

第 41 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法

2016年5月8日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科

佐藤雅昭

1. マイクロコイルの併用に関しては、当初試験実施計画書に副次解析として「マーキング種類別」によるサブグループ解析を行う旨が謳われていたが、肺表面のインジゴカルミンのみによるマーキング、肺表面のマイクロコイルによるマーキング、肺表面の両者を用いたマーキング、肺深部のマイクロコイルを用いたマーキング等のそれぞれが必要となる患者はそもそも状態が異なる集団であると考えられ、それぞれにマーキングの意義や示すべき事柄が異なること（例えばマイクロコイルを用いることの意義は、インジゴカルミンによるマーキングで十分な患者の情報が多数集まっても評価出来ない）から、ひとまとめにして評価することの妥当性に疑問がある。

この点は前回までの照会事項回答にて申請者側にもある程度理解頂いたところと認識しているが、単なるマーキング種類別のサブグループ解析ではなく、事前の計画段階で判断しうる臨床的な状況（予めマイクロコイルが必要と考えられる集団とそうでない集団等）毎に主たる解析として基準を設けて評価することの必要性が考えられる中、インジゴカルミンとマイクロコイルを共に使用できる集団に対して包括的に評価を加えることは、両者互いの成績を誤って上振れあるいは下振れに評価する可能性を内包しており、各技術の正確な評価には資さないため、特にマイクロコイルを用いる意義についてはインジゴカルミンのみを用いる症例とは別途、明示的に評価すべきと考える。

その観点に立って、マイクロコイルの使用は先行臨床研究が実施されていない為、一定例数の集積がなされた段階でより慎重に評価を開始する必要性が認められる一方、インジゴカルミンのみを用いる症例においては先行臨床研究においても十分に実績が積まれ、ある程度に有効性と安全性が予見できる技術と推察されることから、後者はより迅速な評価療養を実施しても差し支え無いと考えられる。

以上の観点から、今回の技術にあってはまずインジゴカルミン単独の性能評価を主とする試験計画とすべきではないか。

【回答】

ご指摘に従い、今回はインジゴカルミン単独の評価を行うよう試験計画を変

更いたしました。これに伴い、評価対象症例数を 180 症例 220 病変から、160 症例、210 病変に変更、また試験期間も 1 年間から 10 か月間に短縮して、より迅速な評価療養を実施いたします。

またマイクロコイルを併用した方法については別途、医師主導の phase I study を進め、しかるべき時期にさらなる評価を検討したいと考えます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法

2016年6月10日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科：佐藤雅昭

1. 試験実施計画書 p11 に登録方法として、「一次登録として、web から匿名化した臨床情報（CT 画像等を含む）を入力する。各施設のパソコンから本試験の登録サイトにログインし、web 上の案内に従って必要な情報を入力する（入力項目は CRF の一次登録の頁に記載）」と記されている。しかし、実際に CRF の頁を参照しても「CT 画像等」の具体的内容は明らかでない。試験実施計画書に一次登録時に web 上に登録する必要な情報（「CRF 画像等を含む」の具体的な内容）を全て示す必要がある（8 章との間で不整合が生じないように留意されたい）。

本試験では一次登録後二次登録までの間に、web に登録された情報に基づき「症例検討委員会に属する第三者」が「(①肺悪性腫瘍が疑われる、または診断のついた症例で、定型的な肺葉間以外の切離線の設定が必要な症例、②術中同定困難が予想され、切除マージンの確保に注意を要する症例) からの逸脱がないことを確認」することとなっており、必須情報が事前に明示的に特定されていないことによる混乱を避ける必要があるためである。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。一次登録の際の「CT 画像等」は CT での、切除対象となる病変の解剖学的位置（区域）、最大径、深さ、性状、GG0%を指します。またこれらの情報に基づく症例検討委員による審査で疑義を生じた場合は、匿名化した CT 画像の送付を実施施設からとりよせたうえで判断を行うことを計画しています。記述が曖昧であったため修正を加えました。

2. 試験実施計画書 p17 に「効果安全性評価委員会への報告手順は付録として添付されている文書を参照する」とあるが、本臨床試験の効果安全性評価委員会への報告手順を記した文書が添付されていないようであり、追加が必要である。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。文書が添付されていなかったか、「安全性情

報の取扱いに関する手順書」との明記がなく、手順が明確となっておりませんでした。あらためて「安全性情報の取扱いに関する手順書」を添付するとともに、計画書内にも明記いたしました。

3. 試験実施計画書 p12 に二次登録時の手続きとして「既に一次登録されており二次登録がされていない患者が選択できるようになっているため、ここから当該患者を選択する。患者情報は既に匿名化されているが、一次登録の内容（手術予定等）から、各施設では容易に患者を識別できる。」とされている。

本臨床試験では、一次登録直後に二次登録できる訳では無く、医療機関の状況も多様であることから、患者の取り違えが懸念される（例えば、本試験に多数患者が登録される医療機関では同時に複数の患者の二次登録が行われる可能性があること、本臨床試験以外の研究や診療において一般的な医療技術と同様の医療技術が実施される医療機関がある場合には本臨床試験への同意を取得していない患者を誤って二次登録してしまう可能性があること、等）。

最新版の試験実施計画書の登録方法のもと上記例示のような取り違えが生じない体制で本臨床試験が実施されることを、全参加予定施設に確認した上で「各施設では容易に患者を識別できる」と記載されていると理解して良いか？

もし確認されていないようであれば確認が必要である。

【回答】

ご指摘いただきました通り、単に「容易に識別できる」との記載は不十分であり、下記の方法によって各施設が確実に患者を識別し取り違いを防ぐよう、リスク管理を行います。

- ・患者固有の識別番号が一次登録時に割り振られ、各施設は患者と識別番号を連結したうえで、この識別番号を使って二次登録を開始する。
- ・二次登録では患者情報は既に匿名化されているが、登録の内容（手術予定等）からも、各施設では同一患者の情報として矛盾がないか注意する。

尚、このような連結匿名化については、その対応表の管理を各施設とするか中央管理とするか議論のあるところと思います。本試験では各施設での対応表管理となりますが、患者取り違えを防ぐためのリスク管理において最善を尽くせるよう、下記のようにあらためて対策を検討しました。

まず、本研究では、EDC システムを用い、患者情報（診療録等）を基に研究者が端末操作で登録を行うと、自動的に匿名化され番号が自動発番されるシステムを用いています。こうして自動発番された情報はこの時点で研究者に対応が認知され、その情報を対応表に残し、必要時の入力の際にこれを参照します。

この際、対応表を研究者個人管理とすることは、紛失や取違、研究者の異動等による混乱の原因となりうるため、診療科内で、研究者個人に依存しない最善の管理、たとえば電子媒体であれば院内のセキュリティーが行き届いたサーバー上で、各施設の試験責任医師・分担医師がリアルタイムで原本ファイル一つを共有することを原則とします。また、EDC アカウント管理の一環として、責任医師の異動時には、データセンターから連結可能匿名化表の施設での保管状況について確認をとることも検討します。さらに対応表には下記のようなひな型を用い、取違いや書き間違いによるエラーを極力なくす対策を行います。

匿名化連結表・施設保管用

(重要)この表は、本試験で発番されたIDと患者を連結する非常に重要な表になります。紛失や研究者の異動等により、患者の追跡ができなくなるなど試験に大きな支障をきたす可能性があるため、電子媒体であれば院内のセキュリティーが行き届いたサーバー上で、各施設の試験責任医師・分担医師が原本ファイル一つをリアルタイムで共有してください。
止むを得ず紙媒体として使用する場合には、原本は一部として科内の研究に関する必須文書を保管するファイル内に適切に保管し紛失を防いでください。
対応表には下記のようなひな型を用い、取違いや書き間違いによるエラーを極力なくす努力をしてください。
また、本対応表は、モニターが貴施設訪問時に、診療録とViedocに入力されているデータを照合する際に必要となります。

施設内での重複登録が起こらないように最善の注意を払って下さい。

| 試験登録ID Viedoc 自動発番番号 | 院内診療録ID | 一次登録日 YYYY/MM/DD | 二次登録適格性 適格/不適格 | 二次登録日 YYYY/MM/DD | 結果登録日 YYYY/MM/DD |
|----------------------------|---------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| 例) 01-001 | AAAAAA | 2016/8/1 | 適格 | 2016/8/3 | 2016/8/4 |
| 例) 01-002 | BBBBBB | 2016/8/2 | 不適格 | | |
| 01-001 | | | | | |
| 01-002 | | | | | |
| 01-003 | | | | | |
| 01-004 | | | | | |
| 01-005 | | | | | |
| 01-006 | | | | | |
| 01-007 | | | | | |
| 01-008 | | | | | |
| 01-009 | | | | | |
| 01-010 | | | | | |
| 01-011 | | | | | |
| 01-012 | | | | | |
| 01-013 | | | | | |

これらの対策により、研究者が迅速に匿名化した患者の情報を診療録と連結し visit 毎の入力や安全性の入力を遅滞なく行うことができるという利点があります。こうして得られた患者情報は、匿名化の上で、東大の臨床研究支援センターデータ管理者が最終的に管理し、log 確認や等によって不正なアクセスがないことも確認できます。各施設で匿名化した状態でセンターに伝達される情報には個人を特定できる診療録番号等の情報がすでに含まれていないので、被験者の個人情報保護の観点からも望ましいと考えます。

確かに、対応表を中央管理としないことは、先に述べた紛失等の問題があり

ますが、逆に中央のデータセンターの煩雑性やエラーの温床になるリスクを避け、迅速性を優先した対応が可能となる利点があります。また上記の施設レベルでの対策に加え、モニタリングや監査（SDVによる照合作業）を通じて原データと入力されたデータの整合性について確認することで、取り違いのリスクを軽減することは十分可能であると思われます（添付いたしましたモニタリング手順書を参照頂けますとわかる通り、早くより SVD を実施し、定期的に照合作業を行っていきますし、本試験では監査を実施する予定としております）。データ管理方法のみならず、これらを組み合わせて研究のデータの質を担保していきたいと考えます。

最後に、これらの問題はデータセンターの体制そのものにも関わる重要なご指摘であると考えますので、現時点では以上のように考えますが、引き続き関係者ととも検討を行っていききたいと考えます。

4. 試験実施計画書等では「一次登録」「二次登録」と表記されているが、同意説明文書上に「仮登録」「本登録」という文言が残っているようなので、それぞれ「一次登録」「二次登録」とした方が良いと思われる。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法

2016年6月13日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科：佐藤雅昭

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の3. について

今回の回答内容と実施計画書の規定に乖離があるので当該部分の修正をすること。

具体的には実施計画書 p22 に「患者から同意が得られた場合には、個人情報保護のため東京大学医学部附属病院の試験責任医師は連結可能匿名化を行ったうえで、患者をデータベースに登録する。」「他施設についても、東京大学医学部附属病院と同様にデータの連結可能匿名化を行ったうえで、患者をデータベースに登録し」とされているが、今回の回答によると、登録前に連結可能匿名化を行うのではなく登録時にデータセンターから発行される番号（試験登録ID・自動発番番号）と各医療機関内での患者識別のためのID（院内診療録ID）との対応表を作成するとの流れになっているため、上記引用部分を修正しておく必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。研究計画書の記載を、本研究で使用するデータベースの具体的手順と齟齬のないよう、以下の記載に修正いたしました。

「患者から同意が得られた場合には、試験責任医師又は分担医師が患者情報の登録を行うが、登録時にデータベースの通し番号が自動発番され、個人情報保護のための連結可能匿名化がなされた上で患者登録が完了する。」

以上