

資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	
	販売名：リピオドール 480 注 10mL	
	会社名：ゲルベ・ジャパン株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本消化器内視鏡学会 一般社団法人 日本インターベンショナルラジオロジー学会	
要望内容	効能・効果	<日本消化器内視鏡学会> 出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療 <日本インターベンショナルラジオロジー学会> 出血性胃静脈瘤に対する経カテーテル血管塞栓術
	用法・用量	<日本消化器内視鏡学会> 胃静脈瘤からの出血がみられる場合、緊急かつ救命治療として、シアノアクリレート薬剤との混合比率を 50%以下とし、内視鏡下に出血部位に直接穿刺注入する。注射量は混合液において一回に 3mL 以内にとどめる。 <日本インターベンショナルラジオロジー学会> 胃静脈瘤からの出血がみられる場合、緊急かつ救命治療として、シアノアクリレート薬剤との適切な混合比率を 50%以下とし、選択的カテーテル法を用いて出血部位に投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	本要望品目は、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（以下、「ニーズ検討会」）において臨床上の必要性があると判断されたヒストアクリル（シアノアクリレート剤）の調製用剤として、「シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療」を対象疾病として開発要請された。なお、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申請され、平成 25 年 3 月の医療機器・体外診断薬部会において審議予定である。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

胃静脈瘤は、門脈圧亢進症の重篤な合併症で出血時の致死率は高く、また、主たる基礎疾患は肝硬変であることから、出血により肝不全が進行し死亡する場合もある¹⁾。したがって、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」の基準に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

出血性胃静脈瘤に対する止血作用の主体はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（以下、「本薬」）と混合して用いるヒストアクリルによるもので、本薬は重合時間の調節等を目的としてヒストアクリルと混合して使用される。ニーズ検討会において、血管塞栓物質としてのヒストアクリルの臨床使用実態が検討された結果、臨床上の必要性があり、また、本薬とあわせて承認を取得する必要があると報告されていることを踏まえ、本薬の医療上の有用性は高いと判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ²⁾	
効能・効果	子宮卵管造影及びリンパ系造影時の陽性造影剤としての使用を適応とする。
用法・用量	<p>子宮卵管造影</p> <p>5mLを注入した後、予備撮影を行い、透視画像を作成する。</p> <p>卵管の疎通性が得られるまで、又は患者が不快感に耐えられなくなるまで2mLずつ追加注入することで、良好な画像が得られる。</p> <p>リンパ系造影</p> <p>注入は緩徐な速度、すなわち0.1～0.2mL/分で開始すること。リンパ管内に確実に注入されていれば、次に約6～8mLを注入する。</p> <p>成人患者における平均用量は、上肢の片側リンパ系造影で2～4mL、下肢の片側リンパ系造影で6～8mL、陰茎リンパ系造影で2～3mL、頸部リンパ系造影で1～2mLである。</p> <p>小児患者には、目的の解剖学的部位に応じて最低1mLから最高6mLまで投与可能である。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年10月9日現在）。
備考	米国において脳動静脈奇形の塞栓療法に用いる医療機器キットとして販売

	<p>されている TRUFILL n-Butyl Cyanoacrylate (n-BCA) Liquid Embolic System (Cordis Neurovascular, Inc.) において、シアノアクリレート剤と混合して用いられる Ethiodized Oil として本薬が用いられている。</p>
<p>2) 英国³⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>リンパ系造影、子宮卵管造影、唾液腺造影用の油性 X 線検査造影剤である。粘稠度が低いため、狭い経路への注入にも適しており、管、瘻孔、洞への使用が可能である。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>注入量は手技及び患者の体格といった特定要件に応じて選択する。投与方法は、リンパ系造影ではリンパ管内への挿管、子宮卵管造影ではシリンジ及び適切なカニューレを用いて子宮頸管内に緩徐に注入、唾液腺造影では唾液管への挿管とする。</p> <p>小児又は高齢者への投与は医師の判断により行うこと。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
<p>承認年月 (または英国における開発の有無)</p>	<p>シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない〔開発計画なし〕 (2012年10月9日現在)。</p>
<p>備考</p>	
<p>3) 独国⁴⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>リンパ系造影 (リンパ管及びリンパ節の可視化)。診断にのみ用いること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>リンパ管内に投与する (緩徐に注入)。</p> <p>特別の指示がない限り、以下の用量を推奨する。</p> <p>通常、1回の検査で1回のみ使用する。</p> <p>鼠径リンパ節、腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節の可視化</p> <p>成人の鼠径リンパ節、腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節の可視化における用量は通常、四肢いずれか1部位につき、4~7mL以下とする。大きく腫大したリンパ節では、下肢片側につき最高10mLの注入を必要とする場合がある。</p> <p>総量として14mLを超えると、胸部X線上で肺に油による微小塞栓が検出されることがある。総量として20mLを超えて投与してはならない。</p> <p>腸骨及び傍大動脈リンパ節群が取り込み能を失っている場合 (放射線照射又はリンパ節郭清後)、用量は必ず半分に減量すること。</p> <p>腋窩リンパ節の可視化</p> <p>腋窩リンパ節の可視化における至適用量は、3~6mLであり、手背から投与する。</p> <p>胸管に至るリンパ系の可視化</p> <p>末梢のリンパ管に注入することで、胸管に至るまでのリンパ系を可視化することができる。</p>

	<p>緩徐に注入するには、自動注入器が必要である。注入速度は0.1mL/分を超えないようにし、必ずリンパ管の輸送能力に合わせて調節すること。痛みが生じた場合には、注入速度を緩めること。</p> <p>造影剤の流れ方をX線で観察し、漏出や穿刺ミスをすぐに検出できるようにしておくこと。</p> <p>第5腰椎まで造影剤が到達した時点で、注入を終了すること。</p> <p>小児及び低体重の患者では減量すること。1～2歳の幼児では四肢いずれか1部位につき1mLで十分である。</p> <p>心血管、呼吸器又は神経系の基礎疾患がある65歳超の高齢者には注意して投与すること。心肺の機能不全のある高齢者では肺毛細血管において一時的な塞栓を形成する可能性があることから、用量を調節するか、又は処置を中止する。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年10月9日現在）。
備考	
4) 仏国 ⁵⁾	
効能・効果	<p>放射線診断</p> <ul style="list-style-type: none"> -リンパ系造影 -肝臓病変の診断 <p>悪性病変の拡がりについて、肝臓内にあるか否か、選択的肝動脈造影によって診断する。</p> <p>インターベンショナルラジオロジー</p> <ul style="list-style-type: none"> -外科用接着剤との併用による塞栓 <p>血管塞栓術において外科用接着剤と併用する。</p> <p>内分泌科的使用</p> <ul style="list-style-type: none"> -ヨウ素欠乏障害の予防 <p>本治療法は、特にヨウ素を添加した塩及び/又は飲料水による補充療法などの他の方法が使用できない場合にのみ適用すること。</p>
用法・用量	<p>放射線診断</p> <ul style="list-style-type: none"> -リンパ系造影 <p>上下肢いずれか1部位のみを造影する場合には、5～7mLをリンパ管内注入する（用量は患者の身長に応じて調節する）。すなわち、両側下肢のリンパ系造影を行う場合には、10～14mLを注入する。</p> <ul style="list-style-type: none"> -肝臓病変の診断 <p>動脈内注入以外で投与しないこと。</p>

