



日時・場所 2019年11月21日（木曜日） 17:00~18:40 於：東京医科歯科大学M&Dタワー1階

出席委員：三宅委員長、永田副委員長、原田委員、岡林委員、長谷部委員、影近委員、田中委員、石橋委員、関口委員、齋藤委員、廣田委員

欠席委員：江花委員

陪席者：臨床試験管理センター小池センター長、遠藤特任助教、神谷特任助教、荒川薬剤師（CRC）、医療イノベーション推進センター 橋澤特任准教授

神臨床試験係長、町野同係員、塚本同係員

議題	資料番号	整理番号	審議名	審議内容	実施診療科 責任医師名	医薬品、医療機器、 再生医療等製品の別	実施計画の提出日	技術専門員 氏名	審議・ 報告の別	議議の概要	審議結果	備考	議事概要
議題 1	1	-	2019年度 第7回東京医科歯科大学臨床研究審査委員会議事録 (案)	議事概要・ 議事録(案)	-	-	-	-	-	-	-	-	2019年度第7回東京医科歯科大学臨床研究審査委員会議事録(案)について委員長から意見等がある場合には、当該委員会終了までに申し出るように説明があった。
議題 2	2	NF2019-004	無作為化比較試験による3Dプリンティング義歯の臨床効果の検証	特定臨床研究 新規申請	鶴見大学歯学部附属病院 大久保 力廣	医療機器	2019/10/24	笹木 賢治 穉山 雅子	審議	実施の 妥当性	継続審査	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する新規申請があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で継続審査となった。 (議事内容の詳細は、別紙を参照。)
議題 3	3	NF2019-005	健康中高年男女を対象としたHP-1040の皮膚刺激性の評価	特定臨床研究 新規申請	クリニックリサーチ東京病院 深瀬 広幸	医薬品	2019/10/18	西田 陽一郎 穉山 雅子	審議	実施の 妥当性	承認	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する変更申請があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で承認となった。
議題 4	4	NF2018-013	StageⅢb大腸癌切除例に対する術後補助化学療法としてのUFT/Leucovorin療法とTS-1/Oxaliplatin療法のランダム化比較第Ⅲ相試験 (ACTS-CC 02)	特定臨床研究 変更申請	消化器治療法外科 稲竹 宏之	医薬品	2019/10/18	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する変更申請があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で承認となった。
議題 5	5	NF2018-001	原発性腋窩多汗症患者を対象としたマイクロ波療法の治療効果に関する臨床研究	特定臨床研究 定期報告	皮膚科 並木 剛	医療機器	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究に関する定期報告があったことについて委員長からの説明があり、全会一致で承認された。

第8回 東京医科歯科大学臨床研究審査委員会

NR2019-004

無作為化比較試験による3Dプリンティング義歯の臨床効果の 特定臨床研究新規申請 研究責任医師: 鶴見大学歯学部附属病院 大久保 力廣
検証

No.	委員区分	意見内容	回答
	1号委員	<p>・本研究は単盲検法のデザインで、患者はどちらの義歯を使用しているのかわからないという理解で良いでしょうか？その場合、従来法では保険診療の請求がなされるので、患者側でどちらの義歯を使用しているかわかる可能性はないですか？</p> <p>・中止基準に「転居した場合」とありますが、例えば、近隣地域への転居で、転医の必要がない場合は中止とはならないのでしょうか？</p>	<p>・単盲検法のデザインになり、患者はどちらの義歯を使用しているかわからないことになっています。ただし装着時の保険診療の請求により、患者がわかる可能性があるため、装着時の請求は2個目目の義歯を装着した際に行うこととします。</p> <p>・近隣地域への転居で、転医の必要がない場合は中止とする必要はないと考えられます。そこで文章の方を5) 転居し、患者が転医を望んだ場合と修正させていただきました。</p>
	1号委員	<p>・実施計画 p.6 2(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要：従来法群で使用するアクリルレジンについてはご記載いただいておりますが、3Dプリンティング群で使用する医療機器（スキャナー、CAD/CAM用ソフト、CAM装置）についても情報をご記載下さい。</p> <p>・説明文書：3Dプリンティングでの義歯作製方法について、必要に応じて図解するなど、患者さんにわかりやすいようにご記載されることをご検討下さい。計画書に記載されているスケジュールフローチャートも載せた方がわかりやすいと思いますがいかがでしょうか。 また、3Dプリンティング法で義歯を作製することについて、製作コスト削減以外に患者さんが得られる臨床上のメリットに関する情報があればご記載下さい。</p>	<p>・スキャナー3Shpe社製E-3、CAD/CAM用ソフトはDENTCA社製のオリジナルのもの、CAM装置クルツァージャパン社製のCARAを使用します。それぞれについて実施計画に情報を追加いたしました。</p> <p>・説明文書に3Dプリンターにて製作した義歯の写真、フローチャートなど追加いたしました。</p> <p>・3Dプリンターにより義歯製作を行うことで、義歯データが保存されますので、紛失などで義歯の新製が必要になったときデータを使い複製義歯を製作し、印象採得を行うなど有効活用できます。</p>

No.	委員区分	意見内容	回答
	1号委員	臨床研究計画書6ページで、研究実施機関、登録期間はそれぞれ6年、3年になるのではないのでしょうか。	・研究実施期間、登録期間は6年、3年に修正いたしました。
	2号委員	<ul style="list-style-type: none"> ・実施計画書P27の一番下の行に北海道の町が紛れ込んでおります ・実施計画書P29の「⑮二次利用の可能性」および患者説明文書「13.」には、再利用を行う場合には事前に本委員会の承認を得る旨を追加いただけますでしょうか。 ・DENTCA社へのデータ提供においては、義歯のデザイン以外のデータ利活用を禁止しておりますでしょうか。 ・患者説明書において「である」「ですます」の混在が認められますので、ご修正をお願い致します。 	<ul style="list-style-type: none"> ・実施計画書P27北海道の町は誤りでしたので削除し、修正しました。 ・実施計画書のP29および患者説明文書「13.」に再利用を行う場合には事前に東京医科歯科大学臨床研究審査委員会の承認を得る旨を追加いたしました。 ・DENTCA社には義歯デザイン以外のデータ活用の禁止をお願いしております。 ・患者説明書を全て「ですます」に全て修正しました。

