

再審査報告書

平成 27 年 8 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 29 電気手術器
一般的名称	ラジオ波焼灼システム
販売名	RFA システム
申請者名	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
承認の使用目的、 効能又は効果	ラジオ波エネルギーによる肝悪性腫瘍の凝固
承認年月日	平成 17 年 3 月 2 日
再審査期間	平成 17 年 7 月 23 日まで（先発品の残余期間）

1. 市販後調査（製造販売後調査）全般

RFA システム（以下「本品」という。）は、肝悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法を目的とするラジオ波発生装置及び電極からなるシステムである。電極から $461 \pm 5\text{kHz}$ のラジオ波帯の高周波電流を肝悪性腫瘍に流し凝固を行う。電極のタイプには絶縁被膜が施されたカニューレが一体となった LeVein ニードルとカニューレ分離型の LeVein CoAccess ニードルの 2 種がある。電極の展開径は、2.0～4.0cm である。

本品の再審査期間は、先発品である「ディスポーザブルハンドピース」（承認番号：21400BZY00306000、平成 14 年 7 月 23 日承認）（以下「先発品」という。）の再審査期間（3 年間）の残余期間とされた。

本品の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成 17 年 3 月 2 日から平成 17 年 7 月 23 日まで実施され、7 施設から 53 症例（目標症例数は 600 症例）が収集された。1 症例あたりの観察期間は、原則術後 2 週間とされた。製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

（1）患者背景

収集された 53 例（病変数は 55 病変）の全てが有効性及び安全性評価対象とされた。内訳は、男女別では男性 35 例、女性 18 例であった。年齢別では 80 歳未満が 51 例、80 歳以上は 2 例であった。

原疾患別では、原発性肝細胞癌 48 例、転移性肝癌 5 例、肝障害の程度を示す Child-Pugh 分類（表 1）別では A が 37 例、B が 14 例、C が 2 例で、あった。術前の腫瘍径は、55 病変中 5 病変で最大横径又は最大縦径が 3.0cm を超えていた。使用成績調査で使用された電極は全て LeVein ニードルであり LeVein CoAccess ニードルの使用例はなかった。また、電極の展開径別では 2.0cm が 7 症例 7 病変、3.0cm が 40 症例 42 病変、3.5cm が 6 症例 6 病変に使用され、4.0cm の使用例はなかった。

表 1. Child-Pugh 分類

	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40～70	40 未満

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する

Child-Pugh 分類	A 5～6 点
	B 7～9 点
	C 10～15 点

患者背景、1 件の治療で治療した病変数、治療した病変のサイズについて表 2-1、表 2-2、表 2-3 にまとめる。

表 2-1. 患者背景 (53 症例)

		使用成績調査 全体	原疾患別	
			肝細胞癌	転移性肝癌
原疾患	肝細胞癌	48		
	転移性肝癌	5		
性別	男性	35	31	4
	女性	18	17	1
年齢 (歳)	～39	0	0	0
	40～49	3	3	0
	50～59	4	4	0
	60～69	23	20	3
	70～79	21	19	2
	80～	2	2	0
身長 (cm)	131～140	0	0	0
	141～150	11	9	2
	151～160	17	15	2
	161～170	21	20	1
	171～180	4	4	0
	181～190	0	0	0
体重 (kg)	31～40	0	0	0
	41～50	11	9	2
	51～60	18	17	1
	61～70	17	15	2
	71～80	5	5	0
	81～90	2	2	0
Child- Pugh 分類	A	37	32	5
	B	14	14	0
	C	2	2	0

表 2-2. 1 件の治療で焼灼した病変数 (53 件の治療)

		使用成績調査 全体	原疾患別	
			肝細胞癌	転移性肝癌
1 件の治療 で焼灼した 病変数	1 個	52	47	5
	2 個	0	0	0
	3 個	1	1	0
	4 個以上	0	0	0
合計 (件)		53	48	5

表 2-3. 治療した病変のサイズ（55 個の病変）

		使用成績調査 全体	原疾患別	
			肝細胞癌	転移性肝癌
病変の サイズ (cm)	～0.9	1	1	0
	1.0～1.9	28	26	2
	2.0～2.9	21	20	1
	3.0～3.9	3	3	0
	4.0～4.9	1	0	1
	5.0～5.9	0	0	0
	6.0～	1	0	1
合計（個）		55	50	5

（２） 安全性

使用成績調査において、有害事象の発現は 53 件の治療中、30 件で認められ、発現率は 56.6% (30 例/53 例)であった。なお承認時の治験では、有害事象は 54.3% (38 例/70 例)に認められていた。治験及び使用成績調査で報告された有害事象の一覧を表 3 に示す。

使用成績調査で発現した不具合は、「発熱」43.4%(23 件/53 件)、「疼痛」26.4% (14 件/53 件)、「嘔気」3.8%(2 件/53 件)、「全身性皮疹」及び「肝梗塞」が 1.9% (1 件/53 件)であった。

発現した有害事象のうち、重度であったのは「肝梗塞」の 1 件であった(転帰は軽快)。未知の有害事象は、「嘔気」(軽度及び中等度各 1 件)、「全身性皮疹」(中等度)、「肝梗塞」(軽度)であった。「嘔気」、「肝梗塞」については既に添付文書にて注意喚起が行われている。全身性皮疹については併用した造影剤によるものと考えられている。

使用成績調査では有害事象として規定はされていなかったが、一過性の血液検査における異常変動は 24.5% (13 例/53 件)に認められた。異常変動があった項目は、AST 13 例、LDH 10 例、CRP 3 例等であった。治験においても有害事象として規定されておらず、55.7% (39 例/70 例)で一過性の血液検査における異常変動を認めていた。

なお、使用成績調査において術後の観察期間中の死亡例はなかった。

表 3. 有害事象の発生件数

		治験	使用成績調査		
			全体	肝細胞癌	転移性肝癌
治療の件数		70	53	48	5
有害事象が発現した治療の件数		38 (54.3%)	30 (56.6%)	29 (60.4%)	1 (20.0%)
有害事象	発熱	14 (20.0%)	23 (43.4%)	23 (47.9%)	0
	疼痛	36 (51.4%)	14 (26.4%)	14 (29.2%)	0
	血圧上昇	3 (4.3%)	0	0	0
	血圧低下	1 (1.4%)	0	0	0
	嘔気	0	2 (3.8%)	2 (4.2%)	0
	全身性皮疹	0	1 (1.9%)	0	1 (20.0%)
	肝梗塞	0	1 (1.9%)	1 (2.1%)	0
一過性の血液検査異常		39 (55.7%)	13 (24.5%)	12 (25.0%)	1 (20.0%)

注：一過性の血液検査異常は有害事象として規定されていなかったが、参考のため記載した。1 件の治療において複数の有害事象発生あり、括弧内は発生率を示す。

評価対象病変に対する治療の安全性について、その総括所見を治療ごとに集計した(表 4)。

表 4. 安全性に関する総括所見

	全体	肝細胞癌	転移性肝癌
安全	21 (39.6%)	18 (37.5%)	3 (60.0%)
ほぼ安全	30 (56.6%)	28 (58.3%)	2 (40.0%)
やや問題	2 (3.8%)	2 (4.2%)	0
問題	0	0	0
判定不能	0	0	0
合計 (件)	53	48	5

安全性の総括所見は 96.2% (51 件/53 件) が「ほぼ安全」以上であり、安全性に大きな問題はないと考えられ、肝細胞癌と転移性肝癌それぞれにおいて安全性について差は見られなかった。

以上より、機構は安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3) 有効性

収集された 53 例 55 病変の全例が有効性評価対象とされた。有効性は、造影 CT 画像検査による腫瘍壊死効果にて評価された。「壊死効果 100%」を「成功」とし、それ以外は「不成功」とされた。結果は表 5 に示す。

表 5. 腫瘍壊死効果

	全体	肝細胞癌	転移性肝癌
壊死効果 100%	49 (89.1%)	45 (90.0%)	4 (80.0%)
壊死効果 50%以上、100%未満	5 (9.1%)	4 (8.0%)	1 (20.0%)
壊死効果 25%以上、50%未満	0	0	0
壊死効果 25%未満	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
壊死効果なし	0	0	0
合計 (個)	55	50	5

その結果、「成功」は 89.1% (「壊死効果 100%」49 病変/55 病変)、「不成功」は 10.9% (6 病変/55 病変；「壊死効果 50%以上、100%未満」5 病変、「壊死効果 25%未満」1 病変)であった。なお、有効性評価対象 55 病変のうち 3 病変については、使用成績調査の実施要綱で規定された造影 CT 画像検査が行われていなかったことから (造影 MRI 検査、単純 CT、造影超音波法、各 1 例)、これらの 3 例 3 病変を除外して解析も行った。その結果、「成功」は 88.5% (「壊死効果 100%」46 病変/52 病変)、「不成功」は 11.5% (6 病変、「壊死効果 50%以上、100%未満」5 病変、「壊死効果 25%未満」1 病変)であった。なお、承認時の治験における成績は、「成功」は 86.8% (59 例/68 例)、「不成功」は 13.2% (9 例/68 例)であった。

以上より、機構は有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4) 特別な背景を有する患者

使用成績調査において、80 歳以上の高齢者は 2 例であり、1 例に有害事象として「発熱」(軽度)が認められた。

3. 不具合及び感染症

(1) 不具合

再審査期間中の不具合報告はなかった。

機構は、再審査期間終了後に国内において電極の絶縁被膜の破損及びそれに伴う熱傷等多数の不具合報告が行われていることに留意して、再審査期間終了後の不具合報告に関する情報及び安全対策について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 1) 国内における販売数 (平成 17 年 3 月～平成 27 年 4 月) は、ラジオ波発生装置 ■■■ 台、電極は LeVein ニードルと LeVein CoAccess ニードルの 2 タイプ併せて ■■■ 本である。
- 2) 本品承認後から平成 27 年 4 月 30 日までの国内の不具合報告は 117 例あり、そのうち最も多いものが「絶縁被膜の破損」(72 例)であった。いずれも再審査期間終了後に不具合報告が行われた。
- 3) 「絶縁被膜の破損」は超音波プローブと併用するニードルガイド等へ挿入する際にニ

ードルカニューレ上の電極絶縁被膜が破損し、患者に熱傷が生じる不具合であった。

「絶縁被膜の破損」に関連する不具合報告として 72 例の不具合報告が行われた（そのうち穿刺部の熱傷等の健康被害あり 35 例、健康被害なし 37 例）。なお、絶縁被膜の破損による熱傷の不具合については、「電気手術器と穿刺用ニードルガイド等の併用に係る自主点検等について」（平成 16 年 9 月 24 日付け 薬食審査発第 0924003 号、薬食安発第 0924001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）に基づき、承認時より添付文書へ記載され注意喚起がなされていた。その後、熱傷を防ぐために本邦での使用頻度が高い LeVeen ニードルについて絶縁被膜の原材料を変更（フッ化エチレンポリプロピレンからポリエーテルエーテルケトンへの変更）する承認事項一部変更が行われた（承認日：平成 23 年 11 月 14 日）。本承認事項一部変更承認後、平成 27 年 4 月末までに電極絶縁被膜破損による熱損傷等の不具合は報告されていない。また、LeVeen CoAccess ニードルは、同一の絶縁被膜原材料への変更について、平成 25 年 11 月 28 日に軽微変更届書にて対応を行った。

4) 117 例の不具合報告のうち、転帰が死亡であった有害事象は、「局所再発、肺転移」、「局所再発」、「腸穿孔」、「心タンポナーデ、心尖部焼灼の疑い」、「播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」という。）」、「心臓穿刺、心タンポナーデ」が各 1 例の計 6 例であった。死因の詳細は以下のとおりである。

- ・ 「局所再発、肺転移」の事例は、術後 52 日目に局所再発と肺転移を認め 82 日目に死亡となった。
- ・ 「局所再発」の事例は、術後は術後 4 ヶ月目に局所再発と門脈本管に達する腫瘍塞栓の形成を認め、術後半年後に死亡となった。
- ・ 「腸穿孔」の事例は、術後 6 日目に容態が急変し、緊急手術にて腸穿孔が確認された。容態はいったん回復したが術後 8 日目に再度悪化し、その後死亡となった。腸穿孔と死因の関係は不明とされた。
- ・ 「心タンポナーデ、心尖部焼灼の疑い」の事例は、焼灼後の止血中に心停止を起こした。心エコーにて心タンポナーデを確認した。救命処置のため開胸したところ心尖部の一部に熱損傷を確認した。死因は挿管チューブが気管ではなく、食道に挿管されたため脳に酸素が供給されず脳損傷が起きたためと考えられ、本品と死因には因果関係なしとされた。
- ・ 「DIC」の事例は、術後動脈門脈シャントからの出血を認め、輸血及び止血のためのコイル塞栓が行われた。その後 DIC 症状を呈し、翌日多臓器不全にて死亡となった。死因は手技由来である可能性を否定できないとされた。
- ・ 「心臓穿刺、心タンポナーデ」の事例は、焼灼を 2 段階で行っていた。1 度目の焼灼後、さらに展開針を奥に進めて焼灼を行ったところ、心タンポナーデが認められ死亡となった。剖検の結果、心臓に穿刺及び焼灼の痕跡が認められた。死因としては手技によるもの（2 度目の焼灼）と考えられている。

不具合報告に対する安全対策に関して、「再発転移」については、「ラジオ波焼灼法(RFA)に際して使用する電気手術器の「使用上の注意」の改定等について」（平成 17 年 12 月 2 日付け 薬食安発第 1202001 号、薬食機発第 120001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課

