

第 47 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 7 月 25 日（月） 13:00 ～ 14:00

場 所：web 会議

【委 員】

出席委員：（院内委員：3 名）五井委員長，山内委員，西村委員

（院外委員：5 名）吉川委員*，大久保委員*，酒井委員*，高木委員
穴吹委員*（*は女性委員）

欠席委員：（院外委員：1 名）野村委員

オブザーバー：（院内委員：1 名）小坂委員（議案 1 の研究分担医師であるため）

【陪席者】

（医学研究支援センター） 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 46 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（継続）申請

整理番号	C2022002F
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
研究名称	経頭蓋直流電気刺激の大うつ病性障害に対する治療効果と安全性
研究責任医師	大森一郎（神経科精神科）
実施医療機関	福井大学医学部附属病院

① 改訂内容及びその根拠について説明

研究責任医師である大森一郎先生より、前委員会の指摘事項を受けて、下記の点について計画を見直した旨の説明があった。

（主な変更点）

- ・研究デザインを見直し、非盲検、単一群による試験に変更した。
- ・患者の安全を第一に考えて、本研究参加中にも、向精神薬の使用（開始、増量、減量、中止）及び精神療法を許容することに変更した。ただし、ECT（電気刺激療法）の併用を許容しないことに変更はない。
- ・選択基準の「署名可能である」に関して、「患者の同意能力の有無については、主治医を交え、慎重に評価すること」と設定根拠に明記した。

②質問・意見等

前委員会での指摘事項に対する回答および改訂内容について研究責任医師から説明があった。(別紙参照)

③結論

審議の結果、以下の2点に修正が必要であることから、『継続審査』と結論された。

- ・「除外基準」における重複記載
- ・「登録期間」および「観察期間」

3. その他

次回の委員会は8月25日(木)に開催する旨の案内があった。

CRBの指摘事項に対する研究責任医師の対応

研究計画書

第46回CRB(6/20)における質疑応答					第47回CRB(7/25)審査資料における変更等	
質問No.	頁	委員からの事前質問・意見等	研究責任医師からの回答	CRBからの指示	研究責任医師による変更または対応	頁/83
1	4頁_1_研究概要	本試験のフェーズは何か。 ランダムマイズドP2のようであるが、刺激電流について、薬剤のP1試験のような毒性/用量設定試験はあるのか。	刺激電流についての第1相試験は行っていない。	不要	/	
2	4頁_1_研究概要_介入 11頁_6_介入	質問1に関連して、刺激電流の通電量、回数 はどのように設定されたのか。 また、この設定についてP1試験のようなものは必要ないか。	刺激電流の通電流および回数は、世界各国で行われたうつ病に対するtDCSのRCT(ランダム化比較試験)の先行研究のプロトコールにおける設定条件を参考にした。 また、安全性確保のため、日本臨床生理学会のガイドライン(3mA以下、30分未満であれば、熱傷のリスクは小さい)を基に、電流は低め(2mA)、時間は短め(20分)に設定した。	不要		
3	4頁_1_研究概要_目的	質問1, 2と関連して、本試験の主要評価項目は効果サイズ、安全性となっている。とすればやはり単アームのP1からする必要はないか。	第3相試験を行うための効果サイズの推定を目的としているため、第2相試験として、単アームではなく、ランダム化比較試験として行いたいと考えている。	要確認	単施設、非盲検、無作為化単一群オープンラベル前後比較試験に変更する。 対照群は設けない。また、第II相試験に相当する。	37

