

審査報告書

平成 23 年 7 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別]: 1. 機械器具 (07) 内臓機能代用器
2. 機械器具 (07) 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: 1. 血液成分分離キット (新設予定)
2. 血液成分分離用装置 (新設予定)
- [販 売 名]: 1. クリオシールディスプレイダブルキット
2. クリオシール CS-1
- [申 請 者]: 旭化成クラレメディカル株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 22 年 12 月 17 日
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

平成 23 年 7 月 25 日

[類 別]: 1. 機械器具 (07) 内臓機能代用器

2. 機械器具 (07) 内臓機能代用器

[一般的名称]: 1. 血液成分分離キット (新設予定)

2. 血液成分分離用装置 (新設予定)

[販 売 名]: 1. クリオシールディスポーザブルキット

2. クリオシール CS-1

[申 請 者]: 旭化成クラレメディカル株式会社

[申 請 年 月 日]: 平成 22 年 12 月 17 日

審査結果

「クリオシールディスポーザブルキット」及び「クリオシール CS-1」(以下合わせて「本品」という。)は、貯血式自己血輸血のために採血した患者を対象とし、自己血漿由来の生体組織接着剤を調製するために使用される。

本品の臨床上の有効性及び安全性を検証するために、本品の前世代品により調製された生体組織接着剤の肝切除時の断端面止血に対する安全性及び有効性を評価する多施設ランダム化比較試験が、吸収性コラーゲン止血材を対照群として米国 13 施設 150 例で実施された。その結果、有効性の主要評価項目である「止血に要する時間」は、クリオシール群で平均 4.84 分 (1.25 分～27.83 分) であり、対照群の平均 7.60 分 (2.00 分～29.23 分) と比較して非劣性基準を満たしており、加えて、クリオシール群は優越性を示した。また、国内一般臨床試験として、手術患者に対する前世代品の有効性、安全性および有用性を評価することを目的に、多施設シングルアーム試験が、国内 6 施設 70 例で実施された。その結果、有効性判定に関しては、有効以上が全体で 90.3% (65/72 例) であり、診療科毎では、消化器外科で 88.9% (16/18 例)、心臓血管外科で 94.1% (16/17 例)、整形外科で 94.7% (18/19 例)、脳神経外科で 83.3% (15/18 例) であった。有効性判定に安全性判定を加えた臨床的有用性に関しては、有用以上が 90.3% (65 例/72 例) であった。非臨床試験として、噴霧器の性能試験、生物学的安全性試験、電気的安全性及び電磁両立性試験、生体組織接着剤の調製再現性試験等の成績が提出された。さらに、XXXXXXXXXXの接着試験、ブタ肝

臓の止血試験、ラット皮膚抗張力試験等の成績が提出された。これらの試験結果について総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は担保できると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

1. クリオシールドィスポーザブルキット

使用目的

本品は、貯血式自己血輸血のために採血した患者を対象とし、自己血漿由来の生体組織接着剤を調製する際に、血液成分を滅菌状態で分離・採取するために使用する。生体組織接着剤は、組織の接着・閉鎖（ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたす場合。）に使用する。

2. クリオシール CS-1

使用目的

本品は、自己血漿由来の血液成分を分離する際に血漿を凍結・解凍等するために使用する。

審査報告

平成 23 年 7 月 25 日

1. 審議品目

[類 別]: 1. 機械器具 (07) 内臓機能代用器

2. 機械器具 (07) 内臓機能代用器

[一 般 的 名 称]: 1. 該当する一般的名称はない

2. 該当する一般的名称はない

[販 売 名]: 1. クリオシールディスポーザブルキット

2. クリオシール CS-1

[申 請 者]: 旭化成クラレメディカル株式会社

[申 請 年 月 日]: 平成 22 年 12 月 17 日 (製造販売承認申請)

[申 請 時 の 使 用 目 的]: 1. 本品は、自己血漿由来のフィブリン糊を滅菌閉鎖回路内で自動的に調製するために使用する。本品で調製した自己フィブリン糊は、組織の接着・閉鎖（ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたす場合。）に使用する。

2. 本品は、自己血漿由来のクリオプレシピテートを滅菌閉鎖回路内で自動的に調製するために使用する。

2. 審議品目の概要

クリオシールディスポーザブルキット及びクリオシール CS-1（以下合わせて「本品」という。）は、貯血式自己血輸血のために採血した患者に対し、自己血漿由来の生体組織接着剤を調製することを目的として使用される。

本品の構成とその用途は以下の通りである。

表 1 本品の構成と用途

構成		用途	備考*
クリオシール CS-1		クリオプレシピテートの調製	
クリオシール ディスポーザブル キット	血漿処理ユニット CP-3 クリオプレシピテートチャンバー トロンビン処理器 (TPD) 回収セット	クリオプレシピテートおよびトロン ビン液の調製と保存	
	トロンビン用添加液	プロトロンビンの活性化、トロンビ ン抑制因子の不活化	塩化カルシウム
	噴霧器 (スプレーチップ、ドットチップ)	生体組織接着剤の噴霧・滴下	

* 生体組織接着剤の調製に関与する成分等

本品は患者血漿から、生体組織接着剤の成分であるクリオプレシピテート（以下「クリオ」という。）及びトロンビン液を滅菌閉鎖回路内で自動的に調製する。クリオはクリオシールディスポーザブルキットのクリオプレシピテートチャンバー内でクリオシールCS-1の熱伝導プレートにより、血漿を急速冷凍後急速解凍することでフィブリノゲンを濃縮し調製される。トロンビン液は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの表面の陰性荷電を利用して血漿中のトロンビンを吸着させ、塩化カルシウムによりトロンビンを遊離させることで調製する。また、トロンビン用添加液中に含まれるXXXXXXXXXXにより、トロンビン抑制因子の不活化を同時に行う。

本品で調製されたクリオとトロンビン液は、クリオシールディスポーザブルキットの回収セットに回収され、使用時に混和することにより、生体組織接着剤としての機能を果たす。



図1 血漿処理ユニットCP-3の外観図
 ①クリオプレシピテートチャンバー
 ②トロンビン処理器 (TPD)
 ③回収セット



図2 トロンビン用添加液の外観図



図3 噴霧器の外観図



図4 クリオシールドCS-1の外観図

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概要は以下の通りであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成 20 年 12 月 25 日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

現在、手術時の組織の接着・閉鎖を使用目的とした製品は、ヒトプール血漿由来のフィブリノゲンとトロンビンを原料とした生体組織接着剤のみである。

生体組織接着剤は、創傷治癒の際、生体内に存在するフィブリノゲンにトロンビンが作用し、創縁にフィブリンが形成する生理的創傷治癒過程の血液凝固反応に着眼し、接着剤として臨床応用したものである。既承認の生体組織接着剤は、手術時の組織の接着固定、接着あるいは充填による腔の閉鎖、縫合補助、創被覆保護および止血等に用いられている。これらは、フィブリノゲンとトロンビンの両成分がヒトプール血漿由来であり、原料の一部にアプロチニン等のウシ由来成分を含んでいることから、感染症伝播のリスクや変異型クロイツフェルトヤコブ病発症の可能性が完全には否定できない点、ヒトパルボウイルス B19 感染の可能性がある点、アナフィラキシーショックを起こした例が報告されている点等の問題が指摘されている。このように、生体組織接着剤は外科手術での需要がある一方で上述のような問題点があることから、フィブリノゲン、トロンビンの両成分を自己血漿から簡便に調製できる安全な自己生体組織接着剤の必要性が高まっている。

本品は、この問題を解決するために、自己血漿のみで生体組織接着剤を調製する目的で、ThermoGenesis 社により開発され、1999 年に米国 FDA において第一世代品の 510 (k) を取得後、3 度の改良が行われた。本品（第四世代品）までの開発の変遷は以下の通りである。

①第一世代品

血漿からクリオを調製するためのクリオ調製装置及びクリオプレシピテートチャンバーと、調製したクリオを回収するためのチューブを組み合わせた製品である。なお、第一世代品にはトロンビン液の調製機能及び噴霧器等の付属はない。

②第二世代品

第一世代品に、トロンビン液調製機能を持つトロンビン用添加液、トロンビン活性化器 (TAD) 及びトロンビン液回収用シリンジを付加し、クリオを調製すると同時にトロンビン活性化器 (TAD) 内でトロンビン液を調製できる製品を開発した。調製したクリオ、ト

ロンビン液はそれぞれ独立した回収用シリンジに回収され、噴霧器により組織に噴霧、滴下される。

③第三世代品

第二世代品に対し、クリオ、トロンビン液を回収する部分を改良した。改良点は、調製したトロンビン液を一時的に蓄えておくためのトロンビンリザーバーバッグを付加した点、調製したクリオとトロンビン液を4組のシリンジに分配可能にした点である。なお、本申請において提出された臨床試験成績に関する資料は、第三世代品により実施された。

④第四世代品（本品）

米国ピボタル臨床試験中に発生したトロンビン液のゲル化不良例への対応として、トロンビン活性化器（TAD）をトロンビン処理器（TPD）へと改良した製品である。変更点は、陰性荷電の供与体として、従来使用されていた[]に、[]を加えたことである。これに伴い、[]より[]が小さい[]がトロンビン処理器（TPD）内から流出するのを防ぐため、チャンバーフィルターを付加した。また、クリオシールCS-1に関しても、トロンビン処理器（TPD）を周囲環境の温度変化から保護することを目的とし、TPDクリップアセンブリーを追加する変更を行った。

【外国における使用状況】

米国では、クリオプレシピテートAHF¹を調製するシステムとして、1999年に第一世代品が510（k）を取得後、肝切除時の止血補助を効能・効果として、2007年に本品がPMA承認を取得している。欧州では、フィブリン糊の調製を効能・効果として、2001年に第三世代品がCEマークを取得し、2006年に本品の販売を開始している。2011年7月現在におけるクリオシールCS-1の設置台数は米国で[]台、欧州で[]台、その他の国で[]台、合計[]台であり、クリオシールディスプレイキットの血漿処理ユニットCP-3の使用概数は、第三世代品では米国で[]件、欧州で[]件、合計[]件であり、本品では米国で[]件、欧州で[]件、合計[]件である。なお、これまで、第一世代品から第四世代品に関して報告された不具合は30件であり、血漿処理ユニットの性能試験中の水漏れ（1件）、回収セットのチューブ外れ（1件）、Y字管に繋がる血漿バッグチューブの外れ（1件）、噴霧器の性能試験中の漏出（1件）、噴霧器の噴霧試験で霧状にならなかった（1件）、噴霧器のチップ本体とマニホールドの勘合部からの漏れ（1件）等である。

ロ. 仕様の設定に関する資料

クリオシールディスプレイキットの仕様として、トロンビン用添加液の成分濃度、噴霧器の性能、生物学的安全性、エンドトキシン、滅菌バリデーション（AAMI TIR 27 及び ANSI/AAMI ST79）に基づく無菌性の保証、トロンビン液の調製能が設定された。また、クリオシールCS-1の仕様として、電気的安全性、電磁両立性、及び自動シーケンス、重

¹ AHF: anti hemophilic factor（抗血友病因子）

量計、真空ポンプ、ペリスタポンプ、揺動機構、及びコントロールパネルに関する機能が規格通りに動作することが設定された。特に、クリオの調製能に関しては、寒冷沈降反応の温度変化を設計通りに再現することで、クリオ調製が可能と考え、熱伝導プレートの制御について、凍結・解凍時の冷却・加熱時間と温度変化の関係について仕様で設定した。以上、全ての項目につき、試験結果を提出し、規格値を満たすことが示された。

総合機構は、本品が生体組織接着剤を調製する目的で使用される製品であることに鑑み、本品の性能として、本品で調製された生体組織接着剤の接着能及びトロンビン活性維持のためのアンチトロンビン活性が重要であると考えた。また、本品は前世代品と異なり、 の小さい を使用していることから、安全性に関しては、トロンビン液への微粒子漏出に関する項目を仕様に設定する必要があると考えた。以上をふまえ、本品の有効性、安全性及び品質を担保するうえで、現在設定されている項目が十分であるかを再度検討するよう、申請者に求めた。

これに対し、申請者は、以下の通り回答した。

後述の性能を裏付ける資料として追加提出した試験データをもとに、性能に関する仕様として、プール血漿を用いたクリオ中のフィブリノゲン濃度 (2000mg/dL 以上)、凝固時間 (3 秒以内) 及びラット皮膚における抗張力 (g 以上) を設定する。また、前世代品から本品への改良の意図がトロンビン液のゲル化不良を改善するものであることを踏まえ、これまでのトロンビン活性の基準値 (U/mL) を見直し、40U/mL とすることとする。さらに、微粒子漏出、アンチトロンビン活性、及びクリオシール CS-1 の安全装置に関する仕様も設定することとする。

総合機構は、以上の回答を踏まえ、仕様の設定に関する資料につき了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

クリオシールディスポーザブルキットの安定性を評価するために、2 年間の実時間保存検体を用いた安定性試験の成績が提出された。また、クリオシールディスポーザブルキットは、高圧蒸気滅菌が行われるトロンビン用添加液以外はガンマ線滅菌が行われるため、ガンマ線滅菌への耐久性を評価するために、高照射線量にて滅菌後 6 カ月の実時間保存検体を用いた耐久性試験の成績が提出された。

クリオシール CS-1 については、特定の貯蔵方法を有さず、有効期間を定める必要がないため、資料は提出されていない。

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、クリオシールディスポーザブルキットの有効期間を 2 年とし、クリオシール CS-1 の有効期間を 3 年以上と設定する

ことは妥当と判断した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準、並びに医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準への適合性を宣言する適合性宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的、化学的特性と生物学的安全性を裏付ける試験結果が提出された。

(1) 物理的、化学的特性試験

物理的、化学的特性試験として、トロンビン液の化学分析試験、トロンビン用添加液の検証試験、トロンビン液中の微粒子分析試験の結果が提出された。

トロンビン液の化学分析試験では、第二世代品で調製したトロンビン液におけるプラスミノゲン活性、第 X III 因子、プロテイン C 抗原、総プロテイン S 抗原、遊離プロテイン S 抗原、フォンビルブラント因子抗原、リストセチン補因子等凝固関連因子の測定を行った。その結果、抗トロンビン作用を有する [] の活性が測定限界以下となっており、血漿中の [] 活性が不活性化されていることが確認された。なお、後述の追加試験の結果、本品で調製した生体組織接着剤と前世代品で調製した生体組織接着剤の性能特性の同等性が示されたことから、本品で調製したトロンビン液中の [] 活性は、前世代品と同様に測定限界以下であると考え、本品による試験は不要と判断した。

トロンビン用添加液の検証試験では、品目仕様に設定した最低値及び最高値を含む [] 濃度、塩化カルシウム濃度で調製したトロンビン用添加液を作成し、当該トロンビン用添加液を用いて調製したトロンビン液のトロンビン活性を測定した。その結果、いずれのトロンビン用添加液を用いて調製したトロンビン液においても、品目仕様に設定したトロンビン活性の規格値を満たしており、 [] 濃度、塩化カルシウム濃度に関する規格値の妥当性が確認された。

トロンビン液中の微粒子分析試験では、本品のトロンビン処理器 (TPD) より漏出する微粒子数の測定及びその形態観察について、第三世代品のトロンビン活性化器 (TAD) との比較を行った。その結果、トロンビン活性化器 (TAD) では [] μm 以上 [] μm 未満の微粒子数、及び [] μm 以上の微粒子数がそれぞれ平均 [] 個、 [] 個であったのに対して、トロンビン処理器 (TPD) ではそれぞれ平均 [] 個、 [] 個と減少し、形態観察にお

いても■■■■■■■■■■は観察されなかった。以上より、本品で調製したトロンビン液中の微粒子数は許容範囲にあると判断した。

(2) 生物学的安全性試験

トロンビン用添加液に関しては、細胞毒性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験が行われた。感作性に関しては、トロンビン用添加液の構成試薬であるエタノール、塩化カルシウムの安全性評価が行われた。エタノールについては、エタノール過敏症の既往をもつ患者を本品の適応から除外するよう添付文書において注意喚起を行った。その他の構成品に関しては、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、溶血性試験、及び発熱性物質試験が行われ、いずれの試験においても問題ないことが確認された。

(3) 電気的安全性および電磁両立性

クリオシール CS-1 の電気的安全性については、IEC61010-1、IEC61010-2-010 に基づく試験が行われ、電磁両立性に関しては、EN61326 に基づく試験が行われ、当該規格への適合性が確認された。

(4) 機械的安全性

クリオシール CS-1 の機械的安全性については、IEC61010-1 及び IEC61010-2-010 に基づく機械的危険に対する保護の検証試験、及び安全装置の検証試験が行われ、品目仕様が満たす結果が得られた。

総合機構は、安全性を裏付ける試験について審査した結果、特段の問題はないと判断し、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能を裏付ける試験として、以下の試験が行われた。

(1) クリオの化学分析

原料血漿と、第二世代品により調製されたクリオの化学分析試験を行ったところ、原料血漿と比較して、第XIII因子（約■■■■倍）、フィブロネクチン（約■■■■倍）、フォンビルブラント因子（約■■■■倍）、リストセチン補因子（約■■■■倍）等が濃縮されており、フィブリノゲン以外の凝固因子や血漿蛋白も多く含まれていることが確認された。

(2) 本品の設計検証

本品の設計要求事項が達成されていることを示す資料として、プール血漿を用いたクリオ及びトロンビン液の調製再現性を確認した。また、異なる血漿を用いた調製再現性及び

使用する血漿量のクリオ及びトロンビン液調製に及ぼす影響について検討した。トロンビン液調製については本品における改善の影響をふまえて本品を用いて検討を行ったが、クリオ調製については大きな仕様の変更がないことから第二世代品を用いた試験結果に基づき検討した。

プール血漿を用いたクリオの調製再現性においては、フィブリノゲン濃度は $\text{■} \pm \text{■}$ mg/dL であり、トロンビン液の調製再現性においては、トロンビン活性が $\text{■} \pm \text{■}$ U/mL であった。トロンビン活性について同一血漿で第三世代品と比較したところ、本品が $\text{■} \pm \text{■}$ U/mL に対し、第三世代品が $\text{■} \pm \text{■}$ U/mL と本品でのトロンビン活性が向上している結果が得られた。その他、異なる血漿を用いた調製再現性については、フィブリノゲン濃度及びトロンビン活性に大きなばらつきが認められた。また、使用する血漿量がクリオ及びトロンビン液調製に及ぼす影響については、血漿量 200~400mL で検討し、特にクリオにおける 200mL でフィブリノゲン濃度が低い結果が得られたが、異なる血漿を用いた結果であり、ばらつきが大きいことから明確な傾向を示すには至らなかった。

(3) 噴霧器の設計検証

噴霧器に関しては、品目仕様に設定された項目の結果が提出され、すべて規格を満たすことが確認された。

(4) クリオシール CS-1 の温度制御に関する試験

クリオシール CS-1 の温度制御に関する試験として、品目仕様に設定された項目の結果が提出され、すべて規格を満たすことが確認された。

(5) 機械の動作に関する試験

クリオシール CS-1 の機械の動作に関する試験として、品目仕様に設定された項目の結果が提出され、すべて規格を満たすことが確認された。

(6) クリオシール CS-1 に関するその他性能評価試験

クリオシール CS-1 に関するその他の性能評価試験として、クリオ調製時の血漿温度、装置間再現性、同一装置での再現性が確認された。その結果、クリオ調製時は血漿温度が 6℃ を超えないことからタンパク変性の可能性は低いこと、装置間再現性、同一装置での再現性は問題がないことが示された。

総合機構は、プール血漿を用いた結果と比較すると、異なる血漿を用いた結果のばらつきが大きいことから、血漿自体の個人差により、調製されるフィブリノゲン濃度及びトロンビン活性が異なることが想定されると考えた。患者毎に調製される生体組織接着能を術前に予測することは困難であることから、本品を使用しても、クリオ及びトロンビン液が

調製できない場合があること、手術中に生体組織接着剤が凝固せず、組織の接着・閉鎖が達成できない場合は、必要に応じて他の適切な処置を行うことを、添付文書の使用上の注意として情報提供する必要があると考え、申請者にその旨指示した。

【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品の効能を裏付ける試験として、ヒト新鮮凍結血漿から第二世代品で調製した生体組織接着剤を用いた■■■■の接着試験及びブタ肝臓の止血試験が実施された。

■■■■の接着試験では、第二世代品で調製したクリオ、トロンビン液、生体組織接着剤の性質と、既存の生体組織接着剤「TISSEEL」（本邦での販売名「ティシール（承認番号：16300EZY00644000）」）との比較を行った。その結果、第二世代品で調製した生体組織接着剤のフィブリノゲン濃度は、ティシールの約■■%、トロンビン活性は約■■%であったが、生体組織接着剤の接着強度は約■■%であった。

ブタ肝臓の止血試験では、第二世代品で調製した生体組織接着剤のみを用いて評価した。門脈の血流を遮断した後、ブタ肝臓の左側葉遠位先端から■■～■■ cm の部位を切除し、切除面の血管断端を縫合した。術野を十分乾燥させた後、スプレーチップを用いて第二世代品により調製した生体組織接着剤を噴霧した。その後、別のスプレーチップを用いて 2 回目の噴霧を行った。出血が続いている場合は、さらにドットチップを使用して生体組織接着剤を滴下した。血流再開後、止血の達成を執刀医が判定した。1 回目の生体組織接着剤の塗布から止血達成までを「止血に要した時間」とした。その結果、試験した■■頭すべてで止血を達成し、ブタ肝切除術での生体組織接着剤の平均使用量は 7.54 mL、止血に要した平均時間は 3.89 分であった。

効能を裏付ける試験の結果より、第二世代品で調製したクリオ、トロンビン液の有用性が示されたことから、パイロット臨床試験を計画した。

総合機構は、本品で調製したクリオ、トロンビン液を混合した場合の生体組織接着剤の性能について、検証する必要がないと判断する根拠を、申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

本品で調製した生体組織接着剤は、トロンビン液調製を改善しているため、追加検証が必要と考え、プール血漿でのクリオ、トロンビン液の調製再現性試験、プール血漿で調製したクリオ、トロンビン液のラット皮膚抗張力試験を実施した。その結果、本品で調製したクリオ、トロンビン液より調製した生体組織接着剤と、既承認の生体組織接着剤「ボルヒール組織接着剤（承認番号：22100AMX01038）」とのラット皮膚抗張力の比較において、本品で調製した生体組織接着剤は、フィブリノゲン濃度は約■■%、トロンビン活性は約■■%、30 分後の生体組織接着剤の抗張力は約■■%であった。また、本品で調製した生体組織接着剤の使用■■時間後の抗張力は、ボルヒール組織接着剤の抗張力の■■%であり、ボルヒー

ル組織接着用を上回った。これらの結果から、本品で調製した生体組織接着剤は、前世代品や既存の生体組織接着剤と同程度の接着強度を有することが示唆された。

総合機構は、申請者の見解及び追加で実施された試験の内容を踏まえ、本品により調製された生体組織接着剤に関しても、性能を発揮すると考える申請者の見解は了承できるものと判断した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

使用方法を裏付ける試験として、使用する血漿の凍結及び各種抗凝固剤の影響を確認する試験成績が提出された。

(1) 血漿の使用条件

血漿の凍結の影響については、第二世代品が使用され、 -18°C 以下に約一週間保存した凍結血漿を同一ドナーの新鮮血漿と比較した。その結果、クリオ回収量（新鮮： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ mL}$ 、凍結： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ mL}$ ）、フィブリノゲン濃度（新鮮： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ mg/dL}$ 、凍結： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ mg/dL}$ ）、トロンビン液回収量（新鮮： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ mL}$ 、凍結： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ mL}$ ）、トロンビン活性（新鮮： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ U/mL}$ 、凍結： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ U/mL}$ ）、凝固時間（新鮮： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ 秒}$ 、凍結： $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ 秒}$ ）であり、いずれの項目においても、凍結血漿は新鮮血漿とほぼ同じ結果であった。採血バッグに用いられる各種抗凝固剤の影響については、クエン酸ナトリウム、ACD-A²、CPD³、CPDA-1⁴、CP2D⁵について検討した結果、トロンビン活性はいずれも規格値である 40 U/mL を上回り、トロンビン活性への影響は小さいことが示された。さらに、国内臨床試験においては、抗凝固剤として、MAP⁶、CPDA-1、CP2D が使用され、クリオ中の平均フィブリノゲン濃度が $2358 \pm 708 \text{ mg/dL}$ であったことから、抗凝固剤のクリオ及びトロンビン液調製への影響は小さいと考えられた。

(2) クリオとトロンビン液の保存安定性

本品で調製されたクリオ及びトロンビン液の保存安定性を確認するために、クリオの室温での 6 時間までの安定性、トロンビン液の氷冷及び $35 \sim 37^{\circ}\text{C}$ での 6 時間までの安定性、 -18°C 以下での凍結下 11 か月までの安定性（以上は第二世代品使用）、凍結解凍後 6 時間までの安定性（第三世代品の臨床試験結果）、トロンビン液の氷冷、 $34 \sim 37^{\circ}\text{C}$ での 6 時間までの安定性（本品使用）の検討が行われた。その結果、いずれの条件においても、クリオ及びトロンビン液に問題は認められなかった。申請者は以上の結果及び後述の臨床試験で、

² ACD-A：クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ブドウ糖

³ CPD：クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ブドウ糖、リン酸二水素ナトリウム

⁴ CPDA-1：クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ブドウ糖、リン酸二水素ナトリウム、アデニン

⁵ CP2D：クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ブドウ糖、リン酸二水素ナトリウム

⁶ MAP：D-マンニトール、アデニン、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ブドウ糖、塩化ナトリウム

最長の凍結保存期間が 28 日間であったことをふまえ、本品で調製されたクリオ及びトロンビンの保存は、34～37℃で 6 時間、凍結条件下では 28 日とし、添付文書において情報提供するとともに、上記結果は限られた血漿での検討であることから、早めに使用することを推奨する旨を添付文書にて注意喚起することとした。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971 に基づいたリスクマネジメントの組織体制、SOP に関する資料及びリスク分析の実施状況を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

クリオシールディスポーザブルキットの滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータに関する資料が提出された。クリオシール CS-1 については、非滅菌品であるため、これらの資料の提出はされなかった。また、本品の品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、米国で実施されたパイロット試験、ピボタル試験（ランダム化比較試験）、及び本邦で実施された一般臨床試験の成績が提出された。いずれの臨床試験も、第三世代品が使用された。

(1) パイロット試験（実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

肝臓移植及び外傷に関連しない肝臓手術患者における第三世代品の安全性を評価する目的で、シングルアーム臨床試験が米国 1 施設で実施された。

選択基準は、以下の条件を満たす患者とされた。①性別・人種は問わず 18 歳以上の患者、②体重が最低 50kg 以上の患者、③外傷または肝移植以外で肝切除が予定されている患者、④書面での同意が得られる患者。また、①手術の主要対象部位が肝臓以外の外科的手術を必要とし、その部位からの失血量により危険な状態になる可能性がある患者、②肝臓疾患と関係のない遺伝的血液疾患/凝固障害を有する患者、③術前 7 日間以内にアスピリンを、または術前 48 時間以内に非ステロイド性消炎剤を含む抗血小板薬を服用した患者、④血小板減少症（血小板数 100000 /mL 未満）の患者等は除外された。

登録された患者は 28 歳から 74 歳の黒人女性 1 例、白人女性 2 例、白人男性 4 例、ヒスパニック男性 2 例の合計 9 例であった。そのうち、手術中に小腸への腫瘍転移が認められ

除外基準に抵触した 1 例（白人女性）を除く 8 例が適格患者と判断され、本品が使用された。

安全性の評価項目は、「重篤な有害事象」、「有害事象」、「装置に関する予想外の事象」とされ、有効性の評価項目は、「止血に要する時間」、「血液製剤の使用」、「肝臓手術時の評価（肝切除重量、切除断面積、肝硬変の有無、肝切除の理由、肝切除の範囲）」とされた。

なお、生体組織接着剤の使用量、噴霧器の使用状況についても評価が行われた。

安全性は 8 例で評価され、安全性の評価項目である「重篤な有害事象」、及び「装置に関する予想外の事象」は確認されず、「有害事象」に関しては下表に示す通り、98 件の有害事象が報告されたが、いずれも治験機器との因果関係は認められなかった。

表 2 報告された有害事象

患者	有害事象		
	軽度	中等度	高度
1	悪心	創痛、排膿瘍	
2	全身掻痒、腹部痛、悪心、便秘	創痛	
3	創痛、胃酸逆流		
4	左腕水疱、体温上昇、腹部痛		
5	貧血、白血球増多、PT 延長、PTT 延長、高血糖、低ナトリウム血症（2 回）、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、		
6	除外基準に抵触したため評価せず		
7	血小板減少症、発熱（38℃）、頻脈、少量の右胸水、心拡大、腸蠕動音減少、低カルシウム血症、総蛋白減少、低アルブミン血症、腹部膨満、貧血、低ナトリウム血症（2 回）、PT 延長、PTT 延長、INR 減少、不眠、左肺ラ音、低リン血症、低マグネシウム血症、嘔吐、肝中葉から右葉にかけての浸出液貯留、陰茎痛、足関節の浮腫、肢部脈拍の弱化、軽度汎血性腹部圧痛、左中葉ラ音、左肺の無気肺、右結腸周囲溝に少量浸出液貯留、脾臓少量浸出液貯留、左中葉ラ音、左下葉ラ音、好中球減少症、全身脱力感、悪心	AST 上昇、ALT 上昇、硬膜外カテーテルの逸脱、高血糖（2 回）、便秘、右大量胸水、腹部圧痛増強、右上腹部痛	創痛
8	低ナトリウム血症、高カルシウム血症、貧血、INR 減少、PTT 延長、低アルブミン血症、高血糖、総ビリルビン上昇、AST 上昇、ALT 上昇、腸蠕動音減少、PT 延長、低マグネシウム血症、創痛	創痛	
9	高血糖、創痛、頻脈、尿量減少、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、PT 延長、PTT 延長、発熱、便秘、腹水	呼吸性アシドーシス、悪心、血液量減少	

有効性は、肝臓基底部分から小出血があり、アルゴンビーム凝血法、トロンビン及びゲルフォームが使用された 1 例を除く 7 例で評価された。有効性の評価項目である「止血に要す

る時間]に関しては、生体組織接着剤使用開始から止血終了までの所要時間は、平均値 3 分 23 秒 (2 分 46 秒～3 分 43 秒) であった。止血に失敗した患者はいなかった。「血液製剤の使用」に関しては、赤血球製剤や血漿製剤の輸血を必要とした患者は存在しなかったが、5 例でアルブミンの投与が行われた。「肝臓手術時の評価」に関しては、肝切除重量、肝切除断面積の中央値はそれぞれ 695g、189.8cm² であり、いずれも肝硬変は認められなかった。肝切除の理由は腫瘍 4 例、腺腫 2 例、肝転移 2 例であり、肝切除の範囲は右葉 5 例、2 区域 3 例であった。

(2) ピボタル臨床試験 (ランダム化試験) (実施期間：20 年 月～20 年 月)

肝切除時の断端面止血に対する安全性及び有効性を評価することを目的に、第三世代品により調製した生体組織接着剤をクリオシール群、既存の吸収性コラーゲン止血材「INSTAT」(本邦での販売名「インスタット (承認番号：20400BZY00645000) 」) を対照群とした、多施設ランダム化比較試験が米国 13 施設で実施された (目標症例数 150 例)。当該試験においては、262 名の患者をスクリーニングし、切除不能、生体組織接着剤を十分に採取できない、選択・除外基準を満たさない等の患者を不適格患者とし、適格患者 (クリオシール群 100 例、対照群 53 例) を解析対象とした。なお、選択基準及び除外基準は、パイロット試験と同様であった。

全治験参加施設のうちのひとつの施設において、対照群における止血達成率が極端に低かったため、主要および副次的有効性評価項目の解析、術前特性、人口統計学的解析については、ITT 集団から当該施設の全症例を除いた 118 例 (クリオシール群 77 例、対照群 41 例) で解析し、安全性解析は、全施設の ITT 集団 153 例 (クリオシール群 100 例、対照群 53 例) で解析した。有効性評価の対象者の性別は、クリオシール群が男性 38 例、女性 39 例、対照群が男性 22 例、女性 19 例であり、平均年齢はクリオシール群が 50.7 歳 (20 歳～83 歳)、対照群が 54.6 歳 (29 歳～78 歳) であった。

有効性の主要評価項目として、「止血に要する時間」が設定され、副次評価項目として、「10 分以内の止血成功率」、「術中失血量」、「排液バッグへの術後総失血量」、「出血による再手術の必要性」、「輸血及び血液製剤の使用量」が設定された。

安全性の評価項目は、「有害事象」、「臨床検査値」、「身体所見」、「バイタルサイン」、「ICU 滞在期間」、「特定術後合併症 (出血、胆汁漏出、膿瘍、肝機能不全、創感染、敗血症、術後 30 日までの死亡、難治性腹水) の発現率」が設定された。

有効性の結果は以下の通りであった。

表 3 有効性評価の結果

評価項目	クリオシール群	対照群
止血に要する時間 (min)	4.84*1 (1.25～27.83)	7.60 (2.00～29.23)

10分以内の止血成功率 (%)	94.8	75.6
術中出血量 (mL) ⁷		
①赤血球比重法	144.76 (0~2450)	144.53 (0~1100)
②全血比重法	148.82 (0~2450)	148.13 (0~1100)
排液バッグへの術後総失血量 (mL) ⁸		
①直近データ代入法	36.15 (0.9~249.4)	48.96 (0.3~428.6)
②最高値・最低値代入法	51.36 (0.9~339.4)	47.98 (0.3~428.6)
出血による再手術の必要性 (%)	2.6* ² (2/77例)	0 (0/41例)
輸血及び血液製剤の使用 (%)	72.7 (56/77例)	75.6 (31/41例)

*1 クリオシール群は、対照群と比較して、非劣性基準を満たしており (p<0.001)、加えて、優越性基準を有意に満たした (p<0.001)。

*2 再手術2例に関しては、因果関係は否定された。

安全性については、5%以上の発現率で見られた不具合・有害事象は表4のとおりであった。

表4 報告された有害事象 (5%以上)

身体系分類	クリオシール群 (n=100)	対照群 (n=53)	p 値
1件以上の有害事象の生じた患者数 (%)	99 (99.0%)	53 (100%)	>0.999
全身	94 (94.0%)	51 (96.2%)	0.715
腹部膨満	4 (4.0%)	7 (13.2%)	0.049
腹痛	30 (30.0%)	7 (13.2%)	0.028
膿瘍	1 (1.0%)	3 (5.7%)	0.120
腹水	3 (3.0%)	3 (5.7%)	0.418
無力症	13 (13.0%)	5 (9.4%)	0.606
背部痛	3 (3.0%)	5 (9.4%)	0.126
発熱	36 (36.0%)	20 (37.7%)	0.861
頭痛	3 (3.0%)	3 (5.7%)	0.418
感染症	7 (7.0%)	5 (9.4%)	0.753
疼痛	69 (69.0%)	38 (71.7%)	0.853
心血管系	23 (23.0%)	8 (15.1%)	0.295
出血	2 (2.0%)	3 (5.7%)	0.342
低血圧	8 (8.0%)	3 (5.7%)	0.749
頻脈	11 (11.0%)	6 (11.3%)	>0.999
消化器系	73 (73.0%)	40 (75.5%)	0.847
便秘	28 (28.0%)	20 (37.7%)	0.272
下痢	11 (11.0%)	5 (9.4%)	>0.999
消化不良	6 (6.0%)	7 (13.2%)	0.140
鼓腸	8 (8.0%)	4 (7.5%)	>0.999

⁷ 術中出血量 (mL) = ドレーンに溜まった血液 (mL) + ラップパッドに付着した血液の重量 (g) / 比重*
赤血球比重法では、*に赤血球比重を代入する。全血比重では、*に全血比重を代入する。

⁸ 一日分の失血量 = (一日分の総排液量 (mL) × 初回ドレーン解放時の排液バッグのヘマトクリット値*) / 0.35 (全血への換算係数として)

直近データ代入法では、*に可能な限り直近のヘマトクリット値を代入する。最高値・最低値代入法では、*に該当日に代入可能なヘマトクリット値がない場合、クリオシール群では当該症例のドレーン排液のヘマトクリット値の中から最高値を代入し、対照群では、当該症例のドレーン排液のヘマトクリット値の中から最低値を代入する。

消化器疾患	24 (24.0%)	10 (18.9%)	0.543
悪心	38 (38.0%)	21 (39.6%)	0.863
嘔吐	14 (14.0%)	9 (17.0%)	0.640
血液、リンパ系	30 (30.0%)	10 (18.9%)	0.176
貧血	24 (24.0%)	10 (18.9%)	0.543
代謝、栄養系	48 (48.0%)	26 (49.1%)	>0.999
脱水	0	3 (5.7%)	0.040
浮腫	6 (6.0%)	6 (11.3%)	0.343
全身浮腫	14 (14.0%)	3 (5.7%)	0.346
高血糖	16 (16.0%)	10 (18.9%)	0.657
低カリウム血症	17 (17.0%)	6 (11.3%)	0.477
低マグネシウム血症	9 (9.0%)	5 (9.4%)	>0.999
低リン酸血症	11 (11.0%)	5 (9.4%)	>0.999
末梢浮腫	7 (7.0%)	7 (13.2%)	0.243
神経系	49 (49.0%)	19 (35.8%)	0.128
めまい感	5 (5.0%)	3 (5.7%)	>0.999
高血圧	22 (22.0%)	5 (9.4%)	>0.999
不眠症	10 (10.0%)	10 (18.9%)	0.136
呼吸器系	31 (31.0%)	20 (37.7%)	0.472
喘息	2 (2.0%)	3 (5.7%)	0.342
無気肺	5 (5.0%)	3 (5.7%)	>0.999
咳の増加	6 (6.0%)	6 (11.3%)	0.343
呼吸困難	8 (8.0%)	4 (7.5%)	>0.999
肺疾患	11 (11.0%)	8 (15.1%)	0.454
咽頭炎	2 (2.0%)	3 (5.7%)	0.342
胸水	4 (4.0%)	4 (7.5%)	0.449
皮膚、付属器	26 (26.0%)	16 (30.2%)	0.575
かゆみ	16 (16.0%)	10 (18.9%)	0.657
発疹	6 (6.0%)	4 (7.5%)	0.739
泌尿器生殖系	18 (18.0%)	12 (22.6%)	0.525
乏尿	7 (7.0%)	8 (15.1%)	0.152
尿路感染症	4 (4.0%)	4 (7.5%)	0.449

1 件以上の治験機器に関連した有害事象が生じた患者は、クリオシール群は 9.0%、対照群では 3.8%であった。治験機器に関連した有害事象としてクリオシール群で高頻度に生じたのは、貧血 8.0% (8/100 例) と低血圧 2.0% (2/100 例) であり、それに頻脈 1.0% (1/100 例)、消化器出血 1.0% (1/100 例)、高血圧 1.0% (1/100) がそれぞれ認められた。対照群では、低血圧 1.9% (1/53 例) と貧血 1.9% (1/53 例) であった。

重篤な有害事象は、クリオシール群で 15 例 22 件、対照群で 11 例 21 件認められた。クリオシール群の 1 例で治験中の患者が死亡したが、死亡診断書によると直接の死因は、終末期肝障害、肝細胞がん、黒色腫による多臓器不全であり、この有害事象は治験機器との因果関係がないと判断された。

また、トロンビン液調製の際トロンビン活性化器 (TAD) でのトロンビン液のゲル化が確認されなかった事象 2 件が、治験機器の故障として報告された。当該症例では調製したクリオ、トロンビン液は使用されずに廃棄されたため、臨床試験ではスクリーニング不適格症例として扱った。

以上、肝切除手術時の断端面の止血において、クリオシール群は、主要評価項目である

止血に要した時間において対照群と比較して非劣性基準と優越性基準の両方を満たし、高い統計的有意水準（ $p < 0.001$ ）で対照群よりも短い止血時間を達成したことから、有用な止血補助剤であると申請者は説明した。

(3) 一般臨床試験（実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

手術患者に対する第三世代品の有効性、安全性および有用性を評価することを目的に、多施設シングルアーム試験が、目標症例数 70 例とし、本邦 6 施設で実施された。症例数は、本臨床試験開始時に米国で標準治療法とのランダム化比較試験を開始していたことから、国内では一般臨床試験で既存の生体組織接着剤を用いる医療現場の使用実態に近い状況での有効性及び安全性確認を行うこととし、当時の医薬審第 1043 号通知（平成 11 年 7 月 9 日）を参考に、有効性評価採用例 60 例以上となるよう計画した。

主な選択基準は、以下の条件を満たす術前貯血式自己血輸血を行う手術患者で、かつ生体組織接着剤の使用を予定する患者とされた。①「自己血輸血：採血および保管管理マニュアル」（厚生省薬務局、平成 6 年 12 月 2 日）に規定される自己血輸血の適応患者で、かつ自己血輸血の同意が得られた患者、②400mL 以上の術前貯血式自己血輸血を行う予定の患者。また、遺伝的に凝固系に異常のある患者（フィブリノゲン欠乏症、フィブリノゲン異常症、凝固因子 II 欠損症等）、血中フィブリノゲン濃度が 100mg/dL 以下の患者、血小板数が 100,000/mm³未満の患者、採血日を含む術前 5 日以内にワルファリンカリウムを服用する可能性がある患者等は除外された。

74 例の登録のうち 2 例が不適格（手術時未使用）と判断され 72 例が評価対象となった。評価対象 72 例は 20 歳から 79 歳の男性 49 例、女性 23 例、診療科の内訳は、消化器外科 18 例、心臓血管外科 17 例、整形外科 19 例、脳神経外科 18 例であった。

各診療科での疾患、使用目的は下表の通りである。

表 5 診療科毎の疾患、使用目的

診療科	例数	疾患	例数	使用目的	件数
消化器外科	18	食道癌	18	凝固	22
				縫合部位あるいは吻合部位の止血	22
				リンパ管からのリンパ液の漏出防止	19
				縫合部位・吻合部位以外の止血	20
				被覆	22
心臓血管外科	17	狭心症 大動脈瘤	10 4	凝固	17
				縫合部位あるいは吻合部位の止血	17

		心臓弁膜症	3	縫合部位・吻合部位以外の止血	7
				被覆	17
整形外科	19	膝関節症 股関節症 脊椎症	11	凝固	19
				縫合部位あるいは吻合部位の止血	1
			4	縫合部位・吻合部位以外の止血	17
				被覆	19
			4	骨片等硬組織の接着・固定	9
				骨切り部の欠損部位への充填	14
脳神経外科	18	脳腫瘍 脳動脈瘤 動脈狭窄・閉塞症 脳嚢胞	10	凝固	20
				縫合部位あるいは吻合部位の止血	8
			5	縫合部位あるいは吻合部位の髄液等の漏出防止	15
				縫合部位・吻合部位以外の止血	3
			2	被覆	14
				骨片等硬組織の接着・固定	4
			1	骨切り部の欠損部位への充填	4

有効性の評価項目は、「凝固能の評価・判定」、「臨床における有効性の評価・判定」、「安全性の評価・判定」とされ、安全性の評価項目は、「安全性の評価・判定」とされ、有効性及び安全性の判定により、「有用性の評価・判定」が行われた。それぞれの評価・判定基準は、以下の通りである。

1) 凝固能評価：4段階判定

著効（すばやく凝固した（5秒未満））、有効（普通に凝固した（5秒以上、10秒未満））、やや有効（やや凝固が遅かった（10秒以上、60秒未満））、無効（凝固が遅かった（60秒以上））

2) 使用目的と評価：以下の目的で使用した場合の有効性を良好・不良で評価

生体組織接着剤の凝固状態、縫合部位あるいは吻合部位の止血状態、縫合部位あるいは吻合部位の髄液等の漏出防止状態、リンパ管からのリンパ液の漏出防止状態、縫合部位・吻合部位以外の止血状態、被覆状態、骨片等の硬組織の接着固定状態、骨切り部の欠損部位への充填状態

3) 臨床における有効性評価：2)のうち複数の使用目的で使用した場合の有効性を3段階で判定

著効（使用目的の80%以上が「良好」であった場合）、有効（使用目的の50%以上が「良好」であった場合）、無効（使用目的の50%未満が「良好」であった場合）

4) 安全性の評価

安全である（治験期間中に副作用がなかった場合）、ほぼ安全である（治験期間中に副

作用があったが、程度が軽度または中等度で、治験を継続できた場合）、安全性に問題がある（治験期間中に高度または重篤な副作用があったため、治験を中止した場合）

5) 有用性の評価

表 6 有用性の評価・判定基準

		安全性の判定		
		安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある
有効性の判定	著効	極めて有用	有用	有用でない
	有効	有用	有用	有用でない
	無効	有用でない	有用でない	有用でない

有効性の結果は下表の通りである。

表 7 凝固能の有効性

診療科名	例数	凝固能評価				有効以上
		著効	有効	やや有効	無効	
消化器外科	16	13 (81.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	15 (93.8%)
心臓血管外科	16	10 (62.5%)	4 (25.0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	14 (87.5%)
整形外科	18	7 (38.9%)	7 (38.9%)	4 (22.2%)	0 (0.0%)	14 (77.8%)
脳神経外科	16	13 (81.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	15 (93.8%)
計	66	43 (65.2%)	15 (22.7%)	8 (12.1%)	0 (0.0%)	58 (87.9%)

表 8 使用目的別判定基準

使用目的	使用			非使用	総件数
		良好	不良		
凝固状態	78	67 (85.9%)	11 (14.1%)	0	78

止血状態	48	42 (87.5%)	6 (12.5%)	30	78
髄液等漏出 防止状態	15	13 (86.7%)	2 (13.3%)	63	78
リンパ液漏出 防止状態	19	16 (84.2%)	3 (15.8%)	59	78
吻合部位以外の 止血状態	47	41 (87.2%)	6 (12.8%)	31	78
被覆状態	72	61 (84.7%)	11 (15.3%)	6	78
接着固定状態	13	11 (84.6%)	2 (15.4%)	65	78
欠損部位への 充填状態	18	14 (77.8%)	4 (22.2%)	60	78

表 9 臨床における有効性

診療科名	例数	有効性評価			有効以上
		著効	有効	無効	
消化器外科	18	14 (77.8%)	2 (11.1%)	2 (11.1%)	16 (88.9%)
心臓血管外科	17	15 (88.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	16 (94.1%)
整形外科	19	14 (73.7%)	4 (21.1%)	1 (5.3%)	18 (94.7%)
脳神経外科	18	14 (77.8%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)	15 (83.3%)
計	72	57 (79.2%)	8 (11.1%)	7 (9.7%)	65 (90.3%)

安全性の評価は下表の通りである。有害事象は 72 例中 71 例に 451 件で確認された。重篤な有害事象は 3 例 3 件で確認され、急性腎不全、硬膜下出血、心タンポナーゼであったが、いずれも治験機器との因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象は 2 例 4 件で確認され、血中フィブリノゲン増加、白血球上昇、好中球上昇、リンパ球減少であったが、いずれも安全性の評価判定では安全であると判定された。血中フィブリノゲン

増加は、治験終了後の症例検討会において、手術時の血液濃縮によってフィブリノゲンの上昇が生じること等から、手術の影響であると考えられた。また、白血球上昇、好中球上昇、リンパ球減少は、食道がんの手術を行った時に見られる変化であり、因果関係を完全には否定できないため報告したが、安全性からは問題ないと治験担当医師により判断された。

表 10 安全性

例数	安全性		
	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある
72	72 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

有用性の評価は下表のとおりである。

表 11 有用性

例数	有用性評価				有用以上
	極めて有用	有用	どちらとも いえない	有用でない	
72	57 (79.2%)	8 (11.1%)	0 (0.0%)	7 (9.7%)	65 (90.3%)

以上、第三世代品で調製された生体組織接着剤の消化器外科、心臓血管外科、整形外科、脳神経外科の 4 診療科での有効性、安全性を評価した結果、各診療科の有効率は、それぞれ 88.9%、94.1%、94.7%、83.3%といずれの診療科でも有効であり、国内で販売されている生体組織接着剤の臨床試験時の成績^{[1],[2],[3]}（有効率 83%～97%）と同様の結果であった。

したがって、第三世代品で調製された生体組織接着剤は、既存の生体組織接着剤同様に多様な診療科・術式・使用目的で臨床使用できることが確認されたと申請者は説明した。

総合機構は、臨床試験成績について、以下の点を照会した。

- (1) 本品の使用目的は、既存の生体組織接着剤と同一で、「組織の接着・閉鎖」としているが、ピボタル臨床試験では肝切除手術における止血に要する時間を主要評価項目として設定している。当該臨床試験結果から、本品の使用目的が評価できることを説明すること。
- (2) ピボタル臨床試験における対照を吸収性コラーゲン止血材としたことの妥当性を説明すること。
- (3) ピボタル臨床試験において治験実施施設の一つを有効性評価解析から削除した妥当性について説明すること。
- (4) ピボタル臨床試験において、対照群と比較して止血時間は短くなっているにも関わらず、術中失血量に差がない理由を説明すること。
- (5) 一般臨床試験において、多くの診療科の種々の術式を含むにも関わらず、一律に評価することの妥当性、またピボタル臨床試験と対象が異なることから、単群で評価が可能であるとする妥当性を説明すること。

申請者は、以下の通り回答した。

- (1) ピボタル臨床試験は、1999 年 5 月に FDA CBER より発出された「Guidance for Industry: Efficacy studies to support marketing of fibrin sealant products manufactured for commercial use」に従い計画した。ガイダンスでは、「Fibrin Sealant 製品は、通常臨床で使用されることが予想される条件や状況下で試験すること」、「Fibrin Sealant 製品の有

効性は、その適応に応じて止血、または他の臨床的有効性指標を用いて評価すること」と示されていることから、外科手術時の組織からの滲出性出血の代表的部位である肝断端の止血を有効性評価指標に用いた。

「肝断端の止血」は、肝臓の切除断面が肝実質組織であることから、確実に組織を被覆し、肝断端面を閉鎖しなければ止血を達成することができない。したがって、ピボタル臨床試験では「止血に要した時間」を主要有効性評価項目としているものの、「止血」という指標を用いて「組織の接着・閉鎖」を評価していると考えられることから、本評価指標を用いたことは妥当である。

さらに、国内一般臨床試験では、医療現場での生体組織接着剤の使用実態に近い状況で、「本品で調製した生体組織接着剤の凝固状態」、「縫合部位あるいは吻合部位の止血状態」、「縫合部位あるいは吻合部位の髄液等の漏出防止状態」、「リンパ管からのリンパ液の漏出防止状態」、「縫合部位・吻合部位以外の止血状態」、「被覆状態」、「骨片等の硬組織の接着固定状態」、「骨切り部の欠損部位への充填状態」を評価指標として、第三世代品で調製した生体組織接着剤を評価し、既承認の生体組織接着剤の臨床試験時の成績と同程度の有効性が確認されていることから、本品の効能又は効果を既承認の生体組織接着剤と同じく「組織の接着・閉鎖」とすることは妥当と考える。

(2) ピボタル臨床試験開始当時(20██年██月)、米国で承認されている生体組織接着剤は「TISSEEL」のみで、その効能または効果は、「心肺バイパス術および腹部への鈍的外傷穿通性外傷による脾臓損傷を治療する手術で、縫合、結紮、焼灼を含む従来の外科処置で止血が達成できない、または効果がない場合の止血補助として用いる；結腸瘻閉鎖での閉鎖補助剤として用いる。」とされており、肝断端への使用は認められていなかった。したがって、米国で肝断端の止血に対する標準治療法であった吸収性コラーゲン止血材を対照群として設定した。

(3) 当該施設では、対照群患者 12 例のうち、10 分未満で止血を達成したのは 3 例のみで、止血達成に 20 分を超えた患者が 3 例存在した。また、12 例中 7 例は小切除であったが、このうち 6 例が 10 分以内の止血に失敗し、2 例は止血に 20 分以上を要した。このように、当該施設では、対照群の止血に要した時間が当該施設以外で対照群を使用した患者の止血に要した平均時間の 7.60 分よりかけ離れて長い時間がかかっており、対照群に不利な結果を導く可能性が考えられたため、本試験の結果から除外して解析した。なお、当該施設を含めた有効性評価の結果は下表のとおりであり、当該施設のデータを除いてもクリオシール群に有利な結果にはならないため、本試験の結果から除外することは妥当である。

表 12 有効性評価の結果

評価項目	クリオシール群	対照群
止血に要する時間 (min)	4.77* ¹ (1.25~27.83)	10.84 (2.00~49.82)
10 分以内の止血成功率 (%)	94.0	60.4
術中出血量 (mL)		
①赤血球比重法	201.78 (0~2450.0)	148.17 (0~1100.0)
②全血比重法	205.88 (0~2450.0)	151.61 (0~1100.0)
排液バッグへの術後総失血量 (mL)		
①直近データ代入法	32.88 (0~249.4)	43.26 (0.3~428.6)
②最高値・最低値代入法	52.20 (0~339.4)	42.45 (0.3~428.6)
出血による再手術の必要性 (%)	2.0* ² (2/100 例)	0 (0/53 例)
輸血及び血液製剤の使用 (%)	69.0 (69/100 例)	64.2 (34/53 例)

*¹ クリオシール群は、対照群と比較して、非劣性基準を満たしており (p<0.001)、加えて、優越性基準を有意に満たした (p<0.001)

*² 再手術 2 例に関しては、因果関係は否定された

(4) クリオシール群と対照群で術中失血量に統計学的な有意差は認められなかった。しかし、本臨床試験の対象部位である肝断端面からの出血状態は患者毎に異なり、失血量は止血時間に必ずしも比例するものではないと考える。臨床データから判断すると、患者毎の術中出血量のばらつきは非常に大きく(赤血球比重法の場合;クリオシール群の CV=226%、対照群の CV=157% 全血比重法の場合;クリオシール群の CV=222%、対照群の CV=154%)、平均術中失血量の 3SD を超えるデータ(クリオシール群: 2450mL、対照群: 1100mL)も存在した。

術中失血量を中央値で見ると、赤血球比重法ではクリオシール群が 35.98 mL、対照群が 51.46 mL、全血比重法ではクリオシール群が 36.65 mL、対照群が 54.13 mL であり、いずれの計算法を用いた場合も、クリオシール群の方が対照群よりも少ない傾向が認められる。なお、これらの結果は、全施設を含めた解析でも同様であった。

以上のことから、止血に要した時間と術中平均失血量の解析結果が一致しないことには、臨床的な矛盾はないものとする。さらに、術中失血量の中央値では、クリオシール群の方が対照群よりも少ない傾向が認められており、止血に要した時間で得られた結果を支持するものとする。

(5) ピポタル臨床試験では、肝切除後の止血を評価したが、国内における既存の生体組織接着剤は、組織の接着・閉鎖を目的に多科にわたり使用されていることから、一般臨床試験では、生体組織接着剤の使用実態をふまえ、消化器外科、心臓血管外科、整形外科、脳

神経外科で組織の接着効果を評価した。本臨床試験では、多くの疾患のさまざまな組織接着状況下での評価とならざるを得なかったことから、各手術において期待される使用目的を、既存の生体組織接着剤使用時と比べて良好か不良かで主観評価した。主観評価ではあるものの、試験結果から本品が既存の製品に大きく劣るものではない程度の評価は可能と考える。

総合機構は、臨床試験結果について、申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。

本品と第三世代品との主な相違点は、トロンビン活性化器（TAD）の陰性荷電の供与体として、従来使用されていた[]に、[]を加え、トロンビン処理器（TPD）へと改良した点である。両製品の生体組織接着性能は非臨床試験で比較し、本品は第三世代品と同等以上の性能を有することが確認されていることから、第三世代品で行った臨床試験成績を本品に外挿することは可能と判断した。

本品で調製した生体組織接着剤の有効性は、ピボタル臨床試験では対照群を吸収性コラーゲン止血材とし、止血に要する時間を主要評価項目として検証された。肝断端の止血は、肝臓の切除断端面が肝実質組織であることから、確実に組織を被覆し、肝断端面を閉鎖しなければ止血を達成することができないため、止血という指標を用いて組織の接着・閉鎖を評価したとする申請者の見解は概ね了承可能であり、対照群として肝断端面止血の標準治療法である吸収性コラーゲン止血材を設定したことは妥当と考える。

また、ピボタル臨床試験の有効性評価において、ひとつの施設の結果が解析から除外されたが、表 12 に示す通り、当該施設を含めた有効性評価においても、主要有効性評価項目である「止血に要した時間」は、クリオシール群は対照群と比較して非劣性基準と優越性基準の両方を満たしていたことから、当該施設の結果の有無にかかわらず、ピボタル臨床試験における本品の有効性が示されたと判断した。なお、クリオシール群と対照群で、術中失血量に優位差は認められなかったが、肝断端面の切除における出血状態は患者毎に大きく異なるため、術中失血量を比較することの臨床的な意義はないものとする。

国内臨床試験では、評価手法として客観性が劣ることは否めないものの、日本の使用実態における適合性を確認する目的であることを考えれば、本試験でピボタル臨床試験を補完し、日本の使用実態を踏まえ本品が実使用可能であることを推定することは可能と考えた。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

GCPに係る書面調査の結果、GCP上問題となる症例はなかったことからGCP適合と判断した。

5. 総合評価

本品は、自己血漿由来の生体組織接着剤を、滅菌閉鎖回路内で自動的に調製するために使用する。本品で調製した生体組織接着剤は、組織の接着・閉鎖に使用する。本品の審査における主要な論点は、①提出された臨床試験結果から本品の使用目的をふまえた有効性、安全性評価が可能か、②ゲル化不良を改善した本品の品目仕様の妥当性について、であった。総合機構の判断は以下の通りである。

- ① 提出された臨床試験はいずれも第三世代品を使用したものである。本品は第三世代品で調製したトロンビン液のゲル化不良を改善するために、トロンビン処理器に[]を添加したものである。両製品の生体組織接着性能は非臨床試験で比較し、本品は第三世代品と同等以上の性能を有することが確認されていることから、第三世代品で行った臨床試験成績を本品に外挿することは可能と判断した。また、ピボタル臨床試験において、止血を指標として本品の使用目的である組織の接着・閉鎖を評価している点については、肝臓の切除断面が肝実質組織であることから、当該組織の接着・閉鎖ができることが止血の条件となると考えた。さらに、生体組織接着剤の使用環境における組織の接着・閉鎖を確認する試験として、国内臨床試験が実施されており、本品の有効性が確認されていることから、提出された臨床試験から、総合的に判断して、本品の有効性及び安全性が確認できると判断した。なお、提出された臨床試験における対象患者をふまえて使用目的の見直しを行った。
- ② ピボタル臨床試験におけるゲル化不良を改善する目的で、本品はトロンビン処理器に[]を加えている。その結果、本品で調製したトロンビン液のトロンビン活性が従来品より向上した結果が提出されているものの、トロンビン活性の規格値の変更はなされていなかったことに対し、総合機構は本品の改良の意図をふまえて、規格値を見直す必要があると考えた。審査過程で規格値の見直しが行われ、当該規格値で、本品の品質管理上問題はないと判断した。なお、本品により調製される生体組織接着剤は、医療機関で調製が行われること、また、患者自身の血漿を使用することから、調製された生体組織接着剤の品質にはばらつきがあることに鑑み、本品を使用してもクリオ及びトロンビン液を調製できない場合があること、また、手術中に本品で調製された生体組織接着剤が凝固せず、組織の接着、閉鎖が達成できない場合は、必要に応じて他の適切な処置を行う場合があることを注意喚起することは重要であると考えた。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

クリオシールディスプレイキットの使用目的

本品は、貯血式自己血輸血のために採血した患者を対象とし、自己血漿由来の生体組織接着剤を調製する際に、血液成分を滅菌状態で分離・採取するために使用する。生体組織接着剤は、組織の接着・閉鎖（ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたす場合。）に使用する。

クリオシール CS-1 の使用目的

本品は、自己血漿由来の血液成分を分離する際に血漿を凍結・解凍等するために使用する。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は、医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

6. 引用文献

- [1] 小浜源郁、他：加熱型ヒトフィブリン糊（Tisseel®）の臨床試験、基礎と臨床、21（16）：279-288, 1987
- [2] 長尾房大、他：ボルヒール®（HG-4）の消化器外科領域における臨床試験成績、基礎と臨床、23（12）：4639-4644, 1989
- [3] 下沢英二、他：フィブリン糊（ベリプラスト®P）の有用性に関する多施設臨床試験の成績、診療と新薬、32（2）：367-378, 1995