

2021年8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3年8月23日(月) 17:00 ~ 17:50
場所	鳥取大学医学部附属病院 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)、尾崎米厚委員(男性・2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)、勝部芳子委員(女性・学外・3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	なし
陪席者	遠藤佑輔、砂田寛司、紀村昌弘、城戸隆秀、曾田朋之、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。

【議事】

1. 審査

(1) 新規申請

整理番号	21C002
研究課題名	インドシアニンググリーンによる肝切除後胆汁漏出の術中検出システム開発の非盲検、非無作為化臨床研究
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 第一外科診療科群 花木 武彦
書類受領年月日	2021年8月18日
委員以外の出席者	鳥取大学医学部附属病院 第一外科診療科群 花木 武彦
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)	鳥取大学医学部附属病院 消化器内科 杉原 誉明
退席委員	なし
審査結果	継続審査
審査結果の理由	研究デザインおよび評価項目の再検討が必要と判断。

議論の内容：

研究責任医師より研究概要の説明。

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責任医師から回答を得ている旨の説明があった。

疾患領域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】

研究の目的が理解しづらい。主要評価項目は、ICGを静注後、肉眼で検討した胆汁漏出箇所数と近赤外光励起観察で検討した胆汁漏出箇所数の比較となっている。

新しい評価指標の有効性を検討する場合、ゴールドスタンダードと比較をすることが多いが、この研究では何がゴールドスタンダードなのか。

近赤外光励起観察の有用性を示すことが目的だとすると、全例で近赤外光励起観察を行い、その結果に基づいて術中に処置を行い、その上で術後合併症の発生地を算出したとしても、ICGによる肝切除後の胆汁漏出部位の検出と術後合併症の発生率の関連が明らかでないので、これをもって近赤外光励起観察の有効性を検討できるとすることはできない。

ICGを用いることの有用性を検討するなら、ICGを用いないで手術を行う患者を比較対象としなければならないはずであると考ええる。

以上の理解が誤りでなければ、この研究を行う臨床的意義は見いだせない。

例えば、ICGによるチェックが胆汁漏出を過大評価してしまう場合、不要な手術手技を追加することで余計な時間がかかることになるが、そのようなことが起きていないことをどのように証明するのか。

【研究責任医師(事前回答)】

ICGによる肝切除後胆汁漏出の術中検出システムの真のエンドポイントは胆汁漏の発生になり、この効果を評価するためには、ICG投与群と非投与群で比較する必要がある。しかし、その場合、本研究デザインでは、症例数が数百例必要となり、探索的な本研究の位置づけとしては、実現不可能なものになる。そこで本研究では、胆汁瘻のリスク因子である術中の胆汁漏出をサロゲートエンドポイントに設定した。評価方法は、胆汁漏出評価のゴールドスタンダードである術中の目視確認とICG投与後の近赤外光励起観察を1人の患者で評価を行い、目視と近赤外光励起観察による漏出箇所数を比較する。

胆汁漏出は胆汁漏のリスク因子であるため、漏出への処置に多少の時間を要した場合でも、胆汁漏のリスクをカバーできると考える。

また、本研究は探索的な位置づけとしているため、本研究でICGの有効性が確認できた場合は、次相は胆汁漏の評価も含め、検証的な研究を行う予定にしている。

【1号委員】

『肝切除後胆汁漏の検出に対するICG蛍光法のメリット』については、『手術73巻10号(2019年9月)、特集:ICG蛍光法を用いた肝胆道外科手術Ⅱ、各論9)ICG蛍光法を用いた肝切除後胆汁漏予防』、『日本消化器外科学会雑誌52巻1号P76-82(2019年)、肝嚢胞に対するインドシアニングリーン蛍光法を用いた腹腔鏡下天蓋切除術の6例』などの文献において既に紹介されている。

