



## 総合製品情報概要

線状型MRI用肝臓造影剤〈ガドキシセト酸ナトリウム注射液〉

# EOB・プリモビスト®注シリンジ

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

### 1. 警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。 [9.2.1, 9.2.2, 11.1.2参照]

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

EOB・Primovist®  
Gadoxetic Acid

# CONTENTS

開発の経緯	3
特性	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
警告	5
禁忌	5
組成・性状	5
効能又は効果	6
効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量	6
重要な基本的注意	7
特定の背景を有する患者に関する注意	7
副作用	9
適用上の注意	10
臨床成績をご理解いただくために	11
EOB・プリモビストの構造とT1緩和時間短縮効果	11
EOB・プリモビストの分布特性	12
EOB・プリモビスト投与後の画像変化	13
EOB・プリモビスト投与後の肝細胞造影相 撮像時間	14
臨床成績	15
国内第Ⅲ相臨床試験	15
1. 試験概要	15
2. 病巣検出能	17
3. 病巣鑑別能(非劣性試験)	18
4. 安全性	19
GALIREO試験	19
1. 試験概要	19
2. 肝実質造影効果と生化学的因子との相関性	20
3. 肝実質造影効果の経時的推移	20
副作用(使用成績調査)	21

<b>Case Presentation</b> .....	23
MRI検査方法 .....	41
<b>薬物動態</b> .....	43
血漿中薬物動態 .....	43
分布 .....	43
代謝 .....	44
排泄 .....	44
<b>薬効薬理</b> .....	46
非臨床試験 .....	46
<b>安全性薬理試験及び毒性試験</b> .....	47
安全性薬理試験(マウス, ラット, モルモット, ウサギ, イヌ) .....	47
毒性試験 .....	48
<b>有効成分に関する理化学的知見</b> .....	50
<b>製剤学的事項</b> .....	51
製剤の安定性 .....	51
<b>取扱い上の注意</b> .....	51
EOB・プリモビスト®注シリンジの取扱い方法 .....	52
<b>包装</b> .....	53
<b>関連情報</b> .....	53
<b>主要文献</b> .....	54
<b>製造販売業者の氏名又は名称及び住所</b> .....	54

## 開発の経緯

EOB・プリモビスト注シリンジは、シエーリングAG（現 バイエルAG）が開発した、ガドキセト酸ナトリウム（略号：Gd-EOB-DTPA）を有効成分とする磁気共鳴コンピューター断層撮影（Magnetic Resonance Imaging：MRI）用造影剤です。

本剤は、細胞外液に非特異的に分布するMRI用造影剤（細胞外液性造影剤）であるガドペンテト酸（略号：Gd-DTPA）分子に、脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基（Ethoxybenzyl：EOB）が導入された構造を有しており、T1強調画像においてガドリニウムイオン（Gd<sup>3+</sup>）による信号増強効果を示します。

また本剤は、静脈内投与後、血管内及び細胞間隙に非特異的に分布したのち、EOBの導入により肝細胞内に特異的に取り込まれます（日本人健康成人男子に本剤0.1mL/kgを投与した場合、投与後4日目までに投与量の57%が尿中に、39%が糞中に排泄されました）。しかし、悪性腫瘍など肝細胞機能を消失あるいは保有していない病巣には取り込まれず、肝細胞機能の差異により病巣と周囲の肝組織とのコントラストを増強します。

したがって本剤の投与により、従来の細胞外液性造影剤と同様の血流動態に基づく情報に加え、肝細胞への特異的な取り込みに基づく組織機能の情報を得ることができ、肝腫瘍の診断能向上が期待されます。

本邦では1994年に臨床試験を開始し、本邦及び欧米で実施した臨床試験の成績から本剤の有効性及び安全性が確認され、2007年10月、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影」の効能・効果を有するMRI用肝臓造影剤として承認されました。

2008年1月の販売開始以降、2013年8月にかけて、使用成績調査、製造販売後臨床試験等から本剤の安全性及び有効性データを収集し、その成績をまとめて2016年1月に再審査申請を行いました。その結果、2017年3月30日付で厚生労働省より、本剤の「効能・効果、用法・用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果が公示されました。

# 特性

1

## 国内初の肝細胞特異性を有するMRI用肝臓造影剤です。

静脈内へ投与後、血管内及び細胞間隙に非特異的に分布したのち、肝細胞内に特異的に取り込まれます。

日本人健康成人男子に本剤0.1mL/kgを投与した場合、投与後4日目までに投与量の57%が尿中に、39%が糞中に排泄されました。

T1強調画像における信号増強効果を示します。

11～12,43～45ページ参照

2

## 1回の投与で、肝腫瘍の血流評価と肝細胞機能の評価が可能です。

1回の投与でダイナミック撮像による血流評価、及び肝細胞への取り込みに基づく肝細胞機能の評価が可能です。

13ページ参照

3

## 肝腫瘍において、優れた診断能を示します。

造影CTに比べ、高い病巣検出能と病巣鑑別能における非劣性が認められました。

15～19ページ参照

4

## プレフィルドシリンジ製剤です。

ディスポーザブルシリンジへの移し替えが不要であるため、衛生的で投与準備に要する作業負担を軽減します。

コンパクトで握りやすい形状です。

53ページ参照

5

## 副作用

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、腎性全身性線維症（頻度不明）があらわれることがあります。主な副作用は、そう痒、発疹、頭痛、めまい、血圧上昇、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、味覚倒錯、嗅覚錯誤、注射部位反応（疼痛等）、血管拡張（熱感、潮紅）、錯感覚（いずれも0.1～1%未満）でした。

添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

9ページ参照

## 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2021年2月改訂(第1版)

### 1. 警告

#### 1. 警告

重篤な腎障害のある患者では, ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので, 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では, 十分留意すること. [9.2.1, 9.2.2, 11.1.2参照]

### 2. 禁忌

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	EOB・プリモビスト注シリンジ	
内容量	5mL	10mL
有効成分	1mL中ガドキシト酸ナトリウム181.43mg含有	
1シリンジ中の成分量	907.15mg	1814.30mg
添加剤	1mL中 トロメタモール:1.211mg カロキシト酸三ナトリウム:1mg pH調整剤(2成分):適量	

#### 3.2 製剤の性状

販売名	EOB・プリモビスト注シリンジ
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液
pH	6.8～8.0
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)

## 4. 効能又は効果

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影

## 5. 効能又は効果に関連する注意



ガドリニウム造影剤を複数回投与した患者において、非造影T1強調MR画像上、小脳歯状核、淡蒼球等に高信号が認められたとの報告や脳の剖検組織からガドリニウムが検出されたとの報告があるので、ガドリニウム造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断すること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

(解説)

### ■ 体重別用量換算表と該当シリンジ

体重(kg)	用量(mL)	該当シリンジ	体重(kg)	用量(mL)	該当シリンジ
30	3	 5mLシリンジ	55	5.5	 10mLシリンジ
35	3.5		60	6	
40	4		65	6.5	
45	4.5		70	7	
50	5		75	7.5	
		80	8		
		85	8.5		
		90	9		
		95	9.5		
		100	10		

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。[9.1.2-9.1.5参照]
- 8.2** ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。[11.1.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 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。類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている。[8.1, 11.1.1参照]

#### 9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.1参照]

#### 9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.1参照]

#### 9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1参照]

#### 9.1.6 血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者

信号増強効果の減弱がみられた場合であっても、追加投与はしないこと。本剤は有機アニオン輸送担体により肝細胞に取り込まれるため、ビリルビンと競合すると考えられる。[14.1.3参照]



## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。排泄が遅延するおそれがある。[1., 11.1.2, 16.6.1参照]

### 9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害, eGFR (estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体ろ過値) が30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の慢性腎障害, 急性腎障害の患者

本剤の投与を避け, 他の検査法で代替することが望ましい。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。[1., 11.1.2参照]

## 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。

## 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)で乳汁中に移行することが報告されている。

## 9.7 小児等

生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製造販売後臨床試験において, 12例の日本人を含む52例のいずれの症例においても副作用は認められなかった。低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック, アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

ショック, アナフィラキシー (血圧低下, 呼吸困難, 咽・喉頭浮腫, じん麻疹, 咳嗽, 蒼白等) があらわれることがある。 [8.2, 9.1.2参照]

#### 11.1.2 腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF) (頻度不明)

重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒, 腫脹, 硬化, 関節の硬直, 筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。 [1., 9.2.1, 9.2.2参照]

### 11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満	頻度不明
過 敏 症	そう痒, 発疹	じん麻疹, 紅斑
精 神 神 経 系	頭痛, めまい	
循 環 器	血圧上昇	
呼 吸 器	呼吸困難	くしゃみ
消 化 器	悪心, 嘔吐, 下痢	
感 覚 器	味覚倒錯, 嗅覚錯誤	
投 与 部 位	注射部位反応 (疼痛等)	
そ の 他	血管拡張 (熱感, 潮紅), 錯感覚	不快感, 異常感, ビリルビン上昇

## 14. 適用上の注意

### 14.1 診断上の注意

- 14.1.1 動物実験でリファンピシン類の投与により本剤の肝細胞への取込みが阻害され、肝実質の信号増強効果が低下することが示されている。
- 14.1.2 血清フェリチン値が顕著に高い患者では、本剤による肝実質の信号増強効果が減弱する可能性がある。肝臓のフェリチンが磁化率効果を示す。
- 14.1.3 血清ビリルビン値が3 mg/dLを超える患者において、本剤投与後の肝実質の信号増強効果が減弱したとの報告がある。[9.1.6, 16.6.2参照]
- 14.1.4 本剤をボース投与後にダイナミック撮像(動脈相, 門脈相, 平衡相)を行うことにより、造影パターンによる質的診断の情報が得られる。
- 14.1.5 肝細胞造影相は、本剤投与 20 分後から撮影可能で、信号増強効果は少なくとも 2 時間持続する。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- 14.2.2 静脈内投与により血管痛, 静脈炎があらわれることがある。
- 14.2.3 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, 疼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

- 1 回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

## 臨床成績をご理解いただくために

EOB・プリモビストはT1緩和時間短縮による造影効果を示し、肝細胞特異性を有するMRI用肝臓造影剤です。

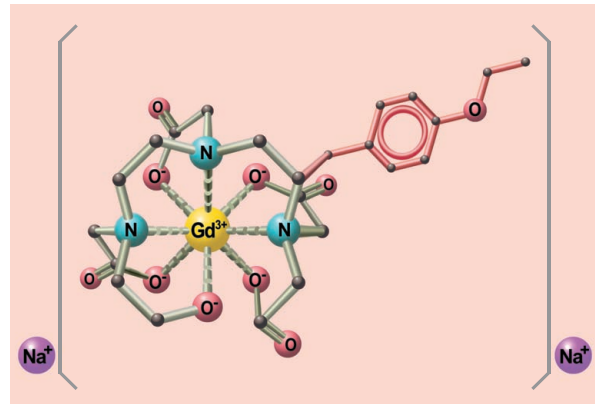
### ■EOB・プリモビストの構造とT1緩和時間短縮効果

#### 1. Gd-EOB-DTPAの構造

EOB・プリモビストは、常磁性体であるガドリニウムイオン ( $Gd^{3+}$ ) とEOB-DTPAとのキレート化合物です。

EOB・プリモビストのキレートには脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基 (EOB) が導入されています。

■Gd-EOB-DTPAの構造(模式図)

