

第10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21年1月16日（金） 14：00～16：00

場所：はーといん乃木坂

議事：1. 早期導入の検討の対象とされた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（経皮経管的脳血栓回収用機器）

資料6：ワーキンググループ報告書（血管塞栓用ビーズ）

資料7：対象品目の現状

参考資料1：経皮経管的脳血栓回収用機器評価資料

参考資料2：血管塞栓用ビーズ評価資料

「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。

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

| 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 | 日本医療推進事業団理事 |
| 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名誉総長 |
| 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 | 独立行政法人病院機構 東名古屋病院長 |
| 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

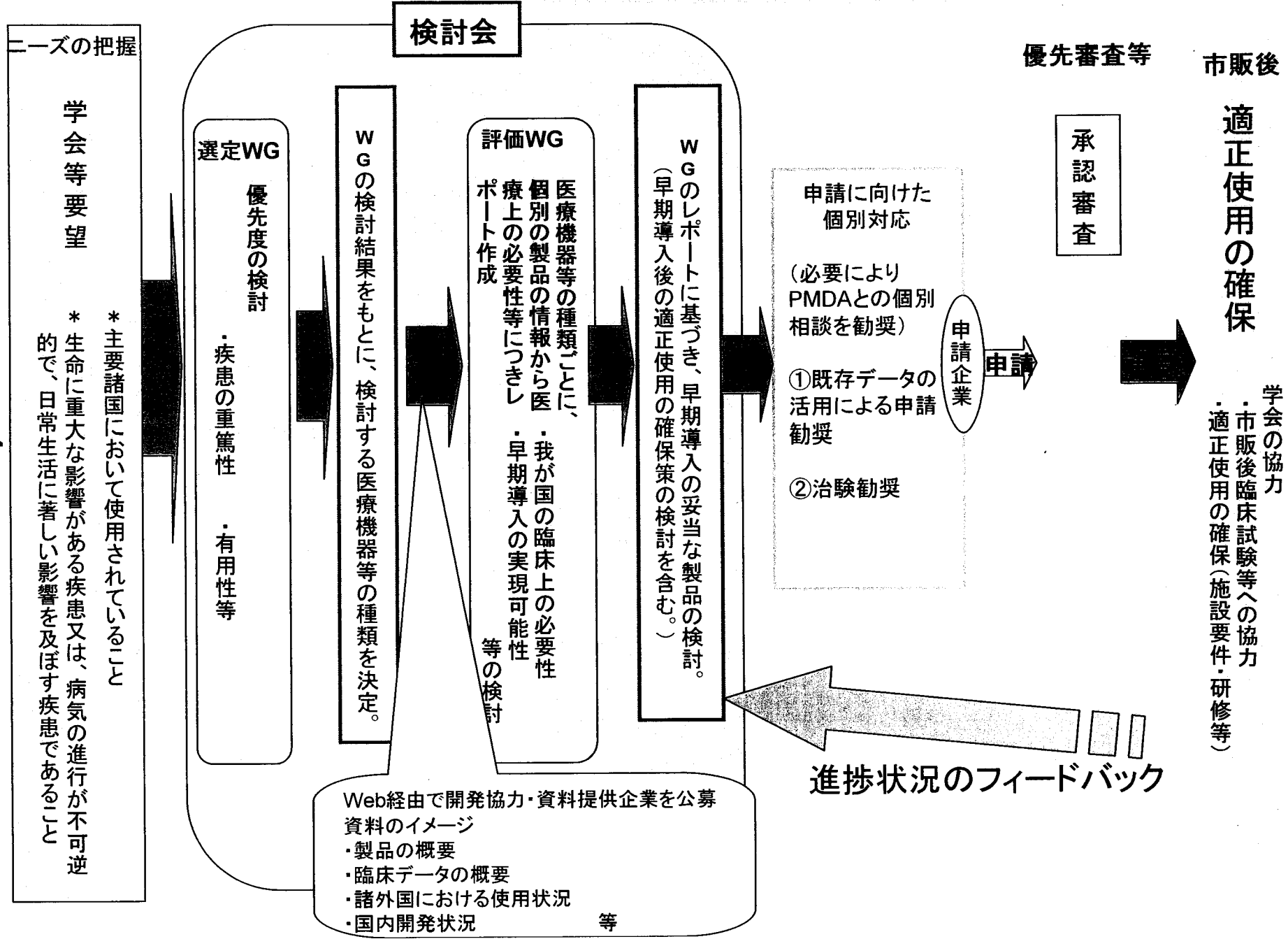
(1)適応疾病の重篤性

- 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

| | |
|---------|----------------------------|
| 天 笠 光 雄 | 東京医科歯科大学医学総合研究科顎顔面外科学教授 |
| 荒 井 保 明 | 国立がんセンター中央病院放射線診断部長 |
| 伊 藤 芳 紀 | 国立がんセンター中央病院放射線治療部腹部放射線治療室 |
| 加 藤 晃 史 | 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科部長 |
| 熊 谷 憲 夫 | 聖マリアンナ医科大学形成外科教授 |
| 後 藤 哲 哉 | 信州大学医学部附属病院脳神経外科助教 |
| 小 西 晃 造 | 九州大学大学院医学研究院未来医用情報応用学助教 |
| 小 林 義 典 | 日本医科大学内科学准教授 |
| 佐 藤 敏 彦 | 北里大学医学部准教授 |
| 島 田 和 明 | 国立がんセンター中央病院第一領域外来部肝臓科医長 |
| 鈴 木 信 正 | 東京都済生会中央病院附属乳児院長 |
| 出 口 修 宏 | 埼玉医科大学腎臓病センター泌尿器科教授 |
| 戸 高 浩 司 | 九州大学大学院医学研究院循環器内科学講師 |
| 中 村 秀 文 | 国立成育医療センター治験管理室長 |
| 濱 西 千 秋 | 近畿大学医学部整形外科学教室教授 |
| 前 田 利 根 | オリンピア眼科病院顧問 |
| 村 垣 善 浩 | 東京女子医科大学大学院先端生命医科学研究所講師 |
| 矢 内 原 仁 | 埼玉医科大学腎臓病センター泌尿器科講師 |
| 山 本 晴 子 | 国立循環器病センター臨床研究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中央検査部長 |

(50音順、敬称略)

WG 報告書

| | |
|---------------------|--|
| 医療機器の名称 | 経皮経管的脳血栓回収用機器 |
| 対象疾患、使用目的 | 頭蓋内の血栓閉塞疾患に起因する急性虚血性脳卒中患者の血行再建を目的に使用する。 |
| 検討医療機器名（医療機器名・開発者名） | <ul style="list-style-type: none"> ・ Merci リトリーバルシステム (輸入業者：センチュリーメディカル株式会社) ・ PENUMBRA SYSTEM (輸入業者：アドミス株式会社) |
| 外国承認状況 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Merci リトリーバルシステム 米国：2004年8月11日付け 510k 取得 欧州：2002年11月14日付け CE-mark 取得 アメリカ、オーストリア、フランス、ドイツ、スペイン、スウェーデン等で販売されている。 【適応】 米国：虚血性脳卒中の血栓を除去することによる脳動脈の血流再開を目的に使用する（組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の経静脈投与が適応外又はt-PAの治療に失敗した患者が対象）。なお、脳動脈、末梢血管及び冠状動脈の血管内治療における異物除去にも使用される。 欧州：上記米国 510K の適応と同じ。 ・ PENUMBRA SYSTEM 米国：2007年12月18日付 510K 取得 欧州：2006年9月21日付 CE-mark 取得 アメリカ、イギリス、ドイツ、スペイン、イタリア等で販売されている。 【適応】 米国：急性期脳梗塞患者のうち、発症から8時間以内の脳主幹動脈閉塞（対象部位としては内頸動脈、中大脳動脈 M1 及び M2 部位、脳底動脈、椎骨動脈）を来した患者に使用される。 欧州：上記米国 510K の適応と同じ。 |

【対象医療機器の概要】

・ Merci リトリーバルシステム

Merci リトリーバルシステムは、螺旋状の構造を有する先端部分により脳梗塞の原因である血栓を除去することにより、脳動脈内の血流を再開させるために使用されるシステムである。治療血管にアクセスするためのマイクロカテーテル、血栓を機械的に捉えて回収するためのリトリーバー、手技時の血流遮断のためのバルーンが付加されたバルーンガイドカテーテルより構成されている。

本品の使用方法は、内頸動脈、総頸動脈又は鎖骨下動脈よりバルーンガイドカテーテルを治療部位まで導き、その内腔にマイクロカテーテルを挿入し、マイクロカテーテルの内腔からリトリーバーを導入し、治療部位まで到達させ、ワイヤーの先端の螺旋状ワイヤーにより血栓を捉え、確保した血栓が飛散しないよう血流を遮断する目的でバルーンを拡張後、バルーンガイドカテーテルにより吸引しつつ血栓を除去するものである。

