

審査報告書

令和 6 年 11 月 12 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ノレイン酸塩
[申 請 者] 富士化学工業株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 14 日
[剤形・含量] 1 バイアル (10 g) 中にモノエタノールアミノレイン酸塩 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
[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、本品目の静脈奇形の硬化退縮に関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

静脈奇形の硬化退縮

(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ノレイン酸塩として 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ノレイン酸塩として、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ノレイン酸塩としての総注入量は 30 mL 以内とする。

3. 静脈奇形の硬化退縮

静脈奇形の硬化療法に用いる。

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、5%モノエタノールアミノレイン酸塩として、1 治療あたり 0.4 mL/kg 以内を静脈奇形病変内に注入する。

なお、1 治療あたり 5%モノエタノールアミノ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)

審査報告 (1)

令和 6 年 10 月 11 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ノレイン酸塩
[申 請 者] 富士化学工業株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 14 日
[剤形・含量] 1 バイアル (10 g) 中にモノエタノールアミノレイン酸塩 1.000 g を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・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

静脈奇形の硬化退縮

(下線部追加)

[申請時の用法・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ノレイン酸塩として 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ノレイン酸塩として、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ノレイン酸塩としての総注入量は 30 mL 以内とする。

3. 静脈奇形の硬化退縮静脈奇形の硬化退縮に用いる。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、1 治療あたり 0.4 mL/kg を上限として静脈奇形病変内に直接穿刺し注入する。
なお、1 治療あたりの投与量の最大用量は 30 mL（調製後薬液として）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	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

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

静脈奇形は、胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天性病変であることから病変としては出生時から存在するが、学童期や成人後に腫脹、疼痛等の症状や整容上の問題が認められることも少なくない。頭頸部に最も多く生じるが、皮膚・軟部組織のみならず、骨や腹部臓器等、全身のあらゆる部位に生じ、病変が限局している嚢胞性病変と、嚢胞成分が明確でない又は嚢胞成分を有していても嚢胞が小さく広範囲に浸潤していることが多いびまん性病変に大別される。

静脈奇形に対する治療として、硬化療法、外科的切除、レーザー治療等が患者の状態に応じて選択されている（「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン 2022」令和2年度－4年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班、以下「国内診療ガイドライン」）。硬化療法の硬化剤には無水エタノール、ポリドカノール、モノエタノールアミノレイン酸塩（本薬）等が用いられるが、静脈奇形に係る効能・効果で承認されている硬化剤は存在しない。静脈奇形に対して使用可能な薬剤として、シロリムスの経口剤が2024年1月に承認されている¹⁾。

本邦において、オルダミン注射用1g（本剤）は、本薬を有効成分とする静脈瘤に注入する硬化剤として、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」、2017年6月に「胃静脈瘤の退縮」の効能・効果で承認されている。海外では、2024年5月現在、本剤と同一の製剤は承認されていないものの、米国及びブラジルにおいて、本薬を有効成分とする製剤が食道静脈瘤の治療に係る効能・効果で承認されている。

2021年1月から国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として、切除困難な静脈奇形を有する患者を対象とした本薬の臨床試験が実施された。今般、申請者は、医師主導治験において切除困難な静脈奇形に対する本薬の硬化療法に係る有効性・安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ 効能・効果は「下記の難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形 リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症 血管内皮腫、房状血管腫 静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群 混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群」

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

本申請は新効能及び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」は初回承認時に評価済みであることから、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

有効性及び安全性に関する評価資料として、医師主導治験 1 試験の結果が提出された（表 1）。

表 1 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象疾患	試験デザイン	登録例数	用法・用量の概略	有効性主要評価項目
III	EO-1	切除困難な静脈奇形	非盲検非対照	44 例（嚢胞性病変 22 例、びまん性病変 22 例）	本薬 5% 溶液を 0.4 mL/kg を上限として病変内に直接穿刺し注入（最大投与量 30 mL）	3 カ月後の標的病変の体積がベースラインから 20% 以上縮小した被験者の割合

7.1 医師主導治験（CTD 5.3.5.2：試験番号 EO-1 <2021 年 1 月～2023 年 4 月>）

切除困難な静脈奇形を有する患者（表 2）（目標症例数 44 例〈嚢胞性病変 22 例、びまん性病変 22 例〉²⁾）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 2 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>

- ・ 治験担当医師により切除困難（切除により機能障害を生じる危険性が高いもの又は日常生活に支障をきたす程度の整容性の損失が想定されるもの）と判断される静脈奇形病変を有し、硬化療法が治療の第一選択と考えられる患者
- ・ MRI 又は CT で四肢体幹部では長径 30 mm 以上、頭頸部では長径 20 mm 以上の静脈奇形を 1 つ以上有する患者
- ・ 静脈奇形内に、画像評価や効果判定に影響するような血栓や器質化を認めない

<主な除外基準>

- ・ 多臓器障害又は播種性血管内凝固症候群状態の患者
- ・ 病変の消退に影響を与える可能性のある薬剤（プロプラノロール、漢方薬〔加味逍遙散、人參養榮湯、越婢加朮湯、黃耆建中湯〕、シロリムス）を服用中又は服用経験のある患者（ただし、漢方薬については治験薬投与日から 2 週間以上前に休薬した場合は組入れ可能）
- ・ HbA1c 値が 8.0 以上の糖尿病の患者
- ・ 自己免疫疾患を有する患者
- ・ Child-Pugh 分類でグレード C（10～15 点）の肝機能障害を認める患者
- ・ 推算糸球体ろ過量（eGFR）値が 60 mL/分/1.73m² 未満の腎機能障害を認める患者
- ・ New York Heart Association 分類 II 度以上の心機能障害を認める患者
- ・ 同意取得前 6 カ月以内に硬化療法が実施された患者
- ・ 本薬又は併用薬である血管造影用 X 線造影剤にアレルギー歴のある患者
- ・ 同意取得前 2 週間以内に手術時間 45 分以上の手術が実施された患者

用法・用量は、本薬 5% 溶液³⁾ を 0.4 mL/kg を上限として病変内に直接穿刺し注入することとされ、1 治療あたりの最大投与量は 30 mL とされた。びまん性病変を有する被験者では、初回治療から 4 週間が経過しても疼痛等の症状の改善が乏しく、かつ治験担当医師が治療上必要と判断した場合は、初回治療から 3 カ月以内に本薬による追加治療（1 回）の実施が可能とされた。

²⁾ 切除困難な静脈奇形に対する本薬の治療効果を MRI により評価した研究（Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2009; 43: 126-36、J NeuroIntervent Surg. 2014; 6: 695-8）から、縮小率が 20% 以上となる CR 又は PR の割合を 50% 以上と仮定した上で、有意水準片側 2.5% の二項検定を用いて閾値 20% を上回ることを示す場合、80% の検出力を得るために必要な症例数は 19 例であり、脱落例を考慮し、嚢胞性病変患者の目標症例数を 22 例と設定された。また、小児患者を一定数組み入れるため 15 歳未満の目標症例数は 10 例とされた。びまん性病変患者の目標症例数については、実施可能性を踏まえ、嚢胞性病変患者と同じく 22 例と設定された。

³⁾ 本薬 1 バイアル（1 バイアル中に本薬 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% 溶液に調製したもの。

登録された 44 例（嚢胞性病変集団 22 例、びまん性病変集団 22 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬投与開始後の中止例はいなかった。また、追加治療を実施した症例はいなかった。

有効性について、主要評価項目である「3 カ月後の標的病変⁴⁾の体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合」（中央判定）の結果は表 3 のとおりであった。本試験では、嚢胞性病変集団において「閾値 20%に対する有意水準片側 2.5%の二項検定」で統計学的に有意になった場合に有効性が示されたと判断することとされ、事前に規定した閾値である 20%を統計学的に有意に上回った。びまん性病変集団では有効性に関する閾値は事前に規定されていなかった。

表 3 3 カ月後の標的病変の体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合（中央判定）（FAS）

	嚢胞性病変集団 (22 例)	びまん性病変集団 (22 例)
割合 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	72.7 [51.85, 86.85] % (16/22 例)	45.5 [26.92, 65.34] % (10/22 例)
p 値 ^{b)}	<0.001	-

a) Wilson のスコア法により算出

b) 有意水準片側 2.5%。達成割合が 20%以下であるという帰無仮説に対する二項検定

安全性について、観察期間は治験薬投与 3 カ月後までとされた。有害事象は嚢胞性病変集団で 90.9% (20/22 例)、びまん性病変集団で 100% (22/22 例) に認められた。副作用は嚢胞性病変集団で 86.4% (19/22 例)、びまん性病変集団で 100% (22/22 例) に認められた。いずれかの集団で 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 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は、いずれの集団でも認められなかった。

表 4 いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	嚢胞性病変集団 (22 例)	びまん性病変集団 (22 例)
全有害事象	90.9 (20)	100 (22)
疼痛	54.5 (12)	86.4 (19)
ヘモグロビン尿	40.9 (9)	63.6 (14)
腫脹	22.7 (5)	27.3 (6)
発熱	18.2 (4)	4.5 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13.6 (3)	13.6 (3)
皮下出血	9.1 (2)	18.2 (4)
尿潜血陽性	9.1 (2)	13.6 (3)
紅斑	9.1 (2)	4.5 (1)
頭痛	9.1 (2)	0
尿中ケトン体陽性	9.1 (2)	0
感覚鈍麻	4.5 (1)	13.6 (3)
COVID-19	4.5 (1)	9.1 (2)
悪心	4.5 (1)	9.1 (2)

MedDRA/J ver.26.0 発現割合% (例数)

⁴⁾ 被験者が複数の病変を有していた場合、嚢胞性病変では最も大きい病変を、びまん性病変では疼痛が最も強い部位の病変を標的病変とした。

表 5 いずれかの集団で 2 例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	嚢胞性病変集団 (22 例)	びまん性病変集団 (22 例)
全副作用	86.4 (19)	100 (22)
疼痛	54.5 (12)	86.4 (19)
ヘモグロビン尿	40.9 (9)	63.6 (14)
腫脹	22.7 (5)	27.3 (6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13.6 (3)	13.6 (3)
発熱	13.6 (3)	0
皮下出血	9.1 (2)	18.2 (4)
紅斑	9.1 (2)	4.5 (1)
尿潜血陽性	4.5 (1)	13.6 (3)
感覚鈍麻	4.5 (1)	13.6 (3)

MedDRA/J ver.26.0 発現割合% (例数)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 試験デザインについて

申請者は、切除困難な静脈奇形を有する患者を対象とした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ている。

本邦において、静脈奇形の推定患者数は約 2 万人と推定されている（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書）。静脈奇形患者の約半数では、病変が広範囲に及び、筋肉に浸潤している等により外科的切除が困難であることから（Arch Plast Surg 2017; 44: 301-7）、当該患者の治療においては硬化療法が選択肢となる。医師主導治験の計画立案時点では、切除困難な静脈奇形に対して保険適用された薬物療法が存在せず、外科的切除が施行可能な患者は除外すべきと考えられたことから、医師主導治験の対象は切除困難な静脈奇形を有する患者とされた。

対象年齢について、静脈奇形を含む血管奇形を対象とした臨床研究において、本薬を用いた硬化療法は年齢によらず有効であったとの報告（Pediatr Surg Int 2011; 27: 527-31、Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2009; 43: 126-36、静脈学 2008; 19: 161-8）を踏まえ、規定しないこととされた。

比較対照について、対象は比較的重篤で患者数が少ない疾患であり、医師主導治験に組入れ可能な症例数には限界があることや、本薬の投与手技の特性（血管病変に直接穿刺し注入）からプラセボ群の設定が困難であること、医師主導治験の計画立案時点では対照群として適切な標準的治療法がなかったこと、MRI を用いて投与前後の病変の体積変化を評価することで客観的な有効性評価が可能であることから、非盲検非対照試験とされた。

有効性の主要評価項目は、「3 カ月後の標的病変の体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合」とされ、MRI 画像が中央判定委員会により判定された。MRI により体積の変化が評価できるよう、標的病変の大きさに関する選択基準は、MRI 又は CT で、四肢体幹部では長径 30 mm 以上又は頭頸部では長径 20 mm 以上とされた。体積が 20%以上縮小することを有効と判断する基準は、類似の疾患であるリンパ管奇形に対するシロリムス経口剤の国内医師主導治験（Regen Ther. 2019;14:84-91）において、MRI による評価で標的病変の体積が 20%以上縮小した場合を部分奏効（PR）としていることを参考とし、また、20%以上の体積の縮小があれば疼痛の改善が期待でき、臨床的に意義があると考えられたことから設定された。

評価期間について、本薬を用いた硬化療法施行 8 週後（Pediatr Surg Int 2011;27:527-31）から 3 カ月後（Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2009;43:126-36）に有効性を評価したとの報告があること、本薬の

胃静脈瘤の硬化退縮に関する治験では治療 90 日後に評価していたことから、医師主導治験の評価期間は 3 カ月と設定された。安全性の観点からも、硬化療法で生じる副作用の多くは実施後数日以内に生じること、また、硬化療法により皮膚壊死を含む組織壊死が生じた場合でも、治癒に要する期間は最長で約 90 日であったとの報告があること（静脈学 2008;19:161-8）から、3 カ月の評価期間は妥当と考えられた。

静脈奇形は、嚢胞性病変とびまん性病変に大別される。嚢胞性病変は病変が限局しているため体積の計測が比較的容易だが、びまん性病変は嚢胞成分が明確でない又は嚢胞成分を有していても嚢胞が小さく広範囲に浸潤していることが多く、体積変化を評価することが困難である可能性があったことから、嚢胞性病変とは別のコホートとして評価することとされた。

有効と判断する閾値について、医師主導治験の対象とされた切除困難な静脈奇形では、自然経過における改善はほとんど見込めないことを踏まえ、嚢胞性病変については、臨床的意義のある閾値として 20% が設定された。なお、びまん性病変については、実施可能性の観点から目標症例数が設定されており、有効性の閾値は設定されなかった。

機構は、以下のように考える。

医師主導治験の計画立案時点では、切除困難な静脈奇形に対して保険適用された薬物療法が存在しなかったことを踏まえると、対象を切除困難な静脈奇形を有する患者としたことは妥当である。切除困難な静脈奇形の国内患者数は限られていること、実施可能な規模等に限界があったこと、本薬の投与方法は静脈奇形病変に直接穿刺し注入するものであり、盲検性を担保した上で適切な比較対照群を設定することは困難と考えられること等の申請者の説明は妥当であり、それらの状況を踏まえると、医師主導試験を非盲検非対照試験として計画・実施したことはやむを得ない。しかしながら、切除困難な静脈奇形病変の自然経過における改善はほとんど見込めないこと、病変体積は MRI により客観的な評価が可能であることから、本薬の有効性は標的病変の体積により一定の確度で評価可能と考えられ、病変体積縮小と症状の関係に関する申請者の説明を踏まえると、主要評価項目を「3 カ月後の標的病変の体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合」として本薬の有効性を検討することは妥当である。また、有効と判断する主要評価項目の閾値について、申請者の説明を踏まえると、嚢胞性病変について、20% と設定したことは妥当である。びまん性病変については、本来閾値を設定すべきであったと考えるが、実施可能性を考慮して設定しなかったのであればやむを得ない。びまん性病変は嚢胞成分が明確でない又は嚢胞成分を有していても嚢胞が小さく広範囲に浸潤していることが多く、嚢胞性病変と比べると体積の変化を評価することが難しいことから、病変体積の縮小に伴い、患者の自覚症状である疼痛や、病変の外観も改善していることが重要である。以上を踏まえ、本薬の有効性を評価するにあたっては、嚢胞性病変における主要評価項目の結果に加え、びまん性病変における主要評価項目の結果、副次評価項目である疼痛や外観の変化も含め、総合的に検討することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目である「3 カ月後の標的病変の体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合」について、嚢胞性病変集団で事前に規定した閾値である 20%を統計学的に有意に上回り（表 3）、点推定値 [95%信頼区間] は 72.7 [51.85, 86.85] %であった。びまん性病変集団では事前の閾値は設定されなかったものの、主要評価項目の結果は 45.5 [26.92, 65.34] %であり、点推定値は嚢胞性病変集団で閾値

とされた 20%を上回っていた。嚢胞性病変及びびまん性病変のベースラインからの縮小率の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 63.2（-86.7, 96.4）%及び 15.6（-26.8, 82.1）%であり、びまん性病変であっても病変が大きく（80%以上）縮小する症例が認められた。

副次評価項目である 3 カ月後の標的病変に伴う疼痛のベースラインからの変化について、6 歳以上の被験者は VAS⁵⁾、6 歳未満の被験者は Face scale⁶⁾ により評価された。疼痛は「直近 24 時間で最大の痛み」及び「直近 1 週間で最大の痛み」の 2 つが評価され、結果は表 6 及び表 7 のとおりであった。VAS を用いた評価（6 歳以上）では、疼痛の改善傾向が認められ、びまん性病変では変化量が大きかった。Face scale による評価（6 歳未満）では、検討された症例数が限られているものの、治療後に疼痛が悪化した症例は認められなかった。

表 6 VAS を用いて評価された 3 カ月後の標的病変に伴う疼痛のベースラインからの変化（FAS）

病変	評価者	対象年齢	最大の痛みの種別	例数	ベースラインからの変化量の中央値（範囲）
嚢胞性病変	本人	6 歳以上	24 時間	18	-2.0 (-64, 23)
			1 週間	13	-2.0 (-64, 9)
	保護者	6～14 歳	24 週間	6	-2.0 (-57, 6)
			1 週間	5	-4.0 (-59, 7)
びまん性病変	本人	6 歳以上	24 時間	21	-7.0 (-84, 64)
			1 週間	20	-28.5 (-85, 29)
	保護者	6～14 歳	24 週間	7	-1.0 (-9, 5)
			1 週間	7	-5.0 (-79, 8)

痛みの程度を 0（痛みなし）～100（最悪の痛み）で評価

表 7 Face scale を用いて評価された 3 カ月後の標的病変に伴う疼痛のベースラインからの変化（FAS）

病変	評価者	対象年齢	最大の痛みの種別	例数	ベースラインからの変化量の中央値（範囲）
嚢胞性病変	本人	2～5 歳	24 時間	2	0 (0, 0)
			1 週間	2	-0.5 (-1, 0)
	保護者	0～5 歳	24 週間	4	0 (-2, 0)
			1 週間	3	0 (-2, 0)
びまん性病変	本人	2～5 歳	24 時間	1	0
			1 週間	1	0
	保護者	0～5 歳	24 週間	1	0
			1 週間	1	0

痛みの程度を 1（痛みなし）～6（最悪の痛み）で評価

3 カ月後の外観の変化（治験担当医師による評価）について、明らかな改善又は改善が嚢胞性病変集団で 72.7%（16/22 例）、びまん性病変集団で 68.2%（15/22 例）に認められた。残りの被験者は不変であり（嚢胞性病変集団 6 例、びまん性病変集団 7 例）、悪化した被験者は認められなかった。

患者背景（硬化療法の治療歴及び年齢）別の有効性について、「3 カ月後の標的病変の体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合」は表 8 のとおりであり、硬化療法の治療歴の有無により大きな違いは認められなかった。「3 カ月後の標的病変の体積のベースラインからの縮小率」（中央値）は表 9 のとおりであり、嚢胞性病変では硬化療法の治療歴なしと比較して治療歴ありで小さい傾向が認められた。年齢別の有効性について、「3 カ月後の標的病変の体積がベースラインから 20%以上縮小した被験者の割合」は、15 歳以上では、15 歳未満と比べてやや低い傾向が認められた。その原因として、硬

⁵⁾ 100 mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とし、患者の痛みの程度を表すところに印をつけてもらい評価

⁶⁾ 疼痛を 6 段階の顔図で表したのから、最も当てはまるものを選んでもらい評価

化療法の治療歴ありの被験者が15歳未満（嚢胞性病変：20%〈2/10例〉、びまん性病変：22%〈2/9例〉）と比較して15歳以上（嚢胞性病変：25%〈3/12例〉、びまん性病変：54%〈7/13例〉）で多かったことが考えられた。特に硬化療法の治療歴ありの被験者が多かったびまん性病変の15歳以上では、標的病変の体積のベースラインからの縮小率が他の部分集団と比較して小さかった（中央値11.6%）。

表8 患者背景別の3カ月後の標的病変の体積がベースラインから20%以上縮小した被験者の割合（FAS）

		嚢胞性病変	びまん性病変
硬化療法の治療歴	なし	70.6 (12/17)	46.2 (6/13)
	あり	80.0 (4/5)	44.4 (4/9)
年齢	15歳未満	80.0 (8/10)	55.6 (5/9)
	15歳以上	66.7 (8/12)	38.5 (5/13)

割合%（達成例数/評価例数）

表9 患者背景別の3カ月後の標的病変の体積のベースラインからの縮小率（FAS）

		嚢胞性病変	びまん性病変
全体		63.2% (22)	15.6% (22)
硬化療法の治療歴	なし	67.8% (17)	17.6% (13)
	あり	39.0% (5)	12.3% (9)
年齢	15歳未満	53.4% (10)	28.0% (9)
	15歳以上	63.3% (12)	11.6% (13)

中央値（例数）

機構は、有効性について、以下のように考える。

医師主導治験の結果、嚢胞性病変について、主要評価項目である「3カ月後の標的病変の体積がベースラインから20%以上縮小した被験者の割合」は事前に規定した閾値である20%を統計学的有意に上回ったことから、本薬の有効性に臨床的意義があるものと推定された。びまん性病変について、事前に有効性に関する閾値は規定されていなかったものの、主要評価項目の結果は45.5 [26.92, 65.34] %であり、標的病変の体積が20%以上縮小した被験者が一定程度認められ、病変が大きく縮小する症例も認められた（50%以上の縮小が認められた被験者は3例〈58.4%、61.3%、82.1%〉）ことから、びまん性病変に対しても、本薬に臨床的に意義のある病変縮小効果が期待できる。また、いずれの病変においても副次評価項目である疼痛の改善傾向及び外観の改善傾向が認められ、主要評価項目で示された有効性に臨床的意義があることを支持する結果が得られている。さらに、部分集団解析の結果から、患者背景（硬化療法の治療歴の有無、年齢）によらない病変の縮小効果が本薬により得られるものと考えられる。以上より、総合的に、いずれの病変の治療においても本薬は臨床的意義のある有効性を示すものと判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.2の検討を踏まえ、既承認の食道静脈瘤及び胃静脈瘤に投与する場合の注意事項に加え、静脈奇形の治療時に本薬が標的部位以外に流出した場合のリスクに関して添付文書で注意喚起することが適切と考える。以上の注意喚起を追加した上で、静脈奇形の診断や治療に精通し、本薬の作用とリスクを十分理解した医師が使用するのであれば、本薬の安全性は管理可能であり、得られる有効性を考慮すれば臨床的に許容可能と考える。

7.R.3.1 医師主導治験の有害事象の概要

申請者は、医師主導治験における有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

医師主導治験での有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。有害事象は嚢胞性病変集団で 90.9% (20/22 例)、びまん性病変集団で 100% (22/22 例) に認められ、副作用は嚢胞性病変集団で 86.4% (19/22 例)、びまん性病変集団で 100% (22/22 例) に認められた。有害事象及び副作用の発現割合は、嚢胞性病変集団とびまん性病変集団で大きな違いはなかった。重症度別では、高度の有害事象は嚢胞性病変集団の 1 例に認められた。当該事象は疼痛であり、副作用と判定されたが、発現から 1 カ月後に回復した。両集団でともに死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。また、注目すべき重要な有害事象として、本薬が標的部位以外に流出した場合に懸念される「投与後に発生した皮膚壊死」と、顔面の病変に本薬を投与し標的とする部位以外に流出した場合に懸念される (7.R.3.2 参照) 「投与後に発生した視力障害 (顔面の病変の場合)」を設定していたが、いずれも認められなかった。

表 10 医師主導治験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	嚢胞性病変集団 (22 例)	びまん性病変集団 (22 例)
全有害事象	90.9 (20)	100 (22)
副作用	86.4 (19)	100 (22)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0
注目すべき重要な有害事象		
皮膚壊死	0	0
投与後に発生した視力障害	0	0

発現割合% (例数)

発現頻度が高かった有害事象は、疼痛 (嚢胞性病変集団 : 54.5% <12/22 例>、びまん性病変集団 : 86.4% <19/22 例>)、腫脹 (嚢胞性病変集団 : 22.7% <5/22 例>、びまん性病変集団 : 27.3% <6/22 例>)、皮下出血 (嚢胞性病変集団 : 9.1% <2/22 例>、びまん性病変集団 : 18.2% <4/22 例>) 等の投与部位に発現した有害事象とヘモグロビン尿 (嚢胞性病変集団 : 40.9% <9/22 例>、びまん性病変集団 : 63.6% <14/22 例>) であった (表 4)。

ヘモグロビン尿は、本薬の既知の副作用である溶血に関連する所見であり、本薬による溶血反応によって生じた遊離ヘモグロビンにより急性腎障害が引き起こされる可能性があることから、医師主導治験の治験実施計画書では、溶血 (肉眼的血尿) が認められた場合は、必要に応じて、ハプトグロビンを投与するよう規定されていた。医師主導治験で認められたヘモグロビン尿はいずれも副作用とされた。ヘモグロビン尿が認められた 23 例全例に発現当日又は翌日にハプトグロビンが投与され、発現当日から 1 カ月後までに回復し、明らかな腎障害は認められなかった。

年齢別の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。ヘモグロビン尿は嚢胞性病変集団では 15 歳以上、びまん性病変集団では 15 歳未満で発現頻度が高い傾向が認められたものの、重篤な事象や急性腎障害は認められず、全て転帰は回復であったことから、年齢別の本薬の安全性に明らかな違いはないと考える。

表 11 年齢別のいずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	嚢胞性病変集団		びまん性病変集団	
	15 歳以上 (12 例)	15 歳未満 (10 例)	15 歳以上 (13 例)	15 歳未満 (9 例)
全有害事象	100 (12)	80.0 (8)	100 (13)	100 (9)
疼痛	58.3 (7)	50.0 (5)	84.6 (11)	88.9 (8)
ヘモグロビン尿	50.0 (6)	30.0 (3)	53.8 (7)	77.8 (7)
腫脹	33.3 (4)	10.0 (1)	15.4 (2)	44.4 (4)
発熱	16.7 (2)	20.0 (2)	7.7 (1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.3 (1)	20.0 (2)	23.1 (3)	0
皮下出血	8.3 (1)	10.0 (1)	15.4 (2)	22.2 (2)
尿潜血陽性	8.3 (1)	10.0 (1)	15.4 (2)	11.1 (1)
感覚鈍麻	8.3 (1)	0	7.7 (1)	22.2 (2)

MedDRA/J ver.26.0 発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

医師主導治験ではほとんどの症例で有害事象が発現していたものの、その多くは投与部位に発現した事象であり、重症度は軽度又は中等度のものがほとんどで、現行の添付文書での記載の範囲内であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。また、ヘモグロビン尿等の溶血を示唆する所見に関しては、血尿が認められた場合にはハプトグロビンが投与された結果、急性腎障害の発症はなかった。急性腎障害については、現行の添付文書において重大な副作用として注意喚起しているとおり、患者の全身状態を十分に観察し、本薬投与後に血尿等の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ことが重要であり、新たな注意喚起の追加は不要と考える。

以上より、静脈奇形の硬化療法に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本薬の作用とリスクを十分理解して添付文書での注意等に沿って使用するのであれば、本薬の安全性は管理可能である。

7.R.3.2 製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本邦における過去 5 年間の売上数量から、本薬に曝露された患者数は年間約 11,000～14,000 人と推定された。本薬の製造販売承認取得以降、自発報告、文献学会情報、使用成績調査等から収集された有害事象は 1,608 件であった（報告期間：1991 年 11 月 7 日～2023 年 4 月 21 日）。投与対象別の有害事象の内訳は、食道静脈瘤が 1,292 件、胃静脈瘤が 198 件、静脈奇形を含む血管奇形が 46 件、その他又は不明が 72 件であった。このうち静脈奇形を含む血管奇形患者で報告され、副作用と判断された事象は 42 件であり、2 件以上報告された副作用は表 12 のとおりであった。

表 12 静脈奇形を含む血管奇形患者で 2 件以上報告された副作用
(報告期間：1991 年 11 月 7 日～2023 年 4 月 21 日)

	報告件数 (件)
注射部位壊死	9
注射部位腫脹	6
急性腎不全	4
腫脹	2
注射部位浮腫	2
注射部位潰瘍	2
皮膚潰瘍	2
ヘモグロビン尿	2
腫脹	2
疼痛	2

MedDRA/J ver.26.1

重篤な副作用は 15 件（注射部位壊死 5 件、急性腎不全 4 件、トリズムス、片側失明、アナフィラキシーショック、肺梗塞、嘔吐及び注射部位潰瘍各 1 件）報告された。このうち、片側失明 1 件の転帰は未回復、注射部位壊死 1 件の転帰は不明であったものの、他の副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であった。転帰が未回復となった片側失明が発現した症例は、幼児の右前額部の血管奇形に対して、本薬による硬化療法が実施されたものであり、病巣部へ硬化剤を注入した際に眼部に硬化剤が流入したために当該有害事象が発現したと考えられた。本薬が標的とする部位以外に流出した場合に、失明等の重篤な事象があらわれるおそれがあることについては、添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

現行の添付文書では、食道静脈瘤及び胃静脈瘤に対して本薬を投与し、標的とする部位以外に流失した場合に急性呼吸窮迫症候群、肺水腫があらわれることがある旨を注意喚起している。これらの事象は本薬が食道・胃から肺に流出した場合に想定されるリスクであるが、静脈奇形では全身の様々な部位の病変に対して投与される可能性があることから、現時点までの本薬の製造販売後の安全性情報及び申請者の説明を踏まえ、失明等の重篤な事象があらわれるおそれがあることに関して添付文書で注意喚起することは適切と考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、静脈奇形の治療体系における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

静脈奇形に対する治療には、硬化療法、外科的切除、レーザー治療等の選択肢があり、患者の状態に応じて選択されている。

硬化療法に用いられる本薬は、血管内皮細胞を破壊し、その部位へのフィブリン、血小板及び赤血球の沈着や集積を惹き起こすことによって血栓を形成させ、静脈奇形を硬化退縮させると考えられている。硬化療法は内腔の存在する病変で有効率が高く、通常は瘢痕を残すことなく低侵襲な治療が可能であることから、シロリムス経口剤が静脈奇形に係る効能・効果で承認される前に公表された国内診療ガイドラインでは、硬化療法が可能な静脈奇形では治療の第一選択と位置付けられている。しかしながら、本邦で使用されている硬化剤（本薬、無水エタノール、ポリドカノール等）は、本薬を含めいずれも静脈奇形に係る効能・効果を有していない。

2024 年 1 月にシロリムス経口剤が難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形に係る効能・効果で承認され、難治性の静脈奇形の治療に使用可能となった。シロリムス経口剤の投与対象となる静脈奇形患者は、腸管を含めた全身性に静脈奇形が多発する青色ゴムまり様母斑症候群や、全身性に広範囲に存在するびまん性の静脈奇形患者が中心であり、外科的切除や硬化療法が適応できない患者が主体と考える。シロリムス経口剤の臨床試験では、一定以上の病変縮小が認められたものの、疼痛の明らかな改善は認められなかったことから、硬化療法を代替する治療法とまではいえず、硬化療法が可能な静脈奇形では、依然として硬化療法が治療の第一選択と位置付けられると考える。

本薬を含めた硬化療法は、国内診療ガイドラインに記載されているようにこれまでも一定の実績はあったものの、医師主導治験において切除困難な静脈奇形に対する本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）が確認されたことから、本薬による硬化療法は静脈奇形に対する治療選択肢として妥当であることが示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

医師主導治験において、切除困難な静脈奇形に対する本薬による一定以上の病変縮小が認められ、随伴する症状の改善も示唆されており（7.R.2 参照）、本薬投与で臨床的意義のある有効性が得られることは示されていると考える。また、その得られる有効性を考慮すれば本薬の安全性（7.R.3 参照）は臨床的に許容可能である。したがって、本薬は既承認効能・効果である食道静脈瘤及び胃静脈瘤に加え、切除困難な静脈奇形に対する硬化療法に用いる薬剤としても推奨できる。なお、本薬の治療対象となる静脈奇形の詳細については、7.R.5 において検討する。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象、効能・効果について、以下のように説明している。

医師主導治験では、外科的切除術が施行可能と考えられる静脈奇形患者は除外し、切除困難な静脈奇形患者が対象とされた。

しかしながら、実臨床においては、静脈奇形に対する硬化療法は、外科的切除の可否によらず国内外で広く施行されている治療法の一つであること、切除可能な静脈奇形でも外科切除に伴う機能障害の程度が比較的大きい等のリスクがある場合もあること、限局性や小病変に対しては硬化療法でも切除と同程度の効果が期待できる場合もあることから、切除可能な静脈奇形に対する硬化療法の施行を一律に不可とすることは適切ではないと考える。

以上より、切除可能な静脈奇形を本薬の投与対象から除外しないことは、医学的、倫理的に妥当と考えることから、効能・効果は切除可能な静脈奇形も含めた「静脈奇形の硬化退縮」とすることが妥当である。また、効能・効果に関連する注意において、本薬の使用にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とする旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

医師主導治験の結果、切除困難な静脈奇形に対する本薬の有効性は示された。また、医師主導治験には含まれなかった切除可能な静脈奇形についても、申請者の説明や本薬の作用機序を踏まえると有効性が期待できること、国内診療ガイドラインにおいて外科的切除の可否によらず硬化療法が推奨されていることを踏まえると、外科的切除が可能な場合であっても必要に応じて硬化療法を選択できるよう、本薬の対象を切除困難な静脈奇形に限定せず、効能・効果を「静脈奇形の硬化退縮」とすることが妥当である。また、効能・効果に関連する注意において、本剤の使用にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者を対象とし、硬化療法の適応であることを十分に確認する旨を注意喚起することが適切である。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

医師主導治験における本薬の用法・用量は、本薬の既承認の効能・効果である「食道静脈瘤の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮」及び「胃静脈瘤の退縮」の用法・用量を参考にするとともに、成人及び小児の静脈奇形患者に対して本薬 5%又は 10%溶液を 0.4 mL/kg を上限として投与している報告があること（*Pediatr Surg Int* 2011; 27: 527-31、*Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2009; 43: 126-36、*静脈学* 2008; 19: 161-8）を踏まえ、年齢によらず、本薬 5%溶液を 0.4 mL/kg を上限として病変内に直接穿刺し注入することとされ、1 治療あたりの最大投与量は 30 mL と設定された。

その設定で実施された医師主導治験における投与量は、嚢胞性病変集団では 2.0～22.0 mL (0.04～0.40 mL/kg)、びまん性病変集団では 2.6～22.1 mL (0.04～0.40 mL/kg) であった。体重あたりの投与量別の有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、いずれの病変においてもヘモグロビン尿は体重あたりの投与量が 0.20 mL/kg 以上の集団で発現割合が高い傾向が認められたが、適切な処置を行うことで重篤な事象や急性腎障害は認められなかったこと (7.R.3.1 参照) から、医師主導治験に準じて上限及び最大量を設定することは妥当である。

表 13 体重あたりの投与量別のいずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	嚢胞性病変集団		びまん性病変集団	
	0.20 mL/kg 以上 (14 例)	0.20 mL/kg 未満 (8 例)	0.20 mL/kg 以上 (15 例)	0.20 mL/kg 未満 (7 例)
全有害事象	85.7 (12)	100 (8)	100 (15)	100 (7)
疼痛	57.1 (8)	50.0 (4)	80.0 (12)	100 (7)
ヘモグロビン尿	50.0 (7)	25.0 (2)	80.0 (12)	28.6 (2)
腫脹	21.4 (3)	25.0 (2)	33.3 (5)	14.3 (1)
発熱	21.4 (3)	12.5 (1)	0	14.3 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21.4 (3)	0	20.0 (3)	0
皮下出血	14.3 (2)	0	13.3 (2)	28.6 (2)
尿潜血陽性	7.1 (1)	12.5 (1)	6.7 (1)	28.6 (2)
紅斑	14.3 (2)	0	6.7 (1)	0
頭痛	0	25.0 (2)	0	0
尿中ケトン体陽性	14.3 (2)	0	0	0
感覚鈍麻	0	12.5 (1)	20.0 (3)	0
COVID-19	0	12.5 (1)	13.3 (2)	0
悪心	0	12.5 (1)	13.3 (2)	0

MedDRA/J ver.26.0 発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 項の検討を踏まえると、静脈奇形に対する本薬の用法・用量を医師主導治験に準じて設定することは適切である。したがって、既承認の用法・用量の記載を踏まえ、以下のとおりとすることが適切である。

【用法・用量】

〈静脈奇形の硬化退縮〉

静脈奇形の硬化退縮療法に用いる。

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、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 以内を上限として静脈奇形病変内に直接穿刺し注入する。

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投与量の最大用量は 30 mL 以内 (調製後薬液として) とする。

(申請時の用法・用量から下線部追加、取消線部削除)

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

静脈奇形患者を対象とした医師主導治験において、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象は認められず、確認された副作用も既承認の効能・効果である食道静脈瘤及び胃静脈瘤で報告されている事象と同様であり、既承認効能・効果での使用時と比較して、新たなリスクは

認められなかった。また、静脈奇形を含む血管奇形に対し本薬を用いた硬化療法の公表論文⁷⁾に記載されている有害事象は、腫脹、疼痛、発赤、皮膚潰瘍、水疱形成、皮膚壊死、ヘモグロビン尿、急性腎不全等であり、医師主導治験や製造販売後に報告されている副作用（7.R.3 参照）と同様であった。以上を踏まえると、静脈奇形の硬化療法に関する本薬の安全性について、現時点では追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。今後、通常の医薬品安全性監視活動の中で新たな安全性の懸念が生じた場合には、適切に医薬品リスク管理計画を策定し、対応することとする。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績や製造販売後の安全性情報から、静脈奇形の硬化療法に関する本剤の安全性について、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとの申請者の説明は妥当であり、通常の医薬品安全性監視活動の中で安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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、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。

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、本品目の静脈奇形の硬化退縮に関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。本品目は静脈奇形における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。

以上

⁷⁾ Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100: 579-84、Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2009; 43: 126-36、Pediatr Surg Int 2011; 27: 527-31、静脈学 2008; 19: 161-8、Pediatr Surg Int 2009; 25: 709-13、J Vasc Surg 2008; 47: 578-84

審査報告（2）

令和 6 年 11 月 12 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ノレイン酸塩
[申 請 者] 富士化学工業株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 14 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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

専門協議において、審査報告（1）「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告（1）「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- 安全性確保の観点から、静脈奇形の硬化療法は十分な知識と経験のある医師が実施することが必須である。他にも、本薬を用いた硬化療法が適正に実施されるための対策を策定することが非常に重要である。

申請者は、上記の専門委員の意見を基に医師主導治験の治験調整医師らに意見を聴取して得られた以下のような意見を踏まえて、本薬の適正使用のための方策について説明した。

- 静脈奇形に対する硬化療法について、治療中の流出路の評価や合併症の予防のためには一定の知識と基本的手技を有していることが必要であり、日本血管腫血管奇形学会内の硬化療法技術認定委員会、並びに日本形成外科学会、日本 IVR 学会及び日本静脈学会の 3 学会により構成される「EO (ethanolamine oleate) 硬化療法推進 CFT (cross-functional team)」で、適正使用指針を策定し、手技を重視した講習会で術者教育を行うことも可能と考える。

本薬の静脈奇形の硬化療法に係る効能追加後には、関連学会とも連携し、本薬による硬化療法を施術する医師に学会による術者教育があることを資材等により周知し、本剤の適正使用を推進する。

機構は、添付文書において、本薬は十分な知識と経験のある医師が使用する旨を注意喚起することに加え、資材等も用いて学会による術者教育を受けることを促し、適正使用を周知徹底することが重要と考える。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の効能・効果を以下のとおりとし、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・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

静脈奇形の硬化退縮

(下線部追加)

[効能・効果に関連する注意]

〈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〉

- 患者の選択にあたっては、経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。

〈静脈奇形の硬化退縮〉

- 患者の選択にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者で、かつ硬化療法の適応患者であることを十分に確認すること

(下線部追加)

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)「7.R.6 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・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ノレイン酸塩として 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ノレイン酸塩として、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ノレイン酸塩としての総注入量は 30 mL 以内とする。

3. 静脈奇形の硬化退縮

静脈奇形の硬化療法に用いる。

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、5%モノエタノールアミノレイン酸塩として、1 治療あたり 0.4 mL/kg 以内を静脈奇形病変内に注入する。

なお、1 治療あたり 5%モノエタノールアミノ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)

1.5 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した、本申請の承認後、通常の医薬品安全性監視活動の中で安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・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

静脈奇形の硬化退縮

(下線部追加)

[用法・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ノレイン酸塩として 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ノレイン酸塩として、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ノレイン酸塩としての総注入量は 30 mL 以内とする。

3. 静脈奇形の硬化退縮

静脈奇形の硬化療法に用いる。

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、5%モノエタノールアミノレイン酸塩として、1 治療あたり 0.4 mL/kg 以内を静脈奇形病変内に注入する。

なお、1 治療あたり 5%モノエタノールアミノ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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CR	Complete Response	完全奏効
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
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PR	Partial Response	部分奏効
VAS	Visual Analogue Scale	疼痛に関する視覚的評価尺度
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症 診療ガイドライン 2022」令和 2 年度－4 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班
本剤	—	オルダミン注射用 1 g
本薬	—	モノエタノールアミンオレイン酸塩