

審査報告書

平成 16 年 11 月 17 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用具にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

【 類 別 】	医療用品 4. 整形用品
【 一 般 的 名 称 】	その他の外科・整形外科用手術材料（多孔性ゼラチン粒）
【 販 売 名 】	ジェルパート
【 申 請 者 】	山之内製薬株式会社
【 申 請 年 月 日 】	平成 13 年 8 月 30 日（製造承認申請）
【 特 記 事 項 】	なし
【 担 当 審 査 部 】	医療機器審査部

審査結果

平成 16 年 11 月 17 日

【 類 別 】 医療用品 4. 整形用品
【 一 般 的 名 称 】 その他の外科・整形外科用手術材料（多孔性ゼラチン粒）
【 販 売 名 】 ジェルパート
【 申 請 者 】 山之内製薬株式会社
【 申 請 年 月 日 】 平成 13 年 8 月 30 日（製造承認申請）

審査結果

本品の塞栓材としての有効性及び安全性を確認する目的で非盲検非対照臨床試験を実施し、以下の結果が得られた。

有効性については、血管造影による標的血管の塞栓の有無により判定した肝動脈の塞栓性は全症例に認められ、「肝細胞癌直接効果判定基準（日本肝癌研究会）」を参考に判定した「腫瘍壊死効果」は腫瘍が 50%以上壊死した症例が 56.5%に確認された。

安全性については、有害事象は 74.6%（47/63 例）に発現し、そのうち塞栓療法との関連性が否定できない有害事象は 71.4%（45/63 例）であった。このうち、主な事象としては、消化器障害（嘔気、腹痛等）、心・血管障害（血圧上昇、血圧低下）、一般全身症状（発熱）等があげられるが、いずれも肝動脈塞栓療法において通常見られる事象である。重篤な有害事象として、肝性脳症が 1 例発現したが、処置により回復しており、安全性上の大きな問題はないと判断された。本品の忍容性については 63 例全例で「使用に適する」と評価された。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療材料部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

『肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法』

審査報告

平成 16 年 11 月 17 日

1. 審査品目

【 類 別 】	医療用品 4. 整形用品
【 一 般 的 名 称 】	その他の外科・整形外科用手術材料（多孔性ゼラチン粒）
【 販 売 名 】	ジェルパート
【 申 請 者 】	山之内製薬株式会社
【 申 請 年 月 日 】	平成 13 年 8 月 30 日（製造承認申請）
【申請時の使用目的】	肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法
【 特 記 事 項 】	なし

2. 審査品目の概要

本品は、熱処理した多孔性ゼラチン粒（粒径 1mm または 2mm）をバイアルに充填、凍結乾燥し、ゴム栓を用いて密封したものである（別添参照）。本品は、肝細胞癌の栄養血管となっている肝動脈を塞栓し、阻血効果により腫瘍を壊死させる治療法である肝動脈塞栓療法の動脈塞栓材として用いる目的で、今般、山之内製薬株式会社より製造承認申請がなされたものである。

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」）（平成 16 年 3 月末日まで）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」）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

わが国では、肝細胞癌発症後の治療法として、外科的肝切除法が第一選択とされるが、手術切除率は全体の 27.6%にとどまり、肝切除が不可能な場合には肝動脈塞栓療法（TAE：Transcatheter Arterial Embolization therapy）、エタノール注入療法、経皮的マイクロ波凝固療法、経皮的ラジオ波焼灼療法、持続的肝動注療法等の保存的療法が行われている。

これら保存的療法のうち、肝動脈塞栓療法は肝細胞癌患者の約半数（42.1%）に施行されている代表的な治療法である。肝動脈塞栓療法は本邦における研究が国際的に先行してい

るとされており、多くの施設で臨床使用されている。

肝動脈塞栓に用いられる塞栓物質は、塞栓効果の持続時間により①短期（自己凝血塊・微小デンプン球等）、②長期（ゼラチンスポンジ細片等）、③永久（金属コイル・ポリビニルアルコール等）の3つに分類されている。短期塞栓物質では微小デンプン球（（株）ヤクルト本社、販売名：スフレックス 承認番号：20600BZY01055000）が動脈塞栓材として1994年に承認されている。微小デンプン球は、直径約45 μ mのデンプン球を生理食塩液中に懸濁した塞栓効果の持続が約1時間の一過性の塞栓材料であり、転移性肝癌に対し、マイトマイシンCとともに肝動脈内に投与することにより一過性の塞栓を形成し、マイトマイシンCの抗腫瘍効果を増強することを使用目的としている。永久塞栓物質は、完全に血流遮断をするために腫瘍への側副血行路が発達し易く、結果として治療効果が低いことから現在ではほとんど用いられていない。

一方、長期塞栓は、塞栓血管の血流再開通後に繰り返し塞栓が可能なこと、腫瘍の側副血行路の発達があまりみられないこと等の特長から、医療現場において多用されているが、肝動脈の長期塞栓を使用目的として承認された製品はない。現状では、長期塞栓として、止血、褥瘡潰瘍の効能・効果で承認されている医薬品のゼラチンスポンジ（（株）山之内製薬、販売名：スポンゼル、等）をハサミ等を用いて1～2mmの細片に調製し、注入時に造影剤と混和して使用されている。しかし、ゼラチンスポンジには血管内塞栓や動脈内投与の適応がないことが指摘され、また、細片の調製は煩雑で調製時に細菌混入による感染も危惧されるため、医療現場からは無菌のゼラチン粒子の提供を望む声が多い。

このような背景から、申請者は、動脈塞栓材として最適な製品を開発し医療現場に供することの臨床的意義は大きいと考え、血管塞栓能を有すること、一定期間の後に生体内で吸収、除去されること、カテーテルを通過可能であること等の性質を有する粒度の均一な無菌のゼラチン粒子を創製することとしたものである。

【外国における使用状況】

本品は日本でのみ開発が進められており、外国において臨床使用はされていない。

【類似医療用具との比較検討等】

類似医療用具としては、短期肝動脈塞栓を使用目的とする微小デンプン球（前述）がある。また、適応外ではあるが、長期肝動脈塞栓を使用目的とする医薬品のゼラチンスポンジが臨床使用されている。ゼラチンスポンジに関連する有害事象については、「医薬品副作用・感染症報告」及び文献や研究報告等の調査を行っており、その結果、「医薬品副作用・感染症報告」においては、アナフィラキシーショック、呼吸困難、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、ギラン・バレー症候群、腎不全及び間質性肺炎等が報告されている。また、文献調査においては、肺水腫、低酸素血症、心不全、DIC及び敗血症等の重篤な有害事象が報告されて

いる。これらゼラチンスポンジに関連する有害事象においては、ゼラチンスポンジの物性との因果関係について考察した報告は認められず、また、肝動脈塞栓術では塞栓時に抗癌剤並びにヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル（リピオドールウルトラフルイド）の肝動脈内投与が併用されていることから、塞栓に伴う有害事象なのか、あるいは抗癌剤等に起因する有害事象であるかの判別は困難であるものもある。しかしながら、塞栓領域近傍の臓器の炎症、壊死及び梗塞等の有害事象は、塞栓材の近傍臓器血管への流入により発現する可能性が推察されるとしている。なお、ゼラチンスポンジは肝動脈塞栓だけでなく、外傷の止血等、他の血管塞栓にも使用されており、同様の有害事象が報告されている。（本品の審査における対応については、「へ：臨床試験成績に関する資料」参考）

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

物理的・化学的性質については、[] の定量、微細構造、溶解性、吸湿性、[]、[]、[] に関する試験結果が提出されている。

規格及び試験方法については、性状、確認試験、[]、純度試験（[]、[]）、水分、エンドトキシン、質量偏差試験、[]、無菌試験、含量が設定されており、すべての試験項目において規格に適合する結果が示された。

審査センターでは、本品の含量（1バイアルあたりの充填量）について患者一人当たりの汎用される使用量として []mg～[]mg が考えられることから下限値を []mg とすると設定されていたが、上限が設定されていない点について、本品の使用方法は通常最大1バイアル中の全量を5～10mLの造影剤に懸濁し、カテーテルを用いて塞栓部位に送達されていることから、使用時の操作性や有効性・安全性を考慮すると、含量の上限を規定する必要があると考え、申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者より、実測値の結果から上限値を []mg とし、規格値を「[]mg以上、[]mg以下の多孔性ゼラチン粒を含む」と設定するとの回答を得、これを了承した。

専門協議の意見を踏まえ、審査センターは、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料について了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本品の安定性については、医薬品の安定性試験ガイドライン（平成6年4月21日 薬新薬第30号）及び新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン（平成9年5月28日 薬審第422号）を参考として、苛酷試験（温度、光）、長期保存試験及び加速試験が行われた。試験項目として、性状、確認試験、[]、水分、エンドトキシン、[]、[]

無菌試験が設定されており、一方、規格及び試験方法に設定された含量、質量偏差試験、純度試験は有効期間を通じて変動する項目ではないとして安定性試験項目には設定されていない。

安定性試験の結果、粒径 1mm 及び 2mm の本品について苛酷試験、長期保存試験及び加速試験のいずれにおいてもの流入に伴うの増加が認められたが、規格の範囲内であり、を除くその他の測定項目においては試験開始時と比べて変化は認められず、安定であるとしている。しかし、において、本品をに溶解した際に、一部が認められたため、実生産スケールの製造設備におけるの確認を行ったところ、本品をに溶解した試料は、に適合し、実生産時にはに関して十分対応できると判断されている。以上より、本品は、長期保存試験の結果に基づき、室温で長期安定性が確認されている。

審査センターは、保存試料中に一部が認められていることから、を規格及び試験方法に設定する必要があるかどうかについて、申請者の見解を求めた。これに対し、申請者より以下の回答が得られた。

- (1) 安定性試験を通して、本品の経時変化によるは認められなかったことから、これらのはなものであると推定される。
- (2) 安定性試験用製品の製造にはパイロット施設を用い、同時に製造条件を確認するために、懸濁液の温度測定等の操作も行ったため、製造設備や容器はの物を用い、粒子のも煩雑であったことが、の原因であると考えられる。
- (3) 実生産用の設備を用いて製造時におけるに関する検討を行った。この実生産用の設備と操作を構築するにあたり、主に、
 - ・の設備や容器をにする。
 - ・を削減すると共にで移送する。
 - ・の影響を受けやすい乾燥及び熱処理済み粒子のを廃止する。などの改善を行い、粒径 1mm の本品 3 ロット及び粒径 2 mm の本品 1 ロットを製造し、を行ったところ、全てのロットが適合し、できることを確認した。
- (4) 上記の検討で実施しているは本品がであることから、本品をでにつきにより確認するものであり、日常のには本法は不適であると考えられる。
- (5) 以上のことから本品の規格及び試験方法には設定しないこととする。

これに対し、審査センターは、本品は医療用具であるが、その使用方法等は肝動脈に注入するものであり実質的に注射剤と類似していること、製造工程も含めて製品としてしないことを保証する必要があることから、専門協議の意見を踏まえ、規格及び試

験方法に[]を設定する必要性について再度検討するよう求めた。

これに対し、申請者から、[]を用いることは日常の[]には不相当であることから、[]につき[]をする[]を規格及び試験方法に設定する旨の回答が得られ、審査センターはこれを了承した。

二. 電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

【生物学的安全性】

本品の生物学的安全性に関して以下の試験及び結果が提出されている。

生物学的安全性を裏付ける試験成績

試験項目		試験方法			試験結果
		動物種等	投与経路及び投与 (処置) 期間	投与量又は処置濃度	
細胞毒性		V79 細胞	コロニー形成法、6 日間処理	0.0098～5.0mg/mL	陰性
感 作 性	能動性全身アナフィラキシー(ASA)	モルモット	感作:皮下(粒子) 惹起:静脈内(抽出液)	多孔性ゼラチン粒 感作: 1、10mg/匹 惹起: 1.57mg/匹 スポンゼル 感作: 10mg/匹 惹起: 1.14mg/匹	1mg/匹群: 全例で陰性 10mg/匹群: 3/10 例で陽性 10mg/匹群: 3/10 例で陽性
	受動性皮膚アナフィラキシー(PCA)	モルモット	受動感作:皮内 (上記試験の血清) 惹起:静脈内(抽出液)	多孔性ゼラチン粒 惹起: 1.40mg/匹 スポンゼル 惹起: 1.35mg/匹 4.65mg/匹	1mg/匹群: 1/10 例で陽性 10mg/匹群: 6/10 例で陽性 10mg/匹群: 1/10 例で陽性 10mg/匹群: 2/10 例で陽性
	肝動脈内投与	イヌ	肝動脈内に単回投与し、13 週間観察(5 時間後、2 日、4、13 週後に屠殺)	4.7～21.5mg/匹	全身性の毒性は認められなかった。 肝動脈の塞栓に伴う毒性として、内皮細胞の増殖、炎症性細胞及び組織球の浸潤、血管新生、極く一部に中膜平滑筋の変性・壊死、2 日後屠殺の雄 1 例で肝実質の限局性壊死(GPT 顕著上昇)
	復帰突然変異	ネズミチフス菌及び大腸菌	48 時間	313、625、1250、2500、5000 μ g/プレート	陰性
遺 伝 毒 性	染色体異常	ヒトリンパ球	直接法:3、24、48 時間 代謝活性化法:3 時間	62.5、125、250 μ g/mL	陰性
	溶血性	ウサギ血液	1、2、4 時間	被験液 2.5mL+脱繊維血 50 μ L	陰性

審査センターは、専門協議の意見を踏まえ、生物学的安全性に関する以下の点について、申請者の見解を求めた。

- ① 本品は血液に接触して使用されるものであることから、血液適合性、特に、血小板活性等を変化させる可能性はないかどうかについて
- ② 感作性に関する評価の必要性について
- ③ 抗原性試験において本品で既存品のスポンゼルと比較してやや高い陽性率が認められることから、本品を使用した場合の安全性について
- ④ 補体活性への影響について

上記照会事項①～③に対し、申請者より以下の回答がそれぞれ得られた。

- ① 血液適合性試験として溶血性試験を行い、本品は溶血性を示さなかったこと、加えて、イヌの肝動脈内単回投与試験において、血液凝固に関連する PT、APTT の変化は認められず、血小板についても投与群での変化は溶媒対照群と差は観られなかったこと、また、同試験の病理組織検査において塞栓部位での血小板の凝集あるいは血栓の形成は認められなかったことより、本品の血液適合性は高く、その安全性に問題が生じる可能性は低いと考えられる。
- ② 感作性に関しては、追加でモルモットの皮膚感作性試験を行い感作性は認められなかった。
- ③ 原材料、製造方法等をスポンゼル及び本品で比較した結果、原材料については、スポンゼルはインド産牛骨と日本産豚皮の混合物、本材のゼラチンはオーストラリア産牛骨より製造されたものであるが、ウシ由来とブタ由来のゼラチンの抗原性に差があるという報告はなく、製造方法については、抗原性に影響すると考えられる架橋構造を決定する熱処理条件は両者とも同一であった。一方、スポンゼルでは行っていない熱処理後の粒子の水洗を本品では行っていることが異なっており、スポンゼルに水可溶あるいは低分子のゼラチンが多く含まれていることになるが、水抽出されない蛋白量を比較すると本品で約 97%、スポンゼルで約 88%であることから、水洗により抗原性に差がでる可能性は低いと考えられる。また、ゼラチンの抗原性がヒトにおいて問題となっているのは、小児に対するワクチン接種時に安定剤として添加されている溶液状ゼラチンであり、本品は不溶性の固形ゼラチンを血管塞栓目的に使用することから、本品の血液中への溶出は極めて遅いことが示唆されており、難溶性の本品が臨床において抗原性を示す可能性は低いと考えられる。以上より、本品がアナフィラキシーショックを誘発する可能性は低いと考えられるが、更に、安全性を確保するために、「ゼラチン含有注射剤又はゼラチン含有食品に対し過敏症の既往のある患者」を禁忌とするとともに、重要な基本的注意において、「ゼラチンがショック等の原因物質になり得るとの報告があるので、ゼラチン含有注射剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）等の