

第 51 回国立大学法人福井大学臨床研究審査委員会 議事要旨（案）

日 時：令和 4 年 10 月 17 日（月） 13:00 ～ 13:50  
場 所：福井大学松岡キャンパス管理棟 3 階中会議室

【委 員】

出席委員：（院内委員：4 名）五井委員長，山内委員，小坂委員，西村委員  
（院外委員：6 名）野村委員，吉川委員\*，大久保委員\*，高木委員  
穴吹委員\*，金具委員\* （\*は女性委員）

【陪席者】

（医学研究支援センター） 坂下講師，渡邊講師  
（松岡キャンパス研究推進課） 喜多山課長，坂井主査，吉田主査，山田主任，鈴木事務補佐員

【議 事】

1. 確認事項

[第 50 回委員会議事要旨の確認]

委員長から前委員会の議事要旨の内容について確認があり、承認された。

2. 審議事項

[議案 1] 新規申請

整理番号	C2022005F
区分 1	■医薬品医療機器等法における未承認・適用外の医薬品等の臨床研究 □製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
区分 2	□単施設研究 ■多施設共同研究
研究課題名	安定した循環動態が得られる輸液量自動調節ソフトウェアの探索的臨床試験
研究代表医師	松木悠佳（麻酔科蘇生科 講師）
実施医療機関	福井大学医学部附属病院を含む 2 施設

①研究概要説明

研究代表医師である松木先生から、研究概要について説明があった。

②質問・意見等

各委員からの事前質問及び技術専門員評価書（対象疾患領域及び生物統計家）に対し、研究代表医師から回答があった。（別紙参照）

③結論

審議の結果、加筆修正が必要であることから、『継続審査』と結論された。

3. その他

次回の定例委員会は 11 月 21 日（月）に開催する旨の案内があった。

## 第51回福井大学臨床研究審査委員会

委員からの事前質問・意見等

別添資料 1

### 研究計画書

質問 No.	頁/192	頁及び項目	10/17前の委員会からの質問・意見等	対応	10/17研究代表医師からの回答	10/17委員会からの指摘事項等	対応
1	22	12頁_2.8.	「教育訓練を受けることとする」とありますがその受けたという担保方法についてご教示ください。	要	教育記録を作成します。		
2	27	17頁_5.2.	(3) 循環作動薬自動投与機能 「非観血血圧測定（2.5分間隔）の平均血圧が65mmHg未満になった場合、0.1mgの単回投与を行う。」と記載があるが、血圧上昇時はどのように対応するのか。	要	血圧上昇時、自動的に輸液及び循環作動薬の投与を停止します。 さらに降圧が必要と医師が判断した場合は、降圧薬を使用します。		
3	38	28頁_6.3.4.	1) ①被験者が中止を希望した場合の術中観察期間とは麻酔開始前までの期間ととらえればよろしいか。	要	(2)術中観察期間の中止 1)術中観察期間の中止基準 ①被験者が中止を希望した場合 上記の①については、ご指摘の通り麻酔開始前までの期間を想定しています。		
4	50	40頁_13.4.	前回の臨床研究でも謝礼はなかったか。	要	ありませんでした。		
5	56	46頁_17.1.2.	1の2)「また、また」は誤記であれば、1つ削除してもよいのではないですか。	要	誤記のため削除いたします。		
6			前回の研究で、画面表示の不適切を起因として過沈静が生じて手動に切り替えたという事例が発生したが、そのような事例の発生を万が一にも防ぐために、今回どのような検討、配慮がされているのか。	要	被験機器については、機器提供者がリスク分析を実施し適正な防止策（エラーメッセージの見直し等）を講じています。また、研究者側では、不測の事態が発生した場合、速やかに研究を中断するよう徹底します。		
7			エラーメッセージが出現した際のマニュアルなどは作成されているか。	要	機器提供者より、研究開始前までに機器に関するマニュアルの提供を受ける予定です。		

①		50頁			AMED研究の一環として実施されるのであれば、研究計画書にAMED番号を記載すべきではないか。  【事務局】研究計画書50頁に13.5に「本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）からの研究助成を得て実施する。（課題管理番号：22hk0102081h0001）」との記載がある。	不要
---	--	-----	--	--	---	----