4	<p>5頁_1_研究概要_目標症例数 10頁 5.1.4_目標症例数 11頁 5.1.5_症例数の設定根拠</p> <p>4頁_1_研究概要_目的 27頁 14.1_解析対象集団</p>	<p>ランダム化比較試験のようであるが、1群5例となっている。発症頻度から定めたとの記載があるが、その根拠（何を検証するために、どのような統計処理によってこの症例数に決定した）の記載が必要ではないか。</p> <p>また、主要評価項目の解析について、tDCSの効果サイズを算出することとあり、14.1 解析対象集団では統計的に10例ずつ必要とある。これを実現可能性から5例ずつにすることは正しいといえるか。</p>	<p>14 統計学的事項に記載があるように、パイロット研究におけるサンプルサイズ計算のガイドラインに基づいて計算した結果、各群10名、合計20名と算出されている。現在の計画の目標症例数である各群5名ずつの実施では、研究の目的としている効果サイズの推定ができない可能性があるため、再検討する。</p>	要	<p>当院神経科精神科には年間232人（2019年）の新患が外来を受診、病棟には年間のべ145人（2019年）の患者が入院しており、うつ病を含む気分障害患者がいずれも3割を占める。本研究の適格性基準に合致し、同意を得られる割合を全入院患者の5%（気分障害の入院患者の15%）と仮定し、本研究では年間5例、合計10例を目標症例数とした。</p>	44
5	22～23頁_10_中止と終了	治療中止となる有害事象、またDLT(dose limiting toxicity：用量制限毒性)は何か。	治療中止となる有害事象として、刺激部位の熱傷および抑うつ状態の著しい悪化および躁状態が出現した場合を想定しており、その場合には中止を予定している。	不要		
6	18頁_9_有害事象及び疾病等	有害事象/副作用は、FIBSERを基準に判定するという理解で正しいか。	FIBSER（副作用総合評価尺度）では、日常生活にどのくらい支障があるか等を評価できる。また、これに加えて、tDCSによる副作用発生のメタ解析が行われた時に使用された質問票を用いる予定である。	不要		
7	29頁_16.3_モニタリング	モニタリングの詳細に関しては手順書に規定すると記載があるが、モニタリング手順書は作成されているか。	作成し提出済である。	不要		
8	<p>7～8頁_2_背景（8頁上から2行目）</p> <p>30頁_16.4_監査 16.5_効果安全性評価委員会</p>	<p>この治療方法は、日本では全く行われていない治療ということか。</p> <p>行われていない場合、監査や効果安全性評価委員会を設置しなくてもよいか。</p>	<p>tDCSは国内未承認の機器であるため、保険治療としては行われていない。</p> <p>監査および効果安全性評価委員会の設置の必要性について検討する。</p>	要	<p>監査及び効果安全性評価委員会は設置しない。</p> <p>無作為化単一群オープンラベル前後比較試験に変更し、本研究参加中にも、向精神薬の使用（開始、増量、減量、中止）及び精神療法を許容することに変更したことで、患者の安全を第一に考えた研究デザインとなったため、当該委員会の設置は不要と判断した。</p>	61

9-1	9～10頁_5.1_適格性基準	5.1.1選択基準と5.1.3設定根拠の選択基準の内容が合致していない。	<p>研究計画書 5.1.1選択基準は</p> <p>「1)福井大学医学部附属病院神経科精神科に入院中の方」を追加</p> <p>2)25歳以上65歳以下である。性別は問わない。</p> <p>3)大うつ病性障害（DSM-5）の診断基準を満たす。</p> <p>4)ハミルトンうつ病評価尺度-17項目で14点以上である。</p> <p>5)書面による説明同意を理解し、署名可能である。」とする。</p>	要	<p>選択基準は、研究計画書及び説明文書における記載を統一した。</p> <p>1) 福井大学医学部附属病院神経科精神科に入院中の患者である</p> <p>2) 25歳以上65歳以下である。性別は問わない。</p> <p>3) 大うつ病性障害（DSM-5）の診断基準を満たす。</p> <p>4) ハミルトンうつ病評価尺度（HAMD-17）で17点以上である。</p> <p>5) 書面による説明同意を理解し、署名可能である。</p>	37 42
9-2	9～10頁_5.1_適格性基準		<p>研究計画書 5.1.3設定根拠は、1)～3)は変更なし、4)及び5)を以下のとおり変更する。</p> <p>「4) 大うつ病の診断基準を満たす患者のうち、中等症以上のうつ状態にある患者を対象とするために設定した。</p> <p>5) 患者の自発的意志により、研究に参加していることを保証するために設定した。」</p>	要	<p>また、選択基準の3)～5)の設定根拠は以下のとおりに変更した。</p> <p>3) 同じうつ状態であっても、先行研究がその効果を明らかにしているのは大うつ病のうつ状態である。したがって、国際的な診断基準に基づき大うつ病と診断された患者だけを対象とした。</p> <p>4) 大うつ病に対する治療（薬物治療、ECT、rTMS）はいずれも、軽症のうつ状態に対する効果は乏しいことが知られている。治療効果を適切に評価できるよう、中等症以上のうつ状態を示唆する、ハミルトンうつ病評価尺度（HAMD-17）で17点以上の患者を対象とした。</p> <p>5) 実験的な治療であるので、患者の自発的な参加意思と同意を書面で確認できる被験者を対象とした。うつ病の治療のため、自発的に精神科病棟に入院している「任意入院」中の患者が、主な対象となると考えられる。非自発的な入院である「医療保護入院」中の患者に対しても、丁寧にプロトコルを説明し、書面で同意を得られれば、参加は可とする。ただし、患者に同意能力の有無については、主治医を交え、慎重に評価することとする。</p>	43

9-3	9～10頁_5.1_適格性基準	また、5.1.2除外基準の項目数と5.1.3設定根拠の項目数が合わない。	研究計画書 5.1.3の設定根拠 除外基準は「8) 安全性および治療の適正評価の観点から設定した」を削除する。	<p>要</p> <p>除外基準は、研究計画書及び説明文書における記載を統一した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 統合失調症、統合失調感情障害、双極I型障害、双極II型障害と診断されている、あるいは診断されたことがある。 2) 終末期、あるいは重篤な身体疾患を持つ。 3) 治療が必要な甲状腺機能異常がある。 4) 明らかな脳波異常がある。 5) 脳に占拠性病変がある。 6) 差し迫った自殺のリスクがある。 7) うつ状態が重度で、食事が取れない、著しい希死念慮など、直ちにうつ病を改善することが必要である。 8) 焦燥が強く、20分間の電気刺激中、安静を保てない。 9) 妊娠中である 	37 42
9-4	9～10頁_5.1_適格性基準			<p>要</p> <p>また、除外基準の設定根拠は下記のとおりに変更した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同じうつ状態であっても、統合失調症、統合失調感情障害、双極I型障害、双極II型障害のうつ状態に対する効果は、これまで報告されていない。おそらく効果がなく、副作用のリスクが高いため、除外することにした。 2) ～6) 身体的な副作用、安全性の観点から設定した。精神科病棟ではうつ病の入院患者に対し、血液検査、脳波検査、MRI検査を鑑別診断、除外診断のため、入院時のルーチン検査をして行っている。その結果をこれらの臨床評価に使用する。 7) うつ状態を直ちに改善しなければ生命のリスクがある場合は、ECTの適応を優先して考える必要があるため、設定した。 8) 焦燥が強く、20分間の電気刺激を安全に行うことが出来ない場合は除外することにした。 9) 身体的な副作用、安全性の観点から設定した。 	43

10	12頁_6.1.2 予測される副反応（上から6行目）	偽刺激群の「偽刺激」はどのように行われるものか。	偽刺激は、通常刺激と同様にtDCSを20分間セットし続けるが、初めの40秒間通電した後スイッチを切り、残りの19分20秒は通電はしない。 皮膚感覚は、通電直後のみ感じるため、患者さんは、通電を継続しているか、通電が終了しているか気づくことはなく、二重盲検は保たれると考える。	要	偽刺激群は設定しないこととした。	45
11	4頁_1_研究概要_1.1_概要目的 8頁_3_目的及び評価項目	研究概要の目的を主要目的と副次目的に分ける理由は何か。	効果サイズを推定することを目的としている。目的が重複しているので、再検討する。	要	目的は「tDCSの大うつ病性患者に対する治療効果と安全性を検討する。」に変更した。	37
12	4頁_研究概要_1.1_概要	研究の主旨の「予備的研究」の予備は、どういう研究の何を指すのか、説明を求める。	将来的には、第3相試験としてtDCSの評価を立証するRCTを行いたいと考えている。 今回は、第3相RCTをするときの効果サイズを推定するための第2相試験として行いたい。	不要	第2相試験として行うため、予備的研究という表現は削除した。	

CRBの指摘事項に対する研究責任医師の対応

説明文書同意文書

第46回CRB(6/20)における質疑応答					第47回CRB(7/25)審査資料における変更等	
質問No.	頁	委員からの事前質問・意見等	研究責任医師からの回答	修正	変更または対応（6/20委員会後）	頁/83
13	3~4頁_2_背景と目的	<p>反復経頭蓋磁気刺激療法について説明が乏しいので、何に比較し費用対効果が劣る(4頁, 上から9行目)の分かりにくいと思われる。</p> <p>研究計画書に記載があるとおり、抗うつ薬と同等の有効性があるという記載や、治療時間が長い、費用が高額など負荷が大きいため抗うつ薬治療に比べ費用対効果が劣ると記載があると分かりやすいのではないか。</p>	<p>「反復経頭蓋磁気刺激療法は、抗うつ薬と同等の抗うつ効果を持ちますが、抗うつ薬と比べ、経費がかかり、また、再発予防の効果は劣ると考えられています」と訂正する。</p>	要	<p>rTMSの効果は抗うつ薬と同等だが、抗うつ薬に比べ費用対効果が劣り、再発予防効果については根拠に乏しい。つまり、既存のうつ病治療の効果は十分ではない。より効果的で、副作用が少なく、簡便な治療が求められている。大うつ病に対するtDCS治療が実用化されれば、新たな治療選択になりうると考えられる。</p>	70
14	5頁_3_研究に参加できる方 参加できる基準・できない基準	<p>質問9と同様に、同意文書・説明文書の「参加できる基準・できない基準」について、研究計画書(9~10頁)と統一した記載となるよう確認が必要。</p>	<p>計画書の除外基準と説明文書の参加できない基準の記載順番が異なっているため、統一する</p> <p>計画書：除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) 治療が必要な甲状腺機能異常がある 4) 明らかな脳波異常がある 5) 脳に占拠性病変がある <p>説明文書：参加できない基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) 明らかな脳波の異常がある方 4) 脳に占拠性病変がある 5) 治療が必要な甲状腺機能異常がある方 	要	<p>質問No.9-3に記載</p>	71

15	5頁_3_研究に参加できる方 参加できない基準	参加できない基準の3)及び4)は、どのように判断されるのか。既往歴から判断するものか、それとも事前診断を行い判断するものか。	頭部MRI検査および脳波検査は、うつ病の患者さんだけでなく、神経科精神科に入院される患者さんには、身体の病気を除外する目的でほぼ全例に行っているため、そのデータを用いる。	不要		
16	5~6頁_4_研究の方法	「(刺激部位の)頭皮の汚れを落とす(5頁, 下から3行目)」「刺激部位にマーカーペンで印をつける(6頁, 下から4行目)」「電極下の皮膚に異常がないか診察(6頁, 下から5行目)」などの記載から、頭髪・頭部の状態をどのようにされるのか被験者は不安に感じるのではないかと。髪を切ったり剃ったりする必要があるものなのか、整髪料の使用は、おでこにマーカーで印が残るのか・・・など。	該当部分を「まず、湿らせたガーゼで電極を貼る場所(刺激部位)の髪の毛と頭皮の汚れを落とします。刺激部位は、こめかみから10cmほど上方の、被髪部(髪の毛の生えている部分)です。刺激を行う際、髪の毛を切ったり、剃ったりする必要はありません。刺激部位の皮膚や髪の毛の汚れや整髪料を生理食塩水で軽く落としたあと酒精綿(アルコール過敏がある方には非アルコールのものを使用します)で消毒します」と訂正する。	要	経頭蓋直流電気刺激にはDC Stimulator MRという機械を使用します。 通電は病棟内の診察室で行います。診察室に入室後は椅子に座っていただき、装置をつける準備を進めていきます。まず、湿らせたガーゼで電極を貼る場所(刺激部位)の髪の毛と頭皮の汚れを落とします。刺激部位は、こめかみから10cmほど上方の、被髪部(髪の毛の生えている部分)です。刺激を行う際、髪の毛を切ったり、剃ったりする必要はありません。刺激部位の皮膚や髪の毛の汚れや整髪料を生理食塩水で軽く落としたあと酒精綿(アルコール過敏がある方には非アルコールのものを使用します)で消毒します。消毒後に、ゴム電極に生理食塩水で濡らしたスポンジを取りつけ、左右の前頭部2か所に装着します。電極をゴムベルトで押さえて、その上から伸縮性包帯で固定します。入室からここまでの間にも、何かご心配なことがあれば遠慮なく、担当医師にお声掛けください。	72
17	6頁_4_研究の方法(上から5行目)	電気刺激強度直流2mAがどの程度の強度なのか、被験者は不安に感じられるのではないかと。思う。「電撃を知覚する最小の電流」「ビリッととする程度」などの追記はできないか。	該当部分を「通電中、皮膚にビリビリする感じやかゆみを感じることがありますが、異常ではありません。しかし、痛みや灼熱感を感じた際にはお申し出ください。」と訂正する。	要	上記準備が終われば、通電前の準備は完了です。通電する前には事前に通電することをお知らせします。電気刺激強度は直流2mA、通電時間は1回20分行います。安全を確保するために、通電中は安静を保つようお願いします。通電中、皮膚にビリビリする感じやかゆみを感じることがありますが、痛くなければ異常ではありません。しかし、痛みが強い場合は必ず声をかけてください。	72
18	9頁_副作用一覧(下から4行目)	ここには刺激時間は30分と記載されているが、研究計画書の研究概要(4頁, 介入, 7頁, 11頁, 12頁)及び説明文書同意文書(6頁)には通電時間1回20分となっている。20分の間違いではないか。	20分の間違いであるため、訂正する。	要	(説明文書同意文書を訂正済) 刺激強度は2mA、刺激時間は20分と設定しています。	75

6/20CRBにおける質問に対する研究責任医師の対応

質問 No.	頁	委員からの事前質問・意見等	研究責任医師からの回答または対応	修正	変更または対応 (6/20委員会後)	頁/83
19	研究計画書：9～10頁 5.1_適格性基準 説明文書同意文書：5頁 3_研究に参加できる方	選択基準 4)「書面による説明同意を理解し、署名可能である」について、患者さんの同意能力を判断する指標や基準のようなものはあるか。それとも、医師の経験値により判断されるのか。	臨床の場面では、多くの患者さんは治療に納得されるため、臨床にて行っているのと同様に説明して同意いただくことでよいと思っていたが、今回は研究であるため、これまでの判断でよいのか、再確認したいと考える。	要	選択基準の設定根拠 5) 実験的な治療であるので、患者の自発的な参加意思と同意を書面で確認できる被験者を対象とした。うつ病の治療のため、自発的に精神科病棟に入院している「任意入院」中の患者が、主な対象となると考えられる。非自発的な入院である「医療保護入院」中の患者に対しても、丁寧にプロトコルを説明し、書面で同意を得られれば、参加は可とする。ただし、患者に同意能力の有無については、主治医を交え、慎重に評価することとする。	43
20	研究計画書：9～10頁 5.1_適格性基準 説明文書同意文書：5頁 3_研究に参加できる方 研究計画書：11頁 5.1.5_症例数の設定根拠	選択基準は「入院中の患者さん対象」であり、かつ、「ハミルトンうつ病評価尺度で14点以上」つまり、中等度以上とのことであるが、入院される方は、症状が重度なのではないか、中等度の方はおられるのか。 また、入院患者さんのうち、本研究の適格性基準に合致し、同意を得られる割合を5%と仮定したとのことであるが、5%は低いように思われる。その根拠は何か。	うつ病の入院患者さんは大きく分けて2タイプある。 1：非常に重症（自殺願望がある、食事がとれない等） 2：難治（うつ病が遷延していて苦しんでいる） 福井大学の入院患者さんは2に該当する方が多く、中等度の方もおられる。また、このタイプの患者さんがtDCS治療の適用と考えられている。 年間入院患者約150名のうち、うつ病を含む気分障害患者が3割、そのうち、非常に重症の方や二重診断の方を除くと、同意を得られる方は5%程度と考えられる。	不要		
21	12頁_6.1.2 予測される副反応（上から6行目）	質問No.10にて回答いただいた偽刺激群の刺激方法を、説明文書及び研究計画書に加筆することを求めます。	説明文書及び研究計画書に加筆する。	要	偽刺激群は設定しないこととした。	
22	研究計画書：9～10頁 5.1_適格性基準 説明文書同意文書：5頁 3_研究に参加できる方	うつ病の方だけを対象とするとのことであるが、うつ病の判断は、診断がオーバーラップするなど、難しいことはないか。	ご指摘の通り、診断に迷うことはよくあるが、現在のガイドラインでは、抗うつ薬は基本的にはうつ病の方にのみ使うこととされているため、臨床においては、DMS（精神障害の診断・統計マニュアル）という診断基準に基づいてうつ病の診断を行い、他の症状とは区別している。	不要		
23	研究計画書：11頁 5.1.5_症例数の設定根拠	試験計画書11頁の入院患者の5%と仮定しているとのことであるが、大うつ病の入院患者が少ないのか。同意を得るのが難しいのか。	入院患者のうち、うつ病を含む気分障害患者は約3割である。このうち、非常に重症でこの研究には入れない方、うつ病以外の他の疾患の方、また、併存症のある方は除外されるため、5%と仮定した。	不要		
24	研究計画書：9頁 4.1_研究デザイン	研究デザインは二重盲検とのことであるが、医師にも盲検とすることが可能であるか。	通電する医師及び主治医の両者を盲検とする予定である。	不要	計画を単一群に変更したため、盲検は実施しない。	