しかし、研究計画書P8「1.2.1.3.有効性」の項には、既報と比較した本研究の新規性やメリット(例えば、計画書P14「7.2.研究実施手順」6行目に記載されている「目視による胆汁漏出有無、箇所数の観察」のような「簡便なスクリーニングの可能性」)について触れられていないために、新しい評価指標が何なのかが解りづらくなっていると思われる。本研究の新規性を示す内容を「1.2.1.3.有効性」の項に加筆されてはどうか。

【研究責任医師】

本研究の新規性は、従来の肝切除完了後の目視のみによる胆汁漏出の有無の確認に加え、術中に ICG を投与することにより、精度よく胆汁漏出を検出して処置を行い、結果として術後合併症である胆汁漏の予防が行える可能性があることです。指摘事項は、本申請時に計画書の「1. 2. 1. 3. 有効性」と「1. 3. 本研究の意義」に追記した。

【1号委員】

「目視による胆汁漏出有無、箇所数の観察」の精度を上げるためには、①ICG 投与量の妥当性を示すための目視可能な胆汁中 ICG 最低濃度の確認（非臨床試験）、②目視良好な ICG 投与後時間の範囲（投与後に胆汁からの消失が速いため）などの検討も必要ではないか。

【研究責任医師（事前回答）】

本研究の目視観察は、従来の標準的な確認方法で胆汁漏出の有無に関するデータ取得するためであり、目視で ICG の有無を確認するものではない。

血管内投与後に胆汁中に排泄された ICG は、胆汁漏出部位を近赤外線カメラで観察するとその存在を確認することができるが、濃度が薄いため ICG 非投与時と比較して、胆汁そのものの色調の変化はなく、肉眼的には ICG の存在を検知することはできない。そのため、目視確認は ICG 投与には依存しないものと判断している。

【2号委員】

説明文書 P3：「6. 1. 対象となる患者さん」について、

ECOG-PS ≤ 1 の患者さん ※ECOG Performance Status：日常生活の制限の程度を確認する指標との記載には、ECOG-PS ≤ 1 が実際どのような制限のレベルなのかの説明が必要ではないか。

【研究責任医師（事前回答）】

本申請時に説明文書に ECOG PS の定義を追加した。

【2号委員】

説明文書 P4 研究方法の項目の中で、「手術中の胆汁漏出確認を本研究に関与しない中央判定医師 2 名による中央判定で行うため、」と記載されているが、「中央判定」という意味は患者さんには分からないと思うので、「胆汁漏出の確認と判定の均一性を保つために外部機関の専門医師 2 名によって判定（中央判定）を行う」等のような説明があってもよいのではないか。

【研究責任医師（事前回答）】

本申請時に説明文書を修正した。

【2号委員】

予測される不利益として記載されている副作用について、

アナフィラキシー、そう痒感、眼瞼浮腫等は患者さんにはなじみがないと思うので、一般的な表現や説明を補足されてはどうか。

【研究責任医師（事前回答）】

説明文書に補足文を追記した。

【1号委員】

本研究のデザインにおいて、有効性の検証に用いる評価のゴールドスタンダードは「肉眼での確認」とのことであるが、ICGでのみわずかに胆汁漏出が確認できる部位へ治療を行う必要があるかどうかについて、現在の評価方法では検証できない。

【研究責任医師】

日常、胆汁漏出は肉眼で対応しているが、胆汁漏出部位があるにもかかわらず対処しないということは、倫理的な問題もある。

【1号委員】

研究の意義として、ICGにより検出された胆汁漏出部位に対して処置を加えることが、従来の肉眼での確認による対応より有用であるということが明確になっていない。患者に、大きな害は与えないかもしれないが、害がなければ何を行っても良いということにはならない。

【研究責任医師】

手術時間の延長は、手術全体の時間としては問題にならない程度である。

【1号委員】

胆汁の漏れに対する評価として、肉眼で検出すること以上のゴールドスタンダードはないという事になると、本研究の有効性はクリニカルイベントで評価するしかない。人数の制約でクリニカルイベントでの評価が難しいのであれば、ICGを使用する施設と使用していない施設をランダム化してはどうか。

【研究責任医師】

今回はサロゲートエンドポイントにおいて探索的に行い、次相以降で検証的な研究を行う予定としている。

【1号委員】

本研究の主要評価項目は、肝切除後の胆汁漏出の個数である。つまり、ICGによる肝切除後の胆汁漏出部位の検出が多ければ有効であるという設定になっている。その前提が正しいかが問われているが、処置を加えることによる安全性を確認する必要性はないか。

【研究責任医師】

リスクのある胆管に処置を加えるだけであり、肝臓の容量が大きく損なわないため、安全性には問題がない。

【1号委員】

他のサロゲートマーカーがあれば別だが、安全性を損なうことがないという事実を証明するためには、クリニカルイベントの評価が必要ではないか。少なくとも、肝切除後の胆汁漏出の検出数が多いほど有効であるという前提の是非が問われている。医学的な問題になるので、他の医学専門家の意見を伺いたい。

【2号委員】

処置を加えなくても問題にならないような胆汁漏出を、つぶさに見つけて、介入することは過剰治療になり得るという事である。

【1号委員】

主要評価項目が、術中の胆汁漏出の検出個数となっているため、何をもって、ICGによる検出システムが目視と比較してメリットがあるのかということが伝わりにくい。本来だったら、術者による目視での見落としについて、ICGを使用した時と比較することで有用性を評価するのではないか。評価すべきものが明確でないため確認したい。

【研究責任医師】

本研究では、肉眼では胆汁漏出として腹壁漏には対応しているが、肉眼で対応できない胆汁漏出もICGカメラで見るとICGを介して胆汁漏出個所が、高感度に検出出来るということを前提としている。消化器外科の手術は必ず3人以上の術者等助手で行い、専門医がかならず2人以上入るので、本研究の検討の目的として、術者の技術的な検証は不要であると考えている。

【1号委員】

本研究では、「ICG蛍光法が絶対的に正しい」ということが大前提になっている。その前提でいくと研究の意義がなくなってしまうので、ICG蛍光法を用いると経験の浅い術者であってもベテランと同等の検出率に繋がるという評価にしてはどうかということである。

【1号委員】

研究において、有効性の評価には客観的指標が必要である。ビリルビンを定量する等、クリニカルイベントを客観的に評価する指標は何かないか。あるいは、ICG投与群とICG非投与群でビリルビン値の濃度の差を測定してはどうか。

【研究責任医師】

ドレナージ排液のビリルビンの定量は毎回行うため、副次評価項目にはビリルビン値の測定を入れているが、全例にICGを投与するので比較にはなっていない。大量に肝臓を切除した場合、術後のビリルビン値は増加する。わずかな肝切除の時のビリルビン値とは濃度があまりにも違っていることがよくあるので、ドレンの排液の比較は難しい。また、胆汁漏のグレードも基準としてあるが明確なものではない。

【2号委員】

研究者の臨床の実感ではなく、設定根拠となるような最近の先行研究はあるか。

【研究責任医師】

最近5年以内では、全身に投与したICGが胆汁中に排泄する様子をICGカメラで確認することで胆管損傷を防いだり、術中選択にあたってのナビゲーションに関する報告がある。

しかし、今回の検討のように、全身投与したICGが肝離断面から漏出する事を活用して胆汁漏を減らせないかといった報告はない。

後方視的検討では、肉眼での確認後にICGのカメラでみたら別の場所に2か所、胆汁漏出を認めた症例があり、それを前向きに検討していきたい。

【1号委員】

この研究の有用性を示すのであれば、最新データから、術後の胆汁漏が減ることが求められるが、実際に有効であったかが検証されていない。

【研究責任医師】

肉眼で対応した場所と ICG カメラで見た場所は比較にはならないということか。

【1号委員】

その場合、ICG による評価方法がすでに確立し、それが絶対的に正しいということが前提にないと言えない。その場合、先行研究で明確になっているはずである。つまり、その事が確認出来る根拠がないため、本研究にはゴールドスタンダードが存在しない。ICG による肝切除後の胆汁漏出部位の検出・処置と術後合併症の発生率の関連が明らかでないので、本研究では、「胆汁漏が減る」ことを証明するか、クリニカルイベントに直結するサロゲートマーカーが必要である。

