

神戸大学医学部附属病院 産科婦人科

責任医師 教授 丸尾 猛

分担医師 助教 森田 宏紀, 助教 北尾 敬祐, 助教 松岡 正造

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

TEL : 078-382-5111 (代表)

京都第一赤十字病院 産婦人科

責任医師 総合周産期母子医療センター長 中田 好則

分担医師 医員 山本 浩之

〒605-0981 京都府京都市東山区本町 15-749

TEL : 075-561-1121 (代表)

和歌山県立医科大学付属病院 産科婦人科

責任医師 教授 梅咲 直彦

分担医師 講師 南 佐和子, 助教 八木 重孝, 助教 帽子 英二, 助教 池島 美和,  
助教 松岡 英俊

〒641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

TEL : 073-447-2300 (代表)

大阪府済生会吹田病院 産婦人科

責任医師 部長 北田 文則

分担医師

〒564-0013 大阪府吹田市川園町 1-2

TEL : 06-6382-1521 (代表)

京都大学医学部附属病院 産科婦人科

責任医師 准教授 高倉 賢二

分担医師 助教 由良 茂夫, 助教 福原 健

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

TEL : 075-751-3111 (代表)

愛仁会千船病院 産婦人科

責任医師 部長 中嶋 一彦

分担医師 医長 岡田 十三, 医員 橋本 弘美

〒555-0001 大阪府大阪市西淀川区佃 2-2-45

TEL : 06-6471-9541 (代表)

広島大学病院 産科婦人科

責任医師 教授 工藤 美樹

分担医師 准教授 三好 博史, 助教 佐村 修, 助教 坂下 知久

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

TEL : 082-257-5555 (代表)

広島市立広島市民病院

責任医師 部長 吉田 信隆

分担医師

〒730-8518 広島県広島市中区基町 7-33

TEL : 082-221-2291 (代表)

愛媛大学医学部附属病院 産科婦人科

責任医師 教授 伊藤 昌春

分担医師 講師 松原 圭一

〒791-0295 愛媛県東温市志津川

TEL : 089-964-5111 (代表)

徳島大学病院 産科婦人科

責任医師 教授 苛原 稔

分担医師 講師 前田 和寿

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15

TEL : 088-633-9116 (代表)

九州大学病院 産科婦人科

責任医師 教授 和氣 徳夫

分担医師 講師 月森 清己, 助教 北條 哲史

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-641-1151 (代表)

久留米大学病院 産科

責任医師 准教授 堀 大蔵

分担医師 講師 林 龍之介

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

TEL : 0942-35-3311 (代表)

大分大学附属病院 産科婦人科

責任医師 准教授 吉松 淳

分担医師

〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL : 097-549-4411 (代表)

大分県立病院 総合周産期母子医療センター

責任医師 産科部長 佐藤 昌司

分担医師 第一婦人科部長 豊福 一輝

〒870-8511 大分県大分市大字豊饒 476

TEL : 097-546-7111 (代表)

長崎市立市民病院 産婦人科  
責任医師 部長 藤下 晃  
分担医師 医長 佐藤 二葉  
〒850-8555 長崎県長崎市新地町6-3-9  
TEL : 095-822-3251 (代表)

鹿児島市立病院 産婦人科  
責任医師 科長 上塘 正人  
分担医師 医長 前田 隆嗣  
〒892-8580 鹿児島県鹿児島市加治屋町20-17  
TEL : 099-224-2101 (代表)

## 27 引用文献リスト

- 1) 母子保健の主なる統計. (財団法人母子衛生研究会 編), 母子保健事業団, 2003
- 2) Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
- 3) Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer CP. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:173-7.
- 4) Locksmith G, Duff P. Infection antibiotics, and preterm delivery. *Seminars in perinatology*. 2001;25:295-309.
- 5) Thorp M, Hartmann KE, Berkman ND. Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor. A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:587-592.
- 6) el Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Urinary trypsin inhibitor has a protective effect on the amnion. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:169-72.
- 7) Kanayama N, el Maradny E, Halim A, Maehara K, Kajiwara Y, Terao T. Urinary trypsin inhibitor suppresses premature cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;60:181-6.
- 8) Maehara K, Kanayama N, Halim A, el Maradny E, Oda T, Fujita M, Terao T. Down-regulation of interleukin-8 gene expression in HL60 cell line by human Kunitz-type trypsin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:927-34.
- 9) Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimoto D. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:899-903.
- 10) Kanayama N. Intrauterine defensive mechanism of amniotic fluid and fetal membranes *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1994;46:673-85.
- 11) Imada K, Ito A, Kanayama N, Terao T, Mori Y. Urinary trypsin inhibitor suppresses the production of interstitial procollagenase/promMP-1 and prostromelysin 1/promMP-3 in human uterine cervical fibroblasts and chorionic cells. *FEBS Lett* 1997 17;417:337-40.
- 12) El Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Kobayashi T, Terao T.
- 13) Effects of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction in term and preterm deliveries. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:96-102.
- 14) Kanayama N, el Maradny E, Halim A, Liping S, Maehara K, Kajiwara Y, Terao T. Urinary trypsin inhibitor prevents uterine muscle contraction by inhibition of Ca<sup>++</sup> influx. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:192-9.

- 15) Kanayama N, Maehara K, Suzuki M, Fujise Y, Terao T. The role of chondroitin sulfate chains of urinary trypsin inhibitor in inhibition of LPS-induced increase of cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in HL60 cells and HUVEC cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238:560-4.
- 16) Kaga N, Katsuki Y, Futamura Y, Obata M, Shibutani Y. Role of urinary trypsin inhibitor in the maintenance of pregnancy in mice. *Obstet Gynecol* 1996;88:872-82.
- 17) Kakinuma C, Kuwayama C, Kaga N, Futamura Y, Katsuki Y, Shibutani Y. Trophoblastic apoptosis in mice with preterm delivery and its suppression by urinary trypsin inhibitor. *Obstet Gynecol* 1997;90:117-24.
- 18) Futamura Y, Kajikawa S, Kaga N, Shibutani Y. Protection against preterm delivery in mice by urinary trypsin inhibitor. *Obstet Gynecol* 1999;93:100-8.
- 19) Kaga N, Katsuki Y, Kajikawa S, Shibutani Y. Preventive effect of ritodrine hydrochloride and/or urinary trypsin inhibitor against lipopolysaccharide-induced preterm delivery in mice. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:811-6.
- 20) Kanayama N, el Maradny E, Yamamoto N, Tokunaga N, Maehara K, Terao T. Urinary trypsin inhibitor: a new drug to treat preterm labor: a comparative study with ritodrine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67:133-8.
- 21) Matsuda Y, Yunohara N. Effects of urinary trypsin inhibitor in patients at risk for premature labor with a bulging fetal membrane. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:69-74.
- 22) Sakamoto S, Takeda Y, Nakabayashi M. Advances in perinatal medical care--from our experience. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63 Suppl 1:S107-14.
- 23) Sakamoto S, Terao T. How to lower perinatal mortality? Perinatal care in Japan. *Croat Med J* 1998;39:197-207.
- 24) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moaward A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johanson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child health and Human Development Maternal Fetal medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567-572.
- 25) Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet Gynecol* 2003;102:621-7.
- 26) Belej-Rak T, Okun A, Windrim R, Ross S, Hanah EM. Effectiveness of cervical cerclage for sonographically shortened cervix: a systemic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1679-87.
- 27) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Escenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.

- 28) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29: 297-301.
- 29) Goldenberg RI, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *New Engl J Med* 2000;342:1500-7.
- 30) Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM: A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(3):204-10.
- 31) 津守 真, 稲毛 教子 著 増補 「乳幼児精神発達診断法」大日本図書 1999年 東京

※※2007年6月改訂(第7版)  
 ※2005年6月改訂

|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 873999     |

多価・酵素阻害剤

※ 生物由来製品、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>※)</sup>

※※ **ミラクリッド注射液2万5千単位**  
 ※※ **ミラクリッド注射液5万単位**  
 ※※ **ミラクリッド注射液10万単位**  
**ミラクリッド**

**MIRACLID 25,000 units for Inj.**  
**MIRACLID 50,000 units for Inj.** ※※  
**MIRACLID 100,000 units for Inj.** ※※  
**MIRACLID**

|      |                     |                   |                    |
|------|---------------------|-------------------|--------------------|
|      | ミラクリッド注射液<br>2万5千単位 | ミラクリッド注射液<br>5万単位 | ミラクリッド注射液<br>10万単位 |
| 承認番号 | 21900AMX00748000    | 21900AMX00749000  | 21900AMX00750000   |
| 薬価収載 | 2007年6月             | 2007年6月           | 2007年6月            |
| 販売開始 | 1994年7月             | 1994年7月           | 1994年7月            |

(日局 ウリナスタチン・水性注射液、注射用凍結乾燥製剤)

|       |             |
|-------|-------------|
|       | ミラクリッド      |
| 承認番号  | (60AM)第588号 |
| 薬価収載  | 1985年7月     |
| 販売開始  | 1985年8月     |
| 再審査結果 | 1993年9月     |

貯 法: 室温保存

使用期限: 直接容器及び外箱に表示

※注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

**【警 告】**

本剤の投与は緊急時に十分対応できる医療施設において、患者の状態を観察しながら行うこと。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

ウリナスタチン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

※※1. 組 成

●ミラクリッド注射液

本剤は1管中に下記成分を含む。

| 成 分    |            | 含 量                      |                          |                           | 備 考       |
|--------|------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------|
| 有 効 成分 | 日局 ウリナスタチン | 25,000<br>単位<br>(0.5 mL) | 50,000<br>単位<br>(1.0 mL) | 100,000<br>単位<br>(2.0 mL) | ヒト尿<br>由来 |
|        | 添加物        |                          |                          |                           |           |
|        | 塩化ナトリウム    | 3,9175 mg                | 7,835 mg                 | 15,670 mg                 |           |
|        | 酢酸ナトリウム水和物 | 0,9705 mg                | 1,941 mg                 | 3,882 mg                  |           |
|        | 水 酢 酸      | 0,1715 mg                | 0,343 mg                 | 0,686 mg                  |           |

●ミラクリッド(凍結乾燥製剤)

本剤は1バイアル中に下記成分を含む。

| 成 分    |            | 含 量          |              |               | 備 考       |
|--------|------------|--------------|--------------|---------------|-----------|
| 有 効 成分 | 日局 ウリナスタチン | 25,000<br>単位 | 50,000<br>単位 | 100,000<br>単位 | ヒト尿<br>由来 |
|        | 添加物        |              |              |               |           |
|        | L-アルギニン塩酸塩 | 10 mg        | 20 mg        | 40 mg         |           |
|        | 塩化ナトリウム    | 2,25 mg      | 4,5 mg       | 9 mg          |           |

2. 製剤の性状

●ミラクリッド注射液

本剤は無色～淡褐色澄明な水性注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH : 4.8～5.8

浸透圧比 : 約1(生理食塩液に対する比)

●ミラクリッド(凍結乾燥製剤)

本剤は白色～淡褐色の凍結乾燥製剤で、蒸留水に溶かした溶液(50,000単位/mL)のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH : 6.0～7.5

浸透圧比 : 約1(生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】【用法・用量】**

●ミラクリッド注射液

| 効能・効果  | 用法・用量  |
|--|--|
| 急性膵炎(外傷性、術後及びERCP後の急性膵炎を含む)<br>慢性再発性膵炎の急性増悪期 | 通常、成人には初期投与量として1回25,000～50,000単位を500mLの輸液で希釈し、1回当たり1～2時間かけて1日1～3回点滴静注する。以後は症状の消退に応じ減量する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。 |
| 急性循環不全(出血性ショック、細菌性ショック、外傷性ショック、熱傷性ショック)      | 通常、成人には1回100,000単位を500mLの輸液で希釈し、1回当たり1～2時間かけて1日1～3回点滴静注するか、又は、1回100,000単位を1日1～3回緩徐に静注する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。 |

●ミラクリッド（凍結乾燥製剤）

| 効能・効果  | 用法・用量  |
|--|--|
| 急性膵炎（外傷性、術後及びERCP後の急性膵炎を含む）<br>慢性再発性膵炎の急性増悪期 | 通常、成人には初期投与量として1回25,000～50,000単位を500mLの輸液に溶かし、1回当たり1～2時間かけて1日1～3回点滴静注する。以後は症状の消退に応じ減量する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。           |
| 急性循環不全（出血性ショック、細菌性ショック、外傷性ショック、熱傷性ショック）      | 通常、成人には1回100,000単位を500mLの輸液に溶かし、1回当たり1～2時間かけて1日1～3回点滴静注するか、又は1回100,000単位を2mLの輸液に溶かし、1日1～3回緩徐に静注する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。 |

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 薬物過敏症又はその既往歴のある患者
  - 過敏性素因患者
  - 過去にウリナスタチン製剤の投与を受けた患者〔過敏症があらわれることがある。〕
- 重要な基本的注意
 

本剤を急性循環不全に用いる場合には、次の点に十分留意すること。

  - 本剤の投与は一般的なショックの治療法（輸液療法、酸素吸入、外科的処置、抗菌剤等）に代わるものではない。
  - ショック症状が改善すれば、投与を中止すること。
- 副作用
 

総症例8,710例中、74例(0.8%)に副作用が認められている。その主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能検査値の異常(0.4%)、白血球減少等の血液検査値の異常(0.2%)、発疹、掻痒感等の過敏症状(0.1%)、下痢等の消化器症状(0.1%)、血管痛等の注射部位の異常(0.1%)であった。(ミラクリッド（凍結乾燥製剤）再審査終了時)

  - 重大な副作用
    - ショック、アナフィラキシーショック（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧降下、頻脈、胸内苦悶、呼吸困難、皮膚の潮紅、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
    - 白血球減少（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - その他の副作用
 

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|                   | 0.1～5%未満              | 0.1%未満     |
|-------------------|-----------------------|------------|
| 血液                | 白血球減少                 | 好酸球増多      |
| 肝臓                | AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等 |            |
| 過敏症 <sup>2)</sup> | 発疹                    | 掻痒感        |
| 消化器               |                       | 悪心・嘔吐、下痢等  |
| 注射部位              |                       | 血管痛、発赤、掻痒感 |
| その他               |                       | 発熱         |

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- 高齢者への投与
 

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
- 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
  - 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
  - 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。  
〔動物実験（ラット）において乳汁中への移行を示唆する結果が報告されている。〕
- 小児等への投与
 

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

※※7. 適用上の注意

●ミラクリッド注射液

- 調製時
 

本剤とガベキサートメシル酸塩製剤あるいはグロブリン製剤との混注は避けること。
- その他
 

アンプルカット時の異物混入を避けるため、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。

●ミラクリッド（凍結乾燥製剤）

- 調製時
- 本剤は溶解後、速やかに使用すること。
  - 本剤とガベキサートメシル酸塩製剤あるいはグロブリン製剤との混注は避けること。

【薬物動態】

ミラクリッド（凍結乾燥製剤）データ

健康成人男子に本剤30万単位/10mLを静脈内投与すると、血中濃度は3時間までほぼ直線的に低下し、消失半減期は約40分であった<sup>1)</sup>。また、投与後6時間までに投与量の約24%が尿中に排泄された。

(注) 本剤の承認された1回用量は、静脈内投与の場合、10万単位までである。

【臨床成績】

ミラクリッド（凍結乾燥製剤）データ

- 本剤は急性膵炎及び慢性再発性膵炎の急性増悪期の患者における上腹部痛、悪心・嘔吐、圧痛、抵抗、腫瘍、腹膜炎症状、ショック症状などの自他覚症状を改善し、白血球数、アミラーゼ、AST(GOT)、ALT(GPT)などの臨床検査値の異常値を改善した<sup>1～6)</sup>。急性膵炎及び慢性再発性膵炎の急性増悪期に対する有効率は83.9%(183/218)であった。
- 第二相試験における急性循環不全に対する有効率は82.5%(47/57)で、ショック患者における収縮期血圧、脈拍数、Base Excess、尿量、意識状態などの異常を改善した<sup>7)</sup>。
- ショック患者を対象としたアプロチニン（60万単位/日×3日）と本剤（30万単位/日×3日）との二重盲検試験において、本剤の有用率は71.7%(43/60)で、アプロチニンに比し有意に優っていた（ $p < 0.01$ ）<sup>8)</sup>。



## 【薬効薬理】

1. 各種酵素に対する阻害作用 (in vitro)<sup>9)</sup>  
本剤はトリプシン、 $\alpha$ -キモトリプシン、エラスターゼ等の蛋白分解酵素を阻害する。また、ヒアルロニダーゼ、リパーゼ等の糖・脂質分解酵素をも阻害する。
2. 膵酵素に対する阻害作用 (in vitro)<sup>9, 10)</sup>  
本剤はトリプシンあるいはフォスフォリパーゼ A<sub>2</sub> 刺激によりイヌ膵切片から遊離する種々の膵酵素を阻害する。
3. 実験的急性膵炎に対する作用<sup>9, 10)</sup>
  - (1) トリプシン含有タウロコール酸ナトリウム水溶液を主膵管に注入してトリプシン膵炎を惹起させたイヌ及びラットに本剤を静脈内投与したところ、生存率は有意に上昇した。
  - (2) フォスフォリパーゼ A<sub>2</sub> 含有タウロコール酸ナトリウム水溶液を主膵管に注入してフォスフォリパーゼ A<sub>2</sub> 膵炎を惹起させたイヌに本剤を静脈内投与したところ、生存率は有意に上昇した。
  - (3) 十二指腸ループを作製して、十二指腸液逆流膵炎を惹起させたラットに本剤を静脈内投与したところ、生存率は有意に上昇した。
4. 実験的ショックに対する作用<sup>11, 12)</sup>
  - (1) 熱傷性ショックのマウスに本剤を静脈内投与したところ、生存率は有意に上昇した。
  - (2) 外傷性ショックのラットに本剤を静脈内投与したところ、生存率は有意に上昇した。
  - (3) エンドトキシンショックのマウスに本剤を静脈内投与したところ、生存率は有意に上昇した。
  - (4) 出血性ショックのラットに本剤を静脈内投与したところ、生存時間は有意に延長した。
  - (5) アナフィラキシーショックのマウスに本剤を静脈内投与したところ、生存率は有意に上昇した。
5. ライソゾームに対する作用<sup>12)</sup>
  - (1) In vitro の実験で、本剤は分離したラット肝ライソゾーム膜を安定化させた。
  - (2) 出血性ショックのラットに本剤を静脈内投与したところ、ライソゾームの空胞化、膜破壊及び膜破壊による酸性フォスファターゼの放出が抑制されたことからライソゾーム膜安定化作用が示唆された。
6. 体外循環時の血中酵素に対する作用<sup>13)</sup>  
本剤はヒトにおける体外循環時の AST(GOT)及びライソゾーム酵素 (cathepsin-D、 $\beta$ -glucuronidase) 活性の上昇を有意に抑制した。
7. 心筋抑制因子 (MDF) 産生抑制作用<sup>12)</sup>  
本剤はショックにより惹起される MDF の産生を有意に抑制した (ラット)。
8. ショック時の循環動態に対する作用<sup>14~16)</sup>  
出血性ショックのイヌ及びエンドトキシンショックのイヌに本剤を静脈内投与したところ、低下した平均動脈血圧、心係数、大動脈血流量、腎血流量等は増加した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ウリナスタチン (ulinastatin)  
分子量：約 67,000  
性状：ウリナスタチン液は淡褐色～褐色の澄明な液である。

