

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 2013 に準拠して作成

超音波診断用造影剤

処方箋医薬品

ソナゾイド[®] 注射用16 μ L SONAZOID[®] FOR INJECTION

注射用ペルフルブタン

剤形	注射剤（凍結乾燥）
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バイアル中にペルフルブタンマイクロバブル 16 μ L を含有
一般名	和名：ペルフルブタン（JAN） 洋名：Perflubutane（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年4月4日（販売名変更による） 製造販売一部変更承認年月日：2012年8月10日（効能・効果追加による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2007年1月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：GEヘルスケアファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	GEヘルスケアファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-241-454

本 IF は 2020 年 3 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II. 名称に関する項目	4	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 販売名	4	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
(1) 和 名	4	14. その他	8
(2) 洋 名	4	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	4	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	4	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	4	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	4	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	4	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	4	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	4	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	4	(5) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 無作為化並行用量反応試験	11
7. CAS登録番号	4	2) 比較試験	11
III. 有効成分に関する項目	5	3) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	5	4) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	5	(6) 治療の使用	13
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	13
(3) 吸湿性	5	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	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	14
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	19
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	20
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	20
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	20
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、 比重、安定なpH域等	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(4) 中毒域	21
2. 製剤の組成	6	(5) 食事・併用薬の影響	21
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	21
(2) 添加物	6	2. 薬物速度論的パラメータ	21
(3) 電解質の濃度	6	(1) 解析方法	21
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 吸収速度定数	21
(5) その他	6	(3) バイオアベイラビリティ	21
3. 注射剤の調製法	6	(4) 消失速度定数	21
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(5) クリアランス	21
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(6) 分布容積	21
6. 溶解後の安定性	7		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
8. 生物学的試験法	7		

(7) 血漿蛋白結合率	21	13. 過量投与	32
3. 吸 収	21	14. 適用上の注意	32
4. 分 布	21	15. その他の注意	34
(1) 血液－脳関門通過性	21	16. その他	34
(2) 血液－胎盤関門通過性	21		
(3) 乳汁への移行性	21	IX. 非臨床試験に関する項目	35
(4) 髄液への移行性	21	1. 薬理試験	35
(5) その他の組織への移行性	22	(1) 薬効薬理試験	35
5. 代 謝	22	(2) 副次的薬理試験	35
(1) 代謝部位及び代謝経路	22	(3) 安全性薬理試験	35
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	22	(4) その他の薬理試験	36
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22	2. 毒性試験	36
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23	(1) 単回投与毒性試験	36
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23	(2) 反復投与毒性試験	36
6. 排 泄	23	(3) 生殖発生毒性試験	37
(1) 排泄部位及び経路	23	(4) その他の特殊毒性	38
(2) 排泄率	23		
(3) 排泄速度	23	X. 管理的事項に関する項目	40
7. トランスポーターに関する情報	23	1. 規制区分	40
8. 透析等による除去率	23	2. 有効期間又は使用期限	40
		3. 貯法・保存条件	40
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24	4. 薬剤取扱い上の注意点	40
1. 警告内容とその理由	24	5. 承認条件等	40
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24	6. 包 装	40
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	24	7. 容器の材質	40
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	24	8. 同一成分・同効薬	40
5. 慎重投与と内容とその理由	24	9. 国際誕生年月日	41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
7. 相互作用	25	11. 薬価基準収載年月日	41
(1) 併用禁忌とその理由	25	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	41
(2) 併用注意とその理由	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
8. 副作用	26	14. 再審査期間	41
(1) 副作用の概要	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
(2) 重大な副作用と初期症状	26	16. 各種コード	41
(3) その他の副作用	26	17. 保険給付上の注意	41
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	27		
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	29	XI. 文 献	42
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	31	1. 引用文献	42
9. 高齢者への投与	31	2. その他の参考文献	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31	XII. 参考資料	43
11. 小児等への投与	32	1. 主な外国での発売状況	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32	2. 海外における臨床支援情報	43
		XIII. 備 考	44
		その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、1990年にノルウェーのニコメッド社（現：GE Healthcare社）において研究が開始された超音波診断用造影剤である。本剤は、水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムを用いたシェル内に化学的に安定なガスであるペルフルブタンを内包させた、ペルフルブタンマイクロバブルを充填した凍結乾燥注射剤である。

超音波検査時に懸濁した本剤を静脈内投与することにより、血管内あるいは肝臓などに移行した臓器内のマイクロバブルが照射超音波を効率よく反射散乱し、腫瘍性病変の血管や臓器実質を造影することができる。また、本剤は肝臓のクッパー細胞（食食細胞）に取り込まれる特徴を有するため血管の造影だけでなく、正常肝実質を造影しクッパー細胞の存在しない悪性腫瘍を陰影欠損とすることにより小病変の存在診断が可能である。

日本では、第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）が開発し、「超音波検査における肝腫瘍性病変の造影」を効能・効果として2006年10月に承認された。

本剤の造影効果は、全身の臓器の血管や実質で得られ、乳腺領域でも正常組織と異なる血管構築を有する腫瘍性病変の検出や良悪性の鑑別診断などに有用性が期待できるため、乳腺領域に対する効能追加のための臨床試験を実施した。その結果、乳腺腫瘍に対する造影超音波検査の鑑別診断能は良好であり、優れた正診率を示した。また、造影前超音波検査に対して、造影超音波検査は感度が高くなる傾向が認められ、造影超音波検査における特異度が高くなった。造影MRI検査に対しても、造影超音波検査は正診率と特異度が高く、感度が高くなる傾向が認められた。造影超音波検査による広がり診断により、治療方針の変更に至った被験者が認められ、広がり診断にも有効である可能性が示唆された。

本剤は2012年8月に「超音波検査における乳房腫瘍性病変の造影」を効能・効果として追加承認を取得した。また、「超音波検査における肝腫瘍性病変の造影」、「超音波検査における乳房腫瘍性病変の造影」の効能・効果について、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第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しないと再審査結果をそれぞれ2015年12月、2017年9月に得た。

なお、医療事故防止対策として、「ソナゾイド注射用」から「ソナゾイド注射用16 μ L」に販売名の変更を申請し、2008年4月承認された。

2020年3月に、GEヘルスケアファーマ株式会社が製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 超音波に対して安定なマイクロバブルであり、持続的な造影効果（血管イメージングならびに肝実質でのクッパーイメージング）が得られる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (2) 肝腫瘍の鑑別診断ならびに肝小病変の検出に有用であり、造影CT検査と同等の診断能を示した。
- (3) ラジオ波焼灼療法（RFA：radio frequency ablation）などの局所治療における治療ガイド（病変位置の正確な把握）や治療効果の判定に有用である。
- (4) 乳房腫瘍の鑑別診断に優れた成績を示した（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 腫瘍の広がり診断により治療方針決定に役立つ情報が得られる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (6) 本剤の投与量は懸濁液として0.015mL/kgと少量であり、投与後、本剤は呼気中に排泄される（「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (7) 本剤の取扱いならびに本剤による造影超音波検査は簡便であるため、ベッドサイドで造影可能である。

(8) 副作用

<肝腫瘍性病変>

承認前の臨床試験 397 例中報告された副作用は 6.3% (25 例) で、主な副作用は、下痢 1.0% (4 件)、頭痛 1.0% (4 件)、蛋白尿 0.8% (3 件)、好中球減少 0.5% (2 件)、発疹 0.5% (2 件)、口渇 0.5% (2 件)、注射部疼痛 0.5% (2 件) であった。 [承認時]

使用成績調査 3,422 例中、報告された副作用は 0.5% (17 例) であった。 [再審査終了時]

<乳房腫瘍性病変>

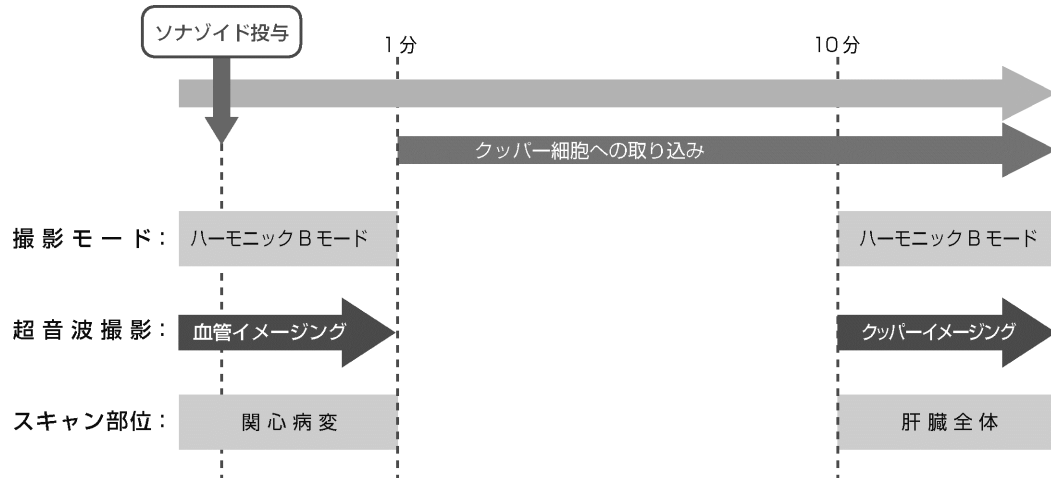
承認前の臨床試験 206 例中報告された副作用は 3.9% (8 例) で、主な副作用は、下痢 1.5% (3 件)、注射部疼痛 1.0% (2 件) であった。 [承認時]

重大な副作用として、頻度不明であるが、ショック、アナフィラキシーが報告されている。海外における類薬の有害事象として、冠動脈疾患を有し、過敏症を示唆する有害事象が発現した患者において、心筋虚血あるいは心筋梗塞を伴う徐脈、低血圧が認められたとの報告がある（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

〈参考〉ソナゾイドによる造影超音波検査プロトコル

肝臓領域

ソナゾイドによる造影超音波検査には、投与直後から得られる血管イメージングと、投与後 10 分から得られるクッパーイメージングの 2 種類があります。



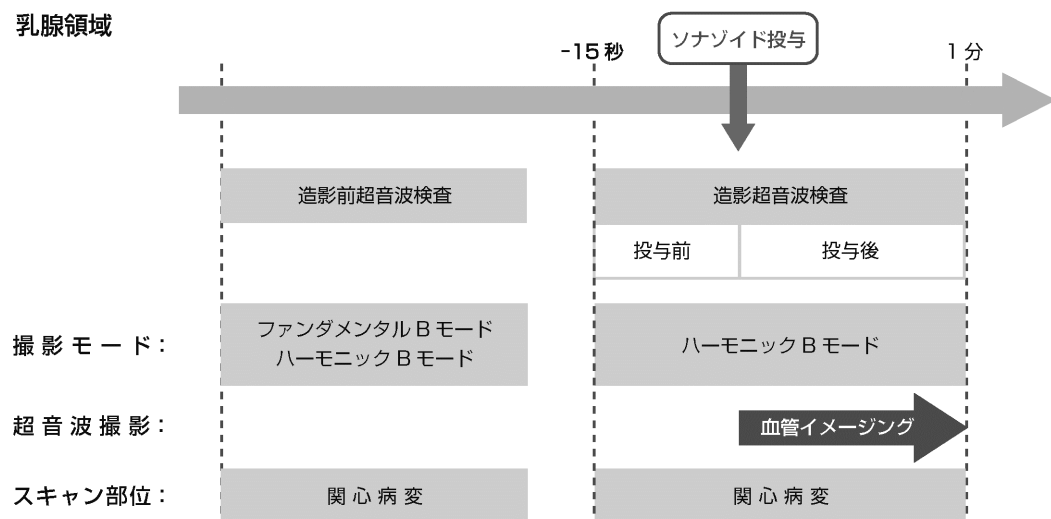
●血管イメージング：

ソナゾイドが投与後、早期に腫瘍血管や腫瘍濃染を描出する性質を利用した、肝腫瘍性病変の鑑別診断のために行う造影法。ソナゾイド注入直後から肝腫瘍性病変内、辺縁およびその周辺の血管の造影を行う。

●クッパーイメージング(肝実質の造影)：

ソナゾイドが肝臓のクッパー細胞(貪食細胞)に取り込まれ、正常肝実質を描出する性質を利用した造影法。正常肝実質が造影され、腫瘍部分は造影されないため、肝腫瘍性病変の存在診断に用いられる。

乳腺領域



II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ソナゾイド®注射用 16μL

(2)洋 名

SONAZOID® FOR INJECTION 16μL

(3)名称の由来

ソナゾイド (Sonazoid) の Sona は Sound (音) に由来し、Zoid はギリシャ語の接尾語で「生命」を意味する。「音 (Sona)」と「生命 (Zoid)」で、「生命の音」を表現している。「生命の音」を正確に聴くとして新たに創出された造語であり、これがソナゾイドの役割との意味で命名された。

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

ペルフルブタン (JAN)

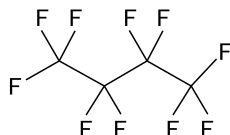
(2)洋 名 (命名法)

Perflubutane (JAN)

(3)ステム

血液代用及び/又は診断薬として使用される全フッ素置換化合物 : perfl(u)-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₄F₁₀

分子量 : 238.03

5. 化学名 (命名法)

1,1,1,2,2,3,3,4,4,4-Decafluorobutane (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : DD-723

7. CAS 登録番号

355-25-9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

−5℃以下で無色澄明の液であり、常温で気体である。

(2)溶解性

水にほとんど溶けない。水への溶解度は1.6mg/Lである。

(3)吸湿性

該当資料なし

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

沸点：−2.2℃

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

LogK_{ow}=4.09 (1-オクタノール/水)

(7)その他の主な示性値

液体密度 (ρ) : 1.543g/mL (20℃)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	10L 耐圧金属製密封容器*	60 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	10L 耐圧金属製密封容器*	12 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、含量等

* クロミウムモリブデンスチール製耐圧シリンダー、ステンレススチール製バルブ、ポリクロロトリフルオロエチレン製バルブシート

3. 有効成分の確認試験法

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル（気体試料測定法）」による

4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「ガスクロマトグラフィー」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：凍結乾燥注射剤

外観及び性状：

販売名	1 バイアル中		pH ^{注)}	浸透圧比 ^{注)} (生理食塩液対比)	外観
	有効成分	添加物			
ソナゾイド 注射用 16 μ L	ペルフルブタン マイクロバブル 16 μ L	水素添加卵黄ホスファチジル セリンナトリウム 0.2mg、 精製白糖 184mg	5.7~7.0	0.9~1.1	白色の塊 又は粉末

