平成２５年２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］　セレスキュー
［申　請　者］　アステラス製薬株式会社
［申　請　日］　平成 23 年 11 月 15 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 2 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。

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。

審査報告書

平成 25 年 1 月 30 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］	セレスキュー
［申請者］	アステラス製薬株式会社
［申請年月日］	平成 23 年 11 月 15 日
［審査担当部］	医療機器審査第一部

審査結果

平成 25 年 1 月 30 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］　セレスキュー

［申請者］　アステラス製薬株式会社

［申請年月日］　平成 23 年 11 月 15 日

審査結果

「セレスキュー」（以下「本品」という。）は、血管内への注入・留置に適した品質を有する血管内塞栓材として開発された板状の多孔性ゼラチンスポンジである。術者は、適用する部位の血管径等を考慮し、滅菌された医療用刀、医療用はさみ等で適切な大きさに本品を細断し、適量の造影剤と混和した後にカテーテルを経由して血管内の適用部位に到達させ、血流を遮断する。これにより、体表面から直接圧迫止血が行えない出血に対する止血効果が期待される。

本品の有効性及び安全性に関する臨床評価として、主に国内外のゼラチンスポンジに関する文献調査の結果が提出された。有効性については、ゼラチンスポンジ単独使用による出血部位ごとの止血成功率が 60～100%と、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。安全性については、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。また、「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こと、標的部位以外を塞栓してしまうことがないように、透視下で標的部位の血行状態を十分に確認しながら本品を慎重に注入すること等の注意喚起を行う必要があると判断した。使用上の注意を遵守し、適切に使用されるのであれば、本品のベネフィットはリスクを上回ると判断した。なお、製造販売後調査において、アナフィラキシー様症状を重点調査項目として設定し、調査することが適切であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を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、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。

以上

審査報告

平成 25 年 1 月 30 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］	セレスキュー
［申請者］	アステラス製薬株式会社
［申請年月日］	平成 23 年 11 月 15 日
［申請時の使用目的］	以下の出血に対する経皮的止血術 骨盤部出血、腹部実質臓器損傷に伴う出血、後腹膜腔・腹壁出血、大量喀血、産科出血、腸管・腸間膜出血、胸部出血、四肢動脈出血、腎出血、鼻出血

2.　審議品目の概要

「セレスキュー」（以下「本品」という。）は、血管塞栓材として開発された板状の多孔性ゼラチンスポンジである。術者は、適用する部位の血管径等を考慮し、滅菌された医療用刀、医療用はさみ等で適切な大きさに細断し、適量の造影剤と混和した後にカテーテルを経由して血管内の適用部位に到達させ、塞栓を形成させて血流を遮断する。これにより、体表面から直接圧迫止血が行えない出血に対する止血効果が期待される。

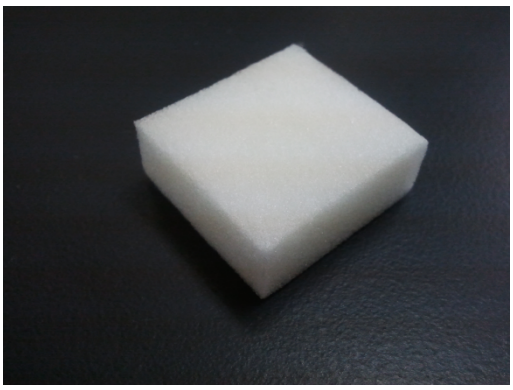

図 1. 本品外観写真

3.　提出された資料の概略並びに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

転落や交通事故等の外傷により動脈損傷及び消化管出血等の際に破綻した動脈から体内に生じた出血は、止血機構で自己修復により止血できない場合、何らかの止血手技が必要となる。その際には出血部位を特定し、全身状態を勘案して緊急手術による止血又は経カテーテル的止血が判断される。経カテーテル的止血術は、カテーテルを用いて出血領域の血管に塞栓材を注入し、塞栓を形成することによって血流を遮断し止血を図る方法である。本邦では、経カテーテル的止血術に板状のゼラチンスポンジである「スポンゼル（承認番号：12713KUZ04342003）」（アステラス製薬株式会社）及び「ゼルフォーム（承認番号：阪薬第 2130 号）」（ファイザー株式会社）が広く使用されているが、これらのゼラチンスポンジの「効能又は効果」は「各種外科領域における止血、褥瘡潰瘍」であり、経カテーテル的止血術への使用は意図されておらず、適応外使用されてきたのが現状である。

本邦では、肝細胞癌治療剤であるジノスタチンスチマラマー（販売名：スマンクス）を使用した肝動脈塞栓療法による 31 例の副作用［黄疸、肝不全、肝膿瘍等の肝機能障害の症例が 11 例、血圧低下を含むショック、アナフィラキシー様症状等の症例が 8 例（うち、ゼラチンスポンジ使用症例は 4 例）等］の報告（医薬品副作用情報 No.135、1996 年）を契機に、肝動脈塞栓療法でのゼラチンスポンジの適応外使用に関して注意喚起がなされ[1]、ゼルフォーム及びスポンゼルは血管内投与が禁忌とされた。これらは、適正使用の観点から血管内投与禁忌とする指導がなされたものであったが、ゼラチンスポンジの血管内投与禁忌の項目削除と血管塞栓物質としての適応承認に関する要望書が、2006 年及び 2007 年に日本医学放射線学会、日本インターベンショナルラジオロジー学会、日本放射線科専門医会及び日本救急医学会から厚生労働省宛に提出されている。

今般、申請者は、血管内への注入、留置を可能とする品質を有するゼラチンスポンジを開発し、経カテーテル的止血を使用目的として申請がなされた。

(2) 外国における使用状況

本品の外国における承認申請及び臨床使用実績はない。本品と同様のゼラチンスポンジである「Gelfoam」（Pfizer 社）及び「Surgifoam」（Johnson & Johnson 社）は外科的処置の止血を適応として欧州、米国にて販売されているが、本邦と同様に血管内使用の適応は取得

していない。海外では、ゼラチンスポンジの血管内塞栓物質としての使用に関する文献報告はあるものの、本邦では未承認のマイクロスフィア（polyvinyl alcohol 粒子）が主に使用されている。

ロ．仕様の設定に関する資料

品目仕様として、無菌性保証水準、性状、確認試験、無菌、エンドトキシン、吸水試験、消化試験、強熱残分及び生物学的安全性が設定された。

総合機構は、強熱残分、吸水試験及び消化試験の規格値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。

本品はスポンゼルの血管内投与禁忌削除の要望に対応するため、スポンゼルを血管内投与に相応しい品質に改良したものである。改良点は、製造設備（[redacted]の改善、[redacted]等の追加設置）の他に、原料として[redacted]ゼラチンの使用及び[redacted]の改善を行っている点である。これらの改良に伴い、本品の品目仕様の項目としてスポンゼルの規格項目にエンドトキシンを加え、エンドトキシンの他はスポンゼルと同じ規格値を設定している。なお、スポンゼルはこれらの規格値で承認取得後、1951年4月より販売されており、現在までに品質上、問題となる事例は認められていない。

総合機構は、本品の原材料及び製造設備をスポンゼルから改善し、血管内に使用できるゼラチンスポンジとして開発していること及び本品はカテーテルを用いて出血部位近傍に送達することで止血性能を発揮することから、純度及びカテーテル通過性を品目仕様に設定する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品は原材料であるゼラチンを変性させて不溶化したスポンジであり、ゼラチン以外の成分は含まれていない。ゼラチンはコラーゲン分子の三重螺旋構造が熱変性によってほどけたものを主成分とする混合物であるため、一般的な化学物質と同様な純度は規定できない。なお、製造工程中に混入する可能性のある主に無機物の不純物については、強熱残分試験により、その純度を管理している。したがって、現在品目仕様に設定した項目により、本品の機能特性及び品質の管理は可能と考えている。

カテーテル通過性については、本品が術者により使用前に細断されるため、細片のサイズに影響されるカテーテル通過性を本品の品目仕様に設定することは困難と考える。しかしながら、本品は使用時に造影剤と混和するため、乾燥時のサイズよりも大きくなることから、細断した本品の膨潤状態でのカテーテル通過性を事前に確認する必要があると考え、患者への使用に先立ち、細断した本品が通常の加圧手技でカテーテルを通過することを確認するように添付文書で注意喚起することとした。

総合機構は、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、品目仕様の設定項目及び規格値の妥当性について特段の問

題はないと判断した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、本品及びスポンゼルを 6 ヵ月間保存した検体（保存条件：40℃、相対湿度 75%、暗所）を用い、品目仕様に設定された項目（性状、確認試験、無菌、吸水試験、消化試験、エンドトキシン（本品のみ））について検討した試験成績が提出された。

総合機構は、安定性試験で使用された検体の保存条件の設定根拠及び当該条件で 6 ヵ月間保存された検体において、試験開始時と比較して変化が認められなかったことを以て、スポンゼルと同じ有効期間（3 年）を設定できると判断した妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

