

## WG 報告書

医療機器の名称	血管塞栓用ビーズ
対象疾患、 使用目的	肝細胞癌、多血性腫瘍、子宮筋腫等における血管塞栓用の永久塞栓物質
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Embosphere<sup>®</sup> Microspheres</li> <li>・ HepaSphere<sup>™</sup> Microspheres (輸入業者：日本化薬株式会社)</li> <li>・ ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア (輸入業者：エーザイ株式会社)</li> <li>・ 球状塞栓物質 (製造業者：テルモ・クリニカルサプライ株式会社)</li> <li>・ Embozene<sup>™</sup> Microspheres (輸入業者：Celonova BioSciences, Inc)</li> </ul>
外国承認状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Embosphere<sup>®</sup> Microspheres 米国：2000年4月26日 510k 取得 欧州：1997年5月5日 CE-mark 取得 その他、カナダ、ブラジル、オーストラリア等、103ヶ国で販売されている。 【適 応】 米国：動静脈奇形、富血行性腫瘍、子宮筋腫塞栓術 欧州：子宮筋腫・髄膜腫などを含む多血性腫瘍、動静脈奇形</li> <li>・ HepaSphere<sup>™</sup> Microspheres 米国：2006年11月7日 510k 取得 欧州：2004年11月 CE-mark 取得 その他、カナダ、ブラジル、イスラエル、オーストラリア等、40ヶ国で販売されている。なお、米国では QuadraSphere<sup>™</sup> Microspheres の商標名で販売されている。 【適 応】 米国：多血性腫瘍、末梢性動静脈奇形 欧州：肝細胞癌、転移性肝癌（ドキシソルビシン併用）</li> </ul>

	<p>・ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア          米国：2002年12月 510K 取得          欧州：2003年11月 CE-mark 取得          その他、カナダ、ブラジル、ロシア、イスラエル、オーストラリア等、42ヶ国で販売されている、</p> <p><b>【適 応】</b>          米国：多血性腫瘍又は動静脈奇形の塞栓に使用する。          欧州：下記の目的でドキソルビシンと併用して使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・多血性悪性腫瘍の支配血管の塞栓</li> <li>・腫瘍組織へのドキソルビシンの局所持続投与</li> </ul> <p>・球状塞栓物質          国内開発中であるため海外での承認実績なし</p> <p>・ <b>Embozene™ Microspheres</b>          米国：2008年12月15日 510k 取得          欧州：2005年10月 CE-mark 取得          その他、イスラエル、スイス、トルコにおいて販売されている。</p> <p><b>【適 応】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・米国：多血性腫瘍、動静脈奇形の塞栓術</li> <li>・欧州：下記の治療もしくは術前治療を適応とする。             <ul style="list-style-type: none"> <li>・動静脈奇形の塞栓術</li> <li>・子宮筋腫の塞栓術</li> <li>・多血性腫瘍の塞栓術</li> <li>・肝細胞癌の塞栓術</li> <li>・脳動静脈奇形の塞栓術</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>【対象医療機器の概要】</b></p> <p>・ <b>Embosphere® Microspheres</b>          本品は、アクリルポリマーにゼラチンを含浸、コーティングした親水性、非吸収性の均一な球状物質である。球体サイズは直径 40 ～ 120 <math>\mu\text{m}</math> から 900 ～ 1200 <math>\mu\text{m}</math> までの 6 規格がある。</p> <p>・ <b>HepaSphere™ Microspheres</b>          本品は、ポリビニルアルコール・アクリル酸共合体からなる親水性、吸水性、非吸収性、膨潤性を特徴とした均一な球状物質である。球体サイズは直</p>	

径 50 ～ 100  $\mu\text{m}$ 、100 ～ 150  $\mu\text{m}$ 、150 ～ 200  $\mu\text{m}$  の 3 規格がある。なお、欧米においては単独で血流の遮断に使用される他、塞栓部位に局所的に薬剤を溶出させる目的で塩酸ドキソルビシン等の抗がん剤を含侵して使用されている。

・ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア

本品は、ポリビニルアルコールマクロマーからなる圧縮性、親水性、非吸収性の均一な球状物質である。球体サイズは直径 100 ～ 300  $\mu\text{m}$  から 700 ～ 900  $\mu\text{m}$  までの 4 規格がある。

・球状塞栓物質

本品は、吸水性ポリマー材料からなる均一な球状物質である。球体サイズは直径 53  $\mu\text{m}$  から 250  $\mu\text{m}$  までの規格がある。

・Embozene™ Microspheres

本品は、ポリメチルメタクリレートのハイドロジェルのコアにPolyzene-Fコーティングを施した圧縮性、吸水性、非吸収性の均一な球状物質である。球体サイズは直径 40  $\mu\text{m}$  から 900  $\mu\text{m}$  までの 7 規格がある。

【対象疾患について】

本品は肝細胞癌、子宮筋腫等の多血性腫瘍、動静脈奇形（AVM）等に対し関連する血管の塞栓を目的に使用される。その現状は下記の如くである。

① 多血性腫瘍

肝細胞癌、腎細胞癌、平滑筋肉腫、子宮筋腫等が含まれる。

肝細胞癌は肝癌、胃癌、大腸癌と並び、日本人に多い悪性腫瘍であり、がん統計白書によると 2000 年の本邦の罹患数は約 4 万人とされている。

肝細胞癌に対する血管塞栓術は、肝正常組織が門脈と肝動脈の両者から供血されているのに対し、腫瘍組織が主に肝動脈のみから供血されていることを利用したもので、腫瘍組織に供血する肝動脈を塞栓することにより、腫瘍組織を選択的に壊死に陥らせようとするものである。肝動脈に抗がん剤を注入するとともに塞栓術を行うことにより、生存期間の延長が得られることは複数のランダム化比較試験で検証されている。肝細胞癌に対する治療法は多岐にわたるが、2005 年版「肝癌診療ガイドライン」では動脈塞栓術の適応は、肝障害度 Child A または B、腫瘍個数 2、3 個、腫瘍径 3 cm 以上の肝癌、あるいは肝障害度 Child A または B、腫瘍個数 4 個以上の肝癌とされている。

しかし実際には、多くの症例が、肝癌の進行、再発に伴い、いずれかの時期にこれに該当する病態になるため、日本肝癌研究会の第 17 回全国原発性肝癌追跡調査によれば、肝細胞癌全体の 50.9% が肝動脈塞栓療法 (TAE) または肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を受けている。よって、肝細胞癌治療における動脈塞栓術の役割は大きく、肝動脈塞栓術 (TAE 又は TACE) の対象となる患者数は年間 2 万人程度と推定される。

抗がん剤の感受性の乏しい多血性腫瘍としては、腎細胞癌、平滑筋肉腫、内分泌腫瘍などが挙げられ、これらに対しても、血管塞栓術が抗がん剤と併用、あるいは塞栓物質単独で行われている。このうち、血管塞栓用ビーズ単独による塞栓治療は **bland embolization** と呼ばれ、欧米では有効とする報告が複数あるが、本邦では血管塞栓用ビーズが入手困難なためまとまった報告はない。

子宮筋腫は、30 ~ 40 代の女性の約 5 人に 1 人に見られる頻度の高い良性腫瘍であり、患者数は年間 79,000 人 (平成 17 年厚生労働省傷病別年次推移表) と推定される。無症状であることも少なくないが、有症状例に対しては、対症療法、ホルモン療法、外科的手術などが行われる。子宮筋腫塞栓療法 (UAE) は、筋腫への栄養血管を塞栓して血流遮断することにより、筋腫組織の壊死・硝子変性を促し、筋腫体積を退縮させ、筋腫による随伴症状の軽快を図る治療法である。1995 年にフランスの Ravin らが報告して以降、欧米を中心に普及し、米国 IVR 学会の推定によれば 2004 年に約 13,000~14,000 例に施行されている。国内でも、ゼラチンスポンジ細片を用いた UAE が一部の施設で行われており、JIVROSG による多施設共同臨床試験では、12 ヶ月後の奏効率として、過多月経改善 90%、骨盤痛改善 78%、圧迫症状改善 97% が報告されている。

## ② 動静脈奇形 (AVM)

AVM は、動静脈が毛細血管を介さずに異常連結したことにより血液循環動態に異常を来し、種々の機能障害、器質障害、発育障害等を惹起する先天性の血管奇形である。基本的治療は奇形部位の外科的切除であるが、存在部位の機能や外見を温存して AVM を完全切除することは難しい場合が多く、また再発も高頻度に見られる。血管塞栓術は、奇形部位への異常血液流入を遮断することにより、血液循環動態を正常化するとともに、周辺正常血管の血流を回復させることにより、これに伴う症状の改善を図ろうとするものである。AVM に対する血管塞栓術は、現在本邦で承認されている塞栓物質では不可能な

め、一部の血管塞栓用ビーズを入手した施設でのみ限定して行われているのが現状である。

本邦で承認されている血管塞栓物質には、転移性肝癌に対する動脈塞栓物質としてのスフレックス（デンプン粒子であり、血中アミラーゼにより分解されるため血流遮断は約 30 分で消失）、肝細胞癌に対する動脈塞栓物質としてのジェルパート（ゼラチン製であり、2~4 週間をかけて徐々に吸収）及び脳動静脈奇形に対する塞栓物質としてオニキスがあるが、肝癌以外の多血性腫瘍や子宮筋腫、あるいは脳以外の動静脈奇形に使用できる血管塞栓物質はない。また、スフレックス、ジェルパートは、本品のような均一な粒子ではなく、不揃いな粒子が塊状となり、標的とする塞栓部位よりも遙か手前の血管やカテーテル内で内腔を閉塞してしまう、あるいは、標的血管のみを選択的に塞栓するのが難しい、などの点が指摘されており、また、これらの適応は抗がん剤併用による肝癌塞栓術のみである。

#### 【医療上の有用性について】

多血性腫瘍は、一般に動脈血の供給により養われており、このため、血管を塞栓し動脈血供給を途絶することにより腫瘍が壊死・縮小し、稀には完全壊死にまで至ることが知られている。血管塞栓術は、カテーテルを血管撮影技術により標的血管近傍まで挿入し、塞栓物質を血管内に注入する治療法であるため、外科的治療法に比べ侵襲が少なく、多血性腫瘍の治療において、薬物療法に感受性の高い一部の腫瘍を除き、外科的治療法に続く、あるいは匹敵する重要な治療法として位置づけられ用いられている。

また、動静脈奇形は異常血管の存在に起因する異常血行動態を原因に種々の症状が出現する疾患であるため、異常血管の血行を消失せしめることが治療の基本であり、血管塞栓術のみならず、他の外科治療、放射線治療、血管廃絶治療なども同様の目的で用いられているが、血管塞栓術は血管内で完結する治療であるため血管周囲組織への影響が少なく、病変部の機能温存あるいは外見保存効果の点で大きな利点を有している。

一方、多血性腫瘍、動静脈奇形ともに、血管塞栓術が治療目的を達成する上では標的血管への血液供給を完全に途絶することが重要である。しかし、腫瘍をも含む生体組織には極めて豊富な血管網が存在するため、標的血管の手前で塞栓が行われた場合、標的血管はより近傍の血管網を介して他の動脈系から供血されてしまい、血液供給が残存する。このため、十分な治療効果が得られないこととなる。このような意図しない手前の血管内での塞栓は、不揃いな大きさの塞栓物質で塞栓を行った場合にしばしば見られる現象である。反面、小さすぎる径の塞栓物質が混入している場合、あるいは塞栓物質

が破砕して小さくなった場合には、塞栓物質が標的血管を通過して静脈系に流出し全身循環に入ることによる合併症発生が問題となる。このため、血管塞栓術においては、塞栓物質が周囲の血管網からの供血を受け難いレベルの標的血管近傍まで確実に到達し、さらに静脈系に流出することのなく、標的血管ならびにその近傍の血管内に確実に留まることが必要である。このため、標的血管の塞栓に適した均一な大きさの塞栓物質を使用できることが重要な要件である。

本品は、これまで本邦で承認を得て使用されている塞栓物質に比べ、粒子径が遥かに均一であり、このため、血管塞栓術の効果ならびに安全性を高めることが期待され、医療上の有用性は大きいと考えられる。

#### 【諸外国における使用状況について】

##### ・ Embosphere® Microspheres

本品の使用実績としては 2007 年における全世界での販売実績では 16.5 百万ドルの売り上げを計上している。

##### ・ HepaSphere™ Microspheres

本品の使用実績としては 2007 年における全世界での販売実績では 7 百万ドルの売り上げを計上している。

##### ・ ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア

2008 年 10 月現在までに、米国では約 4,500 例、欧州では約 5,600 例の使用実績がある。

##### ・ 球状塞栓物質

現在開発中のため実績はない。

##### ・ Embozene™ Microspheres

2006 年 10 月に発売を開始し、2008 年 8 月現在までに約 3000 例の塞栓術に使用されている。

#### 【我が国における開発状況】

血管塞栓用ビーズについてこれまで薬事承認取得のための申請は行われていない。

#### 【検討結果】

肝臓に対する血管塞栓術は国際的にも標準的治療としてのコンセンサスが得られている。また、子宮筋腫については本邦でのガイドラインはないものの、カナダ産科婦人科学会（SOGC）が作成した子宮筋腫の診断と管理に関するガイドラインの勧告の中で、UAE について「（１）症状のある子宮筋腫を持ち、子宮温存を希望する一部女性には、代替的な治療として UAE が適応となる。（２）子宮筋腫の治療に UAE を選択しようとする女性には、予想されるリスクや効果、受胎能力、妊娠のアウトカム、患者の満足度に関

する長期のデータがないことを説明するべきである」と記載されており、将来的には本邦でも血管塞栓術が子宮筋腫治療の一端を担うことは容易に推測される。

肝癌をはじめとする悪性多血性腫瘍の臨床的重篤度と頻度、子宮筋腫の頻度、動静脈奇形の治療困難性から考えて、血管塞栓術の安全性向上及び適応の拡大を図ることは本邦において重要と考えられる。現在本邦で承認されている血管塞栓物質の性状を鑑みれば、優れた塞栓効果が報告され、すでに欧米で広く臨床で使用されている粒子径の均一性の高い血管塞栓用ビーズについて早期導入が検討されるべきである。

しかしながら、今回検討対象となった血管塞栓用ビーズの一部は米国 **FDA** の承認あるいは欧州 **CE-mark** を得ており、製品ごとに既存の試験データ等の詳細を確認のうえ治験の必要性について検討し、早期導入に向けて必要な対応を進めることが望まれる。

なお、本品が導入された場合には、使用する医師が血管塞栓用ビーズによる治療について十分な医学的知識を有し、その使用方法について十分理解し習熟していることが必要であり、本品に関するトレーニングが十分かつ適切に行われることが最も重要である。また、承認後一定期間の全例調査を行うことが必要であると考えられる。