

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

食道静脈瘤硬化療法・胃静脈瘤退縮・静脈奇形硬化療法剤  
モノエタノールアミノレイン酸塩注**オルダミン<sup>®</sup> 注射用 1g**  
**OLDAMIN<sup>®</sup> FOR INJECTION 1g**

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 〕
一般名	和名：モノエタノールアミノレイン酸塩（JAN） 洋名：Monoethanolamine Oleate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1991年10月7日
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 販売元：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 <a href="https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html</a>

本IFは2024年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	27
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	27
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	27
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	29
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	29
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	29
1. 販売名	3	5. 分布	30
2. 一般名	3	6. 代謝	31
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	31
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	32
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 透析等による除去率	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	32
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	32
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
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	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	33
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
4. 力価	8	7. 相互作用	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 過量投与	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 適用上の注意	46
9. 溶出性	14	12. その他の注意	47
10. 容器・包装	14	IX. 非臨床試験に関する項目	48
11. 別途提供される資材類	14	1. 薬理試験	48
12. その他	14	2. 毒性試験	49
V. 治療に関する項目	15		
1. 効能又は効果	15		
2. 効能又は効果に関連する注意	15		
3. 用法及び用量	15		
4. 用法及び用量に関連する注意	16		
5. 臨床成績	16		

X. 管理的事項に関する項目 .....	51
1. 規制区分 .....	51
2. 有効期間 .....	51
3. 包装状態での貯法 .....	51
4. 取扱い上の注意 .....	51
5. 患者向け資材 .....	51
6. 同一成分・同効薬 .....	51
7. 国際誕生年月日 .....	51
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日 .....	51
9. 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 .....	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 .....	52
11. 再審査期間 .....	52
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	52
13. 各種コード .....	52
14. 保険給付上の注意 .....	52
X I. 文献 .....	53
1. 引用文献 .....	53
2. その他の参考文献 .....	53
X II. 参考資料 .....	54
1. 主な外国での発売状況 .....	54
2. 海外における臨床支援情報 .....	54
X III. 備考 .....	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	55
2. その他の関連資料 .....	55

## 略語表

略語	略語の内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸転移酵素)
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素)
BRTO	バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術
BUN	尿素窒素
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ (CPK : クレアチンホスホキナーゼ)
EVL	内視鏡的静脈瘤結紮術
FAS	最大の解析対象集団
$\gamma$ -GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
PCA 反応試験	受身皮膚アナフィラキシー反応試験

## 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、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。

静脈奇形は胎生期の脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変で、疼痛、運動障害などの症状を伴う。杏林大学の尾崎らは、2019年12月までに医薬品医療機器総合機構と医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（オフファン以外）を実施し、2021年に硬化剤として本剤を使用する静脈奇形への硬化療法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。本治験結果は本剤が切除困難な静脈奇形を有する患者での硬化療法において有効かつ安全に使用可能であることを支持するものであったことから、承認事項一部変更承認申請を行い、2024年12月に新たに「静脈奇形の硬化退縮」の効能又は効果と用法及び用量を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (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認められている。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
  - 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・退縮させることが確認されている。静脈奇形に対しても同様の薬理作用が考えられる。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 重大な副作用として、ショック、急性腎障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）、肝性昏睡、重篤な血栓症、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。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

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。

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

設定されていない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オルダミン<sup>®</sup>注射用 1g

#### (2) 洋名

OLDAMIN<sup>®</sup>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ンオレイン酸塩 (JAN)

(モノエタノールアミン, オレイン酸)

#### (2) 洋名 (命名法)

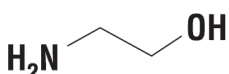
Monoethanolamine Oleate (JAN, INN)

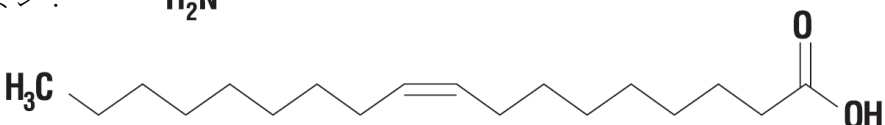
(Monoethanolamine, Oleic Acid)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式

モノエタノールアミン：

オレイン酸：

### 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 <sub>2</sub> H <sub>7</sub> NO	61.08
オレイン酸	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	282.47

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

一般的名称	化学名
モノエタノールアミンオレイン酸塩 (Monoethanolamine Oleate)	2-Hydroxyethylammonium(Z)-9-octadecenoate (IUPAC)
モノエタノールアミン (Monoethanolamine)	2-Hydroxyethylamine (IUPAC)
オレイン酸 (Oleic acid)	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

### 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

凝固点

モノエタノールアミン：該当資料なし

オレイン酸：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、定量法

#### 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。

#### 定量法

##### モノエタノールアミン

電位差滴定法

##### オレイン酸

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射液

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	オルダミン注射用 1g
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）
pH	8.5～9.5*
浸透圧比	約 0.4（生理食塩液に対する比）*

※本品 1 バイアルを注射用水 10mL で希釈した場合

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

##### 1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	オルダミン注射用 1g
有効成分	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 〕

##### 2) 添加剤

販売名	オルダミン注射用 1g
添加剤	1 バイアル（10g）中 ベンジルアルコール 0.4g

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

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	規格内
40℃、RH75%	6 ヶ月		規格内 (6 ヶ月後、微黄色の着色)
50℃	6 ヶ月		規格内 (3 ヶ月後、微黄色の着色)
室内散光 60 万 Lux	—		規格内
フェードオメーター照射	24 時間		規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、無菌試験（長期保存試験のみ）、不溶性異物試験、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 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<sup>1)</sup>

		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 (%)	リン酸	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 <sup>a)</sup>	無色澄明 <sup>a)</sup>	無色澄明 <sup>a)</sup>	無色澄明 <sup>a)</sup>	白色懸濁 <sup>a)</sup>	不適
		37℃		白色懸濁 <sup>a)</sup>	白色懸濁 <sup>a)</sup>	白色懸濁 <sup>a)</sup>		
	pH		8.82	8.87	8.89	8.83	8.80	
	浸透圧 (mOsm)		275	274	274	271	270	
	粘 度 (cP)		— <sup>b)</sup>					
	定量値 (%)	リン酸	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		

