

第 14 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2年2月 17 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)坂下講師, 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 13 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	C2019022F
区分 1	■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 ■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	■単施設研究 □多施設共同研究
研究課題名	アイベータ配合点眼液におけるプリモニジンのヒト硝子体移行に関する研究
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研究責任医師 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、研究責任医師から回答があった。(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 3 月 16 日(月)13 時から開催する旨の案内があった。

以上

第14回国立大学法人福井大学臨床研究審査委員会議事要旨

【全体】

No.	委員属性	質問・意見等	回答	対応
1	①	本研究の目的は、ブリモニジン+チモロールの合剤において、硝子体へのブリモニジンの移行を調べるものか。	2019年9月に承認された0.1%ブリモニジン+0.5%チモロール配合点眼剤(アイベータ)について、硝子体へのブリモニジン移行を調べるのが目的である。	不要
2	①	硝子体におけるブリモニジンの濃度が、神経保護作用に重要なのか。硝子体を經由しなくても例えば毛細血管等から流入し神経に作用することはないか。	毛細血管等から血流を介して神経に作用する可能性はあるが、眼には血液網膜関門というバリア構造があり、網膜には薬剤が到達しにくいいため、硝子体を調べることとしている。	不要
3	①	ブリモニジンの神経保護作用についてはこれまでに報告があるか。	$\alpha 2$ 受容体に神経保護作用があるとの報告がある。	不要
4	①	硝子体中にブリモニジンの濃度勾配が生じる可能性はないか。	硝子体のサンプルを採取するときに、網膜近傍の硝子体部分を採取することとしている。	不要
5	①	点眼していない時の硝子体または前房水中のブリモニジン濃度は。	これまでの研究のnegative controlでは、硝子体および前房水ともに0であった。	不要
6	③	0.2%ブリモニジンは日本での使用は承認されていないのか。	0.2%ブリモニジンは日本では未承認である。日本での臨床試験は、0.1%と0.2%について行われ、降圧効果には差はなかったが、アレルギー性結膜炎の発症は0.2%が0.1%に比べ高かったため、0.1%のみ承認された。	不要
7	③	研究対象となる黄斑前膜、黄斑円孔で手術予定の方は、生活に不自由を感じる程度の症状があると思われるが、説明文書同意文書には、視覚障害のある方に対する配慮に疑問が感じられる部分がある。ご家族または看護師などによる同行援護の付き添いを前提として、同意取得などの手順を考えることが必要ではないか。	黄斑前膜、黄斑円孔は、片眼性が多く、片眼のみ視力障害をきたしている症例が多いため問題ないとする。 まれに両眼性の症例があるが、その場合は同行者に介助していただけるようお願いする。	不要

【資料 No. 4 研究計画書】

No.	委員属性	質問・意見等	回答	対応
8	③	p.4 対象 本研究は、硝子体中のブリモニジンの濃度を調べるものであり、手術により硝子体を摘出する方を対象としているとのことであるが、概要を読んだだけでは、手術する人を対象としていることがわからない。	手術の所見のある患者さんを対象とする旨追記する。	要
9	③	p.5 目標症例数 目標症例数10名は少なく感じられるが。	本研究は探索的研究であり、統計解析はしないため10名とした。	不要
10	③	p.5 研究期間について 研究期間は2020年12月31日までと短く設定されているが、対象疾患の患者さんは多くおられるのか。	本院での硝子体手術は年400件弱であり、そのうちの1/4である約100名が黄斑前膜、黄斑円孔であるため、予定被験者数10名は研究期間内に達成できると考えている。	不要
11	①	p.11 6.1.2 予測される副作用 アレルギー性結膜炎を発症する方はどのくらいいるのか。	点眼した方のうちアレルギー性結膜炎を発症するのは1%未満であるが、点眼から数か月経過しないと発症しないため、本研究に参加することで1週間点眼しても、黄斑前膜、黄斑円孔治療の手術に影響することはない。	不要

12	②	p.18 「8.1 インフォームドコンセント」 研究対象者の適格基準(年齢制限)については、資料 No. 3 実施計画 p.5 「年齢下限・上限」に「20歳以上、上限なし」と記載があるが、同意取得の際、ご高齢の対象者などに対する説明の仕方などについて何か特別の配慮をする予定はあるか。	点眼のアドヒアランス(※)が低い可能性があるため、高齢者で同意取得が困難な症例は研究者の判断で登録しないこととしている。 (※アドヒアランス：患者さんが自ら進んで決められたとおりに行うこと)	不要
13	②	研究対象者がご高齢で対応能力に問題がありそうな場合、「代諾」の可能性も想定されているか。	代諾が必要な状態の患者さんの登録はしないこととしている。	不要

【資料 No. 5 説明文書同意文書】

No.	委員属性	質問・意見等	回答	対応
14	③	p.2 同意について(1行目) 「内容をよくお読みいただき」とあるが、対象者の状態を考慮すると、読むことが困難な方もおられるのではないか。	黄斑前膜、黄斑円孔は、片眼性が多く、片眼のみ視力障害をきたしている症例が多いため問題ないとする。 まれに両眼性の症例があるが、その場合は同行者に介助していただけるようお願いする。	不要
15	①	遠視等で文字を読むことが難しい場合はないか。	同意文書の文字もできる限り大きくしている。	不要
16	③	p.5 あなたの病気について 今回の研究の目的は、緑内障の新しい治療法としての効果を見ることと思われるが、この文面では、特に対象者の病気(黄斑前膜、黄斑円孔)にも効果があるかもしれないと示唆しているようで、分かりにくく感じられる。資料 No. 4 研究計画書 p.9 の8行目の記載「・・・緑内障のみならず後眼部疾患に対する有益な知見となりうる」というような文面を、この部分あるいは「研究の目的」に盛り込むと、より明確に伝わるのではないか。	本研究で得られる成果は、緑内障のみならず後眼部疾患に対する有益な知見となり得ると考えているが、 <u>対象者の疾患(黄斑前膜、黄斑円孔)に対する有効性は現時点では確認されていないため、誤解を生じないよう、同意説明文書の記載を下記のように修正する。</u> (修正前) 今回お渡しするアイペータ配合点眼液というお薬は緑内障(りよくないしょう)を治療するためのお薬で、あなたの病気を治すためのお薬ではありませんが、主成分の一つであるプリモニジン酒石酸塩は網膜の神経に対する保護作用が報告されています。 (修正後) 今回お渡しするアイペータ配合点眼液というお薬は緑内障(りよくないしょう)を治療するためのお薬で、あなたの病気を治すためのお薬ではありません。	要
17	③	p.5 あなたの病気について 手術をうける病気についての説明が少ない印象である。	黄斑前膜、黄斑円孔については、その手術についての説明文書同意文書にて詳細に説明している。	不要
18	③	p.6 参加できる基準 1) 「ご自身の意思で文書による同意ができる方」とあるが、対象となる方は、文書による同意は難しい場合があるのではないか。	黄斑前膜、黄斑円孔は、片眼性が多く、片眼のみ視力障害をきたしている症例が多いため問題ないとする。まれに両眼性の症例があるが、その場合は同行者に介助していただけるようお願いする。 理解判断について困難がある場合には登録しないこととする。	不要
19	③	p.7 研究スケジュール 同意取得される診察日①には、付添人の同行を求めているかどうか。	黄斑前膜、黄斑円孔は、片眼性が多く、片眼のみ視力障害をきたしている症例が多いため問題ないとする。 まれに両眼性の症例があるが、その場合は同行者に介助していただけるようお願いする。	不要
20	③	p.7 診察・検査について 3) 眼の検査 1. 涙液量 「専用の試験紙をしたまぶたに挟み」 「下まぶた」の方が理解しやすい。	修正する。	要

21	③	p.8 診察・検査について 2. および3.に、点眼の麻酔をした上で行う検査の記載があるが、運転での通院など安全性の面で差しさわりのないか。	この麻酔は痛みをとるための点眼麻酔であり、運動神経系を麻痺させたり、瞳孔を散大させたりするものではないため、運転への支障はないと考える。	不要
22	②	p.9 「6 予測される利益および不利益」 この説明文書を読むと、アイベータ配合点眼液の仕様について、「予測される利益」に対して「予測される不利益」が大きい印象を、研究対象者が抱く可能性があるように感じる。ベネフィットに対してリスクが大きい印象を受けるため、この点について説明を求めたい。	リスクに関しては、可能性のあるもの全てを列記するべきであり、研究対象者が説明文書を見て、自由意志で判断すべきと考える。本研究で実施する検査等は通常診療と大きくは変わらず、侵襲的な検査等もないことは口頭で説明する。	不要
23	①	p.11 10 費用負担及び謝礼について 謝礼または交通費の支払いはあるか。	来院日は、手術申込日と手術日の2回であり、研究に参加することによる追加来院はないため、負担軽減費のような謝礼の支払いはない。	不要
24	③	p.12 11 あなたに守っていただきたいこと 研究対象者ご本人による点眼日誌の記入は可能か。 また、難しい場合に、家族に記載してもらうことは可能か。	黄斑前膜、黄斑円孔は、片眼性が多く、片眼のみ視力障害をきたしている症例が多いため問題ないと考える。まれに両眼性の症例があるが、その場合は同行者に介助をお願いする可能性がある。 理解判断について困難がある場合には登録しないこととする。	不要
25	②	点眼状況の確認として、点眼日誌以外の方法はないか。	海外ではカウンター付点眼剤の使用例があるようだが、日本では前例がない。1回に2, 3滴点眼してしまう場合もあり、点眼回数および点眼剤の滴下数を厳密に調査するのは難しく、自己申告に頼るしかないと考える。	不要
26	③	点眼日誌の様式が必要ではないか。	点眼日誌については追加提出した。 (当日配布資料 No. 4)	対応済
27	③	p.13 12 研究の中止 患者さんから参加取りやめの申し出があったり、患者さんが来院しなくなった場合にはどうするのか。「8 研究に参加しない場合の治療方法」には、「参加の有無に関わらず、必要に応じた治療を行います」とあるが。	黄斑前膜、黄斑円孔手術予定者が、同意撤回された場合でも、もちろん予定通り手術を実施する。また本研究に限らず、手術の日に来院されない場合には、病棟から連絡をすることになっており、患者さんを放置するようなことはない。	不要
28	③	p.13 13 試料・情報 試料の廃棄の記載はあるが、薬剤の廃棄についての記載がない。未開封および使用後の点眼剤の残液を回収する必要はないか。 また、廃棄する場合、証拠写真等にて記録を残すことも検討すべきと考える。	薬剤の回収については、確認のうえ、修正する。	要
29	③	研究参加同意文書について 対象者にとっては、署名欄が小さすぎるのではないか。 ご協力いただくご家族の署名もいただいたほうがよいのではないか。	署名欄については修正する。 本研究では、患者さんに1日2回の点眼を依頼するため、ご自身で理解して同意することが困難な方は登録しないため、ご家族の署名は必要とは考えていない。	要
30	③	同意撤回文書について 資料 No. 4 研究計画書 18 頁の「8.2 同意撤回」に、「可能な限り同意撤回文書入手する」と記載があるが、「同意撤回文書」の様式を入れる必要はないか。	同意撤回文書については追加提出した。 (当日配布資料 No. 5)	対応済

【資料 No. 9 監査手順書】

No.	委員属性	質問・意見等	回答	対応
31	③	この研究は、千寿製薬株式会社から研究費の提供を受けて実施するものである。監査手順書で外部監査を行うこととしていても、監査業務を千寿製薬に委託することに違和感を感じる。	臨床研究法の施行等に関する Q&A において、医薬品等製造販売業者による監査業務の提供が研究責任医師の監督の下で実施される限りにおいて、認められております。また、監査部門は実施部門との独立性を担保する上で治験や臨床	不要

	<p>※関連書類 ○資料 No. 3 実施計画 p. 2 「監査担当機関 監査担当責任者」 ○資料 No. 4 研究計画書 p. 33 「19.1 研究組織」 p. 25 「13.1 研究の資金源」</p>	<p>研究を実施する研究開発部門とは別の部門（信頼性保証部門）に組織されており、問題ないと考えます。</p> <p>（事務局）同一組織内でも、部門の独立が担保されている場合は認められる。</p>	
--	---	---	--

【技術専門員評価書】

No.	委員属性	質問・意見等	回答	対応
32	③	<p>アイペータ配合点眼液はブリモニジンを含む眼圧下降を目的とした薬剤である。過去の研究においてブリモニジンがヒトにおいても緑内障の進行を抑制する神経保護効果を有する可能性が示唆されている。直接的な薬理作用で神経保護効果をもたらすためには硝子体腔内の薬物濃度上昇が不可欠と考えられるが、それを通常の検査で確認することは不可能である。本研究では点眼後の硝子体液中濃度を直接計測することで、新しい配合点眼液点眼による薬物濃度上昇を確認でき、その結果は今後の神経保護治療を考えるうえで非常に有益であると考えられる。</p> <p>本研究に参加することによる被験者の直接的な利益はなく、また、点眼薬によるアレルギーなどにより本来の治療に悪影響が及ぶ可能性も完全には否定できない。従って、被験者に対する研究説明、同意書取得には十分な留意が必要であると思われる。</p>	<p>点眼剤によりアレルギー性結膜炎を発症する可能性はあるが、ショックを起こすような重篤なものではなく、また、点眼から数か月経過しないと発症しないため、本来の疾患である黄斑前膜、黄斑円孔の手術に影響することはないと考える。</p>	不要