長、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)に基づき、「肝破裂」、「消化管穿孔」、「胆管穿孔」等と共に添付文書の警告欄等に追記され注意喚起が行われた。その後、「肝梗塞」、「腸管穿孔」等の不具合についても添付文書に追記された。

機構は、使用成績調査において LeVeen CoAccess ニードルの使用例及び展開径 4.0cm の LeVeen ニードルの使用例が収集されなかったことから、LeVeen CoAccess ニードル及び展開径 4.0cm の LeVeen ニードル電極について再審査終了後の情報も含め安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

- ・ LeVeen CoAccess ニードルは電極とカニューレが別々の構成品となっており、CT 下での手技をサポートすること等を目的としている。カニューレ径、カニューレ長及び電極の展開径は、カニューレが一体となった LeVeen ニードルとほぼ同一である。腫瘍への穿刺アプローチ等の手技も同等であり、LeVeen CoAccess ニードルに特化した不具合の発現は本邦及び海外において認められておらず、LeVeen ニードルの評価を外挿可能であると考ええる。
- ・ 展開径 4.0cm の LeVeen ニードルについては、再審査期間終了後から平成 27 年 4 月 30 日までの間に、国内で発生した 11 例について不具合報告を行った（その他、展開径 2.0cm は 14 例、同 3.0cm は 65 例、同 3.5cm は 19 例、展開径不明 8 例）。11 例の国内不具合報告のうち、転帰が死亡であった有害事象は「腸穿孔」の 1 例であった。その他の有害事象及び不具合は「心タンポナーデ」、「熱傷」、「絶縁被膜の破損」等であった。また、展開径が 3.0cm の電極において「心タンポナーデ、心尖部焼灼の疑い」や「心臓穿刺、心タンポナーデ」の不具合症例が認められており、展開径と不具合発現に明らかな関連性はないものとする。海外においては 5 例の死亡例を把握しているが、展開径 4.0cm の電極（死亡例 3 例）について肝癌への使用での死亡例はない。

機構は、再審査期間終了後において転帰が死亡となった有害事象について不具合報告が行われており、死亡例には展開径 4.0cm の電極の使用例が含まれていることから、引き続き慎重に安全性情報の収集を行い、これらの情報を集積して適宜添付文書へ反映を検討することが必要であると申請者に指摘した。

申請者は了解した。

(2) 感染症

本品は生物由来の構成物を使用しておらず、これまでに本品に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

4. 研究報告

本品について、再審査期間中に研究報告はなかった。再審査期間終了後に、ラジオ波凝固

療法における肝組織の突沸及び十分に焼灼されていない腫瘍組織による播種について、本品が使用された文献ⁱ⁾が研究報告として報告された。

5. 重大な措置、海外からの情報

(1) 国内における回収・改修等の経緯

先端電極がカニューレ内に収納できない事例1件で、本邦においても回収が行われ(クラス II)、製造工程の変更等の是正措置が行われた。本件については、本邦及び海外において重篤な健康被害の発生はなかった。

(2) 海外での承認、販売等の状況

米国では 2000 年 1 月に切除不能な肝臓病変を含む軟組織の熱凝固壊死に対して承認を受けている。欧州では 1999 年に CE マークを取得している。

申請者は、海外において平成 17 年 1 月から平成 27 年 4 月の間で本品の販売数はジェネレーター[■]台、LeVeen ニードル[■]本、LeVeen CoAccess ニードル[■]本である。海外では、肝臓以外にも腎臓、肺癌等の治療にも使用されており、死亡例は 5 例であるが肝臓に使用された事例は 2 例であり(その他は肺癌が 1 例、腎臓が 2 例)、熱傷関連の不具合 67 件等の 94 件の不具合を把握していると説明した。

再審査期間中には海外において回収、出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間終了後から平成 27 年 4 月 30 日までに、4 件の外国における措置報告が行われた。そのうち、1 件は先端電極がカニューレ内に収納できない事例であり、5. (1) の記載の通りである。本件については、本邦及び海外において重篤な健康被害の発生はなかった。他の 3 件は、本邦における承認範囲外の使用(肺腫瘍)、本邦における承認外の構成品についての報告、外国添付文書の誤記であった。

6. 承認条件

特になし。

7. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本品の再審査結果の区分はカテゴリー 1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない) であると機構は判断した。

8. 参考文献

i) 肝細胞癌に対する TACE 併用低出力ラジオ波凝固療法, 中井 資貴 et al, 日本医学放射線学会雑誌 65; 124-126, 2005