

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	富士化学工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-249
	成分名 (一般名)	モノエタノールアミノレイン酸塩
	販売名	オルダミン注射用 1 g
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	胃静脈瘤出血の止血及び胃静脈瘤の硬化退縮
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<用法・用量> バルーン閉塞下逆行性経静脈瘤硬化療法に用いる場合 用時, 1 バイアルあたり 10mL の血管造影用 X 線造影剤を加えて 5%溶液に調製する。 通常, 成人には静脈から逆行性に胃静脈瘤の排血路にバルーンカテーテルを挿入し,バルーンを拡張させ排出路を閉塞させた後, カテーテルを通じて胃静脈瘤内に投与する.注入量は静脈瘤の状態及び患者の病態により適宜増減するが, 1 回あたりの総注入量は 20mL 以内とする。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 本剤を胃静脈瘤に対してバルーン閉塞下に投与する前に, 他の排血路をコイル等にて塞栓し, 本剤がなるべく流出しないようにすること。 本剤を胃静脈瘤に対して投与した後はバルーンを拡張させたまま約 6-24 時間排血路を閉塞させ本剤の流出を防止すること。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし 弊社は自社単独で開発が難しいため、共同開発について販売元（あすか製薬(株)）と協議しています。 </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/>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 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 胃静脈瘤は食道静脈瘤と比較すると血流が豊富で血管径が巨大であり、一度、破綻出血するとただちに止血処置をしなければ致命的であるため。 </p> <p> 2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) わが国では胃静脈瘤出血等に対する治療方法として、日本消化器内視鏡学会が Hassab 手術、モノエタノールアミンオレイン酸塩（以下、EO）を用いたバルーン逆行性径静脈的塞栓術（以下、B-RTO）、n-butyl-2-cyanoacrylate を用いた硬化療法などを例示している。しかし、現時点で胃静脈瘤出血等に対する治療を効能・効果とする薬剤は存在しない。海外においては、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 n-butyl-2-cyanoacrylate が EU、オーストラリア等で承認されている。 </p>

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	同一成分を含む Ethamolin が食道静脈瘤の治療に承認されているが、胃静脈瘤の治療は効能・効果として承認されていない。
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	同一成分を含む Ethanolamine Oleate Injection BP が下肢静脈瘤の治療に承認されているが、胃静脈瘤の治療は効能・効果として承認されていない。
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		
		ガイドラインの根拠論文		

		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
豪州		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	

	所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1) Akahoshi T., Hashizume M. et al. (企業-1)

10年間のB-RTO治療成績のまとめによると、胃静脈瘤68例にB-RTOを実施し、63例で治療を成功できた。内、61例で胃静脈瘤が退縮し、経過観察中2例(3.2%)で胃静脈瘤再出血が見られた。重篤な副作用は肺梗塞1例、心室細動1例、非重篤な副作用は血尿37例、発熱25例、腹水貯留4例であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) E Oを用いたB-R T Oはわが国で開発された治療方法であり、海外では普及していないことから、効能・効果に関する海外の情報は見当たらない。わが国では、日本消化器内視鏡学会のガイドラインで、出血例以外の待期例・予防例で本治療法が例示されていることから、効能・効果としては「胃静脈瘤の硬化退縮」が適当と考える。

<要望用法・用量について>

1) B-R T O治療報告では用法・用量をプロスペクティブに検討した臨床試験成績は見当たらない。5% E Oとして 20mL 以上投与された症例で有害事象が多く見られていることから、有害事象の発現を少なくするためには、投与量を少量にすることが求められる。投与量を 20mL 以下に限定している文献学会報告も散見される。安全な治療とするためには、1回あたりの投与量、投与回数 of 検討が求められるが、症例数が少ないことから、これまでに報告された成績をまとめて検討する必要があると思われる。

<臨床的位置づけについて>

1) 胃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。その治療法には手術療法、塞栓療法、内視鏡的治療、併用療法があげられる。内視鏡的治療において、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。こうした胃静脈瘤出血例に対しては、n-butyl-2-cyanoacrylate が用いられている。

一方、出血例以外の待期例、予防例の胃静脈瘤に対しては、塞栓療法の一つである、E Oを使用したB-R T O治療が行われている。カテーテルを用いた治療法であり、本治療により胃静脈瘤の再発はほぼ回避できることから、有用な治療法である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) プラセボ対照二重盲検比較試験

胃静脈瘤治療において、E O投与又はプラセボ投与という比較臨床試験は困

難である。プラセボ投与群では血管閉塞効果が全く望めず、針穴からの出血という有害事象のみが出現するためである。

2) その他

本剤は海外からの臨床報告は殆どないが、わが国からの臨床報告により胃静脈瘤に対する治療薬として、その有用性が示唆されている。しかし、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、学会主導で治験実施計画書を作成し、治験実施を検討する必要があると思われる。

5. 備考

<その他>

1) 牧野 泰裕 ほか (企業-2)

国立病院機構岩国医療センター内科を中心に「EBM 推進のための大規模臨床研究 胃静脈瘤に対する治療指針の確立に関する研究」(<http://www.hosp.go.jp/9,3397,71.html>) が推進されている。研究目的は①未破裂胃穹窿部静脈瘤の自然史、出血のリスクファクター及び予後について検討する、②胃穹窿部静脈瘤破裂例に対しては一時止血法と止血率、再出血予防治療施行の有無と効果（再出血率）および治療法別効果、合併症、予後についての検討とある。本研究にはB-RTO療法も含まれていることから、その研究成果が待たれる。

6. 参考文献一覧

1) 企業-1 Tomohiko Akahoshi, Makoto Hashizume et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008/23(11) p 1702-1709.

2) 企業-2

<https://www.nhocrc.jp/RIFT-GV%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%A8%88%E7%94%BB%E6%9B%B8Ver.15.pdf>