

令和2年度第1回 医療機器・体外診断薬部会 質疑応答概要

審議開始日：令和2年4月10日（金）

審議方法：電子メールによる書面開催

出席委員：持ち回り審議（所属委員23名中23名参加）

議題：審議事項2件、報告事項2件（議題1は公開、議題2～4は非公開）

議決日：令和2年5月1日（金）

議決権：委員からの利益相反のご申告に基づき、各議題の議決に係る取扱は以下の通り

議題2：審議不参加（なし）、議決不参加（なし）

議題3：審議不参加（なし）、議決不参加（なし）

議題、委員より頂いたご質問・ご意見

	議題	質問・意見等	事務局回答
<b>公開案件 報告事項</b>			
<b>議題1</b>	医療機器の承認基準の改正及び認証基準の制定及び改正について	なし	—
<b>非公開案件 審議事項</b>			
<b>議題2</b>	医療機器「耳管ピン」の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び使用成績評価の要否について	<p>小西郁生委員からのコメント</p> <p>・この「耳管ピン」は、わが国の医師が独自に考案し、AMED研究を経て治験が行われ、今回の申請に至った素晴らしい医療機器と思いました。本部会において承認されるべき案件と存じます。</p> <p>1. 有害事象として、滲出性中耳炎の頻度が高いことが気になりました。本品使用を契機に発症し、慢性化してしまった症例はなかったのか？中耳炎を発症しても抗菌薬治療で軽快したのか？そのまま継続使用可能なのか？</p> <p>2. 婦人科などで子宮内に使用するIUDなどでは、慢性的感染症を起こすことがあり、約5年毎に交換しています。異物が稀に放線菌感染の要因となることも知られています。耳鼻科領域ではいかがでしょうか？また、定期的に交換する必要はありますか？</p>	<p>1.のご質問について</p> <p>本臨床試験で滲出性中耳炎を発症した症例は、本品を抜去することなく併用薬での治療によって症状が軽快又は回復したため、慢性化した症例はいませんでした。また、本臨床試験終了（平成31年1月）から本申請（令和1年6月）までの間に新たな滲出性中耳炎は発現しませんでした。先行臨床研究では、14.7%の患者において機器の挿入後1～37か月の間に中耳滲出液の発生が見られ、そのうち9.1%の患者が鼓膜換気チューブの挿入が必要となりましたが慢性化等の重大な合併症等は発生しませんでした。</p> <p>先生がご指摘のとおり本臨床試験の滲出性中耳炎の頻度が少し高く、滲出性中耳炎の発症は本品の性質上十分予想されることなので、添付文書において定期的な術後経過観察が必要であること、感染に伴うコントロール困難な耳漏が出現した際には速やかに本品を抜去することを情報提供する必要があると考えております。また、学会ガイドラインにおいても滲出性中耳炎について適切に注意喚起する予定です。</p> <p>2.のご質問について</p> <p>先行臨床研究は2001年から252例以上の患者に行われており、初回挿入から入替えまで最長553日の患者がいました。また、審査報告書9ページの表4のプロトタイプは最大5回、新タイプは最大4回入替えた患者がいました。入替えは効果不十分又は耳管開放症再発によって行ったものであり、重篤な合併症等が原因で行われたものではありませんでした。しかしながら、先行臨床研究では感染症を引き起こす前に耳管開放症再発によって入替えが行われた可能性も考えられます。定期交換の要否について耳鼻咽喉科の参考人及び臨床担当に確認したところ、定期交換がまず必要ないと思われること、また、感染症を発症してもほとんどは抗菌薬等で治療可能であり、万が一、本品が原因で慢性感染症を発現した場合は、本品抜去により比較的容易に対応可能であるというご意見がありました。また、成人の場合は経耳管感染による中耳炎を起こすことはあまりありません。</p> <p>耳管開放症再発の時期には個人差がありますが、再発した場合には患者の状態等を考慮したうえで必要に応じて入替えを行う場合もあります。審査報告書13ページ中段に記載のとおり、本臨床試験では2回以上の入替えに対する有効性及び安全性は検証されておらず、入替え可否は患者の状態を考慮して判断することになります。そのため、添付文書等において2回以上の入替えに関して情報提供いたします。</p>

	議題	質問・意見等	事務局回答
議題 2	医療機器「耳管ピン」の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び使用成績評価の要否について	<p><u>齋藤知行委員からのコメント</u></p> <p>1. 審議品目の概要に関して</p> <p>① 本品の基本形状にはテーバーとストレート型がありますが、耳管開放の程度により、使い分けるといふ理解でよろしいでしょうか。</p> <p>② 本品に使用されている添加剤ですが、<span style="background-color: black; color: black;">                    </span>と<span style="background-color: black; color: black;">                    </span>が着色剤として、また造影剤として<span style="background-color: black; color: black;">                    </span>が使用されています。着色剤は単独あるいは組み合わせたもの、また造影剤は含有するものとしなないものがあります。さらに本体部には幅が0.5 mm間隔で7つのサイズバリエーションがあります。組み合わせは無限大になるように思いますが、なぜこのように複雑にしているのでしょうか。</p> <p>2. 有害事象に関して</p> <p>29例中5例に滲出性中耳炎が発症し、耳管にかかる手技に関わる問題とされていますが、シリコーンあるいは添加物による刺激症状を考慮しなくてよろしいのでしょうか。</p> <p>3. 長期観察期間の必要性について</p> <p>耳管開放症に対する本品を用いた治療は根治的ではないことから、症例によっては長期間にわたり留置せざるを得ない例もあるかと思えます。本品の材質の経年的劣化により破損等が生じ、再挿入する場合には周囲組織との器質化により抜去が困難となる可能性はないのでしょうか。</p>	<p>1. 審議品目の概要に関して</p> <p>①のご質問について そのようなご理解で問題ございません。</p> <p>②のご質問について 開発当初は申請者がサイズごとに色を変えることを考えていたため、白色と緑色の着色剤を単独あるいは組み合わせて使用できるようにしました。現時点では、すべてのサイズを緑色（審査報告書の6ページの図1）に統一して販売する予定と申請者から伺っています。</p> <p>造影剤については、先行臨床研究品及び治験機器には含有していませんでしたが、造影剤を含有していた方が本品挿入後の術後管理の観点で利便性があると申請者が考え、造影剤ありと造影剤なしが申請されました。</p> <p>なお、着色剤や造影剤の有無にバリエーションはありますが、性能試験及び生物学的安全性試験はワースト検体で試験を実施しているため、有効性及び安全性には問題がないと考えております。</p> <p>2. 有害事象に関するご質問について 臨床試験においては、原材料と手技のどちらによって発生した有害事象なのか判別することは困難であるため、臨床試験のみでは原材料の刺激によって滲出性中耳炎を発症した可能性は否定できません。しかしながら、本品に用いたシリコーン、及び<span style="background-color: black; color: black;">                    </span>を除く添加剤は、本品と接触リスクが同等以上の自社既承認品「CVカテーテル」※で使用実績があり、原材料に由来する不具合及び有害事象は確認されていないこと、生物学的安全性試験で問題となる所見がなかったことから、臨床試験で発現した滲出性中耳炎は耳科手術領域又は耳管閉塞手技にしばしば併発する有害事象と考えることが妥当と考えております。</p> <p>○販売名：CVカテーテル ○承認番号：22100BZX01081000 ○一般的名称：中心静脈用カテーテル ○使用目的又は効果：本品は、中心静脈に挿入留置し、栄養剤・薬剤等の注入又は血液の採取及び静脈圧測定を行うカテーテルである。迅速な処置のため、手技に必要な処置具を付属する。</p> <p>3. 長期観察期間の必要性に関するご質問について 2001年から先行臨床研究を実施していますが、材質の経年劣化等による不具合及び有害事象は確認されていないことから、本臨床試験の観察期間は妥当と考えております。先生が懸念されている不具合については、医薬品医療機器等法で求められている不具合報告制度において適切な情報収集及び安全対策を取るよう申請者に指導していきます。</p>
		<p><u>永井洋土委員からのコメント</u></p> <p>本「耳管ピン」挿入後のPHI10スコアの変化をみると、同製品に症状改善効果があることに疑問はない。また、国際的に使用されている指標を改変してPHI10スコアを考案し、先行臨床研究の成績に照らして同スコア16点以下を治療成功（主要評価項目）とした点も理解できる。一方で、行われた臨床試験は非盲検・非対照であり、かつ、PHI10スコアが非常に主観的であるが故、一定のホーン効果が含まれている可能性は否定できない（非対面式自己回答の場合であっても、対面式インタビューの場合であっても）。ついては、今回定めた閾値に基づく「成功割合」82.1%という数字の解釈については若干の注意を要し、今後、関連学会等が自主的に効果と安全性のデータを蓄積することが望まれる。</p>	<p>貴重なご意見を頂きありがとうございます。先生のご指摘のとおり、ホーン効果を受ける可能性が否定できないと思います。しかしながら、現時点では耳管開放症の症状を定量評価するための一般化された方法がないこと、耳管開放症は自覚症状と客観的評価が必ずしも相関する疾患ではないこと、客観的評価は再現性が低いことなどを考慮すると、評価方法としてPHI10スコアを用いることは妥当であると考えております。</p> <p>耳鼻咽喉科の先生方も耳管開放症やPHI10スコアの特徴等をご存知だと思いますが、「成功割合」82.1%という数字の解釈については誤解がないように適切に情報提供したいと思います。また、耳管ピンガイドラインの作成主体である一般社団法人 日本耳科学会様に対して、有効性及び安全性のデータを蓄積することが可能かについて相談します。</p>
<p><u>中谷武嗣委員からのコメント</u></p> <p>本品は、難治性耳管開放症の症状改善を目的に、小林医師の依頼により2001年から臨床応用がなされ、実用化に向けてH28年AMEDの医師主導治験として申請され、H29年日本医師会で採択されている。提示されたデータからは、製造販売を承認するのが妥当と判断します。又、これまでの長期に及ぶ臨床結果および販売後の使用を適切に行うための講習会等の実施が承認条件に付されていることより、使用成績評価の指定を不要とすることも妥当と判断します。又、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しません。</p>	<p>貴重なご意見を頂きありがとうございました。</p>		