・ PENUMBRA SYSTEM

PENUMBRA SYSTEM は、吸引ポンプに接続したカテーテルにより脳梗塞発生部位にある血栓塊を吸引除去する目的に使用されるシステムである。

本システムは、吸引ポンプに接続するカテーテル、血栓塊の剥離、破壊を行うセパレータ、吸引ポンプ、その他付属品により構成されている。

本品の使用方法は、カテーテルを治療部位まで挿入し吸引ポンプに接続、カテーテル内腔よりセパレータを血栓部位へ到達させセパレータを血栓に対し前後することにより、血栓塊を細分化しながら吸引ポンプに接続したカテーテルにより血栓塊の吸引除去を行うものである。

【対象疾患について】

脳卒中は現在でも我が国における死亡原因疾患の第3位を占めている。脳梗塞はその75%以上を占める疾患で、主として高血圧による動脈硬化により細動脈が閉塞するラクナ梗塞、動脈硬化により脳動脈が徐々に狭窄し最終的には閉塞する脳血栓、心臓などで発生した血塊（血栓）が血流により、脳動脈に達し血管内腔を塞いでしまう脳塞栓に分類される。木村らの発症3時間以内に受診した脳梗塞患者の転帰調査（脳卒中25: 312-321,

2003）によれば、脳塞栓症は急性期再開通療法を施行しない場合、日常生活自立度を示す Modified Rankin スコア4又は5及び死亡は、それぞれ38.1%、20.2%と、3病型のうち最も不良であり、一般的にも最も重症であることが知られている。

本邦における超急性期脳梗塞の治療法としては、内科的治療法が主流であり、特異的な血栓溶解作用を有する組織プラスミノゲンアクチベータ

(以下t-PAという。)の静脈内投与が第一選択薬として使用されている。しかし、発症から3時間以内に治療を開始できなければt-PAは有効でないこと、また、副作用として重篤な出血が発生する恐れがあること、出血の恐れの高い患者には禁忌として使用できないこと等の理由により、急性期における脳梗塞治療の選択肢の拡充が望まれている。

今回の対象品目は、「ワイヤーでの捕捉」又は「吸引による除去」により機械的に血栓塊を除去するものであり、脳梗塞のうち、粥状物質による血管閉塞や血管狭窄等により発症する脳血栓では狭窄部位の拡張が最も適切な治療法であり機械的な血栓の除去は困難で、本品目の有効性は望めないが、他の部位で発生した血栓による脳塞栓に対しては、直接的な血栓除去による血流再開が期待され、有用な治療となると考えられる。

本品の対象となる患者数を推定することは困難であるが、年間脳梗塞発症患者が12万人から25万人程度で、その1/4が脳塞栓症と考えると3万人から6万人程度である。発症後8時間以内に来院する患者が半数で、さらにその10%が本品による治療適応とすると年間1500人から3000人である。現在国内におけるt-PA静脈内投与が400例/月で推移しており、本品はこれより適応が広いため実施医、実施施設が充実すれば適応患者は増加する可能性はある。

【医療上の有用性について】

Merci リトリーバルシステムについては、新旧製品を用いた2種類の臨床試験(MERCI試験及びMulti MERCI試験)が米国において実施されている。MERCI試験では、発症後8時間以内でt-PA静脈内投与の適応外の患者が対象で、Multi MERCI試験では、これに加えt-PAで再開通が得られなかった患者も対象とされた。MERCI試験(21施設、141症例)及び

Multi MERCI試験(13施設、164症例)において、血流再開率は、それぞれ48%(68/141)、55%(90/164)であった。また、副次的評価項目とした手技後90日の日常生活自立度(Modified Rankinスコア2以下)の評価では、血流再開成功症例でそれぞれ46%(29/63)、49%(53/108)、不成功症例でそれぞれ10.4%(7/67)、9.6%(5/52)、90日死亡率は血流再開成功症例でそれぞれ31.8%(21/66)、25%(27/109)、不成功症例でそれぞれ54.2%(39/72)、

52%(27/52)であり、再開通群で良好な転帰と低い死亡率が示された、また、機器に関連する有害事象は、それぞれ5.0%、2.4%と低率であった、と報告されている。これらの結果は、超急性期虚血性脳卒中患者に対する薬物療法の評価を行った臨床試験であるPROACT IIにおけるヘパリン投与群とほぼ同等の良好な予後であるとされている。(Josephson SA, et al. Neurocrit Care. 22 November 2008 published online)。

PENUMBRA SYSTEM については、海外において 24 施設、125 症例で臨床試験が実施されている。有効性について解析対象とされた 122 症例での血行再建率は 82%(100/122) であり、副次的評価項目とした手技後 90 日の日常生活自立度(Modified Rankin スコア 2 以下) の評価は 25%(30/120)、90 日後の死亡率は 32.8% (41/125) で、報告された最も多い死亡原因は、脳卒中症状の悪化、脳浮腫であると報告されている。

現在、本邦での脳塞栓症超急性期の治療は、t-PA 静脈内投与による再開通療法である。その問題点は、t-PA は血栓溶解剤であるため全身の出血性合併症を生じる可能性があり、3 時間以降の投与では脳出血の発生が高まり治療のメリットを相殺してしまうことである。そのため、発症後 3 時間以内に投与を開始する必要があると、適応となる患者はきわめて限られる。血栓回収用デバイスを用いた治療では、血栓溶解剤を使用しないため、治療適応が発症後 8 時間以内まで拡大することが可能で、時間的に t-PA 静脈内投与が適応外の患者や、出血の恐れ等のために t-PA が禁忌とされる患者にも治療の機会が増える可能性があり、また、塞栓を直接回収し再開通するため高い再開通率が期待できる。

【諸外国における使用状況について】

・ Merci リトリーバルシステム

2008 年 7 月現在までに、米国では 7,300 例、欧州では 500 例の使用実績がある。

・ PENUMBRA SYSTEM

2008 年 10 月現在までの総販売数はカテーテル 1,176 本、セパレータ 2,496 本である。そのうち米国がカテーテル 950 本、セパレータ 1,550 本である。

【我が国における開発状況】

血栓除去用カテーテルについては、四肢の血管、冠動脈に生じた血栓に対するものは開発され臨床現場において使用されてきたが、脳梗塞部位での血栓除去を目的としたものの開発は行われていない。

【検討結果】

脳塞栓症は、脳梗塞のうち最も重症な病型であり、急性期の速やかな血栓の除去が、その後の予後を大きく左右する。t-PA 静脈内投与による血栓溶解療法の適応にならない患者（例えば発症後 3 時間を経過した症例、t-PA が禁忌とされる症例等）や無効であった患者にとっては本対象品目による血栓除去が行えるとすれば極めて有用であり、速やかな導入が望まれる。

導入に際しては、急性期脳塞栓症の病態、医療環境、治療予後における海外と日本での差を慎重に検討したうえで、米国で実施された臨床試験データの国内への外挿性について検討する必要があると考える。

なお、良好な治療成績の担保には、適切な治療適応、治療手技、術後管理が重要であり、多くの分野にわたる脳卒中治療医の総合的な連携と超急性期治療に対応できる施設基準が必要であると考えられる。各学会等の協力も得ながら、施設、使用者へのトレーニング、対象患者の評価の統一化等、適正使用のためのガイドラインの策定が必要であると考えられる。

WG 報告書

| | |
|-----------------------------|---|
| 医療機器の名称 | 血管塞栓用ビーズ |
| 対象疾患、 使用目的 | 肝細胞癌、多血性腫瘍、子宮筋腫等における血管塞栓用の永久塞栓物質 |
| 検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名) | <ul style="list-style-type: none"> ・ Embosphere[®] Microspheres ・ HepaSphere[™] Microspheres (輸入業者：日本化薬株式会社) ・ ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア (輸入業者：エーザイ株式会社) ・ 球状塞栓物質 (製造業者：テルモ・クリニカルサプライ株式会社) ・ Embozene[™] Microspheres (輸入業者：Celonova BioSciences, Inc) |
| 外国承認状況 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Embosphere[®] Microspheres 米国：2000年4月26日 510k 取得 欧州：1997年5月5日 CE-mark 取得 その他、カナダ、ブラジル、オーストラリア等、103ヶ国で販売されている。 【適 応】 米国：動静脈奇形、富血行性腫瘍、子宮筋腫塞栓術 欧州：子宮筋腫・髄膜腫などを含む多血性腫瘍、動静脈奇形 ・ HepaSphere[™] Microspheres 米国：2006年11月7日 510k 取得 欧州：2004年11月 CE-mark 取得 その他、カナダ、ブラジル、イスラエル、オーストラリア等、40ヶ国で販売されている。なお、米国では QuadraSphere[™] Microspheres の商標名で販売されている。 【適 応】 米国：多血性腫瘍、末梢性動静脈奇形 欧州：肝細胞癌、転移性肝癌（ドキシソルピシン併用） |

| | |
|--|---|
| | <p>・ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア 米国：2002年12月 510K 取得 欧州：2003年11月 CE-mark 取得 その他、カナダ、ブラジル、ロシア、イスラエル、オーストラリア等、42ヶ国で販売されている、</p> <p>【適 応】 米国：多血性腫瘍又は動静脈奇形の塞栓に使用する。 欧州：下記の目的でドキシソルビシンと併用して使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多血性悪性腫瘍の支配血管の塞栓 ・腫瘍組織へのドキシソルビシンの局所持続投与 <p>・球状塞栓物質 国内開発中であるため海外での承認実績なし</p> <p>・ Embozene™ Microspheres 米国：2008年12月15日 510k 取得 欧州：2005年10月 CE-mark 取得 その他、イスラエル、スイス、トルコにおいて販売されている。</p> <p>【適 応】 ・米国：多血性腫瘍、動静脈奇形の塞栓術 ・欧州：下記の治療もしくは術前治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・動静脈奇形の塞栓術 ・子宮筋腫の塞栓術 ・多血性腫瘍の塞栓術 ・肝細胞癌の塞栓術 ・脳動静脈奇形の塞栓術 |
| <p>【対象医療機器の概要】</p> <p>・ Embosphere® Microspheres 本品は、アクリルポリマーにゼラチンを含浸、コーティングした親水性、非吸収性の均一な球状物質である。球体サイズは直径 40 ~ 120 μm から 900 ~ 1200 μm までの6規格がある。</p> <p>・ HepaSphere™ Microspheres 本品は、ポリビニルアルコール・アクリル酸共合体からなる親水性、吸水性、非吸収性、膨潤性を特徴とした均一な球状物質である。球体サイズは直</p> | |

径 50 ～ 100 μm 、100 ～ 150 μm 、150 ～ 200 μm の 3 規格がある。なお、欧米においては単独で血流の遮断に使用される他、塞栓部位に局所的に薬剤を溶出させる目的で塩酸ドキソルビシン等の抗がん剤を含浸して使用されている。

・ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア

本品は、ポリビニルアルコールマクロマーからなる圧縮性、親水性、非吸収性の均一な球状物質である。球体サイズは直径 100 ～ 300 μm から 700 ～ 900 μm までの 4 規格がある。

・球状塞栓物質

本品は、吸水性ポリマー材料からなる均一な球状物質である。球体サイズは直径 53 μm から 250 μm までの規格がある。

・Embozene™ Microspheres

本品は、ポリメチルメタクリレートのハイドロジェルのコアに Polyzene-F コーティングを施した圧縮性、吸水性、非吸収性の均一な球状物質である。球体サイズは直径 40 μm から 900 μm までの 7 規格がある。

【対象疾患について】

本品は肝細胞癌、子宮筋腫等の多血性腫瘍、動静脈奇形（AVM）等に対し関連する血管の塞栓を目的に使用される。その現状は下記の如くである。

① 多血性腫瘍

肝細胞癌、腎細胞癌、平滑筋肉腫、子宮筋腫等が含まれる。

肝細胞癌は肝癌、胃癌、大腸癌と並び、日本人に多い悪性腫瘍であり、がん統計白書によると 2000 年の本邦の罹患数は約 4 万人とされている。

肝細胞癌に対する血管塞栓術は、肝正常組織が門脈と肝動脈の両者から供血されているのに対し、腫瘍組織が主に肝動脈のみから供血されていることを利用したもので、腫瘍組織に供血する肝動脈を塞栓することにより、腫瘍組織を選択的に壊死に陥らせようとするものである。肝動脈に抗がん剤を注入するとともに塞栓術を行うことにより、生存期間の延長が得られることは複数のランダム化比較試験で検証されている。肝細胞癌に対する治療法は多岐にわたるが、2005 年版「肝癌診療ガイドライン」では動脈塞栓術の適応は、肝障害度 Child A または B、腫瘍個数 2、3 個、腫瘍径 3 cm 以上の肝癌、あるいは肝障害度 Child A または B、腫瘍個数 4 個以上の肝癌とされている。

しかし実際には、多くの症例が、肝癌の進行、再発に伴い、いずれかの時期にこれに該当する病態になるため、日本肝癌研究会の第 17 回全国原発性肝癌追跡調査によれば、肝細胞癌全体の 50.9% が肝動脈塞栓療法 (TAE) または肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を受けている。よって、肝細胞癌治療における動脈塞栓術の役割は大きく、肝動脈塞栓術 (TAE 又は TACE) の対象となる患者数は年間 2 万人程度と推定される。

抗がん剤の感受性の乏しい多血性腫瘍としては、腎細胞癌、平滑筋肉腫、内分泌腫瘍などが挙げられ、これらに対しても、血管塞栓術が抗がん剤と併用、あるいは塞栓物質単独で行われている。このうち、血管塞栓用ビーズ単独による塞栓治療は **bland embolization** と呼ばれ、欧米では有効とする報告が複数あるが、本邦では血管塞栓用ビーズが入手困難なためまとまった報告はない。

子宮筋腫は、30 ~ 40 代の女性の約 5 人に 1 人に見られる頻度の高い良性腫瘍であり、患者数は年間 79,000 人 (平成 17 年厚生労働省傷病別年次推移表) と推定される。無症状であることも少なくないが、有症状例に対しては、対症療法、ホルモン療法、外科的手術などが行われる。子宮筋腫塞栓療法 (UAE) は、筋腫への栄養血管を塞栓して血流遮断することにより、筋腫組織の壊死・硝子変性を促し、筋腫体積を退縮させ、筋腫による随伴症状の軽快を図る治療法である。1995 年にフランスの Ravin らが報告して以降、欧米を中心に普及し、米国 IVR 学会の推定によれば 2004 年に約 13,000~14,000 例に施行されている。国内でも、ゼラチンスポンジ細片を用いた UAE が一部の施設で行われており、JIVROSG による多施設共同臨床試験では、12 ヶ月後の奏効率として、過多月経改善 90%、骨盤痛改善 78%、圧迫症状改善 97% が報告されている。

② 動静脈奇形 (AVM)

AVM は、動静脈が毛細血管を介さずに異常連結したことにより血液循環動態に異常を来し、種々の機能障害、器質障害、発育障害等を惹起する先天性の血管奇形である。基本的治療は奇形部位の外科的切除であるが、存在部位の機能や外見を温存して AVM を完全切除することは難しい場合が多く、また再発も高頻度に見られる。血管塞栓術は、奇形部位への異常血液流入を遮断することにより、血液循環動態を正常化するとともに、周辺正常血管の血流を回復させることにより、これに伴う症状の改善を図ろうとするものである。AVM に対する血管塞栓術は、現在本邦で承認されている塞栓物質では不可能な

め、一部の血管塞栓用ビーズを入手した施設でのみ限定して行われているのが現状である。

本邦で承認されている血管塞栓物質には、転移性肝癌に対する動脈塞栓物質としてのスフレックス（デンプン粒子であり、血中アミラーゼにより分解されるため血流遮断は約 30 分で消失）、肝細胞癌に対する動脈塞栓物質としてのジェルパート（ゼラチン製であり、2~4 週間をかけて徐々に吸収）及び脳動静脈奇形に対する塞栓物質としてオニキスがあるが、肝癌以外の多血性腫瘍や子宮筋腫、あるいは脳以外の動静脈奇形に使用できる血管塞栓物質はない。また、スフレックス、ジェルパートは、本品のような均一な粒子ではなく、不揃いな粒子が塊状となり、標的とする塞栓部位よりも遥か手前の血管やカテーテル内で内腔を閉塞してしまう、あるいは、標的血管のみを選択的に塞栓するのが難しい、などの点が指摘されており、また、これらの適応は抗がん剤併用による肝癌塞栓術のみである。

【医療上の有用性について】

多血性腫瘍は、一般に動脈血の供給により養われており、このため、血管を塞栓し動脈血供給を途絶することにより腫瘍が壊死・縮小し、稀には完全壊死にまで至ることが知られている。血管塞栓術は、カテーテルを血管撮影技術により標的血管近傍まで挿入し、塞栓物質を血管内に注入する治療法であるため、外科的治療法に比べ侵襲が少なく、多血性腫瘍の治療において、薬物療法に感受性の高い一部の腫瘍を除き、外科的治療法に続く、あるいは匹敵する重要な治療法として位置づけられ用いられている。

また、動静脈奇形は異常血管の存在に起因する異常血行動態を原因に種々の症状が出現する疾患であるため、異常血管の血行を消失せしめることが治療の基本であり、血管塞栓術のみならず、他の外科治療、放射線治療、血管廃絶治療なども同様の目的で用いられているが、血管塞栓術は血管内で完結する治療であるため血管周囲組織への影響が少なく、病変部の機能温存あるいは外見保存効果の点で大きな利点を有している。

一方、多血性腫瘍、動静脈奇形ともに、血管塞栓術が治療目的を達成する上では標的血管への血液供給を完全に途絶することが重要である。しかし、腫瘍をも含む生体組織には極めて豊富な血管網が存在するため、標的血管の手前で塞栓が行われた場合、標的血管はより近傍の血管網を介して他の動脈系から供血されてしまい、血液供給が残存する。このため、十分な治療効果が得られないこととなる。このような意図しない手前の血管内での塞栓は、不揃いな大きさの塞栓物質で塞栓を行った場合にしばしば見られる現象である。反面、小さすぎる径の塞栓物質が混入している場合、あるいは塞栓物質

が破碎して小さくなった場合には、塞栓物質が標的血管を通過して静脈系に流出し全身循環に入ることによる合併症発生が問題となる。このため、血管塞栓術においては、塞栓物質が周囲の血管網からの供血を受け難いレベルの標的血管近傍まで確実に到達し、さらに静脈系に流出することのなく、標的血管ならびにその近傍の血管内に確実に留まることが必要である。このため、標的血管の塞栓に適した均一な大きさの塞栓物質を使用できることが重要な要件である。

本品は、これまで本邦で承認を得て使用されている塞栓物質に比べ、粒子径が遥かに均一であり、このため、血管塞栓術の効果ならびに安全性を高めることが期待され、医療上の有用性は大きいと考えられる。

【諸外国における使用状況について】

・ Embosphere® Microspheres

本品の使用実績としては 2007 年における全世界での販売実績では 16.5 万ドルの売り上げを計上している。

・ HepaSphere™ Microspheres

本品の使用実績としては 2007 年における全世界での販売実績では 7 万ドルの売り上げを計上している。

・ ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア

2008 年 10 月現在までに、米国では約 4,500 例、欧州では約 5,600 例の使用実績がある。

・ 球状塞栓物質

現在開発中のため実績はない。

・ Embozene™ Microspheres

2006 年 10 月に発売を開始し、2008 年 8 月現在までに約 3000 例の塞栓術に使用されている。

【我が国における開発状況】

血管塞栓用ビーズについてこれまで薬事承認取得のための申請は行われていない。

【検討結果】

肝癌に対する血管塞栓術は国際的にも標準的治療としてのコンセンサスが得られている。また、子宮筋腫については本邦でのガイドラインはないものの、カナダ産科婦人科学会（SOGC）が作成した子宮筋腫の診断と管理に関するガイドラインの勧告の中で、UAE について「（1）症状のある子宮筋腫を持ち、子宮温存を希望する一部女性には、代替的な治療として UAE が適応となる。（2）子宮筋腫の治療に UAE を選択しようとする女性には、予想されるリスクや効果、受胎能力、妊娠のアウトカム、患者の満足度に関

する長期のデータがないことを説明するべきである」と記載されており、将来的には本邦でも血管塞栓術が子宮筋腫治療の一端を担うことは容易に推測される。

肝癌をはじめとする悪性多血性腫瘍の臨床的重篤度と頻度、子宮筋腫の頻度、動静脈奇形の治療困難性から考えて、血管塞栓術の安全性向上及び適応の拡大を図ることは本邦において重要と考えられる。現在本邦で承認されている血管塞栓物質の性状を鑑みれば、優れた塞栓効果が報告され、すでに欧米で広く臨床で使用されている粒子径の均一性の高い血管塞栓用ビーズについて早期導入が検討されるべきである。

しかしながら、今回検討対象となった血管塞栓用ビーズの一部は米国 **FDA** の承認あるいは欧州 **CE-mark** を得ており、製品ごとに既存の試験データ等の詳細を確認のうえ治験の必要性について検討し、早期導入に向けて必要な対応を進めることが望まれる。

なお、本品が導入された場合には、使用する医師が血管塞栓用ビーズによる治療について十分な医学的知識を有し、その使用方法について十分理解し習熟していることが必要であり、本品に関するトレーニングが十分かつ適切に行われることが最も重要である。また、承認後一定期間の全例調査を行うことが必要であると考えられる。

対象品目の現状

承認となったもの

平成19年度 選定品目一覧表

| | 医療機器等の名称 | 対象疾患(処置等) | 現状 |
|----|----------------------|---|---|
| AA | 胸部大動脈ステントグラフト | 胸部大動脈瘤 | 【承認】 ○ ジャパンゴアテックス株式会社 承認日:平成20年3月12日 |
| AA | 頸動脈ステント | 頸動脈狭窄症 | 【承認】 ○ ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 承認日:平成19年9月28日 |
| AA | 植込み型補助人工心臓 | 末期性重症心不全 | 【審査中】 ○ ニプロ株式会社 【公募】 ○ 株式会社サンメディカル技術研究所【治験中】 ○ テルモ株式会社【治験中】 ○ センチュリーメディカル株式会社【治験中】 |
| AA | 血管内塞栓物質 | 動脈瘤、静脈瘤、動静脈奇形、動脈出血、悪性腫瘍、脳動脈奇形、硬膜動静脈ろう、悪性腫瘍、術後出血 等 | 【承認】 ○ イーヴィースリー株式会社 承認日:平成20年9月26日 【公募】 ○ ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社【相談準備中】 ○ ビー・ブラウンエースクラップ株式会社【相談準備中】 |
| AA | 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 | 【審査中】 日本メトロニック株式会社 |
| AA | 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 | 【承認】 ○ シンセス株式会社 |

| | | | |
|----|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| | | | 承認日:平成20年12月22日 |
| BA | カプセル内視鏡 | 消化管出血等 | 【承認】 ○ ギブン・イメージング株式会社 承認日:平成19年4月23日 |
| BA | CYP450 遺伝子多型体外診断用医薬品 | CYP450 遺伝子多型の検査 | 【審査中】 ○ ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 |
| BA | 放射線治療装置 | 肺がん、乳がん、肝がん、膵がん、前立腺がん | 【承認】 ○ アキュレイ インコーポレイテッド 承認日:平成20年6月12日 |
| BA | 植え込み型ホルター心電計 | 原因不明の失神 | 【承認】 ○ 日本メトロニック株式会社 承認日:平成20年7月11日 |
| BA | 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 | 【審査中】 ○ カイフォン日本株式会社【圧迫骨折】 ○ 日本ストライカー株式会社【悪性腫瘍】 【公募】 ○ オリンパステルモバイオマテリアル株式会社 |
| BA | 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 | 【承認】 ○ オリンパスメディカルシステムズ株式会社 承認日:平成20年6月3日 【公募】 ○ 東洋メディック株式会社【相談中】 ○ セティ・メディカルラボ株式会社【相談中】 |
| BA | エキシマレーザ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 | 【承認】 ○ ディービーエックス株式会社 承認日:平成20年7月1日 |

AA: 疾病の重篤性が高く、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。

BA: 疾病の致命率は低いが日常生活への著しい影響がある疾病で、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。

平成19年度 追加選定品目一覧表

| | | | |
|----|----------|------------|----------------------------|
| BB | 尿失禁治療装置 | 尿失禁 | 【公募】 ○ ガデリウス株式会社【申請準備中】 |
| BB | 放射線治療補助材 | 前立腺がん、乳がん等 | 【公募】 ○ 株式会社千代田テクノル |
| BB | 顎関節人工骨 | 顎関節症 | 【公募】 ○ 株式会社メディカルユーアンドエイ |
| BB | 迷走神経刺激装置 | 難治性てんかん | 【審査中】 ○ 日本光電工業株式会社 |

BB: 疾病の致命率は低い日常生活への著しい影響がある疾病で、欧米で普及かつ、及び既存の方法より優れている。

平成20年度 選定品目一覧表(平成20年8月30日締め切り)

| | | | |
|----|-------------------------|---|--|
| AA | 頭蓋内動脈ステント | 薬剤無効性の頭蓋内動脈狭窄症 (アテローム性脳梗塞等) | 【公募】 ○ ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社 |
| AA | 経皮経管的脳血栓回収用機器 | 薬剤無効性の急性脳梗塞 (8時間以内) | 【公募】 ○ センチュリーメディカル株式会社 ○ アドミス株式会社 |
| AA | 横隔神経ペースメーカー | 先天性中枢性低換気症候群、高位頸 椎損傷等による呼吸障害などの中枢 性呼吸障害 | 【公募】 ○ |
| BA | 血管塞栓用ビーズ | 肝臓癌・子宮筋腫及びその他の富血 行性腫瘍、動静脈奇形等 | 【公募】 ○ 日本化薬株式会社 ○ 株式会社エーザイ ○ テルモ・クリニカルサプライ株式会社 ○ Celonova BioSciences, Inc |
| BA | 緑内障手術インプラント | 既存の治療法が無効な緑内障 | 【公募】 ○ エイエムオー・ジャパン株式会社 |
| BA | 抗ヘパリン PF4 複合体抗体測 定試薬 | ヘパリン起因性血小板減少症 | 【公募】 ○ |
| BA | 水晶体囊拡張リング | 難治性の白内障(Zinn 小帯脆弱、断 裂) | 【公募】 ○ エイエムオー・ジャパン株式会社 |
| BA | 消化管狭窄に対するステント | 悪性腫瘍等による狭窄(十二指腸、大 腸等) | 【公募】 ○ ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社 ○ センチュリーメディカル株式会社 ○ ソリュウシオン株式会社 ○ 株式会社パイオラックスメディカルデバイス |

AA: 疾病の重篤性が高く、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。

BA: 疾病の致命率は低いが日常生活への著しい影響がある疾病で、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。