

第4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
議事次第

日時：平成19年7月20日（金）14：00～16：00

場所：九段会館真珠の間

議事：1. 早期導入の検討対象医療機器等について
2. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

資料1：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
開催要領

資料2：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
委員名簿

資料3：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
の進め方

資料4：ワーキンググループの設置について

資料5：ワーキンググループ報告書（血管塞栓物質）

資料6：ワーキンググループ報告書（小児の右室流出路再建に用
いる人工血管）

資料7：ワーキンググループ報告書（放射線治療補助材（放射線
治療のための体内植込み 金属マーカ））

資料8：新たな医療機器等の使用に係る体制等の要件作成に関す
る学会一覧

「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」 開催要領

1. 目的

国内で未承認又は適応外の医療機器及び体外診断用医薬品(以下「未承認医療機器等」という。)について、我が国の医療ニーズの高いものを選定し、これらの迅速な医療現場への導入について検討することを目的とする。

2. 主な検討事項

医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に向けた以下の事項について検討を行う。

- ・学会等の要望の把握
- ・臨床上の必要性等の評価(欧米諸国での承認状況を含む)
- ・早期導入のための方策 等

3. 検討会の構成等

- (1) 検討会は、医学、薬学、臨床工学等の有識者により構成する。
- (2) 検討会の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者の参加を求めることができる。
- (3) 検討会は、必要に応じ、個別の検討事項に関するワーキンググループを設けることができる。ワーキンググループの構成員は座長が指名する。

4. 運営等

- (1) 検討会は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。
- (2) 検討会の庶務は、医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室で行い、必要に応じ、医政局研究開発振興課の協力を得る。

「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」

委 員

No.	氏 名	役 職
1	飯 沼 雅 朗	社団法人日本医師会常任理事
2	梅 田 典 嗣	元国立国際医療センター病院長
3	笠 貫 宏	東京女子医科大学循環器内科学講座教授
4	加 納 隆	埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科教授
5	北 村 惣 一 郎	国立循環器病センター総長
6	釘 宮 豊 城	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座教授
7	佐 藤 敏 彦	北里大学医学部准教授
8	四 宮 謙 一	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科整形外科学分野教授
9	田 野 保 雄	大阪大学医学部眼科学教室教授
10	千 葉 敏 雄	国立成育医療センター特殊診療部長
11	土 屋 文 人	東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長
12	中 谷 武 嗣	国立循環器病センター臓器移植部長
13	平 岡 真 寛	京都大学大学院医学研究科教授
14	吉 田 茂 昭	青森県立中央病院長
15	吉 田 純	名古屋大学医学部教授（脳神経外科学）
16	渡 辺 清 明	国際医療福祉大学教授

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の進め方

検討会は、以下の進め方により、我が国での医療ニーズが高く、優先して早期導入すべき医療機器等を検討する。

1. 学会等の要望の把握

以下の条件のいずれにも該当する医療機器等(種類)について学会から要望を募集する。

- ・ 主要諸外国において使用されていること
- ・ 生命に重大な影響がある疾患又は、病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患の治療・診断等に用いられるものであること

なお、患者団体からの要望も考慮する。

2. 検討の優先度の決定

①選定ワーキンググループにおいて、学会等から要望のあった医療機器等(種類)について、以下の事項等について整理し、別紙の「検討会における対象医療機器等(種類)の選定の考え方(案)」に基づき、優先的に検討すべき医療機器等(種類)を整理する。

- ・ 学会等からの要望
- ・ 諸外国の承認の状況
- ・ 適応疾病の重篤性
- ・ 医療上の有用性 等

②選定ワーキンググループの検討結果をふまえ、優先して検討すべき医療機器等(種類)を決定する。

3. 検討する医療機器(種類)について製品の情報を収集

優先度の高い医療機器等(種類)について、厚生労働省ホームページを通じて、該当する製品について、国内早期導入に協力する意思があり、以下の情報*を提供できる企業を募集する。

- ・製品の概要
- ・臨床試験データの概要
- ・諸外国における使用状況の概要
- ・国内における開発状況 等

* 個々の医療機器等(種類)ごとに必要な情報は検討会で検討する。

4. 優先度の高い医療機器について、臨床上の必要性等を検討

- ① 評価ワーキンググループにおいて、優先度の高い医療機器等(種類)について、提供資料等を活用してエビデンスを整理・検討し、評価レポートを作成する。
- ② 評価ワーキンググループによる評価レポートをふまえ、検討会として当該医療機器等の我が国における臨床上の必要性および早期導入の実現可能性の観点から、早期導入をすることが妥当な個別の製品を決定する。
(早期導入後の適正使用の確保策の検討を含む。)

- 検討会で決定された製品の開発企業に対し、既存のデータの活用を図りつつ、必要により臨床データの収集等も含め、医薬品医療機器総合機構での個別相談を受け早期申請を行うことを勧奨し、早期導入に向けた個別の取り組みを進める。
- 申請が行われた場合には、速やかに審査を行い、適宜その進捗状況について検討会に報告する。

検討会における対象医療機器等の選定の考え方

以下の a)～c)のいずれの条件も満たす医療機器等(種類)とする。

a)学会等からの要望があるもの

b)我が国と同等の審査制度のある国において承認されているもの

c)医療上特に必要性が高いと認められるもの

適応疾病の重篤性と医療上の有用性の観点から総合的に評価

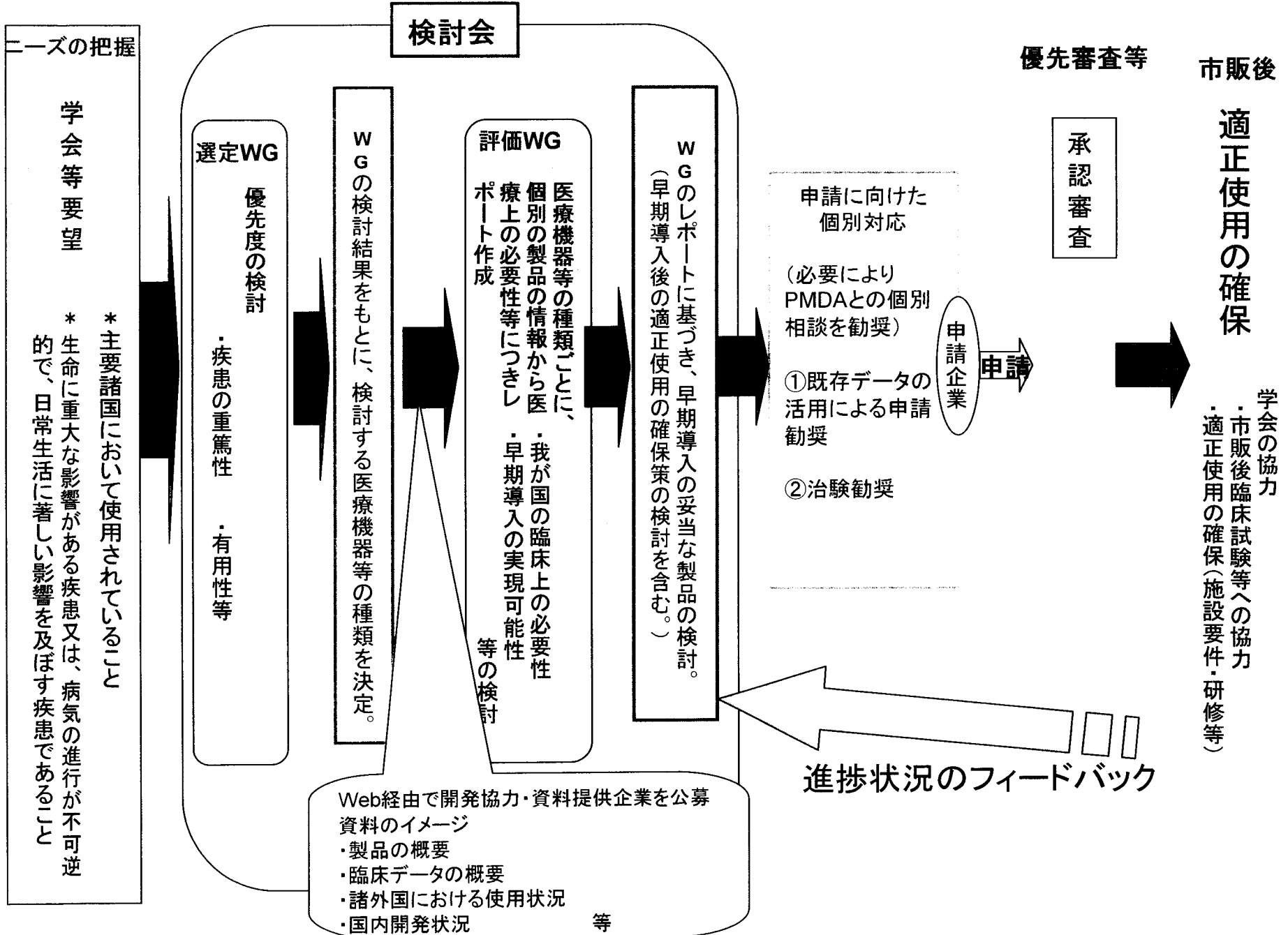
(1)適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)であること
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- ウ その他

(2)医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと
- イ 欧米において標準的に普及しており、有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法もしくは診断法よりすぐれていること

「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」の流れ



ワーキンググループの設置について(報告)

- ・ ワーキンググループは、学会等から医療ニーズが高いとして要望があった医療機器等(種類)を踏まえ、複数の領域の専門家で構成する。
- ・ ワーキンググループの専門家は、各領域における医療機器の研究開発及び臨床使用状況に精通した者を検討会の座長が指名し、検討会に報告する。
- ・ ワーキンググループの専門家は、検討品目の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、検討品目の開発企業及び個人から直接資料提供を受けることができない。
- ・ ワーキンググループの専門家は、検討品目に関して関与又は特別の利害関係を有する場合は検討会の座長に申し出ることとし、関与等がある場合は、当該品目について検討を行うこと及び発言することができない。

なお、検討会の委員は、検討品目に関して関与又は特別の利害関係を有する場合は検討会の座長に申し出ることとし、関与等がある場合は、当該品目について発言することができない。

ワーキンググループ専門家 リスト

朝倉敬子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
荒井保明	国立がんセンター中央病院放射線診療部長
市塚清健	昭和大学医学部産婦人科学助手
伊藤芳紀	国立がんセンター中央病院 放射線治療部
小西晃造	九州大学大学院医学研究院次世代低侵襲性治療学助手
後藤哲哉	信州大学医学部附属病院脳神経外科助手
小林義典	日本医科大学第一内科准教授
佐藤敏彦	北里大学医学部准教授
四宮謙一	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科整形外科学分野教授
島田和明	国立がんセンター中央病院肝胆脾臓外科医長
鈴木信正	東京都済生会中央病院付属乳児院院長、整形外科顧問
戸高浩司	九州大学大学院医学研究院循環器内科学講師
浜西千秋	近畿大学医学部教授、付属病院整形外科部長
平尾智広	香川大学医学部人間社会環境医学講座医療管理学准教授
村垣善浩	東京女子医科大学先端生命科学研究所講師
八木原俊克	国立循環器病センター副病院長
山本晴子	国立循環器病センター臨床試験開発部臨床試験室長
米山彰子	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 臨床検体検査部長、臨床感染症部、血液科

(50音順、敬称略)

WG報告書

医療技術の名称	脳血管外科用血管塞栓物質
対象疾患、使用目的	脳動静脈奇形に対する手術前処置としての血行遮断における血管塞栓材料として用いる
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	Trufill n-Butyl Cyanoacrylate(n-BCA) Liquid Embolic System 開発者 ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
外国承認状況	2000年9月25日、米国FDAより承認されている (P990040)
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>Trufill n-Butyl Cyanoacrylate(n-BCA) Liquid Embolic System (以下「本品」という)は、脳動静脈奇形に対する手術における術前処置として血行遮断が必要な症例を適応とする。術前処置として血行遮断が必要な脳動静脈奇形とは、脳動静脈奇形の大きさ、形状、部位、血流動態などの要因から、術前に脳動静脈奇形への血液供給を停止あるいは減少させることにより、手術時間の短縮、出血量の軽減、術後合併症の減少、神経学的長期予後改善が期待される脳動静脈奇形と定義される。本品の構成成分である n-Butyl Cyanoacrylate(n-BCA)、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (Eth.Oil) ならびにタンタルパウダーのうち、n-BCA と Eth.Oil の混和比率を調整することにより、体液や組織との接触により重合して液体から固体への変化に要す時間を数秒から十数秒の範囲に設定し、これにタンタルパウダーを加えることによりX線透視下で視認可能とした後に、塞栓すべき血管まで挿入したカテーテルを介して注入する。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>米国FDAにおける承認申請資料として提出された既承認血管塞栓物質ポリビニルアルコール (PVA) との比較臨床試験の対象患者は、術前の血行遮断が必要とされる脳動静脈奇形を有する患者であり、以下の選択基準を満たす患者であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Spetzler-Martin 分類 grade3,4 および5の脳動静脈奇形を有す患者 ・ Spetzler-Martin 分類 grade1 または2の脳動静脈奇形を有す患者で、流入血管の外科的アクセスが困難な部位に存在する、または期待される塞栓の利益が危険性を上回ると考えられる場合 <p>本邦の脳卒中治療ガイドライン 2004 では、脳動静脈奇形からの脳出血例は再出血が多いので、特に再発の危険の高い場合は外科的治療が考慮されるとされており、Spetzler-Martin 分類 grade 3の脳動静脈奇形の治療とし</p>	

て、外科手術又は塞栓後外科手術の併用が推奨されている。また、米国におけるガイドラインでは、外科的切除または定位術前放射線治療の術前処置、あるいは局所神経症状や治療抵抗性の梗塞例に対する対処療法として塞栓術が推奨されている。

脳動静脈奇形を有す症例における Spetzler-Martin 分類の内訳は明らかでないが、脳動静脈奇形を原因として出血を発症する症例では、その大多数に対し外科的切除が行われることから、本邦の脳動静脈奇形の発生頻度は12.4人/100万人/年で、このうち半数以上の58%が出血発症であったことを考慮すると、年間約700人前後が手術前処置としての血行遮断を目的とする血管塞栓術の対象になると推定される。

【医療上の有用性について】

脳動静脈奇形に対する血管塞栓材料としては、本邦ではコイルのみが承認されているが、世界的には絹糸、微線維素コラーゲン、PVA、コイル、Iso butyl Cyanoacrylate(IBC A)、n-BCA、Ethylenevinylalcohol copolymer(EVAL)、Eudragit-Eなどが使用され、n-BCAが最も頻用されている。しかし、n-BCAとコイルでは血管を塞栓する際の機序ならびに特性が大きく異なっている。すなわち、コイルの場合には、塞栓すべき部位にコイルが挿入された後、その周囲に血栓形成が生じ、結果として当該血管全体の血流が停止して塞栓が完成する。このため、塞栓の完成には数分の時間が必要であり、かつ、この間のコイルは移動しやすい不安定な状態にあるため、コイルが血流の中で安定した状態を保持できる最低限のスペースが必要である。これに対し、n-BCAの場合、血液と接触後、直ちに硬化するため、塞栓が完成するまでには数秒を要すのみであり、かつ、塞栓すべき血管の形状にあった任意の形に変化する。しかし、短時間をとはいえ、塞栓が完成するまでは液体として流動するため、注入時の血流コントロールが必要であるが、血流コントロールがなされていれば、スペースの大小・形状を問わず使用が可能である。このような塞栓物質の使い分けは主に脳動静脈奇形の大きさや形状、血流動態により決定されるが、液体塞栓物質以外では塞栓の困難な脳動静脈奇形もあり、n-BCAの医療上の有用性は大きいと考えられる。

ただし、本品を有効かつ安全に使用するためには、十分な技術、知識を有した医師により使用される必要がある。

【諸外国における使用状況について】

本品は、2000年9月25日に米国FDAで、術前処置として血行遮断術が必要な場合の脳動静脈奇形(AVM)に対する塞栓術を適応として承認され、2005年までに10,000症例を超える症例に使用されている。欧州では

販売されていない。

FDA 承認を目的として実施された上述の臨床試験の対象患者 (① Spetzler-Martin 分類 grade3,4 および 5 の脳動静脈奇形を有す患者、② Spetzler-Martin 分類 grade1 または 2 の脳動静脈奇形を有す患者で、流入血管が外科的アクセスが困難な部位に存在する、または期待される塞栓の利益が危険性を上回ると考えられる場合) を選択基準とする 104 症例を対象とし、米国における既承認血管塞栓物質 PVA との多施設、無作為単盲検比較試験が実施されている。

本品群及びPVA群にそれぞれ 52 例、50 例が割り付けられ、Spetzler grade の平均値はいずれも 2.9、容積の平均はそれぞれ 22.2cm³、21.7cm³、うち、大きさ 6 cm 以上の症例はそれぞれ 4 例ずつであった。

主要有効性エンドポイントである病変容積減少率は、本品群で平均 79.4%、PVA群で 86.9%、同じく主要エンドポイントである閉塞流入血管数によって示される術後の意図された血管塞栓度は、本品群で平均 2.2、PVA群で平均 2.1 であった。また、副次的エンドポイントについては、AVM 切除手技時間は本品群で 381 分、PVA群で 413 分、術中の輸血単位数は、本品群で 51、PVA群で 135、代替液 / コロイド交換は、本品群で 3918ml、PVA群で 4053ml であった。

合併症としては、発作がいずれの群にも認められ、本品群ではカテーテルの血管内接着が 4 例 (7.4%) 認められた。そのほか、重合遅延が本品群で 3 例 (5.6%)、PVA群で 0 例 (0.0%)、カテーテル閉塞が本品群で 3 例 (5.6%)、PVA群で 5 例 (9.6%)、脳皮質出血が本品群で 3 例 (5.6%)、PVA群で 6 例 (11.5%)、血管スパズムが本品群で 3 例 (5.6%)、PVA群で 7 例 (13.5%) などが認められている。また出血性合併症もいずれの群においても認められており、本品群で総数として 7 例 (13.0%)、PVA群で 15 例 (28.9%) であった。

本試験における混合比は、nBCA10 ~ 30%、Eth.Oil30 ~ 80% であった。

なお、米国の添付文書においては、長期留置における安全性と有効性は確立されていないこと、医師は本品の使用前にトレーニングを受けることなどが記載されている。

また、本品の安全性については、物理学的化学的特性試験として、カテーテルとの適合性、重合速度の再現性、重合速度 (in vivo)、加水分解試験、溶出試験、タンタルパウダー懸濁試験、USP 物理化学的溶出試験

(n-BCA、タンタルパウダー、滅菌包装)、製品滅菌バリデーション、環境・輸送条件、包装強度試験、自動針入りルアキャップ便宜性試験、保管安

定性試験（加速）、保管安定性試験（実時間）より物理的・化学的特性が適切なものと結論され、また、生物学的安全性試験としては、細胞毒性、皮内反応性、感作性、全身急性毒性、血液適合性、溶血性、埋植、慢性毒性、亜慢性毒性、遺伝毒性（AMES復帰突然変異試験）、遺伝毒性（骨髄小核試験）、遺伝毒性（マウスリンフォーマ試験）、発熱性の各試験において、本品全体として適合と結論されている。ただし、タンタルパウダーにおける血液適合性、遺伝毒性（AMES復帰突然変異試験）、n-BCA 及びタンタルパウダーにおける亜慢性毒性、遺伝毒性（骨髄小核試験）、遺伝毒性（マウスリンフォーマ試験）については実施されていない。

【我が国における開発状況】

本邦では、液体血管塞栓物質として承認されたものはない。現状の臨床の場では、本品の構成品と同成分である n-BCA（外科用接着剤として承認）及び Eth.Oil（子宮卵管・リンパ管造影剤として承認）を、適用外で医師の裁量のもと使用されている例があり、臨床使用実績の報告が複数ある。

今回、本品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象候補となったことを受け、米国 FDA における承認申請資料を用いた本邦での申請が検討されている。

【検討結果】

脳動静脈奇形の頻度、臨床的重篤度から考えて、その治療成績の向上を図ることは本邦においても重要と考えられる。また、脳動静脈奇形の治療における血管塞栓材料の使用は本邦ならびに米国のガイドラインでも推奨されており、標準的治療としてのコンセンサスが得られている。しかしながら、本邦では当該疾患に使用可能な血管塞栓材料としてはコイルが承認されているのみであり、世界的に最も頻用されている n-BCA は承認を得ていない。したがって、現状の適応外使用の実態を踏まえ、医療の中でより適切に使用されるために、薬事法上の承認を受ける形での早期導入がなされるべきであると考えられる。

なお、脳動静脈奇形の治療における血管塞栓材料としては、米国 FDA で 2005 年 6 月 21 日に承認された Onyx Liquid Embolic System（以下「Onyx」という）が、現在本邦でも承認申請中であるが、Onyx は Dimethyl sulfoxide(DMSO) を含有した塞栓材料が血管内で析出することにより血管を閉塞するのに対し、本品は接着性を有している点が主な相違点である。従って、その特性に基づき、より適切に使用できる脳動静脈奇形の性状や血行動態が異なることから、いずれも医療上のニーズは高いものと考えられる。

導入にあたって、米国臨床データが平成9年3月31日 薬発第479号「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」における受け入れ要件を満たした場合は、対象疾患、治療としてのコンセンサス、使用方法が米国と本邦とで同等であると考えられることから、米国で実施された臨床試験データの活用による早期導入の可能性を検討すべきである。ただし、承認後の適正使用確保にあたっては、本品の使用が、脳動静脈奇形の病態や治療についての十分な医学知識、ならびに使用方法についての十分な理解と習熟を必要とし、かつ不適正使用の場合に重篤な副作用が発現する可能性を考慮し、本品を用いた治療についての関連学会による実施基準の策定が必要と考えられる。また、導入後の一定期間における市販後調査を検討すべきと考えられる。

また、対象患者は、脳動静脈奇形に対する手術前処置としての血行遮断が必要な以下の患者とすることで妥当であると考えられる。

- 1) Spetzler-Martin 分類 grade1 または2 の脳動静脈奇形で流入血管への外科的アクセスが困難若しくは塞栓術を行う利益が危険性を上回ると考えられる場合
- 2) Spetzler-Martin 分類 grade3,4 および5 の脳動静脈奇形を有す患者

WG報告書

医療技術の名称	血管内液体塞栓物質
対象疾患、使用目的	胃静脈瘤に対する血管塞栓材料として用いる
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	ヒストアクリル 開発者 ビー・ブラウンエースクラップ株式会社
外国承認状況	食道静脈瘤、胃底部静脈瘤の硬化療法における血管塞栓材料として下記の国で承認されている。 EU(CE マーク取得国)、オーストラリア、韓国、メキシコ、ウルグアイ、モロッコ、トルコ
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>ヒストアクリル（以下「本品」という）は、n-butyl-2-cyanoacrylateを主成分とする組織接着剤であり、本邦では皮膚創傷に対する皮膚用接着剤として承認されているが、今回、胃静脈瘤の内視鏡治療における硬化療法（Endoscopic injection sclerotherapy: EIS）の硬化剤として使用する血管塞栓材料として検討されている。</p> <p>胃静脈瘤に対する内視鏡治療には、硬化療法、結紮療法、前二者の併用、アルゴンプラズマ療法があり、このうちの硬化療法における硬化剤としては、イオン系界面活性剤（Ethanol oleate:EO: オルダミン）、界面活性剤（Polidocanol:AS: エトキシスクレロール）、組織接着剤、無水エタノールがあり、「本品」はこのうちの組織接着剤に該当する。なお、イオン系界面活性剤は組織障害性が強く、主に血管内に使用し、危険性として心原性ショック、溶血性腎障害が指摘され、界面活性剤は組織障害性は弱く危険性も少ないが血管外に地固めとして使用され、無水エタノールは組織障害性が極めて強く血管内に使用されるが、血管外に漏出した場合には消化管穿孔の危険性が高いとされている。</p> <p>使用方法としては、重合時間を調節するために本品と本邦で子宮卵管・リンパ管造影剤として承認されているリピオドール・ウルトラフルイドを混合して濃度 62.5~75.0% にし、内視鏡下に静脈瘤を穿刺し、その穿刺カテーテル内の血液を十分にフラッシュした後に、一気に血管内に注入する。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>胃静脈瘤を有する患者。具体的には、下記の条件を満足する患者。 (適応条件)</p> <p>1. 出血性静脈瘤</p>	

