

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] 血管内塞栓促進用補綴材  
[販 売 名] ヒストアクリル  
[申 請 者] ビー・ブラウンエースクラップ株式会社  
[申 請 日] 平成 24 年 9 月 27 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。

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. 胃静脈瘤治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療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、本品を用いた治療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 ]: 血管内塞栓促進用補綴材

[ 販 売 名 ]: ヒストアクリル

[ 申 請 者 ]: ビー・ブラウンエースクラップ株式会社

[ 申 請 年 月 日 ]: 平成 24 年 9 月 27 日

[ 特 記 事 項 ]: 優先審査品目

[ 審 査 担 当 部 ]: 医療機器審査第二部

## 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 ]: 血管内塞栓促進用補綴材

[ 販売名 ]: ヒストアクリル

[ 申請者 ]: ビー・ブラウンエースクラップ株式会社

[ 申請年月日 ]: 平成 24 年 9 月 27 日

### 審査結果

「ヒストアクリル」(以下、「本品」という。)は、胃静脈瘤に対する内視鏡的血管塞栓療法を行うために注入する塞栓材である。本品の原材料は n-ブチル-2-シアノアクリレート (N-butyl-2-cyanoacrylate, 以下、「NBCA」という。)であり、血液中のヒドロキシルイオンと反応することにより重合し、硬化する特性を持つ。術者は、本品を単独もしくは適量の造影剤と混和した後に、経内視鏡的に静脈瘤内に注入することにより止血を達成する。なお、本品は、1986 年より現在に至るまで本邦において皮膚用接着剤(クラス I)として製造販売されている。

非臨床試験として、安全性、性能及び安定性等に関する資料が提出され、生物学的安全性試験において一部毒性が確認されたものの、適応となる病態が重篤であること、既に本品が臨床現場において多く使用される中で、毒性に起因する大きな問題は認められていないことから、当該毒性に関するリスクは許容可能な範囲であると考えた。

臨床評価として、本品が既に国内外で内視鏡的血管塞栓材として使用されている現状に鑑み、提出された胃静脈瘤治療に関する各国ガイドライン、海外文献、国内文献を元に評価を行った。有効性については、本品を用いた治療における初期止血率について、海外レビュー文献等においては 58~100%、日本門脈圧亢進症学会が実施した後ろ向き使用実態調査結果においても、治療後 3 日目における出血率は 4.1%と良好な治療成績を示していることから、内視鏡的血管塞栓材としての有効性は認められると判断した。安全性については、提出された全ての文献から抽出された有害事象について、安全性上許容できないリスクはないものの、使用量、注入回数、注入速度等の手技に起因する他臓器(門脈、脾臓、脳血管、肺等)の塞栓・梗塞等の有害事象も報告されていることから、本品の適応や有効性及

び安全性を十分に理解し、有害事象発生時に速やかに適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで本品による治療が適切と判断される患者に使用される必要があると考え、以下の承認条件を付すこととした。

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、次の条件を付した上で、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。

#### 使用目的

胃静脈瘤の内視鏡的血管塞栓材料として用いる

#### 承認条件

1. 胃静脈瘤治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療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、本品を用いた治療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。

以上

## 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 ]: 血管内塞栓促進用補綴材

[ 販 売 名 ]: ヒストアクリル

[ 申 請 者 ]: ビー・ブラウンエースクラップ株式会社

[ 申 請 年 月 日 ]: 平成 24 年 9 月 27 日

[ 申 請 時 の 使 用 目 的 ]: 胃静脈瘤の内視鏡的硬化療法

[ 特 記 事 項 ]: 優先審査品目

### 2. 審議品目の概要

本品は、胃静脈瘤に対する内視鏡的塞栓療法を行うために注入する塞栓材である。本品の原材料は n-ブチル-2-シアノアクリレート (N-butyl-2-cyanoacrylate, 以下、「NBCA」という。) であり、血管へ注入されると、血液中のヒドロキシルイオンと反応することにより重合し、硬化する特性を持つ。術者は、本品を単独もしくは適量の造影剤と混和した後に経内視鏡的に静脈瘤内に注入する。なお、本品は、現在本邦において皮膚用接着剤 (クラス I) として製造販売されているが、今般、胃静脈瘤に対する適応を新たに取得する目的でビー・ブラウンエースクラップ株式会社より承認申請がなされた。



図 1 本品外観図 (青色)

### 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略は、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】

食道・胃静脈瘤は、門脈圧亢進症において門脈-大循環系の側副血行路として発生する。門脈圧亢進症の原因疾患は、肝硬変、肝癌の門脈浸潤や動脈門脈瘻等があるが、中でも肝硬変によるものが圧倒的に多い。門脈圧亢進症に伴い発生した食道・胃静脈瘤は、一度出血すれば高い確率で死に至ることが知られている。食道静脈瘤の初回出血の死亡率は 30% であると報告されている<sup>1</sup>。一方、胃静脈瘤は、食道静脈瘤よりも罹患率は低いものの、一旦出血すると食道静脈瘤よりも致死率が高いと言われており、文献によれば 45~55%と報告されている<sup>2,3</sup>。

食道・胃静脈瘤に対する治療法には、内視鏡治療、インターベンショナルラジオロジー (IVR) を応用した治療、外科治療と多くの選択肢があり、これらが単独または併用して行われている。疾患背景が同様であるものの、食道と胃では解剖学的特徴や血流状態などに差異があるため、食道静脈瘤と胃静脈瘤は、それぞれの病態に則して治療が選択される。出血性食道静脈瘤に対しては、バルーンによる圧迫止血や内視鏡的結紮術、内視鏡的硬化療法が選択される。一方、出血性胃静脈瘤に対しては、解剖学的にバルーン圧迫が困難であること、静脈径が大きい場合に内視鏡的結紮術が無効であること等の理由により、現在、主に内視鏡的血管塞栓術が選択されており、海外及び国内の臨床使用における有用性が複数報告されている。

内視鏡的血管塞栓療法は、経内視鏡的に静脈瘤へ注入針を穿刺し塞栓材を注入することにより、静脈瘤を塞栓する治療法である。注入塞栓材として、皮膚用接着剤を使用してきた経緯があり、食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン (消化器内視鏡ガイドライン第 3 版：医学書院刊 2006) において、内視鏡的血管塞栓療法は「Cyanoacrylate 系組織接着剤注入法」として紹介されている。代表的な塞栓材として、本品 (Histoacryl) と  $\alpha$ -cyanoacrylate monomer があり、それぞれ「Histoacryl 法」(以下、HA 法という) と「 $\alpha$ -cyanoacrylate monomer 法」(以下、CA 法という) と呼ばれている。

これまで適応外使用されていた本品については、臨床現場での使用実態と適応を整合させる必要性から、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 (第 6 回 2008 年 12 月 18 日開催) において選定され、本申請は優先審査に指定されている (平成 24 年 10 月 25 日薬食審査発 1025 第 3 号)。

また本品は、血管内で重合・硬化することによりその効果を発揮するが、注入における硬化速度を調整し、視認性を得る目的で、油性造影剤と混和して使用されてきた。同ガイドラインに示されているように、造影剤として医薬品の承認を得ている「リピオドール 480 注 10mL」(ゲルベ・ジャパン株式会社、承認番号：22300AMX00396、一般名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、以下「リピオドール」という。) と混合して使用されており、



Devices” (ASTM F 1980) に従った 2 年間相当の加速劣化後の包装材料を用いた微生物バリア特性試験の成績が提出された。

総合機構は、本品の有効性に関わる粘度、水分含有量、硬化時間、色、純度、接着力の各試験結果が、2 年経過後の検体においても規格に適合すること、及び 2 年経過後の包装材料が無菌性を維持することが示されたことから、本品の有効期間を 2 年と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：平成17年3月29日 厚生労働省告示 第122号、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に関する省令：平成16年12月17日 厚生労働省令 第169号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

### 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】

#### a. 物理的、化学的特性

物理的、化学的特性確認のため、原材料の化学分析結果が提出された。分析項目は、原材料受け入れ規格である、外観、色調、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX ( XXXXXXXXXX )、粘度、接着強度、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX であった。本品の原材料供給業者は XXXXXXXXXX 社及び XXXXXXXXXX の二社であり、それぞれの分析結果が提出された。各分析項目について、二社同一の原材料受け入れ規格が設定されており、全ての分析項目について当該規格に適合していることが示された。さらに、当該受け入れ規格に適合した原材料を用いた最終製品について、性能を裏付ける試験結果が提出された。総合機構は物理的、化学的特性については本品の品質を確保するために重要と考え、品目仕様に設定する必要性について申請者の見解を求めた。これに対し申請者は、物理的、化学的特性については原材料受け入れ時に確認していることから、原材料規格に設定すると回答した。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

#### b. 生物学的安全性

生物学的安全性試験は、二社から購入する原材料のうち、XXXXXXXXXX 社製の原材料を使用した製品について、ISO10993 シリーズに基づき細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、全身毒性試験、遺伝毒性試験、埋植試験、血液適合性試験の成績が提出された。本品は水に接触すると直ちに硬化する性質を有しているため、埋植試験以外の試験においては、あ



らかじめ[ ]を用いて硬化させたものが試験検体とされた。このうち、細胞毒性試験及び埋植試験については GLP に準拠しない試験であった。また、上記試験結果のうち細胞毒性試験では陽性、埋植試験では、軽度の炎症反応が認められたものの、それら以外の試験においては特記すべき異常は認められなかった。申請者より、埋植試験で認められた炎症反応については、軽度なものであり、回復傾向を示唆する所見が確認されていること、細胞毒性試験が陽性であったものの、感作性試験、急性全身毒性試験の投与部位の所見及び皮内反応試験において特段の問題は認められなかったこと、これまでの臨床使用において生物学的安全性に関連する不具合が報告されていないことから、本品の生物学的安全性には問題がないと説明された。

総合機構は、提出された生物学的安全性試験結果について、以下の通り評価した。

#### <細胞毒性試験>

本品は元来接着剤として開発されたものであることから、細胞膜を破壊し接着を行う原理に鑑み、本品がある程度の細胞毒性を示すことには必然性があると考えた。一方、本試験が IC50 を算出する試験系ではないこと、サンプル調製方法や抽出方法等に不明な点が多いこと等から、毒性の程度については評価に限界があると判断した。しかし、本品が、後述する埋植試験の評価において埋植時の炎症反応が一定の範囲内であるとの結果が確認でき、細胞毒性に起因する事象も含めて考察可能であること、本品が致死的な病態に使用され、本邦において適応外で既に多く使用されている実態等を踏まえ、改めて細胞毒性試験について GLP に準拠した試験を行わずとも、一定の評価が可能であると判断し、当該内容について添付文書において注意喚起することとした。

なお、総合機構は本品の毒性の程度については申請者として把握しておくべきと考え、試料の調製方法によるモノマー溶出量の違いについて試験を実施し、上記試験結果に対する考察を補完するとともに、結果に応じて適切に添付文書にて情報提供を行うよう指示し、申請者は了承した。

#### <埋植試験>

総合機構は、埋植試験が GLP に準拠しない試験であることに加え、対照物質として本邦未承認品の組織接着剤を選択していることから、当該試験のみから本品埋植時の安全性を考察できるとする妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本試験は、GLP に準拠しない試験であるものの、試験を実施した施設は GLP 施設として実績のある施設であり、ISO10993-6 に従って試験を実施している。試験結果の判定基準は対照群との相対評価ではなく、埋植後の組織を絶対的に評価し、0～4 のスコア化を行っていることから、それぞれの評価点は客観的評価とみなすことが可能である。本試験の対照物質は海外で使用前例のある NBCA を含む外科用接

着剤であり、同等の安全性が求められる物質である。本品及び対照物質の肉眼的観察及び組織学的観察の個別評価点は、同等の結果を示しており、炎症反応の代表的指標であるマクロファージ及び多核性巨細胞の浸潤、線維性の被包化及び血管新生はスコアが0～2で顕著な炎症反応は認められなかった。したがって、本試験により本品の埋植による局所刺激性は十分に評価できていると判断する。

総合機構は、申請者が追加提出した生物学的安全性評価に関する補完資料において、その他の皮膚用接着剤として国内又は海外において流通実績のあるシアノアクリレート系接着剤であるエチル基やメチル基、オクチル基を有するシアノアクリレートに比して本品の毒性が低いことが文献評価として認められることも踏まえ、上記の申請者の説明を了承し、改めて埋植試験をGLPに準拠した試験として行わずとも、本品の埋植時の安全性の評価は可能であると判断した。

#### <原材料供給業者及び色素有無の差異>

本品の原材料供給業者は■■■■であるにも関わらず、添付された生物学的安全性試験の検体は■■■■社製のもののみであった。総合機構は、■■■■製の本品の生物学的安全性について■■■■社製検体の試験結果をもって担保できると考える妥当性について説明を求めた。

申請者は、新たにそれぞれの製品に対する溶出物試験を実施し、その試験結果を追加提出した。各製品からの溶出物について、ガスクロマトグラフィによる分析が行われ、■■■■社製検体において■■■■製検体からは検出されなかったピークが0.2%検出された。なお、それぞれの2-シアノアクリル酸 n-ブチル純度は、■■■■社製検体が99.6%、■■■■製検体が100%であった。以上から、純度の低い方の検体において行われた生物学的安全性試験結果を、純度の高い■■■■製に外挿することは可能であると考えられる。

総合機構は上記の申請者の説明について了承した。また、本品には青色色素を混合したものと無色のものが存在するが、遺伝毒性試験においては、無色の製品で試験が行われていた。青色色素の生物学的安全性については吸収性縫合糸である自社既承認品「モノシン」(22100BZX00712000)及び「サフィール」(22100BZX00013000)において評価されていることから当該遺伝毒性試験の妥当性が申請者より説明され、総合機構はこれを了承した。

なお、本品は血管に注入する使用方法に鑑み、総合機構はエンドトキシン試験の実施を指示した。申請者は当該試験を実施し、試験結果が追加提出され、15EU/デバイス未満との結果を得た。

本試験は第十六改正日本薬局方の一般試験法「エンドトキシンの試験法」に準拠して実

施され、検出限界は 0.03EU/mL であった。本品は水に不溶であるため、検体の希釈にエタノールを用いたが、エタノールが試験系に与える影響を考慮し、1000 倍希釈液を試験液とした。その結果、本品当りに換算したエンドトキシン量は 15EU/デバイス未満となった。総合機構は、当該試験結果は検出限界として得られた値であることから、実際の値はそれよりも低い値であることが推定できること、また埋植医療機器として 15EU/デバイスという値が他の血管内埋植医療機器の規格値と比較して高値ではなかったことから、当該試験結果を了承した。

#### 【性能を裏付ける試験に関する資料】

性能を裏付ける資料として、品目仕様に設定されている外観及び化学分析（NBCA の含有量及び吸光度）、接着力、及び無菌性試験結果が提出された。設定された試験項目は、皮膚用接着剤として使用されている既届出品の品質管理工程において実施されている試験であることが説明され、すべての試験項目について規格を満たすことが確認された。既届出品と同一物を臨床使用した文献が後述する臨床評価に関する資料において多数確認できること、また後述する使用方法を裏付ける試験として提出されたウサギを用いた止血性能試験において、当該規格に適合した製品が性能を発揮することが確認されたことに鑑み、総合機構は性能を裏付ける試験に関する資料に関して了承した。

