

2010年3月改訂（第4版）

1999年7月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

8 7 7 2 9

# 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（1998年9月）に準拠して作成

処方せん医薬品

超音波診断造影剤

ガラクトース・パルミチン酸混合物（999：1）

**レボvist<sup>®</sup> 注射用**  
**Levovist<sup>®</sup>**

剤 形	用時調製懸濁性注射剤
規 格 ・ 含 量	1瓶中、ガラクトース・パルミチン酸混合物（999：1）2.5g 含有
一 般 名	和名：ガラクトース・パルミチン酸混合物（999：1） 洋名：mixture of Galactose・Palmitic acid（999：1）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	輸入承認年月日*：2006年2月3日 薬価基準収載年月日*：2006年6月9日 発売年月日：1999年9月27日  *販売名変更に伴う承認・薬価基準収載年月日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2010年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

## 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

## 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

## I. 概要に関する項目 1

1. 開発の経緯
2. 製品の特徴及び有用性

## II. 名称に関する項目 2

1. 販売名
  - (1) 和名
  - (2) 洋名
  - (3) 名称の由来
2. 一般名
  - (1) 和名
  - (2) 洋名
3. 構造式又は示性式
4. 分子式及び分子量
5. 化学名 (命名法)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
7. CAS登録番号

## III. 有効成分に関する項目 3

1. 有効成分の規制区分
2. 物理化学的性質
  - (1) 外観・性状
  - (2) 溶解性
  - (3) 吸湿性
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点
  - (5) 酸塩基解離定数
  - (6) 分配係数
  - (7) その他の主な示性値
3. 有効成分の各種条件下における安定性
4. 有効成分の確認試験法
5. 有効成分の定量法

## IV. 製剤に関する項目 4

1. 剤形
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状
  - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量
  - (2) 添加物
  - (3) 添付溶解液の組成及び容量
3. 注射剤の調製法
  - (1) 調製前
  - (2) 調製時
  - (3) 調製方法
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

5. 製剤の各種条件下における安定性
6. 溶解後の安定性
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)
8. 混入する可能性のある夾雑物
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
10. 製剤中の有効成分の定量法
11. 容器の材質

## V. 治療に関する項目 8

1. 効能又は効果
2. 用法及び用量
3. 臨床成績
  - (1) 造影効果
  - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験
  - (3) 探索的試験：用量反応探索試験
  - (4) 検証的試験
  - (5) 治療的使用

## VI. 薬効薬理に関する項目 11

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績

## VII. 薬物動態に関する項目 12

1. 血中濃度の推移・測定法
  - (1) 治療上有効な血中濃度
  - (2) 最高血中濃度到達時間
  - (3) 通常用量での血中濃度
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 吸収速度定数
  - (2) バイオアベイラビリティ
  - (3) 消失速度定数
  - (4) クリアランス
  - (5) 分布容積
  - (6) 血漿蛋白結合率
3. 吸収
4. 分布
  - (1) 血液-脳関門通過性
  - (2) 胎児への移行性
  - (3) 乳汁中への移行性
  - (4) 髄液への移行性
  - (5) その他の組織への移行性
5. 代謝
  - (1) 代謝部位及び代謝経路
  - (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種とその比率

- (3) 代謝酵素産生の遺伝子タイプ（多型性）
- (4) 初回通過効果の有無及びその割合
- (5) 代謝物の活性の有無及び比率
- (6) 活性代謝物の速度論的パラメータ

6. 排泄

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率及び排泄速度

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
- (2) 血液透析
- (3) 直接血液灌流

**VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 17**

- 1. 警告内容とその理由
- 2. 禁忌内容とその理由
  - (1) 禁忌
  - (2) 原則禁忌
- 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由
- 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由
- 5. 慎重投与内容とその理由
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法
- 7. 相互作用
  - (1) 併用禁忌とその理由
  - (2) 併用注意とその理由
- 8. 副作用
  - (1) 副作用の概要
  - (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常（副作用として）一覧
  - (3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用出現率
  - (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
- 9. 高齢者への投与
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
- 11. 小児等への投与
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響
- 13. 過量投与
- 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
- 15. その他の注意
- 16. その他

**IX. 非臨床試験に関する項目 23**

- 1. 一般薬理
- 2. 毒性
  - (1) 単回投与毒性試験
  - (2) 反復投与毒性試験

- (3) 生殖発生毒性試験
- (4) その他の特殊毒性

**X. 取扱い上の注意等に関する項目 24**

- 1. 有効期間又は使用期限
- 2. 貯法・保存条件
- 3. 薬剤取扱い上の注意点
- 4. 承認条件
- 5. 包装
- 6. 同一成分・同効薬
- 7. 国際誕生年月日
- 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号
- 9. 薬価基準収載年月日
- 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
- 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
- 12. 再審査期間
- 13. 長期投与の可否
- 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
- 15. 保険給付上の注意

**XI. 文献 26**

- 1. 引用文献
- 2. その他の参考文献

**XII. 参考資料 27**

**XIII. 備考 29**

- その他の関連資料
- 改訂事項

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レボピスト注射用はガラクトース・パルミチン酸混合物（999：1）の微粒子集合体であり、本体を注射用水で用時調製した懸濁液を静脈内投与する超音波診断用造影剤である。シエーリング社（現：バイエル・シエーリング・ファーマ社）は、左心室を含め全身での造影を可能とするため、ガラクトースの溶解時に発生する微小気泡に対し、界面活性作用を持つ脂肪酸等が気・液界面に膜を形成して気体成分の拡散を抑制することに着目した。その後の研究により、ガラクトース・パルミチン酸の混合物からなる製剤を用いることにより、発生する微小気泡が安定化することを見出した。パルミチン酸で被覆された微小気泡の血中存在期間は延長され、数分間にわたって全身血管系を循環するため、右心腔・左心腔のみならず種々の臓器・血管における造影が可能となった。本剤はドイツにおいて1989年から臨床試験が開始され1996年に発売された。

本邦では、1991年より臨床試験が開始され、心エコー図検査、ドプラ検査、子宮卵管エコー図検査における造影に対し有用性が認められ、1999年6月に医薬品として承認を得た。

## 2. 製品の特徴及び有用性

(1) レボピスト注射用は世界初の全身の超音波検査（心エコー図検査、ドプラ検査、子宮卵管エコー図検査）に適応を有する超音波診断用造影剤である。

(2) ガラクトースの溶解により発生し、パルミチン酸により安定化される微小気泡を有効本体としている。

(3) レボピスト注射用の微小気泡は、末梢血管を通過し、数分間にわたり全身の血管系を循環する（イヌ、ウサギ）。

(4) 右心腔・左心腔のみならず種々の臓器・血管の超音波検査におけるシグナル増強効果を発現し、診断能の向上に寄与する。

(5) 承認時における副作用の発現率は以下のとおりであった。

（静脈内投与）

・総症例1,217例中93例（7.6％）に副作用100件が認められ、主な症状は注入部疼痛37件（3.0％）、ほてり21件（1.7％）、注入部冷感13件（1.1％）などであった（承認時）。

