

第 25 回臨床研究審査委員会審査議事要録

開催日時	令和 5 年 9 月 28 日（木）13:00～
開催場所	管理棟 2 階中会議室
出席委員	※委員長に○ ○市川大輔、香川知晶、中本和典、山縣然太朗、秋葉峻介、星合清隆、松下浩之、中村政彦、永淵 智、名取初美、若尾直子
欠席委員	桐戸敬太、坂井郁恵、三井貴彦、櫻井大樹、吾妻勝浩、石山みづ美、齋藤祐次郎、水野恵理子
陪 席	塚原真弓
事務局	新井裕香莉、小宮山昌平、島崎靖、小林有紀、小林静

1. 報告事項

実施計画の提出報告

前回委員会にて承認となった S0003（変更申請）の厚労省への提出報告があった。

2. 審議事項

受付番号	S0006	研究責任医師	呼吸器内科 池村辰之介
課題名	気管支喘息患者における呼吸音解析・可視化システムを活用したモニタリングの有用性		
審査事項	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 継続（ <input type="checkbox"/> 変更 <input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 疾病等報告） <input type="checkbox"/> 終了報告		
説明者	呼吸器内科 池村辰之介 内田賢典		
審査結果	<input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input checked="" type="checkbox"/> 継続審査 （修正・確認事項） なし		

議事内容

①技術専門員からの報告

技術専門員評価書について委員長及び中本委員から説明があった。

②事前質問

技術専門員（疾患領域の専門家）

質問事項	回答
自宅でピークフローが正確に行うことができるのか	元々気管支喘息患者が自宅でピークフロー値を測定するための簡易的な機器であり、機器を咥えて強制呼吸を行い、メモリを読むのみです。気管支喘息のガイドラインや一般的なパンフレットにも記載されており、広く普及しています。担当医が対象者ごとに適切に機器を使用できるかを判断しますので、喘息日記への記載も含め、特に支障なく測定、記載可能と考えます。
自宅での聴診の際に呼吸の仕方が一定にできるのか	なるべく一定の条件、静かな環境で安静呼吸を 3 回以上繰り返すことと指導します。担当医が対象者ごとに適切な呼吸、聴診操作をできるか判断します。
喘息罹患歴が結果に影響する可能性はないのか	今回の対象患者は不安定な状態の喘息あるいは喘息が疑われる患者です。呼吸器内科医が実際に問診、診察を

	行った上で適性を判断します。気管支喘息の罹患歴が結果に影響を及ぼすことはほぼないと考えます。
生物学的製剤の使用などがある場合は結果に影響はないのか	気管支喘息の状態とその指標を調べる臨床研究であり、生物学的製剤使用の有無をはじめとする治療内容は結果に影響を与えません。

技術専門員（生物統計の専門家）

質問事項	回答
【「研究計画書」 p. 25 の「9. 1. 1 主要評価項目」に関する質問事項】	
「呼吸音解析・可視化システムの QV 値」について、wheeze 音と rhonchi 音の 2 つの数値があるのでしょうか。それとも 1 つの数値でしょうか。	Wheeze 音、rhonchi 音それぞれに QV 値があります。
「呼吸音解析・可視化システムの QV 値とピークフロー値の相関」を主要評価項目としていますが、性別・年齢・身長から計算した標準値または自己最良値を基準にして算出したパーセンテージではなく、ピークフロー値そのものとの相関を設定した理由は何でしょうか。	申し訳ありません。申請書の記載ミスでした。本研究では day0, dayX (X=3, 14) のピークフロー値を確認し、統計解析の段階でピークフロー値の自己最良値に対する百分率を算出し、QV 値により単回帰します。
「研究計画書」 p. 25 の「9. 1. 1 主要評価項目」における「呼吸音解析・可視化システムの QV 値とピークフロー値の相関」は、day0, day3, day14 ごとに算出するのでしょうか。もしくは、どのように解析する予定でしょうか。	本研究では day0, dayX (X=3, 14) の QV 値、ピークフロー値を確認し、QV 値によりピークフロー値の自己最良値に対する百分率を単回帰します。
1 日 2 回測定（もしくは症状出現時には追加測定）していますが、day3 のデータとしてどのように処理するのでしょうか。また、day0, day3, day14 以外の測定データは解析しないのでしょうか。	自己評価期間の day0 は夕のみ、day14 は朝のみの測定ですが、day3 の測定は朝夕行います。Day3 は朝夕を別データとして解析します。day0, day3 朝, day3 夕, day14 のデータを扱うこととなります。症状出現時の追加測定はメインの解析には使用しません。観察された追加測定データは解析段階で ACT スコアや QV 値、ピークフロー値など悪化した集団の考察に用います。Day0, day3, day14 以外のデータは今回の検討では解析しません。
パイロットスタディ的な位置づけ（p. 18-19 「6. 3 目標症例数」）とのことですが、「呼吸音解析・可視化システムの QV 値とピークフロー値の相関」がどの程度であれば良いのか、または、QV 値を使った単回帰によるピークフロー値の予測能（決定係数 R ² など）がどの程度であれば良いのか、想定している数値はあるのでしょうか。もしくは、参考になるような同様の先行研究があれば教えてください。	ピークフロー値の自己最良値に対する百分率を QV 値で回帰し、その決定係数 R ² 値が 0.5 以上であれば十分な回帰結果が得られ臨床的に有用と考えます。
【day3 のデータについて】	
「説明文書」には、day3 の測定を特に言及していないのですが、なぜでしょうか。	患者の立場からは連日測定することに変わりはなく、その日だけ測定すればよいわけではないためです。
主要評価項目に day3 を入れているのはなぜでしょうか。	治療介入を行うことによって数日で治療効果が確認されることが予測され、改善する過程での変化を検出するのに適している時期と予測したためです。
【実行可能性について】	
「研究計画書」 p. 18-19 「6. 3 目標症例数」には 30 例	研究期間はほぼ 2 年間であり、1 カ月に 1 例と 4 カ

