

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏名 山田 太郎 印
て実施する場合は、研究代表医師） 住所 東京都新宿区

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

記

1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

(1) 研究の名称

研究名称	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
Scientific Title(Acronym)	The effect of the drugs for overactive bladder on cognitive function in overactive bladder patient with mild cognitive impairment.
平易な研究名称	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
Public Title(Acronym)	The effect of the drugs for overactive bladder on cognitive function in overactive bladder patient with mild cognitive impairment.

(2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	
	所属機関(実施医療機関)	AB大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	泌尿器科
	所属機関の郵便番号	160-XX
	所属機関の住所	東京都新宿区
	Address	Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-6901-XX	
電子メールアドレス	Yamada.taro@mail.box.jp	
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	担当者氏名	影山 重
	Name	Shige Kageyama
	担当者所属機関	株式会社△△
	Affiliation	Sankaku Co., Ltd
	担当者所属部署	事業推進部
	担当者所属機関の郵便番号	160-XX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区西新宿
	Address	Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo
	電話番号	03-6901-XX
FAX番号	03-5381-XX	
電子メールアドレス	kageyama.shige@sankaku.jp	

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤史郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関	株式会社△△	
データマネジメント担当責任者	氏名	小川 新
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関	株式会社△△	
モニタリング担当責任者	氏名	影山 重
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関	株式会社△△	
監査担当責任者	氏名	藤原 明
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関	AB大学医学部	
統計解析担当責任者	氏名	佐藤 洋一
	e-Rad番号	
	所属	生物統計学講座
	役職	教授

研究・開発計画支援担当機関	該当なし	
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関	株式会社△△	
調整・管理 実務担当者	氏名	影山 重
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名	該当なし	
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号		
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	泌尿器科	
	所属機関の郵便番号	103-XX	
	所属機関の住所	東京都中央区	
	電子メールアドレス	suzuki.ichiro@mail.box.jp	
研究に関する 問い合わせ先	担当者氏名	影山 重	
	担当者所属機関	株式会社△△	
	担当者所属部署	事業推進部	
	担当者所属機関の郵便番号	160-XX	
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区西新宿	
	電話番号	03-6901-XX	
	FAX番号	03-5381-XX	
電子メールアドレス	kageyama.shige@sankaku.jp		
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名	吉田三郎		
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること →3 施設目以降記載省略

2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

(1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者を対象に、過活動膀胱治療薬であるβ3受容体作動薬（ミラベグロン）投与と抗コリン薬（コハク酸ソリフェナシン）投与による認知機能への影響についてMMSEの変化量を指標とし、無作為割付群間比較により検討する	
試験のフェーズ	4	
Phase	4	
症例登録開始予定日	厚生労働省によるデータ公表日	
第1症例登録日		
実施期間	厚生労働省によるデータ公表日～2021年3月31日	
実施予定被験者数	382	
試験の種類	介入研究	
Study Type	Interventional	
試験デザイン	無作為化比較、非盲検、実薬対照、並行群間比較	
Study Design	Randomized controlled trial, open-label, active control, parallel assignment	
プラセボの有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)	日本	
Countries of Recruitment	Japan	
研究対象者の 適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	1) 年齢（同意取得時）：65歳以上 2) 過活動膀胱症状質問票（OABSS）にて以下の基準を満たした過活動膀胱の患者 尿意切迫感が2点以上、かつOABSS合計点が3点以上 3) MMSEスコア22点 以上26点以下の患者
	Inclusion Criteria	1) Patients aged 65 years or older at the time of consent 2) OAB patients who has remaining symptoms (OABSS total score >= 3 and urinary urgency >= 2) 3) MMSE score is more than 22 points and less than 26 at screening test.
	主たる除外基準	1) DSM-5の基準に基づき、臨床的に関連する精神疾患が認められた患者：統合失調症や他の精神疾患（双極性障害、うつ病等）、せん妄のある患者 2) 観察期開始前3か月以内に、コントロール不能で臨床的に問題のある健康状態（心疾患、重度の腎障害、肝障害等）であり、被験者の臨床試験参加に対して医学的に重大なリスクがあると研究担当者が判断する患者 3) アルコールおよび薬物乱用の既往歴のある患者 その他、研究責任（分担）医師が不適當であると判断した患者
Exclusion Criteria	1) Patients who have mental illness such as bipolar disorder, depression, schizophrenia, depression, delirium etc. based on the diagnostic criteria of DSM-5. 2) Patients with uncontrolled health problem such as	

		cardiovascular diseases, severe renal dysfunction and hepatic failure etc. within 3 months before screening period. In case the investigator determines that there are medically significant risks. 3) Patients who has previous history of alcohol and/or drug abuse. 4) Patients who are considered inappropriate for participation in this study by the investigator's judgment
	年齢下限	65
	Age Minimum	65≤
	年齢上限	適用なし
	Age Maximum	Not applicable
	性別	男性・女性
	Gender	Both
中止基準		1) 研究対象者より中止の申し出があった場合 2) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合 3) 重篤な有害事象（原疾患、合併症の悪化を含む）が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合 4) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明し、被験者の安全性確保の観点から研究継続が好ましくないと判断された場合 5) 研究対象者が来院しなくなった場合 6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合 7) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合
対象疾患名		過活動膀胱
Health Condition(s) or Problem(s) Studied		Overactive bladder
対象疾患コード / Code		
対象疾患キーワード		過活動膀胱
Keyword		Overactive bladder
介入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
介入の内容		2つの治療群に無作為割付する ミラベグロン群：1回50mg、1日1回経口投与 コハク酸ソリフェナシン群：1回5mg、1日1回経口投与。効果不十分の場合には10mgまで増量可とする
Intervention(s)		Randomized allocation to two treatment groups * *: treatment groups as follows; Mirabegron group: 50mg QD po, for 52 weeks Solifenacin succinate group: The starting dose is 5 mg QD po, for 52 weeks. If the 5 mg dose is well tolerated, the dose may be increased to 10 mg once daily.
介入コード / Code		
介入キーワード		
Keyword		
主たる評価項目		52週時点MMSEの変化量
Primary Outcome(s)		Change of MMSE score at 52 weeks after administration compared to baseline

副次的な評価項目	1) 24週時点MMSEの変化量 2) MMSEが21点以下となった症例の割合 3) 認知症発症率 4) ADAS-J Cog 5) QoL評価 (SF-36) 6) OABSS 7) 24時間あたりの平均排尿回数の変化量 8) 24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量 9) 24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量 10) 24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量 11) 平均夜間排尿回数の変化量
Secondary Outcome(s)	1) Change of MMSE score at 24 weeks after administration compared to baseline 2) Percentage of patients with a MMSE score of 21 or less 3) Percentage of patients diagnosed with dementia 4) Change from baseline in ADAS-J Cog score 5) Change from baseline in SF-36 score 6) Change from baseline in OABSS score 7)-10) Change from baseline in daily average frequency of episodes: micturition, urgency, incontinence and UI 11) Change from baseline in average frequency of night-time voids

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別		<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別		<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	<input checked="" type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称 (国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること)	1) ミラベグロン 2) コハク酸ソリフェナシン	
		販売名 (海外製の場合は国名も記載すること)	1) ベタニス錠 2) ベシケア錠、ベシケアOD錠	
		承認番号	添付文書参照	
	医療機器	類別		
		一般的名称		
		承認・認証・届出番号		
	再生医療等製品	類別		
		一般的名称		
		承認番号		
被験薬等提供者	名称	該当なし		
	所在地			

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

(1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	募集中
	Recruitment Status	Recruiting
	主たる評価項目に係 る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償 の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償 の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり
	保険の補償内容	医療費・医療手当
	保険以外の補償の内容	なし

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	◇◇薬品株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	◇◇薬品株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Shikaku Pharmaceutical company Ltd.	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日	2019年10月10日	
物品提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
物品提供の内容		
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区
Address	Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-****-XX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

(1) 特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

(2) 他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

(3) 特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない

(4) 全体を通しての補足事項等

その他1	
その他2	
その他3	

(留意事項)

- 1 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
- 2 提出は、正本1通とすること。
- 3 1の「e-Rad番号」、2(1)の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1(1)「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、()でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
- 5 1(3)の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1(3)「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5(1)「研究資金等の提供組織名称」、5(2)「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor(研究責任医師)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(研究責任医師)と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2(1)の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2(2)の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3(2)の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7(1)の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

研究計画書

軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における
過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

【特定臨床研究】

【研究代表機関・研究代表医師】

AB 大学病院

泌尿器科 教授 山田太郎

版数 1.1 版

作成年月日: 2019 年 9 月 30 日

1 研究の概要

研究課題名	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
研究代表者	AB 大学病院 泌尿器科 教授 山田太郎
研究参画機関	全国 30 施設
研究の目的	<p>【主目的】</p> <p>軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者を対象に、過活動膀胱治療薬であるβ3受容体作動薬（ミラベグロン）または抗コリン薬（コハク酸ソリフェナシン）の投与による認知機能への影響について MMSE 変化量を指標とし、無作為割付群間比較により検討する</p> <p>【副次目的】</p> <p>MCI を有する過活動膀胱患者に対するβ3受容体作動薬と抗コリン薬の第一選択薬としての位置づけ、有用性について以下の評価指標に基づき検討する</p> <p>➤ 排尿障害改善効果、認知機能、患者 QoL、有害事象</p> <p>MCI を有する過活動膀胱患者における認知機能の低下に関するリスク因子を検討する</p>
研究のデザイン	非盲検、無作為割付群間比較、多施設共同介入研究
研究薬	β3受容体作動薬：ミラベグロン 抗コリン薬：コハク酸ソリフェナシン
研究実施予定期間	研究全体の実施予定期間： 厚生労働省によるデータ公表日～2022年11月30日 登録予定期間： 厚生労働省によるデータ公表日～2021年3月31日
目標研究対象者数	382例（無作為割付例数として、1群191例）
対象患者	【対象患者】
選択基準／ 除外基準	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者
	<p>【選択基準】</p> <p>以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 年齢（同意取得時）：65歳以上2) 性別：不問

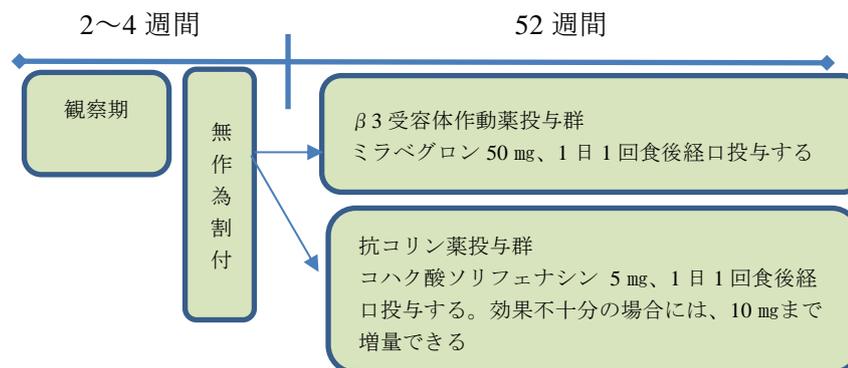
-
- 3) 診療区分：外来
 - 4) 過活動膀胱症状質問票（OABSS）にて以下の基準を満たした過活動膀胱の患者
尿意切迫感が2点以上、かつOABSS合計点が3点以上
 - 5) 介助なしに自分で歩いてトイレに行くことができる患者
 - 6) DSM-5（米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第5版）による軽度認知障害の診断基準に適合する患者
 - 7) MMSEスコア22点以上26点以下の患者
 - 8) Clinical Dementia Rating (CDR)=0.5の患者
 - 9) 本研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られたもの

【除外基準】

以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。

- 1) DSM-5の基準に基づき、臨床的に関連する精神疾患が認められた患者：統合失調症や他の精神疾患（双極性障害、うつ病など）、せん妄のある患者
- 2) 観察期開始前3か月以内に、コントロール不能で臨床的に問題のある健康状態（心疾患、重度の腎障害、肝障害等）であり、研究対象者の臨床試験参加に対して医学的に重大なリスクがあると研究担当医師が判断した患者
- 3) 観察期開始前5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者及び悪性腫瘍治療中の患者。ただし、再発リスクが低いと研究担当医師が判断した悪性腫瘍の既往のある患者は組み入れ可能
- 4) アルコールおよび薬物乱用の既往歴のある患者
- 5) 閉塞隅角緑内障、幽門部・十二指腸又は腸管の閉塞、麻痺性イレウス、胃アトニー又は腸アトニー、重症筋無力症、重篤な心疾患、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者
- 6) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者
- 7) フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者
- 8) 他の治験・臨床研究に参加中の患者
- 9) その他、研究担当医師が不適當であると判断した患者

研究薬の投与量
及び投与方法



※観察期では、過活動膀胱治療薬を服用せずに排尿状況の観察・記録を行う

併用薬、併用療法

【併用禁止薬】

研究薬投与期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。

- 1) 研究薬以外の抗コリン作用を有する薬剤：抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、パーキンソン病治療薬、副交感神経抑制・遮断薬（麻薬配合剤も含む）
- 2) 抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、精神刺激薬、抗そう薬、抗てんかん薬、認知症治療薬
- 3) フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩

【併用禁止療法】

研究薬投与期間中、併用を禁止する療法は規定しない。

【併用制限薬、併用制限療法】

- 1) 中枢刺激作用成分を含有する一般用医薬品及び医薬部外品、鎮静作用を有する一般用医薬品の頓用使用は可とする。
- 2) サプリメント及び健康補助食品は、本研究参加前より安定的かつ規則的に摂取している場合に限り、その使用を可とする。

【有効性（薬理効果）の評価】

有効性（薬理効果）の主解析対象集団を FAS とする。

1) 主要評価項目

MMSE の 52 週におけるベースラインからの変化量に対して、投与群（ $\beta 3$ 受容体作動薬投与群、抗コリン薬投与群）、評価時期（24 週、52 週）及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、ベースラインにおける MMSE 及びその評価時期との交互作用を共変量とした mixed-effect model with repeated measures (MMRM)による解析を実施する。

有効性の主要評価項目の感度分析として、以下の解析を実施する。

- ・ MMSE ベースライン値を共変量とした共分散分析(LOCF 法)
- ・ MMSE ベースライン値を共変量とした共分散分析(worst-case analysis)
- ・ 観察データのみを使用し、MMSE ベースライン値を共変量とした共分散分析
- ・ 抗コリン薬投与群の観測値で補完を行う多重代入法(Control Based Pattern Imputation)

また、探索的解析として、MMSE の 52 週におけるベースラインからの変化に影響する因子を検討する。

2) 副次的評価項目

MMSE の 24 週におけるベースラインからの変化量については、ベースラインにおける MMSE を共変量とした共分散分析を行う。

ADAS-J Cog については、主要評価項目と同様に MMRM モデルを用いて解析する。

24 時間あたりの平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数、平均夜間排尿回数、OABSS、QoL に関しては、投与群ごとに、時点ごとの要約統計量、平均値の 95 %信頼区間を算出するとともに、ベースラインと 52 週において対応のある t 検定を行う。また、52 週におけるベースラインからの変化量について、ベースラインにおける観測値を共変量とした共分散分析を行う。

【安全性の評価】

SOC 及び PT 別に有害事象の件数、例数及び安全性解析対象集団に対する割合を算出する。また、研究対象者ごとに発現日順で一覧表を作成する。

2	目次	
1	研究の概要	1
2	目次	6
3	略号、用語一覧	9
4	研究課題名	10
5	臨床研究の実施体制	10
5.1	研究代表医師	10
5.2	共同機関の研究責任医師	10
5.3	統計解析責任者	10
5.4	業務委託	11
5.4.1	研究事務局、調整管理実務担当者	11
5.4.2	データマネジメント責任者	11
5.4.3	監査責任者	11
5.4.4	モニタリング責任者	12
6	臨床研究の背景及び研究意義	12
7	臨床研究の目的	13
8	研究対象者の選択及び除外に関する基準	14
8.1	対象疾患	14
8.2	選択基準	14
8.3	除外基準	14
9	研究対象者に対する説明及び同意	15
9.1	インフォームド・コンセントの手順	15
9.2	代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合	15
9.3	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合	15
9.4	同意撤回時の対応	16
9.5	説明事項	16
10	臨床研究の内容に関する事項	17
10.1	研究デザイン	17
10.2	研究のアウトライン	18
10.3	目標研究対象者数及び設定根拠	18
10.4	研究対象者の登録と割付けの方法	18
10.5	研究薬の処方・投与	19
10.6	研究対象者ごとの中止基準	20
10.7	併用治療薬及び併用療法	21
10.7.1	併用禁止薬	21
10.7.2	併用禁止療法	21
10.7.3	併用制限薬、併用制限療法	21

10.8	研究終了後の対応.....	21
10.9	調査・観察.....	22
10.9.1	スケジュールと観察・検査項目.....	22
10.9.2	本研究で収集する調査、観察、評価項目.....	23
11	疾病等.....	24
11.1	疾病等の定義.....	24
11.2	重篤な疾病等の定義.....	24
11.3	予測できない疾病等の定義.....	24
11.4	疾病等の情報収集、記録及び報告に関する手順.....	24
11.5	疾病等発生後の研究対象者の観察.....	26
12	評価項目に関する事項.....	26
12.1	有効性（薬理効果）評価指標.....	26
12.2	安全性評価指標.....	27
13	統計的な解析に関する事項.....	27
13.1	有効性（薬理効果）解析対象集団.....	27
13.2	安全性解析対象集団.....	27
13.3	統計解析計画.....	27
13.3.1	背景、ベースライン値の特性.....	27
13.3.2	有効性（薬理効果）の評価.....	28
13.3.3	安全性の評価.....	29
13.4	データ及び症例の取り扱い.....	29
14	研究計画書の遵守及び変更.....	29
14.1	研究計画書の遵守.....	29
14.2	研究計画書の変更、改訂.....	30
14.3	不適合の管理.....	30
15	研究全体の中止・中断.....	30
16	データ収集及びデータマネジメント.....	31
16.1	データ収集.....	31
16.2	症例報告書作成及び作成における記入上の注意.....	31
16.3	データマネジメント.....	31
17	記録（データを含む）、試料の取扱い及び保存に関する事項.....	31
17.1	記録の作成.....	31
17.2	記録の保管.....	31
17.3	記録、試料の保管期間・場所.....	32
17.4	記録、試料の廃棄方法.....	32
17.5	記録、試料の提供方法.....	32
17.6	他機関への記録、試料の提供.....	32

