

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	ヘパスフィア
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（子宮筋腫を除く）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
承認事項一部変更 年 月 日	平成 28 年 12 月 13 日、平成 28 年 12 月 26 日 ※バイアルの材料変更及び滅菌製造所の追加等の一部変更承認
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.....	6
3) 有効性.....	10
(2) 動静脈奇形に対する動脈塞栓療法	12
1) 患者背景.....	12
2) 安全性及び有効性	12
(3) 特別な背景を有する患者.....	13
1) 小児	13
2) 高齢者.....	13
3) 妊婦・授乳婦	13
3. 特定使用成績調査の概要	13
4. 不具合及び感染症.....	13
(1) 既知で重篤な不具合	13
(2) 未知で重篤な不具合	13
(3) 未知で非重篤な不具合	14
1) 健康被害を伴う未知で非重篤な不具合.....	14
2) 健康被害を伴わない未知で非重篤な不具合	14
(4) 非標的部位への本品の移行によると考えられる重篤な有害事象	14
(5) 感染症	14
5. 研究報告.....	14
6. 重大な措置、海外からの情報	15
7. 承認条件.....	15

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CR	Complete Remission	完全奏効
PD	Progressive Disease	進行
PR	Partial Remission	部分奏効
SD	Stable Disease	不変
TE	Treatment Effect	標的結節治療効果度

1. 製造販売後調査全般

「ヘパスフィア」（以下「本品」という。）は、ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体からなる血管塞栓用ビーズであり、親水性、非吸収性で膨潤性、圧縮性、変形性及び生体適合性を有した球状の粒子である。術者は、造影剤に分散させた本品粒子を、カテーテルを経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、多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）に対する動脈塞栓療法及び動静脈奇形に対する動脈塞栓療法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 122 例が登録された。なお、調査票が収集された 122 例のうち 3 例は、GPSP 省令に基づく使用成績調査業務手順の不備（調査票作成にかかる信頼性違反）が認められたため解析対象からは除外し、119 例が解析対象とされた。なお、除外された 3 例には重篤な有害事象の発現は認めなかった。安全性評価は 12 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、107 例が対象とされた。有効性については安全性と同様に 107 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が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）

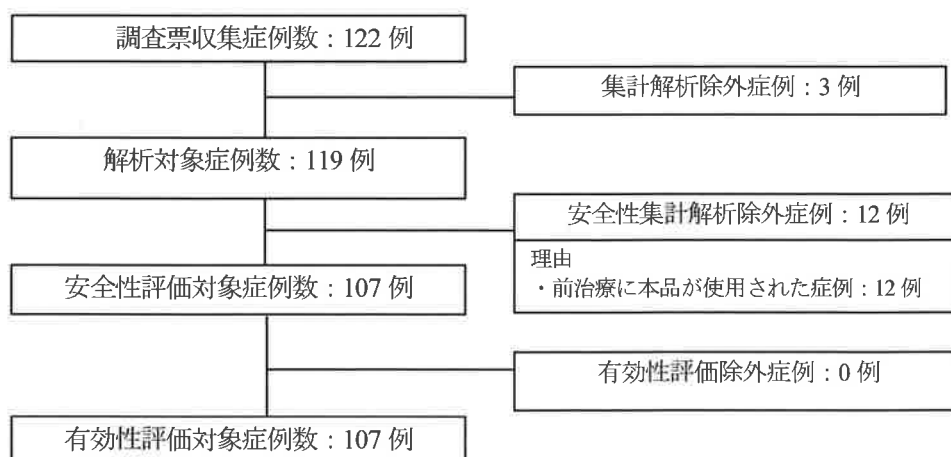


表 1 患者背景 (多血性腫瘍)

