

第10回国立大学法人福井大学臨床研究審査委員会議事要旨

日時:令和元年11月18日(月) 13:00 ~ 14:00

場所:福井大学松岡キャンパス 管理棟 3F 中会議室

【委員】

出席委員: 松峯昭彦(委員長), 石塚 全, 小坂浩隆, 西村高宏 (内部4)
野村元積, 吉川奈奈, 吉田俊博, 欠戸郁子, 酒井和美 (外部5)

【陪席者】

(医学研究支援センター) 渡邊講師
(総務管理課) 小林課長, 高橋主査, 村田主任, 鈴木事務補佐員

【前回委員会議事要旨の確認】

委員長から、第9回委員会の議事要旨について確認があり、承認された。

【議事】

1. 審議事項

1) 新規審査

整理番号	C2019016F
区分1	<input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 単施設研究 <input checked="" type="checkbox"/> 多施設共同研究
研究課題名	開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象にプロスタグランジン関連薬とアイベータ配合点眼液の併用療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化単遮蔽クロスオーバー比較試験
研究責任医師	稲谷 大(眼科)
実施医療機関	福井大学医学部附属病院

① 研究代表医師 稲谷教授から、研究概要について説明があった。

② 質疑応答

各委員から、資料に基づく質問・意見があり、研究総括者から回答があった。(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。

2. その他

委員長から、次回の委員会は12月16日(月)13時から開催する旨の案内があった。

以上

資料 No. 3 研究計画書

No.	委員属性	質問・意見等	回答
1	① ③	<p>p. 4 対象 5)有効性評価対象眼の眼圧 p. 11 5.1.1 選択基準 対象者として選択される眼圧は 15mmHg～24mmHg とかなり幅があるが、高い眼圧の場合にも有効と考えられるのか。</p> <p>③ 点眼治療すべき人を対象としているのか。</p>	<p>緑内障の場合、高い眼圧等により視神経が圧迫させることにより視野が欠ける症状が進行するが、視神経は正常眼圧でも少しずつダメージを受けていくものであり、緑内障の進行は、眼圧を下げる点眼治療によって完全に止められるというものではない。そのため、24mmHg より高い眼圧の方は本研究の対象から除外している。</p> <p>ご指摘のとおりである。本研究では、同一製剤のプロスタグランジン関連薬による点眼治療履歴のある方を対象外としている。</p>
2	③	<p>p. 6 有効性評価対象眼 (3 行目) 「左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用する。」となっているが、何故、右眼を採用するのか。</p>	<p>眼科領域の臨床研究においては、研究対象として右眼を採用することが慣例となっているため、これに従い、左右の眼圧が同じ場合には、右眼を採用することとした。</p>
3	③	<p>p. 6 介入 「被験薬、対照薬ともに、両眼又は片眼に」と記載されているが、以下の書類には「<u>両眼に</u>」とのみ記載されている。 ・説明同意文書(資料 No. 4) p. 18 11-2 ・点眼日誌(資料 No. 14) 表紙 ◇守っていただきたいこと</p>	<p>記載が「<u>両眼</u>」のみの箇所は記載もれであり、説明を追記する。</p>
4	②	<p>p. 7 1.2 概略図 8 週間目に試験薬を変更するとのことだが、薬を変えることの弊害はないのか。</p>	<p>本研究の対象者は、プロスタグランジン関連薬のみの治療を行っている方であり、本研究への参加によって、試験薬(配合薬)による治療が加わるため、どちらの試験薬先行群においても、眼圧はより下降すると期待される。そのうえで、本研究で用いる試験薬 2 種類の効果は、ほぼ同程度であることから、薬を変更することの弊害はないと考えている。</p>
5	②	<p>p. 14-16 6.1.2 予測される副作用 「アイベータ配合点眼液」ならびに「コンプト配合点眼液」の「重大な副作用」がすべて「頻度不明」と記載されているが、これらの事象は「ほとんど生じない」という意味か。</p>	<p>本研究に用いる試験薬(配合薬)を用いた臨床研究においては、副作用の報告はなかったが、過去に、単剤使用($\alpha 2$ 刺激薬またはβ 遮断薬)についての副作用報告があるため、「<u>頻度不明</u>」として念のため記載したものであり、これらの副作用が生じる頻度は非常に低いと考えられる。</p>
6	②	<p>p. 18 7.2 同意取得(5 行目) 「同意取得前に検査を実施していた場合は被験者の同意を得たうえでその結果を利用することができる。」と記載されているが、同意を取得する前に検査を開始するというのは、どのような状況か。</p>	<p>眼科診療の場合は、通常、医師の問診前に一般的な検査(視力検査・視野検査等)を行うため、その後の問診時に、研究への参加同意が得られた場合、①これらの検査項目は主要評価項目には該当しない、②同じ検査を重複して行うのは被験者の負担になる、の理由から、同意前に得られた検査結果を流用することとした。</p>

7	②	<p>p. 24 8.2 同意撤回 被験者が何らかの理由で同意を撤回した場合、この研究においてその時点までに得られたデータ、資料等すべて使用しないということになるか。</p>	<p>同意を撤回された場合でも、データは使用する。その理由は、臨床試験の安全性を担保するためである。例えば、有害事象が発生し、被験者が同意撤回した場合に、全てのデータを削除すると、有害事象の発生頻度を過小評価してしまう可能性がある。</p> <p>説明文書・同意文書 p. 3 同意撤回について 「研究に参加することに同意した後でも、意思が変わった場合はその理由に関わらず同意を撤回することができます。その場合、あなたの安全を確認するため、中止時に診察や検査を受けていただきます。なお、それまでに得られた検査結果については使用させていただきますのでご了承ください。」と記載している。</p>
8	③	<p>p. 24 8.2 同意撤回 「可能な限り同意撤回文書を入手する。」となっているが、必須としなくてよいか。 また、必須としない場合、文書に替わるものを残す必要はないか。</p>	<p>同意撤回後、被験者が来院されない等により、文書の入手が不可能となる場合があると想定し、このような記載とした。 同意撤回文書を入手できない場合、これにかかわる記録を、カルテまたは文書にて必ず残すこととする。</p>
9	③	<p>p. 24 9.1.1 有害事象の定義 「原疾患の症状の自然な悪化」について、被験者が判断して納得できるよう丁寧な説明が必要ではないか。</p>	<p>「<u>原疾患の症状の自然な悪化は有害事象とはしないものとする</u>」この文章は、『緑内障の経年的進行と判断されるケースは有害事象としてあげない』という本研究のルールを示したものである。ただし、本研究の<u>中止基準</u> (p. 27 10 <u>中止と終了</u> 参照)に該当する場合は、有害事象としてあげることになる。</p> <p><被験者への説明について> 本研究に参加中の被験者に、緑内障の進行（眼圧または視野検査等）がみられた場合には、通常診療同様、診察結果に基づき丁寧に説明を行う。①プロスタグランジン関連薬に加えて試験薬を点眼することにより、眼圧下降効果はより期待される状況にあること、②しかし緑内障の進行を点眼治療により完全に食い止めることは一般的には難しいこと、等について説明することになると思われる。</p>
10	③	<p>本研究のような研究内容を、主体となって計画・決定するのは、だれか。 ・薬効を調べたい医薬品メーカーか ・患者のために医師が考えるのか ・データを分析する機関か</p>	<p>医師が主体となり、行うものである。</p>

資料 No. 4 説明文書・同意文書

No.	委員属性	質問・意見等	回答
11	① ② ①	<p>被験者の同意が得られた場合、その日のうちにエントリーし、その日のうちに試験薬をわたすのか。その流れは。</p> <p>薬の処方是谁がするのか。</p> <p>薬の保管方法は。</p>	<p>ご指摘のとおり、同意の得られた日にエントリーし、試験薬をお渡りする。</p> <p>データセンターが試験薬の割り付けを行うため、被験者の同意を得られ次第、インターネット回線を用いてエントリーする。その後すぐに、データセンターから試験薬番号が連絡される手筈となっている。</p> <p>本院の場合には、試験薬は薬剤部に管理をお願いするため、被験者のエントリーの都度、該当番号の試験薬を眼科に運び、被験者にお渡しする。また、試験薬の保管場所は、医療機関ごとに定めることとしている。</p>
12	③	<p>p. 7 4 研究の方法(下から5行目) 「どちらのグループに割り付けられたかを、担当医師には知らせずに研究を行います。」とあるが、診療を行う医師と、試験薬を渡す医師は違うということか。</p> <p>診療を行う医師とは別の医師が試験薬を渡すことはできないか。</p>	<p>診療を行う医師が試験薬を渡すことになる。</p> <p>本研究の実施医療機関には、研究参加医師が1名のクリニックもあるため、別の医師が渡すと取り決めることはできない。</p>
13	① ③ ③ ①	<p>単盲検と記載されているが、その意味は。</p> <p>盲検化は何のためにするのか。</p> <p>試験薬のラベルをなくしてはどうか。同じ形状の瓶に薬を移す等、試験薬の識別を防ぐ方法はないか。</p> <p>被験者が、診察時等に医師に試験薬を見せて相談等することは十分に予想されると思うが、盲検性が崩れた場合の対応は。</p>	<p>本研究は、医師側に試験薬を知らせない単盲検である。本研究の試験薬は市販薬であるため、被験者は貼付ラベルから試験薬名がわかるが、試験薬の箱はNo. のついた白箱となっているため、医師にはわからない。</p> <p>副作用が発生した場合の評価や、眼圧などの結果に、医師の感情移入(無意識を含む)を防ぐためである。</p> <p>2種類の試験薬は、瓶の形状が異なるため、ラベルをなくしても医師にはわかってしまう。また、薬を別瓶に移す操作は、試験薬の安全性を担保できなくなるため加えられない。</p>
14	③	<p>p. 9 (表) 研究スケジュール測定ポイント(時間) 「0」と「2」の記載 (表下) 4. 測定時間 「2時間値」 眼圧検査は、2時間あけて2回測定するということか。そうであれば、1日の拘束時間を被験者に説明する必要はないか。</p>	<p>ご指摘のとおり、来院時と2時間後に眼圧検査をするという意味である。</p> <p>p. 10 診察・検査について に、診察時間が長くなる旨の説明文を追記する。</p>
15	③	<p>p. 9 (表) 研究スケジュール 被験者にとってわかりやすい来院スケジュールにしてはどうか。 例) ① → 診察日①</p>	<p>診察日①、診察日②等、わかりやすい記載に変更する。</p>

16	③	<p>p.16 7 健康被害の補償について（上から6行目）</p> <p>「重い健康被害(障害1級・2級、死亡)」とあるが、障害3級以下は補償の給付対象とはならないのか。</p>	<p>健康被害の補償については、死亡及び後遺障害1・2級が対象としている。</p> <p>それ以外の場合には、本研究にて使用する試験薬は市販薬であるため、健康保険のうちで行う診療に関する有害事象については健康保険にて治療を行う。</p>
17	②	<p>p.16 9 研究終了後の治療について</p> <p>緑内障は一度点眼治療を始めたなら継続しなければならないと聞いているが、本研究終了後の治療はどうか。</p>	<p>本研究で用いる2種類の試験薬は既に市販されていることから、研究終了後にも、被験者が希望する点眼治療を継続することが可能である。</p>
18	③	<p>p.18 11 あなたに守っていただきたいこと 8</p> <p>「誤って授乳してしまった場合」とあるが、授乳中の者は参加できないのではないのか。</p> <p>・資料No.2 実施計画 p.16 主たる除外基準 12)</p> <p>・資料No.3 研究計画書 p.6 除外基準 12)</p> <p>「妊娠、授乳中の者又は妊娠している可能性のある者」との記載がある。</p>	<p>お子さんがおられるが、授乳はしていない方が、「誤って授乳してしまった場合」を想定して記載していたが、共同研究者と相談の上、削除することとした。</p>
19	③	<p>説明文書の添付文書は「研究参加同意文書」のみとなっているが、「同意撤回文書」等を追加する予定はあるか。</p>	<p>同意撤回文書を追加する。</p>

資料 No. 7 有害事象・疾病等が発生した場合の対応に関する手順書

No.	委員属性	質問・意見等	回答
20	③	<p>p.3 2.2 重篤な有害事象の定義</p> <p>3 障害又は障害につながるおそれ</p> <p>健康被害の補償に対象は障害1, 2級と特定されているが、「重篤な有害事象」は、どの程度の障害をさすのか、定義等はあるか。</p>	<p>有害事象とは、日常生活に支障をきたすほどの機能不全をおこす恐れのあるものを指す。</p> <p>具体的な障害については、厚生労働省 HP に掲載されている障害等級票等に従い判断する。</p>
21	③	<p>p.6 6.1.1 有害事象を知り得た場合(1行目)</p> <p>「被験者に有害事象が発現し、その事象について知り得た場合、研究分担医師は必要に応じて被験者に説明・確認しながら、被験者に対して最善の処置と十分な医療を提供する。」とあるが、</p> <p>①有害事象の症状が眼科以外の場合には、資料No.13「実施医療機関の要件」の救急体制の欄の外部機関の診察となるのか。</p> <p>② ①の場合、有害事象発生から処置・医療提供、必要に応じての盲検性の解除や中止の流れはどうか。</p>	<p>ご指摘のとおりであり、例えば、眼科の診療中に、意識消失された場合には、救急体制のある連携病院等へ搬送することになる。</p> <p>有害事象が発生した場合、被験者からの自己申告により、または、予備薬または残薬を確認することにより、どちらの配合薬の先行群かを知ることができる。それにより盲検性の解除を行うことが可能である。</p>

No. 5(分担医師リスト(最終頁)) No. 11(利益相反管理計画(最後から2枚目))

No.	委員属性	質問・意見等	回答
22	③	井後眼科の研究分担医師(稲谷大)は研究代表医師(稲谷大)と同人物か。	研究代表医師 稲谷大は、井後眼科においても診察しており、そちらでも本研究に参加するため、研究分担医師として記載した。

資料 No. 11 利益相反管理計画

No.	委員属性	質問・意見等	回答
23		研究資金受入金額が変更となりましたので、様式Eの再提出をお願いいたします。	

資料 No. 14 点眼日誌

No.	委員属性	質問・意見等	回答
24	③	本研究の資金提供企業は千寿製薬とのことであるが、被験者における利益相反(株の保有、当該企業への勤務等)の有無を考慮する必要はないか。	(事務局)被験者についての利益相反確認は不要と考える。