説明・同意文書・同意撤回書

質問 No.	頁/192	頁及び項目	10/17前の委員会からの質問・意見等	対応	10/17研究代表医師からの回答	10/17委員会からの指摘事項等	対応
8	64	4頁	上から2行目と3行目の「、」と「。」が「.」と「,」になっている。記載を統一するよう求める。	要	統一するよう修正します。	文書全体において、「,」「.」と「、」「。」が混在しているため、記載を統一するよう求める。	要
9	66	6頁	参加できる基準の2) 「20歳以上の男性または女性」 → 「20歳以上の方」という表記に変更されるのはいかがか。LGBTQ多様性を配慮し、気持ちが悪くもやしないよう、気持ちを傷つけることのないように、と考える。	要	「20歳以上の方」に修正します。 本修正に伴い、計画書（3項_選択基準、26項_5.3.1 被験者の選択基準）を修正します。	左記の修正に加え、研究計画書の「選択基準」の記載に揃えて、「1)同意取得時、20歳以上の方、2)全身麻酔を受ける手術を予定されている方のうち、ASA-PS※と言われる麻酔リスク分類が1～2である方、3) 文書による同意をいただいた方」としてはどうか。	要
10	67	7頁	無作為化について、説明文に「無作為化」の文字が入っており、意味も( )で書いてある。「どちらのグループに入るかは、あなたも担当医師も選ぶことができません。」が盲検化の説明とは思いますが、少しわかりにくいのではないか。	要	「また、この研究を実施している間、あなたがどちらのグループで実施するかお伝えできません。」が盲検化の説明になります。ご指摘に従い、以下のように修正します。 「また、この研究を実施している間、盲検化（どちらのグループで麻酔が行われているのか分からない状態）されるため、あなたがどちらのグループで実施するかお伝えできません。」		
②		7頁				心疾患等の除外基準に該当しない被験者80例について、割付調整因子を、性別、ASA-PS、施設として2群に割り付けるとのことであるが、割り付けの方法等についてももう少し詳細な記載をしてはどうか。	要

対象疾患領域からの事前質問・意見等

別添資料2

質問 No.	技術専門員（対象疾患領域）からの評価	対応	研究代表医師からの回答
<b>臨床研究の特徴</b>			
1	<p>麻酔管理を自動化していく上で、鎮痛・鎮静の管理だけを自動化しただけでは、麻酔科医の人的資源の節約にはならず、循環管理の自動化も不可欠である。本研究は循環管理自動化のために重要な基盤となる研究である。</p>	不要	
<b>注意すべき点</b>			
2	<p>循環を管理するためには前負荷、後負荷、心収縮力のコントロールが必要である。本研究はそのうちの前負荷のコントロールに関する研究となる。同時に血管収縮薬を用いた前負荷と後負荷両方に影響を与えるフェニレフリンによる制御も行われていて、これらの効果をどのように組み合わせるのが明らかではない。輸液の基準にesSVIが指標として用いられているが、どのように算出される値であるか記載がない。またEaという名称のパラメーターが用いられているが、一般的に心圧-容量ループから計算される後負荷の指標としてのEaとは内容が異なっている。本研究は前負荷の不足による1回拍出量の減少に対処する事を目的としている。対象患者をASA1～2の患者としているが、心不全患者が含まれた場合には過剰輸液を起こす可能性があり、それを防止する制御機構が必要である。</p>	要	<p>本研究は輸液量の自動投与を評価することを主な目的とした研究ですが、患者に対する安全性の観点から循環作動薬の使用が必要な場合があります。そのため循環作動薬については、両群間に差が出ないよう一定の自動投与を行うアルゴリズムとなっています。</p> <p>輸液に加え循環作動薬による自動投与（クローズドループ）を含めた研究は、次回以降に実施予定です。</p> <p>esSVIは日本光電社製のモニター（薬機既承認）により計測・算出されたパラメータであり、その算出アルゴリズムは公開されていません。</p> <p>一般的に心圧-容量ループから計算される後負荷の指標としてのEaと同じものと考えています。Ea（実効動脈エラスタンス）は、平均血圧を縦軸、一回拍出量（係数）を横軸にとったときの傾き（タンジェント）であらわされます。</p> <p>一般的にASA-PS1～2の患者で術中に心不全を来す可能性は極めて低く、万が一その場合は本研究には麻酔科医が必ず立会っており、本研究を速やかに中止し、自らの判断で対処することとしています。</p>
<b>考えられるメリット</b>			
3	<p>メリットの第一としては、このシステムの導入により麻酔科医の自由度が非常に大きくなる可能性がある。これまでのシステムでは鎮痛・鎮静の管理を自動化していたが、低血圧へ迅速に対処するためにベッドサイドに常駐している必要があったが、本システム稼働下では低血圧への初期対応が自動的になされるようになるため、麻酔科医はベッドサイドを離れることが可能となる。また、「低血圧の芽を摘む」ような予防的対処がなされるため、より循環動態が安定することが期待される。</p>	不要	
<b>考えられるデメリット</b>			
4	<p>デメリットとしては、高血圧には対処する方法がないことと、Hypovolemicな原因以外の低血圧には対処できない可能性があることがあげられる。これらについては今後の発展に期待したい。</p>	要	<p>本研究は、全身麻酔薬の副作用（血管拡張、心機能抑制）による低血圧に対応することを目的としており、麻酔中に高血圧を来たことは稀であります。高血圧になった場合は医師の判断で対処することが求められます。</p> <p>Hypovolemicな原因以外の低血圧については、循環作動薬を制御する研究（jRCTs032220082）が別途実施されており、将来的には本研究の結果と統合し検討を行う予定です。</p> <p>★Hypovolemic：循環血液量減少</p>
<b>総評</b>			
5	<p>麻酔科医をより解放に近づけるという目的の下で、本研究の意義は大きいと考えられる。まずは低血圧に早期に対処し、より早く循環を安定させることで多くの症例ではよい効果が期待される。</p>	不要	

