

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 2008 に準拠して作成

処方箋医薬品^{注)}

尿路・血管造影剤

ヘキサブリックス®320注20mL

ヘキサブリックス®320注50mL

ヘキサブリックス®320注100mL

Hexabrix®320 inj.

イオキサグル酸注射液

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	ヘキサブリックス 320 注 20mL ヘキサブリックス 320 注 50mL ヘキサブリックス 320 注 100mL 各製剤 1mL 中、イオキサグル酸 533.3mg(ヨウ素として 320mg)含有
一 般 名	和 名：イオキサグル酸（JAN） 洋 名：ioxaglic acid（JAN,INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2011年1月14日* 薬価基準収載年月日：2011年6月24日* 発売年月日：1987年6月3日 *：販売名変更に伴う製造販売承認・薬価基準収載年月日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製 造 販 売 元：ゲルベ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	ゲルベ・ジャパン株式会社 フリーダイヤル 0120-693-180

本 IF は 2018 年 10 月改訂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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質4
2. 有効成分の各種条件下における安定性5
3. 有効成分の確認試験法5
4. 有効成分の定量法6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形7
2. 製剤の組成7
3. 注射剤の調製法7
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意7
5. 製剤の各種条件下における安定性8
6. 溶解後の安定性8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）8
8. 生物学的試験法8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法9
10. 製剤中の有効成分の定量法9

11. 力価9
12. 混入する可能性のある夾雑物9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報10
14. その他10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果11
2. 用法及び用量11
3. 臨床成績11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群13
2. 薬理作用13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法14
2. 薬物速度論的パラメータ14
3. 吸収15
4. 分布15
5. 代謝16
6. 排泄16
7. 透析等による除去率16

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18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意

目 次

とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	21
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	29
16. その他	29

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

XI. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	30
2. 毒性試験	31

XIII. 備考

その他の関連資料	43
----------	----

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34
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	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヨード系造影剤注入時の疼痛・熱感、血行動態の変動などは、造影剤の高浸透圧性が主因である。浸透圧は溶液中の粒子数に比例するため、ヨウ素原子数と粒子数の比が大きいほど、造影能が良く、浸透圧の低い造影剤となる。1975年、フランスの Laboratoire Guerbet 社により開発されたイオキサグル酸は、ヨード系造影剤の基本骨格であるトリヨード安息香酸誘導体の二量体で、一方を非イオン化したため、ヨウ素原子と粒子数の比が 6:2 となり、造影能を保持したまま、血液との浸透圧比が約 2 という低浸透圧造影剤となった。本邦では、1987 年から発売され、1994 年 9 月、再審査が終了した。2010 年 7 月に医療事故防止対策の一環として販売名の変更申請を行い、2011 年 1 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

同一ヨウ素濃度で、脳血管撮影、血管心臓撮影（冠状動脈を含む）、胸部臓器血管撮影、腹部臓器血管撮影、四肢血管撮影、静脈性尿路撮影、コンピューター断層撮影における造影、デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影に使用でき、良好な造影効果を有する。

低浸透圧造影剤の中で、唯一、生理的濃度のナトリウムイオンを含有しているイオン性低浸透圧造影剤である。

副作用発現率は 7.13% (1,328/18,621) である。

総症例 18,621 例中、副作用が報告されたのは 1,328 例 (7.13%) で、主な副作用は発疹 337 件 (1.81%)、嘔気 279 件 (1.50%)、蕁麻疹 260 件 (1.40%)、嘔吐 238 件 (1.28%)、そう痒 87 件 (0.47%)、潮紅 76 件 (0.41%)、鼻炎 58 件 (0.31%)、低血圧 36 件 (0.19%)、咳 28 件 (0.15%)、胸痛 18 件 (0.10%)、高血圧 17 件 (0.09%)、ほてり 17 件 (0.09%)、湿疹 16 件 (0.09%) 等であった。(再審査終了時)

重大な副作用として、1) まれにショック（遅発性を含む）を起こし、失神、意識消失、呼吸困難、呼吸停止、心停止等の症状、2) まれに呼吸困難、チアノーゼ、全身の潮紅、喉頭浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫、気管支痙攣等のアナフィラキシー（遅発性を含む）、3) まれに急性腎不全、4) まれに肺水腫、5) 間質性肺炎、6) まれに血小板減少、7) 麻痺、麻痺の増強、健忘等の精神神経系症状、8) 心室細動、冠動脈攣縮、9) AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸、10) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、11) 痙攣発作、12) 脳梗塞等の脳血管障害があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘキサブリックス® 320 注 20mL

ヘキサブリックス® 320 注 50mL

ヘキサブリックス® 320 注 100mL

(2) 洋名

Hexabrix® 320 injection 10mL

Hexabrix® 320 injection 50mL

Hexabrix® 320 injection 100mL

(3) 名称の由来

6 つ (hexa) のヨウ素原子を持ち、X 線 (rix=Ray-X の略) 撮影に使用されるものという意味で名付けた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イオキサグル酸 (JAN)

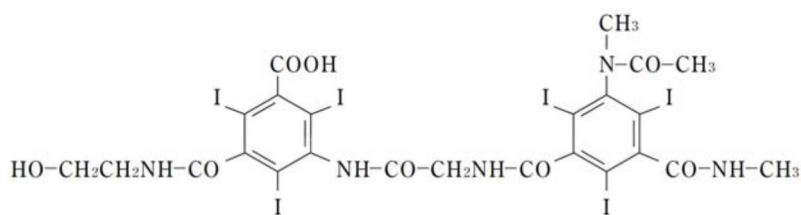
(2) 洋名 (命名法)

ioxaglic acid (JAN, INN)

(3) ステム

io-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{24}H_{21}I_6N_5O_8$

分子量: 1268.88

5. 化学名 (命名法)

N-(2-hydroxyethyl)-2,4,6-triiodo-5-[2-[2,4,6-triiodo-3-(N-methylacetamido)-5-(methylcarbamoyl)benzamido]acetamido]isophthalamic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ER-60

7. CAS 登録番号

59017-64-0

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

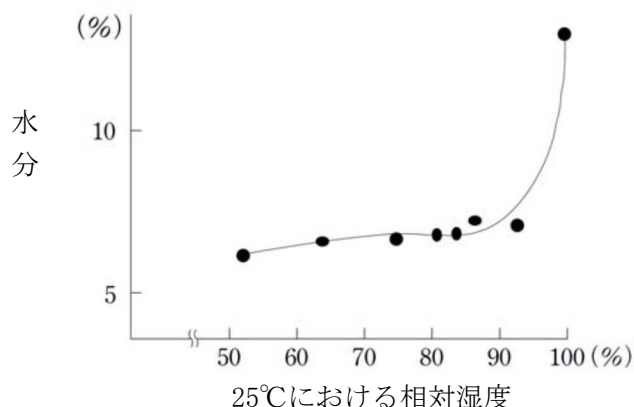
- ・ 本品は白色の結晶性の粉末である。
- ・ 本品はエタノール（95）に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、トルエンにほとんど溶けない。
- ・ 本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- ・ 本品は光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

溶媒	1g 溶かすのに必要な溶媒量 (mL)	日本薬局方における表現
ジメチルホルムアミド	0.9	極めて溶けやすい
エタノール（95）	400～450	溶けにくい
水	4,000～5,000	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10,000 以上	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム試液	1.0	溶けやすい
炭酸ナトリウム試液	20.0	やや溶けやすい

(3) 吸湿性

相対湿度の上昇に伴い、吸湿量は増加する。



(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：約 320℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.24（0.3%水溶液を 0.01N 水酸化ナトリウム液で滴定）

(6) 分配係数²⁾

1.04×10^{-1} （n-ブタノール/水）

1.55×10^{-5} （n-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （243nm）：473～476（乾燥後、1mg、メタノール、100mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 温度、湿度、光に対する安定性

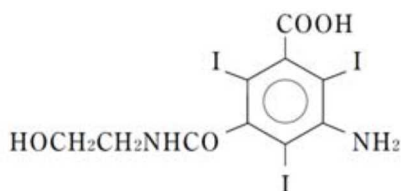
保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温、遮光	39 ヶ月	気密容器	変化なし
40℃、60℃、遮光	12 ヶ月	気密容器	変化なし
40℃、60℃、遮光 RH 100%	6 ヶ月	ガラス容器 (解放)	変化なし
25℃、40℃、60℃、遮光	4 週間	53.33%溶液 (pH6.0)	変化なし
25℃、40℃、60℃、遮光	4 週間	53.33%溶液 (pH7.3)	変化なし
25℃、40℃、60℃、遮光	4 週間	53.33%溶液 (pH10.0)	加水分解物が観察 された
蛍光灯下 (500 ルクス)	50 日間	シャーレ	変化なし
紫外線下 (250 ルクス)	50 日間	シャーレ	粉末表面が黄色に着色