スポンゼルは医薬品として認可されている。医薬品にはいくつかの安定性試験に関する指針が示されているが、平成3年2月15日付薬審第43号通知「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」において、既に長期の安定性が確認又は推定されている最終製品の一部を変更する場合（有効成分以外の成分又は分量等の変更を伴うもの）には、変更前後の最終製品に関する相対比較試験により変更後の安定性が変更前より劣らないことを示した成績を提出することで差し支えないとされている。

本品はスポンゼル（最終製品）の一部を変更した製材であり（有効成分以外の成分又は分量等の変更を伴うもの。「ロ．仕様の設定に関する資料」参照）、医療機器ではあるが当該通知に従い、スポンゼルとの相対比較試験（40°C、相対湿度75%、6ヵ月）により安定性評価は可能であると考え、この保存条件を設定した。当該通知では、相対比較試験は原則として加速試験の保存条件による3ヵ月以上の比較とする旨記載されている。そこで、本品の加速試験の最終保存期間である6ヵ月間保存検体を用い、スポンゼルの6ヵ月間保存検体と比較した結果同等の安定性を示したことから、スポンゼルと同様に3年の有効期間を設定した。

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。

ニ．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

薬事法第 41 条第 3 項の規定により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。以下「基本要件」という。）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

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的化学的特性に関する試験成績が提出され、生物学的安全性については、原材料が本品と同一であり、肝動脈塞栓療法の塞栓材として承認されている「ジェルパート」（承認番号：21700BZZ00029000）の承認申請時に添付された試験成績が提出された。

1) 物理的化学的特性に関する試験

物理的化学的特性については、品目仕様に設定された、性状、確認試験、強熱残分、無菌、吸水試験、消化試験及びエンドトキシンに関する試験成績が提出され、全ての試験項目において規格に適合する結果が示された。

2) 生物学的安全性試験

本品は、ジェルパートと物理化学的性質が同一であり、形状は適応外ながら塞栓材として広く使用されているスポンゼルと同じ板状である。そのため、申請者は、本品の生物学的安全性は、形状は異なるものの原材料が同一であるジェルパートの安全性試験の成績を以て評価可能と考え、本品について新たな試験を実施しなかった。なお、ジェルパートにおいて実施された生物学的安全性試験のうち細胞毒性試験及び溶血性試験は「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」（平成 7 年 6 月 27 日、薬機第 99 号）に、遺伝毒性試験は「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」（平成 7 年 6 月 27 日、薬機第 99 号）及び「医薬品毒性試験法ガイドライン」（平成元年 9 月 11 日、薬審 1 第 24 号）に、皮膚感作性試験及び補体活性測定試験は「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」（平成 15 年 2 月 13 日、医薬審発第 0213001 号）及び「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」（平成 15 年 3 月 19 日、医療機器審査 No.36）に準拠して実施された。また、感作性試験の一部としてモルモットを用いた抗原性試験が「Methods in Immunology. 3rd. 」（1997）及び「Handbook of Experimental Immunology」（1986）を参考に実施された。

総合機構は、生物学的安全性の評価において、刺激性及び発熱性の評価が含まれていなかったことから、これらを省略しても本品の安全性を十分に評価できると判断した根拠について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ジェルパートは、局方ゼラチンを熱架橋させたものであり、ゼラチンは刺激性を有するものでないこと、同様に局方ゼラチンを熱架橋させたスポンゼルは止血材として50年以上の実績があり、塞栓材としても動物実験及び臨床使用例が多数報告されていることから、刺激性に関して安全性は評価できていると判断し、試験を実施しなかった。更に、V79 細胞を用いたコロニー形成法での細胞毒性試験でジェルパートを懸濁液として試験したところ、最高濃度の5 mg/mL まで細胞毒性は認められず、モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization test）においても、調製可能でかつ皮内投与又は貼付可能な最高濃度の5%懸濁液まで皮膚感作性は認められず、問題となる刺激性を示唆する事実は確認されていない。また、イヌの肝臓外側左葉に造影剤に懸濁したジェルパートを肝動脈枝の血流の停止がX線透視下で確認されるまで注入（動物当たり4.7～21.5 mg）した単回投与毒性試験では、毒性学的影響は1例の動物に認められた肝実質の限局凝固壊死だけであり、問題となるような刺激性を示唆する所見は認められていない。これらの試験結果はいずれもジェルパートに問題となるような刺激性がないことを示していることから、ジェルパートと物理化学的性質が同一の本品にも問題となる刺激性がないことを示唆している。したがって、本品の刺激性は試験を実施しなくても評価できていると判断した。また、本品の発熱性に関する評価として、エンドトキシン試験法を品目仕様に設定し、本品中の発熱性物質の存在の有無を確認している。汚染の可能性のある外因性発熱性物質としては、エンドトキシンの他に、グラム陰性菌及び陽性菌共通の細胞壁構成成分であるペプチドグリカン、グラム陽性菌などにより産生される外毒素、ウイルス、病原性真菌などが挙げられる。エンドトキシンが強い耐熱性を示すのに対し、外毒素やウイルスなどは熱に対する抵抗性が弱く、本品の熱架橋条件である[redacted]℃、[redacted]時間の加熱により、失活していると考えられる。また、ペプチドグリカンは耐熱性を示すが、その発熱活性はエンドトキシンの数千から数万分の一である。加えて真菌についてはグラム陽性菌より更に発熱活性が弱い。このように本品がエンドトキシン以外の発熱性物質によって発熱惹起量を超えて汚染される可能性は極めて低いと予想された。

以上を踏まえ、塞栓材として承認されているジェルパートと同様、FDAのガイドラインの医療機器の項に従いエンドトキシンの規格値を設定し、管理を行っていることから、発熱性に関する評価は充足しており、新たに発熱性に関する評価は行わなかった。

総合機構は、申請者の説明は理解でき、更に本品と同一原材料のゼラチン粒であるジェルパートの再審査において、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。）とされていること[2]を踏まえ、安全性を裏付ける試験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

本品の性能を裏付ける試験に関する資料として、原材料が同一であるジェルパートの承認申請時に添付された、イヌを用いた肝動脈塞栓効果を確認するための試験成績が提出された。

総合機構は、経カテーテル的止血術による本品の各出血に対する止血性能について、動物モデルを使用した試験による評価の実現可能性も含めて説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

経カテーテル的止血術における本品の止血性能を評価できる動物モデルは確立されていない。経カテーテル的止血術が適用される出血は体表から出血部位を視認できない体内で生じたものが対象である。これらの出血を、動物で人工的に再現してモデル化することは事実上不可能と考えられる。

ジェルパート（平均粒子径が約1 mm及び2 mmの2規格）のイヌ肝動脈塞栓効果を評価した試験において、主に内径200～1,000 μm の血管に塞栓が形成され、それより内径の小さい末梢側には塞栓形成は認められていない。このことから、ジェルパートは内径200～1,000 μmの位置まで到達すると、物理的に引っかかるように塞栓を形成していると考えられる。この物理的に塞栓が形成されるというメカニズムは、ジェルパートのイヌ肝動脈塞栓効果を評価した試験とゼラチンスポンジを塞栓材として血管腔内に注入した場合とでは同じである。汎用される調製方法で本品を細片化した場合は、細片のサイズが1～2 mmの範囲となる場合が多いことから[3]、本品による塞栓形成にジェルパートと大きな違いがないと類推できる。このことから、ジェルパートによるイヌ肝動脈塞栓性能を、経カテーテル的止血術における本品の止血性能にも外挿が可能と考えられた。

一方で、塞栓が形成される末梢側が毛細血管であるイヌ肝動脈塞栓試験と、塞栓の末梢側が大気圧に開放されていることもある経カテーテル的止血術では、塞栓が形成される末梢側の血管の状態が異なるため、同様に塞栓が形成されるのかという懸念が生じる。しかしながら、経カテーテル的止血術においても塞栓形成の原理はイヌ肝動脈塞栓試験と同様に物理的であることから、出血形態が内出血（腹腔内出血など）、外出血（鼻出血など）に関わらず塞栓が形成されると考えられる。このことは、経カテーテル的止血術の臨床的な使用において、鼻出血などの開放性の出血に対しても止血効果が報告されていることからも裏付けられる。

以上より、本品の動脈塞栓効果を裏付ける試験は、ジェルパートの性能を裏付ける試験で代用できると判断し、本品について新たな試験は実施しなかった。

総合機構は、以下のように考える。

本品の使用目的である経カテーテル的止血術における出血形態は多岐にわたり、動物モデルを用いた試験の実施が困難であるとする申請者の説明は一定の理解はできるが、対象

となる血管における血流量やその走行性等の違いもあることから、本品の止血性能については、次項の「臨床評価に関する資料」も含めて評価することが適当であると判断した。

(3) 臨床評価に関する資料

【資料の概略】

ゼラチンスポンジは経カテーテル的止血術での適応はないものの、これまで広く経カテーテル的止血術に使用されており、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として、本品を用いた臨床試験は行われず、他のゼラチンスポンジに関する文献調査の結果をもとに、本品の臨床評価が行われた。本品の臨床評価に関する資料として、国内外における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、参考情報として肝動脈塞栓療法及び子宮動脈塞栓療法に使用した文献、及び塞栓物質のサイズやカテーテル通過性に関する文献等が提出された。

文献検索は、データベース として DDF（収載開始年 : 1964、以下同様）、EMBASE（1974）、医学中央雑誌（1983）、JAPICDOC（1978）、JMEDPLUS（1981）及び MEDLINE（1950）を用い、それぞれのデータベースの収載開始から 2008 年 10 月 23 日までで調査が行われた。

検索語は、品目名として、「ゼラチン」、「ゼラチンスポンジ」、「スポンゼル」、「ゼルフォーム」、「ゼリタスポン」、「gelatin」、「gelatin sponge」、「spongel」及び「gelfoam」を、効能・性能として、「止血」、「褥瘡」、「塞栓療法」、「塞栓術」、「transcatheter」、「hemostasis」、「embolization」、「embolisation」、「bedsore」を選択し論理和検索を行い、ヒトを対象とした臨床に関する文献はのべ約 1,000 報が該当した。抽出された文献は国内外で実施された臨床研究の文献と学会抄録を含むものであり、ここから、概ね次の範囲で文献が絞り込まれた。

- ゼラチンスポンジの調製方法が具体的に記載されている原著
- 有効性に関しては、被験者数が比較的多く、ゼラチンスポンジの適用結果（止血、塞栓の成功率等）に加え治療効果（臨床症状、筋腫の大きさの変化等）が記載されている原著
- 安全性に関しては、被験者数の多寡にとらわれず、有害事象の発現様態あるいは有害事象に対する対処方法が報告されている原著
- 有害事象以外でも安全性に関して記載している原著（生存率、再出血、再塞栓等）
- 塞栓物質の最適サイズ、選択法、カテーテル通過性等を検討している原著

その結果、国内文献 33 報、海外文献 23 報の計 56 報を抽出し、これらの文献を主な適用用途から、「止血」（国内 17 報、海外 15 報）、「肝動脈塞栓療法」（国内 4 報、海外 6 報）、「子宮動脈塞栓療法」（国内 9 報、海外 2 報）、「その他（塞栓物質のサイズ、カテーテル通過性等）」（国内 3 報、海外 0 報）に大別された。

止血に関する資料は国内外の文献を合わせて計 32 報が提出されたが（表 1）、H27 の文献は、血管吻合部に直接貼付する用法であったため、H27 を除いた 31 報で経カテーテル的止

血術に関する評価が行われた。

表 1. 経カテーテル的止血術の臨床評価に用いられた文献 32 報のリスト

論文番号	タイトル／著者／出典
H01	Superselective Embolisation for Intractable Idiopathic Epistaxis Oguni T, Korogi Y, et al., The British Journal of Radiology. 2000;73:1148–1153.
H02	Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis: Immediate and Long-Term Results Hayakawa K, Tanaka F, et al., Cardiovascular and Interventional Radiology. 1992;15:154–159.
H03	Bronchial Artery Embolization in the Management of Hemoptysis: Technical Aspects and Long-Term Results Uflacker R, Kaemmerer A, et al.,Radiology. 1985;157:637–644.
H04	肝外傷における TAE の適応－循環動態の変動・CT 所見・血管造影所見についての検討－ 村上隆介ら日本医学放射線学会雑誌. 1993;53(4): 395–402.
H05	TAE にて救命した外傷性副腎破裂の 1 例 今井茂樹ら画像診断. 1994;14(7):846–850.
H06	脾損傷における非手術的治療と interventional angiography 堀池重治ら日本救急医学会雑誌. 1993;4:108–118.
H07	背側膵動脈の塞栓術が奏功した外傷性膵出血の 1 例 植田文明ら Japanese Journal of Interventional Radiology. 1997;12(2):260–262.
H08	Embolotherapy of Massive Duodenal Hemorrhage Okazaki M, Higashihara H, et al., Gastrointestinal Radiology. 1992;17:319–323.
H09	Hemobilia: Transcatheter Occlusive Therapy and Long-term Follow-up Uflacker R, Mourao GS, et al.,Cardiovascular and Interventional Radiology. 1989;12:136–141.
H10	特集：Oncologic emergencies—外科的緊急処置を必要とする腹部悪性腫瘍，腹部悪性腫瘍からの大量出血に対する動脈塞栓術の検討 東原秀行ら日本腹部救急医学会雑誌. 1995;15(2):305–312.
H11	骨盤外傷の塞栓術 隈崎達夫ら日本腹部救急医学会雑誌. 1995;15(6):1023–1028.
H12	Traumatic Presacral Hemorrhage: Angiographic Diagnosis and Therapy Sclafani SJA, Becker JAAmerican Journal of Roentgenology. 1982;138:123–126.
H13	産科・婦人科関連の IVR 3.周産期出血の TAE 瀧川政和ら Japanese Journal of Interventional Radiology. 2001;16(3):238–241.
H14	Transcatheter Arterial Embolization in the Management of Postpartum Hemorrhage Due to Genital Tract Injury Yamashita Y, Takahashi M, et al.,Obstetrics and Gynecology. 1991;77(1):160–163.
H15	外傷後の遅発性流入過剰型持続勃起症の 1 例 鈴木康友ら泌尿器科紀要. 2000;46:279–281.
H16	TAE により止血し得た外傷性上腕動脈分枝損傷の 1 例 青山俊也ら Japanese Journal of Interventional Radiology. 1996;11(4):509–512.
H17	Transcatheter Treatment of Injuries to the Profunda Femoris Artery Sclafani SJA, Shaftan GW,American Journal of Roentgenology. 1982;138:463–466.
H18	Transcatheter Gelfoam Embolization in Abdominal, Retroperitoneal, and Pelvic Hemorrhage Jander HP, Russinovich NAE,Radiology. 1980;136:337–344.
H19	Gastric Bleeding: Therapy with Intraarterial Vasopressin and Transcatheter Embolization Eckstein MR, Kelemouridis V, et al.,Radiology. 1984;152(3):643–646.
H20	骨盤骨折に対する経カテーテル的動脈塞栓術の有用性と合併症 27 例の検討 山本亮ら臨床放射線. 2002;47(9):1157–1161.

H21	重症骨盤骨折に対する TAE－手技，臨床評価ならびに問題点を中心として－ 隈崎達夫日本災害医学会会誌. 1994;42(7):504–510
H22	産科的出血に対する経カテーテル動脈塞栓術，内腸骨動脈結紮術後の妊娠の予後について 村尾寛ら日本産科婦人科学会雑誌. 1998;50(6):351–354.
H23	上・下腸間膜動脈の出血に対する動脈塞栓術 coaxial microcatheter system による検討 磯村高之ら 臨床放射線. 1994;39(5):579–584.
H24	Arterial Catheterization and Embolization for Management of Emergent or Anticipated Massive Obstetrical Hemorrhage Uchiyama D, Koganemaru M, et al.,Radiation Medicine. 2008;26(4):188–197
H25	Results of Endovascular Treatment in Cases of Abnormal Placentation with Post-partum Hemorrhage Folie TL, Vidal V, et al.,The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2007;33(5):624–630.
H26	Life-threatening Bleeding From Postbulbar Duodenal Ulcer Saved by Emergency Transcatheter Arterial Embolization Akatsu T, Aiura K, et al.,Journal of Gastroenterology. 2006;41(6):604–605.
H27	Prospective Randomized Multicenter Trial of Fibrin Sealant versus Thrombin-soaked Gelatin Sponge for Suture- or Needle-hole Bleeding from Polytetrafluoroethylene Femoral Artery Grafts Taylor LM Jr, Mueller-Velten G, et al.,Journal of Vascular Surgery. 2003;38(4):766–771.
H28	喀血に対する超選択的気管支動脈塞栓術の短期的長期的有効性についての検討 加藤達雄ら気管支学. 1999;21(7):453–456.
H29	喀血に対する気管支動脈塞栓術とその長期予後 楠井隆ら京都市立病院紀要. 1987;7(1):53–59.
H30	Angiographic Embolization for Arrest of Bleeding after Penetrating Trauma to the Abdomen Velmahos GC, Demetriades D, et al.,The American Journal of Surgery. 1999;178(5):367–373.
H31	鈍的肝，脾外傷に対する経カテーテル動脈塞栓術の有用性に関する検討 木戸川秀生ら日本外傷学会雑誌. 1999;13(4):283–289.
H32	長期間繰り返す少量喀血に対する気管支動脈塞栓術 蒔田修ら臨床放射線. 1991;36(1):113–119.

また、論文及び成書から知見をまとめるにあたり、表 2 に示した分類でエビデンスの目安が検討された。提出資料のうち、エビデンスレベルの高い論文（レベル I 又は II）は少数であったため、エビデンスレベルによる評価の重み付けは行われなかった。表 3 に、臨床評価に用いた公表論文のまとめを示す。

表 2.　エビデンスレベル

Evidence のレベル	
I	システマティクレビュー／メタアナリシス
II	１つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究による）
V	記述研究（症例研究やケースシリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

平成 13 年度厚生科学研究「Evidence に基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究」研究報告書，2002

表 3.　公表論文のまとめ（経カテーテル的止血術）　※EL：エビデンスレベル

番号・EL	適用部位（疾患）	被験者数	使用製材	有効性（Primary）止血の成功率	有効性（Secondary）	安全性	まとめ
H01 IV	顎動脈（特発性鼻出血）	37	ゼラチンスポンジ，マイクロコイル	短期止血成功率 94.6%（35/37 名）	-	軽度合併症（側部顔面痛，頭痛，発熱）発現	ゼラチンスポンジは高い止血成功率を示し，重篤な合併症がみられないことから最良の塞栓材である。
H02 IV	気管支動脈（喀血）	58	ゼラチンスポンジ	止血成功率 86.2%（50/58 名）	累積止血コントロール率： 1 年：72.2% 2 年：59.3% 3 年–10 年：42.8%	止血不成功例 8 名の経過：出血・窒息による死亡 4，喀血以外の死亡 1，再塞栓により生存 1，肺切除により生存 1，経過不明 1。	ゼラチンスポンジを用いた気管支動脈塞栓術は，喀血の治療に有益な治療方法である。
H03 IV	気管支動脈（喀血）	64	ゼラチンスポンジ	早期止血成功率 76.6%（49/64 名） 長期止血成功率 72.7%（24/33 名）	長期フォロー中 21.4%（12/56 名）が死亡した。	手技に関連する軽度な合併症が認められたが，神経学的な有害事象は認められなかった。	急性あるいは生命に関わる気管支出血は，気管支動脈塞栓術のみで早期に対応可能と考える。気管支出血の再発及び出血による死亡は気管支動脈塞栓術のみで大きく低減することができると考える。
H04 III	肝動脈（肝外傷による腹腔内出血）	16	ゼラチンスポンジ	-	TAE 施行前の輸液及び輸血の総量が施行後著明に低下し，48 時間後にはより軽症であった TAE 非施行群と同程度となった。 TAE 施行後ヘモグロビン値が明らかに改善した（P < 0.01）。	癌死あるいは多発外傷により 3 名が死亡した。TAE による重篤な副作用，合併症はなかった。	肝損傷における TAE は有力な保存的治療法である。
H05 IV	左中副腎動脈（外傷性副腎破裂による出血性ショック）	1	ゼラチンスポンジ及び金属コイル	造影剤の血管外漏出が消失し，血圧上昇がみられ救命に成功した。	-	-	転落事故による左副腎破裂による出血性ショックの 1 名を救命し得た。
H06 IV	脾動脈（脾損傷）	16	ゼラチンスポンジ及び自家凝血塊	87.5%（14/16 名）で非手術の治療に成功した。残りの 2 名は手術を施行した。	-	血清アミラーゼ上昇，血小板増加がみられた。発熱が 12 名にみられた。	脾損傷治療で TAE は安全に行える。循環動態が比較的安定し手術を必要とする合併損傷のない患者に積極的に試みるべきである。
H07 V	背側膵動脈（外傷性膵出血）	1	ゼラチンスポンジ	造影剤の血管外漏出が消失した。10 日後仮性嚢胞を形成した血腫も 101 日後完全消失した。	膵損傷に特徴的な高アミラーゼ血症が 20 日以降正常化した。	-	背側膵動脈から中結腸動脈の分枝の異変に注目すれば塞栓術そのものは比較的安全に行える治療法である。
H08 IV	腹腔動脈，上腸間膜動脈（十二指腸大出血）	11	ゼラチンスポンジ，金属コイル（一部併用）	止血成功率 100%（11/11 名） 全例で迅速かつ完全な止血が得られた。	-	ゼラチンスポンジ使用の 1 名が 5 日後十二指腸梗塞及び膵頭壊死により死亡した。	緊急塞栓術は十二指腸出血において非常に有効であるが，腸梗塞のリスクも併せ持っている。胃及び十二指腸の動脈及び分枝部の血流を注意深くモニターする必要がある。
H09 IV	胆道出血	8	ゼラチンスポンジ，金属コイル，血餅，	止血成功率 100%（8/8 名） 全例で胆道出血が止血された。	9 カ月–14 年の追跡で再発はなかった。	肝膿瘍，敗血症はなかった。1 名に肝酵素の上昇がみられた。	カテーテルによる塞栓術は，胆道出血をコントロールする手術に代わる効果的な手段であり，手術リスクの高い衰弱した患者でも

			ヒストアクリル，バルーンカテーテル（患者によりこれらを併用）				繰り返し行える手段である。
H10 IV	腹部悪性腫瘍からの大量出血	78	ゼラチンスポンジ細片，金属コイル，マイクロコイル（患者によりこれらを併用）	止血成功率： 腹腔内出血 98.4%（60/61 名） 上部消化管出血 75.0%（9/12 名） 下部消化管出血 100%（3/3 名） 胆道出血 100%（2/2 名）	肝細胞破裂 58 名の平均生存日数： 総ビリルビン値 3.0 mg/dL 未満では 212.6 日，3.0 mg/dL 以上では 26.7 日であった。	-	肝細胞癌破裂患者においては，総ビリルビン値 3.0 mg/dL を目安として門脈内腫瘍塞栓の有無にかかわらず TAE が行われるべきである。
H11 IV	骨盤動脈，内腸骨動脈等（重症骨盤骨折）	130	ゼラチンスポンジ細片，金属コイル（24/130 名で併用）	止血成功率：100%（130/130 名）	循環不全（血圧低下，心拍数増加）が改善し，高速大量輸血療法が不要となった。	27 名が死亡した（20.8%）。死因は多臓器不全，脳挫傷，術後合併した劇症肝炎であった。早期失血死はなかった。	重症骨盤骨折に伴う大量出血に対する内腸骨動脈塞栓術は，良好な止血効果が得られ，循環動態の明らかな改善が認められることから，極めて有用性が高い。
H12 IV	下腸間膜動脈等（外傷性前仙骨出血）	9	外科用ゼラチン	止血成功率 88.9%（8/9 名） 塞栓が完全でなかった 1 名は多臓器不全で死亡した。	-	-	外傷性前仙骨出血は，後部内腸骨動脈のバイパス術を行うことなく，Small particle を用いた塞栓術により治療できる。
H13 IV	骨盤動脈，内腸骨動脈等（止血困難な産科出血患者）	7	ゼラチンスポンジ細片，金属コイル（患者に応じて併用）	止血成功率 71.4%（5/7 名） 2 名（29%）は止血が困難で，単純子宮全摘を必要とした	-	塞栓術による合併症は認められなかった。	産科的出血に対する動脈塞栓術は非侵襲的に止血可能であるが，塞栓を施行する際には，外腸骨動脈や卵巣動脈からの側副血行路に注意し，積極的に塞栓術を追加する必要がある。
H14 IV	骨盤動脈，内腸骨動脈等（性器損傷による産後出血）	6	ゼラチンスポンジ粒子	止血成功率：100%（6/6 名）	血圧が回復し，輸血を更に必要とする患者はなかった。	特筆すべき合併症はみられなかった。1 名に軽度再出血がみられた。1 名に発熱及び下腹部痛がみられた。	内腸骨動脈への塞栓は，腟のパッキングや出血の局所コントロールが成功しなかったときの選択肢である。この手技には，手術的な内腸骨動脈結紮より優れた 5 つの利点がある。1. 側副血行の発達での偶発症が少ない，2. 血腫による止血効果を維持する，3. 出血動脈を明らかにすることができる，4. 低侵襲の処置である，5. 再塞栓が可能である。
H15 V	両側内陰部動脈（陰茎根部内陰部動脈出血）	1	ゼラチンスポンジ	塞栓術後血管外への造影剤漏出が消失した。 塞栓直後より勃起は消失した。	塞栓術後 3 カ月で，勃起機能はほぼ正常に回復した。	-	内腸骨動脈造影で，破綻血管を証明した後，自己血餅やゼラチンスポンジ等で動脈塞栓術を施行するのが治療の第一選択である。再発を認める場合等では外科的治療も考慮する必要がある。
H16 V	上腕動脈小分枝（外傷性上腕動脈分枝損傷による出血）	1	ゼラチンスポンジ	血管外漏出が完全に消失した。	腫脹が軽減，疼痛消失した。指運動は良好で神経学的欠損も認めず，減張切開等の外科的手技を要さず，2 日後近医へ転出した。転出後も明らかな神経・腱損傷を疑う機能障害を認めず術後 2 日	指運動は良好で特に神経学的欠損も認めなかった。	外傷性皮下血腫の 1 例が緊急 TAE を施行し軽快退院した。緊急 TAE により，血腫の増大を軽減し得たため減張切開も行わず，腱・腕神経叢の損傷による後遺症を防ぐことができた。

					後に近医を退院した。受傷後約 1 カ月まで経過は良好であった。		
H17 IV	大腿深動脈（貫通創による大腿深動脈損傷出血）	7	ゼラチンスポンジ，Sotradecol，金属コイル	止血成功率：71.4%（5/7 名） 2 名は追跡不能	再出血はなかった。	合併症は認めなかった。	負傷した大腿深動脈を塞栓で遮断することは，組織をどれだけ温存できるかとの兼ね合いとなるため，血流の連続性を修復できる外科的治療を選択すべきときもある。
H18 IV	横隔膜下領域動脈（胃腸出血，外傷出血，婦人科出血，腫瘍出血）	55	ゼラチンスポンジ	止血成功率： 全体 92.7%（51/55 名） 胃腸出血 84.2%（16/19 名） 外傷性出血 94.4%（17/18 名） 婦人科出血 100%（9/9 名） 腫瘍出血 100%（9/9 名）	-	生存率：80.0%（44/55 名）。 塞栓術に関連した合併症で 2 名死亡した（肝壊死が 1 名及び膵臓壊死，胃十二指腸壊死が 1 名）。塞栓術に関連しない死亡が 9 名にみられた（外傷，腫瘍あるいは他の合併症等）。	治療的塞栓療法で，多くの外傷性出血及び消化管出血を救命し得た。 手術不能の腫瘍出血では，通常入院期間が遷延し，血液交換をしなくてはならない患者を退院に導くことができた。
H19 IV	左胃動脈，脾動脈（胃出血）	23	ゼラチンスポンジ，PVA 粒子，コイル（患者により併用）	止血成功率： 塞栓術全体 70.0%（16/23 名） バソプレシン動注後塞栓術 64.7%（11/17 名） 塞栓術のみ 83.3%（5/6 名）	塞栓術のみの 1 名に再出血がみられた。	バソプレシン動注及び塞栓術の和（200 名）での合併症：大腿動脈血栓症（3 名），下肢のチアノーゼ，心停止及び心電図に認められた虚血性変化（各 2 名），鼠径部血腫（11 名），後遺症のない胸痛及び尿量減少（各 6 名）がみられた。	胃出血の患者，特にストレス性胃出血の患者に対するバソプレシンの動脈内注射及び経カテーテル塞栓術は，出血をコントロールし，大手術を回避するうえで有用な治療である。
H20 IV	内腸骨動脈（骨盤骨折による動脈損傷及び後腹膜出血）	27	ゼラチンスポンジ，金属コイル（止血不十分な 10 名に金属コイルを追加）	止血成功率： ゼラチンスポンジのみ 63.0%（17/27 名），10 名に金属コイル追加	収縮期血圧上昇 31.8 mmHg，ヘモグロビン値上昇 0.98 g/dL。 全例がショックを脱し失血死はなかった。 救命率：89.0%（24/27 名）	合併症：皮膚潰瘍が 3 名，神経障害が 1 名及びインポテンスが 1 名。	全例で出血性ショック状態を離脱し，24 時間以内の死亡及び失血死もなかったことから，TAE は極めて有用な治療法であったと判断した。
H21 IV	内腸骨動脈（重症骨盤骨折による出血）	107	ゼラチンスポンジ，金属コイル（止血不十分な 18 名に併用）	止血成功率：100%（107/107 名） 片側内腸骨のみ損傷患者に片側のみの TAE を行ったところ，対側からの cross circulation を介した再出血を認めた。	収縮期血圧上昇，頻脈の改善，ヘモグロビン濃度の上昇がみられ高速大量輸血・輸液量は急速に減少した。	手技に伴う合併症はなかった。 死亡が 107 名中 21 名（19.6%）にみられた（内訳：多臓器不全 12，脳挫傷が 8，劇症肝炎の合併が 1）。TAE に起因すると思われる副障害はなかった。	TAE 後に有意な循環動態の改善が得られ，TAE の有用性を再確認できた。死亡率は決して低いものではなかったが，大部分は合併損傷によるものであった。
H22 IV	内腸骨動脈（産科的出血）	23	ゼラチンスポンジ	止血成功率：74%（17/23 名）	5 名（22%）が延べ 7 回妊娠した。人工妊娠中絶の 2 回を除く 5 回はすべて満期産であった。	次回分娩時に大量出血が 1 名にみられた。	塞栓術は妊娠能力を保持できる止血術であるが，術後の妊娠例は 22%であった。次回分娩時に大量出血が 1 名みられた。子宮自体に内在する器質的異常を根治するものではないため，次回の妊娠の

							際にも，出産時の出血のリスクを考えておく必要がある。
H23 IV	上腸間膜動脈又は下腸間膜動脈（上又は下腸間膜動脈出血）	6	ゼラチンスポンジ	止血成功率：83.3%（5/6 名） 1 名は腸管壊死を生じ，塞栓術翌日に手術が施行されたため，止血効果の評価はできなかった。	転帰：生存 3 名，原疾患（悪性）の悪化による死亡が 3 名	腸管壊死 1 名（翌日開腹手術），小膿瘍 1 名	上・下腸間膜動脈領域の出血において，血管外漏出像が認められた場合は，動脈塞栓術を第一選択とすべきである。
H24 IV	子宮動脈，内陰部動脈，内腸骨動脈（産科大出血）	18	ゼラチンスポンジ，金属コイル，バルーン	分娩後出血：4/6 名にゼラチンスポンジで塞栓し全例止血した。 分娩後大出血が予想された患者：3/5 名にゼラチンスポンジで塞栓し，1 名の止血に失敗した。1 名は塞栓術失敗により子宮摘出となった。 子宮内容除去術後に大出血が予想された患者：6/7 名にゼラチンスポンジで塞栓し 5 名で大出血を回避した。	-	子宮内容除去術後に大出血が予想された患者3名で子宮内容除去術後に軽度の腹痛が認められた。	骨盤内動脈塞栓術は，難治性の産科出血に対し，通常の治療後，手術前に行われる，有効で安全な手法である。予防的経カテーテル子宮動脈塞栓術により，異常胎盤形成等の前リスク症例での出血量を最小限にとどめることができると思われるが，なお検討が必要である。
H25 IV	子宮動脈（胎盤形成異常患者の産後出血）	6	ゼラチンスポンジ，金属コイル（2 名に併用），外科用接着剤（1 名に併用）	止血成功率：100%（6/6 名）	2 名に再出血を認めた。 再出血及び合併症のない完全成功は 3 名であった。	子宮・膀胱壊死 1 名（21 日後骨盤痛，出血及び発熱のため入院し子宮摘出となった），敗血症 1 名，中等度の出血 1 名。	産後出血に対する子宮動脈塞栓術は周知の方法であるが胎盤形成異常の患者では止血の成功率が低いと報告されている。本研究でも骨盤形成異常患者の産後出血に対する塞栓の成功率は，合併症が高頻度で発現し低かった。
H26 V	前上膵十二指腸動脈十二指腸分枝（十二指腸球後部潰瘍からの致死的な出血）	1	ゼラチンスポンジ及びポリビニルアルコール併用	完全に塞栓できた。	潰瘍形成の再発や再出血は 50 カ月間認められなかった。	十二指腸の虚血，血清トランスアミナーゼ及びアミラーゼ値の増加はなかった。	超選択的 TAE が出血性十二指腸球後部潰瘍に対する外科手術の有効で安全な代替手段であることを示唆する。
H28 IV	気管支動脈（喀血）	41	ゼラチンスポンジ，プラチナコイル	初回止血成功率：85.4%（35/41 名） 2 回止血成功率：33.3%（2/6 名） 止血できなかった 4 名のうち 3 名は外科手術となった。	1 カ月以降追跡できた患者（平均追跡期間 36.1±9.9 カ月）35 名での効果： 喀血及び血痰なし 62.9%（22/35 名），喀血なく血痰のみ 14.3%（5/35 名），再喀血 22.9%（8/35 名）	合併症：肺梗塞（2 名），造影剤の内膜下注入による大動脈解離（3 名） 肺梗塞 2 名は呼吸不全で死亡した。	1 回の塞栓術により 85.4%で止血し得た。再施行を含めた止血率は 90.2%で喀血の緊急的治療法としては満足できる。 穿刺部の圧迫止血に伴う肺塞栓を 2 名に経験したことから，動脈穿刺側と同側の大腿静脈にカテーテル等を留置しない等の注意が必要であると思われた。
H29 IV	気管支動脈（大量又は反復する喀血）	36	ゼラチンスポンジ	止血成功率：88.9%（32/36 名） 止血できなかった 4 名（良性疾患及び悪性疾患が各 2 名）はいずれも喀血により死亡した。	止血成功の追跡（平均 32.4 カ月）： 喀血の再発 40.6%（13/32 名）	脊髄損傷，気管支の梗塞，食道気管支瘻等はなかった。	ゼラチンスポンジによる気管支動脈塞栓療法は，安全かつ有効な喀血の治療法であるが，止血効果が永久に持続しないため喀血の応急的，対症的な治療法と位置づけるべきである。

H30 IV	肝動脈，内腸骨動脈，腎動脈，上腸間膜動脈等（穿通性腹部外傷による出血）	32	ゼラチンスポンジ，金属コイル，マイクロコイル（損傷動脈により単独又は併用）	止血成功率：91%（29/32 名） 止血できなかった3名のうち2名は手術により止血したが，1 名は止血できず死亡した。	塞栓術を実施しなかった患者を含む死亡率：10%（4/40 名） 集中治療室在室日数平均 11±20 日，入院日数平均 25±24 日	塞栓術に関連して 1 名死亡した（腸壊死から敗血症）。 穿刺部位における血腫1名を認めた。	塞栓術は，腹腔内あるいは腹膜後部の血管損傷を伴う穿通性外傷において，重要な役割を果たす。一定の条件の患者では手術を回避できる可能性もあり，非常に厳しい状態の患者を出血コントロールにより救命できる可能性もある。
H31 III	肝動脈，脾動脈（肝損傷，脾損傷による出血）	28	ゼラチンスポンジ，コイル（重度出血で追加）	止血成功率： 肝損傷94.1%（16/17 名） 脾損傷 100%（11/11 名）	-	肝損傷では，死亡 1 名がみられた。 肝固有動脈塞栓例で肝酵素の上昇がみられた。 胆汁性仮性嚢胞 1 名，敗血症 1 名がみられた。 脾損傷では，発熱（5/11 名）及び腹部痛（1/11）を認めた。	肝，脾損傷に対する塞栓術は低侵襲で有用だが，放射線科専門医及び関連スタッフ，設備が常時完備した施設で行われるべきである。
H32 IV	気管支動脈，肋間動脈（長期間繰り返す少量喀血）	21	ゼラチンスポンジ，金属コイル（1 名で併用）	塞栓術後，15 名（71.4%）の患者に，2 カ月から 38 カ月再喀血を認めなかった。	-	合併症：内膜亀裂 1 名，発熱 1 名。 脊椎障害は認められなかった。	ゼラチンスポンジ粒子は血管径に応じて調製することができ，使いやすく，副作用が少ないため，最も頻繁に使用される塞栓材である。

申請者は、H27 を除く 31 報の文献から経カテーテル的止血術における本品の有効性及び安全性について以下のように考察した。

1）有効性について

表 4 に示すように、31 論文のうち、ゼラチンスポンジが単独で使用された 13 報及びゼラチンスポンジ単独に分離可能な 10 報の計 23 報を用いてゼラチンスポンジの単独使用による有効性を検討した。

表 4．ゼラチンスポンジの単独、他の塞栓材と併用の内訳

塞栓材の種類	論文番号
ゼラチンスポンジ	H02，H03，H04，H06，H07，H12，H14，H15，H16，H18，H22，H23，　H29
ゼラチンスポンジ、ゼラチンスポンジ+他の塞栓材（ゼラチンスポンジ単独に分離可能）	H08，H09，H10，H11，H13，H17，H20，H21，H24，H25
ゼラチンスポンジ、ゼラチンスポンジ+他の塞栓材（ゼラチンスポンジ単独に分離不能）	H01，H19，H28，H30，H31，H32
ゼラチンスポンジ＋他の塞栓材	H05，H26

ゼラチンスポンジを塞栓材として使用し、経カテーテル的に止血を行う場合の出血の原因は多岐にわたり、適用された血管も多様であるが、塞栓形成によって得られる臨床的アウトカムは、第一義的に止血の成否で評価できる。表 5 に示すように、ゼラチンスポンジ

単独使用による出血部位ごとの止血成功率は、骨盤部出血 63.0～100%、腹部実質臓器損傷に伴う出血及び腎出血 93.3～100%、大量喀血 72.7～88.9%、産科出血 66.7～100%、腸管・腸間膜出血 83.3～100%、四肢動脈出血 100%であり、ゼラチンスポンジの塞栓材としての性能はほぼ満足できる結果が得られている。

なお、ゼラチンスポンジに金属コイル等の他の塞栓材を併用した出血部位ごとの止血成功率は、骨盤部出血 63.0～100%、腹部実質臓器損傷に伴う出血及び腎出血 93.8～100%、大量喀血 72.7～88.9%、産科出血 60～100%、腸管・腸間膜出血 83.3～100%、四肢動脈出血 71.4%とゼラチンスポンジ単独使用とほぼ同程度であり、大きな差異は認められなかった。

表 5．有効性（止血成功率）のまとめ（ゼラチンスポンジ単独使用）

使用目的	適応部位（疾患）	論文番号	ゼラチンスポンジ単独		論文全体	
			被験者数	止血成功率	被験者数	止血成功率
骨盤部出血	骨盤動脈，内腸骨動脈（重症骨盤骨折）	H11	106	100%（106/106 名）	130	100%（130/130 名）
	両側内陰部動脈（陰茎根部内陰部動脈出血）	H15	1	-	1	-
	内腸骨動脈（骨盤骨折による動脈損傷及び後腹膜出血）	H20	27	63.0%（17/27 名）	27	63.0%（17/27 名）
	内腸骨動脈（重症骨盤骨折による出血）	H21	107	83.1%（89/107 名）	107	100%（107/107 名）
腹部実質臓器損傷に伴う出血及び腎出血	肝動脈（肝外傷による腹腔内出血）	H04	16	-	16	-
	脾動脈（脾損傷）	H06	15	93.3%（14/15 名）	16	93.8%（15/16 名）
	背側膵動脈（外傷性膵出血）	H07	1	-	1	-
	胆道出血	H09	3	100%（3/3 名）	8	100%（8/8 名）
	腹部悪性腫瘍からの出血（胆道出血）	H10	1	100%（1/1 名）	2	100%（2/2 名）
	腹部悪性腫瘍からの出血（腹腔内出血）	H10	48	97.9%（47/48 名）	61	98.4%（60/61 名）
	横隔膜下領域動脈（外傷出血）	H18	18	94.4%（17/18 名）	18	94.4%（17/18 名）
	横隔膜下領域動脈（腫瘍出血）	H18	9	100%（9/9 名）	9	100%（9/9 名）
大量喀血	気管支動脈（喀血）	H02	58	86.2%（50/58 名）	58	86.2%（50/58 名）
	気管支動脈（喀血）	H03	64	早期止血成功率 80.5%（33/41 名） 長期止血成功率 72.7%（24/33 名）	64	早期止血成功率 76.6%（49/64 名） 長期止血成功率 72.7%（24/33 名）
	気管支動脈（大量又は反復する喀血）	H29	36	88.9%（32/36 名）	36	88.9%（32/36 名）
産科出血	骨盤動脈，内腸骨動脈等（止血困難な産科出血）	H13	6	66.7%（4/6 名）	7	71.4%（5/7 名）
	骨盤動脈，内腸骨動脈等（性器損傷による産後出血）	H14	6	100%（6/6 名）	6	100%（6/6 名）
	横隔膜下領域動脈（婦人科出血）	H18	9	100%（9/9 名）	9	100%（9/9 名）
	内腸骨動脈（産科的出血）	H22	23	74%（17/23 名）	23	74%（17/23 名）
	子宮動脈，内陰部動脈，内腸骨動脈（産科大出血）	H24	13	分娩後出血 100%（4/4 名） 分娩後大出血が予想された患者 66.7%（2/3 名） 子宮内容除去後に大出血が予想された患者 83.3%（5/6 名）	18	分娩後出血 66.7%（4/6 名） 分娩後大出血が予想された患者 60%（3/5 名） 子宮内容除去後に大出血が予想された患者 85.7%（6/7 名）
	子宮動脈	H25	3	100%（3/3 名）	6	100%（6/6 名）

	（胎盤形成異常患者の産後出血）					
腸管・腸間膜出血	腹腔動脈，上腸間膜動脈（十二指腸大出血）	H08	4	100%（4/4 名）	11	100%（11/11 名）
	下腸間膜動脈等（外傷性前仙骨出血）	H12	9	88.9%（8/9 名）	9	88.9%（8/9 名）
	横隔膜下領域動脈（胃腸出血）	H18	19	84.2%（16/19 名）	19	84.2%（16/19 名）
	上腸間膜又は下腸間膜動脈（上又は下腸間膜動脈出血）	H23	6	83.3%（5/6 名）	6	83.3%（5/6 名）
四肢動脈出血	上腕動脈分枝（外傷性上腕動脈分枝損傷による出血）	H16	1	-	1	-
	大腿深動脈（貫通創による大腿深動脈損傷出血）	H17	3	100%（3/3 名）	7	71.4%（5/7 名）

2）安全性について

本品を使用した臨床試験は実施していないため、①スポンゼルの適応外使用（経カテーテル的止血術目的）で生じた副作用、②添付した公表論文、③海外におけるゼラチンスポンジ（外科手術の止血目的）の添付文書の記述内容から、本品の安全性を検討した。

① スポンゼルの適応外使用（経カテーテル的止血術）で生じた副作用

申請者の安全性情報データベースに登録されている情報の中から抽出された、スポンゼルを血管内に使用して生じた副作用のうち、経カテーテル的止血術に使用されたと考えられる主な事象は、発熱 22 件、腹痛 11 件、筋壊死 9 件、消化管壊死、子宮内感染各 5 件、アッシャーマン症候群 3 件、肝膿瘍、肝梗塞、脊髄梗塞、顔面腫脹、皮膚壊死、頚管無力症、胸痛、血管偽動脈瘤、咳嗽各 2 件であった。その他、敗血症、脾臓膿瘍、播種性血管内凝固（DIC）、脾壊死、アナフィラキシーショック、喀血、膵壊死、肝壊死、横紋筋融解症、急性腎不全、膀胱穿孔等が各 1 件みられた。

