

再審査報告書

平成 30 年 5 月 30 日

独立行政法人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	血管内塞栓促進用補綴材
販 売 名	ヒストアクリル
申 請 者 名	ビー・ブラウンエースクラップ株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	胃静脈瘤の内視鏡的血管内塞栓材料として用いる
承 認 年 月 日	平成 25 年 4 月 12 日
再 審 査 期 間	承認日より 3 年間

1. 製造販売後調査全般

「ヒストアクリル」(以下「本品」という。)は、胃静脈瘤の出血時において、経内視鏡的血管塞栓療法を行なうために注入される塞栓材である。本品の原材料は n-ブチル-2-シアノアクリレートであり、血液中のヒドロキシシリオンと反応することにより重合し、硬化することで目的の血管を塞栓する。胃静脈瘤は、主に肝硬変のような肝障害を原因とした門脈圧亢進症に起因し、静脈瘤が破裂した場合は大量出血によるショック状態を引き起こし、致命的な転帰を辿ることも少なくない。

本使用成績調査は、連続調査方式により 80 例を目標に胃静脈瘤を有する患者において瘤に本品を注入した時の止血効果と安全性を確認することを目的として収集され、平成 25 年 6 月 4 日から平成 28 年 4 月 11 日までの期間に登録された 101 例(16 施設)を対象とし、使用成績調査報告書としてまとめられた。

2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景等

本調査の安全性評価対象集団は、16 施設から緊急治療 51 例、出血既往 11 例及び予防的治療 39 例の合計 101 例とした。緊急治療のうち 2 症例は、救急にて治療され調査期間の 7 日目までの調査を実施することが不可能であったため、患者背景及び治療時のみのデータを採用した。表 1 に患者背景の概要を示す。

表 1 患者背景

項目	カテゴリ	例数
性別	男	65
	女	36
年齢	65 歳未満	56
	65 歳以上	45
肝癌の合併有無	あり	25
	なし	76
胃静脈瘤治療歴の有無	あり	22
	なし	79
食道静脈瘤治療歴の有無	あり	32
	なし	69
出血の程度	輸血を必要とするがショックではない消化管出血	29
	輸血を必要としない消化管出血	9
	出血性ショック	20
	ヘモグロビン低下のみ	2
	調査票に記載なし	41
肝硬変における Child-Pugh 分類	A	39
	B	43
	C	17
	不明	2

(2) 安全性

安全性については、登録 101 のうち緊急症例のため有害事象の情報が収集できなかった 2 例を除く 99 例において、15 例/15 件の有害事象が報告された(有害事象発現症例率:15.2%)。以下、有害事象の発現状況及び概要を表 2 に示す。

表 2 有害事象の発現状況一覧

調査施設数	16		
調査症例数	99		
有害事象の発現数	15		
有害事象の発現症例数	15		
有害事象の発現症例率	15.2%		
	使用成績調査における有害事象(件)	全有害事象のうち、重篤な有害事象(件)	全有害事象のうち、本品との因果関係が否定できない事象(件)
穿刺部からの出血	4	－	4
発熱	3	－	3
肺炎	2	2	－
T-bil上昇	1	1	－
門脈への流入	1	1	1
胸水	1	1	－
誤嚥性肺炎	1	1	－
静脈瘤穿刺部の潰瘍	1	1	1
腹水	1	1	－
総計	15	8	9

全有害事象のうち、本品との因果関係を認める有害事象は穿刺部からの出血 4 件(4.0%)、発熱 3 件(3%)、門脈への流入 1 件(3%) 及び静脈瘤穿刺部の潰瘍 1 件(1.0%)であった。このうち、重篤な有害事象と判断されたものは、門脈への流入と静脈瘤穿刺部の潰瘍であった。門脈の流入について、治療に用いた本品の濃度は推奨使用濃度の範囲内(62.5～75.0%)であったが、担当医師は 1 回目 66.7%、2 回目 62.5%で混合比が低かったことから一部が門脈に流入してしまったとの見解を示した。申請者は、本調査ではさらに低濃度である 50%での使用(10 症例/1 施設)も含まれており、それらの症例においては門脈の流入を含めた濃度に関連した有害事象が発生していない(表 3)。このことから、新たな注意喚起等の対応は不要と考えた。また、その他、本調査において因果関係があると認められた事象は承認申請時に臨床評価報告書にて評価した文献でも報告されていた既知の有害事象であったため、添付文書の改訂等は特段必要ないと判断した。

なお、長期予後の調査解析において、本品と因果関係を認める死亡や、重篤な健康被害を伴う有害事象及び未知の有害事象などの発生はなかった。

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。)は、濃度 62.5%は、「食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン」¹⁾内でも推奨されている濃度であることから、申請者の説明は妥当と判断し、以上の結果から本品の安全性について特段の対応等を新たに講じる必要がある問題点はないものと判断した。

表 3 治療時の平均濃度分布

治療時における平均濃度	症例数
50.0%以下	10
推奨濃度 62.5～75.0%範囲	74
76.0%以上	15

注) 1 症例に複数回使用した場合は、その平均濃度とした

(3) 有効性

有効性については、登録 101 のうち緊急症例のため判定不能/不明の 2 例を除いた 99 例について、手技後 24 時間時の止血有無、7 日間の止血有無、再出血の有無及び出血部位について評価を行なった(表 4)。

表 4 止血達成状況一覧

			評価対象症例数	止血達成数	95%信頼性区間
全体			24時間止血	99	99(100%)
			7日間止血	99	98(99.0%)
治療 目的	緊急症例	24時間止血	49	49(100%)	92.7-100.0
		7日間止血	49	48(100%)	89.1-99.9
	出血既往症例	24時間止血	11	11(100%)	71.5-100.0
		7日間止血	11	11(100%)	71.5-100.0
	予防症例	24時間止血	39	39(100%)	91.0-100.0
		7日間止血	39	39(100%)	91.0-100.0
出血 部位	Lg-c (噴門部)	24時間止血	10	10(100%)	69.2-100.0
		7日間止血	10	9(90%)	55.5-99.7
	Lg-f (噴門部・穹隆部・胃底)	24時間止血	30	30(100%)	88.4-100.0
		7日間止血	30	30(100%)	88.4-100.0
	Lg-fc (穹隆部)	24時間止血	16	16(100%)	79.4-100.0
		7日間止血	16	16(100%)	79.4-100.0

本調査において7日間の止血達成率は98例(99.0%)であった。再出血が認められた1症例は、緊急症例であり、内視鏡検査時に Lg-c(噴門部)の侵出性出血(oozing)に対し止血が行なわれたが、7日目に再出血し、内視鏡的硬化療法(EIS)により止血された。申請者は、再出血の期間が統一されていないものの、承認審査時の臨床評価報告書に記載されている再出血率 12.2~31%と比較すると、本調査における再出血率 1%(1/99 例)は十分に低い値であったこと、また、本症例の再出血は、初回止血部位が問題となって出血が発現したものではないとの治療担当医師の報告から鑑みて、本調査結果より新たな

注意喚起等は不要と考えた。

機構は、出血部位の違いにより止血効果の差分が生じているかどうか申請者に尋ねた。申請者は以下の通り説明している。

「消化器内視鏡ガイドライン」等¹⁾²⁾において出血部位ごとの本品を用いた治療方法の区別は記載されていないこと、本調査結果においても出血部位別の止血達成率に差分がないことから、出血部位別における止血方法や効果の差分は生じないものとする。

また、止血後 7 日間の間に医師の判断で 19 例に対して追加の治療法が実施された。治療の内訳としては、本品を追加的に使用した例が 4 例、エトキシスクレロールによる治療が 2 例、モノエタノールアミノレイン酸塩と本品の併用治療が 7 例、モノエタノールアミノレイン酸塩とエトキシスクレロールが 1 例、バルーン逆行性経静脈的塞栓術が 3 例、その他、部分的脾動脈塞栓術及び対症療法の各 1 例であった。追加治療を除いた場合の 7 日間止血達成率は 80.8% (80/99 例) であり、承認申請時の臨床評価報告書において、本品の止血率 58%～100%と比べても低い割合ではなかったことから、特段の対応が必要な結果とは考えられなかった。

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、以上の結果から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

本調査においては該当しない。

3. 不具合及び感染症

再審査期間中に総合機構へ報告された不具合報告は「本品が肺動脈に移動した(自発報告)」1 件であった。患者の転帰は、治療担当医師より、塞栓物質による合併症等はなく順調に経過していることを確認し、注入操作が急速であったことが要因であるとの見解を得た。その他、未知の不具合情報、重篤、中等度の感染症情報、及び使用成績調査対象外からの重篤な健康被害を伴う不具合情報がなかったことから、使用上の注意改訂や安全確保措置の実施は不要とした。

総合機構は、申請者の説明は妥当であり、当該不具合についても、添付文書において注意喚起が行なわれていることから、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. 研究報告

本品について、再審査期間中における研究報告において特に安全性・有効性について問題となる研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品について、再審査期間中における外国措置報告、回収、販売中止等を講じた措置はなかった。

6. 承認条件

本品の承認時に以下の承認条件が付されている。

1. 胃静脈瘤治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療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、本品を用いた治療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。

申請者は承認条件の履行状況について、以下のように説明した。

以下の通り、実施施設基準・実施医基準を定め、該当する施設にのみ販売を行なった。また医師が適応を遵守し、本品を使用できるよう、医師への説明会を実施した。

【施設基準】(以下のいずれかの条件を満たすものとする)

- ① 日本消化器内視鏡学会の指導施設
- ② 日本消化器病学会の認定施設または関連施設
- ③ ①②以外で緊急対応のできる施設

【実施医基準】(以下のいずれかの条件をみたすものとする)

- ① 日本消化器内視鏡学会専門医(以下、専門医)である場合
- ② 専門医以外でも、食道・胃静脈瘤に対して内視鏡治療の経験を十分に有する医師である場合
- ③ 専門医以外でも、食道・胃静脈瘤治療に精通した内視鏡医の指導のもとに実施する場合

総合機構は申請者の説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保を行うことが望ましいと考える。したがって、承認条件については引き続き遵守することが適切であると総合機構は判断した。

7. 総合評価

以上の有効性及び安全性の評価に基づき、本品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)であると総合機構は判断した。継続される承認条件は以下の通りである。

承認条件:

1. 胃静脈瘤治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療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、本品を用いた治療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。

参考文献一覧

- 1) 消化器内視鏡ガイドライン(第3):2006 食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン
- 2) 診断と治療 2017 年増刊号 (Vo;.105/Suppl.)