

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 藤原 康弘 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; height: 40px; margin: 5px 0;"></div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント:

「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（整理番号 B060）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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
適応症：微小肺病変
内容： (先進性) 手術中同定困難な小型肺病変に対する術中同定法として行われてきた CT ガイド下経皮的マーキング法は肩甲骨裏面など部位の制限と、致命的になりうる空気塞栓のリスク(発生率 1～2%)が大きな問題である。2012 年以降、バーチャル気管支鏡と青色色素・インジゴカルミンを使用し、複数個所のマーキングを同時に行い肺表面に地図を描く「マッピング」の新たな方法 virtual assisted lung mapping (VAL-MAP)を開発、臨床研究を行ってきた。本法のメリットは術中に病変部位を同定するだけでなく、十分な切除距離(マージン)を確保できることにある。国内 17 施設による多施設共同研究では 2016 年 4 月に症例集積が 500 症例に到達し、高い有効性、再現性、安全性が示された。本法により今まで手術適応とならず経過観察されていた病変が切除可能となり、肺癌を疑うすりガラス様病変においては、10 mm 未満で切除対象となったうち 80%が肺癌、約 6%が前癌病変だった。この結果は、肺癌の早期発見・早期治療につながると考えられる。 (概要) 本試験は、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微小肺病変を対象とする。一定の基準を満たした患者に対して手術前々日～当日の間に、気管支鏡下に青色色素・インジゴカルミンによるマーキングを肺の複数個所に施し手術に臨む。主要評価項目は、微小肺病変切除成功率(2cm以上または腫瘍最大径以上の切除マージンを確保した切除)と定義する。副次評価項目として、マーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、および安全性を評価する。 マーキング手技では、CTに基づきバーチャル気管支鏡を用いてマーキングに利用する気管支を事前に同定しマーキング計画を立てる。手術前々日～当日の間に、局所麻酔、

軽度鎮静下に気管支鏡を施行、所定の気管支の枝に気管支鏡を誘導しカテーテルを使って色素噴霧を行う。続いてCTを撮影し実際のマーキングと病変の位置関係を確認し手術に備える。手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術（部分切除または区域切除）とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施す。

(効果)

これまで国内全 17 施設による多施設共同研究（インジゴカルミンによる肺表面の複数マーキング）を行い、2016 年 4 月までに 500 例の症例集積がなされており、異なる施設間での良好な再現性、有効性、安全性が示されている。具体的には、施されたマーキングの 9 割以上が施行施設を問わず手術中同定可能であり、また複数のマーキングが相互補完的な役割を果たすため、予定通りの病変切除率（本試験の切除成功率とは定義が異なる）は 98.8%となっている。また安全面に関しても治療が必要な合併症（熱発等）を 0.7%に認めたのみである。

(先進医療に係る費用)

本技術に係る総費用は1,378,770円。そのうち、先進医療に係る費用は16,500円で、全額自己負担である。

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第 1 回目審議】

(1)開催日時：平成 28 年 4 月 14 日（木） 16:00～17:25

（第 41 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

（別紙 1）第 41 回先進医療技術審査部会資料 2 - 2、2 - 3、机上配布資料 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2)先進医療B060に対する第41回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成28年6月16日(木) 15:45～17:55
(第43回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3)第43回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東京大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B060)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術委員：－

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、切除術中に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微小肺病変を対象とし、一定の基準を満たした患者に対して手術前々日～当日の間に、気管支鏡下に青色色素・インジゴカルミン、血管塞栓用マイクロコイル、またはその両方を肺の複数個所に施し手術に臨む。マーキング手技では、CTに基づきバーチャル気管支鏡を用いてマーキングに利用する気管支を事前に同定しマーキング計画を立てる。肺深部へのマーキングおよび高度炭粉沈着が予想される症例（喫煙歴等から推定）の肺表面マーキングにはマイクロコイルを利用し、それ以外はインジゴカルミンを用いる。手術前々日～当日の間に、局所麻酔、軽度鎮静下に気管支鏡を施行、所定の気管支の枝に気管支鏡を誘導しカテーテルを使って色素噴霧またはマイクロコイル留置を行う。続いて CT を撮影し実際のマーキングと病変の位置関係を確認し手術に備える。手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術（部分切除または区域切除）とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施す。</p> <p>主要評価項目は、微小肺病変切除成功率（2cm 以上または腫瘍最大径以上の切除マージンを確保した切除）と定義する。副次評価項目としてマーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、および安全性を評価する。</p> <p>予定試験期間は1年間、予定症例数は約 180 例(予定切除病変数：220)である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
本試験を実施するにあたって、気管支鏡操作技術に習熟した医師が本技術の実施	

経験を経験施設あるいはハンズオントレーニングがされるべきと考えられ、様式第9号に記載された「実施責任医師の当該技術の経験年数」の要件を変更されたので適とした。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>説明文書と先進医療届出書および研究計画書の一部齟齬が見られたが、適切に解消された。未成年者（アセント文書（小学校高学年以上）が準備されている）、および成年だが判断能力がない被験者（ただし、マーキングの際に医師の指示に従うことができる必要があるため、慎重に判断すること）が対象となることもあり得るが、治療性のある研究であり、代諾および適切な場合のアセントにより実施は認められてよいものと判断した。賠償責任保険のほか、臨床研究保険にも加入している。患者相談への対応も適切と判断した。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

先行研究（UMIN 試験 ID UMIN000008031）に関して、症例集積 500 例を目標とし、5 月中に主たる解析結果が出る見込みである旨説明がなされている。一方、UMIN-CTR に登録された内容（2015 年 11 月 30 日時点）では本来の目標参加者数は 300 であるとされている。本申請の臨床試験は本来であれば先行研究の結果を踏まえた上で開始されるべきであり、更に、先行研究の目標症例数が試験途中で大幅に増加されていることの理由の如何によっては現時点で本申請の臨床試験の開始を認めるべきでは無いと考える。

ただし、先行研究に関しては 340 例集積時点での解析を踏まえて大きな問題が無いとの判断がなされていることから、①先行研究の目標症例数の増加理由が本申請の臨床試験実施にあたって問題無いと判断出来ること、②340 例集積時点での安全性・有効性の情報に懸念材料が無いと判断出来ること、③本申請の臨床試験に対する症例登録開始は先行研究の主たる解析結果の確認後とすること、の条件が満たされるのであれば「適」とすることは可能と判断する。

なお、（本申請に限ったことではないが）本試験を先進医療 B として実施することとなった場合に、事前に試験実施計画書に定めたタイミング以外にデータを小出しにして本医療技術の安全性・有効性の評価・解釈を行うことは不適切であり、そのような予定があるのであれば、試験実施計画書に具体的な方法や意思決定方法を定めるべきである。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

- (1) 主要評価項目である微少肺病変切除成功率の定義によると、これを算出するためには病変単位の情報が必要である。また、試験実施計画書 p14 には「術中病変そのものや病変部位を示唆するマーキングが同定できない、あるいは十分なマージンが確保出来ない等の理由でアプローチまたは術式が変更となった場合は、切除結果の如何に関わらず切除成功としない」などとの規定がある。しかし、CRF 上には術式の記録等と病変との関係を把握するための入力項目が設けられていないように見受けられる。

事前照会の回答においては、追加切除が病変単位ではなく切除単位で行われるため、各種術式に関連する入力項目が病変単位ではなく切除単位になっている旨の回答がなされている。この記録方法自体に一定の合理性があることは十分理解出来るが、問題は、病変毎の評価を行う際にどの情報を用いるのかが曖昧である点である（例えば CRF 上の術中にマージンが不十分である場合に、切除単位毎に「切り足しあり」との記録がなされることになっているが、どの病変が当該切除範囲に含まれるのかが分からなければ、病変単位の切除成功か否かの判断ができないのではないかと、ということ）。この点について修正が必要。

- (2) 登録に関する手順について問い合わせたところ修正する旨の回答がなされた。

方針については問題無いと考えるが、改訂版の試験実施計画書には旧来の規定のままの記述による不整合が残っているため、修正が必要である。なお、症例登録の具体的方法について試験実施計画書上に記されるべきと考える旨の指摘を行っていたがこれには対応されていないため、対応していただくことが必要である。

- (3) 試験実施計画書の p18 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旨、追記する必要がある。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	約 180 例 (予定切除病変数：220)		予定試験期間	1 年間
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) <ul style="list-style-type: none"> ① 先行研究 (UMIN 試験 ID UMIN000008031) の進捗状況・先行研究の症例数変更理由を示すこと。 ② 本試験は先行研究の主たる解析結果を確認し、安全性・有効性の情報に懸念材料が無いと判断されてから症例登録を開始すること。 ③ 試験実施計画書・症例報告書の記載事項に対する指摘への対応を行うこと。 				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				

先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)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3月31日

東京大学医学部附属病院

呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 同意説明文書1ページ目から2ページ目にまたがる「本試験では」の段落について、この前後が方法の説明ですので、ここに成績を入れるのは流れが悪いように思います。この段落の位置をずらすことをご検討ください。
(たとえば、インジゴカルミンの説明の前に入れると、予想されるメリットデメリット(適用外)がまとまるかと思います。)

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「本試験では一」で始まる成績の説明に関する段落を、本技術の方法の説明の後、インジゴカルミンの説明の前に移動させました。

2. 同意説明文書2ページ目一番下の段落の「使用しない場合には、あなたが不利益を・・・」について、使用しない場合に限定されるように読めてしまうので、「使用しない場合であっても」ではいかがでしょうか。
(→「使用しない場合であっても、あなたが不利益を被ることはなく、従来・・・」あるいは、「使用しない場合には、従来・・・ことになり、あなたが不利益を被ることはありません」にさせていただいてもよいかもしれません。)

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「使用しない場合であっても、あなたが不利益を被ることはなく、従来当院で行われてきたCTガイド下マーキングを検討することになります。」に修正いたしました。

3. 同意説明文書3ページ目の選択基準について、未成年者が対象となりうるので代諾があることは試験実施計画書から理解いたしました。
成年者で同意能力がない患者さんを対象にすることはありますでしょうか。
また、未成年者の場合のアセントフォームも評価の対象としたいのでお送り

いただけますでしょうか。

【回答】

成年者で同意能力がない場合も本試験の対象となることはあり得ます。ただし軽度鎮静下に行うマーキング手技においては、ある程度指示に従う必要があるため、除外基準③「合併症のため気管支鏡、マーキングができない」、または除外基準④「その他、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切と判断した症例」に該当しないかを慎重に判断します。

また、未成年者のアセントフォームを添付させていただきます。

4. 同意説明文書3ページ目の除外基準について、1行目の文末が「なりませ
「n」 になっています。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。修正いたしました。

5. 同意説明文書7ページ目の補償について、臨床研究保険の対象は、健康被害（死亡または後遺障害第1級または第2級）が生じた場合、となっているのですが、試験実施計画書23ページ目には、これに併せてインジゴカルミンまたはマイクロコイルの適用外使用で生じた場合が規定されています。もし、後者も入るようであれば、同意説明文書を修正してください。
また、同意説明文書では、計画上の問題に起因して賠償責任が生じる場合にも保険の対象になるようですが、これは試験実施計画書および先進医療実施届出書に見当たらないのですが、対象になるという理解でよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

臨床研究保険の補償ないよう内容については、死亡または後遺症を生じた場合に補償され、インジゴカルミン、コイルの適用外使用による合併症（後遺症を残さないもの）はカバーされないため、試験実施計画書の該当部分を削除いたしました。

同意説明文書にある「計画上の問題に起因して賠償責任が生じる場合」につい

ては保険（賠償）の対象になりますので、試験実施計画書および先進医療実施届出書に、下記の記載（下線部）を追加しました。

試験実施計画書 18. 健康被害の補償および保険への加入 (P22)

（２）賠償保険への加入

賠償責任に備え、各施設の試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。また臨床研究における医療行為以外の業務の過失、例えば本臨床試験の計画上の問題等に起因する健康被害を生じた場合、試験責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、主施設である当院が一括して臨床研究保険に加入する。

先進医療実施届出書 9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容 (P23)

本試験への参加に起因する重い健康被害（障害1級・2級、死亡）が生じた場合には、臨床研究保険から補償の給付を受けることができる。また臨床研究における医療行為以外の業務の過失、例えば本臨床試験の計画上の問題等に起因する健康被害を生じ、試験責任医師等が法律上の賠償責任を負った場合には、臨床研究保険から賠償金の給付を受けることができる。ただし、本試験とは関係のない他の原因によるものである場合、被験者に故意又は過失、虚偽申告がある場合には補償されないか補償が制限されることがある。

6. タイトルに「非対照非盲検単群」とあるのですが、説明内容にこれに対応する説明がないので、どこかで説明していただくか、あるいはこの文言をタイトルから削除することをご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明同意書内の「3-この試験の方法」に下記の説明を追加しました。

3-3 試験全体の方法

この試験の名前（タイトル）は「微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マッピング法の非対照非盲検単群試験」です。とくに、試験全体の実施の仕方を表す「非対照非盲検単群試験」について説明します。例えば薬の効果を調べる試験であれば、本物の薬と偽薬を投与するグループに分けて薬の効果を検証します。このような比較対象を設定する試験を「対照試験」とよびます。場合によっては、それが本物の薬か偽薬かをわからないようにして試験を行い、このような試験を盲検試験とよびます。本試験では、このような比較対象をおかず、

盲検試験でもありません。また試験を受ける患者さんはすべて一つのグループ（単群）としてデータを収集し結果を検証させていただきます。そこで本試験は「非対照非盲検単群試験」という名前がついています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)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4月1日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科

1. 先進医療実施届出書様式9号Ⅰ. 実施責任医師の要件「当該技術の経験症例数」欄と、Ⅱ. 医療機関の要件の「医療機関としての当該技術の実施症例数」欄につき、どちらも「不要」となっているのですが、添付されていた日本呼吸器内視鏡学会の手引書4ページ「3. 教育」にハンズオントレーニングの必要性についての記載があり、また、胸膜直下へのインジゴカルミン散布時にもコツがありそうな記載もあるため、本技術を未経験術者に拡大する点に不安はないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験では当該技術の実施経験は参加の要件としていませんが、実際には現行の多施設共同研究参加施設、および、それらの施設で当該技術の経験を積んだ医師が赴任している施設の参加が見込まれます。

また上記のような経験を積んだ医師がいない施設から試験への参加希望があった場合、現行の多施設共同研究で行ってきた下記の手続きを踏む予定です。

1) インストラクションビデオ(約20分)による手技の供覧と、いわゆる「コツ」「ピットフォール」の解説。こちらのビデオは必要であれば参考資料として提出可能です。

2) 最初の症例の適応についての事前相談。

3) 最初の症例実施の際の施設訪問、手順確認、指導。

当該技術の手技自体は、気管支鏡の経験があれば比較的容易であり、これまでの多施設共同研究で16の施設に上記の方法で当該技術を導入しましたが、1例目および2例目以降も特に問題なく施行できています。従って、これまで蓄積したノウハウを用いることで、本技術を未経験術者に拡大することに不安はありません。

2. 実施計画書の「23. 研究資金および利益相反、知的財産権」(24ページ)に研究資金の記載がありますが、呼吸器外科の研究費により実施するとあります。これは東大の呼吸器外科が実施施設の経費をすべてみるということでしょうか？また、仮にAMEDの研究費など特定されているならその旨記載すべき

ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験は東大呼吸器外科の研究費で実施施設の経費をすべてみる予定です。現段階では AMED などの研究費は特定されておられません。

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3

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4月4日

東京大学医学部附属病院・呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 先進医療実施届出書様式第3号 p7 VAL-MAP 法の先行研究に関して「全国17施設の多施設共同研究として実施され、2015年12月時点で450例以上の症例集積がなされており、異なる施設間での良好な再現性、有効性、安全性が示されている」と記されている。この研究はUMIN試験ID UMIN000008031の試験か？ また、この試験の登録終了予定時期、主たる解析結果が判明する時期について明らかにすること。

【回答】

先行研究はご指摘の通り UMIN 試験 ID UMIN000008031 です。症例集積は500例を目標としており、2016年4月6日の時点で494例が登録されています。症例集積終了は2016年4月中、主たる解析結果は同5月中に出る見込みです。この点について実施計画書および実施届出書に加筆しました。

2. 先進医療実施届出書様式第3号 p7 には先行研究に関して「具体的には、施されたマーキングの9割以上が施行施設を問わず手術中同定可能であり(略)最終的な病変切除率は(略)99%となっている。」と記されているが、この記載の根拠となるデータを具体的に提示していないのは主たる解析前であるためか？ もしそれが理由で具体的なデータが提示出来ない場合であっても、いつ、何例が登録された時点で、どのような条件で抽出された何例を対象とした解析結果であるのかを明らかにすることは可能なはずであり、その情報を明らかにすること。

【回答】

「施されたマーキングの9割以上が施行施設を問わず手術中同定可能であり」の根拠は、第68回日本胸部外科学会総会(2015年10月19日・神戸)で発表した「Virtual Assisted Lung Mapping (VAL-MAP) 多施設共同研究中間報告」での340症例集積時点での解析結果に基づきます。データの根拠を届出書本文および実施計画書に加筆しました。

3. 2015年12月時点で450例以上の症例集積がなされている先行研究の成績を待たずして、本先進医療Bの臨床試験を開始する理由、及び、450例以上の症例集積がなされている先行研究ではVAL-MAP法の評価として不十分な点（先行研究では切除マージンについての直接評価がなされていないことがひとつの相違点であるようであるが、これが問題なのか否か、また、これ以外に本先進医療Bの臨床試験によるデータが必要な理由があるのか否か）について説明すること。

【回答】

上記のように先行研究はまもなく症例集積を終了します。また中間解析の結果から、結果に大きな変動は生じないと考えられ、先行研究の終了時期を見越して本先進医療の開始時期を設定しております。

ご指摘のように、本先進医療においては、先行研究で十分検討することができなかった、患者予後のサロゲートとなりうる切除マージンについて検討を加えることで、本法のメリットをより直接的に検証する予定です。

また先行研究で確認された、色素のみを用いる原法の欠点（中枢マージン確保、高度炭粉沈着例への対応）を補うべくマイクロコイルの選択肢を加えることで、本先行研究ではさらに精度の高いマーキングを実現できると考えます。これらの点を踏まえ、届出書様式3「1. 試験の背景」後半の記述を修正しました。また実施計画書にも同様の記載があり、あわせて修正しました。

4. 試験実施計画書 p20 本来、今回の試験と同様の基準で評価したヒストリカルコントロールのデータを踏まえ、閾値の設定の妥当性を説明するべきである。これができないために現状の記載になっていることは理解出来るが、そうであるならば、先行研究から同様の定義の値を算出できない理由（何らかの値が測定されていないこと、などの具体的項目を挙げての説明）、厳密に同一の定義で無くとも問題が無いと考える理由を添え、その上で閾値設定の妥当性を説明するべきである。

【回答】

本法のマーキングを施していない従来法の成功確率を算出するデータとして、根拠たり得るヒストリカルデータは十分に揃っていないものの、以下の通りと考えます。

まず、背景に示した通り、東大病院で2013年における同等の手術が実施された症例における成功確率は77%ですが、成功確率をあげるために、現場では様々

な試行がとられています。その中で、より成績が良いと考えられているのは CT ガイド下マーキングですが、2001 年以降東大病院で CT ガイド下マーキングを施された症例における手術成功は、記載不十分のものも含め多く見積もっても 69 病変中 59 病変 (85.0%) でした。ただし、85%という数値は前向きな研究により評価された値ではなく、例数としても少数であることから、本試験では 85%よりも厳しい 90%という閾値を設定することとしました。この根拠を、尚、CT ガイド下マーキング自体も、背景に述べた空気塞栓のリスクから避けられる傾向にあり、東大病院では 2013 年には 2 例しか実施されていませんでした。

5. 試験実施計画書 p11 仮登録後、匿名化した臨床情報を症例検討委員会に送付とあるが、以下の問題がある。

- ①症例検討委員会がどのような役割を担い、どこに設置され、具体的な連絡先等が明らかにされていない、
- ②p11 他のシェーマにも記されておらず、どのような情報がどのタイミングで送付されるか具体的に把握出来ない。また、症例検討委員会の判断がどのように記録され、元の医療機関に当該情報が伝達されるか不明である。
- ③症例検討委員会の結果不適合とされた場合には本登録されないのであろうが p11 のシェーマにそのような流れが記されていない。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。P11 (5) 症例登録に、症例検討委員会の役割等について追記しました。また症例登録の際の情報伝達についても具体的に記載し、シェーマも改訂いたしました。下記のように変更しています。また届出書の該当部分にも同様の修正を行いました。