② 添付した公表論文

31 報の文献で報告されている合併症、有害事象は表 6 のとおりである。

表 6　経カテーテル的止血術における合併症・有害事象

器官別大分類	事象
感染症及び寄生虫症	膿瘍、敗血症、肺真菌症
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	転移性新生物
血液及びリンパ系障害	播種性血管内凝固、脾臓膿瘍
神経系障害	感覚鈍麻、昏睡、頭痛、痙攣
心臓障害	急性心筋梗塞、心停止
血管障害	ショック、チアノーゼ、間欠性跛行、虚血、鼻出血、血腫、梗塞、出血、大腿動脈塞栓症、大動脈解離、腸梗塞、低血圧、動脈解離、動脈血栓症、動脈閉塞性疾患、大動脈食道瘻、動脈瘤、腹腔内出血、壊死
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸不全、肺梗塞、喀血
胃腸障害	下腹部痛、腸管虚血、腹痛、嚥下障害、嚥下痛、膵壊死、消化管壊死
肝胆道系障害	肝出血、胆汁性嚢胞

肝胆道系傷害	劇症肝炎、血性胆汁
皮膚及び皮下組織障害	皮膚潰瘍
筋骨格系及び結合組織障害	骨痛
生殖系及び乳房障害	子宮痙攣、骨盤痛、子宮内膜障害、子宮肥大、子宮平滑筋腫、勃起不全
一般・全身障害及び投与部位の状態	顔面痛、胸痛、血管穿刺部位血腫、死亡、多臓器不全、発熱、浮腫、疼痛
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血圧上昇、収縮期血圧上昇、血小板数増加、血中アミラーゼ異常、体温上昇、尿量減少、腹腔内圧上昇、喀痰異常
傷害、中毒及び処置合併症	神経損傷、静脈損傷、動脈損傷、脳挫傷
外科及び内科処置	子宮摘出、肺全摘除、門脈シャント

しかしながら、ゼラチンスポンジに他の塞栓材を併用した患者が含まれる論文 18 報の多くは、塞栓材ごとの安全性評価がされておらず、ゼラチンスポンジ単独使用での安全性を分離して評価することはできなかったことから、ゼラチンスポンジのみを用いた 13 報を用いて評価した。ゼラチンスポンジ単独使用で見られた事象は表 7 のとおりであった。

表 7. 経カテーテル的止血術における合併症・有害事象

事象名	論文番号	発現患者数/対象患者数	
		因果関係不問	因果関係否定できない
死亡	H02	5[b]/58	5[b]/58
	H04	3/16	0/16
	H18	11[d,e]/55	2[d,e]/55
窒息	H02	4[b]/58	4[b]/58
血清アミラーゼ上昇	H06	2/16	2/16
血小板増加	H06	—[a]	—[a]
発熱	H06	12/16	12/16
	H14	1[c]/6	1[c]/6
出血	H02	4[b]/58	4[b]/58
	H14	1/6	1/6
	H22	1/23	1/23
下腹部痛	H14	1[c]/6	1[c]/6
肝壊死	H18	1[d]/55	1[d]/55
膵臓壊死	H18	1[e]/55	1[e]/55
胃十二指腸壊死	H18	1[e]/55	1[e]/55
腸管壊死	H23	1/6	1/6
小膿瘍	H23	1/6	1/6

a 原著に発現患者数の記載なく，不明、 b 出血や窒息による死亡（4 名）
c 発熱及び下腹部痛が認められた（1 名）、d 肝壊死による死亡（1 名）
e 膵臓壊死及び胃十二指腸壊死による死亡（1 名）

③ 海外におけるゼラチンスポンジの添付文書の記載

米国における Surgifoam の添付文書に記載されている、外科手術の止血に対する臨床試験での有害事象の発生頻度（10%以上の事象）は、発熱（19.7%）、頻脈（19.0%）、

無力症（17.6%）、末梢浮腫（14.1%）、筋緊張亢進（14.1%）、貧血（13.4%）、悪心（12.7%）、便秘（12.0%）、高血圧（11.3%）、不眠症（11.3%）であった。

また、米国においてゼラチンスポンジの血管内使用は承認されていないが、Gelfoamの添付文書には、血管内使用における副作用として、脾臓膿腫、固定姿勢保持困難、消化管壊死、脾臓梗塞、末梢血管塞栓、肺塞栓症、膵梗塞、死亡、発熱が記載されている。

以上①～③を踏まえ、本品使用時のリスク及びその対応について、i）使用方法及び適用部位によらないリスクと ii）経カテーテル的血管内使用でのリスクに分けて以下のように説明した。

i）使用方法及び適用部位によらないリスク

ゼラチンスポンジの適応である外科手術時の止血及び経カテーテル的な血管内塞栓材としての使用に関わらず、ゼラチンスポンジを生体に使用した場合に共通して生じるリスクとして、以下のリスクが考えられる。

○ ショック、アナフィラキシー様症状：成分のゼラチンによりショック、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）が発現する可能性があるため、ゼラチンを含有する医薬品、食品等による過敏症の既往について、十分な問診を行うよう注意喚起する。

○ 感染：本品は滅菌されているが、開封後、医療用刀又ははさみで細断する場合、感染防止のため無菌的に操作するよう注意喚起する。また、開封後は滅菌状態が失われているため、残余があっても再使用しないように注意喚起する。

○ 凝固障害患者及び抗凝固薬や血小板凝集抑制薬との併用：凝固障害患者及び抗凝固薬や血小板凝集抑制薬を服用している患者は止血機構が抑制された状態にあるため、止血が困難となり再出血のリスクも高まることから、本品を使用する際には十分注意するよう注意喚起する。

○ 再滅菌により生じるリスク：再滅菌の方法として乾熱滅菌及びガス滅菌が考えられるが、乾熱滅菌によりゼラチンが熱変性を受け、スポンジ状の物理的性質が失われる。また、ガス滅菌ではガスが本品に残留する恐れがあるため不適であることから、再滅菌しないように注意喚起する。

○ 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用：本品を経カテーテル的止血術で使用する場合、妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること等、注意喚起する。

ii）経カテーテル的血管内使用でのリスク

ゼラチンスポンジをカテーテル経由で血管内に塞栓材として適用すると、経カテーテル的止血術、肝動脈塞栓療法、子宮動脈塞栓術等の使用目的に関わらず、次のリスクが考えられる。

○ カテーテル手技のリスク：カテーテル手技は熟練が必要であり、習熟した医師が実施する等配慮が必要となる。術者はカテーテル手技の安全性を損なうと考えられる次の患者又は状態に対して十分な注意を払う必要がある。

- 全身状態がカテーテル手技に耐えられない場合
- 解剖学的にカテーテルの留置が難しい血管である場合
- 血管痙攣が疑われる場合
- 重度のアテローム性疾患がある場合
- 使用する造影剤に対して過敏症がある場合

○ 不適切なサイズの塞栓材を用いるリスク：大きい細片では、カテーテルの通過が困難となり、小さい細片では、目標部位より末梢側に意図しない塞栓が形成される可能性がある。そのため、細断した本品が造影剤で膨潤した状態でのカテーテル通過性を事前に確認しておくこと、並びに造影所見から標的となる血管又は領域により塞栓材のサイズを調整することを注意喚起する。

○ 塞栓材が目標以外の血管に流出することによるリスク：一定量以上の塞栓材が静脈系に流入すると、肺塞栓を生じるおそれがあり、肺循環に大きなシャントがある場合には、脳塞栓、心筋梗塞を生じる可能性も否定できない。不適切な塞栓材の流出は、主に塞栓材の逆流、側副血行路による標的領域以外への流入及び動静脈シャントによって生じるため、次のような注意喚起が必要となる。

- 標的血管又は領域に応じて適切な量の塞栓材を使用し、標的血管又は領域の駆血状態、塞栓形成状態を造影によって確認し過剰な塞栓材を使用しないようにすること。
- 正常領域を危険に曝す可能性のある側副血管経路が塞栓操作中に顕在化することがあるので、塞栓材注入中の造影所見に注意すること。
- 流量の大きな動静脈シャントの存在は静脈系へ塞栓材流入の可能性を高めるので、動静脈シャントのある患者では塞栓材使用の治療的価値と静脈系への塞栓材流入によって生じるリスクを勘案して塞栓材の使用を判断すること。
- 標的血管又は領域以降の末梢側の血管抵抗が大きい場合は、塞栓材が希望する領域に十分到達できず逆流する可能性も高まる。造影により末梢側の血管抵抗を推定し慎重に注入すること。
- 塞栓材を満たしたカテーテルを不用意に抜去するとカテーテル内の塞栓材が標的血管又は領域以外に散布されるおそれがあるので、シリンジを緩く減圧しながら抜去する等の措置を講じること。

ゼラチンスポンジを血管内に適用することにより、死亡を含めた重篤な不具合、副作用を生じる可能性があることは広く知られているが、これらのリスクを添付文書等で注意喚起し、患者個々にリスクベネフィットを勘案して使用するのであれば許容範囲に管理でき、本品の安全性は担保できると考える。

【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

申請者は、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以下のように説明した。

本品は、スポンゼルから原材料（[redacted]の改善、[redacted]の改善）及び製造設備（[redacted]の改善、[redacted]等の追加設置）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で、血管内への注入、留置を可能とする品質を有する板状のゼラチンスポンジを開発した。ゼラチンスポンジによる血管塞栓術は、適応はないものの、これまで広く行われてきている。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ことから、新たに本品を用いた臨床試験を実施する必要はなく、他のゼラチンスポンジに関する文献調査の結果をもとに、本品の臨床評価を行うことは可能であると考える。

総合機構は、申請者の説明は理解でき、更に以下の理由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 本申請における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) 本品の有効性について

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

本品の有効性評価は、申請者が予定している対象病変への本品の送達及び本品による止血が可能であることを確認する必要があると考える。文献による評価では、各症例の出血形態の違い、患者背景、術者手技等の様々なバイアスが存在する。しかしながら、

本品の使用方法（細断の大きさ、調製方法）によりサイズ及び形状のばらつきは想定されるが、マイクロカテーテルを出血部位まで到達させることができれば本品を用いた塞栓は可能であり、止血が得られるまで塞栓材を注入するという手順においてサイズ及び形状のばらつきによる成績への影響は少ないと考える。提出された文献調査において、申請者が想定している対象病変は概ね網羅されており（表 3）、報告されている既存療法の止血成功率が、産科出血で 42～87.5%[4,5,H22]、腸管及び腸間膜出血の薬物療法（H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤等）で 70～90%[H19]、バソプレッシン動注療法で 72%[H19]、内視鏡的止血術で 81.4%（上部消化管出血）[6] 及び 92.5%（下部消化管出血）[6] であることを踏まえると、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) 本品の安全性について

総合機構は、申請者が説明しているように、本品のリスクを「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」に分けて判断することは適切であると考える。

ゼラチンスポンジの「使用方法及び適用部位によらないリスク」の説明として、スポンゼルの適応外使用（経カテーテル的止血術目的）で生じた副作用、他のゼラチンスポンジの公表論文並びにゼラチンスポンジ（外科手術の止血目的）の添付文書における安全性に関する記述を参考にすることは概ね受入れ可能である。本品の「使用方法及び適用部位によらないリスク」で特に留意すべき事象として、成分であるゼラチンによるショック、アナフィラキシー様症状が挙げられる。本品と同一のゼラチンから製し、血管内に使用される「ジェルパート（肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法）」の製造販売後調査では、「アナフィラキシー関連の有害事象」を重点調査項目として設定し調査が行われている [2]。安全性解析対象症例 602 例及び安全性解析除外症例 17 例において、蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等のアナフィラキシー様症状の発現は認められていない。しかしながら、ジェルパートのモルモット能動性全身アナフィラキシー試験では、アナフィラキシー症状が認められており、更に不具合報告（自発報告）として、ジェルパートの再審査期間中に 1 件、再審査期間後に 2 件、アナフィラキシーショックが報告されている。したがって、本品についてもアナフィラキシー様症状に関する注意喚起を行い、製造販売後調査において「アナフィラキシー関連の有害事象」の情報収集を行う必要があると考える（「(6)製造販売後調査等について」の項参照）。その他の「使用方法及び適用部位によらないリスク」については、申請者が示している注意喚起を行うことで特段の問題は生じないと考える。

また、「経カテーテル的血管内使用でのリスク」については、カテーテル手技のリスクと塞栓材が目標以外の血管を塞栓するリスクが想定される。カテーテル手技のリスクに

ついては、申請者が説明しているように、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ように注意喚起を行う必要がある。塞栓材が目標以外の血管、臓器を塞栓するリスクについては、申請者が行った文献調査において、肝壊死、膵臓壊死、胃十二指腸壊死、腸管壊死等が認められており、責任血管の誤認あるいは吻合を介する塞栓物質の迷入により臓器の壊死が生じる恐れがある。したがって、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。

総合機構は、安全性の観点から本品の最大使用量を規定する必要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。

術者は、本品の使用量を前もって決定するのではなく、造影下で確認しながら塞栓成立を以て手技の終点としている。出血の程度により塞栓形成に要する本品の量は一定ではないため、添付文書に使用量を規定することは困難であると考え、規定しなかった。経カテーテル的止血術は、緊急対応が可能な医療機関において、塞栓療法を熟知した医師により行われ、個々の出血状態や血管形態に応じた使用量の目安を示すことが、必ずしも本品の適切な使用と結びつかない可能性が高いと考えた。しかしながら、安全性の面から考えると、本品と同一の原材料を用いているジェルパートを単回投与したイヌの単回投与毒性試験では、体重当たりで最大約 2 mg/kg（体重 60 kg のヒトに換算するとジェルパート約 120 mg に相当し、本品に換算すると約 1 枚分）までは全身性の毒性は認められなかった。非臨床試験により本品の安全性が確認されている最大量を明示すること及び臨床使用にあたり、本品の使用の目安を判断する基準を明示することは重要であることから、その内容を添付文書に記載する。

総合機構は、本品は外科的止血が困難で、緊急性の高い出血においては、止血を行うことが最優先となるため、申請者が主張するように使用量を規定することは難しいと考える。しかしながら、本品の安全性が確認されている使用量について医療現場に情報提供することは重要であると考え、申請者の対応を了承した。

4) 術者自ら調製するリスクについて

申請者は調製方法と細片サイズについて以下のように説明した。

ゼラチンスポンジの調製方法として、主にカッティング法（外科用小刀、外科用はさみ等で細断する）[7]とポンピング法（ゼラチンスポンジ及び造影剤を入れ三方活栓に連結

した 2 本のシリンジを相互にポンピングし、細断・粉砕する。）[8] が用いられ、対象血管径に合せて塞栓材のサイズ調整が行われている。カッティング法については、安定して細断できる断片サイズは 1~2 mm であり、末梢側への流出の懸念がある 0.5 mm 未満の断片が生じたとしても、その量は実用的には問題とならない。ポンピング法については、大きい（>2 mm）サイズの細片は粉砕されるが、細片サイズの分布はカッティング法に比べ広範であり、0.5 mm 未満の細片の比率は大きいが、ポンピング法により合併症、副作用等が生じたとする報告は見当たらなかった。しかしながら、カッティング法に比べ積極的に推奨できる細断方法とは言えないことから、本品の添付文書では、標準的な使用方法として「適用する部位の血管径等を考慮し、滅菌された医療用刀、医療用はさみ等で適切な大きさに細断する」と記載した。なお、ポンピング法は、調製が簡単であり、短時間で調製が可能であることから、経カテーテル的止血術等で救急、救命的な処置を行う場面では、迅速な調製ができるポンピング法の意義はあると考える。

本品は、術者が適用する部位の血管径等を考慮し、医療用はさみ等で適当な大きさに調製できることがベネフィットと考えるが、一方で、細断手技による感染のリスクが考えられるため、本品を調製する場合には、感染防止のため無菌的に操作すること、残余があっても再使用しないことを注意喚起する必要がある。

総合機構は、以下のように考える。

申請者は、ポンピング法によって合併症、副作用等が生じたとする報告は見当たらないと説明しているものの、目的の大きさよりも大きな断片あるいは細かな断片が生じ、意図しない塞栓等が起きる可能性は完全には否定できない。しかしながら、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部位の止血目的に使用されることから、出血近位分枝塞栓のリスク等はあるものの、本品の特性や調製方法について良く理解している術者が血管造影にて血管径等を確認して、対象部位に適した調製方法により本品を調製した後に慎重に使用するのであれば、ベネフィットがリスクを上回ると考える。

5) 使用目的、効能又は効果の記載について

申請者が申請時に提示した「使用目的、効能又は効果（案）」は、以下のとおりであった。

【使用目的、効能又は効果（案）】

以下の出血に対する経皮的止血術

骨盤部出血、腹部実質臓器損傷に伴う出血、後腹膜腔・腹壁出血、大量喀血、産科出血、腸管・腸間膜出血、胸部出血、四肢動脈出血、腎出血、鼻出血

総合機構は、「使用目的、効能又は効果」について以下のように考える。

申請者が申請時に提示した「使用目的、効能又は効果（案）」については、文献調査の結果を踏まえ、申請者が本品を適用できると判断した出血事象名を列記しており、その考え方は理解できる。しかしながら、経カテーテル的止血術は主に外科手術による止血が困難な症例に対して実施され、本品は緊急性の高い様々な止血分野に使用することを踏まえると、臨床現場では、「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る。そのため、具体的な出血部位を記載するよりも、本品を外科手術による止血が困難な症例に対して使用することを明記し、本品のリスクが高い部位への使用に関して注意喚起を行うことが、より適切であると判断した。

また、「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、本品は外科手術による止血が困難な症例が対象となるため、本品の使用に関する適切なトレーニングを行った 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。そのため、「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考える。

以上を踏まえ、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であると判断した。

【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。

6) 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。

提出された製造販売後調査案では、日常診療下における本品の安全性、有効性を確認することを目的に、調査予定症例数を 300 症例、観察期間を 4 週間とし、有効性、有用性、安全性等の調査項目を設定されていた。ジェルパートの承認審査では、非臨床試験における抗原性試験において、アナフィラキシー様症状が観察されたことから、製造販売後調査においてアレルギーを重点調査項目と設定され、ジェルパートの再審査報告書において、アナフィラキシー様症状については引き続き慎重に情報収集することになっていることから、本品の製造販売後調査においてもアナフィラキシー様症状については、重点調査項目として調査することが妥当と考える。

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：[redacted]）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用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
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. 森墾ら. 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.