

第3回 聖マリアンナ医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨

1. 日 時 2020年2月20日(木) 午後7時00分～8時40分
1. 場 所 難病治療研究センター2階 研究科長室
1. 出席者 松本委員長、戸澤副委員長、榎田、福嶋、有江、大下、辻 各委員、井上、太田 各技術専門員
1. 欠席者 本郷委員
1. 陪席者 菅原主幹、大澤主任、高橋、川嶋、澤田 各課員
1. 書 記 鈴木

定刻、松本委員長が議長となり、臨床研究審査委員会の開会を宣した。
引き続き前回の議事要旨確認後、審議に入る。審議内容は次の通りである。

報告事項

1. 重篤な有害事象報告書について：5件
松本委員長より、今回の重篤な有害事象報告は5件あり、内訳は、本学1件、本学以外4件である旨報告があり、了承した。

議題

1. 特定臨床研究の審査について
松本委員長より、今回申請のあった1件について、審議願いたい旨説明があった。内容については以下のとおりである。

第4664号 SMU0101 非侵襲脳圧類推装置の臨床試験 〔脳神経外科学 / 後藤 哲哉 准教授〕

本研究の研究責任医師である後藤准教授より、配付資料に基づき次のような説明があった。

今回の研究は、頭蓋内圧を非侵襲的に類推する装置を製作したいということから着想に至った。脳神経外科疾患では頭蓋内圧は非常に重要であり、怪我や病気などで出血した場合、脳は閉鎖空間であるため内圧が上昇する。内圧が上がると脳に血液を送りにくくなり、脳の機能が低下し容体が悪化するという悪循環が起こります。そのため治療の際には脳圧が正常であるか上昇しているかを常に観察する必要があります。

現在の測定手段としては、間接的な方法はCTスキャンによる画像や神経所見に

よるものであり、直接的な方法としては頭に穴を開けて圧センサやドレナージを付けることによって計測する方法があります。直接的な計測方法で計測する患者さんは明らかに脳圧が高い方であり、実際の臨床では脳圧がやや高いという状態から徐々に上昇してくるかを気に掛けながら診ているというのが現状です。その脳圧上昇の観察をこの装置はサポートするものです。

外耳の圧を測定することで頭蓋内の圧を類推する方法を検討し、理論に基づいて装置を製作しました。

現在この装置は治験を行い、医療機器としての評価を行う段階にあります。

この度の特定臨床研究では、外耳からの情報に加え、呼吸情報、心拍情報を利用することで頭蓋内圧を類推するアルゴリズムを洗練させ、より精度が高いプログラムを作成するためのデータを収集することを目的といたしました。

具体的には心電図やAIを活用した解析を予定しており、そのためのデータ収集でもあります。

試験方法等は以下の通りである。

【対象】

1. 対象疾患：脳神経外科疾患
2. 年齢：1歳以上
3. 性別：不問
4. 参加については患者本人又は代諾者(被験者が20歳未満の場合および被験者の意識がない場合)から、文書による同意が得られる患者
5. 頭蓋内圧が亢進していると推測される患者
6. 外耳から圧が測定できる患者
7. 画像検査を測定できる患者
8. 30分程度安静仰臥位を保持できる患者
9. ドレナージを施行している患者については、ドレーンを30分閉塞しても治療上問題がないと判断された脳室ドレナージ患者

【研究のデザイン】

聖マリアンナ医科大学病院脳神経外科に入院している患者で、治療として、頭蓋内圧測定(頭蓋内圧センサもしくは脳室ドレナージ)を行っている患者もしくは頭蓋内圧亢進状態にあると推測される患者で研究への同意を得た患者



- 種類 単群観察研究
- 対照 なし
- 盲検化 オープン試験
- 比較方法 なし

【研究デザインの設定根拠】

- 本研究は新たな頭蓋内圧類推プログラムの作成にある。

質疑

医学の専門家(松本)：この装置を耳のどの箇所に装着するかご説明願います。

申請者等(後藤)：これは既に医療承認が得られているシリコン製のイヤーチップであり、6mm～12mmの5サイズあります。難聴の患者さん等に使われています。

医学の専門家(松本)：小児も対象になっていますが、小児の耳に装着する上でサイズは適切ですか。

申請者等(後藤)：最小の6mmで計測が不可能な患者さんは除外いたします。1歳の患者さんは恐らく入らないかと思えます。

医学の専門家(松本)：一番懸念されるのは、イヤーチップを無理に押し込み、耳を傷つけることが起こり得るのではないかということです。その安全性の担保についてプロトコルに記載されておりませんのでご説明願います。

