

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 静脈奇形に対するモノエタノールアミンオレイン酸塩を用いた硬化療法の有効性
および安全性を評価する医師主導治験

(英語) Investigator-initiated clinical trial for evaluation of efficacy and safety
of Ethanolamine Oleate in sclerotherapy for venous malformations

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 尾崎 峰

(英語) Mine Ozaki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 学校法人杏林学園杏林大学・医学部形成外科学・臨床教授

(英語) Department of Plastic Surgery Kyorin University Faculty of Medicine, Kyorin Gakuen School
Corporation, Clinical Professor

II 研究開発の概要

静脈奇形は胎生期の脈管形成の異常であり、疼痛、運動障害などの症状を伴う。推定患者数は国内で約2万人とされ、そのうち約半数は広範囲例や筋肉浸潤例などの切除困難例であり、治療法として主に硬化療法が選択されている。硬化療法は1989年にYakesらが静脈奇形に対して使用した報告を端に、その後世界的に広く行われるようになり、今では静脈奇形に対する硬化療法は標準的治療法のひとつとされ、前述の通り治療の第一選択となる症例も多い。しかし、現在、世界で静脈奇形に対して薬事承認された硬化剤は存在せず、各施設で使用される硬化剤はすべてオフラベルで使用されている。さらに静脈奇形に対する硬化療法という手技も保険収載されておらず、施術の際に保険制度上の制限が生じている。このような状況の本質的な原因は、静脈奇形が希少疾患であることと、これまで種々の硬化剤が静脈奇形に対して使用され報告されてきたが、薬事承認されるために必要なエビデンスレベルの高い研究が施行されてこなかったためと考えられる。

このような背景のもと、本研究では、食道静脈瘤および胃静脈瘤に対して既に薬事承認されている硬化剤であるモノエタノールアミノオレイン酸塩（商品名：オルダミン）が、静脈奇形に対しても有効で安全な薬剤であることを明示するための医師主導治験（多施設共同・第Ⅲ相・非盲検非対照試験）を実施し、同時に静脈奇形に対する硬化療法を手技として保険収載させるための活動も実施した。

（1）モノエタノールアミノオレイン酸塩の静脈奇形に対する適応拡大に向けた医師主導治験の実施

本治験は神戸大学臨床研究推進センターに治験調整事務局（以下、事務局）を設置し、データマネジメント、モニタリング、システム開発、統計解析、監査等の業務についてはCROとしてDOTワールド株式会社に外部委託した。

治験実施施設は杏林大学形成外科、神戸大学形成外科、大阪医科薬科大学放射線科、信州大学形成外科、東京大学形成外科、慶應義塾大学形成外科、順天堂大学浦安病院形成外科、国立成育医療研究センター形成外科の8施設とし、治験の実施に向けて令和2年4月から研究を開始した。

治験実施前の手続きとして、治験調整委員会と事務局を中心にIRB審査に必要な書類を整備し、まず令和2年7月に事務局のある神戸大学がIRB審査の承認を受け、PMDAに治験計画届を提出して受理された。その後順次、治験実施施設がIRB審査の承認を得て、令和3年1月から医師主導治験として症例登録を開始した。

予定した症例登録数は44例とし、その中で群分けを行い、病変形態から嚢胞性病変と弥漫性病変の2群に、さらに年齢をそれぞれ15歳以上と15歳未満に分けた計4群（嚢胞性15歳以上の群、嚢胞性15歳未満の群、弥漫性15歳以上の群、弥漫性15歳未満の群）とした。今回の治験における主要評価項目は、「硬化療法後3ヵ月時点の静脈奇形の体積のベースライン（投与前）からの縮小率20%以上の達成の有無」とし、重要な副次評価項目を「硬化療法後3ヵ月の標的病変に伴う症状（疼痛）のベースライン（投与前）からの改善度」とした。その他の副次評価項目は「硬化療法後3ヵ月の標的病変の縮小率（体積）」、「硬化療法後1ヵ月（4週間）の標的病変に伴う症状（疼痛）のベースライン（投与前）からの改善度」、「硬化療法後3ヵ月の生活の質（Quality of Life：QOL）（日常生活動作 {Activities of Daily Living: ADL} 含む）の改善度」とした。

医師主導治験を開始するにあたって問題となったのは、主要評価項目に該当する病変体積の算出方法が未確定であったことである。静脈奇形病変には嚢胞性病変および弥漫性病変が存在するが、弥漫性病変は散在性に存在するため、再現性のある画像解析が困難と考えられていた。そのため、本治験で組み入れる予定である弥漫性病変の画像解析方法の確立が急務であった。令和2年5月、6月に画像解析を担当する中央判定委員会を中心に画像解析担当の研究開発分担者とともに検討を重ね、治療中の造影所見を元に解析範囲を決定した上でMRIの画像解析を行うという方法が最も再現性が高い方法であると推測された。過去の症例を用いて、本法を試用することで、その再現性の高さが確認できたため、最終的に令和2年12月に弥漫性病変の病変体積の算出方法として本法を採用した。これにより、本治験の半数を占める弥漫性病変の画像解析が可能となり、適切な治験を開始する準備を整えることができた。

また、副次評価項目である疼痛や QOL の評価についても、当該分野の専門家らが中心となって本治験における疼痛評価表および QOL 評価票を作成し、評価方法を確立した。当初は『直近 24 時間の最大の痛み』の評価としていたが、疼痛には変動があることから、評価をより適正化するために治験開始後に『直近 1 週間での最大の痛み』を追加し、疼痛評価の精度を高めた。

治験開始後は 3, 4 か月に 1 回の頻度で全体班会議を実施し、必要に応じて治験責任医師を対象とした WEB 会議を行うなどして、治験調整委員会を中心に各施設の治験責任医師との連携を強化した。群別の症例登録になるため後半は症例登録に困難が生じると予想されたが、強い施設間連携を維持することにより順調に症例登録を進めることができた。令和 5 年 1 月に目標としていた群別の症例登録数をすべて達成し、4 月には全観察を終え、重篤な合併症もなく令和 5 年 10 月に治験終了届を PMDA に提出した。

観察終了後はただちにデータ解析結果をまとめ、令和 5 年 10 月末に治験総括報告書を完成させた。本治験の結果は、嚢胞性病変および瀰漫性病変ともに多くの症例で標的病変の体積の縮小が得られ、主要評価項目である「硬化療法後 3 ヶ月時点の静脈奇形の体積のベースライン（投与前）からの縮小率 20%以上の達成の有無」では 44 例中 26 例で達成することができた。また重要な副次評価項目である「硬化療法後 3 ヶ月の標的病変に伴う症状（疼痛）のベースライン（投与前）からの改善度」についても、多くの症例で改善が得られ、治験薬の有効性を明示することができた。また、安全性に関しては、有害事象はほぼ全例に発現したが、重症度が高度または中等度と判定された有害事象も観察期間終了までに回復または軽快していたことから、治験薬投与に伴う安全性を確認することができた。ただし、治験薬投与後にヘモグロビン尿（肉眼的血尿）が認められた場合は、速やかにハプトグロビンを投与する等の適切な処置を行うことが重要であると考えられた。

その後、治験結果のデータセットを製薬企業である富士化学工業に提供し、製薬企業が令和 6 年 2 月 14 日に薬事申請を行った。

（2）硬化療法（手術）の保険収載に向けた対応

治験の実施と並行して、硬化療法の手技の保険収載に向けた活動も行った。まず令和 4 年 1 月に外科系学会社会保険委員会連合（外保連）に対し、薬事承認のスケジュールに合わせて令和 8 年度診療報酬改定に向けた手続きの流れを確認した。令和 5 年度からは申請において主学会となる日本形成外科学会との交渉を開始し、申請に必要な臨床データの詳細について助言を受け、令和 5 年 12 月までに助言を元に治験実施医療機関に加えて市中病院や放射線科からも硬化療法の臨床データを収集した。その後、データを集積し、令和 6 年度より本格的に始まる保険収載に向けた申請の準備を開始した。なお、保険収載に向けて主学会である日本形成外科学会の他に、日本 IVR 学会および日本静脈学会を連名学会に選定し、令和 6 年度初頭に各学会から連名学会になることの承諾を得た。今後、静脈奇形に対する硬化療法の手技を標準化し、手順書を策定することを視野に、3 学会が協働して保険収載に向けて活動する予定である。

今回の治験の実施によって、エビデンスレベルの高い研究結果を明示できたことにより、静脈奇形に対する有用で安全な硬化剤としてモノエタノールアミンオレイン酸塩の薬事承認を獲得できることが近い将来想定される（令和 7 年 1 月頃）。これまで種々の硬化剤が静脈奇形に対して使用されてきたが、すべてオフラベルで使用されてきたため、使用に際して多くの制限が生じていた。今回の薬事承認により、使用できる硬化剤は本剤のみとなるが、多くの施設で適切な薬剤として使用することができるようになる。しかし、前述のように、現在、静脈奇形に対する硬化療法が手技として保険収載されていないため、治験薬が薬事承認されたとしてもすぐに本剤を使用した硬化療法を保険診療として施行することができない。手技の保険収載に向けた活動はすでに開始しており、今回の治験データを主に活用して、令和 6 年度中に外保連の手術委員会に静脈奇形に対する硬化療法を新規手技として申請する予定である。モノエタノールアミンオレイン酸塩の薬事承認が前提であれば、本手技が新規手技として保険収載される過程は比較的円滑に進むと想定されている。なお、これまで本剤の適応疾患は、食道静脈瘤、胃静脈瘤であり、成人のみを対象としていた。本治験結果により、静

脈奇形に対して使用される場合は、小児例に対しても使用することができるようになる。静脈奇形は小児例が比較的多い疾患であるため、小児例に対して使用できることは疾患の性質上重要であり、適応疾患の拡大のみならず対象年齢の拡大も、本研究結果の成果としては大きな意義を有している。

本研究により、モノエタノールアミノレイン酸塩が静脈奇形に対する硬化剤として薬事承認され、静脈奇形に対する硬化療法が新規手技として保険収載されることで、切除困難とされた多数の静脈奇形症例に対して、硬化療法を有効な治療法として全国のどの施設でも施行することが可能になる。これまで保険診療上の制限により、硬化療法を施行していた施設は国内でも少数であった。硬化療法が施行可能な施設が全国的に増加することで、患者の居住地域内での治療が可能となる。このことは医療の平等性という観点から社会的に大きな意義を有している。また、指定難病とされ切除困難な病変であった巨大静脈奇形や静脈奇形病変を伴うクリップルトレノニーウェーバー症候群は、これまで硬化療法が主な積極的な治療法であった。しかし、社会的に当該疾患が認可されても、保険診療として硬化療法を施行することができなかった。静脈奇形に対する硬化療法が保険診療で施行できるようになれば、この大きな社会矛盾を解消することができる。

さらに本研究の研究成果を主に論文という形で公開することで、静脈奇形に対する硬化療法の推奨度を世界的に向上させることが可能となり、他国においても本研究が硬化剤の薬事承認を得る際の礎の研究のひとつになると考えられる。

II Outline of Research and Development

Venous malformation is an abnormality in the formation of vascular vessels during the embryonic period and is accompanied by symptoms such as pain and movement disorders. The number of patients is estimated to be about 20,000 in Japan, about half of whom have lesions difficult to resect, such as extensive cases or cases with muscle involvement. Sclerotherapy is now considered one of the standard treatments for venous malformations, and for many of the previously mentioned cases that are difficult to resect, sclerotherapy is often the first choice of treatment. However, there is currently no sclerosing agent approved pharmaceutically for venous malformations internationally, and all sclerosing agents used at various institutions are used off-label. Furthermore, the procedure of sclerotherapy for venous malformations is not covered by insurance. The essential reasons for this situation are thought to be that venous malformations are a rare disease and that, although various sclerosing agents have been used and reported for venous malformations in the past, studies with a high level of evidence to obtain regulatory approval have not been conducted.

This study was conducted as an investigator-initiated clinical trial (multicenter, phase III, open-label, uncontrolled) to clearly demonstrate that ethanolamine oleate, a sclerosing agent which has already obtained pharmaceutical approval for esophageal and gastric varices, is an effective and safe agent for the treatment of venous malformation. At the same time, activities were conducted to have sclerotherapy for venous malformations covered by insurance as a surgical procedure.

The following describes the details of this study.

(1) Investigator-initiated clinical trials to expand clinical application of ethanolamine oleate for venous malformations

At the start of the clinical trial, a Clinical Trial Coordinating Secretariat was set up at the Kobe University Center for Clinical Research Promotion. In addition, DOT World Inc. was selected for data management, monitoring, auditing, etc., which was necessary for conducting the clinical trial.

We have selected the following eight facilities for conducting the clinical trial: Kyorin University, Kobe University, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Shinshu University, the University of Tokyo, Keio University, Juntendo University Urayasu Hospital, and the National Center for Child Health and Development.

In July 2020, Kobe University received approval for IRB review and submitted a clinical trial plan to PMDA, which was accepted. The investigational facilities then sequentially obtained IRB approval and began enrolling patients in January 2021.

The planned number of enrolled cases is 44, divided into four groups based on lesion morphology (cystic lesions and diffuse lesions) and age (15 years and older, and under 15 years). The primary endpoint of the study was "whether or not the volume of venous malformations at 3 months after sclerotherapy had decreased by at least 20% from baseline (pre-treatment)," and the important secondary endpoint was "improvement in symptoms (pain) associated with the target lesion at 3 months after sclerotherapy."

After the start of the clinical trial, a general group meeting was held once every three or four months, and web meetings were held for investigators as necessary. In January 2023, we achieved our target of enrolling all patients in each group, completed all observations in April 2023, and submitted a notification of the completion of the clinical trial to PMDA in October 2023 without any serious complications.

The results of data analysis were compiled immediately after the completion of observation, and a clinical trial summary report was completed at the end of October 2023. The results of this study clearly demonstrated the efficacy of the investigational drug in the primary endpoint and important secondary endpoints, as the target lesion volume was reduced and pain was improved in many patients. The safety of the investigational drug was also confirmed by the early improvement of adverse events, although they occurred at a high rate.

The data set from the clinical trial was then provided to the pharmaceutical company Fuji Chemical Industry, which filed an application for pharmaceutical approval on February 14, 2024.

(2) Actions to be taken for insurance coverage of sclerotherapy (surgery)

In parallel with the implementation of the clinical trial, activities were also undertaken to have the sclerotherapy procedure included in the insurance coverage. First, in FY2022, we confirmed the procedural flow for the 2026 revision of medical fees with the Federation of Social Insurance Committees of Surgical Associations (Gaihoren), in accordance with the schedule for pharmaceutical approval. In FY2023, we began negotiations with the Japanese Society of Plastic and Reconstructive Surgery, which will be the main academic society in the application process, and received advice on the details of the data required for the application. We collected additional sclerotherapy treatment data from city hospitals, radiology departments and the investigational medical institutions. The data was then accumulated, and preparation for the application for insurance coverage was initiated in FY2024.

The results of this clinical trial, which clearly demonstrated a high level of evidence, are expected to lead to pharmaceutical approval of ethanolamine oleate as an effective and safe sclerosing agent for venous malformations in the near future (around January 2025). However, as mentioned above, the procedure requires coverage by insurance in addition to the agent in order to perform sclerotherapy for venous malformations. Activities to have the procedure covered by insurance have already begun, and an application to approve sclerotherapy as a new procedure for venous malformations is scheduled to be submitted to the 'Gaihoren' in FY2024, mainly based on the data from the current clinical trial. Assuming that ethanolamine oleate is approved pharmaceutically, it is expected that this procedure will be covered by insurance as a new procedure in the near future.

The approval of ethanolamine oleate as a sclerosing agent for venous malformations and the inclusion of sclerotherapy for venous malformations as a new procedure on the insurance list will make it possible for sclerotherapy to be used as an effective treatment method at all facilities nationwide, whereas until now only a few facilities in Japan were able to perform it. The fact that patients will be able to receive sclerotherapy treatment locally is a great benefit and social significant from the perspective of equality in medical care.

Furthermore, by publishing the results of this study, mainly in the form of articles, this study will be one of the cornerstone studies in obtaining regulatory approval of sclerosing agents worldwide.