

*** 食道静脈瘤硬化療法・胃静脈瘤退縮剤**

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

オルダミン[®] 注射用 1g

OLDAMIN[®] FOR INJECTION 1g

モノエタノールアミノレイン酸塩注

承認番号	21900AMX00680
薬価収載	2007年 6月
販売開始	1991年10月
再審査結果	2005年 3月 (食道静脈瘤)
* 効能追加	2017年 6月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

* **ときにショック等の重篤な副作用があらわれることがある。**

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

1. ショックあるいは前ショック状態にある患者
[副作用としてショックが報告されており、症状がさらに悪化するおそれがある.]
2. 多臓器障害あるいはDIC(播種性血管内血液凝固症)状態の患者
[副作用としてDICが報告されており、症状がさらに悪化するおそれがある.]
3. 胃潰瘍出血、十二指腸潰瘍出血又は胃びらん出血のある患者
[出血をさらに助長させるおそれがある.]
- * 4. 経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に際し、内視鏡検査が危険と判断される患者
[全身衰弱状態、心肺機能低下等の患者では内視鏡の挿入操作により症状がさらに悪化するおそれがある.]
5. 心肺あるいは腎に重篤な合併症を有する患者
[心肺機能の悪化あるいは腎障害の増悪のおそれがある.]
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販 売 名	オルダミン注射用 1g	
成分・含量	1バイアル (10g) 中	
	モノエタノールアミノレイン酸塩	1.000g
	(オレイン酸	0.822g)
	(モノエタノールアミン	0.178g)
添 加 物	1バイアル (10g) 中ベンジルアルコール0.4g	
剤形・性状	バイアル(無色ないし淡黄色の澄明で粘稠な注射液)	

本品 1 バイアルを注射用水10mLで希釈した場合

pH	8.5～9.5
浸透圧比	約0.4 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

* **胃静脈瘤の退縮**

* **<効能・効果に関連する使用上の注意>**

患者の選択にあたっては、経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法又はバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術の適応患者であることを十分に確認すること。

【用法・用量】

1. 食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮
経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いる。

用時、1 バイアルあたり10mLの注射用水又は血管造影用X線造影剤を加えて5%溶液に調製する。

通常、成人には静脈瘤1条あたり5%モノエタノールアミノレイン酸塩として1～5 mLを食道静脈瘤内に注入する。

なお、注入量は静脈瘤の状態及び患者の病態により適宜増減するが、1内視鏡治療あたりの総注入量は20mL以内とする。

* 2. **胃静脈瘤の退縮**

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術に用いる。

用時、1 バイアルあたり10mLの血管造影用X線造影剤を加えて5%溶液に調製する。

通常、成人には5%モノエタノールアミノレイン酸塩として、1治療あたり0.4mL/kg以内を胃静脈瘤内に注入する。

なお、1治療あたり5%モノエタノールアミノレイン酸塩としての総注入量は30mL以内とする。

【使用上の注意】

1. **慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な肝障害のある患者
[肝障害を増悪させるおそれがある.]
- (2) 腎障害のある患者
[腎障害を増悪させるおそれがある.]
- (3) 全身消耗性疾患を有する患者
[症状がさらに悪化するおそれがある.]
- (4) 心・脳血管障害のある患者
[症状がさらに悪化するおそれがある.]

2. **重要な基本的注意**

* (1) 本剤は経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法又はバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。

* (2) ときにショック等があらわれることがあるので、本剤による治療に際しては十分に問診し、患者の全身状態を観察し、異常が生じた場合直ちに投与を中止すること。使用に際しては、救急処置がとれるようにすること。

(3) 注入量は必要最小限にとどめること。

(4) 食道静脈瘤周囲に注入した場合、**食道潰瘍**、**食道狭窄**の発現の可能性が高くなるので、食道静脈瘤周囲へは注入しないこと。また、食道静脈瘤外注入となった場合、**食道穿孔**、**食道内巨大血腫**が発現することがあるので、十分注意すること。

* (5) 経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に際しては、必要に応じて、血管造影用X線造影剤を混和することにより、本剤が血管内に注入されたことを確認できるように施行することが望ましい。

(6) 標的とする部位以外への流出により**急性呼吸窮迫症候群**、**肺水腫**があらわれることがあるので、対処部位での血流動態を観察し、流出に注意すること。

3. 相互作用

[併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序・危険因子
ポリドカノール製剤	1 内視鏡治療で同時に使用すると、食道潰瘍、食道狭窄、胸水貯留の発現率が高くなることが報告されているので、同時投与を避けることが望ましい。

4. 副作用

食道静脈瘤の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

承認時及び使用成績調査での総症例1,192例中364例(30.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用はAST(GOT), ALT(GPT), LDH, ビリルビン上昇等の肝臓・胆管系障害が164例(13.8%), 発熱, 胸痛等の一般的全身障害が136例(11.4%), 食道狭窄, 食道潰瘍等の消化管障害が70例(5.9%), 血色素尿, クレアチニン, BUN上昇等の泌尿器系障害が67例(5.6%), CK(CPK)上昇, アルブミン低下等の代謝・栄養障害が54例(4.5%)であった(再審査終了時)。

* 胃静脈瘤の退縮

医師主導臨床試験45例中44例(97.8%)に副作用が認められた。副作用は血尿23例(51.1%), 発熱20例(44.4%), 溶血16例(35.6%), 腹痛10例(22.2%)等であった(効能追加承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(0.1%未満): ショックがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- *2) 急性腎障害(0.1%未満): 本剤の内皮細胞傷害作用により溶血があらわれ、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、本剤投与後に血尿等の溶血を示唆する所見が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。また、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) DIC[播種性血管内血液凝固症](0.1%未満): DICがあらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝性昏睡(頻度不明): 肝性昏睡があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *5) 重篤な血栓症: 門脈血栓(1%未満), 肺梗塞(頻度不明), 脳血管障害(頻度不明)があらわれることがあるので、投与に際しては本剤の標的とする部位以外への流出に注意するとともに、施行後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *6) 食道穿孔(頻度不明): 食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮を目的として本剤を使用する場合には、食道穿孔があらわれることがあるので、食道静脈瘤外注入とならないよう注意するとともに、施行後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 胃潰瘍(0.1%未満): 重篤な胃潰瘍(巨大胃潰瘍)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 8) 急性呼吸窮迫症候群, 肺水腫(頻度不明): 急性呼吸窮迫症候群, 肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難, 低酸素血症, 胸部X線による両側性びまん性肺浸潤陰影が認められた場合には、呼吸管理, 循環管理等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 血液	溶血 ^{注1)}	白血球増多, 貧血(赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリットの減少), 血小板減少	白血球減少	
腎臓		肉眼的血色素尿, BUN, クレアチニンの上昇	蛋白尿	
肝臓	LDH, ビリルビンの上昇	AST(GOT), ALT(GPT)の上昇, アルブミン低下	γ-GTP, ALP, 尿ウロビリノーゲンの上昇, 血清総蛋白低下	
* 食道		食道狭窄, 食道潰瘍, 食道静脈瘤 ^{注1)}	食道内巨大血腫, 食道びらん・潰瘍出血	食道静脈瘤出血 ^{注2)}
* 消化器	腹痛 ^{注1)}			出血性胃炎 ^{注2)} , 胃・十二指腸潰瘍出血 ^{注2)}
* 胸部		胸痛	胸水貯留, 縦隔炎	
中枢神経系			血圧上昇, 頭痛	
循環器			血圧低下	
筋肉		CK(CPK)上昇		
* その他	発熱		嘔気, 心窩部痛	菌血症 ^{注2)}

* 重大な副作用及びその他の副作用における発現頻度は、胃静脈瘤に係る承認時臨床試験, 食道静脈瘤に係る承認時臨床試験及び使用成績調査に基づき算出した。

注1) 胃静脈瘤に係る医師主導臨床試験に基づく発現頻度

注2) 自発報告等のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため用量に注意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

* 8. 過量投与

本剤の過量投与により、急性腎障害が発生し、重篤な場合は死亡することがあるので、乏尿, 腎機能低下(血清クレアチニン, BUNの上昇等)等の徴候がみられた場合には、利尿剤の投与及び人工透析など適切な処置を行うこと(「副作用(1) 重大な副作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は注射用水又は血管造影用X線造影剤と混和後すみやかに使用すること。
- 2) 細菌の汚染を避けるため、調製は使用直前に行い、使用後の残液は再使用しないこと。
- 3) 低温条件下で保存後に調製すると溶解に時間を要し、また、血管造影用X線造影剤との配合でもヨード含有量が多いものほど溶解に時間を要することが確認されている。

(2) 溶液の調製及び使用方法

- *1) 本剤のバイアルのフリップオフキャップを外し、ゴム栓表面をアルコール綿で清拭する。次いで、希釈剤として10mLの注射用水又は血管造影用X線造影剤を注射筒に取り、ゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入してバイアル内に注入する。注入後、水平方向に振って均一に溶解していることを確認した上で使用すること。希釈剤としての適否は以下のとおりである。

希釈剤の種類	希釈剤としての適否	
注射用水	適	
生理食塩液	不適*	
血管造影用X線造影剤	イオパミドール製剤 (ヨード含有量：300, 370mg/mL)	適
	イオヘキソール製剤 (ヨード含有量：300, 350mg/mL)	適
	イオキサグル酸製剤	不適*
	イオベルソール製剤 (ヨード含有量：320, 350mg/mL)	不適**
	イオメプロール製剤 (ヨード含有量：300, 350, 400mg/mL)	適
イオプロミド製剤 (ヨード含有量：300, 370mg/mL)	不適**	

*白濁したり又は粘度が低下しないことがあるので使用しないこと。

**白濁することがあるので使用しないこと。

- 2) 本剤は、調製時の振盪によって溶液中に微細な気泡が分散した状態となるが、1～3分の静置で気泡が溶液の表面に集結するので、表面の気泡を避けるように注意して注射筒に吸引する。

(3) 投与部位・投与方法

- 1) **食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮**
食道静脈瘤の周囲には使用しないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

*2) 胃静脈瘤の退縮

- ① 静脈から逆行性に胃静脈瘤の排血路にバルーン付きカテーテルを挿入し、バルーンを拡張させて排血路を閉塞させ、カテーテルを通じて、透視下に胃静脈瘤内を充填できるまで本剤を注入する。
- ② 本剤を胃静脈瘤に対してバルーン閉塞下に注入する前に、他の排血路を血管塞栓用コイル等にて塞栓し、可能な限り本剤が流出しないように注意すること。
- ③ 本剤を胃静脈瘤内に注入した後はバルーンを拡張させたまま一定時間保持すること。

(4) その他

ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

10. その他の注意

内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後に食道瘤の発現が報告されている。

【薬物動態】²⁾

(参考)

³H-オレイン酸及び¹⁴C-エタノールアミンで二重標識した本剤をラットに静脈内投与した。本剤は投与後直ちにオレイン酸とエタノールアミンに分離し、血漿中のオレイン酸及びエタノールアミンは半減期が各々40.4分、8.6分とすみやかに消失するが、放射能濃度は代謝物により多峰性の推移を示し、半減期は³Hが74.6時間、¹⁴Cが100.9時間であった。³Hは主に肝、副腎、心及び脂肪組織に、¹⁴Cは主に肝、腎、副腎及び顎下腺に高い分布を示した。主排泄経路は³Hでは尿、糞に、¹⁴Cは呼気と尿で、投与後168時間までに³Hは78.2%が、また、¹⁴Cは67.2%が排泄された。

【臨床成績】

1. 食道静脈瘤の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮^{3,4)}

食道静脈瘤患者の急性出血例、内視鏡ステージ分類Ⅱ～Ⅳの出血既往例及び非出血既往例を対象とし、本剤投与の50例について臨床試験を実施した。

(1) 止血効果

急性出血例10例はいずれも1週間以上の止血効果が認められた。

(2) 内視鏡的判定

最終投与1～3カ月後及び6カ月後に効果判定されたものは各々42例及び37例で、すべての症例は有効以上の結果であった。

内視鏡的判定における効果

評価時期	著効例数(%)	有効例数(%)	計例数(%)
1～3カ月後	32(76.2)	10(23.8)	42(100)
6カ月後	20(54.1)	17(45.9)	37(100)

(3) 治療後出血の有無

最終投与後長期間にわたる出血の有無を観察し得た46例のうち、6カ月以上出血を認めなかったものを著効、3カ月間にわたり出血を認めなかったものを有効と判定すると有効以上は39例(84.8%)であった。

*2. 胃静脈瘤の退縮⁵⁾

胃静脈瘤患者(本剤投与例45例)を対象とした医師主導臨床試験を実施した。

(1) 内視鏡的判定

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術実施後3ヵ月(治験終了時)の観察が実施された44例のうち、中央判定に基づく胃静脈瘤消失(レベル4)の割合は79.5%(35/44例)であった。

中央判定に基づく内視鏡的胃静脈瘤消失(44例)

レベル1(%)	レベル2(%)	レベル3(%)	レベル4(%)
1(2.3)	0(0.0)	8(18.2)	35(79.5)

効果のレベル

1：胃静脈瘤の高さに変化なし、2：胃静脈瘤の高さが治療前の1/2程度に縮小、3：胃静脈瘤の高さが治療前の1/3程度(またはそれ以下)に縮小、4：胃静脈瘤が消失

(2) 腹部造影CT検査

胃静脈瘤の完全血栓化(レベル4)の割合は、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術実施後1週間以内の時点では44例中31例(70.5%)であり、3カ月後(治験終了時)では43例中40例(93.0%)であった。

胃静脈瘤完全血栓化(44例)

評価時期	レベル1(%)	レベル2(%)	レベル3(%)	レベル4(%)
1週間以内 (44例)	2(4.5)	0(0.0)	11(25.0)	31(70.5)
治験終了時 (43例)	1(2.3)	1(2.3)	1(2.3)	40(93.0)

効果のレベル

1：胃静脈瘤の血流に変化なし，2：胃静脈瘤の50%未満に血栓化がみられる，3：胃静脈瘤の50%以上に血栓化がみられる，4：胃静脈瘤に血流が全くみられない(完全血栓化)

【薬効薬理】

1. 血管内皮細胞傷害作用^{6,7)}

- (1) ラット大動脈の血管内皮細胞にみられる網目構造(銀染色法)は，本剤を30秒間接触させた場合，0.3%液でほとんどが破壊され，1%以上の濃度では完全に破壊された(in vivo)。
- (2) ラット大腿静脈の血流を一過性に遮断した実験モデルに本剤を注入し，30秒後に血流を再開し，その直後，6時間後及び24時間後の血管内皮細胞に対する影響を組織学的に検討した。投与部位ではいずれも血管内皮細胞の剝離が認められたが，それ以外の部位(心臓，肺，脳)ではいずれの時期においても血管内皮細胞の傷害は認められなかった(in vivo)。
- (3) ヒト培養内皮細胞に対する細胞溶解作用及びラット赤血球に対する傷害作用が認められ，それらの作用は濃度依存的であった(in vitro)。

2. 血栓形成作用⁶⁾

麻酔イヌの皮静脈の両端を止め，血液を除き本剤の5%液5mLを注入し接触させると，30秒後に内皮細胞は消失した。血流再開5分後には接触部位にフィブリン及び血小板の沈着が，2時間後にはさらに赤血球の沈着・集積がみられ，6時間後には壁血栓が，24時間後には完全閉塞性血栓が形成され，その後4週間の観察で血栓は器質化した(in vivo)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：モノエタノールアミノオレイン酸塩

Monoethanolamine Oleate [JAN]

化学名：2-Hydroxyethylammonium(Z)-9-octadecenoate

1. モノエタノールアミン

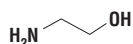
一般名：モノエタノールアミン

Monoethanolamine

化学名：2-Hydroxyethylamine

分子式：C₂H₇NO

化学構造式：



分子量：61.08

性状：無色澄明で粘稠な液で，においはないか，又はわずかにアミン臭がある。水，エタノール(95)と混和し，エーテルに溶けにくい。吸湿性である。二酸化炭素を吸収する。

2. オレイン酸

一般名：オレイン酸

Oleic Acid

化学名：9-Octadecenoic acid

分子式：C₁₈H₃₄O₂

化学構造式：



分子量：282.46

性状：無色～淡黄色澄明の油で，においはないか，又はわずかに脂肪臭があり，味はないか，又は緩和である。エタノール(95)，エーテル，クロロホルムと混和し，水にほとんど溶けない。

凝固点：約10℃

比重_{d₂₀}：約0.89

【包装】

オルダミン注射用1g：2バイアル
6バイアル

【主要文献】

- 1) 中島新一郎 他：病院薬学，15：229，1989
- 2) 松原行雄 他：薬理と治療，17：475，1989
- 3) 高瀬靖広 他：基礎と臨床，23：3175，1989
- 4) 熊谷義也 他：基礎と臨床，23：3208，1989
- **5) Kobayakawa, M. et al. : J. Vasc. Interv. Radiol., 28 : 1108, 2017
- 6) Masaki, M. et al. : Gastroenterol. Jpn., 25 : 230, 1990
- 7) 折笠和栄：日本消化器病学会雑誌，86：2365，1989

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社 くすり相談室

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL 0120-848-339

FAX 03-5484-8358

製造販売元

富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町郷柿沢1番地

発売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号