生物統計家からの事前質問・意見等

質問 No.	技術専門員（生物統計家）からの評価	対応	研究代表医師からの回答
<b>全体を通しての評価</b>			
1	本研究は、元来、医療者がやっていた作業の一部を自動化し、医療者不足などを解決するために重要な研究と感じました。このようにできる部分から自動化を進め、人がやるべきタスクに注力できるような世界を実現するために重要な取り組みと考えられます。	不要	
2	研究計画として十分に時間をかけ記載されていると思われるが、一部議論されたであろう内容が十分に読み取れない記載があるように感じられるため、下記でコメントを上げさせていただきました。研究グループの見解を生物統計の専門家と一緒にまとめていただき、必要に応じてプロトコル等本文への追記をご検討いただければと存じます。	不要	
<b>全体を通してのコメント</b>			
3	・本試験は80例という非劣性試験として比較的少数の検討となっており、下記でも質問する臨床的に意味のある差や、非劣性マージンに関するプロトコル内の文章を見ると、国際的なコンセンサスがあるわけではなく実現可能性を重視して症例数設計に必要なパラメータを決定しているように見受けられる。本研究でも用いる基準が国内、国外の研究者の共通認識となるように論文化等を進めていくべきである。	要	コメントの通り、論文化等を進めて参ります。
4	◎プロトコル3ページには有効性と安全性を検証すると書かれているが、11、14ページには探索的に検証すると書かれている。以降の記載は検証として書かれているので、検証試験と理解できるが、試験タイトルには探索という言葉が入っている。臨床試験において探索なのか検証なのかは事前の宣言が重要であるので、上記だけでなく、全体を通して、記載の整備をすべきである。	要	本研究は検証的研究ではなく探索的研究です。 研究全体としては、輸液量自動調節だけでなく循環作動薬の自動調節を追加し、来年度に輸液量と循環作動薬の自動調節を評価する特定臨床研究、再来年度には検証的治験を予定しています。 そのため本研究では、輸液量自動調節アルゴリズムの有効性及び安全性に加え、評価項目や症例数なども探索的に評価するために実施します。 記載については、「検証」から「評価」に修正します。
5	◎データマネジメント責任者や統計解析責任者が医師の名前となっているが、実質的に統計の専門性を備える研究体制となっているか？責任者の医学統計に関する専門性についての情報がプロトコル上や添付された文章からは読み取れないため、必要に応じて提示すべきである。例えば実際に統計の専門家として対応する方を担当者としてプロトコルに記載するようなことが考えられる。	要	統計解析責任者の長田医師は医学統計の専門家です。 (代表著書：JMP医学統計マニュアル Ver.15対応版) また、過去に実施した特定臨床研究においても、統計解析責任者として実績があります。(jRCTs052200118)
6	・今回統計解析支援を日本光電株式会社側で行うような記載があるが、実体はどのようになっているか？特定役務の情報公開方法としては、PRT記載やIC文書などの内容を見ると、適切に対応されているが、データ解析は研究者側の統計の専門家のもとで行われるべきである。研究計画には企業は関わらないように気を使われているのにこれでは意味がないように思われる。また提出資料の福井大学の利益相反管理計画の様式EのQ4、日本光電工業株式会社の役務提供を記載する部分で、統計解析に関する内容の記載がない。文字が切れているだけかもしれないが、このようなことから十分な話ができていない可能性が感じられる。日本光電工業株式会社側で有事（臨床研究におけるデータ改竄その他の不正などあらぬ疑いをかけられた場合）の対策を説明すべきである。	要	統計解析担当者として日本光電が役務を行うが、データ改竄その他の不正などあらぬ疑いが掛からぬよう、統計解析手順書及び計画書を定め、統計解析責任者の指導のもと実施します。また、監査により統計解析などが手順書通りに実施されたことを確認します。

