

平成27年12月11日
医療機器レギュラトリーサイエンス研究会
第12回研究会

医療機器審査における 臨床的視点の重要性

ここにお示しする内容は、発表者の個人的見解です。

北村山公立病院放射線科
杉山 宗弘



北村山公立病院

昭和37年10月に三市一町（東根市・村山市・尾花沢市・大石町）の組合立病院として創立。現在360床、16診療科で運営する北村山地区の基幹病院。

審査で見るとべきこと

開発の目的は？



臨床的な位置づけ

- 既存の治療法と比べてどうなのか
- 全く新しい適応に対する治療法なのか

非臨床試験

- The part of Nobel materials
- Efficacy
- Safety
- Basically Device performance
- Efficacy
- Safety

適切な評価
がなされて
いるか？

臨床試験

- Purpose
- Study population
- Control
- endpoint
- Safety
- duration

臨床的な位置づけ
に基づく適切な
試験デザイン
で評価がなされ
ているか？

臨床試験の限界

症例数

- ✓ 頻度が低い有害事象を検出するには、大きなサンプルサイズが必要
- ✓ 想定されるあらゆる使用方法に対して、十分な評価をすることが難しい

観察期間

- ✓ 長期的に埋植する医療機器について、長期的な安全性を承認前の臨床試験のみで確認することは困難

評価方法

- ✓ 病理組織学的評価、留置部位における挙動等の評価が難しい。

臨床試験結果の一般化可能性

- 臨床試験では、ある条件を満たした特定の患者集団における機器の有効性、及び安全性を検討
- 試験の対象集団を超えてどのような範囲の対象患者までであれば、同様の結果が期待できると解釈しうるのか？
- 効能・効果の範囲として、市販後の使用が妥当な患者集団を、どう規定すべきなのか？

本日のお話の内容

医療機器審査における臨床的視点
規制当局の視点 + 一般臨床医の視点

- 臨床試験結果を踏まえて、市販後の使用が妥当な患者集団や対象疾患、使用条件等を定めていく作業
 - = 実臨床での使用実態、ニーズを想定した検討を要する
例えば、
対象患者（妊婦や子供、糖尿病患者への使用の可否など）
対象疾患（種類、病変の大きさや性状の制限は？）
臨床試験は単回使用で実施 → 繰り返し使用してよいか？
- 最後の切り札「市販安全対策」
 - = 実臨床を踏まえた市販後のリスクコントロール

集束超音波治療器 ExAblate2000

<使用目的、効能又は効果>

本品は体外から集束超音波を照射することにより、患部の組織を局所的に加熱・壊死させる集束超音波治療器であり、以下の目的で使用する。

- ① 症候性子宮筋腫の症状の改善
- ② 有痛性骨転移がんによる疼痛の緩和。ただし、放射線治療の適用が適切ではない、又は、放射線治療を実施したが効果が見られないものに限る。

海外臨床試験の概要

米国、ロシアを主体とする5か国17施設

前向き多施設無作為対照（試験群3: シャム対照群1）単盲検試験

対象患者:

放射線治療を受けたが十分な痛み緩和が得られなかった、医師が放射線治療を処方しなかった、又は放射線治療を拒否した有痛性骨転移がん患者

= radiation failure

「試験群のレスポンスの割合が50%以上であり、かつ、試験群のレスポンスの割合が盲検下に疑似治療を実施されたシャム対照群のそれと比較して統計学的に有意に高いこと」を、主要有効性評価基準として設定した。

臨床試験成績(米国、ロシアなど)

設定症例数は当初148例と設定されたが、症例収集が困難であったため、米国FDA (Food and Drug Administration) の合意を得て107例の成績が得られた時点で中間解析を実施。

	N	試験群 (N=81)	シヤム対照群 (N=26)	p値*
レスポンド率	107	66.7% (54 / 81) [55.3—76.8%]**	23.1% (6 / 26)	0.0002

この中間解析結果に基づいて本品の有効性及び安全性の主要な評価を行った。有効性については、試験群のレスポンド率の割合66.7%は、シヤム対照群のレスポンド率の割合23.1%と比較して統計学的に有意に高く($p = 0.0002$)、その95%信頼区間の下限値55.3%は事前に設定されていた50%を上回った。

審査報告書p24 表5

「同一病変部の再治療」に関する機構の判断

動物試験(使用模擬試験)においては同一病変部の再治療についての有効性及び安全性は評価されていない。

しかし、本治療がradiation failure のがん疼痛患者を対象とする局所療法であることを考慮すると、同一病変部の再治療についての臨床的ニーズはあると考える。また、同一病変部に再治療を実施することによる骨折等のリスクが許容できないほど高まるとまではいえない。