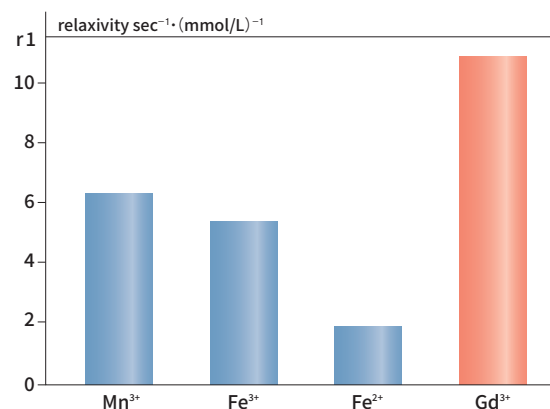


#### 2. EOB・プリモビストのT1緩和時間短縮効果

EOB・プリモビスト中のガドリニウムイオン ( $Gd^{3+}$ ) は磁気共鳴現象において水素原子核 (プロトン) の緩和を促進し、緩和時間を短縮するため、特にT1強調画像上でコントラストが増強します。

##### ■T1緩和時間に及ぼす影響

T1緩和時間に及ぼす常磁性金属イオンの影響<sup>2)</sup>



Gd<sup>3+</sup>は高いT1緩和時間短縮効果を持つ常磁性物質です。

T1緩和度に対する効果 (*in vitro*)<sup>3)</sup>

製剤	磁場強度	
	0.47T	2.0T
Gd-EOB-DTPA(血漿中)	8.2±0.5	8.1±0.1
Gd-DTPA <sup>*</sup> (血漿中)	4.9±0.1	5.3±0.0
Gd-EOB-DTPA(水中)	4.9±0.2	6.6±0.0
Gd-DTPA <sup>*</sup> (水中)	3.7±0.0	3.7±0.0

平均値±標準偏差sec<sup>-1</sup> · (mmol/L)<sup>-1</sup>

MRI造影剤の信号増強効果の指標となるプロトンの緩和度 (r1値) は、Gd-EOB-DTPAの方がGd-DTPA<sup>\*</sup>と比較して高い値を示します。

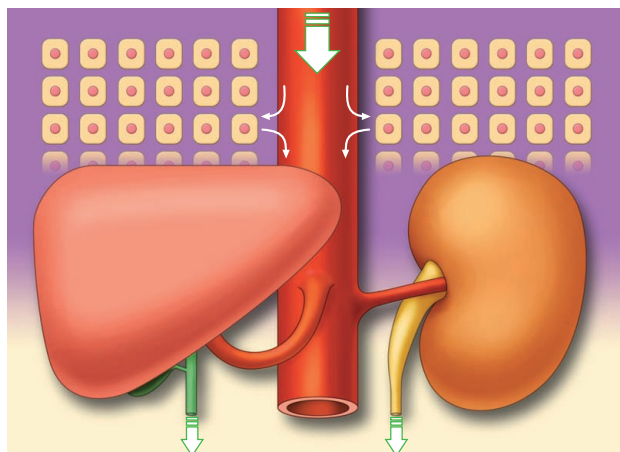
(46ページ参照)

※: マグネビストは2020年3月31日で薬価基準削除済み

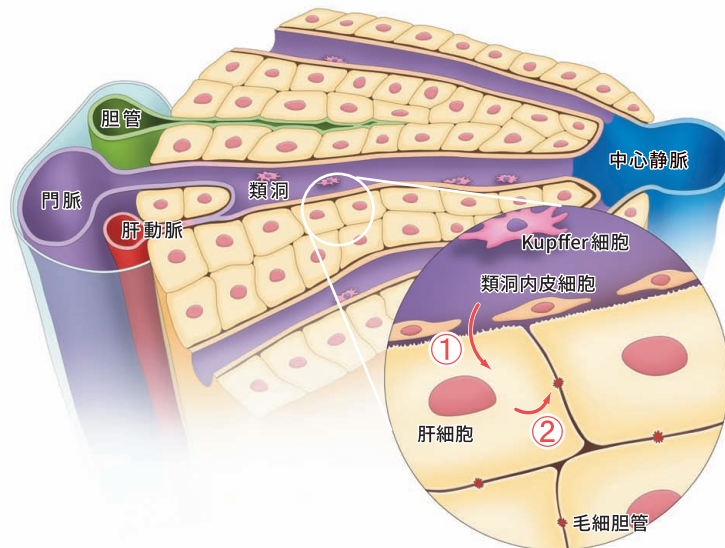
## ■EOB・プリモビストの分布特性

EOB・プリモビストは、静脈内投与後、血管内及び細胞間隙に非特異的に分布するだけでなく、キレートに導入された脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基により肝細胞に特異的に取り込まれます。その後、EOB・プリモビストは、尿中及び糞中に排泄されます。(43～45 ページ参照)

### ■EOB・プリモビストの体内分布 (イメージ図)



### ■(参考) 肝細胞への取り込みと胆汁への排泄の推定機序(ラットを用いた試験より)



① 類洞側から肝細胞への移行  
有機アニオン輸送担体である Oatp1 を介した肝細胞への取り込み

② 胆汁への移行  
肝細胞膜の毛細胆管側に局在する cMOAT の関与した輸送

Oatp1: organic anion transporter polypeptides

cMOAT: canalicular membrane organic anion transporting polypeptide

[イラスト提供]

神戸大学大学院医学研究科 放射線診断学分野 村上卓道 先生

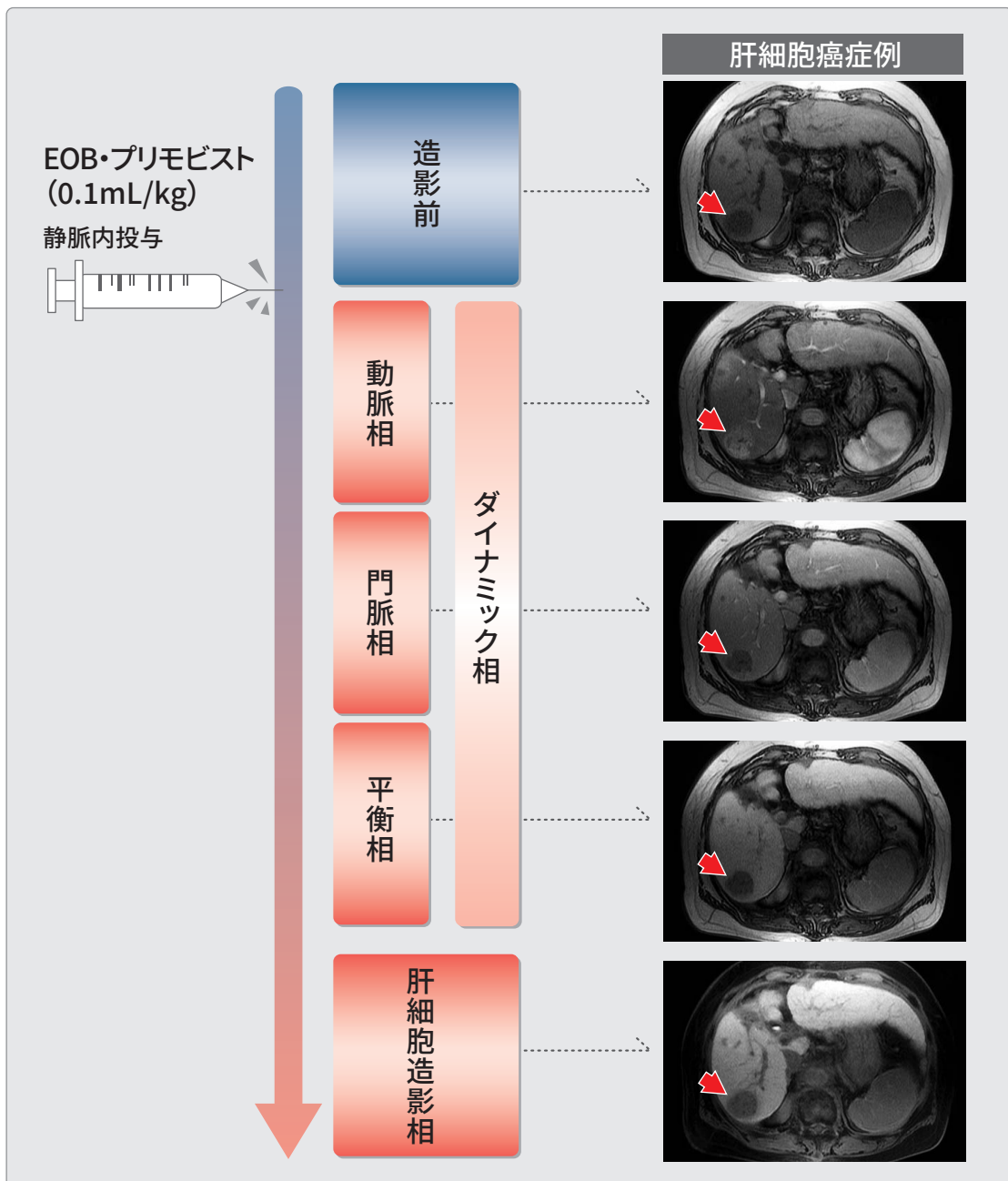
## EOB・プリモビスト投与後の画像変化

EOB・プリモビストは、静脈内投与後、血管内及び細胞間隙に分布するため、投与直後に動脈相、門脈相及び平衡相<sup>\*</sup>を撮像することにより病巣の血流情報が得られます（ダイナミック相）。

また、EOB・プリモビストは、肝細胞に取り込まれるため、投与後20分以降では正常な肝実質と肝細胞機能を消失あるいは保有していない病巣とのコントラストを増強し、肝細胞機能に基づいた情報が得られます（肝細胞造影相）。

(14, 46ページ参照)

※：現在、EOB・プリモビスト造影MRIでは、「平衡相」の代わりに「移行相」あるいは「後期相」という用語が使用されることが多い。



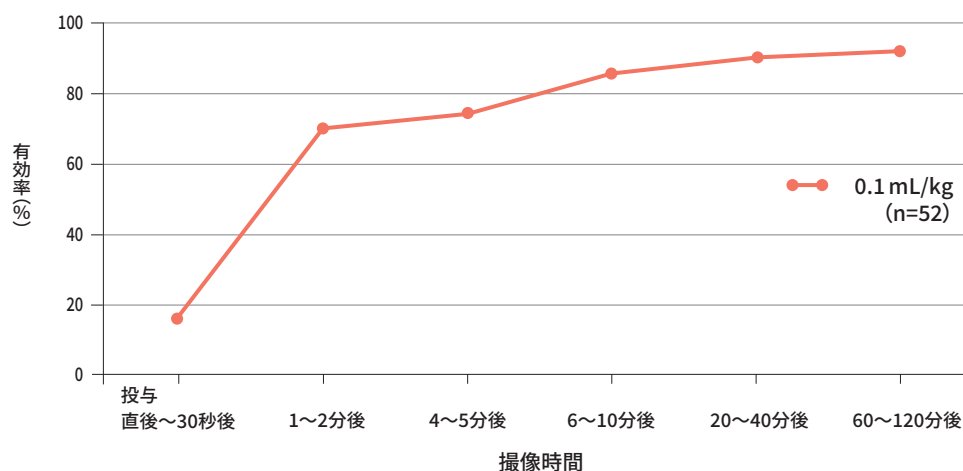
## ■EOB・プリモビスト投与後の肝細胞造影相 撮像時間

EOB・プリモビスト (0.1mL/kg) 静脈内投与後の肝実質の信号上昇度に基づく有効率は、投与20～40分後では90.4%、投与60～120分後では92.3%でした<sup>4)</sup>。

この結果から肝細胞造影相はEOB・プリモビスト投与20分後から撮像可能であり、信号増強効果は少なくとも2時間持続すると考えられます。

近年では、EOB・プリモビストを用いた国内での前向き試験において、肝細胞造影相の撮像時間に関する検討が行われています (19～20ページ参照)。

### ■EOB・プリモビストによるT1強調画像での肝実質の信号上昇度に基づく有効率(読影医判定)<sup>4)</sup>



#### 【判定基準】

有効率：肝実質の信号上昇度1,2の割合 (%)

#### 肝実質の信号上昇度

- |                    |               |           |
|--------------------|---------------|-----------|
| 1. 極めて良好で均一に上昇     | 2. 良好でほぼ均一に上昇 | 3. 不均一な上昇 |
| 4. 信号は上昇しているが十分でない | 5. 変化なし       | 6. 信号が低下  |

## 臨床成績

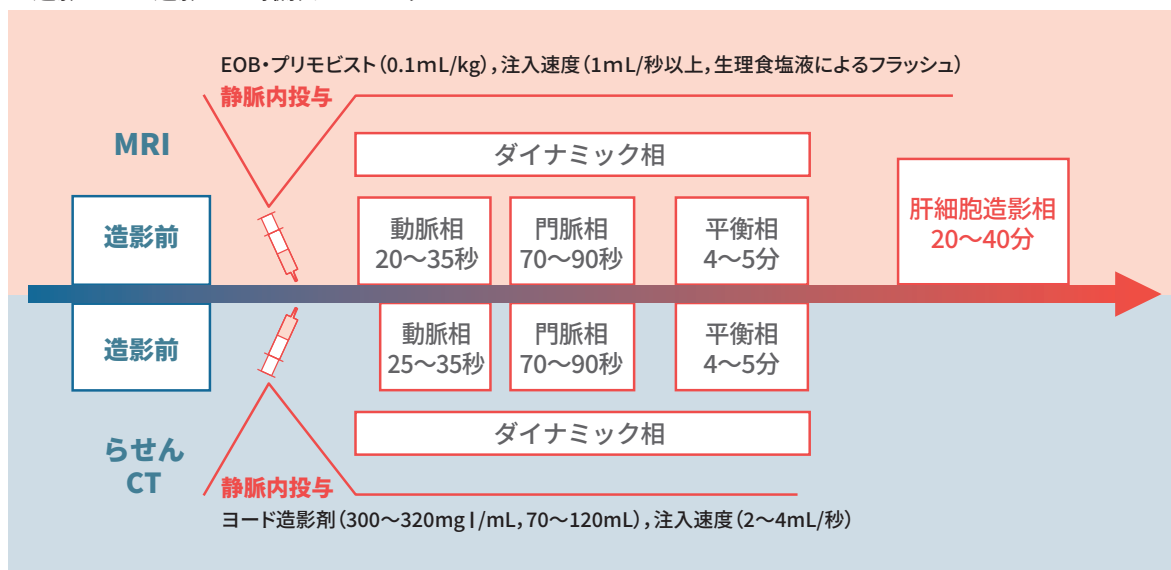
### ■国内第Ⅲ相臨床試験：限局性悪性疾患患者（疑いを含む）を対象としたEOB・プリモビスト造影MRIと造影らせん走査型CT検査との比較<sup>4)</sup>

#### 1. 試験概要

EOB・プリモビストの単回投与による肝臓のMRI検査が「病巣の検出能」を向上させ、「病巣の良悪性鑑別/病巣タイプの鑑別」に関して付加的情報を提供するという仮説を検証するためにデザインされました。

- 試験のタイプ：多施設非盲検群内比較試験
- 対象症例：限局性悪性肝病巣が既知又は疑われる患者  
解析対象症例：151例（有効性），178例（安全性）
- 評価方法  
標準化された条件で撮像された画像セットを用い，患者情報，画像を盲検化した状態で，独立した3名の読影医により「MR画像」<sup>※1</sup>と「らせんCT画像」<sup>※2</sup>の「病巣検出能」と「病巣鑑別能」を参照標準（SOR：standard of reference）で確認された病巣について，その病巣が検出できたか，鑑別ができたかを評価しています。  
  - ※1「MR画像」：造影前MR画像（T1強調画像，T2強調画像），ダイナミック相（動脈相，門脈相，平衡相），肝細胞造影相の画像セット
  - ※2「らせんCT画像」：造影前CT画像，ダイナミック相（動脈相，門脈相，平衡相）の画像セット
- 評価基準  
主要有効性評価項目：病巣検出の感度，病巣鑑別のSORとの一致率  
副次有効性評価項目：病巣検出の特異度，病巣分類，病巣の形態解析，ダイナミック相でのコントラスト増強，造影の診断能の向上等

#### ■造影MRIと造影CTの撮影タイミング



バイエル薬品社内資料 [臨床の有効性] (承認時評価資料)



## 〈主要有効性評価項目〉

## (1) 病巣検出能試験（試験結果は17ページをご参照ください）

「病巣検出のためのSOR」により確認された151例366病巣における検出能を評価しました。

## ■ 病巣検出のためのSOR（standard of reference：参照標準）

悪性腫瘍（肝細胞癌，転移性肝癌，胆管細胞癌，リンパ腫）		
標準的SOR	切除肝での組織病理診断結果と残存肝での術中超音波の組合せ	
代替SOR	CTAPとCTHAの組合せ（6週間以内に実施），追跡調査として3～6ヵ月以内のSPIO造影MRIにより偽陽性病巣を除外	
良性腫瘍（腺腫様過形成等）		
標準的SOR	CTAPとCTHAの組合せ（6週間以内に実施），追跡調査として3～6ヵ月以内のSPIO造影MRIにより偽陽性病巣を除外	
代替SOR	腺腫様過形成	治験薬投与後6週間以内の病理診断又は6週間以内のCTAPとCTHA
	腺腫	治験薬投与後6週間以内の病理診断又は6週間以内の非特異的Gd造影MRIとCTAP
	限局性結節性過形成	治験薬投与後6週間以内の病理診断又は6週間以内の非特異的Gd造影MRI
	血管腫	治験薬投与後6週間以内の非特異的Gd造影MRI
	膿瘍	治験薬投与後2週間以内の穿刺吸引及び細菌培養又は抗生剤投与後の経過観察
	限局性肝線維症，再生結節	治験薬投与後6週間以内の病理診断
	限局性脂肪	治験薬投与後6ヵ月以内の病理診断又は2週間以内のMRI化学シフト画像
	包虫のう胞	治験薬投与後2週間以内の超音波及び血清学的検査
	肝のう胞	治験薬投与後6ヵ月以内の非特異的Gd造影MRI
	その他	治験薬投与後6週間以内の病理診断

CTAP：経動脈性門脈造影下CT，CTHA：肝動脈造影下CT，SPIO：超常磁性酸化鉄

## (2) 病巣鑑別能試験（試験結果は18ページをご参照ください）

「病巣鑑別のためのSOR」により確認された151例326病巣を対象とし、「病巣が正しく鑑別された割合：病巣鑑別率」を病巣鑑別能として評価しました。

## ■ 病巣鑑別のためのSOR（standard of reference：参照標準）

悪性腫瘍		
標準的SOR	治験薬投与後6週間以内の病理診断結果	
代替SOR	肝細胞癌	治験薬投与後6週間以内の病理診断又は6週間以内のCTAPとCTHA
	転移性肝癌，胆管細胞癌，リンパ腫	治験薬投与後6週間以内の病理診断
良性腫瘍		
標準的SOR	腺腫様過形成，腺腫	治験薬投与後6週間以内の病理診断
	限局性結節性過形成，限局性肝線維症，再生結節，限局性脂肪	治験薬投与後6ヵ月以内の病理診断
	血管腫，肝のう胞	治験薬投与後6ヵ月以内の非特異的Gd造影MRI
	膿瘍	治験薬投与後2週間以内の穿刺吸引及び細菌培養
	包虫のう胞	治験薬投与後2週間以内の超音波及び血清学的検査
	その他	治験薬投与後6週間以内の病理診断
	代替SOR	腺腫様過形成
	腺腫	治験薬投与6週間以内の非特異的Gd造影MRIとCTAP
	限局性結節性過形成	治験薬投与6ヵ月以内の非特異的Gd造影MRI
	膿瘍	抗生剤投与後の経過観察
	限局性脂肪	治験薬投与2週間以内のMRI化学シフト画像

**限局性悪性肝病巣が既知又は疑われる患者を対象とした  
第Ⅲ相試験での「MR画像」※<sup>1</sup>の「病巣検出率」は66.2～69.1%、  
「病巣鑑別率」は50.6～60.1%で、「病巣鑑別能」では「らせんCT画像」※<sup>2</sup>  
に対する非劣性が認められました。**

※1「MR画像」：造影前MR画像（T1強調画像，T2強調画像），ダイナミック相（動脈相，門脈相，平衡相），肝細胞造影相の画像セット

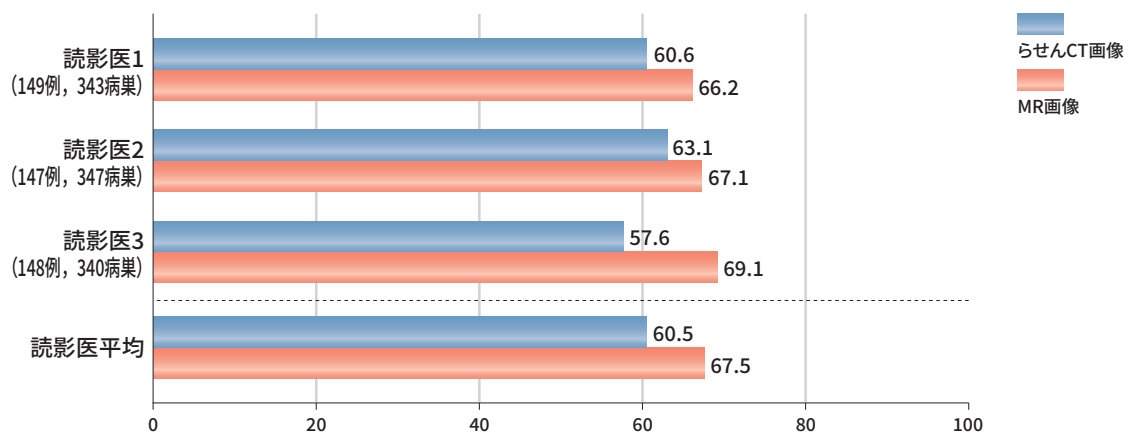
※2「らせんCT画像」：造影前CT画像，ダイナミック相（動脈相，門脈相，平衡相）の画像セット

**2. 病巣検出能 [主要有効性評価項目]**

「病巣検出のためのSOR」により確認された限局性悪性肝病巣が既知又は疑われる患者 151 例，366 病巣における検出能を評価しました。  
(試験概要は 15, 16 ページをご参照ください.)

「病巣検出のためのSOR」(standard of reference：参照標準) により確認された病巣に対する「MR画像」と「らせんCT画像」の病巣検出率の比較では、「MR画像」66.2～69.1%、「らせんCT画像」57.6～63.1%でした。

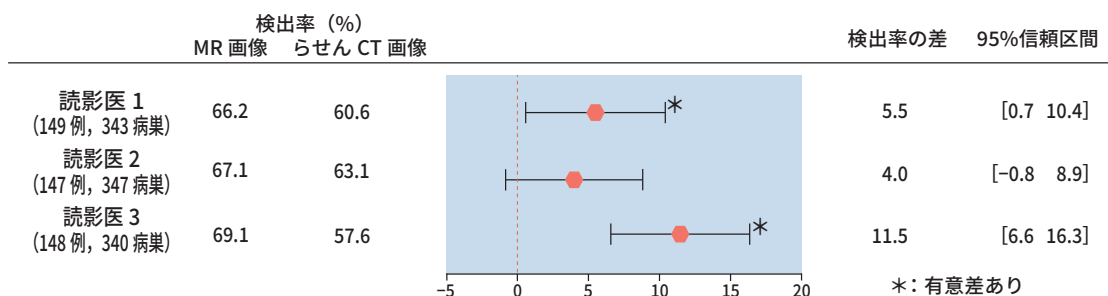
**■「MR画像」と「らせんCT画像」の病巣検出率の比較 (151例, 366病巣)<sup>4)</sup>**



バイエル薬品社内資料：承認時評価資料

「MR画像」と「らせんCT画像」の病巣検出率の差について，95%信頼区間を算出したところ，3名中2名で信頼区間の下限が0を超えたことから有意差が認められました。

**■「MR画像」と「らせんCT画像」の病巣検出率の差の比較：2検査法間の差の95%信頼区間<sup>4)</sup>**



\*：有意差あり

複数病巣を持つ個体内の相関で全病巣間の分散を調整したMcNemar検定

バイエル薬品社内資料：承認時評価資料

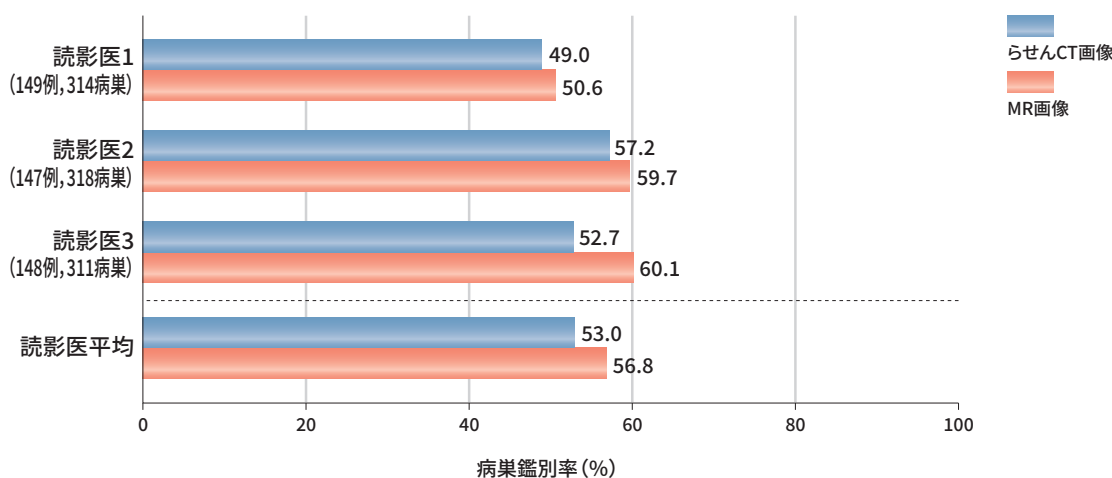
### 3. 病巣鑑別能（非劣性試験）【主要有効性評価項目】

限局性悪性肝病巣が既知又は疑われる患者で、「病巣鑑別のためのSOR」により確認された151例、326病巣における、「病巣タイプが正しく鑑別された病巣の割合：病巣鑑別率」を病巣鑑別能として評価しました。  
(試験概要は15, 16ページをご参照ください。)

病巣鑑別率は「MR画像」※<sup>1</sup>50.6～60.1%、「らせんCT画像」※<sup>2</sup>49.0～57.2%でした。

※1「MR画像」：造影前MR画像（T1強調画像，T2強調画像），ダイナミック相（動脈相，門脈相，平衡相），肝細胞造影相の画像セット  
 ※2「らせんCT画像」：造影前CT画像，ダイナミック相（動脈相，門脈相，平衡相）の画像セット

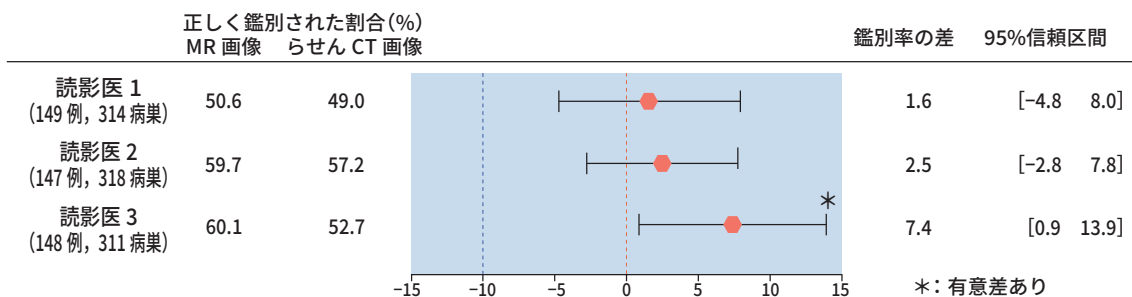
#### ■「MR画像」と「らせんCT画像」の病巣鑑別率の比較(151例,326病巣)<sup>4)</sup>



バイエル薬品社内資料：承認時評価資料

「MR画像」と「らせんCT画像」の鑑別率の差について、95%信頼区間を算出したところ、3名で信頼区間の下限は予め設定した非劣性限界の-10%を上回ったことから有意な非劣性が示されました。また、1名の読影医では、下限が0を超えたことから有意差が認められました。

#### ■「MR画像」と「らせんCT画像」の病巣鑑別率の差の比較：2検査法間の差の95%信頼区間<sup>4)</sup>



複数病巣を持つ個体内の相関で全病巣間の分散を調整したMcNemar検定

バイエル薬品社内資料：承認時評価資料

## 4. 安全性

副作用（臨床検査値異常を含む）は178例中17例（9.6%）に認められました。主な副作用は、悪心3例（1.7%）、注射部位疼痛2例（1.1%）、そう痒2例（1.1%）等でした。本試験において重篤な副作用は報告されませんでした。

## ■ GALIREO 試験：EOB・プリモビスト投与後の肝細胞造影相における肝実質造影効果と関連する生化学的因子の同定及び肝細胞造影相のための至適撮像時間予測

### 1. 試験概要

EOB・プリモビスト造影MRIの肝細胞造影相における肝実質造影効果と相関を示す生化学的因子の同定を目的とし、さらにはその結果に基づき肝細胞造影相における至適撮像時間予測の可能性について検証するため、本試験（GALIREO試験）が行われました<sup>5)</sup>。

- 試験のタイプ：多施設共同（国内45施設）、前向き観察研究  
解析対象症例：本試験登録患者1,903例のうち、除外症例33例を除く1,870例  
（除外患者：既定の体重を超える：7例、既定の年齢を超える：24例、MRI検査継続不能：1例、喘息：1例）
- 評価項目（生化学的因子）  
主な評価項目として、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン（PT）活性、総コレステロール等が検討されました。なおこれらの臨床検査値は、MRI検査施行前の1ヵ月以内に取得されました。  
そのほか、Child-Pugh分類による肝障害度評価も行われました。
- 評価方法（画像解析）  
EOB・プリモビスト（0.1mL/kg）静脈内投与後、肝実質、脾臓、及び腫瘍の信号強度のほか、腫瘍径の測定が行われました。また過去の報告<sup>6)</sup>に基づき、肝臓-脾臓コントラスト（liver-to-spleen contrast：LSC）が、肝臓の信号強度を脾臓の信号強度で除して算出され、LSCが1.5以上の場合に、「十分な肝実質造影効果」が得られたと定義されました。なおEOB・プリモビスト投与後のLSCの画像解析は、腹部画像診断経験が8年以上の医師（各施設1名）によって行われました。
- 評価基準  
主要評価項目：肝実質造影効果と生化学的因子との相関性  
EOB・プリモビスト静脈内投与20分後の肝細胞造影相での十分な肝実質造影効果の有無、及び生化学的因子との相関性について、単変量・多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析されました。  
副次評価項目：肝実質造影効果の経時的推移  
EOB・プリモビスト投与後5分、10分、15分、20分におけるLSCの経時的推移を、線形混合モデルを用いて解析されました。

5) Okada M, et al. Radiology 2016; 281(2): 474-483.

[利益相反]本研究はバイエル薬品の支援により実施された。

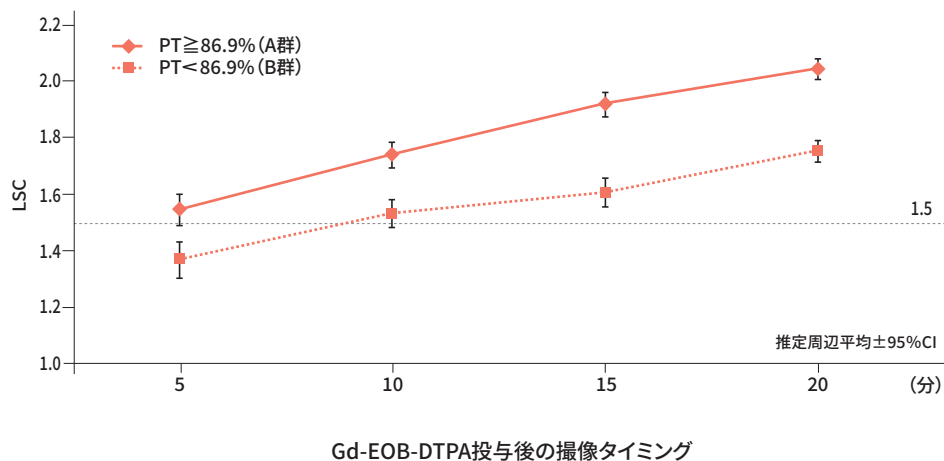
## 2. 肝実質造影効果と生化学的因子との相関性 [主要評価項目]

多変量ロジスティック回帰分析の結果、肝実質造影効果 (LSC $\geq$ 1.5) との相関因子として、PT活性 (p=0.001)、総ビリルビン (p=0.020)、総コレステロール (p=0.005) が有意な相関を示し、その中でもPT活性が最も高い相関性を示しました。

## 3. 肝実質造影効果の経時的推移 [副次評価項目]

肝実質造影効果と最も高い相関性を示した生化学的因子であるPT活性を基準とし、PT活性が86.9%以上の症例 (A群) と、86.9%未満の症例 (B群) に分け、両群での推定LSCについて比較が行われた結果、全ての撮像タイミング (5分、10分、15分、20分) で、A群のLSCがB群に対して有意に高い結果が得られました。またA群では投与後10分で、推定LSC95%信頼区間の下限が1.5を超えましたが、B群では投与後15分で1.5を超えました。なおA群でLSC1.5以上を達成した患者割合は88.7% (555/626例) であったのに対し、B群では67.5% (388/575例) でした (いずれも投与後20分)。以上の結果から、PT活性が86.9%以上の患者であればLSC1.5以上を達成する結果が得られ、EOB・プリモビストを用いた検査時間の短縮の可能性が示されました。

### ■ 肝実質造影効果の経時的推移 (PT活性86.9%以上症例と86.9%未満症例)



## 14. 適用上の注意 (抜粋)

14.1.5 肝細胞造影相は、本剤投与20分後から撮影可能で、信号増強効果は少なくとも2時間持続する。

## ■副作用(使用成績調査)

### 副作用の概要

使用成績調査において1,995例中67例(3.4%)に副作用が認められました。主な副作用は、ビリルビン上昇10例(0.5%)、悪心3例(0.2%)、呼吸困難2例(0.1%)、注射部位反応(疼痛等)2例(0.1%)、発疹2例(0.1%)等でした。(再審査終了時)

### ■使用成績調査における副作用一覧

症例数	1,995
副作用発現症例数	67
副作用発現症例率	3.4%

副作用		発現例数	%
血液およびリンパ系障害	貧血	1	0.05
免疫系障害	アナフィラキシー	1	0.05
神経系障害	頭痛	1	0.05
血管障害	血管痛	2	0.10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	2	0.10
	くしゃみ	1	0.05
胃腸障害	悪心	3	0.15
	嘔吐	1	0.05
肝胆道系障害	肝機能異常	8	0.40
	肝障害	5	0.25
皮膚および皮下組織障害	紅斑	1	0.05
	そう痒症	1	0.05
	発疹	2	0.10
腎および尿路障害	腎障害	3	0.15
	腎機能障害	6	0.30
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	1	0.05
	発熱	2	0.10

副作用		発現例数	%
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	0.90
	アミラーゼ増加	1	0.05
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	0.90
	血中ビリルビン増加	10	0.50
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.05
	血中クレアチニン増加	4	0.20
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.05
	血中尿素異常	1	0.05
	血中尿素減少	1	0.05
	血中尿素増加	3	0.15
	C-反応性蛋白増加	2	0.10
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.05

MedDRA/J version 18.0

**4. 効能又は効果**

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影

**6. 用法及び用量**

通常，成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

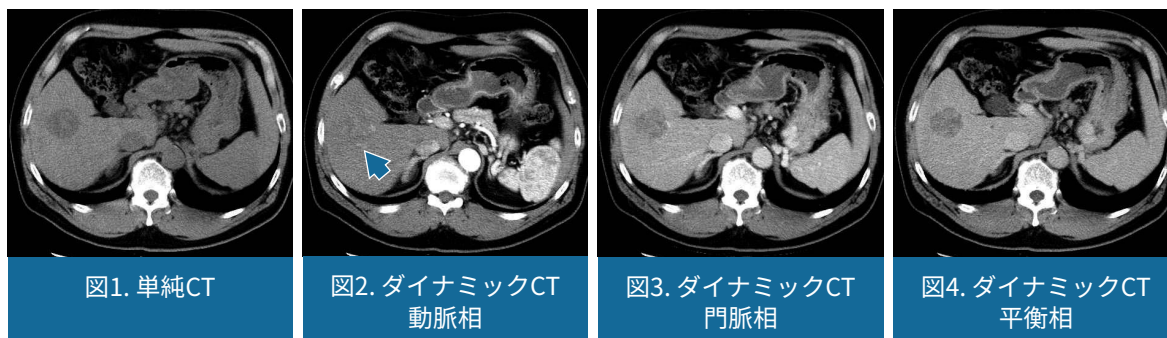
ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したものであり、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。「警告,禁忌」等を含む使用上の注意につきましては5~10ページをご参照ください。

## Case Presentation

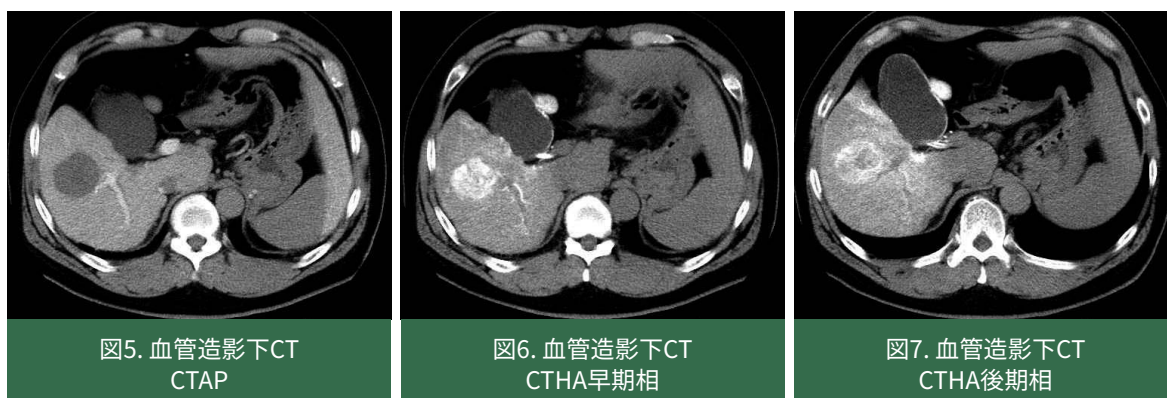
### ■多血性肝細胞癌 1

【年代/性別】60歳代/女性

【画像提供施設】近畿大学・放射線診断科



ダイナミックCTの動脈相で淡く造影される40mm大の病変をS5に認める(矢印)。門脈相, 平衡相でwashoutを示している。



経動脈性門脈造影下CT (CTAP) で血流欠損を認める。肝動脈造影下CT (CTHA) の早期相で濃染を呈し、後期相では被膜様造影を認める。



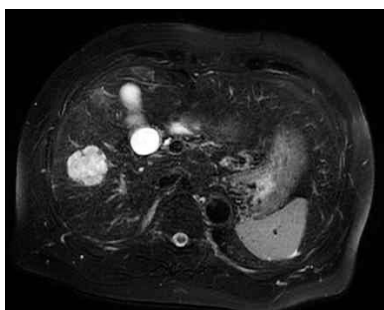
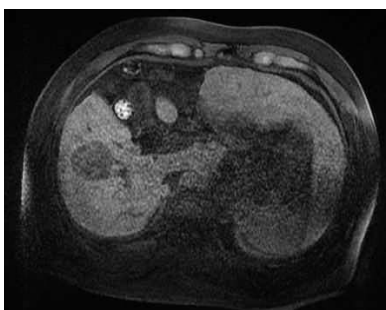
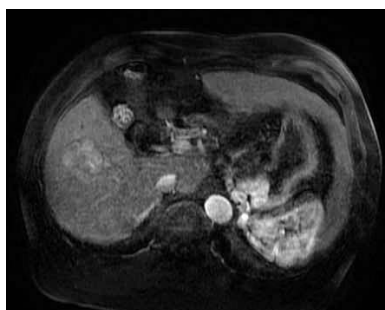
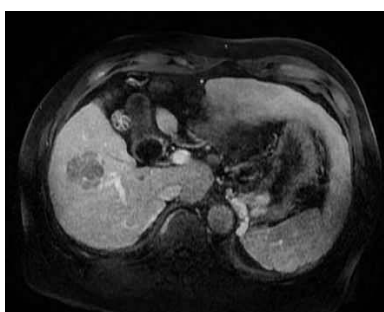
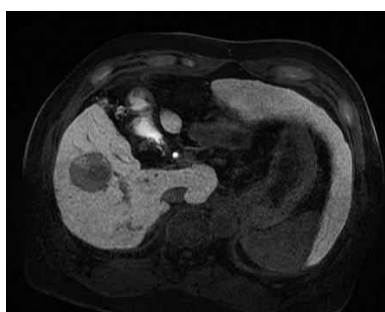


図8. 脂肪抑制T2強調画像

図9. T1強調画像  
造影前図10. EOB-MRI  
動脈相図11. EOB-MRI  
門脈相図12. EOB-MRI  
移行相図13. EOB-MRI  
肝細胞造影相図14. EOB-MRI  
肝細胞造影相(冠状断)

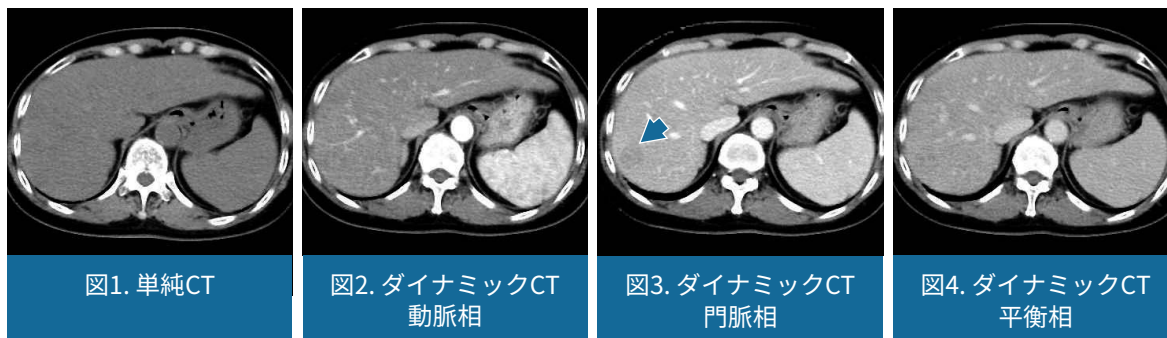
病変はMRIのT2強調画像で高信号，造影前T1強調画像で低信号を呈する。

ダイナミックMRIの動脈相における造影効果はダイナミックCTよりも明瞭である。門脈相及び移行相では低信号を呈し，肝細胞造影相でも低信号を呈することから，肝細胞機能を有さないことがわかる。また，周囲肝実質が均一に造影されており，病巣とのコントラストは良好である。

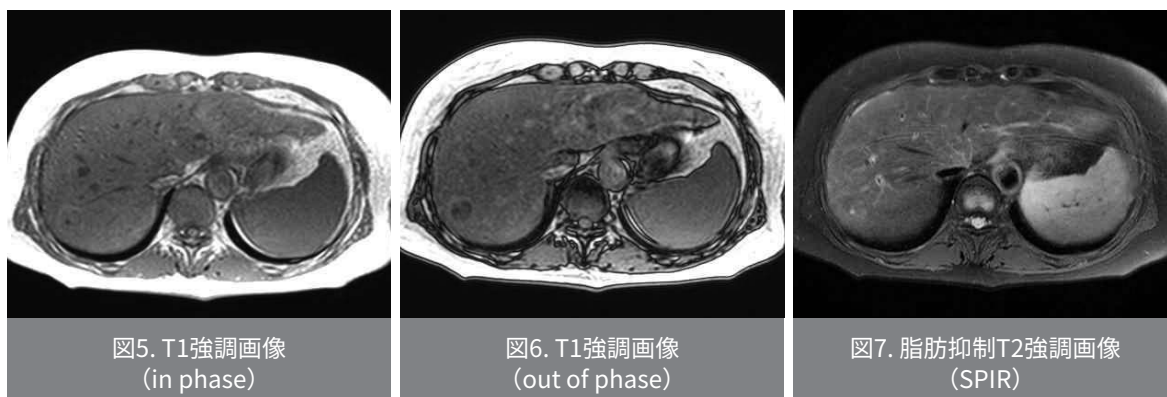
## ■多血性肝細胞癌 2

【年代/性別】60歳代/女性 【合併症】ウイルス性肝硬変

【画像提供施設】近畿大学・放射線診断科



単純CTにて肝/脾のコントラストが乏しく、軽度脂肪肝と考えられる。  
ダイナミックCTの門脈相で肝S8に径20mmの低吸収域を認めるが(矢印)、動脈相では周囲肝実質と等吸収であり多血性病変とは判定し難い。



MRIのdual-echo法(in phase及びout of phase)で軽度の脂肪肝であることと、病変にも脂肪沈着を有することがわかる。

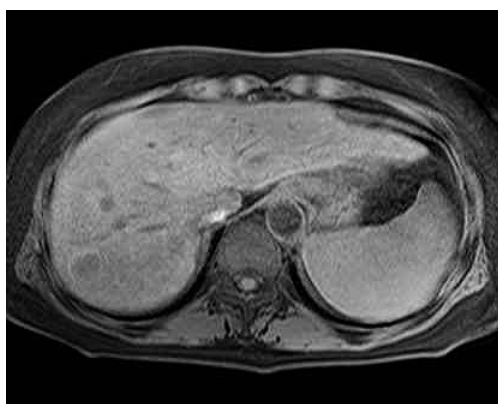


図8. T1強調画像  
造影前

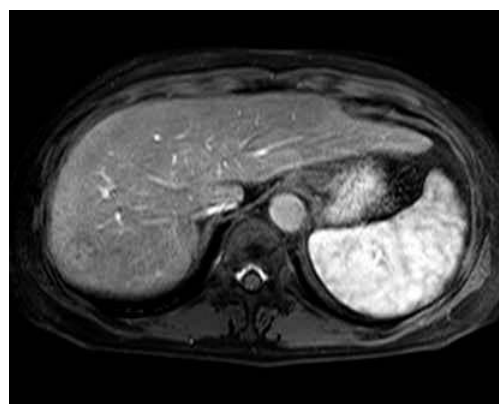


図9. EOB-MRI  
動脈相

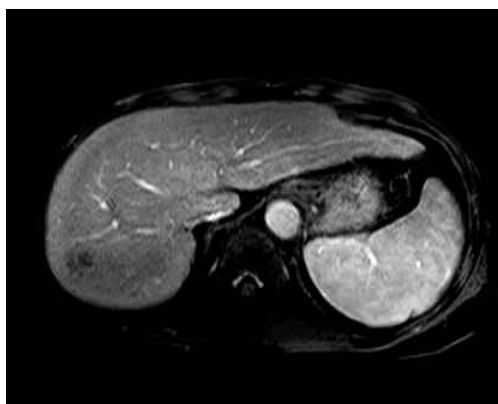


図10. EOB-MRI  
門脈相

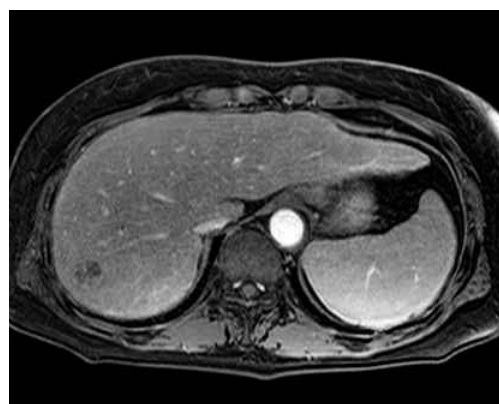


図11. EOB-MRI  
移行相

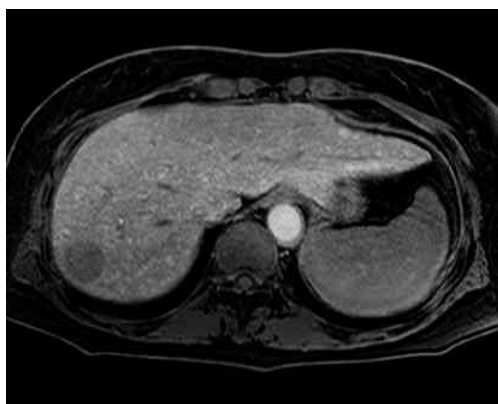


図12. EOB-MRI  
肝細胞造影相

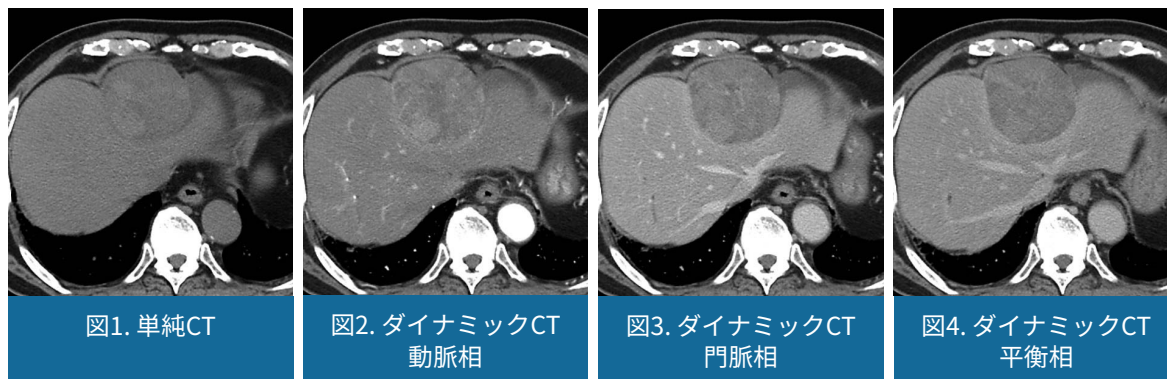
病変は造影前のT1強調画像で低信号を呈し、ダイナミックMRIの動脈相では淡い造影効果、門脈相でwashoutを呈している。さらに移行相で病変の辺縁部分に造影効果がみられることより偽被膜の存在が示唆され、脂肪成分を有する多血性肝細胞癌と考えられる。

肝細胞造影相で病変は径24mmの低信号域として描出される。

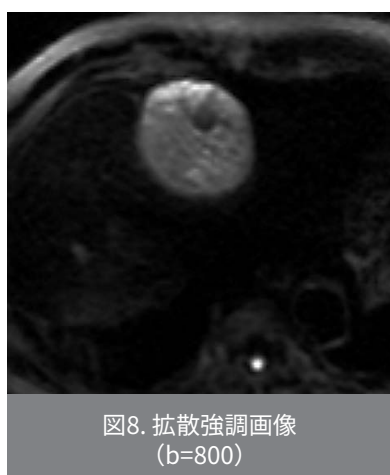
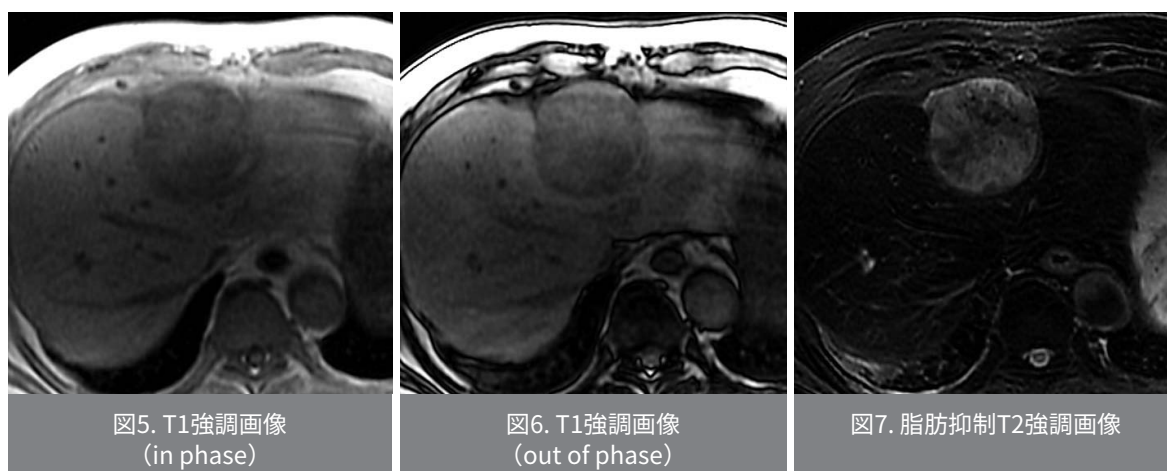
## ■多血性肝細胞癌 3

【年代/性別】70歳代/男性

【画像提供施設】金沢大学・放射線科



単純CTでは外側区に肝表に突出する65mm大の腫瘤を認める。大部分が低吸収であるが一部淡く高吸収を呈し、内部は不均一である。腫瘤は動脈相で不均一に濃染する。平衡相ではwashoutを呈し、背景肝に比して腫瘤は低吸収を呈する。



MRIではT1強調画像で腫瘤は不均一な低信号を呈し、明らかな脂肪含有は指摘できない。脂肪抑制T2強調画像では腫瘤は不均一な高信号を呈する。拡散強調画像 (b=800) では腫瘤は高信号を呈する。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

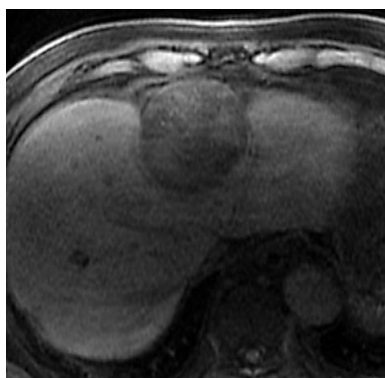


図9. T1強調画像  
造影前

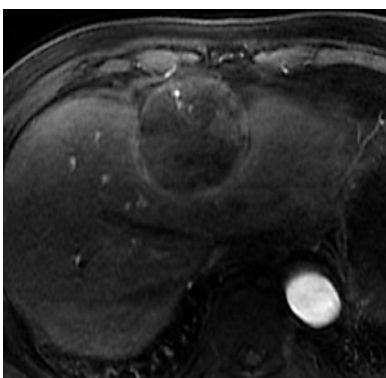


図10. EOB-MRI  
動脈相

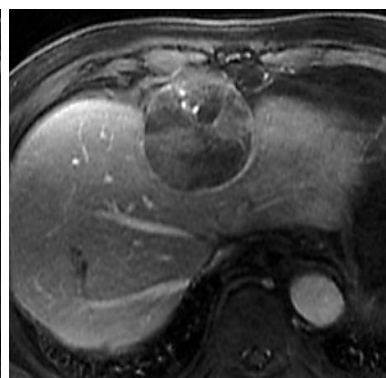


図11. EOB-MRI  
門脈相

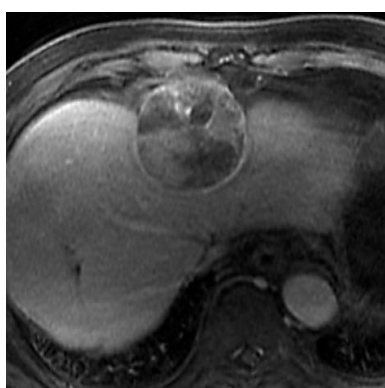


図12. EOB-MRI  
移行相

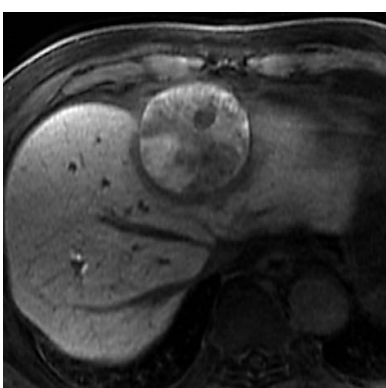


図13. EOB-MRI  
肝細胞造影相

ダイナミックMRIでは動脈相で不均一な濃染を示し、肝細胞造影相で不均一な高信号を呈する。一部結節状の低信号部も認められる。

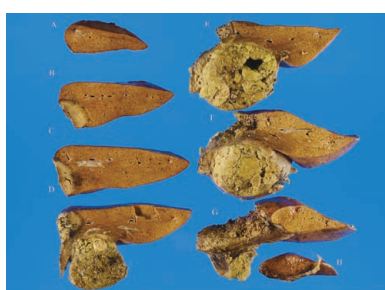


図14. マクロ像

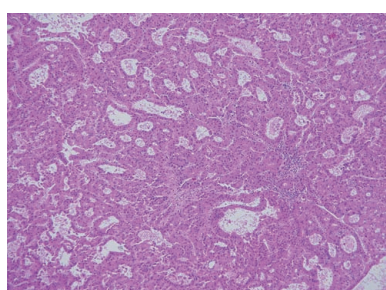


図15. HE像  
(×40倍)

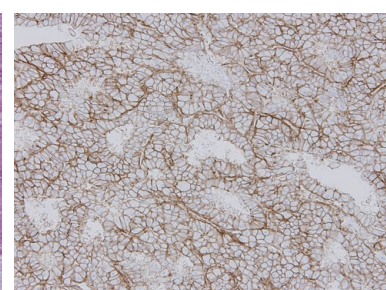


図16. OATP1B3  
(×20倍)

肉眼的に、腫瘍の断面は黄色～淡緑色で暗赤色部が混在している (図14)。組織学的に線維性被膜で囲まれた腫瘍で、腫瘍細胞は索状、偽腺管構造を呈して充実性に増殖しており (図15)、拡張した毛細胆管腔に胆汁栓が散見される。一部出血を伴っている。中分化相当の肝細胞癌と考えられる。腫瘍細胞にはOATP1B3 (uptake transporter) 発現が認められる (図16)。

## ■ 乏血性肝細胞癌

【年代/性別】60歳代/男性 【合併症】ウイルス性慢性肝炎

【画像提供施設】近畿大学・放射線診断科

### 初回MRI

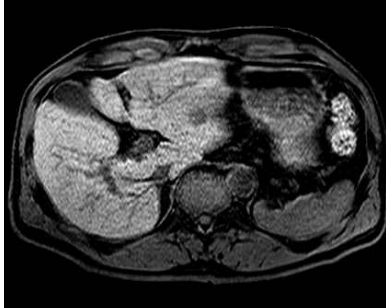


図1. T1強調画像  
造影前

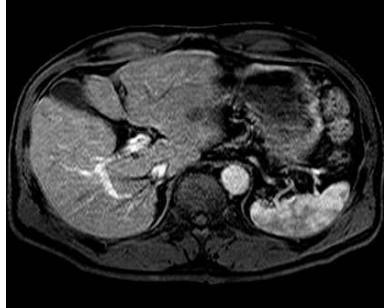


図2. EOB-MRI  
動脈相

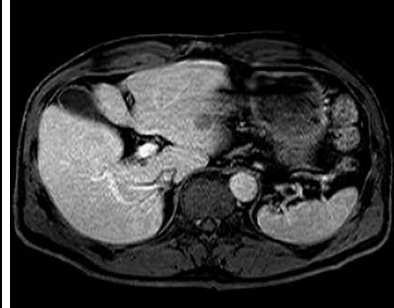


図3. EOB-MRI  
門脈相

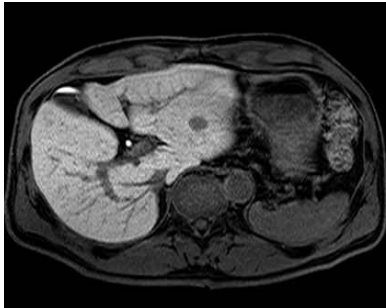


図4. EOB-MRI  
肝細胞造影相

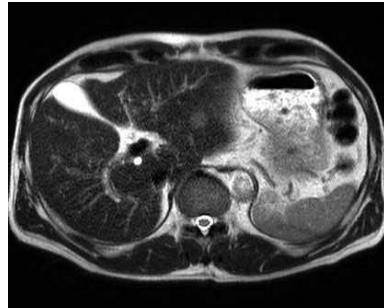


図5. T2強調画像



図6. 拡散強調画像  
(b=800)

### 2年後のMRI

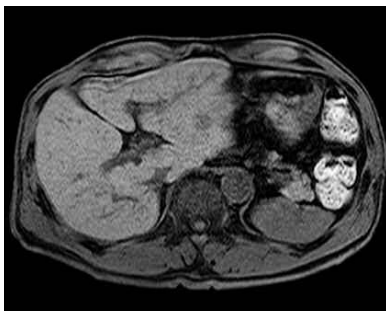


図7. T1強調画像  
造影前

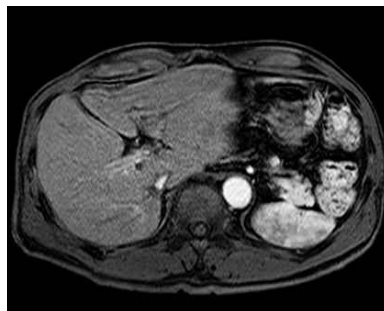


図8. EOB-MRI  
動脈相

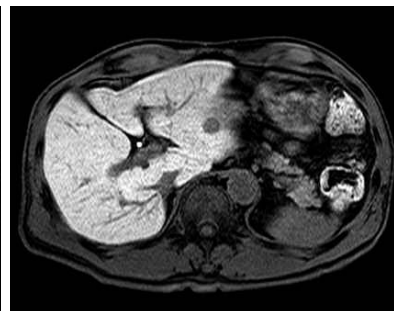


図9. EOB-MRI  
肝細胞造影相

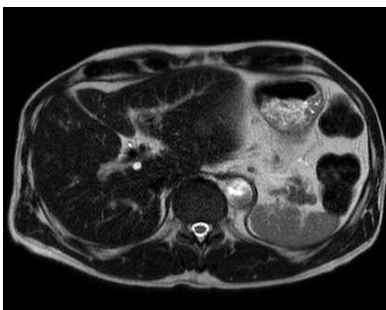


図10. T2強調画像

## 2年4ヵ月後のMRI

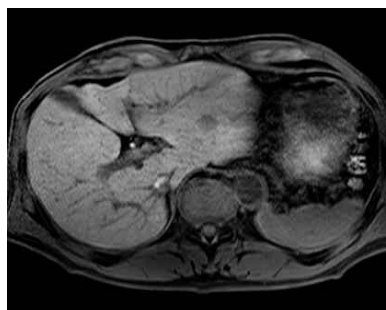
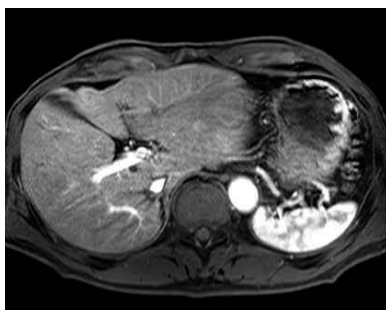
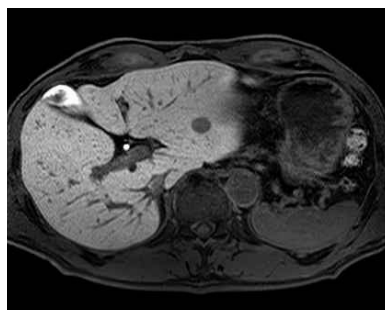
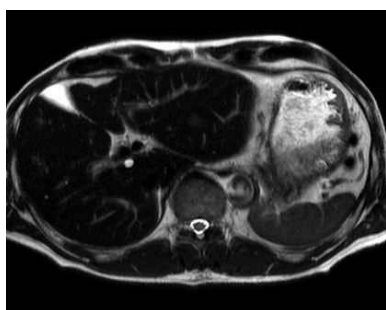
図11. T1強調画像  
造影前図12. EOB-MRI  
動脈相図13. EOB-MRI  
肝細胞造影相

図14. T2強調画像

初回MRI (図1~6) にて、肝S2に造影前のT1強調画像で低信号、T2強調画像で淡い高信号を呈する20mm大の結節を認める。in-/out of phaseにて脂肪成分は認められない(未提示)。結節はダイナミックMRIの動脈相、門脈相、移行相、肝細胞造影相で周囲肝実質より低信号であり、造影効果は認められない。拡散強調画像(b=800)で高信号を呈しており、境界病変と考えられる。

2年後のMRI (図7~10) にて、結節は造影前T1強調画像で低信号のままであるが、ダイナミックMRIの動脈相で周囲肝と等信号を呈しており、弱い造影効果の出現が考えられる。

さらに4ヵ月後のMRI (図11~14) では、ダイナミックMRIの動脈相で結節内に明らかな多血巣を認め、肝細胞癌の脱分化の過程と考えられる。

## 2年7ヵ月後のCT

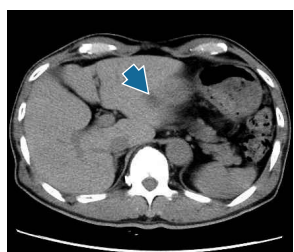
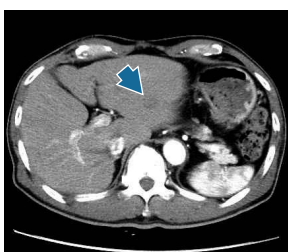


図15. 単純CT

図16. ダイナミックCT  
動脈相図17. 血管造影下CT  
CTAP図18. 血管造影下CT  
CTHA早期相

MRIの3ヵ月後に撮影されたCTにおいて、結節は単純CTで低吸収を示し、ダイナミックCTの動脈相で造影効果はみられない。経動脈性門脈造影下CT (CTAP) で血流欠損、肝動脈造影下CT (CTHA) 早期相では濃染を呈し、典型的な肝細胞癌の所見である。

■大腸癌肝転移

【年代/性別】60歳代/女性

【画像提供施設】近畿大学・放射線診断科

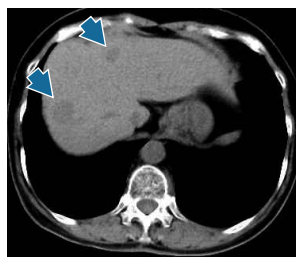


図1. 単純CT  
スライス1



図2. 単純CT  
スライス2

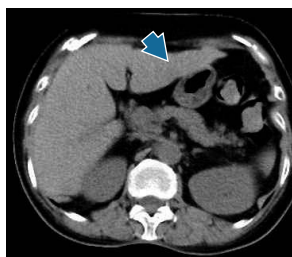


図3. 単純CT  
スライス3

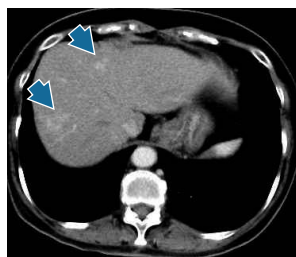


図4. ダイナミックCT  
後期動脈相 スライス1



図5. ダイナミックCT  
後期動脈相 スライス2

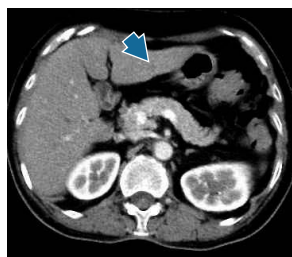


図6. ダイナミックCT  
後期動脈相 スライス3

単純CTで肝のS4, S8に各1個 (スライス1), S5/S8に1個 (スライス2) の低吸収結節を, S3 (スライス3) に軽度の retraction sign を認める. ダイナミックCTの動脈相でS4, S8病巣 (スライス1) に境界不明瞭な濃染を認める. 門脈相・平衡相では, いずれの病巣も指摘困難である (未提示). 他に肝内占拠性病変を検出できない.