(5) 症例登録

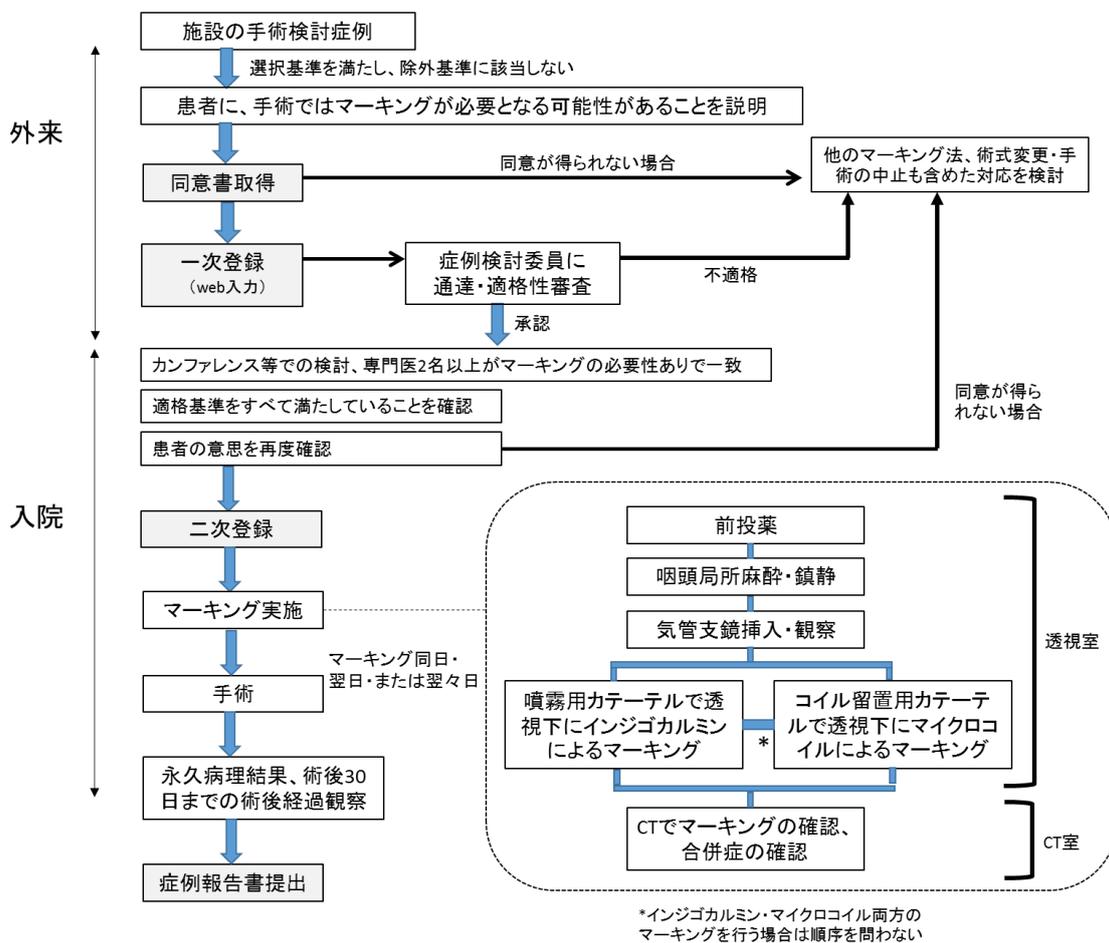
同意文書が取得された被験者の登録は全例行う。被験者識別コードを用いた中央登録方式とし、症例登録はすべて web ベースで行う。本試験では一次登録と二次登録を行うが、症例検討委員会を設置し、一次登録がなされた時点で本手技に精通した第 3 者が症例を審査することで施設間均一性を担保する。

一次登録：症例の手術適応を検討する際にマーキングの適応も検討し、選択基準に該当し除外項目に該当しない場合は、試験責任医師または試験分担医師が患者説明を行う。同意が得られた場合は同意書を取得し一次登録として web から匿名化した臨床情報 (CT 画像等を含む) を入力する。一次登録がなされた時点で、登録の事実は症例検討委員 (P24 「22. 研究組織」に記載) に通知され、症例検討委員は web から登録された臨床情報にアクセスできるようになる。症例検討委員会に属する第三者 (つまり登録した施設以外に属する委員) のうち 1

名が、選択項目の①②（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。1名での判断が困難な場合は症例検討委員 2～3 名で協議を行い、症例選択の適切性を判断する。一次登録された内容について症例検討委員が承認入力を行ったことを条件に、二次登録が web 上で可能となる。症例検討委員会により不適格とされた場合は下記の二次登録には進まない。

二次登録：マーキングの必要性について施設内での検討を経て専門医 2 名以上の合意のもと、適格基準をすべて満たしていることを確認、患者の意思確認を再度確認したうえで本登録二次登録を行う。Web 上で行う二次登録は、エラーなく入力が完了できたことを確認し、実際のマーキング手技を行うこととする。

シエーマ



6. 仮登録の手順、本登録の手順を具体的に試験実施計画書に記すこと。p11に詳細は別途手順書に定めるとあるが、臨床試験に参加する全医療機関の医師等が登録方法を把握している必要があり、そのような手順は試験実施計画書に記すべきである。あるいは別途手順書に定める場合であっても試験実施

計画書の付録とするべきである。

なお、仮登録・本登録は、「仮」と称されていても実際には医療機関外の専門家による本医療技術適用の適切性を判断していることから（すなわち、通常の医療行為に関するコンサルテーション等ではないことから）、一次登録・二次登録の方が妥当ではないか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。P11（5）症例登録の具体的方法について記載し、シェーマも改訂いたしました。また呼称を仮登録、本登録から一次登録・二次登録に変更いたしました。変更された記載は上記質問5に対する回答の通りです。

7. 提示されている症例報告書（以下 CRF）について以下の問題点があるので適宜対応が必要である。

- ①CRF の p1 と p2 の使い分けが不明確である。
- ②CRF のうち、どこまでを仮登録時に記入し、どこからを本登録時に記入するのが不明確である。これを区別できるようにし、試験実施計画書でも登録時に提出する部分を明らかにすること。
- ③CRF の提出方法が明示されていない。試験実施計画書に明示すること。別途手順書を設けるのであれば、当該手順書は本臨床試験に係わる全医療機関にとって必要な情報であるので、本計画書の付録として添付すること。
- ④切除成功の定義に追加切除の条件が含まれているが、病変#1～#5 の一部に追加切除が行われた場合、CRF 上、その情報が把握出来ないようである。現状の CRF でそれが可能なのであれば、実際にはどのようにデータを記録し解析時に用いるのか、具体例を挙げて説明されたい。
- ⑤病変#1～#5 のどの病変に色素マーキング、マイクロコイルによるマーキングが行われたのか（各病変で両者が併用されているのか否かの情報も含め）CRF 上、把握出来ないようであるが、どのようにデータを得るのか。現状の CRF でそれが可能なのであれば、実際にはどのようにデータを記録し解析時に用いるのか、具体例を挙げて説明されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- ①②について、提出した PDF の元の書類はエクセルブックになっており、1 ページ目が「仮登録用」、2 ページ目が「本登録用」、3 ページ目が「結果報告用」となっていました。PDF でもこれらのタイトルが表示するよう修正い

たしました。

③CRF は実際には、提出した書類を基に web ベースのものを準備し、仮登録（一次登録）、本登録（二次登録）、結果登録の各段階で、各施設から入力してもらうこととなります。一次登録、二次登録は上記質問 5、6 の通りです。また具体的な結果登録の手続きについては、実施計画書の P15 に下記を追記いたしました。

観察・評価した内容は、術後 30 日以降速やかに web ベースで結果登録を行う。二次登録後、術後 30 日目以降 14 日以上経過しても結果登録がなされない場合は、研究事務局より適宜リマインダーを電子メールで送付する。

④実際の切除は、病変単位ではなく「切除単位」で行われます。つまり、一つの切除（部分切除や区域切除）検体に複数の病変が含まれるよう切除することがあり得るため、それぞれの切除に対応した術式（CRF では第一術式、第二術式...と記載）に対して追加切除がされたかどうかの入力を行うことにしています。

⑤本技術の特色は、従来の病変—マーキングを一対一対応させる方法ではなく、肺に地理情報を与えるマッピングを施すことにあります。したがって、病変が複数個ある場合、どのマーキングがどの病変に対するマーキングということができないため、あえてご指摘のような項目は設定していません。同様の理由で、先行研究でも、マーキングと病変の対応を調べるデータは収集していません。

8. 試験実施計画書 p18 効果安全性評価委員会に報告する手順を明記すること。別途手順を定める場合であっても、全医療機関共通の手順（効果安全性評価委員会への報告のタイミングや報告先・連絡先等）として定められるべき部分については明示する必要があり、その内容を本計画書に記すこと（全医療機関共通の手順書であるのならば、当該手順書を本計画書の付録として添付すること。少なくとも本臨床試験に関与する医師等が本計画書を読んでも手順が把握できないような状況は回避できるようにすべきという主旨である）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。効果安全性評価委員会に報告する手順は全医療機関共通のものであり、この安全性手順書を本計画書の付録として添付いたします。

9. 試験実施計画書 p9 除外基準に関して「喘息またはその既往は相対的禁忌とし、後者は気管支鏡下肺マーキングを行うことのリスク・ベネフィットを勘案する。」とされているが、ここでいう「後者」とは喘息の既往を指すのか？

前者についても同様にリスク・ベネフィットを勘案することが必要なのではないかと考えるが、とくに後者にだけ絞っている理由を説明されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「後者は」は誤記であり、削除いたしました。ご指摘の通り、喘息またはその既往がある患者はともにリスク・ベネフィットを勘案する必要があります。同様の記載が届出書にもあるため、こちらでも削除いたしました。

10. 試験実施計画書 p19 「臨床試験審査委員会」が p18 に記載があるよう東大病院の組織名であるのならば、他の医療機関において混乱を生じさせないよう p18 の記載に倣った書きぶり（「東大病院においては臨床試験審査委員会、他施設においては倫理委員会等」）にしておく必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い記載を修正いたしました。

11. 試験実施計画書 p19 各医療機関の試験責任医師の判断により今回の試験全体の中止を決定することは無いはずであるので、「試験を中止する」とは、「当該試験責任医師が所属する医療機関での試験を中止する」という意味であると解釈するが、そうであるならば明記する方が良い。すなわち、「試験の中止または中断を決定した場合には」に2通り（一医療機関内での中止・中断と試験全体の中止・中断）あり、それを明確に書き分けておく方が良い。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い記載を修正いたしました。

12. 「主任研究者」とは p23 の「研究代表者」のことを指すと思われるため、表記を統一すること。また、「各施設の代表者」とは p23 の各施設の「試験責任医師」か。同一であるのならば記載を統一し、異なるのであれば各施設の代表者を明示すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。P23 の「主任研究者」は「研究代表者」に修正いたしました。また「各施設の代表者」は「各施設の試験責任医師」に

修正いたしました。

1 3. 試験実施計画書全体にわたり、「当院」という表記がある。これは東京大学医学部附属病院を指すのだろうが、この文書は多施設臨床試験の実施計画書であり、各施設で同一内容の文書により研究倫理審査を受けるものであることから、「当院」という記載は不適切である。記載を改めること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。当院を東京大学医学部附属病院に変更いたしました。

1 4. 試験実施計画書 p4 VAL-MAP 研究会の本臨床試験における役割を明らかにすること。またその組織について p17 に記すこと。

【回答】

VAL-MAP 研究会はこれまで、VAL-MAP（気管支鏡下肺マーキング）の技術的な検討を施設間で行う場として機能してきたもので、本試験実施中も同様の予定です。組織についても追記しました（P17 は場所がそぐわないように思われたため P23 「22. 研究組織」に追記）。

