

指摘事項 7:

記載用語・語句の誤記について

- ・ 「介護者」の用語が残っているため「介助者」に統一する。
→「介助者」に統一致しました。
- ・ 「意思」と「意志」、「基準」と「規準」が混在している。
→「意思」、「基準」に統一致しました。
- ・ 「この治療」という表現はそぐわないので、「この臨床研究」で統一すべき。
→「治療」という表現を「臨床研究」、「電極留置」等、適切な表現に修正致しました。
- ・ 「患者さんへの利益がない」という説明も「患者さんへの治療効果等の利益がない」と詳しく記載すべき。
→実施計画書、同意説明文書の該当箇所を以下のように修正致しました。

[実施計画書修正後]

2.3.1. 予想される利益

本臨床研究に参加する被験者において予想される利益としては、これまでの難治性疼痛や難治性てんかん患者と同様の有効性がある場合には短期で不完全ではあれ、いったんほとんど失われた運動・意思伝達機能が再び得られることが挙げられる。また運動機能や意思伝達が再び得られる可能性を抱くことができるようになり、患者が希望を持って生活できるようになる。ただし、これらはあくまでも有効性がある場合の予想であって、被験者に過大な期待を抱かせないことが重要である。被験者に対する同意説明書では基本的には利益がないことを明確に説明する。

.....

[同意説明文書修正後]

6. この臨床研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不都合^⑦

[期待される結果]

この臨床研究は、私達の BMI 装置が重症の筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症の患者さんにとって安全であるか、また有効であるかを調べるものです。また今回の臨床研究では電極を有線にて体外に導き出すため、電極を長期に留置すると感染の危険性が増します。そのため、3 週間で電極を抜去しなければなりません。したがって、今回の臨床研究では参加する患者さんに治療効果等の利益はないと考えられます。

.....

- ・ 費用について「自己負担が増えない」とあったが、実際には交通費などは自己負担になるので、そのあたりの誤解が無いような説明に変えるべき。
→実施計画書、同意説明文書の該当箇所を以下のように修正致しました。

[実施計画書修正後]

2.3.2. 予想される不利益

.....。

なお、本臨床研究にかかる費用は研究費もしくは校費によって行われる。

[同意説明文書修正後]

9. 臨床研究参加の費用について^⑩

この臨床研究の実施に必要な費用は大阪大学医学部附属病院および大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学が負担します。

ただし、交通費の支給や謝礼金などはありません。

- ・ 実施計画書 2.2.3.項の 1) の中で、「 $P>0.01$:Wilcoxon rank-sum test」となっているが、不等号が逆ではないか。
→ご指摘の通り、不等号を修正致しました。

指摘事項 9 :

患者説明用のビデオについて

ご指摘のありました箇所を含め、以下の項目を修正し、後日お見せいたします。

- ・ 目的①の最後が「安全である。」で終わっていて、日本語としておかしい。
- ・ 抜去手術の説明がなかった。
- ・ 「介護者」の表記が残っていた。
- ・ UMIN の URL の表示がなかった。
- ・ 患者に利益のないことのテロップがなかった。
- ・ 安全性、有効性の順に記載すべきところが、有効性、安全性の順になっているところがあった。

A1111116Z

2012年1月18日

**「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能
補填装置の臨床研究」**

**第68回未来医療臨床研究審査・評価委員会（平成23年12月7日）における
指摘事項回答**

回答目次

1. 平成23年12月7日審査・評価委員会での指摘事項に対する回答・・・2~13
2. その他の修正事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14

1. 平成 23 年 12 月 7 日審査・評価委員会での指摘事項に対する回答

指摘事項 1:

麻酔に関連して、いくつか考慮すべき点がある。

- 1) 全身麻酔に伴う、呼吸管理を含めた健康への影響について、よりしっかりと検討すべき。麻酔科、ICU 科医師の意見を訊くことが必要。また事前のリスク評価や、健康障害が起こった場合の対処法を検討すべき。事前のリスク評価法なども考慮した内容を参加規準にも盛り込むように。
- 2) ALS 患者の呼吸管理、全身麻酔についての知見、咳嗽反射は保たれているのかについて情報を集め、関連科との議論を十分に行った上で、それを報告することが必要。
- 3) また抜管困難だけでなく、それに伴う重篤な肺炎などのリスクについても、説明に盛り込むべき。

[回答]:

上記ご指摘に関して、麻酔科・ICU 科、神経内科、脳神経外科が一同に会して、議論・検討を行いました。

1. 全身麻酔に伴う、呼吸管理を含めた健康への影響について（麻酔科、ICU 科医師からの意見）

- (1) すでに人工呼吸器が装着されている患者の場合、術後抜管の必要性がなく全身麻酔は全く問題ありません。
(呼吸機能の術前リスク評価は、呼吸機能検査、胸部レントゲン、動脈血ガスを参考にしして麻酔医が行います。)
(国立病院機構刀根山病院では 2010 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日の 1 年間の間に、全身麻酔症例 445 例中 ALS 患者の麻酔が 4 例あり、特に問題はありませんでした (手術はいずれも気管切開手術)。)
- (2) まだ人工呼吸器が装着されていない患者の場合、原則として筋弛緩薬は使用しない麻酔管理を行うが、術後、人工呼吸器からの離脱に時間がかかることがあります。
これは現疾患の悪化のためではなく、患者が人工呼吸に乗ってしまうためです。
術後、人工呼吸器からの離脱に時間がかかるかどうかには個人差があります。しかし、これを事前にリスク評価することは困難です。(残存する呼吸機能はあてになりません。)
- (3) ALS 患者の全身麻酔により、その他の健康障害のリスクが高まるとはされていません。

2. ALS 患者における一般的知見（神経内科専門医からの意見）

- (1) 呼吸管理一般について
発症早期より呼吸障害を伴うタイプ (bulbar type) と、遅れてから呼吸障害を伴うタイプ (pure motor type) があります。

呼吸障害が重症化した場合、人工呼吸器を装着するか否かについては本邦では患者本人が判断するのが一般的です。

本邦では、約 15~25%の患者が人工呼吸器の装着を選び、入院あるいは自宅療養しています。

(2) 全身麻酔一般について

ALS 患者においても種々の疾患により全身麻酔手術を要することは、通常の患者と変わりません。必要な場合、手術は一般的に行われています。

(3) 咳嗽反射について

いずれのタイプでも疾患の重症化にともない咳嗽反射が消失します。人工呼吸器装着では、通常消失しています。

以上のことを考慮した結果、今回の臨床研究の対象患者は人工呼吸器が既に装着されている患者に限定することといたしました。根拠としては前述の通り、人工呼吸器が装着されていない ALS 患者に全身麻酔を施行した場合、術後人工呼吸器からの離脱遅延の発生、もしくは離脱困難となってしまうリスクがあり、これを事前に評価する客観的方法が今のところ確立しておらず、そのリスクを否定できないことによります。これを明確にするため、選択基準に人工呼吸器が装着されていることを追加致しました。これにより挿管に伴う種々の危険性を回避可能と考えます。

さらに、被験者の選択基準の厳格化に加えて、臨床研究の被験者の安全性を確保するためのより堅牢な研究体制を築くべく、これまでの体制に加え、本学神経内科、麻酔科、集中治療部との協力関係を強化して臨床研究を実施することといたしました。

具体的には、麻酔科真下教授に新たに分担研究者として加わって頂くとともに、これまで研究協力者であった神経内科望月教授には分担研究者としてより緊密に研究に参加して頂くことになりました。さらに、麻酔科林行雄病院教授、集中治療部藤野裕士講師、神経内科横江勝医師に研究協力者として加わって頂くことになりました。このような体制のもと、本臨床研究を実施する中で、特に以下の①~④の事項について両科と合同、もしくは両科の協力の下で実施します。

- ① 候補症例の神経症状、手術リスク等の評価
- ② 電極埋め込み術、抜去術の周術期における麻酔管理、呼吸機能等を中心とした全身管理
- ③ 有害事象発生時の必要な医学的処置
- ④ その他、研究実施中必要と判断される事項

また、脳神経外科においても、あらたに押野悟医師を分担研究者に追加します。

臨床研究の準備・実施・評価に関して、今後、神経内科、麻酔科等関係諸科の協力体制をより緊密にしてとり組みます。さらに、病棟・手術部・ICUの看護師等のコメディカルとの協力体制も緊密にして本研究にとり組みたいと考えます。

[実施計画書修正後]

3.2. 一次登録時の選択基準

前項の対象患者で、以下に挙げたすべての項目を満たす患者を一次登録の対象とする。

- 1) 重症の筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の患者
ここでいう重症とはALSFRR (ALS Functional Rating Scale) にて以下のレベルを全て満たす場合をいう。
 - ① 言語 0:言葉にならない
または1:言語以外の伝達方法を併用
 - ④ 書字 0:ペンを握れない
 - ⑤ (胃瘻なし)食事用具の使い方 0:全面介助
(胃瘻あり)指先の動作 0:全く指先の動作ができない
または 1:身の回りの動作に手助けが必要
 - ⑥ 着衣と身の回りの動作 0:全面介助
 - ⑦ 病棟での動作 0:自分ではどうすることもできない
 - ⑧ 歩行 0:意図した下肢の動きができない
または1:歩行不能
 - ⑨ 階段をのぼる 0:のぼれない
- 2) すでに人工呼吸器管理下にある患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- 4) 口頭、文章もしくは映像による説明にて、十分な理解が得られ、患者自身から同意が得られた患者

3.3. 一次登録時の選択基準の設定根拠

- 1) 筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症は壮年期に発症し、緩徐に進行して、完全四肢麻痺、発声不能に陥る。従って重症の筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症の患者が本臨床研究のBMI装置が最も役に立つ対象と考えられる。
- 2) 人工呼吸器が装着されていないALS患者では術後に人工呼吸器からの離脱が困難になる場合がありうる。その危険性を排除するため、対象をすでに人工呼吸器管理下にある患者に限定した。
- 3) 倫理的な観点から、20歳未満の患者は対象から除外した。また、筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症（本臨床研究の対象としては主にIV型を想定している）は主に壮年期以降であり、重症例は比較的老年期の患者も多いため、年齢の上限は設定しなかった。

- 4) 対象患者には意思疎通障害により患者自身の意思が確認困難な症例も多いと予想される。手術が必要であるということ、脳情報解読するという個人情報扱うこと、本臨床研究を受けなければ直ちに生命の危険を伴うという状況ではないこと、等から患者本人による同意が必要と判断した。

3.4. 一次登録時の除外基準

以下のいずれかの項目に該当する患者は、一次登録の対象から除外する。

- 1) MRIにて重篤な大脳の器質的疾患を認める患者
- 2) 脳波、脳磁図で大脳に重篤な機能的異常所見を認める患者
- 3) 視覚・聴覚に重篤な障害があり、本試験装置の操作が不可能と考えられる患者
- 4) 心・肺・肝・腎・消化管・血液系・代謝系・認知機能・精神機能に重篤な障害を認める患者
- 5) 悪性疾患を有する患者
- 6) 易感染性状態の患者
- 7) 出血傾向を有する患者
- 8) ステロイド、免疫抑制剤を服用している患者
- 9) 抗凝固剤を服用している患者
- 10) 対象疾患以外に重篤な基礎疾患がある患者
- 11) その他、本臨床研究への参加を責任者又は分担者または適格性判定委員会が不適当と判断した患者

(「人工呼吸器を使用していないが、自発呼吸状態が悪く、全身麻酔後の抜管困難等、呼吸状態悪化の危険性が高い患者」を削除しました。)

11.5. 予想される有害事象及び不具合とその対応

11.5.1 予想される有害事象

- 1) 手術部位の感染症：2.5~9%
- 2) 術後出血：3~10%
- 3) 脳機能障害：永続する脳機能障害は1.5~2%
- 4) 全身麻酔に伴う合併症：数値での報告なし。
- 5) 手術部位の疼痛：数値での報告はない。軽度の一過性のものを含めると頻度は高いが、永続する程度の強いものは殆どないと考えられる。

上記数値は一般的な脳表電極を用いた場合の有害事象の発生率の報告を示す(23-25)。

- 6) 手術部位以外の感染症：数%

(「手術後の呼吸状態の悪化」を削除しました)

11.5.2. 有害事象への対処

- 1) 必要に応じて抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤にて治療を行う。速やかに改善しない場合電極を抜去する。
- 2) 必要に応じて経過観察、注射薬による止血処置、手術にて治療を行う。
- 3) 多岐にわたるが、必要に応じて適切な処置を行う。
- 4) 電極による圧迫が原因と考えられる場合には、必要により電極抜去手術を行う。脳自体への障害が原因と考えられる場合には経過を観察する。
- 5) 除痛処置を行う。
- 6) 必要に応じて抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤にて治療を行う。

(「手術後の呼吸状態の悪化」の削除に伴い、その対処についても削除しました)

24. 臨床研究実施体制

2)研究分担者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
...
望月 秀樹	大阪大学医学部附属病院 神経内科 教授 06-6879-3571	神経内科的評価・管理
真下 節	大阪大学大学院医学系研究科 麻酔集中治療医学講座 教授 06-6879-3130	麻酔・集中治療
...
押野 悟	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 助教 06-6879-3652	臨床研究の実施
...

3)研究協力者

(1)大阪大学医学部附属病院協力者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
林 行雄	大阪大学医学部附属病院	手術時の麻酔とその事前・事後

	<u>麻酔科</u> <u>副科長、診療局長病院教授</u> <u>06-6879-3131</u>	<u>評価</u>
<u>藤野 裕士</u>	<u>大阪大学医学部附属病院</u> <u>集中治療部</u> <u>副部長（兼）講師</u> <u>06-6879-5824</u>	<u>集中治療</u>
.
<u>横江 勝</u>	<u>大阪大学医学部附属病院</u> <u>神経内科</u> <u>特任助教</u> <u>06-6879-3571</u>	<u>神経内科的評価・管理</u>

[同意説明文書修正後]

5. 臨床研究の方法⑥

4)この臨床研究に参加できる方

以下をすべて満たす患者さんはこの臨床研究に参加可能です。

- ① 重症の筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症により、ほぼ完全な四肢麻痺でかつ発話がほとんどできない患者さん
詳細は ALSFRS-R というスケールで評価して判定します。
- ② 人工呼吸器管理を行っている患者さん
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者さん
- ④ 口頭、文章もしくは映像による説明にて、十分な理解が得られ、患者さん自身から同意取得が可能な患者さん

5)この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかの項目に該当する患者さんはこの臨床研究に参加できません。

- ① MRI 検査にて大脳に重大な病気がある患者さん
- ② 脳波、脳磁図で大脳に重大な異常がある患者さん
- ③ 視覚・聴覚に重大な障害があり、この臨床研究で用いる装置を操作することが不可能と考えられる患者さん
- ④ 心臓・肺・肝臓・腎臓・消化管・血液系・代謝系・認知機能・精神機能に重大な障害がある患者さん
- ⑤ 悪性疾患のある患者さん
- ⑥ 感染症にかかりやすい状態の患者さん

- ⑦ 出血しやすい状態の患者さん
- ⑧ ステロイド・免疫抑制剤を服用している患者さん
- ⑨ 抗凝固剤を服用している患者さん
- ⑩ 対象疾患以外に重大な基礎疾患がある患者さん
- ⑪ その他、この臨床研究への参加を責任者又は分担者または外部有識者による委員会（適格性判定委員会）が不相当と判断した患者さん

（「人工呼吸器を使用していないが、自発呼吸状態が悪く、全身麻酔後の抜管困難等、呼吸状態悪化の危険性が高い患者さん」を削除しました。）

6. この臨床研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不都合^⑦

[起こりうる考えられる危険性と不都合]

この臨床研究では開頭手術にて電極を一時的に脳表面に置くため、以下のような危険性と不都合が考えられます。

- 1) 手術部位の感染症
手術により電極を脳の表面に置くため、手術が原因で手術部位やその周囲に感染症をおこす危険性が数%あります。開頭部位に感染症をおこすと、脳髄膜炎などの重篤な合併症となる場合があります。抗生物質等の感染治療薬にて治療を行いますが、改善しない場合電極を抜去する場合があります。重症化すると、脳内に膿瘍（うみ）が形成される場合などもまれながらあり、完全に治癒するまでに1ヶ月以上の長期間を必要とする場合があります。
- 2) 手術後の出血
手術後に手術部位（皮下や頭蓋内）での出血をおこす危険性が数%あります。出血が大きい場合、血腫（頭蓋内の出血）を取り除く手術が必要になることがあります。
- 3) 全身麻酔による合併症
全身麻酔では麻酔薬を使ったり、人工呼吸を行ったりします。使用する薬剤の副作用や人工呼吸に伴う合併症の危険性が数%あります。
- 4) 脳機能障害
手術により脳の表面に電極を置いたり、脳のしわを剥離し、しわの中に電極を入れたりします。電極により脳が圧迫されたり、脳のしわの剥離により脳自体が傷害されて少なくとも一時的に脳機能の障害が出る危険性を完全には否定できません。電極を置く場所は主に運動や感覚に関係する部位で、運動に関して自覚的な症状がでる可能性は低いと考えられますが、感覚の障害が出る危険性はあります。電極による圧迫が原因と考えられる場合には電極を抜去する手術を行うこと

があります。脳自体の障害が考えられる場合には経過を観察します。

5) 手術した部位の痛み

手術直後は手術した部位に痛みがあります。殆どの場合、徐々に軽快・消失します。

6) 手術部位以外の感染症

手術による体への負担により、手術部位以外にも肺炎や膀胱炎などの感染症を生じることがあります。抗生物質等の感染治療薬にて治療を行います。

(「手術後呼吸状態の悪化」に関する記載を削除しました。)

指摘事項 2 :

通し番号 p72 などに記載のある症例数 3 例の根拠として、chance level による説明は不適切。実施可能症例数ということであれば理解できる。

[回答] :

ご指摘の通り、症例数を 3 例としたのは、侵襲性、疾患希少性を考慮したためであり、実施可能症例数です。これについては、実施計画書 P21 の「8.2. デザインの設定根拠」の項に以下のように記載しています。

「対象疾患が筋萎縮性側索硬化症および脊髄性筋萎縮症という希少疾患であり、侵襲を伴う試験であるため、実施症例数は 3 例と必要最低限度に設定し、ランダム化、遮蔽化（盲検化）、対照試験などは行わない。」

症例数の設定根拠が統計学的根拠にもとづくものではなく、侵襲性、疾患希少性を考慮して症例数を最低限に設定したものであることを、実施計画書 P36 の「16.1. 統計解析」の項目に明記し、その上で個人内での有効性を統計学的に可能な限り評価することを、明記することにしました。

[実施計画書修正後（下線部追加）]**16. 統計解析****16.1. 解析計画**

本臨床研究では、対象疾患が筋萎縮性側索硬化症および脊髄性筋萎縮症という希少疾患であり、侵襲を伴う試験であるため、実施症例数は 3 例と必要最低限度に設定し、ランダム化、遮蔽化（盲検化）、対照試験などは行わない。従って、症例数の設定根拠は統計学的根拠にもとづくものではない。その上で個人内での有効性を統計学的に可能な限り評価することとした。

指摘事項 3 :

選択基準に（項目②唾液、③嚥下、⑩呼吸困難、⑪起坐呼吸、⑫呼吸不全、の点数は問わない。）とあるが、わざわざ記載する必要はないのでは？

[回答] :

ご指摘通り削除いたしました（概要、実施計画書 P14）。

指摘事項 4 :

主要評価項目の表現で、エンドポイントはパラメタですので、「・・・に認めない」ではなく、「・・・電極留置後○日から○日における脳機能障害の発生」等とすべきです。

[回答] :

ご指摘に従い、主要評価項目を「電極留置を起因とする脳機能障害を電極留置後 10 日移行に認めない」から「電極留置後 10 日以降における、電極留置を起因とする脳機能障害」に修正致しました（実施計画書 P23 など）。

指摘事項 5 :

本試験により明らかにしたいことを、「安全性と有効性」ではなく「安全性と機能性」などの誤解を招かない表現で説明を行うべきである。

[回答] :

ご指摘に従い、実施計画書及び同意説明文書の「有効性」を「機能性」に修正致しました。

2. その他の修正事項

修正事項 1: 研究協力者の変更

人事異動のため、以下の通り、研究協力者を変更致します。

[実施計画書変更前]

24. 臨床研究実施体制

3) 研究協力者

(2) 大阪大学医学部附属病院未来医療センター協力者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
梅垣 昌士	大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任講師 06-6879-6551	プロジェクトマネージャー
岡田 潔	大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 医員 06-6879-6551	プロトコル作成支援
...

[実施計画書変更前]

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
梅垣 昌士	大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任准教授 06-6879-6551	プロジェクトマネージャー
...

**「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能
補填装置の臨床研究」**

**第70回未来医療臨床研究審査・評価委員会（平成24年2月8日）における
指摘事項回答**

回答目次

1. 平成24年2月8日審査・評価委員会での指摘事項に対する回答・・・2~8
2. 委員会からの提言について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・9
3. その他の修正事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10

1. 平成 24 年 2 月 8 日審査・評価委員会での指摘事項に対する回答

指摘事項 1:

実施計画書 対象疾患と適格基準の項 一次登録、二次登録の記載について

一般的には本登録、仮登録との記載が使用されるが、本研究の場合どちらが本登録に相当するかはっきりしない。

[回答]:

ご指摘の通り、一般的な本登録・仮登録の記載を用いることし、一次登録を仮登録、二次登録を本登録として記載を改めました（実施計画書 P17-18）。この記載変更に伴い、本登録前に全身評価をしっかりと行い、本登録から 1 週間以内に手術を行うことを計画書に明記しました（実施計画書 P23）。また、被験者登録数 3 例が本登録患者数であることを明記しました（実施計画書 P21）。

同意説明文書も、同様に修正致しました（同意説明文書 P3、4、6）

指摘事項 2 :

症例数 3 例では“解析”という表現は不適切。“評価”に変更すべきである。

統計解析の項にある安全性解析対照集団について、現在の内容では手術を完了できなかった患者は試験にエントリーしてもその善意が評価されることがなくなってしまう。二次登録をしたすべての患者を解析対象に含めるよう変更するべきである。

装置の機能性評価集団、安全性評価集団からは手術未実施例は除くとの記載に改めるべきである。

[回答] :

ご指摘の通り、症例数 3 例では“解析”という表現は不適切であり、“評価”に修正いたしました（実施計画書 P36-39）。

ご指摘の通り、統計解析の項にある安全性評価対照集団について、現在の内容では手術を完了できなかった患者は試験にエントリーしてもその善意が評価されることがなくなってしまうため、二次登録をしたすべての患者を評価対象に含めるよう修正いたしました。

また、装置の機能性評価集団、安全性評価集団からは手術未実施例は除くとの記載に改めました。（実施計画書 P37-39）