## 【包装】

- ミラクリッド注射液  
25,000 単位 (0.5 mL)：10 管  
50,000 単位 (1.0 mL)：10 管、30 管  
100,000 単位 (2.0 mL)：10 管
- ミラクリッド (凍結乾燥製剤)  
25,000 単位：10 バイアル  
50,000 単位：10 バイアル  
100,000 単位：10 バイアル

## 【主要文献】

- 1) 竹内節夫 他：臨床と研究 62 (2), 278~282 (1985)
- 2) 本庄一夫 他：臨床と研究 61 (6), 227~232 (1984)
- 3) 佐藤寿雄 他：臨床と研究 61 (7), 233~238 (1984)
- 4) 石井兼央 他：新薬と臨床 33 (1), 23~32 (1984)
- 5) 安部宗顕 他：診断と治療 72 (12), 170~173 (1984)
- 6) 本間達二 他：基礎と臨床 17 (12), 259~263 (1983)
- 7) 玉熊正悦 他：救急医学 8 (5), 619~624 (1984)
- 8) 山村秀夫 他：医学のあゆみ 129 (10), 730~738 (1984)
- 9) 大西治夫 他：日薬理誌 81, 235~244 (1983)
- 10) Ohnishi, H. et al. : Dig. Dis. Sci. 29 (1), 26~32 (1984)
- 11) Ohnishi, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 39, 137~144 (1985)
- 12) 小田利通 他：麻酔 33 (2), 137~142 (1984)
- 13) 小川 龍 他：臨床麻酔 8 (4), 435~439 (1984)
- 14) 矢尾光憲, 尾山 力 他：麻酔 31 (12), 1325~1332 (1982)
- 15) 石原弘規, 尾山 力 他：“エンドトキシンの基礎と臨床；第 4 回 エンドトキシン臨床研究記録” p 213~218 (羊土社) 1983
- 16) 宮原 孝：麻酔 32 (8), 943~955 (1983)

## 【文献請求先】

持田製薬株式会社 学術  
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地 〒160-8515  
TEL (03) 5229-3906 FAX (03) 5229-3955

---

N 20 ㊞

製 造 販 売 元



**持田製薬株式会社**

東京都新宿区四谷1丁目7番地  
電話(03)3358-7211(代) 〒160-8515

\*\*2006年9月改訂 (第4版)  
\*2005年9月改訂

日本標準商品分類番号  
87259

貯 法：気密容器，遮光，室温保存  
使用期限：3年（外装容器に表示）

|       |                  |
|-------|------------------|
| 承認番号  | 21600AMZ00265000 |
| 薬価収載  | 2004年7月          |
| 販売開始  | 2004年7月          |
| 再審査結果 | 1994年3月          |
| 効能追加  | 1994年3月          |

切迫流・早産治療剤  
\*\*日本薬局方リトドリン塩酸塩錠  
指定医薬品  
処方せん医薬品  
**ウテメリン<sup>®</sup>錠5mg**  
**UTEMERIN<sup>®</sup> Tab. 5mg**

— 禁忌（次の患者には投与しないこと） —

1. 強度の子宮出血，子癇，前期破水例のうち子宮内感染を合併する症例，常位胎盤早期剝離，子宮内胎児死亡，その他妊娠の継続が危険と判断される患者〔妊娠継続が危険と判断される。〕
2. 重篤な甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
3. 重篤な高血圧症の患者〔過度の昇圧が起こるおそれがある。〕
4. 重篤な心疾患の患者〔心拍数増加等により症状が増悪するおそれがある。〕
- \*5. 重篤な糖尿病の患者〔過度の血糖上昇が起こるおそれがある。また，糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることもある。〕
6. 重篤な肺高血圧症の患者〔肺水腫が起こるおそれがある。〕
7. 妊娠16週未満の妊婦（「重要な基本的注意」の項参照）
8. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

— 組成・性状 —

|            |   |         |
|------------|---|---------|
| 販売名        | ウテメリン錠5mg   |         |
| 成分・含量（1錠中） | 日局リトドリン塩酸塩5mg   |         |
| 添加物        | 乳糖，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，トウモロコシデンプン，タルク，ステアリン酸カルシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，マクロゴール，シリコーン樹脂 |         |
| 剤形         | フィルムコート錠  |         |
| 外形<br>図    | 表面  | Ⓢ<br>UT |
|            | 裏面  | ○       |
|            | 側面  | ⊖       |
| 直径（mm）     | 7.2   |         |
| 厚さ（mm）     | 3.8   |         |
| 重量（g）      | 0.13  |         |
| 色調         | 白色  |         |
| 識別コード      | ⓈUT   |         |

— 効能・効果 —

切迫流・早産

— 用法・用量 —

通常，1回1錠（リトドリン塩酸塩として5mg）を1日3回食後経口投与する。

なお，症状により適宜増減する。

— 使用上の注意 —

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者
- (2) 高血圧症の患者
- (3) 心疾患の患者
- \* (4) 糖尿病の患者，糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 肺高血圧症の患者  
（上記（1）－（5）は「禁忌」の項参照）
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) カリウム減少性利尿剤の投与を受けている患者〔過度の血清カリウム低下が起こるおそれがある。〕
- (8) 筋緊張性（強直性）ジストロフィー等の筋疾患又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与中に過度の心拍数増加（頻脈）があらわれた場合には，減量するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 1日用量30mgを越えて投与する場合，副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (3) 本剤の臨床適用は切迫流・早産であるが，妊娠16週未満の症例に関する安全性及び有効性は確立していないので，投与しないこと（使用経験が少ない）。
- (4) 切迫流産患者にはあらかじめ安静療法を試みた後に本剤を投与するとともに，症状の消失がみられた場合は漫然と継続投与しないこと。
- (5) 胎児に頻脈，不整脈が起こることがある。また，新生児に腸閉塞，頻脈，低血糖症があらわれる

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること。

ことがある。

- (6) 本剤投与中、血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。投与前から口渇、多飲、多尿、頻尿等の糖尿病症状の有無や血糖値、尿糖、尿ケトン体等の観察を十分に行うこと。投与開始後に異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法      | 機序・危険因子           |
|-------|----------------|-------------------|
| β-刺激剤 | 作用が増強されることがある。 | 相加的に作用が増強される。     |
| β-遮断剤 | 作用が減弱されることがある。 | β受容体において競合的に拮抗する。 |

### 4. 副作用

副作用集計の対象となった2,122例中83例（3.9%）、100件の副作用が認められた。主なものは心悸亢進（動悸）60件（2.8%）、手指振戦14件（0.7%）、嘔気8件（0.4%）であった。（再審査終了時）

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投薬を中止し、適切な処置を行うこと。
- 汎血球減少：汎血球減少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、適切な処置を行うこと。
- 血清カリウム値の低下：血清カリウム値の低下があらわれることがある。
- 新生児腸閉塞：新生児腸閉塞があらわれることがある。

- \*5) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス：血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。観察を十分に行い、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。

#### (2) 重大な副作用（類薬）

本剤の注射剤において、肺水腫、心不全、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、ショック、不整脈、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、胸水、母体の腸閉塞、新生児心室中隔壁の肥大、新生児低血糖があらわれたとの報告があるので、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。

#### (3) その他の副作用

|                  | 頻度不明                     | 0.1～5%未満   | 0.1%未満 |
|------------------|--------------------------|------------|--------|
| 循環器              | 不整脈（心室性期外収縮等）            | 動悸、頻脈、顔面潮紅 |        |
| 肝臓 <sup>2)</sup> | AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等 |            |        |
| 血液               | 血小板減少                    |            |        |
| * 精神神経系          | しびれ                      | 振戦         | ふらつき   |
| 消化器              |                          | 嘔気、腹痛      |        |
| * 過敏症            | 発疹、紅斑                    |            |        |
| 胎児・新生児           | 胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、新生児低血糖症 |            |        |