以上

先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答4

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4月6日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 佐藤雅昭

- | |
|---|
| <p>1. 成年者で判断能力がない被験者がエンロールすることは安全性の面から（も）多くはないと考えられるが、代諾者の選定方針は研究計画書において明示されたい。</p> |
|---|

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下の文言を研究実施計画書に追記いたしました。

代諾者の選定方針に際しては、被験者と代諾者等の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の意思及び最善の利益を図りうると考えられる下記の中から選定する

- 1) 当該被験者の法定代理人であって被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者
- 2) 被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親

以上

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答5

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4月7日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 先進医療実施届出書様式9号Ⅰ. 実施責任医師の要件「当該技術の経験症例数」欄と、Ⅱ. 医療機関の要件の「医療機関としての当該技術の実施症例数」欄にあつては、実施責任医師が「気管支鏡および呼吸器外科手術の経験年数5年以上」さえ満たせばどちらも「不要」となっている。しかし、本試験施術の症例毎の成否は当該技術への習熟度に左右されうる事が容易に予測される。

よって、少なくとも実施責任医師の要件については、当該技術のハンズオントレーニングの受講を義務化すること。

【回答】

下記のように修正します。

実施責任医師に当該技術の経験がない場合、当該技術のハンズオントレーニング受講を義務づける。ハンズオントレーニングは東京大学にて随時行うこととする。

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6

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4月13日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 先行研究（UMIN 試験 ID UMIN000008031）に関して、症例集積 500 例を目標とし、5 月中に主たる解析結果が出る見込みである旨説明がなされている。一方、UMIN-CTR に登録された内容（2015 年 11 月 30 日時点）では本来の目標参加者数は 300 であるとされている。先行研究に関しては 340 例集積時点での解析を踏まえて大きな問題が無いとの判断がなされている背景があることは承知している一方、本申請の臨床試験は本来であれば先行研究の結果を踏まえた上で開始されるべきであり、更に、先行研究の目標症例数が試験途中で大幅に増加されていることの理由の如何によっては現時点で本申請の臨床試験の開始を認めるべきでは無いと考える。

これを踏まえ、以下の事項に回答されたい。

①先行研究（UMIN 試験 ID UMIN000008031）の進捗状況及び、先行研究の症例数変更理由を示すこと。

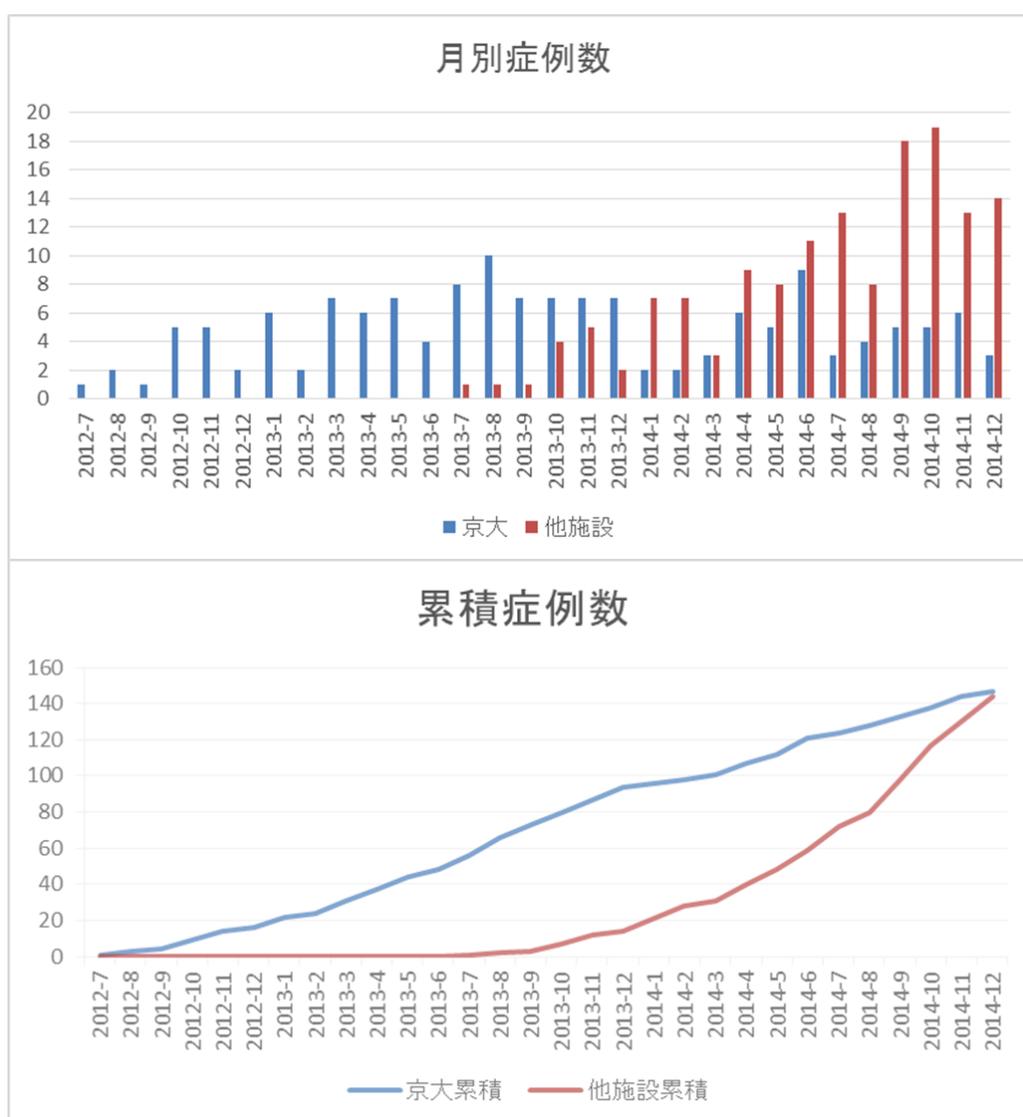
②340 例集積時点での安全性・有効性の情報に懸念材料が無いと判断出来ることを説明すること。

③本試験は先行研究の主たる解析結果を確認し、安全性・有効性の情報に懸念材料が無いと判断されてから、症例登録を開始すること。

【回答】

①先行研究は 2016 年 4 月 12 日現在で 495 症例の集積を終えており、残り 5 例で 500 症例に到達します。先行研究の目的は、「気管支鏡下マーキングの有効性、安全性、再現性を検証すること」でした。研究の中で症例数を増やした理由は、300 症例の集積が見込まれた時点では確かに手技の有効性、安全性はかなり確からしいとの結果が得られそうでしたが、多施設共同研究のもう一つの目的であった「再現性」の検証には不十分と考えられました。下の図は、症例数を増やすことを決定する根拠となった、2014 年末時点での月別集積症例数を示しています。先行施設であった京都大学の症例が半数を占め、他の 16 施設の合計症例数がようやく京都大学の症例数に追いつきつつあった時期で、各施設別に見た場合、多い施設でも 20 症例程度の集積に留まっていました。集積症例数を増やすことで、手技の再現性、ならびに手技のラーニングカーブに関する評価（症例数による精度の向上

の評価)を行うために目標症例数を 500 症例に設定し直しました。実際、現在の集積症例は京都大学 180 症例、他施設 315 症例となっており、京都大学以外の施設では、30 症例以上の集積がなされた施設が 5 施設ある状況となっており、手技の再現性を検証するのに十分な症例蓄積がなされたと考えています。30 症例をひとつの目安とした根拠は、京都大学における研究最初期の経験で、手技が安定したと考えた 30 症例の時点で本手技に関する最初のレポート (Sato M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;147(6): 1813-1819) を行ったことによります。



②先行研究では、研究の背景に示した通りカテーテル操作およびインジゴカルミンの噴霧による肺胞出血(先行多施設共同研究では頻度 0.9%)・気胸(同 4%)・縦隔気腫(同 0.7%) が起こり得ることが示されています(340 例集積時点での解析結果より)。また有効性については、本試験で計画している切除マージンの評価はなされていませんでしたが、標的病変そのものの切

除の成功率については 99%となっています。これらの結果から、単群試験ではありますが、臨床的には安全性、有効性について十分満足のいく結果が得られたと考えています。

③上記②の通り、340 例集積時点での結果は良好でしたが、一方①で説明した通り、手技の再現性の観点からは、先行する京都大学以外の施設の症例をさらに集積することが、データの質を高めると考えられました。したがって 500 症例の解析結果を待って、本試験を開始することとします。

2. 主要評価項目である微少肺病変切除成功率の定義によると、これを算出するためには病変単位の情報が必要である。また、試験実施計画書 p14 には「術中病変そのものや病変部位を示唆するマーキングが同定できない、あるいは十分なマージンが確保出来ない等の理由でアプローチまたは術式が変更となった場合は、切除結果の如何に関わらず切除成功としない」などとの規定がある。しかし、CRF 上には術式の記録等と病変との関係を把握するための入力項目が設けられていないように見受けられる。

事前照会の回答においては、追加切除が病変単位ではなく切除単位で行われるため、各種術式に関連する入力項目が病変単位では無く切除単位になっている旨の回答がなされている。この記録方法自体に一定の合理性があることは十分理解出来るが、問題は、病変毎の評価を行う際にどの情報を用いるのかが曖昧である点である（例えば CRF 上の術中にマージンが不十分である場合に、切除単位毎に「切り足しあり」との記録がなされることになっているが、どの病変が当該切除範囲に含まれるのかが分からなければ、病変単位の切除成功か否かの判断ができないのではないかと、ということ）。この点につき、症例報告書等を適切に修正すること。

【回答】

病変と切除は必ずしも一対一の関係にはないため、CRF「結果報告用」頁において病変と切除の対応関係がわかるよう、各予定術式に、対応する病変を記載できるように書式を修正しました。

3. 登録に関する手順について問い合わせたところ修正する旨の回答がなされた。方針については問題無いと考えるが、改訂版の試験実施計画書には旧来の規定のままの記述による不整合が残っているため、修正すること。なお、症例登録の具体的方法について試験実施計画書上に記されるべきと考える旨の指摘を行っていたがこれには対応されていないため、併せて修正すること。

【回答】

ご指導に従い、表記の不整合性（とくに届出書における、仮登録、本登録→一次登録、二次登録）、並びに症例登録の具体的方法について、可能な加筆修正を行いました。

4. 試験実施計画書の p18 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旨、追記すること。

【回答】

ご指摘有りがとうございます。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旨を試験実施計画書に追記いたしました。

5. 試験実施計画書の p20 に副次解析として「マーキング種類別（色素によるマーキング、マイクロコイルによるマーキング）」によるサブグループ解析を行う旨が記されている。しかし、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ること、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。そのため試験実施計画書上、①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が必要ではないか、②特にマイクロコイルを用いることの意義について明示的に評価すべきではないか、③さらにその際、マイクロコイルの使用は先行研究においてはなされていないことから一定例数の集積がなされた段階で、一旦評価を行い登録継続するか否かの判断を行うよう定めるべきではないか、と考える。これらの点について検討し、試験実施計画書・症例報告書等を修正すること。

【回答】

先行研究によってインジゴカルミンによるマーキングの意義はかなり確かになったと考えますが、それでもなお不十分な症例が少数あることも先行

研究で明らかとなり、これを補うことにマイクロコイルを使用する意義があります。このようなマイクロコイルの意義を臨床症例に照らして考えた場合、マイクロコイル単独でマーキングを行うことは現実的に考えにくい
ため、まず本試験でのマイクロコイルはインジゴカルミンとの併用に限定
することといたします。

次に、ご指摘の通り、先行研究ではマイクロコイルの使用経験がありません
ので、試験の step 1 としてマイクロコイル使用症例（インジゴカルミン
との併用）3 例を登録、実施し、効果安全性評価委員会の評価により登録
継続（Step 2）を判断することといたします。下記のフローチャートをご参
照ください。

評価についても、マイクロコイルを使用した症例は確かに色素のみでマー
キングを行った症例とは異なると言えます。一方、マイクロコイル使用を
本試験の主評価項目とすることは、マーキング全体におけるマイクロコイ
ルの位置づけ、つまりインジゴカルミンの補助としての役割からすると不
釣り合いな部分があると言わざるを得ないことから、主評価ではマイクロ
コイル使用症例を除外してインジゴカルミンのみを使用した症例について
解析し、副次評価項目でマイクロコイル使用症例についての解析を行いま
す。またこの副次解析の中でマイクロコイルの使用意義についての観察項
目を追加します。具体的には、

1) 中枢側にマイクロコイルを使用した場合：術中、透視を使用する前に
肺表面のインジゴカルミンのみのマーキング情報を基に切離線を設定し、
次に透視を ON としてマイクロコイルの位置を確認して切離線の変更が必要
であったかどうかを記録する。腫瘍とマイクロコイルの距離、マイクロコ
イルと切離線の距離も記録する。

2) 末梢側にマイクロコイルを使用した場合：術中、透視を使用する前に
肺表面のインジゴカルミンのみのマーキング情報を基に切離線を設定する。
この際、インジゴカルミンがどの程度視認できたかは、従来の grading (0-5)
で評価し、いずれのマーキングも grade 0 であった場合には、切離線の設
定が不可能であったこととする。次に透視を ON としてマイクロコイルの位
置を確認して切離線の変更が必要であったかどうかを記録する。

3) マイクロコイル使用症例数はインジゴカルミンのみを使用する症例に
比べて少数であることが予想されるが、解析では、成功確率およびその 95%
信頼区間に加えて、無情報事前分布から成功確率の事後分布をベイズ流に
求め、成功確率が閾値と設定した 90%を超える事後確率を算出する。

以上

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今般の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（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

(別紙 3)

先進医療 B 実施計画等再評価表 (番号 B060)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術委員：－

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、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微小肺病変を対象とする。一定の基準を満たした患者に対して手術前々日～当日の間に、気管支鏡下に青色色素（インジゴカルミン）によるマーキングを肺の複数個所に施し手術に臨む。</p> <p>マーキング手技では、CTに基づきバーチャル気管支鏡を用いてマーキングに利用する気管支を事前に同定しマーキング計画を立てる。手術前々日～当日の間に、局所麻酔、軽度鎮静下に気管支鏡を施行、所定の気管支の枝に気管支鏡を誘導しカテーテルを使って色素噴霧を行う。続いてCTを撮影し実際のマーキングと病変の位置関係を確認し手術に備える。手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術（部分切除または区域切除）とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施す。</p> <p>主要評価項目は、微小肺病変切除成功率（2cm 以上または腫瘍最大径以上の切除マージンを確保した切除）と定義する。副次評価項目として、マーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、および安全性を評価する。</p> <p>予定試験期間は 10 か月間、予定症例数は約 160 例(予定切除病変数：210)である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>前回指摘された通り、血管塞栓用マイクロコイルを用いたマーキング法を除き、インジゴカルミンを用いるマーキング法単独試験として提案されている。</p> <p>先進医療技術審査部会の承認後、東京大学の倫理審査委員会の承認を得て、実施予定とのことで適と考える。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

--

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 研究計画の変更は倫理面の評価には影響を与えるものではなく、前回同様、適との判断をした。		
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
<p>前回指摘した事項については事前の照会に対する回答で対応されたことから、いずれも適と判断した。二次登録時の患者の取り違えや、各施設内での患者 ID と本臨床試験の患者識別番号との対応表の紛失等が生じない体制で研究が行われるよう留意されたい。</p>		

--

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	約 160 例 (予定切除病変数 : 210)		予定試験期間	10 か月間
実施条件 : (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。) 前回指摘された通り、血管塞栓用マイクロコイルを用いたマーキング法を除き、インジゴカルミンを用いるマーキング法単独試験として再構成されている。				

概要図

微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキングの 非対照非盲検単群試験

対象症例

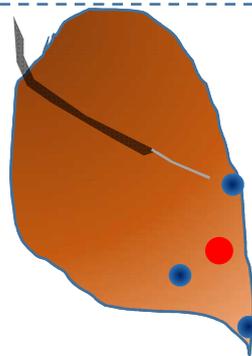
術中同定困難が予想され、切除マージン確保に注意を要する症例

気管支鏡下肺マーキング

- ・CT画像を基にマーキングを計画
- ・術前2日以内に局所麻酔・鎮静下に気管支鏡を施行
- ・透視下・経カテーテル的に複数のマーキングを施す

- ・色素(インジゴカルミン)を胸膜に噴霧

- ・実際のマーキング部位をCTで確認、手術計画を修正



標的病変を切除

- ・複数のマーキング(マッピング)をガイドに、肺葉切除未満の「縮小手術」を行う



- ・試験期間 先進医療承認から10か月
- ・切除予定病変数 210 (約160症例)
- ・参加施設 14施設
- ・主要評価項目
 - ・切除成功率*
- ・副次的評価項目
 - ・マーキングの有効性
 - ・マーキング支援手術の有効性
 - ・安全性

*切除成功率=病変の切除と、2cm以上または腫瘍の最大径以上の切除マージンの確保

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬名：切除対象小型肺病変に対する気管支鏡下肺マーキング法

適応疾患：肺癌・転移性肺腫瘍(疑い含む)など切除対象となる肺結節

臨床研究

- ・ 試験名：MIL-MAP Study
- ・ 色素(インジゴカルミン)を用いた複数マーキング(マッピング)
- ・ 試験デザイン：1群前向き試験
- ・ 期間：2012年7月～2016年4月
- ・ 被験者数：500人
- ・ 結果の概要：安全かつ有効

先進医療

- ・ 試験名：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の非対照非盲検単群試験
- ・ 色素(インジゴカルミン)を用いた複数マーキング
- ・ 試験デザイン：1群前向き試験
- ・ 期間：先進医療承認より10か月間
- ・ 被験者数：約160人(210病変)
- ・ 主要評価項目：切除マージン確保に着目した切除成功率
- ・ 副次評価項目：有効性・安全性

学会
要望

公知
申請
検討

欧米での現状

薬事承認：米国(無) 欧州(無)

ガイドライン記載：(無)

進行中の臨床試験(無)

当該先進医療における
選択基準：・術中同定困難が予想され、切除マージン確保に注意を要する症例
除外基準：インジゴカルミンにアレルギー予想される有害事象：軽微な気胸、肺胞出血、肺炎

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
または治験の追加を検討

【別添1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 東京大学
- ・ 東京医科歯科大学
- ・ 産業医科大学
- ・ 聖路加国際病院
- ・ 新潟大学
- ・ 順天堂大学
- ・ 湘南鎌倉総合病院
- ・ 田附興風会医学研究所北野病院
- ・ 相澤病院
- ・ 島根県立中央病院
- ・ 東京女子医科大学八千代医療センター
- ・ 長良医療センター
- ・ 松阪市民病院
- ・ 兵庫県立尼崎総合医療センター

【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：微小肺病変

効能・効果：病変の術中同定、切除断端距離確保における確実性の向上

本試験は、2012年より我々が行ってきた、新たな気管支鏡下肺マーキング・手術支援法である virtual assisted lung mapping (VAL-MAP)法と、これを用いた多施設共同研究の結果¹⁻⁶に基づき新たに行う非対照非盲検単群臨床試験である。高解像度CTの普及により、ますます多くの微小肺癌、転移性肺腫瘍、またはその疑いのある病変が見つかるようになった。さらに最近ほとんどの呼吸器外科手術が胸腔鏡下に行われるため、小さなポート孔を通じての触診・病変同定はさらに困難である。

こうした手術中同定困難な小型肺病変に対する術中同定法として、これまで最も多く使われてきたのはおそらくCTガイド下のhook wireの留置と思われる⁷。しかしこの方法は肩甲骨裏面など部位の制限と、高頻度に認められる気胸・出血等の合併症（30%程度）、術中のhook wireの喪失（～5%と報告される）⁸、そして致命的になりうる空気塞栓⁹⁻¹³のリスクが大きな問題である。正確な発症頻度は不明だが、1.5～2%との報告がある¹⁴。発症のメカニズムとしては、肺静脈の外気との交通、気道と肺静脈の交通などの機序が考えられ、この合併症を防ぐ有効な方法は報告されていない。

一方、CTガイド下気管支鏡マーキングの報告もあり¹⁵、理論的には針を刺さないため空気塞栓の可能性は低いと予想される。しかしCT室を気管支鏡で長時間占拠するロジスティックな問題点、術者の被曝などが制限となっていた。

そこで我々は2012年以降、3D画像支援技術の進歩に伴うバーチャル気管支鏡を使用し、青色色素・インジゴカルミンを用いて経気管支的に複数個所（3-6箇所程度）の肺マーキングを同時に行い肺表面に地図を描く「マッピング」の新たな発想をこの領域に持ち込み、virtual assisted lung mapping (VAL-MAP)法と名付けて臨床研究を行ってきた¹⁻⁵。この先行研究（UMIN試験ID UMIN000008031）は全国17施設の多施設共同研究として実施され、2016年4月に、目標としていた500症例の集積を完了した。解析では、異なる施設間での良好な再現性、有効性、安全性が示されている。具体的には、施されたマーキングの9割以上が施行施設を問わず手術中同定可能であり、また複数のマーキングが相互補完的な役割を果たすため、病変の切除は678病変中670病変（98.8%）で予定通り可能だった。マーキング不良等で術式変更を要した症例（病変そのものは切除）が4例4病変、マーキング不良や誤認等で病変の切除が最終病理で確認できなかったものが3症例3病変、切除を断念したものが1症例1病変だった。尚、この先行研究では切除マージンについての直接評価がなされていないため、後述の、本試験における「切除成功率」の定義とは異なる。

また、VAL-MAP法のメリットは、手術中に病変部位を同定するだけでなく、どこ

までを切離範囲とすれば十分な距離（マージン）を確保して切除ができるかもマッピングによって示される手術ナビゲーションとしての役割にある¹。東京大学で施行された41例（切除病変は49病変）においては、本試験において定義する「切除成功」基準（一般的に認められている、2cm以上または病変の直径以上のマージンを確保した病変切除）に当てはめると、47病変の成功、つまり、95.8%の切除成功率が得られている。一方で、historical controlとしてVAL-MAP導入前の2013年における同等の手術群においては56病変中切除成功の基準を満たすものが38病変で、67.9%の切除成功率が得られ、直径10mm以下の腫瘍に限っても77%であった。また2001年以降CTガイド下マーキングを施された症例における手術成功は、記載不十分のものも含め多く見積もっても69病変中59病変（85.0%）であった。

しかし先行研究においては、十分なマージンが確保できることをVAL-MAPの特徴としながらも、マージンに関するデータ収集は行われなかった。これは先行研究の第一の目的が安全性と再現性の検証にあったことが最大の理由である。しかし、前述のように本手技の安全性と再現性が示され、病変そのものの高い切除率が示された現段階において、本手技が患者に利益を及ぼし得るかどうかの検証が重要である。

一般にこのような手技の患者への利益の検証には生命予後の観察が最も適しているかもしれないが、本手技の適応は肺縮小切除術（部分切除および区域切除）であり、局所再発の有無がより直接的に、手術の患者予後への影響を反映すると考えられる。つまり対象の一つである早期肺がんは、一般に予後は比較的良好であり、手術により病変を確実に切除できるかどうか予後を大きく左右する。転移性肺腫瘍においても、局所再発が予後不良因子となりうるということが知られているが、一方で、完全切除を行った場合でも、原発巣や他臓器の転移病変によって予後不良となりうるといわれる。従って、局所再発を考えずに生命予後だけ見た場合、手術による完全切除の生命予後への効果は薄められてしまう可能性がある。したがって、本手技によって最も期待される効果、即ち、いかなる腫瘍においても、完全切除できた場合の、そうでない場合に対する生命予後への優位性を評価するには、局所再発を防ぎうる程度の切除が達成できたかどうか最も重要な指標となる。

また局所再発の有無自体も、その評価に困難を伴う。早期肺癌においては、腫瘍の成長が緩徐であるため、局所再発の有無を判定するのに数年を要する。また局所再発自体も、切除断端局所でおこる炎症反応、肉芽腫形成によって画像上の判断が極めて困難な症例が多くあり、臨床上重要な問題となっている¹⁶⁻¹⁷。一方、局所再発を防ぐには「十分な」切除マージンを確保することが重要であることは、概念的に理解が容易であるだけでなく、複数の研究データによって裏付けられており、どの程度のマージンをもって「十分」とするかも、専門家の間でほぼコンセンサスが得られていると考えられる¹⁸⁻²¹。従って本試験においては、本手技を用いることによって「十分な」切除マージンを確保した切除ができるかどうかを主評価項目とする。

また先行多施設共同研究の最も重要な結果として、直径10mm未満で肺表面にはない、これまでには術中同定困難が理由で何らかのマーキング法なしでは手術適応

とならず経過観察されていた可能性が高い病変が数多く切除されている点が挙げられる。肺癌を疑うすりガラス様病変においては、10 mm 未満で切除対象となっただち80%が実際に肺癌であり、約6%が前癌病変と考えられている atypical adenomatous hyperplasia だった。この結果は、現在本邦はもとより世界においてがん死亡の最も大きな原因となっている肺癌の早期発見・早期診断・早期治療につながるものであると考えられる。

インジゴカルミン（第一三共製薬株式会社、承認効能：1）腎機能検査（分腎機能測定による）、2）乳癌、悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定；詳細は添付文書参照）は、マーキング1か所あたり1 ml（3か所のマーキングであれば3 ml）を用いる。インジゴカルミンの肺への注入・噴霧は適応外使用となるが、従来のCTガイド下マーキングにおいて、インジゴカルミンを使用したという複数の施設からの報告があった。また先行多施設共同研究では既に500症例でインジゴカルミンが気管支鏡下肺マーキングの目的で使用されており、インジゴカルミンに起因する合併症は報告されていない。この先行研究においては、追加検査・治療を要する合併症が4例で、その内訳は、肺炎1例、既往症の血管性アレルギーの増悪1例、その他発熱による手術延期1例、既往症の脳動脈狭窄と気管支鏡中の血圧上昇に伴うと考えられる一過性脳虚血1例だった。これらは通常の気管支鏡検査でも起こりうる合併症であり特に頻度が高いとはいえない。また治療不要の合併症として、軽微な気胸が18例（3.6%）、軽微な縦隔気腫が3例（0.6%）、軽微な肺泡出血が5例（1.0%）で見られた。これらはマーキング手技に起因すると考えられるが、従来のCTガイド下マーキングでは気胸30-40%、出血10%程度、空気塞栓1-2%であると報告されていることを考えると非常に少ない頻度であり、しかも気胸・縦隔気腫・肺泡出血のいずれも臨床的には無症状で治療を要さないものだった。

気管支鏡下肺マーキングは多施設共同研究参加施設においては臨床上必要不可欠となっているが、保険外療養である。また最終的に本法を通常の保険診療で行うことは、手技の普及と、それによる手術の高精度化として広く国民の利益となるものとする。平成30年の診療報酬改訂時に当手技の保険収載を目指し、学会からの要望を挙げるのと並んで、微小肺病変に対する切除支援のための気管支鏡下肺マーキング法の有効性をさらに客観的に評価するため、先進医療としての非対照非盲検単群臨床試験を計画した。

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準：一次登録時は以下の①～③の基準を、二次登録時は以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

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。以下のいずれかに該当する。

A) 病変の特性から術中同定困難が予想される病変

1) 全体または一部にすりガラス状陰影(ground glass opacity: GGO)を含む病変

2) 腫瘍径が 5 mm 以下の病変

3) 胸膜からの最短距離が腫瘍径より大きい病変

B) 背景肺の状況から術中同定困難が予想される病変

1) 高度な胸膜癒着が予想される（例：開胸手術の既往）

2) 既存の良性結節があり紛らわしい（例：珪肺、陳旧性結核）

C) その他の理由により特にマーキングを要すると判断される病変・状態（マーキングを要する理由を記載）

③患者または代諾者の同意が得られている。

④一次登録時、二名以上の呼吸器外科専門医の意見が、切除に肺マーキングが必要として一致している。

除外基準

以下のうち1つでも該当する症例は除外し、本試験の対象としない。

①インジゴカルミンへのアレルギーの既往がある

②妊婦

③合併症のため気管支鏡、マーキングができない

④その他、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

〔設定根拠〕 ①～③安全性への配慮のため ③～④有効性評価への影響および安全性への配慮のため

*喘息またはその既往は相対的禁忌とし、気管支鏡下肺マーキングを行うことのリスク・ベネフィットを勘案する。リスクがベネフィットを上回ると考えられる場合は、上記③に沿って本試験の対象としない。喘息またはその既往がある患者に気管支鏡下肺マーキングを実施する場合は、呼吸器内視鏡学会安全対策委員会が発行する気管支鏡の手引書²²、およびBritish Thoracic Societyが発行するガイドライン²³に沿い、気管支拡張薬の吸入を事前に行う予防措置をとるとともに、術後も慎重な経過観察を行う。

【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

7.1.1. 主要評価項目

微小肺病変切除成功率*

マーキングに基づいて切除された病変のうち微小肺病変切除が成功した病変数の割合（すなわち、微小肺病変切除成功率）およびその正確な 95%信頼区間を算出する。術中判断等で生検目的の切除（根治目的ではない切除）となった場合は、マージン確保は重要ではないため評価対象から除外する。

*切除成功を、病変の切除と、腫瘍の最大径が 2cm 未満の場合は腫瘍の最大径以上、腫瘍の最大径が 2cm 以上の場合は 2cm 以上のマージンの確保、と定義する。切除マージンは、切除時に確認する。切除時に確認できない場合は病理での確認とする。上記の切除成功の判定は、1 度目の切除に対して行う。すなわち、術中に切除マージンが近いと判断し、追加切除を行った場合などは、1 度目の切除検体におけるマージンの確保がなされているかどうかで判定を行う。また症例報告書では予定アプローチ（胸腔鏡、胸腔鏡補助、開胸）、予定術式と、実際のアプローチ、術式を記載し、変更があった場合は理由を記載するが、術中病変そのものや病変部位を示唆するマーキングが同定できない、あるいは十分なマージンが確保できない等の理由でアプローチまたは術式が変更となった場合は、切除結果の如何に関わらず切除成功としない。

[根拠] 肺癌縮小手術（肺部分切除・区域切除）ではマージンが不十分であった場合に局所再発を来しやすく、それが追加治療の要否や予後の悪化につながることはよく知られており¹⁸⁻²¹、局所再発、生存率などの、いわゆるハードエンドポイントの代替としての役割を果たすと考えられる。またどれほどの切除マージンの確保が必要かという点については、腫瘍径以上、または 2cm 以上のマージンをとることで局所再発を防ぐことができるとのデータが複数あり¹⁹⁻²¹、一般的に受け入れられている数字である。逆に外科医は腫瘍最大径以上、または 2cm 以上のマージンをとることを目標に縮小手術を行うことが一般的である。

7.1.2. 副次的評価項目

①マーキングの有効性：マーキングが術中確認できる個々のマーキングの成功率（色素マーキングについては「術中視認できるマーキング数/実施されたマーキング数」、また複数のマーキング全体（つまりマッピング）として、病変の位置を正確に推定できる成功率を評価する。

②マーキング補助手術の有効性：マーキング補助の結果、手術が有効に行われたかどうかを、手術アプローチ（胸腔鏡のみで可能か、小開胸による触診が必要か）、切除方法（部分切除のみで切除可能か、拡大した切除が必要か）、手術時間、術者による手術に対するマーキングの貢献度の評価で評価する。

無再発生存、局所無再発生存については、病変の性質上、それらの評価を十分に行うには数年を要すると考えられることから、本試計画の中では無再発生存率、局所無再発生存

率については評価項目とはせず、術後合併症に関する観察評価期間として一般的な術後30日後をもって観察期間終了とする。また、試験終了後の被験者の生存と局所再発の有無については追加調査を行い中期の予後について必要があれば別途報告する。

③安全性：試験責任医師または試験分担医師が、本試験における有害事象を評価する。マーキングにおける安全性、手術における安全性を評価する。具体的には6.7.の観察・検査項目に記載する。

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2016年8月1日から2017年5月31日の10か月間

予定切除病変数：210

予定症例数：約160例

既の実績のある症例数：500例（第I相試験登録症例）

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	肺癌	(自)2012年10月29日 (至)2012年11月3日	軽快	右肺に認めた直径4mmと8mmのpure GGO病変を気管支鏡下マーキング下に部分切除、いずれも肺癌の診断を得ると同時に根治的切除を完遂した（文献5）。
年齢50歳 性別 男・♀				
整理番号2	甲状腺癌 肺転移	(自)2013年7月21日 (至)2013年7月28日	軽快	左肺に認めた直径3.5mmの結節病変を気管支鏡下マーキング下に部分切除、転移性肺腫瘍の診断を得ると同時に、追加化学療法の方針を立てた（文献2）
年齢65歳 性別 男・♀				
整理番号3	右上葉肺癌	(自)2015年7月13日 (至)2015年7月21日	軽快	右肺上葉にみつかった肺癌疑いのすりガラス陰影（GGO）に対し、気管支鏡下肺マーキング下に部分切除、いずれも肺癌の診断を得ると同時に根治的切除を完遂した
年齢72歳 性別 ♂・女				

他 462 例

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	肺癌	(自)2014年2月24日 (至)2014年3月8日	切除中止	予定されていたマーキングの一部が術中確認できず、予定していた複数病変のうち一つの切除を断念、経過観察とした。
年齢70歳 性別 ♂・女				
整理番号2	肺癌	(自)2015年8月10日 (至)2015年8月13日	中止	気管支鏡下マーキング後に熱発を来し、手術を延期、手術は一度退院した後に再入院、マーキングなしで行われた。
年齢54歳 性別 ♂・女				

他 33 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

(1) 目標症例数および設定根拠

悪性腫瘍が疑われる微小肺病変において、気管支鏡下肺マーキング法とその支援による胸腔鏡下切除手術の有効性について、微小肺病変切除成功率を主要評価項目として評価する。

全国17施設の多施設共同研究として2012年以降に実施された先行研究では、500例の症例集積がなされており、本試験における「切除成功率」の定義とは異なるものの、予定通りの病変切除率は98.8%となっている。また、東京大学で施行された41例（切除病変は49病変）においては、本試験において定義する「切除成功」基準（一般的に認められている、2cm以上または病変の直径以上のマージンを確保した病変切除）に当てはめると、47病変の成功、つまり、95.8%の切除成功率が得られている。一方で、historical controlとしてVAL-MAP導入前の2013年における同等の手術群においては56病変中切除成功の基準を満たすものが38病変で、67.9%の切除成功率が得られ、直径10mm以下の腫瘍に限っても77%であった。また2001年以降CTガイド下マーキングを施された症例における手術成功率は、記載不十分のものも含め多く見積もっても85%であった。

予想される微小肺病変切除成功確率を95%とし、臨床的に許容される成功確率の閾値を90%とする。すなわち、本試験の主要評価項目に対する帰無仮説、対立仮説は以下の通りである。

帰無仮説：「真の微小肺病変切除成功確率は閾値90%未満である」

対立仮説：「真の微小肺病変切除成功確率は期待95%以上である」

有意水準を片側2.5%とし、二項分布に基づく正確な95%信頼区間の下限値が90%を超える検出力を約75%に保つために必要となる病変は210病変となる。先行研究では1症例あたり1.35病変存在しており、本試験においても同様であることが見込まれ、脱落例を見込んでも約160症例の参加者が見込めれば210病変は集積可能だと期待される。

(2) 解析対象集団

有効性の解析対象集団：登録された症例のうち、選択基準に当てはまり、除外基準に抵触しない症例のうち、マーキングが施行された症例

安全性の解析対象集団：登録された症例のうち、マーキングが施行された症例

(3) 解析項目、方法

以下の有効性の解析については、有効性の解析対象集団を対象とする。

主要評価項目

有効性の解析対象集団を対象として、

マーキングされた病変のうち微小肺病変切除が成功した病変数の割合（すなわち、微小肺病変切除成功率）およびその正確な95%信頼区間を算出する。

副次評価項目

・マーキング成功率：マーキングが施行された病変のうち、術中の所見においてマーキングが同定された割合およびその正確な95%信頼区間を算出する。

・病変の位置を正確に推定できる成功率：マーキングが施行された病変のうち、病理において矛盾しない診断結果が得られた割合、およびその正確な95%信頼区間を算出する。

・手術アプローチ：マーキングが施行された病変のうち手術のアプローチ胸腔

鏡のみで可能であった割合、小開胸による触診が必要であった割合を算出する。

- ・切除方法：マーキングされた病変のうち、部分切除のみで切除可能だった割合、拡大した切除が必要であった割合を算出する。

- ・手術時間：手術に要した時間の要約統計量（平均値、SD、中央値、最小値、最大値）を算出する。なお、各症例の病変の個数別に同様の要約統計量を算出する。

- ・術者による手術に対するマーキングの貢献度の評価：「マッピングなしでは正確な切除は困難だったと思われる」「マッピングがなしでも切除は可能だが、マッピングで自信をもって切除できた」「マッピングなしでも同等の切除は十分可能だったと思われる」の3水準で回答された項目について、各水準の人数およびその割合を算出する。

以下の安全性の解析については安全性の解析対象集団を対象とする。

- ・気管支鏡中および気管支鏡後手術までの異常なバイタルサイン、意識障害、麻痺、呼吸困難、喘鳴、発熱の出現の人数およびその割合を算出する。

- ・上記が出現した場合、画像検査、血液検査の追加の有無と、実施した場合にはその結果（画像所見、血液検査結果）を症例報告書提出時に添付する。

- ・マーキング後のCTでの気胸、縦隔気腫、肺泡出血が有った症例について、その人数および割合を算出する。

(4) 中間解析

本臨床試験では中間解析は実施しない。

【別添6】「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」の治療計画 (申請書類より抜粋)

6. 治療計画

6.1. 試験の種類・デザイン

多施設共同非対照非盲検単群試験。予定集積病変数は210個とし、このために必要な集積症例数は約160例と予想される。

6.2. 試験のアウトライン

気管支鏡下肺マーキングの適応となり得る悪性または悪性疑いの微小肺病変をもち同意を得た患者を一次登録する。この際、匿名化した臨床情報（CTから得られる、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、GGO%の情報）を症例検討委員会に送付し、選択項目の①②（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、切除マーキングの確保に注意を要する症例）からの逸脱がないことを症例検討委員会に属する第三者1名（1名での判断が困難な場合2～3名）が、適切性を判断することで施設間均一性を担保する。最終的なマーキングの必要性に関する専門医2名以上の意見の一致を確認、患者の意思、適格条件を再確認したうえで二次登録とする。入院中かつ術前の患者を対象とし、手術当日、前日、または前々日に以下の手順で気管支鏡下マーキングを行う。術後30日までの経過観察を行い試験終了とする。詳細は6.2.5.症例登録参照。

6.2.1. マーキングの計画：CTに基づきバーチャル気管支鏡を用いてマーキングに利用する気管支を事前に同定しておく。

6.2.2. 気管支鏡の前処置：通常の気管支鏡検査の検査前処置を行う。まず病棟で点滴をとる。必要に応じて、唾液を少なくし、気持ちを落ち着かせるため硫酸アトロピン 0.5 mg 筋肉注射、ヒドロキシジン塩酸塩（アタラックスP）の静脈点滴投与を考慮する。また感染予防として抗生剤投与（周術期に投与予定のもの）を考慮する。気管支鏡検査室に移動し、まず担当医が咽頭・喉頭に局所麻酔薬（4%キシロカイン）の噴霧を行う。

6.2.3. 気管支鏡下マーキング：次に検査台に移動し、仰臥位をとり、血圧（マンシエット）と心電図、酸素飽和度のモニタリングを開始する。点滴からミダゾラム（ドルミカム）2-3mgを静注する。必要に応じて酸素投与を行う。また目に薬剤が入るのを防ぐために目隠しをし、カメラを噛まないようにマウスピースを口に入れてもらう。担当医が気管支鏡を咽頭から声帯、気管、気管支へと、局所麻酔薬（4%キシロカイン）を適宜注入しながら進めていく。

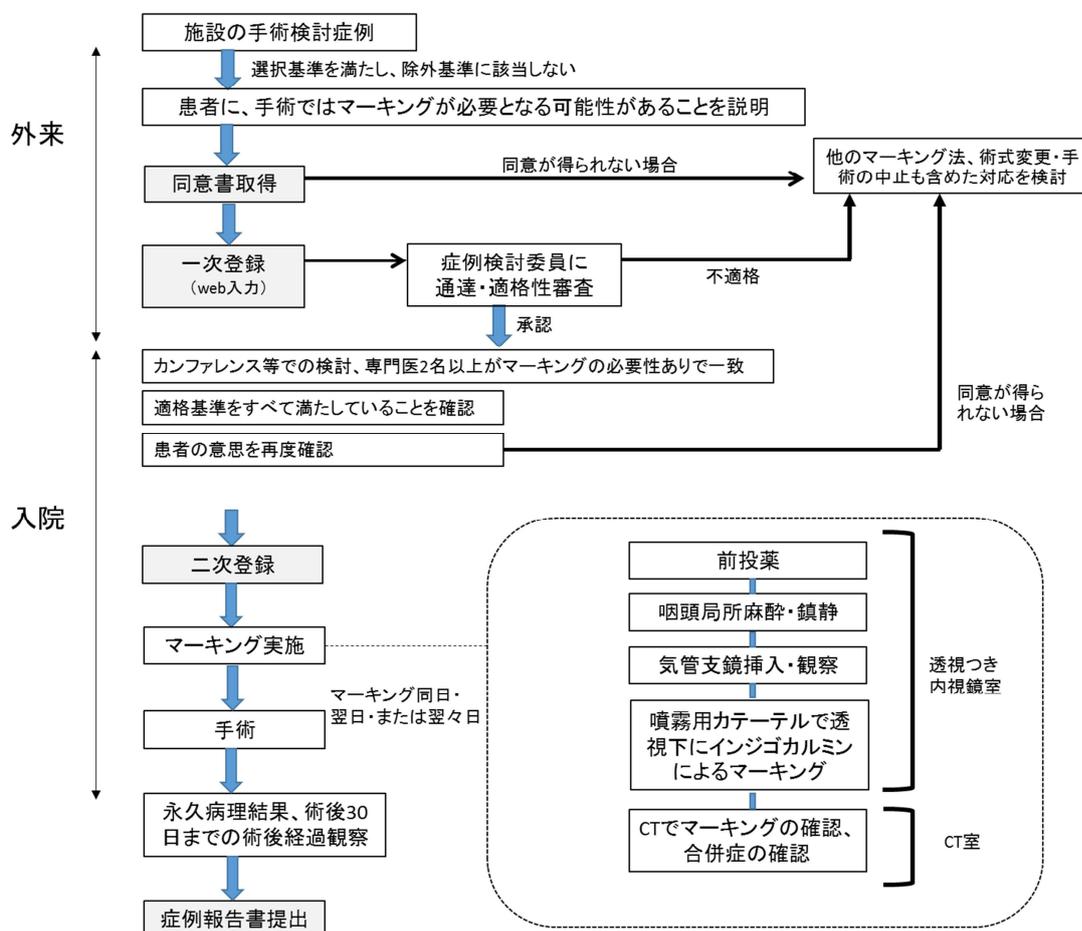
インジゴカルミン噴霧：あらかじめCT画像をもとに再構成された3Dバーチャル気管支鏡をガイドに、所定の気管支の枝に気管支鏡を誘導し、気管支鏡のチャンネルから挿入した薬剤噴霧用カテーテルを末梢肺に向かって進める。カテーテルが末梢まで到達したかどうかを確認するために透視を用いる。その後、染料（インジゴカルミン）1mlをカテーテルより注入する。必要に応じてこの操作を繰り返し、複数のマーキングを施す。

すべてのマーキングが終了したら気管支鏡を抜去し、終了する。担当医の判断でフルマゼニ

ル（アネキセート）0.25-0.5 mgを追加投与する。

6.2.4. マーキング位置のCTによる確認：病棟に戻る前にCT室に立ち寄り、CTを撮影する。これによって、マーキングと摘出する必要がある病変との位置関係を確認する。必要に応じてこのCTをさらに3次元で再構成し、手術イメージをつくる。同時に、可能性は非常に低いですが、気管支鏡、染料注入によって気胸や出血などの異常が起きていないかも確認する。これが終了した後、病室に戻って、同日・翌日・または翌々日の手術を待つ。この間、通常の術前状態以外に特に行動制限等はない。

6.2.5. マーキング後の手術：手術はマーキングの同日・翌日・または翌々日に行う。原則、胸腔鏡下手術とし、術式は部分切除とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施す。



6.3. 被験者の試験参加予定期間

登録から術後 30 日間を試験参加予定期間とする。気管支鏡下マーキングは行われたが手術が中止になった場合、当初手術予定日から 30 日間を試験参加予定期間とする。試験の性質上、長期間のデータを収集する意義に乏しく追跡は行わないが、有害事象を生じた場合には継続して臨床経過を観察することとする。

6.4. 試験薬の用法・用量、投与期間

1 か所のマーキングにつきインジゴカルミン 1 ml を末梢気管支に噴霧する。これを必要なマー

キング箇所について反復する(通常 2-5 箇所程度)。

6.5. 症例登録方法

同意文書が取得された被験者の登録は全例行う。被験者識別コードを用いた中央登録方式とし、症例登録はすべて web ベースで行う。本試験では一次登録と二次登録を行うが、症例検討委員会を設置し、一次登録がなされた時点で本手技に精通した第 3 者が症例を審査することで施設間均一性を担保する。

一次登録：症例の手術適応を検討する際にマーキングの適応も検討し、選択基準に該当し除外項目に該当しない場合は、試験責任医師または試験分担医師が患者説明を行う。同意が得られた場合は同意書を取得し一次登録として web から匿名化した臨床情報（CT 画像等を含む）を入力する。一次登録がなされた時点で、登録の事実は症例検討委員（P24 「22. 研究組織」に記載）に通知され、症例検討委員は web から登録された臨床情報にアクセスできるようになる。症例検討委員会に属する第三者（つまり登録した施設以外に属する委員）のうち 1 名が、選択項目の①②（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。1 名での判断が困難な場合は症例検討委員 2~3 名で協議を行い、症例選択の適切性を判断する。一次登録された内容について症例検討委員が承認入力を行ったことを条件に、二次登録が web 上で可能となる。症例検討委員会により不適格とされた場合は下記の二次登録には進まない。また一次登録時には患者固有の識別番号が割り振られる。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行うことで、患者の取り違えを防ぎ、確実に同一患者の情報を入力するためのリスク管理を行う。

二次登録：マーキングの必要性について施設内での検討を経て専門医 2 名以上の合意のもと、適格基準をすべて満たしていることを確認、患者の意思確認を再度確認したうえで二次登録を行う。Web 上で行う二次登録は、一次登録時に割り振られた患者固有の番号を入力することで開始できる。このとき、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。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。エラーなく入力が完了できたことを確認し、実際のマーキング手技を行うこととする。

6.6. 試験終了後の対応

試験終了時点における病変の状況および全身状態、臓器機能などを考慮し、最善と考えられる治療を行う。

6.7. 観察および検査項目

悪性腫瘍が疑われる微小肺病変において、気管支鏡下肺マーキング法と、その支援による胸腔鏡下切除手術の有効性、安全性を評価する。

6.7.1. 患者背景

- 1) 性別、生年月日、身長、体重、Performance status
- 2) 既往歴（過去の悪性腫瘍罹患歴・治療歴、喫煙歴、アレルギー歴、喘息の既往を含む）

- 3) 合併症
- 4) 現病歴
- 5) 胸部手術歴の有無とその手術日、部位（疾患名）、術式

6.7.2. 切除対象病変のCT上の性状

1. 25 mm スライス以下のthin slice CT で全肺野を評価する。

- 1) 最大径（水平断、冠状断、矢状断で評価）
- 2) 最も近い臓側胸膜（葉間を含む）からの距離（触診を試みた場合に想定される病変からの距離を水平断、冠状断、矢状断で評価する）
- 3) 性状（すりガラス病変とその割合、充実性結節、空洞病変、その他）
- 4) 臨床診断名

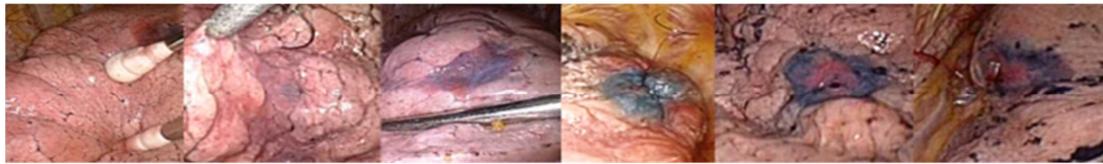
6.7.3. 有害事象と副作用の確認

- 1) 気管支鏡下マーキング中に確認された有害事象：高血圧（収縮期血圧>180mmHgが5分以上持続、または収縮期血圧200mmHg以上）、低血圧（収縮期血圧<80mmHgが5分以上持続、または収縮期血圧60mmHg以下）、不整脈（心拍数140/分以上の頻脈、50/分以下の除脈を含む）、低酸素（SpO₂<90%が5分以上持続、またはSpO₂<80%）、喘鳴出現、激しい咳嗽（手技の中断を要するもの）、不穩（手技の中断を要するもの）、気道出血（止血操作を要するもの）、気胸（透視で確認されたもの）、その他。有害事象の詳細についても記載する。
- 2) マーキング後CTで確認された有害事象：気胸（治療の要否）、ブラ形成、縦隔気腫、肺胞出血、その他（詳細記載）
- 3) マーキング後手術までに確認された有害事象：遷延する意識障害、麻痺、喘鳴、低酸素（酸素治療を要するもの）、発熱（38℃以上）、肺炎。手術までに追加血液検査、画像検査がなされた場合、その結果を症例報告書に添付する。

6.7.4. 術中所見

- 1) 予定されていたアプローチと実際のアプローチ（胸腔鏡、胸腔鏡補助下に開胸、開胸）。アプローチが変わった場合はその理由、胸腔鏡使用の場合のポート数、創部の合計距離
- 2) 予定されていた術式と実際の術式。術式が変わった場合はその理由。マージン不十分での切り足し・術式変更の有無。
- 3) マーキングの術中同定の可否およびグレード（下記gradingを使用する*）
- 4) 病変触診の有無および容易さ
- 5) 手術時間の記録
- 6) マーキングの手術への貢献度の評価

*マーキングの術中所見grading(0-5)。文献4に基づく。Grade 2-3が最も適切なマーキングと考えられる。0-1は弱すぎるマーキングで不確実性を伴う。4-5は強すぎるマーキングで気胸などの合併症のリスクとなり得ると考えられる。



Grade 0
見えない

Grade 1
わずかに見える

Grade 2
よく見える
出血斑(-)

Grade 3
よく見える
出血斑(+)

Grade 4
ターゲット状(中
央が染まってい
ない)

Grade 5
ブラ形成

6.7.5. 術後経過・合併症

1) ドレーン留置期間、入院期間

2) 術後合併症について記載 (National Clinical Database 報告に準じ、肺泡瘻、無気肺、不整脈、肺炎、膿胸、反回神経麻痺、乳び胸、間質性肺炎、術後出血、肺血栓塞栓症、呼吸不全、腎不全、肝不全、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血、再手術、精神症状、創部膿瘍、縦隔炎、その他)

6.7.6. 切除検体

1) 切除マージン (検体切除時に記載)

2) 最終病理診断

項目	入院前		入院中				入院中または退院後は退院後	中止時
	2~4週前	1週前	術前1-3日	術前1-2日	手術日	術後1日~退院		
外来受診	○							
事前説明	○							
患者背景の確認(上記8.1.)	○	○						
CTでの病変の性状・位置の確認と評価(上記8.2.)	○	○						
マーキングの必要性の検討		○						
同意取得・登録	同意取得 一次登録		二次登録					
気管支鏡下マーキング				○				
手術・術中所見(上記8.4.)					○*2			
自覚症状・他覚所見	○		○	○	○	○		
有害事象の観察				*1	*1, *2	*3	*3	○
病理標本(上記8.6.)					○		○	

- *1 手術前までは、気管支鏡下肺マーキング中に確認された有害事象、マーキング後のCTで確認された有害事象、マーキング後から手術までに確認された有害事象を記録する（詳細は「6.7.3. 有害事象と副作用の確認」参照）。
- *2 手術中は気管支鏡下肺マーキングのグレードの確認を行う。また気管支鏡下肺マーキングに関連した合併症または副次的な所見の有無（胸膜のブラ形成、出血など）を確認する。
- *3 手術後は、一般的な術後経過観察・管理を行い、合併症の有無を観察、ドレーン留置期間、退院までの期間を記録する。また最終的に手術後 30 日までに生じた術後合併症を記録し報告する。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：微小肺病変に対する切除支援のための気管支鏡下肺マーキング法 微小肺病変	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	①(呼吸器外科)・不要
資格	①(外科専門医または呼吸器外科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	① 10年以上・不要
当該技術の経験年数	要()年以上・①(不要)
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として(1)例以上またはハンズオンセミナーの受講 注3)
その他(上記以外の要件)	気管支鏡および呼吸器外科手術の経験年数5年以上
II. 医療機関の要件	
診療科	①(呼吸器外科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	①・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・①(不要)
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要・①(不要)
病床数	①(200床以上)・不要
看護配置	①(10対1看護以上)・不要
当直体制	①(内科系医師 または 外科系医師1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	①・不要
院内検査(24時間実施体制)	①・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・①(不要) 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	①・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	①・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要()症例以上)・①(不要)
その他(上記以外の要件)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要()月間又は)症例までは、毎月報告)・①(不要)
その他(上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として()例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

注3) ハンズオンセミナーは東京大学病院で随時行う。

