

WG報告書

医療技術の名称	脳血管外科用血管塞栓物質
対象疾患、使用目的	脳動静脈奇形に対する手術前処置としての血行遮断における血管塞栓材料として用いる
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	Trufill n-Buthyl Cyanoacrylate(n-BCA) Liquid Embolic System 開発者 ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
外国承認状況	2000年9月25日、米国FDAより承認されている (P990040)
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>Trufill n-Buthyl Cyanoacrylate(n-BCA) Liquid Embolic System (以下「本品」という)は、脳動静脈奇形に対する手術における術前処置として血行遮断が必要な症例を適応とする。術前処置として血行遮断が必要な脳動静脈奇形とは、脳動静脈奇形の大きさ、形状、部位、血流動態などの要因から、術前に脳動静脈奇形への血液供給を停止あるいは減少させることにより、手術時間の短縮、出血量の軽減、術後合併症の減少、神経学的長期予後改善が期待される脳動静脈奇形と定義される。本品の構成成分である n-Buthyl Cyanoacrylate(n-BCA)、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (Eth.Oil) ならびにタンタルパウダーのうち、n-BCA と Eth.Oil の混和比率を調整することにより、体液や組織との接触により重合して液体から固体への変化に要す時間を数秒から十数秒の範囲に設定し、これにタンタルパウダーを加えることによりX線透視下で視認可能とした後に、塞栓すべき血管まで挿入したカテーテルを介して注入する。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>米国FDAにおける承認申請資料として提出された既承認血管塞栓物質ポリビニルアルコール (PVA) との比較臨床試験の対象患者は、術前の血行遮断が必要とされる脳動静脈奇形を有する患者であり、以下の選択基準を満たす患者であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Spetzler-Martin 分類 grade3,4 および 5 の脳動静脈奇形を有す患者 ・ Spetzler-Martin 分類 grade1 または 2 の脳動静脈奇形を有す患者で、流入血管の外科的アクセスが困難な部位に存在する、または期待される塞栓の利益が危険性を上回ると考えられる場合 <p>本邦の脳卒中治療ガイドライン 2004 では、脳動静脈奇形からの脳出血例は再出血が多いので、特に再発の危険の高い場合は外科的治療が考慮されるとされており、Spetzler-Martin 分類 grade 3 の脳動静脈奇形の治療とし</p>	

て、外科手術又は塞栓後外科手術の併用が推奨されている。また、米国におけるガイドラインでは、外科的切除または定位術前放射線治療の術前処置、あるいは局所神経症状や治療抵抗性の梗塞例に対する対処療法として塞栓術が推奨されている。

脳動静脈奇形を有す症例における Spetzler-Martin 分類の内訳は明らかでないが、脳動静脈奇形を原因として出血を発症する症例では、その大多数に対し外科的切除が行われることから、本邦の脳動静脈奇形の発生頻度は12.4人/100万人/年で、このうち半数以上の58%が出血発症であったことを考慮すると、年間約700人前後が手術前処置としての血行遮断を目的とする血管塞栓術の対象になると推定される。

【医療上の有用性について】

脳動静脈奇形に対する血管塞栓材料としては、本邦ではコイルのみが承認されているが、世界的には絹糸、微線維素コラーゲン、PVA、コイル、

Iso butyl Cyanoacrylate(IBC A)、n-BCA、Ethylenevinylalcohol copolymer(EVAL)、Eudragit-Eなどが使用され、n-BCAが最も頻用されている。しかし、n-BCAとコイルでは血管を塞栓する際の機序ならびに特性が大きく異なっている。すなわち、コイルの場合には、塞栓すべき部位にコイルが挿入された後、その周囲に血栓形成が生じ、結果として当該血管全体の血流が停止して塞栓が完成する。このため、塞栓の完成には数分の時間が必要であり、かつ、この間のコイルは移動しやすい不安定な状態にあるため、コイルが血流の中で安定した状態を保持できる最低限のスペースが必要である。これに対し、n-BCAの場合、血液と接触後、直ちに硬化するため、塞栓が完成するまでには数秒を要すのみであり、かつ、塞栓すべき血管の形状にあった任意の形に変化する。しかし、短時間をとはいえ、塞栓が完成するまでは液体として流動するため、注入時の血流コントロールが必要であるが、血流コントロールがなされていれば、スペースの大小・形状を問わず使用が可能である。このような塞栓物質の使い分けは主に脳動静脈奇形の大きさや形状、血流動態により決定されるが、液体塞栓物質以外では塞栓の困難な脳動静脈奇形もあり、n-BCAの医療上の有用性は大きいと考えられる。

ただし、本品を有効かつ安全に使用するためには、十分な技術、知識を有した医師により使用される必要がある。

【諸外国における使用状況について】

本品は、2000年9月25日に米国FDAで、術前処置として血行遮断術が必要な場合の脳動静脈奇形(AVM)に対する塞栓術を適応として承認され、2005年までに10,000症例を超える症例に使用されている。欧州では