注) 異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠16週未満の症例に関する安全性及び有効性は確立していないので、投与しないこと（使用経験が少ない）。
- 出産直前に本剤を投与した場合には、出産直後の授乳を避けることが望ましい。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

### 6. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

#### — 薬 物 動 態<sup>1)</sup> —

#### 1. 血中濃度

本剤10mgを健康成人5例に単回投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

| T <sub>max</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) | T <sub>1/2</sub> (hr) |
|-----------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|
| 1.0                   | 9.9                      | 29.85          | 0.20及び1.36            |

#### 2. 尿中排泄

本剤10mgを健康成人に単回投与した際、投与後48時間までに投与量の85.5%が尿中に排泄され、そのほとんどは投与後12時間以内に排泄された。

#### — 臨 床 成 績 —

国内で実施した切迫流・早産患者、総計614例の二重盲検比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

- 二重盲検比較試験により検討した結果、切迫流・早産患者に対する本剤の有用性が認められた。<sup>2,3)</sup>

2. 切迫流・早産患者に対する有効率は72.7%(437/601)であった。<sup>2~18)</sup>

— 薬 効 薬 理 —

1. 生体位子宮運動抑制作用<sup>19~22)</sup>

妊娠後期のラット、ウサギ、ヒツジ及びアカゲザルの自発性子宮運動ならびにPGF<sub>2</sub>α、オキシトシンなどの薬物誘発子宮運動亢進反応をリトドリン塩酸塩は用量依存的に抑制した。

2. 摘出子宮運動抑制作用<sup>19)</sup>

妊娠ラット摘出子宮筋の自発運動ならびにアセチルコリン、オキシトシン、PGF<sub>2</sub>α、KCl及び電気刺激による誘発子宮収縮をリトドリン塩酸塩は濃度依存的に著明に抑制した。

3. 子宮筋への選択性<sup>23)</sup>

ラット摘出妊娠子宮筋及びモルモット摘出右心房標本を用いた実験で、リトドリン塩酸塩は塩酸イソプロテレノール、塩酸イソクスブリンに比し優れた子宮筋への選択性を示した。

4. 作用機序<sup>23, 24)</sup>

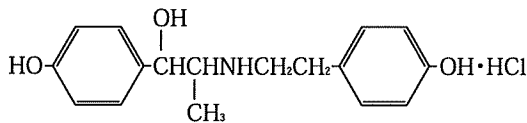
薬理学的な分析 (in vitro実験) より、リトドリン塩酸塩はβ-受容体に対する選択的な刺激効果に基づきc-AMP含量を増加させ、Ca<sup>+</sup>の貯蔵部位への取り込みを促進して子宮運動抑制をきたすと考えられるとともに、膜の過分極、膜抵抗減少及びスパイク電位発生抑制をきたし、子宮収縮抑制作用を発揮する。

— 有効成分に関する理化学的知見 —

一般名：リトドリン塩酸塩 (Ritodrine Hydrochloride)

\*\*化学名：(1*RS*,2*SR*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]propan-1-ol monohydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> · HCl

分子量：323.81

\*\*性状：本品は白色の結晶性の粉末である。本品は水、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすい。本品は0.01mol/L塩酸試液に溶ける。本品の水溶液 (1→10) は旋光性を示さない。本品は光により徐々に淡黄色となる。

\*\*融点：約196°C (分解)

— 包 装 —

ウテメリン錠5mg 500錠  
100錠 [10錠×10]  
500錠 [10錠×50]  
630錠 [21錠×30]

— 主 要 文 献 —

- 1) 伊古美文雄：キッセイ薬品資料。
- 2) 坂元正一ほか：医学のあゆみ, 133(10), 734, 1985.
- 3) 坂元正一ほか：産科と婦人科, 58(9), 1597, 1991.
- 4) 坂元正一ほか：周産期医学, 13(8), 1313, 1983.
- 5) 北川浩明ほか：産科と婦人科, 52(3), 398, 1985.
- 6) 石川雅嗣ほか：産婦人科の世界, 42(4), 347, 1990.
- 7) 佐藤郁夫ほか：産婦人科の実際, 39(6), 955, 1990.
- 8) 成田喜代司ほか：周産期医学, 19(7), 1001, 1989.
- 9) 馬島秀泰ほか：産婦人科の実際, 40(13), 2237, 1991.
- 10) 綱脇 現ほか：産婦人科の実際, 41(3), 365, 1992.
- 11) 前田一雄ほか：診療と新薬, 22(1), 31, 1985.
- 12) 竹内正七ほか：産科と婦人科, 52(1), 127, 1985.
- 13) 中田浩一ほか：診療と新薬, 21(12), 2609, 1984.
- 14) 岩崎まり子ほか：産科と婦人科, 52(2), 273, 1985.
- 15) 萩庭一元ほか：産婦人科の世界, 37(2), 171, 1985.
- 16) 秦 和子ほか：診療と新薬, 21(10), 2151, 1984.
- 17) 成田喜代司ほか：産科と婦人科, 51(8), 1227, 1984.
- 18) 風戸貞之ほか：産婦人科の世界, 36(8), 635, 1984.
- 19) 池田 滋ほか：Japan. J. Pharmacol., 35(3), 319, 1984.
- 20) 池田 滋ほか：日本産科婦人科学会雑誌, 35(11), 1963, 1983.
- 21) 藤本征一郎ほか：Asia-Oceania. J. Obstet. Gynaecol., 9(3), 325, 1983.
- 22) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報, 9(1), 1, 1983.
- 23) 池田 滋ほか：Japan. J. Pharmacol., 36(4), 477, 1984.
- 24) 和泉秀隆ほか：Br. J. Pharmacol., 76(3), 463, 1982.

— 文 献 請 求 先 —

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部  
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号  
TEL. 03-3279-2304

®登録商標

---

製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

04-XI

\*\*2006年10月改訂 (第5版)  
\*2006年7月改訂

貯 法：密封容器，5℃以下，禁凍結保存  
使用期限：3年（外装容器に表示）

日本標準商品分類番号  
87259

切迫流・早産治療剤

劇 薬  
指 定 医 薬 品  
処 方 せ ん 医 薬 品 注

**ウテメリン®注50mg**  
**UTEMERIN® injection 50mg**

\*\*〔リトドリン塩酸塩注射液〕

|       |                  |
|-------|------------------|
| 承認番号  | 21600AMZ00266000 |
| 薬価収載  | 2004年7月          |
| 販売開始  | 2004年7月          |
| 再審査結果 | 1994年3月          |
| 効能追加  | 1994年3月          |

—禁忌（次の患者には投与しないこと）—

1. 強度の子宮出血，子癇，前期破水例のうち子宮内感染を合併する症例，常位胎盤早期剝離，子宮内胎児死亡，その他妊娠の継続が危険と判断される患者〔妊娠継続が危険と判断される。〕
2. 重篤な甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
3. 重篤な高血圧症の患者〔過度の昇圧が起こるおそれがある。〕
4. 重篤な心疾患の患者〔心拍数増加等により症状が増悪するおそれがある。〕
5. 重篤な糖尿病の患者〔過度の血糖上昇が起こるおそれがある。また，糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることもある。〕
6. 重篤な肺高血圧症の患者〔肺水腫が起こるおそれがある。〕
7. 妊娠16週未満の妊婦（「重要な基本的注意」の項参照）
8. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

—組 成 ・ 性 状 —

|                   |  |
|-------------------|--|
| 販売名               | ウテメリン注50mg                                   |
| 成分・含量<br>(1アンプル中) | 日局リトドリン塩酸塩 50mg                              |
| 添加物<br>(1アンプル中)   | ピロ亜硫酸ナトリウム5mg, 水酢酸,<br>水酸化ナトリウム, 等張化剤, pH調整剤 |
| 色・剤形              | 無色澄明・注射剤                                     |
| 容 量               | 5 mL   |
| p H               | 4.7~5.5                                      |
| 浸透圧比              | 約1 (0.9%生理食塩液に対する比)                          |

—効 能 ・ 効 果 —

緊急に治療を必要とする切迫流・早産

—用 法 ・ 用 量 —

通常，1アンプル（5 mL）を5%ブドウ糖注射液または10%マルトース注射液500 mLに希釈し，リトドリン塩酸塩として毎分50μgから点滴静注を開始し，子宮収縮抑制状況および母体心拍数などを観察しながら適宜増減する。子宮収縮の抑制後は症状を観察しながら漸次減量し，毎分50μg以下の速度を維持して収縮の再発が見られないことが確認された場合には投与を中止

すること。

通常，有効用量は毎分50~150μgである。なお，注入薬量は毎分200μgを越えないようにすること。

—使用上の注意—

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者
- (2) 高血圧症の患者
- (3) 心疾患の患者
- (4) 糖尿病の患者，糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 肺高血圧症の患者  
（上記（1）-（5）は「禁忌」の項参照）
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) カリウム減少性利尿剤の投与を受けている患者〔過度の血清カリウム低下が起こるおそれがある。〕
- (8) 筋緊張性（強直性）ジストロフィー等の筋疾患又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与によって，肺水腫があらわれることがあり，急性心不全の合併に至った例もあるので，呼吸困難，胸部圧迫感，頻脈等に十分注意し，肺水腫があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，肺水腫は心疾患，妊娠中毒症の合併，多胎妊娠，副腎皮質ホルモン剤併用時等に発生しやすいとの報告があるので，これらの患者には，水分の過負荷を避け，十分な観察を行うこと。水分の過負荷を避けるには，薬剤濃度を上げて注入量を減らすことが効果的である。シリンジポンプを使用することにより，薬剤濃度を3 mg/mL（全50 mL中リトドリン塩酸塩 150 mg）まで上げることができる。この場合，注入速度1 mL/hrで毎分50μgの初期注入薬量が得られ，水分の負荷は通常用法（液量500 mL中リトドリン塩酸塩 50 mg）の1/30となる。
- (2) 本剤継続投与によって，白血球減少又は無顆粒球症があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うとともに観察を十分に行い，発熱，咽頭痛等の異常があらわ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。  
なお，白血球減少及び無顆粒球症はほとんどが2-3週間以上の継続投与例において発現しているため，特に注意すること。

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること。

- (3) 本剤の投与対象は、入院治療など緊急を要する切迫流・早産患者である。子宮収縮、頸管の開大・展退、出血等の程度を総合的に判断して使用を決定すること。緊急状態を離脱した後は安全性を勘案しつつ使用し、不必要な投与は避けること。
- (4) 本剤は、妊娠35週以下又は推定胎児体重2500g未満の切迫流・早産に使用することが望ましい。
- (5) 本剤の臨床適用は切迫流・早産であるが、妊娠16週未満の症例に関する安全性及び有効性は確立していないので、投与しないこと（使用経験が少ない）。
- (6) 頸管の開大が5 cm以上の症例に関する安全性及び有効性は確立していない。
- (7) 子宮収縮の状態及び母体心拍数・血圧、胎児心拍数を含む心血管系への作用の監視を行いながら投与し、投与中に過度の心拍数増加（頻脈）、血圧低下があらわれた場合には、注入速度を遅らせ、減量するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 注入薬量毎分200 $\mu$ gを越えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (9) 本剤投与中、血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。投与前から口渇、多飲、多尿、頻尿等の糖尿病症状の有無や血糖値、尿糖、尿ケトン体等の観察を十分に行うこと。投与開始後に異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 胎児に頻脈、不整脈が起こることがある。また、新生児に可逆的な心室中隔壁の肥大、腸閉塞、頻脈、低血糖症、腎機能障害があらわれることがある。
- (11) 本剤投与直後に帝王切開術を行うと、循環動態の大きな変動により心不全があらわれることがある。休業期間をおくことが望ましいが、やむを得ず投与直後に帝王切開術を行う場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- \* (12) 本剤を硫酸マグネシウムの注射剤と併用する場合には、呼吸抑制及び循環器関連の副作用の増強（胸痛、心筋虚血）が報告されており、注意深く監視を行うこと（「相互作用」の項参照）。

### 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                          | 臨床症状・措置方法                  | 機序・危険因子                  |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 副腎皮質ホルモン剤<br>リドベック/ナトリウム<br>等 | 併用により肺水腫を発生することがあるとの報告がある。 | 体内の水分貯留傾向が促進される。         |
| $\beta$ -刺激剤                  | 作用が増強されることがある。             | 相加的に作用が増強される。            |
| $\beta$ -遮断剤                  | 作用が減弱されることがある。             | $\beta$ 受容体において競合的に拮抗する。 |

|                     |   |      |
|---------------------|---|------|
| * 硫酸マグネシウム<br>(注射剤) | CK (CPK) 上昇があらわれることがある。   | 機序不明 |
|                     | 心筋虚血の発生が増加したとの報告がある。) <sup>1)</sup> <input checked="" type="checkbox"/> | 機序不明 |
|                     | 呼吸抑制作用の報告がある。   | 機序不明 |

### 4. 副作用

副作用集計の対象となった1800例中、330例(18.3%)、456件の副作用が認められた。主なものは心悸亢進(動悸) 234件 (13.0%)、頻脈49件 (2.7%)、手指振戦31件 (1.7%)、顔面潮紅27件 (1.5%)、嘔気17件 (0.9%) であった。(再審査終了時)

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 肺水腫、心不全：肺水腫があらわれることがあり、急性心不全の合併に至った例もあるので、呼吸困難、胸部圧迫感、咳嗽、頻脈、低酸素血症等に十分注意し、肺水腫があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、肺水腫に合併しない心不全があらわれることもあり、帝王切開術後に心不全に至った症例が報告されているので、帝王切開術後も十分観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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、適切な処置を行うこと。
- ショック：ショック（蒼白、チアノーゼ、血圧低下等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 不整脈：心室頻拍等の重篤な不整脈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、適切な処置を行うこと。なお、多胎妊娠等の患者では、麻酔薬を投与した直後に重篤な不整脈から心停止に至った症例が報告されているので、本剤使用時あるいは、中止直後に麻酔を行う際には特に注意すること。
- 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝機能障害、黄疸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。
- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、瘙癢感、眼充血、口内炎等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投薬を中止し、



適切な処置を行うこと。

- 8) 血清カリウム値の低下：血清カリウム値の低下があらわれることがある。
- 9) 胸水：胸水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。
- 10) 腸閉塞：新生児および母体に腸閉塞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、適切な処置を行うこと。
- 11) 新生児心室中隔壁の肥大：可逆的な新生児心室中隔壁の肥大があらわれることがある。
- 12) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス：血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。観察を十分に行い、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。
- 13) 新生児低血糖：新生児に低血糖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、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

|                    | 5%以上又は頻度不明                                 | 0.1~5%未満                     | 0.1%未満              |
|--------------------|--|------------------------------|---------------------|
| 循環器 <sup>注1)</sup> | 動悸、頻脈、上室性頻拍、血圧の変動                          | 顔面潮紅、息苦しさ、胸痛                 | 心電図異常(ST・Tの異常)、顔面疼痛 |
| 肝臓 <sup>注2)</sup>  |  | 肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等) |                     |
| 血液                 | 血小板減少、貧血                                   |                              |                     |
| 精神神経系              |  | 振戦、しびれ感、頭痛、四肢末梢熱感、脱力感        | 発汗、眩暈               |
| 消化器                | 高アミラーゼ血症を伴う唾液腺腫脹、下痢                        | 嘔気、嘔吐、便秘                     |                     |
| 過敏症 <sup>注3)</sup> | 多形滲出性紅斑、腫脹                                 | 発疹、痒痒                        |                     |
| 投与部位               |  | 血管痛、静脈炎                      |                     |
| その他                | 一過性の血糖上昇、CK(CPK)上昇、尿糖の変動                   | 発熱                           | 冷汗                  |
| 胎児・新生児             | 胎児不整脈、新生児頻脈、新生児低血糖症、新生児腎機能障害、新生児呼吸障害(多呼吸等) | 胎児頻脈                         |                     |

注1) このような症状があらわれた場合には注入速度を遅らせ、減量するなど適切な処置を行うこと。

注2) 異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠16週未満の症例に関する安全性及び有効性は確立していないので、投与しないこと(使用経験が少ない)。
- (2) 出産直前に本剤を投与した場合には、出産直後の授乳を避けることが望ましい。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。
- 2) 希釈溶液として5%ブドウ糖注射液、10%マルトース注射液がある。電解質溶液の使用は肺水腫防止のため避けること。
- 3) 塩酸セフメノキシム、フロセミド、塩酸セフォチアム、セファロチンナトリウムとは配合変化を起こすので、混注しないこと。

(2) 投与時

薬剤投与中は、患者の心臓への負担軽減を図るため半側臥位又は側臥位とすることが望ましい。

7. その他の注意

早産児にみられる脳室内・周辺出血の発生頻度が、β-刺激剤を切迫早産に使用した症例において高かったという外国の報告がある。

— 薬 物 動 態 —<sup>2)</sup>

1. 血中濃度

本剤を健康成人5例に注入薬量100μg/分で1時間点滴静注した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

健康成人に1時間点滴静注(100μg/分)した際の薬物動態パラメータ

| T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng·hr/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|
| 0.67                     | 31.7                        | 52.62             | 0.15及び4.66               |

2. 尿中排泄

本剤を健康成人に注入薬量100μg/分で1時間点滴静注した際、投与開始から48時間以内に投与量の50%が尿中に排泄され、そのほとんどは12時間以内に排泄された。

— 臨 床 成 績 —

国内で実施した切迫流・早産患者、総計566例の二重盲検比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 二重盲検比較試験により検討した結果、切迫流・早産患者に対する本剤の有効性が認められた。<sup>3~5)</sup>
2. 切迫流・早産患者に対する有効率は83.3%(464/557)であった。<sup>3~21)</sup>

— 薬 効 薬 理 —

1. 生体位子宮運動抑制作用<sup>22~25)</sup>

妊娠後期のラット、ウサギ、ヒツジ及びアカゲザ

ルの自発性子宮運動ならびにPGF<sub>2</sub>α, オキシトシンなどの薬物誘発性子宮運動亢進反応をリトドリン塩酸塩は用量依存的に抑制した。

2. 摘出子宮運動抑制作用<sup>22)</sup>

妊娠ラット摘出子宮筋の自発運動ならびにアセチルコリン, オキシトシン, PGF<sub>2</sub>α, KCl及び電気刺激による誘発子宮収縮をリトドリン塩酸塩は濃度依存的に著明に抑制した。