本剤の貯法は、密封容器、室温・遮光保存である。

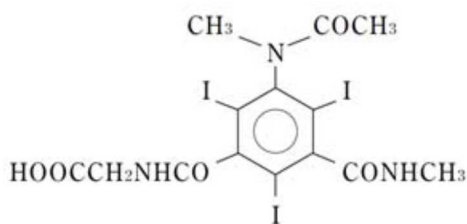
(2) 強制劣化試験による生成物

強酸及び強アルカリ溶液中で主に 2 つの分解物が生成した。

5-amino-N-hydroxyethyl-2,4,6-triiodoisophthalamic acid



N-carboxymethyl-2,4,6-triiodo-N'-methyl-5-N-methyl acetamidoisophthalamide



3. 有効成分の確認試験法 ¹⁾

- 1) 本品 0.1g を直火で加熱するとき、紫色のガスを発生する。
- 2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3,260cm⁻¹、1,650cm⁻¹、1,540cm⁻¹、1,393cm⁻¹、1,260cm⁻¹、1,202cm⁻¹ 及び 984cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法¹⁾

本品約 0.25g を精密に量り、けん化フラスコに入れ、水酸化ナトリウム試液 40mL に溶かし、亜鉛粉末 1g を加え、還流冷却器を付けて 30 分間煮沸し、冷後、ろ過する。フラスコ及びろ紙を水 50mL で洗い、洗液は先のろ液に合わせる。この液に酢酸（100）5mL を加え、0.1mol/L 硝酸銀液で滴定する（電位差滴定法，銀電極）。

0.1mol/L 硝酸銀液 1mL=21.148mg $C_{24}H_{21}I_6N_5O_8$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：溶液

規格：「2. 製剤の組成」参照

性状：微黄色澄明の液でわずかに粘性がある。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.0～7.7

浸透圧比：約 2（生理食塩液に対する比）

粘度：約 7.5mPa・s（37℃）

比重 d_{20}^{20} ：1.326～1.360

屈折率 n_D^{20} ：1.425～1.435

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

(2) 添加物

成分		1 瓶中の含量		
		20mL	50mL	100mL
有効成分	イオキサグル酸 (ヨウ素 ^{a)} として)	10.666g (6.4g)	26.665g (16.0g)	53.330g (32.0g)
添加物	メグルミン	1.048g	2.620g	5.240g
	水酸化ナトリウム	0.122g	0.305g	0.610g
	エデト酸カルシウム 二ナトリウム	2.0mg	5.0mg	10.0mg

a) ヨウ素濃度：320mg/mL

(3) 電解質の濃度

ナトリウムイオンを 153mEq/L 含有する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	結果
室温、遮光	39 ヲ月	pH 低下、芳香族第一アミン上昇、類縁物質増加（いずれも規格内）その他の項目は変化なし
40℃、遮光	12 ヲ月	pH 低下、芳香族第一アミン上昇（いずれも規格内）その他の項目は変化なし
60℃、遮光	12 ヲ月	pH 低下、芳香族第一アミン上昇、類縁物質増加（いずれも規格内）その他の項目は変化なし
室温、蛍光灯下 （500 ルクス）	50 日間	pH がわずかに低下（規格内） その他の項目は変化なし
室温、紫外線下 （250 ルクス）	50 日間	pH がわずかに低下（規格内） その他の項目は変化なし
室温、X 線照射 （5.3MV、25Gy）	1 回	変化なし

製剤は長期安定性試験・苛酷試験ともに有意な変化が認められなかったが、原薬が光により着色するので、遮光して保存すること。

本剤の貯法は、室温・遮光保存である。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）^{3)~8)}

ヘキサブリックス 320 注と混合時、配合変化を起こす薬品

一般名	ヘキサブリックス：薬剤	外観
パパベリン塩酸塩	5mL：1mL（30mg）	沈澱
シメチジン	5mL：1mL（150mg）	沈澱
ジフェンヒドラミン塩酸塩	5mL：1mL（50mg）	沈澱
プロタミン硫酸塩	5mL：1mL（10mg）	沈澱
ゲンタマイシン硫酸塩	5mL：1mL（40mg）	沈澱
フェントラミンメシル酸塩	5mL：1mL（10mg）	1 分以上白濁
トラゾリン塩酸塩	5mL：1mL（25mg）	白濁後、溶解
10%モノエタノールアミンオレイン酸塩	容量比 1：1	白濁、高粘度

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

本品 2mL をとり、精製水 25mL を加え、よくかき混ぜながら希塩酸 2.5mL を加えるとき、白色の沈澱を生じる。この沈澱をガラスろ過器 (G4) で吸引ろ過し、精製水 10mL ずつで 2 回洗った後、105°C で 1 時間乾燥する。この乾燥物につき、原薬の確認試験法を準用する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品 5mL を正確に量り、水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。試料溶液 10mL を正確に量り、けん化フラスコに入れ、水酸化ナトリウム試液 30mL 及び亜鉛末 1g を加え、還流冷却器を付けて 30 分間煮沸し、冷後、ろ過する。フラスコ及びろ紙を精製水 50mL で洗い、洗液は先のろ液に合わせる。この液に酢酸 (100) 5mL を加え、0.1mol/L 硝酸銀液で滴定する。

(電位差滴定法、銀電極)。

0.1mol/L 硝酸銀液 1mL = 21.148mg $C_{24}H_{21}I_6N_5O_8$

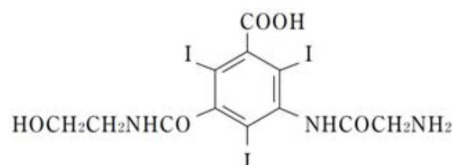
11. 力価

該当しない

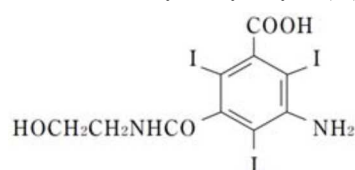
12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬のイオキサグル酸合成過程で混入する可能性のある化合物及び分解などにより生成されると推定される化合物として、7 種類の類縁物質が考えられる。

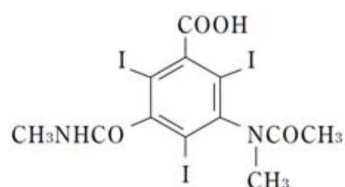
3-aminoacetamido-N-hydroxyethyl-2,4,6-triiodoisophthalamic acid



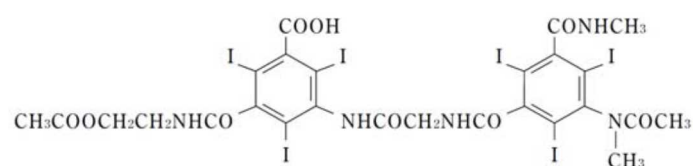
5-amino-N-hydroxyethyl-2,4,6-triiodoisophthalamic acid



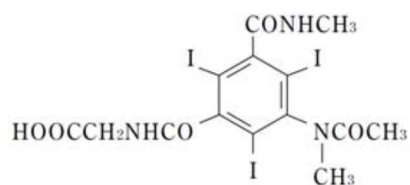
2,4,6-triiodo-N-methyl-5- (N-methylacetamido) isophthalamic acid



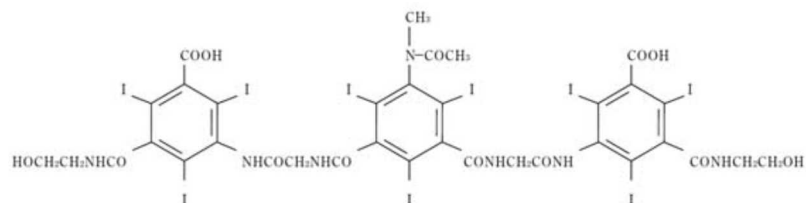
O-acetyl ioxaglic acid



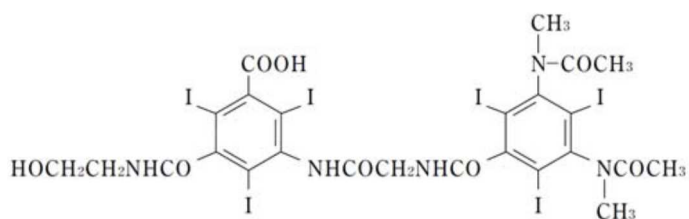
N-carboxymethyl-2,4,6-triiodo-N'-methyl-5-N-methylacetamido isophthalamide



N,N-bis- (3-carboxy-5-hydroxyethyl carbamyl-2,4,6-triiodo-phenylcarbamylmethyl)-2,4,6-triiodo-5-N-methylacetamidoisophthalamide



methylloxaglic acid



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

脳血管撮影、血管心臓撮影（冠状動脈撮影を含む）、胸部臓器血管撮影、腹部臓器血管撮影、四肢血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影、デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影

2. 用法及び用量

通常、成人 1 回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。

	用量
脳血管撮影	5～15mL
血管心臓撮影（冠状動脈撮影）	20～50mL（5～8mL）
胸部臓器血管撮影	5～50mL
腹部臓器血管撮影	5～60mL
四肢血管撮影	10～50mL
コンピューター断層撮影における造影	50～100mL (50mL を超えて投与するときは通常点滴とする)
静脈性尿路撮影	20～100mL (50mL を超えて投与するときは通常点滴とする)
デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影	30～40mL

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

本剤の血管撮影を対象として国内で実施された臨床試験において、総症例 706 例の総検査回数 2,941 の有効率は 99.9%（2,938/2,941）であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験⁹⁾

健康人 6 名における耐薬性では、本剤の 5、10、20 及び約 40mL 静脈内投与で特に自・他覚症状は認められず、1 例のみが軽い嘔気を訴えた。血圧、脈拍、呼吸数及び臨床検査所見に異常は認められなかった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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）

使用成績調査

有効性に関する概略（承認の用法・用量）

15,596 例中 15,274 例（97.9%）で「有効」以上と評価された。

	有効率
脳血管撮影	99.4%（2,347 / 2,360 例）
血管心臓撮影（冠状動脈撮影を含む）	98.3%（3,766 / 3,830 例）
胸部臓器血管撮影	94.9%（450 / 474 例）
腹部臓器血管撮影	97.5%（3,267 / 3,352 例）
四肢血管撮影	98.8%（1,264 / 1,280 例）
コンピューター断層撮影における造影	97.3%（2,412 / 2,479 例）
静脈性尿路撮影	97.5%（1,401 / 1,437 例）
デジタル X 線撮影法による静脈血管撮影	95.6%（367 / 384 例）

安全性に関する概略

総症例 18,621 例中、副作用が報告されたのは 1,328 例（7.13%）で、主な副作用は発疹 337 件（1.81%）、嘔気 279 件（1.50%）、蕁麻疹 260 件（1.40%）、嘔吐 238 件（1.28%）、そう痒 87 件（0.47%）、潮紅 76 件（0.41%）、鼻炎 58 件（0.31%）、低血圧 36 件（0.19%）、咳 28 件（0.15%）、胸痛 18 件（0.10%）、高血圧 17 件（0.09%）、ほてり 17 件（0.09%）、湿疹 16 件（0.09%）等であった。

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヨード系造影剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イオキサグル酸中のヨウ素原子の X 線吸収が人体の組織よりはるかに大きいことにより X 線写真上にコントラストを生じさせる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁰⁾

イヌ、ウサギの主要血管にヘキサブリックス 320 注を注入し、薬効すなわち造影効果を検討したところ、尿路及び血管系が明瞭に描出された。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

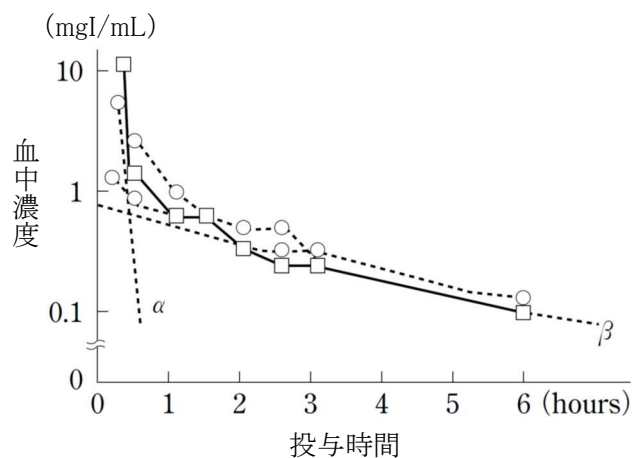
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

注入直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁹⁾

男子健康人 3 名 (37~47 才) に体表面積 1m^2 あたり 27mL (総量 43~44mL) のヘキサブリックス 320 注を 1 回静脈内投与したときの血中濃度推移は下図のとおりで、血中半減期は約 2 時間であった。



(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) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹¹⁾

限外ろ過法、平衡透析法及びアルブミン-ビリルビン結合に対する競合反応によりイオキサグル酸の蛋白結合能を検討した。ヒトアルブミンとの蛋白結合率は0～11.3%であった。

	イオキサグル酸	結合率
限外ろ過法	$5 \times 10^{-5} \text{mol/L}$	11.3%
	10^{-4}mol/L	6.8%
	10^{-3}mol/L	0%
平衡透析法	10^{-4}mol/L	3.4%
	10^{-3}mol/L	2.5%

	イオキサグル酸	結合定数
ビリルビンとの競合反応	Na 塩	$1.97 \times 10^2 \text{mol/L}^{-1}$
	Megl 塩	$2.4 \times 10^2 \text{mol/L}^{-1}$

3. 吸収

該当しない

〈参考〉

イオキサグル酸 6,400mg/kg をラットに経口投与し、3 時間までの血中濃度を測定したところ、イオキサグル酸は全く検出されず、腸管吸収は認められなかった¹²⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

モルモットの頸動脈にイオキサグル酸メグルミン塩溶液又はイオキサグル酸ナトリウム塩溶液 1mL を投与し、障害の程度を調査したところ、ヨウ素濃度 32%では影響を与えないことが確認された¹³⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 19 日のマウスに ^{125}I -イオキサグル酸 320mg/kg を静脈内投与した結果、胎仔、胎盤に放射能活性が認められたが、投与後 48 時間では、わずかに放射能活性が残っている程度であった¹⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ヤギにイオキサグル酸 320mg/kg を静脈内投与し、経時的に乳汁を採取し、乳汁中への移行量を測定したところ、乳汁移行は痕跡程度であった¹⁵⁾。

(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〉

ラットに ^{125}I -イオキサグル酸 320mgI/kg を静脈内投与し、諸組織における組織内放射能活性を測定した。放射能活性は主として甲状腺に認められたが、24 時間後の体内残存量は非常に少なく、投与量の約 3.8%にすぎなかった¹⁶⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁹⁾

男子健康人 3 名 (37~47 才) に体表面積 1m^2 あたり 27mL (総量 43~44mL) のヘキサブリックス 320 注を 1 回静脈内投与し、投与前、投与 15、60 分、6、24 時間後の尿を採取して薄層クロマトグラフィーにより代謝物の有無を検討したが、イオキサグル酸以外のスポットは確認されなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

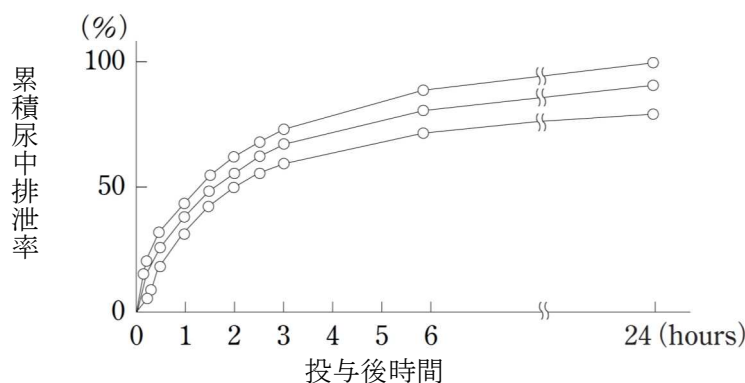
6. 排泄⁹⁾

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率

男子健康人 3 名 (37~47 才) に体表面積 1m^2 あたり 27mL (総量 43~44mL) のヘキサブリックス 320 注を 1 回静脈内投与したところ、投与後 24 時間までの尿中排泄率は平均 92%であった。

(3) 排泄速度



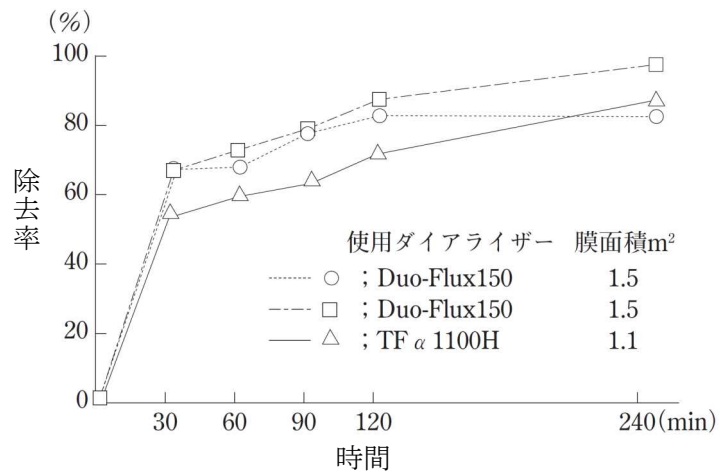
7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析¹⁷⁾

慢性腎不全患者 3 例（57～70 才）にヘキサブリックス 320 注 100mL を 1 回静脈内投与し、コンピューター断層撮影における造影施行後、血液透析を行った際の除去率は下図のとおりであった。



重篤な腎障害（無尿等）のある患者は原則禁忌、腎機能が低下している患者は慎重投与の対象である。

(3)直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (1) ショック等の重篤な副作用があらわれることがある。
- (2) 本剤を脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので、脳槽・脊髄造影には使用しないこと。

（解説）

- (1) 低浸透圧造影剤においてショック、血圧低下等の重大な副作用が発生することが報告されている。本剤においてもショック（循環不全）を来した症例が報告されており、さらに遅発性ショックが発現した症例も報告されている。
このため、「警告」及び「使用上の注意」において、ショックが起こる危険性について、注意喚起を行っている。
- (2) 本剤は尿路・血管用造影剤であり、脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがある。

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）

- (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
- (2) 重篤な甲状腺疾患のある患者
[ヨード過剰に対する自己調節メカニズムが機能できず、症状が悪化するおそれがある]

（解説）

- (1) ヨード過敏症は生体のヨードに対するアレルギー反応といわれており、一般にヨード系造影剤使用時に副作用として発現することが知られている。
症状は軽度であれば、悪心、熱感、皮膚発赤、くしゃみ、蕁麻疹、咳嗽程度でおさまるが、まれに重篤な症状では呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ、痙攣、喘息発作を起こし、さらにはショック、虚脱、呼吸停止、心停止をきたすことがある。
また、ヨード過敏症の既往歴のある患者（ヨード系造影剤による副作用歴のある患者）は、副作用の発現率が高いと報告されている^{18) 19)}。
- (2) 甲状腺疾患のある患者は、ヨード系造影剤の投与により造影剤が甲状腺に集積し、ヨード過剰に対する自己調節メカニズムが機能できず、症状が悪化するおそれがある。特に、甲状腺機能亢進症の患者では、急激な甲状腺ホルモンの放出が起こり、甲状腺中毒を起こすおそれがある²⁰⁾。

【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）

- (1) 一般状態の極度に悪い患者
- (2) 気管支喘息のある患者
[正常者と比較し、副作用発現率が高いという報告がある]
- (3) 重篤な心障害のある患者
[重篤な心障害患者においては、症状が悪化するおそれがある。冠動脈撮影により徐脈、心

室細動、心停止を起こすおそれがある]

(4) 重篤な肝障害のある患者

[症状が悪化するおそれがある]

(5) 重篤な腎障害（無尿等）のある患者

[本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある]

(6) マクログロブリン血症の患者

[静脈性胆嚢造影剤で血液のゲル様変化、沈殿を起こし死亡した例が報告されている]

(7) 多発性骨髄腫の患者

[多発性骨髄腫の患者で特に脱水状態がある場合、腎不全（無尿等）を起こすおそれがある]

(8) 褐色細胞腫の患者及びその疑いのある患者

[血圧上昇、頻脈、不整脈等の発作が起こるおそれがあるので造影検査は避けること。やむを得ず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]

(解説)

- (1) 一般状態の極度に悪い患者は種々のリスクが予想されるため。
- (2) 気管支喘息のある患者はそれがない患者に比べ、重大な副作用の発現率が高いという報告があるため^{18) 19) 20)}。
- (3) 造影剤は心機能、血行動態に影響を及ぼすので、重篤な心障害のある患者は造影剤の投与による負荷でさらに症状が悪化するおそれがあるため。また、冠状動脈撮影の場合、重篤な心障害のある患者は徐脈、心室細動、心停止を起こすおそれがあるため。さらに、心疾患のある患者は重大な副作用の発現率が高いという報告があるため^{18) 19)}。
- (4) 肝障害のある患者は、造影剤投与により残存肝組織（機能）に対する負担が大きくなり、症状が悪化するおそれがあるため。
- (5) 本剤は腎臓から主に排泄されるため、高濃度の造影剤と腎組織が接触することになる。そのため、重篤な腎障害のある患者は造影剤の投与により、残存腎組織（機能）に対する負担が大きくなり、症状が悪化するおそれがあるため^{22) 23) 24)}。
- (6) マクログロブリン血症の患者にヨード系静脈性胆嚢造影剤を投与したところ、血液がゲル様変化、沈殿を起こし死亡した例が報告されているため²⁵⁾。
- (7) 多発性骨髄腫の患者は尿中にベンス・ジョーンズ蛋白が排泄されるようになるため、尿細管が障害され、腎機能が低下するおそれがある²⁶⁾。特に、患者が脱水状態にあると造影剤の排泄が遅くなり、腎不全を起こすおそれがあるため。また、この蛋白と造影剤が結合し、尿細管を閉塞するため、腎不全になるおそれもあると考えられているため。
- (8) 褐色細胞腫の患者は、造影剤の投与によりカテコールアミンを分泌し、急激な血圧上昇、頻脈、不整脈等の発作が起こるおそれがあるため²⁷⁾。

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

該当しない

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) 本人又は両親、兄弟に発疹、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
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3) 脱水症状のある患者
[急性腎不全を起こすおそれがある]
- (4) 高血圧症の患者
[心・循環器系に影響を及ぼすことがある。また、高血圧の患者はアテローム性動脈硬化症を併発していることが多く、カテーテル操作によりアテロームが剥離し血管を塞栓させるおそれがある]
- (5) 動脈硬化のある患者
[「(4) 高血圧症の患者」に同じ]
- (6) 糖尿病の患者
[糖尿病患者は心・腎疾患を合併していることが多い]
- (7) 甲状腺疾患のある患者
[「禁忌」(2)の項参照]
- (8) 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。]（「原則禁忌」(4)の項参照）]
- (9) 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。]（「原則禁忌」(5)の項参照）]
- (10) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]
- (11) 幼・小児
[「小児等への投与」の項参照]

(解説)

- (1) アレルギー体質の患者はヨード系造影剤投与により副作用が発現しやすいため、慎重に投与する必要がある^{18) 19)}。
- (2) 造影剤は合成化合物であり、他の薬剤に過敏症の既往歴がある患者には注意が必要である。
- (3) 造影剤には浸透圧利尿作用があるため脱水状態の患者は症状が増悪し、急性腎不全を起こすおそれがあり、慎重に投与する必要がある^{24) 25)}。
- (4)、(5) 高血圧症の患者、動脈硬化のある患者は造影剤投与により心・循環器系に影響を及ぼすことがあるので、慎重に投与する必要がある。また、アテローム性動脈硬化症を併発していることが多く、カテーテル操作によりアテロームが剥離し、血管を塞栓させるおそれがある。
- (6) 糖尿病の患者は心・腎疾患を合併していることが多いので、慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) ショック等の発現に備え、十分な問診を行うこと。
- (2) 投与量と投与方法の如何にかかわらず過敏反応を示すことがある。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。
- (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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 重篤な遅発性副作用（ショックを含む）等があらわれることがあるので、投与中及び投与後も、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 外来患者に使用する場合には、本剤投与開始より1時間～数日後に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、蕁麻疹、そう痒、潮紅、低血圧、嘔気、嘔吐等の副作用と思われる症状が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するように指示するなど適切な対応をとること。（【臨床成績】の項参照）

（解説）

- (1) ～ (4) 造影剤に対する副作用歴のある患者やアレルギー歴（特に喘息）のある患者、また、心疾患のある患者ではショック等の重篤な副作用が発現するリスクが高いといわれており、事前に十分な問診を行うことが重要である^{18) 19) 21)}。ヨード系造影剤によるショックの発生機序はいまだ不明であるが、ヨードに対する過敏症によるものだけではないと考えられる。少量のヨード系造影剤を用いる場合でも重篤な副作用を発現することがあることから、十分な救急処置の準備をし、投与量及び投与経路に関係なく注入開始時より注意深く患者を観察することが重要である²⁸⁾。
- (5) ヨード系造影剤は外来患者にも使用することが多いため、予め遅発性副作用の発現の可能性を説明し、副作用と思われる症状を認めた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導しておくことが、副作用の早期発見及び治療上重要である。

本剤の使用成績調査の結果、18,621 例中、139 例（162 件）の遅発性副作用が発現している。

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

3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビグアナイド系糖尿病薬 （メトホルミン塩酸塩、 ブホルミン塩酸塩）	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は、ビグアナイド系糖尿病薬の投与を一時的に中止するなど適切な処置を行う。	ビグアナイド系糖尿病薬の腎排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられる。

（解説）

ビグアナイド系糖尿病薬投薬中の軽度腎不全合併の糖尿病患者に、ヨード系造影剤を用いた静脈性尿路造影を実施した後、24～72 時間以内に急性腎不全を発現し、乳酸アシドーシスを起こしたとの報告がある²⁹⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