とあり、「統計解析計画書」p.1「2.2 目標症例数の設定根拠」には実現可能性から設定した旨が書かれています。登録期間（研究実施期間）内に30例は充分期待できるでしょうか。	月に1人のエントリーがあれば30例を達成できます。十分期待できる症例数と考えています。
--	---

委員1

質問事項	回答
主要評価項目として day 0, day3, day14 の QV 値とピークフロー値の相関を設定されていますが、3ポイントのデータを主要評価項目とすることが不明確に思われます。3ポイントの相関データを、どのように解析されるのでしょうか。	本検討では相関を検討するのではなく、wheeze, rhonchi それぞれの QV 値により、ピークフロー値の自己最良値に対する百分率を単回帰します。Full Analysis Set の全てのデータ (day0 夕、day3 朝夕、day14 夕の4時点のデータ) について、X 軸に QV 値、Y 軸にピークフロー値の自己最良値に対する百分率をプロットし、単回帰式と決定係数 R2 値を算出します。
本研究において治療介入を行いながらデータを収集する計画となっていますが、症状変化と関連するような解析項目については明確な記載がないように思います。症状との関連については解析されないのでしょうか。	自覚症状について、副次評価項目として day0, 14 で ACT スコアをつけてもらいます。こちらも day0, 14 の QV 値により単回帰を行います。

委員2

質問事項	回答
5.4.1 主な副作用で想定される副作用はありますか。例えば、機器の不具合による健康影響など。	機器の不具合、それに伴う健康への影響は報告されておりません。貸し出し前にチェックし、電池切れなどが起きないように注意します。
5.1 対象集団は15歳以上となっていますが、これは、機器を使用できる対象集団で、研究対象集団ではないという理解でよろしいですか。	本研究は呼吸器内科外来で行うため、小児患者（14歳未満）は対象としません。
本研究が「パイロット的」研究であれば、タイトルにそのように記載するか、少なくとも、参加説明文書にはその旨を記した方がよいと思いますが、いかがでしょうか。	本研究の内容は同意説明文書に記載されております。「パイロット的」研究という名称の有無で研究内容が理解しやすくなったり、参加不参加を決定したりする対象者は非常に少ないと予測されるため、追加記載の必要はないと考えます。
3. については、思い切って、サンプルサイズを定めて、本試験として実施することもご一考ください。	当院のみでの研究としては現行のサンプルサイズが適当と考えられるため、本研究の結果を考慮し、次の研究を検討いたします。

委員3

質問事項	回答
6.2 除外基準 (1) iii) に関して 安全性に関わる部分のため、旅行や冠婚葬祭などの変更できない予定がある者は除外するとありますが、調査期間中突発的にそのような事柄が生じた場合は除外基準に該当する/しない、どちらの判断になりますか。	調査継続が難しくなるような事態が生じた場合は、除外基準ではなく、参加中止となります。可能であれば聴診と ACT スコアをつけた上で観察終了となります。

<p>8.2 評価スケジュールについて</p> <p>自宅評価期間中、毎日朝夕に呼吸音解析・可視化システムによる聴診とピークフロー値の測定・記録を行うとのことですが、統計解析に使用する day0・day3・day14 以外のデータを収集する必要性、妥当性をご説明ください。</p>	<p>本検討で解析のために収集するデータは day0, 3, 14 のものですが、ピークフロー値は実臨床で毎日測定・記載していただくものです。呼吸音解析・可視化システムも同様の使い方を想定しており、今後の研究、臨床導入のために、実際に毎日使用できる患者がどれだけいるか、ピークフロー値の自己最良値に対する百分率との連動した変化を確認することは妥当性があると考えています。</p>
<p>9.2 (1) (2) に関して</p> <p>【設置根拠】に「しっかりとモニタリングする必要がある/しっかりとしたモニタリングが必要である」とありますが、具体的にはどのようなモニタリングを行いますか。</p>	<p>手技や記録に関する不明な点、有害事象、機器・システムの不具合が生じた場合は、問い合わせ窓口に連絡するよう同意・説明文書に記載しています。また、day14 受診時に直接聴取を行います。システム上の不具合などについてはエア・ウォーター株式会社より定期的（1カ月毎）に報告を受ける予定です。</p>
<p>15.1 記録の保管について</p> <p>エア・ウォーター株式会社のクラウドに収集されたデータは調査終了時どのように扱われますか。</p> <p>（クラウド上のデータのみ、エア・ウォーター株式会社が 5 年間保管するというのでしょうか。それとも、エア・ウォーター株式会社から電子媒体を通じて提供されたクラウドデータを山梨大学医学部附属病院呼吸器内科医局内の鍵付き保管庫で 5 年間保管し、エア・ウォーター株式会社のクラウド内のデータは調査終了後廃棄されるのでしょうか。）</p>	<p>クラウド上のデータはエア・ウォーター株式会社が 5 年間保管管理します。解析時に必要なデータを適宜当方から請求します。また参加の同意が撤回された場合など、当方からクラウド上のデータの破棄をエア・ウォーター株式会社に請求します。本研究の ID と個人情報結びついた連結表を含めた他データは当科医局内の鍵付き保管庫で 5 年間保存します。</p>
<p>研究計画書 19.1 (2)、統計解析計画書 2.4 (2)、実施計画・中止基準研究の中止基準項目に (2) 登録後選択除外基準を満たしていないことが判明した場合とありますが、(2) 登録後選択基準を満たしていないことが判明した場合ではないでしょうか。</p>	<p>ご指摘ありがとうございます。「登録後選択除外基準に該当する項目があることが判明した場合」、が適切な表現と考えます。</p>

③委員会審議

池村医師、内田医師から、申請書類に基づき、研究内容の説明があった。

委員長：質問はいかがか。

委員②：目標症例数 30 例は、実現可能な数字なのか。

説明者：月 1 名程度、4 カ月に 1 名程度で年間 15 名、2 年間の研究期間で、30 例と算定した。

委員②：登録期間を延長することなく終了できる見込みであることが確認できた。

委員②：患者への機器の説明と、トレーニングについていかがか。

説明者：組み入れ時に説明する。その日は、多くの検査を行うため、夕方まで時間を要することとなる。検査の合間に機器を用いて説明、指導する。10 分程度を見込んでいます。患者はスマホを操作し、スマホの音声案内に沿って、電子聴診器を身体に押し当てる。

委員②：説明文書 14. 「費用負担及び謝礼について」に、「この研究に参加した場合にかかる費用は、研究に参加しないで同じ治療を受けた場合にかかる費用と同じです。来院回数が増えることはありませんが、保険診療の範囲内での検査の数は増える可能性があります。」とあるが、矛盾しているように思う。どういうことか。

説明者：通常診療では喘息の検査すべてを一度にすることの頻度は少なく、来院時に散りばめて検査しているが、この研究に参加する場合には、一度に凝縮して行う。また、患者の利益としてはやっておいた方が望ましい検査も含まれる。

委員②：患者に検査項目が増えることに関して、費用も増える記載にするのはいかがか。

委員①：QV 値は何を予測している値か。

説明者：アルゴリズムで音の大きさを示す値。呼吸音の割合や、音の大きさだけでなく呼吸音の成分としての音の大きさを数値化したもの。実際の計算式に関しては不明。

委員①：ピークフロー値の百分率ということか。

説明者：ピークフロー値の百分率と相関するのではないかと考えている。

委員①：相関と単回帰解析と使い分けをしているが、単回帰解析が妥当かどうか。ピークフロー値の百分率を予測しているのであれば QV 値の値に対して 100 を超えるようなことがあるのではないか。

