

2020年9月 鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会 議事要旨

日 時	令和2年9月28日(月) 17:00~18:05
場 所	鳥取大学医学部附属病院第二中央診療棟2階 会議室3
出席者	山本一博委員長(男性・1号委員)、二宮治明副委員長(男性・1号委員)、森田俊博委員(男性・学外・1号委員)、丸祐一委員(男性・医学部、医学部附属病院以外・2号委員)、有江文栄委員(女性・学外・2号委員)、森由美子委員(女性・学外・3号委員)、多林美智子委員(女性・学外・3号委員)
欠席者	尾崎米厚委員(男性・2号委員)、勝部芳子委員(女性・学外・3号委員)、
陪席者	遠藤祐輔、砂田寛司、瀬野尾剛、城戸隆秀、川副しのぶ、戸田なぎ子の各事務局員

出席委員の構成について、「鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会規程」に定められている開催要件を満たしていることを確認し、開催が宣言された。

全ての議事終了後、委員の教育研修を実施。説明後、質疑応答を行った。(10分)

内容：プログラム医療機器について

【議 事】

1. 審 査

(1) 新規申請

整理番号	20C003
研究課題名	上下部消化管腫瘍に対するLED内視鏡システムを用いた光線力学的診断の有効性及び安全性の評価と蛍光分子基盤の探索的研究
研究代表医師	鳥取大学医学部附属病院 第二内科診療科群 教授 磯本 一
書類受領年月日	2020年9月25日
委員以外の出席者	第二内科診療科群 菓 裕貴
委員以外の出席者出席理由	新規申請説明
評価書提出者(技術専門員)	消化器外科 宮谷 幸造
退席委員	なし
審査結果	継続審査
審査結果に対するコメント	①PDD画像の蛍光度評価については、評価の客観性を担保するよう、第3者による評価を加える等検討し、必要に応じて、関連文書を改訂すること ②PDD画像の3段階の蛍光度評価については、判定基準及び評価手順(観察する際の距離、光源の明るさ、観察の条件)を明確化すること
議論の内容：	研究分担医師より研究の概要説明 委員長より審査資料については事前に各委員から意見を聞き、意見に対して別紙のとおり研究代表

医師から回答を得ている旨の説明があった。

疾患領域(消化器外科)の専門家の技術専門員評価書をもとに確認を行い、次いで各委員からの意見について確認を行った。

【1号委員意見】

技術専門員よりアミノレブリン酸塩酸塩の内服から検査までの時間が一定でないと、研究結果に影響するとの指摘があるが、この事について対策はとられているか。

【研究分担医師回答】

アミノレブリン酸塩酸塩の内服から検査開始までの時間を統一することになっている。

【1号委員意見】

蛍光部位と非蛍光部位から採取した組織を確認し、蛍光部位には腫瘍が存在し、非蛍光部位には腫瘍がなかったというところで比較すると思うが、蛍光部位と非蛍光部位の1か所ずつのサンプリングで十分といえるか。

【研究分担医師回答】

腫瘍中に、蛍光性の強い部分と弱い部分が現れる可能性はある。

しかし、腫瘍部から2か所以上生検することは切除標本の病理診断を阻害する可能性や出血のリスクもあり蛍光部位と非蛍光部位から1か所ずつとした。

本研究の対象者は内視鏡治療を予定している患者であり、病理組織と蛍光性の相関は、切除標本の病理組織結果により判定できると考えている。また、大腸腫瘍については手術による切除標本により判定する。

【1号委員意見】

大腸腫瘍の場合、蛍光性については写真等により判定は可能と思うが、手術による切除標本では、時間的経過もあり正確な判定ができないのではないか。

【研究分担医師回答】

潰瘍性大腸炎による炎症性の粘膜は経時的に変化する可能性があるが、腫瘍部位では大きな形態的な変化はないと考えている。

【1号委員意見】

本研究の主要評価項目は、本研究システムによる消化管腫瘍の検出率とされているが、研究対象者は事前に診断がついている患者が大半である。評価する際のバイアスとして問題にはならないか。

【研究分担医師回答】

本研究では、バイアスを考慮し、癌と判明している部位が蛍光性を示すかどうかを確認するパイロット研究と位置付けている。そのため、主要評価項目は診断能ではなく、検出率と設定した。

