

先進医療の専門評価体制による迅速評価の対象となる品目について（案）

- 「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」において早期導入をすることが妥当とされた品目（体外診断薬は除く）は、下記の通りであるため、これらについて、先進医療の専門評価体制による迅速評価が可能であるか等について検討を行う。

検討の対象となる品目（一覧）

番号	医療機器の名称	対象疾患 及び使用目的等	迅速評価 の可否に 関する 事務局案	実施医療機関に関する 事務局案
1	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	迅速評価可能	・ 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・ 特定機能病院（全て）
2	顎関節人工骨	顎関節症	迅速評価可能	・ 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・ 特定機能病院（全て）
3	血管血栓用ビーズ	肝臓がん・子宮筋腫及びその他の富血行性腫瘍、動静脈奇形等	迅速評価可能	・ 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・ 特定機能病院（全て）
4	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）	迅速評価可能	・ 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・ 特定機能病院（全て）
5	気管・気管支用ハイブリッド・ステント	悪性気管・気管支狭窄（抜去可能な製品）	迅速評価可能	・ 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・ 特定機能病院（全て）

6	体外式補助人工心臓装置	乳幼児・小児の重症心不全患者	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
7	末梢血管用カバードステント	腸骨動脈、浅大腿動脈における動脈瘤や外傷性あるいは医原性血管損傷に対する血管内治療	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
8	創外固定用金属ピン	四肢長管骨、骨盤、距・踵骨等の骨延長、偽関節、遷延癒合、骨折固定、骨端軟骨組織の変形矯正、関節固定等（固定力が優れる製品）	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
9	人工内耳	低音域に残存著上欲を有する高音急墜型の聴力像を呈す感音難聴（補聴器機能付き製品）	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
10	完全閉鎖式血液体外循環装置	皮膚T-細胞リンパ腫同種造血幹細胞移植のステロイド抵抗性急性及び慢性GVHD（aGVHD及びcGVHD）	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
11	静脈麻酔薬投与器	- プロポフォール注射剤による全身麻酔の導入及び維持が必要な患者 - 静注用レミフェンタニル塩酸塩による全身麻酔の導入及び維持における鎮痛が必要な患者	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
12	間歇的中耳加圧装置	難治性メニエール病及び保存的療法で無効な内耳リンパ水腫による前庭症状を示す疾患（遅発性内リンパ水腫など）	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）

13	[18F]標識 NaF 合成装置	悪性骨腫瘍（原発性、転移性）	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
14	僧帽弁閉鎖不全に対する経皮的僧帽弁形成術に用いるカテーテルをベースにしたデバイス	僧帽弁閉鎖不全	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
15	非侵襲延長可能インプラント	骨格が未発達な患者（小児患者）の悪性腫瘍、原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
16	骨腫瘍用モジュラー人工関節システム	原発性骨髄腫、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン、骨盤の大量骨欠損、腫瘍の骨転移、大量同種骨移植のリビジョン	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
17	カスタムメイド大量置換用人工関節	原発性骨髄腫、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン、骨盤の大量骨欠損、腫瘍の骨転移、大量同種骨移植のリビジョン	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
18	頭蓋内動脈瘤治療のための自己拡張型インプラント	脳動脈瘤	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
19	腎機能代行療法（血液浄化治療）に用いる装置	腎不全（急性および慢性）および溢水	迅速評価可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）

20	心室中隔欠損症（VSD） 閉鎖用の医療機器	筋性部心室中隔欠損	迅速評価 可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
21	冷凍凝固カテーテル アブレーションシス テム	発作性心房細動 房室結節リエントリ ー性頻拍	迅速評価 可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
22	経頭蓋反復磁気刺激 によるうつ病治療装 置	成人の抗うつ薬治療 抵抗性単極型障害か つ、中等症以上のうつ 病エピソードないし 大うつ病性障害の患 者	迅速評価 可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
23	CD34 陽性細胞の標 識・分離システム	同種造血幹細胞移植 を必要とする、難治性 白血病などの高リス ク造血器悪性腫瘍、重 症再生不良性貧血、原 発性免疫不全症候群 など予後不良の先天 性疾患患者で、HLA 適 合又は1抗原不適合の ドナーが存在しない 症例	迅速評価 可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
24	抗菌性脳脊髄用シャ ント	①水頭症 ②脳内出血、外傷、外 科的手術等による頭 蓋内圧の亢進	迅速評価 可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
25	義眼台	眼内腫瘍、眼外傷、絶 対緑内障など、眼球摘 出術または眼球内容 除去術を要する疾患、 無眼球症に伴う眼部 陥凹	迅速評価 可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）
26	バルーン拡張型ステ ント	先天性心疾患に伴う 大動脈縮窄	迅速評価 可能	- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） - 特定機能病院（全て）

27	バルーン拡張型ステント	バルーン血管形成術やステント留置ではリスクが高い大動脈縮窄に対するカテーテル治療	迅速評価可能	・臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・特定機能病院（全て）
28	形状誘導ヘルメット	乳児の外圧による頭蓋変形 （変形性斜頭及び変形性短頭症）	迅速評価可能	・臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・特定機能病院（全て）
29	ダブルルーメン送脱血管	急性呼吸不全（特に重症のARDS、 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100$ の患者）	迅速評価可能	・臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点（全て） ・特定機能病院（全て）

これまでの選定品目の現状

平成27年3月31日現在

選定品目数	117品目
うち　承認施行済み	59品目
承認審査中	4品目
承認申請準備中	39品目
承認申請検討中	6品目
開発中止	5品目
開発企業公募中	4品目

評価の読み方

- 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に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。
AB: 疾病の重篤性が高く、欧米で標準的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。
BB: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、欧米で標準的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。
BC: 疾病の致命率は低いものの日常生活に著しい影響がある疾病で、医療上の有用性の評価は困難。
CB: 疾病の重篤性の評価は困難であるが、既存の治療法等より優れている。

	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	要望学会等	企業名	品目名	現状	ニーズ選定日	希少疾病用医療機器	承認申請日	優先審査指定日	承認施行日	備考
1	胸部大動脈ステントグラフト	胸部大動脈瘤	AA	日本心臓血管外科学会	ジャパンゴアテックス株式会社	ゴアTAG胸部大動脈ステントグラフトシステム	承認施行済み	H19.2.15	－	H18.11.6	H19.3.5	H20.3.12	
2	頸動脈ステント	頸動脈狭窄症	AA	日本脳神経血管内治療学会	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	頸動脈用プリサイス	承認施行済み	H19.2.15	－	H18.6.28	H19.3.5	H19.9.28	
3	植込み型補助人工心臓	末期性重症心不全	AA	日本心不全学会 日本心臓血管外科学会 日本胸部外科学会 日本人工臓器学会	ニプロ株式会社	植込み型補助人工心臓HeartMate XVE LVAS	承認施行済み	H19.2.15	H11.5.27	H16.2.27	※希少疾病用	H21.11.18	
					株式会社サンメディカル技術研究所	植込み型補助人工心臓EVAHEART	承認施行済み	H19.2.15	H19.7.6	H21.1.19	※希少疾病用	H22.12.8	
					テルモ株式会社	DuraHeart左心補助人工心臓システム	承認施行済み	H19.2.15	H21.3.11	H21.9.17	※希少疾病用	H22.12.8	
					センチュリーメディカル株式会社	Jarvik2000植込み型補助人工心臓システム	承認施行済み	H19.2.15	H20.12.15	H22.1.29	※希少疾病用	H25.11.22	
4	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	AA	日本IVR学会 日本脳神経血管内治療学会 日本心臓血管外科学会 日本IVR学会	イーヴィースリー株式会社	ONYX液体塞栓システムLD	承認施行済み	H19.2.15	－	H17.3.30	H19.3.5	H20.9.26	
					ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	Trufill n-Buthyl cyanoacrylate (n-BCA) Liquid Embolic System	開発中止	H19.2.15	－	－	－	－	類似品が承認されたため開発を中止
					ビー・ブラウンエースクラップ株式会社	ヒストアクリル	承認施行済み	H19.2.15	－	H24.9.27	H24.10.25	H25.4.12	
5	小児の右室流出再建に用いる人工血管	小児における右室流出路再建	AA	日本胸部外科学会	日本メトロニック株式会社	コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット	承認施行済み	H19.2.15	－	H20.3.21	H20.3.27	H24.9.28	
6	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	AA	日本整形外科学会	シンセス株式会社	VEPTRシステム	承認施行済み	H19.2.15	－	H20.5.28	H20.6.2	H20.12.22	
7	カプセル内視鏡(小腸用)	消化管出血等	BA	日本消化器学会 日本消化器内視鏡学会	ギブン・イメージング株式会社	ギブン画像診断システム	承認施行済み	H19.2.15	－	H16.4.15	－	H19.4.23	
8	CYP450遺伝子多型体外診断用医薬品	CYP450遺伝子多型の検査	BA	日本臨床検査医学会	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	アンプリチップCYP450	承認施行済み	H19.2.15	－	H19.2.5	H19.3.5	H21.5.12	
9	放射線治療装置	肺がん、乳がん、肝がん、膵がん、前立腺がん	BA	日本放射線腫瘍学会	アキュレイ インコーポレイテッド	サイバーナイフⅡ	承認施行済み	H19.2.15	－	H17.10.31	H19.3.5	H20.6.12	
10	植え込み型ホルター心電計	原因不明の失神	BA	日本不整脈学会	日本メトロニック株式会社	メトロニック Reveal DX	承認施行済み	H19.2.15	－	H19.10.5	H19.10.25	H20.7.11	
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	BA	日本IVR学会	日本ストライカー株式会社	ストライカー脊椎専用骨セメント	承認施行済み	H19.2.15	－	H20.9.18	H20.10.20	H21.12.24	
					メトロニックソファモアダネック株式会社	KYPHON BKP 骨セメント HV-R	承認施行済み	H19.2.15	－	H20.4.25	－	H22.2.5	
					オリンパステルモバイオマテリアル株式会社	OSTEOPAL V	承認申請検討中	H19.2.15					
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	BA	日本泌尿器科学会 日本放射線腫瘍学会	オリンパスメディカルシステムズ株式会社	ディスポーザブルゴールドマーカー	承認施行済み	H19.2.15	－	H19.6.29	H19.7.27	H20.6.3	
					東洋メディック株式会社	ACCULOC ゴールドマーカ	承認施行済み	H19.2.15	－	H25.9.20	－	H26.6.12	品目名を承認された販売名に修正
					セティ株式会社	VISICOIL マーカ プレロード	承認施行済み	H19.2.15	－	H21.12.24	－	H23.2.28	

	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	要望学会等	企業名	品目名	現状	ニーズ選定日	希少疾病用医療機器	承認申請日	優先審査指定日	承認施行日	備考
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	BA	日本不整脈学会	ディーブイエックス株式会社	エキシマレーザー心内リード抜去システム	承認施行済み	H19.2.15	－	H19.2.28	H19.3.5	H20.7.1	
14	尿失禁治療装置	尿失禁	BB	日本泌尿器科学会	ガデリウス株式会社	NeoControl Pelvic Floor Therapy System	開発中止	H20.3.18	－	－	－	－	国内開発中止 H25.6類似品目承認
15	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）	前立腺がん、乳がん等	BB	日本放射線腫瘍学会	株式会社千代田テクノル	オンコスマートイントロダクションセット	承認施行済み	H20.3.18	－	H21.6.8	－	H22.10.22	
16	顎関節人工骨	顎関節症	BB	日本口腔外科学会	株式会社メディカルユーアンドエイ	TMJ Joint Replacement System	承認申請準備中	H20.3.18					
17	迷走神経刺激装置	難治性てんかん	BB	日本てんかん外科学会	日本光電工業株式会社	迷走神経刺激装置 VNSシステム	承認施行済み	H20.3.18	－	H20.11.11	H21.5.29	H22.1.8	
18	頭蓋内動脈ステント	薬剤無効性の頭蓋内狭窄症（アテローム性脳梗塞等）	AA	日本脳神経外科学会	日本ストライカー株式会社	ウイングスパン ステント	承認施行済み	H20.7.24	－	H24.9.14	H24.10.25	H25.11.22	
19	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）	AA	日本脳神経外科学会	センチュリーメディカル株式会社	Merciリトリーバー	承認施行済み	H20.7.24	－	H21.1.27	H21.2.23	H22.4.30	
					株式会社メディコス・ヒラタ	Penumbraシステム	承認施行済み	H20.7.24	－	H22.2.15	－	H23.6.9	
20	横隔神経ペースメーカ	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	AA	日本集中治療学会			申請企業公募中	H20.7.24					類似品目承認審査中
21	血管血栓栓用ビーズ	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	BA	日本IVR学会	日本化薬株式会社	エンボスフィア	承認施行済み	H20.7.24	－	H24.2.29	－	H25.6.21	適応：多血性腫瘍又は動静脈奇形。販売名を整備。
					日本化薬株式会社	ヘパスフィア	承認施行済み	H20.7.24	－	H24.6.29	－	H25.6.21	適応：多血性腫瘍又は動静脈奇形（子宮筋腫を除く）。
					株式会社エーザイ	ディーシー ビーズ	承認施行済み	H20.7.24	－	H22.12.16	－	H25.4.12	適応：肝動脈塞栓
					株式会社テルモ・クリニカル・サブライ	球状塞栓物質	承認申請準備中	H20.7.24					
					Celonova BioSciences,Inc	Embozene Microspheres	承認申請準備中	H20.7.24					
22	緑内障手術インプラント	既存の治療法が無効な緑内障	BA	日本眼科学会	エイエムオー・ジャパン株式会社	バルベルト 緑内障 インプラント	承認施行済み	H20.7.24	－	H22.3.31	H22.7.7	H23.8.31	品目名を承認された販売名に修正
23	抗ヘパリンPF4複合抗体測定試薬	ヘパリン起因性血小板減少症	BA	日本臨床検査医学会	三菱化学メディエンス株式会社	ヘパリン・PF4抗体「ミツビシ」	開発中止	H20.7.24	－	－	－	－	国内開発中止
					アイ・エル・ジャパン株式会社	ヒーモスアイエルアキュスタ HIT IgG	承認施行済み	H20.7.24	－	H22.12.13	－	H24.2.24	
						ヒーモスアイエルアキュスタ HIT Ab	承認施行済み	H20.7.24		H22.12.13		H24.2.24	
24	水晶体嚢拡張リング	難治性の白内障（Zinn小帯脆弱、断裂）	BA	日本眼科学会	エイエムオー・ジャパン株式会社	Injecto Ring	開発中止	H20.7.24	－	－	－	－	国内開発中止 H24.2に類似品目を選定
					HOYA株式会社	HOYAシーティーアール	承認施行済み	H24.2.3	－	H25.4.5	H25.5.10	H25.12.20	

	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	要望学会等	企業名	品目名	現状	ニーズ選定日	希少疾病用医療機器	承認申請日	優先審査指定日	承認施行日	備考
25	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)	BA	日本IVR学会	ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社	ウォールフレックス 十二指腸用ステント	承認施行済み	H20.7.24	－	H20.10.31	－	H21.11.10	
					ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社	ウォールフレックス 大腸用ステント	承認施行済み	H20.7.24	－	H21.9.30	－	H23.7.7	
					センチュリーメディカル株式会社	Niti－S 胃十二指腸用ステント	承認施行済み	H20.7.24	－	H21.12.21	－	H23.11.9	
					センチュリーメディカル株式会社	Niti－S 大腸用ステント	承認施行済み	H20.7.24	－	H24.7.31	－	H25.5.21	
					ソリュウション株式会社	HANAROSTENT	開発中止	H20.7.24	－	－	－	－	国内開発中止
					株式会社パイオラックスメディカルデバイス	SX-ELLA Stent Pyloroduodenal (Enterella)	承認申請検討中	H20.7.24					
					株式会社パイオラックスメディカルデバイス	SX-ELLA Stent Colorectal (Enterella)	承認申請検討中	H20.7.24					
26	気管・気管支用ハイブリット・ステント	悪性気管・気管支狭窄(抜去可能な製品)	AB	日本呼吸器内視鏡学会	スーガン株式会社	AERO気管・気管支用ハイブリッドステント	承認施行済み	H21.10.23	－	H24.7.9	－	H26.2.24	
					原田産業株式会社	Silmet	承認申請検討中	H21.10.23					
27	植込み型心臓ペースメーカー 心内膜植込み型ペースメーカーリード	徐脈性不整脈(MRI対応製品)	BB	日本整形外科学会	日本メトロニック株式会社	メトロニック Advisa MRI	承認施行済み	H21.10.23	－	H22.10.8	－	H24.3.29	
						キャプシュアー FIX MRI リード	承認施行済み	H21.10.23		H22.10.8		H24.3.29	
28	体外式補助人工心臓装置	乳幼児・小児の重症心不全患者	AA	日本心臓血管外科学会	株式会社カルディオ	EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device	承認審査中	H21.10.23	H23.6.17	H26.11.18	※希少疾病用		
29	末梢血管用カバードステント	腸骨動脈、浅大腿動脈における動脈瘤や外傷性或いは医原性血管損傷に対する血管内治療	AB	日本インターベンショナルラジオロジー学会	日本ゴア株式会社	ゴアバイアバーステントグラフトシステム	承認申請準備中	H21.10.23					
30	創外固定用金属ピン	四肢長管骨、骨盤、距・踵骨等の骨延長、偽関節、遷延癒合、骨折固定、骨端軟骨組織の変形矯正、関節固定等(固定力が優れる製品)	BB	日本骨折治療学会	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会社	HA Coated Half Pin	承認申請準備中	H21.10.23					
					日本メディカルネクスト株式会社	オーソフィックスHAコーティングピン	承認施行済み	H21.10.23	－	H26.4.2	－	H26.12.3	品目名を承認された販売名に修正
					バイオメット・ジャパン株式会社	ダイナフィックスHAコーティング体内固定用ピン	承認申請準備中	H21.10.23					
31	人工内耳	低音域に残存聴力を有する高音急壁型の聴力像を呈す感音難聴(補聴器機能付き製品)	BA	日本耳鼻咽喉科学会	メドエルジャパン株式会社	メドエル人工内耳EAS	承認施行済み	H21.10.23	－	H25.1.18	H25.2.13	H25.9.20	
					株式会社日本コクレア	Nucleus Hybrid System	承認申請検討中	H21.10.23					
32	経口咽喉頭腫瘍手術器具	咽喉頭腫瘍(経口的咽喉頭腫瘍切除術)	BB	日本気管食道科学会			申請企業公募中	H21.10.23					
33	唾液腺内視鏡	唾石症(低侵襲的に唾石を摘出)	BA	日本歯科放射線学会			申請企業公募中	H21.10.23					

	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	要望学会等	企業名	品目名	現状	ニーズ選定日	希少疾病用医療機器	承認申請日	優先審査指定日	承認施行日	備考
34	評価用カプセル	小腸の狭窄、狭小化が既知もしくは疑われるクローン病等の小腸疾患を有する患者	BB	①日本消化管学会 ②日本消化器内視鏡学会 ③日本消化器病学会	ギブン・イメージング株式会社	PillCam® / パテンシーカプセル	承認施行済み	H22.9.10	－	H22.10.7	－	H24.3.26	品目名を承認された販売名に修正
35	カプセル内視鏡(大腸用)	大腸ポリープやその他の病変が疑われる患者	AB		ギブン・イメージング株式会社	PillCam COLON2 カプセル内視鏡システム	承認施行済み	H22.9.10	－	H24.9.18	－	H25.7.11	品目名を承認された販売名に修正
36	完全閉鎖式血液体外循環装置	皮膚T-細胞リンパ腫 同種造血幹細胞移植のステロイド抵抗性急性及び慢性GVHD(aGVHD及びcGVHD)	AB	日本造血細胞移植学会	株式会社アムコ	MacoPharma.THERAFLEXR-ECP	承認申請検討中	H22.9.10					
					ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社	TherakosUVARXTS System TherakosCELLEX System Photopheresis Photopheresis	承認申請準備中	H22.9.10					
37	電磁トラッキングシステム	髄内釘を用いたスクリュー挿入が必要な骨接合術(大腿骨・脛骨・上腕骨の骨幹部・骨幹端骨折、癒合不全、変形癒合、病的切迫骨折等)	BA	日本骨折治療学会	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会社	SURESHOT ディスタルターゲティングシステム	承認施行済み	H22.7.7	－	H24.6.7	－	H25.2.8	品目名を承認された販売名に修正
38	乳房小線源治療用アプリケーション	乳房温存手術の適用となる早期乳癌(ステージ0～Ⅱ期)	AB	①日本乳癌学会 ②日本放射線腫瘍学会	MCメディカル株式会社	乳房小線源治療用アプリケーション「SAVI」	承認施行済み	H22.7.7	－	H24.4.27	－	H25.6.13	
39	静脈麻酔薬投与器	・プロポフォール注射剤による全身麻酔の導入及び維持が必要な患者 ・静注用レミフェンタニル塩酸塩による全身麻酔の導入及び維持における鎮痛が必要な患者	CB	①日本麻酔科学会 ②日本静脈麻酔学会	フレゼニウスカービジャパン株式会社	Injectomat TIVA Agilia	承認申請準備中	H22.7.7					
40	間歇的中耳加圧装置	難治性メニエール病及び保存的療法で無効な内耳リンパ水腫による前庭症状を示す疾患(遅発性内リンパ水腫など)	BB	日本めまい平衡医学会	日本メドトロニック株式会社	Meniett	承認申請準備中	H22.7.7					
41	全血中の熱帯熱マラリアHRP-2抗原及び全マラリア抗原の検出	マラリア	AA	日本熱帯医学会	アーリア メディカル株式会社	Binax NOW Malaria	承認申請準備中	H22.7.7					
42	高周波心房中隔穿刺カテーテル	本品は心房中隔壁に孔を作成する場合、またはその孔を経てカテーテル等を右心房より左心房に挿入する場合に使用する	BA	日本不整脈学会	日本ライフライン株式会社	NRG RFTランスセプタルニードル	承認施行済み	H22.7.7	－	H24.4.20	－	H24.10.30	品目名を承認された販売名に修正

	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	要望学会等	企業名	品目名	現状	ニーズ選定日	希少疾病用医療機器	承認申請日	優先審査指定日	承認施行日	備考
43	^{[11]C} 標識メチオニン合成装置	腫瘍(脳腫瘍、肺癌、乳癌、多発性骨髄腫、副甲状腺腺腫など)	AA	日本核医学会	住友重機械工業株式会社	^{[11]C} 標識メチオニン合成装置(住友重機械工業:C-MET-100)	承認申請準備中	H23.11.2					
					株式会社ユニバーサル技研	^{[11]C} 標識メチオニン合成装置(ユニバーサル技研:UG-C5)	承認申請準備中	H23.11.2					
44	^{[18]F} 標識NaF合成装置	悪性骨腫瘍(原発性、転移性)	AB		JFEエンジニアリング株式会社	^{[18]F} 標識NaF合成装置	承認申請準備中	H23.11.2					
					住友重機械工業株式会社		承認申請準備中	H23.11.2					
					株式会社ユニバーサル技研		承認申請準備中	H23.11.2					
45	FDG合成装置	アルツハイマー型認知症と非アルツハイマー型認知症の鑑別診断に使用する	BB		住友重機械工業株式会社	FDG合成装置:F100、F200、F300	承認申請準備中	H23.11.2					
					大日本精機株式会社	FDG合成装置:AMFG01	承認申請準備中	H23.11.2					
					GEヘルスケア・ジャパン株式会社	FDG合成装置:TRACERlab MX FDG	承認申請準備中	H23.11.2					
					株式会社CMI	FDG合成装置:Quad RX	承認申請準備中	H23.11.2					
46	FDG合成装置	不明熱の原因病巣(熱源)を診断する	BC		住友重機械工業株式会社	FDG合成装置:F100、F200、F300	承認申請準備中	H23.11.2					
					大日本精機株式会社	FDG合成装置:AMFG01	承認申請準備中	H23.11.2					
					GEヘルスケア・ジャパン株式会社	FDG合成装置:TRACERlab MX FDG	承認申請準備中	H23.11.2					
					株式会社CMI	FDG合成装置:Quad RX	承認申請準備中	H23.11.2					
47	僧帽弁閉鎖不全に対する経皮的僧帽弁形成術に用いるカテーテルをベースにしたデバイス	僧帽弁閉鎖不全	BB	日本循環器学会	アボットバスキュラー・ジャパン株式会社	MitraClip システム	承認申請準備中	H23.11.2					
48	非侵襲延長可能インプラント	骨格が未発達な患者(小児患者)の悪性腫瘍、原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン	BB	日本整形外科学会	株式会社エム・エム・ティー	JTS Non-Invasive Extendible Impolant	承認申請準備中	H23.11.2					
49	骨腫瘍用モジュラー人工関節システム	原発性骨髄腫、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン、骨盤の大量骨欠損、腫瘍の骨転移、大量同種骨移植のリビジョン	BB	日本整形外科学会	株式会社エム・エム・ティー	METS Modular Endoprosthetic Tumour System	承認申請準備中	H23.11.2					
50	カスタムメイド大量置換用人工関節	原発性骨髄腫、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン、骨盤の大量骨欠損、腫瘍の骨転移、大量同種骨移植のリビジョン	BB	日本整形外科学会	株式会社エム・エム・ティー	Custom-made massive replacement	承認申請準備中	H23.11.2					

	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	要望学会等	企業名	品目名	現状	ニーズ選定日	希少疾病用医療機器	承認申請日	優先審査指定日	承認施行日	備考
51	頭蓋内動脈瘤治療のための自己拡張型インプラント	脳動脈瘤	AA	日本脳神経血管内治療学会	コヴィディエンジャパン株式会社	Pipeline Embolization Device	承認審査中	H24.2.3		H26.9.10	H26.10.20		
					日本ストライカー株式会社	Surpass NeuroEndoGraft System	承認申請準備中	H24.2.3					
52	脳深部刺激装置	ジストニア	BB	ジストニア友の会	日本メドトロニック株式会社	アクティバ RC	承認施行済み	H24.2.3	－	H24.6.8	－	H25.4.12	品目目を、承認された販売名に修正。
53	腎機能代行療法(血液浄化治療)に用いる装置	腎不全(急性および慢性)および溢水	AB	日本透析医学会	旭化成メディカル株式会社	System One PureFlow SL NxStage Cartridge	承認申請準備中	H24.2.3					
54	電極装着のガイドワイヤー	1)左心低形成症候群、三尖弁閉鎖、大血管転位など、生存するためには心房中隔欠損の存在が必須の重症先天性心疾患のうち、心房間交通が閉鎖したもの 2)肺動脈弁の膜様閉鎖	AB	日本小児循環器学会	日本ライフライン株式会社	Nykanen RFワイヤ	承認施行済み	H24.2.3	－	H25.6.27	H25.11.12	H26.3.26	
55	心室中隔欠損症(VSD)閉鎖用の医療機器	筋性部心室中隔欠損	AB	日本小児循環器学会	セント・ジュード・メディカル株式会社	Amplatze Muscular VSD Occluder	承認申請準備中	H24.7.3					
56	装着型体外式除細動器	突発性心停止のリスクのある成人患者(心筋梗塞、拡張型心筋症など)であり、植込み型除細動器の適応でない患者又は植込み型除細動器を拒否した患者	AB	日本不整脈学会	旭化成ゾールメディカル株式会社	着用型自動除細動器 LifeVest	承認施行済み	H24.7.3	－	H24.10.9	H24.10.25	H25.7.23	品目名を、承認された販売名に修正。
57	冷凍凝固カテーテルアブレーションシステム	発作性心房細動 房室結節リエントリー性頻拍	BB	日本小児循環器学会	日本メドトロニック株式会社	①Arctic Front Advance冷凍アブレーションカテーテル	承認施行済み	H24.7.3	－	H25.4.25	H25.9.24	H26.2.19	適応：発作性心房細動
						④Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル	承認施行済み	H24.7.3		H25.4.25	H25.9.24	H26.2.19	
						⑤Achieveマッピングカテーテル	承認施行済み	H24.7.3		H25.4.25	H25.9.24	H26.2.19	
						⑥FlexCath Advanceステアラブルシース	承認施行済み	H24.7.3		H25.4.25	H25.9.24	H26.2.19	
						⑦メドトロニックCryoConsole	承認施行済み	H24.7.3		H25.4.25	H25.9.24	H26.2.19	
						②Freezor	承認審査中	H24.7.3	－	H26.11.21	H27.2.3		
						③Freezor Xtra	承認審査中	H24.7.3		H26.11.21	H27.2.3		
58	経血管的ステントグラフトシステム	腹部大動脈瘤、腸骨動脈瘤、腹部大動脈-腸骨動脈瘤	AB	日本脈管学会	株式会社メディコスヒラタ	AORFIX AAA ステントグラフトシステム	承認施行済み	H24.11.14	－	H25.4.30	－	H26.8.1	品目名を承認された販売名に修正。
59	気管支温熱療法装置	吸入ステロイド薬及び長時間作用性 β 2刺激薬でコントロール不良の18歳以上の重度持続性喘息患者	BB	①日本アレルギー学会 ②日本呼吸器内視鏡学会	ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社	Alair 気管支サーモプラスティシステム	承認施行済み	H24.11.14	－	H25.12.26	H26.2.20	H26.9.17	品目名を承認された販売名に修正。

	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	要望学会等	企業名	品目名	現状	ニーズ選定日	希少疾病用医療機器	承認申請日	優先審査指定日	承認施行日	備考
60	経頭蓋反復磁気刺激によるうつ病治療装置	成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等症以上のうつ病エピソードないし大うつ病性障害の患者	BB	日本うつ病学会	インターリハ株式会社	MAGPRO RD	承認申請準備中	H24.11.14					
				日本生物学的精神医学会	株式会社ミュキ技研	Rapid ²	承認申請準備中	H25.8.9					
61	CD34陽性細胞の標識・分離システム	同種造血幹細胞移植を必要とする、難治性白血病などの高リスク造血器悪性腫瘍、重症再生不良性貧血、原発性免疫不全症候群など予後不良の先天性疾患患者で、HLA適合又は1抗原不適合のドナーが存在しない症例	AA	日本造血細胞移植学会	ミルテニーバイオテク株式会社	CliniMACS	承認申請準備中	H25.8.9					
62	遊離メタネフリン測定キット(ELISA)	褐色細胞腫	BB	日本内分泌学会	セティ・メディカルラボ株式会社	2-MET Plasma ELISA Fast Track	承認申請準備中	H25.8.9					
63	抗菌性脳脊髄用シャント	①水頭症 ②脳内出血、外傷、外科的手術等による頭蓋内圧の亢進	BB	日本脳神経外科学会	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	CODMAN BACTISEAL ①CODMAN Bactiseal Catheters ② CODMAN Bactiseal EVD Catheter Set	承認申請準備中	H25.8.9					
64	腫瘍治療電場システム	再発グリオブラストーマ(膠芽腫)	AB	日本脳腫瘍学会	エマーゴ・ジャパン株式会社	NovoTTF-100Aシステム	承認施行済み	H25.8.9		H26.7.2	H26.7.25	H27.3.25	品目名を承認された販売名に修正。 企業名を承認品目の選任製造販売業者に修正。
65	義眼台	眼内腫瘍、眼外傷、絶対緑内障など、眼球摘出術または眼球内容除去術を要する疾患、無眼球症に伴う眼部陥凹	BB	①「すくすく」網膜芽細胞腫の子どもをもつ家族の会 ②日本眼科学会		PMMA Eye Sphere	申請企業公募中	H25.8.9					
66	バルーン拡張型ステント	先天性心疾患に伴う大動脈縮窄	AB	日本小児循環器学会	株式会社トライテック	CP STENT	承認申請準備中	H26.5.29					
67	バルーン拡張型ステント	バルーン血管形成術やステント留置ではリスクが高い大動脈縮窄に対するカテーテル治療	AB		株式会社トライテック	COVERED CP STENT	承認申請準備中	H26.5.29					
68	リード抜去ダイレータシースセット	経静脈リード不全、ペースメーカー等植込み型デバイスのリード感染 など	AB	日本不整脈学会	Cook Japan株式会社	①COOK リード抜去システム	承認施行済み	H26.5.29		H26.8.29	-	H27.2.17	品目名を承認された販売名に修正。
						②COOKニードルズアイスネア	承認施行済み	H26.5.29		H26.7.31	-	H26.12.25	品目名を承認された販売名に修正。
69	形状誘導ヘルメット	乳児の外圧による頭蓋変形(変形性斜頭及び変形性短頭症)	BB	日本形成外科学会	株式会社メディカルユーアンドエイ	Michigan Cranial Reshaping Orthosis	承認申請準備中	H26.5.29					
70	ダブルルーメン送脱血管	急性呼吸不全(特に重症のARDS、PaO2/FiO2≤100の患者)	AB	①日本呼吸療法医学会 ②日本救急医学会	マッケ・ジャパン株式会社	AVALON ELITE Bi-Caval dual lumen catheter for extracorporeal life support	承認申請準備中	H26.5.29					

報告書

医療技術の名称	骨粗鬆症性椎体圧迫骨折等に用いる骨セメント
対象疾患、使用目的	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
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	① SpinePlex (+ P C D 骨セメント注入器) (日本ストライカー 株) ② OSTEOPALV (オリンパス・テルモ・バイオマテリアル 株) ③ 椎体用骨セメント (H V - R) + インフレイタブル・ボーン・ タンプ (I B T) (カイフォン日本 株)
外国承認状況	① SpinePlex (+ P C D 骨セメント注入器) (日本ストライカー 株) 2003 年欧州で認可。2004 年米国で 510(k)(K032945) 取得。 適応：経皮的椎体形成術 (vertebroplasty) または kyphoplasty による 病的 (有痛性) 椎体圧迫骨折の固定。有痛性椎体圧迫骨折の原因 としては、骨粗鬆症、血管腫、悪性腫瘍、骨髄腫など。 ② OSTEOPALV (オリンパス・テルモ・バイオマテリアル 株) 2004 年欧州で認可。2005 年米国で 510(k) (K050085) 取得。 適応：経皮的椎体形成術または kyphoplasty による病的椎体圧迫 骨折の治療。病的椎体圧迫骨折の原因としては、骨粗鬆症、転 移癌、良性病変など。 ③ 椎体用骨セメント (H V - R) + インフレイタブル・ボーン・タ ンプ (I B T) (カイフォン日本 株) 1998 年 Kyphon IBT として米国で骨折の整復および海面骨内のキャ ビティ形成で認可 510(k)K981251 。同様の適応で 2000 年欧州で CE マーク (No.:0123) 取得。2001 年米国で脊椎、手、脛骨、橈骨 及び踵骨骨折の整復および海面骨内のキャビティ形成で認可 510(k)K010246 。2004 年米国で KyphX HV-R Bone Cement を用いる Balloon Kyphoplasty による上記適応で追加認可 510(k) K041454) され る。 kyphoplasty 専用のセメント H V - R は 2002 年に C E マーク (CE No.:0473) と 2004 年に 510(k) (No.:K041584) を取得している。2002 年 欧州で kyphoplasty を用いる椎体の圧迫骨折の固定材料としてで 認可され CE マーク取得 (CENo.0473) 。カナダでも 2004 年認可 (LicenceNo.66846) されている。 適応は kyphoplasty を行う病的椎体圧迫骨折の治療。病的椎体圧 迫骨折の原因としては、骨粗鬆症、癌、良性病変など。癌には 多発性骨髄腫や乳癌、肺癌ならびにリンパ腫などの転移癌を含 み、良性病変には血管腫、巨細胞腫を含む。

【対象医療機器の概要】

① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）

メタクリル酸メチルスチレンコポリマーを主成分とした骨セメント粉末とメタクリル酸メチルを主とした液体モノマーから構成される。これらを混合し、軟質で柔軟な練り生地状態として椎体内に注入され、発熱しつつ硬質な重合体（PMMAセメント）が形成される。注入にあたってのレントゲン透視下での可視性の向上のために硫酸バリウム30%量含有している。注入にはPCD骨セメント注入器の使用が推奨されているが、日本での発売にPCD骨セメント注入器がキット化されるかどうかは現在のところ不明のようである。

② OSTEOPAL V

欧州ヘラエウス社で製造販売されている低粘度、早固性のvertebroplasty用の骨セメントであり、①と同様メタクリル酸メチルスチレンコポリマーを主成分とした骨セメント粉末とメタクリル酸メチルを主とした液体モノマーから構成される。レントゲン透視下での可視性の向上のために酸化ジルコニウム45%量含有している。注入にはOptiMed社のセメントガンあるいはSomatex社のCIS System Injection Systemを用いる。

③ 椎体用骨セメント（HV-R）＋インフレイタブル・ボーン・タンブ（IBT）

インフレイタブル・ボーン・タンブ（IBT）を経皮的に椎弓根部を経て椎体内に挿入し、圧力ゲージ付インフレーションシリンジを用いて加圧膨張（BKP, Balloon Kyphoplasty）させる。それによって圧縮された椎体高を再獲得し、局所的に発生している後弯変形を矯正するとされる。またインフレーションシリンジによりバルーン拡張容量が示される。ついでIBTを抜去し、相当量のHV-Rを専用のボーンフィラーデバイスを用いて手動的に注入する。レントゲン透視下での可視性の向上やセメントの軟塊時の作業時間の延長をめざしてHV-Rをkyphoplasty専用として開発したとされているが、提出された資料を見る限りメタクリル酸メチルスチレンコポリマーを主成分とし、硫酸バリウム30%量含有しており、①との相違は見られない。①②とは異なりIBTによって椎体内に形成されている腔内にセメントを注入することで漏出を引き起こす原因となるセメントの高圧注入を避け、また注入量を制御しながら高粘度のセメントをゆっくりと充填することで漏出リスクを低減させることが可能になったとされる。ちなみに（1）によると漏出頻度はvertebroplastyの41%に比較してkyphoplastyでは9%と低い。

申請書によると脊柱管内漏出など緊急対応を必要とする場合が起こりうることを考慮すると、脊椎手術に習熟した医師がkyphoplastyを実施する事が望ましいと述べている。

【対象疾患について】

- 経皮的椎体形成術 1987年 Galibertらによって椎体血管腫に対して始めて施行された。Kyphoplastyが導入されたのは1998年である。欧米ではこれまで骨粗鬆症、多

発性骨髄腫やリンパ腫を含む転移癌、良性腫瘍などによる有痛性の病的椎体圧迫骨折を適応としている。日本では、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等への適応が要望されている。

- 日本では従来、上記疾患群に対し、PMMA 骨セメントを適応外に使用してきたが、それらだけではなく既に薬事承認されている椎体形成術専用ハイドロキシアパタイト小ブロック (HA ブロック) (アパタイトブロックとして承認 1988 年 2 月、販売開始 2002 年 1 月) (2) や注入後骨組織と置換される可能性のあるリン酸カルシウム骨ペースト (CPC) (承認 1999 年 11 月 19 日、承認番号 21100BZZ00722) (3) などが用いられてきている。CPC は重合体の硬度は骨セメントに劣るが硬化時にほとんど発熱せず、また骨が入り込み置換しうるとされている。
- ここでは日本における経皮的椎体形成術の適応病態を考察し、その場合に現存する HA ブロックや CPC では対応困難な病態があるかどうか、またこれらに替わって PMMA 骨セメントや IBT システムを導入することにより患者や社会コスト的に有意にメリットを及ぼす病態があるかどうかを考察する。

1. 外傷性椎体圧迫骨折

- (ア) 交通事故や労災事故などによる比較的若年者の高エネルギー骨折の場合、単一椎体の圧壊であれば入院の上、体幹伸展位で骨折を整復し、ギプスを装着することにより、あるいは圧壊が軽度であれば当初より体幹装具を装着することにより疼痛の除去、骨折の整復と固定を図る事ができる。固定期間が充分であれば後述する偽関節を生じることはない。
- (イ) 体幹の初期固定や固定期間が不十分な場合に、まれに椎体骨癒合は遷延し、異常可動性を伴う偽関節を生じることがありうる。もし保存的治療が行われずに治癒が遷延している場合はまず上記のような保存的治療が再度行われるべきである。そして保存的治療が行われたにもかかわらず、受傷後 3 ヶ月経過しても偽関節が存在し、この部位由来の疼痛によって患者の ADL が大きく妨げられている場合には椎体形成術の適応がある。しかし骨セメントが HA ブロックや CPC に対してメリットを有するというデータはない。
- (ウ) 高エネルギー外傷により、椎体の圧壊のみならず骨軟部損傷により脊柱の不安定性をも生じている場合、あるいは圧壊が高度で偽関節部の不安定性が顕著な場合は治療の主眼は単なる疼痛除去にではなく脊柱全体の安定化にむけられ、骨移植による椎体間固定あるいは脊椎短縮とともに金属インスツルメントなどの内固定材料の使用が必要になる。この場合偽関節部への単なるセメント注入だけの経皮的椎体形成術は治療とはなりえない。

