

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

リンパ系・子宮卵管造影剤 医薬品又は医療機器の調製用剤
ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル注射液

リピオドール[®]480^注10mL Lipiodol[®] 480 injection 10mL

剤 形	油性注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	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 アンプル中、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル 10mL にヨウ素量として 4.8g（38% _{w/w} ）を含有
一 般 名	和名：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（JAN） 洋名：ethyl ester of iodinated poppy-seed oil fatty acid
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年1月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2011年6月24日（販売名変更による） 販売開始年月日：不明
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゲルベ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ゲルベ・ジャパン株式会社 フリーダイヤル 0120-693-180

本 I F は、2023年9月改訂の電子添文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。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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、I F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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://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 I F 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 I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A 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 I F を作成・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利用者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、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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を P M D A 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	18
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	23
1. 販売名	3	8. 副作用	23
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	26
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	26
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	28
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	28
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	30
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	30
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	30
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	30
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	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	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	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	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	31
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	31
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	31
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	31
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	31
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	32
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	32
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	32
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	33
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	33
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	34
VI. 薬効薬理に関する項目	13	XIII. 備考	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	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	37
2. 薬理作用	13	2. その他の関連資料	37
VII. 薬物動態に関する項目	14		
1. 血中濃度の推移	14		
2. 薬物速度論的パラメータ	14		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15		
4. 吸収	15		
5. 分布	15		
6. 代謝	16		
7. 排泄	16		
8. トランスポーターに関する情報	16		
9. 透析等による除去率	17		
10. 特定の背景を有する患者	17		
11. その他	17		

略語表

略語	英語	略語の説明
AP シャント	arterio-portal shunt	肝動脈門脈短絡
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	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トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	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トランスアミナーゼ)
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
DEHP	di-(2-ethylhexyl) phthalate	フタル酸ジ-2-エチルヘキシル
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	肝動脈化学塞栓療法

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リピオドール 480 注 10mL は、1922 年、ゲルベ社（フランス）で開発された油性造影剤である。従来のリピオドール（強ヨード化油）のヨード含量を減ずることなく、粘度を低下させることにより、注入を容易にしたリンパ系・子宮卵管造影剤、医薬品又は医療機器の調製用剤である。

2023 年 6 月現在、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツをはじめ世界 56 カ国で承認されている。

本邦においては、1963 年、「リンパ系、子宮卵管、唾液腺、膿瘍、瘻孔、術前術後の胆管造影、逆行性尿道撮影等の造影剤」として輸入承認を取得し、1982 年、第 19 次再評価結果に伴いその効能又は効果は「リンパ系撮影、子宮卵管撮影」と変更された。2013 年 9 月には、「医薬品又は医療機器の調製」として効能又は効果、用法及び用量が承認された。

本邦における承継の経緯はつぎのとおり。

1963 年 小玉商事株式会社が「リピオドールウルトラフルイド」で輸入承認を取得

1995 年 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社に承継

1996 年 三井製薬工業株式会社に承継

2001 年 日本シエーリング株式会社に承継

2006 年 ゲルベ・ジャパン株式会社に承継

テルモ株式会社販売

2015 年 富士製薬工業株式会社に販売移管

2018 年 自社による販売開始

2010 年 7 月に医療事故防止対策の一環として販売名の変更申請を行い、2011 年 1 月に「リピオドール 480 注 10mL」で承認された。

「医薬品又は医療機器の調製」の適応については、日本消化器内視鏡学会及び日本インターベンショナルラジオロジー学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、「医薬品又は医療機器の調製」に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請^注により 2013 年 9 月に「医薬品又は医療機器の調製」に対する効能又は効果、及び、用法及び用量が追加承認された。

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

2. 製品の治療学的特性

- (1) リピオドールは国内で市販されているヨード造影剤の中で最もヨード濃度が高く（10mL 中にヨウ素量として 4.8g 含有）、優れた造影効果を有する天然物由来の油性造影剤である。

（「IV. 2. 製剤の組成」、「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (2) 本剤は、子宮卵管撮影に加えて医薬品又は医療機器の調製（注射用エピルビシン、中心循環系血管内塞栓促進用補綴材ヒストアクリル）並びにリンパ系撮影の適応を有する本邦で唯一のヨード造影剤である。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

- (3) 重大な副作用としてショック、肺炎、血栓塞栓症、心筋障害、骨髄抑制、間質性肺炎、肝・胆道障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本品はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルである。不飽和脂肪酸であるケシ油脂肪酸の二重結合部分に、ヨード原子を結合させることにより飽和させ、さらに脂肪酸のカルボキシル基をエチルエステル化することで、粘度を低下させた油性造影剤である。

(「IV. 1. (4) 製剤の物性」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
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

2011 年に「医薬品又は医療機器の調製」の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2013 年 9 月に「医薬品又は医療機器の調製」に対する適応が承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(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

リピオドール® 480 注 10mL

(2) 洋名

Lipiodol® 480 injection 10mL

(3) 名称の由来

油 (Lipid) とヨード (iodine) という意味から Lipiodol と命名された。

2．一般名

(1) 和名 (命名法)

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

ethyl ester of iodinated poppy-seed oil fatty acid

Iodine addition products of the ethylesters of the fatty acids obtained from poppyseed oil

(日本薬局方外医薬品規格 2002)

(3) ステム

該当しない

3．構造式又は示性式

該当資料なし (ケシ油が天然物のため)

4．分子式及び分子量

該当資料なし (ケシ油が天然物のため)

5．化学名 (命名法) 又は本質

該当しない (ケシ油が天然物のため)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

CAS 登録番号：

8001-40-9 (Iodized oil)

8008-53-5 (ethiodized oil)

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色～黄褐色澄明の粘性の油液。

(2) 溶解性

本品はエタノール（95）、ジエチルエーテル又はクロロホルムと混和する。本品は水に溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

比重： d_{20}^{20} ：1.270～1.292

＜日本薬局方外医薬品規格 2002＞

粘度：27～54mm²/s（20℃）

＜日本薬局方外医薬品規格 2002＞

本品は空気又は光によって徐々に暗褐色となる。

＜日本薬局方外医薬品規格 2002＞

2．有効成分の各種条件下における安定性

遮光下室温で5年間安定（規格内）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

本品 1 滴を直火で加熱するとき、紫色のガスを発生する。

＜日本薬局方外医薬品規格 2002＞

定量法

本品約 1g を精密に量り、亜鉛末 1g 及び氷酢酸 10mL を加え、還流冷却器を付け、1 時間煮沸した後、冷却器を通じて熱湯 30mL を加え、混液を脱脂綿を用いてろ過し、熱湯 20mL ずつで 2 回洗い、ろ液及び洗液を合わせ、冷後、希塩酸 15mL 及びシアン化カリウム試液 5mL を注意して加え、0.05mol/L ヨウ素酸カリウム液で滴定する。（指示薬：デンプン試液 5mL）

0.05mol/L ヨウ素酸カリウム液 1mL = 12.690mgI

＜日本薬局方外医薬品規格 2002＞

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

油性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

淡黄色～黄褐色の澄明な粘性の油液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

比重： d_{20}^{20} ：1.270～1.292

＜日本薬局方外医薬品規格 2002＞

粘度：27～54mm²/s (20℃)

＜日本薬局方外医薬品規格 2002＞

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

内容量 (mL)	10
ヨード含有量 (mg/mL)	480
1 アンプル中のヨード含有量 (g)	4.8 (38 ^w / _w %)

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

遊離ヨウ素

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	温度/湿度	保存容器	保存期間	結果
経時変化	室温	無色透明ガラスアンプル	60 カ月	変化なし（規格内） （酸価がわずかに上昇）
長期保存	30±2℃/65±5%RH		36 カ月	
加速	40±2℃/75±5%RH		6 カ月	

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

アンプルカット時に、ガラス微小片の混入を避けるため、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 包装

リピオドール® 480 注 10mL：5 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラス（無色）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

リンパ系撮影、子宮卵管撮影、医薬品又は医療機器の調製

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

調製用剤として、下記の医薬品又は医療機器に用いる。

注射用エピルビシン塩酸塩

中心循環系血管内塞栓促進用補綴材 ヒストアクリル

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈リンパ系撮影〉

本剤を皮膚直下の末梢リンパ管内に注入する。用量はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常、上腕片側 5～6mL、下肢片側 10mL である。注入速度は毎分 0.3～0.5mL 程度が望ましい。

〈子宮卵管撮影〉

用時医師が定める。ただしヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常、5～8mL を 200mmHg 以下の圧で注入することを原則とし、症状により適宜増減する。

〈医薬品又は医療機器の調製〉

本剤を適量とり、医薬品又は医療機器の調製に用いる。

(「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照)

(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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈医薬品又は医療機器の調製〉

下記の医薬品又は医療機器の電子添文を必ず確認すること。

注射用エピルビシン塩酸塩

中心循環系血管内塞栓促進用補綴材 ヒストアクリル

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（医薬品又は医療機器の調製：本剤は公知申請に基づき、「医薬品又は医療機器の調製」の効能又は効果を取得した医薬品である）

(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

〈リンパ系撮影〉^{1), 2)}

国内臨床試験

承認時の調査症例 7 施設 145 例において、本剤の造影能に良好な成績が得られている。145 例中、特に発熱 30 例（22.2%）の発現頻度が高かったが、発熱は一過性で翌日には回復しており、重篤なものではなかった。また肺脂肪塞栓像 3 例（2.2%）が認められたが、肺脂肪塞栓像の脂肪は肺動脈を閉塞しているものではなく、血管内に浮遊しているものであり、臨床的に問題のある症例はほとんどなかった。これらは、注入量、注入速度を注意することにより防げられると思われる。

〈子宮卵管撮影〉^{3) -6)}

国内臨床試験

承認時の 136 例において、本剤の造影能に良好な成績が得られている。136 例中、副作用としては発熱 2 例（1.5%）が報告された。

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

〈リンパ系撮影〉⁷⁾

市販後の調査症例 229 例中、副作用としては特に、肺脂肪塞栓像 140 例、発熱 105 例の発現頻度が高かった。しかし、肺脂肪塞栓像の脂肪は肺動脈を閉塞しているものではなく、血管内に浮遊しているものであり、臨床的に問題のある症例はほとんどなかった。これらは、注入量、注入速度を注意することにより防げられると思われる。また、発熱は一過性で翌日には回復しており、重篤なものではなかった。

〈子宮卵管撮影〉⁸⁾

総症例 1,050 例において本剤の造影能に良好な成績が得られている。副作用としては腹痛 2 例 (0.2%)、胸痛 1 例 (0.1%)、油性剤の残留 5 例 (0.5%) であった。

