

第 53 回先進医療技術審査部会における  
継続審議にかかる照会事項に対する回答

技術名：バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療

2017 年 3 月 15 日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科部長 的場聖明

1. 現在の試験計画において登録基準が「4)登録時の患側皮膚組織灌流圧 (SPP) が 30mmHg 未満の患者。」であり、主要評価項目は「患側 SPP 値の 30mmHg 以上への改善までの期間」となっている。SPP 低値域では特に測定値がすこぶる不安定な一方 SPP が閾値に近い域では評価項目達成が必ずしも臨床的な改善を反映しないこと、さらにガイドライン改定で包括的な大切断リスク評価の概念が新たに導入されたことなどに鑑み、この適格基準と主要評価項目の組み合わせにより本技術の有効性を示すとする計画に十分な妥当性が保証されないと考える。また既存の標準治療による無効例および対照群に行われる標準治療の定義が明らかではない。さらに標準治療で回復が見込めないことを確認した対照群にてそのまま追加の治療や新たな評価指標を設けず試験期間を待機した後に再生医療が施される予定ならば、(標準治療で回復が見込めないと判定された患者における、再度の標準治療に対する反応がどの程度ばらつき得るものなのか、に依存するが)究極的には本研究はシングルアームで良いとの議論もあり得る。これらの議論に鑑み、試験デザイン、適格基準および主要評価項目について再考すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。まず、「保険収載された標準治療」とは、血流改善薬及び消炎鎮痛剤等の薬物療法、運動療法、交感神経節ブロック及び経皮的血管形成術やバイパス術などの血行再建術です。標準治療を実施しても効果がない症例を対象とするため、ご指摘のように標準治療群において 3 カ月以上の期間をさらに標準治療として効果を見ることは、倫理的に問題があると考えました。よって、対照群を設定することが倫理的に困難なため、本研究のデザインを、ランダム化試験よりシングルアーム試験と変更致しました。

ランダム化試験では標準治療群に割付された症例に対する数カ月の待機期間が倫理面で問題になっておりましたが、シングルアーム試験にすることで追跡期間についても、より治療の効果判定が鮮明に現れる移植後 6 カ月と設定致しました。

また、従来の主要評価項目である「患側 SPP 値の 30mmHg 以上への改善までの

期間」では本治療の有効性を示すに不十分であることを含め、再度プロトコル委員会で協議致しました。臨床的には、SPP 値が 30mmHg 以上に改善することには創部治癒に対して意義があるとされていますが、ご指摘のとおり登録前に 20mmHg~29mmHg の症例が 30mmHg を超えても、臨床的な有効性を反映しない可能性があります。そのため、主要評価項目を「患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量」としました。

また、目標症例数についてですが、以下のように設定しております。SPP 値と同様とみなせる  $TcpO_2$  値の変化量について、平均値±標準偏差は Tateishi-Yuyama et al. 2002 Group A では  $18\pm 11$ mmHg、Tateishi-Yuyama et al. 2002 Group B では  $16.6\pm 9.9$ mmHg、Matoba et al. 2008 のバージャー病グループでは約 15mmHg(SD 記載なし)でありました。本試験では、ベースライン時に SPP 値が検出限界以下であれば 20mmHg、6 ヶ月測定時に検出限界以下であれば 0mmHg と変化量について保守的な扱いを行うことから、期待する SPP 値の変化量を 10mmHg と見積もり、標準偏差は 11mmHg と見積りました。PASS13 を用いて、Wilcoxon 符号付き順位検定を基に、片側 0.025、検出力 0.95 の下で、サンプルサイズは 19 例と計算され、解析除外例を考慮し、本試験におけるサンプルサイズは 25 例と設定いたしました。(目標症例数は Tateishi-Yuyama et al. 2002 や Matoba et al. 2008 の論文を参考に設定いたしました。)

最後に、主要評価項目と副次評価項目の解析の仕方ですが、それぞれを以下にお示しいたします。

主要評価項目である「患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量」については、平均値と標準偏差を計算し、Wilcoxon の符号付き順位検定により前後比較を行います。なお、「患側 SPP 値の登録時から移植後 6 ヶ月の変化量」について、ベースライン時に SPP 値が検出限界以下であれば 20mmHg、6 ヶ月測定時に検出限界以下であれば 0mmHg と変化量について保守的な扱いを行い、患側 SPP 値に関しては、登録時に検出限界以下であった症例数、移植後 6 ヶ月に検出限界以下であった症例数を集計し、検出できた各時点の症例について、平均、標準偏差、中央値、範囲、四分位範囲による算出を行います。また、登録時 SPP 値が 20 未満、20 以上のサブグループにおいて上述の解析を行い、これら解析は Full Analysis Set について行うことと致します。

副次評価項目について、Full Analysis Set に対し解析を行います。

- ① 6 分間歩行距離
- ③ Numerical Rating Scale による登録時からの疼痛の変化
- ⑥ 造影 CT 検査による患肢の膝窩動脈以下の血管 Volume の変化
- ⑦ ABI 及び  $TcpO_2$  の登録時からの変化

については、登録時および移植後 6 ヶ月における平均値と標準偏差を計算し、

登録時から移植後6ヵ月の変化量に関し Wilcoxon 符号付き順位検定により前後比較を行います。

② 移植後6ヵ月時点における SPP 値 30mmHg 以上の達成

④ 30%以上の虚血性潰瘍面積の縮小達成

⑤ Fontaine 分類

については、登録時および移植時の症例数を分割表（列方向（横方向）に登録時の水準、行方向（縦方向）に移植後6ヵ月の水準を表示）にて集計します。

⑧ 患肢大切断までの期間

については、Kaplan-Meier 法により無切断割合を推定し、⑧に関する解析のみ Full Analysis Set での解析に加え、全登録例での解析も行うこととしております。

以上、試験デザイン、研究期間及び主要評価項目の変更、またそれに伴う目標症例数や解析評価方法につき変更致しました。

2. 実施計画書 p. 11 「2. 1. 1 非臨床試験」において、本技術がパージャーマ病へ有効である基礎研究に基づいた根拠を示されているが、内容が不十分である。より詳細な説明を記載すること。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。本疾患はモデル動物の作成に成功した例はなく、非臨床試験から得られた知見に基づき、臨床試験が実施されてきております。臨床試験計画書 10～12 頁の「2. 背景と根拠」を詳細に追記しております。

（試験実施計画書 10～12 頁「2. 背景と根拠」）

3. 実施計画書 p. 17 「7. 1. 1 骨髄細胞液の準備」の項に、骨髄液を 600ml 採取するとあるが、その採取量の根拠および採取に係る安全性について全く記載がない。これらの妥当性について説明すること。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。骨髄液採取量を定めた根拠に関しては、詳細な論文等の報告はありません。ただ基礎研究により、血管新生に必要な単核球細胞数を確保するために必要な骨髄液量は約600～1000mlとされています。本血管再生治療は過去約10年間に300例以上施行され、各施設で約600～1000mlの骨髄液を採取しそれを分離・濃縮した後、患肢に細胞移植を行っています。今までの

報告では骨髄液採取に伴う合併症（心不全や狭心痛の増悪等）は認めておらず、本研究での骨髄液の採取量は最小限である約600mlとしており、これまでの経験や報告からも適量であると考えております。

（試験実施計画書 18 頁「骨髄細胞液の準備」）

4. その他、同意説明文書について掛江構成員からの事前評価における各指摘に適切に対応すること。

【回答】

御指摘有難うございます。以下に順番にお示しいたします。

1) 「臨床試験」と「臨床研究」が混在。（責任医師の表記についても同様。）統一が必要と考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。本同意書内において、「(変更前) 臨床試験→(変更後) 臨床研究」及び「(変更前) 研究責任医師→(変更後) 実施責任者」と統一致しました。

2) 2 頁中頃「特定認定再生医療等委員会の承認及び審査を経て」は「審査及び承認」の誤りと考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。2 頁中頃「特定認定再生医療等委員会の承認及び審査を経て」より、「特定認定再生医療等委員会の審査及び承認を経て」に変更致しました。（同意説明文書 2 頁「臨床研究について」）

3) 3 頁下段「将来、あなたの手足を切断せざるを得なくなるかもしれません。また、切断した場合は日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は事実かも知れませんが、本研究に参加しなければ切断になって QOL が低下しますと脅しているように読めます。切断の可能性があると説明に留め「また、切断した場合は 日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」は過大な説明であるので削除すべきと考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。「また、切断した場合は 日常生活の質が著しく低下すると考えられます。」部分を削除し、「このままでは、将来、あなたの手足の切断が必要になる可能性があります。また、感染が創部に併発すると切断の危険性が高まり、また全身に感染が併発した場合は命に係わる可能性もあります。」と変更致しました。（3 頁中段「2. あなたの病気について」）

4) 4 頁 2 行目「有効であるか検討しました。」6 行目「安全性と有効性が証明されました。」とありますが、ではなぜまた臨床研究をしなければならないのか？被験者は疑問に思われると思います。なぜ本研究が必要であるのかを追記頂く必要があると考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。4 頁～5 頁にかけて、「臨床研究の背景と目的について」を加え、本臨床研究を行う旨を追記致しました。以下が文面となります。（同意説明文書 4～6 「4. 臨床研究の背景と目的について」）

#### <追記文面>

（背景部分、4 頁下段から 5 頁上段まで）

「自己骨髄単核球細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患の血管再生療法に関する多施設共同研究」(TACT 研究)では、安静時の疼痛や潰瘍径の縮小、歩行可能距離等の患者本人の自覚症状や身体所見をもとに有効性を評価しておりますが、今回の臨床研究では足先の血流の状態や切断の指標とされる血流評価項目（SPP 値など）を有効性評価項目と致しました。本血管再生療法によって、足先の血流が有意に改善するかを主に評価し、またそれに伴う潰瘍の縮小や患肢の切断回避率などを評価致します。

（目的部分、5 頁下段～上段）

本研究は先進医療 B の枠組みで施行する予定であり、バージャー病において骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療が通常の標準治療と比して有効性があるかどうかを検証し、標準治療と比べて有意な有効性が証明されれば、バージャー病において本治療の保険収載を進めていきたいと考えております。標準治療のみでは、足先の血流の状態や切断の指標とされる血流評価項目（SPP 値等）の改善は、過去の研究や報告によるとほとんど認められておりません。

5) 5 頁 4 行目「過去の研究や報告より、有効性は 1-3 ヶ月に認められてくることが多く、標準治療群におきましては 3 ヶ月の観察期間を置くことといたしました。」とありますが、標準治療群は有効性が期待される治療をしていないわけですから、被験者候補者にはこの記載だけでは混乱するかと。再生治療群（介入群）の治療効果を判断するために半数の方には最初に標準治療群に入って頂き、3 ヶ月の観察期間を経て再生治療を受けて頂きます。再生治療の効果は、過去の研究や報告から 1-3 ヶ月で確認されると推測されますので、標準治療群の方々には 3 ヶ月間観察を主とした標準治療によってお待ち頂くこととなります。という感じの説明になるのではないのでしょうか？

回答：ご指摘ありがとうございます。ランダム化よりシングルアーム試験へ変更したため、標準治療群に対する説明は、同意書内より削除しております。

6) 5 頁中段の方法についての 2 行目から「事前に本人とご家族でよく話し合いをしていただき、ご本人の意思を尊重し、研究への参加の同意を頂きます。」とありますが、同意能力のある成人に対してこの記載は違和感を覚えます。プロトコル上も本人の自発的な同意しか求めていませんので、厳密にはプロトコルとの齟齬にあたるかと。説明文書の 6 頁 1)でも「患者様および患者様家族からインフォームドコンセント」とあります。

回答：ご指摘ありがとうございます。6 頁中段「5. 臨床研究の方法について」において、

「事前に本人とご家族でよく話し合いをしていただき、ご本人の意思を尊重し、研究への参加の同意を頂きます。」の文面を削除しました。ただ、ご家族の介助や介護が必要な方など本人に意思決定能力が乏しい場合は、御家族の同意了承が必要となります。

7 頁中段「臨床研究に参加していただけない方の主な基準 1)」の「患者様および患者様家族からインフォームドコンセント」を「患者様または患者様家族からインフォームドコンセント」と致しました。

(同意説明文書 7 頁「臨床研究に参加して頂けない方の主な基準」)

7) 標準治療群について、具体的に 3 ヶ月の間にどのような治療を受けられるのか、標準治療に含まれていないはずの交感神経節ブロック及び硬膜外ブロックなどの神経ブロックによる疼痛緩和療法等が併用禁止となっていること等、丁寧に説明する必要があると考えます。

回答：ご指摘ありがとうございます。ランダム化よりシングルアーム試験へ変更したため、標準治療群に対する説明は不要と考えます。

8) 14 頁の研究の中止についてですが、1)の本人が治療中止を申し出た場合と、6)の本人が同意を撤回した場合は同じではないでしょうか？(治療中止を申し出た場合は同意の撤回の手続きをすることになるはずですが。)また、ここで突然「代理人」が登場しますが、本人同意で実施していたが途中で本人の意思能力が失われるという事態を想定しての説明でしょうか？せめて 15 頁中段「ただし、本試験において 代理人による中止を認めるのは、被験者本人の意思決定が困難な場合とする。」ではなく、「ただし、本研究において代理人による中止が認められるのは、研究遂行中に被験者本人が意思決定できない状態に陥った場合に限る。」というのが正しい記載ではないでしょうか？

回答：ご指摘ありがとうございます。15～16 頁「臨床研究の中止について」において、6) の「あなたが同意を撤回した場合」を削除しました。また、本人の意思能力が失われるという事態を想定してのことですが、16 頁中段「ただし、本試験において 代理人による中止を認めるのは、被験者本人の意思決定が困難な場合とする。」ではなく、「ただし、本研究において代理人による中止が認められるのは、研究遂行中に被験者本人が意思決定できない状態に陥った場合とする。」という文面に変更致しました。

(同意説明文書 15～16 頁「8. 臨床研究の中止について」)

9) 15-16 頁の「補償」の記載をより具体的にお願いします。

回答：ご指摘ありがとうございます。本研究では補償及び賠償保険を設定しておりますので、補償の記載を追加しました。

(同意説明文書 16～17 頁「10. 副作用などの健康被害が生じた場合の補償について」)

<追記文面>

この臨床研究は、これまでの結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もしもこの臨床研究に参加している間に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、適切で十分な治療が受けられます。さらに健康被害の補償の請求ができ、死亡や後遺障害の程度に応じた補償が受けられます。このような場合は、臨床研究に関する窓口(21 頁参照)までご連絡ください。ただし、下記の場合は、補償されないことがあります。

- 1) 健康被害と臨床研究との因果関係が存在しない場合
- 2) 今回の研究的治療の効き目が不十分であることによって症状が悪化した場合
- 3) その健康被害があなたの故意または重大な過失によって生じた場合

10) 8 頁に採取する骨髄量およびその量が適量であること(どのくらい細胞移植に必要であるか等)を加筆してください。また骨髄採取のリスクの説明も加えて下さい。

回答：ご指摘ありがとうございます。9頁に「全国の施設で、本血管再生治療は過去約10年間に300例以上施行されておりました。各施設で約600～1000mlの骨髄液を採取され、それを8頁下段に記述しているように分離・濃縮し患肢に細胞移植を施行しております。報告によれば、骨髄液採取に伴う合併症(貧血の進行に伴う狭心症の増悪及び心不全、死亡等)は認めておりません。本研究での骨髄液の採取量は約600mlとしており、これまでの経験や報告からも適量であると考えております。また各施設の研究責任医師または分担医師の判断で、輸血

を施行する可能性があります。(詳細は、14頁Fに記載しております。)」を記載し、採取する骨髄量およびその量が適量であることを説明しました。また、骨髄液採取のリスクとしては、14頁中段「予測される不利益 F」に「骨髄液を約600ml採取することで貧血の進行を来す可能性があり、それに伴いふらつきの自覚や血圧の低下を来す可能性があります。また重症の場合は、狭心症(胸が苦しくなる)や心不全増悪(むくみや呼吸苦を自覚し、命に関わる可能性もあります。)を来す可能性があります。貧血に対しては随時輸血を準備し、補液、輸血及び昇圧剤(血圧をあげる薬)にて対応をしております。」と追記致しました。(同意説明文書 8~9頁「細胞移植の方法について」、14頁「予測される不利益 F」)

11) 同頁の下段、10年間の凍結検体の保存とあるが、新法上の保存義務と研究利用の検体保存は各々分けて説明し、どちらの検体保存についての同意を求めているのかを明確にしてください。特に研究利用への保存については余剰検体であることを明記しないと研究用に余分に採取されるような不安を与える可能性があるかと。本来研究終了後に廃棄する予定のものを将来の研究用に保存したいと考えていることを説明してから同意書のチェック欄にチェックをお願いする必要があるのではないかと考えました。(なお、研究終了とはいつのことを差し、いつ余剰検体が発生するのかも明らかにしてください。)

回答: ご指摘ありがとうございます。9~10頁「検体保存について」の文面を、「採取した骨髄液や骨髄単核球細胞の一部(約10ml程度)を保存致します。決して、そのために余分に追加採取することはありません。あなたから採取した骨髄液や骨髄単核球細胞などの検体は他の目的で使用することはなく、研究期間中万が一予期しない感染症や死亡を引き起こした場合に保存検体を用い、培養検査(細菌やウイルスを同定する検査)等の検査を施行させていただく可能性があります。臨床研究終了後(細胞移植から約1年後)すみやかに廃棄いたしますが、もしあなたが同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。その際は、採取した骨髄液や骨髄単核球細胞の一部を10年間凍結保存させていただきます。将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について特定認定再生医療等委員会に申請し、承認を受けた上で実施いたします。別の研究に用いる際は、承認を受けた後、場合によっては再度ご同意をいただく為に連絡を取らせて頂く事があります。」と変更追記いたしました。

(同意説明文書 9~10頁「検体の保存について」)

12) 患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。



回答：ご指摘ありがとうございます。21 頁上段「臨床研究や治療に対する相談や苦情についての対応は病院毎に整備されております。この臨床研究ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいこと、さらに詳しく知りたい情報などがありましたら、遠慮せずにいつでもお尋ねください。以下の問い合わせ先に連絡いただくか、直接医療相談室まで来ていただければ、臨床研究や治療について、なんでもお答えいたします。臨床研究が始まった後でも問題ありません。また、この治療を受けることについて、なにか心配がありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。」という文面に追記変更致しました。

（同意説明文書 21 頁「臨床研究に対する窓口」）

以上

## 先進医療再審査の事前照会事項(真田構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療

2017年5月8日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科 的場聖明

1. 本研究では登録時の患側皮膚組織還流圧(SPP)30mmHg未満を登録基準とし、SPPの6か月後における変化量を主要評価項目とするとされています。その際、開始時のSPPが測定感度以下の時は20mmHgと読み、6か月後のSPPが測定感度以下の場合は0mmHgと読むという保守的判定によって、SPPの測定感度の揺れに対するバイアスを吸収しようとしています。SPPは確かに当該疾患に関しては最も直接的な客観的指標の一つであると言え、係る設定は現時点で考えうる限り妥当なものと理解は致します。
- 一方で、SPPは非侵襲的に何回でも測定でき、測定誤差も小さくないため、
- 1)測定バイアスを防ぐための定型的な測定方法を可能な限り適切に定めておく、
  - 2)複数の測定値が出る状況ではどのように最終的な測定値を取り決め採用するかを適切に定めておく、この2点の必要があると認識します。
- 1)については、●同一症例において、時期が離れた各SPP測定ピリオド(例えば開始時と3か月後、あるいは6か月後)で同じ測定ポイントであることを担保するために具体的にどのような方法をとられるか(例えば正確な測定位置のカルテへの記載、写真による位置の図示、など)を予め定めてください。また●測定前の患肢測定部分周辺の処置方法(例えば何分以上安静にする、何分以上水平に保つ、患肢を温めてよいか温めないか、など)を予め定めてください。
- 2)については、●同じSPP測定ピリオドで複数回測定する場合、何回まで反復測定を許容し、その平均あるいは最高値、あるいはどのような値を最終的に採用するのかを、予め定めてください。また●複数回測定した際に具体的な実測値と測定感度以下という結果が共に出た場合にあっては、最終的な測定値としてどのような取り扱いをするのかも、予め定めてください。

### 【回答】

ご指摘いただき誠に有難うございます。ご指摘の通り、治療前後のSPP値の測定方法と解析に使用する値につき、詳細に記載を行いました。過去に報告にあるSPP値の測定方法を参考にし、また今後の臨床試験への応用や多施設での臨床試験であることも念頭におき、簡便かつできる限り正確な数値をえることを目標としております。

### 【本試験におけるSPP値の測定について】

- ① 移植前後のSPP値の測定部位

1. Fontaine III 度の場合は患側の足背部で測定を行い、Fontaine IV 度の場合は患側の潰瘍中枢側近位部（足背部又は足底部）での測定を行う。ただし、骨や腱の上の突出した部分での測定は控える。
2. 移植前後で SPP 値の測定部位を変更させないため、移植前の SPP 値の測定部位を詳細にカルテに記載または図として保存しておく。

## ② SPP 値の測定手順

1. 仰臥位で、四肢を心臓と同じ高さにして数分間安静を保つ。
2. 測定部位と患者の体温が同等である必要があるため、必要であれば患者を毛布などで加温する。
3. 適切なサイズのカフを測定部位に巻き、加圧し測定を開始する。（その際、正確な値の抽出を心掛けるため、会話や動きがないように患者に伝える。）
4. 1 度の測定は 5 分程度で終了する。

## ③ 複数回測定が必要な場合

1. 体動や加圧による痛みにより測定不可や誤数値が得られた場合、担当医師の判断で複数回測定する。ただし、1 度の測定につき 3 回まで測定可とする。
2. 複数回測定した場合、解析に使用する SPP 値は最終に測定した値を使用する。
3. 複数回測定した場合、測定回数と最終の SPP 値のみを CRF に記入し、複数回測定の理由はカルテに記載し、その理由に問題ないかモニタリングで確認を行う。

上記旨を、先進医療実施届出書及び試験実施計画書に記載を追加いたしました。

（先進医療実施届出書 14, 16, 33 頁及び、試験実施計画書 4, 14, 33 頁）

2. 試験実施計画書の目次に誤植があります。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。試験実施計画書 6 頁目次の誤植（頁数の誤り）を削除致しました。（試験実施計画書 6 頁）

以上

## 先進医療再審査の事前照会事項(掛江構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療

2017年5月10日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 循環器内科 的場聖明

1. 同意能力が十分ではない患者様を代諾によって参加させることを、想定されているのかいないのか、どちらでしょうか。

同意説明文書等、提出書類全体的に統一されていないようにお見受けいたしますので、以下の箇所をご確認の上、統一した記載に修正して頂きますようお願いいたします。

### 【同意説明文書】

(1)6頁中段「ただ、本人にご家族の介助や介護が必要な方は、ご家族の十分な理解と同意が必要となります。」とございますが、さらに家族の同意が必要なのかどうかという観点から、「ただ、ご家族の介助や介護が必要な方は、ご家族の十分な理解と承諾が必要となります。」として頂くので十分なのではないかと考えます(7頁の上段では「患者様自らの意思および家族の理解と承諾」とあります)。

(2)7頁中段「臨床研究に参加していただけない方の主な基準1)」の「患者様または患者様家族からインフォームドコンセント」という修正についても、患者様からのインフォームドコンセントは必須ですが、ご家族のインフォームドコンセント(同意)は必須ではないように考えますが、如何でしょうか。

(3)6頁目の修正記載と1頁目の記載「ご家族と事前によく話し合いをしていただき、両者の意思のもと本研究への参加を」にニュアンスの違いがあるように感じます。1頁目も6頁目と同じ文言「ただ、ご家族の介助や介護が必要な方は…」とされた方が違和感がないように思いますが、如何でしょうか。

### 【同意書】

(4)本人署名とありますので、本人が署名できないと同意が成り立たないようになっているのではないのでしょうか。

(5)突然「公正な立会人の署名および押印」と出てきますが、この説明が一切ありません。誰を想定していて、何の目的で作成された署名欄なのでしょう。(不要ではないかと考えます。)

【試験実施計画書】

(6)15頁6)の後半では「患者自らの意思および/または家族の理解および承諾に基づいて、試験参加への文書同意が取得されている患者」と書かれ、「または」を用いると家族の承諾のみで、すなわち代諾で参加できるようにも読めます。一方、16頁の除外基準1)において「患者からインフォームドコンセントの得られない(場合)」が除外されるとあり、本人同意がなければ除外される(参加できない)とも読め、矛盾が生じているように思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。まず、「同意能力が十分ではない患者様を代諾によって参加させることを、想定されているのかいないのか、どちらでしょうか。」のご質問に対しては、本試験では同意能力が十分ある患者様の参加を想定しており、代諾によって参加させることは考えておりません。また、記載の統一がされていない状況でしたので、ご指摘の通り、以下のように修正致しました。

1)～5)は同意説明文書です。

1)6頁目中段「ご家族の十分なご理解と承諾が必要」に変更しました。

2)7頁目中段1)文書内、「患者本人からインフォームドコンセントが得られず、」に変更しました。

3)1頁目中段「ただ、ご家族の介助や介護が必要な方は、ご家族の十分な理解と承諾が必要になります。」に変更しました。

4)22～24頁同意書1～3枚目「代筆者署名および押印」を追加し、「※患者本人が署名できる場合は、代筆者の署名および押印は不要」を記載しました。

5)22～24頁同意書1～3枚目「公正な立会人の署名および押印」を削除しました。

6)試験実施計画書15頁 選択基準6)文書内「患者自らの意思(患者本人に介助や介護が必要な方は家族の理解および承諾が必要)に基づいて、試験参加への文書同意が取得されている患者」(\*)

(\*)本人による署名が困難な場合には、家族等が同意書の代筆者欄に本人の意思に沿って代署を行うものとする。

に変更しました。

2. 同意説明文書について誤植の修正をお願いします。

(1)9頁中段の「13頁F」の記載は、14頁Fの誤植(加筆修正等によりページがずれたため)

(2)16頁中段「ただし」以下の文章が、丁寧語ではなくなっています。「場合とする」

→「場合となります」、「とおりである」→「とおりです」と表現を統一された方がよ  
ろしいかと存じます。

(3) 同意書二枚目の6行目「分担医師」の後に「)」が抜けています。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の誤植につき、修正致しま  
した。

1). 9 頁中段 「13 頁 F」→「14 頁 F」

2). 16 頁中段 「場合とする」→「場合となります」、「とおりである」→  
「とおりです」

3). 同意書二枚目の6行目「分担医師」の後に「)」を追加しました。

以上