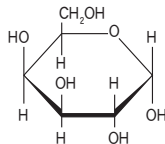
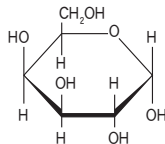
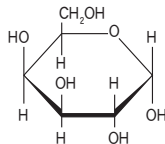
市販後使用成績調査2,895例中36例（1.2％）に副作用が認められ、主な症状は注入部疼痛10件（0.3％）等であった。（再審査終了時）

（子宮腔内投与）

・総症例172例中7例（4.1％）に副作用11件が認められ、主な症状は嘔気3件（1.7％）、腹痛2件（1.2％）などであった（承認時）。

市販後使用成績調査356例中6例（1.7％）に副作用が認められ、主な症状は下腹部痛2件（0.6％）であった。（再審査終了時）

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	<p>(1) 和 名 レボビスト注射用</p> <p>(2) 洋 名 Levovist</p> <p>(3) 名称の由来 左を表わす“Levo”と目にみえることを表わす“Vista”の“Vist”をあわせて名付けられた。(左心室の視覚化が可能のため)</p>									
2. 一般名	<p>(1) 和 名 ガラクトース・パルミチン酸混合物 (999 : 1)</p> <p>(2) 洋 名 mixture of Galactose・Palmitic acid (999 : 1)</p>									
3. 構造式又は示性式	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;">ガラクトース</td> <td style="text-align: center; width: 50%;">パルミチン酸</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">  </td> <td style="text-align: center;"> <math display="block">\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}</math> </td> </tr> </table>	ガラクトース	パルミチン酸		$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$					
ガラクトース	パルミチン酸									
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$									
4. 分子式及び分子量	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">ガラクトース</td> <td style="text-align: center;">パルミチン酸</td> </tr> <tr> <td>分子式</td> <td style="text-align: center;"><math>\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6</math></td> <td style="text-align: center;"><math>\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2</math></td> </tr> <tr> <td>分子量</td> <td style="text-align: center;">180.16</td> <td style="text-align: center;">256.43</td> </tr> </table>		ガラクトース	パルミチン酸	分子式	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$	分子量	180.16	256.43
	ガラクトース	パルミチン酸								
分子式	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$								
分子量	180.16	256.43								
5. 化学名 (命名法)	<p>ガラクトース <math>\alpha</math>-D-Galactopyranose (<math>\alpha</math>-D-Galactose) (IUPAC)</p> <p>パルミチン酸 Hexadecanoic Acid (Palmitic Acid) (IUPAC)</p>									
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号 : SH/TA-508									
7. CAS登録番号	<p>ガラクトース : 59-23-4</p> <p>パルミチン酸 : 57-103</p>									

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

本剤はガラクトースの溶解により発生し、パルミチン酸によって安定化される微小気泡が有効本体（造影源）である。

1. 有効成分の規制区分	なし
2. 物理化学的性質	(1) 外観・性状 1～3 $\mu$ mの微小気泡  (2) 溶解性 該当資料なし  (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 該当資料なし
3. 有効成分の各種条件下における安定性	本剤の200mg/mL及び300mg/mLの懸濁液を調製後、いずれの懸濁液においても2分後より徐々に空気容量及び気泡数の低下が認められたが、気泡径に変化は認められなかった。
4. 有効成分の確認試験法	有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし  「参考」 構成成分であるガラクトース及びパルミチン酸の確認試験法  赤外吸収スペクトル測定法によりガラクトースを、薄層クロマトグラフ法によりパルミチン酸を確認する。
5. 有効成分の定量法	有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし  「参考」 構成成分であるガラクトース及びパルミチン酸の定量試験法  液体クロマトグラフ法によりガラクトースを、ガスクロマトグラフ法によりパルミチン酸を定量する。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

- ・区別：用時調製懸濁性注射剤
- ・規格：1瓶中、ガラクトース・パルミチン酸混合物（999:1）2.5gを含有する。（容器の種類：バイアル）
- ・性状：本剤は白色の顆粒状及び粉末で、注射用水を加えて振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液となる。

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

pH	4.0～5.5	
浸透圧比* (蒸気圧法：37℃)	200mg/mL 912mOsm	300mg/mL 982mOsm
粘度* (キャピラリー粘度計：25℃)	200mg/mL 1.36mPa・s	300mg/mL 1.40mPa・s

\*浸透圧及び粘度は、懸濁液をメンブランフィルターでろ過したろ液を使って測定した。

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

特になし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

- ・本剤の有効成分は微小気泡であり、懸濁液調製後の空気容量及び気泡数は経時的に減少する。
- ・懸濁液調製後の空気容量及び気泡数は－3「有効成分の各種条件下における安定性」を参照のこと。

#### (2) 添加物

特になし

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

注射用水 20mL



## IV. 製剤に関する項目

### 3. 注射剤の調製法

#### 懸濁液の調製法

##### (1) 調製前

懸濁液の調製に先立って、本剤と添付の注射用水は、室温に置いておく。

##### (2) 調製時

- 1) 懸濁液は使用直前に調製すること。
- 2) バイアルへの注射用水の注入及び懸濁液調製後の本剤の注射筒への吸引には、添付のミニスパイク（懸濁液調製器具）を使用すること。
- 3) バイアルへの注射用水の注入及び懸濁液調製後の本剤の注射筒への吸引には、過度の加圧/減圧を避けるためゆっくり行うこと。

##### (3) 調製方法

- 1) 添付の注射用水から使用濃度に応じて、下記の量を注射筒に吸引する。

濃度 (mg/mL)	加える注射用水の量 (mL)	調製後の総容量 (mL)
200	11	12.5
300	7	8.5

(例) 300mg/mLの濃度を得るためには、7mLの注射用水を用いる。これによって300mg/mLの懸濁液8.5mLが得られる。

- 2) 添付のミニスパイクをバイアルに刺し、ミニスパイクに注射筒を結合してバイアル内に注射用水を過度の加圧を避けるためゆっくり注入する。
- 3) ミニスパイクから注射筒を取り外し、ミニスパイクのキャップを閉めて5～10秒間振とうし、その後約2分間放置する。懸濁液放置時に懸濁液に分離が認められることがあるので、そのときは投与直前に慎重に逆さにして、再び均質な懸濁液とすること。
- 4) 再び注射筒をミニスパイクに結合し、バイアルを逆さにして必要な懸濁液量を過度の減圧を避けるためゆっくり吸引する。この時、ミニスパイクのフィルターがつまるおそれがあるため、注射筒からバイアルに懸濁液を逆流させないこと。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

懸濁液放置時に懸濁液に分離が認められることがあるので、そのときは投与直前に慎重に逆さにして、再び均質な懸濁液とすること。

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

#### 測定項目

1. 性状 (外観) 2. pH 3. 類縁物質：ガラクトース (HPLC) 4. 水分 5. 粒子径 6. 懸濁性 7. 気泡径及び気泡数 8. 空気容量 9. 含量：ガラクトース (HPLC) 10. 含量：パルミチン酸 (GC) 11. 溶状 12. 分解生成物の確認：パルミチン酸 (GC)

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	2.5g/バイアル 閉栓* <sup>3</sup>	3,6,9,12,18,24 及び36カ月	24カ月目に気泡数のわずかな減少傾向、パルミチン酸含量の若干の低下及び分解生成物のわずかな増加が認められたが、いずれも規格範囲内であった。36カ月目に規格に適合しない気泡数の減少がみられた。	
加速試験	30℃	70%RH	暗所	2.5g/バイアル 閉栓* <sup>3</sup>	3,6,9,12カ月	気泡数にわずかな減少、パルミチン酸含量の若干の低下及び分解生成物のわずかな増加が認められたが、いずれも規格範囲内であった。	
苛酷試験	温度	40℃	75%RH	暗所	2.5g/バイアル 閉栓* <sup>3</sup>	1,3,6カ月	気泡数の減少、パルミチン酸含量の若干の低下及び分解生成物のわずかな増加が認められ、本剤は温度に対してやや不安定であると判断された。
	湿度	40℃	75%RH	暗所	2.5g/バイアル 閉栓* <sup>3</sup>	1,2,3週	気泡数の減少、空気容量の低下及び懸濁性の劣化、パルミチン酸含量の若干の低下及び分解生成物のわずかな増加が認められ、本剤は湿度に対して不安定であると判断された。
	光	室温* <sup>1</sup>	—	白色 蛍光灯	2.5g/バイアル 閉栓* <sup>3</sup>	60,90および 120万Lx.hr.	経時変化は認められなかった。
室温* <sup>2</sup>		—	近紫外線 蛍光灯	2.5g/バイアル 閉栓* <sup>3</sup>	12,24および 48時間	経時変化は認められなかった。	

\*<sup>1</sup>温度:18.5~24.0℃ \*<sup>2</sup>温度:18.6~27.5℃ \*<sup>3</sup>バイアル:20mL無色ガラスバイアル

### 6. 溶解後の安定性

本剤の200mg/mL及び300mg/mLの懸濁液を調製後、いずれの懸濁液においても2分後より徐々に空気容量及び気泡数の低下が認められたが、気泡径に変化は認められなかった。

### 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

### 8. 電解質の濃度

特になし

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

構成成分であるガラクトース及びパルミチン酸の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法によりガラクトースを、薄層クロマトグラフ法によりパルミチン酸を確認する。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

構成成分であるガラクトース及びパルミチン酸の定量試験法

液体クロマトグラフ法によりガラクトースを、ガスクロマトグラフ法によりパルミチン酸を定量する。

### 11. 容器の材質

- ・ガラクトース・パルミチン酸混合物（999：1）の容器：無色透明のガラス瓶
- ・添付の注射用水の容器：ポリエチレン

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

心エコー図検査における造影  
 ドプラ検査における造影  
 子宮卵管エコー図検査における造影

### 2. 用法及び用量

効能・効果、造影部位に応じ、通常、1回量として、成人に下表の濃度、容量を投与する。なお、静脈内投与では、1回の検査で異なる断面あるいは部位を造影するなど、複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする。子宮卵管エコー図検査における造影では、導管より子宮腔内に注入する。

効能・効果	心エコー図検査における造影	ドプラ検査における造影		子宮卵管エコー図検査における造影
造影部位	心臓血管	心臓血管	頭・頸部、 躯幹部・四肢	子宮卵管
投与部位	静脈内			子宮腔内
使用濃度 (mg/mL)	300	200	300	200
容量 (mL)	5	4~8	5	5~18

### 3. 臨床成績

#### (1) 造影効果

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験においてシグナル増強効果が判定された総計1,118例（静脈内投与963例、子宮腔投与155例）における造影部位別有効率は次のとおりであった。

効能・効果	造影部位	シグナル増強効果有効率
心エコー図検査における造影	心臓血管	89.1% (123/138)
	心臓血管	83.7% (128/153)
ドプラ検査における造影	頭・頸部、 躯幹部・四肢	76.9% (517/672)
	子宮腔	98.7% (153/155)
子宮卵管エコー図検査における造影	卵管	91.2% (134/147)

#### (2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健康成人男子志願者6名に対して200mg/mLを1回目に8mL、2回目に16mL、400mg/mLを1回目に8mL、2回目に16mL投与した結果、200mg/mLの8mL及び16mL投与時と400mg/mLの16mL投与時の計3例に軽度の腹痛・軟便を認めたが処置なく軽快した。また、局所症状として400mg/mLの16mL投与時において2例に注入中の軽度熱感、1例に注入部位の軽度疼痛・腫脹を認めたが一過性であった。なお、体温、呼吸数、脈拍数、血圧、心電図及び臨床検査所見に影響は認められなかった<sup>1)</sup>。

注) 本剤の心エコー図検査における造影に対して承認された濃度は300mg/mL、また、容量は5mLである（複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする）。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (3) 探索的試験:用量反応探索試験

##### 1) 心エコー図検査における造影

虚血性心疾患もしくはそれが疑われる症例97例を対象に、低用量群48例には1回目に200mg/mLを8 mL、2回目に300mg/mLを5 mL、3回目に400mg/mLを4 mL、また、高用量群49例には1回目に200mg/mLを16mL、2回目に300mg/mLを10mL、3回目に400mg/mLを8 mL静脈内投与した結果、本剤の心エコー図検査における至適濃度は300mg/mL、また、容量は5 mLないしそれ以下と推定された<sup>2)</sup>。

注) 本剤の心エコー図検査における造影に対して承認された濃度は300mg/mL、また、容量は5 mLである(複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする)。

##### 2) 心ドプラ検査における造影

軽度僧帽弁閉鎖不全症例82例を対象に、低用量群40例には1回目に200mg/mLを8 mL、2回目に300mg/mLを5 mL、3回目に400 mg/mLを4 mL、また、高用量群42例には1回目に200mg/mLを16mL、2回目に300mg/mLを10mL、3回目に400mg/mLを8 mL静脈内投与した結果、本剤の心ドプラ検査における至適濃度は200mg/mL、また、容量は8 mLないしそれ以下と推定された<sup>2)</sup>。

注) 本剤の心ドプラ検査における造影に対して承認された濃度は200mg/mL、また、容量は4~8mLである(複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする)。

