

第74回先進医療会議(令和元年6月6日)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)
131	切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療	肝細胞癌 (腫瘍径3cm以内で3個以下又は腫瘍径5cm以内で単発の腫瘍条件とChild-Pugh score 9点以下の肝機能条件を満たし、肝切除とラジオ波焼灼療法の適応とならないものに限る。)	<ul style="list-style-type: none"> ・NanoKnife Generator ・NanoKnife Single Electrode Probe ・NanoKnife Single Electrode, Activation (AngioDynamics, Inc.) ・AccuSync 72 (AccuSync Medical Research Corporation) 	東京医科大学病院	96万4千円	34万7千円	15万円	条件付き適	別紙資料

※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。

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> 保険収載の可否の判定に際しては、TACEに対する優位性を示す比較試験が必要である。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 今後、TACEに対する本技術の優位性が比較試験によって示される必要がある。

「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療（整理番号 B081）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京医科大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療
適応症：肝細胞癌（3個以下，3 cm以内，または腫瘍径5cm以内単発の腫瘍条件とChild-Pugh score 9点以下(class AとB)の肝機能条件を満たし，肝切除とラジオ波焼灼療法（radio frequency ablation, RFA)の適応とならないものとする）
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>不可逆電気穿孔法（IRE）治療とは、電気パルスに細胞をさらすことで細胞膜の透過性を亢進させるエレクトロポレーション（電気穿孔法）という現象を利用することで、癌を細胞死に導く治療である。本治療法は熱がほとんど発生しないため、ラジオ波焼灼療法（RFA）に代表される熱アブレーション治療とは異なり、近傍の正常組織構築を温存しながら細胞を死滅させることが可能である。そのため、熱に脆弱な組織（神経，血管，胆管）への影響はアブレーション治療と比べて小さく、それらの組織の近傍に位置する腫瘍に対しても、より局所制御が可能な治療が実施できる可能性がある。</p> <p>（概要）</p> <p>肝細胞癌の治療として肝切除術や RFA は有効な治療法であり、本邦において広く行われている。しかし肝機能が悪い症例や高齢者では肝切除の適応にならないことが多い。また RFA も胆嚢、胆管、消化管等の熱に脆弱な組織が腫瘍の近傍にある場合には適応とならない。それらの症例には肝動脈塞栓療法（TACE）が広く行われているが、その治療効果は肝切除や RFA と比べ低いのが現状である。そのため TACE は繰り返し行う必要がある。IRE は RFA と異なり、治療により熱がほとんど発生しないため、それらの熱に脆弱な組織の近傍にある肝細胞癌に対しても実施が可能である。本研究では、肝切除および RFA が困難で、標準治療としては TACE が適応となる難治性肝細胞癌を対象とし、IRE の有効性を過去の TACE の治療成績と比較することで評価する。</p>

(効果) 肝切除やRFAの適応とならない、TACEが適応となる難治性肝細胞癌に対して、より局所制御可能な治療法を提供できることが期待される。	
申請医療機関	東京医科大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成29年8月24日(木) 16:00～18:05

(第61回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

東京医科大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第61回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第61回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成29年12月14日(木) 16:00～17:20

(第66回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

東京医科大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」として了承し、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第66回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙4) 第66回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる照会事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東京医科大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

医療技術の概要

肝切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌を対象とした 不可逆電気穿孔法治療の有効性の評価

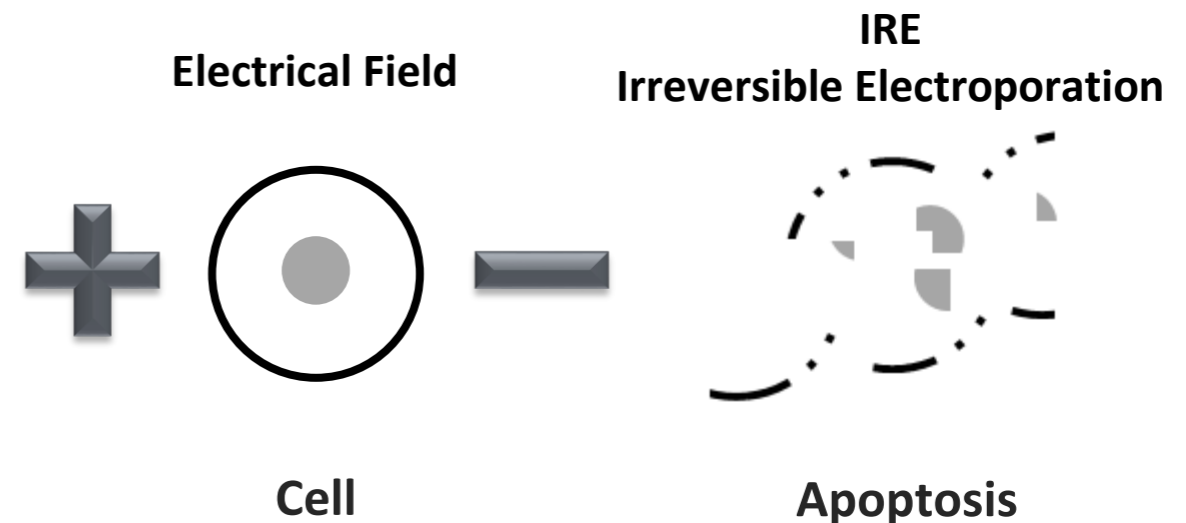
(先進性) 不可逆電気穿孔法(IRE)治療は、従来のラジオ波焼灼療法(RFA)に代表される熱アブレーション治療とは全く異なり、既存の組織構築を温存しながら細胞を死滅させることが可能である。そのため、神経、血管、胆管への影響は従来のアブレーション治療と比べて極めて小さく、治療適応が広く様々な疾患に対して応用されていく可能性を秘めている。

IREは既存の組織構築を破壊しない



(概要) 肝細胞癌の治療として肝切除術やRFAは有効な治療法であり、本邦において広く行われている。しかし肝機能が悪い症例や高齢者では肝切除の適応にならないことが多い。またRFAも胆嚢、胆管、消化管等の熱に脆弱な組織が腫瘍の近傍にある場合には適応とならない。それらの症例には肝動脈塞栓療法(TACE)が広く行われているが、その治療効果は肝切除やRFAと比べ低いのが現状である。そのためTACEは繰り返し行う必要がある。IREはRFAと異なり、治療により熱がほとんど発生せず、それらの熱に脆弱な組織の近傍にある肝細胞癌に対し安全に治療が可能である。本臨床研究では、肝切除およびRFAが困難な難治性肝細胞癌を対象としたIREの有効性に関し、過去のTACEの治療成績をコントロールとし評価する。

(原理・効果) 電気パルスに細胞をさらすことで脂肪膜の透過性を亢進させるelectroporationという現象を利用することで、癌をアポトーシスに導く治療である。そのためほとんど熱が発生せず、組織構築が破壊されないため、肝切除やRFAの適応とならない肝細胞癌患者に対しても比較的安かつ有効な治療を提供し得る。



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：NanoKnife System

適応疾患：肝細胞癌

先進医療

- 肝切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌を対象とした不可逆電気穿孔法治療の有効性の評価
- 試験デザイン：多施設単群試験
- 登録期間：最初の患者登録から4年間。
- 試験実施期間：最終の患者登録から3年間。
- 被験者数：不可逆電気穿孔法群（IRE群）：45例（ただし、最初の10症例は東京医大病院でのみ実施する）
- 主要評価項目：治療後12か月における肝細胞癌の完全奏効（CR）率
- 副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、治療1年、2年、3年後肝機能、有害事象の頻度とその程度
- 中間解析：10症例目の治療が終了後、治療後12か月におけるCR率を算出する。なお、10症例目の経過観察期間には症例の登録は中止する。

学会
要望

ニーズ検討会での評価

企業へ開発要請

企業治験

薬事承認

申請医療機関における先行研究

- 試験名：肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法（IRE）治療の有効性と安全性の評価
- 試験デザイン：単施設単群臨床試験
- 期間：2014年2月～2015年2月
- 被験者数：5例
- 結果の概要：肝細胞癌を有する患者5例6結節に対しIRE治療を行った（平均腫瘍径：17.5±6.3 mm）。結果、6結節中1例に局所再発を認めたとしたが、他の5結節は局所制御されていた（観察期間の中央値：244±55日）。さらに、重篤な有害事象を認めなかった。本試験よりIRE治療の有効性と忍容性が示唆された（Sugimoto K et al. Jpn J Radiol. 2015）。

欧米での現状

薬事承認：米国（有）FDA510K2006年取得。96台設置 欧州（有）CEマーク2010年取得。60台設置（2016年8月実績）
ガイドライン記載（無）

当該先進医療における

選択基準：ミラノ基準（腫瘍径3cm以下かつ腫瘍個数3個以内、または腫瘍径5cm以下単発）を満たす肝細胞癌。肝切除およびラジオ波治療が不適切な患者。

除外基準：活動性の重複癌を有する患者、心不全、心筋梗塞、治療を要する不整脈がある患者、経皮的に安全な穿刺経路が確保できない患者、ペースメーカーが挿入されている患者、ヨードアレルギーまたは腎機能低下のため、造影CTを施行できない患者、妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある患者、精神病または精神症状を合併しており、本試験の実施が困難と判断される患者、主治医が本試験の対象として不適切と判断した患者。

予想される有害事象：術中偶発症として不整脈、高血圧、出血、その他、術後合併症として腹痛、肝機能障害・肝不全、DIC、感染症、その他がある。

7

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
の追加を検討