	<p>標準用量は病変の大きさによるが、1回の検査で2～10mLの範囲内で調節する。場合によっては少量の水溶性ヨード造影剤との混合使用も可能である。</p> <p>インターベンショナルラジオロジー</p> <p>-外科用接着剤との併用による塞栓 選択的動脈カテーテル挿入術以外で投与しないこと。 1回の塞栓で投与する用量は、病変の大きさによって調節する。液体接着剤を混合する場合、その割合は20～80%の範囲で調節可能だが、通常は50: 50の割合とする。 総投与量として15mLを超えないこと。</p> <p>内分泌科的使用</p> <p>筋肉内注射以外で投与しないこと。 -成人及び4歳超の小児：1mL/3年。 -4歳以下の小児：0.5mL/2年。総投与量として3mLを超えないこと。 甲状腺結節を有する患者には、1回量を0.2mLとする。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年10月9日現在）。
備考	
5) 加国 ⁶⁾	
効能・効果	<p>-リンパ系造影 -子宮卵管造影 -唾液腺造影 -瘻造影</p>
用法・用量	<p>成人</p> <p>-リンパ系造影： 上下肢いずれかの片側検査では5～6mLをリンパ管に投与する（患者の身長/体格に応じて選択）。すなわち両側リンパ系造影では10～12mLを投与する。</p> <p>-子宮卵管造影： 子宮腔容積に応じて5～10mLを投与する。</p> <p>-唾液腺造影： 耳下腺管造影には2～5mL、顎下腺管造影には1mLを投与する。 推奨用量を超えて投与しないこと。</p> <p>小児 適応に応じて減量すること。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>

承認年月（または加国における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年10月9日現在）。
備考	
6) 豪州 ⁷⁾	
効能・効果	子宮卵管造影、リンパ系造影、尿道造影、精嚢腺・精管・精巣上体のX線撮影、副鼻腔（この用途では通常、流動パラフィン又は適切な植物油を使って2分の1又は3分の1に濃度を希釈して使用すること）、涙嚢造影、唾液腺造影、洞・瘻孔などの検索。副鼻腔炎のX線検査には20%乳濁液の形で使用。
用法・用量	<p>子宮卵管造影： 卵管造影等における使用には、不利益や危険が生じる可能性（油塞栓及びヨード中毒の発生率は極めて低い）を伴うため、放射線科医の多くは水溶性造影剤のほうを選択する。</p> <p>リンパ系造影： 自動注入器を用いて10分につき1mLの速度で注入する。成人患者における通常用量は、下肢リンパ系造影で8mL、腋窩腺造影で腕に3～4mLである。両側の鼠径部、腸骨、傍大動脈のリンパ腺造影検査における至適用量は通常、総量として15mLを充満させる。小児では、体重に応じて用量を減量し、約0.25mL/kgで投与する。</p> <p style="text-align: right;">注) 主な用法・用量を抜粋</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年10月9日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>①AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) PRACTICE GUIDELINES Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis⁸⁾</p> <p>②ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005⁹⁾</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>①胃底部の出血性静脈瘤を有する患者には、シアノアクリレート剤等の組織接着剤を用いた内視鏡的治療を行う。</p> <p>②出血性胃静脈瘤に対し、シアノアクリレート剤、硬化剤による硬化療法あるいは内視鏡的静脈瘤結紮術 (endoscopic variceal ligation、以下、「EVL」) による内視鏡治療を行う。</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>根拠論文において用いられている混合比は以下のとおりである。</p> <p>①について</p> <p>1) ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.5mL 2) ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.7mL 3) ヒストアクリル 0.5mL と本薬 1.5mL</p> <p>②について</p> <p>4) ヒストアクリルと ethiodol (本薬の同種同効品) 1: 1</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>①について</p> <p>1) Tan PC, <i>et al.</i> Hepatology 2006; 43: 690-697.¹⁰⁾ 2) Sarin SK, <i>et al.</i> Am J Gastroenterol 2002;97: 1010-1015.¹¹⁾ 3) Lo GH, <i>et al.</i> Hepatology 2001; 33: 1060-1064.¹²⁾</p> <p>②について</p> <p>4) Greenwald BD, <i>et al.</i> Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1982-1988.¹³⁾</p>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. ¹⁴⁾
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	出血性の孤立性胃静脈瘤の初期治療には、硬化剤、シアノアクリレート剤又はトロンビンによる硬化療法を行う。

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)	根拠論文において用いられている混合比は以下のとおりである。 ヒストアクリルと本薬 1: 1
ガイドラインの根拠 論文	Oho K, <i>et al.</i> Endoscopy 1995; 27: 349-354. ¹⁵⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
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	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<p>代表的な公表論文の概略について、以下に示す。</p> <p><海外における報告></p> <p>1) El Amin H <i>et al.</i> A randomized trial of endoscopic variceal ligation versus cyanoacrylate injection for treatment of bleeding junctional varices. <i>Trop Gastroenterol.</i> 2010; 31 (4): 279-284.¹⁶⁾</p> <p>胃食道接合部に出血性静脈瘤を有する患者 (150 例) を対象に、内視鏡下でのヒストアクリル群 (ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.7mL の混合液の注入) (75 例) と EVL 群 (75 例) の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。いずれの手技も、2 週間毎に静脈瘤が消失するまで繰り返された。</p> <p>有効性について、主要評価項目である 72 時間以上の初期止血が得られたのはヒストアクリル群及び EVL 群 (以下同順) において 91% (68 例) 及び 81% (61 例) で、両群間に有意差は認められなかった。再出血は 6% (5 例) 及び 16% (12 例) で認められた。静脈瘤の消失は、1 回の治療では 52% (39 例) 及び 33% (25 例)、2 回目の治療では 93% (70 例) 及び 67% (50 例) で認められた。治療不成功は 4% (3 例) 及び 1.3% (1 例) であった。</p> <p>安全性について、主な合併症はヒストアクリル群及び EVL 群で、胸痛が 6 例及び 1 例、発熱が 5 例及び 1 例、嚥下障害が 5 例及び 1 例、肝腎症候群が 4 例及び 1 例、治療後の静脈瘤からの致死性出血が 3 例及び 0 例、肝性脳症が 3 例及び 1 例、特発性細菌性腹膜炎が 2 例及び 0 例に認められた。死亡例は、ヒストアクリル群 5 例 (肝腎症候群 4 例及び大量出血 1 例)、EVL 群 1 例 (肝腎症候群) に認められた。</p> <p>2) Tan PC <i>et al.</i> A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. <i>Hepatology.</i> 2006; 43 (4): 690-697.¹⁰⁾</p> <p>胃静脈瘤からの急性出血が内視鏡的に確認された肝硬変患者 (18~80 歳) を対象に、ヒストアクリル群 (ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.5mL の混合液の注入 (最高 6 回まで投与可)) と EVL 群の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。ヒストアクリル群 49 例及び EVL 群 48 例が解析対象とされた。</p> <p>有効性について、内視鏡時に活動性出血が認められた例における止血率は、両群ともに 93.3% (14/15 例) で、両群間に有意差は認められなかった。再出血は、ヒストアクリル群及び EVL 群 (以下同順) において 11/49 例及び 21/48 例で認められ ($p=0.44$)、累積再出血率 (全ての門脈圧亢進症関連の出血性病変と定義) はヒストアクリル群で EVL 群と比較して低かった ($p=0.0451$)。胃静脈瘤の消失は 31/49 例及び 32/48 例 ($p=0.89$)、再発は 7/31 例及び 19/32 例に認められた ($p=0.007$)。治療不成功は 11/49 例及び 15/48 例で、両群間に有意差は認めら</p>