2. 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折

- (ア) 骨粗鬆症が基盤にあって比較的低エネルギーで引き起こされる脆弱性椎体圧迫骨折は、特に高齢社会となったわが国でその絶対数が増加しつつある。骨折による急性の疼痛は一時的な入院安静と体幹ギプス、あるいは体幹装具による固定により鎮静化し、およそ 1 - 2 ヶ月で骨折は骨癒合する。日本において硬性体幹コルセットによる治療による偽関節の発生率は、陳旧例や骨萎

縮の高度な例、多椎体骨折例といった条件の悪い例も含めて全体で 106 例中 17 例（16 %）という報告がある（4）。また欧米においても、高エネルギー骨折を含めるが躯幹伸展装具やギプスで治療され、しかも入院期間は平均 5.9 日という短期間で何ら問題なく治癒し、平均 3 年間の経過で結果に不満足であった症例は 26 例中 1 例 4 %であったとの報告もある（5）。

- (イ) このように主に整形外科医によってであるが、保存的治療で 8 ～ 9 割の患者を治癒せしめてきている。そのように比較的安全な治療法が存在する状況で治療当初から骨セメントを骨折部に注入する技術を我が国でしかも緊急に導入しなければならない根拠は見当たらない。すなわち骨折治癒が遷延し、異常可動性を伴う疼痛性偽関節となりつつある場合、一旦上記のような保存的治療が一定期間行われ、かつそれらが奏功しない場合にのみ、除痛手段としての経皮的椎体形成術は適応となりうる。
- (ウ) 注入材料は今回申請されているアクリル系骨セメントに限らず、わが国では上述のアパタイトブロックやリン酸カルシウム骨ペースト（CPC）なども利用可能である。高齢屍体椎体標本を用いて比較試験が行われ、強度では骨セメントや CPC が優れ、整復率では HA ブロックが優れていたという報告がある（6）。
- (エ) 高エネルギー外傷におとらず骨粗鬆症の椎体においても骨折時には当然骨皮質や骨梁の破断が存在し、さらに終板や前・後縦靱帯など周囲軟部組織の損傷を伴っている可能性も高く、破断部分からの椎間板内や脊柱管内へのセメントの漏出が起こりやすい状況と考えられる。また造影剤の骨折部注入により流出静脈造影像が得られるように（7）、骨折面からの樹脂やモノマーの静脈内流入の危険性が常にあり、高齢者であればそれらによる心臓・循環器系への悪影響は一層大きいはずである。すなわち受傷からの期間が短ければ短いほど、セメント充填圧を高圧にすればするほど漏出や流入の危険性は増す。（1）によれば漏出頻度は vertebroplasty で 41 % に達するのである。また非常に硬い重合体が椎間板内へ漏出することによって、もろい隣接椎体に新しい骨折を引きおす有意の関連性も報告されている（8）。また漏出した場合には機械的圧迫障害のみならず、60 ～ 100 度の重合熱によって神経組織や腸管など他の組織が熱障害をうける危険性も存在する。この点で CPC では静脈内流入や漏出の危険性は骨セメントと変わらないが重合熱の影響は無視できる。いずれにしても骨セメントや CPC を用いた椎体形成術は骨折急性期には施行されるべきではない。
- (オ) BlueCross BlueShield of North Carolina によるもっとも新しい 2007 年 5 月の BCBSA Corporated Medical Policy（9）は、経皮的椎体形成術や Kyphoplasty の適応を 6 週間の基準治療に殆ど反応しないか全く反応しない場合と定めている。
- (カ) 平成 15 年 6 月 25 日に「項番 57：腫瘍性骨病変及び骨粗鬆症に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術」として本法は高度先進医療として指定され、一部の医療機関において実施されている。そして注入直後に血圧低下、ショッ

ク状態に陥り、死亡したとの事例が報告されている。そのため医薬品・医療機器等安全性情報 No.216（平成17年8月）においても、欧米における安全性情報の紹介とあわせて、情報提供されている。

- (キ) 脆弱で不安定な椎体に生体適合性のない物質を注入するだけでは、たとえ一時的に除痛は得られたとしても経時的にセメント硬化体やアパタイトブロックと骨との間には必ず線維組織が侵入し硬化体は不安定化する。そして局所的後弯や陳旧性の多発骨折による円背の存在など不利な力学的条件下で硬化体周囲に残存する骨梁は徐々に破壊されてゆき、また隣接椎体の圧壊も保存的治療と同頻度で発生する。そして後弯が増悪すれば当然、セメントやアパタイトの後方への再脱出とそれに伴う麻痺症状の出現もまれではない。そのためセメント注入による椎体形成術ではなく、当初から骨移植を行い同時に金属インスツルメントによる内固定を加えた方がよい場合も少なくない。また注入時に、あるいは経過中にセメントやブロックなどが脊柱管内などに脱出して、もしも麻痺や脊髄症状、馬尾症状、神経根症状などを発症した場合、緊急に脊柱管を開創し除圧などを図らねばならない。そのため経皮的椎体形成術を行うにしても全身麻酔下に直ちに脊椎開創手術を行える施設で、それを行える医師が行うべきである。あるいはそれを行える医師との連携が確立している場合にしか行われてはならないことは当然である。（9）のBCBSA Policyでも脊椎外科医との連携のない経皮的椎体形成術は支払いの対象にならないとはっきりとうたわれている。

3. 脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折

- (ア) 原発性あるいは転移性悪性腫瘍が椎体に存在し、椎体脆弱性に基づく骨折や不安定性により非常な疼痛がもたらされている場合、無痛寿命の延伸を図るべき緊急性を鑑み、疼痛除去を目的とした経皮的椎体形成術の適応がある。
- (イ) この場合 HA ブロックやCPCに比してP M M A アクリル系セメントを使用する優位性は明らかではない。骨セメントの高い重合熱によって周囲の腫瘍細胞を死滅させうる可能性はあるが当然健常組織も死滅し、一層多量の瘢痕性の繊維組織が周囲に形成され中長期の不安定化につながる。
- (ウ) 悪性腫瘍が充満している椎体へのカイフォン I B T などによるキャビティ形成、あるいはvertebroplastyのセメントの圧入は静脈系を通じて腫瘍細胞を肺などに播種させる危険があり、生命予後などに関して嚴重なインフォームドコンセントが必要である。
- (エ) 高度な疼痛のある場合でも椎体が圧壊されないで腫瘍が椎体内に充満・膨隆しているような場合は疼痛が腫瘍細胞の神経組織への浸潤によるものか、あるいは椎体病的骨折によるものかの判断は困難である。
- (オ) 脊柱管内に腫瘍が波及している場合は注入により脊髄圧迫症状を増悪させる危険があり欧米においてもセメント注入は禁忌となっている。ただし既に麻痺状態の回復が望めない場合はこの限りではないと考える。

- (カ) 良性腫瘍、あるいは腫瘍性病変による病的骨折の場合、除痛だけではなく長期にわたって脊柱の安定性を確保することを目的とする手術手技が望ましい。

【医療上の有用性および安全性について】

① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）（日本ストライカー(株)）

申請書類によると2004年6月以降2007年5月まで米国におけるSpinePlexの使用不具合のうち患者への有害事象は6例報告され、肺塞栓（2例）、感染ショック、血管内へのセメント漏出、右下肢症状、激しい痛みを引き起こした椎体破壊（各1例）などである。いずれの症状も重篤ではなく一過性とされ、当局への報告はしていないと記載されている。また製品に関する報告は31件、PCD骨セメント注入器に関する不具合情報は293件と多数報告されている。

② OSTEOPALV（オリンパス・テルモ・バイオマテリアル(株)）

2005年よりヨーロッパで発売されてからすでに1200例に使用されているという。本品に関連する重篤な不具合などの報告は受けていないと記載されている。また米国においては40年間PALACOSシリーズとして発売されており、長年の使用実績と共通技術のもとに開発された製品であるため本品の治験は不要であったと述べられている。提出文献には多発性骨髄腫への有効性が述べられたもの（10）、および骨折受傷後5年経過した陳旧例に施行したものが（11）などが挙げられている。

③ 椎体用骨セメント（HV-R）＋インフレイタブル・ボーン・タンブ（IBT）（カイフォン日本(株)）

申請書類によると2007年3月末現在、世界の40をこえる国や地域で市販され31万人に使用されたとされる。米国FDAに報告されたものとしてHV-R以前セメント漏出21件（うち死亡1件）、HV-Rでは漏出33件（うち死亡3件）はじめセメント関連で心停止1、血圧低下4、感染8、隣接椎体骨折6、治療椎体再骨折4などがあげられているが、IBTに起因する合併症としてバルーンの破損15、心停止4、硬膜外血腫3、ほか脊髄浮腫、椎弓根骨折、血圧低下、イレウスなど重篤な合併症の報告がなされている。

①②では椎弓根に挿入するカニューラは十分細いもの（11ゲージ以下）で施行可能であるが、③ではバルーンシステムを挿入するために太いカニューラ（8ゲージ）を使用するとされている。そのために技術的な限界があり、上記のような椎弓根骨折、あるいはバルーン破損など本品に特徴的な合併症が少なくない。申請書類によるとそれに対応してkyphoplasty実施希望者はKyphon社で開催される屍体を用いたトレーニングコース受講が義務付けられており、コース修了者のみが施行できるシステムが構築されているとし、また脊椎手術に習熟した医師が実施する事が望ましいと述べている。

【諸外国における使用状況について】

① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）（日本ストライカー(株)）

2003年欧州で取得。2004年米国で510(k)(K032945)取得。

(12) によると SpinePlex は vertebroplasty の世界市場ではトップの 29 % のシェアを有する。本品が kyphoplasty に使用されている実績はないようである。適応としては経皮的椎体形成術 (vertebroplasty) または kyphoplasty による病的 (有痛性) 椎体圧迫骨折の固定。有痛性椎体圧迫骨折の原因としては、骨粗鬆症、血管腫、悪性腫瘍、骨髄腫などを挙げている。

② OSTEOPALV (オリンパス・テルモ・バイオマテリアル(株))

2005 年よりヨーロッパで発売されてからすでに 1200 例に使用されているとされる。適応は①と同じである。

③ 椎体用骨セメント (HV-R) + インフレイタブル・ボーン・タンブ (IBT) (カイフォン日本(株))

(11) によると世界の市場で 2006 年度、HV-R は kyphoplasty では 100 %、vertebroplasty と kyphoplasty を合わせると 85 % のシェアを有する。2007 年 3 月末現在、世界 40 をこえる国や地域で市販され 31 万人に使用されたとされる。適応としては基本的に①②と同様である。

- 米国においては、経皮的椎体形成術に使用される骨セメントは PMA (Pre-market authorization) が必要な医療機器であった。しかし、2003 年の Reclassification により、既に製造販売されている骨セメントと同等性を証明できれば製造販売が可能となる医療機器とされたため、現在、米国では、製造販売承認に際して臨床試験が求められることは少なくなっている。
- その一方、米国 FDA は 2004 年 5 月に安全性情報 (13) を発出している。そこには骨粗鬆症などによる脊椎圧迫骨折に対する Vertebroplasty 法及び Kyphoplasty 法のために骨セメントあるいは bone void filler が使用された患者で、それらの漏出に伴う神経根の疼痛や圧迫とともに軟部組織の損傷が、あるいは肺塞栓症、心肺不全、イレウス、死亡例等が報告されていると述べられている。そして bone void filler は非荷重部に使用する事で承認されており、理想的な場合は吸収されて骨と置換しうるが、圧壊椎体のような荷重部に使用された場合の新生骨の filler 内への増生に関しては不明であることが述べられている。また医師に向けてこの治療専門に開発承認されて 510 (k) に収載された材料以外の骨セメントや filler を用いる場合は患者の選択、手術手技、合併症、そして患者モニタリングなどに特に留意すべきであると警告している。またこの治療に関しての文書類や専門団体の推奨事項などに注意をはらうべきであると述べ、またほかのセメントや filler を用いる場合、さまざまな modification たとえば X 線画像の鮮明化のために造影剤を混合する配合比率などに個々の違いがあり、硬化時間や強度及び安全性などのガイドラインは確立されていないことなどが記載されている。
- さらに FDA は 2004 年 10 月に企業と FDA スタッフ宛のガイダンスとして Clinical Trial Considerations: Vertebral Augmentation Devices to Treat Spinal Insufficiency Fractures(14) を発出している。それによると将来吸収性ポリマーや新しいタイプの注入材料が開発される可能性もあり、新ガイダンスは骨セメントに関する治験ガイダンスを

補強するものであるとされている。また臨床治験におけるコントロール群の重要性が述べられ、コントロール群としては薬物とbrace治療群も含まれること、臨床治験は保存治療が施行された8週以降の例で行われるべきであり、保存的治療として鎮痛剤、ベッド安静、体幹装具、そして理学療法などが含まれること、治験のフォロー期間としては使用されたものを脊椎の永久インプラントであると認識して2年間必要であることなどを勧めている。

【我が国における開発状況】

- 我が国においては2003年6月「腫瘍性骨病変及び骨粗鬆症に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術」として高度先進医療として指定されている。そのために一部の医療機関においてではあるが相当数の症例が蓄積されているはずである。そして既に適応外使用で注入直後に血圧低下、ショック状態に陥り、死亡したとの事例が報告され、医薬品・医療機器等安全性情報 No.216（2005年8月）においても、上記の欧米における安全性情報の紹介とあわせて、情報提供されていることは上述した。以下に我が国における開発状況を企業の提出書類を中心に記す。

① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）（日本ストライカー㈱）

2006年5月 対面助言（PMDA）をうけ、その助言の基づいて、椎体圧迫骨折患者に対して既存の保存療法およびPVP療法をそれぞれ別途実施し、それらを比較検討する予定である。主要評価項目は疼痛である。2006年12月に保存療法群のエントリーを開始している。2007年7月新たな知見を踏まえた治験計画の妥当性について追加対面助言をうけ、本機器群の治験開始に向けた準備を行っている。

② OSTEOPALV（オリンパス・テルモ・バイオマテリアル㈱）

国内開発状況ならびに国内治験計画に関する記載は無い。

③ 椎体用骨セメント（HV-R）＋インフレイタブル・ボーン・タンブ（IBT）（カイフォン日本㈱）

2005年2月治験相談を行っており、その結果、欧米でHV-Rセメントを使用したIBTと保存療法を比較した2年以上の長期安全性データがないために、国内で2年以上の長期的データが必要とされている。これを受けて、2005年8月に保存療法との比較も含めて治験を開始し2007年3月に81例の登録が完了し2年間のフォローアップを行っている。重要な安全性評価項目の一つとして機構から挙げられた隣接椎体の新規骨折について、これまでのさまざまな調査で3ヶ月以内に80%が発生していることなどを根拠に、まずは術後3ヶ月のデータで審査申請するとしている。

【検討結果】

1. わが国において女性の閉経後の椎体圧迫骨折は70歳代以降より急激にその発生率が増加する。しかも世界に先駆けて急速に高齢社会が進行する日本では、さまざま

まな予防運動や予防治療により骨折頻度は横ばいとなったものの椎体圧迫骨折の総数は今後も増加してゆくと考えられる。欧米では、アクリル系骨セメントを用いた適応外の経皮的椎体形成術が主として I V R 医を中心に一部の整形外科医あるいは脳神経外科医などにより積極的に行われるようになってきている。これに呼応して近年日本においても、経皮的椎体形成術の有効性を主張する文献が散見されるのは、保存的治療における初期の入院臥床すら高齢者の全身状態を悪化させ、骨粗鬆症を進行させてさらなる骨折を招き悪循環に陥らせるとして、それに対して経皮的椎体形成術の即時的疼痛除去効果、安全性、あるいは在院日数の短縮を期待していると思われる。

2. 経皮的椎体形成術の急速な普及には、在院日数が医療保険会社によって厳しく制限されている米国の医療保険事情もその背景にあることを理解せねばならない。そもそも腫瘍性病変に対して開発された本法が、即時除痛、外来処置、超短期退院を可能にする技術として骨粗鬆症性骨折に対しても広範に行われるようになってきたのである。(15)によると米国ではたとえば2001年から2002年にかけての1年間で施行件数が38000件から48000件に28%増加し、Kyphoplastyは倍増して16000件になったという。またvertebroplastyは外来手術で行われるが、Kyphoplastyは1泊入院して全身麻酔で行われることが多いためコストは2.5倍かかるという。しかし技術や製品のコストは高くても日本の数十倍という高額の入院費用を勘案すると米国では充分安いのである。
3. 一方、日本では保険診療において数週間の入院加療が許されている。しかも米国のように鎮痛薬だけではなく、体幹ギプスあるいは体幹装具を装着するより低コストで安全な保存的治療体系が、整形外科医による圧迫骨折治療の主流として実施されている。
4. これまで保存的治療との比較試験を前向きに行った報告は極めて少ない。散見されたものはいずれも non-randomized trial であり、急性例で経皮的椎体形成術群と保存的治療群と比較し、24時間では痛みは53%軽減し活動性は29%増加したが6週間では両群とも変わらなかったという報告や(16)や、保存的治療が当初の成果をあげていない受傷後6週経過例や(17)、あるいは骨折後1年以上経過した例でそのまま保存的治療を継続するか椎体形成術を行うか患者に選択させてその結果を比較したもの(18)程度である。(4)(5)のような体幹装具を用いてしっかりと施行された保存的治療の有効性に優るデータとは言いがたい。
5. 欧米では経皮的椎体形成術導入当初には(16)のように急性例も扱っていたと思われる。しかし2004年のFDAによる勧告(13)(14)もあり、最近の文献で急性期への施行報告は見られない。中には例外的に以前施行して奏功した例が再骨折した時にだけ急性期でも施行することを患者に提案しているという報告がある位である(19)。
6. 前述しているが BlueCross BlueShield of North Carolina の2007年5月のBCBSA Policy (9)によると椎体形成術や Kyphoplasty の場合6週間の「基準治療」を行ってそれに殆ど反応しないあるいは全く反応しない症例に施行されたものを対象として

いる。しかしその基準治療は初期のベッド上での安静とその後の運動訓練、そして narcotic あるいは non-narcotic の鎮痛薬の二つの手段だけであり、FDA が 2004 年に認めていた (14) 体幹装具の処方すら昨年の 9 月の Policy で治療行為から削除されている。また米国の保険支払い側の policy であるから当然であるが入院加療と言う概念は存在しない。ちなみに海綿骨の多い血流の豊富な椎体は長管骨に比して癒合しやすい骨である。急性骨折の場合、しばらくベッド上で安静を保ち、体幹装具を装着して離床し、全身合併症にさえ注意すれば通常の圧迫骨折であれば疼痛は 2 - 3 週で消失する。上記 B C B S A Policy にもその骨折治癒の常識や (15) の 6 週目では保存療法も椎体形成術も患者の活動性は変わらなかったというデータが勘案されたのかもしれない。

7. 日本では疼痛改善に要する上記の 2 - 3 週間という期間は入院していることが多いため、受傷当初から入院治療された症例からは経皮的椎体形成術の適応例はほとんど発生しないといってよい。
8. 椎体が偽関節に陥っているかどうかの診断には上記の B C B S A policy に規定されている 6 週間と言う期間は短すぎると思われる。FDA ガイダンス (14) では保存治療観察期間は 8 週間である。四肢長管骨では骨折が偽関節になったかどうかは 3 ~ 6 ヶ月以降にしか判断できない。元来骨癒合しやすい椎体であるので骨折治癒が遷延して偽関節が成立するためには、早期からのよほどの無理な荷重と異常な可動ストレスが継続することが必要である。そのため遷延治癒状態で医家を初診された場合はまず入院を含めて体幹装具や鎮痛薬などによってしっかりとした保存治療が図られるべきであり、それが無効かどうかの判断はさらに先に延ばされるべきである。少なくとも受傷後 3 ヶ月以前に偽関節の診断を行ってはならないと考える。
9. 明らかな偽関節が認められた場合でも、その疼痛に対してまず上記のように入院を含めた保存的治療が行われるべきである。そして既存の保存的療法では骨癒合傾向も疼痛改善も見られない場合のみ、さまざまな条件付きではあるが経皮的椎体形成術を実施することとなる。
10. その場合でも申請 3 社の製品に限らず日本には既に C P C や HA ブロックなどが認可されており、脊椎外科専門医が椎体内にまず腔を作成してからそれらを注入するなどしてより安全に施行することも可能である。申請製品で比較するとすれば①②に比べると椎体内にまず腔を作成する点で③は比較的安全である可能性があるが、バルーンを通過させるための太いカニューラを使用するため、胸椎では椎弓根外アプローチが必要になることや、バルーンによる椎体や椎弓の破壊も報告され、技術的な問題による致死性合併症が①②に比し多いことに留意すべきである。
11. 上記 8 で日本では初期から入院治療された症例では経皮的椎体形成術の適応例はほとんどないといってよいと述べた。FDA Public Health Web Notification(13) によると米国では年間 70 万の骨折が発生し、うち 27 万が有痛性で骨折との診断をうけるといふ。日本においても 2/3 は無症候性骨折と考えられている。もしも積極的な保

存療法が何も行われず、いつ骨折したのかわからないような、円背を呈する骨折多発例が慢性背部痛を訴えて受診した場合、陈旧性骨折と診断されて経皮的椎体形成術の適応として、大々的にしかも複数椎体に施行されてしまう可能性がある。このような多発椎体への注入は重篤な合併症の発生率も高く（14）、FDAと同じくわが国においても認めてはならないと考える。

開発協力企業からの提出資料及び公開資料に基づいて、

- 当該医療機器を我が国に導入すべきかどうか
 - 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折、外傷性椎体圧迫骨折に対しては当該機器を使用する以外の医用材料や治療方法が存在する。それらの病態において、わが国で保存的治療との比較試験結果が明らかになるまでは患者への生命のリスクを無視できない当該機器を導入することには慎重であるべきである。
 - 当該技術は応力を受ける部位が変わることによる新規骨折、骨伝導能を有していないことによる再骨折、骨セメントの漏出に伴う神経根の疼痛や圧迫とともに軟部組織の損傷、肺塞栓、心肺不全、イレウスや死亡など安全性に関して十分に検討すべきリスクも有しており、リスクベネフィット評価を行った上でベネフィットがリスクを上回るような適応から本機器を導入すべきである。特に本機器はニーズ機器として位置づけて考える上では、効果的な治療法がなく医療上の有用性が高い領域を優先して開発することが望ましい。
 - 以上のことから、適応は次の適応条件を満たす症例と考える。
 - ・ 悪性の腫瘍性病変が椎体に存在し、激痛が腫瘍の増殖・膨大・神経浸潤によるものではなく、病的骨折や不安定性によると考えられるもの。腫瘍が脊柱管内に波及している場合は行ってはならない。ただし四肢体幹の麻痺が完成しており、もはや回復の見込みのないものはこの限りではない。また施行するにあたり腫瘍細胞の播種など生命予後に関する十分なインフォームドコンセプトの取得が必要である。
 - ・ 骨粗鬆症による脆弱性椎体骨折、あるいは外傷性の椎体骨折の場合、入院加療を含めた積極的保存治療を行ったにも関わらず、受傷後3ヶ月以上経過してなお偽関節などによる疼痛を生じているもの。ただし施行椎体は1椎体に限定し、椎体高は1/2以上残存しているもので、かつ当該椎体以外に有している既存の脊椎圧迫骨折は2椎体以下のものとする。
 - ・ 感染性病巣を有するもの、高度の心臓・肺疾患を有するもの、血液凝固能異常を有するものには行ってはならない。
- 導入するに当たって、我が国で改めて試験をする必要があるか

本機器は、一部、高度先進医療として本邦でも実施されつつあるが、一般的には未だ定着していない新しい治療法である。本機器は施行後の新規骨折などを含め多発骨折に伴う局所後彎や円背の増悪によるセメントの長期不安定性など、お

そらく骨粗鬆症の程度が強い日本人特有の合併症の内容や頻度が当然問題となる。については、現在進行中とされる海外の治験データや報告を安易に持ち込むことなく、我が国の医療実態に適用しうるものであるかを評価するために、わが国における治験が必要である点は①②③についても同様である。隣接椎体の新規骨折率や背部痛や復元率に関わる短期の分析のみではなく、機構から助言された通り2年間程度の長期的なデータが承認審査の段階で必要となる

対象を通常の保存療法が適応される対象とするのであれば、比較臨床試験を行い、本品が有効性において有意に優り、安全性については同程度であることを検証することとなるがそれはニーズ機器の定義に合致するとは言えない。

対象を通常の治療法では十分な効果が得られず、上記骨粗鬆症による脆弱性椎体骨折、あるいは外傷性の椎体骨折の場合の適応を満たすような、比較対照の設定が困難な重篤な患者とするのであれば、選択基準を明確にしたうえで、単腕試験の妥当性を検討する。その際には、通常の治療法では効果がないことについてのバックグラウンドデータが必要である。

現時点では既存の保存療法を継続した場合の予後について、科学的なデータが存在しない状況であり、その点では①で進行中の保存療法による臨床試験は、本機器の比較対照としてのデータ集積を始めた点で評価できる。なお、保存療法の内容が入院加療を含めたものであるかどうか確認されたい。

本法施行後、時間の経過と共に隣接椎体の新規骨折による後弯変形の進行や椎体不安定性の増大などによってセメントが脱出する可能性があり、それによる神経症状の発生や治療対応、無痛寿命などを含め、施行後の中長期の安全性を市販後調査として全例の予後を把握することが必要である。

一方、悪性の腫瘍性病変による病的骨折と激しい痛みに対しては、現時点では治験計画は立てられていないが、その緊急性と生命予後を鑑み、厚労省がん研究助成金等で実施されている臨床試験の結果や、前述の国内治験の結果を確認した上で、除痛効果や副作用など治験で評価すべき内容を検討すべきと考えられる

③の Kyphoplasty に関しては欧米でもそのカニューラのサイズの太さやバルーンを拡大させるという製品機構に伴う特徴的な合併症が多発しており、特に体格の小さい日本人に施行する場合の技術的問題があらたに発生すると想像される。装置的・技術的合併症について、日本人に使用された治験結果を詳細に分析し、本邦における適正使用のための情報収集を行い、その内容をトレーニングメニューに反映するなどの方策を講じることにより慎重に導入すべきである。

- 導入するに当たって、承認後に適正使用を確保するためには何をすべきか
 - 導入にあたっては、入院加療を原則として認めないなどの欧米の保存治療と体系が著しく異なる日本で、また注入材料がアクリル系骨セメントに限られない日本では、関係学会の協力を得て、医師及び施設等に係る要件を含めた使用に関する日本独自の基準の策定が必要である。

- ・ 本医療機器についての安全性を確保する観点から、整形外科専門医による使用、あるいは整形外科専門医との連携が確保されるべきである。
- ・ ③において Kyphon 社で実施されているトレーニングコース受講の義務付けのような技術修練・ブラッシュアップの課程が①②も含めて日本においても行われるべきである。これらの研修には、関係学会の協力も得るべきである。
- ・ 施設については、麻酔科医及び整形外科医が常勤し、合併症発生時などに連携して循環器・呼吸器系の管理や脊柱管除圧開窓術などの緊急治療に当たることができる施設であること、また悪性腫瘍に適応する場合は悪性腫瘍細胞の播種に対して全身的・局所的化学療法などを安全に行える施設であることが確保されるべきである。

- (1) Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. Spine. 31: 1983–2001, 2006.
- (2) 松崎浩巳 . Hydroxyapatite (HA block) を用いた椎体骨折に対する新しい Transpedicular Kyphoplasty. 骨・関節・靱帯 15:247–253, 2002.
- (3) Nakano M, Hirano N, Ishihara H, et al. Calcium phosphate cement-based vertebroplasty compared with conservative treatment for osteoporotic compression fractures: a matched case-control study. J Neurosurg Spine. 4:110–117. 2006.
- (4) 長谷川雅一, 市村正一ほか, 骨粗鬆症性椎体骨折の治療成績と X 線所見における予後不良因子の検討 . 硬性型フレームコルセットを用いて . 骨・関節・靱帯, 18 : 383–388, 2005 .
- (5) Chow GH, Nelson BJ, Gebhard JS, et al. Functional outcome of thoracolumbar burst fractures managed with hyperextension casting or bracing and early mobilization. Spine. 22 :1421–1422. 1997.
- (6) Okawa A, Matsuzaki H, Wakabayashi K et al. A comparative biomechanical study of HA block kyphoplasty for osteoporotic vertebral fractures. Key Engineering Materials Vols. 309–311(May 2006):1367–1370,2006.
- (7) Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, et al. Intraosseous venography with carbon dioxide contrast agent in percutaneous vertebroplasty. Am J Roentgenol. 184:567–570. 2005.
- (8) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture: multivariate study of predictors of new vertebral body fracture. Cardiovasc Intervent Radiol. 29:580–585. 2006.
- (9) BlueCross BlueShield of North Carolina, Corporate Medical Policy, Vertebroplasty and Kyphoplasty Percutaneous, Policy Number: RAD5137, Last Review 5/2007
- (10) Ramos L, de Las Heras JA, Sánchez S, et al. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. Eur J Haematol 77:7–13. 2006.
- (11) Irani FG, Morales JP, Sabharwal T, et al. Successful treatment of a chronic post-traumatic 5-year-old osteoporotic vertebral compression fracture by percutaneous vertebroplasty. Br J Radiol. 78:261–264, 2005
- (12) Millennium Research Group (Canada) , Global market for minimally invasive vertebral compression

fracture treatments 2006.

(13) FDA Public Health Web Notification*: updated:May 7, 2004 Complications Related to the Use of Bone Cement and Bone Void Fillers in Treating Compression Fractures of the Spine

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/bonecement.html>

(14) Guidance for Industry and FDA Staff Document issued on: October 24, 2004 Clinical Trial

Considerations: Vertebral Augmentation Devices to Treat Spinal Insufficiency Fractures

<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1543.html>

(15) Health Research Institute. U.S.Markets for adjunctive and non-fusion spine technologies. Medtech Insights 2003; Report#103-1-US-0103

(16) Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. Am J Med. Mar;114(4):257-65, 2003.

(17) Kasperk C, Hillmeier J, Nöldge G et al. Treatment of painful vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. J Bone Miner Res. 20(4):604-12. 2005.

(18) Alvarez L, Alcaraz M, Pérez-Higueras A et.al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. Spine. 31:1113-1118. 2006.

(19) Anselmetti GC, Corrao G, Monica PD et al. Pain relief following percutaneous vertebroplasty: results of a series of 283 consecutive patients treated in a single institution. Cardiovasc Intervent Radiol.;30:441-7, 2007.

WG 報告書

医療機器の名称	顎関節用人工関節
対象疾患、 使用目的	損傷又は疾患のある顎関節を再建することを目的に使用する。
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	TMJ Joint Replacement System (輸入業者：株式会社メディカルユーアンドエイ)
外国承認状況	欧州：1997年1月28日付 CE-mark 取得 米国：2005年9月21日付 PMA 取得 【適 応】 ・米国：下記疾患に対する顎関節再建術に使用する。 1. 関節の状態：変形性関節炎、外傷性関節炎、慢性関節リウマチ 2. 過剰な異所性骨形成を伴う再発性強直症など 3. 他の処置（異物使用再建、自家移植等）が失敗した場合の修復処置 4. 無血管性壊死 5. 複数回手術を受けた関節 6. 骨折 7. 機能的変形 8. 悪性病変（腫瘍切除後など） 9. 重い解剖学的不具合を伴う関節の変更又は骨吸収 10. 発達異常 ・欧州：上記と同じ
【対象医療機器の概要】 本品は、側頭下顎関節部分（下顎骨頭及び関節窩）の交換用に設計された人工顎関節全置換システムであり、顎関節の再建を目的に使用されるものである。コバルトクロム・モリブデン合金製下顎骨頭コンポーネント（人工下顎関節）、側頭骨下顎窩と関節結節からなる超高分子ポリエチレン製関節窩コンポーネント（人工下顎窩）及びチタン合金製の下顎骨頭スクリュー及び関節窩スクリューの4種類で構成され、専用手術器具がセットされている。なお、人工下顎窩と下顎骨頭が組み合わされた一体のシステムとなっており、下顎骨骨頭コンポーネントの裏側には骨との結合性を向上させるため、プラズマ溶接によりチタン粉がコーティングされている。	

【対象疾患について】

顎関節疾患の多くは、保存的治療が行われており、保存的治療が奏効しない数%の患者に対し手術が行われている現状である。顎関節の器質的変化と機能障害が伴っており、保存的治療や他の手術では治癒または症状の軽快が望めない顎関節疾患患者が本品の適応となる。具体的には、1) 高度な変形性顎関節炎、2) 修復不可能な顎関節骨折、3) 顎関節強直症、4) 顎関節腫瘍、5) 既に手術が行われ、整形手術などでは修復が困難な顎関節障害などがあげられる。

現在、我が国では、関節再建術及び関節窩の疾患に対応し必要な人工関節窩を含む人工関節（既存品目は人工骨頭のみ）は未だ導入されていないことから、これらの疾患に対しては長期にわたる保存的療法、関節形成術、あるいは顎関節強直症に対する顎関節受動術が行われている。

該当患者の詳細な数字をあげることは不可能であるが、ある病院の状況から推察すると、顎関節疾患患者は年間新患患者数凡そ 6000 名の 10 ～

15 %に当たる 600～900 名程度が該当するものと思われる。そのうち手術対象となるのは数%（凡そ 10 ～ 30 名）であり、当該機器の適応となると考えられる患者は手術患者の半数以下と推定される。

【医療上の有用性について】

上述したとおり、対象疾患に対する既存の治療法の選択肢は限られており必ずしも適切な治療を受けられていないのが現状である。顎関節強直症に対する顎関節受動術で整復できない例や関節突起（下顎頭）骨折の症例では、下顎枝の長さ（高さ）が減少している等のため、当該関節に対する外科的処置が困難であり、疼痛管理のための薬物投与のみが治療法であることから開口状態になり、咀嚼が困難となる。

提出された文献によれば、224 例 329 関節の手術例で 3 年以上の観察例が 118 関節で観察され、満足度は 99 %とされ、また、224 例中 3 年における最大切歯間距離を測定した 85 例で、平均距離は 29.3mm、術前の 20.1mm を凡そ 1cm ほど上回っていたとされる。有害事象としてはデバイスを抜去したものが 15 例(6.7%)、抜去を行わなかったが、その他の有害事象は 94 例(42.5%)にみられたが、この有害事象には関係ないものも含まれており、実際にはこの数字よりかなり少ないと考えられる。以上の結果からは、本装置が有用であろうと推察される。

【諸外国における使用状況について】

これまでに年間約 1,000 症例が米国において使用されており、その他 EU では年間約 400 症例、カナダでは年間 300 症例に使用されている。なお、その他の使用国としては、南米ではブラジル、メキシコ、コロンビア、欧州で

はオーストリア、その他ではエジプト、プエルトリコ等の国がある。

【我が国における開発状況】

本品については、Biomet Microfixation, Inc. の日本国内販売代理店である株式会社メディカルユーアンドエイにおいて承認申請の検討が過去行われたが、本邦では対象疾患数が非常に稀少であり、症例数の確保が難しいことから、臨床試験の実施が困難であるとの判断により承認申請を断念している。

なお、日本国内では顎関節として機能する人工骨頭を有する人工下顎関節インプラントとそれを下顎に固定するプレートが供給されているのみであり、関節窩の疾患に対して、完全な関節機能を有するインプラントは導入されていない。

【検討結果】

対象患者数は少ないものの、当該疾患に対する治療方法が少ない現状を踏まえると、既存の治療法で回復が困難な患者にとっては顎関節の形態と機能の回復が望める本品のような下顎骨機能を有する人工顎関節全置換システムはQOLの向上に極めて有用であり、導入が期待される。

問題は、本装置が日本人の規格に合うかどうか、また、本装置が長期に使用可能であるかという点である。導入にあたっては、日本人の規格への適合性や米国における市販後の長期的使用成績に関する情報を確認することが望ましい。また、本機器装着術において顔面神経麻痺の発現がないかについても情報を確認する必要があると考える。

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)	・ 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	・ 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（ドキソルビシン併用）

	・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、 【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：下記の目的でドキソルビシンと併用して使用する。 ・多血性悪性腫瘍の支配血管の塞栓 ・腫瘍組織へのドキソルビシンの局所持続投与 ・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 ・ 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。 【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。 ・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
【対象医療機器の概要】 ・ 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。 ・ 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	

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遙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

が破砕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16.5百万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 百万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】

肝臓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える。

WG 報告書

医療機器の名称	消化管用ステント
対象疾患、 使用目的	悪性腫瘍による大腸及び胃十二指腸の閉塞部位の開存に用いる。
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	(別 紙 参 照)
外国承認状況	(別 紙 参 照)
【対象医療機器の概要】	
(別 紙 参 照)	
【対象疾患について】	
胃癌、十二指腸癌、膵癌、あるいはその他の癌の転移等による十二指腸狭窄、大腸狭窄は、悪心、嘔吐や経口摂取障害、排便障害に加え、狭窄部より口側の消化管のガスや消化液貯留、拡張による顕著な消化器症状を惹起する。また、経口摂取低下による脱水に加え、腸管内への体液移行による循環動態異常を来すとともに、腸管内細菌叢の変化による毒素生成と血中への移行による敗血症の発生、肝機能障害、さらには腸管の破裂など、極めて重篤な全身症状を併発する 경우가少なくない。このため、このような十二指腸狭窄、大腸狭窄から引き起こされる患者の病態悪化に繋がる負の連鎖を断ち切るためには、狭窄を一時的にでも軽減することが必要である。 これら悪性腫瘍に伴う腸管狭窄に対する治療法は、狭窄部の切除あるいはバイパス作成を行う外科療法であり、放射線療法、化学療法については一部の高感受性腫瘍が原因である場合を除き、狭窄解除にまで至ることは稀である。しかし、手術侵襲の点から外科療法が常に施行可能とは限らず、特に大掛かりな手術となる十二指腸狭窄や癌終末期における消化管狭窄に対しては、外科療法の適応とならない場合が少なくない。このような場合には、代替治療法として、貯留した消化液を体外にドレナージするために経鼻的チューブ挿入、経肛門的チューブ挿入、経皮的胃瘻造設、空腸瘻造設などが行われるが、チューブ留置によるドレナージは不完全に終わる場合が少なくなく、また、癌終末期の患者においては、死に至るまで抜去できる見込みのないチューブを留置し続けることになるため、QOL を著しく低下させる要因	

となる。

本邦における胃癌罹患数は年間約10.7万人（国立がんセンターがん支援情報センター「地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2001年）」）、大腸癌罹患数は年間約10万人とされている（国立がんセンターがん対策情報センターより）。

胃癌登録事業調査への登録によると、登録数8,308例中、切除数は7,935例（切除率95.5%）であり、胃癌切除不能例（4.5%）ならびに切除後の再発例が十二指腸狭窄の母集団となる可能性を有し、その数は年間で最大4,800例と推測される。

また、大腸癌では、大腸癌手術例の7～10%に消化管閉塞症状が発生するという報告（「イレウス症状を呈した大腸癌症例の臨床病理学的特徴と治療に関する検討」日消外会誌26(11)：2626～2631 1993年、「大腸癌イレウス手術例の臨床病理学的検証」日消外会誌23(3)：739～744 1990年等）があることに加え、大腸癌研究会の全国登録（1995～1998）によると、大腸癌全体に占める非治癒切除率は11.6%とされており、大腸癌における大腸狭窄発生患者数は、年間で最大22,000例と推測される。

