

超音波診断用造影剤

日本標準商品分類番号

87729

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

処方箋医薬品※

ソナゾイド®注射用16μL

SONAZOID® FOR INJECTION

注射用ペルフルブタン

承認番号	22000AMX01571
薬価収載	2008年6月
販売開始	2007年1月
再審査結果	2017年9月
効能追加	2012年8月
国際誕生	2006年10月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。]

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ソナゾイド 注射用16μL	ペルフルブタン マイクロバブル 16μL	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

添付溶解液：日本薬局方注射用水 2 mL(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

2. 製剤の性状

用時懸濁して用いる凍結乾燥注射剤である。

販売名	pH ^(注)	浸透圧比 ^(注) (生理食塩液対比)	外観
ソナゾイド 注射用16μL	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 2 mLに懸濁した時。

【効能・効果】

超音波検査における下記造影

肝腫瘍性病変、乳房腫瘍性病変

【用法・用量】

ペルフルブタンマイクロバブルとして16μL(1 バイアル)を添付の注射用水 2 mL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
懸濁液として (mL)	0.60	0.75	0.90	1.05	1.20	1.35	1.50
投与量 ペルフルブタン マイクロバブル として(μLMB ^(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(μL)

〈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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 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)。]
- 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)。]

2. 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](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。

(2) 重大な副作用(類薬)

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。

(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
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

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。

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ため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]
- 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。]

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)。

6. 適用上の注意

- 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)。
- 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。肝腫瘤性病変の中にはクーパー細胞を有することにより、本剤投与後のクー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。

7. 調製方法

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。

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。

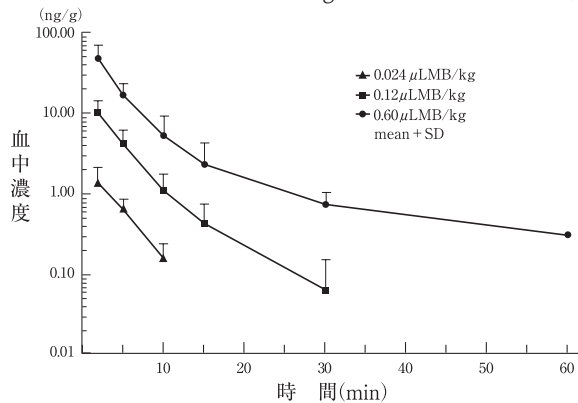
【薬物動態】

1. 血中濃度

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。

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

投与量	Cmax (ng/g) ^{†1}	AUC _{0-∞} (ng·min/g) ^{†2}	Tmax (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

(mean \pm SD, n=6)

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

2. 分布

参考(動物実験)

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Cmax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¹⁾。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ーパー細胞に局在していることが確認された²⁾。

3. 代謝

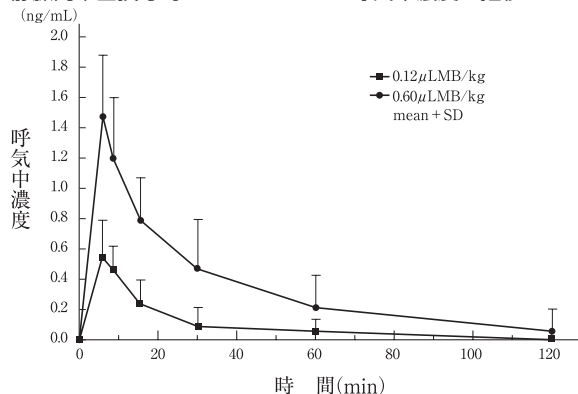
参考(動物実験)

ラットの呼吸排泄試験で、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³⁾。

4. 排泄

投与されたペルフルブタンの排泄経路は呼気である。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を測定した。各測定時点での呼気中ペルフルブタン濃度は用量依存性であった。臨床用量の0.12 μ LMB/kgでは、投与後6分でCmax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。

静脈内単回投与時のペルフルブタン呼気中濃度の推移



【臨床成績】

1. 肝腫瘍性病変

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)ならびにクッパーイメージング(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。

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、クッ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 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。

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

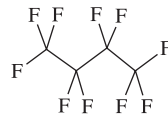
注6) 有効性解析対象症例117例(悪性35例、良性82例)に対して3名の画像判定者が判定したため、のべ351例分(悪性105例分、良性246例分)の判定を統計解析に用いた。

【薬効薬理】

本剤の有効成分はペルフルブタンマイクロバブル(微小気泡)であり、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)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペルフルブタン(Perflubutane)
化学名：1,1,1,2,2,3,3,4,4,4-Decafluorobutane
分子式：C₄F₁₀
分子量：238.03
構造式：



性状：-5℃以下で無色澄明の液であり、常温で気体である。
水にほとんど溶けない。

【包装】

ソナゾイド注射用16 μ L 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)

【主要文献】

- 1) Toft KG, et al. : Ultrasound Med Biol. 2006 ; 32(1) : 107-114
- 2) Kindberg GM, et al. : Cell Tissue Res. 2003 ; 312(1) : 49-54
- 3) Uran S, et al. : J Pharm Biomed Anal. 2005 ; 39(3-4) : 746-751
- 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

【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



製造販売元
GEヘルスケアファーマ株式会社
東京都港区赤坂5-2-20