

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

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	IVS-1
	成分名 (一般名)	モノエタノールアミノレイン酸塩
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
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。)	バルーン閉塞下逆行性経静脈塞栓術に用いる場合 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 5%モノエタノールアミノレイン酸塩として 4~40mL を胃静脈瘤内に注入する。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回注入にあたり最高 0.4mL/kg までとする。
	備考	(特記事項等)

	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)	<u>1000 例以内/年</u> <推定方法> 学会による 2002 年 7 月現在のアンケート調査では、1990 年の開発以来、バルーン閉塞下逆行性静脈塞栓術 (以下、BRTO) は累計 161 施設で実施されている。2000 年 14 施設、2001 年 7 施設、2002 年 4 施設と増加しているが、それから 10 年以上経過しているが、現在 200 施設くらいで実施と推定される。161 施設での施行症例数は総計 2890 例で、約 20 年として 1 年間で約 144 例 (2890/20=144.5) である。学会発表などから、多くて 1 施設 5 例/年くらいであり、約 1000 例(200×5=1000)/年以内と推測される。
現在の国内の開発状況	<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) 現在、医師主導治験が進められており、弊社は治験薬を提供して治験に協力しております。
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)
「医療上の必要性に係る基準」	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)

<p>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>胃静脈瘤は食道静脈瘤と比較すると出血率は低いが、高流量の門脈-大循環シャントで、出血すると致死的な大出血となり、文献によると死亡率は30-50%と記載されている¹⁾。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 国内外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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>組織接着剤であるシアノアクリレート系薬剤を用いた硬化療法は胃静脈瘤出血の止血救命で用いられているが、再出血のリスクがあり、また、塞栓症のリスクがある。一方、BRTOは胃静脈瘤の供血路までを治療対象とすることで、胃静脈瘤及び供血路を塞栓化することで胃静脈瘤消失効果に優れ、再出血のリスクが低減化されている¹⁾。</p>
<p>備考</p>	

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. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相 の医師主導 治験の実施 状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	臨床試験登 録 I D	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連する 事項)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連する 事項)	
	中間解析又は 最終解析結果 の概要	
備考		
優れた試験 成績が論文 等で公表さ れているも の	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」 に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	根拠とする論 文等の名称	
	臨床試験登 録 I D	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連する 事項)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連する 事項)	
試験成績の概 要		
特に優れた試 験成績と判断 した理由		

	希少疾病用 医薬品の指 定要件を満 たすと判断 する理由（該 当する場合に 記載する。）		
	備考		
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要]		
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		
	臨床試験登 録 I D		
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連する 事項）		
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連する 事項）		
	実績の概要 （結果が得られ ている場合）		
	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)

※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

1)

(3) 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) 第 56 回日本消化器病学会大会(2014/10/23-25), 消 P-382. ²⁾

国内の単施設にて、2008 年 5 月から 2014 年 3 月まで、胃静脈瘤の患者に対して BRTO 又は経頸静脈的逆行性塞栓術(TJO)を行った。10 例に BRTO 等を実施して 9 例で施術ができ、この施術可能であった 9 例全例で造影 CT および内視鏡検査で胃静脈瘤の退縮が認められた。術中に徐脈 1 例、心室頻拍 1 例、術後に発熱 4 例、腹痛 2 例、血尿 3 例を認めた。

2) Kurume Medical Journal, 60, 105-113, 2013. ³⁾

孤立性胃静脈瘤の患者に対して、EO を用いた BRTO を 49 例に、シアノアクリレート又は EO を用いた内視鏡的硬化療法 (EIS) を 63 例に実施した。胃静脈瘤の再出血は BRTO 群で 0 例(0.0%)、EIS 群で 6 例(9.5%)であった。

(4) 上記の (1) から (3) 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>

胃静脈瘤出血の止血や胃静脈瘤の硬化退縮を目的とした、モノエタノールアミンオレイン酸塩 (以下、EO) を用いた治療法である BRTO は 1990 年代初めに日本で開発されて、普及してきた治療法である。近年はその治療効果が認められて、海外での治療成績も論文発表されている。BRTO の治療で用いられる硬化剤は、日本国内では EO が大多数であるが、EO が承認されていない国では Sodium. Tetradecyl Sulfate、ポリドカノールなどが用いられている⁴⁾。

EO を用いた BRTO の国内治療成績は、治療後 3 か月後の内視鏡検査において 24 例中 19 例で胃静脈瘤の完全消失が認められている⁵⁾。同様に治療後 3 か月後の内視鏡検査において 20 例中 15 例で胃静脈瘤の消失、5 例で胃静脈瘤の縮小が認められている⁶⁾。また、BRTO 等が施術可能であった 9 例中 9 例で胃静脈瘤の退縮が認められている²⁾。

以上より、EO による BRTO は胃静脈瘤の硬化退縮で改善効果が認められる。

<要望用法・用量について>

消化器内視鏡ガイドライン (2006 年) の「20 食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン VI 硬化剤の薬理作用と作用機序」では、硬化療法 1 回につき 5% モノエタノールアミンオレイン酸の使用量は 0.4mL/kg 以内と記載している。⁷⁾

<臨床的位置づけについて>

医療機器である組織接着剤であるヒストアクリルは胃静脈瘤の内視鏡的血管塞栓材料として承認されて、出血性又は出血既往のある胃静脈瘤に用いられている。EO を用いた BRTO は組織接着剤による治療よりも再出血が少ないという報告がある。日本国内では、胃静脈瘤出血例には組織接着剤で止血して、その後の出血既往歴のある症例には EO を用いて、胃静脈瘤を硬化退縮する方法が広く実施されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) プラセボを用いた臨床試験は、プラセボ群で投与部位から出血して患者の不利益となる。
- 2) 用量設定試験は、EO の投与量が各症例の体重や胃静脈瘤サイズにより変わるために、用量設定が困難である。
- 3) 検証試験は、「胃静脈瘤の硬化退縮」の効能・効果が認められた医薬品がないことから、実施が困難である。
- 4) 以上より、現在実施されている医師主導治験の方法が妥当と考えられます。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 日門充会誌 2002; 8: 115-122
- 2) 第 56 回日本消化器病学会大会(2014/10/23-25)抄録集, 消 P-382.
- 3) Kurume Medical Journal, 60, 105-113, 2013.
- 4) Cardiovasc Intervent Radiol. 2016 Jan 12. [Epub ahead of print]
- 5) AJR Am J Roentgenol. 2002;178:1167-74.
- 6) Radiology. 1999;211:349-56.
- 7) 書籍 消化器内視鏡ガイドライン 2006/10; p215-233.