17.7	記録、試料の授受に関する記録.....	32
18	原資料等の閲覧に関する事項.....	32
19	品質管理及び品質保証に関する事項.....	33
19.1	モニタリング.....	33
19.2	原資料.....	33
19.3	監査.....	33
20	倫理.....	33
20.1	法令・指針の遵守.....	33
20.2	安全性・不利益への配慮.....	34
20.2.1	研究対象者に生じる利益.....	34
20.2.2	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク.....	34
20.3	研究薬で予測される副作用.....	34
20.3.1	主な副作用.....	34
20.3.2	重大な副作用.....	35
20.3.3	その他の副作用.....	35
21	臨床研究の実施に係る金銭の支払いに及び補償に関する事項.....	36
21.1	研究対象者の費用負担.....	36
21.2	補償.....	36
21.3	賠償.....	37
22	臨床研究に関する情報の公表に関する事項.....	37
22.1	研究計画の登録.....	37
22.2	研究結果の公表.....	37
22.3	研究対象者に対する開示.....	37
23	臨床研究の実施期間.....	37
24	利益相反に関する事項.....	37
24.1	資金提供者.....	37
24.2	利益相反の管理.....	38
25	個人情報等の取扱い.....	38
25.1	個人情報の取扱い.....	38
25.2	匿名化の方法.....	38
26	研究対象者からの相談等への対応.....	38
27	臨床研究法等の順守.....	39
28	定期報告.....	39
28.1	定期報告事項及び時期.....	39
28.2	厚生労働大臣への報告.....	39
29	研究の終了.....	39
30	参考文献.....	40

3 略号、用語一覧

略号	英名	和名
ADAS-J Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version	Alzheimer's Disease Assessment Scale 日本語版
Al-p	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine amino Transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate amino Transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood Urea Nitrogen	血清尿素窒素
CDR	Clinical Dementia Rating	臨床認知症評価法
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -5	精神障害の診断と統計マニュアル第5版
EDC	Electronic Data Capture	電子的データ収集システム
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
jRCT	japan registry of clinical trials	臨床試験登録データベース
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MAR	Missing at Random	
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
MMRM	mixed-effect model with repeated measures	
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
OAB	Overactive Bladder	過活動膀胱
OABSS	Overactive Bladder Symptom Score	過活動膀胱症状質問票
PPS	per protocol set	研究計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of Life	生活の質
SF-36	Short-Form 36-Item Health Survey	SF-36
SOC	System organ class	器官別大分類
γ -GTP	γ -Glutamyl Trans Peptidase	γ グルタミルトランスペプチターゼ

4 研究課題名

軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

5 臨床研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

5.1 研究代表医師

AB 大学病院 泌尿器科 教授

山田 太郎

【役割及び責任】

研究の実施計画を作成し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

【連絡・問い合わせ先】

AB 大学病院 泌尿器科

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XX

5.2 共同機関の研究責任医師

全国 30 施設の医療機関、研究責任医師が当該臨床研究に参画予定である。

（医療機関情報、研究責任医師名については別紙 1 参照）

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

なお、本研究では患者選択並びに主要評価項目として、認知機能検査、精神神経学的検査が設定されているため、これらの検査を適切に実施できる神経内科或いは精神科の専門医を研究分担医師に選定する等、適切な研究実施体制を構築する。

5.3 統計解析責任者

AB 大学医学部生物統計学講座 教授

佐藤 洋一

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、統計的側面から実施計画等に対して助言し、別途定める解析計画書を作成し、解析業務を行う。

【連絡先】

AB 大学医学部生物統計学講座 研究室

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XX

5.4 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) 調整・管理事務局業務
- (2) データマネジメント
- (3) 監査
- (4) モニタリング

5.4.1 研究事務局、調整管理実務担当者

株式会社△△

事業推進部 部長 影山 重

東京都新宿区西新宿

TEL：03-6901-XX

【役割及び責任】

研究代表医師の指示のもと、本研究における全ての業務の管理及び運営を行う。

5.4.2 データマネジメント責任者

株式会社△△

データサイエンス部 部長 小川 新

東京都新宿区西新宿

TEL：03-6901-XX

【役割及び責任】 別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

5.4.3 監査責任者

株式会社△△

監査室 藤原 明

東京都新宿区西新宿

TEL：03-6901-XX

【役割及び責任】 別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業

務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

5.4.4 モニタリング責任者

株式会社△△

事業推進部 部長 影山 重

東京都新宿区西新宿

TEL : 03-6901-XX

【役割及び責任】 別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

6 臨床研究の背景及び研究意義

過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) は、加齢や神経疾患などにより尿意切迫感や頻尿といった症状が現れる症候群である。その有病率は 2002 年に行われた排尿に関する疫学的調査研究の結果から 40 歳以上の男女の 12.4%、約 810 万人と推定されている。また、年齢とともに患者比率は上昇し、60 歳以上の患者が患者全体の約 70%を占めることが示されている¹⁾。OAB の治療薬については、OAB の主症状である尿意切迫、切迫性尿失禁、頻尿などが膀胱の無抑制収縮を起因とするものが多いことから、膀胱平滑筋の収縮抑制作用を有する抗コリン薬が第一選択薬として広く臨床使用されている。なお、抗コリン薬はムスカリン受容体の遮断作用により効果を発揮するが、薬剤毎でムスカリン受容体のサブタイプ (M1, M2, M3) への選択性に違いがあり、各臓器における作用発現の内容・程度も異なり、口渇、便秘といった副作用発現率や心臓への影響などに違いがみられるとともに、薬物動態特性では血液脳関門の通過性の違いによる認知機能を含む精神症状への影響などにも違いがみられている。

最近では、OAB の中で患者比率が高くなっている高齢者における診療上の課題として、フレイル・サルコペニア、認知症や、生活習慣病などの合併症による多剤服用時の抗コリン負荷による影響に関して、十分に留意しながら治療・観察を行っていくことが重要であるとされている。

OAB 治療薬の薬剤選択や認知機能への影響に関して、OAB による排尿障害症状に対する改善効果が強い抗コリン薬が OAB の第一選択薬となつてはいるものの、『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015』²⁾ では抗コリン薬が「特に慎重な投与を要する薬物」に挙げられている。また、抗コリン薬投与による認知機能が悪化した症例も報告されていることから、『過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版』³⁾ でもエビデンスレベルは低いものの軽度の認知症を有する高齢患者に対しては、注意深い投与が必要であると記載されている。認知機能への影響に関して、コハク酸ソリフェナシンの再審査報告書では、薬剤投与後に認知機能障害の発現又は悪化が認められた症例の割合は 0.2% (8/4631 例) であり、発現又は悪化までの平均期

間は 66.8 日であったと報告されている。一方、MMSE スコア 24 点以上の OAB 患者（111 例）を対象として 12 週間投与にて MMSE の推移を検討したところ、MMSE スコアは投与開始時 26.1 ± 1.9 （平均値±標準偏差）、12 週後 26.5 ± 2.5 と変化はなかったとの報告されており⁴⁾、OAB 患者における認知機能低下のリスク因子や影響の程度等について明らかにされていないところがある。しかしながら、最近の大規模観察研究では、抗コリン薬の使用による認知障害や認知症発症が強く関連しているとの報告もあり^{5, 6)}、高齢患者の比率が高い OAB の薬物治療を考える際に認知症リスクについて配慮した薬剤選択の必要性は高く、認知機能の低下が特に問題となる高齢 OAB 患者における認知機能への影響に関するエビデンスの構築が望まれている。

近年、新たな OAB 治療薬として抗コリン薬とは作用機序の異なる $\beta 3$ 受容体作動薬が開発され、OAB 治療薬の新たな選択肢として臨床使用できるようになった。 $\beta 3$ 受容体作動薬は抗コリン薬と同程度の排尿障害の症状改善効果を有し、抗コリン薬とは副作用のプロファイルも異なることが臨床試験成績から示されており、認知機能に直接影響するような薬理作用は有していないと考えられることから、様々な合併症状を有することが多い高齢の OAB 患者における治療薬の適正使用の観点からも抗コリン薬との使い分けに関するエビデンスの構築も望まれている。

以上のことより、 $\beta 3$ 受容体作動薬と抗コリン薬の薬理学的特性の相違も踏まえ、『過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版』で示されている認知症や軽度認知障害を有する患者への治療方法を選択する上での留意事項である認知機能への影響に関して、 $\beta 3$ 受容体作動薬と抗コリン薬との間にどのような違いがあるかを検討することは適切な治療方法に関するエビデンスの構築として研究意義があると考え本研究を計画した。また、本研究の実施にあたり認知機能の評価や精神疾患に伴う症状との鑑別診断など適切な評価、診断を行うためには専門医による検査の実施が必要となるため、これらの検査・評価が適切に実施されるよう神経内科や精神科の専門医を研究分担医師に加えた研究体制にて実施することとした。

なお、当該研究では 1 年間にわたり OAB 未治療となるプラセボ対照群を設定した試験計画とすることが難しいことから、付随研究として当該試験データと既存の MCI 患者レジストリデータベースより当該臨床研究に登録された患者の主な背景・認知機能低下に関するリスク因子等をマッチングした患者層のデータを用いて比較検討するデータベース研究も実施する予定である。

7 臨床研究の目的

【主目的】

軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者を対象に、過活動膀胱治療薬である $\beta 3$ 受容体作動薬（ミラベグロン）または抗コリン薬（コハク酸ソリフェナシン）の投与による認知機能への影響について MMSE 変化量を指標とし、無作為割付群間比較により検討する。

【副次目的】

- ・ MCI を有する過活動膀胱患者に対する $\beta 3$ 受容体作動薬と抗コリン薬の第一選択薬としての位置づけ、有用性について以下の評価指標に基づき検討する。
 - 排尿障害改善効果、認知機能、患者 QoL、有害事象
- ・ MCI を有する過活動膀胱患者における認知機能の低下に関するリスク因子を検討する。

8 研究対象者の選択及び除外に関する基準

8.1 対象疾患

軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱

8.2 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 年齢（同意取得時）：65 歳以上
- 2) 性別：不問
- 3) 診療区分：外来
- 4) 過活動膀胱症状質問票（OABSS）にて以下の基準を満たした過活動膀胱の患者
尿意切迫感が 2 点以上、かつ OABSS 合計点が 3 点以上
- 5) 介助なしに自分で歩いてトイレに行くことができる患者
- 6) DSM-5（米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版）による軽度認知障害の診断基準に適合する患者
- 7) MMSE スコア 22 点以上 26 点以下の患者
- 8) Clinical Dementia Rating (CDR)=0.5 の患者
- 9) 本研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られたもの

【設定根拠】

- 1～3) 対象患者層の背景要因を考慮して設定した。
- 4～8) 認知機能、排尿症状の評価への影響を考慮し設定した。
- 9) 倫理的配慮の観点から設定した。

8.3 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- 1) DSM-5 の基準に基づき、臨床的に関連する精神疾患が認められた患者：統合失調症や他の精神疾患（双極性障害、うつ病など）、せん妄のある患者
- 2) 観察期開始前 3 か月以内に、コントロール不能で臨床的に問題のある健康状態（心疾患、重度の腎障害、肝障害等）であり、研究対象者の臨床試験参加に対して医学的に重大なリスクがあると研究担当医師が判断する患者

- 3) 観察期開始前5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者及び悪性腫瘍治療中の患者。ただし、再発リスクが低いと研究担当医師が判断した悪性腫瘍の既往のある患者は組み入れ可能
- 4) アルコールおよび薬物乱用の既往歴のある患者
- 5) 閉塞隅角緑内障、幽門部・十二指腸又は腸管の閉塞、麻痺性イレウス、胃アトニー又は腸アトニー、重症筋無力症、重篤な心疾患、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者
- 6) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者
- 7) フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者
- 8) 他の治験・臨床研究に参加中の患者
- 9) その他、研究担当医師が不相当であると判断した患者

【設定根拠】

- 1)、4) 認知機能の評価への影響を考慮し設定した。
- 2~3)、5~8) 安全性を考慮し設定した。
- 9) 研究担当医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

9 研究対象者に対する説明及び同意

9.1 インフォームド・コンセントの手順

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.2 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合

本研究では該当しない。

9.3 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研

研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また、研究責任（分担）医師は確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書・同意撤回書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.4 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合は同意撤回書に署名及び署名日を記載してもらうとともに、これまで得られたデータの利用許諾について確認を行う。研究責任（分担）医師は、同意撤回書に同意撤回を確認した日付及び署名を記載するとともに、同意撤回を確認した旨を診療録に記録する。

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

9.5 説明事項

説明文書には、原則として以下の内容を含むものとする。

- 1) 本研究の名称、本研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- 2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（研究代表医師の氏名及び職名、他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- 3) 本研究の対象者として選定された理由
- 4) 本研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 本研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 本研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 本研究に関する情報公開の方法
- 9) 本研究の対象者の求めに応じて、研究計画書その他の本研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- 10) 本研究の対象者の個人情報の保護に関する事項

- 11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- 12) 本研究に対する利益相反管理に関する状況
- 13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- 14) 本研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無及び内容
- 16) 本研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- 17) 本研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他本研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- 18) その他本研究の実施に関し必要な事項

10 臨床研究の内容に関する事項

10.1 研究デザイン

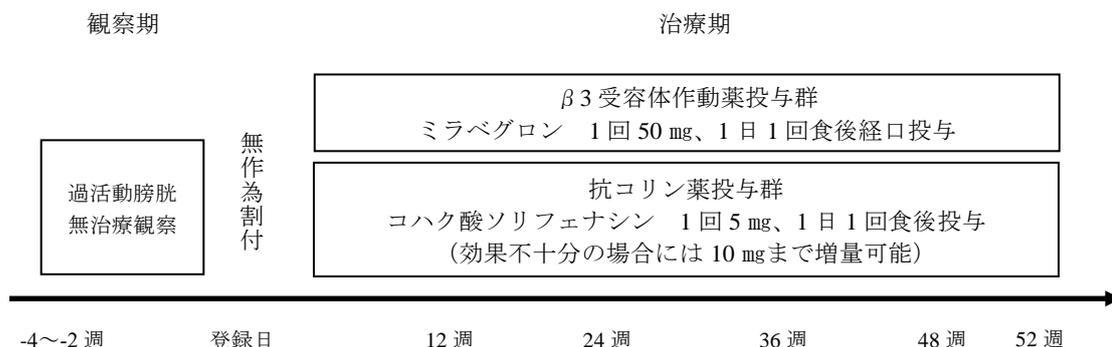
非盲検、無作為割付群間比較、多施設共同介入研究

【設定根拠】

本研究は過活動膀胱に対する標準的治療薬として広く臨床使用されている抗コリン薬と β 受容体作動薬による認知機能への影響（リスクの評価）を比較検討することを主目的としたものである。主要評価項目である認知機能に関する評価方法に関して、アルツハイマー病治療薬の開発ガイドラインではプラセボとの比較により評価することが推奨されているが、プラセボ投与では排尿障害の改善が得られないことによる認知機能への影響も無視できないこと、1年間にわたる未治療期間の設定は倫理的にも問題となることから、当該研究では薬理効果の比較対照としてプラセボ対照群の設定も不適當であると考へ、プラセボ投与群を設置せずにそれぞれの薬剤投与前後でのMMSEの変化量を比較検討する無作為割付による試験デザインとした。

また、研究薬それぞれのプラセボ錠の準備やblind capsule製剤を準備することが困難であること、認知機能検査については神経内科または精神科の専門医を研究分担医師として選定して評価・観察することで一定レベルでの評価結果の信頼性について確保できると考へたことから、実施可能性を考へし非盲検試験で実施することとした。

10.2 研究のアウトライン



10.3 目標研究対象者数及び設定根拠

目標研究対象者数：382 例（無作為化割付症例数、1 群 191 例）

【設定根拠】

過活動膀胱治療薬による MMSE score の変化をみた適切な臨床試験成績がないことから、軽度認知障害及び認知症患者を対象として治療介入前後で MMSE の検査が実施されている臨床試験成績を参考として条件設定した。軽度認知障害患者を対象とした抗アミロイド薬 gantenerumab (未承認) の第Ⅲ相試験におけるプラセボ投与群では baseline MMSE 25.7 ± 2.1 (平均値±標準偏差) から 2 年後に MMSE は 2.93 低下した⁷⁾。軽度～中等度認知症患者を対象とした galantamine の第Ⅲ相試験におけるプラセボ投与群では baseline MMSE は 19.0 ± 4.04 で、1 年後に約 1 ポイント、2 年後では約 2 ポイントの低下がみられた。また、プラセボ群と認知症治療薬の galantamine 群との変化量の差は 2 年後で 0.73 ポイントであった。galantamine 投与群で memantine 併用効果を検討した解析にて 1.23 ポイントの上乗せ効果がみられたとの報告⁸⁾がある。

これらの成績を参考として主要評価項目である MMSE の変化量の標準偏差を 3.0 と仮定し、2 標本 t 検定の有意水準を両側 5% とした場合、β3 受容体作動薬投与群と抗コリン薬投与群間の差 1.0 を検出率 (80%) で検出可能な例数として 286 例 (1 群 143 例) が必要となる。また、治療期の脱落率 25% を考慮して 382 例 (1 群 191 例) と設定した。

10.4 研究対象者の登録と割付けの方法

1) 研究対象候補者の選出

研究に従事する者は、日常診療の情報に基づき研究対象候補となる患者を選出する。

2) 説明と同意

研究責任 (分担) 医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

3) 適格性確認

研究責任（分担）医師は、本研究の参加に対する同意を得られた患者に対して、研究対象者識別コードを付与し、適格性を確認する。

4) 登録

研究責任（分担）医師又は研究協力者は、患者の適格性を確認後に、EDC システムに登録を行う。研究対象者登録に際して、以下の項目を当該システムに入力する。

研究対象者識別コード

文書同意取得日

性別

生年月日

適格性情報(選択基準と除外基準の確認)

5) 割り付け方法

研究対象者の投与群への割り付けは、登録センターが行う。割り付けには、臨床研究機関を層とした層別ブロックランダム化法を用いる。

10.5 研究薬の処方・投与

研究責任（分担）医師は、研究対象者の登録後に入手した割り付け結果に基づき、β3 受容体遮断薬投与群（ミラベグロン投与群）または抗コリン薬投与群（コハク酸ソリフェナシン投与群）のいずれか投与群に研究対象者を振り分け、規定の薬剤を処方する。なお、本研究は承認の範囲内で行う研究であるため、本研究で使用する研究薬は、各薬剤の添付文書にある用法・用量に従って処方する。

本研究で使用する研究薬の概要並びに投与方法は以下のとおりである。なお、研究責任（分担）医師は疾病等の発現状況により減量の必要性を判断し、添付文書等に記載された内容に従って適宜減量を行うことができる。また、疾病等や合併症のため一時休薬が必要とした場合には最大2週間まで休薬することができる。ただし、検査スケジュールにそった検査、評価は継続して実施する。

