

別紙様式1(第6条関係)

香川大学動物実験計画書

香川大学長殿

香川大学動物実験規則第6条に基づき、下記のとおり申請します。

<input checked="" type="radio"/> 新規	※受付番号 A34
<input type="radio"/> 変更	
<input type="radio"/> 継続	
変更又は継続予定の計画書承認番号:	

申請年月日：平成29年06月05日

※受付年月日：平成29年09月05日

研究課題	新たな軟性内視鏡用・消化管留置型・着脱式・デバイスデリバリー・ステーション・システム(Device Delivery Station System: DDSS)を用いた胃ESD人工潰瘍底に対するネオパール被覆ESD(DDSS-ESD)と従来のネオパール被覆ESD(Conventional Neoveil-ESD(CN-ESD))における被覆時間および後出血に対する試験
研究目的	<p>近年、低侵襲的治療であるESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)による早期消化管癌の切除件数は、急増している。胃ESDは、一部の先進施設で施行されており、一定の施設基準を満たさなければならない。当院では胃ESD経験数500例以上のエキスパートの消化器科医を有し、積極的に胃ESDを施行し、高い一括根治治療切除率を得ている。胃ESDでは、術後の人工潰瘍底は、大きく、縫合することが困難であるが、世界的にも、胃ESD後の人工潰瘍は閉鎖もしくは被覆したほうが、WBC、CRP、発熱を抑制できると報告があるが、大きな潰瘍の縫合は困難であった。ESD術後には、病巣が剥離されたあとに、大きな(2-10cm)の人工潰瘍底ができるが、現在では、このような術後創面は、2ヶ月かけて自然治癒による閉鎖を待っている状況である。このような術後創面に対し、クリップ閉鎖やネオパール®シートによる潰瘍底の被覆術の報告がある。クリップや縫合閉鎖では、もともと残った筋層と剥離された2-10cm程度の粘膜～粘膜下層までの欠損部を閉鎖しても、筋層が余った層になり、折りたたんで、閉鎖しているような、やや無理な状態で閉鎖している。ESDで無くなった粘膜-粘膜下層は、何かで被覆・充填する方が、後の胃の変形や、蠕動不全も予防できる。とくに5-6cmを超える大きな粘膜欠損部は、クリップ閉鎖は不可能である(クリップ閉鎖の限界は、4cmまでである)。そこで、組織被覆剤ネオパール®シートによる潰瘍底の被包は理想的であり、様々な、消化管穿孔や出血にも応用されている。しかし、従来のネオパール®シートは、薄いシートであり、水に濡れると固まり、潰瘍底になかなか貼付できないとの指摘が多く、日本消化器内視鏡学会でも、ネオパールを如何に胃内や大腸内に持っていけるか(デリバリーできるか)が、大きな課題となっており、現在、各大学で開発が急ピッチで進められている。</p> <p>本研究の目的は、従来のネオパール被覆ESD(Conventional Neoveil-ESD(CN-ESD))における被覆時間と、当院で発明した、新たな軟性内視鏡用・消化管留置型・着脱式・デバイスデリバリー・ステーション・システム(DDSS-ESD)を用いて、創面閉鎖・被覆した被覆時間を検討し、実際にネオパール被覆が手技的に可能かどうかを検討する。また、ネオパール被覆による負担の軽減することが可能か検討する。</p> <p>ネオパールのみでなく、内視鏡治療に使用される各種デバイス(電気メスや止血鉗子やネオパールなど)は、1回1回内視鏡鉗子口から、もしくは、内視鏡そのものを出し入れすることで処置部位まで運ばれている。</p> <p>現在、とくにデリバリーが困難な素材に薄いシート状の材質で、水に濡れたら使用できなくなるもので、その代表がネオパール®であり、科学的検証に基づき、患者に最適の医療を提供するための試験である。</p>

動物実験責任者 (問合せに対応できる連絡先を記入すること)	部局・講座名	職名	氏名
	医学部 消化器・神経内科	講師	森 宏仁 印
	TEL(内線):5307	E-mail:hiro4884@med.kagawa-u.ac.jp	