(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

イオトロラン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

測定法

ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステルの構成元素であるヨウ素は高い X 線吸収能をもつ。これに基づき、本剤の存在部位と他の生体組織との間に X 線画像上のコントラストを生じさせる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

造影剤の重要な性能の一つにヨード含有量があり、ヨード含有量が多いほど、良く X 線を吸収して鮮明なコントラストが得られる。本剤を生体組織内あるいは体腔内に投与した場合、著明な造影効果が得られる。本剤は、粘度を低下させた油性造影剤であることから、生体の微細管腔に容易に注入し得るため、特にリンパ系造影法には不可欠であり、子宮卵管の造影にも応用される⁹⁾。

(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

該当しない

(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

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

<参考>

ウサギに ^{125}I で標識した本剤を経口投与及び筋注した結果、 ^{125}I の胎児中への移行が報告されている¹⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ウサギに ^{125}I で標識した本剤を経口投与及び筋注した結果、 ^{125}I の乳汁中への移行が報告されている¹⁰⁾。

(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

^{131}I で標識した本剤について、5 匹のイヌを用いてリンパ管内注入を行い、各組織における投与 24 時間から 2 週間後までの平均 ^{131}I 分布状態を測定した結果、リンパ節及び胸管に多くの ^{131}I が認められた¹¹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

栄養脂肪のように体内脂肪に暫時沈着してヨード含有油の形勢で同化され、その部の組織によって再び組成され、生体内に有機組成ヨードの蓄積を形成する。

(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

該当しない

(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) 排泄部位及び経路

ヨウ化ナトリウムとして尿中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

¹³¹I を標識した本剤をイヌのリンパ管に投与した試験で一日平均排泄は約 2%であった。17 日後までに尿中に排泄された ¹³¹I は、投与量の約 35%であった ¹²⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

ウサギ (n=3) の腹腔内へ本剤 100mgI/kg を投与した試験では、投与後 48 時間以内の血漿中ヨウ素濃度はいずれの測定時間においても検出されず、投与後 7 日までの尿中排泄は 13%であり、消失半減期は約 50 日と緩慢であったとしている ¹³⁾。

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

〈効能共通〉

1.1 ショック等の重篤な副作用があらわれることがある。[8.1-8.3、9.1.3、11.1.1 参照]

〈医薬品又は医療機器の調製〉

1.2 標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳塞栓、肺塞栓、急性呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるため、投与に際しては標的とする部位以外への流入に注意するとともに、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6-8.9、9.1.7、11.1.8、11.1.10 参照]

〈注射用エピルピシン塩酸塩の調製〉

1.3 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。適応患者の選択にあたっては、併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

〈ヒストアクリルの調製〉

1.4 ヒストアクリルの調製

1.4.1 緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、ヒストアクリルを用いた治療に対する専門知識と施行技術を有する医師のもとでヒストアクリルを用いた治療が適切と判断される症例についてのみ適用すること。[ヒストアクリルによる治療を適切かつ安全に行うため]

1.4.2 胃静脈瘤の塞栓療法後に、壊死／潰瘍による出血、菌血症、発熱、慢性的癒痕食道狭窄がまれに起こることがある。

（解説）

- 1.1 ヨード造影剤使用時にはショック等の重篤な副作用が発現することが知られている。
- 1.2 本剤を調製用剤として用いた臨床使用において、目的以外の血管における塞栓等が報告されている。
- 1.3 注射用エピルピシン塩酸塩の記載を参考に、肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）が行われる医療機関、医師などの要件について記載した。
- 1.4 本剤をヒストアクリルの調製用剤として用いる場合、治療の主体となるヒストアクリルの電子添文の【警告】の記載に従って適切に使用される必要があることから、ヒストアクリルの電子添文の記載に準じた。

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）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある者〔ヨード過敏症発症の確率が極めて高い〕[8.1 参照]

2.2 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤はヨード剤なので甲状腺に影響するおそれがある〕

〈子宮卵管撮影〉

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.2 参照]

(解説)

- 2.1 副作用の発現頻度が高いことが報告されている。
- 2.2 ヨード造影剤によるヨード過剰により甲状腺機能に異常が生じ症状が悪化するおそれがある。
- 2.3 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤の投与の際には X 線照射を伴う。

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」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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 ショック等の発現に備え、十分な問診を行うこと。[1.1、2.1、9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.2 投与量と投与方法の如何にかかわらずまれに過敏反応を示すことがある。本剤によるショック等の重篤な副作用は、ヨード過敏反応によるものとは限らず、それを確実に予知出来る方法はないので、投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。なお、油性造影剤であるため本剤による皮内反応テストは行わないこと。[1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 投与にあたっては、開始時より患者の状態を観察しながら、過敏反応の発現に注意し、慎重に投与すること。また、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.1 参照]

〈子宮卵管撮影〉

- 8.4 子宮腔内の血管露出部等より血液中へ移行する可能性があり、重篤な副作用が発現するおそれがある。

〈医薬品又は医療機器の調製〉

- 8.5 調製用剤として用いる場合には、調製する医薬品又は医療機器の電子添文の警告、禁忌、使用上の注意等を必ず確認すること。

〈注射用エピルビシン塩酸塩の調製〉

- 8.6 注射用エピルビシン塩酸塩を本剤で調製した液は固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、注射用エピルビシン塩酸塩を本剤で調製した液の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入し X 線透視下に少量ずつ投与すること。[1.2 参照]
- 8.7 門脈本幹との著明な AP シャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X 線透視下で少量ずつ投与すること。[1.2 参照]
- 8.8 肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死、肝不全、胆嚢炎等があらわれることがあるので、造影剤等により薬剤の分布領域をよく確認すること。[11.1.7 参照]

〈ヒストアクリルの調製〉

- 8.9 本剤によりヒストアクリルを希釈しすぎた場合、標的とする臓器以外の臓器における塞栓、梗塞を起こす可能性があるため注意すること。[1.2、11.1.10 参照]

(解説)

- 8.1 ヨード造影剤による副作用発現には、患者の背景因子が大きく関わっているため、十分に問診を行い、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」等に該当するかを確認する必要がある。
- 8.2 ヨード造影剤投与に際しては、重篤な副作用が起こり得るということを認識し、投与に際しては必ず救急処置の準備を行う必要がある。なお、油性造影剤の皮内投与により皮膚炎を起こすことが報告されている。
- 8.3 類薬である他のヨード造影剤の電子添文の記載に準じた。
- 8.4 本剤は油性造影剤のため血液内に移行すると重篤な副作用を発現するおそれがある。
- 8.5 本剤を医薬品又は医療機器の調製用剤として用いる場合、治療の主体となる調製する医薬品又は医療機器の電子添文の記載に従って適切に使用される必要がある。
- 8.6、8.7 TACE における一般的な注意喚起として、注射用エピルビシン塩酸塩の記載に準じた。
- 8.8 注射用エピルビシン塩酸塩の電子添文の記載に準じた。
- 8.9 ヒストアクリルを希釈しすぎると流動性が高まり、標的とする部位以外へ流入するおそれがある。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

診断上又は治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。副作用が重篤化するおそれがある。

9.1.2 重篤な心障害のある患者

診断上又は治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。副作用が重篤化するおそれがある。

9.1.3 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する者

ヨード過敏症発症の確率が高い。[1.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.4 甲状腺疾患のある患者（重篤な甲状腺疾患のある患者を除く）

本剤はヨード剤なので甲状腺に影響するおそれがある。

〈リンパ系撮影〉

9.1.5 呼吸機能の著しく低下している患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。副作用が重篤化するおそれがある。

9.1.6 リンパ管閉塞の明らかな患者、急性耳下腺炎又はリンパ系に炎症のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。副作用が重篤化するおそれがある。

〈注射用エピルビシン塩酸塩の調製〉

9.1.7 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者

注射用エピルビシン塩酸塩を本剤で調製した液が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。

9.1.8 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者

門脈血が遮断されているため、注射用エピルビシン塩酸塩を本剤で調製した液の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。[11.1.7 参照]

〈ヒストアクリルの調製〉

9.1.9 下記の症状のある患者

治療効果が原疾患の自然経過を上回ると判断される場合以外は使用しないこと。治療に伴い、より全身状態の悪化を起こす可能性がある。

内視鏡的塞栓術に使用する場合には門脈圧亢進症の疾患の特性上ガイドラインに記載されている一般に内視

鏡的塞栓術が禁忌とされる状態については、下記の臨床検査値や症状を考慮し、慎重に適用すること。

- ・高度黄疸例（総ビリルビン 4.0mg/dL 以上）
- ・高度の低アルブミン血症（2.5g/dL 以下）
- ・高度の血小板減少（2 万/ μ L 以下）
- ・全身の出血傾向（DIC など）
- ・大量の腹水貯留
- ・高度の肝性脳症
- ・高度腎機能不良例

（解説）

- 9.1.1 一般状態の極度に悪い患者では本剤の投与により症状の悪化や副作用が重篤化するなどの危険性が高いと考えられる。
- 9.1.2 造影剤投与により心機能、血行動態などの影響を受けることが知られている。また、心疾患をもつ患者では重篤副作用発現率が高いことが知られている。
- 9.1.3 このような体質を有する者ではアレルギー反応を誘発しやすく、アレルギー性の副作用を発現する可能性が高くなると考えられる。
- 9.1.4 ヨード造影剤によるヨード過剰により甲状腺機能に異常が生じ症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.5 リンパ系撮影終了後には肺野での微小な斑点状陰影がみられることがあり、肺での脂肪塞栓により副作用が重篤化するおそれがある。
- 9.1.6 リンパ系は炎症を起こしやすく、リンパ系に炎症がある患者に投与すると副作用が重篤化するおそれがある。
- 9.1.7、9.1.8 TACE における一般的な注意喚起として、注射用エピルビシン塩酸塩の記載に準じた。
- 9.1.9 本剤をヒストアクリルの調製用剤として用いる場合、治療の主体となるヒストアクリルの電子添文の【使用上の注意】の記載に従って適切に使用される必要があることから、ヒストアクリルの電子添文の記載に準じた。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈リンパ系撮影〉

9.2.1 重篤な腎障害（無尿等）のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の代謝・排泄が障害されることにより副作用があらわれる可能性がある。

（解説）

本剤に含まれるヨードの主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延により急性腎障害等、症状が悪化するおそれがある。

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

〈リンパ系撮影〉

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の代謝・排泄が障害されることにより副作用があらわれる可能性がある。

〈注射用エピルビシン塩酸塩の調製〉

9.3.2 総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。肝不全を起こすことがある。[11.1.7 参照]

