

審査報告書

平成 29 年 5 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] オルダミン注射用 1 g
[一 般 名] モノエタノールアミンオレイン酸塩
[申 請 者] 富士化学工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 6 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル (10 g) 中にモノエタノールアミンオレイン酸塩 1.000 g を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の胃静脈瘤の退縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

胃静脈瘤の退縮

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いる。

用時、1 バイアルあたり 10 mL の注射用水又は血管造影用 X 線造影剤を加えて 5 % 溶液に調製する。

通常、成人には静脈瘤 1 条あたり 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩として 1~5 mL を食道静脈瘤内に注入する。

なお、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内視鏡治療あたりの総注入量は20mL以内とする。

2. 胃静脈瘤の退縮

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術に用いる。

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5%モノエタノールアミンオレイン酸塩として、1治療あたり0.4mL/kg以内を胃静脈瘤内に注入する。

なお、1治療あたり5%モノエタノールアミンオレイン酸塩としての総注入量は30mL以内とする。

(下線部追加)

別 紙

審査報告 (1)

平成 29 年 3 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] オルダミン注射用 1 g
[一 般 名] モノエタノールアミンオレイン酸塩
[申 請 者] 富士化学工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 6 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル (10 g) 中にモノエタノールアミンオレイン酸塩 1.000 g を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能又は効果] 食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮
胃静脈瘤の退縮

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 1. 食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮
経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いる場合。
用時、1 バイアルあたり 10 mL の注射用水又は血管造影用 X 線造影剤を加えて 5 % 溶液に調製する。
通常、成人には静脈瘤 1 条あたり 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩として 1~5 mL を食道静脈瘤内に注入する。
なお、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 内視鏡治療あたりの総注入量は 20 mL 以内とする。

2. 胃静脈瘤の退縮

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術に用いる場合。

用時、1 バイアルあたり 10 mL 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、成人には胃静脈瘤内に 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩を注入するが、1 回あたりの総注入量は 0.4 mL/kg 以内とする。

(下線部追加)

[目 次]

| | |
|---------------------------------------|---|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |

| | |
|---|----|
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略. | 4 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 4 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 12 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 | 12 |

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|------------|---|--------------------------------|
| BRTO | Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration | バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 |
| CT | Computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | ICH国際医薬用語集日本語版 |
| 医師主導治 験 | — | CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 NCGM-T002 |
| 機 構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 本 薬 | — | モノエタノールアミンオレイン酸塩 |

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

肝硬変の合併症の一つに門脈圧亢進に起因する胃静脈瘤、食道静脈瘤があり、静脈瘤が破裂した場合は、大量出血によりショック状態を引き起こし、致死的な転帰を辿ることも少なくない。

胃静脈瘤の出血時には、組織接着剤である n-ブチル-2-シアノアクリレートを胃静脈瘤内に経内視鏡的に注入する方法や止血用胃圧迫バルーンを用いる方法等による止血処置がされる。しかし、n-ブチル-2-シアノアクリレートや止血用胃圧迫バルーンを用いる止血処置では静脈瘤が残存し、根治的な治療ではないことから、長期的に再出血を予防するための治療が必要となる。

出血の予防効果がある治療法としては、食道静脈瘤から連続して胃噴門部に発生している胃静脈瘤の場合には、食道静脈瘤に対して行われる内視鏡的静脈瘤結紮術や内視鏡的硬化療法が胃静脈瘤に対しても効果が期待できる。一方、食道静脈瘤と交通がない孤立性の胃静脈瘤の場合は、内視鏡的静脈瘤結紮術や内視鏡的硬化療法が困難あるいは十分な効果が期待できない場合がある。バルーン閉塞下逆行性経靜脈的塞栓術（以下、「BRTO」）は本邦において開発された胃静脈瘤の根治的な治療法である（肝臓 32: 442, 1991）。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して排血路を閉塞後、硬化剤を胃静脈瘤に注入することで、排血路から胃静脈瘤に至るまでの血管内皮が傷害を受けて血栓が形成され、最終的に静脈瘤の消失に至る。BRTO は血管内治療を実施している施設では技術的に困難な処置ではなく、また、その有用性について複数の報告があり（Radiology 211: 349-356, 1999、Am J Roentgenol 178: 1167-1174, 2002 等）、国内のガイドラインにも記載がある（消化器内視鏡ガイドライン第3版（2006年）、門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013年）、肝硬変診療ガイドライン（2015改訂版第2版））。

オルダミン注射用 1g は、モノエタノールアミンオレイン酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とする静脈瘤に注入する硬化剤であり、1991 年 6 月に「食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮」の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、国内医師主導治験により、BRTO による胃静脈瘤治療時の本薬の有効性・安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外において、BRTO による胃静脈瘤の治療を適応として本薬が承認されている国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の薬理作用（血管内皮細胞傷害作用、血栓形成作用等）については初回承認時に審査済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、本薬の非臨床薬物動態については初回承認時に審査済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内医師主導治験（NCGM-T002 試験、以下「医師主導治験」）1 試験の成績が評価資料として提出された。

