

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] ヘパスフィア
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申 請 日] 平成 24 年 6 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] : ヘパスフィア
- [申 請 者] : 日本化薬株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 24 年 6 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] : ヘパスフィア

[申請者] : 日本化薬株式会社

[申請年月日] : 平成 24 年 6 月 29 日

審査結果

ヘパスフィア（以下「本品」という。）は、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く。）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、ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体からなる血管内塞栓材であり、生体適合性、親水性、生体非吸収性、膨潤性、圧縮性及び変形性を有した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または 50%以上の血流の低下）」とし、技術的成功率は 96.2%（25/26 例）、対象血管毎の技術的成功率は 98.0%（48/49 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重篤な有害事象として、骨盤静脈血栓症が 1 例（3.8%）にみられた。

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本品を子宮動脈塞栓術に使用した臨床試験成績は得られていないこと、②海外においても本品の子宮筋腫に対する臨床使用実績が非常に限られていること、③海外で主に子宮筋腫に使用されているエンボスフィアとは特性が異なり、エンボスフィアの子宮筋腫を対象とした臨床試験成績の利用は困難であると考えられることから、本品の臨床上の有効性及び安全性が確認できず、子宮筋腫に関しては本品の適応から除くことが適切であると判断した。

なお、動静脈奇形においては、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（子宮筋腫を除く）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

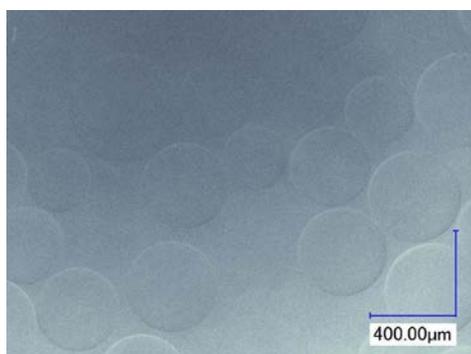
平成 25 年 4 月 26 日

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]	ヘパスフィア
[申請者]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 6 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

「ヘパスフィア」（以下「本品」という。）は、ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体からなる血管内塞栓材であり、生体適合性、親水性、生体非吸収性、膨潤性、圧縮性及び変形性を有する球状の粒子（図1）をバイアルに充填し、打栓後、ピロー包装された状態でガンマ線滅菌されている（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、3規格の粒子径（50～100 μm 、100～150 μm 、150～200 μm ）を揃えており、非イオン性水溶性造影剤／生理食塩水混液（1：1）で15分間膨潤させた後の粒子径は、乾燥時の約4～5倍になる。術者は、造影剤に分散させた本品粒子を、カテーテルを經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、カテーテル内での目詰まりが抑制され、深部まで到達させることができる。



50-100 μm 粒、イオパミロン 370 – 生理食塩液（1：1）

図 1. 本品粒子（膨潤時）の外観



50-100 μm 粒 100-150 μm 粒 150-200 μm 粒

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、稀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、1989年に堀らにより取扱いが容易で、毒性がなく、完全塞栓効果を持つ新しい血管塞栓材として設計・開発されたものであり、米国 BioSphere Medical 社により製品化され、2004年に CE マークを取得している。本邦では、2009年4月に日本化薬株式会社が BioSphere Medical 社から本邦における開発権を取得し、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2004年10月に「肝細胞がんの塞栓術、転移性肝癌の塞栓術の治療あるいは術前処置を目的とした血管塞栓術での使用」を、2007年12月には「肝細胞がんの塞栓術、転移性肝癌の塞栓術の治療あるいは術前処置を目的としたドキソルビシン塩酸塩の併用あるいは併用のない血管塞栓術での使用」で CE マークを取得し、「HepaSphere Microspheres」の販売名で市販されている。一方、米国では2006年11月に「多血性腫瘍と末梢動静脈奇形の塞栓術」で 510(k) 認可 (K052742) を受け、「QuadraSphere Microspheres」の販売名で市販されている。

2013年4月22日現在、本品は米国及び EU を含む 54 カ国で市販されており、2012年の年間販売数は [] 本、総販売数は [] 本である。

(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4月現在における FDA に報告された本品の有害事象発現率は [] % (1 例 / [] 本) であった。報告された 1 例は、肝細胞がんに対して本品及びエンボスフィアで肝動脈塞栓術を施行した 4 日後に消化管出血を発症し、病院搬送後、気道の確保ができず死亡した症例であった。本事象は癌の進行によるものであり、本品及びエンボスフィアとの関連性はないと判断された。

本品と類似した医療機器であるエンボスフィアについて、2013年3月現在における FDA に報告された有害事象発生率は以下のとおりである。

エンボスフィア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) 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、頭頸部領域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、粒子径分布、非球形粒子頻度、XXXXXXXXXXによる膨張、エンドトキシン、生物学的安全性、無菌性の保証（ガンマ線滅菌）が設定された。

<総合機構における審査の概要>

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。

本品粒子の性能は血管の塞栓であり、この性能を担保するために形状及び機能の面から、粒子径分布及びXXXXXXXXXXによる膨潤を品目仕様として設定した。本品は、開発当初に粒子径分布及び膨潤の規格値にて品質を設計しており、両項目の規格値への適合が得られるように製造の検討が行われた。したがって、本品の性能を確保するために本品の品目仕様は十分であると判断した。

総合機構は、実際に血管内に使用されないXXXXXXXXXXであるXXXXXXXXXXを使用した際の膨潤率を品目仕様に設定することの妥当性、及び本品の注入に適したカテーテルを規定する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製品や中間製品の膨潤率の試験では、膨潤後の粒子径を光学顕微鏡法にて測定し、画像解析によるデータ処理を行っている。その際、臨床で汎用されているXXXXXXXXXXやXXXXXXXXXXを用いると粒子の透明度が高くなり観察が難しくなる。XXXXXXXXXXの場合、膨潤後の粒子の輪郭が明確に観察でき、多数の粒子を精度良く自動計測することが可能となるため使用した。また、本品のカテーテル適合性について検証を行う際に、カテーテルの選択は製造元により提示された内径の基準に基づいて実施されたが、この基準はあくまでも目安であり、目的の塞栓部位や手技によっては、この基準よりも細かい内径の

期保存試験及び最大線量での安定性確認試験では、いずれの経時点においても各試験項目は規格値に適合していた。なお、ピロー包装の長期保存試験のバイアル内の陰圧試験は、加速試験の結果を踏まえ、参考値とし、無菌性バリアの評価から外された。

<総合機構における審査の概要>

申請者は、本品バイアルを用いた長期保存試験の試験計画書では水分の規格値を 15%以下としていたにもかかわらず、試験結果を踏まえ、水分を参考値とし、安定性の評価から外すことの妥当性について以下のように説明した。

