸朗（研究の企画・データ収集、論文の執筆）
広島大学大学院医歯薬保健学研究科 応用生命科学部門救急医学
所在地：広島県広島市南区霞 1-2-3
電話番号：082-257-5555
- ・佐々木 淳一（研究の企画・データ収集、論文の執筆）
慶應義塾大学医学部救急医学
所在地：東京都新宿区信濃町 35
電話番号：03-3353-1211

研究計画支援担当者

- ・一二三 亨（研究の企画・データ収集、論文の執筆）
聖路加国際病院救急部
所在地：東京都中央区明石町 9-1
電話番号：03-3541-5151

試験薬管理責任者

- ・遠藤 啓之（研究の企画、試験薬剤管理）
自治医科大学附属さいたま医療センター 薬剤部
所在地：埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847
電話番号：048-647-2111
- ・岸原 悠貴（研究の企画・データ収集、論文の執筆、試験薬剤管理）
自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科
所在地：埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847
電話番号：048-647-2111

データマネジメント責任者・モニタリングに関する責任者

- ・柏浦 正広（研究の企画・データ収集、論文の執筆）
自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科
所在地：埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

電話番号：048-647-2111

アウトカム評価委員会委員長

- ・森兼 啓太（研究の企画・データ収集、論文の執筆）

山形大学医学部附属病院検査部

所在地：山形県山形市飯田西 2-2-2

電話番号：023-633-1122

統計解析責任者

- ・阿部 貴行（研究の企画・データ解析、論文の執筆）

横浜市立大学データサイエンス学部

所在地：神奈川県横浜市金沢区瀬戸 22-2

電話番号：045-787-2055

データ登録センター・責任者

- ・興梠 貴英（データ管理）

自治医科大学臨床研究支援センター データセンター・モニタリング部門 部門長・教授

所在地：栃木県下野市薬師寺 3311-1

電話番号：0285-58-8933

20.5 登録事務局・研究事務局

自治医科大学附属さいたま医療センター救急科

所在地：埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

電話番号：048-647-2111

21 研究計画書の変更、及び改訂

研究開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、研究責任者は改訂を行い所属する臨床研究機関の倫理審査委員会に改訂内容及びその理由を報告する。改訂の内容が重大と判断される場合は、改訂の前に研究責任者が倫理審査委員会で審査を受けなくてはならない。重大なプロトコルの改訂とは以下のいずれかの項目が変更されることである：研究デザイン、研究対象（適格基準）、エンドポイント、目標症例数等。

22 遵守すべきまたは遵守に努める倫理指針

本研究は以下の宣言・倫理指針および関連法規を遵守し実施される。本計画書に特別な記載がない事項は下記に準じるものとする。

- ・ ヘルシンキ宣言
- ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・ 臨床研究に関する倫理指針

- ・ 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン
- ・ 臨床試験のための統計学的原則
- ・ 臨床研究法（ただし努力義務）

臨床研究機関は、各機関の設置する倫理審査委員会において研究実施に関して審査を受ける。

23 臨床研究機関（予定）

1. 自治医科大学附属さいたま医療センター救急科
2. 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 応用生命科学部門救急医学
3. 独立行政法人 国立病院機構 災害医療センター 救命救急科
4. JA 広島総合病院 救急集中治療科
5. 香川大学医学部附属病院 救命救急センター
6. 地方独立行政法人 広島市民病院機構 広島市立広島市民病院 集中治療部
7. 独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター 救命救急科
8. 日本赤十字社 さいたま赤十字病院 高度救命救急センター
9. 独立行政法人 国立病院機構 兵庫県災害医療センター 救命救急科
10. 仙台市立病院集中治療
11. 東京都立広尾病院救命救急センター

24 文献

1. Heiselman D. Nosocomial bloodstream infections in the critically ill. JAMA. 1994;272(23):1819-20.
2. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1994;271(20):1598-601.
3. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996;17(8):552-7.
4. Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B, Souweine B, Garrouste-Orgeas M, Alfandari S, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(12):1272-8.
5. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(12):1231-41.
6. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011;52(9):e162-93.
7. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23(12):759-69.
8. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and

chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet*. 1991;338(8763):339-43.

9. Lai NM, Lai NA, O'Riordan E, Chaiyakunapruk N, Taylor JE, Tan K. Skin antiseptics for reducing central venous catheter-related infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD010140.

10. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;136(11):792-801.

11. Yasuda H, Sanui M, Abe T, Shime N, Komuro T, Hatakeyama J, et al. Comparison of the efficacy of three topical antiseptic solutions for the prevention of catheter colonization: a multicenter randomized controlled study. *Crit Care*. 2017;21(1):320.

12. Osakabe A OT. Survey of the Japanese literature on anaphylactic shock caused by chlorhexidine gluconate. *Japanese J Infec Prev Control*. 2015;30:127-34.

13. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298(15):1763-71.

14. National Nosocomial Infections Surveillance S. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470-85.

15. Inoue Y, Hagi A, Nii T, Tsubotani Y, Nakata H, Iwata K. Novel antiseptic compound OPB-2045G shows potent bactericidal activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* both in vitro and in vivo: a pilot study in animals. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 1):32-6.

16. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996-1011.

17. Ong DS, Bonten MJ, Safdari K, Spitoni C, Frencken JF, Witteveen E, et al. Epidemiology, Management, and Risk-Adjusted Mortality of ICU-Acquired Enterococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1413-20.

18. Obara H, Takeuchi M, Kawakubo H, Shinoda M, Okabayashi K, Hayashi K, et al. Aqueous olanexidine versus aqueous povidone-iodine for surgical skin antiseptics on the incidence of surgical site infections after clean-contaminated surgery: a multicentre, prospective, blinded-endpoint, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2020.

25 添付資料

別紙 1 : 同意説明文及び同意書

別紙 2 : 同意撤回書

別紙 3 : 消毒用薬剤の使用方法

別紙 4 : 消毒マニュアル

別紙 5：カテーテル管理マニュアル

別紙 6：既往歴定義

別紙 7：接触性皮膚炎定義

別紙 8：モニタリング手順書

26 改訂履歴

なし

27 タイムスケジュール

2018年8月末日：パイロット研究終了

2020年6月-2020年9月：参加施設を非公式で募集

2020年8月末：日本救急医学会主導多施設臨床研究へ応募

2020年9月末：自治医科大学附属さいたま医療センターIRBへ申請

2020年10月26日：自治医科大学附属さいたま医療センターIRB承認

2020年11月初旬：日本学術振興会科研費申請

2021年4月-6月：日本集中治療医学会 CTG 委員会申請予定

2021年4月-7月：参加施設募集予定

2021年8月：Kick off meeting 予定

2021年9月：Protocol 論文発表予定

2021年9月-2022年8月：患者登録期間予定

2022年9月-12月：データクリーニング予定

2023年1月-3月：解析予定

2023年10月：学会発表 (ESICM)及び論文発表予定 (Lancet Infectious Disease)