

2021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3年9月27日(月) 17:00 ~ 17:30
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。

議事に先立ち、委員の教育研修を実施し、説明後、質疑応答を行った。(10分)

内容： 研究対象者募集と負担軽減費

【議 事】

1. 審 査

(1) 新規申請

整理番号	21C003
研究課題名	胆膵癌における5-ALAを用いた光線力学的診断の有効性及び安全性についての検討
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 第二内科診療科群 磯本 一
書類受領年月日	2021年8月23日
委員以外の出席者	鳥取大学医学部附属病院 第二内科診療科群 磯本 一、武田 洋平、坂本 有里
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 消化器外科 花木 武彦
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究実施が適切と判断
<p>議論の内容：</p> <p>研究責任医師より研究概要の説明。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

【1号委員】

5-ALA 投与時の生検組織を高分解能 LCTF 付属顕微鏡により測定することのメリットを検証するためには、従来の方法に比較して優れた点を示す必要がある。本研究では、主要評価項目を胆道癌・膵癌の検出率とした場合、検査を受ける患者さんの中に何%該当の疾患の人が存在するかに左右されてしまうものであり、50例という対象症例数では、バイアスが大きいと思われる。

【研究責任医師(事前回答)】

本研究の目標は、PDD (5-ALA 蛍光力学診断) を併用することによって EUS-FNA の感度を向上させることである。

現在は EUS-FNA 施行時に、目的とする腫瘍組織が確実に採取できているか否かを確認することができないため、穿刺回数が多くなる傾向がある。腫瘍組織の採取状況を施行時に確認することが出来れば、EUS-FNA の正診率向上および穿刺による合併症予防につながると考えている。

今回の研究ではその前段階として、EUS-FNA 施行時に採取した検体で PDD が可能であるかを確認することが目的である。

本研究の主要評価項目では、病理組織学的に癌が証明された検体のうち PDD でピーク波長を認めたものを検出率として設定しているため、検査前確率の影響はほとんどないと考えている。

また研究対象者を通常診療において胆膵癌の精査のため内視鏡検査による病理学的診断を要する者としているため、検査前確率はある程度高率になると考えているが、指摘を踏まえ、「1.3. 本研究の意義」に本研究の目的を追記し、また、主要評価項目を変更した。

【1号委員】

計画書 P8 「1. 研究の背景と根拠」に「より低侵襲で」との記載があるが、EUS-FNA もしくは POCS 下での生検が例示されている従来法と比べて「低侵襲」とは言えないのではないかと。

【研究責任医師(事前回答)】

EUS-FNA や POCS による組織採取が必要なことには変わらないが、腫瘍組織が確実に取れているか否かを検体採取時に確認できるようになれば、EUS-FNA の穿刺回数減少や POCS の検体採取時間の短縮、また検体不適正となった場合の再検査を避けることができるという点で低侵襲となると考えている。

【1号委員】

計画書 P8 「1. 研究の背景と根拠」に「我々の先行研究では、～可能性があると考える。」とあるが、P12 「3.2. 副次評価項目 4) 5)」のポルフィリン代謝物濃度測定は「腫瘍細胞内に集積するメカニズム解明」のための試験か。あるいは、PDD の組織内薬物動態を評価するための試験か。「研究の背景」との関連性が解りにくいので、測定目的を確認したい。

【研究責任医師(事前回答)】

各検体におけるポルフィリン代謝物濃度を測定して癌/非癌患者で比較し、癌患者で有意にポルフィリン代謝物濃度の上昇を認めれば腫瘍マーカーのような利用ができるのではないかと考えている。指摘を踏まえ、「1.1. 胆膵癌内視鏡検査の実態」に追記した。

【1号委員】

組織内での薬動動態を評価するための測定なのか、メカニズムの解明のための測定なのかという意味で質問したが、追記された事でマーカーとしての使用という理解が出来たので、問題ない。

【1号委員】

今回、主要評価項目を検出率から検出感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率の4項目に変更されたが、当初の主要評価項目であった検出率とは、診断のアクセラシー(正確さ)と理解してよいか。

【研究責任医師】

よい。

【1号委員】

PDDは、採取した組織のみで行い採取前には実施しないという理解でよいか。また、採取した組織の場合、蛍光の有無は定性的になると思うが、蛍光の強度についても定量的に評価せず定性的に評価するのか。

【研究責任医師】

膵癌は、直接臓器でのPDDによる確認は出来ない。また胆道鏡では胆道内で励起光を当てることが出来ないため、PDDは採取された組織のみで評価する。

LCTF顕微鏡は、蛍光の強さを数字で表示することが可能であるため、数値をグラフ化し、第三者による評価を考えている。

【1号委員】

グラフ化できるのであれば、それぞれの組織の感度(sensitivity)や特異度(specificity)をAUCにより評価してはどうか。

【研究責任医師】

LCTF顕微鏡により蛍光の強さをグラフ化すると、5-ALA内服後にPpIXが溜まると比較的是っきりと630nmに特異的なピークがでることがわかっている。先行研究では、この特異的なピークのありなしで評価されているため、本研究でも同様な評価を考えている。主観的にならないように第三者による評価とした。

【1号委員】

一定の波長であっても、個々の検体により波長のピークには高低差があると思われる。ピークの高低差や曲線のなだらかさによる感度や特異度が診断に大きく影響しないのかという懸念がある。そうであれば、波長の強さによりカットオフバリューをもとにROC曲線が描けるのではないかと思うがいかがか。

【研究責任医師】

本研究は、胆膵癌と分かっている方に実施するため、診断の的確性の評価は感度がメインになると考えている。定量的な評価も目指すが、おそらくAUCが引けるような定量にはならず、周りと比べて強いものを1プラス、それからより強いものが2プラスといった定性的半定量的な評価になるとと思われるため、AUCで評価はしない計画としている。

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：出席者全員一致で研究実施を承認した。

(2) 新規申請 (継続)

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9月10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
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	承認
審査結果の理由	研究実施が適切と判断

議論の内容：

委員長より、8月の委員会で継続審査とし、再検討が必要とした事項について、研究実施を承認するかどうか審議願いたい旨の提案があった。

【委員会からのコメントと研究者の回答】

- ① 研究目的を明確にし、研究結果により研究薬の有用性が評価できる研究デザインとすること。
→主要評価項目の解析方法を修正し、研究薬である ICG 投与群の比較対象としてヒストリカルコントロール群を設定した。
また、評価誤差を最小限にするため手術中の胆汁漏出は、術者あるいは指導的助手として参加した日本消化器外科学会専門医 2 名が評価することとした。
- ② 主要評価項目は判断基準を明確化し、客観的な項目を設定すること。
→主要評価項目を術後第 3 病日のドレーン排液中総ビリルビン濃度に変更した。
以前の主要評価項目を副次評価項目へ変更した。

審査結果：各委員により変更内容について確認が行われ、出席者全員一致で研究実施を承認した。