

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"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	10 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	合成バソプレシン バソプレシンとして 20 単位/1ml
	販売名	バソプレシン
	会社名	製造販売元/第一三共株式会社 提携/ファイザー株式会社
	国内関連学会	日本産科婦人科内視鏡学会 (選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	婦人科手術(子宮筋腫核出術、子宮外妊娠手術、卵巣嚢胞摘出術)における子宮・卵管・卵巣への局注による手術部位の出血量の減少を計る。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	バソプレシンとして 20 単位/1ml を 99ml の蒸留水で希釈後、術野に局所注射する。
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

(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。)	バソプレシンの使用は出血量の減少を可能にし、不必要な輸血を未然に防ぐことが可能である。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) バソプレシンの注入は、手術部位の出血が顕著に抑えられ、安心して安全で確実に子宮・卵管・卵巣への手術ができる。バソプレシンの適用によって摘出でなく臓器を温存可能な手術症例も増加すると考える。
備考	

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。)	<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 か国での承認内容]																																									
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th 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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> </tbody> </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)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																										
米国	販売名 (企業名)	承認なし																																								
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																								
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																								
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																								
	効能・効果																																									
	用法・用量																																									
	備考																																									
加国	販売名 (企業名)	承認なし																																								

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		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>

1)ランダム化試験において、機械的なネラトンカテーテルによる子宮動脈駆血法により筋腫核出を行った群と比べて、バソプレシン注入後に筋腫核出を行った群において有意に出血量が少なかった。

Fletcher H et al. A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy. Obstet Gynecol 1996; 87: 1014-18

2) 卵管妊娠(子宮外妊娠)の腹腔鏡下手術において、卵管壁切開の際、バソプレシンを使用した方が手術成功率や卵管開存率などには差がないものの、切開時の電気メス止血の頻度が減り手術時間が短縮した。

Ugur M et al. Prophylactic vasopressin during laparoscopic salpingotomy for ectopic pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996

3)ランダム化試験において、開腹手術でバソプレシン注入後に筋腫核出を行った群において有意に出血量が少なかった。

Okin CR, Guido RS, Meyn et al. Vasopressin during abdominal hysterectomy: randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2001; 97:867-872

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1) 子宮筋腫核出術における術中の出血減少目的で使用される薬剤は、ミソプロストール、バソプレシン、ピピバカイン+エピネフリン、トラネキサム酸、子宮動脈駆血法(タニケット)、メスナにおいて数少ないRCTより効果が報告されているが、エビデンスは制限されるものである。さらに適切なRCTによる効果と有効性の検証が必要である。

Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD005355. Review

2) 種々のスタディでバソプレシンもの有用性が証明されていることの要約で、腹腔鏡下子宮筋腫核出術においては、バソプレシンは必要不可欠であるという総説。

Fisherman G. Vasopressin: if some is good, is more better? Obstet Gynecol 2009; 113:476-477

(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) 卵巣嚢胞摘出時に、嚢胞壁と卵巣皮質の間の境界を明瞭にするために、希釈バソプレシンの注入は有効である。(婦人科腹腔鏡手術の教科書と位置付けてよい下記の書籍)

Nezhat C, Siegler A, Nezhat F, et al. Ovarian cyst. In: Operative Gynecologic Laparoscopy: principles and techniques. 2nd ed. Mc Graw Hill: 2000: 133-147

2) 未破裂の卵管妊娠時の腹腔鏡下卵管切開術において、希釈バソプレシンの注入を出血の軽減目的で行う。

Nezhat C, Siegler A, Nezhat F, et al. Management of the ectopic pregnancy. In: Operative Gynecologic Laparoscopy: principles and techniques. 2nd ed. Mc Graw Hill: 2000: 211-231

3) 腹腔鏡下子宮筋腫核出術において、希釈バソプレシンは子宮からの出血のコントロールに有効である。

Nezhat C, Siegler A, Nezhat F, et al. Laparoscopic operation of the uterus-myoma. In: Operative Gynecologic Laparoscopy: principles and techniques. 2nd ed. Mc Graw Hill: 2000: 261-272

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本産科婦人科内視鏡学会 2008 子宮筋腫に対する腹腔鏡下筋腫核出術のガイドライン (日産婦内視鏡学会誌、2008: 24: ガイドライン委員会報告 26-30)

CQ: 出血量軽減のために有効な処置は? A: バソプレシンの局所注入法は術中出血量軽減に有効である。

2) 日本産科婦人科内視鏡学会 2008 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術のガイドライン (日産婦内視鏡学会誌、2008: 24: ガイドライン委員会報告 8-14)

CQ: バソプレシンの使用は効果的か? A: バソプレシンは有効である。

(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

1) 2008年の産婦人科腹腔鏡手術のうち子宮筋腫核出術、卵巣嚢胞摘出術、異所性妊娠手術は、それぞれ、3,843件、14,050件、1,951件と全腹腔鏡手術(27,966件)の約65%を占めており増加の傾向にある。(日本内視鏡外科学会誌、2010:15:婦人科領域の内視鏡手術2008年:637-649)

(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) 各種報告が集積されている。特に子宮筋腫の核出術においては、ランダムイズド・コントロールスタディで、出血量の減少は証明されている。エビデンスレベルを評価し、経験的にも多くの産婦人科医が効果を認め、実際の臨床において使用が定着している。

<要望用法・用量について>

1) バソプレシンとして20単位/1mlを99mlの蒸留水で希釈後、局所注射する。

<臨床的位置づけについて>

1) 現在、手術は従来法である開腹手術に変わって、より傷が小さく、術後の疼痛が少なく、術後の入院期間が短く、社会復帰も早い腹腔鏡手術が増えている。この術式は社会からの要望も大きい。しかし、腹腔鏡下での手術操作は直接手で触れるわけではなく、TVモニターを通した手術であるため難しく、手術中の出血量を極力減少させて手術を遂行することが求められる。出血量の増加は患者の負担が増加して、輸血の可能性もある。また、手術時間の延長や、術者の負担を増強、更には、子宮や卵巣や卵管の温存が難しくなる場合もある。バソプレシンの注入は、手術部位の出血が顕著に抑えられ、安心して安全で確実に子宮・卵管・卵巣への手術ができる。バソプレシンの適用によって摘出でなく臓器を温存可能な手術症例も増加すると考える。

2) 喘息に対するバソプレシン使用は禁忌となっているが、再検討が必要と考える。

3) バソプレシン使用にあたっては安全性に注意する必要があるが、合併症の報告(Bradycardia and cardiac arrest caused by intramyometrial injection of vasopressin during a laparoscopically assisted myomectomy Obstet Gynecol. 2009 Feb;113(2 Pt 2):484-6)もありこれらの周知も必須である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 産婦人科腹腔鏡手術におけるバソプレシン使用に関する実態調査
日本産科婦人科内視鏡学会に登録する学会員の所属する施設におけるバソプ

レッシン使用群と未使用群の比較検討を行い、バソプレッシン投与の有用性の有無を検討する。

A. 調査期間

平成 22 年 4 月 1 日から 23 年 3 月 31 日の一年間

B. 施設名称

C. 調査項目

バソプレッシン使用群

- ① 使用症例数
- ② 症例疾患名
- ③ 症例患者背景一年齢、既往歴
- ④ 症例術式
- ⑤ 手術時間
- ⑥ 出血量
- ⑦ バソプレッシン使用量
- ⑧ 副作用報告

バソプレッシン未使用群

- ① 未使用症例数
- ② 症例疾患名
- ③ 症例患者背景一年齢、既往歴
- ④ 症例術式
- ⑤ 手術時間
- ⑥ 出血量

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Fletcher H et al. A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 1014-18
- 2) Ugur M et al. Prophylactic vasopressin during laparoscopic salpingotomy for ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996
- 3) Okin CR, Guido RS, Meyn et al. Vasopressin during abdominal hysterectomy: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97:867-872
- 4) Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD005355. Review
- 5) Fisherman G. Vasopressin: if some is good, is more better? *Obstet Gynecol* 2009; 113:476-477
- 6) Nezhat C, Siegler A, Nezhat F, et al. Ovarian cyst. In: *Operative Gynecologic Laparoscopy: principles and techniques*. 2nd ed. Mc Graw Hill: 2000: 133-147
- 7) Nezhat C, Siegler A, Nezhat F, et al. Management of the ectopic pregnancy. In: *Operative Gynecologic Laparoscopy: principles and techniques*. 2nd ed. Mc Graw Hill: 2000: 211-231
- 8) Nezhat C, Siegler A, Nezhat F, et al. Laparoscopic operation of the uterus-myoma. In: *Operative Gynecologic Laparoscopy: principles and techniques*. 2nd ed. Mc Graw Hill: 2000: 261-272
- 9) 日本産科婦人科内視鏡学会 2008 子宮筋腫に対する腹腔鏡下筋腫核出術のガイドライン (日産婦内視鏡学会誌、2008 : 24 : ガイドライン委員会報告 26-30)
- 10) 日本産科婦人科内視鏡学会 2008 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術のガイドライン (日産婦内視鏡学会誌、2008 : 24 : ガイドライン委員会報告 8-14)
- 11) 日本内視鏡外科学会誌、2010 : 15 : 婦人科領域の内視鏡手術 2008 年 : 637-649
- 12) Bradycardia and cardiac arrest caused by intramyometrial injection of vasopressin during a laparoscopically assisted myomectomy *Obstet Gynecol*.2009 Feb;113(2 Pt 2): 484-6)