

再審査報告書

平成 30 年 4 月 18 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用補綴材
販 売 名	セレスキュー
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	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。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 22 日
再 審 査 期 間	承認日より 3 年

1. 製造販売後調査全般

「セレスキュー」（以下「本品」という。）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ゼラチンを原材料とした血管内塞栓材である。本品は承認から約8か月後の平成25年11月28日に発売された。

本品の使用成績調査は、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、全国16施設において連続調査方式により平成25年12月2日から平成27年4月30日までの1年5か月間で実施され、経カテーテル的止血術に本品を使用した140例が登録された。症例毎の観察期間は4週間とされた。

2. 使用成績調査の概要

（1）患者背景

調査期間中に16施設において、経カテーテル的止血術にて本品を使用した140例が登録された。安全性評価の対象は140例、有効性については23例（本品の使用目的、効能又は効果以外に使用された症例13例、複数の有効性評価の記載がある症例5例、有効性が判定不能とされた症例5例）が除外され、117例が評価対象とされた(図1)。なお、本品の使用目的、効能又は効果以外の使用としては、腫瘍の術前の出血予防目的や、腫瘍の動脈塞栓術等が含まれる。患者背景を表1、治療詳細を表2に示す。

図1. 症例の構成

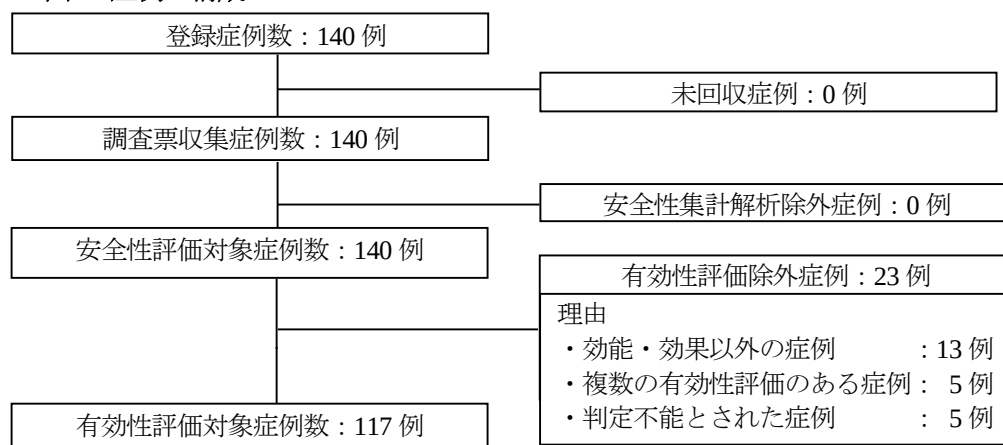


表1. 患者背景

		症例数	割合(%), 平均±S.D.
年齢：平均±S.D.			57.3±21.7 最大値：93 最小値：0
性別	男性	70	50.0%
	女性	70	50.0%
既往歴	あり	54	38.6%
	なし	68	48.6%
	不明	18	12.9%
合併症	あり	75	53.6%
	なし	63	45.0%
	不明	2	1.4%
アレルギー素因	あり	10	7.1%
	なし	113	80.7%
	不明	17	12.1%

医薬品副作用歴	あり	3	2.1%
	なし	113	80.7%
	不明	24	17.1%

表 2. 治療詳細

	症例数
原疾患	鼻出血
	大量喀血
	胸部出血
	腹部実質臓器損傷に伴う出血
	腹腔内出血
	後腹膜・腹壁出血
	上部消化管出血
	骨盤部出血
	腎出血
	腸管・腸間膜出血
	産科出血
	四肢動脈出血
	その他
	不明・未記載 ¹
細断方法	カッティング法
	ポンピング法
	カッティング法 + ポンピング法
	不明・未記載
細断サイズ	最小値～1mm 角未満
	1～2mm 角
	2～3mm 角
	その他
	不明・未記載
本品総使用量	最小値～約 0.25 枚 ² 以下
	約 0.25 超～約 0.33 枚以下
	約 0.33 超～約 0.5 枚以下
	約 0.5 超～約 1 枚以下
	約 1 超～約 1.5 枚以下
	約 1.5 超～約 2 枚以下
	約 2 超～約 3 枚以下
	約 3 枚超～最大値
	不明・未記載
他止血治療	あり
	なし
	不明

¹ 出血部位の特定は困難だが、止血目的で適応範囲内の血管に使用された症例。

² 本品 1 枚あたり、厚さ 1cm、大きさ 2.5cm×2.5cm のゼラチンスポンジ。

(2) 安全性

1) 不具合・感染症の発現状況

調査期間中に報告された本品との因果関係が否定できない不具合・感染症を表 3 に示す。安全性評価対象症例 140 例中、21 例 27 件の不具合等が発現し、症例の発現率は 15.0% (21/140 例)であった。感染症の発生は認められなかった。報告された 21 例 27 件の不具合について、品質に関する不具合は認められず、全て有害事象であった。また、27 件中 7 件が本品との因果関係が否定できない有害事象であった。

7 件の因果関係が否定できない有害事象の内訳は、発熱 2 件、死亡 1 件、腹痛 1 件、血圧上昇 1 件、腎不全 1 件、塞栓術後症候群³1 件であった。発熱、死亡、腹痛、血圧上昇は使用上の注意から予測できる有害事象であったが、腎不全、塞栓術後症候群は予測できない有害事象であった。予測できない有害事象のうち、腎不全については使用上の注意の「不具合・有害事象」の項に「急性腎不全」の記載があるが、転帰が死亡のため予測できない事象と判断された。

予測できない有害事象として発生した塞栓術後症候群への対応について、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は申請者の見解を求めた。申請者は、本品の申請時には臨床試験を実施していないことから、本調査において集積された事象の一つとして添付文書の有害事象欄に塞栓術後症候群について記載することで注意喚起を行う旨を回答した。機構は申請者の見解を了承した。

なお、本品は治験を行っていないため、承認時までの有害事象・不具合の発現状況との比較はできなかった。

表 3. 因果関係が否定できない不具合・感染症の一覧

事象	発生件数（発生率）	転帰（症例数）
発熱	2(1.4%)	回復(2/2)
死亡	1(0.7%)	死亡(1/1)
腹痛	1(0.7%)	軽快(1/1)
血圧上昇	1(0.7%)	回復(1/1)
腎不全	1(0.7%)	死亡(1/1)
塞栓術後症候群	1(0.7%)	軽快(1/1)

2) 重篤な有害事象の発現状況

調査期間中、12 例 15 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の一覧を表 4 に示す。因果関係が否定できない重篤な有害事象は腎不全 1 例 1 件であり、発現症例率は 0.7% (1/140 例)であった。調査期間中に死亡は 8 例に発生し、腎不全による死亡 1 例は本品との因果関係が否定できないと判断された。その他の死亡 7 例は原疾患による死亡や、治療対象部位とは異なる部位の死因等の理由から、本品との因果関係が否定された。死亡例の一覧を表 5 に示す。

腎不全の 1 件、心筋断裂、新生物進行は使用上の注意の「不具合・有害事象」の項から予測できない有害事象であった。なお、腎不全については使用上の注意の「不具合・有害事象」の項に「急性腎

³ 動脈塞栓術後に発症する可能性がある事象で、疼痛、不快感、発熱、悪心、嘔吐などを主な症状とする。

不全」の記載があるが、転帰が死亡のため予測できない事象と判断した。

表 4. 重篤な有害事象の一覧

事象	発生件数
死亡	8
腎不全	2
心筋断裂	1
ヘモグロビン減少	1
新生物進行	1
喀血	1
出血	1

表 5. 死亡例の一覧

原疾患・原傷病名	死因	因果関係	本品使用から死亡までの日数
外傷による後腹膜腔・腹壁出血	腎不全	否定できない	2 日
後腹膜腫瘍	後腹膜腫瘍の増大 (原疾患による死亡)	なし	34 日
多発性骨髄腫、外傷による腰動脈出血、 骨盤骨折	多発性骨髄腫の悪化、 くも膜下出血 (原疾患による死亡)	なし	4 日
骨盤骨折、外傷性脳出血、くも膜下出血 頭蓋骨骨折、多発肋骨骨折、血気胸 後腹膜血腫、出血性ショック	重症頭部外傷 (原疾患による死亡)	なし	1 日
骨盤骨折、急性硬膜下血腫、 外傷性くも膜下出血、脳挫傷、肺挫傷 多発肋骨骨折、後腹膜血腫	急性硬膜下血腫、外傷 性くも膜下出血、脳挫 傷、肺挫傷、多発肋骨 骨折、後腹膜血腫 (止血対象部位と異なる 部位の死因)	なし	0 日
子宮頸がんの腸管浸潤、骨盤部出血	子宮頸がん (原疾患による死亡)	なし	34 日
骨盤骨折、重症頭部外傷、多発骨折	出血性ショック、播種 性血管内凝固症候群 (全身状態の悪化によ る死亡)	なし	0 日
骨盤骨折、心筋断裂	心筋断裂 (止血対象部位と異なる 部位の死因)	なし	0 日

3) 副作用発現に影響を及ぼす要因

下記に示す患者背景、本品使用状況及び併用療法の各項目について、副作用発現との関連性について検討した結果、全ての項目において、副作用発現症例率に有意差は認められなかった。

- a) 患者背景：年齢、診療区分、性別、体重、妊娠・授乳状況、使用目的・効能効果、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー素因の有無、医薬品副作用歴の有無、出血量、輸血の有無
- b) 本品使用状況：細断方法、細断サイズ、本品使用量、本品総使用量
- c) 併用療法：併用療法の有無、他止血治療の有無、手術の有無、造影剤の有無、造影剤以外の併用薬の有無

4) 重点調査項目

本品はゼラチンから構成されており、使用時にアレルギー関連の有害事象が発現する可能性が考えられたため、アレルギー関連の有害事象を重点調査項目として調査した。安全性評価対象症例 140 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ず、その他アレルギー関連の有害事象は認められなかった。

申請者は、調査結果から、本品の安全性に関して特に問題となる点は認められなかったことを説明した。また、添付文書の「不具合・有害事象」の項に本使用成績調査の調査例数や発現頻度等を追記するのが妥当と判断したことを説明した。

機構は以下のように考えた。本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 例 1 件に確認されているが、本品の不具合に起因するものではないこと、及び死因が腎不全と本品の使用部位よりも中枢側の血管であり本品との因果関係が強く疑われる事象ではないと考えられることから、申請者の説明は受入れ可能と判断した。添付文書への追記事項については妥当であると判断した。

以上の結果から、機構は安全性について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) 有効性

有効性の評価は担当医師の評価により行われ、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の 4 段階の評価が行われた。

有効率は下記のようにⅠとⅡの 2 種類が設定され、本品のみで止血を達成した症例(79 例)と本品以外の止血治療を併用した症例(38 例)の 2 群に分け算出された。なお、「判定不能」は有効性評価対象症例から除かれた。

有効率Ⅰ (%) : (有効) / (有効+やや有効+無効) × 100

有効率Ⅱ (%) : (有効+やや有効) / (有効+やや有効+無効) × 100

1) 有効性の結果

本品の治療効果一覧を表 6 に示す。本品のみで止血した症例については、有効率Ⅰが 94.9% (75/79 例)、有効率Ⅱが 98.7% (78/79 例) であった。本品以外の止血治療を併用した症例については、有効率Ⅰが 84.2% (32/38 例)、有効率Ⅱが 100% (38/38 例) であった。有効性評価対象症例全体の有効率は、有効率Ⅰが 91.5% (107/117 例)、有効率Ⅱが 99.1% (116/117 例) であった。

表 6. 治療効果一覧

集計項目	合計	評価結果				
		有効 (%)	やや 有効 (%)	無 効 (%)	有効率 (対 合計)	
					I	II
					有効例/合計	有効例/合計
①本品のみで止血した場合	79	75	3	1	94.9% (75/79)	98.7% (78/79)
②本品以外の止血治療を併 用した場合	38	32	6	0	84.2% (32/38)	100.0% (38/38)
合計 (①+②)	117	107	9	1	91.5% (107/117)	99.1% (116/117)

合計：有効+やや有効+無効

有効率 I (%)：(有効) / (有効+やや有効+無効)×100

有効率 II (%)：(有効+やや有効) / (有効+やや有効+無効) ×100

2) 有効性に影響を及ぼす要因

下記に示す患者背景、本品使用状況及び併用療法の各項目について、有効性との関連性について検討した。

- a) 患者背景：年齢、診療区分、性別、体重、妊娠・授乳状況、使用目的・効能効果、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー素因の有無、医薬品副作用歴の有無、出血量、輸血の有無
- b) 使用状況：細断方法、細断サイズ、本品使用量、本品総使用量
- c) 併用療法：併用療法の有無、他止血治療の有無、手術の有無、造影剤の有無、併用薬の有無

検討した各要因項目のうち、診療区分、細断方法、手術の有無、の3項目について有効率に有意差が認められた。各項目に有意差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

診療区分（入院、外来、入院⇄外来）において有効率 II に有意差が認められ（ $p=0.0004$ ）、外来の有効率 II が 85.7%(6/7 例)と低かった。この有意差に影響したのは、外来で「無効」症例が 1 例あったためと考えられたが、外来での「無効」が 1 例と少ないことから、その原因については不明である。

細断方法（カッティング法、ポンピング法、カッティング法+ポンピング法、その他）において有効率 I に有意差が認められ（ $p=0.0326$ ）、カッティング法+ポンピング法の有効率 I が 50%(1/2 例)と低かった。両細断方法を併用することによる効果低減は考えにくく、その原因については不明である。

手術の有無において有効性 I に有意差が認められ（ $p=0.0376$ ）、手術「有」が 76.5%（13/17 例）、手術「無」が 94.0%（94/100 例）であり、手術「有」で有効率 I が低かった。手術「有」と「無」の有効性に対する影響は不明である。

機構は、上述の説明について、いずれの項目についても有効率が低いとされた群の症例数が少なく、申請者が説明するように各項目が本品の臨床的な効果に与える影響が限定的と考えられることから、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上の結果から、機構は有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4) 特別な背景を有する患者

小児、高齢者、妊婦・授乳婦における不具合等発現状況、有効性について以下に示した。

1) 小児

小児(15歳未満)6例に対して本品が使用されたが、不具合の発生は認められなかった。また、小児と非小児との間の有効率に有意差は認められなかった。

2) 高齢者

高齢者(65歳以上)66例に対して本品が使用され、4例(6.1%)に5件の不具合が認められた。高齢者で発現した不具合は、腹痛、発熱、死亡、腎不全、塞栓術後症候群が各1件(1.5%)であった。高齢者と非高齢者(64歳以下)の副作用発現症例率に有意差は認められなかった($p=0.1904$)。また、高齢者の有効率は、有効率Ⅰ：91.2%、有効率Ⅱ：98.2%で、非高齢者の有効率(有効率Ⅰ：91.7%、有効率Ⅱ：100.0%)との間に有意差は認められなかった。

3) 妊婦・授乳婦

妊婦2例、授乳婦2例の合計4例に対して本品が使用されたが、不具合は認められなかった。妊婦2例はいずれも子宮頸管妊娠であり、1例は正常妊娠ではないため出生予定がなく、1例は子宮内容除去術を行っているため児の出生がなく、児への影響は不明であった。授乳婦2例については、1例は外来カルテに児の有害事象の記載はなく、1例は授乳の有無と有害事象の確認が取れなかったため本品使用後の児への影響は不明であった。また、妊婦の有効率、授乳婦の有効率、妊婦・授乳婦以外の有効率の間に有意差は認められなかった。

3. 特定使用成績調査の概要

本品目において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7例7件の本品との因果関係が否定できない未知の不具合・感染症が報告された。7件全てが不具合報告であり、感染症の報告はなかった。不具合は、塞栓術後症候群が4件、新生物進行、腎不全、血中ビリルビン増加が各1件であった。

塞栓術後症候群の4件について、申請者は以下のように説明した。

4件のうち3件は情報源が文献であり、使用された具体的な製品名の特定が難しい。集積件数は4件と限られているが、本品を用いた塞栓術においても塞栓術後症候群が発生することは否定できないことから、添付文書にゼラチンスポンジの経カテーテル的止血目的使用における有害事象に「塞栓術後症候群」を追記する。

機構は、報告された4件の塞栓術後症候群のうち3件は製品名の特定が難しいものの、本品による塞栓術後症候群発生リスクは否定できないことから、添付文書に当該事象について追記するとする申請者の説明は妥当であると判断した。

5. 研究報告

本品の不具合もしくは本品の使用による感染症により、重大な疾病、障害もしくは死亡が発生するおそれがあること、または本品の不具合もしくは本品の使用により感染症の発生傾向が著しく変化したこと、または本品が承認を受けた効能もしくは効果を有しないことを示すような研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品は本邦のみで販売しており、再審査期間中に外国における措置報告はなかった。

7. 承認条件

本機器の承認時には承認条件が付されていない。

8. 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ー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。

以上