れなかった。

安全性について、両群間に合併症の相違は認められなかった。複数例に認められたのは発熱及び白血球数増加（ヒストアクリル群 7 例及び EVL 群 7 例）及び感染症（ヒストアクリル群 3 例及び EVL 群 4 例）であった。その他、ヒストアクリル群の 1 例で門脈血栓が認められた。

3) Lo GH *et al.* A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001; 33 (5): 1060-1064.¹²⁾

胃静脈瘤からの出血の既往を有する肝硬変患者（20～70 歳）を対象に、ヒストアクリル群（ヒストアクリル 0.5mL と本薬 1.5mL の混合液の注入〈1 回の手技で通常 2mL、最高 4mL〉）（31 例）と EVL 群（29 例）の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。いずれの手技も、3～4 週間毎に静脈瘤が消失するまで繰り返された。

有効性について、内視鏡時に活動性出血が認められた例における止血率は、ヒストアクリル群及び EVL 群（以下同順）において 87%（13/15 例）及び 45%（5/11 例）であった（ $p=0.03$ ）。胃静脈瘤の消失は 51%（16/31 例）及び 45%（13/29 例）（ $p=0.78$ ）、再出血は 31%（9/29 例）及び 54%（14/26 例）（ $p=0.0005$ ）に認められた。また、治療不成功は 13%（4/31 例）及び 38%（11/29 例）（ $p<0.05$ ）であった。施術の 24 ヶ月後までの患者生存率はヒストアクリル群が EVL 群と比較して高かった（ $p=0.05$ ）。

安全性について、重篤な合併症はヒストアクリル群及び EVL 群（以下同順）において 19%（6/31 例）及び 38%（11/29 例）に認められた（ $p<0.05$ ）。死亡例は 29%（9/31 例）及び 48%（14/29 例）に認められ、胃静脈瘤からの出血による死亡は 2/31 例及び 7/29 例であった（ $p=0.07$ ）。

4) Sarin SK *et al.* A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(4): 1010-1015.¹¹⁾

内視鏡により孤立性胃静脈瘤が確認され、静脈瘤からの出血の既往を有する門脈圧亢進症患者を対象に、ヒストアクリル群（ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.7mL の混合液の注入〈静脈瘤 1 ヶ所あたり 1.2～4.6mL〉）（20 例）と無水アルコールによる硬化療法群（17 例）の効果を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。両群とも 1 週間後に内視鏡を実施し、必要に応じて 1 週間毎に治療を繰り返した。

有効性について、組入れ時に静脈瘤からの活動性出血を伴っていた 17 例における止血率はヒストアクリル群及び無水アルコール群（以下同順）において 89%（8/9 例）及び 62%（5/8 例）で統計学的有意差は認められなかった。再出血は 22%（2/9 例）及び 25%（2/8 例）に認められた。残りの 20 例について、静脈瘤の閉塞は 100%（11/11 例）及び 44%（4/9 例）に認められ（ $p<0.05$ ）、閉塞するまでの期間は 2.0 ± 1.6 週及び 4.7 ± 3.2 週であった（ $p<0.05$ ）。再出血は 27%（3/11 例）及び 33%（3/9 例）に認められた。

安全性について、ヒストアクリル群及び無水アルコール群（以下同順）における合併症は、

潰瘍が 65% (13/20 例) 及び 82% (14/17 例)、発熱が 35% (7/20 例) 及び 53% (9/17 例)、胸骨後部/腹部痛が 25% (5/20 例) 及び 35% (6/17 例)、嚥下障害が 10% (2/20 例) 及び 24% (4/17 例) に認められた。死亡例は 10% (2/20 例) 及び 29.4% (5/17 例) に認められ、無水アルコール群で肝不全により死亡した 1 例以外は出血が原因であった。

5) Hong CH *et al.*, Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24 (3): 372-378.¹⁷⁾

胃静脈瘤患者 (20~75 歳) (27 例) を対象に、急性の出血が認められた場合にはヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.8mL の混合液の注入 (1 回の手技で 1~7mL、平均 3mL) (14 例) が、急性の出血がなく出血リスクの高い場合 (静脈瘤が 5mm 以上で red spot を有し、Child-pugh 分類が B 又は C の肝硬変患者) にはバルーン下逆行性経静脈的塞栓術 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration、以下、「BRTO」) (13 例) が実施された。

有効性について、手技の成功率 (活動性出血の止血あるいは治療後のヘモグロビン上昇) はヒストアクリル群及び BRTO 群 (以下同順) において 100% (14/14 例) 及び 76.9% (10/13 例)、胃静脈瘤の消失は 42.9% (6/14 例) 及び 76.9% (10/13 例)、再出血は 71.4% (10/14 例) 及び 15.4% (2/13 例) に認められた。

安全性について、合併症は、ヒストアクリル群では感染性心内膜炎 1 例 (下大静脈に流入したヒストアクリル重合体が原因)、BRTO 群では BRTO 施行中の胃静脈瘤の大量出血及び左副腎静脈破裂が各 1 例に認められた。死亡例は、ヒストアクリル群では 50.0% (7/14 例) (胃静脈瘤の再出血 3 例、肝腎症候群 2 例、肝不全及び感染性心内膜炎各 1 例)、BRTO 群では 23.1% (3/13 例) (胃静脈瘤の再出血、肝腎症候群及び肝癌の進行各 1 例) であった。

6) Procaccini NJ *et al.* Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. Gastrointest Endosc. 2009; 70 (5): 881-887.¹⁸⁾

出血性胃静脈瘤に対し、ヒストアクリル 1mL と本薬 1mL の混合液の注入 (1 回の手技で平均 3mL) (61 例) 又は経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt、以下、「TIPS」) (44 例) が実施された肝硬変患者を対象に、後ろ向きコホート調査が実施された。調査期間 1997~2004 年のうち 2004 年までは大部分の患者でヒストアクリルが用いられ、2004 年以降は全例 TIPS が実施された。

有効性について、主要評価項目である 3 ヶ月の生存率は、ヒストアクリル群及び TIPS 群 (以下同順) で 83.6% (51/61 例) 及び 79.55% (35/44 例)、1 年の生存率は 72.1% (44/61 例) 及び 66.7% (28/42 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。副次的評価項目である施術 72 時間、3 ヶ月及び 1 年の再出血率は、ヒストアクリル群では 6.9% (4/58 例)、10.6% (5/47 例) 及び 10.0% (4/40 例)、TIPS 群では 9.5% (4/42 例)、20.7% (6/29 例) 及び 25.0% (6/24 例) であり、両群間に有意差は認められなかった (途中死亡例及び追跡不能例は以降の解析対

象から除外された)。

安全性について、緊急処置を必要とする合併症の発現率に差は認められなかったが、ヒストアクリル群の2例では塞栓症が疑われた。治療に関連する有害事象のうち、入院又は入院期間の延長を要した事象は、ヒストアクリル群では1.6% (1/61例) (肝性脳症) 及びTIPS群では41.0% (18/41例) (肝性脳症11例、TIPS狭窄6例、急性腎不全1例) に認められた ($p<0.0001$)。

7) Hou MC *et al.* A randomized trial of endoscopic cyanoacrylate injection for acute gastric variceal bleeding: 0.5 mL versus 1.0 mL. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70 (4): 668-675.¹⁹⁾

胃静脈瘤からの急性出血を有する肝硬変患者 (18~80歳) を対象に、ヒストアクリル 0.5mL 群と 1.0mL 群 (いずれも本薬と 1:1 で混合) の比較を目的とした無作為化比較試験が実施された。1回の手技での注入回数は4回以内とされ、静脈瘤が消失するまで3~4週間毎に繰り返された。当初の予定症例数は各群79例であったが、予定していた群間差を検出するためには453例が必要となることが判明し、約半数を組み入れた段階で中間解析後に試験は中止され、解析対象は0.5mL群44例及び1.0mL群47例の合計91例とされた。

有効性について、活動性出血の止血は0.5mL群及び1.0mL群 (以下同順) において9/10例及び13/15例で得られ、止血率は両群とも約90%であった。再出血率は38.6% (17/44例) 及び29.8% (14/47例) であり、再出血原因、再出血までの期間及びKaplan-Meier法で計算した累積出血率について両群間で有意差は認められなかった。治療不成功 (止血失敗、1ヵ所以上の再出血及び出血に関連した死亡) は13/44例及び13/47例で認められた。

安全性について、0.5mL群及び1.0mL群において発熱が12/44例及び23/47例、治療後の感染が6/44例及び8/47例、白血球数増加を伴う高熱が4/44例及び8/47例に認められたが、両群間に有意差はなかった。死亡例は、0.5mL群20例 (肝不全9例、出血7例、敗血症3例及び肝癌破裂1例) 及び1.0mL群21例 (肝不全10例、出血7例、敗血症3例及び肝癌破裂1例) に認められた。30日時点の死亡率、死因及び観察期間の生存率について、両群間に有意差は認められなかった。

8) Seewald S *et al.* A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2008; 68: 447-454.²⁰⁾

胃底部静脈瘤からの活動性出血を有する患者 (63例) 及び出血既往を有する (静脈瘤に凝血塊あるいは潰瘍がある、食道静脈瘤あるいは他の出血原因がない) 患者 (68例) を対象に、ヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.8mL の混合液による内視鏡的治療 (1回の注入で1mL) の安全性と標準化した手技の効果についてレトロスペクティブに検討された。処置回数は1~3回 (平均1回)、総投与量は1~13mL (平均4mL) であった。

有効性について、初期止血及び静脈瘤の消失が全例で認められた。30日以内の再出血例は認められず、観察期間 (6~86ヵ月、中央値25.8ヵ月) 中30日以降の再出血は6.9% (9/131

例) で、平均 16.4 ヶ月後に再出血が認められた。施術時出血例及び出血既往例の再出血率は 11.1% (7/63 例) 及び 2.9% (2/68 例) であった。施術 1、3 及び 5 年後における累積非再出血率は、94.5、89.3 及び 82.9% であった。

安全性について、治療に関連した合併症は認められなかった。8 例が 30 日以内に肝不全で死亡した。

9) Mostafa I *et al.* Endoscopic control of gastric variceal bleeding with butyl cyanoacrylate in patients with schistosomiasis. *J Egypt Soc Parasitol.* 1997; 27 (2): 405-410.²¹⁾

下部食道から胃小湾部に続く静脈瘤 (20 例) 又は穹窿部の静脈瘤 (80 例) から出血が認められた肝硬変患者を対象に、ヒストアクリルと本薬の 1: 1.4 混合液による内視鏡的治療が実施された。混合液の投与量は静脈瘤の大きさにより決定された。

有効性について、胃穹窿部静脈瘤からの出血患者 (80 例) の 12.5% (10 例) で 24 時間後に再出血が認められ、再治療が実施された結果 6 例で止血し、全体の止血率は 95% であった。残りの 4 例については止血できず外科的な処置が実施された。また、27.5% (22 例) で静脈瘤消失に 2 回の治療が必要であり、静脈瘤の消失までの平均治療回数は 1.27 回であった。

安全性について、1 例が混合液の静脈瘤外への流出による肺塞栓で、5 例が肝不全で死亡した。胃及び静脈瘤からの出血に起因する死亡は認められなかった。

10) Belletrutti PJ *et al.* Endoscopic management of gastric varices: efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22 (11): 931-936.²²⁾

北米において、出血性胃静脈瘤に対しヒストアクリル 0.5mL と本薬 0.5mL の混合液による内視鏡的治療が実施された患者 (34 例) を Calgary Health Region の内視鏡データベースより抽出し、安全性及び有効性が評価された。投与回数は 1~5 回 (平均値 2.5 回、中央値 2 回)、投与量は 1~8mL (平均値 3.6mL、中央値 4mL) であった。

有効性について、活動性出血の止血が得られたのは 93.8% (15/16 例) であり、48 時間以内の再出血が 10.0% (4/40 例、複数回例あり) で認められた。フォローアップの内視鏡検査において、84.0% (21/25 例) で胃静脈瘤の消失が確認された。観察期間 (5 日~52 ヶ月、中央値 11 ヶ月) 中、生存率は 82.4% (28/34 例) であり、治療不成功 (再出血) による死亡は 1 例であった。

安全性について、合併症は、発熱が 10.6% (5/47 例、複数回例あり)、注入部の潰瘍が 6.4% (3/47 例) に認められ、致命的な合併症は、急性上腸間膜静脈血栓及び制御不能の静脈瘤出血の各 2.1% (1/47 例) であった。ヒストアクリルによる塞栓例は認められなかった。出血により死亡した 1 例以外の死亡は 5 例 (肝疾患 2 例、膵癌 2 例及び肝細胞癌 1 例) であった。また、内視鏡の損傷が 2 件発生した。

<国内における報告>

国内臨床試験の報告はないが、胃静脈瘤に対してヒストアクリルと本薬による内視鏡的治療が行われた以下の公表論文が確認された。

- 1) Iwase H *et al.* Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53 (6): 585-592.²³⁾

孤立性胃静脈瘤の出血に対しヒストアクリルと本薬の 1: 1 混合液を用いた内視鏡的治療を行った患者 (37 例) について、静脈瘤の型別 (胃底部にある結節状あるいは腫瘤状で境界明瞭な localized-type、胃底部から噴門部に及ぶ境界が不明瞭な diffuse-type) にプロスペクティブな検討が行われた。

有効性について、活動性出血が確認された 13 例全例で止血が得られた。再出血率、静脈瘤の消失率及び 5 年生存率は、localized-type (14 例) が diffuse-type (23 例) と比較して良好な結果を示した。

安全性について、合併症は localized-type では認められず、diffuse -type では発熱 4 例、菌血症 1 例及び胃潰瘍出血 2 例が認められた。

- 2) Ogawa K, *et al.* Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using *n*-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 14: 245-250.²⁴⁾

出血性胃静脈瘤に対して、ヒストアクリルと本薬の 7: 3 混合液による内視鏡的治療 (1 回あたりの注用量は 0.8~1.0mL、総投与量は 3mL 以下) (17 例) 又はエタノールアミンオレイン酸塩 (以下、「EO」) による内視鏡的硬化療法 (21 例) が実施された患者について、レトロスペクティブに評価された。

有効性について、14 日間以上の止血はヒストアクリル群では全例で得られ、EO 群の 52.4% (11/21 例) と比較して有意差が認められた。累積非出血率はヒストアクリル群の方が高く、また、ヒストアクリル群では施術後に外科的手術が実施された患者はいなかったが、EO 群では 42.8% (9/21 例) であった。1、3 及び 5 年の累積生存率について、ヒストアクリル群ではそれぞれ 56.0、36.0 及び 17.5%、EO 群ではそれぞれ 27.8、0 及び 0% であった。

安全性について、合併症は発熱がヒストアクリル群 17.6% (3/17 例)、EO 群 19.0% (4/21 例) で認められたが、両群ともに重大な合併症は認められなかった。死亡例はヒストアクリル群 11 例 (肝不全 7 例、肝細胞癌 3 例及び他の疾患 1 例) 及び EO 群 21 例 (肝不全 13 例、出血 5 例及び肝細胞癌 3 例) であった。

- 3) 島川武. Histoacrylを用いた食道胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の基礎的および臨床的研究. *Gastroenterological Endoscopy* 1993; 35 (7): 1531-1542.²⁵⁾

胃静脈瘤 (8 例) 又は食道静脈瘤 (3 例) を有し、5%EO による硬化療法が無効であった患者 (肝硬変 6 例、肝癌合併肝硬変 4 例、原発性胆汁性肝硬変 1 例) を対象に、ヒストアクリル又はヒストアクリルと本薬の混合液 (ヒストアクリル 75%) による内視鏡的治療が実施さ

れた。緊急例が 9 例、待期例及び予防例が各 1 例であった（緊急例、待期例及び予防例の定義については記載されていない）。

有効性について、緊急例では 9 例全例で静脈瘤破裂部の止血が得られ、待期例及び予防例では静脈瘤の縮小及び発赤所見の消失が認められた。

安全性について、施術前後の肝機能及び出血凝固系機能検査値に明らかな変動は認められず、施術後の塞栓物による脳梗塞等の他臓器塞栓症状も認められなかった。

4) 村島直哉他. 全国コホート調査に基づく出血性胃噴門穹窿部・胃穹窿部静脈瘤に対する各種治療法の治療効果. 日門亢会誌. 2010; 16: 88-103.²⁶⁾

日本門脈亢進症学会評議員の所属する 81 施設を対象に、胃噴門穹窿部・胃穹窿部静脈瘤を有する患者のうち、活動性出血又は 1 年以内の出血既往があり、2004～2008 年（組織接着剤を使用しない症例については、症例数確保のため 1999～2008 年）の期間に胃静脈瘤の治療を受けた症例についての調査が依頼され、31 施設の 338 例が集計対象とされた。

胃静脈瘤止血の初回治療に用いられた方法のうち、ヒストアクリルと本薬の混合液が 24.6% (83/338 例)、 α -シアノアクリレートと本薬の混合液が 14.8% (50/338 例)、及び BRTO が 13.3% (45/338 例) であり、比較的多く用いられていた。2 回目までの治療で最も多かったのはヒストアクリルと本薬の混合液単独 (49 例) で、 α -シアノアクリレートと本薬の混合液は 29 例であった。ヒストアクリルと本薬の混合液及び α -シアノアクリレートと本薬の混合液による治療における再出血率について、BRTO あるいは EVL と比較して有意差はなかった。

組織接着剤と本薬の混合液による初回治療における合併症として、ヒストアクリルと本薬の混合液では腹水、肝機能低下及び投与液が血管外に漏出したことによる潰瘍出血が各 1 例、 α -シアノアクリレートと本薬の混合液では針穴出血が 4 例に認められたが、組織接着剤による肺塞栓及び死因と判断された合併症はなかった。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Lim YS. Practical approach to endoscopic management for bleeding gastric varices. Korean J Radiol. 2012; 13 (Suppl 1): S40-S44.²⁷⁾

出血性胃静脈瘤の治療法について、大規模な無作為化臨床試験が実施されていないものの、選択肢として、IVR 治療 (TIPS 又は BRTO) 及び内視鏡的治療 (組織接着剤注入、トロンビン注入、硬化療法又は結紮術) がある。現時点において、出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療の中では、ヒストアクリルを用いた療法が優れているとのエビデンスがもっとも多く、AASLD ガイドライン⁸⁾、ASGE ガイドライン⁹⁾及び Baveno V Consensus²⁸⁾等において推奨されている。

出血性胃静脈瘤に対する内視鏡的治療の標準的な方法は、以下の通りである。

- ① ヒストアクリル (0.5mL) を本薬 (0.5 又は 0.8mL) で希釈する
- ② (治療部位以外の) 塞栓のリスクを最小限にするために 1 回あたりの混合液の投与量は 1.0～1.3mL とする

- ③ 止血されるまで、静脈瘤に 1.0～1.3mL ずつ混合液の注入を繰り返す
- ④ 胃静脈瘤の全ての分枝を閉塞させる
- ⑤ 初回治療の 1～4 日後に再度内視鏡検査を実施し、全ての静脈瘤の完全な閉塞を確認する。必要に応じて完全に閉塞するまで施術を繰り返す

ヒストアクリルの投与による合併症については、以下の通りである。

腎静脈、下大静脈、肺又は全身の血管の塞栓、発熱、静脈瘤周囲に注入された場合の粘膜の壊死及び出血、腹腔内に注入された場合の重度の疼痛、静脈瘤への注射針の固着、内視鏡への組織接着剤の付着等の重篤な合併症を引き起こす場合がある。しかしながら、これらの合併症の多くは標準化された投与法を遵守することにより回避可能であり、発生率は総じて低いといえる。

2) Sarin SK *et al.* Endoscopic therapy for gastric varices. Clin Liver Dis. 2010; 14 (2): 263-279.²⁹⁾

ヒストアクリルは一般的に欧州及びアジアで使用されているが、米国では使用されていない。しかしながら、米国では類薬の 2-octyl cyanoacrylate が皮膚の接着剤として承認されており、胃静脈瘤の治療にも使用されている。シアノアクリレート剤は希釈なし、あるいは本薬との 1:1 混合液 1～1.5mL を静脈瘤が硬くなるまで注入する。胃静脈瘤出血に対してシアノアクリレート剤を使用したエビデンスの大部分はインド、日本、欧州及び米国から得られており、初回の止血率は 90%以上とされている。

シアノアクリレート剤投与に関連した合併症として、主に塞栓症（脳塞栓、脳卒中、門脈塞栓、脾臓梗塞、冠動脈塞栓を含む）が報告されており、これらの症例のうち 5%までの患者が致死性的か否かに関わらず肺塞栓を伴っていた。

組織接着剤を用いた内視鏡的治療は、胃静脈瘤の活動性出血の止血及び再出血の予防において有効かつ安全であり、治療選択肢の一つである。

3) Consolo P *et al.* Cyanoacrylate glue in the management of gastric varices. Minerva Med. 2009; 100 (1): 115-121.³⁰⁾

出血性胃静脈瘤に対するシアノアクリレート剤を用いた内視鏡的治療は、他の内視鏡治療に比べて効果的で合併症や死亡率が低く、胃静脈瘤の活動性出血及び再出血の予防の第一選択として用いられる。シアノアクリレート剤は本薬で希釈する方法がもっとも頻繁に使用されており、シアノアクリレート剤と本薬の混合比は多くが 1:1～1.6 である。

（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>

Clinical Gastrointestinal Endoscopy, 2005; edited by Gregory G. Ginsberg *et al.* Elsevier Saunders.³¹⁾

出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

- ・組織接着剤による内視鏡的治療法は出血性胃静脈瘤の治療に有効であることが報告されている。ヒストアクリルは血液等の生体内物質と接触すると急速に重合、硬化し、出血して

いる静脈瘤を塞ぐが、急速な重合による針の閉塞又は内視鏡の損傷をきたすことがある。

それらを防ぐため、ヒストアクリルを本薬で希釈する必要がある（比率は 0.5: 0.8mL）。

- ・胃穹窿部静脈瘤に対するシアノアクリレート剤の 1 回の投与量は 2mL までに制限すべきである。シアノアクリレート剤の治療による胃静脈瘤の活動性出血の止血率は 93～100%、再出血率は概ね 30%以下と報告されている。シアノアクリレート剤はアルコールや EO の注入及び EVL よりも止血効果や静脈瘤閉塞効果が高い。静脈瘤が完全に閉塞するまで、繰り返し注入する方が再出血時に注入するよりも効果的である。
- ・安全性については、まれではあるが肺、脾、門脈、腎静脈、下大静脈あるいは脳の塞栓が起きることが重大な問題である。塞栓は 2～5%に起きるが、多くは微小なものである。

<日本における教科書等>

1) 食道・胃静脈瘤 改訂第 3 版. 2012 年. 村島直哉他. 日本メディカルセンター³²⁾

出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

- ・出血性胃静脈瘤に対し、シアノアクリレート剤を使用する治療は研究成果が数多く発表されており、各国の診療ガイドラインでも高い推奨度が得られている。
- ・胃静脈瘤出血は、食道静脈瘤治療に準ずる治療が可能な噴門静脈瘤と、シアノアクリレート剤による治療が必要な孤立性胃静脈瘤とに分かれる。孤立性胃静脈瘤の出血に対しては組織接着剤の注入による内視鏡的治療が第一選択であるが、予防的治療に対しては未だ結論が出ていない。
- ・シアノアクリレート剤は胃静脈瘤に穿刺する直前に調製する。シアノアクリレート剤と本薬の混合液は静脈瘤の径によりシアノアクリレート剤として 62.5%と 75%を使い分ける。

また、本薬によるヒストアクリルの希釈について、以下の内容が記載されている。

- ・組織接着剤を本薬で希釈することによって血管内注入が容易となり、また血管内における注入範囲も確認できる。
- ・イヌの橈側皮静脈を用いた検討において、ヒストアクリル濃度が 40%までは血管内視鏡で移動し、60%以上で確実に停滞した。80%以上になると X 線透視下での観察が難しいため、ヒストアクリルの至適注入濃度は 60～80%と考えられる。

2) 胃静脈瘤破裂. 消化器内視鏡 2011 年 11 月増大号. 細川貴範他. 東京医学社³³⁾

出血性胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

胃静脈瘤破裂は大量出血となり、致命的になりうる。様々な治療法が存在し、病態も複雑であるため治療法の選択は難しい。孤立性静脈瘤の出血に対する止血法としてはヒストアクリルを用いた内視鏡的治療が標準的となっており止血効果は良好であるが、透視下での処置となる、準備がやや煩雑である、適応外使用となるといった問題点がある。

また、組織接着剤を用いた胃静脈瘤の止血法について、以下の内容が記載されている。

- ・組織接着剤として用いられるシアノアクリレート剤は、血液に接触すると瞬時に重合し物理的に止血する。穿刺する際は本薬と混和して使用する。本薬の濃度が高いと透視下に視認性が高くなるが、重合速度が低下するため局所に停留しにくくなり、他臓器への塞栓の危険性が高くなる。一方、本薬の濃度が低いと注入中に穿刺針の中で硬化しやすくなるため、一般にシアノアクリレート剤の濃度は62.5～75%程度とする。治療は透視下に行うことが望ましい。
- ・合併症として組織接着剤の大循環への流入による脳梗塞、肺塞栓等があり、組織接着剤を低濃度にしないこと、透視にて位置を確認することが重要である。

3) 今日の消化器疾患治療指針 第3版. 2010年. 幕内雅敏他. 医学書院³⁴⁾

胃静脈瘤の治療方針について、以下のように記載されている。

出血例は組織接着剤〔ヒストアクリル：皮膚創傷に対する組織接着剤（保険適応外）〕などの併用が望ましい。

4) 新臨床内科学 第9版. 2009年. 高久史磨他. 医学書院³⁵⁾

胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

接着剤を用いた内視鏡による緊急止血を行う。胃静脈瘤の完全消失を得るため、BRTOがきわめて有効である。

5) 内科学 第九版. 2007年. 朝倉書店³⁶⁾

胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

血流量の多い胃静脈瘤出血に対しては、組織接着剤であるヒストアクリルが有用である。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

以下のガイドラインにおいて、胃静脈瘤に対するシアノアクリレート剤を用いた内視鏡的治療について記載されている。

<海外におけるガイドライン等>

1) AASLD PRACTICE GUIDELINES

Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007; 46: 922-938.⁸⁾

胃静脈瘤出血の治療として、以下のように推奨されている。

- ・胃底部の出血性静脈瘤を有する患者には、シアノアクリレート剤等の組織接着剤を用いた内視鏡的治療を行う。その他、EVLが選択肢となる。(Class I、Level B)
- ・薬剤及び内視鏡的治療を実施しても出血する場合には、TIPSを考慮すべきである。(Class I、Level B)

Class I：根拠データ（エビデンス）及び／あるいは一般的な合意が得られている（診断、

手技、治療法が有益、有用、有効である)

Level B: ランダム化試験 (1 報) あるいは非ランダム化試験に基づいた成績

2) ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62: 651-655.⁹⁾

出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

- ・出血性胃静脈瘤に対し、シアノアクリレート剤、硬化剤による硬化療法あるいは EVL による内視鏡治療を行う。
- ・活動性出血を伴う孤立性胃静脈瘤に対してどの内視鏡治療を推奨するかについて、十分なデータはない。
- ・胃静脈瘤に対する一次及び二次予防として内視鏡的治療を推奨する十分なデータはない。

3) UK Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46 (Suppl III): iii1-iii15¹⁴⁾

胃静脈瘤に対する接着剤を用いた内視鏡的治療は、報告によれば 90% 程度の症例で初期止血には成功するが、約半数で再出血が見られる。また、シアノアクリレート剤を用いた治療法は他の治療法と比較して初期止血率が有意に高く、生存率についても硬化剤による硬化療法と比較して良好である。

孤立性胃静脈瘤からの活動性出血の治療について、以下のよう推奨されている。

初期治療として、硬化剤、シアノアクリレート剤又はトロンビンを注入する硬化療法を実施する (推奨グレード B II: 中程度のエビデンス、中程度の重要度)。

4) Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768.²⁸⁾

門脈圧亢進症患者における出血性胃静脈瘤の組織接着剤を用いた内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている (エビデンス: 1 <高> ~5 <低>、推奨度: A <強> ~D <弱>)。

- ・組織接着剤 (例: ヒストアクリル) を用いた内視鏡的治療は、孤立性胃静脈瘤の急性出血に対して推奨される (エビデンス 1b; 推奨度 A)。また、噴門部を超えて広がる胃食道静脈瘤タイプ 2 に対して推奨される (エビデンス 5; 推奨度 D)。
- ・EVL 又は組織接着剤は、胃食道静脈瘤タイプ 1 からの出血に使用することができる (エビデンス 5; 推奨度 D)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 肝硬変診療ガイドライン. 日本消化器病学会 編. 南江堂. ³⁷⁾

胃静脈瘤の治療について、以下の内容が記載されている。

孤立性胃静脈瘤に対する治療法として、日本では主にシアノアクリレート剤 (ヒストアクリル、 α -cyanoacrylate monomer) を中心とした内視鏡的治療と BRTO が行われている。

【推奨】

- ・胃静脈瘤破裂に対して、シアノアクリレート剤注入法は有用である（レベルII〈海外〉、グレードA）。
 - ・シアノアクリレート剤注入法はEVLよりも安全で、再出血率も低く効果的である（レベルII〈海外〉、グレードA）。
- 〔レベルII: 1つ以上のランダム化比較試験による、グレードA: 行うよう強く勧められる〕

【解説】

- ・シアノアクリレート剤の方が硬化剤を用いた内視鏡的治療よりも早く静脈瘤を消失させ、出血のコントロールもよく、外科的手術の必要性も少なかった。
- ・ヒストアクリル群とEVL群で活動性の胃静脈瘤出血のコントロールに差はないが、再出血率はヒストアクリル群の方が有意に低かった。

2) 消化器内視鏡学会ガイドライン第3版. 日本消化器内視鏡学会 編. 医学書院.¹⁾

胃静脈瘤に対するヒストアクリルによる内視鏡的治療について、以下の内容が記載されている。

ヒストアクリル単独、又は本薬と混合し、ヒストアクリル濃度を62.5又は75%として使用される。シアノアクリレート剤の濃度が低いほど重合時間が延長し、大循環に流入し重篤な合併症発生の恐れがあるので高濃度で使用する。本薬の混合は、術中、術後にX線でシアノアクリレート剤の位置を確認できるメリットがある。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、国内臨床試験成績の報告はないが、胃静脈瘤に対するヒストアクリルと本薬の混合液を用いた内視鏡的治療の実態が報告されており、有効性及び安全性が検討されている²³⁻²⁵⁾。また、全国調査においても当該治療が広く実施されていることが確認されている²⁶⁾。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外臨床試験において、ヒストアクリルと本薬の混合液を用いた内視鏡的治療により、出血性胃静脈瘤の止血、再出血の抑制、静脈瘤の消失等について有効性が示されている。また、これらの成績に基づき、海外の教科書及び診療ガイドラインにおいて当該療法が胃静脈瘤に

対する治療選択肢の一つとして記載されている。本邦では無作為化比較試験等の報告はないものの、公表論文及び全国コホート調査等の臨床使用実態において有効例が報告されており、当該治療が広く実施されていることが確認された。また、当該治療は国内の教科書及び診療ガイドラインにおいて推奨されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、胃静脈瘤に対する本薬と混合したヒストアクリルを用いた内視鏡的治療について、国内外の教科書及びガイドラインにその使用法等について記載があり、医療における相当の使用実績があると考えられることから、有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

シアノアクリレート剤を用いた胃静脈瘤の内視鏡的治療において、海外臨床試験等で認められた主な合併症は、発熱、疼痛、感染症に関連する事象、肝不全、塞栓症、潰瘍及び出血等であり、国内の使用実態においても同様の報告がなされている（「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。また、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいても、組織接着剤の大循環への流入による脳梗塞や肺塞栓、静脈瘤周辺組織への接触による潰瘍、穿刺針の静脈瘤との固着等に留意が必要とされている。さらに、国内における全国コホート調査により、胃静脈瘤の治療においてヒストアクリルと本薬による内視鏡的治療が広く使用されている実態が確認され、国内外における安全性について問題となる差異は報告されていない²⁶⁾。

また、本薬は、治療の主体となるヒストアクリルの調製用として用いられることを踏まえ、胃静脈瘤以外の疾患に対して本薬を同様に用いた臨床使用実態についても調査された結果、以下の内容が確認された（注記：国内未承認の治療法も含む）。国内外において、脳動静脈奇形や静脈瘤等に対し、ヒストアクリルと本薬を用いた治療が行われており、処置に関連すると考えられる有害事象として、目的以外の血管における塞栓、重合の促進又は遅延、血管攣縮等が報告されている³⁸⁻⁴⁶⁾。また、肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法（以下、「TACE」）として、本薬と混合したミリプラチン、ジノスタチン スチマラマー、エピルビシン塩酸塩、シスプラチン、マイトマイシン C 等の抗悪性腫瘍剤の投与が行われているが、本薬に関連があると考えられる有害事象は、目的以外の血管における塞栓等であった⁴⁷⁻⁶⁴⁾。これらの報告を踏まえると、限られた情報ではあるものの、本薬は胃静脈瘤の内視鏡的治療の他にも、それぞれの治療法において目的に応じた調製用剤として必要とされ、使用されている実態があり、安全性についても共通して留意が必要な点があると考えられる。

以上より、検討会議は、対象疾患の重篤性を踏まえると、ヒストアクリルと本薬の混合液を用いた胃静脈瘤の内視鏡的治療について、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、以下の点に留意して実施されるのであれば安全性は許容可能と考える。

- ・ヒストアクリルの添付文書の警告、禁忌、使用上の注意等を必ず確認すること。

・標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるので、投与に際しては標的とする部位以外への流入に注意するとともに、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

また、本薬によるヒストアクリルの調製は、ヒストアクリルの重合反応の速度を調節することが目的の一つであるが、注入前に、本薬とヒストアクリルを混合し、混合した時点で硬化していないこと等、性状を確認した上で注入するよう留意する必要があると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記(1)及び(2)より、日本人の胃静脈瘤に対し、本薬で調製したヒストアクリルを用いた内視鏡的治療の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

医薬品又は医療機器の調製

【効能・効果に関連する使用上の注意】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)
調製用剤として、下記の医薬品又は医療機器に用いる。

血管内塞栓促進用補綴剤 ヒストアクリル

【設定の妥当性について】

「7. 公知申請の妥当性について」において記載したように、本薬は要望された胃静脈瘤の内視鏡的治療の他にも、それぞれの治療法において目的に応じた調製用剤として必要とされ、使用されている実態があることから、本薬の効能・効果は調製用剤とすることが妥当と判断した。ただし、治療の主体となる医薬品又は医療機器において、本薬を用いて調製した際の有効性及び安全性を評価した上で、適切な効能・効果等が設定される必要があると考える。ヒストアクリルについては、本薬を調製用剤として用いる胃静脈瘤の内視鏡的治療が承認される予定であることから、本薬の効能・効果に関連する使用上の注意にはヒストアクリルの調製用剤として用いる旨を記載することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

医薬品又は医療機器の調製

本剤を適量とり、医薬品又は医療機器の調製に用いる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）
調製用剤として用いる場合には、下記の医薬品又は医療機器の添付文書を必ず確認すること。

血管内塞栓促進用補綴剤 ヒストアクリル

【設定の妥当性について】

本薬を調製用剤として用いる場合、治療の主体となる医薬品又は医療機器において適切な用法・用量又は使用方法等が設定されることを前提に、本薬では当該医薬品又は医療機器の添付文書に従って適切に使用されるよう注意喚起することが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の公表論文、教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人の出血性胃静脈瘤に対する内視鏡的治療において、本薬がヒストアクリルの調製に用いられていることは医学薬学上公知と判断可能であり、当該療法の有効性及び安全性について一定の知見が得られていると考える。したがって、現時点において追加すべき試験又は調査はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

1. 日本消化器内視鏡学会ガイドライン第3版 2006 医学書院 215-233.
2. 米国添付文書
3. 英国添付文書
4. 独国添付文書
5. 仏国添付文書
6. 加国添付文書
7. 豪州添付文書
8. Garcia-Tsao G *et al.* Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46: 922-938.
9. ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62: 651-655
10. Tan PC *et al.* A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-697.
11. Sarin SK *et al.* A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1010-1015.
12. Lo GH *et al.* A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-1064.
13. Greenwald BD *et al.* N-2-butyl-cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a United States pilot study and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1982-1988
14. Jalan R *et al.* UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46(Suppl III): iii1-iii15
15. Oho K *et al.* Ethanalamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 1995; 27(5): 349-354
16. El Amin H *et al.* A randomized trial of endoscopic variceal ligation versus cyanoacrylate injection for treatment of bleeding junctional varices. *Trop Gastroenterol*. 2010; 31(4): 279-284
17. Hong CH *et al.* Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(3): 372-378.
18. Procaccini NJ *et al.* Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70 (5): 881-887.
19. Hou MC *et al.* A randomized trial of endoscopic cyanoacrylate injection for acute gastric variceal bleeding: 0.5 mL versus 1.0 mL. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(4): 668-675.
20. Seewald S *et al.* A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2008; 68: 447-454.
21. Mostafa I *et al.* Endoscopic control of gastric variceal bleeding with butyl cyanoacrylate in

- patients with schistosomiasis. *J Egypt Soc Parasitol.* 1997; 27(2): 405-410.
22. Belletrutti PJ *et al.* Endoscopic management of gastric varices: efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(11): 931-936.
 23. Iwase H *et al.* Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53(6): 585-592.
 24. Ogawa K *et al.* Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 245-250.
 25. 島川武. Histoacryl を用いた食道胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の基礎的および臨床的研究. *Gastroenterological Endoscopy* 1993; 35 (7): 1531-1542.
 26. 村島直哉他. 全国コホート調査に基づく出血性胃噴門穹窿部・胃穹窿部静脈瘤に対する各種治療法の治療効果. *日門亢会誌* 2010; 16: 88-103
 27. Lim YS. Practical approach to endoscopic management for bleeding gastric varices. *Korean J Radiol.* 2012; 13 (Suppl 1): S40-S44.
 28. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768.
 29. Sarin SK *et al.* Endoscopic therapy for gastric varices. *Clin Liver Dis* 2010; 14(2): 263-279.
 30. Consolo P *et al.* Cyanoacrylate glue in the management of gastric varices. *Minerva Med.* 2009; 100(1): 115-121.
 31. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, edited by Gregory G. Ginsberg *et al.* Elsevier Saunder, 2005; 176-177.
 32. 食道・胃静脈瘤 村島直哉他 2012年 [改訂第3版] 日本メディカルセンター 69-78. 194-200. 247-253.
 33. 消化器内視鏡 2011年11月増大号 東京医学社 1889-1894.
 34. 今日の消化器疾患治療指針 幕内正敏他 2010年 第3版 医学書院 312.
 35. 新臨床内科学 高久文麿他. 2009年 第9版 医学書院 413-415.
 36. 内科学 第九版 2007年. 朝倉書店 813-818
 37. 日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン 2010 南江堂 99-100
 38. Toyoda H *et al.* Estimation of usefulness of N-butyl-2-cyanoacrylate-lipiodol mixture in transcatheter arterial embolization for urgent control of life-threatening massive bleeding from gastric or duodenal ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 252-258.
 39. Goto K *et al.* Embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) –material selection, improved technique, and tactics in the initial therapy of cerebral AVMs-. *Neurol Med Chi Suppl (Tokyo)* 1998; 38: 193-199.
 40. 吉村智士他. 動脈塞栓術で救命しえた膵十二指腸動脈破裂の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2009; 70(S): 575

41. 長谷川仁他. 手に発生した動静脈奇形に対し経動脈的塞栓術と外科的摘出を施行した 1 例 整形外科 2010; 61: 41-44.
42. 関根基樹他. 塞栓療法 2 ヶ月後に摘出した鼻腔血管腫例. 耳鼻臨床 2006; 99: 1005-1010
43. 南口博紀他. 腹壁 AVM に対し NBCA-Lp-TAE を施行した症例. 日本 Interventional Radiology 学会 第 32 回関西地方会 2012: 11
44. Ljubicic N *et al.* A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. Hepato gastroenterology 2011; 58: 438-443.
45. Loh Y *et al.* A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 2010; 113: 733-741.
46. The n-BCA trial investigators. N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: results of a prospective, randomized, multi-center trial. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23: 748-755.
47. Okusaka T *et al.* A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs 2012; 30: 2015-2025.
48. 山口鐵男他. YM 881 (ジノスタチン スチマラマー) 油性懸濁液の肝動注における第 II 相試験 癌と化学療法 1991; 18: 1665-1675.
49. 荒井保明他. 切除不能肝細胞癌に対するエピルビシン/リポドールを用いた肝動脈化学塞栓療法—日本・韓国共同研究の日本人症例におけるサブグループ解析— Jpn J Intervent Radiol 2012; 27: 299-304.
50. Ikeda M *et al.* Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an asian cooperative study between Japan and Korea. J Vasc Interv Radiol 2013; in press.
51. Nakamura H *et al.* Five-year survival after transcatheter chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33(Suppl): S89-S92
52. Onodera H *et al.* Outcomes of 116 patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33(Suppl): S103-S108
53. Urata K *et al.* Lipiodolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of 205 patients using univariate and multivariate analysis. J Surg Oncol 1994; 56: 54-58.
54. Kawai S *et al.* Prospective and randomized trial of lipiodol-transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). Semin Oncol 1997; 24(Suppl 6): S6-38-S6-45
55. Imaeda T *et al.* Lipiodol retention and massive necrosis after lipiodol-chemoembolization of hepatocellular carcinoma: correlation between computed tomography and histopathology. Cardiovasc Intervent Radiol 1993; 16: 209-213.
56. Nakamura H *et al.* Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology

- 1989; 170: 783-786.
57. Hashimoto T *et al.* Hepatocellular carcinoma: efficacy of transcatheter oily chemoembolization in relation to macroscopic and microscopic patterns of tumor growth among 100 patients with partial hepatectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18: 82-86
58. Matsui O *et al.* Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(Suppl): S84-S88
59. Hatanaka Y *et al.* Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 1995; 195: 747-752.
60. Kasugai H *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97: 965-971.
61. Mabed M *et al.* A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 492-499.
62. Bouvier A *et al.* Transarterial chemoembolisation : effect of selectivity on tolerance, tumor response and survival. *Eur Radiol* 2011; 21: 1719-1726
63. Luo J *et al.* Hepatic resection versus transarterial lipiodol chemoembolization as the initial treatment for large, multiple, and resectable hepatocellular carcinomas: a prospective nonrandomized analysis. *Radiology* 2011; 259: 286-295.
64. Chung JW *et al.* Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1993; 187: 689-693