

## 8.ワーキンググループにおける評価結果 冷凍アブレーションシステム (No.2019-2)

8-0. 要望品目に関する情報	
要望書受付	2019年8月
選定候補品の名称	C2 CryoBalloon Ablation System
要望学会	特定非営利活動法人 日本食道学会
関連する企業	HOYA 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
対象疾患 及び使用目的等	異形成を伴うバレット食道及び粘膜内に留まる扁平上皮異形成等の食道病変を有する患者に対し、当該病変組織を内視鏡下に冷凍アブレーションすることを目的に使用する。
機器の概要	<p>本品は、食道病変部に接触させたバルーン内から対象病変組織に向けて亜酸化窒素（以下「N<sub>2</sub>Oガス」という。）を局所的に噴射することで病変組織を冷凍アブレーションする冷凍手術ユニットである。下図に示すバルーンカテーテルとコントローラから構成されており、フットペダルによってバルーンの収縮・拡張及びN<sub>2</sub>Oガスの噴射・停止操作を行う。大型のコントローラユニットが不要なため、食道の異形成に対し、より簡便な操作手順により内視鏡的冷凍アブレーション治療の提供が可能となることが期待される。</p>  <p>バルーンカテーテル (単回使用)</p> <p>カートリッジ (消耗品) ・ N<sub>2</sub>O充填</p> <p>コントローラ (反復使用) ・ 本体及びフットペダル</p>

## 8-1. 要望の妥当性について

医療上の有用性

ア  イ  ウ (該当しない)

疾患の重篤性

ア  イ  ウ  エ (該当しない)

### 【医療上の有用性に関するコメント】

欧米では食道がんの中でもバレット腺がんの発生率が高く、全体の 50%以上を占めている。そのため、欧米における本品による冷凍アブレーション治療は、バレット食道に発生するバレット腺がんの前がん病変（以下、「バレット食道病変」という。）に対する治療として実施されている。バレット食道病変に対する本品の治療成績については、バレット食道を有する low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN)、moderate-grade intraepithelial neoplasia (MGIN)、high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN)及び扁平上皮がん (squamous cell carcinoma, SCC) を対象とした海外臨床研究が実施されており、比較的良好な成績が報告されている。

一方、本邦では、表在性食道扁平上皮がんが食道がん全体の 90%以上を占めている。表在性食道扁平上皮がんの早期症例に対する初回治療としては、内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic Mucosal Resection, EMR) や内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection, ESD) などの内視鏡的切除術 (Endoscopic Resection, ER) が標準的な治療として普及している。しかしながら、ER が実施された症例の約 30%では、6 か月フォローアップにて再発や異時多発病変が認められ、何らかの追加的治療が必要となる。これらの二次病変に対しても、EMR や ESD 等が選択されることが一般的であるが、ER 処置部辺縁遺残病変や ER 後の癒痕化組織に重なる病変では ESD 困難となる場合が多い。また、放射線療法後では粘膜挙動や出血リスク等により ER が困難な症例もある。このような ER 困難または適応不能症例に対する治療法としては、光線力学的治療 (Photodynamic Therapy, PDT) やアルゴンプラズマ凝固法 (Argon Plasma Coagulation, APC) があるが、経過観察のための頻繁な通院及び反復治療が必要となるため、より簡便かつ患者負担の少ない治療デバイスが求められている。

本品は、1 回 10 秒程度の冷凍ガス噴射を食道内腔に挿入したバルーンカテーテルを介し行い、直径 2 cm 程度の範囲の病変組織のアブレーションが可能であることから、従来手技では難しい癒痕化組織病変や、異時多発病変に対する治療をより簡便かつ短時間で行うことが期待できる。

バレット食道病変に対する本品を用いた海外臨床研究においては、従来治療法との無作為化比較試験は未実施であったが、低度または高度異形成あるいは粘膜内腺がんが確認された 1cm 以上のバレット食道病変を有する初回または治療既往のある 41 症例を対象とした単群試験では、本品による冷凍アブレーションにより、1 年フォローアップ時における異形成完全除去率 95%を確認したと報告されている。また、有害事象として、上部消化管出血や軽度の術後狭窄が確認されたが、いずれもバルーン拡張術等により治療可能であった。

各海外臨床研究の対象基準などに差分があるため、エビデンスは限られているものの、異形成を伴うバレット食道病変における本品の有効性は期待できるものと考えられる。

一方、表在性食道扁平上皮がんは日本人での発生率が高く、本品を用いた冷凍アブレーションに関する海外症例報告は少ない。さらに、ER 困難または適応不能症例に対する本品を用いた治療成績については、国内においても報告されていない。「食道癌診療ガイドライン 2017年版」では、ER 困難または適応不能症例に対する治療法として、PDT や APC が挙げられている。しかしながら、同対象に承認されている第一世代の PDT は光感受性物質投与後の患者の遮光期間が約 2 か月と長いことに加え、光感受性物質の励起に用いるレーザー機器が販売中止となっていることから現在の医療現場において実質的に実施されていないことや、APC では表在性食道扁平上皮がんに対する冷凍アブレーションを均一に実施できず、頻回治療による患者負担が増すことを踏まえると、本品を用いた治療では、簡便かつ均一に表在性食道扁平上皮がんの治療を行うことが期待できると考えられる。

以上のことから、本機器は、有効性、安全性及び肉体的・精神的な患者負担の観点より、食道がんに対する治療法の選択肢のひとつとして期待できると考えられることから、医療上の有用性は「イ」と判断する。

#### 【疾患の重篤性に関するコメント】

本邦における食道がんの年齢調整死亡率は減少傾向にあるものの、粗死亡率は人口 10 万人に対して 9.2 人（男性：15.8 人、女性：2.9 人）となっている。組織型は、前述のとおり、表在性食道扁平上皮がんが 90%以上であり、バレット腺がんは 3%に満たない。

しかしながら、再発等も一定の割合で発生しており、特に ER 処置部辺縁遺残病変や ER 後の癒痕病変に対する ESD/EMR による再治療は一括切除の成功率が低く、穿孔等の合併症も多いとの報告があり、疾患の重篤性は高いと考えられる。

以上のことから、これらの適応疾患は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と考えられることから、適応疾病の重篤性は「イ」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	<ul style="list-style-type: none"><li>初回 510k 取得年月日：2010 年 9 月 29 日 (k101825)</li><li>適応内容：一般外科領域、特に内視鏡的治療において用いられる冷凍手術器であり、異形成を伴うバレット食道に対するアブレーションの適用を含む。</li></ul>
欧州	<ul style="list-style-type: none"><li>初回 CE マーク取得年月日：2015 年 9 月 14 日</li><li>適応内容：冷凍処置によるバレット食道及び扁平上皮異形成に対する治療を含む消化管における不要組織のアブレーションに用いられる。</li></ul>

### 8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）

バレット食道病変に対する本品を用いた冷凍アブレーションにおける有害事象として、海外臨床試験では術後の食道狭窄や嚥下障害、疼痛等が報告されているが、いずれの症例もバルーン拡張術等により回復していることから、安全性への懸念は小さいと考えられる。一方で、施設や実施者の経験値が治療成績に影響を与えること、前述した国内ガイドラインにおける病変の判断基準が米国と異なることを踏まえると、本品の適正使用のための指針（適応患者や手技施行者の要件等）を関連学会と協力して策定する必要があると考える。

また、表在性食道扁平上皮がんについては、今後国内臨床試験の実施が予定されているが、限られた症例数であること、及び表在性食道扁平上皮がんに対する冷凍アブレーション治療は新規性が高いことなどから、市販後のデータ収集の必要性が高いため、前述の適正使用のための指針の策定とともに関連学会と連携して市販後調査を行うことが望ましいと考える。

なお、本品の使用にかかるバルーン挿入やアブレーションといった操作・手技は既に実臨床下において多数実施され確立しているといえることから、本品の導入に際して特段の講習・トレーニングの必要性は低いと考えるが、関連学会と連携して取扱手引書などの作成は必要と考える。

その他、本品の構成品（消耗品）であるカートリッジタイプの  $N_2O$ （亜酸化窒素）は医療現場での提供において複数の法規制を受ける笑気ガスでもあることから、その取扱い等について整備しておく必要がある。

### 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
---	--	-------------------------------------

## 1. 要望者に関する情報

<b>1-1. 要望学会(団体)の概要(必須)</b>		
学会(団体)名	特定非営利活動法人 日本食道学会	
代表者	氏名	土岐 祐一郎
	所属	[REDACTED]
学会(団体)連絡先	住所	〒130-0012 東京都墨田区太平 2-3-13 廣瀬ビルディング 4階
	T E L	03-6456-1339
	F A X	03-6658-4233
	E-mail	office@esophagus.jp
<b>1-2. 要望に係る担当者(必須)</b>		
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]
<b>1-3. 関連する学会(団体)名</b>		
学会(団体)名	一般社団法人 日本消化器内視鏡学会	
代表者	氏名	井上 晴洋
	所属	[REDACTED]
連絡先	住所	〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 3-2-1 新御茶ノ水アーバントリニティビル 4F
	T E L	03-3525-4670
	F A X	03-3525-4677
	E-mail	info@jges.or.jp
学会(団体)名		
代表者	氏名	
	所属	
連絡先	住所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

(別添様式1)

※ 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	1 / 1	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	アメリカ合衆国
	製品名	C2 CryoBalloon Ablation System ※ バルーンカテーテル (単回使用)、N <sub>2</sub> O(亜酸化窒素)カートリッジ (単回使用)、及びコントローラ (再使用機器)の組み合わせ
	企業名	PENTAX of America, Inc.
	備考	当該企業は、国内企業 HOYA 株式会社の海外関連会社である。
要望する適応疾患	異形成を伴うバレット食道及び粘膜内に留まる扁平上皮異形成等の食道病変	
	海外で認められている適応疾患である。 (米国: ablation of Barrett's Esophagus with dysplasia) (欧州: treatment of Barrett's oesophagus and squamous dysplasia)	
使用目的	本品は、異形成を伴うバレット食道及び粘膜内に留まる扁平上皮異形成等の食道病変を有する患者に対し、当該病変組織を内視鏡下に冷凍アブレーションすることを目的に使用する。	
機器の概要	【構成品】	



	<p>(1) コントローラ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ N<sub>2</sub>O(亜酸化窒素)カートリッジ</li> <li>・ 操作用フットペダル</li> </ul> <p>(2) カテーテル</p> <p>バルーン形状、ガススプレー方式の違いにより以下の種類がある</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ バルーン形状： <ul style="list-style-type: none"> <li>標準型： 20～30mm の食道内腔用</li> <li>洋梨型： 噴門部、食道裂孔の近位部用</li> </ul> </li> <li>・ ガススプレー方式： <ul style="list-style-type: none"> <li>フォーカルタイプ</li> <li>スワイプ 90°タイプ</li> <li>スワイプ 180°タイプ</li> </ul> </li> </ul> <p>【動作原理】</p> <p>カテーテル先端のバルーンを食道内で膨張固定させ、バルーン内で N<sub>2</sub>O(亜酸化窒素)を ██████████ ██████████ 利用して組織を冷凍アブレーションする。</p>
--	--

国内における類似医療機器	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><input checked="" type="checkbox"/> 有</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><input type="checkbox"/> 無</div> </div> <p>【類似医療機器の概要】</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">製品名</td> <td>高周波手術装置 VIO200D/APC2 高周波手術装置 VIO300D/APC2</td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td>22100BZX01099000 22000BZX00148000</td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td>製造販売業者：株式会社アムコ</td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td>アルゴンプラズマガスによるアブレーションであり、狭い病変での表面部には有効だが、広範囲かつ深部までのアブレーションには適さない。</td> </tr> </table>	製品名	高周波手術装置 VIO200D/APC2 高周波手術装置 VIO300D/APC2	承認番号	22100BZX01099000 22000BZX00148000	企業名	製造販売業者：株式会社アムコ	要望品目との違い	アルゴンプラズマガスによるアブレーションであり、狭い病変での表面部には有効だが、広範囲かつ深部までのアブレーションには適さない。
製品名	高周波手術装置 VIO200D/APC2 高周波手術装置 VIO300D/APC2								
承認番号	22100BZX01099000 22000BZX00148000								
企業名	製造販売業者：株式会社アムコ								
要望品目との違い	アルゴンプラズマガスによるアブレーションであり、狭い病変での表面部には有効だが、広範囲かつ深部までのアブレーションには適さない。								

2-3. 海外での承認状況

<input checked="" type="checkbox"/> 米国	
承認年月日	2010年9月29日（初回承認） 2017年1月5日（異形成を伴うバレット食道への適応承認） 2018年1月23日（最新モデルの承認）
PMA / 510K / HDE Number	510k : K101825（初回申請） 510k : K161202（適応の変更申請） 510k : K163684（最新モデルの申請）
承認されている適	The C2 CryoBalloon™ Ablation System is intended for use as a

(別添様式1)

応の内容	cryosurgical tool in the field of general surgery, specifically for endoscopic applications, to include ablation of Barrett's Esophagus with dysplasia. (参考訳) [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
------	---

欧州

CE マーク年月日	2015年9月14日(初回) 2017年10月13日(最新モデル)
承認されている適応の内容	The C2 CryoBalloon™ Ablation System is used to ablate unwanted tissue in the gastrointestinal tract, including treatment of Barrett's oesophagus and squamous dysplasia, by application of extreme cold. (参考訳) [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

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

(論文)

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

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

本品の適用部位となる食道において、内視鏡的または外科的切除を必要とする疾患には、バレット食道および扁平上皮異形成等の食道病変がある。

#### 1. 食道がん

わが国における食道がん罹患数の2017年度推計値は、男性19,200人、女性3,500人、合計22,700人で、年齢調整罹患率は男女とも増加傾向がみられる。一方、死亡数の2017年度推計値は、男性9,300人、女性2,000人、計11,300人で、年齢調整死亡率(全年齢)は減少傾向である。また、全国21府県の地域がん登録において2006-2008年に診断された患者の主要部位の5年相対生存率をみると、食道がんの生存率は37.2%で、全がんの生存率に比べて著しく低い状況である。

2008年日本食道学会調査によれば、発症年齢は60~70歳代が全体の約7割を占め、占拠部位は、胸部中部食道、胸部下部食道、胸部上部食道、腹部食道、頸部食道の順に、それぞれ約50%、約25%、約12%、約6%、約5%であった。

我が国では、食道がんの組織型は扁平上皮がんが約90%を占め、その主な危険因子は飲酒、喫煙であり、同時性及び異時性の多発がんが多く、食道がん診療において重要な課題となっている。腺がんは、我が国では数%であるが、欧米では食道癌の50%以上を占めている。腺がんは、胃食道逆流症(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)による下部食道の持続的な炎症に起因するバレット上皮がその発生母地として知られており、肥満、喫煙が危険因子として関与していると報告されている。

#### 2. バレット食道

バレット食道は、内視鏡で確認できる胃から連続性に食道に延びる円柱上皮化生(バレット粘膜)を有する食道のことであり、粘膜筋板が2層化するなどの組織学的な特徴がある。バレット腺がんはバレット粘膜に生じた腺がんとして定義される。早期癌、表在癌、進行癌の定義は食道癌と同一であるが、深層粘膜筋板が本来の粘膜筋板として取り扱われる。バレット癌の治療はその占居部位における食道扁平上皮癌に準じて行われる。内視鏡的切除術の適応は、壁深達度が粘膜固有層内にとどまるものとされている。バレット腺がんも食道扁平上皮がんと同様に同時性、異時性の多発がんが多く、診療上の重要な課題になっている。

#### 【出典】

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団「がんの統計'17」  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/brochure/backnumber/2017\\_jp.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2017_jp.html)
- 2) Tachimori Y. et al: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2008. Esophagus. 2015; 12; 130-57.
- 3) 特定非営利活動法人日本食道学会: 食道癌診療ガイドライン 2017年版

### 3-2. 治療対象患者数

約 3,800 人

【推定方法】

(A)+(B)

(A) 食道扁平上皮異形成病変の対象患者数：約 2,900 人

算出根拠：内視鏡的食道粘膜切除術施行患者（966 人<sup>4)</sup> × 365/30 日 =11,753 人）  
× 異時多発病変発生割合\*（24.5%<sup>7)</sup>）

\* 内視鏡的食道粘膜切除術の適応患者のうち、反復治療となる粘膜内扁平上皮異形成病変の割合を反映する指標として、異時多発病変発症頻度に関する公表論文<sup>5)6)7)</sup>を参照した。

(B) 異形成を伴うバレット食道の対象患者数：約 900 人

算出根拠：食道がん罹患数推計値（約 22,700 人<sup>1)</sup>）× 腺がん割合（4%<sup>3)</sup>）

【出典】

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団「がんの統計'17」
- 3) 特定非営利活動法人日本食道学会：食道癌診療ガイドライン 2017 年版
- 4) 平成 30 年社会医療診療行為別統計（平成 30 年 6 月審査分 内視鏡的食道粘膜切除術 総件数）  
[https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450048&tstat=000001029602&cycle=7&tclass1=000001130155&tclass2=000001130156&tclass3=000001130437&stat\\_infid=000031833867](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450048&tstat=000001029602&cycle=7&tclass1=000001130155&tclass2=000001130156&tclass3=000001130437&stat_infid=000031833867)
- 5) Katada C et al. Alcohol Consumption and Multiple Dysplastic Lesions Increase Risk of Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus, Head, and Neck. *Gastroenterology* 2016;151:860-869
- 6) Shimizu Y. et al. Long-Term Outcomes of Endoscopic Resection for Early-Stage Esophageal Squamous Cell Neoplasms: a Multicenter Prospective Study. *Gastrointest Endosc.* Vol 79, No. 5S, 2014
- 7) Tsujii Y. et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy.* 2015 Sep;47(9):775-83.

### 3-3. 既存の治療方法

本邦の診療ガイドラインでは、cStage 0(T1a)の食道がんに対する治療として、内視鏡的切除術（Endoscopic Resection, ER）が推奨されている。壁深達度が粘膜層（T1a）のうち、EP, LPM 病変ではリンパ節転移は極めて稀であり、ER により十分に根治性が得られる。

ER には、内視鏡的粘膜切除術（Endoscopic Mucosal Resection, EMR）および内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection, ESD）があり、広く行われている。また、ER の辺縁遺残病変に対する追加治療、放射線治療や化学放射線療法後遺残再発例、粘膜挙上困難例、出血傾向のある症例など ER 切除不能症例に対する治療選択としての内視鏡的治療として、食道癌診療ガイドラインには、光線力学的治療（Photodynamic Therapy, PDT）、アルゴンプラズマ凝固法（Argon Plasma Coagulation, APC）、電磁波凝固法も行われると記載されている。

ER が適応となる場合、特に 3/4 周以上に及ぶ周在性病変では、ER 後狭窄のリスクが高いため、ステロイド局注やステロイド内服などの狭窄予防の処置が講じられる。

ER 後の組織学的評価により、pT1a-EP/LPM と診断された場合は経過観察とし、pT1a-MM/pT1b-SM あるいは cStage I(T1b)と診断された場合は手術または化学放射線療法による追加治療が考慮される。

米国の診療ガイドラインでは、Tis から T1a の食道癌に対する治療としては、ER、ラジオ波や冷凍等によるアブレーション法、あるいはその併用が推奨されている。

また、異形成を伴うバレット食道については、本邦の診療ガイドラインでは、粘膜内腺癌に対しては、ER が推奨されている。一方、米国の診療ガイドラインでは、ER 後の残存したバレット食道に対するアブレーションが推奨されている。

【出典】

- 3) 特定非営利活動法人日本食道学会: 食道癌診療ガイドライン 2017 年版
- 5) Katada C et al. Alcohol Consumption and Multiple Dysplastic Lesions Increase Risk of Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus, Head, and Neck. Gastroenterology 2016;151:860-869
- 13) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2018Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

3-4. 既存の治療方法の問題点

食道がんは、ER 後の異時多発病変が多く、6 か月毎にフォローアップの内視鏡検査が推奨される。cStage 0(T1a)病変に対する初回治療として内視鏡的治療を実施した症例に対して定期的内視鏡検査を行うと、特に広範な斑状のルゴール不染帯を呈す症例では、2年間で約 25%異時多発が確認され、内視鏡治療が必要となる。これら二次病変に対する内視鏡治療では EMR や ESD が選択されるが、ER 処置部辺縁遺残病変や ER 後の癒痕化組織に重なる病変では ESD が困難な場合が多い。ガイドラインでは、ER 困難例に対する内視鏡治療として PDT、APC、電磁波凝固法などのアブレーション治療が記載されているが、薬事承認や保険適応が得られている治療であるポルフィマーナトリウムとエキシマダイレーザーを用いた PDT やマイクロ波凝固療法は、現在、治療機器が市販されていない。また、タラポルフィンナトリウムおよび半導体レーザーを用いた PDT は放射線治療後遺残再発症例にのみ薬事承認が得られており、APC は食道腫瘍性病変に対する治療としては保険適応が得られていない。その他のアブレーション治療として、米国の診療ガイドラインでは、ラジオ波または冷凍アブレーションが推奨されている。ラジオ波アブレーション治療は、欧米ではバレット食道に対する治療として普及している治療方法であるが、我が国での主たる組織型である扁平上皮癌での治療成績の報告が少なく、冷凍アブレーションと比べて治療後の痛みが強いことが報告されている。いずれの方法も、我が国では薬事承認が得られておらず施行できない。

また、アブレーション治療は、異時多発病変以外でも粘膜挙上困難例や出血傾向症例などにより ER 施術が不能な症例に対する治療としても期待できるが、我が国では現実的には施行できない。

ER 困難または適応不能症例に対して、薬事承認及び保険適応が得られていて簡便に治療が出来る医療機器の臨床現場におけるニーズは大きい。

【出典】

- 3) 特定非営利活動法人日本食道学会: 食道癌診療ガイドライン 2017 年版
- 5) Katada C et al. Alcohol Consumption and Multiple Dysplastic Lesions Increase Risk of Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus, Head, and Neck. *Gastroenterology* 2016;151:860-869
- 8) van Munster SN, et al. Focal cryoballoon versus radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus: impact on treatment response and postprocedural pain. *Gastrointestinal Endoscopy* (2018), doi: 10.1016/j.gie.2018.06.015.

#### 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	PubMed
検索日	2019年7月1日
検索式	((Therapy/Broad[filter]) AND (esophageal OR esophagus) AND (cryoablation OR cryotherapy OR cryoballoon)) NOT ("atrial fibrillation"[Title] OR "pulmonary vein"[Title]) Filters: From 2014/01/01 to 2019/06/31
検索結果	前項検索式により抽出された54編から非臨床論文及び要望品目について評価していない論文を除き、要望品目について報告している臨床論文として5編(全て海外論文)を特定した。

■ 海外における臨床試験等
---------------

(論文 8)

書誌事項	van Munster SN, Overwater A, Haidry R, Bisschops R, Bergman JJGHM, Weusten BLAM. Focal cryoballoon versus radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus: impact on treatment response and postprocedural pain. <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> (2018), doi: 10.1016/j.gie.2018.06.015.
試験・研究デザイン	多施設非無作為化コホート研究 (前向き収集データを用いた後ろ向き解析)
対象	ドイツの2つの紹介元施設の前向き調査患者集団のうち、バレット食道(BE)が確認され、視認可能な全BE病変に対して局所のラジオ波アブレーション(RFA)または冷凍アブレーション(CRYO)を施行した患者
目的	局所の冷凍アブレーション(CRYO)及びラジオ波アブレーション(RFA)における有効性及び受容性の比較

結果	<p>術前患者特性が類似する46例 (CRYO群:20例、RFA群:26例) が特定された。</p> <p><u>安全性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RFA群に比べ、CRYO群の痛みの訴えが少なかった。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 疼痛、嚥下障害、鎮痛剤の14日間積算スコアは、RFA群に比べCRYO群が有意に小さかった(いずれも <math>p &lt; 0.01</math>)。</li> <li>- 疼痛VASのピーク値はRFA群よりCRYO群が小さく (CRYO群:2, RFA群:4, <math>P &lt; 0.01</math>)、疼痛持続時間もRFA群よりCRYO群が短かった (CRYO群:2日, RFA群:4日, <math>p &lt; 0.01</math>)。</li> <li>- 鎮痛剤使用はRFA群の4日に対しCRYO群は2日であった (<math>p &lt; 0.01</math>)。</li> <li>- 嚥下障害の訴えはRFA群に比し、CRYO群で有意に少なかった (<math>p &lt; 0.01</math>)。</li> </ul> </li> <li>• 術後食道狭窄の発生はRFA群2例 (8%) に対し、CRYO群では認めなかった。</li> <li>• 両群とも、その他の有害事象の発生報告はなかった。</li> </ul> <p><u>有効性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BE病変消失率は両群で同程度であった (CRYO群88%:RFA群90%、<math>p = 0.62</math>)。</li> <li>• Short segment BE (SSBE)病変に対するCRYO及びRFAによる単回治療の有効性において、両群間に差はなかった。</li> </ul>
----	--

## (論文9)

書誌事項	<p>Canto MI, Shaheen NJ, Almario JA, Voltaggio L, Montgomery E, Lightdale CJ. Multifocal nitrous oxide cryoballoon ablation with or without EMR for treatment of neoplastic Barrett's esophagus. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2018 Sep;88(3):438-446.e2. doi: 10.1016/j.gie. 2018.03.024. Epub 2018 Apr 5.</p>
試験・研究デザイン	単群前向き試験
対象	<p>アブレーション治療既往の有無に関わらず、少なくとも1cmのバレット食道 (BE) 病変があり、上皮内腫瘍 (軽度異形成 LGD、高度異形成 HGD、あるいは粘膜内腺癌 ImCA) が確認された BE 連続症例を対象に、病変あたり10秒間の冷凍アブレーション治療を行った。</p> <p><u>選択基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験参加前6カ月以内の生検により、LGD、HGDあるいはImCAを伴う1cm以上のBE病変が確認された成人。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- ImCAあるいは結節性異形成病変をもつ患者は、当該治療の少なくとも8週間前までにEMR (内視鏡的粘膜切除術) を実施し、1cm以上の残存BE病変があるもの。</li> <li>- LGDを有する患者は、少なくとも2回の内視鏡検査でLGDと診断されたもの、あるいは1回の内視鏡検査で少なくとも1人のGI専門病理医による2回の個別病理学的診断によりLGDが確認されたもの。</li> </ul> </li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去のラジオ波アブレーション、冷凍アブレーション、アルゴンプラズマ凝固術 (APC)、光線力学的療法の既往は許容された。 <ul style="list-style-type: none"> <li>アブレーション既往例については、2回以上のアブレーション療法後に遺残する腸上皮化生を伴う腫瘍性バレット食道、または1回以上のアブレーションを受けたが、治療後の上皮内腫瘍のグレードが進行あるいは拡張処置を要する狭窄を伴う場合は組入れ可能とした。</li> </ul> </li> </ul> <p><u>除外基準：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>食道腫瘍、進行性又は転移性がん、食道切除の既往、グレードB以上の活動性食道炎、有症状だが無治療の食道狭窄例または治療用内視鏡が通過できない食道狭窄例、食道静脈瘤、好酸球性食道炎、コントロールできていない凝固障害を有する患者は除外された。</li> </ul>
目的	バレット食道病変の完全除去を意図した Cryoballoon focal ablation system (CbFAS) の安全性と有効性の評価
結果	<p>LGD (n=13), HGD (n=23), ImCA (n=5) を含む合計41例(初回治療22例, アブレーション治療既往19例) に対して本治療を実施した。</p> <p><u>安全性：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4例(9.7%)で、拡張処置が必要な狭窄による軽度の嚥下障害を生じた。</li> <li>アスピリン服用の1例で、治療を要しない上部消化管出血を生じた。</li> </ul> <p><u>有効性：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1年後の異形成 (CE-D) 及び腸上皮化生 (CE-IM) の完全除去率は、それぞれ95%及び88%であった。</li> </ul> <p><u>結語：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cryoballoon focal ablation system (CbFAS) を用いた亜酸化窒素冷凍アブレーション法は、BE関連上皮内腫瘍および腸上皮化生の一次療法または救援療法として、効果的かつ安全で有望な内視鏡的治療法である。</li> </ul>
(論文 10 )	
書誌事項	Canto MI, Abrams JA, Künzli HT, Weusten B, Komatsu Y, Jobe BA, Lightdale CJ, Nitrous oxide cryotherapy for treatment of esophageal squamous cell neoplasia: initial multicenter international experience with a novel portable cryoballoon ablation system. Gastrointest Endosc. 2018 Feb;87(2):574-581. doi: 10.1016/j.gie. 2017.07.013. Epub 2017 Jul 16.
試験・研究デザイン	多施設単群前向き試験



対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 早期の食道扁平上皮内腫瘍 (ESCN: low-grade intraepithelial neoplasia [LGIN], high-grade intraepithelial neoplasia [HGIN], または早期T1扁平上皮粘膜癌)を有する患者を対象としてに、Cryoballoon focal ablation system (CbFAS)による冷凍アブレーションを実施した。</li> </ul> <p><u>選択基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 少なくとも1か所以上の食道内ルゴール不染病変があり、病理診断によりESCN (LGIN, HGIN, または早期T1食道扁平上皮癌)が確認された患者。過去の内視鏡的除去術の実施の有無は問わない。</li> <li>• 対象となる不染病変の全長あるいは周在性範囲は制限なし。</li> <li>• 食道切除既往例、食道静脈瘤、食道狭窄、結節性粘膜、食道腫瘍、進行性/転移性病変を有する患者及び内視鏡的除去術が適用とされない患者は除外された。</li> </ul>
目的	早期食道扁平上皮内腫瘍(ESCN) に対する cryoballoon focal ablation system (CbFAS)による内視鏡的除去術の臨床的有用性の評価
結果	<p><u>結果:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LGIN (n=2), HGIN (n=7), ESCC(n=1, EMR術後)を有する10例(男性4例、年齢中央値69.5歳)、24か所の不染病変治療が行われた。</li> </ul> <p>10例中4例は内視鏡治療歴なし、残り6例は過去の内視鏡的粘膜切除術(EMR)、ラジオ波アブレーション(RFA)、アルゴンプラズマ凝固、液体窒素または炭酸ガスの照射による冷凍アブレーションによって完全奏効が得られなかった治療抵抗性ESCN症例であった。</p> <p><u>有効性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 全ての対象不染病変は、計15回の処置でアブレーションを完了した。</li> <li>• 全例とも、最終フォローアップ時(中央値10.7か月、四分位範囲4-14か月)において完全奏効であった。</li> <li>• 全例において、初回治療から3か月以内に染色試験陰性とESCNの消失(完全奏効)が確認され、10例中8例では高度異形成および広範病変にも拘わらず1回の冷凍アブレーションによりESCNの完全消失が得られた。</li> <li>• 1年以上のフォローアップを行った7例において、上皮内腫瘍の進行は認められなかった。</li> </ul> <p><u>安全性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 著明な有害事象の発生はなかった。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4例で術直後に麻薬性鎮痛剤を要する軽微な胸部痛が発生したが自然治癒した。</li> </ul> </li> <li>• 狭窄発生率は、10例中2例(20%)、あるいは治療回数15回中2回(13%)であった。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 遠位食道に全周性に複数箇所のアブレーションを実施した2例で、術後6-8週症候性狭窄による軽度の摂食障害を生じたがバルーン拡張で治癒した。</li> </ul> </li> <li>• 1件の軽微な機器の不具合(回転不良)が発生したが、治療手技は別の</li> </ul>

