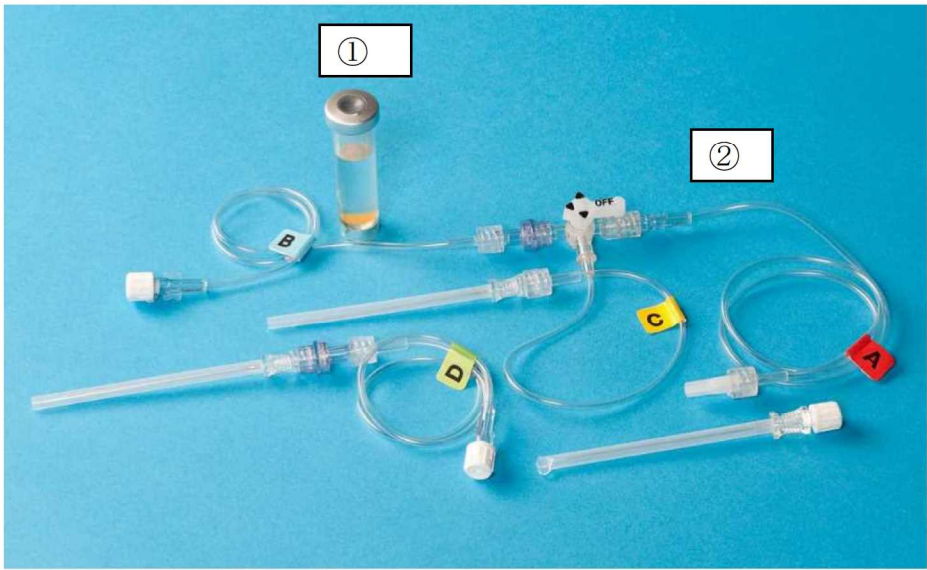


8. ワーキンググループにおける評価結果 放射性ビーズ (No. 28-2)

8-0. 要望品目に関する情報	
選定候補品の名称	SIR - Spheres microspheres
要望学会	一般社団法人 日本インターベンショナルラジオロジー学会
関連する企業	サーテックス・テクノロジー・ジャパン株式会社
開発要請・公募	開発要請
要望区分	未承認医療機器等
対象疾患 及び使用目的等	外科手術、ラジオ波凝固療法などのアブレーション治療、血管塞栓療法、化学療法、放射線治療などの標準的治療が不適・不能の肝悪性腫瘍に対し、血管撮影の技術を用いて腫瘍内血管に注入し、β線照射によりがん組織の死滅を図る。
機器の概要	<p>SIR - Spheres microspheres (以下、「本品」という。) はβ線を放射する Yttrium-90 を含む、マイクロスフィアであり、血管撮影用カテーテルを介して、腫瘍を栄養する肝動脈枝に注入されることにより腫瘍内の血管に到達後停滞し、周囲組織にβ線を照射する。</p>  <p>①Vバイヤル ②デリバリーセット</p>
8-1. 要望の妥当性について	
医療上の有用性	<input checked="" type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性	<input checked="" type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)

【医療上の有用性に関するコメント】

肝悪性腫瘍は原発性肝がんと転移性肝がんに分けられるが、原発性肝がんについては2016年予測の罹患数は約4.5万人、死亡者数は約3万人と、がん種別死因の第5位となっている。転移性肝がんについては、原発性肝がん以外のがんによる死亡者約34万人の約1/3以上において肝転移が重大な予後規定因子となっていることから、相当数の患者がいるものと推測される。

肝悪性腫瘍の治療法は主に(1)外科的手術(2)化学療法(3)粒子線治療(4)放射線照射治療(5)エタノール注入療法(6)ラジオ波焼灼療法(7)肝動脈化学塞栓術(TACE)の7種が挙げられるが、原発性肝がんのみでも、がん種別死因の5位に位置している。原発性肝がんの5年生存率はステージⅢで13.9%、ステージⅣで3.6%と、進行期における既存療法の成績は良好ではない。

本品は、β線を放出するマイクロスフィアを肝動脈から投与することにより、腫瘍に取り込まれたマイクロスフィアから腫瘍に対し放射線照射を行うものであり、その作用機序は従来の治療法とは異なる。TACEは肝動脈の塞栓を行うため、門脈塞栓を有する症例は(肝臓の栄養血管が2種類とも塞栓され、肝障害を引き起こすため)TACEの対象とならないが、本品は動脈塞栓効果を有さないため、門脈塞栓を有する症例も対象とすることが可能である。また、本品による治療が有効に作用するためには、腫瘍を栄養する動脈が豊富であることが必要であり、腫瘍よりも正常肝部分への放射線照射量が多くなることが想定される症例は、対象とならない。対象患者は、既存の治療法が不適、あるいは不応の症例であるが、本品が有効に作用する病態を十分に検討する必要がある。

なお、米国では本品の適用は、2002年の承認時に実施した治験の内容を反映し、大腸がん肝転移とされており、原発性肝がんに対しては適応外使用されているが、各種の保険償還を受けている。また欧州などでは、本品の承認当初は、本品がTACEと同様に塞栓効果を有すると考えられたことから、門脈血栓を有する症例が禁忌とされていた。しかしながら、本品は従来の塞栓物質とは異なり、マクロレベルの血管への塞栓効果が無いことが明らかになるに従い、門脈血栓を有する症例に対し使用されてきた実績がある。

文献的な治療成績としては、外科切除、肝移植、放射線治療およびアルコール塞栓の適応外とされた肝細胞がんに対し⁹⁰Yマイクロスフィアを投与した24例の検討において、RECIST基準での評価が可能な21例のうち、標的病変のサイズ減少は20例に認められた。切除不能な肝細胞がん45例に対する本品の投与においては、フォローアップ対象の40例のうち、完全奏功1/40例、部分奏功18/40例、病期進行無し11/40例、病期進行10/40例であった。平均生存期間は27.7ヶ月(標準療法では6ヶ月)、3年生存率26%(標準療法では0-5%)の成績であった。一方、Grade I/IIの有害事象が13/40例に出現したが死亡などの重篤な有害事象は認められなかった。外科切除不能で門脈塞栓を有する肝細胞がん25例を対象とした本品の投与では、平均生存期間は10ヶ月の成績で、動脈塞栓に関する症状は認められなかった。

