

2023年10月31日

久留米大学臨床研究審査委員会議事要旨

【日時】 2023年10月10日（火） 17時30分～18時15分

【場所】 病院本館2階 第3会議室（TV会議とのハイブリッド形式）

【委員の出席状況】

| | 所属 | 構成要件該当性 | 氏名 | 学内/学外 | 男女 | 規程上 | 出欠 |
|---|---------------|---------|--------|-------|----|-----|-----|
| ◎ | 久留米大学病院 | 医学医療の専門 | 福本 義弘 | 学内 | 男 | 1号 | 対面 |
| ○ | 久留米大学医学部 | 医学医療の専門 | 神田 芳郎 | 学内 | 男 | 1号 | Web |
| | 久留米大学病院 | 医学医療の専門 | 淡河 恵津世 | 学内 | 女 | 1号 | Web |
| | 久留米大学病院 | 医学医療の専門 | 渡邊 順子 | 学内 | 女 | 1号 | Web |
| | 久留米大学 | 医学医療の専門 | 室谷 健太 | 学内 | 男 | 1号 | 対面 |
| | 久留米大学 | 医学医療の専門 | 三好 寛明 | 学内 | 男 | 1号 | 対面 |
| | 雪の聖母会 聖マリア病院 | 医学医療の専門 | 堀 大蔵 | 学外 | 男 | 1号 | Web |
| | 内野薬局 | 医学医療の専門 | 石田 益美 | 学外 | 女 | 1号 | Web |
| | きたむら法律事務所 | 法律倫理 | 北村 哲 | 学外 | 男 | 2号 | Web |
| | ほとめき法律事務所 | 法律倫理 | 荻原 知明 | 学外 | 男 | 2号 | Web |
| | 久留米第一法律事務所 | 法律倫理 | 鍋島 典子 | 学外 | 女 | 2号 | Web |
| | 久留米市立南小学校 | 一般 | 古賀 清 | 学外 | 男 | 3号 | 対面 |
| | 株式会社TNCプロジェクト | 一般 | 古江 寛樹 | 学外 | 男 | 3号 | 欠席 |
| | | 一般 | 白鳥 良枝 | 学外 | 女 | 3号 | Web |

◎：委員長 ○：副委員長

| 開催条件 確認事項 | 5名以上委員の出席 | 13名 | |
|--------------|------------------|-------|-------|
| | 本学に属さない委員が2名以上出席 | 学内：6名 | 学外：7名 |
| | 男女各1名以上 | 男：8名 | 女：5名 |
| | 医学医療の専門の委員1名以上 | 8名 | |
| | 法律倫理の専門の委員1名以上 | 3名 | |
| | 一般の委員1名以上 | 2名 | |

出席委員の構成について、久留米大学臨床研究審査委員会規程第6条に定められている開催要件を満たしていることが確認され、当委員会の開催が福本委員長より宣言された。

【議題】

1. 新規審査案件：1件

研究番号：2023003

課題名：婦人科がんの放射線療法における低分子量ヒアルロン酸ゲルスパーサーの有効性と安全性の研究

実施計画受理日：2023年9月25日

研究責任医師：久留米大学病院 放射線科 宮田 裕作

説明者：久留米大学病院 放射線科 宮田 裕作（研究責任医師）

久留米大学病院 バイオ統計センター 室谷 健太（統計解析責任者）

福本委員長により、議事進行及び採決が行われた。

責任医師である宮田医師により、研究概要の説明があり、質疑応答の後に審議された。

審査意見業務に出席した委員 <学内：4 学外：7> <男：7 女：4>

医学医療の専門：福本（学内）、神田（学内）、渡邊（学内）、三好（学内）、堀（学外）

石田（学外）

法律倫理の専門：北村（学外）、荻原（学外）、鍋島（学外）

一般の立場：古賀（学外）、白鳥（学外）

<質疑応答の概要>

- ・医学医療の専門委員より、ヒアルロン酸製剤の使用頻度について質問があった。責任医師より、高分子量ヒアルロン酸製剤（スベニール）のデータをもとに、治療毎に使用するとの説明があった。

【治療成績について】

- ・技術専門員評価書において、高分子量ヒアルロン酸製剤の膀胱膣間隙への注入効果について記載することの指摘があった。責任医師より、高分子量ヒアルロン酸製剤（スベニール）による膀胱膣間隙の注入効果の報告とともに、副次的評価項目で膀胱出血の頻度についても調べようと考えているとの回答があった。
- ・技術専門員評価書において、晩期有害事象に対する効果の期待や、高分子量ヒアルロン酸製剤の臨床データについて記載することの指摘があった。責任医師より、晩期の直腸出血の頻度に関するエビデンスの紹介があり、効果は期待できるとの回答があった。
- ・医学医療の専門委員より、本研究における晩期の定義について質問があった。責任医師より、プライマリーエンドポイントとして5年間の累積の直腸出血率に変更を考えているとの回答があった。
- ・医学医療の専門委員より、高分子量ヒアルロン酸製剤使用時の手技的な合併症の報告について質問があった。責任医師より、器具を挿入することで裂傷等の可能性があり疼痛を伴う治療であるとの回答があった。

【低分子量ヒアルロン酸について】

- ・技術専門員評価書において、1回の注入量の設定根拠を説明することの指摘があった。責任医師より、過去のデータとの比較ため、本研究で使用する全体の用量は高分子量ヒアルロン酸製剤と同じとすること、低分子量では粘稠度が低くなるため、造影剤のみ混合して使用するとの説明があった。
- ・技術専門員評価書において、腫瘍と直腸又は膀胱との距離の変化の予測について質問があった。責任医師より、低分子量ヒアルロン酸製剤使用のため粘張度が低くなり、子宮膣および膀胱直腸との距離は小さくなる恐れがあると予想しているとの回答があった。
- ・技術専門員評価書において、低分子量ヒアルロン酸製剤の吸収速度による高線量密封小線源治療への影響について質問があった。責任医師より、これまでの高分子量では変化がなく、今回もおそらくは変化は受けないと考えていること、吸収量変化をみるためには治療直前と直後でCTを撮影し、比較することも考えているとの説明があった。
- ・医学医療の専門委員より、治療の所要時間と次治療までの吸収量評価の予定やその必要性について質問があった。責任医師より、所要時間とともに、当院で認められた適用外使用の治療実績よりデメ

リットは考えにくいこと、次治療までのCTによる吸収量変化の評価は現時点では考えていないことの説明があった。必要であれば、被ばく線量等を考慮し検討したいとの回答があった

- ・医学医療の専門委員より、高分子量ヒアルロン酸製剤使用時及び低分子量ヒアルロン酸使用時のスペーサーとしての厚さについて質問があった。責任医師より、手技的な前提条件はあるが、高分子量の場合には1 cm以上は空くこと、低分子量の場合には1 cmは確保したいとの回答があった。
- ・医学医療の専門委員より、低分子量ヒアルロン酸製剤の皮下流出の可能性について質問があった。責任医師より、塊のように、間隙に溜まるようにするので流れることはないが、押しつぶれて横に行く可能性は考えられるとの回答があった。ただ5 mmでも距離があると照射をうける線量が明らかに変わるのが小線源治療になり、それだけでも十分効果はあると考えているとの説明があった。
- ・ヒアルロン酸製剤の量が不十分であった場合のプロトコルの見直しについて質問があった。責任医師より、最大量を使用している論文の紹介と、不十分であれば増量したプロトコルに変更し、研究を継続する可能性はあるとの回答があった。医学医療の専門委員より、最初の数例はよく確認をして、必要があれば増量を検討するように助言があった。

【研究デザインについて】

- ・技術専門員評価書において、密封小線源治療は、外部照射と比較してバリエーションがあり、ヒストリカルコントロールは自施設での成績や、国内の標準と認識されている多施設の治療報告のデータが用いられるべきであるとの指摘があった。責任医師より、施設によって採用している機器は違うことや、治療方針の考え方が述べられた。当院で論文としてacceptされているデータや、国内の高分子量ヒアルロン酸製剤（スベニール）を使用した多施設の臨床データはないこと、ヒアルロン酸を使ったものではないが、欧州・欧米において実施された子宮頸がんに対する放射線治療で5年間観察した大規模データがあり、その有害事象をヒストリカルコントロールとして変更しようと考えているとの回答があった。
- ・医学医療の専門委員より、研究デザイン（比較研究なのか、シングルアームによる症例の有害事象発生率とするのか）について質問があった。責任医師より、技術専門員の指摘を受け、5年累積直腸出血率を比較対象とするとの回答があった。
- ・医学医療の専門委員より、統計学的に比較対象となり得るかとの質問があった。統計解析責任者より、欧州・欧米のデータは無治療での成績につき（ヒアルロン製剤を使用した治療成績ではないので）、それを閾値として超えていく、介入することの優位性を示すデザインとなるとの回答があった。

【対象について】

- ・技術専門員評価書において、全例への適用は過剰医療となる可能性が考えられ、対象についてある程度の限定が検討されるべきであるとの指摘があった。責任医師より、対象について訂正するとの回答があった。腫瘍の大きさと、組織学的特徴から、以下のような症例に絞るとの回答があった。
 - ①子宮頸部腺癌や線扁平上皮癌（放射線抵抗性があり、線量を増加するためにスペーサーを使用する）
 - ②vaginal cylinderを使用する場合（膣下方まで照射する場合、解剖学的に直腸と近いため必要となる）

③扁平上皮癌（初回は使用しないが、2回目以降に基準を設けて使用する）

- ・医学医療の専門委員より、上記に基づき研究対象者を適切に修正することの指摘があった。

【評価項目に関して】

- ・技術専門員評価書において、主要評価項目が5年累積有害事象発生率とあるが、目標症例数の設定根拠から直腸出血発生率とするべきであること、観察期間中央値が5年の評価ではないため、5年次評価項目の症例数設定は不適切であることの指摘があった。責任医師より、5年累積直腸出血発生率に変更すること、副次的評価項目に5年累積膀胱出血発生率を加えるとの回答があった。また統計解析責任者より、主要評価項目の変更に伴い、目標症例数を適切に修正するとの回答があった。

【統計解析に関して】

- ・技術専門員評価書において、主要評価項目における解析方法の妥当性に関する質問があった。統計解析責任者より、理解に齟齬があったため、修正するとの回答があった。
- ・技術専門員評価書において、中間解析での解析方法や、最終解析にバイアスが生じないようにする方策について質問があった。統計解析責任者より、中間解析という表現が不適切であり、原則最後まで解析は行うこと、安全性が疑われるような場面を確認するためにも中間「集計」を行うことの説明があった。併せて文言を修正するとの回答があった。

【その他】

- ・法律倫理の専門より、研究計画書 17.6.1 試料・情報の二次利用の記載と 17.6.2 二次利用に係る手続きの記載に齟齬があると指摘があった。責任医師より修正するとの回答があった。
- ・医学医療の専門より、説明文書のフォーマットが統一されていないとの指摘があった。責任医師より、修正するとの回答があった。
- ・医学医療の専門より、説明文書に、ヒアルロン酸製剤を使用することによる副作用の軽減の記載について、直腸出血の軽減以外にもあるかとの質問があった。責任医師より科学的根拠がないので、記載していないとの回答があった。医学医療の専門より科学的根拠となるデータがない部分は誤解を与える表現を避けることの指摘があった。