#### 【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資料として、前記「ホ,性能に関する資料」の【性能を裏付ける試験に関する資料】における接着性試験の試験結果、後記【使用方法を裏付ける試験に関する資料】におけるウサギを用いた止血性能試験の試験結果及び【臨床評価に関する資料】が提出され、本品の止血性能が説明された。

#### 【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品は、現在適応外にて造影剤であるリピオドールと混合して使用されているため、総合機構は本品とリピオドールを混合した際の止血性能について確認する試験の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本品とリピオドールを推奨濃度（本品の濃度：62.5%及び 75%）において混合し、ウサギを用いた止血性能を確認する試験を実施し、いずれの濃度においても 1 秒以下で止血が完了することを示す試験結果を提出した。

総合機構は、申請者より提出された試験結果に鑑み、使用方法を裏付ける資料について了承した。

#### 【臨床評価に関する資料】

本品の臨床評価に関する資料として、胃静脈瘤に関する各国のガイドライン及び、国内

外における HA 法に関する文献が提出された (表 1、2)。

海外文献検索は、以下のように行われた。データベース MEDLINE から「histoacryl」「gastric varices」のキーワード検索により、163 文献が抽出された。そのうち、抄録又は本文の確認により、関連性の乏しい文献及び重複文献が除外され、本品の臨床使用の結果に基づく具体的な評価について記載されている文献として 110 文献が抽出された。これらの文献に対し、Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (2009) に従い、エビデンスレベルに応じた重み付けが行われた。その結果、レベル 1a (RCT のシステマティックレビュー) 及び 1c (治療群以外が全て死亡している場合、または治療群は全て生存している場合) に分類される文献は存在せず、1b (信頼性区間の狭い個々の RCT) 及び 2a (コホート研究のシステマティックレビュー) のうち、HA 法と他の治療法を比較した文献が評価文献として抽出された。

国内文献については、国内医学論文情報データベース (医中誌 Web) から「histoacryl」「gastric varices」「内視鏡」のキーワードで 71 文献が検索され、重複・非関連文献の除外により 47 文献が抽出された。これらの文献に対し、海外文献と同様の重み付けを実施したところ、海外文献の評価文献と同等レベルに分類される文献は存在しなかった。国内コホート調査は、レベル 2b (個々のコホート研究) であるものの、本邦における治療実態を示す文献であると考えられるため、評価文献として採用された。

表 1 各国のガイドライン

	学会	ガイドライン	引用
米国	ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)	ASGE Guideline: the Role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated 2005	GI Endoscopy 2005
英国	BSG (British Society of Gastroenterology)	UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients.	Gut 2000
日本	日本消化器内視鏡学会	食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン	消化器内視鏡ガイドライン第3版

表 2 臨床評価に用いた文献リスト

No	著者	要題	掲載誌	エビデンスのレベル分類
G-68	Tan PG, Hou MG, Lin HC, et al	A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation.	Hepatology; 2006, 43(4):69	1b
G-98	Sarin SK, Jain AK, Jain M, et al	A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices.	Am J Gastroenterol; 2002, 97(4):10	1b
G-104	Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al	A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices.	Hepatology; 2001, 33(5):1	1b
G-48	Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G.	Injection therapies for variceal bleeding disorders of the GI tract.	Gastrointest Endosc; 2008.67(2):31	2a
J-3	村島直哉、渡辺勲史、太田正之、他	全国コホート調査に基づく出血性胃噴門胃隆部・胃穹隆部静脈瘤に対する各種治療法の治療効果	日本門脈圧亢進症学会雑誌; 2010, 16巻3号(1344-8447)	2b

提出されたガイドラインは、米国、英国及び本邦の消化器内視鏡学会・消化器病学会等から発出されている食道・胃静脈瘤治療に関するものである。海外のガイドラインにおいては、胃静脈瘤の治療法として、内視鏡的結紮術、内視鏡的硬化療法、内視鏡的血管塞栓

療法などが挙げられているものの、治療の有効性と優位性の比較に関して結論を導くことは困難であるとされている。一方、本邦のガイドラインの治療選択フロー図においては、HA法は孤立性胃静脈瘤の出血例に対する第一選択のひとつとして、また待機・予防例に対して高度肝障害があった場合の第一選択として記載されている。

臨床評価に抽出された文献についての概要は以下の通りである。なお本報告書では、以下、文中及び表中での胃静脈瘤の表記として、出血例・出血既往例・未出血例の3つに分類して記載を行った。

出血例は、急性出血を来した症例であり、内視鏡観察時に出血が確認された活動性出血例と、観察時に出血が止まっていた非活動性出血例の2つを含む。出血既往例は、過去に胃静脈瘤からの出血既往を有するものである。未出血例は、過去に出血既往のないものである。なお、以下の文献において、止血率は、出血例のうち活動性出血例を対象とし、再出血率は処置施行した全例を対象として解析されている。

エビデンス分類1bの文献G-68、98、104の結果を表3にまとめた。

表3 文献G-68、98、104の結果概要

文献	適応、治療法、症例数		止血(率)	再出血(率)	死亡(率)		
G-68	HA法:49例	出血(活動性)	15	14/15 (93.3%)	11/49 (22.4%)	27/49 (55.1%)	
		出血(非活動性)	34				
	結紮術:48例	出血(活動性)	15	14/15 (93.3%)	21/48 (43.8%)	33/49 (67.3%)	
		出血(非活動性)	33				
G-98	HA法:20例	出血	9	8/9 (89%)	2/9 (22%)	1/9 (11%)	
		出血既往	11		3/11 (27%)	1/11 (9%)	
	硬化療法:17例	出血	8	5/8 (62%)	2/8 (25%)	2/8 (25%)	
		出血既往	9		3/9 (33%)	3/9 (33%)	
	手術	HA法	出血	1			
		硬化療法	出血	4			
・救済手術: 内視鏡手術後の急性出血又は再出血の初期止血に失敗した場合に実施。 ・死亡率: 出血関連死亡率							
G-104	HA法:31例	出血(活動性)	15	13/15 (87%)	9/29 (31%)	9/31 (29%) 出血関連死:4	
		出血(非活動性)	16				
	結紮術:29例	出血(活動性)	11	5/11* (45%)	14/26 (54%)	14/29 (48%) 出血関連死:9	
		出血(非活動性)	18				
*結紮術の急性出血例で初期止血できなかった1人は、ヒスタクリルにて止血。							

#### <G-68>

出血性胃静脈瘤に対する HA 法と内視鏡的結紮術との止血率を、前向き・無作為割り付けで比較した試験の文献である。本試験では、出血性胃静脈瘤として、活動性出血例と非活動性出血例を対象としている。

この試験において、HA 群 49 例と結紮群 48 例が比較・解析された（平均観察期間：HA 群 681 日/ 結紮群 611 日）。活動性出血の止血率は、両群 93.3%と有意な差異は認められなかった。全治療例における再出血率は、HA 群 22.4%、結紮群 43.8%であり、HA 群において有意に再出血率が低かった（ $p=0.044$ ）。全生存期間に関して両群間に有意差はなかったが、死亡原因はほとんど原疾患による肝不全であった。無再出血生存期間は HA 群で有意に良好であった（ $p=0.014$ ）。なお、合併症の発生・事象内容に関して、両群間に有意差は認められなかった（表 5-1）。

#### <G-98>

弧立性胃静脈瘤に対する HA 法とアルコール注入内視鏡的硬化療法を、前向き・無作為割り付けで比較した試験の文献である。本試験では、出血性胃静脈瘤と出血既往例を対象としている。

この試験において、HA 群 20 例と硬化療法群 17 例が比較・解析された（平均観察期間 15.4 ヶ月）。出血例における止血率は、HA 群 89%（9 例中 8 例）、硬化療法群 62%（8 例中 5 例）であり、両群間で有意差はないものの、HA 群で良好な傾向にあった。また、再出血率、生存に関して両群に有意差はなかった。出血既往例に関して、再出血率、生存に関して両群に有意差はなかった。なお、合併症の発生・事象内容に関して、両群間に有意差は認められなかった（表 5-2）。

#### <G-104>

出血性胃静脈瘤に対する HA 法と内視鏡的結紮術を前向き・無作為割り付けで比較した試験の文献である。本試験では、出血性胃静脈瘤として、活動性出血例と非活動性出血例を対象としている。

この試験において、HA 群 31 例と結紮群 29 例が比較・解析された（観察期間記載なし）。活動性出血例における止血達成率は、HA 群 87%、結紮群 45%で、HA 群で有意に良好であった（ $p=0.03$ ）。再出血率は、HA 群 31%、結紮群 54%であり、HA 群において有意に再出血率が低かった（ $p<0.05$ ）。全生存期間は、HA 群で有意に良好であり（ $p=0.05$ ）、出血関連死は、有意ではないものの HA 群で低い傾向にあった。なお、合併症に関しては、重篤な合併症は結紮群で高い頻度で認められた（表 5-3）。

<G-48>

食道静脈瘤、胃静脈瘤、直腸静脈瘤に関するレビューである。PUBMED データベースより、key word 「endoscopic infection」「gastrointestinal bleeding」「varices」（期間：2006年3月以前）として検索し、英国の教科書である Evidence based gastroenterology and hepatology (London, BMJ Books; 1999)による分類を元にエビデンスレベルを分類し、それぞれの静脈瘤に対する治療法及び治療効果についてレビューを行った結果が示された（表4）。

胃静脈瘤の治療法として、内視鏡的硬化療法、HA法、トロンビン注入法やフィブリン糊注入法などを挙げているが、治療間の有効性比較に関する明確な言及はなく、さらなる研究が必要であると論じている。

HA法に関して、臨床試験および症例報告を含めて14文献を引用している。これらによるHA法の治療成績は、止血率58～100%、再出血率0～40%であり、報告成績に若干の幅を有している。合併症に関しては、他の治療法と頻度は同程度であったとしている。また、HA法の治療性質上、特有の有害事象として、早期硬化による注入針の固定・膿瘍形成・塞栓症・腹腔内漏出等を挙げている。

表4 文献G-48 胃静脈瘤治療における治療成績及びエビデンスレベル分類のまとめ

	初期止血率(%)	再出血率(%)	エビデンスレベル分類
硬化療法	52-67	25-43	A
HA法	58-100	0-40	A
2-octyl-cyanoacrylate	100	4	B
トロンビン注入固定法	75	25	B
フィブリン糊注入固定法	70-93	0-26	B

<J-3>

全国31施設（期間；2004年～2008年）における胃静脈瘤のうち、出血中あるいは1年以内の出血既往例についての国内調査結果を示す文献である。

症例数338例（平均観察期間556日）を初回治療別に分類し、治療効果の評価、合併症の集計が行われた。初回治療内訳は、内視鏡的血管塞栓療法170例、内視鏡的硬化療法10例、クリッピング法12例、内視鏡的結紮術36例、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術45例、バルーン止血法34例、内科的治療31例であった。初回治療としては、内視鏡的血管塞栓療法が50.3%と最も高い頻度で行われていた。

内視鏡的血管塞栓療法170例の内訳は、HA法83例、CA法50例、その他（不明・併用等）37例であった。HA法83例の治療成績は、その後に追加治療した症例も含めて、再出血率10.1%であった。

多くの症例において初回治療後に別の治療が追加されているため、各治療成績の直接的な比較は困難であった。少数例であるものの、各治療法単独で治療された症例に限定して比較した場合、HA法単独49例における治療成績は、治療後3日目における出血率は4.1%、

観察期間内における再出血率 12.2%であり、クリッピング法（6例中5例：83.3%）、内視鏡的結紮術（13例中4例：30.8%）、止血バルーン法（8例中3例：37.5%）と比較して良好な結果であった。

安全性評価については、評価文献の有害事象（表5）に加えて、全ての文献（海外110文献、国内47文献）から有害事象を抽出した。

表5 評価文献における有害事象リスト

1) 文献 G-68 における有害事象

	HA法 (n=49)	結紮術 (n=48)
合併症	11	11
術後感染		
肺炎	0	1
細菌性腹膜炎	1	1
尿路感染症	1	1
敗血症	1	1
発熱と白血球増加	7	7
門脈血栓症	1	0

2) 文献 G-98 における有害事象

合併症	HA法 (n=20)	硬化療法 (n=17)
潰瘍	13 (65%)	14 (82%)
発熱	7 (35%)	9 (53%)
胸・腹部痛	5 (25%)	6 (35%)
嚥下困難	2 (10%)	4 (24%)

3) 文献 G-104 における有害事象

	HA法 (n=31)	結紮術 (n=29)
合併症	6 (19%)	11 (38%)
胃静脈瘤上の巨大潰瘍	2* (6%)	0 (0%)
胃静脈瘤潰瘍からの出血	2* (6%)	8 (28%)
突発性細菌性腹膜炎	1	1
脳血管障害	1	0
菌血症	2	2
死亡	9 (29%)	14 (48%)
肝不全	3	3
食道静脈瘤出血	1	0
胃静脈瘤出血	2	7
脳血管障害	1	0
潰瘍出血	1	2
敗血症	1	2

\*2例は同一患者



上記以外の文献より抽出された HA 法の有害事象は、発熱、肝機能障害、肝不全、胃壁膿瘍、胃周囲膿瘍、副腎膿瘍、細菌性腹膜炎、腸間膜血腫、腹腔内出血、腹水、尿路感染、誤嚥性肺炎、胸水、血栓塞栓症、脳梗塞、脾梗塞、門脈梗塞、注入針の固定であった。

以上の有害事象をまとめると、原疾患に関連するものとして、肝不全、腹水が挙げられた。本品との因果関係を否定できないものとして、潰瘍、感染症、血栓塞栓症、出血、発熱、肝機能障害、誤嚥性肺炎、注入針の固定が挙げられた。

申請者は、以上の資料を用いて、本品の臨床評価について以下のように説明した。

胃静脈瘤に対する本品を用いた内視鏡的血管塞栓療法（HA 法）は、海外の胃静脈瘤に関する治療ガイドラインにおいて治療法の一つとして紹介されており、本邦においても 2006 年「食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン」に記載されている。これらから、臨床現場において広く認識されている治療方法であると考えられる。また国内外において多くの臨床使用実績があることから、その臨床上的有効性、安全性は文献で十分に評価できると判断した。

有効性は、エビデンスレベルを考慮して国内外の複数の文献から評価を実施した。止血率、再出血率、長期生存成績を有効性評価項目として、検討を行った。

活動性出血例に対する HA 法の止血率は、前向き比較臨床試験（文献 G-68、98、104）において 87～93%、2008 年のレビュー文献（G-48）で 58～100%と報告されており、その成績には幅が認められた。一方、2010 年の国内コホート調査に報告された HA 法の治療後 3 日目における出血率は 4.1%であり、患者背景等の差異から直接比較は困難であるものの、現在の国内における止血に関する治療成績は、十分に良好であると考えられた。再出血率に関して、前向き比較試験における HA 法後の再出血率は 22～31%であり、2 文献において、HA 法は内視鏡的結紮術と比較して有意に再出血率が低かった。国内コホート調査においては、観察期間内の再出血率は 12.2%であり、良好な成績であると考えられた。

長期成績として、全生存期間について考察を行ったところ、HA 法は 1 文献において有意に良好であったが、その他の文献では有意な生存期間の延長は認められなかった。死因の多くは、肝不全等の原疾患に関連するものであったため、全生存期間により本品の長期生存成績を評価することは困難であると考えられた。

