



























































## ト．製造方法に関する資料

### 【製造方法及び滅菌方法】

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（乾熱滅菌）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。

### 【生物由来原料の安全性】

本品に使用される生物由来原料であるウシ骨由来のゼラチン（MF登録番号：XXXXXXXXXX）について、申請者は以下のように説明した。

オーストラリア産及びニュージーランド産の健康なウシから、医薬品等の原材料に用いてはならない部位が混入しないよう採取された骨を原材料としており、また、品質及び安全性の確保上必要な情報を入手できる体制は整えられている。したがって、ゼラチンは生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示210号）第4動物由来製品原料総則1反芻動物由来原料基準に適合しており、安全性は確保されている。なお、当該ゼラチンは、過酷な精製工程を経ている物質として、生物由来原料基準第4の3動物由来原料基準の適用除外に該当しており、ウイルスクリアランス試験等に関する資料は提出されていない。

総合機構は申請者の説明を妥当なものとして判断した。

## 4. 専門協議の結果及び対応

専門協議において、本品の有効性及び安全性を文献により評価することは妥当であるとの総合機構の判断並びに本品の有効性は示されているとの総合機構の判断は、専門委員より支持された。また、製造販売後調査において、重点調査項目としてアナフィラキシー様症状を設定し調査すべきとの総合機構の判断も専門委員に支持された。

その他、専門委員より、安全性に関して、本品を頭頸部の動脈又は脊髄を栄養する動脈と吻合を有する動脈に使用する場合には、本品が迷入して脳梗塞、脊髄梗塞等を来す可能性があり特に慎重に使用すべきであるとの意見、「使用目的、効能又は効果」の記載について、臨床現場では、申請時の「使用目的、効能又は効果（案）」に含まれていない出血事象に対して本品を使用せざるを得ない状況も想定され、臨床現場に混乱を来す可能性があるとの意見、「経皮的止血術」という記載は、IVR（Interventional radiology）の領域で広く用いられているが、IVR医以外の医師（例えば救命救急医）も使用することが想定されるため、「カテーテルを介し、本品を用いて血管内から止血する」ということを端的に表現した記載に修正した方がよいとの意見等が出された。また、トレーニングプログラムの受講の是非について、専門委員より、ゼラチンスポンジの使用経験がない医師においては調製法を含めたトレーニングは必須との意見等が出された。

専門協議の議論を踏まえた総合機構の対応は、専門委員に支持された。

## 5. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

### 【適合性書面調査結果】

薬事法第14条第5項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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと総合機構は判断した。

### 【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと総合機構は判断した。

## 6. 総合評価

本品は、外科的止血が困難な緊急止血に対して、経カテーテル的に使用されることを目的として開発された板状のゼラチンスポンジである。本品の臨床評価として、主に国内外における他のゼラチンスポンジを使用した経カテーテル的止血術に関する文献調査の結果をもとに臨床評価報告書が提出された。本品の審査における主な論点は、1) 本品の有効性及び安全性を文献により評価することの妥当性について、2) 本品の有効性について、3) 本品の安全性について、の3点であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

- 1) 本品は、スポンゼルから原材料及び製造設備について改良を行い、肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法を適応として承認されているジェルパートと同じ品質とすることで、血管内への注入、留置が可能な板状のゼラチンスポンジとして開発されたものであり、本品の塞栓材としての性質は、従来の板状のゼラチンスポンジと同等と考えられる。本品の有効性は、カテーテルを用いて標的血管を塞栓することにより、血流を遮断して止血できることである。以下の4点から新たに前向きな臨床試験を実施せずとも本品の臨床評価は可能であると判断した。
  - ① 本品の使用目的は経カテーテル的止血術であり、主に外科手術による止血が困難な症例に対して、緊急性の高い様々な止血分野での使用が想定されるため、前向きな臨床試験の実施が困難な一面があること。
  - ② 対象が外科手術困難な緊急止血を要する症例であり、本品による止血が成功すればベネフィットが高く、その成功率を厳密に検証せずとも、止血の成否について文献等により確認できれば、本品の有効性の確認はできると考えられること。
  - ③ 本品と同一原材料のゼラチン粒であるジェルパートは、再審査の結果、カテゴリーI（本材の有効性、安全性等については特に問題ない。）とされており、本品を血管内に使用した際の、全身に対する安全性は確認されていると考えられること。