【1号委員意見】

蛍光度を客観的に示す基準がないため蛍光性の評価は主観的な評価とならざるを得ない。評価者が研

究対象者のデータを知り得ている場合、評価する際のバイアスとなり得る。そのため、定性的な評価は、第三者評価とするのが一般的であるが、本研究計画には示されていない。

【研究分担医師回答】

腫瘍部の蛍光度の評価に、第三者による評価を追加する。その場合、第三者となる評価者は、同一診療科の医師でも問題ないか。

【1号委員意見】

本研究はパイロット研究のため、データが盲検化されているのであれば、第三者となる評価者は、同一診療科の医師が実施することで差し支えない。

【1号委員意見】

説明文書・同意文書には、本研究において研究システムを用いた腫瘍範囲の特定も目的としているように読めるが、本研究では、腫瘍範囲の特定も目的としているか。

【研究分担医師回答】

本研究では蛍光性のある領域と病変の範囲との比較検討は行わない。説明文書・同意文書の該当箇所を削除する。

【1号委員意見】

本研究は保険診療により入院で実施するとされている。内視鏡検査のみの患者は研究対象者でないという認識でよいか。また、この研究に参加することで入院期間が延び、患者の負担が増加することはないか。

【研究分担医師回答】

当院の研究対象者は、内視鏡治療目的に入院を予定している患者。

横浜市立市民病院の研究対象者は、大腸内視鏡検査を予定している患者であるが、Colitic Cancerでは範囲診断も必要となり検査自体が患者に負担となるため、入院での検査は臨床からは大きくはずれしていない。入院での検査を希望されない患者は可能であれば研究対象者とはしないようにする。入院期間は、疾患の程度並びに各医療機関の方針により若干異なるが、本研究のために入院期間が延長することはない。研究対象者への負担軽減のため、内視鏡検査後に入院する等の対応をする。

安全性のために内視鏡検査後 48 時間は入院が望ましいが、早めの退院を希望される場合は、自宅での遮光を指示する。

【1号委員意見】

データ登録システム等は、鳥取大学の学内でシステムを作成するのか。外部委託あるいは外部のサーバーなどを使用するのであれば、研究計画書及び説明文書に記載が必要である。

【研究分担医師回答】

データ登録システムは、大学が所有するシステムを用いるが、サーバーは外部にあるため本申請時の研究計画書および説明文書・同意文書にデータを大学外のサーバで保管する旨を追記した。

【1号委員意見】

研究実施計画書の研究薬の調整方法及び用法用量に「溶解は本剤1包に水50mLを加えて行い、」とあるが、1.5gの顆粒剤に水50mLを添加すると全量は50mLを超過してしまい、目的とする30mg/mL溶液を正確に調製できない。「本剤1包を水に溶解して50mLとし、」などの表現が望ましい。

また、研究薬の調整方法及び用法用量の「調整」は「調製」の誤記である。

【研究分担医師回答】

本申請時の研究計画書では、修正して提出した。

【1号委員意見】

説明文書中の「顆粒剤分包1.5mg」は、「顆粒剤分包1.5g」の誤記である。

【研究分担医師回答】

本申請時の説明文書では、修正して提出した。

【1号委員意見】

腫瘍部の蛍光度（3段階評価）は、検査者による感覚差の影響を避けるため、画像解析ソフト等を用いて腫瘍部と非腫瘍部の輝度測定を行い、輝度比で評価するなど、客観的な方法で評価をしてはどうか。

【研究分担医師回答】

蛍光度の評価は、内視鏡検査中の目視での評価を主要評価としている。指摘のとおり蛍光度の評価を第三者による評価としても、感覚差が生じる可能性があるため、保存画像は参考データとして保管し、必要時に評価結果等の再確認に利用する。

【1号委員意見】

蛍光度の評価は、研究計画の主要評価項目である。研究実施計画書には、画像の客観的な評価方法を記載すべきである。また画像ソフトを解析に使用するのであれば、使用する画像ソフト名の他、画像の保存処理方法も事前に検討されたい。

【研究分担医師回答】

本研究の副次評価として、分光器(LTCF)による蛍光波長の強度を測定する。本システムで得られる蛍光波長は特定されているため、蛍光波長を測定すれば、ある程度、客観的なデータは出ると考えている。しかし、蛍光性の有無は観察条件にも影響されるため、目視による評価が重要と判断し、本研究の主要評価項目は、目視による蛍光度の判定とした。

【2号委員意見】

説明文書・同意文書において、通常の内視鏡検査の実際がわかりにくい。通常の検査に本システムを追加して実施するなど、本研究の構造をわかりやすく記載してはどうか。

【研究分担医師回答】

説明文書・同意文書を修正する。

【2号委員意見】

本研究システムによる検査は、通常の内視鏡検査に追加して実施するため、通常の内視鏡検査より感度/精度が劣る(副作用の可能性はあるけれども)ことはない旨を不利益に記載してはどうか。

【研究分担医師回答】

説明文書に追記する。

【2号委員意見】

アミノレブリン酸塩酸塩の副作用には光過敏症があげられているが、医学的にどの程度の光過敏症が起こるのか、説明文書からでは伝わりにくい。

【研究分担医師回答】

アミノレブリン酸塩酸塩の代謝物であるプロトポルフィリンは基本的には24時間で代謝され体内から排出される。アミノレブリン酸塩酸塩の添付文書では48時間の遮光をすることとなっているため本研究では添付文書に準拠して48時間の遮光を採用した。24時間を経過し、直射日光への暴露がなければ重大な光過敏症は発生しないと考えている。

我々の先行研究では24時間の遮光としたが、研究対象者30名に光過敏症は発生していない。

【2号委員意見】

アミノレブリン酸塩酸塩は腎臓による排出経路か。

【研究分担医師回答】

肝臓からの代謝である。

【2号委員意見】

説明文書について、すべてを平易な表現にするのはむずかしいと思うので、医学用語などわかりにくい部分については、研究対象者への説明時に丁寧な説明を希望する。

【1号委員意見】

本研究は内視鏡による画像撮影となるが、蛍光度は内視鏡先端と腫瘍組織との距離によって影響されないか。

【研究分担医師回答】

蛍光度は、腫瘍と腫瘍周囲組織とのコントラストにより評価する。内視鏡先端が腫瘍部に近づくと励起波長が強く照射される可能性は否めない。

【1号委員意見】

生検した組織を蛍光顕微鏡下で観察するとなっているが、先行研究では実施されていないのか。胃癌では腫瘍にプロトポルフィリンIXが集積して蛍光顕微鏡でどのような波長を発しているかのデータはあるが、大腸癌では報告がない。

【研究分担医師回答】

過去のデータでは、一般的な距離の範囲では蛍光度に大きな差はなかった。

本研究の目的は、拡大内視鏡で詳細を確認することではなく、ある程度、距離を取って観察してもだれもが診断できるシステムをめざしている。

【1号委員意見】

蛍光の有無のみの判定なら、周囲組織との相違により判定は可能だが、蛍光度を3段階で判定する場合、距離が腫瘍部から離れば強度が低下する。周囲組織が蛍光しないのであれば、蛍光部との比較対象として不向きである。

【研究分担医師回答】

距離により誤差が生じる可能性がある。3段階評価のうちの2は、部分的に蛍光性を示すものも含めている。

【1号委員意見】

部分的な蛍光の有無は、蛍光強度とは別の問題である。蛍光度を3段階にした根拠を明確にする事が重要である。蛍光度の判定に距離が影響するのであれば研究結果に重大な影響を及ぼす。標準化をされてはどうか。

【1号委員意見】

粘膜下層をびまん性に浸潤する癌は蛍光性が弱く、表在性の腫瘍は蛍光性が強いという事はないのか。

【研究分担医師回答】

励起波長は417nmと短い波長であり組織透過性が低いため、粘膜の表面しか蛍光性が認められない可能性がある。そのためスキルス癌のような深層に広がる腫瘍や未分化癌の初期の腫瘍は蛍光性が弱いと予測する。

【2号委員意見】

癌細胞の辺縁はモザイク的に広がると聞いたことがあるが、本システムでは一律に蛍光するのか。

【研究分担医師回答】

先行研究では胃癌でしか検討していないが、胃癌では内視鏡の範囲と同範囲で明瞭な蛍光性を示した。

分担医師の退席後、意見の開陳を行った。委員長が出席者全員に一人ずつ意見を求めた。

審査結果：出席者全員一致で継続審査とした。対応については、審査結果に対するコメントを参照。

(2) 変更申請

整理番号	19C002 jRCTs061190017
研究課題名	神経型ゴーシェ病患者を対象としたアンブロキソール塩酸塩を用いたシャペロン療法の有効性及び安全性を評価する2コホート、非無作為化、多施設共同研究 (Japan-Ambroxol Chaperone Study: J-ACT study)
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 講師 成田 綾
書類受領年月日	2020年9月11日
委員以外の出席者	なし
委員以外の出席者出席理由	なし
退席委員	なし
審査結果	承認

審査結果の理由	研究継続が適切と判断
<p>議論の内容：研究計画書の変更</p> <p>委員長より、上記の変更について、研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。</p>	
<p>審査結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。</p>	
(3) 変更申請	
整理番号	20C002 jRCTs jRCTs061200015
研究課題名	ラスクフロキサシン塩酸塩を反復投与した際の腸内細菌叢に対する影響を評価する多施設共同臨床研究
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 感染症内科 教授 千酌 浩樹
書類受領年月日	2020年9月14日
委員以外の出席者	なし
委員以外の出席者出席理由	なし
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究継続が適切と判断
<p>議論の内容：分担医師の変更</p> <p>委員長より、研究分担施設の分担医師の変更について、研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。</p>	
<p>審査結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。</p>	