		症例数	割合(%), 平均±S.D.
調査症例		107	
年齢: 平均±S.D.			71.3±9.9 最大値: 91 最小値: 40
性別	男性	77	72.0%
	女性	30	28.0%
既往歴 (重複あり)	あり	合計	56
		虫垂炎	6
		糖尿病	5
		胃がん	4
		脳梗塞	4
		肝硬変	3
		結腸がん	3
		高血圧	3
		脳出血	3
		その他	51
	なし	44	41.1%
	不明	7	6.5%
合併症 (重複あり)	あり	合計	72
		高血圧	37
		糖尿病	19
		C 型肝炎	10
		肝硬変	9
		心房細動	8
		前立腺肥大	6
		B 型肝炎	6
		甲状腺機能低下症	3
		高尿酸血症	3
		食道静脈瘤	3
		その他	44
	なし	33	30.8%
	不明	2	1.9%
アレルギー素因	あり	4	3.7%
	なし	90	84.1%
	不明	13	12.1%
医薬品副作用歴	あり	12	11.2%
	なし	87	81.3%
	不明	8	7.5%

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	83	77.6
	転移性肝がん	11	10.3
	肺がん・転移性肺がん	4	3.7
	混合型肝がん	3	2.8
	胆管がん	3	2.8
	腎細胞がん	1	0.9
	直腸がん	1	0.9
	肺がん・副腎腫瘍	1	0.9
塞栓血管 (重複あり)	右肝動脈	85	79.4
	左肝動脈	57	53.3
	中肝動脈	25	23.4
	下横隔動脈	7	6.5
	気管支動脈	5	4.7
	気管支動脈・副腎動脈	1	0.9
	内腸骨動脈	1	0.9
	直腸動脈	1	0.9
	内胸動脈	1	0.9
塞栓対象血管数	1 本	49	45.8
	2 本	39	36.4
	3 本	15	14.0
	4 本	3	2.8
	5 本以上	1	0.9
塞栓の目的 (重複あり)	腫瘍縮小効果	107	100.0
	標的病変に起因する自他覚症状の改善	5	4.7
	術前止血	0	0.0
	その他	0	0.0
粒子径 (重複あり)	50-100 μm	98	91.6
	100-150 μm	9	8.4
	150-200 μm	0	0.0
使用した粒子の規格数	1	107	100.0
	2	0	0
	3	0	0
総注入量	5.0mg 未満	16	15.0
	5.0～25.0mg 未満	35	32.7
	25.0～50.0mg 未満	43	40.2
	50.0～100.0mg 未満	11	10.3
	100.0mg 以上	0	0.0
	平均値±標準偏差	20.96±14.808	
	中央値 (最小値～最大値)	25.00 (0.4～75.0)	

本品注入時間		15分未満	4	3.7
		15～30分未満	19	17.8
		30～60分未満	22	20.6
		60～90分未満	13	12.1
		90～120分未満	3	2.8
		120分以上	0	0.0
		不明・未記載	46	43.0
併用療法	抗悪性腫瘍剤	あり	107	100.0
		なし	0	0.0
		不明	0	0.0
	抗悪性腫瘍剤の含浸	あり	103	96.3
		なし	4	3.7
		不明	0	0.0
	他併用薬	あり	107	100.0
		なし	0	0.0
		不明	0	0.0
	塞栓療法	あり	17	15.9
		なし	90	84.1
		不明	0	0.0
	手術	あり	8	7.5
		なし	99	92.5
		不明	0	0.0
	その他治療	あり	0	0
		なし	107	100.0
		不明	0	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3に示す。安全性評価対象症例107例中、50例に118件の不具合等が発現し、このうち49例113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45.8%(49/107例)であった。感染症の発生は認められなかった。113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28件、疼痛15件、悪心14件、AST増加14件、ALT増加11件、嘔吐7件、不快感4件、CRP増加3件及び血中ビリルビン増加2件であった。血管痛、胃出血、筋骨格痛、赤血球数減少及び体重増加の各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、4. (2) 未知で重篤な不具合、に詳述した。

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（以下「臨床試験」という。）における不具合等の症例発現率が96.2%(25/26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。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。

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
発熱	28 (26.2%)	19	9	0	0	0
疼痛	15 (14.0%)	9	6	0	0	0
悪心	14 (13.1%)	11	3	0	0	0
AST 増加	14 (13.1%)	8	5	0	0	1
ALT 増加	11 (10.3%)	5	5	0	0	1
嘔吐	7 (6.5%)	4	3	0	0	0
不快感	4 (3.7%)	2	2	0	0	0
CRP 増加	3 (2.8%)	2	0	0	0	1
血中ビリルビン増加	2 (1.9%)	1	0	0	0	1
上腹部痛	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
貧血	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
背部痛	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
血中アルブミン減少	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
LDH 増加	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
γ-GTP 増加	1 (0.9%)	0	0	1	0	0
胃出血	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.9%)	0	1	0	0	0
血小板数減少	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.9%)	0	0	0	0	1
血管痛	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
体重増加	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
ALP 増加	1 (0.9%)	0	0	1	0	0
肝酵素上昇	1 (0.9%)	1	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.9%)	0	1	0	0	0

ii. 重篤な有害事象の発現状況

調査期間中、8 例 13 件の重篤な有害事象が発現し、症例の発現率は 7.5%(8/107 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胃出血 1 例 1 件であった。調査期間中に死亡は 9 例発生し、9 例全例が原疾患による観察期間以降の死亡であった。因果関係が否定できない未知の重篤な有害事象である胃出血 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。申請者は、本調査における重篤な有害事象の発生率 7.5% (8/107 例) は臨床試験における発

生率 7.7% (2/26 例) と比較し同程度であることから、胃出血 1 件を除き、現時点で新たな対応は必要ないと説明した。機構は申請者の説明は受入れ可能と判断した。

表 4 重篤な有害事象の一覧 (多血性腫瘍)

事象	発生件数
悪心	2
AST 増加	2
肺炎	1
貧血	1
上腹部痛	1
胃出血	1
背部痛	1
腎障害	1
ALT 増加	1
血中ビリルビン増加	1
LDH 増加	1

iii. 副作用発現に影響を及ぼす要因 (患者背景、本品使用状況、併用療法)

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、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、規格数、注入量、追加注入の有無、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：抗悪性腫瘍剤との併用の有無、薬剤の含浸の有無、後治療 (薬剤療法、塞栓療法、手術) の有無、その他治療の有無

患者背景では肝機能障害の合併症の有無、肝細胞がんの病期分類、肝障害度及び Child-Pugh 分類の 4 つの項目に有意差が認められ、肝機能障害の合併症を有しない患者、肝細胞がんの病期分類について StageⅢ、StageⅣA 及び StageⅣB の患者、肝障害度 B 及び C の患者、Child-Pugh 分類 B 及び C の患者において、それぞれ不具合等の発現率が高い結果であった。申請者は、肝機能障害の合併症を有しない患者で有害事象発現率が高かった理由は不明であるが、肝機能障害「有」で有害事象の発現率が少なかったことから、新たな対応は必要ないと考えると説明した。また、申請者は、肝細胞がんの病期分類、肝障害が重度及び Child-Pugh 分類が重度の患者において有害事象の発現率が高かった理由について、原疾患の進行に伴い患者の状態が悪化したため、不具合が発現しやすくなった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。

本品使用状況については、追加注入の有無及び本品注入時間の 2 つの項目において有意差が認められ、追加注入を行った症例、本品注入時間が長い症例において、それぞれ有害事象の発現率が高かった。申請者はこの結果について以下のように説明した。追加注入を行った症例では追加操作が加わったことにより有害事象発現のリスクが高くなった。本品注入時間については、注入時間が長くなったことにより有害事象発現のリスクが高くなった。

機構は以下のように考えた。

追加注入が必要となる症例には重篤な疾患が含まれると考えられることから、有害事象発現のリスクが高くなることが想定される。本品注入時間については、有害事象発現率は15分以上30分未満の症例において0.0% (0/19 例) と低い、15分未満の症例で50.0% (2/4 例) と比較的高く、90分以上120分未満の症例で33.3% (1/3 例) と15分未満の症例の発現率よりは低いことから、注入時間の長さとは有害事象の発現率の上昇に明らかな関連性があるとまでは言えない。以上より、本品使用状況の調査結果について新たな対応は必要ないとする。

併用療法については、塞栓療法の有無、及び手術の有無で有意差が認められ、塞栓療法ありの症例、外科手術の併用なしの症例において、それぞれ有害事象の発現率が高かった。申請者はこの結果について以下のように説明した。

併用療法として塞栓療法を追加で実施した症例で有害事象発現のリスクが高くなることは想定されることである。外科手術の併用ありの症例8例で有害事象が認められなかった理由は不明であるが、新たな対応は必要ないとする。

機構は、外科手術の併用なしの症例における有害事象の発現率が49.5%と臨床試験の有害事象発現率96.2%を上回るものではないことを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

iv. 副作用発現に影響を及ぼす要因（薬剤の含浸）

欧州では本品にドキソルビシン塩酸塩等の薬剤を含浸させる使用方法が認可されているが、本品の臨床試験では当該方法が使用された症例はなく、添付文書に抗悪性腫瘍剤を含浸させた場合の有効性及び安全性は確立されていない旨記載されている。このため、本調査において薬剤の含浸の有無による有害事象の発現率の違いが検討された。薬剤含浸無しの症例は4例 (3.7%) で、2例2件の有害事象が発生し、症例発現率は50.0% (2/4 例) であった。薬剤含浸有りの症例は103例 (96.3%) で、47例111件の有害事象が発生し、症例発現率は45.6% (47/103 例) であり、有害事象発現率に有意差は認められなかった。なお、含浸に使用された薬剤はシスプラチン54例、エピルビシン45例、フルオロウラシル3例、ベバシズマブ1例であった。また、臨床試験における有害事象発現率96.2%を上回らなかった。申請者は、上記の結果について、本品の薬剤含浸について新たな対応は必要ないとする。

機構は、薬剤含浸無しの症例は4例と限定的ではあるが、薬剤含浸について新たな安全性上の問題は認めなかったとする申請者の説明は、受入れ可能と判断した。

v. 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粒子の移行による塞栓、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5に示す。塞栓術後症候群は42例66件発現し、症例の発現率は39.3% (42/107 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69.2% (18/26 例) を上回らなかった。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、虚血性損傷の発現は認められなかった。申請者は上記の結果について、重点調査項目に関する注意喚起はすでに添付文書に記載していることから新たな対応は必要ないとする。

表 5 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	16	15.0%
	不快感	3	2.8%
	発熱	27	25.2%
	悪心	11	10.3%
	嘔吐	6	5.6%
	その他	3	2.8%
	合計	66 件 (42 例)	39.3%
過敏症・アレルギー関連症状		0	0.0%
非標的部位への本品粒子の移行による塞栓、虚血性損傷		0	0.0%

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

多血性腫瘍に対する有効性の評価は、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」及び「本品の操作性」の計 5 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 6 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 107 例のうち、効果判定を行わなかった 24 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について、85.2%(69/81 例)で、臨床試験の結果 96.2%(25/26 例)と同程度であったと説明した。

表 6 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
69 例	12 例	2 例	24 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 7 に示した。有効性評価対象症例 107 例のうち、効果判定を行わなかった 24 例及び評価不能であった 4 例は除外された。申請者は、塞栓性の結果については 100.0%(79/79 例)であり、臨床試験の結果 100.0%(26/26 例)と同等であったと説明した。

表 7 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
79 例	0 例	4 例	24 例

(c) 標的結節治療効果度

有効性評価対象症例 107 例中、原疾患が原発性肝細胞がんである 83 例のうち、標的結節治療効果度が判定された 69 例が本評価の対象とされ、評価結果を表 8 に示した。判定不能の 2 例を除いた 67 例のうち、TE4 と TE3 を合せた TE4+TE3 率は 47.8%(32/67 例)であり、効果判定

日の中央値（最小値から最大値）は 50.0 日（6～142 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 41.7%（5/12 病変）の結果を下回らなかったと説明した。なお、臨床試験では病変ごとに治療効果の判定が行われた。

表 8 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	5	0	2	0	71.4%
	II	5	6	4	5	55.0%
	III	2	13	12	5	46.9%
	IVa	0	1	0	1	50.0%
	IVb	0	0	3	1	0.0%
	不明	0	0	2	0	0.0%
全体		12	20	23	12	47.8%

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 107 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 24 例が本評価の対象とされた。2 例が判定不能であり、効果判定された 22 例の結果は、CR が 0 例、PR が 3 例、SD が 15 例、PD が 4 例であり、CR と PR の症例を合わせた奏効率（CR+PR 率）は 13.6%（3/22 例）であった（表 9）。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 8.7%（29 日目）及び 4.5%（85 日目）を下回らない結果であったと説明した。

表 9 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
転移性肝がん	0	3	5	2	30.0%	1
肺がん・転移性肺がん	0	0	3	0	0.0%	1
混合性肝がん	0	0	2	1	0.0%	0
胆管がん	0	0	3	0	0.0%	0
腎細胞がん	0	0	0	1	0.0%	0
直腸がん	0	0	1	0	0.0%	0
肺がん・副腎腫瘍	0	0	1	0	0.0%	0
合計	0	3	15	4	13.6%	2

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) 本品の操作性

有効性評価対象症例 107 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 10)。「非常に取り扱いやすい」が 2 例、「取り扱いやすい」が 103 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 98.1% (105/107 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%(26/26 例)と同程度の結果であったと説明した。

表 10 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	取り扱い難い	非常に取り扱い難い	易操作率	不明・未記載	合計
症例数 (例)	2	103	2	0	98.1(%)	0	107

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。

(2) 動静脈奇形に対する動脈塞栓療法

1) 患者背景

本調査は本品を動静脈奇形に使用した症例を可能な限り全例収集することと設定し、全国 2 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、2 例が登録されたが、このうち 1 例は前治療で本品が使用されていることが判明したため、安全性評価対象から除外された。このため、有効性及び安全性の評価対象症例は 1 例であった。なお、安全性評価対象から除外された 1 例に不具合、感染症及び有害事象の発現は認められなかった。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、除外された症例に不具合、感染症及び有害事象の発現が認められなかったことが申請資料に記載されていることも踏まえ、当該症例を安全性評価対象から除外するとして申請者の説明は受入れ可能と判断した。

安全性及び有効性評価対象となった症例は、1 歳で、臨床病期分類 (Schröbinger 分類) Stage III の動静脈奇形を有する患者で、異常血流の改善を目的として深大腿動脈に本品を用いて塞栓療法が施行された。使用した本品の粒子径は 100~150 μm で、使用量は 12mg であった。追加塞栓としてゼラチンスポンジが併用された。

2) 安全性及び有効性

本品使用開始から 6 か月の観察期間中に安全性評価対象の 1 例に不具合、感染症及び有害事象の発現は認められなかった。重点調査項目として設定された塞栓術後症候群、過敏症・アレルギー関連症状及び非標的部位への本品粒子の移行によると考えられる塞栓、虚血性損傷の発現も認められなかった。

動静脈奇形の有効性は、「塞栓性」、「供血動脈の温存」、「異常血流の改善」、「臨床症状の改善」、及び「本品の操作性」の 5 項目が評価された。有効性評価対象症例 1 例の血管塞栓性能については効果判定がなく、異常血流の改善については評価不能であった。なお、本品の操作性は「非常に取り扱いやすい」であった。臨床症状の改善として、塞栓療法実施から約 5 か月後に疼痛の緩和が認められた。

以上の結果より、申請者は安全性について新たな対応は必要ないと考えたと説明した。機構は、本調査の評価対象の症例が 1 例と限定的であることから、動静脈奇形に関する本品の安全性の情報収集は引き続き必要であると判断し、申請者に適切な安全性情報の収集の継続を指示した。申請者はこれを了承した。

(3) 特別な背景を有する患者

多血性腫瘍、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 108 例を対象として検討した。

1) 小児

本品を 15 歳未満の小児に使用した症例は収集されなかった。

2) 高齢者

高齢者（65 歳以上）85 例に対して本品が使用され、高齢者への使用が多かった。高齢者において有害事象は 44.7%（38/85 例）に発現したが、非高齢者の不具合発現率 47.8%（11/23 例）と比較し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 81 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 83.1%（54/65 例）で、非高齢者の塞栓性 93.8%（15/16 例）と比較して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

(1) 既知で重篤な不具合

再審査期間中に 16 例 20 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、悪心及び発熱が各 3 件、AST 増加が 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。

悪心、嘔吐の 1 例は転帰が死亡であったが、原疾患である肝細胞がんの再発、進行による死亡と考えられ、本品との関連は無いと判断した。肝梗塞の 1 例については、非標的部位への粒子の移行によると考えられる重篤な有害事象と考えられた。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する。

機構は、肝梗塞の 1 例を除き、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 14 例 15 件の本品との因果関係が否定できない未知で重篤な有害事象が報告された。具体的にはアナフィラキシーショックが 4 件、肝不全及び肝膿瘍が各 2 件、アナフィラキシー反応、ショック、胃出血、胃静脈瘤出血、処置後胆汁漏出、胆汁性嚢胞、胆嚢穿孔が各 1 件であった。このうち肝不全の 2 例は死亡症例であった。死亡症例の概要を表 11 に示す。

表 11 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	否定できない	不明
尿管がん 転移性肝がん	肝不全	否定できない	8 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。

アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応は計 5 件、肝不全は 2 件（いずれも死亡例）、肝膿瘍は 2 件であったことより、添付文書の使用上の注意欄にその旨追記した。また肝膿瘍の症例には胆汁性嚢胞（biloma）も併発していたことから、胆汁性嚢胞（biloma）についても使用上の注意欄に追記した。

上記以外の有害事象は、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有害事象及びアナフィラキシーショックについて、添付文書の使用上の注意欄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 9 例 9 件の健康被害を伴う未知で非重篤な不具合が報告された。具体的には、せん妄、血管痛等が各 1 件で、2 件以上報告された不具合はなかった。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 1 件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。

機構は申請者の説明は受入れ可能と判断した。

2) 健康被害を伴わない未知で非重篤な不具合

再審査期間中に 9 件の健康被害を伴わない未知で非重篤な不具合が報告された。2 件以上収集された報告は、バイアルの陰圧不足が 4 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。いずれの不具合も本品は患者へ投与されなかった状況で発生した。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。バイアルの陰圧不足については、バイアルに用いる原材料の特性上一定の透過性は避けられないが、バイアル外側のピロー包装により無菌性は担保されており、バイアル内の陰圧が解除されたとしても臨床使用上特段の問題は生じない。また、本調査以降にバイアルの陰圧不足の発生は確認されていない。

機構は申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(4) 非標的部位への本品の移行によると考えられる重篤な有害事象

再審査期間中に非標的部位への本品の移行によると考えられる重篤な有害事象は 2 例 2 件収集された。2 件とも自発報告により収集された症例であった。1 例は本品使用より 3 か月後に肝膿瘍及び胆汁性嚢胞を認めた症例で、時間的経過より本品との関連性は低いと考えられた。もう 1 例は肝動脈門脈シャントにより本品が門脈に流出したことで、肝梗塞を起こしたと考えられた。

非標的部位への本品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。

収集件数が 2 件と少ないこと、及び添付文書においてシャントへの注意喚起を含め既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないとする。

機構は、申請者の説明は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「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。

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