販売されていない。

FDA 承認を目的として実施された上述の臨床試験の対象患者（① Spetzler-Martin 分類 grade3,4 および 5 の脳動静脈奇形を有す患者、② Spetzler-Martin 分類 grade1 または 2 の脳動静脈奇形を有す患者で、流入血管が外科的アクセスが困難な部位に存在する、または期待される塞栓の利益が危険性を上回ると考えられる場合）を選択基準とする 104 症例を対象とし、米国における既承認血管塞栓物質 PVA との多施設、無作為単盲検比較試験が実施されている。

本品群及びPVA群にそれぞれ 52 例、 50 例が割り付けられ、 Spetzler grade の平均値はいずれも 2.9、容積の平均はそれぞれ 22.2cm³、 21.7cm³、うち、大きさ 6 cm 以上の症例はそれぞれ 4 例ずつであった。

主要有効性エンドポイントである病変容積減少率は、本品群で平均 79.4%、PVA群で 86.9%、同じく主要エンドポイントである閉塞流入血管数によって示される術後の意図された血管塞栓度は、本品群で平均 2.2、PVA群で平均 2.1 であった。また、副次的エンドポイントについては、AVM 切除手技時間は本品群で 381 分、PVA群で 413 分、術中の輸血単位数は、本品群で 51、PVA群で 135、代替液 / コロイド交換は、本品群で 3918ml、PVA群で 4053ml であった。

合併症としては、発作がいずれの群にも認められ、本品群ではカテーテルの血管内接着が 4 例（7.4%）認められた。そのほか、重合遅延が本品群で 3 例（5.6%）、PVA群で 0 例（0.0%）、カテーテル閉塞が本品群で 3 例（5.6%）、PVA群で 5 例（9.6%）、脳皮質出血が本品群で 3 例（5.6%）、PVA群で 6 例（11.5%）、血管スパズムが本品群で 3 例（5.6%）、PVA群で 7 例（13.5%）などが認められている。また出血性合併症もいずれの群においても認められており、本品群で総数として 7 例（13.0%）、PVA群で 15 例（28.9%）であった。

本試験における混合比は、nBCA10～30%、Eth.Oil30～80%であった。

なお、米国の添付文書においては、長期留置における安全性と有効性は確立されていないこと、医師は本品の使用前にトレーニングを受けることなどが記載されている。

また、本品の安全性については、物理学的化学的特性試験として、カテーテルとの適合性、重合速度の再現性、重合速度 (in vivo)、加水分解試験、溶出試験、タンタルパウダー懸濁試験、USP 物理化学的溶出試験

(n-BCA、タンタルパウダー、滅菌包装)、製品滅菌バリデーション、環境・輸送条件、包装強度試験、自動針入りルアキャップ便宜性試験、保管安

定性試験（加速）、保管安定性試験（実時間）より物理的・化学的特性が適切なものと結論され、また、生物学的安全性試験としては、細胞毒性、皮内反応性、感作性、全身急性毒性、血液適合性、溶血性、埋植、慢性毒性、亜慢性毒性、遺伝毒性（AMES復帰突然変異試験）、遺伝毒性（骨髄小核試験）、遺伝毒性（マウスリンフォーマ試験）、発熱性の各試験において、本品全体として適合と結論されている。ただし、タンタルパウダーにおける血液適合性、遺伝毒性（AMES復帰突然変異試験）、n-BCA 及びタンタルパウダーにおける亜慢性毒性、遺伝毒性（骨髄小核試験）、遺伝毒性（マウスリンフォーマ試験）については実施されていない。

【我が国における開発状況】

本邦では、液体血管塞栓物質として承認されたものはない。現状の臨床の場では、本品の構成品と同成分である n-BCA（外科用接着剤として承認）及び Eth.Oil（子宮卵管・リンパ管造影剤として承認）を、適用外で医師の裁量のもと使用されている例があり、臨床使用実績の報告が複数ある。

今回、本品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象候補となったことを受け、米国 FDA における承認申請資料を用いた本邦での申請が検討されている。

【検討結果】

脳動静脈奇形の頻度、臨床的重篤度から考えて、その治療成績の向上を図ることは本邦においても重要と考えられる。また、脳動静脈奇形の治療における血管塞栓材料の使用は本邦ならびに米国のガイドラインでも推奨されており、標準的治療としてのコンセンサスが得られている。しかしながら、本邦では当該疾患に使用可能な血管塞栓材料としてはコイルが承認されているのみであり、世界的に最も頻用されている n-BCA は承認を得ていない。したがって、現状の適応外使用の実態を踏まえ、医療の中でより適切に使用されるために、薬事法上の承認を受ける形での早期導入がなされるべきであると考えられる。

なお、脳動静脈奇形の治療における血管塞栓材料としては、米国 FDA で 2005 年 6 月 21 日に承認された Onyx Liquid Embolic System（以下「Onyx」という）が、現在本邦でも承認申請中であるが、Onyx は Dimethyl sulfoxide(DMSO) を含有した塞栓材料が血管内で析出することにより血管を閉塞するのに対し、本品は接着性を有している点が主な相違点である。従って、その特性に基づき、より適切に使用できる脳動静脈奇形の性状や血行動態が異なることから、いずれも医療上のニーズは高いものと考えられる。

導入にあたって、米国臨床データが平成9年3月31日 薬発第479号「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」における受け入れ要件を満たした場合は、対象疾患、治療としてのコンセンサス、使用方法が米国と本邦とで同等であると考えられることから、米国で実施された臨床試験データの活用による早期導入の可能性を検討すべきである。ただし、承認後の適正使用確保にあたっては、本品の使用が、脳動静脈奇形の病態や治療についての十分な医学知識、ならびに使用方法についての十分な理解と習熟を必要とし、かつ不適正使用の場合に重篤な副作用が発現する可能性を考慮し、本品を用いた治療についての関連学会による実施基準の策定が必要と考えられる。また、導入後の一定期間における市販後調査を検討すべきと考えられる。

また、対象患者は、脳動静脈奇形に対する手術前処置としての血行遮断が必要な以下の患者とすることで妥当であると考えられる。

- 1) Spetzler-Martin 分類 grade1 または 2 の脳動静脈奇形で流入血管への外科的アクセスが困難若しくは塞栓術を行う利益が危険性を上回ると考えられる場合
- 2) Spetzler-Martin 分類 grade3,4 および 5 の脳動静脈奇形を有す患者

WG報告書

医療技術の名称	血管内液体塞栓物質
対象疾患、使用目的	胃静脈瘤に対する血管塞栓材料として用いる
検討医療機器名 (医療機器名・開発者名)	ヒストアクリル 開発者 ビー・ブラウンエースクラップ株式会社
外国承認状況	食道静脈瘤、胃底部静脈瘤の硬化療法における血管塞栓材料として下記の国で承認されている。 EU(CE マーク取得国)、オーストラリア、韓国、メキシコ、ウルグアイ、モロッコ、トルコ
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>ヒストアクリル（以下「本品」という）は、n-butyl-2-cyanoacrylateを主成分とする組織接着剤であり、本邦では皮膚創傷に対する皮膚用接着剤として承認されているが、今回、胃静脈瘤の内視鏡治療における硬化療法（Endoscopic injection sclerotherapy: EIS）の硬化剤として使用する血管塞栓材料として検討されている。</p> <p>胃静脈瘤に対する内視鏡治療には、硬化療法、結紮療法、前二者の併用、アルゴンプラズマ療法があり、このうちの硬化療法における硬化剤としては、イオン系界面活性剤（Ethanol oleate:EO: オルダミン）、界面活性剤（Polidocanol:AS: エトキシスクレロール）、組織接着剤、無水エタノールがあり、「本品」はこのうちの組織接着剤に該当する。なお、イオン系界面活性剤は組織障害性が強く、主に血管内に使用し、危険性として心原性ショック、溶血性腎障害が指摘され、界面活性剤は組織障害性は弱く危険性も少ないが血管外に地固めとして使用され、無水エタノールは組織障害性が極めて強く血管内に使用されるが、血管外に漏出した場合には消化管穿孔の危険性が高いとされている。</p> <p>使用方法としては、重合時間を調節するために本品と本邦で子宮卵管・リンパ管造影剤として承認されているリピオドール・ウルトラフルイドを混合して濃度 62.5~75.0% にし、内視鏡下に静脈瘤を穿刺し、その穿刺カテーテル内の血液を十分にフラッシュした後に、一気に血管内に注入する。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>胃静脈瘤を有する患者。具体的には、下記の条件を満足する患者。 (適応条件)</p> <p>1. 出血性静脈瘤</p>	

2. 出血既往のある静脈瘤
3. F2 以上の静脈瘤またはF因子に関係なく red color sign 陽性 (RC2以上) の静脈瘤
4. 下記所見を有する胃静脈瘤に対する予防的治療
 - ① red color sign 陽性の症例
 - ②静脈瘤上にびらん、潰瘍を認める症例
 - ③短期間に急速な増大傾向にある症例
 - ④ F2,3 の緊満した症例
 - ⑤食道静脈瘤治療後に胃静脈瘤が残存した、あるいは新生した症例 (禁忌)
 1. 高度黄疸例 (総ビリルビン4.0mg/dl以上)
 2. 高度の低アルブミン血症 (2.5g/dl 以下)
 3. 高度の血小板減少 (2 万以下)
 4. 全身の出血傾向 (DIC)
 5. 大量の腹水貯留
 6. 高度脳症
 7. 高度腎機能不良例

本品は、本邦において適用外使用で食道・胃静脈瘤に対する治療における血管塞栓材料として使用された報告があるが、食道静脈瘤の場合には、一般的な血液流出路である奇静脈、半奇静脈以外にも肺動脈や下大静脈へのシャントが存在するため、これらの流出路やシャントに硬化剤が流出した場合に重篤な合併症を惹起する可能性があること、本品以外の硬化剤や他の治療法でも治療が可能であることから、食道静脈瘤を除外している。しかし、胃静脈瘤は他の硬化剤による治療や他の内視鏡治療が困難であることより、特に本品の有効性が大きいと判断されるため、今回、対象を胃静脈瘤に限定している。

【医療上の有用性について】

上部消化管静脈瘤の破裂は大量の出血を来す致死的な病態であり、その治療法の確立は当該患者の予後改善を図る上で重要な課題である。上部消化管静脈瘤の出血に対しては主に内視鏡的治療が行われるが、胃静脈瘤は解剖学的、血流動態などの点で結紮療法やアルゴンプラズマ療法による治療が困難であるため、強力な血液凝固作用を有した硬化剤による治療が望まれる。本品は他の硬化剤 (イオン系界面活性剤、界面活性剤) に比べ血液凝固作用が強い点で胃静脈瘤に対する硬化剤として優れていると考えられ、海外、国内の臨床使用における有用性が複数報告されている。これらの報告では、90%以上の止血率が報告されており、retrospectiveな比較では他の硬化剤よ

りも有意に高い止血率も報告されている。また、これらの報告は安全性についても言及しているが、静脈瘤の大きさや本剤とリピオドール・ウルトラフルイドとの混合比などが適切でない場合に潰瘍の発生や全身循環系への逸脱などの重篤な合併症発生の危険性が指摘されているものの、総合的には臨床有用性が高い可能性があることが述べられている。

【諸外国における使用状況について】

本品は、食道・胃底部静脈瘤の硬化療法における血管塞栓材料としてEU、（CEマーク取得国）、オーストラリア、韓国、メキシコ、ウルグアイ、モロッコ、トルコで承認されており、2006年の全販売数は400,000アンプルで、内訳としてオーストラリア50,000アンプル、ドイツ42,000アンプル、イギリス35,000アンプルとなっている。（この使用量には、皮膚接着剤としての販売数量を含んでおり、硬化療法としての販売数量は不明。）

なお、米国では承認されていない。

CEマーク取得申請時において、新たな臨床試験は実施されておらず、文献考察によるExpert Reportを提出しているのみである。当該レポートの詳細は不明であるが、このレポートの中で、胃静脈瘤のうち、本品による胃基底静脈瘤の内視鏡的栓塞について紹介されている。しかしながら、有効性及び安全性についての詳細な考察は不明である。

【我が国における開発状況】

本品は、本邦で皮膚創傷に対する組織接着剤として承認されているため入手可能であり、このため、国内において適応外使用による医師の裁量で使用されている例があり、胃静脈瘤に対する臨床使用実績が複数報告されている。

今回、本品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象候補となったことを受け、学術論文、使用実績ならびに本邦の食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン等を資料として、本邦での申請が検討されている。

【検討結果】

本邦では、肝炎の高い罹患率を背景に、肝硬変に伴う門脈圧亢進症から上部消化管静脈瘤破裂を来す患者が多く、これによる出血は致命的となる場合が少なくない。特に、胃静脈瘤は食道静脈瘤に比べ内視鏡的治療が困難であるため、その治療成績の向上を図ることは本邦においても重要である。

本品に関わる臨床報告は、胃静脈瘤に対する硬化剤としての可能性を示唆しており、硬化療法は日本消化器内視鏡学会の消化器内視鏡学会ガイドラインでも示されている治療法であるが、本品は欧州においても、胃底部静脈瘤のみの認可であり、米国では承認されていない。また、従来の治療方法、医薬品・医療機器と比較して、有効性、安全性に優れるとの評価を得た臨床報

告に関する国内公開文献を選定して、今回の検討に提供されているが、選定基準に偏りがあることや、retrospectiveな検討が多いことから、少なくとも「胃静脈瘤」という適応範囲での本品の安全性、有効性に関するデータは科学的に検証されたものとは言い難い。導入するにあたっては、臨床報告を活用しつつ、治験の実施も含めて検討する必要があると考えられる。

なお、本品が導入された場合には、使用する医師が胃静脈瘤の病態や治療についての十分な医学知識を有し、ならびに使用方法についての十分な理解と習熟が必要であり、かつ不適正使用の場合に重篤な副作用が発現する可能性を考慮すると、関連学会の協力のもと実施基準の策定が必要と考えられる。