

令和 7 年 5 月 22 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 器 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 Visual-ICE
[申 請 者] ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 9 月 25 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 5 月 22 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 冷凍手術器による治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講じること。

審査報告書

令和7年5月1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、以下のとおりである。

記

[類 別] : 器 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 Visual-ICE

[申 請 者] : ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社

[申 請 年 月 日] : 令和6年9月25日

(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)

[特 記 事 項] : 優先審査

希少疾病用医療機器

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和7年5月1日

[類 別]: 器 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 Visual-ICE
[申 請 者]: ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
[申 請 年 月 日]: 令和6年9月25日

【審査結果】

「冷凍手術器 Visual-ICE」（承認番号：30200BZX00289000、以下「本品」という。）は、小径腎悪性腫瘍及び肝腫瘍、並びに標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍等に対する治療を目的とした組織の凍結・壊死させるために使用する汎用冷凍手術ユニットである。本品は、凍結・壊死させる組織を穿刺するためのニードル、本体等から構成されている。

本品は、既に「小径腎悪性腫瘍」への凍結・壊死を使用目的とした承認を令和2年9月2日に取得し、その後、「肝腫瘍並びに標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍」への適応追加を令和6年12月5日に取得している。今般の医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本申請」という）は、「標準治療に不適・不応な結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」に対する適応追加が目的である。

本品の非臨床試験成績に関する資料は、サイバーセキュリティ、ソフトウェアライフサイクル及びユーザビリティエンジニアリングに関する資料が提出され、特段の問題が無いことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、mTOR 阻害薬の併用の有無に関わらず、腫瘍病変の長径が1cm以上、4cm以下の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫（以下「TSC-AML」という。）の患者に対する凍結療法の有効性及び安全性の検討を目的とした先進医療B（「腎血管筋脂肪腫に対する腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるものに限る。）」：以下「Cryo-tsc-study」という。）の試験成績が提出された。

有効性について、Cryo-tsc-studyの主要評価項目である「凍結療法が施行された9カ月後の病勢コントロール率」（以下「DCR」という。）は100%（95%信頼区間 78.2-100.0）であり、帰無仮説 DCR=0.5 に対する符号検定が有意であったことに加え、副次評価項目である「凍結療法が施行された9カ月後の奏効率」（以下「ORR」という。）は93.3%（95%信頼区間 68.1-99.8）であり、帰無仮説 ORR=0.5 に対する符号検定も有意であったことから、本品の一定の有効性が認められた。安全性について、Grade3以上の有害事象は、15例中3例（20%）であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は発現していないことから、临床上許容可能な結果であった。

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。）は、提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品による TSC-AML への凍結療法は現在の標準治療に代わり、第一選択とされうるものではないものの、希少疾病用医療機器として指定を受け、臨床現場への早期導入が求められていることも踏まえ、関連学会が作成する適正使用指針を遵守し、的確な症例に適応を限り、慎重に治療が実施されるのであれば、本品を TSC-AML への治療選択肢の 1 つとして実臨床に導入することは可能と判断した。

以上、総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売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。本申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<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。

適応症は小径腎悪性腫瘍、肝腫瘍である。

また、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和も含む）を目的に使用する。

- ・肺悪性腫瘍
- ・悪性骨腫瘍
- ・類骨骨腫
- ・骨盤内悪性腫瘍
- ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍
- ・結節性硬化症に伴う腎血筋脂肪腫

<承認条件>

冷凍手術器による治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講じること。

審査報告

令和 7 年 5 月 1 日

審議品目

- [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 Visual-ICE
[申請者] : ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
[申請年月日] : 令和 6 年 9 月 25 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
(下線部追加) は小径腎悪性腫瘍及び結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫である。
[特記事項] : 優先審査
希少疾病用医療機器

[目次]

1. 審議品目の概要.....	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要.....	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	8
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	12
ハ. 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.....	15
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	16
ホ. 製造方法に関する資料.....	16
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	16
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	37
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断.....	38
4. 総合評価.....	38

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
AML	Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CR	Complete Response	完全奏効
CRP	C-Reactive Protein	C 反応性蛋白
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
eGFR	estimated Glemular filtration rate	推算糸球体濾過値
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
DCR	Desease Control Rate	病勢コントロール率
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IVR	Interventional Radiology	インターベンショナル・ラジオロジー
MCS	Mental Component Summary	精神的側面の QOL サマリースコア
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	改変固形がんの治療効果判定
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NE	Not Evaluable	評価不能
ORR	Overall Response Rate	奏効率
PCS	Physical Component Summary	身体的側面の QOL サマリースコア
PD	Progressive Disease	進行
PR	Partial Response	部分奏効
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析集団
SD	Stable Disease	安定
TSC	Tuberous Sclerosis Complex	結節性硬化症
TSC-AML	Tuberous Sclerosis Complex- Angiomyolipoma	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
Visual-ICE	Visual-ICE	冷凍手術器 Visual-ICE (承認番号: 30200BZX00289000)

1. 審議品目の概要

「冷凍手術器 Visual-ICE」(以下「本品」という。)は、2010年1月8日に承認を取得した「冷凍手術器 CryoHit」(承認番号:22200BZX00073000)(以下「前世代品」という。)の後継機であり、前世代品と基本的な作動原理及び使用方法是同一である。本品は、低温等を発生させる装置本体と、穿刺して、標的組織を凍結・壊死させるニードル及び組織等の温度を検知するマルチポイント温度センサーからなる冷凍手術器である。ニードル先端部から低温を発生させ近傍の組織を凍結させる原理は、ジュール・トムソン効果を利用しており、高圧(22.0MPa - 29.6MPa)のアルゴンガスをニードル先端部内のノズルから噴出させることによりニードル先端部を約-80℃にすることができる。ジュール・トムソン効果による解凍は、ガスを切り替え、高圧(12.4MPa - 20.1MPa)のヘリウムガスを同ノズルから噴出させることにより解凍する。本品は、エックス線 Computed Tomography (CT) 画像診断装置を使用し、凍結予定の最適凍結範囲を確認しながら凍結することができる。(図1、表1)。

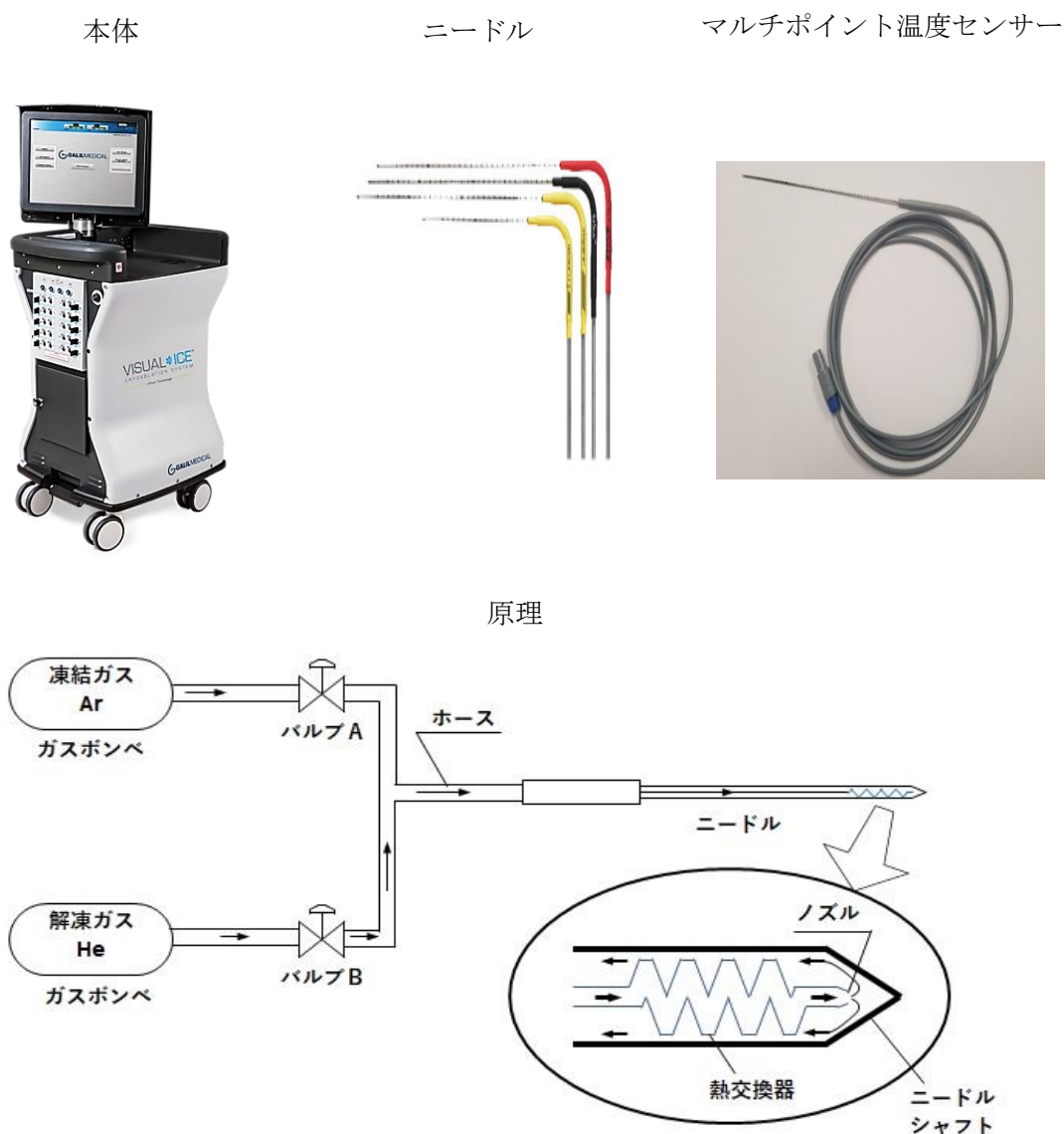


図1 本品の外観、構造及び原理

表 1 ニードル一覧

品名	ハンドル形状	シャフト		真空構造
		長さ	直径	
ニードルS-Plain ストレート 175mm	ストレート	175mm	1.5mm	無
ニードルS-Plain 90°175mm	90°	175mm	1.5mm	無
ニードルSp ストレート 175mm	ストレート	175mm	1.5mm	有
ニードルSp 90°175mm	90°	175mm	1.5mm	有
ニードルSp 90°100mm	90°	100mm	1.5mm	有
ニードルI-Plus ストレート 175mm	ストレート	175mm	1.5mm	有
ニードルI-Plus 90°175mm	90°	175mm	1.5mm	有

本品は、2010 年 1 月 8 日に承認を取得した前世代品と同等の有効性及び安全性であることを非臨床試験により示し、同一の使用目的（「小径腎悪性腫瘍の凍結・壊死」）として、2020 年 9 月 2 日に承認（承認番号：30200BZX00289000）（以下「初回承認」という。）された。その後、「肝腫瘍並びに標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍」への適応追加を 2024 年 12 月 5 日に取得している。

本申請は、本品を標準治療に不適・不応な結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex）に伴う腎臓の血管筋脂肪腫（Renal Angiomyolipoma）（以下「TSC-AML」という。）の凍結・壊死（以下「追加適応という」）治療に新たに使用できるようにすることを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。）であり、本一変申請において、本品の仕様及び構成品に変更はない。

なお、2024 年 12 月 5 日に承認を取得した時点での使用目的を以下に示す。

<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。

適応症は小径腎悪性腫瘍、肝腫瘍及び結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫である。

また、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和も含む）を目的に使用する。

- ・肺悪性腫瘍
- ・悪性骨腫瘍
- ・類骨骨腫
- ・骨盤内悪性腫瘍
- ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本一変申請において、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、「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」(平成20年12月25日付20達第8号)第3章第5節に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

結節性硬化症(Tuberous Sclerosis Complex。以下「TSC」という。)は、全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成される先天性遺伝疾患で、「てんかん」、「精神遅滞」などの精神神経症状や肺の「リンパ脈管筋腫症」、顔の「血管線維種」等を併発する希少疾患である。病因は、*TSC1*(染色体9q34)又は*TSC2*(染色体16p13.3)のいずれかに生じた機能喪失変異であり、遺伝子解析により患者の80%(本邦では60%)にいずれかの遺伝子変異が検出される¹⁾。

本品の対象疾患は、TSCのうち腎臓の血管筋脂肪腫(Renal Angiomyolipoma。以下「AML」という。)である。TSC-AMLは、10代で出現頻度の増加や腫瘍径の増大をを起こし始め、4cmを超えると破裂による出血のリスクが高まる²⁾。また、多数のAMLが出現すると腎機能低下の可能性もある。そのため、TSC患者は年齢とともに腎疾患での死亡増加が大きな問題となっている²⁾。

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン2023年版(以下「国内ガイドライン」という。)によるとTSC-AMLに対する現状での標準治療は、腫瘍血管からの出血、腹部圧迫感、血尿等の症状が認められた場合は、動脈塞栓術(第一選択)や外科手術(腎部分切除術、腎摘除術)であるが、AMLの破裂の予防、腎機能の保持の観点から十分な治療効果が得られていないことに加え、外科手術を繰り返すことは技術的に困難という課題がある。また、経過観察中の患者において、国内のガイドラインでは、「4cmを超える腫瘍がある」、又は「腫瘍の破裂のリスクが高い」場合においては、薬物療法の施行が弱く推奨されている。薬物療法としては、mammalian target of rapamycin(mTOR)阻害薬(以下「mTOR阻害薬」という。)であるエベロリムスが、2012年11月にTSC-AMLの治療薬として薬事承認された。ただし、間質性肺炎等の副作用や妊孕性を考慮するとエベロリムスが不適の患者も一定数存在することに加え、エベロリムスが適する患者においても、腫瘍の縮小が限定的になる等の疾患制御に限界がある¹⁾³⁾。また、エベロリムスは長期間の継続投与が必要となるものの、患者の示す症状が多岐にわたることや、希少疾患のため患者の数が少なく、臨床データが少ないこともあり、エベロリムスの中断/減量についてのタイミングや投与量の目安については明確なコンセンサスが示されていないのが現状である¹⁾。

以上の現状から、実臨床においてはAMLの増大により、特に泌尿器性状に問題が生じてしまった患者に対する局所的な治療選択肢を増やすことが期待されてきた。本品を用いた凍結療法は、外科的に腎臓の切除は行わずにX線Computed Tomography(CT)ガイド下で、細い針状のニードルを、経皮的にTSC-AMLに穿刺し凍結・壊死する。このため、外科的切除と比べると低侵襲で腎機能への影響が少ないことが期待され、繰り返し施行が可能である。

本邦で凍結療法に使用する医療機器は、これまでに小径腎悪性腫瘍に対して2010年に承認されており、2016年頃から海外でTSC-AMLに対して凍結療法を施行した報告が散見され、凍結療法

が TSC-AML にも有効である可能性が示唆されている。本邦においては、TSC-AML に対する凍結療法の有効性及び安全性を明らかにすることを目的として 2020 年 10 月から本品の前世代品を用いた先進医療名「腎血管筋脂肪腫に対する腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるものに限る。）」

（臨床研究登録番号：jRCTs072200039）（以下「Cryo-tsc-study」という。）が先進医療 B（告示番号 42）として実施されている。その後、前述の Cryo-tsc-study の試験成績を踏まえ、2024 年 4 月に追加適応に関して希少疾病用医療機器の指定を受けている。

今般、上記経緯を踏まえ、本品の適応に「標準治療が不適応な結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」への適応を追加するための本一変更申請が行われた。前世代品と本品の主な違いは以下のとおりである。（表 2、表 3）

表 2 前世代品と本品の比較

項目	冷凍手術器 Visual-ICE（本品）	冷凍手術器 CryoHit（前世代品）
本体	定格電源電圧：単相交流 100 V - 240V 定格電源周波数：50/60 Hz 電源入力：250 VA	定格電源電圧：単相交流 100 - 120 V 定格電源周波数：50/60 Hz 電源入力：360 VA
ニードル	ニードルタイプ：7 タイプ シャフト外径：1.5mm シャフト長さ：100、175mm ハンドル形状：ストレート、90° 熱交換器の数：■ 又は ■ 真空構造：有り又は無し	ニードルタイプ：4 タイプ シャフト外径：1.5mm シャフト長さ：175mm ハンドル形状：ストレート、90° 熱交換器の数：■ 又は ■ 真空構造：無し
その他の構成部品	・マルチポイント温度センサー シャフト外径：1.5mm シャフト長さ：175mm	・温度センサー 外径：1.5mm 挿入部長さ：175mm ・分配パネル ・MRI キット ・リモートコントロールユニット
原材料（血液接触部位）	ニードルシャフト：ステンレススチール ハンドル熱収縮チューブ：ポリオレフィン	プローブチューブ：クロムめっき ニードルシャフト：ニッケル超合金 ハンドル熱収縮チューブ：ポリオレフィン
使用方法	エックス線 CT 画像診断装置を用いながら、ニードルを腫瘍に穿刺する。	MR 画像診断装置又はエックス線 CT 画像診断装置を用いながら、プローブ（又はニードル）を腫瘍に穿刺する。

表 3 前世代品と本品のニードル形状及び凍結範囲の比較

販売名	品 名	ハンドル	シャフト		シャフト内部構造		0℃凍結範囲仕様*	
		形状	直径 [mm]	長さ [mm]	真空 構造	熱交換 器の数	直径 [mm]	長さ [mm]
冷凍手術器 Visual-ICE	ニードル S-Plain ストレート 175mm	ストレート	1.5	175	無	■	33±■	38±■
	ニードル S-Plain 90°175mm	90°	1.5	175	無	■	33±■	38±■
	ニードル Sp ストレート 175mm	ストレート	1.5	175	有	■	39±■	45±■
	ニードル Sp 90°175mm	90°	1.5	175	有	■	39±■	45±■

	ニードル Sp 90°100mm	90°	1.5	100	有	■	39±■	45±■
	ニードル I-Plus ストレート 175mm	ストレート	1.5	175	有	■	43±■	60±■
	ニードル I-Plus 90°175mm	90°	1.5	175	有	■	43±■	60±■
冷凍手術器 CryoHit	ニードル 1.5 mm S ストレート	ストレート	1.5	175	無	■	37±■	43±■
	ニードル 1.5 mm S 90°	90°	1.5	175	無	■	37±■	43±■
	ニードル 1.5 mm I ストレート	ストレート	1.5	175	無	■	42±■	61±■
	ニードル 1.5 mm I 90°	90°	1.5	175	無	■	42±■	61±■

(2) 国内外における使用状況

本邦で本品は、「小径腎悪性腫瘍」への凍結・壊死を使用目的とした承認を 2020 年 9 月 2 日に取得している。その後、「肝腫瘍並びに標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍」への適応追加を 2024 年 12 月 5 日に取得している。欧米では、表 4 に示す使用目的にて、許認可を取得している。

国内外における販売実績としては、表 4 に示すとおり、2022 年 6 月 -2024 年 5 月までに、国内では本体が ■ 台、ニードルが ■■ 本、マルチポイント温度センサーが ■ 本、海外では米国において、本体が ■ 台、ニードルが ■■ 本、マルチポイント温度センサーが ■ 本、欧州において、本体が ■ 台、ニードルが ■■ 本、マルチポイント温度センサーが ■■ 本販売された。

表 4 国内外での承認、販売状況（2022 年 6 月 -2024 年 5 月）

国名	販売名	許認可年月日	現行の使用目的又は効果	販売実績		
				本体	ニードル	マルチポイント温度センサー
日本	Visual-ICE	2020 年 9 月 2 日（初回承認） 2024 年 12 月 5 日（適応追加に係る一変承認）	本装置は、生体組織を凍結・壊死させる冷凍手術器である。 適応症は小径腎悪性腫瘍、肝腫瘍及び結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫である。 また、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和も含む）を目的に使用する。 ・肺悪性腫瘍 ・悪性骨腫瘍 ・類骨骨腫 ・骨盤内悪性腫瘍 ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍	■ 台	■■■ 本	■ 本

米国	Visual-ICE	2012 年 3 月 12 日 (K113860)	本品は、外科手術中の組織の低温破壊に用いられ、一般外科、皮膚科、神経学（凍結鎮痛を含む）、胸部外科（心臓組織を除く）、耳鼻咽喉科、婦人科、腫瘍科、肛門科、泌尿器科の分野で凍結外科ツールとして使用することを目的としている。これらのシステムは、極低温を適用することにより、組織（前立腺および腎臓組織、肝転移、腫瘍、皮膚病変を含む）を破壊するように設計されている。	■ 台	■ 本	■ 本
欧州	Visual-ICE	2013 年 6 月 24 日 (CE マーク)	本品は、外科手術中の組織の低温破壊に用いられ、一般外科、皮膚科、神経学（凍結鎮痛を含む）、胸部外科（心臓組織を除く）、婦人科、腫瘍科、泌尿器科の分野で凍結外科ツールとして使用することを目的としている。これらのシステムは、極低温を適用することにより、組織（前立腺および腎臓組織、肝転移、腫瘍、皮膚病変を含む）を破壊するように設計されている。	■ 台	■ 本	■ 本

(3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

規制当局に報告されている国内外における不具合の発生状況を表 5~7 に示す。なお、本体は繰り返し使用されることから、販売台数に対する適切な発生頻度を算出できないため、発生件数のみの記載する。また、本品の機器に関連した死亡例はなく、マルチポイント温度センサーに関する不具合の発生はない。

表 5 本邦におけるニードルの不具合発生状況（2022 年 6 月 - 2024 年 5 月）

不具合及び有害事象の種類	発生件数	発生頻度
シャフトの凍結	■	0.154
出血	■	0.077
合計	■	0.231

表 6 海外における本体の不具合の発生状況（2022 年 6 月 - 2024 年 5 月）

有害事象の種類	発生件数
肺塞栓症	■
合計	■
不具合の種類	発生件数
システム 不十分な凍結	■
システム 意図する温度に未到達	■
システム 接続ポート不良	■
本体 ディスプレイ不良	■
システム 予期せぬ再起動/リセット	■
製品に関連しない	■

合計	■
----	---

表 7 海外におけるニードルの不具合の発生状況（2022 年 6 月 - 2024 年 5 月）

有害事象の種類	発生件数	発生頻度*
出血	■	0.010
熱傷 3 度	■	0.010
合計	■	0.020
不具合の種類	発生件数	発生頻度*
シャフトの凍結	■	0.061
ニードル 想定と異なる操作	■	0.031
ニードル 不十分な凍結	■	0.031
ラベルの誤り	■	0.020
ニードル ガス/空気漏れ	■	0.010
合計	■	0.153

*（発生件数／外国における販売台数：■ 本）×100

ロ．設計及び開発に関する資料

（1）性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、性能及び安全性に関する規格の設定項目には実質的な変更はなく、以下に示す仕様が設定された。

性能に関する仕様として、アイスボール寸法（ニードル）、システム耐圧及び漏れ、ニードルの耐圧及びガス漏れ、マルチポイント温度センサーの測定精度が設定された。安全性に関する仕様として、電気的安全性（IEC60601-1：2005／AMD1：2012）、電磁両立性（IEC60601-1-2：2014,AMD:2020）、生物学的安全性（ISO 10993-1:2018）、エチレンオキサイド滅菌の残留物（ISO 10993-7:2008）及びソフトウェアライフサイクルプロセス（IEC 62304:2006+A1:2015）が設定された。

<総合機構における審査の概要>

本品の性能及び安全性に関する規格について、総合機構は、以下のように考える。

今回追加する適応である TSC-AML は、初回承認の小径腎悪性腫瘍とは、疾患の特性は異なるが、同様に腎臓の凍結及び壊死を目的としていることから、穿刺部位及び組織は初回承認と同等であると考ええる。また、本品の原理（高圧（22.0MPa - 29.6MPa）のアルゴンガスをニードル先端部内のノズルから噴出させることによりニードル先端部を低温にすること、及び高圧（12.4MPa - 20.1MPa）のヘリウムガスにより解凍すること。）は、変更がないことから、本品の性能及び安全性への影響はないと考えられる。

したがって総合機構は、本品の性能及び安全性に関する規格について、特段の問題はないと判断した。

(2) 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、並びに安定性及び耐久性に関する評価資料は省略された。生物学的安全性については、原材料及び使用方法に変更がないことを踏まえ、本品の使用実績による評価が実施された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、並びに安定性及び耐久性に関する資料を省略して差し支えないと判断した。また、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 性能に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はない。TSC-AML は、初回承認と同様に腎腫瘍の凍結及び壊死を目的としていることから、穿刺部位及び組織は初回承認と同等である。さらに、初回承認時に提出済みである性能試験の結果より、本品の組織穿刺、凍結・壊死性能については、評価済みである。(表 8) また、本品の原理は、初回承認時から変更はないことから、本品の性能及び安全性への影響はないと考えられる。

以上を踏まえ、TSC-AML と小径腎悪性腫瘍のいずれの治療においても、組織穿刺、凍結・壊死にあたり本品に求められる性能は同等であり、TSC-AML に対する本品の性能は評価可能であるため、本申請における性能に関する資料は省略された。

表 8：初回承認時に評価済みである性能試験の一覧（既承認範囲）

試験項目	
性能	凍結範囲（アイスボール寸法）試験
	システム耐圧及び漏れ試験
	ニードル耐圧及びガス漏れ試験
	マルチポイント温度センサーの温度測定精度試験
ソフトウェア の主な機能	凍結・解凍・停止
	ニードルのテスト
	ガス流量制御
	凍結、解凍、停止時間の表示
	凍結、解凍時間のシーケンス設定
	供給ガス圧力表示
	マルチポイント温度センサーの温度表示
その他	真空構造を有するニードルのシャフトの温度

	穿刺時の曲げへの強度
	X 線 CT 画像下での穿刺部及び凍結範囲モニタリング
	ニードルによって期待される凍結範囲
	ヘリウムガス解凍
	ヘリウムガス解凍による傷害

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を踏まえ、性能試験に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

- 本品の仕様、構成品、及び基本的な使用方法に変更がないこと。
- 組織穿刺、凍結・壊死にあたり本品に求められる性能は、初回承認である小径腎悪性腫瘍と今回の追加適応である TSC-AML において同等であると考えられること。

(4) 使用方法

<提出された資料の概略>

本申請において、本品の仕様及び構成品に変更はない。TSC-AML は、初回承認と同様に腎腫瘍の凍結・壊死を目的としていることから、穿刺部位及び組織は初回承認と同等であり、使用方法の変更はないことから、使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を踏まえ、性能試験に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

- 本品の仕様、構成品、及び基本的な使用方法に変更がないこと。
- 初回承認の小径腎悪性腫瘍と TSC-AML については、疾患の特性は異なるが、対象とする臓器及び基本的な使用方法は同一であることから、手技上の安全性に大きな懸念は想定されないこと。

(5) IEC62304 への適合性

<提出された資料の概略>

本品について、医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規格（IEC62304:2006+Amd. 1:2015）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、IEC62304 への適合性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(6) サイバーセキュリティ

<提出された資料の概略>

本品のサイバーセキュリティに関する資料について、「医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適合性の確認について」（令和 5 年 5 月 23 日付薬生機審発 0523 第 1 号）に準拠したサイバーセキ

セキュリティの試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、サイバーセキュリティに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(7) ユーザビリティ

<提出された資料の概略>

本品について、ユーザビリティエンジニアリングプロセスを規定した国際規格（IEC62366-1）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、ユーザビリティに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 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

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

へ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で後述するように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、使用者への情報提供の実施、適正使用基準の遵守等が重要と判断した。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

へ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で後述するように、先進医療 B 試験で一定の有効性及び安全性を期待できることが確認できたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (3) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品のリスクを理解したうえで、本品の対象患者の

適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題は無いと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO 14971: 2019「医療機器－医療機器に対するリスクマネジメントの適用」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「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」の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請においては、本品の製造方法に変更はない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略することに特段の問題は無いと判断した。

ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

本試験では、本品と同一の冷凍機序であり同等の凍結性能を有する本品の前世代品を用いて、TSC-AML に対する凍結療法の安全性及び有効性を評価することを目的として試験が行われた。

本申請では、臨床試験成績として、mTOR 阻害薬の併用の有無に関わらず、腫瘍病変の長径が 1cm 以上、4cm 以下の TSC-AML の患者を対象とした先進医療 B 臨床研究である Cryo-tsc-study の試験成績が添付資料として提出された。また、参考資料として公表文献を基に「TSC-AML に対する他の凍結療法や類似医療機器による治療成績」、「小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法の治療成績」に関する報告が提出された。

(1) Cryo-tsc-study について

1) 概要について

Cryo-tsc-study（以下「本試験」という）は、mTOR 阻害薬の内服の有無に関わらず、腫瘍病変の長径が 1cm 以上、4cm 以下の TSC-AML の患者を対象に、凍結療法が施行された AML の 9 カ月後の病勢コントロール率、有害事象等から、その有効性及び安全性を評価することを目的とした

多施設共同前向き単群臨床試験である。本試験は、2020年10月1日から先進医療B臨床研究として本邦の5施設において試験が開始され、2022年12月31日に試験が終了している。本試験のプロトコルの概要を表9に示す。

表9 先進医療B試験の概略

項目	概略
試験目的	結節性硬化症患者の増大傾向を認める腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法の有効性と安全性の検討
試験の種類	プロスペクティブ、非盲検、無対照単一群、多施設共同（5施設）、国内試験
試験対象	結節性硬化症（TSC）に伴う腎血管筋脂肪腫（AML）
主な選択基準	- 同意取得時の年齢が16歳以上の患者 - 登録時点で修正Gomez基準、またはTSC clinical consensus Guideline for Diagnosis 2012によって結節性硬化症の確定診断が得られている患者 - mTOR阻害薬の内服の有無に関わらず、治療対象として、登録前4カ月以内の画像診断にて腫瘍病変の長径が1cm以上、4cm以下のAMLを有する患者 - 以下のいずれかの対象より文書で同意が得られていること - 患者本人のみ（患者が20歳以上で説明を十分に理解できる場合） - 患者本人および代諾者（親権者、後見人など）（患者が20歳未満で説明を十分に理解できる場合） - 代諾者のみ
主な除外基準	- mTOR阻害薬を休薬できない患者 - 凍結療法施行時に安静が保てない患者 - 血小板$6 \times 10^4/\mu\text{L}$未満の患者（登録前28日以内） - 造影剤や塞栓物質に対して重篤なアレルギーの既往がある患者 - 全身的治療を要する感染症を有する患者 - 悪性腫瘍を合併している患者 - 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後28日以内のいずれかに該当する女性 - 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者 - コントロール不良の高血圧症を合併している患者 - その他、研究担当医師が不適当と判断した患者
症例数	15例
主要評価項目	凍結療法が施行されたAMLの9カ月後の病勢コントロール率（DCR：Disease Control Rate） DCRは、CR、PR、縮小傾向のSDのいずれかである患者の割合により算出することとした。縮小傾向のSDとは、ベースラインの長径 $\geq$ 評価時の長径を満たすSDをいう。
副次評価項目	【有効性評価】 - 凍結療法が施行されたAMLの9カ月後の奏効率（Overall Response Rate） - 腎機能（凍結療法前後の腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の推移） - QOL（QOL（SF-36v2））の凍結療法施行前から施行3カ月後、9カ月後の変化量 - 追加治療の有無 【安全性評価基準】 - 安全性（凍結療法開始後の安全性）
試験期間	- 登録機関：2020年10月1日 - 2021年9月30日（1年間） - 観察期間：2021年10月1日 - 2022年6月30日（最終症例治療日より9カ月） - 解析及び総括報告書作成期間：2022年12月31日（観察期間終了後6カ月） - 研究機関：2020年10月1日 - 2022年12月31日（解析までの期間を含む）

2) 症例数設計について

本試験の主要評価項目は、凍結療法が施行されたAMLの9カ月後の病勢コントロール率であ

る。TSC-AML は、治療介入がない場合、腫瘍の縮小や病勢をコントロールすることはできず時間とともに増大していく。mTOR 阻害薬により腫瘍が縮小した場合でも、投薬を中止すると、増大速度に違いはあるものの再増大することがほとんどである。したがって、治療介入がない TSC-AML は、時間の経過とともに PD 又は増大傾向の SD（ベースラインの長径<評価時の長径）となり病勢コントロール率は概ね 0%である。そのため、凍結療法を行った場合に半数（50%）の症例で病勢コントロール（DCR: CR、PR、縮小傾向の SD のいずれか）ができれば TSC-AML 治療において目標とされる出血リスクの低減や腎機能低下の回避が実現でき、十分に臨床的意義があると考えられた。以上より、本試験では、帰無仮説 DCR=0.5 を有意水準 5%の符号検定で評価することとした。この場合、15 例中 12 例以上が病勢をコントロールできた場合に統計学的に有意となる。DCR の真値を 80%、85%及び 90%とした場合、15 例中 12 例以上の症例で AML が SD 以上と判定される確率はそれぞれ 64.8%、82.3%及び 94.4%となり、真の DCR が 85%以上あれば 15 例で検出力は 80%以上となる。また、本試験の対象疾患である TSC-AML は、希少疾病であることから症例数の確保が困難である。本試験では、TSC に対する集学的治療を積極的に行っている施設を協力施設としているが、事前調査において各施設での本試験の対象患者数は、年間 3 例程度となることが確認できたことから、症例数は 5 施設分の合計である 15 例と設定した。

3) 患者背景

本試験における解析対象集団は表 10 のとおりであり、被験者背景は、表 11 のとおりであった。

表 10 解析対象集団

内訳	n (%)
登録	15
凍結療法の実施	15 (100.0)
凍結療法後の中止	0 (0.0)
有効性解析対象 (FAS)	15 (100.0)
安全性解析対象 (SAS)	15 (100.0)

表 11 患者背景

特性		N=15
性別	男性 (%)	3 (20.0)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	34.0 (12.5)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	162.2 (5.5)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	60.2 (9.1)
既往歴	あり (%)	6 (40.0)
合併症	あり (%)	12 (80.0)
薬物アレルギー	あり (%)	5 (33.3)
塞栓術歴	あり (%)	4 (26.7)
手術歴	あり (%)	2 (13.3)
エベロリムス治療歴	あり (%)	12 (80.0)
その他治療歴	あり (%)	1 (6.7)

中央判定委員会の評価による標的病変のデータは、表 12-1 のとおりである。本試験の標的病変の縮小効果判定は、原則として modified RECIST を用いて評価されたが、脂肪成分が主で造影効果が乏しい場合や造影剤アレルギーが登録後に発覚し造影 CT が撮影できない場合には単純 CT を撮像し、RECIST を用いて評価された。

表 12-1 中央判定委員会での標的病変のデータ一覧

患者 ID	RECIST (中央判定)	mRECIST (中央判定)	判定方法
	サイズ(mm)	サイズ(mm)	
■	16.66	16.66	modified RECIST
■	29.49	29.49	modified RECIST
■	34.86	34.86	modified RECIST
■	25.65	—	RECISTv1.1
■	17.6	—	RECISTv1.1
■	19.37	—	RECISTv1.1
■	24.23	24.23	modified RECIST
■	17.39	17.39	modified RECIST
■	32.08	32.08	modified RECIST
■	33.66	33.66	modified RECIST
■	20.49	20.49	modified RECIST
■	25.34	25.34	modified RECIST
■	20.93	20.93	modified RECIST
■	28.03	28.03	modified RECIST
■	21.06	21.06	modified RECIST

本試験では、対象病変の視認性を高めることなどを目的として凍結療法前の塞栓術が施行されており、塞栓術の有無については、表 12-2 のとおりである。造影剤アレルギー及び合併症の慢性腎臓病・IgA 腎症により腎機能が低下している 2 例を除いて 13 例に塞栓術が実施された。

表 12-2 入退院日及び血管造影・塞栓術の有無

患者 ID	入院日	退院日	血管造影・塞栓術の有無	血管造影・塞栓術施術日	手技による副作用の有無
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	あり
■	20■	20■	なし	—	—
■	20■	20■	なし	—	—
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし
■	20■	20■	あり	20■	なし

4) 試験結果

① 有効性評価項目

i) 主要評価項目：凍結療法が施行された AML の 9 カ月後の DCR (DCR : CR、PR、縮小傾向の SD のいずれかである患者の割合)

凍結療法 9 カ月後の DCR の効果判定は、CR、PR 及び縮小傾向 SD がそれぞれ 12 例 (80.0%)、2 例 (13.3%) 及び 1 例 (6.7%) であった。DCR は、100%であり、帰無仮説 DCR=0.5 に対する符号検定も P 値は<0.001 と有意であった。(表 13)

表 13 : 標的病変の効果判定 (DCR)

効果判定	9 カ月 (N=15)
CR	12 (80.0)
PR	2 (13.3)
縮小傾向 SD	1 (6.7)
増大傾向 SD	0 (0.0)
PD	0 (0.0)
NE	0 (0.0)
DCR	15 (100.0)
95%信頼区間	78.2 - 100.0
符号検定の P 値	<0.001

ii) 副次評価項目：凍結療法が施行された AML の 9 カ月後の ORR (ORR : CR 又は PR のいずれかである患者の割合)

9 カ月後の ORR の効果判定は、PR 以上が 14 例であり、ORR は 93.3%であった。帰無仮説 ORR=0.5 に対する符号検定も P 値は<0.001 と有意であった。(表 14)

表 14 : 標的病変の効果判定 (ORR)

効果判定	9 カ月 (N=15)
CR	12 (80.0)
PR	2 (13.3)
縮小傾向 SD	1 (6.7)
増大傾向 SD	0 (0.0)
PD	0 (0.0)
NE	0 (0.0)
ORR	14 (93.3)
95%信頼区間	68.1 - 99.8
符号検定 P 値	<0.001

iii) 副次評価項目：腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の推移

凍結療法 1 カ月後移行、血清クレアチニンは有意に上昇し、9 カ月後での変化量の中央値は 0.06mg/dL、中央値の 95%信頼区間は 0.05 (0.03,0.09) であった。同様に eGFR も有意に減少し、9 カ月後での変化量の中央値は-5.0mL/min/1.73m²、中央値の 95%信頼区間は-6.9 (-14.8,-3.8) であった。(表 13-2) 血清クレアチニンのグレードには変化は無かったが、eGFR のグレードにおいては、術後 9 カ月で 1 段階上昇した症例が 3 例 (20%) 認められた。(表 15-3、表 15-4)

表 15-1 : 血清クレアチニン及び eGFR

評価時期	要約統計量	血清クレアチニン (mg/dL)	eGFR (mL/min/1.73m ²)
登録前	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.73 (0.28)	89.4 (29.4)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.65 (0.42, 1.53)	89.2 (30.8, 143.8)
術後 1 日目	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.73 (0.26)	88.2 (26.3)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.63 (0.48, 1.45)	95.6 (32.4, 124.3)
術後 1 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.83 (0.36)	78.3 (24.3)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.68 (0.57, 1.97)	76.3 (23.2, 109.4)
術後 3 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.81 (0.34)	79.7 (25.3)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.71 (0.53, 1.86)	77.9 (24.7, 121.5)
術後 6 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.81 (0.30)	78.9 (24.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.70 (0.54, 1.67)	77.5 (27.8, 119.1)
術後 9 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.79 (0.31)	79.9 (23.1)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.67 (0.56, 1.73)	79.4 (26.7, 114.4)

表 15-2 : 血清クレアチニン及び eGFR の変化量

評価時期	要約統計量	血清クレアチニン (mg/dL)	eGFR (mL/min/1.73m ²)
術後 1 日目	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	-0.01 (0.05)	-1.2 (9.8)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.00 (-0.08, 0.06)	0.0 (-21.5, 14.5)
	中央値の 95%信頼区間*	-0.00 (-0.03, 0.02)	-0.7 (-5.4, 3.2)
術後 1 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.09 (0.12)	-11.2 (13.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.06 (-0.04, 0.44)	-6.5 (-48.2, 7.6)
	中央値の 95%信頼区間*	0.07 (0.04, 0.14)	-7.9 (-16.0, -4.5)
術後 3 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.08 (0.09)	-9.7 (10.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.05 (-0.02, 0.33)	-7.9 (-32.3, 1.7)
	中央値の 95%信頼区間*	0.06 (0.04, 0.11)	-7.8 (-15.5, -4.4)
術後 6 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.07 (0.05)	-10.6 (11.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.06 (-0.03, 0.15)	-7.6 (-37.8, 4.3)
	中央値の 95%信頼区間*	0.07 (0.05, 0.10)	-8.1 (-16.8, -5.3)
術後 9 カ月	N	15	15
	平均値 (標準偏差)	0.06 (0.06)	-9.5 (11.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.06 (-0.01, 0.20)	-5.0 (-43.8, 1.1)
	中央値の 95%信頼区間*	0.05 (0.03, 0.09)	-6.9 (-14.8, -3.8)

*: Hodges-Lehmann 法による中央値の点推定値と Bootstrap 法によるその 95%信頼区間

表 15-3 : 血清クレアチニンのグレードのシフトテーブル

評価時期		登録前				
		0	1	2	3	4
術後 1 日目	0	13 (86.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 1 カ月	0	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 3 カ月	0	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 6 カ月	0	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 9 カ月	0	13 (86.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 15-4 : eGFR のグレードのシフトテーブル

評価時期		登録前				
		0	1	2	3	4
術後 1 日目	0	9 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 1 カ月	0	10 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 3 カ月	0	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 6 カ月	0	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	1	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 9 カ月	0	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

iv) 副次評価項目：QOL の変化量

登録前の PCS 及び MCS の平均はそれぞれ 53.3 及び 50.5 であり日本国民の平均値である 50 に近い値であった。PCS 及び MCS の 9 か月後の変化量の平均 (95%信頼区間) はそれぞれ 1.1 (-3.9, 6.2) 及び 0.5 (-4.5, 5.4) であった。(表 16-1、表 16-2) なお、患者 ID ■■■■■ は軽度の知的障害のため主治医判断にて未実施であった。また、患者 ID ■■■■■ は原資料が確認できないため、データ非採用となった。

表 16-1：SF-36 のサマリースコア (PCS, MCS)

評価時期	要約統計量	PCS	MCS
登録前	N	13	13
	平均値 (標準偏差)	53.3 (5.0)	50.5 (11.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	54.1 (41.5, 59.2)	47.8 (33.9, 69.2)
術後 3 カ月	N	13	13
	平均値 (標準偏差)	52.7 (7.8)	51.9 (10.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	52.7 (29.6, 60.5)	51.3 (32.6, 69.2)
術後 9 カ月	N	13	13
	平均値 (標準偏差)	54.5 (4.5)	51.0 (11.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	55.3 (46.7, 59.8)	50.3 (25.3, 69.2)

PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary

表 16-2：SF-36 のサマリースコア (PCS, MCS) の変化量

評価時期	要約統計量	PCS	MCS
術後 3 カ月	N	13	13
	平均値 (標準偏差)	-0.6 (9.6)	1.3 (6.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	-0.7 (-27.4, 11.2)	1.0 (-13.1, 9.9)
	平均値の 95%信頼区間	(-6.4, 5.2)	(-2.3, 5.0)
術後 9 カ月	N	13	13
	平均値 (標準偏差)	1.1 (8.4)	0.5 (8.2)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.7 (-10.8, 18.3)	1.0 (-17.0, 19.4)
	平均値の 95%信頼区間	(-3.9, 6.2)	(-4.5, 5.4)

PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary

v) 副次評価項目：追加治療の有無

凍結療法施行後の標的病変の増大による mTOR 阻害薬の開始及び同側腎の他病変への塞栓術、手術療法等の追加治療を実施した症例はなかった。

②安全性評価項目

i) 血液学的検査

術後1日目～術後9カ月において特記すべき変化はなかった。(表17-1、表17-2)

表 17-1：血液学的検査

評価時期	要約統計量	白血球数 (/mm ³)	血小板数 (x10 ⁴ /mm ³)	ヘモグロビン (g/dL)
術後1日目	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	3916.0 (1817.0)	-3.2 (2.2)	-0.6 (0.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	3190 (1800, 7890)	-2.9 (-7.9, 0.0)	-0.5 (-1.7, 0.2)
	平均値の95%信頼区間	(2909.8, 4922.2)	(-4.4, -2.0)	(-0.9, -0.2)
術後1カ月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	-242.7 (1508.8)	-0.3 (3.2)	-0.4 (0.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	500 (-4380, 1710)	-0.9 (-5.2, 5.0)	-0.2 (-1.8, 0.4)
	平均値の95%信頼区間	(-1078.2, 592.9)	(-2.1, 1.5)	(-0.7, -0.1)
術後3カ月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	366.7 (1258.1)	0.3 (3.3)	0.0 (0.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	260 (-1900, 2220)	0.9 (-8.1, 6.4)	0.0 (-0.7, 1.6)
	平均値の95%信頼区間	(-330.1, 1063.4)	(-1.5, 2.1)	(-0.3, 0.4)
術後6カ月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	-146.7 (1237.0)	0.6 (4.7)	0.1 (0.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	-200 (-2600, 2500)	-0.1 (-8.5, 9.6)	0.0 (-1.0, 1.4)
	平均値の95%信頼区間	(-831.7, 538.4)	(-2.0, 3.2)	(-0.3, 0.5)
術後9カ月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	25.3 (907.0)	1.6 (2.3)	0.1 (0.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	200 (-1280, 1300)	1.7 (-1.5, 4.7)	0.2 (-1.1, 1.4)
	平均値の95%信頼区間	(-476.9, 527.6)	(0.3, 2.8)	(-0.2, 0.5)