このように、⁹⁰Yマイクロスフィアによる治療成績について、少数例の報告はあるものの、治療のエビデンスが十分に確立されているとは言えない。このため、本品の開発にあたっては新たな国内治験の実施が予定されている。治験の実施に当たっては、上述したように適応症例を十分に検討する必要がある。また、米国において禁忌とされている

症例(門脈血栓、カペシタビン投与、外部放射線治療施行など)の取扱いについても検討が必要である。

なお、肝腫瘍には流入する動脈が微細な血管網を介さずに直接肝静脈に流入する動静脈シャントが存在する場合がある。動静脈シャントを有する腫瘍に本品を投与した場合には、本品が腫瘍を通過し肝静脈を経由し、最終的に肺の毛細管に捕捉され、滞留した本品の照射により肺障害が出現する。このため、本品の投与前に動静脈シャントの有無を確認する目的で放射性医薬品である「Tc-99mMAA (テクネチウム-99m 大凝集人血清アルブミン)」(以下、「Tc-99mMAA」という)を肝動脈に投与し、シンチグラムを撮像する検査が行われる。シンチグラムの撮像で肺シャント率(肺におけるカウントと肺および肝臓におけるカウントの比)が20%を超える場合は、本品の投与は禁忌となる。

以上より本品は、有効性、安全性の観点から、既存の治療法が不適、不応の肝悪性腫瘍に対する治療選択肢を与えるものとして期待できると考えられ、医療上の有用性は「ア」と判断する。

【疾患の重篤性に関するコメント】

本品が対象とするのは既存の治療法に不適あるいは不応の肝悪性腫瘍症例である。原発性肝がんの5年生存率はstageⅢで13.9%、stageⅣで3.6%とstageⅢ以上においては予後不良である。転移性肝がんの予後は原発巣によるが、一般に予後不良である。以上のことから、本品の適応疾患は、生命に重大な影響があると考えられ、重篤性は「ア」と判断する。

8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて

本品について、海外での承認状況は以下のとおりである。

米国	・PMA 取得年月日：2002年3月5日 ・使用目的： ● 切除不能な大腸がん肝転移に対する FUDR (フルオロウリジン) 肝動注化学療法 (ihac) の補助としての治療
欧州	・CE マーク取得年月日：2002年10月16日 ・使用目的： ● 外科的切除不能な進行性肝がん
その他	・カナダ (承認取得 2016年4月26日) ・オーストラリア (承認取得 1998年2月27日)

8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）

本品の作用機序、粒子径等は既存製品と違いがあるため本品の投与手技は既存治療とは異なる部分があると考えられる。また、マイクロスフィアには放射線核種 Y^{90} が含まれており、これをカテーテル室で使用することを前提としている点に特殊性がある。当該治療を安全に行うため、施設基準、実施医の基準の策定、実施医及び関連するスタッフの研修・トレーニングの実施が必要と考える。本品を使用した治療成績は術者の技術に依存すると考えられるため、実施施設・実施医の拡大は慎重に行う必要があり、市販後のデータ収集が必要と考える。また、適切な学会ガイドラインの策定が必要と考えられる。

本品の投与はカテーテル室内で行う必要があるが、現在の法規制のもとではカテーテル室で放射性同位元素を含む本品を使用することはできない。このため、本品のカテーテル室での投与にあたり必要な制度整備とカテーテル室の整備を行う必要がある。

また、肺シャント率の測定にあたり $Tc-99mMAA$ を肝動脈内投与する必要があるが、現在 $Tc-99mMAA$ は静脈内投与に限定されている。このため、国内治験実施の際に、 $Tc-99mMAA$ を肝動脈内投与も可能とする取り組みにも対応する予定である。

本品は、米国で、原発性肝がんに対して適応外使用されているが、各種保険償還を受けている。このような医療機器について、「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討の進め方」における検討対象とするかどうか、取り扱いを明確化すべきと考えられる。

8-4. 結論

可とする。

【保留又は不可の理由】

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

<input checked="" type="checkbox"/> 未承認医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 適応外医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 欧米未承認医療機器等
---------------------------------------------------------	----------------------------------------------	-------------------------------------

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会(団体)の概要(必須)		
学会(団体)名	一般社団法人 日本インターベンショナルラジオロジー学会	
代表者	氏名	荒井 保明
	所属	国立がん研究センター理事長特任補佐 国立がん研究センター中央病院放射線診断科長 日本インターベンショナルラジオロジー学会理事長
学会(団体)連絡先	住所	〒355-0063 埼玉県東松山市元宿1-9-4
	T E L	0493-35-4250
	F A X	0493-35-4239
	E-mail	office@jsivr.jp
1-2. 要望に係る担当者(必須)		
担 当 者	氏 名	[REDACTED]
	所 属	[REDACTED]
担当者連絡先	住 所	[REDACTED]
	T E L	[REDACTED]
	F A X	[REDACTED]
	E-mail	[REDACTED]
1-3. 関連する学会(団体)名		
学会(団体)名	日本インターベンショナルラジオロジー学会(日本IVR学会)	
代 表 者	氏 名	荒井 保明
	所 属	[REDACTED]
連 絡 先	住 所	[REDACTED]
	T E L	[REDACTED]
	F A X	[REDACTED]
	E-mail	[REDACTED]
学会(団体)名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	

(別添様式1)

	F A X	
	E-mail	

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認状況等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	今回の要望は本要望品目のみであるため優先順位1位。	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	オーストラリア
	製品名	SIR - Spheres microspheres
	企業名	Sirtex Medical Limited
	備考	本要望は、下記に記載した適応疾患に活用するため、該当品目の新規導入を希望する。 なお、海外において同様製品を扱っている企業が存在するが、詳細情報入手が困難な状況であるため、本製品を対象として記載した。
要望する 適応疾患	外科手術、ラジオ波凝固療法などのアブレーション治療、血管塞栓療法、化学療法、放射線治療などの標準的治療が不適・不能の肝悪性腫瘍。	
	諸外国における承認内容は以下のとおり 米国：適応疾患は大腸がん肝転移のみ 欧州：適用疾患は肝悪性腫瘍全般	
使用目的	肝悪性腫瘍に対し、血管撮影の技術を用いて腫瘍内血管に本品を注入し、本品からのβ線照射によりがん組織の死滅を図る。	
機器の概要	【構成品】 デリバリーセット、Vバイヤル	



【動作原理】

本品はβ線を放射する Yttrium-90 を含む、球状塞栓物質であり、血管撮影用カテーテルを介して、腫瘍を栄養する肝動脈枝に注入されることにより腫瘍内の血管に到達後停滞し、周囲組織にβ線を照射する。

国内における
類似医療機器

有 無

【類似医療機器の概要】

製品名	
承認番号	
企業名	
要望品目との違い	

2-3. 海外での承認状況

米国

承認年月日	2002年3月5日
PMA / 510K / HDE Number	P990065
承認されている適 応の内容	切除不能な大腸癌肝転移に対する FUDR (フルオロウリジン) 肝動注化学療法 (ihac) の補助としての治療

欧州

CE マーク年月日	2002 年 10 月 16 日
承認されている適応の内容	肝悪性腫瘍

欧米未承認

- ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
- ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	
対象	
目的	
結果	

2-4. 国内の承認内容

(適応外医療機器等のみ記載してください。)

承認年月日	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

肝に生じる悪性腫瘍には、肝臓を構成する細胞を素地とする原発性肝がんと、肝臓以外の臓器に発生したがんからの転移により生じる転移性肝がんがある。原発性肝がんは、素地となる細胞により、①肝細胞がん、②胆管細胞がん、③その他に大別されるが、中でも肝細胞がんは原発性肝がんの約 95%を占める。転移性肝がんは、他の臓器に生じたがん(たとえば大腸がんなど)の細胞が、主に血流により肝に到達し、着床すること

により生じるもので、原発がんの病期では最も進行したステージ（多くはステージIV）とされる。

原発性肝がんの場合には、がんが肝に留まっている可能性があるため、肝のがん病巣に対する効果的な治療により治癒する可能性があり、また、転移性肝がんの場合にも、しばしば肝転移が予後規定因子となること、大腸がんに見られるように、肝転移に対する効果的な治療により予後が大きく改善する可能性があることより、肝病巣に対する局所療法が行われる場合が多い。

3-2. 治療対象患者数

原発性肝がんの患者数は、約 4.5 万人と推定されるが、転移性肝がんについては信頼に足るデータがなく、正確な罹患数は不明である。しかしながら、がんにより死亡する患者（約 37 万人）の一部（死因第 2 位の大腸がんの場合には 50% 以上）で肝転移が予後規定する因子となっていることを考慮すれば、肝病巣に対する治療が臨床上重大な意味をもつ患者数は少なくとも年間 15 万人以上いるものと推定される。

【推定方法】

資料として、2016 年 7 月 15 日にリリースされた「2016 年のがん罹患数、死亡数予測」※1 を参照。

2016 年予測（全国がん罹患モニタリング集計のがん罹患数 1975～2012 年全国推計値から算出。）のがん罹患数（新たにがんと診断されるがんの数）は約 101 万 200 人であり、がんにより死亡する患者数は 37 万人とされている。このうち、原発性肝がんの罹患数は約 4.5 万人（約 4.5%）であり、死亡者数は約 3 万人でがん種別死因の第 5 位となっている。肝転移が死亡原因となる頻度についての正確なデータは存在しないが、原発性肝がん以外のがんによる死亡者約 34 万人の約 1/3 以上において肝転移が重大な予後規定因子となっていると推測されること、ならびに、大腸がん肝転移のように肝転移に対する外科的切除などの局所療法により治癒に至った患者数がこれに含まれないことより、対象となる患者数を年間 15 万人以上と推定した。

【出典】

- ・ ※1 がん情報の総合サイト「がん情報サービス」：2016 年のがん統計予測 (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html)

3-3. 既存の治療方法

肝悪性腫瘍に適応可能な既存の治療法としては、対象臓器や部位に対する施術等を基本骨格として、現在以下の領域のものが活用されている。

- 1) 外科的手術（肝切除術等）
- 2) 化学療法（全身投与ならびに肝動脈内投与）
- 3) 粒子線照射装置による照射

【医療機器の事例】

- ・ 重粒子線がん治療装置（HIMAC：Heavy Iron Medical Accelerator）

4) 放射線照射装置による照射

【医療機器の事例】

- ・線形加速システム (リニアック)

5) エタノール局所注入療法

6) ラジオ波焼灼装置による焼灼

【医療機器の事例】

- ・Cool-Tip RF システム (コヴィディエン・ジャパン株式会社)
- ・RFA システム (ボストン・サイエンティフィック・ジャパン株式会社)
- ・RFA Lesion システム (株式会社メディコスヒラタ)

7) 肝動脈化学塞栓術 (TACE)

1. ゼラチンスポンジ

【医療機器の事例】

- ・スポンゼル (アステラス製薬)
- ・ゼルフォーム (ファイザー)
- ・ジェルパート (日本化薬)
- ・セレスキュー (日本化薬)

2. 塞栓ビーズ

【医療機器の事例】

- ・ディーシービーズ (エーザイ株式会社)
- ・HepaSphere Microspheres (日本化薬株式会社)
- ・Embosphere Microspheres (日本化薬株式会社)

なお、上記4)については、治療部位それぞれに対する薬事法上の承認を取得した製品群が多種多様であることから、今般の事例については代表的な装置を記載している。

上述の各種治療法における「有効性」及び「安全性」の概要については以下のとおり、なお上記各治療法で例示されている装置類については、製造販売業者が医薬品医療機器等法で定められた各種レギュレーションを厳守し、国からの承認（第三者認証機関の審査による認証も含め）を取得したものであり、安全性については政府として認められているものを例示としている。

1) 外科的手術

○有効性

侵襲の大きな治療法であるため、全身状態や各種臓器機能、肝機能などにより適応が絞られるが、悪性腫瘍組織が存在している部位を完全に除去する点で、最も治療的効果が高く、最も治癒が期待できる治療法として位置付けられている。この点については、日本肝臓学会作成の「肝癌診療ガイドライン」にも明示されている。

○安全性

切除する部位や腫瘍の大きさ、術式等により難易度が異なる。術者の技術にも大

きく依存する。種々の合併症が存在するが、国内外で標準化された基準が存在し、これに則った手術でのリスクは、ほぼ最小化されている。

2) 化学療法

○有効性

全身的な投与方法と肝動脈からの局所的な投与方法がある。原発性肝がんに対する全身投与における有効な薬剤は少なく、確認されているものは一部の分子標的治療薬に限られている。一方、転移性肝がんにおいては、その原発がんに対し有効な治療が存在する場合には、肝転移に対しても一定の効果が期待される。ただし、原発性肝がん、転移性肝がん、ともに化学療法で治癒を得ることは難しく、あくまで生存期間の延長を得るための治療法として位置づけられている。肝動脈からの投与は肝動注化学療法と呼ばれ、高濃度の抗がん剤の暴露により、一般的に全身的な投与に比べ高い腫瘍縮小効果が得られるが、全身化学療法に比べ生存期間が延長できることの証明はなされておらず、全身投与と同様、生存期間の延長を得るための治療法として位置づけられている。

○安全性

全身投与においては、抗がん剤に起因する種々の合併症があり、また肝動注化学療法の場合には、これに加え、肝動脈に投与するという技術的な要素に起因する合併症が存在する。ただし、すでに多くの研究に基づく一定の指針が示されており、そのリスクは十分に制御されている。

3) 粒子線照射装置による照射

○有効性

線形加速器の運用により発生する線種が高エネルギーという特長を生かし、臓器深部に発生した腫瘍への照射が可能となり、①部位を温存しながら治療することが可能、②化学療法に比べ全身への影響が低い、③手術による切除困難な部位へ適応が可能等理由により、罹患患者に対する低侵襲の治療法である。

○安全性

粒子線照射口の特殊構造等、装置側の技術的側面により、照射野を細かく限定的に絞ることが可能であり、正常組織へのダメージを低減することを実現しているとともに外科的切除が困難な部位の治療をも可能としている。なお、当該装置の運用や治療計画については、関連学会策定のガイドライン等により細かく規定されており、患者側の安全性を確保している。

4) 放射線照射装置による照射

○有効性

粒子線装置の開発前から世界的に普及している治療法で、放射線の特性（正常細胞と腫瘍細胞に感受性・反応性を利用）を活用した局所的な治療を特長とし、①粒子線と同様に対象部位を温存しながら治療を行う、②化学療法に比べ全身への

影響が低い、③手術による切除困難な部位へ適応が可能等、患者には低侵襲の治療である。

○安全性

当該療法は、各関連学会により各治療ガイドラインが数多く策定されており、これら内容を臨床医は厳守しつつ治療を実施していることから、過去の放射線治療の実績では被ばく問題など、大きな事故の報告もなく運営されている現状があること、他方、該当する装置類については医薬品医療機器等法で規制されている認証・承認が取得されたものであり、法的にも安全性が担保されたものである。

5) エタノール局所注入療法（肝癌患者に施術）

○有効性

本邦で開発された手技であり、局所療法の原点と言える治療法である。開発後急速に世界に広がり、広く臨床使用されているが、急速に広まった要因の一つとしてエタノールの使用がコスト的に安価であったことも後押しをしたと考えられる。当該技術はエタノールのたんぱく質変性の特性を生かしたもので、注入された組織の変性・壊死が局所的に発生することが特徴である。現在、この治療法は日本肝臓学会作成のガイドライン（肝癌診療ガイドライン）でも、RFAと並ぶ局所療法の一つとして明記されている。

○安全性

当該治療法は1983年の開発後、既に約30年以上が経過している。また、医薬品であるエタノールに対する適応追加は平成16年に実施されている。ただし、生存期間におけるラジオ波凝固療法に対する劣性を示す臨床試験が報告され、臨床現場での使用は減少している。

6) ラジオ波焼灼装置による焼灼療法（肝癌患者に施術）

○有効性

先端部周囲にラジオ波を発生する専用針を経皮的に腫瘍に穿刺し、熱焼灼により腫瘍を壊死させる治療法である。腫瘍の部位や大きさ、血流などによる温度上昇の抑制される現象、腫瘍周囲臓器への影響などを考慮する必要があるが、あらゆる腫瘍が治療できる訳ではないが、原理的には3cm前後までに腫瘍であれば完全焼灼による治癒が可能である。多くの場合局所麻酔で施行可能なため侵襲も低い。わが国では2004年4月に保険適応を受け、肝悪性腫瘍に対し標準的な治療法として臨床使用されている。

○安全性

穿刺に伴う出血や周囲臓器の障害など種々の合併症が報告されているが、これらの合併症に対する対応や処置については広く認識されており、関連学会等においてガイドラインの策定や臨床医のトレーニング等も実施されている。

7) 肝動脈化学塞栓術（TACE）

○有効性

腫瘍に血液を供給する栄養動脈に抗がん剤を注入するとともに塞栓物質の注入により血流を途絶させがん組織を壊死に陥らせる治療法であり、カテーテル等の機器や誘導画像機器等の進歩や技術の進歩により、腫瘍が存在する部位に対する超選択的な治療が可能な場合が多くなっている。原発性肝がんについては、中間期(intermediate stage)肝がんに対する標準的治療と位置づけられている。本治療については日本が世界をリードしてきた歴史があり、日本において標準化された技術が世界の標準となっている。腫瘍の血管の多寡、特性などに基づき、さまざまな種類の塞栓物質が工夫して使用されているが、局所麻酔で施行可能なため侵襲も少ない。本邦においては、原発性肝がんに対する治療として、上述のラジオ波凝固療法とならび最も多く活用されている。ラジオ波凝固療法に比べ、やや進行した段階の肝がんに対し用いられるため、腫瘍の制御が目的とされるが、治癒が得られる場合もある。

○安全性

使用される抗がん剤に起因するもの、血管の塞栓による組織の虚血に起因するもの、カテーテル挿入に起因するものなど多彩な合併症が報告されているが、治療方法の詳細についてのガイドラインや学会による教育体制も充実しており、リスクの最小化について十分な体制が敷かれている。

【出典】

- ・肝臓診療ガイドライン 2013 の抜粋 (日本肝臓学会編)
- ・がん放射線治療の基礎知識 (北里大学医学部放射線科学 (放射線腫瘍学) 早川和重)
- ・無水エタノールガイドライン (日本 IVR 学会編)
- ・Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016 Mar;39(3):334-43.

3-4. 既存の治療方法の問題点

前述した既存治療の問題点は以下のとおりである。

1) 外科的手術

腹腔鏡手術の普及などにより低侵襲化が進んでいるが、全身麻酔下で施行されるため、患者への侵襲性は高い。また、適応が原則として治癒が狙える範疇の進行度に留まること、侵襲の程度から患者の全身状態や各種臓器機能が一定以上であることが必須とされるため、対象が限定される。

2) 化学療法

薬剤に起因する種々の副作用があるため、治療期間中の患者のQOLの低下が免れない。また、一定の腫瘍縮小効果は得られても、薬剤耐性等により治療効果には明らかな限界があり、治癒に至る可能性はほとんどない。このため、治療による副作用と期待される効果のバランスで治療適応を判断せざるを得ず、肝がん治療における適応は限られている。

3) 粒子線治療

本治療装置は、加速器から得た炭素イオン等の粒子線照射により、極めて限定した

範囲で高い腫瘍細胞の死滅を得られる治療であるが、以下のような問題点を有す。

- ①加速器配置のため、装置の設置に広大な面積を要する。
- ②初期投資のコストが非常に高額（数十～数百億円単位）。
- ③整備費等のランニングコストも高額

4) 放射線照射治療

粒子線のような極めて限局した部位のみに作用するという特性は有しないものの、高出力エネルギーの特性を活用し、正常細胞への影響をさまざまな技術により回避しながら腫瘍細胞の死滅させる治療法であるが、以下のような問題点を有す。

- ①粒子線装置との比較では廉価であるものの、初期投資コストが高額である。
- ②「使用目的や効能又は効果」が対象疾患や部位が限定的となっている場合もあり、臨床使用上適合している装置それぞれの配備（購入）が必要。
- ③治療に要す時間が通常6～7週と長い。
- ④放射線感受性に差があるため一部の癌腫には効果が乏しい。
- ⑤広範囲に散布した腫瘍の治療には適さない。
- ⑥同一部位に対する繰り返し治療は原則として困難。
- ⑦周囲性状組織への照射による副作用がある。
- ⑧ランニングコストが高額となる場合がある。
- ⑨限定的施設での使用となる。
- ⑩呼吸等による標的臓器の位置変動に対する補正が必要であり、金マーカー挿入留置による追尾などが必要な場合がある。
- ⑪小線源治療として、「アプリーケーターの体内留置（主として乳がん患者）」や「密封小線源そのものの体内留置」などもあるが、侵襲を伴うこと、特殊な技術を要するなど、広く普及することは難しい面がある。

5) エタノール注入療法

本治療法で使用する溶媒は人体組織には非常に有害であるため、治療に際しては術者の慎重かつ的確な手技の実施が望まれることから、一定程度の技術水準がある医療機関での実施は必須であり、これら状況が関係し限定的な扱いになっている現状がある。また、後述するラジオ波焼灼療法に比べ、局所制御効果の劣ることが証明されている。

6) ラジオ波焼灼療法

超音波装置などによる画像誘導技術により、経皮的に腫瘍部に針を刺入し、ラジオ波により腫瘍部の温度を上昇させて焼灼する治療であるため、以下のような問題点を有す。

- ①画像誘導装置での描出が困難あるいは不可能な腫瘍には施行できない。
- ②近傍に血流がある場合、血流により温度上昇が妨げられる現象(Heat-sink effect)が生じるため十分な治療効果が得られない。
- ③腫瘍が重要臓器（胆嚢、腸管、肺など）と近接している場合には、これらの重要臓器の障害が生じる可能性があり、施行が難しい。

④腫瘍が一定の大きさ以上の場合（多くの場合、3 cm を超えると）、十分な治療効果が得られない。

⑤肝表面の腫瘍に対しては、治療中に強度の疼痛を生じる場合があり、全身麻酔などが必要となる場合がある。

⑥本治療の手技に精通した医師が必要。

7) 肝動脈化学塞栓術 (TACE)

中間期(intermediate stage)肝がんに対する標準的治療として確立しているが、以下のような問題点を有す。

①ごく一部の例外（3cm以下の多血性の原発性肝細胞がんに対し、栄養動脈に超選択的にカテーテルを挿入し、リピオドールと抗がん剤のエマルジョンを注入しゼラチンスポンジで塞栓した場合に治癒が得られる場合がある）を除き、腫瘍の治癒は期待できない。

②肝機能や血管解剖などの点で適応に限界がある。

③原則として、門脈や静脈に浸潤のある腫瘍は適応とならない。

④本治療の手技に精通した医師が必要

【出典】

上述の各種技術に対する問題点に係る根拠となる情報等について網羅した書籍や文献等は殆ど存在しないため、詳細な情報を添付することが不可能であるが、上記内容は、医療現場の医師やその他医療従事者が日々感じていることを総合的に取り纏めたものであることに加え市場性を考慮したものとして記載をしている。

- ・粒子線治療施設等のあり方に関する声明（平成26年2月1日発表：公益社団法人日本放射線腫瘍学会）

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

治験の実施

治験機器	
治験実施国	
治験実施期間	
治験デザイン	
治験プロトコルの概要	
治験成績の概要	

4-2. 公表論文としての報告状況	
【検索方法】	
データベース	MEDLINE EMBASE
検索日	
検索式	90Y Microsphere、SIR-Spheres
検索結果	
<input checked="" type="checkbox"/> 海外における臨床試験等	
(論文 1)	
書誌事項	Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol. 2006;66(3):792-800
試験・研究デザイン	
対象	肝細胞癌
目的	肝細胞癌に対する樹脂製 90Y 微小球による放射線塞栓の抗腫瘍効果と肝硬変への安全性の調査。
結果	放射線塞栓療法で治療された肝細胞癌 24 例。 RECIST 基準での評価可能な 21 例において、標的病変のサイズ減少は 1 例を除き全てに認められた。 樹脂製 90Y 微小球による放射線塞栓療法は肝細胞癌に対して有意な抗腫瘍効果があり、肝硬変患者にも安全に行うことができる。
(論文 2)	
書誌事項	Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Danta M, Morris DL, et al. Yttrium-90 radioembolization is a safe and effective treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a single centre experience of 45 consecutive patients. International Journal of surgery.2014.
試験・研究デザイン	後向き研究
対象	切除不能な肝細胞癌

(別添様式1)

目的	切除不能な肝細胞癌に対する Y-90 放射性塞栓療法的安全性と有効性の報告。
結果	<p>切除不能な肝細胞癌の樹脂製 90Y 放射線塞栓療法 45 例。</p> <p>生存期間の中央値は 27.7 ヶ月で優れている。36 ヶ月生存率は 26%であった。</p> <p>40 例のうち、治療に対する完全な/部分的な奏功率は、19 例 (48%) であった。治療に対する良好な放射線奏功は、生存率の上昇と関連している。</p> <p>13 例に治療後の臨床毒性が発現したが、全ての合併症は軽微であった (グレード I/ II)</p>

(論文3)

書誌事項	Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. Journal of vascular and intervention radiology: JVIR.2010;21(8):1205-12.
試験・研究デザイン	後向き研究
対象	切除不能な肝細胞癌及び PVT
目的	切除不能な肝細胞癌及び PVT に対する Y-90 樹脂性マイクロスフェアを使用した放射性塞栓療法的安全性と利点の評価。
結果	<p>Y-90 樹脂性マイクロスフェアを注入した 25 例について評価した。</p> <p>管理されている病状 (controlled diseases) は 2 ヶ月で 66.7%、3 ヶ月で 50%達成。</p> <p>共通毒性基準 (バージョン 3.0) によれば、治療後 1~2 ヶ月後の肝臓関連毒性は認められなかった。</p> <p>生存期間の中央値は 10 ヶ月 (95%CI、6.6 から 13.3 ヶ月)。</p> <p>Y-90 樹脂製マイクロスフェアを使用した放射性塞栓療法は最小限の毒性であり良好な生存期間の中央値と関連していた。</p>

日本における臨床試験等

書誌事項	
試験・研究デザイン	
対象	
目的	
結果	

4-3. 先進医療における実施状況

(別添様式1)

先進医療B

先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

米国

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

欧州

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

日本

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない

イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】

原発性、転移性を問わず、肝がんには上述した如くにさまざまな治療法が存在する。しかしながら、同じく上述したように、それぞれの治療法には限界がある。このことは、原発性肝がんのみをとっても、未だわが国のがんによる死亡の第5位であることを見ても明らかである。本申請医療機器は、β線を放出する微小球（SIR- スフィア微小球の場合は放射性イットリウム 90 がコーティングされている）を肝動脈から投与することにより、腫瘍に取り込まれた微小球から腫瘍に対し放射線照射を行うものであり、その作用機序が従来の治療法と全く異なっている。このため、既存の治療法に置き換わるものではなく、従来の治療が不適、あるいは不応の症例を対象としており、この点で「既存の治療法がない」症例を対象とすることから、「医療上の有用性」を「ア」と判断した。具体的には、切除やラジオ波凝固療法のような治癒を狙える治療法が可能な症例は対象とはならず、肝動脈化学塞栓術（TACE）等の治療により腫瘍の制御と延命が試みられる症例のうち、これらの治療が適応とならない、あるいは不応の症例が対象となる。具体的に最も多いと予測される症例は、原発性肝がんにおいては静脈や門脈への浸潤を伴うために肝動脈化学塞栓術（TACE）が適応とならない症例や、転移性肝がんにおいては切除やラジオ波凝固療法の適応とならず、かつ化学療法が奏効しない症例等である。

また、本要望書への記載は主に肝がん、大腸がん肝転移について述べてきたところであるが、肝がん、大腸がん肝転移以外にも神経内分泌腫瘍、乳がん肝転移、胆管がん、膵がん肝転移、悪性黒色腫、肺がん肝転移などに対する報告があり、疾患を限定した論文としては、神経内分泌腫瘍5本、乳がん肝転移2本、胆管がん2本が報告されている。また論文には種々の悪性腫瘍が混じったものが含まれているため、これを疾患別に分けて集計すると、検索し得た39論文で、神経内分泌腫瘍688例、乳がん肝転移211例、胆管がん147例、膵がん肝転移37例、悪性黒色腫26例、肺がん肝転移19例、その他333例が報告されており、肝がん、大腸がんに限らず様々な悪性腫瘍の肝病巣に対する治療に使用されている。有効性に関しては、疾患を限定した論文では奏効率22-63%、臨床的有効率78-96%で報告されている。うち神経内分泌腫瘍については1本のMeta-Analysisがあり、奏効率50% (95%CI, 38-62%)、臨床的有効率86% (95%CI, 78-92%) と報告されている。一方、有害事象については、重篤なものが39論文中20例（肝障害12例、消化管障害4例、胆嚢炎1例、肺炎1例、カルチノイドクライシス1例、高度凝固異常1例）報告されているが、全体としての頻度は5%以下であり、肝がん、大腸がん肝転移の場合と大きく異なるものではないと判断される。（なお、これら検索した文献とその概要についての資料として、資料1、2を添付する。）

加えて本申請医療機器による治療は、通常1回の治療で完了するとともに、治療による副作用が軽微なことが知られており（米国では外来治療として行われている場合もある）、患者のQOLを保つ観点からも、従前の化学療法等に比べ優れた特性を有している。

そのため、適応を「外科手術による切除が不可能で、かつ各疾患に対する標準療法が不能もしくは不応であった肝悪性腫瘍」とし、最終治療としての位置づけで導入するが、その後エビデンスが示されれば、治療体系における順位を上げることも可能と考えている。

なお、上述の如く本要望品目の有用性は高いと判断するが、肝腫瘍には、時に流入する動脈が微細な血管網を介さずに直接肝静脈に流入する動静脈シャントが存在する。この動静脈シャントを有す腫瘍に供血する動脈に今般の要望品目を投与した場合には、投与物質が腫瘍を通過し肝静脈に流入、最終的には肺の毛細管に捕捉されることとなる。この場合、滞留した本要望品目の照射により肺障害が出現する。このため、要望品目の肝動脈内への投与にあたっては、投与前に動静脈シャントがないことを確認する目的で放射性医薬品である「Tc-99mMAA (テクネチウム-99m 大凝集人血清アルブミン)」(以下、「Tc-99mMAA」という)を肝動脈に投与する検査が行われる。これは、Tc-99mMAAも本要望品目と同レベルの微径粒子(粒子材料に違いはあるが)であるため、これを投与後にシンチグラムを撮像し、肺に明らかな取り込みが認められれば、動静脈シャントの存在が確認されることから、本要望品目の投与が危険と判断されるからである。この方法は、本要望品目の使用にあたり、欧米ではルチーンに行われている。

しかしながら、本邦では「Tc-99mMAA」は肺血流シンチグラム検査用放射線医薬品として承認はされているものの、その「用法・用量」が「静脈内投与」に限定(海外では動静脈の限定はなく承認されている)されているため、現状のままでは上述の本要望品目投与前の検査に使用することができない。このため、本要望品目の承認にあたっては、併用が想定される「Tc-99mMAA」の動脈内投与が可能となるような取組についても平行して検討を進める必要があると考えており、行政当局においては本件取扱についても別途検討を願いたい。

5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】

上述の如く、本医療機器は既存の治療法に不適あるいは不能の肝悪性腫瘍症例を対象とするものであるため、対象症例の予後は確実に肝病巣の悪化による死亡である。よって、適応疾病の重篤性を「ア」と判断した。

6. 導入に際しての状況(※) ※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

該当製品を放射性同位元素使用室、管理区域等としてされていないカテーテル室内で使用することは、現行の放射線障害防止法及び医療法において許容されていない、また、治療後、一定期間が経過した後でも放射線同位元素使用室、管理区域等から退出することは現行法下では許容されていない。

現在関連法令下での取扱は未検討ではあるものの、今後医療法での動向を踏まえつつ、設定が想定される内容について厳守する必要があることから、当該要件の設定は必要と考えている。

他方、施術に際しては、当該腫瘍部位への適切な注入が必要不可欠であり、各種画像診断機器の扱いや血管カテーテル操作について専門的な知識と技術が必須である。また、発生する可能性のある有害事象に対し、迅速に対応できる管理体制で行われる必要のあることから、実施施設についての条件設定が必要と思われる。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

要件設定時には、

- 1) 標榜する診療科に偏りがなく、がん治療に関わるチーム体制が整っている施設であること。
- 2) 高い精度の IVR 手技が可能なチーム体制が整っている施設であること。
- 3) 血管塞栓術の手技に熟知している医師が勤務している施設であること。
- 4) 緊急時において迅速かつ適切な治療実施が可能な施設であること。
- 5) 防護体制（医療法）等を有する医療機関であること。

などの要件を考慮すべきである。

6-2. 使用する医師への要件

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

肝悪性腫瘍の治療に従事し、特に塞栓物質による治療を担当している者であればアプローチ方法や留置技術がほぼ同類の本品を使用することは可能であると考えられるが、通常の塞栓物質とは違い、放射線核種が含まれていることから、施術を受ける患者、施術者、従事者に対する被爆が想定されるため、核医学などの専門的知識を有することが安全確保の観点から運用上でも必要であること。また、前立腺がんで使用されている密封小線源と比較した場合、手技のレベルに特殊性は有しないものの、前述した特性を有する品目であることから、治療概念、製品の特性等を十分に理解・把握しておく必要があることから、当該要件の設定は特に重要と考えている。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

要件設定時には、

- 1) 学会が指定する術者要件を満たす者であること。
- 2) 緊急時の対応についての専門的知識を有するものであること。
- 3) 核医学関連などの専門的知識を有するものであること。

などの要件を考慮すべきである。

6-3. 研修・トレーニング

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

我が国では患者への使用が皆無であること、放射線核種を用いた医療機器としては承認実績として数少ないことから、使用施設側の経験や実績も事例がない現状において、法令上特に管理や運用が厳密に求められる製品であるなど、導入に際は周辺環境や取り巻く状況等を十分に勘案しつつ対応する必要がある。また、施術時の取扱により、患者、術者、従事者などに対する安全性確保の必要をも踏まえ、総合的な研修・トレーニングを実施することで医師及び従事するスタッフの理解度を向上させ、安全かつ的確な手技の実施を行うためにも当該要件設定は必要であると考えている。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

要件設定については、当学会が主導して他学会とも連携の上、トレーニング体制や経験症例数などを含む要件を定める。

6-4. 診療ガイドラインの策定

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

これまで述べてきたとおり、運用や取扱について非常に機微な医療機器であり、前各項にも記載したとおり、患者、使用者、医療施設など総合的な取扱が求められるものであり、機器領域では本邦初のものであることをも考慮すると、管理体制や運用などの安全対策措置が非常に重要となることから、通常とは違い具体的かつ細かくルールを設定する必要があると考えられることから、関連学会によるガイドラインの作成は必至と考えている。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

要件設定時には、上述した「実施施設要件」、「医師に対する技術的要件」、「研修・トレーニングの必要性」、「学会ガイドライン策定の必要性」それぞれの内容を踏まえつつ、

- 1) 適応する患者の選定基準を厳密に設定することは必要か。
- 2) 使用する医療機関の要件の設定はどのように考えるか。
- 3) 使用する医師側の要件の設定はどのように考えるか。
- 4) 患者に対する安全対策上の措置をどうするか。
- 5) 医療従事者側の安全対策上の措置をどうするか。
- 6) 半減期等の特性を踏まえ施設内での管理体制や運用などをどのレベルまで求め

るか。 などの要件を考慮すべきである。
6-5. 学会による使用症例の収集
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 要望品目は、使用実績が存在しない本邦導入が全く新たなものであり、また、放射線障害防止法や医療法（第4章 診療用放射線の防護）において規制を受ける放射線核種を使用した国内初の医療機器であることから、管理体制や運用などにも制限が生じることとなるため、有効性の評価は言うまでもないが、特に安全性をも重視した審査（薬事上）になることが想定される。 他方、使用に際しては、薬事で評価された情報以上の事象が発生する可能性が考えられ、臨床現場での使用時における各種情報の収集及び取り纏めが安全対策上非常に重要との認識から、学会側において全国レベルの情報収集網を構築し、入手した情報の取り纏め及び分析・評価を実施し、最終的には各種データを行政側に提示することにより、官学連携による我が国での医療機器安全対策の更なる強化を図るとともに、現場への情報のフィードバックをも実施し、臨床医側の知識・技術向上に資するような制度や枠組みを検討したい。
【対象とする使用症例】
<input checked="" type="checkbox"/> 全例 <input type="checkbox"/> 一部の症例
6-6. その他学会が取り組むべき事項
過去、前立腺永久挿入密封小線源治療に使用されるシード線源に対する安全管理に関するガイドライン（「診療用放射線照射危惧を永久的に挿入された患者の退出について」（平成15年3月13日付医薬安第0313001号通知））の発出により、関連する3学会策定のガイドラインが公表された経緯がある。また、同線種（イットリウム90）をしようした医薬品についても「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成22年11月8日付医政指初第1108第2号課長通知）により当該医薬品を使用した場合での患者取扱の明確化が図られ、上記と同様に、関連学会合同によるガイドラインが策定され公表された経緯もあることから、今般の要望品目についても上記対応が必要と想定されるため、関連する学会合同による検討・議論を実施し、同様な情報を公表すべきと考えている。

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等	
企業の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
企業名	サーテックス・テクノロジー・ジャパン株式会社
企業に関する	オーストラリアに本社を置く日本法人で、今後我が国の薬事承認申請、

情報	輸入販売を担当する企業である。
7-2. 国内での開発状況	
<p>【学会等から企業に対する開発要請の有無】</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無</p> <p>【要請の時期】（複数回実施した場合は、全て記載してください） 企業に対する開発要請時期等の具体的な情報は記録として残していないため不明だが、度々企業に対しては要請を行っている。</p> <p>【結果】 現在、日本法人の設置やその他市場導入に際し必要となる法令で定められた事項などの体制整備が完了したことから、薬事申請に向け日本国内での治験実施を準備中であり、その前段階としてPMDAが実施する医療機器臨床評価相談を行う予定である。</p> <p>（開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。）</p> <p><input type="checkbox"/> 承認申請済み 承認申請年月日：</p> <p><input type="checkbox"/> 承認申請準備中 承認申請予定時期：</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 承認申請検討中 検討状況・検討内容： 国内治験の実施に向け、体制の整備や準備を行うなかで、医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という）が実施する医療機器臨床評価相談の窓口へ平成26年11月11日付けでエントリーし、平成26年12月12日に相談が実施されたが、平成27年1月21日付「薬機審長発第0121004号」によりPMDAより指導内容（議事録など）を受領したとのことである。 受領した内容からは、企業側が当初想定していた方向性とは違い、限定的（適応疾患）な指導・助言であったため、指導・助言内容の分析・精査を実施中とのことであり、再度関連する相談窓口の活用を検討しているとのこと。</p> <p><input type="checkbox"/> 治験実施中 治験計画届の提出年月日：</p> <p><input type="checkbox"/> 承認申請予定なし</p>	
7-3. 学会による協力	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。 	

(別添様式1)

可

否

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について
医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)
【医療上の有用性に関するコメント】
【その他要望の妥当性に関するコメント】
8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて
8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)
・欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。
8-4. 結論
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】