

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B089）

評価委員 主担当：山本
副担当：後藤 副担当：山中 技術専門委員：

先進医療の名称	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
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	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、致死的になりうる空気塞栓のリスク（発生率 1～2%）が大きな問題であった。これに対し、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) 法では、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）を確保できると考えられ、国内 17 施設による多施設共同研究において 2016 年 4 月までに 500 症例を集積し、高い有効性、再現性、安全性が示されてきた。その後実施された、VAL-MAP 法の保険収載も念頭に行った先進医療 B(2016 年 9 月～2017 年 7 月)では、国内 17 施設において本法を使用した、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。この肺表面色素マッピングの弱点は、VAL-MAP 開発当初から想定されていたものであったが、先行試験は改めて、この問題点を明らかにした。 そこで本試験は、色素を用いた VAL-MAP 法の弱点を補完するために 2016 年はじめの段階で先進医療として計画されたものだったが、色素を用いた方法との経験上の格差が大きいことから、色素のみを用いた VAL-MAP の検証を先行させることとなっていた。本試験においては、色素だけでなくマイクロコイルを併用することでメリットがあると予想される症例、すなわち深部に切離ラインを設定しなければならない症例、および高度炭粉沈着症例において色素が視認できない症例を対象に、マイクロコイル併用気管支鏡下マッピング法を実施することで本法の役割を明らかにし、微小肺病変の術中同定およびマージンを確保した切離

	の成功率をあげることで、同病変を有する患者の治癒率向上に貢献できる可能性があると考える。 ・ 主要評価項目：病変の切除成功率* *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 ・ 副次評価項目：マイクロコイル併用肺マッピングの有効性、マッピング補助手術の有効性、安全性 ・ 予定試験期間：～2021 年 3 月 31 日まで（データ収集期間は 2020 年 3 月 31 日（症例登録期間は 2020 年 3 月 1 日）まで） ・ 予定症例数：67 病変（目標症例数の目安は 65 例）
--	---

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 体制については照会事項に対応して整備されたため適とするが、独立でないイベント評価委員会の評価結果を独立である安全性評価委員会が事後に確認するという手順となり、いささか回りくどい体制である。この点の妥当性については、技術部会で審議したい。		
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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：後藤

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。） 事前照会事項に対して概ね回答が得られ、説明文書等の修正が行われたため適と判断しました。 （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。） 候補患者さんから同意を得る際には、十分な理解を得られるよう、分かりやすい説明に努めていただきたい。		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

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。） 申請者とのやり取りから分かったが、先行データがほとんどない状況であり、試験デザインの閾値・期待値は臨床的な感覚で決められているところが多いが、試験計画自体は妥当であるので、それに沿って科学的なデータの収集に努められたい。		
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。）		

【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	67 病変（目標症例数の目安は 65 例）	予定試験期間	2021 年 3 月 31 日まで （データ収集期間は 2020 年 3 月 31 日（症例登録期間は 2020 年 3 月 1 日）まで）	
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。） 独立でないイベント評価委員会の評価結果を独立である安全性評価委員会が事後に確認することで、全体としてイベント評価の独立性が担保されるとみなして良いかどうかは、会議で議論すべきポイントと考える。				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 微小肺病変に対する切除支援マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法

2018 年 11 月 12 日

所属・氏名： 東京大学医学部附属病院 呼吸器外科・佐藤雅昭

※回答に伴い変更した場合は、漏れなく関係書類の記載も修正してください。

1. イベント評価委員会の体制について、実施計画書に「本研究と独立な委員を加えたイベント評価委員会」とあり、現在の構成では施設の研究責任医師がメンバーに加わっているため、委員会自体は研究者と独立と言えない状態にある。
評価結果の中立性、客観性を保つためには、委員会メンバーは研究者と独立した者とし、研究者はあくまで事務局サイドからイベントに関する説明等を行う体制とすれば独立した委員会を構成し、かつ委員会に対してイベントの具体的状況を理解してもらうことも可能と思いますが、そのような対応をとる余地はないでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書にある「本研究と独立な委員を加えたイベント評価委員会」とは、全委員が独立である必要はなく、独立な委員を含むという規定で設定しております。ご指摘のように客観性、中立性が重要な委員会ではありますが、一方で研究を熟知するものからのイベントの説明が不可欠との観点から、客観性、中立を保った形でのバランスのとれた委員会運営を工夫したいとの考えに基づき、このような体制としております。実際、先行研究においても同様の体制でイベント評価委員会を運営しましたが、同委員で承認され運用された中で、客観性、独立性に関する懸念は特段生じませんでした。本研究のデザインにおいて、先行研究よりも、イベント評価に大きな主観が入るリスクが加わるとは考えておりません。以上を踏まえ、本研究のイベント評価委員会を現状の委員で構成することといたしました。以上の考え方で宜しければ、現計画のまま運用させて頂きたいと考えます。

一方で、「研究者を事務局サイドより参加させて説明を行う体制」について、対応の余地はないかというご質問に関しては、試験の質をより向上させる観点からのご助言であると理解いたします。上段の回答理由に基づき計画を修正しないという対応では不適であるのご指摘を頂くのであれば、可能な限り前向きに検討したいと考えますので、よろしくお願い申し上げます。

2. CRF について、提出されている CRF は、試験スケジュールの順番に並んでいないと思われる。

また、患者登録時の CRF が見当たらないように思いますし、症例番号を記載する欄が見当たりませんので、順番を整理し、登録時の CRF も追加して提出してください。

なお、EDC システムの関係で全て提出することが困難であれば、その部分については説明だけでも結構です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただきました患者登録時には、提出した CRF 案の 69 枚目『被験者情報』が該当します。こちらを入力を行うと、EDC システム上で症例番号が自動で附番され、以降は画面上に症例番号が表示されますので、入力者が症例番号を入力する欄はございません。

提出しておりました CRF は、データ構成を示すものであり、実際の EDC の入力画面を正しく反映していない、またはわかりにくい面がございました。EDC 画面を EDC の実際の入力画面（現時点の最新版であり、ほぼ完成した状態のもの）を改めて添付いたします。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 微小肺病変に対する切除支援マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法

2018 年 11 月 15 日

所属・氏名： 東京大学医学部附属病院 呼吸器外科・佐藤雅昭

※回答に伴い変更した場合は、漏れなく関係書類の記載も修正してください。

1. イベント評価委員会の 3 名のうち 1 名が研究者であることは、イベント評価に対する客観性、中立性を保つ上で一定の影響があると考えます。委員会審議をオープンセッションとクローズドセッションに分けてオープンセッションで研究者等からイベントに関する説明や質疑応答を行うことで、イベントに関する委員の理解を深めた上で、クローズドセッションで審議するのが独立評価委員会の通常の運営と考えます。

医薬品のように盲検下で試験を行えない試験デザインの場合、評価の独立性を保つことは試験の質を保つ上で非常に重要ですので、イベント評価委員会は独立した委員会に位置付けられるべきと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘の点は十分理解しており、ご指摘の方法も十分可能性を検討しておりますが、アカデミアの現場としては運用が難しく負担も大きいことは事実です。一般論では、ご指摘の方法が理想的であるとは理解するものの、研究班の外で本技術の専門家を全く外部から準備するのが難しいこと、現委員の 1 名をオープンに、他 2 名をクローズにするとしても、クローズに 1 名を加える必要性があると考えます（2 名より 3 名での合議の方は決定プロセスが一般的かと考えます）、今回の研究より熟練度が低く実施のリスクとしては高いあるいは低くとも同等と考えられる先行研究においては、本委員で先進医療技術部会にて、お認め頂いていたことを踏まえると、現場の事情を踏まえて、可能な範囲のリスクベースな運用を妥協点とすることも許容されると考えておりました。

しかしながら、貴重なご意見を頂きましたので、ご指摘の点、前向きに検討したいと考えます。先行研究においてイベント評価委員会の他に完全に独立した委員より構成される効果安全性評価委員会を設定し、イベント評価委員会における結果について客観的な視点で最終確認をしておりました。ご指摘の評価委員会とはこの委員会の役割ではないかと理解いたしました。本研究においても安全性評価委員会を設置しており、当初は安全性の評価をメインに考えておりましたが、今回のご指摘をうけ、主要評価項目に関する客観的な確認をする目的でイベント評価委員会の審議結果も含めて審議することと手順に定めることとします。

本方針について、ご審議を頂ければと考えます。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 微小肺病変に対する切除支援マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法

2018 年 11 月 26 日

所属・氏名： 東京大学医学部附属病院 呼吸器外科・佐藤雅昭

※回答に伴い変更した場合は、漏れなく関係書類の記載も修正してください。

1. 今回の研究が VAL-MAP2.0 に関するものであることが、わかりにくい。最初の背景のところに、VAL-MAP についての説明と、VAL-MAP2.0 が並べて書いてあり、読み方によっては、両方のマッピングについて同意をしなければいけないようにも読めます。今回は、VAL-MAP2.0 に対する同意を求めていることが明確になるようにしてください。最初の背景には、VAL-MAP だけを書き、2-2 のところに VAL-MAP2.0 の説明を書くなどの工夫が必要です。加えて、選択基準 2 には、コイルを使った方法が VAL-MAP2.0 だという記述がないことや、除外基準 6 に書いてあるマッピングがどちらのマッピングなのかがよくわかりません。インジゴカルミンを用いないマッピングもあるようにも読め、何を除外基準としているのかが判然としません。また、6 頁の表やそれ以下の「マッピング」が、VAL-MAP2.0 であることがわかりにくいので、その点の工夫をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。今回のご指摘は説明文書に対するものとの理解にて、回答させていただきます。

まず『2-1. この臨床研究を計画した背景について』です。本研究がこれまでの研究の積み重ねの上に成り立っており、本研究の対象となる候補患者さん一人一人が、複雑なこの技術の内容と意義を正しく理解し研究へのご参加を決定頂く上で、これまでの経緯を説明することは重要であると我々が考えている点については、ご理解頂いているところかと思えます。この上で、先行して実施されてきた VAL-MAP 法に関する臨床試験のみならず、VAL-MAP2.0 の技術を用いて初めて行われた少数例（1 施設 6 症例）を対象とした臨床試験（以下、pilot 試験）も重要な情報であると考えております。ご指摘では背景として VAL-MAP2.0 の内容が含まれていることでわかりにくくなっているとのことでしたが、今回の先進医療の計画の背景には、前述の通り、VAL-MAP2.0 の Pilot 試験も重要な背景情報である事を鑑み、背景としての記載を色素のみを用いた VAL-MAP 法の内容のみにとどめることは適切ではないと考えました。また、背景としての記載が従来の VAL-MAP とコイルを併用する VAL-MAP2.0 と両方含まれどうしても長文となってしまう為、『2-2. この臨床研究の目的』についてはあえて簡潔な記載とし、今回先進医療として実施する臨床研究がマイクロコイルを併用する VAL-MAP2.0 とその支援による胸腔鏡下肺切除手術の有効性、安全性の評価を目的としていることが明確になるような構成とした次第です。

次に、選択基準 2 の記載についてですが、こちらは従来の VAL-MAP 法ではなく、マイ

クロコイルを併用する VAL-MAP2.0 の対象として適切であるかどうかを判断するための項目として設定しており、マイクロコイルの併用が必要であると判断する具体的な基準を示しているところです。この部分では、『VAL-MAP2.0』というマッピング法の名称ではなく、実際の基準としてマイクロコイルを併用するにあたり注意すべき点に意識が向くようにとの意図もあり、マイクロコイルの必要性についての基準のみ記載しています。また、除外基準⑥は、色素、マイクロコイルを問わず、マッピングの手技を受けることができないと判断される方を除外するための項目であり、色素やマイクロコイルと特定せずに『マッピング』という用語を用いています。

本研究におけるマッピングについては、『2-1. この臨床研究を計画した背景について』『2-2. この臨床研究の目的』『選択基準②』『5-3. マッピングの方法』等、複数の部分で従来の色素を用いた方法に加えてマイクロコイルを併用することを説明しており、本研究において実施されるマッピングが従来の色素のみを用いたマッピング（VAL-MAP 法）ではなく、そこにマイクロコイルを併用する VAL-MAP2.0 であることは伝わると考えており、医師の説明でもその旨をしっかりと伝達します。また、6 頁以降の『マッピング』の表記については、本研究として実施を予定しているのはマイクロコイルを併用する VAL-MAP2.0 ですが、実際のマッピング手技の際、対象者の状況（激しい咳嗽等）により予定通りのマッピングが実施できない可能性があります。このような場合において、色素留置のみでマイクロコイルの留置ができなかった場合には、当該対象者に対して実施されたマッピングは VAL-MAP2.0 とは言えませんが、その後の手術や安全性の評価等は行われます。このような点も考慮し、現在の『マッピング』という表記としております。

以上、同意書の意図するところをまずは、ご説明させて頂きました。ご指摘の懸念点についても情報としては文書内に含まれていると考えとおります。特に VAL-MAP 2.0 の説明に関しては、これまでに実施した pilot 試験でも原則として同じ説明を用いており、被験者さんからのフィードバックを得る機会がございましたが、幸い医師にとって説明がしにくい、被験者さんにとって理解できない等の事象はございませんでした。