7.1 医師主導治験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 NCGM-T002<2014 年 8 月～2015 年 11 月>、以下、「医師主導治験」）

20 歳以上の胃静脈瘤を有する患者（表 1）（目標症例数 45 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

表 1 主な選択基準

- 治療開始前 30 日以内の腹部造影 CT 検査により、最大長径 8 mm 以上、最狭小部径 20 mm 以下の胃腎シャントの存在が確認されている患者
- 食道静脈瘤を合併していない患者又は食道静脈瘤を合併していても食道静脈瘤内視鏡所見記載基準による F1 かつ RC0 の患者（F1：形態が直線的で比較的細いもの、RC0：発赤所見が全く認められないもの）

用法・用量は、Day 1 に、本薬 1 バイアル（1 バイアル〈10 g〉中に本薬 1 g を含む）あたり 10 mL の血管造影用 X 線造影剤（イオパミドール又はイオヘキソール製剤）を加えて 5 % 溶液に調製し、バルーンカテーテルを通して胃静脈瘤内に、X 線透視下で胃静脈瘤内を充填できるまで注入する（BRTO）とされた。1 回の治療あたりの 5 % 溶液としての総注入量は 0.4 mL/kg 以内とされた。Day 1 の BRTO で十分な効果が得られなかつた場合には、Day 2 に追加の BRTO を Day 1 と同様の用法・用量で実施することができるとされた。

登録された 45 例全例に本薬が投与され、この集団が FAS とされた。そして FAS が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である内視鏡画像（中央判定）による BRTO 90 日後の「胃静脈瘤の消失割合」（レベル 4 を達成した割合）（表 2）は 79.5 %（35/44 例）[95 % 信頼区間：64.7, 90.2] であり（表 3）、95 % 信頼区間の下限値が予め設定された有効性判定のための閾値である 70 % を上回らなかつた。

表 2 治療効果のレベル^{a)}

| 効果のレベル | 定義 |
|--------|--------------------------------|
| 1 | 胃静脈瘤の高さに変化なし |
| 2 | 胃静脈瘤の高さが治療前の 1/2 程度に縮小 |
| 3 | 胃静脈瘤の高さが治療前の 1/3 程度（又はそれ以下）に縮小 |
| 4 | 胃静脈瘤が消失 |

a) 治験担当医が撮影した BRTO 前と 90 日後の内視鏡画像（内視鏡を反転させ穹隆部全体を撮影）を中央判定委員会が判定

表 3 中央判定による 90 日後の効果のレベル（FAS）

| 効果のレベル | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------|-----------|-----------|------------|-------------|
| 44 例 ^{a)} 中の割合（例数） | 2.3 % (1) | 0.0 % (0) | 18.2 % (8) | 79.5 % (35) |

a) FAS 45 例のうち、治験終了時の観察が行われなかつた 1 例は欠測とされた

安全性について、有害事象は 100 %（45/45 例）に、副作用は 97.8 %（44/45 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 4 及び表 5 のとおりであつた。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 20.0 %（9/45 例）：「肝細胞癌」3 例、「胃静脈瘤出血」、「上腹

部痛」、「大静脈血栓症」、「インフルエンザ」、「敗血症」及び「造影剤アレルギー」各 1 例)に認められ、このうち「敗血症」の 1 例は副作用とされたが、転帰は「消失」であった。中止に至った有害事象はなかった。

表 4 2 例以上に認められた有害事象

| 有害事象 | 本薬群 100.0 (45) | 事象名 | 本薬群 6.7 (3) |
|-------------|-------------------|--------------|----------------|
| 発熱 | 53.3 (24) | 嘔吐 | 6.7 (3) |
| 血尿 | 51.1 (23) | 不眠症 | 6.7 (3) |
| 溶血 | 35.6 (16) | 肝細胞癌 | 6.7 (3) |
| 背部痛 | 35.6 (16) | 腎機能障害 | 4.4 (2) |
| 腹痛 | 22.2 (10) | 尿中ウロビリノーゲン增加 | 4.4 (2) |
| 疼痛 | 17.8 (8) | 腹部不快感 | 4.4 (2) |
| 血圧上昇 | 13.3 (6) | 食道靜脈瘤 | 4.4 (2) |
| 尿中血陽性 | 11.1 (5) | 腸炎 | 4.4 (2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 8.9 (4) | 胃炎 | 4.4 (2) |
| 血小板数減少 | 8.9 (4) | 門脈圧亢進性胃障害 | 4.4 (2) |
| 恶心 | 8.9 (4) | 鼻咽頭炎 | 4.4 (2) |
| 便秘 | 8.9 (4) | 尿路感染 | 4.4 (2) |
| 上腹部痛 | 6.7 (3) | 高血圧 | 4.4 (2) |

MedDRA/J ver. 17.0
発現割合% (例数)

表 5 2 例以上に認められた副作用

| 副作用 | 本薬群 97.8 (44) | 事象名 | 本薬群 8.9 (4) |
|-------------|------------------|--------------|----------------|
| 血尿 | 51.1 (23) | 背部痛 | 6.7 (3) |
| 発熱 | 44.4 (20) | 血圧上昇 | 4.4 (2) |
| 溶血 | 35.6 (16) | 悪心 | 4.4 (2) |
| 腹痛 | 22.2 (10) | 嘔吐 | 4.4 (2) |
| 疼痛 | 11.1 (5) | 腎機能障害 | 4.4 (2) |
| 尿中血陽性 | 8.9 (4) | 尿中ウロビリノーゲン增加 | 4.4 (2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 8.9 (4) | | |

MedDRA/J ver. 17.0
発現割合% (例数)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1～7.R.1.4 の検討から、BRTO による本薬の胃静脈瘤の退縮効果は示唆されたと考えるが、本薬の有効性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 試験デザインについて

申請者は、医師主導治験の試験デザインについて以下のように説明した。

BRTO は本邦において開発された胃静脈瘤の治療法である (肝臓 32: 442, 1991)。血管用カテーテルを下大静脈から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して排血路を閉塞後に本薬を胃静脈瘤に注入する。BRTO は血管内治療を施行している施設であれば困難な処置ではなく、治療効果が高いことから、国内の多くの施設で実施されおり、有用性が報告されている (表 6)。

表 6 BRTO に関する公表文献^{a)}

| 対象・例数 | 用法・用量 | 主な結果（有効性及び安全性） | 公表文献 |
|---|--|---|--|
| 破裂リスクのある胃静脈瘤を有する患者 20例 (日本) | 非イオン性造影剤と混合した5%エタノールアミンオレイン酸を、1回の治療で30mLまで投与可 BRTO 実施2週間後のCTで完全血栓化が見られない場合はBRTOを追加(BRTO 実施回数：1回14例、2回5例、3回1例) | BRTO 実施1カ月後のCTによる胃静脈瘤完全凝固：100% (20/20例) 肝性脳症を有する3例で肝性脳症が改善 3例で食道静脈瘤悪化 合併症：エタノールアミンオレイン酸に対するアナフィラキシー反応・ショック1例 | Radiology 211: 349-356, 1999 |
| 出血性胃底部静脈瘤を有する患者 24例 急性出血11例 出血既往13例 (日本) | イオパミドールと混合した5%エタノールアミンオレイン酸を投与(最小5mL～最大82mL) | BRTO 実施1週間後のCTによる胃静脈瘤の完全血栓達成：87.5% (21/24例) 急性出血例での完全血栓達成：81.8% (9/11例) 8例で食道静脈瘤悪化 11例で血尿 3カ月以内の死亡3例：肝不全、胃癌、肝細胞癌 | Am J Roentgenol 178: 1167-1174, 2002 |
| 破裂リスクのある胃静脈瘤を有する患者 47例 (日本) | イオパミドールと混合した5%エタノールアミンオレイン酸を投与 BRTO 実施5日後のCTで血栓化が見られない場合は7日後までにBRTOを追加 3回施行しても血栓化しない場合は2-3カ月後に追加BRTOを実施 | CTによる胃静脈瘤の完全血栓達成：78.7% (37/47例) (BRTO 実施回数：1回26例、2回6例、3回2例、4回3例) 5年生存率（カプランマイヤー法）73% 5年累積無再発率（カプランマイヤー法）90% 14例で食道静脈瘤悪化 合併症3例：胃腎シャント損傷、側副血行路塞栓用コイル留置失敗、硬化剤の全身循環流入 追跡可能例34/37例のうち死亡5例（肝細胞癌2例、敗血症、食道静脈瘤破裂、肝不全） | BMC Med Imaging 14: 10:2, 2010 (doi:10.1186/1471-2342-10-2) |
| 出血又は出血リスクのある胃静脈瘤を有する患者 1,016例 (日本：21試験、米国1試験、韓国2試験のメタアナリシス) モノエタノールアミンオレイン酸塩：958例 硫酸テトラデシルナトリウム：22例 ポリドカノール：36例 | 用法・用量の記載なし | BRTO 成功（胃静脈瘤の即時又は短期追跡調査時の完全血栓化、硬化剤注入の成功、出血のコントロール）率：96.4% 胃静脈瘤の再発又は再出血の防止又は完全血栓化：97.3% 治療あるいは入院を必要とする合併症発症率：2.6% 食道静脈瘤再発率：33.3% | Dig Dis Sci 60: 1543-1553, 2015 |

a) PubMedより2016年4月8日に以下の検索式で実施し、17編のうち長期予後について記載がある3編とメタアナリシスを抽出

検索式：BRTO OR “balloon occluded retrograde transvenous obliteration” Filters: Clinical Trials

BRTO OR “balloon occluded retrograde transvenous obliteration” Filters: Meta-Analysis

胃静脈瘤の治療法としては、出血時には止血を目的とするn-ブチル-2-シアノアクリレートや止血用胃圧迫バルーンがあるが、根治的な静脈瘤の消失を目的とするBRTOとは治療上の位置づけが異なる。その他、海外では経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術(TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt)が実施されることがあるが、本邦では肝性脳症のリスクが高まる等の理由から胃静脈瘤の治療目的で実施されることはない。疾患の重篤性及びBRTOの特性からプラセボを用いることが難しく、BRTOと比較し得る根治的な治療法は他にないことから、医師主導治験は非対照試験とした。

試験対象は、BRTOに適した静脈瘤を有する患者を選択する必要があることから、選択基準でバルーンカテーテルの確実な挿入とバルーンによる確実な塞栓に適する静脈瘤の大きさを規定した(表1)。なお、食道静脈瘤がBRTO後に増悪する可能性があるため、食道静脈瘤が合併する場合は軽度までとした。

主要評価項目は、胃静脈瘤の治療の目的は出血を防ぐことであり、BRTO後に静脈瘤が完全消失すれば出血は起こらないことから、内視鏡画像(中央判定)に基づく「胃静脈瘤の消失」とした。有効性を判断するための胃静脈瘤の最低消失割合は文献成績(表6)等から70%と仮定し、「胃静脈瘤の消失割合」の95%信頼区間の下限値が70%を上回った場合に、BRTO時の本薬の有効性が確認できるとした。

評価時期は、BRTO 実施後に胃静脈瘤内に形成された血栓が吸收され器質化するまでには約 1~3 カ月を要することから、内視鏡による胃静脈瘤の消失を確認できるまでの期間として BRTO 施行から 90 日後とした。

機構は、医師主導治験のデザインに関する申請者の説明は理解できると考える。

7.R.1.2 主要評価項目の結果について

医師主導治験では、主要評価項目である内視鏡画像（中央判定）による BRTO 90 日後の「胃静脈瘤の消失割合」は 79.5 % (35/44 例) [95 % 信頼区間 : 64.7, 90.2] であり（表 3）、95 % 信頼区間の下限値は予め設定された有効性判定のための閾値である 70 % を上回らなかったことから、機構は、医師主導治験の結果を踏まえた本薬の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように説明した。

内視鏡画像（中央判定）による治療効果のレベル（表 2）は、レベル 4 が 79.5 % (35/44 例)、レベル 3 が 18.2 % (8/44 例) であった。レベル 3 の 8 例中 7 例は、終了時の腹部造影 CT 検査で完全血栓化、すなわち胃静脈瘤の血流は全くみられないと判定されていた。

BRTO により胃静脈瘤の血流を遮断することで血栓が形成され、血栓はその後吸収されて最終的に静脈瘤が平坦化するが、血栓の吸収にはある程度時間を要する。胃静脈瘤の消失を内視鏡で確実に確認するため、血栓吸収に要する時間を勘案して治験期間は約 3 カ月と設定したが、一部の例では期間内に平坦化まで至らず、試験終了時に未吸収の血栓の隆起や、血栓吸収後の瘢痕が残存していたと考えられる。隆起が一部残存しているが瘢痕によるものと判定した場合には胃静脈瘤は消失（レベル 4）とするとされていたが、未吸収の血栓の隆起と判断された症例があった可能性も考えられる。胃静脈瘤の治療目的は出血を防ぐことであるが、造影 CT 検査で完全血栓化と判定された胃静脈瘤から出血する可能性は低い。副次評価項目である試験終了時の担当医判定結果に基づく腹部造影 CT 検査による「胃静脈瘤の完全血栓化の割合」は 93.0 % (40/43 例) [95 % 信頼区間 : 80.9, 98.5] と高く、本薬による胃静脈瘤血栓化効果は認められたものと考えられる。以上より、胃静脈瘤の出血防止の観点から本薬を用いた BRTO の臨床的意義は高いと考えられる。

機構は、医師主導治験において、ほぼ完全治癒と考えられる「胃静脈瘤の消失」を有効性評価指標としたこと自体に問題はなかったと考える。また、医師主導治験の主要評価項目については、95 % 信頼区間の下限値が予め規定されていた有効性の達成基準を満たさなかったものの、79.5 % (35/44 例) [95 % 信頼区間 : 64.7, 90.2] の患者で胃静脈瘤が消失したという結果は、一定の有効性を示唆していると考える。さらに、副次評価項目である腹部造影 CT 検査による完全血栓化の割合は 93.0 % (40/43 例) [95 % 信頼区間 : 80.9, 98.5] と高く、完全血栓化に至った胃静脈瘤の出血リスクは低いと考えられることを踏まえると、本薬を用いた BRTO は胃静脈瘤の治療法として臨床的に意義のある有効性を有すると考える。

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について以下のように説明した。

患者背景別の「胃静脈瘤の消失割合」は表 7 のとおりであった。「胃静脈瘤の出血の既往歴」の有無別の「胃静脈瘤の消失割合」は、「既往歴なし」では 82.1 % (32/39 例) に対し、「既往歴あり」では 60.0 % (3/5 例) であった。また、「Child-Pugh 分類」別の「胃静脈瘤の消失割合」は A では 90.0 % (27/30

例)に対し、Bでは57.1%（8/14例）であった。「胃静脈瘤のグレード」別の「胃静脈瘤の消失割合」は、「グレード1～3」では76.5～100.0%に対し、「グレード4」では55.6%（5/9例）であった。その他の項目では「胃静脈瘤の消失割合」に特に大きな差はみられなかった。

表7 背景別の胃静脈瘤の消失割合（FAS）

| 項目 | カテゴリ | 例数 | 胃静脈瘤が消失した例数 ^{a)} | 胃静脈瘤消失割合（%） [95%信頼区間] |
|-------------------------|-------|----|---------------------------|--------------------------|
| 性別 | 男 | 26 | 21 | 80.8 [60.6, 93.4] |
| | 女 | 18 | 14 | 77.8 [52.4, 93.6] |
| 年齢 | 65歳未満 | 12 | 10 | 83.3 [51.6, 97.9] |
| | 65歳以上 | 32 | 25 | 78.1 [60.0, 90.7] |
| 胃静脈瘤の出血の既往歴 | あり | 5 | 3 | 60.0 [14.7, 94.7] |
| | なし | 39 | 32 | 82.1 [66.5, 92.5] |
| 肝細胞癌の既往歴 | あり | 8 | 6 | 75.0 [34.9, 96.8] |
| | なし | 36 | 29 | 80.6 [64.0, 91.8] |
| 追加投与 | あり | 6 | 4 | 66.7 [22.3, 95.7] |
| | なし | 38 | 31 | 81.6 [65.7, 92.3] |
| 胃静脈瘤のグレード ^{b)} | グレード1 | 9 | 9 | 100.0 [66.4, 100.0] |
| | グレード2 | 17 | 13 | 76.5 [50.1, 93.2] |
| | グレード3 | 9 | 8 | 88.9 [51.8, 99.7] |
| | グレード4 | 9 | 5 | 55.6 [21.2, 86.3] |
| 胃腎シャント以外に塞栓した血管 | あり | 31 | 24 | 77.4 [58.9, 90.4] |
| | なし | 13 | 11 | 84.6 [54.6, 98.1] |
| 食道静脈瘤 | あり | 12 | 9 | 75.0 [42.8, 94.5] |
| | なし | 32 | 26 | 81.3 [63.6, 92.8] |
| Child-Pugh分類 | A | 30 | 27 | 90.0 [73.5, 97.9] |
| | B | 14 | 8 | 57.1 [28.9, 82.3] |

a) FAS 45例のうち、治験終了時の観察が行われなかつた1例は欠測とされた

b) 胃腎シャント以外の排血路に関する分類（医師主導治験ではグレード2以上の排血路が存在する場合、本薬注入前に血管塞栓用マイクロコイル、50%ブドウ糖又はエタノールを用いて塞栓するとされた）

グレード1：胃静脈瘤のみが描出される

グレード2：下横隔静脈といくつかの細い静脈が描出されるが胃静脈瘤全体が描出され、すぐに造影剤が胃静脈瘤から流出しない

グレード3：グレード2より多くの側副路が描出され、胃静脈瘤も部分的にしか描出されない

グレード4：側副路のみが描出され、胃静脈瘤が描出されない

機構は、以下のように考える。

「胃静脈瘤の消失割合」が比較的低かった集団の症例数は限られていることに留意が必要だが、胃静脈瘤出血の既往歴、肝硬変の程度、胃静脈瘤のグレード（側副血行路）等は治療効果に影響する可能性がある。しかし、胃静脈瘤消失割合が全集団での結果と比較して大きく低下する集団はなく、上記のいずれの集団においても本薬を用いたBRTOは一定の有効性を有していることが示唆された。

7.R.1.4 他の有効性評価項目の結果について

申請者は、その他の有効性評価項目の結果について、以下のように説明した。

胃静脈瘤からの出血は1例で発現した。この1例は食道静脈瘤を合併しており、食道静脈瘤から連続する噴門部胃静脈瘤からの出血で、治療対象の胃静脈瘤からの出血ではなかつた。本薬によるBRTOを実施した部位からの出血は認められなかつた。

血中アンモニアは治験期間を通して減少傾向が認められた（表8）。肝性脳症（軽度）を有していた2例では、ともにDay7に肝性脳症の症状が消失した。

表8 血中アンモニア（FAS）

| 測定時点 | 例数 | 測定値（μg/L） | 変化量（μg/L） |
|-------|----|-------------|--------------|
| 治験開始前 | 45 | 645.6±339.8 | — |
| Day 3 | 45 | 538.2±173.3 | -107.3±274.4 |
| Day 7 | 45 | 521.6±253.3 | -124.0±277.5 |
| 治験終了時 | 44 | 432.0±310.7 | -221.6±349.6 |

平均値±標準偏差

機構は、その他の有効性評価項目においても本薬は一定の有効性を有していることが示唆されていることを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.2 の検討から、胃静脈瘤に対する BRTO における本薬の安全性は許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 医師主導治験における有害事象の概要について

医師主導治験では、有害事象は 100 % (45/45 例) に、副作用は 97.8 % (44/45 例) に認められ、主な有害事象及び副作用は表 4 及び表 5 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 20.0 % (9/45 例：「肝細胞癌」3 例、「胃静脈瘤出血」、「上腹部痛」、「大静脈血栓症」、「インフルエンザ」、「敗血症」及び「造影剤アレルギー」各 1 例) に認められ、このうち副作用は「敗血症」(転帰：消失) の 1 例であった。中止に至った有害事象はなかった。個別の事象で比較的多く認められた溶血関連事象と、BRTO 後に胃静脈瘤へ流入する血流が遮断されることにより発現又は悪化する場合がある食道静脈瘤については、以下の 7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 に記載した。

7.R.2.1.1 溶血関連事象について

申請者は本薬による溶血関連事象について、以下のように説明した。

本薬による BRTO 時には本薬の赤血球膜傷害作用による溶血に留意する必要があることから、医師主導治験では、溶血に迅速に対応するために血尿が認められた場合にハプトグロビンの使用が可能とされ、80.0 % (36/45 例) の症例でハプトグロビンが使用されていた。

溶血に関連する有害事象は、「溶血」が 35.6 % (16/45 例：軽度 7 例、中等度 9 例)、「血尿」が 51.1 % (23/45 例：軽度 10 例、中等度 13 例)、「尿中血陽性」が 11.1 % (5/45 例：軽度 5 例)、「血中乳酸脱水素酵素增加」が 8.9 % (4/45 例：軽度 4 例)、「ヘモグロビン尿」が 2.2 % (1/45 例：中等度) に認められたが、重症度が高度な例はなかった。血中乳酸脱水素酵素については、有害事象である「血中乳酸脱水素酵素增加」が認められた 4 例の他に、有害事象には該当しない血中乳酸脱水素酵素の上昇は 24.4 % (11/45 例) に認められた。なお、ハプトグロビンが使用された 36 例のうち「血尿」又は「ヘモグロビン尿」の有害事象が発現していない 12 例については、いずれも「溶血」が発生したため、その対応としてハプトグロビンが投与された症例であった。

医師主導治験の結果に加え、本邦における市販後安全性情報（調査期間：1991 年 11 月 7 日～2016 年 3 月 18 日）では、食道静脈瘤患者でヘモグロビン尿 32 例、血尿 4 例、溶血 4 例及び血管内溶血 1 例、胃静脈瘤患者でヘモグロビン尿 8 例、溶血 2 例、血尿 1 例及び溶血性貧血 1 例が副作用として報告されている。

以上の状況を踏まえ、本薬の添付文書では、「患者の全身状態を十分に観察し、本薬投与後に溶血を示唆する所見が認められた場合には、直ちに適切な処置を行う」旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

医師主導治験では、溶血を示唆する所見が認められた場合に必要な対応を遅滞なくとることで、高度な溶血や腎機能障害は生じなかった。したがって、本薬投与後の溶血に関して添付文書で注意喚起する

ことが適切である。

7.R.2.1.2 食道静脈瘤について

BRTO 後、胃静脈瘤へ流入する血流が遮断されることにより、食道静脈瘤が発現又は悪化する場合がある。申請者は、食道静脈瘤について、以下のように説明している。

医師主導治験では、試験開始時の食道静脈瘤の合併は、「あり」が 26.7 % (12/45 例)、「なし」が 73.3 % (33/45 例) であった（表 7）。試験終了時の内視鏡検査では、食道静脈瘤の合併が「あり」の 12 例のうち 25.0 % (3/12 例) で食道静脈瘤の悪化がみられた。また、食道静脈瘤の合併が「なし」の 33 例のうち、39.4% (13/33 例) において食道静脈瘤の出現が確認された。

以上の結果を踏まえ、本薬による胃静脈瘤の治療後にみられる食道静脈瘤について、添付文書で注意喚起する。

機構は申請者の説明について、特段問題はないと考える。

7.R.2.2 製造販売後の安全性情報

申請者は、本邦における本薬の製造販売後の安全性情報について、次のように説明している。

本邦における本薬の過去 10 年間（2006 年～2015 年）の売上数から推定した年間使用患者数は約 1.5～2.2 万人である。本薬の製造販売承認取得以降、自発報告、文献学会情報、使用成績調査等により収集した有害事象は 1,575 例であった（調査期間：1991 年 11 月 7 日～2016 年 3 月 18 日）。投与対象患者別の内訳は、食道静脈瘤 1,283 例、胃静脈瘤 191 例、その他又は不明が 101 例であった。胃静脈瘤患者で報告された有害事象 191 例のうち副作用は 164 例であり、5 例以上集積された副作用は、「ヘモグロビン尿」8 例、「上腹部痛」、「腹水」及び「血圧低下」各 7 例、「胃潰瘍」、「発熱」及び「急性呼吸窮迫症候群」各 6 例、「胸痛」、「胸水」各 5 例であった。これらは、食道静脈瘤患者で報告された副作用と大きく異なる傾向は認められなかった。

機構は、現時点までに得られている本邦における本薬の製造販売後の安全性情報において、特段問題は認められていないと考える。

7.R.3 効能又は効果について

機構は、医師主導治験において、胃静脈瘤に対する本薬の一定の有効性が認められ、安全性は許容可能と考えられることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本薬の効能又は効果を、申請時の効能又は効果のとおり「胃静脈瘤の退縮」とすることは差し支えないと考える。

また、申請者は、本薬の対象患者についての注意喚起として、「患者の選択にあたっては、バルーン閉塞下逆行性経靜脈的塞栓術の適応患者であることを十分に確認する」旨を添付文書で注意喚起すると説明している。機構は、申請者の説明に特段問題はないと考える。

本薬の効能又は効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法及び用量について

申請者は、本薬の申請時の用法及び用量の設定根拠について、以下のように説明した。

申請時の用法及び用量は、医師主導治験における本薬の用法及び用量に準じて設定した。医師主導治験における本薬の用法及び用量の設定理由は以下のとおりである。

医師主導治験の対象患者である胃静脈瘤を有する患者は、本薬の既承認の効能・効果の対象患者である食道静脈瘤を有する患者と同様に、肝硬変あるいは門脈圧亢進症を呈しており、患者の全身状態という点で大きな差はない。また、胃静脈瘤に対する本薬の作用は、本薬の既承認の効能・効果である「食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮」に寄与する薬理作用である、血管内皮細胞傷害作用及び血栓形成作用等と同様である。以上より、医師主導治験における用法及び用量は、食道静脈瘤に対する既承認の用法及び用量を参考に設定した。ただし、最大投与量については、食道静脈瘤に比べ胃静脈瘤は大きく、食道静脈瘤で最大投与量とされている 20 mL を超える投与量が必要な場合もあり得ることが公表文献等 (Am J Roentgenol 189: W365-372, 2007、J Gastroenterol Hepatol 24: 372-378, 2009 等) からも想定されたため、消化器内視鏡ガイドライン（第 3 版 2006 年）を参考に、1 治療あたりの 5% 溶液としての総注入量は 0.4 mL/kg 以下と設定した。医師主導治験の結果、1 回あたりの投与量が 20 mL を超えたのは 8 例、30 mL を超えたのは 4 例でこのうち 3 例は 33 mL 以下であったこと、排血路の閉塞処置が不十分であった場合に目的外の血管への流出を最小限にすることは患者の安全を確保するために重要であることから、1 回の治療あたりの最大投与量を 30 mL とすることが適切と考える。

本薬の追加投与については、医師主導治験において、6 例で追加の BRTO が実施され、一定の有効性が確認された（表 7）。安全性については、有害事象及び副作用は全例で認められたが（副作用：「血尿」5 例、「発熱」2 例、「腹部不快感」、「炎症」及び「筋骨格痛」各 1 例）、全集団と比べて、追加投与された症例において発現状況が異なる傾向はなかった。重篤な有害事象は 2 例（「胃静脈出血」及び「造影剤アレルギー」各 1 例）に認められたがいずれも治験薬との関連性は否定された。以上から、本薬の追加投与については特段の問題はないと考える。

なお、本薬は造影剤で希釈して用いる¹⁾が、造影剤の種類により白濁等の配合変化が起きることから、現行の添付文書では、配合変化試験の結果に基づき、希釈剤としての適否を注意喚起している。今般の申請に際して、イオメプロール製剤及びイオプロミド製剤との新たに実施した配合変化試験の結果に基づき、添付文書に希釈剤としての適否（イオメプロール製剤は「適」、イオプロミド製剤は「不適」）を追記する予定である。

機構は、以下のように考える。

医師主導治験の用法及び用量の設定理由は理解でき、医師主導治験の結果より、本薬の胃静脈瘤に対する一定の有効性が認められ、安全性は許容可能と考えられることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本薬の用法及び用量を医師主導治験に準じて設定することは差し支えない。また、申請者の説明のように本薬の最大投与量について、1 治療あたり 5% 溶液として 0.4 mL 以内、総注入量は 30 mL 以内と設定することは差し支えない。本薬の追加投与については、医師主導治験において BRTO を追加で実施した例は限られているものの、有効性及び安全性に問題となる傾向は認められなかったこと、臨床現場においても必要な場合には BRTO が追加されていること（表 6）から、特段の問題はない。また、添付文書で本薬の希釈に用いる造影剤の適否を追記することは、差し支えない。

本薬の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

¹⁾ 「食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮」の効能・効果では、希釈剤として注射用水も用いることができる。なお、BRTO による胃静脈瘤の治療においては、本薬は X 線透視下で確認しながら胃静脈瘤内を充填できるまで注入する必要があることから、希釈剤としては造影剤を用いる。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

本薬の臨床試験成績等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の胃静脈瘤の退縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、胃静脈瘤の退縮における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 29 年 5 月 19 日

申請品目

| | |
|---------|------------------|
| [販 売 名] | オルダミン注射用 1 g |
| [一 般 名] | モノエタノールアミンオレイン酸塩 |
| [申 請 者] | 富士化学工業株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 28 年 6 月 28 日 |

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」に記載した機構の判断は、臨床の専門委員から支持された。なお、統計の観点から以下のような意見が出された。

- ・ 本薬を承認して差し支えないと考える。ただし、医師主導治験における主要評価項目の結果は、事前に設定した有効性判定のための閾値を上回らず、有効性は検証されていない状況で、一定の有効性が示されたと機構が判断した理由を審査報告（2）に記載する必要があると考える。

機構は、専門委員の上記の意見に対して、以下のように説明した。

医師主導治験の主要評価項目の結果について、事前に設定した有効性判定のための閾値を上回らなかったものの、本薬を用いた BRTO は「肝硬変診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版」（日本消化器病学会編、南江堂）及び「消化器内視鏡ガイドライン第 3 版（2006 年）」（日本消化器内視鏡学会 監修、日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会 責任編集、医学書院）において、胃静脈瘤に対する治療法として推奨されており、医療現場で一定の有効性が認識されている。医師主導治験は非盲検であるが、通常、治療を要するような大きさの胃静脈瘤が自然消失することは期待できず、内視鏡画像による消失割合が 79.5 % であったことに加え、担当医判定ではあるものの腹部造影 CT 検査による「胃静脈瘤の完全血栓化の割合」が 93.0 %（40/43 例）[95 % 信頼区間：80.9, 98.5] であったことは、前述のガイドラインで推奨されている治療法として臨床的に意義のある結果と考えられる（審査報告（1）7.R.1.2 参照）。

以上の状況を踏まえ、機構は本薬を用いた BRTO は臨床的に意義のある有効性を有する胃静脈瘤の治療法であると判断した。

1.2 安全性、効能又は効果、用法及び用量、製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 効能又は効果について」、「7.R.4 用法及び用量について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門協議における議論を踏まえ、本薬の【効能又は効果】、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞、【用法及び用量】を以下のようにすることが適切と考えた。

【効能又は効果】

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

胃静脈瘤の退縮

(下線部追加)

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

患者の選択にあたっては、内視鏡的食道静脈瘤硬化療法又はバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術の適応患者であることを十分に確認すること。

【用法及び用量】

1. 食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いる。

用時、1バイアルあたり 10 mL の注射用水又は血管造影用 X 線造影剤を加えて 5 % 溶液に調製する。

通常、成人には静脈瘤 1 条あたり 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩として 1~5 mL を食道静脈瘤内に注入する。

なお、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 内視鏡治療あたりの総注入量は 20 mL 以内とする。

2. 胃静脈瘤の退縮

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術に用いる。

用時、1バイアルあたり 10 mL 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 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩として、1 治療あたり 0.4 mL/kg 以内を胃静脈瘤内に注入する。

なお、1 治療あたり 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩としての総注入量は 30 mL 以内とする。

(下線部追加)

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うこ

とについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び自ら治験を実施する者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長、自ら治験を実施する者及び申請者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用法・用量に係る規定の不遵守）

自ら治験を実施する者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、実施医療機関の長に適切に通知されていない

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

胃静脈瘤の退縮

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いる。

用時、1バイアルあたり 10 mL の注射用水又は血管造影用 X 線造影剤を加えて 5 % 溶液に調製する。

通常、成人には静脈瘤 1 条あたり 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩として 1~5 mL を食道静脈瘤内に注入する。

なお、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 内視鏡治療あたりの総注入量は 20 mL 以内とする。

2. 胃静脈瘤の退縮

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術に用いる。

用時、1バイアルあたり 10 mL 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 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩として、1 治療あたり 0.4 mL/kg 以内を 胃静脈瘤内に注入する。

なお、1 治療あたり 5 % モノエタノールアミンオレイン酸塩としての総注入量は 30 mL 以内とする。

(下線部追加)

以上