

過敏症の既往について十分な問診を行うこと」を記載し、注意喚起をしている。

- ④ 補体活性への影響について追加検討した結果、臨床使用量では本品は補体の活性化を引き起こさなかった。

総合機構は、本品の抗原性がスポンゼルより高い可能性は否定できないことから、動物試験の結果を添付文書に記載するとともに、市販後の使用成績調査実施計画において、アレルギーの発症について重点調査項目として調査を行うことを指示し、専門協議の意見を踏まえ、上記回答を了承した。

【動物由来材料の安全性】

本品は、ウシ骨由来のゼラチンであり、動物由来材料の安全性に関しては、以下の通り確認されている。

ウシ海綿状脳症（BSE）に係る品質及び安全性の確保については、ゼラチンはオーストラリア産のウシの骨に由来するものであって、その製造において健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう採取した、骨をアルカリ処理したものを原料として製するとしている。

なお、ゼラチンは高度精製品に該当し、ウィルスバリデーション資料の提出はされていない。

【滅菌】

本品の無菌性保証は、熱処理工程までは乾熱滅菌で処理した [] の培養結果から [] による [] の達成により、それ以降は無菌操作で洗浄、乾熱滅菌したガラスバイアルにゼラチンとして 80mg を充填し、凍結乾燥後、洗浄・高圧蒸気滅菌した [] ゴム栓を用いて密封し、キャップを巻締めする。なお、本品の無菌性保証を最終滅菌で実施しなかったのは、バイアル内にある多孔性ゼラチン粒製材の [] 及び [] の可能性が考えられ、品質保証された製品を供給することができないと判断されたことによるとされている。

審査センターは、熱処理後の無菌操作工程における無菌性保証が確保できる根拠を求めた。

これに対し、申請者より、熱処理工程以降の無菌性保証は、培地充填試験により確認している。すなわち、通常は無菌製剤製造時と同様に、実際の製造工程の条件に従って操作し、滅菌したバイアル及びゴム栓を用いて、[] に培地を充填する操作を3ロット連続で行い、その結果、3ロットとも目視によりすべてのバイアル中の培地に菌の発育は認められなかったことから、本品の製造における無菌操作工程の無菌性保証は十分で

あると判断していると回答され、審査センターはこれを了承した。

以上の審査の結果、総合機構は、生物学的安全性、動物由来材料の安全性及び滅菌に関して、妥当なものとしてこれらを了承した。

ホ. 性能に関する資料

本品を使用する場合、カテーテルを用いて腫瘍近傍の肝動脈に送達させる。この際に本品のカテーテルへの目詰まりは使用上問題となる。そこで、使用方法を裏付ける試験として本品がカテーテル内に目詰まりすることなく吐出できることを示すために、カテーテル通過性について、懸濁に用いる造影剤のヨウ素濃度の与える影響等の検討を行った。これらの試験では通過性の評価は、本品 20 粒、及び市販のカテーテル（太さ 3Fr、内径 0.53mm、長さ 130cm のマイクロカテーテル）を用いて検討され、その結果、カテーテル通過性には問題がないと判断されている。

また、多孔性ゼラチン粒の性能を裏付ける試験として、イヌを用いて本品を肝動脈内に単回投与した時の塞栓効果が検討され、塞栓効果は短くても投与後 2 日までは持続すると考えられている。

審査センターは、現場では細い径のカテーテルが使用される場合も考えられるので、3Fr のみの通過性試験で実使用におけるカテーテル通過性について評価できるかどうかを検討すること、また、シリンジの規定、操作性（カテーテルへの注入、カテーテルからの流出の操作性、注意事項）も含めて、適切に使用するための注意等があるかを検討することを指摘した。

これに対し、申請者は、3Fr 以下のカテーテルについて実使用におけるカテーテルの通過性を評価するために、本品（1mm 粒及び 2mm 粒）、カテーテル（先端外径 1.5Fr～2.5Fr から 5 種類）、造影剤（ヨウ素濃度 140mg/mL～400mg/mL から 5 種類）、シリンジ（1mL、2.5mL、5mL の 3 種類）の組み合わせについて本品 1 バイアル全量の通過性を確認する追加試験を行い、組み合わせによっては通過が困難なものがあることを確認した。従って、この試験結果を医療現場に情報提供するとともに、添付文書の「操作方法又は使用方法に関連する使用上の注意」に「塞栓の際は、本材の粒径・量、造影剤、カテーテル内径及び注入用のシリンジサイズについて適切な規格の組み合わせを選択する」旨の記載を追加することとするとの回答を得、総合機構は専門協議の意見を踏まえこれを了承した。

