

第 185 回 臨床研究審査委員会議事録

開催日時	2023 年 11 月 21 日 (火曜日) 17 時 00 分 ~17 時 45 分
開催場所	高知医療センター 2 階 やなせすぎ
委員等の出席状況	委員長 原田 浩史 (出) 副委員長 公文 登代 (出) 委員 尾崎 和秀 (出)、根来 裕二 (出)、南 晋 (出)、 永野 志歩 (出)、浦田 知之 (出)、藤本 真紀 (出)、 松下 由香 (出)、竹崎 陽子 (出)、高平 豊 (出)、 濱田 一成 (出)、横島 顕 (出)、十萬 敬子 (出)、 野村 眞由美 (欠)、中村 真帆 (出)、谷内 恵介 (出)、 梅原 省三 (出)、大川 惺曠 (出)、森岡 秀一 (出)、 原嶋 一幸 (上野 寿行 (代出)) オブザーバー 澁谷 祐一 (出)
議事録作成者	薬剤局 濱田 一成・公文 登代

議事の概要等

議事概要 (決定事項等)

1 前回議事録の確認

※ 副委員長より、以下について報告あり。

クラス分類に関して、今回の会で報告する予定だったが、医師へのアンケートができておらず、原材料について試薬ではなく、日本薬局方医薬品を使用することが可能な製剤があるため見直し等をしているため、次回報告とする。

2 当日審議

(1) 【臨床研究】インドシアニングリーンの膀胱注入による蛍光の視覚的効果による腹腔鏡下子宮全摘術 (ロボット支援下を含む) の際の膀胱損傷予防効果について

申請者: 医療局 上野 晃子

内容: 資料 1-4

【判定】変更の勧告

(2) 【保険適用外診療 (投薬)】 ICG (インドシアニンググリーン) を生理食塩水、蒸留水に混注し、膀胱に 100ml 留置する。 (外用)

申請者: 医療局 上野 晃子

内容: 資料 2-1

【判定】承認

※ 臨床研究 (231062) と保険適応外投薬 (233015) について、一連の研究であるため同時に審議を行った。

(説明)

ロボット支援下の手術で当科では、子宮全摘出術の際、帝王切開の既往がある方は膀胱の癒着が強く、膀胱と子宮の境界が不明瞭なことが多く難渋する。現状は、尿道カテーテルの横から空気を入れて膨らませたり、膀胱に生食を入れたりして膨らませ、その膨らみ方を見て、切開ラインを目測している。インドシアニンググリーンを膀胱に少し入れることによって、境界が明瞭に見えるようになるのではないかと考え研究をしたいと思っています。インドシアニンググリーンの保険の適用は、センチネルリンパ節の切開などがんの手術に応用されていたり、患者に静注することで血流の維持の判定に使われたり、比較的汎用されている。似たような研究で尿管の位置を確認するために使った論文は多くあるが、膀胱そのものを光らせる研究はまだない。同じ尿路系の臓器で、比較的人体の安全性も分かっている研究で、血流にのせるのではなく、膀胱を光らせる染色液という形で使う研究をしたい。使用量も保険で決められた範疇を超えないように使う。1Vが25mgで、どの論文もだいたい25mgまでなので、25mg以下の濃度でどのくらいあれば、必要な蛍光強度が得られるか研究したいと考えています。

(審議内容)

委員：ICGは実際にだいたいどのくらいの量を投与するのか。

申請者：1V25mgでそれに添付の溶解液(10mL)が付いており、それに溶かして2.5mg/mLになります。1mLあれば、つまり2.5mgくらいあれば十分光るのではないかと考えている。1Vは超えないようにした。とは思っている。

委：先行研究はあるのか？

申：ありません。1例だけ、婦人科の領域で10代の子宮とか膣が無い方に、それらを形成する手術時に使用した時、尿管と膀胱が光って見えたという文献はあった。その時は1Vの25mgを使っていた。

委：研究目的は、膀胱損傷を防ぐことができるかを検討するということになっていますが、コントロールは何人ですか。

申：コントロールは使わない群とか、従来している群のただの生食を100mL入れるとか。

委：では2群間にランダムに割り付けるということか。

申：ランダムとかそこまでは考えていない。

委：それはちゃんと考えないといけないのではないかな。実際膀胱損傷を起こす頻度がどれくらいあるかどうかで、有意差がでてくるかどうかの計算ができると思うので、何例やらないと有意差がでないかという計算をしないと膀胱損傷を防ぐことができるかどうかは10例やっても結果はでないと思う。ただ、やっただけになってしまう。

申：最初はまず、どのくらいのBMIの人でどのくらいの量で光って手術が完遂できたというようなところを何例か重ねて、その上で、ちゃんと比較群とかを組むのであれば計算などやらないといけないんですけど、最初からランダムとかは難しいと思う。新規のことなので。

委：それだったら、希釈液をどのくらいの希釈で、膀胱内にいれるかというのをやって、そ

れで検討しないといけないと思うのですが。腎臓が働いている患者さんだから、どんどん薄まっていく。膀胱に尿がたまってくるので、どのくらいの量をいれたらいいかということは、難しいですね。

-申請者より追加資料配布-

申：高知大学の生理学の先生に相談し、遠赤外線などに詳しい教授とも話をしましたが、すごく光るから少量でよいと思うとの助言をもらった。血流を確認する量よりも少ない量で、さらに生食で薄めるのでより薄くなる。それでも光り過ぎると言われている。ちょっとやってみないと分からないので、量を決まるというのが最初かと思います。このくらいの量で見える、丁度いい蛍光強度というのを確認していくところかなと。まずは、10例とか、5例とかやってみてと思っています。

委：研究目的は膀胱損傷を防ぐことができるのかを検証するが目的ではない？

申：ゆくゆくは、そういう風にやっていきたい。

委：それだったら研究目的を変えていただかないといけないと思う。

申：膀胱損傷することなく手術を完遂できるかどうかをまず、重ねていきたいということです。

委：デザインがおかしいと思うのですが。まずは量を決めるのであれば、どのくらいを使ったら膀胱が光るかということ調べて、その次に、例えばコントロール群と ICG を入れる群とをピックアップして2群分けして実際どうだったかということ調べる順番じゃないでしょうか。

申：そうですね。最初はレトロで、今までやってきたことと比較するということになるかと。今までやってきているので生食液で膨らませるということは、それと比べて遜色ないことがわかればランダムにやっていけばいいかなと思っています。

委：遜色がなければやる意味がない。

申：非劣性というか安全にできる技術であることが示せればいいかなと。どうしても単施設なのでなかなか何百というのは難しい。まずはこういった技術ができるんだということを積み重ねるのが目標です。

委：実際に膀胱損傷の頻度はどのくらいなのか。

申：0.何%とかで1%切っている。ただ帝王切開の既往がある人に関しては、一般的に数%と言われています。

委：尿管損傷の方が多いというわけではない？

申：尿管損傷の方が多いです。1~3%あったと思います。

委：そしたら尿管損傷の方に気をつけた方がいいのではないかと。先日、材料委員会で尿道に ICG を練りこんだカテーテルを入れると聞いた。

申：そこから発想を得たのですが、膀胱にはそういうものがなく、業者も膀胱に合わせたものは作れないみたいで、こちらが水に混ぜるだけの簡単な手技なので、比較的婦人科が困っている膀胱損傷を防ぐために簡便で多施設でもやりやすい技術は必要かなと思っています。

委：簡便さでいうと ICG を使わなくても、インジゴカルミンを膀胱の中に入れて、膀胱の筋層を切っているときには見えないが粘膜までいれると青い色が見える。実際そういうやり方をすれば膀胱を確認することは可能だと思います。ICG の場合は蛍光のライトが無いと、最近の内視鏡手術であれば大抵のものは付いているが。

委：どのように見えるかイメージができないが、膀胱の壁の厚さということにもなるが、そこをどれくらい切り込めば粘膜に近づいているか、通常の肉眼的な見え方と ICG の見え方は全然違うわけですが、粘膜に近づいていて穿孔・損傷に近づいてきているとか、その辺はどのような濃度でどのような見え方をするかなど、そのあたりのことは前もってある一定調べる方法などはないのか。どんな風にみえるのかご存じですか？

申：他の臓器では見たことがあります。

委：壁の厚さも伸展性も違うと思うのですが、そういうところを何か基礎実験の様なものがないと、ただやってみたらこうなったというだけでは、次に発展させる時につまずくのではないかと思います。いいかもしれないし興味深いのですが、膀胱に入れてどんなに見えるかのイメージなく、ここでいきなり入れるのは。ちょっと一歩手前のものが何かあってもいいかなと思うんですが、そのような基礎データとかはないんですね。

申：ないんです。膣壁だったら 4 例です。

委：子宮という組織について、渋谷先生がおっしゃったことに繋がるかもしれませんが、いきなり生体でやるというのは、少し。まあ安全性が低いということはないと思うが、何か一報確認してということには必要ではないかと思う。

申：文献学的には難しい。

委：私なんかは、時々新しい手技をする時は、豚の組織を使ったりしたことはあるんですが。やはり今回は一歩手前が何か必要かなという印象がある。

申：生食としての先行文献はいくつもあります。生体に使うことに関して安全ということとはバックアップはとれている。尿管に使ってるわけですし、膀胱にそのまま流れる物質であり、安全性としては問題ない。量としても 25mg 以下までは文献的にも示されていて、私たちが使いたい使用目的としての情報はないので、それを生体外でなると、それこそなかなか難しい。動物実験というわけにはいかないのです。

委：例えば腸の中に ICG の溶解液を入れてみて、実際のどのくらいの厚さだったら透見できる、光って見えるのか見えないのかというのは調べられると思う。割と ICG を静注して蛍光で見たときに少しでも脂肪が付いていれば、そこは蛍光が見えなかつたりする。割と膀胱がパンパンに膨らんでいるような時には見えるかもしれないが、縮んでいると全く見えない可能性がある。やってみないと判らないが。

申：必ず、(膀胱を) 膨らませるので、100 くらい生食を入れた中に混注するというイメージで行いたい。なので膀胱が縮小した状態で手術することはありません。普段やっている手技に少量混ぜるというようなニュアンス。ごく最小量、血管内に入れるわけではないのでごく少量から初めて十分な蛍光強度が得られたらそれで十分かと思っている。

委：ダビンチでは分からないが、顕微鏡などピンポイントで使用するが血管内ではなく直に皮下に入れるとハレーションが起こることがある。逆にこれを行うことで、ダビンチ下で見たときに光り過ぎで逆に危険な可能性はないか。逆にこれによって傷をつけたりすると問題ではないか。

申：もしそういう状況になるようだったら、流して生食を入れ直すとか、近赤外モードではなく普通の自然光の状態で手術すればいいことなので、先生がおっしゃったような危険行為にならないようにと考えている。

委：例えば膀胱の粘膜、要するに膀胱の粘膜があって筋層があるが、筋層が削られていって、粘膜に近くなったら光って見えたりするのか、それとも最初の状態から光っているのか。

申：最初から光っている。

委：最初から光っていると、先生は思っただけじゃないか？

委：筋層に入り込んでいるということはどうやって判るのか。粘膜に近づいていっていると。

申：もともと緑になっているところから 1cm ぐらい離してきればいいので、子宮側で攻めていけばいいということになります。

委：適切な層というのが結局一番大切になってのですが、先ほど原田先生が言われたかもしれませんが、適切な層をトレースするという考え方からすると、ただ蛍光画像の比較化が得られる情報でいくことで、本来のしっかりした真の境界というところのトレースから逸脱してしまうとまた違うかなと思う。蛍光強度の正確さというところに、ただインジャーリーしなければ良いということではなくて、正確な剥離に繋がるということが絶対に必要だと思います。手術手技ですから。

申：先生方のされている手術のイメージだとそのようだと思います。膀胱から 1cm 以上腹膜下、帝王切開されている方は本来の位置より挙上して帝王切開創部の辺とくっついていたりする、それをある程度どこに膀胱の本体があるのかメルクマールが全然なくなってしまって腹膜のように見えるので光っていればそこを避けて横から入っていって切ればよい。ICG モードのまま切って、そこから剥離可能層のところに戻ってやればいいので、ある程度イメージがここまで膀胱があるから、安易に普段入る高さで切ったらいけないということはまず分かる。その状態で普通の穿孔の中で側方から入っていけば安全と考えています。

委：両方のそういうところ、剥離層とみきわめるところ、それができないときに関しては大体のところ、膀胱が危ないよというところを見極める、そういった使い分けをしていく

申：ずっとそれをつけた状態でやるということではないです。すれすれをずっといく手術ではなく、ICG のモードですれすれをやっていくというものではありません。

委：確認ですが、研究目的は、安全に手術をするというのが目的で、境界が今までよりもわかりやすくこの層を切れば良いというのがはっきり判るということを研究したい、知りたいというのが目的ですね。

申：いつもひやひやしながらやっているのです。普段やっていることを、より視覚的に情報を増やしたい。

委：この研究目的のところは、膀胱の位置を明確化させることができるかを検証するだけだっただけですが、膀胱損傷を防ぐことができるというのはこの修正した方がよいのが1点と、もし膀胱が光らなかつたらどうしますか。筋層が厚いと蛍光が見えない可能性はあると思います。

申：光らなかつた確かに厚かつたら見えないことはあるかと思えます。

委：そういう場合はもうちょっと濃度を増やしてやるのか。どれぐらいでやれば光るかというのを見ていくというのか。

申：そうです。

委：それだっただけわかります。

申：文言を変更すればよいか。膀胱の位置を明確化するに。

委：目的が膀胱の位置を明確化するだけなら理解できます。

申：膀胱損傷の発生頻度だと、サンプルサイズが単施設では無理なので、コンセプトは分かれますが、ここのアウトカムを変えていただかないと。

-申請者退出-

委員のみで審議

・渋谷委員から提案があったことに変更するということが良いのかなと思いますが、それでは、そのように変更をお願いするとして、薬剤（ICG）の使用については、安全性は確立されており、経膀胱的に使用することが特別なリスクがあるとは思えないので使用することに関しては反対派ないということ。

・研究については、先ほど提案のあったように変更するということがよいか。

具体的な細かいことまで指示する必要はないかと思いますが、目的については、南先生ご意見は。

・どう光るかは分からない。

・やはり生体に使ったらどういう風に光るのか判らないままやるのであれば、豚の膀胱でも手に入らないことはないので、入れてみてどのような光り方、大体の濃度の目安というものをもって、尿による希釈とか見て、そういうこともやれば最初の初期投与濃度設計などもベースに必要であると思う。

・豚の膀胱はどこで手に入るのか。

・業者に相談すれば教えてくれるかもしれない。

・豚の膀胱が手に入るのであれば、やってみるといいと思う。

・段階的に薄い濃度で入れて状態を確認して、量を増やして至適な量を確認するというような研究デザインにすればよいのではないか。

・患者さんには十分にICをして、動いていただかないと実験的なことをやるんですよと。

・1Aを入れるとなると、かなりの光り方になるのではないかと思うが。

・濃度が濃ければハレーションで薄くなってもわからない。気が付いたらハレーションの中

で穴が開いていることも考えられる。

- ・適正濃度が必要。
- ・豚の膀胱が手に入るのであればやってみた方がよい。
- ・医療機器メーカーに相談すると手に入ることもあるが、どこでもはできないので情報をもらって、自腹で払ってやってみることは可能かと。その感触はあってもよい。
- ・大学であればよいが、当院では。
- ・南医師から、実験的ではないが、豚の膀胱など手に入るか本人に確認してもらって、これはぜひ行ってもらいたいという委員会からの提言ということでお願いしてよいか。それを確認させていただいた上で承認という形によろしいか。

(審議結果)

- ・豚の膀胱で ICG の適正量を決める。
- ・研究目的、アウトカムの変更。

3 迅速審査にて承認済みの案件

【臨床研究】

(1) 糞便および血中の代謝物と腸内細菌叢の網羅的解析による膵癌バイオマーカーの探索

申請者：消化器外科・一般外科 岡林 雄大

内容：資料 1-1

*多施設共同研究

(2) 整形外科領域における局所抗菌薬療法による感染の制御

申請者：整形外科 山川 泰明

内容：資料 1-2

*個人研究

(3) 骨軟部組織感染症の治療に関する多施設共同研究

申請者：整形外科 山川 泰明

内容：資料 1-3

*多施設共同研究

(4) 検査条件による画像所見の差異などに関する研究

申請者：整形外科 小松原 将

内容：資料 1-5

*多施設共同研究

(5) ACP を繋ぐためのチームにおける看護師の役割

申請者：看護局 吉村 智

内容：資料 1 - 6

*個人研究

【保険適用外診療】

(6) ゲンタマイシン硫酸塩注射液の適応外使用

申請者：整形外科 山川 泰明

内容：資料 2 - 2

質：GM 入りセメントが販売されているが、適応外で使用する目的は何か。

市販品があればそちらを使った方が良いのではないか。

答：確認して報告とします。

(7) 抗ウイルス薬投与後の COVID-19 に対するパキロビッドの投与

申請者：血液内科・輸血科 岡 聡司

内容：資料 2 - 3

【有害事象】

(8) 閉経後ホルモン受容体陽性切除不能および転移・再発乳がんに対するパルボシクリブ療法の観察研究

申請者：乳腺・甲状腺外科 吉岡 遼

内容：資料 3 - 1

【臨床研究計画変更報告】

(9) 多施設における自動算出早期警告スコアの評価 RRS システムでの活用

申請者：救命救急科 盛實 篤史

内容：資料 4 - 1

(10) 「エンハーツ点滴静注用 100mg 特定使用成績調査（乳癌）」患者を登録対象としたトラスツズマブデルクステカン中止後の後治療に関するコホート研究

申請者：乳腺・甲状腺外科 吉岡 遼

内容：資料 4 - 2

(11) 救急医療機関における自傷・自殺未遂レジストリを用いた臨床研究

申請者：救命救急科 齋坂 雄一

内容：資料 4 - 3

(12) 日本語版 FS-ICU の信頼性・妥当性に関する多施設前向き研究

申請者：看護局 岡林 志穂

内容：資料 4－4

4 臨床研究に係る管理者報告（2023年10月）

5 その他

次回委員会：令和5年12月19日（火）17時から開催予定（2階やなせすぎ）

以上