4. 副作用

総症例 18,621 例中、副作用が報告されたのは 1,328 例 (7.13%) で、主な副作用は発疹 337 件 (1.81%)、嘔気 279 件 (1.50%)、蕁麻疹 260 件 (1.40%)、嘔吐 238 件 (1.28%)、そう痒 87 件 (0.47%)、潮紅 76 件 (0.41%)、鼻炎 58 件 (0.31%)、低血圧 36 件 (0.19%)、咳 28 件 (0.15%)、胸痛 18 件 (0.10%)、高血圧 17 件 (0.09%)、ほてり 17 件 (0.09%)、湿疹 16 件 (0.09%) 等であった。

新生児、乳児、幼児及び小児 604 例中、副作用が報告されたのは 33 例 (5.46%) で、主な副作用は蕁麻疹 10 件 (1.66%)、発疹 6 件 (0.99%)、嘔気 5 件 (0.83%)、咳 3 件 (0.50%)、ほてり 3 件 (0.50%) 等であった。

(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用（まれに：0.1%未満、副詞なし：頻度不明）

- 1) まれに**ショック（遅発性を含む）**を起こし、**失神、意識消失、呼吸困難、呼吸停止、心停止等の症状**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。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ので、観察を十分に行うこと。
- 2) まれに**呼吸困難、チアノーゼ、全身の潮紅、喉頭浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫、気管支痙攣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ので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 3) まれに**急性腎不全**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) まれに**肺水腫**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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) まれに**血小板減少**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適切な処置を行うこと。
- 7) **麻痺、麻痺の増強、健忘等の精神神経系症状**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 8) **心室細動、冠動脈攣縮**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、適切な処置を行うこと。
- 9) **AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸**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、適切な処置を行うこと。
- 10) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 11) **痙攣発作**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、適切な処置を行うこと。
- 12) **脳梗塞等の脳血管障害**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

他の低浸透圧性造影剤において、ショックを伴わない**意識障害、失神**が報告されているので、検査終了後も意識レベル等の観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、そう痒、潮紅	湿疹、紅斑	
循環器	血圧低下	血圧上昇、頻脈、徐脈、動悸	
呼吸器	くしゃみ、咳、咽・喉頭不快感	呼吸困難、喘息、鼻閉	
精神神経系		頭痛、めまい、しびれ(感)、意識障害、あくび	振戦
感覚器		にがみ、一過性盲、閃光感	
消化器	嘔気・嘔吐	腹痛、腹部不快感、口渇	
腎臓		腎機能異常	
その他	ほてり	胸痛、胸内苦悶感、悪寒、発熱、気分不良、冷汗、眼球充血	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

【副作用の種類別発現頻度】

承認時迄の調査では、副作用は 1,089 例中、187 例（17.17％）に発現した。主な副作用は、蕁麻疹 57 件（5.23％）、嘔気 56 件（5.14％）、潮紅 33 件（3.03％）、嘔吐 21 件（1.93％）、発疹 13 件（1.19％）、鼻炎 10 件（0.92％）等であった。

市販後の使用成績調査では、総症例 18,621 例中、副作用が報告されたのは 1,328 例（7.13％）で、主な副作用は発疹 337 件（1.81％）、嘔気 279 件（1.50％）、蕁麻疹 260 件（1.40％）、嘔吐 238 件（1.28％）、そう痒 87 件（0.47％）、潮紅 76 件（0.41％）、鼻炎 58 件（0.31％）、低血圧 36 件（0.19％）、咳 28 件（0.15％）、胸痛 18 件（0.10％）、高血圧 17 件（0.09％）、ほてり 17 件（0.09％）、湿疹 16 件（0.09％）等であった。

時期 対象	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (昭和 62 年 1 月 12 日～ 平成 5 年 1 月 11 日)	計
調査施設数	24	641	651
調査症例数①	1,089	18,621	19,710
副作用発現症例数②	187	1,328	1,515
副作用発現件数	236	1,624	1,860
副作用発現症例率 (②/①×100) (%)	17.17%	7.13%	7.69%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	77 (7.07)	663 (3.56)	740 (3.75)
急性蕁麻疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
紅斑性発疹	—	6 (0.03)	6 (0.03)
湿疹	—	16 (0.09)	16 (0.08)
蕁麻疹	57 (5.28)	260 (1.40)	317 (1.61)
水疱性皮診	—	1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒	8 (0.78)	87 (0.47)	95 (0.48)
発疹	13 (1.19)	337 (1.81)	350 (1.78)

中枢・末梢神経系障害	6 (0.55)	13 (0.07)	19 (0.10)
痙攣	2 (0.18)	1 (0.01)	3 (0.02)
言語障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
昏迷	—	1 (0.01)	1 (0.01)
感覚異常	1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.01)
失語症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	—	4 (0.02)	4 (0.02)
知覚減退	—	2 (0.01)	2 (0.01)
めまい	3 (0.28)	2 (0.01)	5 (0.03)
自律神経系障害	1 (0.09)	3 (0.02)	4 (0.02)
失神	—	1 (0.01)	1 (0.01)
多汗	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.02)
涙腺疾患	—	1 (0.01)	1 (0.01)
視覚障害	1 (0.09)	5 (0.03)	6 (0.03)
閃光感	1 (0.09)	—	1 (0.01)
結膜炎	—	3 (0.02)	3 (0.02)
光視（症）	—	1 (0.01)	1 (0.01)
一過性盲	—	1 (0.01)	1 (0.01)
聴覚・前庭障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳鳴	—	1 (0.01)	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害	—	4 (0.02)	4 (0.02)
味覚倒錯	—	4 (0.02)	4 (0.02)
精神障害	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.02)
あくび	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.02)
消化管障害	80 (7.35)	527 (2.83)	607 (3.08)
嘔気	56 (5.14)	279 (1.50)	335 (1.70)
嘔吐	21 (1.93)	238 (1.28)	259 (1.31)
口内炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口内乾燥	2 (0.18)	5 (0.03)	7 (0.04)
腹痛	—	8 (0.04)	8 (0.04)
鼓腸放屁	1 (0.09)	—	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
肝機能異常	—	2 (0.01)	2 (0.01)
代謝・栄養障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脱水（症）	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心・血管障害（一般）	9 (0.83)	61 (0.33)	70 (0.36)
ECG 異常	—	3 (0.02)	3 (0.02)
高血圧	1 (0.09)	17 (0.09)	18 (0.09)
循環不全	—	4 (0.02)	4 (0.02)
蒼白	1 (0.09)	—	1 (0.01)
チアノーゼ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
低血圧	7 (0.64)	36 (0.19)	43 (0.22)

心拍数・心リズム障害	1 (0.09)	13 (0.07)	14 (0.07)
期外収縮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
徐脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心悸亢進	1 (0.09)	3 (0.02)	4 (0.02)
心室性頻脈	—	2 (0.01)	2 (0.01)
頻脈	—	5 (0.03)	5 (0.03)
不整脈	—	2 (0.01)	2 (0.01)
血管（心臓外）障害	33 (3.03)	77 (0.41)	110 (0.56)
紫斑（病）	—	1 (0.01)	1 (0.01)
静脈炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
潮紅（フラッシング）	33 (3.03)	76 (0.41)	109 (0.55)
末梢性虚血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	14 (1.29)	104 (0.56)	118 (0.60)
咽頭炎	—	11 (0.06)	11 (0.06)
気管支痙攣	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喉頭水腫（浮腫）	—	2 (0.01)	2 (0.01)
呼吸困難	—	7 (0.04)	7 (0.04)
呼吸障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咳	4 (0.37)	28 (0.15)	32 (0.16)
鼻炎	10 (0.92)	58 (0.31)	68 (0.35)
咽喉頭症状	—	9 (0.05)	9 (0.05)
泌尿器系障害	—	14 (0.08)	14 (0.07)
NPN 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腎機能異常	—	9 (0.05)	9 (0.05)
BUN 上昇	—	2 (0.01)	2 (0.01)
乏尿	—	2 (0.01)	2 (0.01)
一般的全身障害	11 (1.01)	66 (0.35)	77 (0.39)
アレルギー反応	—	3 (0.02)	3 (0.02)
悪寒	4 (0.37)	12 (0.06)	16 (0.08)
顔面浮腫	1 (0.09)	3 (0.02)	4 (0.02)
胸痛	3 (0.28)	18 (0.10)	21 (0.11)
発熱	—	6 (0.03)	6 (0.03)
疲労	2 (0.18)	—	2 (0.01)
倦怠（感）	1 (0.09)	7 (0.04)	8 (0.04)
ほてり	1 (0.09)	17 (0.09)	18 (0.09)

（ゲルベ社内資料）

【臨床検査値に及ぼす影響】

承認時迄の調査では、本剤との関連性が否定できないと判定された臨床検査値の異常変動の項目と例数は以下のとおりである。

検査項目		異常変動率 (%)	
血液一般	赤血球	3.7	(26/709)
	白血球	5.4	(38/709)
	ヘモグロビン	2.0	(14/707)
	ヘマトクリット	2.1	(15/705)
	血小板	2.8	(19/686)
血液生化学	AST (GOT)	4.0	(28/705)
	ALT (GPT)	4.4	(31/703)
	Al-P	2.3	(16/686)
	LDH	4.2	(29/691)
	総ビリルビン	2.2	(15/684)
	BUN	2.7	(19/708)
	クレアチニン	1.7	(12/686)
	K ⁺	2.7	(19/691)
	Na ⁺	2.0	(14/692)