2. 出血既往のある静脈瘤
3. F2 以上の静脈瘤またはF因子に関係なく red color sign 陽性 (RC2以上) の静脈瘤
4. 下記所見を有する胃静脈瘤に対する予防的治療
 - ① red color sign 陽性の症例
 - ②静脈瘤上にびらん、潰瘍を認める症例
 - ③短期間に急速な増大傾向にある症例
 - ④ F2,3 の緊満した症例
 - ⑤食道静脈瘤治療後に胃静脈瘤が残存した、あるいは新生した症例

- (禁忌)
1. 高度黄疸例 (総ビリルビン4.0mg/dl以上)
 2. 高度の低アルブミン血症 (2.5g/dl 以下)
 3. 高度の血小板減少 (2 万以下)
 4. 全身の出血傾向 (DIC)
 5. 大量の腹水貯留
 6. 高度脳症
 7. 高度腎機能不良例

本品は、本邦において適用外使用で食道・胃静脈瘤に対する治療における血管塞栓材料として使用された報告があるが、食道静脈瘤の場合には、一般的な血液流出路である奇静脈、半奇静脈以外にも肺動脈や下大静脈へのシャントが存在するため、これらの流出路やシャントに硬化剤が流出した場合に重篤な合併症を惹起する可能性があること、本品以外の硬化剤や他の治療法でも治療が可能であることから、食道静脈瘤を除外している。しかし、胃静脈瘤は他の硬化剤による治療や他の内視鏡治療が困難であることより、特に本品の有効性が大きいと判断されるため、今回、対象を胃静脈瘤に限定している。

【医療上の有用性について】

上部消化管静脈瘤の破裂は大量の出血を来す致死的な病態であり、その治療法の確立は当該患者の予後改善を図る上で重要な課題である。上部消化管静脈瘤の出血に対しては主に内視鏡的治療が行われるが、胃静脈瘤は解剖学的、血流動態などの点で結紮療法やアルゴンプラズマ療法による治療が困難であるため、強力な血液凝固作用を有した硬化剤による治療が望まれる。本品は他の硬化剤 (イオン系界面活性剤、界面活性剤) に比べ血液凝固作用が強い点で胃静脈瘤に対する硬化剤として優れていると考えられ、海外、国内の臨床使用における有用性が複数報告されている。これらの報告では、90%以上の止血率が報告されており、retrospectiveな比較では他の硬化剤よ

りも有意に高い止血率も報告されている。また、これらの報告は安全性についても言及しているが、静脈瘤の大きさや本剤とリピオドール・ウルトラフルイドとの混合比などが適切でない場合に潰瘍の発生や全身循環系への逸脱などの重篤な合併症発生の危険性が指摘されているものの、総合的には臨床有用性が高い可能性があることが述べられている。

【諸外国における使用状況について】

本品は、食道・胃底部静脈瘤の硬化療法における血管塞栓材料としてEU、(CEマーク取得国)、オーストラリア、韓国、メキシコ、ウルグアイ、モロッコ、トルコで承認されており、2006年の全販売数は400,000アンプルで、内訳としてオーストラリア50,000アンプル、ドイツ42,000アンプル、イギリス35,000アンプルとなっている。(この使用量には、皮膚接着剤としての販売数量を含んでおり、硬化療法としての販売数量は不明。)

なお、米国では承認されていない。

CEマーク取得申請時において、新たな臨床試験は実施されておらず、文献考察によるExpert Reportを提出しているのみである。当該レポートの詳細は不明であるが、このレポートの中で、胃静脈瘤のうち、本品による胃底部静脈瘤の内視鏡的栓塞について紹介されている。しかしながら、有効性及び安全性についての詳細な考察は不明である。

【我が国における開発状況】

本品は、本邦で皮膚創傷に対する組織接着剤として承認されているため入手可能であり、このため、国内において適応外使用による意思の裁量で使用されている例があり、胃静脈瘤に対する臨床使用実績が複数報告されている。

今回、本品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象候補となったことを受け、学術論文、使用実績ならびに本邦の食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン等を資料として、本邦での申請が検討されている。

【検討結果】

本邦では、肝炎の高い罹患率を背景に、肝硬変に伴う門脈圧亢進症から上部消化管静脈瘤破裂を来す患者が多く、これによる出血は致命的となる場合が少なくない。特に、胃静脈瘤は食道静脈瘤に比べ内視鏡的治療が困難であるため、その治療成績の向上を図ることは本邦においても重要である。

本品に関わる臨床報告は、胃静脈瘤に対する硬化剤としての可能性を示唆しており、硬化療法は日本消化器内視鏡学会の消化器内視鏡学会ガイドラインでも示されている治療法であるが、本品は欧州においても、胃底部静脈瘤のみの認可であり、米国では承認されていない。また、従来の治療方法、医薬品・医療機器と比較して、有効性、安全性に優れるとの評価を得た臨床報

告に関する国内公開文献を選定して、今回の検討に提供されているが、選定基準に偏りがあることや、retrospectiveな検討が多いことから、少なくとも「胃静脈瘤」という適応範囲での本品の安全性、有効性に関するデータは科学的に検証されたものとは言い難い。導入するにあたっては、臨床報告を活用しつつ、治験の実施も含めて検討する必要があると考えられる。

なお、本品が導入された場合には、使用する医師が胃静脈瘤の病態や治療についての十分な医学知識を有し、ならびに使用方法についての十分な理解と習熟が必要であり、かつ不適正使用の場合に重篤な副作用が発現する可能性を考慮すると、関連学会の協力のもと実施基準の策定が必要と考えられる。

医療技術の名称	小児の右室流出路再建に用いる人工血管
対象疾患、使用目的	先天性心疾患に対する修復手術における右室流出路形成、ないし再建、自己肺動脈弁を用いた大動脈基部置換術（ロス手術）における右室流出路再建、ホモグラフトや弁付き人工血管を用いた右室流出路再建術後の弁機能不全に対する再手術における補填材料として用いる
検討医療機器名 （医療機器名・開発者名）	Contegra （メドトロニック株式会社）
外国承認状況	1999年10月29日、EU CEマーク取得 2003年11月21日、米国 HDE 承認
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>CONTEGRA[®] Pulmonary Valve Conduit は3つの弁尖からなる静脈弁と若干径の大きい弁洞を有する異種（ウシ）頸静脈である。弁輪部と交連位にポリエステル被覆されたポリプロピレン製リング2つで支持されたリングサポート付モデルと、支持体が全くないリングサポートなしモデルがある。</p> <p>両モデル共、内径 12 mm、14 mm、16 mm、18 mm、20 mm、22 mm のサイズがあり、全長は10～12.8 cmである。</p> <p>滅菌工程としては最終的に1%グルタルアルデヒド及び20%イソプロピルアルコールを含有した滅菌液を用い、使用前まで同液内に保存・包装されている。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>肺動脈閉鎖や狭窄を有する先天性心疾患</p> <p>ファロー四徴症（年間の修復手術件数、約450件）、総動脈幹症（同、約30件）、そして肺動脈閉鎖・狭窄症と心室中隔欠損を合併する完全大血管転位症、两大血管右室起始症、修正大血管転位症（同、約250件）など、修復手術に際して、右室から肺動脈に至る心室流出路再建を必要とする先天性心疾患が対象疾患になる。</p> <p>肺動脈閉鎖や高度の肺動脈弁狭窄を伴う疾患における右室流出路再建に際しては、適切なサイズの右室流出路と良好な機能の弁を同時に再建する必要がある。また、肺動脈狭窄により適切な肺動脈弁サイズや弁機能が得られない場合には、機能的な肺動脈弁を再建する必要がある。</p>	

手術時の患者の体格により、適切なサイズを選択する必要がある。

自己肺動脈弁を用いた大動脈基部置換術（ロス手術）

大動脈弁疾患に対して、自己肺動脈を採取して大動脈弁位に置換するロス手術は、自己肺動脈弁が大動脈弁としても良好な機能が期待できるため、代用置換弁として用いる術式である。特に小児では大動脈弁位の絶対的サイズが狭小であるという致命的な問題や、成長に伴って相対的狭小化を生じるという大きな欠点を有しているため、人工弁の使用が行えず、自己肺動脈弁の置換は、大変有用な術式となっている。しかし、肺動脈弁を切除したあとの右室流出路再建には、人工弁などの補填材料が必要になるため、ロス手術を行う大動脈弁疾患も対象となる。この場合も、手術時の体格により、適切なサイズを選択する必要がある。（年間の手術件数、約 50 件）

右室流出路再建術後の弁機能不全に対する再手術

先述の肺動脈閉鎖や狭窄を有する先天性心疾患の修復手術に際して、同種肺動脈弁・大動脈弁（ホモグラフト）、異種生体弁付き人工血管などを用いた右室流出路再建が過去に行われた例において、弁機能不全が生じたり流出路狭窄が進行した場合には、再手術として右室流出路再建が必要になる。先天性心疾患の手術成績が向上し、このような修復手術の長期生存例が蓄積されつつあり、対象は年々増加傾向にある。（年間の手術件数、約 70 件）

米国 FDA では、年間症例（Prevalence として）4000 人未満として HUD(Humanitarian Use Device)としての認可を受けている。我が国においても、本医療機器の対象患者数は 700～1,000 名／年程度と推定される。

【医療上の有用性について】

現在、多くの先天性心疾患に対する修復手術が可能になり、良好な手術成績が得られるようになってきている。その進歩の中で、弁付き導管の開発は複雑な疾患における右室流出路再建を可能にし、手術適応の拡大をもたらした。

従来は人工血管や人工弁を用いた弁付き導管が右室流出路再建に使用されていたが、一定のサイズを要する人工血管や硬い台座にマウントされた人工弁を用いるには、4～5 歳程度の年齢まで手術を待機する必要があり、適応が制限されること、柔軟性に欠ける人工布を用いた人工血管は脆弱な小児の心筋や肺動脈壁と縫合する場合の操作性、適合性に欠けること、比較的早期に再手術が必要になることなどから、現在では小児に対しては殆ど用いられなくなった。

先天性心疾患の修復手術における右室流出路再建では、各疾患の形態的特徴と個々の肺動脈形態に応じた適切な形態に再建する必要があり、使用する

人工血管は、適切な形態にトリミングして使用する必要がある。さらに、脆弱な小児の心筋や肺動脈壁と縫合する場合の操作性、適合性に優れていることが必要である。これらの観点から、弁付き導管としては、柔らかい組織を有する同種、あるいは異種組織が適していると考えられる。その中でも同種肺動脈・大動脈が最も汎用性が高い材料と考えられ、欧米では広く使用されているが、本邦ではドナーが極めて制限される状況にあるため入手が極めて困難で、特に小児に必要な小口径同種肺動脈弁は本邦では全く手に入らないのが現況である。異種組織については異種大動脈弁、あるいは異種心膜弁などのステント付生体弁、ステントなし異種大動脈弁、異種心膜などが本邦で承認されているが、小児の右室流出路再建に適したものはない。

本邦においては現在、ePTFEなどの人工材料を用いた手作りの弁付き導管や弁付きパッチを用いるか、肺動脈弁機能を犠牲にした自己組織を用いる術式で対応している。これらの方法では対処困難な新生児・乳児期早期に弁付き導管を必要とする特殊な疾患に対する対処法はなく、先天性心疾患に対する右室流出路再建方法については欧米とは大きく異なる状況にある。

Contegra は右室流出路再建に必要な強度と小児の組織に適した操作性を確保できる柔らかさを有する異種組織で形成されており、個々の心形態に合わせて適切な形に再建できるようにトリミングしやすい。また、良好な弁機能を有する3尖弁であって、通常的人工弁に比べて同じサイズのもので有効弁口面積が大きいことなど、機能的にも利点もある。さらには、各種のサイズが確保できることから患児の体格に応じた適切なサイズが選択できる点、ファロー四徴症などにおける、従来は1～2弁付パッチを用いて行われている右室流出路再建にも応用可能である点、良好な耐久性が期待できる点などから、極めて有用性の高い右室流出路再建用材料と考えられる。また、機械弁に置換した場合に比べ、長期的な抗血小板療法を行う必要がないこともメリットの一つである。

【諸外国における使用状況について】

2006年12月までに、EUにおいては1999年10月29日に承認取得後5,296個、米国においては2003年11月21日に承認取得後1,248個が販売され、その他の国でも1,564個が販売されている。

手術成績や遠隔成績について既に幾つかの報告があり、同種組織と比較して死亡率と再手術回避率については差がなく、低年齢児や小口径のもの、肺動脈側の吻合部で狭窄が残ったもので再手術までの期間が短いとする報告があるが、再手術が必要になる可能性がある点については同種肺動脈など従来から用いられている弁付き導管と同様と考えられる。

米国のHDE申請にあたって実施された治験に登録された237例に加え、

その後欧米における登録症例を加えた381例の、18歳未満の患者におけるプロスペクティブ非無作為化多施設共同治験が報告されている。対象患者は、右室流出路の再建又は機能不全のホモグラフト若しくは人工弁付きコンデュイットの置換を必要とする患者とし、除外基準はフォンタン手術又は複数の人工弁置換術を必要とする患者とされている。

植え込み時の年齢は3ヶ月未満が19.1%で、24ヶ月未満が53%、5歳未満が73%であった。全381例の患者追跡調査の累積は801.2 patients-years、フォローアップ期間中央値は、16年であった。最も多く使用されたサイズは12mmで、29.4%の対象患者に使用されているが、18mm、20mm、22mmもそれぞれ13.4%、6.8%、19.4%使用されていた。

中等度以上の弁逆流の発生率は、術後6ヶ月目で19%、同1年目で18%、同2年目で15%、同3年目で14%、同4年目で15%であった。植え込み後の死亡は、45例あったが、このうちデバイスとの関連があるとされた症例は7例で、死亡前の中等度又は重度の肺動脈弁逆流3件、再手術後の死亡1件、心内膜炎2件、重度の弁逆流を伴う弁血栓1件、心停止・敗血症1件であった。また、植え込み後に心内膜炎、血栓症が認められ、再手術、摘出、カテーテルインターベンションを要した症例もあった。

今後、Contegraの長期的成績及び安全性を評価する目的で、臨床試験計画に基づいた患者のフォローアップが行われる予定である。

【我が国における開発状況】

以前には右室流出路用の材料として人工布を用いた人工血管に異種生体弁がマウントされた弁付き導管が承認され、使用されていたが、いずれも仕様変更に伴い製品の供給が停止し、現在はない。

先述のごとく、本邦においては施設毎にePTFEなどの人工材料を用いた手作りの弁付き導管が作成・使用されている。

【検討結果】

先天性心疾患に対する修復手術における右室流出路形成、ないし再建、自己肺動脈弁を用いた大動脈基部置換術（ロス手術）における右室流出路再建、ホモグラフトや弁付き人工血管を用いた右室流出路再建術後の弁機能不全に対する再手術において、使用できる材料は本邦にはなく、これら重症の複雑先天性心疾患患児の究明治療成績の向上のためには、本品の早期導入が重要と考えられる。

小口径のものを必要とする小児では、耐久性に乏しいという同種弁と同様の問題点があるものの、総合的には有用性が高い。サイズが最大22mmということから、成人例での対象は多くはないと思われるが、耐久性について

は小児よりも良好であることが期待できるので、欧米に比べて体格が小さい患者が多い本邦においては、18歳未満という年齢枠の制限や、患者の余命等について、総合的に判断する必要がある。

導入するにあたっては、小児領域、特に重症の複雑先天性心疾患の右室流出路再建が主な対象になっていること、同種組織の入手が極めて困難で、他に代用材料が極めて乏しいために現場での緊急性が高いこと、構造的には新しい医療機器ではないことを考慮して、米国で実施された臨床試験成績を基に検討するのが妥当と考えられる。

ただし、本邦での予後を確認するために、一定期間の全例調査の実施を課すべきである。

Contegra は材質的にも構造上も柔軟性に富んだ材料であり、トリミングや縫合方法などについては従来の人工血管や人工弁とは異なること、小児心臓手術で使用してきた自己心膜や同種組織とは類似の操作性の特徴を有すると考えられることから、初期の段階では小児心臓手術の経験の多い施設に限定する必要性について検討すべきである。

なお、Contegra は米国産ウシ又は豪州産ウシから採取された頸静脈を使用している。頸静脈は、ウシ1頭につき2つ存在しているが、ついている弁葉は1、2又は3枚と様々であり、採取した頸静脈から製品として必要な形状、長さを有し、かつ、3弁を有する生体弁を最終製品化できる収率は0.5%と非常に低い。したがって、Contegra 1品を製造するためには、少なくとも100頭（200個の頸静脈）のウシを飼育しなければならず、医療機器原料専用にウシの農場を維持することは困難であり、食肉用のウシから採取し使用している。

ウシの標準体重は、米国産では545kg、豪州産では338g（USDA2006 Production, Supply & Demand tables）と、食肉用の豪州産ウシは、食肉用の米国産ウシに比べて小型である。豪州産ウシから採取可能な頸静脈のサイズは、12～16mmの3サイズであり、18mm以上の3サイズは入手不可能であり、かつ16mmは採取量が少ない。したがって、18mm以上の

Contegra は、米国産ウシ由来の頸静脈を原料とせざるをえない状況である。

また米国及び豪州における食用牛の一般的な飼育状況としては、飼育期間中に10～15回飼育者の変更があり、Contegra に用いられるウシのトレーサビリティは困難な状況にある。

以上のように、本品はサイズによっては米国産ウシを原料とせざるをえず、伝達性海綿状脳症の伝播のリスクが否定できないが、適応疾患の重篤性を考慮し、ウシ原産国の表示を含めた情報提供を医療関係者に対して十分行

い、リスクベネフィットを考慮して Contegra の使用を検討すること、また患者に対してもウシ原産国を含めてそのリスクについての十分なインフォームドコンセントを行った上で Contegra の使用を決定するための措置を講じることが必須であると考ええる。

医療技術の名称	放射線治療補助材（放射線治療のための体内植込み金属マーカー）
対象疾患、使用目的	<p>前立腺がん、肺がん、肝がん、膵がん、食道がん、傍脊椎腫瘍、乳がん、子宮がん、腎臓がん、副腎がん、頭頸部腫瘍。</p> <p>根治的放射線治療において、従来の放射線治療よりも照射位置の精度を向上することで、がんの治療制御率を向上させ、放射線による正常組織の有害反応を減らす。</p> <p>放射線治療外照射において、腫瘍近傍に留置し、X線透視装置を治療室内で利用するなどして、正確な位置決めを用いる。</p>
検討医療機器名 （医療機器名・開発者名）	<p>① VISICOIL（放射線治療のための体内植込み金属マーカー）：セティ・メディカルラボ株式会社</p> <p>② 放射線治療補助材（放射線治療のための体内植込み金属マーカー）：東洋メディック株式会社</p> <p>③ 放射線治療補助材（放射線治療のための体内植込み金属マーカー）：オリンパスメディカルシステムズ株式会社</p>
外国承認状況	<p>① VISICOIL（セティ・メディカルラボ（株））</p> <p>2003年1月31日 米国FDA 510(k) 取得 K022326</p> <p>2003年5月21日 米国FDA 510(k) 取得 K031206</p> <p>（ロジウムから金へ材質変更）</p> <p>2003年12月15日 EU CEマーク 取得</p> <p>2007年3月7日 米国FDA 510(k) 取得 K070305</p> <p>（非滅菌から滅菌へ変更）</p> <p>② 放射線治療補助材（東洋メディック（株））</p> <p>(i) ボーンタイプ 1991年6月6日 米国FDA 510(k) 取得 K904908</p> <p>(ii) ソフトティッシュタイプ 1999年10月5日 米国 FDA 510(k) 取得 K983793</p> <p>(iii) スーチャタイプ 2006年12月12日 米国FDA</p>

	<p>510(k) 取得 K063274</p> <p>③ 放射線治療補助材（オリンパスメディカルシステムズ（株））</p> <p>海外において承認を取得していない。本邦においては、平成 19 年 6 月 29 日に製造販売承認申請がなされた。</p>
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>高エネルギー外照射を用いた放射線治療において、腫瘍の位置を体外から正確に把握することが最も重要であるため、腫瘍近傍に X 線透視にて視認できる直径数 mm の金属マーカーを予め留置しておき、X 線透視装置や X 線 CT 装置により治療直前に正確に腫瘍位置を把握してから治療する。対象医療機器はこの金属マーカーであり、安全に留置でき、長期的にも生体に害がなく、X 線透視にて視認性の良い特徴を必要とする。</p> <p>放射線治療による正常組織への余分な照射が減るため、治療全体の安全性の向上とがんの制御率の向上が得られることが医学物理的研究および臨床研究で示されている。</p> <p>材質はいずれも 99.99 %以上の純金である。形状は利用する目的によってさまざまである。留置するための用具がそれぞれにセットされている。基本的に、3種類とも同様の製品として位置付けられる。</p> <p>① VISICOIL（セティ・メディカル（株））</p> <p>（ア）材質 金</p> <p>（イ）直径 0.35mm, 0.75mm 及び 1.1mm のコイル形状であり、1～6 cm まで 6 種の長さがある。柔軟なコイル状の形状。患部位置、形状、大きさ、方向及び運動を X 線 CT、X 線透視などで確認できる。専用ニードルにて植込む。</p> <p>（ウ）滅菌済みのデイスポーザブル製品であり、1 症例限りの使い捨てである。</p> <p>（エ）FDA からはすべての軟組織に対して承認を得ている。</p> <p>② 放射線治療補助材（東洋メディック（株））</p> <p>（ア）材質 金</p> <p>（イ）(1) ボーンタイプ：形状は真球形で、直径 2 mm。3 個一組で頭蓋内病変の定位放射線治療に用いる。骨のドリルがアクセサリに入っている。(2) ソフトティッシュタイプ：形状は円筒形で、3mm(長) × 直径 0.8-1.6mm、表面に刻み加工あり。体幹部（肺、前立腺等）で 3 個一組。専用ニードルにて植込む。(3) スーチャタイプ：形状は真球形で、直径 2mm。乳房腫瘍の放射線治療用で 3～6 個一組。穴あきであり縫合にて植込む。</p>	

(ウ) 同品に関する医療装置報告 (MDR medical device reporting) は 2 件のみで、前立腺にソフトティッシュタイプを挿入した際に、感染症が発生したという内容で、製品の欠陥でなく、抗生剤など感染症に対する医師の措置に関わるものである。

③ 放射線治療補助材 (オリンパスメディカルシステムズ (株))

(ア) 材質 金

(イ) 形状は球形で、直径 1.5mm。経内視鏡的に、気管・気管支に留置するための金マーカーとイントロデューサーのキットで、金マーカーはカートリッジに収納されている。

(ウ) 滅菌済みのデイスポーザブル製品であり、1 症例限りの使い捨てである。

(エ) 内套を押し出すことで金属マーカーを末梢気管支腔内に留置する。

【対象疾患について】

放射線治療は、全身のあらゆる癌の治療に用いられ、対象医療機器のうち、FDA で認可されている軟部組織用 2 製品ではすべての軟部組織が対象疾患となっている。そのほか、頭蓋骨に留置するタイプは頭頸部治療専用、内視鏡的に気管支内に留置するタイプは肺専用で利用されている。

肺がん、肝がん、膵がん、前立腺がん、膀胱がん、食道がんでは放射線治療が根治的治療として利用される。日本人男性において、肺がんはがんの年間死亡数 1 位、肝がんは 3 位、膵がんは 5 位、食道がんは 6 位、前立腺がんは 8 位である (2003 年統計)。肺がん、肝がん、膵がん、食道がん、膀胱がんは放射線治療単独あるいは化学療法との併用にて、手術に匹敵する治療成績が期待できる疾患であり、臓器と機能の温存が可能である。前立腺がんは、放射線治療単独あるいはホルモン治療併用にて機能を温存したまま手術に匹敵する治療成績を挙げる。

傍脊椎腫瘍としては、脊髄神経鞘腫、脊髄近傍髄膜腫が挙げられる。これらは手術的に全摘出することが困難なことが多く、その場合には放射線治療が良い適応になる。

乳がんは、縮小手術にて腫瘍を摘出したあとに、放射線を患側に照射することで、乳房を温存できる。肉眼的な腫瘍は摘出されているので根治的放射線治療よりも低い放射線線量で済むが、肺や反対側の乳房への無駄な放射線照射による有害反応が出ることがある。

子宮がん、腎・副腎がんでは、他の標準的な放射線治療や手術が出来ない症例において、局所に限局した放射線治療が適応になる場合がある。

頭頸部では、頭蓋内腫瘍、脳動静脈奇形、耳鼻科領域のがんが対象となる。

【医療上の有用性について】

体内植込み金属マーカーが有用であるためには、（１）金属の視認性が十分高いこと、（２）植込みのリスクよりも体内埋め込み金属マーカーを使わない通常の放射線治療で腫瘍組織以外がダメージを受けるリスクの方が高いこと、（３）金属マーカーにより体内の腫瘍の位置の同定が従来よりも優れているというデータがあること、から判断するべきである。

この三つの観点から、上記の各疾患において、体内植込み金属マーカーの利用により、腫瘍の制御成績が向上するか、あるいは有害反応の頻度が減ることが期待できるか否かについて述べる。

1. 前立腺がんは、Ⅰ－Ⅱ期では放射線治療単独にて手術と同等の成績が得られ、Ⅲ期では放射線治療とホルモン治療の併用が標準治療である。最近、患者数の増加に伴い、高精度放射線治療の需要が高まっている。呼吸性の移動は少ないが、すぐ背後に位置する直腸内のガスや便の量で、前立腺がんの骨盤骨に対する位置が変化する。金属マーカーを３～４個を前立腺周囲に留置することで位置精度が格段に高まることは容易に想像できる。
2. 肺がんでは、通常の根治的放射線治療は手術適応のない病期Ⅲまで適応がある。体幹部定位放射線治療では、小さなⅠ期がんにおいて５年生存率は手術に匹敵する値が得られる。いずれも根治的大線量を用いるため、重篤な有害反応として、放射線性肺臓炎、食道・気管支潰瘍・肺動脈閉塞などがあり、時には致命的な有害反応が起きる。これらを減らすためには、毎回の照射位置の精度を高めることが重要であり、呼吸性移動への配慮が重要なことは明らかである。よって、腫瘍近傍に金属マーカーを植込むことの有用性は容易に想像がつく。文献的にも、気管支鏡を利用した場合の安全性と有用性が示唆されている (Imura, et al. IJROBP 63, 1442-47, 2005, Harada T, Cancer 95, 1720-27, 2002)。
3. 肝がんでは、放射線治療への感受性が高いが、呼吸性の動きが大きく、体外から腫瘍の位置を同定することが困難であった。広い範囲に照射した場合の放射線による肝機能不全のリスクは高く、時に致命的である一方で、狭い範囲の照射では非常に高い線量に耐えられることがわかっている。よって、腫瘍近傍に金属マーカーを植込むことの有用性は容易に想像がつく。金属マーカーは視認性がよく、腫瘍位置の同定が従来よりも優れていることが報告されている (Kitamura, et al, IJROBP 56, 221-8, 2003)。腫瘍の制御成績の向上と有害反応の減少のいずれもが期待できる。
4. 食道がんは、非表在性がんにおいて、手術とともに化学放射線療法が標準治療となっている。腫瘍の部位の同定が体外からは難しく、さらに呼吸性に腫瘍の位置が上下や前後に動くため、実際の腫瘍よりも広い範囲が照射されて

きた。特に、横隔膜近傍ではその影響は肝臓に匹敵する。よって、腫瘍近傍に金属マーカーを植込むことの有用性は容易に想像がつく。金属マーカーは視認性がよく、腫瘍位置の同定が従来よりも優れていることが報告されている (Hashimoto T, et al. IJROBP 61, 1559-64, 2005)。腫瘍の制御成績の向上と有害反応の減少のいずれもが期待できる。

5. 膵がんは、周囲に十二指腸があり、線量の増加が困難であった。また、呼吸性移動が大きいことも知られており、腫瘍近傍に金属マーカーを植込むことの有用性は容易に想像がつく。金属マーカーは視認性がよく、腫瘍位置の同定が従来よりも優れていることが報告されている (Ahn YC, et al. Yonsei Med J 31, 584-90, 2004)。
6. 傍脊椎腫瘍では、手術的摘出と組み合わせて放射線治療を行うことが増えている。手術の際に、金属マーカーを腫瘍近傍に留置することで、視認性も固定性も確保できる。これにより、脊髄に過度の線量をかけて下半身麻痺などの有害事象を減らせることが可能となることは容易に想像がつく (Onimaru, R, et al. IJROBP 54, 939-47, 2002)。
7. 子宮がん、腎・副腎がんなどでは、通常の放射線治療や手術がなんらかの理由で不可能である場合に、いままでは治療法がなかった。しかし、それぞれが画像診断の進歩とともに小さな腫瘍サイズのうちに発見できるようになってきた。これらに対して、腫瘍が画像的に判別できる場合には、局所に限局した放射線治療が適応になること、その場合に金属マーカーがその位置同定に有用であることは容易に想像がつく (Yamamoto R, et al. Radiother Oncol 73, 219-22, 2004、 Vinh-Hung V, et al. ASCO Proceedings 22, 14S, 5144, 2004)。
8. 頭頸部の定位放射線治療を行う際に、直接頭蓋骨に金属マーカーを植込む方法により、視認性がよく、1mm 精度の患者セットアップが可能となり、従来の放射線治療よりも有害事象が減る可能性があることは容易に想像がつく (Kim KH, et al. IJROBP 56, 266-73, 2003)。
9. 乳がんは、表面的な臓器であり、金属マーカーの視認性は優れている。通常の放射線治療では、線量が少なく、肺への照射体積も小さいため有害反応は極めて少ないため、金属マーカーを利用することによる得られるメリットが少ないと考えられる。最近、全乳房を照射せず、金属マーカーを置いた乳房の部分照射で済ませるといった治療法が出現しており、その目的には金属マーカーの有用性があるのかもしれないが、その部分照射そのものの意義がまだ確立しているとはいいがたい。
10. 緩和的医療では、短期間に即座に症状を取ることが重要であり、低い線量をすぐに投与することが重要である。再照射の際などに、照射範囲の重

なりを避けるために金属マーカーが有用な場合はありえる。しかし、それを裏付けるデータはまだ不足している。

以上をまとめると、1～8までの疾患に関しては、他に代替となる方法がなく、医療上有用である。9, 10 に関しては、現時点での臨床的データと考察からは、適応症とするべきかどうかは意見が分かれるところである。しかし、安全性に関しては、9, 10 に関しては問題ないこと、近い将来に、従来よりも優れた臨床データが現れる可能性が高いことは指摘しておくべきであろう。

【諸外国における使用状況について】

- ① VISICOIL (セティメディカル株) は FDA と EU から、すべての軟組織への承認を得ている。VISICOIL は 2004 年に販売が開始され、米国で 5000 個以上が推定患者数 2500-5000 人に利用され、EU では 400 個 (推定患者数 200 - 400 人) に利用された。

以下、疾患別に、VISICOIL を用いた治療成績について述べる。

1. 肺がん；米国 M.D. Anderson 病院から発表あり、視認性はよく、呼吸同期照射が可能であった (Morice RC, Chest/128/4/October, 2005, supplement)。肺がん 11 例に利用し、視認性は良好 (Willoughby TR, et al. IJROBP 66, 568-575, 2006)。
2. 肝がん；8 例の肝癌の呼吸同期放射線治療において金マーカーを利用し、治療中の視認性は良好であった (Wurm RE, Acta Oncologica, 45, 881-889, 2006)。
3. 膵がん・食道がん・傍脊椎腫瘍・乳がん・子宮・腎・副腎がんなど：子宮・腎・副腎におけるがんの治療において、金属マーカーが有用であったとの報告あり (Vinh-Hung V, et al. ASCO Proceedings 22, 14S, 5144, 2004)。

- ② 東洋メディック社の製品は、用途に応じて形状が異なる 3 タイプがあり、その使い分けにより、頭蓋内病変、体幹部 (肺、前立腺など)、乳房について FDA、EU から承認を得ている。2003 年 1,948 個、2004 年 6,821 個、2005 年 11,890 個、2006 年 24,041 個、2007 年 5 月現在 12,194 個使用されている。

以下、疾患別に、治療成績について述べる。

1. 前立腺がん；直腸出血が減らせることがわかっており、多くの論文で金属マーカーの前立腺周囲への留置の有用性が極めて明確で、欧米では金属マーカー留置術が標準的になっている施設が増えている (Pasma KL, et al. Medical Physics, 33, 2030, 2006; Pouliot J, et al. IJROBP 56, 862-866, 2003, Madsen B, et al. 43th ASTRO annual meeting, 2001,

Letourneau D, et al. IJROBP 62, 1239-1246, 2005)。

2. 頭蓋内を含む頭頸部放射線治療；FDAが、頭蓋内病変用として承認済み。Chungnam National University Hospitalにて、43例の頭蓋内腫瘍に対する治療を行い、変動の標準偏差が1mm以下であることが示された (Ki-Hwan Kim, et al. IJROBP 56, 266-273, 2003)

【我が国における開発状況】

放射線治療補助材（オリンパスメディカルシステムズ（株））

- (ア) 材質 金
- (イ) 経内視鏡的に、気管・気管支に留置するための金マーカーとイントロデューサーのキットで、金マーカーはカートリッジに収納されている。
- (ウ) X線観察により人体模擬環境下で視認可能であることが確認され、金マーカーとイントロデューサーの物理的安全性、化学的安全性（耐腐食性試験）が確認されている。
- (エ) 金マーカーとイントロデューサーの生物学的安全性は、「医療用具の製造承認申請に必要な生物学的評価の基本的考え方について（医薬審発第0213001号、平成15年2月13日）に準拠し、確認されている。
- (オ) 気管支鏡を利用した場合の安全性と有用性が、国際的に権威ある雑誌にて発表されている。2000年から2004年の期間に154個の金マーカーを57名の患者の肺がん周囲に留置し、有害事象は1例の気胸（1週間の安静で治癒）以外はなかった (Imura, et al. IJROBP 63, 1442-47, 2005)。
- (カ) がん病巣から5mmのマージンを取った標的体積に対して、高線量の分割局所照射を4～10日間に行い、12例の症例で中央値9か月の観察期間で、局所制御が得られ、放射線肺臓炎は1例を除いて無症状であった (Harada T, Cancer 95, 1720-27, 2002)。
- (キ) 平成12年4月に承認された高度先進医療「体幹部病巣に対する直線加速器による定位放射線治療」の技術概略中に「予め病巣部分に金属マーカーを留置しておき、透視装置を用いて金属マーカーの位置を追跡し、病巣が照射範囲に入ったときのみ照射を行う」と明記された添付資料が提出されている。同高度先進医療は平成12-15年の累計で127例であり、平成15年度35例における有効率は97.1%で、副作用・合併症は放射性肺臓炎（咳、息切れ、肺陰影）とある。平成15年度高度先進医療実績報告に基づく専門家会議での評価では、3名の委員全員が安全性評価B「あまり問題なし」とし、有効性は2名

がA「従来の技術を用いるよりも大幅に有効」、1名がB「従来の技術を用いるよりもやや有効」としていた。

(ク) 医薬品医療機器総合機構における「医療機器臨床評価相談」の助言を参考に、平成19年6月29日に製造販売承認申請がなされた。

【検討結果】

- ① 米国から輸入されるセティメディカルのVISICOILと東洋メディックの2製品に関しては安全性試験のデータはない。金は、現在まで販売されている医療機器（歯科材料、ペースメーカーの伝導部、金メッキステント、鼓膜切開チューブ、兎目治療用インプラント及び形成外科材料等）における使用においてその安全性の歴史を持っているため、米国ではFDAへの承認申請（510k）において安全性試験は求められていないためである。輸入商品に関しては、2社とも材質はオリンパス社と同じく金であること、セティメディカルのVISICOILは2003年にEUで、2006年に米国でそれぞれ承認されていること、東洋メディックの製品は1999年に米国で承認されていること、その後も、同補助具に関して、危険性が示唆される報告はないことなどから、安全性試験がないとはいえ、十分安全性を持っていると判断する。海外での使用実績のあるメーカーであり、有害事象の報告もなく、そのメーカーという物理的性格から人種差もないので、日本人に使用することに問題はないと判断する。
- ② オリンパスメディカルシステムズの製品は、生物学的安全性試験、化学的・物理的安定性・機械的安全性試験が行われており、安全性を裏付ける臨床データもあり、有効性も確認されている。臨床的には、専用のイントロデューサーによる内視鏡的な挿入が可能な唯一の製品であり、早急な導入が望まれる。
- ③ 金は極めて溶けにくい金属であり、金によるアレルギーは他の金属に比べて低い。生体に害を及ぼす危険性は少なく、仮に血液中に溶出したとしても安全であると考えられる。しかし、使用上の注意として、金アレルギーの有無を使用前に患者に確認するべきである。
- ④ 使い方として、腫瘍近傍への植込みであることから、それぞれ専用の挿入具による使用方法とした上で、1症例限りの使い捨てとすることを検討すべきである。
- ⑤ 金メーカーの留置に伴う長期的な安全性について、市販後の継続的調査を義務付ける必要はないと考えられる。しかし、その挿入具の安全性については添付文書等により十分な注意喚起を行うことが必要である。
- ⑥ 疾患が重篤であること、有効性が高いこと、代替品のないことから、わが

国での早期導入が必要な技術・材料であると判断する。同技術を用いない既存の放射線治療に比べて、重篤な放射線治療の有害反応が減ることが予想できる一方、2mm以下の金属マーカ―を留置することに伴う副作用は非常に低いと考える。

- ⑦ 適応疾患を、特定の臓器の位置を示すために、特定の癌の根治治療だけに限るべきか、あるいは欧米のように大枠にするべきかは議論が分かれるところである。一方で、個々の補助具ごとに適応となる臓器が異なるために、細分化は混乱を招く恐れがある。しかしながら、その形状や挿入具との組み合わせにより、承認にあたってある程度の適応範囲は示しつつ、対象臓器や使用方法に言及した使用上のガイドラインを関連学会が定めていくことが現実的であろう。

新たな医療機器等の使用に係る体制等の要件作成に関する学会一覧

	医療技術名	対応疾患(処置等)	状況	要件の作成に関係する学会(五十音順)
1	胸部大動脈ステントグラフト	胸部大動脈瘤	申請中	日本インターベンショナルラジオロジー学会 日本胸部外科学会 日本血管外科学会 日本血管内治療学会 日本循環器学会 日本静脈学会 日本心血管インターベンション学会 日本心血管カテーテル治療学会 日本人工臓器学会 日本心臓血管外科学会 日本脈管学会
2	頸動脈ステント	頸動脈狭窄症	申請中	日本インターベンショナルラジオロジー学会 日本頸部脳血管治療学会 日本血管外科学会 日本血管内治療学会 日本循環器学会 日本神経学会 日本心血管インターベンション学会 日本心血管カテーテル治療学会 日本脳神経外科学会 日本脳神経血管内治療学会 日本脳卒中学会 日本脈管学会
3	カプセル内視鏡	消化管出血等	承認	
4	CYP450 遺伝子多型体外診断用医薬品	CYP450遺伝子多型の検査	申請中	
5	放射線治療装置	肺がん、乳がん、肝がん、膵がん、前立腺がん	申請中	
6	小児の右室流出路再建に用いる人工血管	小児における右室流出路再建	公募	日本胸部外科学会 日本循環器学会 日本小児循環器学会 日本心臓血管外科学会
7	植え込み型補助人工心臓	末期重症性心不全	申請中 公募	日本胸部外科学会 日本循環器学会 日本人工臓器学会 日本心臓血管外科学会 日本心不全学会
8	血管内塞栓物質	脳動静脈奇形	申請中 公募	日本インターベンショナルラジオロジー学会 日本血管内治療学会 日本脳神経外科学会 日本脳神経血管内治療学会
		胃静脈瘤	公募	検討中

	医療技術名	対応疾患(処置等)	状況	要件の作成に関する学会(五十音順)
9	小児の胸郭不全症候群に用いる胸郭矯正器具	胸郭不全症候群	公募	日本整形外科学会 日本脊椎脊髄病学会 日本側彎症学会
10	植え込み型ホルター心電計	原因不明の失神	公募	日本循環器学会 日本不整脈学会
11	骨粗鬆症性椎体圧迫骨折等に用いる骨セメント	骨粗鬆症性椎体圧迫骨折、原発性および転移性椎体骨腫瘍、外傷性椎体圧迫骨折	公募	日本インターベンショナルラジオロジー学会 日本整形外科学会 日本脊椎脊髄病学会
12	放射線治療補助材(放射線治療のための体内埋め込み金属マーカー)	肺がん、乳がん、肝・膵がん、前立腺がん等	申請中 公募	
13	エキシマレーザーによる不具合リードの抜去システム	不具合リードの抜去	申請中	日本胸部外科学会 日本循環器学会 日本心臓血管外科学会 日本不整脈学会