

第 20 回 聖マリアンナ医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨

1. 日 時 2022 年 1 月 20 日 (木) 午後 6 時 00 分～7 時 00 分
1. 場 所 難病治療研究センター2 階 大学院・研究推進課会議室
1. 出席者 松本委員長、戸澤副委員長、榎田、有江、本郷、辻、大下各委員、
太田技術専門員、高橋オブザーバー
1. 欠席者 なし
1. 陪席者 鈴木課長、高瀬係長、大澤主任、平田主任、高橋課員
1. 書 記 澤田

定刻、松本委員長が議長となり、臨床研究審査委員会の開会を宣した。
引き続き前回の議事要旨確認後、審議に入る。審議内容は次の通りである。

議題

1. 特定臨床研究の新規審査について
松本委員長より、今回申請のあった特定臨床研究の新規審査1件について、審議願いたい旨説明があった。内容については以下のとおりである。

特定臨床研究の新規審査について

第 5517 号 SMU0164

閉経関連尿路生殖器症候群 (GSM) を対象とした CO2 フラクショナルレーザー治療におけるプローブの違いによる患者 QOL の比較検討研究

〔産婦人科学 / 戸澤 晃子 病院教授〕 聖マリアンナ医科大学東横病院 婦人科

質疑

医学の専門家：本日は特定臨床研究の新規案件が 1 件出ております。昨日メールにて訂正版が提出されております。東横病院の英語表記の修正がされております。また、本日、事前審査にて皆さんより頂いた意見に対しての回答書と修正された計画書と同意説明文書が提出されております。本日の審議は委員の皆様から頂いた質問を元に、それがどのように修正されているかを確認いただきながら、進めて参ります。

それでは申請者に内容について簡潔にご説明頂いた後、委員の皆様からの質問と申請者からの回答をいただきたいと思っております。

申請者、よろしくお願ひします。

申請者： はい。よろしくお願ひいたします。まず、スライドの画面共有を致します。ご覧いただけていますでしょうか。委員の皆様からのご意見を鑑みて、こ

の研究の簡単な説明スライドを作成いたしました。

まず、CO2フラクショナルレーザーについての概要の確認になります。CO2フラクショナルレーザーは閉経に向けて女性ホルモンが減少するために起こる膣や外陰の萎縮をレーザーにより改善する治療方法になります。レーザーは切開・凝固が本来の使用になりますが、副次的に膣粘膜の線維芽細胞を活性化し新生コラーゲンが生成されます。それにより閉経前後、閉経関連時薄くなってしまった膣粘膜や外陰がふっくらと厚みがでて、痛み、帯下、乾燥なども改善されるという使用用途としても日常的に使用されている治療方法です。こちらは保険適用外、つまり自費診療で行われている現状の背景があります。対象は加齢に伴う女性特有の不快感でお困りの方、膣がひりひりする、おりものの匂いが気になる、性交渉の時に痛む、尿もれする等となります。

今回の研究に使用するレーザー本体の説明になります。レーザーはCO2のフラクショナルスキャナーという部分とV²LRアプリケーションとSurgicalモードとあり、同じ機器の中でもモードの違い、出力の違いによって様々な用途に使われています。今回のGSMの治療に使用するのはフラクショナルスキャナーとV²LRアプリケーションの2点のモードを使ったものとなります。そのためサージカルモードのパラメータによって色々な術式、これは保険診療範囲の術式を含めた様々な疾患に関しての手術に使用されております。今回焦点をあてたGSMに関してのレーザーの作用については先にお示しした通りで、薄くなった膣粘膜をエストロゲンが低下していくことによる作用をレーザー照射によって膣上皮を厚くしていきます。薄く赤い斑点がある写真は治療前の薄く萎縮した膣粘膜ですが、それが、1か月後にはひだが改善し潤いのある膣粘膜になっている写真へと変わっております。

次はご質問頂いた内容を振り返ってのスライドになります。90°と360°プローブの仕様の作用ですが、レーザー照射などの違いがあるのかとのご質問をいただきました。結論から申しますとレーザー照射はプロトコルが同じです。同じ出力で行われますので、外筒つまり、膣に挿入する筒の形状が異なるだけでレーザー照射の内容は同じなため、粘膜の再生作用は同じです。ただし、プローブの形状の違いから膣挿入感が異なります。プローブの仕組みについての説明になりますが、90°と360°プローブにどういった違いがあるのか、申請書類のプロトコルにも写真がございしますが、小さく見えづらいものでしたので、こちらに拡大してお示し致します。90°は照射が一方向になりますので、360°ある膣粘膜を全方向で照射するためには6回程度の場所の転換が必要になります。対しまして360°プローブはこのレーザーの反射板が4方向になっていることから、1辺の照射で4方向が照射されます。つまり、回転する照射の回数が短縮できるというメリットと、90°プローブは挿入部分が四角い形状であるのに対し、360°プローブは挿入部分が丸い形状になっているため、挿入感もより滑らかで痛みなどが少ない事が知られております。次に太さの違いについてですが、添付文書にございませんでしたので、製造元のイタリアの方からデータをいただきました。90°プ

ローブの方は、挿入部分の四角の直径(ほぼ四角となります)が24.5mm、360°プローブは円形で直径が23mmとなっておりますので、90°プローブの直径が1.5mmほど太く、形状も四角いため腔に引っ掛かり易いという違いがございます。今回の研究の主旨をおさらいさせていただきます。Smart Xide Touchというレーザー本体の国内承認時、以下の表にあるような備品がセットで承認されております。

名称		適用	設定	
一般用	ハンドピース	皮膚科における病変部の切除、切開及び蒸散	放出モード	CW
			出力	3W
マイクロ	ハンドピース	耳鼻咽喉科、口腔外科における病変部の切除、切開及び蒸散	放出モード	SP
			出力	4.5~8.5W
			周波数	80~100Hz
			放出モード	SP
スキャナー ハンド ピース	ストレート プローブ	婦人科臓器及びその周辺部位における病変部の切除、切開及び蒸散	出力	4~7W
			周波数	50~80Hz
			放出モード	DP
			出力	15W
	90° オープン プローブ	婦人科臓器における病変部の切除、切開及び蒸散	デュエルタイム	1ms
			放出モード	SP
			出力	4~7W
			周波数	50~80Hz
			放出モード	HP
			出力	15~20W
			デュエルタイム	1ms

この時は四角の90°オープンプローブは、子宮頸の蒸散術、腔の蒸散術、あとは疣を取る時などの保険病名にもある治療ができることから90°オープンプローブも含めた形でレーザー機器が承認されております。しかしながら、この後かと思われませんが90°オープンプローブの場合、GSMに対する患者さんの使用感が悪く円形のプローブがオプションとして追加で導入されてきました。その為、GSMに使用する円形のプローブは国内では保険病名もございませんし、そもそも自費診療となっているので、承認がされずやむを得ず開業医の方々は360°プローブが良いのは分かっているのですが、承認がされていない為国内に個人輸入にて自分の責任において使用しているというのが実臨床の実態です。

そういった背景から出来る限り患者さん負担が少ない方法でGSMのレーザー治療をお届けしたいという思いから、国内では日常的に多く使用されている360°プローブの使用、そして重大な合併症は10何年も報告されていないという背景、患者さんにとって負担が少ないプローブが使用できないという国内の承認システムの不合理があることから使い難いので、未承認の360°プローブが患者さんの負担が少ない、主に痛みが少ないことを客観的に証明して国内で使用しやすい状態を作るためにこの研究を行うことといたしました。可能であれば保険病名がないのでなかなか承認が難しいかもしれませんが、出来るだけ国内で使用されやすい根拠となるデータが得られればという事で、今回の研究を立案しました。

以上、概要の説明でした。

医学の専門家：はい。先生ありがとうございました。

書面で読むよりもよく分かりました。委員の先生方から質問の出ているリングを付ける点について、書類のプロトコールの写真と、今のスライドの写真とあります

が、スライドの写真にはすでにリングが付いている状態なのでしょうか。

申請者： はい。

医学の専門家： リングがあることで360° プローブだと分かってしまうのではという懸念でしたが、実際には通常の婦人科の診察時のように、患者さんからは術者の手先が見えないような状況で操作はされるのでしょうか。

申請者： はい。そうです。

医学の専門家： そうしますと、見た感じでは分からないけれども、触感では分かっていますか。

申請者： 実際の治療時は小陰唇が中に巻き込まれないように術者は小陰唇を（通常の内診と同じように右利きの医師がする場合は左手で）開いて、それを常に開いた状態でプローブ等の挿入を行いますので、常に肌に触れたまとなっています。プローブもあてて外したりはせず、連続で出し入れします。患者さんからは見えないところで常に触られているという共通点がある以上、それが、四角いものがあっているのか、丸いものがあっているのかという識別は難しいかと思えます。

医学の専門家： それでももしかするとどちらかは痛いという差がでるかもしれないということでしょうか。

申請者： はい。そうです。

医学の専門家： 今回の場合には、1回目、2回目が研究対象としてそれぞれ別のプローブを使用し、3回目は選んでもらうのですね。3回目の意味は研究対象ではなく患者さんの治療効果を得るためのものという事によろしいでしょうか。

申請者： はい。

医学の専門家： 分かりました。今回、1回目だけを研究対象とするのか、2回日もクロスオーバーとして対象とするのか、というのが統計的にあまりよくわからないという指摘が技術専門員からございました。例えば1回目だけを対象とすると並行群間試験になるという事ですが、今回の場合には基本的には並行群間試験で行うのでしょうか。

申請者： はい。そうです。

医学の専門家：2回目にはクロスオーバーの形にしておりますが、キャリーオーバーが本当にあるのかという点で1回目だけで本当に行うのか疑問点として上がっております。2回目に影響が残るものでしょうか。実施日は違うのでしょうか。

申請者：約一か月後に2回目の治療を行います。多少、1回目の治療の効果が出る方と、治療をしたというプラセボ的なことがあるので、キャリーオーバーがあるかもしれないところもあり、主要評価項目としては1回目の印象、痛さに設定しました。あとは同じ照射のプログラムなので作用の違いはないのですが、感じ方が主観的であるため、差(ズレ)があると良くないということもあり、同じ人で90°と360°プローブを経験していただきます。キャリーオーバーはそんなに大きくはないだろうと思います。それよりも患者さん個人個人の膣の大きさや経産婦さんであるかなどの背景の方が大きく関わらるだろうと考えております。その為、並行群間試験に設定致しました。

医学の専門家：今の話からすると、個人差が大きいのであればクロスオーバーにして個人の部分がキャンセルされる2回目までのトータルで考えた方が、差が大きく出るのではないかという気が致します。どちらも行うということで、プライマリーは1回目だけの並行群間という理解でよろしいでしょうか。

申請者：はい。その通りです。

医学の専門家：実際に差が出やすいのは2回目までのクロスオーバーかもしれません。何とも言えないでしょうか。

申請者：何とも言えません。

医学の専門家：かなりの件数がすでに国内で行われているにもかかわらず、データが出てきていないところが問題ではあります。

生命倫理の専門家、現状では特定臨床研究で行ったものは申請用のデータセットとして一切使えないことになっておりますが、今後使えるようになる変更はあり得る話として動きそうなのではないでしょうか。

生命倫理の専門家：はっきりとは言えませんが、恐らくそうだと思います。

医学の専門家：まだ決め切れていないところですね。パブリックコメント等を経てなので、今回の場合にはここで審査したものがデータセットとして使えるようになることは難しいとは思いますが。

生命倫理の専門家：現時点ではですね。

医学の専門家：よく考えて実施をすれば参考程度にはしてもらえるかもしれません。やはり、データの管理をしっかりとし、統計的処理については後で決まった通りに行っていただくのがよろしいでしょう。データセットとして大切なのはデータの管理が的確に行われていたかという点です。申請者、後々のためにしっかりと、行ってください。保険を通す際のベースのデータとして使ってもらえる可能性が高まります。

すでに広く使われているものの観察に近い形になりますので、ランダム化した1回目のデータが信用に値するように取ってあれば良い事だろうと思います。

申請者：はい。

医学の専門家：委員の皆様からは沢山の質問を頂戴しましたが、申請者からの説明で随分と解消された部分があると思いますが、委員の先生方、この部分は確認したいという点はございますか。

技術専門員からは保険に加入してはいかがでしょうか、というご意見がでておりますが、実際はいかがでしょうか。

申請者：そうですね。アメリカ等からの90°プローブなのか360°プローブなのかわからない形での有害事象の報告があるのですが、この治療における有害事象としては、レーザー照射中に術者が誤って自分にあててしまった、などの操作ミスが多く、患者さんへの不利益というものがほとんどありません。また、10万症例以上の実施がされております。日本では未承認の使用というところでの指摘かとは思いますが、ほとんど有害事象がございませんので、保険加入は見送るという判断を致しました。

医学の専門家：保険は入った方が良いのは確かなのですが、そこまで有害事象が少ない事がデータとしてわかっているのであれば、保険会社が格安で引き受けてくれる可能性は零ではないと思います。ご確認いただいて、入っていないよりは入っている方が先生をお守りする為にも悪くはないのですが、法律に関する専門家、いかがでしょうか。

法律に関する専門家：そうですね。入れれば入った方が良いとは思いますが、この程度の有害事象のレベルで他のケースではどうなのかという、他との比較というところで、どうなのでしょう。この程度であれば保険に入らないといことであればそれでも良いでしょうし、他との関係もあると思っています。

医学の専門家：考量という感じですね。生命倫理の専門家いかがでしょうか。

生命倫理の専門家：元々治療としても行われるのですよね。何かあったときは、患者さんへ適切な治療を行うということで整理できるような気が致します。研究に上乗せで何か行う形でもないので、医療の範囲で対応できるのではないかと思います。ただし、研究者が操作を誤って被害を受けたときはどうなりますか。

医学の専門家：それは自分の責任ですね。
多施設共同研究ではないですね。基本的には東横病院で申請者がメインで行うのでしょうか。

申請者：はい。

医学の専門家：申請者、気を付けて行ってください。

申請者：通常診療時の針刺し等を自身で行ったときの対応と同じだと思います。針よりは問題ありません。

医学の専門家：この程度ですと保険会社に聞いても保険会社に利益がでないの
で、入れない可能性もあります。そのようなところでご意見なければこの点は良
しと致します。

年齢の問題についてですが、20歳以上となっておりますが、幾人かの委員から年
齢に対する幅についてのご意見がでておりますが、その点はどうか記載なさいまし
たか。

申請者：はい。恐らくGSMの名称の定義が分かり難くしてしまったのではないかと
思います。低エストロゲン状態に一定期間さらされている状態となりますので、乳がんの
治療後や、早発閉経の方など、一般的な50歳前後の自然閉経だけではございませ
ん。その点が言葉足らずであったのと、プロトコールと説明文書に
差異がありましたので、修正し、自然閉経も疾患による閉経も若年でもGSMにな
る得る人というところが網羅できる文に修正いたしました。

医学の専門家：背景のところホルモンについての不一致があるのではというご
指摘もございました。

申請者：主にプロトコールの背景や説明文書の冒頭かと思えます。修正で文章を
追加し、所謂自然の閉経、乳がん術後・治療中、若年のがんの治療などの文言を
加えました。

医学の専門家：委員の皆様ご確認いただけましたでしょうか。

今の点は角度を変えて数人の委員よりご指摘がありました、よろしいでしょうか。追加でなにかご意見ございますか。(意見はでなかった)
次に、費用についてのご指摘がございましたが、線引きがはっきりしない、よく分からないといったご意見ですが、いかがでしょうか。

申請者：通常診療として実費を払わなければならない部分と研究としての部分とで明細が分かっていると受け取れる記載でしたので、検査・治療含めてという内容に修正をいたしました。レーザー治療は、検査も治療も全部含めて33,000円(税込)と今の診療で設定しております。今治療をされている方でも、この研究に参加した方でもこちらの金額になります。

医学の専門家：保険診療の場合ですと患者さんに請求すると混合診療になり、後で返金を求められる事になる場合がありますが、今回は自費診療なので、その点を患者さんにご納得いただければ問題ないということでしょうか。

申請者：自費診療のため、病院としては持ち出しになりますが、通常でもその運用にしております。

医学の専門家：この様にお金が入ると医療監視が入る際に過剰に反応してしましますが、この点は問題なさそうです。医学の専門家、問題ないでしょうか。

医学の専門家：問題ございません。

医学の専門家：金額については複数名からご意見をいただいておりますので、今回患者さんに大きな負担が出ない事が確認できました。費用について他の委員の皆様方、追加のご意見はありますか。(意見はでなかった)

申請者、患者さんによくご説明いただいて不利なことにならないようにしていただきたいという点が倫理委員会からのコメントになります。

他に、細かくは用語の統一の問題がありました。

申請者：用語は統一して修正を行いました。

医学の専門家：はい。私からの質問は以上になりますが、委員の先生方は何かございますか。

法律に関する専門家：1点よろしいでしょうか。90°プローブと360°プローブの違いを先ほどご説明いただきましたが、90°プローブの場合は一方向に照射される、360°プローブの場合は、4方向に照射されるという説明だったのですが、そうしますと、90°プローブの場合は途中でぐるぐる回転させて4方向に照射させ

るのでしょうか。治療の時間が90°プローブと360°プローブで違ってくるのではないのでしょうか。

申請者：4方向を一度に照射できる360°プローブの方が施術の時間が早くなりそのようなイメージがあると思います。しかしながら、術者の技量に依存するところが大きく、時間はさほど変わりません。挿入も膣の奥から順に照射していくのですが、回転の回数が少し変わりますが、0.25秒、0.5秒程度の照射かける膣の長さなので、そこまでの差が出ないものになります。

医学の専門家：実際の操作の違いでは分からないのでしょうか。

申請者：分かりません。術者が楽かどうかになります。

法律に関する専門家：そうしますと、今回の研究目的としては90°プローブと360°プローブでは痛さが違い、360°プローブの方が良いという結論に持って行くのが重要で、90°プローブと360°プローブの他の効果は変わらないという事を明確にするのが目的ということでしょうか。

申請者：はい。

法律に関する専門家：QOLアンケートを見ると、痛みの部分では差が出てくるけれども、他の質問事項である痒みや尿痛とか尿意切迫、灼熱感などはどちらを使っても同じだという事でしょうか。

申請者：はい。その様に想定しております。

法律に関する専門家：分かりました。

医学の専門家：術者の技量が高ければ、90°プローブと360°プローブどちらも同じだったということになる可能性も有り得るという事ですね。

申請者：90°プローブの四角い部分は360°プローブよりもかなり痛みがあります。ご高齢になればなるほど大変な痛みを感じます。その為、差は出ると予想しております。

医学の専門家：分かりました。他はいかがでしょうか。一般の立場の委員からは共同と協働についてのご指摘がございました。申請者、どの様に対応されましたか。

申請者：今回の場合は共同研究の場合の共同ですので、そのままの用語でよろしいかと思えます。

医学の専門家：一般の立場の委員、よろしいでしょうか。

一般の立場の者：私共の市民活動の分野では、共同の「共に同じ」を使用する時は共同募金などの皆が同じことをする時です。自治体と企業、大学病院と民間企業など全く違う主体が共通の目標に向かって何かをやろうとするときは、「共に働く」を使用します。一般論として、私共の世界ではそういった使い方をしておりますため、それぞれの特質を生かして、大学と企業、あるいは学校と企業などそれぞれ違う特質、違う立場の人達が同じ目標に向かってやれることをやっているときは、共に同じではなく、共に違う為「協力して働く」、共同創造（コプロダクション）そういう言い方を私共は使用しておりますため、いかがでしょうかと申し上げましたが、ご判断していただいて問題ございません。

医学の専門家：習慣的には共同を使用しますが、誤用があることもございます。確かに医学部の教育の方では「共に働く」を私自身も使用しております。使い分けている部分とそうでない部分がございます。習慣的には共同を使用しております。

一般の立場の者：それであれば問題ありません。

医学の専門家：では、そのままの記載にさせていただきます。
他はよろしいでしょうか。一般の立場の委員何かございますか。

一般の立場の者：大変よく分かりましたので、問題ありません。

医学の専門家：他に全体で落としているポイントはございませんか。生命倫理の専門家よろしいでしょうか。

生命倫理の専門家：私からの質問につきましては概ねご回答頂けております。私が勘違いしていた部分もございました。侵襲性が大きいのはと、思っておりました。損傷を起こす可能性がある」と計画書1ページに記載がありましたので、損傷の可能性について患者さんにお伝えしなくても良いのかと思いましたが、ほとんどないという事が分かりました。日常生活の注意事項についても医療としてインフォームドコンセントをしていただくと回答を頂きました。懸念していた部分は問題ございません。

医学の専門家：分かりました。オブザーバーの皆様も何かございましたらご発言

ください。追加で何かお伝えしたいことなど、サポートスタッフの陪席者の先生や、陪席者の事務担当者もよろしいでしょうか。

陪席者：私の方からはありません。

医学の専門家：はい。事務担当者、よろしいでしょうか。（首肯を確認した）
そうしますと、本日配付致しました書類で確認を頂きました。申請者と陪席者には一旦ご退席頂きます。

---申請者・陪席者退席---

医学の専門家：今申し上げましたとおり、本日の段階で修正版のプロトコールも提出されております。いかがでしょうか。承認は難しいというご意見があればご発言をお願い致します。（意見はでなかった）
本日の書類で承認し、厚生局へ提出いただく事にご賛成の方は挙手をお願い致します。（委員全員の挙手を確認した）
委員全員の挙手確認が取れましたので、承認と致します。

---申請者・陪席者入室---

医学の専門家：説明を聞くと想像通り四角のプローブの方が痛いという事で、大きな合併症はなく、どこかの段階で誰かが大規模な観察研究をしていてくれたらもっとデータが揃っていたのにとこの感想です。承認が取れていない機器ですので、誰かがこのようにしっかりと、研究をするのは非常に重要です。
申請者、承認となりました。最後まで細かくチェックをした上で厚生局へご提出ください。非常に貴重なデータとなりますので、頑張ってください。本日はありがとうございました。

申請者：ありがとうございました。

以上の審議に基づき、承認とした。

【次回開催予定日及び開催予定時間】

- 2022年2月17日（木）午後6時00分予定 以上