

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 49）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）

副担当： 山中 技術専門委員： ー

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療<br>の名称   | 切除支援のためのマイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 申請医療<br>機関の名称 | 東京大学医学部附属病院                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 医療技術<br>の概要   | <p>○目的：悪性腫瘍が疑われる微小肺病変において、マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法（従来の色素を用いたマッピング〔VAL-MAP法〕にマイクロコイルを併用）と、その支援による胸腔鏡下肺切除手術の有効性、安全性を確認する。</p> <p>○主要評価項目：微小肺病変切除成功率（適格性基準を満たして本試験に登録され、マッピングを施行した後、手術に至った症例において切除の対象となった病変のうち、切除に成功した病変数の割合及びその正確な95%信頼区間を算出）</p> <p>○副次評価項目：1）マイクロコイル併用肺マッピングの有効性、2）マッピング補助手術の有効性、3）安全性</p> <p>○目標症例数：65例・67病変（登録症例数：65例・66病変）</p> <p>○試験期間：2019年2月～2021年3月</p>            |
| 医療技術<br>の試験結果 | <p>同意取得し、一次及び二次登録された症例はいずれも65例であった。全症例にマッピングが施行されたが、1例がマイクロコイル未留置であった為、有効性解析対象症例（FAS）はこの1例を除き64例であった。その後、全症例に手術が実施された。なお、1例は3病変中2病変が、もう1例は2病変中1病変がマイクロコイル不要の為、本試験の切除対象とならなかった。ただし、両症例ともに1病変は本試験の切除対象となった為、症例数は変わらずFASが64例、安全性解析対象症例（SAS）が65例であり、途中で追跡を終了した症例はいなかった為、術後30日まで追跡を完了したのは65例であった。</p> <p>○有効性の評価結果：</p> <p>本試験では、腫瘍径以上又は2cm以上の切除マージン確保を「切除成功」と定義し、その切除成功率を主要評価項目とした。従来の</p> |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <p>VAL-MAP 法を用い、先進医療 B として実施した先行多施設共同試験の結果に基づき、本試験の対象例における成功確率として 80%を期待し実施した。その結果、全 65 病変に対するマーキングおよびその支援下の手術において、切除成功率は 98.5% (95%信頼区間 : 91.7~100%) であった。</p> <p>副次評価項目であるマイクロコイル併用肺マッピングの有効性について、マーキングの成功率は 88.3% (95%信頼区間 : 82.9~92.4%)、マイクロコイルの成功率は 82.4% (95%信頼区間 : 71.8~90.3%) であった。</p> <p>○安全性の評価結果 :</p> <p>試験期間を通じた有害事象の発現割合は 40.0% (26/65 例) であった。重篤な有害事象として、術後合併症を 5 例 (5 件) 認め、内訳は肺胞瘻 2 例 (2 件)、肺炎、胆嚢炎、術後胸水貯留それぞれ 1 例 (1 件) であった。転帰は、肺炎が回復、その他は全て軽快であった。また、全ての重篤な有害事象において因果関係は否定された。</p> <p>他の重要な有害事象として、マッピング後に気胸 (治療不要) が 4 例、縦隔気腫が 1 例発症した。これらは全て軽度、非重篤であり、転帰は気胸 2 例が回復、気胸 2 例及び縦隔気腫 1 例が軽快であった。なお、これらの因果関係は全てマッピング手技によるものと判定された。また、マイクロコイルの不具合は 5 例 (7 件) 認めた。</p> <p>○結論 :</p> <p>本試験において、マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法の臨床的有効性が示され、懸念すべき新たな安全性情報は認められなかった。</p> |
| 臨床研究<br>登録 ID | jRCTs031180099                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

主担当 : 伊藤 (澄) 構成員

|     |                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効性 | <p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

コメント欄：

|        |                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安全性    | <p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p> |
| コメント欄： |                                                                                                                                                      |

|        |                                                                                                                                                                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 技術的成熟度 | <p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p> |
| コメント欄： |                                                                                                                                                                                                               |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 総合的なコメント欄 | <p>Virtual assisted lung mapping (VAL-MAP) 法は微小肺病変に対する外科的診断・治療に際し、CT画像を基に3次元再構成したバーチャル気管支鏡をガイドに、気管支鏡下に染料（インジゴカルミン）を用いて複数個所術前マーキングを行い、可塑性に富む「肺」という臓器の表面に「マッピング」し、切除範囲をガイドする技術である。</p> <p>2016年9月～2017年7月に先進医療Bとして実施された試験では主評価項目である「十分なマージンを確保した切除成功」に対して設定した切除成功率 95%の目標を達成できず、87.7%にとどまった。多変量解析の結果、マージンを確保した切除が不成功に至る最大の因子として見出されたのが、「必要な切離ラインの深さ」だった。この弱点を補完するためにマイクロコイルを併用した試験として今回実施された。腫瘍径以上又は2 cm以上の切除マージン確保を「切除成功」と定義し、切除成功率は98.5%（95%信頼区間：91.7～100%）の結果であった。マーキン</p> |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                             |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>グの成功率は前の試験とほぼ同じく成功率は88.3%（95%信頼区間：82.9～92.4%）であった。マイクロコイルの成功率は82.4%（95%信頼区間：71.8～90.3%）であった。マイクロコイル留置によって成功率が上昇するが、必要な患者は限られると予想されること、およびマイクロコイルの不具合も5例（7件）に認められることから、一定程度の手技習熟が必要と考えられ、技術的成熟度はBとした。</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                        |                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>薬事承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p> | <p>微小肺病変に対する外科的治療に際して、CT画像を利用し、気管支鏡下にインジゴカルミンを散布し、肺表面にマーキングし、さらに血管塞栓用のマイクロコイルを留置することで、病変の位置を把握し、切除範囲の最適化がはかれる技術であり、インジゴカルミンおよび血管塞栓用マイクロコイルの適応外使用の薬事承認申請に資すると思慮する。</p> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

副担当： 山中 構成員

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>有効性</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><input type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p> |
| <p>コメント欄：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 微小肺病変切除成功率は98.5%（64/65）、その他の副次評価項目について本試験の結果は良好であったと評価できる。</li> <li>・ 主観的なデータとなるが、「マッピングなしでは正確な切除は困難だった」と考える術者が78%、「マッピングなしでも切除可能だが、あることで自信が深まった」と考える術者が22%であり、今回の参加施設において、大なり小なりマッピングが貢献していることが判る。</li> <li>・ ただし、半数の23例は1施設（東大）からの登録、他の施設は9例（1施設）、7例（4施設）、3例（1施設）、2例（1施設）であり、結果の再現性を担保する意味で、何らかの追加データがあるとより有望である。</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安全性                                                                            | <input type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)<br><input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)<br><input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)<br><input type="checkbox"/> D. その他 |
| コメント欄：<br>本技術を併用することに関連して生じたと考えられる有害事象については特段の問題はない。なお、マイクロコイルの不具合は5例7件発現している。 |                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 技術的成熟度                                                                                                       | <input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。<br><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。<br><input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。<br><input type="checkbox"/> D. その他 |
| コメント欄：<br>マイクロコイルを臨床で使用するのには、東大病院以外では本試験の使用が初めてだったと思われる。ラーニングカーブが存在する可能性はあるが、一定の経験を積んだ医師であれば、特に問題はないものと思われる。 |                                                                                                                                                                                                                                                                       |

# 概要図

## 微小肺病変に対する切除支援マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法の多施設共同非対称非盲検単群試験

### 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

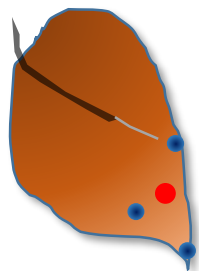
### 気管支鏡下肺マッピング

- ・CT画像を基にマッピングを計画
- ・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

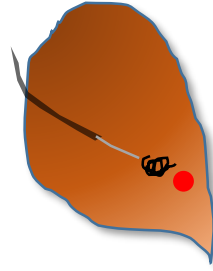
相互補完的な2種類のマーキングを同時に使用する

- ・色素 (インジゴカルミン) を胸膜に噴霧

- ・気道内に血管塞栓用マイクロコイルを留置



肺表面のマーキングは基本的に色素を使用

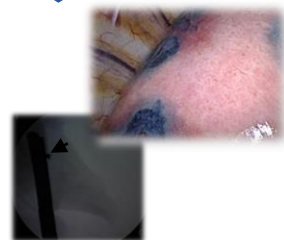


肺深部のマーキングは基本的にマイクロコイルを使用

- ・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

- ・複数のマーキングをガイドに、肺葉切除未満の「縮小手術」を行う
- ・マイクロコイルの確認には透視を併用



- ・試験期間 先進医療告示～2021年3月31日

- ・切除予定病変数 67病変 (約65症例)

- ・参加施設 8施設

- ・主要評価項目

- ・切除成功率\*

⑥

- ・副次的評価項目

- ・マッピングの有効性

- ・マッピ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