No.	委員区分	意見内容	回答
質疑応答	2号委員	<p>1. 3Dプリンティング技術を用いた全部床義歯の臨床応用に関する参考文献を付けてください。</p> <p>2. 本研究の社会的意義については何となく理解できますが、現状の技術の精度と新しい技術の制度や具体的なコストなどが分からないので曖昧な理解にしかありません。</p> <p>3. 「CAD/CAM技術」という言葉が分かりません。略語かどうかも分かりません。この用語の説明を含め、また診療ガイドラインの概要などもお願いします。</p> <p>4. 計画書の13ページ以降、日本語にしてください。</p> <p>5. 計画書 27ページの選択基準の設定根拠の「原則」とはどういう意味でしょうか。本人同意ができない人も含まれ得るという意味ですか。</p> <p>6. 研究デザインについて、C義歯とP義歯はオープンラベルなのでしょうか、盲検ですか。</p> <p>7. 計画書 34ページ、3Dプリンティングを用いた場合に想定される有害事象はありますか。</p> <p>8. 計画書 36ページ、FASとは何ですか。</p> <p>9. モニタリング手順書 2ページ目 IRB→CRBなど</p>	<p>・Virtual evaluation for CAD-CAM-fabricated complete dentures. Schweiger J, Güth JF, Edelhoff D, Stumbaum J.J Prosthet Dent. 2017;117(1):28-33.を文献として追加しました。</p> <p>・海外ではすでに様々なCAD/CAM全部床義歯が製作されており、3Dプリンターで製作されたものも臨床応用されています。3Dプリンターにて製作した義歯材料も従来法により製作したものと遜色がないことが報告されています。しかし長期経過を追った報告は少なく、本研究を行うことは意義のあるものと考えます。</p> <p>・コストに関しては3Dプリンターと従来法を比較した文献はないのですが、切削加工により製作した全部床義歯と従来法により製作した全部床義歯を比較した報告があり、切削加工により製作した全部床義歯の方がコストが下がるが報告されています。その要因は人件費が大きいと報告されています。3Dプリンターに関しても人件費を抑えることができると考えるためコストは低下すると考えます。</p> <p>・「CAD/CAM技術」と言葉についてデジタル歯科学会などの文献から参考にさせていただいたのですが、正しいかは分からなかったため、文章を変更させていただきました。ガイドラインに関しては、有床義歯補綴診療のガイドラインが存在いたしますので、別途添付させていただきます。</p> <p>・日本語版はありませんので翻訳したものを別途添付いたします。</p> <p>・本人同意ができない場合は含まれませんので、原則を削除し修正いたしました。</p> <p>・研究デザインは単純盲検になります。</p> <p>・DENTCA Denture Base IIなどに含まれているモノマーが接触性皮膚炎などのアレルギー反応を引き起こす可能性があります。計画書にも記載させていただきました。</p> <p>・FASとはFull Analysis Setの略になり、ランダム化比較試験において全被験者から最小限の除外可能な被験者(適格性の条件を満たさない者、治療を一度も受けてな者、データが全くない者など)を除いて解析する方法です。ICH(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use:医薬品規制調和国際会議)統計ガイドラインでは、研究の途中で追跡不能となった者、研究参加を撤回したものなどが発生しても全被験者を対象として解析するITT解析(Intention to Treat Analysis:治療企図解析)の原則に可能な限り近づけた集団を、最大の解析集団とよび、FAS解析は広義の治療企図解析に含まれると定義されています。</p> <p>・IRBをCRBに修正させていただきました。</p>

No.	委員区分	意見内容	回答
	3号委員	疾病等・不具合報告の取扱いに関する標準業務手順書表紙部分に0ページとあり、その後のページカウントがだぶっているようです。ご確認お願い致します。	・標準業務手順書の変更を行いました。
	3号委員	<p>・同意説明文書P1、15行目「使用される3Dプリンタ用レジン…」の「レジン」は、もう少しわかりやすい表現になりませんか？</p> <p>・同P2、4.この研究の参加予定期間の文中の「継続使用を望む場合」について、どちらか1つを選ぶ必要があるのか？ 「2年間の追跡調査」については、3Dで作った方を選んだ人だけが調査対象になる、のか？、選んでも追跡調査は断れるのか？、追跡調査の具体的な内容と費用について、2年後には選んだ義歯を変換しなくてはいけないのか？ の5点を疑問に思いました。 (研究計画書のP28の◆説明事項の内容をもう少し同意説明文書に加えていただけたらと思います)</p>	<p>・レジンを樹脂に変更いたしました。</p> <p>・継続使用をした際3Dプリント義歯の経過を確認させていただきたいので、3Dプリントの義歯の使用してもらいたいと考えています。それに伴い計画書を修正いたしました。</p> <p>・追跡調査の際は保険診療の義歯管理料の請求を行う予定です。</p> <p>・研究計画を修正し3Dプリント義歯の追跡調査を行なっていきたいと考えています。</p> <p>・2年の経過観察終了時には義歯を返還する必要はありません。</p> <p>・3Dプリンターの義歯を選択し、追跡調査に同意していただけない場合は研究の参加を撤回できます。</p>
当日意見	別紙参照		
審議結果	全会一致にて「継続審査」とします。		
意見	技術専門員評価書の指摘事項を確認し、修正を行うこと。		