申請者等(後藤)：このイヤーチップはイヤホンのように耳の中に入れるものではありません。シリコン部分を押し込んで入れてしまうと空気が漏れて圧が測れなくなるので、入れるのではなく外耳道の外耳道を閉鎖するようなイメージでの装着となります。

医学の専門家(松本)：サイズは数種類あり、耳の中に直接突っ込むわけではないので安全性は担保されている。サイズが合わないお子さんは圧が測れないから対象から除外するとのことですが、そこで事故が起こることは無いということでしょうか。

申請者等(後藤)：そのとおりです。1歳児でも頭蓋の大きさによって計測できるお

子さんもいるので対象年齢を1歳以上としました。

生命倫理の専門家(有江)：目標症例数は60名、低リスクの患者さんが対象ということですが、1歳児が30分間安静にしていられると思えません。無理に侵襲を与えるような低年齢の患者さんは除外すべきかと思います。

申請者等(後藤)：実際には動くようなお子さんは計測できないため対象から除外することになると思います。

生命倫理の専門家(有江)：抑制して計測することは無いということでしょうか。

申請者等(後藤)：抑制などは行いません。動くことが出来ない容体の悪いお子さんが対象になると思います。

生命倫理の専門家(有江)：治験も実施しているそうですが、この度の特定臨床研究のデータも治験へ組み込まれることはありますか。

申請者等(後藤)：治験に組み込むことはありません。

生命倫理の専門家(有江)：共同研究機関としてプロトコールには信州大学と記載されておりますが、実施計画には共同研究機関なしと記載されており齟齬があります。

申請者等(後藤)：データをとるのは本学のみですが、共同研究機関としては信州大学も含まれております。

生命倫理の専門家(有江)：研究の実施体制や共同研究機関へのデータの流れについて、同意説明文書に詳細を明記願います。

申請者等(後藤)：見直して追記するようにいたします。

生命倫理の専門家(有江)：同意説明文書 P.6 の検査項目ですが、一般の方には難しすぎる記載が見受けられます。補足説明の追記もしくは簡略化して患者さんに分かり易くなるような記載に見直すようご検討いただきたい。

また、同意説明文書 P.9 項目 17 の健康被害について「補償が行われる場合があります。」と記載されております。補償されない場合もあるように読み取れ、その場

合の医療費などはどのようになるのでしょうか。

申請者等(後藤)：研究保険への加入を予定しておりますので、健康被害があれば補償はいたします。

法律の専門家(福嶋)：このような記載が一般的です。

医学の専門家(松本)：このままで良いと思います。

医学の専門家(松本)：根本的なところですが、そもそも信州大学である程度のところまで研究を実施したと思いますが、プロトコールに人に対して使われたことが無いと記載があり、大きな齟齬があります。信州大学で今まで実施した研究内容と結果を踏まえて今後この研究で更にデータを集めて何を行いたいのか全く読み取れません。治験を実施するのであれば、本研究と治験との違いを明記する必要もあります。

信州大学で得たデータではプログラムのブラッシュアップには足りないのか否かご説明願います。

申請者等(後藤)：そのとおりです。プロトコール P.3 項目 2 の目的に「外耳からの情報に加え、呼吸情報、心拍情報を利用することで頭蓋内圧を類推するアルゴリズムを洗練させることが可能ではないか考え、そのためのデータを収集する」と記載しておりますが、このことが新しいデータの取得ということになります。治験で使用するプログラムは現存のものであり、実際には医療機器として承認を得られると思われませんが、研究者として更に精度の高いものを作れるのではないかと考えており、それは治験では出来ないため臨床研究として実施させていただきたいと思っております。

医学の専門家(松本)：脳圧が変わると心拍数が変わります。これは循環器内科医や脳神経内科医では常識ですが、心拍情報を使わないといけないのでしょうか。

申請者等(後藤)：心拍のリズムと外耳の圧へ同期する波形を切り出して検討したいと考えております。

医学の専門家(松本)：いくつか患者の層があり、直接脳圧を測るケースと、間接的に測るケースがあります。直接測るケースは良し悪しが明確ですが、間接的に測るケースは直接脳圧を測るケースと解析方法が異なると思っておりました。先