本品粒子は使用時に膨潤させること、及び 20 ヶ月保存した試料の [REDACTED] による膨潤の結果には違いが見られなかったことを考え合わせ、水分の増加に伴う粒子径の不適合に関しては重大な逸脱ではないと判断した。保存後 1 年から 20 ヶ月の間に増加した水分は、いずれの粒子規格とも 1.5%、すなわち 750 µg と微量であった。バイアルの材質であるエチレン・シクロオレフィン共重合体の水蒸気透過性を考慮すると増加した水分量は自然なものであった。本試験に用いた片面が紙製のピロー包装材よりも、現行のピロー包装材は通気性が低くなっている。以上より、長期保存試験において、品目仕様にかかる項目は全て適合しており、水分は性能及び安全性に関わる品質に影響しないと判断し、水分は参考値とし、本試験の安定性の評価から外した。

また、ピロー包装の加速試験及び長期保存試験において、バイアル内の陰圧試験を参考値とし、無菌性バリアの評価から外すことの妥当性について、申請者は以下のように説明した。

バイアル内の陰圧試験は、使用上の利便性を考慮すれば造影剤の吸引が容易となる陰圧は好ましいため、保存に影響を受ける項目として暫定的に選定した。バイアル内の陰圧度低下が見られたのは、プラスチックバイアルの気体通過性がガラスバイアルより高いためと考えられる。しかし、本品の無菌性はピロー包装材により維持されており、この逸脱は本品バイアル内部の無菌性に影響しないことから、バイアル内の陰圧試験を微生物バリアの評価から除外した。

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。

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

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

1) 物理的・化学的特性 (添付資料ホ-1-1~3)

<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、共重合体の ██████████、共重合体の組成 (██████████)、確認試験 ($^{13}\text{C-NMR}$)、粒子径分布、非球形粒子頻度、 ██████████ による膨潤、水分、エンドトキシン、包装の適格性が設定され、いずれの試験項目も適合基準を満たしていた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された物理的・化学的特性に関する資料について、特段の問題はないと判断した。

2) 生物学的安全性 (添付資料ホ-1-4~14)

<提出された資料の概略>

生物学的安全性に関しては、ISO 10993 シリーズ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、亜慢性毒性試験、遺伝毒性試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験、骨髄小核試験)、埋植試験、及び血液適合性試験 (溶血性試験、補体活性化試験) が実施された。

感作性試験において、本品 100 mg を 10 mL の ██████████ (一次感作) 及び生理食塩液 (二次感作及び惹起) に懸濁して投与した試験群の 10 例中 1 例で弱い感作性が認められた。ウサギ背部筋肉内に本品を 4 週及び 26 週埋植した試験では、本品粒子の内部及び周囲で局所的に肉芽腫性異物反応が認められたが、その程度は経時的に軽減した。また、マクロファージによって損傷された本品粒子数は、埋植後 4 週で 40%、26 週で 90% 程度に増加したが、本品粒子と接触した筋線維に損傷は認められず、筋肉内での忍容性の高いことが示された。他に実施された試験では、特段の異常は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、感作性試験で認められた弱い陽性反応が臨床使用上問題ないと判断した理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本試験で採用した試験法は Guinea pig maximization test (GPMT) である。この試験法は、

一次感作時に試験液と FCA（フロイントの完全アジュバント）の混合液を皮内投与する方法であり、最も敏感に反応する方法とされている¹⁾。本感作性試験の結果、本品は極めて軽い遅延型のアレルギー誘発能を有すると判定され、皮膚反応としては浮腫形成を伴わない極めて軽度な紅斑が 1/10 例で認められたのみであった。以上のことから、感作性試験で弱い陽性反応が認められたものの、本品の臨床使用時に重大なアレルギー症状が発現する可能性は極めて低いと考えられたことから、臨床試験の実施に際して問題はないものと判断した。

国内で実施した多血性腫瘍又は AVM に対する臨床試験においては、解析対象の症例数が 26 例と少数であるものの、本品との因果関係が否定できない有害事象として、アレルギー症状の発現は認められなかった。また、2012 年 6 月調査時点で、外国における本品の総販売数は [REDACTED] 本であるが、本品との因果関係が疑われるアレルギー症状の発生は報告されていない。以上より、これまでの臨床使用実績においても重大なアレルギー症状の発現は認められていないことから、臨床使用上の問題はないと考える。

なお、本品の製造販売後、使用成績調査等によりアレルギー症状を含む有害事象に関する情報を適切に収集し、本品を用いた塞栓療法との因果関係が否定できないアレルギー症状が認められた場合は、添付文書を通じた医師への情報提供を行う等の安全対策を講じることを検討する。

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、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 1.6 mg/kg であった。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 2.5 mg/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投与量又は暴露量とヒトの最大使用量又は使用濃度を比較することが可能であった試験について、以下に比較結果を示す。

急性毒性試験及び亜慢性毒性試験に用いられた投与量は 10～60 mg/kg であり、ヒトの使用量に対して 6.25～37.5 倍の量に相当する。感作性試験及び埋植試験で使用した投与検体濃度はそれぞれ 10 又は 25 mg/mL であり、ヒトの最大使用濃度のそれぞれ 4～10 倍の濃度であった。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あることから、これらの試験の暴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。また、刺激性／皮内反応試験は上清を試験液として用いていることから、ヒトの使用量（投与量）と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 ISO の規格

に従って実施していることから、生物学的安全性の評価は投与量又は暴露量を含めて適切に実施されていると考える。

総合機構は、上述の申請者の説明を了承し、提出された生物学的安全性に関する資料について、特段の問題はないと判断した。

(2) 機器の性能を裏付ける試験 (添付資料ホ-1-15,16)

<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、イヌ及びブタの腎動脈における塞栓効果に関する資料が提出された。

1) イヌ腎動脈における塞栓効果

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（粒子径 50~100 μm 及び 150~200 μm ）、及び対照群としてジェルパート（1 mm 粒）（承認番号：21700BZZ00029000）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）。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、本品及びジェルパートは全身への影響はなく、腎塞栓が確認された。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 50-100 μm 群及び 150-200 μm 群ではともに塞栓後 3 日目より 3 例全例で血管濃染スコアが低下し再疎通が認められたが、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 50-100 μm 群で 46.1%、150-200 μm 群で 38.9%、ジェルパート群で 39.8%であり、塞栓後 28 日目では、本品 50-100 μm 群 18.6%、150-200 μm 群 15.7%、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、ジェルパート群ともに腎動脈内に不定型無構造物からなる塞栓材粒子が観察された。本品粒子による塞栓血管は肉芽様細胞増生を呈し、血管塞栓周囲並びに近接の腎組織には炎症性細胞浸潤、壊死及び線維化が認められた。一

方、ジェルパートによる塞栓血管では肉芽様細胞増生は観察されなかったが、本品粒子と同様、血管塞栓周囲並びに近接の腎組織には炎症性細胞浸潤、壊死及び線維化が認められた。また、本品粒子では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が、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50-100 μm 及び150-200 μm では小葉間動脈（皮質内）と弓状動脈（皮質と髄質外帯の境界部）、ジェルパートでは、弓状動脈と葉間動脈であった。

表1. イヌ腎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)	最小及び最大 内径 (μm)	塞栓血管部位 (動脈)
本品粒子	50-100*	2-95	162.5-258.7	90, 510	小葉間、弓状
	150-200*	1-24	92.5-470.0	45, 675	小葉間、弓状
ジェルパート	1,000	1-9	145.0-645.0	145, 900	弓状、葉間

*乾燥時粒子径

2) ブタを用いた動物試験

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、イヌを用いた動物試験と同様の試験がミニブタ（オス、体重 16.94-25.32 kg）を用いて実施された（n=3-4）。

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、血管塞栓が確認された。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 50-100 μm 群及び 150-200 μm 群ではともに塞栓後 3 日目より 3 例全例で血管濃染スコアが低下し再疎通が認められたが、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塞栓後 3 日目に 3 例中 1 例で、塞栓後 28 日目に全例で血管濃染スコアが低下し再疎通が認められた。いずれの群でも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は 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 50-100 μm 群で 34.0%、150-200 μm 群で 36.3%、ジェルパート群で 35.3% であり、塞栓後 28 日目では、本品 50-100 μm 群で 1.2%、150-200 μm 群で 1.9%、ジェルパート群で 8.3% に縮小した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、いずれの群においても特に異常は認められなかった。

腎動脈塞栓領域では、いずれの塞栓材処置腎標本においても塞栓が認められ、本品粒子及びジェルパートは不定型無構造物からなる塞栓材粒子として1血管内に1粒子観察さ

れた。本品粒子で塞栓した血管では、血管壁の菲薄化、塞栓血管に異物性巨細胞の集ぞく及び糸球体血管内にマクロファージの侵潤が観察された。一方、ジェルパート群ではこのような変化は観察されなかった。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、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。また、本品粒子ではいずれの粒子径においても再疎通は認められなかったが、ジェルパートで塞栓した血管では3例中3例に再疎通が認められた。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2に示す。主な塞栓血管部位としては、本品粒子50-100 μm及び150-200 μmでは小葉間動脈（皮質内）と弓状動脈（皮質と髄質外帯の境界部）、ジェルパートでは、弓状動脈と葉間動脈であった。

表2. ブタ腎組織片あたりの塞栓材粒子数、塞栓血管の平均内径範囲、最小・最大内径、塞栓血管部位及び総塞栓材粒子数

塞栓物質	粒径 (μm)	組織片あたりの塞栓材粒子数	平均内径範囲 (μm)	最小及び最大内径 (μm)	塞栓血管部位（動脈）及び総塞栓材粒子数		
					葉間	弓状	小葉間
本品粒子	50-100*	5-82	175.4-270.0	85, 455	0/904 (0%)	82/904 (9%)	822/904 (91%)
	150-200*	0-6	150.0-652.5	85, 850	2/84 (2%)	12/84 (14%)	70/84 (83%)
ジェルパート	1,000	0-6	270.0-1250.0	245, 1,560	21/46 (46%)	24/46 (52%)	1/46 (2%)

*乾燥時粒子径

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、動物試験において、経時的に塞栓面積が縮小した理由について考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

塞栓面積は腎動脈に造影剤を注入後、腎静脈が造影された画像で評価している。塞栓面積が縮小する理由として、主に以下の7つが考えられる。

- ① 塞栓材粒子が生体内で分解され塞栓血管が再疎通する。
- ② 塞栓材粒子が生体に吸収され塞栓血管が再疎通する。
- ③ 塞栓材粒子が血管外漏出することにより塞栓血管が再疎通する。
- ④ 塞栓材粒子が変形することにより末梢側へ移動し塞栓血管支配領域が減少する。
- ⑤ 塞栓による虚血への代償性変化として血管が拡張することにより塞栓材粒子が末梢側へ移動し塞栓血管支配領域が減少する。
- ⑥ 塞栓による虚血への代償性変化として血管新生が惹起される。
- ⑦ 塞栓による虚血への代償性変化として副側血行路が発達する。

本品は生分解性や生体吸収性を示さず、病理組織学的検討結果から本品による塞栓血管

の再疎通は認められていないため、①及び②は否定される。また、病理組織学的検討結果から塞栓材粒子の血管外漏出は確認されていないため、③も否定される。一方、本品は病理組織学的検討において塞栓材粒子が血管内に不定型無構造物として観察されたように、本品は変形することが分かっている。本品は塞栓直後に区動脈や葉間動脈に存在していたにもかかわらず、28日後の病理組織学的検討ではほとんどの塞栓粒子が弓状動脈や小葉間動脈に認められた。本品が生分解性や生体吸収性を示さないことや変形性を有すること、病理組織学的検討結果を考慮すると、本品で見られた経時的な塞栓面積の減少は、⑥及び⑦の塞栓による虚血への代償性変化としての血管新生や副側血行路の発達によることは否定できないが、主として④及び⑤のように経時的に本品が末梢側へ移動した結果、塞栓直後に比ベ造影剤が行き渡らない血管の支配領域が減少したことによるものと考えられる。

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られる。

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。

総合機構は、以下のように考える。

申請者は、主に子宮動脈塞栓術に使用される類似の塞栓材エンボスフィアと本品を用いて、

イヌ腎動脈における塞栓効果について検討を行っている（表 3）。なお、本品は造影剤との混和により約 4～5 倍に膨潤するため、本品 50-100 μm 及び 150-200 μm は、それぞれ約 200-500 μm 及び 600-1,000 μm に膨潤すると予想される。一方、エンボスフィアは造影剤による影響は受けない。両塞栓材により大腿動脈からマイクロカテーテルを用いて腎動脈の下降第一分枝（腎区動脈）を塞栓したところ、塞栓後 28 日目の病理組織写真から、エンボスフィア 700-900 μm は、ジェルパート（1 mm 粒）と同様、葉間動脈及び弓状動脈に塞栓材粒子が確認され、比較的太い血管が塞栓されることが示された。一方、本品では粒子径に関わらず弓状動脈及び小葉間動脈と比較的細い血管に塞栓材粒子が確認されている。この結果は、変形性の高い本品が、エンボスフィアよりも塞栓血管深部へ移動したことを示している。したがって、本品の特性を踏まえた上で、各疾患領域における本品の有効性及び安全性を評価する必要があると考える。

表 3. イヌを用いた性能評価試験における各塞栓材による塞栓血管部位のまとめ

塞栓材	粒子径	塞栓血管部位		
		太い \longrightarrow 細い		
エンボスフィア	100-300 μm	葉間動脈	弓状動脈	小葉間動脈
	700-900 μm	葉間動脈	弓状動脈	
本品	50-100 μm^*		弓状動脈	小葉間動脈
	150-200 μm^*		弓状動脈	小葉間動脈
ジェルパート	1 mm 粒	葉間動脈	弓状動脈	

*乾燥時粒子径

(3) 機器の使用方法を裏付ける試験（添付資料ホ-3-1～4）

<提出された資料の概略>

本品の使用方法を裏付ける資料として、膨潤性試験、カテーテル通過性試験、各種針を用いたコアリング試験、コアリング試験（穿刺方法に関する検討）に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料に関して特段の問題はないと考えるが、特にコアリング試験については、臨床試験において本品使用時のコアリングによるものと規定された異物がバイアル内に認められた不具合が生じたことにより実施されたこともあり（「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項参照）、当該試験により得られた本品のゴム栓への針の適切な穿刺方法に関する情報については、トレーニング等により使用者に適切な情報提供を行う必要があると考える。

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。

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（ガンマ線滅菌）、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、本邦で実施された多施設共同オープン試験（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。

【提出された試験の概略】

(1) 多血性腫瘍又は AVM に対する臨床試験（実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

多血性腫瘍又は AVM 患者のうち動脈塞栓療法の適応となる患者を対象に、本品を用いた動脈塞栓術を行い、動脈塞栓材としての本品の有効性及び安全性について検討した多施設共同オープン試験が、本邦 6 施設で実施され、29 例が登録された。

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

登録された 29 例のうち、3 例が本品の注入開始までに医療機関において中止基準に該当することが判明したことから除外された。解析対象集団の性別は男性が 46.2% (12/26 例)、女性が 53.8% (14/26 例) であった。年齢の中央値 (最小-最大) は 60.5 歳 (41-78 歳) であった。P.S.は「0」が 80.8% (21/26 例)、「1」が 11.5% (3/26 例)、「2」が 7.7% (2/26 例) であった。標的病変に起因する症状がある症例は 46.2% (12/26 例)、前治療歴がある症例は 80.8% (21/26 例) であった。

登録症例の構成を表 4 に示す。登録症例数の制限を設けた原疾患別の内訳は、肝細胞がん 4 例、AVM2 例 (骨盤、臍臓)、その他の疾患が 20 例で、子宮筋腫は登録されなかった。その他の疾患 20 例のうち、2 例以上登録された疾患は肝原発カルチノイド 3 例、乳がん 3 例、臍内分泌腫瘍 2 例、肺カルチノイド 2 例であった。登録症例には 1 例の良性腫瘍 (腎血管筋脂肪腫) が含まれた。

表 4. 症例の構成

分類	登録症例数	本品使用症例数
肝細胞がん	6 例	4 例
肝細胞がん以外の悪性腫瘍	20 例	19 例
AVM	2 例	2 例
子宮筋腫以外の良性腫瘍	1 例	1 例
子宮筋腫	0 例	0 例
合計	29 例	26 例

本試験での脱落例はなく、本品の注入を行った 26 例のうち 4 例 7 件に、規定外注射針による調製、併用禁止療法の実施、評価項目の欠測等の治験実施計画書からの逸脱があった。

併用禁止療法に関する逸脱の 1 件は、本品のみでは当該治療で目標としていた標的病変の血流の低下を得ることが困難であったため、技術的成功に関する評価を実施した後、本

品以外の塞栓材を用いて追加の塞栓が実施された。本件については、緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書が提出された。

本品の使用に関する逸脱の 2 件は、本品調製時に治験実施計画書規定外の注射針を使用したものである。当初の治験実施計画書では本品の調製に 18 ゲージ針を使用することとされていたが、本品使用時のコアリングによるものと規定された異物が本品バイアル内に認められたため、治験依頼者の了承のもと、21 ゲージ針を用いて本品の調製が行われた。本件についても緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書が提出された。

対象臓器別の使用粒子径及び注入粒子量は表 5 に示すとおりであり、塞栓対象臓器は、肝臓 11/26 例 (42.3%)、骨盤及び骨盤周辺 7/26 例 (26.9%)、肺 5/26 例 (19.2%)、腎臓、脾臓及び左肩甲骨周辺のリンパ節が各 1/26 例 (3.8%) であった。使用規格は 22/26 例 (84.6%) で 50–100 µm が、8/26 例 (30.8%) で 100–150 µm が、4/26 例 (15.4%) で 150–200 µm が使用された (1 症例で複数規格使用を含む)。本品の使用粒子量 (乾燥重量に換算) の最大使用量は 75mg であった。これは 72.5×60.9 mm の左骨盤軟部肉腫の摘出前処置として実施されたもので、症例あたりに使用された本品粒子の平均は 23.05 mg であった。また、1 症例あたりに 2 規格を用いた症例は 8/26 例 (30.8%) であり、3 規格を用いた症例はなかった。1 症例あたりの塞栓対象血管数は、1 本が 11 症例、2 本が 9 症例、3 本が 4 症例、4 本が 2 症例であった。なお、カテーテル内での詰まり、漏れ、破断等の不具合は生じていない。

表 5. 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
	50-100µm	100-150µm	150-200µm	
肝臓	11 [1.25-41.88]	3 [25.00-50.00]	1 [6.50]	11
骨盤及び骨盤周辺	4 [2.25-25.00]	2 [7.50-50.00]	2 [9.25-75.00]	7
肺	5 [0.75-8.75]	2 [1.25-3.75]		5
腎臓	1 [23.75]			1
脾臓			1	1
左肩甲骨周辺のリンパ節	1 [25.00]	1 [13.50]		1
合計	22	8	4	26

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を許容した。本品と併用して動脈内投与された抗悪性腫瘍薬一覧を表 6 に示す。本品による動

脈塞栓術時、13/26例(50.0%)で抗悪性腫瘍薬の動脈内投与が行われた。2例(7.7%)で3剤、7例(26.9%)で2剤が併用され、残り4例(15.4%)は単剤での併用であった。

表 6. 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	シスプラチン フルオロウラシル エンピルビシン塩酸塩	2(7.7)
2 剤併用	シスプラチン フルオロウラシル	6(23.1)
	フルオロウラシル エンピルビシン塩酸塩	1(3.8)
単剤併用	シスプラチン	1(3.8)
	エンピルビシン塩酸塩	2(7.7)
	マイトマイシン C	1(3.8)
使用なし		13(50.0)
合計		26(100)

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、副次的評価項目として、「供血動脈の温存」、「カテーテル送達能」、「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」、「注入に要した時間」が設定され、安全性評価項目として「有害事象」が設定された。

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）」は、判定委員会による評価を最終評価として有効性解析を実施し、同一の症例において複数血管より本品の注入が行われている場合には、全ての対象血管で技術的成功が確認された症例を成功症例とし、評価対象血管に不成功が含まれる場合は不成功症例と判断された。

技術的成功率は 96.2%（25/26 例）であった。不成功と判定された 1 症例は AVM（骨盤）の症例であり、本品による塞栓を予定していた 2 本の内腸骨動脈のうち、片方の血管より塞栓を行った標的病変は、塞栓効果が得られておらず不成功と判断された。対象血管毎の技術的成功の成否については、不成功と判定された標的血管は 1 病変のみで、対象血管毎の成功率は 98.0%（48/49 病変）であった。