【1号委員】

ICG でしか確認できない漏出箇所を治療することが、本当に必要なのかを確認するための評価が本研究にないため、研究結果の有効性を判断する物差しがない。

【3号委員】

小さい管が、大きくなる可能性があるということでしょうか。大きな管ではなく。小さい管が問題なんですか。小さな管を見つけてあげることで、何か患者さんに良い事があるんですか。

【研究責任医師】

全てではないが、小さいものも胆汁が漏れて腹膜炎になったりすることがある。

【1号委員】

小さいものでも胆汁が漏れ続けると、臨床的には腹膜炎に繋がる可能性があるため、そこを治療したら手術の後の合併症が少なくなる。という前提であれば、最終的なクリニカルイベントである腹膜炎が、この治療法を用いると、従来のものに比べてよりよい。となるためには、それが評価できるアウトカムをもってくるか、評価できるサロゲートマーカーを設定しないとイケない。

【2号委員】

何かレトロなデータから評価可能なものはないか。

【研究責任医師】

ICG を使用した症例と ICG を使えなかった同じような症例の比較は可能であるが、未だ行っていない。

【1号委員】

クリニカルイベントの比較はどうか。

【研究責任医師】

ICG を使用したことで、胆汁漏が生じなかった症例もあると考えているが、胆汁漏は発生してない。

【1号委員】

ICG を使用した症例も使用しなかった症例も胆汁漏の発生率が 0%である場合、ICG を使用することの説得が難しい。

研究責任医師の退席後、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ヤ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 成田 綾
書類受領年月日	2021年8月3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

議論の内容：

委員長より、研究計画書、実施医療機関の追加、分担医師リストおよび実施計画の変更について、研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。

審査結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。

(3) 変更申請

整理番号	20C001 jRCTs061200006
研究課題名	健康成人男性及びうつ病患者を対象とした D-β-ヒドロキシ酪酸を投与した際の血中薬物濃度、有効性及び安全性を評価する2パート、二重盲検、無作為化、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 精神科 岩田 正明
書類受領年月日	2021年7月27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

議論の内容：

委員長より、研究計画書、他の研究責任医師、研究分担医師リストおよび実施計画の変更について、研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。

審査結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。

(4) 定期報告

整理番号	20C001 jRCTs061200006
研究課題名	健康成人男性及びうつ病患者を対象とした D-β-ヒドロキシ酪酸を投与した際の血中薬物濃度、有効性及び安全性を評価する 2 パート、二重盲検、無作為化、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 精神科 岩田 正明
書類受領年月日	2021 年 8 月 12 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

議論の内容：

委員長より、定期報告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。

【1号委員】

2 件の事象が研究薬と因果関係なしとする根拠は何か。

【研究責任医師(事前回答)】

報告した 2 事象は、パネル 2 に組み入れた同一の研究対象者で、第Ⅱ期と第Ⅳ期の間の投与期間後、次の投与開始までの休薬期間に発生した事象である。

両事象は、7 月 26 日から 8 月 1 日まで第Ⅱ期の研究薬を投与したのち、8 月 16 日から開始予定の第Ⅳ期の投与開始前の 8 月 14 日に発現している。研究薬の半減期を考慮すると、8 月 1 日まで服薬した影響が、13 日後の 8 月 14 日に出現する相当の理由はないと判断し、因果関係なしとした。

なお、事前提出資料では、この 2 事象の投与期を第Ⅳ期としていたが、第Ⅱ期の誤りであったため、修正した。

審査結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。