

再審査報告書

令和 2 年 5 月 27 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	エンボスフィア
申 請 者 名	日本化薬株式会社
承 認 の 使 用 目 的、 効 能 又 は 効 果	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
承 認 年 月 日	平成 25 年 6 月 21 日
再 審 査 期 間	承認日より 3 年

[目次]

1.	製造販売後調査全般	3
2.	使用成績調査の概要	3
(1)	多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）に対する動脈塞栓療法.....	3
1)	患者背景.....	3
2)	安全性.....	7
3)	有効性.....	10
(2)	子宮筋腫に対する動脈塞栓療法	13
1)	患者背景.....	13
2)	安全性.....	15
3)	有効性.....	17
(3)	頭頸部領域（脳神経領域を含む）における多血性腫瘍又は動静脈奇形に対する動脈塞栓療法.....	20
1)	患者背景.....	20
2)	安全性.....	23
3)	有効性.....	26
(4)	動静脈奇形に対する動脈塞栓療法	27
1)	患者背景.....	28
2)	安全性.....	30
3)	有効性.....	33
(5)	特別な背景を有する患者	34
1)	小児	34
2)	高齢者	34
3)	妊婦・授乳婦	34
3.	特定使用成績調査の概要	34
4.	不具合及び感染症.....	34
(1)	既知で重篤な不具合	34
(2)	未知で重篤な不具合	35
(3)	未知で非重篤な不具合.....	35
1)	健康被害を伴う未知で非重篤な不具合.....	35
2)	健康被害を伴わない未知で非重篤の不具合	35
(4)	非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な不具合	36
(5)	感染症	37
5.	研究報告	37
6.	重大な措置、海外からの情報.....	37
7.	承認条件	37

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AVM	Arteriovenous Malformation	動静脈奇形
CR	Complete Remission	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
PD	Progressive Disease	進行
PR	Partial Remission	部分奏効
QOL	Quality of Life	生活の質
SD	Stable Disease	不変
SF-8	Short Form 8	—
TE	Treatment Effect	標的結節治療効果度

1. 製造販売後調査全般

「エンボスフィア」（以下「本品」という。）は、アクリル系共重合体にブタ由来ゼラチンを含浸・コーティングした親水性、非吸収性の球状粒子である。術者は、造影剤に分散させた本品を、カテーテルを經由して血管内の目的の位置に注入することにより、物理的に塞栓を形成させ、血流を遮断もしくは血流速度を調節する。本品は平成25年6月21日に製造販売承認を取得し、平成26年1月30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、(1)多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）に対する動脈塞栓療法、(2)子宮筋腫に対する動脈塞栓療法、(3)頭頸部領域（脳神経領域を含む）における多血性腫瘍又は動静脈奇形に対する動脈塞栓療法、(4)動静脈奇形に対する動脈塞栓療法、の4つの領域に対して実施された。

2. 使用成績調査の概要

(1) 多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）に対する動脈塞栓療法

1) 患者背景

本調査は全国15施設において、連続調査方式により平成26年2月1日から平成27年7月31日までの1年6か月間で実施され、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）に対する動脈塞栓療法として本品を使用した118例が登録された。なお、調査票が収集された118例のうち、動静脈奇形症例であることが判明した3例については多血性腫瘍の解析対象からは除外し、動静脈奇形の解析対象とした。安全性評価は9例（前治療として既に本品が使用されていた症例）が除外され、106例が対象とされた。有効性については1例（本品の使用目的、効能又は効果以外に使用された症例）が除外され、105例が評価対象とされた（図1）。患者背景を表1、治療詳細を表2に示す。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、申請者に対して、前治療として既に本品が使用されていた症例を安全性の解析から除外する妥当性について説明を求めた。申請者は、本調査の実施要綱において対象患者は初めて本品を使用する患者と規定されていることから、当該症例を安全性の解析から除外したこと、及び除外された症例において新たな安全対策を必要とする有害事象の発現はなかったことを説明した。

機構は、除外された症例の安全性情報は申請資料に記載されていることを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

図 1 症例の構成 (多血性腫瘍)

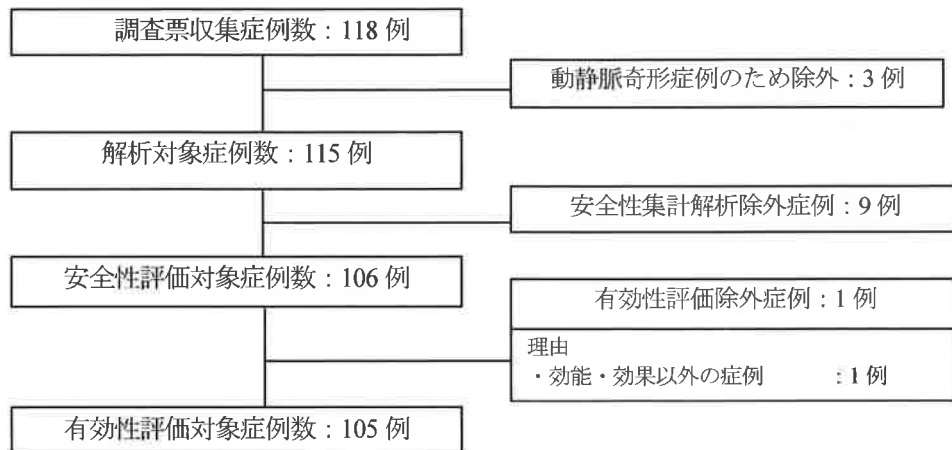


表 1 患者背景 (多血性腫瘍)

			症例数	割合(%）、平均±S.D.
調査症例総数			106	
年齢：平均±S.D.				65.0±15.43 最大値：88 最小値：11
性別	男性		66	62.3%
	女性		40	37.7%
既往歴 (重複あり)	あり	合計	51	48.1%
		虫垂炎	6	5.7%
		胃潰瘍	5	4.7%
		結腸がん	4	3.8%
		高血圧	4	3.8%
		子宮平滑筋腫	4	3.8%
		胆石症	4	3.8%
		心筋梗塞	3	2.8%
		白内障	3	2.8%
		その他	55	51.9%
	なし		52	49.1%
	不明		3	2.8%

合併症 (重複あり)	あり	合計	58	54.7%
		高血圧	25	23.6%
		糖尿病	15	14.2%
		C型肝炎	7	6.6%
		肝硬変	6	5.7%
		高脂血症	4	3.8%
		甲状腺機能低下症	3	2.8%
		肺転移	3	2.8%
		慢性腎不全	3	2.8%
		その他	55	51.9%
	なし		45	42.5%
	不明		3	2.8%
アレルギー素因	あり		16	15.1%
	なし		84	79.2%
	不明		6	5.7%
医薬品副作用歴	あり		14	13.2%
	なし		90	84.9%
	不明		2	1.9%

表 2 治療詳細 (多血性腫瘍)

		症例数	割合(%)
原疾患	原発性肝細胞がん	42	39.6%
	腎細胞がん	8	7.5%
	平滑筋肉腫	1	0.9%
	骨転移	12	11.3%
	転移性肝がん	9	8.5%
	腎血管筋脂肪腫	6	5.7%
	軟部腫瘍	5	4.7%
	その他	23	21.7%
塞栓血管 (重複あり)	右肝動脈	43	40.6%
	左肝動脈	24	22.6%
	中肝動脈	10	9.4%
	右腎動脈	3	2.8%
	左腎動脈	12	11.3%
	下横隔動脈	6	5.7%
	腰動脈	6	5.7%
	肋間動脈	4	3.8%
	深大腿動脈	3	2.8%
	その他	25	23.6%

塞栓対象血管数		1 本	66	62.3%	
		2 本	27	25.5%	
		3 本	7	6.6%	
		4 本	2	1.9%	
		5 本以上	4	3.8%	
塞栓の目的 (重複あり)		腫瘍縮小効果	67	63.2%	
		標的病変に起因する自他覚症 状の改善	8	7.5%	
		術前止血	26	24.5%	
		その他	15	14.2%	
粒子径 (複数選択可)		100-300 μm	68	64.2%	
		300-500 μm	31	29.2%	
		500-700 μm	8	7.5%	
		700-900 μm	8	7.5%	
		900-1200 μm	0	0.0%	
使用した粒子の規格数		1	98	92.5%	
		2	7	6.6%	
		3	1	0.9%	
総注入量		2.0ml 未満	42	39.6%	
		2.0～5.0ml 未満	29	27.4%	
		5.0～10.0ml 未満	13	12.3%	
		10.0～15.0ml 未満	6	5.7%	
		15.0ml 以上	10	9.4%	
		不明・未記載	6	5.7%	
		平均値±標準偏差		5.07±7.489	
		中央値（最小値～最大値）		2.1(0.1～50.0)	
本品注入時間		15 分未満	23	21.7%	
		15～30 分未満	19	17.9%	
		30～60 分未満	14	13.2%	
		60～90 分未満	7	6.6%	
		90～120 分未満	2	1.9%	
		120 分以上	0	0.0%	
		不明・未記載	41	38.7%	
併 用 療 法	抗悪性腫瘍剤	あり	45	42.5%	
		なし	61	57.5%	
	他併用薬	あり	106	100.0%	
		なし	0	0.0%	
	塞栓療法	あり	36	34.0%	
		なし	70	66.0%	
	手術	あり	29	27.4%	
		なし	77	72.6%	

	その他治療	あり	8	7.5%
		なし	96	90.6%
		不明	2	1.9%

2) 安全性

i. 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 106 例中、55 例 104 件の不具合等が発現し、そのうち 50 例 97 件が本品との因果関係が否定できない有害事象であり、症例の発現率は 47.2% (50/106 例) であった。感染症の発生は認められなかった。

97 件の因果関係が否定できない有害事象のうち、2 件以上発現した有害事象は、疼痛 26 件、発熱 20 件、AST 増加 6 件、悪心 6 件、ALT 増加 4 件、CRP 増加 4 件、肝機能異常 4 件、肝障害 4 件、白血球数増加、低アルブミン血症、腫瘍出血、貧血が各 2 件であった。肝不全、腎機能障害、好中球減少、血小板数減少の各 1 件は使用上の注意から予測できない未知の不具合であった。未知の重篤な不具合の詳細については、後述する「4. (2) 未知で重篤な不具合」に記載した。

申請者は、発生した有害事象について、承認時に添付された臨床試験（以下「臨床試験」という。）において登録された症例全体の不具合等の症例発現率が 72.0%であり、当該発現率に比べ本調査期間中の不具合等の症例発現率が低いことから、新たな注意喚起は必要ない旨説明した。

表 3 因果関係が否定できない不具合・感染症の一覧（多血性腫瘍）

事象	発生件数 (発生率)	転帰(症例数)				
		回復	軽快	未回復	死亡	不明
疼痛	26 (24.5%)	16	9	1	0	0
発熱	20 (18.9%)	16	3	1	0	0
AST 増加	6 (5.7%)	5	1	0	0	0
悪心	6 (5.7%)	3	3	0	0	0
ALT 増加	4 (3.8%)	3	1	0	0	0
肝機能異常	4 (3.8%)	0	4	0	0	0
肝障害	4 (3.8%)	3	1	0	0	0
CRP 増加	4 (3.8%)	3	0	1	0	0
白血球増加	2 (1.9%)	1	0	1	0	0
貧血	2 (1.9%)	2	0	0	0	0
腫瘍出血	2 (1.9%)	2	0	0	0	0
低アルブミン血症	2 (1.9%)	1	1	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
LDH 増加	1 (0.9%)	0	1	0	0	0

ヘモグロビン減少	1 (0.9%)	0	0	1	0	0
肝不全	1 (0.9%)	0	0	0	1	0
白血球減少	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
好中球減少	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
四肢痛	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
血小板減少	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
赤血球減少	1 (0.9%)	0	0	1	0	0
嘔吐	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
炎症	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.9%)	0	0	1	0	0
腎機能障害	1 (0.9%)	1	0	0	0	0

ii. 重篤な有害事象の発現状況

調査期間中、10 例 14 件の重篤な有害事象が発現し、症例の発現率は 9.4% (10/106 例) であった。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未知の重篤な有害事象は肝不全 1 例 1 件、及び腎機能障害 1 例 1 件であった。調査期間中に 6 例死亡し、6 例中 5 例は原疾患である多血性腫瘍による死亡であった。死亡例の一覧を表 5 に示す。肝不全による死亡 1 例は本品との因果関係が否定できないと判断された。因果関係が否定できない未知の重篤な有害事象である肝不全 1 件及び腎機能障害 1 件の詳細については、後述の「4. (2) 未知で重篤な不具合」に詳細を記載した。

表 4 重篤な有害事象の一覧 (多血性腫瘍)

事象	発生件数
肝障害	4
CRP 増加	2
偽膜性大腸炎	1
動脈瘤	1
腹水	1
肝不全	1
肝機能異常	1
腎機能障害	1
疼痛	1
炎症	1

表 5 死亡例の一覧 (多血性腫瘍)

死因	剖検の有無	因果関係	本品投与から死亡までの日数 (日)
原疾患	なし	なし	15
肝不全	なし	あり	2
原疾患	なし	なし	4
原疾患	なし	なし	16
原疾患	なし	なし	227
原疾患	なし	なし	542

iii. 副作用発現に影響を及ぼす要因

以下に示す a)患者背景、b)本品使用状況、及び c)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。

- a) 患者背景：年齢、診療区分、性別、妊娠、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、診断名、P.S.、腫瘍の単発/多発、初発/再発、病期分類、肝障害度、Child-Pugh 分類、前治療歴の有無
- b) 本品使用状況：粒子径、粒子の規格数、注入量、追加投与量、総注入量、対象臓器、塞栓対象血管、塞栓対象血管数、注入時間
- c) 併用療法：抗悪性腫瘍剤の有無、後治療（薬剤療法、塞栓療法、手術）の有無、その他治療の有無

患者背景では腫瘍の単発/多発、前治療歴の有無の 2 項目に有意差が認められ、腫瘍の多発、前治療有りの症例群において、それぞれ不具合等の発現率が高い結果であった。この結果について、申請者は原疾患の進行及び患者の状態の悪化が不具合等の発現のしやすさに影響したと考えられると説明した。本品使用状況については、注入時間に有意差が認められ、注入時間が 30～60 分の症例における塞栓性が低い結果であった。この結果について、申請者は、注入時間が 30～60 分の症例は 6 例と少なく、このうち 2 例に塞栓性が認められなかったが、注入時間と塞栓性の因果関係は不明であると説明した。

iv. 重点調査項目

重点調査項目として、「塞栓術後症候群」、「過敏症・アレルギー関連症状」、及び「非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷」の発現の 3 項目が設定された。各項目の発現状況を表 6 に示す。塞栓術後症候群は 39 例 51 件発現し、症例の発現率は 36.8% (39/106 例) であり、臨床試験における発現率 (56.0%) を上回らなかった。

表 6 重点調査項目（多血性腫瘍）

事象名		発生件数	発生率
塞栓術後症候群 (重複あり)	疼痛	26	24.5%
	不快感	0	0.0%
	発熱	18	17.0%
	悪心	5	4.7%
	嘔吐	1	0.9%
	その他	1	0.9%
	合計	51 件(39 例)	36.8%
過敏症・アレルギー関連症状		0	0.0%
非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷		0	0.0%

申請者は、以上の安全性の調査結果から、未知の重篤な有害事象である肝不全 1 例 1 件及び腎機能障害 1 例 1 件を除き、いずれの調査項目も臨床試験における発現割合を上回るものではなく、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旨説明した。機構は、発現した有害事象の項目、発生頻度について臨床試験と比較し大きな差異は認められなかったことを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上の結果から、機構は多血性腫瘍における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

多血性腫瘍の有効性の評価は、血管塞栓性能として「塞栓性」及び「供血動脈の温存」、臨床的効果として「標的結節治療効果度」、「標的病変に対する腫瘍縮小率」、「標的病変に起因する自他覚症状の変化」及び「本品の操作性」の計 6 項目の評価が行われた。

i. 有効性の評価結果

(a) 塞栓性

塞栓性についての評価結果を表 7 に示した。塞栓性の定義については、標的血管の 90%以上の腫瘍濃染の消失又は 50%以上の血流の低下が確認されることと定義された。有効性評価対象症例 105 例のうち、効果判定を行わなかった 44 例及び評価不能であった 2 例は除外された。申請者は塞栓性の結果は 96.6% (57/59 例) であり、臨床試験の結果 (96.0%) と同程度であったと説明した。

表 7 塞栓性（多血性腫瘍）

塞栓性を認める	塞栓性を認めない	評価不能	効果判定なし
57 例	2 例	2 例	44 例

(b) 供血動脈の温存

供血動脈の温存についての評価結果を表 8 に示した。有効性評価対象症例 105 例のうち、効果判定を行わなかった 44 例及び評価不能であった 12 例は除外された。申請者は供血動脈の温存の結果について、成功が 98.0% (48/49 例) で、臨床試験の結果 (100.0%) と同程度であったと説明した。

表 8 供血動脈の温存（多血性腫瘍）

成功	不成功	評価不能	効果判定なし
48 例	1 例	12 例	44 例

(c) 標的結節治療効果度

有効性評価対象症例 105 例のうち原疾患が原発性肝細胞がんである 32 例が本評価の対象とされた。評価結果を表 9 に示した。評価対象の 32 例について、TE4 と TE3 を合わせた TE4+TE3 率は 71.9%(23/32 例)であった。効果判定日の中央値（最小値から最大値）は 23.0 日（4～141 日）であった。申請者は標的結節治療効果度の結果について、臨床試験で評価された 46.7%（21/45 病変、29 日目）、55.8%（24/43 病変、85 日目）の結果を下回らなかったと説明した。

表 9 標的結節治療効果度（原発性肝細胞がん）

		TE4 ^{a)}	TE3 ^{b)}	TE2 ^{c)}	TE1 ^{d)}	TE4+TE3 率 (%)
病期	I	0	1	0	0	100.0(1/1)
	II	2	4	2	0	75.0(6/8)
	III	2	10	7	0	63.2(12/19)
	IVa	1	2	0	0	100.0(3/3)
	IVb	0	1	0	0	100.0(1/1)
全体		5	18	9	0	71.9(23/32)

a) TE4：腫瘍壊死効果 100%又は腫瘍縮小率 100%

b) TE3：腫瘍壊死効果 50%以上 100%未満又は腫瘍縮小率 50%以上 100%未満

c) TE2：TE3 及び TE1 以外の効果

d) TE1：壊死効果にかかわらず、腫瘍が 25%増大

(d) 標的病変に対する腫瘍縮小率（RECIST 判定基準）

有効性評価対象症例 105 例のうち原疾患が原発性肝細胞がん以外の多血性腫瘍で、評価が記載された 63 例が本評価の対象とされた。42 例が判定不能であり、効果判定された 21 例の結果は、CR が 0 例、PR が 6 例、SD が 15 例、PD が 0 例であり、CR と PR の症例を合わせた奏効率（CR+PR 率）は 28.6%（6/21 例）であった（表 10）。申請者は標的病変に対する腫瘍縮小率は臨床試験で評価された 30.0%（6/20 例、29 日目）及び 36.8%（7/19 例、85 日目）と比較し同程度の結果であったと説明した。

表 10 標的病変に対する腫瘍縮小率（多血性腫瘍）

原疾患名	CR ^{a)}	PR ^{b)}	SD ^{c)}	PD ^{d)}	奏効率(%)	判定不能
腎細胞がん	0	0	1	0	0.0%	7
平滑筋肉腫	0	0	0	0	0.0%	1
骨転移	0	0	1	0	0.0%	11
転移性肝がん	0	4	4	0	50.0%	1

腎血管筋脂肪腫	0	0	4	0	0.0%	2
軟部腫瘍	0	0	0	0	0.0%	5
肺がん・転移性肺がん	0	1	0	0	100.0%	3
その他	0	1	5	0	16.7%	12
合計	0	6	15	0	28.6%	42

a) CR：全ての標的病変の消失

b) PR：30%以上の減少

c) SD：不変

d) PD：20%以上の増加

(e) 標的病変に起因する自他覚症状の変化

有効性評価対象症例 105 例のうち、本品使用前後において自他覚症状が収集された 28 例が本評価の対象とされた。「やや改善」以上を症状緩和が認められたと定義し、57.1% (16/28 例) に症状緩和が認められた (表 11)。臨床試験では標的病変に起因する症状緩和について CTCAE v4.0 に従った評価を行い、50.0% (12/24 例) に症状緩和が認められた。申請者は標的病変に起因する自他覚症状の変化について、臨床試験と同程度の結果であったと説明した。

表 11 標的病変に起因する自他覚症状の変化 (多血性腫瘍)

症状の変化	改善	やや改善	変化なし	悪化	評価不能	合計
症例数(例)	8	8	8	0	4	28

(f) 本品の操作性

有効性評価対象症例 105 例を評価対象として、塞栓術担当医師による本品使用時の操作性を評価した (表 12)。「非常に取り扱いやすい」が 24 例、「取り扱いやすい」が 81 例で、「非常に取り扱いやすい」症例と「取り扱いやすい」症例の合計比率により定義された易操作率は 100.0% (105/105 例) であった。申請者は本品の操作性の結果について、臨床試験の 100.0% (25/25 例) と同じ結果であったと説明した。

表 12 本品の操作性 (多血性腫瘍)

本品の操作性	非常に取り扱いやすい	取り扱いやすい	取り扱い難しい	非常に取り扱い難しい	易操作率	不明・未記載	合計
症例数(例)	24	81	0	0	100.0(%)	0	105

以上の有効性評価の結果から、申請者は多血性腫瘍における本品の有効性は、臨床試験と同程度であることが確認され、新たな対応は必要ないと判断したと説明した。機構は、申請者の説明は妥当であり受入れ可能と判断した。

以上の結果から、機構は多血性腫瘍における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。

(2) 子宮筋腫に対する動脈塞栓療法

1) 患者背景

本調査は全国 14 施設において、連続調査方式により平成 26 年 2 月 1 日から平成 28 年 1 月 31 日までの 2 年間実施され、子宮筋腫に対する動脈塞栓療法として本品を使用した 87 例全例が登録された。安全性評価は 87 例全例が対象とされた。有効性については、有効性評価が未記載であった 1 例が除外され、86 例が評価対象とされた（図 2）。患者背景を表 13、治療詳細を

表 14 に示す。

図 2 症例の構成（子宮筋腫）

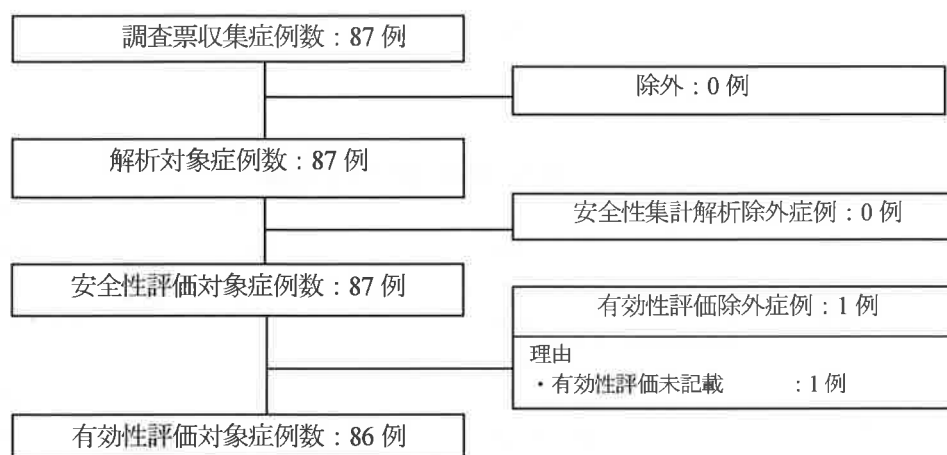


表 13 患者背景（子宮筋腫）

			症例数	割合(%）、平均±S.D.
調査症例総数			87	
年齢：平均±S.D.				43.8±4.37 最大値：55 最小値：29
既往歴 (重複あり)	あり	合計	29	33.3%
		子宮平滑筋腫	3	3.4%
		鼠経ヘルニア	3	3.4%
		その他	36	41.4%
	なし		58	66.7%
合併症 (アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)	あり		12	13.8%
	なし		75	86.2%
	不明		0	0.0%
アレルギー素因	あり		24	27.6%
	なし		50	57.5%
	不明		1	1.1%

医薬品副作用歴	あり	10	11.5%
	なし	65	74.7%
	不明	12	13.8%
原疾患	子宮筋腫	83	95.4%
	子宮腺筋症を併発した子宮筋腫の症例	4	4.6%
筋腫数	1	15	17.2%
	2	2	2.3%
	3	6	6.9%
	4	3	3.4%
	5 以上	58	66.7%
	不明・未記載	3	3.4%

表 14 治療詳細（子宮筋腫）

		症例数	割合(%)
塞栓対象血管 (複数選択可)	左右子宮動脈	86	98.9%
	右子宮動脈	0	0.0%
	左子宮動脈	1	1.1%
	その他	1	1.1%
粒子径 (複数選択可)	100-300 μm	0	0.0%
	300-500 μm	6	6.9%
	500-700 μm	82	94.3%
	700-900 μm	30	34.5%
	900-1200 μm	3	3.4%
使用した粒子の規格数	1	56	64.4%
	2	28	32.2%
	3	3	3.4%
総注入量	27.0ml 未満	31	35.6%
	27.0～36.0ml 未満	18	20.7%
	36.0～45.0ml 未満	9	10.3%
	45.0～54.0ml 未満	12	13.8%
	54.0～63.0ml 未満	7	8.0%
	63.0ml 以上	10	11.5%
	平均値 $\pm$ 標準偏差	35.48 $\pm$ 20.88	
	中央値（最小値～最大値）	27.00(0.8～109.8)	
本品注入時間	15 分未満	34	39.1%
	15～30 分未満	17	19.5%
	30～60 分未満	16	18.4%
	60～90 分未満	4	4.6%

併 用 療 法		90～120 分未満	1	1.1%
		120 分以上	1	1.1%
		不明・未記載	14	16.1%
	他併用薬	あり	87	100.0%
		なし	0	0.0%
		不明	0	0.0%
	塞栓療法	あり	1	1.1%
		なし	83	95.4%
		不明	3	3.4%
	手術	あり	2	2.3%
		なし	83	95.4%
		不明	2	2.3%
	その他治療	あり	0	0.0%
		なし	85	97.7%
		不明	2	2.3%

2) 安全性

i. 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 15 に示す。安全性評価対象症例 87 例中、62 例に 128 件の不具合等が発現し、このうち 60 例 126 件が本品との因果関係が否定できない有害事象で、症例の発現率は 69.0% (60/87 例) であった。感染症の発生は認められなかった。

126 件の因果関係が否定できない有害事象のうち、2 件以上発現した有害事象は、疼痛 55 件、悪心 23 件、発熱 16 件、嘔吐 12 件、不快感 9 件、不正子宮出血 3 件、子宮筋腫分娩 2 件であった。カテーテルのつまり 1 件、過多月経 1 件は使用上の注意から予測できない未知の不具合であったが、いずれも非重篤な有害事象であった。

申請者は発生した有害事象について、臨床試験における登録された症例全体の不具合等の症例発現率が 72.0% (18/25 例) であり、当該発現率に比べ本調査期間中の不具合等の症例発現率が低いことから、新たな注意喚起は必要ないと説明した。

表 15 因果関係が否定できない不具合・感染症の一覧 (子宮筋腫)

事象	発生件数 (発生率)	転帰(症例数)					
		使用中止	回復	軽快	未回復	死亡	不明
疼痛	55 (63.2%)	0	15	30	0	0	10
悪心	23 (26.4%)	0	14	8	0	0	1
発熱	16 (18.4%)	0	5	3	0	0	8

嘔吐	12 (13.8%)	0	11	1	0	0	0
不快感	9 (10.3%)	0	5	3	0	0	1
不正子宮出血	3 (3.4%)	0	0	3	0	0	0
子宮筋腫分娩	2 (2.3%)	0	1	1	0	0	0
カテーテルのつまり	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (1.1%)	0	0	1	0	0	0
AST 増加	1 (1.1%)	0	0	1	0	0	0
高血圧	1 (1.1%)	0	1	0	0	0	0
過多月経	1 (1.1%)	0	0	1	0	0	0
食欲減退	1 (1.1%)	0	1	0	0	0	0

ii. 重篤な有害事象の発現状況

調査期間中、7例7件の重篤な有害事象が発現し、症例の発現率は8.0%（7/87例）であった。重篤な有害事象の一覧を表16に示す。因果関係が否定できない未知の重篤な有害事象は発生せず、調査期間中に死亡例は発生しなかった。

表 16 重篤な有害事象の一覧（子宮筋腫）

事象	発生件数
疼痛	5
不正子宮出血	1
AST 上昇	1

iii. 副作用発現に影響を及ぼす要因

以下に示す患者背景、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された。

- a) 患者背景：年齢、診療区分、性別、妊娠、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、診断名、腫瘍の単発/多発、筋腫数、最大筋腫サイズ、筋腫発生部位、前治療歴の有無
- b) 本品使用状況：粒子径、規格数、注入量、追加投与量、総注入量、塞栓対象血管、注入時間
- c) 併用療法：後治療（薬剤療法、塞栓療法、手術）の有無、その他治療の有無

患者背景ではアレルギー素因の有無に有意差が認められ、アレルギー素因の有る群における不具合等の発現率が高い結果であった。この結果について、申請者は、発現した不具合は疼痛、悪心、発熱、嘔吐などアレルギー関連とは考えにくい不具合であったことから、現時点では新たな対応は必要ないと考えられる旨説明した。

本品使用状況及び併用療法については、いずれの項目についても不具合等の発現率に有意差は認められなかった。

iv. 重点調査項目

重点調査項目として、「塞栓術後症候群」、「過敏症・アレルギー関連症状」、及び「非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷」の3項目が設定された。各項目の発現状況を表17に示す。塞栓術後症候群は60例118件発現し、症例の発現率は69.0%（60/87例）であり、臨床試験に登録された症例全体における発現率56.0%（14/25例）よりも高い発現率であった。また、非標的部位への本品の移行による塞栓を1例認めたが、ゼラチンスポンジを併用した症例であり、症状が一過性であったことからゼラチンスポンジによる塞栓と考えられ、本品との因果関係は否定された。

申請者は、塞栓術後症候群の発現率が臨床試験よりも高くなった理由について、以下のように説明した。

塞栓術後症候群のうち最も発現率が高かったのは疼痛で発現率は63.2%であった。臨床試験における子宮筋腫の症例数は3例であり、疼痛の発現率は100%（3/3例）と高かったが、子宮筋腫の症例が25例中3例と比率が少なかった。このため、子宮筋腫に関する調査における塞栓術後症候群の発現率は臨床試験全体における発現率より高いものとなった。また、添付文書にて、疼痛の発現率は100%（3/3例）と記載されているため、本調査で認められた塞栓術後症候群及び疼痛に関する新たな注意喚起は必要ないと考える。

機構は、塞栓術後症候群において最も頻度が高い疼痛の発現率が、臨床試験における子宮筋腫症例の発現率よりも低いことを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

表17 重点調査項目（子宮筋腫）

事象名		発生件数	発生率
塞栓術後症候群 (重複あり)	疼痛	55	63.2%
	不快感	9	10.3%
	発熱	14	16.1%
	悪心	23	26.4%
	嘔吐	12	13.8%
	その他	5	5.7%
	合計	118件（60例）	69.0%
過敏症・アレルギー関連症状		0	0.0%
非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷		1	1.1%

申請者は、以上の安全性の調査結果から、塞栓術後症候群以外の調査項目は臨床試験における発現割合を上回るものではなく、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。

機構は、発現した有害事象の項目、発現率について臨床試験と比較し大きな差異は認められなかったことを踏まえ、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

子宮筋腫の有効性の評価は、血管塞栓性能として「塞栓性」、「筋腫体積の縮小率」、「臨床症状の改善度」、「月経状態の変化」、「本品の操作性」、及び「Quality of Life (SF-8) スコアの変化」の計6項目の評価が行われた。

i. 有効性の評価結果

(a) 塞栓性

塞栓性についての評価結果を表 18 に示した。塞栓性の定義については、標的血管の 90%以上の腫瘍濃染の消失又は 50%以上の血流の低下が確認されることと定義された。有効性評価対象症例 86 例のうち、評価不能であった 5 例は除外された。申請者は塞栓性の結果について、除外された 5 例を除く全例 (81/81 例) で塞栓性が認められ、臨床試験の結果 96.0% (24/25 例)と同程度であったと説明した。

表 18 塞栓性 (子宮筋腫)

塞栓性を認める	塞栓性を認めない	評価不能
81 例	0 例	5 例

(b) 筋腫体積縮小率

筋腫体積の縮小率に関する評価結果を表 19 に示した。筋腫体積の縮小率は 100%、50%以上 100%未満、50%未満の 3 区分で評価された。申請者は、このような区分とした理由について、日常診療では筋腫体積縮小率を測定することが少なく、中央判定を実施しない場合に測定誤差が大きくなるためと説明した。有効性評価対象症例 86 例のうち、筋腫体積縮小率を測定した 78 例が評価対象とされた。筋腫体積縮小率の結果について、4 週間未満に評価した 7 例について、50%以上 100%未満が 42.9% (3/7 例)、50%未満が 57.1% (4/7 例)であり、4 週間以降に評価した 71 例について、50%以上 100%未満が 35.2% (25/71 例)、50%未満が 63.4% (45/71 例)であった。申請者は、臨床試験における子宮筋腫 2 例での子宮筋腫体積縮小率は 29 日目の中央値が 31.86% (30.4-33.3%)、85 日目の中央値が 43.0% (40.7-45.3%)であったこと、及び本調査結果と臨床試験では子宮筋腫の評価方法が異なり比較はできないが、本調査においても一定の有効性が認められたと説明した。

表 19 筋腫体積の縮小率 (子宮筋腫)

評価した時期	筋腫体積縮小率			
	100%	50%以上 100%未満	50%未満	評価不能
本品使用から 4 週間未満	0 例	3 例	4 例	0 例
本品使用から 4 週間以降	0 例	25 例	45 例	1 例

(c) 臨床症状の改善度

有効性評価対象症例 86 例のうち本品使用前に認められた子宮筋腫に伴う臨床症状 (過多月経、過長月経、骨盤痛、圧迫症状) について、本品使用から 3 か月後及び 6 か月後の変化が評価された症例に関する評価結果を表 20 に示した。

塞栓実施から 3 か月後の臨床症状に改善が見られた症例の割合は、過多月経 94.6% (35/37 例)、過長月経 53.8% (7/13 例)、骨盤痛 55.0% (11/20 例)、圧迫症状 77.8% (28/36 例)、6 か月後の臨床症状の改善度は、過多月経 87.3% (55/63 例)、過長月経 60.5% (23/38 例)、骨盤痛 62.8% (27/43 例)、圧迫症状 75.4% (46/61 例) であった。臨床試験における症状改善率は、腹部膨満 100% (2/2 例)、腹痛 100% (1/1 例)、背部痛 100% (1/1 例)、過多月経 100% (1/1 例)、四肢痛 100% (1/1 例) であった。申請者は、臨床試験における臨床症状の評価は本調査と項目が異なり直接的な比較はできないが、本調査においても一定の有効性が認められた旨説明した。

表 20 臨床症状の改善度 (子宮筋腫)

項目	臨床症状の改善度									
	3 か月後					6 か月後				
	改善	不変	悪化	不明	合計	改善	不変	悪化	不明	合計
過多月経	35 例	2 例	0 例	0 例	37 例	55 例	8 例	0 例	0 例	63 例
過長月経	7 例	5 例	1 例	0 例	13 例	23 例	14 例	1 例	0 例	38 例
骨盤痛	11 例	8 例	1 例	0 例	20 例	27 例	15 例	1 例	0 例	43 例
圧迫症状	28 例	8 例	0 例	0 例	36 例	46 例	14 例	1 例	0 例	61 例

(d) 月経状態の変化

本品使用前後の月経状態の変化の有無に関する評価を表 21 に示した。有効性評価対象 86 例における月経状態の変化「有」が 8.1% (7/86 例)、「無」が 79.1% (68/86 例) であった。なお、臨床試験では月経症状の変化は観察していない。

表 21 月経状態の変化 (子宮筋腫)

合計	有	無	不明	未記載
86 例	7 例	68 例	9 例	2 例

(e) 本品の操作性

有効性評価対象症例 86 例を評価対象として、塞栓術担当医師による本品使用時の操作性を評価した (表 22)。「非常に取り扱いやすい」が 35 例、「取り扱いやすい」が 47 例で、「非常に取り扱いやすい」症例と「取り扱いやすい」症例の合計比率により定義された易操作率は 96.5% (82/85 例) であった。申請者は本品の操作性の結果について、臨床試験の 100.0% (25/25 例) と同程度の結果であったと説明した。

表 22 本品の操作性 (子宮筋腫)

本品の操作性	非常に取り扱いやすい	取り扱いやすい	取り扱い難しい	非常に取り扱い難しい	易操作率	不明・未記載	合計
症例数 (例)	35	47	3	0	96.5%	1	86

(f) QOL (SF-8) スコアの変化

動脈塞栓療法実施前後の QOL を評価するため、SF-8 を用いて評価が行われた (表 23)。評価は本品使用前、及び本品使用後 3 か月から 6 か月の月経期間中に患者自身が質問票に 1 回ず

つ記載し、記載結果を医師が調査票に転記する方法で実施された。申請者は、QOL スコアの平均値は、本品使用前と使用後（3～6 か月）で比較して、全ての項目で有意に改善したと説明した。

表 23 SF-8 スコアの変化（子宮筋腫）

尺度名	症例数	使用前	使用後
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
①全体的健康感	62	41.024±8.4490	51.647±8.9674
②身体機能	62	42.367±9.2941	49.246±7.2392
③日常役割機能（身体）	62	39.722±10.1797	49.160±7.2424
④体の痛み	61	43.863±10.7405	50.550±10.0010
⑤活力	61	44.307±7.8789	52.090±7.4135
⑥社会生活機能	62	40.040±9.5447	49.865±7.7301
⑦心の健康	62	43.710±9.2013	50.916±6.9091
⑧日常役割機能（精神）	62	41.593±8.6863	49.308±7.0520

以上の有効性評価の結果から、申請者は子宮筋腫における本品の有効性は、臨床試験と同程度であることが確認され、新たな対応は必要ないと判断したと説明した。

機構は、明らかに筋腫体積が縮小した症例が半数に満たないことを踏まえ、本品の有効性について臨床症状の変化を含めた追加説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

筋腫縮小率が 50%未満であった 49 例のうち、塞栓性が確認され、かつ過多月経、過長月経、骨盤痛、圧迫症状のいずれか自覚症状の評価がなされた 41 例を対象とした評価において、自覚症状の改善の割合は過多月経 88.9%（32/36 例）、過長月経 50.0%（9/18 例）、骨盤痛 54.2%（13/24 例）、圧迫症状 75.0%（27/36 例）であり、いずれかの自覚症状の改善が認められた症例は 95.1%（39/41 例）であった。ほとんどの症例でいずれかの自覚症状の改善が認められたことから、一定の有効性が認められたと考えられる。

機構は、筋腫縮小率が 50%未満であった症例の多くで自覚症状の改善が認められたこととあわせて、子宮筋腫における本品の有効性が認められたとする申請者の説明は受入れ可と判断した。

以上の結果から、機構は子宮筋腫の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。

(3) 頭頸部領域（脳神経領域を含む）における多血性腫瘍又は動静脈奇形に対する動脈塞栓療法

1) 患者背景

本調査は全国 26 施設において、中央登録方式により平成 26 年 12 月 1 日から平成 27 年 10 月 31 日までの 11 か月間で実施され、頭頸部領域（脳神経領域を含む）における多血性腫瘍又は動静脈奇形に対する動脈塞栓療法として本品を使用した 122 例が登録された。122 例のうち、重複症例 1 例を除く 121 例が解析対象症例とされ、安全性評価については 121 例全例が対象とされた。有効性については適応外使用された 1 例（慢性硬膜下血腫）が除外され、120 例が評価対象とされた（図 3）。患者背景を表 24、治療詳細を表 25 に示す。

図 3 症例の構成（頭頸部領域）

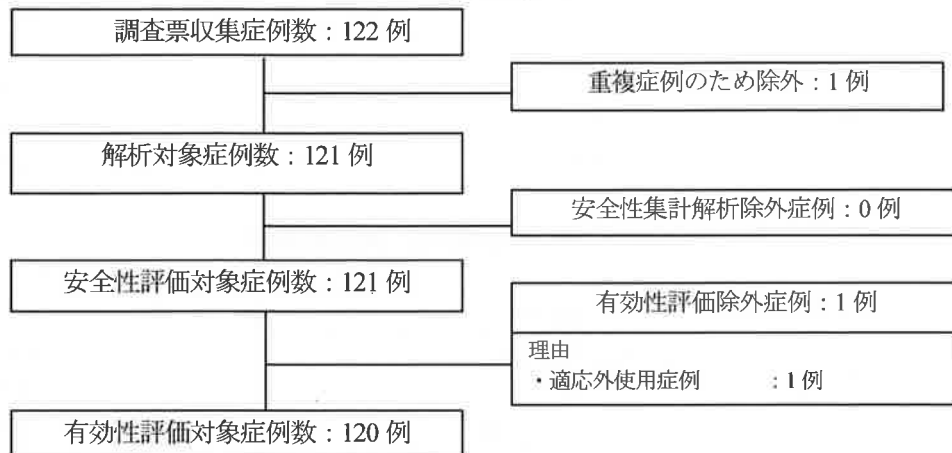


表 24 患者背景（頭頸部領域）

			症例数	割合(%), 平均±S.D.
調査症例総数			121	
年齢：平均±S.D.				58.3±15.8 最大値：94 最小値：18
性別	男性		48	39.7%
	女性		73	60.3%
既往歴 (重複あり)	あり	合計	56	46.3%
		虫垂炎	6	5.0%
		子宮平滑筋腫	5	4.1%
		大腸ポリープ	3	2.5%
		胆石症	3	2.5%
		その他	72	59.5%
	なし		57	47.1%
	不明		8	6.6%
合併症	あり	合計	56	46.3%
		高血圧	25	20.7%
		糖尿病	7	5.8%
		高脂血症	6	5.0%
		てんかん	6	5.0%

		喘息	3	2.5%
		その他	51	42.1%
		なし	64	52.9%
		不明	1	0.8%
アレルギー素因		あり	23	19.0%
		なし	92	76.0%
		不明	6	5.0%
医薬品副作用歴		あり	12	9.9%
		なし	108	89.3%
		不明	1	0.8%

表 25 治療詳細（頭頸部領域）

		症例数	割合(%)
原疾患	髄膜腫	88	72.7%
	硬膜動静脈奇形	10	8.3%
	その他	23	19.0%
	不明・未記載	0	0.0%
病変部位	円蓋部	25	20.7%
	小脳橋角部	14	11.6%
	傍矢状洞	10	8.3%
	前頭葉	9	7.4%
	大脳鎌	7	5.8%
	頸部	6	5.0%
	頭蓋底	6	5.0%
	蝶形骨縁	4	3.3%
	海綿静脈洞部	3	2.5%
	鼻腔内	3	2.5%
	その他	34	28.1%
塞栓対象血管	内頸動脈	8	6.6%
	中硬膜動脈	80	66.1%
	副硬膜動脈	7	5.8%
	浅側頭動脈	8	6.6%
	後頭動脈	9	7.4%
	上行咽頭動脈	23	19.0%
	その他	21	17.4%
塞栓の目的	術前止血	104	86.0%
	腫瘍縮小効果	5	4.1%
	標的病変に起因する自他覚症状の改善	10	8.3%
	その他	3	2.5%
粒子径	100-300 μm	42	34.7%

(複数選択可)		300-500 μm	55	45.5%
		500-700 μm	33	27.3%
		700-900 μm	4	3.3%
		900-1200 μm	0	0.0%
使用した粒子の規格数		1	109	90.1%
		2	11	9.1%
		3	1	0.8%
総注入量		1.0ml 未満	8	6.6%
		1.0～2.5ml 未満	31	25.6%
		2.5～5.0ml 未満	17	14.0%
		5.0～10.0ml 未満	23	19.0%
		10.0～20.0ml 未満	7	5.8%
		20ml 以上	8	6.6%
		不明・未記載	27	22.3%
		平均値 $\pm$ 標準偏差	6.26 $\pm$ 10.110	
		中央値 (最小値～最大値)	3.00(0.2～80.0)	
本品注入時間		15 分未満	42	34.7%
		15～30 分未満	23	19.0%
		30～60 分未満	15	12.4%
		60～90 分未満	3	2.5%
		90～120 分未満	3	2.5%
		120 分以上	0	0.0%
		不明・未記載	35	28.9%
併用療法	薬剤治療	あり	121	100.0%
		なし	0	0.0%
	塞栓療法	あり	57	47.1%
		なし	64	52.9%
	手術	あり	106	87.6%
		なし	14	11.6%
		不明	1	0.8%
	その他治療	あり	9	7.4%
		なし	110	90.9%
		不明	2	1.7%

2) 安全性

i. 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・感染症について表 26 に示す。安全性評価対象症例 121 例中、32 例に 60 件の不具合等が発現し、このうち 24 例 49 件が本品との因果関係が否定できない有害事象であり、症例の発現率は 19.8%(24/121 例)であった。なお、感染症の発生は認められなかった。

49 件の因果関係が否定できない有害事象のうち、2 件以上発現した有害事象は、発熱 9 件、悪心

8 件、疼痛 7 件、嘔吐 6 件であった。顔面麻痺、片麻痺、痙攣発作、脳浮腫、梗塞（静脈性梗塞）、皮膚壊死、注入部位血管外漏出の各 1 件は健康被害を伴う使用上の注意から予測できない未知の不具合であった。また、エンボスフィアの凝固 1 件は健康被害を伴わない未知の不具合であった。なお、エンボスフィアの凝固については健康被害を伴わない不具合のため、転帰をその他とした。

エンボスフィアの凝固については、脳腫瘍の術前止血のためにマイクロカテーテルより本品を投与している際にカテーテル内で凝固したため、カテーテルを交換し治療が継続された症例で、カテーテルの内径が不適合であった可能性が指摘されている。申請者は、適合するカテーテル径については適正使用情報を作成し、情報提供している旨説明した。機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

申請者は発生した有害事象について、以下のように説明した。臨床試験において頭頸部領域の症例は登録されなかったが、臨床試験全体の不具合等の症例発現率が 72.0%（18/25 例）であり、当該発現率に比べ本調査期間中の不具合等の症例発現率が低いことから、新たな注意喚起は必要ないと考える。

表 26 因果関係が否定できない不具合・感染症の一覧（頭頸部領域）

事象	発生件数	転帰(症例数)					
		回復	軽快	未回復	死亡	不明	その他
発熱	9 (7.4%)	2	3	0	0	4	0
悪心	8 (6.6%)	2	5	0	0	1	0
疼痛	7 (5.8%)	4	2	0	0	1	0
嘔吐	6 (5.0%)	1	3	0	0	2	0
顔面麻痺	2 (1.7%)	0	2	0	0	0	0
貧血	1 (0.8%)	0	1	0	0	0	0
大脳動脈塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1	0
片麻痺	1 (0.8%)	0	1	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.8%)	0	1	0	0	0	0
第 4 脳神経麻痺	1 (0.8%)	0	0	1	0	0	0
単麻痺	1 (0.8%)	0	0	1	0	0	0
麻痺	1 (0.8%)	1	0	0	0	0	0
痙攣発作	1 (0.8%)	0	1	0	0	0	0
皮膚壊死	1 (0.8%)	1	0	0	0	0	0
白血球減少	1 (0.8%)	1	0	0	0	0	0
脳浮腫	1 (0.8%)	0	0	0	0	1	0
腫瘍出血	1 (0.8%)	1	0	0	0	0	0
三叉神経障害	1 (0.8%)	0	0	1	0	0	0
梗塞	1 (0.8%)	0	0	0	0	1	0

注入部位血管外漏出	1 (0.8%)	1	0	0	0	0	0
視床梗塞	1 (0.8%)	0	1	0	0	0	0
エンボスフィアの凝固	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	1

ii. 重篤な有害事象の発現状況

調査期間中、8 例 8 件の重篤な有害事象が発現し、症例の発現率は 6.6% (8/121 例) であった。重篤な有害事象の一覧を表 27 に示す。くも膜下出血と硬膜下血腫は本品との因果関係が否定された。

因果関係が否定できない未知の重篤な有害事象は皮膚壊死、注入部位血管外漏出の各 1 件であった。因果関係が否定できない未知の重篤な有害事象については、後述する「4. (2) 未知で重篤な不具合」に詳細を記載した。調査期間中に死亡例は発生しなかった。

表 27 重篤な有害事象の一覧 (頭頸部領域)

事象	発生件数
顔面麻痺	1
第 4 脳神経麻痺	1
単麻痺	1
くも膜下出血	1
三叉神経障害	1
皮膚壊死	1
注入部位血管外漏出	1
硬膜下血腫	1

iii. 副作用発現に影響を及ぼす要因

以下に示す患者背景、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。

- a) 患者背景：年齢、性別、妊娠、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、診断名、病変部位、腫瘍の単発/多発、初発/再発、前治療歴の有無
- b) 本品使用状況：粒子径、規格数、注入量、塞栓対象血管、塞栓の目的、注入時間
- c) 併用療法：後治療（薬剤療法、塞栓療法、手術）の有無、その他治療の有無

患者背景では硬膜動静脈奇形の有害事象の発現率 50.0% (5/10 例) が髄膜腫 19.3% (17/88 例) より有意に高い結果であった。この結果について、申請者はいずれの発現率も臨床試験の有害事象の発生率 72.0% (18/25 例) を上回らないことから、新たな対応は必要ないと考えられると説明した。

機構は、硬膜動静脈奇形の症例数が 10 例と限られていることを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

本品使用状況については、粒子の規格数、注入時間で有意差が認められ、粒子の規格数及び注入時間の増加に伴い、不具合の発現率が増加する傾向が認められた。この結果について申請者は、具体的な原因は不明であるが、原疾患の進行及びそれに伴う塞栓術の難易度の上昇が影響した可能性がある」と説明した。

併用療法については、後治療のうち塞栓療法の有無に有意差が認められ、塞栓療法ありの患者の有害事象の発現率が 28.1% (16/57 例) と塞栓療法なしの患者 12.5% (8/64 例) と比較して高い結果であった。この結果について、申請者は後治療として塞栓療法を実施した場合の有害事象の発現リスクが高くなると考えられると説明した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

iv. 重点調査項目

重点調査項目として、「塞栓術後症候群」、「過敏症・アレルギー関連症状」、「非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷」、及び「塞栓術後の破綻出血」の 4 項目が設定された。各項目の発現状況を表 28 に示す。塞栓術後症候群は 18 例 32 件発現し、症例の発現率は 14.9% (18/121 例) であり、臨床試験における発現率 56.0% (14/25 例) を上回らなかった。「非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷」の不具合が 5 件 (4.1%) 発現し、その内訳は、単麻痺、大脳動脈塞栓症、視床梗塞、第 4 脳神経麻痺、三叉神経障害各 1 件 (0.8%) であり、いずれも既知の有害事象であった。非標的部位への本品移行によると考えられる塞栓については、後述する「4. (2) 非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な不具合」に詳細を記載した。

表 28 重点調査項目 (頭頸部領域)

事象名		発生件数	発生率
塞栓術後症候群 (重複あり)	疼痛	7	5.8%
	不快感	0	0.0%
	発熱	9	7.4%
	悪心	8	6.6%
	嘔吐	6	5.0%
	その他	2	1.7%
	合計	32 件 (18 例)	14.9%
過敏症・アレルギー関連症状		0	0.0%
非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷		5	4.1%
塞栓術後の破綻出血		3	2.5%

申請者は、以上の安全性の調査結果から、いずれの調査項目も承認時の臨床試験における発現割合を上回るものではなく、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。機構は申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上の結果から、機構は安全性について、非標的部位への本品の移行による塞栓を除き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、血管塞栓性能として「塞栓性」及び「供血動脈の温存」、臨床的効果として「本品の操作性」の計3項目の評価が行われた。なお、臨床試験では頭頸部領域の症例は対象に含まれていないため、臨床試験との比較は実施されなかった。

i. 有効性の評価結果

(a) 塞栓性

塞栓性についての評価結果を表29に示した。塞栓性の定義については、標的血管の90%以上の腫瘍濃染の消失又は50%以上の血流の低下が確認されることと定義された。有効性評価対象症例120例のうち、効果判定を行わなかった1例及び評価不能であった1例は除外され、118例のうち94.9%(112/118例)に塞栓性が認められた。

表29 塞栓性（頭頸部領域）

塞栓性を認める	塞栓性を認めない	評価不能	効果判定なし
112例	6例	1例	1例

(b) 供血動脈の温存

供血動脈の温存についての評価結果を表30に示した。有効性評価対象症例120例のうち、評価不能の6例及び評価判定が行われなかった1例は除外された。90.3%(102/113例)の症例の供血動脈が温存されていた。

表30 供血動脈の温存（頭頸部領域）

成功	不成功	評価不能	効果判定なし
102例	11例	6例	1例

(c) 本品の操作性

有効性評価対象症例120例を評価対象として、塞栓術担当医師による本品使用時の操作性を評価した。評価結果を表31に示した。「非常に取り扱いやすい」が45例、「取り扱いやすい」が74例で、「非常に取り扱いやすい」症例と「取り扱いやすい」症例の合計比率により定義された易操作率は99.2%(119/120例)であった。

表31 本品の操作性（頭頸部領域）

本品の操作性	非常に取り扱いやすい	取り扱いやすい	取り扱い難しい	非常に取り扱い難しい	易操作率	不明・未記載	合計
症例数(例)	45	74	1	0	99.2(%)	0	120

以上の有効性評価の結果から、申請者は頭頸部領域における本品の有効性が確認され、新たな対応は必要ないと判断したと説明した。機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、頭頸部領域の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) 動静脈奇形に対する動脈塞栓療法

1) 患者背景

本調査は動静脈奇形を対象とした調査（以下「AVM 調査」という。）及び頭頸部領域を対象とした調査（以下「頭頸部領域調査」という。）において収集された硬膜動静脈奇形の症例を合わせて解析が実施された。AVM 調査については、全国 12 施設において中央登録方式により平成 26 年 2 月 1 日から平成 28 年 1 月 31 日までの 2 年間で実施され、動静脈奇形に対する動脈塞栓療法として本品を使用した 23 例が登録された。頭頸部領域調査において硬膜動静脈奇形が 10 例収集され、合計 33 例が動静脈奇形の解析対象とされた。安全性評価について 1 例（前治療として既に本品が使用されていた症例）が除外され、32 例が対象とされた。有効性について除外症例はなく、安全性と同様に 32 例が評価対象とされた（図 4）。患者背景を表 32 に、治療

詳細を

表 33 に示す。

機構は、前治療に本品が使用された症例について、多血性腫瘍を対象とした調査と同様に、除外された症例の安全性情報は申請資料に記載されていることを踏まえ、当該症例を安全性評価対象から除外するとした申請者の説明は受入れ可能と判断した。

図 4 症例の構成（動静脈奇形）

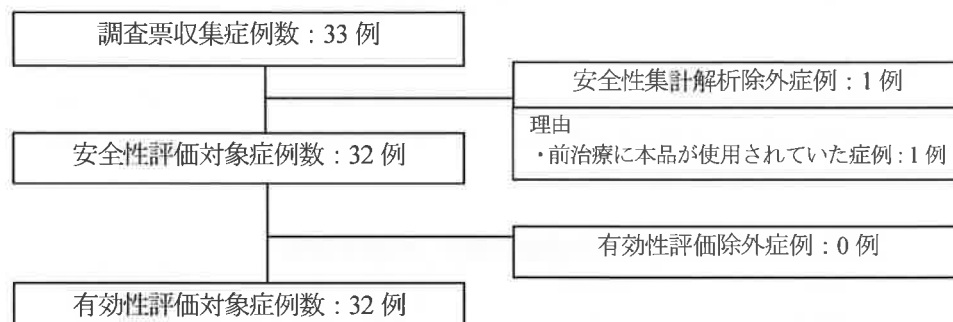


表 32 患者背景（動静脈奇形）

			症例数	割合(%）、平均±S.D.
調査症例総数			32	
年齢：平均±S.D.				46.7±20.52 最大値：81 最小値：10
性別	男性		12	37.5%
	女性		20	62.5%
既往歴 (胃潰瘍、甲状腺腫など)	あり		12	37.5%
	なし		18	56.3%
	不明		2	6.3%
合併症	あり	合計	18	56.3%
		関節拘縮	3	9.4%
		高血圧	3	9.4%
		その他	12	37.5%
	なし		14	43.8%
	不明		0	0.0%

アレルギー素因	あり	11	34.4%
	なし	19	59.4%
	不明	2	6.3%
医薬品副作用歴	あり	9	28.1%
	なし	23	71.9%
	不明	0	0.0%

表 33 治療詳細（動静脈奇形）

		症例数	割合(%)
塞栓血管	大腿動脈	3	9.4%
	総掌側指動脈	3	9.4%
	深大腿動脈	3	9.4%
	後頭動脈	2	6.3%
	顔面動脈	1	3.1%
	内顎動脈	1	3.1%
	内顎動脈、中硬膜動脈、副硬膜動脈	1	3.1%
	内顎動脈、副硬膜動脈、上行咽頭動脈	1	3.1%
	中硬膜動脈	1	3.1%
	中硬膜動脈、後頭動脈、上行咽頭動脈	1	3.1%
	浅側頭動脈	1	3.1%
	浅側頭動脈、後頭動脈	1	3.1%
	後頭動脈、上行咽頭動脈	1	3.1%
	上行咽頭動脈	1	3.1%
	深側頭動脈、顔面横動脈	1	3.1%
	口蓋動脈	1	3.1%
	口蓋動脈、顔面動脈	1	3.1%
	下行膝動脈	1	3.1%
	上腕動脈、前腕動脈	1	3.1%
	前腕動脈	1	3.1%
	下殿動脈	1	3.1%
	回結腸動脈	1	3.1%
	足底動脈	1	3.1%
	脛骨動脈	1	3.1%
	甲状腺動脈	1	3.1%
塞栓の目的 (重複あり)	異常血流の改善	16	50.0%
	標的病変に起因する自他覚症状の改善	16	50.0%
	術前止血	4	12.5%

		その他	4	12.5%
粒子径 (重複あり)		100-300 μm	7	21.9%
		300-500 μm	14	43.8%
		500-700 μm	15	46.9%
		700-900 μm	11	34.4%
		900-1200 μm	1	3.1%
使用した粒子の規格数		1	20	62.5%
		2	8	25.0%
		3	4	12.5%
総注入量		1.0ml 未満	3	9.4%
		1.0～2.5ml 未満	3	9.4%
		2.5～5.0ml 未満	10	31.3%
		5.0～7.5ml 未満	2	6.3%
		7.5ml 以上	9	28.1%
		不明・未記載	5	15.6%
		平均値 $\pm$ 標準偏差	9.09 $\pm$ 15.412	
		中央値（最小値～最大値）	4.5(0.2～80.0)	
本品注入時間		15 分未満	3	9.4%
		15～30 分未満	3	9.4%
		30～60 分未満	2	6.3%
		60～90 分未満	0	0.0%
		90～120 分未満	0	0.0%
		120 分以上	0	0.0%
		不明・未記載	24	75.0%
併用療法	薬剤治療	あり	32	100.0%
		なし	0	0.0%
	塞栓療法	あり	15	46.9%
		なし	17	53.1%
	手術	あり	9	28.1%
		なし	22	68.8%
		不明	1	3.1%
	その他治療	あり	8	25.0%
		なし	24	75.0%

2) 安全性

i. 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 34 に示す。安全性評価対象症例 32 例中 15 例に 28 件の不具合等が発現し、このうち 13 例 25 件が本品との因果関係が否定できない有害事象であり、症例の発現率は 40.6%（13/32 例）であった。感染症の発生は認められなかった。

25 件の因果関係が否定できない有害事象のうち、2 件以上発現した有害事象は、疼痛 6 件、発熱、嘔吐、顔面麻痺が各 2 件であった。顔面麻痺、感覚鈍麻、梗塞、皮膚壊死、適用部位紅斑、適用部位熱感、末梢腫脹の各 1 件は使用上の注意から予測できない未知の不具合であったがいずれも非重篤であった。

申請者は発生した有害事象について、承認時に実施された臨床試験における登録された症例全体の不具合等の症例発現率が 72.0% (18/25 例) であり、当該発現率に比べ本調査期間中の不具合等の症例発現率が低いことから、新たな対応は必要ないと考える、と説明した。

表 34 因果関係が否定できない不具合・感染症の一覧（動静脈奇形）

事象	発生件数 (発生率)	転帰(症例数)					
		回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
疼痛	6 (18.8%)	3	2	0	0	0	1
顔面麻痺	2 (6.3%)	0	2	0	0	0	0
発熱	2 (6.3%)	0	0	0	0	0	2
嘔吐	2 (6.3%)	0	0	0	0	0	2
貧血	1 (3.1%)	0	1	0	0	0	0
適用部位紅斑	1 (3.1%)	0	1	0	0	0	0
適用部位疼痛	1 (3.1%)	0	1	0	0	0	0
適用部位熱感	1 (3.1%)	0	1	0	0	0	0
大脳動脈塞栓症	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	1
肝機能障害	1 (3.1%)	0	1	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0
単麻痺	1 (3.1%)	0	0	0	1	0	0
悪心	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	1
皮膚壊死	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0
白血球増加	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	1
末梢腫脹	1 (3.1%)	0	1	0	0	0	0
梗塞	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	1

ii. 重篤な有害事象の発現状況

調査期間中、4 例 4 件の重篤な有害事象が発現し、症例の発現率は 12.5% (4/32 例) であった。重篤な有害事象の一覧を表 35 に示す。

未知の重篤な有害事象はくも膜下出血 1 例 1 件及び皮膚壊死 1 例 1 件で、皮膚壊死は因果関係が否定できない未知の重篤な有害事象であった。調査期間中に死亡例は発生しなかった。因果関係が否定できない未知の重篤な有害事象である皮膚壊死 1 件については、後述する「4. (2) 未知で重篤

な不具合」に詳細を記載した。

表 35 重篤な有害事象の一覧（動静脈奇形）

事象	発生件数
顔面麻痺	1
単麻痺	1
くも膜下出血	1
皮膚壊死	1

iii. 副作用発現に影響を及ぼす要因

以下に示す患者背景、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。患者背景、本品使用状況、併用療法のいずれの項目でも有害事象の発現率に有意差は認められなかった。

- a) 患者背景：年齢、性別、妊娠、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、前治療歴の有無
- b) 本品使用状況：粒子径、規格数、注入量、塞栓部位、塞栓の目的、注入時間
- c) 併用療法：後治療（薬剤療法、塞栓療法、手術）の有無、その他治療の有無

iv. 重点調査項目

重点調査項目として、「塞栓術後症候群」、「過敏症・アレルギー関連症状」、「非標的部位への本品の移行による塞栓、虚血性損傷」、及び「塞栓術後の破綻出血」の4項目が設定された。各項目の発現状況を表36に示す。塞栓術後症候群は10例15件発現し、症例の発現率は31.3%（10/32例）であり、臨床試験における発現率56.0%（14/25例）を上回らなかった。非標的部位への本品の移行によると考えられる塞栓については後述する「4.（4）非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な不具合」に詳細を記載した。

表 36 重点調査項目（動静脈奇形）

事象名	発生件数	発生率
塞栓術後症候群 （重複あり）	疼痛	7
	不快感	0
	発熱	3
	悪心	1
	嘔吐	2
	その他	2
	合計	15件（10例）
過敏症・アレルギー関連症状	1	3.1%
非標的部位への本品の移行による塞栓、 虚血性損傷	2	6.3%
塞栓術後の破綻出血	1	3.1%

申請者は、以上の安全性の調査結果から、いずれの調査項目も臨床試験における発現割合を上回るものではなく、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。機構

は、発現した有害事象の項目、発現率について臨床試験と比較し大きな差異は認められなかったことを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上の結果から、機構は安全性について、非標的部位への粒子の移行を除き、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

動静脈奇形の有効性の評価は、血管塞栓性能として「塞栓性」及び「供血動脈の温存」、臨床的效果として「本品の操作性」の計3項目の評価が行われた。

i. 有効性の評価結果

(a) 塞栓性

塞栓性についての評価結果を表 37 に示した。塞栓性の定義については、標的血管の 90%以上の腫瘍濃染の消失又は 50%以上の血流の低下が確認されることと定義された。有効性評価対象症例 32 例のうち、効果判定を行わなかった 1 例及び評価不能であった 1 例は除外された。申請者は、塞栓性の結果は 86.7% (26/30 例) であり、臨床試験の結果 96.0% (24/25 例) と同様に高い成功率であったと説明した。

表 37 塞栓性 (動静脈奇形)

塞栓性を認める	塞栓性を認めない	評価不能	効果判定なし
26 例	4 例	1 例	1 例

(b) 供血動脈の温存

供血動脈の温存についての評価結果を表 38 に示した。有効性評価対象症例 32 例のうち、効果判定を行わなかった 1 例及び評価不能であった 3 例は除外された。申請者は、供血動脈の温存の結果は 100.0% (28/28 例) であり、臨床試験の結果 100.0% (25/25 例) と同じであったと説明した。

表 38 供血動脈の温存 (動静脈奇形)

成功	不成功	評価不能	効果判定なし
28 例	0 例	3 例	1 例

(c) 本品の操作性

有効性評価対象症例 32 例を評価対象として、塞栓術担当医師による本品使用時の操作性を評価した。評価結果を表 39 に示した。「非常に取り扱いやすい」が 10 例、「取り扱いやすい」が 21 例で、「非常に取り扱いやすい」症例と「取り扱いやすい」症例の合計比率により定義された易操作率は 96.9% (31/32 例) であった。申請者は、本品の操作性の結果について、臨床試験の 100.0% (25/25 例) と同程度の結果であったと説明した。

表 39 本品の操作性 (動静脈奇形)

本品の操作性	非常に取り扱いやすい	取り扱いやすい	取り扱い難しい	非常に取り扱い難しい	易操作率	不明・未記載	合計

症例数 (例)	10	21	1	0	96.9(%)	0	32
------------	----	----	---	---	---------	---	----

以上の有効性評価の結果から、申請者は動静脈奇形における本品の有効性は、臨床試験と同程度であることが確認され、新たな対応は必要ないと判断したと説明した。機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上の結果から、機構は動静脈奇形の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。

(5) 特別な背景を有する患者

多血性腫瘍、子宮筋腫、頭頸部、動静脈奇形それぞれにおける安全性評価対象症例の合計 336 例を対象として検討した。

1) 小児

小児（15 歳未満）4 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（15 歳未満）の塞栓性は 100.0%（3/3 例、1 例は効果判定なし）と非小児の塞栓性 96.7%との間に有意差は認められなかった。

2) 高齢者

高齢者（65 歳以上）112 例に対して本品が使用された。高齢者において不具合は 40.2%（45/112 例）で発現したが、非高齢者の不具合発現率 43.3%（97/224 例）との有意差は認められなかった。有効性について、塞栓性が判定された 278 例を対象に検討を行ったところ、高齢者における塞栓性は 95.2%（80/84 例）で非高齢者の塞栓性 97.4%（189/194 例）との有意差は認められなかった。

3) 妊婦・授乳婦

本品を妊産婦へ使用した症例は収集されなかった。

3. 特定使用成績調査の概要

本使用成績調査において、子宮筋腫及び頭頸部領域の調査は特定使用成績調査として実施された。調査結果の概要は「2. (2) 子宮筋腫に対する動脈塞栓療法」、及び「2. (3) 頭頸部領域（脳神経領域を含む）における多血性腫瘍又は動静脈奇形に対する動脈塞栓療法」に記載した。

4. 不具合及び感染症

(1) 既知で重篤な不具合

再審査期間中に 30 例 33 件の既知で重篤な不具合が報告された。2 件以上収集された報告は、肝障害及び疼痛が各 6 件、急性膵炎が 3 件、脳梗塞及び CRP 増加が各 2 件であった。

既知で重篤な不具合への対応について、申請者は以下のように説明した。

肝障害 6 件については、既に添付文書で注意喚起を行っているため、新たな注意喚起等の対策は必要ないと考える。疼痛 6 件については全例で回復しており、また既に添付文書で注意喚起を行っているため、新たな注意喚起等の対策は必要ないと考える。急性膵炎 3 件及び脳梗塞 2 件については非標的部位への本品の移行によると考えられる不具合であった。CRP 増加 2 件及びその他の不具合については、収集件数が 2 件以下と少なく、また、既知事象であることから、新たな注意喚起等の対策は必要ないと考える。

機構は、非標的部位への本品の移行によると考えられる不具合を除き、申請者の説明は受入れ可能と判断した。非標的部位への本品の移行によると考えられる不具合については、4. (4) に詳細を記載した。

(2) 未知で重篤な不具合

再審査期間中に 18 例 23 件の本品との因果関係が否定できない未知で重篤な不具合が報告された。不具合は肝膿瘍が 4 件、肝不全及び胆嚢炎が各 2 件、アナフィラキシー反応、腫瘍崩壊症候群、血管破裂、急性呼吸窮迫症候群、肝機能異常、急性胆管炎、胆管狭窄、胆嚢壊死、胆嚢穿孔、皮膚壊死、腎機能障害、腎不全、全身性炎症反応症候群、注入部位血管外漏出、カテーテルのつまりが各 1 件であった。このうち 3 例は死亡症例であった。死亡症例の概要を表 40 に示す。

表 40 未知で重篤な不具合における死亡例の概要

原疾患	死因	因果関係	本品使用から死亡までの日数
肝細胞がん	肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群	否定できない	3 日
肝細胞がん	肝不全、肝腫瘍破裂	否定できない	0 日
肝細胞がん	急性膵炎、胆嚢炎、急性胆管炎	否定できない	55 日

未知で重篤な不具合が報告された症例への対応について、申請者は以下のように説明した。

肝膿瘍は 4 件、肝不全は 2 件でいずれも死亡例、胆嚢炎は 2 件で死亡が 1 例であったことより、肝膿瘍、肝不全及び胆嚢炎については、添付文書の使用上の注意に追記した。また、カテーテルのつまりによる重篤な不具合として血管破裂が 1 件発生したが、粒子径と適合するカテーテルについては適正使用情報を作成して医療関係者に案内していることから新たな注意喚起等の対応は必要ないとする。上記以外の不具合は、収集件数が全て 1 件であることから、今後の集積状況に注意することとし、新たな注意喚起等の対策は必要ないとする。

機構は、死亡に至った重篤な不具合について、添付文書の使用上の注意に追記されたことから、申請者の説明は妥当であると判断した。

(3) 未知で非重篤な不具合

1) 健康被害を伴う未知で非重篤な不具合

再審査期間中に 15 例 18 件の健康被害を伴う未知で非重篤の不具合が報告された。また、19 件の健康被害を伴わない未知で非重篤の不具合が報告された。

報告された不具合への対応について申請者は、いずれの事象も 2 件以下と収集件数が少ないため、今後も収集に努めることとし、新たな注意喚起等の対応は必要ないとする説明した。

機構は、申請者の説明は受入れ可と判断した。

2) 健康被害を伴わない未知で非重篤の不具合

再審査期間中に 19 件の健康被害を伴わない未知で非重篤の不具合が報告された。2 件以上収集された報告は、シリンジの破損が 4 件、カテーテルのつまりが 2 件であった。報告された不具合への対応について申請者は以下のように説明した。

カテーテルのつまりのうち 1 件はカテーテルを交換して投与し、塞栓が完了でき、患者への健康被害の発生もなかった。その他の 18 件の不具合では本品は患者へ投与されなかった。また、発生した不具合

について、一定の傾向や製造ロットに偏る傾向は認められず、新たな対応は必要ないとする。
機構は、申請者の説明は受入れ可と判断した。

(4) 非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な不具合

再審査期間中に本品の粒子が非標的部位へ移行したことにより生じたと考えられる重篤な不具合は 15 例 15 件収集された。15 件中 3 件は使用成績調査にて収集された症例、12 件は自発報告により収集された症例であった。各症例の概要を表 41 に示す。

表 41 非標的部位への粒子の移行により生じたと考えられる重篤な不具合

No.	対象疾患	塞栓腫瘍又は塞栓目的	塞栓部位	不具合部位	不具合名	転帰	由来
1	多血性腫瘍	多血性腫瘍	肝がん・肝転移	脾臓	急性脾炎	死亡	自発報告
2					急性脾炎	軽快	自発報告
3					急性脾炎	不明	自発報告
4				胆嚢	胆嚢炎	回復	自発報告
5					急性胆嚢炎	軽快	自発報告
6					肝内胆管狭窄	軽快	自発報告
7			顎下リンパ転移	眼	右眼失明	死亡	自発報告
8		子宮筋腫	子宮筋腫	卵巣	更年期障害	軽快	自発報告
9		術前使用(止血)	髄膜腫	眼	網膜中心動脈塞栓症	未回復	自発報告
10				脳	左三叉神経障害(左顔面感覚障害)	未回復	使用成績調査
11					右滑車神経障害(複視・右滑車神経麻痺)	未回復	使用成績調査
12			椎骨転移腫瘍	脳	脳梗塞	軽快	自発報告
13			巨大胸壁腫瘍	脳	多発性脳梗塞	未回復	自発報告
14			巨大肝血管腫	胆嚢	胆嚢壊死	回復	自発報告
15	動静脈奇形	硬膜動静脈奇形	硬膜動静脈奇形	塞栓性合併症	右上肢麻痺(塞栓性合併症)	後遺症	使用成績調査

非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な不具合への対応について、申請者は以下のように説明した。

非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な不具合が 15 例収集され、このうち 9 例で粒子径が最小の 100～300μm が使用されていたこと、及びこれらの事象の一部がシャント及び側副血行路を介した塞栓と考えられることから、非標的部位への粒子の移行の再発を回避するための新たな対応が必要と判断した。添付文書には既に非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な不具合に関する記載があることから、添付文書の改訂は不要と判断したが、適正使用情報を作成し注意喚起を実施することとした。具体的には 2015 年 12 月 15 日より、①シャント及び側副血行路の有無についての十分な確認、②適切な粒子径の慎重な選択、③具体的な 2 症例の経過の提示による注意喚起、の 3 点を主な内容とした適正使用情報を作

成・配布し、医療関係者への注意喚起を実施した。また、当該事象の発生状況について引き続き情報収集し、必要に応じたリスク低減措置を実施する旨説明した。

機構は、適正使用情報により注意喚起を行った申請者の対応は適切であり、受入れ可能と判断した。

(5) 感染症

再審査期間中に感染症の報告は認められなかった。

5. 研究報告

再審査期間中に収集された報告は認められなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品は、再審査申請の時点において、米国、欧州等で販売されている。承認後から再審査申請時点において、海外における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。また、本邦においても承認後から現時点までに製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

7. 承認条件

本品の承認時に以下の2項目の承認条件が付されている。

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。

● 承認条件1について

申請者は、関係学会の定める本品の「エンボスフィアの適正使用に係る体制等の要件」又は「脳神経領域における医療機器「エンボスフィア」及び「ヘパスフィア」の適正使用に係る体制等の要件」を満たす医師及び施設で本品が使用される体制とした。

● 承認条件2について

申請者は、本品を用いた動脈塞栓療法を実施する医師に、本品の特性、調製法、使用方法及び操作上の注意点等に関する講習プログラムを提供し、適正使用に関する情報提供に努めた。また、本品の使用に関する要件（術者要件及び施設要件）及び講習の受講に係る確認書の提出により、本品使用の要件を満たした医師及び施設を登録し、本品の納入先の管理を行った。

機構は、いずれの承認条件についても申請者の説明を了承した。また、いずれの承認条件についても引き続き適切に対応すると共に、研修プログラム等のトレーニング体制を継続することが適切であると判断した。

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。

継続される承認条件は以下のとおりである。

承認条件：

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。

以上