

平成 25 年 5 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] エンボスフィア
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申 請 日] 平成 24 年 2 月 29 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 5 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. 動脈塞栓術及び対象疾患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 4 月 26 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] : エンボスフィア
- [申 請 者] : 日本化薬株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 24 年 2 月 29 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 25 年 4 月 26 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] : エンボスフィア

[申 請 者] : 日本化薬株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 24 年 2 月 29 日

審査結果

エンボスフィア（以下「本品」という。）は、多血性腫瘍（子宮筋腫を含む。）又は動静脈奇形を有する患者に対して動脈塞栓療法を行う際に用いる血管塞栓用ビーズで、アクリル系共重合体にブタ由来ゼラチンを含浸・コーティングした親水性、非吸収性の球状粒子である。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、物理的、化学的特性及び生物学的安全性などを含む性能に関する資料、製造方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の評価資料として、本邦で実施された多血性腫瘍及び動静脈奇形を対象とした国内臨床試験の成績と米国で実施された子宮筋腫を対象とした米国臨床試験の成績が提出された。多血性腫瘍及び動静脈奇形患者を対象とした国内臨床試験（多施設共同単群オープン試験）において、主要評価項目である技術的成功（標的血管の塞栓あるいは著明な血流低下: 標的血管の 90% 以上の腫瘍濃染の消失又は 50% 以上の血流の低下）の割合は 96.0%（24/25 例）、対象血管毎の技術的成功率は 98.2%（56/57 病変）と、本品の血管塞栓性能が良好であることが示唆された。本品との因果関係が否定できない死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。子宮筋腫を対象とした米国臨床試験では、月経出血、子宮筋腫関連症状（骨盤痛、骨盤不快感、排尿障害）及び QOL について子宮摘出術との比較評価が行われた。術後 6 ヶ月時点で、「50% 以上の月経出血スコアの低下」が 68.9% の患者に認められ、中程度以上の関連症状改善が認められた患者は、骨盤痛 77.7%（対照群 79.6%）、骨盤不快感 74.8%（対照群 73.5%）、排尿障害 62.1%（対照群 67.3%）であった。安全性については、治療に関連した有害事象は、本品群に有意に少なく（本品群 25.7%、対照群 48.0%）、追加治療を必要とした有害事象も本品群が少ない傾向（本品群 3.8%、対照群 12.0%）を示した。

国内外の治療ガイドラインにて動脈塞栓療法の臨床的位置づけが確立している肝細胞がんについては、少数例ではあるが国内臨床試験成績、海外の使用実績、文献等から、本品の塞栓性能は既存塞栓物質に劣るものではないと判断した。

肝細胞がん及び子宮筋腫を除く多血性腫瘍と動静脈奇形は、その病態も多様で、症例数も少なく、標準療法が確立されていない疾患もあることから、臨床試験による臨床的予後を検証することは困難である。しかし、国内外における文献報告などにより各疾患における動脈塞栓療法に一定の臨床的意義があると考えられ、主要評価項目を技術的成功とした本品の国内臨床試験成績と海外の文献報告等から、本品の動脈塞栓性能はあり、有効性はあると判断した。

子宮筋腫については、①米国臨床試験で設定された成功基準が達成されていないものの、一定の子宮筋腫に関連する症状緩和効果は得られており、重篤な有害事象の発現も認められていないこと、②国内臨床試験において、子宮筋腫は3例のみであったが、技術的成功率及び安全性に問題は認められていないことから、本品に有用性があると判断した。なお、動脈塞栓術が妊孕性に及ぼす影響については不明な点が多いことから、本品の適応から妊娠を希望する患者を除外することが妥当と判断した。また、動静脈奇形や子宮筋腫においては、本品を用いた治療の適応を判断する医師と、手技を行う医師の専門領域が異なることが想定されるため、学会の協力のもとに、関連する医療機関との適切な連携と本品の適正使用を遵守する必要があると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付した上で、以下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

多血性腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法

承認条件

1. 動脈塞栓術及び対象疾患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

平成 25 年 4 月 26 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]	エンボスフィア
[申 請 者]	日本化薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 2 月 29 日
[申 請 時 の 使 用 目 的]	多血性腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法

2. 審議品目の概要

「エンボスフィア」（以下「本品」という。）は、アクリル系共重合体にブタ由来ゼラチンを含浸及びコーティングした血管内塞栓材であり、親水性、非吸収性及び生体適合性を有する球状の粒子（図1）を生理食塩液中に分散させた状態で容量20 mLの注射筒に充てん後、ブリスター包装された状態で高圧蒸気滅菌されている（図2）。本品は、塞栓させる血管径に合わせて選択できるよう、5規格の粒子径（100～300 μm 、300～500 μm 、500～700 μm 、700～900 μm 、900～1,200 μm ）を揃えている。術者は、造影剤で希釈した本品粒子を、カテーテルを経由して血管内の目的の位置に注入することにより物理的に塞栓を形成させ、血流を遮断もしくは血流速度を調節する。本品は親水性で柔軟かつ滑らかな球状に設計され、凝集し難い特徴を有している。そのため、カテーテル内での詰まりを低減し、深部まで到達させることができる。

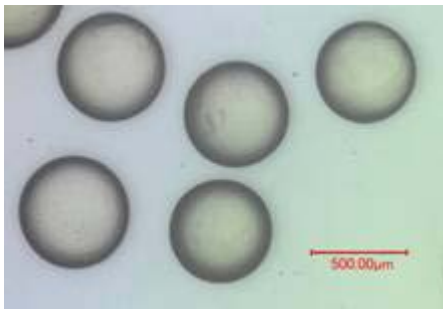


図 1. 粒子の外観
(粒子径 500-700 μm)



100-300 μm 300-500 μm 500-700 μm 700-900 μm 900-1200 μm

図 2. 粒子径規格とカラーコード

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

動脈塞栓療法とは動脈内に塞栓物質を詰めることで、血流を止める、又は弱める治療法であり、多血性腫瘍（肝細胞がん、転移性肝癌、腎細胞癌、平滑筋肉腫、子宮筋腫等）及び動静脈奇形（Arteriovenous malformation。以下「AVM」という。）を対象として、腫瘍の縮小・増悪抑制又は症状の緩和を主な治療目的とする。

多血性腫瘍は一般に発達した動脈血管を介して栄養を供給されているため、血管を塞栓し動脈血供給を途絶することにより、腫瘍が壊死・縮小し、まれに完全壊死にも至ることが知られている。本邦では、多血性腫瘍のうち、肝細胞がんについては、多孔性ゼラチン粒子である「ジェルパート」（承認番号：21700BZZ00029000）及び「ディーシー ビーズ」（承認番号：22500BZX00182000）が、転移性肝癌に対しては微小デンプン球であるスフレックス（承認番号：20600BZY01055000）が血管塞栓材として承認されているものの、その他の多血性腫瘍（腎細胞癌、平滑筋肉腫及び子宮筋腫など）に対しては、既承認の血管塞栓材が存在しないのが現状である。

AVM は、毛細血管を経ずに直接に動脈から静脈に血流が短絡する血管奇形の 1 つである。この短絡により血液循環動態に異常を来し、種々の機能障害、器質障害、発育障害等を惹起することもある。基本的治療は奇形部位の外科的切除であるが、存在部位の機能や外見を温存して AVM を完全切除することは難しい場合が多く、また再発も高頻度に認められる。動脈塞栓術は、一般的に根治を目的とするのではなく、異常な血流を遮断することにより、血液循環動態を正常化するとともに、周辺正常血管の血流を回復させ、疼痛や膨張などの症状を改善、又は外科的治療時の出血コントロールを目的として施行される。本邦では、金属コイル等が血流遮断を目的として承認されているが、粒子径の選択が可能な球状の血管塞栓材を用いることで、動静脈の短絡部分を確実に塞栓することが有用であると考えられている。

本邦で承認されている血管塞栓材は、血管の再疎通や粒子径の不揃いによる塞栓部位の調節困難等の課題を抱えているため、医療現場からの要望により、2009 年 1 月 16 日に開催された「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」において、本品を含む血管塞栓用ビーズが適応疾患の重篤性や医療上の有用性の観点から、多血性腫瘍及び AVM に対する安全でより効率的な血管塞栓材として早期導入すべき医療機器に指定さ

れている。

本品は、米国BioSphere Medical社において1980年代より球状血管塞栓材として設計・開発された。本邦では、2009年4月に日本化薬株式会社がBioSphere Medical社から本品の開発権を取得し、開発が行われ、今般、「多血性腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法」を適応として申請されたものである。

(2) 外国における使用状況

本品は、欧州では1997年5月に「子宮筋腫・髄膜腫を含む多血性腫瘍、AVM及び止血」を適応としてCEマークを取得し、米国では2000年4月に「AVM及び多血性腫瘍」を、2002年11月に「症候性子宮筋腫」を適応として510(k)認可K991549及びK021397を受け、欧州、米国とも「Embosphere Microspheres」の販売名で市販されている。

2013年4月現在、本品は米国及びEUを含む70ヵ国以上で市販されており、総販売数は■■■■本（2012年8月時点）である。

(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

2013年3月現在におけるFDAに報告された本品の有害事象発生率は■■■■%（38例／■■■■本）であり、主な不具合は、死亡：■■■■%（11件）、失明：■■■■%（5件）、片麻痺：■■■■%（3件）、心筋梗塞、神経損傷、発疹、腹痛：各■■■■%（各2件）であった。

死亡例11例のうち、詳細な情報が得られた5例における原因の内訳は、癌の進行による出血が原因と考えられる例が2例（肝細胞がん、髄膜腫／血管周囲細胞腫）、いずれかの動静脈シャントから静脈系に塞栓材が流入し、肺塞栓を起こした例が2例（肝動脈塞栓術を施行）、卵円孔開存例であったため右房から左房に塞栓材が流入し、心筋梗塞で死亡した例が1例（子宮筋腫、肺塞栓も併発）であった。

失明した症例5例は、いずれも脳・頭頸部領域の病変に対して塞栓術を施行した症例であり、塞栓対象は脳腫瘍、脳動静脈奇形、鼻血管線維腫、鼻動静脈奇形、鼻出血が各1例であった。心筋梗塞が発症した2例のうち、詳細な情報が得られた1例では、死亡には至らなかったが、肺動静脈奇形の症例に気管支動脈から塞栓し、肺静脈から心臓に塞栓材が流入し、心筋梗塞を発症したと思われる。目的の部位以外の動脈塞栓が生じた例として、上記以外に、頭頸部領域あるいは気管支動脈塞栓の際に発症した中枢神経系の障害による麻痺等の症状が5例、鼻出血の塞栓の際に発症した末梢神経症状（上顎神経麻痺）が1例、皮膚・粘膜の壊死等の症状が2例、臀部の紅疹が1例、子宮動脈塞栓の際の両側卵巣壊死が1例に認められた。

ロ. 仕様の設定に関する資料

[提出された資料の概略]

品目仕様として、外観・粒子容量、中間製品の粒子径分布、pH、イオン容量、残留モノ

マー、エンドトキシン、生物学的安全性及び無菌性の保証が設定された。

〔総合機構における審査の概略〕

総合機構は、カテーテルの通過性がよく、標的血管を選択的に塞栓できることが血管塞栓材の性能として重要と考え、これらの性能を担保する上での品目仕様の充足性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

粒子径分布は本品の塞栓性能に重要な特性であり、球状ではない本品粒子は本品の要求事項に合致しないことから、「本品の粒子径分布」と「中間製品の非球形粒子頻度」を品目仕様に追加設定する。本品の粒子径分布については、加速劣化させたサンプルを含む本品又は本品の中間製品で測定した粒子径を基に、指定の粒子径の範囲に含まれる粒子頻度を規格として設定した。中間製品の非球形粒子頻度については、非球形粒子として観察される粒子が融合した粒子、破損した粒子、粒子同士が密着した粒子のうち、密着した粒子は、分割し小さな粒子を生成する可能性があることから、この密着した粒子の頻度を規格値に設定することとした。

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を踏まえ、仕様の設定及び規格値の設定については妥当なものと考え、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料（添付資料ハ-1-1～8）

〔提出された資料の概略〕

安定性に関する資料として、実時間 24 ヶ月相当の加速試験（温度：58±2℃、湿度：50±10%RH、62 日間保存）と実時間保存試験（温度：22±2℃、湿度：なりゆき、光：遮光、24 ヶ月間保存）の試験成績、並びにブリスター包装の透明度及び注射筒の取り出しやすさについて改善するため、ブリスター包装を変更したことから、ブリスター包装について、実時間 20 ヶ月相当の加速試験（温度：58±2℃、湿度：50±10%RH、50 日間保存）及び実時間保存試験（温度：20±10℃、湿度：なりゆき、20 ヶ月間保存）の試験成績が提出された。さらに、注射筒からの水分蒸発を防いで有効期間を延長するために、注射筒の材質をポリカーボネート（以下「PC」という。）製からシクロオレフィン重合体（以下「COP」という。）製に変更したことから、変更後の本品及びその包装について、実時間 36 ヶ月相当の加速試験（温度：58±2℃、湿度：50±10%RH、光：遮光、97 日間保存）の試験成績が提出された。

本品（ブリスター包装変更前）を用いた加速試験及び実時間保存試験では、外観、粒子径分布、非球形粒子の頻度、粒子の容量、総容量、pH、吸光度、塩化物、遊離ゼラチン、残留モノマー、エンドトキシン、マウスの異常毒性、注射筒内の無菌性、注射筒外の無菌性、細菌バリア試験（多孔性材料表面）、細菌バリア試験（全包装）、シールの完全性、シ

ールの引き剥がし試験、バースト試験及びクリープ試験が実施された。その結果、加速試験及び実時間保存試験とともに総容量の減少及びゼラチンの遊離が認められた。

ブリスター包装変更後の本品を用いた実時間 20 ヶ月相当の加速試験及び実時間保存試験では、外観（プラスチックトレイの汚れ及び付着物、異物、不織布の穴や亀裂、プラスチックトレイの穴や亀裂、シーリングの開放箇所、シーリングのしわ、気泡、空洞、注射筒の着色）、注射筒外の無菌性、細菌バリア試験（多孔性材料表面）、細菌バリア試験（全包装）、シールの完全性、シールの引き剥がし試験、バースト試験及びクリープ試験が実施された。シール引き剥がし試験を除く全ての試験項目において、設定された規格に適合した。シールの引き剥がし試験については、最低値が規格から逸脱したが、経時的な劣化ではなくラベルを貼付することにより当該引き剥がし試験の最低強度が低下するためと考えられたこと、細菌バリア試験（多孔性材料表面）の値が変更前と同等であり、包装に求められる無菌性の保持には影響していなかったことから、問題ないと判断された。

注射筒材質の変更後の本品を用いた実時間 36 ヶ月相当の加速試験では、本品については外観（粒子、注射筒、シーリング、ブリスター包装）、粒子径分布、非球形粒子頻度、粒子容量、総容量、pH、吸光度、残留モノマー及びエンドトキシンが実施され、本品の包装については、外観（粒子、注射筒、シーリング、ブリスター包装）、シールの完全性試験、バースト試験、クリープ試験、シールの引き剥がし試験、注射筒外の無菌性、細菌バリア試験（多孔性材料表面）及び細菌バリア試験（全包装）が実施された。いずれの試験項目においても設定した規格/判定基準に適合する成績が得られた。

[総合機構における審査の概略]

総合機構は、「遊離ゼラチン」、「総容量」に設定された規格に不適合となったとしても本品の安定性に問題がないと判断した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品粒子表面にゼラチンをコーティングした目的は、粒子に親水性を持たせることにより、粒子同士の凝集を防ぐことである。製造後 19～40 ヶ月経過した本品を用いて、遊離ゼラチン濃度のワーストケースにおける本品のカテーテル通過性試験（詰まり、注入時圧力、抵抗性、粒子径、粒子形状）を実施した。その結果、全 6 サンプルのカテーテル通過性に問題は認められないことから、本品の有効期間（36 ヶ月）を通じてゼラチンに期待される本品粒子同士の凝集を防ぐ性能は担保されていると判断した。本品の総容量については、①本品は使用される前に造影剤と混合して総容量を増やして使用すること、②総容量の変化が塞栓術の手技に直接影響を与えないこと、③総容量が変化しても、pH、粒子径分布などの物理的・化学的性質やマウス異常毒性試験にも影響が無いことが安定性試験により確認されていることから、本試験で認められた分散液の減少は許容できると考える。

総合機構は、申請者の説明を妥当であると判断し、本品に関する安定性について審査した結果、有効期間を遮光保存下 36 ヶ月とする申請者の見解を了承した。

二. 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

[提出された資料の概略]

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。

[総合機構における審査の概略]

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

1) 物理的・化学的特性（添付資料ホ-1-1～5）

[提出された資料の概略]

物理的、化学的試験の試験項目として、PC製注射筒又はバイアルに充填された試験試料について、外観、中間製品の粒子径分布及び非球形粒子頻度、本品の粒子径分布及び非球形粒子頻度、粒子容量、総容量、pH、吸光度、塩化物、遊離たん白質（遊離ゼラチン）、残留モノマー、エンドトキシン、無菌性、不溶性微粒子、残留グルタルアルデヒド、イオン容量が設定された。また、注射筒の材質をCOP製に変更したため、注射筒充填工程以降の品質を確認する事を目的として、COP注射筒に充填された試験試料については、外観、粒子径分布及び非球形粒子頻度、粒子容量、総容量、pH、吸光度、残留モノマー、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性が設定された。仕様に設定された試験項目については、いずれも仕様を満たす成績が得られ、その他の試験項目についても問題はないと判断された。

[総合機構における審査の概略]

総合機構は、不溶性粒子試験において、光遮蔽粒子計数法で検出された多数の微粒子を、注射筒に塗布されたシリコーンオイルの混入によるアーチファクトであると説明していたことから、浮遊するシリコーンオイルが本品の安定性や性能に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

不溶性微粒子が観察されていないバイアルに充填されたエンボスフィアと本品の物理的・化学的特性には差異が認められておらず、本品を用いた設計検証試験において、本品の塞

栓性能及びカテーテル通過性に問題がないことが確認されているため、シリコーンオイル浮遊による本品の物理的・化学的安定性や性能への影響はないと考える。

総合機構は、申請者の見解を妥当であると判断し、本品の物理的・化学的特性に関する資料について了承した。

2) 生物学的安全性（添付資料ホ-1-6～19）

〔提出された資料の概略〕

生物学的安全性に関しては、本品は、全ての構成成分及び配合量が各粒子径仕様で同一であり、また本品の製造において■による粒子の■工程のみが異なっているだけで、他の全ての工程が各粒子径仕様で同一であることから、本品の生物学的安全性評価は径の大きさに依らずに評価可能であるとし、本品のいずれかの粒子径を代表例として ISO 10993-1 及び薬食機発 0301 第 20 号に基づき評価が行われた。本品を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、骨髄小核試験）、発熱性物質試験、埋植試験、及び血液適合性試験（全血凝固試験、*in vitro* 血液適合性試験、溶血性試験、補体活性化試験）が実施された。

亜急性毒性試験では、動物が一時的に脱水状態になるという異常事態が発生したが、試験結果の解析からその影響が限定的であることが確認され、また追加で行った同等の試験によっても本品の安全性が確認されたことから、亜急性毒性は十分に評価されていると申請者は説明している。本品粒子を 14 及び 84 日間ウサギの脊柱傍筋肉内に埋植した試験では、埋植部位での生物学的な反応は、陰性対照としたプラスチックを埋植した場合と変わらなかった。その他実施されたいずれの試験においても安全性に問題はないことが確認された。

〔総合機構における審査の概略〕

総合機構は、安定性試験において本品のコーティングに用いられたゼラチンの経時的な遊離が認められたことから、ゼラチンの安全性評価を求めた。

申請者は以下のように回答した。

一般的に精製ゼラチンは、ヒトの静脈内又は動脈内投与用医薬品の添加剤としても使用されている。また、本品の原材料に使用しているゼラチンは、医療機器製造販売承認申請書別紙 3-5 に記載の通り、ヒ素、水銀、鉛、真菌、細菌（大腸菌、黄色ブドウ球菌、サルモネラ菌）、ブタ由来ウイルス及び細胞毒性等について試験が行われ、全て規定値以下又は未検出であり、安全性に問題がないことが確認されている。また、ゼラチンの NOAEL（無毒性量：No Observed Adverse Effect Level）については、論文等の調査では確認できなかったが、マウスの最小毒性量は腹腔内投与で 700 mg/kg (Registry of Toxic Effects of Chemical

Substances : RTECS)、 ヒトでの精製ゼラチンの最大使用量 (1 日あたり) は、静脈内注射 200 mg、筋肉内注射 640 mg、皮下注射 2.5 mg (医薬品添加物事典 2007、日本医薬品添加剤協会編、薬事日報社) と報告されている。一方、本品の有効期間を通じての最大濃度は約 300 µg/mL、1 本当りの遊離ゼラチン量は 1mg と推定される。本品のゼラチンの仕込み量は 1 本当たり約 ■ mg であるが、製造工程においてグルタルアルデヒドにより架橋されているため、この量は短期間にはではなく、塞栓部位で徐々に溶出すると考えられる。したがって本品が投与された際の安全性を考慮する場合、粒子に含まれるゼラチンよりも粒子より遊離されたゼラチン量が重要である。仮に患者一人あたり本品 8 本 (国内臨床試験の最大使用本数) を使用した場合、本品 1 本あたりの遊離ゼラチン量の最大量を 1mg とし、血管内に注入される遊離ゼラチン量の最大量は 8 mg となる。これは精製ゼラチンの静脈内投与における 1 日あたりの最大使用量 200 mg より十分に低い値であり、ヒトへの安全性は担保されていると考える。さらに、本品の感作性試験及び安定性確認のための異常毒性否定試験では、遅延型アレルギー等の毒性は認められなかった。しかし、本品のゼラチンがヒトに対して抗体産生等、免疫系へ影響を及ぼす可能性は否定できないことから、添付文書の警告欄に「ゼラチン又はコラーゲンに対し過敏症の既往歴のある患者においてショック等のアナフィラキシー様症状が発現するおそれがある」と記載し、注意喚起することとする。

総合機構は、本品の製造工程で使用するグルタルアルデヒドについて、その残留量を踏まえた安全性の評価を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品の製造工程 (粒子形成工程) では、グルタルアルデヒドで架橋後に水素化ホウ素ナトリウムで処理し洗浄するため、グルタルアルデヒドは残存しないと考えられる。確認のために中間製品の残留グルタルアルデヒドを測定したところ、定量限界 1 ppm 未満であった。一方、ラットにグルタルアルデヒド 2 ppm 及び 10 ppm を 0.8 mL/kg で投与した毒性試験では全く影響が認められなかった。以上のことから、製造工程で使用するグルタルアルデヒドに関して安全性上特段の問題はないと考える。

総合機構は、本品の臨床最大使用予定量を明らかにし、各種生物学的安全性試験に用いた検体量が安全性を評価する上で十分な量であることの説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品の臨床最大使用予定量については、確定できないため、本品の現在までの使用実績における最大使用量を調査した。本品の国内臨床試験、国内論文、米国臨床試験及び海外の臨床使用実績における最大使用量は 0.64 mL/kg であり、また、臨床の使用濃度を添付文書から求めたところ、最大使用濃度は 0.1 mL/mL であった。本品に関して実施された生物学的安全性試験の中で、ヒトの本品の最大使用濃度と比較検討することが可能と考えられた試験は、埋植試験及び血液適合性試験 (全血凝固試験、in vitro 血液適合性試験、補体活性化試験) の計 4 試験であった。これらの試験では本品の粒子を直接的に試験系に曝露し

ていることから、臨床使用条件よりも過酷な条件であったと考える。なお、細胞毒性試験、遺伝毒性試験及び血液適合性試験は、細胞、遺伝子及び血液成分等の毒性の標的別に毒性作用の有無を確認する試験であり、高感度な試験法及び生体内の環境とは異なる条件下の試験法で実施するものであることから、これらの試験の曝露量とヒトの使用量（投与量）を量的に比較することは困難であった。しかしながら、これらの試験はすべての試験で ISO の規格に従って実施していることから、本品の生物学的安全性の評価は投与量又は曝露量を含めて適切な試験法で実施されていると考える。

本品（総容量 9 mL、粒子容量 2 mL）からの抽出液としてヒトでの安全域を求めた。本品の生物学的安全性試験に用いた動物とヒトとの体重及び体重から算出した循環血液量比から算出した急性毒性試験及び亜急性毒性試験での安全域は、体重比換算で 7-33 倍、循環血液量換算で 9-27 倍であった。また、臨床最大使用濃度は 0.1 mL/mL（本品に同量の造影剤を加え 2 倍に希釈する）であるのに対し、感作性及び刺激性試験で用いた濃度は 0.2 mL/mL（本品をそのまま使用）であり、2 倍の安全域があると考えられる。本品を臨床で使用する濃度は 0.1 mL/mL を超えることはないと考えられることから、臨床で本品の投与量が増加したとしても 2 倍の安全域は確保される。

以上のことから、本品の生物学的安全性試験での安全域は 2 倍以上であり、生物学的安全性試験に使用した検体量は安全性を評価する上で十分な量であったと考える。

総合機構は、申請者の見解を妥当であると判断し、本品の生物学的安全性に関する資料について了承した。

(2) 機器の性能を裏付ける試験（添付資料ホ-1-20）

[提出された資料の概略]

本品の性能を裏付ける資料として、イヌ腎動脈における塞栓効果に関する資料が提出された。

塞栓後の経時的な変化、腎及び全身への影響を評価することを目的として、イヌ（ビーグル、オス）の腎動脈に対して、本品（100-300 μm 又は700-900 μm ）及び対照群としてジェルパート（1 mm粒）と希釈造影剤（生理食塩水：造影剤＝1：3）を大腿動脈からマイクロカテーテルを腎区動脈内に挿入し投与する動物試験が実施された（n=3-5）。塞栓前及び塞栓後経時的に最長28日目まで腎臓の塞栓血管造影による画像評価、一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査及び塞栓後28日目の剖検による評価が行われた。また、非塞栓腎（対側腎）についても血管造影を行い、塞栓材粒子の迷入及び血管損傷の有無について評価され、塞栓後28日目の腎動脈造影終了後に腎臓を摘出し病理組織学的検査が行われた。

その結果、塞栓手技で、本品粒子及びジェルパートは全身への影響はなく、塞栓が確認された。また、非塞栓腎ではいずれの群においても塞栓材の迷入及び血管損傷は認められなかった。血管造影画像（血管濃染スコア）からは、本品100-300 μm 群では塞栓後28日目に

5例中1例で、700-900 μm 群では塞栓後3日目又は7日目に4例中2例で血管濃染スコアが低下し再疎通が認められたが、その他は塞栓後28日目まで塞栓状態を持続した。ジェルパート群では3例中1例で塞栓後7日目に血管濃染スコアが低下し再疎通が認められたが、他の2例では塞栓後28日目まで塞栓状態を持続した。いずれの群も血管濃染スコアが低下し再疎通が認められたものの、血管濃染スコアが0となる完全再疎通は認められず塞栓状態が 28 日間維持された。腎全体に対する塞栓後5分の塞栓領域は、本品100-300 μm 群で40.7%、700-900 μm 群で25.5%、ジェルパート群で39.8%であり、塞栓後28日目では、本品100-300 μm 群23.3%、700-900 μm 群12.4%、ジェルパート群15.0%に縮小した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、対照群を含む全ての群において塞栓後7日目に白血球数及び血小板の減少が認められたが、塞栓後14日目では正常値へ回復した。

病理組織学的検査から、本品群では腎動脈内に均一性物質からなる塞栓材粒子が観察された。血管内腔は塞栓材粒子で満たされ、その動脈壁は菲薄化し、血管塞栓周囲には炎症性細胞浸潤、壊死及び線維化が認められた。いずれの粒子径においても塞栓血管に再疎通は認められなかった。一方、ジェルパートで塞栓した血管では3例中2例に再疎通が認められ、血管壁の菲薄化は認められなかった。血管周囲の観察では、炎症性細胞浸潤、壊死及び線維化が認められたが、その変化の程度に、本品粒子とジェルパートで違いはなかった。

病理組織学的検査から得られた組織片あたりの塞栓材粒子数、塞栓血管の平均内径範囲、塞栓血管部位を表1に示す。塞栓血管部位としては、本品粒子100-300 μm は小葉間動脈（皮質内）と弓状動脈（皮質と髄質外帯の境界部）、700-900 μm では弓状動脈と葉間動脈にみられており、粒径に従った血管が塞栓された。ジェルパートでは、腎動脈内に不定型無構造物からなる塞栓材粒子が確認され、塞栓部位は主に弓状動脈と葉間動脈であり、本品粒子700-900 μm 群とほぼ同程度の径の血管を塞栓させた。

表1. 組織片あたりの塞栓材粒子数、塞栓血管の平均内径範囲、塞栓血管部位

塞栓物質	粒径 (μm)	組織片あたりの 塞栓粒子数	平均内径範囲 (μm)	塞栓血管部位 (動脈)
本品粒子	100-300	1-144 【8-112】	109.2-163.0 【533.3-1,650】	小葉間、弓状 【弓状、葉間】
	700-900	1-10	255.0-715.0	弓状、葉間
ジェルパート	1 mm粒	1-9	145.0-645.0	弓状、葉間

【】内は、一血管内に塞栓粒子の集ぞくが認められた血管での結果を示す。

[総合機構における審査の概略]

総合機構は、腎動脈モデルを用いて多血性腫瘍及びAVMを対象とする本品の有効性と安全性を評価することの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。

腎臓は、動脈が多岐に分岐していることから、全臓器塞栓から選択的部分臓器塞栓まで評価することが可能となる。加えて、腎動脈は、腎門から末梢側へ向かって区動脈、葉間

動脈、弓状動脈、小葉間動脈、輸入細動脈、糸球体と細くなり、血管径の多様性も有していることから、異なる塞栓材粒子径ごとの血管径選択性を評価することにも適している。また、腎臓は2つ存在し片方が障害を受けても生体の恒常性は保たれるため、動物実験中に生じた有害事象が本品によるものなのか二次的な事象であるのか鑑別が容易となる。

本品の動物試験の目的は、性能に関しては異なる粒子径の塞栓材粒子を用いた場合の血管径の選択性と塞栓の継続性を評価することであり、安全性に関しては塞栓血管組織への影響及び塞栓部位からの飛散の有無とその全身への影響を評価することと考える。上述のように腎動脈塞栓モデルは、同一臓器内で部位選択性や血管径選択性を評価し易いだけでなく、臓器塞栓の結果が全身状態に影響し難いため、塞栓の持続性と安全性を評価する上でも適切なモデルであると考ええる。

総合機構は、本品が対象とする多様な多血性腫瘍やAVMにおける本品の性能と安全性を担保するためには、血管塞栓性能（血管径選択性能や塞栓持続性能など）だけでなく、マイクロカテーテルを塞栓標的部位近傍まで運び、安全に投入できる性能を本品が有していることも示す必要があると考える。後者については、本品が対象とする動物疾患モデルを作成することは困難であり、臨床試験による評価が適切と考えられることから、本品を用いた動物試験の目的を、血管径選択性や塞栓の持続性とした申請者の見解は妥当と判断した。

以上、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

(3) 機器の使用方法を裏付ける試験（添付資料ホ-3-1）

〔提出された資料の概略〕

使用方法を裏付ける資料として、カテーテルの通過性試験に関する資料が提出された。本品は、マイクロカテーテルを用いて塞栓部位近傍の血管に送達して使用され、その際に、マイクロカテーテル内で摩擦や凝集が少なく通過性が良いことが求められるため、本品と代表的なマイクロカテーテルとの適合性について評価された。なお、その際には、本邦で使用可能な血管造影剤として、粘度の高低に着目し、イオパミロン注 300（バイエル薬品）、オムニパーク 350 注（第一三共）及びイオメロン 400 注（ブラッコ・エーザイ）3 種類が選定された。

カテーテル通過性については、すべての組み合わせにおいて詰まりは認められなかったが、通過する際に時々強い力を要する組み合わせ（プログレートα／イオメロン 400 注：最高圧力 1121.4 kPa）もあった。粒子評価についても、全ての組み合わせの通過前後でほとんど変化がなかったことから、表 2 に示すすべての組み合わせでの使用は可能と判断された。

表 2. BioSphere Medical 社提示の使用可能なカテーテル内径と本試験で使用可能と判断されたマイクロカテーテル

規格 (μm)	使用可能な内径* (inch)	本試験で使用可能と判断された マイクロカテーテル (内径 inch)
100-300	0.013 以上	ファストラッカー (0.015)
300-500	0.018 以上	スナイパー2 RevoSELECTIVE (0.018) プログレート α (0.019)
500-700	0.023 以上	ナデシコ (0.021) レネゲート (0.027)
700-900	0.027 以上	スナイパー2 HighFlow (0.027) プログレート Ω (0.027)
900-1200	0.035 以上	グライドキャス II (0.038**)

*BioSphere Medical 社提示のカテーテル適合性チャートより転記

**内径不明のため最大ガイドワイヤー径を記載

[総合機構における審査の概略]

総合機構は、使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

[提出された資料の概略]

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。

[総合機構における審査の概略]

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

[提出された資料の概略]

(1) 製造方法

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。

[総合機構における審査の概略]

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。

(2) ゼラチンの安全性

[提出された資料の概略]

本品の製造に使用されるゼラチンは、ブタの皮膚に由来し、日本薬局方に適合する。

申請者は、当該ゼラチンは、高度に精製された原料又は材料であり、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）第 4 動物由来製品原料総則 3 動物由来原料基準（1）の「細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるもの」に該当すると説明している。

〔総合機構における審査の概略〕

総合機構は、申請者の説明を了承し、本品の製造に使用されるゼラチンについて、原材料に由来する感染リスクに係る安全性に問題はないと判断した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

〔提出された資料の概略〕

添付資料として、米国で実施された子宮筋腫に対する米国第 I/II 相臨床試験と、本邦で実施された多血性腫瘍又は AVM に対する臨床試験の成績が提出された。

【臨床試験の概略】

(1) 米国第 I 相臨床試験（フィージビリティ試験）（添付資料チ-1-1～2、実施期間：20 年 月～20 年 月）

本品を用いた子宮筋腫塞栓術（Uterine fibroid embolization。以下「UFE」という。）の安全性及び有効性に関する予備データを収集することを目的として、多施設非無作為化試験が米国の全 3 施設で実施された（目標症例数：30 例）。

なお、本試験は、試験の途中でデータをカットオフしており、データカットオフ時点で得られた、30 例の登録時の治療前情報と 16 例の 3 ヶ月後の追跡調査情報が提出された。

主な患者選択基準は、①超音波画像で子宮体積が 250 cm^3 以上である、もしくは妊娠 12 週の子宮サイズと同等以上である、②子宮筋腫に由来する症候（異常な膣出血、子宮筋腫による痛み、子宮体積増大による諸症状）がある、③子宮筋腫の外科治療の対象であるという条件を満たす 30 歳以上 50 歳以下の患者とされた。主な除外基準は、骨盤内炎症性疾患の既往歴、子宮腔内に 50%以上露出した 1 個以上の粘膜下筋腫、異常子宮出血の主因としての子宮腺筋症、子宮内膜腫瘍又は前癌子宮内膜過形成、将来妊娠を希望している患者（子宮摘出術、繰り返し又は広範囲の筋腫核出術以外に他に治療法がない場合を除く）などであった。

登録された 30 例全例に本品が使用され、登録時の年齢は 42.5 ± 5.7 歳（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であり、23 例（76.7%）の患者は閉経前であり、周閉経期の患者は 7 例（23.3%）であった。UFE が実施された 30 例全例で塞栓が成功したと判断された。手術時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）は 81 ± 48 分（最小～最大：32～278 分）であった。また、本品は 700-900 μm が 86.7%（26/30 例）の患者に対して、500-700 μm が 30.0%（9/30 例）の患者に対して使用された（複数規格を使用している可能性あり）。

有効性の評価項目は「子宮体積」、「主要筋腫体積」、「月経出血及び子宮筋腫関連症状」及び「生活の質（Quality of life。以下「QOL」という。）」、安全性の評価項目は「合併症/有害事象」が設定された。

3ヵ月後の追跡調査情報が得られた16例を中間報告の有効性評価の対象とした。「子宮体積及び主要筋腫体積」の治療前と3ヵ月後の比較データを表3に示す。子宮体積及び主要筋腫体積の平均は両方とも3ヵ月後の追跡調査時には減少が認められた。

表3. 子宮体積及び主要筋腫体積

	治療前	3ヵ月後	減少率
子宮体積 (cm ³) (頸部を含む)			
症例数	14	14	14
平均 (S.D.)	575 (342)	530 (396)	11% (37)
最小～最大	262～1339	262～1339	-79～46
主要筋腫体積 (cm ³)			
症例数	15	15	15
平均 (S.D.)	220 (224)	161 (169)	31% (30)
最小～最大	24～677	7～503	-25～72

次に、「月経出血」の治療前と3ヵ月後の結果は表4に示す通りであった。

表4. 月経出血

	治療前	3ヵ月後	減少率
月経出血の患者自己評価			
非常に重い	8 (50.0%)	0 (0.0%)	N/A
中程度に重い	7 (43.8%)	6 (37.5%)	
正常	1 (6.3%)	5 (31.3%)	
軽い	0 (0.0%)	2 (12.5%)	
月経なし	0 (0.0%)	3 (18.8%)	
合計	16	16	
月経出血スコア*			
症例数	16	16	16
平均 (S.D.)	532 (525)	130 (130)	71% (19)
最小～最大	63～2150	3～479	38～99
月経過多スコア**			
症例数	15	15	15
平均 (S.D.)	45.2 (12.1)	20.3 (9.5)	54% (18)
最小～最大	16.7～61.9	9.5～40.5	14～75
ヘモグロビン			
< 12 g/dL	7 (43.8%)	5 (31.3%)	N/A
≥ 12 g/dL	9 (56.3%)	11 (68.8%)	
合計	16	16	

*Janssen らの月経出血記録を用いて、月経出血スコア（生理用品の絵を参考にした汚れ具合、交換回数、月経日数を基に算定した）の経時変化を評価した。

**Ruta の月経過多質問票を用いて、治療前及び追跡調査来院時に過去3ヵ月間の月経の状態及び月経の影響等を点数化した。

また、「子宮筋腫関連症状」は、症状質問票を用いて、骨盤痛、骨盤不快感、排尿障害が評価され、患者が「大幅に改善」又は「中等度に改善」と判断したのは骨盤痛 75.0% (9/12 例)、骨盤不快感 66.7% (8/12 例)、排尿障害 84.6% (11/13 例)であった。「悪化」と評価した患者はいなかった。

さらに、「QOL」は患者調査票及び SF-12 調査票を用いて評価され、子宮筋腫が月経中の生活にかなり影響がある（「重度の影響」もしくは「相当の影響」）と回答した患者は治療前 56.3% (9/16 例)であったが、3 ヶ月後には 0.0% (0/16 例)に低下し、多くの患者は「軽度の影響」25.0% (4/16 例)もしくは「影響なし」56.3% (9/16 例)と回答した。月経間の日常生活についての回答でも同様に、生活にかなり影響がある（「重度の影響」もしくは「相当の影響」）と回答した患者は治療前 31.3% (5/16 例)であったが、3 ヶ月後には 0.0% (0/16 例)に低下し、多くの患者は「軽度の影響」18.8% (3/16 例)もしくは「影響なし」75.0% (12/16 例)と回答した。

総合健康状態の平均スコアは、81.3% (13/16 例)が改善し、悪化したのは 2 例のみであった。SF-12 スコアは、変化がなかった 1 例を除いた全ての患者で改善がみられた。

本品を使用した 30 例全例を対象として、安全性評価を実施した。中間報告のためにデータをカットオフした時点までに報告された全ての有害事象を表 5 に示す。9 例 11 件の軽微な有害事象が報告されたが、これらの有害事象は全て回復した。最も多く報告された有害事象はアレルギー反応の 5 件であり、そのうち 3 件は鎮痛薬の投与中、又は投与直後に発現した。残りの 2 件は“possibly”と判定されたが、1 件は造影剤の影響による可能性が高い。残り 1 件は 8 日後に発現した膝関節及び片肘関節部位の発疹であった。

表 5. 有害事象

有害事象	治療期間中	追跡調査期間中
血管穿孔	1	0
迷走神経反射	0	1
アレルギー反応	4	1
血腫	0	1
便秘	0	1
骨盤痛	0	1
筋腫分娩	0	1

(2) 米国第 II 相臨床試験（添付資料チ-1-3～10、実施期間：20 年 月～20 年 月）

本品を用いた UFE の安全性及び有効性を評価することを目的として、多施設非無作為化比較対照試験が米国の 11 施設で実施された（目標症例数：本品群 100 例、子宮摘出術群 50 例）。

主な患者選択基準は、以下の条件を満たす 30 歳以上 50 歳以下の患者とされた。

<両群共通の基準>

- ・超音波画像もしくは MRI で子宮体積が 250 cm^3 以上（頸部を含む）又は主要筋腫体積が 4 cm^3 以上である
- ・子宮筋腫の外科治療の対象である

<本品群のみの基準>

- ・30 歳から 34 歳の患者は不妊の状態（不妊症もしくは避妊手術を施行済み）であること、35 歳から 50 歳の患者は 2 年間妊娠を予定しないこと
 - ・異常膣出血があり、月経出血スコアが 150 以上であること
- また、主な除外基準として以下の項目が設定された。

<両群共通の基準>

- ・骨盤内炎症性疾患の既往歴
- ・異常子宮出血の主因としての子宮腺筋症
- ・子宮内膜腫瘍又は前癌子宮内膜症
- ・骨盤内の悪性疾患
- ・骨盤内の活動性感染症
- ・閉経後又は $\text{FSH} > 40\text{ mIU/mL}$
- ・過去 3 ヶ月以内の GnRH アゴニストによる治療

<本品群のみの基準>

- ・子宮腔内に 50%以上露出した 1 個以上の粘膜下筋腫
- ・主要筋腫としての有茎性漿膜下筋腫の存在
- ・子宮動脈以外の血管による著しい側副循環を伴う子宮筋腫

<子宮摘出群のみの基準>

- ・子宮摘出術と合わせて卵巣摘出を行う予定の患者

本品群に 102 例、子宮摘出術群に 50 例が登録され、治療が実施された。さらに、米国第 I 相臨床試験中間報告に採用されず、かつ米国第 II 相臨床試験の基準を満たす米国第 I 相臨床試験患者（11 例）を有効性データ解析に採用した。安全性データについては米国第 I 相臨床試験の全ての患者（30 例）を米国第 II 相臨床試験の症例に組み入れて解析した。

登録された本品群 132 例、子宮摘出術群 50 例はいずれもプロトコールに従った治療が行われ、中止症例はなかった。本品群では 132 例が安全性解析対象集団とされた。しかし、本品群の 5 例は UFE 治療と合わせて筋腫核出術を受けており、有効性評価を困難にするおそれがあるため、有効性の評価データには採用しなかった。ただし、これらの患者のデータは背景因子、治療前及び治療データには採用し、安全性解析に採用した。また、米国第 I 相試験で 3 例（3 件）、米国第 II 相試験本品群で 12 例（13 件）、米国第 II 相試験子宮摘出術群で 3 例（3 件）の逸脱が認められた。

第 II 相試験適格者（本品群 113 例、対照群 50 例）の年齢（平均値±標準偏差）は、本品群で 42.4 ± 4.2 歳、子宮摘出術群で 41.6 ± 5.3 歳であった。両群の患者の多くは規則的な月経

周期 (22～35 日ごと) を経験しており (本品群 91.2% (93/102 例)、子宮摘出術群 66.0% (33/50 例))、閉経後の患者はいなかった。本品群の 59.3%、子宮摘出術群の 66.0%が複数回の妊娠を経験していたが、本品群の方が生児出産に至らなかった妊娠の割合は 42.5% (48/113 例) であり、子宮摘出群 22.0% (11/50 例) に比べて高かった。

全ての患者において UFE 及び子宮摘出術は技術的に成功したと判定され、治療の妨げとなる術中有害事象はなかった。平均治療時間は、本品群 (穿刺開始からカテーテルの抜去までの時間: 57.5 分) の方が子宮摘出術群 (皮膚切開開始から皮膚閉鎖までの時間: 92.6 分) より有意に短かった。

治験実施計画書では、本品は 500 μm 以上の粒子径の製材を使用し、塞栓の効果が得られない場合は、より大きな粒子径の製材を選択して注入を繰り返すことを推奨していた。各サイズの本品の使用例数と使用量を表 6 に示す。44 例 (38.9%) が粒子径 500-700 μm のみによる治療を受け、700-900 μm のみの治療を受けた患者は 27 例 (23.9%)、900-1200 μm のみの治療を受けた患者は 3 例 (2.7%) であった。39 例 (34.5%) が複数の粒子径の組み合わせによる治療を受けた。

表 6. 本品の使用量

本品のサイズ (μm)	症例数	使用量の平均 (最小～最大)
500-700	72	7.2 $\pm$ 3.5 mL (2～16)
700-900	66	6.0 $\pm$ 4.2 mL (1～16)
900-1200	18	4.1 $\pm$ 2.3 mL (0.5～8)

有効性の主要評価項目は、「月経出血」、「子宮筋腫関連症状 (骨盤痛、骨盤不快感、排尿障害)」、及び「QOL (SF-12 調査票、子宮筋腫の影響、総合健康度)」とされ、副次評価項目として、「月経過多調査票による月経過多スコア」、「患者満足度」、「子宮体積」、「主要筋腫体積」、及び「入院期間及び日常生活への復帰までの期間」が設定された。安全性の主要評価項目として「重篤な有害事象」、副次評価項目として「有害事象」が設定された。

有効性の主要評価項目である「月経出血」は、Janssen らの月経出血記録に基づき測定した月経出血スコア (Menstrual bleeding score。以下「MBS」という。) を用い、6 ヶ月後の MBS が治療前に比べて 50%以上の低下を示した場合を「成功」と規定した。なお、施術後の月経出血は子宮摘出術では評価できないため、本品群と子宮摘出群との比較は行わず、患者の 80%以上が月経出血の 50%以上の低下を示すことを成功基準とした。子宮筋腫関連症状については、骨盤痛、骨盤不快感、排尿障害をそれぞれ評価し、治療前の症状が「症状なし～軽度の症状あり」の場合、6 ヶ月後の症状が「不変、わずかに改善、中程度に改善、大幅に改善」を、「中等度の症状あり～重度の症状あり」の場合は、「中程度に改善、大幅に改善」を「成功」と判定した。症状の改善を示した割合を本品群と子宮摘出群で比較した。なお、症状転帰の目標として、6 ヶ月時点で 80%以上の治療成功率を FDA から提言されていた。QOL については、SF-12 調査票を用いて、患者の身体的要素及び精神的要素を

スコア化し、治療前と各調査時点の改善度を評価し、UFE 群と子宮摘出群で比較した。また、6 ヶ月後の平均スコアと治療前の平均スコアの差を標準偏差で除して算出した効果量が 0.5 以上であることを期待した。

月経出血スコアは、全利用可能データについてみると、本品による治療を受けた患者の 3 ヶ月後の MBS 低下率の平均は 53.7%であり、6 ヶ月後の MBS 減少率の平均は 56.5%であった。6 ヶ月後に月経出血記録を作成した 90 例における成功率(MBS が治療前に比べて 50%以上の低下の割合)は 68.9%であり(表 7)、成功基準である 80%を満たすことはできなかった。

表 7. 月経出血スコアの変化
(治療前から 6 ヶ月後：90 例)

低下率	症例数
≥50%	62 (68.9%)
40～49	8 (8.9%)
30～39	3 (3.3%)
20～29	2 (2.2%)
10～19	3 (3.3%)
0～9	2 (2.2%)
-10～-1	2 (2.2%)
< -10	8 (8.9%)

子宮筋腫に関連した代表的な症状(骨盤痛、骨盤不快感及び排尿障害)について、「成功」と判定された患者の割合は、表 8 のとおりであり、本品患者及び子宮摘出術患者の多くが 3 つの子宮筋腫関連症状全てで成功したと認められ、本品群と子宮摘出術群の間に有意差はなかった。

表 8. 子宮筋腫関連症状の治療成功数(6 ヶ月後)

	本品 (%) *	子宮摘出術 (%) *	P 値**
骨盤痛	80 (77.7%)	39 (79.6%)	P=0.837
骨盤不快感	77 (74.8%)	36 (73.5%)	P=0.846
排尿障害	64 (62.1%)	33 (67.3%)	P=0.591

*本品患者は有効性分析から除外された 6 例と治療前の情報がない 4 例を除いた 103 例、子宮摘出術患者は治療前の情報がない 1 例を除いた 49 例を母数とした。6 ヶ月後の調査票を記入しなかった症例は失敗として取り扱った。

**Fisher の正確確率検定

QOL (SF-12 調査票のスコア、月経中及び月経間に子宮筋腫が日常生活に与える影響の自己評価、100 を完全な健康に相当する尺度で評価した総合健康状態の自己評価)については、SF-12 の精神的スコアと身体的スコアの変化率(3、6、12 ヶ月後)は本品群と子宮摘出群の間に有意差はみられなかった。また、精神的要素と身体的要素に対する効果量は両群とも 0.5 以上を示し、SF-12 スコアの好ましい変化が示されたが、両群間で有意差は認められな

かった。月経中に子宮筋腫が日常生活に与える影響が「重度」又は「相当」と感じた本品患者の割合は、治療前 59.8%、3 ヶ月後 10.3%、6 ヶ月後 8.3%、12 ヶ月後 5.7%であった。また、月経間に子宮筋腫が日常生活に与える影響が「重度」又は「相当」と感じた本品患者の割合は、治療前 31.1%、3 ヶ月後 6.2%、6 ヶ月後 4.2%、12 ヶ月後 1.9%であった。総合健康状態については、本品群と子宮摘出群の間で有意差はなかった。

副次評価項目である「月経過多調査票による月経過多スコア」では、月経過多スコア、月経出血の患者自己評価及びヘモグロビン値のいずれの結果も月経出血スコアの結果を裏付けており、UFE 後に月経出血が大幅に減少することが示された。「入院期間及び日常生活への復帰までの期間」については、平均入院期間が本品群の 0.9 日間に対して子宮摘出術群では 2.3 日間、労働への復帰までの期間は本品群の平均 10.7 日間に対して子宮摘出術群では平均 30.7 日間と、本品群で有意に短かった。また、同様にその他日常生活への復帰までの期間は、本品群で平均 10.9 日間、子宮摘出術群で平均 37.4 日間であった。「子宮体積」と「主要筋腫体積」は、どちらも追跡期間中に減少を示した。平均子宮体積は治療前の 690.1 cm³から 6 ヶ月後には 432.5 cm³に減少し、平均減少率は 31.9%であった。平均主要筋腫体積も治療前の 143.7 cm³から 6 ヶ月後には 69.7 cm³に減少し、平均減少率は 49.5%であった。

なお、何らかの理由で UFE 後に子宮摘出術を受けた患者、UFE 後に月経出血をコントロールする目的で追加手術又はホルモン療法を受けた患者、UFE 後に子宮筋腫関連症状が緩解しなかった症例が、「治療不成功」と判断された。この定義に基づき、米国第 I 相臨床試験及び米国第 II 相臨床試験の全本品患者（132 例）中 9 例（6.8%）が治療不成功と判定された。

安全性の主要評価項目である「重篤な有害事象」は、米国心臓血管・インターベンショナルラジオロジー学会（Society of Cardiovascular and Interventional Radiology。以下「SCVIR」という。）が作成した分類体系を用いた分類で、重症度が高いクラス（D：高度な治療、予定外のケアレベルの上昇、長期入院（48 時間以上）、E：永久的な後遺症、F：死亡）の有害事象とした。本品群では 1/132 例（0.8%）、子宮摘出術群では 3/50 例（6.0%）の患者が重篤な有害事象（全てクラス D）に分類され、本品群における発現率は子宮摘出術群を上回るものではなかった。

本品群の 1 例は、持続性の発熱及び感染症の疑いにより、UFE の約 2 ヶ月後に子宮膣上部切断術を受けた症例であった。子宮摘出術群の 3 例はいずれも追加手術を必要とし、1 例は骨盤漏斗靱帯の断裂により子宮摘出術中に予定外の卵管卵巣摘出術を受けた。もう 1 例は子宮摘出術の 2 ヶ月半後に性交渉によるカフ部のヘルニアを発症し、治療のため手術を受けた。残りの 1 例は、子宮摘出術の 2 週間後に重い物を持ち上げたことにより膣出血を来し、膣パッキングの治療を受け、全身麻酔下で膣円蓋の縫合を受けた。

本品群 132 例のうち 34 例（25.8%）に合計 48 件の UFE に関連すると判定された有害事象が発現した（表 9）。一方、子宮摘出術群では 50 例のうち 24 例（48.0%）に合計 45 件の子

宮摘出術に関連すると判定された有害事象が発現した（表 10）。また、追加治療を必要とした有害事象を経験した患者は本品群 3.8%に対して子宮摘出術群 12.0%であった。

表 9. 有害事象/本品

	患者数	事象数	有害事象の発現時期					
			治療時	入院中	1 ヵ月 未 満	1 ～ 3 ヵ月	3 ～ 6 ヵ月	6 ヵ月 以 降
アレルギー反応/発疹	8	8	2	3	3			
筋腫分娩又は子宮筋腫組織の除去	5	6			2	3		1
疼痛関連	4	4			3	1		
カテーテル/穿刺部位損傷	6	7	1	2	4			
UFE 後の子宮摘出術	1	1			1			
尿路感染症/膀胱炎	3	4			1	1	1	1
膣感染症/膣炎	5	7			2	1	2	2
膣刺激感/灼熱感/膣分泌物	2	2			1	1		
その他	9	9	4		1	2	1	1
合計		48	7	5	18	9	4	5

表 10. 有害事象/子宮摘出術

	患者数	事象数	有害事象の発現時期					
			治療時	入院中	1 ヵ月 未 満	1 ～ 3 ヵ月	3 ～ 6 ヵ月	6 ヵ月 以 降
骨盤部の癒着	1	1					1	
肉芽腫性組織	2	2				1	1	
血腫	1	1			1			
肺炎	2	2		2				
手術中の出血	1	1	1					
小出血	2	2				1	1	
輸血	2	2	2					
尿路感染症/膀胱炎	4	4		1	3			
膣感染症/膣炎	3	4			1	1	1	1
膣分泌物	3	3				1		2
うつ病	3	3		1		1		1
予定外の追加手術	3	3	1		1	1		
創傷感染症	1	1		1				
その他	16	16	1		3	4	3	5
合計		45	5	5	9	10	7	9

(3) 多血性腫瘍又は AVM に対する国内臨床試験（添付資料チ-1-11、実施期間：20 年 月～20 年 月）

多血性腫瘍又は動静脈奇形の患者のうち動脈塞栓療法の適応となる患者に対し、本品を用いた動脈塞栓術を行い、動脈塞栓材としての有効性及び安全性について検討することを目的として、多施設共同オープン試験が本邦の全 5 施設で実施された（目標症例数：25 例）。

主な患者選択基準は、ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）一般状態（Performance Status。以下「P.S.」という。）が 0、1 又は 2 である 20 歳以上の患者とされた。また、主な除外基準として以下の項目が設定された。

＜各対象疾患共通＞

- ①本品が通過する明らかな静脈シャント又は動静脈瘻を有し、全身静脈への循環が危惧される
- ②肺動脈系、冠動脈及び中枢神経血管系への使用が必要である
- ③標的の血管が、中枢神経血管に伸展している
- ④心奇形の既往を有する
- ⑤肺動静脈瘻又は肺動静脈奇形を有する

さらに、対象毎に以下の除外基準が追加された。

＜頭頸部病変を対象とする場合＞

- ①病変部に頭蓋外から頭蓋内への開存性吻合又はシャントが存在する
- ②病変部に脳神経に直接つながる終末動脈が存在する
- ③内頸動脈、椎骨動脈、脳内血管系又は上記の血管に本品が直接入り込める血管系を有する

＜肝細胞がんを対象とする場合＞

- ①Child-Pugh 分類 A 又は B の症例で腫瘍が単発である
- ②Child-Pugh 分類 A 又は B の症例で腫瘍数が 2 個又は 3 個で腫瘍径が 3 cm 以内である
- ③Child-Pugh 分類 C である

＜子宮筋腫を対象とする場合＞

- ①過去 3 ヶ月以内に子宮筋腫に対するホルモン治療が行われている
- ②骨盤炎症性疾患又はその他の骨盤の活動性感染症が疑われる
- ③骨盤領域に悪性疾患を有する
- ④子宮内膜の新生物又は過形成を有する
- ⑤有茎性漿膜下筋腫が筋腫の主体である
- ⑥子宮動脈ではない側副血管から大量に血液が供給される筋腫を有する

症例が特定の疾患に集中しないよう、目標症例数 25 例のうち肝細胞がん及び子宮筋腫は合わせて 10 例まで、また動静脈奇形は 2 例以上とされた。26 例の症例が登録され、そのうち中止基準に該当した 1 例を除く 25 例に本品が注入された。解析対象集団の性別は男性が

48.0% (12/25 例)、女性が 52.0% (13/25 例) であった。年齢の平均値 (最小-最大) は 56.6 歳 (35-82 歳) であった。P.S. は「0」が 80.0% (20/25 例)、「1」が 12.0% (3/25 例)、「2」が 8.0% (2/25 例) であった。標的病変に起因する症状がある症例は 52.0% (13/25 例)、前治療歴がある症例は 72.0% (18/25 例) であった。

登録症例の構成を表 11 に示す。肝細胞がんは 2 例であり、全ての症例が Child-Pugh A であった。子宮筋腫は 3 例、動静脈奇形は 2 例であった。その他の疾患は 18 例であり、肺癌が 3 例、腎血管筋脂肪腫、巨細胞腫、腓内分泌腫瘍がそれぞれ 2 例、子宮肉腫、鼻腔癌、腎癌、卵巣癌、大腸癌、胸部食道癌、甲状腺癌、後腹膜血管周皮腫、進行臀部扁平上皮癌が各 1 例であった。

表 11. 症例の構成

分類	登録証例数	本品使用症例数
肝細胞がん	2 例	2 例
肝細胞がん以外の悪性腫瘍	15 例	14 例
AVM	2 例	2 例
子宮筋腫以外の良性腫瘍	4 例	4 例
子宮筋腫	3 例	3 例
合計	26 例	25 例

本試験での脱落例はなく、本品の注入を行った 25 例のうち 3 例に、治験実施計画書からの逸脱があった。1 例は登録 5 週間後に原疾患の増悪により死亡した症例であり、緩和治療に移行した 29 日目までの検査結果等については有効性・安全性の評価は可能と判断され、採用された。また、1 例は 3 日目の臨床検査項目 (総蛋白、Cl、Ca) の欠測、1 例は 29 日目と 85 日目の胸部 CT 検査の欠測であった。治験実施計画書の規定に則り、その時点の個別データは観測時期を特定した解析から除外されたが、有効性・安全性の評価には採用された。

対象臓器別の使用粒子径及び注入粒子量は表 12 に示すとおりであり、対象臓器として肝臓が多く、肝臓を対象にした症例では粒子径 100-300 μm の本品が多く使用されていた。また、治験実施計画書で子宮筋腫に対して使用する粒子径は 500 μm 以上と規定されていたことから、子宮を対象にした症例については全ての症例で 500 μm 以上の本品が使用されていた。注入した粒子径の規格数は、1 規格のみが 20 例 (80%) に、2 規格が 3 例に、3 及び 4 規格は各 1 例に使用された。また、1 例あたりの注入粒子量の平均値は 2.12 mL、中央値は 0.61 mL (0.07-14.76 mL) であった。

表 12. 対象臓器別の使用粒子径及び注入粒子量

対象臓器	使用粒子径毎の症例数 [注入粒子量 (最小-最大) (mL)]					合計
	100-300µm	300-500µm	500-700µm	700-900µm	900-1,200µm	
肺	2 [0.10-0.39]					2
肝	9 [0.07-2.10]	1 [0.05]				9
腎	2 [0.23-2.03]					2
仙骨	2 [0.24-3.97]	1 [1.43]				2
右大腿直筋内	1 [0.07]					1
骨 (左上腕骨)		1 [0.225]				1
子宮			3 [2.00-5.66]	2 [1.50-4.00]	1 [2.00]	3
右副腎	1 [0.18]					1
骨盤骨			1 [1.13]			1
後腹膜	1 [2.00]	1 [7.33]	1 [4.00]	1 [1.43]		1
右示指				1 [1.07]		1
臀部		1 [2.76]				1

1 例あたりの塞栓対象血管数は、1 本が 8 症例、2 本が 9 症例、3 本が 4 症例であり、対象血管数が 4 本以上であったのは 4 症例であった。同じ粒子径であっても様々なカテーテルが使用されたが、本品の使用に際して、カテーテルの詰まり、漏れ、破断・破損等の作動不良は生じなかった。本試験では倫理的配慮から塞栓術実施前に抗悪性腫瘍薬を経動脈的に投与することが許容されており、表 13 のように、本品による動脈塞栓術時、10 例 (40%) で抗悪性腫瘍薬の動脈内投与が行われた。

表 13. 併用抗悪性腫瘍薬

併用薬剤数	併用抗悪性腫瘍薬	例数 (%)
3 剤併用	エピルビシン 5-FU マイトマイシン C	1 (4)
2 剤併用	シスプラチン 5-FU	6 (24)
	エピルビシン シスプラチン	1 (4)
単剤併用	エピルビシン	1 (4)
	ブレオマイシン	1 (4)
併用なし		15 (60)
合計		25 (100)

有効性の主要評価項目は「技術的成功（標的血管の塞栓あるいは著明な血流低下）」とされ、副次評価項目は「供血動脈の温存」、「カテーテルの送達能」、「臨床効果」、「操作性」、「追加治療の成否（術前処置として本品による塞栓術が行われた場合のみ）」、「手技時間」、及び「注入に要した時間」が設定された。安全性の評価項目としては「有害事象」が設定された。

有効性の主要評価項目である「技術的成功」は、症例毎の技術的成功率が 96.0% (24/25 例)、対象血管毎の技術的成功率（委員会判定）が 98.2% (56/57 本) であった。判定委員会にて「不成功」と判定された 1 例は後腹膜血管周皮腫症例であり、標的部位の右後腹膜に流入される右下殿動脈 4 本のうち 1 本の右下殿動脈分枝について、腫瘍濃染の消失が 80% 程度であるため、技術的成功の判定基準（標的血管の 90%以上の腫瘍濃染の消失）に及ばないと評価され「不成功」と判定された。なお、その他の 3 本の右下殿動脈については、技術的成功は「成功」と判定された。

副次評価項目である「供血動脈の温存」及び「カテーテル送達能」は、100% (25/25 例) であった。

「臨床効果」の奏効率（非常に有効＋ある程度有効）は、29 日目及び 85 日目（後治療を実施した症例を含めた結果）でそれぞれ 88.0% (22/25 例)、83.3% (20/24 例) であった。標的結節治療効果度^a「TE4＋TE3 率」は 29 日目及び 85 日目でそれぞれ 46.7% (21/45 病変)、55.8% (24/43 病変) であり、「TE4＋TE3＋TE2 率」は、それぞれ 93.3% (42/45 病変)、86.0% (37/43 病変) であった。

「操作性」は易操作率（非常に取り扱い易い＋取り扱い易い）が 100% (25/25 例) であり、「追加治療の成否」については、術前処置として本品による塞栓術が行われた症例は 1 例のみであり、成否率は 100% (1/1 例) であった。「手技時間」は、大動脈にシースが留置された時刻から大動脈からシースが抜去された時刻までとし、中央値（範囲）は 97.0 (47-527) 分であった。対象血管 1 本当たりの「注入に要した時間」は、本品の注入を開始した時刻から塞栓を確認した（最後の注入終了後、5 分経過以降に行う血管造影）時刻までとし、中央値（範囲）は 9.0 (1-45) 分であった。

安全性の評価項目である有害事象の発現例数は、安全性解析対象集団 25 例のうち、23 例 (92.0%) であり、発現した総件数は 92 件であった。また、自他覚症状に関する不具合（治験機器との因果関係が否定できない有害事象）が発生した症例数は 18 例 (72.0%) であり、発現した不具合の総件数は 53 件であった。2 例以上で発現した自他覚症状に関する有害事象及び不具合（治験機器との因果関係が否定できない有害事象）は表 14 のとおりであった。

^a 定義：CT などの画像診断に基づき判定された腫瘍断面積に占める壊死所見の割合で、下記の 4 段階がある。

- ・ TE4：腫瘍壊死効果 100%、または腫瘍縮小率 100%
- ・ TE3：腫瘍壊死効果 50%以上、100%未満
- ・ TE2：TE3 及び TE4 以外の効果
- ・ TE1：壊死効果に関わらず、腫瘍が 25%増大。

表 14. 2 例以上で発現した自他覚症状に関する有害事象及び不具合

器官大分類	自他覚症状	有害事象	Grade ^b 3 以上の有害事象	不具合	Grade3 以上の不具合
胃腸障害	嘔吐	7 (28.0%)	1 (4.0%)	6 (24.0%)	1 (4.0%)
	悪心	6 (24.0%)		4 (16.0%)	
	腹痛	3 (12.0%)		3 (12.0%)	
	便秘	3 (12.0%)			
	下痢	2 (8.0%)			
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱	9 (36.0%)		7 (28.0%)	
	疼痛	5 (20.0%)	2 (8.0%)	5 (20.0%)	2 (8.0%)
	倦怠感	5 (20.0%)		4 (16.0%)	
臨床検査	心電図 QT 延長	2 (8.0%)			
代謝及び栄養障害	食欲減退	5 (20.0%)	1 (4.0%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	5 (20.0%)		2 (8.0%)	
	筋肉痛	2 (8.0%)			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	低酸素症	2 (8.0%)		1 (4.0%)	
血管障害	高血圧	13 (52.0%)		7 (28.0%)	5 (20.0%)

例数 (%)

発現率が 10%以上の不具合について、発現までの期間の中央値は全て注入 3.5 日以内であった。また、発現から回復までの期間の中央値は全て 6.0 日以内であった。不具合のうち、観察期間中の未回復の不具合は、疼痛（1 例）、肝梗塞（1 例）、背部痛（1 例）、及び高血圧（1 例）であった。

臨床検査値異常変動に関する有害事象は、25 例（100%）で発現し、総件数は 166 件であった。また、不具合は 17 例（68.0%）であり、総件数は 92 件であった。2 例以上で発現した臨床検査値異常変動に関する有害事象及び不具合（治験機器との因果関係が否定できない有害事象）は表 15 のとおりであった。

^b 有害事象共通用語基準 v4.0 による有害事象の Grade 評価。

表 15. 2 例以上で発現した臨床検査値異常変動に関する有害事象及び不具合

検査の分類	検査値異常	有害事象	Grade3 以上の有害事象	不具合	Grade3 以上の不具合
血液学的検査	リンパ球減少	20 (80%)	4 (16%)	6 (24.0%)	
	WBC 増加	7 (28.0%)		7 (28.0%)	
	好中球増加	7 (28.0%)		7 (28.0%)	
	Hb 減少	6 (24.0%)	1 (4.0%)	3 (12.0%)	
	WBC 減少	5 (20.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	
	PLT 減少	3 (12.0%)			
	好中球%増加	2 (8.0%)			
生化学的検査	CRP 増加	18 (72%)	1 (4.0%)	16 (64.0%)	
	LDH 増加	14 (56.0%)	2 (8.0%)	13 (52.0%)	1 (4.0%)
	ALB 減少	14 (56.0%)		8 (32.0%)	
	AST 増加	10 (40%)	3 (12.0%)	8 (32.0%)	2 (8.0%)
	Na 減少	8 (32.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	
	K 減少	7 (28.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	
	ALT 増加	7 (28.0%)	3 (12.0%)	6 (24.0%)	2 (8.0%)
	TP 減少	6 (24.0%)		5 (20.0%)	
	Ca 減少	4 (16.0%)		1 (4.0%)	
	Ca 増加	4 (16.0%)			
	T-Bil 増加	3 (12.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	
	ALP 増加	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	
	Cr 増加	2 (8.0%)			
	K 増加	2 (8.0%)			
尿検査	尿潜血陽性	4 (16.0%)		1 (4.0%)	

例数 (%)

発現率が 10%以上の不具合について、発現までの期間の中央値は、好中球数増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少が 1.0 日、リンパ球数減少が 1.5 日、白血球数増加、AST 増加、ALT 増加、LDH 増加が 2.0 日、CRP 増加が 3.0 日、ヘモグロビン減少が 7.0 日であった。不具合のうち、観察期間中の未回復症例に認められた不具合はリンパ球減少、単球百分率増加、ALP 増加が各 1 例ずつであった。

主治医が塞栓術後症候群と判定した不具合は嘔吐、発熱、疼痛、腹痛、悪心、倦怠感、食欲減退、CRP 増加、腹部不快感、心窩部不快感、四肢痛、筋骨格不快感、高血圧、及び LDH 増加であり、発現率は 56.0% (14/25 例) であった。塞栓術後症候群のうち、発現率の高かった主な症状は嘔吐、発熱、疼痛であり、発現率はそれぞれ 24.0% (6/25 例)、24.0% (6/25 例)、20.0% (5/25 例) であった。嘔吐、疼痛は塞栓術当日から、発熱は塞栓術後 2 日目以降から発現する傾向が認められ、いずれの症状も 1~3.5 日で回復傾向が認められ、一過性の症状であった。

治験期間のうち、フォローアップ期間中に報告された死亡例は 1 例であったが、原疾患の進行によるものであった。また、本試験で認められた重篤な有害事象は 2 件であり、治験機器との因果関係が否定できない事象はなかった。

[総合機構における審査の概略]

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本品を用いた動脈塞栓療法の臨床的意義について

申請者は、標的血管を塞栓し、多血性腫瘍及び AVM の血流を遮断・低下させることの臨床的意義について、以下の 4 領域に分けて説明した。

- 肝細胞がん：抗腫瘍効果及び生命予後向上
- 子宮筋腫：UFE による筋腫の縮小及び症状の改善
- 肝細胞がん・子宮筋腫以外の多血性腫瘍：標準治療の対象とならない患者における症状緩和と腫瘍縮小、術前塞栓術による出血量の低減
- AVM：症状緩和、術前塞栓術による出血量の低減

【肝細胞がん】

肝細胞がんに対する肝動脈塞栓術の有用性は既にガイドライン¹⁾等において、手術不能で、かつ、穿刺局所療法の対象とならない肝障害度 A 又は B の進行肝細胞がんに対する治療法として推奨されている。本邦においても肝細胞がんに対する適応を有する塞栓材が承認されており、臨床的意義は確立されていると考える。本品と本邦で肝細胞がんの血管塞栓材として承認されているジェルパートとの塞栓効果について、文献報告に基づき比較を行った。その結果、限られた報告数ではあるものの、本品とジェルパートの肝細胞がんにおける腫瘍壊死効果率は、それぞれ 63% (5/8 例)²⁾、56.5% (35/62 例)³⁾を示し、本品はジェルパートと同様、良好な塞栓性能を有する血管塞栓材であると考えられる。

【子宮筋腫】

UFE は、両側の子宮動脈に塞栓物質を注入し筋腫への栄養血管を閉塞させて血流を遮断することで筋腫を縮小させる治療法である⁴⁾。UFE 治療の臨床的位置付けを考察する上で比較対照となる治療法は、子宮全摘出術を除けば、子宮筋腫核出術、集束超音波療法と性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アゴニストによる内分泌療法となる。2012 年版フランス産婦人科学会ガイドライン⁵⁾では、UFE と筋腫核出術について以下のように記載されている。

治療後 6～26 ヶ月の出血、筋腫による圧迫症状及び子宮体積、治療前と 30 日後の合併症の頻度 (エビデンスレベル 2)、6 ヶ月後の QOL (エビデンスレベル 3) に UFE と筋腫核出術で差はないが、6 ヶ月後の合併症の頻度は筋腫核出術 (開腹及び腹腔鏡下) が UFE より高く (エビデンスレベル 3)、再治療率は UFE が筋腫核出術より高い (エビデンスレベル 2)。また、入院期間と回復期間 (エビデンスレベル 2)、病気休暇期間 (エビデンスレベル 3) は、UFE が筋腫核出術より短い。FSH の高値を示す頻度及び流産率は UFE の方が高く (エビデンスレベル 3)、治療後の妊娠率及び満期産の率は筋腫核出術で高い。一方、早産率、帝王切開率、産後出血率、子癰前症の率及び子宮内発育遅延の率は両手技に差がない (エビデンス

レベル2)。

以上の2012年版フランス産婦人科学会ガイドラインにおける両手技の比較に関する記載は、CochraneのUFEに関するメタアナリシスの報告⁶⁾と同様である。

UFEと集束超音波治療との比較については、UFEは集束超音波治療に比べ再治療率が有意に低く（6.7% vs 30%, $p=0.002$ ）、Health Related Quality of Life (HRQOL)も有意に優れており（93.1 vs 82.8, $p=0.032$ ）、症状重症度スコアの改善については、有意差はないもののUFEが優れていた（中央値: 14.1 vs. 25.0, $p=0.061$ ）と報告されている⁷⁾。

子宮筋腫は良性疾患であり、症状がなければ治療の必要はなく、5 cm程度以上のものについては定期的に経過観察を行うことが望ましいとされている。また、症状を有する患者に対しては、先ず対症療法としての内科的治療を行い、それでも患者が苦痛を伴う場合には、術前投与としてあるいは閉経までの待機療法としてGnRH アゴニストが使用される場合がある。その後、外科手術、UFE、集束超音波治療が治療選択肢として考慮されることになる。これら3つの治療法は、前述したように、それぞれ長所と短所があり、すべての子宮筋腫に適応できるわけではないため、それぞれの治療法の特長とリスク、患者の病態と希望を考慮して選択される。

各国ガイドラインにおけるUFEに対する推奨を表16に示す。米国産科婦人科学会のガイドラインには、長期及び短期の成績から、UFEは子宮の温存を望む女性にとって安全で有効な治療選択肢として記され⁸⁾、カナダ、英国、豪州のガイドラインにもUFEは症候性子宮筋腫患者の治療選択肢として推奨されている^{9),10)}。本邦でも産婦人科診療ガイドラインにおいて、UFEは子宮の温存療法を希望する患者に対して考慮されるべき治療方針の一つとして記載されている⁴⁾。最も新しく改訂されたフランスのガイドラインは、安全性を懸念する漠然とした文言がなくなり、UFEのより具体的な適応範囲に言及している。各国、作成団体毎に、多少の記載の違いはあるが、それぞれ、作成時点のエビデンスを基に作成されていると見られ、基本的に大きな違いはない。

以上、UFEは安全な治療法であり、また、多くの患者で有効性が得られている。更に、治療効果が万一得られなかった場合には、その後、子宮筋腫核出術や子宮全摘出術を行うことができる。したがって、UFEは、症候性子宮筋腫患者において、筋腫を縮小し、症状を改善する侵襲性の低い治療選択肢を提供するものであると考える。

表 16. 各国ガイドラインにおける UFE の推奨

国名	作成者	推奨事項／利点	注意事項／欠点
米国 ¹¹⁾ 2009年制定 2012年再調査	米国放射線学会	・ 症候性子宮筋腫に効果的 ・ 短期的な費用対効果が子宮全摘術より高い ・ 臨床的成功や合併症の割合が子宮筋腫核出術と同程度 ・ 子宮腺筋症関連症状に有効。	・ 長期的な費用対効果は子宮全摘術より低い ・ 妊娠を計画中の女性への安全性は、子宮筋腫核出術の方が恐らく優れている ・ 子宮腺筋症関連症状は改善後の高い再発率による限界あり
米国 ¹²⁾ 2008年	米国産婦人科学会	・ 子宮温存を希望する患者に対して、短期的かつ長期的な試験結果において、安全で効果的	・ 妊娠への影響は研究段階
英国 ¹³⁾ 2009年	英王立放射線	・ 症候性子宮筋腫の治療選択の1つ ・ 症状緩和と特に重篤な月経出血に	・ 妊娠可能年齢で将来的に妊娠を希望する女性 は、UFEに対する十分な議論の後に治療され

	医学会、 産婦人科 学会合同	効果的 ・手術の代替治療として安全	るべき（ケースバイケース） ・帝王切開のリスク増加及び妊娠合併症のリスク増加の可能性を十分理解されるべき ・性器感染の合併あるいは直近の感染のエビデンスを有する患者（禁忌） ・子宮全摘の意思がない患者（禁忌） ・筋腫が病理診断で良性であることが疑わしい患者（禁忌） ・婦人科医による診察・正確な治療前診断が必須（MRI 推奨。最小限高解像度エコー） ・塞栓術は、適切なトレーニングを受けた専門的な経験を有する放射線科医によってのみ実施されるべき
フランス ⁵⁾ 2012 年（改訂）	仏国産婦人科学会	・500 μm より大きい粒子を UFE に使用すべき ・UFE 後の合併症の発現率は低い ・妊娠を希望しない症候性子宮筋腫の患者に対する治療選択肢 ・妊娠を希望しない場合、症候性の筋腫が1つでもそれ以上でも、開腹術による子宮全摘術の代替療法である UFE について患者に知らせる義務がある ・妊孕能の維持を希望しない場合、非粘膜下筋腫治療として腹腔鏡あるいは開腹術による子宮筋腫核出術の代替療法である UFE について患者に知らせる義務がある ・子宮筋腫核出術の術前 UFE で、術中出血の減少効果あり（ケースバイケース）	・単一の腔内粘膜下筋腫または有茎性漿膜下筋腫は合併症リスクがあるため、塞栓術により治療すべきではない ・妊娠を希望する患者へのファーストラインではない ・塞栓術後に患者が妊娠を希望した場合、患者にリスクを知らせなければならない
カナダ ¹⁴⁾ 2004 年	カナダ産婦人科学会、カナダ放射線科学会、カナダ IVR 学会合同	・UFE に対する長期データがなく、短期データに基づいて奨励されていることを説明すべき ・手術の可能性がある症候性あるいは問題のある子宮筋腫患者へ UFE の選択肢を検討すべき	・妊孕能の維持を希望する患者への UFE は、将来の妊孕能及び妊娠への影響に関してデータが不十分であること及び手技に関する制限について、患者に十分説明すべき ・現在尿生殖器の感染症や腫瘍のエビデンスを有する患者（禁忌） ・子宮全摘術の代替療法として UFE を選択する場合、UFE による重篤な合併症リスクについて助言されるべき ・UFE を計画する前に、UFE に精通した婦人科医は、全ての患者を評価し、婦人科医と放射線科医の間で UFE 手順の適切性のコンセンサスを得るべき ・専門的な経験や手技を有する放射線科医のみ UFE を実施すべき
豪州 ¹⁵⁾ 2006 年	オーストラリア政府医療諮問委員会	・症候性子宮筋腫：安全、臨床的効果及び費用対効果の点で十分なエビデンス ・出血のコントロールは子宮筋腫核出術より高い ・子宮全摘術より安全性が高い	・圧迫症状の抑制効果は、子宮筋腫核出術より低い ・症状の抑制効果は、子宮全摘術より低い ・患者は婦人科医により紹介されるべき
香港 ¹⁶⁾ 2009 年	香港産婦人科学会	・子宮温存、手術を望まない、手術不適な女性への使用	・無症候性あるいは単に筋腫の問題が妊孕能のみである患者に使用すべきではない ・妊娠を希望する患者には、子宮筋腫核出術を推奨すべき

【肝細胞がん・子宮筋腫以外の多血性腫瘍】

肝細胞がん以外の多血性腫瘍においては、肝細胞がんに対する血管内治療ほど強固なエビデンスは確立されていない。しかし、選択的かつ正確に高濃度の抗悪性腫瘍薬を腫瘍近傍まで到達させ、腫瘍を栄養する血流を遮断し、全身毒性を低減させつつ局所の腫瘍をコ

ントロールしようとする肝動脈塞栓術（又は肝動脈化学塞栓術）の治療原理は肝細胞がん以外の多血性腫瘍においても共通であり、臨床的意義を有する治療法となり得ると考える。米国インターベンショナルラジオロジー学会のガイドライン¹⁷⁾は、痛みの低減、腫瘍の増殖抑制、出血予防などの緩和又は術前止血を目的に、良性及び悪性腫瘍に対する経皮的動脈塞栓術を推奨しており、一般的な適応症として腎血管筋脂肪腫、腎細胞癌、骨盤部腫瘍、骨転移腫瘍を挙げている。

これらに対する動脈塞栓術の臨床的位置づけについて、エビデンスは確立されていないが、転移性肝癌（神経内分泌腫瘍^{18),19)}、大腸癌^{20)~26)}、胆管癌^{21),26)}、転移性骨腫瘍²⁵⁾、腎細胞癌²⁷⁾、肉腫（軟部肉腫）²⁹⁾、巨細胞腫^{30),31)}、縦隔・肺門リンパ節転移³²⁾、膵島細胞腫瘍^{33),34)}、腎血管筋脂肪腫³⁵⁾、前立腺肥大症^{36),37)}に対する動脈塞栓術の有用性が報告されている。悪性腫瘍に対しては多くの報告で抗悪性腫瘍薬が併用されているものの、標準治療の対象とならない多血性腫瘍患者における症状緩和と腫瘍縮小が認められており、動脈塞栓術の果たす役割は大きいと考える。術前塞栓術は、術中の出血量を減らす（輸血量を減らす）ことにより腫瘍摘出を安全に、短時間で終わることを目的に行われ、一般的には、術中の止血処置が困難と予想される腫瘍、血管に富む腫瘍、動静脈瘻を有する腫瘍が適応となる。止血効果は、骨腫瘍摘出術前³⁸⁾、髄膜腫切除術前³⁹⁾、ヒアリン血管型キャスルマン病の切除術前^{40),41)}、腎腫瘍摘出術前⁴²⁾、鼻咽腔血管線維腫摘出術前⁴³⁾、選択的腹腔鏡又は腹腔鏡補助下脾臓摘出術前⁴⁴⁾についての報告があり、臨床的意義はあると考える。

【AVM】

AVMに対する根治的治療は外科的に病変を摘出することであるが、術中出血を抑えることがポイントであり、四肢の複雑病変、摘出に長時間を要する病変、頭頸部あるいは体幹の病変に対しては、出血量を低減させるため術前治療として経動脈的塞栓術を行う必要がある⁴⁵⁾。

一方、大量出血や関連組織・臓器を傷つけるリスクにより、手術による摘出が行えない場合、疼痛や末梢の虚血に伴う潰瘍形成、出血、鬱血性心不全の症状をコントロールする目的で血管内治療が選択される⁴⁶⁾。AVMに対する塞栓術はナイダスの消失が目標であり、可能な限りナイダスあるいはその近傍での塞栓が求められる⁴⁷⁾。ナイダスの消失が得られないと、治療後に側副血行路が出現し、治療をより困難とする。動静脈短絡部から流出静脈側への塞栓を行う目的で液状塞栓物質を使用した報告が多く認められるが、症例によっては血管塞栓用ビーズを用いた塞栓が有効となる場合もある。

AVMは患者数が限られるため、その有用性に関する報告の大半は少数例の症例報告^{48)~56)}で、エビデンスレベルの高い報告はないが、日本形成外科学会、日本インターベンショナルラジオロジー学会が中心となって2013年に策定された血管腫・血管奇形診療ガイドライン⁴⁷⁾において、AVMに対する血管内治療が、限局性の症候性AVMの症状改善や術前処置に有効であることが記され⁴⁷⁾、動脈塞栓術は有用な治療選択肢の一つとなっている。

総合機構は、以下のように考える。

多血性腫瘍のうち、肝細胞がんに対する本品の臨床的意義の申請者による説明は妥当であり、本品は安全で有効な治療法の一つになり得ると考えられる。

子宮筋腫に対する動脈塞栓療法についても、海外における本品の使用実績も多く、各国のガイドラインにも治療選択枝の一つとして記載もされていることから、一定の臨床的意義はあり、本品が適切に使用されるのであれば、有用な治療法の一つとなり得ると考える。一方、肝細胞がん・子宮筋腫を除く多血性腫瘍は、病態も多様で、症例数も少なく、標準療法が確立されていないものもあり、臨床試験による臨床的予後の検証も困難であるため、これらの多血性腫瘍における血管塞栓療法の臨床的位置づけは明確になっていない。しかしながら、①肝細胞がん・子宮筋腫以外の多血性腫瘍の治療原理は、腫瘍を栄養する血流を遮断し、全身毒性を低減させつつ局所の腫瘍をコントロールしようとする肝動脈塞栓術（又は肝動脈化学塞栓術）の治療原理と共通である、②術中の止血が困難と予想される多血性腫瘍において、出血量を低減させる目的で行われる術前塞栓術は有用である、とする申請者の説明は概ね理解でき、肝細胞がん・子宮筋腫を除く多血性腫瘍に対する動脈塞栓療法も一定の臨床的意義はあると考える。

AVM に関しては、申請者も説明しているように症例数が限られ、エビデンスレベルの高い報告はないが、外科手術が不可能な AVM に関して、既承認の金属コイルなどによる動静脈間交通の遮断が行われていること、2013 年に策定された血管腫・血管奇形診療ガイドライン⁴⁷⁾において、既存の塞栓材に加え、均一なマイクロスフェアも有用であることが記載されていることを踏まえると、AVM に関しても一定の臨床的意義があると考えられ、本品が適切に使用されるのであれば、有用な治療法の一つとなり得ると考える。

(2) 国内試験における主要評価項目の妥当性について

総合機構は、主要評価項目を「技術的成功（標的血管の塞栓あるいは著明な血流低下：標的血管の 90%以上の腫瘍濃染の消失、又は 50%以上の血流の低下）」とした国内臨床試験から、本品の有効性を判断する妥当性について、以下のように判断した。

肝細胞がんについては、国内外の治療ガイドラインにて動脈塞栓療法の臨床的位置づけは確立しており、臨床試験において塞栓性能を確認することで有効性を判断することは妥当と考える。さらに前述（「(1) 本品を用いた動脈塞栓療法の臨床的意義について」の項）の通り、肝細胞がん・子宮筋腫以外の多血性腫瘍（術前止血を含む）及び AVM においても、動脈塞栓療法に一定の臨床的意義があること、標準療法を行うことができない患者が対象であること、病態が多様で多岐にわたる一方、各病態における症例数は限られているため、臨床評価項目により本品の有効性を評価することは困難であること等に鑑み、主要評価項目を技術的成功として本品の塞栓性能の確認をすることでやむを得ないと判断した。なお、本臨床試験では、副次評価項目として、臨床的評価項目も設定されていることから、当該

成績も踏まえて、本品の有効性について評価することとした。

(3) 本品の有効性及び安全性について

1) 多血性腫瘍（子宮筋腫を除く。）

総合機構は、国内臨床試験において、症例数は限られているものの、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く。）の患者における本品を用いた動脈塞栓療法の技術的成功率は 95.0%（19/20 例）であったこと、標的結節治療効果度 TE2 以上（不変～縮小）であった症例が 93.3%（42/45 病変）であったこと、海外文献報告等^{2),3)}を踏まえ、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く。）について本品の有効性は認められると判断した。また、安全性評価について、本品特有と考えられる有害事象は発現しておらず、通常の動脈塞栓療法と比べて有害事象が著しく多く発生している傾向も認めていないことから、リスクは許容範囲であると判断した。

2) 子宮筋腫

① 子宮筋腫に対する本品の有効性

総合機構は、子宮筋腫に対する本品の有効性について、仮説検証を達成できなかった米国臨床試験成績により本品の有効性を示すことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、米国臨床試験の成功基準について以下のように説明した。

試験仮説（患者の 80%以上が月経出血の 50%以上の減少を示すこと）は、月経出血に関して考えた成功基準ではなく、FDA により提案されたものであった。月経出血の 50%以上の減少という基準はどのような臨床的根拠にも基づいていない任意の基準であり、50%未満の出血の減少であっても患者にとって臨床的に意義のある可能性があると考えられる。本試験で得られたすべての主要、副次エンドポイントとともに集積された月経出血データの結果により、本品を用いた UFE が子宮筋腫に関する安全で有効な治療法であることを示していると考えられる。

月経出血スコアの 6 ヶ月観察データが得られた 69%（62/90 例）の患者に 50%以上の月経スコアの減少があり、78%の患者に 40%以上の減少が認められた。さらに、これらの患者の 63%で月経スコア 150 以下に減少していた。また、他の評価法である Ruta 月経過多スコアにおいても 6 ヶ月後の平均改善率は 53%、月経出血に対する自己評価においても 94%の患者が 6 ヶ月後の時点で「満足」と回答していた。治療前には、患者の 97%が「非常に重い」又は「比較的重い」としていたが、6 ヶ月後には 30%のみとなっていた。月経スコアが 50%以上の減少に達せず「失敗」と分類された 28 例の患者であっても、6 ヶ月後には、22 例が何らかの改善を示し、11 例は月経出血の状態が「軽い」又は「正常」となった。この 11 例を加えると、月経出血の減少に成功した総数は、6 ヶ月時点で 73/90 例（81%）となり、本品を用いた UFE により、臨床的に意義

のある患者割合で月経出血が減少したと考える。また、子宮筋腫の患者は出血以外の症状にも悩まされているため、骨盤痛、骨盤不快感、排尿障害のような子宮筋腫関連症状の除去も重要と考える。本臨床試験においては、これら子宮筋腫関連症状の改善は、対照群である子宮摘出術と有意差がなかった。月経出血スコア 50%以上の低下が示されなかった 28 例について、子宮筋腫関連症状の変化を検討してみると、表 17 のようになり、全体で 82/90 例 (91%) が月経出血スコアの減少又は子宮筋腫関連症状の改善のうち少なくとも 1 つで成功しており、月経スコア減少又は子宮筋腫関連症状 3 つすべてで成功した割合でも 75/90 例 (83%) となった。

表 17. 月経スコア 50%以上の改善を示さなかった 28 例における子宮筋腫関連症状の変化

	成功 ^c	不成功
骨盤痛	17(61%)	11(39%)
骨盤不快感	17(61%)	11(39%)
排尿障害	16(57%)	12(43%)
1つのカテゴリーで成功	20(71%)	8(28%)
2つのカテゴリーで成功	17(61%)	11(39%)
すべてのカテゴリーで成功	13(46%)	15(54%)

以上の結果から、本品により UFE を施行した患者の 80%以上が、子宮摘出術に係る有害事象リスクや大手術による入院期間の延長なしに、1 つ以上の子宮筋腫の主要な症状の改善が得られているだけでなく、子宮も温存できている。したがって、本品は子宮筋腫治療の意味のある選択肢となることを、本臨床試験は示していると考えられる。

② 子宮筋腫を対象とした海外臨床試験の外挿の妥当性

総合機構は、本邦においてはより高度な貧血患者が子宮筋腫の治療対象となる可能性があることを踏まえ、海外臨床試験の外挿性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、高度貧血患者に対する本品の有効性について、以下の通り説明した。

貧血患者に対するUFEの臨床的有用性に関係する文献報告は確認できなかったため、限られた症例数での検討ではあるものの、本品の米国臨床試験の成績をもとに貧血患者に対するUFE の臨床的有用性を考察する。UFEを行った患者のうち、ヘモグロビン値から貧血と判断される患者（ヘモグロビン値<12.0 g/dL）は64例で、そのうちUFEの6ヵ月後の検査データを有する患者は48例であった。この48例のヘモグロビン値の重症度の推移を表18に示す。48例の貧血患者のうち、UFEの6ヵ月後に貧血の改善が認められた患者は28 例（58.3%）、変化の無かった患者は17 例（35.4%）、悪化した患者は3 例（6.3%）であった。改善した患者28例のうち20例（全体の41.7%）は、正常値まで改

^c以下のいずれかに該当することを「成功」とした。

- ・治療前の症状「症状なし～軽度の症状あり」が、治療 6 ヶ月後に「不変、僅かに改善、中程度に改善、大幅に改善」である。
- ・治療前の症状「中等度の症状あり～重度の症状有り」が、治療 6 ヶ月後に「中程度に改善、大幅に改善」である。

善していた。貧血の重症度別に推移をみると、軽度・中等度（Grade 1、2）の患者では、44例中27例（61.4%）に改善を認めたが、重度（Grade 3）の患者では4例中1例（25.0%）で改善を認めたのみであり、3例は変化がなかった。重度の貧血患者でのデータは少なく、また、貧血に影響するその他の治療も行われているため、正確な評価は困難と考えるが、軽度・中等度の貧血の改善を期待できる成績が得られており、貧血に対するUFEの臨床的有用性を示すものとする。

表 18. UFE による貧血の重症度変化

治療前		UFE の 6 箇月後	
Grade 3 (8.0-6.5 g/dL)	4 例	Grade 3	3 例 (75.0%)
		Grade 2	0 例
		Grade 1	1 例 (25.0%)
		≥ 12g/dL	0 例
Grade 2 (10.0-8.0 g/dL)	11 例	Grade 3	0 例
		Grade 2	2 例 (18.2%)
		Grade 1	7 例 (63.6%)
		≥ 12g/dL	2 例 (18.2%)
Grade 1 (12.0-10.0 g/dL)	33 例	Grade 3	0 例
		Grade 2	3 例 (9.1%)
		Grade 1	12 例 (36.4%)
		≥ 12g/dL	18 例 (54.5%)

③ 子宮筋腫患者における本品の安全性

【本品によるUFEの妊孕性に与える影響】

総合機構は、本品によるUFEの妊孕性に与える影響も踏まえ、リスクが許容可能であると考える根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、UFEの妊孕性に与える影響について、以下のように説明した。

Homerらは「MEDLINE」、「EMBASE」、「Cochrane」、「OVID」、「PubMed」の5つの文献検索を活用し、「uterine artery embolization」、「UAE」、「pregnancy」の検索用語で確認した文献についてメタアナリシスを実施している。UFE 後の妊娠合併症（流産、早期産、胎位異常、子宮内発育遅延、帝王切開、分娩後出血）の発現率は表19のとおりである。子宮筋腫に対してUFEを行った場合と行わなかった場合のその後の分娩合併症の発現率の比較を行っており、早期産、胎位異常、子宮内発育遅延については、UFE 施行群と未施行群に統計的に有意な差は認められず、帝王切開及び分娩後出血については、UFE施行群が未施行群に比べて統計的に有意に高いことが示されている（表20）。なお、UFE施行群及び未施行群の平均年齢は、それぞれ35.4±2.1歳、33.2±1.2歳であり、統計的に有意な差はなかった（p=0.1）

表 19. UFE 後の妊娠合併症の発現率*1

研究者	例数	流産 (%)	早期産 (%)	帝王切開 (%)	胎位異常 (%)	子宮内発育遅延 (%)	分娩後出血 (%)
Goldberg (2004)	51	23.5	15.6	62.9	11.4	4.5	5.7
Pron (2005)	22	18.2	22.2	50	5.6	22.2	16.7
Walker (2006) (2007)	62	34	11.9	67.5	9.1*2	3.3*2	18.2*2
Holub (2007)	24	58.3	20	80	20	10	20
Dutton (2007)	34	44.1	NR	78.9	NR	NR	NR
Mara (2008)	14	64.3	0	60	NR	0	20
Kim (2008)	9	33.3	0	83.3	NR	NR	NR
Pabon (2008)	11	27.3	12.5	50	NR	0	NR
総計	227	35.2	14	66	10.4	7.3	13.9

NR : Not Recorded

*1 : Homer らの文献中の表 1 の構成を変更し、記載している。

*2 : Walker (2007) の文献は、Walker (2006) の試験結果を更新したものである。しかし、2007 年の文献に胎位異常、子宮内発育異常及び分娩後出血に関する記載はないため、2006 年のデータ（例数：50 例）を記載している。

表 20. UFE 施行、未施行の分娩合併症の発現率

合併症	UFE (%)	未施行 (%)	P 値	オッズ比	信頼区間
早期産	14	16	.69	0.9	0.5-1.5
胎位異常	10.4	13	.56	0.8	0.4-1.5
子宮内発育遅延	7.3	11.7	.24	0.6	0.3-1.3
帝王切開	66	48.5	<.0001	2.1	1.4-2.9
分娩後出血	13.9	2.5	<.0001	6.4	3.5-11.7

また、UFE施行群と未施行群での流産率の比較（表21）では、流産率に年齢及び子宮筋腫のサブタイプの違いの影響を考慮し、可能な限り両群のこれらのパラメータが一致させた。UFE施行群で妊娠した全ての患者（A群）とUFE未施行群で妊娠した粘膜下筋腫を除いた患者（B群）の2つの異なる集団でそれぞれ未施行群と比較した結果、A群では未施行群に比べて、流産率が2倍以上高く、粘膜下筋腫を除いたB群との比較ではさらに流産率が高かった。

表 21. UFE 後の流産率と未施行での流産率の比較

	UFE (%)	未施行 (%)	P 値	オッズ比	信頼区間
流産 (A 群)	35.2	16.5	<.0001	2.8	2.0-3.8
流産 (B 群)	45	16.5	<.0001	4.1	2.4-7.1

A 群 : UFE 群で妊娠した全ての患者

B 群 : UFE 群で妊娠した粘膜下筋腫を除いた患者

以上より、UFEの妊娠への影響として、流産率、帝王切開率、分娩後出血率のリスクが上がる事が考えられる。UFEによる妊娠への影響を考慮し、妊娠を希望する患者等への注意喚起として、「妊娠した場合に子宮破裂を含む重篤な影響を受けるおそれがあること及び流産等のリスクが高まるとの報告があることについて十分患者に説明す

ること。また、将来において妊娠を希望する患者には他の治療法を推奨すること。」と添付文書に記載する。また、リスク低減措置として「万一、子宮筋腫塞栓術後に妊娠又は妊娠が疑われた場合は、速やかに産婦人科医の診察を受け、妊娠が確認された場合は、周産期に輸血などを含む緊急時に十分な措置が可能な医療機関で分娩するよう患者を指導すること。」と添付文書にて注意喚起を行うこととする。

【本品が適切に注入されなかった場合の安全性】

申請者は、適切な注入が行われなかった場合に予想される安全性上の問題について、表22を示した上で、以下のように説明した。

子宮筋腫塞栓術による治療の不成功は、症状の改善が認められない、又は短期的に治療効果が認められても再発することである。症状の改善が認められない理由の多くは、筋腫が梗塞を起こしていないことに起因する。治療効果の持続期間は、存在する全ての筋腫の梗塞の成否に依存すると言われており、梗塞に至らなかった筋腫が残存する場合、再発する可能性がある⁵⁷⁾。両側子宮動脈を完全閉塞すると、子宮は一時的に虚血状態となる。通常は豊富に存在する側副血行路によって、正常子宮筋層の血流は回復するが、稀に子宮が壊死し、子宮摘出に至る場合がある。球状塞栓物質を用いて子宮動脈本管の順行性血流を残して塞栓を終えることにより、子宮壊死のリスクは低減できる。

子宮動脈の腔枝に塞栓材粒子が迷入した場合、虚血による腔障害と性機能障害を生じる可能性があり、腔枝への塞栓材の迷入を避けるため、カテーテルの先端を腔枝分岐部よりも末梢に留置する、又は腔枝血管径よりも大きい粒子径を選択する。無月経及び卵巣機能障害は、①子宮-卵巣動脈の吻合を介した塞栓材粒子の迷入、②卵巣の血液供給が子宮動脈のみで行われている患者への子宮筋腫塞栓術の実施、③虚血による子宮内膜障害、によって引き起こされる可能性がある。したがって、子宮筋腫塞栓術では卵巣への血液供給や吻合部の血管走行を事前に十分評価することが重要である。球状粒子を用いた子宮筋腫塞栓術では、塞栓材粒子の子宮-卵巣吻合の通過を避けるため、吻合血管径よりも大きい500 µm以上の粒子径を選択する。太い吻合が認められる患者では、卵巣動脈への迷入を避けるため、予め金属コイルやゼラチンスポンジで吻合部を塞栓し、卵巣を保護することも考慮される⁵⁸⁾。子宮内膜障害は稀にアッシャーマン症候群による無月経の原因となるため⁵⁹⁾、適切な塞栓材粒子径を選択し、子宮筋腫周囲の血管網を選択的に塞栓することがリスクを低減措置になると考える⁶⁰⁾。

表 22. 予想される有害事象とリスク低減措置

有害事象	原因	リスク低減措置
治療不成功 (再治療)	片側子宮動脈の塞栓 子宮動脈外の血流供給 不十分な筋腫梗塞	血管走行の評価を十分に行う 適切なエンドポイントまで塞栓を行う
子宮壊死	子宮の完全梗塞	血管選択性の高い球形粒子を使用する 適切なエンドポイントで注入を終了する
膣障害 性機能障害 外陰部痛 陰唇壊死	子宮動脈頸膣肢の標的外塞栓	膣肢分岐部よりも末梢にカテーテル先端を 留置する 適切な粒子径を選択する
無月経 卵巣機能障害	卵巣・卵管動脈の標的外塞栓 卵巣が子宮動脈のみで栄養され ている患者への塞栓術 子宮内膜障害	適切な粒子径を選択する 血管走行を慎重に評価する 適切なエンドポイントで注入を終了する

以上を踏まえ、本邦では球状塞栓材による子宮筋腫塞栓術の実施例は少なく、注入エンドポイントに関する情報を適切に提供する必要がある。本品の製造販売後は、子宮筋腫周囲の血管網を選択的に塞栓するエンドポイントや正常血管への迷入を防止するための適切な粒子径選択を周知することで、予想される有害事象のリスクの多くを低減できると考えており、製造販売後の医師に対するトレーニング等により適切に情報提供を行うよう対策を講じる予定である。

総合機構は、子宮筋腫に対する本品の有効性及び安全性について以下のように考える。

本品の有効性及び安全性を評価するにあたり、国内臨床試験においては3例と症例数が限られていることから、子宮筋腫を対象とした米国臨床試験成績を主な評価資料として利用する必要があると考える。①国内外で、UFEの治療原理は変わらず、子宮筋腫に関する人種差及び医療環境が本品の有効性及び安全性に違いを及ぼすとは考えられないこと、②治療成績に影響すると考えられる塞栓成功率は、国内臨床試験は3例とはいえ100%であり、トレーニングを受けた医師が本品を適切に使用するのであれば、国内外で有効性及び安全性に大きな差は生じないと考えられることから、外挿は可能であると判断した。

米国臨床試験においては、設定された成功基準が達成されておらず有効性が検証されたとはいえないが、申請者が説明しているように、一定の症状緩和効果は得られていると考える。また、本品の安全性については、本品特有の有害事象は認められておらず、重篤な有害事象発現も認めていない。したがって、本邦においてはUFEに用いる塞栓材が承認されていない現状を踏まえると、申請者が提案しているリスク低減措置を行うのであれば、本品を用いるベネフィットはリスクを上回ると判断した。ただし、子宮筋腫に対する本品の適用に関しては、子宮筋腫に対する各治療法の長所と短所、本品が妊孕性に及ぼす影響について、熟知している医師が適切に判断した上で、患者

へ正確に情報提供をし、同意を得て行う必要があると考える。本品を子宮筋腫へ用いる場合においては、適応を判断する医師と、手技を行う医師の専門領域が異なる可能性があるため、各科が連携して、各学会の協力のもとに、適正使用を遵守していく必要があると判断した。

2) AVM

総合機構は、AVM においては血流が速く、動静脈間交通を介した遠位塞栓のリスクが高まる可能性があることから、本品を用いた際の安全性上の懸念について、説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験には、手術による切除が困難な症例、切除することで著しい機能障害を生じることが予想される症例が登録された（表23）。遠位塞栓リスク防止のため、塞栓術実施前に血管造影を行い、ナイダスの血管走行を評価し、塞栓材粒子がナイダスを通過する恐れのない症例が治療の対象となっているが、血管造影の評価には限界もあるため、塞栓材粒子が静脈側へ流入するリスクを想定し考察する。

血液は体循環から肺循環に向かうため、動静脈シャントを介した遠位塞栓は、通常肺に起こる。肺実質への塞栓材粒子が迷入しても、少量であれば問題となる有害事象を起こす可能性は低いと考えられるが、大量の流入は肺梗塞による重大な有害事象を引き起こす可能性がある。一方、心臓の右房から左房へ向かうシャントを有する患者では、少量の塞栓材粒子の迷入であっても、ナイダスを通過した粒子が更に心臓のシャントを通過して心臓や中枢神経の栄養動脈を塞栓し、重大な有害事象を引き起こす可能性が危惧される。これらのリスクを低減する目的で、国内臨床試験では以下のリスク低減化措置を行った結果、シャント通過に伴う、問題となる有害事象は認められなかった。

- ・心奇形の患者を除外する（除外基準）
- ・大流量動静脈シャントが認められた場合治療を中止する（中止基準）
- ・動静脈シャントのリスクについて注意喚起する（治験開始前のトレーニング）

また、国内臨床試験においては、評価期間中、他の塞栓材の併用を禁止としたため、本品のみで動脈塞栓術を完結できると期待された病変（Type IIIa、図3）が治療の対象となった。Type IIIaは、動脈と静脈が細い血管で交通しているナイダスを有し、塞栓材粒子が通過する恐れのない病変である。市販後においては、他の塞栓材との併用も考えられるが、基本的に塞栓材粒子がナイダスを通過する恐れのない病変を選択する旨、上記リスク低減措置とあわせて、添付文書において注意喚起を行う。

表 23. 国内臨床試験における AVM 患者

	本品		ヘパスフィア	
登録番号	■	■	■	■
塞栓部位	右大腿直筋	右示指	骨盤	膝臓
使用粒子径 (μm)	100-300	700-900	150-200	150-200
注入量	0.07 mL	1.07 mL	9.25 mg	1.5 mg
不具合 (Grade)	なし	なし	圧迫感 (1) 悪寒 (1) 倦怠感 (1) 低酸素症 (2) 骨盤静脈血栓症 (3) 好中球増加 (1) リンパ球減少 (3) T-Bill 増加 (1) ALB 減少 (1) CRP 増加 (1)	上腹部痛 (1) 腹部膨満 (1) 倦怠感 (1) 発熱 (1) リンパ球減少 (1) 好中球増加 (1) WBC 増加 (1) CRP 増加 (1) リパーゼ増加 (1) アミラーゼ増加 (1) 尿アミラーゼ増加 (1)

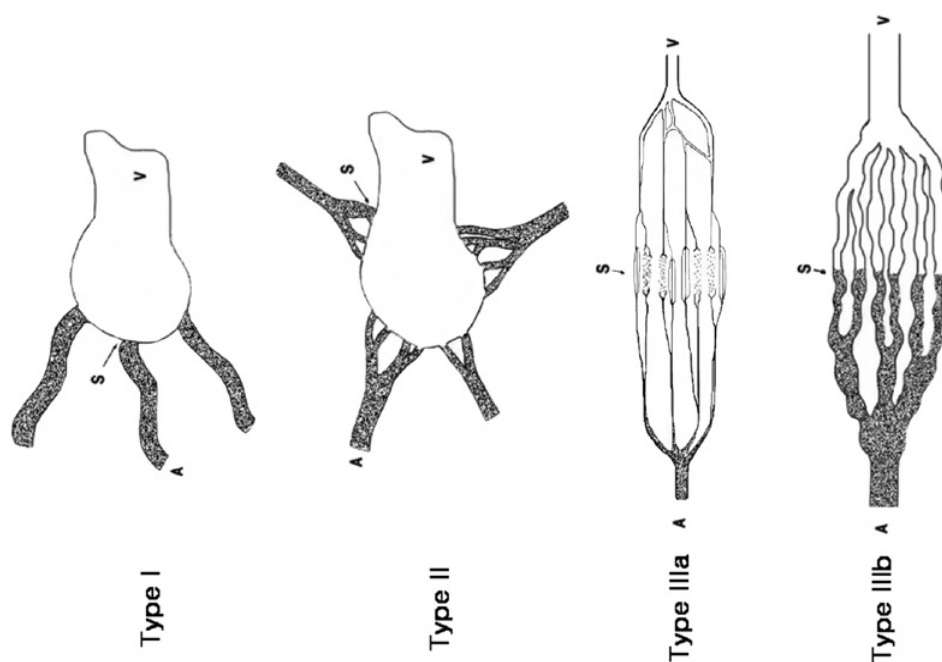


図3. ナイダスの形態学的特徴に基づくAVMのタイプ別略図⁶¹⁾

A：動脈側、V：静脈側、S：シャント

総合機構は、AVMに対する本品の有効性及び安全性について以下のように考える。

国内臨床試験においては、AVM に本品を使用した症例は 2 例のみであった。また、別途、類似医療機器であるヘパスフィアを用いた国内臨床試験が実施されており、当該試験でも 2 例の AVM に使用されている。つまり、国内臨床試験において、AVM に血管塞栓用ビーズを使用した症例は計 4 例のみであるが、そのうち 3 例（本品 2 例、ヘパスフィア 1 例）において塞栓に成功している。海外の文献報告などを踏まえると、

一定の技術を有した医師が、本品の特徴を理解し、①事前に動静脈シャントのリスクについて十分に評価すること、②塞栓材粒子がナイダスを通過する恐れのない症例を選択すること、③心又は肺に動静脈シャント（右左シャント）を有する心奇形の患者は除外すること、④大流量動静脈シャントが認められた場合治療を中止すること等のリスク低減措置を遵守して使用するのであれば、本品が AVM に対して手術摘出が困難な患者に用いられるものであることを踏まえ、治療上のベネフィットは、安全性上のリスクを上回ると判断した。

なお、本品による頭蓋内動脈への遠位塞栓リスクを防ぐため、①病変部に頭蓋外から頭蓋内への開存性吻合又はシャントが存在する、②病変部に脳神経に直接つながる終末動脈が存在する、③内頸動脈、椎骨動脈、脳内血管系又は上記の血管に本品が直接入り込める血管系を有する AVM には使用しないよう、添付文書にて注意喚起を行うこととした。また、本品を AVM に用いる際には、遠位塞栓のリスクが懸念され、限られた症例数から十分な安全性が確認されたとはいえないことから、製造販売後調査において情報収集を行う必要がある。

本品を AVM へ用いる場合においては、適応を判断する医師と、手技を行う医師の専門領域が異なる可能性があるため、各科が連携して、各学会の協力のもとに、適正使用を遵守していく必要がある。

(4) 本品の使用におけるリスク低減措置について

申請者は以下のように回答した。

多血性腫瘍（肝細胞がん、子宮筋腫を含む）、AVM を治療する場合の塞栓方法に大きな違いはなく、本品を用いた動脈塞栓術においては次の3点に注意する必要がある。

① 適切な粒子径を選択すること

カテーテル径に対して粒子が大きすぎる場合、カテーテルが閉塞する可能性があり、標的血管に対して粒子が小さすぎる場合、多血性腫瘍では塞栓が不十分に、AVMでは粒子が静脈側へ流入して、標的外の臓器を塞栓する可能性がある。また、子宮動脈の膣枝に塞栓材粒子が迷入した場合、虚血による膣障害と性機能障害を生じる可能性があり、膣枝への塞栓材の迷入を避けるため、カテーテルの先端を膣枝分岐部よりも末梢に留置する、又は膣枝血管径よりも大きい粒子径を選択する。無月経及び卵巣機能障害は、1) 子宮-卵巣動脈の吻合を介した塞栓材粒子の迷入、2) 卵巣の血液供給が子宮動脈のみで行われている患者への子宮筋腫塞栓術の実施、3) 虚血による子宮内膜障害、によって引き起こされる可能性があり、球状粒子を用いた子宮筋腫塞栓術では、塞栓材粒子の子宮-卵巣吻合の通過を避けるため、吻合血管径よりも大きい500 µm 以上の粒子を選択する。このように適切な塞栓材粒子径を選択し、子宮筋腫周囲の血管網を選択的に塞栓することがリスク低減措置になると考えられる。

② 動脈塞栓術の適応及び意図しない塞栓リスクについて慎重に評価、対応すること

病変に関する血管網を検査し、本品を用いた血流の遮断によって望ましい臨床転帰を得られるか評価する必要がある。また、意図しない塞栓を避けるため、動静脈シャントの存在に注意する必要もある。本品粒子がシャントを通過し標的外の臓器を塞栓しないよう、予め血管走向を精査し、塞栓材の注入を開始することが重要である。術者は、注入中にも本品粒子の通過するシャントの存在に注意し、シャントを認めた場合には、速やかに注入を中止するか、適切な粒子径に変更する必要がある。

③ 適切な注入量を確認すること

過剰量を注入した場合（X線透視下で造影剤の逆流が見られる様な場合）には、本品粒子が病変部から溢れ、標的外の動脈を塞栓する可能性がある。

総合機構は、申請者の見解を妥当なものとするも、本品は本邦で初めての肝細胞がん以外の多血性腫瘍及びAVMにおける血管塞栓用ビーズであるため、その使用方法には一定の技術や知識が必要となることから、動脈塞栓療法に関する一定の技術を持った医師が、本品に関する十分なトレーニングを受けたうえで、使用することが必要と判断した。

(5) 教育訓練等について

申請者は、以下のように説明した。

本品の本邦への導入に当たり、本品の製品講習及びDVDビデオの聴講等を実施し、症例の選択、準備、投与中の注意点、領域別の注意点等の周知を行う。

総合機構は、以下のように考える。

既存の塞栓材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する。また、本品をAVMや子宮筋腫へ用いる場合においては、適応を判断する医師と、手技を行う医師の専門領域が異なる可能性があるため、各科が連携して、各学会の協力のもとに、適正使用を遵守していく必要があり、教育訓練においても周知することが重要である。

(6) 製造販売後調査等について

総合機構は、以下のように考える。

本品は、多血性腫瘍及びAVMに対して使用される血管塞栓用ビーズであるが、肝細胞がんを除く多血性腫瘍及びAVMに使用できる血管塞栓用ビーズは本邦では初めてである。本品の臨床試験成績では、臨床上許容できないほどの有害事象は認められていないものの、本品を用いた国内臨床試験は25症例（肝細胞がん2例、子宮筋腫3例、AVM2例、その他18例）と限られているため、安全性及び有効性について、製造販売後調査において情報収集することで、注意喚起の追加などのリスク低減化措置の検討を行う必要があるとする。子宮筋腫を除く多血性腫瘍、子宮筋腫及びAVMの疾患ごとで、調査症例数、調査期間、調

査項目を設定し、導入初期における本品の安全性と有効性を確認することが必要と判断した。特に AVM については、患者が限られていることを踏まえると、製造販売後の一定期間は可能な限り全例について、情報収集を行う必要がある。

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

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、多血性腫瘍（子宮筋腫を含む。）又は AVM を有する患者に対して動脈塞栓療法を行う際に用いる血管塞栓用ビーズで、アクリル系共重合体にブタ由来ゼラチンを含浸・コーティングした親水性、非吸収性の球状粒子である。本品の審査における主な論点は、(1) 各対象疾患における本品の有用性について、(2) 本品のリスク低減化措置についてであり、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。

- (1) 国内臨床試験及び子宮筋腫を対象とした米国臨床試験の結果を踏まえ、本品の有用性について、以下のように判断した。

＜多血性腫瘍（子宮筋腫を除く。）について＞

国内臨床試験において、症例数は限られているものの、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く。）の患者における本品を用いた動脈塞栓療法の技術的成功率は 95.0%（19/20 例）であったこと、標的結節治療効果度 TE2 以上（不変～縮小）の割合は 93.3%（42/45 病変、29 日目）であったこと、海外文献報告等を踏まえ、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く。）について本品の有効性は認められると判断した。また、安全性評価について、本品特有と考えられる有害事象は発現しておらず、通常の動脈塞栓療法と比べて有害事象が著しく多く発生している傾向も認めていないことから、リスクは許容範囲であると判断した。

＜AVM について＞

国内臨床試験においては、AVM に本品を使用した症例は 2 例のみであった。また、別途、類似医療機器であるヘパスフィアを用いた国内臨床試験が実施されており、当該試験でも 2 例の AVM に使用されている。つまり、国内臨床試験において、AVM に血管塞栓用ビーズを使用した症例は計 4 例のみであるが、そのうち 3 例（本品 2 例、ヘパスフィア 1 例）において塞栓に成功している。海外の文献報告などを踏まえると、一定の技術を有した医師が、本品の特徴を理解し、①事前に動静脈シャントのリスクについて十分に評価すること、②塞栓材粒子がナイダスを通過する恐れのない症例を

選択すること、③心又は肺に動静脈シャント（右左シャント）を有する心奇形の患者は除外すること、④大流量動静脈シャントが認められた場合治療を中止すること等のリスク低減措置を遵守して使用するのであれば、本品が AVM に対して手術摘出が困難な患者に用いられるものであることを踏まえ、治療上のベネフィットは、安全性上のリスクを上回ると判断した。

<子宮筋腫について>

子宮筋腫に対する本品の有効性及び安全性を評価するにあたり、国内臨床試験においては3例と症例数が限られていることから、子宮筋腫を対象とした米国臨床試験成績を主な評価資料として利用する必要があると考える。①国内外で、UFEの治療原理は変わらず、子宮筋腫に関する人種差及び医療環境が本品の有効性及び安全性に違いを及ぼすとは考えられないこと、②治療成績に影響すると考えられる塞栓成功率は、国内臨床試験は3例とはいえ100%であり、トレーニングを受けた医師が本品を適切に使用するのであれば、国内外で有効性及び安全性に大きな差は生じないと考えられることから、外挿は可能であると判断した。

米国臨床試験においては、設定された成功基準が達成されておらず有効性が検証されたとはいえないが、一定の症状緩和効果は得られていると考える。また、本品の安全性については、本品特有の有害事象は認められておらず、重篤な有害事象発現も認めていない。したがって、本邦においてはUFEに用いる塞栓材が承認されていない現状を踏まえると、適切にリスク低減措置を行うのであれば、本品を用いるベネフィットはリスクを上回ると判断した。

- (2) 本品を用いた動脈塞栓療法を安全に実施するためには、対象疾患の病態や解剖学的特性を踏まえた本品を用いた動脈塞栓術と他の既存療法を十分理解し習熟していることが必要と考えられるため、承認条件 1 を付することが妥当と判断した。また、AVM や子宮筋腫に本品を用いる場合において、適応を判断する医師と、手技を行う医師の専門領域が異なることが想定されることから、学会の協力のもとに、適正使用を遵守する必要があることから、承認条件 2 を付することが妥当と判断した。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、本品を用いた治療には、対象疾患の病態や治療に精通する医師と動脈塞栓術の経験が豊富な医師を含む医療チームの連携が重要と考え、以下の承認条件を付し、次の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

多血性腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法

承認条件

1. 動脈塞栓術及び対象疾患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。

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) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌取扱い規約 2009 年 6 月【第 5 版補訂版】.
- 2) 山田龍作ほか. 肝動脈塞栓療法における多孔性ゼラチン粒 (YM 670) の臨床試験. 癌と化学療法 32, 1431-1436 (2005).
- 3) Nicolini, A., et al. A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 21, 327-332 (2010).
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編 2011
- 5) Marret H, et al.. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Dec; 165(2):156-64.
- 6) Gupta JK, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16
- 7) Froeling V, et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine firoids. Cardiovasc. Intervent. Radiol.(2013)
- 8) ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Obstet Gynecol 112, 387-400 (2008).
- 9) Lefebvre, G. et al. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can 25, 396-405 (2003)
- 10) College statement: C-Gyn 23: Uterine artery embolisation for the treatment of uterine fibroids. RANZCOG (the royal Australian and New Zealand college of obstericians and gynaecologists) (2008)
- 11) Burke CT, et al. Vatakencherry G. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. 2012: 1-8.
- 12) The American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician – Gynecologist. Obstetrician & Gynecology. 2008 Aug; 112(2): 387-400.
- 13) Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations on the use of uterine artery embolization in the management of fibroids (Second edition). 2009 Apr; 2-23.
- 14) Lefebvre GG, et al.. Rasuli P. SOGC clinical practice guideline. JOGC. 2004 Oct; 150: 899-911
- 15) Uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. 2006 Jan; 1-167.
- 16) The Hong Kong College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline for the management of uterine leiomyoma. HKCOG Guidelines. 2009 Nov; 13: 1-16.
- 17) Angle, J. F. et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transcatheter embolization: Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. J Vasc Interv Radiol 21, 1479-1486 (2010)

- 18) Granberg, D. et al. Liver embolization with trisacryl gelatin microspheres (embosphere) in patients with neuroendocrine tumors. *Acta Radiol* 48, 180-185 (2007).
- 19) Erinjeri, J. P. et al. Resolution of hepatic encephalopathy following hepatic artery embolization in a patient with well-differentiated neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33, 610-614 (2010).
- 20) Martin, R. C. et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol* 7, 80 (2009).
- 21) Poggi, G. et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res* 28, 3835-3842 (2008).
- 22) Seki, A. & Hori, S. Transcatheter arterial chemoembolization with docetaxel-loaded microspheres controls heavily pretreated unresectable liver metastases from colorectal cancer: a case study. *Int J Clin Oncol* 16, 613-616 (2011).
- 23) Aliberti, C., Tilli, M., Benea, G. & Fiorentini, G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res* 26, 3793-3795 (2006).
- 24) 13) Bower, M. et al. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. *HPB (Oxford)* 12, 31-36 (2010).
- 25) Martin, R. C. et al. Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads, Irinotecan (DEBIRI): Multi-Institutional Registry. *J Oncol* 2009, 539795 (2009).
- 26) Aliberti, C. et al. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead(R), drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* 31, 4581-4587 (2011).
- 27) 濱田健一郎ほか. 転移性骨盤部骨腫瘍に対する SAP-MS を用いた経カテーテル的動脈塞栓療法. *臨床整形外科* 39, 1307-1304 (2004).
- 28) Maxwell, N. J. et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 80, 96-102 (2007).
- 29) Stambo, G. W. & Guiney, M. J. Hepatic angiosarcoma presenting as an acute intraabdominal hemorrhage treated with transarterial chemoembolization. *Sarcoma* 2007, 90169 (2007).
- 30) 浜田健一郎ほか. 仙骨骨巨細胞腫に対する TAE の治療経験 SAP-MS の有用性. *中部日本整形外科災害外科学会雑誌* 45, 685-686 (2002).
- 31) 郷原英夫ほか. Embozene による動脈塞栓術が著効した仙骨巨細胞腫の 1 例. *IVR* 26, 114 (2011).
- 32) 堀信一ほか. 縦隔・肺門リンパ節転移に対する SAP Microsphere を用いた動脈塞栓術の

初期経験. Jpn J Intervent Radiol 21, 146-151 (2006).

- 33) Peppia, M. et al. Embolization as an alternative treatment of insulinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Cardiovasc Intervent Radiol 32, 807-811 (2009).
- 34) Rott, G., Biggemann, M. & Pfohl, M. Embolization of an insulinoma of the pancreas with trisacryl gelatin microspheres as definitive treatment. Cardiovasc Intervent Radiol 31, 659-662 (2008).
- 35) Tillou, X., Boutemy, F., Remond, A. & Petit, J. [Contribution of curative and preventive embolization for renal angiomyolipomas treatment]. Prog Urol 20, 627-632 (2010).
- 36) DeMeritt, J. S., et al. Relief of benign prostatic hyperplasia-related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. J Vasc Interv Radiol 11, 767-770 (2000).
- 37) Carnevale, F. C. et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. Cardiovasc Intervent Radiol 33, 355-361 (2010).
- 38) Basile, A. et al. Trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of bone neoplasms. Cardiovasc Intervent Radiol 27, 495-502 (2004).
- 39) Bendszus, M. et al. Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. AJNR Am J Neuroradiol 21, 255-261 (2000).
- 40) Robert, J. H., Sgourdos, G., Kritikos, N., Didier, D. & Terraz, S. Preoperative embolization of hypervascular Castleman's disease of the mediastinum. Cardiovasc Intervent Radiol 31, 186-188 (2008).
- 41) Swee, W. et al. Preoperative embolization of Castleman's disease using microspheres. Ann Thorac Surg 88, 1999-2001 (2009).
- 42) Schwartz, M. J., Smith, E. B., Trost, D. W. & Vaughan, E. D., Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. BJU Int 99, 881-886 (2007).
- 43) Zhang X.-T, et al.. Trisacryl gelatin microspheres in the embolization of nasopharyngeal and nasal sinus angiofibroma. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 15, 618-620 (2008).
- 44) Iwase, K. et al. Splenic artery embolization using contour emboli before laparoscopic or laparoscopically assisted splenectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12, 331-336 (2002).
- 45) 梶原康正編. 血管腫・血管奇形の診断と治療のストラテジー. 先端医学社 (2004).
- 46) Marshalleck, F. & Johnson, M. S. in Vascular Embolotherapy: A Comprehensive Approach, Volume 2 Vol. 2 (eds Jafar Golzarian, Shiliang Sun, & Mel Sharafuddin) Ch. 1, 3-20 (Springer, 2006).
- 47) 佐々木了. 血管腫・血管奇形診療ガイドライン(2013)..

- 48) Osuga, K. et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations: experience with use of superabsorbent polymer microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 13, 1125-1133 (2002).
- 49) Beaujeux, R. et al. Trisacryl gelatin microspheres for therapeutic embolization, II: preliminary clinical evaluation in tumors and arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 17, 541-548 (1996).
- 50) Kohout, M. P., Hansen, M., Pribaz, J. J. & Mulliken, J. B. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 102, 643-654 (1998).
- 51) Persky, M. S., Yoo, H. J. & Berenstein, A. Management of vascular malformations of the mandible and maxilla. *Laryngoscope* 113, 1885-1892 (2003).
- 52) Zheng, L. Z., Fan, X. D., Zheng, J. W. & Su, L. X. Ethanol embolization of auricular arteriovenous malformations: preliminary results of 17 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 1679-1684 (2009).
- 53) Widlus, D. M. et al. Congenital arteriovenous malformations: tailored embolotherapy. *Radiology* 169, 511-516 (1988).
- 54) White, R. I., Jr. et al. Long-term outcome of embolotherapy and surgery for high-flow extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 11, 1285-1295 (2000).
- 55) Tan, K. T., Simons, M. E., Rajan, D. K. & Terbrugge, K. Peripheral high-flow arteriovenous vascular malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol* 15, 1071-1080 (2004).
- 56) Do, Y. S. et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology* 235, 674-682 (2005).
- 57) Homer H. et al. Fertility and sterility, 94, 324 (2010)
- 58) Pelage, J. P. et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 25 Suppl 1, S99-117(2005)
- 59) 瀧康紀, UAE. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報. 43(2), 119 (2006)
- 60) Marx, M., et al. Ovarian protection by occlusion of uteroovarian collateral vessels before uterine fibroid embolization. *J Vasc Interv Radiol* 14, 1329-1332 (2003)
- 61) Cho, S.K., et al. Arteriovenous malformations of the body and extremities: Analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther* 13, 527-538 (2006)