以下、論点となるポイントについてのコメント		
<b>1. 研究対象について</b>		
7	<p>・今回ランダム化を行うので患者背景が揃うことが期待されるが、一方で、麻酔に関する規定のみで、どのような理由で手術するかなどいわゆる原疾患に関するバラエティで結果の解釈が難しくなることはないか？難しくなっても80例も集まれば解釈可能性は担保されるということでのよいのか？今回は検証試験として設定されているようなので、解釈不能となってもやり直しはできない。</p>	<p>要</p> <p>探索研究のため、適格条件を満たす症例であれば問題はなく、一般的に使用される（幅広い）症例での有効性及び安全性を評価することを目的としています。</p>
8	<p>・過去の治験ではASA-PS1～3が対象となっているが、今回はASA-PS1～2とよりセレクトされた対象での検討となっている。通常、より後期に行う研究においては一般化しやすいように、さらに広い対象とすることも多いがASA-PS3を外した方がよいか？PS3で有害事象が多いなどデータがあるのであれば、そのことを読み取れるよう記載すべきである。</p>	<p>要</p> <p>本研究では、esCCO関連情報（esSVV、esSVI等）を基に輸液の自動投与がなされるアルゴリズムです。ASA-PS3はesCCO使用における除外条件に該当する症例が含まれるため、本研究ではASA-PS3を除外することとしました。</p> <p>★esCCO（非侵襲連続推定心拍出量）：心電図とパルスオキシメータから得られる脈波の測定を行うだけで、連続的に心拍出量を算出できる技術（日本光電独自の新技术）</p>
<b>2. 研究期間について</b>		
9	<p>・今回たくさんの症例候補があることは予想できるが、研究全体の予定が2023年9月までとなっており、データをクリーニングしたり、統計解析をしたりする時間も入れると、期間が短いように見える。症例登録完了予定、登録後観察終了予定（これは2日になる予定）、データ固定予定、統計解析期間などを予定として分割して記載することを推奨する。また症例登録のスピードの仮定（同意取得率などを仮定）など、も根拠として記載した方がよい。</p>	<p>要</p> <p>下記の通り、修正いたします。</p> <p>研究期間：jRCT公表日～2023年9月30日</p> <p>目標期間：・登録期間：～2023年3月31日<sup>※</sup>（後観察期間を含む）  ・データ固定：2023年5月31日  ・統計解析期間：～2023年7月31日</p> <p>※先行研究（jRCT2052190124、jRCTs052200118）において、福井大での登録実績は20症例/月であり、九州大学においても同程度の症例登録が見込めることから、登録期間内での実施が可能である。</p>
<b>3. 割り付け調整因子について</b>		
10	<p>◎今回群ごと40例に対して割り付け調整因子は4つ、組み合わせは二施設として16水準（性別2種類*ASAPS2種類*年齢2種類*施設2種類）である。それぞれの水準には平均的に40人÷16水準=2.5人/水準しか入ってこないが割り付け調整因子が多すぎないか？統計の専門家と再度議論すべきである。</p>	<p>要</p> <p>再検討した結果、治験（jRCT2052190124）と同様、年齢を外し、性別、ASA-PS分類、施設の3因子を割り付け調整因子とします。（性別2種類、ASA-PS分類2種類、施設2種類であり、平均的に各群40人÷8水準=5人/水準となります。治験では、性別2種類、ASA-PS分類3種類、施設5種類であり、平均的に各群60人÷30水準=2人/水準でした。）</p>
<b>4. 主要評価項目に関して</b>		
11	<p>・文献情報に基づいて作成された客観的な指標であるが、この項目の分野でよく使用されているエンドポイントであるかが気になった。また設定根拠でも書かれているように、よりpatient benefitに即した研究と考えるためには、周術期の合併症割合を見に行くようなエンドポイントも一案である。（非劣性試験はtrue endpointに対して行われるべき）。試験としては成立しているので、必ず変更しないと妥当ではないと判断するような内容ではないが評価項目の選択理由には、他の候補に上がったエンドポイントを使わない理由も書くと、よりこの評価項目の選択理由が分かりやすくなる。</p>	<p>要</p> <p>本研究では、麻酔薬の副作用（血管拡張、心機能抑制）による低血圧に対し、輸液・循環作動薬管理による循環動態の安定性を評価することを目的とするため、主要評価は妥当と考えます。</p> <p>合併症割合などについては安全性評価のエンドポイントとして評価することとしています。なお、本研究は探索的研究であり、評価項目などについても検討することを目的としています。</p>

