

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

非イオン性等浸透圧造影剤

処方箋医薬品

イオジキサノール注

ビジパーク[®]270注20mL**ビジパーク[®]270注50mL****ビジパーク[®]270注100mL**

（脳血管・四肢血管・逆行性尿路・内視鏡的逆行性膵胆管用）

ビジパーク[®]320注50mL**ビジパーク[®]320注100mL**

（四肢血管用）

VISIPAQUE[®] INJECTION

剤形	注射剤																								
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）																								
規格・含量	1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有 ビジパーク 270注20mL：イオジキサノール 10.99g [ヨウ素含有量：5.4g (270mg/mL)] ビジパーク 270注50mL：イオジキサノール 27.49g [ヨウ素含有量：13.5g (270mg/mL)] ビジパーク 270注100mL：イオジキサノール 54.97g [ヨウ素含有量：27g (270mg/mL)] ビジパーク 320注50mL：イオジキサノール 32.58g [ヨウ素含有量：16g (320mg/mL)] ビジパーク 320注100mL：イオジキサノール 65.15g [ヨウ素含有量：32g (320mg/mL)]																								
一般名	和名：イオジキサノール（JAN） 洋名：Iodixanol（JAN）																								
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>ビジパーク 270注20mL</td><td>2008年3月14日</td><td>2008年6月20日</td><td>2008年6月</td></tr><tr><td>ビジパーク 270注50mL</td><td>2008年3月13日</td><td>2008年6月20日</td><td>2008年6月</td></tr><tr><td>ビジパーク 270注100mL</td><td>2008年3月13日</td><td>2008年6月20日</td><td>2008年6月</td></tr><tr><td>ビジパーク 320注50mL</td><td>2008年3月14日</td><td>2008年6月20日</td><td>2008年6月</td></tr><tr><td>ビジパーク 320注100mL</td><td>2008年3月13日</td><td>2008年6月20日</td><td>2008年6月</td></tr></tbody></table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	ビジパーク 270注20mL	2008年3月14日	2008年6月20日	2008年6月	ビジパーク 270注50mL	2008年3月13日	2008年6月20日	2008年6月	ビジパーク 270注100mL	2008年3月13日	2008年6月20日	2008年6月	ビジパーク 320注50mL	2008年3月14日	2008年6月20日	2008年6月	ビジパーク 320注100mL	2008年3月13日	2008年6月20日	2008年6月
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日																						
ビジパーク 270注20mL	2008年3月14日	2008年6月20日	2008年6月																						
ビジパーク 270注50mL	2008年3月13日	2008年6月20日	2008年6月																						
ビジパーク 270注100mL	2008年3月13日	2008年6月20日	2008年6月																						
ビジパーク 320注50mL	2008年3月14日	2008年6月20日	2008年6月																						
ビジパーク 320注100mL	2008年3月13日	2008年6月20日	2008年6月																						
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2022年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する

る事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	11
1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	11
2. 製品の治療学的特性	1	11. 別途提供される資材類	11
3. 製品の製剤学的特性	1	12. その他	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	V. 治療に関する項目	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 効能又は効果	12
(1) 承認条件	2	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 流通・使用上の制限事項	2	3. 用法及び用量	12
6. RMPの概要	2	(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12	4. 用法及び用量に関連する注意	13
II. 名称に関する項目	3	5. 臨床成績	13
1. 販売名	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(1) 和名	3	(2) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名	3	(3) 用量反応探索試験	13
(3) 名称の由来	3	(4) 検証的試験	14
2. 一般名	3	1) 有効性検証試験	14
(1) 和名(命名法)	3	2) 安全性試験	15
(2) 洋名(命名法)	3	(5) 患者・病態別試験	15
(3) システム(system)	3	(6) 治療的使用	16
3. 構造式又は示性式	3	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、	
4. 分子式及び分子量	3	特定使用成績調査、使用成績比較調査)、	
5. 化学名(命名法)又は本質	3	製造販売後データベース調査、製造販売後	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	臨床試験の内容	16
2) 承認条件として実施予定の内容		又は実施した調査・試験の概要	17
(7) その他		(7) その他	17
III. 有効成分に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 物理化学的性質	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
(1) 外観・性状	5	2. 薬理作用	18
(2) 溶解性	5	(1) 作用部位・作用機序	18
(3) 吸湿性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(3) 作用発現時間・持続時間	18
(5) 酸塩基解離定数	5	VII. 薬物動態に関する項目	19
(6) 分配係数	5	1. 血中濃度の推移	19
(7) その他の主な示性値	6	(1) 治療上有効な血中濃度	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(3) 中毒域	20
(4) 食事・併用薬の影響	20	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(5) その他	20	(1) 解析方法	20
(6) その他	20	(2) 吸収速度定数	20
(7) その他	20	(3) 消失速度定数	20
(8) その他	20	(4) クリアランス	20
(9) その他	20	(5) 分布容積	20
(10) その他	20	(6) その他	20
(11) その他	20	3. 母集団(ポピュレーション)解析	21
(12) その他	20	(1) 解析方法	21
(13) その他	20	(2) パラメータ変動要因	21
(14) その他	20	4. 吸収	21
(15) その他	20	5. 分布	21
(16) その他	20	(1) 血液-脳関門通過性	21
(17) その他	20	(2) 血液-胎盤関門通過性	21
(18) その他	20	(3) 乳汁への移行性	22
(19) その他	20	(4) 髄液への移行性	22
(20) その他	20		
(21) その他	20		
(22) その他	20		
(23) その他	20		
(24) その他	20		
(25) その他	20		
(26) その他	20		
(27) その他	20		
(28) その他	20		
(29) その他	20		
(30) その他	20		
(31) その他	20		
(32) その他	20		
(33) その他	20		
(34) その他	20		
(35) その他	20		
(36) その他	20		
(37) その他	20		
(38) その他	20		
(39) その他	20		
(40) その他	20		
(41) その他	20		
(42) その他	20		
(43) その他	20		
(44) その他	20		
(45) その他	20		
(46) その他	20		
(47) その他	20		
(48) その他	20		
(49) その他	20		
(50) その他	20		
(51) その他	20		
(52) その他	20		
(53) その他	20		
(54) その他	20		
(55) その他	20		
(56) その他	20		
(57) その他	20		
(58) その他	20		
(59) その他	20		
(60) その他	20		
(61) その他	20		
(62) その他	20		
(63) その他	20		
(64) その他	20		
(65) その他	20		
(66) その他	20		
(67) その他	20		
(68) その他	20		
(69) その他	20		
(70) その他	20		
(71) その他	20		
(72) その他	20		
(73) その他	20		
(74) その他	20		
(75) その他	20		
(76) その他	20		
(77) その他	20		
(78) その他	20		
(79) その他	20		
(80) その他	20		
(81) その他	20		
(82) その他	20		
(83) その他	20		
(84) その他	20		
(85) その他	20		
(86) その他	20		
(87) その他	20		
(88) その他	20		
(89) その他	20		
(90) その他	20		
(91) その他	20		
(92) その他	20		
(93) その他	20		
(94) その他	20		
(95) その他	20		
(96) その他	20		
(97) その他	20		
(98) その他	20		
(99) その他	20		
(100) その他	20		
IV. 製剤に関する項目	8		
1. 剤形	8		
(1) 剤形の区別	8		
(2) 製剤の外観及び性状	8		
(3) 識別コード	8		
(4) 製剤の物性	8		
(5) その他	8		
2. 製剤の組成	8		
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	8		
(2) 電解質等の濃度	9		
(3) 熱量	9		
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	10		
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10		
9. 溶出性	11		
10. 容器・包装	11		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な			
容器・包装に関する情報	11		
(2) 包装	11		

(5) その他の組織への移行性.....	22	IX. 非臨床試験に関する項目.....	47	
(6) 血漿蛋白結合率.....	23		1. 薬理試験.....	47
6. 代謝.....	23		(1) 薬効薬理試験.....	47
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	23		(2) 安全性薬理試験.....	47
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率.....	23		(3) その他の薬理試験.....	48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	23		2. 毒性試験.....	48
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	23		(1) 単回投与毒性試験.....	48
7. 排泄.....	23		(2) 反復投与毒性試験.....	49
(1) 排泄部位及び経路.....	23		(3) 遺伝毒性試験.....	50
(2) 排泄率及び排泄速度.....	24		(4) がん原性試験.....	50
8. トランスポーターに関する情報.....	24		(5) 生殖発生毒性試験.....	50
9. 透析等による除去率.....	24		(6) 局所刺激性試験.....	50
10. 特定の背景を有する患者.....	25		(7) その他の特殊毒性.....	50
11. その他.....	26		X. 管理的事項に関する項目.....	51
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	27	1. 規制区分.....	51	
1. 警告内容とその理由.....	27	2. 有効期間.....	51	
2. 禁忌内容とその理由.....	27	3. 包装状態での貯法.....	51	
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	27	4. 取扱い上の注意.....	51	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	27	5. 患者向け資材.....	51	
5. 重要な基本的注意とその理由.....	27	6. 同一成分・同効薬.....	51	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	29	7. 国際誕生年月日.....	51	
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	29	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	52	
(2) 腎機能障害患者.....	31	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 年月日及びその内容.....	52	
(3) 肝機能障害患者.....	32	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	52	
(4) 生殖能を有する者.....	32	11. 再審査期間.....	52	
(5) 妊婦.....	32	12. 投薬期間制限に関する情報.....	52	
(6) 授乳婦.....	32	13. 各種コード.....	52	
(7) 小児等.....	32	14. 保険給付上の注意.....	52	
(8) 高齢者.....	32	XI. 文 献.....	53	
7. 相互作用.....	33	1. 引用文献.....	53	
(1) 併用禁忌とその理由.....	33	2. その他の参考文献.....	53	
(2) 併用注意とその理由.....	33	XII. 参考資料.....	54	
8. 副作用.....	34	1. 主な外国での発売状況.....	54	
(1) 重大な副作用と初期症状.....	34	2. 海外における臨床支援情報.....	58	
(2) その他の副作用.....	36	XIII. 備 考.....	61	
(3) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧.....	36	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	61	
(4) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	41	(1) 粉碎.....	61	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	44	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	61	
10. 過量投与.....	44	2. その他の関連資料.....	61	
11. 適用上の注意.....	44			
12. その他の注意.....	46			
(1) 臨床使用に基づく情報.....	46			
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	46			

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高浸透圧のイオン性造影剤にかわり低浸透圧の非イオン性モノマー型造影剤が開発され実地医療に急速に普及された結果、高浸透圧等に起因する副作用が減少し、患者の苦痛はかなり改善している。

しかし、非イオン性モノマー型造影剤の浸透圧は、まだ生理食塩液対比 3 程度であるため、造影剤注入時の苦痛（熱感、疼痛）を強く訴える患者がいる。

このような患者の苦痛の改善を図るため、ニコメッド社（現：GE Healthcare 社）は 1983 年、「オムニパーク」（一般名：イオヘキソール）の 2 量体（ダイマー型）である等浸透圧造影剤「ビジパーク」（一般名：イオジキサノール）を考案しその合成に成功した。

第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）は、1988 年にニコメッド社（現：GE Healthcare 社）とライセンス契約を締結、本邦での開発を開始し、2000 年 11 月に発売した。

また、医療事故防止対策として「ビジパーク 270」から「ビジパーク 270 注 20mL」「ビジパーク 270 注 50mL」「ビジパーク 270 注 100mL」に、「ビジパーク 320」から「ビジパーク 320 注 50mL」「ビジパーク 320 注 100mL」にそれぞれ販売名の変更を申請し、2008 年 3 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. 製品の治療学的特性

(1)有効性：

- ・血管内に注入した場合、等浸透圧性を有するため体液による希釈がなく、既存の非イオン性モノマー型造影剤より低いヨード濃度で同等の造影効果が得られる。
- ・既存の非イオン性モノマー型造影剤には適応のない「内視鏡的逆行性膵胆管撮影」への適応を有する。また、オムニパーク製剤にはない「逆行性尿路撮影」にも適応を有する。

（「V.治療に関する項目」参照）

(2)安全性：

- ・重大な副作用としては、ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー、肺水腫、心室細動、痙攣発作、腎不全（以上、頻度不明）が報告されている。
- ・血管内に投与する場合は、重篤な遅発性副作用（ショックを含む）等があらわれる可能性があるため、投与中及び投与後も、患者の状態を十分に観察すること。
- ・血管内に投与する場合は、入院患者に投与すること。投与後、48 時間は患者の状態を観察すること。

（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

(3)その他：

- ・血漿蛋白にほとんど結合せず、分布は細胞外液までである。また、代謝を受けず、未変化体のまま腎の糸球体で濾過され血中より消失する。
- ・高齢者では排泄速度は低下しているものの、24 時間以内に 99%以上が排泄される。

（「VII.薬物動態に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・等張化剤として塩化カルシウムを用い、心機能に対する影響の軽減化を図っている。
- ・製剤は 270mgI/mL と 320mgI/mL で、浸透圧比（生理食塩液対比）は約 1 である。

（「IV.製剤に関する項目」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ビジパーク®270 注 20mL

ビジパーク®270 注 50mL

ビジパーク®270 注 100mL

ビジパーク®320 注 50mL

ビジパーク®320 注 100mL

(2)洋名

VISIPAQUE® 270 INJECTION 20mL

VISIPAQUE® 270 INJECTION 50mL

VISIPAQUE® 270 INJECTION 100mL

VISIPAQUE® 320 INJECTION 50mL

VISIPAQUE® 320 INJECTION 100mL

(3)名称の由来

不明（ニコメッド社の命名による）

2. 一般名

(1)和名（命名法）

イオジキサノール（JAN）

(2)洋名（命名法）

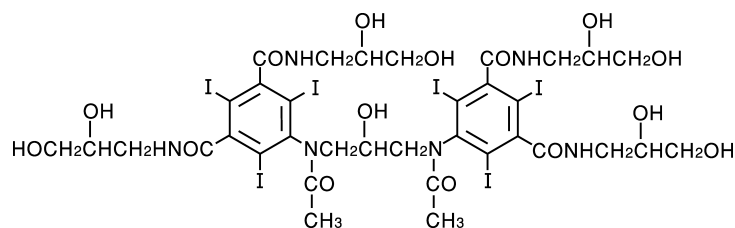
Iodixanol（JAN）

iodixanol（INN）

(3)ステム（stem）

ヨード含有造影剤：io-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₅H₄₄I₆N₆O₁₅

分子量：1550.18

5. 化学名（命名法）又は本質

a diastereomeric mixture of 5,5'-[(2-hydroxytrimethylene)bis(acetylimino)]bis[*N,N'*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarboxamide]

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DU-6807 (治験番号)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

2) 各種 pH 水溶液に対する溶解度

各 pH での溶解度を下表に示す。溶解度は pH に依存しない。

pH	溶解度 (mg/mL)
3.0	7.5×10^2
5.0	7.9×10^2
7.0	7.3×10^2
9.0	8.0×10^2
11.0	8.0×10^2

(3) 吸湿性

相対湿度に従って可逆的に水を吸収、放出し、吸湿性である。

水分含量は相対湿度の増減とともに変動し、相対湿度 83% では固体状態を保っているが、93% 以上の相対湿度では固体から液体へ変化する。また、水分が一定となる相対湿度範囲は認められず、吸湿により特定の水和物を形成することはない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 220~245°C で徐々に融解する。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

水及び pH3~11 におけるブタノール・水系の分配係数を下表に示す。

溶媒	有機層/水層(P)	logP
水	4.3×10^{-2}	-1.37
pH 3.0	3.9×10^{-2}	-1.40
pH 5.0	4.0×10^{-2}	-1.41
pH 7.0	3.8×10^{-2}	-1.42
pH 9.0	2.6×10^{-2}	-1.58
pH11.0	1.6×10^{-2}	-1.80

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7)その他の主な示性値

- 1) pH : 5.6~5.7 (本品の1%水溶液)
- 2) 紫外吸収スペクトル : 246~247nm に吸収極大
- 3) 赤外吸収スペクトル : 2932 cm^{-1} 、1652 cm^{-1} 、1553 cm^{-1} 、1112 cm^{-1} 、1039 cm^{-1} 付近に吸収

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)固体状態における安定性

湿度及び温湿度の各種保存条件に応じ1~6%の水分増加、及び本邦における本品の長期保存試験(25℃、75%RH、暗所、ポリエチレン袋二重+缶)で、保存期間に応じ1~4%の水分増加が認められた。また、温度、光に対しては、各種条件下で変化は認められなかった。

保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
25℃ ^{a)} 、75%RH、暗所	7日	シャーレ・開放	規格内
	14日		規格内
	30日		規格内
30℃ ^{b)} 、92%RH、暗所	0.5ヵ月	ポリエチレン袋二重	規格内
	1ヵ月		規格内
	2ヵ月		規格内
40℃ ^{b)} 、75%RH、暗所	2ヵ月	ポリエチレン袋二重	規格内
	4ヵ月		規格内
	6ヵ月		規格内
50℃ ^{c)} 、暗所	2ヵ月	ポリエチレン袋二重 (外側黒)	規格内
70℃ ^{c)} 、暗所	30日	ポリエチレン袋二重 (外側黒)	規格内
室温、500lx ^{d)}	12ヵ月	ポリエチレン袋二重	規格内
室温、2500lx ^{e)}	20日	シャーレ・開放	規格内
25℃ ^{b)} 、75%RH、暗所	12ヵ月	ポリエチレン袋二重 (外側黒)、缶	規格内
	24ヵ月		規格内
	36ヵ月		規格内

a) 恒温室 (デシケーター調湿)

b) 恒温槽 (デシケーター調湿)

c) 恒温水槽

d) 蛍光灯、400~600lx (1日8時間照射)

e) 蛍光灯、2400~2600lx (24時間照射)

