

令和 4 年 12 月 1 日

「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」ワーキンググループ
委員各位

日本 IVR 学会理事長
山門亨一郎
日本 IVR 学会薬事委員長
三村秀文



要望書

平成 29 年 4 月 28 日開催の「第 27 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で、当学会から要望しました放射性ビーズ「SIR-Spheres microspheres」をニーズ選定していただきましたが、その後、企業からの承認申請が進んでいません。新たに国内開発を検討中の製品「TheraSphere」が確認されたため品目の追加を要望します。ご検討いただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

以上

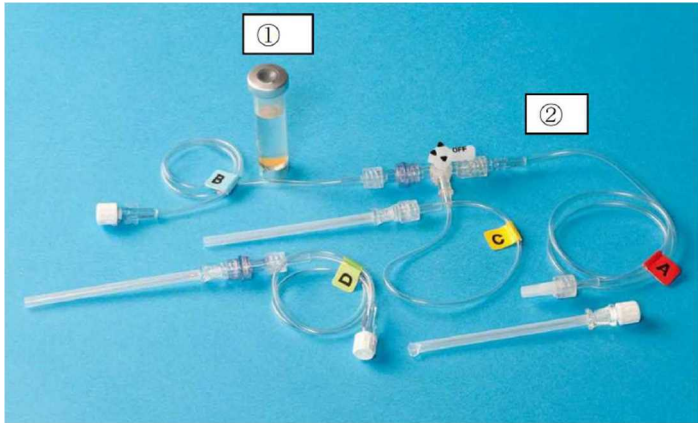


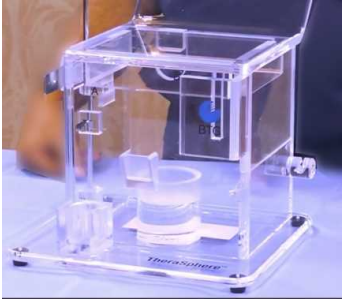
早期導入を要望する医療機器の品目追加に関する要望書

1. 要望品目の追加に至った背景

平成 29 年 4 月 28 日開催の「第 27 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で、当学会から要望しました放射性ビーズ「SIR-Spheres microspheres」をニーズ選定していただきましたが、その後、企業からの承認申請が進んでいません。今般、新たに国内開発を検討中の製品（TheraSphere™）が確認されたため品目の追加を希望いたします。

2. 製品情報の比較

	製品名: SIR-Spheres microspheres (ニーズ選定済み)	製品名: TheraSphere™
企業名	Sirtex Medical Limited	Boston Scientific Corporation
要望する適応疾患	外科手術、ラジオ波凝固療法などのアブレーション治療、血管塞栓療法、化学療法、放射線治療などの標準的治療が不適・不能の肝悪性腫瘍。	
使用目的	肝悪性腫瘍に対し、血管造影の技術を用いて腫瘍内血管に本品を注入し、本品からのβ線照射によりがん組織の死滅を図る。	

	製品名: SIR-Spheres microspheres (ニーズ選定済み)	製品名: TheraSphere™
構成品	① Vバイヤル ② デリバリーセット 	① TheraSphere Y-90 ガラスマイクロスフェア ② TheraSphere 投与セット ③ TheraSphere 投与アクセサリキット   
動作原理	本品はβ線を放射する Yttrium-90 (Y-90) を含む、球状塞栓物質であり、血管撮影用カテーテルを介して、腫瘍を栄養する肝動脈枝に注入されることにより腫瘍内の血管に到達後停滞し、周囲組織にβ線を照射する。	

3. 海外での承認状況の比較

米国	製品名: SIR-Spheres microspheres (ニーズ選定済み)	製品名: TheraSphere™
承認年月日	2002年3月5日	2021年3月17日 (1999年12月10日 Humanitarian Device Exemption (HDE))
PMA/510K/HDE Number	P990065	P200029 (H980006)
承認されている適応の内容	切除不能な大腸癌肝転移に対する FUDR (フルオロウリジン) 肝動注化学療法の補助としての治療	切除不能な孤立性肝細胞がん (直径 1-8 cm) に対する局所的な腫瘍制御を目的とした選択的内照射療法 (SIRT)

欧州	製品名: SIR-Spheres microspheres (ニーズ選定済み)	製品名: TheraSphere™
CE マーク年月日	2002年3月5日	2005年11月
承認されている適応の内容	肝悪性腫瘍	肝悪性腫瘍

4. SIR-Spheres microspheres（ニーズ選定品）と TheraSphere™（本品目）の比較

	製品名: SIR-Spheres microspheres（ニーズ選定済み）	製品名: TheraSphere™
投与方法	レジン（スルホン化スチレン-ジビニルベンゼン乳化共重合体）であり、医療機関において準備したイットリウムをその表面に結合させ用時調整して使用する。	TheraSphere™ は酸化アルミニウム、二酸化ケイ素、酸化イットリウムのガラスフリットを球状加工したガラスビーズであり、製造所の原子炉においてその酸化イットリウムを原子炉で活性化した後、既に放射性活性を持った状態で医療機関へ供給されるため医療機関での調整が不要である。
ビーズの特性	ビーズ 1 個当たりの放射線量は平均 50Bq	ビーズ 1 個当たりの放射線量は平均 2500Bq （患者に投与される放射線量は腫瘍の体積等を基に計算されるため、投与放射線量に大きな違いはないが、本品の方がより少ないビーズで治療が可能である。そのため、注入時のビーズによる血流停滞、それに伴う意図しない血管へのビーズ流入の可能性が低いという利点がある。例えば、ビーズが消化管へ向かう血管に流入した場合、消化管障害を惹起する可能性があるが、本品ではその可能性が低いという利点がある。）
代表的な試験名	SARAH ¹	LEGACY study ²
実施国	仏国	米国
実施期間	2011/12/5-2015/3/12（症例登録期間）	2014/2/13-2018/12/31
試験デザイン	前向き、非盲検、ランダム化、多施設	後ろ向き、単群、多施設

	製品名: SIR-Spheres microspheres (ニーズ選定済み)	製品名: TheraSphere™
試験概要	<p>年齢 18 歳以上、余命 3 ヶ月以上、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス 0 または 1、Child-Pugh 分類 A または B スコア 7 以下で局所進行肝細胞癌 (Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC] stage C) 患者、または切除、焼灼により根治後に切除、移植、焼灼の適応とならない新たな病変を有する患者、2 回の TACE で不応であった患者を対象。被験者はソラフェニブ投与群と SIRT 群に 1:1 で割付けられた。主要評価項目は全生存期間 (OS) であった。副次的評価項目として、無増悪生存期間 (PFS)、奏効率、QOL スコア (QLQ-C30)、有害事象等が収集された。</p>	<p>切除不能な孤立性肝細胞がん患者において本治療法の局所腫瘍コントロールと効果持続期間を評価。本試験に参加した 3 施設で 2014/2/13 から 2017/12/22 の間に本品による治療を受けた 162 例を対象とした。主要評価項目は以下の複合エンドポイントの達成率とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> Localized mRECIST(※)評価による ORR (奏効率) が 40%以上であること 効果がみられた患者の 60%以上において Localized mRECIST(※)評価による DOR (効果持続期間) が 6 ヶ月以上であること <p>副次的評価として RECIST1.1(※)、mRECIST(※)による評価、有害事象の収集も行った。</p> <p>(※) RECIST 1.1 は腫瘍縮小効果を評価する上で一般的に用いられる評価手法である。mRECIST (modified RECIST) は造影剤による腫瘍濃染を評価することで、特に肝細胞癌において多くみられる腫瘍の縮小を伴わない細胞壊死効果を確認するために用いられる。なお、RECIST は通常、全身の腫瘍のうち、大きなものから順に最大 5 個が評価対象として選択されるが、本品は肝内病変の治療を目的としているため肝内に限局 (Localized) した評価を主要評価項目として設定している。</p>

<p>試験成績</p>	<ul style="list-style-type: none"> 237 例が SIRT 群、222 例がソラフェニブ群に割付けられた。SIRT 群の 53 例 (22%) は SIRT が施行されず、うち 26 例はソラフェニブが投与された。 フォローアップの中央値は SIRT 群で 27.9 か月 (四分位範囲 21.9-33.6)、ソラフェニブ群で 28.1 か月 (四分位範囲 20.0-35.3) であった。 全生存期間の中央値は SIRT 群で 8.0 か月 (95%CI: 6.7-9.9)、ソラフェニブ群で 9.9 か月 (95%CI: 8.7-11.4)、ハザード比は 1.15 (95%CI: 0.94-1.41, p=0.18) であった。 PFS の中央値は SIRT 群で 4.1 か月 (95%CI: 3.8-4.6)、ソラフェニブ群で 3.7 か月 (95%CI: 3.3-5.4)、ハザード比は 1.03 (95%CI: 0.85-1.25, p=0.76) であった。 RECIST 1.1 による評価において、完全奏功及び部分奏功と判定された被験者の割合は SIRT 群で 19% (95%CI: 13.7-25.4) であり、ソラフェニブ群で 12% (95%CI: 7.5-16.9) を有意に上回った (p=0.0421)。 QOL スコア (QLQ-30) は SIRT 群がソラフェニブ群を有意 (group effect p=0.0048, time effect p<0.0001) に上回り、時間と共に両者の差は開く傾向であった (group-time interaction p=0.0447)。 安全性の解析対象集団において、少なくとも一つの重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、SIRT 群 226 例中 174 例 (77%)、ソラフェニブ群 216 例中 176 例 (82%) であった。グレード 3 以上の治療に関連した最も頻度の高い有害事象は SIRT 群、ソラフェニブ群の順にそれぞれ疲労で 20 例 (9%)、16 例 (7%)、肝機能不全 25 例 (11%)、27 例 (13%)、肝機能値の上昇 20 例 (9%)、16 例 (7%)、血液学的異常 23 例 (10%)、30 例 (14%)、下痢 3 例 (1%)、30 例 (14%)、腹痛 6 例 (3%)、14 例 (6%)、クレアチニン上昇 4 例 (2%)、12 例 (6%)、手足症候群 1 例 (<1%)、12 例 (6%) であった。 治療と関連が疑われる死亡は SIRT 群で 19 件、ソラフェニブ群で 12 件発現した。 	<ul style="list-style-type: none"> Localized mRECIST 評価による ORR は 72.2% (95%CI: 64.9, 78.5) であった Localized mRECIST 評価による DOR は効果がみられた患者の 76.1% (95%CI: 67.6, 82.9) で 6 ヶ月以上であった 上記より本試験の主要評価項目は達成された。 RECIST 1.1 評価における ORR は 46.3% (95%CI: 38.8, 54.0)、DOR は効果がみられた患者の 72.0% (95%CI: 61.0, 80.9) で 6 ヶ月以上であった mRECIST 評価における ORR は 68.5% (95%CI: 61.0, 75.2)、DOR は効果がみられた患者の 74.8% (95%CI: 66.0, 81.9) で 6 ヶ月以上であった CTCAE における Grade 3 以上のイベントが 31 例 (19.1%) で確認された (貧血 1、消化管障害 7、疲労 1、発熱 1、腹水 3、胆管閉塞 1、門脈塞栓症 1、感染 4、ビリルビン上昇 3、INR 上昇 2、リンパ球数減少 12、血小板数減少 1、白血球数減少 1、高アルブミン血症 1、筋骨格系障害 2、神経系障害 1、呼吸困難 1、肺塞栓症 1)。Grade4 (血小板数の悪化)、Grade5 (脳神経系障害) が 1 例ずつ発現したが、いずれも手技/機器と関連のないものであった。 重篤な有害事象は 16 例 (9.9%) で発現し、うち、9 例 (5.6%) が手技/機器との関連が否定できないものであった。また、放射線による肝障害は確認されなかった。全死亡例が 19 例 (11.7%) であり、うち 12 例が原疾患の増悪によるもの、5 例が死因の特定なし、1 例が多臓器不全、1 例が手技後 66 日に発現した重篤な有害事象 (脳血管障害) によるものであった。また、手技/機器と関連した死亡は確認されなかった。なお、肝移植、肝切除を受けた患者でそれぞれ 1 例ずつの死亡が確認された (いずれも手技後 3 年)。
-------------	--	--

＜補足 1＞両製品の臨床試験成績の比較について

安全性、有効性について、両者の直接的な比較が行われた試験はない。また、放射性ビーズは様々な癌の種類、治療のステージで用いられており、文献間での患者背景等が異なるため、正確な間接的比較も難しい状況である。しかしながら、既存の文献情報を元に可能な範囲で、以下、安全性と有効性について両製品を比較する。

安全性については、肝細胞癌を対象とした両者の安全性に関するシステマティックレビュー³では、SIR-Spheres microspheres において胃潰瘍、肝性脳症、胆嚢炎、肝不全、胸水の発現率が高く、Grade3 以上の肝胆道系の有害事象が多くみられている。一方、TheraSphere™ では Grade3 以上の腹水や悪心が SIR-Spheres microspheres と比べ多く確認されている。なお、当該システマティックレビューに用いられた TheraSphere™ の報告は SIR-Spheres microspheres の報告と比較して肝機能の悪化した患者の組入れが高い傾向であり、それにより腹水が TheraSphere™ で多く発現したことが考察中で示唆されている。また、フォローアップ期間が長かったことなどの違いがみられるものの、TheraSphere™ は SIR-Spheres microspheres と比較して胃腸や肺の有害事象が少なかったと結論付けられている。これは、上記のビーズの特性（＝ビーズの投与量が少なくて済む）が寄与していることが示唆される。

有効性については、システマティックレビュー等の報告はないが、肝内胆管癌については、後ろ向きに両製品の比較が行われた文献があり、RECIST1.1 評価では、統計学的有意差をもって TheraSphere™ は SIR-Spheres microspheres の治療成績を上回っており、全生存期間では両者に有意差はなかった⁴。肝細胞癌及び転移性肝癌については、両製品を直接比較した試験は存在しない。

<補足2> (LEGACY study を含めた) 癌種別の TheraSphere™ を用いた代表的な臨床試験の成績について

①肝細胞癌

書誌事項	Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. ²
使用機器	TheraSphere™
試験・研究デザイン	後ろ向き、単群、多施設
対象	切除不能な孤立性肝細胞がん患者において本治療法の局所腫瘍コントロールと効果持続期間を評価。本試験に参加した 3 施設で 2014/2/13 から 2017/12/22 の間に本品による治療を受けた 162 例
目的	<p>本試験は FDA の PMA 承認のため実施された。上記対象における本品の有効性・安全性を評価。主要評価項目は以下の複合エンドポイントの達成率とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> Localized mRECIST 評価による ORR (奏効率) が 40%以上であること 効果がみられた患者の 60%以上において Localized mRECIST 評価による DOR (効果持続期間) が 6 ヶ月以上であること <p>副次的評価として RECIST1.1、mRECIST による評価、有害事象の収集も行った。</p> <p>(注) RECIST 1.1 は腫瘍縮小効果を評価する上で一般的に用いられる評価手法である。mRECIST (modified RECIST) は造影剤による腫瘍濃染を評価することで、特に肝細胞癌において多くみられる腫瘍の縮小を伴わない細胞壊死効果を確認するために用いられる。なお、RECIST は通常、全身の腫瘍のうち、大きなものから順に最大 5 個が評価対象として選択されるが、本品は肝内病変の治療を目的としているため肝内に限局 (Localized) した評価を主要評価項目として設定している。</p>
結果	<ul style="list-style-type: none"> Localized mRECIST 評価による ORR は 72.2% (95%CI: 64.9, 78.5) であった Localized mRECIST 評価による DOR は効果がみられた患者の 76.1% (95%CI: 67.6, 82.9) で 6 ヶ月以上であった 上記より本試験の主要評価項目は達成された。 RECIST 1.1 評価における ORR は 46.3% (95%CI: 38.8, 54.0)、DOR は効果がみられた患者の 72.0% (95%CI: 61.0, 80.9) で 6 ヶ月以上であった mRECIST 評価における ORR は 68.5% (95%CI: 61.0, 75.2)、DOR は効果がみられた患者の 74.8% (95%CI: 66.0, 81.9) で 6 ヶ月以上であった CTCAE における Grade 3 以上のイベントが 31 例 (19.1%) で確認された (貧血 1、消化管障害 7、疲労 1、発熱 1、腹水 3、胆管閉塞 1、門脈塞栓症 1、感染 4、ビリルビン上昇 3、INR 上昇 2、リンパ球数減少 12、血小板数減少 1、白血球数減少 1、高アルブミン血症 1、筋骨格系障害 2、神経系障害 1、呼吸困難 1、肺塞栓症 1)。Grade4 (血小板数の悪化)、Grade5 (脳神経系障害) が 1 例ずつ発現したが、いずれも手技/機器と関連のないものであった。 重篤な有害事象は 16 例 (9.9%) で発現し、うち、9 例 (5.6%) が手技/機器との関連が否定できないものであった。また、

	放射線による肝障害は確認されなかった。全死亡例が 19 例 (11.7%) であり、うち 12 例が原疾患の増悪によるもの、5 例が死因の特定なし、1 例が多臓器不全、1 例が手技後 66 日に発現した重篤な有害事象 (脳血管障害) によるものであった。また、手技/機器と関連した死亡は確認されなかった。肝移植、肝切除を受けた患者でそれぞれ 1 例ずつの死亡が確認された (いずれも手技後 3 年)。
--	--

② 肝内胆管癌

書誌事項	Buettner S, Braat AJAT, Margonis GA, Brown DB, Taylor KB, Borgmann AJ, Kappadath SC, Mahvash A, IJzermans JNM, Weiss MJ, Lamarca A, Bell JK, Valle JW, Hagendoorn J, Koerkamp BG, Sze DY, Lam MGEH. Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. ⁴
使用機器	TheraSphere™ (22 例), Sir-Spheres (92 例)
試験・研究デザイン	後ろ向き、単群、多施設
対象	欧州及び米国の 6 施設において 2006/6 から 2017/2 の間に放射性ビーズを使った治療が行われた肝内胆管癌患者 115 例 (1 例は両マイクロスフィアで治療) を後ろ向きに評価。
目的	切除不能な肝内胆管癌患者における Y90 放射線塞栓療法の結果について評価
結果	<ul style="list-style-type: none"> 臨床検査においてグレード 3 以上の毒性は 4 例 (4%) で認められ、製品間で違いは認められなかった。 RECIST1.1 評価において部分奏功がみられた患者は TheraSphere™ で 5 例 (25%)、Sir-Spheres で 2 例 (3%) であった (p=0.008)。 初回診断からの全生存期間及び初回治療からの全生存期間はそれぞれ、29 か月 (95%CI: 21-37 か月)、11 か月 (95%CI: 8-13 か月) で両製品間で差はみとめられなかった (順に p=0.730、p=0.475)。 5 例 (4%) について治療後に根治を目的とした切除が可能であった。

③ 大腸癌肝転移

書誌事項	Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG 2nd, Herrmann K, Brown E, Zuckerman D, Wilson G, Kim TY, Weaver A, Ross P, Harris WP, Graham J, Mills J, Yubero Esteban A, Johnson MS, Sofocleous CT, Padia SA, Lewandowski RJ, Garin E, Sinclair P, Salem R; EPOCH Investigators. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. ⁵
使用機器	TheraSphere™
試験・研究デザイン	前向き、ランダム化、多施設
対象	一次治療後に進行のみられる大腸癌肝転移患者。欧米及びアジア等の 95 施設から 428 例が登録された。2012/1 (第一症例登録日) ~2020/8 (最終症例最終観察日)。
目的	一次治療で進行のみられる大腸癌肝転移患者を対象に、二次治療の化学療法に Y90 による内照射を追加した場合の安全性と

	有効性を検討する。主要評価項目は RECIST 1.1 評価を用いた独立判定による無増悪生存期間 (PFS) と肝内病変に限定した PFS (hPFS)。
結果	<ul style="list-style-type: none"> 本要望品目を化学療法に追加すると、PFS が 7.2 ヶ月から 8.0 ヶ月に延長し、hPFS が 7.2 ヶ月から 9.1 ヶ月に延長した。これらの増加は統計的に有意であり、試験の成功基準を満たした (PFS: HR 0.69; 片側 p=0.0013; hPFS: HR 0.59; 片側 p<0.0001)。 本要望品目+化学療法群の全奏効率は、化学療法単独群よりも良好であった。 化学療法に関連する有害事象は群間で同等であった。 新しい予期せぬ安全性上の懸念は認められなかった (本要望品目投与後 30 日以内の死亡なし)。 本要望品目により追加の化学療法を受ける能力は損なわれなかった (対照群と同量の化学療法の投与が可能であった)。

④ 種々の臓器からの肝転移

書誌事項	Benson AB 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, Rilling W, Siskin G, Wiseman G, Cunningham J, Houghton B, Ross M, Memon K, Andrews J, Fleming CJ, Herman J, Nimeiri H, Lewandowski RJ, Salem R. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. ⁶
使用機器	TheraSphere™
試験・研究デザイン	前向き、単群、多施設
対象	第 II 相試験 (IDE 下で実施) の中で米国 4 施設において 2007/1 から 2009/10 の間に本要望品目を使った治療が行われた標準治療後に進行のみられた切除不能の転移性肝癌患者 151 例を評価。原発巣及び症例数の内訳は大腸癌 61 例、神経内分泌腫瘍 (NET) 43 例、その他 47 例であった。
目的	安全性、奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) について評価。主要評価項目は PFS、副次的評価項目は安全性、肝 PFS (hPFS)、奏効率及び全生存期間とした。
結果	<ul style="list-style-type: none"> 疼痛 (12.8%)、ALP 上昇 (8.1%)、高ビリルビン血症 (5.3%)、リンパ球減少 (4.1%)、腹水 (3.4%)、嘔吐 (3.4%) を含むグレード 3/4 の有害事象が確認された。 病勢制御率 (DCR) は大腸癌、NET、その他の順に 59%、93%、63%であった。 PFS の中央値は大腸癌で 2.9 か月、その他の原発巣で 2.8 か月であった (NET は到達せず)。 治療からの生存期間の中央値は大腸癌で 8.8 か月、その他で 10.4 か月であった (NET は到達せず)。

【参考文献】

1. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E *et al.* Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled Phase III trial. *Lancet Oncol.* 18(12), 1624–1636 (2017).
2. Salem, R. *et al.* Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology* (2021) doi:10.1002/hep.31819.
3. Kallini, J. R. *et al.* Comparison of the Adverse Event Profile of TheraSphere® with SIR-Spheres® for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 40, 1033–1043 (2017).

4. Buettner, S. *et al.* Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **31**, 1035-1043.e2 (2020).
5. Mulcahy MF, *et al.* Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 10;39(35):3897-3907. doi: 10.1200/JCO.21.01839. Epub 2021 Sep 20.
6. Benson AB 3rd, *et al.* Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer.* 2013 Oct;49(15):3122-30. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.012. Epub 2013 Jun 15.

5. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<米国>

① 肝細胞癌

ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 2.2022 Hepatocellular Carcinoma (肝細胞癌)
発行元	NCCN
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切除不能で移植の候補とならない患者に対して、動脈アプローチによる治療 (Arterially directed therapies) は選択肢の一つである。 ・ 動脈アプローチによる治療には TAE、TACE、DEB-TACE と共に Y90 を用いた放射線塞栓療法が含まれる。 ・ 放射線塞栓療法は一定の進行した HCC 患者 (例えば、門脈主幹閉塞でなく、部分的な閉塞を伴う患者等) に対して有効である。

② 肝内胆管癌

ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 2.2022 Biliary Tract Cancers : Intrahepatic Cholangiocarcinoma (肝内胆管癌)
発行元	NCCN
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切除不能な肝内胆管癌における局所治療は選択肢の一つである。 ・ 局所療法の治療方針は肝細胞癌に従う。

③ 大腸癌肝転移

ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 1.2022 Colon Cancer (大腸癌肝転移)
発行元	NCCN
要望内容に関連する	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切除不能の同時性の肝転移患者に局所治療を考慮しても良い。

記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> 重要な肝転移であり化学療法に不応、不適で十分に選択された患者における動脈アプローチによる治療、特に Y90 マイクロスフェアは選択肢の一つである。
-----------	---

④ 神経内分泌腫瘍の肝転移

ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 1.2022 Neuroendocrine and Adrenal Tumors (神経内分泌腫瘍)
発行元	NCCN
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> 重要な肝転移であり化学療法に不応、不適で十分に選択された患者における動脈アプローチによる治療、特に Y90 マイクロスフェアは選択肢の一つである (高分化 NEN (NET) の治療では、重要な肝転移病変への直接的な治療が検討される)。 特に以下のシナリオにおいて放射線塞栓療法が検討される。「葉全体または区域への病変分布」、「Whipple 手術や胆道ステント等が留置された患者(TAE/TACE と比較し胆管部の感染リスクが低い)」、「放射線塞栓療法は TAE/TACE と比べ忍容性が高い。但し、両葉に治療を受けた患者のうち、長期生存者において放射線塞栓による慢性肝毒性 (RECHT) が懸念される。」、「放射線塞栓と PRRT の優先順に関するエビデンスは現時点でない」。 切除不能の肝転移病変において、肝局所療法 (血管塞栓療法、化学塞栓療法、放射線塞栓療法) は推奨される。

<欧州>

① 肝細胞癌

ガイドライン名	BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update (肝細胞癌)
発行元	European Association for the Study of the Liver
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> BCLC-0(※)において RFA や切除が不可の場合、TACE は望ましいオプションである。放射線塞栓療法も同様に有効である。 BCLC-A(※)において一次治療のオプションの対象とならない場合、TSM (Treatment Stage Mitigation) のコンセプトに基づき TACE または LEGACY の基準に合致する場合には放射線塞栓療法を検討すべきである。

ガイドライン名	EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018 (肝細胞癌)
発行元	European Association for the Study of the Liver
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> BCLC-A(※)患者において、肝移植までのブリッジングのため、Y90 マイクロスフェアを用いた TARE/SIRT は検討されてきた。BCLC-B(※)患者における TACE との比較、BCLC-C(※)患者におけるソラフェニブとの比較において、既存のデータでは良好な安全性プロファイルと局所制御が報告されている。一方でソラフェニブと比較して BCLC-B(※)、BCLC-C(※)患者での全生存期間は示せていない。放射線塞栓療法によるベネフィットが見込まれるサブグループについての特定が必要である。

ガイドライン名	Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2018 (肝細胞癌)
発行元	European Society for Medical Oncology
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一次治療としては推奨されない(エビデンスレベル I, 推奨度 E)。 ・ 肝臓内に病変が確認され肝機能が保持された患者で TACE や化学療法の適応とならない場合、推奨される。 ・ 肝移植待機患者で小病変であれば、腫瘍の増悪による肝移植リストからの脱落を防ぐため TACE の代わりとして検討しても良い。

※BCLC ステージングシステムは腫瘍進行度・肝機能・全身状態・癌関連症状に基づいて病期を very early stage (stage 0), early stage (A), intermediate stage (B), advanced stage (C), terminal stage (D) の 5 期に分類する手法である。

② 肝内胆管癌

ガイドライン名	Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2016 (肝内胆管癌)
発行元	European Society for Medical Oncology
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 手術不能な肝内胆管癌において、第一選択の化学療法後に放射線塞栓療法を行うことを検討して良い。

③ 大腸癌肝転移

ガイドライン名	Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2014 (大腸癌肝転移)
発行元	European Society for Medical Oncology
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓に局在する転移病変に対する使用可能な化学療法が不応の患者に対して、Y90 を用いた SIRT は腫瘍の進行までの時間を延長することができる(エビデンスレベル IV, 推奨度 B)。

④ 神経内分泌腫瘍の肝転移

ガイドライン名	Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020 (神経内分泌腫瘍)
発行元	European Society for Medical Oncology
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 機能性 NET では、局所療法 (SIRT/TAE/TACE/RFA) は、ホルモンによる症状をよりコントロールするため、合併症 (セロトニン分泌型の NET におけるカルチノイド症候群等) を低減させるためソマスタチンアナログの投与後、速やかに行われるべきである(エビデンスレベル IV, 推奨度 A)。 ・ 非機能性 NET の肝に局在する病変に対しては化学療法の代わりとして局所療法を検討してよい(エビデンスレベル

	<p>IV, 推奨度 B)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療の選択においては、それぞれの患者における腫瘍の進展やパターン及び各施設の専門知識に基づき行われる必要がある(エビデンスレベル V, 推奨度 C)。 切除可能な肝転移を有する患者において当該病変の切除の代替として局所治療を行っても良い(エビデンスレベル V, 推奨度 C)。
--	--

6. 対象疾患に関する情報

肝臓に生じる悪性腫瘍には、肝臓を構成する細胞を素地とする原発性肝癌と、肝臓以外の臓器に発生した癌からの転移により生じる転移性肝癌がある。原発性肝癌の場合には、癌が肝に留まっている可能性があるため、肝の癌病巣に対する効果的な治療により治癒する可能性があり、転移性肝癌の場合にも、しばしば肝転移が予後規定因子になること、大腸癌に見られるように、肝転移に対する効果的な治療により予後が大きく改善する可能性があることより、肝病巣に対する局所療法が行われることが多い。なお、原発性肝癌の患者数は約 4.5 万人と推定される。転移性肝癌については信頼に足るデータがなく、正確な罹患数は不明であるものの、肝病巣に対する治療が臨床上重大な意味をもつ患者は少なくとも年間 15 万人と推定される。原発性、転移性を問わず、肝癌には様々な治療法が存在する（「6.既存の治療方法と問題点」参照）。しかしながら、それぞれの治療法には限界があり、これらの治療が不適、あるいは不応の症例の予後は確実に肝病巣の悪化による死亡である。なお、具体的に最も多いと予測される症例は、原発性肝癌においては静脈や門脈への浸潤を伴うために肝動脈化学塞栓術（TACE）が適応とならない症例や、転移性肝癌においては切除やラジオ波凝固療法の適応とならず、かつ化学療法が奏功しない症例等である。この様な症例は、積極的な治療が中断され、症状緩和を中心とした対症療法（BSC; ベストサポーティブケア）に移行せざるを得ない場合がある。しかしながら、原発性肝癌や転移性肝癌の一部は、肝内の腫瘍の増悪を制御することで予後の延長が見込まれることが知られており、この様な肝内病変が予後規定因子となり得る患者に対し、当該治療オプションを提供することは臨床的な意義が大きいと考えられる。

7. 既存の治療方法と問題点（再掲）

既存の治療方法とその問題点を以下に示す。なお、本申請品目の要望する対象疾患は、これらの治療が不応、あるいは不適の症例である。

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ため、患者の侵襲性は高い。また、適応が原則として治癒を狙える範疇での進行度に留まること、侵襲の程度から患者の全身状態や各種臓器機能が一定以上であることが必須とされるため、対象が限定される。

2) 薬物療法

化学療法、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬などが用いられるが、薬剤に起因する副作用等による患者の QOL 低下が免れない。また、化学療法については一定の腫瘍縮小効果は得られても、薬剤耐性等により治療効果には明らかな限界があり、治癒に至る可能性はほとんどない。このため、治療による副作用と期待される効果のバランスで治療適応を判断せざるを得ず、肝癌治療における適応は限られている。

3) 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、装置の設置スペースやコスト等の課題から限定した医療機関医においてのみ施行されている。

4) 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を死滅させる治療法である。腫瘍の大きさや個数などにより適応が限られることや周辺正常組織への副作用等の問題点、粒子線治療と同様にコスト面での課題がある。

5) エタノール注入療法

本治療で使用する溶媒は人体組織には非常に有害であるため、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。また、後述するラジオ波焼灼療法に比べ、局所制御効果の劣ることが証明されている。

6) ラジオ波焼灼療法

超音波装置などによる画像誘導技術により、経皮的に腫瘍部に針を刺入し、ラジオ波により腫瘍部の温度を上昇させて焼灼する治療である。基本的に根治が見込める肝細胞癌に適応が限られることや重要臓器（胆嚢、腸管、肺等）への障害リスク、部位によっては全身麻酔が必要なる等の課題がある。また、手技に精通した医師が必要となる。

7) 肝動脈化学塞栓術（TACE）

中間期（intermediate stage）肝癌に対する標準的治療として確立しているが、ごく一部の例外を除き治癒が期待できないこと、解剖学的に適応外となる場合があることなどの問題点がある。また、手技に精通した医師が必要となる。

8. 国内の開発状況

