

第117回先進医療会議(令和4年12月8日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
167	高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法	MRI-経直腸的超音波画像融合画像ガイド下前立腺標的生検、および経会陰式系統的12カ所生検により前立腺内部における癌局在診断が行われた限局性前立腺癌症例	ソナプレート500 (タカイ医科工業)	東海大学医学部 付属病院	67万円	23万2千円	10万円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山本 昇 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;">()</div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 単アーム試験、historical control との比較における非劣性試験(としての評価)と いう試験デザインのため、現在導入されている治療に対する優位性の証明は難し いと思われます。(あらたな治療選択肢としての確立を目指しているものと思われ ます) このため、効率性については「同程度」としました。

「高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法（整理番号B110）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

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

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法
適応症：MRI画像診断技術及び経会陰式前立腺生検により前立腺内部における癌局在診断が行われた限局性前立腺癌症例
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>MRI-経直腸的超音波画像融合画像ガイド下前立腺標的の生検、および経会陰式系統的12カ所生検による診断に基づいて本局所療法を実施するが、本医療機器は、治療領域を自由な形に設定でき、数ミリ単位で治療領域、非治療領域の組織変化の違いを鮮明にして治療することができる。また、治療領域を強力超音波により加熱することで、組織を熱凝固壊死させるが、強力超音波は焦点域のみを70～100℃に上昇させるため、介在組織を損傷することなく、前立腺癌を治療することが可能である。よって、尿道のみを温存した治療が可能であり、前立腺全体を手術療法や放射線治療により治療する、いわゆる根治的治療と比較して、有意に排尿機能を温存することができる。本局所療法は、上記のように正常組織や排尿機能を温存することができるため、患者のQOLを重視した治療方法といえる。さらに、繰り返し実施可能であり、短期入院での治療も可能であるという特徴もある。</p> <p>（概要）</p> <p>前立腺癌の約90%を占める限局性前立腺癌の治療は、低リスク群の一部に対する前立腺特異抗原（PSA）監視療法（無治療経過観察）と、その他に対する根治的治療（外科的切除及び放射線治療による全体照射）が一般的で、ロボット支援下根治的前立腺摘除術の有用性が示されている。一方で、根治的治療では、排尿機能や性機能障害の発生が問題となる。前立腺癌に対するFocal therapyは、「患者の予後に影響する癌を治療する一方、可能な限り正常組織を温存することにより、排尿および性機能を可能な限り温存する治療法」と定義されており、高密度焦点式超音波療法（high-intensity focused</p>

ultrasound、HIFU)を用いて開始された。低リスク群の患者を中心に臨床研究として実施されたが、MRI 画像や生検技術の向上に伴い、最近では根治的治療の対象となってきた中リスク群および高リスク群の患者に対する治療が対象となっている。

本研究では、前立腺内部における癌局在診断が行われた限局性前立腺癌症例を対象として、HIFU による局所療法を実施し、その制癌効果および低侵襲性について、前向きに検討する。なお、主要および副次評価項目は、過去に限局性前立腺癌に対して、前立腺全体をロボット支援下根治的前立腺摘除術により治療した症例のデータと後方視的に比較する。

- ・ 主要評価項目：5年無再発生存割合、尿失禁の出現割合
- ・ 副次評価項目：1)試験治療後4週目に撮影した dynamic MRI による癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、2)有害事象、3)経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域内である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域内再発割合、4)経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域外である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域外再発割合、5)5年全生存割合、6)試験治療を2回施行する必要があった患者の割合、および試験治療を2回施行する必要があった患者における合併症等の割合、7)再発後に実施された治療内容

予定試験期間：jRCT 公開日～2031年11月30日

(登録期間：～2025年11月30日、観察期間：～2030年11月30日)

予定症例数：310例

(効果)

HIFU を用いた本技術により、尿道のみを温存した治療が可能であり、前立腺全体を手術療法や放射線治療により治療する、いわゆる根治的治療と比較して、同様の治療成績を得つつ有意に排尿機能を温存できる。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は1,002,890円。先進医療に係る費用は669,250円。

患者負担額は770,101円である。

申請医療機関	東海大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1) 開催日時：令和2年12月10日(木) 16:00～

(第109回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

東海大学医学部付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

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

(本会議での評価結果)

第109回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

※第109回議事録も参照のこと。

【第2回目審議】

(1) 開催日時：令和3年11月12日(金) 16:00～

(第125回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

東海大学医学部付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が再度行われた。

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

(本会議での再評価結果)

第125回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東海大学医学部付属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書類に適切に反映させ、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

(本会での検討結果)

第125回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる指摘事項に対する回答参照

医療技術の概略図: 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

背景: 限局性前立腺癌の標準治療は、前立腺全体を切除、あるいは全体を放射線で治療する、いわゆる“**根治的治療**”である。しかし、これらの治療では、**排尿障害(尿失禁)**や**性機能障害(勃起、射精障害)**が生じやすいことが報告されている。

本医療技術の概要: 厳格な患者選択のもと、**集束超音波を照射する治療装置**(Sonablate®)を経直腸的に挿入し、事前に診断された**臨床的に意義のある前立腺癌(significant cancer)の局在領域、およびその周囲組織を治療する一方、正常組織を可能な限り温存し、機能温存と癌制御の両立を目指す治療法**である。

主に使用する機器: Sonablate®500 (詳細はSonablate®500概要書参照)

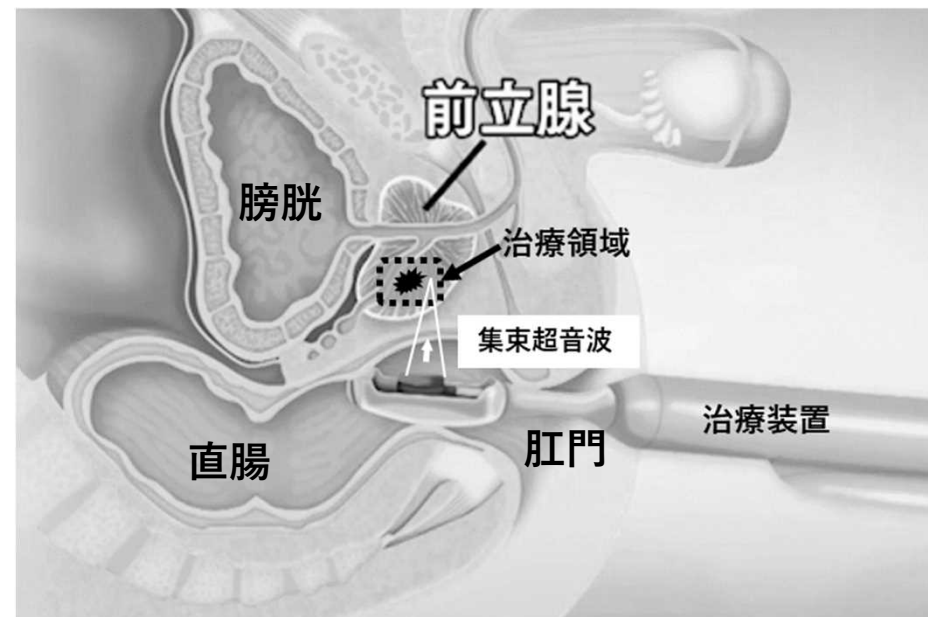
実施場所: 手術室, 麻酔: 全身麻酔, あるいは腰椎麻酔

体位: 開脚位

患者選択: ①血清PSA値が20ng/mL以下の患者。②年齢が20歳以上の患者。③臨床的に意義のある癌(significant cancer)の局在診断が行われた限局性(転移の認められない)前立腺癌でcT1c-cT2cN0M0およびGleason Score4+4=8以下の患者。④本研究への参加にあたり十分な説明を受け、本人の自由意思により文書による同意を得られた患者。⑤内分泌療法を実施していない患者、あるいは、内分泌療法終了(中断)後、同意取得時まで半年以上が経過していること。⑥直腸浸潤が疑われない患者。

<本邦における治療実績に関する文献>

1. 小路 直, 他. MRI-TRUS融合画像ガイド下生検により診断された限局性前立腺癌に対する高密度焦点式超音波療法をもちいたFocal Therapy: 1年間の前向き臨床試験成績. 日本泌尿器科学会雑誌 2018; 109: 194-203.
2. Shoji S, et al: Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for the localized prostate cancer for Asian based on the localization with MRI-TRUS fusion image-guided transperineal biopsy and 12-cores transperineal systematic biopsy: prospective analysis of oncological and functional outcomes. Int J Clin Oncol 2020 ; 25: 1844-53.



本医療技術の評価方法

主要評価項目: 5年無再発生存割合、尿失禁の出現割合

副次的評価項目: 試験治療後4週目に撮影したdynamic MRIによる癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、有害事象 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0を使用)、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域内である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域内再発割合、また、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域外である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域外再発割合、5年全生存割合、試験治療を2回施行する必要があった患者の割合、および試験治療を2回施行する必要があった患者における合併症等の割合、再発後に実施された治療内容

標準治療である**ロボット支援下根治的前立腺摘除術**のヒストリカルコントロールをもちいて、**5年無再発生存割合**および**尿失禁の出現割合**を比較検討し、**本医療技術の有用性について評価**する。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：高密度焦点式超音波治療器（製品名：Sonablate500）

先進医療での適応疾患：限局性前立腺癌

臨床研究 (Total Therapy)

- ・対象：限局性前立腺癌
- ・治療方法：Sonablate500による治療
- ・期間：1999年～2007年
- ・患者数：517例 (T1c～T3N0M0)
- ・結果の概要：
 - 5年生化学的非再発率
 - ・低リスク群 (142例)：84%
 - ・中リスク群 (197例)：64%
 - ・高リスク群 (178例)：45%
 - 合併症

尿道狭窄	16.6%
尿閉	13.2%
精巣上体炎	4.4%
尿道直腸瘻	0.9%
尿失禁	0.8%
膀胱頸部硬化症	0.6%
血精液症	0.3%
会陰浮腫	0.3%
勃起不全	28.9%
逆行性射精	20.3%

臨床研究 (Focal Therapy)

- ・対象：限局性前立腺癌
- ・治療方法：Sonablate500による治療
- ・期間：1年間
- ・患者数：10例
- ・結果の概要：
 - ・血清PSA値評価：治療前と比較して有意に低下。
 - ・前立腺生検：治療6か月の生検では、治療領域外からsignificant cancerが1例で検出された。
 - ・IPSS, OABSS, 最大尿流量, IIEF-5, EPIC, SF-36：治療前後で有意な憎悪なし。
 - ・有害事象：
 - 尿路感染症：1例(Grade 2)
 - 切迫性尿失禁：1例(Grade 1)

先進医療 (Focal Therapy)

- ・試験名：高密度焦点式超音波治療法を用いた前立腺癌局所療法
- ・試験デザイン：単群非盲検
- ・期間：JRCT公開日～2031年11月31日
- ・被験者数：310例
- ・主要評価項目：癌再発性の有無、尿失禁の出現割合
- ・副次評価項目：試験治療後4週目に撮影したdynamic MRIによる癌局在の血流解析に基づく治療領域の血流消失の有無、有害事象 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0を使用)、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域内である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域内再発割合、また、経過観察中の生検における癌検出部位が試験治療領域外である再発、又は死亡をイベントとした5年無試験治療領域外再発割合、5年全生存割合、試験治療を2回施行する必要があった患者の割合、および試験治療を2回施行する必要があった患者における合併症等の割合、再発後に実施された治療内容

治験

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：①同意取得時点の血清PSA値が20ng/mL以下の患者、②同意取得時点の年齢が20歳以上の患者、③臨床的に意義のある癌 (significant cancer) の局在診断が行われた限局性 (転移の認められない) 前立腺癌の患者。以下a及びbを満たす患者。a. cT1c-cT2cNOMOの限局性前立腺癌のうち、Gleason scoreが4+4=8以下の症例*但し、Gleason score 4+4を治療対象にする場合は、年齢70歳以上、身体機能の低下により手術が困難な場合、骨盤の他疾患に対する放射線治療後のために前立腺癌に対する放射線治療が困難な場合に限定する。b. 両側のPeripheral zoneおよび、尿道すべてを治療領域に含む症例では、性機能および排尿機能に影響が予想され、Focal therapyの有用性が得られない可能性があるため、対象症例から除外する。④本研究への参加にあたり十分な説明を受け、本人の自由意思により文書による同意を得られた患者、⑤内分泌療法を実施していない患者、あるいは、内分泌療法終了 (中断) 後、同意取得時まで半年以上経過していること、⑥直腸浸潤が疑われない患者

除外基準：①肛門狭窄により経直腸的超音波プローブが挿入困難な患者、②径10mm以上の前立腺結石が標的よりも直腸側に存在する患者、③焦点距離 (Sonablate500の場合は4cm) を超える場所に標的がある患者、④全身麻酔、腰椎麻酔が実施不可能な患者、⑤去勢抵抗性前立腺癌と診断されている患者、⑥すでに尿失禁が認められ、尿パッドを日常的に使用している患者、⑦糖尿病の既往があり、コントロール不良な症例 (同意取得前3カ月以内の血液検査でHba1c 8.0以上)、⑧抗凝固薬あるいは抗血小板薬を各薬剤別に推奨される期間の休薬がされていない患者、⑨血液凝固系障害があり、同意取得前3カ月以内に外科手術困難と評価された患者 (血小板数 $<10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、PT-INR >2.0)、⑩同意取得前3カ月以内に易感染症状態と評価された患者 (WBC $<3.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$)、⑪血液検査において、WBC $>12 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、血小板数 $>70 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、クレアチニン (Cr) $>2.0 \text{ mg/dL}$ 、AST $>100 \text{ IU/L}$ 、ALT $>100 \text{ IU/L}$ 、またはヘモグロビン $<8.0 \text{ g/dL}$ の患者、⑫その他、研究責任医師または分担医師が不適当と判断する者

予測される有害事象：尿路感染、直腸瘻 (尿道直腸瘻)、腎および尿路障害・その他 (尿道狭窄)、尿閉、尿失禁、血尿、勃起不全、性器浮腫、前立腺痛、肛門痛、痔出血

欧米での現状
 薬事承認：米国 (有)
 欧州 (有)
 ガイドライン記載：(無)
 進行中の臨床試験 (無)