

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

食道静脈瘤硬化療法剤・胃静脈瘤退縮剤

オルダミン[®] 注射用 1g**OLDAMIN[®] FOR INJECTION 1g**

モノエタノールアミンオレイン酸塩注

剤形	注射剤				
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）				
規格・含量	1バイアル（10g）中 モノエタノールアミンオレイン酸塩 1.000g <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black;">オレイン酸</td> <td style="border-left: 1px solid black;">0.822g</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black;">モノエタノールアミン</td> <td style="border-left: 1px solid black;">0.178g</td> </tr> </table>	オレイン酸	0.822g	モノエタノールアミン	0.178g
オレイン酸	0.822g				
モノエタノールアミン	0.178g				
一般名	和名：モノエタノールアミンオレイン酸塩（JAN） 洋名：Monoethanolamine Oleate（JAN）				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年3月22日 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 発売年月日：1991年10月7日				
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士化学工業株式会社 発売元：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html				

本 IF は 2017 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂・一部変更)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目.....	21
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬理作用	21
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目.....	25
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	25
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 構造式又は示性式.....	2	3. 吸収	26
4. 分子式及び分子量.....	3	4. 分布	27
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	28
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	3	6. 排泄	29
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	29
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率.....	29
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目..	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性....	5	1. 警告内容とその理由.....	30
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30
4. 有効成分の定量法.....	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	31
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	31
1. 剤形.....	6	5. 慎重投与内容とその理由	31
2. 製剤の組成.....	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
3. 注射剤の調製法	7	7. 相互作用	32
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	7	8. 副作用.....	32
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 高齢者への投与.....	42
6. 溶解後の安定性	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	42
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	11. 小児等への投与.....	42
8. 生物学的試験法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	12	13. 過量投与.....	42
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	14. 適用上の注意	43
11. 力価	13	15. その他の注意	44
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	44
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	IX. 非臨床試験に関する項目	45
14. その他.....	13	1. 薬理試験.....	45
V. 治療に関する項目	14	2. 毒性試験.....	46
1. 効能又は効果.....	14		
2. 用法及び用量.....	14		
3. 臨床成績	14		

X. 管理的事項に関する項目	48
1. 規制区分	48
2. 有効期間又は使用期限	48
3. 貯法・保存条件	48
4. 薬剤取扱い上の注意点	48
5. 承認条件等.....	48
6. 包装.....	48
7. 容器の材質.....	48
8. 同一成分・同効薬.....	48
9. 国際誕生年月日	49
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	49
11. 薬価基準収載年月日	49
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	49
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容	49
14. 再審査期間	49
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	49
16. 各種コード	49
17. 保険給付上の注意	50
X I . 文献.....	51
1. 引用文献	51
2. その他の参考文献.....	51
X II . 参考資料.....	52
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52
X III . 備考	53

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1930年代、硬化剤としてタラの肝油から抽出したモルイン酸ナトリウムが用いられていたが、一定の品質のものが得られず、また、副作用の問題があった。その後、構成成分であるオレイン酸ナトリウムが使用されたが、塩基をエタノールアミンに変えたバラツキが少なく効力の強い、モノエタノールアミンオレイン酸塩が用いられるようになった。

本邦では 1978 年、高瀬らが 5%モノエタノールアミンオレイン酸塩製剤を静脈瘤内注入による内視鏡的硬化療法に使用し、①手技の簡便さ、②良好な治療成績、によって硬化療法が急速に発展した。1983 年には外科的手術療法を越えるに至った。

「オルダミン®注射用 1g」（以下本剤）はこの点に注目した富士化学工業が食道静脈瘤硬化療法研究会（現 日本門脈圧亢進症学会）の助言を受けて開発した製品であり、1991 年 6 月に「食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮」の効能・効果で製造販売承認を取得した。その後、金川らによって開始された胃静脈瘤に対するバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術（以下 BRTO）の硬化剤としても本剤が使用されるようになり、薬事承認と BRTO に対する保険適用の要求が高まった。

2009 年、日本消化器病学会は「第 1 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下検討会議）へ本剤の薬事承認に関する要望書を提出した。本検討会議では採択基準を満たさないとの理由で企業への開発要請は行われなかったものの、本剤の薬事承認に対する要求は強く、2013 年、国立国際医療研究センターの田嶋は、薬事承認を目指して医薬品医療機器総合機構との医薬品戦略相談を行い、2014 年に本剤の胃静脈瘤の消退への効果を検証するための多施設共同の医師主導治験を開始した。

本医師主導治験により本剤の有効性及び安全性が認められたこと、また検討会議から開発要請を受けたことから、富士化学工業株式会社は承認事項一部変更承認申請を行い、2017 年 6 月に新たに「胃静脈瘤の退縮」の効能・効果及び用法・用量を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 硬化療法剤として 1991 年 6 月、我国では初めて承認された製剤で、次の特徴を有する。
 - 1) 食道静脈瘤の急性出血例に対する止血効果が高い。
 - 2) 食道静脈瘤内及び胃静脈瘤に注入して、血栓形成を促し、静脈瘤を硬化・退縮させる。
 - 3) 血管造影用 X 線造影剤と混和して注入状態を監視しながら施行できる。
 - 4) 本剤は室温で長期間安定であり、また光に対しても安定であることが確認されている。
- (2) 「食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮」及び「胃静脈瘤の退縮」に適応を有する。
- (3) 重大な副作用として、ショック、急性腎障害、DIC [播種性血管内血液凝固症]、肝性昏睡、門脈血栓、肺梗塞、脳血管障害、食道穿孔、胃潰瘍、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オルダミン® 注射用 1g

(2) 洋名

OLDAMIN® FOR INJECTION 1g

(3) 名称の由来

OLEIC ACID (オレイン酸) DISTILLATION (精製) and MONOETHANOLAMINE (モノエタノールアミン)

高純度に精製されたオレイン酸とモノエタノールアミン

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

モノエタノールアミノオレイン酸塩 (JAN)

(モノエタノールアミン, オレイン酸)

(2) 洋名 (命名法)

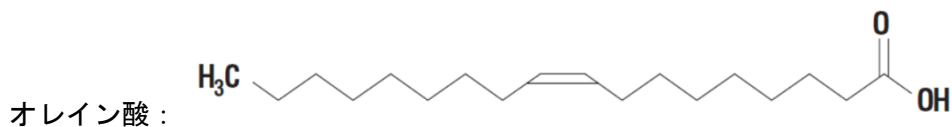
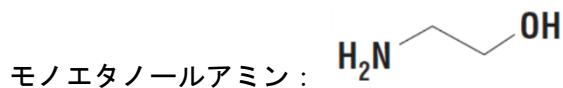
Monoethanolamine Oleate (JAN, INN)

(Monoethanolamine, Oleic Acid)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

成分	分子式	分子量
モノエタノールアミン	C ₂ H ₇ NO	61.08
オレイン酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	282.46

5. 化学名 (命名法)

モノエタノールアミンオレイン酸	2-Hydroxyethylammonium(Z)-9-octadecenoate (IUPAC)
モノエタノールアミン	2-Hydroxyethylamine (IUPAC)
オレイン酸	9-Octadecenoic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名 : (和名) オレイン酸エタノールアミン、(洋名) ethanolamine oleate

記号番号 : (治験番号) FO-611

7. CAS登録番号

2272-11-9 (モノエタノールアミンオレイン酸塩)

141-43-5 (エタノールアミン)

112-80-1 (オレイン酸)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

モノエタノールアミン

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。二酸化炭素を吸収する。

オレイン酸

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。

(2) 溶解性

モノエタノールアミン

水、エタノール (95) と混和し、エーテルに溶けにくい。

オレイン酸

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。

(3) 吸湿性

モノエタノールアミン：吸湿性である。

オレイン酸：該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

モノエタノールアミン：該当資料なし

オレイン酸：凝固点 約 10℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

モノエタノールアミン

屈折率 n_D^{20} : 1.452~1.457

水溶液 (3→50) の pH : 11.5~12.5

比重 (d_{20}^{20}) : 1.014~1.019

オレイン酸

比重 (d_{20}^{20}) : 約 0.89

酸価 : 194~202

ヨウ素価 : 85~95

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

モノエタノールアミン

本品 1mL にペンタシアノニトロシル鉄 (III) 酸ナトリウム試液 0.2mL 及びアセトン 1mL を加えて振り混ぜるとき、液は紫色を呈する。

オレイン酸

- (1) 本品 2~3 滴を試験管にとり、硫酸約 1mL を層積するとき、この境界面に褐赤色の輪帯を生じる。
- (2) 本品 2~3 滴に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及びエタノール (95) 4mL を加えた液に臭素試液 1mL を加えるとき、試液の色は消える。

4. 有効成分の定量法

モノエタノールアミン

本品約 0.2g を精密に量り、水 60mL を加え、0.5mol/L 塩酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.5mol/L 塩酸 1mL = 30.542mg C_2H_7NO

オレイン酸

本品約 0.2g を精密に量り、エタノール (95) 60mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 28.246mg $C_{18}H_{34}O_2$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 製剤の区別, 外観及び性状

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）

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

浸透圧比[※] : 約 0.4（生理食塩液に対する比）

pH[※] : 8.5～9.5

粘度 : 970～988 cP

希釈後の粘度[※] : 2.7～3.0 cP

比重 D_{20}^{20} : 0.999（水に対する比）

※本品 1 バイアルを注射用水 10mL で希釈した場合

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル（10g）中

モノエタノールアミンオレイン酸塩 1.000g

〔	オレイン酸	0.822g
	モノエタノールアミン	0.178g

(2) 添加物

1 バイアル（10g）中、溶解補助剤としてベンジルアルコール 0.4g を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いる場合

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。

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術に用いる場合

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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

オルダミン注射用 1g の安定性¹⁾

保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
室温	39 ヶ月	無色透明の ガラスバイアル	変化なし
40℃、RH75%	6 ヶ月		6 ヶ月後、微黄色の着色
50℃	6 ヶ月		3 ヶ月後、微黄色の着色
室内散光 60 万 Lux	—		変化なし
フェードオメーター照射	24 時間		変化なし

