

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------------------|--|---|
| 要望者 (該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本不整脈心電学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;) | |
| 要望する医薬品 | 成分名 (一般名) | 無水エタノール注 (無水エタノール) |
| | 販売名 | ① 無水エタノール注「フソー」 ② 無水エタノール注「VTRS」 |
| | 会社名 | ① 扶桑薬品工業株式会社 ② ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 |
| | 国内関連学会 | 日本循環器学会 (選定理由) 経皮的な中隔心筋焼灼術 (PTSMA) にも使用するため |
| | 未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。) | 不整脈 (心房性および心室性) に対する経皮的エタノール注入療法 |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。) | 目標血管に対し 1ml を 2 分かけて注入する。標的血管によって合計 4 回までの注入を繰り返す。 |
| | 備考 | (特記事項等) 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEIT) では本薬剤は保険適応となっている。閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的な中隔心筋焼灼術 (PTSMA) は同薬剤を経皮的/経動脈的 (多くは中隔枝) に心室中隔へ注入することで心筋壊死を生じさせ圧較差を減少させる手技として保険適応となっているが同薬剤は保険適応外である。一方、同じ手法を用いて心室中隔深層部に起源を有する心室性不整脈に対してもエタノール注入療法が行われることがあり、その有用性が報告されてきた。近年、その技術を静脈系 (冠静脈の分枝であるマーシャル静脈やより末梢の分枝静脈) にも応用したエタノール注 |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>入療法の有効性が数多く報告されており国内外の学会ガイドラインにも記載されているが、かかる用法では保険適応外であるため今回要望することとなった。</p> |
| | | <p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p> |
| <p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p> | <p>約 _____ 人 <推定方法></p> | |
| <p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p> | <p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能・効果：肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法</p> <p>用法・用量：腫瘍病変毎に対して、総注入量は腫瘍体積による決定する。患者当たり1日注入量は最大10ml以内を原則とする。総注入量が1日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、通常、週2回の注入手技を限度とする。</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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p><u>心房細動</u>は発作性から始まり持続性および長期持続性へと進行する疾患であり、心房細動患者の10～20%が毎年何らかの理由で入院を必要とする。心房細動患者の20～30%に左室機能障害が認められ、症例によっては急速な左室機能障害を呈する。心房細動患者の死因としては脳梗塞よりも心不全死や突然死が多く、生命に重大な影響がある疾患といえる。また<u>心室頻拍</u>は血行動態が破綻するものが多くこちらも致命的な疾患である¹⁾。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>これらの疾患の多くは現在、カテーテル心筋焼灼術によって治療（根治）が可能となっているが、一部に心筋深部に治療効果が到達できない難治例が存在する。そのような症例において、標的部位を灌流する微小血管内へのエタノール注入療法が有効であり、欧米では標準的療法の選択肢の1つになっている²⁾³⁾。従来のカテーテル心筋焼灼術に抵抗性の場合における有効性や安全性は数多く報告されており、さらに心房細動症例における RCT では付加的なエタノール注入療法の優位性も RCT で証明されている⁴⁾。</p> |
| <p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p> |
| <p>備考</p> | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | | |
|--|---|-----------------|-------------|
| <p>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。)</p> | <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</p> | | |
| | <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> | | |
| | <p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p> | | |
| | <p>米国</p> | <p>販売名（企業名）</p> | <p>承認なし</p> |
| | <p>効能・効果</p> | | |
| <p>用法・用量</p> | | | |
| <p>備考</p> | <p>Ablysinol (BPI Labs)においては経皮的中隔心筋焼灼術における薬事承認あり。圧較差改善を目的とした心室中隔心筋焼灼術に使用されている無水エタノール注 (Ablysinol) は今回要望する薬剤と有効成分は同一であるが、不整脈治療としての欧米での承認はない。</p> | | |
| <p>英国</p> | <p>販売名（企業名）</p> | <p>承認なし</p> | |
| <p>効能・効果</p> | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 独国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | Ethanol AP-HP においても今回要望する薬剤と有効成分は同一であるが、不整脈治療としての欧米での承認はない。なお、Ethanol AP-HP は添付文書が存在しないと認識している。 |
| | 加国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation²⁾ ・ 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRs expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias³⁾ | |
| | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | <u>1. マーシャル静脈 (VoM) へのエタノール注入</u> <u>マーシャル静脈 (Vein of Marshall, VoM) へのエタノール注入は、持続性心房細動 (AF) に対する補助的なアブレーション戦略とし</u> | |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>て提案されている。この方法は、不整脈源となる構造を除去するだけでなく、自律神経修飾や、左肺静脈の周囲や僧帽弁峡部線状焼灼時に標的とされる左心房の一部を部分的にアブレーションするなどの付随的な利点をもたらすとされている⁵⁾。VoM へのエタノール注入を受けた一連の患者群において、最初の試行での成功率は約 90%であったと報告されており、冠状静脈洞アブレーションの既往のみが不成功の予測因子であった。また、合併症発生率は 2.0%と報告されている⁶⁾。VENUS 試験は、VoM エタノール注入が包括的なアブレーション手技(ステップワイズアプローチを含む)の一部として追加された場合の臨床的な追加効果を評価した RCT である。この試験では、ほとんどの患者が僧帽弁峡部アブレーション、左房後壁隔離、および複雑心房電位(CFAE)アブレーションを受けた。研究の結果、VoM エタノール注入を追加した群では、抗不整脈薬を使用しない状態での不整脈の再発なし生存率が有意に向上した(49.2% vs. 38%、P = 0.04)⁴⁾。</p> <p>表の記載：「マーシャル静脈へのエタノール注入は、持続性心房細動のアブレーションにおいて合理的な選択肢となり得る(不確実性のある領域)」</p> <p>2. 経血管的エタノールアブレーション</p> <p>動脈閉塞による梗塞作成は、心室アブレーション病変の形成に長年使用されてきた。初期の試みでは、中程度の成功率を示したものの、合併症のリスクが高かった。しかし、マッピング戦略や経皮的冠動脈インターベンション技術の改良が進んだことで、さらなる発展が促され、多くの報告で治療抵抗性の患者に対する経冠動脈エタノールアブレーションの施行例が示されている⁷⁻⁸⁾。臨床経験は限られているものの、心室アブレーションはアルコールを冠静脈系に逆行性に注入す</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|---------------------------------------|--|
| | | <p><u>ることも実施することが可能であり、この方法は冠動脈系での注入に比べてリスクを低減できる可能性がある⁹⁾。</u></p> |
| | <p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <p>ガイドラインには具体的な用法用量記載なし。</p> <p>1. 心房性不整脈に関し VENUS 試験⁴⁾における投与方法についての記載を以下に示す。</p> <p><u>“The balloon was inflated and 1 cc of 98% ethanol was delivered over 2 minutes. The balloon was deflated, retracted ~1 cm and re-inflated. Contrast injections were used to verify its position. Repeat ethanol injection was performed. Depending on the vein of Marshall length, up to 4 injections were delivered, from distal to proximal.”</u></p> <p>98%エタノール 1cc を 2 分かけて投与する。マーシャル静脈の長さによって最大 4 回まで注入する。</p> <p>2. 心室性不整脈に関しては(9)の論文における記載を示す。</p> <p><u>“In the first 4 cases, 1 cc of 98% ethanol were infused for 2 minutes. In the subsequent 3 cases, 2 to 4 injections were administered.”</u></p> <p>最初の 4 例は 98%エタノール 1cc を 2 分かけて注入した。続く 3 例は 2 回～4 回注入した。</p> |
| | <p>ガイドラインの根拠論文</p> | <p>4) Valderrábano M et al. Effect of catheter ablation with vein of Marshall ethanol infusion vs catheter ablation alone on persistent atrial fibrillation: the VENUS randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1620–8.</p> <p>5) Valderrábano M et al. Ethanol infusion in the vein of Marshall: adjunctive effects during ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm 2009;6:1552–8.</p> <p>6) Kamakura T et al. Vein of Marshall ethanol infusion: feasibility, pitfalls, and complications in over 700 patients. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021;14:e010001.</p> |

| | | |
|----|-------------------------------|---|
| | | <p>7) Segal OR et al. Intra-coronary guidewire mapping-a novel technique to guide ablation of human ventricular tachycardia. J Interv Card Electrophysiol2007;18:143-154.</p> <p>8) Sacher F et al. Transcoronary ethanol ventricular tachycardia ablation in the modern electrophysiology era. Heart Rhythm2008;5:62-68.</p> <p>9) Kreidieh B et al. Retrograde coronary venous ethanol infusion for ablation of refractory ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol2016;9:e004352.</p> |
| | 備考 | 1は心房性不整脈（心房細動、心房頻拍/粗動）、2は心室性不整脈に関する欧州・米国・アジア太平洋・ラテンアメリカの合同ステートメントである。それぞれの対象疾患に対してのエタノールアブレーションに関する記載箇所を示した。 |
| 英国 | ガイドライン名 | 同上（European Heart Rhythm Association; EHRA） |
| | 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 | 同上（European Heart Rhythm Association; EHRA） |
| | 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 | 同上 (European Heart Rhythm Association; EHRA) |
| | | 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 | 同上 (Heart Rhythm Society; HRS) |
| | | 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 (または効能・ 効果に関連のあ 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 | 同上 (Asia Pacific Heart Rhythm Society; APHRS) |
| | | 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. 心房性不整脈に関して Pubmed にて ethanol, infusion, Marshall, vein で 2024 年 8

月現在から過去 5 年間の RCT/Meta-analysis/Systematic review を検索し 11 報が該当した。Meta-analysis および Systematic review で引用された文献も検索したうえで、以下の 4 報の RCT を抽出した。

4) Valderrábano M et al. Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324:1620-1628.

2020 年 Valderrábano らが報告した VENUS Trial。本研究は、持続性心房細動に対する治療として、Marshall 静脈エタノール注入（以下 VOM-EI）併用カテーテルアブレーションの有効性と安全性を検討したランダム化比較試験である。米国 12 施設にて 350 例を対象に実施され、Marshall 静脈エタノール併用群では 6 および 12 か月時点での心房細動または心房頻拍の再発抑制が有意に高かった（49.2% vs 38.0%、 $P=0.04$ ）。副次評価項目でも AF burden ゼロの割合や周囲僧帽弁ブロックの達成率において有意差が認められた。安全性については重篤な有害事象の頻度に差はなく、両群で同程度であった。以上より、本手技は持続性 AF に対し、追加的に有効かつ安全な治療戦略となる可能性が示唆された。

10) Lador A et al. Determinants of outcome impact of vein of Marshall ethanol infusion when added to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: A secondary analysis of the VENUS randomized clinical trial. Heart Rhythm. 2021;18:1045-1054.

本研究は VENUS 試験の二次解析であり、持続性心房細動に対するカテーテルアブレーションへ VOM-EI を追加した際の効果の決定因子を検討した。周囲僧帽弁ブロックを達成した患者では、AF または心房頻拍の再発抑制率が VOM-EI 群で 54.3%、CA 単独群で 37.0%と有意差があり（ $P=0.01$ ）、また症例登録数が 20 例以上の施設でも有意な効果が認められた（56.4% vs 40.2%、 $P=0.01$ ）。これらより、VOM-EI の効果は手技の質や施設経験に依存することが示された。

11) Gillis K et al. Vein of Marshall Ethanol Infusion as First Step for Mitral Isthmus Linear Ablation. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8:367-376.

本研究は、持続性心房細動患者における僧帽弁峡部（MI）アブレーションの一環として、Marshall 静脈エタノール注入（VOM-EI）を初期ステップとして用いる効果を検討したランダム化比較試験である。70 例を VOM-EI 先行群と高周波（RF）アブレーション先行群に割り付け、MI ブロックの達成率などを比較した。VOM-EI 後の RF 追加により MI ブロック達成率は 94%となり、RF 先行群の 63%に比べ有意に高かった（ $P=0.001$ ）。また、RF 照射回数も有意に少なく（平均 4 回 vs 11 回）、手技効率が向上した。有害事象の発生に有意差はなく、安全性にも問題はなかった。

12) Zuo S et al. Efficiency and Durability of EIVOM on Acute Reconnection After Mitral Isthmus Bidirectional Block. JACC Clin Electrophysiol. 2024;10:685-694.

VOM-EI の急性期効果も検証した RCT。本研究は、持続性心房細動患者に対し、僧帽弁峡部（MI）双方向ブロック後の急性再伝導を抑制する目的で、VOM-EI の有効性と持続性を検討したランダム化比較試験である。89 例が VOM-EI 群と高周波アブレーション（RFCA）群に割り付けられ、主要評価項目は 30 分以内の急性再伝導発生率であった。

VOM-EI 群では再伝導率が 6.7%で、RFCA 群の 35.1%より有意に低下し (P<0.05)、1 年後の AF 再発率も 17.8%と有意に低かった (P<0.01)。有害事象の頻度に有意差はなく、安全性も確認された。VOM-EI は MI ブロックの持続性向上と AF 再発抑制に有効な戦略と考えられる。

2. 心室性不整脈に対するエタノール注入手技に関しては、Pubmed にて ethanol, ventricular arrhythmia で 2024 年 8 月現在から過去 5 年間の RCT/Meta-analysis/Systematic review を検索したが現時点で RCT は報告されていない。現在、虚血性心筋症に合併する心室頻拍に対する高周波アブレーション単独群と経静脈エタノール注入療法追加群との無作為比較研究で Venous Ethanol for Ventricular Tachycardia (VELVET)試験が進行中であり 2028 年 12 月の研究終了を予定している (NCT05511246)。

<海外における臨床試験等>

1. 心房性不整脈

13) Kamakura T et al. Distribution of atrial low voltage induced by vein of Marshall ethanol infusion. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33:1687-1693.

結論: VOM-EI による傷害領域 (低電位領域) を検討した臨床試験。VOM-EI は、通常、ridge 下縁および僧帽弁峡部の隣接する半分に作用する。低電位領域の拡張が期待されるが、それが確実に起こるかどうかは、VOM と左房天蓋部静脈や後壁静脈との視覚的に確認可能な吻合の有無によって決まるわけではない。

14) Nakashima T et al. Strategy for repeat procedures in patients with persistent atrial fibrillation: Systematic linear ablation with adjunctive ethanol infusion into the vein of Marshall versus electrophysiology-guided ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33:1116-1124.

結論: 持続性心房細動患者の 2 回目の手術では、1 年間の追跡調査において、補助的な Et-VOM を用いた解剖学的にガイドされた戦略が、電気生理学的にガイドされた戦略よりも優れていた。

15) Takagi T et al. Optimized Computed Tomography Acquisition Protocol for Ethanol Infusion Into the Vein of Marshall. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8:168-178.

Conclusions: The proposed CT protocol allows for improved visualization of the VOM, translating into easier VOM catheterization.

エタノールを注入する Marshall 静脈を描出するための術前 CT 検査撮像プロトコールに関する論文。

2. 心室性不整脈

16) Tavares L et al. Intramural Venous Ethanol Infusion for Refractory Ventricular Arrhythmias: Outcomes of a Multicenter Experience. JACC Clin Electrophysiol. 2020;6:1420-1431.

薬剤/高周波アブレーション抵抗性の心室性不整脈 63 例のうち至適血管を有した 56 名に対して逆行性冠静脈エタノール注入手技を行い、98%の患者で有効性が得られ、1 年後のフォローにおいて 77%が再発なく経過した。

17) Valderrabano M et al. Substrate Ablation by Multivein, Multiballoon Coronary Venous Ethanol for Refractory Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease. *Circulation*. 2022;146:1644-1656.

高周波アブレーション抵抗性の器質的心疾患に合併する心室頻拍 44 例に対する複数血管/複数バルーンを用いた経冠静脈エタノール注入療法を行い、1 年後のフォローアップで再発は 7 例であり成功率は 84%であった。

<日本における臨床試験等*>

本邦からの当該治療に関する RCT について報告はない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

Pubmed にて ethanol, infusion, Marshall, vein で 2024 年 8 月現在から過去 5 年間の RCT/Meta-analysis/Systematic review を検索し 11 報が該当した。このうち RCT を除いた以下の総説およびメタアナリシスを 3 報抽出した。

1. 心房性不整脈

18) Valderrabano M. Vein of Marshall ethanol infusion in the treatment of atrial fibrillation: From concept to clinical practice. *Heart Rhythm* 2021;18:1074–1082.

マーシャル静脈は心房細動の起源のひとつであるだけでなく、その灌流領域には僧帽弁周囲を巡回するタイプの心房粗動の回路が含まれている。また、その周囲には心房細動の誘発性を高める心臓神経節が豊富に分布している。マーシャル静脈へのエタノール注入によるアブレーションは、13 年以上の歴史があり、心房細動、僧帽弁輪周囲巡回型心房粗動への抑制効果が報告されている。2020 年に報告された無作為化比較試験 (VENUS 試験) では、標準的な心房細動アブレーション治療に加え、マーシャル静脈へのエタノール注入を行うことにより、持続性心房細動症例に対する再発率を抑制することが示された。

19) He Z, et al. Feasibility, efficacy, and safety of ethanol infusion into the vein of Marshall for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:1151–1162.

2020 年 12 月 30 日までに発表された 10 編の論文に含まれる 1322 症例についてメタ・アナリシスを行った。マーシャル静脈へのエタノール注入の成功率は 86.7% (95% CI 81.9-91.4%)、手技時間は 38.8 分 (95% CI 27.8-49.7)であり、持続性心房細動症例においては、高周波カテーテルアブレーション治療単独群と比べて、心房細動/心房頻拍の再発率を抑制した (RR 0.58, 95% CI 0.35-0.96, p=0.04)。また、マーシャル静脈へのエタノール注入は、僧帽弁輪峡部の両方向性伝導ブロック完成率を高めた (RR 1.50, 95% CI 1.34-1.67, p < 0.001)。エタノール注入群での心タンポナーデ発生率は 0.8% (95% CI 0.1-1.5%)であ

り、有意差はみられなかった。

20) Ge W-L, et al. Efficacy and feasibility of vein of Marshall ethanol infusion during persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta - analysis. Clin Cardiol 2024;47:e24178.

2023年7月1日までに発表された9編の論文に含まれる心房細動 2508例、持続性心房細動 1829例、僧帽弁輪峡部依存性心房粗動 103例、僧帽弁輪峡部起源心房頻拍 165例についてメタ・アナリシスを行った。1605例がカテーテルアブレーション単独、1028例にはカテーテルアブレーションに加え、マーシャル静脈にエタノール注入が行われた。カテーテルアブレーション単独と比較して、付加的なマーシャル静脈へのエタノール注入は、心房細動/心房頻拍の再発を低下させ(RR = 0.70; 95% CI = 0.53-0.91; p = .008)、僧帽弁輪峡部の両方向性伝導ブロック完成率を上昇させた(RR=1.29; 95% CI=1.11-1.50; p = .0007)。合併症(心嚢液貯留、心タンポナーデ、脳梗塞、うっ血、肺炎などを含む)のリスクは同等(RR=1.00; 95% CI=0.67-1.48; p = .92)だった。

2. 心室性不整脈

Pubmedにて venous ethanol ablation, ventricular で2024年8月現在から過去5年間のReviewを検索したところ6報が該当しそのうちエタノール注入手技の第一人者である著者による21)の文献を抽出した。また、同条件でMeta-analysisを検索した結果3報が該当し、そのうち心室性不整脈に関するものとして22)の文献を抽出した。

21) Fuentes S, Valderrabano M. Venous ethanol ablation approaches for radiofrequency-refractory cardiac arrhythmias. Current Cardiology Reports 2023;25:917-924.

エタノールは細胞膜に透過性があり、高濃度を緩徐に注入することで細胞障害を与える。そのため、不整脈の起源となる心筋を標的としてエタノールを注入することで心筋焼灼(アブレーション)効果を発揮することができる。経動脈的および経静脈的注入法の2種類があるが、前者では標的領域だけに選択的に投与することが難しいだけでなく、冠動脈損傷によるリスクが危惧されるため、冠静脈洞分枝をバルーンで閉塞した状態でエタノールを緩徐に注入する経静脈的投与方法が主体となっている。また、ふたつのバルーンを使用することで、より選択的にアブレーションを行うことが可能になってきている。高周波によるカテーテルアブレーションが第一選択の標準的な方法であるが、高周波だけでは効果が不十分な領域、たとえば、左室最上部(LV summit : Left ventricular summit)や心筋深層部(deep intramural substrates)起源の心室性不整脈に対して、冠静脈洞分枝へのエタノール注入法は有効かつ安全なアブレーション治療である。

22) Creta A et al. Ethanol ablation for ventricular arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33:510-526.

心室性不整脈に対するエタノール注入手技に関する10編のケースシリーズのメタ解析。174名185回の手技において全体の成功率は72.4%。術後11.3か月のフォローにおける

再発は 24.4%であったと報告。冠動脈へ注入する順行性注入より冠静脈へ注入する逆行性のほうが有効性・安全性が高かった。

(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>

23) Okishige, K. (2018). Vein of Marshall Chemical Ablation of Atrial Tachyarrhythmias. In: Hirao, K. (eds) Catheter Ablation. Springer, Singapore. p.73-88, 2018

マーシャル静脈 (VOM) は、心房細動のカテーテルアブレーションの新しい標的組織として注目されている。この静脈は解剖学的に冠静脈洞から発生し、左下肺静脈 (LIPV) と左心耳の間を走行している。副交感神経束も含まれており、心房細動の開始と維持に関係している。著者らは、VOM へのエタノール注入 (VOM-EI) の実行可能性と安全性を実証することができ、また心房細動に対する治療効果に関する臨床的意義も示した。この手技によって引き起こされた有害事象はない。

24) J. M. Miller, G. F. Tomaselli, D. P. Zipes. Ablation Therapy for Cardiac Arrhythmias. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 12th Edition (edited by P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, G. F. Tomaselli, D. L. Bhatt, S. D. Solomon, E. Braunwald), ELSEVIER (ISBN: 978-0-323-82467-5), Philadelphia. pp. 1208-1244, 2022.

エタノール注入による化学的アブレーション (chemical ablation) は、薬物治療や標準的なカテーテルアブレーションでも効果が不十分な心室頻拍に対して行われる。この方法で不整脈の停止が得られても、数日後に再発することがある。心筋壊死の範囲が広がる可能性があるため、エタノール注入によるアブレーションは、標準的なカテーテルアブレーションに抵抗性がある場合に限定して行うべきである。

<日本における教科書等>

25) 奥村 謙. カテーテルアブレーション (経皮的な心筋焼灼術) の展望. 不整脈学 (井上 博・村川裕二 編集)、南江堂 (ISBN: 978-4-524-26936-5)、東京. pp. 291-296, 2012. 標準的なカテーテルアブレーションは高周波アブレーションである。一方、レーザー照射法、凍結法 (cryoablation)、化学物質 (アルコール) 注入法 (chemical ablation) など、も考案・開発されている。

(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>

- ・ 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation²⁾
- ・ 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of

ventricular arrhythmias³⁾

記載内容は本要望書 4 ページに記載

＜日本におけるガイドライン等＞

26) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン 2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療 第 2 章 1.4 マーシャル静脈エタノール注入化学的アブレーション

マーシャル静脈 (VOM) は胎生期の左上大静脈の遺残物であるが、心筋細胞を含むとともに自律神経系の強い影響を受けていることから、心房細動の開始と維持に関与しているとされている。また、VOM 自体が不整脈回路の一部を形成し、僧帽弁輪峡部への線状焼灼時のブロック形成困難や、心内膜側からでは焼灼困難な心房頻拍 (VOM 関連心房頻拍) の原因となる。VOM への逆行性バルーンカニューレーションとエタノール注入 (VOM-EI) は、VOM の支配領域に化学的焼灼巣を作り出す。VOM-EI により VOM の心筋細胞と自律神経が除去され、さらに VOM の支配領域である僧帽弁輪峡部周辺の心筋に心外膜側から傷害を加えられることで、心房細動の治療に寄与する可能性が提唱されてきた。VENUS では長期持続性心房細動のカテーテルアブレーションに対して、肺静脈隔離に VOM-EI を追加し基質修飾を行った群 (VOM-EI 群) では、通常治療群に比べて再発率が有意に低かった。同試験を含めたメタ解析においても、VOM-EI 群は通常治療群に対して治療成績が有意に良好であった。VOM が回路の一部となっている心房頻拍や、難治性の長期持続性心房細動の症例においては VOM-EI が有効であり、VOM-EI を考慮することは妥当である。ただし、独自の技術と経験を要すること、エタノール注入による組織損傷の範囲を制御することが難しく、潜在的にリスクがある手技となること、専用の機器に乏しく、2024 年 2 月現在、既存の医療機器を保険医療で認可されていない目的で使用する必要があることなど、解決すべき点も多く存在する。

【表 11】肺静脈隔離術以外の心房細動カテーテルアブレーション手技の適応に関する推奨とエビデンスレベル

長期持続性心房細動に対するカテーテルアブレーションにおいて、従来の肺静脈隔離に VOM-EI の追加を考慮してもよい。推奨クラス IIb, エビデンスレベル B

26) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン 2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療 第 4 章 4.3.2 特殊なアブレーション法

心室頻拍 (VT) 起源が心筋中層に存在する場合、心内膜および心外膜アプローチも無効である可能性がある。このような場合に、従来からの冠動脈枝へのエタノール注入に加え、近年冠静脈枝へのエタノール注入の有効性が報告されている。Valderrábano らは通常のカテーテルアブレーションに抵抗性の VT 患者に対し、冠静脈枝へのエタノール注入を行い、1 年間の VT 非再発率は 84%であった。

(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

27) Shimizu Y et al. The effect of an initial catheter ablation with an adjunctive ethanol infusion into the vein of Marshall on persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2024;35:453-460.

結論: 補助的な VOM-EI を追加した高周波アブレーションは、僧帽弁峡部線状焼灼の急性成功率を改善し、より良い臨床転帰と関連していた。

28) Ishimura M et al. Comparison of the effect of ethanol infusion into the vein of Marshall between with and without collateral veins. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2024;35:25-34.

結論: VOM-EI は効果的に僧帽弁峡部ブロックを作成し、低電位領域のサイズがわずかに縮小しているにもかかわらず、その有益な効果は処置後少なくとも1時間持続した。

29) Ishimura M et al. Efficacy and durability of posterior wall isolation with ethanol infusion into the vein of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34:1630-1639.

結論: VOM-EI は左房後壁アブレーションを必要とする症例数を減少させたが、左房後壁隔離の持続性や臨床転帰は改善しなかった。

30) Kawaguchi N et al. Effect of radiofrequency and ethanol ablation on epicardial conduction through the vein of Marshall: How to detect and manage epicardial connection across the mitral isthmus. *Heart Rhythm.* 2022;19:1255-1262.

結論: Marshall 束 (MB) は高周波アブレーションによって効果的にアブレーションされた。MB 伝導を継続的に評価することで、心外膜伝導とアブレーション効果を明らかにすることができた。MB 心外膜接続が残存することは比較的まれだが、VOM-EI によってアブレーションできた。

31) Ishimura M et al. Durability of mitral isthmus ablation with and without ethanol infusion in the vein of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32:2116-2126.

結論: VOM-EI は効果的に僧帽弁峡部ラインブロックを保証したが、再伝導率は VOM-EI 有無で同様だった。

症例報告

1. 心房性不整脈での症例報告

32) Kimura K et al. Ethanol infusion therapy for peri-mitral atrial tachycardia through the Marshall bundle with electrical irrelevance of left atrial appendage and mitral isthmus. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2024;47:694-696.

33) Takigawa M et al. Arrhythmogenic epicardial LA-PV connection at the peri-oesophageal posterior LA is safely and effectively blocked by ethanol infusion to the vein of Marshall. *Europace.* 2023;25:euac195. doi: 10.1093/europace/euac195. PMID: 37010920; PMCID: PMC10228537.

34) Nakamura K et al. Selective ethanol ablation targeting the distal vein of Marshall for a peri-left atrial appendage reentrant atrial tachycardia after completing anterior mitral isthmus conduction block. *HeartRhythm Case Rep.* 2022;8:627-631.

35) Sasaki W et al. Transient left phrenic nerve paralysis after ethanol infusion into

the vein of Marshall. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33:1897-1900.

36) Nakamura K et al. What are the post-ablation insular residual electrograms in the posterior left pulmonary veins electrically connected to? Indian Pacing Electrophysiol J. 2021;21:241-244.

2. 心室性不整脈での症例報告

37) Okishige K et al. Chemical ablation of ventricular tachycardia arising from the left ventricular summit. Clin Case Rep. 2019;7:2036-2041.

38) Kataoka S et al. Transcoronary mapping and chemical ablation of ventricular tachycardia in no-entry left ventricle. J Cardiol Cases. 2019;20:138-141.

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

要望の妥当性

難治性不整脈の治療法の1つである「経皮的エタノール注入療法」の有用性と安全性はすでに多くの学術論文に裏付けされており、学会ガイドライン（日本循環器学会/日本不整脈心電学会）においても推奨される方法として明記され、年々施行施設と症例数が増加している。しかし一方で、無水エタノール注には経皮的心筋内注入の不整脈治療に用いる場合の適応がなく、臨床現場と薬剤承認の間に乖離が発生していることは大きな問題である。本要望は上記乖離を解消する目的で作成されており、その内容には妥当性があると考えられる。（本要望書内に記載しているように）本法が普及している欧米等6ヶ国においても無水エタノール注には不整脈治療としての適応はないが、欧米に先んじて臨床現場と薬剤承認の乖離を解決することが医療先進国として日本の進むべき道だと考える。

要望用法、用量に関しては、

「目標血管に対し1mlを2分かけて注入する。標的血管によって、合計4回までの注入を繰り返す」という方法を提唱したい。

これは、

- ◎ 1mlの注入を2分空けて2回施行³⁹⁾
- ◎ 1回3mlまでの注入を3回施行（計6-19ml）⁴⁰⁾
- ◎ 1回に1分かける注入を3回施行し、総量6-12mlを注入する⁴¹⁾

といった最近の欧米での用法用量よりもやや少ない用量であるが、VENUS試験⁴⁾のプロトコルに準じるとともに、本邦からの症例報告を参考に、我が国で広く行われている投与方法を提唱する。（文献32 合計2.5ml, 文献33 初回2ml 合計7ml, 文献34 初回2.5ml 合計10ml 文献35 合計10ml（一過性の左横隔神経麻痺を合併し著者はエタノールの合計投与量と関連している可能性を示唆）, 文献36 合計5ml）

<要望効能・効果について>

微小血管内への経皮的エタノール注入により不整脈治療を行う。

＜要望用法・用量について＞

目標血管に対し 1ml を 2 分かけて注入する。標的血管によって、合計 4 回までの注入を繰り返す。

＜臨床的位置づけについて＞

高周波エネルギー等による心筋焼灼術が困難な症例において、補助的に用いられる手技である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) すでに国内外で多くの症例において治療が行われ、有効性と安全性は確立していると考えられる。今後実施すべき試験は特になく思われる。

5. 備考

＜その他＞

1) 国内推定患者数 年間 500 件程度

日本不整脈心電学会 J-AB レジストリーにおけるアブレーション登録件数約 9 万件的のうち心房細動は 6.5 万件であり、このうち 400 件強 (0.5%) がケミカルアブレーションと想定される。心房粗動・頻拍・心室期外収縮・心室頻拍に対しても同等の比率で治療が行われたと仮定するとプラス 100 件程度であり合計 500 件程度と想定される。

6. 参考文献一覧

- 1) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン
- 2) Tzeis S et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024
- 3) Cronin EM et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRs expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019 Aug 1;21(8):1143-1144. doi: 10.1093/europace/euz132. Erratum in: *Europace*. 2019
- 4) Valderrábano M et al. Ethanol infusion in the vein of Marshall: adjunctive effects during ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6:1552–8.
- 5) Kamakura T et al. Vein of Marshall ethanol infusion: feasibility, pitfalls, and complications in over 700 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e010001.
- 6) Valderrábano M et al. Effect of catheter ablation with vein of Marshall ethanol infusion vs catheter ablation alone on persistent atrial fibrillation: the VENUS randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1620–8.

- 7) Segal OR et al. Intra-coronary guidewire mapping-a novel technique to guide ablation of human ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol*2007;18:143–154.
- 8) Sacher F et al. Transcoronary ethanol ventricular tachycardia ablation in the modern electrophysiology era. *Heart Rhythm*2008;5:62–68.
- 9) Kreidieh B et al. Retrograde coronary venous ethanol infusion for ablation of refractory ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*2016;9:e004352.
- 10) Lador A et al. Determinants of outcome impact of vein of Marshall ethanol infusion when added to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: A secondary analysis of the VENUS randomized clinical trial. *Heart Rhythm*. 2021;18:1045-1054.
- 11) Gillis K et al. Vein of Marshall Ethanol Infusion as First Step for Mitral Isthmus Linear Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8:367-376.
- 12) Zuo S et al. Efficiency and Durability of EIVOM on Acute Reconnection After Mitral Isthmus Bidirectional Block. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10:685-694.
- 13) Kamakura T et al. Distribution of atrial low voltage induced by vein of Marshall ethanol infusion. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:1687-1693.
- 14) Nakashima T et al. Strategy for repeat procedures in patients with persistent atrial fibrillation: Systematic linear ablation with adjunctive ethanol infusion into the vein of Marshall versus electrophysiology-guided ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:1116-1124.
- 15) Takagi T et al. Optimized Computed Tomography Acquisition Protocol for Ethanol Infusion Into the Vein of Marshall. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8:168-178.
- 16) Tavares L et al. Intramural Venous Ethanol Infusion for Refractory Ventricular Arrhythmias: Outcomes of a Multicenter Experience. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:1420-1431.
- 17) Valderrabano M et al. Substrate Ablation by Multivein, Multiballoon Coronary Venous Ethanol for Refractory Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease. *Circulation*. 2022;146:1644-1656.
- 18) Valderrabano M. Vein of Marshall ethanol infusion in the treatment of atrial fibrillation: From concept to clinical practice. *Heart Rhythm* 2021;18:1074–1082.
- 19) He Z, et al. Feasibility, efficacy, and safety of ethanol infusion into the vein of Marshall for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:1151–1162.
- 20) Ge W-L, et al. Efficacy and feasibility of vein of Marshall ethanol infusion during persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta - analysis. *Clin Cardiol* 2024;47:e24178.
- 21) Fuentes S, Valderrabano M. Venous ethanol ablation approaches for radiofrequency-refractory cardiac arrhythmias. *Current Cardiology Reports* 2023;25:917–924.
- 22) Creta A et al. Ethanol ablation for ventricular arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:510-526.

- 23) Okishige, K. (2018). Vein of Marshall Chemical Ablation of Atrial Tachyarrhythmias. In: Hirao, K. (eds) Catheter Ablation. Springer, Singapore. p.73-88, 2018
- 24) J. M. Miller, G. F. Tomaselli, D. P. Zipes. Ablation Therapy for Cardiac Arrhythmias. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 12th Edition (edited by P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, G. F. Tomaselli, D. L. Bhatt, S. D. Solomon, E. Braunwald), ELSEVIER (ISBN: 978-0-323-82467-5), Philadelphia. pp. 1208-1244, 2022.
- 25) 奥村 謙. カテーテルアブレーション（経皮的心筋焼灼術）の展望. 不整脈学（井上博・村川裕二 編集）、南江堂（ISBN: 978-4-524-26936-5）、東京. pp. 291-296, 2012.
- 26) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン 2024年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療
- 27) Shimizu Y et al. The effect of an initial catheter ablation with an adjunctive ethanol infusion into the vein of Marshall on persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2024;35:453-460.
- 28) Ishimura M et al. Comparison of the effect of ethanol infusion into the vein of Marshall between with and without collateral veins. J Cardiovasc Electrophysiol. 2024;35:25-34.
- 29) Ishimura M et al. Efficacy and durability of posterior wall isolation with ethanol infusion into the vein of Marshall. J Cardiovasc Electrophysiol. 2023;34:1630-1639.
- 30) Kawaguchi N et al. Effect of radiofrequency and ethanol ablation on epicardial conduction through the vein of Marshall: How to detect and manage epicardial connection across the mitral isthmus. Heart Rhythm. 2022;19:1255-1262.
- 31) Ishimura M et al. Durability of mitral isthmus ablation with and without ethanol infusion in the vein of Marshall. J Cardiovasc Electrophysiol. 2021;32:2116-2126.
- 32) Kimura K et al. Ethanol infusion therapy for peri-mitral atrial tachycardia through the Marshall bundle with electrical irrelevance of left atrial appendage and mitral isthmus. Pacing Clin Electrophysiol. 2024;47:694-696.
- 33) Takigawa M et al. Arrhythmogenic epicardial LA-PV connection at the peri-oesophageal posterior LA is safely and effectively blocked by ethanol infusion to the vein of Marshall. Europace. 2023;25:euac195. doi: 10.1093/europace/euac195. PMID: 37010920; PMCID: PMC10228537.
- 34) Nakamura K et al. Selective ethanol ablation targeting the distal vein of Marshall for a peri-left atrial appendage reentrant atrial tachycardia after completing anterior mitral isthmus conduction block. HeartRhythm Case Rep. 2022;8:627-631.
- 35) Sasaki W et al. Transient left phrenic nerve paralysis after ethanol infusion into the vein of Marshall. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33:1897-1900.
- 36) Nakamura K et al. What are the post-ablation insular residual electrograms in the posterior left pulmonary veins electrically connected to? Indian Pacing Electrophysiol J. 2021;21:241-244.

- 37) Okishige K et al. Chemical ablation of ventricular tachycardia arising from the left ventricular summit. *Clin Case Rep.* 2019;7:2036-2041.
- 38) Kataoka S et al. Transcoronary mapping and chemical ablation of ventricular tachycardia in no-entry left ventricle. *J Cardiol Cases.* 2019;20:138-141.
- 39) Valderrábano M, et al. Retrograde ethanol infusion in the vein of Marshall: regional left atrial ablation, vagal denervation and feasibility in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:50-6. doi: 10.1161/CIRCEP.108.818427. PMID: 19756206; PMCID: PMC2743322.
- 40) Derval N et al. Marshall bundle elimination, Pulmonary vein isolation, and Line completion for ANatomical ablation of persistent atrial fibrillation (Marshall-PLAN): Prospective, single-center study. *Heart Rhythm.* 2021;18:529-537.
- 41) Pambrun T, et al. MARSHALL bundles elimination, Pulmonary veins isolation and Lines completion for ANatomical ablation of persistent atrial fibrillation: MARSHALL-PLAN case series. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30:7-15