(2)強制分解における生成物

1) 水溶液中における分解

酸性水溶液 (1mol/L HCl, 0.1mol/L, 80°C) 中、125 時間加温した場合、99.7%が変化せず安定であった。しかし、アルカリ性水溶液 (pH11, 0.1 mol/L, 60°C) 中、25 時間加温した場合は、*N*-アセチル環化イोजキサノール (10.4%) 及び環化イोजキサノール (1.4%) が生成した。

イोजキサノール → *N*-アセチル環化イोजキサノール → 環化イोजキサノール

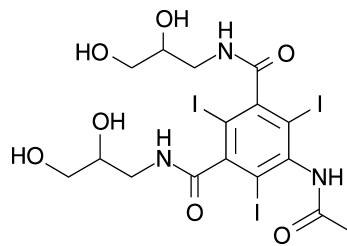
2) 光による分解

水溶液中 (40mg/mL) において 8 日間、低圧水銀灯で照射した場合、約 50%が分解した。生成する分解物の中で最も生成量の多いものは分解物 A (8.7%) であり (下記の構造式参照)、その他に脱アセチルイोजキサノール (6.5%)、環化イोजキサノール (0.8%) 及び未知分解物が生成した。

イोजキサノール → 分解物 A
 イोजキサノール → 脱アセチルイोजキサノール
 イोजキサノール → 環化イोजキサノール

なお、固体状態、蛍光灯 (500 万 lx・hr) あるいはケミカルランプ (90hr) 照射下での分解は認められなかった。

分解物 A :



3) 熱による分解

水溶液 (0.07mol/L) を 2 週間還流した場合、1~2%が分解し、脱アセチルイोजキサノール、イोजキサノールアミド及び未知分解物が生成した。

イोजキサノール → 脱アセチルイोजキサノール
 イोजキサノール → イोजキサノールアミド

しかし、固体状態で 100°C、16 時間加熱の条件下での分解は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1)確認試験法

- (1)直火で加熱するとき、紫色のガスを発生する。
- (2)日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による
- (3)日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による

(2)定量法

滴定終点検出法 (硝酸銀液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		性状	粘度 (mPa・s) (37°C)	比重 (20°C)	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
ビジパーク 270 注	20mL	無色～微黄色澄明の液	5.8	1.288～1.318	6.7～7.7	0.9～1.2
	50mL					
	100mL					
ビジパーク 320 注	50mL		11.4	1.342～1.378		
	100mL					

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		有効成分	添加剤
1 バイアル中			
ビジパーク 270 注	20mL	イオジキサノール 10.99g [ヨウ素含有量：5.4g (270mg/mL)]	トロメタモール 24mg、エデト酸カルシウムナトリウム水和物 2mg、等張化剤、pH 調節剤
	50mL	イオジキサノール 27.49g [ヨウ素含有量：13.5g (270mg/mL)]	トロメタモール 60mg、エデト酸カルシウムナトリウム水和物 5mg、等張化剤、pH 調節剤
	100mL	イオジキサノール 54.97g [ヨウ素含有量：27g (270mg/mL)]	トロメタモール 120mg、エデト酸カルシウムナトリウム水和物 10mg、等張化剤、pH 調節剤
ビジパーク 320 注	50mL	イオジキサノール 32.58g [ヨウ素含有量：16g (320mg/mL)]	トロメタモール 60mg、エデト酸カルシウムナトリウム水和物 5mg、等張化剤、pH 調節剤
	100mL	イオジキサノール 65.15g [ヨウ素含有量：32g (320mg/mL)]	トロメタモール 120mg、エデト酸カルシウムナトリウム水和物 10mg、等張化剤、pH 調節剤

(2)電解質等の濃度

薬剤名	単位	Na ⁺ (mEq)	Ca ²⁺ (mEq)	Cl ⁻ (mEq)
ビジパーク 270 注 20mL	20mL/バイアル	0.65	0.21	0.84
ビジパーク 270 注 50mL	50mL/バイアル	1.63	0.08	1.65
ビジパーク 270 注 100mL	100mL/バイアル	3.25	0.15	3.30
ビジパーク 320 注 50mL	50mL/バイアル	0.98	0.06	0.98
ビジパーク 320 注 100mL	100mL/バイアル	1.95	0.11	1.96

(3)熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

N-Acetyl Cyclized Iodixanol

Cyclized Iodixanol

分解物 A

Iodixanol Amide

Deacetyl Iodixanol

「Ⅲ.2.(3)強制分解における生成物」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1)長期保存試験

	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
ビジパーク 270 注 20mL	25°C/60% RH	36 ヶ月	無色バイアル、 箱	外観、pH、 含量(%)、 ヨウ素、 ヨウ化物、 不溶性異物、他	規格内
ビジパーク 270 注 50mL					規格内
ビジパーク 270 注 100mL					規格内
ビジパーク 320 注 50mL					規格内
ビジパーク 320 注 100mL					規格内

(2)苛酷試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
a)	50°C、暗所	6 ヶ月	無色バイアル	わずかにヨウ化物の増加及びpHの低下が認められるものの、規格内であった。
	70°C、暗所	30 日	無色バイアル	わずかにヨウ化物の増加及びpHの低下が認められるものの、いずれも規格内であった。

IV. 製剤に関する項目

	室温、500lx ^{c)}	12 ヶ月	無色バイアル、 箱包装 ^{d)}	規格内
	室温、500lx ^{c)}	12 ヶ月	無色バイアル、 無包装	規格内
	室温、2500lx ^{e)}	20 日	無色バイアル、 箱包装 ^{d)}	規格内
	室温、2500lx ^{e)}	20 日	無色バイアル、 無包装	規格内
b)	40°C、75%RH、暗所	6 ヶ月	無色バイアル	規格内

a) イオジキサノール注 150mg/ml (50mL) にて実施 (イオジキサノール製剤の温度に対する安定性は、濃度によって差がなく、光に対しては濃度の低い製剤が弱いことが確認されている。)

b) イオジキサノール注 150mg/ml (50mL)、ビジパーク 270 注 50mL、ビジパーク 320 注 50mL にて実施

c) 蛍光灯、400~600lx (1 日 8 時間照射)

d) 箱による遮光包装

e) 蛍光灯、2000~3000lx (1 日 24 時間照射)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤と配合又は併用が予想される薬剤との配合変化を、室温での外観、pH、ヨウ化物、含量変化を指標として検討した結果、次の薬剤と本剤との配合は避けるべきと考えられた。

強力ネオミノファーゲンシーとの配合：pH の低下及びヨウ化物量の増加が認められた。

配合変化試験成績

イオジキサノール 濃度・配合量	配合注射剤	配合量	配合注射剤 (製品名)		配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
320mg/ml (20mL)	ソル・コーテフ	500mg/4mL	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
			pH	7.32	7.35	7.35	7.37	7.29	7.33
			ヨウ化物 (ppm)		25.3				39.0
			含量 (%)		100	99.1	99.8	97.4	98.6
320mg/ml (20mL)	強力ネオミノ ファーゲンシー	40mL	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
			pH	6.42	6.61	6.55	6.41	6.14	5.26
			ヨウ化物 (ppm)		115				1152
			含量 (%)		100	96.8	97.3	98.1	97.0
320mg/ml (20mL)	ブスコパン	20mg/1mL	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
			pH	4.20	7.26	7.27	7.29	7.26	7.19
			ヨウ化物 (ppm)		37.5				26.8
			含量 (%)		100	99.4	101.4	103.0	101.0
320mg/ml (50mL)	ヘパリン カルシウム	250単位/ 0.25mL	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
			pH	6.68	7.22	7.28	7.28	7.22	7.27
			ヨウ化物 (ppm)		24.8				27.3
			含量 (%)		100	100.7	104.2	99.6	102.5
270mg/ml (50mL)	パニマイシン	125mg (12.5mL 日局 生理食塩液で溶 解)	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
			pH	6.80	6.72	6.72	6.74	6.73	6.74
			ヨウ化物 (ppm)		24.8				42.8
			含量 (%)		100	99.3	96.4	99.4	99.2
270mg/ml (50mL)	シオマリン	625mg (6.25mL 日局 生理食塩液で溶 解)	外観	微黄色澄明	極微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
			pH	6.80	7.10	7.03	6.86	6.69	6.50
			ヨウ化物 (ppm)		28.5				28.2
			含量 (%)		100	101.0	99.6	99.5	97.9

270mgI/mL (45mL)	インジゴ カルミン	5mL	外観	青色澄明	青色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	4.36	7.47	7.47	7.40	7.46	7.43	
			ヨウ化物 (ppm)		48.9					56.2
			含 量 (%)		100	102.5	100.7	96.7	101.6	

(-) : 配合直後と比較して変化が認められない。

(製品名は試験実施当時のものである)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

〈ビジパーク 270 注 20mL〉 5 バイアル

〈ビジパーク 270 注 50mL〉 5 バイアル

〈ビジパーク 270 注 100mL〉 5 バイアル

〈ビジパーク 320 注 50mL〉 5 バイアル

〈ビジパーク 320 注 100mL〉 5 バイアル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

瓶 : ガラス

ゴム栓 : ブチルゴム

キャップ : ポリプロピレン、金属

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈ビジパーク 270 注〉

脳血管撮影、四肢血管撮影、逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影

〈ビジパーク 320 注〉

四肢血管撮影

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈内視鏡的逆行性膵胆管撮影〉

原則として、急性膵炎の診断には本剤を用いた内視鏡的逆行性膵胆管撮影を施行しないこと。急性膵炎発作時に内視鏡的逆行性膵胆管撮影を施行した場合、急性膵炎が悪化するおそれがある。

ただし、他の方法で診断され、胆管炎の合併や胆道通過障害の遷延が疑われる胆石性膵炎等の内視鏡的治療を前提とした内視鏡的逆行性膵胆管撮影の場合は、最新の急性膵炎診療ガイドライン等を参考に施行すること。 [9.1.14 参照]

[解説]

国内のガイドラインにおいて、内視鏡的逆行性膵胆管撮影（以下、ERCP）は急性膵炎の診断そのものに対しては施行しないとされている。また、急性胆石性膵炎のうち胆管炎の合併や胆道通過障害の遷延が疑われる場合には、内視鏡治療を前提とした ERCP の施行が行われていることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ビジパーク 270 注〉

通常、成人 1 回、下記の量を使用する。なお、非血管内への注入に際しては、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。また、血管内に投与する場合の総投与量は、270mgI/mL 製剤は 180mL までとする。

〈ビジパーク 320 注〉

通常、成人 1 回、下記の量を使用する。

また、血管内に投与する場合の総投与量は、320mgI/mL 製剤は 150mL までとする。

[() 内はヨウ素含有量を示す]

撮影の種類	用量	
	ビジパーク 270 注	ビジパーク 320 注
脳血管撮影	4~15mL (1.08~4.05g)	—
四肢血管撮影	8~80mL (2.16~21.6g)	12~70mL (3.84~22.4g)
逆行性尿路撮影	20~200mL (5.4~54g) (原液を生理食塩水で 2 倍希釈し 用いることも可能とする。)	—
内視鏡的逆行性膵胆管撮影	3~40mL ^{注)} (0.81~10.8g)	—

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験²⁾

健康成人男子 19 例を対象に単回投与試験（イोजキサノール 300mgI/mL；体重 1kg 当たり 0.3gI、0.6gI を静脈内投与、3 ステップ）を実施した。安全性に関しては、発赤、蕁麻疹等の皮膚反応 3 例、嘔吐 1 例、計 4 例の副作用が認められたが、いずれも軽度であった。その他、理学的検査、臨床検査では異常所見は認められなかった。

イोजキサノールの薬物動態に関しては、既存の非イオン性造影剤と同様、24 時間後には 95%以上が尿中より未変化体のまま排泄された。

(3) 用量反応探索試験

1) 用量反応試験

本剤はイオヘキソールの次世代の造影剤として開発を計画したため、イオヘキソールの濃度を参考にし、造影効果、安全性及び至適用量幅を各撮影方法ごとに求めた。

一般に、造影剤の濃度及び用法及び用量は目的とする撮影部位により確立されている。イोजキサノール 270mgI/mL、イोजキサノール 320mgI/mL における試験の結果を以下に示す。

対 象	イोजキサノール	総症例数	結 果			
			有効率 ^{注)} (有効回数/注入回数)	至適用量幅	主な副作用	
脳血管撮影 ³⁾	270mg I/mL	50	直接撮影	100% (148/148)	4~15mL	過敏症等につき、 即時性；なし、 遅発性；10.9% (5/46 例)、熱感 1.9% (7/367 注入)
			デジタル撮影 (動注)	100% (219/219)	1~10mL	
四肢血管撮影 ⁴⁾	① 270mg I/mL	32	直接撮影	89.5% (17/19)	8~80mL	過敏症等につき、 即時性；6.3% (4/63 例)、 遅発性；1.6% (1/63 例)、熱感 7.3% (14/191 注入)、疼痛 1.0% (2/191 注入)
			デジタル撮影 (動注)	97.9% (95/97)	6~45mL	
	② 320mg I/mL	28	直接撮影	100% (39/39)	12~70mL	
			デジタル撮影 (動注)	97.1% (34/35)	4~50mL	
①、②併用	5	上記各イोजキサノール濃度の 結果に合算		—		
内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) ⁵⁾	270mg I/mL	21	100% (21/21)	3~40mL	なし。	

注) 上表の有効率は、造影効果判定基準の「++」以上の評価が得られた注入回数で算出した。

(参考) 探索的臨床試験⁹⁾

汎用が期待されるイोजキサノール 270mgI/mL を用いて脳血管撮影、四肢血管撮影、造影 CT、静脈性尿路撮影を対象に造影効果、安全性を検討した。

解析対象例数は 69 例（脳血管撮影、四肢血管撮影；各 5 例、造影 CT；39 例、静脈性尿路撮影；20 例）で総合造影効果は、いずれの造影検査でも全例「++」（診断は十分であった）以上であった。

副作用の発現頻度は、即時性では 4.3% (3/69 例)、遅発性では 2.9% (2/69 例) であり、既存の非イオン性造影剤と同程度の発生頻度であった。熱感の発現頻度は 2.7% (3/111 注入) であった。その他、安全性に関して特記すべき異常所見は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 脳血管撮影⁶⁾

脳血管撮影を必要とする患者 297 例にイोजキサノール 270mgI/mL 又はイオヘキソール 300mgI/mL を投与した時の総合造影効果及び造影効果の有効率を二重盲検比較試験により評価した。総合造影効果の有効率はイोजキサノール群 99.3% (148/149 例)、イオヘキソール群 100% (144/144 例) であり、有効性において両群間の同等性が検証された。また、総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈、椎骨動脈における造影効果は撮影部位によらずいずれの部位においても 90%以上であった。副作用発現頻度は、イोजキサノール群で即時性が 2.0% (3/151 例)、遅発性が 6.0% (9/151 例) であった。主な副作用は皮疹、蕁麻疹が各 2.0% (3/151 例) であった。

② 四肢血管撮影⁷⁾

四肢血管撮影を必要とする患者 303 例にイोजキサノール 320mgI/mL 又はイオヘキソール 350mgI/mL を投与した時の総合造影効果及び造影効果の有効率を二重盲検比較試験により評価した。総合造影効果の有効率はイोजキサノール群 98.0% (148/151 例)、イオヘキソール群 98.0% (145/148 例) であり、有効性において両群間の同等性が検証された。また、片上肢、腹部・骨盤、両下肢、片下肢における造影効果は片下肢においてイोजキサノール群が有意に高かった。副作用発現頻度は、イोजキサノール群で即時性が 3.3% (5/152 例)、遅発性が 3.9% (6/152 例) であった。主な副作用は発疹、そう痒感が各 2.0% (3/152 例) であった。

③ 内視鏡的逆行性胆管膵管造影⁸⁾

内視鏡的逆行性胆管膵管造影を必要とする患者 137 例にイोजキサノール 270mgI/mL 又はイオタラム酸メグルミン 282mgI/mL を投与した時の総合造影効果と造影効果における有効率を二重盲検比較試験により評価した。総合造影効果の有効率はイोजキサノール群 100% (71/71 例)、イオタラム酸メグルミン群 95.4% (62/65 例) であり、有効率において両群間の同等性が検証された。また、膵管における造影効果はイोजキサノールがイオタラム酸メグルミンに比較し、有意傾向をもって高かった。イोजキサノール群において副作用は認められなかった。

対 象	比較群	注入量 1回(mL)	注入速度 (mL/sec)	総注入量 (mL)	総症例数 (例)	有効率 ^{注)}	副 作 用		熱感・疼痛	
							(発現例数/投与例数)	(発現回数/注入回数)	即時性	遅発性
脳血管撮影 ⁶⁾	イोजキサノール 270mgI/mL 群	5~15	1~10	200 以内	160	99.3% (148/149)	2.0% (3/151)	6.0% (9/151)	2.5% (27/1083)	0.3% (3/1083)
	イオヘキソール 300mgI/mL 群				158	100% (144/144)	2.1% (3/146)	1.4% (2/146)	10.5% (112/1062)	2.6% (28/1062)
四肢血管撮影 ⁷⁾	イोजキサノール 320mgI/mL 群	12~50	2~25	300 以内	156	98.0% (148/151)	3.3% (5/152)	3.9% (6/152)	11.0% (60/547)	2.9% (16/547)
	イオヘキソール 350mgI/mL 群				154	98.0% (145/148)	2.0% (3/151)	4.6% (7/151)	37.2% (188/505)	23.1% (117/505)
内視鏡的逆行性 胆管膵管造影 ⁸⁾ (ERCP)	イोजキサノール 270mgI/mL 群	膵管; 2~4	—	3~40	77	100% (71/71)	0% (0/72)	0% (0/72)	1.4% (1/72)	—
	イオタラム酸メグルミン 282mgI/mL 群	胆管; 5~15	—		69	95.4% (62/65)	0% (0/65)	3.1% (2/65)	1.5% (1/65)	—

注) 上表の有効率は、総合造影効果判定基準の「++」以上の評価が得られた症例数で算出した。熱感・疼痛は 4 段階で評価し、「++」(中等度)以上を熱感・疼痛ありとした。