3. 子宮筋への選択性<sup>26)</sup>

ラット摘出妊娠子宮筋及びモルモット摘出右心房標本を用いた実験で, リトドリン塩酸塩は塩酸イソプロテレノール, 塩酸イソクスプリンに比し優れた子宮筋への選択性を示した。

4. 作用機序<sup>26, 27)</sup>

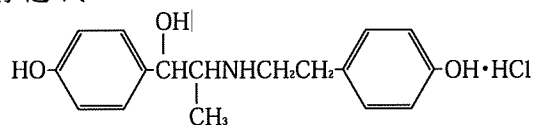
薬理的な分析 (in vitro実験) より, リトドリン塩酸塩はβ-受容体に対する選択的な刺激効果に基づきc-AMP含量を増加させ, Ca<sup>++</sup>の貯蔵部位への取り込みを促進して子宮運動抑制をきたすと考えられるとともに, 膜の過分極, 膜抵抗減少及びスパイク電位発生抑制をきたし, 子宮収縮抑制作用を発揮する。

— 有効成分に関する理化学的知見 —

一般名: リトドリン塩酸塩 (Ritodrine Hydrochloride)

\*\*化学名: (1*RS*,2*SR*)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-{{2-(4-hydroxyphenyl)ethyl}amino}propan-1-ol monohydrochloride

構造式:



分子式: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> · HCl

分子量: 323.81

\*\*性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。本品は水, メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすい。本品は0.01mol/L塩酸試液に溶ける。本品の水溶液 (1→10) は旋光性を示さない。本品は光により徐々に淡黄色となる。

\*\*融点: 約196°C (分解)

— 包 装 —


ウテメリン注50mg      10アンプル  
50アンプル

- 1) Ferguson, J. E. II. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 148(2), 166, 1984.
- 2) 伊古美文雄: キッセイ薬品資料.
- 3) 坂元正一ほか: 医学のあゆみ, 133(8), 558, 1985.
- 4) 鈴木雅洲ほか: 医学のあゆみ, 131(4), 270, 1984.
- 5) 坂元正一ほか: 産科と婦人科, 58(11), 2263, 1991.
- 6) 坂元正一ほか: 周産期医学, 13(7), 1157, 1983.
- 7) 石川雅嗣ほか: 産婦人科の世界, 42(6), 573, 1990.
- 8) 佐藤郁夫ほか: 産婦人科の実際, 39(5), 791, 1990.
- 9) 成田喜代司ほか: 周産期医学, 20(7), 1125, 1990.
- 10) 綱脇 現ほか: 産婦人科の実際, 41(2), 209, 1992.
- 11) 藤本征一郎ほか: 臨床婦人科産科, 39(2), 129, 1985.
- 12) 竹内正七ほか: 産科と婦人科, 52(1), 133, 1985.
- 13) 高橋茂雄ほか: 診療と新薬, 22(1), 219, 1985.
- 14) 岩崎まり子ほか: 産科と婦人科, 52(2), 265, 1985.
- 15) 萩庭一元ほか: 産婦人科の世界, 37(1), 75, 1985.
- 16) 稲垣克久ほか: 周産期医学, 14(4), 679, 1984.
- 17) 馬島秀泰ほか: 周産期医学, 15(2), 383, 1985.
- 18) 永松幹一郎 : 診療と新薬, 21(12), 2603, 1984.
- 19) 内野直樹ほか: 周産期医学, 14(12), 1979, 1984.
- 20) 成田喜代司ほか: 産婦人科の世界, 37(1), 81, 1985.
- 21) 関場 香ほか: 産婦中四会誌, 33(2), 135, 1985.
- 22) 池田 滋ほか: Japan. J. Pharmacol., 35(3), 319, 1984.
- 23) 池田 滋ほか: 日本産科婦人科学会雑誌, 35(11), 1963, 1983.
- 24) 藤本征一郎ほか: Asia-Oceania. J. Obstet. Gynaecol., 9(3), 325, 1983.
- 25) 飯塚宏美ほか: 実中研・前臨床研究報, 9(1), 1, 1983.
- 26) 池田 滋ほか: Japan. J. Pharmacol., 36(4), 477, 1984.
- 27) 和泉秀隆ほか: Br. J. Pharmacol., 76(3), 463, 1982.

— 文 献 請 求 先 —

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部  
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号  
TEL. 03-3279-2304

® 登録商標

製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

# QUICKVUE<sup>®</sup> ADVANCE pH and Amines TEST

For the Clinical Evaluation of Infectious Vaginitis

In Vitro Diagnostic(um)

CLIA Complexity: WAIVED

## INTENDED USE:

The QuickVue Advance pH and Amines test contains two qualitative, colorimetric tests for use in the characterization of a vaginal fluid sample: (1) a pH test that differentiates vaginal fluid pH < pH 4.7 from vaginal fluid pH ≥ 4.7; and (2) a test that detects alkali volatilizable amines in vaginal fluid. The test is intended for use by healthcare professionals.

## SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST:

Vaginal discharge and odor are among the most frequent gynecological complaints and two of the most common reasons for an adult woman to visit a physician (1-3). Because vulvovaginal infections can result in serious clinical sequelae (4-9), vulvovaginal symptoms and signs warrant careful evaluation and appropriate therapy. The diagnostic approach to a patient with vaginal discharge should include a detailed sexual history and ascertainment of the source of the discharge (i.e., cervical or vaginal) (1,10,11). The clinical evaluation of vaginal discharge should include examination of the following parameters: appearance (color, amount and consistency); pH; release of a fishy amines odor upon the addition of 10% KOH (the whiff test); the presence of clue cells; and wet mount microscopy (1,10-12).

Elevated vaginal fluid pH (pH 4.7 or higher) and the detection of a fishy odor upon adding 10% KOH to vaginal fluid represent two of the four Amsel criteria (13). The other two Amsel criteria include examination of the vaginal discharge for color, amount and consistency, and microscopic evaluation of vaginal fluid for clue cells. The QuickVue Advance pH and Amines test is designed to provide indications of elevated vaginal fluid pH and the presence of volatile vaginal fluid amines. The formation of a blue plus sign within each test circle indicates a positive test result; a blue minus sign within each test circle indicates a negative test result.

## PRINCIPLES OF THE TEST:

### Principle of the pH Test

The QuickVue Advance pH test contains a colorimetric pH indicator, nitrazine yellow, which produces a visual, geometric color change within two minutes of sample application. When contacted with a vaginal fluid sample at or above pH 4.7, the pH test produces a blue plus sign against a yellow background. When contacted with a vaginal fluid sample below pH 4.7, the pH test produces a blue minus sign against a yellow background.

### Principle of the Amines Test:

The QuickVue Advance Amines test contains a colorimetric pH indicator, bromocresol green (BCG), which produces a visual, geometric color change within two minutes of sample application. The test employs a film of BCG in the yellow test circle that is surrounded by a thick black ring covered with a dried alkali analogous to the potassium hydroxide (KOH) used to perform the whiff test. The BCG on the yellow amines test circle produces a visual color change (blue plus sign against a yellow background) when contacted with a vaginal fluid specimen containing amines volatilized by contact with the dried alkali on the black ring. The amines test detects volatile amines at concentrations above 0.5 mM. When contacted with a vaginal fluid specimen that does not contain alkali volatilizable amines, the amines test produces a blue minus sign against a yellow background.

## REAGENTS AND MATERIALS SUPPLIED:

- Individually Foil Wrapped Tests (25)
  - ▶ Contains nitrazine yellow (pH test) and bromocresol green (amines test)
- Sterile Amine Controlled Cotton Swabs (25).
- Package Insert (1)
- Procedure Card (1)

## MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED:

- Timer

## WARNINGS AND PRECAUTIONS:

- Do not use kit contents after the expiration date printed on the outside of the kit.
- Do not remove the test from foil pouch until ready to use. Do not use if the foil pouch is not sealed.
- If a blue plus sign (+) or blue minus sign (-) appears in either test circle prior to use, the test should be discarded.
- This product is intended only for vaginal fluid use. Do not touch or collect vaginal fluid near the cervix. Do not use vaginal fluid specimens that contain blood.
- Do not expose unprotected skin to the thick black ring surrounding the yellow amines test circle. It contains an alkali that may cause skin irritation.
- Dispose of patient samples, containers and used contents in accordance with Federal, State and Local requirements (14).
- Patient vaginal swabs are not appropriate for any other purpose, including bacterial culture, after performing the test.
- Use only the amine controlled cotton swabs provided to collect the sample and perform the test.
- To obtain accurate results, you must follow the Package Insert instructions.

## KIT STORAGE AND STABILITY:

Store kit at 2-30°C, out of direct sunlight, to ensure that the test remains stable until the expiration date printed on the outer box.

## SPECIMEN COLLECTION:

Collect an undiluted vaginal fluid sample using the sterile amine controlled cotton swab provided with the test. The swab can be moistened with vaginal fluid by gently stroking the walls of the vagina. Moisten the swab thoroughly with the sample. The sample should be tested immediately.

## TEST PROCEDURE:

**NOTE:** Apply the swab first to the pH test and then to the amines test. The alkali in the thick black ring surrounding the yellow amines test circle may interfere with pH test results if the amines test is run first.

1. Remove the test from the foil pouch just before use.
2. Perform the pH test first. Using a circular motion, gently rub the moistened swab over the entire surface of the pH test. Rub approximately 10 times until the entire surface is completely wetted.  
**The same swab should be used to perform the amines test.**
3. Perform the amines test second. Using a circular motion, gently rub the same swab over the entire surface of the amines test. Rub approximately 10 times, starting from the outside black ring and moving towards the center of the yellow amines test circle until the entire surface is completely wetted. The alkali is picked up on the swab which is then rubbed over the surface of the yellow amines test circle.
4. The results of the pH test and the amines test are read within 2 minutes after addition of the vaginal sample to both tests.

**NOTE:** Volatilized amines are transient and the amines test is correctly interpreted as positive even if the blue plus sign forms and subsequently fades within 2 minutes.

## INTERPRETATION OF RESULTS:

### pH Test:

#### Positive Result:

The formation of a blue PLUS sign (+) within the pH test circle indicates a positive pH test. A positive pH test is indicative of elevated vaginal fluid pH (pH ≥ pH 4.7).

#### Negative Result:

A blue MINUS sign (-) within the pH test circle indicates a negative pH test. A negative pH test is indicative of normal vaginal fluid pH (pH < pH 4.7).

#### Invalid Result:

If at 2 minutes the blue MINUS sign (-) does not appear, the test result is considered invalid. If the test result is invalid, repeat the test with a new patient sample and new pH and Amines test.

### Amines Test:

#### Positive Result:

The formation of a blue PLUS sign (+) within the amines test circle indicates a positive amines test. A positive amines test is indicative of the presence of alkali volatilized amines. The amines test detects volatile amines concentrations above 0.5 mM.

#### Negative Result:

A blue MINUS sign (-) within the amines test circle indicates a negative amines test. A negative amines test is indicative of the absence of alkali volatilized amines.

#### Invalid Result:

If at 2 minutes the blue MINUS sign (-) does not appear, the test result is considered invalid. If the test result is invalid, repeat the test with a new patient sample and new pH and Amines test.

## QUALITY CONTROL:

### Built-in Quality Control Features

The QuickVue Advance pH and Amines test contains both built-in positive and negative control features with each test run. For daily quality control, Quidel recommends documenting these controls for the first sample tested each day.

The formation of a blue minus sign (-) in each test circle within 2 minutes is the internal positive procedural control. This indicates that the test was working properly. For the pH test this internal positive control contains nitrazine yellow specifically formulated to change color (from yellow to blue) regardless of whether the pH of the vaginal fluid specimen is normal or elevated. For the Amines test this internal positive control contains BCG specifically formulated to change color (from yellow to blue) regardless of whether the vaginal fluid specimen contains alkali volatilizable amines.

A clear background is an internal background negative control. If the test has been performed correctly and is working properly, the background of each test should not change color although there may be some minor color variations or darkening of the background color as a result of wetting the test with the vaginal fluid specimen. If a substantial change in background color occurs which interferes with the reading of the test, the result is considered invalid. Test results should be disregarded and/or that test repeated.

### External Quality Control Testing

External controls also may be used to demonstrate that the reagents and assay are performing properly. For this purpose, we recommend using the QuickVue Advance pH and Amines Control Set (Catalog Number 20147).

Quidel recommends that positive and negative controls be run every 25 tests, and as deemed necessary by your internal quality control procedures.

## LIMITATIONS OF THE PROCEDURE:

- Test results may be affected by improper specimen collection and/or handling.
- A negative pH and/or amines test result does not exclude the possibility of bacterial vaginosis.
- Results should be evaluated in conjunction with other clinical data available to the physician.

## EXPECTED VALUES:

The QuickVue Advance pH test can differentiate vaginal fluid pH < 4.7 from vaginal fluid pH ≥ 4.7. The QuickVue Advance Amines test can detect volatile vaginal fluid amines at a concentration above 0.5 mM. Elevated vaginal fluid pH is one of the four clinical (Amsel) criteria. The presence of volatile vaginal fluid amines is one of the four clinical (Amsel) criteria.

## PERFORMANCE CHARACTERISTICS:

The QuickVue Advance pH and Amines test was evaluated in a multi-center study conducted by 12 site personnel at 5 geographically separate clinical sites. While a total of 629 women were enrolled and consecutively tested, individual tables and analyses utilize fewer than 629 women when incomplete data was available on individual women. The only protocol exclusion criteria was the presence of blood in the vagina. Site personnel performed the following: the QuickVue Advance pH and Amines test; the four clinical or Amsel criteria - vaginal fluid homogeneity, pH test, whiff test and clue cells on microscopy; wet mount for candidiasis and trichomoniasis; and preparation of a microscope slide for subsequent Gram stain analysis.

Among the women enrolled in the clinical study, 416 were symptomatic (had vaginal complaints); 40 were pregnant; 98 had candidiasis; 43 had trichomoniasis; and 94 had engaged in sexual intercourse or used vaginal products within 24 hours of testing (some women had more than one of these conditions). There were no statistically significant differences in performance of the QuickVue Advance test among the subpopulations of women with these conditions.

In the first analysis, the results of the QuickVue Advance pH and Amines test were substituted in the clinical criteria for the results of the pH test strip and whiff test. The study subjects were again categorized as BV positive or BV negative. Discordant results were reconciled with the Gram stain. Only those women with a Gram stain score of 7 or above were considered BV positive. Table 1 shows the agreement, unreconciled and reconciled, of this analysis.

**TABLE 1**  
QuickVue Advance vs. pH Test Strip and WHIFF Test Clinical Criteria

| COMPARATIVE METHOD                 | RESULT   | UNRECONCILED CLINICAL CRITERIA | GRAM RECONCILED |
|------------------------------------|----------|--------------------------------|-----------------|
| QuickVue Advance Clinical Criteria | Positive | 95.0%                          | 95.8%           |
|                                    | Negative | 97.7%                          | 98.5%           |
|                                    | Overall  | 97.0%                          | 98.5%           |

In the second analysis, the results of the QuickVue Advance pH and Amines test were directly compared to the results of the clinical criteria. The QuickVue Advance test result was considered positive only when both tests (pH and amines) were positive. The QuickVue Advance test was considered negative in all other instances. Discordant results were reconciled with the Gram stain to diagnose BV. Table 2 shows the agreement, unreconciled and reconciled, of this analysis.

**TABLE 2**  
Combined QuickVue Advance pH and Amines Test Results vs. the Amsel Criteria, Discordants Reconciled with Gram Stain

| COMPARATIVE METHOD     | RESULT   | REFERENCE METHOD AMSSEL CRITERIA |          | N   |
|------------------------|----------|----------------------------------|----------|-----|
|                        |          | Positive                         | Negative |     |
| QuickVue Advance       | Positive | 139                              | 37       | 607 |
| Combined pH and Amines | Negative | 23                               | 408      |     |

| COMPARATIVE METHOD     | RESULT   | REFERENCE METHOD AMSSEL CRITERIA GRAM RECONCILED |          | N   |
|------------------------|----------|--|----------|-----|
|                        |          | Positive   | Negative |     |
| QuickVue Advance       | Positive | 163  | 13       | 607 |
| Combined pH and Amines | Negative | 19   | 412      |     |

| QuickVue Advance Test Results Reconciled with Gram stain | Analytical % |
|--|--------------|
| Sensitivity  | 89.6         |
| Specificity  | 96.9         |
| Overall Accuracy   | 94.7         |

**Comparison to Clue Cells and the Clinical Criteria:** Vaginal fluid specimens from 363 of the 629 women were quantitatively analyzed for trimethylamines (TMA). TMA was detectable in 132 specimens with a mean and median concentration of 6.95 and 4 mM, respectively (range 0.07–29.6 mM). Of the 104 specimens positive for BV by Gram stain, 100 contained TMA concentrations between 0.5 and 29.6 mM and 45% contained 5 mM TMA or less. Regression analyses of these data showed excellent correlation between the results of the QuickVue Advance Amines test and the clinical criteria ( $R^2=0.998$ ), and between the QuickVue Advance Amines test and clue cells ( $R^2=0.995$ ).

**QuickVue Advance pH Test Compared to a pH Test Strip:** The performance of the QuickVue Advance pH test was established by comparison to a commercial pH test strip (ColorpHast® pH test strip). Any result equal to or greater than pH 4.7 on the pH test strip was considered a positive test; any result less than pH 4.7 was considered a negative test. Discordant results between QuickVue Advance pH test and the pH test strip were reconciled using both the clinical criteria and Gram stain. Applying the Mann-Whitney Rank Sum Test, no statistically significant differences were found between the results of the QuickVue Advance pH test and the pH test strip (Table 3).