<研究薬の概要>

研究薬名（一般名）	ミラベグロン
製造元	◇◇薬品株式会社
剤形	錠剤
成分・含量	50 mg錠：一錠中、ミラベグロン 50mg を含有 25 mg錠：一錠中、ミラベグロン 25 mg を含有
貯法	室温保存
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
用法・用量	通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を1日1回食

	後に経口投与する。
副作用	詳細は「20.3 研究薬で予測される副作用」参照。
本研究での研究薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

研究薬名（一般名）	コハク酸ソリフェナシン
製造元	◇◇薬品株式会社
剤形	錠剤及び口腔内崩壊錠
成分・含量	5 mg錠：一錠中、コハク酸ソリフェナシン 5mg を含有 2.5 mg錠：一錠中、コハク酸ソリフェナシン 2.5mg を含有 5 mg OD 錠：一錠中、コハク酸ソリフェナシン 5mg を含有 2.5 mg OD 錠：一錠中、コハク酸ソリフェナシン 2.5mg を含有
貯法	室温保存
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
用法・用量	通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。
副作用	詳細は「20.3 研究薬で予測される副作用」参照。
本研究での研究薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

10.6 研究対象者ごとの中止基準

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「12.2 安全性評価指標」

に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- 1) 研究対象者より中止の申し出があった場合
 - 2) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合
 - 3) 重篤な有害事象（原疾患、合併症の悪化を含む）が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
 - 4) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明し、研究対象者の安全性確保の観点から研究継続が好ましくないと判断された場合
 - 5) 研究対象者が来院しなくなった場合
 - 6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
 - 7) その他、研究責任（分担）医師が不相当と判断した場合
- <中止基準の設定理由>

1～2)：倫理的配慮の観点から設定した。 3)、6)：安全性の観点から設定した。

4)、7)：有効性及び安全性の観点から設定した。

5)：研究継続が困難になると判断したために設定した。

10.7 併用治療薬及び併用療法

10.7.1 併用禁止薬

研究薬投与期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。

- 1) 研究薬以外の抗コリン作用を有する薬剤：抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、パーキンソン病治療薬、副交感神経抑制・遮断薬（麻薬配合剤も含む）
- 2) 抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、精神刺激薬、抗そう薬、抗てんかん薬、認知症治療薬
- 3) フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩

10.7.2 併用禁止療法

研究薬投与期間中、併用を禁止する療法は規定しない。

10.7.3 併用制限薬、併用制限療法

- 1) 中枢刺激作用成分を含有する一般用医薬品及び医薬部外品、鎮静作用を有する一般用医薬品の頓用使用は可とする。
- 2) サプリメント及び健康補助食品は、本研究参加前より安定的かつ規則的に摂取している場合に限り、その使用を可とする。

10.8 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療

10.9.2 本研究で収集する調査、観察、評価項目

1) 研究対象者背景等

同意取得後に（登録時まで）、以下の調査項目を研究対象者背景として調査し、調査結果を原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

- ・ 文書同意取得日、性別、生年月日
- ・ 原疾患、既往歴
- ・ 合併症の有無と詳細
- ・ 前治療歴
- ・ DSM-5 に基づく診断^{※1}
- ・ CDR^{※1}

※1：研究分担医師として専門医である神経内科または精神科の専門医を選定し、診断すること

2) OABSS（別添 2 参照）

観察期開始日（Visit 0）、投与開始日（Visit 1）、Visit 2～14 の各来院時に、研究対象者より OABSS（来院時に過去 1 週間の状態を思い起して記入）を回収する。

3) 排尿日誌（別添 3 参照）

投与開始日（Visit 1）、Visit 2～14 の各来院時に、研究対象者より排尿日誌（研究対象者が来院日の直前 3 日間に記入）を回収する。

4) QoL 調査（SF-36、別添 4 参照）

投与開始日（Visit 1）、Visit 7、Visit 14 の各来院時に、研究対象者より SF-36（研究対象者が来院時に過去 1 カ月間の状況を思い起して記入）を回収する。

5) MMSE（別添 5 参照）

観察期開始日（Visit 0）、Visit 7、Visit 14 の各来院時に、神経内科または精神科の専門医の研究分担医師が研究対象者に対して MMSE 検査を実施する。

6) ADAS-J Cog（Alzheimer's Disease Assessment Scale 日本語版）（別添 6 参照）

投与開始日（Visit 1）、Visit 7、Visit 14 の各来院時に、神経内科または精神科の専門医の研究分担医師または研究協力者（教育を受けた臨床心理士）が研究対象者に対して ADAS-J Cog 検査を実施する。

7) 血液学的検査、血液生化学的検査

投与開始日（Visit 1）、Visit 2～14 の来院時に、以下の検査項目を測定する。なお、研究対象者への負担を考慮し、Visit 1, 7, 14 は検査の実施を必須とし、それ以外は必要に応じて実施することを可とする。また、Visit 1 の検査は投与開始 4 週以内に実施された検査値の利用を可とする。

<血液学的検査>

- ・ 赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数

<血液生化学的検査>

・AST、ALT、 γ -GTP、総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン

8) 研究薬の投与状況

Visit 2～14 の来院時に、研究薬の服薬状況を確認し、EDC システムに入力する。

9) 併用治療薬及び併用療法

研究薬投与期間中に、研究薬以外の薬剤を使用した場合は、薬剤名、1日投与量、併用薬投与開始日、併用薬投与終了日を EDC システムに入力する。

また、研究薬投与期間中に評価に影響を及ぼすと考えられる併用療法を実施した場合には、治療法名、実施期間を EDC システムに入力する。

10) 有害事象の確認

「12.2 安全性評価指標」の項を参照。

11 疾病等

11.1 疾病等の定義

特定臨床研究に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡または感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状も含む事象を指す。すなわち特定臨床研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

11.2 重篤な疾病等の定義

重篤な疾病等とは、疾病等のうち以下のいずれかに該当するものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 子孫に先天異常を来すもの

11.3 予測できない疾病等の定義

疾病等の性質、重症度、特異性又は転帰が研究計画書や説明文書等、あるいは研究薬の添付文書での記載に一致しないものをいう。

11.4 疾病等の情報収集、記録及び報告に関する手順

研究分担医師及び当該特定臨床研究に従事するもの（研究責任医師以外）は当該特定臨床研究の実施にあたって、疾病等の発生を知った場合は直ちに所属する医療機関の研究責任医師へ報告する。

研究責任医師は、以下の事項を知った時は、その旨を実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知する。研究代表医師はそれぞれ定める期間内に当該事項を認定

臨床研究審査委員会に報告するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課^{※2}へ報告する。また、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた他の研究責任医師は、速やかに当該情報の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

- 1) 死亡（感染症によるものを除く）の発生のうち、本研究の実施によるものと疑われるもの
＜報告期限＞ 15日
- 2) 以下の疾病等（感染症を除く）の発生のうち、本研究の実施によるものと疑われるものであり、かつ、研究薬の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意から予測することができないもの、又は研究薬の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの、若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの
＜報告期限＞ 15日
 - ① 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要
 - ② 障害
 - ③ 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等
 - ④ 死亡又は①から③までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等
 - ⑤ 後世代における先天性の疾病又は異常
- 3) 本研究の実施によるものと疑われる感染症による疾病等の発生のうち、研究薬の使用上の注意から予測することができないもの
＜報告期限＞ 15日
- 4) 本研究の実施によるものと疑われる感染症による死亡又は上記2)の①から⑤までに掲げる疾病等の発生（上記3)に係るものを除く）
＜報告期限＞ 15日
- 5) 上記2)の①から⑤までの疾病等の発生のうち、本研究の実施によるものと疑われるもの（上記2)に掲げるものを除く）
＜報告期限＞ 30日
- 6) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（上記1)から5)に掲げるものを全て除いたもの）
＜報告期限＞ 認定臨床研究審査委員会の定期報告時

※2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課への報告（厚生労働大臣への報告）にあたっては、疾病等報告システム（<https://mh.cr-adr.com/adr/v1/>）を使用して別紙様式2-1を作成し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課宛に送付する。

11.5 疾病等発生後の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後に疾病等（有害事象）発生を知った場合には最善の処置・治療を行う。研究対象者の観察については、疾病等（有害事象）の事象が消失するまで、あるいは研究責任（分担）医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査する。

12 評価項目に関する事項

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「13 統計的な解析に関する事項」を参照。

12.1 有効性（薬理効果）評価指標

1) 主要評価項目

MMSE の 52 週におけるベースラインからの変化量

[設定根拠]

認知機能の中でも言語的能力や図形的能力（空間認知）を含め簡易に検査ができ、認知症の疑いのある患者のスクリーニング検査として世界的に最も広く利用されているものであることから、当該研究での評価指標として設定した。

2) 副次評価項目

- ① MMSE の 24 週におけるベースラインからの変化量
- ② MMSE が 21 点以下になった患者の割合
- ③ 認知症発症率（認知症と診断された患者の比率）
- ④ ADAS-J Cog
- ⑤ QoL 評価（SF-36）
- ⑥ OABSS
- ⑦ 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量
- ⑧ 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量
- ⑨ 24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量
- ⑩ 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量
- ⑪ 平均夜間排尿回数の変化量

[設定根拠]

MCI、認知症の臨床試験の中で、認知機能の評価に使用されている評価指標並びに認知症へ移行した患者の比率を評価する項目、過活動膀胱治療薬での薬効評価に用いられている排尿状態に関する評価項目を参考として設定した。

12.2 安全性評価指標

【観察・検査項目】

有害事象、臨床検査値

- ・ 研究責任（分担）医師は、研究薬投与後に確認された有害事象、臨床検査値の推移を評価する。
- ・ 有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を EDC システムに入力する。

【観察・検査時期】

投与開始後から研究終了または中止時まで

※発現した有害事象は、症状の消失、あるいは研究薬投与前の状態に回復するまで追跡調査する。追跡調査を不必要と判断し追跡調査を打切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記入する。

13 統計的な解析に関する事項

13.1 有効性（薬理効果）解析対象集団

1) 最大の解析対象集団（FAS）

本研究に登録された研究対象者のうち、ランダム割付けされ、研究対象薬を 1 回以上服薬した全ての研究対象者から選択・除外基準に抵触し不適格となった症例を除いたものと定義する。

2) 研究計画書に適合した対象集団（PPS）

FAS のうち、以下の違反に該当する研究対象者を除いた集団を PPS とする。

- ・ 研究薬投与期間中の服薬率が 50%未滿
- ・ 併用禁止薬違反
- ・ その他、重大な研究計画書違反

13.2 安全性解析対象集団

本研究に登録された研究対象者のうち、研究薬を少なくとも 1 回以上服薬した研究対象者からなる集団とする。

13.3 統計解析計画

統計解析の概要を以下に示す。詳細な解析方法及び以下に記載のない解析項目については、別途作成される「統計解析計画書」に従う。なお、統計解析はデータ固定後に速やかに実施する。

13.3.1 背景、ベースライン値の特性

1) 研究対象者背景

連続データは評価項目ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小・最大値、

中央値、四分位数)を算出する。カテゴリカルデータは、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団(有効性及び安全性)に対する割合を算出する。

2) 合併症、既往歴

合併症、既往歴の詳細(SOC及びPT)に関して、例数及び解析対象集団(有効性及び安全性)に対する割合を算出する。

3) 服薬率

以下の区分ごとに例数及び有効性解析対象集団に対する割合を算出する。

良好 : 80~100%

やや良好 : 50~79%

不良 : 50%未満

服薬なし : 0%

4) 併用薬

併用薬の薬剤コード別に例数及び有効性解析対象集団に対する割合を算出する。

5) 併用療法

併用療法ごとに例数及び有効性解析対象集団に対する割合を算出する。

13.3.2 有効性(薬理効果)の評価

有効性(薬理効果)評価項目の解析は、FASを主たる解析対象集団として、評価項目、区分ごとに有効性対象集団に対する割合を算出する。なお、別途PPSでも同様の解析を行う。

13.3.2.1 主要評価項目の解析

- 1) MMSEの52週におけるベースラインからの変化量に対して、投与群($\beta 3$ 受容体作動薬投与群、抗コリン薬投与群)、評価時期(24週、52週)及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、ベースラインにおけるMMSE及びその評価時期との交互作用を共変量としたmixed-effect model with repeated measures(MMRM)による解析を実施する。MMSEの欠測はランダムに起こるMissing At Random(MAR)と仮定し、解析には観測データを利用する。研究対象者内の繰り返し測定されるMMSEの誤差に関する共分散構造には無構造(Unstructured)を用いる。ニュートンラプソンアルゴリズムによる制限付最尤法を用いて各パラメータを推定し、Kenward-Rogers法を用いて自由度を算出する。共分散構造に無構造を用いたモデルが収束しない場合は、複合対称構造(Compound symmetry)を用いる。上述したMMRMモデルに基づき、52週時点での $\beta 3$ 受容体作動薬と抗コリン薬投与群のベースラインからの変化量の差を、最小二乗(LS)平均の差に基づいて推定する。
- 2) 有効性の主要評価項目の感度分析として、以下の解析を実施する。
 - MMSEベースライン値を共変量とした共分散分析(LOCF法)
 - MMSEベースライン値を共変量とした共分散分析(worst-case analysis)

- ・観察データのみを使用し、MMSE ベースライン値を共変量とした共分散分析
- ・抗コリン薬投与群の観測値で補完を行う多重代入法(Control Based Pattern Imputation)

3) 探索的解析として、MMSE の 52 週におけるベースラインからの変化に影響する因子を検討する。

13.3.2.2 重要な副次評価項目の解析

MMSE の 24 週におけるベースラインからの変化量については、ベースラインにおける MMSE を共変量とした共分散分析を行う。

ADAS-J Cog については、主要評価項目と同様に MMRM モデルを用いて解析する。

13.3.2.3 その他の副次評価項目の解析

MMSE が 21 点以下となった症例の割合、認知症発症率に関しては、両群に対して母比率の差の検定を行う。

24 時間あたりの平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数、平均夜間排尿回数、OABSS, QoL に関しては、投与群ごとに、時点ごとの要約統計量、平均値の 95 %信頼区間を算出するとともに、ベースラインと 52 週において対応のある t 検定を行う。また、52 週におけるベースラインからの変化量について、ベースラインにおける観測値を共変量とした共分散分析を行う。

13.3.2.4 サブグループ解析

以下の区分ごとにサブグループ解析を行う。

- ・生活習慣病の合併
- ・年齢（65 歳以上 74 歳未満、75 歳以上）

13.3.3 安全性の評価

SOC 及び PT 別に有害事象の件数、例数及び安全性解析対象集団に対する割合を算出する。また、研究対象者ごとに発現日順で一覧表を作成する。

13.4 データ及び症例の取り扱い

データ及び症例の取り扱いについては、症例検討会にて協議の上でデータ固定を行い、その記録を作成する。

14 研究計画書の遵守及び変更

14.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

14.2 研究計画書の変更、改訂

研究代表医師は、研究計画書や説明文書・同意文書・同意撤回書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

14.3 不適合の管理

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」）であると知った時は、速やかに研究依頼者、実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

15 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師、研究資金提供者に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究資金提供者から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- 1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合
- 2) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

16 データ収集及びデータマネジメント

16.1 データ収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。

16.2 症例報告書作成及び作成における記入上の注意

研究代表医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した症例報告書記入の手引きを作成する。症例報告書を作成する者は、その症例報告書記入の手引きに従い EDC システムに入力を行う。

症例報告書の作成を行った者は、症例報告書の指定箇所に作成日付を記入し署名をする。研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時症例報告書の作成（EDC システムの入力）を行う。

なお、記載データには、研究対象者が特定可能となるような情報を含まないこととする。症例報告書は、研究責任医師が最終確認を行い、確認した日付を記載し署名を行う。

16.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

17 記録（データを含む）、試料の取扱い及び保存に関する事項

17.1 記録の作成

研究責任医師は、研究対象者ごとに以下の記録を作成する。

- 1) 研究対象者を特定する事項
- 2) 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 3) 本研究への参加に関する事項
- 4) その他本研究を実施するために必要な事項

17.2 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- 1) 研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- 2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- 3) モニタリング及び監査に関する文書
- 4) 原資料等

- 5) 本研究の実施に係る契約書(法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。)
- 6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- 7) その他、本研究を実施するために必要な文書

17.3 記録、試料の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「17.2 記録の保管」に規定する記録を研究の終了(中止)について報告された日から 5 年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。なお、採取した血液等の試料の取扱いは、各実施医療機関の規定に従う。

17.4 記録、試料の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

17.5 記録、試料の提供方法

実施医療機関の研究に従事する者は、本研究で得たデータを EDC システムに入力する。EDC システムは、研究対象者の個人情報とは関係のない番号(研究対象者識別コード)を割り振り、データを入力する。提供したデータと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管する。

なお、実施医療機関の研究に従事する者は、本研究で実施された検査等の結果について、研究対象者個人を特定可能な情報を除いた後、電子記録媒体にて業務受託機関へ提供することも可とする。

17.6 他機関への記録、試料の提供

本研究では該当なし。

17.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

18 原資料等の閲覧に関する事項

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

19 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

19.1 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

19.2 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書に研究に従事する者により直接記載されている場合は、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

19.3 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

20 倫理

20.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。また、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な

知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

20.2 安全性・不利益への配慮

20.2.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常の治療よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができる。また、将来的には過活動膀胱の治療ガイドライン等に、より最適な治療法の選択に関するエビデンスとして採用され、OAB 治療薬の適正使用の推進につながる。

20.2.2 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

本研究に参加することにより、通常より受診時間が延長することが予測される。

研究薬の投与により、「20.3 研究薬で予測される副作用」に示す副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

20.3 研究薬で予測される副作用

研究薬である①ミラベグロン、②コハク酸ソリフェナシンの最新の添付文書に記載されている重大な副作用及びその他の副作用を示す。また、研究実施中は常に最新の添付文書を使用して判断を行うこととする。

20.3.1 主な副作用

① ミラベグロン

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,207 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 313 例 (25.9%) で、主なものは γ -GTP 上昇 45 例 (3.7%)、便秘 35 例 (2.9%)、CK (CPK) 上昇 31 例 (2.6%)、AIP 上昇 30 例 (2.5%)、口内乾燥 21 例 (1.7%)、ALT (GPT) 上昇 21 例 (1.7%)、AST (GOT) 上昇 19 例 (1.6%)、尿中蛋白陽性 17 例 (1.4%)、白血球数減少 15 例 (1.2%) であった。

