

令和 7 年 10 月 27 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 器 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] エンボスフィア
[申 請 者] メリットメディカル・ジャパン株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 12 月 12 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 10 月 27 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、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認事項一部変更承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。

なお、使用成績評価の調査期間は 4 年 6 か月とし、新しく次の下線部の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 全対象患者への治療

- (1) 動脈塞栓術及び対象疾患に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
- (2) (1) に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

2. 多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎患者への治療

一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

令和7年10月16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、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 器 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] : エンボスフィア
- [申 請 者] : メリットメディカル・ジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和6年12月12日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和 7 年 10 月 16 日

[類 別] : 器 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] : エンボスフィア
[申 請 者] : メリットメディカル・ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和 6 年 12 月 12 日

【審査結果】

エンボスフィア（以下「本品」という。）は、ブタゼラチンを含浸、コーティングしたアクリル系共重合体からなる非吸収性のマイクロスフィアであり、カテーテルを用いて血管内に留置し、血流を遮断することを目的に使用する中心循環系血管内塞栓促進用補綴材である。本品は、多血性腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法（以下「TAE」という。）を目的として平成 25 年 6 月 21 日に承認されている（承認番号:22500BZX00269000）。本申請は、多発性肝嚢胞又は多発性嚢胞腎を有する患者に対する TAE の適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である（以下「本申請」という。）。

本申請に伴う規格及び構成品の変更はなく、使用方法も変わらないことから、本品の非臨床試験成績に関する資料は省略された。

多発性肝嚢胞に関する臨床試験成績として、多発性肝嚢胞患者を対象とした本品による TAE の有効性及び安全性を検証する目的で実施された医師主導治験（以下「本治験」という。）成績が提出された。また、参考資料として、多発性肝嚢胞患者を対象とした探索的位置付けの臨床研究（以下「探索的研究」という。）及び本治験の 2 試験の長期フォローアップ成績を評価した臨床研究（以下「本フォローアップ研究」という。）成績が提出された。多発性嚢胞腎に関する臨床評価資料として、多発性嚢胞腎患者を対象とした臨床研究（以下「本研究」という。）及び多発性嚢胞腎に対する TAE に関する公表文献を基に作成された臨床評価報告書が提出された。

多発性肝嚢胞に対する有効性について、本治験の主要評価項目である「TAE 実施後 6 か月時点の肝容積の縮小率が 5%以上」及び「TAE 実施後 6 か月時点の腹部膨満感の変化がやや改善以上」の両方を満たす症例（以下「Responder」という。）ⁱ割合は 23.1%（6/26 例、95%

ⁱ 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：44 頁参照）

信頼区間 9.0-43.6%) であり、信頼区間の下限値は達成目標 (20%) を達成しなかった。安全性に関して、全例 (26 例) で発生した手技との関連が否定できない有害事象は塞栓後症候群と判断され、機器との因果関係が否定できない有害事象 2 例 3 件は、発生時期及び事象の内容から、本品を用いた治療に起因する可能性は低いと判断された。さらに、本フォローアップ研究において、肝容積縮小率、腹部膨満感の改善等が手技後 3 年時点においても維持されており、フォローアップ期間において機器関連有害事象は認められなかった。

多発性肝嚢胞を対象とした本治験の主要評価項目が未達成となった要因として、肝容積と臨床症状は必ずしも相関しないとの報告もあり、両方を満たした場合に Responder として評価することⁱⁱに限界があったことが考えられた。個別症例毎の画像評価等から、本品を用いた TAE の塞栓効果とそれに付随する臨床症状の改善や悪化抑制が確認されたことから、本品を用いた TAE には一定の有効性があると考ええる。安全性については、臨床上許容可能な内容であり、6 か月時点の肝容積縮小率については治療原理が同等のコイルと同様の成績が得られていること、長期的な有効性及び安全性も確認されたことから、本品を多発性肝嚢胞の治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

多発性嚢胞腎に対する有効性について、本研究に登録された全例 (3 例) で腎容積縮小及び臨床症状 (腹部膨満感、疼痛) の改善が確認され、全例で塞栓後症候群が発生したが、本品特有の事象は認められなかった。また、文献報告における腎容積縮小率は本品の成績と同等であり、手技又は塞栓物質との関連が特定された有害事象は報告されていない。

多発性嚢胞腎については、本品の臨床成績が限定的であるものの、本品の塞栓効果は本品以外の塞栓物質による文献報告と同程度であり、本品特有の有害事象は認められていないことから、多発性嚢胞腎に使用する塞栓物質の選択肢の一つとしての有効性と安全性を確保することは可能と判断した。

本品は、コイルと同じ臨床的位置付けで本邦の医療環境に新たに導入する多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対する血管塞栓物質の一つである。本品を有効かつ安全に導入し、適正に使用するためには、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎の治療に関する十分な知識と経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、トレーニング等により本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いた治療を行うことが重要と判断した。

また、多発性肝嚢胞に対する肝 TAE においては、肝容積縮小と臨床症状の改善が相関しない症例や、本品の治療効果が得られない症例が本治験において一定数存在したことから、製造販売後調査において引き続き本品の有効性及び安全性を確認し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると考ええる。多発性嚢胞腎に対する腎 TAE においては、本研究が単施設で実施され、本品の使用実績が限定的であることを踏まえ、製造販売後調査において製造販売後安全対策の充足性を確認しながら継続的に本品の有効性及び安全性を

ⁱⁱ 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正 (訂正前: 44 頁参照)

評価し、本品の適正使用指針の見直しや追加のリスク低減措置を検討することが重要と判断した。

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、次の承認条件を付与した上で、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。本申請にて変更となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<使用目的>

以下のいずれかを有する患者に対する動脈塞栓療法

- (1) 多血性腫瘍
- (2) 動静脈奇形
- (3) 多発性肝嚢胞
- (4) 多発性嚢胞腎

<承認条件>

1. 全対象患者への治療

- (1) 動脈塞栓術及び対象疾患に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
- (2) (1) に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

2. 多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎患者への治療

一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

令和 7 年 10 月 16 日

審議品目

- [類 別] : 器 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] : エンボスフィア
- [申 請 者] : メリットメディカル・ジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和 6 年 12 月 12 日 (製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [申請時の使用目的] : 以下のいずれかを有する患者に対する動脈塞栓療法
- (1) 多血性腫瘍
- (下 線 部 追 加) (2) 動静脈奇形
- (3) 多発性肝嚢胞
- (4) 多発性嚢胞腎

[目次]

1. 審議品目の概要	7
2. 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	7
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	7
ロ. 仕様の設定に関する資料	11
ハ. 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	12
ニ. リスクマネジメントに関する資料	13
ホ. 製造方法に関する資料	13
ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	13
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	38
チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	39
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	40
4. 総合評価	40

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	常染色体顕性多発性嚢胞腎
ADPLD	Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease	常染色体顕性多嚢胞性肝疾患
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
FACT-Hep	Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary	-
FANLTC	Functional Assessment of Non-Life Threatening Conditions	-
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IVR	Interventional Radiology	インターベンショナルラジオロジー
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
NBCA	n-butyl-2-cyanoacrylate	n-ブチルシアノアクリレート
NRS	Numerical Rating Scale	数値的評価スケール
PVA	Polyvinyl alcohol	ポリビニルアルコール
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析集団
QOL	Quality of Life	生活の質
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
TAE	Transcatheter Arterial Embolization	動脈塞栓療法
VAS	Visual Analog Scale	視覚的評価スケール

1. 審議品目の概要

エンボスフィア（以下「本品」という。）は、ブタゼラチンを含浸、コーティングしたアクリル系共重合体からなる非吸収性のマイクロスフィアであり、カテーテルを用いて血管内に留置し、血流を遮断することを目的に使用する中心循環系血管内塞栓促進用補綴材である。本品は、多血性腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法（以下「TAE」という。）を目的として平成25年6月21日に承認されている（承認番号:22500BZX00269000）。本品は5規格の粒子径（100~300 μm 、300~500 μm 、500~700 μm 、700~900 μm 、900~1,200 μm ）を揃えており、塞栓する血管径に合わせて選択される。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本申請」という。）は、多発性肝嚢胞又は多発性嚢胞腎を有する患者に対するTAEの適応を追加することを目的とした申請である。

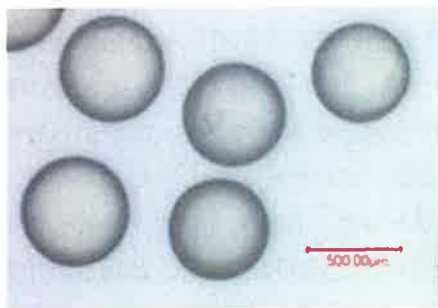


図1 粒子の外観



図2 粒子径規格及びカラーコード

2. 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要は、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日付け20達第8号）第3章第5節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

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

多発性肝嚢胞は、超音波検査、CTなどの画像検査により肝内に15個以上の肝嚢胞が存在する場合、又は家族歴があり4個以上の肝嚢胞が存在する場合に診断される¹。多発性嚢胞腎は診療ガイドラインにおける診断基準に基づき、画像所見及び家族歴により診断され

る²。両疾患は遺伝性疾患であり、肝臓のみに嚢胞が多発する常染色体顕性多嚢胞性肝疾患（ADPLD; Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease）、腎臓に嚢胞が多発する常染色体顕性多嚢胞性腎（ADPKD; Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease）がある。ADPKD は、腎臓に加えて肝嚢胞（腎外病変）が合併する場合と、腎臓のみに嚢胞が発生する場合に分類される。多嚢胞性腎は 2015 年から難病に指定された（指定難病 67）。嚢胞は進行性に増加・増大し、一度形成された嚢胞は自然退縮することはない。進行に伴い、嚢胞が隣接する腹腔内及び胸腔内臓器を圧迫することで、腹部膨満、早期満腹、呼吸困難、腰痛・背部痛、栄養障害等を引き起こし、嚢胞内感染や嚢胞内出血などの合併症により入院を要することもある。また、多嚢胞性肝嚢胞の場合は肝不全に至ることはまれであるが、多嚢胞性腎の場合は腎機能の低下を引き起こし、腎不全に至ることがある。嚢胞の増大は患者の QOL を低下させるが、嚢胞が占める割合が大きいほどその傾向が顕著であることが示唆されている³。

多嚢胞性肝嚢胞の治療として、ドレナージ術（嚢胞穿刺吸引）、開窓術、部分切除術、移植術が行われており、自覚症状及び Gigot 分類ⁱⁱⁱによる嚢胞の重症度に合わせて治療の適応が検討される。ドレナージ術は低侵襲であるが再発率が高く（21~75%以上）¹、未治療の嚢胞が増大するため効果が持続しにくい。また、多発例には適応が困難である。開窓術は比較的 low 侵襲で、嚢胞が肝表面に存在する場合に有用であるが、ドレナージ術と同様に再発率が高い（20~72%）¹。部分切除術は Gigot 分類 II 型に有効とされ、容積縮小効果が高く、再発率はドレナージ術及び開窓術と比較すると低い（3~34%）¹、合併症（胸水、出血、胆汁漏、創感染等）の発生率が高い（20~83%）¹ことが報告されている。移植術は唯一の根治的治療であり、Gigot 分類 III 型で QOL が著しく障害される場合が適応となる。移植術は高い治療効果を有する一方で、手術リスクが高く（合併症率 57~85%、死亡率 3~29%）¹、本邦ではドナー不足も課題である。

多嚢胞性腎の治療として、ドレナージ術（嚢胞穿刺吸引）、開窓・減圧術、外科的腎摘出術が実施されている。ドレナージ術は簡易であるが再発が多く、出血、動静脈瘻、感染といった合併症も報告されている。開窓・減圧術は再発が比較的少ないものの、尿管損傷、尿路感染、小腸閉塞等の合併症が報告されている。外科的腎摘出術は根治的だが侵襲が大きく（合併症率 11.5%、死亡率 5%）⁴、通常は腎移植予定患者に限られる。

近年、本邦において、コイルを用いた TAE により嚢胞に栄養する血流を遮断することで嚢胞の縮小効果が得られることが報告されている^{5,6,7,8,9}。TAE は外科的治療に比べて低侵襲であり、びまん性に嚢胞が分布する症例にも適応できる可能性がある。塞栓物質として、金属コイル以外に polyvinyl alcohol (PVA)¹⁰、N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA)¹¹、エタノール^{12,13,14}が報告されているが、再治療困難、合併症リスク等の課題があり、現時点では両疾患に対する標準的な塞栓物質は存在しない。本品は非吸収性の均一なマイクロスフィアであり、多血性腫瘍患者及び動静脈奇形患者に対して使用実績がある。申請者は、既存適応への

ⁱⁱⁱ I 型：嚢胞数は 10 個程度で肝内の分布は比較的限局している。10 cm 以上の大型嚢胞がある。II 型：小型～中型の嚢胞が肝内にびまん性に分布しているが、嚢胞のない肝実質がある程度残存している。III 型：小型～中型の嚢胞が肝内にびまん性に分布し、肝実質は嚢胞間に少量しか残存していない。

使用経験から肝臓及び腎臓における本品の塞栓効果と安全性が確認されているため、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対しても有効であると考え、開発に至った。

(2) 国内外における使用状況

国内外における本品の使用状況は表 1 のとおりである。外国において、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対する適応は使用目的に含まれていない。

表 1 国内外における許認可の状況¹

国名/ 地域	販売名	許認可 年月日	使用目的	販売数
米国	Embosphere® Microspheres	2000 年 4 月	エンボスフィア・マイクロスフィアは、以下の塞栓術に適応する。 ・ 多血性腫瘍（症状のある子宮筋腫を含む） ・ 症状のある前立腺肥大症（BPH）の前立腺動脈 ・ 動静脈奇形 ・ 末梢血管系における出血を抑制するために血流を遮断する血管	■
欧州		1997 年 5 月	Embosphere マイクロスフィアは、以下の処置において、治療または術前目的で血管を閉塞するように設計されている。 ・ 子宮筋腫、髄膜腫、肝腫瘍などの多血性腫瘍及び病変の塞栓術。 ・ 前立腺肥大症に伴う症状の緩和を目的とした前立腺動脈の塞栓術。 ・ 動静脈奇形の塞栓術。 ・ 止血塞栓術。 40～120 µm のマイクロスフィアは、髄膜腫及び肝腫瘍の塞栓術用に特に設計されている。	■
日本	エンボスフィア	2013 年 6 月	多血性腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法	■

¹ 調査対象期間：2015 年 1 月～2025 年 7 月

(3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

本品の国内外での既承認の適応における不具合及び有害事象の発生状況は表 2～表 3 のとおりである。

表2 国内における不具合及び有害事象の発生状況¹

不具合及び有害事象	発生 件数	発生率 (%)	不具合及び有害事象	発生 件数	発生率 (%)
疼痛	8	■	筋腫感染	1	■
感染	6	■	液状変性部分の増大	1	■
子宮筋腫分娩	5	■	脳梗塞	1	■
肝膿瘍	5	■	左目失明	1	■
AST 上昇	5	■	眼球運動障害（滑車神経）	1	■
ALT 上昇	5	■	肝機能異常（AST 上昇）	1	■
発熱	4	■	肝嚢胞出血	1	■
DIC	3	■	けいれん発作	1	■
アナフィラキシー	2	■	血管外漏出	1	■
筋腫分娩	2	■	血管破裂	1	■
嘔吐	2	■	右上肢麻痺（塞栓性合併症）	1	■
胆のう炎	2	■	肝機能悪化	1	■
視力喪失	1	■	右眼失明	1	■
閉塞の疑い	1	■	急性胆のう炎	1	■
血栓症	1	■	急性膵炎	1	■
動脈解離	1	■	急性胆管炎	1	■
尿路感染	1	■	胆嚢穿孔	1	■
子宮内感染	1	■	網膜中心動脈閉塞症	1	■
腫瘍崩壊症候群	1	■	腹腔内出血	1	■
脳出血	1	■	末梢性左顔面神経麻痺	1	■
急性期脳梗塞	1	■	腎機能低下	1	■
ショック	1	■	不正出血	1	■
腹痛	1	■	肝内胆管狭窄	1	■
右眼視力障害	1	■	肝障害	1	■
UAE 後子宮筋腫感染	1	■	炎症	1	■
総ビリルビン上昇	1	■	更年期障害	1	■
肺梗塞	1	■	皮膚壊死（左頭頂部）	1	■
バイローム	1	■	塞栓後右下腹部痛	1	■
肝不全	1	■	ガス産生性肝膿瘍	1	■
肺塞栓	1	■	心肺停止	1	■
血管迷走神経反射	1	■	敗血症性ショック	1	■
肝障害	5	不明 ²	右滑車神経障害（複視・右滑車神経麻痺）	1	不明 ²
肝不全	2	不明 ²	左三叉神経障害（左顔面感覚障害）	1	不明 ²
急性膵炎	2	不明 ²	脳梗塞	1	不明 ²
炎症高値	2	不明 ²	肝膿瘍	1	不明 ²
腎不全（腎機能障害）	1	不明 ²	腫瘍崩壊症候群	1	不明 ²
SIRS	1	不明 ²	血小板減少	1	不明 ²
ARDS	1	不明 ²	肝機能障害	1	不明 ²
胆嚢壊死	1	不明 ²	胆嚢炎	1	不明 ²
発熱	1	不明 ²	多発脳梗塞	1	不明 ²
肝機能値上昇	1	不明 ²			

¹ 調査対象期間：2014 年～2025 年 7 月。2015 年以降の事象について、販売数から発生率を算出。

² 2014 年は販売数量が特定できないため、発生頻度については不明。

表3 外国における不具合及び有害事象の発生状況¹

国	不具合及び有害事象	発生件数	発生率 (%)
フランス	視力障害:片目失明	1	■
米国	アレルギー反応 (発疹)	1	■
	肝梗塞 (梗塞/壊死/虚血)	1	■
	死亡 (本品との因果関係なし)	1	■
	神経学的欠損	2	不明 ²
	アレルギー反応 (発疹)	2	不明 ²
	死亡 (Bland 塞栓術後)	1	不明 ²
	子宮内膜炎 (梗塞/壊死/虚血)	1	不明 ²
	肺塞栓症 (代謝異常)	1	不明 ²
	死亡 (心疾患)	1	不明 ²
	誤使用 (ターゲットミス)	1	不明 ²
	失明	1	不明 ²
	塞栓後症候群 (痛み)	1	不明 ²
	死亡	1	不明 ²
	右目視力喪失	1	不明 ²
	神経症状 (震え)	1	不明 ²
	視力障害	1	不明 ²

¹ 調査対象期間: 2003 年～2025 年 7 月。2015 年以降の事象について、販売数から発生率を算出。

² 2014 年以前は販売数量が特定できないため、発生頻度については不明。

＜総合機構における審査の概要＞

国内外で市販後に発生した不具合及び有害事象について、肝臓又は腎臓における TAE 手技に関連した事象は多発性肝嚢胞又は多発性嚢胞腎への適応においても発生する可能性があるが、追加適応において特異的な事象や追加のリスクが想定されるかについては後述のへ項で評価することとした。

ロ. 仕様の設定に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

＜提出された資料の概略＞

本品の性能及び安全性に関する規格について、本申請に伴う変更はなく、従前の規格が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能及び安全性に関する規格について、従前の規格を設定することは特段の問題は無いと判断した。

(2) 物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能、ユーザビリティ

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能、並びにユーザビリティに関する資料について、本申請に伴う規格及び構成品の変更はなく、使用方法も変わらないことから、評価資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に変更はないことから、当該資料を省略することに特段の問題は無いと判断した。

ハ. 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

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者選択、適切な使用者・使用施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、関連学会と協力し策定する適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の製品ライフサイクルを通じたリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の有効性及び安全性に係る臨床成績は限定的であることから、臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価し、必要に応じて追加のリスク低減措置等を講ずる必要があると判断し、製造販売後調査の実施を指示した。

- (3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、医師主導治験及び臨床研究における本品の成績を踏まえ、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対する TAE について十分な知識と経験を得た上で適切な患者選択を行うことで、有効かつ安全に使用可能であると考えられたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (4) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベ

ネフィットバランスを保つためには、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対する十分な知識及び TAE の経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の特性を理解した上で使用することが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等により情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO14971:2019「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、上述のハ項「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」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請においては、本品の製造方法に変更はない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を省略することに特段の問題はないと判断した。

ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

多発性肝嚢胞に関する臨床試験成績として、多発性肝嚢胞患者を対象とした本品による TAE の有効性及び安全性を検証する目的で実施された医師主導治験（以下「本治験」という。）成績が提出された。また、参考資料として、多発性肝嚢胞患者を対象とした探索的位置付けの臨床研究（以下「探索的研究」という。）及び本治験の 2 試験の長期フォローアップ成績を評価した臨床研究（以下「本フォローアップ研究」という。）成績が提出された。

多発性嚢胞腎に関する臨床評価資料として、多発性嚢胞腎患者を対象とした臨床研究（以下「本研究」という。）及び多発性嚢胞腎に対する TAE に関する公表文献を基に作成された

臨床評価報告書が提出された。

(1) 多発性肝嚢胞を対象とした医師主導治験 (UMIN 試験 ID : UMIN000017705、実施期間 : 2015 年 3 月から 2017 年 1 月)

1) 試験デザイン

本治験は、Gigot 分類 II 型又は III 型の多嚢胞肝と診断された自覚症状を有する常染色体顕性多発性嚢胞腎患者又は多発性肝嚢胞患者を対象として、国内 6 施設で実施された多施設共同単腕臨床試験である。本治験の概要を表 4 に示す。

表 4 本治験の概要

項目	概要
デザイン	前向き、非無作為化、多施設共同
対象患者	Gigot 分類 II 又は III 型の多嚢胞肝と診断された、自覚症状を有する常染色体顕性多発性嚢胞腎患者又は多発性肝嚢胞患者
主な選択基準	- CT、MRI、又は超音波検査で Gigot 分類 II 型又は III 型の多嚢胞肝と診断された患者。 - 同意取得後から登録までに 2 回行う腹部膨満感に関する QOL 調査 (11-point numeric rating scale (NRS)) において、2 回とも「3」以上の自覚症状を有する患者。
主な除外基準	- 適正なカテーテル留置又は本品注入が困難な血管走行又は血流を有する場合。 - 標的へアプローチする血管に高度アテローム性疾患を認めた場合。 - 術中に正常領域を危険に曝すおそれのある側副血行路が認められた場合。 100-300 µm 規格の本品より径が大きい動静脈シャント又は動静脈瘻がある場合。 - 下横隔動脈又は肝動脈より肺静脈へのシャントが認められた場合。 - 病変部に血液を供給する動脈が、100-300 µm 規格の本品を留置できるほど太くない場合。
登録症例数	26 例
主要評価項目	以下の両方を満たす Responder 割合 ^{iv} - TAE 実施後 6 か月時点の肝容積縮小率が 5%以上 - TAE 実施後 6 か月時点の腹部膨満感の変化がやや改善以上¹
副次的評価項目	【有効性】 6 か月時点の肝嚢胞容積縮小率 - QOL の変化 - 技術的成功率 (標的血管の塞栓) - 栄養状態の改善 (血清アルブミン、ヘマトクリット) - 門脈圧亢進の改善 (血小板) - 呼吸機能の改善 - 腹囲の最大外周の縮小率 【安全性】 - 有害事象

¹ 腹部膨満感を「0: 日常に全く支障がない」、「10: 日常に著しい支障がある」として 11 段階で評価したとき、「ベースラインの NRS > Week24 時点での NRS」かつ腹部膨満感の変化が「1. 著明改善、2. 改善、3. やや改善、4. 不変、5. 悪化」のうち 3 以下である場合に腹部膨満感の変化の自己評価は妥当であるとみなし、「やや改善以上」を満たすと判定する。

本治験の主要評価項目として、「TAE 実施後 6 か月時点の肝容積の縮小率が 5%以上」及び「TAE 実施後 6 か月時点の腹部膨満感の変化がやや改善以上」の両方を満たす症例 (以下「Responder」という。) 割合^{iv}が設定された。主要評価項目の達成目標は、Responder^{iv} 割合の 95%信頼区間の下限值が 20%を上回ることと設定された。なお、当該閾値

^{iv} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正 (訂正前: 44 頁参照)

の割合で得られると考え、設定された。
 本品の期待値は、と設定され、目標症例数は若干の脱落も考慮して 25 例と設定された。

本治験では、27 例から同意を取得し、そのうち本品が使用されたのは 26 例であり、残りの 1 例は除外基準^vへの抵触で脱落した。26 例が術後 6 か月のフォローアップを完了した。有効性の解析は FAS（本品が注入された症例のうち、仮登録及び本登録時の選択・除外基準を満たした症例 26 例）を主たる解析対象集団、PPS（FAS のうち有効性評価に重大な影響があると判断される症例^{vi}を除いた症例 25 例）を副次的な解析対象集団、安全性は SAF（本品が注入された全症例 26 例）を解析対象集団とした。

2) 患者背景

本治験における患者背景は表 5 のとおりである。

表 5 本治験の患者背景 (FAS、SAF)

		全体 (N=26)
性別	女性	84.6% (22/26)
	男性	15.4% (4/26)
年齢 (歳) ¹		53.8±9.7 [36、73]
身長 (cm) ¹		160.15±6.57 [150.0、175.4]
体重 (kg) ¹		58.67±9.90 [44.7、81.5]
肝容積 (mL) ¹		6,974.8±2,199.5 [3,640、10,662]
肝嚢胞容積 (mL) ¹		5,135.7±1,837.3 [2,454、8,209]
原疾患名	常染色体顕性多発性嚢胞腎	92.3% (24/26)
	多発性肝嚢胞	7.7% (2/26)
重症度分類	II 型	34.6% (9/26)
	III 型	65.4% (17/26)

¹ 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

3) 手技に関する情報

本治験における手技の実施状況は表 6 に示すとおりである。

表 6 本治験における手技の実施状況 (SAF)

	全体 (N=26)
造影剤量 (mL) ¹	121.9±41.6 [36、185]
X 線透視時間 (分) ¹	50.9±24.9 [12、137]
注入量 (mL) ^{1,2}	23.6±11.0 [9、46]
手技時間 (分) ¹	142.0±39.0 [74、247]

¹ 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

² 本品を含む混合液。粒子径 100~300 μm を使用。

^v 仮登録時の除外基準「AST 又は ALT が施設基準値上限の 5 倍以上の患者」に該当。

^{vi} 併用禁止療法の実施等により、有効性評価に影響があると判断された症例。TAE 施行 12 週後に肝嚢胞出血を認めたため肝嚢胞ドレナージが実施された 1 例が該当。

4) 試験結果

① 主要評価項目

主要評価項目である TAE 実施後 6 か月時点の Responder 割合は 23.1% (6/26 例、95%信頼区間 9.0-43.6%) であり、信頼区間の下限値は達成目標 (20%) を満たすことができなかった。主要評価項目に関する成績は表 7 に示すとおりである。

表 7 本試験における主要評価項目の成績概要 (FAS)

評価項目	成績
Responder 割合	23.1% (6/26 例、95%信頼区間：9.0-43.6%)
肝容積縮小率 5%以上	42.3% (11/26 例、95%信頼区間：23.4-63.1%)
腹部膨満感やや改善以上	57.7% (15/26 例、95%信頼区間：36.9-76.6%)

② 副次評価項目

副次評価項目の成績は表 8 に示すとおりである。技術的成功率 (標的血管の塞栓) は 100.0% (26/26 例、95%信頼区間 86.8-100.0%) であった。

表 8 本試験における副次評価項目の成績概要 (FAS)

項目	ベースライン	1 か月後	2 か月後	3 か月後	6 か月後
肝容積の縮小率 (%) ¹	-	-	-	-	5.99±7.71
肝嚢胞容積の縮小率 (%) ¹	-	-	-	-	6.29±9.99
QOL					
NRS やや改善以上 (%) ²	-	57.7	69.2	76.9	69.2
VAS：摂食障害 (mm) ¹	50.3±30.5	42.7±27.4	33.8±25.8	29.3±25.3	30.0±27.2
VAS：疼痛 (mm) ¹	45.2±28.2	37.0±33.0	21.1±21.6	23.8±25.1	27.8±26.0
FANLTC ^{1,3}	65.9±14.6	65.1±16.8	68.4±14.0	68.2±14.5	67.3±14.8
FACT-Hep ^{1,3}	114.8±23.6	117.1±24.0	122.6±19.2	122.6±22.5	120.7±23.6
栄養状態					
血清アルブミン (g/dL) ¹	3.89±0.27	3.65±0.31	3.85±0.30	3.87±0.28	3.82±0.38
Ht (%) ¹	37.09±2.97	34.73±3.18	35.98±3.10	36.57±2.80	36.68±3.86
門脈圧亢進					
血小板 (×10 ⁴ /μL) ¹	17.17±5.37	19.70±6.94	18.88±5.97	17.38±5.76	18.04±6.24
呼吸機能					
一秒量 (cc) ¹	2,462.3±432.9	-	-	-	2,537.6±474.7
努力性肺活量 (cc) ¹	3,151.2±585.7	-	-	-	3,239.2±616.4
一秒率 (cc) ¹	79.078±5.000	-	-	-	79.085±4.951
腹囲					
縮小率 (%) ¹	-	0.85±3.27	1.92±3.25	2.55±2.72	3.24±3.09

¹ 平均値±標準偏差

² 仮登録時点での NRS (2 回測定での平均) > 各時点での NRS

³ 疾患特異的 QOL の評価。Scoring & Interpretation Materials で提供されているスコアリングのプログラムに従い点数化を行った。FACT-Hep は身体症状、社会的・家族との関係、精神的状態、活動状況、その他心配な点の 5 つのサブスコア、FANLTC はその他心配な点以外の 4 つのサブスコアから構成される。FACT-Hep はスコア 0~180、FANLTC はスコア 0~104 の範囲で得点が高いほど QOL が高いと評価する。

③ 安全性事象

重篤な有害事象は、15.4% (4/26 例) に認められ、そのうち手技と因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3.8% (1/26 例、発熱)、機器との因果関係が否定できない重篤な有害事

象は 3.8% (1/26 例、出血性肝嚢胞) で認められた (表 9)。

表 9 本治験における重篤な有害事象一覧

	手技後経過日数	有害事象	処置	転帰	因果関係
1	100	突発性難聴	薬剤投与、併用療法	回復	関連なし
	151	腎嚢胞感染	薬剤投与	未回復	関連なし
2	57	腎嚢胞感染	薬剤投与	回復	関連なし
3	11	発熱	なし	軽快	手技と関連あり
4	114	出血性肝嚢胞	薬剤投与、併用療法	回復	機器と関連あり

本品注入後の手技との因果関係が否定できない有害事象の発生率は 100% (26/26 例) であり、TAE 直後に生じたことから塞栓後症候群^{vii}に起因すると判断された。また、機器との因果関係が否定できない有害事象は 7.7% (2/26 例、出血性肝嚢胞、努力呼気量減少、腰部脊柱管狭窄症) であった (表 10)。

表 10 本治験における手技及び機器関連の有害事象 (SAF)

事象名	発生件数	
	手技関連	機器関連
血液及びリンパ系障害	6	0
心臓障害	1	0
胃腸障害	15	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	25	0
肝胆道系障害	8	1
臨床検査	24	1
代謝及び栄養障害	15	0
筋骨格系及び結合組織障害	2	1
神経系障害	2	0
血管障害	1	0

(2) 多発性肝嚢胞を対象とした長期フォローアップ臨床研究 (UMIN 試験 ID : UMIN000033069、実施期間 : 2018 年 6 月から 2019 年 6 月) (参考資料)

本品の長期的な有効性及び安全性評価を行うことを目的として、本治験及び探索的研究に登録された被験者を対象とした長期フォローアップ臨床研究が実施された。本フォローアップ研究は本治験に登録された 26 例及び探索的研究に登録された 9 例を対象とした。

主要評価項目として QOL 評価及び TAE 実施後からの QOL 評価の変化が設定され、本治験登録症例は TAE 後 36 か月±12 か月の範囲、探索的研究登録症例は任意の時期に評価が実施された。本治験登録症例において、腹部膨満感の変化かつ NRS でやや改善以上を満たす割合は本治験の最終評価時点 (TAE 後 6 か月) で 57.7% (15/26 例)、本フォローアップ研究の最終評価時点 (TAE 後 36 か月) で 42.3% (11/26 例) であった (表 11)。探索的研究及び本治験含め、FACT-Hep 及び FANLTC のスコアは長期的に維持され、VAS (摂食障害、疼痛、

^{vii} TAE 後に起こる発熱、疼痛、吐気、嘔吐、白血球増加、炎症反応 (CRP 上昇) などの反応。

腹部膨満感) はいずれもスコアの大幅な上昇は認められなかった (表 11)。

表 11 本フォローアップ研究における成績概要 (主要評価項目)

項目	解析対象	ベースライン	前試験評価時 ¹	本研究評価時 ²
腹部膨満感の改善 (%) ³	全体(N=35)	-	-	-
	本治験(N=26)	-	57.7 (15/26)	42.3 (11/26)
	探索的研究(N=9)	-	-	-
腹部膨満感の変化 (やや改善以上) (%)	全体(N=35)	-	-	57.1 (20/35)
	本治験(N=26)	-	73.1 (19/26)	61.5 (16/26)
	探索的研究(N=9)	-	-	44.4 (4/9)
FACT-Hep ⁴	全体(N=35)	115.1±22.1	119.0±21.9	111.96±25.15
	本治験(N=26)	114.8±23.6	120.7±23.6	113.96±26.29
	探索的研究(N=9)	115.8±18.2	114.4±16.5	106.63±22.33
FANLTC ⁴	全体(N=35)	65.4±13.6	65.4±14.0	62.56±16.41
	本治験(N=26)	65.9±14.6	67.3±14.8	64.12±17.54
	探索的研究(N=9)	64.1±10.9	60.0±10.5	58.41±12.89
VAS (摂食障害) (mm) ⁴	全体(N=35)	48.3±29.7	27.4±28.4	38.03±32.71
	本治験(N=26)	50.3±30.5	30.0±27.2	41.13±30.83
	探索的研究(N=9)	42.7±28.2	20.2±32.1	29.78±37.96
VAS (疼痛) (mm) ⁴	全体(N=35)	-	-	-
	本治験(N=26)	45.2±28.2	27.8±26.0	35.17±30.56
	探索的研究(N=9)	35.8±32.2	22.3±29.7	30.67±34.19
VAS (腹部膨満感) (mm) ⁴	全体(N=35)	-	-	-
	本治験(N=26)	-	-	-
	探索的研究(N=9)	70.2±26.0	32.9±32.8	50.89±34.58

¹ 本治験に登録された症例については手技後 6 か月、探索的研究に登録された症例については手技後 12 か月時点の評価。

² 本治験に登録された症例については、手技後 36±12 か月の範囲とし、データ収集が困難な場合は許容範囲の直近 (479~1330 日)、探索的研究に登録された症例については任意の時期 (1222~1972 日) に実施した。

³ 腹部膨満感の変化が「やや改善以上」かつ「ベースラインの NRS>評価時点での NRS」を満たす割合。

⁴ 平均値±標準偏差

肝容積縮小率は前試験 (全体) の最終評価時点で 5.68%、本フォローアップ研究の最終評価時点 (全体) で 3.47%とやや増大したものの、肝容積は維持されていた (表 12)。

表 12 本フォローアップ研究における成績概要 (肝容積及び肝容積縮小率)

項目	解析対象	ベースライン	前試験評価時 ¹	本研究評価時 ²
肝容積 (mL) ³	全体(N=35)	6,829.6±2,207.7	6,410.9±2,196.9	6,680.8±2,334.1
	本治験(N=26)	6,974.8±2,199.5	6,538.4±2,229.7	6,711.5±2,343.7
	探索的研究(N=9)	6,410.1±2,308.9	6,057.0±2,191.4	6,592.4±2,464.5
肝容積縮小率 (%)	全体(N=35)	-	5.68	3.47
	本治験(N=26)	-	5.99	4.32
	探索的研究(N=9)	-	4.83	1.00

¹ 本治験に登録された症例については手技後 6 か月、探索的研究に登録された症例については手技後 12 か月時点の評価。

² 本治験に登録された症例については、手技後 36±12 か月の範囲とし、データ収集が困難な場合は許容範囲の直近 (479~1330 日)、探索的研究に登録された症例については任意の時期 (1222~1972 日) に実施した。

³ 平均値±標準偏差

症状や日常動作の改善に関するアンケート調査において、いずれの項目も改善及び変化なしの割合が 60～80%程度であることが示された（表 13）。

表 13 本フォローアップ研究における成績概要（アンケートリ）

項目	改善(%) ²	変化なし(%) ²	悪化(%) ²
吐き気の強さ	20.0	51.4	17.1
食事の満足度（量）	28.6	45.7	17.1
食事の満足度（食欲）	22.9	48.6	20.0
呼吸の苦しさ	22.9	45.7	22.9
お腹の張り	34.3	40.0	14.3
お腹の痛み	28.6	48.6	14.3
下に落とした物を拾える	22.9	54.3	14.3
靴下が履ける	20.0	57.1	14.3
足の爪が切れる	20.0	51.4	20.0
寝ている状態から起き上がれる	17.1	60.0	14.3
寝返りがうてる	17.1	62.9	11.4

¹ 「参加した試験で球状塞栓物質による最初の治療を受ける前」及び「最近（1 か月くらい前から現在まで）」の 2 時点における調査を実施。

² 本治験登録症例及び探索的研究登録症例を含む 35 例における割合。

また、本フォローアップ研究において、機器との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

(3) 多発性嚢胞腎に対する本品の有効性及び安全性評価

1) 臨床研究（UMIN 試験 ID：UMIN000016576、実施期間：2015 年 2 月から 2017 年 6 月）

多発性嚢胞腎に対する本品の有効性と安全性を確認するため、自覚症状を有する常染色体顕性多発性嚢胞腎患者を対象とした臨床研究が実施された（表 14）。

表 14 本研究の概要

項目	概要
デザイン	前向き、非無作為化、単施設
対象患者	画像診断により多発性嚢胞腎と診断された、自覚症状を有する、人工透析導入後かつ自己尿量が 500 mL/日未満の常染色体顕性多発性嚢胞腎患者
主な選択基準	- CT、MRI、又は超音波検査で多発性嚢胞腎と診断され、これに起因する腹部膨満・圧迫症状、日常生活に影響を及ぼす行動制限、摂食障害、呼吸障害、腹痛、背部痛、血尿、繰り返す腎嚢胞感染などのいずれかの自覚症状がある。 - 人工透析導入後である（血液・腹膜を問わない）。 - 自己尿量が 500 mL/日未満である。（ただし、自己尿量が 500 mL/日以上であっても、臨床症状が強く、試験責任医師又は試験分担医師が治療適応と判断した場合は、その限りではない。）
主な除外基準	- 活動性の炎症性変化（後腹膜を含む）を有する患者。 - 登録前 5 年以内に、上皮内癌を除く悪性腫瘍の既往がある患者。 - 予後不良な腎疾患、肝疾患、心疾患を有する患者。 - 多量の胸水貯留を有する患者。 - 多量の腹水貯留を有する患者。 - 腎 TAE 治療歴のある患者。
登録症例数	3 例
主要評価項目	TAE 実施後 3 か月時点の腎容積縮小率 ^{1,2}

副次的 評価項目	【有効性】
	3、6、12 か月時点の腎容積縮小率¹ - QOL の変化 - 技術的成功率（標的血管の塞栓）
	【安全性】
	- TAE 実施後 3、6、12 か月時点の安全性（以下の事象のグレード 3³ 以上の有害事象発生の有無） 塞栓後症候群（炎症反応、嘔気・嘔吐、疼痛）、腎及び尿路の感染、血管障害（高血圧、低血圧、リンパ浮腫） - 治療開始以降の観察期間を通した有害事象

¹ 両腎の容積の和に基づく縮小率を用いる。

² 3 か月時点の縮小率及び標準偏差を算出し、t 検定を実施した。

³ CTCAE 定義により、重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない、または入院または入院期間の延長を要する、または身の回りの日常生活動作の制限を要する事象。

本研究における患者背景は表 15、本品の注入量は表 16 に示すとおりであった。併用機器及び治療として、全例において金属コイルが 2～5 本併用され、血液透析及び／又は腹膜透析が実施されていた。

表 15 本研究の患者背景

		全体 (N=3)
性別	女性	100.0% (3/3)
	男性	0.0% (0/3)
年齢 (歳) ¹		59.0±5.6 [54、65]
身長 (cm) ¹		159.97±5.90 [155.3、166.6]
体重 (kg) ¹		55.63±4.05 [52.0、60.0]
両腎容積 (mL) ¹		7,770.67±1,091.54 [6,566.0、8,694.0]
各腎容積 (mL) ¹		3,885.33±772.07 [2,589.0、4,987.0]

¹ 平均値±標準偏差 [最小値、最大値]

表 16 本研究において使用したサイズ及び注入量

	注入量 (mL)									
	100~300 μm		300~500 μm		500~700 μm		700~900 μm		900~1,200 μm	
	右腎	左腎	右腎	左腎	右腎	左腎	右腎	左腎	右腎	左腎
1	12.4	4.6	2.4	3	4.4	7.8	0	0	0	0
2	18	18	9	9	4.4	13.1	0	0	0	0
3	18	18	18	6	12	0	0	0	0	0

本研究において、本品を用いた TAE を施行した 3 例全例において腎容積の縮小が認められた。3 か月後の両腎容積縮小率は 22.35±15.29%であり、その後も経時的な縮小が認められた。また、6 か月後の QOL 評価において腹部膨満感の改善が全例で認められ、VAS を用いた疼痛評価においても改善が認められた。さらに、12 か月後においても症状の改善が維持されていることが示唆された（表 17）。なお、本研究における技術的成功率（標的血管の塞栓）は 100.0%（3/3 例、95%信頼区間 29.2-100.0%）であった。

表 17 本研究の成績概要

項目	ベースライン	3 か月後	6 か月後	12 か月後
両腎容積縮小率 ¹	-	22.35±15.29	39.99±15.30	52.52±13.65
腹部膨満感の改善 ²	-	-	100%	100%
VAS (疼痛) (mm) ¹	38.0±19.1	13.0±11.4	3.7±6.4	2.7±4.6
FANLTC ¹	71.7±6.7	70.0±12.3	69.0±8.9	77.1±3.6

¹ 平均値±標準偏差

² 腹部膨満感の変化が「やや改善以上」かつ「ベースラインの NRS>評価時点での NRS」を満たす割合。

安全性に関して、本研究では3例25件の有害事象が発生した。全例に塞栓後症候群が発生し、事象としては発熱（38度以上）、CRP 上昇、嘔吐、疼痛、嘔気が含まれたが、グレード3以上の事象は認められず、いずれも非重篤であった。非重篤なTAE手技関連有害事象は、2例3件（血尿、腎性貧血の悪化、疼痛）に発現した。重篤な有害事象は2例3件（胃潰瘍十二指腸潰瘍、腹痛、腎性貧血の悪化）認められたが、いずれも本品との因果関係は否定された。

2) 文献による有効性及び安全性の評価

申請者が行った文献検索方法の概要を表18に示す。データベースとしてPubMed及びCiNii Researchを用い、疾患名である「polycystic kidney disease」、治療法名である「Transcatheter arterial embolization」等をキーワードとして検索した。文献検索により得られた127報について、多発性嚢胞腎に対するTAEの臨床評価の対象となる可能性のある報告に関し内容を確認し、異なる適応における報告や、臨床データを含まない報告等を除外した。

表 18 文献検索条件

項目	概要
データベース	PubMed、CiNii Research
検索キーワード	(PubMed) "polycystic kidney disease" AND "TAE"、"polycystic kidney disease" AND "Transcatheter arterial embolization" (CiNii Research) “多発性嚢胞腎”AND “動脈塞栓術”、“多発性嚢胞腎”AND “TAE”
除外基準	- 非臨床試験に関する報告 - 異なる適応における報告 - 評価項目が含まれていない - 臨床データを含まない手技の概論・総論 3例以下の症例報告 - 英語及び日本語以外の報告 - 重複文献

さらに、表19の基準において重みづけ分類を行い、本品の評価に用いた文献の一覧を表20に示す。

表 19 重みづけ分類

エビデンスレベル	分類
A	システマティックレビュー/メタアナリシス
B	1つ以上のランダム化比較試験
C	非ランダム化比較試験
D	疫学研究（コホート研究、症例対照研究）
E	記述統計

表 20 抽出された評価対象の文献一覧

No	文献	症例数	透析症例	評価項目	観察期間	EL ¹
1	Ye W, et al. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Jun;41(6):828-834.	605	²	腎容積 臨床症状 有害事象	24 か月 (最長)	A
2	Prudhomme T, et al. Minerva Urol Nephrol. 2023 February;75(1):17-30	230	³	腎容積 有害事象	6 か月 (最長)	A
3 ⁴	Suwabe T, et al. J Am Soc Nephrol. 2016 Jul;27(7):2177-87.	449	全例	腎容積 有害事象	12 か月	D
4 ⁴	Yamakoshi S, et al. Clin Exp Nephrol. 2012 Oct;16(5):773-8.	28	全例	腎容積 肺機能 有害事象	12 か月	D
5 ⁵	Akabane M, et al. Transplant Proc. 2020 Jul-Aug;52(6):1680-1683	44	記載なし	腎容積 腎機能	3 か月	D
6 ⁵	Pierre M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2020 Feb 1;35(2):320-327.	21	記載なし	腎容積 腎機能 生存率 有害事象	3 か月	D
7 ⁶	Sakuhara Y, et al. Radiology. 2015 Oct;277(1):277-85.	15	全例	腎容積 臨床症状 腹囲 有害事象	24 か月 (最長)	D
8 ⁶	Cornelis F, et al. Am J Transplant. 2010 Oct;10(10):2363-9.	25	全例	腎容積 有害事象	6 か月	D
9 ⁶	Ubara Y, et al. Am J Kidney Dis. 2002 Mar;39(3):571-9.	64	全例	腎容積 腹囲 有害事象	12 か月	D
10 ⁶	Petitpierre F, et al. Eur Radiol. 2015 Nov;25(11):3263-71.	73	全例	腎容積 有害事象	6 か月	D
11	作原 祐介 The Japanese journal of nephrology 55 (4), 549-550, 2013-05-25	15	記載なし	腎容積 腹囲 有害事象	24 か月	D
12	森下 博之 The Japanese journal of nephrology 55 (4), 551-532, 2013-05-25	3	全例	腎容積 臨床症状 腹囲	12 か月	D
13	香村 衡一ら 日本透析医学会雑誌 39 (4), 243-252, 2006	34	1 例以外	腎容積 臨床症状 腹囲 有害事象	6 か月以降 (時期不明)	D
14	乳原 善文ら 日本透析医学会雑誌 33 (11), 1381-1388, 2000	31	全例	腎容積 臨床症状 腹囲 有害事象	29 か月 (最長)	D

¹ エビデンスレベル。² 文献 3, 4, 7, 8, 9, 10 に記載のとおり。³ 文献 5, 6, 7, 8, 9, 10 に記載のとおり。⁴ 文献 1 に含まれる。⁵ 文献 2 に含まれる。⁶ 文献 1 及び 2 に含まれる。

① 有効性評価

文献における多発性嚢胞腎に対する TAE による腎縮小率は、手技後 6 か月で 38.2%～72.7%、手技後 12 か月では 38.8%^{viii}～53.4%であり（表 21）、本研究の成績（手技後 6 か月で 39.99%、手技後 12 か月で 52.52%）も同様であった（表 17）。また、文献における腹囲変化は手技後 6 か月で -6.9 cm～-8.3 cm、手技後 12 か月で -12.4 cm～-19 cm であり（表 22）、本研究の成績（手技後 6 か月で -6.43 cm、手技後 12 か月で -8.77 cm）も同様であった（表 17）。

表 21 文献における腎容積縮小率

No	症例数 塞栓物質	腎容積 (mL) ベースライン	腎容積減少率 (%±SD)				
			3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
1	3 400 コイル	2529±1016,72	31.4	38.2	46.5	-	-
	4 28 コイル	6330.5±3126.5 (両腎)	-	-	45.6±14.6	-	-
	7 ¹ 15 エタノール	3380 (1946-5253)	60.9±6.2	47.3±7.7	38.8±7.5	35.1±7	32.1±6.9
	8 ¹ 25 PVA	2314±1898	42±18	54±17	-	-	-
	9 ¹ 64 コイル	2068±1972	73.8±12	61.7±14.7	53.4±11.6	-	-
	10 ¹ 73 PVA	2141±1439	40±14	-	-	-	-
2	5 17 記載なし	-	26	NA	-	-	-
	7 ¹ 15 エタノール	-	39	53	-	-	-
	8 ¹ 25 PVA	-	42	54	-	-	-
	9 ¹ 64 コイル	-	26	38	-	-	-
	10 ¹ 73 PVA	-	40	59	-	-	-
	6 21 微粒子+コイル、 アルコール+コイル	-	48	-	-	-	-
11	15 エタノール	3380±1840	60.9±16.7	47.3±20.0	39.8±18.6	NA	29.2±13.4
12	3 NBCA	3145±2051,13	-	-	45.9±24.4	-	-
13	34 コイル、 エタノール、 スポンゼル	右腎 3,470.5±2,987.7 左腎 3,424.2±2,097.5	-	6 か月以降の時期不明 両側例 (25 例) 60.4±16 片側例 (9 例) 79.8±14.4			
14	10 コイル (ステンレ ススチール)	-	76±5 (n=20) ⁴	72.7±13.8 (n=20) ⁴	65±9 ² (n=20) ⁴	-	51±5 ³ (n=12) ⁴
	7 コイル (プラチナ)	-	64.7±13.2 (n=14) ⁴	-	-	-	-

¹ No. 1、2 の文献で重複。No. 1 では手技前の腎容積に対する相対比（手技後の腎容積/手技前の腎容積×100）が示されているのに対し、No. 2 では手技前の腎容積を 1 とした時の手技後の腎容積比率（1-（手技後の腎容積/手技前の腎容積）×100）が示されている。

² 10 か月の成績。

³ 29 か月の成績。

⁴ 両腎の成績。

^{viii} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：44 頁参照）

表 22 文献における腹囲変化

No	症例数 塞栓物質	腹囲変化 (cm±SD)					
		ベースライン	3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
11	15 エタノール	-	-5.2±3.4	-8.3±3.4	-	-	-
12	3 NBCA	-	-	-	-19	-	-
13	34 コイル、エタノール、 スポンゼル	-	-	6 か月以降の時期不明 -6.9±4.8			
14	10 コイル (ステンレススチール)	-	-	-	-12.4±3.3	-	-
	7 コイル (プラチナ)	-	-8.4±3.2	-	-	-	-

② 安全性評価

合併症に関する詳細な記載のなかった文献を除くすべての文献において塞栓後症候群が報告された (表 23)。その他の合併症については、文献間で頻度が高い特定の事象はなく、また本研究で報告された事象についても機器との関連性は否定されている。文献より死亡例が 7/706 例 (0.99%) 報告されているが、文献内で手技又は塞栓物質との関連性の特定はされておらず、原疾患からの増悪等の死亡原因の特定もされていなかった (表 23)。

表 23 文献において報告された合併症

No	症例数 塞栓物質	合併症
3	400 コイル	塞栓後症候群 (側腹部痛、炎症マーカーの上昇を伴う高熱) (患者の大半)、重度の腎臓感染症 (1例)、重度の血腫 (3例)、死亡 (重度の不整脈と急性心不全、腫瘍崩壊症候群の症状、腸穿孔) 各1例、死亡 (原因不明) (2例)
7	15 エタノール	塞栓後症候群 (全例)、てんかん発作 (1例) 死亡 (全身状態悪化) (1例)
4	28 コイル	塞栓後症候群 (発熱、側腹部痛) (症例数記載なし)、重篤な合併症なし
8	25 PVA	塞栓後症候群 (5例)、大腿骨穿刺部位の仮性動脈瘤 (1例)、手技後TAE関連合併症の報告なし
9	64 コイル	塞栓後症候群 (側腹部痛、発熱) (全例)、重大な合併症なし
10	73 PVA	塞栓後症候群 (微熱、腰側腹部痛) (15例)、肺塞栓症、総腸骨静脈血栓症、大腿動脈偽動脈瘤、嚢胞感染症 (各1例)
5	17 記載なし	記載なし
6	21 微粒子+コイル、 アルコール+コイル	輸血を必要としない脱球状化 (2例)、喀痰 (1例)、腎摘出巣の血腫による脱球状化 (1例)、輸血が必要な脱球状化 (1例)、肺炎+亜塞栓性症候群 (1例)、胸膜裂傷 (1例)、右気胸に対する穿刺吸引療法 (1例)、出血性ショック (1例)、脾臓摘出術を要する出血性ショック (1例)
11	15 エタノール	塞栓後症候群 (発熱・炎症反応、疼痛、嘔気、貧血増悪、血圧低下) (症例数記載なし)、膿瘍形成に対するドレナージ (1例)、重篤な合併症なし
12	3 NBCA	記載なし

13	34 コイル、 エタノール、 スポンゼル	塞栓後症候群（術後疼痛、術後の37℃以上の発熱、食欲不振）、貧血の一時的悪化（2例）、シャント閉塞、術中腹部大動脈内にコイルが突出、胃潰瘍、視床出血、痙攣、腹水貯留（各1例）、死亡（敗血症、TAEに関連なし）（1例）
14	10 コイル （ステンレススチール） 7 コイル（プラチナ）	塞栓後症候群（術中又は術直後の腰背部痛、術直後の発熱）（ほとんどの症例）

＜総合機構における審査の概要＞

（1）本品の臨床的位置付けについて

1) 多発性肝嚢胞の治療における本品の臨床的位置付け

多発性肝嚢胞の治療における本品を用いた TAE の臨床的位置付けについて、申請者は以下のとおり説明した。

本邦の多発性肝嚢胞診療ガイドライン¹では、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンク構築」で実施された全国アンケート調査¹⁶に基づき、Gigot 分類 I 型に対しては嚢胞内容穿刺・吸引・硬化療法又は嚢胞開窓術、II 型に対しては肝切除術、III 型に対しては肝移植を第一選択として推奨するとしている。本治験の対象患者は Gigot 分類 II 型又は III 型の患者であるが、ガイドラインで推奨される肝切除術は合併症リスクが高く、切除を行っても 34%¹で再発が認められること、肝移植は唯一の根治術ではあるものの、合併症リスクに加えて、本邦ではドナー不足の問題も存在する。既存の治療法と本品を用いた TAE を比較すると、既存の治療におけるリスクである高い合併症率と一定の移植後死亡が本品での治療によって回避できること、既存の治療法による即時の病状・症状の改善には及ばないが本品により一定の病状・症状の改善が見込める治療であることを勘案しても本品を使用した TAE のメリットはあると考える。

また、近年、コイルによる TAE も報告されており、肝容積縮小に肝 TAE が有効である可能性が示唆されている。この治療は数十本から百本近いコイルを使用し、高額な処置である。また、コイルによる塞栓は、末梢領域の細かな血管に対する阻血効果が低く、塞栓後の再開通も生じ、それによって一度縮小した肝嚢胞は再増大する。一度コイルで治療を行った場合には使用したコイルが生涯その血管内にとどまるため、留置したコイルよりも末梢側に新たなコイルを再挿入することができない。つまり、再治療ができないため、再発した場合には外科的肝切除や肝移植以外の治療法はないが、栄養状態や全身状態が不良のため困難な事がほとんどである。よって長期的な治療効果の持続を得られ、さらに再発時に繰り返して治療ができる塞栓物質が求められている。

総合機構は、以下のように考える。

ガイドラインにおいて、症状がある多発性肝嚢胞の治療目標は嚢胞容積を減少させることであり、可能であれば症状の再発を抑えることであると記載されている。また、多発性肝

嚢胞の嚢胞血流のほとんどは動脈由来であるため、全身状態不良例や肝切除への耐術困難例にも施行可能な治療法として、嚢胞に分布する動脈を塞栓することによる嚢胞の縮小、退縮に関する報告が紹介されている。全国アンケート調査結果¹⁶において、TAEの報告例は限られており、確立した治療法ではないため、ガイドラインにおいて第一選択とされている既存療法（嚢胞内容穿刺・吸引・硬化療法又は嚢胞開窓術、肝切除術、肝移植）が優先されるが、既存療法は再発率や合併症発生率が高い等の問題があることを踏まえ、腹部膨満感の緩和を目的とした低侵襲の肝 TAE には一定の臨床的ニーズがあると考ええる。一方、ガイドラインにおいて、症候性肝腫大を呈する症例に対する TAE は効果的であるが肝腫大が極度に進行した症例に対しては限界があること、正常肝実質領域が残存している場合にはその領域の肝動脈分枝の温存を考慮するため、嚢胞の縮小といった面からみると効果が限定的になること等の留意点も記載されている。本品による TAE はコイル塞栓術と治療原理は類似しているが、コイルでは塞栓できないより末梢領域の細かい血管も塞栓可能という特徴を有する。したがって、その特徴の違いも踏まえ、現状実施されているコイルと同程度の有効性及び安全性が確認されるのであれば、本品を多発性肝嚢胞の治療選択肢の一つとして承認し、有効性及び安全性が確保可能な症例選択や手技の実施に留意しながら医療現場に提供する意義はあると判断した。

2) 多発性嚢胞腎の治療における本品の臨床的位置付け

多発性嚢胞腎の治療における本品を用いた TAE の臨床的位置付けについて、申請者は以下のとおり説明した。

本邦の多発性嚢胞腎ガイドライン²において、TAE が腫大した腎容積縮小に有効であることが記載されている。コイルを用いた報告^{5,7}では、1 年後の容積縮小率が $47.9 \pm 11.6\%$ と良好な成績を示し、重篤な合併症の発生も無かったことから、TAE による治療は安全で有効と考えられるが、一回の治療で 16～56 本（平均 31.2 ± 11.2 本）の金属コイルを使用するため高コストである上、血流再開通による再発が起こりうるため¹²、長期的な塞栓効果・治療効果の持続を得るためには、異なる塞栓物質による治療の検討が必要である。

総合機構は、以下のとおり考える。

厚生労働省進行性腎障害調査研究班によりまとめられた多発性嚢胞腎診療指針¹⁷によると、ADPKD では病気の進行に伴い嚢胞が大きくなり、腎臓は腫大して腎動脈も発達を続けるため、発達した血管を塞栓し、嚢胞を栄養する血流を遮断することにより嚢胞を縮小させる目的で腎 TAE が行われている。適応は、既に透析療法が導入され、基本的に尿量 500 mL/日未満の症例とされている。申請者が説明する腫大した多発性嚢胞腎に対するコイルを含む塞栓物質による腎 TAE に関するガイドラインの記載や文献報告を踏まえると、本品による腎 TAE と、現在実施されている腎 TAE が同等の有効性（腎容積縮小）及び安全性（有害事象の発生率）であり、本品に特有のリスクが無い場合には、再治療可能な特徴を有する塞

栓物質として、治療選択肢に本品を加えることの臨床的意義はあると判断した。

(2) 多発性肝嚢胞における本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

総合機構は、本治験において、主要評価項目に設定された達成目標を満たさなかった理由と本治験成績により本品の有効性が示されたと考える理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

主要評価項目について、肝容積の縮小と腹部膨満感の改善が相関すると考えて Responder 割合^{ix}を設定したが、多発性肝嚢胞患者においては、肝容積と患者の臨床症状は必ずしも相関しないとの文献報告もある¹⁸。実際に、本治験における 6 か月時点の腹部膨満感の変化と肝容積に関するスピアマンの順位相関係数は 0.3904 と弱い相関となり、Responder 割合^{ix}により評価したことによって主要評価項目の達成目標を満たさなかった可能性がある。一方で、本治験の手技後 6 か月時点での肝容積縮小率は $5.99 \pm 7.71\%$ であり、従来の金属コイルを用いた TAE の縮小率（約 5%）⁹ との点推定値の比較において同等である。また、手技後 6 か月時点での腹部膨満感の改善が 57.7%（15/26 例、95%信頼区間 36.9-76.6%）で認められていること、副次評価項目においても臨床症状（摂食障害、疼痛）のスコア低下傾向及び QOL（FANLTC、FACT-Hep）のスコア上昇傾向が認められたことから、本品は多発性肝嚢胞の治療に有効であると考えた。

総合機構は、本治験において主要評価項目の達成目標を満たすことができなかった結果について、以下のように考える。

試験計画時点及び現在においても、多発性肝嚢胞に対する治療の評価項目は確立していない。本品を用いた治療の目的は臨床症状の改善であるものの、臨床症状の評価は客観的でなく、それだけでは不十分であり、臨床症状の改善に寄与すると考えられる肝容積の縮小についても評価するために、臨床症状の改善と肝容積の縮小から構成される主要評価項目を設定したこと^{ix}自体は妥当であったと考える。一方で、これまでの報告から、肝容積が臨床症状と必ずしも相関しないことが分かっている状況から、臨床症状の改善が得られても縮小率が 5%に満たない症例は本治験では有効と判定されない等、「肝容積縮小率（5%）」の尺度のみで本品の塞栓効果を評価することに限界があると考ええる。加えて、本達成目標は、過去に実施された医薬品ランレオチドの臨床試験成績に基づき設定されたが、達成目標の根拠となるデータが限定的であった状況は理解可能であり、実際に本治験にはより重症な症例が多数登録され（ベースラインの肝容積は文献で 4689（613-8765）mL、本治験で 6974.8 ± 2199.5 mL）、有効性が得られにくかったことも想定される。一方で、本邦における対象患者数、標準療法の侵襲性等により、比較臨床試験の実施が困難である状況を踏まえると、

^{ix} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：44 頁参照）

単腕試験である本治験の主要評価項目の結果から、本品の有効性を否定するべきではないと考える。したがって、本品の多発性肝嚢胞に対する有効性については、本治験成績に影響を与える可能性のある嚢胞の局在性及び本品による治療範囲が患者ごとに異なることも踏まえ、個別症例の詳細（嚢胞の局在、割合、術前後の変化、塞栓範囲と臨床症状の変化の関係性等）を確認した上で、症例ごとに臨床的に意義のある塞栓効果が得られていたかを慎重に判断する必要があると考える。以上を踏まえ、術前後の画像データを含めた個別症例の詳細説明を申請者に求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

Responder に該当しなかった^x症例の画像データに基づく所見は表 24～表 26 に示すとおりである。肝容積縮小率 5%未満で腹部膨満感の改善が得られた 10 例においては、肝容積変化と症状改善の関連性が不明であった 3 例（症例番号 2、9、10）を除いて、肝嚢胞の部分的な縮小、肝容積の変化又は肝臓の形態変化が臨床症状の改善につながった可能性が考えられる（表 24）。

表 24 肝容積縮小率 5%未満で腹部膨満感の改善が得られた症例

症例番号	肝容積縮小率(%)	肝嚢胞容積縮小率(%)	画像データに基づく所見
1	-0.40	0.11	肝左葉の縮小が胃を含む消化管の圧迫を軽減、臨床症状の改善につながった可能性あり。肝容積が縮小しなかった理由として、非肝嚢胞容積の代償性の増大が考えられる。
2	0.73	-5.61	症状改善について明らかな原因は不明。
3	2.80	12.06	肝左葉の肝嚢胞の縮小により局所的な腹腔内、特に上部消化管の圧迫が軽減され、腹部膨満感が改善したと考えられる。
4	2.94	3.70	肝左葉、肝右葉の嚢胞の縮小により、腫大した肝臓による腹腔内の圧迫が軽減され、症状が改善したと考えられる。
5	-0.25	-16.35	左肝動脈の塞栓により肝左葉の縮小が認められたが、同部位以外の肝左葉及び肝右葉の嚢胞が増大していた。肝容積の縮小は認められなかったが、肝左葉の縮小による腹腔内の圧迫が解除され、臨床症状の改善が改善したことが考えられる。
6	4.74	3.70	肝左葉（S2 相当）の嚢胞が縮小しており、縮小率は 5%に満たなかったが、同部位の腹腔内圧排が解除され、臨床症状を改善した可能性あり。
7 ¹	4.73	5.30	肝嚢胞の明らかな縮小は同定できなかったが、肝容積の変化による腹腔内の消化管圧排解除が臨床症状の改善に関与したと考えられる。
8	3.35	2.61	肝右葉（S8 相当）、肝左葉（S3 相当）の嚢胞の縮小により、腹腔内の圧迫が軽減され、臨床症状が改善したと考えられる。
9	-1.94	-10.45	肝嚢胞が著明に増大しており、症状改善との関連性は不明。
10	-3.06	2.66	肝容積変化と症状改善の関連性は不明。

¹ 被験者は、腹部膨満感の変化「やや改善」、NRS（腹部膨満感）はベースライン時に「6」、6 か月時に「3」と回答した。ただし、FAS において併用禁止療法使用後データは除外されたため、腹部膨満感の変化については、「やや改善以上ではない」として取り扱われた。

^x 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：44 頁参照）

肝容積縮小率 5%以上で腹部膨満感の改善が得られなかった 5 例においては、元の肝容積が大きいことや、縮小した部位により、臨床症状の改善に至るほど十分な縮小が得られなかった可能性が考えられる（表 25）。また、当該症例のうち、腹部膨満感の悪化^{xi}が認められた症例はなかった。

表 25 肝容積縮小率 5%以上で腹部膨満感の改善が得られなかった症例

症例番号	肝容積縮小率(%)	肝嚢胞容積縮小率(%)	画像データに基づく所見
11	31.53	33.04	右肝動脈の塞栓により肝右葉の縮小が認められたが、縮小後も肝容積自体が大きく症状改善に至らなかったと考えられる。また、胃～十二指腸に接している肝左葉の縮小及び形態変化がないため、消化管の圧迫が改善せず、腹部膨満感が持続した可能性あり。
12	13.97	19.53	特に肝左葉の縮小を認めたが、元の肝容積が大きく（6507 mL）臨床症状の改善に至らなかった可能性あり。
13	13.20	6.65	もとの肝容積が著明に大きく（10319 mL）、縮小量が腹部膨満感などの臨床症状を改善するには不十分であったと考えられる。
14	5.24	7.10	右肝動脈の塞栓により肝右葉（特に肝 S8 相当）の縮小を認めたが、腹腔内臓器の圧排が解除されなかったことにより、腹部膨満感は改善しなかったと考えられる。
15	13.59	14.16	もとの肝容積が大きく（8592 mL）、肝容積が縮小したにも関わらず臨床症状の改善が実感として得られなかった可能性あり。

肝容積縮小率 5%未満で腹部膨満感の改善が得られなかった 5 例（表 26）においては、肝容積、肝嚢胞容積ともに増大が認められた 1 例（症例番号 16）を除いて、肝嚢胞の部分的な縮小が得られたものの、元の肝容積が大きいことや、肝実質の代償性増大、別部位の肝嚢胞の増大等により、臨床症状の改善に至るほど十分な肝容積縮小が得られなかった可能性が考えられる。なお、当該症例のうち、腹部膨満感の悪化^{xi}が認められた症例はなかった。

表 26 肝容積縮小率 5%未満で腹部膨満感の改善が得られなかった症例

症例番号	肝容積縮小率(%)	肝嚢胞容積縮小率(%)	画像データに基づく所見
16	-4.90	-0.04	肝嚢胞、肝実質いずれも容積が増大。
17	4.39	14.58	肝左葉の嚢胞の縮小が認められたが、腹部膨満感などの臨床症状を改善するには不十分であったと考えられる。
18	-1.41	1.08	肝嚢胞容積は縮小しており、肝容積が縮小しなかった理由として、非肝嚢胞容積の代償性の増大が考えられる。
19	1.65	-8.84	肝右葉の嚢胞の縮小を認めたが、肝内側区域に位置する嚢胞が増大。
20	4.03	11.12	肝左葉の嚢胞の縮小が認められたが、もとの肝容積が大きく（7180 mL）、腹部膨満感などの臨床症状を改善するには不十分であったと考えられる。

本品に期待される治療効果は直接的には嚢胞縮小による肝容積縮小、間接的には肝容積

^{xi} 腹部膨満感のスコアが「ベースラインの NRS>Week24 時点での NRS」かつ腹部膨満感の変化を「悪化」と回答した症例。

縮小による臨床症状の改善である。本病態においては治療法が確立しておらず、また治療できたとしても姑息的治療にとどまっているのが現状である。治療しなかった場合において嚢胞は経時的に増大し、それに伴い臨床症状も悪化の一途をたどることがわかっていることを鑑みると、本品による塞栓を行った後、肝容積が不変及び臨床症状が不変である症例も治療効果ありと考えることができる。また、肝容積縮小と患者の臨床症状は必ずしも相関しないことが報告されているため、肝容積と QOL 及び臨床症状は個別に検討すべきと考えた。肝容積縮小の観点では、縮小した症例（11 例）及び不変であった症例（9 例）を含めると、76.92%（20/26 例）であった。QOL 及び臨床症状の観点では、腹部膨満感（NRS）が 0 点以上及び 5 段階評価で不変以上の症例は 92.31%（24/26 例）、FANLTC 及び FACT-Hep のスコア変化が 0 点及び 1 点以上の症例は 65.38%（17/26 例）であった。肝容積、臨床症状、QOL のいずれかが不変であった症例及び改善が認められた症例 100%（26/26 例）は本品の治療効果があったと考え、本品の有効性は十分であると判断した。

総合機構は、以下のとおり考える。

前述のとおり、本品を用いた治療の目標は臨床症状の改善であると考え。したがって、肝容積の縮小率が 5%未満であったものの画像上で局所的な嚢胞の縮小が確認でき、かつ腹部膨満感の改善が得られた症例（表 24）のうち、本品による塞栓と症状改善の関連性が示唆された症例（表 24 の 10 例のうち 7 例）については本品の有効性があると判断できると考える。肝左葉の縮小が腹部膨満感の改善につながったとする申請者の説明（表 24 における画像データに基づく所見）を裏付けるデータとして、標的血管部位別の成績が示された（表 27）。肝容積縮小率 5%以上を達成した症例は、右領域を塞栓した症例よりも左領域を塞栓した症例が低い割合であったにも関わらず、腹部膨満感の変化のやや改善以上の割合は、右領域を塞栓した症例よりも左領域を塞栓した症例のほうが高いことが示された。肝容積縮小率 5%以上で腹部膨満感の改善が得られなかった症例（表 25）の一部でも肝右葉が縮小したものの腹部膨満感の改善につながらなかったことが説明されており、肝容積縮小率だけではなく、縮小部位も重要であることが示唆された。

表 27 標的血管部位別の 6 か月時点における成績概要

評価項目	左領域のみ	右領域のみ	両方
Responder 割合	33.3% (2/6 例)	28.6% (2/7 例)	15.4% (2/13 例)
肝容積縮小率 5%以上	33.3% (2/6 例)	71.4% (5/7 例)	30.8% (4/13 例)
腹部膨満感やや改善以上	100.0% (6/6 例)	42.9% (3/7 例)	46.2% (6/13 例)

加えて、本治験の主要評価項目は臨床症状の評価として、QOL に対する影響を考慮して腹部膨満感が設定されたものの、多発性肝嚢胞治療の評価方法として確立しているわけではないことを踏まえ、他の臨床症状の改善も含めて総合的に評価する必要があると考える。腹部膨満感の改善が得られなかった症例（表 25、表 26）における本品の有効性について検

討するため、各症例について腹部膨満感の改善以外の臨床症状の変化について確認した。その結果、肝容積縮小率 5%以上で腹部膨満感の改善が得られなかった症例（表 25）のうち、症例番号 12、13、14、15 では、24 週時点で腹部膨満感の改善は認められなかったものの摂食障害及び／又は疼痛スコアの低下が認められた。一方、症例番号 11 では、24 週時点で腹部膨満感以外も含めて臨床症状の改善が得られなかったことから、本品の治療効果が得られなかったと判断するのが妥当と考える。また、肝容積縮小率 5%未満で腹部膨満感の改善が得られなかった症例（表 26）のうち、症例番号 18、19、20 は肝容積縮小率が 5%に満たなかったものの、画像上、部分的な肝容積及び／又は肝嚢胞容積の縮小が認められ、摂食障害及び疼痛スコアの低下が認められた。肝容積及び肝嚢胞が増大した症例（症例番号 16）、部分的な肝容積及び肝嚢胞容積の縮小が得られたものの腹部膨満感以外の臨床症状も含めて改善が得られなかった症例（症例番号 17）については、本品の治療効果が得られなかったと判断するのが妥当と考える。

以上より、総合機構は、本治験の登録患者が自覚症状を有する Gigot 分類 II 型及び III 型の重症患者であったことを踏まえ、以下の点から、本品を用いた TAE の塞栓効果とそれに付随する臨床症状の改善や悪化抑制など、一定の有効性が期待され则认为。

- 本品を用いた治療により、肝容積縮小率 5%に満たなかった症例においても、部分的な嚢胞の縮小により腹部膨満感の改善が得られた可能性が示唆されたこと。
- 腹部膨満感の改善が得られなかった症例においても、肝容積の大幅な拡大抑制により腹部膨満感の悪化抑制、摂食障害や疼痛の改善が確認可能であったこと。

また、臨床症状や QOL に関して比較可能なコイル治療成績の報告はないものの、本疾患が経時的な肝容積の拡大に伴って悪化の一途をたどることを踏まえると、6 か月時点の肝容積縮小率について、治療原理が同等であるコイルの成績（約 5%）⁹と同様（5.99±7.71%）の成績が得られていることから、本品を多発性肝嚢胞の治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

一方で、本品による治療効果が得られない症例も存在したことから、市販後において、本品の治療が奏効すると期待される患者を適切に選択し、適正使用が図られるようなリスクマネジメントが必要と考える。

2) 安全性について

本治験において、全例で認められた塞栓後症候群について、申請者は以下のとおり説明した。

肝 TAE は、肝腫瘍や肝損傷などに対する治療として行われており、塞栓後症候群が高頻度にかかることがわかっている。肝 TAE における塞栓後症候群は、「肝動脈塞栓治療後に起こる発熱（炎症反応）、疼痛、悪心嘔吐、倦怠感、食欲不振などの反応」を指し、塞栓後症候群自体は通常起こる範囲の反応と見なされており¹⁹、臨床の現場においても経過観察や対

症療法で改善し、重篤な合併症に至ることは稀である。多発性肝嚢胞に対して、コイル、ゼラチンスポンジ、液状塞栓物質又は粒状塞栓物質を用いて TAE を行った文献においても、発熱、腹痛、食欲不振、嘔気等の塞栓後症候群が全例で発生したが、いずれも重篤な合併症には至らず、対症療法や経過観察で改善したことが報告されている^{8,20,21,22}。本治験で発現した事象は既報と同様の事象であり、塞栓物質の種類に関わらず塞栓後症候群が起こり得ることが示唆されているため、本品特有の事象ではないと考える。また、本治験では全例に追加処置として薬剤投与が実施されたが、経過観察とされた事象も含め全例で回復しており、対症療法、経過観察等で重篤な合併症に至ることは稀であると考え、注意事項等情報及び各学会との協力のもとトレーニングにおいて塞栓後症候群に対する注意等の周知を行う予定である。

また、機器との因果関係が否定できない有害事象 2 例 3 件（出血性肝嚢胞、努力呼吸量減少及び腰部脊柱管狭窄症）について、申請者は以下のとおり説明した。

症例番号 7 の出血性肝嚢胞（発現日 114 日）は TAE 後 3 か月経過後に発生しており、嚢胞ドレナージ後に早期回復した。治験担当医師は、嚢胞出血の可能性がある、原疾患に起因することも否定できないとコメントしていることから、本品を使用した TAE との強い関連性はないものとする。しかしながら、嚢胞性疾患を治療する上で、有害事象が発生した場合に適切な治療が行える医師・施設での使用を関連学会が作成する適正使用指針により周知する予定である。また、努力呼吸量減少及び腰部脊柱管狭窄症はグレード 2^{xii}以下であり、他症例において発生傾向がないことから、本品との関連性は低いと考える。出血性肝嚢胞と同一症例（症例番号 7）に発生した努力呼吸量減少（発現日 168 日）は TAE 後 5 か月以上経過している点からも本品との関連性は低いと考える。症例番号 8 の腰部脊柱管狭窄症（発現日 98 日）は、加齢等による黄色靱帯の肥厚や石灰化により脊柱管が相対的に狭くなる事象であり、本品に起因する可能性は極めて低いと判断した。

総合機構は、本治験において手技に関連する有害事象として全例で塞栓後症候群が発生しているものの、事象の内容及び発生率は既存の塞栓物質と同等であり、本品特有の事象ではないことから臨床上許容可能と考える。また、機器との因果関係が否定できない有害事象についても、発生時期や事象の内容から本品を用いた治療に起因する可能性は低いと考えられること、及び肝機能の悪化が示唆される事象も発生しなかったことから、本治験における本品の安全性は臨床上許容可能と判断した。

3) 長期的な有効性及び安全性について

総合機構は、多発性肝嚢胞は進行性の疾患であることから、本品を用いた治療により症状の改善が一定期間維持される、又は悪化が抑制されることで、本品による治療のメリットが

^{xii} CTCAE 定義により、中等症、最小限/局所的/非侵襲的治療を要する、年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限を要する事象。

示される場合は、本品が治療選択肢の一つになり得ると考える。本フォローアップ研究の最終評価時点（本治験登録患者は TAE 実施後 36 か月 $\pm$ 12 か月、探索的研究登録症例は TAE 実施後任意の期間（平均 1,600.9 日））においては、ベースラインと比較して臨床症状の評価スコアの上昇や QOL 評価スコアの大幅な低下は認められない。一方、前試験の最終評価時点（本治験登録患者は TAE 実施後 6 か月、探索的研究登録症例は TAE 実施後 12 か月）と比較すると、治療効果が減弱している可能性が推察される。以上より、本フォローアップ研究における長期成績を踏まえ、どのような臨床的有用性が示せたかと考えるか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

多発性肝嚢胞患者の肝容積を mild (<1600 mL)、moderate (1600-3200 mL)、severe (>3200 mL) に分けて QOL を調査した報告では、severe で最も QOL が悪く、肝容積が QOL に影響することが示されている²³。本フォローアップ研究に登録された患者の肝容積の中央値は、探索的研究では 6769.0 mL (3706-9915 mL)、本治験では 7047.5 mL (3640-10662 mL) であるため、QOL が悪く重症な患者であると考えられる。また、ADPKD 患者の自然経過での肝容積の増大率は 0.9~3.2%/年と報告されており²⁴、肝容積が経時的に増大することでさらに QOL が悪化していくことが予測される。多発性肝嚢胞患者の QOL を 3 年間にわたり観察した研究では、肝嚢胞の比率が大きい患者で明らかに QOL が悪く、特に肝嚢胞比率が 75% を超えている群では 3 年後の FANLTC 及び FACT-Hep スコアが低下することが示されている³。本フォローアップ研究に登録された患者の肝嚢胞比率は高く（本治験において平均 72.9%、探索的研究の測定データなし）、無治療であればさらに QOL が悪化していくことが予測されるため、肝容積の増大により経時的に QOL が悪化することが明らかな患者に対して、本治療を行うことで長期にわたり QOL を改善又は維持できたことは、患者にとってメリットがあると考ええる。

総合機構は、前試験評価時点から最終評価時点にかけて肝容積がやや増大し、治療効果も減弱の傾向が認められたものの、ベースラインと比較して肝容積は縮小かつ臨床症状は改善しており、無治療の場合には経時的な肝容積の増大、QOL の悪化が文献報告されていることを踏まえると、TAE 後 36 か月の時点でも肝容積の増大を抑制し、安全性上の懸念なく QOL の悪化を抑制できたことは一定の臨床的意義があると考ええる。

以上より、本治験及び本フォローアップ研究の成績から、一定期間の肝容積増大抑制、症状の改善又は悪化の抑制が確認できたこと、及び肝機能への影響を含め安全上の大きな懸念はなかったことから、本品を用いた治療の有用性は期待できると考える。一方、本品の治療による臨床症状の改善が得られない症例が一定数存在すること並びに肝容積縮小及び症状の改善が必ずしも相関しないことを踏まえると、以下の対策が必要であると考ええる。

- 適切な症例選択や症状改善の得られる有効かつ安全な手技を行うために多発性肝嚢胞に対する TAE に関して十分な知識、経験を有する医師により本品が適切に使用されるような方策を検討すること。
- 本品によりメリットが得られる症例に関する情報収集を市販後も継続的に行い、本品を使用する医師や医療機関に情報提供を行うと共に、必要に応じて追加措置を講じていくこと。

したがって、本治験から得られた成績に基づき「(4) 製造販売後の安全対策について」で後述するリスク低減策を講じた上で、本品によるリスク・ベネフィットを確保することは可能と判断した。

(3) 多発性嚢胞腎における本品の有効性及び安全性について

1) 臨床評価報告書による評価の妥当性

総合機構は、多発性嚢胞腎は指定難病であり、患者数も少なく追加の治験実施が実質的に困難であることも踏まえると、前述する臨床研究の成績に基づき、多発性嚢胞腎の嚢胞縮小を目的とした本品による TAE が有効かつ安全に実施できるかについて評価することは可能と判断した。

また、当該成績が現在実施されている本品以外の塞栓物質による成績と乖離がないことが確認できる場合には、以下の理由から、臨床研究の成績及び既存の文献を取りまとめた臨床評価報告書により、多発性嚢胞腎における腎 TAE に対する本品の有効性及び安全性を評価することは受入れ可能と判断した。

- 本邦ガイドラインにおいて、腎 TAE は腫大した腎容積縮小に有効な手段であることが記載されている。また、コイル、エタノール、PVA、NBCA を用いた腎 TAE の報告があり、塞栓物質の種類を問わず嚢胞への栄養血管を塞栓することにより、嚢胞及び腎容積が縮小することが示されている。したがって、塞栓物質の種類によらず、腎 TAE がもたらす多発性嚢胞腎に対する腎容積縮小効果は一定程度確立していると考えること。
- 嚢胞の栄養血管塞栓による嚢胞縮小効果については未評価であるものの、既承認の適応において、本品で腎動脈を塞栓する性能が認められること。

2) 本品による TAE の成績

多発性嚢胞腎に対する本品の有効性及び安全性について、申請者は以下のとおり説明した。

有効性について、文献においてエタノール、マイクロコイル、PVA 等を塞栓物質として多発性嚢胞腎に対する TAE が実施されているが、塞栓物質として本品を使用した TAE においても、既存の塞栓物質と同等の腎縮小効果及び腹囲減少が見込まれる。

また、安全性について記述のなかった 2 報を除いて塞栓後症候群が発現したとの報告がされている。本品を使用した塞栓術においても、塞栓後症候群は発現したものの重症又は医

学的に重大な塞栓後症候群は認めなかった。塞栓後症候群は塞栓物質に関わらず塞栓術を実施する際に通常見られる反応であると考えられ、本品を使用する際のリスクは他の塞栓物質と同等である。また、文献における死亡率は 0.99% (7/706 例) であったが、死亡以外の有害事象を含め、手技又は塞栓物質との因果関係に関する言及はされていなかった。本研究における有害事象についても機器との因果関係は否定されており、本品特有の安全性リスクは認められない。多発性嚢胞腎に対する TAE を受ける患者は人工透析を導入しており、腎機能が低下した状態であることから、様々な合併症を呈することが予想される。したがって、一定程度の有害事象が発現することを想定し、治療体制の整った施設で TAE を実施することで、重症化のリスク低減や事象発生後の安全性を確保するため、本品を使用した TAE 治療を実施する際の施設基準の設定及び注意喚起が必要であると考ええる。

総合機構は、以下のとおり考える。

本研究に登録された症例は、ベースラインの両腎容積が平均 7,770 mL と大きかったが(米国の報告では、女性の正常両腎容積は 308 mL、両腎容積 1,500 mL 以上の患者において、容積は腎機能の低下との相関を示したとされている¹⁷⁾、TAE 実施後 3 か月以降、両腎容積縮小が認められ、12 か月後には両腎容積が約半分まで縮小し、疼痛緩和や腹囲減少が認められた。当該成績は本品以外の塞栓物質による文献報告の成績と比較しても遜色なく、本品による TAE の有効性は一定程度確認されたと考える。安全性に関して、12 か月を通して本品に関連する有害事象は発生せず、塞栓後症候群を含めた手技に関連する有害事象は文献において報告された安全性事象のリスクを上回るものではなく、本品特有の事象は認めなかった。

以上より、現時点では、本品の有効性及び安全性が他の塞栓物質と比べて明らかに劣る傾向は認められていない。しかしながら、本品の使用実績は 3 例と非常に限定的である。他の塞栓物質を用いた TAE の文献報告により、多発性嚢胞腎に対する TAE の治療効果が明らかになっているものの、塞栓物質によって塞栓方法が異なり、得られる効果の程度や安全性が異なる可能性があるため、本品の有効性と安全性を本研究成績から正確に見積もることは難しいと考える。多発性嚢胞腎は指定難病であり、患者数が少なく、追加の臨床試験の実施が困難である状況も鑑み、症例数は限定的であるものの、本研究で臨床上許容可能な成績が確認された本品を多発性嚢胞腎に使用する塞栓物質の選択肢の一つとして適応に含めることは受入れ可能と判断した。ただし、製造販売後も本品の有効性及び安全性について継続的に評価を実施し、必要に応じてリスク低減化や適正使用に関する追加措置を速やかに講ずることが必要と考える。

また、腎 TAE は腎機能廃絶を伴う手技であるため、対象患者は既に透析療法が導入された患者であるが、疾患特有の合併症が多数発生し得ることが想定される。したがって、適切な医師が有効かつ安全な使用方法で使用することが、多発性嚢胞腎に対する本品を用いた TAE の有効性及び安全性を担保する上で重要と考える。

以上より、多発性嚢胞腎に対する本品の臨床成績は限定的であるものの、本研究における本品の腎容積縮小効果及び塞栓に伴う有害事象は本品以外の塞栓物質による文献報告と同程度であったことから、多発性嚢胞腎に使用する塞栓物質の選択肢の一つとしての有効性と安全性を確保することは可能と判断した。

本研究は単施設で実施され、本品の使用実績が限定的であることを踏まえ、製造販売開始後は手技に関するトレーニングを実施しながら慎重に施設を拡大して安全に使用していき、「(4) 製造販売後の安全対策について」で後述する手技に関するトレーニングや適正使用指針を含む製造販売後安全対策の充足性を確認しながら、継続的に評価を実施していくことが必要と考える。

また、本品の適切な対象患者については、注意事項等情報及び適正使用指針において周知徹底することが必要と判断した。

(4) 製造販売後の安全対策について

本品は、本邦の医療環境に新たに導入する多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対する血管塞栓物質の一つである。以上の議論を踏まえ、本品の適正使用（適切な症例選択、有効かつ安全な手技の実施）のために、以下の点が重要と考える。

- ① 多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎の治療に精通し、十分な知識と経験のある医師により、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保可能な対象患者を適切に選択できること。
- ② 本品による TAE に必要な診断が適切に実施でき、有効かつ安全に本品の手技及び術後管理ができる知識、技術及び経験を有すること。
- ③ 製造販売後の治療成績に基づき、関連学会が作成する適正使用指針の見直しや追加の安全対策を速やかに講じること。

①については、表 28 に示す関連学会（日本腎臓学会、日本 IVR 学会、日本透析医学会、日本肝臓学会、多発性嚢胞腎協会）が作成する適正使用指針（案）により、治療対象である多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎、並びに治療方法である TAE の知識、経験が豊富な医師によって使用されることから、専門協議での議論も踏まえて、妥当と判断した。なお、関連学会とも連携の上、多発性肝嚢胞に対する適応については、嚢胞容積や局在の考慮が必要となるため Gigot 分類や自覚症状を踏まえて判断する旨が、多発性嚢胞腎に対する適応については、診療指針に記載のとおり、自覚症状のある人工透析導入後の患者となる旨が適正使用指針に記載される予定である。

②については、申請者が設定する製品トレーニング（表 29）において、適切な治療方法や塞栓後症候群への対応も含めて情報提供される内容となっていることから妥当と判断した。

③については、製造販売後調査等の結果を踏まえ、必要に応じて、関連学会により適正使用指針の見直しが行われ、申請者により、追加の安全対策が行われる予定となっていること

から妥当と判断した。また、これらは本品による有効性及び安全性を確保する上で必要な事項であることから、承認条件として付すこととした。

表 28 適正使用指針（案）の概要

項目	内容
術者要件	以下の条件をいずれも満たすこと。 1) IVR 専門医あるいはこれに準ずる経験を有する医師であること。 2) 嚢胞性疾患に対する動脈塞栓術（TAE）の経験を有する医師が施行するか、嚢胞性疾患に対する動脈塞栓術（TAE）を経験していない医師が施行する場合は必ず経験を有する医師の立ち合いの下で行うこと。 3) 使用するマイクロスフィアについての研修プログラムを受講していること。 4) 嚢胞性疾患に対する血管塞栓用マイクロスフィアの適正使用の研修プログラムを受講していること。
施設要件	対象となる疾患の治療に十分な経験を有する日本腎臓学会専門医、日本肝臓学会専門医あるいはそれに準じる医師¹で嚢胞性疾患の血管塞栓用マイクロスフィアの適正使用に係る講習を受講した医師、あるいは多発性嚢胞腎協会認定医と連携し、肝 TAE、腎 TAE の適応判断、術後の管理を行える施設。
実施要件	1) 適応 ※ADPKD の腎嚢胞に対する腎 TAE ① CT、MRI あるいは超音波検査にて ADPKD と診断され、これに起因する腹部膨満・圧迫症状、日常生活に影響を及ぼす行動制限、摂食障害、血尿などの自覚症状がある患者に対して行う。 ② 人工透析導入後で尿量 500 mL 以下である患者を基本とするが、著しい腎腫大があり、腎 TAE によって腎容積縮小による症状改善が、術後の腎機能廃絶あるいは尿量減少よりもメリットが高い場合には施行が許容される。 ③ 以下の患者には施行しない ・活動性の腎嚢胞感染がある患者。 ※ADPKD の肝嚢胞および ADPLD に対する肝 TAE ① CT、MRI あるいは超音波検査にて Gigot の重症度分類による II あるいは III 型の多発性肝嚢胞と診断され、これに起因する腹部膨満・圧迫症状、日常生活に影響を及ぼす行動制限、摂食障害、血尿などの自覚症状がある患者に対して行う。 ② 以下の患者には施行しない ・活動性の肝嚢胞感染がある患者。 ・門脈本幹が完全閉塞している患者。 ・難治性胸水・腹水のある患者。 ・総ビリルビン 3mg/dL 以上の患者。 2) 注意事項 1. 血管塞栓用マイクロスフィア注入後の再灌流現象の予防を目的として、金属コイルを併用しても良い。 2. 肝 TAE においては肝動脈と肝静脈の間、腎 TAE においては腎動脈と腎静脈の間に短絡を有する場合は、血管塞栓用マイクロスフィアを注入しない、あるいは、短絡を閉塞後に血管塞栓用マイクロスフィアの注入を行う。

¹ 日本腎臓学会専門医試験あるいは日本肝臓学会専門医試験の受験資格を満たす経験を有する医師

表 29 トレーニングの概要

内容
1. エンボスフィア調製方法・調整に係る注意事項
2. エンボスフィアによる治療方法・治療上の注意点（手技上のチップス含む）
3. 適正使用指針の周知
4. 添付文書の周知
5. 治験時の有害事象と有害事象に対する治療の周知
6. 治験時の塞栓後症候群に対する治療
7. 塞栓手技前の塞栓後症候群に対する予防措置

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

製造販売後の使用実態下におけるエンボスフィアの安全性及び有効性を確認するために、本品に予定される製造販売後調査の概要を表 30 に示す。

表 30 製造販売後調査の計画

調査目的	エンボスフィア使用時の安全性及び有効性に関する情報、その他適正使用に関する情報を把握する。
調査対象症例	多発性肝嚢胞を有する患者、多発性嚢胞腎を有する患者
調査期間	4 年 6 か月（販売準備期間：9 か月、登録期間：24 か月、追跡期間：12 か月、調査票回収：3 か月、データ固定：2 か月、解析期間：4 か月）
目標症例数	45 例（最低症例数：多発性肝嚢胞 24 例、多発性嚢胞腎 13 例）
調査方法	全例調査方式
調査項目	手技後、6 か月後、12 か月後における以下の項目 【有効性】容積、臨床症状（腹部膨満感、摂食障害）の変化 【安全性】評価期間を通じた不具合、有害事象の発現状況

製造販売後調査実施計画の調査対象症例数の妥当性に関する申請者の説明は以下のとおりである。

多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎は症例数が限られた希少な疾患であるため、本邦で収集可能な症例数も踏まえて検討した。多発性肝嚢胞の治療においては、本治験を踏まえて安全性に関する大きな懸念はないものの、達成目標を満たすことができなかったため、有効性評価を目的として本治験と同程度の 24 例を最低症例数とする。また、多発性嚢胞腎の治療における有効性評価を目的とし、文献及び本研究の成績から、腎容積縮小の閾値 ■■■、期待値 ■■■、片側有意水準 2.5%、検出力 80%とし、最低症例数は 13 例と算出した。さらに、脱落も考慮し、目標症例数を 45 例と設定した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、前述のとおり、本治験及び臨床研究の成績により本品の一定の有効性が確認されたと考える。一方で、現時点では多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対する本品を用いた

臨床成績は限定的である。

多発性肝嚢胞に対する肝 TAE においては、本治験では肝容積縮小と臨床症状の改善が相関しない症例も存在し、治療効果が得られた症例でも患者ごとに得られる効果や程度が大きく異なることが想定され、本品の治療効果が得られない症例も一定数存在した。さらに、TAE に伴う肝機能低下や合併症も想定されることから、製造販売後調査において引き続き本品の有効性及び安全性を確認し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると考える。また、多発性嚢胞腎に対する腎 TAE においては、市販前の本品の成績は非常に限定されていたことから、(3) 2) において前述したとおり、製造販売後調査において製造販売後安全対策の充足性を確認しながら継続的に有効性及び安全性を評価し、本品の適正使用指針の見直しや追加のリスク低減措置を検討することが重要と考える。

症例数については、本邦における多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎の症例数が限られていることから、実施可能性、本治験や本研究の症例数、成績等を踏まえて症例数を設定する方針は致し方ないとする。

調査方法については、本品による TAE が有効な症例の条件は現時点で完全に明確ではなく、適正使用指針を遵守し市販後のデータを収集しながら引き続き検討していく必要があることから、対象疾患の症例数が限られていることも踏まえ、本品を使用した全症例の情報を一定症例数に達するまで収集する全例調査の方針とすることが妥当と判断した。

追跡期間については、長期的な治療効果の維持及び安全性の確認のため、1 年間とすることが妥当と判断した。

調査項目については、前述のとおり、多発性肝嚢胞においては、容積の縮小及び臨床症状の改善は必ずしも相関しないとの報告はあるものの、本品による直接的な効果（容積の縮小）及び治療目的（臨床症状の改善）を踏まえ、これらを調査項目として設定することは妥当と判断した。

以上より、総合機構は、申請者が計画する製造販売後調査案は適切と判断し、これを承認条件として付すこととした。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、へ項の<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

＜GCP実地調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本申請は、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎を有する患者に対する TAE の適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。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について、(2) 製造販売後の安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

多発性肝嚢胞に対する本品の有効性及び安全性の評価を目的に実施された医師主導治験において、主要評価項目である「TAE 実施後 6 か月時点の肝容積の縮小率が 5%以上」及び「TAE 実施後 6 か月時点の腹部膨満感の変化がやや改善以上」の両方を満たす Responder^{xiii} 割合は 23.1% (6/26 例、95%信頼区間 9.0-43.6%) であり、信頼区間の下限値は達成目標 (20%) を達成しなかった。肝容積と臨床症状は必ずしも相関しないとの報告もあるなか、本治験の対象は肝容積及び症状も重い患者が組み込まれたため、両方を満たした場合に Responder として評価すること^{xiii}に限界があったことが、主要評価項目未達成の要因として考えられた。個別症例毎の画像評価等から、本品を用いた TAE の塞栓効果とそれに付随する臨床症状の改善や悪化抑制が確認されたことから、多発性肝嚢胞における本品を用いた治療には一定の有効性があると考ええる。また、全例で発生した塞栓後症候群は、血管塞栓療法に既知の事象で回復していること、及びその他の機器との因果関係が否定できない有害事象については、発生時期やその内容から本品を用いた治療に起因する可能性は低いと判断できることから、本品の安全性は臨床上許容可能と判断した。さらに、長期フォローアップ研究においても、肝容積縮小率、腹部膨満感の改善等が手技後 3 年時点においても維持されており、追加の安全性リスクも認められなかったことから、本品の治療の有用性はあり、本品を多発性肝嚢胞の治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

^{xiii} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：44 頁参照）

多発性嚢胞腎に対する本品の有効性及び安全性の評価を目的に実施された臨床研究において、全例（3 例）で腎容積縮小及び臨床症状（腹部膨満感、疼痛）の改善が確認された。当該成績は本品以外の塞栓物質による文献報告の成績と比較しても遜色ないため、本品による TAE の有効性は一定程度確認されたと考える。また、全例で塞栓後症候群が発生したが、本品特有の安全性事象は認められなかったため、臨床上許容可能と判断した。以上より、本品を多発性嚢胞腎に使用する塞栓物質の選択肢の一つとしての有効性と安全性を確保することは可能と判断した。

(2) 製造販売後の安全対策について

本品は、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎に対して、コイルと同じ臨床的位置付けで本邦に導入される血管塞栓物質の選択肢の一つである。本品の適正使用（適切な症例選択、有効かつ安全な手技の実施）のためには、多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎の治療に精通し、十分な知識と経験のある医師及び医療チームが、トレーニング等により本品の手技に関して必要な知識・技術を習得した上で、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保可能な対象患者を適切に選択し、使用することが重要であることから、これを承認条件 1 (1) 及び (2) として付すことが妥当と判断した。

また、製造販売後調査において、継続的に本品の有効性及び安全性を評価していくことに加えて、本品の適正使用の方策について検討を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずることが重要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は 4 年 6 か月（販売準備期間：9 か月、登録期間：24 か月、追跡期間：12 か月、調査票回収：3 か月、データ固定：2 か月、解析期間：4 か月）とすることが妥当と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で、次の承認条件を付したうえで、承認して差し支えないと判断した。本申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<使用目的>

以下のいずれかを有する患者に対する動脈塞栓療法

- (1) 多血性腫瘍
- (2) 動静脈奇形
- (3) 多発性肝嚢胞
- (4) 多発性嚢胞腎

<承認条件>

1. 全対象患者への治療

- (1) 動脈塞栓術及び対象疾患に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
- (2) (1)に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

2. 多発性肝嚢胞及び多発性嚢胞腎患者への治療

一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

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と考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は4年6か月とすることが妥当と判断した。

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。

以上

引用文献

- ¹ 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンク構築」班, 多発性肝嚢胞診療ガイドライン, 2013 年 3 月
- ² 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 難治性腎障害に関する調査研究班/診療ガイドライン作成分科会, エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2020, 2020 年 8 月
- ³ Muto S, et al. The relationship between liver cyst volume and QOL in Japanese ADPKD patients. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(4):314-22.
- ⁴ Mendelssohn DC, et al. Management of end-stage autosomal dominant polycystic kidney disease with hemodialysis and transplantation. *Clin Nephrol*. 1988;30(6):315-9.
- ⁵ Ubara Y, et al. Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(3):571-9.
- ⁶ Ubara Y, et al. Intravascular embolization therapy in a patient with an enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):733-8.
- ⁷ Ubara Y. New therapeutic option for autosomal dominant polycystic kidney disease patients with enlarged kidney and liver. *Ther Apher Dial*. 2006;10(4):333-41.
- ⁸ Takei R, et al. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):744-52.
- ⁹ Hoshino J, et al. Intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(6):937-44.
- ¹⁰ Cornelis F, et al. Embolization of polycystic kidneys as an alternative to nephrectomy before renal transplantation: a pilot study. *Am J Transplant*. 2010;10(10):2363-9.
- ¹¹ Morishita H, et al. Use of N-butyl-2-cyanoacrylate for transcatheter arterial embolization of renal arteries in patients with polycystic kidney disease. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(11):1631-3
- ¹² Sakuhara Y, et al. Transcatheter arterial embolization with absolute ethanol injection for enlarged polycystic kidneys after failed metallic coil embolization. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2008;19(2 Pt 1):267-71.
- ¹³ Rim H, et al. Transcatheter arterial embolization using ethanol in a dialysis patient for contracting enlarged polycystic kidneys. *Korean J Radiol*. 2010;11(5):574-8.
- ¹⁴ Sakuhara Y, et al. Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol Injection in Symptomatic Patients with Enlarged Polycystic Kidneys. *Radiology*. 2015;277(1):277-85.
- ¹⁵ van Keimpema L, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1661-8.
- ¹⁶ 小川光一ら. 本邦における多発肝嚢胞症のアンケート調査. *肝臓*. 52 (11) . 709-715. 2011
- ¹⁷ 厚生労働省進行性腎障害調査研究班, 多発性嚢胞腎診療指針, 2010 年 8 月
- ¹⁸ Neijenhuis MK, et al. Development and Validation of a Disease-Specific Questionnaire to Assess Patient-Reported Symptoms in Polycystic Liver Disease. *Hepatology*. 2016;64(1):151-60.
- ¹⁹ Brown DB, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(3):287-94.
- ²⁰ Zhang JL, et al. Transarterial Embolization for Treatment of Symptomatic Polycystic Liver Disease: More than 2-year Follow-up. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(16):1938-44.
- ²¹ Yan JY, et al. Transarterial embolisation with bleomycin and N-butyl-2-cyanoacrylate -Lipiodol mixture for symptomatic polycystic liver disease: preliminary experience. *Clin Radiol*. 2019;74(12):975.e11-.e16
- ²² Park HC, et al. Transcatheter arterial embolization therapy for a massive polycystic liver in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *J Korean Med Sci*. 2009;24(1):57-61.
- ²³ Neijenhuis MK, et al. Impact of liver volume on polycystic liver disease-related symptoms and quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(1):81-8.
- ²⁴ Drenth JP, et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology*. 2010;52(6):2223-30.

1 審査報告書の訂正

2

3

変更箇所：太字

訂正前		訂正後
2 ページ、 27 行目	の両方を満たす割合は	の両方を満たす <u>症例</u> （以下「 <u>Responder</u> 」という。）割合は
3 ページ、 6-7 行目	<u>複合エンドポイントによる評価</u> に限界があった	<u>両方を満たした場合に Responder と</u> して評価することに限界があった
14 ページ、 表 4、 主要評価項目	以下より構成される複合エンドポイント	以下の両方を満たす <u>Responder 割合</u>
14 ページ、 11-12 行目	<u>から構成される複合エンドポイント</u> が設定された。	の両方を満たす <u>症例</u> （以下「 <u>Responder</u> 」という。） <u>割合</u> が設定された。
14 ページ、 12-13 行目	主要評価項目の達成目標は、 <u>両方を満たす被験者</u> （以下「 <u>Responder</u> 」という。）の割合の	主要評価項目の達成目標は、 <u>Responder 割合</u> の
23 ページ、 3 行目	38.2%～53.4%	38.8%～53.4%
27 ページ、 9-10 行目	<u>複合エンドポイント</u>	<u>Responder 割合</u>
27 ページ、 12-13 行目	<u>複合エンドポイント</u>	<u>Responder 割合</u>
27 ページ、 26-27 行目	<u>主要評価項目に臨床症状の改善と肝容積の縮小から構成される複合エンドポイント</u> を設定したこと	臨床症状の改善と肝容積の縮小から構成される <u>主要評価項目</u> を設定したこと
28 ページ、 9 行目	<u>主要評価項目である複合エンドポイントが未達となった症例</u>	<u>Responder に該当しなかった症例</u>
40 ページ、 20 行目	の両方を満たす割合は	の両方を満たす <u>Responder 割合</u> は
40 ページ、 23-24 行目	<u>複合エンドポイントによる評価</u> に限界があった	<u>両方を満たした場合に Responder と</u> して評価することに限界があった

4

5 なお、訂正による審査結果の変更はない。