さらに、膵臓癌、胆管癌などの胃癌、大腸癌以外の消化器癌や、腹膜播種を来しやすい卵巣癌、乳癌など消化器癌以外の癌腫においても、正確な罹患数は不明であるが、同様の消化管狭窄が生じることが知られている。

【医療上の有用性について】

本品群の中で、十二指腸癌に使用する「WallFlex™ Enteral Duodenal Stene System with Anchor Lock Delivery System」については、悪性腫瘍に起因する胃十二指腸閉塞症の苦痛緩和を目的とした多施設共同非対照前向き試験（10施設43例）が報告されている。

本試験の主要評価項目は、24週後の経口的食事摂取能力の改善であり、GOOSS（Gastric Outlet Obstruction Scoring System）のベースライン値と最終値との差で評価し、差が1ポイント以上の場合を「改善（成功）」と定義している。この結果、36例中18例（50.0%）が成功、18例が不成功であった。不成功とされた18例のうち6例は、ステント内への組織増殖、ステント閉塞等により改善が得られなかったものであったが、残りの不成功12例中11例は死亡のため評価不能、1例は死亡前に試験を中止したものであった。このため、想定した成功率（65%）を越える結果は得られなかったが、ベースライン時点で少なくとも液体を摂取できた被験者が27.9%、過去24時間に嘔吐が生じなかった被験者が67.4%であったのに対し、ステント留置1ヶ月後には被験者の86.4%が液体摂取可能となり、嘔吐が生じない被験者も81.0%と増加しており、GOOSSスコア及び嘔吐スコア

がベースラインに比べて改善した割合は77.3%、81.0%であったと報告されている。

また、大腸狭窄については、国内で JIVROSG により「切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療についての第II相試験 (JIVROSG-0206)」が行われており、主要評価項目を臨床的有効性、副次的評価項目を有害事象の発現頻度、手技の実行性の評価として、切除適応のない悪性腫瘍による直腸またはS状結腸の狭窄または閉塞症例 33 例を対象に、食道狭窄用のステントである Ultraflex ステントを用いて評価が行われている。本試験では、腸管閉塞に伴う自覚症状ならびにX線所見の2週間以上継続する改善から有効性を評価し、有効率81.8% (27/33)、治療完了率97.0% (32/33)、有害事象として、肛門部痛によるステント抜去1例ならびに、NCI-CTC (米国国立がん研究所共通毒性評価基準) grade 2-3の有害反応として下痢12例、疼痛5例、出血1例、排尿困難1例が見られた。一方、33例の生存期間中央値は91日であり、本治療は有効かつ実行性が高く、安全であり、特に当該癌終末期症例の QOL 向上に寄与すると結論している。

本製品群は消化管の狭窄部位を拡張する目的で使用される金属製のステントであり、本製品の導入により消化管狭窄部の拡張が行われることは、患者の QOL 向上に著しく貢献することが期待され、患者自身及び家族にとって非常に有用なものと考ええる。

【諸外国における使用状況について】

(別 紙 参 照)

【我が国における開発状況】

これまで本邦においては、消化管の悪性腫瘍による狭窄部位の拡張を目的とした製品の開発は行われていない。

【検討結果】

ステントによる十二指腸及び大腸の狭窄部位の拡張術は、悪心、嘔吐や経口摂取障害、排便障害に加え、狭窄部より口側の消化管のガスや消化液貯留、拡張による顕著な消化器症状を改善することに加え、これに伴う、敗血症等の重篤な全身症状の併発を回避する点で罹患した患者の生活の質の向上に資するものと考えられる。また、ステント治療法は、すでに国際的にも患者 QOL 向上の観点から標準的治療としてのコンセンサスが得られており、本邦への早期導入が必要と判断される。

提出された資料によれば、一部製品に臨床試験データが存在するものの、

多くは論文による評価のみであり、これらの論文にはどの製品が使用されたか確認できないものもある。本製品群の対象となる病態が一般に他に治療法がなく、また、多くは末期癌患者であることから、迅速な導入が図られることから望まれており、臨床試験データがあるWallFlex™ Enteral Duodenal Stent System with Anchor Lock Delivery System（十二指腸ステント）の導入をまず図ることが適当であると考え。その他の臨床試験データのないステントについては、金属ステントの構造自体は単純で、すでに食道用又は気管用として承認された類似の金属ステントが腸管用に臨床応用されている実態も考慮し、既存の臨床研究データ、文献等の活用により評価が可能であるか製品の品目仕様、デリバリーシステム等の違いを十分評価して検討する必要があると考える。

なお、本製品群が導入された場合は、すでに多くの施設で腸管狭窄に対し適応外のステントが臨床応用されている現状に鑑み、実施施設について特段の基準を設ける必要はないが、使用の拡大に伴い重篤な不具合が発現する可能性を考慮すると、承認後一定期間市販後調査を行うことが必要であると考え。

評価予定品目一覧表

商品名	WallFlex™ Enteral Duodenal Stent	WallFlex™ Enteral Colonic Stent	Niti-S		Enterella		HANAROSTENT™
			Niti-S Pyloric Duodenal Stent	Niti-S Enteral Colonic Stent	SX-ELLA Stent Pyloroduodenal(Enterella)	SX-ELLA Stent Colorectal (Enterella)	
区分	十二指腸ステント	大腸ステント	十二指腸ステント	大腸ステント	十二指腸ステント	大腸ステント	大腸ステント
会社名	ボストン・サイエンティフィックジャパン(株)		センチュリーメディカル(株)		パイオラックス(株)		ソリュウション(株)
外国承認状況	米国：2006年12月 欧州：2004年11月	米国：2004年9月 欧州：2004年11月	米国：未承認 欧州：2001年6月	米国：未承認 欧州：2001年6月	米国：未承認 欧州：2004年4月	米国：未承認 欧州：2004年4月	米国：未承認 欧州：取得日不明
諸外国の適用	US 悪性腫瘍による胃十二指腸閉塞の緩和治療に使用する。	US 悪性腫瘍による大腸狭窄の拡張および開存性維持に使用する。	US 未承認	US 未承認	US 未承認	US 未承認	US 未承認
	EU 同上	EU 同上	EU 内因性又は外因性の悪性及び良性狭窄における十二指腸内腔の開存性の維持のために使用する。	EU 内因性又は外因性の悪性及び良性狭窄における大腸内腔の開存性の維持のために使用する。	EU 胃アウトレット症候群や十二指腸狭窄又は悪性腫瘍による閉塞の緩和処置に適用。	EU 直腸、結腸、下行結腸の末端の悪性腫瘍による狭窄による閉塞の緩和処置又は術前における閉塞の一時的緩和	EU 直腸結腸癌の外科的手術の計画がある患者など、閉塞を軽減するために使用する。
対象医療機器の概要	原材料：ナイチノール 構成等： 口側開口部がフレアー形状となっており、ステント規格（径・全長）の違いにより3種類。	原材料：ナイチノール 構成等： 口側開口部がフレアー形状となっており、ステント規格（径・全長）の違いにより6種類。	原材料：ナイチノール 構成等： カバーの有無、種類により3種類、ステントの形状（ストレートタイプ、フレアタイプ）により2種類、ステント規格（径・全長）の違いにより、数種類に区別されている。		原材料：ナイチノール 構成等： ストレートタイプのステントでカバーの有無により2種類に、ステント規格（径・全長）の違いにより12種類に区別される。		原材料：ナイチノール 構成等： カバーの有無により2種類、ステントの形状（ストレートタイプ、フレアタイプ）により2種類、ステント規格（径・全長）の違いによる、数種類に区別されている。
	・両品目のステントは同一デザイン。 ・カテーテル先端部に格納されているステントの開口部の装着向きの違いにより十二指腸用、大腸用に区別されている。		・両品目のステントは同一デザイン。 ・デリバリーの構造は十二指腸、大腸とも同じであるが、長さにより内視鏡用、X線透視下用と手技別に用意されている（十二指腸用、大腸用双方に）。		・両品目のステントは同一デザイン。 ・デリバリーの構造は十二指腸、大腸とも同じものであるが、内視鏡用、経口用の手技による長さの違いがある。		
諸外国における使用状況	現在までの総販売数	現在までの総販売数	2005 から 2008 年度までの販売実績		2006 から 2007 年度までの販売実績	2006 から 2007 年度までの販売実績	2005 から 2007 年度までの販売実績
	全 体 : 約 19,100 本 内 訳 米 国 : 約 4,800 本 欧 州 : 約 9,900 本 その他 : 約 4,400 本	全 体 : 約 24,000 本 内 訳 米 国 : 約 6,300 本 欧 州 : 約 13,300 本 その他 : 約 3,800 本	全 体 : 約 2,300 本 内 訳 欧 州 : 約 1,400 本 韓 国 : 約 600 本 その他 : 約 220 本		全 体 : 約 540 本 内 訳 欧 州 : 約 350 本 その他 : 約 190 本	全 体 : 約 550 本 内 訳 欧 州 : 約 480 本 その他 : 約 70 本	全 体 : 約 6,200 本 内 訳 欧 州 : 約 3,200 本 韓 国 : 約 680 本 その他 : 約 2,300 本

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	気管・気管支ハイブリッドステント				
対象疾患 及び使用目的等	悪性気管・気管支狭窄および良性気管・気管支狭窄の患者に対し、抜去可能な気管・気管支拡張術を行い、気道を確保し呼吸困難症状を改善することを目的として使用。				
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	AERO Tracheobronchial Stent (輸入;スーガン株式会社) AERO Tracheobronchial Stent System; AERO (ガイドワイヤを用いて挿入するデリバリーカテーテル) AERO DV Tracheobronchial Stent System; AERO DV (気管支内視鏡を用いて挿入するデリバリーカテーテル) AEROSIZER (病変部の径および長さの計測器具)				
外国承認状況	米国	AERO;	510K	K082284	2008/11/20
		AERO DV;	510K	K083625	2009/03/11
		AEROSIZER	510K	除外(class 1)	
	EU	AERO;	CE mark		2004/09/08
		AERO DV;	CE mark		2006/01/11
		AEROSIZER	CE mark		2007/06/28
	カナダ	AERO;	承認	No. 73508	2007/03/08
		AERO DV;	承認	No. 73508	2007/03/08
		AEROSIZER	承認	No. 73508	2007/03/08
	豪州	AERO;	ARTG	No. 121584	2005/08/29
		AERO DV;	ARTG	No. 121584	2005/08/29
		AEROSIZER	ARTG	No. 126873	2006/04/10
【対象医療機器の概要】 自己拡張型金属ステントの内側全面がポリウレタン膜によりカバーされたフルカバード金属ス					

tentである。その特徴として、ニチノール製金属チューブをレーザーカットしている、ステント内側がポリウレタン膜によりフルカバーされている、ポリウレタン膜の内側に親水性コーティングがされている、硬性気管支鏡及び軟性気管支鏡のいずれも使用することができ留置が容易、抜去が可能な各点が挙げられる。これらの特徴から既存の金属ステントが有する臨床上的扱いやすさの利点と、肉芽形成や腫瘍の内腔浸潤など金属ステントでの合併症が起こりにくいこれまでシリコンステントが有していた利点を併せ持つことが特徴。

【対象疾患について】

肺がんをはじめとした原発性・転移性胸腔内悪性腫瘍による気管、気管支の狭窄・閉塞。

気管切開後、気管軟化症、炎症性疾患後遺症などの非悪性腫瘍による気管、気管支の狭窄、閉塞。

【医療上の有用性について】

気管あるいは気管支の狭窄・閉塞は、呼吸困難症状を出現させ、低酸素血症による呼吸不全を呈する重大な危機病態である。気管・気管支狭窄を解除するステントのうちシリコンステントは全身麻酔下に硬性気管支鏡を用いての挿入を要し、施行可能な施設は限られている。2006年の日本呼吸器内視鏡学会の調査によれば、全国 120 施設で気管・気管支ステント治療が行われているが、硬性気管支鏡実施施設は 29 施設、24%にすぎない。その他の施設では意識下局所麻酔下に軟性気管支鏡を用いて行う自己拡張性金属ステントのみが用いられている。

本邦で使用可能な自己拡張性金属ステントは、留置後数日で粘膜面に圧着し肉芽形成を来たため病態改善後にステントを抜去することはほぼ不可能であった。また、金属の間隙に腫瘍の増大を来たしステント内腫瘍による再狭窄も問題となる。一部に金属メッシュ間隙を覆ったカバードステントも用いられるが、ステント全体を被覆した製品はない。

本品はポリウレタン製カバーで金属ステントの内側全体が覆われており、挿入に要する技術、設備は従来の自己拡張性金属ステントと同様である一方、内腔閉塞をしにくく位置移動や抜去手技が可能という点で、これまでに本邦で利用可能であったステント製品にない特徴を持つ。

気管支内視鏡を実施している国内の多くの施設における日常診療環境で気管・気管支狭窄の解除と、その後の病状維持のために有用性は高いと予想される。

【諸外国における使用状況について】

海外において本品承認後の総販売実績は AERO 7,500 個、AERO DV 700 個、

AEROSIZER 1,000 個である。(主な販売国;米国、カナダ、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、デンマーク、ドイツ、イタリア、オランダ、ノルウェー、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、イギリスなど)

【我が国における開発状況】

なし。

【検討結果】

本邦で日常的に呼吸器内視鏡を実施している多くの施設で、気管・気管支狭窄の解除とその後の病状維持が可能となる本品の有用性は高い。

対象については、日本呼吸器内視鏡学会からは、悪性、良性のいずれの患者についても適応が期待されている。これは本品が米国以外では悪性疾患以外が原因となった気管気管支狭窄に対しても承認がなされていることによる。悪性疾患による気管・気管支狭窄に対する本品の使用に関しては、有用性が高く、早期導入が適当と考える。

良性疾患による気管・気管支狭窄に関しては、FDA は 2005 年 7 月に自己拡張性金属ステントの抜去手技の危険性についての通知の中で、合併症の危険を勘案した上で処置を行うよう勧告し、現在まで本品を含む自己拡張性金属ステントに対し良性疾患による気管・気管支狭窄への承認を与えていない。良性疾患による気管・気管支狭窄に対する本品使用時の安全性の情報が少ないことによると思われる。現在本邦では、良性疾患による気管・気管支狭窄に対してはシリコンステントが用いられており、さらに自己拡張性金属ステントによる軟性気管支鏡を用いたステント留置の有用性への期待はあるが、良性疾患による気管・気管支狭窄に対する適応の評価に当たっては慎重な対応が望ましいと考える。企業から十分な情報が得られ、良性疾患による気管・気管支狭窄に対する承認をする場合でも、シリコンステント留置や抜去手技の経験がある施設での実施に限るなどの条件設定が望ましいと考える。

有効性、安全性に関する評価は米国および欧州で本品のプロトタイプを用いた臨床試験により行われている。製品そのものを用いていない点に懸念が残るが、海外での承認にあたっては、プロトタイプと本品に差異がないと判断され承認されている。

国、人種差による有効性、安全性のプロファイルの差異については、気管・気管支狭窄という病態の特性から、人種差の存在の可能性は低いものと考えられる。海外試験のデータを検証し、利用が可能であると判断できれば、本邦において新たな臨床試験を行う必要性はないと考える。

適応疾病の重篤性

A：疾患の重篤性が高い

医療上の有用性

B：医療機器は欧米に普及し、かつ既存の治療法などより優れている

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	体外式補助人工心臓装置
対象疾患 及び使用目的等	乳幼児、小児の重症心不全患者、移植待機患者等の患者に対し左心・右心、または両心補助目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device 開発者：Berlin Heart 社 輸入：株式会社カルディオ
外国承認状況	1997 年、ヨーロッパにおいて CE マークが取得され、2009 年 1 月、カナダにおいて承認されている。

【対象医療機器の概要】

EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device（以下「本品」という）は、乳幼児及び小児（新生児から 10 代）の重症心不全患者（NYHA Class III 後半から Class IV）、心臓移植待機または適応患者、劇症型心筋炎等の患者に対し、左心又は右心補助、あるいは両心補助を目的に、短期、あるいは中・長期的に使用される体外式補助人工心臓である。

本品の構成としては、新生児、乳幼児、小児、成人の体格に適した各サイズを有するポンプ部分、各ポンプサイズに適合した送血及び脱血用カニューラ、ポンプを駆動する駆動装置の 3 つの部分がある。ポンプ及び駆動装置は体外に設置して血流補助を行う。なお、各ポンプに対する適応サイズは下記表の内容となっている。

ポンプ種類	
各ポンプ拍出量	10mL、25mL、30mL、50 mL、60mL
適応サイズ	10mL：新生児～乳幼児（2～8kg まで） 25mL：乳幼児（25kg まで） 30mL：乳幼児（30kg まで） 50mL：小児～児童（25～30kg 以上 55kg まで） 60mL：10 代（35kg 以上 60kg まで）

各構成品の特徴としては、まずポンプ部分では、血栓形成を目視するために透明ポリウレタンによるポンプ内の視野確保を可能とし、拍動部の安全性を向上させるためにポリウレタン 3 層膜で構成され、ポリウレタン膜の血液接触部分に対しヘパリンコーティングによる抗血栓性を付加している。また、流入部

および流出部のポリウレタン製3葉弁により逆流防止を確保している。

カニューラ部分は、医療用シリコン素材を基本とし、ポリエステル製ペロア被膜による生体組織内殖の促進による感染防止機能を有しており、脱血カニューラとして心尖用・心房用、送血カニューラとして大動脈用・肺動脈用を有している。規格ではポンプのサイズに応じて、それぞれ直径5～28mm、長さ16～33cmのサイズを有している。

駆動装置については、空気圧による駆動系を有し、拍動数、収縮期陽圧／拡張期陰圧、相対的収縮期の設定により、拍出量を制御している。特に両心補助では、左心・右心それぞれに留置したポンプに対し独立したプログラミングを可能としており、左右同期、非同期、独立のそれぞれのモードの駆動が可能となっている。また、駆動システムコンソールに内蔵された重要な空気圧発生部分のポンプは合計3基で構成されており、左心または右心補助では主駆動1基とバックアップ1基、両心補助の場合は主駆動2基とバックアップ1基が割り当てられるように自動設定され、安全性の担保がなされている。

【対象疾患について】

本品開発企業であるBerlin Heart社発表資料概要（1990年から2009年12月31日までの19年間で全世界31カ国／108施設、681症例の使用におけるフォロアップデータの集積）によると、心臓移植までのブリッジまたは自己心機能回復を臨床目的とし、拡張型心筋症、拘束型心筋症、心筋炎、先天性心疾患、開心術心不全に対して、初回装着または体外式心肺補助（以下、「ECMO」という）など機械的循環補助からの切り換え等を対象疾患として使用されている。

また、本品は米国FDAより2007年5月9日にProspective IDE Studyを2008年5月12日にIDE Studyをそれぞれ取得し、それらデータを用いた審査が実施されているところであるが、これらIDE Study取得時の対象疾患においても乳幼児、小児の重症心不全（NYHA Class III後半からClass IV及び心移植適応疾患）を対象としており、欧州での適応とほぼ同様な内容となっている。

従って、本品の使用対象疾患はNYHA Class III後半からClass IVに該当する生命予後が不良で、QOLが著しく低い重篤な心臓疾患である。なお、我が国では乳幼児、小児に対する適応を持った人工心臓が未導入であることから、該当患者の生命予後は不良で、かつQOLは著しく低いものであり、改善が望まれるところである。

【医療上の有用性について】

重症心不全患者に対し使用する体外式補助人工心臓についてはダイアフラム型（東洋紡績（株））、チューブ型（（株）メディックジャパン）の2機種が

承認され臨床使用されている。

現在我が国において臨床使用されている体外式補助人工心臓は、ポンプおよびカニューレ部分が成人用のサイズのみであることから、乳幼児、小児への使用が困難である。止むを得ず体重 20 ～ 30kg の小児患者に使用した例があるが、緊急避難的であり、必ずしも適切な機器選択ではない。さらに体格の小さな乳幼児や小児に対しては ECMO で対処している状態である。ECMO では長期補助はほぼ不可能であり、体格の小さな乳幼児および小児に対する長期補助を可能とする機器の導入は必須である。我が国において医療ニーズの高い医療機器として選定され、臨床治験中の植え込み型補助人工心臓は、成人を対象とした装置であるために、体表面積の小さい乳幼児、小児への使用は駆動部分の大きさの問題により植え込み空間確保が困難なことから使用不可な状況である。

本品は、乳幼児、小児の体格に応じて使用可能な適応サイズのポンプを有しており、我が国で補助人工心臓を植え込むことができない年齢および体格の限界と問題点を大きく改善することが可能であり、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、十分な臨床経験のある施設で、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、1997 年に欧州において CE マークを取得した。また 2009 年 1 月にはカナダにおいて承認を取得し 2009 年 4 月現在に於いて 23 例の使用成績がある。なお、その他ロシア、台湾、南アフリカにおいても承認を取得している。

他方、米国では 2007 年 5 月 9 日に IDE Study30 症例が条件付承認され、2008 年 5 月 12 日に 18 症例（全 48 症例）が承認され、現在、米国内 15 施設において治験を継続中とのことである。

【我が国における開発状況】

本邦では、乳幼児、小児の体格に適合して使用可能な体外式補助人工心臓の流通実績はない。わが国の臨床現場では、短・中期使用に限定して ECMO を臨床使用し、既存の成人用体外式補助人工心臓を止むを得ず臨床使用しているのが現状である。体格の小さな乳幼児や小児に対しては長期補助が不可能な状態にある。したがって、本品のような製品、特にわが国で使用されている体外式補助人工心臓で代用することが不可能か、非常に困難と考えられる乳幼児と小さな小児を対象とした 10mL、25mL、30mL ポンプの導入が強く望まれているところである。

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】

本品を使用するような乳幼児、小児の重症心不全疾患や移植待機者は年間数例から十数例と推計されるが、臨床的重篤度から考えて、その生命予後ならびに QOL 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、臓器移植法の改正により 15 歳未満の患者に対する心臓移植が可能となったが、小児ドナーの増加にはもう暫く時間を要するのに加え、待機期間が長期に及ぶ可能性が非常に高く、心臓移植が必要となったこれら疾患の患者が長期待機中に安全に待機することを可能とする補助人工心臓は不可欠である。しかしながら、本邦で使用されている体外式補助人工心臓では、乳幼児・小児に対し、適正に使用可能な大きさを有するポンプの流通実績はないこと、体内植込みが不可能であること等の理由により乳幼児、小児への使用には限界があることを踏まえると、その特性に基づき、乳幼児、小児に適正に使用できる本品は医療上のニーズは高いものと考えられる。したがって、現状の医療実態を踏まえ、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える。

導入にあたって、米国臨床データが、平成 9 年 3 月 31 日付薬発第 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」および平成 18 年 3 月 31 日付薬食機発第 0331006 号「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」など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、乳幼児、小児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。

通常、本品のような治療機器を臨床導入するにあたり、上述した通知における受け入れ要件を満たした場合においても、臨床試験を行うことが一般的であると考えられる。しかし、現時点においても国内の複数の施設で、末期重症心不全のために機械的補助が必要とする乳幼児および小児が入院していることを鑑みて、本品をいわゆる“オーファンデバイス”として承認すべきものと考ええる。

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	末梢血管用カバードステント (No29)
対象疾患 及び使用目的等	腸骨動脈、浅大腿動脈における動脈瘤や外傷性或いは医 原性血管損傷に対する血管内治療
対象医療機器 (製造・輸入の別) (企業名)	医療機器名：ゴアバイアバーンステントグラフトシステ ム 輸入企業：ジャパン・ゴアテックス株式会社
外国承認状況	米国： ・ 2005年 6 月 PMA ・ 2007年 7 月 PMA supplement ・ 2008年 8 月 PMA supplement 欧州： ・ 1996年 7 月 CE マーク取得 その他、アジア太平洋諸国において販売されている。 【適 応】 米国： ・ 2005年 6 月 浅大腿動脈に病変がある症候性末梢動脈疾患患者の 血流を改善するために使用する（狭窄／閉塞性末梢動 脈疾患用） ・ 2007年 7 月 浅大腿動脈に病変がある症候性末梢動脈疾患患者の 血流を改善するために使用する（狭窄／閉塞性末梢動 脈疾患用） ・ 2008年 8 月 腸骨動脈に病変がある症候性末梢動脈疾患患者の血 流を改善するために使用する（狭窄／閉塞性末梢動脈 疾患用） 欧州： 末梢血管用ステントグラフトとして使用する。

【対象医療機器の概要】

本品は、健常部位の血管径が 4～12mm の下肢末梢動脈を対象とし、動脈瘤及び血管損傷の治療に使用する末梢血管用ステントグラフトである。対象とする適応血管径により、解剖学的には腸骨動脈、大腿動脈、及び膝窩動脈が含まれる。

本品は、体内留置部分であるステントグラフト、及びステントグラフトを患部に到達させるデリバリーカテーテルからなり、ステントグラフトは、自己拡張型のニチノール（Nitinol）ステント及び ePTFE/FEP グラフトで構成されている。

【対象疾患について】

1：動脈瘤

日本血管外科学会が行った 2008 年の血管外科手術例数調査に関する集計結果によると、腹部大動脈－腸骨動脈瘤が7900例であった。さらに本邦で報告されている手術数について、本邦で報告されている腹部大動脈瘤に対する孤立性腸骨動脈瘤の相対頻度 4.7～6.8 %に基づく推定によると、孤立性腸骨動脈瘤の手術数は約 370～540 例程度と考えられる。

2：外傷性及び医原性血管損傷

2008 年の血管外科手術例数調査に関する集計結果によると、本邦における外傷性血管損傷（交通事故、作業、その他※医原性は除く。）は 159 症例であり、このうち本品の適応となる腸骨動脈、大腿動脈及び膝窩動脈は、58 症例であったと報告されている。また、医原性血管損傷の手術数は約 280 症例であり、このうち約 170 症例が本申請の対象となる腸骨動脈、大腿動脈、及び膝窩動脈であったと報告されている。

【医療上の有用性について】

1：動脈瘤

腸骨動脈瘤は骨盤腔の深部に位置するため、発見時にはかなり大きな動脈瘤となっていることや、破裂して初めて診断されることもある。一方、腸骨動脈瘤が破裂した場合には、腹部大動脈瘤の破裂による死亡率（約 50%：40-70%）と同様に、手術死亡率は 20～57%にも達することから、破裂を防止するため、動脈瘤の早期治療は極めて重要である。大腿・膝窩動脈瘤においても腸骨動脈瘤と同様に、破裂するまで無症状のことが多く、瘤の拡大に伴い周囲の静脈や神経を圧迫するようになって初めて局所の痛みや下肢の腫脹が出現する。また、大腿動脈瘤は、破裂に至ることは稀であるものの、破裂した際には出血に伴う血腫、血流低下、ショックとなり生命や下肢機能に危険を伴う。さらに、大腿・膝窩動脈瘤では、瘤内の壁在血栓、四肢の急性閉塞、及び血栓塞栓症等の合併症によって下肢重症虚血に陥る場合が多く、適切な処置を施さないと下肢切断に至ることが多い。そのため、大腿・膝窩動脈瘤においては、瘤破

裂の防止に加えて、下肢虚血や下肢切断の発生を防止する事を目的とした動脈瘤の早期治療が重要となる。しかしながら、大腿膝窩動脈瘤は、外科的に動脈瘤を摘出した後、人工血管や自家血管を用いた置換又はバイパスによる血行再建術を一般的な治療法とし、これらの手術に伴う合併症の発生率、及び手術による患者への侵襲が大きい。そのため、治療に伴う合併症の発生率を減少させ、且つ治療による患者への侵襲を低減させることで、より早期の治療の実施を可能とする血管内治療が期待されている。

2：外傷性及び医原性血管損傷

外傷性血管損傷では出血に伴う血腫、血流低下、ショック等のさまざまな症状を呈し、感染や多発骨折、及び多発外傷を伴うことが多いため、救命を第一とし、診断と治療は優先順位を考慮しながら迅速に行う必要がある。しかしながら、高齢者、又は緊急出血等の理由によって全身状態が不良な場合には、治療自体が困難であり、生命に危険が及ぶことも多い。また、受傷部より末梢側は虚血の状態になり、運動麻痺、知覚障害を伴うことがある。特に、神経機能が障害されている場合には、8時間以内に血行再建を行わないと肢が壊死に陥る可能性が高い。また、交通事故による外傷では、骨折や関節及び筋損傷等の複雑な病態を併発し、他の損傷部位からの出血を伴うことも多く、治療に難渋する症例が多い。外傷性血管損傷を治療する最大の目的は、速やかな救命及び救肢であり、低侵襲、且つ他の損傷部位からの出血を増悪させることなく治療を行うことが出来る点において、ステントグラフトによる血管内挿術の有用性は高い。昨今では、血管内治療の普及に伴い、治療及び診断を目的としたカテーテル操作中の血管への穿孔、血管破裂、及び解離等、医原性血管損傷の発生が増加してきている。医原性血管損傷の多くは緊急処置を要するものであり、迅速な対処が肝要である。

【諸外国における使用状況について】

諸外国ではヘパリンコーティングの有無による2種類の製品群が流通しているが、販売開始以降2010年2月までの販売数量として米国では、「ヘパリン無し」が22,541本、「ヘパリン付き」が70,872本であり、欧州においては「ヘパリン無し」が8,046本、「ヘパリン付き」が2,722本の販売実績があり、特に米国では合計で93,413本が臨床使用されている。なお、本販売数は2010年2月までのデータであるが、臨床使用の実態を考慮すると現時点では使用数が増加傾向にあると思われる。

【我が国における開発状況】

我が国では、腸骨動脈用ステントの承認実績はあるものの末梢側へ使用するステントの承認実績はない。

【検討結果】

動脈瘤破裂や外傷性及び医原性血管損傷に伴う出血性ショックは致死的な疾患であり、その予防と迅速な処置が必要であることはいうまでもない。孤立性下肢動脈瘤は偶発的に診断されるケースが少なくなく、高齢者など手術適応がない患者にとって、本対象品目による予防処置が行えるとすれば極めて有用であると考えられる。また、血管内治療の急速な普及に伴い、今後医原性血管損傷（血管穿孔、破裂、動脈解離）の発生頻度は高くなることが予想される。実際、臨床現場において重篤な医原性血管損傷が出現した場合には、外科的止血が間に合わないとは判断した場合、胆管用カバードステントが緊急避難的に使用されている現状がある。こうした症例において本対象品目による速やかな止血が可能となれば、臨床上極めて有用であり、早期の導入が検討されるべきである。その際、本機器の使用実績を考慮のうえ、腸骨動脈や大腿動脈等に限らず、臨床上妥当適切な対象疾患・部位への使用が可能となるよう、開発企業や学会等に出来る限りの情報収集を求めることが望ましいとする意見がワーキンググループにて多数あった。

今回の対象品目は米国FDAの承認、欧州CE-マークを得ている。また、アジア周辺諸国にて実際に販売されていることを考慮すると、製品ごとに既存の試験データ等の詳細を確認の上、早期導入に向けて迅速な対応を進めることが望まれる。本邦に導入された場合には、使用する医師が本対象品目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重要である。また、承認後一定期間の市販後調査を行うことが必要であると考えられる。

なお、ワーキンググループでの検討において、本機器にはヘパリン付きとヘパリン無しの2タイプがあることから、それぞれの開発ニーズにあわせて両者ともに早期導入を図るべきとの意見があった。

適応疾病の重篤性

① A B C

医療上の有用性

A ② B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	創外固定器用金属ピン
対象疾患 及び使用目的等	骨接合術、骨延長術および骨切り術の際、創外固定器と組み合わせて使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	○HA コートハーフピン 輸入： スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス（株） ○オーソフィックス創外固定HAコーティッドピン 輸入：小林製薬（株）小林メディカルカンパニー ○ダイナフィックス HA コーティング体内固定用ピン 輸入：バイオメット・ジャパン（株）
外国承認状況	○HA コートハーフピン 米国： 2003 年 2 月 5 日 510K 取得 欧州： 2003 年 1 月 13 日 CE マーク取得 その他、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、中国、中東、南アフリカで販売されている。 【適 応】 米国：下記内容となっている。 ・可動域の減少を伴う外傷後の関節拘縮 ・関節拘縮または可動域の減少を伴う骨折及び疾患及び仮骨形成を必要とする骨折。 ・開放及び閉鎖骨折 ・長幹骨の偽関節 ・骨端または骨幹の仮骨による四肢の延長 ・変形骨または軟部組織変形の矯正 ・骨片または軟部組織欠損の矯正 ・関節固定 ・感染した骨折または癒合不全 ・小さい創外固定器は遠位橈骨の関節内粉碎骨折に適用される。 ・キャランデュルシオは選択された骨折、癒合不全または遠位脛骨の骨切りと同様に、足関節または距骨下関節の関節固定へ適応される。 欧州：同上

	○オーソフィックス創外固定HAコーティッドピン 米国：1998年3月12日 510K 取得 欧州：2009年6月1日 CE-mark 取得 【適 応】 米国：骨の創外固定器と組み合わせて使用する。 欧州：同上 ○ダイナフィックス HA コーティング体内固定用ピン 米国：1999年9月23日 510K 取得 欧州：2009年5月9日 CE-mark 取得 その他、オーストラリア、コロンビア等で販売されている。 【適 応】 米国：四肢延長、矯正骨切り、関節固定、骨折固定、急性または段階的緩除矯正を含む創外固定を用いる治療に適する骨において使用される。 欧州：同上
【対象医療機器の概要】 創外固定器とは、骨折が治癒するまで骨に金属性のピンを刺入し、ピンが体外に設置された創外固定器と連結されることにより、強固な固定を得ることができ、骨融合を促進させるため、主として骨折急性期に使用するものである。現在骨折に対してはギブスによる外固定、金属製プレート及びスクリューによる体内での内固定が一般的に行われているが、創外固定法はその中間に位置し、受傷後早期に緊急に簡便に固定できる方法として急性期の治療には有用であり、また、特に粉碎された開放骨折には絶対適応となる。また創外固定器は脚長差に対する延長や四肢の変形の矯正には唯一の治療法とすることができる。 これらの術式においては、延長が必要な骨をまず骨切りし、両側をピンで固定し、両者を延長器に装着して少しずつ牽引することによって骨間を拡大し、その間隙に仮骨を誘導し、最終的に骨長差を解消する術式が主である。しかしその達成にはかなりの期間の創外固定器の装着を必要とする場合が多い。 創外固定には体外から経皮的に骨に刺入する金属製のピンを4～8本使用するが、日本ではステンレス製、チタン製の金属を材質とし、通常のスクリューピンが標準であるが、これらを使用した場合、長期使用時における留置部位での弛みと、それによって危険率が上昇する感染が临床上大きな問題となっており、今回の品目はこれらの弱点を改善する目的で開発されたものである。 改善点の具体的な箇所としては、これまで臨床使用されてきたステンレス製のピン（ネジ式）に人工膝・股関節等のインプラントの生体適合性の向上を目的に使用されているハイドロキシアパタイト（以下「HA」という。）コーティング	

を用い、創外固定時に骨にねじ込むスクリュー部分に対し表面処理コーティングを施したものである。

本品は、シャフト径、全長、スクリュー部位の長さにより色々なサイズが用意されており、骨折部位の大きさや使用する固定器の形状等により使い分けされている。

【対象疾患について】

創外固定器を使用する対象疾患、使用部位が多岐にわたり、整形外科領域において幅広く臨床使用されている。特に外傷性で骨折の固定機器としては、感染の危険率の高い開放骨折及び粉碎した閉鎖骨折などが絶対的適応となる。また創外固定は、プレートなどによる内固定とは異なり、固定部への力学的圧力を調節して加えることができるので、骨折が何らかの原因によっていつまでも骨癒合が完成せず偽関節となった場合や、局所の骨癒合機転が停滞してしまい遷延癒合となった場合に、局所の骨治癒能力を再び刺激できるために、創外固定は極めて有用である。

さらに創外固定器独特の使用方法として骨延長への適応がある。骨延長（脚延長術）の適応としては脚長差を生じている場合や、四肢の短縮している小人症、病的低身長の場合などがある。脚長差を生じる疾患としては骨折の変形治癒、先天性四肢形成不全、ポリオ、化膿性骨髄炎、化膿性関節炎、骨・関節結核、骨端成長軟骨部骨折、先天性下腿偽関節、先天性片側肥大症、先天性片側委縮症、先天性股関節脱臼などがある。病的低身長を来す疾患はいくつかあるが代表的なものは軟骨無形成症で、成人身長が120cm程度でありこれを大腿骨と脛骨の骨延長により 30cm 加えることが可能である。

変形矯正術は骨端成長帯の異常による下肢長不同、あるいは内反足などの先天的変形、骨折の変形治癒などに対して行われ創外固定でなければなしえない病態である。

また創外固定でなければなしえない治療法の一つとして、悪性骨原発性腫瘍、線維性異形成症、内軟骨腫症等の腫瘍性疾患や慢性骨髄炎において腫瘍や感染巣を切除した後の骨欠損に対して、欠損部分の両端に存在する健常部の骨を創外固定器により徐々に中央部に移動することによって埋めてしまう骨移動術がある。

上記のさまざまな術式における骨形成原理は仮骨延長というものであり、伸展延長空間に生体によって仮骨を形成させることにより治療目的を達成するものである。一日 1mm のスピードで延長すれば通常十分な仮骨の形成が期待できる。そして仮骨が成熟し、荷重に耐える十分な強度を得るまでの期間までを総合すると、延長距離1cmあたり 40 日を有する。このため5cmの延長であっても、順調に推移して半年という長期間の装着が必要となる。

なお、我が国の保険上の治療対象は、あくまでも病的な低身長をふくめ機能的に問題のある状況に対する施術のみであり、外見上の正常低身長への施術は適応

となっていない。

創外固定の別の適応疾患として関節固定術がある。関節両端の骨を創外固定器で圧着させ骨性強直を誘導し、支持性を確保する治療法である。対象は高度な関節破壊をきたしている化膿性、結核性などの炎症性疾患、ポリオなどによる動揺関節などであり、関節の運動性を犠牲にして除痛、支持性を得るべき状態が適応となる。

【医療上の有用性について】

創外固定の適応は多く、有用性は非常に高いが、創外固定器の長期にわたる装着期間中に、ピンと骨の接触面で骨吸収が起こりピンの弛みを生じた場合には固定性を部分的にせよ失うことになり、固定性を回復させるためには、ピンを別の場所に入れ替える再手術が必要となる。ピンの緩みにはすでに感染を来している場合も多い。再刺入すれば当然あらたな感染のリスクも高くなる。

ピン刺入部が感染した場合には深部の骨髓炎への波及が臨床的にも重篤な問題となるので、それを避けるためにピンを抜去し、最終的に骨延長術、創外固定を中止せざるをえない状況もまれではない。

ここでピンと骨との親和性の高い、HAコーティングされた金属ピンを使用できれば、HAによる骨伝導作用により骨との界面の安定性が早期から期待できる。そして従来のピンと比較し、ゆるみの発生率が低下することが期待され、ピン感染率の低下と、痛みと創処置などで侵害されていた患者のQOLの改善も期待できる。

すなわち当該製品を用いることによりピンの緩みが生じる危険率が低くなるため、ピンの入替やピン刺入部の感染のリスクが有意に低下することにより、結果的に罹病期間の短縮が得られる。また二次的感染を防げること、およびピンの入替の再手術の低下が期待でき、医療経済的にも有用である。

【諸外国における使用状況について】

販売実績により各社販売数はまちまちであるが、HAコートハーフピンを例とした場合、2003年2月5日及び2004年1月13日に米国FDAにより510Kとして製造販売許可を取得し、2003年10月10日にEUのCEマークの認証を得て、製造販売されている。

2007年から2009年11月までの出荷数では、米国において約23,900本、ヨーロッパでは約12,700本、オーストラリアでは約2,600本、その他登録制度のない国も含めた各国の販売数は3,100本の総計約42,300本が販売・使用されている。なお、当該製品については、1人の患者に対し複数使用することから、必ずしも1人の患者への販売数ではない。