	議題	質問・意見等	事務局回答
議題 2	医療機器「耳管ピン」の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否及び使用成績評価の可否について	<p>長島公之委員からのコメント</p> <p>1. 国内医師主導治験30例以外の本邦2001年より行われた耳管ピン挿入術の臨床研究の252例については、現在まで重大な有害事象は確認されなかったこととことだが、再手術例の割合について、伺いたい。</p> <p>2. 医師主導治験の有効性（PHI10）評価の結果で術後2か月の9例はPHI10合計点数の平均値が上昇し、症状が悪化しているが、この9例の特徴は何か。</p> <p>3. 成長に伴う耳管形状の変化によって症状が改善する可能性があるため、低年齢の患者に対しては耳管ピン挿入術は慎重に行うべきということであるが、改善する割合について伺いたい。</p> <p>4. 治験では結果的に成人のみで、先行臨床研究では16歳以上が対象だったということで、添付文書においては、16歳以下ではデータがなく、慎重に適応を判断すべき旨の記載が必要ではないか。</p>	<p>1. のご質問について</p> <p>臨床研究の252例（プロトタイプ115例、新タイプ137例）の耳管ピンを入替えるための再手術の割合は、部会搬入資料の参考文献一覧の参考文献3に基づきプロトタイプは46%、新タイプは14%になります。耳管ピンの入替えは、初回挿入サイズの不適合によって効果不十分だった場合、及び耳管開放症が再発した場合に行うと考えられます。前者と後者の明確な線引きをするための統一された基準がないことから、現時点ではそれぞれの割合を示すことが困難です。</p> <p>国内医師主導治験については、審査報告書16ページの下段に記載のとおり27例中4例で耳管ピンを入替えるための再手術を行いました。治験観察期間終了後、2020年4月24日までの間に、再挿入が行われた症例はいずれの施設にもございませんでした。また、新たに重篤な有害事象が発生した症例もございませんでした。</p> <p>2. のご質問について</p> <p>審査報告書の19ページに記載のとおり、1か月後の規定日から2か月後までの規定日に電話等で確認を行い、患者に異常がなく、かつ入替えを希望しない場合には2か月後の来院を必須としました。術後2か月の9例は、耳管開放症再発、中耳炎、耳鳴り等によって来院しました。これらの症状は聞こえ方に影響を及ぼすと考えられます。術後2か月のPHI10合計点数の平均値が上昇した理由は、聞こえ方に影響を及ぼす症状を有する患者のみで評価を行ったためであり、評価対象全体としては症状が悪化したものでないと考えております。なお、9例中4例は3か月後にはPHI10は16点以下まで改善いたしました。</p> <p>3. のご質問について</p> <p>成長による耳管形状の変化によって自然に症状が改善することが言われているものの、低年齢の患者の場合は、耳管開放症を正確に診断し症状の変化を正確に捉えることは一般的に困難とされています。また、学術的に論文を調査いたしました改善する割合を示した報告等はございませんでした。</p> <p>4. のご質問について</p> <p>専門協議において推奨年齢について議論しましたが、成長による耳管形成が完了する年齢は医学的に明らかにされていないことから、推奨年齢を断定的に決めることは困難であることを考慮し、添付文書に具体的な年齢は記載しないと致しました。また、低年齢の患者はもともと中耳炎を発症しやすく、本品を挿入することで中耳炎を惹起するおそれがあることから、その旨、懸念される有害事象をより具体的に添付文書の使用上の注意に記載させていただいております。なお、先行臨床研究の結果としては、16歳の症例が1例のみ組み入れられており、医療現場において本品を低年齢の患者に使用するか判断する際の判断材料の1つになると思いますので、講習会やガイドラインで情報提供するために現在、一般社団法人 日本耳科学会様と調整しております。</p>
議題 3	医療機器の高度管理医療機器、管理医療機器又は一般医療機器の指定及び特定保守管理医療機器の指定の可否について	<p>梅津光生委員からのコメント</p> <p>議題3に関して、ECMOの一般名称が新設されています。今まで、これがなかった歴史的経緯と、もし今回のコロナ対策で出てきたのであれば、新規名称が、どのような社会的な意味を持つのかを、委員の皆さんにもわかれば良いと思いました。</p>	<p>現在、経皮的心肺補助法を実施する場合の多くは、主に開心術等の短時間での使用を想定した「人工心肺用回路システム」（単回使用遠心ポンプ、体外式膜型人工肺等の回路構成品を含む組合せ医療機器）と、「中心循環系動静脈カニューレ」等を組み合わせて使用していますが、これらの医療機器は6時間以内の使用時間で評価され承認されています。近年になって治療法が確立されてきた経皮的心肺補助法においては、患者状態によって心肺機能が回復するまでの治療期間は異なりますが、一般に数日間又は数週間の治療期間を要します。 [REDACTED]</p> <p>今般、上記状況の改善のため、ゲティンゲグループ・ジャパン株式会社より14日まで使用可能な品目が承認申請されました。この品目は、経皮的心肺補助法に使用する、人工肺、血液ポンプ、カニューレ等から構成される単回使用のヘパリン使用体外循環システムですが、これまでの一般的名称で定義されている医療機器とは異なり、中心循環器系に用いるカニューレ等の侵襲性が高い構成品を含むシステムとして利用されるものであり、このような一般的名称が存在していなかったため、新たに一般的名称を新設することになりました。</p> <p>なお、本品が開発された経緯は上記によるものであり、今般の新型コロナウイルス感染症との関連はございません。</p>
非公開案件 報告事項			
議題 4	医療機器の使用成績評価の報告について	なし	—