##### 3) 心臓以外のドプラ検査における造影

脳血管病変(69例)、腎臓病変(52例)及び肝腫瘍病変(87例)の症例を対象に、低用量群には1回目に200mg/mLを8 mL、2回目に300mg/mLを5mL、3回目に400mg/mLを4mL、また、高用量群には1回目に200mg/mLを16mL、2回目に300mg/mLを10mL、3回目に400mg/mLを8 mL静脈内投与した結果、本剤の各部位のドプラ検査における至適用量は、濃度300mg/mL、また、容量は5 mLとして問題ないと判断した<sup>2)</sup>。

注) 本剤の頭・頸部、躯幹部・四肢のドプラ検査における造影に対して承認された濃度は300mg/mL、また、容量は5 mLである(複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする)。

##### 4) 子宮卵管エコー図検査における造影

卵管疎通性検査を必要とする挙児希望女性(子宮77例、卵管76例)を対象に、200mg/mLの濃度で5~20mLの容量を経腔子宮腔内投与を行った結果、その範囲において子宮腔及び左右卵管造影に有用であると評価された<sup>2)</sup>。

注) 本剤の子宮卵管エコー図検査における造影に対して承認された濃度は200mg/mL、また、容量は5~18mLである。

## V. 治療に関する項目

---

### 3. 臨床成績

#### (4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験  
実施せず

2) 比較試験  
実施せず

3) 安全性試験  
該当資料なし

4) 患者・病態別試験  
実施せず

#### (5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験  
該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

血液中（心腔、血管腔）及び子宮卵管腔

2) 作用機序

空気は血液や生体組織との音響インピーダンスの差が大きいため、生体内（血液中や子宮卵管）で強い超音波反射体となる。本剤の有効本体（造影源）はパルミチン酸で安定化された微小気泡であり、本剤を静脈内投与したとき、安定化された微小気泡は肺循環を通過して左心並びに末梢血流に到達することから、全身の血流の造影が可能である。さらに微小気泡は末梢循環系を通過して再循環するため、効果が持続する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 心エコー図検査におけるイヌ左心室腔造影効果<sup>3)</sup>

イヌの静脈内に本剤300mg/mLを0.01g/kg、0.03g/kg及び0.1g/kgを投与したところ、0.03g/kg以上の用量で左心室腔全体の明瞭な造影が認められた（n=6）。また、濃度に依存した造影持続時間の延長がみられた。

2) カラー Doppler 検査におけるイヌ腎血流シグナル増強効果<sup>4)</sup>

イヌの静脈内に本剤300mg/mLを5 mL投与し超音波カラー Doppler 法による左腎の撮影を行った結果、本剤投与前には、血流シグナルは腎門部付近で認められるのみであったが、投与後には腎実質全体に認められるようになった（n=4）。また、葉間動脈を閉塞したイヌを用いて、本剤300mg/mLを4mL静脈内投与し、腎の超音波カラー Doppler 検査を行った結果、X線血管造影で灌流欠損がみられたのと同様の領域に腎実質の血流欠損を検出し得た（n=1）。

3) エコー図検査におけるウサギ卵管造影<sup>3)</sup>

ウサギの卵管内に本剤100mg/mL、200mg/mL及び300mg/mLを約5 mL注入し卵管断層像を撮影した結果、100mg/Lでは造影効果は不十分であったが、200mg/mLと300mg/mLで良好な造影効果が得られた（n=4）。



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 微小気泡

該当資料なし

##### 「参考」

本剤投与による左心室輝度の変化測定（心エコー図検査）

健康成人に本剤（200mg/mL及び400mg/mL注）1.6g、3.2g及び6.4gの用量を2 mL/秒の速度で静脈内投与したときの有効本体である微小気泡の存在を示す左心室の輝度上昇は、いずれの場合にも投与後5分以内に認められなくなった。一方、持続時間については1.6gと3.2g投与の間に用量依存性が認められた（使用機種：東芝ソノレイヤーSSA270A及びSSH160A、セクター探触子3.75MHz）<sup>1)</sup>。

注) 本剤の心エコー図検査における造影に対して承認された濃度は300mg/mL、また、容量は5 mLである（複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする）。

##### 2) ガラクトース

健康成人に本剤（200mg/mL及び400mg/mL注）1.6g、3.2g及び6.4gの用量で静脈内投与したときの血漿中濃度には用量依存性がみられ、消失は投与量に依存して遅延した。消失半減期は1.7～5.7分で、投与後30分以内に測定限界付近まで減少した<sup>1)</sup>。（測定法：酵素法）

注) 本剤の承認された静脈内投与濃度及び容量は、心エコー図検査で300mg/mL×5mL、心ドプラ検査で200mg/mL×4～8mL、頭・頸部、躯幹部・四肢のドプラ検査で300mg/mL×5 mLである（複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする）。

##### 3) パルミチン酸

該当資料なし

##### 「参考」

文献による知見

ヒトに<sup>14</sup>C-パルミチン酸（1.3～2.6mg）を静脈内投与したときの血漿中放射能は、2.5分の半減期で急速に血漿中から消失する<sup>5)</sup>。

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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

有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

健康成人における本剤静脈内投与後のガラクトースの血漿中動態パラメーター<sup>1)</sup>

パラメーター	投与量			
	200mg/mL×8mL	200mg/mL×16mL	400mg/mL <sup>2)</sup> ×8mL	400mg/mL <sup>2)</sup> ×16mL
クリアランス(mL/分)	21.4±7.2	12.5±4.4	16.6±10.1	12.1±3.2

結果は平均値±標準偏差 (n=6) で示した。

注) 本剤の承認された静脈内投与濃度及び容量は、心エコー図検査で300mg/mL×5mL、心ドプラ検査で200mg/mL×4~8mL、頭・頸部、躯幹部・四肢のドプラ検査で300mg/mL×5mLである。

(5) 分布容積

有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

ラットにおける<sup>14</sup>C-ガラクトース含有レボピスト静脈内投与(0.4g/kg)後のガラクトース及び放射能の血漿中動態パラメーター<sup>6)</sup>

パラメーター	放射能	ガラクトース
分布容積(L)	1.6±0.7	0.5±0.04

結果は平均値±標準偏差 (n=4) で示した。

(6) 血漿蛋白結合率

有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

文献による知見

パルミチン酸の血漿蛋白との結合率は高く(約90%)、主結合蛋白はアルブミンである<sup>7)</sup>。

### 3. 吸収

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

- ・有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

#### (2) 胎児への移行性

- ・有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

主成分であるガラクトースの胎児への移行

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-ガラクトース含有レボピストを0.4g/kg静脈内投与した。胎児中の放射能濃度は、投与5分後では母獣血漿中濃度の約1/3であったが、60分後には約2倍の濃度を示した。また、投与60分後の胎児放射能のうち、ガラクトースの占める割合は8%程度と低かったことから、投与60分後の胎児中の高い放射能濃度はガラクトース代謝物に由来するものと推察された<sup>6)</sup>。

#### (3) 乳汁中への移行性

- ・有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

主成分であるガラクトースの乳汁への移行分娩12～13日後のラットに<sup>14</sup>C-ガラクトース含有レボピストを0.4g/kg静脈内投与した。乳汁中の放射能濃度は投与2時間後に最高濃度（血液中放射能の約10倍）に達し、24時間後には血液レベルにまで低下した（2時間後の約1/20）。投与10分後の血漿中放射能に占めるガラクトースの割合は約80%で、投与1時間後の血漿中にはほとんどガラクトースは存在しないことから、投与2時間以降に認められた乳汁中放射能はガラクトース代謝物に由来するものと推察された<sup>6)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

- ・有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

「参考」

文献からの知見によるガラクトースの代謝

ガラクトースは主に肝でグルコースに転換されることが知られている。すなわち、ガラクトースはATPの存在下でガラクトースキナーゼによりリン酸化されて、中間代謝物ガラクトース-1-リン酸に転換される。次に、ヌクレオチド、UDP-グルコースと反応してUDP-ガラクトースを生じ、続いて、UDP-グルコースおよびグルコース-1-リン酸に変化し、さらにグルコースに変換されて糖代謝に入る<sup>8)</sup>。その後、ピルビン酸に変換されてクエン酸回路に入った後、水と二酸化炭素にまで代謝される。その他、グリコーゲン脂質、アミノ酸などの代謝経路にも入り、多くの代謝過程に移行する。ヒトに<sup>14</sup>C-ガラクトース20gを静脈内投与した30分後の血漿中には、ガラクトースは総放射能の10%以下しか存在せず、グルコースが約30%存在することが報告されている<sup>9)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### 「参考」

文献からの知見によるパルミチン酸の代謝  
パルミチン酸の代謝は肝臓、その他、脂肪組織や多くの組織で $\beta$ -酸化を受け、生成したアセチルCoAはTCAサイクルを介して酸化され、最終的に二酸化炭素にまで代謝される<sup>10)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種とその比率  
該当資料なし

(3) 代謝酵素産生の遺伝子タイプ（多型性）  
該当資料なし

(4) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし

(5) 代謝物の活性の有無及び比率  
該当資料なし

(6) 活性代謝物の速度論的パラメータ  
該当資料なし

#### (1) 排泄部位

- ・有効成分である微小気泡は血中に溶解・消失し肺から呼気中へ排泄される。
- ・ガラクトースは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿及び呼気中へ排泄される。また、過剰のガラクトースは尿中へ排泄される。
- ・パルミチン酸は最終的に二酸化炭素まで代謝され、呼気中へ排泄される。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### (2) 排泄率及び排泄速度

・有効成分である微小気泡に関しては該当資料なし

##### 「参考1」

ヒトにおけるガラクトースの排泄率及び排泄速度

ヒトに本剤200mg/mLを4.8gの用量で、又は400mg/mLを9.6gの用量で静脈内投与したとき、投与1日後までの尿中へのガラクトース累積排泄量は200mg/mL投与群で168.3±47.8mg（投与量の3.5%）、400mg/mL投与群で458.5±220.4mg（投与量の4.8%）であった<sup>1)</sup>。

注) 本剤の承認された静脈内投与における1回投与量は300mg/mLでは5mL、200mg/mLでは4~8mLである。（複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする。）

##### 「参考2」

動物試験における排泄率及び排泄速度（静脈内投与）

ラットに<sup>14</sup>C-ガラクトース含有レボピストを0.4g/kgの用量で静脈内投与したとき、投与1日後までの糞、尿及び呼気中排泄率はそれぞれ投与量の約2%、38%及び30%であった。尿中への排泄のうち約62%がガラクトースであった<sup>6)</sup>。

##### 「参考3」

動物試験における排泄率及び排泄速度（子宮腔内投与）

ウサギに<sup>14</sup>C-ガラクトース含有レボピストを0.8g/kgの用量で子宮腔内投与したとき、放射能は速やかに吸収され（吸収半減期：16分）56分後に最高血漿中濃度に達し、2.1時間の半減期で消失した。一方、ガラクトースは投与28分後に最高血漿中濃度に達し、0.5時間の半減期で消失した。放射能は投与1時間までに投与量の44%が腔腔から漏出し、24時間後で尿中に20%が排泄された。子宮腔内に放射能の残存は認められなかった。また、尿中の未変化体は投与量の1%以下であった<sup>11)</sup>。

### 7. 透析等による除去率

#### (1) 腹膜透析

該当資料なし

#### (2) 血液透析

該当資料なし

#### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### [警告]

本剤は動脈内投与しないこと。

#### (解説)

本剤の臨床試験において、動脈内投与の経験はなく安全性は確立していない。本剤の懸濁液を拡散・希釈過程の介在しない動脈内に投与すると、投与液が十分な分散・希釈を受けていないため、局所の高浸透圧曝露による血管内皮への影響、及び未溶解ガラクトース微粒子の微小血管への到達による血流障害が生じるおそれがある。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### (1) [禁忌]（次の患者には投与しないこと） （静脈内投与）

- 1) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) ガラクトース血症の患者  
[本剤のガラクトースにより症状が悪化するおそれがある]
- 3) 発症後14日未満の急性心筋梗塞患者

#### (解説)

- 1) 本剤の投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。
- 2) 本剤の臨床試験において、ガラクトース血症の患者への使用経験がなく安全性は確立していない。ガラクトース血症の患者は、ガラクトース代謝において先天性酵素欠損又は活性低下があり、血中にガラクトース又はガラクトース-1-リン酸が蓄積し、嘔吐、下痢、黄疸などの症状があらわれることがある。
- 3) 発症後14日未満の急性心筋梗塞患者における本剤の使用経験はなく、安全性は確立していない。なお、心筋梗塞発症後2週間までは重篤な合併症が高頻度に出現することがいわれている。

#### （子宮腔内投与）

- 1) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) ガラクトース血症の患者  
[本剤のガラクトースにより症状が悪化することがあるおそれがある]
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者  
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- 4) 骨盤腔内に急性炎症性疾患のある患者  
[本剤の投与により症状が悪化するおそれがある]

#### (解説)

- 1) 静脈内投与に準じる。
- 2) 静脈内投与に準じる。
- 3) 本剤の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への使用経験はなく、安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある患者への子宮腔内投与は危険性を伴うので避ける。
- 4) 本剤の臨床試験において、骨盤腔内に急性炎症性疾患のある患者への使用経験はなく、安全性は確立していない。本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるため、子宮、卵管、骨盤腹膜に炎症のある患者へ投与は避ける。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2. 禁忌内容とその理由

(2) [原則禁忌]（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）  
(静脈内投与)

- 1) 重篤な心疾患のある患者  
[症状が悪化するおそれがある]
- 2) 重篤な肺疾患のある患者  
[症状が悪化するおそれがある]

(解説)

- 1) 本剤は臨床試験において、重篤な心疾患のある患者への使用経験はなく、安全性は確立していない。重篤な心疾患のある患者では心機能の予備能が低下しており、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。特に、NYHA心機能分類のIV度に分類される患者への投与は出来るだけ避ける。
- 2) 本剤は臨床試験において、重篤な肺疾患のある患者への使用経験はなく、安全性は確立していない。重篤な肺疾患のある患者では肺機能の予備能が低下しており、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。特に、重症の閉塞性肺疾患のある患者（喘息、慢性気管支炎、肺気腫、びまん性汎細気管支炎）への投与は出来るだけ避ける。

### 3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当項目なし

### 4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

該当項目なし

### 5. 慎重投与内容とその理由

[慎重投与]（次の患者には慎重に投与すること）  
(静脈内投与)

- 高齢者  
[「高齢者への投与」の項 参照]

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 重要な基本的注意とその 理由及び処置方法

該当項目なし

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由  
該当項目なし

(2) 併用注意とその理由  
該当項目なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### 1) 重大な副作用と初期症状

該当項目なし

##### 2) その他の副作用

###### (静脈内投与)

総症例1,217例中93例（7.6%）に副作用が認められ、主な副作用は注入部疼痛37件（3.0%）、ほてり21件（1.7%）、注入部冷感13件（1.1%）等であった。（承認時）

市販後使用成績調査2,895例中36例（1.2%）に副作用が認められ、主な副作用は注入部疼痛10件（0.3%）等であった。（再審査終了時）  
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症			蕁麻疹
消化器	嘔気		
注入部	疼痛、冷感	違和感、熱感	
その他	ほてり、胸部ほてり		

\*自発報告につき頻度不明

###### (子宮腔内投与)

総症例172例中7例（4.1%）に副作用が認められ、主な副作用は嘔気3件（1.7%）、腹痛2件（1.2%）等であった。（承認時）

市販後使用成績調査356例中6例（1.7%）に副作用が認められ、主な副作用は下腹部痛2件（0.6%）であった。（再審査終了時）

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満
過敏症	痒痒感
消化器	嘔気、腹痛
呼吸器	過度呼吸
循環器	低血圧、徐脈
その他	帯下過多、ほてり、投与部位疼痛、下腹部痛、気分不良

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (2) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧（静脈内投与）

調査症例数 (A)	1,217	2,895
副作用発現症例数 (B)	93	36
副作用発現件数	100	50
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)	7.64	1.24
副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査
血液およびリンパ系障害	—	1(0.03)
貧血	—	1(0.03)
心臓障害	1(0.08)	3(0.10)
不整脈	1(0.08)	—
心房細動	—	1(0.03)
結節性調節	—	1(0.03)
心室性期外収縮	—	2(0.07)
胃腸障害	9(0.74)	1(0.03)
腹痛	1(0.08)	—
下痢	1(0.08)	1(0.03)
悪心	3(0.25)	1(0.03)
口腔内不快感	3(0.25)	—
水様便	1(0.08)	—
嘔吐	—	1(0.03)
全身障害および投与局所様態	58(4.77)	11(0.38)
胸部不快感	1(0.08)	—
胸痛	3(0.25)	1(0.03)
注射部位疼痛	38(3.12)	10(0.35)
注射部位熱感	2(0.16)	—
倦怠感	1(0.08)	—
注射部位冷感	13(1.07)	—
注射部位不快感	2(0.16)	—
肝胆道系障害	—	3(0.10)
肝機能異常	—	1(0.03)
肝障害	—	2(0.07)
臨床検査	3(0.25)	14(0.48)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.08)	2(0.07)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1(0.03)
血中ビリルビン増加	—	3(0.10)
血中クロール減少	—	1(0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.08)	—
血中ブドウ糖増加	—	2(0.07)
血中乳酸脱水素酵素減少	—	1(0.03)
血中ナトリウム減少	—	1(0.03)
血中尿素増加	—	2(0.07)
好酸球数増加	1(0.08)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.08)	3(0.10)
ヘモグロビン減少	—	1(0.03)
赤血球数減少	—	1(0.03)
白血球数減少	—	2(0.07)
白血球数増加	—	3(0.10)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	2(0.07)
代謝および栄養障害	—	2(0.07)
高血糖	—	1(0.03)
高カリウム血症	—	1(0.03)
神経系障害	1(0.08)	1(0.03)
浮動性めまい	1(0.08)	—
一過性脳虚血発作	—	1(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.16)	—
呼吸困難	1(0.08)	—
咽頭不快感	1(0.08)	—
皮膚および皮下組織障害	2(0.16)	—
そう痒症	1(0.08)	—
顔面腫脹	1(0.08)	—
血管障害	21(1.73)	—
ほてり	21(1.73)	—

部分の数字は副作用発現症例数 (%) を示す。（バイエル薬品社内集計）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		副作用発現件数 (%)					
		承認時迄の状況	使用成績調査				
心	臓	障	害	1(0.58)	—		
徐			脈	1(0.58)	—		
胃	腸	障	害	5(2.91)	3(0.84)		
腹			痛	2(1.16)	—		
下	腹	部	痛	—	2(0.56)		
悪			心	3(1.74)	1(0.28)		
全身障害および投与局所様態				—	2(0.56)		
投	与	部	位	疼	痛	—	1(0.28)
異			常		感	—	1(0.28)
神経系障害				—	1(0.28)		
痙			攣	—	1(0.28)		
生殖系および乳房障害				1(0.58)	—		
腔	分		泌	物	—		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1(0.58)	—		
過			換	気	—		
皮膚および皮下組織障害				1(0.58)	1(0.28)		
冷			汗	—	1(0.28)		
そ	う		痒	症	—		
血管障害				2(1.16)	1(0.28)		
低			血	圧	—		
ほ	て		り	1(0.58)	—		

部分的数字は副作用発現症例数 (%) を示す。(バイエル薬品社内集計)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用出現率  
該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法  
該当項目なし

9. 高齢者への投与  
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
(1) 妊婦、産婦  
(子宮腔内投与の場合)  
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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕  
(静脈内投与の場合)  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、検査上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕  
(2) 授乳婦  
(静脈内投与、子宮腔内投与の場合)  
授乳中の女性に対する投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕

11. 小児等への投与  
(静脈内投与)  
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕  
(子宮腔内投与)  
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響  
該当資料なし

13. 過量投与  
該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）

#### (1) 投与経路

本剤は静脈内投与及び導管による子宮腔内投与にのみ使用し、動脈内投与は行わないこと。

#### (2) 調製前

懸濁液の調製に先立って、本剤と添付の注射用水は、室温に置いておくこと。

#### (3) 調製時

- 1) 懸濁液は使用直前に調製すること。
- 2) バイアルへの注射用水の注入及び懸濁液調製後の本剤の注射筒への吸引には、添付のミニスパイク（懸濁液調製器具）を使用すること。
- 3) バイアルへの注射用水の注入及び懸濁液調製後の本剤の注射筒への吸引は、過度の加圧／減圧を避けるためゆっくり行うこと。

#### (4) 調製方法

- 1) 添付の注射用水から使用濃度に応じて、下記の量を注射筒に吸引する。

濃度 (mg/mL)	加える注射用水量 (mL)	調製後の総容量 (mL)
200	11	12.5
300	7	8.5

例) 300mg/mLの濃度を得るためには、7mLの注射用水を用いる。  
これによって300mg/mLの懸濁液8.5mLが得られる。

- 2) 添付のミニスパイクをバイアルに刺し、ミニスパイクに注射筒を結合してバイアル内に注射用水を過度の加圧を避けるためゆっくり注入する。
- 3) ミニスパイクから注射筒を取り外し、ミニスパイクのキャップを閉めて5～10秒間振とうし、その後約2分間放置する。懸濁液放置時に分離が認められることがあるので、そのときは投与直前に慎重に逆さにして、再び均質な懸濁液とする。
- 4) 再び注射筒をミニスパイクに結合し、バイアルを逆さにして必要な懸濁液量を過度の減圧を避けるためゆっくり吸引する。この時、ミニスパイクのフィルターがつまるおそれがあるため、注射筒からバイアルに懸濁液を逆流させないこと。

#### (5) 投与时

- 1) 懸濁液調製後は10分以内に使用すること。
- 2) 静脈内投与する場合には、19～20Gの注射針を用いること。注射針は軟性の留置針が望ましい。
- 3) 静脈内投与する場合には、投与後、直ちに少量の生理食塩液を追加投与すること。

#### (6) 開封後

1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

特になし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

一般薬理について、マウス、ラット、イヌ及びウサギを用いて本剤の一般症状、中枢神経系、消化器系、平滑筋、腎機能、肝機能、子宮運動、血液成分、呼吸・循環器系に及ぼす影響を検討した。なお、in vivo 試験は一部の試験を除き、全て静脈内投与により実施した。その結果、0.18g/kgを静脈内投与した麻酔イヌで高浸透圧性に基づくと考えられる肺動脈圧の上昇、心拍出量の増加が一過性に認められたが、その他特記すべき薬理作用は認められなかった。<sup>12~15)</sup>

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>16~17)</sup>

動物種	投与経路	概略の致死量 (g/kg)	
		♂	♀
ラット	静脈内	2~6	4~6
イヌ	静脈内	≥12	≥12

#### (2) 反復投与毒性試験

本剤をラットに0.25,0.75及び2.5g/kg/日の用量で4週間反復静脈内投与した結果、2.5g/kg/日群で自発運動の低下、腹臥（虚脱）、運動失調、けいれんなどの一過性症状がみられ、赤血球パラメーターの減少、肺の血管周囲炎などの炎症性変化が認められた。これら検査値及び肺の組織変化は2週間の休薬により消失あるいは軽減する可逆性の変化であった。

本試験でのラットに対する無毒性量は0.25g/kg/日と推定された<sup>18)</sup>。また、本剤をイヌに0.4,1.2及び4.0g/kg/日の用量で4週間反復静脈内投与した結果、4.0g/kg/日群においても尿量、尿糖の軽微な増加が認められたのみで毒性学的に意義のある変化は認められなかった<sup>19)</sup>。

#### (3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験の結果、母獣の一般毒性学的無毒性量は0.2~0.6g/kg/日、その生殖能に対する無毒性量は0.4~2.0g/kg/日、胎児に対する無毒性量は1.2~2.0g/kg/日、出生児に対する無毒性量は0.4~1.2g/kg/日であった。また、本剤に催奇形性は認められなかった<sup>20~23)</sup>。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 局所刺激性

ウサギを用いて外側広筋及び外側伏在静脈近傍に対する影響を検討した結果、陰性対照とした生理食塩液より強いが0.425%酢酸より弱い刺激性を示した<sup>24~25)</sup>。また、ウサギの子宮内投与試験、子宮卵管内投与試験、ラット及びウサギの腹腔内投与試験において本剤に局所刺激性は認められなかった<sup>26~29)</sup>。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	有効期間：2年間（外箱等に表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件	なし
5. 包装	注射剤 瓶 2.5g×1 [20mL注射用水1管、ミニスパイク（懸濁液調製器具）1個添付]
6. 同一成分・同効薬	なし
7. 国際誕生年月日	1995年6月21日
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	輸入承認年月日：2006年2月3日* 承認番号：21800AMX10212* （*販売名変更に伴う輸入承認年月日、承認番号）
9. 薬価基準収載年月日	2006年6月9日* （*販売名変更に伴う薬価基準収載年月日）
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	該当しない

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

12. 再審査期間	6年（1999年6月16日～2005年6月15日）
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	7290410D1030
15. 保険給付上の注意	特になし



## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 別府慎太郎ほか:基礎と臨床 29(12):3245-3257(1995)
- 2) バイエル薬品社内集計資料
- 3) 内本涼子ほか:薬理と治療 23(10):2571-2575(1995)
- 4) Von F. Fobbe et al.:Fortschr. Röntgenstr. 154(3):242-245(1991)
- 5) Eaton R. P. et al.:J. Clin. Invest. 48:1560-1579(1969)
- 6) 宮本好明ほか:バイエル薬品社内資料(1995)
- 7) Shafir E. et al.:Biochim. Biophys. Acta. 98:365-371(1965)
- 8) Harper's Review of Biochemistry:p. 191(1985)
- 9) Segal S et al.:J. Clin. Lab. Invest. 40:2016-2025(1961)
- 10) コーンスタンプ生化学 田宮信雄・八木達彦訳 p. 364-373(1988)
- 11) 柳瀬律子ほか:バイエル薬品社内資料 (1991)
- 12) 内本涼子ほか:薬理と治療 23(10):2577-2588(1995)
- 13) 内本涼子ほか:薬理と治療 23(10):2589-2598(1995)
- 14) 内本涼子ほか:薬理と治療 23(10):2599-2608(1995)
- 15) 内本涼子ほか:薬理と治療 25(12):2951-2960(1997)
- 16) Müller et al.:バイエル・シエーリング・ファーマ社内資料(1988)
- 17) 安評センター報告 2426(1993)
- 18) 高島吉治ほか:薬理と治療 25(8):2033-2049(1997)
- 19) 安評センター報告 2573(1993)
- 20) 影山明彦ほか:薬理と治療 25(8):2051-2060(1997)
- 21) 影山明彦ほか:薬理と治療 25(8):2061-2076(1997)
- 22) 影山明彦ほか:薬理と治療 25(8):2077-2082(1997)
- 23) 影山明彦ほか:薬理と治療 25(8):2083-2097(1997)
- 24) 伊東一女ほか:薬理と治療 25(8):2099-2103(1997)
- 25) Müller et al.:バイエル・シエーリング・ファーマ社内資料(1993)
- 26) 高島吉治ほか:薬理と治療 25(8):2105-2108(1997)
- 27) 高島吉治ほか:薬理と治療 25(8):2109-2114(1997)
- 28) Scöbel et al.:バイエル・シエーリング・ファーマ社内資料(1989)
- 29) Müller et al.:バイエル・シエーリング・ファーマ社内資料(1992)

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 効能又は効果

心エコー図検査における造影  
 ドプラ検査における造影  
 子宮卵管エコー図検査における造影

#### 用法及び用量

効能・効果、造影部位に応じ、通常、1回量として、成人に下表の濃度、容量を投与する。なお、静脈内投与では、1回の検査で異なる断面あるいは部位を造影するなど、複数回投与の必要がある場合には、3回を限度とする。

子宮卵管エコー図検査における造影では、導管より子宮腔内に注入する。

効能・効果	心エコー図検査における造影	ドプラ検査における造影		子宮卵管エコー図検査における造影
造影部位	心臓血管	心臓血管	頭・頸部、 躯幹部・四肢	子宮卵管
投与部位	静脈内			子宮腔内
使用濃度 (mg/mL)	300	200	300	200
容量 (mL)	5	4~8	5	5~18

国名	ドイツ
会社名	Bayer Schering Pharma AG
販売名	Levovist
剤型・規格	1瓶中、ガラクトース・パルミチン酸混合物 (999:1) 2.5g/4g
発売年	1996年
効能・効果	ドプラシグナル強度が不十分な患者の下記の疾患の一次元及び二次元ドプラ法による超音波血流撮影 - 大動脈弁障害、左室流出路の病変、僧帽弁障害等の左心部の疾患 - 脳に分布する動脈の狭窄、腹部及び骨盤腔ならびに四肢の血管の狭窄又は病変等の末梢動脈及び静脈の疾患 - 腫瘍疾患の血管新生 (広がり) の確認
用法・用量	一次元及び二次元ドプラ超音波血流撮影 ・血管のドプラ法超音波撮影 - ドプラシグナルを検出できるが診断上不十分な場合、200mg/mL×10~16mL - 小血管、弱い血流又は走査条件不良等でドプラシグナルが弱い場合、300mg/mL×5~10mL - ドプラシグナルが非常に弱いか検出できない場合、400mg/mL×5~8mL 均一なドプラ増強効果を得るため、静脈内注射は中断せずに行うこと (約1~2mL/秒)。 多数の断面を検査する等の特別な場合は、反復注射を必要とすることもある。強い効果又は長時間の増強効果を得るために、特に高濃度を選択して増量してもよい。シグナル増強時間は通常 2~4 分間である。 推奨最大用量:1回量を6回注射 ・右心腔、左心腔のドプラ心エコー法 - 200mg/mL×10~16mL - ドプラシグナルが弱いか、検出できない場合及び僧帽弁閉鎖不全がある場合、300mg/mL×5~10mL - 右心腔のみの検査、200mg/mL×4~10mL 均一なドプラ増強効果を得るため、静脈内注射は中断せずに行うこと (約1~2mL/秒)。 多数の断面を検査する等の特別な場合は、反復注射を必要とすることもある。強い効果又は長時間の増強効果を得るために、特に高濃度を選択して増量してもよい。シグナル増強時間は通常1~2分間である。 推奨最大用量:1回量を6回注射

(1996年5月現在)

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

国名	イギリス
会社名	Bayer Schering Pharma UK
販売名	Levovist
剤型・規格	1瓶中、ガラクトース・パルミチン酸混合物 (999 : 1) 2.5g/4g
発売年	1997年
効能・効果	ドブラシグナル強度が不十分な患者の一次元及び二次元ドブラ法による超音波血流撮影、B-モード心エコー法 成人 一次元及び二次元ドブラ超音波撮影 ・血管のドブラ法超音波撮影
用法・用量	<p>— ドブラシグナルを検出できるが診断上不十分な場合、200mg/mL×10～16mL</p> <p>— 小血管、弱い血流又は走査条件不良等でドブラシグナルが弱い場合、300mg/mL×5～10mL</p> <p>— ドブラシグナルが非常に弱いか検出できない場合、400mg/mL×5～8mL</p> <p>均一なドブラ増強効果を得るため、静脈内注射は中断せずに行うこと (約1～2mL/秒)。多数の断面を検査する等の特別な場合は、レボピストの反復注射を必要とすることもある。強い効果又は長時間の増強効果を得るために、特に高濃度を選択して増量してもよい。シグナル増強時間は通常2～4分間である。</p> <p>推奨最大用量：1回量を6回注射</p> <p>・右心腔、左心腔のドブラ心エコー法</p> <p>— 200mg/mL×10～16mL</p> <p>— ドブラシグナルが非常に弱いか、検出できない患者及び僧帽弁閉鎖不全がある場合、300mg/mL×5～10mL</p> <p>— 右心腔のみの検査、200mg/mL×4～10mL</p> <p>均一なドブラ増強効果を得るため、静脈内注射は中断せずに行うこと (約1～2mL/秒)。多数の断面を検査する等の特別な場合は、レボピストの反復注射を必要とすることもある。強い効果又は長時間の増強効果を得るために、特に高濃度を選択して増量してもよい。シグナル増強時間は通常1～2分間である。</p> <p>推奨最大用量:1回量を6回注射</p> <p>B-モード心エコー法</p> <p>— 300mg/mL×10mL</p> <p>— 望ましくない音の伝導状態及びストレス心エコー法、400mg/mL×5～8mL</p> <p>— 右心腔のみの検査、300mg/mL×4～10mL</p> <p>静脈内注入はボラスとして行うこと。もし望むなら (例えば定量的評価)、5～10mL の生理食塩水を即座に続けて注入し、造影剤の全量投与を確認すれば、量的に測定できる造影効果の再現性が改善される。生理食塩水を遅れずに追加するためには三方活栓の使用が推奨される。</p> <p>推奨最大用量：1回量を6回注射</p>

(1996年7月現在)

## XII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

---



資料請求先  
バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001  
<http://www.bayer.co.jp/byl>



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma