

8. ワーキンググループにおける評価結果 冷凍手術装置 (No. 27-10)

8-0. 要望品目に関する情報	
要望書受付	平成 28 年 3 月
選定候補品の名称	冷凍手術装置 CryoHit
要望学会	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	株式会社日立製作所
開発要請・公募	開発要請
対象疾患 及び使用目的等	悪性又は良性の腫瘍並びに過形成及び脈管奇形（心・脳を除き、骨、軟部組織を含む）に対する治療（症状緩和を含む）を目的とした凝固及び凍結。ただし、標準的治療に不適・不応のものの治療に限る。
8-1. 要望の妥当性について	
医療上の有用性	
<input type="checkbox"/> ア <input checked="" type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ（該当しない）	
疾患の重篤性	
<input type="checkbox"/> ア <input checked="" 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】	
<p>本品の対象とする疾患の悪性腫瘍について、治癒を目的とする治療法は外科治療が第一選択であるが、その侵襲は、加齢により種々の臓器機能等が低下した高齢者にとって常に許容できるものではなく、低侵襲治療の必要性は大きい。外科治療よりも侵襲の低い治療法として放射線治療や血管塞栓治療等がある。しかし、放射線治療の場合、効果発現までに時間を要し、再発時の追加治療が難しい場合が多い等の課題がある。また、血管塞栓治療に関しても、新生血管の性状等に腫瘍間の差が存在し効果が一定でない等の課題がある。一方、治癒に至らない悪性腫瘍の場合、さまざまな治療により延命、症状緩和が行われるが、多くの場合疼痛が問題となり、悪性腫瘍で死亡する症例の約 70% 以上が、その過程で何らかの鎮痛治療を必要とするとされている。がんの進行に伴う疼痛に関しては、種々の鎮痛剤が用いられるが、病変の進行に伴って鎮痛剤の増量を余儀なくされるため、鎮痛剤の副作用が許容できない場合があり、低侵襲で治癒的効果あるいは疼痛制御効果を期待できる治療法の必要性は極めて大きい。</p> <p>凍結療法は治癒的効果あるいは疼痛制御効果の目的で経皮的に施行可能な低侵襲治療であり、画像診断装置を併用することで穿刺と凍結を画像で確認しながら安全に実施可能である。そのことにより既存治療である外科治療や放射線治療で治療困難な神経・関節などの重要臓器・器官と接した病変に対しても適用可能であり、同様の穿刺治療であるラジオ波焼灼治療と比較しても治療中の疼痛がほとんど生じないという利点を有している。</p>	

また症候性の良性腫瘍並びに過形成及び脈管奇形においても、小児期に好発する類骨腫のように、疼痛が激しく、また、外科手術による神経損傷が問題となるような、標準的治療が不適の症例が存在することから、悪性腫瘍と同様に本治療法は有用であると考える。

以上のことから、本品は、有効性、安全性の観点から、治療法として期待できると考えられ、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】

本品の対象とする疾患は、直ちに死に至らない場合にも不可逆的な病気の進行と、それに伴う疼痛をはじめとする症状により著しい生活の質（QOL）の低下を来す。

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、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

本品は、米国で2005年に510kを取得している。また、欧州では、2004年にCEマークを取得している。

米国の適応は、「癌性あるいは悪性の組織、及び、良性腫瘍の切除、並びに緩和」である。また欧州においても、米国同様、疾患で限定せず組織の凍結切除を適応症として承認されている。

8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）

今回要望されている治療法は標準的治療に不応あるいは不適の悪性又は良性の腫瘍並びに過形成及び脈管奇形（心・脳を除き、骨、軟部組織を含む）に対する治療あるいは症状緩和を目的としている。治療領域が多科にわたるため、各診療科における標準的治療との関係性を踏まえ、本治療法の位置付けについては、関連学会のガイドラインにおいて明確化する必要がある。なお希少疾病についてはガイドラインの作成が難しいことも留意しなければならない。また、適正使用の観点から、関連学会と協力して、施設基準・医師基準の策定、研修・トレーニングの実施、及び本品の使用が多岐にわたり治療成績が術者の技術に依存するため市販後のデータの収集が必要と考える。

8-4. 結論

可とする。

【保留又は不可の理由】

【参考】

(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こと
- 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*/**
- ウ 該当しない

(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）であること
- 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であること
- 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
- エ 該当しない

* 要望された医療機器等について、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比して、侵襲性の低下、合併症の発生の減少、小型化・軽量化による小児への適応、手技の安全性・簡便性の向上、耐久性の向上、操作性の向上、医療従事者への安全性の向上などが期待できる場合、医療上の有用性の評価基準イに該当するものとする。

**医療上の有用性の評価基準イについて、欧米承認医療機器等の場合は、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比した医療上の有用性について、欧米承認時に提出された臨床試験成績等により示されていること。

※ 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	別途提出した「Cool-tip」とは甲乙つけ難く、双方は同じ順位と考えている。	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	イスラエル (本社は米国)
	製品名	Cryo Hit system for MRI (又は SeedNetGold)
	企業名	GALIL MEDICAL INC.
	備考	本装置は、販売名「冷凍手術装置 CryoHit」として小径腎悪性腫瘍のみを対象疾患とし、平成 22 年度に薬事承認を取得済み (装置の外観等は添付書参照)。
要望する 適応疾患	心・血管を除く体幹、四肢の悪性腫瘍、及び、有症状の良性腫瘍 (類骨腫瘍など) 海外では、臓器で限定されているのではなく幅広い部位への適応が認められており、例えば米国内では腫瘍 (悪性及び良性) の組織切除、疼痛緩和が使用目的とされている。米国において 510k では「癌性あるいは悪性の組織及び良性腫瘍の切除、並びに緩和」として承認を得ている。	
使用目的	転移性骨軟部腫瘍、骨に浸潤した腫瘍、再発した骨軟部腫瘍、及び、類骨骨腫・骨芽細胞種・脊索腫などの良性腫瘍、その他臓器に発生した悪性腫瘍 (主として体幹部) に対し、これら原疾患を原因とした疼痛等の症状の緩和及び予測される疼痛等の症状発現の予防並びに凍結手技による癌細胞の除去を目的とする。 当該装置における基本的な使用方法としては、局所麻酔下において治療を目的とする腫瘍周辺に経皮的にニードルを留置し、ニードルに接続したコントロール装置の操作により、外部に接続されたボンベからニードル内部にアルゴンガスを流入し、内部先端で発生するジュール・トムソン効果により腫瘍組織に対し冷凍治療を実施するものである。	

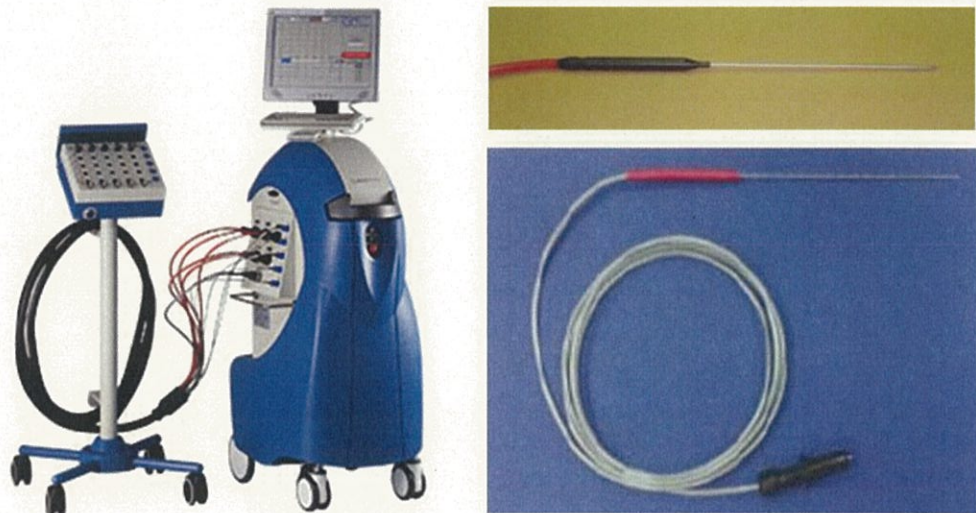
本手技を実施する際での他の治療法（ラジオ波焼灼）との決定的に違う
特長としては、MRI 画像診断装置の併用が可能な構造で、臓器や組織の
内部状態を高解像度の画像により逐次把握することが可能となっている。

なお、実施時における留意点については以下のとおりである。

- ・腫瘍周辺に重要臓器・器官がある場合は距離を離す処置は必須
- ・当該処置は生理食塩液等を適宜注入することにより距離を離す
- ・対象組織の凍結領域の確認や重要臓器等へのダメージの有無を確認
- ・凍結-解凍サイクルは原則2回とし、必要に応じて追加する。
- ・画像診断装置を用いて治療後の合併症（出血など）の有無を確認し、
治療を完了する。

本装置は、外部装置から高圧ガス（アルゴンガス）をニードル内に供給し、その内部で生じるジュール・トムソン効果の原理により、ニードル先端を低温化させ、留置部位（ニードル）周辺の腫瘍組織を凍結・壊死させることを目的として使用される冷凍手術装置である。なお、当該装置の構成としては、本体（分配パネルを含む制御装置）、ニードル、MRI キット（オプション）等から構成されている。

機器の概要



【構成品】

- ・基本構成

本体、プローブ、ニードル、温度センサー、分配パネル

- ・オプション品

MRI キット、リモートコントロールユニット

【動作原理】

外部装置から高圧ガス（アルゴンガス）をニードル内に供給し、その内部で生じるジュール・トムソン効果の原理により、ニードル先端を低温化させ、留置部位（ニードル）周辺の腫瘍組織を凍結・壊死させるこ

とを目的として使用される凍結手術装置である。

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	2005年5月6日
PMA / 510K / HDE Number	510K (K051052)
承認されている適 応の内容	癌性あるいは悪性の組織、及び、良性腫瘍の切除、並びに 緩和。 なお、米国の公的保険制度 (Medicare) でカバーされてい る内訳としては、前立腺癌、腎臓癌、肝癌、骨 (疼痛緩和) が対象とされている。

欧州

CE マーク年月日	2004年1月
承認されている適 応の内容	各国の承認制度及び保険制度の違いにより、米国のような 詳細な情報の入手は困難であるが、米国同様、疾患で限定せ ず組織の凍結切除を適応症として承認されている。

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	2010年1月8日
承認番号	22200BZX00073000
製造販売業者	株式会社日立メディコ
承認されている適応の内容	本品は、生体組織を凍結・壊死させる冷凍手術器である。 適応症は小径腎悪性腫瘍である。

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

腫瘍性疾患は、軟部組織、骨、血液など人体のほぼ全ての部位に発生する。このうち悪性腫瘍性疾患は、わが国で年間約75万人が罹患し、約35万人が死亡し、死因の第一となっている。早期に発見された場合には外科切除など既存の治療により治癒に至る場合も多いが、一時的に治癒的効果が得られた場合にも、その後に再発や転移が生じ、最終的に死に至る場合も少なくない。また、進行した段階で発見されることも多く、このような場合には既存の治療法では治癒に至らない。また、このため、政府や厚生労働省により、がん撲滅政策の一環として革新的な治療法や医薬品、医療機器の研究・開発が強力に進められている。

一方、腫瘍性疾患は加齢とともに発生が増加するため、超高齢社会となったわが国では腫瘍性疾患に罹患する高齢者が急増している。しかしながら、高齢者は各種臓器機能が低下しているため治療による侵襲に弱く、また、臥床により認知症などが急速に進むなどの特殊性がある。このため、侵襲が少なく、かつ短期間で完遂する治療が強く求められている。

他方、治癒困難な段階の悪性腫瘍性疾患に対しては、延命とともに、生活の質(QOL)の維持あるいは向上が重要な課題であり、症状緩和の重要性はがん対策基本法ならびにがん対策推進基本計画にも明確に示されている。中でも、QOLを著しく損なう代表的な症状が疼痛であり、疼痛に対しては一般にオピオイドなどの鎮痛薬が用いられるが、効果が不十分なケースや大量に必要となる場合があるため、副作用が問題となる場合も少なくない。

このため、薬物療法以外の方法で、少ない侵襲で短期間に疼痛を軽減できる治療法が求められている。

良性腫瘍性疾患であっても、脊索腫などは、切除後に再発を繰り返し、手術や放射線治療（粒子線を含む）によっても制御困難であるため、新たな治療法が求められている。また、学童期の小児に好発する良性骨腫瘍である類骨骨種は疼痛が著しく QOL を著しく低下させる腫瘍である。外科的切除術は病変を含め広い範囲での骨切除が必要で侵襲が大きいため、欧米ではラジオ波焼灼などの局所療法が第一選択とされている。

3-2. 治療対象患者数

約 63 万人

【推定方法】

資料として、2015 年 4 月 28 日にリリースされた「2015 年のがん罹患数、死亡数予測」^{※1}を参照。

2015 年予測（全国がん罹患モニタリング集計のがん罹患数 1975～2011 年全国推計値から算出。）のがん罹患数（新たになんと診断されるがんの数）は約 98 万人、昨年予測値よりも約 10 万人増加。その内、本装置が取得している本邦での適応症である腎臓がん罹患数は 28,700 人であり、がん罹患数全体の 2.9% である。FDA にて認可を取得している本治療法の使用目的は、泌尿器、皮膚、子宮、口腔、大腸等の多部位に関わる悪性および良性の腫瘍等の病変組織の除去や緩和としている。また臨床現場においては、肺がんや肝臓がん、乳がん等に対しても使用されており、有効性を示している。以上のことから我が国での罹患数（2015 年予測男女合計数）を資料から参照すると、がん罹患患者数全体の約 64% にもなり、現状よりも多大なポテンシャルを擁している。

【出典】

- ・ ※1 がん情報の総合サイト「がん情報サービス」：2015 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

本装置類等で適応が可能な疾患に対する既存の治療法としては、対象臓器や部位に対する施術を基本骨格として、現在以下の領域のものが活用されているところである。

- 1) 外科的手術（臓器の摘出等）
- 2) 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）

- 3) 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）

- 4) エタノール局所注入療法（肝臓患者に施術）
- 5) ラジオ波焼灼装置による焼灼（肝臓患者に施術）

【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)

6) 塞栓ビーズ (肝細胞癌患者に施術[※])

【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)

※：他に「多血性腫瘍、子宮筋腫、血管奇形」の適応を持っているが上述した情報の整合性を図る観点から事例には肝細胞癌としている。

なお、上記3)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。また、臓器限定の治療法も併記しているが、腫瘍組織に対する局所的な治療法ではあるものの、我が国における現状を反映したものであることと、今般要望を提出した当該装置の海外での使用状況を踏まえ、国内で使用(部位)拡大を想定した場合に同類であると考えられる治療方法を選定したものである。

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(以下、「医療機器等法」という。)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：悪性腫瘍組織が存在している部位を除去するため、転移や再発は別として基本的な治療法として普及しており、治療的効果が最も高い治療法としての位置付けである。なお、関連情報として、日本肝臓学会作成の「肝癌診療ガイドライン」を添付する。
- 安全性：切除部位や切除組織の性状、隣接臓器等により大きく異なるが、術者の技術に依存する。

2) 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の理由により、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。

3) 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爆問題など、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。

4) エタノール局所注入療法（肝癌患者に施術）

- 有効性：当該手法は千葉大学医学部第一内科により開発された手技で、局所療法の
原点と言ってもよい治療法であり、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の発想で開発されたが、現在、この治療
法が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。

5) ラジオ波装置による焼灼療法（肝癌患者に施術）

- 有効性：局所治療を行うものであるが、凍結ではなく組織を熱焼灼により腫瘍を消
滅させる方法である。我が国には2004年4月より保険適応を受け、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。ニードルを腫瘍
組織の周辺に配置し、焼灼を行うため、正常細胞に対するダメージは殆ど
なく局所的な腫瘍除去を可能としており、臨床的意義は高く患者に対しても
通信周の手技である。
- 安全性：体への負担が比較的少ない治療法だが、治療に伴い合併症が起きることが

ある。しかしそれに対する処置率は比較的低く、安全性の高い治療法と言える。また腫瘍組織の周辺には重要臓器が含まれている可能性があるが、細胞が浸潤している場合など本来であれば施術が困難な状況においても外科的除去、放射線照射治療とは違い一定程度の治療が可能である（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を実施している）。

6) 塞栓ビーズ（肝細胞癌患者に施術）

○有効性：腫瘍治療には、外科的な処置、放射線照射が主流になって以降、腫瘍組織の根絶のための新たな治療法の開発がすすめられ、ラジオ波焼灼治療、凍結療法などの局所的な治療方法が普及しており、当該治療法はこの局所治療の一端を担う技術となっているが、本技術は「組織を焼く」、「凍結させる」という物理的効果ではなく腫瘍増殖に必要な血液（栄養素）の遮断（新生血管等と組織を分断する）による壊死を目的に開発されており、加えて、抗がん剤の併用が可能で、より高い治療効果が見込まれることから、臨床現場では患者への低侵襲度も含め広く普及している現状がある。

○安全性：局所治療では、「焼く」、「凍結させる」という手法の場合、対象組織までニードルを挿入する必要があるが、本治療法では大体動脈からカテーテルを腫瘍の栄養血管まで挿入し、腫瘍血管に供血する血管を塞栓するという手技であるため、周囲臓器への影響は極めて少ない。

【出典】

- ・ 肝癌診療ガイドライン 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）
- ・ MRI ガイドによる小径腎癌に対する経皮的凍結療法のガイドライン（初版）（日本低温医学会編）

3-4. 既存の治療方法の問題点

前述した既存治療それぞれでの問題点について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ことが多く、患者への侵襲性は高い。また手術治療を行うための事前準備や術後管理のため入院日数が局所療法よりも長いため、必然的に医療費も増加する。しかしながら、現時点では治癒を担う治療の主軸であり、スタンダードである。

2) 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の照射により、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公的医療保険（診療報酬）での評価は未だに先進医療※の枠組みでしかない。
- ⑤患者自己負担として314万円と高額な治療費が必要（先進医療枠）。よって、広く一般的な治療として普及することが難しい。

※：4施設（平成27年8月1日現在）

3) 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 治療に要する時間が通常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 広範囲に拡散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。

よって粒子線治療に比べれば普及しやすい要素が多いとはいうものの、質の高い治療が広く普及するには、なお多くの障害がある。

4) エタノール注入療法

当該治療法は、1983年に千葉大学第一内科から使用実績が初めて報告されたが、現在では、公的保険医療制度の枠において評価（「J107 エタノールの局所注入」として保険収載）されており、我が国における肝癌治療領域の25.7%（4130例/16055例）の使用実績がある（第15回全国原発性肝癌追跡調査（1998～1999）より抜粋）。

しかし、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、使用時には十分な注意が必要になること以外に、以下のような問題点を有す。

- ①「患者1人当たり1日注入量は最大で10mlを原則とすること」と用法・用量で定められており、それ以上の使用の安全性は評価されていない。
- ②「通常、週2回の注入手技を限度とすること」との定めもある。
- ③エタノールの特性である脱水固定作用（蛋白変性作用）による治療法であるが、使用

時における通常細胞への影響が懸念される。

④腹部内出血、胆管損傷、肝梗塞、肝静脈の閉塞、糖尿病の悪化などの副作用が報告されている。

⑤一過性の発熱、疼痛、発熱が注入時に生じる場合がある。

⑥当該手技に精通した医師の使用が望まれるため、施設が限られてくる。

よって、使用する医薬品等は安価ではあるものの、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。

5) ラジオ波凝固療法

本治療法は、腫瘍組織に対して経皮的に直径約 1.5mm 程度の電極針を挿入し、その電極版に電磁波の一種であるラジオ波を通電することにより、留置針先端に発生する熱により対象細胞を凝固することにより、最終的には腫瘍細胞の死滅を目的に実施するものがあるが、

①海外では、肝癌、肺癌、腎癌、骨転移癌の適応が認められているが、我が国では肝癌のみの適応。

②また、公的保険医療制度においても肝癌のみが対象とされている。

③①及び②の状況から、本来装置が保有する能力が発揮出来ない環境となっている。

④他方、薬事法上での適応追加においては、治験実施の必要性から開発企業側としての取組が躊躇されている（高額な開発費用が掛かるため）。

⑤保険適応（2004 年）以降、④の状況の改善には至っておらず、国内患者への治療が未だ限られている現状がある。

そもそも当該装置は、その特性から保険診療外での使用は本邦で実績があることは事実である。しかし保険外での扱いとなるため、患者側は自己負担額が発生するため、この点を考慮した医師側の決断により、施術が受けられない側面も存在していることは事実である。

6) 塞栓ビーズ

本治療法は、経皮的なアプローチで腫瘍の栄養動脈に挿入したカテーテルを介して、高分子材料で製造された直径 50 μm ~700 μm （一粒）の球状物質を注入することで腫瘍組織に栄養を運搬している動脈を閉塞して血流を遮断（細胞に対する兵糧攻め）することにより、細胞を死滅させるものであるが、

①新生血管は腫瘍により差があり、また血管の本数にも腫瘍、部位、大きさなどにより違いがあるため、必ずしも腫瘍を完全に死滅させることができると限らない。

②注入にあたっては、マイクロカテーテルの挿入技術など高度かつ専門的な血管撮影技術が要求され、技術が不完全な場合には標的臓器以外の血管を塞栓し、合併症を発生させる可能性がある。

③血管撮影技術の応用であり、侵襲が小さい治療とは言い難い。

④経皮的アプローチ（例：大腿動脈）であり侵襲度は高い方に位置付けられる。

⑤患者や技術の被ばくを伴う。

なお、本製品群は「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」において我が国への導入が必要なものと選定され、行政施策の中で審査・承認をされてきたという経緯があることを踏まえ記載している。

以上、局所の腫瘍組織を死滅させるという点で今般の要望製品と同様の概念を有す治療法について説明を行ったが、これらいずれにおいても様々な問題点がある。また、医薬品がその作用機序の点から効果を示す癌腫や臓器が限定されるのに対し、これらの医療機器は作用機序が物理的な腫瘍組織の死滅であるため、術者の技術や工夫により、さまざまな癌腫や臓器においても同様の効果を示すため、対象となる癌腫や臓器を画一的に限定することは、有効な治療を求め日々模索が続けられているがん医療の現状に馴染まない。

一つの事例を取り上げると、今般要望する装置でも、ラジオ波焼灼装置の現状（肝悪性腫瘍のみ）と同様に、承認を受けている使用目的は「小径腎悪性腫瘍」と限定的であり、海外での使用実態とはかけ離れた状況にあり、本来装置が保有する能力を発揮できない環境にある。すなわち、本装置で治療可能な患者に対する使用制限が、臨床的に必要な場面においても本装置を使用できないという、治療上の大きな障壁となっている。

なお、上記各種装置と要望する医療機器を比較した場合、要望品の優れている点として以下が挙げることができる。

- (1) 大がかりな装置類の配置は必要なく臨床現場では一定程度の環境があれば使用可能である。
- (2) 放射線装置照射のように使用回数に制限（過剰被ばく回避のための制限）はなく再発時に追加施術が可能である。
- (3) 放射線照射と比較し、周囲正常組織へのダメージが少ないこと。（腫瘍に限定した種々の照射方法が行われているが、原理的に腫瘍周囲組織へのダメージを皆無とすることは難しい。）
- (4) 組織を凍結させることで腫瘍細胞を死滅させるものであるため、原理的に外科的切除に匹敵すること。
- (5) 治療部位へのアプローチが、患者にとって侵襲度の低い経皮的穿刺、内視鏡等により行われ、また、施術中も画像診断装置（MR 画像装置）による状況確認が可能であるため、合併症回避が容易であり、総じて術者の負担軽減が可能であること。
- (6) 侵襲が小さいことより、治療後に要す回復期間が短く（通常1日程度）、保険財源が頻拍している現状下において医療費の削減効果も期待できること。

このように、医療従事者、患者、国の制度それぞれに対するメリットは極めて大きい。

【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は、個別書物や文献等で具体的に取り上げられたものは殆ど存在せず、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	Pubmed, ProQuest
検索日	
検索式	cryoablation
検索結果	

海外における臨床試験等

(論文 1)

書誌事項	Servet Tatli, et al: Percutaneous cryoablation techniques and clinical applications: Diagn Interv Radiol 16, 90-95, 2010.
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	腎、肝、筋骨格及び軟組織、副腎、肺の腫瘍性病変
目的	有望な ablation modality の経験を共有すること
結果	腎臓 130 例、肝臓 108 例、筋骨格及び軟組織 57 例、副腎 10 例、肺 6 例に対する経皮的凍結療法の結果をまとめた。凍結切除の特徴は、腫瘍を切除する一方で隣接する臓器の損傷を防ぐことから、様々な臓器の腫瘍を治療することに役立つ。

(論文 2)

書誌事項	Errol Colak, et al: CT-guided percutaneous cryoablation of central lung tumors: Diagn Interv Radiol. 2004 Jul-Aug; 20(4): 316-322
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究

対象	中枢性肺腫瘍
目的	重要な構造に隣接した腫瘍の治療の安全性と有効性については十分に確立させていないことから、CTガイド下経皮的凍結切除についての経験を報告する。
結果	対象は、病変が縦隔や肺門構造に隣接する 11 例の中枢型肺悪性腫瘍（9 例は転移、2 例は原発。平均 2.6 cm；範囲 1.0～4.5 cm）。全例で技術的に成功し、24 時間後の画像で残存腫瘍は認められなかった。経過観察期間中に 5 症例で再発が見られたが、うち 3 例は追加の凍結治療で完全な腫瘍のアブレーションが得られた。

(論文 3)

書誌事項	Yongping Yang et al, Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma, J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 Nov; 19(6): 674-684
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	肝癌
目的	肝細胞がん (HCC) のための経皮的 US ガイド下アルゴン・ヘリウム凍結療法の有効性と安全性の評価。
結果	165 名の 223 結節（平均腫瘍径 7.2cm）の治療は不完全であったが、135 名の 185 結節（平均腫瘍径 5.6cm）は完全なアブレーションが得られた。重篤な合併症が 19 名 (6.3%)に見られ、内訳は肝不全死 2 名、cryo shock 6 名、肝出血 5 名、ストレス性胃出血 4 名、肝膿瘍 1 名、腸管瘻孔 1 名であった。中央値 36.7 カ月の経過観察期間において、31%に局所再発が見られ、大きさと局在に関係していた。生存期間平均値は BCLC staging system の BCLC-B で 45.7 ±3.8 カ月、BCLC-C で 28.4±1.2 カ月、BCLC-C で 17.7±0.6 カ月だった。経皮的 US ガイド下アルゴン・ヘリウム凍結療法は肝癌症例に対する比較的安全で有効な治療法である。

(論文 4)

書誌事項	David S, et al; Salvage Cryotherapy for Radiation-Recurrent Prostate Cancer: Outcomes and Complications; CurrUrol Rep. 2011 Jun; 12(3) : 209-215
試験・研究デザイン	文献レビュー
対象	放射線照射治療後再発前立腺癌
目的	報告された文献から、凍結療法の効果の推移を紹介。
結果	放射線照射治療後に再発した前立腺癌に対するサルベージ治療としての凍結療法は著しく進歩し、研究段階を脱し確立した治療法となった。

(論文 5)

書誌事項	Jacques Morin, et ai; Magnetic resonance-guided percutaneous cryosurgery of breast carcinoma: technique and early clinical results; Can J Surg. 2004 Oct; 47(5): 347-351
------	--

試験・研究デザイン	第 I 相試験
対象	浸潤性乳がん
目的	MR 画像下における浸潤性乳癌に対する経皮的凍結治療の安全性、実行性、有効性等の評価
結果	25 症例で手術の 4 週間前に凍結治療を行い、手術後の切除組織の検索で、全例で腫瘍組織が凍結により完全に破壊されていることが確認された。軽微な合併症は見られたが、重篤なものはなかった。 MR 画像下における浸潤性乳癌に対する経皮的凍結治療は、安全、実行可能、有効な治療である。

(論文 6)

書誌事項	Matthew R. Callstrom, et al : Painful Metastases Involving Bone : Percutaneous Image-guided Cryoablation-Prospective Trial Interim Analysis. Radiology 241 : 572-580, 2006.
試験・研究デザイン	第 II 相試験
対象	有痛性転移性骨転移
目的	有痛性転移性骨転移に対する経皮的凍結治療の有用性の評価。
結果	対象は、1 ヶ所あるいは 2 ヶ所の有痛性骨転移があり、24 時間中の最も強い疼痛が 10 段階の 4 以上を示し、通常の放射線治療や化学療法に反応しない、あるいは、これらを拒否した 14 症例 (男性 8 例、女性 6 例、年齢 21~72 歳、平均年齢 54 歳) であり、病変の大きさは 1~11 cm であった。24 時間中の最も強い疼痛 (10 段階評価) の平均値は凍結治療前の 6.7 から、治療 4 週間後 3.8 (P=0.003) に低下した。疼痛による日常生活での支障 (10 段階) の平均値も、5.5 から 3.2 (P=0.004) に低下した。鎮痛剤が処方されていた 8 例では、凍結治療後に鎮痛剤の量が減少した。治療による重度な合併症は生じなかった。経皮的凍結治療は有痛性骨転移に対し、有効で安全な治療法である。

(論文 7)

書誌事項	Bin Wu, et al: CT-guided percutaneous cryoablation of osteoid osteoid osteoma in children: an initial study: Skeletal Radiol 40: 1303-1310, 2011.
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	類骨骨腫
目的	類骨骨腫に対する CT ガイド下経皮的凍結切除の安全性と有効性の評価
結果	類骨骨腫の 6 名 (4 名の男児、2 名の女児、平均年齢 12.6 歳) に CT ガイド下経皮的凍結切除を行った。術後の合併症なく、全ての患者に痛みの軽減が確認された。

(論文 8)

書誌事項	Kemel Tuncali, et al : MRI-Guided Percutaneous Cryotherapy for Soft-Tissue and Bone Metastases : Initial Experience. AJR Am J Roentgenol 189 : 232-239. 2007.
------	---

試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	重要臓器に隣接する軟部組織および骨の転移性腫瘍
目的	重要構造に隣接する軟部組織および骨の転移性腫瘍に対する経皮的 MRI ガイド下凍結治療の安全性と有用性の評価
結果	対象は、腸管、膀胱、腫瘍血管等の重要構造に浸潤しているか隣接しており、生検により診断が確定している軟部組織 (n=17) および骨 (n=10) の転移性腫瘍有す 22 例 (男性 15 例、女性 7 例、年齢 24~85 歳)、27 病変で、平均径 5.2 cm。プローブ穿刺と凍結領域のモニタリングは 0.5T の MRI を用いた。27 病変中 22 病変 (81%) で隣接する重要構造に障害を与えることなく治療が可能であった。2 例で一過性の下肢のしびれがみられ、2 例では尿閉と一過性の知覚障害がみられた。1 例で慢性の帯下がみられ、1 例では治療 6 週後に凍結治療を行った大腿頸部骨折がみられた。21 病変中 13 病変 (62%) は治療前後で大きさが不変か縮小していた。8 病変では腫瘍の増大がみられた (無増大期間は 3~18 ヶ月、平均 5.6 ヶ月)。19 例中 17 例で疼痛の改善が得られ、うち 6 例では疼痛は完全に消失した。重要構造に隣接する転移性の軟部組織腫瘍および骨腫瘍に対する経皮的 MRI ガイド下凍結治療により、多くの症例で腫瘍の局所制御と疼痛緩和が可能である。

(論文 9)

書誌事項	Ghunping Wang, et al: Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: HEPATOLOGY, Vol. 61, No. 5:1579-1590, 2015 .
試験・研究デザイン	多施設共同ランダム化比較試験
対象	肝癌
目的	肝癌に対するラジオ波凝固療法と凍結療法の効果の比較
結果	Child-Pugh 分類の A または B で、1~2 つの HCC 病変 (4 cm 未満) を有する肝癌 360 例を 2 群 (ラジオ波凝固療法 180 名、凍結療法 180 名) にランダム化割付し、局所制御率と安全性を検討した。1、3、5 年全生存率、無腫瘍生存率は両群に差がなかったが、1、3、5 年の局所進行率は、凍結療法群がラジオ波凝固療法群に比し、有意に低かった。

日本における臨床試験等

(論文 10)

書誌事項	Soma Kumasaka, et al; CT-Guided Percutaneous Cryoablation of an Aggressive Osteoblastoma: A Case Report, JVIR 1746-1748 ;2015
試験・研究デザイン	症例報告
対象	右坐骨における手術後再発骨芽細胞腫。
目的	凍結療法による手術後再発骨芽細胞腫の制御。
結果	合併症は起きず、5 日後に退院。 VAS は 1 週間で 3、2 カ月で 2、3 カ月で 1、7 カ月で 0 となった。

	NSAID の投与は治療後一カ月で停止。 14 か月のフォローアップ期間では再発なし。
(論文 11)	
書誌事項	Shigenori Ei, et al; Cryoablation Provides Superior Local Control of Primary Hepatocellular Carcinomas of > 2 cm Compared with Radiofrequency Ablation and Microwave Coagulation Therapy: An Underestimated Tool in the Toolbox ;
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	肝癌
目的	5cm 未満の肝癌に対する凍結療法とラジオ波凝固療法 (RFA)・マイクロ波凝固療法 (MCT) の局所効果と安全性を比較検討する。
結果	凍結療法群 55 例 (平均腫瘍径 2.5 cm)、RFA/MCT 群 64 例 (平均腫瘍径 1.9 cm) について検討。腫瘍径 2 cm 以上の患者に置ける 2 年局所再発率は、凍結療法群が RFA/MCT 群に比し、有意に低かった。凍結療法は安全であり、RFA/ MCT と比較して 2 cm 以上の肝癌の局所制御率を向上する。
(論文 12)	
書誌事項	Masanori Inoue, et al ; Cryoablation of Early-Stage Primary Lung Cancer; Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 521691, 8 pages
試験・研究デザイン	文献レビュー
対象	非小細胞肺癌
目的	非小細胞肺癌に対する凍結療法の評価
結果	5 つの文献をレビュー。患者の選択、冷凍切除手順、腫瘍特性が不均一であるが、許容可能な合併症率で低侵襲に治療がなされている。凍結切除後の 3 年生存率は 77~88%。凍結療法は手術ができない患者のための治療法として期待できる。今後、手術と冷凍切除を比較する無作為化試験が必要。
(論文 13)	
書誌事項	Takuji Mogami, et al; A new image navigation system for MR-Guided Cryosurgery; Magnetic Resonance in Medical Sciences, Vol.1, No.4, p.191-197, 2002
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	腎がん、子宮筋腫、転移性肝腫瘍
目的	経皮的凍結療法における新しい MR 画像ナビゲーション (ISC) の評価。
結果	11 例 (腎臓がん 5 例、子宮筋腫 3 例、転移性肝腫瘍 3 例) に新しい MR 画像ナビゲーション (ISC) を用いて施行した経皮的凍結療法について評価した。全例でプローブの腫瘍への挿入に成功し、2 週間から 6 週間後の CT または MRI の画像では、腎臓がん全例で腫瘍壊死、転移性肝腫瘍 2 例で完全な腫瘍壊死が確認され、転移性肝腫瘍の 1 例では腫瘍の残存があり追加治療が行われた。子宮筋腫の患者では、2 週間で 21.4%、6 週間で 33.8% の腫瘍の縮小が確認

され、臨床症状も改善された。新しいMR画像ナビゲーション (ISC) は、凍結療法における安全で正確な穿刺に有用である。

(論文 14)

書誌事項	Tadashi Shimizu, et al; Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma; J Hepatobiliary Pancreat Surg (2009) 16:816-823
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	肝癌
目的	小肝細胞癌に対するMRI誘導経皮的凍結療法の中期結果を評価
結果	15人の肝癌患者の16結節(腫瘍径1.2~4.5cm、平均2.5±0.8cm)における治療成績を評価。術直後の合併症として気胸、血胸および胸水が見られたが、フォローアップ期間は10~52ヶ月間で、平均36.6±12.1ヶ月。全生存率は、1年93.8%、3年79.3%。3年局所無再発80.8%であった。小肝細胞癌に対するMRI誘導経皮的凍結療法は実行可能であり、良い治療選択肢となり得る。

(論文 15)

書誌事項	Masanori Inoue, et al; Percutaneous Cryoablation of Lung Tumors: Feasibility and Safety; J Vasc Interv Radiol 2012; 23:295-302
試験・研究デザイン	後向き症例集積研究
対象	肺腫瘍
目的	肺腫瘍に対する経皮的凍結療法の合併症、リスク要因を評価。
結果	117例の396結節に対する193回の凍結療法について検討。治療後、61.7%に気胸が、70.5%に胸水が、および36.8%に喀血が見られた。播種は0.2%であった。全体として、経皮的凍結療法は許容可能な合併症で行うことのできる低侵襲な治療である。

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

ガイドライン名	・ Advanced Cancer
---------	-------------------

	・ Bone Metastases
発行元	・ American Cancer Society (上記2点双方とも)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>※概要：米国におけるガイドランは以下のとおり</p> <p>○ Advanced Cancer (American Cancer Society) 「Ablative techniques for advanced cancer」の一つとして記載されている。</p> <p>○ Bone Metastases (American Cancer Society) 「Local treatments for bone metastases」の一つとして記載されている。</p>

● Ablative techniques for advanced cancer

<http://www.cancer.org/treatment/understandingyourdiagnosis/advancedcancer/advanced-cancer-ablative-techniques>

● Local treatments for bone metastases

<http://www.cancer.org/treatment/understandingyourdiagnosis/bonemetastasis/bone-metastasis-local-treatments>

┌ 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	骨転移診療ガイドライン
発行元	日本臨床腫瘍学会編 南江堂 2015年3月
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>※概要： 本邦の現状（対象疾患が限られているため）から、ガイドライン等の存在は確認できないが、上記において簡単ではあるが記載されているところである。</p>

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】

我が国におけるこれまでの死亡原因は脳卒中や循環器疾患が上位を占めていたが、癌による死亡率の推移は近年増加傾向にあり、結果、死亡原因の上位の逆転現象が生じている。このような状況に至った要因としては、ひとつとして高齢化社会にあるとされ、これら現状と並走して癌に罹患する患者数も年々増加傾向にある状況に加え、現代の診断法（検査法）技術の向上も相まって、これまで確定診断が困難であった癌腫までも早期の発見が可能となったことや、罹患数が多いとされている既存癌腫に対する早期発見率の向上が、現在の患者数増加に拍車をかけている現状がある。

しかし、我が国の現状では当該疾患群に対する医療機器等法上及び公的医療保険で使用可能な治療方法が限定されているため、海外で使用され有効であるとされている装置類が適切に使用できない環境下にある。今回要望する本装置も例外ではなく、現在のところ国内では小径腎癌のみの適応だが、米国や欧州等海外では広範囲の部位へ適応があり、症例数も多い。（論文 1）有効性について日本における死亡数上位癌腫である肺がんや肝がん、罹患数上位の前立腺がん、乳がん等においても海外では凍結療法は効果的な治療法だとしている（論文 2、3、4、5）。日本でも、腫瘍切除に有効的であり重篤な合併症は見られないとする腎癌以外の報告（論文 12、13、14、15）や、ジャーナルでも特集が組まれるなどしており、また 2015 年には手術後再発した骨芽細胞種に対して凍結療法の施術により完治に至るという成果が報告されている（文献 10）。

本治療法のように病変組織のみを切除するという方法では、「3-3. 既存の治療方法」でも記述した、ラジオ波焼灼療法（RFA）がある。国内では現在肝臓がんに適応があり、こちらも海外（米国や欧州）では既に広範囲の部位への適応にて使用されていて、良好な実績が得られている。そして RFA 同様、腫瘍の主な治療の代替治療として海外では盛んに本装置等を使用した凍結療法での治療が報告されていることから、治療対象も RFA と重複する部分も多い。そのことから有意差を検証するため、肝がん治療において凍結療法と RFA とを比較したランダム化比較試験が行われ、結果として 5 年生存率に関しては両者同様に有効であるとして差はでなかったが、腫瘍の進行速度に関しては有意的に差が見られたとする結果が得られている。（文献 9）

国内でもその他の治療法との比較が検証されており、こちらも凍結療法が優位的であったと報告している（文献 11）。

そして、癌治療における更なる問題として、治癒的治療効果が望めない段階の患者においては如何に生活の質（QOL）を維持するかという重要な課題がある。中でも疼痛に関しては癌が進行する過程で約 70%の患者に出現するため、癌患者の QOL 向上にあたって疼痛コントロールは極めて重要である。

激しい疼痛が QOL を著しく低下させる「転移性骨腫瘍」を例にあげれば、一般的な疼痛管理として、オピオイド等や鎮痛剤の投与が行われている。しかし、薬剤に対する耐性の出現や増量に伴う副作用により、十分な鎮痛を得ることは必ずしも容易ではない。鎮痛の原因となっている腫瘍組織を死滅させることが可能であれば、疼痛を軽減することが可能となり、鎮痛剤の投与不要、あるいは減量可能となることによって極めて有効な治療となり得る。

実際、有痛性の骨転移に凍結療法を施したことで、重篤な合併症もなく疼痛スコアの低下及び処方鎮痛剤量を減少させることができたとの報告があり（論文 7）、また特に痛みに弱い子供の類骨骨種に対しても、症例患者全員において疼痛の軽減が可能であったと報告されている（文献 7）。

また、この凍結療法には低温麻酔効果のため治療時にほとんど疼痛を生じないという特徴があり、ほとんどの治療が局所麻酔下で施行可能である。治療による身体的負担が少ないことから、治療期間は最短で 1 泊 2 日の入院、平均 2 泊 3 日で退院可能、通常生活まで約 1 週間で可能となる。およそ 1 回で治療翌日から疼痛軽減効果が現れることから結果として精神的負担も軽減することができる。一方、疼痛管理の既存療法である放射線照射は、手術よりも低侵襲であり一定の効果が得られるが、分割照射が基本であるため治療期間が長く、除痛効果が現れるのは一般的に数週間後である。また、重要な神経や筋肉が病変と接近する場合には治療により重篤な運動障害を来すリスクがあるため適用できない場合が多く、照射後に腫瘍が再発した場合には周囲の組織の積算線量を限界以下に保つために、再照射が困難となることが多い。本治療法ではそのような隣接した病変に対しても使用可能であること（論文 8）、使用回数に制限がなく（再発した場合でも同一部位に複数回治療が可能）、外科的切除術よりも低侵襲に施行可能であることなどにより、使用方法には細心の注意が必要であるものの、放射線治療よりも汎用性のある治療法と考えられる。

凍結療法は経皮的に施行可能な低侵襲治療であり、画像診断装置を併用することで穿刺と凍結を画像で確認しながら安全に実施可能である。そのことにより既存治療である手術や放射線治療で治療困難な神経・関節などの重要臓器・器官と接した病変に対しても適用可能であり、同様の穿刺治療であるラジオ波焼灼治療と比較しても治療中の疼痛がほとんど生じないという利点を有している。

以上のことにより、患者の身体的精神的負担を抑えた治療が可能となることから医療上の有用性が期待できると考える。

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】

本機器の対象とする疾患は、すでに超高齢社会となったわが国で死因の第 1 位であるとともに、直ちに死に至らない場合にも不可逆的な病気の進行と、それに伴う疼痛をはじめとする症状により著しい生活の質（QOL）の低下を来す悪性疾患である。以上のことから、当該項目の「適応疾患の重篤性」を（イ）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】

当該装置による手術に際しては、臓器への挿入時（ニードル）や術時（複数回の凍結や融解）における臓器の状況把握が最も重要である。このため、超音波装置、CT装置、X線透視装置など種々の画像診断機器の扱いに精通した技術が必須であり、また施術時に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) 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。
- 2) 標榜する診療科に偏りがなくチーム体制が整っている施設であること。
- 3) 安全性確保の観点からMRI画像診断装置を有している施設であること。
- 4) 凍結手術の等を熟知している医師が勤務している施設であること。

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】

適応拡大に伴い、特に組織学上構造が複雑（例：臓器内において動静脈や大小の血管が多く存在している）な肝臓に対する手技実施には高度な技術を要することと、新たな臓器へのアプローチとなることから、該当する臓器に対する治療経験を積んだ医師の数が非常に少ないことが予測されることを踏まえ、特に安全対策の観点から凍結治療の原理や各種臓器に対する使用上での留意点等を把握・習得する必要性があるため。

【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。

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】

装置の特性や使用方法などの知識を適格に把握していないと、不適切な使用による患者への悪影響が考えられる事に加え、緊急時の対処も困難になる可能性が高いこと、また、対象臓器の生理学的構造という点で現在使用されている部位とは全く違うものであることから、安全性及び有効性確保の観点のために各臓器に対する使用方法の事前トレーニングは非常に重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、可能な限り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】

適応追加が行われた場合、対象臓器が増えること、それぞれの臓器の構造上生理学的な点について違いがあるため、適切な対応が安全対策の観点から必要であること、全国統一的な治療実施による有効性の確保が必要であること、などを踏まえ、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) どのような腫瘍（各臓器別）を適応とするか（例：径や深さ）
- 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) 患者情報の適正な扱いが可能な体制整備となっているか

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

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

今般要望の適応拡大は、人体の主要臓器に対するものであるため、有効性の評価は言うまでもないが、特に安全性を重視した審査（医療機器等法上）になることが予想される。

他方、拡大された部位への使用に際しては、医療機器等法上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における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。

なお、当該要望品目の使用に際しては、診療科が広範囲に跨ぐことから情報収集・整理を IVR 学会が取り纏めて対応することは非常に困難であるため、上記対応の際には IVR 学会及び JVROSG 研究会枠のみでの対応であれば運用は可能であることを踏まえ、他学会との連携はせずに当学会のみでの対応として考えている。

【対象とする使用症例】

全例 一部の症例

6-6. その他学会が取組むべき事項

特になし

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

有 無

企業名

株式会社 日立メディコ

企業に関する情報

所在地： 〒101-0021 東京都千代田区外神田 4-14-1 (秋葉原 UDX 18 階)

7-2. 国内での開発状況

【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】 (複数回実施した場合は、全て記載してください)

【結果】

現在、要請を受けるか等の検討を企業側で対応中。

(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。)

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 検討状況・検討内容：

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：本装置は国内治験（子宮、腎臓、肝臓等に対して）を実施し申請をしたものの、承認時には「小径腎悪性腫瘍」のみの適応となった。審査過程においてどのような議論があったかは不明であるが、申請時の国内治験では、海外での使用実績と乖離せぬようプロトコルを設定し、治験の実施及び申請がなされたと聞き及んでいるが今般の現状となっている。

本装置のメリットを十分に活用するため適応拡大を目指したいと考えるが、海外での使用実績や国内で必要とされる領域の証明のためには、各領域に対する際治験の実施は必ず想定されると思われる。

当初の開発費用（治験費用）が高額であったことは言うまでもなく、際治験ともなると製造販売会社側としては膨大な治験費用のさらなる確保や長期に及ぶ実施期間というデメリットが考えられるため、このようなリスクを背負ってまでも開発する意義を見いだせず、この点に対する懸念により躊躇することが十分に考えられる。

また、保険診療制度での評価の先行きが不透明な浄化において開発費用回収の予見性が掴めないことも相まって、現状、適応拡大の対応に関して、製造販売会社側は躊躇している模様である。

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