

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

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

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

③ 放射線治療補助材 (オリンパスメディカルシステムズ (株))

(ア) 材質 金

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

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

(エ) 内套を押し出すことで金属マーカーを末梢気管支腔内に留置する。

【対象疾患について】

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

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

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

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

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

頭頸部では、頭蓋内腫瘍、脳動静脈奇形、耳鼻科領域のがんが対象となる。

【医療上の有用性について】

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

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

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

- きた。特に、横隔膜近傍ではその影響は肝臓に匹敵する。よって、腫瘍近傍に金属マーカーを植込むことの有用性は容易に想像がつく。金属マーカーは視認性がよく、腫瘍位置の同定が従来よりも優れていることが報告されている (Hashimoto T, et al. IJROBP 61, 1559-64, 2005)。腫瘍の制御成績の向上と有害反応の減少のいずれもが期待できる。
5. 膵がんは、周囲に十二指腸があり、線量の増加が困難であった。また、呼吸性移動が大きいことも知られており、腫瘍近傍に金属マーカーを植込むことの有用性は容易に想像がつく。金属マーカーは視認性がよく、腫瘍位置の同定が従来よりも優れていることが報告されている (Ahn YC, et al. Yonsei Med J 31, 584-90, 2004)。
 6. 傍脊椎腫瘍では、手術的摘出と組み合わせて放射線治療を行うことが増えている。手術の際に、金属マーカーを腫瘍近傍に留置することで、視認性も固定性も確保できる。これにより、脊髄に過度の線量をかけて下半身麻痺などの有害事象を減らせることが可能となることは容易に想像がつく (Onimaru, R, et al. IJROBP 54, 939-47, 2002)。
 7. 子宮がん、腎・副腎がんなどでは、通常の放射線治療や手術がなんらかの理由で不可能である場合に、いままでは治療法がなかった。しかし、それぞれが画像診断の進歩とともに小さな腫瘍サイズのうちに発見できるようになってきた。これらに対して、腫瘍が画像的に判別できる場合には、局所に限局した放射線治療が適応になること、その場合に金属マーカーがその位置同定に有用であることは容易に想像がつく (Yamamoto R, et al. Radiother Oncol 73, 219-22, 2004、 Vinh-Hung V, et al. ASCO Proceedings 22, 14S, 5144, 2004)。
 8. 頭頸部の定位放射線治療を行う際に、直接頭蓋骨に金属マーカーを植込む方法により、視認性がよく、1mm 精度の患者セットアップが可能となり、従来の放射線治療よりも有害事象が減る可能性があることは容易に想像がつく (Kim KH, et al. IJROBP 56, 266-73, 2003)。
 9. 乳がんは、表面的な臓器であり、金属マーカーの視認性は優れている。通常の放射線治療では、線量が少なく、肺への照射体積も小さいため有害反応は極めて少ないため、金属マーカーを利用することによる得られるメリットが少ないと考えられる。最近、全乳房を照射せず、金属マーカーを置いた乳房の部分照射で済ませるといった治療法が出現しており、その目的には金属マーカーの有用性があるのかもしれないが、その部分照射そのものの意義がまだ確立しているとはいえない。
 10. 緩和的医療では、短期間に即座に症状を取ることが重要であり、低い線量をすぐに投与することが重要である。再照射の際などに、照射範囲の重

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

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

【諸外国における使用状況について】

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

以下、疾患別に、VISICOIL を用いた治療成績について述べる。

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

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

以下、疾患別に、治療成績について述べる。

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

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

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

【我が国における開発状況】

放射線治療補助材（オリンパスメディカルシステムズ（株））

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

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

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

【検討結果】

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

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

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