

先進医療合同会議(令和2年7月2日)
(第87回先進医療会議、第101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 ※1	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 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
140	結節性硬化症に伴う腎血管 筋脂肪腫に対する凍結療法	結節性硬化症に伴う 腎血管筋脂肪腫	・冷凍手術器 CryoHit ・1.5mm径ニードル (株式会社日立製作所)	九州大学病院 (国家戦略特区)	66万千円 (研究費で全額負担するため 患者負担は0円)	40万5千円	17万8千円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担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 B105)

評価委員 主担当：山本

副担当：佐藤 副担当：飛田 技術専門委員：斎藤

先進医療の名称	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex: TSC) は、全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成される。また、60～80%が腎病変を有し、血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma: AML) が両側多発性に発生する。結節性硬化症に伴う血管筋脂肪腫 (TSC-AML) は 10 代で急激に頻度が増加し、増大による腎機能低下や破裂による出血等のため、年齢とともに腎疾患での死亡割合が増加する。現状での標準治療は動脈塞栓術、外科手術、薬物療法 (mTOR 阻害薬) があるが、再発・再増大しやすい、侵襲が高いなどの問題がある。また、mTOR 阻害薬の若年者の長期服用は成長や妊娠等において問題となるばかりでなく、医療経済的にも大きな影響を及ぼしている。 凍結療法は低侵襲かつ繰り返し施行が可能で、さらに腎機能への影響が少ないと考えられる治療法であるが、現状では小径腎悪性腫瘍にのみ承認されている。増大傾向にある AML に対して早期の段階で凍結療法を行うことにより、AML 増大による腎機能低下や破裂のリスクの低下、末期腎不全に進行するまでの期間を延長させ、生存期間を延長できる可能性がある。また、mTOR 阻害薬の休薬や開始遅延による患者の負担軽減に加え、医療費の適正化が期待される。 本先進医療では、1 cm 以上、4 cm 以下の AML に対して、CT ガイド下にて局所麻酔のもと経皮的に凍結療法を施行し安全性および有効性を検討する。 ○主要評価項目：凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の病勢コントロール率 (Disease Control Rate: DCR) ○副次評価項目：凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の奏効率 (Overall Response Rate: ORR)、凍結療法後の安全性 (特に血腫・発熱・穿刺に伴う痛み・膿瘍)、凍結療法前後の腎機能 (血清クレアチニン・eGFR) の推移 (登録時・術後 1 日目・3・6・9 ヶ月後)、QOL (SF-36) の凍結療法施行前から施行 3・9 ヶ月後の変化量、凍結療法施行後の標的病変の増大による mTOR 阻害薬の再開・同側腎の他病変への塞栓術・手術療法の有無

	○予定試験期間：（登録期間）～2021年8月、（観察期間）～2022年5月、（解析及び総括報告書作成期間）～2022年11月 ○目標症例数：15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。）	
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。） モニタリング手順書の提出がないなど体制面の不備について照会したところ、申請者は対応する準備が整っていることが確認されたので、全て適とした。	

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

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。）	
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：佐藤

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。） 先進医療にかかる金銭は研究費で賄われ、被験者は保険適用部分の自己負担分を負担するが、一定の治療的効果が期待できるため、許容できるものとする。健康被害に対しては健康保険を用いての医療の給付（自己負担分は臨床研究保険でカバーされる）および医療手当（臨床研究保険でカバーされる）がなされることになっている。相談体制も適切と思われる。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：飛田

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。） 本試験の選択基準では、mTOR 阻害剤の投与の有無は不問にされている一方で、有効性の評価は mTOR 阻害剤投与中止後には高率に PD になることに基づいた評価・解析の計画がされています。本医療技術の将来的な位置づけや、対象となり得る患者層等を中心に照会をし、本試験成績の結果に応じたガイドラインの改定を検討すること、mTOR 阻害剤投与中止後あるいは mTOR 阻害剤未投与の場合であっても AML が増大しない割合が 10～20%であることが想定され、解析方法についても妥当と考える旨の回答が提出されています。 また、本試験では、登録症例が 3 例になった段階で、一時的に登録を中止した中間解析を実施し、治療後 3 ヶ月の時点での安全性と有効性の結果から、その後の登録の再開を判断する計画になっています。		
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。） 副次評価項目の解析に関する記載及びモニタリング手順書等の変更については、直後の CRB で申請され、先進医療部会へも変更申請されるとのことですので、いずれも適と考えます。		

【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	15 例	予定試験期間	登録期間：～2021 年 8 月、観察期間：～2022 年 5 月、解析及び総括報告書作成期間：～2022 年 11 月
実施条件：			
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 申請された文書にいくつか不備や修正必要な箇所が見られたが、事前の照会の中で全て適切に対応されたため、適と判断する。			

評価者 構成員： 竹内 勤 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

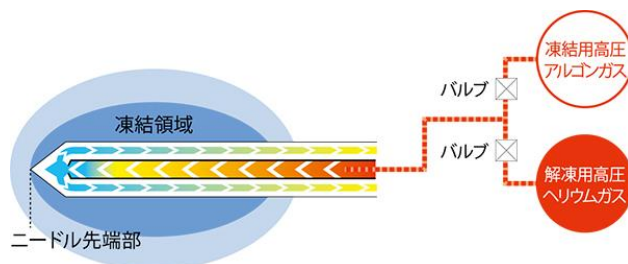
先進医療 の 名 称	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	A. ○倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. ○罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 B. ○やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	A. ○将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 本技術の適応、複数ある治療法の中における位置付けなどについて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： 薬物治療と比較して効率性が期待される先進的技術であるが、適応、治療法の中での位置付けなどを検討する必要がある、条件付きで適と判断した。

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

技術の概要

凍結原理

高圧アルゴンガスを使用し、ジュール・トムソン効果によってニードル先端部に低温を発生させ、気密を保ったニードル内に高圧アルゴンガスを流すことで凍結領域を作り出す。



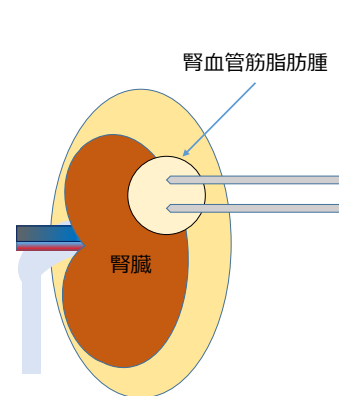
冷凍手術器CryoHit

小径腎悪性腫瘍に対し
薬事承認、保険収載



凍結治療

モニター用の画像診断装置で確認しながら腫瘍に直接ニードルを穿刺し、低温を発生して生体組織を凍結壊死させる。



試験の流れ

対象

- ・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
- ・16歳以上
- ・標的AML 4 cm以下

同意

事前検査

登録

mTOR
阻害剤内服中の方
内服中止

凍結前
7($\pm$ 2)日

血管造影
動脈塞栓

※必要に応じて実施

凍結前
1～5日

凍結療法

局所麻酔のもと、
CTガイド下にて実施
凍結 15分
自然解凍 5分
凍結 15分
マージン 最低 5mm
(小径腎悪性腫瘍の手順に準じて実施)

評価
9ヶ月後

薬事承認申請までのロードマップ

試験技術：汎用冷凍手術ユニット（製品名：冷凍手術器（CryoHit））
先進医療での適応疾患：結節性硬化症(TSC)に伴う腎血管筋脂肪腫(AML)

先進医療

- ・試験名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法の安全性と有効性の検討
- ・試験デザイン：多施設非盲検単群試験
- ・期間：登録期間1年、総研究期間2.5年
- ・被験者数：15例
- ・主要評価項目：標的AMLのDisease Control Rate
- ・副次評価項目：安全性,腎機能,QOL,追加治療の有無

ニーズ検討会

IVR学会
より要望

（必要に応じて）
治験（医師・企業）

公知申請検討

先行研究なし

当該先進医療における

適格基準：TSCに伴うAMLの長径が4cm以下

除外基準：mTOR阻害薬を休薬できない、凍結療法施行時に安静が保てない

予想される有害事象：出血、腎機能低下、疼痛 ⑧

欧米での現状

薬事承認：米国（有） 欧州（有）

ガイドライン記載：（無）

進行中の臨床試験（無）