<参考> X線造影剤の総合的な造影能を判定する方法として、従来から用いられてきたX線造影剤の主薬理であるX線散乱によるコントラスト形成能とコントラスト形成による診断能を組み合わせた5段階判定基準を用いている。

総合造影効果判定基準<脳血管撮影、四肢血管撮影>

- 「+++」：コントラストが良く、診断が容易である。
「++」：コントラストはやや劣るが、診断は比較的容易である。
「+」：コントラストは劣るが、診断が可能である。
「-」：コントラストが悪く、診断不可能である。
「×」：判定不能

総合造影効果判定基準<内視鏡的逆行性胆管膵管造影>

	コントラスト	診 断
+++ :	良 い	容 易
++ :	良 い	可 能
+ :	悪 い	可 能
- :	悪 い	不 可 能
× :	判定不能 (治験薬以外の原因によるもの)	

胆管、膵管の造影効果を勘案して、治験薬の総合造影効果を上記の基準に従い判定する。

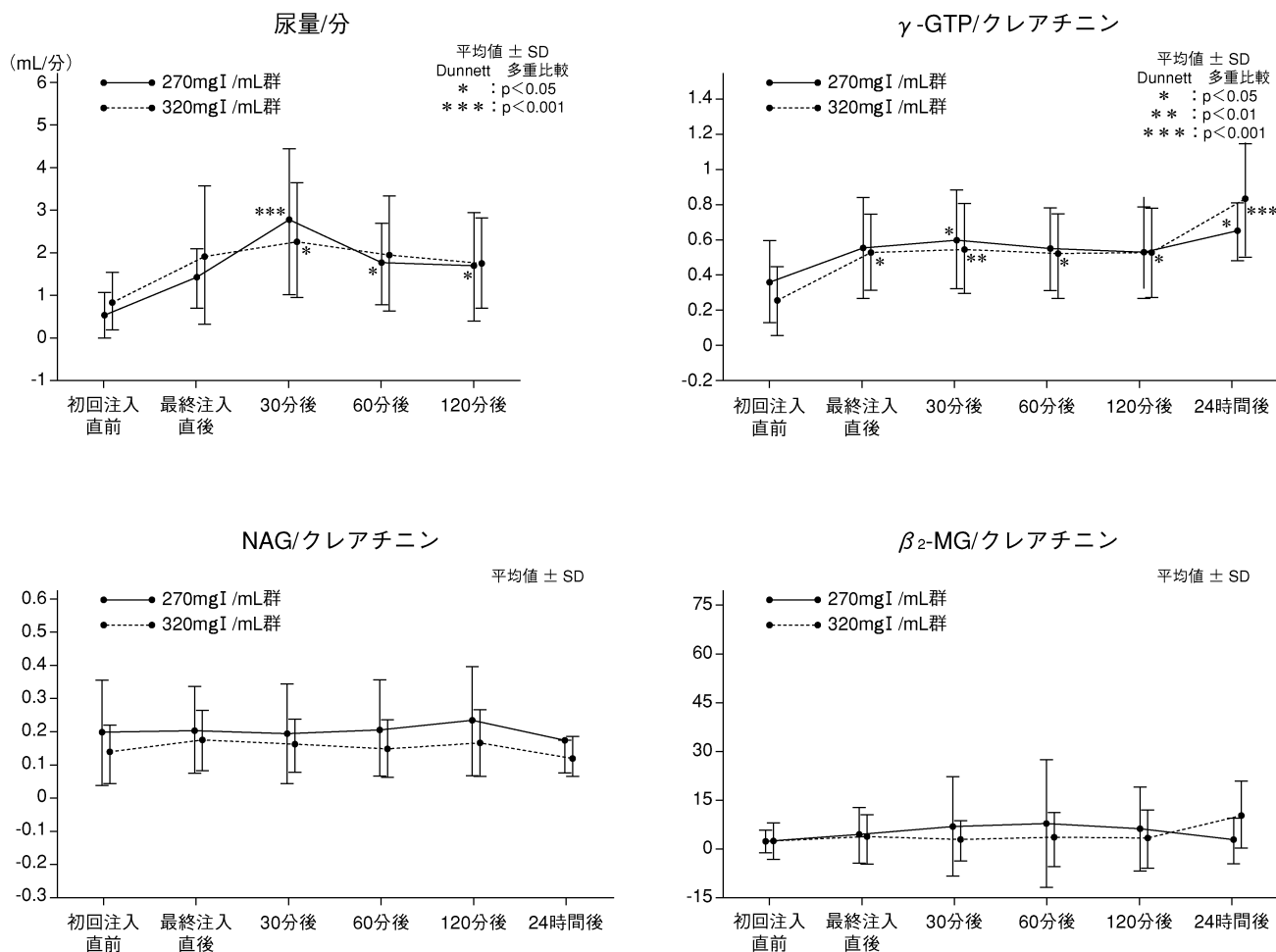
2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験^{10,11)}

①腎機能に及ぼす影響の検討 (イオジキサノール 270mgI/mL・イオジキサノール 320mgI/mL)¹⁰⁾

イオジキサノールの腹部血管撮影における造影効果及び腎機能に及ぼす影響を含む安全性、有用性について、封筒法による二濃度 (270、320mgI/mL) 間の比較試験を行った結果、尿の浸透圧、 β_2 -MG (β_2 ミクログロブリン：近位尿細管での再吸収過程の障害の指標)、血液生化学的検査のいずれにおいても変化は認められなかった。



尿 検 査

②高齢者における体内動態（イオジキサノール 270mgI/mL）¹¹⁾

65歳以上の高齢者12例（入院患者）に本剤 450mgI/kg を自動注入器を用い 20mL/min の注入速度で静脈内投与し、薬物動態、安全性を検討した結果、高齢者における薬物動態は健康成人に比べ若干排泄が遅延する傾向が認められたものの投与後 24 時間には体内からほぼ完全に排泄された。

また、遅発性副作用が 8.3%（1/12 例）認められたが、その他には特別な変化は観察されなかった。

(6)治療的使用

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

本剤の使用実態下における未知の副作用（特に重大な副作用）の早期検出、有害事象の発生状況の把握、安全性、有効性に影響を与えられとされる要因の把握を行うことを目的として使用成績調査を実施し、18 施設から 3,032 例が収集された。安全性評価対象症例 2,059 例のうち、副作用は血管系領域で 32 例（47 件）、非血管領域で 2 例（4 件）、計 34 例（51 件）に認められ、発現率は 1.7%（34/2,059 例）（血管系領域 7.5%（32/428 例）、非血管系領域 0.1%（2/1,631 例））であった。主な副作用は、紅斑 0.49%（10 件）、そう痒症 0.24%（5 件）、発疹 0.19%（4 件）、全身紅斑 0.15%（3 件）等の皮膚症状であった。血管系領域の即時性、遅発性（投与後 2 時間以降に発現）副作用の発現率は、それぞれ 2.1%（9/428 例）、5.4%（23/428 例）であり、主な副作用は、即時性では、血管痙攣 0.5%（2 件）、低血圧 0.2%（1 件）

等の血管障害、熱感 0.7% (3 件)、遅発性では、紅斑 2.3% (10 件)、そう痒症 1.2% (5 件)、全身紅斑 0.7% (3 件)、発疹 0.7% (3 件) 等の皮膚症状であった。また、血管系領域における即時性、遅発性副作用の発現率は、承認時までの臨床試験における四肢血管撮影及び脳血管撮影の副作用発現率 (即時性 2.9% (12/412 例)、遅発性 5.1% (21/412 例)) とそれぞれほぼ同程度の頻度であり、特に問題となる点は認められなかった。

有効性評価対象症例 1,982 例における有効率は 99.9% (1,981/1,982 例) であり、いずれの撮影領域 (脳血管撮影、四肢血管撮影、逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影) においても十分な有効性が確認された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非イオン性モノマー型ヨード造影剤：イオヘキソール、イオパミドール、イオベルソール、イオメプロール等

非イオン性ダイマー型ヨード造影剤：イオトロラン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ビジパークは、トリヨード芳香環の二量体構造を有するイोजキシサノールを主成分とする非イオン性等浸透圧造影剤である。本剤に含まれるヨードにより X 線吸収率が向上し、その結果、造影効果が発揮される。この場合、ヨード濃度に比例して X 線吸収率は高くなるので、ヨード濃度が高いほど造影効果は増強される。

(2)薬効を裏付ける試験成績

試験項目	動物種	試験薬剤、投与量、投与経路	試験成績
四肢血管撮影 (大腿動脈)	イヌ	イोजキシサノール 320mgI/mL 5.0mL 動注 イオヘキソール 350mgI/mL 5.0mL 動注	大腿動脈塞栓モデル 4 頭にクロスオーバー法によって試験薬剤を投与した結果、視覚的造影効果に差は認められず塞栓が両剤とも同様に同定された。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

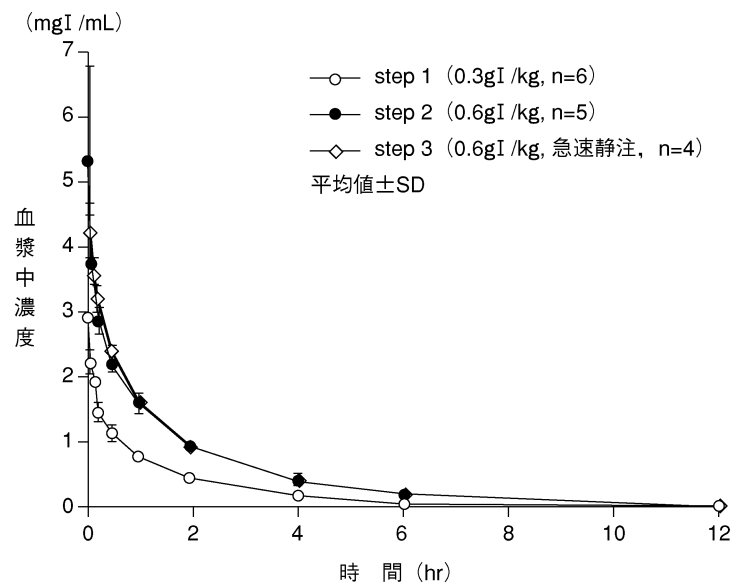
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人²⁾

健康成人男子にイオジキサノール注射液 (300mgI/mL) を 0.3gI/kg の投与量で 20mL/分の注入速度 (Step 1)、又は 0.6gI/kg の投与量で 20mL/分あるいは 50mL/分の注入速度 (Step 2、3) で単回静脈内投与した場合の薬物動態は次のとおりであった。

Step 1、2 及び 3 の血漿中濃度は投与後 1 分でそれぞれ 2.9mgI/mL、5.3mgI/mL 及び 5.3mgI/mL となり、その後 3 相性を示して減衰した。半減期 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{1/2\gamma}$ はそれぞれ 0.1~0.5 時間、1.2~1.4 時間、3.2~3.9 時間であった。



単回静脈内投与時におけるイオジキサノールの血漿中濃度

健康成人におけるイオジキサノール静脈内投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	Step 1 (n=6) (0.3gI/kg)	Step 2 (n=5) (0.6gI/kg)	Step 3 (n=4) (0.6gI/kg、急速静注)
K ₁₂ (hr ⁻¹)	2.692±0.726	3.662±0.614	2.288±0.872
K ₂₁ (hr ⁻¹)	3.135±0.573	4.425±0.493	2.712±0.767
K ₁₃ (hr ⁻¹)	0.105±0.036	0.085±0.015	0.098±0.059
K ₃₁ (hr ⁻¹)	0.265±0.032	0.233±0.016	0.221±0.042
ke (hr ⁻¹)	1.048±0.054	0.751±0.170	0.911±0.089
V _c (L)	6.430±0.538	6.686±0.377	7.185±0.847
V _{dss} (L/body)	13.860±1.002	14.146±0.594	14.726±0.801
t _{1/2 α} (hr)	0.34±0.22	0.09±0.01	0.54±0.39
t _{1/2 β} (hr)	1.18±0.23	1.24±0.05	1.38±0.16
t _{1/2 γ} (hr)	3.24±0.78	3.47±0.11	3.85±0.38
AUC (0-12) (mgI·hr/mL)	3.051±0.103	6.359±0.148	6.744±0.194
AUC (0-∞) (mgI·hr/mL)	3.078±0.106	6.366±0.149	6.752±0.195
Cl _T (mL/min)	104.17±17.63	96.70±6.19	97.12±15.10
Cl _R (mL/min)	102.27±18.32	96.68±6.76	90.70±8.87

平均値±SE

t_{1/2 α} : α相半減期、t_{1/2 β} : β相半減期、t_{1/2 γ} : γ相半減期K₁₂、K₂₁、K₁₃、K₃₁ : 分布速度定数

ke : 消失速度定数

V_c : 血液コンパートメントの見かけ上の分布容積V_{dss} : 定常状態における見かけ上の分布容積

AUC : 血中濃度-時間曲線下面積

Cl_T : 全身クリアランスCl_R : 腎クリアランス

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

3-コンパートメントオープンモデル²⁾

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

「Ⅷ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4)クリアランス

「Ⅷ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5)分布容積

「Ⅷ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

通過しない（「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照）。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

器官形成期である妊娠 13 日目と胎児の組織が確認できる 20 日目のラットに ^{125}I -イオジキサノール（0.3gI/kg）を静脈内投与し、本剤の胎盤通過性を検討した。妊娠 13 日目のラットでは、投与後 30 分の胎盤中及び胎児中放射線濃度は母体血漿中濃度のそれぞれ、0.39 及び 0.05 倍であった。妊娠 20 日目のラットにおいてもほぼ同様の成績であり、放射能の局在を示す胎児組織も認められず、投与後 24 時間の胎児への分布率は投与量の 0.01%以下であった。全身オートラジオグラフィによる検討でも放射能の胎児移行が少ないことが確認された。以上の成績より、 ^{125}I -イオジキサノールのラットにおける胎盤通過性は低いと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

妊娠ラットにおける ^{125}I -イオジキサノール (0.3g/kg) 静脈内投与後の組織内濃度

組 織	組織内濃度 ($\mu\text{gI/g}$ 又は $\mu\text{gI/mL}$)					
	妊娠 13 日目			妊娠 20 日目		
	0.5	4	24(hr)	0.5	4	24(hr)
<u>母体組織</u>						
血 液	197	ND	ND	342	ND	ND
血 漿	313	ND	ND	507	ND	ND
脳	8.9	0.4	ND	12.1	0.5	ND
心 臓	74.2	2.1	1.1	131	2.6	ND
腎 臓	560	116	114	991	182	183
肝 臓	63.3	10.0	5.4	80.3	13.9	15.4
肺	135	10.4	4.5	234	10.2	6.1
乳 腺	76.7	7.9	4.5	120	6.9	8.8
子 宮	187	13.1	6.3	344	28.6	18.4
卵 巢	92.5	ND	ND	148	5.3	ND
胎 盤	121	19.0	6.6	160	20.8	21.2
羊 水	19.1	3.2	0.5	4.0	2.9	3.2
胎 膜	128	18.6	8.0	153	237	457
<u>胎児組織</u>						
血 液	—	—	—	15.5	5.8	ND
脳	—	—	—	ND	1.3	ND
心 臓	—	—	—	ND	ND	ND
腎 臓	—	—	—	5.3	4.8	3.3
肝 臓	—	—	—	2.9	1.5	1.0
肺	—	—	—	4.1	2.3	ND
全 身	16.5	8.1	2.0	6.9	3.7	1.8

ND : 検出限界以下

平均値 (n=3)

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

分娩後 7 日目のラットに ^{125}I -イオジキサノール (0.3g/kg) を静脈内投与した場合、乳汁中放射能濃度は投与後徐々に上昇し、投与後 4 時間に最高濃度 $20.2\mu\text{gI/mL}$ を示した。投与後 2 時間以降では乳汁中濃度は血漿中濃度より高い濃度で推移し、半減期も血漿中濃度のそれより長かったが、投与後 24 時間では検出限界以下まで減衰した。以上の成績からイオジキサノールは乳汁中に移行はするもののその濃度は低く、乳汁を介して哺育児の体内に取り込まれる量は少ないと考えられた。

分娩後 7 日目のラットにおける ^{125}I -イオジキサノール静脈内投与後の乳汁中及び血漿中濃度

組 織	放射能濃度 ($\mu\text{gI/mL}$)					
	投与後の時間 (hr)					
	1	2	4	8	12	24
血 漿	74.3 ± 8.7	7.8 ± 2.1	ND	ND	ND	ND
乳 汁	17.9 ± 1.8	18.8 ± 3.7	20.2 ± 2.3	4.4 ± 0.3	5.3 ± 1.6	ND

ND : 検出限界以下

平均値 \pm SD (n=3)

(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>¹²⁾

ラット静脈内に ¹⁴C-イोजキサノール (0.3gI/kg) を投与後、全身オートラジオグラムを作成し放射能の分布を半定量的に検討した結果、次表のとおり投与後速やかに各組織に分布した。腎臓、脾臓、肝臓を除く組織では、投与後 24 時間で放射能は検出されなかった。腎臓中 ¹⁴C 濃度は投与後 1 週間目でも認められ、髄質より皮質に高濃度に存在していた。

ラットに ¹⁴C-イोजキサノール (0.3gI/kg) 静脈内投与後の組織内濃度

組 織	放射能濃度 (μgI/g 又は μgI/mL)				
	投与後の時間 (hr)				
	0.083	0.5	2	24	168
血 液	1480.4	381.3	17.7	ND	ND
副 腎	414.2	145.2	ND	ND	ND
骨 髄	314.5	47.8	ND	ND	ND
脳	23.7	ND	ND	ND	ND
心 臓	305.7	52.4	ND	ND	ND
腎臓(皮質)	>1528.9	1122.1	301.5	377.2	191.9
腎臓(髄質)	>1528.9	1306.7	238.6	27.3	22.7
肝 臓	264.2	92.2	15.1	11.7	ND
肺	1153.1	199.1	ND	ND	ND
脾 臓	375.9	ND	ND	ND	ND
骨格筋	138.1	31.7	ND	ND	ND
脊 髄	36.7	ND	ND	ND	ND
脾 臓	177.3	69.0	48.8	9.1	ND
精 巢	153.4	54.6	ND	ND	ND
胸 腺	250.7	37.9	ND	ND	ND
甲状腺	480.7	119.5	ND	ND	ND

ND：検出限界以下

(6)血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は 1.4% 以下であり、本剤の蛋白結合性は低かった (平衡透析法、*in vitro* 系)。

6. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路¹³⁾

健康成人男性にイोजキサノール 1.2mgI/kg を単回静脈内投与したとき、尿中に未変化体以外の代謝物は検出されなかった。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない

(3)初回通過効果の有無及びその割合

なし (代謝物が検出されていない)

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

なし (代謝物が検出されていない)

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

腎臓 (尿中)

本剤の腎クリアランスと全身クリアランスの比はほぼ 1 に近い値を示し、投与した薬剤のほぼ全量が糸球体濾過により腎より尿中へ排泄される。

<参考：外国人データ>^{14,15)}

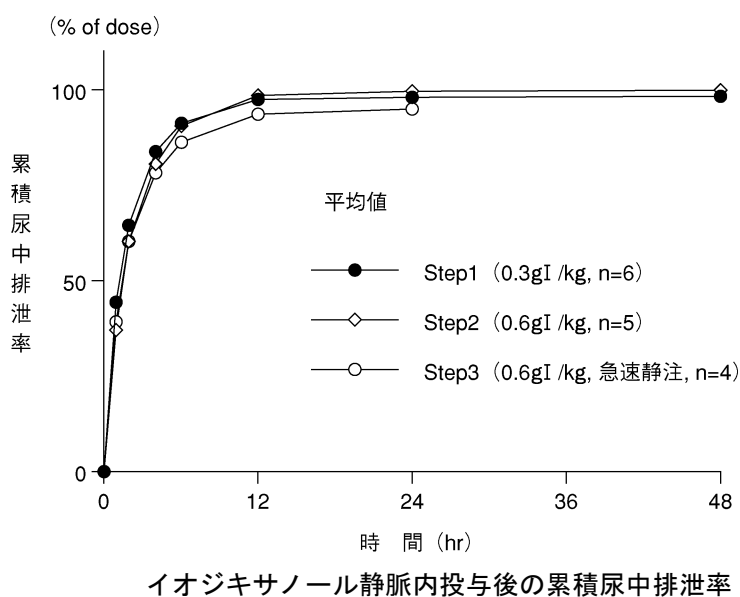
腎臓（尿中）：未変化体として 97～98%（糸球体濾過を經由）

胆汁（糞中）：1.2%以下

(2)排泄率及び排泄速度

1) 健康成人²⁾

健康成人男性にイオジキサノール注射液（300mgI/mL）を 0.3gI/kg の投与量で 20mL/分の注入速度、又は 0.6gI/kg の投与量で 20mL/分あるいは 50mL/分の注入速度で単回静脈内投与したとき、累積尿中排泄率は、投与 1 時間後で投与量の 37～45%、6 時間後で 86～92%、24 時間後で 96～100%であり、投与量のほぼ全量が速やかに尿中に排泄された。。



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>¹⁶⁾

イオジキサノールは、cellulose triacetate membranes（三酢酸セルロース膜）や high-flux polysulfone membranes（高密度ポリスルホン膜）で速やかに除去されるとの報告がある。

(3)直接血液灌流

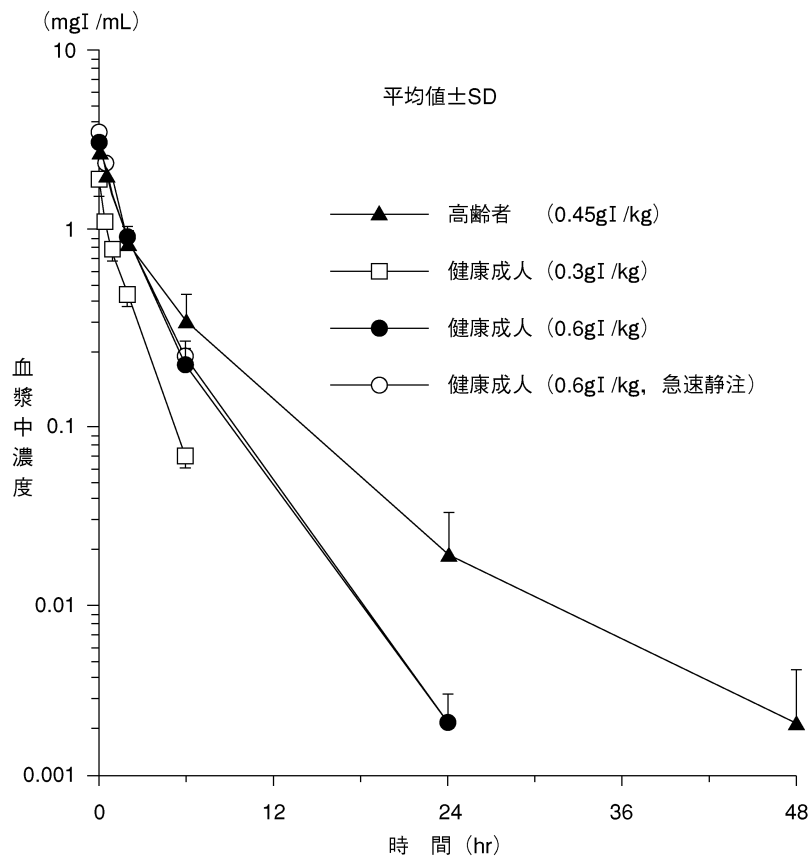
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者

1) 血中濃度¹⁷⁾

イオジキサノール 0.45gI/kg を高齢者 7 例（年齢：66～87 歳、体重：35.1～74.0kg）に 20mL/min の注入速度で静脈内投与し、血漿中濃度及び排泄について検討した結果、投与後 10 分の濃度は 2.7mgI/mL であり、以降ほぼ 3 相性の消失パターンを示しながら減衰した。高齢者における体内からのイオジキサノールの消失半減期は 4.46 時間と健康成人に比較して有意に長く、全身クリアランスは 46.4mL/min と有意に低下していた。



高齢者におけるイオジキサノール静脈内投与後の血漿中濃度（健康成人との比較）

高齢者にイオジキサノール静脈内投与後の薬物動態パラメータ（健康成人との比較）

パラメータ	高齢者 ^{a)}	健康成人 ^{b)}
$t_{1/2}$ (hr) ^{c)}	4.46 ± 0.45	2.70 ± 0.05*
MRT (hr)	3.80 ± 0.44	2.32 ± 0.04*
Cl _R (mL/min)	46.7 ± 3.9	91.6 ± 2.3*
Cl _T (mL/min)	46.4 ± 4.8	93.6 ± 3.4*
Cl _C (mL/min)	58.9 ± 7.3	113.9 ± 6.5*
Vd _{ss} (L/body)	10.0 ± 1.1	12.8 ± 0.4*

平均値 ± SE

* : p < 0.05

a) : n=7 (投与量、0.45gI/kg)、

b) : n=9 (投与量、0.6gI/kg、Step 2 & 3)

c) : 6～24hr

$t_{1/2}$: 半減期、

MRT : 平均体内滞留時間

Cl_R : 腎クリアランス、

Cl_T : 全身クリアランス

Cl_C : クレアチニンクリアランス、

Vd_{ss} : 定常状態における見かけ上の分布容積

定常状態での分布容積 (Vdss) は 10.0L/body であり、細胞内への移行はほとんど認められないことが示唆された。半減期は 4.46 時間であり、健康成人より有意に長かった。腎クリアランスと全身クリアランスの比はほぼ 1 であり、高齢者においても腎排泄型であることが確認された。これらのクリアランス値は健康成人に比較して有意に低下していた。

2) 排泄

高齢者にイオジキサノール(0.45g/kg)を静脈内投与した場合、尿中排泄は投与 2 時間後で投与量の 48.7%、24 時間後で 99.3%であった。尿中での総回収率に健康成人との差は認められなかったが、投与後初期での排泄速度は健康成人と比較して若干遅延していた。尿中への排泄速度はクレアチニンクリアランス (CLc) と相関し、CLc の低下した高齢者では排泄速度の低下が認められた。

高齢者にイオジキサノール (0.45g/kg)
静脈内投与後の尿中排泄率 (健康成人との比較)

投与後の時間 (hr)	累積尿中排泄率 (% of dose)	
	高齢者 a)	健康成人 b)
2	48.7±23.5	59.0±1.4
6	81.1±9.9	90.1±2.7
24	99.3±11.3	99.5±2.0
48	101.9±11.7	99.8±2.1 ^{c)}

平均値±SD

a) : n=7 (投与量、0.45g/kg)

b) : n=9 (投与量、0.6g/kg、Step 2、Step 3)

c) : n=5 (投与量、0.6g/kg、Step 2)

11.その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 即時性ショック、遅発性ショック等の重篤な副作用があらわれることがある。 [8.1-8.3、8.5、8.7、8.8、9.1.8、9.1.9、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.2 本剤は脳槽・脊髄造影の効能又は効果を有していないので、脳槽・脊髄造影には使用しないこと。 [14.2.1 参照]

解説：1.1 一般的にヨード造影剤は、即時性、遅発性のショックが発現することが知られている。本剤もヨード造影剤であり、承認までの調査において2例の即時性ショック（状態）が報告されていることから、注意喚起している。

1.2 髄腔内投与が認められていない造影剤を髄腔内投与することは非常に危険なので、誤用を防ぐため注意喚起している。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 ヨード又はヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者 [8.1 参照]
- 2.2 重篤な甲状腺疾患のある患者 [ヨードが甲状腺に集積し、症状が悪化するおそれがある。] [9.1.14 参照]

解説：2.1 ヨード造影剤共通の注意である。

2.2 ヨード造影剤共通の注意である。ヨードが甲状腺に集積し、甲状腺機能に影響し症状が悪化するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 ショック等の発現に備え、十分な問診を行うこと。 [1.1、2.1、9.1.8、9.1.9、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 投与量と投与方法の如何にかかわらず過敏反応があらわれることがある。本剤によるショック等の重篤な副作用は、ヨード過敏反応によるものとは限らず、それを確実に予知できる方法はないので、投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。 [1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 投与にあたっては、開始時より患者の状態を観察しながら、過敏反応の発現に注意し、慎重に投与すること。また、異常が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.4 ヨード造影剤の投与により腎機能の低下があらわれるおそれがあるので、適切な水分補給を行うこと。

[9.1.5、9.1.10、9.1.13、9.1.15、9.2.1、9.2.2、9.8、11.1.6、14.1.2、14.3 参照]

〈脳血管撮影、四肢血管撮影〉

- 8.5 血管内に投与する場合には、重篤な遅発性副作用（ショックを含む）等があらわれる可能性があるため、投与中及び投与後も、患者の状態を十分に観察すること。 [1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.6 血管内に投与した場合は、入院患者に投与すること。投与後、48時間は患者の状態を観察すること。
- 8.7 血管内に投与した場合、投与開始より1時間～数日後も遅発性副作用の発現の可能性があることを患者に説明した上で、発疹、発熱、悪心、めまい、胸中苦悶感等の副作用と思われる症状が発現した場合は、速やかに主治医に連絡するよう指示をするなど適切な対応をとること。本剤で報告された遅発性副作用は発疹、蕁麻疹、そう痒感、悪心・嘔吐で、投与後3日以上経過して発現する例も報告されている。 [1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.8 血管内に複数回投与した場合の副作用発現に関しては、その頻度が高くなることが懸念されるので、アレルギー既往歴、過去の造影検査歴等の問診を行い、副作用の発現の可能性が高いと判断したときには再投与しないこと。 [1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

解説：〈効能共通〉

- 8.1 ヨード造影剤共通の注意事項として設定している。患者のアレルギー既往歴、造影検査歴等を問診し、本剤の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」等に該当するか等を確認することが重要である。
- 8.2 ヨード造影剤共通の注意事項として設定している。ショック等の重篤な副作用は危険因子がなくても起こりうるため、本剤投与時は、救急処置の準備を行うことが重要である。
- 8.3 ヨード造影剤共通の注意事項として設定している。アナフィラキシー反応や、ショックに対しては、症状発現後できるだけ早急に対処することが重篤化を防ぐうえで重要である。
- 8.4 ヨード造影剤の使用においては腎機能を低下させるおそれがあり、必要に応じて水分補給を行うことが重要である。特に急性膵炎では、嘔吐や膵周囲の広範な液体貯留等を呈するため健康成人の2～4倍量の水分が必要とされる。さらに重症例では、血管透過性亢進や膠質浸透圧の低下により細胞外液が膵周囲や後腹腔に漏出し、大量の循環血漿が失われるため、これによって引き起こされる急性循環障害が急性膵炎初期の病態を悪化させることが知られている。よって、急性膵炎の発症早期から輸液等の水分補給が重要である。

〈脳血管撮影、四肢血管撮影〉

- 8.5 血管内投与のヨード造影剤共通の注意事項として設定している。本剤の国内開発治験では遅発性ショック等の重篤な遅発性副作用は認められていない。しかし、国内、ドイツ及び全世界的にみても、開発時の比較試験における遅発性副作用及び遅発性皮膚症状の発現頻度は、対照の非イオン性モノマー型造影剤に比べ高い。従って、本剤の遅発性副作用の発現及びその重篤化防止のためにも、投与時及び投与後においても患者の状態を十分に観察することが重要である。

本剤の遅発性副作用発現頻度（非イオン性モノマー型造影剤との比較）

		遅発性副作用	遅発性皮膚症状
臨床試験（ドイツ）	V	3.8%（49/ 1290）	1.5%（19/ 1290）
	M	1.4%（11/ 766）	0.3%（2/ 766）
臨床試験（全世界）	V	4.6%（116/ 2549）	1.4%（36/ 2549）
	M	2.9%（55/ 1878）	0.1%（2/ 1878）
臨床試験（日本）	V	4.3%（31/ 729）	4.0%（29/ 729）
	M	2.7%（19/ 716）	1.3%（9/ 716）

V：ビジパーク M：非イオン性モノマー

8.6 前項で述べた様に、本剤を血管内に投与する際は遅発性副作用の発現が懸念されるため、投与対象を医師の観察下にある入院患者とすることで、これら遅発性副作用を早急に発見し、迅速な処置・治療ができるよう注意喚起している。

また、開発治験時の比較試験では、本剤による副作用は投与後 48 時間までにその 95%が発現している。なお、患者観察の内容としては、入院患者であれば日常の回診での観察の範疇と考えられる。

8.7 患者に本剤の遅発性副作用の発現の可能性があることを説明し、造影後に上記の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示し、適切な処置をとることが必要である。

8.8 本剤は非イオン性ダイマー型造影剤であり、市販後に遅発性副作用が問題となったイオトロランと同様、分子量が既存の非イオン性モノマー型造影剤の約 2 倍である。免疫系が関与すると思われる副作用の発現頻度が非イオン性モノマー型造影剤と比べ高くなることが懸念される。

本剤の開発治験において、本剤を複数回投与された症例での副作用頻度は 12% (3/25) で、このうち 2 例は、1 回目造影時には副作用が認められなかったにもかかわらず、2 回目の投与で皮膚症状が発現している。また、開発治験時の非イオン性モノマー型造影剤イオヘキソールとの比較試験においても、免疫関与（主にIV型アレルギー）が示唆されている遅発性の皮膚症状の発現は、イオヘキソールに比べ有意に高かった（本剤 4.0% 29/729、イオヘキソール 1.3% 9/716、 χ^2 検定 P : 0.001）。よって、複数回投与時においては初回投与時より皮膚症状等の副作用発現が高くなる可能性を否定できない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 気管支喘息のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。副作用の発現頻度が高いとの報告がある。

9.1.3 重篤な心障害のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。血圧低下、不整脈、徐脈等の報告があり、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 マクログロブリン血症の患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。類薬において静脈性胆嚢造影で血液のゼラチン様変化をきたし、死亡したとの報告がある。

9.1.5 多発性骨髄腫の患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。特に脱水症状のある場合、腎不全（無尿等）があらわれるおそれがある。 [8.4、11.1.6 参照]

9.1.6 テタニーのある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。血中カルシウムの低下により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.7 褐色細胞腫のある患者及びその疑いのある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。やむを得ず造影検査を実施する場合

には静脈確保の上、フェントラミンメシル酸塩等の α 遮断薬及びプロプラノロール塩酸塩等の β 遮断薬の十分な量を用意するなど、これらの発作に対処できるよう十分な準備を行い、慎重に投与すること。血圧上昇、頻脈、不整脈等の発作が起こるおそれがある。

9.1.8 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する患者
[1.1、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.9 薬物過敏症の既往歴のある患者
[1.1、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.10 脱水症状のある患者
急性腎障害があらわれるおそれがある。[8.4、11.1.6 参照]

9.1.11 高血圧症の患者
血圧上昇等、症状が悪化するおそれがある。

9.1.12 動脈硬化のある患者
心・循環器系に影響を及ぼすことがある。

9.1.13 糖尿病の患者
急性腎障害があらわれるおそれがある。[8.4、11.1.6 参照]

9.1.14 甲状腺疾患のある患者（重篤な甲状腺疾患のある患者を除く）
ヨードが甲状腺に集積し、症状が悪化するおそれがある。[2.2 参照]

9.1.15 急性膵炎の患者
本剤投与前後にはガイドライン等を参考にして十分な輸液を行うこと。また、症状が悪化するおそれがある。[8.4、14.1.2、14.3 参照]

〈内視鏡的逆行性膵胆管撮影〉

9.1.16 胆道感染症のある患者
症状が悪化するおそれがある。

解説：〈効能共通〉

9.1.1 一般全身状態の極度に悪い患者では、本剤投与自体が患者にとって負荷となる。よって状態をさらに悪化させたり、本剤の場合特に腎への影響等の種々のリスクが予想される。

9.1.2 喘息発作の発現機序は複雑であり、造影剤が及ぼす影響についても明確にされていないが、「造影剤投与により気管支部を支配している自律神経系に異常が生じ、気管支収縮が発生する」、あるいは「アレルギー様反応が亢進し、喘息発作が誘発される」等の可能性が考えられている。

9.1.3 本剤は等浸透圧非イオン性造影剤であり、心筋毒性が弱く、循環器系への影響が小さいことが薬理的に証明されている。また、本剤では等張化剤として塩化カルシウムを用い心機能に対する影響の軽減化を図っている。しかしながら、本剤の投与により血圧低下、不整脈、徐脈等の循環器系副作用の報告（海外含む）もあることから、重篤な心障害の患者に対しては診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこととされている。

9.1.4 本剤での報告はないが、静脈性胆嚢造影剤で血液のゼラチン様変化・沈殿をきたし死亡したとの報告がある。

9.1.5 多発性骨髄腫の患者は腎機能障害を起こしやすく、造影剤がこれを助長する可能性があるため、診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこととされている。

9.1.6 テタニーとは、筋の攣縮をきたす状態のことで、最も典型的なものは副甲状腺機能低下による低カルシウム血症で起こる。ヨード造影剤は血中のカルシウム値をいくぶん減少させることがあるためテタニーのある患者への投与は痙攣を惹起させるおそれがあるので診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこととされている。

- 9.1.7 褐色細胞腫は副腎髄質又は類縁組織の細胞から発生する腫瘍で、刺激により著明な高血圧を起こす。これはおそらく造影剤によるヒスタミンの遊離作用により褐色細胞腫からアドレナリンが遊離され、血圧上昇発作が起こるためと考えられている。そのため、ヨード造影剤が血圧上昇を助長する可能性があるため、診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこととされている。特に投与を必要とする場合には、対処するための十分な準備を行い、造影検査中は血圧を測定し高血圧発作に備え、慎重に投与することが必要である。
- 9.1.8 一般にアレルギー体質の患者は、副作用が発現する可能性が高いことが知られており、患者本人のみならず家族のアレルギー既往歴もよく問診し、アレルギー体質が疑われる患者には慎重に投与する必要がある。
- 9.1.9 本剤はヨード又はヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌であるが、その他の薬物に過敏症の既往歴がある患者に対しても十分注意する必要がある。
- 9.1.10 本剤はそのほとんどが腎から排泄されるため、脱水症状のある患者では副作用を起こす可能性が高くなる。特に幼児、高齢者、腎機能不全、多発性骨髄腫、糖尿病等の患者には注意が必要である。
- 9.1.11 本剤をはじめヨード造影剤は、血圧、心電図異常等、循環器系に影響を及ぼすことが考えられ、高血圧の患者には慎重に投与する必要がある。
- 9.1.12 本剤をはじめヨード造影剤は、血圧、心電図異常等、循環器系に影響を及ぼすことが考えられ、動脈硬化のある患者には慎重に投与する必要がある。
- 9.1.13 ある程度の腎機能障害を伴った糖尿病患者において、DIP（静脈性尿路撮影）施行後に急性腎障害をきたしたとの報告がある（他の造影剤）。その機序については、脱水、合併した血管病変、一過性の低血圧、あるいは微小循環に対する造影剤の影響等、種々の因子がその誘因として示唆されている。静脈性尿路撮影後の急性腎障害の頻度は、糖尿病患者では 1000 例中 2 例であるのに対して、非糖尿病患者では 10 万例中 1 例もなかったとの報告もなされている（他の造影剤）¹⁸⁾。
- 9.1.14 ヨード又はヨードを含む化合物を甲状腺疾患のある患者に投与した場合、ヨードが甲状腺に集積し、甲状腺機能に変化を及ぼし症状が悪化すると考えられる。
- 9.1.15 一般に急性膵炎の患者は全身状態が悪く、造影剤の影響により、急性膵炎の症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与する必要がある。
- 〈内視鏡的逆行性膵胆管撮影〉
- 9.1.16 胆道感染症のある患者においては、内視鏡的逆行性膵胆管撮影（以下、ERCP）そのものが負担となり、症状が悪化するおそれがある。造影剤の膵、胆管内への逆行性注入に起因する偶発症として感染症、ERCP 後膵障害等があるとされており、血清アミラーゼ値の上昇や ERCP 後急性膵炎も考えられ、その症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与する必要がある。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害（無尿等）のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、排泄遅延から急性腎障害等、症状が悪化するおそれがある。 [8.4、9.8、11.1.6 参照]

9.2.2 腎機能が低下している患者

腎機能が悪化するおそれがある。 [8.4、9.8、11.1.6 参照]

解説：9.2.1 ヨード造影剤による腎障害としては、一過性の蛋白尿、乏尿、BUN 上昇等の軽微なものから急性腎障害に至る重篤なものまで知られている。また、造影剤による腎障害は、腎実質と造影剤が接触している時間が長いほど起こりやすいと考えられている。通常、投与された水溶性造影剤の 99%

以上は腎から排泄され、腎以外からの排泄は全排泄量の1%以下とされている。本剤は粘調度が高いため、従来のモノマー型非イオン性造影剤と比べ腎からの排泄が遅い。このことから重篤な腎障害のある患者には診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこととされている。

9.2.2 本剤等のヨード水溶性造影剤は、そのほとんどが腎から排泄されるため、「重篤な腎障害のある患者」への使用は、診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこととされている。また、造影剤による腎障害発現の危険性は、造影剤投与前に腎機能障害のある患者で有意に高いことが知られている。従って、重篤でない（軽度～中等度）腎障害のある患者であっても腎機能正常者と比べ腎機能悪化の可能性が高いと考えられ、重篤でなくても「腎機能が低下している患者」には慎重に投与する必要がある。

<参考>

一般に造影剤による腎不全発症の危険因子としては、腎機能低下（投与前）の他にも糖尿病、脱水症、高齢者、造影剤の過量投与が知られている。腎不全発症時の対応には、脱水を避け、十分な水分補給と電解質管理、利尿剤の投与、必要に応じ透析の施行等が必要となる。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。

9.3.2 肝機能が低下している患者

肝機能が悪化するおそれがある。

解説：9.3.1 重篤な肝障害の患者では様々な理由で全身状態が悪化している可能性があり、造影剤投与により症状が悪化するおそれがある。

9.3.2 本剤は「重篤な肝障害のある患者」への使用は診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこととされているが、重篤ではない（軽度～中等度）肝障害のある患者に使用する場合においても肝機能が悪化するおそれがあるので、慎重に投与する必要がある。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与の際にはX線照射をとまなう。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット静脈内投与）で乳汁中に移行したとの報告がある。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排出されるが、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。 [8.4、9.2.1、9.2.2 参照]

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビグアナイド系糖尿病用薬 メトホルミン塩酸塩、 ブホルミン塩酸塩等	乳酸アシドーシスがあらわれることがある。本剤を使用する場合には、ビグアナイド系糖尿病用薬の投与を一時的に中止するなど適切な処置を行うこと。	ヨード造影剤の投与後に腎機能低下があらわれた場合、ビグアナイド系糖尿病用薬の腎排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
インターロイキン2製剤 テセロイキン	本剤投与前の2週間以内にインターロイキン2を投与した患者で、インフルエンザ様症状や皮膚反応等の遅発性副作用が発現するリスクが高くなるとの報告がある。	機序は不明である ¹⁾ 。

解説：ビグアナイド系糖尿病用薬の主たる排泄経路は腎臓であり、腎障害時には同薬の排泄が遅延し、血中濃度が高くなるため、副作用として乳酸アシドーシスが起こる危険性が増大する。乳酸アシドーシスの初期症状としては、悪心、嘔吐、下痢等が見られ、重症化した場合には血圧低下、低体温、不整脈、呼吸不全を伴い、意識障害をきたす。ヨード造影剤もまた、腎排泄型の薬剤であり、特に腎障害をもつ患者や糖尿病患者等に血管内投与を行った場合には、腎機能低下あるいは急性腎障害が起こる可能性がある。従って、両薬剤の併用により乳酸アシドーシスが起こる危険性が増大すると考えられている。

インターロイキン2製剤との併用による副作用発現の機序は不明であるが、本剤投与前の2週間以内にインターロイキン2を投与した患者で、インフルエンザ様症状や皮膚反応等の遅発性副作用が発現するリスクが高くなるとの報告がある。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

<効能共通>

11.1.1 ショック（0.1%未満）

ショック（遅発性を含む）があらわれることがある。また、軽度の過敏症状も重篤な症状に進展する場合がある。[1.1、8.1-8.3、8.5、8.7、8.8、9.1.8、9.1.9 参照]

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、咽・喉頭浮腫等のアナフィラキシー（遅発性を含む）があらわれることがある。[1.1、8.1-8.3、8.5、8.7、8.8、9.1.8、9.1.9 参照]

11.1.3 肺水腫（頻度不明）

11.1.4 心室細動（頻度不明）

11.1.5 痙攣発作（頻度不明）

発現した場合には、フェノバルビタール等バルビツール酸誘導体又はジアゼパム等を投与すること。

11.1.6 腎不全（頻度不明）

急性腎障害があらわれることがある。[8.4、9.1.5、9.1.10、9.1.13、9.2.1、9.2.2 参照]

<脳血管撮影>

11.1.7 造影剤脳症（頻度不明）本剤が脳血管外に漏出し、意識障害、麻痺、失語、皮質盲等の中枢神経症状があらわれることがあるので投与量は必要最小限とし、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

解説：1)、2) ヨード造影剤としてショック、アナフィラキシーの発現は避けられない注意すべき重大な副作用である。本剤の国内臨床試験において、アナフィラキシーとしての報告はないが、2例の即時性ショックと重篤な呼吸困難が1例認められている（以上3例の症例概要を下表に示す）。一方で、国内使用成績調査においてはショック、アナフィラキシーの発現は認められていない。

また、国内臨床試験におけるショックの発現率は0.09%（2/2,156）であるため、頻度は0.1%未満とした。

<症例1>

性・年齢	疾患名（合併症）	本剤濃度（総注入量） 撮影方法	副作用・経過
男・52歳	狭心症 （高コレステロール血症）	320mgI/mL（185mL） <u>血管心臓撮影</u>	副作用：鼻閉、ショック 経過：造影検査終了時（本剤注入後45分）に鼻閉感が発現、メチルプレドニゾロン500mg静注した。その後（本剤注入後2時間）顔面蒼白、脈拍微弱からショック状態となる。ドパミン塩酸塩、アトロピン硫酸塩投与、輸液、酸素吸入して10分後には脈拍触知可能、顔色改善したが、多尿発現（800mL排尿）、本剤注入4時間後に血圧106/58mmHg、脈拍54回/分となり、朝までノルアドレナリンを継続投与。造影前と翌朝の腎機能をふくめた血液学的所見にも異常はなく通常にて退院した。
前投薬：アタラックスP 25mg			

<症例2>

性・年齢	疾患名（合併症）	本剤濃度（総注入量） 撮影方法	副作用・経過
男・81歳	閉塞性動脈硬化症 （なし）	320mgI/mL（40mL） <u>四肢血管撮影</u>	副作用：ショック 経過：造影検査終了時（本剤注入後20分）に、ショック（血圧低下42mmHg、意識は鮮明）が発現、アトロピン硫酸塩0.5mg、カルゲニン静注にて血圧等回復。なお、本例では、PTCA施行予定であり、造影時にヘパリン5000単位、ウロキナーゼ24万単位を使用していた。
前投薬：なし			

<症例3>

性・年齢	疾患名（合併症）	本剤濃度（総注入量） 撮影方法	副作用・経過
女・73歳	十二指腸腫瘍 （なし）	320mgI/mL（110mL） <u>腹部血管撮影</u>	副作用：呼吸困難、腹痛、嘔吐、痙攣、血圧低下 経過：1回目の本剤注入1分後より、腹痛、嘔吐、呼吸困難、及び血圧低下（90/54mmHg）がみられ、さらに本剤注入5分後に一過性四肢痙攣（約10秒間）も発現し、血圧50/34mmHgとなった。昇圧剤、ステロイド投与、酸素吸入し、本剤注入約10分後には回復した。しかし、ひきつづき2回目、3回目の本剤による造影検査では、このような症状は発現しなかった。
前投薬：なし			

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、発赤、そう痒感、浮腫等、潮紅	結膜炎、点状出血、剥離等	
循環器		血圧低下	チアノーゼ
血液	赤血球減少、白血球増多、血小板減少、ヘマトクリット減少		
呼吸器	せき、咽・喉頭不快感	鼻閉、くしゃみ	
精神神経系	頭痛	視力障害、難聴、嗅覚錯誤	
消化器	悪心、嘔吐	腹痛、腹部膨満感	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇等		
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	乏尿	
電解質	カリウム値変動等		
尿	尿糖上昇		
内分泌系			甲状腺機能低下症
その他	悪寒	倦怠感、発熱、胸部圧迫感	

(3)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認前の調査と使用成績調査の副作用発現頻度比較

副作用発現症例数 (%)							
承認前の調査				使用成績調査			
149/2,156 例 (6.9)				34/2,059 例 (1.7)			
即時性		遅発性		即時性		遅発性	
61/2,156 例 (2.8)		91/2,104 例 (4.3)		9/2,059 例 (0.4)		25/2,059 例 (1.2)	
血管系		非血管系		血管系		非血管系	
149/1,957 例 (7.6)		0/199 例 (0)		32/428 例 (7.5)		2/1,631 例 (0.1)	
即時性 ^注	遅発性 ^注	即時性	遅発性	即時性	遅発性	即時性	遅発性
12/412 例 (2.9)	21/412 例 (5.1)	0/199 例 (0)	0/199 例 (0)	9/428 例 (2.1)	23/428 例 (5.4)	0/1,631 例 (0)	2/1,631 例 (0.1)

注：承認前の調査症例のうち四肢血管撮影及び脳血管撮影の症例のみ抜粋

1) 即時性副作用

副作用の種類※	承認前の調査 (2,156 例)			使用成績調査 (2,059 例)		
	血管系 (1,957 例)	非血管系 (199 例)	計	血管系 (428 例)	非血管系 (1,631 例)	計
副作用の種類※	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
神経系障害	8 (0.41)		8 (0.37)			
痙攣	1 (0.05)		1 (0.05)			
頭痛	6 (0.31)		6 (0.28)			
感覚障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
眼障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
視力低下	1 (0.05)		1 (0.05)			
心臓障害				1 (0.23)		1 (0.05)
徐脈				1 (0.23)		1 (0.05)
血管障害	4 (0.20)		4 (0.19)	3 (0.70)		3 (0.15)
潮紅	2 (0.10)		2 (0.09)			
低血圧				1 (0.23)		1 (0.05)
ショック	2 (0.10)		2 (0.09)			
血管痙攣				2 (0.47)		2 (0.10)
血管障害				1 (0.23)		1 (0.05)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7 (0.36)		7 (0.32)			
咳嗽	2 (0.10)		2 (0.09)			
呼吸困難	1 (0.05)		1 (0.05)			
鼻閉	2 (0.10)		2 (0.09)			
くしゃみ	1 (0.05)		1 (0.05)			
あくび	1 (0.05)		1 (0.05)			
咽頭紅斑	1 (0.05)		1 (0.05)			
胃腸障害	23 (1.18)		23 (1.07)	2 (0.47)		2 (0.10)
腹部膨満	1 (0.05)		1 (0.05)			
腹痛	1 (0.05)		1 (0.05)			
口内乾燥	1 (0.05)		1 (0.05)			
悪心	18 (0.92)		18 (0.83)	1 (0.23)		1 (0.05)
嘔吐	3 (0.15)		3 (0.14)	2 (0.47)		2 (0.10)
皮膚及び皮下組織障害	25 (1.28)		25 (1.16)			
紅斑	9 (0.46)		9 (0.42)			
そう痒症	5 (0.26)		5 (0.23)			
発疹	14 (0.72)		14 (0.65)			
蕁麻疹	5 (0.26)		5 (0.23)			
全身性そう痒症	1 (0.05)		1 (0.05)			
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
筋攣縮	1 (0.05)		1 (0.05)			
全身障害及び投与局所様態	7 (0.36)		7 (0.32)	3 (0.70)		3 (0.15)
胸部不快感	2 (0.10)		2 (0.09)			
悪寒	2 (0.10)		2 (0.09)			
異常感	1 (0.05)		1 (0.05)			
冷感	1 (0.05)		1 (0.05)			
熱感				3 (0.70)		3 (0.15)
浮腫	1 (0.05)		1 (0.05)			
疼痛				1 (0.23)		1 (0.05)
発熱	1 (0.05)		1 (0.05)			
臨床検査	1 (0.05)		1 (0.05)			
血圧低下	1 (0.05)		1 (0.05)			

※器官別大分類では、副作用発現症例数を記載

注：副作用の用語は、承認時、使用成績調査ともに MedDRA/J version(9.0) を使用

2) 遅発性副作用（注入開始後、2 時間を超えて発現した副作用を集計（承認前の調査では遅発性解析対象症例数において集計））

	承認前の調査 (2,104 例)			使用成績調査 (2,059 例)		
	血管系 (1,905 例)	非血管系 (199 例)	計	血管系 (428 例)	非血管系 (1,631 例)	計
副作用の種類*	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
感染症及び寄生虫症	1 (0.05)		1 (0.05)			
耳下腺炎	1 (0.05)		1 (0.05)			
神経系障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
頭痛	1 (0.05)		1 (0.05)			
嗅覚錯誤	1 (0.05)		1 (0.05)			
眼障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
アレルギー性結膜炎	1 (0.05)		1 (0.05)			
耳及び迷路障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
ろう	1 (0.05)		1 (0.05)			
心臓障害					1 (0.06)	1 (0.05)
心筋梗塞					1 (0.06)	1 (0.05)
血管障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
潮紅	1 (0.05)		1 (0.05)			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (0.10)		2 (0.10)			
咳嗽	1 (0.05)		1 (0.05)			
発声障害	1 (0.05)		1 (0.05)			
胃腸障害	3 (0.16)		3 (0.14)		1 (0.06)	1 (0.05)
腹痛	1 (0.05)		1 (0.05)			
下痢					1 (0.06)	1 (0.05)
悪心	2 (0.10)		2 (0.10)			
嘔吐	1 (0.05)		1 (0.05)			
肝胆道系障害				1 (0.23)		1 (0.05)
肝機能異常				1 (0.23)		1 (0.05)
皮膚及び皮下組織障害	85 (4.46)		85 (4.04)	17 (3.97)	1 (0.06)	18 (0.87)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.05)		1 (0.05)			
紅斑	15 (0.79)		15 (0.71)	10 (2.34)		10 (0.49)
そう痒症	20 (1.05)		20 (0.95)	5 (1.17)		5 (0.24)
発疹	50 (2.62)		50 (2.38)	3 (0.70)	1 (0.06)	4 (0.19)
皮膚剥脱	1 (0.05)		1 (0.05)			
蕁麻疹	14 (0.73)		14 (0.67)			
全身紅斑	5 (0.26)		5 (0.24)	3 (0.70)		3 (0.15)
全身性蕁麻疹	5 (0.26)		5 (0.24)			
全身性そう痒症	6 (0.31)		6 (0.29)	1 (0.23)		1 (0.05)
腎及び尿路障害	1 (0.05)		1 (0.05)	1 (0.23)		1 (0.05)
乏尿	1 (0.05)		1 (0.05)			
腎機能障害				1 (0.23)		1 (0.05)
全身障害及び投与局所様態	13 (0.68)		13 (0.62)	4 (0.93)	1 (0.06)	5 (0.24)
悪寒	1 (0.05)		1 (0.05)			
顔面浮腫				1 (0.23)		1 (0.05)
全身性浮腫	2 (0.10)		2 (0.10)			
倦怠感	1 (0.05)		1 (0.05)			
浮腫	9 (0.47)		9 (0.43)	1 (0.23)		1 (0.05)
発熱	1 (0.05)		1 (0.05)	2 (0.47)	1 (0.06)	3 (0.15)
臨床検査				4 (0.93)		4 (0.19)
血中クレアチニン増加				3 (0.70)		3 (0.15)
血圧上昇				1 (0.23)		1 (0.05)
血中尿素増加				3 (0.70)		3 (0.15)

※器官別大分類では、副作用発現症例数を記載

注：副作用の用語は、承認時、使用成績調査ともに MedDRA/J version(9.0) を使用

＜参考＞

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験症例のうち、承認を取得した効能又は効果を対象とした症例を抜粋し集計。

即時性副作用

	血管内投与	非血管内投与	計
調査症例数	412例	115例	527例
副作用発現例数	12例	0例	12例
副作用発現件数	17件	0件	17件
副作用発現症例率	2.91%	0%	2.28%

副作用種類別発現件数	血管内投与	非血管内投与	計
副作用の種類	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	4(0.97)	0(0)	4(0.76)
発疹	3(0.73)	0(0)	3(0.57)
蕁麻疹	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
中枢・末梢神経系障害	4(0.97)	0(0)	4(0.76)
冷感	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
頭痛	2(0.49)	0(0)	2(0.38)
攣縮	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
自律神経系障害	3(0.73)	0(0)	3(0.57)
潮紅	2(0.49)	0(0)	2(0.38)
発赤	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
消化管障害	4(0.97)	0(0)	4(0.76)
嘔気（悪心）	3(0.73)	0(0)	3(0.57)
嘔吐	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
心・血管障害	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
ショック（状態）	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
呼吸器系障害	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
くしゃみ発作	1(0.24)	0(0)	1(0.19)

遅発性副作用*

	血管内投与	非血管内投与	計
調査症例数	412例	115例	527例
副作用発現例数	21例	0例	21例
副作用発現件数	32件	0件	32件
副作用発現症例率	5.10%	0%	3.98%

副作用種類別発現件数	血管内投与	非血管内投与	計
副作用の種類	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	20(4.85)	0(0)	20(3.80)
発疹	13(3.16)	0(0)	13(2.47)
蕁麻疹	3(0.73)	0(0)	3(0.57)
そう痒感	4(0.97)	0(0)	4(0.76)
自律神経系障害	2(0.49)	0(0)	2(0.38)
発赤	2(0.49)	0(0)	2(0.38)
視覚障害	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
アレルギー性結膜炎	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
消化管障害	2(0.49)	0(0)	2(0.38)
嘔気（悪心）	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
腹痛	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
内分泌障害	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
耳下腺炎	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
呼吸器系障害	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
咳	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
泌尿器系障害	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
乏尿	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
一般的全身障害	4(0.97)	0(0)	4(0.76)
全身倦怠感	1(0.24)	0(0)	1(0.19)
浮腫	3(0.73)	0(0)	3(0.57)

* 注入開始後、2時間を超えて発現した副作用を集計

<参考：外国人データ>

海外での臨床試験 副作用発現率の集計

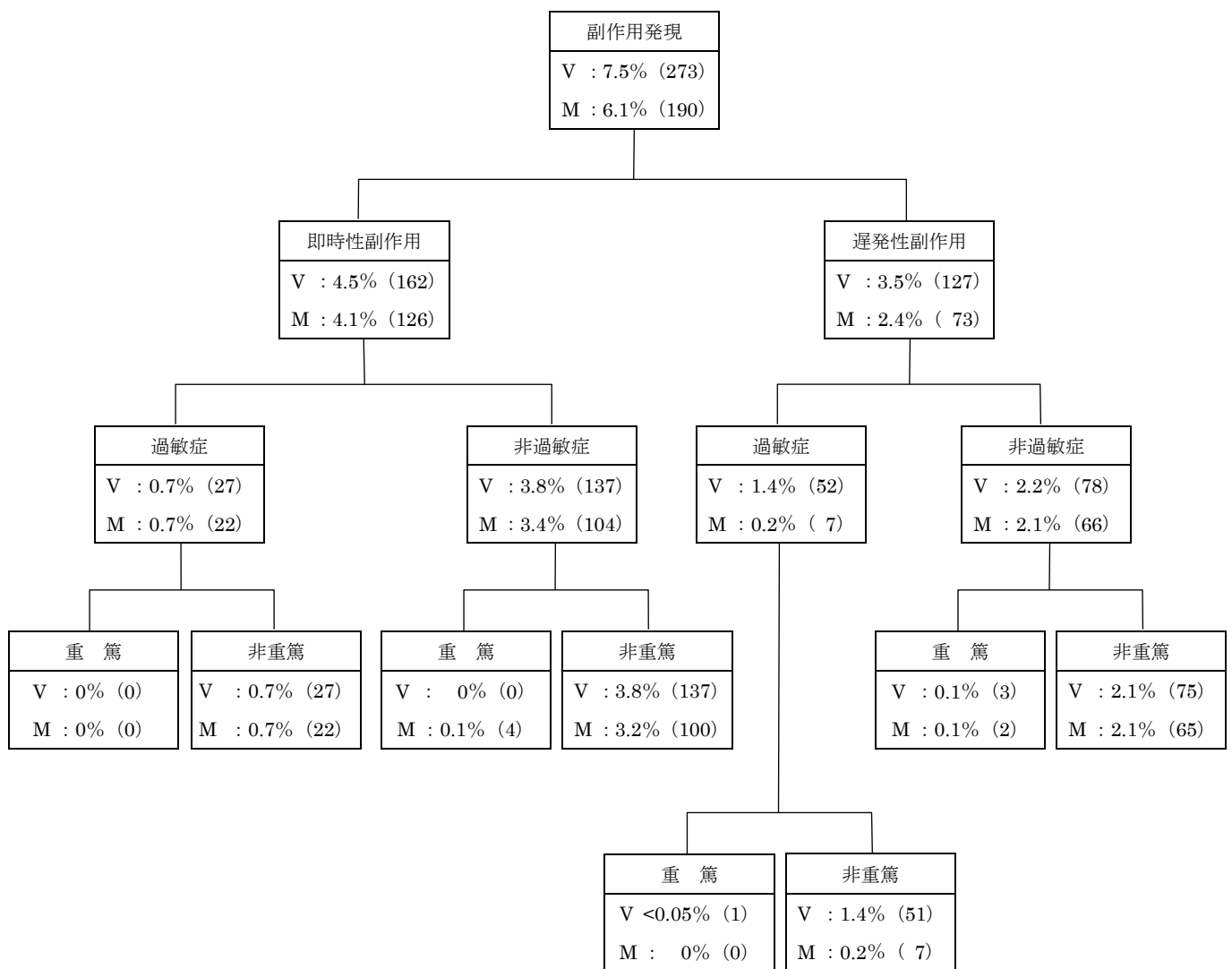
血管内二重盲検試験

臨床試験数：46

患者数 { V : 3,626
M : 3,095

V : ビジパーク

M : 非イオン性モノマー



(4)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 承認前の調査（即時性副作用）

区 分		血管内投与			非血管内投与			計		
		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現	
			例数 (%)	件数		例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
性別	男	1,129	30 (2.7)	36	136	0 (0)	0	1,265	30 (2.4)	36
	女	828	31 (3.7)	53	63	0 (0)	0	891	31 (3.5)	53
年齢 (歳)	～19	4	1(25.0)	1	—	—	—	4	1(25.0)	1
	20～34	174	9 (5.2)	12	14	0 (0)	0	188	9 (4.8)	12
	35～49	392	9 (2.3)	15	24	0 (0)	0	416	9 (2.2)	15
	50～64	763	24 (3.1)	33	78	0 (0)	0	841	24 (2.9)	33
	65～75	558	16 (2.9)	26	78	0 (0)	0	636	16 (2.5)	26
	76～	66	2 (3.0)	2	5	0 (0)	0	71	2 (2.8)	2
入院・ 外来	入院	1,808	59 (3.3)	85	136	0 (0)	0	1,944	59 (3.0)	85
	外来	149	2 (1.3)	4	63	0 (0)	0	212	2 (0.9)	4
診断名	腫瘍性病変	1,063	31 (2.9)	50	46	0 (0)	0	1,109	31 (2.8)	50
	血管性病変	433	18 (4.2)	24	—	—	—	433	18 (4.2)	24
	炎症性病変	82	3 (3.7)	3	19	0 (0)	0	101	3 (3.0)	3
	その他	379	9 (2.4)	12	134	0 (0)	0	513	9 (1.8)	12
合併症	有	811	25 (3.1)	41	102	0 (0)	0	913	25 (2.7)	41
	無	1,146	36 (3.1)	48	97	0 (0)	0	1,243	36 (2.9)	48
併用薬	有	986	34 (3.4)	51	84	0 (0)	0	1,070	34 (3.2)	51
	無	971	27 (2.8)	38	115	0 (0)	0	1,086	27 (2.5)	38
前投薬	有	509	14 (2.8)	18	113	0 (0)	0	622	14 (2.3)	18
	無	1,448	47 (3.2)	71	86	0 (0)	0	1,534	47 (3.1)	71
合 計		1,957	61 (3.1)	89	199	0 (0)	0	2,156	61 (2.8)	89

2) 承認前の調査（遅発性副作用*）

区 分		血管内投与			非血管内投与			計		
		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現	
			例数 (%)	件数		例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
性別	男	1,102	33 (3.0)	58	136	0 (0)	0	1,238	33 (2.7)	58
	女	803	58 (7.2)	86	63	0 (0)	0	866	58 (6.7)	86
年齢 (歳)	～19	4	0 (0)	0	—	—	—	4	0 (0)	0
	20～34	171	10 (5.8)	16	14	0 (0)	0	185	10 (5.4)	16
	35～49	381	22 (5.8)	32	24	0 (0)	0	405	22 (5.4)	32
	50～64	743	32 (4.3)	48	78	0 (0)	0	821	32 (3.9)	48
	65～75	543	26 (4.8)	47	78	0 (0)	0	621	26 (4.2)	47
	76～	63	1 (1.6)	1	5	0 (0)	0	68	1 (1.5)	1
入院・ 外来	入院	1,768	83 (4.7)	131	136	0 (0)	0	1,904	83 (4.4)	131
	外来	137	8 (5.8)	13	63	0 (0)	0	200	8 (4.0)	13
診断名	腫瘍性病変	1,019	50 (4.9)	74	46	0 (0)	0	1,065	50 (4.7)	74
	血管性病変	432	22 (5.1)	42	—	—	—	432	22 (5.1)	42
	炎症性病変	79	6 (7.6)	8	19	0 (0)	0	98	6 (6.1)	8
	その他	375	13 (3.5)	20	134	0 (0)	0	509	13 (2.6)	20
合併症	有	797	40 (5.0)	70	102	0 (0)	0	899	40 (4.4)	70
	無	1,108	51 (4.6)	74	97	0 (0)	0	1,205	51 (4.2)	74
併用薬	有	961	48 (5.0)	83	84	0 (0)	0	1,045	48 (4.6)	83
	無	944	43 (4.6)	61	115	0 (0)	0	1,059	43 (4.1)	61
前投薬	有	509	25 (4.9)	39	113	0 (0)	0	622	25 (4.0)	39
	無	1,396	66 (4.7)	105	86	0 (0)	0	1,482	66 (4.5)	105
合 計		1,905	91 (4.8)	144	199	0 (0)	0	2,104	91 (4.3)	144

*注 入開始後、2時間を超えて発現した副作用を集計

3) 使用成績調査<2,059例>

要因		撮影領域		血管系			非血管系				
				症例数 428例	副作用発現		検定結果 Fisher直接 確率計算法	症例数 1,631例	副作用発現		検定結果 Fisher直接 確率計算法
					症例数	発現率 [%]			症例数	発現率 [%]	
性別	男性	318	25	7.9	P=0.680	871	2	0.2	P=0.502		
	女性	110	7	6.4		760	0	0			
年齢 (歳)	<15	10	0	0	P=0.934	1	0	0	P=0.555		
	15≤ <65	192	14	7.3		545	0	0			
	65≤	226	18	8.0		1,085	2	0.2			
合併症	なし	181	8	4.4	P=0.084	746	2	0.3	P=0.211		
	あり	240	22	9.2		878	0	0			
	不明・未記載	7	2	28.6		7	0	0		—	
肝機能 障害	なし	391	29	7.4	P=1.000	830	2	0.2	P=0.500		
	あり	29	2	6.9		798	0	0			
	不明・未記載	8	1	12.5		3	0	0		—	
腎機能 障害	なし	314	21	6.7	P=0.513	1,562	2	0.1	P=1.000		
	あり	104	9	8.7		60	0	0			
	不明・未記載	10	2	20.0		9	0	0		—	
その他	なし	205	11	5.4	P=0.139	1,459	2	0.1	P=1.000		
	あり	216	20	9.3		141	0	0			
	不明・未記載	7	1	14.3		31	0	0		—	
既往歴	なし	219	11	5.0	P=0.064	1,101	2	0.2	P=1.000		
	あり	203	20	9.9		500	0	0			
	不明・未記載	6	1	16.7		30	0	0		—	
アレルギー歴	なし	386	27	7.0	P=0.664	1,490	2	0.1	P=1.000		
	あり	22	2	9.1		63	0	0			
	不明・未記載	20	3	15.0		78	0	0		—	
前投薬	なし	89	6	6.7	P=1.000	58	0	0	P=1.000		
	あり	336	26	7.7		1,573	2	0.1			
	不明・未記載	3	0	0		0	0	0		—	
ヨード 造影剤 投与歴	なし	116	7	6.0	P=0.596	811	1	0.1	P=1.000		
	あり	205	9	4.4		622	1	0.2			
	不明・未記載	107	16	15.0		198	0	0		—	
造影検査前の 食事	なし	285	22	7.7	P=0.417	1,515	2	0.1	P=1.000		
	あり	131	7	5.3		100	0	0			
	不明・未記載	12	3	25.0		16	0	0		—	
造影検査前の 水分制限	なし	294	23	7.8	P=0.398	574	1	0.2	P=1.000		
	あり	122	6	4.9		1,014	1	0.1			
	不明・未記載	12	3	25.0		43	0	0		—	
造影検査後の 水分補給	なし	27	1	3.7	P=1.000	939	0	0	P=0.161		
	あり	385	27	7.0		631	2	0.3			
	不明・未記載	16	4	25.0		61	0	0		—	
造影剤 の加温	なし	254	19	7.5	P=1.000	1,382	2	0.1	P=1.000		
	あり	174	13	7.5		249	0	0			
治療薬	なし	125	9	7.2	P=1.000	519	0	0	P=1.000		
	あり	297	22	7.4		1,105	2	0.2			
	不明・未記載	6	1	16.7		7	0	0		—	
手術 及び 治療法	なし	265	19	7.2	P=0.847	807	1	0.1	P=1.000		
	あり	153	12	7.8		823	1	0.1			
	不明・未記載	10	1	10.0		1	0	0		—	

＜参考＞

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験症例のうち、承認を取得した効能又は効果を対象とした症例を抜粋し集計。

即時性副作用

区 分		血管内投与			非血管内投与			計		
		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現	
			例数 (%)	件数		例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
性別	男	254	6 (2.4)	9	67	0 (0)	0	321	6 (1.9)	9
	女	158	6 (3.8)	8	48	0 (0)	0	206	6 (2.9)	8
年齢 (歳)	～19	1	0 (0)	0	0	0 (0)	0	1	0 (0)	0
	20～34	59	4 (6.8)	5	6	0 (0)	0	65	4 (6.2)	5
	35～49	99	0 (0)	0	18	0 (0)	0	117	0 (0)	0
	50～64	146	5 (3.4)	6	49	0 (0)	0	195	5 (2.6)	6
	65～75	100	2 (2.0)	5	37	0 (0)	0	137	2 (1.5)	5
	76～	7	1(14.3)	1	5	0 (0)	0	12	1 (8.3)	1
入院・ 外来	入院	412	12 (2.9)	17	96	0 (0)	0	508	12 (2.4)	17
	外来	—	—	—	19	0 (0)	0	19	0 (0)	0
診断名	腫瘍性病変	127	3 (2.4)	4	28	0 (0)	0	155	3 (1.9)	4
	血管性病変	202	7 (3.5)	11	—	—	—	202	7 (3.5)	11
	炎症性病変	15	0 (0)	0	9	0 (0)	0	24	0 (0)	0
	その他	68	2 (2.9)	2	78	0 (0)	0	146	2 (1.4)	2
合併症	有	166	3 (1.8)	6	53	0 (0)	0	219	3 (1.4)	6
	無	246	9 (3.7)	11	62	0 (0)	0	308	9 (2.9)	11
併用薬	有	194	5 (2.6)	8	47	0 (0)	0	241	5 (2.1)	8
	無	218	7 (3.2)	9	68	0 (0)	0	286	7 (2.4)	9
前投薬	有	314	7 (2.2)	10	89	0 (0)	0	403	7 (1.7)	10
	無	98	5 (5.1)	7	26	0 (0)	0	124	5 (4.0)	7
合 計		412	12 (2.9)	17	115	0 (0)	0	527	12 (2.3)	17

遅発性副作用*

区 分		血管内投与			非血管内投与			計		
		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現		副作用 評価例数	副作用発現	
			例数 (%)	件数		例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
性別	男	254	9 (3.5)	17	67	0 (0)	0	321	9 (2.8)	17
	女	158	12 (7.6)	15	48	0 (0)	0	206	12 (5.8)	15
年齢 (歳)	～19	1	0 (0)	0	0	—	—	1	0 (0)	0
	20～34	59	3 (5.1)	4	6	0 (0)	0	65	3 (4.6)	4
	35～49	99	5 (5.1)	8	18	0 (0)	0	117	5 (4.3)	8
	50～64	146	6 (4.1)	8	49	0 (0)	0	195	6 (3.1)	8
	65～75	100	7 (7.0)	12	37	0 (0)	0	137	7 (5.1)	12
	76～	7	0 (0)	0	5	0 (0)	0	12	0 (0)	0
入院・ 外来	入院	412	21 (5.1)	32	96	0 (0)	0	508	21 (4.1)	32
	外来	—	—	—	19	0 (0)	0	19	0 (0)	0
診断名	腫瘍性病変	127	6 (4.7)	9	28	0 (0)	0	155	6 (3.9)	9
	血管性病変	202	11 (5.4)	16	—	—	—	202	11 (5.4)	16
	炎症性病変	15	0 (0)	0	9	0 (0)	0	24	0 (0)	0
	その他	68	4 (5.9)	7	78	0 (0)	0	146	4 (2.7)	7
合併症	有	166	8 (4.8)	13	53	0 (0)	0	219	8 (3.7)	13
	無	246	13 (5.3)	19	62	0 (0)	0	308	13 (4.2)	19
併用薬	有	194	5 (2.6)	9	47	0 (0)	0	241	5 (2.1)	9
	無	218	16 (7.3)	23	68	0 (0)	0	286	16 (5.6)	23
前投薬	有	314	18 (5.7)	25	89	0 (0)	0	403	18 (4.5)	25
	無	98	3 (3.1)	7	26	0 (0)	0	124	3 (2.4)	7
合 計		412	21 (5.1)	32	115	0 (0)	0	527	21 (4.0)	32

* 注入開始後、2時間を超えて発現した副作用を集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により、甲状腺機能検査等の放射性ヨードによる検査に影響を及ぼすことがある。したがって、これらの検査は本剤投与前に実施すること。また、本剤投与後 2 週間はこれらの検査を実施しないこと。

解説：ヨードは甲状腺に対する親和性が高いために、造影剤注入後の甲状腺のヨード含有量は高くなる。したがって、甲状腺機能検査等の放射性ヨードによる検査は本剤の投与前に実施すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

〈効能共通〉

14.1.1 投与前に体温まで温めること。

14.1.2 投与前に極端な水分制限はしないこと。〔8.4、9.1.15 参照〕

〈逆行性尿路撮影〉

14.1.3 検査前に腸内ガスを排除し、検査終了まで絶食すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 脳槽・脊髄撮影には使用しないこと。本剤は製剤により効能・効果、また撮影の種類により用法・用量が異なるので注意すること。〔1.2 参照〕

14.2.2 抗ヒスタミン薬又は副腎皮質ホルモン剤と混合すると配合変化を起こす場合があるので、併用する場合は別々に使用すること。

14.2.3 注入装置の洗浄が不十分な場合には、注入器内部に付着する残存液に由来する銅イオン溶出等によって、生成物を生じるおそれがあるので、使い捨て以外の器具を用いる場合には内部の汚れに注意し、洗浄、滅菌を十分に行うこと。

〈脳血管撮影、四肢血管撮影〉

14.2.4 血管痛、血栓性静脈炎があらわれることがある。

14.2.5 本剤を用いてカテーテル等を使用する血管撮影を実施する際にはカテーテル内をよくフラッシュさせ、カテーテル内で本剤と血液とを長期にわたって接触させることを避けること。非イオン性造影剤（本剤を含む）の血液凝固抑制作用はイオン性造影剤に比較して弱いとの報告がある（*in vitro*）。

14.2.6 誤って、血管外に造影剤を漏出させてしまった場合には発赤、腫脹、水疱、血管痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

14.3 薬剤投与後の注意

投与後も水分補給を行い、造影剤の速やかな排泄を促すこと。〔8.4、9.1.15 参照〕

解説：〈効能共通〉

14.1.1 経験的に体温まで温めて投与した方が副作用が少ないといわれている。特に造影剤は他の注射剤と異なり、大量投与されるため、温めることは有用である。

14.1.2 造影剤の投与は一般的に下記に示す様な理由によって、脱水症状になりやすいことが知られている。

<参考>

造影剤は通常 99%以上が腎から排泄される。造影剤は腎の糸球体で濾過されるが、尿細管からは再吸収されない。体内に次の様な物質（腎の糸球体で容易に濾過され、尿細管で再吸収されないか、又はされにくく、さらに他の薬理作用を示さない）を大量に静注すると、生体内では、まず血液浸透圧を維持するために組織の水分を吸引しようとする。さらに本剤は尿細管内から再吸収されにくいため、尿細管中の尿の浸透圧が高まり、そのため水の吸収が妨げられる。その結果、Na イオン、K イオン、Cl イオンなどの電解質吸収が阻害され、電解質の排泄を伴った利尿が起こる。このような薬物を浸透圧利尿作用薬という。浸透圧利尿薬としてはマンニトール等が知られている。造影剤は、浸透圧利尿薬を投与した場合と同じ様な現象をつくりだす作用があるため、造影剤投与により患者に脱水状態をもたらすおそれがある。したがって、脱水傾向の患者に投与する場合には、十分な注意が必要となる。通常の場合、水分制限をしなければ脱水状態は回避できる。

〈逆行性尿路撮影〉

- 14.1.3 腸内にガスが貯溜すると造影能が低下することが一般的に言われていること等を考慮して、注意喚起している。

〈効能共通〉

- 14.2.1 本剤は撮影の種類により用法・用量及び使用する製剤が異なるため、用途に合った製剤を正しく使用してもらうよう注意を喚起している。
- 14.2.2 本剤はその性格上、配合して使用することは好ましくない。併用する場合には、混注せず別々に使用する（「IV.8.他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照）。
- 14.2.3 類薬（イオパミドール）の使用中に、注入装置の一部に青緑色の着色が認められたとの報告があり、この着色物質は、注入装置の銅あるいは真鍮製のジョイントに付着した汚れが原因となり、銅イオンが溶出して造影剤と反応（キレート生成）したものであることが明らかにされている。そのため、注入装置の洗浄が不十分な場合には、造影剤全般に起こりうる問題であるとして、全ての造影剤に記載されることになった。

<参考>

①銅イオンの混入について

造影剤中へ金属銅あるいは真鍮から銅イオンが溶出する量は、通常の条件では極めて微量である。しかし、金属が腐蝕した場合には、塩となって銅イオンが溶出してくる。腐蝕の原因は造影剤、血液、洗浄液等が装置内に残留するためと考えられる。金属の腐蝕及び銅イオンの混入を防止するためには、注入装置内部の残存液及び汚れに注意し、洗浄及び滅菌（注）を十分に行うことが肝要である。

（注）洗浄及び滅菌方法は、装置によって異なるので、注入装置メーカーの取扱い説明書に従うこと。

②着色以外の影響について

ヨウ化芳香族化合物は、銅等の重金属の触媒作用により脱ヨウ素化されることはよく知られている。注入装置内部に残留した造影剤は分解して遊離ヨウ素を発生する可能性があり、ショックの原因にもなるので十分注意しなければならない。また、装置内の汚れ及び金属の腐蝕自体が重大な事故を起こす可能性がある。

③ポイント

- ・注入装置の洗浄が不十分な場合には、装置内の残留液や汚れが原因となり、金属が腐蝕して銅イオン等が溶出する。
- ・銅イオンは造影剤と結合して青～青緑に着色する可能性がある。

- ・装置内に残留する造影剤は分解しやすい。
- ・装置内の汚れ自体が重大な事故を起こす。
- ・使い捨て以外の器具を使用する際には洗浄・滅菌を十分に行うこと。

〈脳血管撮影、四肢血管撮影〉

14.2.4 ヨード造影剤の注入の際、平滑筋の弛緩が生じて末梢血管が反射的に拡張するため、血管痛・熱感が起こる。

非イオン性造影剤ではイオン性造影剤に比べ血管痛・熱感はかなり軽減される。本剤では報告はないが、従来のヨード造影剤で血栓性静脈炎が報告されているので注意すること。

14.2.5 イオン性造影剤は血液の凝固を抑制する働きがあるが非イオン性造影剤ではこの作用が弱く生理食塩液の作用に近い。このため、カテーテル中でビジパークと患者の血液が混合せず長時間接触していると血液凝固が起こる可能性がある。特にカテーテルを用いた血管撮影においては血液凝固を防止するためにフラッシュ（ぱっと造影剤を押し流す）することが必要であるので具体的に記載している。

14.3 「VIII.11. 適用上の注意 14.1.2」の解説で述べた様に造影剤投与により生体は脱水傾向を示しており、さらに造影剤を体中から速やかに排泄させるために投与後も水分補給を行うこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

分類	動物種	試験内容 (以下の部分に及ぼす影響を観察)	投与量 (g/kg)	投与経路	実験結果 (作用・所見等)
中枢神経系	マウス	一般症状、行動	0.1~1.0	静脈内	無影響
	マウス	自発運動量	0.32		無影響
			1.00		無影響
			3.20		抑制 ^{a)}
	マウス	ヘキシバルビタール麻酔時間	0.32~3.2		無影響
	マウス	痛覚	0.32~3.2		無影響
	マウス	誘発痙攣	0.32~3.2		無影響
ウサギ	脳波 (新皮質、海馬、扁桃核)	0.32~3.2	無影響		
ウサギ	体温	0.32~3.2	無影響		
体性神経系	ウサギ	骨格筋収縮	0.32~3.2	静脈内	無影響
消化器系	マウス	胃腸管輸送能	0.32~3.2	静脈内	無影響
循環器系	イヌ	呼吸、血圧、心拍数、 左心室内圧、LV dp/dt max、 股動脈血流量、 股動脈血管抵抗、心電図	0.32	静脈内	無影響
			1.00		股動脈血流量の増加及びその血管抵抗の減少 ^{b)}
			3.20		呼吸数の増加、1回換気量の減少、股動脈血流量の増加及びその血管抵抗の減少 ^{b)}
ブタ	血圧、肺動脈圧、肺動脈喫入圧、右心房圧、心拍出量、1回拍出量、腎静脈血流量、肺血管抵抗、腎血管抵抗、総末梢血管抵抗及び腎組織形態に及ぼす影響	1.28	静脈内	血圧上昇 (14%) ^{c)} 心拍出量及び1回拍出量増加 (39%) 及び (43%) ^{c)} 、右心房圧上昇 (52%) ^{c)} 肺動脈圧上昇 (32%) ^{c)} 肺動脈喫入圧上昇 (48%) ^{c)} 腎血管抵抗増加 (23%) ^{c)} 総末梢血管抵抗減少 (-19%) ^{c)} 肺血管抵抗減少 (-17%) ^{c)}	
その他	ラット	尿排泄 (尿量、尿中電解質、蛋白排泄)	0.32	静脈内	軽微に尿量増加
			1.00		尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄減少傾向
			3.20		尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄減少及び蛋白排泄増加を伴う尿量減少 ^{a)}
	イヌ	血液凝固系 (プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン)	1.60		無影響
			4.80		
	イヌ	肝及び腎機能、血清生化学検査値	0.10		無影響
1.00					

a) p < 0.01 対照との比較 (ANOVA、Dunnett の多重比較)

b) 統計学的解析は実施していない

c) p < 0.05 初期値との比較 (Wilcoxon の符号付順位検定)

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

動物種	性	投与量 (g/kg)	投与経路	LD ₅₀ (g/kg)
ラット	雄	12.1~25.0	静脈内	18.8
	雌			22.0
マウス	雄	9.6~24.0	静脈内	17.9
	雌	11.6~28.8		16.2
サル	雌	10.0	静脈内	>10.0
ラット	雄	1.0、2.0	胆膵管内	>2.0
ラット	雌	0.8、1.6	逆行性尿路	>1.6

(2)反復投与毒性試験

動物種	性	投与量 (gl/kg/day)	投与経路	実験結果（作用・症状等）	無毒性量 (gl/kg/day)
ラット	雌雄	0.03	静脈内 (4週間)	異常なし。	>0.3
		0.1		数例に本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）	
		0.3		全例に本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）	
ラット	雌雄	1.0	静脈内 (4週間)	腫脹（口、足）、本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）	3.0
		3.0		腫脹（口、足）、四肢の暗色化、半閉眼、嗜眠、粘稠尿等及び中等度～軽度の腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）。その他、数例で腸間膜リンパ節洞内マクロファージの空胞化もあり。	
		6.0		腫脹（口、足）、四肢の暗色化、半閉眼、嗜眠、粘稠尿等及び腎腫大、本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）等。その他、赤血球減少、血清脂質増加、尿蛋白の排泄増加、数例で軽度の頸部リンパ節洞内マクロファージの空胞化もあり。	
サル	雌雄	0.1	静脈内 (4週間)	本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）以外は、異常なし。	>1.0
		0.3			
		1.0			
サル	雌雄	3.0	静脈内 (4週間)	6.0gl/kg/day で本剤の排泄に関連した可逆的な腎尿細管空胞化及び小葉中心性の肝細胞空胞化あり。 LAP 増加、尿比重、蛋白の高値あり。	3.0
		6.0			
ラット	雌雄	0.5	静脈内 (間歇3週)	四肢の発赤、本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）	0.5
		2.0		四肢の発赤、腫脹（口、足）、腎重量の増加、腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）、膀胱尿路上皮の空胞化	
		4.0		四肢の発赤、自発運動の抑制、呼吸抑制、本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）、膀胱尿路上皮の空胞化	
サル	雌雄	0.33	静脈内 (間歇3週)	異常なし。	>3.0
		1.0		本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）	
		3.0		一過性の眼瞼下垂、本剤の排泄に関連した可逆的な腎近位尿細管の空胞化（腎機能に影響なし）	

(3) 遺伝毒性試験

- ①細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験において、変異原性は認められなかった。
- ②マウスを用いた小核試験で、小核誘発作用は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

動物種	投与量 (gl/kg/day)	投与経路	実験結果（作用・症状等）	無毒性量 (gl/kg/day)
ラット	0.3、1.0、2.0	静脈内	<ul style="list-style-type: none"> 雄の 1.0gl/kg/day 以上で摂水量、腎重量の増加、腎肥大。生殖能力には影響なし。 雌の 2.0gl/kg/day まで妊娠率、黄体数、着床数等には影響なし。 胎児に対し催奇形作用、致死作用等なし。 	親動物： 1) 一般毒性 雄；0.3、雌；2.0 2) 生殖機能 雄；2.0、雌；2.0 胎児：2.0

2) 器官形成期投与試験

動物種	投与量 (gl/kg/day)	投与経路	実験結果（作用・症状等）	無毒性量 (gl/kg/day)
ラット	0.3、1.0、2.0	静脈内	<ul style="list-style-type: none"> 母動物に対し影響なし。 胎児に対し催奇形作用や発育抑制作用なし。 出生児の発育、生殖機能に影響なし。 	母動物：2.0 胎児：2.0 出生児：2.0
ウサギ	0.3、1.0、2.0	静脈内	<ul style="list-style-type: none"> 母動物に対し影響なし。 胎児に対し催奇形作用や胎児致死作用なし。 	母動物：2.0 胎児：2.0

3) 周産期及び授乳期投与試験

動物種	投与量 (gl/kg/day)	投与経路	実験結果（作用・症状等）	無毒性量 (gl/kg/day)
ラット	0.3、1.0、2.0	静脈内	<ul style="list-style-type: none"> 母動物の分娩、哺育行動には影響なし。 出生児の生後発育に影響なし。 	母動物：2.0 出生児：2.0

(6) 局所刺激性試験

ウサギの静脈内、動脈内、筋肉内及び眼における局所刺激性は認められなかった。
また、皮膚への一次刺激性も認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

- ①本剤の製剤及び原薬のモルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応（SA）及び受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）において陰性の成績を示し、抗原性は認められなかった。
- ②マウスを用いた IgE 抗体産生能において陰性の成績を示し、抗原性は認められなかった。
- ③モルモットを用いた皮膚感作性試験において陽性の成績を示し、皮膚感作性を有するものと考えられた。

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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：〔脳血管・四肢血管撮影〕

イオヘキソール、イオパミドール、イオベルソール、イオメプロール、イオプロミド
〔逆行性尿路撮影〕

イオパミドール、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン
〔内視鏡的逆行性膵胆管撮影〕

アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン

7. 国際誕生年月日

1993年2月

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ビジパーク 270	2000年7月3日	21200AMZ00465	2000年8月25日	2000年11月
販売名変更 ビジパーク 270 注 20mL	2008年3月14日	22000AMX01217	2008年6月20日	2008年6月
販売名変更 ビジパーク 270 注 50mL	2008年3月13日	22000AMX00828	2008年6月20日	2008年6月
販売名変更 ビジパーク 270 注 100mL	2008年3月13日	22000AMX00827	2008年6月20日	2008年6月
旧販売名 ビジパーク 320	2000年7月3日	21200AMZ00466	2000年8月25日	2000年11月
販売名変更 ビジパーク 320 注 50mL	2008年3月14日	22000AMX01216	2008年6月20日	2008年6月
販売名変更 ビジパーク 320 注 100mL	2008年3月13日	22000AMX00829	2008年6月20日	2008年6月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年9月29日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

6年（2000年7月3日～2006年7月2日：終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビジパーク 270 注 20mL	7219420A1031	7219420A1031	1138597030101 (5 バイアル)	620007447
ビジパーク 270 注 50mL	7219420A2038	7219420A2038	1138603030101 (5 バイアル)	620007448
ビジパーク 270 注 100mL	7219420A3034	7219420A3034	1138610030101 (5 バイアル)	620007449
ビジパーク 320 注 50mL	7219420A4030	7219420A4030	1138627030101 (5 バイアル)	620007450
ビジパーク 320 注 100mL	7219420A5037	7219420A5037	1138634030101 (5 バイアル)	620007451

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Shulman KL et al.: J Immunother Emphasis Tumor Immunol 1993;13(3):208-212 (PMID : 8471595)
- 2) 柴田久雄ほか：診療と新薬. 2000;37(8):907-921
- 3) 小林直紀ほか：薬理と治療. 1996;24(Suppl 3):437-445
- 4) 石川 徹ほか：薬理と治療. 1996;24(Suppl 3):411-421
- 5) 大井 至ほか：薬理と治療. 1996;24(Suppl 3):465-471
- 6) 百島祐貴ほか：新薬と臨床. 1998;47(7):1181-1206
- 7) 中島康雄ほか：映像情報. Medical 1996;28(12):748-763
- 8) 大井 至ほか：新薬と臨床. 1996;45(1):57-75
- 9) 山口昂一ほか：映像情報. Medical 1995;27(16):946-953
- 10) 田島廣之ほか：医学と薬学. 1996;35(4):775-789
- 11) 遠藤英俊ほか：薬理と治療. 1995;23(12):3421-3433
- 12) 社内資料：ラットにおける組織分布（2000年7月3日承認、申請資料へ.2. (2) .3）
- 13) 社内資料：健康成人での体内動態（2000年7月3日承認、申請資料へ.3. (1) .3）
- 14) Svaland MG, et al. : Invest Radiol. 1992;27(2):130-133 (PMID : 1601604)
- 15) Nossen JO, et al. : Invest Radiol. 1990;25(Suppl 1):S113-S114 (PMID : 2283223)
- 16) Berg KJ, et al. : Acta Radiol. 1998;39(4):372-374 (PMID : 9685821)
- 17) 社内資料：高齢者での体内動態（2000年7月3日承認、申請資料へ.3. (3)）
- 18) 仁平寛巳：臨床と研究. 1978;55(3):773-778

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、英国、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チリ、中国、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシア、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、マレーシア、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、タイ、トルコ、ウクライナ等、で商品名 Visipaque として販売されている。

(Martindale 39th ed. 2017)

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

4. 効能又は効果

〈ビジパーク 270 注〉

脳血管撮影、四肢血管撮影、逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影

〈ビジパーク 320 注〉

四肢血管撮影

6. 用法及び用量

〈ビジパーク 270 注〉

通常、成人 1 回、下記の量を使用する。なお、非血管内への注入に際しては、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。

また、血管内に投与する場合の総投与量は、270mgI/mL 製剤は 180mL までとする。

〈ビジパーク 320 注〉

通常、成人1回、下記の量を使用する。

また、血管内に投与する場合の総投与量は、320mgI/mL製剤は150mLまでとする。

[() 内はヨウ素含有量を示す]

撮 影 の 種 類	用 量	
	ビジパーク 270 注	ビジパーク 320 注
脳 血 管 撮 影	4~15mL (1.08~4.05g)	——
四 肢 血 管 撮 影	8~80mL (2.16~21.6g)	12~70mL (3.84~22.4g)
逆 行 性 尿 路 撮 影	20~200mL (5.4~54g) (原液を生理食塩水で 2 倍希釈し用いることも可能とする。)	——
内視鏡的逆行性膵胆管撮影	3~40mL ^{注)} (0.81~10.8g)	——

注) 1 回の検査における総使用量を示す。

海外での承認状況（2022年6月時点）

国名	米国
会社名	GE Healthcare Inc.
販売名	VISIPAQUE [®] iodixanol injection, solution
剤型・規格	<p>ボトル製剤</p> <p>270 mgI/mL（1 mL 中にイोजキサノールを 550 mg 含有） ……50 mL、100 mL、150 mL、200 mL</p> <p>320 mgI/mL（1 mL 中にイोजキサノールを 652 mg 含有） ……50 mL、100 mL、150 mL、200 mL</p>
効能又は効果	<p>1. 効能又は効果</p> <p>VISIPAQUE は以下に適応である。</p> <p>1.1 動脈内投与</p> <p>12 歳以上の成人及び小児患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（270 及び 320 mgI/mL）動脈内デジタルサブトラクション血管造影 ・（320 mgI/mL）心血管造影（左室造影及び選択的冠動脈造影）、末梢動脈造影、内臓動脈造影、及び脳動脈造影 <p>12 歳未満の小児患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（320 mgI/mL）心血管造影、脳動脈造影、及び内臓動脈造影 <p>1.2 静脈内投与</p> <p>12 歳以上の成人及び小児患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（270 及び 320 mgI/mL）頭部及び躯幹部のコンピューター断層撮影（CT）における造影 ・（270 及び 320 mgI/mL）排泄性尿路造影 ・（270 mgI/mL）末梢静脈造影 ・（320 mgI/mL）冠動脈疾患が疑われる患者の診断補助用の冠動脈 CT 血管造影（CCTA） <p>12 歳未満の小児患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・（270 mgI/mL）頭部及び躯幹部の CT における造影 ・（270 mgI/mL）排泄性尿路造影
用法及び用量	<p>2. 用法及び用量</p> <p>2.1 重要な用法及び用量の指示</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ VISIPAQUE は血管内使用のみである [警告、禁忌(4)及び使用上の注意(5.1)参照]。 ・ VISIPAQUE の取り扱い及び投与は無菌操作で行う。 ・ 開放証明リングが破損又は紛失している場合は使用しない。 ・ VISIPAQUE を温め、体温又は室温で投与する。 ・ VISIPAQUE の溶液や容器は、可能であれば投与前に微粒子及び変色がないかを目視検査すること。VISIPAQUE に微粒子又は変色がある場合は投与しないこと。 ・ 他の薬剤又は総合栄養混合液を含む静脈ラインに VISIPAQUE を混合又は注入しないこと。 ・ 診断に必要な最低用量を用いること。 ・ VISIPAQUE の投与量、濃度及び投与速度は患者に合わせて決めること。年齢、体重、血管サイズ、血管内血流速度、予期される病状、造影の程度と範囲、検査する組織又は領域、患者の疾病経過及び使用すべき設備と技術などの要因を考慮すること。 ・ 成人に対するヨードの最大推奨総投与量は 80 グラムである。 ・ VISIPAQUE を注入する際に血管漏出を避けること。特に、重度の動脈又は静脈疾患のある患者では避けること [警告及び使用上の注意(5.6)参照]。 ・ VISIPAQUE 投与前後に患者に水分を与えること [警告及び使用上の注意(5.3)参照]。 <p>2.2 動脈内</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 動脈内デジタルサブトラクション血管造影（IA-DSA）（270 及び 320 mgI/mL） ・ 心血管造影（左室造影及び選択的冠動脈造影）、末梢動脈造影、内臓動脈造影及び脳動脈造影（320

mgI/mL)

注入血管の血流速度とほぼ同じ注入速度を用いること。12 歳以上の成人及び青年における患者あたりの通常の単回投与量又は総投与量 (mL/kg) を表 1 に示す。

表 1 12 歳以上の成人及び小児の各動脈への VISIPAQUE 1 回推奨注射量

動脈内注射部位	血管造影	IA-DSA*		最大総投与量
	320 mgI/mL	270 mgI/mL	320 mgI/mL	
頸動脈	10~14 mL		5~8 mL	通常は 175 mL 未満
椎骨動脈	10~12 mL		5~8 mL	
右冠状動脈	3~8 mL			通常は 200 mL 未満
左冠状動脈	3~10 mL			
左心室	20~45 mL			
腎動脈	8~18 mL	10~25 mL	--	通常は 250 mL 未満
大動脈造影	30~70 mL	20~50 mL	10~50 mL	
大動脈主幹	10~70 mL	5~30 mL	2~10 mL	
大動脈-大腿動脈流路	20~90 mL	--	6~15 mL	
末梢動脈	15~30 mL	--	3~15 mL	

* : IA-DSA = 動脈内デジタルサブトラクション血管造影

2.3 静脈内

- ・ 頭部又は躯幹部の CT における造影 (270 及び 320 mgI/mL)
- ・ 排泄性尿路造影 (270 及び 320 mgI/mL)
- ・ 末梢静脈造影 (270 mgI/mL)
- ・ 冠動脈コンピューター断層血管造影 (CCTA) (320 mgI/mL)

VISIPAQUE の推奨用量は、表 2 に示すように投与方法、患者の体重及び CT 装置による。画像の収集が動脈中ピーク濃度と一致するように静脈内注入速度を調整すること。VISIPAQUE の投与から動脈内ピーク濃度までの時間は患者間で異なる。12 歳以上の成人及び小児患者での異なる適応症に対する選択的投与方法を表 2 に示す。

表 2 12 歳以上の成人及び小児患者の静脈内投与での VISIPAQUE 推奨投与方法

検査法	コメント	270 mgI/mL	320mgI/mL	最大総投与量
頭部又は 躯幹部の CT*	ボーラス注入	75~150 mL	75~150 mL	150 ml
		100~150 mL	100~150 mL	
排泄尿路造影	正常腎機能	1 mL/kg	1 mL/kg	100 mL
静脈造影	下肢	50~150 mL		250 mL
CCTA*†	テストボーラス‡又はボーラストラッキングによるボーラス注入		50~150 mL [§] (4~7 mL/sec)	150 mL

* : 頭部及び躯幹部の CT では、VISIPAQUE との使用が許可された自動造影剤注入システム又は造影剤管理システムで使用できる。

† : 12~17 歳の小児患者での推奨用量は 1~2 mL/kg である。

‡ : VISIPAQUE 20 mL のテストボーラスは、主たる VISIPAQUE 容量に先行させる。その直後に 20 mL の生理食塩水でフラッシュし、いずれも 4~7 mL/秒の速度で注入する。

§ : 生理食塩水による VISIPAQUE の注入は、二相性 (希薄層なし) 又は三相性 (希薄層あり) のいずれかである。あるいは、1 mL/kg の用量を使用して VISIPAQUE の総用量 (いかなるテストボーラスも除く) を算出することもできる。120 kVp 未満で得られた CCTA では、VISIPAQUE の用量は体重 85 kg 未満で BMI が 30 kg/m² 未満の患者では最大 15% まで減少する可能性がある。64 列以上のスキャナを用いた CCTA では、VISIPAQUE の用量はスキャン期間と比例して減らすことができる。

2.4 12 歳未満の小児患者の用量

動脈内の用法及び用量

	<p>心血管造影、脳血管造影又は内臓動脈造影（320 mgI/mL）： 推奨用量は1～2 mL/kgである。最大用量は4 mL/kgを超えないこと。 <u>静脈内の用量及び用法</u></p> <p>CT 又は排泄性尿路造影（270 mgI/mL）： 推奨用量は1～2 mL/kgである。最大用量は2 mL/kgを超えないこと。</p> <p>2.5 頭部及び躯幹部の自動造影剤注入システム又は造影剤管理システムの使用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ VISIPAQUE は造影剤との使用を許可された自動造影剤注入システムを用いることができる。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 上記の VISIPAQUE の重要な用法及び用量の指示を参照のこと（2.1）。 ・ 機器の適用、使用説明及び安全使用保証に有用な手法に関する情報は機器取扱い説明書を参照すること。 ・ 100 mL 及び 150 mL 容器の VISIPAQUE 320 mgI/mL は、100 mL 及び 150 mL 容器の VISIPAQUE 320 との使用が許可された造影剤管理システムで用いることができる。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 機器の表示、使用説明及び安全使用保証に有用な手法に関する情報は、取扱い説明書を参照すること。 ・ VISIPAQUE 320 及び移動中の VISIPAQUE 溶液の容器栓に挿入するために無菌操作を行うこと。殺孢子溶液に浸したパッドで栓を清拭した後に、アルコールに浸したパッドで清拭し、その後栓に穴をあける。容器栓は、100 mL 及び 150 mL 容器の VISIPAQUE 320 との使用が許可された造影剤管理システムに適した滅菌成分で1度だけ貫通が可能である。 ・ VISIPAQUE 320 注射剤に穿刺した場合は、全使用期間中は作業エリアからその容器を移動しないこと。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 最大使用時間は1回目の穿刺後4時間である。 ・ 各容器は1回の処置のみである。未使用部分は廃棄すること。
--	---

(VISIPAQUE 米国添付文書 (2022年6月時点))

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等への投与に関する情報

本邦におけるビジパーク製剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者」、「妊婦」、「授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

特定の背景を有する患者に関する注意

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与の際には X 線照射をとまなう。
--------	--

(6)授乳婦

9.6 授乳婦	診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット静脈内投与）で乳汁中に移行したとの報告がある。
---------	--

妊婦に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	B1 [2022年6月]	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> 2022年6月3日アクセス)

米国添付文書の記載

出典	記載内容
VISIPAQUE- iodixanol injection, solution (GE Healthcare Inc. 2022年2月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data with iodixanol use in pregnant women to inform any drug-associated risks. In animal reproduction studies, no developmental toxicity occurred with intravenous iodixanol administration to rats and rabbits at doses up to 0.24 (rat) or 0.48 (rabbit) times the maximum recommended human intravenous dose (see Data).</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Reproduction studies were performed in rats and rabbits with intravenous administration of iodixanol at doses up to 2 g Iodine/kg, daily, from implantation of the embryo (gestation</p>

	<p>day 7 in rat; 6 in rabbit) through closure of the hard palate (gestation day 17 in rats; 18 in rabbits). No maternal toxicity occurred, and no adverse effects occurred on fetal survival, embryo-fetal development, or the ability of dams to rear a litter.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of iodixanol in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects on milk production. Iodinated contrast agents are poorly excreted into human milk and are poorly absorbed by the gastrointestinal tract of a breastfed infant. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VISIPAQUE and any potential adverse effects on the breastfed infant from VISIPAQUE or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Interruption of breastfeeding after exposure to iodinated contrast agents is not necessary because the potential exposure of the breastfed infant to iodine is small.</p> <p>However, a lactating woman may consider interrupting breastfeeding and pumping and discarding breast milk for 10 hours (approximately 5 elimination half-lives) after VISIPAQUE administration in order to minimize drug exposure to a breast fed infant.</p>
--	---

(VISIPAQUE 米国添付文書 (2022年6月時点))

小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書の記載

出典	記載内容
VISIPAQUE- iodixanol injection, solution (GE Healthcare Inc. 2022年2月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and efficacy of VISIPAQUE have been established in pediatric patients down to birth for angiocardigraphy, cerebral arteriography, visceral arteriography, CT imaging of the head and body, and excretory urography. The safety and efficacy of VISIPAQUE have also been established in pediatric patients 12 years and older for intraarterial digital subtraction angiography, peripheral arteriography, peripheral venography and CCTA. Use of VISIPAQUE is supported by evidence from adequate and well controlled studies of VISIPAQUE in adults and additional safety data obtained in 459 pediatric patients. In general, the types of adverse reactions reported are similar to those of adults. A higher number of adverse events in patients less than 1 year of age compared to older patients were observed in a study of VISIPAQUE [see <i>Adverse Events (6.3)</i>]. The elimination of VISIPAQUE is slower in this age group [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>Thyroid function tests indicative of thyroid dysfunction, characterized by hypothyroidism or transient thyroid suppression have been reported following iodinated contrast media administration in pediatric patients, including term and</p>

	<p>preterm neonates. Some patients were treated for hypothyroidism. Monitor pediatric patients 0 to 3 years of age closely, particularly those with one or more potential risk factors, for thyroid dysfunction [see <i>Warnings and Precautions (5.8) and Adverse Reactions (6.2)</i>].</p> <p>Pediatric patients at higher risk of experiencing an adverse reaction during and after administration of any contrast agent may include those with asthma, hypersensitivity to other medication and/or allergens, cyanotic and acyanotic heart disease, congestive heart failure, or a serum creatinine greater than 1.5 mg/dL.</p> <p>Pediatric patients with immature renal function or dehydration may be at increased risk for adverse events due to slower elimination of iodinated contrast agents [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>
--	---

(VISIPAQUE 米国添付文書 (2022年6月時点))

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

〔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
〒107-6115 東京都港区赤坂 5-2-20
TEL:0120-241-454