

## 審査報告書

平成 18 年 8 月 8 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、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 医療用品 4 整形用品
- [ 一 般 的 名 称 ] : その他の外科・整形外科手術用材料\*)  
(内視鏡用粘膜下注入材)
- [ 販 売 名 ] : ムコアップ
- [ 申 請 者 ] : 生化学工業株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 17 年 2 月 24 日 (製造承認申請)
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査部

\*) 医療材料部会後に次の一般的名称に変更された。  
一般的名称：その他の内視鏡用非能動処置具 (内視鏡用粘膜下注入材)

## 審査結果

平成 18 年 8 月 8 日

- [ 類 別 ] : 医療用品 4 整形用品  
[ 一般的名称 ] : その他の外科・整形外科手術用材料  
(内視鏡用粘膜下注入材)  
[ 販売名 ] : ムコアップ  
[ 申請者 ] : 生化学工業株式会社  
[ 申請年月日 ] : 平成 17 年 2 月 24 日 (製造承認申請)

## 審査結果

本品は、ヒアルロン酸ナトリウム 0.4% 溶液 20mL を充てんしたバイアル製品である。ヒアルロン酸ナトリウム溶液の特性である粘弾性を利用し、EMR (Endoscopic Mucosal Resection ; 内視鏡的粘膜切除術) を施行する際に病変部位の粘膜下層に適量注入することにより、その部分に滞留して粘膜層と筋層との間を解離させ、EMR における病変部位 (粘膜層) の切除または剥離の操作性を向上させることを目的とした内視鏡用粘膜下注入材である。

胃及び大腸粘膜内に腫瘍性病変が限局する患者に対して EMR 施行の際の本品の有効性及び安全性を評価するため、本邦において臨床試験が実施された。胃粘膜内腫瘍に対しては生理食塩液を対照群とした多施設共同並行群間比較試験、及び大腸粘膜内腫瘍に対しては多施設共同非盲検非対照試験が行われた。その結果、本品は高い有効性を示し、安全性についても特に問題は認められなかった。ただし、実施された治験成績を踏まえて本品の適正使用の観点から、適応を EMR における胃及び大腸粘膜内腫瘍に限定し、また、腫瘍の最大径を 20mm 以内とする旨の注意喚起を使用上の注意に記載させることとした。また、治験における使用量に基づき、1 病変あたりの使用量等を使用上の注意において情報提供させることとした。

以上のことを踏まえ、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次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

内視鏡的粘膜切除術における胃及び大腸腫瘍部位の粘膜隆起形成・維持。

## 審査報告

平成 18 年 8 月 8 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<br>(内視鏡用粘膜下注入材) |
| 〔 販 売 名 〕     | ムコアップ                            |
| 〔 申 請 者 〕     | 生化学工業株式会社                        |
| 〔 申 請 年 月 日 〕 | 平成 17 年 2 月 24 日 (製造承認申請)        |
| 〔 申請時の使用目的 〕  | 内視鏡的粘膜切除術における手術補助                |
| 〔 特 記 事 項 〕   | なし                               |

### 2. 審査品目の概要

本品は 1 バイアル (20mL) 中にヒアルロン酸ナトリウムを 80mg (0.4%) 含有する溶液である。主原材料のヒアルロン酸ナトリウムは、鶏冠から抽出され高度に精製された生化学工業 (株) 製のものであり、1986 年に承認された眼科手術補助剤「オペガン®」及び 1987 年に承認された関節機能改善剤「アルツ®」に使用されているものと同一の品質の原材料である。また、ヒアルロン酸ナトリウムは動物組織由来の原材料であるため、既に実施したウイルスクリアランスバリデーションに加えて平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について」に基づき、ウイルスクリアランスバリデーションを行い、製造工程におけるウイルスの不活化及び除去を確認している。また、本品の製造においても医薬品のバリデーション基準に準拠して製造されている。

本品は、ヒアルロン酸ナトリウム溶液の特性である粘弾性を利用し、EMR (Endoscopic Mucosal Resection; 内視鏡的粘膜切除術) を施行する際に病変部位の粘膜下層に適量注入することにより、その部分に滞留して粘膜層と筋層との間を解離させ、EMR における病変部位 (粘膜層) の切除または剥離の安全性、完全性を向上させることを目的とした製品である。