表 17-2：血液学的検査の変化量

評価時期	要約統計量	白血球数 (/mm ³)	血小板数 (x10 ⁴ /mm ³)	ヘモグロビン (g/dL)
術後1日目	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	3916.0 (1817.0)	-3.2 (2.2)	-0.6 (0.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	3190 (1800, 7890)	-2.9 (-7.9, 0.0)	-0.5 (-1.7, 0.2)
	平均値の95%信頼区間	(2909.8, 4922.2)	(-4.4, -2.0)	(-0.9, -0.2)
術後1カ月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	-242.7 (1508.8)	-0.3 (3.2)	-0.4 (0.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	500 (-4380, 1710)	-0.9 (-5.2, 5.0)	-0.2 (-1.8, 0.4)
	平均値の95%信頼区間	(-1078.2, 592.9)	(-2.1, 1.5)	(-0.7, -0.1)
術後3カ月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	366.7 (1258.1)	0.3 (3.3)	0.0 (0.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	260 (-1900, 2220)	0.9 (-8.1, 6.4)	0.0 (-0.7, 1.6)
	平均値の95%信頼区間	(-330.1, 1063.4)	(-1.5, 2.1)	(-0.3, 0.4)

術後 6カ 月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	-146.7 (1237.0)	0.6 (4.7)	0.1 (0.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	-200 (-2600, 2500)	-0.1 (-8.5, 9.6)	0.0 (-1.0, 1.4)
	平均値の95%信頼区間	(-831.7, 538.4)	(-2.0, 3.2)	(-0.3, 0.5)
術後 9カ 月	N	15	15	15
	平均値 (標準偏差)	25.3 (907.0)	1.6 (2.3)	0.1 (0.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	200 (-1280, 1300)	1.7 (-1.5, 4.7)	0.2 (-1.1, 1.4)
	平均値の95%信頼区間	(-476.9, 527.6)	(0.3, 2.8)	(-0.2, 0.5)

ii) 血液生化学検査 (CRP)

投与前の 0.14 mg/dL から術後 1 日目は 1.98 mg/dL と上昇したが、1 カ月後には 0.16 mg/dL に回復した。(表 18)

表 18 : 生化学検査 (CRP)

評価時期	要約統計量	CRP (mg/dL)
登録前	N	14
	平均値 (標準偏差)	0.14 (0.13)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.07 (0.02, 0.37)
術後 1 日目	N	15
	平均値 (標準偏差)	1.98 (2.13)
	中央値 (最小値, 最大値)	1.20 (0.10, 8.30)
術後 1 カ月	N	15
	平均値 (標準偏差)	0.16 (0.25)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.09 (0.02, 1.03)
術後 3 カ月	N	15
	平均値 (標準偏差)	0.06 (0.04)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.04 (0.02, 0.16)
術後 6 カ月	N	15
	平均値 (標準偏差)	0.05 (0.02)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.04 (0.02, 0.09)
術後 9 カ月	N	15
	平均値 (標準偏差)	0.07 (0.05)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.06 (0.02, 0.18)

登録前の N=14 は、 が欠測であったため

iii) 尿検査

術後 1 日目にプラスの方向にシフトしたが、1 カ月後には概ね回復していた。ただし、尿潜血では 1 カ月後において 7 例が未回復であった。(表 19)

表 19 : 尿検査データ

評価時期	判定	尿糖	蛋白尿	尿白血球	尿潜血	尿亜硝酸塩
登録前	-	14 (100.0)	8 (57.1)	11 (78.6)	6 (42.9)	10 (90.9)
	±	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
	1+	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (28.6)	1 (9.1)
	2+	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3+	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (21.4)	0 (0.0)

術後 1 日目	-	15 (100.0)	1 (6.7)	9 (60.0)	0 (0.0)	14 (93.3)
	±	0 (0.0)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1+	0 (0.0)	6 (40.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
	2+	0 (0.0)	5 (33.3)	4 (26.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
	3+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (93.3)	0 (0.0)
術後 1 カ月	-	15 (100.0)	10 (66.7)	10 (66.7)	4 (26.7)	11 (91.7)
	±	0 (0.0)	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (26.7)	0 (0.0)
	1+	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (8.3)
	2+	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)
	3+	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (20.0)	0 (0.0)
術後 3 カ月	-	15 (100.0)	10 (66.7)	11 (73.3)	13 (86.7)	11 (91.7)
	±	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1+	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (8.3)
	2+	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
術後 6 カ月	-	15 (100.0)	11 (73.3)	13 (86.7)	11 (73.3)	11 (91.7)
	±	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
	1+	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
	2+	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (8.3)
	3+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後 9 カ月	-	15 (100.0)	12 (80.0)	13 (86.7)	12 (80.0)	12 (100.0)
	±	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
	1+	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2+	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

注) 蛋白尿において 4+ のデータはなかったため表示してない。

iv) 臨床検査グレード

術後において特記すべき変化はなかった。(表 20)

表 20 : 臨床検査グレード

評価時期	Grade	白血球数	血小板数	ヘモグロビン	蛋白尿
登録前	0	15 (100.0)	15 (100.0)	13 (86.7)	11 (78.6)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (14.3)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
術後 1 日目	0	15 (100.0)	15 (100.0)	12 (80.0)	4 (26.7)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	6 (40.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (33.3)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
術後 1 カ月	0	15 (100.0)	15 (100.0)	11 (73.3)	13 (86.7)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	1 (6.7)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—

術後 3 カ月	0	14 (93.3)	15 (100.0)	13 (86.7)	13 (86.7)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (6.7)
	2	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
術後 6 カ月	0	14 (93.3)	15 (100.0)	13 (86.7)	14 (93.3)
	1	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
術後 9 カ月	0	15 (100.0)	15 (100.0)	13 (86.7)	14 (93.3)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—

v) バイタルサイン

術後において特記すべき変化はなかった。(表 21)

表 21：バイタルサイン

評価 時期	要約統計量	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	体温 (℃)	脈拍 (bpm)	SpO ₂ (%)
入院 日	N	15	15	15	15	13
	平均値 (標準偏 差)	116.8 (11.8)	73.5 (11.6)	36.6 (0.5)	75.1 (12.0)	98.2 (0.9)
	中央値 (最小 値, 最大値)	114 (100, 143)	70 (55, 99)	36.6 (35.9, 37.7)	75 (58, 92)	99 (97, 99)
治療 日	N	15	15	15	15	15
	平均値 (標準偏 差)	117.3 (11.5)	76.7 (10.5)	36.5 (0.4)	74.9 (10.2)	97.9 (1.0)
	中央値 (最小 値, 最大値)	113 (101, 133)	78 (59, 94)	36.5 (35.9, 37.0)	75 (59, 88)	98 (97, 100)
術後 1 日目	N	15	15	15	15	14
	平均値 (標準偏 差)	115.1 (11.2)	71.1 (10.7)	36.9 (0.7)	75.8 (11.8)	97.5 (1.1)
	中央値 (最小 値, 最大値)	115 (101, 141)	69 (50, 87)	36.8 (35.6, 38.2)	73 (60, 98)	98 (96, 99)

vi) 有害事象

術後 9 カ月までに実施医療機関より報告されたすべての有害事象が収集された。15 例に 79 件の有害事象が報告されたが、重篤な有害事象、死亡例はなかった。凍結療法との因果関係ありの有害事象は 14 例に 63 件であった。そのうち、Grade 3 の有害事象は 3 例に 3 件 (AST 上昇、血尿、慢性腎臓病) であり、AST 上昇及び血尿の各 1 例は加療することなく自然軽快した。慢性腎臓病の 1 例は、もともと腎機能が低下していた症例 (ベースライン時 Grade 2) であり、9 カ月後の eGFR に若干低下がみられたため、Grade 3 として報告された。(表 22-1、表 22-2)

表 22-1：有害事象の要約

項目	例数 (%)	件数
被験者数	15	—
すべての有害事象	15 (100.0)	79
重篤	—	—
非重篤	15 (100.0)	79
重篤	0 (0.0)	0
重症度	—	—
Grade 1	14 (93.3)	54
Grade 2	11 (73.3)	22
Grade 3	3 (20.0)	3
Grade 4	0 (0.0)	0
因果関係	—	—
関連なし	10 (66.7)	16
関連あり	14 (93.3)	63
処置	—	—
なし	15 (100.0)	60
あり	10 (66.7)	19
転帰	—	—
回復	15 (100.0)	74
軽快	1 (6.7)	1
回復したが後遺症あり	0 (0.0)	0
未回復	4 (26.7)	4
死亡	0 (0.0)	0
不明	0 (0.0)	0

表 22-2：有害事象の頻度

有害事象	例数 (%)	件数
被験者数	15	—
すべての有害事象	15 (100.0)	79
胃腸障害	6 (40.0)	11
悪心	4 (26.7)	4
後腹膜出血	5 (33.3)	5
嘔吐	2 (13.3)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73.3)	16
発熱	5 (33.3)	5
疼痛	10 (66.7)	11
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	1
COVID-19	1 (6.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	1
横紋筋融解症	1 (6.7)	1
血液およびリンパ系障害	4 (26.7)	4
貧血	4 (26.7)	4
血管障害	4 (26.7)	4
血腫	4 (26.7)	4
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	1

穿刺部の違和感	1 (6.7)	1
神経系障害	2 (13.3)	2
神経痛	1 (6.7)	1
知覚低下	1 (6.7)	1
腎および尿路障害	15 (100.0)	33
血尿	14 (93.3)	14
蛋白尿	11 (73.3)	11
非感染性膀胱炎	1 (6.7)	1
慢性腎臓病	5 (33.3)	7
臨床検査	6 (40.0)	6
AST 上昇	1 (6.7)	1
クレアチニン増加	3 (20.0)	3
白血球減少	2 (13.3)	2

表 22-3：有害事象の頻度（因果関係：関連あり）

有害事象	例数 (%)	件数
被験者数	15	—
すべての有害事象	14 (93.3)	63
胃腸障害	6 (40.0)	11
悪心	4 (26.7)	4
後腹膜出血	5 (33.3)	5
嘔吐	2 (13.3)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73.3)	16
発熱	5 (33.3)	5
疼痛	10 (66.7)	11
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	1
横紋筋融解症	1 (6.7)	1
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	1
貧血	1 (6.7)	1
血管障害	4 (26.7)	4
血腫	4 (26.7)	4
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	1
穿刺部の違和感	1 (6.7)	1
神経系障害	2 (13.3)	2
神経痛	1 (6.7)	1
知覚低下	1 (6.7)	1
腎および尿路障害	11 (73.3)	24
血尿	10 (66.7)	10
蛋白尿	7 (46.7)	7
慢性腎臓病	5 (33.3)	7
臨床検査	3 (20.0)	3
AST 上昇	1 (6.7)	1
クレアチニン増加	2 (13.3)	2

(2) 文献評価について

以下に示す公表文献を基にした「TSC-AML に対する他の凍結療法や類似医療機器による治療成績」、「小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法の治療成績」に関する報告においては、いずれも TSC-

AML に対する本治療の有効性を否定するものではなく、本治療に関連した重篤な有害事象は確認されなかった。また、複数の病変を治療した場合及び凍結療法の既往がある患者に対して再度凍結療法を実施した場合においても重大な有害事象は確認されなかった。

①TSC-AML に対する有効性評価

- 「TSC-AML に対して凍結療法を施行した文献」⁴⁾において、凍結療法を受けた 5 例の AML 患者（4 例が TSC-AML）に関し、フォローアップ中央値 37 カ月（20 - 62）において、中央値 3.9cm（2.1 - 7.7）の 8 個の AML（7 個が TSC-AML）がすべて縮小し、再増大は認められなかった。
- 「TSC-AML に対するマイクロ波焼灼術を施行した文献」⁵⁾において、9 例の TSC-AML 患者（10 個の腫瘍）に対してマイクロ波焼灼術が行われ、フォローアップ平均 9 カ月（3 - 12）において、平均 6.3cm（4.5 - 8.5）の 10 個の AML がすべて縮小していることが確認された。
- 「TSC-AML に対してラジオ波焼灼術を施行した文献」⁶⁾において、4 例の AML 患者（2 例が TSC-AML）に対してラジオ波焼灼術が行われ、腫瘍の最大径の範囲が 6.1 - 32.4cm の 4 個の AML が、48 カ月のフォローアップにおいて 5.1 - 31.5cm となった。腫瘍サイズは大きく減少していないものの、増大は認められなかった。

②TSC-AML に対する安全性評価

- 「TSC-AML に対して凍結療法を施行した文献」⁴⁾においては、凍結療法の忍容性が良好であり、穿刺部位の出血などの周術期合併症もわずかで、術後合併症は認められなかった。長期の安全性について、フォローアップ中央値 37 カ月（20 - 62）において、血清クレアチニン、eGFR は正常であり、腎機能が維持されていた。
- 「TSC-AML に対してマイクロ波焼灼術を施行した文献」⁵⁾において、周術期の重篤な合併症や最長 12 カ月のフォローアップで遅発性（術後 30 日以降）の有害事象は認められなかった。
- 「TSC-AML に対してラジオ波焼灼術を施行した文献」⁶⁾において、周術期の合併症はなく、48 カ月のフォローアップ期間中、新たな出血や腎に関する症状はなく、血清クレアチニン値も正常範囲内（範囲 48 - 90 μ mol/L）にあり、腎機能は維持されていた。

③小径腎悪性腫瘍に対する本品の安全性評価

- 「609 例の小径腎悪性腫瘍を有する患者に凍結療法を施行した文献」において、全体の合併症率は 8.3%、重篤な合併症は 3.4%であった。腫瘍径 4cm 以下の症例では、重篤な合併症率は 3%以下であり、主な有害事象は出血（3.2%）、治療が必要となったものは 1.4%であった。
- 「117 例の小径腎悪性腫瘍を有する患者に凍結療法を施行した文献」において、合併症発生率は 11%、うち重篤な合併症は 3%であった。30 日以内に発生した合併症は 4%と少なく、ほとんどが軽度であった。
- 「78 例の前方腎腫瘍を有する患者に凍結療法を施行した文献」において、重篤な合併症は 4%であった。軽度の有害事象は 27%に認められたが、すべて保存的に管理され、透析導入例や高度な腎機能低下例は認めなかった。
- 本品及び前世代品の小径腎悪性腫瘍に対する市販後情報においても、特段の安全性の懸念は

報告されていない。

④一度の凍結療法で複数の病変を治療することについて

- 「TSC-AML に対して凍結療法を施行した文献」において、TSC-AML 患者 3 例に対して腫瘍が隣接しているなどの理由により 2 つの病変に対して同時に凍結療法（両腎 1 例含む）を実施しており、治療したすべての腫瘍サイズは縮小し、血清クレアチニン値、eGFR も大きな変化はなく、腎機能は良好に保たれていた。また、別の「TSC-AML に対して凍結療法を施行した文献」¹⁰⁾において、技術的に可能であったことから、一度に 3 つの病変（サイズ：4.5 cm、2.5 cm、1.5 cm）に対して凍結療法が行われ、すべての腫瘍が縮小し、術前のクレアチニン値 0.6 mg/dL が術後 0.8 mg/dL と腎機能は良好に維持されたことが報告されている。
- 「TSC-AML に対してマイクロ波焼灼術を施行した文献」⁵⁾において、2 つの病変に対してアブレーション治療が行われたケースが 1 例含まれており、いずれの腫瘍も縮小し、重篤な周術期合併症や有害事象は報告されていなかった。
- 「片側性腎腫瘍の多発例に対する腹腔鏡下部分腎摘除術（LPN）と腹腔鏡下凍結療法（LCA）を施行した文献」¹¹⁾において、LCA 群は LPN 群に比較し、出血量が少なく、入院期間が短い傾向が見られた。また、両群とも中期的な癌特異的生存率において類似した結果が得られ、合併症率や術後腎機能変化も類似していた。
- 「2 つ以上の同時性片側腎腫瘍に対する腹腔鏡腎部分切除術と凍結療法を施行した文献」¹²⁾において、すべての腫瘍を凍結療法で治療したグループにおいて、治療部位の再発は認められず、術中及び術後の合併症は報告されなかった。
- 「複数の腎病変に対する凍結療法を施行した文献」¹³⁾において、5 例は 2 つの病変、1 例は 3 つの病変、1 例は 4 つの病変に対して凍結療法が施行された。平均病変サイズは 2.0cm で、手技前の血清クレアチニンは平均 1.5mg/dL、手技後は平均 1.7mg/dL であった。フォローアップでは腫瘍の再発はみられず、合併症も最小限に抑えられ、短期的な腎機能喪失も少なかった。
- 「両側多発性腎細胞癌に対して凍結療法を施行した文献」¹⁴⁾において、5 つの腫瘍のうち 3 つは完全に凍結され、重大な合併症もなく、腎機能も維持されていた。

⑤凍結療法の既往がある患者に再度凍結療法を実施することについて

- 「局所再発腎細胞癌に対して凍結療法を施行した文献」¹⁵⁾において、20 例が再度凍結療法を受けており、全ての手術が成功していた。合併症や死亡例も報告されていなかった。3 例が再度局所再発を経験したが、そのうち 1 例は 13 カ月後に新たな腫瘍が認められ、3 回目の凍結療法を受け、その後 26 カ月の追跡期間で再発は認められなかった。
- 「Von Hippel-Lindau (VHL) 病患者に対して凍結療法を施行した文献」¹⁶⁾において、4 例に対して 5 つの腫瘍が治療された。フォローアップ期間中に再発はなく、2 例は残存腫瘍のため再治療を行ったが、重大な合併症は報告されていなかった。また、1 例は 2 つの腫瘍に対して 3 カ月の間隔で凍結療法が行われ、いずれのケースも BUN 及びクレアチニンの値は安定しており、腎機能に重大な影響はなかった。
- 「両側多発性腎細胞癌に対して凍結療法を施行した文献」¹⁴⁾において、35 歳 VHL 患者（女性）が左腎に 2 つ、右腎に 3 つの腫瘍を有していた。最初の凍結療法では左腎の 2 つの腫瘍

が治療され、術後 2 日で退院した。6 週間後に右腎の 3 つの腫瘍に対して 2 回目の凍結療法が行われ、術後 2 日で退院した。手技中及び手技後に重大な合併症は発生せず、腎機能も維持されていた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 新規に治験を行わず、Cryo-tsc-study をもって本品の承認申請における検証的試験とすることの妥当性について
- (2) 本品の有効性及び安全性について
- (3) 臨床的位置づけ及び使用目的について
- (4) 薬事承認上の本品の使用方法について
- (5) 本品の製造販売後安全対策について

(1) 新規に治験を行わず、Cryo-tsc-study をもって本品の承認申請における検証的試験とすることの妥当性について

Cryo-tsc-study は、多施設単群非盲検試験として 2020 年 10 月から先進医療 B 臨床研究として試験が開始され、2022 年の 6 月までに予定登録症例数である 15 例の治療及び観察が終了している。

申請者は、改めて「治験」を実施せず、先進医療 B 試験の成績をもとに申請を行った妥当性を以下のとおり説明している。

- 本試験は、臨床研究法に準拠しており、治験と同等の信頼性が担保されたデータであること。
- TSC は、難病の患者に対する医療等に関する法律に基づく指定難病(158)に指定されており、本治療の対象となる可能性のある TSC-AML 患者は 1,269 - 3,806 人と推定されていることから¹⁸⁾¹⁹⁾、新たに治験を実施することは症例数の問題から困難であること。
- 本品は、医療上特にその必要性が高い医療機器として、希少疾病用医療機器として指定されていること（令和 6 年 3 月 27 日付医薬機審発 0327 第 1 号「希少疾病用医療機器の指定について」）。
- 本品は、本邦において、小径腎悪性腫瘍の凍結療法として承認されており、腎臓組織に対する安全性は確立されている。追加する適応に対しても、標的腫瘍にニードルを穿刺し、凍結させる基本的な作動原理及び使用方法は同一であること。

総合機構は、薬事承認申請に必要な臨床試験評価は、医薬品医療機器等法の「治験」として事前に策定された治験実施計画書に基づき得られた結果を用いて評価されることが原則と考えている。一方で、本申請においては、以下の点を踏まえると、新たに標準治療を対照群とした比較検証試験の実施を求めず、今回提出された本試験成績をもって、必要な臨床評価を行っていくことは妥当と判断した。

- 後述の「3.総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断」に記載のとおり、本試験のデータが、医療機器 Good Clinical Practice（以下「GCP」という。）又は ISO14155（ヒトを対象とした医療機器の臨床試験の GCP に関するガイドライン）の基準を十分に満たして収集されたことについて、GCP 調査により確認されたこと。

- 本治療は、「標準治療に不適・不応な結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」に対する治療であり、同様の臨床的位置づけの既存治療はないことを踏まえると、単群試験であっても一定の評価が可能と考えられること。
- 本品は、希少疾病用医療機器の指定を受けており、臨床現場への早期導入が求められている。TSC-AML のうち本品の対象となる症例数は限定的であり、新たな検証的治験の実施は困難であることを踏まえると、承認審査に適する既存のデータを用いて承認審査を行い、適切な市販後対策を整備した上で、本品の国内への早期導入を試みることは受入可能と考えられること。

(2) 本品の有効性及び安全性について

1) 本品の前世代品を用いた臨床試験データを本品に外挿することの妥当性について

総合機構は、本品と基本的な作動原理及び使用方法が同一である前世代品（冷凍手術器 CryoHit）を用いた臨床試験データを本品に外挿することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本品と前世代品の主な相違点は、シャフトの長さ及び真空構造の有無により、3 タイプのニードルが追加されたこと及び使用可能な画像診断装置が異なる点である。シャフトの長さは、熱交換器からハンドルまでの長さの違いによるものであり、術者の利便性を高める目的であること、真空構造は、シャフト近位部の温度低下を緩和させ、ニードル刺入部の凍傷リスクを下げる目的であることから、いずれの仕様も凍結範囲に影響するものではない。凍結範囲については、本品のニードル S-Plain タイプのみ、前世代品よりも小さい凍結範囲となるが、前世代品との凍結範囲の差分はわずかであり、画像診断装置を用いて凍結範囲を確認しつつ凍結を行う使用方法是同一であることから、臨床使用上問題となる差分ではない。また、Cryo-tsc-study では、本品及び前世代品で使用可能なエックス線 CT 画像診断装置を用いて凍結療法が行われていることから、前世代品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。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

本品と前世代品（冷凍手術器 CryoHit）は、作動原理及び使用方法是同一であるが、ニードルの追加と使用できる画像診断装置が異なるという相違点がある。ニードルについては、初回承認時の非臨床試験の結果を踏まえて、本品と前世代品の凍結範囲の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る。また、Cryo-tsc-study では、本品及び前世代品で使用可能なエックス線 CT 画像診断装置を用いて凍結療法が行われていることから、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無いと判断した。

2) 有効性について

Cryo-tsc-study においては、TSC-AML の増殖速度が比較的早く、増大により出血や腎機能低下のリスクを有していることから、腫瘍の縮小だけでなく、増大を抑制することにも臨床的意義があることを踏まえ、「凍結療法が施行された AML の 9 カ月後の DCR」が主要評価項目として設定された。Cryo-tsc-study では、単群試験ではあるものの、主要評価項目は、100% (95%信頼区間 78.2

-100.0) であり、帰無仮説 $DCR=0.5$ に対する符号検定も有意であったことが示され、主要評価項目が達成された。また、副次評価項目として設定された ORR においても 93.3% (95%信頼区間 68.1 -99.8) であり、帰無仮説 $ORR=0.5$ に対する符号検定も有意であったことから、総合機構は本品の有効性は認められると判断した。

3) 安全性について

総合機構は、Cryo-tsc-study において、有意に認められた 9 カ月後の血清クレアチニンの上昇及び 9 カ月後の eGFR の減少が認められたことを踏まえて、本治療による腎機能の低下のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

術後 9 カ月目において、血清クレアチニンの変化量の中央値は $+0.06\text{mg/dL}$ 、eGFR の Grade が 1 段階上昇した症例は 15 例中 3 例 (20%) であり、eGFR の変化量の中央値は $-5.0\text{mL/min/1.73m}^2$ であった。また、腎腫瘍に対して凍結療法を施行した文献においては、凍結療法を施行した 30 例で術後 3 カ月時点で血清クレアチニンの変化量が $0.2\pm 0.3\text{mg/dL}$ の報告がされている²⁰⁾。また、患者 95 例の腎腫瘍に凍結療法を施行した文献においては、術後半年以上の経過で Grade が 1 段階以上上昇した症例が 19.0%-25.9%と報告されている²¹⁾。さらに、腎腫瘍に対して凍結療法を施行したシステマティックレビューにおいては、術後の eGFR の変化が -7 から $-23.6\text{mL/min/1.73m}^2$ と報告されている²²⁾ことから、今回の腎機能低下は臨床的に許容される変動範囲内である。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

Cryo-tsc-study で発現した腎機能の低下については、腎腫瘍に対する凍結療法においても確認される事象であり、本適応拡大で新たに懸念されるリスクではないと考える。Cryo-tsc-study においては、腎機能以外の安全性について、特段の懸念は認められておらず、重篤な有害事象及び死亡例の報告もされていないことから、安全性に関する成績について臨床的に許容可能と考える。また、慢性腎臓病の既往等がある腎機能が不良な患者への本治療の施行は懸念される事象ではあるが、添付文書上で腎機能が不良な患者への適応は注意して行う旨の注意喚起が図られており、日本泌尿器科学会を中心に適正使用指針の作成も行われていることを踏まえ、申請者の対応は適切であると考ええる。

以上の 2)、3) を踏まえ、総合機構は、単群試験での評価ではあるものの、TSC-AML 患者における本品の有効性及び安全性は示唆されたと考える。本品の対象となる患者は、標準治療が不適切な患者であることを踏まえると、新たな治療選択肢の臨床上的ニーズは高く、本品の有用性はあると総合機構は判断した。

(3) 本品の臨床的位置づけ及び使用目的について

本邦の TSC-AML の標準治療は、国内ガイドラインにおいて、動脈塞栓術、外科手術（腎部分切除、腎摘除術）及び mTOR 阻害薬とされている。実臨床では、外科手術の侵襲性や mTOR 阻害薬の副作用による患者負担等の問題から、標準治療が不適・不応であり、他臓器含め TSC の症状

が無い長径 4cm 以下の TSC-AML に対しては経過観察が選択されることが多い。そのため、本試験の対象患者は、これら「mTOR 阻害薬の内服の有無に関わらず、腫瘍病変の長径が 1cm 以上、4cm 以下の TSC-AML を有する患者」とされた。

一方、標準治療が不適・不応な小径の TSC-AML を有する患者の中には、出血、破裂の可能性が示唆され、何らかの治療介入を要する患者も一定の割合で存在する。本治療については、国内ガイドラインにおいて、一般論として「凍結療法は低侵襲かつ繰り返し施行が可能な治療法で、さらに腎機能への影響が最も少ないと考えられている。」と記載されている。また、「腫瘍径が 4cm を超え、びまん性に存在する TSC-AML 症例に対しては限界がある一方で、小径の限局性腫瘍の場合には、動脈塞栓術や外科手術（腎部分切除術、腎摘除術）と比較して、低侵襲である可能性¹⁷⁾が報告されていることから、本治療は小径の腫瘍に対して低侵襲に病状の進行が抑えられる可能性が考えられる。

以上より、総合機構は、本品の臨床的位置づけを以下のように判断した。

本品による TSC-AML への凍結療法においては、標準治療と直接比較した結果が存在せず、本治療と標準治療との有効性及び安全性の関係性が不明確であることから、現在の標準治療に代わり、第一選択とされ得るものではない。一方で、実臨床においては、本治療を必要とする患者も一定の割合で存在していること、且つ、本品が希少疾病用医療機器に指定され、臨床現場への早期導入が求められていることを総合的に鑑み、関連学会が作成する適正使用指針を遵守し、本品の使用が適する症例に適応を限り、慎重に治療が実施されるのであれば、前述のへ項<総合機構における審査の概要>（2）本品の有効性及び安全性についてを踏まえ、治療選択肢の 1 つとして実臨床に導入することは可能である。

また、添付文書上に本品が対象とする腫瘍径について、1cm-4cm である旨が注意喚起されており、加えて非臨床試験の結果を踏まえた凍結範囲についても情報提供がされていることを踏まえると、使用目的における腫瘍径の記載は不要であり、使用目的を「標準治療に不適・不応な結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」とすることが適切と判断した。

（4）薬事承認上の本品の使用方法について

Cryo-tsc-study においては、複数の病変が治療された症例や繰り返し治療された症例は、対象患者として含まれていないものの、専門協議での議論を踏まえ、以下の理由から当該使用方法については、特段使用制限（添付文書の禁忌・禁止への記載等）を設ける必要はないと総合機構は判断した。

- 本疾患は、若年で発症し、遺伝性の疾患であることから、加齢に伴い次々に AML が発生することや多数の AML が発生することがあるため、複数病変への治療や繰り返し治療を行う必要があり、実臨床において低侵襲に繰り返し治療が可能な治療法が求められていること。
- 初回承認の小径腎悪性腫瘍と TSC-AML については、疾患の特性は異なるが、対象とする臓器及び基本的な使用方法は同一であることから、手技上の安全性に大きな懸念は想定されないこと。
- 文献報告において、TSC-AML や小径腎悪性腫瘍を有する症例に対して、複数病変（1 治療で 2 - 4 個）の治療や繰り返し凍結療法が行われているが、重篤な合併症や有害事象の報告はさ

れていないことから、特段大きな懸念が認められないこと。

- 添付文書上で複数病変および繰り返し治療については、Cryo-tsc-studyにて有効性及び安全性の評価がされていない旨の注意喚起が図られている。また、後述する(5)1)の日本泌尿器科学会を中心に作成される適正使用指針の中でも複数病変への治療や繰り返し治療に際しての注意事項等が取りまとめられていることも踏まえ、実臨床における手技上の安全性を担保することは可能であり、申請者の対応は適切であると考えること。

(5) 本品の製造販売後安全対策について

1) 適正使用指針について

本品が拡大される適応においては、適切に使用されるためには、一定の規準が必要である。そのため、日本泌尿器科学会を中心に日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会、日本インターベンショナルラジオロジー学会及び日本結節性硬化症学会の4学会協力もと適切な患者の選択、術者の治療に対する習熟度、並びに緊急時や施術時に発生する可能性がある有害事象に対して適切に対処できる施設基準及び付帯事項が定められた適正使用指針が作成されている。また、本治療の標準化を図るために本品による治療を行うIVR学会医、泌尿器科医に対するトレーニングも計画している。

表：適正使用指針 概要（案）

TSC-AMLに対する凍結療法の適正使用指針（案）

- 本適正使用指針作成の背景

凍結療法はすでに小径腎癌に対して保険承認された治療法であるが、今回新たに結節性硬化症（TSC）に伴う腎血管筋脂肪腫（TSC-AML）に対しても使用可能となった。その背景としては、TSC-AMLの患者には年齢とともに次々にAMLが発生し、外科手術等を繰り返し実施することは技術的にも困難で現実的ではないことや、TSC-AMLに対する縮小効果が証明されているmTOR阻害薬エベロリムスも投与中止によりAMLの再増大がおこり、さらにはエベロリムスを永続的に内服し続けることは、特に若年患者において成長や妊娠等の面で問題となることなどが挙げられる。

TSC-AMLに対する凍結療法は有効性と安全性が期待できるが、それらを最大限に発揮するためには一定の規準が求められると考える。そこで本治療法に関わる4学会（日本泌尿器科学会、日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会、日本インターベンショナルラジオロジー（IVR）学会、日本結節性硬化症学会）ではTSC-AMLに対する凍結療法の適正使用指針を策定することとした。

- 使用目的

- ・ 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の増大抑制
- ・ 長期的な腎機能の維持、出血の予防

- 患者選択基準

適格基準

- ・ 結節性硬化症と確定診断された症例
- ・ 長径10mm以上、40mm以下の病変であること

適応除外基準

- ・ 妊娠中、もしくは妊娠の可能性のある症例
- ・ 安静指示の下、もしくは全身麻酔下の処置ができない症例
- ・ コントロール不良のてんかん発作を有する症例
- ・ 血液凝固異常を有する症例（血小板 $<50000/\text{mm}^3$ ）

- 施設基準

- ・ 診療科：泌尿器科または放射線科

- ・ 実施診療科の医師数：常勤 2 名以上
 - ・ 治療後の適切なフォローアップ体制を有する施設であること
 - ・ 緊急時に適切な処置を講ずる機能を有する施設であること
 - ・ 結節性硬化症に対する連携診療体制を有する施設であること
- 術者要件
 - ・ 結節性硬化症の治療に必要な画像診断ならびに経皮的凍結療法についての十分な専門的知識と経験を有する日本 IVR 学会専門医もしくは泌尿器科専門医が実施すること。術者は、日本 IVR 学会が開催する経皮凍結療法講習会を受講すること。
 - 付帯事項
 - ・ 凍結針の穿刺は画像誘導下で行い、治療範囲を画像で確認することが原則である。適応を決定する関連科カンファレンスのメンバーに画像に精通した日本医学放射線学会・放射線診断専門医や日本 IVR 学会専門医を加えること。
 - ・ 適応となる腫瘍の局在について：腎門部近傍に存在する腫瘍も適応となるが、血管構造や腎盂および尿管の損傷がないよう十分な画像モニタリング下の凍結治療法を行うことが肝要である。
 - ・ 病変が両腎に存在する場合、原則として片腎ごとに施術すること。
 - ・ 複数の病変を有する場合、1 回の施術で 30mm 径 3 個程度までの施術が望ましい。
 - ・ エベロリムス内服歴の有無は問わない。
 - ・ 繰り返し治療について：一度凍結した腫瘍に対する効果が不十分な場合、繰り返し治療は可とする。治療の間隔については、本疾患が良性疾患であるという特性を鑑み、半年以上は間隔をあけることが妥当と考えられる。腫瘍が多発しており複数回の治療が必要な患者では、治療の間隔については関連科カンファレンスで十分に検討すること。
 - ・ 学会等が実施する追跡調査に協力すること。

総合機構は、本品による TSC-AML に対する凍結療法は、患者選択が適切になされ、適切な症例に対して、慎重に適応される必要があることから、関連学会と連携し、患者選択基準、施設基準、術者要件等を含めた適正使用指針及び医師に対するトレーニングが必要との相談者の方針は適切であると判断した。また、適正使用指針の遵守を義務づけるため、引き続き、本適応においても承認条件を付すことが妥当と判断した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

申請者は、以下の理由から、使用成績調査により確認しなければならない懸念点は無く、使用成績調査は不要と説明した。

- Cryo-tsc-study において、少数例ではあるものの、日本人に対しての有効性及び安全性が確認されており、他の凍結療法や類似医療機器の臨床研究に関する文献においても Cryo-tsc-study の結果と矛盾する点は確認されておらず、製造販売後に引き続き検討すべき事項はないと考えられること。
- 本試験と同様の施術が可能になるよう、術者トレーニングだけでなく、関連学会により、一定の術者要件及び施設要件が設定される予定であること。
- 関連学会である日本結節性硬化症学会と連携し市販後の情報収集を行い、必要に応じて注意事項等情報、適正使用指針及びガイドラインの改正を行い、医療現場へ情報提供を行う予定であること。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者の説明に加えて本品の安全性については以下のように考える。

本品上市後の操作方法に関する安全性については、治療対象疾患は異なるものの、本品のニードルで穿刺する臓器（腎臓）やその際の操作方法が小径腎悪性腫瘍の治療と同一で、既に十分な使用実績が存在しているため、手技に関する安全性に大きな懸念はないと考える。また、文献報告により、腎機能等に関する安全性について、TSC-AML と小径腎悪性腫瘍への凍結療法に大きな差分がないことが評価されており、Cryo-tsc-study においても、本治療特有の安全性上の懸念は報告されていない。加えて、市販後安全対策として、術者トレーニングの実施及び関連学会と協力して適正使用指針を策定することにより、適切な患者選択や技術的な要件の担保も可能となり、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられることから、使用成績調査は不要と判断した。また、本品においては、通常の Good Vigilance Practice（GVP）省令に遵守した情報収集に加えて、関連学会と連携し市販後の情報収集も行う予定となっている。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（～1-2 先進医療に係る定期・総括報告書※）に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

＜GCP実地調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（～1-2 先進医療に係る定期・総括報告書※）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

※本調査の対象資料は、「ヘルシンキ宣言（平成 25 年）」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成 28 年 3 月 4 日医政発 0304 第 2 号、薬生発 0304 第 2 号、保発 0304 第 16 号。以後の改正を含む。）」、「個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年法律第 57 号）、「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）及び「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）に準拠して実施された臨床研究に基づく資料である。

4. 総合評価

本一変申請は、TSC-AML への適応を追加することを目的とした医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請である。本品の審査における主な論点は、(1) 新規に治験を行わず、Cryo-tsc-study をもって本品の承認申請における検証的試験とすることの妥当性について、(2) 本品の有効性及び安全性について、(3) 本品の臨床的位置づけについて、(4) 本品の製造販売後安全対策について、(5) 使用成績調査の要否についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 新規に治験を行わず、Cryo-tsc-study をもって本品の承認申請における検証的試験とすることの妥当性について

薬事承認申請に必要な臨床評価は、治験等、事前に策定された臨床試験実施計画書に基づき実施された試験成績を用いることが原則と考える。本申請に提出された本試験は、先進医療 B として実施されているが、医療機器 GCP 又は ISO14155 (ヒトを対象とした医療機器の臨床試験の GCP に関するガイドライン) の基準を満たすことが確認されている。

本品は、希少疾病用医療機器の指定を受け、臨床現場への早期導入が求められているものの、難病指定される TSC-AML のうち本品の対象となり得る症例数は限定的であるため、新たに検証的治験を実施することは困難であることを踏まえ、今回提出された本試験成績を含む既存データを用いて、本品の臨床評価を行うことは受け入れ可能と総合機構は判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

本品の有効性について、15 症例に対して主要評価項目である「凍結療法が施行された AML の 9 カ月後の DCR」は、100% (95%信頼区間 78.2% - 100.0%) であり、帰無仮説 DCR=0.5 に対する符号検定も有意であったことが示され、主要評価項目が達成された。また、副次評価項目として設定された ORR においても 93.3% (95%信頼区間 68.1% - 99.8%) であり、帰無仮説 ORR=0.5 に対する符号検定も有意であったことから、症例数は限定されているものの、本治療は TSC-AML に対して一定の有効性は示されていることから、本品を本邦の TSC-AML の治療選択肢の一つとしての有効性はあると、総合機構は判断した。

本品の安全性について、本試験において、Grade3 以上の有害事象は、15 例中 3 例 (20%) であり、AST 上昇、血尿、慢性腎臓病であった。AST 上昇及び血尿については、加療することなく自然軽快している。慢性腎臓病については、もともと腎機能が低下していた症例で発現していることから、添付文書上で腎機能が不良な患者への適応は注意して行う旨の注意喚起が記載されており、リスク低減措置がはかられた。また、腎機能以外の安全性について、特段懸念されるリスクは認められておらず、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は発現しなかった。以上の状況から、本試験で発生した有害事象、不具合等に残存するリスクは許容できると考えられることから、本品の安全性に関しても受け入れ可能と判断した。

(3) 本品の臨床的位置づけについて

本品による TSC-AML への凍結療法は現在の標準治療に代わり、第一選択とされうるものではないが、実臨床では標準療法が不適・不応な出血、破裂のリスク高い小径腫瘍を有する患者も存在し、本治療を必要とする患者が一部存在している。本品は、希少疾病用医療機器として指定を受け、国内への早期導入が求められていることも踏まえると、関連学会が作成する適正使用指針を遵守し、適切な症例に適応を限り、慎重に治療が実施されるのであれば、治療選択肢の 1 つとして導入することは受け入れ可能と総合機構は判断した。

(4) 本品の製造販売後安全対策について

本品による TSC-AML に対する凍結療法では、臨床現場で適切に使用されるためには、患者選択が適切に実施され、的確な症例に対して慎重に適応される必要がある。また、緊急時や施術時

に発生しうる有害事象に対しても適切に対処できる実施施設である必要もある。さらに、術者が凍結装置の特性や使用方法、治療プロトコルに関連する知識を的確に把握していない場合、本品が適切に使用されず、腎機能低下等の有害事象の発生につながる懸念がある。

よって、本品の製造販売後の安全対策については関連学会と連携し、患者選択基準、実施医及び施設要件等を含めた適正使用指針を策定した上で、術者トレーニング等による本品の適正な使用を徹底する必要があると判断した。また、適正使用指針の遵守を義務づけるために、本適応において承認条件を付することが妥当と判断した。

(5) 使用成績調査の要否について

本品による凍結療法は、本品のニードルで穿刺する臓器（腎臓）やその際の操作方法が小径腎悪性腫瘍の治療と同一で既に十分な使用実績があるため、その手技に関する安全性については、大きな懸念はないと考える。本申請対象である TSC-AML における安全性についても、実績のある小径腎悪性腫瘍と大きな差分は想定されず、TSC-AML における凍結療法の文献報告や Cryo-tsc-study においても、本治療特有の安全性上の懸念は報告されていない。加えて、市販後安全対策として、術者トレーニングの実施及び関連学会と協力して適正使用指針を策定することにより、適切な患者選択や技術的な要件の担保も可能となり、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられることから、使用成績評価の指定は不要と判断した。

なお、本品においては、通常の GVP 省令に遵守した情報収集に加えて、関連学会と連携しレジストリにより市販後治療成績の情報収集を行う予定となっている。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で、次の承認条件を付したうえで、承認して差し支えないと判断した。本申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<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。

適応症は小径腎悪性腫瘍、肝腫瘍である。

また、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和も含む）を目的に使用する。

- ・肺悪性腫瘍
- ・悪性骨腫瘍
- ・類骨骨腫
- ・骨盤内悪性腫瘍
- ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍
- ・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫

<承認条件>

冷凍手術器による治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講じること。

本品は、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であると判断する。

以上

参考文献

- [1] 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2023 年版
- [2] Shepherd, Charles W, Gomez, et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 792 - 796
- [3] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 140 - 151
- [4] Karina Trelborg, Tommy Kjærgaard Nielsen, Ernst Øyvind Østraat, et al. Laparoscopic cryoablation of adults: A report of four cases associated with tuberous sclerosis and 1 case of sporadic origin. *J Pediatr Urol*. 2016 Dec;12(6):384.e1 - 384.e6.
- [5] Anna Maria Ierardi, Mario Petrillo, Andrea Coppola, et al. Percutaneous microwave ablation of renal angiomyolipomas in tuberous sclerosis complex to improve the quality of life: preliminary experience in an Italian center. *Radiol Med*. 2019 Mar;124(3):176 - 183
- [6] S M Gregory, C J Anderson, U Patel. Radiofrequency ablation of large renal angiomyolipoma: median-term follow-up. *Endosc Int Open. Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Jun;36(3):682 - 9.
- [7] Garnon J, Van Strijen MJ, Nielsen TK, et al. Safety of percutaneous renal cryoablation: an international multicentre experience from the EuRECA retrospective percutaneous database. *Eur Radiol*. 2019;29(2): 660 - 671.
- [8] Duus LA, Junker T, Rasmussen BS, et al. Safety, efficacy, and mid-term oncological outcomes of computed tomography-guided cryoablation of T1 renal cancer. *Acta Radiol*. 2023;64(2):814 - 820.
- [9] Raja J, Pigg R, Li Y, et al. Percutaneous cryoablation of 100 anterior renal tumors: safety and technical success. *Abdom Radiol (NY)*. 2024;49(3):919 - 926.
- [10] Gregory F. Byrd, Eric J. Lawatsch, Hrair-George Mesrobian, et al. Laparoscopic cryoablation of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1512-6; discussion 1516.
- [11] Yi-Chia Lin, Burak Turna, Rodrigo Frota, et al. Laparoscopic Partial Nephrectomy versus Laparoscopic Cryoablation for Multiple Ipsilateral Renal Tumors. *European Urology*, 2008, 53 1210–1218
- [12] Andrew P. Steinberg, Mete Kilciler, Sidney C. Abreu, et al. Laparoscopic Nephron-Sparing Surgery for Two or More Ipsilateral Renal Tumors. *UROLOGY*, Volume 64, Issue 2, 2004, 255-258.
- [13] Quarionex Joel DeCastro, Mantu Gupta, Ketan Badani, et al. Synchronous Cryoablation of Multiple Renal Lesions: Short-term Follow-up of Patient Outcomes. *UROLOGY* 2010; 75: 303–306.
- [14] Yoshihisa Kodama, Daisuke Abo, Yusuke Sakuhara, et al. MR-guided Percutaneous Cryoablation for Bilateral Multiple Renal Cell Carcinomas. *Radiation Medicine* 2005, Vol. 23 No. 4, 303-307.
- [15] Zhamshid Okhunov, Joshua Chamberlin, Daniel M. Moreira, et al. Salvage Percutaneous Cryoablation for Locally Recurrent Renal-Cell Carcinoma After Primary Cryoablation. *Journal of Endourology* June 2016, Volume 30, Number 6.
- [16] W. Bruce Shingleton, Patrick E. Sewell, Jr. Percutaneous Renal Cryoablation of Renal Tumors in Patients with Von Hippel-Lindau Disease. *The Journal of Urology* March 2002, Vol. 167, 1268-1270.
- [17] Fernandez-Pello S, Hora M, Kuusk T, et al. Management of sporadic renal angiomyolipomas: A systematic review of available evidence to guide recommendations from European association of urology renal cell carcinoma guidelines panel. *Eur Urol Oncol*. 2020; 3: 57-72.

- [18] 難病情報センター、難病指定 158 結節性硬化症
- [19] Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T et al. Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients: an epidemiological study of 166 Japanese Patients. PLOS ONE, 2013; e63910.
- [20] Georges-Pascal Haber, Michael C. Lee, Sebastien Crouzet, et al. Tumor in Solitary Kidney: Laparoscopic Partial Nephrectomy vs Laparoscopic Cryoablation. BJU International, 2012, Vol 110 (1)
- [21] Buy Xavier, Hervé Lang, Julien Garnon, et al. Percutaneous renal cryoablation: prospective experience treating 120 consecutive tumors. American Journal of Roentgenology 201.6 (2013), 1353-1361.
- [22] Deng Wen, Luyao Chen, Yibing Wang, et al. Cryoablation versus partial nephrectomy for clinical stage T1 Frenal masses: a systematic review and meta-analysis. Journal of Cancer 10.5 (2019), 122.