しかしながら、説明文書は平易な分かりやすい文章で記載すべきであり、今回のご指摘を生かしてよりよい説明にするよう、検討したいと考えます。本研究においては、新規の技術ということもあり、耳慣れない用語が多く出てしまうことはやむを得ない状況と考えておりますが、例えば、VAL-MAP2.0 と従来の VAL-MAP 法の違いを説明する箇所にマーカ一等を用いて強調する（例示を添付いたします）等、候補患者さんにとってより分かりやすい説明を心がけます。また、本研究の対象となりうる候補患者さんから同意を得る際には、本人並びにご家族等から十分な理解を得られるよう文書のみではなく、医師の口頭での説明に加えて、必要に応じて各患者さんの状態に応じて図を描いて説明する等、十分な配慮をしながら対応を進めることとしております。これによって、今回同意を求めているのが、VAL-MAP2.0 であることは明確に伝えられるようにしたいと考えます。

なお、最後になりますが、本研究はこれまでに実施された VAL-MAP 法に関連する臨床

試験及び VAL-MAP2.0 を用いた **pilot** 試験等すべての情報から、色素のみではなくコイルを併用した方がよりの確なマッピングが可能であると医師が考える患者を対象に計画されたものです。これらの患者は先行した先進医療にも含まれていたと考えられます。したがって、今回の試験ではコイルのみを評価するのではなく、色素とコイルを組み合わせたマッピングという技術の評価するものであるとご理解いただけますと幸いです。

以上の方針について、ご検討いただけますと幸いです。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 微小肺病変に対する切除支援マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法

2018 年 11 月 26 日

所属・氏名： 東京大学医学部附属病院 呼吸器外科・佐藤雅昭

※回答に伴い変更した場合は、漏れなく関係書類の記載も修正してください。

1. 今回の申請では、前回の先進医療試験と異なり、もともとマージン確保が難しい症例を対象にしている。期待 80%、閾値 60%、両側 $\alpha=5\%$ 、検出力 90%のデザインとなっているが、計算したところ、予定した 65 例中、74%以上の成功率が得られれば、両側 $P<0.05$ となる。

もともとマージン確保が難しい症例を克服するために本医療技術が提案されているが、その技術の閾値が 60%でよいのかが不明である。

また、臨床開発においては、特に先行試験との関係が重要である。マージン確保が難しい症例に対して 74%以上の成績が得られれば、(マージン確保が難しくない症例を含む) 先行試験の対象集団にどのくらいの成績を残せると考えているのか？

【回答】

マージン確保が難しい症例に対する本医療技術は新規性が高い技術であり、有効性評価としての客観的評価基準或は臨床的パフォーマンスゴールの設定は容易ではないと考えております。そこで、本医療技術の有効性評価の閾値を検討するに当たり、前回の先進医療試験の結果及び臨床的感覚を加えて、これを検討いたしました。

まず、実施計画書の症例数の設定根拠に記載いたしました通り、当院で肺マッピングを使用しなかった症例のうち、本先進医療試験の選択基準に該当した症例の切除成功確率を参考としました。上記症例の切除成功確率が約 52%であり、少なくとも 52%は超えるべき下限値と考えております。一方で、この症例は肺マッピングを実施していない症例であり、52%より若干高い 60%を閾値として設定いたしました。また、個人の力量やトレーニング等により明らかに技術成績は向上すると考えておりますが、現時点でのコイル留置の手技のバラつきを考慮した閾値の設定が必要と考えております。ハンズオンセミナー等、試験開始前のトレーニングにより手技の習熟を徹底する予定ではありますが、本先進医療試験に参加する多くの施設の登録例数は 5 例程度であるためラーニングカーブの初期段階で試験が終わってしまうことが考えられことから、現時点で市販後の普及や技術的成熟を想定して高い閾値を設定することは必ずしもふさわしいとは言えないと考えております。

また、先行の先進医療試験において「マージン確保が難しい症例に対して 74%以上の成績が得られた場合」とのご指摘がありますが、VALMAP1.0 試験で選択基準に該当した(マージン確保が難しい) 症例は 78 病変、うち 61 病変で成功し、切除成功確率は約 78%と算

出されており、74%は超えた数値となっております。一方で、病変が深部にある等で日常診療の中で部分切除にすることを控える症例に対しても、本コイルを用いた手技により部分切除が実施できる可能性が考えられ、本先進医療試験に登録される可能性があります。従いまして、VALMAP1.0 試験と VALMAP2.0 試験では選択基準に重なりはあるものの、VALMAP1.0 試験ではコイルを用いることができなかったため、選択基準に該当する症例に限定した場合においても、先行試験の登録例は本試験の対象者と比較して部分切除が容易であった可能性が高く、前述した 78%の成績にコイル留置による有効性を単純に加算して本試験の期待値を設定するのは困難と考えます。さらに、本研究グループに聴取したところ、コイル留置により手術手技の標準化が可能となることは大きな利点であり、臨床的な観点からもコイル留置が必要である患者を含む対象者において、切除成功確率が 80%を超えれば本技術を用いることによるインパクトは大きいという意見が提出されました。以上を勘案し、コイル留置本先進医療試験では 80%を期待値として設定いたしました。

以上、我々は、本設定は統計的にも臨床的にも現時点におけるもっとも妥当な設定であると考えています。

評価者 構成員： 横井 香平 先生 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マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 で の 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☒ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ 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。 本試験において有用性が示されれば、将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、CT ガイド下および気管支鏡下にコイルを留置したマーキング方法の有用性が報告されているため、本法を保険収載する場合、コイルのみを留置した方法の保険収載についても検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 肺末梢微小病変に対する肺縮小手術における切除支援として「VALMAP」が普及してきている。一方その弱点として、必要な切離ラインの深さの指標とならないことが挙げられていた。それを克服する方法として今回の提案がなされ、その有用性が示されれば、簡便なマーキング法として普及すると思われる。 なお、病変の「切除成功」を切除マージンとして腫瘍径の最大径以上または 2 cm 以上としているが、コイルの予定留置部位の記載が曖昧であり、腫瘍の中核側どの程度に留置すべきか指定すべきである。

先進医療会議構成員から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マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法

平成 30 年 11 月 15 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院 呼吸器外科・佐藤雅昭

1. 病変の「切除成功」を切除マージンとして腫瘍径の最大径以上または 2 cm 以上としていますが、コイルの予定留置部位の記載が曖昧であり、腫瘍の中枢側どの程度に留置すべきか詳細な指定が必要と考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。非常に重要な点ですが、コイルの留置可能部位は、それぞれの患者の気管支の走行に依存するため、例えば腫瘍から 2cm のマージンの位置に気管支が走行しているとは限らず、またどの角度からどのように病変を切除するかという手術のデザインによってもコイルの適正な位置は変わります。気管支の走行は患者個人と病変の位置に、手術のデザインは外科医の考え方に、それぞれ依存するため、切除時に適切なマージンの規定に寄与する最適な部位を研究計画書において厳密に規定することは困難です。ただし、新規の技術ということもあり、医師間差、施設間差の低減を図ることも重要であることから、マージン測定方法と同様に手引きを作成し、手技の原則や考え方を、具体例と共に示し、キックオフ会議やハンズオンセミナーにおいて共有、周知を図ることと致します。

