

先進医療合同会議(平成30年12月6日)
(第70回先進医療会議、第78回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない 費用※1※2 (「先進医療に係る 費用」)	保険給付 される費用※2 (「保険外併用 療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用 療養費分に 係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
125	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	微小肺病変	・Cストッパー(コイル) ・Cストッパー(コイルプッシャー) ・シラベ(マイクロカテーテル) (パイオラックスメディカルデバイス)	東京大学医学部 附属病院 (国家戦略特区)	7万4千円 (研究費負担が5万 8千円であり、患者 負担は1万6千円)	96万6千円	41万6千円	条件付 き適	別紙資料3

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

- 【備考】
- 先進医療A
- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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。 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。				

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

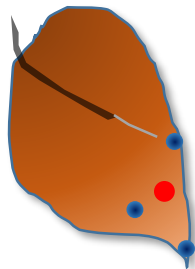
気管支鏡下肺マッピング

- ・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

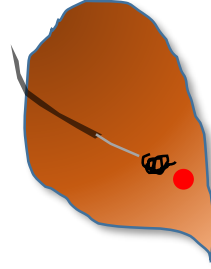
相互補完的な2種類のマーキングを同時に使用する

- ・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

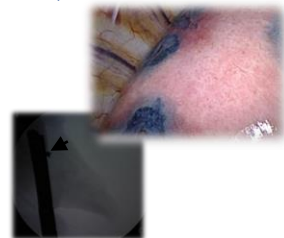


肺深部のマーキングは基本的にマイクロコイルを使用

- ・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*

- ・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

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
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

- ・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~2021年3月31日
- ・被験者数:約65例(67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