5. その他の項目に関して		
12	・自動から手動に変更することになった数や割合は、非劣性試験として研究解釈上重要だと思うので、副次評価項目などに含めてはどうか？（7.1.3の部分でも触れられている）	要 現時点では、現在の評価項目とするが、研究もしくは研究終了後に、必要と判断された場合、統計解析計画書改訂もしくは追加解析を実施します。
13	・患者のPROや医療者のQOLなどの取得は必要ないか	要 本研究は輸液量の自動調節について探索的に評価を行っている段階であり、次回以降の研究にて検討します。
14	・承認状況や薬価がつくかどうかにもよるが、医療経済的な指標の取得は必要ないか	要 本研究は輸液量の自動調節について探索的に評価を行っている段階であり、次回以降の研究にて検討します。
6. 症例数の設計に関して		
15	・本領域では今回の項目に関して、臨床的に意味のある最小の差（比）はどのように考えられているか	要 治験（JRCT2052190124）計画時、PMDAへの治験相談の中で、「臨床的に意味のある最小の差（非劣性マージン）」は、麻酔科医が許容できる（この差であれば臨床的に意味のない差と考える）誤差として定義することに合意しており、複数の麻酔科医を含む研究グループで検討した結果、5%としました。ここでの差とは、全て手動である麻酔管理を対照とした場合の差ではなく、研究計画時点で利用できる最善な麻酔管理を対照とした場合の差のことであり、本研究でも「臨床的に意味のある最小の差（非劣性マージン）」として5%としました。
16	・割合の差のみで議論されているが、割合をとる前の絶対値として、どの程度安定している時間を延長できるのかも重要な観点と思	要 評価時間（Ea算出時から麻酔終了まで）は症例毎に差が大きく、時間の絶対値で評価が困難ため、割合での評価としました。
17	◎非劣性マージンは感覚的に許容できるとのことであるが、5%下がってしまうと、1世代前の治療成績に戻ってしまうということはないか	要 今回の対照群は、1世代前の治療成績（治験）での自動調節群に輸液量の自動調節を加えた群であるため、本研究で非劣性マージン5%で非劣性を確認できなかった場合、1世代前の治療成績に完全に戻ることにはならないと考えております。
18	◎症例数の計算はどのような数式を用いたのか、統計の専門家が読んで再現できるように、使用したソフトの名称など記載の追加が必要である。	要 数式を計画書に追記します。なお、数式に従った手計算でもソフトを使用した計算でも結果に変わりありませんので、使用したソフト名の記載はしない方向で修正します。
7. 解析内容に関して		
19	◎非劣性が言えた後の優越性の検定は行わないのか？むしろ試験治療の方が良い成績が出ていることも確認できているようであるし、有意と言えた場合は再度同じ有意水準で検討を行うことができるので、計画して損はないかと思う。	要 本研究で使用するソフトウェアは、麻酔科医による手動管理を完全に代替するものではないため、手動群に対して優越性であることの必然性がなく、手動群に対する非劣性の評価で充分であると考えます。 また、非劣性を確認した後に優越性の評価をする場合、同じ有意水準で評価することは可能ですが、検出力についても考慮する必要があるため、現時点で計画している症例数に追加することが必要となります。 以上より、本研究では非劣性を確認した後の優越性の評価は実施しないこととします。
20	・サブグループ解析なしはあり得ないのではないか？同様にデータが発生すれば、多変量解析などをするものもあるが、そのような計画はないのか	要 現時点では、特定の背景因子を共変量として調節する等の多変量解析を実施する必要はないと考えており、計画はありません。 もし、研究もしくは研究終了後に、重要な背景因子があると新たに考えられた場合は、統計解析計画書改訂もしくは追加解析を実施する予定です。
21	・集団を変えての統計的な感度分析などを行う予定はないか。	要 有効性の評価においては、FASで実施した解析についてPPSでも同様の解析を実施することを計画しております。
22	◎解析内容などに関して欠損が出た場合の取り扱いなど、解析をする上での細かい規定がないように思われる。このようなより細かい内容の統計解析計画書作成の予定はないか？プロトコルにより詳細な内容を記載するか、または後で統計解析計画書を作ることを明記すべきである。	要 統計解析計画書を作成します。 7.1項に詳細は統計解析計画書に定める旨を追記します。