\* 希釈剤としての適否

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 1)・3)

イオパミドール (室温 [37℃は外観のみ実施])

		試験項目	配合直後	1日後	1週間後	2週間後	滅菌後	適否*
イオパミロン注 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 (%)	レゾ酸	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		
イオパミロン注 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 (%)	レゾ酸	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		

\*希釈剤としての適否

イオヘキソール (室温 [37℃は外観のみ実施])

		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 (%)	レゾ酸	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 (%)	レゾ酸	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		

\*希釈剤としての適否

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
オプトレイ 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	—	—
オプトレイ 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
オプトレイ 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	—	—
オプトレイ 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
オプトレイ 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 (%)	ヒン酸	100	—	—	—	94~108	—
エタノールアミン		100	—	—	—	100~103	—	—
オプトレイ 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 (%)	ヒン酸	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
オプトレイ 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 (%)	ヒン酸	100	—	—	—	95~98	—
エタノールアミン		100	—	—	—	99~101	—	—
オプトレイ 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 (%)	ヒン酸	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 (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 (%)	レニン酸	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 (%)	レニン酸	100	—	—	—	108~113	—
エタノールアミン		100	—	—	—	100~101	—	—

イオプロミド (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 (%)	レニン酸	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 (%)	レニン酸	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。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

オルダミン注射用 1g : 2 バイアル

6 バイアル

### (3) 予備容量

16.7mL (バイアル容量 : 27mL、充填量 : 10.3mL)

### (4) 容器の材質

バイアル : ガラス

ゴム栓 : ブチルゴム

フリップオフキャップ : アルミニウム

プラスチックキャップ : ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. 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
- 静脈奇形の硬化退縮

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

5.1 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。

〈静脈奇形の硬化退縮〉

5.2 患者の選択にあたっては、ガイドラインを参考に確定診断された患者で、かつ硬化療法の適応患者であることを十分に確認すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈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。

〈静脈奇形の硬化退縮〉

静脈奇形の硬化療法に用いる。

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、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 以内を静脈奇形病変内に注入する。

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈食道静脈瘤の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮〉

①国内臨床試験

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 50 例を対象に臨床試験を実施した。本剤を注射用水又は血管造影剤で 5%溶液として、単独投与時は 4～18mL、ポリドカノール製剤との併用投与時は 1～20mL を投与した。

[症例内訳]

		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。

i) 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。

	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

ii) 内視鏡判定

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 カ月	17 (81.0)	4 (19.0)	0	0	21 (100)
	6 カ月	9 (50.0)	9 (50.0)	0	0	18 (100)
併用投与	1～3 カ月	15 (71.4)	6 (28.6)	0	0	21 (100)
	6 カ月	11 (57.9)	8 (42.1)	0	0	19 (100)
計	1～3 カ月	32 (76.2)	10 (23.8)	0	0	42 (100)
	6 カ月	20 (54.1)	17 (45.9)	0	0	37 (100)

iii) 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。

	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)

副作用発現頻度は 22.0% (11/50 例) で、主な副作用は食道狭窄 10% (5 例)、胸水貯留 8% (4 例) 等であった<sup>4),5)</sup>。

## 〈胃静脈瘤の退縮〉

### ②国内臨床試験

胃静脈瘤患者 45 例を対象に医師主導臨床試験を実施した。本剤を血管造影剤で 5%溶液として、胃静脈瘤内に注入した（1 治療あたりの総注入量 0.4mL/kg 以内）。

[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。

#### i) 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 カ月（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

#### ii) 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）

副作用発現頻度は 97.8%（44/45 例）で、主な副作用は、血尿 51.1%（23 例）、発熱 44.4%（20 例）、溶血 35.6%（16 例）、腹痛 22.2%（10 例）等であった<sup>6)</sup>。



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	<p><b>有効性</b></p> <p>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）</p> <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</p>																			
評価項目	<p><b>安全性</b></p> <p>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</p>																			
結果	<p><b>有効性</b></p> <p>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（<math>p=0.109</math>）。</p> <p>治験終了時の中央判定に基づく胃静脈瘤消失割合（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="4">効果のレベル<sup>a</sup></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%)<sup>b</sup></td> <td>0<sup>b</sup></td> <td>8 (18.2%)<sup>b</sup></td> <td>35 (79.5%)<sup>b</sup></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 ] <math>p=0.109</math><sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>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>	例数	効果のレベル <sup>a</sup>				1	2	3	4	44	1 (2.3%) <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	8 (18.2%) <sup>b</sup>	35 (79.5%) <sup>b</sup>	検定	胃静脈瘤の消失割合 [95%CI] : 79.5% [ 64.7-90.2 ] $p=0.109$ <sup>c</sup>			
例数	効果のレベル <sup>a</sup>																			
	1	2	3	4																
44	1 (2.3%) <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	8 (18.2%) <sup>b</sup>	35 (79.5%) <sup>b</sup>																
検定	胃静脈瘤の消失割合 [95%CI] : 79.5% [ 64.7-90.2 ] $p=0.109$ <sup>c</sup>																			

結果

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）

例数	効果のレベル <sup>a</sup>			
	1	2	3	4
44	1 (2.3%) <sup>b</sup>	3 (6.8%) <sup>b</sup>	14 (31.8%) <sup>b</sup>	26 (59.1%) <sup>b</sup> [ 95 % CI : 43.2-73.7 ]

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）

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）

評価時期	例数	効果のレベル <sup>a</sup>			
		1	2	3	4
1週間以内 (Day 2~Day 8)	44	2 (4.5%) <sup>b</sup>	0	11 (25.0%) <sup>b</sup>	31 (70.5%) <sup>b</sup> [ 95%CI : 54.8-83.2 ]
治験終了時 又は中止時	43	1 (2.3%) <sup>b</sup>	1 (2.3%) <sup>b</sup>	1 (2.3%) <sup>b</sup>	40 (93.0%) <sup>b</sup> [ 95%CI : 80.9-98.5 ]

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）

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。

治験終了時までに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%) <sup>a</sup>	8 (66.7%) <sup>a</sup>	1 (8.3%) <sup>a</sup>

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 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>
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 ± 339.8 μg/L であり、治験終了時では 432 ± 310.7 μg/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 (μg/L)	変化量 (μg/L)	
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	p 値 <sup>a</sup>
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)