第8回 東京医科歯科大学臨床研究審査委員会

NR2019-005

健康中高年男女を対象としたHP-1040の皮膚刺激性の評価

特定臨床研究新規申請 研究責任医師: クリニカルリサーチ東京病院 深瀬 広幸

No.	委員区分	意見内容	回答
	1号委員	<p>・A群とB群で左右反対に2剤を貼付するデザインですが、この分類の本質的な違いは何でしょうか？また、この2群を別の群として統計的な解析をするのでしょうか？</p> <p>・被検者が本研究に参加する際に、認知機能が上がると考える可能性はないでしょうか？</p>	<p>本研究の主目的は研究薬間の皮膚刺激を確認することですので、可能な限り研究薬以外の要因を取り除くことがよいと考えています。</p> <p>本研究において、左右の部位ごとの皮膚刺激に差はないと想定していますが、例えば群を設定せず左にHP-1040、右に対照薬を貼付するデザインにて実施した場合、仮に右側に皮膚刺激が多く出た際に研究薬の影響か投与部位の影響か解釈が困難になります。以上より、各研究薬の投与部位を均等にすることで、皮膚刺激に差が生じた場合の要因から投与部位を除外できるものと考えました。なお上述のとおり、本研究において群の設定は各研究薬の投与部位を均等にすることを目的としているため、群ごとの違いを確認することは不要と考えています。したがって、統計解析計画書にも記載をしていないように、群ごとに統計的な解析を実施する予定はありません。</p> <p>同意説明文書「7. 予測される臨床薬理研究所 治験事務局上の利益および危険性または不便」に認知症の症状を改善する薬として使用されている旨を記載していますので、そのような勘違いは起こらないと思われませんが、念のため赤字部分を記載を追加いたしました。</p> <p>リバスチグミンはアルツハイマー型認知症の症状(記憶障害・判断能力の低下など)を改善(かいぜん)するおくすりとして使用されている成分です。そのため、健康であるあなたには、この臨床研究による治療上のメリットはありません。(認知機能は上がりません。)</p>
	2号委員	<p>・患者説明文書「12.データの二次利用について」には、再利用を行う場合には事前に本委員会の承認を得る旨を追加いただけますでしょうか。</p>	<p>同意説明文書に追記いたしました。</p>

No.	委員区分	意見内容	回答
質疑 応答	2号委員	<p>1. 研究分担医師リストの「職名」には医療資格・専門領域(内科、整形外科など)を含めて記載してください。全員クリニカルリサーチセンターに正規雇用されている医師ですか。</p> <p>2. 研究計画書、同意説明文書に負担軽減費の額を記載してください。また本研究の実施医療機関で定めている負担軽減費の規定を提出してください。</p> <p>3. 健常人を対象とするということなので、除外基準に「認知症や意識障害など自己決定の困難なもの」を追記してください。</p> <p>4. 実施医療機関(クリニカルリサーチ東京病院)の施設概要を記載して書類を作成し提出してください。組織体制、診療科、救急体制、専門医の数、倫理審査委員会の体制(委員名一覧)、利益相反委員会の体制(委員名一覧)などを含めてください。</p>	<p>1. 分担医師リストに専門領域を追加いたしましたので添付致します。深瀬・中村のみ正規雇用医師、その他の医師は非常勤の医師となります。</p> <p>2. スクリーニング検査受診者: 5,000円 予備被験者: 24,000円 被験者(完遂時): 253,000円 規定外来院: 2,000円/回 となります。計画書、同意説明文書にも追記しました。</p> <p>3. 追記しました。</p> <p>4. 別紙にて提出いたします。</p>
	3号委員	<p>・研究計画書 p53 19臨床研究の実施にかかる金銭の支払い及び補償 19.1～3 「被験者の負担軽減費の支払いについては実施医療機関の規定に従うことにする」とありますが、11泊12日と入院を伴う研究に参加するのにこの文章だけでは、費用がどのくらいかかるのか不安です。詳細な金額の表示をお願いします。</p> <p>・HP-1040臨床研究_ICF p21・HP-1040臨床研究_ICF 撤回書 p21、9.あなたに支払われる金銭等の内容の項も上記同様、「～負担軽減費は、当医療機関で定めた基準に従って臨床研究終了時にお支払いいたします。」とありますが詳細な金額の表示をお願いします。</p>	<p>研究計画書を以下のように修正いたします。</p> <p>本臨床研究に参加する被験者への負担軽減費の支払いについては実施医療機関の規定により以下の金額を支払うこととする。 スクリーニング検査受診者: 5,000円 予備被験者: 24,000円 被験者(完遂時): 253,000円 規定外来院: 2,000円/回</p>

No.	委員区分	意見内容	回答
	3号委員	<p>・患者説明文書の中に、担当医師に該当する医師の名前が無いように思います。被験者が不安に感じないでしょうか？</p> <p>・同文書P17でお示しいただいた副作用の中で、重篤な状態になったもの、快方に向かわなかったものは、あったのでしょうか？</p> <p>・同文書P21、9,あなたに支払われる金銭の内容、の文中「負担軽減費」ですが、謝礼とは違うものですか？ また、入院・検査にかかる被験者の費用負担の有無について、具体的に記載をお願いいたします。</p> <p>・同文書P22以降、入院中の諸注意ですが、病院から外出する(許可を得て)ことは可能ですか？ 不可であれば、その旨記載をお願いします。</p>	<p>当院で実施している治験のICFでも具体的な担当医師名を記載しておりませんが、被験者さんが不安になったケースは過去にございませんので現状の記載で問題はないと考えます。</p> <p>重篤な状態になったものは、【(1)重大な副作用として予想されるもの】に挙げられている事象がすべて治験上で発現した重篤な副作用に該当します。</p> <p>申請資料『5.5.5.2 その他の重篤な有害事象』を見ると、国内1301E1試験で認められた因果関係の否定できないSAEが発現した20例については、転帰が死亡、胆石症、腓新生物を発現した被験者以外は対症療法により回復または軽快したとあることから、回復せずに死亡または胆石症、膵臓癌を発現した症例がいることが確認できます。なお、死亡症例は1例で死因は心筋梗塞、未回復である胆石症、膵臓癌の症例についてはプラセボ群でした。</p> <p>スクリーニング検査受診者:5,000円 予備被験者:24,000円 被験者(完遂時):253,000円 規定外来院:2,000円/回 となります。計画書、同意説明文書にも追記しました。</p> <p>同意説明文書に入院中の外出はできない旨を追記しました。</p>
当日意見	<h2>別紙参照</h2>		
審議結果	<h2>全会一致にて「承認」とします。</h2>		

議題 2

資料 2 無作為化比較試験による 3D プリンティング義歯の臨床効果の検証

整理番号：NR2019-004

研究責任医師：鶴見大学歯学部附属病院 大久保 力廣

1 号委員：臨床研究の新規申請になります。よろしくお願ひいたします。

説明者 1：それでは始めさせていただきます。近年、歯科業界においても補綴（ほてつ）装置の製作においてデジタル化は急速に進んでおり、無歯顎（がく）者に対する全部床義歯においても CAD/CAM を用いた製作は試みられています。既に 3D プリンターを用いた義歯製作は臨床応用されているものの、長期経過に対する報告などは少なく、明確になっていない部分も多くあります。

そこで臨床的なエビデンスを確立する上で、3D プリンターを用いて製作した全部床義歯の主観的評価および客観的評価を基に総合的評価を行い、最終的に 3D プリンターを用いて製作した全部床義歯の診療ガイドラインの策定に資するエビデンスを蓄積し、報告することは非常に有用であると考えています。

研究の目的です。従来法どおりに製作した義歯、従来法群と、3D プリントを用いて製作した 3D プリンティング群の全部床義歯の 2 種類を製作し、クロスオーバー試験によって次の評価を行います。1 が口腔（こうくう）関連 QOL のスコア、2 が患者満足度、3 がグルコース計測法によるそしゃく能率の違い、4 がバイトアイを用いた咬合（こうごう）接触面積、5 が製作から調整までにかかった直接費用と間接経費、時間の評価を行おうと思っています。これをフェーズ 1 の試験とします。フェーズ 1 終了後に 3D プリンティング群の義歯を使用していただき、2 年間の前向き試験を行い、以下の評価を行います。

1 が口腔関連 QOL のスコア、2 が患者満足度、3 がそしゃく能率試験、4 が咬合接触面積の確認、5 が義歯形状、3 次元データを確認し、人工歯の摩耗量の確認、それから 2 年間中止基準に該当せず使用できたものの義歯成功率、合併症のカウントを行おうと思っています。

使用する材料としては、義歯床用アクリル系レジンでジーシー社製のアクロン、それから人工歯としてはクルツァー日本のイーハというものをしようと思っています。3D プリントにより製作する義歯の義歯床としては DENTCA Denture Base II、人工歯として DENTCA Denture Teeth、試適用の義歯として使用する DENTCA Denture Try-In Directions for Use です。これらの樹脂材料は物理的特性と生体的適合性によって FDA の要求を満たしており、従来の今現在使用されている義歯床用アクリルレジンやレジン歯とすごく類似していると報告されています。また強度や性能もほぼ同等であるといわれております。

義歯をプリントするプリンターとしてクルツァージャパン社製のカーラ、義歯をスキャンするスキャナーとして E3 というものを用いようと思っています。

研究対象者です。鶴見大学歯学部附属病院と東京医科歯科大学歯学部附属病院において上下無歯顎の全部床義歯製作を望む患者です。選択基準は、成人で上下無歯顎の者、旧義歯を有しており、全部床義歯の製作を希望している者、患者が定期的に来院可能であり、研究に同意している者、インフォームドコンセントが得られた者です。除外基準は、顎関節症を有する者、顎欠損を有する者、全身の健康状態に問題があり、歯科治療が困難と思われる者、認知症などの理由によりコミュニケーションを取るのが困難な者、さまざまな理由により通院に著しく困難を来す者、その他研究責任者または研究者が研究を安全に実施するのに不相当と判断した者です。

研究対象者に同意を得る方法としては、添付資料の同意説明書を用いて説明した後に同意書にサインを頂き、インフォームドコンセントを得ようと考えております。

研究のアウトラインなんですけれども、スクリーニング審査をし、ベースライン評価を行った後に、まず 1 回目の概形予備印象といわれる簡単な型取り、その後に個人トレーといわれる個別のカスタム用のトレーを製作して行う精密印象、その次に顎間関係を広くする咬合採得を行った後に、ここから作り方が分かれています。

通常の従来法のほうは、咬合床からろう義歯と呼ばれる、ろうでできた試適用の義歯を製作し、その義歯を試適した後に問題がなければ埋没、転入、重合し、完成させます。

3D プロント群のほうは、咬合床のデータ、それから模型の粘膜面のデータをスキャンし、データを送付した後に義歯のデザインを行い、試適用の義歯を製作し、試適用の義歯を試適して調整を行った後に、その調整に合わせてデータの修正を行い、3D プリントし、製作し、装着します。

その後はクロスオーバーの試験において、先ほどのアウトカムを比較、評価しようと思っています。そこまでの第 1 相が終わった後に 3D プリント群の義歯の使用は 2 年間継続使用していただき、2 個目の評価を行っていこうと考えています。

この研究の中止基準としては、研究対象者から研究参加自体の申し出や同意の撤回があった場合、登録後に定規格性を満たさないことが判明した場合、研究継続が困難な疾患に罹患（りかん）した場合、死亡した場合、転居し、患者が転移を望んだ場合、義歯をなくした場合、義歯の破折・破損が起こった場合、咬合面再構成と呼ばれる人工歯がすり減ったときにレジンを追加し、行う修理、それから床裏装と呼ばれる粘膜面の不適合が起こったときに義歯にレジンを追加し、適合を修正するなどのレジンによる修理を行う場合、研究全体が中止された場合、その他の理由により医師が研究を中止することが適当と判断した場合において中止を行おうと思っています。

考えられる有害事象としては、樹脂材料が未承認材料であるため、レジニアレルギーなどが考えられると思っています。

この研究において費用の負担になるんですけれども、従来法の義歯製作・調整に関して

は通常の保険診療において行い、3D プリント群の義歯のみ研究費で賄うものとします。3D プリント群の義歯の調整や追跡義歯の調査は保険診療の算定を行おうと考えております。一応計画書の説明は以上になります。

1号委員：どうもありがとうございました。それでは先に、今までのところで何かご質問やコメントはございますでしょうか。そうしたら事前審査に対するご回答のご説明をお願いいたします。

説明者1：事前審査に対する回答をさせていただきます。まず1号委員の質問に対してなんですけれども、本研究はシングルブラインドのデザインとなり、患者はどちらの義歯を使用しているかは分からないことになっています。ただし装着時の保険診療の請求により患者が分かる可能性があるため、装着時の請求は2個目の義歯を装着した際に行うこととし、分からないようにしようと考えています。

また「中止基準に転居した場合とありますが」ということだったんですが、近隣地域の転居で転院の必要がない場合は中止する必要はないと考えていますので、転居し、患者が転院を望んだ場合のみ中止させていただくように修正させていただきました。

1号委員：ありがとう。では1号委員に対するコメントをお願いします。

説明者：スキャナーはスリーシェイプ社製のE3、CAD/CAM用ソフトはDENTCA社製のオリジナルのもの、CAM装置はクルツァージャパン社製のカーラを使用します。それぞれについて実施計画に情報を追加いたしました。また添付文書も計画書に追加させていただきました。

説明文書に3Dプリンターにて製作した義歯の写真、フローチャートなどを追加し、患者に視覚を用いてもっと分かりやすく説明できるようにいたしました。

3Dプリンティング法により得られる患者さんのメリットなんですけれども、3Dプリンターによる義歯製作を行うことにより、義歯データというものがコンピューター上に保存されますので、例えば紛失したときなど、義歯の新製が必要になったときにデータを使って複製義歯などを製作し、それを使って印象採得などを行うことができます。そうすると、患者さんの来院回数などが減らせることが可能になると考えており、その辺がメリットなのかなと思います。

1号委員：1号委員、いかがでしょうか。

1号委員：ありがとうございます。ここで少し質問させていただいてよろしいでしょうか。

1号委員：お願いします。

1号委員：追加で出していただきましたDirections for Useで……。2つ、ちょっとお伺いしたいんですけれども、まず1点目は、DENTCA社製のDenture Base IIと、あとはTry-Inを使われるということなんです、この2つは材料の組成とかは異なるものなのでしょうかということが1点目。

もう一つは、Denture Base IIとかDenture Teethのほうで、造形後の後効果のマシンも含めて推奨プリンターはZENITH社製のものというふうにされているんですけれども、

今回使用するプリンターはクルツァーのカーラということで、推奨プリンターとは異なるものではありますが、ちゃんとできるのかどうか。またスキャナーで松風の E3 を使うということなんですが、こちらのほうでも専用のソフトで設計をするということになっているんですが、今回使用するのは DENTCA 社のオリジナルのソフトということで、問題なく動くのかどうかということをお教えいただければと思います。

説明者 1：ご質問をありがとうございます。Directions for Use と DENTCA Denture Base なんですから、製品の成分はほぼ似ているもので、やはり PMMA に近いものと聞いております。違う点としては、試適用義歯に使う Try-In Denture Directions for Use に関してなんですから、そちらは、ただ分かりやすいように色が白くなっているだけと伺っております。それから……。

説明者 2：プリンターなんですから、プリンターは ZENITH 社製のプリンターが適用されているんですけれども、DENTCA 社をクルツァージャパンが買収した関係で今回はクルツァージャパンのプリンターを使っています。クルツァージャパンと DENTCA 社は今現在、同じ会社になっているので、その会社内でプリンターが ZENITH ではなくてクルツァーのプリンターでも適合良くプリントアウトできることが確認されております。

説明者 1：もう一つ、スキャナーなんですから、こちらについても問題ないことが確認されています。

1号委員：分かりました。ありがとうございました。

1号委員：では1号委員のご質問に対する答えを。

説明者 1：指摘どおり、登録期間、研究実施期間は 6 年、3 年でしたので、修正させていただきました。

1号委員：これはよろしいですね。では続けてください。

説明者 1：2号委員の指摘なんですから、27 ページの北海道の街が紛れ込んでいるというのも誤りでしたので、修正させていただきました。それから実施計画書、29 ページの 2 次元の可能性のところに、再利用を行う際には事前に東京医科歯科大学臨床研究審査委員会の承認を得る旨を追加いたしました。また DENTCA 社には義歯デザイン以外のデータの活用の禁止をお願いしています。それから患者説明書を全て「です・ます」に修正いたしました。

1号委員：2号委員、いかがでしょうか。

2号委員：ありがとうございます。大丈夫でございます。

1号委員：では続けてください。

説明者 1：2号委員に対する指摘なんですから、一部 3D プリンティングを用いた全部床義歯の臨床応用に関する参考文献としては、ここに書いてある文献を参考文献として追加させていただきました。ページなんですが、ページ 9 の 1 がそれに該当いたします。

2番目なんですから、海外では既にさまざまな CAD/CAM 全部床義歯が製作されており、3D プリンターで製作されたものも臨床応用されています。3D プリンターによって

製作した義歯材料も、従来法により製作したものと遜色ないことが報告されています。しかし長期経過を追った報告がないため、本研究を行うのは意義があるものと考えています。コストに関してなんですけれども、3Dプリンターと従来法を比較した文献はないのですが、切削加工により製作した全部床義歯と、従来法により製作した全部床義歯を比較した報告があり、切削加工により製作した全部床義歯のほうがコストが下がる可能性があることは報告されています。その要因として人件費が大きいと報告されています。3Dプリンターに関しても人件費を抑えることができると考えるため、コストは低下するのではないかと考えています。

それから3つ目です。CAD/CAM技術という言葉についてだったんですけれども、CAD/CAM技術という言葉について、デジタル歯科学会の文献などから参考にさせていただいたのですが、この日本語が正しいかどうかというのは私も調べてちょっと分からなかったために文章を変更させていただきました。ガイドラインに関しては、有床義歯補綴診療のガイドラインというものが日本補綴歯科学会から出されていますので、そちらを別途資料として添付させていただきました。

それから4番目、日本語版はちょっと存在しませんでしたので、翻訳したものを別途添付いたしました。

それから5番目、本人同意ができない場合は含まれませんので、原則を削除し、修正いたしました。

6番目です。研究デザインは単重盲検になります。

それから7番目なんですけれども、DENTCA Denture Base IIなどに含まれているモノマーが接触性皮膚炎などのアレルギー反応を引き起こす可能性があることを「各所」にも記載させていただきました。

8番目、FASとはFull Analysis Setの略となり、ランダム化比較試験において全被験者から最小限の除外可能な被験者を除いて解析する方法です。ICH統計ガイドラインでは、研究の途中で追跡不能となった者や研究参加を撤回した者が発生しても、全被験者を対象として解析するITT解析の原則に可能な限り近づけた集団を最大の解析集団と呼び、FAS解析は広義の治療企図解析に含まれると定義されています。

それから9番目なんですけれども、IRBをCRBに修正させていただきました。

1号委員：ありがとうございます。今日は2号委員が欠席なんですけど、他の委員の方で何かコメントはございますでしょうか。

では結構です。次に移ってください。

説明者1：フェーズのカウントがだぶっているというご指摘を受けましたので、それに対して修正を行いました。

1号委員：3号委員、よろしいでしょうか。

3号委員：ありがとうございます。

1号委員：では続けてください。

説明者 1：3号委員の指摘なんですけれども、レジンについて樹脂という名称に同意説明文書のほうは変更させていただきました。

2つ目なんですけれども、継続使用を望む場合、どちらか1つを選ぶ必要があるのかということだったんですが、本研究においてここを変更させていただいたんですけれども、3Dプリント義歯の長期経過を確認させていただきたいので、義歯の選択ではなく、3Dプリントの義歯を使用してもらうように計画書を修正いたしました。2年間の追跡調査のため、3Dプリントで作ったほうが調査の対象となります。また追跡調査を途中で断りたい場合は断れることとなっています。具体的な費用なんですけれども、追跡調査の際には保険診療の義歯管理料の請求を行う予定です。それから2年後、経過観察終了時には義歯を返還する必要はないと考えています。以上です。

1号委員：3号委員、いかがでしょうか。

3号委員：修正していただいてありがとうございます。1点だけ、患者説明書の5ページの11の片括弧8、またレジンという言葉が出てくるので、これをまた樹脂に直しておいていただければと思います。以上です。ありがとうございます。

説明者 1：分かりました。

1号委員：ありがとうございます。全体として何かコメントはございますでしょうか。

私から、技術専門員の評価書が出ていますが、デスクトップの疾患領域と統計です。これのコメントに対してはいかがでしょう。具体的にいうと、お2人、技術評価員がいらっしゃって、疾患領域と統計の専門家で、お2人ともある程度修正をとというふうに総評でおっしゃっていますが。技術専門のほうは総評で、どのようなメリットがあると考えられるのか、先行研究を基に記載することが望ましいというコメントがありますし、統計のほうの専門家についても、下から5行目から4行目ぐらい、検証すべき仮説の提示がされておらず、解析方法が明記されていない箇所があり、修正が必要と思われるという。このコメントは事前に行っているんでしょうか。

事務局：評価書は事前に研究者には特にフィードバックされていないです。

1語委員：されていない。われわれも、そうか、これは事前を送っていただいたんですって。

事務局：これは、昨日、当日追加資料としてお送りさせていただいているんですが、結構書くのにお時間を要するもので、評価者の方にもぎりぎりに提出していただいている、ぎりぎりの……。

1号委員：実際にこの評価を見て、研究者の方は訂正するすべはないということですよ。

事務局：今のうちのシステムではそのように。

事務局：これは、あくまで委員会に対して出されるものなので、委員の先生方がこれをご覧になった上で審査に当たって判断されるということ。

1号委員：ではここで1回退出していただいてもいいんですか。何か追加でコメントはございますか。

説明者 2：一応 1 個目なんですけれども、1 個目の技術専門員からのコメントなんです、まずコストが 3D プリンターで安くなるということと、あと従来法の義歯と比べると 3D プリンターもやはり精度は高く、従来法はどうしてもレジンが重合する際に収縮というものがございまして、その収缩量は従来法に比べると低いので、適合性精度も高くなる可能性があるというふうに考えています。この辺は一番初めのところに、たぶん緒言のところに書き足らなかったところもあるのかもしれないので、書き足すことは可能ですので、修正することが可能でしたら今から修正いたします。

説明者 1：2 つ目についてもなんですけれども、安全性評価の項目の解析について記載が必要であるということに関しては、追加も可能であるので、そこら辺も修正させていただこうかと考えています。

それからクロスオーバー試験と経過観察を分けて記載したほうが分かりやすいということなので、そこも分けて記載することは可能で、させていただければと思います。

1 号委員：一応修正可能ということでお受けして、あとは委員会で判断させていただいて、またご連絡差し上げますので、では、どうもありがとうございました。

説明者 2：ありがとうございます。

1 号委員：では審議に入りたいと思うんですが、今のこの技術専門員のコメントに対するお答えは一応修正可能ということなんです、どうでしょうか。われわれの事前審査では特に指摘はしていないところではありますけれども、何かご意見はありますでしょうか。それでしたら一応修正は可能ということで文言を入れてもらって、それを、こちらの臨床研究法、これは承認、それから審査結果通知書にコメントを付記して承認、あとは不承認、それから継続審査。継続審査の場合は、再審査か、指摘事項を委員長確認で承認するか、事務局確認で承認するかという継続審査ですが、この場合はどうですかね。継続、何かご意見はありますか。

せっかく専門員の意見を頂いて、ちょっと今のシステムだと、なかなかわれわれが目を通すのも難しい状況もあるんですが、ここを加味して少し追記をしていただいて、もし良ければそれを委員長確認で承認ということにさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。その方針でお認めいただける方は挙手をお願いいたします。ありがとうございます。そうしたら一応形式的には継続審査ですね。継続審査で指摘事項を委員長確認で承認可ということによろしいでしょうか。ありがとうございます。

審査結果：継続審査

意見：技術専門員評価書の指摘事項を確認し、修正を行うこと。

資料 3 健康中高年男女を対象とした HP-1040 の皮膚刺激性の評価

整理番号：NR2019-005

研究責任医師：クリニカルリサーチ東京病院 深瀬 広幸

1号委員：それでは資料の3をご覧ください。臨床研究の新規申請になります。クリニカルリサーチ東京病院、説明者先生、よろしくお願いします。

説明者：よろしくお願いいたします。

1号委員：まずご説明いただいて、その後に事前審査に対するご回答のご説明を頂く形になります。

説明者：それでは今回の臨床研究の概要を説明させていただきます。健康中高年男女を対象とした HP-1040 の皮膚刺激性の評価研究計画書でございます。

まず研究の目的でございます。今回の使用いたしますリバスチグミンは、アルツハイマー病の治療薬として日本でも承認・販売されている薬でございます。ただし投与経路が経皮であることに起因する有害事象、適応部位の皮膚症状が問題になっております。この皮膚症状が原因でリバスチグミンを用いたアルツハイマー病の治療を継続できない事例も少なからず見られると思えます。

今回の試験薬 HP-1040 はクロス含有量を、既存のリバスチグミン貼付剤と同様ながら製剤面積を3倍にした製剤、すなわち単位面積当たりの薬物濃度を3分の1にした製剤でございます。今回、単位面積当たりのリバスチグミン濃度の違いと、発現する皮膚症状との関係性を評価することを目的とし、本臨床研究を計画いたしました。

対象は健康中高年男女でございます。選択基準といたしまして、同意取得での年齢が45歳以上65歳未満の日本人健康成人男女、肥満指数が18.5以上25.0未満、本人が本研究の目的や内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、臨床研究参加の文書に同意した者です。

除外基準といたしましては、研究薬投与予定部位、上背部に評価を妨げるような皮膚疾患を有する者。それから体毛により投与部位を確保できない者。予定部位に入れ墨や母斑がある者。頻繁に皮膚を日焼けしている者。アトピー性皮膚炎を罹患している者、または既往歴を有する者。外用剤やばんそうこう等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことが分かっている者。リバスチグミンまたはカルバメート系誘導体による過敏症の既往を有する者。それから洞不全症候群、伝導障害等の心疾患、それらの既往。胃潰瘍、十二指腸潰瘍、それらの既往。尿路閉塞（へいそく）またはその既往歴。てんかん等のけいれん性疾患、気管支ぜんそく、錐体外路障害、肝機能障害。研究薬投与開始1週間以内に薬剤を投与された者。研究薬投与開始16週間以内に他の臨床研究の治験に参加した者。妊婦・産婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の者。研究期間中に被験者またはそのパートナー自身の妊娠が判明した場合、実施医療機関に速やかにその旨を報告すること。原則出産に1か月後までの母子に対する追跡調査に同意しない者。同意取得期間の臨床研究に適切な避

妊を行うことに同意しない者。B 型肝炎・C 型肝炎・梅毒・HIV 検査が陽性だった者。臨床研究参加期間中の禁酒・禁煙を保てない者。自己決定が困難と考えられる認知症、意識障害を有する者。その他医師が不適格と判断した者でございますが、除外基準です。

研究薬といたしましては、HP-1040-4.5 ミリグラム、リバスチグミン 4.5 ミリグラム含有、それから先発品の同じく 4.5 ミリグラム含有製剤です。

研究デザインは無作為化比較試験でございます。群構成は A 群と B 群で、A 群は HP-1040-4.5 を左上背部に貼付いたしまして、先発品の RIVP4.5 を右上背部、B 群は左右を逆に貼付いたします。

上に表示したように、男女 10 名ずつの被験者を各群に割り付けます。入院期間は 11 泊 12 日でございます。

用法用量といたしましては、両製剤を同時に 1 日 1 枚、同一箇所 9 日間投与、投与部位は図に示しますように上背部です。

評価項目といたしましては、観察・検査項目の 1 から 6 に関しましては一般的な項目でございます。

皮膚所見につきましては本邦基準で判定いたします。剥離後 30 分に本邦基準を用いて研究薬投与部位の皮膚所見を判定し、スコア化します。皮膚所見判定部位はカラーチャートを用いて写真撮影を行います。

予定被験者数は男女各 20 例、合計 40 例でございます。実施予定期間といたしましては来年の 8 月まで。入院予定期間としては来年の 1 月を予定しております。簡単ではございますが、以上で概要説明を終わります。

1 号委員：ありがとう。今までのところで何か追加のコメントやご質問はございますでしょうか。

では続けて事前審査に対するご回答のご説明をお願いします。

説明者：事前審査、事前に頂いた質問に対するご回答でございますが、まず研究デザインにつきまして、A 群と B 群は左右反対に 2 剤を貼付するデザインですが、この分類の本質的な違いは何でしょうか。またこの 2 群を別の群として統計的な解析をするのでしょうかというご質問でございます。

本研究の主目的は、研究薬間の皮膚刺激を確認することでございます。そのため、研究薬以外の交絡因子を除くために左右に HP-1040、それから対象薬を貼付するというデザインを採用しております。これは部位による影響を除くという目的でございます。

それから上述のとおり、本研究において群の設定は各研究薬の投与部位を均等にすることを目的としておりますために、群ごとの違いを確認するための統計解析は予定しておりません。

それから被験者が本研究に参加する前に認知機能が上がると考える可能性はないでしょうかというご質問、意見でございますが、同意説明文書に認知症の症状を改善する薬としての記載をしておりますので、そのような勘違いが起らないというふうに考えておりま

すが、念のために認知機能は上がりませんという記載をしております。

1号委員：ありがとうございます。では2号委員の意見に対するご説明をお願いします。

説明者：続けてよろしいでしょうか。

1号委員：お願いします。

説明者：それからデータの二次利用についてです。本人から承認を得る旨、追加してほしいということでございまして、これは追記しております。

1号委員：2号委員、よろしいでしょうか。

2号委員：大丈夫です。ありがとうございます。

1号委員：では続けてください。

説明者：それから研究分担医師リストの職名に医師資格専門領域を含める。それから全員正規雇用された医師ですかという意見でございますが、それに従い、専門領域を追記いたしました。それから正規雇用医師はF氏N氏のみ正規雇用医師で、その他は非常勤でございます。

それから研究計画書同意説明文書に負担軽減費の額を記載してください。それから負担軽減の規定を提出してくださいということでございますが、下記、ナンバー8、ナンバー9に記載しております。

それから健常人を対象とするということで、除外基準に認知症や意識障害など自己決定の困難な者を追記してくださいというご意見がございまして、これは追記しております。

それから実施医療機関の施設概要を記載した書類を作成し、提出してください。組織体制、診療科、研究体制、専門医の数、倫理審査委員会の体制などにつきましては資料を添付いたしました。

1号委員：ありがとうございます。今日は2号委員が欠席のため、私がお伺いしますが、この施設概要は追加資料でいうと何ページ目なのか、事務局はわかりますか、117分の。

事務局：一番左に3つアイコンがあるかと思うんですが、その2番目を押していただくと、しおりになっていて飛べるようになるんですが、10番目に実施施設概要というものが入っています。

1号委員：一番左がしおり。これの、これか。10番目。

事務局：全体でいうと116ページ目。

1号委員：分かりました。こちらで、あと2号委員から、利益相反の判定についてなんですが、これは利益相反委員会みたいなものがあるんでしょうか。

説明者：利益相反委員会という銘打った委員会はございませんけれども、治験審査委員会で利益相反の。

1号委員：治験審査委員会で利益相反も含めて判断していくという。

説明者：そうですね。そういうことです。

事務局：ここが利益相反を判断する。

1号委員：ここで判断するという。他の委員の方はいかがでしょう。何かコメント等はござ

いますでしょうか。では続けていただけますでしょうか。

説明者：研究計画書の金銭の支払いおよび補償のところにつきまして、この文章だけでは費用がどのくらいかかるかは不安です。詳細の金額の表示をお願いしますというご意見でしたので、実際の金額、スクリーニング検査受診者が 5,000 円、予備被験者が 2 万 4,000 円、被験者完遂時に 25 万 3,000 円、規定外来院が 2,000 円、1 回という金額を明記いたしました。

1号委員：3号委員、いかがでしょうか。

3号委員：ありがとうございます。

1号委員：ありがとうございます。続けてください。

説明者：それからあなたに支払われる金銭等の内容の項もも上記同様、負担軽減費や投与期間で定めて、基準に従って臨床研究終了時にお支払いします。詳細な金額の表示ということで、こちらのほうも同意説明書に追記しております。

それから患者説明文書の中に担当医師に該当する医師の名前がないように思います。被験者が不安に感じないでしょうかということですが、こちらは健常人対象の臨床試験でございます、当院で行った臨床試験で今まで医師の名前がないので不安というような事例は経験しておりませんので、特に問題ないと考えております。

それから同意説明文書で副作用の中で重篤な状態になった者、回復に向かった者はあったのでしょうかということですが、こちらのほうは先発品の申請資料の中の国内で実施した試験の中に記載がございまして、転帰や死亡、胆石症、膵新生物を発現した被験者以外は対症療法で回復または軽快。回復せずに死亡または胆石症、膵臓がんを発現した症例があることがこの文書から確認できます。なお死亡症例は 1 例で心嚢（しんのう）心筋梗塞。未回復の胆石症、膵臓がんにつきましてはプラセボ群でございます。

それから支払われる金銭の内容の負担軽減費は謝礼とは違うものでしょうかと。それから費用負担の有無について具体的に記載ということですが、支払いと負担軽減費は同一でございます。それからナンバー8にて回答しましたとおり、具体的な費用を追記しております。

それから入院中の諸注意ということで、病院から外出する許可を得ていることは可能ですか。不可であればその旨の記載をお願いしますということで、今回は貼付剤ということで、あまり外出は控えていただきたいということで、入院中の外出はできない旨を追記しております。

1号委員：ありがとうございます。3号委員、いかがでしょうか。

3号委員：対応していただいてありがとうございます。すみません、1点だけ確認したいんですけども、私が大変認識不足で申し訳ないんですが、負担軽減費というのは、いったん患者が支払ったものに対して、先ほど謝礼と同じですというご説明がありましたけれども、事前に入院して何かの試験を受けるときに患者が何か負担をいったんするのでしょうか。

説明者：今回の試験におきましては、そういうことはございません。

3号委員：ということは、先に何かのお支払いを自分で支払った上の負担軽減ではなくて、全く患者は支払うことはないということですね。

説明者：そういうことになります。

3号委員：分かりました。ありがとうございます。

1号委員：よろしいでしょうか。では続けてください。

説明者：事前審査に関する回答は以下で終了でございます。

1号委員：ありがとうございます。では何か今の質疑応答に対して新しいコメントや質問等がございますでしょうか。よろしいですか。では先生、どうもありがとうございました。

説明者：ありがとうございます。よろしく願いいたします。

1号委員：では審議に入りたいと思いますが。

事務局：一つ、補足ですけれども、先ほどの負担軽減費の言葉ですけれども、これは治験で用いられている言葉で、臨床試験に参加していただくという負担に対して何らかの見返りというか、そういう趣旨で負担軽減費という言葉で謝礼と同じような意味合いのお金を支払うことを指していますので、何かに対してお返しするという具体的なものがあるわけじゃなくて、参加していただくことが負担ということです。

3号委員：ありがとうございます。

1号委員：ちょっとこんがらがってしまったんですが、実際に負担軽減費は久光が払う。

事務局：そうです。依頼者というか、実施する側が払って。企業治験では1回の受診につき国立大学だと一律7,000円とかという、支払われることに、それが一般的というものです。

1号委員：今回のこの図式としては、久光がこのクリニカルリサーチ病院に頼んで、実行はここの病院がして。

事務局：だから、治験でいうところの第1相試験に当たるんですけれども、企業としては薬機法で承認目的の試験としてはこれをしたくないというか、できないというか、しないという趣旨で、ただしそれを質の高いデータとしてまず取って、この治療自体は承認申請には使えないことになるんですけれども、何らかの目的でこの第1相試験に当たる試験をやってデータを取りたいということなので、枠組みが違うんですが、これが治験として行われていてもおかしくないというやつです。

1号委員：これはここの病院にとっての利益は何なんですかね。

事務局：僕が答えるのはないんですけども、受託することで、それに関して製薬企業とか企業と受託研究契約をしているので、研究費プラス実費とかいろいろ。

1号委員：ということなんですね。

事務局：たぶんこれは専門の施設だと思いますが。

1号委員：そうですね。いろいろこういうことをやっているみたいな病院でしたが。

事務局：1相試験をやっている。

1号委員：相場として、大体こんなものなんですかね。すみません、事務局にこんなのを聞いて。

事務局：たぶん治験だと、もっと高いと思いますが。

1号委員：それを臨床試験という形で少し安めに設定して、それをいろいろ集めている病院という、そういう理解でよろしいでしょうか。

2号委員がご欠席で、幾つかお金のこととか利益相反のことを言われていましたけれども、他の委員の方は、特に追加のコメント等、いかがでしょうか。それでは今の質疑応答も含めてこの臨床研究をお認めいただける方は挙手をお願いいたします。では2号委員についても私の判断でお認めいただいたということで認めたいと思います。どうもありがとうございました。

審査結果：承認