

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本消化器病学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>モノエタノールアミノレイン酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>オルダミン注射用 1 g</p>
	<p>会社名</p>	<p>富士化学工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本肝臓学会、日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会、日本 IVR 学会、日本門脈圧亢進症学会、食道静脈瘤硬化療法研究会 (選定理由) 胃静脈瘤の診断および治療にかかわる学会を選定した。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>胃静脈瘤出血の止血及び胃静脈瘤の硬化退縮</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p><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。</p>

		<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>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。</p> <p>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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>孤立性胃静脈瘤はいったん破裂すると血流が早いゆえ多量の出血を来たすため死亡率は 45～55%¹⁾²⁾³⁾に達すると報告されている。また、過去の報告²⁾⁴⁾から胃静脈瘤の 1 年、3 年、5 年累積出血率は 3.8～16%、9.4～36%、9.4～44%と報告されており、アの生命に重大な影響がある疾患に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>ウ 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>孤立胃静脈瘤に対するバルーン閉塞下逆行性静脈塞栓術 (以下 B-RTO) は本邦の金川らによって開発された胃静脈瘤の治療法であり⁵⁾、我が国で発展した治療手技である。現在、我が国において孤立性胃静脈瘤に対して有効な治療法は薬事承認ないし保険収載されておらず、このような観点からはアの既存の療法が国内にないに該当する。</p>	

備考	胃静脈瘤の治療として、海外では内視鏡によるシアノアクリル酸の注入療法および、難治例では経頸静脈的肝内門脈大循環シャント（以下 TIPS）が標準的治療とされているが、シアノアクリル酸および TIPS で使用する金属ステントはいずれも医療機器として我が国では薬事承認されていない。
----	--

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には下線）	
	米国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量

			bleeding episode and then after one week, six weeks, three months, and six months as indicated.
		備考	食道静脈瘤のみの適応
英国	販売名（企業名）	UCB Pharma Limited	
	効能・効果	The injection is recommended for use as a sclerosing agent in the treatment of small, uncomplicated varicose veins in the lower extremities.	
	用法・用量	Ethanolamine Oleate is administered by slow intravenous injection. The product is used only as a sclerosant and injected directly into the varicose vein. A dose of 2 to 5ml, divided between 3 or 4 sites, administered by slow injection into empty isolated segments of vein.	
	備考	下肢静脈瘤に対してのみ適応	
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		

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。)	<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	BRTO に関する記載なし
		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	BRTO に関する記載なし
		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	BRTO に関する記載なし
		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	BRTO に関する記載なし

		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	BRTO に関する記載なし
		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	BRTO に関する記載なし
		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	

	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>

<海外における臨床試験等>

PubMed にて 1980 年から検索式 : BRT0[All Fields] OR "Balloon occluded retrograde transvenous obliteration"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]、にて 3 例の海外からの報告があった。このうち再出血率および静脈瘤治癒率が検討されていた 2 例を選択した。

1) J Gastroenterol Hepatol. 2009 Mar;24(3):372-8. Epub 2008 Nov 20.⁶⁾

韓国にて胃静脈瘤に対してシアノアクリル酸を使用した内視鏡的硬化療法 (EBO 群) とモノエタノールアミノレイン酸を使用した B-RT0 群の成績を後ろ向きに調査した。EBO 群 13 例および B-RT0 群 14 例の再出血率はそれぞれ 71.4% および 15.4% であり有意に B-RT0 群で再出血率が少なかった。

2) AJR Am J Roentgenol. 2007 Dec;189(6):W365-72.⁷⁾

49 例連続して施行したモノエタノールアミノレイン酸を使用した BRT0 において、臨床的治療成功率は 79.6% であった。

<日本における臨床試験等>

PubMed で 1980 年から検索式 : BRT0[All Fields] OR "Balloon occluded retrograde transvenous obliteration"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial) にて検索した結果 12 件が我が国からの報告であった。このうち BRT0 の長期予後について記載のある英語文献 3 件を抽出した。

1) BMC Med Imaging. 2010 Jan 14;10:2.⁸⁾

破裂の既往およびリスクのある胃静脈瘤の患者を対象として、47 人の患者に BRT0 を行った。最初の B-RT0 施行後 5 日後に CT 撮像して血栓化がなければ 7 日毎に血栓化するまで繰り返し BRT0 を行った。37 人の患者が B-RT0 に成功し、最終的に 29 人は完全な血栓化に成功し、8 人はシャントが残存した。5 年間の累積無再発率は 90% であり、シャントが残存した症例 2 例が再発した。

2) AJR Am J Roentgenol. 2002 May;178(5):1167-74.⁹⁾

連続的に 24 人の患者に対して BRT0 を施行した。11 例は急性出血例であり、13 例は予防例であった。出血例のうち 6 例は止血用胃圧迫バルーンで、5 例は

内視鏡的に一次止血が行われた。88% (21/24 例) が B-RTO に完全成功し、部部分成功は 2 例であった。11 例の出血例のうち 9 例は完全成功であり、2 例は部分成功であった。2 例の部分成功の患者のみから 1 週間以内に再出血が生じた。19 例の患者は 3 ヶ月後の内視鏡検査にて胃静脈瘤が完全消失した。8 例の患者は食道静脈瘤の悪化を認め、内視鏡的治療が行われた。死亡率は 4%(1 例)であった。11 例は血尿を認めたが腎障害は認めなかった。

3) Hirota S, Matsumoto S, Tomita M, Sako M, Kono M¹⁰⁾

胃静脈瘤破裂の危険性があり胃腎シャントのある 20 例の患者に対して B-RTO を施行した。全ての手技は成功した。3 例の患者では肝性脳症が著名に改善した。3 ヶ月の内視鏡にて 15 例の患者の胃静脈瘤が消失し、5 例の患者で静脈瘤が縮小した。19 例の患者はその後再発がなかった。3 例に食道静脈瘤の悪化が身と得られた。

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

1) 本剤を用いた B-RTO に関する総説およびメタアナリシスは報告されていない。

(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) **HARRISON 内科学 18 版 (chapter41)** ¹¹⁾

上部消化管出血に対するアプローチのなかの食道静脈瘤の項で、食道静脈瘤の治療として、内視鏡的な結紮術および硬化療法が挙げられている。また門脈圧を下げる薬物療法として Octeotide の持続静注が記載されている。出血が持続する場合や、再発例については TIPS が推奨されている。

この項のなかで、門脈圧亢進症の合併症として胃静脈瘤からの出血もあることが記載されているが具体的な治療に関する記載はない。

2) **Cecil 内科学 23 版 (chapter 136)** ¹²⁾

上部消化管出血に対するアプローチのなかで、静脈瘤に対する治療法として、内視鏡的な結紮療法(EVL)、硬化療法(EIS)が挙げられている。内視鏡的治療で効果が十分でない場合は、古典的な外科的なシャント術にかわって、TIPS が適応される。静脈瘤からの長期的な再出血の予防については、静脈瘤が完全に閉塞するまで内視鏡的治療を繰り返す旨が記載されている。

本教科書の記載での静脈瘤は食道静脈瘤に限定した内容と思われ、胃静脈瘤に関して特別な記載は行われていない。

<日本における教科書等>

1) 内科学 第9版 朝倉書店¹³⁾

食道・胃静脈瘤の項に治療法の一つとして「胃静脈瘤に対しては、組織接着材の登場により内視鏡的治療での止血率は飛躍的に向上した。また、IVRによる治療も広く普及してきた。しかし治療法を選択や予防的治療の適応に関しては施設により差があり、また一定のコンセンサスは得られていない。」と記載されている。また、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術（BRTO）の項では、「胃静脈瘤を形成する腎静脈系短絡路の排血路より逆行性に胃静脈瘤を塞栓する方法であり、一期的に胃静脈瘤を完全消失させることが可能である。硬化療法を多量に用いる可能性があり合併症が懸念されるが、段階的に硬化療法を注入する方法や金属コイルなどを用いることにより、その問題は解消されてきた」と記載されている。使用される薬剤についての具体的な記載はない。

(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) AASLD PRACTICE GUIDELINE Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis(2007)¹⁴⁾

出血性の穹窿部胃静脈瘤の治療としてシアノアクリル酸などの組織接着剤による内視鏡治療が推奨されている(Class I, Level B)。出血がコントロールできない場合や、βブロッカー等の薬物療法と内視鏡治療をおこなっても再出血場合にはTIPSが推奨される(Class I, Level B)。BRTOに関する記載はない。なお、本邦において、シアラアクリル酸もβブロッカーも食道胃静脈瘤に対して薬事承認されていない。TIPSに使用されるステントについても薬事承認されていない。

2) UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients-2000¹⁵⁾

孤立性胃静脈瘤の治療として、内視鏡によるブチルシアノアクリル酸もしくはトロンビンによる硬化療法を初期治療として推奨している(grade BII)。出血によるコントロールが不能な場合は止血用胃バルーンによる圧迫止血を推奨している(grade BII)。長期のコントロールのためにはTIPSやシャント術を行うことを推奨している(grade B II)。B-RTOについての記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 消化器内視鏡ガイドライン 第3版 (監修 日本消化器内視鏡学会、責任編集：日本内視鏡学会卒後教育委員会) 胃・食道静脈瘤内視鏡治療ガイドライン¹⁶⁾

孤立性胃静脈瘤治療のフローチャートとして、出血例では止血用胃バルーンによる圧迫止血あるいは、組織接着剤注入療法による一時止血ののち、待機治療を行うこととされている。待機・予防例では高度の肝機能障害がなく、腎静脈系短絡路がある場合は **B-RTO** および腎静脈短絡路閉塞下組織接着剤注入が内視鏡的治療と **Hassab** 手術とともに選択肢の一つされている。また高度の肝機能障害がなく腎静脈系短絡路がありかつ径 **12mm** 以上の場合は **B-RTO** および腎静脈短絡路閉塞下組織接着剤注入のいずれかを選択することとなっている。

2) 厚生労働省特定疾患門脈血行異常症の診断と治療ガイドライン¹⁷⁾

胃静脈瘤に対しては、①食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。②孤立性胃静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的なショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し可及的速やかに内視鏡的治療を行う。③上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。④一時止血が得られた症例では状態の改善後、内視鏡的治療の継続、BRTOなどの血管内治療、または予防手術を考慮する。⑤手術療法としては「脾摘術および胃上部の血行遮断術」を考慮する

(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) 本邦からの報告 **Pub Med** にて以下の検索式にて検索を行った。**brto[All Fields] OR "balloon occluded retrograde transvenous obliteration"[All Fields] AND English[lang]**。139 件が該当し、そのうち 123 件が本邦よりの報告であった。のその全てにおいて本剤が使用されていると考えられる。

2) 2002 年 7 月に門脈圧亢進症学会にて 580 科にて実施されたアンケート調査¹⁸⁾の結果、161 科にて BRTO の施行が確認され 1990 年に金川らによって実施された初回症例から累積して総計 2890 例が確認されている。このアンケート結果から類推すると 2002 年当時の年間施行数は 460 症例前後と類推できるが、その後の施行施設の増加、カテーテル消費件数およびニーズに鑑みて年間 800 例ぐらい施行されるものと思われる。

(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>

胃静脈瘤に対する **B-RTO** は我が国で開発された治療法であり、海外でほとんど行われていない治療法である。また、前向きと比較試験も行われておらず、有効性に関しては単アームの検討あるいは後ろ向きの検討しかなく、

い。しかしながら、胃静脈瘤破裂は非常に致死的な疾患であり、出血時には患者自身から臨床試験の同意を得られるような状態でなく、緊急性を要する疾患である。従って、比較試験を行うこと自体非常に困難と言える。B-RTO の報告当初は批判的な意見も多かったが、多くの臨床経験、治療手技の改良によって現在では、もっとも効果的な胃静脈瘤の治療法の一つとして我が国では認識されている。したがって、治療手技として、毎年、消化器病学会では B-RTO の保険収載について要望しているところである。しかしながら、使用する薬剤の薬事承認がないという理由もあり、これまで保険収載まで至っておらず、各施設では救命のため赤字になることを承知で B-RTO を行っている。B-RTO に用いる本剤は適応外使用であるが、海外の薬事承認も、海外のガイドラインにも記載はないため、本来であれば本要望に関する基準を満たしていない。しかし、消化器病学会としては、適応疾病の重特性および、医療上の有用性については最優先されるべき治療法および薬剤であることから、B-RTO の治療手技の保険収載と本剤の薬事承認を同時に要望するものである。

効能・効果については、現在の本剤の食道静脈瘤に準じた記載をした。胃静脈瘤については、胃腎シャントが十分でないものや、食道静脈瘤と連続性のあるものは本来 B-RTO の適応にないが、胃静脈瘤の血行動態には様々なバリエーションがあることや、「孤立性」や「胃穹窿部」の定義が厳密なものではないため、これらに限定することは避けた。その代わりに、「効能・効果に関する使用上の注意」において、その使用法を詳細に記載することで、「孤立性」または「胃穹窿部」と限定するよりも、より使用範囲を明確にするようにした。

<要望用法・用量について>

用法として、B-RTO の方法を明記した。また、大腿静脈でなく、経頸静脈アプローチの場合は、TJO (Transjugular retrograde obliteration for gastric varices 経頸静脈的胃静脈瘤塞栓術) と呼ばれたりするが、根本的に胃腎シャントをバルーン閉塞させ、本剤を投与することから、日本語にて、「バルーン閉塞下逆行性静脈瘤硬化療法に用いる場合」と食道静脈瘤に対する内視鏡的治療と区別して記載した。

胃静脈瘤に対する本剤の薬理作用については食道静脈瘤に対する薬理作用と全く同じと言ってよい。排出血路をバルーンで閉塞し本剤を静脈瘤内注入するという観点においても、内視鏡と血管用カテーテルという治療アプローチは異なるものの原理は同じである。むしろ、血管内カテーテルを使用することで、確実に排血路を遮断し、確実に静脈瘤内に硬化剤を注入できる。また、食道静脈瘤と胃静脈瘤はいずれも肝硬変という病態あるいは門脈圧亢進症という病態を呈しており、患者の全身状態も大きな変化はない。したがって、現時点で食道静脈瘤に対する「用法・用量」である 1 回あたりの最大 20ml 以内の用量で使用される限り大きな問題は新たに生じることはないと考える。実際の臨床現場でも 1 回あたり 20ml までの用量で使用されていることが多い。治療効

果の減弱や副作用に大きく起因するのは、硬化剤への大循環への流出の原因となる胃腎シャント以外の排血路を本剤注入前に、コイル、50%ブドウ糖、あるいはエタノール等で塞栓しておくことであり、このことを注意喚起するために、「用法・用量に関する使用上の注意」において「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。」を追記する。

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。」

<臨床的位置づけについて>

本邦には多くの肝硬変患者が存在する。その原因として、B 型肝炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルス肝炎感染などの慢性ウイルス感染、やアルコール性、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変など、さまざまであるが、特にウイルス肝炎に起因するものが大半を占める。肝硬変の病態の一つとして門脈圧亢進症状があり、側副血行路として食道・胃静脈瘤などが発達する。その破裂による消化管への大量出血は致命的な転帰となることも少なくない。食道静脈瘤においては、一次止血や、静脈瘤の消退静脈瘤を目的にゴムバンドで結紮する内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) や排血路を内視鏡的にバルーンで圧迫し硬化剤を静脈瘤内に注入する内視鏡的硬化療法 (EIS) などの内視鏡的治療が行われている。一方胃静脈瘤については、血行動態より大きく 2 種類に分類される、すだれ状静脈を介して食道静脈瘤と連続するものと、食道静脈瘤との交通はなく孤立性に存在するものである。前者は胃噴門部にできることが多く、硬化剤を食道静脈瘤に対して注入することで胃静脈瘤内にも到達するため、食道静脈瘤に対する EIS を行うことで治療可能である。

一方、孤立性胃静脈瘤は食道静脈瘤と交通がなく、ほとんどが胃穹窿部にでき巨大なものが多い。排血路として太い胃腎シャントを有することが多い。そのため、食道静脈瘤のように排血路を内視鏡的にバルーンで圧迫することが不可能なため硬化剤を内視鏡的に注入してもすぐに流出してしまうために効果がないばかりか、針穴からの再出血を助長し効果剤による腎機能障害を引き起こす可能性もある。また結紮療法も静脈瘤が大きすぎて困難であり、一時的に結紮できても、むしろ脱落すること再出血を助長する可能性がある。これら従来の内視鏡的治療では孤立性胃静脈瘤の治療は困難であり、我が国の保険適応下で施行できる治療は止血用胃圧迫バルーンによる姑息的治療のみであり、これのみではバルーン抜去と同時に再出血する可能性が非常に高い。

現在、孤立性胃静脈瘤の治療として有効性が高いとされるのは、内視鏡を用いた組織接着剤の胃静脈瘤内への直接注入と、血管カテーテルを使用した B-RT0 である。組織接着剤であるシアノアクリル酸は国内において「平滑かつ新鮮な皮膚創の閉鎖に使用し、皮膚創部の閉鎖、接合又は補強等」の対する医療機器として承認されているものを適応外使用しているものである。なお、「第

6 回医療上ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」においてシアノアクリル酸はその時点において医療機器として承認できるかは別として「できるだけ早く導入してほしい」と結論されている。シアノアクリル酸は胃静脈瘤の中に注入されと、瞬間的に重合し胃静脈瘤の中に血栓が形成される。そのため一時的および短期的な止血効果について一定の効果をもつ。しかしながら、血管内皮細胞に対する障害性は低いため、治療後も静脈瘤の流血路および排血路が残存し、重合したシアノアクリル酸が粘膜面から排出された後、再び胃静脈瘤が発達する場合多く、長期的な再出血予防効果はあまり期待できないため頻回の治療が必要である。また、治療手技的な熟練度を要し全ての施設において可能な治療とも言えない。

B-RTO は我が国の金川らが開発した治療法であり、血管用カテーテルを逆行性に排血路の胃腎シャント内に挿入し、胃腎シャント内でバルーンを拡張させることで排血路を遮断させる。次にカテーテルより硬化剤を注入し、排血路から胃静脈瘤にいたるまで血管内皮障害とそれに伴う血栓を形成させ、静脈瘤の消失を期待する治療法である。その原理は食道静脈瘤に対する EIS と大きな変わりはなく、内視鏡ではなく血管カテーテルを使用したバルーンによる排血路の閉鎖と効果剤の注入である。胃静脈瘤の完全閉塞を長期的に得られる可能性も高いが、排血路のバリエーションは様々であり胃腎シャント以外の小さな排血路をコイルなどで閉塞させる方法や、バルーン閉塞時間などに施設間による多少の差異があるが、IVR を施行している施設であれば、それほど困難な処置ではない。効果剤としてはモノエタノールアミンオレイン酸塩が使用される。B-RTO はシアノアクリル酸による一次止血後の長期的な再発予防あるいは止血用胃圧迫バルーンによる姑息的な止血後、止血治療の一環として行われる。側副血行路を閉塞させるために、B-RTO 後に食道静脈瘤の悪化を来すこともあるが、食道静脈瘤に対しては既存の内視鏡治療があり大きな問題とならない。反対に胃・腎シャントが原因による肝性脳症は本治療により改善し、門脈血流の増加により肝機能も中長期的には改善する。

海外では、コントロール不能な食道静脈瘤の治療に対して、内視鏡治療の後に、別の側副血行路を作成する経頸静脈的肝内門脈大循環シャント(TIPS)を行うこととされているが、我が国では先進医療(19番)として一部の施設で行われているのみである。術後の肝性脳症の悪化が懸念され金属ステント後の1-2年で閉塞することが問題である。肝臓内に金属ステントを留置するため出血などの合併症もあり侵襲度の比較的高い治療法であり、TIPS との位置づけは明らかになっていない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤による治療は、海外ではほとんど行われていないため、海外での evidence も必要となる薬事承認が行われる、二課長通知に基づいたいわゆる「公知申請」の枠組での薬事承認は困難と思われる。したがって、本剤の薬事

承認を可能にするためには、我が国で治験を行う他、現在のところ方法はない。しかしながら、本疾患は致死的な疾患であり緊急を要し、他の TIPS 等の代替治療も薬事承認あるいは保険収載されていない。したがって出血例を対象とした比較試験の実施は非常に困難である。予防的治療や待機例を含めれば、単アームの第相試験として静脈瘤の消失割合を検討する治験を行うことは可能と思われる。用法・用量の項目で述べたように、薬剤の濃度および使用量については新たな用量探索試験は必要ないものとする。

2) 治験による薬事承認の他に、医薬品の薬理作用に基づく適応外使用、いわゆる「55年通知」に基づき本剤の使用の保険適応の可否を判断していただく方法もあると考える。本剤は、「国内で承認され再審査期間が終了した医薬品」であり「学術上の根拠と薬理作用に基づく適応外使用」の基準には該当すると考えられる。保険局が B-RTO についての保険収載と、社会保険診療報酬支払基金に検討依頼をすることで、薬事承認なしで B-RTO に本剤が使用できるよう働きかけていただき承認されることで、現場で使用することが可能になると考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343-1349.
- 2) Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, Iida T, Yokoyama M, Okumura M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997;25:307-312.
- 3) Trudeau W, Prindiville T. Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1986;32:264-268.
- 4) Tajiri T, Onda M, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamashita K. The natural history of gastric varices. *Hepato-gastroenterology* 2002 ;49:1180-1182.
- 5) 金川博史, 美馬聰昭, 香山明一, 他: バルーン下逆行性経静脈的塞栓術 (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) による胃静脈瘤の1治験例. *日消誌* 88:1459-1462, 1991.
- 6) *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Mar;24(3):372-8. Epub 2008 Nov 20.

- 7) AJR Am J Roentgenol. 2007 Dec;189(6):W365-72
- 8) BMC Med Imaging. 2010 Jan 14;10:2.
- 9) AJR Am J Roentgenol. 2002 May;178(5):1167-74
- 10) Hirota S, Matsumoto S, Tomita M, Sako M, Kono M
- 11) HARRISON 内科学 18 版
- 12) Cecil 内科学 23 版
- 13) 内科学 第 9 版 朝倉書店
- 14) AASLD PRACTICE GUIDELINE Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis(2007)
- 15) UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients-2000
- 16) 消化器内視鏡ガイドライン 第 3 版 (監修 日本消化器内視鏡学会、責任編集: 日本内視鏡学会卒後教育委員会) 胃・食道静脈瘤内視鏡治療ガイドライン
- 17) 厚生労働省特定疾患門脈血行異常症の診断と治療ガイドライン
- 18) 国分茂博、ほか: わが国における胃静脈瘤の診断と治療 日門亢会誌, 2004; 10: 72-78