2. コイルを留置したマーキング方法の有用性は報告されているため、それを気管支鏡下に行うことの新規性はあるものの、それに「VALMAP」を併用する必要性を将来的には検討する必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。ご質問は「コイルの経気管支鏡留置というマーキング新規技術を VALMAP と組み合わせる臨床的意義はあるか」ということと理解いたしました。我々の計画する経気管支鏡コイル留置と VALMAP によるマッピングは、以下の臨床的課題を解決できると期待されるため、臨床的意義が大きいと考えています。つまり、これまでマーキングだけではマージンを勘案した切離線を外科医が決定することを十分補助できませんでした。またマージンを勘案した切離線の決定補助として考案された VALMAP には、先行の先進医療 B の結果、深部のマージンの確保が不十分になりうるという弱点が明らかになりました。

つまり、適切なマージンを確保した肺切除のためには、マーキングによって腫瘍位置を教えるのみならず、適切な肺の部分の切離する 3 次元の情報が必要となるので、色素という肺表面の平面座標とコイルという深さの軸が必要になると考えられます。ある程度

浅い位置の腫瘍に対しては肺表面の色素による 2 次元のマッピングで十分対応できるものの、それ以上の深さのものであれば、コイルと色素を併用することで、コイルのみ、或は色素のみを頼りに肺切除を行うよりも、より適切なマージンを確保した肺切除を行うと考えるます。以上がコイル留置に VALMAP を併用する必要性はあると考える理由となります。

尚、「コイルを留置したマーキング方法の有用性は報告されているため、それを気管支鏡下に行うことの新規性はある」とのご指摘に関しては、CT ガイドコイルマーキングに加え、気管支鏡のコイルマーキングも文献報告 (Toba et. al., 2013) があることを踏まえると、「コイルを留置したマーキング方法」自体に新規性があると考えてはいません。腫瘍に目印を付けるだけではなく (マーク)、切離線を決めるに足る情報をえるための空間的な情報を含んだ印のつけ方をする (マップ) という手技の目的に、より新規性があると考えています。この点は学会等でもしばしば、コイルのみで十分ではないかとの質問を受けるところであり、本技術に関して非常に重要な点と考えます。

さらに手術の技術的な点に関して詳しくご説明すると、マイクロコイルのみを頼りに手術を行った場合、透視下の 2 次元画像を頼りに手術を行うため、マイクロコイルとステープラーの相対的な位置関係はある程度わかって、逆に腫瘍とステープラー、腫瘍とマイクロコイルの位置関係がわからなくなり、切離線の設定は困難となります。最初のご質問に対する回答とも関連しますが、気管支鏡下にマイクロコイルを留置した場合、マイクロコイルの位置は気管支の走行に規定されるため、腫瘍そのもののマーキングではありません。したがって、腫瘍とステープラー、腫瘍とマイクロコイルの相対的位置の確認は、おそらく CT ガイド下に経皮的にマイクロコイル留置を腫瘍近傍に行う場合よりもさらに難しいと想像されます。前臨床の動物実験でも、実際に透視だけを頼りに切離線を決めることは非常に難しいと感じておりました。尚、CT ガイド下に経皮的に穿刺を行う方法は致命的となりうる空気塞栓のリスクがあるため、基本的には行わないほうがよいと考えております。

一方、従来の、色素のみを用いた VAL-MAP では、肺表面にマップが描かれているため、ある程度の切離線を規定する (肺のどの位置からステープラーで切込み、どこに向かって切り抜けるかを決定する) ことはできますが、深さのマージンを担保するものがないという点が問題でした。実際、先に行われた先進医療 B においては、十分な切除マージンを確保した切除を達成する妨げとなる最も有意な因子として、必要な切離線の深さが同定され、術式 (部分切除又は区域切除) の如何に関わらず、必要な切離線の深さが 3 cm に達すると約 10 % の確率で十分なマージンが確保できないことが判明しています。本技術では、基本的には術野で色素を頼りに仮の切離線を設定し、そののちに透視を用いてマイクロコイルを確認することで、病変ならびに適正な切離線の深さを確認し、必要に応じて切離線をこの段階で調整する方法をとっています。現在投稿中の、本技術に関する pilot study について記述した論文では、6 例中 3 例において、色素を基に仮設定した切離線を、透視下でマイクロコイルを確認した後で修正する必要性が生じたことを報告しています。

以上

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：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
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、致死的になりうる空気塞栓のリスク（発生率 1～2%）が大きな問題であった。これに対し、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)法では、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）を確保できると考えられ、国内 17 施設による多施設共同研究において 2016 年 4 月までに 500 症例を集積し、高い有効性、再現性、安全性が示されている。また、VAL-MAP 法の保険収載も念頭に行った先進医療 B（2016 年 9 月～2017 年 7 月）では、国内 17 施設において本法を使用した、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。この肺表面色素マッピングの弱点は、VAL-MAP 開発当初から想定されていたものであったが、先行試験は改めて、この問題点を明らかにした。 本試験は、色素を用いた VAL-MAP 法の弱点を補完するために 2016 年のはじめの段階で先進医療として計画されたものだったが、色素を用いた方法との経験上の格差が大きいことから、色素のみを用いた VAL-MAP の検証を先行させることとなっていた。本試験においては、深部に切離ラインを設定しなければならない症例、および高度炭粉沈着症例において色素が視認できない症例を対象に、マイクロコイル併用気管支鏡下マッピング法を実施することで本法の役割を明らかにし、微小肺病変の術中同定およびマージンを確保した切離の成功率をあげることで、同病変を有する患者の治癒率向上に貢献できる可能性があると考え。 （概要） 適格基準を満たした患者に対して、手術前々日～当日の間に、気管支鏡下にインジゴカルミン、および血管塞栓用マイクロコイルを用いたマーキングを施し手術に臨む。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、マッピングの有効性、マッピ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。 マッピングの際は、CT に基づきバーチャル気管支鏡を用いてマッピングに利用する気管支を事前に同定し、計画を立てる。手術前々日～当日の間に、局所麻酔または全身麻酔下に、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及び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。

（効果）

これまで国内多施設共同研究および先行の先進医療では、インジゴカルミンによる肺表面のマッピングを行い、計 700 例を超える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、安全性が示されている。深部に切離線を設定する必要のある病変や高度の色素沈着で色素マーキングが見えない症例では、肺表面の色素マッピングでは病変の同定およびマージンを確保した切離ラインの設定が不十分な場合があることがわかっており、これを補う目的でマイクロコイル留置を併用することで更なる精度の向上が期待される。

（先進医療にかかる費用）

先進医療にかかる費用は 74,000 円で、このうち、約 58,000 円を研究費より負担するため、患者負担額は 16,000 円とする。

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

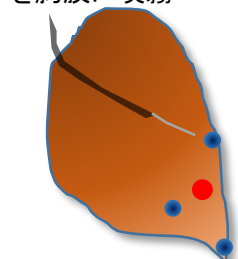
術中同定困難が予想され、切除マージン確保に注意を要する症例

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

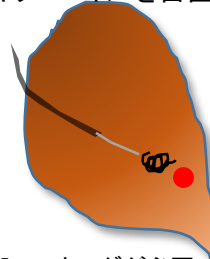
相互補完的な2種類のマーキングを単独または同時に使用する

- ・色素（インジゴカルミン）
を胸膜に噴霧



肺表面のマーキングは
基本的に色素を使用

- ・気道内に血管塞栓用
マイクロコイルを留置



肺深部マーキングが必要、または
高度炭粉沈着で色素視認困難な
症例で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
- ・マイクロコイル使用時は透視併用



- ・試験期間 先進医療承認から1年
- ・切除予定病変数 220（約180症例）
- ・参加施設 10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

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 薬事承認に向けたロードマップ

試験機器名：マイクロコイル(Cストッパー®コイル及びコイルプッシャー)
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(先進医療B)

- ・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:多施設共同非盲検単群試験
- ・期間:2016年9月~2017年6月
- ・被験者数:約160症例(209病変)
- ・結果の概要:安全かつ有効

臨床研究

- ・色素(インジゴカルミン)及びマイクロコイルを用いた複数マーキング
- ・試験デザイン:非盲検単群試験(単施設)
- ・期間:2018年3月~2018年7月
- ・被験者数:6例(7病変)
- ・結果の概要:安全かつ有効

臨床実地での報告例(文献)

- ・血管塞栓用マイクロコイルによる肺マーキング
- ・約50例の報告

先進医療B

試験名: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
多施設共同非対称非盲検単群試験

- ・色素とマイクロコイルを用いた複数マーキング
- ・試験デザイン:多施設共同非盲検単群試験
- ・期間:先進医療承認より16カ月
- ・被験者数:約65例(68病変)
- ・主要評価項目:切除成功率
- ・副次評価項目:有効性・安全性

【PMDA相談】 生物安全性・性能評価

薬事承認申請検討

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)

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:インジゴカルミン過敏症、又は解剖学的にマイクロコイル留置困難
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マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法」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

- ・ 東京医科歯科大学医学部附属病院
- ・ 産業医科大学医学部附属病院
- ・ 聖路加国際病院
- ・ 島根県立中央病院
- ・ 湘南鎌倉総合病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 徳島大学病院

【別添 2】「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（比較的深部に存在する病変、または色素の同定が困難な症例における病変）

効能・効果：肺縮小手術における切除支援、切除断端距離確保における確実性の向上

高解像度 CT の普及により、多くの微小肺癌、転移性肺腫瘍、又はその疑いのある病変が見つかるようになった。また、最近では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。こうした手術中に同定困難な微小肺病変に対する術中同定法（マーキング法）として、CT ガイド下の hook wire の留置が多く使われてきた¹⁶⁻¹⁸が、この方法は肩甲骨裏面等部位の制限と、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）¹⁸、そして致命的になりうる空気塞栓^{11-15, 18, 19}のリスクが大きな問題であった。

これらの問題点に対し、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、CT で同定された微小肺病変に対して青色色素・インジゴカルミンを用いて経気管支的に複数個所（3～6 カ所程度）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んだ。すなわち、1 病変に対して 1 カ所の「マーキング」を行い、病変位置を同定する従来の方法ではなく、複数のマーキングを同時に置くことで、それらによって構成される全体としての「マッピング」により肺表面に座標を設定することが可能となり、病変同定のみならず、適切な切除ラインの設定が可能となった。われわれはバーチャル画像を利用して行うこの方法を、virtual assisted lung mapping (VAL-MAP) 法と名付けて⁶⁻⁸臨床研究を行ってきた（UMIN 試験 ID UMIN000008031）⁵。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。さらに、主評価項目を「十分な切除マージンの確保」として 2016 年 9 月より、先進医療 B として新たな多施設共同研究を開始し（UMIN 試験 ID UMIN 000022991）⁴、2017 年 6 月に症例集積を完了した。この試験では主要評価項目として腫瘍の最大径以上又は 2 cm 以上の切除マージン確保を「切除成功」と定義し、約 160 症例の全 209 病変に対するマッピング及びその支援下の手術において切除成功率 87.7 %（95 %信頼区間：82.4～91.9 %）を達成した。実施された 559 カ所のマーキングの成功率は 93.2 %（95 %信頼区間：90.8～95.1 %）と高く、マッピングによって病変の位置を正確に推定できる成功率は 93.6 %（95 %信頼区間：89.3～96.5 %）だった。一方で、術式（部分切除又は区域切除）の如何に関わらず、必要な切離線の深さが 3 cm に達すると約 10 %の確率で十分なマージンが確保できないことが判明した。このことから、VAL-MAP 法をさらに臨床上有用なものとするためには、肺深部の切離線を規定するための新たなマーカーが必要であると考えられた。また重喫煙者や珪肺等、背景となる肺そのものの条件によっては色素によるマッピングの術中確認自体が非常に困難となる場合がある¹⁰。

これらの問題点を克服するため、我々は従来の VAL-MAP 法に加え、気管支鏡下に血管塞栓用のマイクロコイルを、肺表面から離れた末梢気管支内に留置し、肺病変の位置と適切な肺深部の切除マージンを同定する方法 (VAL-MAP2.0) を考案した⁹⁾。東京大学医学部附属病院において単施設での臨床研究として本法を実施した 6 症例 7 病変においては、気管支鏡下のマイクロコイル留置は手技的に容易であり、従来の色素噴霧と一連の手技として実施可能であった。また、マイクロコイルの留置手技に関連する有害事象は認めず、留置したすべてのマイクロコイルは手術中に回収し得た。従来の VAL-MAP 法における肺表面の色素に基づく位置情報に加えて、術中透視を用いることで肺深部の位置情報が得られるため、切除線の深さについて、これまで外科医の感覚に頼っていたものから、より客観的で再現性のある切離線の設定が可能となった。

この pilot study の結果から、本方法 (VAL-MAP2.0) を用いることで、従来の VAL-MAP 法と比べて、さらに精度の高いマーキングを実現できることが期待できると考えた。すなわち、気管支鏡下に気道内に留置可能な血管塞栓用マイクロコイルは、外側から視認できない肺深部や炭粉沈着にあっても透視下に容易に確認可能となることが期待される。

一方、VAL-MAP2.0 の安全性については、pilot study に加え、マイクロコイルを用いた類似手技より検討している。例えば本研究に関連したマイクロコイルを経気管支鏡的に病変近傍に留置する技術 (マッピングではなく、従来のマーキング方法の一つ) は、いくつかの報告があり¹⁻³⁾、43 症例における代表的な報告では、気管支鏡下に類似のマイクロコイルを留置し、明らかな合併症は報告されていない。

なお、本研究では、血管塞栓用マイクロコイルとして C-ストッパー及びそれに付随する留置機器を適応外使用する。当該医療機器の薬事関連情報に関しては医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) と協議し、血管内塞栓用として開発されたコイルを気管支内に留置する場合のリスク及びこれを評価する場合の非臨床試験の方針につき合意をえており (平成 29 年 5 月 24 日 医療機器薬事戦略相談 (薬戦 P117))、気管内使用として新たに薬事申請する場合には、当該非臨床試験において新たなリスクが検出される或いは臨床的予後との関連を主張しない場合に限り、承認申請には新たな臨床試験データを必要としない旨を合意している。しかしながら、われわれは、今後本技術が広く保険診療として医療現場に普及するにあたり、本技術による肺切除の精度の改善に関するエビデンス確立は、必須なものと考え、本戦略について PMDA と共有した上で、本研究を計画したものである。

【別添 3】「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：以下の①～③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、又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以下の②-1 を満たし、かつ②-2 に該当する症例。

②-1 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、以下の A～C いずれかにあてはまる病変・状態を有する症例

A) 病変の特性から術中同定困難が予想される病変

i) 全体又は一部に ground glass opacity (GGO) を含む病変

ii) 腫瘍径が 5 mm 以下の病変

iii) 胸膜からの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

i) 高度な胸膜癒着が予想される（例：開胸手術の既往）

ii) 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ッピングを要すると判断される病変・状態

②-2 マイクロコイルを併用するメリットがあると予想される、以下の D～F のいずれかにあてはまる病変・状態を有する症例。

D) 部分切除が適応となり、色素マーキングだけでは中枢のマージン確保が困難な病変：必要なマージンが、外套 1/3 より内側に至るが、病変の中心は外套 1/3 より外側にある病変。

E) 病変が中枢に位置し、肺表面のマッピングでは確実な病変切除、マージン確保が困難な症例：病変の中心が外套 1/3 より内側にある病変。

F) 高度の色素沈着が予想され、色素マッピングの術中同定困難が予期される症例：塵肺、肺気腫、肺線維症。

③患者本人から文書同意が得られている。

〔設定根拠〕

①及び②-1：従来の VAL-MAP の対象として設定。

②-2：マイクロコイルを併用するメリットがあると予想されるため。

③：本人の自由意思に基づく同意を確認するため。

除外基準：以下のうち 1 つでも該当する症例は除外し、本研究の対象としない。

①プラチナ合金に過敏症を有する

②インジゴカルミンへのアレルギーの既往がある

③何らかの理由でマイクロコイルの留置困難が予想される

④妊婦

⑤未成年又は患者の意思を確認できない場合

⑥合併症のため気管支鏡、マッピングができない

⑦解剖学的な理由で本研究が定義する「必要な切除マージン」が確保できないと予想される病変

及び手術計画

⑧その他、研究責任（分担）医師が本研究の対象として不適切と判断した症例

〔設定根拠〕

①～⑥：安全性への配慮のため。

⑦：有効性評価への影響への配慮のため。

⑥及び⑧：有効性評価への影響及び安全性への配慮のため。

なお、喘息又はその既往は相対的禁忌とし、気管支鏡下肺マッピ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⑧に沿って本研究の対象としない。喘息又はその既往がある患者に気管支鏡下肺マッピ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³⁴、及び British Thoracic Society が発行するガイドライン³⁵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マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法」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

全ての症例において術後評価が終了し、データが固定された後に解析を行う。全ての有効性評価において、有効性解析対象症例における解析を主解析とする。安全性の解析は、安全性解析対象集団における解析を実施する。統計解析の詳細は研究開始に先立ち別途作成する統計解析計画書に規定する。

また、有意水準は片側 2.5 %とする。

なお、本研究の主要評価指標である微小肺病変切除成功率の判断においては、切除成功の定義に臨床的な判断を伴うため、評価の一貫性と客観性を確保する目的で、本研究と独立な委員を加えたイベント評価委員会を設置し、手順書に基づいて切除成功の定義への該当性を評価し、その判断のプロセスを記録する。

①研究対象者背景の解析：

有効性解析対象例を対象として、背景因子の要約統計量を算出する。具体的には、連続データに対しては平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を、分類データに対しては各水準の人数と割合を算出する。また、切除対象病変の CT 上の性状の要約統計量も算出する。

②主要評価項目の解析：

1) 主解析

微小肺病変切除成功率（解析対象集団：有効性解析対象病変）

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）及びその正確な 95 %信頼区間を算出する。

失敗と判断された病変については該当した項目について集計する。複数の項目に該当する症例はそれぞれの項目でカウントする。

2) 副次解析

・以下のサブグループ解析を実施する

「6.2 選択基準」のうち②D), E), F)に分類される症例、A), B), C) に分類される症例別施設別、病変の深さ（2 cm 以上、未満）、喫煙歴（あり、なし）等

③副次評価項目の解析：

1) マイクロコイル併用肺マッピングの有効性（解析対象集団：有効性解析対象病変のうち、実際に手術に至った病変）

・マイクロコイル併用肺マッピングの成功率：

色素マーキングが同定された割合、及びその正確な 95 %信頼区間を算出する。各マーキングについて「G0：見えない、G1：わずかに見える、G2：よく見える、出血斑(-)、G3：よく見える、出血斑(+)、G4：ターゲット状（中央が染まっていない）、G5：ブラ形成」の 6 分類のうち G1 以上を同定されたマーキングと定義する。なお、上記 6 水準の割合を算出する。同定不可能（G0）と判断した色素マーキングについては、その理由について「中枢噴霧、炭粉沈着、

気腫肺、胸膜肥厚、時間経過による消褪、注入時の勢い不足、肺内の隔壁等構造物により末梢に到達せず、複数マーキングが重複、不明、その他」の10分類にて割合を算出する。

マイクロコイルの留置は、術中透視下での同定、位置確認（2次登録時に予定した位置通り、2次登録時の予定とは異なるが気管支鏡下留置時の位置通り、留置時から移動している）について記載し、2次登録時に予定した位置通りに同定できたものをマイクロコイルの成功と定義する。「マイクロコイルの位置のずれ」は、透視下に約5 mm以上ずれたと考えられるものを指す。位置にずれを生じたマイクロコイルについては、その理由について「留置予定位置の気管支径、留置予定位置のその他解剖学的問題、留置時の技術的問題、留置後手術までの移動、術中操作による移動、不明、その他」の7分類にて割合を算出する。

・病変の位置を正確に推定できる成功率：

病理において矛盾しない診断結果が得られた割合、及びその正確な95%信頼区間を算出する。具体的には、以下のいずれかに当てはまった病変を切除失敗と定義する。

腫瘍同定不十分の理由での、又はマージン確保目的での術式変更

腫瘍同定不十分の理由での、又はマージン確保目的でのアプローチ変更

腫瘍同定不十分の理由によりマッピングはされたが切除されなかった病変

2) マッピング補助手術の有効性

（解析対象集団：有効性解析対象症例のうち手術に至った症例）

・手術アプローチ：手術のアプローチが完全鏡視下であった割合、小開胸補助下であった割合、開胸が必要であった割合、及びその正確な95%信頼区間を算出する。また、予定されていたアプローチと実際のアプローチについて3×3の分割表を作成し、予定されていたアプローチと異なるアプローチとなった人数とその割合を算出する。

・切除方法：実際に実施された術式数のうち、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。術式については、「部分切除、区域切除、部分切除→葉切、部分切除→区域切除、区域切除→葉切、その他」に区分する。

・手術時間：手術に要した時間の要約統計量を算出する。なお、各症例の術式の数別に同様の要約統計量を算出する。さらに、術式が1つであり、かつ、術式アプローチの変更が成されなかった症例を対象として、術式別（部分切除／区域切除）に手術時間の要約統計量を算出する。

・術者による手術に対するマッピングの貢献度：「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、各水準の人数及びその割合を算出する。

上記2)と3)については、「6.2 選択基準」のうち②E), F)に分類される症例についてのサブグループ解析を行う。

④安全性評価項目の解析：

マイクロコイル併用肺マッピングの安全性（解析対象集団：安全性解析対象症例）

期間別に疾病等又は不具合の、事象別の件数、例数と割合を提示する。

【別添5】「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：

・データ収集期間：先進医療告示日～2020年3月31日（症例登録期間は2020年3月1日まで）

・研究実施期間：厚生労働省による本研究データ公表日～2021年3月31日

予定症例数：目標病変数：67病変（目標症例数の目安は65例）

既に実績のある症例数：6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) 2018年3月14日 (至) 2018年3月22日	軽快	左肺上葉の直径14mm、深さ15mmの腔洞性結節（大腸癌肺転移疑い）に対する切除目的で、3月14日入院、3月15日気管支鏡下に色素マーキング（4か所）とマイクロコイル留置（2個）を実施。3月15日色素およびマイクロコイルによるマッピング支援下に胸腔鏡下左肺上葉部分切除を実施。3月20日胸腔ドレーン抜去、3月22日軽快退院。永久病理は原発性肺癌だった。
年齢 50 歳 性別 男・女				

他5例（病名ごとに記載すること）

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		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究は肺部分切除において中枢側のマージン確保が難しいと考えられる症例が対象となる。当院で肺マッピングを使用しなかった場合の切除成功確率は約70%、本研究の選択基準に該当した症例に限定して切除成功確率を算出すると約52%である。また、コイルを要する症例に対して肺マッピングを使用しなかった場合の成功確率については、他に報告はないものの、上記データより保守的に見積もって60%を超える成功確率が得られれば、

マイクロコイル併用マッピングは有用と判断可能と考える。一方で、従来の 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研究で選択基準に該当した症例における切除成功確率は約 78 %と算出された。この試験は、コイルを使用しない試験治療であったため、切除が比較的困難ではない症例も多く含まれていたと想定され、本研究の対象例における成功確率として 80 %を期待する。

以上より、期待する成功確率を 80 %、臨床的に許容される成功確率の閾値を 60 %とする。すなわち、本研究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 60 %以下である

対立仮説：真の微小肺病変切除成功確率は期待 80 %以上である

片側 α 水準 2.5 %のもとで、二項分布に基づく正確な 95 %信頼区間の下限値が 60 %を超える検出力を 90 %確保するためには 60 病変が必要となる。1 割程度の脱落を見込むと、目標病変数は 67 病変となる。なお、1 人当たり複数病変を有する症例も少数例存在する可能性を考え、本研究の目標症例数は 65 例とする。なお、二次登録される病変が 67 病変になるまで症例を集積する。

研究実施期間については、先行する試験における当該技術の対象病変の割合や各施設における症例集積の見込みを勘案し、実施可能性を踏まえた研究期間を設定した。

【別添 6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

文書同意取得し、かつ一次登録及び二次登録を完了した研究対象者に対し、手術当日、前日、又は前々日に以下の手順で気管支鏡下マッピングを行う。

1) マッピングの計画：

CT に基づきバーチャル気管支鏡を用いてマッピングに利用する気管支、マイクロコイルを留置する気管支部位を事前に同定しておく。

2) 気管支鏡の実施：

ハイブリッド手術室、ハイブリッド内視鏡室、電磁気誘導ナビゲーション気管支鏡等、気管支鏡及び手術を行う様々な施設環境に対応するため、気管支鏡の実施は下記の選択肢の範囲内で行うものとする。気管支鏡実施に伴う使用薬剤については、各実施医療機関の方針に任せるものとする。

①局所麻酔下での実施：

通常気管支鏡検査の検査前処置を行う。まずは病棟で静脈路確保する。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 等）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、適宜希釈）の噴霧を行う。次に検査台に移動し、仰臥位をとり、血圧（マンシェット）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（ドルミカム等）2～3 mg 等の鎮静剤を静注する。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又は鼻腔から声帯、気管、気管支へと、局所麻酔薬（4 %キシロカイン、適宜希釈したもの）を適宜注入しながら進めていく。

②全身麻酔下での実施：

病棟又は手術室で点滴を確保する。仰臥位をとり、血圧（マンシェット）と心電図、酸素飽和度のモニタリングを開始する。麻酔科管理のもと、プロポフォール等の麻酔薬を投与し全身麻酔を導入する。気管内挿管等の気道確保を行う。担当医が気管支鏡を咽頭又は鼻腔から声帯、気管、気管支へと、必要に応じて局所麻酔薬（4 %キシロカイン、適宜希釈したもの）を適宜注入しながら進めていく。

3) 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）1 mL 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。



図1 噴霧用カテーテルによる、透視下でのインジゴカルミン注入

4) マイクロコイルの留置：

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マイクロコイル挿入用カテーテルを透視下にマイクロコイルの留置予定部位に進める。

カテーテルにマイクロコイルをローディングし、コイルプッシャーでマイクロコイルを留置予定部位まで押していき、透視で確認しながらリリースする。

なお、インジゴカルミン噴霧とマイクロコイル留置の順序は問わない。

すべてのインジゴカルミン及びマイクロコイルによるマッピ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（アネキセート等）0.25～0.5 mg を追加投与する。

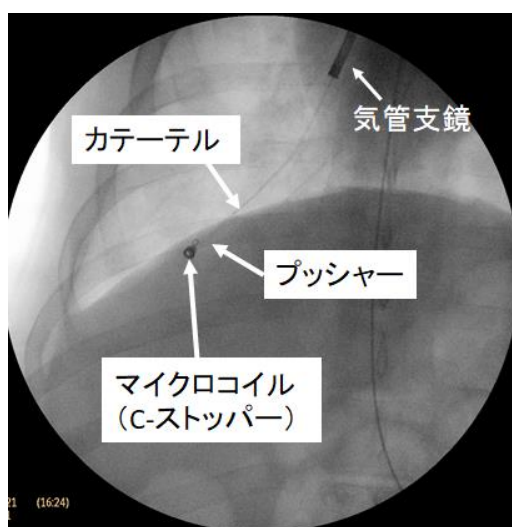


図2 透視下に気管支鏡から挿入したカテーテルを通して、プッシャーでマイクロコイルを気管支内に

押し出したところ（動物実験での撮影）。

5) マーキング位置の CT による確認：

CT を撮影し、色素およびマイクロコイルによる各マーキングの部位を確認する。内視鏡室とは別の CT 室に移動して撮影する場合は病棟への帰室途中で撮影するか、一旦帰室してから 3 時間以内に撮影を行う。CT を備えたハイブリッド内視鏡室やハイブリッド手術室でマッピングを行った場合、マッピング後そのまま CT 撮影を実施する場合がある。この CT で確認される病変の径が、腫瘍の経時的な増大等により、登録時のものと異なることが判明した場合は、この時点の腫瘍径を EDC 入力し、手術時に必要なマージンの基準に用いる。

6) マッピング後の手術：

手術はマッピングの同日・翌日・又は翌々日に行う。何らかの理由により手術を延期する場合は、再度色素マッピングを行った後、手術を行う。

手術は原則、胸腔鏡下に行い、従来の VAL-MAP 支援下手術と同様、視認可能な色素マッピングを参考におよその切離線を推定する。ここで透視下にマイクロコイルの確認を行うことで、深部のマージン確保など、色素だけでは不十分となりうる切離線設定を行う。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。

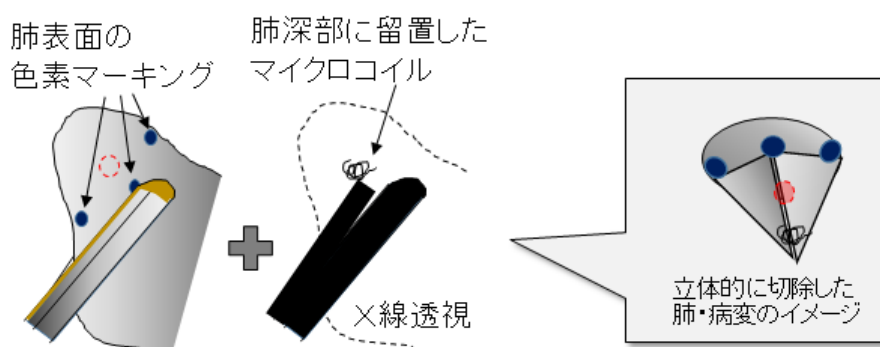


図 3 色素マッピングとマイクロコイルを併用して立体的な肺切除を行う様子のイメージ。

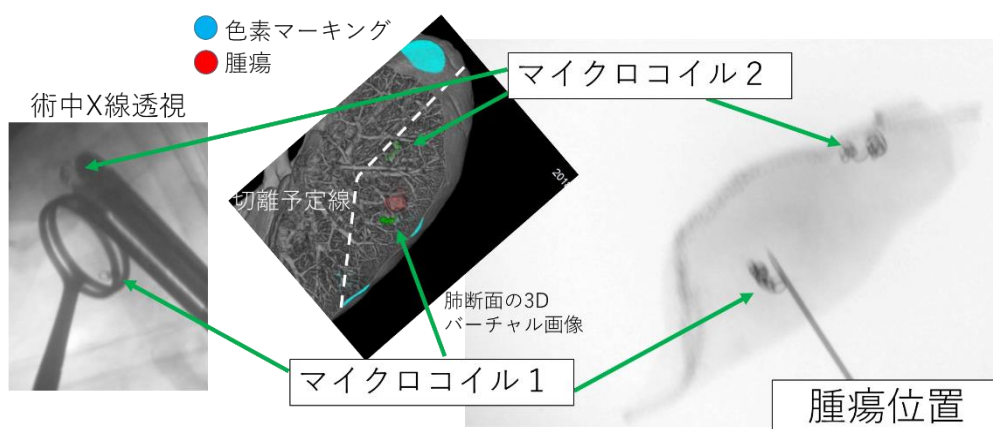


図 4 先行臨床研究での本技術（VAL-MAP2.0）使用例。術前の 3D バーチャル画像（中央）に基づき胸腔鏡手術中に肺表面の色素を参考に切離線を想定し、術中 X 線透視を使ってマイクロコイルの位置を確認

したうえで、ステープラーで肺切除を行っているところ（左）。及び、ステープラーを用いて肺切除を行った後、切除肺にマイクロコイルが含まれていることを確認しているところ（右）。

7) 手術後：

手術後は各実施医療機関の通常診療と同様に術後の処置、観察を行う。入院期間や術後の通院等については、各実施医療機関の規定に従うものとし、本研究において特定の手順は定めない。術後 30 日までを本研究期間とし、その間に認められた術後合併症、その他の疾病等について、術後 30 日以降に診察又は電話にて確認を行う。

【スケジュール表】

実施項目 \ 時期	一次登録	適格性判定	二次登録	マッピング時	手術日	術後評価	中止時
	同意取得後	二次登録前 ^{*1}	マッピング前 ^{*2}	Day-2～0	Day0	Day30 ^{*8}	
文書同意取得	○						
患者背景	○						
CT	○ ^{*3}			○ ^{*4}			
適格性判定委員による判定		○					
EDC への登録	○		○				
気管支鏡下マッピング				○			
手術					○ ^{*5}		
術後経過						○	○
疾病等・不具合の観察 ^{*6}							○
切除マージン・病理診断						○ ^{*7}	

*1：同意取得後、二次登録までに実施する。同日の実施は許容される。

*2：適格性判定委員会による適格性判定後、マッピング施行までに実施する。同日の実施は許容される。

*3：一次登録前可能な限り 1 ヶ月以内に実施する。

*4：マッピング施行後 3 時間以内に撮影を行う。

*5：手術はマッピングと同日、翌日、又は翌々日に行う。

*6：評価項目の詳細は 7.2.3 を参照。

*7：原則として切除時に切除した標本をもとにマージンの測定を行う。切除マージンの測定の際は別途作成するマージン測定方法の手引きに従う。

*8：術後 30 日までの術後経過、疾病等、不具合等について、術後 30 日以降に来院又は電話等により確認する。

【別添 7】「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）

先進医療名及び適応症：	
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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ 要（呼吸器外科）・不要
資格	☒ 要（外科専門医又は呼吸器外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ 要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	・色素による VAL-MAP 法の経験（1 例以上） ・気管支鏡及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	☒ 要（呼吸器外科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ 要・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・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ ☒ 不要
病床数	☒ 要（200 床以上）・不要
看護配置	☒ 要（10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ 要（内科系医師又は外科系医師 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☒ 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： （臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	☒ 要・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・ ☒ 不要 ※ただし色素のみを用いるマッピングの実施 1 例以上
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	本研究の手技を実施する医師は、当該実施医療機関における 1 例目の実施に先立ち、VAL-MAP2.0 に関する hands-on セミナーを受講する
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）・ ☒ 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。