

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-28
	成分名 (一般名)	イオヘキソール
	販売名	オムニパーク <sup>®</sup> 300 注 20 mL、同注 50 mL、同注 100 mL (尿路・血管用) *バイアル製剤
	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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	子宮卵管造影
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	15 mL～25 mL を子宮卵管内に投与
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

るものに  
チェック  
し、分類し  
た根拠に  
ついて記  
載する。)

(上記に分類した根拠)

<要望書の記載内容>

「適応疾病の重篤性」

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(上記に分類した根拠)

不妊症

<企業の見解（適応疾病の重篤性について分類した根拠）>

子宮卵管造影は、造影剤を経腔的に子宮腔内に注入し、子宮、卵管から骨盤腔内へ拡散する造影剤をレントゲン撮影して子宮や卵管の形態及び機能、並びに骨盤腔内の器質的疾患の有無を診断する検査である。また、不妊症の一次的スクリーニングとして重要な検査と位置付けられている。

本要望に係る学会見解では、上記のように、要望疾病の重篤性は「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」と分類されている。これに対し、企業は、本要望の「効能・効果」が上記のように検査であることを踏まえた場合、疾病の重篤性の分類は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」、及び「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」のいずれにも該当せず、「エ 上記の基準に該当しない」に分類されると考える。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米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

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

<要望書の記載内容>

「医療上の有用性」

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記に分類した根拠)

子宮卵管造影に用いる造影剤には、水溶性造影剤と油性造影剤の2種類がある。油性造影剤は吸収が遅く、卵管内に長期残留することにより不妊原因となり得る。一方、水溶性造影剤は油性造影剤に

比べて吸収が早く、多くの施設で採用されている。わが国では、現在、非イオン性水溶性造影剤としてイオトロラン（イソビスト<sup>®</sup>注 300）が発売されている。一方、イオヘキソール（オムニパーク<sup>®</sup>300注）は、アメリカ・ドイツにおいて非イオン性水溶性造影剤として子宮卵管造影に標準的に用いられ、同じくその有用性を期待できる。ただ、オムニパーク<sup>®</sup>300注はイソビスト<sup>®</sup>注 300に比較して腹膜刺激症状がやや多い可能性がある。臨床的な薬剤選択の可能が広がるものの、現時点では緊急性はない。

#### <企業の見解（医療上の有用性について分類した根拠）>

国内では、水溶性造影剤としてイオトロラン（イソビスト<sup>®</sup>注 300<sub>企業-1)</sub>）、油性造影剤としてヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（リピオドール<sup>®</sup>480注 10 mL<sub>企業-2)</sub>）が要望効能・効果（子宮卵管造影）の承認を有しており、医療現場で広く使用されている。イオヘキソールは、非イオン性の水溶性造影剤であり、米国<sub>企業-3)</sub>、英国<sub>企業-4)</sub>、独国<sub>企業-5)</sub>、豪州<sub>企業-6)</sub>では子宮卵管造影について承認されている。X線造影剤の造影効果は、X線造影剤の主成分の構成元素であるヨウ素に基づくものであり、イオヘキソールとイオトロランは同程度の造影効果が期待でき、ともに高い安全性を有していると考えられるため、イオヘキソールは子宮卵管造影に有用であると考えられる。しかし、イオヘキソールの粘稠度はイオトロランよりも低く、卵管における滞留性はイオトロランの方が優れている可能性があるため、イオヘキソールの造影効果はイオトロランを上回るものではないと考えられる。また、イオヘキソールはイオトロランよりも浸透圧が高いことから、疼痛等の腹膜刺激症状がイオトロランよりも多い可能性がある。

イオトロランは2007年に微量の鉍油が製剤に混入したため自主回収され、供給が停止されたことにより市場で欠品状態が続いた時期があったが、2011年8月より供給が再開され、現在は安定供給されている。

以上より、イオヘキソールは、欧米での承認・使用状況とその造影効果から、国内における有用性が期待できると考える。一方、造影効果及び安全性ともにイオトロランを上回るものではないと考えられ、また、国内では水溶性造影剤としてイオトロランが広く標準的に使用され、現在は安定供給されていることから、現時点でイオヘキソールの開発に緊急性はないと判断する。したがって、本要望に係る学会見解では、上記のように、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」と分類されている

	のに対し、企業は、「エ 上記の基準に該当しない」に分類されると考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	■米国    ■英国    ■独国    □仏国    □加国    ■豪州	
	[欧米等 6 各国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米 国	販売名(企業名)    OMNIPAQUE 240, OMNIPAQUE 300 (GE Healthcare Inc.)
		効能・効果    成人：子宮卵管造影
		用法・用量 <u>子宮卵管造影</u> 成人女性生殖器の内部構造(卵巣、卵管、子宮、膣)のX線撮影には、240 mgI/mL 濃度のオムニパーク 240 又は 300 mgI/mL 濃度のオムニパーク 300 を使用する。 <u>子宮卵管造影は、不妊症及びその他の婦人科系異常状態の治療において、診断的・治療的手段(modality)として利用される。</u> <u>オムニパーク 240 及びオムニパーク 300 の推奨用量は 15~20 mL であるが、個人の体格及び/又は疾患の状態に応じて変更しても良い。</u>
		備考
	英 国	販売名(企業名)    OMNIPAQUE™240 mgI/ml, OMNIPAQUE™300 mgI/ml (GE Healthcare Inc.)
		効能・効果 <u>子宮卵管造影</u>

	用法・用量	<p>用量は、使用する検査方法や手技に応じて決定される。通常、現在使用されている他のヨウ素 X 線造影剤に関しては、同一のヨウ素濃度と用量が使用されている。他の造影剤に関しては、投与の前後で十分な水分補給を行うほうが良い。</p> <p>静脈内、動脈内、髄腔内、及び体腔内に使用するに際し、以下の用量ガイドを参考にすること。</p> <p>体腔内に使用時のガイドライン</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>濃度</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">子宮卵管造影</td> <td>240 mgI/mL</td> <td>15-50 mL</td> </tr> <tr> <td>or 300 mgI/mL</td> <td>15-25 mL</td> </tr> </tbody> </table>	効能・効果	濃度	用量	子宮卵管造影	240 mgI/mL	15-50 mL	or 300 mgI/mL	15-25 mL
効能・効果	濃度	用量								
子宮卵管造影	240 mgI/mL	15-50 mL								
	or 300 mgI/mL	15-25 mL								
	備考									
独 国	販売名(企業名)	ACCUPAQUE™ 240, ACCUPAQUE™ 300, ACCUPAQUE™ 350 (GE Healthcare Inc.)								
	効能・効果	子宮卵管造影								
	用法・用量	<p>ACCUPAQUE™ 240 : 動脈内、静脈内、体腔内又はクモ膜下投与</p> <p>ACCUPAQUE™ 300、ACCUPAQUE™ 350 : 動脈内、静脈内、又は体腔内及び経口投与</p> <p>体腔内</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>結合型ヨード濃度 [mg/mL]</th> <th>用量 [mL]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体腔 子宮卵管撮影</td> <td>240/300/350</td> <td>5-20</td> </tr> </tbody> </table>	効能・効果	結合型ヨード濃度 [mg/mL]	用量 [mL]	体腔 子宮卵管撮影	240/300/350	5-20		
	効能・効果	結合型ヨード濃度 [mg/mL]	用量 [mL]							
体腔 子宮卵管撮影	240/300/350	5-20								
備考										
仏 国	販売名(企業名)	本適応承認なし								
	効能・効果									
	用法・用量									
	備考									
加 国	販売名(企業名)	本適応承認なし								
	効能・効果									
	用法・用量									

	備考												
豪 国	販売名(企業名)	OMNIPAQUE™240 mgI/ml, OMNIPAQUE™300 mgI/ml (GE Healthcare Inc.)											
	効能・効果	<u>子宮卵管造影</u>											
	用法・用量	体腔内、経口での使用推奨用量											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>用量</th> <th>濃度</th> <th>投与経路</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>子宮卵管造影</u></td> <td><u>15-20 mL*</u></td> <td><u>240 mgI/mL</u></td> <td>腹腔内</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td><u>15-20 mL*</u></td> <td><u>300 mgI/mL</u></td> <td><u>子宮内</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 投与量は、個人の体格及び/又は疾患の状態に応じて変更しても良い</p>	効能・効果	用量	濃度	投与経路	<u>子宮卵管造影</u>	<u>15-20 mL*</u>	<u>240 mgI/mL</u>	腹腔内	成人	<u>15-20 mL*</u>	<u>300 mgI/mL</u>
効能・効果	用量	濃度	投与経路										
<u>子宮卵管造影</u>	<u>15-20 mL*</u>	<u>240 mgI/mL</u>	腹腔内										
成人	<u>15-20 mL*</u>	<u>300 mgI/mL</u>	<u>子宮内</u>										
備考													

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を下線)	
	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>

イオヘキソールの臨床試験に関する公表論文を、文献データベース PubMed、文献データベース医中誌 web を用いて調査した。検索用語として「子宮卵管造影」又は「卵管造影」を含む情報を検索した。

PubMed 検索式: (iohexol OR omnipaque) AND (hysterosalpingography OR salpingography) AND "humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp]

医中誌 web 検索式: (Iohexol/TH or iohexol/AL or イオヘキソール/AL or omnipaque/AL or オムニパーク/AL) and (子宮卵管造影/TH or 子宮卵管造影/AL or 卵管造影/AL or hysterosalpingography/AL or salpingography/AL)

検索日：2012年1月30日

PubMed で臨床試験論文は2試験が該当し、いずれも無作為化比較試験であった。医中誌 web では該当する文献はなかった。無作為化比較試験2試験の概略を以下に示す。



<海外における臨床試験等>

1) 子宮卵管造影検査の診断精度と合併症について水溶性造影剤と油性造影剤を比較した無作為化プロスペクティブ試験<sup>企業-7)</sup>

1985年から1988年に不妊又は反復流産で子宮卵管造影を受けた417名の外来患者を対象に、子宮卵管造影イメージの診断品質、及び水溶性造影剤と油性造影剤の副作用と合併症を比較することを目的に、前向き無作為化試験を実施した。水溶性造影剤のジアトリゾ酸メグルミン 306 mgI/mLに104名、イオキサグル酸 320 mgI/mLに105名、イオヘキソール 350 mgI/mLに105名、油性造影剤のヨード化ケシ油 480 mgI/mLに103名が無作為に割り付けられた。

子宮卵管造影中の疼痛の発現率は造影剤間に差は認められなかった。他の3剤と比較して、ヨード化ケシ油を投与した患者は、子宮卵管造影後の下腹部痛と性器出血の発現率が統計学的に有意に低かった。水溶性造影剤と比較して、ヨード化ケシ油を投与した患者は、骨盤感染症又は炎症の発現率が統計学的に有意に低かった。

すべての造影剤は、卵管、腹膜流出と腹腔内分布に関して十分な診断画像品質を示した。ヨード化ケシ油と比較して、水溶性造影剤を投与した患者は、子宮腔と卵管膨大部の腔粘膜皺の描出が統計学的に有意に優れ (Table 6)、高い受胎率に関連していた。したがって、水溶性造影剤は子宮卵管造影に適しているものと考えられる。

**Table 6**  
**Image Quality in Different Regions of Interest**

Region/ Grade	Contrast Medium			
	Diatrizoate (104 patients)	Ioxaglate (105 patients)	Iohexol (105 patients)	Ethiodized Poppy-seed Oil (103 patients)
<b>Uterus*</b>				
1-2	4	6	10	35
3	30	34	33	31
4-5	70	65	62	37
<b>Tubes†</b>				
1-2	2	2	0	6
3	2	6	3	11
4-5	91	89	95	82
<b>Rugae‡</b>				
1-2	11	8	1	74
3	7	12	8	11
4-5	71	72	79	9
<b>Outlet§</b>				
1-2	1	2	1	2
3	1	2	0	4
4-5	80	87	84	83
<b>Peritoneal distribution¶</b>				
1-2	1	1	1	7
3	2	4	0	4
4-5	79	83	82	78

Note.—Summarized results from the ratings of image quality. 1-2 = less than acceptable image quality, 3 = acceptable quality, 4-5 = superior quality. Statistical calculations are based on raw data.

\* P < .001.

† P = .02.

‡ P < .001.

§ P = .70.

¶ P = .06.

2) 子宮卵管造影検査の治療効果について水溶性造影剤と油性造影剤を比較した無作為化プロスペクティブ試験<sup>企業-8)</sup>

1年を超えて不妊の398名の患者(上記の試験と同じ患者)を対象に、子宮卵管造影検査後の妊娠数を推定した。イオヘキソールは101名、イオキサグル酸は102名、ジアトリゾ酸メグルミンは97名、ヨード化ケシ油は98名に投与された。

子宮卵管造影検査後の妊娠状況を調査した。水溶性造影剤3剤と比較して、ヨード化ケシ油が投与された患者は、子宮卵管造影検査後の妊娠率が高かった( $P < 0.01$ )。満期で出産した子宮内妊娠のみで比較すると、妊娠率はジアトリゾ酸メグルミン 10%、イオキサグル酸 11.8%、イオヘキソール 11.9%、ヨード化ケシ油 31%であり、油性と水溶性造影剤の妊娠率の統計学的な有意差はより明らかになった (figure 2)。ヨード化ケシ油が投与された不妊症女性患者のほぼ3分の1は、子宮卵管造影検査後に正常妊娠と出産が認められた。

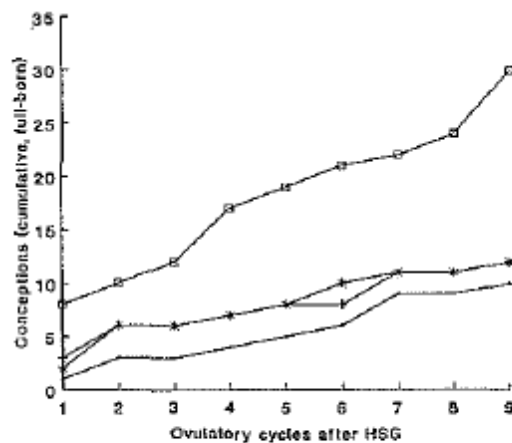


Figure 2. The cumulative numbers of conceptions resulting in full-term childbirth versus number of ovulatory cycles after HSG. □ = ethiodized poppy-seed oil, \* = iohexol, + = ioxaglate, • = diatrizoate.

<日本における臨床試験等>

該当なし

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

1. 要望書に記載された総説、メタ・アナリシス等  
なし

2. 企業が追加した総説、メタ・アナリシス等

文献検索を行った結果、イオヘキソールに関する総説やメタ・アナリシス等の報告はなかった。

### (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. 要望書に記載された教科書等  
なし
2. 企業が追加した教科書等

#### 1) Berek and Novak's Gynecology

婦人科学の標準的教科書の一つとされている **Berek and Novak's Gynecology** の第 14 版 (2006 年。初版：1940 年) の「不妊症」の章<sup>企業-9)</sup> で、子宮卵管造影に関して以下のように記載されている。本記載中にイオヘキソールの記載はなかった。

#### 第 7 節生殖内分泌学

#### 第 30 章不妊症

#### 子宮卵管造影

卵管疎通性の評価に使われる最初の診断テストである、子宮卵管造影の感度は、卵管閉塞を同定する際に 85% から 100% である。<以下略>

子宮卵管造影は、通常、月経周期の 6 日目から 11 日目の間に実施される。

<以下略>

子宮卵管造影処置の実施は、かなり容易である。膣内の洗浄後、エイコーンカニューレ (acorn cannula) 又は他の注射用器具を子宮頸部に挿入する。子宮頸管傍ブロック麻酔は、定期的には必要ではないが、特定の患者には使用してもよい。水溶性造影剤又は低粘性の油性造影剤 (例：Ethiodol) のどちらか一方が処置に際して使用される。水溶性造影剤は、油性造影剤と比較してより速やかに吸収され、造影剤の溢出によって引き起こされる脂肪塞栓症や脂質肉芽腫形成のリスクを伴わない。一方で、油性造影剤は、より少数の子宮痙攣、より良好な卵管構造の解像度、及び処置後のより高い妊娠率に関連している。油性造影剤と水溶性造影剤の無作為化比較対象試験において、子宮卵管造影後の 9 回の排卵周期の範囲内で、油性造影剤での妊娠率は 33% であったのに対し、水溶性造影剤での妊娠率は 17% であった。メタ分析から、子宮卵管造影中に卵管を洗い流すために油性造影剤を使用すると、有意にその後の妊娠率が上昇したことが判明した (オッズ比：1.8、95%信頼区間：1.29-2.50)。<以下略>

#### <日本における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書等  
なし
2. 企業が追加した教科書等

以下の教科書等を調査した結果、いずれもイオヘキソールの記載はなかった。

#### 1) 標準産科婦人科学 第 4 版<sup>企業-10)</sup>

#### 2) NEW エッセンシャル産科学・婦人科学 第 3 版<sup>企業-11)</sup>

(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. 要望書に記載されたガイドライン等  
なし
2. 企業が追加したガイドライン等

1) ACR PRACTICE GUIDELINE FOR THE PERFORMANCE OF HYSTEROSALPINGOGRAPHY 企業-13)

The American College of Radiology (ACR) から、ACR PRACTICE GUIDELINE FOR THE PERFORMANCE OF HYSTEROSALPINGOGRAPHY (2011 年改訂) が示されており、使用する造影剤に関して以下のように記載されている。なお、本ガイドライン中にイオヘキソールの記載はなかった。

IV. 検査仕様書

C. 造影剤

油性造影剤及び様々な水溶性造影剤を子宮卵管造影に使用することができる。また、使用される造影剤の相対的な長所及び短所は理解されている必要がある。特に油性造影剤を使用する場合には、子宮筋内又は静脈内への侵入が観察されたときには注射を直ちに中止する必要がある。

(補足) 上記の記載箇所では、以下の文献 2 報が引用されている。1) の文献で使用されている造影剤は、水溶性造影剤として Sinografin (diatrizoate meglumine and iodipamide meglumine)、油性造影剤として Ethiodol (ethiodized oil) である。2) の文献では、油性造影剤及び水溶性造影剤という総称が使用されており、具体的な化合物名は記載されていない。

- 1) Spring DB, Barkan HE, Pruyn SC. Potential therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. Kaiser Permanente Infertility Work Group. Radiology 2000;214:53-57. 企業-14)
- 2) Vandekerckhove P, Watson A, Lilford R, et al. Oil-soluble versus water-soluble media for assessing tubal patency with hysterosalpingography or laparoscopy in subfertile women. The Cochrane Library; 2000. 企業-15)

<日本におけるガイドライン等>

1. 要望書に記載されたガイドライン等  
なし
2. 企業が追加したガイドライン等

1) 生殖医療ガイドライン及び生殖医療ガイドブック

日本生殖医学会より、2007 年に生殖医療ガイドライン 企業-16, 17)、2010 年に生

殖医療ガイドブック<sup>企業-18, 19)</sup>が示されている。両者において、子宮卵管造影及び造影剤に関して以下のように記載されている（両者の記載内容は同一である）が、海外と同様に、イオヘキソールの記載はなかった。

## 2B-1. 子宮卵管造影<sup>企業-18)</sup>

子宮卵管造影法（hysterosalpingography：HSG）は、造影剤を子宮腔内に注入し、子宮内腔、卵管の陰影から子宮腔の状態、卵管の疎通性および骨盤腔内の癒着を判定する検査法である。使用する造影剤として、油性（例：リピオドールウルトラフルイド<sup>®</sup>）と水性（例：イソビスト<sup>®</sup>300）がある。油性造影剤は吸収排泄が遅く、粘着性が高いことから造影能力に優れ、骨盤腹膜の状態を評価しやすいという利点がある反面、脈管へ侵入した場合、油滴による塞栓症の可能性がある。一方、水性造影剤は組織親和性が高く、吸収性が高いことから後撮影まで1回の来院で終了できるものの、造影所見が淡く診断が困難なことがあり、また腹膜刺激による腹痛という副作用がある。

## 2C-1. 卵管疎通性検査<sup>企業-19)</sup>

### 2. 子宮卵管造影法（HSG）

#### b 造影剤の選択

HSGに使用される造影剤には油性と水溶性の2種類がある。両者の特徴を表1に示す。水溶性造影剤には非イオン性で浸透圧の低い製剤を用いる。

①油性造影剤（Lipiodol<sup>®</sup> Ultra-Fluide：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル注射液、ゲルベ・ジャパン）は、安価であり、辺縁のシャープな像が得られる。一方、体内での吸収が遅く、ダグラス窩や膀胱子宮窩に慢性肉芽腫が形成される場合がある。さらに、塞栓が起こる可能性やfollow up filmの撮影が24時間後となるため検査に2日間要することも欠点である。

②水溶性造影剤（Isovist<sup>®</sup> Inj. 300：イオトロラン注射液、バイエル薬品）を用いて行った場合は油性造影剤に比べ映像の鮮明度がやや劣るが、吸収が速やかで検査が1日で済むというメリットがある。

表1 造影剤の種類

	油性造影剤 (Lipiodol <sup>®</sup> UF)	水溶性造影剤 (Isovist <sup>®</sup> 240, 300)
疼 痛	認める	認める
吸収速度	遅 い	早 い
体性成分との相互作用	やや多い	少ない
肺脂肪塞栓	あ り	な し
画像のコントラスト	高 い	やや低い
拡散像の評価	24 時間後	15 分後
検査後の妊娠率	やや高くなる	変わらない

(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

本邦では臨床試験は実施されていない。

(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>

国内では、要望効能・効果（子宮卵管造影）に対して油性及び水溶性造影剤（それぞれヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(リピオドール<sup>®</sup>480注 10 mL)及びイオトロラン（イソビスト<sup>®</sup>注 300））が既に承認を有しており、水溶性造影剤としてイソビスト<sup>®</sup>注 300 が医療現場で広く使用されている。X線造影剤の造影効果は、X線造影剤の主成分の構成元素であるヨウ素に基づくものであり、ヨウ素の濃度が同一の場合（例えば 300 mgI/mL）、すべてのX線造影剤において、ほぼ同程度の造影効果を示すものと考えられる（実際の臨床使用では、溶解性、粘稠度、拡散能などの製剤の性質や撮影対象部位などにより造影効果は影響を受ける）。したがって、子宮卵管造影においてもオムニパーク<sup>®</sup>300注はイソビスト<sup>®</sup>注 300 とほぼ同程度の造影効果が期待でき、また、両剤とも安全性が確認されていると考えられる。さらに、海外においても主要な国（米、英、独等）で適応を有していることから、オムニパーク<sup>®</sup>300注は子宮卵管造影に有用であると考えられる。

<要望用法・用量について>

オムニパーク<sup>®</sup>300注の用法・用量については、英国の添付文書の推奨用量は 15～25 mL、米国では 15～20 mL であり、要望用法・用量の 15～25 mL は妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望効能・効果に対してはイソビスト<sup>®</sup>注 300 が承認されており、医療現場で広く使用されている。造影効果の点では前述のように、オムニパーク<sup>®</sup>300注はイソビスト<sup>®</sup>注 300 とほぼ同等であると考えられる。
- 2) オムニパーク<sup>®</sup>300注とイソビスト<sup>®</sup>注 300 はともに高い安全性を有していると考えられるが、オムニパーク<sup>®</sup>300注は、等浸透圧性であるイソビスト<sup>®</sup>注 300 に比べて浸透圧が約 2 倍高いことから、疼痛等の腹膜刺激症状の点において、イソビスト<sup>®</sup>注 300の方が優る可能性があると考えられる。
- 3) 両剤の造影効果はほぼ同等であると考えられるが、両剤の粘稠度について、オムニパーク<sup>®</sup>300注は 6.1 mPa・S (37°C)、イソビスト<sup>®</sup>注 300 は約 8.6 mPa・S (37°C) でオムニパーク<sup>®</sup>300注の方が粘稠度が低いため、卵管における滞留性はイソビスト<sup>®</sup>注 300の方が優れている可能性がある。したがって、オムニパーク<sup>®</sup>300注の造影効果はイソビスト<sup>®</sup>注 300を上

回るものではないと考えられる。

- 4) 現在イソビスト<sup>®</sup>注 300 は安定的に供給されており、オムニパーク<sup>®</sup>300 注の適応追加により臨床的な薬剤選択の可能性は広がるものの、緊急性は有していないと考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現時点で、試験の実施を予定していない。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 企業-1) イソビスト<sup>®</sup>注 300[添付文書]. バイエル薬品株式会社; 2009 Jun.
- 企業-2) リピオドール<sup>®</sup>480 注 10mL[添付文書]. ゲルベ・ジャパン株式会社; 2011 Jun.
- 企業-3) OMNIPAQUE 140 180 240 300 350 [package insert]. Princeton,.NJ: GE Healthcare Inc.; 2009.
- 企業-4) OMNIPAQUE 140 mgI/mL 240 mgI/mL 300 mgI/mL 350 mgI/mL [package insert]. Oslo,.Norway: GE Healthcare AS; 2010.
- 企業-5) ACCUPAQUE 240 300 350 [package insert]. Braunschweig, Germany: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG; 2008.
- 企業-6) OMNIPAQUE 180 mg I/ml, 240 mg I/ml, 300 mg I/ml, 350 mg I/ml [package insert]. Rydalmere, NSW: GE Healthcare Australia Pty Ltd; 2009.
- 企業-7) Lindequist S, Justesen P, Larsen C, et al. Diagnostic quality and complications of hysterosalpingography: oil- versus water-soluble contrast media--a randomized prospective study. Radiology. 1991;179(1):69-74.
- 企業-8) Rasmussen F, Lindequist S, Larsen C, et al. Therapeutic effect of hysterosalpingography: oil- versus water-soluble contrast media--a randomized prospective study. Radiology. 1991;179(1):75-8.
- 企業-9) Richard OB, Daniel JS, Mylene WMY. Infertility. In:Jonathan SB, editor. Berek & Novak's Gynecology. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1185-275.
- 企業-10) 柴原浩章. 第6章 不妊症. 岡井崇, 綾部琢哉. 標準産科婦人科学. 4<sup>th</sup> ed. 医学書院; 2011. P.66-87.
- 企業-11) 長田尚夫. 5 産婦人科検査法. 6 放射線検査法. 池ノ上克, 鈴木秋悦, 高山雅臣, 他. NEW エッセンシャル産科学・婦人科学. 3<sup>rd</sup> ed. 医歯薬出版; 2004. P.41-133.
- 企業-12) 丸山正統, 津布久雅彦. 子宮卵管造影法 (HSG) の基礎と臨床. 産婦人科の実際. 2009;58(11):1644-52.
- 企業-13) American College of Radiology. ACR PRACTICE GUIDELINE FOR THE

PERFORMANCE OF HYSTEOSALPINGOGRAPHY. (2011).

- 企業-14) Spring DB, Barkan HE, Pruyn SC. Potential therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. Kaiser Permanente Infertility Work Group. Radiology. 2000;214(1):53-7.
- 企業-15) Vandekerckhove P, Watson A, Lilford R, et al. Oil-soluble versus water-soluble media for assessing tubal patency with hysterosalpingography or laparoscopy in subfertile women. The Cochrane Library; 2000.
- 企業-16) 大場隆, 岡村佳則. 2. 不妊の検査 B. 卵管因子 B-1 子宮卵管造影. 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドライン 2007. 金原出版; 2007. p.136-7.
- 企業-17) 武内裕之, 小林優子. 2. 不妊の検査 C. 子宮因子 C-1 卵管疎通性検査. 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドライン 2007. 金原出版; 2007. p.143-6.
- 企業-18) 岡村佳則, 大場隆. 第 III 章 不妊症 B. 卵管因子 2B-1 子宮卵管造影. 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版; 2010. p.138-40.
- 企業-19) 武内裕之, 熊切順. 第 III 章 不妊症 C. 子宮因子 2C-1 卵管疎通性検査. 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版; 2010. p.145-8.