に説明いただいたことがプロトコールから全く読み取れません。

治験は脳圧を直接測っている患者のデータだけなのでしょうか。

申請者等(後藤)：間接的に測っている方も対象とします。外部評価者に脳圧を類推していただき、その類推値と本研究で得られたデータで評価します。

医学の専門家(松本)：今まで説明いただいたこと全てをプロトコールに明記して下さい。この試験を実施する意味がよく分からないという意見がほとんどの委員から出ています。

医学の専門家(槇田)：ICPのデータがあるとより良いかと思います。

申請者等(後藤)：ICP測定値が高い患者さんは即座に治療を行う必要があり、臨床試験に参加してもらえない状況にあります。ICP測定値が低くなった患者さんはセンサを取り外すことから、直接的に計測している症例は非常に少なくなると思われれます。治療中はデータを取る余裕がないということから治験では実測値を用いないこととした理由です。

本研究でも、脳圧が高い患者さんからICP実測値を測れることが望ましいのですが、恐らく4年実施しても数例しか症例が得られないと思われれます。以上より、ICPで計測していない患者さんでも脳圧が高そうな方は類推で分かりますので、その患者さんからデータを取らせてもらい評価したいと考えております。

医学の専門家(松本)：今ご説明いただいた内容を全て記載して下さい。

一般の立場の者(辻)：委員長と同意見です。プロトコールでは研究内容がよく分かりませんでした。説明してもらい理解しました。説明内容を言葉にして患者さんに分かり易く説明して欲しいと思います。例えば呼吸情報や心拍数との関係を明らかにするためと記載していただければ理解できますが、「良くする」「洗練する」などの言葉は抽象的であり患者さんには分かりにくいので、具体的に記載いただけたら良いと思います。

一般の立場の者(大下)：研究内容については、後藤先生の説明で理解できました。同意説明文書ですが、内圧・圧力・圧など項目によって違う言葉が使われ、分かりづらかったです。

医学の専門家(松本)：科学的であってもシンプルに何をしたいのか、同意説明文書は患者さんが理解できるような説明を分かり易く文書で記載する必要があります。

すので見直すようご検討願います。

申請者等(後藤)：研究のデザインですが、本研究による結果を臨床で使用するわけではないので、介入研究ではなく観察研究であると思っておりますがいかがでしょうか。

医学の専門家(松本)：通常の診療で行わないことを実施するので介入研究になります。研究データは実際に担当医にも見えてしまうと思われることから特定臨床研究であり、完全にクローズされていたら特定臨床研究ではなくなる可能性もあります。ただ、完全性の担保のため担当医が脳圧を見る必要があると思います。

一般の立場の者(辻)：同意説明文書に記載されている研究課題名ですが、「非侵襲」という言葉が分かりにくいと感じますので是非検討いただければと思います。

医学の専門家(松本)：倫理指針のガイダンスなどを参考にしてください。説明文書内に記載があれば問題ないと思います。

本質的な問題ですが、イヤーチップを装着すること以外は全て通常診療の範囲内でしょうか。プロトコール P.5 に記載されている耳科検査ですが、中耳骨を CT で撮った場合は鮮明に映るのかご説明願います。

申請者等(後藤)：中耳や外耳、錐体骨に明らかに異常がある患者さんは除外するという意味です。外耳の視診をし、鼓膜が正常であるか確認を行います。例えば、耳垢で外耳が完全に閉塞している患者さんはこの装置では圧が測れないので、耳垢を除去させていただくこととなります。そのことを耳科検査と記載いたしました。

医学の専門家(松本)：耳科検査により得られたデータを使用するように読み取れ、通常の診療の範囲を超えることとなります。除外基準であること、鼓膜の閉塞がデータ取得の妨げになることなど、説明いただいたとおり記載願います。

耳垢の除去について承認してよろしいか、委員の方ご意見をお願いします。

医学の専門家(戸澤)：通常診療で外耳道が閉塞している方をケアするということができれば問題ないと思われませんが、普段から行わないことをこの研究のために行うことは通常診療から逸脱していることと思います。

観察項目と適格基準と除外基準が混在した記載となっているため分かりづらいです。採血による肝機能検査が何のために必要か疑問に思っておりました。シンプ

ルにするには、重症患者さんを除外するために記載しているのであれば、適格基準と除外基準の項目に記すべきだと思います。

医学の専門家(槇田)：耳垢は耳鼻咽喉科の医師がとると思っておりましたが、脳神経外科の医師もとるものなのでしょうか。

申請者等(後藤)：耳垢をとることは医行為ではないと認識しております。

医学の専門家(松本)：安全性の担保が出来れば良いと思いますが、委員の方ご意見をお願いします。

法律の専門家(福嶋)：介護でも許されています。厚生労働省が示しているとおりにして行えばよろしいのではないのでしょうか。

医学の専門家(松本)：このことについて、太田技術専門員の見解をお聞かせ願います。

技術専門員(太田)：介入研究であれば耳垢を除去することも許されるのではないかと思います。これを観察研究とするのであれば議論が必要ですが、介入研究として実施するのであれば、研究方法の内の手段の一つとして実施することは可能であると思います。

一般の立場の者(辻)：信州大学ではどのようにしていたかお教え願います。

申請者等(後藤)：信州大学では倫理審査委員会を通して承認を得ました。

医学の専門家(松本)：安全に実施してもらうことが大前提となりますが、耳垢除去は本研究には欠かせないため実施していただいても構わないと思います。しかしながら、現段階ではプロトコール等にその記述がないので、記載内容を見てからの承認となります。また、解析方法について、何をどのように解析したいのかが読み取れませんので、分かり易く詳述して下さい。

医学の専門家(戸澤)：集める症例の設定根拠が分かりません。収集出来そうな数にしたとプロトコールに記載してありますが、AIのプログラムを作るために60例で足りるのか疑問が出てきます。60例の設定根拠について明記していただきたいと思います。

医学の専門家(松本)：解析の専門家である井上技術専門員よりご意見願います。

技術専門員(井上)：60 例で結果が出ると断言してもらえないと承認は出来かねる問題かと思えます。

医学の専門家(松本)：プログラムのブラッシュアップのために使うベースデータとすると、分からないのではないのでしょうか。60 例で不足であれば変更申請で症例数を追加するといった方法ではいかがでしょうか。井上技術専門員お答え願います。

技術専門員(井上)：データが無駄にならないよう、今わかっている範囲で60 例集めて何が出来るかということを示していただくと良いと思われます。

医学の専門家(戸澤)：先行研究の結果を含めていただくと、それが根拠となり、妥当性が生まれると思えます。

申請者等(後藤)：先行研究の結果を記載すると、60 例集まらないのではないかと思われかねないため記載しませんでした。本研究ではデータを取り、二次利用としてプログラムの類推に使用しますので、このような記載ならば安心していただけたらと思った次第です。

法律の専門家(福嶋)：研究者がこれぐらいの症例数があればブラッシュアップ出来るというのであれば認めても良いのではないのでしょうか。手法が安全であれば、症例数は多ければ多いほどブラッシュアップできるのは分かっているので、研究者が60 例でやりたいと思うのであれば、それを尊重するべきと思えます。

医学の専門家(戸澤)：解析が含まれているので混同しております。

医学の専門家(松本)：50 例しか取れないのに5000 例と設定していたら無理して行うのではないかと思います。安心とは、安全に実施することだけではなく、科学性および無理せずに行えることを含めたことであり、それを設定根拠とした症例数を設定する必要があります。倫理委員会では科学性や妥当性もですが、患者さんに無理させることなく実施できるかを審査しなければいけません。信州大学の試験はクローズされていますでしょうか。

申請者等(後藤)：既に終了しております。

医学の専門家(松本)：終了しているのであれば、その結果を用いることが出来、安全性がわかる説明ができると思います。

生命倫理の専門家(有江)：同意説明文書 P. 10 項目 22 に将来的に利用を望まない場合は、担当医にその旨を伝えるよう記載がありますが、担当医は研究組織内の方でしょうか。研究組織外の方の場合、研究者に同意が撤回されたことが伝わらず重大なインシデントになるケースが他施設で多くありました。担当医が必ずこのプロジェクトのメンバーであれば問題ないのですが、いかがでしょうか。

申請者等(後藤)：脳神経外科の病棟医は全て分担者となりますので問題ないと思います。

医学の専門家(松本)：同意説明文書に同意撤回後も登録されたデータの削除は出来ないという記載がありますが、研究データに使わないということを担保して下さい。

申請者等(後藤)：はい。了解しました。

以上の質疑に基づき、申請者退席後、審議の結果、追記および修正箇所が複数あるため**継続審査**とした。

【条件等】

- (1) 研究デザインについて、プロトコールに単群観察研究と記載されているが、介入研究であると思われるため見直すよう検討すること。
- (2) 研究の背景に記載されている内容は被験機器の必要性であり、治験の実施計画書に記載すべき内容と思われる。本研究の位置づけが明確になるように、治験との違いを明確にしながら、研究の必要性が分かるよう、プロトコールに詳述すること。また、本研究結果を治験には使わないことがプロトコールから読み取れないため、見直すこと。
- (3) 実施計画 P.3 項目(4)多施設共同研究機関の該当の有無に「なし」と記載されているが、プロトコール P.25 項目 23.7.共同研究機関には信州大学が記載されているため、整合性がとれるよう修正すること。

- (4) 対象について、頭蓋内圧が高いと「判断」、あるいは「推察(推測)」される方と記載されている。本研究は、頭蓋内圧が高い方(既存の方法で測定されている)から情報を収集することが目的と考えられるので、「判断」に統一するよう検討すること。また、選択基準に「頭蓋内圧測定を行っている患者」の追記が必要と思われるため併せて検討すること。
- (5) プロトコール P.2 項目 1(4)5 段落目に「…、今まで人を対象として行われていない。」と記載されているが、プロトコール P.11 国内外未承認の場合には「第 1 相試験で安全が確認されている。」と記載されているため確認すること
- (6) 信州大学において実施した前身の試験結果を追記し、その結果に基づいて本研究では何を目的として実施するのかが分かるよう明記すること。
- (7) 被験者の安全性と科学性が担保されていることが分かりやすく読み取れるようプロトコールに追記すること。
- (8) プロトコール P.5 項目 3.2.1.各項目の調査・検査内容について、通常診療で行う検査の範囲を超えている項目があれば、その旨が分かるよう追記すること。また、対象者の選定に関して参考とする検査項目については、選択基準および除外基準の項目に記載するなどして記載内容を整理すること。
- (9) 主要評価項目について、「該当しない」に相当する旨が記載されている。本研究計画がどの評価項目・データを得ることを目的として計画されたのかを考えると、主要評価項目に記載すべき内容が分かると思われる。「プログラムの洗練」という目的があると思うが、詳細を示すよう検討すること。
- (10) 小児に対する安全性の担保およびリスクについて、イヤークューブの使用方法や、30 分安静することに対するリスクの有無がプロトコールから読み取れないため詳述すること。
- (11) プロトコール P.8 項目 6.1(2)2)に「一度登録された患者は登録取り消し(データベースからの末梢)はできない。」と記載されているが、同意撤回された症例は解析に使わない旨を追記すること。
- (12) 同意説明文書について、臨床試験は被験者の方の協力があって成り立つことであるという感謝の気持ちを込め、将来的に多くの患者の役に立つ旨が明確にわかるよう、文面を見直すこと。

- (13) 同意説明文書に「脳圧測定装置」と記載されているが、「脳圧類推装置」に修正すること。
- (14) 同意説明文書に利益相反関係にある株式会社イチカワが統計解析業務を担当する旨を追記すること。
- (15) 同意説明文書 P.6 項目 7 の検査項目について、ある程度の専門用語の使用はやむを得ないが、詳細を記載するよりも出来る限り一般人でも分かるよう、記載内容を見直すこと。

2. その他

なし

3. 委員の教育研修について

AMED 平成 28 年度・研究公正高度化モデル開発支援事業「倫理審査の質向上を目的とした倫理審査委員向け教材の開発」策定の DVD 講習について

松本委員長より、本日は本委員の倫理教育の一環として DVD 講習を実施したい。なお、本教材は神里彩子氏(東京大学医科学研究所)を研究開発代表者とする平成 28 年度 AMED 委託費にて策定された教材である旨発言があり、了承した。講習内容は以下の通りである。

【倫理審査委員会の必要性和倫理審査委員の役割】

- 倫理審査委員会設置の歴史的経緯
- 倫理審査委員会による審査の必要性
- 倫理審査委員の役割と義務

【次回開催予定日及び開催予定時間】

- 2020 年 3 月 19 日(木) 午後 7 時 00 分頃予定

以上