- ④ 経カテーテル的止血に用いる際の安全性に関して、文献等からは詳細な安全性情報を得ることは困難な側面もあるが、従来のゼラチンスポンジは適応外使用ながら、臨床現場において使用実績が豊富であり、緊急を要する止血に関して、前向きな臨床試験データによらなくとも、リスクベネフィットの評価は可能と考えられること。
- 2) 提出された臨床評価報告書において、申請者が想定している対象病変は概ね網羅されており、その対象病変に対するゼラチンスポンジによる止血成功率（約 60～100%）は、既存療法に比べて大きく劣るとはいえず、本品は外科手術ではリスクが高い、あるいは外科手術不可能と判断される出血に対する血管内塞栓材として有効性は認められると判断した。
- 3) 安全性について、本品のリスクは「使用方法及び適用部位によらないリスク」と「経カテーテル的血管内使用でのリスク」に分けられる。「使用方法及び適用部位によらないリスク」については、ゼラチンを原材料とした既承認品の添付文書を参考に注意喚起を行うことで特段の問題はないと判断した。「経カテーテル的血管内使用でのリスク」については、カテーテル手技を習熟した医師が実施する等配慮した上で、カテーテル手技の安全性を損なうと考えられる患者又は状態に対して十分な注意を払う必要があると考える。また、脳及び脊髄を栄養する動脈並びに冠動脈への適用を除いた上で、脳又は脊髄を栄養する動脈と吻合を有する動脈に使用する際は、迷入して脳梗塞、失明、脊髄梗塞等を来す可能性があるため、慎重に行うように注意喚起を行う必要があると判断した。なお、ゼラチンスポンジの使用経験がない医師においては、その調製方法も含め、講習の受講等により十分な知識を得た上で、使用経験のある医師とともに使用する必要があると考える。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

**【使用目的、効能又は効果】**

本品は、外科手術ではリスクが高い、あるいは外科手術不可能と判断される出血に対する経カテーテル的止血術に用いる血管内塞栓材である。ただし、脳及び脊髄を栄養する動脈並びに冠動脈への適用を除く。

なお、本品は新性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。

## 7. 引用文献

1. ジノスタチンスチマラマー（商品名：スマンクス）を用いた肝動脈塞栓療法による副作用について記載された医薬品副作用情報 No. 135
2. ジェルパート再審査報告書  
[http://www.info.pmda.go.jp/saishinsa\\_kiki/M201200016/53019100\\_21700BZZ00029000\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/saishinsa_kiki/M201200016/53019100_21700BZZ00029000_A100_1.pdf)
3. Katsumori T et al. The Size of Gelatin Sponge Particles: Differences with Preparation Method. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29:1077-1083.
4. 伊原由幸ら. 分娩時の大量出血に対する内腸骨動脈結紮術および内腸骨動脈塞栓術の適応の経験. *産婦の進歩.* 2002;54(2):140-141.
5. 平安名常一ら. 産科出血に対して経カテーテル的動脈塞栓術が有効であった2例. *臨床放射線.* 2004;49(4):573-577.
6. 鈴木博昭, 秋庭宏紀ら. 消化管出血に対する止血療法. *臨牀と研究.* 1996;73(11):2449-2456.
7. Katsumori T et al. Uterine Artery Embolization Using Gelatin Sponge Particles Alone for Symptomatic Uterine Fibroids: Midterm Results. *AJR.* 2002;178:135-139.
8. 森壘ら. ゼラチンスポンジ細片の簡易作成法—ポンピング法—. *日本医放会誌.* 2000;60(12):702-704.