② コハク酸ソリフェナシン

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,267 例中、副作用発現症例は 577 例 (45.5%) で、主なものは口内乾燥 358 例 (28.3%)、便秘 182 例 (14.4%)、霧視 42 例 (3.3%) であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 1,265 例中 157 例 (12.4%) で、主なものは BUN 上昇 27 例 (2.1%)、尿沈渣陽性 24 例 (1.9%)、ALT (GPT) 上昇 23 例 (1.8%)、CK (CPK) 上昇 21 例 (1.7%) であった。

製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）では、7,254 例中 1,078 例（14.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは口内乾燥 345 例（4.8%）、便秘 255 例（3.5%）、排尿困難 204 例（2.8%）等であった。

20.3.2 重大な副作用

① ミラベグロン

尿閉、高血圧（収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上に至った例も報告されている）

② コハク酸ソリフェナシン

ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、尿閉、QT 延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈、麻痺性イレウス、幻覚、せん妄

20.3.3 その他の副作用

研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副作用は以下に示す。

① ミラベグロン

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少	
心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加	心房細動
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害			霧視
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎	悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇	胸部不快感、胸痛
肝胆道系障害	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇	
感染症		膀胱炎、尿沈異常	
代謝及び栄養障害	CK (CPK) 上昇	CK (CPK) 減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇	食欲減退
神経系障害		浮動性めまい、頭痛	振戦、感覚鈍麻、傾眠
腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇、BUN 減少、残尿	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	そう痒症
血管障害		高血圧	

② コハク酸ソリフェナシン

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球数減少、血小板減少	血小板数增多、白血球数增多	
心臓障害			徐脈、心房細動、動悸、狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮	頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい	
眼障害		霧視、乾性角結膜炎	調節障害、視力低下	
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、下痢、消化不良、硬便、胃炎、悪心	嘔吐、胃食道逆流性疾患、口の感覚鈍麻、腹痛、下腹部痛、萎縮性胃炎、舌炎、胃不快感、口内炎、舌変色	
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫	胸部不快感、胸痛、発熱	
感染症		膀胱炎、鼻咽頭炎、尿沈陽性	尿路感染、気管支炎、上気道感染	
代謝及び栄養障害		CK（CPK）上昇、尿酸上昇、尿糖陽性	食欲減退、総コレステロール上昇、K上昇	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、背部痛、側腹部痛、筋力低下	
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、傾眠、認知機能障害	味覚異常	
腎及び尿路障害		排尿困難、クレアチニン上昇、BUN上昇、尿蛋白陽性	膿尿、排尿躊躇	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、鼻乾燥、咽頭不快感、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹	皮膚乾燥、湿疹、血管浮腫、蕁麻疹	多形紅斑、剥脱性皮膚炎
血管障害			潮紅、高血圧	

21 臨床研究の実施に係る金銭の支払いに及び補償に関する事項

21.1 研究対象者の費用負担

本研究は保険診療の範囲で実施する。

21.2 補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。また、本研究で発生した副作用による疾病のうち、入院を要するもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）、又は死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備え、保険に加入する。

21.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、また本研究計画に起因する健康被害（死亡、後遺障害 1 級又は 2 級）による賠償への備えとして、臨床研究保険に加入する。

22 臨床研究に関する情報の公表に関する事項

22.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

22.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者は当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

22.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

23 臨床研究の実施期間

研究全体の実施予定期間：厚生労働省によるデータ公表日～2023 年 11 月 30 日

登録予定期間：厚生労働省によるデータ公表日～2021 年 3 月 31 日

24 利益相反に関する事項

24.1 資金提供者

本研究は、◇◇薬品株式会社より資金提供を受けて実施する特定臨床研究である。◇◇薬品株式会社は、本研究計画の立案、統計解析の立案、安全性情報の収集、データマネジメント、統計解析及び監査の実施に関与しない。

24.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

25 個人情報等の取扱い

25.1 個人情報の取扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成27年9月9日法律第65号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

25.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

26 研究対象者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨

床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。)

27 臨床研究法等の順守

本研究は「ヘルシンキ宣言（2013年改訂）」に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

28 定期報告

28.1 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- 1) 本研究に参加した研究対象者数
- 2) 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- 3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- 4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- 5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

28.2 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- 1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- 2) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
- 3) 本研究に参加した研究対象者数

29 研究の終了

研究代表医師は、主要評価項目のデータ収集を行うための期間が終了してから1年以内に、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を作成する。また、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、遅滞なく研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者に提出するとともに、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内にjRCTにより公表する。

研究代表医師は、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を提出した後、速やかに、当該総括報告書の概要に研究計画書及び統計解析計画書を添えて、厚生労働大臣に提出する。

30 参考文献

- 1) 本間之夫 他：排尿に関する疫学研究. 日本排尿機能学会誌, 14(2):266-277, 2003.
- 2) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社, 2015.
- 3) 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会：過活動膀胱診療ガイドライン第2版. RichHill Medical, 2015.
- 4) コハク酸ソリフェナシン錠再審査報告書：平成 28 年 2 月 10 日 医薬品医療機器総合機構
- 5) Ancelin ML et al: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 332:455-459, 2006.
- 6) Richardson K et al: Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 361:k1315, 2018.
- 7) Ostrowitzki S et al: A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer Res Ther*, DOI 10.1186/s12195-017-0318-y, 2017.
- 8) Hager K et al: Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10:391-401, 2014.

臨床研究参画医療機関・研究責任医師 一覽

医療機関名・診療科名	研究責任医師	所在地
AA 病院 泌尿器科	XX XX	北海道札幌市
AB 大学病院 泌尿器科	山田 太郎	東京都新宿区
.	.	.
CD 病院泌尿器科	鈴木 一郎	東京都中央区
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
ZZ 病院・泌尿器科	ZZ ZZ	神奈川県川崎市

過活動膀胱症状質問票 (OABSS)

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この1週間のあなたの状態にもっとも近いものをひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んでください。

質問	症状	頻度	点数
1	朝起きた時から夜寝る時まで、何回くらい尿をしましたか？	7回以下	0
		8~14回	1
		15回以上	2
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか？	0回	0
		1回	1
		2回	2
3	急に尿がしたくなり、がまんが難しいことがありましたか？	3回以上	3
		なし	0
		週に1回より少ない	1
4	急に尿がしたくなり、がまんできずに尿をもらすことがありましたか？	週に1回以上	2
		1日1回くらい	3
		1日2~4回	4
		1日5回以上	5
		1日1回くらい	3
		1日2~4回	4
4	急に尿がしたくなり、がまんできずに尿をもらすことがありましたか？	1日5回以上	5
		週に1回より少ない	1
		週に1回以上	2

排尿日誌 (Bladder diary)

月 日 ()

起床時間: 午前・午後 ____時 ____分

就寝時間: 午前・午後 ____時 ____分

メモ その日の体調など気づいたことなどがあれば記載してください。

時間	排尿 (○印)	尿量 (ml)	漏れ (○印)			
時から翌日の 時までの分をこの一枚に記載してください						
1	時 分	ml				
2	時 分	ml				
3	時 分	ml				
4	時 分	ml				
5	時 分	ml				
6	時 分	ml				
7	時 分	ml				
8	時 分	ml				
9	時 分	ml				
10	時 分	ml				
	時間	排尿	尿量	漏れ		

次のページへつづく

時間	排尿 (○印)	尿量 (ml)	漏れ (○印)			
11	時 分	ml				
12	時 分	ml				
13	時 分	ml				
14	時 分	ml				
15	時 分	ml				
16	時 分	ml				
17	時 分	ml				
18	時 分	ml				
19	時 分	ml				
20	時 分	ml				
21	時 分	ml				
22	時 分	ml				
23	時 分	ml				
24	時 分	ml				
25	時 分	ml				
	時間	排尿	尿量	漏れ		
	計		ml			

翌日 ____月 ____日の

起床時間: 午前・午後 ____時 ____分

使用許諾を取得後に準備する

SF-36v2 日本語版

面接用質問用紙

SF-36v2™ Health Survey © 1992, 2000, 2003 Medical Outcomes Trust, Health Assessment Lab, QualityMetric Incorporated and Shimichi Fukuhara. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2 Standard, Japanese)

Mini-Mental State Examination (MMSE)

満点：30点満点

検査日：200 年 月 日 曜日 施設名：_____

被験者：_____ 男・女 生年月日：西・大・明 年 月 日 歳

プロフィールは事前または事後に記入します。 検査者：_____

質問と注意点	回答	得点
1(5点) 見当識 「今日は何日ですか」 「今年は何年ですか」 「今の季節は何月ですか」 「今日は何曜日ですか」 「今月は何月ですか」	日 年 月 曜日 月	0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
2(5点) 場所の見当識 「ここは都道府県でいうと何ですか」 「ここは何市(※町・村・区など)ですか」 「ここはどこですか」 「ここは何院ですか」 「ここは何科ですか」	 院 科	0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
3(3点) 単語検出 「守から私がいう言葉を覚えてくり返し書いてください。 #さくら、ねこ、電車 はい、どうぞ」 #アスターは3つの言葉を1秒につき1つずつ書き、その後、被験者にくり返させ、この時点で正しい数を1つにつき1点、合計3点満点。 「今の言葉は、後で聞くので覚えておいてください」 #この3つの言葉は、質問5で用いた語を混ぜることで3つ全部書えられなかった被験者について、1秒につき1点の割合で減点する(合計3点満点)。		0 1 2 3
4(5点) 計算 「100から順番に7をくり返しひいてください」 #5回くり返し7を引かせ、正解1つにつき1点、合計5点満点。 #筆算(20、90、70、7)を求めさせる。 #筆算がなくても正しい場合は「それから」と答える。		0 1 2 3 4 5
5(3点) 逆転再生 「さっき私が言った3つの言葉は何でしたか」 #質問3で聞いた言葉を再読音で答える。		0 1 2 3
6(2点) 物品呼称 「守から私がいう文章を覚えてくり返し書いてください。 #みんなで力を合わせて橋を引きます」 #文章でなくひたひたに書きこんでください。1回では正確に書ききれない場合は1点を減点する。 #筆算に書いた数字で検算をさせる。		0 1 2
7(1点) 文の検出 「守から私がいう通りにしてください。 右字にこの紙を持ってください。それを半分折りたたんでください。 そして私にくれください」 #この検出は、1点につき1点満点、合計1点満点。		0 1
8(3点) 口頭指示 「この文章を読んで、この通りにしてください」 #被験者は文章でも声でもかまわない。声調に気を配れば1点を減点する。		0 1 2 3
9(1点) 書き指示 「この文章を読んで、この通りにしてください」 #被験者は文章でも声でもかまわない。声調に気を配れば1点を減点する。		0 1
10(1点) 見当識 「この部分に何か文章を書いてください。どんな文章でもかまいません」 #アスターが何文を書いても構いません。意味のある文章ならば任意とする。(※右側のみに記入。縦向きに記入してください)		0 1
11(1点) 図形検出 「この図形を正確にそのまま書き写してください」 #図形は角が10個あり、2つの角が交差していることが正解の条件。半角のふるえなどが認められない。		0 1

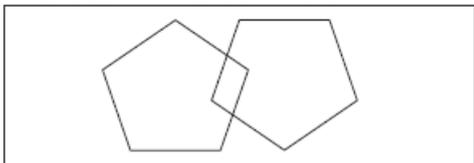
Mini-Mental State Examination (MMSE)

9. 「この文を読んで、この通りにしてください」

め と
「目を閉じてください」

10. 「この部分に何か文章を書いてください。どんな文章でもかまいません」

11. 「この図形を正確にそのまま書き写してください」



資料添付ができないため概説を記載する

ADAS-Jcog. :

1983年 Richard Mohs 氏らによって開発された記憶を中心とする認知機能検査である ADAS-cog(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)の日本語版です。アルツハイマー型認知症に対する認知機能の評価をおもな目的とし、現在グローバルにおいて、本疾患を対象とした臨床治験では最も広く用いられている検査方法です。①単語再生、②口頭言語能力、③言語の聴覚的理解、④自発話における 喚語困難、⑤口頭命令に従う、⑥ 手指および物品呼称、⑦構成行為、⑧観念運動、⑨見当識、⑩単語再認および⑪ テスト教示の再生能力という 11 の項目により評価されます。検査の結果は、0 点～70 点に点数化され、継続的に複数回実施し、得点の変化によって認知機能の変化を評価するものです。

患者さんへの同意説明文書

『軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における
過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討』
の研究への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1.1 版
作成日：2019年9月30日

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全を守ることが最も大切です。また、臨床研究では医療関係者が守るべきルールがあります。臨床研究にはいろいろなルールがありますが、この研究は「臨床研究法」という法律に従って実施します。この臨床研究も法律に従い、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で厳密な審査を受け、承認を受けています。また、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

2. 臨床研究への参加について

この説明文書は、研究の内容や研究参加に関して説明するものです。内容をよくお読みいただき、研究にご協力いただける場合には、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡しください。同意するかどうかは、あなたの自由な意思で決めてください。ご家族やご友人に相談して、後日お返事をいただいても構いません。また、同意した後でも、あなたの意思が変わった場合は同意を撤回することができます。同意しない場合や、途中で同意を撤回した場合でも、それを理由にあなたが不利な扱いを受けることはありません。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについてあなたの同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。ただし、同意撤回の時点ですでに論文などで成果を発表していた場合、それらは廃棄することができませんのでご了承ください。

3. この研究の対象となる病気について

あなたの病気は、過活動膀胱です。この病気に関する日本での疫学調査では 40 歳以上の男女の 8 人に 1 人が過活動膀胱の症状を持つといわれている身近な病気です。

尿（おしっこ）を出したり、貯めたりするのは、脳からの命令によって制御されています。通常、尿が膀胱にある程度たまると、膀胱から脳にその情報が伝えられます。このとき、脳は「がまんする」（尿をためる）ように命令します。「がまんする」ときは、脳が神経

を通して膀胱にゆるむよう命令し、尿道括約筋には縮むように命令します。また、脳が「おしっこをする」と決めたときは、神経を通して膀胱が縮み、尿道括約筋がゆるむように命令します（図1参照）。

過活動膀胱の場合は、膀胱を制御することができなくなって勝手に縮んでしまいます。膀胱の収縮を制御できなくなると、膀胱に尿を上手く貯められなくなっておしっこの回数が増えたり、トイレに行くまで我慢ができずにおしっこが漏れてしまったりといった日常生活にも支障をきたすような症状がでてきます。

このような状態を改善するために、薬物治療、行動療法や理学療法などが行われています。薬物療法としては、抗コリン薬（ムスカリン受容体遮断薬）、 β_3 アドレナリン受容体作動薬がよく使われています。これらのお薬は膀胱の過敏な動きや尿意を抑え、膀胱に尿をためやすくします。なお、これらのお薬の作用点（受容体）は膀胱以外にもあるため、口が渇く、便秘をする、目がぼやける、尿が出にくくなるなどの副作用がでることもあります。また、それぞれのお薬の種類の違いによっても副作用の内容に違いがみられています。

あなたのようなご高齢の過活動膀胱の患者さんに対して薬物治療を行う際には、加齢とともに心身の活力（運動機能や認知機能等）が低下していたり、複数の慢性疾患が併存していることが多く、その影響にも注意が必要なことから、前述した副作用だけでなく、生活機能が障害されたり、心身の脆弱性が出現した状態にならないような治療を選択していくことがより重要とされています。現在の医療現場では臨床研究等で得られたエビデンスに基づき、患者さん毎の病状、運動機能や認知機能などの心身の状態にあわせて、より適切な治療薬の選択が行われるようになっていきます。

あなたのようなご高齢の過活動膀胱の患者さんに対して薬物治療を行う際には、加齢とともに心身の活力（運動機能や認知機能等）が低下していたり、複数の慢性疾患が併存していることが多く、その影響にも注意が必要なことから、前述した副作用だけでなく、生活機能が障害されたり、心身の脆弱性が出現した状態にならないような治療を選択していくことがより重要とされています。現在の医療現場では臨床研究等で得られたエビデンスに基づき、患者さん毎の病状、運動機能や認知機能などの心身の状態にあわせて、より適切な治療薬の選択が行われるようになっていきます。

4. この研究を実施する医療機関について

この研究は、AB 大学病院の山田太郎が研究代表医師となり、当院を含む全国30の医療機関で実施します。

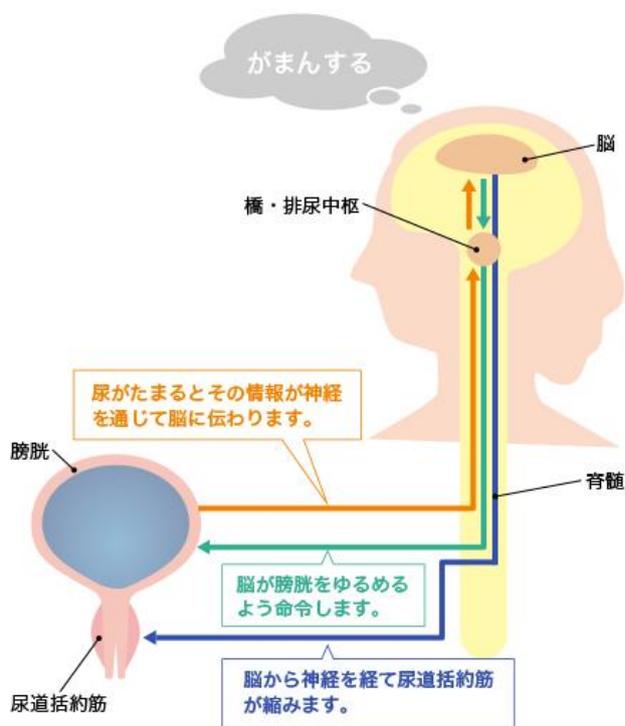


図1

5. 研究の目的について

この研究では、MMSE（ミニメンタルステート検査）という認知症のスクリーニングに使われている検査で、認知症ではありませんが軽度の認知障害があるとされた過活動膀胱の患者さんを対象とし、過活動膀胱の治療薬として販売されている抗コリン薬（一般名：コハク酸ソリフェナシン）かあるいは β_3 受容体作動薬（一般名：ミラベグロン）のいずれかの治療薬を52週間服用いただき、認知機能にどのような影響があるのか、また、過活動膀胱に伴う排尿障害の症状の改善効果や日常生活の質にどのような効果があるのかを検討いたします。

6. 研究の内容について

(1) 対象となる患者さん

以下の条件を満たす患者さんが対象になります。

- ① 過活動膀胱症状質問票（OABSS）にて以下の基準を満たした過活動膀胱の方
尿意切迫感が2点以上、かつOABSS合計点が3点以上
- ② 介助なしに自分で歩いてトイレに行くことができる方
- ③ DSM-5（米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第5版）による軽度認知障害の診断基準に適合した方
- ④ MMSEスコア22点以上26点以下の方
- ⑤ Clinical Dementia Rating (CDR)=0.5の方
- ⑥ 同意取得時の年齢が65歳以上の方
- ⑦ 本同意説明文書の内容を理解し、本研究の参加に関して文書で同意の得られた方

以下の条件に当てはまる患者さんは、この研究には参加できません。

- ① DSM-5の基準に基づき、臨床的に関連する精神疾患が認められた方：統合失調症や他の精神疾患（双極性障害、うつ病など）、せん妄のある方
- ② 観察期開始前3か月以内に、コントロール不能で臨床的に問題のある健康状態（心疾患、重度の腎障害、肝障害等）であり、臨床試験参加に対して医学的に重大なリスクがあると研究担当医師に判断された方
- ③ 観察期開始前5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者及び悪性腫瘍治療中の方。ただし、再発リスクが低いと研究担当医師が判断した悪性腫瘍の既往のある方は除かれます
- ④ アルコールおよび薬物乱用の既往歴のある方
- ⑤ 閉塞隅角緑内障、幽門部・十二指腸又は腸管の閉塞、麻痺性イレウス、胃アトニ

ー又は腸アトニー、重症筋無力症、重篤な心疾患、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の方

- ⑥ 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある方
- ⑦ 現在、フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩を服用されている方
- ⑧ 他の治験・臨床研究に参加中の方

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを泌尿器科と神経内科のそれぞれの研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かどうかを総合的に判断します。

また、研究に参加された後も、研究担当医師がこの研究に参加すべきではないと判断した場合は参加を中止します。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。なお、中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

(2) 研究の方法

この研究では、抗コリン薬を使用するグループと、 β_3 受容体作動薬を使用するグループに 1 : 1 で分けて比較します。グループ分けは、「無作為化（ランダム化）割り付け」という方法で行います。コンピューターに情報を入力して、プログラムがランダムにグループ分けをする方法です。どちらのグループに入るかは、あなたも研究担当医師も選ぶことができません。そのため、あなたが希望するグループに入れない可能性があります（図 2）。

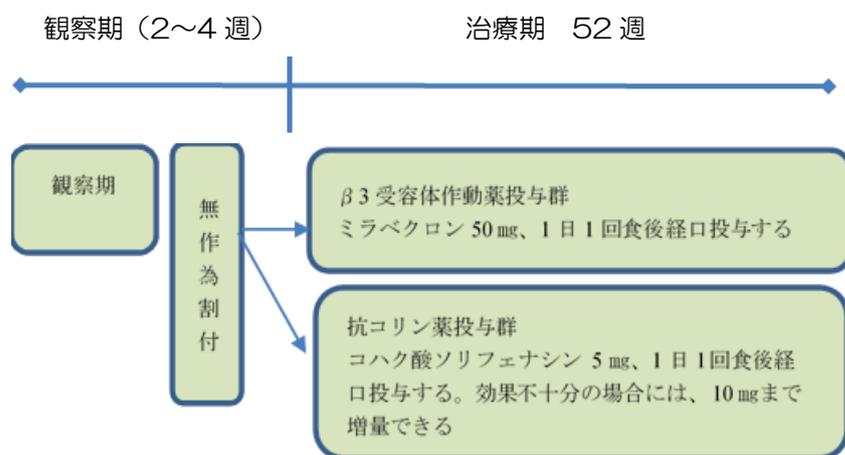


図 2

① 対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

② 説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんに対してこの研究の説

明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

③ 適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対する適格性を確認します。なお、この研究では認知機能検査や精神神経症状に関する検査の結果による適格性も確認するため、泌尿器科と神経内科の2つの診療科を受診していただき、それぞれ専門の先生に診察いただくこととなります。

④ この研究への登録

研究担当医師は、患者さんの適格性を確認後に、この研究にあなたの登録を行います。

(3) 使用する薬剤（研究薬）について

研究担当医師は、患者さんの登録後に投与グループの割付け連絡に基づき、ミラベグロン錠かコハク酸ソリフェナシン錠（口腔内崩壊錠となる場合もあります）のいずれかの治療薬を52週間、あなたに処方いたします。あなたが希望する投与グループを選択することはできませんが、いずれのお薬も過活動膀胱の治療薬として非常に多くの患者さんに使われているものです。また、この研究で使用する研究薬は市販されているお薬を使い、日常の診療の中での使い方と同じ方法で処方します。

研究薬の投与量と投与方法は以下の通りです。

① $\beta 3$ 受容体作動薬投与群

ミラベグロン 50 mg、1日1回食後経口投与する

② 抗コリン薬投与群

コハク酸ソリフェナシン 5 mg、1日1回食後経口投与する。効果不十分の場合には、10 mgまで増量できる

(4) スケジュール

研究に参加していただいた場合は、以下のスケジュールに沿って検査等を行います。

	観察期間	研究薬投与期間				
	- 4 ~ - 2 週	投与開始日	4~20 週	24 週	28~48 週	52 週 又は中止時
	Visit 0	Visit 1	Visit 2~6	Visit 7	Visit 8~13	Visit 14
同意取得	●					
適格性確認	● ←	●				
割付け		●				
研究対象者背景	●					
過活動膀胱症状質問票 (OABSS)	●	●	●	●	●	●
排尿記録* ¹		●	●	●	●	●
QoL (SF-36)		●		●		●
DSM-5/CDR** ²	●					
MMS E** ²	●			●		●
ADAS-J Cog** ²		●		●		●
血液学的検査 血液生化学的検査	←	●	▲	●	▲	●
研究薬の投与状況			←→			
併用薬、併用療法		←→				
有害事象		←→				

※ 1 : 規定来院日の前 3 日間の排尿状況を記録する。 ▲ : 必要に応じて実施

※ 2 : 認知機能検査や精神神経に関する検査は神経内科で実施いたします。

(5) 調査・観察・検査項目

① 研究対象者背景等

同意取得後に以下の調査項目を研究対象者背景としてうかがったり、調査したりいたします。

- ・ 文書同意取得日、性別、生年月日
- ・ 原疾患、既往歴
- ・ 合併症の有無と詳細
- ・ 前治療歴
- ・ DSM-5 に基づく診断
- ・ CDR

② OABSS

観察期開始日 (Visit 0)、投与開始日 (Visit 1)、Visit 2~14 の各来院した際に、OABSS(来院時に過去 1 週間の状態を思い起して記入)を記入していただきます。

③ 排尿日誌

投与開始日 (Visit 1)、Visit 2~14 の各来院時に、事前に渡された排尿日誌 (来院

日の直前3日間の状況を記録)を提出していただきます。

④ QoL 調査 (SF-36)

投与開始日 (Visit 1)、Visit 7、Visit 14 の各来院した際に、SF-36 (来院時に過去1カ月間の状況を思い起して記入)を記入していただきます。

⑤ MMSE

観察期開始日 (Visit 0)、Visit 7、Visit 14 の各来院時に、神経内科の研究担当医師がMMSE検査を実施します。

⑥ ADAS-J Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale 日本語版)

投与開始日 (Visit 1)、Visit 7、Visit 14 の各来院時に、神経内科の研究担当医師 (または専門的な教育を受けた臨床心理士) が ADAS-J Cog 検査を実施します。

⑦ 血液学的検査、血液生化学的検査

投与開始日 (Visit 1)、Visit 2~14 の来院時に、以下の検査項目を測定します。なお、患者さんへの負担を考慮し、Visit 1, 4, 7, 10, 14 を検査の実施を必須とし、それ以外は必要に応じて実施することとします。また、Visit 1 の検査は投与開始4週以内に実施された検査値の利用することもあります。

<血液学的検査>

- ・赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数

<血液生化学的検査>

- ・AST、ALT、 γ -GTP、総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン

⑧ 研究薬の投与状況

登録時、Visit 2~5 の各来院時に、研究薬の1日投与量、服薬状況を確認します。

⑨ 併用治療薬、併用療法

研究薬投与期間中に、研究薬以外の薬剤を使用した場合は、薬剤名、1日投与量、併用薬投与開始日、併用薬投与終了日を確認します。

また、研究薬投与期間中に評価に影響を及ぼすと考えられる併用療法を実施した場合には、治療法名、実施期間を確認します。

⑩ 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

⑪ 併用禁止薬、併用禁止療法

研究期間中は、以下については実施することができません。

- ・研究薬以外の抗コリン作用を有する薬剤：抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、パーキンソン病治療薬、副交感神経抑制・遮断薬 (麻薬配合剤も含む)
- ・抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、精神刺激薬、抗そう薬、抗てんかん薬、認知症治療薬
- ・フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩

(6) 参加期間

この研究への参加期間は、同意をいただいた日から約1年間です。

(7) 研究終了後の治療法

研究終了後は、あなたの病状・状態に合わせて適切な治療を行います。ご不明な点がありましたらいつでも研究担当医師にご相談ください。

7. 他の治療法について

この研究に参加しない場合でも、研究薬以外の薬剤を使用した治療等、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

8. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 研究実施期間

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2022 年 11 月 30 日まで行います。(募集期間：2021 年 3 月 31 日まで)

(2) 参加予定者数

この研究では、日本国内 30 の医療機関で計 382 名の患者さんに、ご参加いただく予定です。

9. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

本研究に参加することにより、通常の診療時よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができます。

(2) 予想される不利益

この研究に参加することにより、以下のような不利益がおこる可能性があります。研究担当医師は、あなたの健康状態を常に確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

- ① 後述の『(3) 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。
- ② 通常の診療時に比べ、病院の滞在時間が増える可能性があります。

(3) 予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、これまでの研究、発売後の安全性報告情報などから以下の副作用が起こる可能性があることが報告されています。

1) 主な副作用

① β_3 受容体作動薬 (ミラベクロン)

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,207 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 313 例 (25.9%) で、主なものは γ -GTP 上昇 45 例 (3.7%)、

便秘 35 例 (2.9%)、CK (CPK) 上昇 31 例 (2.6%)、AIP 上昇 30 例 (2.5%)、口内乾燥 21 例 (1.7%)、ALT (GPT) 上昇 21 例 (1.7%)、AST (GOT) 上昇 19 例 (1.6%)、尿中蛋白陽性 17 例 (1.4%)、白血球数減少 15 例 (1.2%) でした。

② 抗コリン薬 (コハク酸ソリフェナシン)

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,267 例中、副作用発現症例は 577 例 (45.5%) で、主なものは口内乾燥 358 例 (28.3%)、便秘 182 例 (14.4%)、霧視 42 例 (3.3%) であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 1,265 例中 157 例 (12.4%) で、主なものは BUN 上昇 27 例 (2.1%)、尿沈渣陽性 24 例 (1.9%)、ALT (GPT) 上昇 23 例 (1.8%)、CK (CPK) 上昇 21 例 (1.7%) でした。

製造販売後調査等 (使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験) では、7,254 例中 1,078 例 (14.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは口内乾燥 345 例 (4.8%)、便秘 255 例 (3.5%)、排尿困難 204 例 (2.8%) 等でした。

2) 重大な副作用

① β_3 受容体作動薬 (ミラベグロン)

尿閉、高血圧 (収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上に至った例も報告されている)

② 抗コリン薬 (コハク酸ソリフェナシン)

ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、尿閉、QT 延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈、麻痺性イレウス、幻覚、せん妄

3) その他の副作用

① β_3 受容体作動薬 (ミラベグロン)

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少	
心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加	心房細動
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害			霧視
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎	悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇	胸部不快感、胸痛
肝胆道系障害	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇	
感染症		膀胱炎、尿沈異常	
代謝及び栄養障害	CK (CPK) 上昇	CK (CPK) 減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇	食欲減退
神経系障害		浮動性めまい、頭痛	振戦、感覚鈍麻、傾眠
腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇、BUN 減少、残尿	

皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	そう痒症
血管障害		高血圧	

② 抗コリン薬（コハク酸ソリフェナシン）

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球数減少、血小板減少	血小板数増多、白血球数増多	
心臓障害			徐脈、心房細動、動悸、狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮	頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい	
眼障害		霧視、乾性角結膜炎	調節障害、視力低下	
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、下痢、消化不良、硬便、胃炎、悪心	嘔吐、胃食道逆流性疾患、口の感覚鈍麻、腹痛、下腹部痛、萎縮性胃炎、舌炎、胃不快感、口内炎、舌変色	
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫	胸部不快感、胸痛、発熱	
感染症		膀胱炎、鼻咽頭炎、尿沈陽性	尿路感染、気管支炎、上気道感染	
代謝及び栄養障害		CK（CPK）上昇、尿酸上昇、尿糖陽性	食欲減退、総コレステロール上昇、K上昇	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、背部痛、側腹部痛、筋力低下	
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、傾眠、認知機能障害	味覚異常	
腎及び尿路障害		排尿困難、クレアチニン上昇、BUN上昇、尿蛋白陽性	膿尿、排尿躊躇	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、鼻乾燥、咽頭不快感、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹	皮膚乾燥、湿疹、血管浮腫、蕁麻疹	多形紅斑、剥脱性皮膚炎
血管障害			潮紅、高血圧	

その他にも、知られていない副作用が起こる可能性があります。

研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じることがありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

10. お守りいただきたいこと

研究に参加している間は、以下の事項をお守りください。

- ① 研究期間中は研究担当医師の指示に従ってください。
- ② 決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

- ③ 研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更された場合には、研究担当医師にご連絡ください。
- ④ 入院した場合、妊娠した場合にはすぐに研究担当医師にご連絡ください。
- ⑤ いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

11. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。

あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- ① あなたがこの研究への参加の中止を希望された場合
- ② あなたがこの研究の参加条件に合わないことがわかった場合
- ③ 規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- ④ あなたが妊娠したことがわかった場合
- ⑤ この研究全体が中止となった場合
- ⑥ あなたの病気の状態や治療経過などから、研究担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- ⑦ その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

12. 研究に関する情報について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

また、この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師にお申し出ください。

なお、この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT（以下に Web サイトの URL をお示しします）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>

jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) <http://jrct.niph.go.jp/>

13. 検査結果の提供について

この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

14. 個人情報の保護について

個人情報を保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見ることがありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

15. この研究で得られた記録・情報の取扱いについて

(1) 記録・情報の保管

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後5年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。

(2) 記録・情報の他の研究への利用について

この研究で得られた記録や情報は、別の研究にも利用する場合があります。データを新

たな研究に利用する場合、研究計画書を倫理審査委員会で審査し、承認されてから実施します。別の研究で使用する場合、利用目的は過活動膀胱あるいは認知障害に関する学術研究のみに限定します。もしデータを使用してほしくない場合は申し出ていただければ利用することはありません。

この研究の情報を外部の研究機関に情報提供する可能性もあります。その場合も同様に申し出ていただければ提供することはありません。また、研究計画書を倫理審査委員会で審査するなどの適切な手順を踏んで、個人が特定できないよう配慮してから情報を提供します。

16. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この研究における治療は、保険診療の範囲内で行います。この研究に起因して健康被害が生じた場合も、通常の保険診療と同様にあなたの健康保険を用いて治療を行います。

万が一健康被害が生じた場合は、原則として保険診療内で適切な治療を行います。また、本研究で発生した副作用による病気のうち、入院が必要なもの、障害が残るもの（日常生活が著しく制限される程度以上のものに限り）などに該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備えて保険に加入するとともに、あなたは医薬品副作用被害救済制度による給付を申請することができますので、研究担当医師（「21.お問い合わせ先・連絡先」をご参照ください）に申し出てください。

17. 費用負担及び謝礼について

この研究では、通常の診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。この研究への参加により通常の診療と比べて臨床検査の回数も特に増える予定はありませんので、通常の診療と比べてあなたの自己負担額が大きく増えることはありません。この研究では研究参加にあたって謝金はお渡ししていません。

18. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、◇◇薬品株式会社と研究契約した上で、資金提供を受けておりますが、◇◇薬品株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損

なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたくうえで実施しています。

19. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

20. この研究の実施体制について

この研究は、以下の研究代表医師が、研究に参加する医療機関全体と各機関の医師をまとめています。また、研究に参加している全ての医療機関の一覧は、別紙をご覧ください。

【研究代表医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 泌尿器科

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XX

当院では、次のような研究体制で実施します。

【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 泌尿器科

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XX

21. お問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

① 研究担当医師

氏名：A) 佐藤 二郎／B) 木村洋子

職名：A) 准教授／B) 教授

部署：AB 大学病院 A) 泌尿器科／B) 神経内科

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XX

② 研究コーディネーター

氏名：加藤 花子

部署：臨床研究センター

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XX

《認定臨床研究審査委員会》

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

委員会の名称：**大学認定臨床研究審査委員会の問い合わせ窓口：XXXX

電話番号：03 -XXXXXX -XX

22. ご意見、苦情に関する相談窓口（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XX

受付時間：月～金 9：00～17：00（祝・祭日除く）

23. この研究をとりまく規制について

この研究は、あなたの人権および安全性を確保するために、ヘルシンキ宣言^{※3}、臨床研究法および関連通知などに従って行われます。

※3：1964年、世界医師会総会で採択された「ヒトを対象とする生物医学的研究に携わる医師のための勧告」を指します。

同意文書

AB 大学病院

泌尿器科長 山田 太郎 殿

研究課題名：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬
投与による認知機能への影響に関する検討

【説明事項】

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 1. 臨床研究について | 13. 検査結果の提供について |
| 2. 臨床研究への参加について | 14. 個人情報の保護について |
| 3. あなたの病気について | 15. 研究で得られた記録・情報の取扱いについて |
| 4. 実施医療機関について | 16. 健康被害が発生した場合の対応と補償 |
| 5. 研究の目的について | 17. 費用負担及び謝礼について |
| 6. 研究の内容について | 18. 利益相反・研究の資金源について |
| 7. 他の治療法について | 19. 知的財産権の帰属について |
| 8. 研究実施予定期間と参加予定者数 | 20. 実施体制 |
| 9. 予想される利益と不利益 | 21. 問い合わせ、連絡先 |
| 10. お守りいただきたいこと | 22. ご意見、苦情に関する相談窓口 |
| 11. 研究を中止する場合について | 23. この研究をとりまく規制について |
| 12. 研究に関する情報について | |

【研究担当医師の署名欄】私は、上記の内容を説明しました。

説明日： 年 月 日 説明者氏名： _____

【患者さんの署名欄】

私は、上記の研究の内容について、説明を受け内容を理解し、自らの意思によりこの研究に参加することに同意いたします。説明文書と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日

患者さん： _____

同意文書

AB 大学病院

泌尿器科長 山田 太郎 殿

研究課題名：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬
投与による認知機能への影響に関する検討

【説明事項】

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 1. 臨床研究について | 13. 検査結果の提供について |
| 2. 臨床研究への参加について | 14. 個人情報の保護について |
| 3. あなたの病気について | 15. 研究で得られた記録・情報の取扱いについて |
| 4. 実施医療機関について | 16. 健康被害が発生した場合の対応と補償 |
| 5. 研究の目的について | 17. 費用負担及び謝礼について |
| 6. 研究の内容について | 18. 利益相反・研究の資金源について |
| 7. 他の治療法について | 19. 知的財産権の帰属について |
| 8. 研究実施予定期間と参加予定者数 | 20. 実施体制 |
| 9. 予想される利益と不利益 | 21. 問い合わせ、連絡先 |
| 10. お守りいただきたいこと | 22. ご意見、苦情に関する相談窓口 |
| 11. 研究を中止する場合について | 23. この研究をとりまく規制について |
| 12. 研究に関する情報について | |

【研究担当医師の署名欄】私は、上記の内容を説明しました。

説明日： 年 月 日 説明者氏名： _____

【患者さんの署名欄】

私は、上記の研究の内容について、説明を受け内容を理解し、自らの意思によりこの研究に参加することに同意いたします。説明文書と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日

患者さん： _____

同意撤回書

AB 大学病院

泌尿器科長 山田 太郎 殿

研究課題名：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

【患者さんの署名欄】

私は、上記の研究について研究担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

- この研究で得られた情報は使用しないようにお願いします。
- この研究で得られた情報は使用しても問題ありません。
(上記、いずれかの の中にチェックをつけてください。)

同意撤回日： 年 月 日

患者さん氏名： _____

【研究担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日： 年 月 日

確認者氏名： _____

同意撤回書

AB 大学病院

泌尿器科長 山田 太郎 殿

研究課題名：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

【患者さんの署名欄】

私は、上記の研究について研究担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

- この研究で得られた情報は使用しないようにお願いします。
- この研究で得られた情報は使用しても問題ありません。
(上記、いずれかの の中にチェックをつけてください。)

同意撤回日： 年 月 日

患者さん氏名： _____

【研究担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日： 年 月 日

確認者氏名： _____

整理番号	
------	--

西暦2019年XX月XX日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) AB大学病院

(所属・職名) 泌尿器科・教授

(氏名) 山田 太郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	軽度認知障害(MCI)を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
佐藤 二郎	泌尿器科 准教授	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
木村 洋子	神経内科 教授	<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input checked="" type="checkbox"/> (精神神経学的検査等)
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注)本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	
------	--

西暦2019年XX月XX日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) CD病院

(所属・職名) 泌尿器科・部長

(氏名) 鈴木 一郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	軽度認知障害(MCI)を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
田中 五郎	泌尿器科	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
中山 かおる	精神神経科 部長	<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input checked="" type="checkbox"/> (精神神経学的検査等)
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ()

*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者
における過活動膀胱治療薬投与による認知機能
への影響に関する検討

疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師
AB 大学病院 泌尿器科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 9 月 30 日

目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
1.2 感染症.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	4
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	6
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	6
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	6
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	6
5.4 研究終了後の対応.....	6
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

1. 用語の定義

1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

1.2 感染症

感染症とは、生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV 等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

2. 目的

本手順書は、「軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

5. 疾病等の対応に関する手順

5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」（平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡）の「統一書式8」（以下、統一書式）を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する（中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う）。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。（当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい）。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

	有害事象の種類	因果関係	予測性	委員会 報告期限
感染症以外の疾病等				
①	死亡	あり	できない	15日
			できる	
		なし		
②	1 治療のための入院又は入院期間の延長 2 死亡・障害又は障害につながるおそれ 3 死亡または1～2に準じて重篤 4 後世代における先天性の疾病等または異常	あり	できない	15日
			できる	30日
		なし		
感染症による疾病等				
③	1 死亡または死亡につながるおそれ 2 治療のための入院又は入院期間の延長 3 障害・障害につながるおそれ 4 上記1～3に準じて重篤 5 後世代における先天性の疾病等または異常	あり	できない	15日
			できる	
		なし		
④	生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等の感染症によるもので③以外	あり	できない	15日
			できる	
		なし		
		あり	できる	30日
		なし		
あり	できる			
なし				

5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、当該期間満了後2月以内）に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

5.2 疾病等発生後の対応

5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査員会に報告する。

6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年9月30日	新規作成

以上

軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者 における過活動膀胱治療薬投与による認知機 能への影響に関する検討

モニタリング手順書

研究代表医師
AB 大学病院 泌尿器科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 9 月 30 日

目次

1. 目的.....	4
2. 適応範囲.....	4
3. モニタリング実施体制.....	4
3.1 研究代表医師.....	4
3.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4. 責務.....	4
4.1 研究代表医師.....	4
4.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	5
4.2.2 モニタリング担当者.....	5
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	5
5.1 モニタリング担当者の要件.....	5
5.2 モニタリング担当者の指名.....	5
6. モニタリングの実施.....	6
7. モニタリング手順.....	6
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	6
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	6
7.3 実施医療機関との契約.....	6
7.4 安全性情報.....	7
7.5 直接閲覧.....	7
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	7
7.5.2 原資料.....	7
7.5.3 原資料と照合する内容.....	8
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	8
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	8
7.7 研究代表医師への報告.....	8
7.8 秘密の保全.....	9
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	9
8.1 モニタリング報告書.....	9
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	9
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	9
9. 記録の保管.....	9
10. 品質管理.....	10

11. 手順書の制定及び改訂 10

別紙 1

別紙 n

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
- 研究デザイン：非盲検、無作為割付、群間比較、多施設共同介入研究

3. モニタリング実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
泌尿器科 教授
山田 太郎

3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。
- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

4.2 モニタリング業務受託機関

4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PLに提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PLに報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

5. モニタリング担当者の要件及び指名

5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。

- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくはE-mail、電話、FAX等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

7. モニタリング手順

7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PLに提出する。
- (3) △△ PLは、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PLは、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書入手し、内容を確認する。
 - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
 - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。
- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

7.5 直接閲覧

7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施は、以下のとおりとする。

(1) 症例単位での実施

最初の●例までについて、原資料等を直接確認し、評価する。

●例までに特に問題がなければ、以降は研究対象者の人権・安全性・研究の進捗・結果の信頼性に影響を及ぼす問題が発生する可能性がある症例を抽出し実施対象とする。

(2) データ項目単位での実施

原則として、研究開始から 6 か月毎に以下の項目について直接閲覧する。

- ・同意取得：全例
- ・適格性確認：登録症例の 30%
- ・有効性（薬理効果）の評価項目：登録症例の 30%
- ・その他の項目：登録症例の 15%

また、直接閲覧の結果から看過しえないリスクが認知された場合には直接閲覧の範囲と頻度等について見直す。

7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録（カルテ、ワークシート等）
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) PRO（patient reported outcome：排尿日誌、OABSS 等）
- (6) その他、上記資料に付随する記録等

7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性（薬理効果）の評価
- (5) 安全性の評価

7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。
- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。
- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PLに報告する。
- (2) △△ PLは、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

8.1 モニタリング報告書

8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14日以内に△△ PLに提出する。
- (2) △△ PLは、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) △△ PLは、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。
- (4) △△ PLは、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

9. 記録の保管

△△ PLは、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管す

る。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第 1 版	2019 年 9 月 30 日	新規作成

以上

様式 1

西暦 20XX 年 XX 月 XX 日

モニタリング担当者 指名書

株式会社△△
事業推進部

殿

株式会社△△
事業推進部長

印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬
投与による認知機能への影響に関する検討

以上

モニタリング報告書

研究の名称			
モニタリング 担当者氏名	印	作成 日	20 / /
実施日時	20 / / () : ~ :	方 法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 ()
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/ / 氏名 : 印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	------------------	---

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
モニタリングの概要※	

特記事項
<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。



様式A 利益相反管理基準

日付	2019年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題： 軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第1項第1号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去2年間在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第1項第2号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に用途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては5%以上、未公開株式にあっては1株以上、新株予約権にあっては1個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準3において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準1①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準1②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準4～基準8に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては5%以上、未公開株式にあっては1株以上、新株予約権にあっては1個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	基準4の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 6	研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準4の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 7	研究分担医師は、基準4の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 8	研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去2年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。

様式E 利益相反管理計画

研究課題： 軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討

Table with 2 columns: Field (日付, 所属機関, 立場, 氏名) and Value (2019年11月1日, CD病院, 研究責任医師, 鈴木一郎)

【特記事項(任意)】 (様式Bより)

【特記事項(任意)】

Table with 2 columns: Role (立場) and Name (氏名). Rows include 研究責任医師 (鈴木一郎), 研究分担医師 (田中五郎), 研究分担医師 (中山かおる).

Table with 2 columns: Role (立場) and Name (氏名). Empty rows for additional personnel.

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画 (研究に対する関与)

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

Main table for COI management plan with columns: Name of pharmaceutical company, Content of conflict of interest, COI management plan, COI recording in research plan, and COI disclosure in explanation document. Includes entry for 薬品株式会社.

軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者 における過活動膀胱治療薬投与による認知機能 への影響に関する検討

監査手順書

研究代表医師
AB 大学病院 泌尿器科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 9 月 30 日

目次

1. 目的	2
2. 適応範囲	2
3. 監査実施体制	2
3.1 研究代表医師	2
3.2 監査業務受託機関.....	2
4. 責務	2
4.1 研究代表医師	2
4.2 監査担当者	2
5. 監査担当者の指名.....	3
6. 監査実施時期	3
7. 監査手順	3
7.1 監査計画書の作成.....	3
7.2 監査の準備	3
7.3 監査の実施	3
7.4 監査結果の検討	4
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	4
7.6 回答書の受領	4
8. 守秘義務	4
9. 記録の保管	4
10. 手順書の制定及び改訂.....	5

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
- 研究デザイン：非盲検、無作為割付、群間比較、多施設共同介入研究

3. 監査実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
泌尿器科 教授
山田 太郎

3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- (2) 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- (3) 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- (4) 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- (5) 監査報告書の確認を行う。

4.2 監査担当者

- (1) 監査計画書を作成する。
- (2) 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- (3) 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。
- なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
 - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
 - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
 - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
 - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
 - 5) 公正の立場を保持できること

6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。なお、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

7. 監査手順

7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。
監査計画書には次の事項を記載する。
 - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
 - 2) 監査担当予定者
 - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
 - 4) 監査実施時期
 - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書

- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録
- (5) 利益相反の管理に関する記録
- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
 - 2) 監査報告書番号
 - 3) 被監査研究機関名
 - 4) 監査の対象
 - 5) 監査実施日
 - 6) 監査の基準文書
 - 7) 監査実施者
 - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式4）」の14日以内の提出を要請する。

7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第10条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間「資料の保管に関するSOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究

代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年9月30日	新規作成

年 月 日

監査担当者指名書

株式会社△△
代表取締役 _____ 印

下記の者を、「軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討」の監査担当者として指名いたします。

記

株式会社△△

(所属) (氏名) _____

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

監査計画書

研究代表医師

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

監査報告書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

監査報告書に対する回答書

株式会社△△
監査担当者

_____ 殿

研究責任医師

_____ 印

研究の名称	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

回答確認書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△△

監査担当者

_____ 印

研究の名称	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

<研究薬の概要>

研究薬名（一般名）	ミラベグロン(JAN)
製造元	◇◇薬品株式会社
剤形	錠剤
成分・含量	50 mg錠：1 錠中にミラベグロン 50mg を含有 25 mg錠：1 錠中にミラベグロン 25 mgを含有
貯法	室温保存
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
作用機序	膀胱平滑筋のβ3アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。
用法・用量	通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を1日1回食後に経口投与する。
警告	生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること。 [動物実験（ラット）で、精囊、前立腺及び子宮の重量低値あるいは萎縮等の生殖器系への影響が認められ、高用量では発情休止期の延長、黄体数の減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められている。]
禁忌	1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 重篤な心疾患を有する患者 [心拍数増加等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。] 3) 妊婦及び妊娠している可能性のある婦人 4) 授乳婦 [動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。] 5) 重度の肝機能障害患者（Child - Pugh スコア 10 以上） [血中濃度が過度に上昇するおそれがある。] 6) フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者

副作用	<p>主な副作用</p> <p>国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,207 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 313 例 (25.9%) で、主なものは γ-GTP 上昇 45 例 (3.7%)、便秘 35 例 (2.9%)、CK (CPK) 上昇 31 例 (2.6%)、Al-P 上昇 30 例 (2.5%)、口内乾燥 21 例 (1.7%)、ALT (GPT) 上昇 21 例 (1.7%)、AST (GOT) 上昇 19 例 (1.6%)、尿中蛋白陽性 17 例 (1.4%)、白血球数減少 15 例 (1.2%) であった。</p> <p>重大な副作用</p> <p>1) 尿閉 (頻度不明) : 尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 高血圧 (頻度不明) : 血圧の上昇があらわれることがあり、収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="539 1182 1340 1733"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>白血球数減少</td> <td>血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加</td> <td>心房細動</td> </tr> <tr> <td>耳及び迷路障害</td> <td></td> <td>回転性めまい</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td></td> <td>霧視</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>便秘、口内乾燥</td> <td>腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎</td> <td>悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛</td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td> <td></td> <td>倦怠感、浮腫、口渇</td> <td>胸部不快感、胸痛</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇</td> <td>ビリルビン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>膀胱炎、尿沈渣異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>CK(CPK) 上昇</td> <td>CK(CPK) 減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇</td> <td>食欲減退</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>浮動性めまい、頭痛</td> <td>振戦、感覚鈍麻、傾眠</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>尿中蛋白陽性</td> <td>尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇、BUN 減少、残尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹</td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>高血圧</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1~5%未満	1%未満	頻度不明	血液及びリンパ系障害	白血球数減少	血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少		心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加	心房細動	耳及び迷路障害		回転性めまい		眼障害			霧視	胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎	悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛	全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇	胸部不快感、胸痛	肝胆道系障害	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇		感染症		膀胱炎、尿沈渣異常		代謝及び栄養障害	CK(CPK) 上昇	CK(CPK) 減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇	食欲減退	神経系障害		浮動性めまい、頭痛	振戦、感覚鈍麻、傾眠	腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇、BUN 減少、残尿		皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	そう痒症	血管障害		高血圧	
	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																																						
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少																																																							
心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加	心房細動																																																						
耳及び迷路障害		回転性めまい																																																							
眼障害			霧視																																																						
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎	悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛																																																						
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇	胸部不快感、胸痛																																																						
肝胆道系障害	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇																																																							
感染症		膀胱炎、尿沈渣異常																																																							
代謝及び栄養障害	CK(CPK) 上昇	CK(CPK) 減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇	食欲減退																																																						
神経系障害		浮動性めまい、頭痛	振戦、感覚鈍麻、傾眠																																																						
腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇、BUN 減少、残尿																																																							
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	そう痒症																																																						
血管障害		高血圧																																																							
使用上の注意	<p>次の患者には慎重に投与する。</p> <p>1) クラス IA (キニジン、プロカインアミド等) 又はクラス III (アミオダロン、ソタロール等) の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者</p>																																																								

	<p>2) 重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者</p> <p>3) 低カリウム血症のある患者</p> <p>4) 肝機能障害患者（重度を除く）及び腎機能障害患者</p> <p>5) 高齢者</p> <p>6) 緑内障の患者</p>
本研究での研究薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

研究薬名（一般名）	コハク酸ソリフェナシン（JAN）
製造元	◇◇薬品株式会社
剤形	錠剤
成分・含量	5 mg錠：1 錠中にコハク酸ソリフェナシン 5mg を含有する。 2.5 mg錠：1 錠中にコハク酸ソリフェナシン 2.5mg を含有する。 5 mg OD 錠：1 錠中にコハク酸ソリフェナシン 5mg を含有する口腔内崩壊錠。 2.5 mg OD 錠：1 錠中にコハク酸ソリフェナシン 2.5mg を含有する口腔内崩壊錠。
貯法	室温保存
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
作用機序	膀胱平滑筋において、ムスカリンM3受容体拮抗作用を示すことにより、膀胱の過緊張状態を抑制し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。
用法・用量	通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。
禁忌	1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 尿閉を有する患者 [排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] 3) 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。] 4) 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] 5) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者 [抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。] 6) 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。] 7) 重篤な心疾患の患者 [期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。] 8) 重度の肝機能障害患者（Child - Pugh 分類 C） [血中濃度が過度に上昇するおそれがある。]

副作用	<p>主な副作用</p> <p>国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,267 例中、副作用発現症例は 577 例 (45.5%) で、主なものは口内乾燥 358 例 (28.3%)、便秘 182 例 (14.4%)、霧視 42 例 (3.3%) であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 1,265 例中 157 例 (12.4%) で、主なものは BUN 上昇 27 例 (2.1%)、尿沈渣陽性 24 例 (1.9%)、ALT (GPT) 上昇 23 例 (1.8%)、CK (CPK) 上昇 21 例 (1.7%) であった。</p> <p>製造販売後調査等 (使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験) では、7,254 例中 1,078 例 (14.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは口内乾燥 345 例 (4.8%)、便秘 255 例 (3.5%)、排尿困難 204 例 (2.8%) 等であった。</p> <p>重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P の上昇 (各 0.1~5%未満)、総ビリルビンの上昇 (0.1%未満) 等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 3) 尿閉：尿閉 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) QT 延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈：QT 延長、心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む) (いずれも頻度不明)、房室ブロック (0.1%未満)、洞不全症候群、高度徐脈 (いずれも頻度不明) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 麻痺性イレウス：麻痺性イレウス (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 幻覚・せん妄：幻覚・せん妄 (0.1%未満) があらわれること
-----	--

があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球数減少、血小板数減少	白血球数増多、血小板数増多	
心臓障害			徐脈、心房細動、動悸、狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮	頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい	
眼障害		霧視、乾性角結膜炎	調節障害、視力低下	
胃腸障害	口内乾燥、便秘	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、下痢、消化不良、硬便、胃炎、悪心	嘔吐、胃食道逆流性疾患、口の感覚鈍磨、腹痛、下腹部痛、萎縮性胃炎、舌炎、胃不快感、口内炎、舌変色	
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫	胸部不快感、胸痛、発熱	
感染症		膀胱炎、鼻咽頭炎、尿沈渣陽性	尿路感染、気管支炎、上気道感染	
代謝及び栄養障害		CK(CPK)上昇、尿酸上昇、尿糖陽性	食欲減退、総コレステロール上昇、K上昇	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、背部痛、側腹部痛、筋力低下	
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、傾眠、認知機能障害	味覚異常	
精神障害			不眠症	
腎及び尿路障害		排尿困難、クレアチニン上昇、BUN上昇、尿蛋白陽性	膿尿、排尿躊躇	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、鼻乾燥、咽頭不快感、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹	皮膚乾燥、湿疹、血管浮腫、蕁麻疹	多形紅斑、剥脱性皮膚炎
血管障害			潮紅、高血圧	

使用上の注意

- 次の患者には慎重に投与する。
- 1) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者
 - 2) 潰瘍性大腸炎のある患者
 - 3) 甲状腺機能亢進症の患者
 - 4) 肝機能障害患者(重度を除く)及び腎機能障害患者
 - 5) 認知症又は認知機能障害のある患者
 - 6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者
 - 7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

本研究での研究薬の入手方法

通常の保険診療時に準じる。

保険適応の有無

本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

西暦 2019年 12月 23日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会



委員長 殿

技術専門員
(所属)
(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: <u>泌尿器科</u>) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他: _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他: _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他: _____
評価の内容	<p>男性では過活動膀胱の原因として、前立腺肥大症があるが、$\alpha 1$ ブロッカーが過活動膀胱症状に有効であると言われている。本研究では女性だけでなく男性も対象であるが、まず男性は$\alpha 1$ ブロッカーの使用が優先されると思われる。それについて併用するのかあるいはやめて交替するのかなど縛りがあるのかなどのコメントいただきたい。</p> <p>抗コリン剤としてなぜベシケアが使用されるのか？他にも高齢者への影響がよく調べられている抗コリン剤もあるし、認知機能への影響が少ないと言われている抗コリン剤もある。コメントいただきたい。</p> <p>抗コリンや$\beta 3$ 阻害剤の副作用として排尿困難悪化や頻尿悪化などの副作用がある。特に前立腺肥大症の過活動膀胱症状を有する男性患者さんに投与するのはリスクが高いが、4週ごとの受診で良いのか？残尿量増加や尿流量検査などのフォローが必要と考えるが、コメントいただきたい。</p> <p>抗コリン剤による認知機能低下は可逆性か不可逆性なのか文献などに触れていただきたい。不可逆であれば対策を講じる必要があるのではないかと特に高齢者への影響は大きいと思われるので。コメントをお願いします。</p> <p>MMSEは23点以下が認知症、27点以下が軽度認知症ですが、なぜ、22点以上26点以下に対象が絞られているのですか？コメントをお願いします。</p> <p>CDRは1点が軽度認知症と定義され、0.5点は認知症疑いです。なぜ本対象は0.5点なのですか？コメントをお願いします。</p> <p>利益相反の書類AとEが不備です。</p>

*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年12月7日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 殿

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家 <input type="checkbox"/> 毒性学、薬力学、薬物動態学等の専門的な知識を有する臨床薬理学の専門家 <input type="checkbox"/> 生物統計の専門家 <input type="checkbox"/> その他の臨床研究の特色に応じた専門家 ()
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
評価の内容	臨床研究の特徴
	<ul style="list-style-type: none"> 本研究は軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者に対して $\beta 3$ 受容体作動薬または抗コリン薬のいずれかを 1 年間投与し、認知機能への影響を MMSE のスコア変化により評価しようとするものである。無作為割付群間被験だが、非盲検で、プラセボ対象群を欠く研究デザインとなっている。 日本でも世界でも今後認知症患者数は爆発的に増加することが予想されている。認知症患者の身体合併症を治療する際には使用薬剤の認知機能への影響を考慮する必要があり、本研究はこの時代的要請にかなった研究と言える。
	注意すべき点
	<ul style="list-style-type: none"> 軽度認知障害 (MCI) の背景疾患は一律ではない。アルツハイマー型認知症の前段階である場合が多いと思われるが、レビー小体型認知症に進展する可能性もある。レビー小体型認知症患者は、精神・神経に作用する薬に過敏性を有する。従って対象とした MCI 患者に、レビー小体型認知症の前段階の者がどの程度の割合で含まれているかによって結果が大きく影響を受けることになる。認知機能低下のうち、記憶のドメインのみに機能低下を示す amnesic MCI であればアルツハイマー型認知症の前段階である可能性が高いので、このタイプの MCI 患者のみを対象とすることを考慮してもよいだろう。 本研究は非盲検で、プラセボ対象群を欠く研究デザインとなっているが、その理由は計画書に明確に示されている。研究価値はこの limitation のために若干減ずるものの、理由は納得できるものであり許容できる。
	考えられるメリット・デメリット

	<ul style="list-style-type: none"> ・メリット：使用予定のβ3受容体作動薬と抗コリン薬はいずれも過活動膀胱治療薬として確立された効果を有する薬剤であり、患者の過活動膀胱症状に対しては有効であろうと期待される。 ・デメリット：レビー小体型認知症患者は精神・神経に作用する薬に過敏性を有している。対象としたMCI患者に同症の前段階が含まれていた場合、抗コリン薬投与による認知機能悪化やせん妄発症のリスクが高い。
	<p>総評</p> <ul style="list-style-type: none"> ・認知症患者は高齢化に伴い増加していくことが予想されている。過活動性膀胱は専門医だけでなく一般医も診療する機会が多いcommon diseaseであり、治療法の認知機能への影響を知ることは重要な臨床的課題である。本研究はこの時代的要請に答えるものであり、呈示された方法も大きな瑕疵はなく、施行するだけの妥当性を有する。

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	模擬審査
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究
	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦2020年 1月 8日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会殿

技術専門員

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	
臨床研究課題名	軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	生物統計学
統計学的手法の 妥当性	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> あり (ただし、修正の必要あり) <input type="checkbox"/> なし
臨床研究の概要	<p>1. 対象者 (患者) 軽度認知障害 (MCI) を有する65歳以上の過活動膀胱患者 382例 (1群191名)</p> <p>2. 本臨床研究が検証する治療 β3受容体作動薬 (ミラベグロン50mg) 1日1回食後経口投与 52週間</p> <p>3. 本臨床研究が比較対照とする治療 抗コリン薬 (コハク酸ソリフェナシン5mg) 1日1回食後経口投与 52週間 (効果不十分の場合には10mgまで増量可能)</p> <p>4. 対象者 (患者) の割付 非盲検 (オープンラベル、別添資料1) 無作為割付 (別添資料2) 群間比較</p> <p>5. 治療効果の判定方法 (1) 投与開始前の観察期 (2~4週間) にミニメンタルステート検査 (MMSE, Mini-Mental State Examination) によるスコア (30点満点) を測定する。 (2) 投与開始から52週後におけるMMSEのスコアを測定する。 (3) 投与開始52週後における観察期からのMMSEスコアの変化量を算出する。</p> <p>6. 治療効果の比較方法 β3受容体作動薬投与群と抗コリン薬投与群におけるMMSEスコアの変化量 (上記5(3)) を比較する。 統計学的解析は、投与群 (β3受容体作動薬投与群、抗コリン薬投与群)、評価時期 (24週、52週) および投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、ベースラインにおけるMMSEとその評価時期との交互作用を共変量としたmixed-effect model with repeated measures (MMRM) を実施する。</p> <p>7. その他、生物統計学および臨床疫学的な特徴 (1) 先行研究の結果から、本臨床研究で統計学的に妥当な結論が得られると考えられる最低限の対象者数があらかじめ計算されている (サンプルサイズ</p>

	<p>の算出)。そのため、臨床研究の対象者（患者）数が必要以上に増加することが防止されており、倫理的である。</p> <p>(2) オープンラベルでの研究であるため、新しい治療薬（β3受容体作動薬）に対する対象者の期待による主観的な効果を除外することができない。このことにより、β3受容体作動薬群の治療効果が本来よりも大きく評価される可能性がある。</p> <p>(3) 層別ブロックランダム化法（別添資料3） 研究を実施する施設の規模に応じたブロック数が配分される。やや煩雑な対象者の割付方法であるが、研究を実施する施設が複数ある場合には施設間の偏りがなくなることが期待されるために適切である。</p> <p>(4) 感度分析の実施 MMRMは欠損値がある（＝いずれかのタイミングでMMSE測定ができなかった）対象者も評価対象にすることが可能な統計学的手法である。（分散分析などの古典的手法では欠損値がある対象者は評価対象にできない。）しかし、有害作用や効果が実感できないとして自己判断で研究から脱落した対象者が多く発生した場合には、得られた解析結果が本来の効果を反映していない可能性もある。感度分析とは、意図的に極端な値を欠損値に投入することで、欠損値の有無が解析結果に与える影響の度合いを測定する統計学的手法である。本臨床研究では治療効果の比較に欠損値がある対象者も含めて評価するMMRMを採用しているため、感度分析を実施することは適切である。</p>
注意点 (問題点)	<p>MMRMは正規分布を前提としているが、MMSEスコアの変化量が正規分布に従うかどうかは不明である。</p> <p>MMSEスコアの変化量が正規分布に従わない場合はMMRMの頑健性を検討すべきであり、解析方法の変更も考慮することが必要である。</p>
修正すべき点	<p>MMRMを実施する場合には、以下を追加することが必要である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 推定方法 2. 周辺モデルの分散共分散構造（特に、収束しなかった場合の対応） 3. 自由度の計算方法
その他の 特記事項	なし

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

治療方法と患者、医師の関係

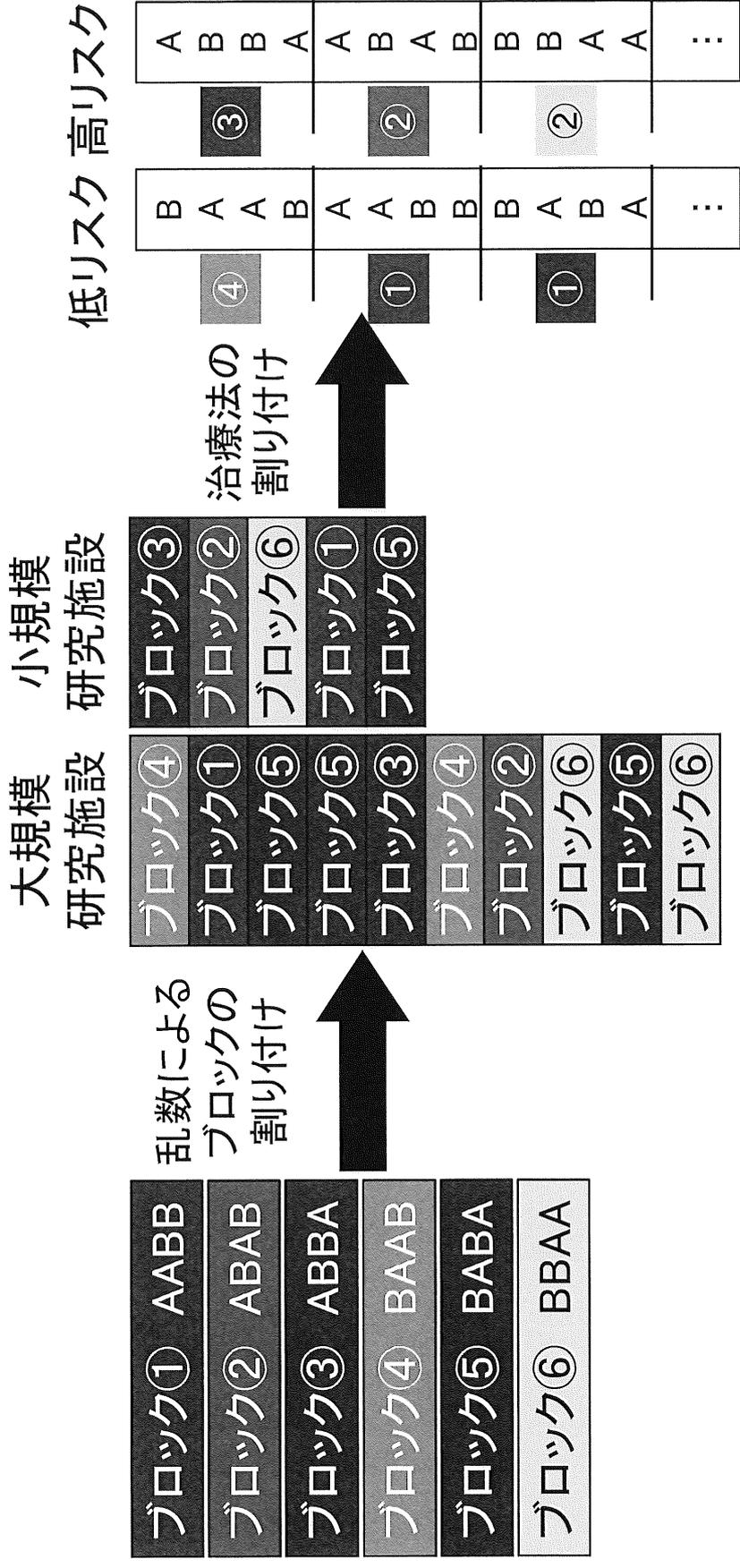
	オープンラベル	シングルブラインド	ダブルブラインド	トリプルブラインド
対象者 (患者)	受療している 治療内容を 知っている	受療している 治療内容を 知らない	受療している 治療内容を 知らない	受療している 治療内容を 知らない
主治医 (治療実施) (治療効果判定)	実施している 治療内容を 知っている	実施している 治療内容を 知っている	実施している 治療内容を 知らない	実施している 治療内容を 知らない
統計担当者 (データ解析)	どちらの群が 新しい治療か 知っている	どちらの群が 新しい治療か 知っている	どちらの群が 新しい治療か 知っている	どちらの群が 新しい治療か 知らない
特徴	新治療の効果 にプラセボ効 果が混入する (本来より効果が 大きく評価される)	主治医の期待 感から新治療 の効果を大きく 評価してしまう	統計担当者の 期待感から新 治療の効果を 大きく評価して しまう	期待感が混入 せずに、公平 に治療効果を 評価できる

無作為化の方法

	中央登録方式	封筒方式
<p>具体的な方法</p>	<p>① 中央登録室（患者登録、治療割付）を設置する（近年では、中央登録室と同じ機能を持つWebページを開設することが多い）</p> <p>② 主治医が中央登録室に患者登録する</p> <p>③ 中央登録室は、無作為に（ランダムに）どちらかの治療法を指示する</p> <p>④ 中央登録室の指示に従って、主治医が治療を実施する</p>	<p>① 無作為の順番で（ランダムな順番で）割り付ける治療法を紙に印刷する。</p> <p>② 印刷した紙を順番通りに封筒に入れる。</p> <p>③ 対象患者が現れた段階で、主治医が封筒を開いてどちらの治療法に割り付けられたかを確認する。</p> <p>④ 封筒の指示に従って、主治医が治療を実施する</p>
<p>長所 短所</p>	<ul style="list-style-type: none"> 主治医が治療割付に従わない（違反する）ことが少ない。 中央登録室の設置に手間がかかる。 	<ul style="list-style-type: none"> 中央登録室を設置する必要がない。 主治医が治療割付に従わない（違反する）ことが多いとされている。

層別ブロックランダム化法

例. 研究を実施する施設の規模に応じたブロック数を配分する
 (例 治療法の種類:AあるいはB ブロックサイズ:4)



技術専門員評価書（生物統計の専門家）の修正について

プレ審査で配布した技術専門員評価書（生物統計の専門家）につきまして、一部修正されましたので以下をご確認ください。

<修正箇所>

■修正すべき点 1行目

修正前「MMSE スコアの変化量が正規分布に従う場合には、以下を追加することが必要である。」

↓

修正後「MMRM を実施する場合には、以下を追加することが必要である。」

以下、■■■■先生よりコメントです。

評価書の最後の部分から、3パターンが想定されます。

- (1) MMSE スコアの変化量が正規分布に従う場合
- (2) MMSE スコアの変化量が正規分布に従わない場合のうち、頑健性に頼ってそのまま MMRM を実行する場合
- (3) MMSE スコアの変化量が正規分布に従わない場合のうち、MMRM の頑健性に頼れずに解析方法を変更する場合

これまで MMRM の頑健性について検討した文献をみたことがないので、正規分布に従わない場合には（3）になるだろうと考えているのですが、まさかの場合もあるので頑健性を検討してもよいという文脈にしてみました。そうすると、（2）の場合を考慮していませんでした。

（1）（2）のどちらも含めるように、添付のように評価書を修正しましたのでご確認ください。

課題名：軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討	
研究代表医師：AB大学病院 泌尿器科 教授・山田 太郎	
No.	プレ審査：委員からの意見
1	技術専門員評価書(疾患領域の専門家) 技術専門員評価書に記載があるとおおり、認知症の種類によっては、薬の影響よりも認知症の影響が結果に強く反映されると思われれます。認知症の種類で診断まで踏み込むべきではないでしょうか？
2	研究計画書 研究計画書13ページ「6 臨床研究の背景及び研究意義」の最後に付随研究のことが記載されていますが、具体的にどのような研究なのか、詳細を記載すべきだと思います。
3	研究計画書 研究計画書21ページ「10.7.1 併用禁止薬」の記載がありますが、これらの薬を内服する可能性のある患者は除外基準に組み入れる方がいいのでしょうか？実際にフレカイニドやプロパフェノンは除外基準に含まれています。
4	研究計画書 疑問点として、 背景に認知障害があり、さらに悪化する場合には、どこかで中止するのでしょうか？

5	研究計画書	副次評価項目での排尿障害については正確な記録が可能なのでしょうか？ 腸管に通過障害を来す疾患がないことなども事前に検査しなくてよいのでしょうか？
6	研究計画書	認知障害を有する方の研究において服薬コンプライアンスはどのような形で担保するのでしょうか。
7	説明文書	実施計画書には、背景が詳細に書かれていますが、患者さんへの説明文書には、詳細は書かれていません。抗コリン薬、β3アドレナリン受容体作動薬について、本研究をこの2剤で実施することを意味を、もう少し丁寧に書いた方がよろしいのではないかと思います。
8	説明文書	1, 臨床研究について 前半の6行までから、臨床研究の必要性は理解できませんが、読み手の自由意思が損なわれそうな影響力を感じてしまいました。表現を工夫していただければと思います。
9	説明文書	3, この研究の対象となる病気について 下から7行目、あなたのような高齢の→ご高齢の断定・強調する必要性はあるのかな？と 説明文書3下から7行目「あなたのような高齢の…」 →「あなたのようなご年齢の…」 あるいは →後述の記載から「65歳以上」であると理解できますが、「ここでいう『高齢』とは65歳以上を指します」などの説明があったほうが親切だと感じました。

10	説明文書	説明文書5 この研究に参加することにより、自分が「認知症ではありませんが軽度の認知障害がある」とわかった場合、不安を感じる患者さんがいるのではないでしょうか。患者さんから「自分ほどの程度の認知障害なのか」「今後認知症に進行するのか」といった質問が寄せられた際、どのように対処するのか教えてください。
11	説明文書	6, 研究の内容について 患者さんが、日常的に医師からの説明で使用されている単語ならば問題はないのですが、DSM-5、MMSEスコア、Clinical Dementia Rating、OABBS、Visitなどの内容について、患者さんが安心して研究に協力できるような説明が欲しいと感じました。
12	説明文書	説明文書のなかで、対象となる方の説明がスコアの説明が多く実際の患者さんへどのような場合参加できるのかわかりにくいので、わかりやすい表現も必要であると思います。
13	説明文書	6, 研究の内容について (5) 調査委・観察・検査項目 ③排尿日誌 どのような内容を記録するのか、説明が欲しいと思いました。
14	説明文書	説明文書6 (5) ⑦下から5行目「…以内に実施された検査値の利用する…」 →「…検査値を利用する…」
15	説明文書	9, 予想される利益と不利益 1) 主な副作用と2) 重大な副作用のフォントは他の部分と同じ大きさで。

16	説明文書	<p>9, 予想される利益と不利益 1) 主な副作用 ②抗コリン薬 4行目 であった。→でした。</p> <p>説明文書9 (3) 1) ②3 行目 「…であった」 → 「…でした」</p>
17	説明文書	<p>説明文書9 (3) 2) 重大な副作用の頻度は記載しないのでしょうか。</p>
18	説明文書	<p>患者さんへの説明文書の8-9頁の副作用について「主な副作用」「重大な副作用」「その他の副作用」に分けられています。 「その他の副作用」の一覧には、「主な副作用」や「重大な副作用」に書かれているものも含まれているようです。可能であれば、「その他の副作用」の中から既述のものを除くか、「その他」という表記を止めるかの検討をお願いいたします。</p>
19	説明文書	<p>説明文書15 (2) この研究で得られた記録や情報の他の研究への利用について、またこの研究の情報を外部の研究機関に情報提供する可能性について、「申し出ていただければ利用や提供をすることはありません」という対応よりも、患者さんの「(利用や提供をしてもよいという二次利用? についての) 同意」をとる方が適切なのではないのでしょうか。また、このことについて、研究計画書には記載が見当たらないのですが、問題ないのでしょうか。</p>
20	説明文書	<p>大きな問題があるようには見えないことから承認する。 ただし、同意説明文P13の「17.費用負担及び謝礼について」の部分で、「大きく増えることはありません」との一文があるが、どの程度が「大きく」か否かは、個人によって捉え方に差があることから、説明の際には、どの程度の費用増加が見込まれるのか、より具体的に説明する方が望ましいと思われる。</p>

21	説明文書	対象者の年齢や病状を考えると、患者さんが理解しやすい内容（表現）、患者さんが知っておくべき・利益になる内容であってほしいと思います。
22	同意説明	認知障害を軽度でも有するということであれば、説明同意については家族の同伴も必要ではないでしょうか。認知障害がどの程度か判断する際にも家族からの情報も重要と思います。
23	同意説明	軽度ではあっても、投薬期間が1年であり本人による経過観察も必要ならば、家族に対する説明と同意も必要ではないかと思います。
24	モニタリング手順書	「モニタリング担当者指名書」の研究課題名が、本研究課題と違っていますが、なぜでしょうか？
	資料名	技術専門員からの意見
	技術専門員 評価書 (疾患領域 の専門家)	《注意すべき点》に記載の通り。
	技術専門員 評価書(生 物統計学)	《修正すべき点/修正すべき点》に記載の通り。

参考書式 1

整理番号	19JMU001M
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究
	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 ■■■年 ■■月 ■■日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

■■■■臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名) ■■■■

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	-
臨床研究課題名	軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者 (OAB) における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	泌尿器科学の専門家
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	MCI を有する OAB 患者において、β3 受容体(ミラベクロン)と抗コリン剤 (コハク酸ソリフェナシン) の投与により認知機能への影響を評価することを主目的とする非盲検無作為割付多施設共同介入研究である。
	注意すべき点
	MCI を有する65歳以上を対象としており、実際に認知機能障害が発生した場合の適切な対応が必要である。可能であれば、MMSE (ミニメンタルステート検査) の評価は12週目に行うことが望ましい。
	考えられるメリット・デメリット
	MCI を有する65歳以上に対する試験結果は得られるが、実臨床を反映する合併症を多く有するポリファーマシーとなっている患者は対象にならない可能性が高い。
	総評
本研究によって、β3受容体(ミラベクロン)と抗コリン剤 (コハク酸ソリフェナシン) によるMCI を有する65歳以上のOAB患者への認知機能の影響が明らかとなれば、より安全な治療が確立されることとなり、社会的貢献は大きいと考える。ただし、多くの合併症によりポリファーマシーとなっているような患者は本研究には組み込まれておらず、リアルワールドデータの限られた部分の結果であることを十分に認識する必要がある。	

*1: 臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

参考書式 1

整理番号	19JMU001M
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究
	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 年 月 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	-
臨床研究課題名	軽度認知障害（MCI）を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	生物統計の専門家
研究の妥当性	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	軽度認知障害を有する過活動膀胱患者において、過活動膀胱治療薬であるβ3受容体作動薬群または抗コリン薬群の投与による認知機能への影響を評価し、有効性（薬理効果）および安全性を検討するランダム化比較試験である。
	注意すべき点
	<ul style="list-style-type: none"> 研究薬として用いられるβ3受容体作動薬および抗コリン薬は、過活動膀胱に対する標準的治療薬として広く臨床使用されているが、軽度認知障害を有する患者についての効果は明らかでない。 対象が軽度認知障害を有する65歳以上の患者であり、長期（52週）にわたる服用のコンプライアンス、OABSSや排尿日誌を適切に記載できるか等の実施可能性に注意すべきである。 統計解析で脱落や欠測の考慮もなされているが、想定が十分であるか、MNARの仮定が必要ではないか等のさらなる検討が必要と考えられる。 研究の主目的が群間比較であるのか、MMSEの変化量であるのか曖昧である。 主要評価項目の解析方法を用いるのであれば、サンプルサイズ設計もMMRMにもとづいた手法で行うべきではないかと考える。欠測メカニズムを考慮したさまざまなシナリオの下で検出力を確認し、サンプルサイズ設計を行う必要がある。
	考えられるメリット・デメリット
	メリット： 排尿障害の症状改善効果が期待される デメリット： 調査票回答の負担が大きいものと想定される
総評	

	<p>本研究によって、軽度認知障害を有する高齢の過活動膀胱患者において薬物治療を考える際、認知症リスクについて配慮した薬剤選択が可能になることが期待される一方で、現行の試験デザインでは実施可能性や得られる結果の妥当性に懸念が残る。</p>
--	---

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号	
区分	■ 特定臨床研究 □ 非特定臨床研究
	■ 医薬品 □ 医療機器 □ 再生医療等製品

西暦 2020年2月11日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	
臨床研究課題名	軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	泌尿器科
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	過活動膀胱 (OAB) の標準治療薬である抗コリン薬の長期投与に伴う認知機能への影響を、過活動膀胱の別の標準治療薬であるβ3受容体作動薬を対象として比較検討する無作為化割付群間比較試験である。
	注意すべき点
	1. 軽度認知障害を有する患者を対象としていることから、試験参加への同意に注意が必要である。(患者自身に軽度認知障害があることを説明しなければならないこと、あるいは家族への説明など) 2. 前立腺肥大症の患者も対象として含まれることから、尿閉などのリスクがあること、併用薬剤による副次的評価項目への影響なども注意を要する
	考えられるメリット・デメリット
	メリットとして、OABに使用する抗コリン薬、あるいはβ3受容体作動薬の認知機能への影響の有無を確認できれば、今後、高齢者に対する薬物選択あるいは長期投与の参考となる。逆にデメリットとして、この試験期間中に認知症治療薬の併用が禁止されており、認知症症状の進行に対して治療が遅れる可能性は否定できない。
総評	本研究で使用される薬剤はすでに保険承認されている薬剤であり特に問題はなく、本研究は今後も増加する高齢のOAB患者の薬剤選択の参考となりえる有用な研究と考える。ただし、軽度認知障害を有する患者を対象としていることから、同意の取得、認知症症状進行の把握には十分な注意が必要である。

*1: 臨床研究実施計画番号はjRCT番号を記載する。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: <u>泌尿器科</u>) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
本研究に関する 利益相反	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
臨床研究法を含む 教育・研修の受講	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴 軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者に対する過活動膀胱治療薬、 $\beta 3$ 受容体作動薬および抗コリン剤の認知機能への影響と治療効果の判定。 過活動膀胱治療薬の認知機能への影響については特に抗コリン剤の影響については色々懸念が指摘されているが、実際過活動膀胱治療薬の認知機能への影響を目的にした臨床研究は少ない。
	注意すべき点
	選択基準で対象は65歳以上の男女だが、対象症例は残尿測定、男性の場合は前立腺容量も考慮に入れるべきと考える。 除外基準に関しては悪性腫瘍の既往や緑内障が考慮されていて可と考える。
	考えられるメリット・デメリット
	メリット: 薬剤の開始によって過活動膀胱の症状が改善し、認知機能に変化がない場合さらにその他の副作用が出現しないこと。 デメリット: 認知機能に変化がなく、過活動膀胱の症状の変化がないか憎悪した場合認知機能が憎悪した場合、他の副作用が出現した場合。
総評	

	本臨床研究は注意すべき点・メリット・デメリットを考慮しても価値のある研究と考えられる。
--	---

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019年12月25日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会



臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員
(所属)
(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

実施計画番号 ^{*1} (JRCT番号)	
研究名称	軽度認知障害 (MCI) を有する過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬投与による認知機能への影響に関する検討
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: <u>脳卒中科</u>) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
本研究に関する 利益相反	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
臨床研究法を含む 教育・研修の受講	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	過活動膀胱に対する治療薬の認知機能への影響の検討
	注意すべき点
	副作用出現時の注意深い観察と対応
	考えられるメリット・デメリット
	抗コリン薬の添付文書に副作用として認知機能障害と書かれており、抗コリン薬が影響するものは想定外
	総評
	エビデンスとして確認することは有用である。

*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

- 臨床研究の特徴

本研究は、「過活動性膀胱診療ガイドライン第2版」で示されている認知症や軽度認知障害を有する患者への治療方法を選択する上での留意事項である認知機能への影響に関して、 $\beta 3$ 受容体作動薬と抗コリン薬との間にどのような違いがあるのかを検討することを目的としており、適切な治療方法に関するエビデンス構築において、研究の意義は高いと考えられる。

- 注意すべき点

1. 研究仮説

研究仮説が明確となっていないことが本研究の注意すべき点である。研究者らは適切な治療方法に関するエビデンスを構築することを目的としている。しかしながら提出された研究計画はミラベグロンとソリフェナシンのMMSE変化量を指標として無作為化群間比較を計画しており、この比較試験により、エビデンス構築のためどの程度有用な情報が得られるかはやや不明である。この比較試験の仮説を想定すると認知機能の指標としたMMSEが、 $\beta 3$ 受容体作動薬に比較して抗コリン薬では、有意に低下することを証明するためのデザインとなっており、研究により得られるアウトカムは、軽度認知障害(MCI)を有する過活動膀胱患者への抗コリン薬の投与は認知機能を低下させるということを証明するに過ぎない。これは、既にソリフェナシンの再審査結果において0.2%の症例で、認知機能が低下することは明らかとなっており、薬理的な作用機序から考えても妥当な結果と考えられ、このデザインによる試験を実施する必要性に関して疑問が残る。しかし逆に本研究が、医学的に妥当な非劣性マージンを設けた上で、ソリフェナシンのミラベグロンに対する非劣性を証明することが出来るのであれば、ミラベグロンの禁忌である重篤な心疾患を有する患者や、併用禁忌薬であるフレカイニド酢酸塩・プロパフェノン投与する必要がある患者には、ソリフェナシンの投与を推奨するなどの治療方法の提案がアウトカムとして得られると考えられる。このような点からも、単純に無作為化群間比較デザインを採用するよりも非劣性試験や同等性試験などのデザインを考慮することも一案と考えられる。

2. 症例数設定根拠

コントロール群として用いるミラベグロン54ヵ月後のMMSE変化量の標準偏差を3.0と設定しているが、文献7)の95%信頼区間および文献8)標準誤差より逆算すると、4.6または4.3程度であった。従って標準偏差を3.0として推定することで症例数は少なく見積もられる可能性があり、現在80%で設定された検出力が更に低くなり結果はネガティブデータとなる可能性が高い。

また、ミラベグロンとソリフェナシンのMMSE変化量の群間差を1.0として見積もっているが、その根拠が見当たらないため、現時点で症例数を設定することは困難であると考えられる。従って、本研究を実施するに先駆けて、ソリフェナシン単

独の1アームで、軽度認知障害を有する患者のMMSEの変化を追跡する試験または観察研究を実施し、ある程度正確な効果量を事前に求めたうえで、無作為化比較試験デザインに進むことがよいものと考えられる。

なお、今回研究者らの設定したパラメータを用いて例数設定を再計算した（以下、表）ところ、この値には誤りがないことは確認できた。

Numeric Results for Two-Sample T-Test Assuming Equal Variance
Alternative Hypothesis: $H1: \delta = \mu1 - \mu2 \neq 0$

Target Power	Actual Power	N1	N2	N	$\mu1$	$\mu2$	δ	σ	Alpha
0.80	1.00000			0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.050
0.80	1.00000			0	0.0	0.0	0.0	3.0	0.050
0.80	1.00000			0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.050
0.80	1.00000			0	0.0	0.0	0.0	5.0	0.050
0.80	0.80136	253	253	506	0.5	0.0	0.5	2.0	0.050
0.80	0.80053	566	566	1132	0.5	0.0	0.5	3.0	0.050
0.80	0.80009	1005	1005	2010	0.5	0.0	0.5	4.0	0.050
0.80	0.80003	1570	1570	3140	0.5	0.0	0.5	5.0	0.050
0.80	0.80146	64	64	128	1.0	0.0	1.0	2.0	0.050
0.80	0.80208	143	143	286	1.0	0.0	1.0	3.0	0.050
0.80	0.80136	253	253	506	1.0	0.0	1.0	4.0	0.050
0.80	0.80044	393	393	786	1.0	0.0	1.0	5.0	0.050
0.80	0.80141	29	29	58	1.5	0.0	1.5	2.0	0.050
0.80	0.80146	64	64	128	1.5	0.0	1.5	3.0	0.050
0.80	0.80141	113	113	226	1.5	0.0	1.5	4.0	0.050
0.80	0.80138	176	176	352	1.5	0.0	1.5	5.0	0.050
0.80	0.80704	17	17	34	2.0	0.0	2.0	2.0	0.050
0.80	0.80759	37	37	74	2.0	0.0	2.0	3.0	0.050
0.80	0.80146	64	64	128	2.0	0.0	2.0	4.0	0.050
0.80	0.80365	100	100	200	2.0	0.0	2.0	5.0	0.050
0.80	0.83295	12	12	24	2.5	0.0	2.5	2.0	0.050
0.80	0.80677	24	24	48	2.5	0.0	2.5	3.0	0.050
0.80	0.80797	42	42	84	2.5	0.0	2.5	4.0	0.050
0.80	0.80146	64	64	128	2.5	0.0	2.5	5.0	0.050
0.80	0.84761	9	9	18	3.0	0.0	3.0	2.0	0.050
0.80	0.80704	17	17	34	3.0	0.0	3.0	3.0	0.050
0.80	0.80141	29	29	58	3.0	0.0	3.0	4.0	0.050
0.80	0.80370	45	45	90	3.0	0.0	3.0	5.0	0.050

Dropout-Inflated Sample Size

Dropout Rate	Sample Size			Dropout-Inflated Enrollment Sample Size			Expected Number of Dropouts		
	N1	N2	N	N1'	N2'	N'	D1	D2	D
25%			0						
25%			0						
25%			0						
25%			0						
25%	253	253	506	338	338	676	85	85	170
25%	566	566	1132	755	755	1510	189	189	378
25%	1005	1005	2010	1340	1340	2680	335	335	670
25%	1570	1570	3140	2094	2094	4188	524	524	1048
25%	64	64	128	86	86	172	22	22	44
25%	143	143	286	191	191	382	48	48	96
25%	253	253	506	338	338	676	85	85	170
25%	393	393	786	524	524	1048	131	131	262
25%	29	29	58	39	39	78	10	10	20
25%	64	64	128	86	86	172	22	22	44
25%	113	113	226	151	151	302	38	38	76
25%	176	176	352	235	235	470	59	59	118
25%	17	17	34	23	23	46	6	6	12
25%	37	37	74	50	50	100	13	13	26
25%	64	64	128	86	86	172	22	22	44
25%	100	100	200	134	134	268	34	34	68
25%	12	12	24	16	16	32	4	4	8
25%	24	24	48	32	32	64	8	8	16
25%	42	42	84	56	56	112	14	14	28
25%	64	64	128	86	86	172	22	22	44
25%	9	9	18	12	12	24	3	3	6
25%	17	17	34	23	23	46	6	6	12
25%	29	29	58	39	39	78	10	10	20
25%	45	45	90	60	60	120	15	15	30

付け加えるのであれば、本研究の解析は、混合効果モデル反復測定 (MMRM) 分析であるため、2 標本 t 検定による単純な症例数設定よりも MMRM シミュレーションに基づく症例数計算を行ったほうが望ましい。

3. 主要評価項目の解析

MMRM 解析の共変量 (投与群、時期、その交互作用、ベースラインにおける効果、時期、その交互作用) の選択、共分散構造、自由度調整法は適切と考えられ、感度分析との関連性も適切と考えられる。

● 考えられるメリット・デメリット

1. メリット

研究デザインを再検討することで、MCI を有する過活動膀胱患者に対する適切な治療方法に関するエビデンス構築が可能と考えられる。

2. デメリット

既に認知機能障害が報告されているソリフェナシンを MCI 患者に対して投与することの倫理性に対して検討の余地がある。また試験は 52 週間と長く、中止基準に認知機能の低下に関する明確な基準みられないため、ソリフェナシン投与によって引き起こされたと考えられる認知機能障害が存在したとしても漫然と投与され続けられる可能性がある。このため中止基準の明確化、中間解析の実施を踏まえて試験を計画する必要がある。

● 総評

適切な治療方法に関するエビデンス構築という研究の本研究の意義を再度踏まえて、倫理的かつ統計学的に適切な研究デザインに修正されることが好ましいと考える。

