

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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (学会名: 日本 IVR 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	日本消化器内視鏡学会 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。)	出血性胃静脈瘤に対する経カテーテル血管塞栓術。
	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	なし
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" 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)	

<p>準」への 該当性 (該当するものに チェックし、該当 すると考えた根拠 について 記載する。)</p>	<p>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>2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</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"> ● 学会発表論文における本治療の有用性 ● 教科書への記載
<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 checked="" type="checkbox"/>仏国、<input type="checkbox"/>加国、<input type="checkbox"/>豪州 〔欧米等6か国での承認内容〕</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>ETHIODOL (Savage Laboratories)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>子宮卵管造影、リンパ管造影</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>最大8ml</p>
		<p>備考</p>	<p>なし</p>
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Lipiodol ultra fluid (Guerbet BP)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>放射線下における造影検査用</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>体重に合わせて使用</p>
		<p>備考</p>	<p>血管内への使用は禁止されていない</p>
	<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Lipiodol Ultra-Fluid (Guerbet GmbH)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>リンパ管造影</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>最大 20ml</p>
		<p>備考</p>	<p>なし</p>
	<p>仏国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Lipiodol ultra-fluide (Guerbet)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p><u>放射線下での治療 (血管塞栓術)</u></p>
		<p>用法・用量</p>	<p><u>血管塞栓術：本剤を外科用接着剤と 20～80%に混合し、最大 15ml 投与する。</u></p>
		<p>備考</p>	<p>なし</p>

	加国	販売名（企業名）	Lipiodol ultra-fluide (Guerbet Laboratoire)
		効能・効果	リンパ管造影、子宮卵管造影、唾液腺造影、瘻孔造影
		用法・用量	12ml まで
		備考	なし
	豪国	販売名（企業名）	Lipiodol Ultra-fluid (Guerbet)
		効能・効果	子宮卵管造影、リンパ管造影など
		用法・用量	15ml まで、小児は 0.25ml/kg
		備考	なし
欧米等 6 か国での標準的使用状況（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み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<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		
	〔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に下線）	
	米国	ガイドライン名	
		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	
	英国	ガイドライン名	
		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	
	独国	ガイドライン名	
		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	
	仏国	ガイドライン名	
		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	
	加国	ガイドライ	

		ン名	
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		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	

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>

Pubmedにより、以下の検索式を用いて2011年7月までの文献を検索した。

① "Enbucrilate"[Mesh] AND ("Embolization, Therapeutic"[Mesh] OR "Iodized Oil"[Mesh])による361件に、② "N-butyl cyanoacrylate" AND

“embolization”によるハンドサーチ 78 件と③”transhepatic” AND “enbucrilate”（内視鏡治療除く）による 7 件、を加えた 446 件より下に抜粋。

<海外における臨床試験等>

- 1) Turner WW Jr, Ellman BA. Transhepatic embolization in patients with acute variceal hemorrhage. *Am J Surg.* 1981 Dec;142(6):731-4. PMID: 6976126
- 2) Bengmark S, Börjesson B, Hoevels J, Joelsson B, Lunderquist A, Owman T. Obliteration of esophageal varices by PTP: a follow-up of 43 patients. *Ann Surg.* 1979 Oct;190(4):549-54. PMID: 384946
- 3) Freeny PC, Kidd R. Forums in gastrointestinal roentgenology: transhepatic portal venography and selective obliteration of gastroesophageal varices using isobutyl 2-cyanoacrylate (bucrylate). *Dig Dis Sci.* 1979 Apr;24(4):321-30. PMID: 88316
- 4) Lunderquist A, Börjesson B, Owman T, Bengmark S. Isobutyl 2-cyanoacrylate (bucrylate) in obliteration of gastric coronary vein and esophageal varices. *AJR Am J Roentgenol.* 1978 Jan;130(1):1-6. PMID: 413393
- 5) Hyo Sung Kwak, MD Young Min Han, MD: Percutaneous Transportal Sclerotherapy with N-Butyl-2-Cyanoacrylate for Gastric Varices: Technique and Clinical Efficacy . *Korean J Radiol* 2008;9:526-533. Pubmed PMID: 19039269
- 6) Zhu KS, Meng XC, Qian JS, Pang PF, Guan SH, Li ZR, Huang MS, Jiang ZB, He KK, Shan H. Transportal variceal sclerotherapy with n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric fundal varices. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2008 Oct;16(10):776-80. PMID: 18983777

<日本における臨床試験等>

- 1) Taniai N, Yoshida H, Mamada Y, Tajiri T: The treatment of gastric fundal varices--endoscopic therapy versus interventional radiology. *Hepatogastroenterology.* 2005 May-Jun;52(63):949-53. PMID: 15966239
- 2) Akahoshi T, Tanoue K, Tomikawa M, Hashizume M, Sugimachi K. Rupture of jejunal varices treated by percutaneous transhepatic obliteration and endoscopic injection sclerotherapy with n-butyl-2-cyanoacrylate. *Endoscopy.* 2001 Nov;33(11):998. PMID: 11668411

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

- 1) Ferral H: Balloon-occluded retrograde transvenous occlusion. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2008 Dec;11(4):225-9. PMID: 19527849

2) Kiyosue H, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Hori Y, Okino Y: Transcatheter obliteration of gastric varices: Part 2. Strategy and techniques based on hemodynamic features. Radiographics. 2003 Jul-Aug;23(4):921-37. PMID: 12853666

(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>

- 1) Harrison's Principle of internal medicine, 2005 : 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 (1864 頁)
- 2) Interventional radiology. Third edition: Wilfrido R, 1997 : 食道静脈瘤の経カテーテル塞栓物質の第一選択として記載 (213 頁)。

<日本における教科書等>

血管カテーテル術による治療 第1版 秀潤社 山田龍作編: 食道静脈瘤の塞栓物質として記載 (309 頁)。

(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> なし

<日本におけるガイドライン等> なし(日本 IVR 学会で 2011 年現在作成中)

(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

選択的静脈カテーテル法を用いた cyanoacrylate-リピオドール混合液による胃静脈瘤血管塞栓術に関する臨床治療成績が知られている。

- 1) Kiyosue H, Matsumoto S, Yamada Y, Hori Y, Okino Y, Okahara M, Mori H. Transportal intravariceal sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric varices. J Vasc Interv Radiol. 2004 May;15(5):505-9. PMID: 15126663
- 2) Tajiri T, Onda M, Taniai N, Yoshida H, Mamada Y: A comparison of combination endoscopic therapy and interventional radiology with esophageal transection for the treatment of esophageal varices. Hepatogastroenterology. 2002 Nov-Dec;49(48):1552-4. PMID: 12397733

(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>

出血性胃静脈瘤に対する経カテーテル血管塞栓術

<要望用法・用量について>

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、選択的静脈カテーテル法を用いて出血部位に投与する。

<臨床的位置づけについて>

病態に関しては、食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法と同じ。また治療技術に関しては、動脈性出血に対する血管塞栓術と同じ。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 当該治療に関する国内多施設有効性評価試験
- 2) 当該治療に関する全国調査研究

5. 備考