	<p>機器により完了した。</p> <p><u>結語:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験結果から、本治療法の有効性は高く、安全特性は妥当な範囲にあることが示唆された。</li> </ul>
(論文 11)	
書誌事項	Schölvinck DW, Künzli HT, Kestens C, Siersema PD, Vleggaar FP, Canto MI, Cosby H, Abrams JA, Lightdale CJ, Tejada-Ramirez E, DeMeester SR, Greene CL, Jobe BA, Peters J, Bergman JJ, Weusten BL. Treatment of Barrett's esophagus with a novel focal cryoablation device: a safety and feasibility study. Endoscopy. 2015 Dec;47(12):1106-12. doi: 10.1055/s-0034-1392417. Epub 2015 Jul 9.
試験・研究デザイン	非無作為化多施設共同前向き試験
対象	<p><u>選択基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• バレット上皮が確認されている</li> <li>• サーベイランスあるいは内視鏡的切除術またはアブレーション術が計画されている</li> <li>• プラハ分類スコアが少なくともC<math>\geq</math>2かつ/または M<math>\geq</math>3、かつ/またはバレット上皮島<math>\geq</math>1cm<sup>2</sup>である</li> <li>• 治療部位が平坦病変である (パリ分類)</li> <li>• 年齢18-80歳</li> </ul> <p><u>除外基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 活動性炎症がある</li> <li>• 治療範囲に4cm以下の結節性病変がある内視鏡の挿入困難が予想される4cm以下の狭窄があるエネルギーアブレーションシステムによる治療の既往がある</li> </ul>
目的	平坦なバレット上皮病変に対する cryoballoon focal ablation system (CbFAS)の安全性、実行性及びアブレーション時間応答の評価
結果	<p>39例に対し、6秒、8秒、または10秒間のアブレーションを1回または2回実施した。</p> <p><u>有効性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 37例、合計56か所(90.3%)の治療対象部位について、局所アブレーションが成功裏に実施された(2か所実施:19例、1か所実施:18例)。</li> <li>• 47か所の治療対象部位で完全な扁平上皮再生が確認された。 内訳: 6秒実施領域6か所[60%] (n=10); 8秒実施領域23か所[82%] (n=28); 10秒実施領域18か所[100%] (n=18)</li> </ul> <p><u>安全性:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 重大な有害事象の発生はなかった。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 軽度の食道裂傷が計6例(15 %; 6秒実施例、8秒実施例、10秒実施例で各2例ずつ)で発生したが、追加処置を要するものは無かった。</li> <li>- 軽度疼痛が、冷凍アブレーション術直後に27%、2日後に14%の症例で報告された。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 術後フォローアップにおいて狭窄は認められなかった。</li> <li>• 6例においてアブレーション術が実施できなかった(機器の動作不良によるもの3例、手技または解剖学的要因によるもの3例)。</li> </ul> <p><u>結語:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CbFASは、平坦なバレット上皮に対する局所冷凍アブレーションを安全に実施し扁平上皮を再生させることができる。</li> </ul>
(論文 12)	
書誌事項	<p>Ke Y, van Munster SN, Xue L, He S, Zhang Y, Dou L, Liu Y, Liu X, Liu Y, Li W, Lv N, Dawsey SM, Weusten BLAM, Bergman JJGHM, Wang G.  Prospective study of endoscopic focal cryoballoon ablation for esophageal squamous cell neoplasia in China. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2019 Mar 25. pii: S0016-5107(19)30208-1. doi: 10.1016/j.gie. 2019.03.017.</p>
試験・研究デザイン	非無作為化単施設前向き試験
対象	<p><u>選択基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢 18-85歳</li> <li>• 単独の平坦(パリ分類 0-IIb)かつ、病変長<math>\leq</math>6cm、周在性範囲<math>\leq</math>50% (<math>\leq</math>180°) のルゴール不染病変で、生検標本の病理組織診により中等度または高度の上皮内腫瘍病変(MGIN、HGIN)が確認された症例</li> <li>• ただし、HGIN病変患者については、超音波内視鏡及びCTにより、癌、リンパ節腫脹、転移を伴う症例は除外した</li> </ul> <p><u>除外基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ルゴール染色によりピンクカラーサインを認めたもの</li> <li>• 非平坦病変</li> <li>• MGIN以上を含む同時不染病変</li> <li>• 内視鏡の通過を妨げる食道狭窄があるもの</li> <li>• 内視鏡的切除術またはアブレーションの既往例</li> <li>• 食道癌の既往例</li> </ul>
目的	食道扁平上皮内腫瘍に対する cryoballoon focal ablation system (CbFAS)の安全性、忍容性、有効性の評価
結果	<p><u>結果:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 不染病変(中央値3cm、四分位範囲3-4cm)をもつ80症例(MGIN:59例、HGIN:21例)が登録され、79例に冷凍アブレーションを行った。</li> <li>• 1例あたりアブレーション処置回数は中央値5回、四分位範囲4-7回であ</li> </ul>

	<p>った。</p> <p><u>有効性：</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 初回治療後3か月のフォローアップにおいて、78例中70例（90%）で完全奏効が確認された。他の8例は不染病変が残存したため、2回目の治療を行い、完全奏効を得た。</li><li>• 初回治療後12か月において、78例中76例（97%）が完全奏効を示し、2例（3%）でMGINの再発を認めた。</li></ul> <p><u>安全性：</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 狭窄や重篤な有害事象の発生はなかった。</li><li>• 4例で、バルーン膨張による追加治療を要しない粘膜裂傷を認めた。</li><li>• 術後の疼痛スコアは、術後2日目は中央値1-10、四分位範囲0-2、術後7日と術後30日では、中央値0、四分位範囲0-0であった。</li></ul> <p><u>結語：</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• CbFASは、限定的な大きさの食道扁平上皮腫瘍病変患者において、安全かつ忍容性があり、内視鏡的および組織学的な寛解をもたらすことが出来る有効な治療法であることが示唆された。</li></ul>
--	--

日本における臨床試験等

(論文 )

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

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
----

(論文 13)

ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 2.2018 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (NCCN ガイドライン：食道及び胃食道接合部癌)
発行元	National Comprehensive Cancer Network
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>ESOPH-3: ESCC – Primary treatment options for medically fit patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>食道扁平上皮癌治療の第一選択として、Tis 病変に対しては内視鏡的切除術、冷凍法を含むアブレーション法、あるいはその併用を、T1a 病変に対しては内視鏡的切除術単独、あるいは冷凍法を含むアブレーション法との併用を推奨している。</li> </ul> <p>ESOPH-12: EAC – Primary treatment options for medically fit patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>腺癌治療の第一選択として、Tis 病変には内視鏡的切除術単独、冷凍法を含むアブレーション治療単独、あるいはその併用を、T1a 病変に対しては内視鏡的切除術単独、あるいは冷凍法を含むアブレーション治療との併用を、表在性のT1b に対しては内視鏡的切除術と冷凍法を含むアブレーション治療の併用をそれぞれ推奨している。</li> </ul> <p>ESOPH-A 4: Post-treatment Surveillance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>術後経過観察における HGD または LGD の残存あるいは再発に対しても、ラジオ波アブレーションまたは冷凍アブレーションを検討すべきとしている。</li> </ul>

欧州
----

(論文 14)

ガイドライン名	NICE clinical guideline 106: Barrett's oesophagus - ablative therapy (NICE 診療ガイドライン： バレット食道に対するアブレーション療法)
発行元	NICE, August 2010
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>1.1.5 項、1.1.6 項、1.1.7 項、1.1.8 項</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>冷凍アブレーションの記述はないが、高度異形成病変及び内視鏡的粘膜切除術(EMR)後の残存あるいは再発病変が疑われる場合に、アブレーション法の検討を推奨している。</li> </ul>

## (論文 15)

ガイドライン名	NICE Interventional procedures guidance 496: Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia or no dysplasia (NICE 介入治療ガイダンス: 異形成なし又は軽度異形成を伴うバレット食道に対する内視鏡下ラジオ波アブレーション)
発行元	NICE, July 2014
要望内容に関連する記載箇所とその概要	2.6 項 ・平坦なバレット上皮に対して、冷凍アブレーションを含む複数のアブレーション法による治療が可能としている。

## (論文 16)

ガイドライン名	Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement (ESGE 方針表明:バレット食道に対する内視鏡的管理)
発行元	European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	STATEMENT 12 ・生検により軽度異形成が認められたバレット食道において、内視鏡下に軽度異形成が確認された場合、内視鏡下アブレーション術を推奨している。アブレーションの方法は指定していない。 STATEMENT 13 ・事前の生検で高度異形成が認められたバレット食道において、内視鏡下に異形成が認められない場合には4方向からの無作為生検を行い、これにより高度異形成が確認された場合に、内視鏡下アブレーション術（特にラジオ波法）を推奨している。

## (論文 17)

ガイドライン名	British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus (英国消化器病学会バレット食道診断管理ガイドライン)
発行元	British Society of Gastroenterology, GUT 2014
要望内容に関連する記載箇所とその概要	Ablative therapy for flat HGD/intramucosal cancer and residual Barrett's after ER ・高度異形成および平坦な粘膜内癌に対して、内視鏡下アブレーション術を推奨している。(推奨グレードC) ・アブレーション術の選択肢として、ラジオ波法、アルゴンプラズマ凝固法、光線力学的療法、冷凍法を挙げている。

日本

(論文3)

ガイドライン名	食道癌 診療ガイドライン 2017年版
発行元	特定非営利活動法人 日本食道学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>第III章 食道癌治療のアルゴリズムおよびアルゴリズムに基づいた治療方針 [2] cStage 0,I食道癌治療のアルゴリズム</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ T1a の初回治療として、壁深達度、周在性、耐術能の各評価に基づき、内視鏡的切除術(ER)、手術あるいは化学放射線療法を選択することを推奨している。</li></ul> <p>第IV章 内視鏡治療</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ ER 後の辺縁遺残病変に対する追加治療や、放射線療法等の後の追加的 ER 時の粘膜挙上困難例、出血傾向など ER 不適例に対する治療選択肢として、光線力学的療法、アルゴンプラズマ凝固法などのアブレーション術を挙げている。</li></ul> <p>第XII章 バレット食道およびバレット癌に対する診療</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 粘膜内腺癌（高度異形成を含む）を伴うバレット食道に対して、粘膜内腺癌（高度異形成を含む）に限定して、ER やラジオ波アブレーションを含む内視鏡的治療の施術を強く推奨している。</li><li>・ 異形成を認めないバレット食道そのものに対する内視鏡的治療は行わないことを強く推奨している。</li></ul>

## 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】

cStage 0(T1a)病変に対する初回治療として内視鏡的治療を実施した症例のうち、広範な斑状のルゴール不染帯を呈す症例など、およそ 30%の症例では、6 か月毎のフォローアップにより再発や異時多発が確認され、追加的治療が必要となる。これら二次病変に対しても進行度評価に応じて内視鏡的治療を行うが、ER 処置部辺縁遺残病変や ER 後の癒痕化組織に重なる病変では ESD が困難な場合が多い。また化学放射線療法後では、粘膜挙



上困難例や出血傾向症例などにより ER 施術が不能な症例もある。

これら ER 困難または適応不能症例に対しては、PDT や APC が治療の選択肢として考慮されるが、異時多発病変では頻回の経過観察と反復治療が必要になるため、より簡便で患者負担の少ない病変除去技術や治療デバイスが期待される。

本品は、バレット食道及び扁平上皮異形成に対する治療を含む消化管における不要組織のアブレーションデバイスとして米国および欧州で認可され、これまで約 3000 例での使用実績がある。本品は、食道内腔に挿入したバルーンカテーテルを通して、コントローラから供給される N<sub>2</sub>O ガスのもたらすジュールトムソン効果の原理により、1 回 10 秒程度の冷凍ガス曝露で直径 2 cm 程度の範囲で病変組織のアブレーションを可能とすることから、従来手技では難しい癒痕化組織の病変や、異時多発病変の治療においても、従来手技に比較して簡便に短時間で治療を終えることが期待できる。

既に海外においては本品を用いた臨床研究が複数行われており、良好な結果が報告されている。以下にその要約を列記する。

Schölvinck らは、バレット食道に対して本品を用いた多施設前向きによる Dosing study を行い、治療症例 39 例において計画通りにアブレーション術を完了した 56 部位 (2 部位 x19 例、1 部位 x18 例) のうち 47 部位 (6 秒アブレーション=6/10 部位、8 秒アブレーション=23/28 部位、10 秒アブレーション=18/18 部位) で、扁平上皮再生が確認されたことを報告している。本試験において重大な有害事象の発生はなく、軽度の有害事象として、軽度粘膜損傷 15% (6 例)、術直後の軽度疼痛 27%、術後 2 日目の軽度疼痛 14%で、術後狭窄の発生は認めなかった。(論文 11)

Van Munster らは、内視鏡下に本品または RFA デバイスによるアブレーション治療を行った症例背景が同等のバレット食道の 46 例 (本品 20 例、RFA26 例) について遡及的に調査を行い、術後 3 か月経過観察における両群のバレット上皮除去率は、本品群 88%、RFA 群 90%で有意差がなく、本品群における内視鏡下でバレット上皮が除去された部位の組織生検において、新生扁平上皮が確認され、扁平上皮下バレット上皮島は認められなかったこと、及び、安全性評価においては RFA 群と比較して特段の有害事象発生を認めなかったことを報告している。(論文 8)

Canto らが実施した、低度または高度異形成 (LGD, HGD) あるいは粘膜内腺がんが確認された 1cm 以上のバレット食道病変を有する初回または治療既往のある症例 41 例を対象とした前向き臨床試験では、1 年経過観察における異形成完全除去率 (completed eradication of dysplasia; CE-D) 及び腸上皮化生完全除去率 (completed eradication of intestine metaplasia; CE-IM) はそれぞれ 95%、88%と良好な結果であった。また、本試験における治療関連の重篤有害事象は、術後 7 日目に発生したアスピリン関連の食道胃接合部潰瘍起因の追加治療を要しない上部消化管出血の 1 例のみ (発生率は 2.4%)、治療関連の全有害事象発生率は 24% (10/41 例)、軽度の術後狭窄が 4/41 例 (9.8%) で発生したが、いずれもバルーン拡張により治療可能であったと報告している。(論文 9)

更に Canto らは食道扁平上皮がんに対する多施設前向き研究も実施しており、低度または高度上皮内異形成 (LGIN, HGIN) あるいは T1 早期扁平上皮がんの計 10 例 (それぞれ 2 例、7 例、1 例) に対して本品による冷凍アブレーション術を行った結果、治療対象のルゴール不染帯は全てアブレーションを完了し、全ての患者において術後 3 か月時点での腫瘍組織の完全除去とルゴール不染帯消失が確認された。また、その後の術後経過観察 (中央値 10.7 か月) においても病変を認めず、観察期間が 1 年を超える 7 例においてがん組織の進行を認めていない。同試験において重大の有害事象発生はなく、全周性のアブレーションを行った 2 例で術後狭窄を生じたが、バルーン拡張術に反応し再発はなかったと報告している。(論文 10)

Ke らは中国において早期食道扁平上皮内腫瘍に対する多施設前向き試験を実施し、病変長 6cm 以内 (中央値 3cm) で周在性範囲 180 度以下 (中央値 60 度) の平坦な単独のルゴール不染を呈する中等度または高度の上皮内腫瘍病変 80 例 (MGIN:59 例、HGIN:21 例) のうち 79 例に冷凍アブレーションを行った。病理組織診での MGIN 以上病変の消失確認を基準とする完全奏効率は初回治療後フォローアップにおいて 90%、初回治療後 12 か月において 97% で、4 例 (5%) でバルーン膨張による表面的な粘膜裂傷を生じたが、追加治療を必要としたものはなく、重篤な有害事象や術後狭窄の発生はなかったことを報告している。(論文 12)

以上の通り、RCT は未実施ではあるものの、本品による冷凍アブレーション術の有用性については、ラジオ波アブレーション術や他の冷却源によるアブレーション術と同様に複数の論文が公表されており、異形成を伴うバレット食道や粘膜内に留まる扁平上皮異形成等の食道病変組織に対して、本品を用いた内視鏡下冷凍アブレーション術の有効性及び安全性は確認されている。

本邦においては、これまで本品の使用実績はないものの、当該病変に対して ESD 及び EMR が広く行われていることから、手技の修得は日本消化器内視鏡学会専門医に相当するレベルであれば大きな困難は予想されず、国内医療環境下においても、異形成を伴うバレット食道や粘膜内に留まる扁平上皮異形成等の食道病変組織に対して、本品を用いた冷凍アブレーション術は、海外実績と同様の有効性と安全性が期待できるものと考えられる。

## 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】

本品の適用となる食道がんは、近年の早期がんの発見・治療率の向上により、年齢調

(別添様式1)

整死亡率は男性では横ばい、女性では減少傾向が続いているが、粗死亡率（人口10万人対）は9.2人（男性15.8人、女性2.9人）で、全悪性新生物の死亡者数の3.2%に相当し、年齢調整死亡率も女性では減少傾向にあるものの、男性では横ばい状態が続いている。

本品の適用となる症例は病変が粘膜内に留まる早期の段階であり、症状自体が日常生活に及ぼす影響は少ない。しかしながら、食道がんは異時多発の発生が高率であることから、早期治療症例であっても頻回の経過観察と反復治療が必要になる場合が多く、患者の肉体的および精神的負担による日常生活への影響は決して少なくない。

## 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】

重篤な有害事象は懸念されないため、医療施設の要件は不要と考える。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

### 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】

治療適応の判断、手技上の観点より、日本消化器内視鏡学会専門医取得などの要件は必要と考える。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

### 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】

既存同種のデバイスが存在しないため、手技や介助について、研修の受講が望ましいと考える。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

<b>6-4. 診療ガイドラインの策定</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 必要	<input type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 対象病変に対する標準治療は、内視鏡切除であり本製品を用いた治療は現時点では限定的と考えられるため	
【要件を設定する際に考慮すべき点】	
<b>6-5. 学会による使用症例の収集</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 必要	<input type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 本製品は、食道に使用する本邦初の冷凍アブレーションデバイスであることより、承認に際して企業に一定期間内での使用成績調査が求められると想定されるため	
【対象とする使用症例】	
<input checked="" type="checkbox"/> 全例	<input type="checkbox"/> 一部の症例
<b>6-6. その他学会が取組むべき事項</b>	

**7. 国内の開発状況**

<b>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</b>	
企業の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
企業名	HOYA 株式会社
企業に関する情報	████████████████████ ██ ██ ██ ██ ██ ██
<b>7-2. 国内での開発状況</b>	

【学会等から企業に対する開発要請の有無】

有

無

【要請の時期】

平成29年秋頃から、食道病変に対する内視鏡治療の向上に熱心な学会員により、本品開発元の国内関連企業の事業開発部門に対して、国内早期導入を継続的に要請している。

【結果】

学会員医師からの要請に応じ、当該企業にて、PMDAとも相談を行いながら承認申請を検討している。 [REDACTED]

承認申請済み

承認申請年月日：

承認申請準備中

承認申請予定時期：

承認申請検討中

② [REDACTED]

治験実施中

治験計画届の提出年月日：

承認申請予定なし

理由：

7-3. 学会による協力

- ・ 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。

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

<b>8-1. 要望の妥当性について</b>
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】  ・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。
【その他要望の妥当性に関するコメント】  (記載例) ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。
<b>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</b>
<b>8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)</b>
・ 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。
<b>8-4. 結論</b>
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】  