注) 本剤 1 バイアルを添付溶解液 2mL に懸濁した時。

添付溶解液：日本薬局方注射用水 2mL (1 アンブル) 添付

懸濁液調製器具：ケモプロテクト®スパイク 1 個添付

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

ペルフルブタン

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液: 日本薬局方注射用水 2mL

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

懸濁液は、調製後 2 時間以内に使用する。

(1) 空シリンジに、添付の注射用水から 2mL をとる。

(2) 本剤（凍結乾燥注射剤）に添付のケモプロテクトスパイクを挿入する。

(3) 注射用水 2mL をとったシリンジをケモプロテクトスパイクに取り付け、注射用水 2mL をバイアルに入れ、シリンジを付けたまま、直ちに 1 分間振とうする。

(4) ケモプロテクトスパイクの内部にあるデッドスペースには注射用水が残っているため、一度シリンジ内へ懸濁液を吸い取り、再度バイアル中に戻す。

(5) 懸濁液採取用の空シリンジをケモプロテクトスパイクに取り付け、投与に必要な量の懸濁液をシリンジにとる。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

「IV.3.注射剤の調製法」及び「VIII.14.適用上の注意」参照

5. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	無色ガラスバイアル	36 ヶ月	変化なし
		25℃/60%RH	無色ガラスバイアル	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	無色ガラスバイアル	2 ヶ月	変化なし
	光	15000 lx	無色ガラスバイアル	4 日	変化なし
	サイクル*	-20℃/40℃	無色ガラスバイアル	3 サイクル	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	無色ガラスバイアル	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、pH、類縁物質、不溶性微粒子、含量等

*サイクル：1 サイクルは-20℃48 時間保存+40℃48 時間保存

6. 溶解後の安定性

25℃/60%RH で 36 ヶ月保存された本剤の再懸濁後の安定性は、注射用水による懸濁後、室温、室内照明下、2 時間まで安定であった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)バイアル空隙部のペルフルブタン

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル（気体試料測定法）」による

(2)懸濁液のペルフルブタン

日局一般試験法「ガスクロマトグラフィー」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

粒子径分布測定法（電気抵抗法）

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

リゾホスファチジルセリンナトリウム、リゾホスファチジン酸ナトリウム、ホスファチジルコリン、L-セリン、遊離脂肪酸、ペルフルオロ-iso-ブタン、ペルフルオロメタン、ペルフルオロプロパン

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

超音波検査における下記造影

肝腫瘤性病変、乳房腫瘤性病変

2. 用法及び用量

ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L (1 バイアル) を添付の注射用水 2mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015mL/kg を静脈内投与する。

<参考>

投与量換算表：体重当たりの投与量は下表を参照すること。

体重 (kg)		40	50	60	70	80	90	100
投与量	懸濁液として (mL)	0.60	0.75	0.90	1.05	1.20	1.35	1.50
	ペルフルブタンマイクロバブルとして (μ LMB ^注)	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0

注) ペルフルブタンマイクロバブルの体積 (μ L)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 通常、成人 1 日 1 回投与する。[反復投与による使用経験がない。]
- 撮影方法としてはハーモニック法を用いる。

解説：ハーモニック法が搭載されていない機種では、本剤による造影効果が確認されていない。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

1) 肝腫瘤性病変

該当しない

2) 乳房腫瘤性病変

試験区分	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅱ相 (用量反応 試験)	乳腺腫瘍を有する 患者 (国内)	◎	◎	—	乳腺領域の造影効果を指標とした用量検討試験 及び安全性の検討
第Ⅲ相 (検証的 試験)	乳腺腫瘍を有する 患者 (国内)	◎	◎	—	乳腺腫瘍に対する造影超音波検査の鑑別診断能検 証 (造影前超音波検査、造影 MRI 検査との比較) 及び安全性の検討

◎：評価資料

—：データなし

(2)臨床効果

1) 肝腫瘤性病変

第Ⅱ相臨床試験の用量比較試験において血管イメージング (投与後 1 分まで) ならびにクーパーイメージング (投与後 10 分以降) の両イメージングに最適な用量として 0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg) が選定された。血管イメージングの有効率^{注1)}は 87.3% (48/55 例)、クーパーイメージングの有効率^{注2)}は 75.9% (41/54 例) であった。

第Ⅲ相臨床試験では、血管イメージングにおける造影超音波検査の正診率^{注3)}88.9% (169/190 例) は、造

影前超音波検査の正診率 68.4% (130/190 例) よりも統計学的に有意に高く (McNemar 検定、 $P < 0.001$)、鑑別診断能の向上が検証された。

一方、クーパーイメージングでは、造影前と造影後による超音波検査から検出された病変数と確定病変数との差をとった。確定病変数よりも増加していた場合を 2、同数であった場合を 1、減少していた場合を 0 と分類・スコア化した。また、造影前の超音波画像のみによる評価も同様にスコア化した。造影前と比較して、造影前と造影後を併せた場合、スコア増加の割合は 30.9%、スコア減少の割合は 7.3% であり (スコアの分布について Wilcoxon の符号付順位検定、 $P < 0.001$)、本剤による造影超音波検査では病変検出能が向上することが検証された。

注 1) 「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示さず、関心病変ならびにその周辺の血管の造影が十分得られた」と判定された割合

注 2) 「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示すことなく、均一で肝全体を診断できる持続的な造影が得られた」と判定された割合

注 3) standard of truth を最終診断名 (画像診断及び病理検査などにより医療機関の医師が総合的に確定) と設定し、造影超音波検査による診断名と一致した割合

2) 乳房腫瘍性病変

第 II 相臨床試験の用量比較試験において造影効果の最適な用量として、 $0.12\mu\text{LMB/kg}$ (懸濁液として 0.015mL/kg) が選定され、血管イメージングの造影効果の有効率^{注 4)}は 95.7% (22/23 例) であった。

第 III 相臨床試験では、造影超音波検査の正診率^{注 5)} 87.2% (306/351^{注 6)} 例) は、造影前超音波検査の正診率 65.5% (230/351^{注 6)} 例) よりも統計学的に有意に高く (一般化推定方程式による検定、 $P < 0.001$)、鑑別診断能の向上が検証された。そのときの造影超音波検査の感度は 91.4% (96/105^{注 6)} 例)、特異度は 85.4% (210/246^{注 6)} 例) であった。

注 4) 「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示さず、関心病変ならびにその周辺の血管の造影が十分得られた」と判定された割合

注 5) standard of truth を病理検査 (細胞診又は組織診) と設定し、造影超音波検査の鑑別診断 (良悪性の診断) と一致した割合

注 6) 有効性解析対象症例 117 例 (悪性 35 例、良性 82 例) に対して 3 名の画像判定者が判定したため、のべ 351 例分 (悪性 105 例分、良性 246 例分) の判定を統計解析に用いた。

(3) 臨床薬理試験

第 I 相臨床試験

健康成人 40 例に本剤 $0.024\mu\text{LMB/kg}$ (懸濁液として 0.003mL/kg) を単回、 $0.024\mu\text{LMB/kg}$ (懸濁液として 0.003mL/kg) を 5 分おきに 3 回、 $0.12\mu\text{LMB/kg}$ (懸濁液として 0.015mL/kg) を単回、 $0.12\mu\text{LMB/kg}$ (懸濁液として 0.015mL/kg) を 5 分おきに 3 回、 $0.60\mu\text{LMB/kg}$ (懸濁液として 0.075mL/kg) を単回及びプラセボを静脈内投与した (各群 8 例: 本剤投与 6 例、プラセボ投与 2 例) 結果、本剤投与群で 30 例中 3 例 (5 件) に、プラセボ投与群で 10 例中 2 例 (2 件) に自覚症状・他覚所見の有害事象が認められた。いずれの有害事象も全て軽度であり良好な忍容性が認められた。また、造影効果の予備的な検討の結果、適切な造影条件の設定を行うことで診断的に意義のある造影効果が得られた。

(社内資料)

注) 本剤の承認用法・用量は、「ペルフルプタンマイクロバブルとして $16\mu\text{L}$ (1 パイアル) を添付の注射用水 2mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015mL/kg を静脈内投与する。」である。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 肝腫瘍性病変

本剤 0.024 μ LMB/kg (懸濁液として 0.003mL/kg)、0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg)、0.36 μ LMB/kg (懸濁液として 0.045mL/kg) の 3 用量を肝腫瘍性病変を有する患者 168 例に単回静脈内投与した。投与前後に血管イメージング及びクッパーイメージングを撮像した。その結果、造影超音波検査法による血管イメージングとクッパーイメージングをとともに満たす臨床推進用量は 0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg) と判断した。血管イメージングの有効率^{注 1)}は 87.3% (48/55 例)、クッパーイメージングの有効率^{注 2)}は 75.9% (41/54 例) であった。有害事象の発現頻度に用量依存性は認められず、副作用はいずれも軽度であった。(社内資料)

注 1) 「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示さず、関心病変ならびにその周辺の血管の造影が十分得られた」と判定された割合

注 2) 「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示すことなく、均一で肝全体を診断できる持続的な造影が得られた」と判定された割合

② 乳房腫瘍性病変¹⁾

第 II 相臨床試験の用量比較試験において、造影前超音波検査にて未治療の腫瘤像が認められる乳腺腫瘍を有する患者 83 例を対象に、0.024 μ LMB/kg (懸濁液として 0.003mL/kg)、0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg)、又は 0.36 μ LMB/kg (懸濁液として 0.045mL/kg) を単回静脈内投与したときの造影効果を指標とした用量反応関係を検討した。造影効果の最適な用量として、0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg) が選定され、血管イメージングの造影効果の有効率^{注 4)}は 95.7% (22/23 例) であった。また、造影超音波検査の鑑別診断能は良好であり、造影前超音波検査及び造影 MRI 検査と比較して、鑑別診断能の向上が示唆された。安全性では、有害事象の発現頻度に用量依存性は認められず、有害事象はいずれも軽度であった。

注 4) 「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示さず、関心病変ならびにその周辺の血管の造影が十分得られた」と判定された割合

1) Miyamoto Y, et al. : J Med Ultrasonics 2012;39(2):79-86

注) 本剤の承認用法・用量は、「ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L (1 バイアル) を添付の注射用水 2mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015mL/kg を静脈内投与する。」である。

2) 比較試験

① 肝腫瘍性病変

肝腫瘍性病変を有する患者を対象に本剤 0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg) を静脈内単回投与し、造影前超音波検査と造影超音波検査を比較し、本剤による血管イメージングでの鑑別診断 (診断名の一致性) 及びクッパーイメージングでの存在診断 (病変検出能) についての有効性を検証するとともに安全性について確認した。

登録被験者数は 196 例で、安全性解析対象は計 193 例、血管イメージング評価対象は FAS (full analysis set : 最大の解析対象集団) 190 例、クッパーイメージング評価対象は FAS191 例であった。

その結果、有効性では、主要評価項目のひとつである血管イメージングにおける造影超音波検査の正診率^{注 3)}88.9% (169/190 例) は、造影前超音波検査の正診率 68.4% (130/190 例) よりも統計学的に有意に高く (McNemar 検定、 $P < 0.001$)、鑑別診断能の向上が検証された。

もう一方の主要評価項目であるクッパーイメージングでは、エントリー時の確定病変数に対する病変検出能をスコア化 (確定病変数より少ない場合をスコア 0、同数の場合をスコア 1、多い場合をスコア 2)

して、造影前超音波検査と造影超音波検査（前+後）を比較した。

造影超音波検査は造影前超音波検査に比べ、スコアが増加した場合は 30.9%（スコア 0→1：7.9%、スコア 1→2：13.6%、スコア 0→2：9.4%）、一方スコアが減少した割合は 7.3%（スコア 1→0：3.1%、スコア 2→1：4.2%、スコア 2→0：0.0%）であり、スコアの分布には統計学的に有意な差が認められ（Wilcoxon の符号付順位検定、 $P < 0.001$ ）、存在診断能の向上が検証された。

安全性では、死亡例、重篤又は高度有害事象は認められなかった。有害事象発現率は 49.2%（95/193 例）、副作用発現率は 10.4%（20/193 例）であった。

結論として、肝腫瘍性病変を有する患者に対する、本剤 0.12 μ LMB/kg 静脈内単回投与により、造影前超音波検査と造影超音波検査を比較し、本剤による血管イメージング（鑑別診断能）及びクッパーイメージング（存在診断能）に関する有効性が検証され、また臨床問題となる有害事象又は副作用の発現は認めず安全性が確認された。（社内資料）

また、造影前超音波検査及び造影 CT と比較した場合においても、本剤を用いた造影超音波検査では、限局性肝病変の鑑別診断と存在診断のいずれにおいても診断精度が向上し、重篤な副作用も発現しなかった²⁾。

注 3) standard of truth を最終診断名（画像診断及び病理検査などにより医療機関の医師が総合的に確定）と設定し、造影超音波検査による診断名と一致した割合

2) Moriyasu F and Itoh K : AJR Am J Roentgenol 2009;193(1):86-95

② 乳房腫瘍性病変

第Ⅲ相臨床試験では、造影前超音波検査にて未治療の腫瘍像が認められる乳腺腫瘍を有する患者 123 例を対象に、本剤 0.12 μ LMB/kg（懸濁液として 0.015mL/kg）を静脈内単回投与したときの、正診率を指標とした造影前超音波検査に対する造影超音波検査の優越性を検証した。造影超音波検査の正診率^{注 5)} 87.2%（306/351^{注 6)}例）は、造影前超音波検査の正診率 65.5%（230/351^{注 6)}例）よりも統計学的に有意に高く（一般化推定方程式による検定、 $P < 0.001$ ）、鑑別診断能の向上が検証された。そのときの造影超音波検査の感度は 91.4%（96/105^{注 6)}例）、特異度は 85.4%（210/246^{注 6)}例）であった。造影 MRI 検査に対しても、造影超音波検査は正診率と特異度が向上し、感度が向上する傾向が認められた。造影超音波検査による広がり診断により、治療方針の変更に至った被験者が認められ、広がり診断にも有効である可能性が示唆された。発現した有害事象はすべて軽度であり、問題となる副作用は認められず、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。

注 5) standard of truth を病理検査（細胞診又は組織診）と設定し、造影超音波検査の鑑別診断（良悪性の診断）と一致した割合

注 6) 有効性解析対象症例 117 例（悪性 35 例、良性 82 例）に対して 3 名の画像判定者が判定したため、のべ 351 例分（悪性 105 例分、良性 246 例分）の判定を統計解析に用いた。

鑑別診断能（乳腺第Ⅲ相試験：FAS^{b)}）

	被験者数	判定数 ^{a)}	造影超音波検査	造影前超音波検査	造影 MRI 検査
正診率	117	351	87.2 (81.6, 91.3)	65.5 (58.5, 71.9)	69.5 (63.5, 75.0)
感度	35	105	91.4 (79.2, 96.8)	83.8 (72.3, 91.1)	84.8 (75.5, 90.9)
特異度	82	246	85.4 (78.5, 90.3)	57.7 (49.4, 65.6)	63.0 (55.6, 69.8)

統計量 (%) (95%CI)

a) GEE (generalized estimating equation：一般化推定方程式) による被験者をクラスターとした解析に用いた 3 名のブラインドリーダーによるのべ判定数

b) FAS: full analysis set 最大の解析対象集団

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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

① 肝腫瘍性病変

使用成績調査³⁾

本剤の日常診療における安全性及び有効性の新たな問題点の把握を目的として使用成績調査を実施し、全国の257施設より3,655例の調査票を収集した。

副作用の発現症例数、発現率については「Ⅷ.8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。重篤な副作用は認められなかった。本調査の副作用発現率は承認時（6.3%：25/397例）よりも高くはなく、副作用の種類も承認時までと類似していた。本調査で様々な背景を有する患者の情報を収集し、その背景要因別の副作用発現状況について検討したが、それぞれの患者群で特徴的に発現した副作用はなく、一定の傾向は認められなかった。

有効性に関して、有効性評価対象3,283例における有効率は、血管相動脈優位相における血管描出能92.5%（2,828/3,057例）、後血管相における実質描出能93.2%（2,964/3,180例）、総合評価94.1%（3,081/3,274例）であった。

3) 森 義弘ほか：Jpn J Med Ultrasonics 2011;38(5):541-548

② 乳房腫瘍性病変

使用成績調査

本剤の乳腺領域での使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況及び安全性・有効性に関する疑問点、問題点を把握することを目的として使用成績調査を実施し、全国の87施設より3,733例の調査票を収集した。

副作用の発現症例数、発現率については「Ⅷ.8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。重篤な副作用は認められなかった。本調査の副作用発現率（0.29%：10/3,414例）は承認時（3.88%：8/206例）及び肝臓領域の使用成績調査（0.50%：17/3,422例）と比べて低い発現率であった。本調査で特別な背景を有する患者を含め、副作用発現率と有意な関連が認められた要因はなかった。

有効性に関して、有効性評価対象3,368例における有効率は、鑑別診断88.7%（1,461/1,647例）、術前の広がり診断90.9%（1,293/1,423例）、術前化学療法の効果判定96.8%（243/251例）、その他93.8%（45/48例）、総合評価90.3%（3,042/3,368例）であった。

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

ガラクトース・パルミチン酸混合物 (999 : 1)

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：血管イメージング：肝腫瘍性病変内及び乳房腫瘍性病変内、辺縁及び周辺の血管

クッパーイメージング：肝細網内皮系（クッパー細胞）

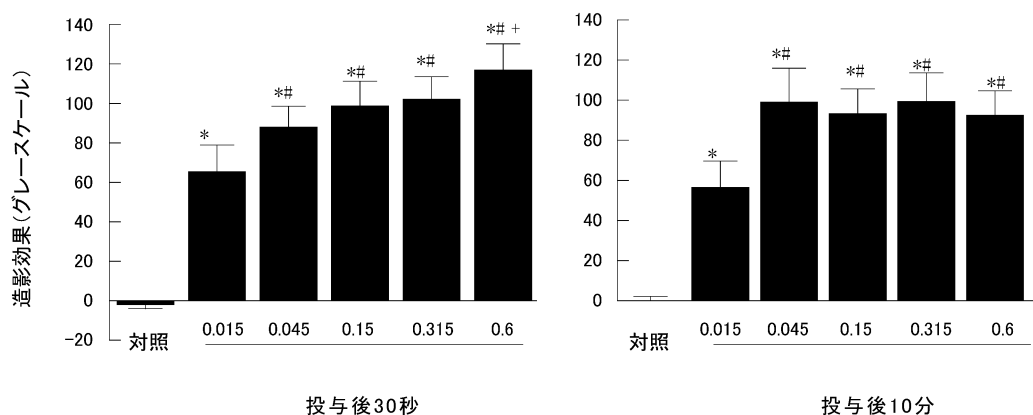
作用機序：有効成分のペルフルブタンマイクロバブル（微小気泡）は、静脈内投与後、肺の毛細血管を容易に通過して左心系に達し、全身を循環する。照射された超音波はこのマイクロバブルの表面で効率よく反射散乱するため、血管が造影される。本剤を静脈内投与した直後から病変内、辺縁及びその周辺を造影することにより鑑別診断を行うことができる。肝臓では、本剤のマイクロバブルの一部は細網内皮系（クッパー細胞）に取り込まれることから、投与後 5～10 分以降において、細網内皮系を有さない肝腫瘍と正常組織のコントラストを増強し、肝腫瘍の存在診断が可能となる（クッパーイメージング）^{4,5)}。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) ウサギ肝実質の造影効果

① 用量反応性

全身麻酔したウサギを用い、生理食塩液あるいは本剤 0.015、0.045、0.15、0.315、0.6 μ LMB/kg をそれぞれ耳介静脈よりボーラス投与し、ハーモニック B モード超音波診断装置を用いて経腹壁的に肝臓を描出した。全ての本剤投与群において造影効果が認められた。輝度上昇は生理食塩液を投与した対照群と比べて有意であり、投与後 30 秒及び 10 分の両時点で用量反応性が確認された。（社内資料）

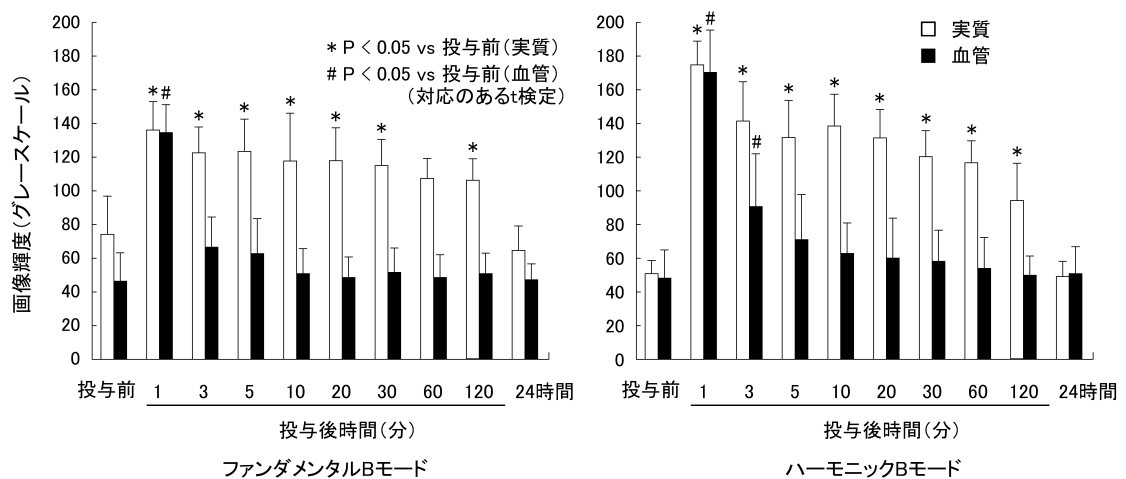


正常ウサギ肝造影効果における用量反応性

輝度は 256 階調グレースケールで表し、投与前との輝度値の差を造影効果として平均値±標準偏差で表示した (n=6)。

② 造影効果の時間的推移

ファンダメンタル B モードあるいはハーモニック B モードを用い、全身麻酔したウサギの肝臓を経腹壁的に描出した。本剤は $0.1\mu\text{LMB}/\text{kg}$ を耳介静脈よりボラス投与し、超音波画像を録画したビデオについて、本剤投与前及び投与後 1、3、5、10、20、30、60、120 分及び 24 時間の肝血管及び実質の輝度 (256 階調グレースケール) をオフラインで解析し、造影効果の指標とした。両撮影法ともに肝血管の輝度は本剤投与後 1 分に最大値を示し、以降は低下した。一方、実質の輝度も両撮影法で投与後 1 分に最大値を示し、以降は徐々に低下した。これらの結果から、クーパーイメージングを評価する撮像タイミングとしては、ファンダメンタル B モードでは投与後 5 分以降、ハーモニック B モードでは投与後 10 分以降が適していると考えられた。(社内資料)



正常ウサギ肝における造影効果の経時変化

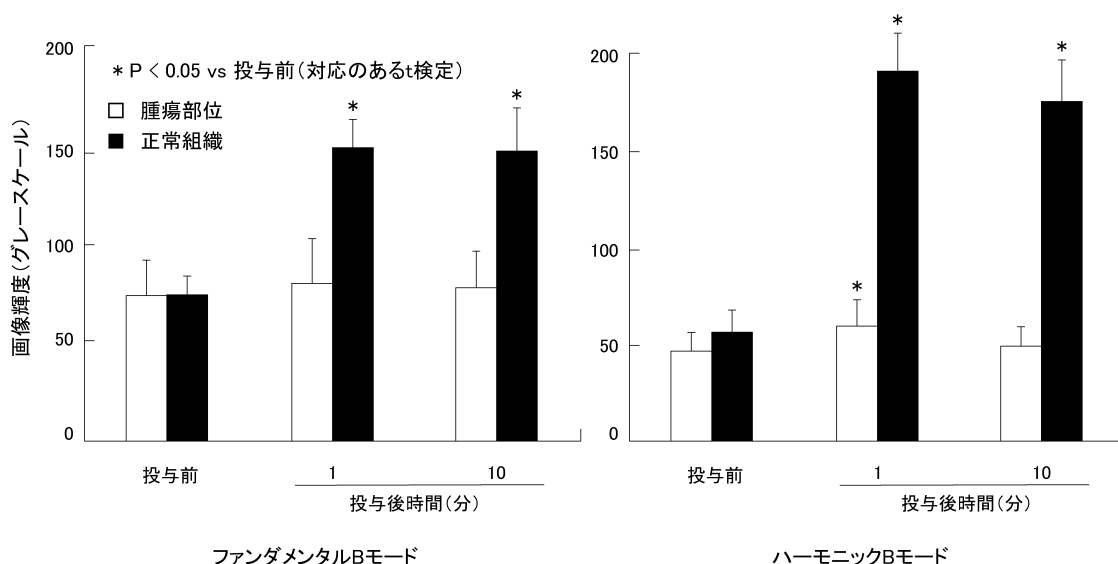
本剤投与量は $0.1\mu\text{LMB}/\text{kg}$ 、画像輝度は 256 階調グレースケールで表し、平均値±標準偏差を表示した (n=6)。

2) 病態モデルにおける造影効果

① ウサギ肝移植腫瘍モデルにおける造影効果

ウサギ扁平上皮癌 VX-2 を肝移植後 15~19 日目のウサギを全身麻酔し、ファンダメンタル B モード及びハーモニック B モードで経腹壁的に肝臓を描出した。本剤は $0.08\sim 0.1\mu\text{LMB}/\text{kg}$ を耳介静脈よりボラス投与した、超音波画像を録画したビデオについて、本剤投与前及び投与後 1 及び 10 分の腫瘍部位及び正常組織の輝度 (256 階調グレースケール) をオフラインで解析した。どちらの撮影法においても本剤投与後 (1 分及び 10 分) に正常組織は有意な輝度上昇を示した。どちらの撮影モードでも腫瘍部位は本剤投与により陰性に造影されて、投与前に比べて正常組織とのコントラストが増大した。

(社内資料)

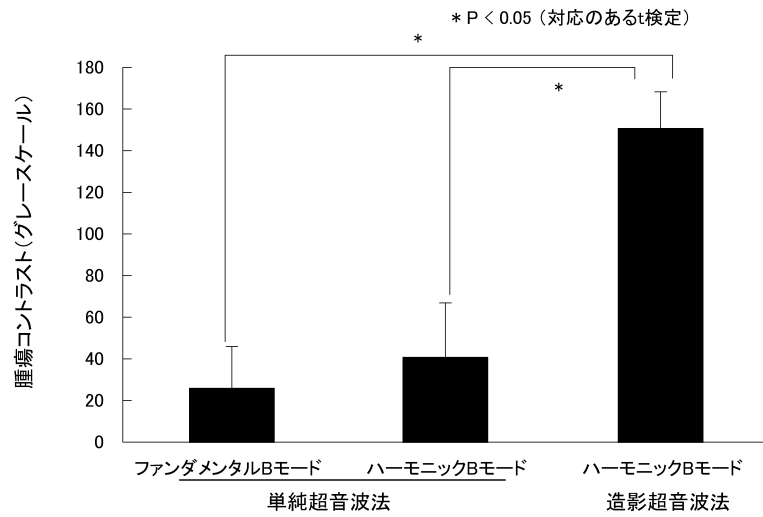


ウサギ VX-2 腫瘍肝移植モデルにおける腫瘍部位と正常肝組織の造影効果

本剤投与量は 0.08~0.1 μ LMB/kg、画像輝度は 256 階調グレースケールで表し、平均値 \pm 標準偏差を表示した（ファンダメンタル B モード、n=6 又はハーモニック B モード、n=7）。

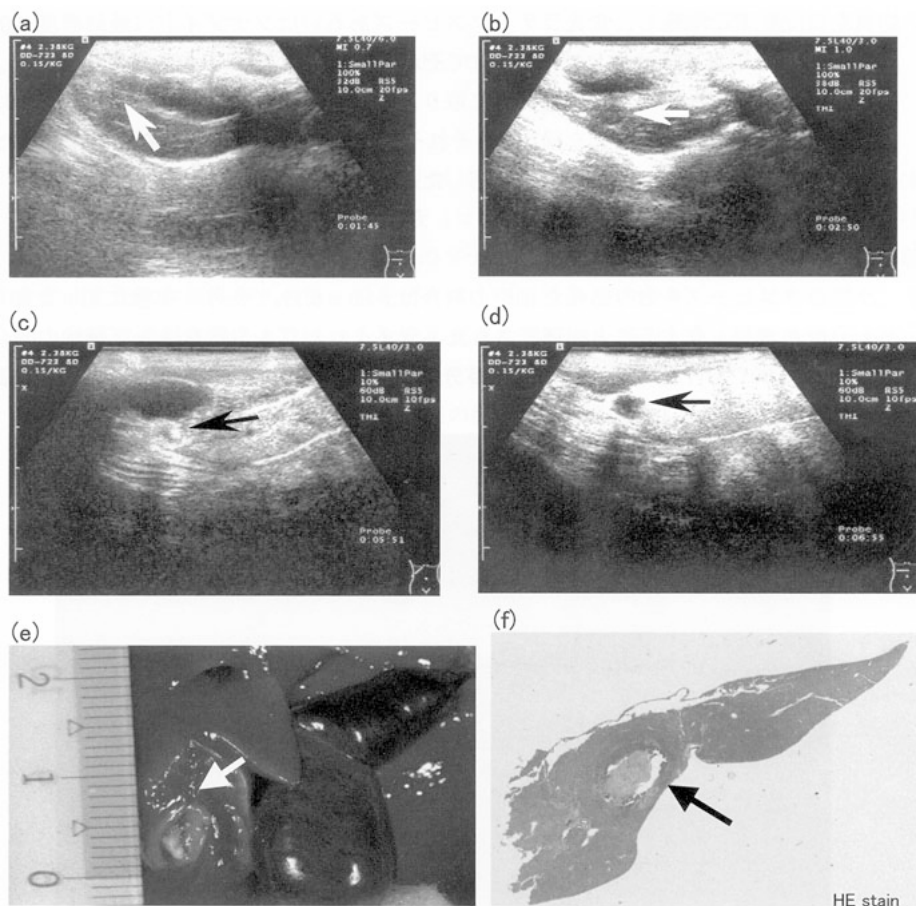
② ウサギ肝移植腫瘍モデルにおける造影効果及び病理組織像との対比⁴⁾

ハーモニック B モードの一手法である phase inversion 法を用い、ウサギ扁平上皮癌 VX-2 肝移植モデルにおける本剤の肝臓造影効果（造影超音波法）を、造影剤を投与しない超音波診断法（単純超音波法）と比較検討するため、VX-2 腫瘍を肝移植後 7~11 日目のウサギを全身麻酔し、経腹壁アプローチにて単純超音波法（ファンダメンタル B モード及びハーモニック B モード）及び本剤（0.12 μ LMB/kg）を耳介静脈よりボラス投与した造影超音波法（ハーモニック B モード）で撮像し、それぞれの画像を比較した。また、血管イメージング及びクッパーイメージングで造影される領域と病理組織像との対比を行った。その結果、単純超音波法の 2 診断法間の腫瘍コントラストに、有意な差は認められなかったのに対し、造影超音波法の腫瘍コントラストは単純超音波の 2 診断法と比べて有意に高かった。血管イメージングで造影された部分は腫瘍と正常組織の境界（腫瘍発育先進部）、viable な腫瘍組織及び正常組織であり、病理組織検索にて血管の分布が確認された。また、クッパーイメージングで造影された部分は正常肝組織及び腫瘍発育先進部であり、病理組織検索にてクッパー細胞が認められた。さらに、クッパーイメージングで造影されなかった（陰性造影）部分は、クッパー細胞が認められない壊死巣を含む腫瘍部であることが確認された。これらより、造影超音波法は単純超音波法に比べて腫瘍描出能が高く、血管イメージングにより腫瘍の血流情報、クッパーイメージングにより腫瘍の存在情報が得られることが示された。



ウサギ VX-2 腫瘍肝移植モデルにおける単純超音波法 (ファンダメンタル B モード、ハーモニック B モード) 及び本剤投与 10 分後の造影超音波法 (ハーモニック B モード) の腫瘍コントラストの比較

本剤投与量は 0.12 μ LMB/kg、腫瘍コントラストは、256 階調グレースケールで求めた正常肝実質と腫瘍部の輝度差の絶対値として表示した。値は平均値 \pm 標準偏差 (n=6)



ウサギ VX-2 腫瘍肝移植モデルにおける肝臓の超音波画像、肉眼像及び病理組織像

(a)造影剤投与前の単純超音波ファンダメンタル B モード画像 (b)単純超音波ハーモニック B モード画像
 (c)本剤 (0.12 μ LMB/kg) 投与直後の造影超音波ハーモニック B モード画像 (d)投与 10 分後の造影超音波
 ハーモニック B モード画像 (e)同一例の肉眼像 (f)病理組織像 (HE stain : ヘマトキシリン・エオジン染色)
 矢印は腫瘍を示す

③ ウサギ乳腺内移植腫瘍モデルにおける造影効果

ウサギ扁平上皮癌 VX-2 乳腺内移植モデルにおける本剤の腫瘍描出能（主要評価項目）及び造影効果（副次的評価項目）を、ブラインドリーダーによる視覚的判定により評価した。投与前にファンダメンタル B モード、Tissue Harmonic Imaging-mode、カラー Doppler モード及びパワード Doppler モードにて、単純超音波画像を撮像し、続いて、Contrast Harmonic Imaging-mode に切り替え、本剤を 0.024、0.12 あるいは 0.60 μ LMB/kg の用量で静脈内投与し、各用量の造影超音波画像を撮像した。

腫瘍描出能スコアは、単純超音波画像と比べて、造影超音波画像の全ての投与量群で統計学的に有意に改善した（Wilcoxon 符号付き順位和検定、 $P=0.0078$ ）。また、腫瘍描出能スコアの評価結果は、3 人のブラインドリーダー間で高い一致性が示された（ $\kappa=0.747$ ）。造影効果グレード^{注)}の有効率（3 段階評価のうちグレード A の割合）については、全てのブラインドリーダーで 0.12 μ LMB/kg 投与群が最も高かった（75.0%・87.5%）。結論として、腫瘍描出能スコアは 0.024 から 0.60 μ LMB/kg の用量で本剤投与により改善され、造影効果グレードは中用量である 0.12 μ LMB/kg で最も高かった。

（社内資料）

注) 造影効果グレードについては、造影超音波画像を以下の基準に則って判定した。

グレード A 腫瘍血管あるいは灌流が造影され、正常組織と区別できる十分なコントラストが得られた。

グレード B 腫瘍血管あるいは灌流、及び正常組織とも造影効果が強すぎて、両者を容易に区別できるコントラストが得られなかった。

グレード C 腫瘍血管あるいは灌流の造影が不十分で、正常組織と容易に区別できるコントラストが得られなかった。

腫瘍描出能スコア改善度（頻度表）

投与量群 (μ LMB/kg)	腫瘍描出能スコアの改善度 ^{a)} (%)			合計
	0	1	2	
0.024	0 (0.0%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	8
0.12	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)	8
0.60	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)	8

a) 3 人のブラインドリーダーにおける単純超音波と造影超音波の腫瘍描出能スコアの差の中央値表中の数値は動物数を表す。

腫瘍描出能スコアについては、単純超音波及び造影超音波画像を以下の基準に則って判定した。

スコア 2 腫瘍の存在が確認でき、かつ腫瘍全体が明瞭に描出された。

スコア 1 腫瘍の存在は認識できるが、腫瘍の境界は不明瞭であった。

スコア 0 腫瘍の存在が認識できなかった。

3) 分離クッパー細胞によるマイクロバブル取り込み

ラット肝よりコラゲナーゼ灌流法にて初代培養クッパー細胞を得た。細胞質を蛍光色素で染色し、蛍光ラテックスビーズあるいは本剤（最終濃度 0.08 μ LMB/mL）を培養液に添加し、37℃にて 3 時間あるいは 30 分間培養した。細胞質内に取り込まれたラテックス由来の蛍光あるいはマイクロバブル由来の反射光を共焦点レーザー顕微鏡にて検出した。その結果、ラテックスビーズを取り込んだ細胞の割合は 64.0 \pm 6.1% であり、実験に用いた細胞が十分な貪食能を有することが確認された。マイクロバブルを取り込んだ細胞の割合は 48.0 \pm 1.0% であり、マイクロバブルが分離クッパー細胞に取り込まれることを確認した。

（社内資料）

4) 肝臓におけるマイクロバブル取り込み

ラットに蛍光標識したリポソームを静脈内投与し、クッパー細胞を生体染色した。16~24 時間後、生理食塩液（コントロール）、0.12 μ LMB/kg（低用量）、1.2 μ LMB/kg（中用量）あるいは 12 μ LMB/kg（高用

量)の本剤を静脈内注射し、9分後に蛍光デキストランを静脈内投与して血漿を標識した。その1分後にラットを安楽死させ、肝臓を摘出して各個体のクッパー細胞を100個以上観察してマイクロバブル由来の反射光が細胞質内に検出された割合を算出した。本剤投与群のラット肝臓では、蛍光リボソームで特異的に染色されたクッパー細胞の中に、マイクロバブル由来の反射光が観察されたが、生理食塩液投与群(コントロール群)では反射光由来の信号は観察されなかった。マイクロバブルを取り込んだクッパー細胞の割合は投与量の増加に伴い増加し(コントロール群 $0 \pm 0\%$ 、低用量群 $1 \pm 1\%$ 、中用量群 $10 \pm 1\%$ 、高用量群 $47 \pm 3\%$)、中用量群と高用量群はコントロール群に対して有意差を認めた。これらより、本剤は用量依存的に肝クッパー細胞に取り込まれることが確認された。(社内資料)

5) 懸濁後の投与までの時間の造影効果に及ぼす影響

全身麻酔したイヌを用い、経腹壁的にハーモニック B モードの一手法である contrast harmonic imaging にて肝臓を撮像した。懸濁後 0、2 あるいは 9 時間の本剤懸濁液 ($0.12 \mu\text{LMB/kg}$) を橈側皮静脈より投与し、血管イメージング(投与後 30 秒)及びクッパーイメージング(投与後 10 分)の輝度(256 階調グレースケール)を測定し、造影前からの輝度上昇を造影効果の指標として、懸濁後の時間で比較した。懸濁後 0、2 あるいは 9 時間での輝度上昇は血管イメージングでそれぞれ 49.4 ± 12.6 、 45.0 ± 10.4 及び 48.9 ± 16.7 グレースケール、クッパーイメージングで 32.2 ± 8.0 、 40.7 ± 7.9 及び 33.8 ± 4.7 グレースケールとなり同様の造影効果を示した。また、懸濁直後の本剤と 9 時間後の本剤では血管イメージングでそれぞれ 55.0 ± 8.6 及び 56.5 ± 13.7 グレースケール、クッパーイメージングでは 44.5 ± 4.5 及び 45.1 ± 7.8 グレースケールとなり、同様の造影効果を示した。これらの結果から、本剤の懸濁直後に副次的に発生するセカンダリーマイクロバブルは肝臓造影効果に影響せず、また、懸濁後 9 時間まで肝臓造影効果は低下しないことが確認された。(社内資料)

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

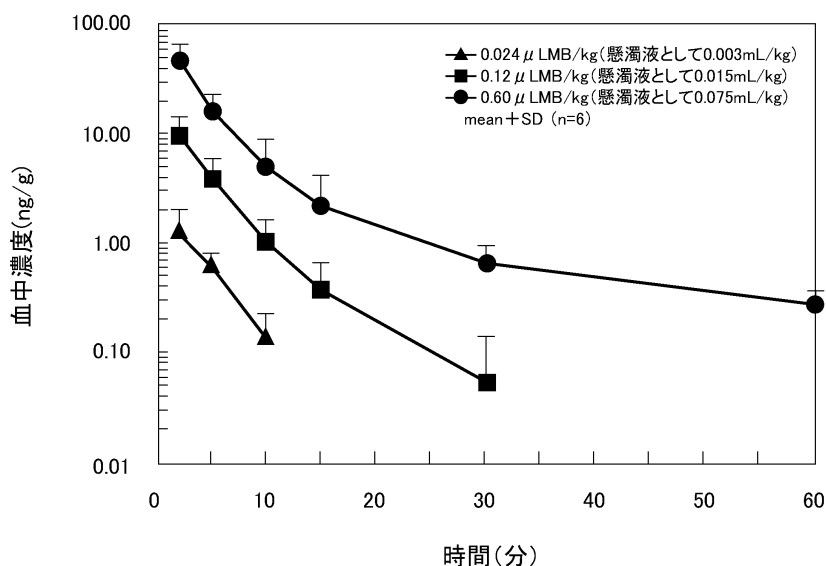
2.00±0.00min (懸濁液として 0.015mL/kg 投与時 : mean±SD, n=6)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

健康成人に本剤 0.024 μ LMB/kg、0.12 μ LMB/kg (臨床用量)、0.60 μ LMB/kg (懸濁液として 0.003mL/kg、0.015mL/kg、0.075mL/kg) を静脈内単回投与したときのペルフルブタン血中濃度は投与後急速に減衰した。臨床用量の 0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg) では 2 相性に減衰し、投与後 2~15 分の半減期は 2.7 分、投与後 15~30 分の半減期は 7.3 分となり、また投与後 60 分で検出限界以下であった。

注) 本剤の承認用法・用量は、「ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L (1 バイアル) を添付の注射用水 2mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015mL/kg を静脈内投与する。」である。



静脈内単回投与時のペルフルブタン血中濃度の推移
(本剤の血中濃度 : 血液重量 1g 当たりの濃度として算出)

静脈内単回投与時におけるペルフルブタンの薬物動態パラメータ

(mean±SD, n=6)

投与量	C_{max} (ng/g) #1	AUC _{0~∞} (ng·min/g) #2	T_{max} (min)	$t_{1/2}$ (min)		Vd (kg/kg) #3	CL _t (g/min/kg) #4
				α (2-15min)	β (15-30min)		
0.024 μ LMB/kg (懸濁液として 0.003mL/kg)	1.41±0.51	9.20±2.83	2.50±1.22	2.52±0.69 ^{a)}	— ^{b)}	0.12±0.09	28±10
0.12 μ LMB/kg (懸濁液として 0.015mL/kg)	9.52±4.38	66.78±32.27	2.00±0.00	2.72±0.47	7.25±0.36	0.07±0.02	20±6
0.60 μ LMB/kg (懸濁液として 0.075mL/kg)	46.38± 19.23	353.00±150.49	2.00±0.00	2.80±0.73	26.22±17.25 ^{c)}	0.19±0.14	19±8

a) 2~10min の $t_{1/2}$ (α 相)

b) 全例検出限界以下のため算出不能

c) 15~60min の $t_{1/2}$ (β 相)

#1 : 血液の比重を 1 とした時、ng/mL に相当 #2 : 血液の比重を 1 とした時、ng·min/mL に相当

#3 : 血液の比重を 1 とした時、L/kg に相当 #4 : 血液の比重を 1 とした時、mL/min/kg に相当

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)バイオアベイラビリティ

該当しない

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

懸濁液として 0.003mL/kg : 28 ± 10 g/min/kg

懸濁液として 0.015mL/kg : 20 ± 6 g/min/kg

懸濁液として 0.075mL/kg : 19 ± 8 g/min/kg

(6)分布容積

懸濁液として 0.003mL/kg : 0.12 ± 0.09 kg/kg

懸濁液として 0.015mL/kg : 0.07 ± 0.02 kg/kg

懸濁液として 0.075mL/kg : 0.19 ± 0.14 kg/kg

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当しない

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに本剤 0.8 μ LMB/kg を静脈内単回投与した場合、5 分後の脳内濃度は血液中濃度の約 1/4～1/5 程度認められたが、10 分以降では検出限界以下であった⁶⁾。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

ラットに本剤を静脈内単回投与したときの組織中のペルフルブタン濃度は、大部分の組織で投与後 5～10 分に C_{max} を示した。各組織中のペルフルブタン濃度は、脾臓、肝臓、肺で高く、脂肪、心臓、筋肉、脳では低かった⁶⁾。

さらに本剤をラットに静脈内投与後、摘出した肝臓を電子顕微鏡で観察した結果、投与された本剤のマイクロバブルはクッパー細胞に局在していることが確認された⁷⁾。

ラットに本剤を 0.8 μ LMB/kg の用量で静脈内単回投与したときの組織中のペルフルブタン濃度

組織		組織中ペルフルブタン濃度 (ng/g)						
		5 分	10 分	20 分	40 分	1 時間	8 時間	24 時間
血液	雄	3.4 \pm 1.6	0.8 \pm 0.4	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
	雌	2.4 \pm 2.0	0.4 \pm 0.4	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
肝臓	雄	101.0 \pm 26.3	123.7 \pm 16.4	54.0 \pm 14.6	58.3 \pm 7.7	41.8 \pm 0.8	13.9 \pm 3.6	0.2 \pm 0.4
	雌	81.9 \pm 26.6	128.7 \pm 34.3	68.5 \pm 30.9	52.0 \pm 2.2	35.2 \pm 10.7	7.8 \pm 2.0	1.8 \pm 0.6
肺	雄	90.9 \pm 25.8	45.3 \pm 12.7	18.1 \pm 8.4	37.7 \pm 21.5	15.4 \pm 9.0	2.9 \pm 1.1	0.2 \pm 0.3
	雌	36.1 \pm 12.1	37.8 \pm 12.0	26.6 \pm 6.7	15.5 \pm 6.2	14.4 \pm 10.9	1.3 \pm 0.1	1.4 \pm 0.6
脾臓	雄	78.6 \pm 17.4	122.6 \pm 34.6	49.9 \pm 12.3	76.9 \pm 19.3	54.2 \pm 21.1	25.9 \pm 4.2	1.6 \pm 0.3
	雌	25.8 \pm 11.4	134.3 \pm 17.4	80.4 \pm 42.7	60.7 \pm 4.4	37.6 \pm 18.6	12.8 \pm 1.4	5.6 \pm 0.9
腎臓	雄	27.0 \pm 3.1	11.0 \pm 2.7	5.4 \pm 0.8	3.0 \pm 0.8	1.7 \pm 0.1	0.6 \pm 0.5	n.d. ^{a)}
	雌	8.3 \pm 2.2	4.1 \pm 1.2	2.1 \pm 0.9	2.3 \pm 0.8	1.2 \pm 0.5	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
心臓	雄	4.3 \pm 1.1	1.5 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.3	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
	雌	2.2 \pm 1.3	0.9 \pm 0.1	1.1 \pm 0.4	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
筋肉	雄	1.5 \pm 0.3	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
	雌	1.2 \pm 0.2	n.d. ^{a)}	0.2 \pm 0.4	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
脂肪	雄	2.6 \pm 0.6	1.3 \pm 0.3	1.1 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	1.4 \pm 0.5	1.5 \pm 0.4	0.7 \pm 0.2
	雌	0.7 \pm 0.6	1.1 \pm 0.2	2.0 \pm 1.0	1.5 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	0.7 \pm 0.6
脳	雄	0.8 \pm 0.3	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}
	雌	0.5 \pm 0.9	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}	n.d. ^{a)}

数値は 3 匹の平均値 \pm 標準偏差

a) 3 例とも検出限界以下

(社内資料)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

ラットの呼気排泄試験で、投与されたペルフルブタンが未変化体のまま呼気中にはほぼ全量 (96.4%) 回収されたことから、ペルフルブタンは生体内で代謝を受け難いことが確認された⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当しない

(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比率

該当しない

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

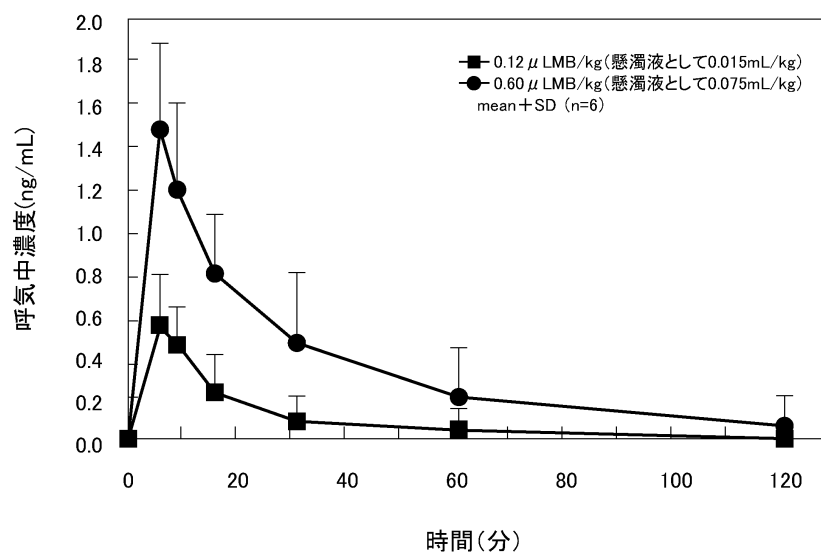
(1)排泄部位及び経路

肺（呼気排泄）

(2)排泄率

健康成人に本剤 0.024 μ LMB/kg、0.12 μ LMB/kg（臨床用量）、0.60 μ LMB/kg（懸濁液として 0.003mL/kg、0.015mL/kg、0.075mL/kg）を静脈内単回投与したときのペルフルブタン呼気中濃度は各測定時点で用量依存的であった。臨床用量の 0.12 μ LMB/kg（懸濁液として 0.015mL/kg）では、投与後 6 分で C_{max} に達し、投与後 2 時間には検出限界以下となった。なお、0.024 μ LMB/kg（懸濁液として 0.003mL/kg）における呼気中濃度は全被験者で検出限界以下であった。

注）本剤の承認用法・用量は、「ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L（1 バイアル）を添付の注射用水 2mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015mL/kg を静脈内投与する。」である。



静脈内単回投与時のペルフルブタン呼気中濃度の推移

<参考：動物データ>

ラットに本剤を静脈内単回投与し、経時的に呼気中のペルフルブタンの排泄を検討した。投与後 1 時間までに投与量の 62.9%が排泄され、投与 24 時間までに投与量の 96.4%が排泄された⁸⁾。

(3)排泄速度

「VII.6.(2)排泄率」参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：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ので、投与しないこと。

【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）

卵又は卵製品にアレルギーのある患者〔本剤は鶏卵由来の安定剤（水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウム）を用いているため、アレルギー症状を発現するおそれがある。〕

解説：本剤の臨床試験において、卵又は卵製品にアレルギーを有する患者への使用経験はなく安全性は確立していない。

本剤は、シェル成分として卵由来の水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウム（安定剤）を含有するため、卵又は卵製品にアレルギーを有する患者へ投与した場合、アレルギー症状を発現するおそれがある。そのため、原則として卵又は卵製品にアレルギーを有する患者への投与を禁忌とした。本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察するよう注意すること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 心臓や肺に動静脈（右左）シャントのある患者〔本剤が肺を経由せず、直接体循環に入るため。〕

(2) 重篤な心疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕

(3) 重篤な肺疾患のある患者〔本剤の主たる排泄経路は肺であり、呼吸機能低下患者では症状が悪化するおそれがある（「その他の注意」の項参照）。〕

解説：有効成分であるペルフルブタンマイクロバブルは平均粒子径が 2～3 μm と微小であり毛細血管（内径約 7 μm ）を容易に通過する大きさであるが、粒子径が 10 μm を超えるマイクロバブルが 0.00～0.02%と微量ながら存在する。

「心臓や肺に動静脈（右左）シャントのある患者」、「重篤な心疾患のある患者」及び「重篤な肺疾患のある患者」では、病態が悪化するおそれがあることから、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

なお、本剤の臨床試験において、塞栓症の副作用は報告されていない。

(1) 上記の理由より、設定した。

なお、ラットの左心室あるいは動脈内に直接本剤を投与した結果、臨床用量の 34 倍相当の本剤を投与しても、組織病理学的変化あるいは微小循環動態の障害は認められなかった。

- (2) 海外では超音波診断用造影剤として SonoVue（一般名：Sulphur hexafluoride microbubbles）、OPTISON（一般名：Perflutren protein-type A microspheres injectable suspension）、DEFINITY（一般名：Perflutren lipid microsphere）の 3 剤が市販されている。海外における類薬の有害事象として、冠動脈疾患を有し、過敏症を示唆する有害事象が発現した患者において、心筋虚血あるいは心筋梗塞を伴う徐脈、低血圧が認められたとの報告がある。SonoVue の製品概要には、上記の循環器に関する有害事象が記載されており、OPTISON、DEFINITY の枠組み警告には、いずれも重篤な心肺有害反応に関するリスクが記載されている。

本剤を投与する場合でも、重篤な心疾患のある患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

- (3) ラット静脈内 14 日間反復投与毒性試験、28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験において、軽度の炎症性病変（肺血管周囲への好中球浸潤等）が認められている。また、本剤の主たる排泄経路は肺であり、重篤な肺疾患のある患者では、本剤投与により病態が悪化するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1)副作用の概要

<p>2. 副作用</p> <p><肝腫瘍性病変></p> <p>承認前の臨床試験 397 例中報告された副作用は 6.3%（25 例）で、主な副作用は、下痢 1.0%（4 件）、頭痛 1.0%（4 件）、蛋白尿 0.8%（3 件）、好中球減少 0.5%（2 件）、発疹 0.5%（2 件）、口渇 0.5%（2 件）、注射部疼痛 0.5%（2 件）であった。 [承認時]</p> <p>使用成績調査 3,422 例中、報告された副作用は 0.5%（17 例）であった。 [再審査終了時]</p> <p><乳房腫瘍性病変></p> <p>承認前の臨床試験 206 例中報告された副作用は 3.9%（8 例）で、主な副作用は、下痢 1.5%（3 件）、注射部疼痛 1.0%（2 件）であった。 [承認時]</p>

(2)重大な副作用と初期症状

<p>2. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明^注）</p> <p>ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>海外における類薬の有害事象として、冠動脈疾患を有し、過敏症を示唆する有害事象が発現した患者において、心筋虚血あるいは心筋梗塞を伴う徐脈、低血圧が認められたとの報告がある。</p> <p>注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。</p>

解説：(1) 本剤との因果関係が否定できない重篤な「ショック、アナフィラキシー」の症例が報告されている。本剤投与後、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

(2) 「Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由(2)」参照

(3)その他の副作用

<p>2. 副作用</p> <p>(3) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、発赤</td> <td>そう痒</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>口渇、嘔吐、腹痛</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>蛋白尿、好中球減少、LDH 上昇、尿糖陽性、血圧上昇、リンパ球減少、血小板数減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>注射部疼痛</td> <td>熱感、下肢冷感</td> </tr> </tbody> </table>		0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症	発疹、発赤	そう痒	精神神経系	頭痛		消化器	下痢	口渇、嘔吐、腹痛	臨床検査		蛋白尿、好中球減少、LDH 上昇、尿糖陽性、血圧上昇、リンパ球減少、血小板数減少	その他	注射部疼痛	熱感、下肢冷感
	0.1～5%未満	0.1%未満																
過敏症	発疹、発赤	そう痒																
精神神経系	頭痛																	
消化器	下痢	口渇、嘔吐、腹痛																
臨床検査		蛋白尿、好中球減少、LDH 上昇、尿糖陽性、血圧上昇、リンパ球減少、血小板数減少																
その他	注射部疼痛	熱感、下肢冷感																

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜肝腫瘍性病変＞

	承認時迄 の状況	使用成績調査	合 計
調査症例数（症例）	397	3,422	3,819
副作用等の発現症例数（症例）	25	17	42
副作用等の発現件数（件）	29	22	51
副作用等の発現症例率（%）	6.30	0.50	1.10
副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
神経系障害	4 (1.01)	2 (0.06)	6 (0.16)
頭痛	4 (1.01)	2 (0.06)	6 (0.16)
眼障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
眼の異常感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血管障害	1 (0.25)	1 (0.03)	2 (0.05)
末梢冷感	1 (0.25)	—	1 (0.03)
血管痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害	4 (1.01)	5 (0.15)	9 (0.24)
腹痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
下痢	4 (1.01)	2 (0.06)	6 (0.16)
悪心	—	1 (0.03)	1 (0.03)
嘔吐	1 (0.25)	2 (0.06)	3 (0.08)
皮膚及び皮下組織障害	4 (1.01)	5 (0.15)	9 (0.24)
湿疹	—	2 (0.06)	2 (0.05)
紅斑	1 (0.25)	—	1 (0.03)
そう痒症	1 (0.25)	2 (0.06)	3 (0.08)
発疹	2 (0.50)	—	2 (0.05)
蕁麻疹	—	2 (0.06)	2 (0.05)
腎及び尿路障害	1 (0.25)	—	1 (0.03)
蛋白尿	1 (0.25)	—	1 (0.03)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (1.26)	6 (0.18)	11 (0.29)
熱感	1 (0.25)	—	1 (0.03)
注射部位紅斑	—	1 (0.03)	1 (0.03)
注射部位疼痛	2 (0.50)	1 (0.03)	3 (0.08)
倦怠感	—	2 (0.06)	2 (0.05)
発熱	—	1 (0.03)	1 (0.03)
口渇	2 (0.50)	—	2 (0.05)
注射部位腫脹	—	1 (0.03)	1 (0.03)
臨床検査	8 (2.02)	—	8 (0.21)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.25)	—	1 (0.03)
血圧上昇	1 (0.25)	—	1 (0.03)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.25)	—	1 (0.03)
リンパ球数減少	1 (0.25)	—	1 (0.03)
好中球数減少	2 (0.50)	—	2 (0.05)
血小板数減少	1 (0.25)	—	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	2 (0.50)	—	2 (0.05)

※ 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Version17.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

＜乳房腫瘍性病変＞

	承認時迄 の状況	使用成績調査	合 計
調査症例数（症例）	206	3,414	3,620
副作用等の発現症例数（症例）	8	10	18
副作用等の発現件数（件）	9	15	24
副作用等の発現症例率（%）	3.88	0.29	0.50
副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
神経系障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血管障害	—	3 (0.09)	3 (0.08)
高血圧	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血管痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
ほてり	—	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	2 (0.06)	2 (0.06)
咳嗽	—	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸困難	—	1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害	4 (1.94)	3 (0.09)	7 (0.19)
腹痛	1 (0.49)	1 (0.03)	2 (0.06)
下痢	3 (1.46)	—	3 (0.08)
放屁	—	1 (0.03)	1 (0.03)
悪心	—	1 (0.03)	1 (0.03)
嘔吐	1 (0.49)	1 (0.03)	2 (0.06)
消化管運動過剰	—	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.49)	3 (0.09)	4 (0.11)
紅斑	—	1 (0.03)	1 (0.03)
そう痒症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
発疹	1 (0.49)	—	1 (0.03)
蕁麻疹	—	1 (0.03)	1 (0.03)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.49)	—	1 (0.03)
関節痛	1 (0.49)	—	1 (0.03)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (0.97)	1 (0.03)	3 (0.08)
異常感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
注射部位疼痛	2 (0.97)	—	2 (0.06)

※ 「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Version18.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

<肝腫瘍性病変>要因別副作用発現状況 承認時迄

項 目		評価例数	発現例数 (%)	発現件数
性別	男	269	19 (7.1)	21
	女	128	6 (4.7)	8
年齢	65歳未満	173	10 (5.8)	13
	65歳以上	224	15 (6.7)	16
区分	入院	342	17 (5.0)	19
	外来	55	8 (14.5)	10
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	33	2 (6.1)	2
	18.5 以上 25 未満	270	18 (6.7)	21
	25 以上	94	5 (5.3)	6
既往歴の有無	あり	311	19 (6.1)	20
	なし	86	6 (7.0)	9
合併症の有無	あり	386	25 (6.5)	29
	なし	11	0 (0.0)	0
その他のアレルギー歴	あり	82	6 (7.3)	8
	なし	315	19 (6.0)	21
併用薬の有無	あり	361	22 (6.1)	25
	なし	36	3 (8.3)	4
併用療法の有無	あり	197	14 (7.1)	15
	なし	200	11 (5.5)	14
関心病変診断名	肝細胞癌	289	16 (5.5)	18
	転移性肝癌	51	3 (5.9)	3
	海綿状血管腫	32	3 (9.4)	5
	その他の良性腫瘍	15	1 (6.7)	1
	その他の悪性腫瘍	9	2 (22.2)	2

副作用：「因果関係あり」、「因果関係が否定できない」

<乳房腫瘍性病変>要因別副作用発現状況 承認時迄

項 目		評価例数	発現例数 (%)	発現件数
性別	男	—	—	—
	女	206	8 (3.9)	9
年齢	65歳未満	178	8 (4.5)	9
	65歳以上	28	0 (0.0)	0
体重	60kg 未満	155	4 (2.6)	5
	60kg 以上	51	4 (7.8)	4
区分	入院	0	—	—
	外来	206	8 (3.9)	9
合併症の有無	あり	110	2 (1.8)	2
	なし	96	6 (6.3)	7
併用薬の有無	あり	87	2 (2.3)	2
	なし	119	6 (5.0)	7
併用療法の有無	あり	0	—	—
	なし	206	8 (3.9)	9

副作用：「因果関係あり」

＜肝腫瘍性病変＞要因別副作用発現状況 使用成績調査

項 目		症例数	副作用発現例数(%)
全体		3,422	17 (0.5)
性別	男	2,180	8 (0.4)
	女	1,242	9 (0.7)
年齢	65歳未満	1,172	10 (0.9)
	65歳以上	2,250	7 (0.3)
体重 (kg)	40 kg 未満	67	0 (0.0)
	40 kg 以上 50 kg 未満	602	3 (0.5)
	50 kg 以上 60 kg 未満	1,234	6 (0.5)
	60 kg 以上 70 kg 未満	996	5 (0.5)
	70 kg 以上	507	3 (0.6)
	不明	16	0 (0.0)
アレルギー歴	なし	3,145	11 (0.3)
	あり	254	6 (2.4)
	不明	23	0 (0.0)
血管障害の既往	なし	3,176	16 (0.5)
	あり	225	1 (0.4)
	不明	21	0 (0.0)
合併症	なし	584	2 (0.3)
	あり	2,826	15 (0.5)
	不明	12	0 (0.0)
併用薬剤	なし	1,032	4 (0.4)
	あり	2,380	13 (0.5)
	不明	10	0 (0.0)
侵襲を伴う検査・処置等	未実施	2,832	14 (0.5)
	実施	590	3 (0.5)

＜乳房腫瘍性病変＞要因別副作用発現状況 使用成績調査

項 目		症例数	副作用発現例数(%)
全体		3,414	10 (0.29)
性別	男	20	0 (0.00)
	女	3,394	10 (0.29)
年齢	65歳未満	2,349	7 (0.30)
	65歳以上	1,065	3 (0.28)
体重 (kg)	40 kg 未満	65	0 (0.00)
	40 kg 以上 50 kg 未満	874	4 (0.46)
	50 kg 以上 60 kg 未満	1,412	4 (0.28)
	60 kg 以上 70 kg 未満	639	1 (0.16)
	70 kg 以上	265	0 (0.00)
	不明	159	1 (0.63)
アレルギー歴	なし	2,807	7 (0.25)
	あり	572	3 (0.52)
	不明	35	0 (0.00)
血管障害の既往	なし	3,307	10 (0.30)
	あり	90	0 (0.00)
	不明	17	0 (0.00)
合併症	なし	2,236	7 (0.31)
	あり	1,140	3 (0.26)
	不明	38	0 (0.00)
併用薬剤	なし	1,508	5 (0.33)
	あり	1,901	5 (0.26)
	不明	5	0 (0.00)
侵襲を伴う検査・施術等	投与当日になし	2,100	7 (0.33)
	投与当日にあり	1,314	3 (0.23)

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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）

卵又は卵製品にアレルギーのある患者〔本剤は鶏卵由来の安定剤（水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウム）を用いているため、アレルギー症状を発現するおそれがある。〕

2. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明^注）

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

2. 副作用

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹、発赤	そう痒

9. 高齢者への投与

3. 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

解説：肝腫瘍性病変を対象とした臨床試験・使用成績調査及び乳房腫瘍性病変を対象とした臨床試験において、高齢者で副作用発現率の上昇は認められていないが、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。

年齢層別副作用発現率

	肝腫瘍性病変		乳房腫瘍性病変
	承認時迄の状況	使用成績調査	承認時迄の状況
65歳未満	5.8% (173例中10例)	0.9% (1,172例中10例)	4.5% (178例中8例)
65歳以上	6.7% (224例中15例)	0.3% (2,251例中7例)	0.0% (28例中0例)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人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避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

解説：(1) 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婦人への投与は、診断上の有益性が危険性を上回る

と判断される場合のみに限定すること。

なお、動物実験で催奇形性、及びその他の胚・胎児毒性は認められていない。

- (2) 本剤の臨床試験において、授乳婦への使用経験はなく安全性は確立していない。授乳中の婦人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避ける必要がある。

なお、非臨床試験での胎盤通過性あるいは乳汁中移行は検討していない。

11. 小児等への投与

5. 小児等への投与

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）。

解説：本剤の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく安全性が確立されていないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

6. 適用上の注意

- (1) 検査前：本剤による超音波検査と同日の腹腔鏡検査や発泡剤を使用したバリウム検査などの消化管検査は避けること（「その他の注意」の項参照）。
- (2) 投与経路：本剤は静脈内投与にのみ使用し、動脈内投与は行わないこと。
- (3) 調製時：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シリンジへの吸引には、必ず添付のケモプロテクトスパイク（懸濁液調製器具）を使用すること。また、本剤のシリンジへの吸引及び本剤をバイアルへ戻す際には過度の減圧／加圧を避けるようゆっくりと行うこと。なお、添付の注射用水以外の溶解液を使用した場合、凝集体を形成することもある。詳細に関しては、「ソナゾイド®注射用 16 μ Lの調製方法および取扱い方法」を参照すること。
- (4) 開封時（添付溶解液）：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。
- (5) 投与時：
 - 1) 懸濁液調製後の本剤は室温で2時間以内に使用すること。
 - 2) 22Gより太い注射針（22Gを含む）を用いること。
 - 3) 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、投与直前に再度振とうし、均質な懸濁液とすること。
 - 4) 通常、生理食塩液で満たした投与ルートを確認し、本剤投与後直ちに、少量の生理食塩液でフラッシュする。
- (6) 開封後：1回の検査にのみ使用し、使用後の残液、ケモプロテクトスパイクは廃棄すること。
- (7) 超音波撮影時：
 - 1) 肝腫瘤性病変
本剤の造影効果は、投与直後から得られる血管イメージングと投与後約10分から得られるクーパーイメージング（肝実質の造影）である。十分なクーパーイメージングを得るためには、血管イメージング

を終えた後、撮影を中断しバブルの崩壊を防ぐ必要がある。肝腫瘍性病変の中にはクッパー細胞を有することにより、本剤投与後のクッパーイメージングにおいて病巣が不明瞭になる場合があるので、造影前超音波画像を参考に診断すること。

2) 乳房腫瘍性病変

本剤の造影効果は、投与直後から得られる血管イメージングである。血管イメージングは関心病変を描出した状態でプローブを固定し撮影すること。

解説：(1) 「VIII.15.その他の注意(2)」参照

- (2) 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されていないことから設定した。
- (3) ・ 本剤を懸濁するとき、過剰の多価陽イオンが存在すると凝集体を形成する可能性がある。そのため、添付の注射用水は多価陽イオン量が少ないことを確認しているため、添付の注射用水を使用すること。
- ・ 本剤のシリンジへの吸引は、過度の減圧/加圧を避けるようゆっくりと行うこと。
- ・ 詳細に関しては、「XIII.ソナゾイド®注射用 16μL の調製方法および取扱い方法」参照。
- (5) ・ 本剤のマイクロバブルに含有するペルフルブタンは、懸濁液の調製後、徐々に空気と置換されていくことが確認されている。本剤の懸濁液の安定性試験において、懸濁後 2 時間まで体積濃度（含量）に変化が認められなかったことから、設定した。
- ・ 注射時に過度の加圧を避けるため、22 ゲージ又はそれより太い注射針を用いること。
- ・ 本剤の全量を血管内に注入するため、生理食塩液でフラッシュすること。
- (6) 使用後の残液は廃棄すること。
- (7) 1) ・ 肝腫瘍性病変における本剤の造影効果は、超音波が本剤（マイクロバブル）により反射され、その信号を受信することにより得られるが、超音波を長くあるいは強いパワーで送信しつづけるとマイクロバブルの崩壊を招き、血管イメージング及び続いて得られるクッパーイメージングを十分得ることができなくなる。そのため、適度なパワーで血管イメージングを終えた後、撮影を中断すること。
- ・ 肝腫瘍性病変の中にはクッパー細胞を有することにより、本剤投与後のクッパーイメージングにおいて病巣が不明瞭になる場合があるので、クッパーイメージングによる存在診断に当たっては、造影前超音波検査の画像と併せて評価すること。
- 本剤は、肝細胞の細網内系に存在するクッパー細胞（貪食細胞）に取り込まれるという特長を有し、癌組織にクッパー細胞が少ないことを利用することにより、正常組織と区別する。しかしながら、良性腫瘍及び早期の肝癌である高分化型肝癌は、正常な肝細胞に近いクッパー細胞数を保持していることが報告されており⁹⁾、本剤の取り込みについても正常な肝細胞と差がなく、病変と周囲の正常組織の染影は同程度となり、病変の判別ができなくなる可能性がある。
- 2) 乳房腫瘍性病変における本剤の造影効果は、投与直後から得られる血管イメージングになる。造影前超音波検査にて検出した腫瘍像 1 つを関心病変として選定し、関心病変を描出した状態でプローブを固定したまま、本剤を投与して撮影すること。

15. その他の注意

8. その他の注意

- (1) ラットにおいて、肺に軽度の炎症性病変が認められている。
- (2) 動物実験において、消化管の血管内で発生した気泡による塞栓が原因と考えられる消化管粘膜の病変が認められた。このような動物では消化管内の CO₂ 濃度が高かった。

解説：(1) 「Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由(3)」参照

- (2) 動物実験において、消化管病変が認められ、このような動物では、消化管内の CO₂ 濃度が高かったことが確認されている。人においても、本剤による超音波検査と同日に CO₂ を用いる検査（腹腔鏡検査や発泡剤を使用したバリウム検査など）を行った場合、消化管粘膜障害を起こすおそれがあるため、本項を設定した。

なお、消化管病変はヒトの臨床投与量では起こらないことが確認されている。

〔消化管病変の発現状況、種差及び系統差〕

本剤を投与した動物において、盲腸及び結腸に出血、炎症及び潰瘍を特徴とする病変が認められた¹⁰⁾。この病変は、ラットでは単回投与でみられ、イヌでは単回あるいは 14 日間投与ではみられなかったが、28 日間投与で認められた。一方、サルでは、単回投与後、盲腸及び結腸ではなく、胃に病変が観察された。なお、モルモット及びウサギでは病変は認められなかった。このように、消化管病変の発現には種差があり、さらに、マウス及びラットでは系統差も存在する。

〔発現機序〕

盲腸病変の発現機序を高感受性のマウスで検討した結果、腸内細菌叢によって産生された盲腸腔内 CO₂ ガスが粘膜に浸透し、CO₂ 分圧が高くなった血管内を本剤のマイクロバブルが通るときに、機序は不明であるが発生した気泡が塞栓を形成し、虚血性病変を惹起すると考えられる¹¹⁾。

なお、サルは嘔気（げっぷ）ができないために胃にガスが溜まりやすく、胃破裂を起こすこともあり、この胃内の高濃度ガスが、病変発現に関与すると考えられる。

〔種差の原因〕

消化管病変発現の種差の原因として、① 小動物では腸粘膜バリアーが弱く CO₂ ガスが管腔内から粘膜に入りやすいこと、② 大動物では腸粘膜のバリアーが強く CO₂ ガスが粘膜に入りにくいこと、③ マウス及びラットでは腸管壁が薄く、気泡塞栓が形成されやすいことが考えられる。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

各種動物を用い一般薬理試験を実施し、下表に示す成績を得た。これらの結果より、臨床的に問題となる副作用を示す可能性は低いと結論された。

評価対象	動物種	投与方法	投与量 ^{a)} (μ LMB/kg)	特記すべき所見
循環器系	イヌ 雌雄	静脈内	0.08, 0.24 2.4 8	影響なし LVSP 低下 (9%)、 $-dP/dt$ 低下 (15%)、 心拍数上昇 (25%) LVSP 低下 (11%)、 $-dP/dt$ 低下 (21%)、 心拍数上昇 (25%) その他、2.4 及び 8 μ LMB/kg で、軽微な 血圧、肺動脈圧及び大腿動脈血流量の低 下、血漿中ヒスタミン濃度増加 (2.7~3.2 倍) 及び TXB ₂ 濃度及び補体活性化量の 増加傾向、白血球 (各用量で 18% 及び 55.5%) 及び血小板減少 (各用量で 23% 及び 47%) 他の血液学的パラメータ、血液凝固パラ メータには影響なし
循環器系	サル 雌	静脈内	0.8 2.4, 8, 24	影響なし 循環動態、血液学的パラメータ、凝固系 パラメータ、血漿中ヒスタミン及び TXB ₂ 濃度には影響なし 血漿中補体活性化の指標とした C3a-des Arg 量及び SC5b-9 濃度は用量依存的上 昇 (最高用量で、それぞれ約 23 倍、4.4 ~19.6 倍)
循環器系 虚血再灌流心筋梗塞モデル	イヌ 雌雄	静脈内	0.24 冠動脈結紮 後 (25, 30, 35 分) 3 回	不整脈発現回数、循環動態及び梗塞サイ ズに影響なし
循環器系 冠動脈ポリスチレンビーズ - 注入心筋梗塞モデル	イヌ 雌雄	静脈内	0.24, 2.4	影響なし
中枢神経系 ペントバルビタール麻酔時間	ラット 雄	静脈内	2.4, 8, 24	影響なし
中枢神経系 痙攣誘発/抗痙攣	ラット 雄	静脈内	2.4, 8, 24	単独での痙攣誘発作用なし、ペンテトラ ゾール及び電撃刺激誘発痙攣に影響なし
中枢神経系 痛覚	ラット 雄	静脈内	2.4, 8, 24	影響なし
中枢神経系 一般症状及び自発運動量	ラット 雄	静脈内	2.4, 8, 24	影響なし
中枢神経系 体温	ウサギ 雌	静脈内	2.4, 8, 24	影響なし
平滑筋 摘出回腸	モルモット 雄	<i>in vitro</i>	2.4, 8, 24 (μ LMB/60mL)	アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニ ン、バリウム収縮に影響なし 静止時緊張にも影響なし

IX. 非臨床試験に関する項目

消化器系 胃腸管輸送能	ラット 雄	静脈内	2.4, 8, 24	影響なし
泌尿器系 腎機能	ラット 雄	静脈内	2.4, 8, 24	尿量、尿中電解質、総蛋白及びクレアチニン排泄に影響なし
骨格筋系 微小循環	ラット 雄	動脈内	2 (μLMB/ animal)	微小循環動態に影響なし
中枢神経、循環器及び消化器系、微小循環	ラット 雄	左心室内	0.08, 0.8, 4	一般症状、脳、心臓及び腸管の形態に影響なし
泌尿器系	イヌ 雄	静脈内	0.08, 0.4, 2	高出力超音波 (MI : 1.9) 照射下に投与しても、腎臓及び赤血球の形態に影響なし 一般症状及び血液学的/血液生化学検査に異常なし
肝臓	イヌ 雄	静脈内	0.08, 0.4, 2	高出力超音波 (MI : 1.9) 照射下に投与しても、肝臓の形態に影響なし 一般症状及び血液学的/血液生化学検査に異常なし
呼吸器系	イヌ 雄	静脈内	0.24, 2.4	セカンダリーマイクロバブルを含んだ条件で投与しても、影響なし
肺循環	イヌ 雌	静脈内	0.24, 2.4	セカンダリーマイクロバブルを含んだ条件で投与しても、影響なし
血小板凝集	ヒト 男女	<i>in vitro</i>	0.08, 0.8 (μLMB/mL)	血小板凝集に影響なし β-TG、PF4 及び TXB ₂ 遊離活性なし

a)特にことわりがない限り単回投与

LVSP : 左心室収縮期圧 -dP/dt : 左心室内圧最大下降速度 MI : Mechanical index (超音波の出力単位)

β-TG : β-thromboglobulin PF4 : Platelet factor 4 TXB₂ : Thromboxane B₂

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌに本剤を静脈内単回投与したが、薬物投与に起因する死亡はなかった。概略の致死量は以下のとおりであった。

動物種	投与経路	概略の致死量 (μLMB/kg)	
		雄	雌
マウス	静脈内	>120	>120
ラット	静脈内	>60	>60
イヌ	静脈内	—	>80

(2)反復投与毒性試験

1) ラット静脈内 14 日間反復投与毒性試験

雌雄ラットに本剤 4.8、24 及び 60μLMB/kg/日を静脈内 14 日間反復投与したところ、薬物投与に起因する死亡及び毒性症状はみられなかった。しかし、全ての投薬群で盲腸と結腸の炎症及び肺血管周囲の好酸球浸潤の増加が認められた。これらの変化に伴い、24μLMB/kg/日以上で好中球数増加及び 60μLMB/kg/日でリンパ球数増加がみられた。また、24μLMB/kg/日以上で体重増加抑制あるいは抑制傾向、低栄養性変化がみられた。病理組織学的検査では、肝で血管周囲好酸球浸潤が観察された。無毒性量は 4.8μLMB/kg/日未満であった。

2) ラット静脈内 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

雌雄ラットに本剤 0.8、24 及び 70 μ LMB/kg/日を静脈内 28 日間反復投与し、さらに 28 日間の回復性を検討した。その結果、70 μ LMB/kg/日の雄 1 匹が 18 日目に死亡したが、死因は特定できなかった。臓器重量では、24 μ LMB/kg/日で脾重量増加及び副腎重量減少（雌のみ）、70 μ LMB/kg/日で肝（雄のみ）、脾及び肺の重量増加がみられた。28 日間回復群では、軽度の肺重量増加がみられた。剖検では、24 μ LMB/kg/日以上で、盲腸の潰瘍が認められ、病理組織学的には盲腸及び結腸の亜急性炎症や壊死がみられた。これら病変の重症度には用量関係はみられなかったが、発生数は用量増加に伴って増加した。28 日間の休薬により回復傾向がみられた。また、肺に軽度の血管周囲炎が全ての投薬群でみられ、その頻度と重症度は用量の増加に伴って増加した。28 日間の休薬後には、肺の炎症は回復した。無毒性量は 0.8 μ LMB/kg/日未満であった。

3) イヌ静脈内 14 日間反復投与毒性試験

雌雄ビーグル犬に本剤 0.8、2.4 及び 8 μ LMB/kg/日を静脈内 14 日間反復投与したところ、2.4 μ LMB/kg/日以上で眼結膜、口腔粘膜及び耳の発赤、血小板数及び白血球数の一過性の減少がみられた。剖検及び病理組織学的検査では、変化は認められなかった。無毒性量は雌雄ともに 0.8 μ LMB/kg/日であった。

4) イヌ静脈内 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

雌雄ビーグル犬に本剤 0.04、0.12、0.4、0.8、8 及び 24 μ LMB/kg/日を静脈内 28 日間反復投与して反復投与毒性を、さらに、0.8、8 及び 24 μ LMB/kg/日を投与した群では 28 日間の回復性を検討した。0.4 μ LMB/kg/日以上での投与群に病理組織学的検査で盲腸又は結腸粘膜に点状出血を伴う軽微から軽度の顆粒球浸潤が散見された。なお、これらの病変の発生頻度及び重症度において用量関係は明らかでなかった。24 μ LMB/kg/日で肝重量及び脾相対重量の増加あるいは増加傾向がみられ、これはクッパー細胞や細網内皮系細胞の増加及びこれら細胞へのマイクロバブルの取り込みによると考えられた。同群では、心の相対重量の増加傾向もみられた。これら全ての変化は 28 日間の休薬により回復した。無毒性量は 0.12 μ LMB/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット

雌には交配 15 日前より妊娠 7 日まで本剤 2.4、9.6 及び 40 μ LMB/kg/日を、雄には交配 29 日前より交配期間中及び剖検まで、4.2、16.8、70 μ LMB/kg/日を静脈内反復投与した。それぞれ無処置の雄ないし雌と交配させ、雌は妊娠 14 日に、雄は交尾を確認した後に剖検した。その結果、雌雄とも生殖パラメータに影響はみられなかった。しかし、親動物に死亡及び盲腸病変がみられたため、一般毒性学的無毒性量は雌で 2.4 μ LMB/kg/日、雄で 16.8 μ LMB/kg/日であった。生殖に関する無毒性量は雌で 40 μ LMB/kg/日、雄で 70 μ LMB/kg/日であった。胚・胎児に対する無毒性量は雌投与で 40 μ LMB/kg/日、雄投与で 70 μ LMB/kg/日であった。

2) 器官形成期投与試験

① ラット

妊娠ラットに妊娠 6 日から 17 日まで本剤 20、56 及び 160 μ LMB/kg/日を静脈内反復投与し、妊娠 20 日に剖検した。その結果、胎児の数、成長、生存性、肉眼的所見、外表所見及び骨格と内臓所見に投薬の影響はみられなかった。最高用量で母動物の死亡及び摂餌量と体重増加の減少がみられたため、無毒性量は母動物で 56 μ LMB/kg/日、胚・胎児で 160 μ LMB/kg/日であった。

② ウサギ

妊娠ウサギに妊娠 6 日から 19 日まで本剤 4.2、16.8 及び 70 μ LMB/kg/日を静脈内反復投与し、妊娠 29 日に剖検した。その結果、胎児の数、成長、生存性、肉眼的所見、外表所見及び骨格と内臓所見に投薬の影響はみられなかった。無毒性量は母動物、胚・胎児ともに 70 μ LMB/kg/日であった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに妊娠6日から授乳20日まで本剤4.2、16.8及び70 μ LMB/kg/日を静脈内反復投与した。その結果、分娩、F₁出生児の同腹児数、性比、生存性、体重増加、身体発達、聴覚と視覚機能、活動量、学習能及び神経・筋機能に投薬の影響はなかった。また、雌雄F₁出生児の生殖機能においても投薬の影響はみられなかった。母動物の無毒性量は最高投与量で盲腸の病変及び体重増加量の減少がみられたことから、16.8 μ LMB/kg/日、次世代(F₁及びF₂)の発生に対する無毒性量は70 μ LMB/kg/日であった。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性

本剤を皮下又は静脈内反復投与により感作したモルモットに本剤を静脈内投与して全身アナフィラキシーを誘発させる試験及び感作動物から採取した血清の希釈液を未処置動物に皮内投与し、被検物質を静脈内投与して受身皮膚アナフィラキシーを誘発させる試験で検討した結果、本剤に抗原性は認められなかった。

2) 宿主抵抗性

ラットに本剤0.3、3又は10 μ LMB/kgを静脈内単回投与し、1あるいは24時間後に*L.monocytogenes*を感染させ、48時間後に肝及び脾の生菌数を測定し、宿主抵抗性を検討した。その結果、本剤は細菌処理の免疫機能に影響を与えなかった。

3) 遺伝毒性

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験で疑陽性であった。しかし、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ・チミジンキナーゼ試験及びマウス小核試験は陰性であった。

4) 局所刺激性

本剤(12 μ LMB/mL)の静脈刺激性、筋肉刺激性、皮膚一次刺激性、眼結膜刺激性及び静脈周囲組織刺激性をウサギで検討した。その結果、静脈周囲組織刺激性試験で静脈周囲に極めて軽度の炎症性変化が認められたが、他の試験では刺激性はみられなかった。

5) 水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムの毒性試験

ラット及びイヌの静脈内単回及び静脈内28日反復投与により評価した。水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムは水懸濁製剤として投与した。ラット静脈内単回投与毒性試験では1075及び2150 μ g/kgを投与しても、死亡及び毒性は認められなかった。イヌ静脈内単回投与毒性試験では430及び2150 μ g/kgで投与直後に血小板数及び白血球数の減少がみられたが、死亡は認められなかった。したがって、ラット及びイヌの概略致死量は2150 μ g/kgより大であった。

雌雄ラットに10、100及び500 μ g/kgを静脈内28日間反復投与したが、いずれの群でも投薬に起因する毒性変化は認められず、無毒性量は雌雄ともに500 μ g/kg/日であった。雌雄イヌに50、300及び500 μ g/kgを静脈内28日間反復投与したが、いずれの群でも投薬に起因する毒性変化は認められず、無毒性量は500 μ g/kg/日であった。これらの結果、ならびに本剤の推奨投与量0.12 μ LMB/kg中の水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウム量は1.5 μ g/kgであることを考慮すると、臨床において水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムによる毒性発現の可能性は極めて低いと判断した。

6) 盲腸及び結腸病変の発現機序と種差ならびに系統差

本剤をマウス、ラット及びイヌに投与すると盲腸及び結腸に病変がみられたため、その機序と感受性の種差ならびに系統差について検討した。マウスに静脈内単回投与すると、24時間後に盲腸と結腸の炎症性病変と肝細胞壊死がみられた。その発現率には系統差があり、HsdHan:NMRI系マウスが最も感受性が高かった。本剤投与後、静脈内投与した蛍光色素の組織内浸透が低下したことにより、本剤投与により病変出現領域の血流が低下することが確認された。本病変は無菌マウス及び抗生剤前処置マウスでは発現せず、また食物繊維及びでん粉を含まない飼料で飼育したマウスでも抑制されたことから、本病変の発現には腸内細菌叢が産生するCO₂ガスの関与が推察された。すなわち、本剤のマイクロバブルがマウス腸管の高

CO₂ガス分圧領域の血管を通るときに、機序は不明だが気泡が発生し、これが塞栓を形成して、盲腸及び結腸で虚血性病変が惹起されたと考えられた。ラットでも単回投与により盲腸及び結腸に病変がみられたが、肝病変は認められなかった。また、系統差もみられ、Mol:SPRD系ラットが最も感受性が高かった。イヌでは、単回及び14日間反復投与では発現しなかったが、28日間反復投与では0.4µLMB/kg/日以上で盲腸及び結腸病変が観察された。モルモット及びウサギでは盲腸、結腸及び肝の病変は認められなかった。カニクイザルへの単回投与では0.12µLMB/kgでは変化がなかったが、0.4µLMB/kg以上で胃粘膜のうっ血、水腫及び細胞浸潤がみられた。しかし、1.2µLMB/kgまで盲腸、結腸及び肝の病変は観察されなかった。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」、「ⅩⅢ.ソナゾイド®注射用 16μL の調製方法および取扱い方法」参照

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」、「ⅩⅢ.ソナゾイド®注射用 16μL の調製方法および取扱い方法」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ソナゾイド注射用 16μL 1バイアル

（溶解液：日本薬局方注射用水 2mL 1アンプル添付）
（懸濁液調製器具：ケモプロテクトスパイク 1個添付）

7. 容器の材質

<バイアル>

バイアル：ガラス（無色）

ゴ ム 栓：臭素化ブチルゴム

キャップ：金属（アルミニウム）

カバー部分：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ガラクトース・パルミチン酸混合物（999：1）

9. 国際誕生年月日

2006年10月20日（日本）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年4月4日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX01571

注：旧販売名：ソナゾイド注射用 承認年月日：2006年10月20日

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加承認年月日：2012年8月10日

内容：超音波検査における乳房腫瘍性病変の造影を追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2015年12月24日（肝腫瘍性病変の造影）

2017年9月28日（乳房腫瘍性病変の造影）

再審査結果の内容：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第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

肝腫瘍性病変：8年（2006年10月20日～2014年10月19日：終了）

乳房腫瘍性病変：4年（2012年8月10日～2016年8月9日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ソナゾイド注射用 16 μ L	1176957020102	7290414D1038	620007319

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Miyamoto Y, et al. : J Med Ultrasonics 2012;39(2):79-86
- 2) Moriyasu F and Itoh K : AJR Am J Roentgenol 2009;193(1):86-95
- 3) 森 義弘ほか : Jpn J Med Ultrasonics 2011;38(5):541-548
- 4) Watanabe R, et al. : Biol Pharm Bull 2005;28(6):972-977
- 5) Watanabe R, et al. : Invest Radiol 2007;42(9):643-651
- 6) Toft KG, et al. : Ultrasound Med Biol 2006;32(1):107-114
- 7) Kindberg GM, et al. : Cell Tissue Res 2003;312(1):49-54
- 8) Uran S, et al. : J Pharm Biomed Anal 2005;39(3-4):746-751
- 9) Tanaka M, et al. : Hepatology 1996;24(4):807-812
- 10) Dirven HA, et al. : Toxicol Appl Pharmacol 2003;188(3):165-175
- 11) Rasmussen H, et al. : Toxicol Appl Pharmacol 2003;188(3):176-184

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

韓国、ノルウェー、台湾、中国（2019年12月現在）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

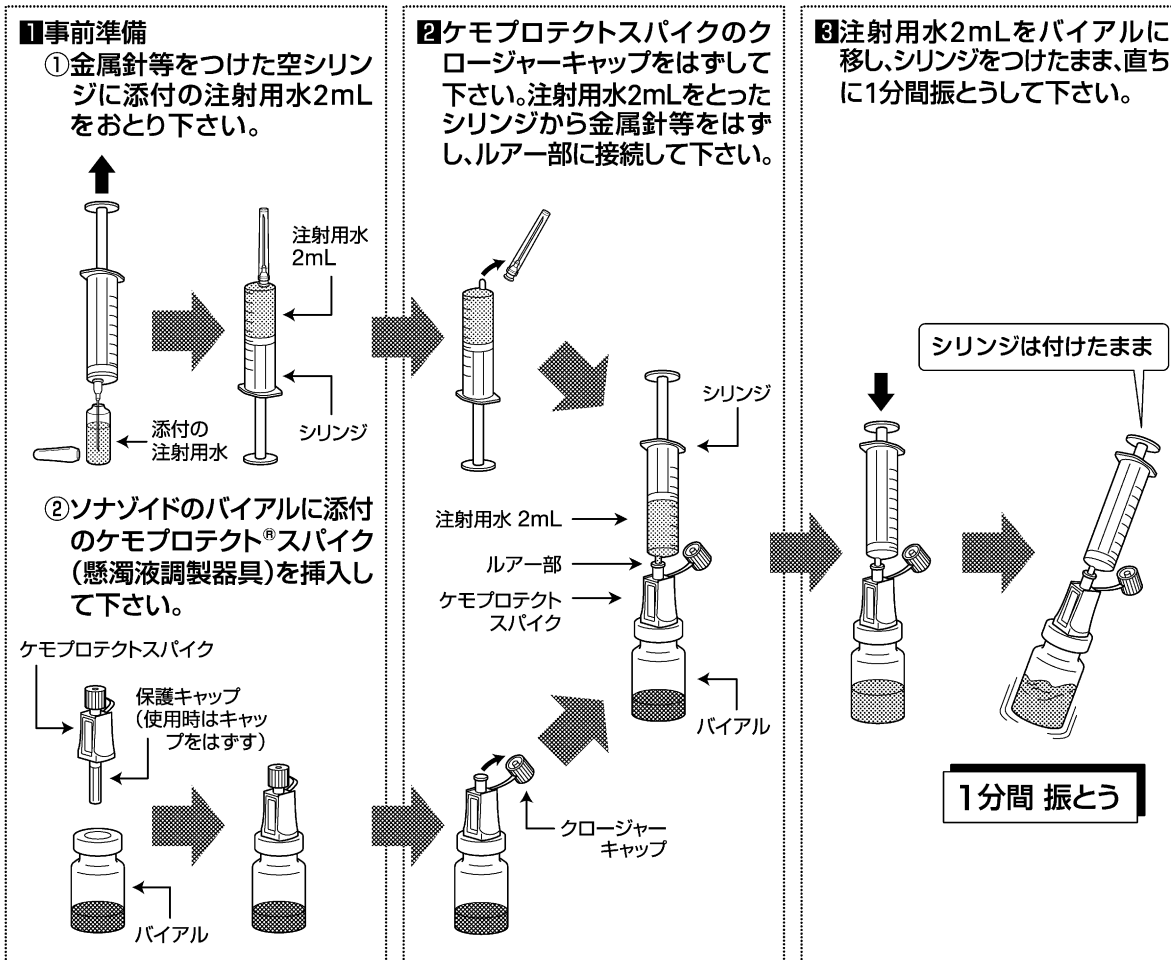
XIII. 備 考

その他の関連資料

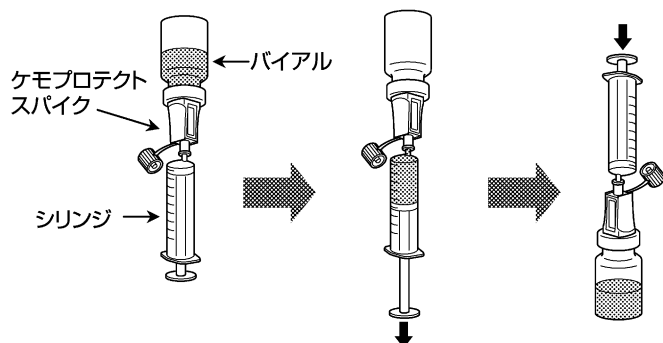
ソナゾイド®注射用 16μL の調製方法および取扱い方法

調製方法


※調製したソナゾイド懸濁液は室温で2時間以内にご使用下さい。



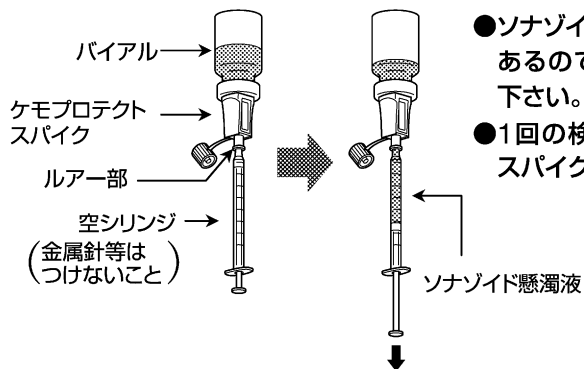
④ ケモプロテクトスパイクの内部にあるデッドスペースには注射用水が残っているため、一度シリンジ内へソナゾイド懸濁液を吸い取り、再度バイアル中に戻して下さい。この操作は過度の減圧/加圧を避けるようゆっくり行って下さい。



すぐに投与しない場合は、クロージャーキャップを閉めた状態で保管して下さい。なお、調製したソナゾイド懸濁液は室温で2時間以内にご使用下さい。



- 5** ソナゾイド懸濁液採取用の空シリンジをケモプロテクトスパイクのルアー部に取り付け、下記の投与量換算表を参考に投与に必要な量のソナゾイド懸濁液をシリンジにおとり下さい。この操作は過度の減圧を避けるようゆっくり行って下さい。



- ソナゾイド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、投与直前に再度振とうし、均質な懸濁液として下さい。
- 1回の検査にのみ使用し、使用後の残液、ケモプロテクトスパイクは廃棄して下さい。

〈参 考：投与量換算表〉

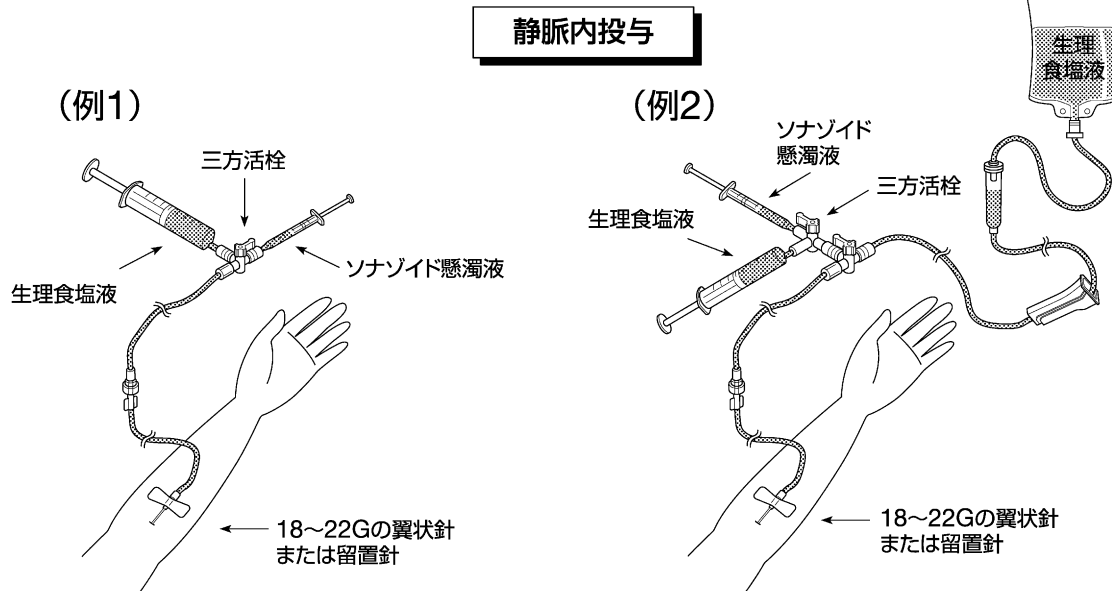
体重当たりのソナゾイド懸濁液の投与量は下表をご参照下さい。

体 重(kg)		40	50	60	70	80	90	100
投与量	懸濁液として(mL)	0.60	0.75	0.90	1.05	1.20	1.35	1.50
	ペルフルブタンマイクロバブルとして(μL MB [®])	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0

注)ペルフルブタンマイクロバブルの体積(μL)

投与方法(例)

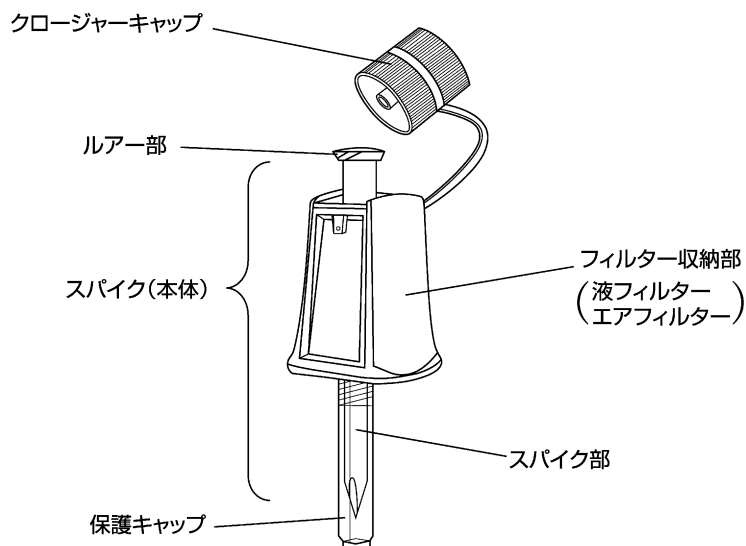
※投与には22Gより太い注射針(22Gを含む)の翼状針または留置針をご使用下さい。



- 1** 投与ラインから翼状針または留置針の先まで生理食塩液で満たして下さい。
- 2** 本剤の注射筒を三方活栓に接続し、患者の静脈に固定して下さい。
- 3** ソナゾイド懸濁液を注入し、その後直ちに少量の生理食塩液でフラッシュして下さい。

ケモプロテクト[®] スパイクについて

本品は、ルアー部、フィルター収納部、ならびにスパイク部が一体形成された本体に、薬液ろ過用の液フィルターと通気用のエアフィルターが組み込まれた懸濁液調製器具である。



【ケモプロテクト[®] スパイクの取扱い上の注意】

1. 本品は「ソナゾイド注射用16 μ L」専用である。他剤の調製には使用しないこと。
2. 本品は、ディスポーザブル製品であるので、1回限りの使用のみで再使用しないこと。
3. 本品を使用して添付注射用水を注入する際は、必ずバイアルの口を上にして注入を開始すること。
4. 本品の破損のおそれがあるので、金属針等を付けたままのシリンジをルアー部に接続しないこと。
5. ルアー部およびスパイク部を指などで触れないこと。
6. 包装を開封後は、速やかに使用すること。
7. 包装に破損や異常が認められた場合には、使用しないこと。

【ケモプロテクト[®] スパイクの貯蔵／保管方法】

室温にて保存

【ケモプロテクト[®] スパイクの使用期限】

使用期限は包装(プリスター)に記載

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

GE ヘルスケアファーマ株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6113 東京都港区赤坂 5-2-20
TEL:0120-241-454