へ. 臨床試験成績に関する資料

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臨床試験（非盲検非対照試験）成績が提出されている。対象はTAEが治療適応となる肝細胞癌患者（症例数70例）とされ、有効性の主要評価項目は、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」、副次評価項目は「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」、塞栓直後と4週後の血管造影画像の比較による「再疎通性」、医師の主観的評価による「操作性」とされた。試験期間は、肝動脈塞栓療法後4週間とされ、本品の使用規格は1mm粒及び2mm粒を症例ごとに医師が選択し、使用量は80mg（1バイアル充てん量）以内を目処として使用された。

有効性に関して、「肝動脈の塞栓性」は評価対象63例中全例（100.0%）に認められ、「腫瘍壊死効果」は、62例中35例（56.5%）に腫瘍の50%以上の壊死が確認された。塞栓後の再疎通性については、塞栓後18～46日に肝動脈血管造影を施行した20例中15例（75.0%）に認められた。更に、取扱い易さ等の利便性の評価を目的とした「操作性」は、63例全例（100.0%）が「非常に取扱い易い」又は「取扱い易い」と評価された。

安全性に関して、有害事象は63例中47例（74.6%）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63例中45例（71.4%）発現した。主な事象は、消化器障害（嘔気、腹痛等）、心・血管障害（血圧上昇、血圧低下）、一般全身障害（発熱等）で、忍容性については63例全例（100.0%）が「使用に適する」と評価された。死亡例はなく、重篤な有害事象としては、肝性脳症が1例発現したが、処置により回復している。

審査センターは、提出された臨床試験に関する資料に対し、専門協議の意見を踏まえ以下の照会を行った。

- ① 本品は「塞栓効果で腫瘍を壊死させる」目的で使用するとの説明であるが、提出された臨床試験においては、抗癌剤との併用例が63例中62例あり、副次的評価項目である腫瘍壊死効果が、塞栓効果によるものか抗癌剤によるものか判断できないことから、臨床試験デザインの妥当性について説明すること。
- ② 本品による腫瘍壊死効果は、50%以上の壊死が56.5%であるが、これが、臨床使用上十分な効果であるかどうかを考察すること。
- ③ 腫瘍壊死効果については、TAE初回例の方がTAE既往例より高い理由を考察すること。
- ④ 本品には、1mm及び2mm粒の2規格が存在するが、有効性及び安全性の観点から、両規格に問題となるような差があるかどうかを考察すること。
- ⑤ ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル等塞栓性を有する薬剤との併用が想定されることから、本品の添付文書にて、臨床試験で用いた薬剤等の情報を提供するとともに、塞栓性を有する薬剤との併用における安全性について注意喚起の必要性を検討すること。
- ⑥ 再疎通性について、再疎通なしと判断された症例は比較的早期に血管造影を行った症例

であるのかどうかを検討すること。

- ⑦ 本品が有効で安全に使用できるかどうかは、手技によるところが大きい。塞栓部位からの流出に関する注意事項を添付文書に記載すること。
- ⑧ ゼラチンスポンジは肝動脈塞栓以外にも使用されている現状を鑑みて、本品を予定の効能以外の目的に使用されないように、使用上の注意への記載を検討すること。

上記①～⑧の照会事項に対し、申請者より以下の通り回答された。

- ① 治験計画時点で、肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法では、抗癌剤を併用することが標準的な手法として確立しており、抗癌剤を併用しない塞栓療法は被験者への治療上の不利益が想定された。また、ゼラチン単独塞栓療法と肝動脈内抗癌剤 one shot 注入療法との比較については、ゼラチン単独塞栓療法の有用性が報告されていること¹⁾等から、本臨床試験で塞栓による直接の腫瘍壊死効果は評価できないが、塞栓療法の「阻血による腫瘍壊死効果」は十分に推察されると考えられる。
- ② 本治験では、肝細胞癌に対する既承認の肝動脈塞栓物質が無いため、比較臨床試験は行わなかったことから、間接的ではあるが、文献的な比較を試みた。比較を行うに際して、本試験の患者背景、選択基準及び評価方法と文献のそれらを比べると、概ね同じものであると考えられた。腫瘍壊死効果について、初回治療例に対する効果に関して、腫瘍壊死効果有効率は 65.8～83.3%²⁾³⁾、完全壊死率は 19.4～41.7%と報告されており^{2)～5)}、本試験において得られた初回治療例に対する腫瘍壊死効果 89.5%(17/19 例)、完全壊死率 47.4%(9/19 例)は、遜色ないものであると考えられる。また、既治療例に対する効果に関しては、検討された報告が少なく、本品との比較は難しいが、TAE 抵抗性を獲得して肝細胞癌を抑制できなくなった症例が 55%、側副血行路を認めた症例が約 4 割認められたとする報告⁶⁾があり、TAE 単独治療としての限界が示唆されている。このような報告を鑑みると、本試験における TAE 既往例に対する腫瘍壊死効果有効率 41.9%(18/43 例)は、臨床使用上の成績と大きく異ならないものと推察される。
- ③ TAE 初回例の方が TAE 既治療例より腫瘍壊死効果が高い理由については、塞栓治療抵抗性腫瘍の出現、腫瘍の被膜外浸潤の出現、側副血行路の出現等により腫瘍壊死効果が低下することが知られている。
- ④ 粒径 1mm と 2mm の有効性及び安全性については、本臨床試験結果について、1mm 粒のみ使用した例と 2mm 粒のみ使用した例で比較した結果、有効性評価（壊死効果、再疎通性及び操作性）及び安全性評価（有害事象及び副作用、臨床検査値の異常変動、バイタルサイン及び performance status）について、大きな差は認められていない。
- ⑤ 本治験では、塞栓性を有する物質の併用は行われなかったことから、本品とヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル等の塞栓性を有する物質との併用による安全性は確認されていない。従って、添付文書中の「使用上の注意」の「相互作用」の項において、「塞栓性を有する物質との併用による安全性は確認されていない」旨の記載を追加すること

とする。

- ⑥ 再疎通なしと判断した 5 症例については、塞栓療法 21 日～31 日後（平均 27.6 日後）に血管造影を行った症例であるのに対し、再疎通ありと判断した 15 症例は塞栓療法 18～46 日後（平均 30.6 日後）に血管造影を行った症例であることから、再疎通の有無に血管造影の時期が大きく影響しているとは考えられなかった。そこで、再疎通性の評価を行った 20 例について、再疎通を期待して塞栓を行ったものか否か、また、結果として再疎通したかどうかという判定を、参考までに放射線科専門医により新たに行った結果、再疎通を期待した症例は再疎通性が評価された 20 例中 16 例で、そのうち 13 例（81.3%）に再疎通が得られた。また、再疎通を期待せずに長期間塞栓することを目的にした症例は残り 4 例で、そのうち 3 例（75.0%）は再疎通しておらず、期待通りの結果が得られた。
- ⑦ 既に「警告」の項に「本材を肝臓周辺の他の臓器に流入させないこと」の記載があるが、加えて、「重要な基本的注意」の項に、「本材が塞栓部位から流出した場合に重大な有害事象（他臓器の炎症又は梗塞等）を引き起こす可能性があるため、標的血管の血行状態を十分に確認し、必要最小限の量を透視下で確認しながら慎重に注入すること」を追加記載することとする。
- ⑧ 添付文書中の「警告」の項に「肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法以外の目的で本材を使用しないこと」を追加記載する。また、医療機関に対する適正使用情報及び製品情報概要中に適応外使用を禁止する事項を盛り込み、医療機関及び使用者に対して注意を喚起する。

上記、⑧の回答に対して、総合機構は、同文を添付文書中の「禁忌・禁止」に記載することを指示した。

総合機構は以上の臨床試験成績及び照会事項に対する回答について専門協議で検討した結果、これらを妥当なものとして了承した。

4. GCP に係る書面及び実地調査結果

審査センターは、GCP に係る書面調査の結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

5. 総合評価

現在、肝細胞癌患者の肝動脈塞栓療法はわが国において、保存療法として多く施行されているが、その塞栓材としては、止血、褥瘡に適応とする医薬品であるゼラチンスポンジが細断され使用されている。本品は、肝動脈塞栓療法のための塞栓材として開発された多孔性ゼラチン粒である。

有効性については、臨床試験で塞栓性を中心に評価を行い、全例において塞栓性が認められるとする結果が得られている。腫瘍壊死効果については、1例を除き抗癌剤が併用されていることから、本臨床試験結果のみから塞栓効果による腫瘍壊死効果を判断することは困難であるが、ゼラチンスポンジを使用するに至った経緯から、肝動脈塞栓の腫瘍壊死効果に及ぼす影響についての文献的調査により評価が可能であると判断した。操作性については、特に問題は認められず、造影剤、カテーテル、シリンジとの組み合わせの検討を行い、推奨する組み合わせ等の情報を添付文書に記載させた。

安全性については、臨床試験で観察された塞栓療法との関連性が否定できない有害事象は、63例中45例に認められたが、主な事象は嘔気、発熱等であった。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。非臨床試験における抗原性試験で、アナフィラキシー様症状が観察されたことから、本品の添付文書において注意喚起を行うとともに、市販後調査計画において、アレルギーを重点調査項目として調査することを指示した。

また、本品が有効で安全に使用できるかどうかは手技によるところが大きいことから、塞栓時の注意並びに塞栓部位からの本品の流出に関する注意喚起を添付文書において行った。さらに、予定の使用目的以外である外傷等による血管塞栓に使用されないように、添付文書の「禁忌・禁止」の項に適応外使用の禁止について記載するとともに、適正使用情報を作成し、医療機関に対して注意喚起を行うとの申請者の回答を得ている。

以上の審査を踏まえ、総合機構は『肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法』を使用目的とする本品を承認して差し支えないと判断した。

なお、本品は、新効能医療用具であるため、再審査期間は3年とすることが適当であるとする。また、本品は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。

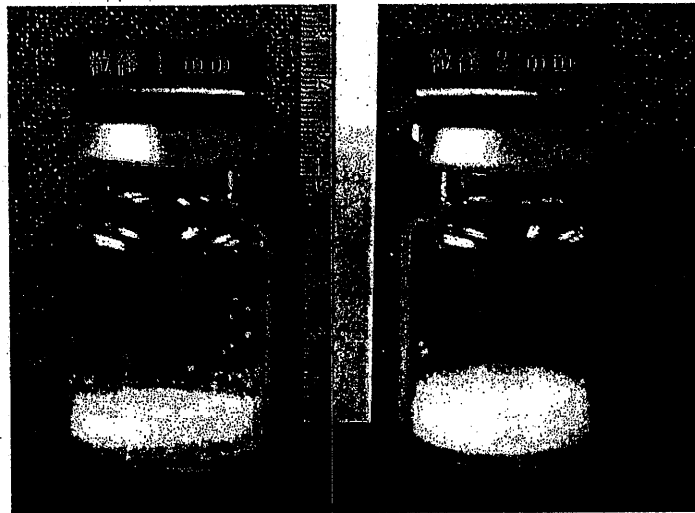
本件は医療材料部会において審議されることが妥当であると判断する。

参考文献

- 1) 木村道雄他 日本消化器病学会雑誌 (1983) 80, 68-75
- 2) 池田健次 消化器科 (1998) 27, 102-108
- 3) 伊坪真理子他 癌と化学療法 (1998) 25, 84-89
- 4) 畑中正行他 肝臓 (1999) 40, 128-134
- 5) 星田有人他 日本消化器病学会雑誌 (1999) 96, 142-146
- 6) 池田健次 肝細胞癌の予知・診断・治療 (1999)
- 7) Llovet, JM and Bruix, J HEPATOLOGY (2003) 37, 429-442

別 添

製材の外観



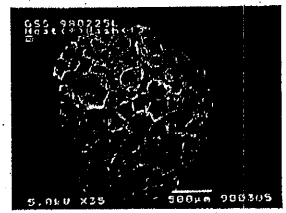
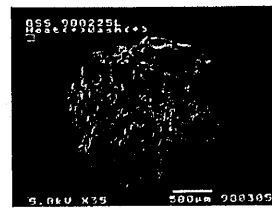
製材の電顕写真

表面

断面

表面

断面



粒径 1 mm

粒径 2 mm