(ゲルベ社内資料)

(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

市販後の使用成績調査における副作用の患者背景別発現頻度は以下のとおりである。

	項目	副作用発現率 (%)	
性別	男性	7.1	(819/11579)
	女性	7.2	(508/7013)
年齢	a < 15 歳*	5.5	(33/604)
	15 歳 ≤ a < 40 歳	10.5	(222/2120)
	40 歳 ≤ a < 65 歳	7.5	(748/10036)
	65 歳 ≤ a**	5.6	(325/5855)
体重	a ≤ 20kg	3.0	(9/296)
	20kg < a ≤ 40kg	6.9	(61/883)
	40kg < a ≤ 60kg	7.2	(765/10588)
	60kg < a ≤ 80kg	8.0	(390/4901)
	80kg < a	6.9	(15/218)
アレルギーの既往 ***	無	6.7	(1154/17316)
	有	17.3	(121/700)
前投薬	無	9.4	(627/6695)
	有	5.9	(701/11926)
撮影検査	脳血管撮影	4.1	(147/3584)
	血管心臓撮影	6.7	(265/3948)
	胸部臓器血管撮影	6.9	(36/524)
	腹部臓器血管撮影	6.6	(245/3709)
	四肢血管撮影	7.5	(112/1501)
	CT	10.8	(286/2643)
	静脈性尿路撮影	8.1	(118/1449)
	IVDSA	10.7	(60/562)
投与経路	動注	5.9	(698/11935)
	静注	9.6	(603/6291)
	動注+静注	6.5	(23/353)

(ゲルベ社内資料)

- * : 本剤の承認用法は成人のみである。また、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
- ** : 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用量を必要最小限にするなど患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。特に、脱水状態の患者への投与は行わないこと。
- *** : ヨード又はヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者は禁忌。気管支喘息のある患者は原則禁忌。本人又は両親、兄弟に発疹、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および薬物過敏症の既往歴のある患者は慎重投与。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【警告】ショック等の重篤な副作用があらわれることがある

【禁忌】ヨード又はヨード造影剤に過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】気管支喘息のある患者

【使用上の注意】

1. 慎重投与

- (1) 本人又は両親、兄弟に発疹、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
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) ショック等の発現に備え、十分な問診を行うこと。
- (2) 投与量と投与方法の如何にかかわらず過敏反応を示すことがある。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。
- (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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 重篤な遅発性副作用（ショックを含む）等があらわれることがあるので、投与中及び投与後も、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 外来患者に使用する場合には、本剤投与開始より1時間～数日後に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、蕁麻疹、そう痒、潮紅、低血圧、嘔気、嘔吐等の副作用と思われる症状が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するように指示するなど適切な対応をとること。【臨床成績】の項参照

3. 副作用

- (1) 重大な副作用（まれに：0.1%未満、副詞なし：頻度不明）
 - 1) まれにショック（遅発性を含む）を起こし、失神、意識消失、呼吸困難、呼吸停止、心停止等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。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ので、観察を十分に行うこと。
 - 2) まれに呼吸困難、チアノーゼ、全身の潮紅、喉頭浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫、気管支痙攣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ので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用
下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、蕁麻疹、そう痒、潮紅	湿疹、紅斑

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用量を必要最小限にするなど患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。特に、脱水状態の患者への投与は行わないこと。

10. 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。また、本剤投与の際はX線照射を伴う]
- (2) 本剤投与後24時間以内は授乳を避けさせること。
[動物（ヤギ静脈内投与）で乳汁中への移行が報告されている]

11. 小児等への投与

新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺機能検査等の放射性ヨードによる診断は本剤の投与前に実施すること。また、本剤投与後 1 ヶ月間は放射性ヨードによる検査を実施しないこと（検査値に影響を及ぼすことがある）。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 投与時

- 1) 静脈内投与の手技により血管痛、血栓性静脈炎を起こすことがある。
- 2) 投与前に体温まで温めること。
- 3) 投与前に極端な水分制限をしないこと。

〔造影検査時に脱水状態下にあると、腎障害、あるいは血管拡張と hypovolemia により引き起こされる血圧低下が発現しやすくなる〕

また、投与後は水分補給を行い、造影剤の速やかな排泄を促すこと。

- 4) 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、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。
- 5) 開封後は速やかに使用すること。

(2) 注入装置

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。

(3) 血液凝固

本剤は、in vitro において、非イオン性ヨード系造影剤よりも血液凝固を阻害する作用が強く、クロットの形成が起こりにくいことが報告されているが、血管撮影にあたっては、カテーテル内をよくフラッシュする、また注入器やカテーテル内で造影剤と血液を長時間にわたって接触させることは避ける等、慎重に行うこと。

(4) 配合変化

血管拡張剤（特にパパベリン塩酸塩^{3) 4) 5)}、抗ヒスタミン剤^{4) 5)}、アモバルビタール等と混合すると沈殿等を生じる可能性があるため、薬剤を併用する場合には、別々に使用するか、又はカテーテル内を生理食塩液で洗浄するなど、直接混合しないよう注意すること。

また、食道静脈瘤硬化療法剤のモノエタノールアミンオレイン酸塩と混合すると、白濁したり粘度が低下しないことがあるので使用しないこと⁸⁾。

15. その他の注意³⁰⁾

本剤投与後、腎機能に関係なく胆嚢が造影されることがある。

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用³¹⁾

マウス及びビーグル犬にヘキサブリックス 320 注 0.4～32mL/kg を静脈内投与したところ、イヌにおける極めて一過性の催吐作用を除けば、中枢神経系に対する直接作用はなかった。

2) 末梢神経系に対する作用³¹⁾

ヘキサブリックス 320 注は、運動感覚神経系（マウス反射）、自律神経系（モルモット摘出回腸・ラット摘出子宮）に対して、いずれも影響を及ぼさなかった。

3) 赤血球に及ぼす影響³²⁾

ヒト血液 0.5mL と各種ヨード系造影剤 1.5mL をポリスチレン製試験管内で混合した混和液 1 滴を光学顕微鏡で観察したところ、ヘキサブリックス 320 注ではほとんど変化が見られなかった。

	凝集の程度	形態変化の程度
生理食塩水	—	N
ヘキサブリックス 320 注	—	N
イオパミドール 370mgI/mL	＋～＋＋	E,R
イオヘキソール 350mgI/mL	＋～＋＋	D,E,R
アミドトリゾ酸 370mgI/mL	—	D

—：凝集塊をまったく認めないか、ほとんど認めない

＋：小さな凝集塊を認める

＋＋：大きな凝集塊を認める

N：大多数の赤血球が正常で、ほぼ円形を呈している

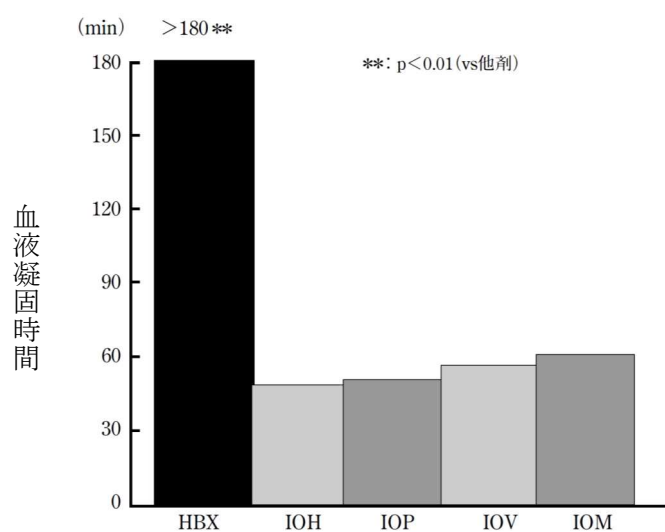
D：赤血球が、脱水性の変形（desiccocyte）を呈している

E：赤血球が、こんぺい糖あるいはウニ状に突起した変形（echinocyte）を呈している

R：連鎖状の重合像（classical rouleau）が見られる

4) 血液凝固系に及ぼす影響³³⁾

ヒト血液と各種ヨード系造影剤を 8 : 2 の割合で混合し、Lee-White 法により全血凝固時間を測定した。



HBX : ヘキサブリックス注 320
 IOH : イオヘキソール 350mgI/mL
 IOP : イオパミドール 370mgI/mL
 IOV : イオベルソール 350mgI/mL
 IOM : イオメプロール 350mgI/mL

(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³⁴⁾

ラット及びマウスにおける LD50 値に動物差及び性差は認められなかった。

動物		雄 (g/kg)	雌 (g/kg)
CD 系ラット	成獣	>13.3	13.3
	幼獣	12.2	12.4
ICR 系マウス	成獣	>13.3	>13.3
	幼獣	>11.1	12.2

(2) 反復投与毒性試験³⁵⁾

雌雄 CD 系ラットにイオキサグル酸 (0.16, 0.53, 1.60, 4.80g/kg) を 35 日間連日静脈内投与したところ、いずれの投与量でも死亡例は認められず、体重、摂餌量、摂水量並びに血液学的検査において投薬に起因する変化を認めなかった。また病理組織学的所見において、0.53g/kg 以上の投与群で腎の近位尿細管上皮の好酸性細胞質内封入体が空胞化を伴って認められ、この変化は用量依存性があり、雄で高頻度であった。

なお、最大無作用量は一般症状及び血液・尿・病理組織学的所見等で全く異常が認められなかった 0.16g/kg と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

CD 系ラットにイオキサグル酸を妊娠前及び妊娠初期、胎仔の器官形成期、周産期及び授乳期に投与した結果、雌雄成獣、胎仔及び新生仔に影響は認められなかった^{36) 37)}。

ウサギの器官形成期投与試験で投与量非依存性の胎仔甲状腺重量の増加が認められた。胎仔の成長と発育への影響は認められていない³⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験³⁹⁾

Hartley 系雄モルモットを用いた抗原性試験において、受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応及びオクテロニー (Ouch) 法で抗体は全く検出されなかった。また能動的皮膚アナフィラキシー (ACA) 反応でも血清中抗体は検出されず、さらに能動的全身アナフィラキシー (ASA) 及び Schultz-Dale (S-D) 反応による全身性及び組織 (腸管) アナフィラキシー反応も認められなかった。

2) 変異原性試験^{40) 41)}

イオキサグル酸は細菌による復帰変異試験及びヒトリンパ球による染色体異常誘発試験において陰性であった。

3) 溶血性³¹⁾

In vitro 溶血性試験においてイオキサグル酸に溶血性は認められなかった。

4) 局所刺激性^{42) 43)}

ラットの皮下又は筋肉内投与及びウサギの耳介静脈周囲への投与による局所刺激性試験において、イオキサグル酸の局所耐薬性は良好であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 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

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年間

3. 貯法・保存条件

遮光・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特に定められていない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヘキサブリックス 320 注 20mL : 5 瓶

ヘキサブリックス 320 注 50mL : 5 瓶

ヘキサブリックス 320 注 100mL : 1 瓶

7. 容器の材質

瓶 : ガラス（無色）

ゴム栓 : ブチルゴム

キャップ : プラスチック、金属

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：イオパミドール、イオヘキソール、イオベルソール、イオメプロール、イオプロミド

9. 国際誕生年月日

1979 年 8 月 1 日（フランス）

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： 2011 年 1 月 14 日

(旧販売名品目承認年月日： ヘキサブリックス 320: 1987 年 1 月 12 日)

承認番号：

ヘキサブリックス 320 注 20mL： 22300AMX00397

ヘキサブリックス 320 注 50mL： 22300AMX00398

ヘキサブリックス 320 注 100mL： 22300AMX00399

11. 薬価基準収載年月日

2011 年 6 月 24 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

1990 年 3 月 6 日 効能・効果および用法・用量の追加

コンピューター断層撮影における造影

50～100mL (50mL を超えて投与するときは通常点滴とする)

静脈性尿路撮影

20～100mL (50mL を超えて投与するときは通常点滴とする)

デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影

30～40mL

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1994 年 9 月 8 日

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

6 年間（1987 年 1 月 12 日～1993 年 1 月 11 日）

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 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
ヘキサブリックス 320 注 20mL	1118674030101	7219413A1040	621186702
ヘキサブリックス 320 注 50mL	1118681030101	7219413A2046	621186802
ヘキサブリックス 320 注 100mL	1118698030101	7219413A3042	621186902

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002
- 2) Krause W et al.: Invest. Radiol. 1994; 29 (1) : 72-80.
- 3) Pilla TJ et al.: A.J.R. 1986; 146: 1300-1301.
- 4) Shah SJ et al.: Radiology. 1987; 162: 619-620.
- 5) Fischer HW et al.: Radiology. 1987; 162: 875.
- 6) Zagoria RJ et al.: Invest. Radiol. 1987; 22 (5) : 513-514.
- 7) Kim SH et al.: Invest. Radiol. 1992; 27 (1) : 45-49.
- 8) 中島新一郎ほか: 病院薬学. 1989; 15 (3) : 229-233.
- 9) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1983)
- 10) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1980)
- 11) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1978)
- 12) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1978)
- 13) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1977)
- 14) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1979)
- 15) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1985)
- 16) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1979)
- 17) 西水誠治ほか: 映像情報 M. 1992; 24 (26) : 1507-1512.
- 18) King BF et al.: Mayo Clin. Proc. 1989; 64: 976-985.
- 19) Katayama H et al.: Radiology. 1990; 175 (3) : 621-628.
- 20) 石突吉持ほか: 日内会誌. 1990; 79 (7) : 922-926.
- 21) Lang DM et al.: An. Intern. Med. 1991; 115 (4) : 270-276.
- 22) 小嶋俊一ほか: 腎と透析. 1984; 16 (2) : 161-166.
- 23) Byrd L et al.: Medicine. 1979; 58 (3) : 270-279.
- 24) Andrejak M et al.: Therapie. 1981; 36 (3) : 351-357.
- 25) Bauer K et al.: Wien. Klin. Wochenschr. 1974; 86: 766-769.
- 26) 東原恵郎ほか: 災害医学. 1975; 18 (2) : 113-116.
- 27) Raisanen J et al.: A.J.R. 1984; 143, 43-46.
- 28) 委員会報告: 日医放会誌. 1989; 49 (11) : 1439-1444.
- 29) Prinseau J et al.: Ann. Med. Interne. 1977; 128 (2) : 173-177.
- 30) Gillespie JE et al.: B.J.R. 1985; 58 (690) : 511-513.
- 31) 小野宏ほか: 応用薬理. 1985; 29 (2) : 237-251.
- 32) 氷見和久ほか: 脈管学. 1991; 31 (12) : 1475-1480
- 33) 田本重美ほか: 診断と治療. 1995; 83 (1) : 148-151.
- 34) 土志田和夫ほか: 基礎と臨床. 1985; 19 (5) : 2411-2425.
- 35) 土志田和夫ほか: 基礎と臨床. 1985; 19 (5) : 2427-2454.
- 36) 田中英治ほか: 基礎と臨床. 1985; 19 (5) : 2455-2462.
- 37) 田中英治ほか: 基礎と臨床. 1985; 19 (5) : 2463-2473.
- 38) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1978)
- 39) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1984)
- 40) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1983)
- 41) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1983)
- 42) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1978)

43) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1980)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2015 年 7 月現在、米国、英国、フランス及びドイツをはじめ世界 59 カ国で承認されている。
主な国の承認状況を以下に示す。

国名	販売名	承認年月	適応	承認用量
米国	HEXABRIX	1985 年 7 月	小児科の血管心臓撮影、 左室造影のあるなしにかかわ らない選択的冠動脈造影、 四肢動脈造影、 大動脈造影、 選択的躯幹部動脈造影、 脳血管造影、 動脈内のデジタル・ サブトラクション血管造影、 静脈のデジタル・サブトラ クション血管造影、 四肢静脈造影(静脈造影)、 排泄性尿路造影、 頭部及び躯幹部の断層撮影の コントラストの増強、 関節造影及び子宮卵管造影	-小児科の血管心臓撮影 小児：30～45mL 幼児：約 1.5mL/kg(1～2mL/kg) -左室造影のあるなしにかかわら ない選択的冠動脈造影 左冠動脈造影：8mL(2～14mL)、 右冠動脈造影：5mL(1～10mL)、 150mL を超えないこと 左心室造影：45mL(35～45mL) 冠動脈造影及び左心室造影の総投 与量は 250mL を超えないこと -四肢動脈造影 大動脈腸骨：45mL(20～80mL) 総腸骨・外腸骨・大腿動脈： 30mL(10～50mL) 上肢：20mL(15～30mL) 総投与量は 250mL を超えないこと -大動脈造影、選択的躯幹部動脈造 影 大動脈：25～50mL 腹腔動脈：40mL 上腸間膜動脈：20～40mL 下腸間膜動脈：8～15mL 総投与量は 250mL を超えないこと -脳血管造影 総頸動脈：9mL(6～12mL) 椎骨動脈：8mL(5～12mL) 脳血管造影における大動脈弓投 与：40mL(30～50mL) 総投与量は 150mL を超えないこと -動脈内のデジタル・サブトラク ション血管造影 本薬を生食で 1:1 に希釈した溶液 について、 頸動脈：6～10mL 椎骨動脈：4～8mL 大動脈：25～50mL 鎖骨下又は上腕動脈：2～10mL 腹部大動脈の主要枝：2～20mL

				-静脈のデジタル・サブトラクション血管造影 30～50mL 総投与量は 250mL を超えないこと -四肢静脈造影(静脈造影) 50～100mL -排泄性尿路造影 成人：50～75mL(0.7～1.0mL/kg) 小児 6 ヶ月以下：3mL/kg 6 ヶ月を超える：2mL/kg 総投与量は 5mL/kg を超えないこと -頭部及び躯幹部の断層撮影のコントラストの増強 [頭部] 成人(体重 150 ポンドまで)：0.9mL/lb.体重 成人(体重 150 ポンド以上)：135mL(150mL を超えないこと) [躯幹部] 30～150mL(0.4～0.9mL/lb) -関節造影及び子宮卵管造影 [関節造影] 膝・股関節：5～15mL 肩・足首関節：5～20mL 顎関節：0.5～0.7mL [子宮卵管造影] 5～15mL
英国	HEXABRIX	1992 年 12 月	血管、尿路、関節、婦人生殖管における低浸透圧 X 線造影	-大腿及び他の四肢造影： 15～20mL -脳血管造影(頸動脈、脊椎)： 6～8mL -血管心臓造影： 14 才超：30～50mL、 14 才以下：1～1.5mL/kg 体重 -腹部大動脈造影(穿刺又はカテーテル)：成人：20～30mL -胸部大動脈造影(アーチ大動脈造影を含む)：0.5～1.0mL/kg 体重(最大 40mL)、4mL/kg 体重を超えないこと -肺血管造影：成人：20～40mL、 小児：0.5～1.0mL/kg 体重 -冠動脈造影：適量(注射用水等で希釈) -静脈的大動脈造影： 成人・小児：1～1.5mL/kg 体重

				-大腿骨静脈造影法、下大動脈造影：成人：20～50mL -脚静脈造影：20～50mL -静脈性尿路造影： 成人：20～80mL、 小児(12kg 以下)：2mL/kg 体重、 小児(12kg 超)：1.5mL/kg 体重 (最小 24mL)、 10 才以上：成人の低用量 -門脈脾静脈造影：成人：20～40mL -膝関節造影：成人：4.5mL -子宮卵管造影：成人：10mL
フランス	HEXABRIX	1979 年 8 月	静脈性尿路造影、 脳及び冠動脈を含む全領域の 血管造影、 関節造影、 胃腸管の造影、 子宮卵管造影、 唾液腺造影	静脈性尿路造影：1mL/kg 血管造影：4～5mL/kg 関節造影：適量 (5～20mL) 胃腸管の造影： -成人/経口：200mL を 250mL の水 で希釈 -成人/直腸：400mL を 400mL の水 で希釈 -小児/経口：40mL を 10mL の水で 希釈 -小児/直腸：30～150mL -成人/CT：50mL を 950mL の水で 希釈 子宮卵管造影：適量 唾液腺造影：3mL
ドイツ	HEXABRIX	1983 年 9 月	-動脈造影、 脳血管造影、 冠動脈造影、 デジタル・サブトラクション 血管撮影、 静脈造影のような動脈及び静 脈の造影 -全ての関節の関節造影	-デジタル・サブトラクション血 管撮影： 静脈；30～50mL 動脈；20～40mL -血管造影：4～5mL/kg -関節造影 膝：単造影；8～10mL、 二重造影；3～30mL 肩：単造影；10mL まで、 二重造影；5mL まで 股関節：成人；5mL まで、 小児；1～2mL まで、 股関節義肢置換術後の監視；20mL まで 上部足関節：5mL まで 肘関節：単造影；5mL、 二重造影；1mL 手首及び指関節：0.5～2mL

なお、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、外国の承認状況とは異なる。

《効能・効果》

脳血管撮影、血管心臓撮影（冠状動脈撮影を含む）、胸部臓器血管撮影、腹部臓器血管撮影、四肢血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影、デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影

《用法・用量》

通常、成人 1 回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。

	用量
脳血管撮影	5～15mL
血管心臓撮影（冠状動脈撮影）	20～50mL（5～8mL）
胸部臓器血管撮影	5～50mL
腹部臓器血管撮影	5～60mL
四肢血管撮影	10～50mL
コンピューター断層撮影における造影	50～100mL (50mL を超えて投与するときは通常点滴とする)
静脈性尿路撮影	20～100mL (50mL を超えて投与するときは通常点滴とする)
デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影	30～40mL

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）

		参考：分類の概要
FDA:Pregnancy Category	B HEXABRIX-Ioxaglate Meglumine 39.3% and Ioxaglate Sodium 19.6% Injection USP (Guerbet LLC 2015 年 3 月)	Reproduction studies have been performed in rats, and rabbits at doses up to two times the maximum adult human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to HEXABRIX. There are however no adequate and well controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

本邦におけるヘキサブリックスの使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。また、本剤投与の際は X 線照射を伴う]

(2) 本剤投与後 24 時間以内は授乳を避けさせること。

[動物（ヤギ静脈内投与）で乳汁中への移行が報告されている]

小児等に関する記載

出典	記載内容
HEXABRIX-Ioxaglate Meglumine 39.3% and Ioxaglate Sodium 19.6% Injection USP (Guerbet LLC 2015 年 3 月)	INDICATIONS AND USAGE HEXABRIX is indicated for use in pediatric angiocardiology, selective coronary arteriography with or without left ventriculography, peripheral arteriography, aortography, selective visceral arteriography, cerebral angiography, intra-arterial digital subtraction angiography, intravenous digital subtraction angiography, peripheral venography (phlebography), excretory urography, contrast enhancement of computed tomographic head imaging and body imaging, arthrography and hysterosalpingography. PRECAUTIONS, General Preparatory dehydration is dangerous and may contribute to acute renal failure in infants, young children, the elderly, patients with pre-existing renal insufficiency, patients with multiple myeloma, patients with advanced vascular disease and diabetic patients. Nursing Mothers: Ioxaglate salts are excreted unchanged in human milk. Because of the potential for adverse effects in nursing infants, bottle feedings should be substituted for breast feedings for 24 hours following the administration of this drug. Pediatric Use: Safety and effectiveness in children have been established in pediatric angiocardiology and intravenous excretory urography. Data have not been submitted to support the safety and effectiveness of HEXABRIX in any other indication. ADVERSE REACTIONS, General Endocrine reactions: Thyroid function tests indicative of hypothyroidism or transient thyroid suppression have been uncommonly reported following iodinated contrast media administration to adult and pediatric patients, including infants. Some patients were treated for hypothyroidism. PEDIATRIC ANGIOCARDIOGRAPHY HEXABRIX may be administered by catheter injection into the chambers of the heart or associated large blood vessels. Rapid injection is essential and satisfactory results usually require injection of the total dosage in 1-2 seconds. Precautions In addition to the general precautions previously described, it is advisable to monitor for ECG and vital signs changes throughout the procedure. When large individual doses are administered sufficient time should be allowed for any observed changes to return to or near baseline prior to making the next injection. Caution should be used when making right heart injections in patients with pulmonary hypertension or incipient heart failure since this may lead to increased right side pressures with subsequent bradycardia and systemic hypotension. Patients with pulmonary disease present additional risks. Caution is advised in cyanotic infants since apnea, bradycardia, other arrhythmias and a tendency to acidosis are more likely to occur. Since infants are more likely to respond with convulsions than are adults, the amount of total

	dosage is of particular importance. Repeated injections are hazardous in infants weighing less than 7 kg, particularly when these infants have pre-existing compromised right heart function or obliterated pulmonary vascular beds. Adverse Reactions In addition to the adverse reactions previously listed, this procedure has been complicated by intramural injection with marked adverse effects on cardiac function. Usual Dosage The volume of individual doses should be determined by the size of the structure to be visualized and the anticipated degree of hemodilution at the site of injection. Valvular competence should also be taken into consideration. Older Children: Catheter angiocardiology usually requires single doses of 30-45 mL of HEXABRIX. Infants and Young Children: The recommended single dose of HEXABRIX is about 1.5 mL/kg (range 1 mL/kg to 2 mL/kg). In addition, small test volumes of about 2 mL may be used for catheter placement. The usual total dose of HEXABRIX per procedure, which includes diagnostic and test doses is about 4 mL/kg. This dosage may be as small as 1.5 mL/kg and should not normally exceed 5 mL/kg. EXCRETORY UROGRAPHY Precautions Infants and small children should not have any fluid restrictions prior to excretory urography. (See WARNINGS and PRECAUTIONS, General concerning preparatory dehydration.) Usual Dosage Children — The following schedule is recommended for infants and children. Under 6 months of age 3 mL/kg Over 6 months of age 2 mL/kg The total dosage in children should not exceed 5 mL/kg
--	---

本邦におけるヘキサブリックスの使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし