

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 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 個人	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	イオヘキソール
	販売名	オムニパーク 300 注 20ml 50ml 100ml(尿路・血管用) *バイアル製剤
	会社名	第一三共株式会社
	国内関連学会	日本生殖医学会 日本産科婦人科学会 (選定理由) 子宮卵管造影検査や不妊治療に関連する為
	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。)	子宮卵管造影
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	15ml~25ml 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)
「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)	

<p>(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>不妊症</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>オムニパーク注は水溶性造影剤であるため、吸収が早く、体内残留による不妊原因となることがない。リピオドールウルトラフルイド等の油性造影剤は植物油の為吸収が遅く、長期体内残留が認められ、これが組織癒着をおこすことが不妊原因となっている。一方、油性造影剤のほうが粘稠性があり、刺激性が少なく、卵管疎通性改善効果があるなど、水性、油性両造影剤にはそれぞれ、長所短所がある。しかし水溶性造影剤には子宮卵管造影に適応のある iotrolam イソピストは供給が不安定で使用できない場合がある。</p> <p>オムニパーク注は、アメリカ、イギリス等で既に子宮卵管造影で承認され使用されている。</p> <p>以上より、子宮卵管造影に臨床使用出来る水溶性造影剤オムニパーク注は有用性が期待できる。</p>
<p>備考</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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[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>OMNIPAQUE (GE Healthcare inc)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>hysterosalpingography 子宮卵管造影</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>240mgI/ml 濃度のイオヘキソールをカテーテルを用いて 10-50ml を子宮卵管内に投与する</p>	
	<p>備考</p>		
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>OMNIPAQUE (GE Healthcare inc)</p>	

		効能・効果	hysterosalpingography 子宮卵管造影
		用法・用量	240mgI/ml 濃度 15ml-50ml または 300mgI/ml 濃度 5-25ml をカテーテルを用いて子宮卵管内に投与する。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	OMNIPAQUE (GE Healthcare inc)
		効能・効果	hysterosalpingography 子宮卵管造影
		用法・用量	不明
		備考	
	仏国 承認 なし	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国 承認 なし	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	OMNIPAQUE (GE Healthcare inc)
	効能・効果	hysterosalpingography 子宮卵管造影	
	用法・用量	不明	
	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>

<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) Radiology 1991年 179 巻 1 号 69-74 頁

SteenLindequist , MD . Perjustesen , MD . ClausLarsen , MD . FinnRasmussen , MD

Diagnostic quality and Complications of Hysterosalpingography Oil-versus Water -soluble Contrast Media - A Randomized Prospective Study
 概略 子宮卵管造影検査 水溶性造影剤と油性造影剤の診断精度と合併症について 例数 417 例 水溶性造影剤 Ditrizoate306mgI/ml 104 例 IoXaglate320mgI/ml 105 例 Iohexol(オムニパーク)350mgI/ml 105 例 油性造影剤ヨード化ケシ油 480mgI/ml 103 例。子宮、卵管において造影能は油性造影剤より水性造影剤が有意に優れていた。(Table6)

Table 6
Image Quality in Different Regions of Interest

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

検査後合併症は腹痛、性器出血について油性造影剤のほうが有意に少なかった。

2) Radiology 1991年 179 卷 1 号 75-78 頁

FinnRasmussen, MD . SteenLindequist, MD . ClausLarsen, MD . Perjustesen, MD

Therapeutic Effect of HysteroSalpingography : Oil- versus Water -soluble Contrast Media - A Randomized Prospective Study

概略 子宮卵管造影検査 水溶性造影剤と油性造影剤の治療効果について 例数 398 例 子宮卵管造影後の妊娠率については Ditrizoate306mgI/ml 10%、IoXaglate320mgI/ml 11.8%、Iohexol(オムニパーク)350mgI/ml 11.9% 油性造影剤ヨード化ケシ油 480mgI/ml 31%で油性造影剤が優れていた。

(p=0.01) (Figure2)

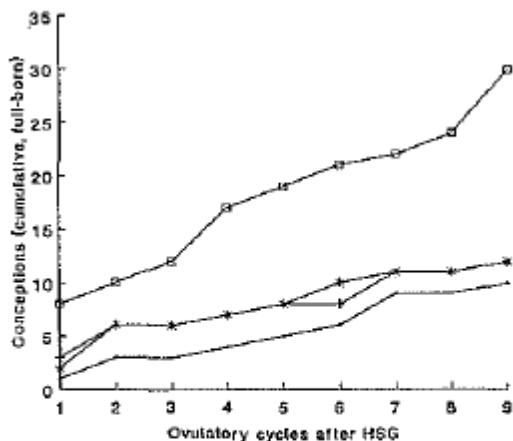


Figure 2. The cumulative numbers of conceptions resulting in full-term childbirth versus number of ovulatory cycles after HSG. □ = ethiodized poppy-seed oil, * = iohexol, + = ioxaglate, • = diatrizoate.

(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) 社会薬学研究会：処方医薬品情報事典 **PDR**:(日本語編纂版), 1312-1333

イオヘキソールの推奨用量は以下の通りである。成人の脊髄造影の場合は 1.2 - 3.06gI で、小児では 0.36 - 2.95gI である。心室造影の場合、成人では 350mgI/mL (350) 製剤で 40 (30 - 60) mL、小児では 300mgI/mL (300) 製剤で 1.75 (1.5 - 2.0) mL/kg、350 製剤で 1.25 (1.0 - 1.5) mL/kg である。成人の冠動脈造影は 5(3 - 14) mL、大動脈根および大動脈弓の検査を行う場合は 50 (20 -75) mL である。小児の肺血管造影は 350 製剤を 1.0mL/kg で単回注入する。腹部動脈造影では総頸動脈は 300 製剤で 6- 12mL、内頸動脈は 8 - 10mL、外頸動脈は 6 - 9mL、脊椎動脈は 6 - 10mL である。造影 CT の場合、成人の頭部造影では 300 製剤 70 - 150mL または 350 製剤 80mL、240mgI/mL (240) 製剤で 120 -250mL、全身を撮影する場合は 300 製剤 50 - 200mL または 350 製剤 60 - 100mL を用いる。小児の場合は 240 製剤または 300 製剤を 1.0 - 2.0mL/kg 投与する。最大投与量は 240 製剤で 28gI、300 製剤で 35gI である。デジタル X 線撮影法による静脈性血管造影の場合は 350 製剤で 30 - 50mL 投与 (総液量は 250mL 未満) する。デジタル X 線撮影法による動脈性血管造影の場合、140mgI/mL (140) 製剤を 1 回以上急速注入する。注入量と注入速度は撮影する血管の種類により異なる。末梢血管造影は血管の太さなどによって投与量が決定する。排泄性尿路造影の場合、成人では 300 または 350 製剤を 200 mgI/kg x 体重 - 350mgI/kg x 体重を投与し、小

児では 300 製剤 1.0 - 1.5mL/kg を投与（総投与量は 3mL/kg 未満）する。成人における胃腸管の経口造影の場合 350 製剤を希釈せずに 50 - 100mL 投与する。成人における造影増強した腹部 CT の場合は 6 - 9mgI/mL に希釈して 500 - 1000mL 投与する。小児における造影増強した腹部 CT の場合は 9 - 21mgI/mL に希釈して 180 - 750mL 投与する。なお、ヨードの経口総投与量は一般に 3 歳未満では 5gI、3 - 18 歳では 10gI 未満である。排泄性膀胱尿道造影を行う場合は 100mgI/mL の濃度に希釈した液を 50 - 300mL または 50mgI/mL の濃度に希釈した液を 50 - 600mL 投与する。関節造影は通常、局所麻酔下で行い、検査する関節の大きさと検査技法に応じて投与量が決まる。ERP/ERCP では 240 製剤を 10 - 50mL 投与する。子宮卵管造影では 240 製剤または 300 製剤 15 - 20mL を投与する。ヘルニア造影では 240 製剤 50mL を投与する。

<日本における教科書等>

1) 1) 臨床産婦人科産科 2009 年 63 巻 4 号 369-373 頁
 右島富士男 森本義
 子宮卵管造影。油性と水溶性造影剤とのそれぞれの特徴について

表1 油性と水溶性造影剤の比較

	油性	水溶性
長所	I 造影能力が優れている。 II 適度の粘稠性があり、卵管疎通性改善効果がある。 III 吸収が遅いため骨盤腔内の詳細な所見が得られる。	I 組織親和性が良好で微細所見が得られる。 II 塞栓の心配がない。 III 吸収、排泄が速やかである。
短所	I 吸収が遅く肉芽腫形成や癒着を起こす。 II Oil塞栓を起こすことがある。	I 造影能力が十分でないことがある。 II 粘稠度が少ない。 III 吸収が速く、ヨード過敏症を起こすことがある。

(山口龍二, 産婦の実際23: 703, 1974一部改変)

組織親和性の点から卵管性不妊因子の検索に水溶性造影剤が適しているとされるが、HSG 後の妊娠の成立は、水溶性造影剤に比べ油性造影剤が勝っているとの報告が多い。その理由は造影剤使用後の卵管疎通性改善効果や油性造影剤の免疫抑制的な要素も期待できるとされる。

(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)

(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)

(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) 水溶性造影剤オムニパークは、子宮卵管造影効果に問題なく、腹膜刺激症状がなければ血管に入っても安全である。造影剤注入器具の洗浄、滅菌も油性造影剤に比べ容易である。

<要望用法・用量について>

1) 非イオン性造影剤は粘稠性が低く吸収が早い。注入後流出するので油性造影剤より多く必要となる。イギリスの承認用量、PDRの用量より15-25ml程度必要である。濃度については子宮卵管造影の適応を有している非イオン性水溶性剤イソビストの濃度300mlI/mlを参考にしたほうが比較しやすい。

<臨床的位置づけについて>

1) 造影剤の種類には油性造影剤と水溶性造影剤が使用されている。油性造影剤としては、ヨード含量が高く、造影能力に優れ、注入が容易で刺激性の少ないリピオドールウルトラフルイドが用いられている。水溶性造影剤としては、ヒト体液と等張で刺激性の少ない非イオン性水溶性剤イソビスト300が用いられている。しかしイソビストは供給体制に不安が多く、高価である。同様のヨード含有量の非イオン性水溶性剤オムニパーク300は安価であるが子宮卵管造影に適応が無い。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

子宮卵管造影検査による不妊治療の患者数

(1) 不妊治療患者数（全体） 466,900人（推計）

ただしすべてがオムニパークを使用する患者ではない。

(2) 人工授精 66,000人（推計）

※ (1)(2)は、平成14年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究「生殖補助医療技術に対する国民の意識に関する研究」（主任研究者：山縣然太郎）において推計された調査時点における患者数。

6. 参考文献一覧

- 1) 社会薬学研究会: 処方医薬品情報事典 **PDR**:(日本語編纂版), 1312-1333 1999
- 2) Radiology 1991年 179巻 1号 69-74頁
SteenLindequist, MD . Perjustesen, MD . ClausLarsen, MD . FinnRasmussen, MD
Diagnostic quality and Complications of Hysterosalpingography Oil- versus Water -soluble Contrast Media - A Randomized Prospective Study
- 3) Radiology 1991年 179巻 1号 75-78頁
FinnRasmussen, MD . SteenLindequist, MD . ClausLarsen, MD . Perjustesen, MD
Therapeutic Effect of HysteroSalpingography : Oil- versus Water -soluble Contrast Media - A Randomized Prospective Study
- 4) 臨床産婦人科産科 2009年 63巻 4号 369-373頁
右島富士男 森本義 不妊の検査・診断 B 卵管因子【子宮卵管造影】
- 5) 臨床放射線科 1988年 33巻 1507-1512
百瀬 和夫 他
子宮卵管造影—最近の進歩—
- 6) 日本不妊学会雑誌 1988年 33巻 3号 97-101頁
松島 弘充 他
非イオン化水溶性造影剤による子宮卵管造影法の試み