【我が国における開発状況】

本邦では、HAコーティングされていない創外固定器用金属ピンは過去より導入されており、臨床使用がなされているが、骨との生体適合性を向上させた本品

のような品目の承認実績はない。

【検討結果】

かなり長期間、創外固定器を装着せねばならない患者にとって、ピンの緩みと刺入部への感染は、何より体動時の痛みを伴うとともに、創消毒処置のための頻回な通院が必要となり、ADL や QOL が侵害されるとともに抗菌薬の全身投与による全身臓器傷害のリスクも負うことになる。これらの観点より欧米ではすでに実用化されている申請機器はできるだけ早期に日本に導入され、臨床に供されるべきであると評価する。

なお、導入に際しては、平成 20 年 10 月 8 日付薬食機発1008001「整形インプラント製品の承認に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」の内容を踏まえ、治験の実施の必要性の判断、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で同様であると考えられる。これら状況を踏まえ、平成 9 年 3 月 31 日付薬発第 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」および平成 18 年 3 月 31 日付薬食機発第 0331006 号「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」などにおける受け入れ要件を満たしていると考えられることができる。このため米国で実施された治験データ等を活用することにより早期導入の可能性を検討すべきである。

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	人工内耳
対象疾患及び 使用目的等	低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音性難聴患者を対象に、聴覚路に対し、音響刺激及び電気刺激を与えることにより聴覚の一部を回復させる目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	○ EAS Hearing Implant System 輸入：メドエルジャパン株式会社 ○ EAS Hearing Implant System 輸入：株式会社日本コクレア
外国承認状況	○ EAS Hearing Implant System (メドエルジャパン (株) 製) ・ 米国：申請中 (2010 年 2 月現在) ・ 欧州連合： 2007 年 10 月 CE マーク取得 ・ その他：南アフリカ、中東、東ヨーロッパ、アフリカ等への国に対して使用実績がある。 ○ EAS Hearing Implant System ((株) 日本コクレア製) ・ 米国： 2008 年 4 月 9 日 IDE (G070191) 取得 ・ 欧州： 2008 年 9 月 11 日 CE マーク取得 (ドイツ、フランス、オランダ、その他) ・ オーストリア： 2008 年 12 月 23 日承認 ・ その他： 6 各国において導入済み
【対象医療機器の概要】 これまで本邦において導入されてきた人工内耳は、全周波数帯で90dBHL以上の音が聞こえない重度難聴患者への適応のみで薬事承認を取得し市場に導入されてきたところであるが、EAS Hearing Implant System (以下「本品」という。) は、低音域に残存聴力を有する患者に対し使用する人工内耳であり、既存の人工内耳との大きな違いは補聴機能の有無である。 本品は、本邦に既に臨床使用されている人工内耳をベースに開発されたものであるが、変更箇所としては補聴器機能の追加による電子システムの変更、インプラント部分の電極の改良等が大きな改良点である。 本品の機器構成については既存人工内耳と同様でオーディオプロセッサ	

一、インプラント、インターフェイス（オーディオプロセッサーまたはインプラント間での機能確認、プログラミング等の情報交換に使用）の3つで構成されている。

高い周波数帯は通常的人工内耳と同様に直接蝸牛神経・ラセン神経節を刺激、低い周波数帯は補聴器により増幅した信号で蝸牛内の有毛細胞を刺激して、双方の周波数帯をカバーし、低音域に残存聴力のある聴覚疾患に適応できるようオーディオプロセッサーを改良しており、人工内耳用の音声信号処理装置に補聴器機能の一体化を図り、双方の機能を並行して使用することを可能としている。

インプラント部分の主要機能には既存品と大きな変更はないが、「蝸牛部に挿入する電極の長さ」が短くなっていること、柔軟性強化のために電極の直径を小さく設定していること、電極先端部分に挿入角防止及び挿入後の回転防止を目的にウイング（シリコン）を追加している点に違いを有している。なお、メーカーにより既存人工内耳で使用しているインプラントを使用する場合もある。

インターフェイスについては使用するソフトの機能の違いのみであり、既存の人工内耳に使用する内容とは殆ど変わりがないことから詳細な説明は省略する。

【対象疾患について】

聴覚部位の病理学的分類としては、外耳、中耳、内耳、聴神経（蝸牛神経、ラセン神経節を含む）、脳幹の聴覚伝導路、聴皮質に大別されているが、「外耳道」を外耳、「鼓膜と耳小骨（ツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨）」を中耳、「蝸牛」を内耳、残りの大脳へ伝達を担っている神経系と細分されている。聴覚の生理学的構造としては、まず外界から外耳道に入った音波は、鼓膜と耳小骨を経由し、内耳の蝸牛へ伝達され、蝸牛内にある有毛細胞において音響信号が電氣的信号に変換されることになり、変換された電気信号は蝸牛神経、ラセン神経節を経て聴覚伝導路を通り、大脳へ伝えられることにより音や言葉を理解している。

難聴の分類については、外耳と中耳の伝達系の障害により難聴を来す「伝音性難聴」、蝸牛から聴皮質に至る感覚神経系の障害による「感音性難聴」に分けられる。「感音性難聴」は、蝸牛の障害による「内耳性難聴」と聴神経およびより中枢側の障害による「後迷路性難聴」に分けられる。「感音性難聴」の大半は「内耳性難聴」である。

また難聴の程度によって、「軽度難聴」（平均聴力が40dBHL以下）、「中等度難聴」（40~69dBHL）、「高度難聴」（70~89dBHL）、「重度難聴」（90dBHL以上）に分けられる。「重度難聴」では補聴器を使っても読

話の併用がなければ聴覚を用いたコミュニケーションが困難となり、筆談や手話を用いたコミュニケーションが必要となる。

これら難聴の原因及び治療法についてであるが、伝音性難聴を来す患者の原因としては滲出性中耳炎、真珠腫性中耳炎、外耳道閉鎖症及び耳小骨離断や奇形等が要因とされており、外科的治療で完治する。感音性難聴の原因としては、先天性と後天性のものがあ、多くは蝸牛の有毛細胞が何らかの要因により機能の一部及び全般を失うことによる障害の発生が難聴の基本的な発症機序とされている。しかし、機能障害の根本的な原因は解明されておらず、現在では胎児期ウイルス感染や遺伝子的要因が臨床学的に報告されつつあるが、発症機序は未だはっきりしておらず、また治療法は伝音性難聴とは異なり外科的処置等での治療が困難であり、治療方法の確立がなかったことから、重度難聴になった患者は読話や手話等でのコミュニケーションを余儀なくされてきたところである。

本品は、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音性難聴患者を対象に使用し、本来補聴器装用によって限られた聴取能しか得られないため、読話や手話等の併用がコミュニケーションに必要であった患者に対して使用し、聴取能力を大幅に改善する医療機器である。我が国での該当疾患数については明確にはできないものの、WHOの報告では、聴覚障害者は全世界的に約2億7,800万人が該当すると報告されている。また、

Wolfgang K.Gstoettner et al.,Acta Oto-Laryngologica 2008,1_8,iFirst articleの報告によれば聴覚障害患者は全世界の人口の約5%でそのうち低音域に残存聴力を有する高音急墜型患者は約2%とされている。また、(株)日本コクレアの自社調査によると、重度難聴患者3,750万人中高音急墜型難聴患者が2,800万人と重度難聴患者全体の約75%を締めたとの結果が算出されている。

現在導入されている人工内耳では電極挿入時に残存聴力が悪化するため、全周波数にわたる重度難聴患者のみが適応であり、低音域に残存聴力のある患者は対象とはならない。このため低音域の聴力が残存する感音性難聴患者専用の医療機器が存在していない現状下にある。今後本品が導入された場合には、上記情報を考慮すると本品の適応疾患数は我が国においても多くを占めることと思われ、該当患者のQOLは間違いなく向上するものと思慮する。

【医療上の有用性について】

(株)日本コクレア製の人工内耳については、オーストラリアで実施された第1相及び第2相試験の枠組みを設定し、7医療機関において3カ月以上のCochlear Implan装着経験者及び術耳側の単音節語聴取成績が10%以上の

患者を選定基準とし、被験者数45例を対象として実施された。

この試験の評価の主目的としては、Hybrid SP（低音域に残存聴力を有する患者に対し使用する人工内耳）とFreedom SP+ITE（既存の人工内耳と補聴器との併用）における相対的評価（快適性、嗜好、性能等）を目的に、第1相及び第2相試験の枠組みで実施された試験である。第1相試験での有効性基準としては、「静寂下及び雑音下で検査される語音了解度の成績」及び「有効性、快適性及び比較アンケート調査の実施」を行い、第2相試験では、「業界標準補聴器規定選定法（製造会社規定選定法も含め）の活用」及び「第1相試験での語音了解度検査の活用、被験者からの嗜好アンケート」を基準とし、製品の有用性についてそれぞれ検討した。

第1相及び第2相試験での合否判定基準としては、Hybrid SPの性能とFreedom SP+ITEの性能が同等以上であることを基本とし、静寂下での単音節語テストと雑音下での文書テストによる評価及び比較アンケートにおいて75%以上の被験者が静寂下及び雑音下でHybrid SPを好むと回答した率を評価したこと、第2相では、快適性のアンケートで75%以上が快適との評価、電池寿命が80～100%であること、臨床医アンケートで総合的な有用性があることをそれぞれのエンドポイントとして評価を行った。語音聴取能では、異なる言語（英語、ドイツ語）において、第0週における静寂下でのCNC単音節語テストを平均点化したところ、各グループではFreedom SP+ITEが48.2%、Hybrid SPが52.9%で全体的に有意差があること、静寂下での会話レベルでは、Hybrid SPは原音解析度が良好であったことが判明した。また、雑音下でのCUNY文章テストにおける各群の平均回答率では、Freedom SP+ITEが52.7%、Hybrid SPが56.9%との結果であり、雑音下での同等聴取能を発揮したことを示唆している。

第2相試験におけるFreiburg単音節語テストでは、Freedom SP+ITEが48.2%、Hybrid SPが57.9%であったこと、また、HSM文書テストでの各群の平均値は、Freedom SP+ITEが48%、Hybrid SPが43.2%との結果から、それぞれの条件下において聴取能を発揮したことが示唆されている。

これらの結果から、既存人工内耳と補聴器との併用と低音域に残存聴力を有する患者に対し使用する人工内耳を使用した場合では、静寂下及び雑音下での単音節語及び会話の聴取能は既存方法と同等又はそれ以上の結果であったことを踏まえると、高音急墜型難聴患者への適応は適当であると判断できる。

【諸外国における使用状況について】

（株）日本コクレアのEAS Hearing Implant Systemでは、欧州ではドイツで91セット、フランスで18セット、オランダで14セットが販売、埋

込が実施されており、米国では 12 セットが使用されており世界的に 175 セットが販売、使用されている。なお、メドエルジャパン（株）の品目についてはこれまでに全世界で約 1000 例の使用実績がある。これら使用実績からはそう多くの使用例であるとは言えないが、現時点では 2008 年欧州での承認が一番直近であることを考慮すると使用実績は一定程度あると思慮する。

【我が国における開発状況】

本邦では、人工内耳としての導入実績はあるものの、高音急墜型聴力像を呈する感音性難聴患者への使用を可能とした人工内耳は未だ導入されていないのが現状である。

【検討結果】

人工内耳は、1970年代後半海外において高度難聴患者の聴覚リハビリを目的として開発され、それ以降重度難聴患者の聴覚活用が可能となり、我が国では1985年に国内第1例目の人工内耳埋込術が施行され、これまで約 5,000 例以上の臨床使用がなされてきたところであるが、我が国に導入されている人工内耳は平均聴力 90dB HL 以上の重度難聴患者のみでの使用目的として薬事承認を取得していることから、残存聴力のある感音性難聴患者には使用できないのが現状である。挿入された電極が蝸牛内の有毛細胞にどのような組織損傷を発生させるかであるが、既存の人工内耳で使用する電極は、蝸牛内の全域カバーが可能な長さを有していることから、感音性難聴患者に対しこれを用いれば活動している有毛細胞を損傷することとなり、残存聴力を損なって全ての聴力を失う結果となってしまう。

以上のことから、感音性難聴患者専用の人工内耳の導入は適応疾患に対する適正な使用が可能となり、最終的には患者 QOL 向上に資するものであることを踏まえ、我が国への早期導入が重要であると思われる。導入にあたっては、米国臨床データが、平成 9 年 3 月 31 日付薬発第 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」および平成 18 年 3 月 31 日付薬食機発第 0331006 号「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」などにおける受け入れ要件を満たした場合には、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、欧州及び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、本品の使用が感音性難聴患者の病態や治療等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、既存の人工内耳と同様に関連学会による実施基準の策定が必要と考えられる。

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	体外フォトフェレーシス (Extracorporeal Photopheresis: ECP)
対象疾患 及び使用目的等	1) 同種造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性および慢性 GVHD(aGVHD, cGVHD)。 2) 皮膚 T 細胞リンパ腫
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	MacoPharma. THERAFLEX [®] - ECP MacoPharma(代理店: 株式会社アムコ)
外国承認状況	皮膚 T 細胞リンパ腫に対して、欧州で承認(詳細不明)、 米国での承認なし。適応取得に際し、臨床試験は実施されていない。

【対象医療機器の概要】

MacoPharma 社の THERAFLEX[®] ECP は、既存の血球分離装置(COBE Spectra など)で単核球採取を行った後、紫外線を透過する血液バック(エチレン酸ビコポリマー)と紫外線照射を行う機械(熱量 2j/cm²の紫外線を15分間照射)のみであり、メキシサレンは社外品を使用している。また本医療機器を用いた体外フォトフェレーシスは、通常、週2-3回の治療を3カ月または継続して維持療法として月2回×3カ月と長期間行う必要がある。

【対象疾患について】

白血病、骨髄異形成症候群、リンパ腫などの造血器疾患に対して、通常は化学療法を施行されるが、化学療法で治癒が期待できない場合には同種造血幹細胞移植が施行されるが、移植後の合併症死亡の主な原因は GVHD である。GVHD の種類では急性及び慢性の2種類に分類されるが、急性 GVHD が発症するメカニズムは、移植片のあるドナーリンパ球が直接患者を攻撃し、消化管、皮膚、肝臓がターゲットとなり、また、慢性 GVHD では、ドナーの造血幹細胞から分化した成熟したリンパ球による障害により、皮膚、目、口、肝臓、肺など全身の臓器がターゲットとなり、多彩な膠原病様症状を呈する。通常これら疾患に対する治療法では、ステロイドによる初期治療が行われることが一般的であるが、ステロイド治療抵抗性 GVHD に対する確立した治療法はなく、治療関連死亡や移植患者 QOL 低下の主要な原因となっている。現在、日本国内で年間 2500 例前後の症例で同種造血幹細胞移植が行われているが、急性 GVHD が約 3 割、慢性 GVHD が約 2 割に発症し、その内、ステロイドによる初期治療に抵抗性のものが 3 割と仮定す

ると、年間 400 例が本医療機器を用いた治療の対象となると考えられ、近年、移植の施行数は増加傾向にあることから、これら疾患の発症も増加が見込まれる。

なお、本邦において本医療機器を用いる必要性のある対象群としては、ステロイド抵抗性 GVHD に対する二次治療が無効な症例、GVHD に対するステロイド投与量が PSL 換算で 10mg 以下に減量できない症例、従来の免疫抑制剤が効かず致死的となりやすい肺の慢性 GVHD (Bronchiolitis obliterans) を持つ症例に限定する必要がある。

【医療上の有用性について】

同種造血幹細胞移植後の合併症として、急性および慢性 GVHD を発症した場合、通常、ステロイドによる初期治療を実施するが、本剤が有効でないステロイド抵抗性 GVHD に対しては、ATG,MMF など様々な薬物療法を二次治療として用いられている。しかし、過剰な免疫抑制により感染症発症リスクが高くなることから予後は極めて不良であり、当該疾患に対しては有効的な治療法が確立されていないのが現状である。

当該疾患に対しては、今回要望のあった機器を使用する治療法が有望視されているところであり、海外において既に導入の機運が高まっており、一部国では既に導入しているところである。しかし、本治療法である ECP の作用メカニズムの詳細は不明な部分もあり完全に確立されている技術ではないが、学術的には下記のような機序が考えられている。ECP により紫外線照射されるリンパ球は、個体内の 5～10% に過ぎないが、免疫エフェクター細胞の産生、抗炎症効果サイトカインや制御性 T リンパ球による免疫寛容などにより、病的な免疫過剰状態をネットワークの中で調整することが想定されている。

メトキサレンを内服後に体外から紫外線照射を行う PUVA 療法は、皮膚 T 細胞リンパ腫やステロイド抵抗性の皮膚 GVHD に対して古くから行われてきたが、本医療機器では、体外循環中の血液にメトキサレンを少量混注し紫外線照射することにより、吐気などの副作用を減らして、T リンパ球の不活化が可能となった。更に上記の免疫調整効果により、ECP を行うことにより、PUVA 療法が有効な皮膚 GVHD だけではなく、通常の免疫抑制剤が効きにくい肺の慢性 GVHD (Bronchiolitis obliterans) に対する有効性も報告されている。

イタリアからの初期の報告によると、ステロイド抵抗性の急性 GVHD および慢性 GVHD を合併した小児患者に対して ECP が実施された (Salvaneschi et al., Transfusion, 2001; 41: 1299-1305)。急性 GVHD を合併した 9 例中 7 例は ECP により CR となり、うち 3 例は免疫抑制剤からの離脱が可能であった。慢性 GVHD を合併した 14 例中 4 例が CR、5 例が PR、うち 6 例

では免疫抑制剤からの離脱が可能であった。

米国の多施設共同試験(Randomized Phase 2 Study)では、95例のステロイド+CSP投与により14日以内に改善しない慢性GVHD患者を対象とした(Flowers et al., Blood, 2008; 112: 2667-2674)。ECP治療群とコントロール群を比較したところ、主要評価項目である治療開始後12週の10か所の皮膚領域のTotal Skin Score (TSS)の改善割合は両群間に有意差はなかった(ECP群14.5%、コントロール群8.5%, $p=0.48$)。しかし治療開始後12週までにTSSが25%以上改善しステロイド投与量を50%以上減少できた患者の割合は、ECP群で有意に高く(ECP群8.3%、コントロール群0%, $p=0.04$)、安全性の面からもECP治療を行うことができた。

また全米の多施設共同研究で、慢性GVHD治療としてSirolimus+ステロイドに、ECPまたはCalcineurin阻害剤を加えるランダム化Phase II/III試験が進行中である(BMT-CTN 0801)。

【諸外国における使用状況について】

主にアメリカではTherakos TM CellEx Photopheresis Systemが、イタリア・フランスなどの欧州ではMacoPharma. THERAFLEX^R- ECPが使用されている。

両医療機器ともGVHDに対する治療としての保険承認は得られていないが、過去の臨床試験のエビデンスに基づき、保険の弾力的運用により使用されている。

MacoPharma社の調査によると、欧州各国での納入実績は、紫外線照射装置本体が2008年以降、5カ国で9台、照射用血液バッグが24施設で年間40～1060個である。

後に評価予定のTherakos社製品では、企業によると、今年度、新型が発売され100台以上が販売される予定である。

【我が国における開発状況】

国内での使用実績はない。国内に同等品も存在しない。

【検討結果】

ステロイド抵抗性 GVHD は、同種造血幹細胞移植後の致死的な合併症であり、生命に重大な影響を及ぼす疾患である。当該疾患に対しては様々な免疫抑制剤による二次治療が試みられているものの、感染症リスクの増加により、治療反応性が低く有益な治療方法の開発が待ち望まれているところである。本医療機器(ECP)は、患者の白血球を体外へ無菌的に取り出し紫外線処理を行った後に体内へ戻すことにより、活性化されたTリンパ球を抑制し病的な免疫過剰状態をネットワークの中で調整するユニークな治療法であるが、医療上の有用性の項でも述べた通り、海外での研究結果でも理解できるように一定程度の成績を発揮している状況下であり、本装置を用いる治療法を該当疾患に対し使用すべきものと考えられる。

また、欧米で皮膚T細胞リンパ腫に対する医療機器として既に承認されており、同種造血幹細胞移植後の GVHD 治療においても有効性・安全性に関するエビデンスがある。既存の免疫抑制剤と全く異なるカテゴリーの治療法であり、同種移植後のステロイド抵抗性 GVHD が致死的な合併症であることを鑑みると、本医療機器の国内における必要性は高い。しかし、該当患者が年間400例以下の希少疾病であることを考慮すると、国内で治験を実施する企業をサポートするシステムの構築が望まれる。

また国内で本医療機器を導入する際には、全国各ブロック1-2施設の合計10施設で、慢性GVHDの治療に経験を積んだ医師が本医療機器を使用するための研修を受けた上で開始することが望ましい。本医療機器を用いた治療は、通常、週2-3回の頻度で3カ月以上と長期間行う必要があるため、血球分離装置へのブラッドアクセスに難渋する場合は、透析用のダブルルーメンカテーテルの挿入も想定しておく必要がある。

適応疾病の重篤性 A B C

医療上の有用性 A B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	静脈麻酔薬投与器
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： ・ プロポフォール注射剤による全身麻酔の導入及び維持が必要な患者 ・ 静脈内注射レミフェタニル塩酸塩による全身麻酔の導入及び維持が必要な患者 使用目的等： シリンジ内の薬液を、TCI(ターゲット・コントロールド・インフュージョン)モードで正確に投与する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器: Injectomat TIVA Agilia 製造企業名: Fresenius Kabi AG(フランス) 輸入企業名: フレゼニウスカービジャパン(株)
外国承認状況	●米国: 未承認 ●欧州: 2008 年 CE マーク取得 【適応】 静脈麻酔薬を TCI(ターゲット・コントロールド・インフュージョン)モードで投与するため、また静注医薬品を投与設定に基づき、持続投与、ボラス投与、ローディング等するために使用する。TCI モードで投与する場合、ポンプは予めインストールされた薬物動態モデルに基づいた TCI による注入をする。

【対象医療機器の概要】

本品は、全身麻酔が必要な患者に投与する静脈麻酔薬の種類に応じて、予めインストールされた薬物動態モデルに基づき、目標血中濃度^{※1}域や効果部位濃度^{※2}の調整を行いながら薬液投与(TCI:ターゲット・コントロールド・インフュージョン^{※3})を行うシリンジポンプである。

TCI モードは、入力された患者情報(年齢、体重、身長、性別等)、選択された薬物動態モデル、薬剤の投与積算量、患者の血中濃度もしくは効果部位濃度を予測、目標とする血中濃度および効果部位濃度に到達させ、到達した値の安定維持のため経時的に流量を計算し、自動調整する機能である。ただし、本モードは麻酔効果を直接測定・制御するものではなく、注入開始後も必要に応じて設定を適宜変更して使用する。

本邦では、類似品として、テルモ社が製造・販売している「テルフュージョン TCIポンプ TE-371」が既に医療現場で使用されているが、本製品は、使用できるシリンジがテルモ社又は指定メーカーの薬剤充填シリンジ（プレフィルドシリンジ）に限定されており、その他のシリンジを使用する場合には TCI モードでの投与が出来ない構造となっているため、他の製剤（アンプル、バイアル）の使用が困難である。なお、TCI 機能により投与可能な医薬品は「プロポフォール注射剤」のみであり、静注用レミフェンタニル塩酸塩の TCI 投与は本邦では未承認である。

※1: 麻酔医が目標と設定した血中濃度。

※2: 薬効の時間的なずれの回避を行うため、脳内部位に作用する麻酔薬の薬物濃度をシュミレートとしたもの。

※3: 目標血中濃度になるように投与速度を自動調整するシステムで、搭載された薬物コンパートメントモデルから血中濃度を数秒ごとに計算し、血中濃度が目標濃度より低ければ、ポンプの上限以下の投与速度で注入し、高ければ、ポンプを停止、濃度が低下するのを待ち、目標域に到達すれば濃度維持可能な投与速度を保持する自動制御法である。

【対象疾患について】

我が国における全身麻酔症例数は年間約 340 万症例で、うち約 86 万症例が全静脈麻酔による（日本麻酔科学会集計、麻酔科認定病院対象）。本品の使用対象となるプロポフォールならびにレミフェンタニル塩酸塩は全静脈麻酔に使用される薬剤の中でも中心的な薬剤であり、全静脈麻酔に限らず、他の方法を用いた全身麻酔においても併用されている。

【医療上の有用性について】

全身麻酔における基本的概念は、鎮痛、鎮静、筋弛緩であり、プロポフォールのような静脈内投与薬（鎮静）などを用いて全身管理を行うものである。現在では、プロポフォールに加え、フェンタニル等のオピオイド系鎮痛剤を併用し、術中及び術後の鎮痛、鎮静等の管理を実施することが一般的である。これらオピオイド系鎮痛剤は強力な鎮痛効果を有することから、硬膜外投与も効能・効果で認められている。しかし、既存医薬品の特徴として、フェンタニルを例にとると、作用発現時間が約 4 分、作用持続時間が 20～40 分であり、管理が行いやすいという利点はあるものの、肝機能障害を持つ者では蓄積性を有することや作用が延滞する可能性があることや、腎機能障害者でもわずかに蓄積性を有することなどから、持続投与した場合、投与終了後での作用残存、遅発性呼吸抑制、覚醒遅延等の症状が発生する可能性が高いことから、その使用には患者側の状態をよく把握しておく必要性があり、特に持続投与を必要とする鎮静剤との併用では術中から覚醒時までの管理が非常に重要である。これらの問題を改善するため、フェンタニル

とほぼ同じ血中濃度で同様な薬理学的作用を示すレミフェンタニル塩酸塩製剤が開発された。この製剤は、既存医薬品と比較して、作用発現時間(約1分)、作用持続時間の短縮(3～10分)等の特徴に加え、組織中の非特異的エステラーゼにより速やかに代謝されるため、肝機能障害、腎機能障害患者でも安全に使用することが可能であり、また、代謝産物は薬理効果を有していないことから、長時間投与、総投与量が多くとも速やかに効果が消失する特徴を有している。しかし、強力な鎮痛作用を有する反面、鎮静、睡眠作用が弱く、単独投与での効果ではなく持続投与による鎮痛効果となることから、既存品の効能・効果は「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」とされている。

レミフェンタニル塩酸塩は、全身麻酔管理を行う上で医療スタッフや患者には非常に重要な薬剤であるが、投与速度が体内薬物動態に大きく影響するため安全かつ効果的に使用するためには、適切な投与速度で使用することが極めて重要である。両薬剤とも、TCI 機能を有すポンプによる投与が手動による投与に比べ臨床的に優れていることが、複数のランダム化比較試験により証明されている。よって、全身麻酔管理におけるTCI機能を有すポンプ使用の医療上の有用性は明らかである。

一方、現在我が国で使用可能な TCI 機能を有すポンプは、前述のとおり使用可能なシリンジが限定されている。また、臨床現場において個々の症例の状況に合わせて麻酔科医が当該症例に対し最適なプロポフォールあるいはレミフェンタニル塩酸塩の TCI 投与を行なおうとしても、TCI モードを有するポンプが未承認であることから、既に承認されているレミフェンタニル塩酸塩の投与することができない現状であり、作用発現時間が短い当該医薬品の特徴を十分に活用出来ていない状況下である。

従って、本品の導入は、多彩な臨床状況に応じて、プロポフォールあるいはレミフェンタニル塩酸塩を用いた全身麻酔を TCI 機能を有すポンプで安全かつ効果的に施行する機会を大幅に増やすものであり、医療上の有用性は極めて大きい。

【諸外国における使用状況について】

2008 年に欧州(CE マークを取得)、タイ、マレーシア、オーストラリア、2009 年に台湾、ブラジル、2010 年に韓国で承認されており、この他に中国、フィリピン、インドネシア、ベトナム、インド、シンガポール、イスラエル、アラブ首長国連邦、モロッコ、カタール、サウジアラビア、チュニジア、南アフリカ、チリで販売されており、総販売台数は2008年895台、2009年1,308台、2010年2,317台である。

【我が国における開発状況】

プロポフォール注射剤が使用可能な機種としてはテルモ社の「テルフュージョン TCI ポンプ

TE-371」が既に承認され市場導入されているが、本製品は使用できる薬剤がプレフィルドシリンジに限定されており、それ以外のプロポフォール注射剤（バイアル、アンプル製剤）が使用可能な機種はない。

【検討結果】

プロポフォールならびにレミフェンタニル塩酸塩は、全身麻酔管理を行う上で重要な薬剤であるが、投与速度が体内薬物動態に大きく影響することや発現作用が早いなどの理由により安定した麻酔深度を維持するには持続投与における血中濃度が重要である。一方、持続投与管理においては、例えば鎮痛効果を上げる必要性から血中濃度を上げるとなると、単回投与（確保されたルートからの静脈内投与）での対応も行われることから、麻酔医の熟練度または経験が術中における鎮静、鎮痛等の確保に大きく左右され、現在の医療現場における使用方法は最適なものとは言い難い。また、併用するプロポフォールの使用が可能な既存承認ポンプはあるものの、使用できるシリンジが限定されているため臨床使用における麻酔医の選択枠が限定されており、海外における麻酔管理事情とかけ離れたこの状況が改善されることが望まれる。

本ポンプは、プロポフォール製剤の選択性の拡大はもとより、レミフェンタニル塩酸塩の投与を自動的に管理できる機能を有しているが、これらの機能は欧州における関連学会が関与して策定したプログラムにより駆動するという特徴を有している。このような製品が我が国に導入されることにより、全身麻酔時の管理体制のより一層の強化に繋がるものであると思慮する。具体的な例として、これまで鎮痛効果を上げるため単回投与により行われた処置が、2台の TCI ポンプにより制御可能な状況となる。例えば、血行動態パラメータおよび脳波パラメータの適正な麻酔深度を維持するために1台目を作動、また手術侵襲の変動に応じてストレス反応抑制のために2台目を作動させるなど、より効率的な麻酔管理が可能となる。これに加え、筋弛緩薬など別の医薬品を投与するなどの拡張性を持たすことが可能となり、麻酔管理の観点からも更なる発展が望める。

なお、これらの薬剤の投与については TCI 機能を有すポンプの使用が手動投与に比べ臨床的に優れていることが、複数のランダム化比較試験により証明されている。

本品は様々な場面で用いられる静脈麻酔投与器であることから、疾病の重篤性については C とし、また既存品に比べて多彩な臨床状況に応じて、プロポフォールあるいはレミフェンタニル塩酸塩を用いた全身麻酔を TCI 機能を有すポンプで安全かつ効果的に施行する機会を大幅に増やすものであり、よって医療上の有用性を B として、早期導入は妥当なものと判断される。

適応疾病の重篤性

A

B

Ⓒ

医療上の有用性

A

Ⓑ

C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	間歇的中耳加圧装置
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 難治性メニエール病及び保存療法が無効な内リンパ水腫による蝸牛・前庭症状を示す疾患（遅発性内リンパ水腫など）。 使用目的： 難治性メニエール病及び保存療法が無効な内リンパ水腫による蝸牛・前庭症状の改善。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 （企業名）	対象医療機器：Meniett 製造企業名：Medtronic Xomed, Inc（米国） 輸入企業名：日本メドトロニック（株）
外国承認状況	米国：1999 年 12 月 28 日付 510(k)取得 【適応】 メニエール病の対症療法。低周波、低振幅の圧力パルスの中耳に適用することによって、内耳の内リンパが内耳から排出され、疾患に関連する患者の症状が軽減する。 欧州：2002 年 3 月 8 日付 CE マーク取得 【適応】 米国の適応を同じ。 その他国での承認状況については、以下の通り。 カナダ：2001 年 5 月 オーストラリア：2004 年 1 月 ニュージーランド：2004 年 5 月 中国：2005 年 3 月 韓国：2001 年 1 月 台湾：2005 年 10 月

	アルバニア、エジプト、ヨルダン、ベラルーシ、トルコ、アラブ首長国連邦、モーリシャス共和国、南アフリカ:2005 年 3 月
【対象医療機器の概要】 本品は、ジェネレーター、電源、イヤープラグコネクター等で構成されている。使用方法としては、まず初めに外科的処置として、鼓膜チューブ(既承認品)を鼓膜に挿入・設置、その後、イヤープラグを耳に接着(外耳道に少し挿入)し、本体のスイッチを入れるとジェネレーターから最大 12cmH₂O の空気圧パルスが外耳道を通り中耳に供給されることにより、内耳内に過剰に貯留した内リンパを排出する。なお、中耳内の加圧が 35cmH₂O を超えると閉鎖バルブが開放され、過剰な圧が加わらないよう設計されている。	
【対象疾患について】 聴覚の解剖学的分類として、外耳(外耳道)、中耳(鼓膜と耳小骨(ツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨))、内耳(蝸牛)、聴神経(蝸牛神経、ラセン神経節を含む)、脳幹の聴覚伝導路、聴皮質に大別される。前庭覚の解剖学的分類としては、内耳(前庭(耳石器)、三半規管)、前庭神経(前庭神経節を含む)、中枢前庭(小脳前庭など)に大別される。体の平衡は前庭覚の他に深部知覚、視覚も作用し、前庭器系、視器系、深部感覚系の 3 系統が有機的に働き、脳幹、小脳、大脳において連携することで維持されている。 メニエール病の臨床学的な定義としては、聴覚障害(難聴、耳鳴り、耳閉感)を伴うめまい発作を反復する前庭機能異常疾患であり、聴覚症状を伴った断続的な突発性のめまいが数分から数時間続くものであるが、発症原因は未だ未解明である。めまいの発現は週に数回、年数回程度など患者により多様である。難聴は内耳障害による感音難聴であり、初期には低音域に限局した難聴を来すことが多く、病期の進行につれて中音域から高音域も障害され、その程度も悪化する。 現在、本疾患の病態(めまい発症の原因)としては、内耳の内リンパ吸収障害による内リンパ水腫が有力視されている。発作発生の引き金としては、私生活の環境変化、睡眠不足等、ストレスが要因となり発生する場面が多い。 また、内リンパ水腫が病態として起こる疾患としては、一側耳の高度感音難聴があり、その患側耳に内リンパ水腫が生じてメニエール病と同じく反復するめまい発作を起こす同側型と、反対側(健側)の内耳に内リンパ水腫が生じて聴力変動を来す対側型の 2 種類に分類される、遅発性内リンパ水腫がある。	
【医療上の有用性について】 海外での中耳加圧療法の状況として、米国では米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会において薬	

物療法にて症状の緩解が認められなかった患者に対し中耳加圧療法を推奨しており、本品が代表機器として例示されている。また、欧州では医学雑誌「Lancet」のメニエール病治療ガイドラインにおいて、「生活改善指導や利尿薬などの服用を 3～6 ヶ月間継続した後、発作が改善しなかった場合には Meniett を使用」としているところである。なお、我が国では、2011 年 3 月刊行のメニエール病診療ガイドライン（厚生労働省難治性疾患克服事業前庭機能異常に関する調査研究班策定）において、保存療法（生活指導、薬物療法）の次対策として本装置による治療について記載されている。

我が国において、メニエール病は難治性疾患としての指定を受けており、厚生労働研究費において長らく調査・研究が実施され、経年ごとに発症患者数の把握や治療結果等について報告がなされているところである。平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業前庭機能異常に関する調査研究（主任研究者：渡辺 行雄）において、本邦でのメニエール病患者数は 4.5 万～6 万人の規模であるとされている。また、本研究班の平成 10 年度報告では、メニエール病患者数に対する遅発性内リンパ水腫の比率は 0.098 であるとされており、当時のメニエール疾患数から算出すると約 4,000～6,000 人ではないかと推察される。本研究では、対象疾患の適応基準、判定方法等、詳細なプロトコルを定めて本品目による中耳加圧療法の検討を平成 21 年度に実施した結果が報告されているところである。具体的には、対象疾患を「6 カ月以上の薬物治療で症状の改善が認められず、回転性めまい発作の反復を繰り返していたメニエール病確実症例」とし、9 症例（一側例 7 例、両側例 2 例）を対象に実施している（年齢：34～79 歳、性別：女性 5 例 男性 4 例）。また、判定方法としては、めまい係数（治療前 6 カ月間の月平均めまい発作回数で治療後 12 カ月間の月平均めまい発作回数を除いたもの）、導入後 3, 6, 12 カ月後の月平均めまい発作回数、聴力評価、血漿アルギニン-バソプレシン（AVP）濃度の測定を指標として検討を行っている。当該研究報告書では、めまい係数は「めまい頻度は有意に減少（ 21.6 ± 11.6 ）」、めまい効果判定基準は「改善 6/7 例、軽度改善 1/7 例」であるとともに、平均聴力レベルでは有意な変化は認められなかったものの「改善 1/7 例、不変 2/7 例、悪化 4/7 例」、AVP 濃度の測定では「低下 4/6、不変 2/6」との結果であり、「70%の症例で本機器導入 3 カ月以内にめまい発作の抑制がみられた」との最終的な考察により治療法としては有益であるとしている。

【諸外国における使用状況について】

本品は、1999 年 12 月に米国 FDA より 510(k)にて製造販売許可を受け、欧州では 2002 年 3 月に CE マークを取得し製造販売を実施しており、2011 年 4 月 26 日現在での販売数は、米国では約 1200 台、欧州では約 300 台、その他地域では約 700 台の実績を有している。

【我が国における開発状況】

本邦への導入実績はない。

【検討結果】

メニエール病の治療における最も重要な目的は「めまいの沈静化」であるが、これに加え「難聴（の進行）の予防」が含まれる。現在我が国での一般的な治療法では、1）浸透圧利尿剤による保存療法、2）内リンパ嚢外側壁の切開による内リンパ腔の減圧を目的とした内リンパ嚢開放術、3）めまいの受容体である前庭・半規管機能破壊を目的とした選択的前庭機能破壊法（ゲンタマイシンの鼓室注入、前庭神経切断術）が行われているところである。しかし、1）では約 60～80%の患者は発作抑制可能なものの 20～40%は抑制困難であること、2）では内リンパ嚢の同定に熟練を要し、中・長期的には開放部位の閉塞による再発例があり、また副次的障害の発生（顔面神経麻痺、難聴の悪化など）もあること、3）ゲンタマイシン注入療法では聴力に対する安全性が確立されていないことや前庭機能が高度に障害されることから適応患者の選定は慎重に行う必要があること、また前庭神経切除術は開頭手術が必要であり、かつ高度な技術が求められ、実施施設が限定されていることや適応患者の選定も慎重に行う必要があることなど、それぞれの治療法に課題があることは事実である。特に外科的治療については治療に伴うリスク発生を考慮すると、適応できる患者が限られている。

本品は、鼓膜チューブを鼓膜に挿入・設置することが必要であるが、既存の治療法と比べ患者への危険性は低く、広く使用することが可能な製品であり、通院加療ではなく在宅において自身により治療が継続できる点が非常に有益であり、QOL の向上にも寄与するものである。

以上を踏まえ、メニエール病は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であることから、適応疾患の重篤性については B、また本品は保存療法の奏功しない患者への治療法の選択機会を増やすものであることから、医療上の有用性を B とし、このような機能を有する医療機器を我が国に導入することは有益であると考えられることから早期導入を実施すべきである。

適応疾患の重篤性 A (B) C

医療上の有用性 A (B) C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	[^{18}F]標識 NaF 合成装置
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患：悪性骨腫瘍（原発性、転移性） 使用目的： 本合成装置により合成された^{18}F フッ化ナトリウムを用いた陽電子断層撮影(PET)により腫瘍の骨代謝を画像化し、骨腫瘍の診断を行う。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器：[^{18}F]標識 NaF 合成装置 製造業者名： ・ 住友重機械工業(株) ・ JFE テクノス(株)
外国承認状況	放射線薬剤の合成装置は、欧米では小規模医薬品合成設備として分類されており、医療機器としての承認が必要とされていない。
【対象医療機器の概要】 本装置は、合成ユニット、シリンジユニット、操作パネル、卓上ユニット、ディスプレイユニット製品により構成される。 合成経路は、まず、サイクロトロンにて製造された陽電子放出各種[^{18}F]（フッ素 18）で標識された[^{18}F]標識フッ素イオンを含んだ[^{18}O]水を陰イオン交換カラムに通し、[^{18}F]標識フッ素イオンを捕獲。次に、注射用蒸留水を陰イオン交換カラムに通し、[^{18}F]標識フッ素イオンを洗浄、最後に生理食塩水を溶離液として、陰イオン交換カラムを通過させることにより、[^{18}F]標識フッ素イオンを[^{18}F]標識フッ化ナトリウムとして溶離し、最終工程で滅菌フィルターを通過させ滅菌溶液をバイアルに回収する。 なお、本装置では、本体の電磁弁、三方活栓アクチュエータ、シリンジポンプユニットなどの電気計装部品を動作させ、合成系を含め全ての工程を自動で行うことが可能である。	
【対象疾患について】 原発性骨腫瘍、転移性骨腫瘍を対象とする。	
【医療上の有用性について】 がんの骨転移は、原発巣より血行性に骨組織に到達したがん細胞の生着から始まり、生着したがん細胞は、骨組織の破壊やリモデリングを繰り返しながら、増殖、進行する。このリモデリングの過程で、骨基質の主成分である Hydroxyapatite が生産されるが、フッ素イオンはこの生産さ	

れた Hydroxyapatite の水酸基を置換して fluoroapatite を形成し、骨内に取り込まれる。このため、正常では、フッ素イオンは健全な骨の成長点(骨端部)に選択的に集積するが、同様の機序で、骨折・骨疾患・がんの骨転移、原発性骨腫瘍などの原因によりリモデリングが亢進している場合にも、それらの部位に集積する。

既存の骨腫瘍、あるいは骨転移に対する画像診断検査としては、 ^{99m}Tc 高リン酸化化合物を用いた骨シンチグラムがしばしば用いられる。これは、特に無症候性の骨転移を検索するためには、全身的な検索が必要であるにもかかわらず、X 線単純撮影、CT 検査、MRI 検査などが全身検索には不向きだからである。しかし、作用機序はフッ素イオンと似ているものの、既存方法は、画像の解像度が低いため小病変の検出が困難であり、また、本検査で使用する ^{99m}Tc が病巣に吸収され検査可能となるまでに投与から約 3 時間を要するなど、現時点で骨腫瘍検査の中核を成してはいるものの、臨床使用における十分な利便性を有すとは言い難い。さらに、 ^{99m}Tc の原材料供給が全面的に海外に依存していることも、安定供給について不安の要因となっている。このため、骨腫瘍検査の利便性を向上させることにより、さらに、骨病巣を早期発見し、治療成績や予後に直結する疾患の治療成績向上を図る上での本品の有用性は大きい。特に、骨転移の早期発見、早期治療は病的骨折や神経麻痺の予防を可能とし、患者の生活の質(Quality of life; QOL)を改善する上でも重要である。

なお、本標識物質は、サイクロトロンを有する機関であれば合成装置の設置により製造が可能であること(原料を海外に依存する必要性がない)、半減期が 110 分と短いこと(検査時間の短縮)、高解像度であること等、既存検査方法よりも利点が多く、現在、本標識物質を活用した検査の有用性の論文数が数多く報告されてきている。

【諸外国における使用状況について】

放射線薬剤の合成装置は、欧米では小規模医薬品合成設備として分類されており、医療機器としての承認が必要とされていない。

【我が国における開発状況】

既に品質関連(合成装置の機械的な動作等の評価)の試験を完了している。

【検討結果】

本邦では骨代謝を画像化した骨腫瘍の診断には、 ^{99m}Tc 高リン酸化化合物を用いた骨シンチグラムが行われてきたが、空間分解能が低く小さな病変の検査は困難であった。これに対し、 ^{18}F フッ化ナトリウム PET 検査は従来の骨シンチグラフィーに比し、骨病変に対し優れた検出感度を得られることが、すでに多くの比較試験で明らかにされている。骨病変の早期発見は治療方針に大きく影響するだけでなく、治療成績や患者の QOL にも大きく影響するものである。

以上のとおり、本装置は骨腫瘍の診断に用いられるものであることから、疾病の重篤性を A とし、また既存の診断法である骨シンチグラフィーに比して、優れた検出感度が得られることから医療上の有用性を B として、早期導入は妥当なものと判断される。

なお、骨シンチグラフィーの原料は国内生産がほとんどされておらず海外の輸入に依存しているが、近年、この原料調達に制限が起こる事態があり、骨シンチグラフィー検査の実施が制限されたことは記憶に新しい。早急に骨シンチグラフィー検査の代替となる画像検査の保険適用が望まれる。

また、当該合成装置で生成された物質は、医薬品と同レベルの評価が必要であると考えられることから、我が国における合成装置等の位置付けについては、行政側による整合性を損ねないための検討をお願いしたい。

適応疾病の重篤性 (A) B C	医療上の有用性 A (B) C
---------------------------	--------------------------

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	僧帽弁閉鎖不全(Mitral Regurgitation(MR))に対する経皮的僧帽弁形成術に用いるカテーテルをベースにしたデバイス
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 僧帽弁閉鎖不全 使用目的等： 僧帽弁閉鎖不全に対して、前尖と後尖の中央部をクリップにて接合することにより、2つの弁口を作成する僧帽弁形成術を目的として使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器：MitraClip ®システム 製造企業名：Abbott 社 輸入企業名：アボットバスキュラージャパン株式会社
外国承認状況	●米国：PMA 審査中 ●欧州：2008 年 3 月 4 日 CE マーク認証取得 【適応】 経皮的に Edge to Edge Repair による経皮的僧房弁形成術を行う。 ●オーストラリア：ARTG(Australian Register of Therapeutic Goods) 登録：2010 年 11 月 18 日 【適応】 欧州と同様
【対象医療機器の概要】 本品は、クリップデリバリーシステム、ステアブルガイドカテーテル及びダイレータから構成されている。標準的な手技法によりステアブルガイドカテーテル及びダイレータを大腿静脈から右心房へ挿入し、心房中隔穿刺によりカテーテルを左心房に挿入する。その後X線透視、経食道エコーガイド下で、クリップデリバリーシステムにより、僧帽弁至適部位にクリッピングするものである。	
【対象疾患について】 本品が対象とする僧帽弁閉鎖不全(以下「MR」)は、弁尖や弁輪、腱索等の弁構造異常、左房	

や左室機能等の心機能異常によってもたらされる。通常では、肺から肺静脈を経て左房に流入した動脈血は左室に流入し、左室から大動脈を経て全身に循環するが、MR では血流制御する僧帽弁の機能不全によって左室から左房への血流逆流が生じている。急性重症 MR においては、左室の急激な容量負荷増大に伴う肺うっ血と低心拍出量状態による心原性ショックを呈する。また、慢性 MR の場合には、この血行動態異常により、左室の容量負荷、左室後負荷の減少、左房圧の上昇が現れてくるが、この容量負荷は左房左室の拡大により代償され、無症候かつ左室駆出率（以下「LVEF」）も正常に保たれる。しかしながら、経過と共に代償機能は破綻し、左室拡大、肺うっ血、LVEF 低下を来す。後期症状は、肺うっ血、並びに心拍出量低下に起因する労作時呼吸困難、動悸、息切れ、易疲労感等であり、重症例では発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸が現れ、時に心房細動や心房性不整脈を認める。急性 MR の場合では左室に急激な容量負荷がかかり、左房左室はこの容量負荷を代償することができず肺うっ血と低心拍出量状態を生じ、時にショック状態に陥る。

無症候性の慢性 MR の予後は一般的に良好とされているものの、高度逆流例では 10 年間に約 90%が手術適応もしくは死に至り、突然死のリスクも高いとされる。また、有効逆流弁口面積が 40 mm^2 以上の患者の心臓死リスクは年間 4%に上ることも示されている。

我が国における患者数は、大動脈弁及び僧帽弁を含め心臓弁膜症として 200 万人程度と推定されている。独立行政法人国立国際医療研究センター・国際臨床研究センター内の JCRAC データベースセンターによる循環器科並びに心臓血管外科を標榜する 3,846 施設を対象とした調査では、2009 年の弁膜症弁形成術は 6,755 件、日本胸部外科学会における学会会員を対象とした手術件数調査では僧帽弁に関する外科手術は 2008 年において約 9,100 件であった。

【医療上の有用性について】

MR に対する治療法は、これまで薬物療法と外科手術が主体であった。薬物治療は心不全、あるいは心室および心房リモデリングを改善するために利尿薬、レニン-アンギオテンシン系阻害薬、 β 遮断薬などが用いられているが、重症例では効果は一時的で心不全再発を繰り返すものが多い。これら薬物療法はあくまでも対症療法であり、MR に対する根治を目的とするものではない。

またこれまで根治療法としては僧帽弁形成術、僧帽弁置換術を含む開胸的手術療法に限られてきた。これらの手術療法においては、一時的に体循環を人工心肺により行う必要があり、心機能障害、腎機能障害、脳血管障害などを合併した患者や高齢者では大きな侵襲を伴う治療法であることから、重大な合併症を起こすリスクが高い。このことから、僧帽弁逆流を軽減させるより侵襲性の少ない治療法の出現が望まれてきた。MitraClip システムを用いた経皮経管僧帽弁形成術は、大腿静脈から挿入した本システムを Brockenbrough 法を用いて左心房に進め、その

後 X 線透視や経食道心エコーガイド下に僧帽弁前尖と後尖をクリッピングするものである (Edge-to-edge repair)。その結果、本法では 2 つの弁口を作成することにより逆流が軽減することになるが、このメカニズムは従来から開心術として行われてきた Alfieri 手術 (形成術) により証明されている。従って、本法により人工心肺を用いることなく最小限の侵襲により、実質的な逆流軽減を達成することができる。

MitralClip システムを用いた僧帽弁形成術と手術療法の有効性および安全性を比較した EVEREST II 試験では、本法が従来よりの開胸手術に劣らぬ治療法であることを示している。外科手術の適応とみなされる中等度～重度 (3 度～4 度) MR 患者 279 例を無作為に本法 (184 例) と外科手術 (95 例) に割り付け、手術成績及び術後経過を比較検討した。その結果、主要有効性エンドポイント (術後 12 ヶ月の死亡、3 度以上の MR の再発、弁不全に対する再外科手術) の発生は MitralClip 群で有意に高かったが、その内訳は再外科手術率のみが高く、その多くはクリップが留置できなかったか、単弁クリップとなった症例であった。またこれらクリッピング失敗例の多くは、その後問題なく外科手術を施行することができたとの報告であった。一方、主要安全性エンドポイント (術後 30 日間の有害事象の発生) の出現率は手術治療群で有意に高く、死亡率: MitralClip 群 2/180 (1%) vs 手術群 2/94 (2%)、有害事象に対する緊急心血管手術: 4/180 (2%) vs 4/94 (4%)、2 単位以上の輸血: 24/180 (13%) vs 42/94 (45%) $P < 0.001$ 、その他、心筋梗塞、脳梗塞などの血管性イベント、深部感染症、敗血症なども MitralClip 群では 1 例も発生しなかった。これにより、本法が開心術と比較し安全性が高いことが証明された。

表 4: EVEREST II 試験の主要安全性エンドポイントの結果

事象	本品群		外科手術群		p
	頻度	(n/N)	頻度	(n/N)	
MAE (術後 30 日間)	15%	(27/180)	48%	(45/94)	<0.001
輸血を除く MAE (術後 30 日間)	5%	(9/180)	10%	(9/94)	0.23
事象別頻度					
・死亡	1%	(2/180)	2%	(2/94)	0.89
・心筋梗塞	0%	(0/180)	0%	(0/94)	NA
・外科手術失敗による再手術	0%	(0/180)	1%	(1/94)	0.74
・有害事象に対する緊急心血管手術	2%	(4/180)	4%	(4/94)	0.57
・脳卒中	1%	(2/180)	2%	(2/94)	0.89
・腎不全	<1%	(1/180)	0%	(0/94)	1.00
・深部感染	0%	(0/180)	0%	(0/94)	NA
・48 時間超の換気	0%	(0/180)	4%	(4/94)	0.02
・外科手術を要する胃腸障害	1%	(2/180)	0%	(0/94)	0.78
・初発持続性心房細動	1%	(2/180)	0%	(0/94)	0.78
・敗血症	0%	(0/180)	0%	(0/94)	NA
・2 単位以上の輸血	13%	(24/180)	45%	(42/94)	<0.001

Feldman T. N Eng J Med, 2011;364:1395-1406

一方、高齢者や心腎機能障害例などハイリスク例では開心術後の合併症の頻度が高く、死亡率が高い。これを反映して日本循環器学会の「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン」では、左室駆出率が30%未満、左室収縮末期径が55mmを超える高度心機能障害例で、弁の器質的傷害が無ければ、外科手術の適応はクラス IIb に区分されている。本法を用いた MR ハイリスク例を対象とした登録試験(High risk registry)により、外科手術が適応されにくい合併疾患を有するMRにおいても、本法が標準治療と比較して予後を改善することが示され、手術ハイリスク例を含む中等度～高度 MR に対しても適応できる可能性がある。

以上より、本法は従来法(開心術)に比べてより低侵襲に僧帽弁形成が可能であり、外科手術の適応となる重度 MR に対して有効な治療法である。また開心術が困難なハイリスク例でも比較的安全に施行することが可能で、臨床的有用性が高いと判断される。

【諸外国における使用状況について】

オーストラリアでは 2010 年 11 月 18 日 ARTG 登録されている。欧州では 2008 年 3 月 4 日 CE マークを認証取得し、ドイツで約 2050 本、フランスで約 50 本、英国で約 200 本、イタリアで約 340 本、オランダで約 170 本、その他 10 カ国でそれぞれ販売されており、総数でおよそ 3200 本の販売実績がある。

【我が国における開発状況】

我が国において、本品と同様な経皮的に僧帽弁形成術に用いる製品は未導入である。

【検討結果】

これまで行われた臨床試験により MitralClip システムを用いた経皮経管僧帽弁形成術は、従来から行われてきた開心術(僧帽弁置換術および形成術)と比較して特に安全性が高く、また心不全の重症度(NYHA 分類)、生活の質(QOL)など臨床的指標の改善は同程度に得られることが示された。重度 MR では薬物ではコントロールが困難な心不全を繰り返すことが多く、また年間死亡率が 5%を超える重篤な病態である。また特に高齢者、臓器障害を認めるハイリスク例では侵襲度の高い開心術を断念するケースもある。本法は従来法と比較して、低侵襲で安全に MR を改善することができ、またある程度長期間にわたって同程度の臨床的効果を得られる有用な治療法であると評価できる。従って、MitralClip システムを用いた経皮経管僧帽弁形成術の速やかな導入が望まれる。

ただし導入に際しては、僧帽弁閉鎖不全症の原因、医療環境などにおける海外と日本の差を考慮したうえで、海外で実施された臨床試験データの国内への外挿性に関して慎重に検討する必要があると考えられる。

本法では24F サイズのガイディング・システムを Brockenbrough 法を用いて左房に挿入する必要があり、また左房内のカテーテル操作とクリッピングの至適部位の同定を経食道心エコーを用いて、慎重かつ確実に行うことが要求される。従って、本法を施行するにあたっては高度なカテーテル操作技術と、画像判読経験が不可欠である。従って、術者(カテーテル操作)および協力者(経食道心エコー)のある一定以上のトレーニングが必要と考えられる。また緊急時には開心術を適応する必要があることから、一定以上の僧帽弁手術の経験のある心臓血管外科の存在が不可欠である。

これらの理由から、術者の要件、および施行施設の要件を設定する必要がある。

本法は従来法と比較し低侵襲かつ短時間に治療が行い得ることから、適応範囲が拡大される危惧がある。また本法により効果が期待できない僧帽弁の形状的特徴が存在し、さらに心内膜炎、リウマチ性弁膜症など高度な変形あるいは疣腫を伴う僧帽弁に対しては禁忌である等の制約があることから、適応ガイドラインを策定する必要がある。現行の MR 診療ガイドラインに追加、修正していくべきと考える。

MR が重症化すると、心不全を繰り返し、これが MR をさらに重症化させる要因となる。このように両者は Causal Reciprocal Relation (悪循環)を形成し、次第に病態が不可逆的となるため、患者の生活の質が低下し日常生活活動が著しく制限される(生命にも影響を与えることもある)ことから疾病の重篤性はBである。既存の治療法(開胸的僧帽弁置換術、形成術)と比較すると、安全性が高く、術後1年後の臨床的改善度はほぼ同等である。経皮経管的に施行し得ることから、患者負担の軽減に繋がるものと考えられることから、医療上の有用性は B とする。

適応疾病の重篤性 A **Ⓐ** C

医療上の有用性 A **Ⓐ** C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	非侵襲延長可能インプラント
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 骨格が未発達な患者（小児患者）の悪性腫瘍、原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン。 使用目的等： 成長期の骨腫瘍患者に対し、切除された関節を再建し、術後、埋植された人工関節を非侵襲的に延長することで成長に伴い発生する脚長差をなくすことを目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器：JTS Non-Invasive Extendible Implant 製造企業名：Stanmore Implants Worldwide Limited 輸入企業名：株式会社エム・エム・ティー
外国承認状況	米国：大腿骨遠位部用のみ 2011 年 3 月 22 日付 510k 取得 (K092138) 【適応】 骨格が未発達な患者（小児患者）の悪性腫瘍、原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン。 欧州：Medical Device Directive 付録Ⅷに基づき、カスタム機器として販売されており、個別の承認はない。 【適応】 骨格が未発達な患者（小児患者）の悪性腫瘍、原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン。
【対象医療機器の概要】 JTS Non-Invasive Extendible Implant（以下、「本品」という。）は、患者症例に対して個別に設計・製造されるカスタムメイド製の下肢人工関節（大腿骨遠位部、大腿骨近位部、脛骨近位部、全大腿骨、大腿骨中央骨幹）である。対象となる成長期の骨腫瘍患者は、腫瘍を切除し、人工関節で関節再建後、成長に伴う脚長差をなくすために、成長完了まで人工関節を延長させる必要	

がある。本品はインプラント内部に磁石が埋め込まれており、術後、専用の外部ドライブユニットに患肢を入れることで、外科的介入を行うことなく、インプラントを延長することができる。

【対象疾患について】

本品の対象となる疾患は主に悪性骨腫瘍（骨肉腫、ユーイング肉腫や転移性骨腫瘍等）である。骨肉腫は小児から思春期に発生する最も代表的な原発性悪性腫瘍で、大腿骨遠位部や脛骨近位部などの膝周囲の骨に高い頻度で発生する。本品の対象となる患者の殆どは、骨肉腫の症例と考えられ、本邦における症例数は年間約 200 例発生していると考えられる。また、特に小児用インプラントとして開発された製品である本品は、成長期の骨肉腫患者が対象となり、上記症例数の約 50%と考えられることから、年間 100 例と考えられる。ユーイング肉腫は 10 歳以下から 10 代、20 代に発生することの多い原発性悪性腫瘍で様々な部位に発生する。悪性骨腫瘍の発生原因は未だ不明な部分が多く、原因の特定は未だにできていない。

骨肉腫の場合、化学療法導入以前の切断術による治療が主流であった時代には 2 年生存率が 15-20%であったのに対し、化学療法、画像診断、手術療法が発達した現在では、5 年生存率は約 70%(推定)と向上している。患肢を温存し、腫瘍用人工関節などで関節再建することで、スポーツなどの制限はあるものの、殆どの場合、通常の日常生活に復帰できるようになる。

【医療上の有用性について】

成長期の骨腫瘍患者の場合、切除された関節を人工関節で再建した後も、成長に伴い設置された人工関節を延長し、成長に伴い発生する脚長差をなくす必要がある。従来の人工関節では定期的に皮膚を切開し人工関節に達し、機械的に延長すると言った手術侵襲が必要であり、それに伴う麻酔や身体への侵襲、そして何よりも創部感染の危険性は看過できないものであった。

本品は磁場により人工関節を非侵襲的に延長することができるものである。欧米や諸外国において、既に上市されており、提出された文献において、Gupta A et al.は、7 名の骨格が未発達な骨肉腫の患者の大腿骨遠位部に本品を使用し、平均フォローアップ期間 20.2 ヶ月(14-30 ヶ月)で、人工関節は平均 25mm(4.25-55mm)延長され、膝関節の平均屈曲は 110 度(100-120 度)を維持していたと報告している。

本品は感染の危険性を有する手術侵襲を不要とし、腫瘍外科医らから待たれていたものであり、大きな有用性を有している。

【諸外国における使用状況について】

欧米において、年間数十個の販売実績がある。また、諸外国においても数十個の販売があるが、カスタムメイド製品のため、一般的な承認制度は適応されず、各国にて症例ごとに特別承認を得て販売されている。

【我が国における開発状況】

現在、本邦において承認を受けている腫瘍用人工関節で、成長に合わせて延長できる製品として、日本ストライカー社製のグローイングコッツ下肢再建システムがあるが、当該製品は延長のためにその都度皮膚切開を行い人工関節に達する必要がある。非侵襲的に延長可能な製品の本邦への導入実績はない。

【検討結果】

本品の対象となる患者の殆どが、骨肉腫などの骨腫瘍の症例と考えられ、近年の治療成績は次第に向上してきており、現在の5年生存率は70%と報告されている。患者の生命予後改善の一方で、術後成長による脚長差をなくすため、従来は定期的に皮膚切開し延長する必要があった。本品は非侵襲的に人工関節を延長するため、入院や麻酔等が不要であり、小児患者の体力的・精神的負担を減らすことができることから有用であると考えられる。

本品の対象疾患については予後は改善されてきているものの、骨切除、関節置換により日常生活に影響を及ぼす疾患であることから、疾病の重篤性をB、また本邦において非侵襲的に人工関節を延長できる機器はないことから、医療上の有用性をAとして、本品は早期導入に値すると評価される。

なお、本品はカスタムメイド製品であり、欧州や諸外国では、医師の責任において設計されるものとして、個別の承認を必要としないことから、本邦においても、今後、行政側において、当該製品の薬事申請における取扱い、承認書への製品の規定方法及び安全性・有効性の評価手法確立について、さらなる検討が必要である。

適応疾病の重篤性 A **Ⓑ** C

医療上の有用性 **Ⓐ** B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	骨腫瘍用モジュラー人工関節システム
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン、骨盤の大量骨欠損、腫瘍の骨転移、大量同種骨移植のリビジョン。 使用目的等： 骨腫瘍などの患者に対し、腫瘍切除後の関節再建目的に使用する。また、関節置換術のリビジョン症例において、人工関節として使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器：METS Modular Endoprosthetic Tumour System 製造企業名：Stanmore Implants Worldwide Limited 輸入企業名：株式会社エム・エム・ティー
外国承認状況	米国：未承認 欧州：大腿骨近位、骨盤、上腕骨近位、脛骨近位部用は 2010 年 2 月 16 日に CE マークを取得。大腿骨遠位、全大腿骨用は 2010 年 3 月 1 日に CE マークを取得。カスタムメイドパーツに関しては、Medical Device Directive 付録Ⅷに基づき、カスタム機器として販売されており、個別の承認はない。 【適応】 原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、脆弱性非腫瘍性骨疾患、関節置換術の再置換手術、骨広範切除術の再建術、骨盤の大量骨欠損、大量同種骨移植四肢再建術。
【対象医療機器の概要】 METS Modular Endoprosthetic Tumour System(以下、「本品」という。)は、上肢・下肢・骨盤の骨腫瘍症例における再建や人工股関節置換術のリビジョンに使用するモジュラーシステム(全大腿骨、大腿骨近位部、大腿骨遠位部、脛骨近位部、骨盤、上腕骨近位部)である。本品は短期間に納入できる幅広いサイズ・コーティング・形状のバリエーションのある既製品パーツで構成されているが、症例に合わせてカスタムメイドパーツの設計・製造も対応可能で、よりの確に様々な症例に対応することが可能である。カスタムメイドパーツについても、約 3-4 週間で納入でき、	

従来の機器と比べて、症状が進行する前に迅速に対応することができる。

【対象疾患について】

本品の対象となる疾患は主に悪性骨腫瘍である。骨肉腫は小児から思春期に発生する最も代表的な原発性悪性腫瘍で、大腿骨遠位部や脛骨近位部などの膝周囲の骨に高い頻度で発生する。ユーイング肉腫は10歳以下から10代、20代に発生することの多い原発性悪性腫瘍で、様々な部位に発生する。軟骨肉腫は中高年層に好発する原発性悪性腫瘍で、骨盤や仙骨などにも多く発生する。軟骨肉腫は化学療法や放射線に抵抗性であるため、手術療法が主として行われる。また例えば、骨肉腫の場合、化学療法導入以前の切断術による治療が主流であった時代には2年生存率が15-20%であったのに対し、化学療法、画像診断、手術療法が発達した現在では、5年生存率は約70%(推定)と向上している。そして患部の切除によって切断ではなく患肢が温存されることとなり、さらに腫瘍用の人工関節を用いて関節再建されることで、スポーツなどの制限はあるものの、殆どの場合、通常の日常生活に復帰できるようになる。

【医療上の有用性について】

四肢再建用の人工関節、人工長管骨の必要性は悪性骨腫瘍などの化学療法や放射線治療などの進歩に伴い患肢温存手術の需要と共に増してきている。また生存率の上昇により従来よりも長期間の体内埋入が必要となりつつある。従来の製品は骨盤やグレンノイド型上腕骨コンポーネントなどの種類が少なく、また長期間の埋入にはゆるみが発生し易いなど難点があった。本品の特徴は、既存の製品に比べ、種類や幅広いサイズバリエーションが取り揃えられており、また既製品で対応できない場合に、必要に応じて、パーツをカスタムメイドにて製造可能で、症例に合わせて、これらを組み合わせることで、様々な要求に対応できる点において、有用性が期待される。

【諸外国における使用状況について】

欧州において、年間数百個の販売実績がある。また、諸外国において年間数十個の販売実績がある。

【我が国における開発状況】

現在、骨腫瘍等の症例において使用されている再建用人工関節には、日本ストライカー社製のHMRSシステム及び日本メディカルマテリアル社製のKLSシステムがあるが、骨盤や肩甲上腕骨コンポーネントなどの種類が少なく、対象部位やデザイン、サイズに限りがある。また本品の特徴の一つであるハイドロキシアパタイトコーティング技術が加えられていないため生体骨への長期固定性に問題を有していた。

【検討結果】

四肢再建用の人工関節、人工長管骨の必要性は患肢温存手術の需要と共に増しており、生存率の上昇により従来よりも長期間の体内埋入が必要となる。安定した長期成績を得るためにも、より患者に適したインプラントを選択することが重要になる。従来、骨盤臼蓋や肩甲骨腕骨に発生した悪性腫瘍の場合、肩甲骨を切除するのみの処置や、凍結処理などを施した肩甲骨に従来の人工肩関節を設置する処置にて対応しており、また骨盤臼蓋に発生した悪性腫瘍の場合、残存腸骨や仙椎に直接従来の人工股関節を設置するなどの処置にて対応しているが、機能的にはいずれも不満足なものであった。本品は骨組織への親和性に優れたハイドロキシアパタイトコーティングが施されている他、全大腿骨、大腿骨近位部、大腿骨遠位部、脛骨近位部などに充実したモジュラーシステムがそろっている。さらに骨盤臼蓋インプラントやグレノイド型肩甲骨腕骨コンポーネントが含まれていること等により、既製品のバリエーションでは対応できなかった症例、若しくはインプラントなしで対応していた症例に対して、対応可能なインプラントの選択肢が増え、長期埋入の可能性が高められるなど有用性は高いと評価される。

本品の対象疾患は骨切除、関節置換により日常生活に影響を及ぼす疾患であることから、疾病の重篤性をB、また本邦において、当該疾患に使用するインプラントはあるものの、既存の製品では対応できない場合のサイズや形状の選択肢を広げるものであり、医療上の有用性はBと評価される。

なお、本品はカスタムメイド製品を含んでおり、欧州や諸外国では、医師の責任において設計されるものとして、個別の承認を必要としないことから、本邦においても、今後、行政側において、当該製品の薬事申請における取扱い、承認書への製品の規定方法及び安全性・有効性の評価手法の確立について、さらなる検討が必要である。

適応疾病の重篤性	A	Ⓑ	C	医療上の有用性	A	Ⓑ	C
----------	---	---	---	---------	---	---	---

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	カスタムメイド大量置換用人工関節
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン、骨盤の大量骨欠損、腫瘍の骨転移、大量同種骨移植のリビジョン。 使用目的等： 骨腫瘍患者に対し、腫瘍切除後の関節再建目的に使用する。また、関節置換術のリビジョン症例において、人工関節として使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器：Custom-made massive replacement 製造企業名：Stanmore Implants Worldwide Limited 輸入企業名：株式会社エム・エム・ティー
外国承認状況	米国：未承認 欧州：Medical Device Directive 付録Ⅷに基づき、カスタム機器として販売されており、個別の承認はない。 【適応】 原発性骨腫瘍、骨内の二次性腫瘍、長骨に影響する非腫瘍性疾患、関節置換術のリビジョン、広範切除術のリビジョン、骨盤の大量骨欠損、腫瘍の骨転移、大量同種骨移植のリビジョン。
【対象医療機器の概要】 Custom-made massive replacement(以下、「本品」という。)は、上肢・下肢(上腕骨遠位部、上腕骨中央骨幹、上腕骨近位部、尺骨近位部、全大腿骨、大腿骨遠位部、大腿骨中央骨幹、大腿骨近位部、脛骨近位部、骨盤)の広範囲切除に対応し、モジュラー製品では対応できない症例に関して、症例ごとに設計・製造されるカスタムメイド人工関節である。医師と直接連絡を取ること、より正確に短期間で個々の症例の要求事項を満たす製品を設計・製造することが可能である。通常、X線写真などの必要情報を受領後、設計・製造・出荷まで約3-4週間で対応することも可能である。また、これらのカスタムメイド製品はモジュラー製品と組み合わせて使用することも可能で、幅広い症例に的確に対応することができる。	

【対象疾患について】

本品の対象となる疾患は主に悪性骨腫瘍である。骨肉腫は小児から思春期に発生する最も代表的な原発性悪性腫瘍で、大腿骨遠位部や脛骨近位部などの膝周囲の骨に高い頻度で発生する。軟骨肉腫は中高年層に好発する原発性悪性腫瘍で、骨盤や仙骨などにも多く発生する。軟骨肉腫は化学療法や放射線に抵抗性であるため、手術療法が主として行われる。悪性骨腫瘍の発生原因は未だ不明な部分が多く、原因の特定は未だにできていない。またたとえば骨肉腫の場合、化学療法導入以前の切断術による治療が主流であった時代には 2 年生存率が 15-20%であったのに対し、化学療法、画像診断、手術療法が発達した現在では、5 年生存率は約 70%(推定)と向上している。そして患部の切除によって切断ではなく患肢が温存されることとなり、さらに腫瘍用の人工関節を用いて関節再建されることで、スポーツなどの制限はあるものの、殆どの場合、通常の日常生活に復帰できるようになっている。しかし切除範囲がきわめて広範囲であったり、モジュラー型の人工関節の設置が困難な状況もあり、カスタムメイドの人工関節が必要とされる。

【医療上の有用性について】

骨腫瘍の症例において、モジュラー製品で適切に対応できるのは、全体の約 50%である。また現在使用されている再建用人工関節でカスタムメイド製品はない状態である。これまでモジュラーシステムで対応できないような状況で再建術が必要となる場合には人工関節をカスタムメイド製品として発注していた。しかし腫瘍の浸潤範囲などが確定して人工関節を発注した後、術者に届くまでには 6-8 週間が必要であり、その間、手術を待機せねばならず、悪性腫瘍の進行が速い場合などはこの待機期間は大きな問題となり得る。本品のように 3-4 週間で作成が可能であるとすれば有用性は極めて高いといえることができる。

【諸外国における使用状況について】

欧州において、年間数百個の販売実績がある。また、諸外国においても数十個の販売があるが、カスタムメイド製品のため、一般的な承認制度は適応されず、各国にて症例ごとに特別承認を得て販売されている。

【我が国における開発状況】

現在、使用されている再建用人工関節で、カスタムメイド製品はない。

【検討結果】

カスタムメイド製の人工関節のニーズとして、骨腫瘍等の疾患により汎用的な人工関節が適用できない場合、関節置換術のリビジョンに際し、汎用的な人工関節が適用できない場合などが考えられる。特に長寿命化の影響で、再置換術は増加傾向にあり、個々の患者に適したインプラントの必要性が増加している、カスタムメイド製のインプラントがない中で、実際の臨床現場で

は、インプラントに生体を合わせるべく、術者が骨切りを行う等により対応しているのが現状である。また、関節置換術のリビジョンでは、巨大な骨欠損例で対応が困難な症例が増加している。これらの症例に対して現状では、骨移植や手術手技の工夫で対応しているが、骨移植の量にも限界があり、また移植骨の生着を待つなど、術後のリハビリテーションの遅延が問題となる。本品は既存の製品では対応できなかった症例、若しくは手術手技にて対応していた症例に対して、有用性が高いと考えられる。

インプラントの製造においては、これまで再建用人工関節をカスタムメイドする場合、腫瘍の浸潤範囲などが確定し、人工関節を発注した後、術者に届くまでに 6-8 週間が必要であり、その間手術を待機せねばならず、悪性腫瘍の進行が速やかな場合はこの待機期間は大きな問題となり得る。本品のように 3-4 週間で作成が可能であれば、有用性は極めて高いといえることができる。

本品の対象疾患は骨切除、関節置換により日常生活に影響を及ぼす疾患であることから、疾病の重篤性をB、また本邦において、当該疾患に使用するインプラントはあるものの、既存の製品では対応できない場合に、カスタムメイド製品という選択肢を提供するものであり、医療上の有用性はBと評価される。

なお、本品はカスタムメイド製品であり、欧州や諸外国では、医師の責任において設計されるものとして、個別の承認を必要としないことから、本邦においても、今後、行政側において、当該製品の薬事申請における取扱い、承認書への製品の規定方法及び安全性・有効性の評価手法の確立について、さらなる検討が必要である。

適応疾病の重篤性 A Ⓑ C	医療上の有用性 A Ⓑ C
---	--

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	頭蓋内動脈瘤治療のための自己拡張型インプラント
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 脳動脈瘤（これまで行われてきた開頭手術や血管内治療では母血管を温存して根治することが困難であるもの。） 使用目的等： 嚢状または紡錘状の脳動脈瘤を有する患者に対し、脳動脈瘤をカバーするように機器を留置し、母血管を温存したままで脳動脈瘤を閉塞することを目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： ①Pipeline Embolization Device（以下、「Pipeline」という。） ②Surpass NeuroEndoGraft System（以下、「Surpass」という。） 製造企業名： ①ev3, Inc. / Covidien Inc. ②Surpass Medical LTD/CERSYS Inc. 輸入企業名： ①コヴィディエンジャパン株式会社 ②センチュリーメディカル株式会社
外国承認状況	①Pipeline ●米国：2011 年 4 月 6 日 PMA 承認 【適応】錐体部から上下垂体部の内頸動脈における大型あるいは巨大ワイドネック型頭蓋内動脈瘤に対する成人（22 歳以上）の血管内治療 ●欧州：2008 年 6 月 8 日 CE マーク取得 【適応】脳動脈瘤の血管内塞栓 その他、カナダ、オーストラリアにおいても 2010 年に承認されている。 ②Surpass ●米国：未承認 ●欧州：2010 年 12 月 21 日 CE マーク取得 【適応】嚢状または紡錘状の脳動脈瘤、母血管 2mm 以上 6mm 以下

【対象医療機器の概要】

本機器はいずれも頭蓋内動脈瘤治療のために開発された自己拡張型インプラントである。コバルトニッケル/プラチナ(Pipeline)及びコバルトクロム/プラチナ(Surpass)のワイヤーで構成された円筒形のメッシュであり、基本的には離脱型コイルを留置することなく、母血管に留置するだけで脳動脈瘤を閉塞することを目指す機器である。デリバリーシステムにより患部へ留置される。径や長さなどサイズの異なる複数のバリエーションがある。

【対象疾患について】

脳動脈瘤は、破裂によるくも膜下出血、周囲脳神経への脳動脈瘤圧迫症状、脳虚血の原因になる疾患で、我が国では年間約 30,000 件の開頭手術や血管内治療が行われており、内頸動脈近位部に発生する大型脳動脈瘤など、これらの血管内治療の約 15%にあたる約 4500 件が本製品を用いた治療の対象となると考えられている。一方、UCAS Japan(日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査)の我が国での患者数(2006 年の治療実績:未破裂脳動脈瘤)、内頸動脈における動脈瘤の発生率及び大型並びに巨大動脈瘤の比率を考慮すると、年間約 300 例となる。

しかし、大型動脈瘤や内頸動脈近位および後頭蓋窩に位置する脳動脈瘤では、根治的治療が困難で、しばしば母血管ごと閉塞せざるをえず、頭蓋内外バイパスの併用など特殊な治療を必要とすることが少なくない。これら従来の治療では母血管を温存して脳動脈瘤を根治することが困難な脳動脈瘤に対して、母血管を温存したまま脳動脈瘤を閉塞することが可能な医療技術、機器の開発が求められてきた。

【医療上の有用性について】

大型(径が 10mm 以上)又は巨大(径が 25mm 以上)な脳動脈瘤は、周辺脳神経圧迫による局所症状とともに破裂によるくも膜下出血を起こす可能性が高い疾患である。これらについては、従来の開頭による頸部クリッピング術や経皮経管的に行うコイル塞栓術では、完全塞栓させることが困難であるため、バイパス術を施行後、母血管を閉塞させる手術となることも多い。

今回の自己拡張型インプラントは、母血管を円筒型のメッシュで覆うことにより、動脈瘤に流入する血流を遮断し、母血管を温存しつつ動脈瘤の完全閉塞を目指す機器であり、サイズが大きいあるいは頸部の広い動脈瘤に対して適応可能である。

特に、Pipeline については、前向き臨床試験が米国中心の IDE 試験 PUFs で 106 例(108 例登録)、欧州での CE マーク試験 PITA で 30 例(31 例登録)を対象に治療が施行されている。対象疾患に対する代替治療がないことから、いずれの試験も単群試験で行われている。6 ヶ月後の完全閉塞率が PUFs で 78 例(73.6%)、PITA で 28 例(93.3%)であった。また、同側の脳卒中や神経死といった重篤な合併症は PUFs で 6 例(5.6%)、PITA で 2 例(6.6%)であり、従来の血管内手術と同等の許容できる合併症率であった。特に PITA 試験では 93.3%という高い完全

閉塞率であり、閉塞が確認できなかった残り 2 例のうち 1 例は 2 年後のフォローアップで完全閉塞となったと報告されている (Nelson et al. 2011)。

PUFS 試験でも、閉塞率は PITA 試験ほど高くはないが、適応型ベイズ統計アプローチによって本治療法の有効性が有意であることが示されている。

一方で、Surpass については、SP-01,02 試験が欧州で、それぞれ 10 症例 (12 症例登録)、8 症例 (10 症例登録) 施行され、その後の使用経験に基づき、67 症例の報告がある。これらの試験の評価系は統一されていないが、閉塞“成功例”がそれぞれ 5/10, 8/10, 20/30 (67 例中 6 ヶ月後フォローしたのが 30 例) であった。重篤な合併症 (一過性脳虚血発作 (TIA)、神経障害など) もそれぞれ 2/10, 4/10, 5/67 であった。

SP-01,02 試験においては、10mm 以下の比較的小さな動脈瘤を対象としているにも関わらず、有効性及び安全性とも Pipeline に及ばない印象であり、この結果が製品によるものか、術者の乏しい経験によるものなのかについて、今後の検討が必要と判断される。本デバイスの評価の際には、Pipeline の最長 40mm, 最大径 5.0mm と比較して、Surpass の最長 50mm, 最大径 5.3mm というカバーするサイズが大きいことがどの程度臨床上有用かが論点になると思われる。

【諸外国における使用状況について】

① Pipeline

2011 年 10 月時点で、50 ヶ国以上で約 7,700 本が販売されている。

② Surpass

2011 年 8 月時点で、ドイツ、オランダ、英国で市販されており、75 本の使用実績がある。

【我が国における開発状況】

ワイドネック型脳動脈瘤を有する患者に、コイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出、逸脱を防ぐために使用されるステントはあるが、離脱型コイルを留置することなく、母血管に留置するだけで脳動脈瘤を閉塞することができるステントは未導入である。

【検討結果】

通常サイズの脳動脈瘤も破裂した場合、致死率の高くも膜下出血となるが、本デバイスのよい適応となる 10mm 以上の大動脈瘤あるいは巨大動脈瘤は、くも膜下出血となる確率は高いことから、疾患の重篤性は A である。既存の治療法である従来の開頭による頸部クリッピング術や血管内によるコイル塞栓術では難治性の脳動脈瘤に対し、高い完全閉塞率を示したデバイスであり、重篤な合併症の発生率も許容範囲内であると評価される。したがって、医療上の有用性は A である。

新規デバイスであり、海外でガイドワイヤによる脳動脈瘤の穿孔も発生しているため、専門医

制度をもつ日本脳神経血管内治療学会が中心となってトレーニング制度等の教育システムや本品を使用する施設基準等の検討が必要である。今回 2 種類のデバイス Pipeline と Surpass が対象だが、後者は前者と比較して臨床試験の症例数と結果評価が十分でなく、導入に際してさらなる臨床成績の評価が必要であると考えられる。

適応疾病の重篤性 (A) B C

医療上の有用性 (A) B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	腎機能代行療法(血液浄化治療)に用いる装置
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患:腎不全(急性および慢性)および溢水 使用目的等: 腎不全(急性および慢性)の血液浄化治療に対応する装置として使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器: System One (Cycler) System One (NxStage Cartridge) PureFlow SL Bagged dialysate 製造業者: NxStage Medical, Inc. 輸入企業名: 旭化成クラレメディカル株式会社
外国承認状況	●米国: (在宅用) 2005 年 6 月 24 日 510k 取得 (慢性・急性用) 2001 年 1 月 17 日 510k 取得 ●欧州: 2004 年 4 月 5 日 CE マーク取得
【対象医療機器の概要】 NxStage System One(以下、本品という。)は、腎機能代行療法を提供する超小型の装置である。使用時に水道水を必要としない特性を有する。施術を制御する機器は「サイクラー」と呼ばれる。血液チューブ・セットは、使い捨ての体外血液回路・水分管理装置である「カートリッジ」に収納されており、あらかじめフィルターが装着されているタイプとそうでないタイプがある。使用する治療液(透析液)は、通常バッグ入りのもの(Bagged dialysate)であるが、透析液作成装置(PureFlow SL)で調合し、使用する。バッグ入りの透析液を使用する際は、本品の構成機器である加温器(NxStage Fluid Warmer)を利用して、バッグ内の透析液を温めて使用する。 また、血液、液体等は、使い捨てのカートリッジ内のみを循環するため、装置の中は、通らない。したがって、基本的には消毒の必要もなくメンテナンスが極めて簡易であり、かつ振動に強い装置である。	
【対象疾患について】 腎不全は、「腎あるいは腎以外の臓器障害により、本来の腎の機能である体液の量、質的恒常性を維持することが困難になった状態」とされ、その起こり方により急性、慢性とに分類され	

る。

通常、急性腎不全は数日以内に急に発症し、数週間持続するものであり、原疾患によっては、透析療法で回復することもあるが、高度の電解質異常、溢水や肺水腫などをまねき、生命の危険を脅かす危険性もある。また、災害時に起こりえる横紋筋融解症等に伴う急性腎不全も起こりえる。

慢性腎不全は、数カ月から数年をかけて徐々に発症し、多くは自然治癒が全く期待できない不可逆な変化であり、生命維持のためには、人工腎臓による透析療法を継続するか、腎臓移植が必要とされる。透析療法を行う場合、食事制限や通院に関しての時間的負担等患者の生活が極めて制限される。

【医療上の有用性について】

我が国における在宅透析の導入は緒についたばかりであり、現在全国でも数百人程度の患者にしか行われていない。その際、使用される機器は通常の通院透析で使用されているものを自宅で使用しているため、操作方法が煩雑でかつ、かなり多くのスペースが必要なこと、また清潔を保つための操作を厳密に行う必要があることが在宅透析の普及を妨げていると考えられる。

本品は、現存する在宅透析機器のなかで、もっともコンパクトに設計され、また取り扱いも比較的容易なものである。

NxStage Medical 社主導で行われた Freedom Study は、本品を使用して行われた在宅透析 500 人の患者と、一般的な通院透析患者との比較試験である。その結果、本品について治療後の回復時間の短縮、精神状態の改善、QOL の改善、死亡率の低下を有意に認めている。

ただし、これらのデータはあくまで機器メーカー主導の臨床データのものであり、かつ米国での透析に関する比較であるため、我が国における透析の死亡率が米国などと比較して極めて良好なことを考慮すると、そのまま我が国に当てはめることはできない可能性がある。

しかし、本機器の承認に関して重要であるのは、すでに多数の患者が本機器を用いて在宅透析を行っており、大きな問題は報告されていないことであると考ええる。

さらに、本機器は災害時における緊急透析などにおいても、給水装置が不要な有用な機器である。

【諸外国における使用状況について】

米国では約 5,000 台が販売されている。欧州では約 115 台が使用されていると推計されており、英国では 100 台使用されている。

【我が国における開発状況】

在宅用として許可された血液透析装置はなく、在宅透析においては、医療機関で使用されている透析装置を使用している。

【検討結果】

腎不全が重症化してきた場合、過剰な体液や老廃物質の排除を行うための透析を必要とする状態となるため、疾病の重篤性はAである。2010年のわが国の透析人口は297,126人であり、前年度に比べて6,465名(2.2%)の増加である。このままであれば透析を行う医療機関の不足が生じることは、容易に予測できる。また、週3回の血液透析のために施設に通院することは患者負担も大きく、また活動性のある患者の労働力を減少させている事実もある。本品の導入は、これらの問題に対しての一つの解決策である在宅透析の普及に寄与することが明確である。また、在宅で透析を行えることから、患者の精神的負担の軽減や、生活の質の向上につながるため、医療上の有用性はBである。

なお、一部回路等は、使い捨てでカセット化されているなど、現行の透析機器とは構造や取扱いが異なることも考慮すべきである。

適応疾病の重篤性

Ⓐ

B

C

医療上の有用性

A

Ⓑ

C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	心室中隔欠損症(VSD)閉鎖用の医療機器
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患:筋性部心室中隔欠損 使用目的:筋性部欠損の心室中隔欠損症に対し、経皮的に閉鎖栓を留置し閉鎖することを目的とする。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器:Amplatzer Muscular VSD Occluder 製造企業名:St.Jude Medical (AGA Medical Corporation) 輸入企業名:セント・ジュード・メディカル株式会社
外国承認状況	●米国:2007年9月7日 PMA 承認 【適応】 欠損孔が著しく大きく、閉鎖が妥当であると考えられる複合的な VSD(多量の左右短絡、肺高血圧、うっ血性心不全の臨床症状)を有し、解剖学的状態及び全体的な医学的状态に基づき、標準的な経心房又は経肺動脈アプローチによる外科的閉鎖術を施行するにはリスクが高いと考えられる患者に対して使用する。 経心房又は経肺動脈アプローチによる外科的閉鎖術の施行が高リスクとなる解剖学的要因を以下に示す。 ・左室切開又は広範な右室切開を要する ・外科的閉鎖術不成功の既往を有する ・心尖部又は前方に複数の筋性部 VSD(スイスチーズ様中隔欠損)を有する ・肉柱に覆われた後方心尖部 VSD を有する ●欧州:1998年2月24日 CE マーク取得 【適応】 経心房又は経肺動脈アプローチで心室中隔欠損を閉鎖する目的の医療機器であり、筋性部心室中隔欠損を閉鎖するために使用する。 その他、カナダで 2001 年に、オーストラリアで 2006 年に承認されている。

【対象医療機器の概要】

本品は、心室中隔欠損(VSD)閉鎖用の医療機器であり、心室中隔下位に位置する筋性部欠損の心室中隔欠損症に対して、経皮的もしくは開胸下経右室心筋的に閉鎖を行う際に使用する。特に、全身状態が悪く、人工心肺装置を用いた外科的閉鎖術を行うことが、解剖学的、技術的な面からハイリスク若しくは困難であると考えられるような筋性部心室中隔欠損を閉鎖する際に使用する。本品は、自己拡張型のインプラント部(閉鎖栓)と、閉鎖栓を病変部へ運ぶデリバリーシステムからなる。閉鎖栓はワイヤーで編み込まれた 2 枚のディスクから構成され、内部に血栓形成を促すポリエステル製のシートが封入されている。

【対象疾患について】

筋性部欠損の大きな心室中隔欠損は、乳児早期より心不全をきたし、一次的根治術が困難な症例が見られる。その場合には、肺動脈絞扼術を行った後に、パッチ閉鎖術を行う。心尖部に見られる心室中隔欠損の場合には、完全閉鎖が難しく、有意な残存短絡のため、再手術を必要とすることもしばしばである。全例において、乳児期に自覚症状が出現し、治療に難渋するケースが多い。

日本先天性心臓血管外科手術データベースによる集計によれば、2010 年に外科的な多孔性心室中隔欠損手術が 20 例に対して行われているが、このうち筋性部欠損例は 50%(10 例前後)と推測される。また多孔性心室中隔欠損閉鎖が困難なため単心室修復を行わざるを得ない症例が同程度残存すると推測されるが、これに関してはデータがない。

【医療上の有用性について】

筋性部欠損の心室中隔欠損症に対する既存治療は、外科的閉鎖術であるが、患者の全身状態や解剖学的な見地から、外科的治療がハイリスクまたは困難な症例が存在する。このような症例に対しては、少数であるが他の閉鎖用医療機器を適応外で用いる、又は個人輸入した未承認機器を用いた治療が試みられている。本品は、このような症例に対して、より適切な医療を提供するために必要なものである。

FDA の審査報告書概要によると、本品の米国における多施設共同臨床試験において、解剖学的状態および全体的な医学的状态に基づき、標準的な経心房又は経肺動脈アプローチによる外科的閉鎖術を施行するにはリスクが高く、本品を用いた閉鎖により臨床症状が改善されると考えられる心室中隔欠損症(多量の左右短絡、肺高血圧、うっ血性心不全の臨床症状)を有する患者に対する有効性と安全性の評価が行われた。独立評価委員会により遡及的にハイリスクと判断された患者 41 例のうち 38 例が実際に本品の施行術を受けた。38 例中、術後に 2mm 以下のシャントしか残らなかった症例は 29 例(76.3%)であり、47 件の施行術のうち、手技が成功

したのは 39 件(83%)、2mm 以下のシャントしか残らなかった症例は 38 件(80.9%)であった。

術後 12 ヶ月でのフォローアップができた患者は 30 例であり、そのうち超音波による画像評価ができたのは 25 例であるが、画像上の成功率は 25 例／25 例(100%)であった。また、術後 12 ヶ月の時点で、43.8%の症例では、大きな有害事象や、顕著なシャントもなく、本品が維持されていた。

本試験については、事前に、検証すべき仮説がたてられておらず、また統計学的計画も立てられていないなどの問題点はあるものの、FDA は本試験の高リスク集団における患者の全般的な健康状態を鑑みて、これらの結果が本品の有効性及び安全性の裏付けとなると判断している。

【諸外国における使用状況について】

2010 年 6 月～2011 年 5 月に使用された本品の数量は 1371 個であり、米国において 614 個、EU において 274 個が使用されている。

【我が国における開発状況】

経皮的に心室中隔欠損を閉鎖する製品は未導入である。

【検討結果】

筋性部欠損の心室中隔欠損症に対する既存治療は、外科的閉鎖術であるが、患者の全身状態や解剖学的な見地から、外科的治療がハイリスクまたは困難な症例が存在する。このような症例に対して、我が国で適応を取得している閉鎖用医療機器はない。対象疾患は生命に重大な影響がある致死的な先天性心疾患であることから、適応疾病の重篤性は、A であると判断した。また「医療上の有用性について」で示した通り、外科的治療がハイリスクまたは困難な症例に対して有効性と安全性の評価が臨床試験で行われており、欧米で承認され、一般的に使用されている。したがって、欧米において承認されており、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より優れていることから、医療上の有用性は B と判断した。

適応疾病の重篤性 (A) B C

医療上の有用性 A (B) C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	冷凍凝固カテーテルアブレーションシステム
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 発作性心房細動、房室結節リエントリー性頻拍 (①Arctic Front は発作性心房細動のみ) 使用目的等： 冷凍凝固カテーテルアブレーションシステムは薬剤抵抗性の不整脈患者に対し、経静脈的にクライオカテーテルを導入し、冷凍凝固療法を行って不整脈源となる心筋組織を破壊する頻脈性不整脈の根治療法である。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器：①Arctic Front ②Freezor ③Freezor Xtra ④Freezor MAX ⑤Achieve ⑥FlexCath ⑦CryoConsole 製造企業名： Medtronic Inc. 輸入企業名：日本メドトロニック株式会社
外国承認状況	●米国： ①Arctic Front ・2010年12月7日PMA承認 【適応】薬剤抵抗性発作性心房細動 ②Freezor ・2003年4月17日PMA承認 【適応】房室結節リエントリー性頻拍 ③Freezor Xtra ・2004年6月10日PMA承認 【適応】外科的心筋焼灼術全般 ④Freezor MAX ・2010年12月7日PMA承認 【適応】薬物抵抗性発作性心房細動 ⑤Achieve ・2011年3月18日510K取得

	【適応】本品は、カテーテル遠位端に備える複数の電極から取得される心電位によって、心房部位の構造を電気生理学的に捉えるために使用するマッピングカテーテルである。 ⑥FlexCath ・2010年8月3日 510K 取得 【適応】本品は、カテーテルを経皮的に心臓血管系及び心腔内へ挿入する際に用いるシースである。 ⑦CryoConsole ・2009年7月7日 PMA 承認 【適応】本品は、「Freezor MAX 冷凍凝固アブレーションカテーテル」及び「Arctic Front 冷凍凝固アブレーションカテーテル」などに接続し、カテーテル遠位部を冷却させることでこれに接触する心筋組織を冷凍凝固させるために使用する冷凍凝固用ジェネレータである。 ●欧州： ①Arctic Front ・2005年7月14日 CE マーク取得 【適応】発作性心房細動に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療 ②Freezor ・2001年3月14日 CE マーク取得 【適応】不整脈疾患に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療 ③Freezor Xtra ・2004年6月10日 CE マーク取得 【適応】不整脈疾患に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療 ④Freezor MAX ・2003年4月30日 CE マーク取得 【適応】不整脈疾患に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療 ⑤Achieve
--	---

	・2010 年 8 月 24 日 CE マーク取得 【適応】本品は、カテーテル遠位端に備える複数の電極から取得される心電位によって、心房部位の構造を電気生理学的に捉えるために使用するマッピングカテーテルである。 ⑥FlexCath ・2007 年 12 月 12 日 CE マーク取得 【適応】本品は、カテーテルを経皮的に心臓血管系及び心腔内へ挿入する際に用いるシースである。 ⑦CryoConsole ・2007 年 3 月 12 日 CE マーク取得 【適応】本品は、「④Freezor MAX 冷凍凝固アブレーションカテーテル」及び「①Arctic Front 冷凍凝固アブレーションカテーテル」などに接続し、カテーテル遠位部を冷却させることでこれに接触する心筋組織を冷凍凝固させるために使用する冷凍凝固用ジェネレータである。
【対象医療機器の概要】 本品は、冷凍凝固カテーテルアブレーションテクノロジーを利用した経皮的カテーテルアブレーションシステムである。本システムには、2 種類の冷凍凝固アブレーションカテーテル、①Arctic Front 及び Freezor シリーズ（②Freezor、③Freezor Xtra 及び④Freezor MAX）、⑤Achieve マッピングカテーテル、⑥FlexCath ステアラブルシース並びに⑦CryoConsole が含まれる。 上記の冷凍凝固アブレーションカテーテルは⑦CryoConsoleに接続し、⑥FlexCathステアラブルシース（カテーテルイントロデューサー）を介して経静脈的アプローチによって心腔内に送達される。⑦CryoConsoleはカテーテル内腔における冷却剤（亜酸化窒素:N₂O）の注入、回収及びそれらの表示系を統御する。また、心腔内にカテーテルを配置する際に、心電位などの標的部位の電気生理学的情報を取得するために、⑤Achieveマッピングカテーテルを使用する。本システムは、不整脈源となる心筋組織を冷凍壊死させることで、当該部位を電氣的に隔離するために使用するものである。	
【対象疾患について】 1. 発作性心房細動 心房細動の要因は様々で、心筋の線維化、虚血に伴う病態（高齢化、虚血性心疾患、心	

筋症、心筋炎など)、心房の負荷及びそれによる拡大に伴う病態 (弁膜症など)、心筋不応期の短縮をもたらす病態 (迷走神経緊張、甲状腺機能亢進など) があげられる。また、器質的異常や基礎疾患を認めない場合 (孤立性) もある。

症状としては、心房収縮の欠如に伴う心拍出量の低下、脳梗塞の塞栓源としての心房内血栓の形成、絶対性不整脈、しばしば頻脈となり動悸、息切れを呈することがあげられる。心房細動だけでは、非致命的疾患であるが、心原性脳梗塞を合併すれば致命的ともなり、生存しても QOL の著しい低下を招くとともに、心拍出量の低下に伴い心不全の助長因子ともなる。

日本での調査によると、40 歳以上における心房細動の頻度は 0.9%であり、(Inoue H, et al. Int J Cardiol. 2009;137:102-7) 日本の総人口を 1 億 2000 万人とすれば、心房細動患者の総数は約 80 万人になる。現在のところ心房細動患者の全てがカテーテルアブレーション治療の対象とはならないが、このうち薬物治療抵抗性で心房細動による QOL 低下が著しい場合が対象となると考えられる。

一般的に心房細動の病期分類として、発作性、持続性、永続性に分けられる。その内、発作性心房細動は 1 週間以内に自然停止する心房細動と定義されるが、これは心房細動の中でも比較的病初期と考えられ、不整脈発生持続における肺静脈筋層からの反復興奮の役割が大きい。すなわち、肺静脈隔離術の効果が最も期待できる病態である。心房細動患者の中で、発作性心房細動の占める割合は 30%と推測されている (AFFIRM trial: N Engl J Med2002;347:1825-33)。

2. 房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT)

房室接合部周囲の二重房室伝導路に起因して、二重房室伝導路を介したリエントリー性の頻拍発作を生じる。通常は致命的ではないが、動悸、呼吸困難、胸部痛、不安、失神などを含む多彩な症状の原因となる。

米国では 57 万人が上室性頻拍 (SVT) に罹患しているとされ、SVT のうち 56%が房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT) である。SVT の発生率と有病率は年齢とともに増加し、65 歳以上では症候性 SVT の発生が 65 歳未満に比べて 5 倍多いと報告されている。女性では AVNRT の発症率は男性の 2 倍に達する。(出典: 不整脈治療の The Basics 臨床に役立つ電気生理学)。日本における AVNRT の患者数は対人口比で算出すると (米国 3 億 1500 万人、日本 1 億 2000 万人とする) 121,600 人と推定される。また本邦では年間に約 50 名の小児の AVNRT 患者に高周波アブレーションが施行されている。

【医療上の有用性について】

1. 発作性心房細動

心房細動に対するリズムコントロール治療法は多岐にわたるが、その中で第一選択治療法として薬物治療があげられる。洞調律に復帰させ、これを維持するためには一般的に Vaughan Williams 分類の I 群薬 (Na チャネル遮断薬)、あるいは III 群薬 (活動電位持続時間を延長させる薬剤) が使用されるが、これらはいずれも心房細動を根治させる薬剤ではなく、また一時的に効果が得られたとしても 1 年以上の長期予後を見ると、半数以上が再発することが知られている。したがって、再発のたびに薬物の変更を余儀なくされ、また多種の抗不整脈薬を長期にわたって投与する必要がある。さらに催不整脈性や陰性変力作用など抗不整脈薬の持つ重大な副作用が特に心不全、虚血性心疾患など重篤な病態で出現しやすく、しばしば突然死や心不全などの重大な転帰を招く。

一方、近年普及している高周波アブレーションは根治療法の一つであり、薬物治療に比べ洞調律維持に優れている。心房細動は非常に早い巣状興奮がトリガーになることが知られており、その多くは肺静脈近位部に迷入する心房筋が起源である。このことから、心房細動アブレーションでは肺静脈前庭部を含む広範囲肺静脈隔離術が基本術式になっている。しかしながら、現在使用されている高周波アブレーションでは肺静脈周囲を点状に焼灼することしかできず、これを繰り返すことによって円周状の連続した焼灼ラインを作成している。したがって、手技時間、高周波通電時間、透視時間がある程度長くなることは回避できず、また複雑な解剖学的構造物に対して繊細なカテーテル操作が必要となり、肺静脈完全隔離には高い技術が要求される。

これに対して①Arctic Front を用いた冷凍凝固アブレーションでは、肺静脈入口部にバルーンを押し当て入口部組織を全周にわたって一気に冷凍壊死させるため、肺静脈の完全隔離が比較的容易にしかも短時間で行えるのが利点である。その結果、手技時間が大幅に短縮され、合併症の出現率が低下することが報告されている。冷凍凝固アブレーションと高周波アブレーションを比較した報告 (Kojodjojo P et al. Heart. 2010;96:1379-84) によると冷凍凝固アブレーションは高周波アブレーションに比べ、ほぼ同等の急性期および慢性期効果が得られ、また総手術時間、透視時間ともに約 50%前後に短縮されていた。また合併症に関しても冷凍凝固アブレーションで一過性の横隔神経麻痺がやや多かったものの、心タンポナーデ、肺静脈狭窄、左房-食道瘻、脳梗塞などの重篤な合併症の出現率は高周波アブレーションと同等か低値であった。冷凍凝固アブレーション治療と有効性を確認できた薬物治療の有用性を比較した無作為割り付け試験 (STOP-AF 試験) でも冷凍凝固アブレーションの高い有効性と安全性が報告されている。これまでにバルーン形状をもつ同様なアブレーションカテーテルが開発され (Hot-balloon、超音波をエネルギー源とするバルーンなど) 治験的に使用されてきたが、いずれも肺静脈狭窄や左房-食道瘻などの重篤な合併

症の発生が増加する可能性が指摘されたため、開発中止や中断を余儀なくされている。バルーンカテーテルを用いたアブレーションでは冷凍凝固法はこれまでにない安全な方法と判断される。なお、STOP-AF 試験では①Arctic Front を用いた冷凍凝固アブレーションにより肺静脈隔離が完成されなかったケースが各肺静脈で 4-9%存在した。これに対して、バルーンカテーテルによる焼灼後に残存した肺静脈-左房間の伝導 Gap に対して④Freezor MAX を用いて隔離を完成することが可能であった。

2. 房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT)

現在 AVNRT に対してはカテーテルアブレーションが第一治療法と位置付けられている。これはアブレーションの根治療法としての有効性が非常に高く、また合併症の出現が低いことによる。AVNRT のアブレーションの標的は房室結節遅伝導路であり、この遠位端は Koch 三角後方、すなわち冠状脈洞入口部付近に存在する。しかし、房室結節や Koch 三角の解剖は個人差があるため、焼灼部位が上方に変位し、通電により房室結節下位共通路やヒス束に障害を与える危険を払拭することはできない。高周波アブレーションによる房室ブロックの発生率は 1%前後であり、決して高くはないが、一旦房室ブロックが発生すると恒久的ペースメーカーの植込みが必要となるため、患者の QOL が損なわれ、また生涯にわたるペースメーカー管理が必要となる。また、AVNRT は女性に多い疾患であり、その中でもいわゆる Child-bearing age(20-30 歳代)に好発する。このことから本合併症は極力回避する必要がある。Freezor シリーズを用いた冷凍凝固アブレーションでは、段階的に温度設定を変更することにより、恒久的な房室ブロックを予測することができる(クライオマッピング)。一過性の伝導障害が出現する領域へのアブレーションを回避することによって、恒久的房室ブロックの発生を抑制できる。上室性頻拍 (SVT) に対する冷凍凝固アブレーションの有用性を検討した FROSTY 試験ではクライオマッピングにより、AVNRT における房室ブロックの発生をほぼゼロに抑えられることが証明された。欧米では小児科領域においても、AVNRT に対する冷凍凝固アブレーションがルーチンに行われている。後ろ向き観察試験や前向き登録試験の報告が多数認められるが、これらを勘案すると小児においても冷凍凝固アブレーションは高周波アブレーションと同等な有効性が示され、さらに特記すべきこととして恒久的な房室ブロックが 1 例も認められなかった。小児でも本法の高い安全性が証明されている。

【諸外国における使用状況について】

- ①Arctic Front 全世界で約 30,000 本
- ②Freezor 全世界で約 11,000 本
- ③Freezor Xtra 全世界で約 70,000 本

④Freezor MAX 全世界で約 8,000 本

⑤Achieve 全世界で約 900 本

⑥FlexCath 全世界で約 1,400 本

⑦CryoConsole 全世界の約 900 施設での販売実績がある。

【我が国における開発状況】

我が国において、発作性心房細動及び房室結節リエントリー性頻拍に用いる冷凍凝固カテーテルアブレーションテクノロジーを利用した経皮的カテーテルアブレーションシステムは未導入である。

【検討結果】

バルーンカテーテル（①Arctic Front）を用いた冷凍凝固アブレーションは従来法と比較して、心房細動に対する基本的な治療目標である肺静脈隔離をより短時間で達成することができ、これによりカテーテル手技あるいは頻回の高周波通電に伴う合併症の発生を抑制し、透視時間を短縮することができる。これまでに開発された肺静脈隔離を目的とした他のバルーンカテーテルは重篤な合併症の発生が報告されているが、冷凍凝固アブレーションではこの問題点が克服されている。従って、本システムを用いた心房細動に対する冷凍凝固アブレーションは画期的な方法であり、速やかな導入が望まれる。なお、これまでの報告では特に右肺静脈のアブレーションで一過性横隔神経麻痺の出現が報告されているが、これもクライオマッピングの併用により低減できると考えられる。

Freezor シリーズを用いた AVNRT に対するアブレーションでは、成人および小児においても、従来法と比較して有効性は同等であるが、特に房室ブロックを回避できるという点で安全性に優れている。従って、特に房室ブロックの発生が危惧される症例（Short Koch 三角例、Koch 三角の後方での焼灼が無効な例、リセッション例、若年者）に対しては冷凍アブレーションの臨床的有用性が高いことから、早期の現場への導入が望まれる。また①Arctic Front を用いた心房細動のアブレーションで肺静脈隔離の成就が困難な症例でも、Freezer カテーテルを補完的に使用し隔離を完成させることができる。

なお、肺静脈隔離術は循環器専門施設では一般的に行われている技術であることから、使用にあたっての施設基準、使用ガイドラインを新たに策定する必要はない。一方、バルーンカテーテルを使用するアブレーションは本邦では新規技術であることから、使用者のトレーニングについて検討する必要がある。

これら頻拍性不整脈は生命に直接影響を与えることは少ないが、病気の進行が不可逆的で QOL を著しく低下させる可能性があるため、疾患の重篤性を B、バルーン形状のカテー

テルを用いた一括的な肺静脈隔離術はこれまでに無い新たな治療法であり、有効性、安全性にも優れているものの、高周波アブレーションを用いた既存の治療法があるため、医療上の有用性を B と判定した。

適応疾病の重篤性

A

B

C

医療上の有用性

A

B

C

ワーキンググループによる評価(案)

選定候補品の名称	経頭蓋反復磁気刺激(rTMS)によるうつ病治療装置
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 難治性のうつ病性障害(単極型) 使用目的： 難治性のうつ病性障害(単極型)患者の前頭葉前部に経頭蓋磁気刺激を適用することによって、うつ病を改善することを目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： MAGPRO RD 製造企業名： Tonica Elektronik A/S 輸入企業名： インターリハ株式会社 ※本品は国内において、中枢神経又は末梢神経を刺激して生体の誘発反応の検査に用いる医療機器「マグプロ R30」として 2012 年に認証されている。
外国承認状況	●欧州:2011 年 10 月 14 日 CE マーク取得 【適応】 成人のうつ病性障害患者で、現在のうつ病エピソードに対し、2種類の抗うつ剤の最小有効量及び期間以上の投与によっても、満足いく改善が得られなかった患者を対象とする。

【対象医療機器の概要】

瞬間的に電流をコイルに流し、それによって形成される磁場に伴う誘導電流により、主として大脳皮質の神経軸索を刺激し、刺激部位や刺激頻度に応じて非侵襲的に大脳皮質の活動性を変化させることができる。本品は、次の機器から構成される。

- ・ Mag Pro スティミュレーター及び台車(マグプロ R30, ホルダーつき台車)
- ・ Motor Threshold 決定用コイル(コイル C-B60)
- ・ 治療部位のマーキング用品(コイル C-B60 用マーキングプレート、マーキング用ペン、キャップ、定規)
- ・ 患者の頭部の固定用具(治療用チェア、バキュームポンプ、バキュームピロー、スーパーフレキシブルアーム)
- ・ うつ病治療用コイル(コイル Cool-B65 とコイルクーラーユニット)
- ・ 絶縁変圧器

【対象疾患について】

うつ病性障害の症状は、抑うつ気分、興味又は喜びの著しい喪失、体重又は食欲の変化、睡眠障害、無価値観又は自責感、自殺念慮又は自殺企図、疲労感又は気力の減退、思考力や集中の減退又は決断困難、精神運動性の焦燥又は抑制等であり、その重症度により軽症、中等症、重症に分類される。これに対し種々の抗うつ薬の単独及びそれらを組み合わせたオーギュメンテーション療法や認知行動療法が実施されているが、抗うつ薬を用いた治療法の寛解率は 50～70%に留まるため、抗うつ薬治療抵抗性うつ病の治療が臨床的に重大な課題となっている。この難治性の症例には、後に躁病相を呈して双極性障害と診断が変更される症例があるなど異種性が存在する。この異種性の中には、本品の対象疾患となる難治性の大うつ病性障害(単極型)が存在し、これに対する既存の治療法に修正型電気けいれん療法(以下、「mECT」という。)がある。

現在、うつ病の診断や重症度は面接によって臨床精神病理学的に判断され、世界的にも客観的補助診断法が確立されていないが、本邦では、先進医療として光トポグラフィーによるうつ症状の補助的診断法が実施されている。

また、本邦におけるうつ病患者数は約 695,000 人と報告されており(厚生労働省「患者調査」2008 年 10 月)、そのうち抗うつ薬治療抵抗性うつ病患者は全体の約 3 割(JCPTD(一般社団法人うつ病の予防・治療日本委員会)調べ)の約 208,500 人と推定される。

【医療上の有用性について】

抗うつ薬治療抵抗性うつ病は自殺リスクが高く、貧困妄想などの精神病症状を有する率も高い。従来から有効性の高い治療法として mECT が用いられているが、麻酔薬と筋弛緩薬の処置下で実施するため、麻酔科医を確保する必要があるため、実施できる精神科医療施設が限定される。また、副作用として、健忘を残すことが多い。一方、抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する経頭蓋反復磁気刺激(以下、「rTMS」という。)(左前頭葉背外側の神経活動を興奮させる 10Hz 以上の高頻度 rTMS を意識清明下で実施)については、二重盲検試験で有効性が検証されており、健忘を残すことがないと報告されている(Schutter, *Psycho Med* 39:65-75, 2009)。また、Fitzgerald らの報告によると、1Hz の低頻度の rTMS を右前頭葉背外側部に、10Hz の高頻度を左前頭葉背外側部にそれぞれ処置する 6 週間の治療により、Sham control 群(以下、「Sham 群」という。)に比して有意な改善効果が認められている(rTMS 群で 25 例中 11 例(44%)、Sham 群では 2 症例(8%))。また、寛解にまで至った症例の率は rTMS 群で 36%、Sham 群では 0%である。rTMS の有害事象には頭痛や頭皮不快感などがあげられるが、この方法では有害事象の発生に関して Sham 群と有意差がなく、高い有用性が示されている(Am J

Psychiatry 163:88-94, 2006)。この論文では低頻度と高頻度を逐次連続して処置しているが、左前頭葉背外側部への 10Hz 以上の高頻度 rTMS の処置が一般的であるので、この点についても考察する。右前頭葉背外側部を 1Hz の低頻度刺激することにより神経活動を抑制し、交連線維路を介して反対側の活性化を引出し (*Hanaoka et al, Neurosci Lett* 414:99-104, 2007)、抗うつ効果を導きだす一方、左側への高頻度刺激を組み合わせることで、抗うつ効果を損なうことなく、左側への高頻度刺激の回数を減らせる可能性がある (*Blumberger et al, World J Biol Psychiatry* 13:423-435, 2012)。また、一般に高齢化するとけいれん閾値が低下する傾向が認められるため、抗うつ薬治療抵抗性的高齢者のうつ病に rTMS の慢性反復療法がなされる場合に、前頭葉てんかんの準備性を高めるなどの想定外の副作用を起こす可能性が否定できないことから、脳波などをチェックしながら実施することが必要となるが、左側への高頻度刺激の回数を減らすことがその防止に役立つ可能性がある。

本邦においては、現在、二重盲検試験での rTMS の有効性や安全性等について評価を行った臨床研究報告がなく、有効症例の報告に限られている。rTMS 導入に当たっては、適切な有効性や安全性を評価するための臨床プロトコルの作成、適正使用のための実施体制の確立等について検討すべきである。

【諸外国における使用状況について】

本品は、検査用の医療機器としては、現在まで世界各国で約1,000台の納入実績がある。治療用の医療機器としては、欧州、オーストラリアで導入されており、現在までに約50台の納入実績がある。

【我が国における開発状況】

現在、国内で同様の rTMS によるうつ病を治療する医療機器は開発されていない。

【検討結果】

以上により、対象疾患を「成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等症以上のうつ病エピソードないし大うつ病性障害」とし、使用目的を、「成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等症以上のうつ病エピソードないし大うつ病性障害の患者の前頭葉背外側部に rTMS を適用することによって、うつ病を改善することを目的に使用する」とこととした場合、rTMS の適用となる対象患者の自殺のリスクが高く、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であることから、疾病の重篤性は B と判断した。

また、医療上の有用性については、mECT を用いた既存の治療法で問題となる全身麻酔・筋弛緩の必要性や処置後の副作用である健忘の発生を勘案すると、肉体的・精神的な患者負担の観点で既存の治療法より有用性が高いため、B と判断した。なお、本品の導入に当たっては、重症度や異種性に関する的確に診断を行う必要があることから、抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害（単極型）であるうつ病を的確に診断する医師の専門性が求められることに留意すべきである。

適応疾病の重篤性

A (B) C

医療上の有用性

A (B) C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	経頭蓋反復磁気刺激（rTMS）によるうつ病治療装置
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患：成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等症以上のうつ病エピソード又は大うつ病性障害 使用目的：経頭蓋反復磁気刺激（rTMS）により、前頭前野を中心とした神経ネットワークの機能を調整することによって抑うつ症状を軽減させることを目的に使用される。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： Rapid² 製造企業名： Magstim Inc. 輸入企業名： 株式会社ミュキ技研
外国承認状況	●米国： 未承認 ●欧州： 2012年11月23日 CE マーク取得 【適応】「治療、診断及び研究のために末梢神経及び大脳皮質を刺激することにより使用する」とされており、治療用途としては「薬物治療抵抗性大うつ病治療」が適応の一つとなっている。
【対象医療機器の概要】 ◆構成品 本体：メインユニット、電源ユニット、UI コントローラ、医療用ステップアップトランス 刺激コイル： アルファ 70 mm ダブルコイル、70 mm ダブルエアークールド BI コイル 付属品： 空冷ユニット、筋電図アンプ、コイル固定用スタンド、台車、治療用椅子 ◆動作原理 刺激コイルから発生した磁界により頭蓋内に渦電流を誘導し、脳神経細胞を刺激することにより、非侵襲的に大脳皮質の活動性を変化させる。刺激は単発又は反復的に出力することが可能である。治療に際しては、筋電計により測定した運動誘発電位(MEP)閾値で患者ごとの適切な刺激強度を決定する。空冷ユニットによりコイルの温度上昇を抑え、長時間の連続刺激が可能。	
【対象疾患について】 ◆概要 大うつ病性障害は、感情・思考(認知)・意欲におよぶ精神症状と多彩な身体症状からなり、数か月間にわたって持続する病相において、ほぼ一貫した症状が出現する。感情面では、「生氣	

感情の低下」としての抑うつ気分が出現するため、悲哀感が病的に亢進し、喜びや笑いの感情が失われる。認知面では思考の停滞が顕著となり、判断力や柔軟な思考力が顕著に低下し、集中困難となり、ケアレスミスや物忘れが出現する。認知内容も変容し、病的な自責が出現したり、過去へのとらわれが顕著となったりし、希死念慮や微小妄想へと発展することもある。意欲面では、欲動の低下が顕著となり、精神運動抑制の中で日常のセルフケアでさえ努力を要する状態となり、興味や関心が失われ、対人交流を避けるようになる。精神運動抑制が顕著になれば終日臥床して過ごすようになり、さらにエスカレートすると昏迷を呈する。また、「身の置き所のない」焦燥が病的に亢進し、不穏を呈することもある。身体面では強い倦怠感が特徴で、睡眠・食欲・性欲の障害に加えて、多彩な自律神経失調症状を呈する。その重症度により軽症、中等症、重症に分類される。治療には、種々の抗うつ薬の単独及びそれらを組み合わせたオーギュメンテーション療法や認知行動療法が実施されているが、抗うつ薬を用いた治療法の寛解率は50～70 %に留まる。この抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害には、後に躁病相を呈して双極性障害と診断が変更される症例があるなど、異種性が存在する。このように、重症度や異種性に関して的確に診断を行う必要があることから、抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害(単極型)であるうつ病を厳密に診断する専門性が求められる。

◆疫学調査

大うつ病性障害(単一エピソード及び反復性)の生涯有病率は、女性で10～25 %、男性で5～12 %と推定され、女性患者数は男性患者の約1.7倍で、女性は60～70歳代、男性は30～40歳代にピークがある(*Rush AJ, et al. Am J Psychiatry. 163 (11) 1905-17. 2006*)。本邦の治療対象患者(抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害)は210,600人と推定される(厚生労働省「患者調査」(2008))。

◆既存の治療法

抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害に用いられる修正型電気けいれん療法(mECT)は、昏迷や激越型、精神病性うつ病など最重度の症状を示す患者の一群や抗うつ薬抵抗性の思考抑制症状、精神運動抑制症状のために日常生活が著しく障害されている症例が適応となり、抗うつ効果が非常に大きい一方で、全身麻酔に伴う侵襲性や逆行性健忘、人工的なけいれん誘発に付随する心理的侵襲性などが問題視されている。また、1か月程度で終了する治療であるため、再発予防効果は不十分である。

◆予後

うつ病相は、未治療の場合に約6～13か月続き、やがて症状は消退し病前の状態に戻る。薬物療法を行うと約7割に効果があるが、3か月程度は病相が持続する。大うつ病エピソードの1年後の予後調査については、完全寛解が約40 %、部分寛解は約20 %であり、約40 %は依然

として多くの症状が残っている。

約 20 年の長期予後調査においても 15～19 %は就労困難であったり、慢性的に残遺症状が認められたりしており、単一エピソードの 50～60 %は2度目のエピソードを持ち、2回のうつ病相を経験すると、その 70 %は 3 回目のうつ病相を示し、3回目のうつ病相があると4回目のうつ病相を持つ可能性は 90 %であると推測されており、慢性反復性の予後を示す症例が半数程度であることが示唆されている。

【医療上の有用性について】

抗うつ薬治療抵抗性うつ病の治療は、従来から有効性の高い治療法として mECT が用いられているが、麻酔薬と筋弛緩薬の処置下で、無けいれん mECT を実施するため、麻酔科医の確保が困難であり、実施できる精神科医療施設が限定されている。また、副作用として、健忘を残すことが多い。

rTMS は一般的には左背外側前頭葉の神経活動を興奮させる 10 Hz 以上の高頻度 rTMS を意識清明下で実施するが、抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する有効性は二重盲検試験で検証され、健忘を残すことはない(*Schutter DJ, et al. Psycho Med. 39 (1) 65-75. 2009*)。また、右前頭葉背外側部を1Hz の低頻度刺激することにより神経活動を抑制し、交連線維路を介して反対側の活性化を引出し(*Hanaoka, et al. Neurosci Lett. 414 (2) 99-104. 2007*)、抗うつ効果を導きだす一方、左側への高頻度刺激を組み合わせることで、抗うつ効果を損なうことなく、左側への高頻度刺激の回数を減らせる可能性がある(*Blumberger DM, et al. World J Biol Psychiatry. 13 (6) 423-435. 2012*)。

◆臨床データ

本品は、Magstim 社の最新機種であり、同一機種を用いたうつ病に対するランダム化比較試験(RCT)による論文は現時点で報告されていないため、Rapid² と同一の型式を有する Super Rapid(前世代品)を用いた RCT 1)～2) 及び類似の他社製品(NeuroStar)を用いた、より大規模な RCT である 4)、5)を紹介する。

1) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験(*Fitzgerald PB, et al. Arch Gen Psychiatry. 60 (10) 1002-8. 2003*)

対象： 抗うつ薬治療抵抗性のうつ病性障害患者(60 症例)

方法： 20 症例ずつ3群にランダムに割り付け、薬物療法に加え、背外側前頭前野皮質(DLPFC)を刺激する以下の rTMS 刺激プロトコルを用いた。

主要評価項目： MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) スコア

rTMS 刺激プロトコール	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	100% RMT	20 (5s on, 25s off)	1,000	10	10,000
低頻度 rTMS	右 DLPFC	1Hz	100% RMT	5 (60s on, 60s off)	300	10	3,000
シャム rTMS	※45°の角度をつけて8の字ダブルコイルの1つを頭皮に接する。						

(有効性)

初めの 2 週間(平行群間二重盲検期)で、アクティブ群(高頻度 rTMS 及び低頻度 rTMS)がシャム刺激群に比べて有意に MADRS スコアが改善した。

(安全性)

アクティブ群において、刺激中の頭皮痛 11 %、刺激後の一過性頭痛を 10 %に認めたが、治療群間の差はなかった。rTMS 後に一過性の浮動性めまいを 2 名に認めた。有害事象のために脱落した症例、認知機能が悪化した症例は認められなかった。

2) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験(Loo CK, et al. Psychol Med. 37 (3) 341-9. 2007)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性のうつ病性障害の患者(40 症例)

方法: アクティブ(高頻度 rTMS)群(19 名)とシャム群(21 名)にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコールを用いた。

主要評価項目: MADRS スコア

rTMS 刺激プロトコール	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	110% RMT	30 (5s on, 25s off)	1,500	20 (2 weeks)	30,000
シャム rTMS	※チャージされていないコイルを頭皮にあて、1m 背後でチャージされたコイルで高頻度 rTMS と同刺激。						

(有効性)

初めの 2 週間(平行群間二重盲検期)で、アクティブ群がシャム群に比べて有意に MADRS スコアが改善された。

(安全性)

アクティブ群において、頭皮痛が 15 名、頭痛が 8 名、流涙が 4 名、眼瞼けいれんが 3 名、嘔気が 1 名、不安が 1 名、焦燥が 1 名、高揚感が 1 名認められた。シャム群においては嘔気が 1 名のみであり、有害事象を理由とした脱落例はなかった。

3) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験 (Mogg A, et al. *Psychol Med.* 38 (3) 323-33. 2008)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性の双うつ病性障害の患者 (59 症例)

方法: アクティブ (高頻度 rTMS) 群 (29 症例) とシャム群 (30 症例) にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコルを用いた。

主要評価項目: HAMD17 項目スコア (17-item Hamilton Depression Rating Scale)

rTMS 刺激プロトコル	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	110% RMT	20 (5s on, 55s off)	1,000	10 (2 weeks)	10,000
シャム rTMS	※Magstim 社の提供するシャム専用コイルを使用。						

(有効性)

初めの 2 週間 (平行群間二重盲検期) で、アクティブ群がシャム群に比べて HAMD17 項目スコアが改善傾向を示した。

(安全性)

シャム群の 1 名が最後の rTMS セッションを終えた 6 時間後に単回のけいれん様発作を起こしたが、シャム群の刺激との関連性は認められなかった。アクティブ群においては有害事象を理由にした脱落はなかった。シャム群においては 2 名が耳鳴りと浮動感を訴えて脱落した事例があった。

4) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験 (O'Reardon JP, et al. *Biol Psychiatry.* 62 (11) 1208-16. 2007)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性の双うつ病性障害の患者 (301 症例)

方法: アクティブ (高頻度 rTMS) 群 (155 症例) とシャム群 (146 症例) にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコルを用いた。

主要評価項目: MADRS スコア

副次評価項目: HAMD17 項目スコア

rTMS 刺激プロトコル	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	120% RMT	75 (4s on, 26s off)	3,000	20 (4 weeks)	60,000
シャム rTMS	※Neuronetics 社の提供する磁気シールドを施したシャム専用コイルを使用。						

(有効性)

4 週目の時点で、アクティブ群において主要評価項目の MADRS スコアがシャム群に比べて改善傾向を示した。副次評価項目である HAMD 17 項目において有意な改善が認められた。

（安全性）

アクティブ群における有害事象の最多項目は刺激部位の頭皮痛又は不快で 46.7 %であった。シャム群では 5.1 %の出現率であったけれども誘発の症例は認めなかったが、重篤な有害事象としては病状の悪化（希死念慮を含む）が挙げられた（アクティブ群で 0.6 %、シャム群で 1.9 %）。4週目の脱落率はアクティブ群 7.7 %、シャム群 8.2 %と両群で同様であった。

有害事象による脱落率はアクティブ群で 4.5 %、シャム群で 3.4 %となっており、頭皮痛による脱落が最多であった。また、抗うつ薬治療と比較し、脱落率は低く忍容性が高いという結果が認められた。

5) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験 (George MS, et al. Arch Gen Psychiatry. 67 (5) 507-16. 2010)

対象：抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害の患者（190 症例）

方法：アクティブ（高頻度 rTMS）群（92 症例）とシャム群（98 症例）にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコルを用いた。

主要評価項目：MADRS スコア

rTMS 刺激プロトコル	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	120% RMT	75 (4s on, 26s off)	3,000	20 (4 weeks)	60,000
シャム rTMS	※Neuronetics 社の提供する磁気シールドを施したシャム専用コイルを使用。						

（有効性）

アクティブ群の寛解率は 14.1 %でシャム群の 5.1 %に比べて有意に高かった。寛解のオッズ比は 4.2 倍であった。

（安全性）

両群における有害事象に差は認められず、最多項目は頭痛と刺激部位の不快であった。重篤な有害事象としては、けいれん誘発の症例は認めなかったが、アクティブ群で 1 名失神を認め、シャム群では妄想体験の出現が 1 名において報告された。脱落率はアクティブ群で 14 %、シャム群で 10 %と両群で同様であった。アクティブ群での有害事象を理由とした脱落率は 5.4 %あった。

これらの RCT から抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害に対する rTMS 治療は、忍容性は高いものの、有効性に関しては RCT 1)2)で有意な対プラセボ効果を示している一方で、RCT 3)では改善傾向は認められた。また、十分な有効性が示されなかった理由として、以下の点が考えられるが、本品は、思考抑制や精神運動制止に対する有効性が高く、不安焦燥に対する

鎮静効果は低いと評価されている。

- (1) サンプル数:いずれの研究も治療群ごとの被験者数が 20～30 名であり、十分な数とは言えない。
- (2) 総パルス数:NeuroStar の大規模 RCT 4)5)では 4 週間程度かけて 60,000 パルス程度の刺激を行っているが、Super Rapid の RCT 1)～3)では2週間で 10,000 パルス及び 30,000 パルスと刺激総量が不足している。
- (3) 評価時点:NeuroStar の大規模 RCT 4)では 2 週目まではプラセボと大差がついておらず、4 週目以降でプラセボとの有意差が認められているため、Super Rapidを用いて計画された RCT の 2 週間という評価時点が短すぎる可能性がある。
- (4) 刺激強度:NeuroStar の大規模 RCT 4)5)では 120 % RMT(安静時運動閾値)を刺激強度として採用しているが、Super Rapid では 100～110 % RMTを採用しているため、強度が不足している可能性もある。日本人を含む東アジアの人種では西洋人種と比較して RMT が 10～20 %程度高い傾向があるため、忍容性に関わる刺激強度の設定は重要と思われる。

【諸外国における使用状況について】

- ・検査用の医療機器としては、現在まで世界各国で約 1,000 台の納入実績がある。
- ・治療用途を含めて販売された台数(2012 年 11 月 23 日以降)は 95 台。(このうち、10 %が治療用としての使用が推定される。)
- ・ガイドラインとしては、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP: 生物学精神医学会世界連合)が、「脳刺激手法に関する特別調査委員会」を設けて定期的に治療指針を発表しており、2010 年に、The World Journal of Biological Psychiatry に指針を発表している。

(本指針の要旨)

- ・大うつ病での急性期治療として rTMS 使用を推奨しているが、第一選択ではなく、抗うつ薬治療抵抗性の症例に対して推奨。
- ・rTMS の有効性データは継続的に出ているため、治療の周波数、刺激側、刺激強度と持続時間を含め刺激のパラメータの選択は、最近の rTMS の文献に精通する精神科医によって行われること。
- ・実施に当たっては国際経頭蓋磁気刺激学会指針などを継承して行うこと。

【我が国における開発状況】

現在、国内で同様の rTMS によるうつ病を治療する医療機器は開発されていない。

【検討結果】

臨床試験委員会や倫理委員会から臨床研究プロトコルの承認を得て、同意の得られたうつ病患者に対する治療経験は蓄積されており、シャムコントロールを置いた二重盲検試験での rTMS の効果を評価した臨床研究報告はないものの、思考抑制や精神運動制止に対する有効性が高く、不安焦躁に対する鎮静効果は低いと評価されている。

これらの検討結果を踏まえ、対象疾患を「成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等度以上の抗うつ薬治療抵抗性のうつ病」とし、使用目的を、「成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等症以上のうつ病エピソードないし大うつ病性障害の患者の前頭葉背外側部に rTMS を適用することによって、うつ病を改善することを目的に使用する」とこととした場合、対象疾患患者の自殺のリスクが高く、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であることから、疾病の重篤性は B と判断される。また、治療効果は mECT とほぼ同等であるといえるが、全身麻酔・筋弛緩の必要がないことや処置後の副作用である健忘が生じにくいことなどを勘案すると、肉体的・精神的な患者負担の観点から既存の治療法より優れていると判断でき、医療上の有用性は B と判断される。

本品の導入に当たっては、重症度や異種性に関する的確に診断を行う必要があることから、抗うつ薬治療抵抗性のうつ病性障害（単極型）であるうつ病を的確に診断する医師の専門性が求められることに留意すべきである。米国精神医学会の治療ガイドライン 2010 にも記載されている必須の治療法であるので、早期に導入することが望ましいと判断した。

なお、日本うつ病学会は rTMS による大うつ病の治療ガイドラインを作成し、現在、日本精神神経学会 ECT 委員会 rTMS 作業部会において、このうつ病学会案を審議中であり、rTMS 療法を開始できる態勢が整いつつある。一方、個人輸入した rTMS 機器を使用して、自由診療ということで、何の制約もなく、うつ病治療を実施しているという憂慮すべき事態が出現していることから、学会のガイドラインを順守した安全な rTMS 療法を確立することが必須である。

適応疾病の重篤性

A

Ⓐ

C

医療上の有用性

A

Ⓐ

C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	CD34 陽性細胞の標識・分離システム
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患：同種造血幹細胞移植を必要とする、難治性白血病などの高リスク造血器悪性腫瘍、重症再生不良性貧血、原発性免疫不全症候群など予後不良の先天性疾患患者で、HLA 適合又は 1 抗原不適合のドナーが存在しない症例。 使用目的：同種造血幹細胞移植の際に移植片から T 細胞を除去することで移植片対宿主病（GVHD）を予防する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： ClinMACS (欧州) CliniMACS CD34 Reagent System (米国) 製造企業名： Miltenyi Biotec GmbH 輸入企業名： ミルテニーバイオテク株式会社
外国承認状況	●米国：HDE 申請中 ●欧州：CE マーク取得 CliniMACS Plus Instrument： 1997 年 11 月 14 日 CliniMACS Tubing Sets： 1997 年 12 月 3 日 CliniMACS CD34 Reagent： 1997 年 12 月 4 日 CliniMACS Tubing Sets LS： 1999 年 5 月 28 日 CliniMACS PBS/EDTA Buffer： 1999 年 7 月 30 日 【適応】 CD34 陽性細胞の分離
【対象機器の概要】 ◆構成品 本体： ClinMACS 付属品： ClinMACS チューブセット、CliniMACS チューブセット LS、CliniMACS CD34 試薬(以下「CD34 試薬」という。)、CliniMACS PBS/EDTA バッファー(以下「PBS/EDTA バッファー」という。) ◆動作原理 ① 超常磁性粒子による CD34 陽性細胞の標識 アフエレーシス採取液の入ったバッグに CD34 試薬を加えて反応させ細胞調整液とす	

る。

② CD34 陽性細胞の分離

超常磁性粒子で標識された CD34 陽性細胞は、細胞調整液が永久磁石を配した分離カラムを流れる際に分離カラム内に保持され、その他の細胞は分離カラムを通過し、排出される。

③ CD34 陽性細胞の洗浄・回収

分離カラムを PBS/EDTA バッファーで洗浄した後、磁場を解除し、CD34 陽性細胞を収集バッグに回収する。

【対象疾患について】

◆概要

白血病、悪性リンパ腫等の造血器悪性腫瘍では、初期治療として、多剤併用化学療法が用いられる。この治療による完全寛解導入率は比較的高いが、一度再発すると治癒に至る確率は極めて低い。初期治療不応例や再発例に対しては、骨髄移植を含む同種造血幹細胞移植が選択されることになる。

非腫瘍性疾患では、重症再生不良性貧血が同種造血幹細胞移植の適応となる。また、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、X 連鎖重症複合免疫不全症の原発性免疫不全症候群等の死に至るおそれのある重篤な先天性疾患には、同種造血幹細胞移植が有効とされている。

◆疫学調査

本邦では、現在年間約 3,000 例の同種造血幹細胞移植が行われている。血縁ドナー、非血縁ドナー、臍帯血ドナーなど、種々のドナーから移植することができるが、移植可能なドナーが得られない疾患が少なからず存在する。仮に、全移植数のうち 10 %に適切なドナーが見つけれない場合、年間約 300 例の患者が本要望の対象となると予想される（2011 年 10 月 13 日「第 32 回 厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会」資料）。

◆既存の治療法

同種造血幹細胞移植が最適の治療であり、血縁内に HLA 適合ドナーが存在する場合には、そのドナーから移植が行われる。血縁内に HLA 適合ドナーが存在しない場合、骨髄バンクや臍帯血バンクを対象にドナー検索が行われ、移植可能なドナーが見つければ、移植が行われる。しかし、移植可能なドナーが見つからない場合、化学療法、支持療法等の治療が行われるが、一般に治癒に至る確率は低い。

HLA 適合血縁者間移植は、すでに確立した治療手段となっているが、血縁者間で HLA が適合する確率は 25 %と低く、家族内でドナーが見つかる確率は 3 割程度である。一方、

骨髄バンクでは9割以上の患者にドナー候補を見つけることができるが、登録から移植までのコーディネート期間が6か月程度と長く、その間に病状が進み、移植に最適な時期を逸してしまうことが少なくないため、実際に移植が行われるものは6割程度にとどまっている。

臍帯血移植は、HLA-A,-B,-DRに関して、2抗原不適合まで、移植可能とされているため、容易にドナーとなる臍帯血ユニットを見出すことができる。しかし、生着不全の頻度が10～20%と高く、生着までに要する日数が長いため、重症感染症に罹患する確率も高い。成人においては、体重あたりの臍帯血の移植細胞数が少なくなるため、さらにこの傾向が強い。

【医療上の有用性について】

◆分離性能試験

米国のHDE申請資料として添付された臨床試験における本品の性能に関する試験では、84回の細胞調整が行われた。CD34陽性細胞の回収率（中央値）は66.1%、純度（中央値）は93.0%、T細胞の対数除去率（CD34陽性細胞分離後のアフエレーシス産物中の混入T細胞）（中央値）は4.78 logであり、除去率が高いことが示されている。

小寺班研究（「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」（平成15,16年度厚生労働科学研究費補助金（研究代表者 小寺良尚））においては26回の細胞調整が行われた。CD34陽性細胞の回収率（中央値）は63.8%、純度（中央値）は82.8%、T細胞の対数除去率（中央値）は4.19 logであり、除去率が高いことが示されている。

その他、6つの文献（Schumm M, et al. *Journal of hematotherapy*. 1999 など）からも、CD34陽性細胞分離後の回収率（中央値）は60%以上、純度（中央値）は80%以上、であり、CD34陽性細胞を選択的に分離採取することが可能であり、T細胞の対数除去率（中央値）は、4.00 log以上の減少が認められおり、除去率が高いことが示されている。

◆臨床データ

本品の有効性及び安全性に関する試験として、米国のHDE申請に使用された臨床試験がある。44人の第一又は第二完全寛解期の急性骨髄性白血病（AML）患者を対象にHLA一致血縁ドナーからの移植が行われ、無再発生存率を主要評価項目とした。

その結果、6か月後の無再発生存率は81.8%であり、ヒストリカルコントロール群と比較して有意な差は認められなかったが、1年後の慢性移植片対宿主病（GVHD）の発症率については、ヒストリカルコントロール群に比べ有意に低いことが示された（Bayraktar

UD, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19 (6) 898-903. 2013, Pasquini MC, et al. *J Clin Oncol.* 30 (26) 3194-3201. 2012, Devine SM, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17 (9) 1343-1351. 2011)。

その他、成人及び小児の患者に対して、以下の通り数多くの文献が報告されている。

- ① 大量 CD34 陽性細胞純化移植法を主体とした HLA 半合致移植の成績 104 例(急性骨髄性白血病 (AML) : AML 67 例、急性リンパ球性白血病 (ALL) : 37 例) をまとめた研究が報告された。移植後に免疫抑制剤を投与しないにも関わらず Grade II 以上の急性 GVHD を認めた症例は、評価可能な 100 例中 8 例のみであった。寛解期に移植を受けた症例の 2 年無イベント生存率は、AML 症例で 48 %、ALL 症例で 46 %と良好であったが、非寛解期で移植を受けた症例では 4 %と不良であった (Aversa F, et al. *J Clin Oncol* 20. 23 (15) 3447-54. 2005)。
- ② HLA 半合致血縁ドナーから T 細胞を除去した末梢血幹細胞移植を受けた急性白血病患者 266 例 (AML 173 例、ALL 93 例) を対象とした後ろ向き研究が実施された (177 例で T 細胞除去のために本品が使用された)。Grade II 以上の急性 GVHD 発症率 (AML 5 %, ALL 18 %) 及び慢性 GVHD 発症率 (AML 10 %, ALL 19 %) は極めて低かった。移植 2 年後での移植関連死亡率、再発率、無白血病生存率を調査した研究結果から、寛解期の高リスク急性白血病への HLA 半合致移植は有効であることが示された (Ciceri F, et al. *Blood.* 112 (9) 3574-81. 2008)。
- ③ HLA 半合致血縁ドナーから T 細胞を除去した造血幹細胞移植を受けた、16 歳以下の ALL 患者を対象とした後ろ向き研究においては、36 施設 127 症例 (CR1 (第一完全寛解期) 22 例、CR2 (第二完全寛解期) 48 例、CR3 (第三完全寛解期) 32 例、非寛解 25 例) が登録された。Grade II 以上の急性 GVHD を認めた症例は、102 例中 22 例 (22 %)、慢性 GVHD を認めた症例は、評価可能な 84 例中 14 例 (17 %) のみであった。移植 5 年後での無白血病生存率は、CR1 30 %、CR2 34 %、CR3 22 %及び非寛解 0 %であり、無白血病生存率が高く、再発率が低いことが示された (Klingebiel T, et al. *Blood.* 115 (17) 3437-46. 2010)。
- ④ 小児急性白血病患者 (34 例) を対象に、HLA 半合致血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植が実施された。このうち 26 例で本品が使用された。その結果、31 例 (91 %) で生

着が得られ、このうち 9 例 (29 %) で急性 GVHD (Grade II 以上は 4 例 13 %) を発症した。慢性 GVHD は 25 症例中 3 例 (12 %) で見られ、生存率は 2 年で 26 %、3 年で 23 %であった。26 例の死因の内訳は、再発 14 例、感染症 10 例、肺炎 1 例及び脳・肺出血 1 例であった (*Marks DI, et al. Br J Haematol. 134 (2) 196-201. 2006*)。

- ⑤ 小児 39 例の造血器悪性腫瘍及び原発性免疫不全症候群などの非腫瘍性疾患に対して、HLA 半合致血縁ドナーから、CD34 陽性細胞純化移植が実施された。36 例で、CD34 陽性細胞 (20.7×10^6) /kg、CD3 陽性 T 細胞 (15.5×10^3) /kg が投与された。36 例で、ドナー由来の生着が認められた。GVHD に関しては、Grade I 5 例、Grade II 1 例であった。評価可能な 38 例のうち、15 例は無病生存しているが、13 例は再発で死亡、10 例は移植関連で死亡した。移植可能なドナーが得られない小児においては、CD34 陽性細胞純化移植は、有望な治療手段と考えられた (*Handgretinger R, et al. Bone Marrow Transplant. 27 (8) 777-83. 2001*)。

- ⑥ 小寺班研究 (「骨髓等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」(平成 15,16 年度厚生労働科学研究費補助金 (研究代表者 小寺良尚)) においては、HLA 不適合血縁患者移植の課題である生着不全及び GVHD の現行リスクを回避させるため、本品を用いて CD34 陽性細胞を選択的に分離し、T 細胞を除去することで HLA2,3 抗原不一致血縁患者間移植の安全性及び有効性の検討が行われた。移植後 35 日以内の生着率を主要評価項目として評価したところ、移植後 35 日の生着率 : 6/6 例 (100 %) であり、GVHD の発症頻度及び程度は、急性 GVHD 2/6 例 (Grade I) であった。早急に移植が必要な患者や、適当なドナーが存在しない患者に対する HLA2,3 抗原不一致血縁ドナーからの移植は、CD34 陽性細胞純化法を適用することで、GVHD 発現率が改善でき、十分な生着が得られることが示された。

以上、海外においては数多くの文献により、本品による CD34 陽性細胞の高い分離性能が認められ、医療上の有用性が示されている。また、小寺班研究から日本人において、有用な治療法であることが示されている。

移植可能なドナーが見つからない場合には化学療法、支持療法等の治療が行われるが、一般に治癒に至る確率は低いことから、移植可能なドナーが見つからない場合については、本品の医療上の有用性は高いものと評価できる。

【諸外国における使用状況について】 ・装置本体は累計で 757 台が販売されている（2011 年末現在）。 ・2012 年においては、全世界で本体が 36 台、チューブセットが 1,787 製品、チューブセット LS が 1,639 製品、CD34 試薬が 2,770 製品、PBS/EDTA バッファーが 11,664 製品、販売されている。	
【我が国における開発状況】 現在、本邦において薬事承認された CD34 陽性細胞分離装置は存在しない。	
【検討結果】 本品の対象となる難治性白血病などの高リスク造血器悪性腫瘍、重症再生不良性貧血、原発性免疫不全症候群など予後不良の先天性疾患患者は、生命に重大な影響がある致死的な疾患であることから、適応疾病の重篤性は A と判断される。 また、GVHD の原因となるドナー T リンパ球を体外で除去する装置は、現在本邦において薬事承認された CD34 陽性細胞分離装置は存在しないことに加え、血縁内に HLA 適合ドナーが存在しないことが多いため、一般に治癒に至る確率は低い。これらのことから、移植可能なドナーが存在せず、また、臍帯血移植等が適用されない場合については、従来の化学療法や支持療法等も十分な効果が期待されないため、医療上の有用性は A と判断される。 本品は、米国において HDE 申請中であり、欧州では CE マークを取得している。回収率、CD34 陽性細胞の純度、T 細胞除去率が優れており、医療上の有用性は高いと判断されることから、本邦においても早期導入に対する医療上のニーズは高いと考えられる。ただし、本品の導入に当たっては、実施施設要件、医師に対する技術要件等についても学会等と協力して検討すべきである。	
適応疾病の重篤性 A B C	医療上の有用性 A B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	抗菌性脳脊髄用シャント
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： (1) 水頭症 (2) 脳内出血、外傷、外科手術等による頭蓋内圧の亢進 使用目的： (1) 水頭症治療として行われる髄液短絡術(シャント術)等の際に脳脊髄液を他の部位に誘導するために使用するカテーテルである。通常、水頭症治療用シャントバルブ等と組み合わせて使用される。 (2) 増大した頭蓋内圧の現象、測定及び制御を行うため脳室脳脊髄液を体外に排出するドレナージカテーテルである。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： (1) CODMAN Bactiseal Catheter (2) CODMAN Bactiseal EVD Catheter 製造企業名： Codman & Shurtleff, Inc. 輸入企業名： ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
外国承認状況	(1) CODMAN Bactiseal Catheter ●米国:2001年10月1日 510k 取得 ●欧州:1998年4月27日 CEマーク取得 【適応】脳脊髄液の排出又はシャントが必要とされる際に、シャントシステムの一部として水頭症の治療に使用される。 (2) CODMAN Bactiseal EVD Catheter ●米国:2002年7月29日 510k 取得 ●欧州:2003年6月12日 CEマーク取得 【適応】適合する他の機器と併用して脳室にアクセスし、頭蓋内圧及び脳脊髄液量を減少させるために脳脊髄液などを排出するために使用される。
【対象医療機器の概要】 ◆構成品	

(1) CODMAN Bactiseal Catheter

近位カテーテル、遠位カテーテル、スタイレット及びクリップアンカーより構成される。本構成品のうち、近位カテーテル及び遠位カテーテルに抗菌剤が含まれている。また、クリップアンカーは近位カテーテルの埋植時のキンクを防止するために屈曲部を補強する目的で使用され、スタイレットはカテーテル挿入前に抜去される。

(2) CODMAN Bactiseal EVD Catheter

カテーテルを組織に縫合するアンカリングクリップ、カテーテルを皮下に誘導するニードル、カテーテルの遠位端に装着して脳髄液の排出を制御するコネクターと、カテーテル挿入前に抜去されるスタイレットにより構成される。

◆動作原理

シリコン製のカテーテルに抗菌剤を含浸させた脳脊髄液用カテーテルであり、脳脊髄液やその他体液の排出による頭蓋内圧の低下及び脳脊髄液量の低減を目的に使用される。いずれも、抗菌剤にはリファンピシン及び塩酸クリンダマイシンの 2 種類が使用されており、カテーテル表面に付着する表皮常在グラム陽性菌の増殖を抑制することを意図している。

【対象疾患について】

◆概要

水頭症は脳脊髄液の産生、循環、吸収等、いずれかに支障をきたすことにより髄液が脳室内に停滞し脳室が拡大する病態であり、シャント術等の外科的治療を要する。

また、頭蓋内圧の亢進の原因には、先天性奇形、脳腫瘍、くも膜下出血、外傷等による器質的疾患、感染症等があげられる。異常に拡大した脳室は脳を圧迫し、脳圧の亢進とともに頭痛や嘔吐、意識障害などを引き起こし、まれに急性増悪する場合もある。

◆疫学調査

株式会社矢野経済研究所（2010 年版 カテーテル&チューブ、IVR 製品市場の中期予測と関連製品の徹底分析）によると、シャント術の対象患者数は年間 171,000 人、ドレナージ術の対象患者数は年間 154,000 人とされている。

◆既存の治療方法

皮下にシリコン製の脳脊髄液用カテーテルを通し、脳室内に停留する髄液を他の部位に誘導させ、排出する脳室－腹腔短絡術を行うのが最も一般的である。その他に、脳室と心房をつなぐ脳室－心房短絡術、腰椎硬膜下腔と腹腔とをつなぐ腰椎－腹腔短絡術も行われる。また、一時的な症状改善のためにシリコン製の脳用カテーテルを用いて滞留する髄液を体外へ排出（ドレナージ）させることもある。

◆予後

シャント術後、症状は概ね改善されるが、主な合併症としてシャント閉塞、シャント感染、スリット状脳室やそれに伴うシャント術の再施行があげられる。シャント感染が生じた場合は、シャントを抜去し、外ドレナージを行い、炎症所見が観察されなくなった後、シャントを再建する必要がある。シャント感染が慢性化又は潜在化し、小児の発達に影響を与え、脳の形態に変化を及ぼすこともある。

【医療上の有用性について】

水頭症は脳神経外科において最も頻度の高い病態の一つである。内視鏡技術の進歩によっても、大部分の患者は脳脊髄液をバイパスする機器の植込みが必要になる。植込み型機器の合併症の中で感染は非常に大きな問題であり、抜去や入替えが必要となることが多い。一般的に水頭症では 5～15 %と高い発生率で感染が発生し、新生児や出血後水頭症では更に発生率が高いとされている。国内におけるシャント感染の起因菌は皮膚の常在菌が最も多く、表皮ブドウ球菌がシャント感染の原因菌の約 60%を占めており、次いで黄色ブドウ球菌が約 30 %、その他大腸菌等が報告されている。(水頭症. 平成 23 年度小児神経外科教育セミナー 小児神経外科の ABC pp8-14, 2011)。

起因菌とされるグラム陽性皮膚常在菌の感染予防のため 0.054 %のリファンピシンと 0.15 %の クリンダマイシン含浸させた抗菌性シャントが、2002 年に米国で医療機器として導入された。

下記論文を含むメタアナリシスが Klimo らによって発表されている。22 報から質の高い 14 報が選定され、臨床研究のデザインはランダム化前向き試験(1 報)、前向き試験(1 報)、混合(2 報)、後向き研究(10 報)であった。対象は成人及び小児(7 報)、小児のみ(5 報)、成人のみ(2 報)であった。個々の研究結果は予防効果あり(7 報)、効果なし(7 報)であった。メタアナリシスでは対照群は 5582 例中 390 感染(7.0 %)、本品群は 3467 例中 120 感染(3.5 %)と、統計学的に本品群の感染率が有意に低く、シャントを行う場合に本品の使用を推奨すると結論づけられた。本報は最もエビデンスレベルの高い、ランダム化研究を含むメタアナリシスであり、感染発生低減効果はありと示唆された。

○Daniel M , Scuibba らの前向き単群試験において、水頭症と診断された生後 1 年未満の乳児 74 名 108 例に本品を使用したところ、5 例(4.6 %)の術後感染症が認められたが、抗生物質に対する耐性の増大や毒性はみられず、1 歳未満の乳児への使用に対する安全性が示唆された

(Sciubba DM, et.al. Pediatric Neurosurg. 44 (2) 91-6. 2008)。

○Regina , Eymann らの前向き比較試験では、本品群 197 名(成人 171 名, 小児 26 名)と対照群 120 名(成人 98 名, 小児 22 名)で最小 6 か月の比較調査が行われた。その結果、本品の使用により、シャント感染症の発現率は成人で 4.0 %から 0.6 %、小児では 13.6 %から 3.8 %に軽減し、全体では 5.8 %から 1 %に軽減した (Eymann R, et al. *Journal of Neurosurg Pediatr.* 1 (6) 444-50. 2008)。

○Daniel M , Scuibba らの前向き比較試験によると、小児 211 名 353 例のうち、本品群 145 例と対照群 208 例 6 ヶ月の観察期間において対照群の感染率は 12 %、本品群は 1.4 %であった (Sciubba DM, et.al. *Neurosurgery Focus.* 22 (4) E9. 2007)。

○Ananthababu, Pattavilakom らの前向き比較試験では、本品を使用した 178 名 243 例と対照群 551 例のオーストラリアにおける後向き比較調査が行われた。その結果、本品群では 1.2 %、対照群では 6.5 %の感染率を示し、本品群は感染症の発症率が対照群よりも有意に低いことが示された (Pattavilakom A, et al. *J Clin Neurosci.* 14 (6) 526-31. 2007)。

○Soma T , Govender らの前向き比較試験によると、シャント術を要する 110 名を本品群 50 例と対照群 60 例にランダム化して施行したところ、本品群では 3 例、対照群では 10 例のシャント感染症が認められた。脳脊髄液又はシャントシステムを培養したところ、対照群では全例でシャント感染症の原因菌とされるブドウ球菌の増殖を認めたが、本品群では認められなかった。したがって、本品はシャント感染症の抑制に有効であることが示唆された (Govender ST, et al. *Journal of Neurosurgery.* 99 (5) 831-9. 2003)。

以上により、本品の有効性及び安全性の評価に著しく影響を与えるような内容でないことが確認された。

【諸外国における使用状況について】

・米国、欧州の他、オーストラリア、カナダ、イスラエル、アラブ首長国連邦、南アフリカ、ブラジル、インド、中国、台湾などで販売されている。

・諸外国における 2008 年から 2012 年までの 5 年間の販売本数は次の通り。

(1) CODMAN Bactiseal Catheter :約 165,000 本

(2) CODMAN Bactiseal EVD Catheter :約 131,000 本

【我が国における開発状況】

現在、我が国において抗菌剤を含有させた脳脊髄用シャント及びドレナージカテーテルは導入されていない。

【検討結果】

水頭症は病気の進行が不可逆的であり、適切な治療が行われない場合に致死的となる疾患であるが、一般には認知症や歩行障害・尿失禁等の QOL 低下を引き起こす病態であり、疾病の重篤性は B である。

既存の治療法は、脳出血や脳腫瘍等原因疾患の治療、内視鏡的第 3 脳室開窓術、シャント手術（代表的には脳室腹腔シャント術）等、病態に応じて選択される。本品は、従来のシャント手術用カテーテルに抗菌剤を含浸させたものであり、感染発生低減効果がメタアナリシスにより示されている。

また、水頭症は脳神経外科において最も頻度の高い病態の一つであり、大部分の患者は脳脊髄液をバイパスする機器の植込みが必要になる。本治療の合併症の中でも感染は非常に大きな問題であり、抜去や入替えが必要となることも多い。発生率は一般的に 5～15 % と高く、新生児や出血後水頭症では更に高いとされている。患者の感染症の発症率が低下することが文献から示唆されていることなどから、既存のカテーテルを用いた治療法より優れていると判断されるため、医療上の有用性は B である。

なお、耐性菌出現などはみられなかったとする文献が数多くあるものの、本品の使用に当たっては、耐性菌のモニタリングや基本的な感染予防を適切に行うことなどが重要であると考える。

適応疾病の重篤性 A **B** C

医療上の有用性 A **B** C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	義眼台
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 眼内腫瘍（網膜芽細胞腫など）、眼外傷、絶対緑内障など、眼球摘出術または眼球内容除去術を要する疾患。無眼球症に伴う眼部陥凹 使用目的： 眼窩容積を補填し、眼部の陥凹を回避・改善すること、及び義眼の装着を安定させること。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： PMMA Eye Sphere 製造企業名： Gulden Ophthalmics 輸入企業名： なし
外国承認状況	●米国： 1997 年 10 月 3 日 510 (k) 取得 【適応】 外傷又は疾患により眼球に重篤な障害を受けた患者の眼窩内に、眼球摘出後又は眼球内容除去術後の空間を補うために使用する。 ●欧州： 未承認
【対象医療機器の概要】 PMMA (poly methyl methacrylate: ポリメタクリル酸メチル樹脂) で作られた球体で、直径は 10～22mm までの 7 つの規格がある。個々に滅菌された状態で包装されている。	
【対象疾患について】 ◆概要 眼内腫瘍は、小児では網膜芽細胞腫、成人では脈絡膜悪性黒色腫が代表である。網膜芽細胞腫は RB1 遺伝子変異により発症し、眼内で増大すると白色瞳孔として発見される。眼球外に進展すると中枢神経浸潤、遠隔転移を生じて生命予後を悪化させる。眼球内に留まる場合は化学療法、局所治療などによる眼球温存治療を試みるが、難治例では眼球摘出が必要となる。10 年生存率は 90 %以上が期待できるとされている。 脈絡膜悪性黒色腫は成人の眼内に生じ、視力低下や変視症で発見される。小線源治療や粒子線治療等により眼球温存治療を行うが、難治例及び眼痛を伴う場合は眼球摘出が必要となる。肝転移を生じやすく、10 年生存率は TNM 分類 T1 から T4 でそれぞれ 90 %、78 %、58 %、40 %である。	

外傷による眼球破裂の場合、強膜縫合等で眼球温存が試みられるが、重度の場合は眼球摘出を行う必要がある。絶対緑内障は、緑内障の末期で眼圧が低下せず、疼痛を生じる病態であることから、除痛目的に眼球摘出又は強膜を残した眼球内容除去を行う。

◆疫学調査

網膜芽細胞腫は、年間発症約 70 名（網膜芽細胞腫全国登録 日本眼科学会雑誌 96 (11) 1433-1442. 1992）、両眼発症例も含め対象眼球が約 100 眼。過去の集計では眼球温存治療を行ったのは 369/1147 例である。近年は温存治療の対象が増加していることを考慮しても眼球摘出眼数は 50 眼程度と推定される。過去に眼球摘出され眼部陥凹を呈した患者の二期挿入が約 10 名と推定される。性差はなく、年齢は 95 %が 5 歳以下である。

脈絡膜悪性黒色腫の発症頻度は 100 万人当たり 0.25 人と報告されており、年間発症約 30～40 名と推定される。眼球温存治療は小線源治療（年間数名程度）、粒子線治療（年間数名程度）であり、20～30 名が眼球摘出手術を受けている。性差はなく、高齢者に多いが、広い年齢分布を有する。

眼球破裂、絶対緑内障に関する疫学データはないが、各大学では年間 1～2 例の眼球摘出及び眼球内容除去術が行われているため、全国では数十例が対象患者になりうると推定され、外傷は男性に多く、全年齢に分布する。

以上より、対象となる眼球数は 100～200 眼程度と推定される。

◆既存の治療法

眼球摘出に関する既存の治療方法としては、義眼台を用いずに閉創する術式である。ただし、眼部腫瘍に関する専門書では、義眼台を用いる手技が推奨されており、診療報酬にも義眼台に関する術式が規定されているが、現在本邦において薬事承認を取得した医療機器は存在しない。

義眼台は大きく多孔性と充実性に分類される。多孔性義眼台は自己組織が侵入し安定性が増すことが特徴であるが、露出や感染が問題視され、特に小児の場合は成長に伴う眼窩容積の増大に合わせて入れ替えが必要となる場合もあり、癒着が障害となることで陥凹、瘢痕を生じやすく、「可動性」と呼ばれる義眼の動きが失われてしまうことが指摘されている。充実性義眼台（PMMA 製、シリコン製など）は、癒着しない点が利点であり、入れ替えも比較的容易に行うことができるため、本要望の対象となっている。

【医療上の有用性について】

眼球摘出術は、眼窩内から眼球を摘出する術式である。眼球が失われるとその容積の消失とともに術後に眼部が著しく陥凹する。このため、結膜嚢に義眼を装用することで眼窩保護及び眼部陥凹の改善が図られる。しかし、義眼台がなければ眼球摘出により失われた

容積を十分に補うことができず、眼部の陥凹及び変形が生じる。その後、眼瞼内反や下眼瞼の下垂が起こり、眼瞼炎や結膜炎などを併発しやすくなる。また、小児においては眼窩骨の発育障害が生じる。これは顔面骨の変形につながり、美容上著しい問題が生じることになる。

義眼台を用いることにより眼窩内の容積を補うことができるため、こうした問題の改善が期待される。特に小児では義眼台埋入により眼窩の発育が促され、将来的な顔面骨の変形が生じにくいといった利点もある。また、術後は薄い義眼を装着することが可能となり、脱着が容易で重量も軽いため、ある程度の義眼の可動性も期待できる（ハ子恵子ら 日本眼科学会誌 105 (6) 374-378. 2001）。

○義眼台を用いた義眼の動きを比較するランダム化比較試験（2004-2007 年）

眼球摘出を行う 150 症例を次の 3 群に割り付け、術後 6 週間目での可動量を測定した。

- ① 古典的術式（筋結膜縫合を行わない）による充実性 PMMA 義眼台群
- ② 筋結膜縫合を行った充実性 PMMA 義眼台群
- ③ 多孔性ポリエチレン義眼台群

その結果、PMMA 使用の古典的術式群では義眼の可動量（平均値）が水平方向で 5.14 mm、垂直方向で 2.68 mm、PMMA 使用の筋結膜縫合術群では、それぞれ 7.67 mm、6.00 mm、多孔性ポリエチレン義眼台群では、それぞれ 7.10 mm、5.80 mm であり、筋結膜縫合を行った充実性 PMMA 義眼台群が義眼台の動きに優れる結果であった(Shome D, et al, *Ophthalmology*. 117 (8) 1638-44. 2010)。

○無眼球患者に対する義眼台と義眼を装用する手術の前向き試験

36 例にハイドロキシアパタイト製の多孔性義眼台および義眼の装用術を施行し、6 か月後に

- ・ Hospital Anxiety and Depression Scale （不安と抑うつ の尺度）、
- ・ Derriford Appearance Scale-Short Form （外見に問題をもつ 人のための QOL 尺度）、
- ・ World Health Organization Quality of Life Scale-Short Form （WHO QOL の尺度）

について調査したところ、義眼台を植え込み、義眼を装用する手術により、心理学的、身体的機能の改善など QOL の向上が確認された（Wang J, et al. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 28 (5) 324-7. 2012）。

【諸外国における使用状況について】 ・ 2004 年に米国で行われた調査では、眼球摘出後に義眼台を埋入した 1,919 例のうち、ポリエチレン（多孔性）は 42.7 %、ハイドロキシアパタイト（多孔性）27.3 %、PMMA（充実性） 19.9 %などが使用されている（<i>Su GW, Ophthal Plast Reconstr Surg. 20 (4) 274-280. 2004</i>）。	
【我が国における開発状況】 我が国において、類似する医療機器は開発されていない。	
【検討結果】 眼内腫瘍は致死的な疾患ではあるが、義眼台の有無が術後成績に影響を及ぼすことはない。しかし、眼部や顔面骨の変形などにより、患者やその家族に日常生活で大きな精神的負荷が生じ、日常生活に著しい影響を及ぼすため、疾病の重篤性は B である。 また、義眼台の使用による術後の眼瞼炎や結膜炎などの減少、眼部や顔面骨変形の予防、さらには義眼の装脱着そのものが容易となり、義眼の可動性が向上する点なども考慮して、医療上の有用性は B である。 国内には薬事承認された義眼台がないため、長年にわたり医師個人が海外から取り寄せて使用していた。視機能の確保に関与しない眼球摘出術の際にも患者の術後の整容面や QOL 等を考えると、本品の早期の国内導入が待たれる。	
適応疾病の重篤性 A B C	医療上の有用性 A B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	バルーン拡張型ステント (CP STENT)
要望学会	日本小児循環器学会
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄、大動脈縮窄、上又は下大静脈狭窄 使用目的： 先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄、大動脈縮窄、上又は下大静脈狭窄に対し、バルーンカテーテルを用いて拡大留置することにより狭窄を解除し、血行動態を正常化する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： CP Stent 製造企業名： NuMED, Inc. 輸入企業名： 株式会社トライテック
外国承認状況	●米国： 未承認 ●欧州： 2004 年 1 月 CE マーク取得 【適応】 以下の臨床状態を呈する患者の先天性又は再発大動脈縮窄に留置する ・ 血管造影又は心エコー検査、MRI、CT スキャン等の非侵襲性イメージングによって決定された解剖学的に有意な大動脈の狭窄 ・ 血行動態の変化又は収縮期圧較差、全身性高血圧、左室機能に変化を生じる大動脈の狭窄 ・ バルーン血管形成術が有効でないか、禁忌である大動脈の狭窄 ・ 狭窄径が隣接する血管径の 20%を超える場合
【対象医療機器の概要】 プラチナ - イリジウム合金製ワイヤーを格子状に成型したセグメントをレーザー溶接で連結し、連結部を金でろう付けしたバルーン拡張型ステントである。 ステントはカテーテルに格納して狭窄部にデリバリーされ、バルーンカテーテルで拡張して留置される。拡張径が 12～24mm までのサイズバリエーションがある。	
【対象疾患について】 学会要望の対象疾患は、先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄、大動脈縮窄、上又は下大静脈狭窄だが、検討会における対象医療機器等の選定の考え方にしたが、ワーキンググループで	

は、欧州において承認のある大動脈縮窄を対象疾患としてレポートを作成した。

●概要

大動脈縮窄は、胸部の下行大動脈に狭窄を持つ疾患であり、重症の場合、下半身に必要な血流を供給することができないために、新生児期より、動脈管の狭小化の過程で、心不全や腎不全を合併して致命的な経過をとる。心不全等の症状がみられなくても、放置すると上半身の高血圧を誘発し、脳血管や眼底血管の動脈硬化を促進することで、若年期より眼底出血や頭蓋内出血の原因となり、生命の危険や大きな障害を残す。

(厚生労働科学研究「先天性心疾患における大血管狭窄に対するカテーテルインターベンションによる拡大術の短・長期予後に関する多施設共同研究」H14-16 年度総合研究報告書)

●疫学調査

大血管狭窄に対するステント留置術について、欧米では大動脈縮窄が主であるが、本邦では大動脈縮窄が年間 5～10 例と報告されている。(参考: 肺動脈狭窄が年間 30～40 例、上又は下大静脈狭窄が年間 1～5 例程度)

(小野安生, JPIC 調査委員会 2008 年 JPIC アンケート集計 JPIC News Letter 2009;19: 41-48、Tomita H, Nakanishi T, Hamaoka K, Kobayashi T, Ono Y, Stenting in Congenital Heart Disease — Medium- and Long-term Outcomes From the JPIC stent Survey — Cir J 2010;74: 1676-1683)

●既存の治療法と課題

本邦において、外科治療が可能な大動脈縮窄に対しては、一般に外科治療が行われるが、これが困難な場合は代替治療としてバルーンカテーテルを用いた血管形成術が行われる。

限局性の大動脈縮窄では、バルーン血管形成術の有効性も比較的高いが、症例によっては動脈瘤や大動脈解離などの重篤な合併症を生じ、また、広範囲の大動脈縮窄では有効性が乏しい。しかし、本邦では大動脈縮窄における狭窄部の拡張に適応を持つステントが導入されていないため、バルーンカテーテルによる血管形成術に重篤な合併症を生じるリスクのある症例や血管形成術を行ったにもかかわらず再発する症例においても、侵襲性の高い外科治療を選択するか、バルーン血管形成術を繰り返さざるを得ない。

【医療上の有用性について】

2011 年の AHA(米国心臓学会議)の Scientific statement では、大動脈縮窄の治療において、成人の血管径まで拡大できるステントを留置できる体格の再縮窄には、ステント留置が推奨クラス I(エビデンスレベル B)、先天性縮窄では推奨クラス II(エビデンスレベル B)として推奨されている。しかし、本邦では大動脈縮窄による狭窄部の拡張に適応を持つステントはないため、バル

ーンカテーテルによる血管形成術を行ったにもかかわらず再発する症例においても、バルーン血管形成を繰り返すか外科治療を選択せざるを得ない。本品の導入により、大血管狭窄の拡張を目的としたステント留置術が可能となる。

●臨床使用に関する論文

先天性心疾患に合併する大動脈縮窄に対し、バルーン血管形成術とステント留置術を比較した。バルーン血管形成術では、血管壁(内膜及び中膜)の亀裂、動脈瘤の形成、狭窄部の拡張不全及び再狭窄が生じ、動脈瘤の発生は5～11.5%であった。これに対して、ステント留置では、広範囲狭窄を拡張できること、再狭窄の進行度を減少させること、脆弱化した大動脈壁をステントでサポートすることで動脈瘤合併率を減少させること等が認められた。

(Peter B, Ewert P, Berger F, *The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives* Ann Pediatr Card 2009;2:3-23)

105例の大動脈縮窄を対象にCPステントを留置し、1ヶ月後に観察した。治療前の上肢収縮期圧は 140 ± 16 mmHg、上肢一下肢の収縮期圧の差は 29 ± 17 mmHgであった。また、縮窄部の最小径と下行大動脈径の比は 0.46 ± 0.16 であった。105例のうち1例に留置後のステントの移動が見られたほかは正常に留置され、死亡例及び治療に関連する重篤な合併症はなかった。治療後、高血圧が6%に、治療に関連する何らかの重篤な有害事象が4%に認められた。ステント留置後、全例において大動脈の圧較差は解消(2.0 ± 4.0 mmHg)され、狭窄部と下行大動脈径の比は 0.84 ± 0.18 に増加した。ステント留置1ヶ月後では、上肢収縮期圧は 120 ± 12 mmHg、上肢一下肢の収縮期圧の差は -1 ± 12 mmHgとなった。99%で上肢一下肢の収縮期圧の差が20 mmHg未満に改善した。本報は、FDA申請時に添付された資料の一部をとりまとめた文献である。

(Richard E Ringel, Julie Vincent et al, *Acute outcome of stent therapy for coarctation of the Aorta: Results of the Coarctation of the Aorta Stent Trial* Catheteriz and Cardiovasc Interv 2013;82:503-510)

【諸外国における使用状況について】

●各国の販売本数(2000年1月から2013年6月まで)

合計 12,036本 (北米 569本、南米 1,702本、欧州 7,759本、アジア 1,600本、
アフリカ 96本、豪州 310本)

【我が国における開発状況】

大動脈縮窄に用いるステントは未導入である。なお、現在、本品の肺動脈狭窄を対象とした医師主導治験が検討されている。

【検討結果】

本邦において、先天性心疾患に対するステント留置術は、適応外ではあるものの 1980 年代後半から実施されているが、大動脈縮窄に適応を有するステントがないことから、第一選択としてバルーン血管形成術又は外科治療が選択されている。バルーン血管形成術では繰り返した処置によっても効果不十分な症例も存在し、侵襲の大きい外科治療を実施したとしても無効又は再狭窄をきたして再介入を必要とする場合が多い。

本品が大動脈縮窄に対する適応を取得すれば、多くの患者でステント留置術が大動脈縮窄に対する治療における第一選択となり、繰り返すバルーン血管形成術や侵襲の大きい外科手術を回避することが可能となる。さらに、治療に係る入院日数の短縮や、治療効果も比較的長期に維持されることが期待できる。

本品は大動脈縮窄における狭窄部の拡大を適応症として欧州で CE マークを取得しており、米国でも大動脈縮窄を対象として臨床試験が実施されている。本品について、肺動脈狭窄及び大静脈狭窄等の大血管狭窄に対する有用性を報告した文献もあるが、本検討会では、医療ニーズが高く主要諸外国において使用されている医療機器等の早期導入について検討することから、CE マーキングを取得している大動脈縮窄を適応の範囲として早期に導入品目に選定すべきと考える。

なお、本品の開発は、本邦における先天性心疾患に伴う大血管狭窄症のうち、症例数が多く学会要望にも含まれる肺動脈狭窄についても、進められることが望ましいと考える。

本品が本邦に導入された場合、先天性心疾患に対するインターベンション治療としては難度が高く、本品の適応対象となる症例数が極めて少ないと考えられることから、実施施設に対する要件、医師に対する技術要件を含む学会ガイドラインを策定が必要であると考えられる。

本治療の対象となる先天性心疾患の多くは、生命に重大な影響がある致死的な疾患であることから適応疾患の重篤性は A、また、既存治療としてバルーン血管形成術や外科手術はあるものの、バルーン血管形成術では治療ができない症例が多く、本治療は既存治療と比較してより侵襲性が少ない治療であることから、医療上の有用性は B と判断した。

適応疾病の重篤性 (A) B C

医療上の有用性 A (B) C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	バルーン拡張型ステント(COVERED CP STENT)
要望学会	日本小児循環器学会
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： バルーン血管形成術やステント留置ではリスクが高い大動脈縮窄に対するカテーテル治療 使用目的： 術前・術後に伴う大動脈縮窄でバルーン血管形成術やステント留置ではリスクが高い症例に拡大留置し、血行動態を正常化する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： Covered CP Stent 製造企業名： NuMED, Inc. 輸入企業名： 株式会社トライテック
外国承認状況	●米国： 未承認 ●欧州： 2004 年 1 月 CE マーク取得 【適応】 以下の臨床状態を呈する患者の先天性又は再発大動脈縮窄に留置する ・ 血管造影又は心エコー検査、MRI、CT スキャン等の非侵襲性イメージングによって決定された解剖学的に有意な大動脈の狭窄 ・ 血行動態の変化又は収縮期圧較差、全身性高血圧、左室機能に変化を生じる大動脈の狭窄 ・ バルーン血管形成術が有効でないか、禁忌である大動脈の狭窄 ・ 狭窄径が隣接する血管径の 20%を超える場合 ・ 血管損傷又は亀裂のリスクが増大している狭窄 ・ 大動脈縮窄に関連する動脈瘤
【対象医療機器の概要】 CP STENT(プラチナ-イリジウム合金製ステント)に ePTFE 製の人工血管を縫着したバルーン拡張型カバードステントである。拡張径が 12～20mm のサイズバリエーションがある。拡張用バルーンカテーテルに装着して血管内に留置される。バルーン血管形成術やベアステントの留置では血管損傷や亀裂のリスクが高い大動脈縮窄の狭窄部の拡張に用いる。 本品は、大動脈縮窄を対象疾患として欧州で CE マークを取得し、米国で臨床試験が実施され	

ているが、肺動脈や上又は下大静脈といった大血管狭窄の拡張にも適応外で使用されている。

【対象疾患について】

●概要

①内腔 3 mm未満で閉塞に近い重症縮窄、マルファン症候群、ターナー症候群など大動脈壁の脆弱性がある症候群に合併した大動脈縮窄及び 60 歳以上の大動脈縮窄など、バルーン形成術やステント留置ではリスクが高い大動脈縮窄、②外科治療やカテーテル治療の遠隔期に合併した大動脈瘤、③大動脈縮窄に対するバルーン血管形成術やステント留置に合併した大動脈損傷に対する緊急的な治療、などが対象となる。大動脈縮窄のバルーン形成術やステント留置術に伴う大動脈の解離や亀裂は致死的な合併症である。

●疫学調査

本邦では、大動脈縮窄に対するカテーテル治療は年間 100～120 例が実施されている。このうち、ステント留置術が行われる症例数については、①が年間 5～10 例、②が年間数例と予測される。③については、2008 年には報告されておらず、年間 1～2 例と予測される。

(小野安生, JPIC 調査委員会 2008 年 JPIC アンケート集計 JPIC News Letter 2009;19: 41-48、Tomita H, Nakanishi T, Hamaoka K, Kobayashi T, Ono Y, Stenting in Congenital Heart Disease — Medium- and Long-term Outcomes From the JPIC stent Survey — Cir J 2010;74: 1676-1683)

●既存の治療法と課題

閉鎖に近い重症縮窄はバルーン血管形成術やステント留置による治療が困難であり、マルファン症候群やターナー症候群など大動脈壁の脆弱性を伴う遺伝性疾患、高齢者の大動脈縮窄では特にリスクが高い。また、バルーン血管形成術やステント留置に合併した大動脈損傷の緊急的治療には、他の治療法がない。

【医療上の有用性について】

大動脈縮窄に対するバルーン血管形成術やステント留置術が困難な症例や、大動脈の解離や亀裂のリスクが高い大動脈縮窄、大動脈縮窄に対する外科治療やカテーテル治療の遠隔期における合併症の治療では、カバードステントによって脆弱な大動脈壁を保護し、致死的な合併症のリスクを低減することが望ましい。また、バルーン血管形成術やベアステント留置に合併した大動脈損傷では、他に治療法がなく、このような治療を行う場合には緊急時に備えてカバードステントを準備しておくことが推奨されている。そのため、本品を導入することにより、バルーン血

管形成術やステント留置術による治療が困難な症例及びリスクが高い大動脈縮窄ならびに治療遠隔期における合併症に対するステント留置術や、バルーン血管形成術やベアステント留置の合併症に対する緊急治療が可能となる。

●臨床使用に関する論文

複雑な形状をとる大動脈縮窄を有する 33 例 (13 例の再発症例を含む) の患者の治療にカバード CP ステントを留置した。留置手技に伴う合併症は認められず、全例で治療が成功した。カバード CP ステントの留置によって狭窄部前後の圧較差は 39mmHg から 0mmHg に低下し、血管径は 5mm から 15mm に増大した (いずれも中央値)。本報告では、ベアステントとカバードステントの無作為比較試験でないため、カバードステントの使用に関連する分枝閉塞の可能性、塞栓の発生、ステント内再狭窄及び小児の成長に合わせた再拡張の可否等の課題が残るが、複雑な大動脈縮窄の治療にカバード CP ステントの有効性が示された。

(Butera G, et al. Covered stents in patients with complex aortic coarctations. *Am Heart J.* 2007; 154:795-800.)

ロングシースと拡張用バルーンカテーテルを併用して、大動脈縮窄を有する 30 例の患者に留置した。対象患者は、16 例の再発症例と、複雑な形状または完全閉鎖に近い大動脈縮窄を含む。手技に伴う X 線透視時間は中央値で 13 分であった。狭窄部前後の圧較差は、ステント留置前の 36 ± 20 mmHg から、留置後の 4 ± 4 mmHg に低下し、血管径は 6.4 ± 3.8 mm から 17.1 ± 3.1 mm に増大した。留置後 3-6 カ月における X 線 CT 又は MRI の画像から、全例でステントが開存しており、留置位置の移動がないことを確認した。また、43% の患者で降圧薬の服用が中止又は減量された。

(Tzifa A, et al. Covered Cheatham-platinum stents for aortic coarctation: early and intermediate-term results. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1457-1463.)

カバード CP ステントを用い、22 例の成人患者の大動脈縮窄 (先天性 14 例、 外科手術歴あり 4 例、ステント治療歴あり 1 例、外科手術及び血管内治療歴あり 3 例) を治療した。1 例で大動脈壁の亀裂が生じたため、2 本目が留置された。治療前後で圧較差が 29 ± 17 mmHg から 3 ± 5 mmHg に低下し、治療後 12 ヶ月において 6 ± 9 mmHg に維持された。ステントのリコイル (再収縮) は認められなかった。先天性および、再発や治療後の合併症をとまなう大動脈縮窄の治療に対するカバード CP ステントの有効性が示された。

(Tanous D, et al. Covered stents in the management of coarctation of the aorta in the adult: Initial results and 1-year angiographic and hemodynamic follow-up. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 30; 140(3): 287-295)

【諸外国における使用状況について】 ●各国の販売本数(2000 年 1 月から 2013 年 6 月まで) 合計 10,120 本(北米 773 本、南米 1,256 本、欧州 5,794 本、アジア 2,145 本、アフリカ 89 本、豪州 63 本)
【我が国における開発状況】 本品と同様な大動脈縮窄に用いる製品は未導入である。現在、肺動脈狭窄を対象とした CP ステンットの医師主導治験が検討されているところであり、また米国で CP ステンット及びカバード CP ステンットについて大動脈縮窄を対象とした臨床試験が進行しているところである。
【検討結果】 カバード CP ステンットは、CP ステンットに人工血管を縫着したものであり、CP ステンットでは圧に耐えられない可能性のあるリスクが高い大動脈縮窄の拡張に用いるものである。具体的には、1) バルーン形成術や通常のステンット留置(本邦では適応外)ではリスクが高い大動脈縮窄に対するカテーテル治療、2) 外科治療やカテーテル治療の遠隔期に合併した大動脈瘤の治療、3) 大動脈縮窄に対するバルーン血管形成術やステンット留置に合併した大動脈損傷に対する緊急的な治療などに用いられる。本邦では、現在年間 5～10 例の大動脈縮窄に対して適応外であるもののステンット留置が行われている。閉鎖に近い重症縮窄はバルーン血管形成術やステンット留置による治療が困難であり、マルファン症候群やターナー症候群など大動脈壁の脆弱性を伴う遺伝性疾患、高齢者の大動脈縮窄では特にリスクが高い。このような通常のカテーテル治療が困難な症例、リスクが高い大動脈縮窄や治療遠隔期における合併症の治療では、カバードステンットにより脆弱な大動脈壁を保護し、致死合併症のリスクを低減することが望ましく、ベアステンットを留置する場合でも、緊急時に備えてカバードステンットを準備しておくことが海外では推奨されている。現在本邦では、上述の1)、2)については、一般的に外科治療が行われているが侵襲は大きくまたリスクが高く、3)のバルーン血管形成術やステンット留置に合併した大動脈損傷の緊急的治療には、既存の治療法がなく、本品を用いた緊急治療が唯一の救命手段となる可能性が高い。 カバード CP ステンットは大動脈縮窄を適応として欧州で CE マークを取得しており、米国でも大動脈縮窄を対象として臨床試験が実施されている。本品が本邦に導入された場合、先天性心疾

患に対するカテーテル治療としては難度が高く、本品の対象となる症例数が極めて少ないと考えられることから、学会ガイドラインの策定が必要であると考えられる。

本治療の対象となる先天性心疾患の多くは、生命に重大な影響がある致死的な疾患であることから適応疾患の重篤性は A、また、既存治療としてバルーン血管形成術や外科手術はあるものの、外科手術と比較してより侵襲性が少ない治療であり、既存の治療法では治療ができない症例も存在すると考えられることから、医療上の有用性は B と判断した。

適応疾病の重篤性 A B C

医療上の有用性 A B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	形状誘導ヘルメット
要望学会	日本形成外科学会
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 乳児の外圧による頭蓋変形（変形性斜頭及び変形性短頭症） 使用目的： 乳児頭蓋の突出した部分に受動的に圧力を加えることで、乳児頭蓋の非対称性又は形状を改善することを目的とする。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 （企業名）	対象医療機器： Michigan Cranial Reshaping Orthosis 製造企業名： Danmar Products 輸入企業名： 株式会社メディカルユーアンドエイ
外国承認状況	●米国：2010年1月6日 510k 取得 【適応】幼児の頭蓋の突出している領域に圧力を加え、頭蓋の対称性又は形状を改善するため、処方により使用される。矯正器の型は幼児の頭から採型する。採型には、石膏鑄型によるか、レーザースキャニングによる採型が用いられることがある。本機器は、非頭蓋縫合早期癒合による中等度から重度の変形性斜頭又は短頭を有する3か月から18か月までの乳児を対象とする。 ●欧州：なし
【対象医療機器の概要】 ●構成品 形状： 前後長 16.0cm、幅 15.5cm、高さ 15.0cm、厚さ 8.0～10.0cm、重量約 220g。（大きさ、重量は患児の頭蓋形状に合わせて成型することから症例より多少異なる。） 材質： 石膏鑄型又は三次元スキャナによって採型した患児の頭蓋形状の三次元形状データをもとに成型する。 外側：熱可塑性プラスチック 内側：ポリエチレンフォーム 構造： 前後2個の部分からなるシェル構造で、頭頂部の2個のスクリューによって固定され、前後に約 20 mmの延長が可能である。また、この部分をヒンジとして前後に用手的に開大することにより乳児頭部へ容易に装着できる。さらに、脱落防止のため両側のマジックテープにより	

開口部を固定することができる。全体にほぼ 4cm 間隔で 18 個前後の直径 10mm の通気孔が点在しており、頭頂部に直径約 25mm 又は約 50mm の円形開口部を設けることもできる。

●作用原理

定頸後の乳児に本品を装着して、頭蓋の突出した部分とヘルメットの内面が接触し、受動的に圧力を加えることで、頭蓋の非対称性又は形状を改善する。ヘルメットの初回装着時には、耳介部分の開口部、耳前部の幅、襟足部分の長さ等を調整し、さらにヘルメットの回転予防を目的に、内面に専用のレストンパッドを貼付する。

装用開始後の第1週目は段階的に装用時間を延長して、第2週目からは一日に23時間装用する。3～4週ごとにヘルメットの調整を行う。成長に応じて両側頭頂部のスクリューにより前後径を延長する。概ね20週前後で十分な改善が得られたことを確認して治療を終了する。

【対象疾患について】

●概要

乳児期の外圧による頭蓋変形には、斜頭症、短頭症、長頭症がある。斜頭症の典型例は、一側の後頭部の平坦化であるが、更に進行すると同側の耳介の前方移動、前頭の突出、さらには頬部の突出といった顔面の非対称を呈する。両側性では短頭となる。

外圧による頭蓋変形の原因は、出生前と出生後に大別される。前者は、子宮内における持続的外圧であり、このリスク因子として骨盤位、横位、多胎、児頭の骨盤腔内への早期下降などが知られている。後者の多くは向き癖によるものである。向き癖を生じる原疾患として明らかなものに、筋性斜頸と肢体不自由児での頸部の運動制限があげられる。

(Robert MK, et al. "Nelson textbook of pediatrics 19thed. " ISBN: 978-1-4377-0755-7)

オランダで実施された、健常に出生した 380 児を対象とした前向きコホート研究では、出生時に変形性斜頭が認められた 23 児のうち、生後 7 週に変形性斜頭が残存したのは 9 児であったのに対して、出生から生後 7 週までの間に、変形性斜頭が 75 児に生じていた。多くの場合においては基礎疾患を伴わず、出生後の頭蓋変形について、性別(男児)、初産、授乳時の体位、就眠時の向き癖等の出生後のリスク因子が報告されている。

(Leo AV, et al. "Risk Factors for Deformational Plagiocephaly at Birth and at 7 Weeks of Age: A Prospective Cohort Study." *Pediatrics* 2007 119(2), e408 -e418)

これまで、乳児期の外圧による頭蓋変形は、成長発達遅滞や機能障害の原因とはならないと考えられてきたが、斜頭症等を伴う症例では神経発達及び運動発達に遅れが見られるとの報告が複数あり、頭蓋変形と発達遅滞との関連性が注目されている。

年齢、性別、社会経済的境遇が同等の、変形性斜頭が認められる 237 児及び認められない

235 児について、Bayley 乳幼児発達検査(BSID-III)に基づき比較したところ、前者で運動領域において 10 ポイント、認知及び言語領域において 5 ポイント低い結果であった。変形性斜頭は、神発達遅延を必ず生じるものではないが、リスク要因であると報告されている。

(Matthew L.S, et al. “Case-Control Study of Neurodevelopment in Deformational Plagiocephaly.” *Pediatrics* 2010 125(3), e537–e542)

非頭蓋縫合早期癒合による乳児頭蓋変形の軽症例では定頭や発達に伴って改善するが、中等度以上では就眠時の向き癖が治らずに平坦部に持続的な頭部自重がかかるために、頭蓋の変形が増悪、固定化すると考えられている。変形が固定化した後の治療方法は、侵襲性の高い外科手術によらざるを得ないため、中等度以上の症例では、変形が固定化する前の至適時期に治療を開始することで、侵襲性の高い治療を回避し、患者の負担を軽減することが可能となる。

●疫学調査

乳児の外圧による頭蓋変形(非頭蓋縫合早期癒合による乳児頭蓋変形)の発生頻度は、米国では1歳未満の乳児の16～48%とされている。

(Xia JJ, et al. “Nonsurgical treatment of deformational plagiocephaly: a systematic review.” *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 162(8), 719-727)

最近のカナダでの疫学調査では、生後7週から12週までの健康な新生児の46.6%に変形性斜頭が認められたとする報告もある。

(Aliyah M, et al. “The Incidence of Positional Plagiocephaly. A Cohort Study” *Pediatrics* 2013 132 (2), 298 -304)

米国では年間に 1 万人程度が本品を含むヘルメットを用いた頭蓋形状誘導療法を受けていると推定されている。米国での出生数は約 400 万人であることから、ヘルメットを用いた頭蓋形状誘導療法の対象となるのは全出生数の 0.25%となる。本邦での変形性斜頭症等の症例数に関するデータはないが、本邦の人口にあてはめると、年間 2,500 人程度と推定される。

●既存の治療法

非外科的な治療法では平坦部位の除圧を行う。例えば、積極的体位変換法では、平坦な部位を下にしないよう、頻回に頭部や身体の向き、ベッドの位置等を変えたり、ガラガラなどのおもちゃ類で関心を誘って頭の向きを誘導したりすることが試みられている。また、平坦部の除圧を目的として円座枕や体位固定用のマットレス類が用いられている。

しかし、円座枕やマットレス類では、寝返りなど就眠時の体動によってずれてしまうことから十分な効果が期待できない。また、身体の向きを固定する寝具には窒息のリスクがあるため、米国 FDA から注意喚起が発出されており、American Academy of Pediatrics が、予防・早期治療法として、大人の監視下において覚醒時に積極的に腹臥位をとらせることを推奨している。

●予後

乳児期の脳は2歳までに成人の70%の大きさに成長するとされており、頭蓋縫合早期癒合症を含め、頭蓋変形が成長発達遅滞や機能障害につながる事が予想される場合、この時期までの治療が望まれる。これまで、乳児期の外圧による頭蓋変形は、成長発達遅滞や機能障害の原因とはならないと考えられてきたが、斜頭症等を伴う症例では神経発達及び運動発達に遅れを伴うとの報告が複数あり、頭蓋変形と発達遅滞との関連性が注目されている。

(Heike AM, et al. "Case-Control Study of Neurodevelopment in Deformational Plagiocephaly." *Pediatrics* 2010 125; e537)

(Collett B, et al. "Neurodevelopmental implications of "deformational" plagiocephaly." *J Dev Behav Pediatr.* 2005 26(5), 379-389)

中等度以上の頭蓋変形を伴う場合は、向き癖が改善し、定顎や寝返りが可能となった後でも、平坦部を下にした方が臥位での頭蓋が安定するため、就眠時には重力により持続的に頭蓋の特定部位への外圧かかり、変形が固定化しやすい。また、変形が固定化した後の治療法は、侵襲性の高い外科手術によることとなる。

【医療上の有用性について】

●臨床使用に関する論文

①米国及び欧州で実施された7件のコホート研究に基づくシステマティックレビューでは、積極的体位変換法と形状誘導ヘルメット療法の両方に有効性があるが、後者で、より短期間に非対称性が改善され、頭蓋の非対照性の改善が前者の1.3倍であったと報告されている。

(Xia JJ, et al. "Nonsurgical treatment of deformational plagiocephaly: a systematic review." *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 162(8), 719-727)

また、米国で74児の変形性斜頭の治療記録に基づく文献報告によると、積極的体位変換法と形状誘導ヘルメット療法の治療期間は、それぞれ63.7週及び21.9週であり、頭蓋の非対照性を示す指標の変化値はそれぞれ1.9%及び1.8%であったと報告されている。

(Loveday BP, et al. "Active counterpositioning or orthotic device to treat positional plagiocephaly ?" *J Craniofac Surg.* 2001 12(4), 308-313)

②ヘルメット形状誘導治療開始年齢については、FDA文書では生後3か月から18か月まで使用可能とされている。しかし、最近の研究では至適開始時期は生後5～6か月とされており、この限られた時期に、変形性斜頭等の治療を行うことが重要である。

(Seruya M, et al. "Helmet treatment of deformational plagiocephaly: the relationship between age at initiation and rate of correction." *Plast Reconstr Surg.* 131(1),

55e-61e)

(Kluba S, et al. “What is the optimal time to start helmet therapy in positional plagiocephaly?” *Plast Reconstr Surg.* 2011 128(2), 492-498.)

我が国では乳児を仰向けに寝かせる習慣があったために、変形性斜頭等は以前から普通に見られたと考えられる。これまでは、乳児期の外圧による頭蓋変形は、成長発達遅滞や機能障害の原因とはならないと考えられてきたが、変形性斜頭等を伴う症例では神経発達及び運動発達に遅れを伴うとの報告が複数ある。筋性斜頭に伴う場合など、一定期間の積極的体位変換等に反応しない例や、高度の向き癖が持続する例では、頭蓋変形が自然軽快する可能性が乏しく、神経発達及び運動発達の遅滞を予防する観点からも、中等症以上の変形性斜頭等については積極的な治療の適応があると考ええる。

【諸外国における使用状況について】

本品は米国国内のみでの販売であり、約 40 施設で採用されている。出荷実績は 2004 年から累計 9,100 個以上である。

また、対角左右差(一側の頬骨弓点から対側の側頭点間の距離の左右差)が 12mm 以上を目安として、中等症以上の症例で民間健康保険の適用となっている。

【我が国における開発状況】

本邦において、形状誘導ヘルメット療法に使用される医療機器は導入されていない。

【検討結果】

乳児期の外圧による頭蓋変形は、成長発達遅滞や機能障害の原因とはならないと考えられてきたが、変形性斜頭等を伴う症例では神経発達及び運動発達に遅れを伴うとの報告が複数ある。中等度以上の頭蓋変形では、持続的な頭部自重がかかるために頭蓋の変形が増悪、固定化し、疾病の進行は不可逆的であることから、適応疾病の重篤性は B と判断される。

また、従来の乳幼児の頭位を変えたり、円座等を使用したりする治療は、有効な治療法とはいえず、腹臥位を取らせることに対しては、窒息等の一定のリスクがある。前述の通り、変形が固定化した後の治療方法は、侵襲性の高い外科手術によらざるを得ない。本品を導入することで、筋性斜頭に伴う頭蓋変形はもちろん、その他の頭蓋変形に対して簡便で安全、より効果的な治療が可能となり、患児・保護者の肉体的・精神的な負担の観点から、既存の治療法よりすぐれていると考えられることから、医療上の有用性は B と判断される。

適応疾病の重篤性 A B C	医療上の有用性 A B C

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	ダブルルーメン送脱血管
要望学会	日本呼吸療法医学会、日本救急医学会
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 急性呼吸不全（特に重症の急性呼吸不全、$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ の患者） 使用目的： 呼吸不全に対して、静脈脱血・静脈送血による膜型人工肺を用いた体外循環（VV（Veno-venous）ECMO）を行う場合に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 （企業名）	対象医療機器：AVALON ELITE Bi-Caval dual lumen catheter 製造企業名：Maquet Cardiopulmonary AG 輸入企業名：マッケ・ジャパン株式会社
外国承認状況	●米国：2008年10月6日 510k 取得 【適応】本品は、補助循環において内頸静脈から挿入され、脱血及び送血を1本で行う。 ●欧州：2012年8月8日 CE マーク取得 【適応】本品は、補助循環において内頸静脈から挿入され、脱血及び送血を1本で行う。
【対象医療機器の概要】 本品は、ダブルルーメンの構造になっており、体外肺補助用として回路に接続して送脱血を経皮的に行う。2か所の脱血ポートと1か所の送血ポートによって、生体本来の血流量に合った送脱血流量が確保でき、特別にデザインされた送血ポートによって、三尖弁を経て右心室に正確に酸素化した血液を送血できる。 ●構成品 13Fr～31Fr までの7種類のサイズがある。 ●動作原理 1本のカテーテルに脱血用と送血用の2つのルーメンがあるため、1本のカテーテルの挿入で	

体外循環式膜型人工肺を用いた体外循環(ECMO)を行うことができる。

【対象疾患について】

●概要

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に代表される急性呼吸不全の原因としては、肺炎やインフルエンザなどの直接的肺障害と、敗血症などの間接的肺障害とがある。頻呼吸、1 回換気量の低下が認められ、非心原性肺水腫となる。急性発症で $PCWP \leq 18\text{mmHg}$ 、 $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ を急性肺障害(ALI)、 ≤ 200 を ARDS と定義し予後不良である。

●疫学調査

米国での ARDS の患者数は、10 万人に 79 人の割合で発症しており、19 万人/年が罹患していると推察される (*Rubenfeld GE, et al N Engl J Med 2005; 353:1685*)。これを本邦の人口で考えると 8.6 万人/年が罹患していると推察される。このうち $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ の重症 ARDS は全体の 28%であることから 2.4 万人/ 年が罹患しており、死亡患者数は 1.1 万人/年と推定される (*ARDS Definition Task Force. JAMA 2012;307:2526*)。

また、予想死亡率が 80%の患者群に ECMO を適応すると考えられ、本邦では 1.4 万人/年が本品の治療対象と推定される。

●既存の治療法

既存の VV ECMO の管理法としては、脱血用と送血用の 2 本のカテーテルの挿入が必要であるため、患者への負担や感染のリスク、挿入までの導入に時間を要するなどの懸念がある。

●予後

重症 ARDS の患者の約 45%が死亡に至ると報告されている。

【医療上の有用性について】

既存の VV ECMO の管理法としては、脱血用と送血用の 2 本のカテーテルの挿入が必要であるが、本品は 1 本のカテーテルで送脱血が可能である。このため、血管へのアクセスが減少し患者の負担が軽減され、手術部位が2か所から1か所になることで感染のリスクが減少することや、挿入にかかる導入時間が短縮されることなどが期待される。

●臨床使用に関する論文

28 人の ECMO 患者のうち、7 人が本品を使用した。出血が多いとされる ECMO において、本品を導入し、透視下にて正確なカニューレーションが行われたこと、1 本のカニューレの管理が行いやすいことにより、出血の問題が軽減されたと報告している (*KM Lamb et.al, "Successful management of bleeding complications in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation with primary respiratory failure" Perfusion 28(2) 125-131*)。

2013 年にフランスにおけるレジストリー調査の研究結果が論文発表されている。52 例 (ARDS が 77%) の使用がまとめられ、使用されるカニューレサイズ (20Fr~31Fr) ごとの補助流量、挿入時間 (26 分) などが報告されている。補助中に 5 名で人工呼吸器からの離脱が可能で、9 人は安静解除が可能であった (*Chimot L et al., "Avalon© bicaval dual-lumen cannula for venovenous extracorporeal membrane oxygenation: survey of cannula use in France." ASAIO J. 2013; 59(2): 157-161*)。

【諸外国における使用状況について】

全世界で年間約 3, 000 本が使用されている。

【我が国における開発状況】

我が国において、類似品は導入されていない。

【検討結果】

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は生存率、社会復帰率ともに未だ満足できる成績とは言い難い。ARDS 治療における VV ECMO 導入は、障害肺保護・回復促進の観点から、従来の治療法 (主に陽圧人工呼吸管理) で酸素化不十分な場合の補助として期待されている。しかし、現行の治療では VV ECMO 導入に送血管と脱血管の 2 本の太径カテーテルを挿入する必要がある。つまり、内頸静脈と大腿静脈へのカニューレーションと、それぞれの管の適切な位置決め (良好な脱血と送血) を行うことが必要とされる。したがって、状態の非常に不安定な患者に対する手技として、安全性、簡便性の点から VV ECMO の導入の妨げになっているのが現状である。

本品は 1 本のカニューレーション (内頸静脈) により送脱血を兼ねており、送脱血に適切なカニューラの位置決めが従来の 2 本のカニューレを用いるより簡便でかつ安全であるため、上記問題を解決する手段として適切であると考えられる。簡便でかつ安全であることから VV ECMO 導入が普及することは、対象患者の治癒回復、社会復帰の可能性を飛躍的に高めることが期待される。また、カニューレ関連の合併症が減少することも期待される。

本品は欧米での使用実績が増加しつつあり、有用性、安全性及び簡便性について、既に多数

の臨床使用に関する論文が示されている。

以上より、人工呼吸器を使用しても十分な酸素化が不可能な致死率の高い重症呼吸不全患者を対象としているために、疾患の重篤性はAと判断される。また、従来の重症呼吸不全に対する呼吸補助はVA ECMO 又はVV ECMO であるが、いずれも2 か所以上の血管アクセスが必須で感染のリスクが高い。これらに比べ、本品は血管アクセスを1 か所に限定できるために感染のリスクの削減を可能とし、救命率を高めることから、医療上の有用性はBと判断される。

適応疾病の重篤性

○A B C

医療上の有用性

A ○B C