（解説）

9.3.1 造影剤による肝障害が発現したとの報告がある。

9.3.2 肝機能が極めて低下した肝細胞癌患者では、一般的に TACE に伴う肝機能悪化が患者の生命予後に悪影響を及ぼす可能性もあることから、TACE における一般的な注意喚起として、注射用エピルビシン塩酸塩の記載に準じた。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

〈リンパ系撮影〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診断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。

〈子宮卵管撮影〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。子宮卵管撮影は子宮腔内に注入する検査法であり、本剤投与の際にはX線照射を伴う。[2.3 参照]

9.5.3 子宮卵管撮影後の妊娠例で新生児の甲状腺機能に注意すること。新生児に甲状腺機能低下症、甲状腺腫があらわれることがある。

〈注射用エピルビシン塩酸塩の調製〉

9.5.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈ヒストアクリルの調製〉

9.5.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上又は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。

（解説）

動物試験（ウサギ、経口投与及び筋注）で乳汁への移行が報告されているが、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。（「Ⅶ. 5.（3）乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。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

設定されていない

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。

医薬品又は医療機器の調製における副作用又は有害事象については、最新の注射用エピルビシン塩酸塩、ヒストアクリルの電子添文を参照すること。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 ショック（頻度不明）

[1.1、8.1-8.3、9.1.3 参照]

〈リンパ系撮影〉

11.1.2 肺炎（頻度不明）

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

脳塞栓及び肺塞栓があらわれることがある。

〈注射用エピルビシン塩酸塩の調製〉

11.1.4 心筋障害（頻度不明）

心筋障害、更にくっ血性心不全等の症状があらわれることがある。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。

11.1.5 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがある。なお、高度な骨髄抑制により致命的な感染症（敗血症）や消化管出血があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 肝・胆道障害（頻度不明）

肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死、肝不全、胆嚢炎等があらわれることがある。[8.8、9.1.8、9.3.2 参照]

11.1.8 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化管出血（いずれも頻度不明）

[1.2 参照]

〈ヒストアクリルの調製〉

11.1.9 肺炎（頻度不明）

11.1.10 血栓塞栓症（頻度不明）

脳塞栓、肺塞栓、門脈塞栓、脾梗塞等があらわれることがある。[1.2、8.9 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈リンパ系撮影・子宮卵管撮影〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮 膚		皮膚炎		発疹
呼 吸 器		せき、くしゃみ、喀痰等		
循 環 器	肺脂肪塞栓像	チアノーゼ		
消 化 器		腹痛		食欲不振、下痢等
適 用 部 位		疼痛		
白血球・網内系				リンパ管炎（一過性）
内 分 泌 系				甲状腺機能低下症
そ の 他	発熱	油性剤の残留	胸痛	熱感等、異物肉芽腫 ^{注)}

発現頻度は使用成績調査を含む

注) 子宮卵管撮影に際して卵管通過性不良の場合、卵管内に造影剤が長期残留して生じることがある（特に、通過障害が炎症の場合には炎症を再燃させる危険性があるので注意すること）。

〈注射用エピルビシン塩酸塩の調製〉

	頻度不明
心臓	心電図異常、不整脈、頻脈、胸痛
過敏症	発疹、紅斑、発赤、蕁麻疹
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等）
腎臓	腎機能異常（BUN 上昇等）
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢、腹痛、食道炎、胃炎
皮膚	高度の脱毛、色素沈着、そう痒症、発赤、紅斑、びらん、潰瘍等の皮膚障害、皮膚壊死
精神神経系	倦怠感、しびれ、疼痛、頭痛、耳痛・耳鳴、不眠、意識障害、知覚異常（口腔内異和感）
泌尿器	頻尿、血尿
呼吸器	呼吸困難
内分泌系	甲状腺機能低下症
その他	発熱、悪寒、顔面浮腫、血圧低下、ほてり

〈ヒストアクリルの調製〉^{14)~27)}

	頻度不明
呼吸器	せき、胸痛
消化器	嚥下障害
精神神経系	一過性の麻痺
適用部位	潰瘍、粘膜の壊死、出血
内分泌系	甲状腺機能低下症
その他	発熱、腹痛、背部痛、感染症、菌血症、敗血症

◆副作用頻度

リンパ系撮影⁷⁾

市販後の調査症例 229 例中、副作用としては特に、肺脂肪塞栓像 140 例、発熱 105 例の発現頻度が高かった。しかし、肺脂肪塞栓像の脂肪は肺動脈を閉塞しているものではなく、血管内に浮遊しているものであり、臨床的に問題のある症例はほとんどなかった。これらは、注入量、注入速度を注意することにより防げると思われる。また、発熱は一過性で翌日には回復しており、重篤なものではなかった。

子宮卵管撮影⁸⁾

市販後の調査症例 1,050 例中、副作用としては腹痛 2 例（0.2%）、胸痛 1 例（0.1%）、油性剤の残留 5 例（0.5%）であった。

医薬品又は医療機器の調製

注射用エピルビシン塩酸塩の調製

副作用発現頻度が明確となる試験等を実施していない。

ヒストアクリルの調製

副作用発現頻度が明確となる試験等を実施していない。有害事象については最新のヒストアクリルの電子添文を参照すること。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺機能検査等の放射性ヨードによる検査値に影響を及ぼすことがあるため、放射性ヨードによる診断が必要な場合には、本剤の投与前に実施すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

〈リンパ系撮影〉

皮膚切開部の局所感染を起こすことがあるので、局所及び器具の消毒を十分に行い、また、抗生物質、サルファ剤等の投与を行うこと。

14.2 薬剤調製時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 アンブルカット時に、ガラス微小片の混入を避けるため、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。

〈注射用エピルビシン塩酸塩の調製〉

14.2.2 注射用エピルビシン塩酸塩の乳濁液の調製にあたっては、注射用エピルビシン塩酸塩を生理食塩水、非イオン性造影剤等で溶解後に、本剤を加えること。

〈ヒストアクリルの調製〉

14.2.3 本剤とヒストアクリルを混合し、混合した時点で硬化していないこと等、性状を確認した上で投与すること。

14.3 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.3.1 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] を含むポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するおそれがある。また、ポリカーボネート製の三方活栓は浸食によりコネクター部分が破損するおそれがあることより、DEHP を含むカテーテル、延長チューブ、及びポリカーボネート製の三方活栓等²⁸⁾の使用を避けること。

〈リンパ系撮影〉

14.3.2 投与経路

静脈内に注入しないように注意すること。

14.3.3 リンパ管破裂、塞栓、造影剤の管外漏出、疼痛が発生することがあるので、本剤の注入量、注入速度等については十分注意すること。

〈子宮卵管撮影〉

14.3.4 投与経路

静脈内に注入しないように注意すること。

14.3.5 疼痛、卵管壁の損傷、造影剤の脈管内侵入、異物肉芽腫が発生することがあるので、本剤の注入量、注入速度等について十分注意すること。

14.4 薬剤投与後の注意

1回の検査又は調製にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

該当資料なし

(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

家兔静脈内に極めて徐々に注入した結果では、LD₅₀は、ほぼ 7g/kg である⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

イヌ (n=5) を用いて本剤 0.3~0.4mL/kg をリンパ管内投与し、6 ヶ月の慢性毒性試験を行った結果は次の通りである²⁹⁾。

①1 匹のイヌに沈降率の増加のほか敗血症を伴わない膿瘍性の大動脈周囲腺炎が認められた。また、別の 1 匹には微弱的な貧血と沈降率の増加及び弱い創傷感染が認められたが、一般状態は良好であった。

②54 のリンパ節を画像にて分析した結果、1~2 週間つづくリンパ節の拡大を認めたが、造影剤の投与後 3~6 ヶ月で正常まで回復した。また、リンパ節に組織学的な異常は認めなかった。

③臓器組織の顕微鏡的な観察では、対象薬を投与したイヌも含め、ほとんどすべてのイヌで肺及び腎に微弱的な炎症性の変化が認められた。対象薬投与群においても炎症反応が認められたことにより造影剤と肺及び腎で認められた炎症反応との因果関係は明らかではなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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

5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤はロットにより色調に多少の異同があるが、淡黄色～黄褐色の範囲であれば異状ではない。
外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミリプラ用懸濁用液 4mL（ヨード化ケン油脂脂肪酸エチルエステル）

同効薬：イソビスト注 300（子宮卵管撮影）、なし（リンパ系撮影、医薬品又は医療機器の調製）

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

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
（旧販売名） リピオドールウルトラフルイド	1963 年 11 月 22 日	（A38 輸）第 452 号	1965 年 11 月 1 日	不明
（販売名変更） リピオドール 480 注 10mL	2011 年 1 月 14 日	22300AMX00396	2011 年 6 月 24 日	2011 年 6 月 24 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

1982 年 2 月 8 日：第 19 次再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の変更（リンパ系撮影・子宮卵管撮影）

（「X. 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

2013 年 9 月 13 日：製造販売承認事項一部変更申請を行い、効能又は効果、用法及び用量の追加承認（医薬品又は医療機器の調製）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価：1982 年 1 月 8 日

再評価結果：

効能又は効果；リンパ系撮影、子宮卵管撮影

用法及び用量；

1. リンパ系撮影

本剤を皮膚直下の末梢リンパ管内に注入する。用量はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常、上腕片側 5～6mL、下肢片側 10mL である。注入速度は毎分 0.3～0.5mL 程度が望ましい。

2. 子宮卵管撮影

用時医師が定める。ただしヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとして、通常、5～8mL を 200mmHg 以下の圧で注入することを原則とし、症状により適宜増減する。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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 (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リピオドール 480 注 10mL	7211404X1037	7211404X1037	1117646070101	621176405

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 鈴木慎二ほか：日本医学放射線学会雑誌. 1964 ; 24 (3) : 275-283.
- 2) 入野昭三：臨床放射線. 1965 ; 10 (2) : 134-142.
- 3) 百瀬和夫ほか：臨床放射線. 1964 ; 9 (9) : 739-744.
- 4) 堤志津ほか：臨床婦人科産科. 1965 ; 19 (8) : 83-86.
- 5) 坂倉啓夫ほか：日本不妊学会雑誌. 1966 ; 11 (1) : 62-66.
- 6) 井槌進ほか：臨床と研究. 1966 ; 43 (8) : 201-205.
- 7) 市場正敏：日本胸部外科学会雑誌. 1968 ; 16 (5) : 525-543.
- 8) 百瀬和夫ほか：日本不妊学会雑誌. 1981 ; 26 (2) : 183-186.
- 9) 社内資料：医薬品再評価申請書, 1982
- 10) Bourrinet P, et al. : Biol Neonate. 1997 ; 71 (6) : 395-402. (PMID:9197342)
- 11) Schaffer B : Radiology. 1963 ; 80 (6) : 917-930. (PMID:13976641)
- 12) Koehler PR, et al. : Radiology. 1964 ; 82 (5) : 866-871. (PMID:14153677)
- 13) 宮本好明：基礎と研究. 1993 ; 27 (12) : 4669-4674.
- 14) Iwase H, et al. : Gastrointest Endosc. 2001 ; 53 (6) : 585-592. (PMID:11323583)
- 15) Ogawa K, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 1999 ; 14 (3) : 245-250. (PMID:10197494)
- 16) Lim YS : Korean J Radiol. 2012 ; 13 (Suppl 1) : S40-S44. (PMID:22563286)
- 17) El Amin H, et al. : Trop Gastroenterol. 2010 ; 31 (4) : 279-284. (PMID:21568143)
- 18) Chang YJ, et al. : Dig Dis Sci. 2010 ; 55 (8) : 2391-2397. (PMID:19911276)
- 19) Hou MC, et al. : Gastrointest Endosc. 2009 ; 70 (4) : 668-675. (PMID:19559427)
- 20) Hong CH, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2009 ; 24 (3) : 372-378. (PMID:19032446)
- 21) Belletrutti PJ, et al. : Can J Gastroenterol. 2008 ; 22 (11) : 931-936. (PMID:19018339)
- 22) Lo GH, et al. : Endoscopy. 2007 ; 39 (8) : 679-685. (PMID:17661241)
- 23) Tan PC, et al. : Hepatology. 2006 ; 43 (4) : 690-697. (PMID:16557539)
- 24) Sarin SK, et al. : Am J Gastroenterol. 2002 ; 97 (4) : 1010-1015. (PMID:12003381)
- 25) Chen WC, et al. : Gastrointest Endosc. 2001 ; 54 (2) : 214-218. (PMID:11474393)
- 26) Lo GH, et al. : Hepatology. 2001 ; 33 (5) : 1060-1064. (PMID:11343232)
- 27) Mostafa I, et al. : J Egypt Soc Parasitol. 1997 ; 27 (2) : 405-410. (PMID:9257978)
- 28) 工藤剛史ほか：神戸大学医学部紀要. 2004 ; 64 : 77-82.
- 29) Viamonte M, et al. : Ind Med Surg. 1966 ; 35 (8) : 688-695. (PMID:4288250)

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

2023 年 6 月現在、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツをはじめ世界 56 カ国で承認されている。

主な国における承認状況を以下に示す。

国名	販売名	承認年月	適応	承認用量
米国	LIPIODOL (Ethiodized Oil) Injection	Ethiodol として 1954 年 3 月	- 子宮卵管造影 - リンパ系造影 - 肝細胞癌造影（選択的肝動注）	- 子宮卵管造影 卵管の開存性が確認されるまで 2mL ずつ追加注入 - リンパ系造影 上肢（片側）：2～4mL 下肢（片側）：6～8mL 陰茎：2～3mL 頸部：1～2mL 小児：1～6mL、0.25mL/kg を超えない - 肝細胞癌造影 1.5～15mL、総投与量として 20mL を超えない
英国	Lipiodol Ultra Fluid	1996 年 6 月	- リンパ系造影 - 子宮卵管造影 - 唾液腺造影	- リンパ系造影 手技及び患者による - 子宮卵管造影 卵管の開存性が確認されるまで 2mL ずつ追加注入する。総投与量 として 15mL を超えないこと - 唾液腺造影 手技及び患者による
フランス	Lipiodol Ultra Fluid 480mg/ml, solution injectable	1978 年 3 月	- リンパ系造影 - 肝臓病変の診断 - 肝細胞癌（intermediate stage） の肝動脈化学塞栓療法における 可視化・局在化・調製用剤 - 外科的塞栓剤との併用による 塞栓 - ヨウ素欠乏障害の予防	- リンパ系造影 1 脚：5～7mL - 肝臓病変の診断 2～10mL - 肝細胞癌の肝動脈化学塞栓療法 病変の広がりによる 通常、総投与量として 15mL を超えないこと - 外科的塞栓剤としての塞栓 病変の大きさによる 総投与量として 15mL を超えない こと - ヨウ素欠乏障害の予防 成人及び 4 歳超：1mL/年/3 年間 4 歳以下：0.5mL/年/2 年間、総投与 量として 3mL を超えないこと - 甲状腺結節を有する患者 0.2ml
ドイツ	Lipiodol Ultra Fluid	1963 年 10 月	- リンパ系造影 - 肝細胞癌（intermediate stage） の可視化・局在化	- リンパ系造影 部位による - 肝細胞癌 病変の程度による 通常、成人には 15mL を超えない こと

2023 年 5 月時点

なお、本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

リンパ系撮影、子宮卵管撮影、医薬品又は医療機器の調製

【用法及び用量】

〈リンパ系撮影〉

本剤を皮膚直下の末梢リンパ管内に注入する。用量はヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステルとして、通常、上腕片側 5～6mL、下肢片側 10mL である。注入速度は毎分 0.3～0.5mL 程度が望ましい。

〈子宮卵管撮影〉

用時医師が定める。ただしヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステルとして、通常 5～8mL を 200mmHg 以下の圧で注入することを原則とし、症状により適宜増減する。

〈医薬品又は医療機器の調製〉

本剤を適量とり、医薬品又は医療機器の調製に用いる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 4 月)	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Guidelines Hysterosalpingography Before using Lipiodol exclude the presence of these conditions: pregnancy, uterine bleeding and endocervicitis, acute pelvic inflammatory disease, the immediate pre-or postmenstrual phase or within 30 days of curettage or conization. [see <i>Contraindications (4)</i> & <i>Pregnancy (8.1)</i>]. 4 CONTRAINDICATIONS Hysterosalpingography Lipiodol hysterosalpingography is contraindicated in pregnancy, acute pelvic inflammatory disease, marked cervical erosion, endocervicitis and intrauterine bleeding, in the immediate pre- or postmenstrual phase, and within 30 days of curettage or conization or patients with known or suspected reproductive tract neoplasia due to the risk of peritoneal spread of neoplasm. [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Hysterosalpingography is contraindicated in pregnant women due to the potential risk to the fetus from an intrauterine procedure [see <i>Contraindications (4)</i>]. The use of Lipiodol before or during pregnancy may interfere with thyroid function in both the pregnant woman and her fetus and may affect fetal development. There are maternal, fetal, and neonatal clinical considerations for women who are exposed to Lipiodol either before or during pregnancy (see <i>Clinical Considerations</i>). Rare pregnancy outcomes reported in the post marketing setting with Lipiodol use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects or miscarriage (see <i>Data</i>). Animal reproduction studies have not been conducted using the indicated routes of administration of Lipiodol, it was not embryotoxic or teratogenic in animal studies with oral administration. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of major birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

出典	記載内容
	Clinical Considerations <i>Maternal adverse reactions</i> The use of Lipiodol before or during pregnancy may interfere with the thyroid function of the pregnant woman. Untreated hypothyroidism in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes, such as spontaneous abortion, preeclampsia, preterm birth, abruptio placentae, and fetal death. Consider thyroid function testing during pregnancy if a woman was exposed to Lipiodol either before or during pregnancy or if clinically indicated [<i>see Warnings and Precautions (5.4)</i>]. <i>Fetal / Neonatal adverse reactions</i> The use of Lipiodol before or during pregnancy causes iodide transfer across the placenta which may interfere with fetal thyroid function and may affect fetal development. Untreated hypothyroidism is associated with increased fetal risk of low birth weight, fetal distress, and impaired neuropsychological development. Consider thyroid function testing in infants whose mothers were exposed to Lipiodol before and during pregnancy or if clinically indicated [<i>see Warnings and Precautions (5.4)</i>]. Data <u>Human Data</u> In a prospective study, twenty-two euthyroid women with infertility underwent hysterosalpingography, and thyroid stimulating hormone, serum iodine concentration, and urinary iodide/creatinine excretion were evaluated at 4, 8, 12, 24 weeks. Six patients were followed up to 12 months. The median value of urinary iodide excretion peaked at four weeks post-procedure and remained elevated at 8, 12, 24 weeks post-procedure compared to pre-procedure. Three patients showed elevated TSH (5 uIU/L) with normal T4 at 4 or 8 weeks after hysterosalpingography. In addition, there are post marketing reports of goiters and hypothyroidism in fetuses and infants whose mothers were exposed to Lipiodol for hysterosalpingography prior to pregnancy. <u>Animal Data</u> Lipiodol was not embryotoxic or teratogenic in rats after oral administration of up to 250mg Iodine/kg each day between gestation days 6 to 17, or in rabbits after 4-5 intermittent (once every three days) oral administrations of 12.5 mg Iodine/kg between gestation days 6 to 18. Maternal toxicity was observed in rats at 250mg Iodine/kg/day. 8.2 Lactation Risk Summary Ethiodized oil is present in human milk. There are no data on the effects of ethiodized oil on the breastfed infant, or effects on milk production, however, the use of Lipiodol may increase the concentration of iodide in human milk and may interfere with the thyroid function of the breastfed infant. Consider thyroid function testing in a breastfed infant whose mother was exposed to Lipiodol or if clinically indicated. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Lipiodol and any potential adverse effects on the breastfed child from Lipiodol or from the underlying maternal condition. 8.3 Females and Males of Reproductive potential Pregnancy Testing Confirm that the patient has a negative pregnancy test within 24 hours before Lipiodol administration for hysterosalpingography [<i>see Dosage and Administration (2.1), Contraindications (4)</i>].

本邦におけるリピオドールの電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

9.5 妊婦

〈リンパ系撮影〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診断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。

〈子宮卵管撮影〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。子宮卵管撮影は子宮腔内に注入する検査法であり、本剤投与の際にはX線照射を伴う。[2.3 参照]

9.5.3 子宮卵管撮影後の妊娠例で新生児の甲状腺機能に注意すること。新生児に甲状腺機能低下症、甲状腺腫があらわれることがある。

〈注射用エピルピシン塩酸塩の調製〉

9.5.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈ヒストアクリルの調製〉

9.5.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断上又は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。

(2) 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 4 月)	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Guidelines Lymphography Inject Lipiodol into a lymphatic vessel under radiologic guidance to prevent inadvertent venous administration or intravasation. Pediatric patients: • Inject a minimum of 1mL to a maximum of 6mL according to the anatomical area to be visualized. Do not exceed 0.25mL/kg. 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use For lymphography use a dose of minimum of 1mL to a maximum of 6mL according to the anatomical area to be visualized. Do not exceed 0.25mL/kg. Administer the smallest possible amount of Lipiodol according to the anatomical area to be visualized.

本邦におけるリピオドールの電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

(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

2．その他の関連資料

該当資料なし

リピオドール、Lipiodol は、ゲルベ・ジャパン株式会社の登録商標です。