副次評価項目である、「供血動脈の温存」は 100.0%（25/25 例）、対象血管数 100.0%（48/48 病変）、「カテーテル送達能」は 100.0%（26/26 例）、対象血管数 100.0%（49/49 病変）であった。「臨床評価」は臨床効果指標（標的結節治療効果度、標的病変に対する腫瘍縮小効果、症状緩和）に基づき、治験担当医師による 4 段階評価（非常に有効、ある程度有効、ほとんど有効でない、非常に効果が乏しい）を最終判定として、有効性解析を実施した。

「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 96.0%（24/25 例）、82.6%（19/23 例）であった。標

的結節治療効果度¹「TE4+TE3率」は、29日目及び85日目でそれぞれ24.1%（13/54病変）、30.2%（16/53病変）であり、「TE4+TE3+TE2率」は、それぞれ98.1%（53/54病変）、92.5%（49/53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%（26/26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、シースが留置された時刻からシースが抜去されるまでの時刻までとし、中央値（範囲）は133.5分（44-250）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注入を終えた時刻までとし、本品を注入した血管毎に集計され、注入時間の中央値（範囲）は17.0分（0-156分）であった。

安全性の評価項目である「有害事象」については、安全性解析集団26例のうち、自他覚症状に関する不具合（本品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24例（92.3%）であり、発現した不具合の総件数は59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）を表7に示す。

表7. 2例以上で発現した有害事象及び不具合の発現率

器官大分類	自他覚症状	有害事象	Grade3以上の有害事象 ²	不具合	Grade3以上の不具合
胃腸障害	腹痛	6 (23.1%)		6 (23.1%)	
	上腹部痛	2 (7.7%)		2 (7.7%)	
	便秘	4 (15.4%)			
	悪心	4 (15.4%)		3 (11.5%)	
	嘔吐	3 (11.5%)		3 (11.5%)	
一般・全身障害 および投与部位の状態	悪寒	2 (7.7%)		2 (7.7%)	
	倦怠感	4 (15.4%)		3 (11.5%)	
	発熱	18 (69.2%)			
臨床検査	心電図QT延長	2 (7.7%)			
	体重減少	2 (7.7%)			
代謝及び栄養障害	食欲減退	4 (15.4%)		3 (11.5%)	
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	6 (23.1%)		3.8% (1/26)	
	筋骨格痛	3 (11.5%)			
神経系障害	傾眠	2 (7.7%)			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	2 (7.7%)		3.8% (1/26)	
血管障害	高血圧	7 (26.9%)	5 (15.0%)	7 (26.9%)	5 (15.0%)

例数 (%)

¹ 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。

² 有害事象共通用語基準 v4.0 による有害事象のGrade評価

発現率 10%以上の有害事象は、発熱 69.2%(18/26 例)、高血圧 26.9%(7/26 例)、腹痛 23.1%(6/26 例)、背部痛 23.1%(6/26 例)、便秘 15.4%(4/26 例)、悪心 15.4%(4/26 例)、食欲減退 15.4%(4/26 例)、嘔吐 11.5%(3/26 例)、筋骨格痛 11.5%(3/26 例)であった。

安全性解析対象集団における臨床検査値異常変動に関する有害事象は、26 例の全ての症例で認められ、発現した有害事象の総件数は 193 件であった。また不具合(本品との因果関係が否定できない有害事象)においては、26 例中 23 例(88.5%)で発現し、総件数は 110 件であった。臨床検査値異常変動におけ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)を表 8 に示す。

表 8. 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	Hb 減少	12 (46.2%)	1 (1/26)	3 (11.5%)	1 (1/26)
	WBC 減少	10 (38.5%)		2 (7.7%)	
	WBC 増加	5 (19.2%)		5 (19.2%)	
	好中球減少	5 (19.2%)		1 (3.8%)	
	好中球増加	9 (34.6%)		9 (34.6%)	
	リンパ球減少	23 (88.5%)	12 (46.2%)	15 (57.7%)	8 (30.8%)
	PLT 減少	10 (38.5%)		5 (19.2%)	
生化学的検査	AST 増加	10 (38.5%)	3 (11.5%)	9 (34.6%)	3 (11.5%)
	ALT 増加	9 (34.6%)	2 (7.7%)	8 (30.8%)	2 (7.7%)
	γ-GTP 増加	3 (11.5%)		3 (11.5%)	
	LDH 増加	7 (26.9%)	1 (3.8%)	7 (26.9%)	1 (3.8%)
	BUN 増加	3 (11.5%)		1 (3.8%)	
	Cr 増加	3 (11.5%)		1 (3.8%)	
	CRP 増加	18 (69.2%)		18 (69.2%)	
	T-Bil 増加	5 (19.2%)		3 (11.5%)	
	TP 減少	2 (7.7%)			
	ALB 減少	18 (69.2%)		5 (19.2%)	
	Na 減少	10 (8.5%)		3 (11.5%)	
	K 減少	3 (11.5%)		1 (3.8%)	
	K 増加	2 (7.7%)		1 (3.8%)	
	Ca 減少	5 (19.2%)		1 (3.8%)	
	Ca 増加	3 (11.5%)		1 (3.8%)	
尿検査	尿蛋白陽性	4 (15.4%)			
	尿潜血陽性	2 (7.7%)			

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、CRP 増加 3.0 日、リンパ球減少 1.0 日、AST 増加 2.0 日、好中球増加 2.0 日、ALT 増加 2.0 日、LDH 増加 2.0 日、ALB 減少 2.0 日、PLT 減少 3.0 日、γ-GTP 増加 3.0 日、であった。筋力低下を除く全ての不

具合は発現後 70 日以内に回復した。筋力低下の不具合については、原疾患の悪化による被験者死亡のため、回復日の確認を行えなかった。

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 2 例であったが、全ての死亡に関して本品との因果関係は否定された。評価期間中の死亡例はなく、何れもフォローアップ期間中の原疾患の悪化が原因であった。登録時 12 週以上の生存を期待された症例であったが、急変による症状悪化であったため、予測できなかった事象であることが治験担当医より報告された。

本試験では、塞栓術後症候群と判断された有害事象について、その症状が集計され、自他覚症状に関する塞栓術後症候群は安全性解析集団 26 例中 16 例 (61.5%) で発現し、総件数は 36 件であった。発現率 10% 以上の塞栓術後症候群は、発熱 53.8% (14/26 例)、腹痛 11.5% (3/26 例)、嘔吐 11.5% (3/26 例)、倦怠感 11.5% (3/26 例) であった。塞栓後症候群は 4 日以内に最異常となり、全ての事象は発現後 48 日以内に回復した。

<総合機構における審査の概要>

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 領域に分けて示し、回答した。

- 肝細胞がん：抗腫瘍効果及び生命予後向上
- 子宮筋腫：子宮動脈塞栓術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²⁾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 64.0% (38/59 例)³⁾、56.5% (35/62 例)⁴⁾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】

子宮動脈塞栓術（Uterine fibroid embolization。以下「UFE」という。）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⁵⁾。

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⁶⁾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ヵ月の出血、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（以上、エビデンスレベル2）、6ヵ月後の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ヵ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、子癩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⁷⁾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 30.0%, $p=0.002$ ）、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⁸⁾。

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、ま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9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⁹⁾、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^{10),11)}。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⁵⁾。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 9. 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 ¹²⁾ 2009 年制定 2012 年再調査	米国放射線学会	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ¹³⁾ 2008 年	米国産婦人科学会	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠への影響は研究段階
英国 ¹⁴⁾ 2009 年	英王立放射線医学会、産婦人科学会合同	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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効果的 ・ 手術の代替治療として安全 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ⁷⁾ 2012 年 (改訂)	仏国産婦人科学会	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ¹⁵⁾ 2004 年	カナダ産婦人科学会、カナダ放射線	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 手術の可能性のある症候性あるいは問題のある子宮筋腫患者へ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

	科学会、 カナダ IVR 学 会合同	UFE の選択肢を検討すべき	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ¹⁶⁾ 2006 年	オーストラリア政府 医療諮問委員会	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ¹⁷⁾ 2009 年	香港産婦人科学会	<ul style="list-style-type: none"> ・子宮温存、手術を望まない、手術不適な女性への使用 	<ul style="list-style-type: none"> ・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が、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（または肝動脈化学塞栓術）の治療原理は共通するものであり、臨床的意義を有する治療法となり得ると考えられる。

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¹⁸⁾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、その有用性を示す報告（転移性肝癌（神経内分泌腫瘍^{19),20)}、大腸癌²¹⁾⁻²⁷⁾、胆管癌^{22),27)}）、転移性骨腫瘍²⁸⁾、腎細胞癌²⁹⁾、肉腫（軟部肉腫）³⁰⁾、巨細胞腫^{31),32)}、縦隔・肺門リンパ節転移³³⁾、膵島細胞腫瘍^{34),35)}、腎血管筋脂肪腫³⁶⁾、前立腺肥大症^{37),38)}）から、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、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り、その効果については文献からも報告（骨腫瘍摘出術前の止血³⁹⁾、髄膜種切除術前の止血⁴⁰⁾、ヒアリン血管型キャスルマン病の切除術前の止血^{41),42)}、腎腫瘍摘出術前の止血⁴³⁾、鼻咽腔血管線維腫摘出術前⁴⁴⁾、選択的腹腔鏡又は腹腔鏡補助下脾臓摘出術前の止血⁴⁵⁾）されており、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⁴⁶⁾。

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⁴⁷⁾。AVM に対する塞栓術はナイドスの消失が目標であり、可能な限りナイドスあるいはその近傍での塞栓が求められる⁴⁸⁾。ナイド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⁴⁹⁾⁻⁵⁷⁾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⁴⁸⁾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⁴⁸⁾、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。

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（また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な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なわれていること、2013 年に策定された血管腫・血管奇形診療ガイドライン⁴⁸⁾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。

子宮筋腫に対する動脈塞栓療法の臨床的意義について、申請者は各国のガイドラインに基づき説明している。類似の塞栓材であるエンボスフィアについては、海外での使用実績も多く報告されているのに対し、本品に関する報告は限られている。さらに、欧州における本品の適応は、肝細胞がん及び転移性肝癌の塞栓術の治療あるいは術前処置（ドキシソルビシン塩酸塩の併用を含む）である。また、米国での適応は、多血性腫瘍と末梢動静脈奇形の塞栓術であるものの、本品は子宮筋腫にほとんど使用されていないのが実情である。また、本申請で提出された臨床試験においても、子宮筋腫の患者は組み入れられていない。したがって、現時点で本品の子宮筋腫に対する臨床的位置付けは不明であると判断した。

(2) 国内試験における主要評価項目の妥当性

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または 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。既存塞栓物質に対する本品の位置づけについては、非臨床試験成績、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。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 100.0%（25/25 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 98.1%（53/54 病変）であったこと、海外文献報告等^{3),4)}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

国内試験において子宮筋腫の症例登録が皆無であったこと、また、動物試験において、粒子径により標的血管径をコントロール可能なエンボスフィアに対し、本品はその変形性から塞栓血管内をより末梢側に移動するため標的血管径のコントロールが難しいことが示唆されていること（「ホ（2）機器の性能を裏付ける試験」参照）から、根治術やその他の治療方法も確立されている良性腫瘍である子宮筋腫に対する本品の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品を用いた子宮筋腫に対する動脈塞栓術の有効性及び安全性を評価する報告は限られているが、子宮筋腫の動脈塞栓術に用いることの安全性上の問題は認められず、有効性に関して筋腫の縮小、症状の改善が認められている^{58)~60)}。

本品の変形性により生じる懸念事項として、膨潤後の粒子径が 500 μm 以上であった場合でも、粒子の変形により子宮動脈と卵巣動脈の間に存在する吻合を通過して卵巣動脈を塞栓し、無月経及び卵巣機能低下を引き起こすことが考えられる。しかし、この子宮-卵巣動脈の吻合は動脈同士の吻合であり双方からの血流があるため、粒子が吻合部にはまり込んだとしても動物実験で確認されたような変形による粒子の移動は起こりにくいと考える。また、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。これらリスクを低減するため、本品を用いた子宮筋腫に対する動脈塞栓術実施時には、トレーニングを積んだ術者により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して適切な塞栓材粒子径を選択し、できるだけ子宮筋腫周囲の血管網を選択的に塞栓する必要がある。以上から、上記のリスクに留意した上で本品を子宮筋腫に対する動脈塞栓術に使用する場合、変形性を有していても有効性及び安全性の観点から大きく問題はないと考える。

総合機構は、本品を子宮筋腫に対する動脈塞栓術に用いることについて以下のように考える。

子宮筋腫の流入血管径は 500 μm 以上であるのに対し、正常筋層や卵巣を吻合する血管径は 500 μm 以下であるため、従来、子宮筋腫の標的とした動脈塞栓術には 500 μm 以上の粒子径の使用が推奨されている。本品はエンボスフィアとは異なり、柔軟で変形しやすく、本品を用いた動物試験では、塞栓後 28 日目の病理組織学的検査において、本品は

血管内で変形し、膨潤後の粒子径が同サイズのエンボスフィアよりも末梢血管へ移動していること（「ホ（2）機器の性能を裏付ける試験」参照）から、本品により正常組織を塞栓するリスクはエンボスフィアよりも高くなると考える。良性腫瘍である子宮筋腫は患者の生命予後には影響せず、逆に正常組織への意図しない塞栓による副作用は、その後の患者のQOLを低下させる可能性が考えられる。したがって、本品の有効性及び安全性については、適切に臨床評価を行う必要があると考える。

3) AVM

総合機構は、AVMにおいては血流が早く、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10）。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1例認められた。

- ・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（試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 10. 国内臨床試験における AVM 患者

登録番号	エンボスフィア		本品	
	■	■	■	■
塞栓部位	右大腿直筋	右示指	骨盤	脾臓
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)

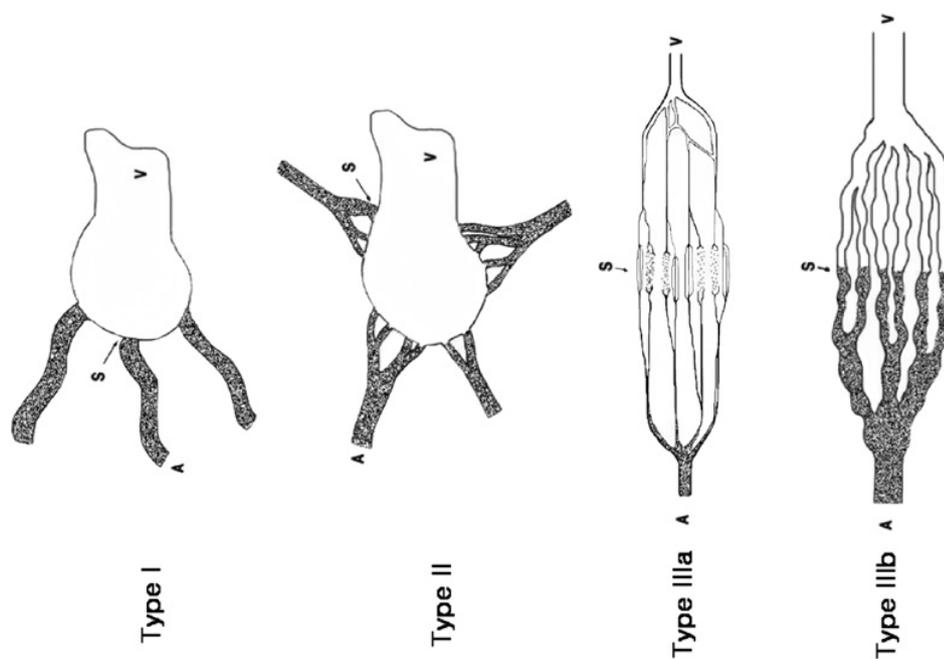


図3. ナイダスの形態学的特徴に基づく AVM のタイプ別略図⁶¹⁾

A : 動脈側、V : 静脈側、S : シヤント

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エンボ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1例、エンボスフィア2例）において塞栓に成功している。本品でAVMの塞栓に失敗した1例は、明らかな血流の低下が確認できず、本品の肺への迷入が疑われた症例であり、本品の迷入に起因する有害事象として圧迫感及び低酸素症が報告されている。これらの有害事象は翌日には回復している。なお、当該症例は本品による塞栓術後13日目に骨盤脳脈血栓症（左外腸骨静脈血栓症）が発現しており、血流停滞と血栓症形成機序の関係が明らかでないことから、本品との因果関係は否定できないと判断されている。本事象は発現70日後に回復した。当該症例のように、AVMに対する動脈塞栓術には、動静脈シャントを介した遠位塞栓リスクを伴う懸念がある。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心また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。

さらに、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、各診療科が連携して、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、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。

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考え、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) 使用目的、効能又は効果について

本品の申請時における「使用目的、効能又は効果」は「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」と記載されていた。

上述の「(3)本品の有効性と安全性について 2)子宮筋腫」の通り、子宮筋腫に対する本品の有効性と安全性については、臨床評価が必要である。しかしながら、①本品をUFEに使用した臨床試験成績は得られていないこと、②海外においても本品の子宮筋腫に対する臨床使用実績が非常に限られていること、③主に子宮筋腫に使用されているエンボスフィアとは特性が異なり、エンボスフィアの子宮筋腫を対象とした臨床試験成績の利用は困難であることから、本品の臨床上的有効性及び安全性が確認できず、子宮筋腫に関しては本品の適応から除くことが適切であると判断した。

したがって、総合機構は、「使用目的、効能又は効果」は以下のように記載することが適切と判断した。

【使用目的、効能又は効果】

多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法

(6) 抗悪性腫瘍薬の併用について

国内臨床試験では、本品と併用して抗悪性腫瘍薬が経動脈的に投与することが許容されていた。しかし、本品の特徴として、陰性荷電による陽性荷電抗悪性腫瘍薬の吸着に加え、膨潤する過程においてそのリザーバー効果により、荷電していないオキサリプラチン等の抗悪性腫瘍薬も含浸させることができる。そのため、欧州では、海外においてドキソルビシン塩酸塩を含浸させて使用する塞栓材としても販売されている。本申請時における「使用目的、効能又は効果」は「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」であり、抗悪性腫瘍薬の含浸の適応は含まれていない。本品は、陽電荷を有する薬剤（ドキソルビシン、イリノテカン）を含浸させた場合、含浸しない場合に比べて粒子径は小さくなり、粒子硬度の指標となる弾性率も高くなること、また、抗悪性腫瘍薬の種類により含浸させたときの推奨される使用方法が異なることが報告されている⁶²⁾⁻⁷³⁾。抗悪性腫瘍薬を含浸させた場合の本品の有効性と安全性についても評価されていないことから、総合機構は、添付文書において、抗悪性腫瘍薬を本品に含浸させた時の有効性及び安全性は明らかになっていない旨を注意喚起することが必要と判断した。

(7) 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考え。また、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、各診療科が連携して、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。

(8) 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26症例（肝細胞がん4例、肝細胞がん以外の悪性腫瘍19例、AVM2例、子宮筋腫以外の良性腫瘍1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なう必要があると考える。多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）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、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、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）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、ビニルアルコール・アクリル酸ナトム共重合体からなる血管内塞栓材であり、生体適合性、親水性、生体非吸収性、膨潤性、圧縮性及び変形性を有した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) 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100%（24/24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98.1%（53/54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エンボ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1例、エンボスフィア2例）において塞栓に成功している。本品を用いた国内臨床試験において、2例中1例に有害事象として標的外動脈塞栓（肺塞栓）が認められているように、AVMに対する動脈塞栓術には、動静脈シャントを介した遠位塞栓リスクを伴う懸念が

ある。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心また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>

子宮筋腫の流入血管径は 500 μm 以上であるのに対し、正常筋層や卵巣を吻合する血管径は 500 μm 以下であるため、従来、子宮筋腫の標的とした動脈塞栓術には 500 μm 以上の粒子径の使用が推奨されている。本品は類似の塞栓材であるエンボスフィアとは異なり、柔軟で変形しやすく、非臨床試験において、本品は血管内で変形し、膨潤後の粒子径が同サイズのエンボスフィアよりも末梢血管へ移動していたことから、本品が正常組織を塞栓するリスクはエンボスフィアよりも高くなると考える。良性腫瘍である子宮筋腫は患者の生命予後には影響せず、逆に正常組織への意図しない塞栓による副作用は、その後の患者の QOL を低下させる可能性が考えられることから、本品の有効性及び安全性については、適切に臨床評価を行う必要があると考える。①本品を UFE に使用した臨床試験成績は得られていないこと、②海外においても本品の子宮筋腫に対する臨床使用実績が非常に限られていること、③主に子宮筋腫に使用されているエンボスフィアとは特性が異なり、エンボスフィアの子宮筋腫を対象とした臨床試験成績の利用は困難であることから、本品の臨床上の有効性及び安全性が確認できず、子宮筋腫に関しては本品の適応から除くことが適切であると判断した。

- (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 を付すことが妥当と判断した。また、AVM 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、次の使用目的に整備した上で、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（子宮筋腫を除く）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年とすることが適切と考える。
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) Biological Evaluation of Medical Devices-Part 10: Tests for irritation and skin sensitization and delayed-type hypersensitivity, ISO 10993-10, 2002.
- 2) 日本肝臓学会. 原発性肝臓取扱い規約 2009年6月【第5版補訂版】
- 3) Osuga, K. et al. Bland embolization of hepatocellular carcinoma using superabsorbent polymer microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31, 1108-1116 (2008).
- 4) 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).
- 5) 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
- 6) 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.
- 7) Gupta JK, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16
- 8) Froeling V, et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*(2013)
- 9) ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 112, 387-400 (2008).
- 10) Lefebvre, G. et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 25, 396-405 (2003)
- 11) College statement: C-Gyn 23: Uterine artery embolisation for the treatment of uterine fibroids. RANZCOG (the royal Australian and New Zealand college of obstetricians and gynaecologists) (2008)
- 12) Burke CT, et al. Vatakencherry G. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. 2012: 1-8.
- 13) The American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician – Gynecologist. *Obstetrician & Gynecology.* 2008 Aug; 112(2): 387-400.
- 14) 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.
- 15) Lefebvre GG, et al.. Rasuli P. SOGC clinical practice guideline. *JOGC.* 2004 Oct; 150: 899-911
- 16) Uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. 2006 Jan; 1-167.
- 17) The Hong Kong College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline for the management of uterine leiomyoma. *HKCOG Guidelines.* 2009 Nov; 13: 1-16.
- 18) 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)
- 19) Granberg, D. et al. Liver embolization with trisacryl gelatin microspheres (embosphere) in patients with neuroendocrine tumors. *Acta Radiol* 48, 180-185 (2007).
 - 20) 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).
 - 21) 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).
 - 22) Poggi, G. et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res* 28, 3835-3842 (2008).
 - 23) 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).
 - 24) 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).
 - 25) 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).
 - 26) 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).
 - 27) 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).
 - 28) 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).
 - 29) Maxwell, N. J. et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 80, 96-102 (2007).
 - 30) Stambo, G. W. & Guiney, M. J. Hepatic angiosarcoma presenting as an acute intraabdominal hemorrhage treated with transarterial chemoembolization. *Sarcoma* 2007, 90169 (2007).
 - 31) 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).
 - 32) 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).
- 33) 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).
 - 34) 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).
 - 35) 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).
 - 36) Tillou, X., Boutemy, F., Remond, A. & Petit, J. [Contribution of curative and preventive embolization for renal angiomyolipomas treatment]. *Prog Urol* 20, 627-632 (2010).
 - 37) 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).
 - 38) 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).
 - 39) 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).
 - 40) 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).
 - 41) 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).
 - 42) Swee, W. et al. Preoperative embolization of Castleman's disease using microspheres. *Ann Thorac Surg* 88, 1999-2001 (2009).
 - 43) 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).
 - 44) 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).
 - 45) 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).
 - 46) 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).
 - 47) 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).
- 48) 佐々木了. 血管種・血管奇形診療ガイドライン(2013)..
 - 49) 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).
 - 50) 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).
 - 51) 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).
 - 52) Persky, M. S., Yoo, H. J. & Berenstein, A. Management of vascular malformations of the mandible and maxilla. *Laryngoscope* 113, 1885-1892 (2003).
 - 53) 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).
 - 54) Widlus, D. M. et al. Congenital arteriovenous malformations: tailored embolotherapy. *Radiology* 169, 511-516 (1988).
 - 55) 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).
 - 56) 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).
 - 57) Do, Y. S. et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology* 235, 674-682 (2005).
 - 58) 堀信一, 金井宏之, 渡辺典芳, 光田信明 & 大須賀慶悟. 球状塞栓物質 (SAP-MS) を用いた動脈塞栓術. 第2回子宮筋腫塞栓療法研究会 (2002).
 - 59) 坪山尚寛 *et al.* 当院における高吸収性ポリマーSAP-MSを用いたUAEの初期検討. 日本医学放射線学会雑誌 64, S238 (2004).
 - 60) 東原大樹 *et al.* UAEにおける高吸水性ポリマーおよびゼラチンスポンジの塞栓効果のMRIによる比較検討. *IVR 会誌* 21, 57 (2006).
 - 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)
 - 62) Kos, S., et al. Elution characteristics of doxorubicin-loaded microspheres differ by drug-loading method and microsphere size. *J Vasc Interv Radiol* 22, 361-368 (2011).
 - 63) Maeda, N., et al. In vitro characterization of cisplatin-loaded superabsorbent polymer microspheres designed for chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 21, 877-881 (2010).
 - 64) Jordan, O., et al. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release

and physical properties of DC Bead and Hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan. *J Vasc Interv Radiol* 21, 1084-1090 (2010).

- 65) Instructions for use, HepaSphere™ microspheres, rev D 06/12
- 66) Seki, A., et al. Transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for 135 hepatocellular carcinoma patients: single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34, 557-565 (2011).
- 67) Poggi, G., et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Research* 28, 3835-3842 (2008).
- 68) Seki, A., et al. Switching the loaded agent from epirubicin to cisplatin: salvage transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35, 555-562 (2012).
- 69) Jarzabek, M., et al. Drug-eluting microspheres transarterial chemoembolization (DEM TACE) in patients with liver metastases. Pilot study, *Pol J Radiol* 76, 26-32 (2011).
- 70) 関昭彦, 堀信一, 川内利夫, 成宮靖二, 堀篤史, Cisplatin 溶出性 Microsphere を用いた切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法の試み—安全性及び治療効果に関する初期評価—. *Jpn J Intervent Radiol* 25, 69-75 (2010).
- 71) Lee, K-H., et al. Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33, 576-582 (2010).
- 72) Gupta, S., et al. Hepatic arterial embolization with doxorubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres in a rabbit liver tumor model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34, 1021-1030 (2011).
- 73) Maeda, N., et al. In vivo evaluation of cisplatin-loaded superabsorbent polymer microspheres for use in chemoembolization of VX2 liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 23, 397-404 (2012).