

第 19 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 11 月 11 日 (月) 15 時 30 分～16 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウェストウイング棟 6 階 613 会議室
議題 : レーザー前立腺蒸散術後に残存する過活動膀胱に対するビベグロンの有用性
に関する検討

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

公立学校共済組合 九州中央病院 泌尿器科 関 成人

実施医療機関 : 九州中央病院 (単施設)

実施計画受領日 : 2019 年 10 月 31 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「継続審査」 賛成 : 7 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

レーザー前立腺蒸散術後に残存する過活動膀胱に対するビベグロンの有用性に関する
検討

(九州中央病院 関 成人医師より、申請に沿って研究内容をご説明いただいた。)

【質疑応答】

イ 1 : それではご質問等ございましたらお願い致します。

イ 1 : まず評価書を確認しましょう。「よく計画された研究であり、研究計画、試験薬の安全性、試験に伴う研究など、臨床試験として妥当なものと考えます。問題点として、患者が何らかの内服加療を希望したときに試験脱落としてしまうのか、計画書で明確にする必要があると考える」とあります。回答書を配布していただきましたが、口頭でご説明いただいた方がよろしいですね。

説明者 : 主目的の評価方法である自覚症状の改善という点につきまして、このスタディでは排尿回数の前後差、平均の排尿回数のベースラインから 12 週時点あるいは検査終了時点までの変化量の差で、排尿日誌での回数ということになります。一般的な認識と致しまして、排尿日誌というのは客観的評価と考えられておりますので、色々なスタディで採用

されています。特別にこのスタディが異なった趣旨であるということではございません。

それから、多角的評価というのは尿流動体検査になります。これは患者さんへの侵襲度が非常に高い検査で、一般的な評価としてはなかなか採用されにくいものです。排尿日誌における指標である排尿回数というのは、侵襲性が少ないにもかかわらず客観的な評価として確立されているということで、妥当ではないかと考えております。

排尿回数減少の評価法として、日誌をつけることで患者さんの排尿回数が減ることがわかっております。それを加味したうえで、実薬群と経過観察群との差を出すということで、さらに+0.5回、トータル1.5回の差を抽出するよう設定をしております。

それから、経過観察群において途中で治療を希望された場合は、医者の判断で従来のOAB治療薬等を処方することになります。その場合でも、このスタディの趣旨を尊重するというので、脱落にはせず継続のまま最終的にFASの解析を行います。ただ、プロトコルに沿って無治療で進む患者さんも多くおられます。そのような患者さんについては、別に解析を追加して行うことを考えております。

イ 1：ありがとうございます。

ロ 1：研究計画書34～35頁を見ますと「メビックス株式会社」という会社が出てきます。23.2項では臨床研究業務受託機関と書いてあります。研究計画書35頁23.2.4ではデータセンターという文言が別に出てくるのですが、これはメビックス株式会社とはどのような関係なのでしょう。

研究計画書29頁を見ると、13項下から4行目に「試験に用いるデータはEDCを通じて実施医療機関からデータセンターへ提供される。」とあります。

説明同意文書11頁ですと、12.1項上から6行目で、「あなたのデータは、データの管理をするメビックス株式会社に電子的配信等で提出されます」と書いてあります。データセンターとメビックス株式会社の関連性がわかりません。

説明者：今回の臨床試験のモニタリングやデータマネジメント、統計解析等の業務に関しまして、私どもメビックス株式会社が受託しております。私どもの組織で、モニタリングの研究推進本部という部門と、データセンターという部門がございますが、会社としてはメビックス一つでございます。社内の部門ごとに業務が分かれています。

ロ 1：データセンターとメビックスは別の会社のように見えました。少し混乱が生じるので、記載を見直された方が良いでしょう。

説明者：はい。わかりました。わかりやすく記載するように致します。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 3：排尿日誌ですが、3日間とはいえ量や時間を測るのは負担になるような気がするのですが…。

説明者：一応「3日間」を依頼するようにしております。連続した3日間ではなくても評価はできます。

ハ 3：私は連続だと思っていて、お仕事しながらだと大変だと思いました。

説明者：通常は来院する前の3日間なのですが、1日空いてもデータの質が落ちるということで

はありません。

ハ 3：わかりました。

ハ 1：今の質問は、データを取る日は「1日取る」ということですか？

説明者：通常は、「朝起きて、最初の排尿をして、翌日の排尿をする直前までを1日分」とします。それを「金・土・日」で取るか、「金・日・月」で取るのかということに関しては、データ上違いがあるという認識ではありません。

ハ 1：わかりました。

イ 1：説明文書6頁下から6行目に「連続3日間」と書いてありますね。これは「できれば」ということですか？

説明者：一番理想的なのはそういうことなのですが…。

イ 1：ここは少し書き換えた方がよろしいですね。

説明者：どうしても仕事の都合で1日取れないということもございますので、通常診療ではずらすこともあります。

ハ 2：説明文書9頁8.2項（起こり得る不利益）で、「経過観察群の方にはお薬を控えていただく」ということが唯一の不利益だと思いますので、そのことは記載していただいた方がよいと思います。技術専門員評価書への回答書には「お薬は服用しても問題なく、逸脱にはなるが、脱落にはならない」という旨の記載がございます。観察群に入ってお薬を希望される場合は、他のお薬ではなくビベグロンの投与がなされる、という理解でよろしいでしょうか。

説明者：患者さんの状態によって使用のお薬は違うということになると思います。

ハ 2：その場合でも逸脱や脱落にはならないということですか？

説明者：脱落にはせずに継続するという事です。

ハ 2：わかりました。

ハ 3：説明文書16頁20項（臨床試験に関する相談などの窓口）に記載されている電話番号は、関先生に直接つながる電話番号でしょうか。

説明者：これは病院の代表番号です。

ハ 3：代表番号ですか。例えば、患者さんが何か聞きたいと思うときは、昼間と夜間のお電話番号も書いていただいて、どこにつながるのかも書いていただくとよいと思います。

説明者：この番号の後ろに「(代表番号)」と追記して、「夜間の連絡先はこちら」というようなことですね。代表番号にかけていただければ、通常の業務体であれば診療科に回ってきますが…。

ハ 3：夜間も大丈夫ですか？

説明者：はい。夜間も当直医等につながるようになっています。

ハ 3：わかりました。

ハ 3：同意書なのですが、こちらは撤回書がついていません。撤回書がついている方が「いつでもやめられる」という患者さんの安心感があると思うのですが…。

イ 1：撤回書については色々と意見がありまして、ない方がよいという人もいます。口頭で言

えば良いという意見と、口頭で言いにくいから書面が良いという意見と、どちらが良いのでしょうか…。

ハ 3：私は「いつでも書いて出せば良い」という安心感があります。

ハ 2：撤回書を書かなくても撤回はできますよね？

イ 1：そうですね。だから、撤回書は付けておいて、口頭でも文書でも良いことにしておくことが良いですか…。

事務局：九大病院では撤回書を必要書類には定めておらず、個別に柔軟に対応しようとしている状況です。

ハ 3：わかりました。

イ 1：ありがとうございました。

イ 1：この治療は前立腺肥大症に限られているのでしょうか。

説明者：はい。

イ 1：説明文書に「あなたの病気について」という項目がありません。通常は、「あなたの病気」について説明します。説明文書2頁3項（過活動膀胱の治療について）の前に、「あなたの病気について」という項目で、「前立腺肥大の手術を実施した後も過活動膀胱の症状が残っている」ということを記載して、その後に過活動膀胱についての項目で一般的な治療方法を記載するということですね。

そして、3頁4項に臨床試験の目的および意義とあります。既にビベグロン自体も発売されているので、使おうと思えば使えるというお薬です。さらに、先行するお薬にミラベグロンというお薬があります。今回これを用いることで、ミラベグロンと比べて何がメリットになるのだろうか、ということ、あるいはミラベグロンもエビデンスがないのか、ということ等を書いていただければと思いますが…。ミラベグロンとビベグロンの違いが不明瞭なのですが、実際には何が違うのですか？

説明者：基本的な作用点は同じでございます。ミラベグロンもこの病態に対するエビデンスはほとんどない状況です。OAB（過活動膀胱）に対してはありますが、BPH（前立腺肥大症）術後のOAB残存の β^3 刺激薬の治療効果という点については、ミラベグロンもビベグロンもエビデンスはないということです。この病態に関して比較はなかなか難しい部分がございます。ただ、「エビデンスはありません」という記載はできると思います。

イ 1：それを、背景や意義のところに書いていただければと思います。

イ 1：説明文書3頁5項（臨床試験の方法）のところですが、ここには「ビベグロンを服用する」または「経過を観察する」のいずれかに「無作為化」で割り付けられると書いてあります。ところが、プレ審査の報告書に「既存薬が存在するのに無治療対照で倫理的に大丈夫か」という記載があります。これに対して、「現実場面で経過観察の例があるので、その人を対照にしたい」と回答されています。

つまり、「経過観察に行きたい」という人を組み入れようというように受け取れます。そうするとランダム化にはなりませんがいかがでしょうか。

説明者：基本的にはランダム化です。RCTでの割付になります。こちらの報告書はニュアン

スの違いだと思います。レーザー治療をして、ある程度期間が経過して、3ヵ月くらいで落ち着いてきます。その時点で OAB が残った場合にどうするか、ということですが、標準的な治療の流れとして、通常は経過観察症例がけっこういらっしゃいます。そこでどのような薬物を使用すれば改善があるのか、という自然経過を診る群と、薬物を干渉させた群でどのような違いがあるのか、どのような薬物が有効なのか、というものが無いのです。

イ 1 : これはプレ審査の報告書の記載の仕方が少しわかりにくいですね…。

説明者 : そうですね。報告書から見受けられるようなことはありません。

イ 1 : 対照者は希望した方というような書き方になっていますが、そうではないということですね。

説明者 : はい。そうです。

イ 1 : ミラベグロンの場合、血圧が上がると添付文書に書いてあるのですが、これ（ビベグロン）は添付文書に血圧上昇と書いていません。何か違いがあるのでしょうか。

説明者 : はっきりしたことはわからないのですが、 β^3 アドレナリン受容体に関することや、肝臓で代謝を受けた物質による影響等が基礎研究では報告されております。ビベグロンに関しては、肝臓でも代謝を受けにくいお薬でありまして、代謝による影響等も極めて少ないだろうということで、実際に治験でもそういった報告はございませんでした。

イ 1 : ないですね。ありがとうございました。

イ 1 : 研究費のことですが、申請書 2 頁 18 項（財源）の項目で、資金提供者：杏林製薬株式会社 金額 41,924,160 円と記載があります。これはプラセボを使用するものでもなく、保険診療で対応しますし、謝金や CRO への依頼等もあると思いますが、これだけの金額が必要になる理由をお聞かせください。

説明者 : 先生のおっしゃるとおり、この金額の大半は弊社への支払いとなっております。高額だと言われることもございますが、関先生や杏林製薬様にもご納得いただいている計画でございます。

説明者 : 患者さんへのご説明や、排尿日誌の指導をする CRC さんの人件費も含まれておりますことから、金額が大きくなっているということになります。

イ 1 : わかりました。

ロ 1 : 同じ項目で、「その他」にチェックを入れておられますが、こちらは「受託研究」ではないのでしょうか。「その他」というのはどういうことなのでしょう。

説明者 : ここは公的資金以外で、財団研究費でもなく、受託・共同の研究でもないため「その他」ということと、杏林製薬からの資金提供によるものということで記載をしております。

ロ 1 : 私は「受託研究」なのだろうとと思っていたのですが、違うのですか？

説明者 : 「受託研究」ではございません。

ロ 1 : どのような研究形態なのですか？

説明者 : 臨床研究法における特定臨床研究に該当します。

イ 1 : 自主研究ですね。企業が依頼したものではないということです。

ロ 1：わかりました。

イ 1：利益相反のマネジメントがきちんとなされているか、ということなのですが…。

事務局：実施計画（様式第一）に実施体制等がまとめられている状況です。メビックス株式会社様の関わり方や杏林製薬株式会社様との利益相反状況等についても記載されております。こちらを確認する限りでは、利益相反管理上の問題は生じていないと読みとることができます。

イ 1：Secondary Sponsor というのは何ですか？

事務局：実施計画（様式第一）9頁の（留意事項）6項目に記載がございます。「Primary Sponsor が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について Primary Sponsor と共同してその責務を負う者」とされています。

イ 1：利益相反はあるが、利益相反上特別な問題は生じず、きちんとマネジメントされているということですね。

事務局：はい。

イ 1：説明文書13頁16項（臨床試験に参加しない場合の他の治療方法）に、通常行う治療や医薬品について記載がありますが、このお薬自体も使用できますよね？これを記載しておかないと、このお薬は試験に入らなければ使用できないと誤解されてはけませんので、ベタニス錠の下にこれ（ビベグロン）も使用可能である旨を追記して下さい。

イ 1：相談窓口の件ですが、試験の実施内容については責任医師の方が窓口になりますが、研究計画全体の相談や苦情はCRBが窓口になりますので、CRB事務局についても記載して下さい。

事務局：臨床研究法ではCRBの実務上の連絡先を記載することになっておりますので、本日の結果をお知らせする際に、例文を付けてご連絡致します。

ハ 2：説明文書6頁ですが、こちらは経過観察群ではない方ですよ？したがって、表の試験薬の欄には「試験薬を服用する群に割り付けられた方」ということを記載していただくこと、服薬方法を説明文書に追記していただくことをお願い致します。服薬状況は確認しなくて良いのでしょうか。服薬状況を確認できるのならば記録を取っておいた方が良いと思います。あと、OTCはあるのでしょうか。

説明者：過活動膀胱に関連するお薬のOTCはありません。頻尿等はOTCがあります。

ハ 2：OTCでも併用禁止薬があるのであれば、その旨を記載しておいた方が良いと思いました。

イ 1：服薬方法が記載されていないということと、服薬状況がチェックされていないということ、それと、OTCの禁止薬があるかどうかということですね。

説明者：服薬状況のチェックにつきましては検討致しました。しかし、チェックするとなると、記録を残していくということも必要になると思います。そういったことから今回は採用しないと考えております。

説明者：あとは、患者さんが来院された際にコーディネーターが付きます。口頭にはなりますが、コーディネーターの方から「きちんとお薬は飲みましたか？」というチェックは致します。質問紙や日誌等も書いていただきますので、さらに増やすのもいかがなものかという意見もございました。そのようなことから、今回は採用しないかたちで対応させていただきます。

ハ 2：日誌がお薬の服用のない日に書かれていても関係ないものなのではないでしょうか。

説明者：お薬自体の半減期が長く、70 数時間ございます。そこまで薬の服用のチェックは必要なさそうだとということでございます。

ハ 2：わかりました。

イ 1：他にはよろしいでしょうか？

イ 3：プロトコル 12 頁 3.6.5 項 3) 相互作用のところには、ビベグロンが SYP3A4 等の基質であるとして、併用注意について記載はあります。しかし、患者さんの説明文書には記載されていないので、説明文書 4 頁 5.3 項（制限される薬剤）の部分に追加しても良いと思います。

イ 1：そうですね。プロトコルにはジュースなどのことも書いてあるのでしょうか。

イ 3：いいえ、それは書いていなかったです。抗真菌剤などがいくつか書いてあったのですが、説明文書にはそういったお薬のことが書かれていなかったもので、併用注意に関する事項について書いても良いと思いました。

イ 1：ありがとうございます。他にはよろしいでしょうか。

イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。

説明者：ありがとうございました。

（申請者退出後）

イ 1：それではご審議をお願い致します。

イ 1：修正点がいくつかありますので、今日お認めするわけにはいきませんね。

事務局：先ほど意見にあがった相談窓口についてですが、説明文書 14 頁 18 項に CRB の連絡先が書いてあります。

イ 1：書いてありますね。

事務局：この項目に一言追記をすることではいかがでしょうか。

イ 1：そうですね。

イ 1：それでは、指摘点をお伝えして継続審査と致します。

ハ 1：個人情報の管理者も記載がなかったのですが、よろしいのでしょうか。

イ 1：説明文書 11 頁 12 項に個人情報管理責任者を追記が必要ですね。

以上

第 19 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 11 月 11 日 (月) 15 時 30 分～16 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 骨誘導再生法 (Guided Bone Regeneration 法 : GBR 法) を目的とした遮蔽膜 (GBR メンブレン) の臨床評価

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学 教授 古谷野 潔

実施医療機関 : 九州大学病院単施設

実施計画受領日 : 2019 年 10 月 2 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「承認」 賛成 : 7 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

骨誘導再生法 (Guided Bone Regeneration 法 : GBR 法) を目的とした遮蔽膜 (GBR メンブレン) の臨床評価

(口腔機能修復学 荻野 洋一郎医師より前回の指示事項への対応状況についてご説明いただいた。)

【質疑応答】

イ 1 : ご質問やお気づきの点等ございませんか？

ロ 1 : こちらは保険には加入されないのですか？

説明者 : 保険の申請はしております。

ロ 1 : それは説明文書に書かれていますか？

説明者 : 43 ページに「加入しており」という記載がございます。

ロ 1 : あ、ありましたね。ありがとうございました。

イ 1 : よろしいでしょうか。

イ 3 : 特にありません。

ハ 3 : 特にありません。

ハ 2：特にありません。

ハ 1：特にありません。

ロ 1：特にありません。

ロ 2：特にありません。

イ 1：それでは以上と致します。

説明者：ありがとうございました。

(申請者退出後)

イ 1：特にご意見もありませんでしたので、承認と致します。ありがとうございました。

以上

第 19 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 11 月 11 日 (月) 15 時 30 分～16 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 筋量低下予防に焦点を当てた 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害剤および
中強度運動の併用療法～糖尿病における SGLT2 阻害剤と運動併用療法～

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 園田 紀之

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 4 施設

実施計画受領日 : 2018 年 11 月 19 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「承認」 賛成 : 7 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

筋量低下予防に焦点を当てた 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害剤および中強度運動の併用療法～糖尿病における SGLT2 阻害剤と運動併用療法～

(病態制御内科学 園田 紀之医師より新たに作成された統計解析報告書と監査に関する手順書についてご説明いただいた。)

【 質疑応答 】

イ 1 : 今までこれらの手順書等はなかったのですね ?

説明者 : はい。新たに作成しました。

イ 1 : これまで監査は行われていなかったのですね。

説明者 : はい。

イ 1 : ご質問等がございましたらお願い致します。

イ 1 : 特にご意見も出ないようですので、以上と致します。ありがとうございました。

説明者 : ありがとうございました。

(説明者退出後)

- イ 1:承認ということよろしいでしょうか。
- イ 3:はい。
- ハ 3:はい。
- ハ 2:はい。
- ハ 1:はい。
- ロ 1:はい。
- ロ 2:はい。
- イ 1:ありがとうございました。

以上

第 19 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 11 月 11 日 (月) 15 時 30 分～16 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリ
タキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法の
ランダム化第 II 相試験 (J-SONIC)

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 113 施設

実施計画受領日 : 2018 年 12 月 15 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「承認」 賛成 : 7 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+
ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法のランダム化第 II 相試験
(J-SONIC)

(他院で発生した疾病等報告について、事務局より報告を行った。)

【 質疑応答 】

イ 1 : 何かご意見はございますか。

イ 3 : 特にありません。

ハ 3 : 特にありません。

ハ 2 : 特にありません。

ハ 1 : 特にありません。

ロ 1 : 特にありません。

ロ 2 : 特にありません。

委員長 : それでは 2 件とも承認と致します。ありがとうございました。

以上