<p>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。</p> <p>プロトロンビン活性値の推移 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時点</th> <th rowspan="2">例数</th> <th>測定値 (%)</th> <th colspan="2">変化量 (%)</th> </tr> <tr> <th>平均±標準偏差</th> <th>平均±標準偏差</th> <th>p 値<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験開始前</td> <td>45</td> <td>77.5 ± 17.42</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Day 3</td> <td>45</td> <td>73.9 ± 14.04</td> <td>-3.59 ± 8.004</td> <td>0.013</td> </tr> <tr> <td>Day 7</td> <td>45</td> <td>76.3 ± 15.91</td> <td>-1.26 ± 8.365</td> <td>0.953</td> </tr> <tr> <td>治験終了時</td> <td>44</td> <td>79.8 ± 16.89</td> <td>3.46 ± 12.090</td> <td>0.192</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)</p>					測定時点	例数	測定値 (%)	変化量 (%)		平均±標準偏差	平均±標準偏差	p 値 <sup>a</sup>	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
測定時点	例数	測定値 (%)	変化量 (%)																													
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	p 値 <sup>a</sup>																												
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																												

## 〈静脈奇形の硬化退縮〉

### ③国内臨床試験

切除困難な静脈奇形と診断された患者 44 例（嚢胞性病変 22 例（15 歳未満 10 例）、びまん性病変 22 例（15 歳未満 9 例））を対象に、医師主導治験（非盲検非対照試験）を実施した。本剤を注射用水又は血管造影用 X 線造影剤で 5% 溶液として、静脈奇形病変内に注入した（1 治療あたり 0.4mL/kg 以内、最大投与量は 30mL）。なお、びまん性病変例では、初回治療から 4 週間が経過しても疼痛等の症状の改善が乏しく、かつ治験担当医師が治療上必要と判断した場合は、初回治療から 3 カ月以内に本薬による追加治療（1 回）の実施が可能とされたが、追加治療を実施した症例はいなかった。

主要評価項目である 3 カ月後の標的病変の体積がベースライン（投与前）から 20% 以上縮小した被験者の割合は、嚢胞性病変例 72.7%（16/22 例）、びまん性病変例 45.5%（10/22 例）であった。嚢胞性病変例では事前に規定した閾値である 20% を統計学的に有意に上回った（ $p < 0.001$ 、二項検定、有意水準片側 2.5%）。なお、びまん性病変例では有効性に関する閾値は事前に規定されなかった。

標的病変の体積が 20% 以上縮小した被験者

病変	例数	20%以上縮小した被験者	95%信頼区間	p 値
嚢胞性病変	22	16 (72.7%)	51.85－86.85	<0.001
びまん性病変	22	10 (45.5%)	26.92－65.34	0.006

95%信頼区間は Wilson のスコア法によって算出

副作用発現頻度は、嚢胞性病変例では 86.4%（19/22 例）、びまん性病変例では 100%（22/22 例）であった。主な副作用は、嚢胞性病変例では疼痛 12 例（54.5%）、ヘモグロビン尿 9 例（40.9%）、腫脹 5 例（22.7%）、発熱 3 例（13.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例（13.6%）等であり、びまん性病変例では疼痛 19 例（86.4%）、ヘモグロビン尿 14 例（63.6%）、腫脹 6 例（27.3%）、皮下出血 4 例（18.2%）、感覚鈍麻 3 例（13.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例（13.6%）、尿潜血陽性 3 例（13.6%）等であった。

試験デザイン及び概略

項目	内容
対象	切除困難な静脈奇形と診断された患者
目的	切除困難な静脈奇形患者を対象に、モノエタノールアミノレイン酸塩を投与したときの、硬化療法の有効性および安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
用法・用量	5%モノエタノールアミノレイン酸塩として 0.4 mL/kg を上限として病変内に直接穿刺し注入した。また小児（15歳未満）に対しても同様とした。ただし、1治療あたりの投与量の極量は30 mL（調製後薬液として）とした。
評価項目	<p><b>有効性</b></p> <p>主要評価項目 硬化療法後*3ヵ月時点の静脈奇形の体積のベースライン（投与前）からの縮小率20%以上の達成の有無 *：時点の表記を他の評価項目と統一するため、語句の修正を行った。</p> <p>副次評価項目 重要な副次評価項目 ・硬化療法後3ヵ月の標的病変に伴う症状（疼痛）のベースライン（投与前）からの改善度* その他の副次評価項目 ・硬化療法後3ヵ月の標的病変の縮小率（体積） ・硬化療法後1ヵ月（4週間）の標的病変に伴う症状（疼痛）のベースライン（投与前）からの改善度* ・硬化療法後3ヵ月の生活の質（Quality of Life: QOL）（日常生活動作 {Activities of Daily Living: ADL} 含む）の改善度** *：疼痛の評価スケールは、6歳以上の被験者には疼痛に関する視覚的評価尺度（Visual Analogue Scale: VAS）を用いることとした。2歳～5歳の被験者には Face scale を用いるが、評価は必須とはしなかった。また、保護者に対しては、被験者が6歳～14歳の場合には VAS を用い、5歳以下の場合には Face scale を用いて保護者の立場で評価することとした。 **：QOL の評価スケールは、15歳以上の被験者には QOL 評価のための質問票（EuroQOL 5 Dimensions: EQ-5D）日本語版、5歳～14歳の被験者には小児の自己評価式健康関連 QOL 尺度（Pediatric Quality of Life inventory: PedsQL）日本語版を用いることとした。ただし、5歳の被験者での QOL の評価は必須とはしなかった。また、保護者に対しては、被験者が14歳以下の場合には PedsQL 日本語版（代理評価）を用いて保護者の立場で評価することとした。QOL 評価スケールの選定は、QOL 評価方法検討委員の検討に基づき決定した。</p> <p>その他の評価項目 硬化療法後3ヵ月時点の外観のベースライン（投与前）からの変化（明らかな改善、改善、不変、悪化）の割合</p>
評価項目	<p><b>安全性</b></p> <p>有害事象および副作用 臨床検査値</p>

結果

治験対象集団：同意取得例は 45 例で、うち 44 例が登録され適格と判定され、嚢胞性病変が 22 例、びまん性病変が 22 例であった。

**有効性**

主要評価項目

硬化療法後 3 ヶ月時点の静脈奇形の体積のベースライン（投与前）からの縮小率 20%以上の達成の有無

縮小率 20%以上を達成した被験者は、嚢胞性病変では 16 例（割合 72.7%、95%信頼区間 51.85%～86.85%）、びまん性病変では 10 例（45.5%、26.92%～65.34%）であった。いずれの病変においても、統計学的有意に縮小率 20%以上を達成した被験者割合が 20%より大きいことが示された（嚢胞性病変  $p < 0.001$ 、びまん性病変  $p = 0.006$ ）。

標的病変の体積が 20%以上縮小した被験者

病変	例数	縮小率 20%以上を達成した被験者	95%信頼区間	二項検定（正確法） p 値
嚢胞性病変	22	16 (72.7%)	51.85-86.85	<0.001
びまん性病変	22	10 (45.5%)	26.92-65.34	0.006

重要な副次評価項目

硬化療法後 3 ヶ月の標的病変に伴う症状（疼痛）のベースライン（投与前）からの改善度

被験者本人が評価した VAS（被験者年齢 6 歳以上）における 24 時間の最大の痛み、1 週間の最大の痛みのベースラインからの変化量の -1 倍の中央値（95%信頼区間）は、嚢胞性病変ではそれぞれ 2.0（0.00～25.00）、2.0（0.00～51.00）、びまん性病変ではそれぞれ 7.0（1.00～31.00）、28.5（16.00～34.00）であった。いずれの病変および痛みの種別においても、統計学的有意に変化量の -1 倍の中央値が 0 より大きいこと、すなわち痛みの改善が示された（嚢胞性病変 24 時間の最大の痛み  $p = 0.014$ 、1 週間の最大の痛み  $p = 0.010$ 、びまん性病変 24 時間の最大の痛み  $p = 0.013$ 、1 週間の最大の痛み  $p < 0.001$ ）。

保護者が評価した VAS（被験者年齢 6 歳～14 歳）における 24 時間の最大の痛み、1 週間の最大の痛みのベースラインからの変化量の -1 倍の中央値は、嚢胞性病変ではそれぞれ 2.0、4.0、びまん性病変ではそれぞれ 1.0、5.0 であった。

被験者本人が評価した Face scale（被験者年齢 2～5 歳）は嚢胞性病変が 2 例で、うち 1 例の 1 週間の最大の痛みのベースラインが 2 であったが、硬化療法後 3 ヶ月は 1 に改善していた。もう 1 例はベースライン、硬化療法 3 ヶ月後はいずれも 1 であった。びまん性病変は 1 例で、ベースライン、硬化療法 3 ヶ月後はいずれも 1 であった。

保護者が評価した Face scale（被験者年齢 0～5 歳）は、嚢胞性病変では 24 時間の最大の痛みまたは 1 週間の最大の痛みのベースラインが 3 である症例が 2 例あったが、いずれも硬化療法後 3 ヶ月は 1 で、症状（疼痛）は改善しており、他の 2 例はベースライン、硬化療法後 3 ヶ月はいずれも 1 であった。びまん性病変ではベースライン、硬化療法後 3 ヶ月はいずれも 1 であった。

硬化療法後 3 ヶ月の標的病変に伴う疼痛スコア

病変	評価者	評価スケール	対象者年齢	痛みの種別	例数	ベースラインからの変化量の -1 倍の中央値	95%信頼区間	p 値
嚢胞性病変	本人	VAS	6 歳以上	24 時間の最大の痛み	18	2.0	0.00 - 25.00	0.014
				1 週間の最大の痛み	13	2.0	0.00 - 51.00	0.010
	保護者	Face scale	2～5 歳	24 時間の最大の痛み	2	0.0	0.00 - 0.00	-
				1 週間の最大の痛み	2	0.5	0.00 - 1.00	0.500
	保護者	VAS	6～14 歳	24 時間の最大の痛み	6	2.0	-6.00 - 57.00	0.188
				1 週間の最大の痛み	5	4.0	-7.00 - 59.00	0.313
保護者	Face scale	0～5 歳	24 時間の最大の痛み	4	0.0	0.00 - 2.00	0.500	
			1 週間の最大の痛み	3	0.0	0.00 - 2.00	0.500	
びまん性病変	本人	VAS	6 歳以上	24 時間の最大の痛み	21	7.0	1.00 - 31.00	0.013
				1 週間の最大の痛み	20	28.5	16.00 - 34.00	<0.001
	保護者	Face scale	2～5 歳	24 時間の最大の痛み	1	0.0	-	-
				1 週間の最大の痛み	1	0.0	-	-
	保護者	VAS	6～14 歳	24 時間の最大の痛み	7	1.0	-5.00 - 9.00	0.172
				1 週間の最大の痛み	7	5.0	-8.00 - 79.00	0.109
保護者	Face scale	0～5 歳	24 時間の最大の痛み	1	0.0	-	-	
			1 週間の最大の痛み	1	0.0	-	-	

硬化療法後3カ月の標的病変の縮小率（体積）

嚢胞性病変のベースラインおよび硬化療法後3カ月の体積（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 34.352±29.648 cm<sup>3</sup>、22.107±33.355 cm<sup>3</sup> で、縮小率は 45.968±46.384%であった。びまん性病変のベースラインおよび硬化療法後3カ月の体積はそれぞれ 97.775±122.359 cm<sup>3</sup>、89.732±122.786 cm<sup>3</sup> で、縮小率は 18.715±27.264%であった。

ベースラインからの縮小率の中央値（95%信頼区間）は、嚢胞性病変では 63.15%（25.42%～80.45%）、びまん性病変では 15.63%（2.65%～32.13%）であった。

各時点および硬化療法後3カ月の縮小率の要約統計量

	嚢胞性病変 (N=22)			瀰漫性病変 (N=22)		
	ベースライン (cm <sup>3</sup> )	硬化療法後3ヵ月 (cm <sup>3</sup> )	縮小率 (%)	ベースライン (cm <sup>3</sup> )	硬化療法後3ヵ月 (cm <sup>3</sup> )	縮小率 (%)
例数	22	22	22	22	22	22
平均値	34.352	22.107	45.968	97.775	89.732	18.715
標準偏差	29.648	33.355	46.384	122.359	122.786	27.264
中央値	27.900	7.325	63.150	62.100	44.475	15.630
最小値	2.25	1.00	-86.67	3.85	1.20	-26.79
最大値	131.20	125.00	96.43	428.90	466.20	82.09

硬化療法後3カ月の標的病変の体積の縮小率 (%)

病変	例数	ベースラインからの縮小率(%)の中央値	95%信頼区間
嚢胞性病変	22	63.15	25.42-80.45
びまん性病変	22	15.63	2.65-32.13

硬化療法後1ヵ月（4週間）の標的病変に伴う症状（疼痛）のベースライン（投与前）からの改善度

被験者本人が評価した VAS（被験者年齢 6 歳以上）における 24 時間の最大の痛みのベースラインからの変化量の-1 倍の中央値（例数、95%信頼区間）は、嚢胞性病変では 0.0（n=18、0.00～21.00）、びまん性病変では 1.0（n=21、-13.00～39.00）であった。

保護者が評価した VAS（被験者年齢 6 歳～14 歳）における 24 時間の最大の痛みのベースラインからの変化量の-1 倍の中央値（例数、95%信頼区間）は、嚢胞性病変では 2.0（n=6、-2.00～55.0）、びまん性病変では-1.0（n=7、-23.00～8.00）であった。

被験者本人が評価した Face scale（被験者年齢 2～5 歳）は、嚢胞性病変、びまん性病変が各 1 例で、ベースライン、硬化療法 1 ヶ月後はいずれも 1（痛みなし）であった。

保護者が評価した Face scale（被験者年齢 0～5 歳）は、嚢胞性病変では 24 時間の最大の痛みのベースラインが 3 である症例が 1 例あったが、硬化療法後 1 ヶ月は 2 で、症状（疼痛）は改善していた。他の 2 例はベースライン、硬化療法後 1 ヶ月はいずれも 1 であった。びまん性病変ではベースライン、硬化療法後 1 ヶ月はいずれも 1 であった。

硬化療法後1ヵ月の標的病変に伴う疼痛スコア

病変	評価者	評価スケール	対象者年齢	例数	ベースラインからの変化量の -1 倍の中央値	95%信頼区間
嚢胞性病変	本人	VAS	6 歳以上	18	0.0	0.00 - 21.00
		Face scale	2～5 歳	1	0.0	-
	保護者	VAS	6～14 歳	6	2.0	-2.00 - 55.00
		Face scale	0～5 歳	3	0.0	0.00 - 1.00
瀰漫性病変	本人	VAS	6 歳以上	21	1.0	-13.00 - 39.00
		Face scale	2～5 歳	1	0.0	-
	保護者	VAS	6～14 歳	7	-1.0	-23.00 - 8.00
		Face scale	0～5 歳	1	0.0	-

硬化療法後3カ月の生活の質（Quality of Life: QOL）（日常生活動作 {Activities of Daily Living: ADL} 含む）の改善度

被験者本人が評価した EQ-5D（被験者年齢 15 歳以上）におけるベースラインからの変化量の中央値（95%信頼区間）は、タリフが嚢胞性病変では 0.0795（0.0000～0.1770）、びまん性病変では 0.0240（0.0000～0.1050）であった。被験者本人が評価した PedsQL（被験者年齢 5 歳～14 歳）におけるベースラインからの変化量の中央値（95%信頼区間）は、総合得点が嚢胞性病変では 4.3（0.00～22.83）、

	<p>びまん性病変では 6.5 (-1.09~15.22) であった。保護者が評価した PedsQL (被験者年齢 2 歳~14 歳) は、総合得点が嚢胞性病変では 3.4 (0.00~16.30)、びまん性病変では 3.8 (1.09~27.17) であった。</p> <p>硬化療法後 3 ヶ月時点の外観のベースライン (投与前) からの変化 (明らかな改善、改善、不変、悪化) の割合  明らかな改善または改善の割合は、嚢胞性病変では 16 例 (割合 72.7%、95%信頼区間 51.85%~86.85%)、びまん性病変では 15 例 (割合 68.2%、95%信頼区間 47.32%~83.64%) であった。嚢胞性病変、びまん性病変ともに、外観が悪化した被験者はなかった。</p>
--	---

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし



## 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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位：

静脈内局所

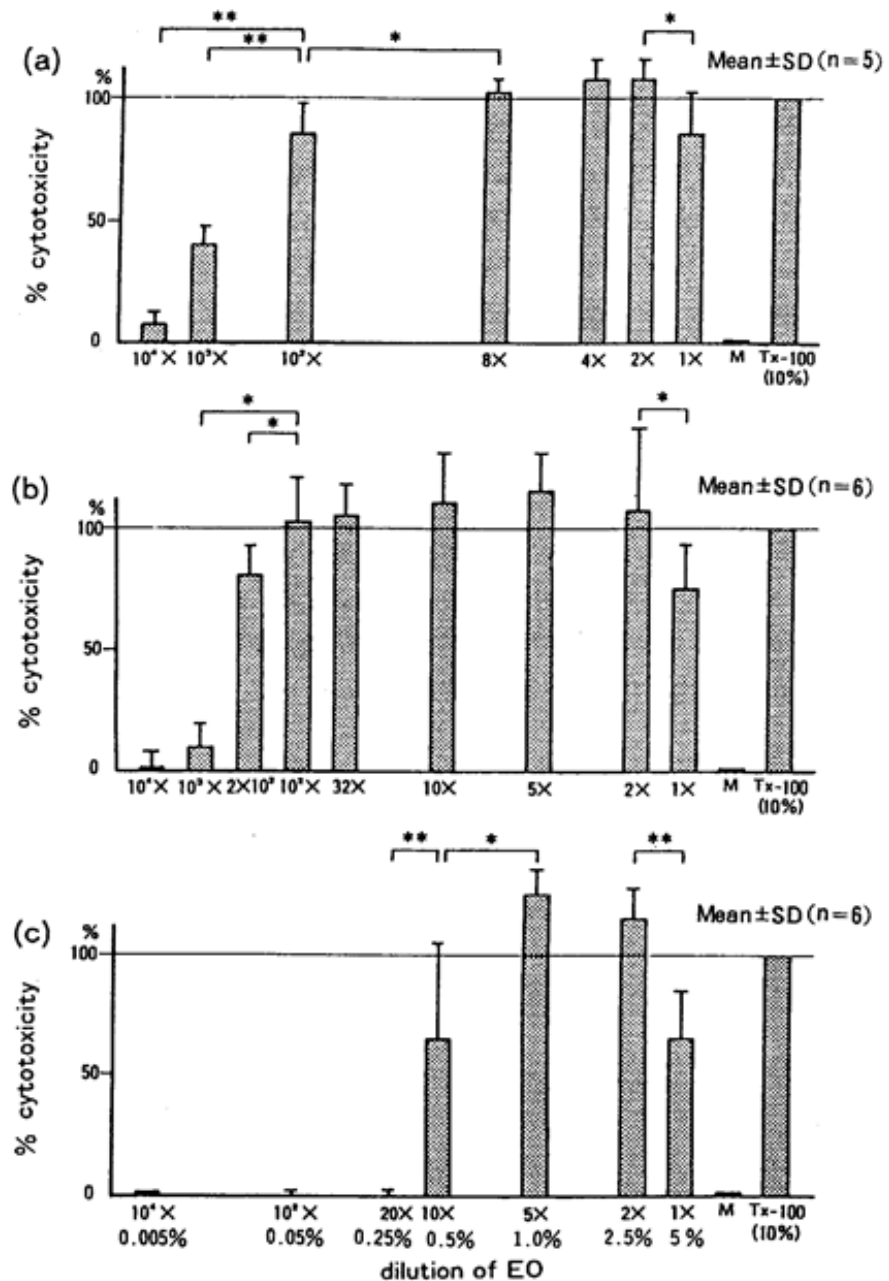
##### 2) 作用機序

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。これらの薬理作用は、静脈奇形と食道静脈瘤で共通であると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 血管内皮細胞傷害作用

- 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*）<sup>8)</sup>。
- 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傷害は認められなかった（*in vivo*）<sup>8)</sup>。
- ③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 $\mu$ L (1 $\times$ 10<sup>7</sup> 個/mL) に、生理食塩液で希釈した本剤 50  $\mu$  L を加え、さらに、0.2%トリパンプルー溶液 100  $\mu$  L を加えて混合後細胞形態を観察した。また、<sup>51</sup>Cr で標識したヒト内皮細胞又は K-562 細胞浮遊液 20  $\mu$  L に生理食塩液又は血清で希釈した本剤 200  $\mu$  L を加え、37°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（*in vitro*）<sup>9)</sup>。



(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

### 血栓形成作用

麻醉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時間後には壁在血栓が、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*)<sup>8)</sup>。

### (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

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし
- (3) 中毒域  
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響  
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) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### 4. 吸収

- (1) バイオアベイラビリティ  
該当資料なし
- (2) 吸収部位  
該当資料なし

## 5. 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

<sup>3</sup>H-オレイン酸及び <sup>14</sup>C-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。<sup>3</sup>H は主に肝、副腎、心及び脂肪組織に、<sup>14</sup>C は主に肝、腎、副腎及び顎下腺に高い分布を示した<sup>10)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考> (動物データ)<sup>10)</sup>

#### ① *in vivo*

ラット静脈内へ 20mg/kg 投与後の血漿蛋白結合率は、<sup>3</sup>H] 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、<sup>14</sup>C] 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、4~100µg/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、<sup>3</sup>H] オレイン酸は血漿蛋白に結合し、<sup>14</sup>C] エタノールアミンは結合しなかった。

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

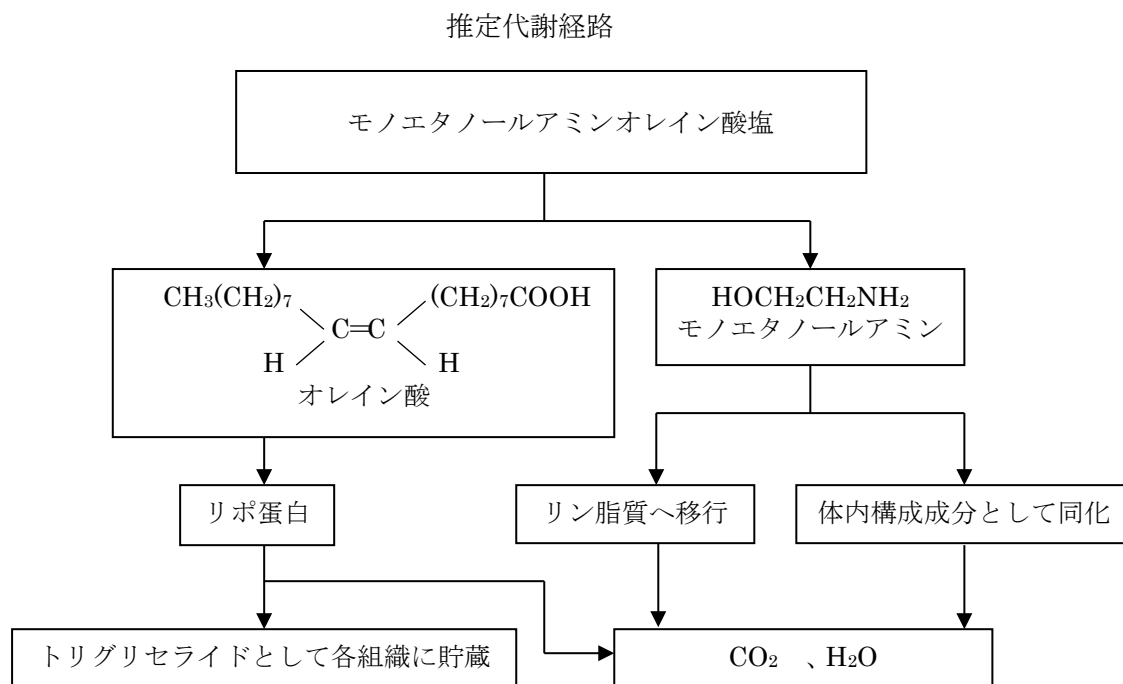
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 1) 代謝部位

<sup>3</sup>H-オレイン酸及び<sup>14</sup>C-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<sup>3</sup>Hが74.6時間、<sup>14</sup>Cが100.9時間であった<sup>10)</sup>。

#### 2) 代謝経路



#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位および経路

<sup>3</sup>H-オレイン酸 : 尿、糞

<sup>14</sup>C-エタノールアミン : 呼気、尿

### (2) 排泄率

<sup>3</sup>H-オレイン酸及び<sup>14</sup>C-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。主排泄経路は<sup>3</sup>Hでは尿、糞に、<sup>14</sup>Cは呼気と尿で、投与後168時間までに<sup>3</sup>Hは78.2%が、また、<sup>14</sup>Cは67.2%が排泄された<sup>10)</sup>。

静脈内 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

標 識 \ 排泄部位	累 積 排 泄 率 (%)			
	尿	糞	呼 気	総 計
[ <sup>3</sup> H]	40.99±4.42	27.44±2.34	9.73±1.26	78.16±6.36
[ <sup>14</sup> 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 [<sup>3</sup>H] 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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

#### 1. 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。[2. 1、8. 2、11. 1. 1 参照]

(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ノ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

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 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。] [1、8.2、11.1.1 参照]

##### 2.2 多臓器障害あるいは播種性血管内凝固症候群（DIC）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。] [8.4、11.1.3 参照]

##### 2.3 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。]

##### 2.4 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。]

##### 2.5 心肺に重篤な合併症を有する患者

[心肺機能の悪化のおそれがある。]

##### 2.6 腎に重篤な合併症を有する患者 [9.2.1、11.1.2、13.1、13.2 参照]

##### 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照

2.2 モノエタノールアミノ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。

2.3 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。

2.4 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。

2.5 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。

2.7 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注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

#### 5. 重要な基本的注意とその理由

##### 8. 重要な基本的注意

###### 〈効能共通〉

8.1 本剤は経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術又は静脈奇形の硬化療法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。

8.2 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。[1.、2.1、11.1.1 参照]

8.3 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。

8.4 ときに播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、定期的に血液検査などを行うこと。[2.2、11.1.3 参照]

###### 〈食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮〉

8.5 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。[11.1.6、14.2.3 参照]

8.6 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 線造影剤を混合することにより、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。

###### 〈静脈奇形の硬化退縮〉

8.7 標的とする部位以外への流出により、周辺部位の壊死や潰瘍等があらわれることがあるので、流出に注意すること。顔面の病変に投与し、失明に至った症例が報告されている。

(解説)

8.2 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。

8.5 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。

#### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

###### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 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。

###### 9.1.2 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) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎に重篤な合併症を有する患者

投与しないこと。腎障害を増悪させるおそれがある。[2.6、11.1.2、13.1、13.2 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（腎に重篤な合併症を有する患者を除く）

腎障害を増悪させるおそれがある。[11.1.2、13.1、13.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈静脈奇形の硬化退縮〉

低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 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	同時投与を避けることが望ましい。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。	同様の作用機序を有する。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック（0.1%未満）

[1.、2.1、8.2 参照]

##### 11.1.2 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、人ハプトグロビンの投与を行うなど、直ちに適切な処置を行うこと。また、定期的に血液検査などを行うこと。[2.6、9.2.1、9.2.2、13.1、13.2 参照]

##### 11.1.3 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%未満）

[2.2、8.4 参照]

##### 11.1.4 肝性昏睡（頻度不明）

定期的に血液検査などを行うこと。

##### 11.1.5 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。

##### 11.1.6 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。[8.5、14.2.3 参照]

##### 11.1.7 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。

### 11.1.8 急性呼吸窮迫症候群、肺水腫（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液	溶血 <sup>注1)</sup>	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、ALT 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 <sup>注1)</sup>	食道内巨大血腫、食道びらん・潰瘍出血	食道静脈瘤出血
消化器	腹痛 <sup>注1)</sup>			出血性胃炎、胃・十二指腸潰瘍出血
胸部		胸痛	胸水貯留、縦隔炎	
中枢神経			血圧上昇、頭痛	
循環器			血圧低下	
筋肉		CK 上昇		
その他	発熱、腫脹（25.0%） <sup>注2)</sup>	疼痛	嘔気、心窩部痛	菌血症

発現頻度は使用成績調査を含む。

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) 静脈奇形に係る医師主導臨床試験に基づく発現頻度

## (3) 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。

### 1) 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

	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%

（副作用等の種類別発現（件数）率（%） 【 】は症例率（%））

副作用等の種類	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	
【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)

副作用等の種類	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	
<b>【肝臓・胆管系障害】</b>	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)
<b>【代謝・栄養障害】</b>	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)
<b>【心・血管障害（一般）】</b>	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)
<b>【血管（心臓外）障害】</b>	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)
<b>【呼吸器系障害】</b>	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)
<b>【赤血球障害】</b>	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)
<b>【白血球・網内系障害】</b>	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)

副作用等の種類	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	
<b>【血小板・出血疑血障害】</b>	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)
<b>【泌尿器系障害】</b>	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)
<b>【新生物（腫瘍）】</b>	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)
<b>【一般的全身障害】</b>	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)
<b>【適用部位障害】</b>	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)
<b>【抵抗機構障害】</b>	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)

## 2) 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%

(副作用種類別発現件数(%) 【 】は症例数(%))

副作用の種類	軽度	中等度	高度	計
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)

副作用の種類	軽度	中等度	高度	計
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)



### 3) 静脈奇形の硬化退縮

医師主導臨床試験において、副作用は、嚢胞性病変例では 22 例中 19 例 (86.4%) 44 件、びまん性病変例では 22 例中 22 例 (100.0%) 57 件に認められた。副作用の程度別では、嚢胞性病変例では、軽度が 15 例 (68.2%)、中等度が 3 例 (13.6%)、高度が 1 例 (4.5%) であった。びまん性病変例では、軽度が 16 例 (72.7%)、中等度が 6 例 (27.3%) で、高度に該当する症例はなかった。発現率が比較的高かったものは、嚢胞性病変例では疼痛 12 例 (54.5%)、ヘモグロビン尿 9 例 (40.9%)、腫脹 5 例 (22.7%)、発熱 3 例 (13.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例 (13.6%) 等であり、びまん性病変例では疼痛 19 例 (86.4%)、ヘモグロビン尿 14 例 (63.6%)、腫脹 6 例 (27.3%)、皮下出血 4 例 (18.2%)、感覚鈍麻 3 例 (13.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例 (13.6%)、尿潜血陽性 3 例 (13.6%) 等であった。

副作用発現状況一覧

		嚢胞性病変 (N=22)		びまん性病変 (N=22)	
		例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての副作用		19 ( 86.4)	44	22 (100.0)	57
重症度	軽度	15 ( 68.2)	40	16 ( 72.7)	51
	中等度	3 ( 13.6)	3	6 ( 27.3)	6
	高度	1 ( 4.5)	1	0 ( 0.0)	0

副作用の種類	嚢胞性病変 (N=22)		びまん性病変 (N=22)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
神経系障害	2 ( 9.1)	2	4 (18.2)	4
感覚鈍麻	1 ( 4.5)	1	3 (13.6)	3
頭痛	1 ( 4.5)	1	0 ( 0.0)	0
尺骨神経麻痺	0 ( 0.0)	0	1 ( 4.5)	1
皮膚および皮下組織障害	4 (18.2)	4	6 (27.3)	6
皮下出血	2 ( 9.1)	2	4 (18.2)	4
紅斑	2 ( 9.1)	2	1 ( 4.5)	1
水疱	0 ( 0.0)	0	1 ( 4.5)	1
腎および尿路障害	9 (40.9)	9	14 (63.6)	14
ヘモグロビン尿	9 (40.9)	9	14 (63.6)	14
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (59.1)	20	19 (86.4)	25
疼痛	12 (54.5)	12	19 (86.4)	19
腫脹	5 (22.7)	5	6 (27.3)	6
発熱	3 (13.6)	3	0 ( 0.0)	0
臨床検査	5 (22.7)	9	8 (36.4)	8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (13.6)	3	3 (13.6)	3
尿潜血陽性	1 ( 4.5)	1	3 (13.6)	3
アミラーゼ増加	1 ( 4.5)	1	0 ( 0.0)	0
血中ビリルビン増加	1 ( 4.5)	1	0 ( 0.0)	0
C-反応性蛋白増加	1 ( 4.5)	1	0 ( 0.0)	0
フィブリン D ダイマー増加	1 ( 4.5)	1	0 ( 0.0)	0
フィブリン分解産物増加	1 ( 4.5)	1	0 ( 0.0)	0
尿中ブドウ糖	0 ( 0.0)	0	1 ( 4.5)	1
尿量減少	0 ( 0.0)	0	1 ( 4.5)	1

MedDRA/J (version 26.0)

#### (4) 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

##### 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はいたが、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はいたが、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		
					$\chi^2$ 検定	Fisher's Exact 検定				$\chi^2$ 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	5mL以下	49	7	14.29	P<0.01	-	56	9	16.07	NS	-	
	5mL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。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

急性腎障害が発生し、重篤な場合は死亡することがある。[2.6、9.2.1、9.2.2、11.1.2 参照]

#### 13.2 処置

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。[2.6、9.2.1、9.2.2、11.1.2 参照]

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

#### 14.1.4 溶液の調製方法及び使用方法

(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。

(2) 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。

希釈液の種類		希釈液としての適否
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<sup>1)</sup>。

\*\*\*白濁することがあるので使用しないこと。

(3) 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。

## 14.2 薬剤投与時の注意

### 〈効能共通〉

14.2.1 注入量は必要最小限にとどめること。

14.2.2 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。

### 〈食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮〉

14.2.3 食道静脈瘤の周囲には使用しないこと。[8.5、11.1.6 参照]

### 〈胃静脈瘤の退縮〉

14.2.4 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、透視下に胃静脈瘤内を充填できるまで本剤を注入する。

14.2.5 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。

14.2.6 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 〈食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮〉

15.1.1 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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 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<sup>-4</sup>g/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<sup>-</sup>排泄を軽度減少、24 時間尿では 80mg/kg に Cl<sup>-</sup>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。

#### (3) 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

LD<sub>50</sub> (mg/kg、14日間値) <sup>11),12)</sup>

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

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<sup>13)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

変異原性<sup>14)</sup>

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。

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験

局所障害性<sup>15)</sup>

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（1mL）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。

#### (7) その他の特殊毒性

抗原性<sup>14)</sup>

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、シュルツデー反応試験の結果は、いずれも陰性であった。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：オルダミン注射用 1g

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：オレイン酸

該当しない

モノエタノールアミン

該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

### 5. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド：あり

(2) くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ポリドカノール

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オルダミン注射用 1g	2007年3月22日	21900AMX00680	2007年6月15日	1991年10月7日
オルダミン注射用 (旧販売名)	1991年6月28日	20300AMZ00435	1991年8月23日	

### 9. 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

2017年6月26日

効能又は効果追加

「胃静脈瘤の退縮」

2024年12月27日

効能又は効果追加

「静脈奇形の硬化退縮」

10. 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・用量に変更なし該当しない

11. 再審査期間

1991年6月28日～2001年6月27日終了（10年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
オルダミン注射用1g	3329404D1032	3329404D1032	108111401	620005152
オルダミン注射用 (旧販売名)	3329404D1024	—		—

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 中島新一郎他:病院薬学.1989;15(3):229-234
- 2) 河野健治,他:基礎と臨床.1992;26:1655-1660
- 3) 社内資料 (配合変化試験)
- 4) 高瀬靖広他:基礎と臨床.1989;23(8):3175-3191
- 5) 熊谷義也他:基礎と臨床.1989;23(8):3208-3229
- 6) 社内資料:医師主導臨床試験:胃静脈瘤
- 7) 社内資料:医師主導臨床試験:静脈奇形
- 8) Masaki,M.et al.:Gastroent.Jpn.1990;25(2):230-235 (PMID:2347476)
- 9) 折笠和栄:日本消化器病学会雑誌.1989;86(10):2365-2372
- 10) 松原行雄他:薬理と治療.1989;17(2):475-494
- 11) 天野英敏,他:薬理と治療.1989;17:357-372
- 12) 内山秀盛,他:薬理と治療.1989;17:373-390
- 13) 中村 優,他:薬理と治療.1989;17:399-445
- 14) 小島基義,他:薬理と治療.1989;17:391-398
- 15) 古川茂典,他:薬理と治療. 1989;17:447-455

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし