

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本消化器内視鏡学会)	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (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 ウルトラフルイド
	会社名	ゲルベ・ジャパン株式会社 東京都千代田区麴町 4-5-10
	国内関連学会	日本消化器病学会 日本肝臓学会 (選定理由) 共通した患者さんを対象としている
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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.
	備考 (該当する場合はチェックする。)	なし (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェック)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) (上記の基準に該当すると考えた根拠) 胃静脈瘤出血では致死率が高いことが知られている Sheila Sherlock and James Dooley. Disease of the liver and biliary system. 第 11 版 170 ページ (2002 年発行) 50% will die of the first hemorrhage.</p>	

<p>し、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 学会発表論文、特にエビデンスレベルの高い比較研究における他の治療との優位性 ● 日本人を対象にしたコホート研究 (2010 公表) ● 教科書への記載 ● 各国ガイドラインへの記載
<p>備考</p>	<p>なし</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>										
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>										
<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)									
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>ETHIODOL (Savage Laboratories)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>Hysterosalpingography and lymphography</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>8ml まで</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	米国	販売名 (企業名)	ETHIODOL (Savage Laboratories)	効能・効果	Hysterosalpingography and lymphography	用法・用量	8ml まで	備考			
米国		販売名 (企業名)	ETHIODOL (Savage Laboratories)								
		効能・効果	Hysterosalpingography and lymphography								
		用法・用量	8ml まで								
	備考										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Lipiodol ultra fluid (Guerbet BP)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>放射線下における造影検査用</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>体重に合わせて使用</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>血管内への使用は禁止されていない</td> </tr> </table>	英国	販売名 (企業名)	Lipiodol ultra fluid (Guerbet BP)	効能・効果	放射線下における造影検査用	用法・用量	体重に合わせて使用	備考	血管内への使用は禁止されていない		
英国		販売名 (企業名)	Lipiodol ultra fluid (Guerbet BP)								
		効能・効果	放射線下における造影検査用								
		用法・用量	体重に合わせて使用								
	備考	血管内への使用は禁止されていない									
<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Lipiodol Ultra-Fluid (Guerbet GmbH)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>リンパ管造影</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>最大 20ml</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	独国	販売名 (企業名)	Lipiodol Ultra-Fluid (Guerbet GmbH)	効能・効果	リンパ管造影	用法・用量	最大 20ml	備考			
独国		販売名 (企業名)	Lipiodol Ultra-Fluid (Guerbet GmbH)								
		効能・効果	リンパ管造影								
		用法・用量	最大 20ml								
	備考										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Lipiodol ultra-fluide (Guerbet)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>放射線での治療 (塞栓)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>20% から 80% に混合し、最大 15ml</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>動脈で使用</td> </tr> </table>	仏国	販売名 (企業名)	Lipiodol ultra-fluide (Guerbet)	効能・効果	放射線での治療 (塞栓)	用法・用量	20% から 80% に混合し、最大 15ml	備考	動脈で使用		
仏国		販売名 (企業名)	Lipiodol ultra-fluide (Guerbet)								
		効能・効果	放射線での治療 (塞栓)								
		用法・用量	20% から 80% に混合し、最大 15ml								
	備考	動脈で使用									
<table border="1"> <tr> <td>加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Lipiodol ultra-fluide (Guerbet Laboratoire)</td> </tr> </table>	加国	販売名 (企業名)	Lipiodol ultra-fluide (Guerbet Laboratoire)								
加国	販売名 (企業名)	Lipiodol ultra-fluide (Guerbet Laboratoire)									

		効能・効果	リンパ管造影など	
		用法・用量	12ml まで	
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	Lipiodol Ultra-fluid (Guerbet)	
		効能・効果	リンパ管造影など	
		用法・用量	15ml まで	
		備考		
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国・英国・独国・仏国・加国・豪国 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名	ASGE Guideline: the Role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated 2005	
		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）	記載なし	
		ガイドラインの根拠論文	Greenwald BD, et al.: N-2-butyl-cyanoacrylate for bleeding gastric varices; a United States pilot study and cost analysis. Am J Gastroenterol 2003; 98:1982-88	
		備考	FDA 認可なし	
	英国	ガイドライ ン名	Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut 2000;46(SupplIII): iii1-iii15	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Box.5 Gastro-oesophageal varices: Initial therapy; injection sclerotherapy with either sclerosants, buthyl-cyanoacrylate, or thrombin.(Recommendation grade B II)	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし ただし、ガイドラインの根拠とした Oho の論文はヒストアクリル対リピオドールは、1 対 1 で、最大一回につき 3.0ml です。	
	ガイドラインの根拠論文	Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate vs. butyl		

			cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. <i>Endoscopy</i> 1995; 27 : 349-54.
		備考	後述の BavinoIVに準じてヨーロッパは統一
独国	ガイドライ ン名		Evolving consensus in portal hypertension; Report of the Bavino IV J Hepatol 43(2005);167-176
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		Endoscopic therapy with tissue adhesive (e.g. N-butyl-cyanoacrylate) is recommended for acute gastric variceal bleeding. 171 ページ 13 行目
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		Seewald S, Ang TL, Imazu H, <i>et al</i> : A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2008; 68 (3): 447-454 ヒストアクリル 0.5ml をリピオドール 0.8ml に混和し、一回 1ml、総計最大 13ml とする。
	ガイドライン の根拠論文		Sarin SK, et al.:Prevalence, classification and natural history of gastric varices; long-term follow-up study in 568 patients with portal hypertension. <i>Hepatology</i> 1992; 16:1343-1349
	備考		
仏国	ガイドライ ン名		Evolving consensus in portal hypertension; Report of the Bavino IV J Hepatol 43(2005);167-176
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		Endoscopic therapy with tissue adhesive (e.g. N-butyl-cyanoacrylate) is recommended for acute gastric variceal bleeding. 171 ページ 13 行目
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		記載なし
	ガイドライン の根拠論文		Sarin SK, et al.:Prevalence, classification and natural history of gastric varices; long-term follow-up study in 568 patients with portal hypertension. <i>Hepatology</i> 1992; 16:1343-1349
	備考		
加国	ガイドライ ン名		Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and PL Beck is an Alberta Heritage

			Foundation for Medical Research (AHFMR) Scholar.
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Our study indicates that this modality is safe and highly effective for the treatment of actively bleeding gastric varices or varices that have recently bled</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>NBCA was mixed with lipiodol in a 1:1 mixture by drawing up 0.5 mL of each component into the same 3 mL syringe. A varix was selected and injected with 1 mL to 2 mL of the glue mixture. If 2 mL was injected, the needle was left in the varix while the assistant attached a second syringe with a prepared glue mixture to the injection system. The needle was then flushed with 1 mL to 2 mL of lipiodol as the needle was withdrawn from the varix.</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>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 Gastroenteol 2008; 22(11);931-936</p>
		<p>備考</p>	
	豪州	<p>ガイドライン名</p>	<p>Asian pacific association for study of liver recommendations</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>Box 7 7.4 In patients with acute bleeding from gastric varices, endoscopic variceal obturation using tissue adhesives is the treatment of choice.</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>記載なし ガイドライン根拠の論文では、1対1の混合比でリピオドールとヒストアクリル調剤。を一回1ml、合計3回穿刺する。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Sarin K, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding; Asian pacific association for study of</p>

		liver recommendations. Hepatol Int 2011, 5(2): 607-24
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

検索方法①

Pubmedにより2011年7月まで Gastric varices AND tissue adhesive で検索 291件のうち、比較試験をしているものを抜粋

検索方法②

最も新しいreviewとして、Sarin K, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding; Asian pacific association for study of liver recommendations. Hepatol Int 2011, 5(2): 607-24 より抜粋

検索方法③

胃静脈瘤の最新総説より日本人文献を抜粋 (Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jul 1;24(1):1-17. Review.)

<海外における臨床試験等>

検索方法①

1) Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. Gut. 2010 Jun;59(6):729-35. PubMed PMID: 20551457.

2) Hou MC, Lin HC, Lee HS, Liao WC, Lee FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic cyanoacrylate injection for acute gastric variceal bleeding: 0.5 mL versus 1.0 mL. Gastrointest Endosc. 2009 Oct;70(4):668-75. Epub 2009 Jun 25. PubMed PMID: 19559427.

3) Procaccini NJ, Al-Osaimi AM, Northup P, Argo C, Caldwell SH. Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. Gastrointest Endosc. 2009 Nov;70(5):881-7. Epub 2009 Jun 25. PubMed PMID: 19559425.

4) Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Pan HB. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. Endoscopy. 2007 Aug;39(8):679-85. PubMed PMID: 17661241.

5) Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2688-93. PubMed PMID: 14687818.

6) Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002 Apr;97(4):1010-5. PubMed PMID: 12003381.

検索方法②

1) Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology*. 2004;126:1175-1189. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.058.

2) Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1010-1015. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05622.x.

3) Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001;33:1060-1064. doi: 10.1053/jhep.2001.24116.

4) Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, 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. doi: 10.1002/hep.21145.

5) Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007;39:679-685. doi: 10.1055/s-2007-966591.

<日本における臨床試験等>

検索方法①

1) Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Katsube A, Kajiwara T. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Mar;14(3):245-50. PubMed PMID: 10197494.

検索方法②

1) Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, et al. Long-term results of endoscopic histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 2002; **131**: S176-81.

2) Iwase H, Maeda O, Shimada M, et al. Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 585-92.

3) Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate vs. butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 1995; **27**: 349–54.

4) Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, *et al.* Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; **14**: 245–50.

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

1) Sarin K, *et al.* Diagnosis and management of acute variceal bleeding; Asian pacific association for study of liver recommendations. *Hepatol Int* 2011, 5(2): 607-24

2) Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology*. 2004;126:1175–1189. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.058.

3) Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 1;24(1):1-17. Review. PubMed PMID: 16803599.

(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>

Hepatobiliary Diseases: Blackwell, 2001 283 ページに記載

Clinical Gastrointestinal Endoscopy: Elsevier Saunders, 2005 176-177 ページに記載

Harrison's Principle of internal medicine 2005 1864 ページには TIPS やシャント手術を考慮するが、胃静脈瘤出血は難問の治療であると記載

<日本における教科書等>

1) 今日の消化器疾患治療指針 第3版 医学書院 幕内正敏・菅野健太郎・工藤正俊編集

312 ページ 金子順一・國土典宏執筆

2) 新臨床内科学 第9版 医学書院 高久文麿・尾形悦郎・黒川清・矢崎義雄監修 413 ページ 食道静脈瘤・胃静脈瘤 村島直哉執筆

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ASGE(アメリカ消化器内視鏡学会)ガイドライン 2005 Current variceal bleeding from gastric varices: Attempt endoscopic therapy using cyanoacrylate compounds, sclerotherapy, or EVL with or without detachable snares *Gastrointest Endosc* 62(5); 653, 2005

2) UK ガイドライン Guidelines on the management of variceal

haemorrhage in cirrhotic patients. Box.5 Gastro-oesophageal varices: Initial therapy; injection sclerotherapy with either sclerosants, butyl-cyanoacrylate, or thrombin.(Recommendation grade BII) Gut 2000;46(SupplIII): iii1-iii15

3) Revising consensus in portal hypertension. Report of the Bavino V J Hepatol in press 2011/07/29

4) Evolving consensus in portal hypertension; Report of the Bavino IV J Hepatol 43(2005);167-176

急性胃静脈瘤出血は組織接着剤による内視鏡治療が薦められる (推奨度 A、エビデンス 1b)

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本消化器内視鏡学会ガイドライン第2版 2002 : 204-224

2) 日本消化器病学会肝硬変診療ガイドライン 2010

CQ 3-15 胃静脈瘤破裂に対して cyanoacrylate 系薬剤は有効か? レベルII、グレードAで推奨される

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

2010年集計された日本のコホート研究論文

村島直哉、渡辺勲史、太田正之ほか 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 日本門脈圧亢進症学会誌 2010.16 : 88-10

用量に関する日本での研究

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): 1531-1543

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 出血性胃静脈瘤の内視鏡止血

<要望用法・用量について>

緊急かつ救命治療として、リピオドールとの混合比率をヒストアクリルで60%以上とした上で、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。

<臨床的位置づけについて>

食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法と同じ

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<その他>

1) 日本消化器内視鏡学会
東京都千代田区神田小川町 3-22 タイメイビル 2 階
TEL 03-3291-4111
Fax 03-3291-5568