説明者：ピークフローの自己最良値は、観察期間内の最良値を設定することになるので、100 を超えることはない。

委員①：QV 値で予測したときの百分率を単回帰すると場合によっては、100 を超えるのではないか。

説明者：100 を超えるのはおかしいという事か。統計学的な検討が足りないかもしれない。

委員①：直線傾向を表すのが相関、直線傾向ではなく SG 曲線ロジスティック回帰が良い場合もある。

説明者：ピークフローの自己最良値における百分率は、コントロール状態が悪い時に聴診上の所見として下がるのではないかと考えている。

委員①：単回帰ではなく、重回帰や多重ロジスティック回帰のなどの選択肢もある。

説明者：統計的なこともプロトコールに書いておかなければならないか。

委員①：想定できる範囲で記載するのが望ましい。

委員①：主要評価項目について、研究計画書のページには 2 ページには「相関」と書いてあり、3 ページの統計解析の項は「単回帰解析」と書いてある。統一した方がよい。その際に百分率を調べるのであれば解析方法について再検討したらいかがか。

委員①：決定係数が 0.5 以上を想定しているが、相関係数でいうと 0.71 になる。少し高めだが、0.71 くらいの相関があると想定しているか。

説明者 その通り。

委員①：自己最良値とは、期間内の自己最良値という事か。

説明者：その通り。2 週間だけを考えている。

委員①：1 番最初の質問について、QV 値の自己最良値の百分率であれば、喘息の状態がよくなっていることを示しており、100 を超えることは、問題ないと思う。

委員①：30 症例に対して、0.71 という臨床的に意味がある値が書かれているので、パイロット的研究という記載はなくてよいのではないか。

委員①：目標例数 30 例について、18 歳以上喘息の患者は、どれくらいの年齢層になるか。

説明者：コントロール状態が不良の患者を取り入れる。成人時発症の患者もいる。年齢層は決めていない。

委員①：基準も選択基準もないのか。

説明者：発症し発作を起こしている人を対象にしており、年齢層を問わず、組み入れる。

委員①：説明文書に増悪の基準について記載があるが、患者にわかりやすいように工夫していただきたい。

「喘息日誌」がどういうものかの説明がないので、記載したらいかがか。

説明者：説明する際には、「喘息日誌」の実物を提示して説明する。喘息日誌の 1 ページ目に記載例があるので、説明文書に記載する。

委員①：喘息の発作が起きているときに機器を操作することになるが、機器を装着しなければならないことに関するリスクは、いかがか。

説明者：喘息の発作は、夜間に起こることが多いため、自宅で操作することになる。発作が起きた場合でも、外来で通院可能な患者を組み入れの対象にしている。患者自身で操作することがリスクとなる患者ではない。コントロール状況が不良で day0 の時が、一番調子が悪く、day3 少々改善し、day14 軽快していくことを想定している。

委員①：操作がうまくいかず、外れ値があった場合はどうか。

説明者：統計解析書に記載のとおり、すべてのデータを取り入れる。ピークフローメータの使用方法についても説明し、負担なく使えると思われる。

委員①：患者が装着するのにどのくらいの時間を要するか。

説明者：スマホのアプリを起動し、デバイスを当てる。感知して 1 分以内に聴診ができるようになる。患者は、

スマホの音声の指示に従って呼吸することになる。

委員①：機器の操作について、充電など必要ではないか。

説明者：スマホとデバイスは、Bluetoothで接続する。新品の電池を入れて貸し出す。スマホの充電は、貸与期間内は問題なく使用できる。

委員②：患者説明文書の写真と異なるのではないか。

説明者：古い写真を掲載してしまったので、最新の機器の写真に差し換える。

説明者退出

委員長：追加の意見コメントはいかがか。

委員②：単純な誤記について修正を求める。

委員長：承知した。

委員長：質疑での指摘については、記述を修正すること。

統計学的手法について記載を修正すること。

パイロット的な研究ではなく臨床意義をもった研究として特定臨床研究でよいと考える。

説明文書は優しい言葉で記載し、わかりやすい表現とすること。

使用する機器の写真を確認、修正すること。

事前レビューでの指摘事項について再度、確認修正すること。

継続審査とし、再度審査することとする。

委員長：以上について賛成の委員は、挙手をされたい。

委員：(全員 挙手)

委員長：本審議を終了する。

3. その他

特定臨床研究における不適合報告（S0005）について

研究責任医師の大西医師から、共同研究機関の埼玉医科大学で不適合報告があった旨、報告があった。