責任医師、分担医師、統計解析責任者の退出後、審議された。全員一致で下記の結論に至る。

| 結論 | 【審査結果】：継続審査 |
|---------------|--|
| 「承認」以外の場合の理由等 | 1) 対照となるヒストリカルコントロールを修正すること。 2) 研究対象者を適切に修正すること。 3) 主要評価項目と副次評価項目を修正すること。 4) 主要評価項目の修正に伴い、目標症例数の設定を見直すこと。 5) 中間解析について文言を適切に修正すること。 6) 研究計画書「17.6.1」を修正すること。 7) 説明文書の誤字等を適切に修正すること。科学的根拠となるデータがない部分は誤解を与える表現をさけること。 |

以上を修正して再度申請書類を提出すること。

2. 重大な不適合報告 1件

研究番号：2022003

課題名：G-CSFによるもやもや病間接血行再建術の血管新生増強療法

初回申請承認日：2022年6月29日

研究責任医師：久留米大学病院 脳神経外科 森岡 基浩

説明者：久留米大学病院 脳神経外科 森岡 基浩（研究責任医師）

久留米大学病院 脳神経外科 藤森 香奈（研究分担医師）

福本委員長により、議事進行及び採決が行われた。

分担医師である藤森医師により、重大な不適合報告書（統一書式7）に基づいて説明があった。

審査意見業務に出席した委員 <学内：6 学外：7> <男：8 女：5>

医学医療の専門：福本（学内）、神田（学内）、淡河（学内）、渡邊（学内）、室谷（学内）、
三好（学内）、堀（学外）、石田（学外）

法律倫理の専門：北村（学外）、荻原（学外）、鍋島（学外）

一般の立場：古賀（学外）、白鳥（学外）

<質疑応答の概要>

なし

責任医師、分担医師の退出後、審議された。全員一致で下記の結論に至る。

| | |
|----|--|
| 結論 | 【審査結果】：承認 |
| 備考 | 1) 新たな被験者の組み入れは認めない。 2) 6例目、7例目を含め、投与済の研究対象者の安全性の観察は、研究計画書の通り1年間おこなうこと。 |

3. 定期報告 1件

研究番号：2022003

課題名：G-CSFによるもやもや病間接血行再建術の血管新生増強療法

初回申請承認日：2022年6月29日

研究責任医師：久留米大学病院 脳神経外科 森岡 基浩

説明者：久留米大学病院 脳神経外科 森岡 基浩（研究責任医師）

久留米大学病院 脳神経外科 藤森 香奈（研究分担医師）

福本委員長により、議事進行及び採決が行われた。

分担医師である藤森医師により、定期報告書（統一書式5）と投与についての資料に基づき以下が説

明された。

- ・ 同意予定取得人数と、実際の同意取得と組み入れ人数。
- ・ 疾病等報告 1 件
- ・ 不適合報告 1 件
- ・ 重大な不適合報告 2 件
- ・ 今後は組み入れを行わず、観察をおこなっていく。

審査意見業務に出席した委員 <学内：6 学外：7> <男：8 女：5>

医学医療の専門：福本（学内）、神田（学内）、淡河（学内）、渡邊（学内）、室谷（学内）、
三好（学内）、堀（学外）、石田（学外）

法律倫理の専門：北村（学外）、荻原（学外）、鍋島（学外）

一般の立場：古賀（学外）、白鳥（学外）

<質疑応答の概要>

なし

責任医師、分担医師の提出後審議された。全員一致で下記の結論に至る。

| | |
|----|--|
| 結論 | 【審査結果】：承認 |
| 備考 | 1) 新たな被験者の組み入れは認めない。 2) 6 例目、7 例目を含め、投与済の研究対象者の安全性の観察は、研究計画書の通り 1 年間おこなうこと。 |

4. その他

- ・ 議事要旨（2023 年 10 月 10 日開催分）

事務局より議事要旨のホームページ掲載に関する説明と確認がされた。文面等に指摘事項があれば検討することが伝えられた。