安全性に関しては、エビデンスレベルの低い文献も含めた全ての文献から有害事象を抽出した。そのうち、本品と因果関係が否定できない有害事象について考察を行った。内視鏡的結紮術等の他治療においても同様に認められた潰瘍、感染に対しては、治療後の食事管理や抗生剤の投与などの対応が必要と考えた。一方、本品特有の有害事象として認められた血管塞栓症や注入針の固定に対しては、手技等に起因するところが大きく、十分注意すべき重篤な有害事象であると考えた。

以上の有効性評価及び安全性評価から、胃静脈瘤に対する HA 法は、臨床的に十分に妥当性があると判断した。

総合機構は、本品について、提出された資料に基づいて臨床評価を行うことについて、1. 本品の適応について、2. 本品の使用方法について、3. 国内外文献による安全性評価、4. 長期成績を論点とし、専門協議の議論を踏まえ以下の通り評価した。

#### 1. 本品の適応について

本品の申請時の使用目的、効能又は効果は「胃静脈瘤の内視鏡的硬化療法」であり、出血及び出血既往例に加え、未出血例についての適応も含まれている。提出された文献は出血例及び出血既往例に対する止血及び再出血率を評価しているものが多く、出血既往例以外の未出血例についての知見がわずかであったことから、未出血胃静脈瘤における予防的治療を適応とする妥当性について、申請者の見解を求めた。

これに対し申請者より、未出血例に対する予防的治療に対する国内使用実態を裏付ける補完資料として、日本消化器内視鏡学会附置研究会である「食道胃静脈瘤治療のための内視鏡的病態生理研究会」が中心となって行った大規模アンケート調査結果が提出された（2007年、調査対象：過去5年）。調査対象全839症例中、出血例395例（47%）、出血既往例111例（13%）、予防例は333例（40%）であった。予防例333例における術前の胃静脈瘤の内視鏡的所見（大きさ、形状、色等）の詳細についての記載はなかったものの、予防と出血既往を含めた444例における内視鏡的血管塞栓療法の治療成績は、処置合併症3.2%、死亡0.5%であった。内視鏡的血管塞栓療法後の経過は、出血率3.2%であった。

また、未出血例に対する介入治療の妥当性を裏付ける補完資料として、肝硬変患者のうち出血既往なしの10mm以上の胃静脈瘤について、HA群/βブロッカー内服群/無治療群の3群に前向き・無作為割り付けで比較した試験の文献（2011年、Mishra SRら<sup>4</sup>）が提出された。当該試験の登録期間は2006～2009年、登録数は各群24例、観察期間中央値期間は26ヶ月であった。観察期間26ヶ月において、出血は、HA群3例/内服群16例/無治療群16例であり、HA群で有意に低いことが示された。また静脈瘤の大きさについては、HA群では全例消失したが、その他の群は約40%で増大傾向にあった。全生存率に関して各群で有意差は認められなかったが、無出血生存期間で比較するとHA群は無治療群に対して有意に良好であったとの結果が得られている。

総合機構は、追加で提出された補完資料より、国内において本品を用いた予防的治療がある程度実施されていること、10mm以上の出血既往のない胃静脈瘤に対するHAを用いた介入治療について有効性が認められるとする論文があることから、本品の適応において未

出血胃静脈瘤における予防的治療を積極的に除外することは適切ではないと考えた。また、予防的治療の対象は、介入治療の妥当性に鑑み、適切に選択される必要があるが、現時点では医師が個別に判断しており、十分な科学的エビデンスが得られていないと判断した。以上より、本品の適応を「胃静脈瘤に対する血管塞栓材として用いる」とした上で、添付文書の効能又は効果に関連する使用上の注意として「原則として、出血性又は出血既往のある胃静脈瘤に対して用いること」「本品を出血性又は出血既往例以外の胃静脈瘤へ使用した場合の有効性及び安全性については確認されていない」と記載することとした。また、本品の使用は、胃静脈瘤及びその内視鏡的治療に十分な知識、経験をもつ医師が適切に対象を選ぶ必要があると判断した。

## 2. 本品の使用方法について

本品をリピオドールと混合する混合比及び注入量については、注入回数、注入速度、瘤の性状、手技等により適宜変更されることから、総合機構は、現在本品が適応外で既で使用されている実態に鑑み、厳しく規定することは適切ではないと考えた。ただし、本品をリピオドールで薄めすぎた場合の肺塞栓リスク等、使用方法における注意喚起は適切に行う必要があると考えた。

以上のように、使用方法については、医師の適切な判断が必要不可欠であることから、本品の使用は胃静脈瘤及びその内視鏡治療に十分な知識、経験をもつ医師が行うこと、及び本品の適切な使用に関する教育訓練が必要と判断した。

## 3. 国内外文献による安全性評価

総合機構は、提出された国内外全ての文献から抽出された有害事象について、先に申請者が説明したように、他の手法でも確認されている一般的なものと本品特有のものに分けて考察することは適切であると考えた。一般的な有害事象として高頻度で認められた潰瘍（潰瘍出血を含む）、感染については、その管理の必要性について注意喚起することとした。一方、本品特有の有害事象として確認された他臓器（門脈、脾臓、脳血管、肺等）塞栓・梗塞及び早期硬化による注射針固定については、重篤な有害事象であり、特に本品とリピオドールとの混合比により発現する可能性が高い等手技による部分も大きいことから、前述のとおり、当該手技に習熟した医師が実施する等配慮した上で、その発現の可能性等について注意喚起を行うこととした。さらに、有害事象発生時に速やかに適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで本治療を行うことにより、当該リスクの低減化を図ることが可能と考えた。

## 4. 長期成績について

胃静脈瘤患者は肝硬変等の重篤な基礎疾患があること、出血例については救命救急措置

として実施され、本品を使用した施設における患者のフォローが難しいことから、本品を用いた治療の長期成績についての調査は制限がある。しかしながら、本品を用いた治療の長期成績については十分なエビデンスがなく、可能な限りの情報収集が必要と考え、製造販売後調査について死亡率、再出血率、使用方法等を重点調査項目として調査することとした。

#### 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、本品の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。

なお、本品によるリスクではないものの、本品と併用されている「リピオドールウルトラフルイド」(現販売名：リピオドール 480 注 10mL) について、その生産ロットにより早期重合するという事象が以前に確認され、原因は明確にはなっていないものの、本邦でも自主回収に至っていることを確認した。早期重合する不具合を踏まえ、本品とリピオドールを混合する際には、「注入前に、本品と溶解液(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル)を混合し、混合した時点で硬化していないこと等、性状を確認した上で注入すること。」を添付文書において注意喚起することとした。

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

製造方法に関する資料として、製造工程、製造施設、滅菌方法及び品質管理に関する情報の資料が提出された。

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。

#### 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判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、胃静脈瘤に対する内視鏡的塞栓療法を行うために注入する塞栓材である。非臨

床評価においては、生物学的安全性試験において、一部毒性は確認されたものの、適応となる病態が重篤であること、これまでに多くの臨床使用実績が国内外において確認でき、臨床使用において毒性に起因する大きな問題は認められていないことから、許容可能な範囲であると判断した。また、本品の臨床評価としては、胃静脈瘤治療に関する各国ガイドライン、国内外の文献調査結果をもとに臨床評価報告書が提出された。本品の審査における論点は、(1) 本品の適応について、(2) 本品の使用方法について、(3) 国内外文献による安全性評価、(4) 長期成績についてであった。以上の論点を含め、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

本品の適応について、出血例及び再出血リスクが高い出血既往例については、提出された資料より、有効性が認められる（初期止血率 58～100%）と判断した。一方、未出血胃静脈瘤に対する予防的治療については、その適切な適応範囲について明確でなく、得られた知見もわずかであったが、既に本邦である程度の使用経験が確認でき、出血既往がなくとも介入治療を行う妥当性を示す報告<sup>4</sup>もみられることから、本品の適応から当該治療を積極的に除外することは適切ではないと考えた。ただし、現時点で得られている本品の予防的治療に関するデータは限定的であることを踏まえ、添付文書において、原則は出血性又は出血既往例に用いること、出血性又は出血既往例以外の胃静脈瘤に対する有効性及び安全性は確認されていないことを注意喚起することが適切であると判断した。

本品の使用方法については、リピオドールとの混合比率及び注入量等について、医師が瘤の性状等に応じて適切に判断してきた実態があることから、厳しく規定することは適切ではないが、手技による肺塞栓リスク等の注意喚起は必要であると判断した。さらに、本品の使用については、胃静脈瘤の内視鏡治療に十分な知識、経験を持つ医師により行われる必要があるとともに、有害事象発生時も含めて適切な処置が可能な施設において本治療を実施することが必要であるため、後述の承認条件 1 及び 2 を付すことが必要であると判断した。

安全性評価において、高頻度で確認された感染、潰瘍及び本品特有の有害事象として確認された他臓器塞栓・梗塞等については、添付文書において注意喚起を行うことが必要であると判断した。さらに、本品は、有害事象発生時に速やかに適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで使用される必要があるため、後述の承認条件 1 及び 2 を付すことが必要であると判断した。

本品が使用される状況に鑑みて現在提出された資料で有効性及び安全性の評価は可能であるものの、本品を用いた治療の長期成績については提出された資料からは十分な考察が困難であったことから、製造販売後調査において死亡率、再出血率等の長期成績について調査することが必要であると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を次のとおりとし、以下のとおりの承認条件を付したうえで、本品を承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

胃静脈瘤の内視鏡的血管塞栓材料として用いる。

#### 承認条件

1. 胃静脈瘤治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療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、本品を用いた治療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。

なお、本品は高性能医療機器であることから、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。

以上

---

<sup>1</sup> Graham DY, Smith JL; The course of patients after variceal hemorrhage: Gastroenterology. 1981 80(4) 800-9

<sup>2</sup> Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, Iida T, Yokoyama M, Okumura M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. Hepatology 1997 25 307-12

<sup>3</sup> Trudeau W, Prindivile T. Endoscopic infection sclerosis in bleeding gastric varices: Gastrointestinal Endoscopy. 1986 32 264-8

<sup>4</sup> Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK; Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: A randomized controlled trial: 2011 J Hepatol. 2011 54 1161-7