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 溶解剤との配合変化試験²⁾

* 希釈剤としての適否

		試験項目	配合直後	1日後	1週間後	2週間後	滅菌後	判定*
注射用水	外観	室温	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	適
		37°		無色澄明	無色澄明	無色澄明		
	pH		9.25	9.34	9.37	9.29	9.17	
	浸透圧 (mOsm)		109	109	108	109	108	
	粘度 (cP)		2.6	2.6	2.6	2.5	3.3	
	定量値 (%)	クレイン酸	100.0	101.4	101.0	101.7	100.0	
エタノールアミン		100.0	98.2	99.5	100.3	98.8		
生理食塩液	外観	室温	無色澄明 ^{a)}	無色澄明 ^{a)}	無色澄明 ^{a)}	無色澄明 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}	不適
		37°		白色懸濁 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}		
	pH		8.82	8.87	8.89	8.83	8.80	
	浸透圧 (mOsm)		275	274	274	271	270	
	粘度 (cP)		— ^{b)}					
	定量値 (%)	クレイン酸	100.0	103.5	103.7	105.0	101.4	
エタノールアミン		100.0	101.0	103.3	103.6	100.4		

a) ゲル状を示す b) ゲル状のため測定不可

(2) 血管造影用 X 線造影剤との配合変化試験^{2, 3, 4)}

イオパミドール (室温 [37°は外観のみ実施])

* 希釈剤としての適否

		試験項目	配合直後	1日後	1週間後	2週間後	滅菌後	適否*
イオパミドール注 300	外観	室温	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	適
		37°		無色澄明	無色澄明	無色澄明		
	pH		8.83	8.72	8.78	8.79	8.77	
	浸透圧 (mOsm)		556	542	559	560	566	
	粘度 (cP)		3.3	3.2	3.3	3.2	3.4	
	造影能 (%)		100.0	—	—	101.1	96.3	
	定量値 (%)	トレハロース	100.0	100.8	100.7	100.9	99.5	
		エタノールアミン	100.0	100.3	101.8	99.9	98.7	
イオパミドール注 370	外観	室温	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	適
		37°		無色澄明	無色澄明	無色澄明		
	pH		8.89	8.92	8.93	8.95	8.83	
	浸透圧 (mOsm)		697	697	694	697	694	
	粘度 (cP)		4.0	4.1	4.3	4.3	4.2	
	造影能 (%)		100.0	—	—	101.0	102.0	
	定量値 (%)	トレハロース	100.0	100.3	101.3	100.4	98.5	
		エタノールアミン	100.0	95.7	96.1	98.3	94.9	

イオヘキソール (室温 [37°は外観のみ実施])

* 希釈剤としての適否

		試験項目	配合直後	1日後	1週間後	2週間後	滅菌後	適否*
オムニパーク 300	外観	室温	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	適
		37°		無色澄明	無色澄明	無色澄明		
	pH		9.05	9.08	9.06	9.10	8.90	
	浸透圧 (mOsm)		518	525	527	527	535	
	粘度 (cP)		3.3	3.3	3.5	3.8	3.3	
	造影能 (%)		100.0	—	—	100.5	100.0	
	定量値 (%)	トレハロース	100.0	97.8	97.0	97.7	97.5	
		エタノールアミン	100.0	98.4	96.8	101.8	94.4	
オムニパーク 350	外観	室温	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	適
		37°		無色澄明	無色澄明	無色澄明		
	pH		9.05	9.06	9.05	9.09	8.88	
	浸透圧 (mOsm)		619	928	624	636	633	
	粘度 (cP)		4.1	4.1	4.2	4.2	4.2	
	造影能 (%)		100.0	—	—	98.8	100.5	
	定量値 (%)	トレハロース	100.0	100.6	100.7	100.4	98.3	
		エタノールアミン	100.0	97.1	95.5	98.8	94.6	

イオキサグル酸 (室温 [37°は外観のみ実施])

* 希釈剤としての適否

a) 2相に分離

		試験項目	配合直後	1日後	1週間後	2週間後	滅菌後	適否*
ヘキサブリックス 320	外観	室温	白色懸濁	白色懸濁 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}	不適
		37°		白色懸濁 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}	白色懸濁 ^{a)}		
	pH		8.79	8.86	8.77	8.79	8.79	
	浸透圧 (mOsm)		470	460	466	467	474	
	粘度 (cP)		110.2	106.4	106.4	110.2	76.0	
	造影能 (%)		100.0	—	—	96.7	100.6	
	定量値 (%)	トレハロース	—	—	—	—	—	
		エタノールアミン	100.0	105.1	—	105.4	99.5	

イオベルソール (25°)

試験項目		配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後
オプチレイ 320	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.83~8.93	—	—	—	8.98~8.99	—	—
	浸透圧 (mOsm)	488~494	—	—	—	493~499	—	—
	粘度 (cP)	5.7	—	—	—	3.5~4.8	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	99~110	—
エタノールアミン		100	—	—	—	103~104	—	—
オプチレイ 350	外観	変化なし	変化なし*	変化なし*	変化なし*	変化なし*	変化なし*	変化なし*
	pH	8.89~8.90	—	—	—	8.97~9.98	—	—
	浸透圧 (mOsm)	535~561	—	—	—	521~551	—	—
	粘度 (cP)	5.3~5.4	—	—	—	4.8~5.2	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	99~105	—
エタノールアミン		100	—	—	—	101~106	—	—

*無色澄明だが液上部に層ができ、ゆらぎがみえる

イオベルソール (35°)

試験項目		配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後
オプチレイ 320	外観	変化なし	変化なし*	変化なし*	変化なし*	僅かな濁り	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)
	pH	8.80~8.84	—	—	—	8.94~8.98	—	—
	浸透圧 (mOsm)	488~497	—	—	—	501~514	—	—
	粘度 (cP)	5.2~5.5	—	—	—	4.8	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	95~106	—
エタノールアミン		100	—	—	—	102~106	—	—
オプチレイ 350	外観	変化なし	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)
	pH	8.90~8.91	—	—	—	8.95~8.97	—	—
	浸透圧 (mOsm)	548~572	—	—	—	529~557	—	—
	粘度 (cP)	5.1~6.2	—	—	—	5.1~5.3	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	98~103	—
エタノールアミン		100	—	—	—	102	—	—

*無色澄明だが液上部に層ができ、ゆらぎがみえる

イオベルソール (37°)

試験項目		配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後
オプチレイ 320	外観	変化なし	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)
	pH	8.83~8.86	—	—	—	8.94~8.96	—	—
	浸透圧 (mOsm)	489~491	—	—	—	500~518	—	—
	粘度 (cP)	4.9~6.0	—	—	—	4.3~4.8	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	94~108	—
エタノールアミン		100	—	—	—	100~103	—	—
オプチレイ 350	外観	変化なし	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)
	pH	8.87~8.91	—	—	—	8.95~8.97	—	—
	浸透圧 (mOsm)	532~557	—	—	—	521~560	—	—
	粘度 (cP)	5.1~5.4	—	—	—	4.9~5.1	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	96~105	—
エタノールアミン		100	—	—	—	100~102	—	—

イオベルソール (40°)

	試験項目	配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後
オプチレイ 320	外観	変化なし	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化) 微黄	白濁あり(2層化) 微黄
	pH	8.82~8.83	—	—	—	8.97~8.98	—	—
	浸透圧 (mOsm)	489~497	—	—	—	495~521	—	—
	粘度 (cP)	4.8~5.3	—	—	—	4.5~4.7	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	95~98	—
エタノールアミン		100	—	—	—	99~101	—	—
オプチレイ 350	外観	変化なし	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化)	白濁あり(2層化) 微黄	白濁あり(2層化) 微黄
	pH	8.85~8.89	—	—	—	8.95~8.97	—	—
	浸透圧 (mOsm)	519~550	—	—	—	547~560	—	—
	粘度 (cP)	4.9~5.2	—	—	—	5.0~5.2	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	103~104	—
エタノールアミン		100	—	—	—	100~105	—	—

イオメプロール (25°)

	試験項目	配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後
イオメロン 300	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.67	—	—	—	8.66~8.68	—	—
	浸透圧 (mOsm)	470~484	—	—	—	446~468	—	—
	粘度 (cP)	2.8~3.0	—	—	—	2.9~3.1	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	97~106	—
エタノールアミン		100	—	—	—	97~101	—	—
イオメロン 350	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.65	—	—	—	8.64~8.65	—	—
	浸透圧 (mOsm)	514	—	—	—	498~500	—	—
	粘度 (cP)	3.3~3.5	—	—	—	3.4	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	91~103	—
エタノールアミン		100	—	—	—	100	—	—
イオメロン 400	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.65~8.66	—	—	—	8.60~8.63	—	—
	浸透圧 (mOsm)	558~566	—	—	—	534~548	—	—
	粘度 (cP)	3.9~4.2	—	—	—	4.1~4.2	—	—
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	96~109	—
エタノールアミン		100	—	—	—	100	—	—

イオメプロール (37°)

	試験項目	配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後	
イオメロン300	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし*	
	pH	8.65	—	—	—	8.65~8.66	—	—	
	浸透圧 (mOsm)	468~472	—	—	—	446~456	—	—	
	粘度 (cP)	2.9~3.1	—	—	—	2.9~3.0	—	—	
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	94~106	—	—
		エタノールアミン	100	—	—	—	98~101	—	—
イオメロン350	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし*	
	pH	8.65	—	—	—	8.63~8.66	—	—	
	浸透圧 (mOsm)	510~516	—	—	—	494~498	—	—	
	粘度 (cP)	3.2~3.4	—	—	—	3.3~3.4	—	—	
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	97~101	—	—
		エタノールアミン	100	—	—	—	99~101	—	—
イオメロン400	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし*	
	pH	8.65~8.66	—	—	—	8.61~8.62	—	—	
	浸透圧 (mOsm)	554~564	—	—	—	540~554	—	—	
	粘度 (cP)	4.2~4.3	—	—	—	4.1~4.2	—	—	
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	92~104	—	—
		エタノールアミン	100	—	—	—	100	—	—

*：澄明だが液上部にわずかに層ができ、軽く振るとゆらいでみえる。

イオプロミド⁴⁾ (25°)

	試験項目	配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後	
プロスコープ300	外観	変化なし	変化なし	わずかな濁り	白濁あり	白濁あり	白濁あり	白濁あり	
	pH	8.40~8.44	—	—	—	8.56	—	—	
	浸透圧 (mOsm)	524~568	—	—	—	525~528	—	—	
	粘度 (cP)	2.3~2.7	—	—	—	1.9~2.6	—	—	
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	103~106	—	—
		エタノールアミン	100	—	—	—	98~101	—	—
プロスコープ370	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	わずかな濁り	わずかな濁り	白濁あり	
	pH	8.40~8.42	—	—	—	8.55~8.57	—	—	
	浸透圧 (mOsm)	639~663	—	—	—	629~665	—	—	
	粘度 (cP)	2.9~3.6	—	—	—	3.0~3.2	—	—	
	定量値 (%)	レシ酸	100	—	—	—	108~113	—	—
		エタノールアミン	100	—	—	—	100~101	—	—

イオプロミド⁴⁾ (37°)

試験項目		配合直後	1時間後	4時間後	8時間後	1日後	1週間後	2週間後
プロスコープ 300	外観	変化なし	わずかな濁り	わずかな濁り	白濁あり*	白濁あり	白濁あり	白濁あり(全体)
	pH	8.41~8.42	—	—	—	8.53~8.57	—	—
	浸透圧 (mOsm)	538~551	—	—	—	530~559	—	—
	粘度 (cP)	2.4~2.5	—	—	—	2.3~2.6	—	—
	定量値 (%)	レイン酸	100	—	—	—	102~110	—
エタノールアミン		100	—	—	—	98~101	—	—
プロスコープ 370	外観	変化なし	変化なし	変化なし	わずかな濁り	わずかな濁り	白濁あり	白濁あり
	pH	8.41~8.42	—	—	—	8.55~8.58	—	—
	浸透圧 (mOsm)	630~647	—	—	—	628~631	—	—
	粘度 (cP)	2.9~3.2	—	—	—	3.0~3.7	—	—
	定量値 (%)	レイン酸	100	—	—	—	99~113	—
エタノールアミン		100	—	—	—	98~99	—	—

*：澄明だが液上部にわずかに層ができ、軽く振るとゆらいでみえる。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) オレイン酸（硫酸との境界面の呈色）

定量法 (1) の項で得たクロロホルム抽出液 40mL をとり、水浴上で減圧でクロロホルムを留去し、油状の残留物を得る。この残留物 2~3 滴を試験管にとり、硫酸約 1mL を層積するとき、この境界面に褐赤色の輪帯を生じる。

(2) オレイン酸（不飽和結合の確認）

本品の内容物 1g に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及びエタノール (95) 3mL を加えた液に臭素試液 1mL を加えるとき、試液の色は消える。

(3) モノエタノールアミン

本品 1 バイアルに水 10mL を加えた液 2mL にペンタシアノニトロシル鉄 (III) 酸ナトリウム試液 1 滴及びアセトン 2~3 滴を加えて振り混ぜるとき、液は紫色を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) オレイン酸（総脂肪酸）

本品の内容物約 5g を精密に量り、分液漏斗に入れ 0.05mol/L 硫酸 20mL を正確に加えた後、クロロホルム 25mL ずつで 3 回抽出し、全抽出液を合わせ、水 10mL で洗う（水層及び洗液は、定量法 (2) に用いる）。抽出液は更に脱脂綿上に無水硫酸ナトリウム 5g をおいた漏斗でろ過し、クロロホルムを加えて正確に 100mL とする。この液 50mL を正確に量り（残りの液は、確認試験 (1) 及び純度試験に用いる）、水浴上で減圧でクロロホルムを留去する。残留物をエタノール (95) 60mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 28.246mg C₁₈H₃₄O₂

(2) モノエタノールアミン

(1) の水層及び洗液を合わせ、過量の硫酸を 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 6.108mg C₂H₇NO

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 用法及び用量

(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 1～5mL 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) 食道静脈瘤の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

食道静脈瘤患者の急性出血例（緊急例）、内視鏡ステージ分類Ⅱ～Ⅳの出血既往例（待期例）及び非出血既往例（予防例）を対象とし、全国 15 施設で本剤投与の 50 例について臨床試験を実施した。^{5, 6)}

本剤のみ単独投与は 23 例、本剤とポリドカノール製剤との併用投与は 27 例（同時併用 15 例、施行時期をずらして投与した異時併用 12 例）であった。

○症例分類

		単独投与	併用投与*
緊 急		4	6
待 期		1	6
予 防		18	11
処置前の内視鏡 ステージ分類	I	0	0
	II	0	2
	III	23	20
	IV	0	1

* 併用投与のうち 4 例は、来院せず・投与違反等の理由で除外した。

○投与期間

処置間隔は 1 週間とし、通常 2～4 回の処置をもって 1 シリーズの治療とした。1 シリーズの治療期間は原則として 2 ヶ月以内とした。

○投与量（注射用水又は血管造影剤で 5%溶液として投与）

単独投与：4～18mL

併用投与：1～20mL

①緊急時の止血効果

緊急例 10 例はいずれも 1 週間以上の止血効果が認められた。

	著 効 (%)	有 効	無 効	計
単独投与	4 (100)	0	0	4
併用投与	6 (100)	0	0	6
計	10 (100)	0	0	10

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。

	評価時期	著効 (%)	有効 (%)	不変	悪化	計 (%)
単独投与	1～3 ヶ月	17 (81.0)	4 (19.0)	0	0	21 (100)
	6 ヶ月	9 (50.0)	9 (50.0)	0	0	18 (100)
併用投与	1～3 ヶ月	15 (71.4)	6 (28.6)	0	0	21 (100)
	6 ヶ月	11 (57.9)	8 (42.1)	0	0	19 (100)
計	1～3 ヶ月	32 (76.2)	10 (23.8)	0	0	42 (100)
	6 ヶ月	20 (54.1)	17 (45.9)	0	0	37 (100)

③治療後出血予防効果

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 ヶ月以上出血を認めなかったものを著効、3 ヶ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、有効以上は単独投与において 20 例 (87.0%)、併用投与において 19 例 (82.6%)、計 39 例 (84.8%) であった。

	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	計 (%)
単独投与	18 (78.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	23 (100)
併用投与	19 (82.6)	0	3 (13.0)	1 (4.3)	23 (100)
計	37 (80.4)	2 (4.3)	4 (8.7)	3 (6.5)	46 (100)

2) 胃静脈瘤の退縮

胃静脈瘤患者を対象とし、本剤投与の 45 例について医師主導臨床試験を実施した。⁷⁾ 本試験の概要を以下に示す。

試験デザイン及び概略

項目	内容
対象	胃静脈瘤患者
目的	胃静脈瘤を有する患者(出血の有無を問わない)を対象にモノエタノールアミノレイン酸塩を用いる BRTO を施行し、その有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	胃静脈瘤患者を対象とする多施設共同、非盲検、単群試験
用法・用量	用時、モノエタノールアミノレイン酸塩 1 バイアル (10g) あたり 10mL の血管造影用 X 線造影剤 (イオパミドールまたはイオヘキソール製剤) を加えて 5% 溶液に調整し、バルーンカテーテルを通して胃静脈瘤内に注入する。注入量は透視下に胃静脈瘤内を充填できるまでとするが、1 治療あたりの総注入量は 0.4mL/kg 以内とする。
評価項目	有効性 主要評価項目 中央判定に基づく胃静脈瘤の消失割合 (内視鏡的判定) 副次評価項目 担当医判定に基づく胃静脈瘤の消失割合 (内視鏡的判定) 胃静脈瘤の完全血栓化の割合 (腹部造影 CT 検査) 胃静脈瘤からの出血の有無 食道静脈瘤の出現の有無 食道静脈瘤の悪化の有無 血清ビリルビン値 血清アルブミン値 血中アンモニア値 プロトロンビン活性値

評価項目	安全性 有害事象 一般臨床検査（血液、尿） 体重 バイタルサイン Child-Pugh 分類の合計点 腹水量																																																							
結果	有効性 主要評価項目 中央判定に基づく胃静脈瘤の消失割合（内視鏡的判定） BRTO 実施 90 日後に観察が実施された 44 例のうち、中央判定に基づく胃静脈瘤消失割合（レベル 4 を達成した症例の割合）は 44 例中 35 例、79.5% [95%CI : 64.7-90.2] であり、設定した最低消失割合 70% に対して統計学的優越性を示すことができなかった (p=0.109)。 治験終了時の中央判定に基づく胃静脈瘤消失割合（FAS） <table border="1" data-bbox="448 616 1326 784"> <thead> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="4">効果のレベル^a</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>44</td> <td>1 (2.3%)^b</td> <td>0^b</td> <td>8 (18.2%)^b</td> <td>35 (79.5%)^b</td> </tr> <tr> <td>検定</td> <td colspan="4">胃静脈瘤の消失割合 [95%CI] : 79.5% [64.7-90.2] p=0.109^c</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="437 790 1310 936"> ^a 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 ^b 例数（割合） ^c 帰無仮説を 70% と設定したときの 1 標本二項比率に基づく正確な片側検定 </p> 副次評価項目 担当医判定に基づく胃静脈瘤の消失割合（内視鏡的判定） 胃静脈瘤消失割合（レベル 4 を達成した症例の割合）は 59.1% [95%CI : 43.2-73.7] であった。 治験終了時の担当医判定に基づく胃静脈瘤消失割合（FAS） <table border="1" data-bbox="448 1124 1326 1258"> <thead> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="4">効果のレベル^a</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>44</td> <td>1 (2.3%)^b</td> <td>3 (6.8%)^b</td> <td>14 (31.8%)^b</td> <td>26 (59.1%)^b [95%CI : 43.2-73.7]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="437 1265 1310 1384"> ^a 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 ^b 例数（割合） </p> 胃静脈瘤の完全血栓化の割合（腹部造影 CT 検査） BRTO 実施後 1 週間以内及び治験終了時に腹部造影 CT 検査を実施し、胃静脈瘤の血栓化の程度をレベル 1~4 の 4 段階で判定した結果、完全血栓化の割合（レベル 4 を達成した症例の割合）は、初回 BRTO 実施後 1 週間以内で 70.5% [95%CI : 54.8-83.2] であったが、治験終了時では 93.0% [95%CI : 80.9-98.5] であった。 治験終了時の胃静脈瘤完全血栓化の割合（FAS） <table border="1" data-bbox="394 1601 1362 1794"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時期</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="4">効果のレベル^a</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 週間以内 (Day 2~Day 8)</td> <td>44</td> <td>2 (4.5%)^b</td> <td>0</td> <td>11 (25.0%)^b</td> <td>31 (70.5%)^b [95%CI : 54.8-83.2]</td> </tr> <tr> <td>治験終了時 又は中止時</td> <td>43</td> <td>1 (2.3%)^b</td> <td>1 (2.3%)^b</td> <td>1 (2.3%)^b</td> <td>40 (93.0%)^b [95%CI : 80.9-98.5]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="403 1800 1382 1919"> ^a 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） ^b 例数（割合） </p>	例数	効果のレベル ^a				1	2	3	4	44	1 (2.3%) ^b	0 ^b	8 (18.2%) ^b	35 (79.5%) ^b	検定	胃静脈瘤の消失割合 [95%CI] : 79.5% [64.7-90.2] p=0.109 ^c				例数	効果のレベル ^a				1	2	3	4	44	1 (2.3%) ^b	3 (6.8%) ^b	14 (31.8%) ^b	26 (59.1%) ^b [95%CI : 43.2-73.7]	評価時期	例数	効果のレベル ^a				1	2	3	4	1 週間以内 (Day 2~Day 8)	44	2 (4.5%) ^b	0	11 (25.0%) ^b	31 (70.5%) ^b [95%CI : 54.8-83.2]	治験終了時 又は中止時	43	1 (2.3%) ^b	1 (2.3%) ^b	1 (2.3%) ^b	40 (93.0%) ^b [95%CI : 80.9-98.5]
例数	効果のレベル ^a																																																							
	1	2	3	4																																																				
44	1 (2.3%) ^b	0 ^b	8 (18.2%) ^b	35 (79.5%) ^b																																																				
検定	胃静脈瘤の消失割合 [95%CI] : 79.5% [64.7-90.2] p=0.109 ^c																																																							
例数	効果のレベル ^a																																																							
	1	2	3	4																																																				
44	1 (2.3%) ^b	3 (6.8%) ^b	14 (31.8%) ^b	26 (59.1%) ^b [95%CI : 43.2-73.7]																																																				
評価時期	例数	効果のレベル ^a																																																						
		1	2	3	4																																																			
1 週間以内 (Day 2~Day 8)	44	2 (4.5%) ^b	0	11 (25.0%) ^b	31 (70.5%) ^b [95%CI : 54.8-83.2]																																																			
治験終了時 又は中止時	43	1 (2.3%) ^b	1 (2.3%) ^b	1 (2.3%) ^b	40 (93.0%) ^b [95%CI : 80.9-98.5]																																																			

結果

胃静脈瘤からの出血の有無

45 例中 1 例 (2.2%) に胃静脈瘤出血が 2 件発現した。本被験者は食道静脈瘤を合併しており、2 件の胃静脈瘤出血はこの食道静脈瘤から連続する噴門部胃静脈瘤からの出血であり、治療対象の胃静脈瘤からの出血ではなかった。本事象に対する処置として内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) と輸血が行われ、両事象とも回復が確認された。なお、両事象は重篤な有害事象として取り扱われた。

治験終了時まで発現した胃静脈瘤出血 (FAS)

胃静脈瘤出血の発現例数 (割合)	発現件数	発現日 (試験日)
1 (2.2%)	2 件	Day 33 Day 86

食道静脈瘤の出現の有無

45 例中 33 例は治験開始時に食道静脈瘤を有していなかったが、このうち 13 例 (39.4%) において治験終了時の内視鏡検査により食道静脈瘤の出現が確認された。

治験終了時までの食道静脈瘤の出現 (FAS)

治験開始時に食道静脈瘤を有していなかった例数	治験終了時までに食道静脈瘤が出現した例数 (割合)
33	13 (39.4%)

食道静脈瘤の悪化の有無

45 例中のうち 12 例は治験開始時に食道静脈瘤を有していた。治験終了時の内視鏡検査で当該症例の食道静脈瘤の状態を確認した結果、食道静脈瘤の悪化がみられた症例は 3 例 (25.0%)、不変が 8 例 (66.7%)、改善が 1 例 (8.3%) であった。

治験終了時における食道静脈瘤の状態 (FAS)

治験開始時に食道静脈瘤を有していた例数	治験終了時の食道静脈瘤の状態		
	悪化	不変	改善
12	3 (25.0%) ^a	8 (66.7%) ^a	1 (8.3%) ^a

a 例数 (割合)

血清ビリルビン値

治験開始前から治験終了時までの血清ビリルビン値の推移を確認した。Day 3 に血清ビリルビン値の増加がみられたがその後は速やかに減少し、治験終了時には治験開始前とほぼ同様であった。

血清ビリルビン値の推移 (FAS)

測定時点	例数	測定値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	p 値 ^a
治験開始前	45	1.05 ± 0.436	—	—
Day 3	45	1.62 ± 0.838	0.566 ± 0.5658	<0.001
Day 7	45	0.89 ± 0.392	-0.160 ± 0.2855	0.001
治験終了時	44	1.20 ± 0.774	0.146 ± 0.6376	0.405

a 対応のある 1 標本 t 検定(ボンフェローニの方法による調整済み p 値)

血清アルブミン値

治験開始前から治験終了時までの血清アルブミン値の推移を確認した。Day 3 及び Day 7 の血清アルブミン値は治療開始前に比べ統計学的に有意に低かったが、臨床的に特に意義のある変動とは考えられなかった。治験終了時の血清アルブミン値は治験開始前とほぼ同様であった。

血清アルブミン値の推移 (FAS)

測定時点	例数	測定値 (g/dL)	変化量 (g/dL)	
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	p 値 ^a
治験開始前	45	3.54 ± 0.491	—	—
Day 3	45	3.16 ± 0.422	-0.39 ± 0.289	< 0.001
Day 7	45	3.23 ± 0.465	-0.31 ± 0.365	< 0.001
治験終了時	44	3.64 ± 0.455	0.11 ± 0.335	0.121

a 対応のある 1 標本 t 検定(ボンフェローニの方法による調整済み p 値)

血中アンモニア値

ベースライン（治験開始前）の血中アンモニア値は $646 \pm 339.8 \mu\text{g/L}$ であり、治験終了時では $432 \pm 310.7 \mu\text{g/L}$ であった。

血中アンモニア値の推移（FAS）

測定時点	例数	測定値 ($\mu\text{g/L}$)	変化量 ($\mu\text{g/L}$)	
		平均 \pm 標準偏差	平均 \pm 標準偏差	p 値 ^a
治験開始前	45	646 ± 339.8	—	—
Day 3	45	538 ± 173.3	-107.3 ± 274.38	0.036
Day 7	45	522 ± 253.3	-124.0 ± 277.47	0.013
治験終了時	44	432 ± 310.7	-221.6 ± 349.55	< 0.001

a 対応のある 1 標本 t 検定(ボンフェローニの方法による調整済み p 値)

プロトロンビン活性値

治験開始前から治験終了時までのプロトロンビン活性値の推移を確認した。Day 3 にプロトロンビン活性値の減少がみられたがその後は増加し、治験終了時には治験開始前とほぼ同様であった。

プロトロンビン活性値の推移（FAS）

測定時点	例数	測定値 (%)	変化量 (%)	
		平均 \pm 標準偏差	平均 \pm 標準偏差	p 値 ^a
治験開始前	45	77.5 ± 17.42	—	—
Day 3	45	73.9 ± 14.04	-3.59 ± 8.004	0.013
Day 7	45	76.3 ± 15.91	-1.26 ± 8.365	0.953
治験終了時	44	79.8 ± 16.89	3.46 ± 12.090	0.192

a 対応のある 1 標本 t 検定(ボンフェローニの方法による調整済み p 値)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ポリドカノール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：静脈内局所

作用機序：本剤は血管の内皮細胞を速やかに破壊させ、その部位へのフィブリン、血小板及び赤血球の沈着、集積を起こすことによって血栓を形成させる（血液凝固系は関与していない）。内皮細胞破壊は細胞膜の可溶化や透過性亢進という機序の強い細胞溶解作用で起こる。赤血球膜障害作用も同様の機序による。静脈瘤の消失機序としては、閉塞血栓による静脈瘤の虚脱及び血栓の器質化による瘤の縮小である^{8~11)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血管内皮細胞破壊作用

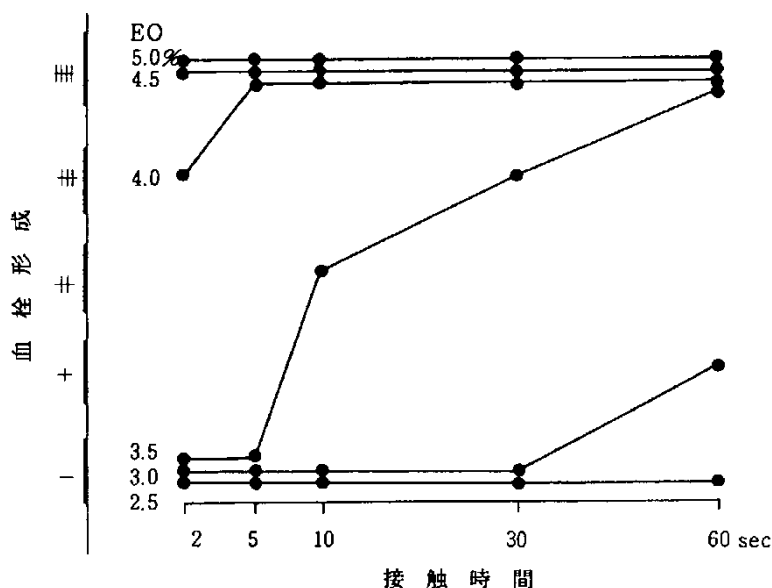
①麻酔ラットの大動脈の両端にカテーテルを結紮し、生理食塩液で血液を洗い出したのち、生理食塩液で希釈した本剤 2mL を注入し、30 秒間停滞させた。動脈を生理食塩液ですすぎ、0.25%硝酸銀溶液を 30 秒間作用させた。次いで、5%グルコース溶液で洗浄後、3.6%ホルマリンを 30 分間注入し、矢状に切開後再び 3.6%ホルマリンで 4℃、24 時間処理したのち鏡検した。生理食塩液注入群ではラット動脈内皮細胞の細胞構造を示す網目模様が銀で染色されたが、本剤の 0.3%液注入では網目構造はほとんど破壊され、1%以上の濃度では全く認められなかった (*in vivo*)。⁸⁾

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剥離が認められたが、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障害はみとめられなかった (*in vivo*)

2) 血栓形成作用

麻酔下にイヌ皮静脈の 2 ヶ所（約 5cm）を駆血帯で止め、血液を生理食塩液で洗い出したのち、本剤の 5%液 5mL を注入し 30 秒間停滞させた。生理食塩液で洗浄後、血流を再開させ経時的に静脈を組織学的に検索した。また、本剤をヒト血液で希釈し、濃度及び静脈内停滞時間を変化させて血流を再開し、1 週間後の完全閉塞性血栓の形成頻度を観察した。本剤の注入 30 秒後には、本剤と接触した部分のみに静脈内皮細胞の消失が見られ、5 分後にはフィブリン及び血小板の沈着が電顕的にも認められた。2 時間後には、フィブリンと共に赤血球が蓄積し、6 時間後には血管の半分以上を占める壁在血栓となり、24 時間後には血管を完全に閉塞する血栓が形成された。更に 4 週間後では、血栓の器質化が見られ、静脈径は注入前の約 1/2 に縮小した⁸⁾。

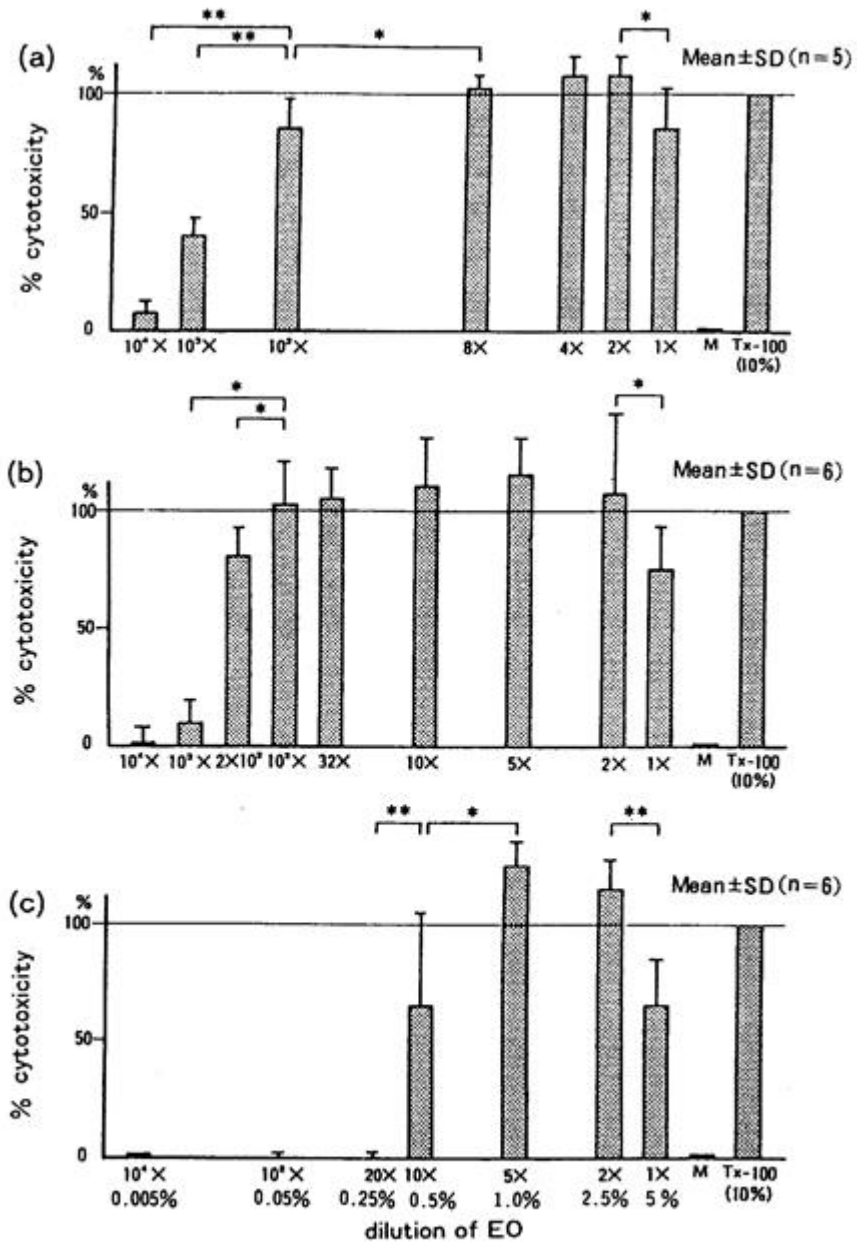
本剤は4%以上の濃度では2~5秒でほぼ全例に完全閉塞性血栓が形成されたが、3.5%では30秒以上の停滞時間が必要であった。2%以下の濃度では60秒までの停滞時間でほとんど血栓形成はみられなかった⁹⁾。



完全閉塞性血栓形成に対するモノエタノールアミン
オレイン酸塩の濃度及び接触時間の影響

3) 細胞溶解作用¹⁰⁾

ヒト臍帯静脈内皮細胞及びヒト白血病細胞由来 K-562 細胞の細胞浮遊液 50 μ L (1×10^7 個/mL) に、生理食塩液で希釈した本剤 50 μ L を加え、さらに、0.2% トリパンプルー溶液 100 μ L を加えて混合後細胞形態を観察した。また、⁵¹Cr で標識したヒト内皮細胞又は K-562 細胞浮遊液 20 μ L に生理食塩液又は血清で希釈した本剤 200 μ L を加え、37 $^{\circ}$ C、1 分間インキュベート後、上清中の放射活性を測定した。ヒト内皮細胞及び K-562 細胞とも本剤の 0.5% 以上の濃度液の添加によって細胞は形態を留めず破壊された。トライトン X-100 (10%) 添加時の放射活性を 100% とすると、本剤はヒト内皮細胞では 0.05~5% の濃度で 85% 以上の放射活性を、K-562 細胞では 0.05~2.5% の濃度で 100% 以上の放射活性を示し、強い細胞溶解作用が認められた。これらの作用は、本剤を血清希釈することにより減弱し、血清アルブミンとの結合によってすみやかに不活性化することが示唆された。

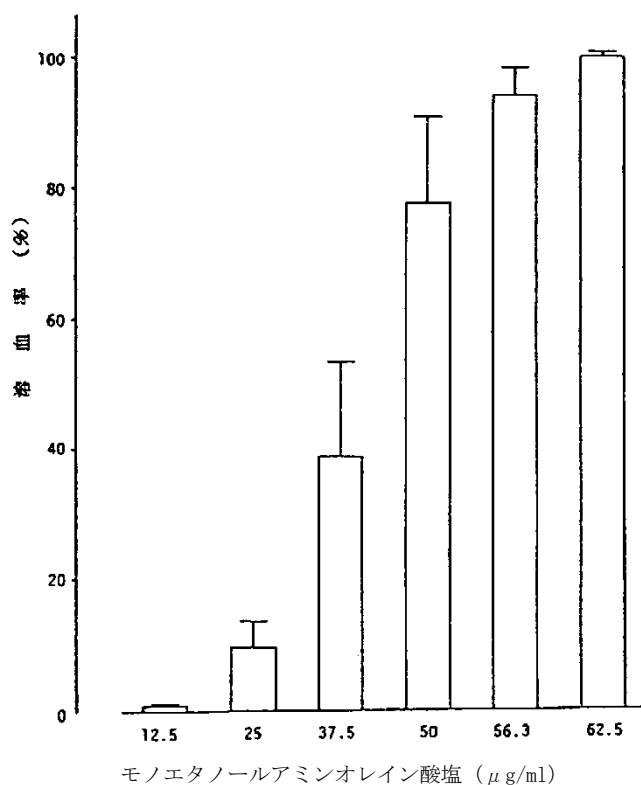


(a) ヒト培養内皮細胞, 生食希釈 (b) K-562細胞, 生食希釈 (c) K-562細胞, 血清希釈
 Tx-100: トライトン X-100 M: Medium (培養液)
 *: p<0.05, **: p<0.01

ヒト培養内皮細胞及び K-562 細胞に対するモノエタノールアミン
 オレイン酸塩の障害作用 (⁵¹Cr-放出法)

4) 赤血球膜障害作用¹¹⁾

ラット 2%赤血球浮遊液 3.5mL に、生理食塩液で希釈した本剤 0.5mL を加えて 37°C、10 分間インキュベートした。遠心分離後、上清を 8 倍に希釈し、540nm における吸光度を測定した。蒸留水及び生理食塩液を加えたものをそれぞれ陽性及び陰性対照として溶血率を算出した。本剤は、0.01~0.05%液の添加（最終濃度はモノエタノールアミノレイン酸塩として 12.5~62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）により、用量依存的な溶血作用を示した。この作用は内皮細胞溶解作用とほぼ同等であり、本剤の薬効の指標になりうると考えられた。また、作用機序としては本剤の界面活性作用による細胞膜の可溶化が示唆された。



モノエタノールアミノレイン酸塩の赤血球膜障害作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考 動物データ¹²⁾>

① *in vivo*

ラット静脈内へ 20mg/kg 投与後の血漿蛋白結合率は、³H] では投与 30 分までは約 50% 前後の結合率を示したが、24 時間後ではほとんど認められなかった。一方、¹⁴C] は投与初期はほとんど認められないが、24 時間で 94%以上を示した。

② *in vitro*

ラット、イヌ及びヒト血漿を用いて、本剤の *in vitro* の血漿蛋白結合率を測定した。その結果は下表のとおりで、4~100 μ g/mL の範囲で本剤はオレイン酸とエタノールアミンに分離し、³H] オレイン酸は血漿蛋白に結合し、¹⁴C] エタノールアミンは結合しなかった。

濃度 (μ g/mL)	血漿蛋白結合率 (%)					
	ラット		イヌ		ヒト	
	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C
4	96.54 \pm 0.91	7.92 \pm 11.10	96.84 \pm 0.56	5.30 \pm 2.95	95.73 \pm 1.43	5.40 \pm 1.84
20	95.74 \pm 1.09	6.97 \pm 1.31	95.59 \pm 0.84	4.72 \pm 0.88	95.34 \pm 0.67	7.19 \pm 2.77
100	96.10 \pm 0.19	7.91 \pm 4.87	95.49 \pm 0.49	6.10 \pm 0.30	95.45 \pm 1.13	5.90 \pm 2.17