以上より、疼痛再燃時に同一病変部を再治療することを、本品の適応に含めて差し支えないと判断した。

総合機構は、同一病変部を再治療する際の留意点を、使用者へのトレーニング資料に反映し、製造販売後調査における調査項目に設定することを申請者に指示した。

審査報告書p39

部分集団解析結果の解釈における臨床的判断

ロシアコホートでは、非ロシアコホートと比較してレスポンド率の割合が高かった。超音波照射に伴う術中の痛み・不快感は、浅い鎮痛・鎮静処置の下で実施された非ロシアコホートで高頻度に認められているが、深い鎮痛・鎮静処置の下で実施されたロシアコホートでは全く認められなかった。

	N	試験群 (n/N)	シヤム対照群 (n/N)	p値*
非ロシアコホート	83	55% (35 / 64)	26% (5 / 19)	0.04
ロシアコホート	56	90% (36 / 40)	13% (2 / 16)	< 0.0001

ロシアコホートで有効性が高まった主な理由は、超音波照射に伴う痛みを低減することによって病変を十分に焼灼できたためであると考えられる。したがって、本品による治療時には適切な疼痛管理を行うことが重要である。

審査報告書P26 表7

承認条件

本品を用いた骨転移がん患者に対する治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、当該治療に伴う疼痛の管理等に関する必要な安全対策及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師により適切な症例を選択して用いられるよう適切な措置を講ずること。

市販後安全対策について ＜臨床的視点から＞

医療機器の有効性・安全性

術者の技量、医療環境によってリスク・ベネフィットが変化するものも多い。
使用方法も含めたリスク低減化
医療現場の状況も考慮

使用方法に慣れていない医療現場の状況を考慮し、
「市販後のリスクマネジメント」を行うことも、
審査の過程において考慮しなければならない。

リスクマネジメント 市販後安全対策の重要性

- ・ 設計変更などで対応できない残留リスクの有無
- ・ そのリスクは許容できるのか



- ・ 承認の条件: 教育訓練、施行医師の制限、施設基準など
- ・ 市販後調査: 長期有効性及び安全性など
- ・ 添付文書で注意喚起

- ・ 医療機器を医療現場へ新たに提供するにあたって、
ガイドライン作成等、関連学会の協力が必要。

血管塞栓用ビーズ

日本IVR学会 薬事委員会ホームページより
http://www.jsir.or.jp/about/about_kakusyu_iinkai/yakuji/

血管塞栓用ビーズとしてエンボスフィア、ヘパスフィアが薬事承認、保険収載されましたが、その使用については、厚生労働省からの依頼により、日本IVR学会が日本医学放射線学会、日本脈管学会、日本肝臓学会、日本肝癌研究会ならびに日本産婦人科学会（エンボスフィアについてのみ）と協議の上、以下の「適正使用に係る体制等の要件」を提出し、この要件を前提として承認がなされました。
よって、その使用にあたっては、これらの要件を満たすことが前提となりますので、ご承知おき下さい。

平成25年12月27日

エンボスフィアの適正使用に係る体制等の要件

1) 術者要件

- ① 100例以上の塞栓術の経験(学会あるいは所属部門長の承認を要す) **塞栓術経験100例でOK**
- ② 企業の行う教育コースの受講 **教育コース受講すればOK**

2) 施設要件

- ① 動静脈奇形に対する治療は、動静脈奇形の治療に十分な経験を有す医師と連携して治療を行なうことが可能な施設で行なうこと。
- ② 子宮筋腫に対する治療は、子宮筋腫の治療に十分な経験を有す産婦人科医師と連携して治療を行なうことが可能な施設で行なうこと。

3) 子宮筋腫に対する実施要件

- ① 子宮筋腫塞栓術実施後に、重大な有害事象(肺塞栓による心肺停止、Ashermann症候群、子宮内感染、子宮壊死、無月経、不妊など)が起こることがあるので、事前にこれらの危険性について十分に説明、同意を得たうえで産婦人科医と連携して実施すること。 **産婦人科との連携が必須**
- ② 実施後の妊娠において、重篤な合併症(流産、切迫早産、子宮破裂、産後大出血、癒着胎盤など)の報告があるため、実施後に妊娠が判明した場合は、ハイリスク妊娠分娩管理が可能な高次医療機関と連携すること。

添付文書の警告欄の記載

【警告】

- (1) 本品は、関係学会の定める本品の「エンボスフィアの適正使用に係る体制等の要件」又は「脳神経領域における医療機器「エンボスフィア」及び「ヘバスフィア」の適正使用に係る体制等の要件」を満たす医師及び施設で使用すること。
- (2) 本品は、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、塞栓術に対する専門知識と施行技術を有する医師のもとで使用すること。
- (3) 塞栓術において標的を認識している状態がないか、細心の注意を払うこと。注入中は患者の状態を監視し、標的を認識した徴候が認められる場合や、塞栓部位の血管造影所見が改善されない場合は、手技の中止、シャントの有無の調査、粒子径のより大きい製材を選択しなおすなどの対応を検討すること。なお、子宮筋腫塞栓術に用いる場合は、500 µm以上の粒子を用いること。
- (4) セラチンによりショック等のアナフィラキシーが発現するおそれがある。
- (5) 本品の使用にあたっては、重大な有害事象のリスクと塞栓によるベネフィットを慎重に検討すること(特に頭頸部領域(脳神経領域を含む)への適用については、失明等の重大な有害事象の発現が報告されているので注意すること)。
[「3. 不具合・有害事象 (1)重大な有害事象」の項参照]
- (6) 子宮筋腫塞栓術に用いる場合、将来において妊娠を希望する患者には他の治療法を推奨すること。
[流産、帝王切開分娩及び分娩後出血のリスクが高くなるおそれがあるため。]

診療報酬の算定方法(平成26年4月1日より)

K615 血管塞栓術(頭部、胸腔、腹腔内血管等)

1. 止血術	19,260点
2. 選択的動脈化学塞栓術	18,200点
3. その他のもの	16,930点

留意事項

- (1) 手術に伴う画像診断及び検査の費用は算定しない。
- (2) 「1」の止血術は、外傷等による動脈損傷が認められる患者に対し、血管塞栓術を行った場合に算定する。
- (3) カテーテルを肝動脈等に留置して造影CT等を行い、病変の個数及び分布を確認の上、肝細胞癌に対して区域枝より末梢側において肝動脈等の動脈化学塞栓術を行った場合には、「2」により算定する。
- (4) 「2」の選択的動脈化学塞栓術の場合、動脈化学塞栓術を選択的に行った肝動脈等の部位を診療録に記載すること。
- (5) 「2」の選択的動脈化学塞栓術以外の場合であって、脳動脈奇形摘出術前及び肝切除術前の前処置としての血管塞栓術を行った場合には、「3」により算定する。
- (6) 「2」の選択的動脈化学塞栓術以外の場合であって、多血性腫瘍又は動静脈奇形に対して、血管内塞栓材を用いて動脈塞栓術又は動脈化学塞栓術を行った場合は、本区分「3」を算定する。

保医発0305第3号「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」

第133回日本医学放射線学会 北日本地方会第78回日本核医学会
2015年10月23日

症候性子宮筋腫に対するUAE

一般病院が保険診療として実施するにあたって

杉山宗弘¹⁾ 大塚 茂²⁾ 齋藤博樹³⁾
平賀利匡⁴⁾ 新野一穂⁴⁾ 淀野 啓⁵⁾

- 1) 北村山公立病院 放射線科
- 2) 同 産婦人科
- 3) 同 循環器科
- 4) 山形大学医学部附属病院 放射線科
- 5) 鳴海病院



当院における筋腫UAE実施までの経緯(3か月間)

産婦人科(院長)との連携 → 患者リクルート、産婦人科バックアップ体制の確立
企業が行う教育コースの受講 → 術者要件だけでなく、カテ室スタッフの教育もかねて
エンボスフィアの院内採用を上申 → 院内採用、購入
産婦人科病棟のNsに対するUAE術後管理の概要説明
放射線科外来における患者への説明と同意取得、術前検査
放射線科主治医制による病棟管理(入院～退院)
麻酔科に硬膜外麻酔を依頼
UAE実施
入院経過観察 → 1週間後に退院
経過観察MRI(1か月後)の確認と説明(放射線科外来)

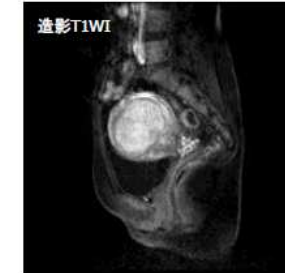
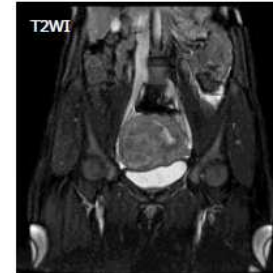
41歳 女性

過多月経による貧血を主訴に当院婦人科紹介受診

来院時Hb=5.8 MCV=65.3 MCH=15.8 (小球性低色素性貧血)

挙児希望なし、閉経まで10年程度

子宮全摘術よりも侵襲の少ないUAEを希望



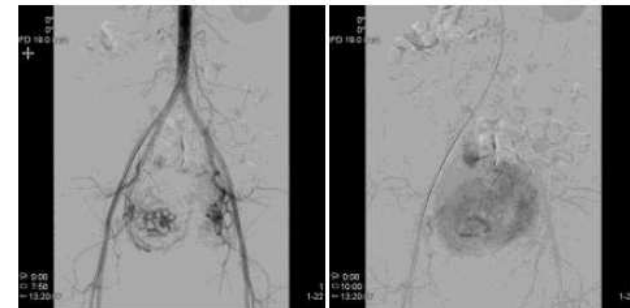
使用上の注意

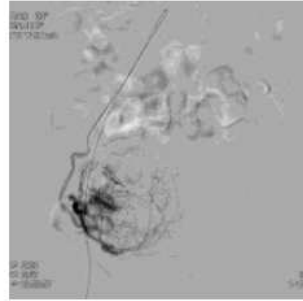
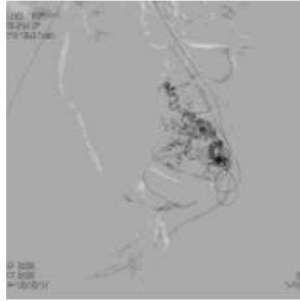
重要な基本的注意

<症候性子宮筋腫に対して使用する場合の基本的注意>

- (1) 症候性子宮筋腫の治療経験を有する産婦人科医療施設と連携して使用すること。
- (2) 子宮筋腫塞栓術を受ける患者に対して適切な婦人科検査(超音波検査、MRI検査、病理学的検査等)を実施すること。
- (3) 本品を用いて子宮筋腫塞栓術を行う場合は、500 μ m以上の粒子を用いること。
- (4) 子宮腔内への50%を超える増殖を認める粘膜下筋腫、又は、有茎性漿膜下筋腫が主体の筋腫の患者に対して子宮筋腫塞栓術を行う場合、筋腫の壊死に起因する有害事象が発現するおそれがある。
- (5) 子宮動脈の血流が減少するに当たって、本品粒子が意図しない血管に逆流する可能性が高まる。筋腫周辺の血管系が描出されなくなり、子宮動脈内で完全な血流の停止が起こる前に塞栓術を止めること。
- (6) 子宮筋腫塞栓術後に腫瘍が再発又は増殖する場合は子宮肉腫を疑い、子宮摘出術等の実施を検討すること。
- (7) 卵巢血流の低下による卵巢機能廃絶を来す恐れがある。

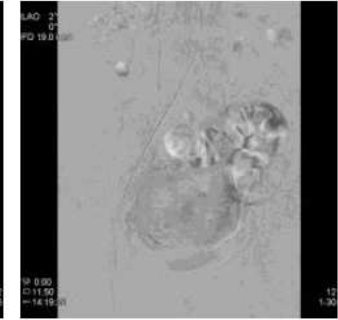
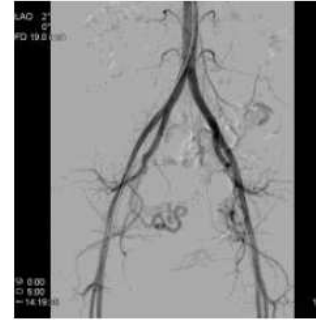
塞栓前



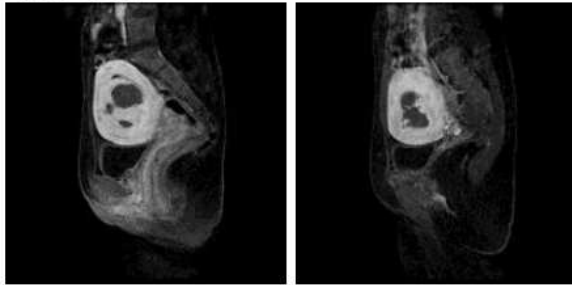


ピース1/4バイアル + ゼラチンスポンジ細片 ピース3/4バイアル + ゼラチンスポンジ細片
 非優位側の子宮動脈 優位側の子宮動脈

塞栓後



1か月後の造影MRI



初診時 Hb=5.8 MCV=65.3 MCH=15.8
 UAEの1か月後 Hb=11.4 MCV=83.4 MCH=26.3
 過多月経改善→貧血の著明な改善

子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術について

院長 大塚 茂
 放射線科医長 杉山 宗弘

「閉経」は、産婦人科と放射線科が協力して行う治療です。子宮動脈塞栓術は、子宮筋腫に対する有効な治療法です。閉経後は、子宮筋腫の増大が止まり、貧血や月経不調などの症状が改善されます。また、子宮動脈塞栓術は、手術時間平均1時間程度で済みます。仕事復帰までの平均期間も短く、約1週間程度です。ご自身の状況に合わせて、最適な治療法を選択してください。

閉経後は、子宮筋腫の増大が止まり、貧血や月経不調などの症状が改善されます。また、子宮動脈塞栓術は、手術時間平均1時間程度で済みます。仕事復帰までの平均期間も短く、約1週間程度です。ご自身の状況に合わせて、最適な治療法を選択してください。

市販後の課題はある！

< 症候性子宮筋腫に対するUAEを普及させるためには？ >

実施医療機関における体制整備

産婦人科と放射線科の連携

放射線科IVR担当医による病棟管理を含めた患者マネジメント

筋腫に対するUAEの基本手技(学会主導で示す必要あり)

ビーズ使用後に、ゼラチンスポンジによる後詰めすることの是非

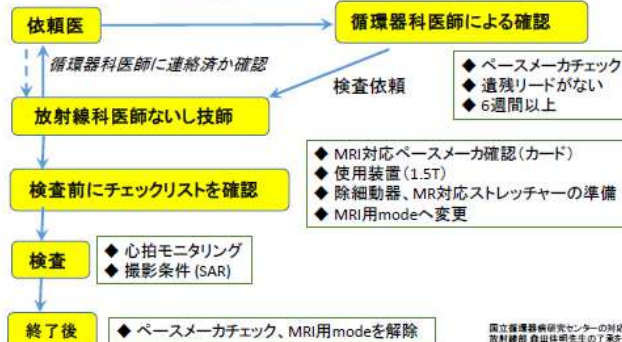
塞栓のエンドポイントの判断は？

条件付きMRI対応 植え込み型心臓ペースメーカ承認条件

1. 再審査期間中は、関連学会と連携の上、使用成績調査を行うと共に、本品植込み患者のうちMRI検査を行った患者について、一定数に達するまで全例調査し、その解析結果を報告すること。
2. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及びMRI検査が行われるように適切な措置を講ずること。
3. MRI検査を行うための条件について、医療従事者に対する研修及び患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

条件付きMRI対応 植え込み型心臓ペースメーカ医療機関におけるMRI検査対応の例

- > 依頼科、循環器科、放射線科でのスムーズな連携が必要
- > 緊急検査での対応を統一



国立循環器病研究センターの対応例
放射線部 森田昌明先生の案を準じて使用

関連学会による施設基準の設定例

MRI 対応植込み型デバイス患者の MRI 検査の施設基準

2012年8月策定
日本医学放射線学会 (JRS)
日本磁気共鳴医学会 (JSMRM)
日本不整脈学会 (JHRS)

はじめに

従来の一般的な植込み型デバイス（ペースメーカ、除細動器、両室ペースメーカなど）が植込まれた患者の磁気共鳴画像（MRI）検査は禁忌である。これは、植込み型デバイス本体がMRI検査によって一般的な電磁干渉を受けるほかに、MRI装置の発生する静的・動的電磁界と金属としてのデバイス本体およびリード間の相互作用による干渉を受けるためである。

承認と安全対策の関係

承認時の判断
リスク/ベネフィット



市販後安全対策

適正使用
施設基準
施行医師
ガイドライン
全症例登録など

十分な市販後安全対策が行える状況の下では、
→ 新医療機器を医療現場へ供給され易くなる

これからの考え方として、
承認条件(医師、施設、講習、ガイドライン)は関連学会との共同作業とする。
安全監視の強化: 例えば、国の支援の下に、学会が主体となったレジストリ作成。

医療機器審査における臨床的視点の重要性 私が最後に言いたいこと

実臨床を知る者(臨床医)が、医療機器審査チームに加わるべきである。

各関連学会や医療機関は、積極的にPMDAへの若手医師の派遣を検討して欲しい。

→ 医療機器審査の経験は、本人のその後の診療および臨床研究においても役立つものになると思う。