

平成 25 年 3 月 22 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
[販 売 名] ディーシー ビーズ
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申 請 日] 平成 22 年 12 月 16 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 3 月 22 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品を使用する症例全例を対象とする使用成績調査については、承認条件として付さないこととした。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 肝動脈塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 25 年 2 月 27 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 〕 : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

〔 一 般 的 名 称 〕 : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

〔 販 売 名 〕 : ディーシー ビーズ

〔 申 請 者 〕 : エーザイ株式会社

〔 申 請 年 月 日 〕 : 平成 22 年 12 月 16 日

〔 審 査 担 当 部 〕 : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 25 年 2 月 27 日

〔 類 別 〕 : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

〔 一般的名称 〕 : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

〔 販売名 〕 : ディーシー ビーズ

〔 申請者 〕 : エーザイ株式会社

〔 申請年月日 〕 : 平成 22 年 12 月 16 日

審査結果

「ディーシー ビーズ」(以下「本品」という。)は、肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法に使用される血管内塞栓材であり、架橋構造を持つポリビニルアルコール高分子からなる親水性のマイクロスフィア(球状微粒子)をリン酸緩衝生理食塩液とともにガラスバイアルに充填し、密封・滅菌した製品である。

本品の有効性及び安全性に関する臨床評価として、切除不能な肝細胞癌患者を対象に、抗悪性腫瘍薬であるドキソルビシンを含浸させた本品を使用した海外臨床試験成績が提出された。海外臨床試験成績から、ドキソルビシンを含浸させた本品の腫瘍縮小効果及び塞栓性能は既存の塞栓材と比較して劣っているとは言えないこと、非臨床試験及び国内の例の肝細胞癌患者に対して本品単体を使用した追加臨床試験から、ドキソルビシンの含浸の有無により、臨床評価に影響を与える程の塞栓性能の違いはないと考えられること等を踏まえ、臨床試験で本品単体の有効性について検証は行われていないものの、本品の肝動脈塞栓療法における有効性は、既存の塞栓材に劣らないものと判断した。安全性については、本品が他臓器に流入した場合、梗塞又は臓器不全等を引き起こす可能性があるため、標的血管の血行状態を十分に確認した上で、透視下にて慎重に注入し、標的血管以外の血管に流出させないことを添付文書で注意喚起するとともに、講習等にて、本品の使用方法について十分に指導を行う必要があると判断した。

本品は本邦初の血管内塞栓用マイクロスフィアであり、本品を有効かつ安全に使用するために、教育訓練を実施するとともに、製造販売後調査において、本品の安全性及び有効性に関する情報収集を行うことが重要であると考ええる。

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、本品を以下の承認条件を付与した上で、次の使用目的で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。

使用目的、効能又は効果

肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法

承認条件

1. 肝動脈塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 25 年 2 月 27 日

1. 審議品目

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一 般 的 名 称] 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
[販 売 名] ディーシー ビーズ
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 22 年 12 月 16 日
[申 請 時 の 使 用 目 的] 肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法

2. 審議品目の概要

ディーシー ビーズ（以下「本品」という。）は、架橋構造を持つポリビニルアルコール（以下「PVA」という。）高分子からなる親水性のマイクロスフィア（球状微粒子）をリン酸緩衝生理食塩液（以下「PBS」という。）とともにガラスバイアルに充填し、密封・滅菌した製品である（図 1 及び図 2）。本品のマイクロスフィアは、粒子構造全体の■%程度が PBS で構成されており、親水性及び柔軟性／圧縮性に富んでいることから、粒子サイズに適したマイクロカテーテルを選択することで、カテーテル内での目詰まりや血管内での凝集塊形成が抑制され、安全かつ確実に標的血管へ塞栓材を注入することができる。



100～300 µm 粒 300～500 µm 粒 500～700 µm 粒

図 1 バイアル入り外観写真



図 2 製品拡大写真

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 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

(1) 起原又は発見の経緯

血管塞栓療法は、血管内治療として手技が確立され、特に肝細胞癌に対する日常診療では、肝動脈塞栓療法が、肝細胞癌の栄養供給血管である肝動脈を塞栓することで肝細胞癌を選択的に阻血・壊死に導くことができることから、国内外ともに広く普及している。直近の疫学調査である第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告では初回治療として 31.7%に、再治療までを含めると 45.7%に肝動脈塞栓療法が選択されている実態がある¹⁾。更に、肝動脈塞栓療法は肝癌診療ガイドラインにおいても、肝機能が保持され、腫瘍が複数個確認された局所療法、切除の適用とならない進行肝細胞癌の治療に位置付けられている²⁾。

血管塞栓材には、粒子、液体、金属コイルなど様々な形状、材質のものがあるが、粒子状塞栓材は主に小血管の塞栓療法に用いられており、天然物質由来のゼラチンを原料としたゼラチン粒が汎用されてきた。しかし、天然物質由来の粒状塞栓材は、粒子サイズが大きく、かつ不揃いで、粒子が団粒を形成しやすいため、標的塞栓部位より手前の血管での閉塞やカテーテル内で目詰まりを起こすこと、血管径に合わせた塞栓材による精密な血管塞栓療法ができないこと等が問題点とされてきた³⁾。欧米では 10 年以上前より、非天然物質由来のバイオメディカルポリマーを原料とした粒子状塞栓材の開発が進められ、現在では PVA 系マイクロスフィア（球状微粒子）が、天然物質由来の塞栓材に代わる有用な血管塞栓材として汎用されている。しかし、本邦では天然物質由来の多孔性ゼラチン粒の塞栓材が流通しているのみであり、非天然物質由来のバイオメディカルポリマーを含む一連の血管塞栓用マイクロスフィアは、未だ市販されていない。

本品は、米国 BioCure 社によって創製され、現在、英国 Biocompatibles 社で製造されている PVA 高分子からなる親水性の血管塞栓用マイクロスフィアであり、今般、「肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法」を適応としてエーザイ株式会社より申請されたものである。

(2) 外国における使用状況

本品は、EU では、「多血性悪性腫瘍の支配血管の塞栓及び腫瘍組織へのドキソルビシンの局所持続投与の目的で市販のドキソルビシンと併用して使用すること」を適応として 2003 年 11 月に CE マークを取得し、「DC Bead」の販売名で市販されている。一方、米国では、単体の塞栓物質として「多血性腫瘍あるいは動静脈奇形（AVMs）の塞栓」の適応

で 2002 年 12 月に FDA の 510 (k) 認可 K023089 及び K033761 を受け、「LC Bead」の販売名で市販されている。

2013 年 2 月現在、本品は米国及び EU を含む 59 カ国で市販されており、年間 [] 本 (2011 年 10 月～2012 年 9 月) の販売実績がある。

(3) 本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況

2012 年 9 月現在における本品の不具合発生率は 0.047% ([] 例 / [] 本) であり、主な不具合は、薬の副作用 0.006% ([] 例)、目視による製品不良－異物 0.006% ([] 例)、カテーテル閉塞 0.005% ([] 例)、目視による製品不良－包装 0.005% ([] 例)、製品準備－ビーズ凝集 0.005% ([] 例)、死亡 0.003% ([] 例) であった。死亡した [] 例のうち [] 例は、本品との因果関係は否定され、残りの [] 例中 [] 例はドキソルビシン充填の本品で治療後、敗血症を発症した後に死亡したが、本品の使用とおそらく関連はないと判定された。また、残り [] 例はドキソルビシン充填の本品で治療後、AST (Aspartate aminotransferase) が 4,000 近くまで上昇し、72 時間後に死亡したが、当該症例は原疾患が重篤であったため、本品の使用とはおそらく関連はないと判定された。

ロ. 仕様の設定に関する資料

品目仕様として、性状、外来性異物、小片／繊維、それぞれの製品サイズ毎 (100～300 µm、300～500 µm、500～700 µm) の粒子径、pH、溶出残留物、エンドトキシン、無菌性保証水準及び生物学的安全性が設定された。

総合機構は、本品はカテーテルを用いて塞栓部位まで送達されることから、カテーテル通過性を品目仕様に設定する必要がないか申請者に説明を求めたところ、申請者はカテーテル通過性を品目仕様に規定すると回答した。

以上を踏まえ、総合機構は、品目仕様の設定項目及び規格について特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、温度 25±2 °C、湿度 60±5% で、実時間 0 カ月、12 カ月、24 カ月、36 カ月保存した製品 (各サイズ、1 ロット) を用いた試験 (以下「長期保存試験①」という。) の成績が提出された。さらに、長期保存試験①の開始後に行われた、[] の変更が試験結果に影響を与えないことの確認及び追加の複数のロットにおける結果を示すことを目的に、実時間 0 カ月、6 カ月、12 カ月保存した製品 (最大及び最小サイズ、各 3 ロット) を用いた試験 (以下「長期保存試験②」という。) が実施され、

当該試験成績が提出された。

総合機構は、[REDACTED] 変更前の検体を用いた長期保存試験①の試験結果から本品の有効期間が設定されているが、[REDACTED] の変更が本品の安定性に影響を与えないことをどのように判断したのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期保存試験②の 12 ヶ月保存後の結果、本品は長期保存試験①の結果と同様に経時的な品質の変化を認めず、全ての試験項目の判定基準を満たしたことから、[REDACTED] の変更は本品の長期保存試験結果に影響を与えないと判断したと説明した。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験の成績について審査を行った結果、本品の安定性及び耐久性に関する成績に特段の問題はなく、本品の有効期間を 3 年とすることは妥当であると判断した。

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

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件等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

(1) 安全性を裏付ける試験

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、化学的試験及び生物学的安全性試験の成績が提出された。

1) 物理的、化学的特性に関する試験

物理的、化学的試験の試験項目として、品目仕様に設定された性状、外来性異物、小片／繊維、粒子径、pH、溶出残留物、エンドトキシン、無菌性保証、カテーテル通過性に関する試験成績が提出され、全ての試験項目において規格に適合する結果が示された。

2) 生物学的安全性試験

生物学的安全性に関しては、Gelspheres Embolic Agent、本品、並びに Gelspheres Embolic Agent 及び本品の原材料及び合成中間体である Blue Dye No.4、NAAADA、Nelfilcon B を試験試料として、ISO 10993-1 あるいは医薬審発第 0213001 号通知に準拠した生物学的安全性の評価が行われた。

Gelspheres Embolic Agent と本品の原材料は同等であり、どちらも現在の製品規格を満たしている。色素名が Gelspheres Embolic Agent では Blue Dye No.4、本品では Reactive Blue 4 と異なっているが、Blue Dye No.4 と Reactive Blue 4 は呼称が異なるだけで製造業者及び原材料の成分等すべて同一である。この他に表 1 に示す差異があるが、Gelspheres Embolic Agent の方が PBS と Blue Dye No.4 の濃度が高くワーストケースに当たると考えられることから、Gelspheres Embolic Agent の生物学的安全性を評価することで本品の生物学的安全性を担保できると申請者は判断し、亜急性毒性試験（28 日間）、発熱性物質試験及び血液適合性試験（補体活性化）以外は、Gelspheres Embolic Agent の評価結果を提出した。

表 1. Gelspheres Embolic Agent と本品の差異

項目	Gelspheres Embolic Agent	本品
PBS 濃度	■ mM	1 mM
マイクロスフィアと PBS の割合	■	2 : 6
マイクロスフィア調製時における Blue Dye No.4 の濃度	■ %	■ %
製造工程	—	Gelspheres Embolic Agent と比較し、以下 3 点が異なる。 1. ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ 2. ■ ■ 3. ■ ■

本品を用いて亜急性毒性試験（28 日間）、発熱性物質試験及び血液適合性試験（補体活性化）が実施され、Gelspheres Embolic Agent を用いて細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験（14 日間）、遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常、マウス骨髄小核）、筋肉内埋植試験（2 及び 26 週間）、皮下埋植による亜慢性毒性試験（13 週間）及び血液適合性試験（溶血毒性）が実施された。また、Blue Dye No.4、NAAADA、Nelfilcon B については、細胞毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異）及び血液適合性試験（溶血毒性）が実施された。以下、生物学的安全性試験の試験項目のうち陽性反応を示した試験を中心に記載する。

細胞毒性試験では、Gelspheres Embolic Agent に含まれる PBS（■ mM）のみを試験試料として 2 倍に希釈（■ mM）して試験した結果、細胞毒性陽性と判定されたが、同 PBS を 5 倍に希釈した PBS（■ mM）及び Gelspheres Embolic Agent のマイクロスフィアを 5 倍量の培地で抽出した液のいずれでも細胞毒性陰性と判定された。

急性毒性試験では、Gelspheres Embolic Agent に含まれる PBS (1 mM) を静脈内に投与したところ、陽性と判定されたが、Gelspheres Embolic Agent 原体（マイクロスフィア及び PBS）の腹腔内投与及び Gelspheres Embolic Agent に含まれる PBS を生理食塩液で 10 倍に希釈したもの (0.1 mM) の静脈内投与では陰性と判定された。

Gelspheres Embolic Agent 原体を用いたウサギにおける皮内反応試験では、処置後 72 時間までに弱い刺激性が認められた。

血液適合性試験では、Gelspheres Embolic Agent 原体を試験試料（試料と血液の比率は 8:1）として試験した結果、軽度の溶血性と判定されたが、別ロットを用いた同様の試験では非溶血性と判定された。また、Gelspheres Embolic Agent に含まれるマイクロスフィアを試験試料として用いた結果、非溶血性と判定された。

本品（PBS 濃度 1mM）を用いた亜急性毒性試験（28 日間脈内投与）の病理組織学的検査所見で、肺及び気管支の肺胞壁にマクロファージの浸潤を伴う好塩基性の異物が試験群の雌雄全例にみられ、その異物は試験液調製時に 35µm のセルストレイナーを通過した試験試料（マイクロスフィア）の断片であることが示唆された。

長期的（永久）血液接触の体内植込み機器に対して補足的に実施することとなっている慢性毒性試験については、皮下埋植による亜慢性毒性試験（13 週間）及び埋植試験（26 週間）の結果から評価できると考え、実施されなかった。また、発がん性試験については、遺伝毒性試験を含む生物学的安全性試験の全ての試験結果及び海外での使用実績から発がん性が示唆される知見は得られていないため、実施する必要はないと申請者は判断した。

総合機構は、Gelspheres Embolic Agent の成績を本品の成績として外挿することの妥当性を詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本品と Gelspheres Embolic Agent のマイクロスフィアの規格の比較表を追加提出した上で、以下のように回答した。

本品と Gelspheres Embolic Agent のマイクロスフィアの規格に差異はなく、最終製品として同等である。マイクロスフィアの製造過程は、表 1 で示すように両品で異なるが、これは反応過程を効率化するためであり、両マイクロスフィアの製品規格は全く同一である。マイクロスフィアの青色化反応における Blue Dye No.4 の濃度並びに製品の PBS 濃度は、本品の方が Gelspheres Embolic Agent より低い。生物学的安全性試験には、Gelspheres Embolic Agent 及び本品を用いているが、前述したように両品の各マイクロスフィアの組成は同じである。また、PBS と Blue Dye No.4 の調製時の濃度は、Gelspheres Embolic Agent の方が本品より高いが、マイクロスフィアに残存している Blue Dye No.4 の濃度は両品で同じである。PBS は、Gelspheres Embolic Agent で濃度が高く、より過酷な条件となっている。Gelspheres Embolic Agent を用いて評価した生物学的安全性の試験項目は PBS 又はマイクロスフィアの抽出液であり、溶出物の毒性を評価したものである。

る。両品においてマイクロスフィアの溶出物の種類及び量には差がなく、PBS 濃度のみ異なることから、Gelspheres Embolic Agent を用いた評価は、本品の生物学的安全性評価を十分に補完していると判断している。

以上のことから、Gelspheres Embolic Agent と本品に若干の違いはあるものの、Gelspheres Embolic Agent を用いた試験成績を本品に外挿することに本質的な問題は無いものと判断した。

総合機構は、実施された生物学的安全性試験の試験項目のうち陽性反応を示した試験について、その原因を考察するとともに、本品の生物学的安全性がこれらの結果から担保されるとする妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

上述の通り、実施された各種生物学的安全性の試験項目のうちで陽性反応を示した試験は高濃度 PBS を検体としたものである。高濃度 PBS で認められた毒性の機序は以下のように考察される。Sorbitol の高浸透圧（約 760 mOsm）溶液を L-929 マウス線維芽細胞に処理すると細胞死するとの報告⁴⁾やイヌ、ウサギにそれぞれ NaCl 溶液の 2,400 mOsm とグリセロールやマンニトール溶液等 1,200～2,000 mOsm をインフュージョン投与により大量投与した場合、血圧の変動や脳内出血などの急性のショック症状が出現したとの報告⁵⁾⁶⁾があるように、毒性の発現は、in vitro 及び in vivo の試験共に高浸透圧によるものと推察している。市販されている PBS は、希釈しないで使用する PBS と 10 倍に希釈して使用する PBS があり、前者の PBS は 9.5 mM、pH 7.2～7.4 で浸透圧が 280～315 mOsm、後者の PBS は 95 mM、pH 7.2～7.4 で浸透圧が 2,800～3,100 mOsm である。本品の試験に使用された PBS は mM であり、浸透圧は約 mOsm と試算され、細胞毒性及び急性全身毒性を引き起こすのに十分な浸透圧を有している。

皮内反応試験において処置後 3 日まで認められた弱い刺激性は、マイクロスフィアを 2 及び 26 週間埋植した筋肉内埋植試験においていずれも刺激性がなかったことを踏まえると、一過性の所見であると推察される。臨床使用時には、本品はカテーテルを用いて血管内に投与されるため、皮膚や粘膜に直接触れる可能性は低く、血管外に漏れた場合には、皮内反応試験結果より筋肉内埋植試験結果がより外挿に適していると考えられることから、投与部位における刺激性は問題ないとする。

血液適合性試験のうち、Gelspheres Embolic Agent のマイクロスフィアを含む PBS を試験試料として用いた際に認められた軽度の溶血性については、試験における試料と血液の比率は 8:1 と試料量が過剰であるのに対し、臨床使用時には血管内の大量の血液で希釈され、本品の比率は低くなること、他のロットあるいはマイクロスフィア抽出液での試験では非溶血性を示したことを考慮し、軽度な溶血性は生物学的安全性上許容される範囲であるとする。

亜急性毒性試験（28 日間静脈内投与）の病理組織学的検査所見で、肺及び気管支の

肺胞壁にマクロファージの浸潤を伴う好塩基性の異物（マイクロスフィアの断片）が認められたことについては、以下に示すように、本品の臨床使用時のリスクは動物実験での投与条件等の違いにより考察可能である。

- 1) 動物実験での投与ルートは尾静脈投与であり、投与溶液に異物が混入した場合は全身の血液循環により主として肺でトラップされ、異物反応を引き起こす。臨床使用では塞栓の標的である腫瘍の栄養血管への局所投与であり、異物が全身循環に入る可能性は低い。
- 2) 動物実験では被験物質を 20 mL/kg の用量で 28 日間にわたり反復投与している。この用量を本品のヒト臨床用量（2 バイアル/人）と対比すると約 74 倍の用量を 28 日間反復処置した際の変化であり、臨床使用時の用量と頻度に比べ極大量の投与条件での変化である。
- 3) 臨床使用では本品の目的が塞栓であることから、本品により腫瘍局所の血流が完全に停止あるいは停滞する。したがって、塞栓部位より末梢に本品が運搬される可能性は低い。

以上より、ラットに認められた肺の異物反応は大量の静脈内投与による全身暴露で生じた変化であり、本品の使用目的に沿った臨床用量の局所投与では起こる可能性が低いものと申請者は判断した。

総合機構は、物理的、化学的特性に関する試験について、カテーテル通過性以外の項目の試験成績については、特段の問題はないと判断した。カテーテル通過性については、後述する「(3) 機器の使用方法を裏付ける試験」の項で検討する。また、生物学的安全性の評価については、申請者の説明は概ね妥当であるが、本品の安全性については、臨床試験の結果も踏まえて判断することとした。

(2) 機器の性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける資料として、Gelspheres Embolic Agent を試験試料とし、欧米で汎用されている PVA 系塞栓材である Embospheres を比較対照として実施したブタ腎動脈における血管塞栓性能試験、並びに本品とジェルパートの塞栓後の経時的変化、腎及び全身への影響を検討することを目的としたミニブタを用いた腎塞栓モデルによる有効性試験に関する資料が提出された。

1) ブタ腎動脈における血管塞栓性能試験

血管塞栓効果を評価することを目的に、Gelspheres Embolic Agent のブタ腎動脈における血管塞栓性能試験が、Embospheres を比較対照として実施された。

雌雄ブタ 36 例(試験開始時体重:30 kg 以上)の左側の腎臓に Gelspheres Embolic Agent (粒子サイズ 300~500 μm) を、右側の腎臓には対照として Embospheres (粒子サイズ 300~500 μm) を注入し、左右の腎下極 (inferior segment) の塞栓を行い、塞栓後 2、7 及び 28 日に各 12 例ずつの血管造影を行った。また、腎上極には塞栓材を留置せず、対照として扱った。

塞栓材必要量、血流欠損の傾向は、Gelspheres Embolic Agent 群と Embospheres 群 (対照群) の間で同等であった。血流再開通は、両群とも塞栓後日数 (2、7 及び 28 日) の経過とともに増加したが、Gelspheres Embolic Agent 群の方が再開通率は低かった。血管造影により目的としない部位の塞栓が 5 例観察され、また、剖検時の組織標本において、Gelspheres Embolic Agent 群の 1 例で対照部位である腎上極にわずかに塞栓材が認められた。腎組織の病理組織学的観察において、①壊死の範囲と程度、②血流の欠損と鬱血、③炎症反応、④塞栓材に対する血管壁の反応、⑤塞栓材を含む最小血管径の測定結果、⑥塞栓材を含む血管分岐数の所見に、Gelspheres Embolic Agent 群と対照群で差はみられなかった。カテーテルの閉塞は、Gelspheres Embolic Agent 群で 1 例、対照群では 6 例認められた。本試験中に血管の開裂、試験動物の死亡は認められなかった。

以上より、Gelspheres Embolic Agent は Embospheres と比較して同等又は部分的に優れており、安全でかつ有効な血管塞栓材であることが確認されたと申請者は説明した。

2) ミニブタを用いた腎塞栓モデルによる有効性試験

塞栓後の経時的変化を確認することを主な目的として、本品のミニブタ腎動脈における有効性試験が、ジェルパートを比較対照として実施された。

雌ミニブタ 10 例 (試験開始時体重: 33.8~45.6 kg) の片側腎動脈に、本品 (粒子サイズ 500~700 μm) (6 例) 又はジェルパート (粒子サイズ: 1mm) (4 例) を血管造影剤 (イオメロン 300) と混合して投与し、塞栓前、塞栓直後 (塞栓後 5 分)、3、7 及び 28 日目に血管造影を行い、塞栓性、再開通、塞栓領域を評価した。

塞栓性について、非塞栓腎の造影像では本品及びジェルパートとも塞栓材の迷入及び血管損傷は認められなかった。摘出時の腎臓の肉眼所見において、本品群 6 例中 1 例で非塞栓腎の全体にわたって瘢痕巣の散発が認められたが、病理組織学的検査の結果、塞栓子は認められず、自然発生病変が観察された。

再開通については、本品群では 6 例中 1 例で血流再開通が認められたが、他の 5 例では完全な再開通には至らず、塞栓後 28 日目でもさらに末梢枝が造影されない例が認められた。ジェルパート群では、塞栓後 3 日目より血流再開通が認められ、塞栓後 7 日目では、途中死亡例を除く 3 例中全例で処置前と同じ状態まで再開通した。

塞栓領域については、腎全体に対する塞栓後 5 分の塞栓領域の平均値は、本品群 35.6%、ジェルパート群 33.2%であった。塞栓後 28 日目の塞栓面積は、塞栓後 5 分に比べて本品では約 1/4 程度、ジェルパート群では約 1/10 程度まで塞栓面積が縮小した。一方、非

塞栓領域である腎の上部の面積は、両群とも塞栓後 28 日目では腎塞栓により約 10%増加していたことから、非塞栓面積の変化による影響を排除して塞栓効果を算出した結果、ジェルパート群において塞栓領域の再開通が顕著であった。

総合機構は、血流が再開通した理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

再開通した理由については、一般的には新生血管の成長、塞栓材の周囲の血栓溶解あるいは塞栓材の密度が時間の経過と共に高くなり塞栓全体の大きさが縮小する等の原因が言われている。今回の動物試験では、塞栓材の注入 5 分後の造影像により血管塞栓の確認を行い、その後の再開通について経日的に観察した。ほとんどの個体では完全な再開通には至らず、塞栓後 28 日では末梢枝が確認できない個体がみられた。したがって、本品でみられた再開通は、血流により一部の塞栓材あるいは周囲に形成された血栓がより末梢側の血管へ移動することにより初期の塞栓部位における血流の回復であり、より末梢における塞栓は継続しているものと考えられる。本試験では塞栓部位の経日的な組織観察は実施していないが、処置後 28 日の観察を実施した。本品の塞栓部位の組織像では、本品が血管内腔を埋め尽くし、血管壁の菲薄化及び周囲組織の高度な線維化がみられた。一方、ジェルパートでは、塞栓部位の血管内腔にジェルパートが存在するものの空洞が存在し、更に新たな血管腔の形成が認められた。また、周囲組織では高度な線維化がみられた。以上の所見から、本品では塞栓は継続するのに対し、吸収塞栓材のジェルパートでは本品の再開通と共通の要因に加え、塞栓材料のゼラチン自体が溶けて再開通が生じるものと考えられた。

総合機構は、本品の血管塞栓性能について以下のように考える。

本品の塞栓性能については、PVA 系塞栓材である Embospheres 及び同じ使用目的で承認されているジェルパートの塞栓性能と比較され、その試験結果から一定の塞栓性能は示されていると考える。しかしながら、本品は長期間埋植されることを踏まえると、非臨床試験では 28 日間しか評価されていないことから、より長期の塞栓性能については、後述の臨床試験で確認する必要がある。

(3) 機器の使用方法を裏付ける試験

本品の使用方法を裏付ける資料として、本品と各種造影剤を混和した際の粒子の形態と径の変化に関する検討試験及びカテーテルの通過試験（粒子数の計測、圧力の計測）に関する資料が提出された。また、本申請に添付された臨床試験では、薬剤を含浸させた本品が用いられていたことから（「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項参照）、申請者は、審査の過程において、本品と抗癌剤（エピルビシン）を混和した際の粒子径変化に関する試験及び本品と抗癌剤（ドキソルビシン）を混和した際の粒子径と硬さ（圧縮力）の変化に関する試験に関する資料を提出した。

1) 本品と各種造影剤を混和した際の粒子の形態と径の変化に関する検討試験

本品は、造影剤で懸濁させて血管に注入されるため、国内で市販されている主な造影剤である 6 種の造影剤[イオメロン 300 注(エーザイ)、イオメロン 350 注(エーザイ)、イオメロン 400 注(エーザイ)、オムニパーク 140 注(第一三共)、オムニパーク 300 注(第一三共)、イオパミロン注 370 (バイエル薬品)] と混和した際の本品粒子の形態と径の変化を、PBS のみの成績と比較検討された。なお、PBS と造影剤の混合比率は 1:1 及び 3:7 とし、混和 1 及び 4 時間後の本品粒子の形態と径の変化が *in vitro* で測定された。

粒子径 100～300 μm では各種造影剤と混合した場合の粒子径への影響は認められなかった。粒子径 500～700 μm では処置時間又は混合比により PBS 処置の変動範囲をわずかに上回る粒子があったが、これらの変化はばらつきの範囲であり、造影剤による影響は否定できると考えられた。

2) カテーテル通過試験（粒子数の計測）

造影剤と混和した本品は、マイクロカテーテルの内腔を経て血管内の治療部位に適用されるため、表2に記載した4種のカテーテルを用いて、造影剤[イオメロン300注(エーザイ)] と混和（混合比率7:3）した本品の通過性が評価された。

表 2. 通過試験に使用したマイクロカテーテル

名称	外径	内径	有効長	販売元
Sniper 2	2.7 Fr	0.68 mm	130 cm	テルモクリニカルサプライ社
Progreat β	2.2 Fr	0.55 mm	130 cm	テルモ社
Progreat α	2.0 Fr	0.49 mm	130 cm	テルモ社
Excelsior	2.0 Fr	0.48 mm	130 cm	ボストン・サイエンティフィック社

粒子径100～300 μm では使用した4種類全てのカテーテルで、粒子径300～500 μm では Sniper 2、Progreat β 及びProgreat α で、粒子径500～700 μm ではSniper 2のみで通過性が確認された。

3) カテーテル通過試験（圧力の計測）

表 2 に記載した 4 種のカテーテルと上記 1) の 6 種の造影剤を用いて本品の通過性及びその際の最大圧力が評価された。なお、PBS と造影剤の混合比率は 3:7 とし、1 mL 容量及び 2.5 mL 容量の注射筒を用いて試験液がカテーテルへ注入された。

手押し注入によるカテーテル通過性は、試験試料 100～300 μm 粒子混合液では、2.5 mL 注射筒を用いたオムニパーク 300 注と Excelsior の組合せ、300～500 μm 粒子混合液では、2.5 mL 注射筒を用いたオムニパーク 140 注、オムニパーク 300 注あるいはイオ

メロン 370 注と Progreat α の組合せを除いて、「適」と判定された。その際の最大圧力は 0.057～1.222 MPa であり、それぞれのカテーテルの最大耐圧 (2.070～8.28 MPa) の範囲内であった。また、インフュージョンポンプの注入は、試験試料 100～300 μm 粒子混合液が用いられ、6 種の造影剤及び 4 種のマイクロカテーテルの組合せについて一定の速度 (1 mL/min) で 7 分間注入した際の最大圧が測定されたが、最大圧は 0.057～0.347 MPa であった。

4) 本品と抗癌剤 (エピルビシン) を混和した際の粒子径変化に関する試験

本品と薬剤が混和された際の本品の粒子径変化について調べることを目的として、本品 (2mL)、注射用蒸留水 (500μL) 及び 2mL 注射用蒸留水で溶解されたエピルビシン 50mg を混和し、室温下で 150 分間静置により粒子に薬剤を含浸させ、実態顕微鏡により直径を測定し、同様に測定された薬剤含浸がない粒子の直径との比較が行われた。

本品にエピルビシンを含浸することにより粒子サイズが含浸なしに比べ平均値で 100～300 μm で 8.9%、300～500 μm で 18.0% 及び 500～700 μm で 13.4% の縮小率を示し、エピルビシンの含浸で 3 種類の粒子サイズが明らかに縮小していた。また、薬剤含浸なしに比べエピルビシン含浸した粒子の分布は、全体が減少方向にシフトしていた。

5) 本品と抗癌剤 (ドキソルビシン) を混和した際の粒子径と硬さ (圧縮力) の変化に関する試験

本品と薬剤を混和した際の本品の粒子径変化及び粒子の硬さ (圧縮力) の変化について調べることを目的として、薬剤にはドキソルビシン 5～45mg を使用し、ドキソルビシン用量に伴う粒子径の大きさと硬さ (圧縮力) が測定された。

粒子径については、ドキソルビシンの用量上昇に伴い粒子径の減少を示し、その傾向は大きな粒子ほど強かった。圧縮力については、薬剤の含浸がない場合には約 40 kPa であったが、ドキソルビシンの含浸用量の増加に伴い圧縮力は増加し、45 mg/mL Beads で約 250 kPa となった。圧縮力の増加は、薬剤の含浸に伴い本品内の水分が減少するためであった。本品はドキソルビシンの含浸により粒子の硬さ (圧縮率) の増加と粒子サイズの減少が同時に生じた。球状塞栓物質では、サイズの減少で塞栓部位がより遠位側に、硬さの増加で近位側に移動する性質が報告されており⁷⁾、本品の塞栓部位への影響は、移動方向が相殺され軽微であると判断した。

総合機構は、カテーテルを通過させることにより、本品の形状や性能に変化が生じる可能性がないか、また造影剤との混和により、本品の凝集性に変化が生じないか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

カテーテル通過試験 (粒子数の計測) では、カテーテル通過後の粒子数を実態顕微鏡で

観察して算出した。カテーテルを通過したと判定した粒子数の割合は注入した粒子数に対して 90.2~105%（測定誤差含む）であった。この通過した粒子数は、注入した粒子と同じ形態を保持した粒子をカウントしていることから、カテーテルを通過したほとんどの粒子では変形や破損は起きていないと判断した。また、粒子径については計測は行っていないが、粒子の原材料が PVA 系高分子で安定であること、カテーテル通過試験（圧力の計測）では、0.057~1.222 MPa と低い圧力条件下でカテーテルを通過していること等から、本品の粒子形状や性能に変化が生じている可能性は極めて低いと判断した。なお、本品の粒子径に対する造影剤の影響は、上下 2 サイズ（100~300 μm 及び 500~700 μm ）と各種造影剤を 2 種類の希釈比率（各種造影剤：本品＝1：1 及び 3：7）で混合した際の粒子の形態と径の変化に関して検討し、造影剤により変化しないことを確認した。また、本品の凝集性については、カテーテル通過試験（粒子数の計測）において粒子を実体顕微鏡で観察しているが、凝集は認められなかった。

総合機構は、機器の使用方法を裏付ける試験に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ．リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、リスク分析及び行ったリスク軽減措置の結果について要約した資料が提出された。

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

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（高圧蒸気滅菌）及び品質管理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審査した結果、これを了承した。

チ．臨床試験成績に関する資料

添付資料として、欧州で市販後に実施された無作為化並行群間比較試験（PRECISION V 試験）及びドキシソルビシン薬物動態検討オープン試験（PRECISION I 試験）の成績が提出された。また、審査の過程において、国内黒例の肝細胞癌患者に対する試験成績が参考資料として追加提出された。

【提出された試験の概略】

(1) CA1008 試験 (PRECISION V 試験) (実施期間：2005 年 11 月～2008 年 1 月)

切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本品を用いたドキソルビシン併用の肝動脈化学塞栓術の有効性及び安全性を、既存の塞栓材を用いたドキソルビシン併用の肝動脈化学塞栓術 (conventional transcatheter arterial chemoembolization。以下「cTACE」という。)と比較し、抗悪性腫瘍薬を含浸させた本品の有用性を検討した多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験が、欧州 5 カ国 23 施設で実施された。

本品群では、ドキソルビシン 150 mg を用時混和した本品 4 mL を肝動脈に注入し (150 mg/回)、塞栓を完成させるために、必要に応じてマイクロスフィア塞栓材 (Bead Block) を追加で使用した。本品の粒子径の選択は、300～500 μm 又は 500～700 μm の使用が推奨されたが、100～300 μm 及び 700～900 μm も使用可とされた。一方、cTACE を行う群 (以下「対照群」という。)では、治療前のビリルビン値によりドキソルビシン投与量を体表面積換算で 50～75 mg/m² の範囲 (最大 150 mg/body を越えないこと) に決定し、リピオドール (油性の造影剤) と混和して肝動脈に注入した後、必要に応じて既存塞栓材である、①生体非吸収性素材マイクロスフィア、②PVA 粒子、③生体吸収性素材のスポンジジェルのいずれかを注入して塞栓を完成させた。なお、治療は初回、初回治療 2 カ月後及び 4 カ月後の最大 3 回まで行われ、初回治療後 6 カ月時に評価が行われた。本試験では、両葉腫瘍の患者に対しては、初回治療から 3 週間以内に 2 回目の施術を別の薬に行うことが可とされた (初回治療 2 回目)。

有効性の主要評価項目は、「初回治療後 6 カ月時点の欧州肝臓学会 (European association for the study of the liver。以下「EASL」という。) 基準¹による奏効率 (奏効 = 完全奏効 + 部分奏効)」とされ、副次評価項目として、「塞栓エンドポイント (右又は左肝動脈の二次分枝若しくは三次分枝において血流が停滞しているが、肝臓外血管塞栓を起こすことがある塞栓材の逆流が回避されている状態) の達成の有無」、「固形癌の治療効果判定基準 (Response evaluation criteria in solid tumors。以下「RECIST基準」という。)²による腫瘍縮小効果」、「腫瘍マーカーAFP (α -fetoprotein) 値」等が設定された。なお、MRI画像の中央判定は盲検下で行い、独立した評価者により腫瘍縮小効果が客観的に評価された。

また、安全性の主要評価項目として、「各治療後 30 日以内に発現した治療に関連した重篤な有害事象の発現率」が設定された。

主な選択基準は、①EASL 基準で確定診断された肝細胞癌で、Barcelona clinic liver cancer

¹ EASL 基準 — 完全奏効 (CR)：生存腫瘍は全て消失し、かつ新たな病変はない。部分奏効 (PR)：すべての測定可能な病変の生存腫瘍面積が 50%縮小。不変 (SD)：CR、PR、PD 以外。進行 (PD)：少なくとも、1つの測定可能な病変の腫瘍サイズが 25%増大、又は新たな病変の出現。

² RECIST 基準 — 完全奏効 (CR)：すべての標的病変 (5 個) がすべて消失し、その消失を 4 週以上の間隔をあけて確認できる。部分奏効 (PR)：ベースラインから 30%以上縮小。不変 (SD)：CR、PR、PD 以外。進行 (PD)：治療開始以降に記録された最小の腫瘍径の和が 20%以上増大又は新たな病変の出現。

(BCLC) ステージで切除又は経皮的焼灼療法による根治的療法が不適、②EASL 基準又は RECIST 基準で明らかに測定可能な再発が認められる、③一般全身状態 (Eastern cooperative oncology group performance status。以下「ECOG PS」という。) が 0 又は 1、④Child-Pugh 分類 A 又は B、⑤単回の施術で超選択的に治療できる又は 2 回 (1 回目から 3 週間以内) の施術で両葉の腫瘍を治療できると判断される等の条件を満たす 19 歳以上の患者とされた。

なお、本試験は 2 回の中間解析を含む 3 ステージデザインで実施されていた。中間解析時の成績は予め設定された基準を満たさず、帰無仮説は棄却されなかった。以下の試験成績には最終解析の内容を記載した。

登録された 236 例のうち、212 例が本品群 (102 例) 又は対照群 (110 例) に割り付けられた (Intention to treat (ITT) 解析集団)。なお、バイアスを可能な限り小さくするため、予後に影響を与える可能性のある 4 つの因子 [Child-Pugh 分類 (A 又は B)、ECOG PS (0 又は 1)、前治療歴の有無及び両葉腫瘍の有無] による層別無作為割付けが行われた。

このうち少なくとも 1 回の治療が実施された 201 例 (本品群 93 例、対照群 108 例。以下同順) を Modified ITT (MITT) 解析集団及び安全性解析集団とされた。治療が実施されなかった 11 例の内訳は、同意取得後に判明した選択基準不適 5 例、同意撤回 2 例、主治医の医学的判断 4 例 [down staging (2 例)、癌の肝外転移 (1 例)、腫瘍が大きすぎる (1 例)] であった。

治療が行われた 201 例のうち、試験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 34 例を除く 167 例 (78 例、89 例) が Per protocol (PP) 解析集団とされた。MITT 解析集団から除外した 34 例 (15 例、19 例) の内訳 (重複有り) は、除外基準/治療のための基準からの逸脱が 22 例 (10 例、12 例)、MRI 中央判定時期の逸脱が 9 例 (4 例、5 例)、治療/ドキソルビンに関する逸脱が 2 例 (1 例、1 例)、前治療及び併用薬剤に関する逸脱が 2 例 (0 例、2 例) であった。

MITT 解析集団/安全性解析集団のうち、試験を完了したのは本品群 71.0% (66/93 例)、対照群 63.0% (68/108 例) であり、主な中止/脱落理由は、有害事象の発現 [12.9% (12/93 例)、13.0% (14/108 例)]、根治的治療の対象となり得る Down staging [5.4% (5/93 例)、7.4% (8/108 例)]、有効性の欠如 [2.2% (2/93 例)、7.4% (8/108 例)]、被験者が治療を拒否又は同意の撤回 [3.2% (3/93 例)、3.7% (4/108 例)] であった。

MITT 解析集団/安全性解析集団の年齢 (平均値±標準偏差) は、本品群 67.3±9.1 歳、対照群 67.4±8.8 歳、男性の割合は本品群 84.9% (79/93 例)、対照群 88.0% (95/108 例) であり、その他、人種、体格、既往症の有無、合併症の有無等の被験者の背景に特記すべき差異は認められなかった。また、試験開始前の肝細胞癌の現病歴は、本品群では 15.1% (14/93 例) の症例が Okuda 分類 II であり、対照群の 4.6% (5/108 例) に比べて高い比率を占めたが、その他の項目では、両群間の癌現病歴に特記すべき差異は認められなかった (表 3)。

表 3. 解析対象集団の人口統計学的特性、既往歴及び合併症

背景因子		合計 n=201	本品群 n=93	対照群 n=108
肝細胞癌の 病因 ^{a)}	アルコール	100 (49.8%)	43 (46.2%)	57 (52.8%)
	B 型肝炎	34 (16.9%)	16 (17.2%)	18 (16.7%)
	C 型肝炎	40 (19.9%)	22 (23.7%)	18 (16.7%)
	その他	31 (15.4%)	11 (11.8%)	20 (18.5%)
	不明	15 (7.5%)	10 (10.8%)	5 (4.6%)
Child-Pugh 分類	A	166 (82.6%)	77 (82.8%)	89 (82.4%)
	B	35 (17.4%)	16 (17.2%)	19 (17.6%)
ECOG PS	0	154 (76.6%)	74 (79.6%)	80 (74.1%)
	1	47 (23.4%)	19 (20.4%)	28 (25.9%)
前治療歴	なし	177 (88.1%)	82 (88.2%)	95 (88.0%)
	あり	24 (11.9%)	11 (11.8%)	13 (12.0%)
両葉腫瘍	なし	115 (57.2%)	52 (55.9%)	63 (58.3%)
	あり	86 (42.8%)	41 (44.1%)	45 (41.7%)
BCLC 分類	A	53 (26.4%)	24 (25.8%)	29 (26.9%)
	B	148 (73.6%)	69 (74.2%)	79 (73.1%)
Okuda 分類	I	182 (90.5%)	79 (84.9%)	103 (95.4%)
	II	19 (9.5%)	14 (15.1%)	5 (4.6%)
腫瘍部位	右葉	90 (44.8%)	42 (45.2%)	48 (44.4%)
	左葉	25 (12.4%)	10 (10.8%)	15 (13.9%)
	両葉	86 (42.8%)	41 (44.1%)	45 (41.7%)
腫瘍数 ^{b)}	1 個	70 (35.4%)	32 (35.6%)	38 (35.2%)
	2～3 個	74 (37.4%)	35 (38.9%)	39 (36.1%)
	4 個以上	54 (27.3%)	23 (25.6%)	31 (28.7%)
腫瘍結節	単発	60 (29.9%)	28 (30.1%)	32 (29.6%)
	単発＋衛星結節	19 (9.5%)	11 (11.8%)	8 (7.4%)
	2 結節	37 (18.4%)	19 (20.4%)	18 (16.7%)
	多発結節	85 (42.3%)	35 (37.6%)	50 (46.3%)
腫瘍径の和	平均値 ± 標準偏差	89.07 ± 55.97 mm	88.90 ± 52.05 mm	89.21 ± 59.34 mm
	最小値	15.0 mm	17.4 mm	15.0 mm
	最大値	340.0 mm	262.0 mm	340.0 mm
腫瘍血管	栄養血管肥大	103 (51.2%)	47 (50.5%)	56 (51.9%)
	多血性	173 (86.1%)	76 (81.7%)	97 (89.8%)
	動門脈シャント	10 (5.0%)	3 (3.2%)	7 (6.5%)

a) 重複複数回答あり

b) DC Bead 群 3 例について腫瘍数のデータが得られなかったため、DC Bead 群 n=90、合計 n=198。

本品群及び対照群における、肝動脈化学塞栓療法の治療回数の割合、塞栓材使用の有無の割合、リピオドールの使用の有無及び平均使用量、ドキソルビシンの平均投与量は表 4 に示すとおりである。目標とした 3 回の治療を受けた被験者は約 60%であり、両群間で治療回数に顕著な差異は認められなかった。

表 4. 肝動脈化学塞栓療法（TACE）の詳細

背景因子			合計 n=201	本品群 n=93	対照群 n=108
TACE 治療回数 ^{a)}	1 回		36 (17.9%)	16 (17.2%)	20 (18.5%)
	2 回		47 (23.4%)	20 (21.5%)	27 (25.0%)
	3 回		118 (58.7%)	57 (61.3%)	61 (56.5%)
塞栓材使用の有無	初回治療	有	---	93 (100%)	68 (63%)
	1 回目	無	---	0 (0%)	40 (37%)
	初回治療	有	---	8 (100%)	2 (40%)
	2 回目	無	---	0 (0%)	3 (60%)
	第 2 回治療	有	---	76 (100%)	47 (53%)
		無	---	0 (0%)	41 (47%)
	第 3 回治療	有	---	58 (100%)	26 (43%)
		無	---	0 (0%)	34 (57%)
ドキソルビシン 平均投与量	初回治療 1 回目		113.8 ± 41.0 mg	132.0 ± 34.2 mg (本品 b) : 3.5 mL)	97.9 ± 40.0 mg
	初回治療 2 回目		113.1 ± 39.2 mg	117.2 ± 45.7 mg (本品 b) : 3.1 mL)	106.6 ± 29.4 mg
	第 2 回治療		102.6 ± 45.5 mg	115.3 ± 45.8 mg (本品 b) : 3.1 mL)	91.6 ± 42.5 mg
	第 3 回治療		90.5 ± 49.0 mg	95.8 ± 52.3 mg (本品 b) : 2.6 mL)	85.4 ± 45.4 mg

a) 初回治療を 2 分割して行った症例は初回治療として 1 回にカウントした。

b) 本品 1 mL あたりドキソルビシン 37.5 mg を混和して使用。

使用された塞栓材の種類は表 5 のとおりであり、本品群で塞栓を完成させるため Bead Block を使用した被験者は、初回治療の 1 回目施術で 18.3% (17/93 例)、2 回目施術で 25% (2/8 例)、第 2 回治療で 9.2% (7/76 例)、第 3 回治療で 5.2% (3/58 例) であった。対照群でリピオドールとドキソルビシンを混和したエマルジョンの注入のみで血管塞栓を完了できた症例は、初回の治療で 37.0%、第 2 回の治療で 46.6%、第 3 回の治療で 56.7% であった。対照群で使用された塞栓材は、血管塞栓ビーズに分類される製品 (Embogold、Embosphere 又は Bead Block) が最も多く、日本で汎用されているスポンジジェル系塞栓材は、対照群の治療総回数 261 回のうち 13% (35/261 回) で使用された。

表 5. 使用された塞栓材の種類

塞栓材の種類		本品群 n=93	対照群 n=108
初回治療 1 回目	被験者数	93	108
	DC Bead (本品)	100% (93/93)	-
	塞栓ビーズ ^{a)}	18.3% (17/93) ^{d)}	39.8% (43/108)
	PVA 粒子 ^{b)}	0	5.6% (6/108)
	スポンジジェル ^{c)}	0	16.7% (18/108)
	複数の塞栓材	0	0.9% (1/108)
	塞栓材不使用	0	37.0% (40/108)
初回治療 2 回目	被験者数	8	5
	DC Bead (本品)	100% (8/8)	-
	塞栓ビーズ ^{a)}	25% (2/8) ^{d)}	40.0% (2/5)
	PVA 粒子 ^{b)}	0	0
	スポンジジェル ^{c)}	0	0
	複数の塞栓材	0	0
	塞栓材不使用	0	60.0% (3/5)
第 2 回治療	被験者数	76	88
	DC Bead (本品)	100% (76/76)	-
	塞栓ビーズ ^{a)}	9.2% (7/76) ^{d)}	35.2% (31/88)
	PVA 粒子 ^{b)}	0	3.4% (3/88)
	スポンジジェル ^{c)}	0	12.5% (11/88)
	複数の塞栓材	0	2.3% (2/88)
	塞栓材不使用	0	46.6% (41/88)
第 3 回治療	被験者数	58	60
	DC Bead (本品)	100% (58/58)	-
	塞栓ビーズ ^{a)}	5.2% (3/58) ^{d)}	30.0% (18/60)
	PVA 粒子 ^{b)}	0	1.7% (1/60)
	スポンジジェル ^{c)}	0	10.0% (6/60)
	複数の塞栓材	0	1.7% (1/60)
	塞栓材不使用	0	56.7% (34/60)

a) Bead Block、Embogold 又は Embosphere、b) Cook 又は Contour、
c) Embocept、Spongel 又は Curaspon、d) 追加の Bead Block

塞栓部位に関しては、本品群、対照群ともに、80%以上の症例で肝動脈第三次分枝以上の高次分枝で塞栓が行われた [本品群 86.0% (80/93 例)、対照群 89.8% (97/108 例)]。

有効性の主要評価項目である「腫瘍縮小効果」を表 6 に示す。EASL 基準による中央判定において、初回治療後 6 ヶ月時の奏効率 (完全奏効 + 部分奏効) は本品群で 51.6% (48/93 例)、対照群では 43.5% (47/108 例) であり (片側検定 $p=0.1135$)、奏効率の群間差は 8.1% (両側 95%反復信頼区間: -4.8~22.6%) であった。なお、解析対象症例 201 例のうち 12 例 (本品群 4 例、対照群 8 例) は、初回治療後に MRI 検査が実施されることなく試験が中

止されたため、腫瘍縮小効果判定のデータが得られなかった。

表 6. 初回治療後 6 ヶ月時の EASL 基準による奏効率（中央判定）

治療群	EASL 基準による初回治療後 6 ヶ月時（LOCF）の 腫瘍縮小効果の判定					統計解析結果
	完全奏効	部分奏効	不変	進行	観察不備	
本品群 n=93	26.9% (25/93 例)	24.7% (23/93 例)	11.8% (11/93 例)	32.3% (30/93 例)	4.3% (4/93 例)	奏効率 N. S. (p=0.1135) ^{a)}
	奏効率：51.6% (48/93 例)					
対照群 n=108	22.2% (24/108 例)	21.3% (23/108 例)	8.3% (9/108 例)	40.7% (44/108 例)	7.4% (8/108 例)	
	奏効率：43.5% (47/108 例)					

a) 逆正規法を利用した適応的 3 ステージデザインを用いた Overall p 値

副次評価項目である「塞栓エンドポイント（右又は左肝動脈の二次分岐若しくは三次分岐において血流が停滞しているが、肝臓外血管塞栓を起こすことがある塞栓材の逆流が回避されている状態）の達成の有無」は、本品群で 94～100%であり、対照群全体（93～96%）に劣ることはなかった。

「RECIST 基準による腫瘍縮小効果」は、壊死した腫瘍細胞を識別しないため、EASL 判定による腫瘍縮小効果に比べて奏効率が低くなる傾向が示され、初回治療後 6 ヶ月時の奏効率は、本品群で 28.0%（26/93 例）〔完全奏効：0%（0/93 例）、部分奏効：28%（26/93 例）〕、対照群では 22.2%（24/108 例）〔完全奏効：1.9%（2/108 例）、部分奏効：20.4%（22/108 例）〕であった。progressive disease の割合は、本品群で 25.8%（24/93 例）、対照群で 29.6%（32/108 例）であった。

腫瘍マーカーAFP（ α -fetoprotein）値〔幾何平均値（変動係数%）〕については、治療前は本品群で 25.62（890.28）IU/mL、対照群で 27.54（2,400.19）IU/mL であったが、治療後 6 ヶ月時には本品群で 16.59（1,237.54）IU/mL、対照群で 13.49（1,008.98）IU/mL であり、両群で低下した。治療前に AFP 陽性〔AFP 値 20 ng/mL（16.6 IU/mL に相当）以上〕であった症例は、本品群 42 例、対照群 46 例であったが、治療後 6 ヶ月時の AFP 陰性化率は、本品群で 28.6%（12/42 例）、対照群で 21.7%（10/46 例）であった。なお、治療後 6 ヶ月時に AFP が陰性から陽性に変化した症例は、本品群でのみ 2.2%（1/45 例）に認められた。

安全性について、治療後に発現した有害事象は、本品群で 84.9%（79/93 例）、対照群では 81.5%（88/108 例）であった。このうち、治験との因果関係が否定されなかった有害事象は、本品群で 79.6%（74/93 例）、対照群で 75.0%（81/108 例）であった。いずれかの群で有害事象の発現率が 5%以上の事象を表 7 に示す。

表 7. いずれかの群で有害事象の発現率が 5%以上の事象

	本品群 n=93	対照群 n=108
総発現率	84.9 (79)	81.5 (88)
処置後合併症	24.7 (23)	26.9 (29)
腹痛	21.5 (20)	17.6 (19)
発熱	17.2 (16)	24.1 (26)
悪心	16.1 (15)	13.9 (15)
疲労	14.0 (13)	5.6 (6)
上腹部痛	12.9 (12)	3.7 (4)
嘔吐	10.8 (10)	13.0 (14)
便秘	10.8 (10)	12.0 (13)
腹水	10.8 (10)	5.6 (6)
末梢性浮腫	8.6 (8)	1.9 (2)
無力症	6.5 (6)	8.3 (9)
処置による疼痛	6.5 (6)	1.9 (2)
トランスアミナーゼ上昇	4.3 (4)	8.3 (9)
門脈血栓症	3.2 (3)	5.6 (6)
脱毛症	2.2 (2)	19.4 (21)
頭痛	2.2 (2)	7.4 (8)

% (例数)

本試験で治療後に発現した重篤な有害事象は、本品群 35.5% (33/93 例)、対照群 34.3% (37/108 例) であった。いずれかの群で重篤な有害事象が 1%以上の事象を表 8 に示す。このうち、治療実施後 30 日以内に発現した治療に関連した重篤な有害事象の発現率 (本試験の安全性主要評価項目) は、本品群 20.4% (19/93 例)、対照群 19.4% (21/108 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった。

表 8. いずれかの群で重篤な有害事象の発現率が 1%以上の事象

	本品群 n=93	対照群 n=108
総発現率	35.5 (33)	34.3 (37)
処置後合併症	5.4 (5)	2.8 (3)
肺炎	3.2 (3)	0.9 (1)
肝腎不全	2.2 (2)	2.8 (3)
食道静脈瘤出血	2.2 (2)	0.9 (1)
肝不全	1.1 (1)	1.9 (2)
門脈血栓症	1.1 (1)	1.9 (2)
尿路感染	1.1 (1)	1.9 (2)

% (例数)

死亡した症例は、本品群 8 例、対照群 8 例であった。塞栓術後 30 日以内に発現し、その後死亡に至った有害事象は、本品群で肝腎不全 1 例、心拡大 1 例、敗血症性ショック 1 例の計 3 例（3.2%）であった。一方、対照群では、セラチア性敗血症 1 例、敗血症性ショック 1 例、肝不全 1 例、肝腎不全 1 例の計 4 例（3.7%）であり、本品群と対照群の間で有害事象の種類及び発現率に特記すべき差異はなかった。また、塞栓術後 30 日以上経過して発現し、死亡に至った有害事象は、本品群では、心臓死が疑われるもの（心突然死及び自宅で原因不明の死亡）2 例、肝不全 1 例、食道静脈瘤出血 1 例及び新生物進行 1 例の計 5 例であった。一方、対照群では循環不全（ショック）の 1 例のみであった。なお、これら 13 例以外に対照群の 3 例が、有害事象でなく原疾患の進行により死亡したが、試験実施計画書において、有効性の欠如又は治療後の効果が不十分な場合については有害事象として記録しないよう規定していたため、これらの死亡例は有害事象として報告されなかった。

臨床検査値は、両群とも施術前に比べて施術後に、白血球数、好中球分画、AST、ALT（Alanine aminotransferase）及び総ビリルビンの一過性の増加が認められたが、臨床的に問題となるような本品群に特徴的な異常値は認めなかった。

本試験では、計 496 回（本品群 235 回、対照群 261 回）の塞栓術が実施され、塞栓術手技実施時の不具合として報告された件数は計 9 件（本品群 7 件、対照群 2 件）であった（表 9）。両群とも、試験した塞栓材の性能評価に重大な影響を及ぼすと思われる報告は認められなかった。

表 9. 塞栓術実施時の不具合

治療群	治療回	塞栓術実施時の不具合	塞栓術の実施
本品群 n=93	初回	カテーテル目詰まり	継続
	初回	動脈湾曲のため、S4 を塞栓できず	継続
	第 2 回	胆嚢動脈への逆流	中止
	第 2 回	肝動脈後区域（S6, S7）分枝のかい離	継続
	第 2 回	血管造影にて腫瘍が見えず	中止
	第 2 回	腫瘍血管閉塞されていたため、塞栓術実施せず	中止
	第 3 回	塞栓術実施前の動脈閉塞	中止
対照群 n=108	第 3 回	かい離に伴う固有肝動脈閉塞のため、塞栓術を中止	中止
	第 3 回	左肝動脈閉塞のため、塞栓対象血管なく、塞栓術実施せず	中止

(2) CA1002 試験 (PRECISION I 試験：ドキソルビシン薬物動態検討オープン試験)

(実施期間：2004 年 2 月～2005 年 10 月)

肝切除不能な肝細胞癌患者を対象に、ドキソルビシンを混和した本品の安全性、ドキソルビシンの薬物動態プロファイル及び有効性を検討する試験が、スペインの 3 施設で実施された。なお、本申請における使用目的、効能又は効果は、「肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法」であることから、本品の安全性及び有効性を中心に記載する。

本試験は 2 つのコホートで構成され、コホート 1 は用量漸増相とし、登録された 14 例の被験者に対して、ドキソルビシンを体表面積あたり 25、50、75、100 mg/m² の各用量で用時混和した本品（粒子径 500～700 μm）を用いて、それぞれ 3～5 例ずつの被験者に肝動脈化学塞栓療法を行い、いずれかの用量で用量規制毒性（以下「DLT」という。）が認められれば、コホート 1 を終了し、安全な用量でコホート 2 を継続することとされた。コホート 2 では、コホート 1 の結果に基づいて設定されたドキソルビシン用量（150 mg/回）を用いて、14 例に肝動脈化学塞栓療法が行われた。

主な選択基準は、①肝切除、肝移植又は経皮的局所療法等の根治的治療の対象とならない、②肝代償不全のない、肝予備能が良好（Child-Pugh 分類 A）を満たす 19 歳以上の肝細胞癌患者とされた。

本試験で、試験を完了しなかった症例は 5 例あり、中止理由は、有害事象（肝膿瘍）の発現 2 例、選択基準からの逸脱 2 例、その他の理由（塞栓術の技術的不具合）1 例であった。

本試験での肝動脈化学塞栓術の内容は、表 10 の通りであった。

表 10. 肝動脈化学塞栓術の内容

背景因子		合計	コホート 1 ドキソル ビシン投 与量目標 25 mg/m ²	コホート 1 ドキソル ビシン投 与量目標 50 mg/m ²	コホート 1 ドキソル ビシン投 与量目標 75 mg/m ²	コホート 1 ドキソル ビシン投 与量目標 100 mg/m ²	コホート 2 ドキソル ビシン投 与量目標 150 mg/回
被験者数		28	3	5	3	3	14
塞栓術の実施	初回	28	3	5	3	3	14
	第 2 回	22 ^{a)}	3	1	3	2	13
ドキソルビシ ン塞栓術 1 回 あたり注入量 中央値 (mg/回)	初回	114.1	53	93	115.7	145.9	150
	第 2 回	110.85	25.2	110	111.7	112.5	150

a) 第 2 回施術を開始した 24 例のうち、2 例についてはドキソルビシンを含む本品の注入が行われなかった。1 例は既に完全奏効が得られていたため、もう 1 例は動脈閉塞のため塞栓術を実施できなかった症例であった。

ドキソルビシンを用時混和した本品 4 mL を全量使用した症例は、初回の塞栓術で 17/28 例（61%）、第 2 回の塞栓術で 11/24 例（46%）であった。一方、4 mL 全量を使用せずに塞栓が完成した症例は、初回で 11 例（平均使用量 2.9 mL）、第 2 回で 13 例（平均使用量 2.4 mL）であった。なお、本試験では、規定の塞栓材量で塞栓が完成しなかった場合には、塞栓材のみを追加注入し塞栓を完成させることになっており、塞栓材の追加注入は、初回で 13 例（46%）、第 2 回で 7 例（29%）に実施された。

安全性について、本試験では 24 例（85.7%）に有害事象が発現し、1 件を除いて全て、塞栓術実施後 30 日以内に発現した。2 例以上に発現した有害事象を表 11 に示す。発現頻度の高かった有害事象は、塞栓術後症候群の症状と一致する事象（悪心、疼痛、発熱）であった。

表 11.2 例以上に発現した有害事象

	有害事象発現率 (n=28)
合計総発現率	85.7 (24)
悪心	39.3 (11)
疼痛 NOS	32.1 (9)
腹痛 NOS	28.6 (8)
発熱	25.0 (7)
上腹部痛	7.1 (2)
嘔吐 NOS	7.1 (2)
無力症	7.1 (2)
肝膿瘍	7.1 (2)
食欲不振	7.1 (2)

% (例)、NOS: Not Otherwise Specified

重篤な有害事象は、コホート 1 のドキソルビシン 50 mg/m² 群の 2 例（肝膿瘍）でみられ、1 例は回復したが、1 例は初回塞栓術後 99 日目に死亡に至った。2 例に発現した重篤な有害事象はいずれも重症度が高度の肝膿瘍であり、肝動脈化学塞栓療法で予測される合併症であった。いずれの事象も、治療と関連した合併症と判定された。

臨床検査値については、試験期間中に、臨床的に問題となる AST、ALT 及びビリルビンの異常値がそれぞれ 2 例、1 例及び 3 例に認められたが、試験終了時まで臨床的に問題となる異常値が持続した症例は認められなかった。初回治療後 6 ヶ月の時点で白血球数減少症が 1 例（3.6%）に認められた。

塞栓性能評価について、初回塞栓術後は全ての被験者の少なくとも 1 つの血管で完全閉塞（24 例）又は部分閉塞（3 例）が確認された。初回塞栓術後の 2 ヶ月後の第 2 回塞栓術

前の血管造影所見では、4 例で完全閉塞が維持され、12 例は部分的な血流開通が認められ、11 例は完全な血流開通が認められた。また、14 例で側副血行路が確認された。

本試験では、計 52 回の本品による塞栓術が試みられ、第 2 回塞栓術時に動脈閉塞により施術が中止された 1 回を除いて、いずれの施術時も塞栓術に関する技術的問題は認められず、本品による塞栓術の手技成功率は 98% (51/52 回) であった。

「腫瘍縮小効果」について、EASL 基準による用量群別の腫瘍縮小効果は、初回塞栓術後 3 ヶ月の奏効率は 64% (18/28 例) であり、完全奏効 32% (9/28 例)、部分奏効 32% (9/28 例)、初回塞栓術後 6 ヶ月の奏効率は 64% (18/28 例) であり、完全奏効 25% (7/28 例)、部分奏効 39% (11/28 例) であった。

RECIST 基準による奏効率は EASL 基準による奏効率に比べ低く、初回塞栓術後 3 ヶ月及び 6 ヶ月時にそれぞれ 25% (7/28 例) 及び 43% (12/28 例) であり、完全奏効は 1 例も認められなかった。また、初回塞栓術前に平均 31.2 mm であった腫瘍径は、6 ヶ月時には平均 23.6 mm に縮小した。

(3) 国内肝細胞患者での有効性及び安全性の検討 (参考資料)

外科切除あるいは局所療法の適用とならない肝細胞癌患者 例に本品単体を用いた肝動脈塞栓療法が本邦で行われ、その試験成績が参考資料として提出された。

肝細胞癌の原因は、C 型肝炎 例、アルコール 例、HCV+アルコール 例であり、背景肝は慢性肝炎 例、肝硬変 例、腫瘍個数は 2 又は 3 個が 例、4 個以上が 例であった。なお、ECOG PS は であった。

有効性評価項目は とされ、 から、表 13 に示す判定基準を用い で評価した と定義し、 が算出された。

また、安全性評価項目として、「塞栓療法後 30 日以内に発現した有害事象及び不具合」が設定された。

表 13.

主な選択基準は、

未満の患者とされた。

有効性評価項目である

であった。

安全性評価項目である「塞栓療法後 30 日以内に発現した有害事象及び不具合」は、

重篤な有害事象の発現は
なかった。

主な有害事象は、塞栓術後症候群、背部痛及び便秘が各 例 (50% 件、発熱 例 (33.3%)
件であった。

<審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、以下のように説明した。

本品は、薬剤含浸可能な塞栓材として開発されたものの、CA1008試験において、既存の肝動脈化学塞栓治療法に対する優越性を示すことはできなかった。しかしながら、奏効率（完全奏効+部分奏効）の点推定値は、本品群（51.6%）が対照群（43.5%）を上回った。更には、副次評価項目である塞栓エンドポイントを達成した割合（塞栓成功率）は、本品群（94～100%）が対照群（93～96%）に劣ることはなく、十分な塞栓性能を示した。また、治療後30 日以内に発現した有害事象は本品群と対照群で同程度であった。

以上のことから、本品による肝動脈塞栓療法は、本邦のガイドラインで示されている「肝障害度 A、B の進行肝細胞癌（手術不能で、かつ穿刺局所療法の対象とならないもの）」に対する安全で有効な治療法の一つになり得ると考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

切除不能な肝細胞癌患者を対象にした CA1008 試験において、本品を用い、抗悪性腫瘍薬を含浸させた肝動脈化学塞栓術の有効性及び安全性は、既存の肝動脈化学塞栓術に対して優越性は示されていない。本品を薬剤含浸が可能な血管内塞栓物質として開発を進めるのであれば、医薬品の評価も併せて前向きに検証を行う必要がある。一方、本邦では、肝動脈塞栓療法の適応を有する医療機器は、多孔性ゼラチン粒である「ジェルパート」のみであり、粒子サイズが大きく、かつ不揃いで、粒子が団粒を形成しやすいため、標的部位よりも手前の血管での閉塞やカテーテルの目詰まりや、血管径に合わせた精密な血管塞栓術ができないこと等の問題点があった。しかしながら、本品は、完全球状微粒子で、粒子サイズも 100～300 μm 粒、300～500 μm 粒、500～700 μm 粒の 3 種の製品があるため、カテーテルの目詰まりや血管内での凝集塊形成による目的部位の手前での閉塞を抑制し、安全かつ確実な標的血管への注入が期待できる。また、ジェルパートは吸収性塞栓材であり、塞栓後数週間で生体組織に吸収されるのに対し、本品は非吸収性塞栓材であることから長い塞栓効果が期待される。したがって、本品単体で既存の塞栓物質と同等の塞栓能力を有することを示すことができれば、肝動脈塞栓療法における治療選択枝を増やすという意味において臨床的意義があると考えられる。

(2) 海外臨床試験成績を外挿することの妥当性について

申請者は、海外で実施された臨床試験成績を日本人の成績として外挿することの妥当性について、主に以下のように説明した。

① 肝動脈塞栓療法の適用患者

本邦では、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版」²⁾により、肝動脈塞栓療法が適用となる患者として、「肝障害度 A、B の進行肝細胞癌（手術不能で、かつ穿刺局所療法の対象とならないもの）」が推奨されている。一方、CA1008 試験及び CA1002 試験は、米国肝臓学会（AASLD）のガイドラインの BCLC ステージ分類（Barcelona Clinic Liver Cancer staging system）⁸⁾に従って、肝切除、肝移植若しくは経皮的焼灼療法が適用とならない、又は何らかの事情によりこれらの治療法が適用できない患者を対象として実施された。肝動脈塞栓療法を選択する基準に関して、国内の治療アルゴリズムと BCLC ステージ分類は、腫瘍数及び腫瘍径に関する基準は同一（3 cm 超が 2～3 個、又は 4 個以上）であり、肝障害の程度については、指標は異なるものの、高度の肝障害のない患者（肝障害度 A 又は B、Child-Pugh 分類 A 又は B）を対象としている点で一致している。肝移植の適用基準に関して、国内ガイドラインでは肝障害が進行した患者に適用されるのに対し、BCLC ステージ分類では肝予備能が比較的良好な患者に適用されるという点が異なっているが、CA1008 試験及び CA1002 試験では、肝移植の適応があっても実現不能な場合は試験に参加可能としていたため、実質的な差はほとんどないと考えられる。以上のことから、欧州で実施された 2 試験

に組み入れられた被験者は、日本のガイドラインが推奨する肝動脈塞栓療法の適用患者に合致していたと考える。

② 肝動脈塞栓療法の対象患者の患者背景

海外で実施された CA1008 試験及び CA1002 試験の患者背景と、本邦において 1994 年～2001 年に肝動脈化学塞栓療法を受けた 8,510 例の肝細胞癌患者のデータ⁹⁾を比較したところ、表 14 の通り、患者集団の平均年齢、性別比、腫瘍数、腫瘍結節の分布は類似していた。しかしながら、肝細胞癌の病因には差が認められ、B 型肝炎は本邦（14%、両陽性を含む）と欧州 2 試験（CA1008 試験 16.9%、CA1002 試験 3.5%）とは同程度と判断されるものの、C 型肝炎は本邦（77%、両陽性を含む）が、欧州の 2 試験、特に CA1008 試験（19.9%）に比べて多く、逆に欧州ではアルコール（CA1008 試験 49.8%、CA1002 試験 28.5%）が多かった。

表 14. 肝動脈塞栓療法を受けた患者の背景：欧州 2 試験及び国内調査

背景因子		CA1008 試験 欧州5 カ国 n=201	CA1002 試験 スペイン n=28	Takayasu ら 日本 n=8510
性別	男	174 (86.6%)	22 (79%)	6122 (72%)
	女	27 (13.4%)	6 (21%)	2386 (28%)
年齢（平均値 ± 標準偏差）		67.4 ± 8.9 歳	66.5 ± 7.8 歳	66.2 ± 9.15 歳
肝細胞癌 の病因	アルコール	100 (49.8%) ^{a)}	8 (28.5%)	- ^{b)}
	B型肝炎	34 (16.9%)	1 (3.5%)	900 (11%)
	C型肝炎	40 (19.9%)	16 (57.1%)	6063 (74%)
	その他	31 (15.4%)	3 (10.7%)	両陰性 971 (12%)
	不明	15 (7.5%)	-	両陽性 211 (3%)
腫瘍数	1個	70 (35.4%)		3648 (44%)
	2～3 個	74 (37.4%)		2675 (32%)
	4 個以上	54 (27.3%)		2066 (25%)
腫瘍結節	単発結節	60 (29.9%)	9 (33%)	
	単発 + 衛星結節	19 (9.5%)	3 (11%)	
	2 結節	37 (18.4%)	7 (26%)	
	多結節	85 (42.3%)	8 (30%)	

a) 重複複数回答あり。

b) Takayasu らによる国内調査では、B 型肝炎及び C 型肝炎の陽性／陰性が調査された。

CA1008 試験において、病因がアルコールによる肝細胞癌患者と C 型肝炎ウイルスによる肝細胞癌患者での塞栓成功率、奏効率及び有害事象発現率のサブグループ解析を行った（表 15）。塞栓成功率は両患者群でほぼ同様であったが、奏効率は C 型肝炎ウイルス起因の患者群で高く、有害事象発現率はアルコール起因の患者群で高い傾向にあった。また、いずれの患者群でも奏効率は本品群が対照群を上回った。以上より、アルコール起因より C 型肝炎ウイルス起因の肝細胞癌患者が多い本邦においては、本

品を用いた肝動脈塞栓術により、本試験結果と同等以上の高い有効率が期待できることから、海外で実施した本試験結果を本邦に外挿することは妥当と判断する。

表 15. アルコール及び C 型肝炎ウイルス起因肝細胞癌患者における塞栓成功率、奏効率及び有害事象発現率

		アルコールによる肝細胞癌		C 型肝炎ウイルスによる肝細胞癌	
		本品群	対照群	本品群	対照群
塞栓成功率	初回治療	97.7% (42/43 例)	96.5% (55/57 例)	90.9% (20/22 例)	88.9% (16/18 例)
	第 2 回治療	94.4% (34/36 例)	93.9% (46/49 例)	100% (18/18 例)	92.3% (12/13 例)
	第 3 回治療	100% (26/26 例)	97.1% (33/34 例)	100% (17/17 例)	77.8% (7/9 例)
EASL 基準による奏効率		51.2% (22/43 例)	38.6% (22/57 例)	72.7% (16/22 例)	55.6% (10/18 例)
有害事象発現率		93.0% (40/43 例)	84.2% (48/57 例)	86.4% (19/22 例)	77.8% (14/18 例)

③ 併用抗悪性腫瘍薬

CA1008 試験及び CA1002 試験では、抗悪性腫瘍薬としてドキソルビシンが使用されたが、本邦においてはエピルビシンが最も多く使用されている現状がある¹⁾。しかしながら、メタアナリシスによる報告では、肝動脈化学塞栓療法と肝動脈塞栓療法の成績に有意な差異が認められず、併用される抗悪性腫瘍薬の種類による差もないことが示されており^{10),11)}、肝動脈化学塞栓療法による腫瘍縮小効果は、主に塞栓材による阻血効果によるものと考えられている。更には、ドキソルビシン又はエピルビシンを用いた肝動脈化学塞栓療法のランダム化比較試験において治療効果に差が認められないこと¹²⁾から、ドキソルビシンを併用した場合の試験成績を適用できると考える。

総合機構は、今回提出された海外臨床試験成績を日本人の成績として外挿することが妥当とする申請者の説明はいずれも概ね妥当であり、当該試験成績を用いて本品の日本人における評価を行うことは可能であると判断した。

(3) 臨床試験デザインの妥当性について

1) 抗悪性腫瘍薬を含浸させた本品の臨床試験成績を評価することの妥当性について

本申請における使用目的、効能又は効果は「肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法」であるが、抗悪性腫瘍薬であるドキソルビシンを本品に含浸させた海外臨床試験しか実施されていないことから、総合機構は、含浸の有無により本品の粒子の形状や特性等にどのような差が生じるのか、また、本品は抗悪性腫瘍薬の含浸を行わなくても既存の塞栓材と同程度の塞栓性能を有するのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ドキソルビシンの含浸により、本品の粒子径は減少し、100～300 μm 及び 500～700

μm の粒子径はそれぞれ 16.2%及び 12.8%縮小する。ドキシソルビシンを放出すると、本品はドキシソルビシン取込み前の状態に戻る。本品はカテーテルを経由して投与されるが、粒子径の減少はカテーテルの通過に対して障害要因とならない。体内で塞栓された後は、薬剤の放出に伴い元の大きさに短時間で回復することから塞栓性能に違いはないと考える。

また、本品は含浸により硬度が高くなるが、硬度の違いによる塞栓性能への影響については、以下のように考える。

薬物の含浸により硬度が高くなると、変形能が減少することで、塞栓部位は想定より近位側の血管になる可能性がある。一方、薬物の含浸により粒子サイズが減少するため、想定よりも遠位側の血管が塞栓される。したがって、本品の場合は、含浸により圧縮率の増加と粒子サイズの減少が同時に生じることから、塞栓部位への影響は、相殺され軽微であると考ええる。実際、本邦で実施した臨床試験において、抗悪性腫瘍薬を含浸させない本品単体での塞栓成功率は ■■■% (■■■ 例) と、抗悪性腫瘍薬を含浸させた本品を用いた CA1008 試験の塞栓成功率(初回治療 94.6 %、第 2 回治療 94.7 %、第 3 回治療 100 %)と同程度であり、安全性に関しても、本品の不具合及び有害事象は抗悪性腫瘍薬の含浸の有無に関わらず同様であった。

総合機構は、以下のように考える。

抗悪性腫瘍薬の含浸の有無による塞栓性能への影響に関する申請者の説明は概ね理解でき、症例数は少ないものの、臨床試験において、抗悪性腫瘍薬を含浸させない本品の塞栓性能は、抗悪性腫瘍薬を含浸させた場合と同様であることが示唆されている。したがって、薬剤を含浸させた本品を用いた臨床試験から本品の臨床的塞栓性能を評価することは可能であると考ええる。また、肝動脈化学塞栓療法による腫瘍縮小効果は、主に塞栓材による阻血効果によると考えられることを踏まえると、本品単体の腫瘍縮小効果についても、提出された臨床試験成績から評価は可能と考える。安全性の評価については、本品を留置するまでの手技は含浸の有無で大きな違いはないため、手技時の安全性は、提出された試験成績から評価可能であると考ええる。また、治療後の安全性の評価については、本品単体による塞栓又は抗悪性腫瘍薬を注入した後に本品で塞栓した場合は、海外臨床試験でみられた以上にリスクが高まることはないと考えられる。したがって、慎重に判断する必要があるものの、提出された試験成績に基づき評価は可能であると判断した(「(4) 本品の有効性について」、「(5) 本品の安全性について」の項参照)。

2) 主要評価項目の妥当性について

申請者は、主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。

腫瘍縮小効果は、主要試験である CA1008 試験では、EASL 基準による初回治療後 6

ヵ月時の奏効（部分奏効 + 完全奏効）率とした。EASL 基準は生存腫瘍の程度を評価して腫瘍縮小を判定するものであり、欧州肝臓学会が肝細胞癌の治療効果判定に用いることを推奨している基準である。一方、本邦では、日本肝癌研究会による原発性肝癌取扱い規約¹³⁾において、腫瘍壊死効果又は腫瘍縮小率に基づき、腫瘍治療効果度を判定することが推奨されている。したがって、腫瘍縮小効果を主要評価項目とすることは妥当であり、本邦での治療評価の実態にも適している。

総合機構は、腫瘍縮小効果は肝動脈塞栓療法の臨床的エンドポイントと考えられるため、本品の評価を行う上で、主要評価項目として設定することを否定するものではない。しかしながら、本品の性能を把握する上で、塞栓性能の評価も重要であることから、両評価項目の結果を踏まえて、本品の有効性を判断する必要があると考える。

3) CA1008 試験における対照群の妥当性について

総合機構は、CA1008 試験の対照群の 37% (40/108 例) が、初回治療に塞栓材を使用せず、27.7% (30/108 例) が塞栓材を使用せず治療を完了しており、塞栓材を使用しない群の奏効率、塞栓成功率が低く、有害事象発現率が低いことから、本品の評価に有利なバイアスがかかっている可能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。

CA1008 試験の対照群では、必要に応じて塞栓材を注入できることになっていたが、塞栓材を注入せずにリピオドールエマルジョンによる塞栓で治療を完了させる群（塞栓材不使用）も既存の肝動脈化学塞栓療法（cTACE）群に含まれていた。本邦での肝動脈塞栓療法の使用実態でも、CA1008 試験と同時期に調査した第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によれば、塞栓材の種類はリピオドール+ゼラチンスポンジが 75.6%、ゼラチンスポンジ 2.6%、リピオドールのみ 20.6%と、他の塞栓材を使用しないリピオドールのみでの肝動脈化学塞栓療法が 20%を超えており、本邦の塞栓材の使用実態は CA1008 試験と類似していた。本試験は、欧州での製造販売後の臨床試験として実施され、対照群における塞栓材の選択や使用は、欧州の市場実態を反映しているものであることから、既存の塞栓療法の実態の範疇であったと考える。したがって、本試験での本品と対照群の比較検討は適切であったと考える。

総合機構は、対照群の妥当性について、以下のように考える。

CA1008 試験は、抗悪性腫瘍薬を含浸させた本品が、既存の肝動脈化学塞栓療法に対して優越性を示すことを目的としており、当該目的であれば、対照群をリピオドールエマルジョンによる塞栓も含む既存の肝動脈化学塞栓治療法とすることは適切であったと考える。しかしながら、本申請は「肝動脈塞栓療法」の適応取得であることから、本品が既存の肝動脈塞栓材と同様の有効性を有しているのか評価することが重要

である。その観点からすると、対照群の 1/3 程度の症例が塞栓材を使用せず、血管塞栓を完了している成績は、本品に有利に作用する可能性は否定できない。したがって、本品の有効性及び安全性を評価する際には、塞栓材の種類別に部分集団解析を行い、慎重に評価する必要があると考える。

(4) 本品の有効性について

申請者は、塞栓材種類別に塞栓性能及び奏効率について部分集団解析を行い、本品の有効性について以下のように説明した。

表 16 に示すように、主要評価項目である初回治療後 6 ヶ月時の奏効率は、既存の肝動脈化学塞栓療法に対して優越性は示すことはできなかったが、点推定値では本品群 51.6%、対照群 43.5%と本品群で上回っていた。また、奏効率は、塞栓時間が最も短いと考えられるリピオドールエマルジョンのみによる塞栓療法が 33.3%と最も低く、生体吸収性材料であるスポンジジェルが 40.0%とその次に低かった。スポンジジェル以外の塞栓材（非吸収性塞栓材）では 49.2%と対照群の中で最も高く、本品群の奏効率 51.6%に最も近かった。

本品群の塞栓成功率（94.6～100%）は、対照群全体（93.3～96.3%）に劣ることはなかった。また、リピオドールエマルジョンのみによる塞栓療法では 90～94%の塞栓成功率に留まっており、いずれの治療回においても、塞栓成功率は本品群が上回っていたが、国内で汎用されているスポンジジェルとリピオドールの組合せによる塞栓療法では、塞栓不成功例は認められなかった。

以上より、本品を用いた肝動脈塞栓療法は切除不能な肝細胞癌の患者に対して有効な治療であることが示された。

表 16. CA1008 試験での本品群あるいは対照群（各塞栓材別）の奏効率（EASL 基準）及び塞栓成功率

治療期		本品群	対照群			
			(a) 塞栓材不使用 (リピオドールのみ)	(b) スポンジジェル以外の塞栓材 (生体非吸収性塞栓材) ^{a)} + リピオドール	(c) スポンジジェルス系塞栓材 (生体吸収性塞栓材) + リピオドール	(a) + (b) + (c)
奏効率 (EASL 基準)		51.6% (48/93 例)	33.3% (10/30 例)	49.2% (31/63 例)	40.0% (6/15 例)	43.5% (47/108 例)
塞栓成功率	初回治療	94.6% (88/93 例)	90.0% (36/40 例)	100% (50/50 例)	100% (18/18 例)	96.3% (104/108 例)
	第 2 回治療	94.7% (72/76 例)	90.2% (37/41 例)	97.2% (35/36 例)	100% (11/11 例)	94.3% (83/88 例)
	第 3 回治療	100% (58/58 例)	94.1% (32/34 例)	90.0% (18/20 例)	100% (6/6 例)	93.3% (56/60 例)

a) 生体非吸収性素材マイクロスフィアの血栓塞栓ビーズ (Bead Block、Embogold、Embosphere 又は Embocept)、又は PVA 粒子 (Cook 又は Contour)

総合機構は、本品群において、塞栓を完成させるため、本品ではなく Bead Block を必要に応じて追加使用することとした理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本試験は、本品にドキシソルビシンを含浸させた肝動脈化学塞栓療法の安全性及び有効性を評価する製造販売後臨床試験として実施されたため、使用量を2 バイアルまでと規定しておくべきと判断した。本品は欧州での承認使用条件がドキシソルビシン含浸での使用に限定されており、薬剤を使わない追加塞栓材としては承認されていなかったことから、2 バイアルを超えて塞栓材の追加が必要になった場合、既存市販品で本品と類似の塞栓材である Bead Block を使用することとした。Bead Block の使用理由は、塞栓をより確実に完成させ、癌細胞を死滅させるための使用であると推測され、本品群 93 例中 18 例で Bead Block が使用された。Bead Block 使用例を除いた群での塞栓性能が本品群と同等であったこと（表 17）から、本品 2 バイアル以内で十分阻血効果が期待できるものとする。

なお、Bead Block は本品と同じ polyvinyl alcohol macromere と 2-acrylamido-2-methylpropane sulphonic acid (AMP)である hydrophilic ionic monomer による架橋構造で構成されており、抗悪性腫瘍薬の担体能に影響する AMP 含有比率（Bead Block : 100%、本品 : 45%）を除き、同様な製造工程・規格で製造された PVA を基本骨格にする同一の塞栓材である。また、本品を用いた肝動脈化学塞栓療法と Bead Block を用いた肝動脈塞栓療法の比較試験では、6 ヶ月時の EASL 基準の奏効率及び 12 ヶ月後の生存率に差はなかったこと¹⁴⁾、並びにメタアナリシスの評価で肝動脈化学塞栓療法の主作用は塞栓に伴う阻血効果であると考えられていることから^{10),11)}、本品と Bead Block の間で塞栓性能の著しい差異はないと考える。

表 17. CA1008 試験での Bead Block 使用例を除いた本群の塞栓成功率、奏効率及び有害事象発現率

		本品群	本品 群 (Bead Block 使用例を除く)	対照群
奏効率 (EASL 基準)		51.6% (48/93例)	53.3% (40/75例)	43.5% (47/108例)
塞 栓 成功率	初回治療	94.6% (88/93 例)	93.4% (71/76 例)	96.3% (104/108 例)
	第 2 回治療	94.7% (72/76 例)	94.2% (65/69 例)	94.3% (83/88 例)
	第 3 回治療	100% (58/58 例)	100% (55/55 例)	93.3% (56/60 例)
有害事象発現率		84.9% (79/93 例)	85.3% (64/75 例)	81.5% (88/108 例)

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

本申請における使用目的、効能又は効果は「肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法」であるが、ピボタル試験である CA1008 試験は、既存の肝動脈化学塞栓療法に対してドキシソルビシンを含浸させた本品の優越性を検討する試験デザインになっており、本来であれ

ば、本品の肝動脈塞栓効果を既存の肝動脈塞栓療法と比較すべきであったと考える。しかしながら、①CA1008 試験の成績から本品の腫瘍縮小効果及び塞栓性能は既存の塞栓材と比較して劣っているとは言えないこと、②ドキソルビシンの含浸の有無による本品の塞栓性能に違いはないと考えられること、③過去の文献から、肝動脈化学塞栓療法による腫瘍縮小効果は、主に塞栓材による阻血効果によるものと考えられていること^{10,11)}、④肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法が肝癌診療ガイドライン等でも明記されているように確立した治療方法であること等から、臨床試験で本品単体の有効性について検証は行われていないものの、本品の肝動脈塞栓療法における有効性は、既存の塞栓材に劣らないものと判断した。

(5) 本品の安全性について

申請者は、以下のように説明した。

本品は、抗悪性腫瘍薬を担体できる特徴を有するため、海外での本品による肝動脈化学塞栓療法では、抗悪性腫瘍薬を本品に混和して使用するのが一般的となっている。そのため、抗悪性腫瘍薬なしの本品のみで塞栓した場合及び抗悪性腫瘍薬を注入した後に本品で塞栓した場合の安全性に関する成績はない。

そこで、本品を用いた肝動脈化学塞栓療法とBead Blockを用いた肝動脈塞栓療法の比較試験の文献報告¹⁴⁾から、本品のみで塞栓した際の安全性を以下に考察する。

本品群（41例）及びBead Block群（43例）でみられた塞栓術後の合併症及びその発現率は、塞栓術後症候群（本品群80.4%、Bead Block群81.4%。以下同順）、胸水（9.7%、9.3%）、肝不全（4.8%、4.6%）、肝膿瘍（4.8%、2.3%）、胆嚢炎（4.8%、0%）、皮膚紅斑（2.4%、0%）であり、両群で同程度である。一方、抗悪性腫瘍薬に起因した合併症は本品群で認められていない。これらの結果より、本品による塞栓術において抗悪性腫瘍薬の併用の如何にかかわらず、塞栓手技に由来する安全性プロファイルに違いがないことが推定される。

続いて、CA1008 試験での対照群を塞栓材種類別に部分集団解析を行い、抗悪性腫瘍薬を注入した後に本品で塞栓した場合の安全性について以下に考察する。

表 18 に示すように、CA1008 試験の本品群及び対照群のうちスポンジジェル以外の塞栓材使用群において、有害事象の発現率はそれぞれ 84.9%及び 85.7%であり、重症度別では、軽度の有害事象は 66.7%及び 63.5%、中等度の有害事象は 66.7%及び 71.4%、高度の有害事象は 20.4%及び 30.2%であった。また、重篤な有害事象は、35.5%及び 34.9%であり、いずれの発現状況も本品群及び対照群のうちスポンジジェル以外の塞栓材使用群で類似していた。

表 18. CA1008 試験での本品群あるいは対照群（各塞栓材別）の有害事象
発現率（重症度別、重篤な有害事象）

		本品群 n=93	対照群		
			(a)塞栓材不使用群 n=30	(b)スポンジジェル以外の塞栓材群 n=63	(c)スポンジジェル系塞栓材群 n=15
有害事象の発現率		84.9% (79 例, 417 件)	63.3% (19 例, 99 件)	85.7% (54 例, 270 件)	100% (15 例, 122 件)
重症 度 別	軽度の有害事象	66.7% (62 例, 181 件)	50.0% (15 例, 37 件)	63.5% (40 例, 117 件)	80.0% (12 例, 48 件)
	中等度の有害事象	66.7% (62 例, 193 件)	46.7% (14 例, 49 件)	71.4% (45 例, 122 件)	93.3% (14 例, 54 件)
	高度の有害事象	20.4% (19 例, 33 件)	30.0% (9 例, 13 件)	30.2% (19 例, 28 件)	33.3% (5 例, 15 件)
重篤な有害事象		35.5% (33 例, 48)	26.7% (8 例, 15 件)	34.9% (22 例, 32 件)	46.7% (7 例, 8 件)

一方、スポンジジェル以外の塞栓材使用群とスポンジジェル系塞栓材群の比較では、スポンジジェル系塞栓材群の方が、胃腸障害（腹痛、悪心、嘔吐、便秘）、全身障害及び投与局所様態（発熱）、傷害、中毒及び処置合併症（処置後合併症）の発現率が高い傾向にあり（表 19）、この傾向は重症度別の有害事象の発現（特に軽度と中等度）にも認められた。胃腸障害、全身障害及び投与局所様態、傷害、中毒及び処置合併症は、塞栓療法実施後に発現する塞栓術後症候群として知られており、抗悪性腫瘍薬を注入した後に本品で塞栓した場合の塞栓術後症候群の発現は、本邦で汎用されているスポンジジェル系塞栓材に比べ、同等以下であることが推察された。

表 19. CA1008 試験での本品群と cTACE 群（各塞栓材別）の主な有害事象

治療後に発現した 有害事象 器官別大分類/基本語	有害事象発現率			
	DC Bead 群 n=93 塞栓術 計 235 回実施	(a)塞栓材不 用群 n=30 塞栓術 計 75 回実施	(b) スポンジ ジェル以外の塞 栓材群 n=63 塞栓術 計 160 回実施	(c) スポンジ ジェル系塞栓材群 n=15 塞栓術 計 26 回実施
合計	84.9% (79 例, 417 件)	63.3% (19 例, 99 件)	85.7% (54 例, 270 件)	100% (15 例, 122 件)
胃腸障害	61.3% (57 例, 120 件)	43.3% (13 例, 30 件)	42.9% (27 例, 56 件)	60.0% (9 例, 28 件)
腹痛	21.5% (20 例, 24 件)	20.0% (6 例, 7 件)	12.7% (8 例, 10 件)	33.3% (5 例, 7 件)
悪心	16.1% (15 例, 19 件)	16.7% (5 例, 5 件)	9.5% (6 例, 8 件)	26.7% (4 例, 7 件)
嘔吐	10.8% (10 例, 13 件)	10.0% (3 例, 4 件)	11.1% (7 例, 8 件)	26.7% (4 例, 4 件)
便秘	10.8% (10 例, 11 件)	0%	11.1% (7 例, 8 件)	40.0% (6 例, 7 件)

全身障害及び投与局所様態	45.2% (42 例, 61 件)	33.3% (10 例, 21 件)	27.0% (17 例, 35 件)	66.7% (10 例, 17 件)
発熱	17.2% (16 例, 20 件)	26.7% (8 例, 14 件)	15.9% (10 例, 17 件)	53.3% (8 例, 12 件)
傷害、中毒及び処置合併症	31.2% (29 例, 53 件)	20.0% (6 例, 6 件)	38.1% (24 例, 37 件)	80.0% (12 例, 17 件)
処置後合併症	24.7% (23 例, 35 件)	0%	33.3% (21 例, 32 件)	53.3% (8 例, 12 件)
皮膚及び皮下組織障害	8.6% (8 例, 9 件)	20.0% (6 例, 7 件)	25.4% (16 例, 18 件)	20.0% (3 例, 6 件)
脱毛症	2.2% (2 例, 2 件)	20.0% (6 例, 7 件)	20.6% (13 例, 13 件)	13.3% (2 例, 3 件)

また、表 20 に示すように、重篤な有害事象では、胃腸障害、全身障害及び投与局所様態、傷害、中毒及び処置合併症といった塞栓後症候群の発現がスポンジジェル以外の塞栓材使用群の方で高かった。本品をはじめとする PVA 系塞栓材は永久塞栓材に分類され、スポンジジェル系塞栓材に比べ、塞栓維持効果が高いことから、長時間塞栓することで塞栓術後症候群が強くかつ持続して出現し、重篤な症状を引き起こすことが推察された。

表 20. CA1008 試験での本品群と各塞栓材別の重篤な有害事象の一覧

発現率 1%以上 (少なくとも 2 例以上) の重篤 な有害事象 器官別大分類/ 基本語	重篤有害事象発現率			
	本品群 n=93 塞栓術 計 235 回実施	(a)塞栓材不使用 群 n=30 塞栓術 計 75 回実施	(b)スポンジジェ ル以外の塞栓材 群 n=63 塞栓術 計 160 回実施	(c)スポンジジェ ル系塞栓材群 n=15 塞栓術 計 26 回実施
合計	35.5% (33 例, 48)	26.7% (8 例, 15 件)	34.9% (22 例, 32 件)	46.7% (7 例, 8 件)
肝胆道系障害	8.6% (8 例, 8 件)	10.0% (3 例, 3 件)	6.3% (4 例, 4 件)	26.7% (4 例, 4 件)
肝腎不全	2.2% (2 例, 2 件)	0%	3.2% (2 例, 2 件)	0%
肝不全	1.1% (1 例, 1 件)	0%	0%	20.0% (3 例, 3 件)
門脈血栓症	1.1% (1 例, 1 件)	6.7% (2 例, 2 件)	0%	0%
感染症及び寄生 虫症	7.5% (7 例, 7 件)	0%	9.5% (6 例, 7 件)	13.3% (2 例, 2 件)
尿路感染	1.1% (1 例, 1 件)	0%	3.2% (2 例, 2 件)	0%
胃腸障害	8.6% (8 例, 12 件)	6.7% (2 例, 2 件)	6.3% (4 例, 5 件)	0%
傷害、中毒、処 置合併症	5.4% (5 例, 7 件)	6.7% (2 例, 2 件)	4.8% (3 例, 3 件)	0%
処置後合併症	5.4% (5 例, 6 件)	0%	4.8% (3 例, 3 件)	0%
全身障害及び 投与局所様態	3.2% (3 例, 3 件)	3.3% (1 例, 1 件)	1.6% (1 例, 1 件)	0%

臨床検査	2.2% (2 例, 2 件)	3.3% (1 例, 1 件)	3.2% (2 例, 2 件)	0%
腎及び尿路障害	1.1% (1 例, 1 件)	0%	4.8% (3 例, 3 件)	0%
心臓障害	1.1% (1 例, 1 件)	3.3% (1 例, 4 件)	0%	6.7% (1 例, 1 件)
血液及びリンパ系障害	0%	0%	3.2% (2 例, 2 件)	6.7% (1 例, 1 件)

上記の結果から、本品での塞栓においても、塞栓術後症候群の発現が予想され、その程度はスポンジジェル系塞栓材より重篤な症状が発現する可能性があるため、塞栓療法施行医に対して注意喚起を行い、早期に見極め、適切な処置を行うように啓発していく予定である。

また、申請者は、本品が血管内において用いられる非吸収性の塞栓物質であり、永久的に血管内に残存することを踏まえ、本品の組織への長期的な影響について以下のように説明した。

ミニブタを用いた有効性試験の塞栓後28日の観察では、塞栓血管における塞栓子が持続的に認められ、血管壁は菲薄化していた。血管周囲においても炎症性細胞浸潤、壊死及び線維化など初期に生じた塞栓像の修復過程がみられ、長期経過に伴い、器質化（瘢痕化）などの生体の一般的な反応過程をとるものと考えられた。また、本品を26週間の長期にわたりウサギの筋肉内に埋植した試験の病理学的検査結果では、周囲の組織反応は軽微で本品の刺激性は認められなかった。したがって、本品は血管内で結合組織に囲まれて長期間にわたり存在するが、組織反応は乏しいことから生体への悪影響を及ぼす可能性はないと考えられる。更に、本品は海外で市販されて6年以上経過し、5万件以上の手技に使用されているが、既存の塞栓材に比べて、有害事象等の発現傾向は変わりがなく（有害事象及び不具合の発現率0.051%：販売量と通常使用量から全体の使用例を推計）、本品に特有の有害事象や不具合の発現も報告されていない。また、3年間以上フォローできた症例（107例）においても特に有害事象等の報告はされていない（Biocompatibles社の社内資料）。

これら非臨床及び臨床の成績から、本品による塞栓の長期的安全性は担保できると判断している。

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

本申請に提出された臨床試験成績は、ドキシソルビシンを含浸させたときの本品の安全性である。しかしながら、対照群の部分集団解析において、本品群と対照群のスポンジジェル以外の塞栓材群の有害事象は同様の傾向を示していること、追加提出された国内■例の肝細胞癌患者に本品を用いて肝動脈塞栓療法を実施した臨床試験においても、本品の不具合及び有害事象は抗悪性腫瘍薬の含浸した時と比べて特段異なる事象は見られなかったことを踏まえると、「(3) 臨床試験デザインの妥当性について」の項で記載したように、本品

単体による塞栓又は抗悪性腫瘍薬を注入した後に本品で塞栓した場合、海外臨床試験でみられた以上にリスクが高まることはないと考えられ、提出された臨床試験成績から本品の肝動脈塞栓療法での安全性の評価は可能と判断した。

本品の塞栓療法に伴い生じることが予想される塞栓術後症候群（発熱、疼痛、悪心、嘔吐、白血球増加、倦怠感等）については、添付文書で情報提供しており、申請者の対応に特段の問題はないと考える。

本品が標的血管以外の血管に流入した場合、梗塞、臓器不全等を引き起こす可能性があるため、標的血管の血行状態を十分に確認した上で、透視下で慎重に注入し、標的血管以外の血管に流入させないことが重要である。特に、抗悪性腫瘍剤とリピオドールを混合したエマルジョン注入後の塞栓に本品を使用する場合、エマルジョンのみで腫瘍内血管が閉塞し、その際本品の予期せぬ逆流が起きる可能性があることから、特に留意して使用すべきである。したがって、本品が他臓器に流入した場合、梗塞、臓器不全等を引き起こす可能性があることから、緊急時の十分な対応ができる医療施設において使用する必要があることを添付文書で注意喚起し、講習等において、本品の使用方法について十分に指導を行う必要があると判断した。

(6) 本品の使用目的、効能又は効果について

総合機構は、本品の使用目的、効能又は効果について、申請時に申請者から示された「肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法」とすることで特段の問題はないと判断した。

(7) 本品の使用方法について

総合機構は、本品の粒子径選択の判断基準を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般に、塞栓材の粒子径の選択は、専門医がデジタル血管造影の画像等を用いて標的癌細胞の栄養供給動脈のより末端枝（亜区域レベル以下）の血管径に合う粒子径の塞栓材を選択して、その後、腫瘍のより基部の血管の径に合った、粒子径の大きい塞栓材を選択して該当血管の塞栓を行う手順が推奨される¹⁵⁾。

一方、肝動脈塞栓療法の副作用として胆嚢及び胆管障害が知られ、微小の塞栓物質（100 μm 前後）が胆嚢動脈並びに胆管動脈へ流入し、血流障害を起こし胆嚢炎や胆管炎を惹起する。また、40～120 μm の更に微小な塞栓物質は静脈側に流出して、肺や脳の塞栓を引き起こすことが報告されており¹⁶⁾、これらの発現を回避する策として、CA1008 試験では、300～500 μm 以上の粒子径の使用が推奨されていた。

しかしながら、当該試験では 100～300 μm の粒子サイズが 21 例の患者に使用されており、有害事象の発現率は、使用しなかった群と比較して低い傾向にあり、更に、2005 年から 2011 年までの海外での市販後における塞栓材との関連性が疑われる有害事象の発現率は、100～300 μm で 0.012% (9 件/70,775 sales units)、それ以外の粒子径では 0.013% (11 件

/82,063 sales units) で、100～300 μm とそれ以外の粒子径で差はなかった。本品の 100～300 μm の粒子径の使用は、施術医が背景肝の状態を観察し、塞栓標的領域によって粒子径を使い分けるなど、塞栓血管に適合した粒子径を選択することで、安全に施術できると考える。

総合機構は、推奨粒子サイズの規定の必要性について、以下のように考える。

肝動脈塞栓療法においては、微小の塞栓物質が意図しない動脈へ迷入することにより胆嚢炎や胆管炎を惹起したり、静脈側に流出した場合には、肺や脳の梗塞を引き起こしたりすることが懸念されるが、本品の海外臨床試験成績及び市販後の不具合情報から、本品との関連性が疑われる有害事象の発現率に、粒子径による差は見られていない。したがって、添付文書において、塞栓手技を開始する前に血管造影により治療部位に関わる血管走行状態を慎重に評価し、標的血管の血管径、腫瘍の大きさ及び塞栓範囲を考慮し、最適な粒子サイズの製品の選択を行うよう注意喚起するとともに、講習等により本品の使用上の注意を徹底し、本手技に精通した術者が使用すれば、推奨粒子サイズを設定しなくても、十分にリスク低減できると判断した。

(8) 教育訓練等について

申請者は、以下のように説明した。

ドキシソルビシンを含浸させた本品を用いた肝動脈化学塞栓術と既存の塞栓材を用いたドキシソルビシン併用の肝動脈化学塞栓術では有害事象の発現に大きな差異は認められなかったが、国内導入にあたり実施した非臨床試験において、施術者からはスポンジジェル系塞栓材であるジェルパートと本品とでは注入時の手掌の感覚に違いがあることがコメントされた。したがって、本邦導入時には一般的なマニュアルや VTR 以外に、安全性確保を目的とした、本品を用いたトレーニング及び各学会との連携をしたハンズオンセミナーの開催を計画している。

総合機構は、以下のように考える。

既存のゼラチン粒子とは特徴が異なるため、本品の使用には一定の習熟が必要である。詳細については今後検討する必要があるものの、申請者が提示したプログラム案は概ね妥当であると考ええる。また、適切に教育訓練を実施することは、本品の安全性を担保する上で重要であることから、座学、デバイストレーニング等の教育プログラムの実施を承認条件として付すことが妥当であると判断した。

(9) 製造販売後調査等について

申請者は、調査予定症例数を 300 例とし、海外臨床試験において死亡に至った本品との因果関係が否定できない有害事象として、肝不全、肝膿瘍、敗血症等が発現していること

から、重点調査事項を有害事象の発現状況（肝不全、肝膿瘍、敗血症）として、本品の市販後調査を行うと説明した。

総合機構は、以下のように考える。

海外臨床試験の成績は、すべて本品に抗悪性腫瘍薬を含浸させて使用したものであり、肝動脈塞栓療法に本品が使用された症例は本邦の■例に限られている。したがって、本品の教育訓練を受講した医師による適正使用及び安全性の確認を行い、注意喚起の追加や教育訓練の内容の変更等の必要性について検討することが重要であり、製造販売後調査の登録開始後、調査予定症例数のうち一定の症例数のデータが得られるまでは全例調査とし、その後予定症例数までの成績を収集することが適切であると考ええる。重点調査事項を有害事象の発現状況（肝不全、肝膿瘍、敗血症）とすることに特段の異論はなく、細部にわたる検討は必要であるものの、提出された計画案の骨子については概ね妥当と判断した。

（10）専門協議の結果及び対応

専門協議において、専門委員より、本品の臨床的位置付けについて、本品を薬剤含浸が可能な血管内塞栓材として開発を進めるのであれば、この使用方法による医薬品の開発及び評価も併せて前向きに検証を行う必要があるが、肝動脈塞栓術としての位置付けであれば、治療の選択肢が増え、臨床的に意義があるとの意見が出された。また、本品を用いた塞栓術では、腫瘍内部の血管を永久塞栓物質で充満させ、腫瘍血流を遮断することが可能となるため、臨床的に意義があるとの意見等も出された。

海外臨床試験成績の外挿性については、肝細胞癌の原因に国内外で違いが見られるが、当該要因により肝動脈塞栓療法の効果が異なることはないため、海外データの外挿は可能であるとの意見が出された。

臨床試験デザイン、並びに本品の有効性及び安全性の評価の妥当性については、提出された海外臨床試験データは抗悪性腫瘍薬を含浸させた本品の有用性を検証する目的であることから、肝動脈塞栓術に用いる塞栓材の評価として適切であるとは言えないものの、ミニブタを用いた非臨床試験で本品単体での塞栓性能が示されていること、含浸による本品の粒子径の変化は小さく、含浸の有無で塞栓性能に違いはないと考えられることから、本品の臨床的塞栓性能は海外臨床試験から評価可能と考えられるとの意見が出された。また、本品は含浸により粒子サイズが小さくなり、硬度が高くなる性質があるにも関わらず、含浸させていない本品に関する臨床データは皆無であり、含浸の有無が本品の塞栓性能や安全性に及ぼす影響についての明確な客観的根拠がないことから、臨床試験を実施して確認すべきでとの意見も出された。

以上の議論を踏まえ、総合機構は、本品は本邦では初めての血管塞栓用ビーズであり、従来本邦で用いられてきたゼラチン粒と特徴が大きく異なることから、本品を肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法に用いたときの有効性及び安全性の確認並びに操作において留

意すべき点を市販後のトレーニングに反映できるように、少数例の臨床試験の実施が必要であると判断した。

総合機構は、含浸による硬度の違いがどの程度臨床的に寄与するのか、その評価について臨床試験の実施も含めて申請者に検討するよう求めたところ、申請者は、含浸なしの本品を■例の肝細胞癌患者に対して使用した時の臨床試験成績及び本品と抗癌剤（エピルビン）を混和した際の粒子径と硬さ（圧縮力）の変化に関する非臨床試験成績を追加提出し、含浸の有無による本品の硬度の違いが塞栓性能に大きく影響せず、本品の有効性及び安全性は海外臨床試験成績と同様の傾向であり、特段の問題は見られない旨説明した。

総合機構は、少数例ではあるものの肝細胞癌患者に対する塞栓療法において、本品単体の有効性及び安全性は、含浸させた本品と比較して大きな差はなく、申請者による含浸の有無による塞栓性能への影響に関する非臨床試験成績に基づく説明も踏まえると、海外臨床試験成績に基づき本品単体の有効性及び安全性について一定の評価はできると判断した。この総合機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門協議において、市販後におけるトレーニング及び製造販売後調査について議論が行われた。専門委員より、ビーズの使用には一定の習熟が必要であり、これはゼラチン粒子の使用の習熟度とは異なることから、市販後の全例調査はもちろん、各施設の導入に当たっては施設の責任医師にハンズオンや経験施設での研修、あるいは使用経験者を招聘しての指導などを義務づける必要があるとの意見が出され、総合機構の対応は専門委員に支持された。

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及び総合機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法に使用される血管内塞栓材であり、本品の有効性及び安全性に関する臨床評価として、抗悪性腫瘍薬であるドキソルビンを含浸させた本品を使用した海外臨床試験成績が提出された。本品の審査における主な論点は、(1)本品の有効性について、(2)本品の安全性について、であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

- (1) 本品の肝動脈塞栓療法における有効性は、①CA1008 試験の成績から、ドキソルビンを含浸させた本品の腫瘍縮小効果及び塞栓性能は既存の塞栓材と比較して劣っている

とは言えないこと、②本品と薬剤を混和した際の本品の粒子径変化及び粒子の硬さ（圧縮力）の変化について検討した非臨床試験及び国内の■例の肝細胞癌患者に対して本品単体を使用した追加臨床試験から、ドキソルビシンの含浸の有無により、臨床評価に影響を与える程の塞栓性能の違いはないと考えられること、③過去の文献から、肝動脈化学塞栓療法による腫瘍縮小効果は、主に塞栓材による阻血効果によるものと考えられていること、④肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法が肝癌診療ガイドライン等でも明記されているように確立した治療方法であること等から、臨床試験で本品単体の有効性について検証は行われていないものの、既存の塞栓材に劣らないものと判断した。

- (2) 本品の肝動脈塞栓療法における安全性については、①ドキソルビシンを含浸させたときの本品の安全性は、対照群の部分集団解析において、本品群と対照群のスポンジジェル以外の塞栓材（マイクロスフィア、PVA 粒子）群の有害事象は同様の傾向を示していること、②追加提出された国内■例の肝細胞癌患者に本品を用いて肝動脈塞栓療法を実施した臨床試験においても、本品の不具合及び有害事象は抗悪性腫瘍薬を含浸させた時と比べて特段異なる事象は見られなかったことから、本品単体による塞栓又は抗悪性腫瘍薬を注入した後に本品で塞栓した場合、海外臨床試験でみられた以上にリスクが高まることはないとする。しかしながら、本品が他臓器に流入した場合、梗塞、臓器不全等を引き起こす可能性があることから、本品は既存の塞栓材とは血管内の挙動が異なる可能性があることに留意した上で、緊急時の十分な対応ができる医療施設において使用する必要があることを添付文書で注意喚起し、講習等において、本品の使用方法について十分に指導を行う必要があると判断した。

以上(1)～(2)及び本品は本邦初の血管内塞栓ビーズであることを踏まえ、本品が本邦へ導入された際は、使用者が本品による治療について十分な医学的知識を有し、その使用方法について十分理解し習熟していることが必要であるため、トレーニングが十分かつ適切に行われることが重要であると考えことから、承認条件 1 及び 2 を付することが妥当と判断した。また、海外臨床試験においても本品単体での安全性について確定的な試験成績が得られていないこと、国内臨床試験は少数例に対して実施されたものであり、日本人への本品の使用経験も少ないことから、本品の教育訓練を受講した医師による適正使用及び安全性の確認を行い、注意喚起の追加や教育訓練の内容の変更等の必要性について検討することが重要であると考えことから、承認条件 3 を付することが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の承認条件を付したうえで、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

【使用目的、効能又は効果】

肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法

承認条件

1. 肝動脈塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

なお、本品は新性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) 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会編，第18回全国原発性肝癌追跡調査報告，大阪：日本肝癌研究会事務局；2009年。
- 2) 日本肝臓学会編，科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版，東京：金原出版；2009年。
- 3) 第10回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会議事録，厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/01/txt/s0116-1.txt>)
- 4) Cleq JS. L-929 cell Under Hyperosmotic Conditions: Volume Changes. *J cell Physiol.* 1986;129(3):367-74.
- 5) Velasco IT et al. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am. J Physiol.* 1980;239(5):H664-73.
- 6) Yasuhara A et al. Effects of hyperosmolality on the central nervous system and intracranial hemorrhage. *Brain Dev.* 1982;4(5):353-60.

- 7) 日高国幸ら. 血管内治療における球状塞栓物質の材料特性. 日本機器学会 2009 年度年次大会講演文集 (6) [No.9-1]:201-2
- 8) Llovet JM et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
- 9) Takayasu K et al. Liver Cancer Study Group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. 2006;131:461-9.
- 10) Cammà C et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002;224:47-54.
- 11) Marelli L et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:6-25.
- 12) Kawai S et al. The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. Prospective and randomized trial of lipiodol-transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). *Semin Oncol*. 1997;24(2 Suppl 6): 38-45.
- 13) 日本肝臓学会編, 臨床・病理原発性肝臓取扱い規約 2009 年 6 月第 5 版補訂版, 東京: 金原出版; 2009 年.
- 14) Malagari K et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:541-51.
- 15) 日本肝臓学会編, 肝臓診療マニュアル第 2 版, 東京: 医学書院, 2010 年
- 16) Brown KT. Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40-12- μ m tris acylgelatin microspheres. *Journal of Vascular Interventional Radiology* 2004;15:197-200.