図 1 ムコアップの外観

### 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独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）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。なお、本申請における添付資料概要は、厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具承認審査におけるサマリー・テクニカル・ドキュメント (STED) の試行的受け入れについて (医薬審発第 0201009 号 平成 14 年 2 月 1 日)」に基づき作成されたものであり、現行の STED とは体裁は異なっている。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【起原又は発見の経緯】

ヒアルロン酸は、高分子多糖体で哺乳動物の結合組織や体液中に広く分布し、関節における潤滑に関与する等の役割を果たしている。また、高い保水性や粘弾性を示すなど物理化学的にも特徴的な性質を有している。生化学工業（株）は、ヒアルロン酸ナトリウムの物理化学的特徴等を利用して、ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする医薬品として、「オペガン®：眼内レンズ挿入術及び全層角膜移植術における手術補助を適応とする眼科手術補助剤（1986 年 11 月）」、「アルツ®：変形性膝関節症を適応とする関節機能改善剤（1987 年 1 月）」等の承認を取得している。

胃を用いた胃粘膜隆起作用の検討において、0.4%ヒアルロン酸ナトリウム溶液は高い粘膜隆起形成・維持作用を有することが見出されたことにより、消化管の早期癌治療方法の一つである EMR 施行時の粘膜下注入材としての可能性が示唆された。EMR は、口腔又は肛門部より内視鏡を挿入するため、全身麻酔や腹腔に貫通孔を設ける必要がない最も低侵襲な術式で、リンパ節転移の可能性がないと考えられる早期癌に対する標準的な治療法として位置づけられており、粘膜層（上皮、固有層、筋板、粘膜下組織）、筋層及び漿膜の共通した構造を有した消化管（胃及び大腸等）において実施されている。ただし、EMR の手法には非常に高度な技術レベルが要求されるとともに、切除部位においていかにして十分かつ長時間持続する粘膜隆起を得るかが非常に重要である。

ヒアルロン酸ナトリウム溶液は高い粘弾性により粘膜下注入液としての有用性が報告されているが、粘膜下注入液としてのヒアルロン酸ナトリウム溶液は承認されていないことから、EMR 施行の際の粘膜下注入材として本品が開発された。

##### 【外国及び国内における使用状況】

本品が上市されている国は 2006 年 7 月現在、存在しない。

欧州では、類似医療機器として、「内視鏡的粘膜切除術における粘膜下注入材」

で、発酵法による高分子ヒアルロン酸ナトリウムを主原材料とした医療機器（販売名：sigMAVisc）が認証されている。

### 【外国及び国内における不具合の発現状況】

国内において、医療機器としての本品の類似品は現在承認されていない。しかし、本品と同一の成分からなる製剤は生化学工業株式会社から「アルツ®」（承認番号；16200AMZ00046000）、「アルツディスポ®」（承認番号；20400AMZ00801000）、「オペガン®0.6」（承認番号；21100AMZ00014000）及び「オペガン®1.1」（承認番号；21100AMZ00015000）が上市されている。

感染症症例報告制度が1997年に開始されて以来、2005年末までに「アルツ®」及び「アルツディスポ®」等によるものと疑われた感染症症例（化膿性関節炎）として16件報告（国内7件、国外9件）されている。「オペガン®」等についての感染症報告はない。

### 【原理、特性及び他の類似医療機器との比較検討】

本品はヒアルロン酸ナトリウム溶液の特性である粘弾性により粘膜下に滞留し、粘膜層と筋層との間を解離させる。その結果として、内視鏡的粘膜切除術において粘膜層を切除又は剥離する際に、病変部位（粘膜層）の隆起を形成・維持する。

同適応とする国内における既承認医療機器及び医薬品はない。なお、ヒアルロン酸ナトリウムを原材料とする医療機器として、「セプラフィルム」（輸入承認番号；20900BZY00790000）がある。

総合機構は、既承認の医薬品の不具合として感染症が報告されていることを懸念し、以下の内容について申請者に回答を求めた。

- ①「アルツ®」、「アルツディスポ®」及び「オペガン®」等での不具合の発現状況（不具合の種類、発生頻度等）に関して、死亡事例、重篤な不具合症例については1例ごとに詳細な説明をすること。また、当該品目と同様な不具合が想定できる報告については、副作用ごとに件数を記載し因果関係についても十分に説明し資料概要に記載すること。また、海外での不具合の発現状況について米国のMAUDE（Manufacturer and User Facility Device Experience）も調査して同様に説明すること。
- ②「アルツ®」、「アルツディスポ®」及び「オペガン®」等での不具合の報告のうち、感染症に係る不具合については、別途詳細に説明すること。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

