

第 11 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 12 月 16 日(月) 13:00 ~ 13:45

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: 小坂浩隆(委員長代理), 石塚 全, 西村高宏 (内部 3)

野村元積, 吉川奈奈, 吉田俊博, 欠戸郁子(外部 4)

欠席委員: 松峯昭彦(委員長), 酒井和美

【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】

委員長代理から、第 10 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を含む 19 施設

① 研究代表医師 稲谷教授から、資料 1-1, 1-2 および資料 2 について説明があった。

② 質疑応答(別紙参照)

各委員から、質問・意見があり、研究代表医師から回答があった。

また、技術専門員からの新規コメントに対する回答があった。

③ 結論

審議の結果、研究計画書および統計解析計画書に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

委員長代理から、次回の委員会は 12 月 23 日(月)13 時から開催する旨の案内があった。

以上

質問 No.	委員 属性	委員からのコメント	回答
1	①	本研究対象者の適格基準として、眼圧は15mmHg~24mmHgとのことであるが、その範囲内でも、眼圧が低め方と高めの方とでは、薬剤の眼圧低下作用として差が出る可能性があるのではないか。	ご指摘のとおり、差が出る可能性があり、その点を評価するために、眼圧値に基づいて被験者を3分類に層化し、解析を行う。
研究計画書 研究デザイン コメント③-1			
2	③	被験者は毎日点眼しないといけないということであるが、もしも1回点眼を忘れた場合、データはすべて無駄になってしまうのか。	「統計解析計画書」p.2 2.2「欠測値の取り扱い」に記載されているように、1回の点眼を忘れたために、すべてのデータが不採用となることはない。
研究計画書 研究デザイン コメント③-2			
3	③	被験者に負担軽減費としてQUOカード（来院毎に5,000円分）を配るということであるが、このような支給は通常行われているものか。	同意日を含め5回の来院をお願いすること、眼圧測定の場合には拘束時間が長くなることを考慮すると、負担軽減費の支払いは適正なことと考える。治験等の場合にも約7,000円が支払われており、金額的にも妥当と考える。

No.	技術専門員からのコメント	回答
1-1	研究計画書 研究デザイン コメント①	
	「緑内障治療薬の washout 期間は長いもので 4 週間」ということであれば、Ⅱ期の測定値には持ち越し効果が on される可能性を否定出来ない、とコメントせざるを得ません。	今回は評価期間を 8 週間とし、切り替えてから 8 週後に眼圧を測定するので、評価への影響はないものと考えております。
1-2	研究計画書 研究デザイン コメント③-1	
	最小化法 (Pocock-Simon 法) を用いる場合には割付け確率を指定すると思えます。一般的には 0.8 程度に設定する事が多いようですので差し障りがなければ 7.3 項に付記されてはいかがでしょうか。	ご指摘の通り最小化法採用時には一定の割付け確率を指定し無作為化の観点を残した方法を取りますが、本試験では割付け確率を設定しておりません。その理由として、以下 2 点が挙げられます。 <ul style="list-style-type: none"> ・本試験の目標症例数が 120 と小規模であること ・研究担当医師側のみ Single blind のデザインで、かつコソプトおよびアイベータの 2 剤が既にランダムに配置された試験薬に対してその順序のみを決定する割付け方法をとっており、医師側の Blind 下では予測性の排除をもとにした割付け確率の設定は不要であること よって、割付け確率を 1 とした最小化法により割付けを行うことといたしました。
1-3	研究計画書 研究デザイン コメント③-2	
	割付け因子の中に連続変数である眼圧値と年齢が設定されています。連続量のままで割付け因子として用いる予定でしょうか。それとも層化した 2 値変数を設定して割付け因子とされるのでしょうか（例えば、眼圧値を 21mmHg 以下と 21mmHg 超の 2 層に分ける変数を設定して用いる）。	連続変数は臨床的な観点から基準値を検討し、その基準値をもとに層化を行います。その結果、連続変数を 2 値あるいは 3 値の変数として以下のとおり割付け因子に設定しております。 <ul style="list-style-type: none"> ・<u>眼圧値</u> (0hr と 2hr の平均値) : 選択基準を 3 mmHg ずつとした 3 分類 (15.0mmHg ≤ 低 < 18.0 mmHg, 18.0mmHg ≤ 中 ≤ 21.0 mmHg, 21.0mmHg < 高 ≤ 24.0 mmHg) ・<u>年齢</u> : 60 歳以上 or 未満の 2 分類
1-4	統計解析計画書 4.6 部分集団解析コメント⑩	
	cutoff 値として「データの中央値」を設定されています。標本から得られた統計量を cutoff 値に用いた集計結果は一般化に不向きかと思えます。	正常範囲 (上限値) による分類 (≤21mmHg, >21mmHg) と共に、ベースライン眼圧値の低い集団・高い集団における有効性・安全性への影響について、合わせて検討できればと考えております。

No.	技術専門員からのコメント	回答
2-1	SAP2.1 各評価時期のデータ採用基準について： 計画されている visit 毎に具体的に time window を設定し明記して下さい。	ご指摘のとおり記載を追加いたします。 (12/23 修正書類提出予定)
2-2	SAP2.4 変数の定義について： 連続変数の測定値を分類して新たなカテゴリカル変数を設定する場合、纏めてこの項に列記したら導出変数の管理が簡便になります。	ご指摘のとおり記載を追加いたします。 (12/23 修正書類提出予定)
2-3	SAP3.2 検定および推定の有意水準について： 3.2 検定の有意水準および推定の信頼区間	ご指摘のとおり修正いたします。 (12/23 修正書類提出予定)
2-4	2.4 SAP 4.5 1) 有害事象について： 有害事象発現頻度割合(%) (=100×発現例数/安全性採用症例数) と Clopper-Pearson の 95% 両側信頼区間を算出し、有害事象発現頻度割合について χ^2 検定又は Fisher 直接確率検定	ご指摘のとおり修正いたします。 (12/23 修正書類提出予定)
3-1	3.1 I 期終了時まで (visit1~3) のデータを用いて non-inferiority test (parallel design と同様) を行ったとすると power はどの程度になるか計算できませんか。	以下の条件で計算した結果は 0.48 となります。 ・ α : 0.05 ・ 症例数 : 60 ・ 2 群の差 : 0 ・ 標準偏差 : 2.0 ・ 非劣性マージン : 1.0