**TABLE 3**  
QuickVue Advance pH Test vs. pH Test Strip

| COMPARATIVE METHOD       | RESULT   | UNRECONCILED pH Test Strip | AMSEL RECONCILED | GRAM RECONCILED |
|--------------------------|----------|----------------------------|------------------|-----------------|
| QuickVue Advance pH test | Positive | 85.1%                      | 98.5%            | 96.2%           |
|                          | Negative | 88.6%                      | 88.8%            | 92.7%           |
|                          | Overall  | 85.8%                      | 93.1%            | 94.4%           |

**Comparison to Whiff Test:** The performance of the QuickVue Advance Amines test was established by comparison to the whiff test. Applying the Mann-Whitney Rank Sum Test, no statistically significant differences were found between the results of the whiff test and the QuickVue Advance Amines test. Discordant results between the QuickVue Advance Amines test and the whiff test were reconciled using both the clinical criteria and Gram stain (Table 4).

**Table 4**  
QuickVue Advance Amines Test vs. WHIFF Test  
Comparison of Combined pH Test Strip and Whiff Test:

| COMPARATIVE METHOD           | RESULT   | UNRECONCILED pH and WHIFF | AMSEL RECONCILED | GRAM RECONCILED |
|------------------------------|----------|---------------------------|------------------|-----------------|
| QuickVue Advance Amines test | Positive | 84.7%                     | 91.2%            | 87.2%           |
|                              | Negative | 91.4%                     | 91.7%            | 94.0%           |
|                              | Overall  | 89.3%                     | 91.6%            | 91.7%           |

The performance of the QuickVue Advance pH and Amines test was established by comparison to the results of the combined pH test strip and whiff test. The QuickVue Advance test result was considered positive only when both tests (pH and amines) were positive. The QuickVue Advance test result was negative in all other instances. Likewise, the reference tests were considered positive only when both reference tests (pH test strip and whiff test) were positive. In all other instances, the reference tests were considered negative. Discordant results were reconciled using both the clinical criteria and Gram stain (Table 5).

**Table 5**  
Combined QuickVue Advance pH and Amines Test vs. the Combined Reference Tests

| COMPARATIVE METHOD              | RESULT   | UNRECONCILED pH and WHIFF | AMSEL RECONCILED | GRAM RECONCILED |
|---------------------------------|----------|---------------------------|------------------|-----------------|
| QuickVue Advance Combined tests | Positive | 85.3%                     | 90.3%            | 88.0%           |
|                                 | Negative | 95.7%                     | 96.3%            | 98.5%           |
|                                 | Overall  | 92.5%                     | 94.5%            | 95.2%           |

**CUTOFF PRECISION:**  
**QuickVue Advance pH Test:** The QuickVue Advance pH test produces a positive result when the pH of the vaginal fluid is  $\geq$  pH 4.7. This performance was defined in laboratory studies employing coded buffer solutions at eight different pH values: pH 4.0, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 and 5.0. Overall agreement of the QuickVue Advance pH test to coded buffer solutions was 96%.

**QuickVue Advance Amines Test:** The QuickVue Advance Amines test produces a positive result for volatile vaginal fluid amines at concentrations above 0.50 mM. This sensitivity was defined in laboratory studies employing serially diluted test solutions of individual amines and control solutions containing no amines. Amines were tested at eleven different concentrations: 0, 0.05 mM, 0.10 mM, 0.25 mM, 0.5 mM, 1.0 mM, 2.0 mM, 3.0 mM, 4.0 mM, 5.0 mM and 10.0 mM. When compared to standardized amines solutions, the QuickVue Advance Amines test produced an overall agreement of 100%.

**Clinical Samples - Quantitative Amines Analysis:** The performance of the QuickVue Advance Amines test was verified by quantitating TMA in vaginal fluid specimens. 109 of the 363 specimens tested contained TMA at concentrations above 0.50 mM. The results of the QuickVue Advance Amines test were compared to the results of the whiff test in these 109 vaginal fluid specimens with quantitatively determined volatile amines concentrations above 0.50 mM to verify the cutoff precision of the test in clinical samples. Positive agreement between the QuickVue Advance Amines test and the whiff test was 98%; negative agreement was 100%; and overall total agreement was 99%.

**REPRODUCIBILITY STUDY:**

**Analytical Samples:** The reproducibility of the QuickVue Advance pH and Amines test was evaluated in three separate studies performed at three different sites by different types of users (1) at 3 physician offices by 4 first time users; (2) at 2 clinical sites by 2 experienced, trained health care providers; and (3) in-house by 3 trained users. The study was conducted following the general guidelines outlined in the National Committee for Laboratory Standards (NCLC) EP5-T2 (Vol. 12 No. 4). The samples tested contained different levels of volatile amines and pH buffers corresponding to a negative and positive test result. The results of this study confirm that first time users, trained clinicians and trained in-house users are able to perform and interpret QuickVue Advance pH and Amines tests accurately.

**TABLE 6**  
Reproducibility Study

| EXPECTED RESULT | pH  | AMINES CONCENTRATION | OBSERVATIONS | RESULTS |      |
|-----------------|-----|----------------------|--------------|---------|------|
|                 |     |                      |              | CORRECT | %    |
| Positive        | 4.7 |                      | 111          | 111     | 100  |
| Positive        | 5.5 |                      | 111          | 111     | 100  |
| Negative        | 4.0 |                      | 111          | 111     | 100  |
| Negative        | 0.0 |                      | 111          | 109     | 98.2 |
| Positive        | 1.0 |                      | 111          | 110     | 99.1 |
| Positive        | 5.0 |                      | 111          | 111     | 100  |

**Clinical Samples:**

The reproducibility of the QuickVue Advance pH and Amines test was also tested using duplicate vaginal fluid specimens obtained from 94 women at two separate clinical sites. Each of the two swabs was used to perform a QuickVue Advance pH and Amines test. Excellent agreement >94% was obtained between the two QuickVue Advance test results using duplicate vaginal fluid specimens.

**ASSISTANCE**

If you have any questions regarding the use of this product, please call Quidel's Technical Support number, 800-874-1517 (toll-free in the U.S.) or 858-552-1100, Monday through Friday, between 7:00 am and 5:00 pm, Pacific Standard Time. Outside the United States, contact your local distributor.

**REFERENCES:**

1. Wasserheit, J.N. and Holmes, K.K. 1985. *Em. Med. Clin. North America*; 3: 47-74.
2. Holmes, K.K. In Holmes, K.K., Mardh, P-A, Sparling, P.F. et al eds. *Sexually Transmitted Diseases*, McGraw-Hill, New York. 1990. Chapter 46; 527-545.
3. Sobel, J.D. 1985. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152: 924-935.
4. Eschenbach, D.A., Hillier, S., Critchlow, C., Stevens, C., DeRouen, T., Holmes, K.K. 1988. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158 (4): 819-828.
5. Soper, D.E. Bump, R.C., Hurt, W.G.: 1990. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163: 1016-1023.
6. Martius, J., Krohn, M., Hillier, S., Stamm, W., Holmes, K.K. and Eschenbach, D.A. 1988. *Obstet. Gynecol.*, 71: 89-95.
7. Holst, E. 1990. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 2035-2039.
8. Spiegel, C.A., Amsel R., Holmes, K.K. 1983. *J. Clin. Microbiol.*, 18: 170-177.
9. Hillier, S.L., Nugent, R.P., Eschenbach, D.A., Krohn, M.A., Gibbs, R.S., Martin, D.H., Cotch, M.F., Edelman, R., Pastorek, J.G., Rao, A.V., McNellis, D., Regan, J.A., Carey, C., Klebanoff, M.A. 1995. *N. Eng. J. Med.*, 333: 1737-1742.
10. Sweet, R.L., Gibbs, R.S. (eds.). *Infectious Diseases of the Female Genital Tract*. Williams & Wilkins, Baltimore 3rd Edition, Chapter 12.
11. Schwabke, J. and Hillier, S.L. In: Weatherall, D.J., Ledingham, J.G.G., Virell, D.A. (eds). *Oxford Textbook of Medicine*, Oxford University Press, Oxford. 1996. Volume 3, Section 21.4.
12. Sobel, J.D. In Mandell, G.L., Fein, M.F. (eds). *Atlas of Infectious Diseases*, Current Medicine, Inc, Philadelphia. Volume V, Chapter 7.
13. Amsel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., Chen, K.C.S., Eschenbach, D.A. and Holmes, K.K. 1983. *Am J. Med.*, 74: 14-22.
14. Recommendations for the Prevention of HIV Transmission in Health Care Settings, *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Centers for Disease Control and Prevention, August 21, 1987.

Covered by U.S. Patent Nos. 5,571,684, 5,660,790, 5,897,834, 5,910,447, 6,099,801 and 6,113,856 and 6,200,817; European Patent No. 0791071; other patents pending.

Catalog No. 20146 - QuickVue Advance pH and Amines 25 Test



Authorized representative  
Quidel Deutschland GmbH  
Betrieb Marburg  
Emil-v.-Behring-Straße 76  
Gebäude M 213  
35041 Marburg  
+49-6421-39-4328



Quidel Corporation  
Worldwide Headquarters  
10165 McKellar Court  
San Diego, CA 92121 USA  
www.quidel.com

For other Quidel locations,  
log onto our website.



1056800 (07/02)