

## 「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」 開催要領

### 1. 目的

国内で未承認又は適応外の医療機器及び体外診断用医薬品(以下「未承認医療機器等」という。)について、我が国の医療ニーズの高いものを選定し、これらの迅速な医療現場への導入について検討することを目的とする。

### 2. 主な検討事項

医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に向けた以下の事項について検討を行う。

- ・学会等の要望の把握
- ・臨床上の必要性等の評価(欧米諸国での承認状況を含む)
- ・早期導入のための方策 等

### 3. 検討会の構成等

- (1) 検討会は、医学、薬学、臨床工学等の有識者により構成する。
- (2) 検討会の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者の参加を求めることができる。
- (3) 検討会は、必要に応じ、個別の検討事項に関するワーキンググループを設けることができる。ワーキンググループの構成員は座長が指名する。

### 4. 運営等

- (1) 検討会は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。
- (2) 検討会の庶務は、医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室で行い、必要に応じ、医政局研究開発振興課の協力を得る。

## 「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」

## 委 員

No.	氏 名	役 職
1	飯 沼 雅 朗	社団法人日本医師会常任理事
2	梅 田 典 嗣	元国立国際医療センター病院長
3	笠 貫 宏	東京女子医科大学循環器内科学講座教授
4	加 納 隆	埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科教授
5	北 村 惣 一 郎	国立循環器病センター総長
6	釘 宮 豊 城	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座教授
7	佐 藤 敏 彦	北里大学医学部准教授
8	四 宮 謙 一	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科整形外科学分野教授
9	田 野 保 雄	大阪大学医学部眼科学教室教授
10	千 葉 敏 雄	国立成育医療センター特殊診療部長
11	土 屋 文 人	東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長
12	中 谷 武 嗣	国立循環器病センター臓器移植部長
13	平 岡 真 寛	京都大学大学院医学研究科教授
14	吉 田 茂 昭	青森県立中央病院長
15	吉 田 純	名古屋大学医学部教授（脳神経外科学）
16	渡 辺 清 明	国際医療福祉大学教授

## 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会の進め方

検討会は、以下の進め方により、我が国での医療ニーズが高く、優先して早期導入すべき医療機器等を検討する。

### 1. 学会等の要望の把握

以下の条件のいずれにも該当する医療機器等(種類)について学会から要望を募集する。

- ・ 主要諸外国において使用されていること
- ・ 生命に重大な影響がある疾患又は、病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患の治療・診断等に用いられるものであること

なお、患者団体からの要望も考慮する。

### 2. 検討の優先度の決定

①選定ワーキンググループにおいて、学会等から要望のあった医療機器等(種類)について、以下の事項等について整理し、別紙の「検討会における対象医療機器等(種類)の選定の考え方(案)」に基づき、優先的に検討すべき医療機器等(種類)を整理する。

- ・ 学会等からの要望
- ・ 諸外国の承認の状況
- ・ 適応疾病の重篤性
- ・ 医療上の有用性 等

②選定ワーキンググループの検討結果をふまえ、優先して検討すべき医療機器等(種類)を決定する。

### 3. 検討する医療機器(種類)について製品の情報を収集

優先度の高い医療機器等(種類)について、厚生労働省ホームページを通じて、該当する製品について、国内早期導入に協力する意思があり、以下の情報\*を提供できる企業を募集する。

- ・製品の概要
- ・臨床試験データの概要
- ・諸外国における使用状況の概要
- ・国内における開発状況 等

\* 個々の医療機器等(種類)ごとに必要な情報は検討会で検討する。

### 4. 優先度の高い医療機器について、臨床上の必要性等を検討

① 評価ワーキンググループにおいて、優先度の高い医療機器等(種類)について、提供資料等を活用してエビデンスを整理・検討し、評価レポートを作成する。

② 評価ワーキンググループによる評価レポートをふまえ、検討会として当該医療機器等の我が国における臨床上の必要性および早期導入の実現可能性の観点から、早期導入をすることが妥当な個別の製品を決定する。

(早期導入後の適正使用の確保策の検討を含む。)

○ 検討会で決定された製品の開発企業に対し、既存のデータの活用を図りつつ、必要により臨床データの収集等も含め、医薬品医療機器総合機構での個別相談を受け早期申請を行うことを勧奨し、早期導入に向けた個別の取り組みを進める。

○ 申請が行われた場合には、速やかに審査を行い、適宜その進捗状況について検討会に報告する。

## 検討会における対象医療機器等の選定の考え方

以下の a)～c)のいずれの条件も満たす医療機器等(種類)とする。

a)学会等からの要望があるもの

b)我が国と同等の審査制度のある国において承認されているもの

c)医療上特に必要性が高いと認められるもの

適応疾病の重篤性と医療上の有用性の観点から総合的に評価

(1)適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)であること
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- ウ その他

(2)医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと
- イ 欧米において標準的に普及しており、有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法もしくは診断法よりすぐれていること

# 「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」の流れ

ニーズの把握

学会等要望

\* 主要諸国において使用されていること  
 \* 生命に重大な影響がある疾患又は、病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

## 検討会

選定WG  
 優先度の検討

- ・ 疾患の重篤性
- ・ 有用性等

WGの検討結果をもとに、検討する医療機器等の種類を決定。

評価WG  
 医療機器等の種類ごとに、  
 個別の製品の情報から医療上の必要性等につきレポート作成

- ・ 我が国の臨床上の必要性
- ・ 早期導入の実現可能性等の検討

WGのレポートに基づき、早期導入の妥当な製品の検討。  
 (早期導入後の適正使用の確保策の検討を含む。)

Web経由で開発協力・資料提供企業を公募  
 資料のイメージ

- ・ 製品の概要
- ・ 臨床データの概要
- ・ 諸外国における使用状況
- ・ 国内開発状況 等

申請に向けた個別対応  
 (必要によりPMDAとの個別相談を勧奨)

- ① 既存データの活用による申請勧奨
- ② 治験勧奨

申請企業  
 申請

優先審査等

承認審査

市販後

適正使用の確保

学会の協力

- ・ 市販後臨床試験等への協力
- ・ 適正使用の確保(施設要件・研修等)

進捗状況のフィードバック

## ワーキンググループの設置について(報告)

- ・ ワーキンググループは、学会等から医療ニーズが高いとして要望があった医療機器等(種類)を踏まえ、複数の領域の専門家で構成する。
- ・ ワーキンググループの専門家は、各領域における医療機器の研究開発及び臨床使用状況に精通した者を検討会の座長が指名し、検討会に報告する。
- ・ ワーキンググループの専門家は、検討品目の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、検討品目の開発企業及び個人から直接資料提供を受けることができない。
- ・ ワーキンググループの専門家は、検討品目に関して関与又は特別の利害関係を有する場合は検討会の座長に申し出ることとし、関与等がある場合は、当該品目について検討を行うこと及び発言することができない。

なお、検討会の委員は、検討品目に関して関与又は特別の利害関係を有する場合は検討会の座長に申し出ることとし、関与等がある場合は、当該品目について発言することができない。

## 血管塞栓物質としての「ヒストアクリル®」の臨床使用成績について

日本消化器内視鏡学会保険対策委員会、日本消化器内視鏡学会付置研究会

ヒストアクリル®は、NBCA (n-butyl-2-cyanoacrylate) を主成分とする医療用接着剤で、現在国内では、製造販売元のビー・ブラウンエースクラップ株式会社が、皮膚創傷に対する組織接着剤として承認を取得し、販売を行っている。一方、実際の臨床の現場においては、門脈圧亢進症における門脈-大循環系の側副血行路である食道・胃静脈瘤に対する内視鏡治療においても、造影剤であるリピオドール®を混合の上、広く使用されている現状にある。

海外においては、ドイツ、イギリス等 CE マーク取得国、オーストラリア、韓国等において『食道・胃（胃底部）静脈瘤に対する硬化療法』として既に認可されており、本邦同様、広く臨床で使用されている。食道・胃静脈瘤は、一度破綻すれば高い確率で致命的要因となることが知られており、本邦においても早期にヒストアクリル®による静脈瘤治療の認可および『胃静脈瘤に対する内視鏡的治療法（組織接着剤注入法）』の確立が望まれている。なお、米国、英国及び日本においては、それぞれ静脈瘤治療ガイドラインに本療法が収載されている。

胃静脈瘤に対するヒストアクリル®の安全性と有用性については、海外の薬事承認取得で採用された Expert Report (「Histoacryl® For the treatment of haemorrhage of oesophageal and gastric fundus varices : 1996) において、生物学的な毒性が存在せず、一般的な硬化療法と比較して、出血再発率や死亡率が低いことから認められている。

NBCA は、動脈の血管内栓塞および動脈と動静脈奇形の治療のために Interventional Radiology で 15 年以上臨床的に使用されてきた (Vinters et al. 1985)。加えて、食道および胃底部の静脈瘤栓塞のために使用されてきた (Ramond et al. 1989, Feretis et al. 1990, Soehendra et al. 1991)。Soehendra et al. (1991) は、患者 168 例で NBCA を使用した後ろ向き非対照試験で、1%ポリドカノールを用いた従来の硬化療法で治療された歴史的対照と比較して、出血の再発率が 60%減少することを報告した (30%から 12%に減少)。同時に、院内死亡率も 32%から 12%に減少した。NBCA による静脈瘤栓塞の合併症の発生率は、硬化療法 (ポリドカノール) と同様であった。胃静脈瘤出血例に対する NBCA 注入法は止血率が 93%~100%と高く、再出血率も低い結果であった(表 1)。

表 1 : 治療試験の要約 (併用 : シアノアクリレート+ポリドカノール)

著者	治療	患者 (n)	活動性出血		止血 %	再発性出血
			n	%		
Gotlib et al. 1984	シアノアクリレート のみ	96	21	22	95	36% (9 ヶ月)
Ramond et al. 1986	シアノアクリレート のみ	49	15	31	93	42% (1 年)
Feretis et al. 1990	併用	67	18	78	96	11.9%
Rauws et al. 1991	併用	39	27	69	100	41% (3 ヶ月)
Mostafa et al. 1993	併用	100	100	100	100	10%
Pretis et al. 1993	併用	29	18	62	100	6.1%
Dal Monte et al. 1994	併用	71	36	51	94	10.6%
Thakeb et al. 1995	併用	58	n.d.	n.d.	100	8.6%
Binmoeller, Soehendra 1995	併用	407	258	63	100	10.1%

また、FDA の承認の下に行われた臨床研究においては、門脈圧亢進症（80 例）および脾静脈血栓症（12 例）の患者に対しヒストアクリル<sup>®</sup>：リピオドール＝1：1 の割合で注入が行われた。その結果、門脈圧亢進症群では、80 例中 4 例（5%）で 0～72 時間、76 例中 5 例（6.5%）で 72 時間～3 ヶ月、また 51 例中 9 例（17%）で 3 ヶ月～1 年に、胃静脈瘤からの再出血がみられている。脾静脈血栓症群（n=12）では、2 例（17%）で 0～72 時間に早期再出血がみられ、1 例（8%）で 72 時間～3 ヶ月に再出血し、1 年生存は大部分の患者に併在する悪性腫瘍により 6 例（50%）のみであったが、慢性期（3 ヶ月～1 年）の再出血はみられなかった。これらの有効性、安全性に関する結果は、既に国内外で発表された研究発表の優れた結果と同等であり、日本消化器内視鏡学会付置研究会においても、ヒストアクリル<sup>®</sup>が胃静脈瘤に対し安全、有効かつ経済的であると結論付けられた。

さらに、国内における臨床データとしては、多くの臨床経験が文献として報告されている。「Histoacryl を用いた胃静脈瘤硬化療法」（東京慈恵会医大内視鏡科 鈴木博昭他、Prog of Digest Endosc. 33：1988）、「孤立性胃静脈瘤出血に対する  $\alpha$ -cyanoacrylate monomer による硬化療法の有用性について」（福島県立医科大学第 2 内科 小原勝敏他、Gastroenterol Endosc 31,1989）、「Ethanolamine Oleate Versus Butyl Cyanoacrylate for Bleeding Gastric Varices：a Nonrandomized Study（出血性胃静脈瘤に対するオレイン酸エタノールアミン対ブチルシアノアクリレートの非無作為化試験）（久留米大学 第二内科 於保和彦他、Endoscopy 27, 1995）および「胃静脈瘤出血に対する緊急内視鏡的硬化療法—とくに Histoacryl<sup>®</sup>法の手技と臨床的有用性について—」（東京女子医科大学附属第二病院外科 成高義彦他、東女医大誌 68 卷 11・12 号 2000）」においては、他の薬剤による硬化療法に比べ、ヒストアクリルを用いた硬化療法の止血率が有意に高いことが示されている。

2000 年に日本消化器内視鏡学会付置研究会である「食道胃静脈瘤治療のための内視鏡的病態生理研究会」（代表世話人：小原勝敏）が中心となって、胃静脈瘤に対する組織接着剤（cyanoacrylate 系薬剤：CA）注入法の現況を把握するために、研究会に登録された全国 56 施設に対し大規模なアンケート調査を施行し、各医療機関で実施された全ての症例について情報を収集した。調査期間は 1988 年～1997 年の 10 年間であった（資料 1）。CA を使用している施設が 56 施設中 48 施設（78.6%）もあり、今後 CA（Histoacryl（HA）、 $\alpha$ -cyanoacrylate monomer（ $\alpha$ -CA））を使用する可能性ありと答えた施設を含めると 91.1%になる。48 施設で施行された症例数が 1039 例で、そのうち HA の使用が 71.0%を占めた。胃静脈瘤出血に対する止血率は、 $\alpha$ -CA 群 92.7%、HA 群 95.3%、全体で 94.9%と良好な成績であった。CA 全体の合併症は 7.2%で死亡率は 1.25%であった。死亡原因としては、CA 注入法の手技が熟練していない初期の症例で静脈瘤出血を止血できなかったためであった。CA 自体の合併症としては重篤なものはない。以上のように、日本消化器内視鏡学会付置研究会が施行した大規模な調査研究において、CA の安全性と有用性が示された。

2007 年に日本消化器内視鏡学会付置研究会である「静脈瘤標準化研究会」（代表世話人：小原勝敏）が中心となって、過去 5 年間における CA 注入法に関するアンケート調査を施行した（資料 2）。今回は付置研究会関連施設 17 施設を対象に各医療機関において実施された全症例の情報を収集した。総症例数は 839 例（出血例 395、待期例 111、予防例 333）であった。HA の使用については、2000 年の調査と同じく 71%を占めた。胃静脈瘤出血例の止血率は 96.7%、救命率は 98.2%と 2000 年時よりも良好な結果であった。CA 全体の合併症は 3.8%、死亡率は 0.3%と 2000 年の調査に比べ、減少していた。今回は待機例、予防例についても調査を行った。待機・予防例は 444 例であり、出血例を上回っていた。とくに予防例は全体の 40%を占めていた。待機・予防例の合併症は 3.2%、死亡例 0.5%と出血例とは差がなかった。CA 注入法施行後の出血再発率は 3.2%、非出血再発率は 15.8%と良好な結果であった。以上のアンケート調査から、CA 注入法は 2000 年に比較して、さらに安全かつ効果的な治療法として進化していることが明らかになった。

## 資料 1

— 組織接着剤 (cyanoacrylate 系薬剤) 注入法の全国アンケート調査 —  
(日本消化器内視鏡学会付置研究会 2000 年)

### 1. アンケート調査協力施設

- ・全国 56 施設 (内科 41 施設、外科 15 施設)
- CA を使用している : 48 施設 (78.6%)
- CA を今後使用する可能性あり : 7 施設 (12.5%)
- CA を使用する予定はない : 5 施設 (8.9%)
- ・調査期間 : 1988 年～1997 年の 10 年間

### 2. 使用薬剤について

症例数 1039 例

Histoacryl(HA)	737 例 (36 施設)
$\alpha$ -cyanoacrylate monomer( $\alpha$ -CA)	302 例 (12 施設)

### 3. CA 注入法の適応

胃静脈瘤出血例のみ	54.2%
出血・待機・予防例	29.2%
Case by case	16.6%

### 4. 胃静脈瘤例の頻度と CA 注入法の止血率

	$\alpha$ -CA	HA	計
	302 例	737 例	1039 例
急性出血例	82 例	385 例	467 例
(%)	27.2%	54.5%	46.3%
止血率	92.7%	95.3%	94.9%

### 5. CA 注入法の合併症の頻度

	$\alpha$ -CA	HA	計
	302 例	737 例	1039 例
合併症例	15 例	60 例	75 例
	(5.0%)	(8.1%)	(7.2%)
死亡率	3 例(1.0%)	10 例(1.4%)	13 例(1.25%)

### 6. CA 注入法施行時の合併症の内容

	$\alpha$ -CA	HA
	302 例(死亡例)	737 例(死亡例)
肺塞栓	1 例	4 例
左腎静脈への流出	3	0
下大静脈への流出	3	0
横隔膜下静脈への流出	1	0
門脈への流入	0	3
食道静脈瘤出血	4	17 (3)
胃静脈瘤出血	3 (3)	31 (7)
脾塞栓	0	1
血胸	0	1
穿刺針が抜けない	0	1
内視鏡破損 (CA 吸引)	0	2

## 7. CA 注入法後の経過観察中における合併症

	$\alpha$ -CA 302 例	HA 737 例
合併症の内容	CA 注入部近傍出血 (1 例) 難治性潰瘍 (1 例)	肺塞栓 (4 例) HA 露出部出血 (1 例)
死亡例	なし	なし

## 資料 2

### — 組織接着剤 (cyanoacrylate 系薬剤) 注入法に関するアンケート調査 — (日本消化器内視鏡学会付置研究会 2007 年)

#### 1. アンケート調査施設

日本消化器内視鏡学会付置研究会の関連施設 17 施設 (内科 12、外科 5) に過去 5 年間の胃静脈瘤 (出血・待機・予防例) に対する cyanoacrylate 系薬剤を用いた内視鏡治療 (CA 注入法) 施行例についてアンケート調査を行った。

調査施設：福島県立医科大学附属病院内視鏡診療部、東海大学外科、山口大学第 1 内科、東京慈恵医大内視鏡科、日本医大外科、東京医大消化器内科、北里大東病院消化器内科、国吉病院消化器外科、東京都立駒込病院内科、天理よろず相談所病院、岐阜市民病院消化器内科、三宿病院消化器科、九州大学消化器総合外科、札幌厚生病院消化器科、大分大学第 1 外科、久留米大学消化器内科、東京女子医大消化器病センター

総症例数：839 例 (出血例 395、待機例 111、予防例 333)

#### 2. 使用している薬剤とその濃度について

- ・  $\alpha$ -cyanoacrylate monomer ( $\alpha$ -CA) : 5 施設  
原液(1), 原液 or 62.5%(1), 62.5%(2), 62.5% or 75%(1)
- ・ Histoacryl (HA) : 12 施設  
原液(4), 62.5%(3), 67%(2), 70%(2)、62.5% or 75%(1)

#### 3. 胃静脈瘤出血例に対する CA 注入法についての調査

##### 1) 出血例と止血率および救命率について

	$\alpha$ -CA	HA	計
出血例	121 例	274 例	395 例
止血率	97.5%	98.1%	96.7%
救命率	98.3%	97.8%	98.2%

##### 2) CA 注入法の合併症について

	$\alpha$ -CA	HA	計
	121 例	274 例	395 例
合併症	6 (5.0%)	9 (3.3%)	15(3.8%)
死亡例	1 (0.8%)	0	1(0.3%)

3) 合併症の内容

α-CA : 出血、二次性肝不全、1 週後に CA 注入部の潰瘍出血、肝機能低下、腹水  
 HA : 出血、二次性肝不全、血腫、肝機能低下、発熱、ARDS、HA 注入部の潰瘍形成、

4) 治療後の出血再発率について

	α-CA	HA	計
	121 例	274 例	395 例
出血再発率	10(8.3%)	13(4.7%)	23(5.8%)

4. 胃静脈瘤待機・予防例に対する CA 注入法についての調査

1) 症例数について

	α-CA (214 例)	HA (230 例)	計 (444 例)
待機例	80	31	111
予防例	134	199	333

2) 合併症の頻度と死亡例

	α-CA	HA	計
	214 例	230 例	444
合併症	4 (1.9%)	10(4.3%)	14(3.2%)
死亡例	0	2 (0.9%)	2(0.5%)

3) 合併症の内容

α CA : CA の下大静脈への流出、肺塞栓 (臨床的には問題なし)、出血、  
 HA : 出血、脾梗塞、肺梗塞、HA 注入部の潰瘍形成、肝性脳症

4) 再発率について

	α-CA	HA	計
	214 例	230 例	444
非出血再発率	34(15.9%)	36(15.7%)	70(15.8%)
出血再発率	1(0.5%)	13(5.7%)	14(3.2%)

## 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><b>【対象医療機器の概要】</b></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><b>【対象疾患について】</b></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、本品による胃底部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。

## WG 追加報告書

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 (ビー・ブラウン エースクラップ(株))
(検討結果)	
<p>● 胃静脈瘤が臨床的に極めて重篤な病態である点 (大量の出血を来し致死的となる場合が多い)、他に有効な治療法がない点 (内視鏡的治療が唯一の治療法であり、厳密な比較試験は存在しないが、その中では最も優れた治療成績を上げている)、すでに国内における内視鏡的治療では多数例に施行されている点、を考慮すれば、本血管塞栓材料の臨床上の必要性があると考えられる。</p> <p>● 日本消化器内視鏡学会保険対策委員会、同付置研究会より、「血管塞栓物質としての「ヒストアクリル」の臨床使用成績について」が新たに報告された。 本報告による現在の臨床的使用実態に鑑みれば、すでに治療法としては広く行われているものであるが、その安全性、有効性についての検証は海外データも含め十分ではなく、特に前向きな調査結果が不十分である。よって、臨床的有効性は十分に予測されるものの、今回、日本消化器内視鏡学会より報告された臨床使用成績についても、調査方法の詳細について明らかにされ、少なくともピアレビューのある信頼できる学術雑誌に掲載されて科学的根拠として適切に評価できるものとされてから評価を行うべきである。さらにこれまでの国内外の文献等を精査し、最終的に評価に必要なデータについて検討することが必要である。 また、本血管塞栓材料はリピオドール・ウルトラフルイドとの併用が必須であり、あわせて承認を取得する必要がある。</p> <p>● 本品の導入に当たっては、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的知識を有し、並びに、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、不適切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。 なお、前回報告において、胃静脈瘤と胃底部静脈瘤について海外の承認あるいは使用状況について語彙的な齟齬を指摘したが、臨床的には明確な区別が困難な状況もあることから、適応は胃静脈瘤とすべきと考えられる。</p>	