

審査報告書

平成 21 年 12 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別] 機械器具 31 医療用焼灼器
- [一 般 的 名 称] 汎用冷凍手術ユニット
- [販 売 名] 冷凍手術器 CryoHit
- [申 請 者] 株式会社日立メディコ
- [申 請 年 月 日] 平成 21 年 3 月 30 日
- [審 査 担 当 部] 医療機器審査第二部

審査結果

平成 21 年 12 月 10 日

[類 別] 機械器具 31 医療用焼灼器
[一般的名称] 汎用冷凍手術ユニット
[販売名] 冷凍手術器 CryoHit
[申請者] 株式会社日立メディコ
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 30 日

審査結果

本品は、磁気共鳴画像診断装置（MR）ガイド下に、プローブ（2mm 径、3mm 径）及びニードル（1.5mm 径）の先端部内のノズルから高圧アルゴンガスを噴出させ、ジュール・トムソン効果によってプローブ先端部を低温（－100℃以下）にし、小径腎悪性腫瘍を凍結・壊死させることを目的とした冷凍手術器である。

本品の有効性及び安全性を評価するために、小径腎細胞癌患者に対して多施設共同非盲検非対照試験（2 施設、22 例）が行なわれ、治療終了 6 週後に MR 画像診断装置を用いた有効性判定と臨床的安全性判定から総合的に臨床的有用性が評価された。有効性判定は、治療後の MR 画像診断から腫瘍の完全消失を CR、縮小率 50%以上を PR、縮小率が 50%未満、又は、増大率が 25%未満を NC、凍結範囲内に再発がある、あるいは、増大率が 25%以上を PD とした。CR は逸脱症例 2 例を除いた 20 例中 17 例 85%であり、NC、PD は認められなかった。安全性については、膿瘍 1 例、血腫 2 例、胸水 3 例を認めたが、無処置又は経皮的ドレナージを含む保存的処置にて回復しており、臨床的有用率は 85.0%（17／20 例）であった。

非臨床試験として、電気的安全性、電磁両立性試験、プローブ、ニードル及び温度センサーの先端部の生物学的安全性試験、高圧ガスに係る機械的安全性試験、性能試験として、プローブ及びニードルの耐圧及びガス漏れ試験と凍結動作試験、温度センサーの温度測定精度試験、及びシステムの安全装置に関する動作試験の成績が提出された。さらに、成体ウサギの腎臓を用いて、本品を使用した冷凍手術後の有効性及び安全性に関する前臨床試験の成績が提出された。これらの試験結果について総合的に評価した結果、本品を承認して差し支えないと判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

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。

承認条件

1. MR 画像下の腎悪性腫瘍に対する本品を用いた冷凍手術に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 腎腫瘍治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

審査報告

平成 21 年 12 月 10 日

1. 審議品目

[類 別] 機械器具 31 医療用焼灼器

[一般名称] 汎用冷凍手術ユニット

[販売名] 冷凍手術器 CryoHit

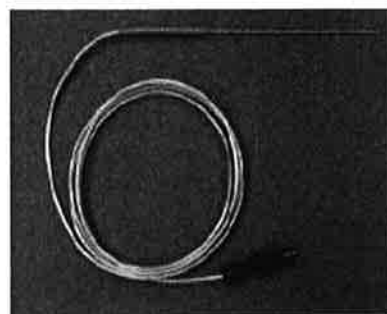
[申請者] 株式会社日立メディコ

[申請年月日] 平成 21 年 3 月 30 日

[申請時の使用目的] 本装置は、生体組織を凍結・壊死させる冷凍手術器である。適応症は小径腎腫瘍である。

2. 審議品目の概要

本品は、MR ガイド下に、プローブ（2mm 径、3mm 径）及びニードル（1.5mm 径）の先端部内のノズルから高圧アルゴンガスを噴出させ、ジュール・トムソン効果によってプローブ先端部を低温（ -100°C 以下）にし、小径腎腫瘍（4cm 以下）を凍結・壊死させることを目的とした冷凍手術器である（図 1）。ニードル（1.5mmS 及び 1.5mmI ニードル）及びプローブ（2mm MR、3mm MR）は単回使用の Disposable 品である。MR を使用することで、計画した最適凍結範囲を確保し、他臓器への不必要な凍結を回避することをコンセプトに開発されたものである。今般 MR 画像診断装置を併用した経皮的アプローチによる小径腎腫瘍治療を使用目的として、株式会社日立メディコより承認申請がされた。



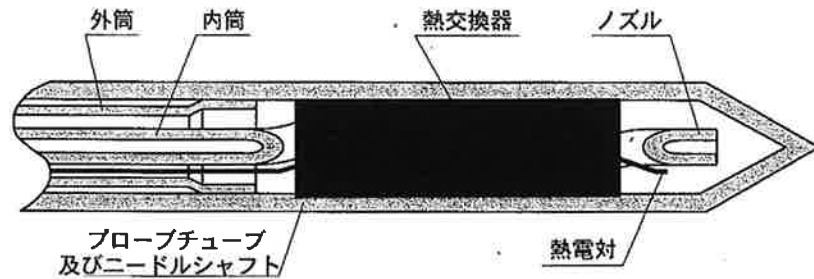


図1 本体外観、プローブ（上）、ニードル（下）、プローブ及びニードル先端部の断面図、注）ニードルは熱電対を有さない。

表1 プローブ及びニードル一覧

名称	外径	挿入部長さ	特徴
2mm MR	2.4±0.05mm	160±4mm 210±4mm	ノズル、熱交換器、熱電対 ■。
3mm MR	3.4±0.05mm	160±4mm 210±4mm	ノズル、熱交換器、熱電対 ■。
1.5mm S	1.5±0.05mm	180±4mm	ノズル、熱交換器 ■。
1.5mm I	1.5±0.05mm	180±4mm	ノズル、熱交換器 ■。
温度センサー	1.5±0.02mm	175±3mm	—

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

腎悪性新生物では腎細胞癌（腎癌）が成人の腎実質に発生する悪性新生物の85%－90%と大半を占める。2002年の腎癌研究会の調査によると、腎癌患者は日本において、7,436人であり、人口10万人あたりの頻度は、男性で8.2人、女性で3.7人である。腎癌の治療においては、下大静脈内腫瘍塞栓を有する症例や肝、腸管などの周囲臓器

への浸潤を疑う症例を含めた限局浸潤性腎癌には、浸潤臓器の合併切除を含めた腎摘出術が標準的な手術療法である。腫瘍径が 4cm 以下の遠隔転移を有さない腎癌症例においては、腎部分切除も標準術式とされている。近年、より低侵襲の手術として、腹腔鏡下手術も導入されている。このように、腎癌については、外科的腎切除術が治療の第一選択となるが、小径の腎癌で、かつ手術にハイリスクの患者に対しては、現段階で治療法の選択肢が少ない状況である。

局所的に組織を凍結・壊死させる冷凍手術は、19 世紀中頃の Arnott J. の報告に始まり、その後、液体窒素を使用した冷凍手術器や、亜酸化窒素、二酸化炭素等の高圧ガスを寒剤とする装置が開発された。しかし、深部組織の凍結範囲を正しくモニターできなかったことから、1970 年代には、深部臓器に対する適用は衰退した。1990 年代に入って、X 線 CT 装置及び MR 画像診断装置を併用した経皮的冷凍手術が動物に対し実験的に行われ始め、実際の臨床にも用いられ始めた。

1992 年、イスラエルのガリルメディカル社は、MR 画像診断装置等を併用してプローブ/ニードルの配置と凍結範囲をモニターできるジュール・トムソン冷却技術を深部病変の治療に適用できる冷凍手術器として開発し、本品の旧型機である CRYO-HIT が欧州、米国において認可を取得した。その後、旧型機の本体の軽量化やプローブ細径化（1.5mm 径）を図り、後継機種として本品が開発され、腎癌を適応として今般申請された。旧型機と本品の違いは以下の通りである。

表 2 旧型機（CRYO-HIT）と本品の比較。

項目	CryoHit（本品）	CRYO-HIT（旧型機）
サイズ	高さ：140cm 幅：40cm 奥行き：60cm	高さ：147cm 幅：58cm 奥行き：86cm
プローブ径	1.5mm（ニードル）、2、3mm	2、3mm
材質	<u>プローブ先端</u> ・ 316L ステンレス鋼 ・  ・ （1.5mm 径） <u>温度センサーの針</u>  <u>フレキシブルホース</u> Corrugated polyamide 6	<u>プローブ先端</u> ・ 316L ステンレス鋼 ・  <u>温度センサーの針</u>  <u>フレキシブルホース</u> Corrugated polyamide 6

	tube、シリコン、またはポリウレタン	tube、シリコン、またはポリウレタン
コントロールモード	① Intensity control mode ② Temperature control mode TS（温度センサー） TC（プローブ内蔵熱電対） （2mm3mm 径プローブのみ）	Temperature control mode TS（温度センサー） TC（プローブ内蔵熱電対）
操作モード	凍結、解凍、オフ（凍結モードのオプションにより固着を実現）	凍結、解凍、固着、オフ
固着方法	凍結制御の%欄で 20 を選ぶ。	固着（Stick）ボタンを押す。
利用可能な温度センサー	2、3mm プローブ 内蔵熱電対及び外部温度センサー 1.5mm ニードル 外部温度センサー	2、3mm プローブ 内蔵熱電対及び外部温度センサー
使用前テスト方法	TEST ボタンを押下することにより、Thaw・Freeze・Thaw サイクルを自動的に実施する。	Thaw と Freeze を手動で繰り返す。

【外国における使用状況】

本品の旧型機である CRYO-HIT が 1998 年 3 月 CE マークを、1998 年 7 月 FDA で 510K を取得し、2009 年 6 月までに ■■■ 台が販売され、一般外科、皮膚科、神経科、胸部外科、耳鼻咽喉科、婦人科、腫瘍科、肛門科、及び泌尿器科において、極冷温を使用した前立腺・腎組織、肝転移、腫瘍、皮膚病変等を含めた組織の破壊に使用されているが、臨床上問題となるような重大な有害事象は発生していない。

本品は 2004 年 1 月 CE マークを取得し、2005 年 5 月 FDA の 510K を取得しており、2009 年 4 月までに欧米で ■■■ 台、その他の国で ■■■ 台が販売されている。

【外国における本品の不具合の発生状況】

1998 年に販売以降、2009 年 9 月現在までに 10 件の不具合報告が確認されている。

内訳は肝腫瘍の死亡例が2件、前立腺癌治療でのプローブ及びニードルの破損が2件、皮膚損傷4件、プローブ内蔵温度センサーの不良が1件、そして直腸瘻が1件であった。2件の死亡例の原因はプローブのガス漏れによるガス塞栓症と推察され、医師が使用前におけるプローブのガス漏れテストを怠ったことに起因していると考えられた。製造業者は術前の手順として、使用前にプローブテスト実施を徹底するとともに、プローブ及びニードルの再使用を禁止した。それ以来、本不具合は報告されていない。ニードル破損はニードル挿入時に力を入れすぎたことにより生じた。また直腸瘻については、前立腺に対して会陰部から経皮的にアプローチして凍結した際に生じた。以後、隣接臓器の保護を必要とする際は温度センサーの使用を推奨している。皮膚損傷に対しては、植皮あるいはデブリードマンにて改善した。プローブ内温度センサー不良に対しては、その原因が熱電対部への溶接不良であったことから、その部分を改善し、その後は、本不具合は報告されていない。なお、これらの有害事象のうち、腎腫瘍に対する有害事象は、皮膚瘻が1件報告されているが、特別な処置の必要なく同日に退院している。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の機能・性能に関する項目として、プローブ及びニードルを用いた時のアイスボール寸法、システム耐圧、システム漏れ、プローブ又はニードルの耐圧及びガス漏れ、温度センサーの測定精度について規格に適合している結果が提出された。

また安全性に関する規格として、電気安全性はIEC60601-1:1998、電磁両立性はIEC60601-1-2:2001、プローブ及びニードルの生物学的安全性はISO10993-1:2003、滅菌条件はISO11135-1:1994/EN550:1994への規格に適合している結果が提出された。

総合機構は、仕様及び安全性に関する資料について審査した結果、試験項目及び規格値が適切に設定されていることを確認し、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

滅菌されるプローブ、ニードル及び温度センサーは、エチレンオキサイド滅菌されるが、これらの材料は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ポリアセタール等であるため、エチレンオキサイドガス滅菌による性状、材質等の変化はないため、該当資料は提出されなかった。

二. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第41条第3項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準：平成17年3月29日 厚生労働省告示 第122号、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品

質管理の基準に関する省令：平成16年12月17日 厚生労働省令 第169号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

ホ. 性能に関する資料

【機器の安全性を裏付ける試験】

IEC60601-1:1988 に基づく電気的安全性試験、及び IEC60601-1-2:2001 に基づく電磁両立性に関する試験が実施され、適合を確認した。また、機械的安全性については、IEC60601-1:1998 に基づく試験に加え、高圧ガス保安法及び一般高圧ガス保安規則を参考に設定した試験を実施し、適合を確認した。生物学的安全性については、組織接触する本品のプロープ、ニードル及び温度センサーの原材料（ 、 、 、 ）に関する試験結果が提出された。純チタンはインプラント材料として使用されており問題ないと判断した。 及び については、ISO10993-1:2003 に準拠し細胞毒性試験、全身毒性試験、皮内毒性試験、埋植試験成績が提出された。 についての細胞毒性試験以外の試験は全て「陰性」であったが、細胞毒性試験の結果は、「軽微な毒性」を示した。本試験では抽出時間を 37℃、48 時間に設定されているが、手術時には約 1 時間である本申請品目の使用方法においては、生物学的に大きな問題はないと判断した。

総合機構は、 の細胞毒性試験において、軽微な毒性が検出されたことに関しては、抽出条件が実際の使用方法と比較して過酷であること、検出された細胞毒性の程度が軽微であることから、大きな臨床上的リスクはないものと判断し、提出された安全性試験に関する資料について了承した。

【機器の性能を裏付ける試験】

品目仕様に設定した試験及びシステムの安全装置（高圧ガスに関する安全バルブ、凍結ガス遮断バルブ及びシステム緊急停止ボタン）に関する資料が提出された。

耐圧及びガス漏れ試験では、高圧ガス保安法及び一般高圧ガス保安規則を参考に設定した試験（ MPa、 分間で漏れがないこと）に合格した。

凍結動作試験では窒素ガス圧 — MPa で動作させたニードル先端を mm 中に浸し、凍結して 分後のアイスボールの大きさを測定した試験結果が提出された。その結果、アイスボールの直径は、1.5mm S ニードルについては、 mm 以上、1.5mm I ニードルについては mm 以上、2mmMR プロープについては、 ± mm、3mmMR プロープについては、 ± mm であった。

また、安全バルブについては規定の圧力（ ± MPa）でバルブが開くことを確認した。その他の試験においても規格に適合していた。

総合機構は、これらの提出された試験について審査した結果、特段の問題はないと判断し、これを了承した。

【機器の効能を裏付ける試験】

本品の効能である凍結・壊死を試験するためにウサギを用い、オープン型 MR 画像診断装置にてモニタリング下、腎臓を本品で経皮的に凍結させ、解凍直後、手術翌日、7 日後、45 日後、90 日後に腎を摘出し、組織像を観察した試験結果が提出された。使用されたプローブは 2mmMR で、凍結解凍条件は、8 分凍結、2 分自然解凍、8 分凍結であった。

その結果、解凍直後の凍結域には腎小体や尿細管の構造は認められず、出血を伴う凝固壊死を示し、凍結領域と正常領域への移行部では、傷害細胞と生細胞が混在しており、明確な境界は確認できなかった。手術翌日では、急性出血は消失していた。7 日後では凍結中心部は凝固壊死、周辺部は部分的な凝固壊死が見られた。45 日後では、凍結域の縮小がみられ、繊維芽細胞の増殖がみられた。90 日後では繊維化が進み肉芽細胞の増殖を認め、損傷治癒に向けた変化が認められた。

以上の結果より、プローブ近傍の組織においては、細胞が破壊されて壊死に至るが、周辺部においては、完全な細胞の破壊が得られないことが明らかとなった。

総合機構は、本品の性能が治療効果に大きく影響を及ぼすことから、以下説明を求めた

- (1) 治療領域と MR 画像の関係について。
- (2) 固着操作を旧型機での温度制御から、出力制御に変更した点について。
- (3) ニードル破損による不具合について。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

- (1) 性能試験において、MR 画像の領域と凍結領域の関係を明確には確認はしていないが、Shingleton¹⁾らは MR 画像によって描き出されたアイスボールと凝固壊死の相関について豚の腎を用いて報告しており、冷凍手術 1 週間後に摘出腎臓の肉眼的所見において変性部分は MR 画像によるアイスボールより、5-10mm 小さくなる傾向が認められたとしている。また病理組織学的所見においては提出されたウサギの腎凍結試験とほぼ同様、中心の広い領域には完全な凝固壊死、その外部に約 1mm 幅の好中球浸潤と出血の領域、その周りには 1-4mm 幅の再生と繊維化を認め、さらにその周囲については損傷していない正常な腎細胞を認めた。

したがって、MR 画像は明瞭にアイスボールを描出できると考えられるが、描出されるアイスボールの辺縁では凝固壊死に至らない可能性があるため、冷

凍手術においては、5－10mm 程度のマージンを考慮して施行することが妥当であると考察した。さらに凍結域は病理組織変化の結果にあるように、中心部は完全な凝固壊死に至るが、辺縁部は部分的に壊死する領域となる。凍結域から 3－5mm 内側から完全な凝固領域となるため、MR 画像にて黒く無信号領域としてモニタリングされる領域よりも 1cm 程度大きくマージンを取ることを添付文書の使用方法 に記載した。

- (2) 開発時においては、穿刺針が固着するのに必要な温度が－20℃であったことから、固着条件（穿刺後、穿刺針を固定するために行う弱い冷却条件）を温度制御によって行っていたが、温度を監視してガス流量切り替える制御では、無用な細かいガス流量切り替えが生じ、ガスを有効利用できない問題があった。実使用時において、－20℃を維持するための流量切り替えが 8 秒間ガスを止め、2 秒間ガスを流すという規則性をもって動作すると判明したので、－20℃の温度制御の代替として、ガス流量 20%の流量制御を採用した。以上より、温度制御とガス流量制御による固着条件の同等性は担保されていると考えた。なお当該条件で固着が確実に行えることは Stick（固着）動作試験によって担保されている。
- (3) 1.5mm ニードルの引抜き強さにおける規格値は約 ■■■N であり、腎臓生検キットに適用される JIS T 3228 で規定する 69N の ■■■倍以上であることから、強度は十分であると判断した。なお、ニードルの組織への残存については、前立腺癌治療においてニードル周辺組織の解凍が不十分な状態で引き抜こうとしたために発生した事例とされており、このような事象の防止のためには、抜去前にニードル周辺組織が凍結固着していないことを確認するよう、添付文書に記載することが妥当と考えた。また穿刺時に起きたニードルの破損は、泌尿器科の事例であり、先端部が骨盤に当たっているところに、無理に押し込んだために起こったものであり、手技によるものと判断した。

総合機構は、ニードルの破損については、ニードルに限らずプローブにおいても操作上必要な注意事項であることから、添付文書等で十分な注意喚起を行うことが必要と考え、申請者に指示をした。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971に基づいたリスクマネジメントの組織体制、SOPに関する資料及びリスク分析の実施状況を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

製造工程と製造施設に関する情報、滅菌方法に関する情報、品質管理に関する情報の資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ．臨床試験成績に関する資料

本試験では旧型機の冷凍手術器を用いた画像モニタリングによる組織内凍結療法を施行した際の安全性と有効性を検討し、冷凍手術器の有用性を評価することを目的として試験が行われた。臨床試験に関する資料として、小径腎細胞癌患者（直径 5cm 以下、同一臓器に複数個存在する場合、直径 3cm 以下 3 個まで）を対象として、多施設共同非盲検非対照試験（国内 2 施設 22 症例）に関する成績が提出された。

治療を行う上では、診断画像から冷凍手術器のプロープの種類・本数・穿刺方法を決定し、プロープの種類・本数の決定については下記の方針で行った。

- a) 1－1.3cm 径の腫瘍 : 2mm 径×1 本
- b) 1.3－2cm 径の腫瘍 : 3mm 径×1 本、又は、2mm 径×2 本
- c) 2－3cm 径の腫瘍 : 3mm 径×2 本
- d) 3cm 径－4cm の腫瘍 : 3mm 径×3 本

また凍結時間は凍結範囲に依存するが、およそ 10 分冷却、2 分自然解凍を 2 回行うが、凍結域が十分であると判断した場合は、凍結を中止でき、逆に 10 分たっても計画された凍結範囲に到達しない場合は、プロープの位置、本数、種類について再検討を行った。

1. 有効性について

有効性評価方法は、治療後 6 週以降に、それぞれ MR 画像診断上の腫瘍の縮小率を算出し、CR、PR、NC、PD に分類して評価を行った。評価分類は以下の通り（表 3）。

表 3 有効性評価法における分類

分類	分類段階
CR	完全消失。凍結範囲に新病変が出現していない。
PR	縮小率が 50% 以上で、凍結範囲に新病変が出現していない。
NC	縮小率が 50% 未満あるいは増大率が 25% 未満で、凍結範囲に新病変が出現していない。
PD	増大率が 25% 以上で、凍結範囲に新病変が出現している。

有効性の評価は FAS（治療が 1 回以上行われ、その後有効性に関する観察が行われたすべての症例：21 例）と PPS（FAS のうち選択基準を満たす症例：20 例）に分けて評価が行われた。

下記の表は術後 6 週における有効性評価をまとめたものである。FAS、PPS の差はほとんどなく、プロトコルの症例選択基準から逸脱することによる影響は無視できると考えられた。

表 4 A FAS:有効性評価結果（術後 6 週間）

	施設 A（n=13）	施設 B（n=8）	合計（n=21）
CR	12 (92%)	5 (63%)	17 (81%)
PR	1 (8%)	3 (37%)	4 (19%)
NC	—	—	—
PD	—	—	—

表 4 B PPS:有効性評価結果（術後 6 週間）

	施設 A（n=13）	施設 B（n=7）	合計（n=20）
CR	12 (92%)	5 (71%)	17 (85%)
PR	1 (8%)	2 (37%)	3 (15%)
NC	—	—	—
PD	—	—	—

腫瘍が残存した 4 例のうち 2 例は他臓器（腸管、膀胱）が隣接していたことによる凍結領域不足であり、1 例は最大径 4.8cm の腫瘍に対するマージン不足によるものであった。残る一例は血管が近くにあったことによって致死的低温に達しなかったことと考えられた。腎腫瘍に対する凍結療法の CR 率（6 週後）は、FAS 解析対象例で 81.0% (17/21)、PPS 解析対象例で 85.0% (17/20)となった（表 4 A、4 B）。したがって、FAS と PPS の差がほとんど無く、プロトコル症例選択基準から逸脱することによる影響は無視できると考えられる。

2. 安全性について

安全性評価は、「全く問題なし」、「ほぼ問題なし」、「問題あり」、「重大な問題あり」の 4 つに分類したところ、22 症例の全てが、「ほぼ問題なし」であった。これは、ほとんどの症例において、一過性の発熱及び臨床検査値の変動が見られたためであるが、臓器障害なく保存的に軽快した。また一時的に穿刺部痛の訴えも多くみられた。有害事象としては穿刺によるもの（膿瘍 1 例、血腫 2 例）、凍結壊死に伴うもので軽度の胸

水が 3 例確認された。膿瘍はドレナージで軽快し、血腫、胸水は無処置あるいは保存的処置にて回復したことから大きな問題はないと考えられた。

表 5 安全性評価基準

全く問題なし	治療に起因する自他覚症状・血液検査等に異常変動、及び有害事象なし。
ほぼ問題なし	治療に起因する自他覚症状・血液検査等に異常変動、及び有害事象を発現したが、無処置又は対症的処置により回復。
問題あり	治療に起因する自他覚症状・血液検査等に異常変動、及び有害事象が発現し、対症的処置でない内科的・外科的処置を必要とした。
重大な問題あり	治療に起因する自他覚症状・血液検査等に異常変動、及び有害事象が発現し、重篤又は死に至った。

3. フォローアップ成績について

評価可能症例数 21 例について、3-72 カ月の範囲（平均 43 カ月）における生存数は 19/21 例であった。2 例は肺梗塞と直腸癌の肺転移によるもので、冷凍手術との関連はなかった。

無再発率については、評価可能症例数 18 例（治療で腫瘍が残存した 4 例は除外。）について、1-69 カ月の範囲（平均 32 カ月）における再発率は、同所 4/18 例が見られた。異所再発は無かった。単回治療を行った症例を Kaplan-Meier 法による無再発率曲線では、1 年（81.9%）、3 年（75.1%）となった。

有害事象としては、膿瘍が皮膚面に自壊して経皮的外瘻術を施行した 1 例が見られた。膿瘍は術 2 週間後にて穿刺部皮下から腎周囲に見られ、術後 1 カ月にて寛解した。しかし、1.5 カ月に皮膚面に自壊し、穿刺吸引を施行。経皮的外瘻術を 2 カ月後と 3 カ月後に行い、4 カ月後に消失を確認した。それ以外に膿瘍播種、遅発性の尿漏、遅発性の出血等の有害事象は認められなかった。

総合機構は以下の内容について申請者に回答を求めた。

- （1） 旧型機を用いた臨床試験データを本機に外挿することの妥当性について
- （2） 臨床試験の症例数で本品の有効性及び安全性評価が可能であるとする妥当性について
- （3） 海外有害事象とその対策について
- （4） 反復治療の適応について
- （5） 本品を使用した冷凍手術の長期有効性及び安全性について
- （6） 冷凍手術器の治療の位置づけについて

これらに対する申請者側の見解は以下のようなものであった。

- (1) 本品と旧型機との主な相違点は、直径 1.5mm のニードルが追加されたこと、及び固着条件の温度制御がガス流量制御へ変更されたことである。ニードルの安全性は、2mm、3mm プローブと同様に物理的、化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性に問題のないことが確認された。固着条件の温度制御からガス流量制御への変更は、煩雑な手続きを要した温度制御が、一定（20%）ガスを流すことで、-20℃制御と同等の固着条件を確保できたことから変更されたものである。従って、-20℃制御と 20%ガス流量制御は同等の固着状態であることから、固着条件の同等性は担保されており、旧型機と本品は同等であると考えられることから、旧型機を使用した成績を本品の成績に外挿することに特段の問題はないと判断した。
- (2) 提出した臨床試験は、計画当初、旧型機を用いた冷凍手術の有効性及び安全性を評価する目的で、腎細胞癌、[] 及び [] を対象として 60 例で行われたものである。旧型機の審査において、[] 及び [] については、既存治療法がある中での本治療の有効性及び安全性を示すことが困難であったため、今般、旧型機から改良された本品を申請するにあたっては、当該臨床試験の腎細胞癌を対象に再解析して提出したものである。腎細胞癌 22 症例のうち、有効性評価対象は 20 症例の CR 率が 85%、PR 率が 15%で、NC 及び PD は認められなかった。観察された有害事象も軽度なものであり、有効性及び安全性の観点から概ね医療現場に受け入れられる成績が得られているものと思われる。また、腎腫瘍に対する冷凍手術療法は、世界において、長期成績等について十分なデータがないことから、確立された治療法とはいえないものの、National Comprehensive Cancer Network の Clinical Practice Guidelines in Oncology（NCCN ガイドライン）においても、小径腎腫瘍の治療法のオプションとしての位置づけで紹介されている。小径の腎腫瘍については、部分切除又は全摘が標準治療であるが、手術ができない患者やハイリスク患者に対して、治療選択肢となり得ると考える。
- (3) 本臨床試験で認められた有害事象は、手術に伴う一般的な発熱、臨床検査値の異常等を除くと、副作用として膿瘍（1 例）、血腫（2 例）、胸水（3 例）が認められた。いずれも、大きな問題はなく軽快している。また、製造元及び海外文献等で見られる主な有害事象としては、発熱、穿刺に伴う痛みがある。これまで発表された文献においては、Sewel²⁾らの、穿刺部膿瘍 1 例、後腹膜出血 1 例、血尿 2 例などの報告があり、手技に起因すると解析されている。また、米国では冷凍手術に関する合併症について 139 例の多施設（4 施設）後ろ向き調査の報告では³⁾、全 139 例のうち 19 例の術後尿路系感染 2 例、術後肺感染症

1 例、少量出血 1 例、血清クレアチニン上昇 1 例、創傷感染 1 例、呼吸困難感 1 例などの合併症が発生している。しかしながら、合併症の半数以上は、凍結治療導入初期に生じており、経験を積むにつれて合併症が減少することが示唆されている。なお、冷凍手術に伴う潜在的なリスクとしてはクライオショック（凍結療法特有の有害事象）や出血等が考えられるが、現在のところ、これらについての重大な有害事象報告はない。有害事象の多くは、手技に起因すると考えられることから、本治療を行うに当たっては、十分なトレーニングが必要と考える。

- (4) 本臨床試験は原則として単回で治療した成績であることから、国内における冷凍手術における同所に反復治療した成績はない。海外においては、Hegarty ら⁴⁾が再発例に関して再凍結を行い、3 年間のフォローアップで再発は認められず、再治療に伴う有害事象も特段大きな問題はないとの報告がある。従って、反復治療については、ある程度の有効性は期待されることから、慎重に検討のうえ行うことを許容することはできると考える。
- (5) 本臨床試験においては、術後 6 週間の有効性及び安全性を確認した。その後のフォローアップにおいて、評価可能な患者 21 例について、3-72 ヶ月（平均 43 ヶ月）の有効性及び安全性を検討した。その結果、生存数は 19/21 例で、同所無再発率については、評価可能症例数 18 例に対し 78%であった。海外の文献では、Hegarty ら⁴⁾が腹腔鏡下に実施した 164 例（平均腫瘍径 2.56cm）を対象に長期フォローアップを実施しており、平均 36 ヶ月の観察期間において 98%の癌特異的生存率であったと報告している。Sewel ら²⁾は、MR ガイド下に実施した 103 例（腫瘍径 1.1-7.5cm）において、97%の癌特異的生存率（平均観察期間 35 ヶ月）であったとしている。いずれの報告においても、大きな安全性上の懸念は確認されていないことから、本治療における長期有効性及び安全性については大きな問題はないと考えている。
- (6) 日本癌治療学会のがん診療ガイドラインにおいて、腎癌に対しては原則、開腹による根治的腎摘出術が治療の第一選択である。また、部分切除術は根治的腎摘出術と比較し、腎機能保持の面で優れており、腫瘍径 4cm 以下の腎癌症例には標準的な術式として推奨されられている。腹腔鏡下腎部分切除術については、腫瘍径 4cm 以下が適応と考えられるものの標準術式としては確立していないとしている。冷凍手術については、本臨床試験において、短期有効性及び安全性は確認をしているが、長期予後については十分には確認されていないことを踏まえ、本治療の位置づけとしては、外科適応のない又はハイリスクの患者に対する治療の選択肢として本品を臨床現場に提供する意義があるものとする。

総合機構は、臨床試験結果について、申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。本品と旧型機との主な相違点はニードル追加と温度制御からガス流量制御へ変更である。これらの変更については、非臨床試験で同等性が確認できており、臨床上的有効性及び安全性に大きな影響を与えるものではないと考えた。従って、提出された臨床試験結果をもって本品の評価を行うことに問題はないと判断した。

臨床試験は 22 例で行っており、症例数としては少数例ではある。また、単群試験であり、確立した既存治療を対象として当該試験の有効性を比較評価することは困難であるとする。本治療の臨床上的位置づけについては、NCCN ガイドライン等を参考にすると外科的治療が適応できない又はハイリスク患者であると考え、当該患者に対しては、臨床試験で得られた有効性及び安全性結果について一定の評価が可能であるとする。従って、本品を使用する治療は、外科的治療が適応できない又はハイリスクの患者に対する治療の選択肢の提供とすることが妥当であると考えた。

一方、本品は経皮的にプローブ又はニードルを腫瘍部位に MR 画像下で穿刺する。穿刺部位が適切であること、MR 画像下で凍結範囲を適切に判断することは、治療上の有効性の向上及び有害事象防止において大変重要な意味をもつ。提出された臨床試験で確認された有害事象は軽度のものであり、海外文献においても現段階で本治療について大きな安全性上の問題は認められていない。しかしながら、本品は腎実質に対しニードルやプローブを数本穿刺し、出血などのリスクを伴うことから、正確な画像診断を元に適切な治療計画を立てるとともに、MR 画像下で正確な位置にプローブ又はニードルを穿刺することが重要であること、本治療の適応を適切に判断することが、治療成績向上に重要であるとする。したがって、本治療及び本品に対する十分な知識を有し、本品の使用についてトレーニングを受けた医師が、設備の整った施設で、適切な対象患者に治療を実施することが必要であると考え、使用医師及び施設に関する承認条件 1 及び 2 を付することが妥当と判断した。

本品を用いた治療の長期的な有効性及び安全性については、臨床試験のフォローアップ成績及び海外論文等によれば、大きな問題は認められていない。しかしながら、臨床試験は当初から長期フォローアップを計画したものではなく、臨床試験終了後の各症例の追加治療等の規定はなく、それらの情報も不十分である。従って、現在提出されている資料をもとに、本品を用いた治療の長期有効性及び安全性について評価を行うことは困難であるとする。総合機構は、本品を用いた治療後の長期成績について追加治療を含めて調査することが重要であることから、承認条件 3 を付するとともに、使用成績調査の重点調査項目に追加治療に関する調査及び患者の転帰についての事項を含めることを申請者に指示した。

また、反復使用については、海外文献からその有用性は期待できるものの、臨床試験等で検証されているものではないことから、患者の状態を十分に把握し、その他の治療法も勘案したうえで、本治療のベネフィットがリスクを上回る患者において使用

されるよう、使用上の注意に記載することとした。

以上を踏まえ、本品は、小径の腎悪性腫瘍における外科治療が適応できない又は外科治療のリスクが高い患者に対して、治療上の選択肢を提供する臨床上の意義はあるものと総合機構は判断した。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係わる適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第14条第5項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMSに係わる書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

GCPに係わる書面調査の結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて差し支えないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、MR画像ガイド下に、プローブ又はニードルの先端部内のノズルから高圧アルゴンガスを噴出させ、ジュール・トムソン効果によってプローブ先端部を -100°C 以下にし、小径腎細胞癌(4cm以下)を凍結・壊死させることを目的とした冷凍手術器である。本品の審査における主な論点は、(1)本品を用いた治療の臨床上的の位置づけについて、(2)本品の安全性評価とトレーニングの必要性について、(3)本品を用いた治療の長期有効性及び安全性について、であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

- (1) 腎腫瘍に対する標準治療は腎摘出術又は部分切除術であると考ええる。これらの治療は治療成績が確立しているものの、いずれも外科的治療であり、手術に伴う感染等のリスクが伴う上に、侵襲度が高い治療法である。本治療の臨床上的の位置づけは、NCCNガイドライン等を参考にすると外科的治療が適応できない又はハイリスク患者であると考えられる。臨床試験が単群試験、少数例での有効性及び安全性評価であることを踏まえると、当該位置づけで本品を評価することが適切であると考えた。
- (2) 本品は経皮的にプローブ又はニードルを腫瘍部位にMR画像下で穿刺する。穿刺部位が適切であること、MR画像下で凍結範囲を適切に判断することは、治

療上の有効性の向上及び有害事象防止において大変重要な意味をもつ。提出された臨床試験で確認された有害事象は軽度のものであり、海外文献においても現段階で本治療について大きな安全性上の問題は認められていないものの、本品は本治療及び本品に対する十分な知識を有し、本品の使用についてトレーニングを受けた医師が、設備の整った施設で、適切な対象患者に治療を実施することが必要であると考え、使用医師及び施設に関する承認条件 1 及び 2 を付すことが妥当と考えた。

- (3) 本品を用いた治療の長期的な有効性及び安全性については、臨床試験のフォローアップ成績及び海外論文等によれば、大きな問題は認められていないものの、本品の長期予後について確立されたエビデンスはなく、本品の長期的な有効性及び安全性を評価するためには、より多くの症例の蓄積が必要となることから、承認条件 3 を付すことが妥当を判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下の通りとして、以下の承認条件を付した上で、本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

『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。』

承認条件

1. MR 画像下の腎悪性腫瘍に対する本品を用いた冷凍手術に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 腎腫瘍治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが妥当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当と判断する。

引用文献

- 1) Shingleton WB, Farabaugh P, Hughson M, Sewell PE Jr.; Division of Urology, Department of Surgery, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, USA.; Percutaneous cryoablation of porcine kidneys with magnetic resonance imaging monitoring.; The Journal of Urology; 166,1,289-291; 2001
- 2) Sewell P, Shingleton W, Five-year treatment success and survival of patients treated with percutaneous IMRI guided and monitored renal cell carcinoma Cryoablation. BJU Int. 94:106. Abstract MP-1609, 2004
- 3) Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, Moon TD, Shingleton WB, Cadeddu JA. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review.. J Urol 172:874-877, 2004
- 4) Hegarty, N J, Gill, I S, Desai, M M, Remer, E M, O'Malley, C M, Kaouk, J H: Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation.. Urology 68:7-13,2006