- ①「アルツ®」及び「アルツディスポ®」の重篤な副作用として66症例（116件）報告されているが、そのほとんどは使用上の注意に記載のある副作用（ショ

ック等)であり、発売開始以来 19 年間の販売総本数 [REDACTED] 本当たりの発生数でみると極めて低いものである。一方、「オペガン®」については重篤な副作用としては使用上の注意に記載のある眼圧上昇 1 症例 (1 件) のみ報告されており、発売開始以来 19 年間の販売総本数 [REDACTED] 本当たりでの発生数でみると極めて低い。

また、米国 MAUDE データベース (2001 年から 2005 年まで) には、全世界での重篤な副作用症例が 49 件登録されているが、医療機関から直接 FDA へ報告されたものはなく、生化学工業 (株) が米国販社を通して米国 FDA へ報告したものであり、重篤な副作用症例 66 例の中にすべてが含まれる。

- ②これまで感染症が疑われた「アルツ®」及び「アルツディスポ®」等のロットについて、当該ロット又は当該ロットと推定されるロットの返送品あるいは保存品の無菌試験、製造管理状況及び品質管理状況を確認したが、いずれにおいても品質に異常は認められなかった。従って、「アルツ®」及び「アルツディスポ®」の使用において発現した感染症の原因については、本剤に起因するものではないと考えられる。ムコアップにおいても、「アルツ®」及び「アルツディスポ®」等と同様に製造工程中での [REDACTED] 及び [REDACTED] により製品の無菌性を担保しており、製品の無菌試験結果の確認後に出荷判定を実施するため、本品に起因する感染症発現のリスクは極めて低いと考えられる。

総合機構は、以上の内容について専門協議の議論を踏まえ、申請者の見解を妥当なものと判断した。

## ロ. 規格及び試験方法に関する資料

本品の規格及び試験方法として、本品と同じヒアルロン酸ナトリウム製品である既承認医薬品「アルツ®」、「アルツディスポ®」及び「オペガン®」等を参考に、性状、確認試験 (呈色反応)、pH、浸透圧比、[REDACTED]、[REDACTED]、エンドトキシン、無菌試験、実容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量法の各試験が設定されており、全ての試験において規格に適合した。

総合機構は、以上の内容について審議した専門協議の議論を踏まえ、特に問題がないものと判断した。

## [Summary Technical Documentation]

当該申請は、平成 14 年 2 月 1 日医薬審発第 0201009 号「医療用具承認審査におけるサマリー・テクニカル・ドキュメント (以下、STED) の試行的受け入れについて」に基づき申請されており、以下の項目については、STED の形式でま

とめられていることから、本審査報告書においても提出された STED の形式に沿って記載する。

## 1.0 関連基本要件及び適合性を立証するために用いる方法

本品の関連基本要件は、GHTF 文書：SG1/N020 R5「医療機器の安全性及び性能の基本要件」（1999 年 6 月 30 日）を引用し、その適合性を基本要件及び適合性証拠において示している。

## 2.0 機器に関する記述

本品は、主原材料としてヒアルロン酸ナトリウムを 0.4%溶液に調製し、この他、添加剤として塩化ナトリウム及びリン酸塩（リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム）を配合している。容量は、20mL のバイアルに充てんしたものであって、ヒアルロン酸ナトリウムの粘弾性を利用して、EMR における胃及び大腸腫瘍部位の粘膜隆起形成・維持を目的とした機器である（詳細は本審査報告書の 2. 審査品目の概要等に記載した。）。

## 3.0 設計検証及び妥当性確認の要約文書

### 3.1 一般事項

安定性試験は平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 565 号「安定性試験ガイドラインの改訂について」及び平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に従い実施している。また、実際の臨床における使用を想定した止血剤及び着色剤との配合変化並びにカテーテルとの適合性を検討した。

生物学的安全性については、平成 15 年 2 月 13 日医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」に基づき、細胞毒性、感作性、遺伝毒性及び埋植試験が要求されている。本品の主原材料であるヒアルロン酸ナトリウムは、既承認医薬品である「アルツ®」の原材料と同一であり、感作性及び急性全身毒性試験は「アルツ®」における承認審査において評価済みであったため、本申請においては、細胞毒性、遺伝毒性及び埋植試験が新たに提出された。なお、急性毒性試験については、胃粘膜下へは大量の被験物質を投与できないため、代替投与経路として腹腔内投与による急性毒性試験が実施された。

性能に関しては、本品の使用時の操作性、利便性について [REDACTED] 投与時におけるカテーテル通過性及び [REDACTED] 胃を用いた粘膜隆起作用を検討する試験等が実施された。

以上の非臨床試験結果を踏まえて、胃粘膜内腫瘍患者を対象とし生理食塩液を対照群とした比較試験及び大腸粘膜内腫瘍患者を対象とした一般臨床試験（非盲検非対照試験）が実施された。

### 3.2 安定性に関する資料

安定性に関する試験として、長期保存試験、加速試験、光安定性試験、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験が行われ、貯法については室温保存で 3 年 6 箇月間安定であること、また、特別な遮光包装などは必要がないことが示された。また配合薬剤について、止血剤としてエピネフリン、着色剤としてインジゴカルミンは配合可であるが、メチレンブルーは配合注意、ルゴール液は配合不可と判定され、内視鏡用カテーテルは、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX社製のものは使用可能であることが示された。

総合機構は、本品の薬剤配合等に関して以下の内容について申請者に回答を求めた。

- ①本品にエピネフリンやインジゴカルミンを配合及び配合可とすることの意義を説明すること。
- ②本品とエピネフリンもしくはインジゴカルミンを配合できる根拠、配合量の根拠及び 5 時間以内に使用とする根拠を提出すること。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

- ①現行の EMR において、エピネフリンは、切除・剥離時の血管の切除による出血の予防・止血効果、インジゴカルミンは、壁構造上の粘膜筋層の明瞭化や切除範囲を認識することを目的に使用されており、いずれもそれぞれの使用用途に影響を及ぼすものではない。しかし、エピネフリンとインジゴカルミンを単独もしくは両方を本品と混和可と明記することは、エピネフリンとインジゴカルミンについて薬事上の齟齬をきたす可能性がある。よって、添付文書の「使用上の注意」では配合変化試験で認められた結果を記載することで安定性の情報を提供するに留めることが妥当と考え、「エピネフリン液及びインジゴカルミン液を本品に混和した場合、混和後 5 時間を超える安定性は確認していない。また、その他の着色剤は本品に混和することにより配合変化する可能性がある」と記載する。
- ②本品とエピネフリンあるいはインジゴカルミンとの配合変化試験は、一般に EMR における手術が 1 時間以内で完結することが多いため、臨床推定時間より充分長い 5 時間まで設定した。本治験においても、胃における粘膜切除に要した時間（中央値 [25%点、75%点]）は、本品が 27.0 [16.0、40.0] 分、最大 128 分、生理食塩液を使用した対照群が 28.0 [19.0、48.0] 分、最大 167 分であった。また大腸における粘膜切除に要した時間は、本品が 1.0 [0.0、3.0]

分、最大 57 分で、いずれも 5 時間を超える症例は認められなかった。

また、配合変化試験の評価項目のうち、配合直後と配合 1、3、5 時間後の本品の性状（外観）、pH、浸透圧比、XXXXXXXXXX、ヒアルロン酸ナトリウム定量の結果はいずれも、本品への影響は、5 時間後まで認められなかった。よって、本品へのエピネフリン及びインジゴカルミンを配合してから 5 時間以内に使用するのであれば、EMR において配合による問題は発生しないと推察した。

総合機構は、以上の内容について専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を妥当なものと判断した。

### 3.3 生物学的安全性に関する資料

本品の生物学的安全性試験として、細胞毒性試験、感作性試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）、及び、埋植試験のほか体内動態に関する検討を行った成績が提出された。感作性試験及び急性全身毒性試験については、「アルツ®」の承認申請時の評価資料を用いた。細胞毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）、及び、埋植試験については、新たに試験が提出された。

細胞毒性試験、感作性試験、及び遺伝毒性試験は、いずれも特に問題を認めないとする試験成績が提出された。

急性全身毒性試験では、ヒアルロン酸ナトリウム溶液の高い粘性特性により静脈内へは大量の試料を投与できないことと、消化管粘膜下の局所へも大量の試料を投与できないことから、代替投与経路としては腹腔内投与で行われた。マウスを用いた腹腔内投与による急性毒性試験において、鎮静、チアノーゼ、全身けいれん等の症状や死亡例が認められ、死亡例では腹腔内に試料の残留や脾臓の腫大が観察された。これらの症状及び死亡の原因はヒアルロン酸ナトリウムの物性（粘弾性及び保水性）に基づく血液粘度の上昇や循環血液量の増加により循環障害が生じたためと考えられた。なお、経口投与による急性毒性試験では、一般状態、剖検所見に異常は認められなかった。マウスにおける LD<sub>50</sub> 値は、2,000mg/kg 以上であったが、死亡及び一般状態、剖検所見に異常が認められなかった最高用量は 729mg/kg であった。本品の主原材料であるヒアルロン酸ナトリウムの 729mg/kg は、本医療機器として約 182mL/kg に相当し、ヒトの体重を 60kg として算出すると臨床試験での使用量の上限 40mL が除去されずすべて残存した場合の約 270 倍に当たるため急性全身毒性を評価する曝露量として十分である。以上より、本品が急性全身毒性又は消化管に対する毒性を誘発する可能性は低いことが示された。

埋植試験は、埋植期間及び方法がガイドラインで推奨される方法と異なる方法で行われた。XXXXXXXXXXを対象に試験試料を 1 例当たりXXXXXXXXXX

の粘膜下に[ ]を用いて[ ]投与し、投与後[ ]及び[ ]に本品の[ ]刺激性を検討した。本品を使用した（[ ]）群において、局所残留性に基づく変化が認められたが、その変化は速やかに回復し、全身性の影響は認められなかった。また、[ ]投与時の局所残留性を検討するために、[ ]に[ ]ヒアルロン酸ナトリウム溶液を投与し、[ ]で投与局所の[ ]ヒアルロン酸ナトリウム量を測定したところ、[ ]後の組織内[ ]ヒアルロン酸ナトリウム残存量は、定量限界未満であった。一方、臨床適用では、本品は注入された後、内視鏡的に腫瘍病変とともに切除される。これらのことから、埋植試験における[ ]間の観察期間は妥当と判断した。よって、本品で認められた所見は局所残留性に基づくものと考えられ、本品注入による粘膜下組織の傷害性は弱いことが示された。

総合機構は、以上の内容について専門協議の議論を踏まえ、申請者の見解を妥当なものと判断した。

### 3.4. 性能

#### 3.4.1 効能を裏付ける試験

効能を裏付ける試験として、[ ]の検討、粘膜隆起作用（他局注液との比較）に関する検討を行った試験成績が提出された。その結果、[ ]より投与し形成された粘膜隆起は、[ ]より投与した場合と同様の所見を示すこと、及び0.4%ヒアルロン酸ナトリウム溶液投与により形成された粘膜隆起高は、他の臨床で使用例のある局注液（生理食塩液、50%グルコース溶液、グリセオール及び3.7%高張食塩液）に比べて有意に高いことが示された。

#### 3.4.2 性能を裏付ける試験

性能を裏付ける試験として、カテーテル通過性、粘膜隆起作用（[ ]）、粘膜隆起作用（[ ]）に関する検討を行った成績が添付された。その結果、0.4%濃度以下のヒアルロン酸ナトリウム溶液が[ ]こと、0.4%ヒアルロン酸ナトリウム溶液が最も高い粘膜隆起を形成すること、及び[ ]の0.4%ヒアルロン酸ナトリウム溶液が有意な粘膜隆起を形成することが示された。

総合機構は、以上の性能に関する試験成績について専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を妥当なものと判断した。

### 3.5 臨床証拠（臨床試験の試験成績）

### 3.5.1 総括

本邦において、胃及び大腸粘膜内腫瘍における EMR による本品の有効性、安全性及び有用性を評価することを目的として、胃粘膜内腫瘍における EMR に対して生理食塩液を対照群とした無作為割付による多施設共同並行群間比較による臨床試験、また、大腸粘膜内腫瘍における EMR では一般臨床試験（多施設共同非盲検非対照試験）が実施された。

### 3.5.2 胃粘膜内腫瘍に対する比較試験

無作為化された症例 140 例（本品群、対照群各 70 例）のうち、規定の方法で施行されなかった症例 1 例を除外した 139 例（本品群 69 例、対照群 70 例）を FAS（Full Analysis Set;最大解析対象集団）とした。また、症例検討会により本品群において 8 例（FAS 除外例 1 例を含む）、対照群において 10 例が不適格であるとして除外し、PPS（Per-Protocol Set;解析対象集団）として 122 例（本品群 62 例、対照群 60 例）を採用した。

主要エンドポイントは、臨床上の EMR の完成度の指標である切除病変の病理組織学的検索による「一括完全切除の判定」と本品の性能である「粘膜隆起の形成・維持能」を総合的に評価する「EMR における粘膜下注入による粘膜隆起の形成・維持による手術補助能」とした（下表 1 参照）。

表 1：主要エンドポイント

EMR における粘膜下注入による粘膜隆起の形成・維持による手術補助能は「一括完全切除の判定」、「粘膜隆起の形成・維持（追加使用回数）」により総合的に評価する。

| 一括完全切除の判定                    | 粘膜隆起の<br>形成・維持 | EMR における手術補助<br>能の判定 |
|------------------------------|----------------|----------------------|
| 「一括完全切除が得られた」                | 追加使用0回         | 著効                   |
|                              | 追加使用1回         | 有効                   |
|                              | 追加使用2回以上       | やや有効                 |
| 「一括完全切除が得られなかった」<br>又は「判定不能」 |                | 無効                   |

本試験における粘膜下注入による粘膜隆起の形成・維持による手術補助能（以下、手術補助能）の有効性（PPS）は両群間に有意な差が認められ（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon の 2 標本検定）、有効率（「有効」以上）は本品群 90.3%（56/62 例）、対照群 56.7%（34/60 例）であり、本品群は対照群に比べて統計学的に有意に優れていた（ $p < 0.001$ 、Fisher の直接確率法）。なお、FAS においても PPS とほぼ同様の結果であった。

治験期間中に報告された有害事象について症状・項目名を「MedDRA/J ver. 7.0」の PT (Preferred Term) 及び SOC (System Organ Class) で読み替えて集計した。発生頻度の高い有害事象は PT 別にみると、処置後出血、上腹部痛、術中出血、下痢、不眠症、便秘、腹痛、悪心、変色便、発熱、背部痛、鼻咽頭炎、頭痛、嘔吐、CRP 増加、血圧上昇及び関節痛で、両群とも同様の結果であった。有害事象の発現率は本品群 74.3% (52/70 例)、対照群 74.3% (52/70 例) であり、両群間に有意な差はなかった (p=1.000、Fisher の直接確率法)。

死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象が、本品群で 5 例、対照群で 4 例報告された。そのうち、対照群の 2 例は、重篤な有害事象が発現したため治験を中止したが、すべての事象について治験責任/分担医師により治験機器との関連性が否定された。また、重要な有害事象として、本品群及び対照群でそれぞれ術中出血が 7 例 (10.0%) 7 件及び 6 例 (8.6%) 6 件、処置後出血が 10 例 (14.3%) 10 件及び 11 例 (15.7%) 12 件、本品群のみに胃腸出血が 1 例 (1.4%) 1 件発現した。この本品群の処置後出血 1 例は治験機器との関連性を否定できない副作用であった。

### 3.5.3 大腸粘膜内腫瘍に対する一般臨床試験

6 施設で 41 例が行われたが、1 例除外基準違反があった。FAS は 40 例、PPS は 38 例で解析された。主要エンドポイントは、胃粘膜内腫瘍に対する比較と同じである。

本試験における手術補助能の有効率（「有効」以上）は 81.6% (31/38 例) であった。粘膜切除の容易性において「極めて容易であった」は 60.5% (23/38 例)、「容易であった」は 26.3% (10/38 例) であった。なお、FAS においても PPS とほぼ同様の結果であった。

治験期間中に報告された有害事象について症状・項目名を「MedDRA/J ver. 7.0」の PT 及び SOC で読み替えて集計し、発生頻度の高い有害事象は PT 別にみると、処置後出血 9.8% (4 例)、腹痛 9.8% (4 例)、術中出血 7.3% (3 例) であった。

有害事象の発現率は 46.3% (19/41 例) であり、本治験で死亡例はなく、有害事象発現のため治験が中止された症例は認められなかったが重篤な有害事象は 4 件認められた。そのうち、1 件は治験機器と「関連の可能性あり」と判断された。また、副作用としては、先の重篤な有害事象の 1 例を含めて処置後出血 4.9% (2 例) が認められた。他の重要な有害事象としては、出血が 5 例 7 件認められた。

総合機構は、臨床試験成績に関して以下について申請者に回答を求めた。

- ①本品の使用目的について、治験による部位を適応部位として明確に記載すること。また「手術補助」はより具体的な記載に改めること。

- ②病変の部位及び大きさの考慮の仕方を説明し、注入量との関係、及び使用方法における「十分な隆起が得られる」とはどのような状態を指すのか説明及び記載をすること。
- ③内視鏡的計測では腫瘍径 20mm を超えるものがないにもかかわらず病理学的計測による腫瘍径 30mm までのものがあったことが、一括切除の限界を 30mm とする根拠の一つと成りうるのか検討すること。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

- ①使用目的を「内視鏡的粘膜切除術における胃及び大腸腫瘍部位の粘膜隆起形成・維持」に変更する。
- ②本品は、EMR 施行時に生じる可能性がある切除標本の熱変性や穿孔を回避するために処置具が筋層に接触しない隆起を確保できる状態にしなければならぬ。また、EMR に用いる生理食塩液等は、病変全体が半球形状に膨隆するまで注入し、切除を容易にするために注入される量は数 mL～20mL を要するという報告もある。よって、注入量は病変の大きさに関係すると考えられるが、一方過量に注入した場合には隆起が広がり、むしろ EMR が困難になる場合があることも想定し、使用量を事前に規定することは困難と考える。治験における本品使用量上限を 40mL としていたことから、具体的な使用量の設定は設けず、切除する病変の大きさや部位を考慮して適量使用することが適切と考える。
- ③一括完全切除率は腫瘍径の大きさに係わらず、本品群及び対照群においても良好な成績が認められたとともに、主要エンドポイントである粘膜隆起の形成・維持の有効率は、腫瘍径が 21～30mm であっても本品群は対照群に比して良好な成績が認められた。この結果は腫瘍径が 30mm 以下のものであれば本品が使用可能であるとする根拠の 1 つになりうると判断するが、内視鏡的計測で、腫瘍径が 20mm 以下であることが日本消化器内視鏡学会で作成された「早期胃癌内視鏡的粘膜切除ガイドライン」及び日本癌学会で作成された「胃癌治療ガイドライン」において「具体的な適応条件」として記載されていることから、胃粘膜内腫瘍患者においては 20mm 以下を適応とする。一方、大腸粘膜内腫瘍患者では、本治験における 21mm 以上の使用経験が 1 例のみであることから 20mm 以下の使用が適切と考える。

総合機構は専門協議において、適応とする腫瘍径の妥当性について検討を行った。その結果、添付文書において、関連学会のガイドラインを参考とし、治験で行われた情報を考慮した適応径を記載するとともに、治験で得られた情報を参考として記載することが必要と考え、以下の内容について申請者に回答を求めた。

- ①使用上の注意において「内視鏡的計測による最大径 20mm 以内の腫瘍に使用すること」を記載するとともに治験では腫瘍径 20mm を超える使用成績が少ない旨の注意喚起を行うこと。
- ②腫瘍径 20mm 以下の治療における使用量に関する表及び 30mL 以上の使用症例数が少ない旨を、添付文書の【臨床成績】の項に記載すること。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

- ①添付文書の【操作方法又は使用方法等】の使用方法に関連する使用上の注意において、腫瘍径に関する記載及び注意喚起を行う。
- ②添付文書の【臨床成績】において、腫瘍径と使用量に関する表及び 30mL 以上の使用症例数が少ない旨を、参考として記載する。

総合機構は、以上の臨床試験成績について専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を妥当なものと判断した。

#### 4.0 ラベリング

総合機構は、当該バイアルが医薬品の注射用のバイアルに酷似していることから、添付文書における注意喚起だけではなくバイアルキャップ等に医薬品の注射剤ではない旨を明確化する警告ラベルを貼付するなど、他承認医薬品同様医療過誤の防止対策を十分に検討し講じることについて申請者に回答を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

本品が医薬品の注射用バイアル製品に酷似していることから、取違い等の医療過誤の防止対策として、次のような対策を検討した。

- 1) バイアルラベル：間違えて注射剤として投与されないように『禁注射』の文字を目立つように表示する。また、医薬品の注射剤ではないことを明示するために、『高度管理医療機器』の文字を目立つように表記する。さらに、医薬品の注射剤の用途とは異なるということをはっきりと示すため、本品の用法が一見して分かるよう『内視鏡用粘膜下注入材』の文字を目立つ箇所に記載する。
- 2) バイアルキャップ：『内視鏡用粘膜下注入材』の文字を印字することにより、医薬品の注射剤の用途では用いないように更なる注意喚起を行う。

また、リスクの重大度を設定するにあたり誤って適用部位以外に投与された場合の影響を検討した。静脈内への誤投与については、ヒアルロン酸ナトリウムがイヌの呼吸・循環器系（呼吸、血圧、血流量、心拍数、心電図）および中枢神経系（マウス協調運動、マウス筋弛緩作用、ウサギ脳波）に及ぼす影響を検討した結果、20 ないし 30mg/kg（ヒト体重 60kg 換算で、臨床の使用上限量を 40mL としたときの約 7～11 倍）の静脈内投与による影響は認められなかったこ

と、また、[REDACTED]に[REDACTED]ヒアルロン酸ナトリウムを1mg/kgの用量で静脈内投与した結果、血中の[REDACTED]は比較的速やかに消失したことから安全性に影響を与えないと考えた。皮下への誤投与については、「アルツ®」及び「アルツディスポ®」の急性毒性試験において安全性が確認されており、関節腔内への誤投与については、「アルツ®」が関節腔内に投与されてその安全性が確立されている。以上の理由から、誤って適用部位以外に投与された場合でも安全性に影響は与えにくいと考えた。

以上を踏まえ、1)と2)について医療過誤の対策としてそれぞれで注意喚起することとした(図2)。

総合機構は、以上のラベリングに関する申請者の回答を妥当なものと判断した。



図2. ムコアップ(バイアルラベル・キャップ)写真

## 5.0 リスク分析

本品のリスクマネジメント活動は、ISO14971: 2000, Medical devices—Application of risk management to medical devicesに従って実施されている。また、本品の主原材料であるヒアルロン酸ナトリウムは動物組織由来のため、EN12442-1: 2000, Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices—Part 1: Analysis and management of riskについても考慮して実施されている。

## 6.0 製造に関する情報

本品は、生化学工業株式会社製の既承認医薬品と同一の品質のヒアルロン酸ナトリウムを主原材料として製造される。ヒアルロン酸ナトリウムは、鶏冠を出発原料とすることから、ウイルスバリデーションを実施し、鶏冠仕入れ時でのウイルス汚染の程度並びに製造工程におけるウイルス不活化若しくは除去を

され、密封される。

に求めた。

処理条件として以下のとおり原材料又は成分及び分量欄に記載すると回答した。

～ 倍量の %以上 を加える 処理を行ったものである。

総合機構は、以上の内容について申請者の見解を妥当なものと判断した。

#### 4. GCP に係る書面及び実地調査結果

支障はないものと総合機構は判断した。

## 5. 総合評価

である。

胃及び大腸粘膜内に腫瘍性病変が限局する患者に対して EMR 施行の際の本品

の有効性及び安全性を評価するため、本邦において臨床試験が実施された。胃粘膜内腫瘍に対しては生理食塩液を対照群とした多施設共同並行群間比較試験、及び大腸粘膜内腫瘍に対しては多施設共同非盲検非対照試験が行われた。その結果、本品は高い有効性を示し、安全性についても特に問題は認められなかった。ただし、実施された治験成績を踏まえて本品の適正使用の観点から、適応をEMRにおける胃及び大腸腫瘍に限定し、また、腫瘍の最大径を20mm以内とする旨の注意喚起を使用上の注意に記載させることとした。また、治験における使用量に基づき、1病変あたりの使用量等を使用上の注意において情報提供させることとした。

以上のことを踏まえ、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、使用目的を次のように変更した上で承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

内視鏡的粘膜切除術における胃及び大腸腫瘍部位の粘膜隆起形成・維持。

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考ええる。また、本品と同じヒアルロン酸ナトリウム溶液からなる医薬品は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも指定されていないことを踏まえ、本品は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと考える。

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。