動物実験実施者	・上記の動物実験責任者を必ず実験実施者に含めること(備考欄に「動物実験責任者」と記入すること)。 ・主立って実験を行う者がある場合は、備考欄に「代表者」と記入すること。 (動物実験責任者が代表者の場合は、「動物実験責任者・代表者」と記入)					
	部局・講座名	職名	氏名	受講確認番号	有効期限	備考
1	消化器・神経内科	講師	森 宏仁	A0368		動物実験責任者・代表者
2	消化器・神経内科	講師	小原 英幹	A0413		
3	消化器・神経内科	助教	西山 典子	A0424		
4	消化器・神経内科	医員	小林 伸也	A2079		

実験実施期間 (期間は3事業年度以内)	開始希望日:平成29年07月01日	(実験開始の希望日を記入。ただし、実験は必ず承認後に行うこと。)
	終了予定日:平成32年03月31日	(実験の実施期間は、3事業年度以内とすること。)
	変更希望日:	(計画変更実験の開始希望日を記入。ただし、実験は必ず承認後に行うこと。)

飼育施設及び実験室 (動物実験施設以外の場合は、施設名及び設置承認番号を記入のこと)	飼育施設						
	番号	部局	棟	階	部屋番号	室名	遺伝子対応
	0701-2	総合生命科学研究センター	動物実験施設				○
	実験室						
	番号	部局	棟	階	部屋番号	室名	遺伝子対応
	0750-3	総合生命科学研究センター	動物実験施設				○

使用動物		使用予定数(匹数)			微生物学的品質	予定入手先
動物種	系統	1年目	2年目	3年目		
犬	ビーグル犬	20	10	10	その他	北山ラベス

実験方法	<p>動物に加える実験操作ごとに、苦痛のカテゴリを示す。使用動物数の根拠を具体的に記入する。また、動物の苦痛軽減・排除方法とも整合性をもたせる。エンドポイントを考慮する必要がある実験については、その基準について記入する。</p> <p>同様の手法を用いる実験系が既に確立されていることを証明する為に、関連する論文等を「その他」に記入のこと。</p>
<p>術前の絶食は、当日のみとする。</p> <p>具体的には絶食は24-48時間。絶食は12-24時間である。(したがって経口摂取による苦痛カテゴリはCとなる)</p> <p>鎮静・麻酔(使用薬剤、投与量、投与部位);硫酸アトロピン0.25mg、ケタミン10mg/kg、キシラジン4mg/kg皮下注射で導入し気管内挿管の上GOS(セボフルレン2%吸入)で麻酔を維持する。(苦痛度B)</p> <p>大きさが40mmの早期胃がんと仮定した病変を対象とする。</p> <p>従来のネオベール被覆ESD(Conventional Neoveil-ESD(CN-ESD)では、40mm四方の四角形に切り出したネオベールを、内視鏡鉗子口から挿入した把持鉗子でつかみ、内視鏡の横に沿わせて、胃内に挿入する。術時間は、内視鏡挿入時から、貼付終了時までと定義する。</p> <p>新たな軟性内視鏡用・消化管留置型・着脱式・デバイスデリバリー・ステーション・システム(DDSS)を用いて、胃内にネオベールを貼付する群(DDSS-ESD)では、術時間は、内視鏡挿入時から、貼付終了時までと定義する。</p> <p>ESD自体の苦痛カテゴリはB程度であり、全身麻酔をかけるためCとする。(根拠は、ESDは胃癌・大腸がん患者では、人でも全く痛みのない治療法として保険適応されているため。)</p> <p>DDSS-ESDの手順は以下のようである:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.ネオベールシートを40mm四方の四角に切り出す 2.切り出されたネオベールシート(以下PGA)の4隅に色違いの外科縫合糸で径3-4mm程度の輪っかを作成する。さらにPGAの中心部にも1か所、外科縫合糸で径3-4mm程度の輪っかを作成する。 3.直径12mm、長さ50mmの食道静脈瘤硬化療法用(EIS)バルーンの中に、径5mmの経鼻内視鏡を挿入する。 4.EISバルーンと経鼻内視鏡の間隙に出来た空間にPGAを円筒状に挿入する。 5.EISバルーンに、バルーンの外側が膨らまない程度の約4.5mlの空気を注入する。バルーンは内側と外側に均等に膨らむために、PGAはEISバルーンの内側のふくらみと内視鏡の間に密封され、DDSSが完成する。 <p>術後には、抗生剤の投与は、人と同様に行わない。術後の絶食期間は、人と同様に術後2日目から食事を開始する。</p> <p>術後の内視鏡観察は、毎日行わず、ESD同様に全身麻酔下に、術後14日目と30日目のみである。</p> <p>本試験の研究代表者(HM)により、CN-ESDと、DDSS-ESDをsealed envelope法で無作為に割り付ける。ESD施行時に主治医から、いずれの方法でESD後創面処置するか指示のあることを試験前に事前説明を行っておく。ESD施行医は、どちらの群かESD切除開始時まで知らされない。ESD当日、ESD施行内視鏡医は、主治医の付き添いのもと、ESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)による早期胃癌の切除後の創面をCN-</p>	

ESDと、DDSS-ESDを用いて、創面被覆するように指示される。

主治医は、各群でのデータを入力し、解析担当医師(HM、SK)が各群での以下の主要評価項目と副次評価項目につき医学統計解析を行う

主要評価項目：CN-ESD群と、DDSS-ESD群の被覆時間に差異(被覆時間は、口からデバイスが入って、人工潰瘍底にPGAが被覆終了までの時間と定義する)観察は実験日当日のみである。

副次評価項目：

①術後穿孔率(術直後-術後14日まで)(術後には、抗生剤の投与は、人と同様に行わない。術後の絶食期間は、人と同様に術後2日目から食事を開始する。

術後の内視鏡観察は、毎日行わず、ESD同様に全身麻酔下に、術後14日目と30日目のみである。)

②術後出血率(術直後-術後14日まで)(術後には、抗生剤の投与は、人と同様に行わない。術後の絶食期間は、人と同様に術後2日目から食事を開始する。

術後の内視鏡観察は、毎日行わず、ESD同様に全身麻酔下に、術後14日目と30日目のみである。)

③術後の創面創傷治癒の差異(再生上皮形成までの日数)(術後の内視鏡観察は、ESD同様に全身麻酔下に行い、術後14日目と30日目である。術後には、抗生剤の投与は、人と同様に行わない。術後の絶食期間は、人と同様に術後2日目から食事を開始する。

術後の内視鏡観察は、毎日行わず、ESD同様に全身麻酔下に、術後14日目と30日目のみである。

④術後の胃変形・蠕動不全などの変化(術後60日まで)(術後の内視鏡観察は、ESD同様に全身麻酔下に行い、術後14日目と30日目である。術後には、抗生剤の投与は、人と同様に行わない。術後の絶食期間は、人と同様に術後2日目から食事を開始する。

術後の内視鏡観察は、毎日行わず、ESD同様に全身麻酔下に、術後14日目と30日目のみである。

術後には、抗生剤の投与は、人と同様に行わない。術後の絶食期間は、人と同様に術後2日目から食事を開始する。

術後の内視鏡観察は、毎日行わず、ESD同様に全身麻酔下に、術後14日目と30日目のみである。

犬の苦痛は、ESDは人で保険収載されており、人でも最も低侵襲な内視鏡手術であり、患者も翌日から歩行が自由なほどであり、犬においても、体表に創部もなく、痛みも、人と同様にないものと思われる。

安楽死が必要になる可能性は低く、本動物実験犬は、他の実験での犠死に使用される。

動物数は、DDSSの試作機の開発に応じて1年目20例、DDSSを改良し2年目10例、さらに改良し3年目10例でPMDA申請を予定している。

特殊実験区分	<input type="checkbox"/> 1.感染実験 安全度分類: <input type="radio"/> BSL1 <input type="radio"/> BSL2 <input type="radio"/> BSL3 注)資料を添付 添付資料: 添付無し
	<input type="checkbox"/> 2.遺伝子組換え動物使用実験 注)下記の届出・申請書(別紙様式1)のコピーを添付 遺伝子組換え実験受理・承認番号: 区分: <input type="radio"/> P1A <input type="radio"/> P2A <input type="radio"/> P3A 有効期間: まで 遺伝子組換え実験受理・承認番号: 区分: <input type="radio"/> P1A <input type="radio"/> P2A <input type="radio"/> P3A 有効期間: まで
	<input type="checkbox"/> 3.放射性同位元素・放射線使用実験
	<input type="checkbox"/> 4.化学発癌物質・重金属・毒劇物を用いた実験 注)化学物質等安全データシートを添付 薬物名:
	化学物質等安全データシート: 添付無し
	<input type="checkbox"/> 5.ヒトから直接採取した材料を用いた実験 医学部倫理委員会の審査結果通知書(受付番号:)

動物実験の種類	<input checked="" type="checkbox"/> 1.研究	「2.教育」を選択した場合は、対象学生を選択し、対象学部、学年、講座・演習名を記入してください。 <input type="checkbox"/> 2.教育 <input type="radio"/> 一部の学生を対象とした教育実習 <input type="radio"/> 学年単位の学生を対象とした教育実習 <input type="checkbox"/> 3.その他() 対象学部: 学年: 講座・演習名:
	<input type="checkbox"/> 2.教育	
	<input type="checkbox"/> 3.その他()	

動物実験を必要とする理由	<input checked="" type="checkbox"/> 本研究が動物実験の不要な繰り返しにならないように検討した。 <input checked="" type="checkbox"/> PubMed <input type="checkbox"/> 医学中央雑誌 <input type="checkbox"/> その他 ()
	<input checked="" type="checkbox"/> 1.動物実験以外の実験系および実験動物以外の生物種への代替を検討したが、代替法がない。
	<input type="checkbox"/> 2.苦痛度のより低い実験法への代替等が可能か検討したが、代替手段の感度・精度が不十分だった。
	<input type="checkbox"/> 3.その他 ()

想定される苦痛の категория	<input type="radio"/> A.生きた動物を用いない実験
	<input type="radio"/> B.脊椎動物を用い、動物に対してほとんどあるいはまったく不快感を与えないと思われる実験
	<input checked="" type="radio"/> C.脊椎動物を用い、動物に対して軽度のストレスまたは痛み(短時間持続するもの)を伴うと思われる実験
	<input type="radio"/> D.脊椎動物を用い、回避できない重度のストレスまたは痛み(長時間持続するもの)を伴うと思われる実験
	<input type="radio"/> E.無麻酔下の脊椎動物に、耐えうる限界に近い またはそれ以上の痛みを与えようと思われる実験

動物の苦痛軽減、排除の方法	<input type="checkbox"/> 1.短時間の保定・拘束および注射など、軽微な苦痛の範囲であり、特に処置を講ずる必要はない。
	<input type="checkbox"/> 2.科学上の目的を損なわない苦痛軽減方法は存在せず、処置できない。
	<input checked="" type="checkbox"/> 3.麻酔薬・鎮痛薬等を使用する。 ()内に具体的薬剤名及び投与量・投与経路を記入する (1)鎮静・麻酔(使用薬剤、投与量、投与部位);硫酸アトロピン0.25mg、ケタミン10mg/kg、キシラジン4mg/kg皮下注射で導入し気管内挿管の上GOS(セボフルレン2%吸入)で麻酔を維持する。)
	<input type="checkbox"/> 4.動物が耐えがたい痛みを伴う場合、適切な時期に安楽死措置をとるなどの人道的エンドポイントを考慮する。
	<input type="checkbox"/> 5.その他 具体的に記入 ()

安楽死の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 1.麻酔薬等の使用 ()内に具体的薬剤名及び投与量・投与経路を記入する (ペントバルビタール100-150mg/kgを静脈内投与する)
	<input type="checkbox"/> 2.炭酸ガス
	<input type="checkbox"/> 3.中枢破壊 具体的に記入 ()
	<input checked="" type="checkbox"/> 4.安楽死させない。 その理由 (本試験では、ESDでの創面の治癒の過程とデバイスの効果のみに主眼を置いていたため、安楽死はないが、完全とは言えないため一応、安楽死の可能性も記載した。安楽死処置をする場合の条件は、「術後に実験犬の容態が急変し救命不可能と判断した場合にのみ、安楽死を実施する。)

動物死体の処理方法	<input checked="" type="checkbox"/> 1.外部業者に委託
	<input type="checkbox"/> 2.その他 具体的に記入 ()

その他	特記事項、麻薬研究者名など、必要・参考事項を記入すること。 変更申請の場合は、変更の概要(変更理由及び変更概要)を記入すること。				
麻薬取扱者	研究者氏名	施用者氏名	有効期間	研究者届出自治体	免許番号
	吉田 宏仁		2019-12-31	香川県	95006
関係論文	Mori H, Kobara H, Fujihara S et al. Feasibility of pure EFTR using an innovative new endoscopic suturing device: the Double-arm-bar Suturing System (with video). Surg Endosc., 2014, 28: 683-690, IF:3.256				
特記事項					

※ 香川大学電子申請システム(遺伝子組換え実験/動物実験)による申請その他書類に限り、申請者等の本人確認のための押印は省略できるものとする。