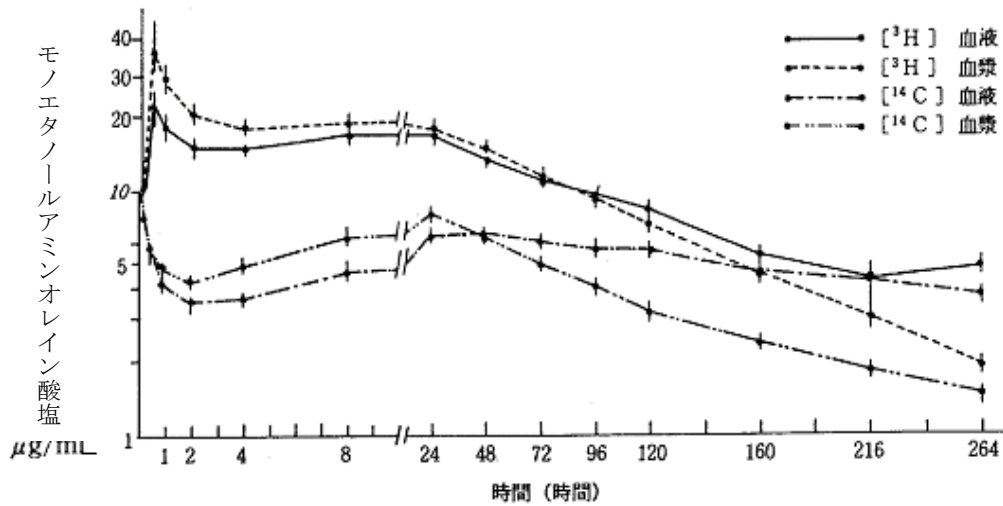
3. 吸収

該当資料なし

<参考 動物データ¹²⁾>

吸収試験はラットを対象とし、オレイン酸部を³H] で、また、モノエタノールアミン部を¹⁴C] で標識して行った。

静脈内へ 20mg/kg 投与後の血中濃度半減期は、³H] オレイン酸が 40.4 分、¹⁴C] モノエタノールアミンが 8.6 分で、速やかに消失した (TLC 法)。一方、血漿中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] 及び¹⁴C] の消失遅延は組織への同化を示唆するものと考えられる。



ラットに [^3H , ^{14}C] モノエタノールアミノオレイン酸塩 20mg/kg 静脈内投与後の血中放射能濃度推移 (平均値 \pm 標準偏差 n=3)

本薬は投与後速やかにオレイン酸とエタノールアミンに分離し、血漿中の [^3H] と [^{14}C] は個別に代謝を受ける。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考 動物データ¹²⁾>

吸収試験はラットを対象とし、オレイン酸部を [^3H] で、また、モノエタノールアミン部を [^{14}C] で標識して行った。

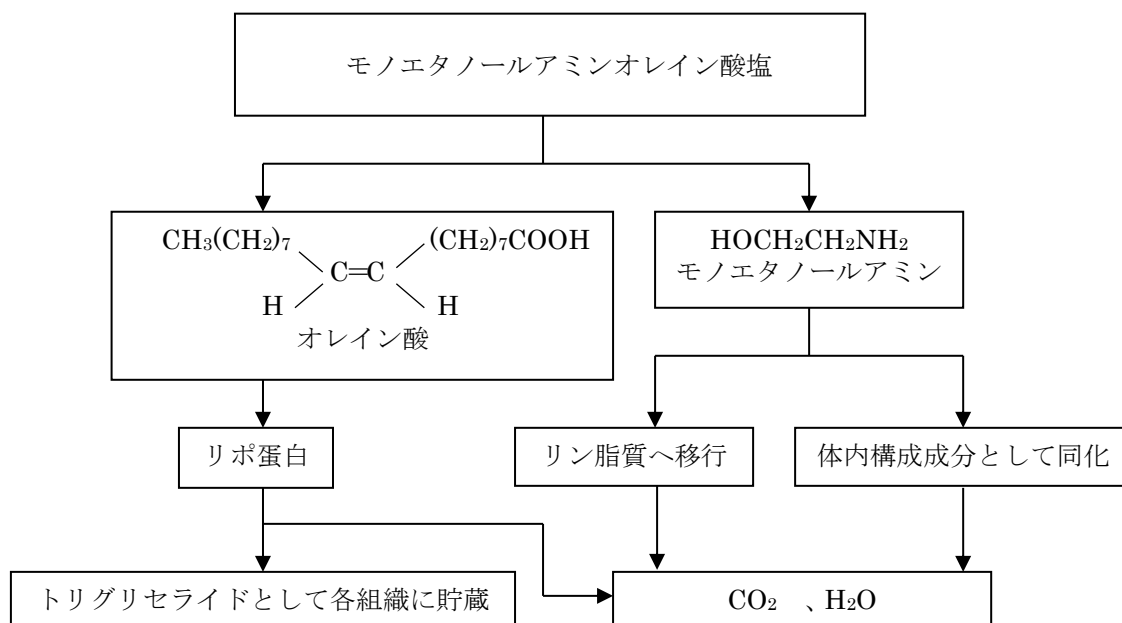
静脈内へ 20mg/kg 投与後における [^3H] の放射能分布は主に肝、副腎、心及び脂肪組織に高い分布がみられ、168 時間後は主に脂肪組織で高かった。 [^{14}C] の放射能分布は主に肝、腎、副腎及び顎下腺に高い分布がみられ、168 時間後ではすべての組織で血漿中濃度より高く、特に腎及び副腎で高かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

モノエタノールアミノオレイン酸塩の代謝は、標識部位により吸収、分布が異なることから、投与後速やかにオレイン酸及びモノエタノールアミンに分離することが推察される。さらに、オレイン酸及びモノエタノールアミンはともに生体内化合物であることから、オレイン酸は一般的な脂質代謝に従い、また、モノエタノールアミンは生体内化合物代謝ルートに従い、それぞれ代謝を受けると考えられる。

推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考 動物データ>

静脈内へ 20mg/kg 投与後の尿、糞及び呼気中への排泄率を 168 時間まで測定した。累積排泄率を下表に示した。

標 識 \ 排泄部位	累 積 排 泄 率 (%)			
	尿	糞	呼 気	総 計
[³ H]	40.99±4.42	27.44±2.34	9.73±1.26	78.16±6.36
[¹⁴ C]	18.28±0.71	3.46±0.23	45.50±0.76	67.24±1.66

尿中へのオレイン酸及びモノエタノールアミンの各未変化体の排泄では、オレイン酸は検出されず、モノエタノールアミンは投与量の 1.57%が測定されたのみであった。一方、オレイン酸を標識している [³H] の尿中排泄は揮発性成分の測定により大部分がトリチウム水と想定された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

(解説)

食道静脈瘤硬化療法研究会によるアンケート調査(昭和63年)によると、5%モノエタノールアミンオレイン酸塩を投与した総症例数4,294例中67例、1.6%にショックがあらわれた。また、本剤の承認時までの調査及び市販後調査(使用成績調査)において、1,192例中1例0.08%にショックが認められている。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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

(解説)

- (1) 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照
- (2) モノエタノールアミンオレイン酸塩により損傷された血管内皮細胞から血液凝固因子が放出され、これらを誘発又は悪化させる可能性がある。
- (3) 食道静脈瘤塞栓の結果、血行路の変化による胃部出血悪化の危険性がある。
- (4) 過去に、食道静脈瘤はその病態から内視鏡検査を施行すること自体が禁忌とされていた。
- (5) 硬化療法による肺あるいは腎への副作用、合併症があるので、これらの臓器に重篤な合併症のある患者は禁忌とした。
- (6) ショックの発現に関する危険性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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**の発現の可能性があるため、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て、流出に注意すること。

(解説)

- (3) 急性的に発現する重篤な副作用についての留意が必要である。
- (4) 注入量：本剤の薬理作用自身が血管内皮細胞の障害作用であり、投与量によっては重篤な副作用に結びつくおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

【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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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。

(3) 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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時まで及び発売時から平成 13 年(2001 年)6 月までの使用成績調査にて報告された副作用発現状況は以下のとおりである。なお、当初 6 年間だった再審査期間が 10 年に延長となったため、延長通知前後で調査方法が異なることから、結果を前期調査(1991 年 6 月 28 日~1997 年 6 月 27 日)と、後期調査(1997 年 6 月 28 日~2001 年 6 月 27 日)に分けて記載している。

副作用発現状況

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

安全性解析対象症例（前期調査：756例、後期調査：386例）における副作用発現症例率は、それぞれ32.28%（244/756例）及び28.24%（109/386例）であり、承認時までの調査の副作用発現症例率22.00%（11/50例）と比較して、有意な差はないものの高い傾向が認められた。これは、承認時には臨床検査値異常を副作用として集計していなかったためと考えられる。臨床検査値異常を除いた副作用発現症例率は、前期調査16.14%（122/756例）及び後期調査8.81%（34/386例）であり、承認時よりも高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用の内容は表に示すとおりで、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ビリルビン上昇等の肝臓・胆管系障害が高頻度で、次いで発熱、胸痛等の一般的全身障害、食道狭窄、食道潰瘍等の消化管障害、血色素尿、クレアチニン、BUN上昇等の泌尿器系障害、CK（CPK）上昇、血清アルブミン低下等の代謝・栄養障害が高くなっていた。

副作用発現状況一覧

時期	承認時迄の調査	使用成績調査			合計
		前期調査累計	後期調査累計	小計	
調査施設数	15	171	55	226	241
調査症例数	50	756	386	1,142	1,192
副作用等の発現症例数	11	244	109	353	364
副作用等の発現件数	11	548	267	815	826
副作用等の発現症例率	22.00%	32.28%	28.24%	30.91%	30.54%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現（件数）率（%） 【 】は症例率（%）				
【中枢・末梢神経系障害】	0	5(0.66)	0	5(0.44)	5(0.42)
血压上昇	0	3(0.40)	0	3(0.26)	3(0.25)
頭痛	0	3(0.40)	0	3(0.26)	3(0.25)
【自律神経系障害】	0	1(0.13)	2(0.52)	3(0.26)	3(0.25)
嘔吐	0	0	2(0.52)	2(0.18)	2(0.17)
血压上昇	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
【消化管障害】	6(12.00)	44(5.82)	19(4.92)	64(5.60)	70(5.87)
食道びらん出血	1(2.00)	0	0	0	1(0.08)
食道狭窄（食道つかえ感含む）	5(10.00)	24(3.17)	3(0.78)	27(2.36)	32(2.68)
食道潰瘍	0	14(1.85)	13(3.37)	28(2.45)	28(2.35)
嘔気	0	4(0.53)	2(0.52)	6(0.53)	6(0.50)
吐き気	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
腹膜炎	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
胃潰瘍	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
嚥下困難	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
上腹部痛	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
消化管障害	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
嚥下痛	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
腹痛	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
腹部不快感	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
【肝臓・胆管系障害】	0	96(12.70)	68(17.62)	164(14.36)	164(13.76)
ビリルビン上昇	0	40(5.29)	31(8.03)	71(6.22)	71(5.96)
直接ビリルビン上昇	0	12(1.59)	4(1.04)	16(1.40)	16(1.34)
AST(GOT)上昇	0	26(3.44)	14(3.63)	40(3.50)	40(3.36)
ALT(GPT)上昇	0	12(1.59)	7(1.81)	19(1.66)	19(1.59)
トランスアミナーゼ上昇	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
黄疸	0	1(0.13)	1(0.26)	2(0.18)	2(0.17)
LDH 上昇	0	60(7.94)	48(12.44)	108(9.46)	108(9.06)
尿中ウロビリノーゲン陽性	0	4(0.53)	2(0.52)	6(0.53)	6(0.50)
γ-GTP 上昇	0	5(0.66)	3(0.78)	8(0.70)	8(0.67)
肝性脳症	0	1(0.13)	2(0.52)	3(0.26)	3(0.25)
肝機能障害	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
高ビリルビン血症	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
間接ビリルビン上昇	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
肝不全	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)

副作用発現状況一覧（続き）

時期	承認時迄 の状況	使用成績調査			合計
		前期調査累計	後期調査累計	小計	
【代謝・栄養障害】	0	31(4.10)	23(5.96)	54(4.73)	54(4.53)
CK(CPK)上昇	0	7(0.93)	10(2.59)	17(1.49)	17(1.43)
血清総蛋白低下	0	6(0.79)	5(1.30)	11(0.96)	11(0.92)
血清アルブミン低下	0	10(1.32)	7(1.81)	17(1.49)	17(1.43)
ALP 上昇	0	10(1.32)	1(0.26)	11(0.96)	11(0.92)
低アルブミン血症	0	1(0.13)	1(0.26)	2(0.18)	2(0.17)
コリンエステラーゼ低下	0	2(0.26)	1(0.26)	3(0.26)	3(0.25)
血清カリウム上昇	0	0	2(0.52)	2(0.18)	2(0.17)
高カリウム血症	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
血中ナトリウム低下	0	3(0.40)	0	3(0.26)	3(0.25)
血清クロール低下	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
低蛋白血症	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
血糖値上昇	0	1(0.13)	1(0.26)	2(0.18)	2(0.17)
尿糖陽性	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
CK(CPK)低下	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
【心・血管障害（一般）】	0	2(0.26)	2(0.52)	4(0.35)	4(0.34)
ショック	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
血圧低下	0	1(0.13)	2(0.52)	3(0.26)	3(0.25)
循環不全	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
【血管（心臓外）障害】	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
門脈血栓（症）	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
【呼吸器系障害】	4(8.00)	8(1.06)	4(1.04)	12(1.05)	16(1.34)
胸水貯留	4(8.00)	8(1.06)	0	8(0.70)	12(1.01)
胸膜炎	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
縦隔炎	0	0	3(0.78)	3(0.26)	3(0.25)
【赤血球障害】	0	20(2.65)	9(2.33)	29(2.54)	29(2.43)
溶血	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
貧血	0	3(0.40)	3(0.78)	6(0.53)	6(0.50)
赤血球減少	0	7(0.93)	5(1.30)	12(1.05)	12(1.01)
ヘモグロビン減少	0	12(1.59)	6(1.55)	18(1.58)	18(1.51)
ヘマトクリット値減少	0	10(1.32)	4(1.04)	14(1.23)	14(1.17)
【白血球・網内系障害】	0	24(3.17)	10(2.59)	34(2.98)	34(2.85)
白血球増多	0	16(2.12)	10(2.59)	26(2.28)	26(2.18)
白血球減少	0	8(1.06)	0	8(0.70)	8(0.67)
【血小板・出血疑血障害】	0	16(2.12)	10(2.59)	26(2.28)	26(2.18)
血小板減少	0	9(1.19)	6(1.55)	15(1.31)	15(1.26)
プロトロンビン低下	0	5(0.66)	5(1.30)	10(0.88)	10(0.84)
痔出血	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
APTT 延長	0	3(0.40)	0	3(0.26)	3(0.25)
播種性血管内凝固症候群	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)

副作用発現状況一覧（続き）

時期	承認時迄 の状況	使用成績調査			合計
		前期調査累計	後期調査累計	小計	
【泌尿器系障害】	1(2.00)	52(6.88)	14(3.63)	66(5.78)	67(5.62)
腎障害	1(2.00)	0	0	0	1(0.08)
クレアチニン上昇	0	13(1.72)	9(2.33)	22(1.93)	22(1.85)
血色素尿	0	30(3.97)	6(1.55)	36(3.15)	36(3.02)
BUN 上昇	0	14(1.85)	5(1.30)	19(1.66)	19(1.59)
蛋白尿	0	2(0.26)	0	2(0.18)	2(0.17)
尿蛋白増加	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
急性腎不全	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
【新生物（腫瘍）】	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
悪性腫瘍増悪	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
【一般的全身障害】	0	107(14.15)	29(7.51)	136(11.91)	136(11.41)
胸痛（前胸部痛含む）	0	43(5.69)	4(1.04)	47(4.12)	47(3.94)
発熱	0	68(8.99)	16(4.15)	84(7.36)	84(7.05)
胸部不快感	0	2(0.26)	2(0.52)	4(0.35)	4(0.34)
心窩部痛	0	5(0.66)	1(0.26)	6(0.53)	6(0.50)
体温上昇	0	0	8(2.07)	8(0.70)	8(0.67)
腹水	0	0	2(0.52)	2(0.18)	2(0.17)
胸苦しさ	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
心窩部不快感	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
胸部痛	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
背部痛	0	1(0.13)	0	1(0.09)	1(0.08)
【適用部位障害】	0	5(0.66)	2(0.52)	7(0.61)	7(0.59)
食道内血腫	0	5(0.66)	2(0.52)	7(0.61)	7(0.59)
【抵抗機構障害】	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)
敗血症	0	0	1(0.26)	1(0.09)	1(0.08)

胃静脈瘤の退縮

医師主導臨床試験において、副作用は 45 例中 44 例（97.8%）に認められた。副作用の程度別では軽度が 17 例（37.8%）、中等度が 26 例（57.8%）、高度が 1 例（2.2%）であった。発現率が比較的高かったものは、血尿 23 例（51.1%）、発熱 20 例（44.4%）、溶血 16 例（35.6%）、腹痛 10 例（22.2%）等であったが、程度はすべて軽度または中等度であった。

副作用程度別発現状況一覧

副作用の程度	軽度	中等度	高度	計
副作用発現症例数	17	26	1	44
副作用発現件数	77	49	1	127
副作用発現症例率	37.8%	57.8%	2.2%	97.8%
副作用の種類	副作用種類別発現件数 (%)			は症例数 (%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
敗血症	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	8 (17.8)	9 (20.0)	0	17 (37.8)
溶血	7 (15.6)	9 (20.0)	0	16 (35.6)
播種性血管内凝固	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	0	2 (4.4)	0	2 (4.4)
高カリウム血症	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
低アルブミン血症	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
神経系障害	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
頭痛	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
心臓障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
徐脈	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
胃腸障害	9 (20.0)	7 (15.6)	0	16 (35.6)
腹痛	6 (13.3)	4 (8.9)	0	10 (22.2)
悪心	0	2 (4.4)	0	2 (4.4)
嘔吐	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
腹部不快感	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
上腹部痛	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
腹水	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
便秘	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
食道静脈瘤	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
薬疹	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.4)	2 (4.4)	0	4 (8.9)
背部痛	1 (2.2)	2 (4.4)	0	3 (6.7)
筋骨格痛	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
腎および尿路障害	12 (26.7)	14 (31.1)	0	26 (57.8)
血尿	10 (22.2)	13 (28.9)	0	23 (51.1)
腎機能障害	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
ヘモグロビン尿	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (24.4)	11 (24.4)	0	22 (48.9)
発熱	13 (28.9)	7 (15.6)	0	20 (44.4)
疼痛	2 (4.4)	3 (6.7)	0	5 (11.1)
炎症	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)

MedDRA/J (version17.0)

副作用程度別発現状況一覧（続き）

臨床検査	9 (20.0)	1 (2.2)	0	10 (22.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
尿中血陽性	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
血小板数減少	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
血圧上昇	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
血中アルブミン減少	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
血中カリウム増加	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
血中尿素増加	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
C-反応性蛋白増加	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
ヘマトクリット減少	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
ヘモグロビン減少	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
好中球数増加	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
酸素飽和度低下	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
総蛋白減少	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
プロトロンビン量減少	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
赤血球数減少	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
白血球数増加	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)

MedDRA/J (version17.0)

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

副作用発現状況に影響を及ぼす要因の解析

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

背景別要因別の副作用発現状況を解析した結果は、表に示すとおりである。

前期調査では、性別、投与前重症度、過敏性素因、総投与量及び併用薬で有意差が認められた。

性別では、女性の副作用発現率が高くなっており、その理由は不明だが、女性で発現した主な副作用は男性と同様な傾向であり、性別の副作用発現状況に特徴的な傾向は認められなかった。

投与前重症度においては、重症であるほど副作用発現頻度が高くなることはなく、一定の傾向は認められなかった。過敏性素因においては、「あり」群の副作用発現頻度が高くなっていったが、発現した副作用に特徴的な傾向は認められなかった。

また、後期調査では年齢及び合併症（腎機能障害）で有意差が認められた。年齢については、加齢とともに副作用発現率が高くなる傾向が認められたが、65歳以上で発現した副作用に特徴的な傾向は認められなかった。合併症（腎機能障害）においては、「あり」群の副作用発現頻度が高くなっていったが、症例数の偏りの影響も考えられ、また、発現した副作用に特徴的な傾向は認められなかった。

その他についても、特段の対応が必要な問題点は認められなかった。

要因別検討結果一覧

要因	層別	前期調査					後期調査				
		症例数	副作用 症例数	発現 率 (%)	検定結果		症例数	副作用 症例数	発現 率 (%)	検定結果	
					χ^2 検定	Fisher's Exact検 定				χ^2 検定	Fisher's Exact検 定
性別	男	517	155	29.98	P<0.05	—	264	71	26.89	NS	—
	女	239	89	37.24			122	38	31.15		
年齢	44歳以下	54	17	31.48	NS	—	26	4	15.38	P<0.05	—
	45歳～54歳	155	44	28.39			79	20	25.32		
	55歳～64歳	303	109	35.97			134	30	22.39		
	65歳以上	244	74	30.33			147	55	37.41		
	45歳～64歳 65歳以上	/			/		213	50	23.47	—	P<0.05
合併症 (腎機能障 害)	あり	5	1	20.00	—	NS	8	6	75.00	—	P<0.01
	なし	751	243	32.36			378	103	27.25		
Child分類	A	/			/		161	47	29.19	NS	—
	B	/			/		142	35	24.65		
	C	/			/		69	21	30.43		
	その他	/			/		14	6	42.86		
治療対象 疾患	緊急例	102	25	24.51	NS	—	33	11	33.33	NS	—
	待期例	183	68	37.16			87	30	34.48		
	予防例	471	151	32.06			266	68	25.56		
投与前 重症度	重症	138	54	39.13	P<0.01	—	86	31	36.05	NS	—
	中等度	449	122	27.17			204	52	25.49		
	軽度	168	68	40.48			96	26	27.08		
ステージ 分類	0	/			/		2	0	0.00	NS	—
	I	29	12	41.38	/		24	6	25.00		
	II	25	9	36.00	NS	—	18	4	22.22		
	III	655	211	32.21			320	91	28.44		
	IV	46	12	26.09			19	8	42.11		
過敏性素因	なし	735	230	31.29	P<0.01	—	374	103	27.54	—	NS
	あり	21	14	66.67			12	6	50.00		
総投与量	5 mL以下	49	7	14.29	P<0.01	—	56	9	16.07	NS	—
	5 mL超～10.0mL	101	30	29.70			72	18	25.00		
	10.0mL超～ 20.0mL	242	74	30.58			127	41	32.28		
	20.0mL超～ 40.0mL	254	85	33.46			102	28	27.45		
	40.0mL超	110	48	43.64			29	13	44.83		
硬化療法 施行回数	1回	144	44	30.56	NS	—	132	35	26.52	NS	—
	2回	226	72	31.86			108	38	35.19		
	3回	201	63	31.34			84	20	23.81		
	4回	146	45	30.82			51	16	31.37		
	5回以上	39	20	51.28			11	0	0.00		
希釈剤	血管造影剤	524	175	33.40	NS	—	278	84	30.22	NS	—
	注射用水	201	55	27.36			73	20	27.40		
	両方	31	14	45.16			35	5	14.29		
前処置薬	なし	11	1	9.09	NS	—	6	2	33.33	—	NS
	あり	745	243	32.62			380	107	28.16		
併用薬	なし	22	2	9.09	P<0.05	—	8	2	25.00	—	NS
	あり	734	242	32.97			378	107	28.31		
併用処置	なし	81	25	30.86	NS	—	52	12	23.08	NS	—
	あり	675	219	32.44			334	97	29.04		

・ 2×2表で、少なくとも1個のセルの期待度数が5未満の場合には、Fisher's exact 検定を用いた。

・ 不明、未記載は検定から除いた。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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、救急処置が取れるようにすること。

ショックあるいは前ショック状態にある患者並びに本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 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ので用量に注意すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊娠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。]

11. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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（Ⅷ. 8. (2) 1)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。

14. 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²⁾。

**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（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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。

15. その他の注意

内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後に食道癌の発現が報告されている。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験¹³⁾

1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスの一般行動に対して 10mg/kg 以上の静脈内投与で軽度の運動量減少、20mg/kg 以上で軽度の立毛、60 mg/kg で触覚反応の軽度な低下を示し、80mg/kg の静脈内投与でラット正常体温を上昇させたが、60mg/kg までの静脈内投与でマウスの協調運動、hexobarbital による麻酔時間、電撃痙攣、酢酸誘発、writhing 回数に影響を与えなかった。

2) 呼吸・循環・自律神経系に及ぼす影響

20mg/kg 以上の静脈内投与で麻酔イヌの自発呼吸を軽度抑制し、血圧を一過性に軽度下降後上昇、心拍数を軽度減少させ、麻酔イヌのノルエピネフリンによる昇圧反応を増強させた。しかし、80mg/kg までの静脈内投与では麻酔イヌの心電図、両側総頸動脈閉塞による昇圧反応、アセチルコリンによる降圧反応及びラットの瞳孔径には影響を与えなかった。

3) 平滑筋・消化器系に及ぼす影響

1×10⁻⁴g/mL の濃度までモルモット摘出回腸への直接作用を示さず、またアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンによる収縮に対して影響を与えなかった。マウスの小腸輸送能に対して 60mg/kg までの静脈内投与では影響を与えなかった。幽門結紮ラットの胃液分泌量及び総酸度に対して 20mg/kg 以上の静脈内投与で用量依存性のない抑制作用を示した。

4) 腎機能に及ぼす影響

ラットの尿量及び電解質排泄に対して 20～80mg/kg の静脈内投与により、8 時間尿では 40mg/kg のみに尿量及び Cl⁻排泄を軽度減少、24 時間尿では 80mg/kg に Cl⁻排泄を軽度減少させた。

5) 血液系に及ぼす影響

ラットの活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間をそれぞれ 20mg/kg 以上、40mg/kg 以上の静脈内投与により延長させた。しかし、血漿フィブリノーゲン量に対しては 80mg/kg までの静脈内投与で影響を与えなかった。ADP によるラットの血小板凝集に対して 20～80mg/kg の静脈内投与により抑制傾向、コラーゲンによる血小板凝集に対して 10～80mg/kg で軽度抑制作用を示した。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg、14日間値)^{14、15)}

投与経路		静脈内
動物	♂	156
	♀	183
イヌ	♂	175~257
	♀	

ラットにおいて、死亡例では、開口呼吸、チェーン・ストークス様呼吸、間代性痙攣等の症状を示し、死亡原因はほとんどが呼吸麻痺によるものであった。

イヌにおいては、尿失禁、強直性伸展痙攣等がみられ呼吸困難の後、死亡した。

(2) 反復投与毒性試験¹⁶⁾

イヌにおける4週間隔日静脈内投与毒性試験（投与部位腫脹硬化等の障害の連続投与は不可能）を93、31、10及び3mg/kgの用量で行った。投与期間中に死亡例は認められなかったが、全群に血尿が、31mg/kg以上の群にフィブリノーゲン濃度の上昇が、93mg/kgの群に赤血球数の減少、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、白血球数の増加及び総ビリルビンの上昇等が認められた。病理学的検査においては、3mg/kg以上の群で投与部の血栓形成及び血管壁の肥厚、真皮の肉芽腫細胞浸潤が、31mg/kg以上の群で骨髄の赤芽球過形成及び腎臓尿細管上皮の褐色色素沈着が、また、93mg/kgの群に胸腺皮質の萎縮、肝臓の血栓形成が認められた。以上より、本剤の毒性的無影響量は10mg/kg、確実中毒量は93mg/kgと推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性¹⁷⁾

モルモットによる全身アナフィラキシーショック、PCA反応試験、シュルツゲール反応試験の結果は、いずれも陰性であった。

2) 変異原性¹⁷⁾

細菌（サルモネラ菌、大腸菌）を用いた復帰変異原性試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験による変異原性試験では、とくに変異原性は認められなかった。

3) 局所障害性¹⁸⁾

ウサギの筋肉内投与による局所障害性試験を5%、0.05%濃度（1 mL）の用量で行った。肉眼的所見では、投与後2日目に、0.05%投与群の全例に軽度の白色変化が、5%の投与群の全

例に中等度以上の白色変化と軽度～中等度の充血、出血、褐色変化及び腫脹が認められた。投与後 7 日目では、0.05%投与群に変化はなく、5%投与群の全例に軽度～中等度の白色変化、腫脹、強度の褐色変化が認められた。組織学的検査においては、投与後 2 日目に、両群で出血間質の浮腫、筋線維の変化及び壊死、組織球の浸潤が用量に依存して認められ、さらに 5%投与群では膿瘍及び多核細胞の浸潤も認められた。投与後 7 日目では、上記の変化は 0.05%投与群で消失し筋線維への石灰沈着、線維芽細胞の増殖、線維化等が軽度に認められた。また、5%投与群では軽度の出血筋線維の変化及び石灰沈着、筋芽細胞の増殖、線維化、中等度の筋線維の壊死、線維芽細胞の増殖が認められた。

以上より、注射剤の局所障害性に関する試験法（案）〔1979〕に基づいて本剤の局所障害性を表すと、5%液は 6%酢酸とほぼ同等のグレード 4 と判定され、0.05%液はグレード 2 と判定された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

2バイアル、6バイアル

7. 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ポリドカノール

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
オルダミン注射用 1g	2007年3月22日	21900AMX00680000
オルダミン注射用 (旧販売名)	1991年6月28日	20300AMZ00435000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
オルダミン注射用 1g	2007年6月15日
オルダミン注射用 (旧販売名)	1991年8月23日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加

2017年6月26日: 「胃静脈瘤の退縮」の効能追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査

公表年月日: 2005年3月17日

再審査結果: 「薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」

効能・効果、用法・用量に変更なし

14. 再審査期間

1991年6月28日～2001年6月27日終了 (10年間)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
オルダミン注射用 1g	3329404D1032	108111401	620005152
オルダミン注射用 (旧販売名)	3329404D1024	—	—

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 村崎 宏, 他 : 未発表 (富士化学工業株式会社研究部)
- 2) 中島新一郎, 他 : 病院薬学, 15 : 229, 1989
- 3) 河野健治, 他 : 基礎と臨床, 26 : 1655, 1992
- 4) 社内資料 (配合変化試験)
- 5) 高瀬靖広, 他 : 基礎と臨床, 23 : 3175, 1989
- 6) 熊谷義也, 他 : 基礎と臨床, 23 : 3208, 1989
- 7) Kobayakawa, M.et al. : J. Vasc. Interv. Radiol. 28 : 1108, 2017
- 8) Masaki, M.et al. : Gastroenterol. Jpn., 25 : 230, 1990
- 9) 正木盛夫, 他 : 未発表 (福島県立医科大学第二内科)
- 10) 折笠和栄 : 日本消化器病学会雑誌, 86 : 2365, 1989
- 11) 森口幸栄, 他 : 未発表 (富士化学工業株式会社研究部)
- 12) 松原行雄, 他 : 薬理と治療, 17 : 475, 1989
- 13) 森口幸栄, 他 : 薬理と治療, 17 : 457, 1989
- 14) 天野英敏, 他 : 薬理と治療, 17 : 357, 1989
- 15) 内山秀盛, 他 : 薬理と治療, 17 : 373, 1989
- 16) 中村 優, 他 : 薬理と治療, 17 : 399, 1989
- 17) 小島基義, 他 : 薬理と治療, 17 : 391, 1989
- 18) 古川茂典, 他 : 薬理と治療, 17 : 447, 1989

2. その他の参考文献

- 1) 出月康夫、高瀬靖広
「図解 食道静脈瘤硬化療法」医学書院, 1988
- 2) 幕内博康、吉田 操
「食道静脈瘤硬化療法」文光堂, 1992

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

- ・ Angiolam (AC Farma : ペルー)
- ・ Ethamolin (Great Wealth, 台湾、Questcor : アメリカ)
- ・ Ethamolin (Monoethanolamine Oleate and Benzyl Alcohol) (Farmoquimica : ブラジル)
- ・ Ethanolamine Oleate 5% Eipico (Eipico : エジプト)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし