

再審査報告書

平成 24 年 5 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

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補綴材
販 売 名	ジェルパート
申 請 者 名	日本化薬株式会社 (再審査申請時はアステラス製薬株式会社)
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法
承 認 年 月 日 承認事項一部変更等 年 月 日	平成 17 年 1 月 24 日 (再審査期間終了後) 平成 20 年 6 月 23 日 製造所の変更 平成 23 年 3 月 4 日 申請書の記載の整備等
再 審 査 期 間	3 年

1. 製造販売後調査全般

ジェルパート（以下「本機器」という。）は、ウシ由来のゼラチンを加工した多孔性ゼラチン粒（1mm 粒、2mm 粒）であり、肝動脈塞栓療法（TAE）において塞栓物質として使用される。本機器は、カテーテルを通じて肝動脈内に注入され、血管内腔を物理的に塞栓する。

本機器の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、中央登録方式にて平成 17 年 1 月 24 日から平成 20 年 1 月 23 日まで実施し、全国 89 施設から 627 例（調査予定症例数 500 例）が登録された（なお、本機器は承認後の平成 18 年 8 月から発売されたため、実質的に使用成績調査は平成 18 年 9 月 1 日から実施された）。1 症例あたりの観察期間は本機器使用日から 4 週間とされた。製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

（1）安全性

①患者背景

登録された 627 例のうち、調査票が回収できなかった 8 例を除いた 619 例を調査票収集例とした。調査票収集例から登録期間外症例 2 例及び本機器の再使用症例 15 例（計 17 症例）を除いた 602 例が安全性解析対象症例とされた。なお、安全性解析除外症例 17 例のうち 4 例（23. 53%）に 6 件の副作用が認められた。発現した副作用は発熱 2 件、食欲不振、白血球減少症、血中ビリルビン増加、白血球数減少の各 1 件であった。これらのうち白血球減少症は重篤（転帰は回復）であった。

安全性評価対象の男女別は、男性 417 例、女性 185 例であり、年齢別では、80 歳未満が 508 例、80 歳以上が 94 例であった。使用成績調査において使用された規格は 1mm 規格 395 例、2mm 規格 203 例（両規格使用 4 例）であり、使用量としては両規格とも 20～40mg の使用例数が最も多かった。安全性評価対象の全てが肝細胞癌であり、肝癌のステージではステージ I 109 例、II 245 例、III 154 例、IV-A 79 例、IV-B 14 例、判定不能 1 例であった。併用薬剤については、造影剤のみが使用された症例は 5 例、造影剤以外の薬剤が使用された症例は 597 例であり、そのうち抗癌剤が使用されたのは 578 例であった。

②不具合発現状況

使用成績調査における本機器の不具合については治験時と同様に塞栓後の健康被害として有害事象・副作用について調査がなされた。発現した事象が塞栓療法との関連性が否定されない事象は副作用として集計した。有害事象・副作用の集計にあたっては、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 10. 1 を用いた。

使用成績調査において、安全性解析対象症例 602 例中 209 例（34. 7%）に 540 件の副作用が認められた。なお、承認時の治験における副作用発現症例率は 98. 41%（62 例/63 例）であった。使用成績調査で発現した主な副作用を器官別大分類（SOC）別にみると、臨床検査 122 例が最も多く、次いで全身障害および投与局所様態 98 例、胃腸障害 63 例、肝胆道系障害 24 例、代謝および栄養障害 17 例であった。発現した主な副作用を基本語（PT）別にみると、代謝および栄養障害では低アルブミン血症 1. 3%（8 件/602 例、以下件数のみ記載）、胃腸障害では腹痛 5. 7%（34 件）、悪心 3. 2%（19 件）、肝胆道系障害では肝障害 1. 5%（9 件）、肝機能異常 1. 3%（8 件）、全身障害および投与局所様態では発熱 15. 8%（95 件）、臨床検査ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 14. 3%（86 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 14. 0%（84 件）、血中ビリルビン増加 5. 2%（31 件）、白血球数増加 1. 8%（11 件）、血小板数減少 1. 5%（9 件）、赤血球数減少 1. 0%（6 件）等であった。肝機能障害の有無における副作用発現症例率は、肝機能障害ありで 35. 3%（193 例/547 例）及び肝機能障害なしで 29. 1%（16 例/55 例）、腎機能障害の有無における副作用発現症例率は、腎機能障害ありで 34. 4%（11 例/32 例）及び腎

機能障害なしで 34.7% (198 例/570 例) であり、肝機能障害及び腎機能障害の有無において副作用発現症例率に有意差はみられなかった。また、本機器の規格別の副作用発現症例率は、1mm 規格のみ 34.2% (135 例/395 例)、2mm 規格のみ 35.0% (71 例/203 例)、両規格使用例 75.0% (3 例/4 例) であり、有意差はみられなかった。

重篤な副作用は 52 件発現した。主な重篤副作用は AST 増加 11 件、ALT 増加 8 件、発熱 5 件、腹痛 4 件、肝膿瘍、肝機能異常、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 各 3 件、血中アルカリホスファターゼ増加 2 件等であり、これらは添付文書の「不具合・有害事象」の項に既に記載されている。重篤な副作用のうち添付文書に記載のない副作用は、偽膜性大腸炎、汎血球減少症、黄疸、腎不全であり (各 1 件)、現時点では添付文書への記載は行わず引き続き情報収集に努めると申請者は説明している。また、重篤な有害事象として 52 件の重篤副作用の他に、気管支拡張症、化膿性胆管炎、胃静脈瘤出血各 1 件の 3 件が認められた。

使用成績調査における死亡例は副作用による死亡例 2 例を含めて 12 例であった。このうち原疾患である肝細胞癌が死因とされた症例は 12 例中 11 例 (うち 1 例は副作用も死因として否定できないと判定された症例) で、この 11 例の肝癌のステージはⅣ-A 5 例、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ各 2 例であった。死亡症例の 2 例は副作用発現症例であり、1 例は肝腫瘍の腹腔内破裂に伴う止血目的で本機器が使用され (適応外症例)、翌日に肝機能異常が発現し 21 日後に死亡した事例である。当該事例では、本機器と死因との関連性は否定できないが腫瘍の腹腔内破裂による影響も否定できないとされた。他の 1 例は、本機器を用いた塞栓療法施行後 7 日後に低血圧、腎不全が発現し 2 日後に死亡した事例である。当該事例は慢性腎不全を有する患者であり、本機器の死因との因果関係は否定できないが、抗癌剤の影響も否定できないと判断された。

③重点調査項目

本機器は多孔性ゼラチン粒であり、ゼラチンはアナフィラキシーショック等の原因物質となり得ること、及び承認時の非臨床試験の抗原性試験においてアナフィラキシー様症状が認められていることから、「アレルギー関連の有害事象」を重点調査項目として設定して使用成績調査を行った。その結果、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なかった。

機構は、アナフィラキシーに関する不具合に関して再審査期間中の自発報告及び再審査期間後の発現状況について説明を求めた。

申請者は、再審査期間中の不具合報告 (自発報告) 1 件において、本機器使用直後に「呼吸苦、気分不快、血圧上昇」が発現したためアナフィラキシー様反応と判断した事例があった。本例では本機器、肝動注用シスプラチン (3 回目の投与)、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル製剤、及び造影剤が使用され、症状の発現日に回復した。その 2 ヶ月後に原疾患 (肝細胞癌) により死亡となった。アナフィラキシー様反応については、併用された薬剤との関連も考えられるが本機器の因果関係は否定できないと考えており、死因については本機器との因果関係はないと考える。また、再審査期間後にはアナフィラキシーショックについて 2 件の不具合報告を行った。1 件目は併用された動注用シスプラチン製剤、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル製剤が主な原因と考えられ本機器の因果関係は多分なしと考える (転帰は回復)。2 件目は現在調査中のため詳細は不明である。なお、本機器は海外で販売されておらず海外からの情報は無い。アナフィラキシーについては、現行の添付文書の警告欄等においてゼラチンによるショック等の注意喚起を行っていることから、現時点では新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

機構は、添付文書において併用注意とされている抗癌剤、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル製剤の併用時における副作用の発現状況について説明を求めた。

申請者は、抗癌剤併用時の副作用発現率等について、エピルビシン塩酸塩製剤 29.2% (123 例/421

例（副作用発現症例数/抗癌剤使用症例数、以下同）、動注用シスプラチン製剤 49.6%（58 例/117 例）、マイトマイシン C 製剤 29.2%（28 例/96 例）、ドキソルビシン塩酸塩製剤 42.9%（18 例/42 例）等であった。発現した主な副作用は、AST 増加、ALT 増加、発熱等であった。また、ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル製剤の併用時における副作用発現率は 46.8%（109 例/233 例）であり、主な副作用は発熱、AST 増加、ALT 増加等であった。動注用シスプラチン製剤、ドキソルビシン塩酸塩製剤及びヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル製剤等の併用時において副作用発現率が高い傾向にあるが、添付文書にはこれらの薬剤について併用注意の記載があり現時点では新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

機構は、承認時に懸念された本機器の他臓器への流入に関して、使用成績調査及び自発報告における有害事象の発現について説明を求めた。

申請者は、本機器が他の臓器へ流入したことを明確に医師から指摘された症例はなかったが、流入が疑われた事例 6 件について不具合報告を行った（再審査期間中 1 件（自発報告）、再審査期間後 5 件）。その内容は「横隔膜損傷」（因果関係：多分あり。転帰：未回復。以下同）、「閃輝暗点、飛蚊症様症状、視覚異常、てんかん様全身けいれん発作」（否定できない。回復）、「出血性胃潰瘍」（多分あり。軽快）、「急性胆嚢炎」（否定できない。軽快）、「皮膚壊死」（否定できない。回復）、「脊椎梗塞（適応外使用例）」（多分あり。未回復）の各 1 件である。本機器の他臓器への流入については、添付文書の警告欄、重要な基本的注意の項に記載を行っていることから、現時点では新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

アナフィラキシー及び他臓器への流入に関連する不具合・有害事象については使用成績調査ではみられなかったが、自発報告により再審査期間後にも関連する不具合報告が行われている。従って、アナフィラキシー、他の臓器への流入に関する不具合・有害事象、及び現時点で添付文書への反映がなされていない他の不具合・有害事象等については、引き続き慎重に情報収集を行い、これらの情報を集積して適宜添付文書への反映を検討することが必要と機構は考えたため、申請者に対してその旨を指摘し、申請者から了解したとの回答を得た。また、機構は、使用成績調査における安全性及び有効性に関する成績を適切に添付文書に記載して医療現場へ情報提供することを指摘し、申請者から了解したとの回答を得た。

（２）有効性

有効性解析対象例は、安全性解析対象例と同じく 602 例とされた。有効性は塞栓性、再疎通性、直接治療効果度（腫瘍壊死効果）、操作性について評価が行われた。

塞栓性は、有効性解析対象症例中 68 例の造影未実施等による塞栓性不明・未記載症例を除く 534 例で評価された。その結果、98.3%（525 例/534 例）で塞栓性が認められた。なお、治験時に塞栓性を認めると判定された症例率は 100%（63/63 例）であった。

再疎通性は、有効性解析対象症例中 567 例の造影未実施等による再疎通性不明・未記載を除く 35 例で評価された。この 35 例のうち再疎通を期待して本材が使用された症例において 90.6%（29 例/32 例）で再疎通性が認められ、治験時に期待通りに再疎通が認められた症例率 81.3%（13 例/16 例）とほぼ同等であった。また、再疎通を期待せずに長期間塞栓することを目的に本機器が使用された 3 例全例で再疎通が認められなかった。なお、治験時に目的通りに長期塞栓が認められた症例率は 75.0%（3 例/4 例）であった。

直接治療効果度は、本機器注入前、4 週後の CT、MRI 等造影検査を施行した症例を対象として、「肝細胞癌直接効果判定基準 [2004 年改定版]（日本肝癌研究会編）」を参考に作成した「直接治療効果度」（表 1）に基づいて評価された。直接治療効果度の TE3、TE4 を有効例とした有効率を算出し、有効性の検討を行った。

表 1 直接治療効果度

直接治療効果度	腫瘍壊死、腫瘍縮小の状況
TE4	腫瘍壊死効果 100%または腫瘍縮小率 100%
TE3	腫瘍壊死効果 50%以上 100%未満または腫瘍縮小率 50%以上 100%未満
TE2	TE3 および TE1 以外の効果
TE1	壊死効果にかかわらず、腫瘍が 25%増大
判定不能	本材注入前、4 週後の CT、MRI 等造影検査を未実施の症例

* 有効率 = (TE4+TE3) / (TE4+TE3+TE2+TE1) × 100

有効性解析対象症例中 232 例の造影未実施等による直接治療効果度不明・未記載症例、8 例の判定不能例を除く 362 例で評価された。この 362 例中 354 例に抗癌剤（エピルビン塩酸塩製剤、動注用シスプラチン製剤、マイトマイシン C 製剤、ドキソルビン塩酸塩製剤等）が使用されており、直接治療効果度は TE4 100 例、TE3 160 例、TE2 86 例、TE1 16 例であり、有効率は 71.8% (260/362 例) であった。なお、治験時の腫瘍壊死効果については「肝細胞癌直接効果判定基準（1994 年版）」で評価され、56.5% (35/62 例) に腫瘍の 50%以上の壊死が認められた。

操作性は、有効性解析対象症例全例で評価され、「非常に取り扱いやすい」26.1% (157 例/602 例)、「取り扱いやすい」71.3% (429 例/602 例)、「取り扱い難い」2.7% (16 例/602 例)、「非常に取り扱い難い」0 例であった。なお、治験時に「非常に取り扱いやすい」と評価された症例は 41.3% (26 例/63 例)、「取り扱いやすい」と評価された症例率は 58.7% (37 例/63 例) であった。

本機器の規格別の有効性について直接治療効果で検討した結果、有効率は 1mm 規格のみ使用例 75.6% (195 例/258 例)、2mm 規格のみ使用例 61.8% (63 例/102 例)、両規格使用例 100.0% (2 例/2 例) であり、有意差は認められなかった。また併用薬剤について直接治療効果で検討した結果、有効率は抗癌剤併用時 71.8% (254 例/354 例)、抗癌剤併用なしでは 75.0% (6 例/8 例) であり、有効率に有意差は認められなかった。

機構は、有効性について現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3) 特別な背景を有する患者

安全性評価対象例において 65 歳以上の症例は 484 例収集され、35.5% (172 例/484 例) に副作用が認められたが、65 歳未満の症例 (118 例) における副作用の発現率 31.4% (37 例/118 例) との間に有意差は認められなかった。また、80 歳以上の高齢者は 94 例が収集され、42.6% (40 例/94 例) に副作用が認められたが、80 歳未満の症例 (508 例) における副作用発現率 33.3% (169 例/508 例) との間に有意差は認められなかった。

死亡例は 80 歳以上の症例で 3 例、80 歳未満の症例で 9 例であった。重篤な副作用は、80 歳以上の症例で 8 件 (ALT 増加 3 件、AST 増加 3 件、低血圧 1 件、腎不全 1 件)、80 歳未満の症例で 44 件 (ALT 増加 5 件、AST 増加 8 件、発熱 5 件、腹痛 4 件、肝膿瘍 3 件、肝機能異常 3 件等) であった。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

再審査期間中に重篤な不具合についての不具合報告は 52 件（使用成績調査 27 症例、自発報告 24 例、他製品の使用成績調査症例 1 例）報告された。主な不具合は AST 増加 16 件、ALT 増加 10 件、肝膿瘍 12 件、発熱 5 件、腹痛 4 件等であった。転帰が死亡であった不具合報告は 10 件（使用成績調査 5 症例、自発報告 5 例）であり、その内容は「低血圧、腎不全」（使用成績調査。未知。死因と本機器の因果関係：否定できないが慢性腎不全を有する患者であり患者素因の影響あり。（以下同））、「肝内胆汁性膿瘍、閉塞性化膿性胆管炎」（自発報告。未知。否定できないが原疾患の進行による可能性も否定できない。）、「汎血球減少症、肝機能異常」（使用成績調査。未知。原疾患による死亡。）、「呼吸苦、気分不快、血圧上昇」（自発報告。未知。原疾患による死亡。）、「肝機能異常（適応外使用症例）」（使用成績調査。既知。否定できないが腫瘍の腹腔内破裂による影響も否定できない。）、「肝不全」（自発報告。未知。否定できないが原疾患の悪化による影響あり。）、「AST 増加」（使用成績調査。既知。原疾患による死亡。）、「腹痛」（使用成績調査。既知。原疾患による死亡。）、「突然死」（自発報告。未知。不明。）、「成人呼吸促迫症候群」（自発報告。未知。否定できないが間質性肺炎の既往があり患者素因の影響あり。）の各 1 件であった。これらの不具合のうち、「肝膿瘍」は再審査期間中に添付文書の「4. 不具合・有害事象」の項の「重大な有害事象」へ追記されたが、その他の不具合については現段階では対応せず今後情報収集に努めると説明している。

再審査期間後（平成 24 年 3 月 31 日まで）においても重篤な不具合についての不具合報告は 50 件以上報告されており、主な不具合は、AST 増加 23 件（既知）、ALT 増加 20 件（既知）、肝膿瘍 13 件（既知）、肝梗塞 8 件（未知）、胆汁性膿瘍 5 件（既知）、血小板減少 5 件（既知）、胆管狭窄 3 件（未知）、胆管炎 3 件（未知）、アナフィラキシーショック 2 件（既知）等であった。転帰が死亡であった国内の不具合報告は 12 件であり、「肝膿瘍」3 件（既知。死因と本機器の因果関係：原疾患による死亡 1 件、誤嚥性肺炎による呼吸不全 1 件、不明 1 件。（以下同））及び「低ナトリウム血症」（既知。原疾患による。）、「肝不全、黄疸」（未知。原疾患による。）、「肝機能障害、腹水」（未知。原疾患による。）、「腫瘍崩壊症候群、出血、肝不全」（未知。原疾患及び腫瘍崩壊症候群による。）、「難治性皮膚潰瘍」（未知。原疾患による。）、「肝門部胆管狭窄、胆管炎、黄疸」（未知。不明。）、「敗血症」（未知。否定できない。）、「肝門部胆管狭窄、肝膿瘍の疑い」（未知。否定できない。）、「ガス産生肝膿瘍」（既知。否定できない。）各 1 件であった。これらの不具合に関して、「胆管狭窄」、「胆管炎」等の肝胆道系障害及び「腫瘍崩壊症候群」については再審査期間後に添付文書の「重要な基本的注意」の項に追記されている。肝梗塞等その他の不具合については、原疾患や併用療法の影響等も考えられることから現段階では対応せず今後情報収集に努めると説明している。なお、本機器に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

（安全性に関する検討は 2. 使用成績調査の概要（1）安全性の項を参照）

5. 研究報告

本機器について、承認後から再審査期間後現時点までに厚生労働省に報告した研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本機器は海外では販売されていない。承認後から再審査期間後現時点までに本邦において回収、出荷停止等の措置はなかった。

総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。