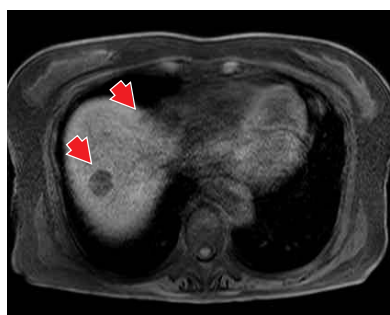


図7. T1強調画像  
造影前 スライス1

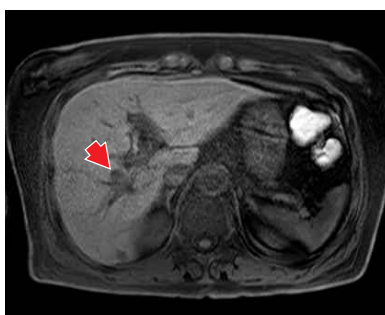


図8. T1強調画像  
造影前 スライス2

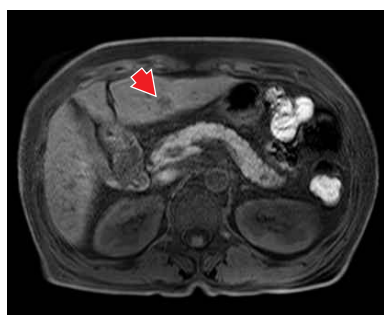


図9. T1強調画像  
造影前 スライス3



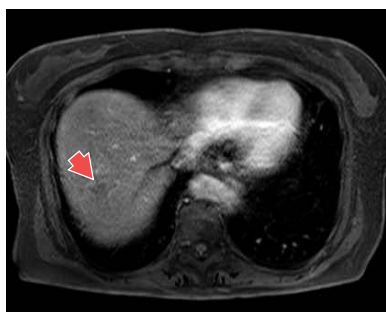


図10. EOB-MRI  
動脈相 スライス1

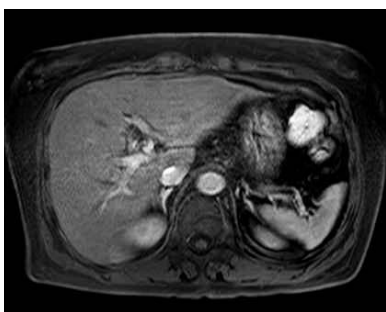


図11. EOB-MRI  
動脈相 スライス2

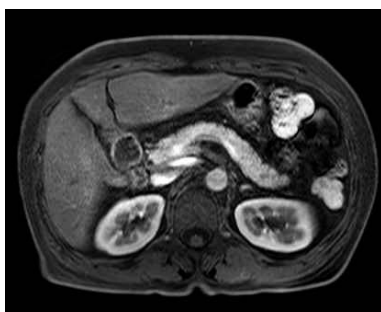


図12. EOB-MRI  
動脈相 スライス3

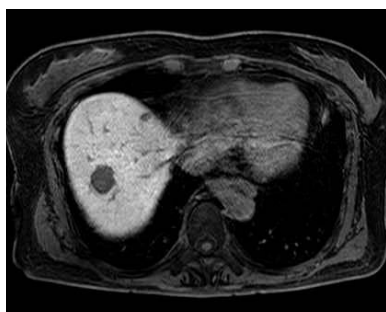


図13. EOB-MRI  
肝細胞造影相 スライス1

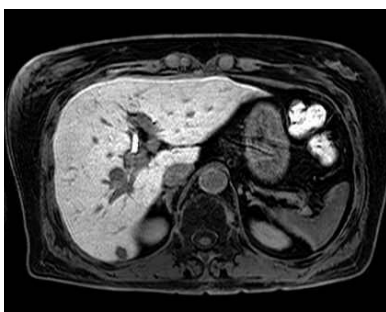


図14. EOB-MRI  
肝細胞造影相 スライス2

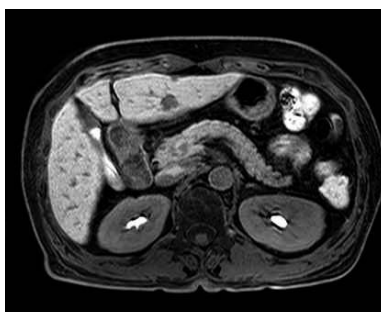


図15. EOB-MRI  
肝細胞造影相 スライス3

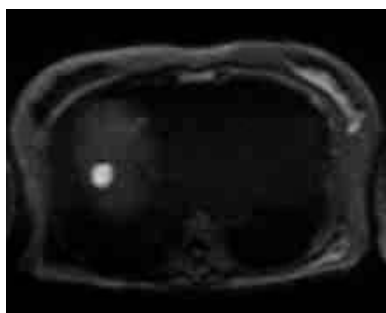


図16. 拡散強調画像  
スライス1



図17. 拡散強調画像  
スライス2



図18. 拡散強調画像  
スライス3

造影前T1強調画像で各結節は低信号を呈する。ダイナミックMRIの動脈相及び門脈相（未提示）で、淡いリング状の造影効果を認める。肝細胞造影相では境界明瞭な低信号を呈し、結節と周囲肝実質とのコントラストは良好である。

拡散強調画像（ $b=800$ ）で、上記結節はいずれも高信号を示し、転移性肝癌が疑われる。

また、提示画像以外のスライスにおいても上記と同様の信号パターンを示す結節を7個認め（径2～11mm）、一連の腫瘍性病変と考えられた。

## ■ 膵癌肝転移

【年代/性別】60歳代/女性

【画像提供施設】近畿大学・放射線診断科



図1. CT膵実質相  
(膵癌原発)



図2. 単純CT



図3. ダイナミックCT  
動脈相



図4. ダイナミックCT  
門脈相



図5. ダイナミックCT  
門脈相(冠状断)

ダイナミックCTの膵実質相で、膵頭部に造影効果の乏しい1cm大の結節を認める。肝S2横隔膜下に、門脈相(5mmスライス厚)で境界不明瞭な径4mmの低吸収結節を認めるが(図4)、嚢胞と転移の鑑別は困難である。

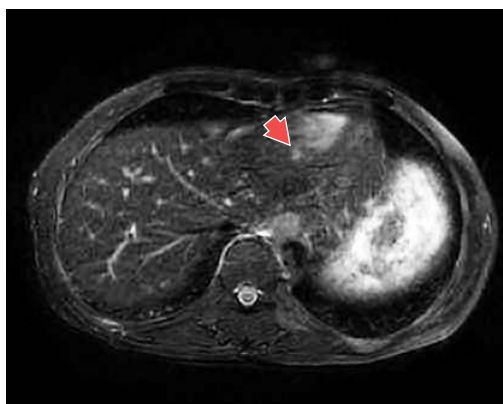


図6. 脂肪抑制T2強調画像  
(SPIR)

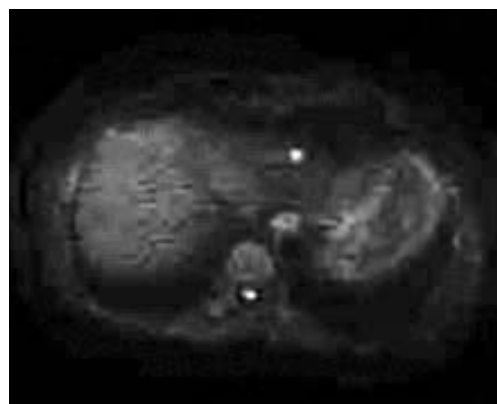


図7. 拡散強調画像  
(b=800)

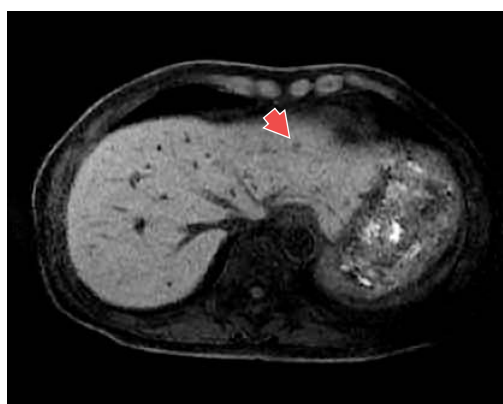


図8. T1強調画像  
造影前

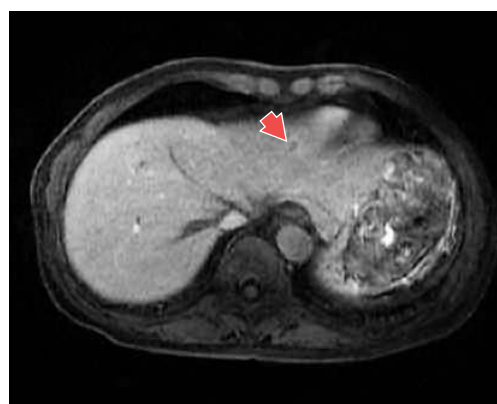


図9. EOB-MRI  
動脈相

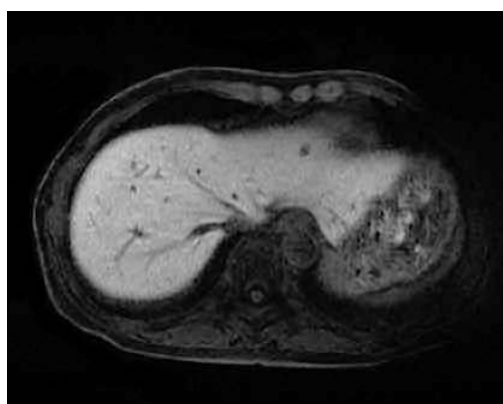


図10. EOB-MRI  
肝細胞造影相

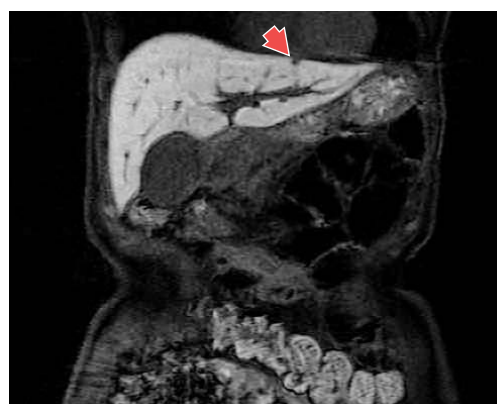


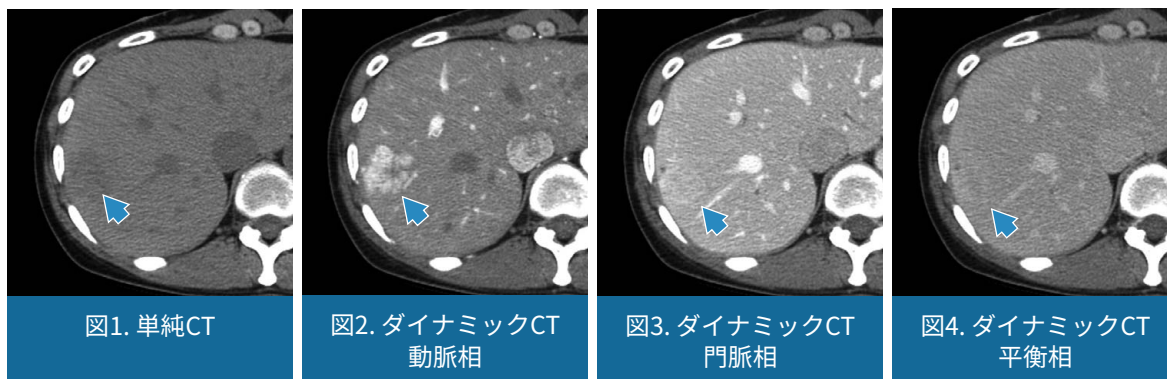
図11. EOB-MRI  
肝細胞造影相(冠状断)

肝S2横隔膜下の病巣は造影前T1強調画像で低信号、T2強調画像で淡い高信号を呈する。ダイナミックMRIの動脈相でリング状に造影され、肝細胞造影相で径6mmの境界明瞭な低信号域として描出されている。拡散強調画像 (b=800) で病巣は高信号を呈しており、T2強調画像での信号強度と併せ、嚢胞でなく転移巣が強く疑われる。

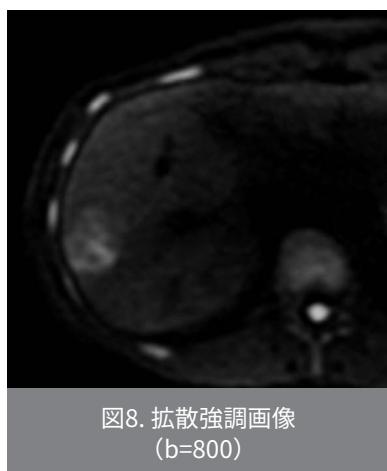
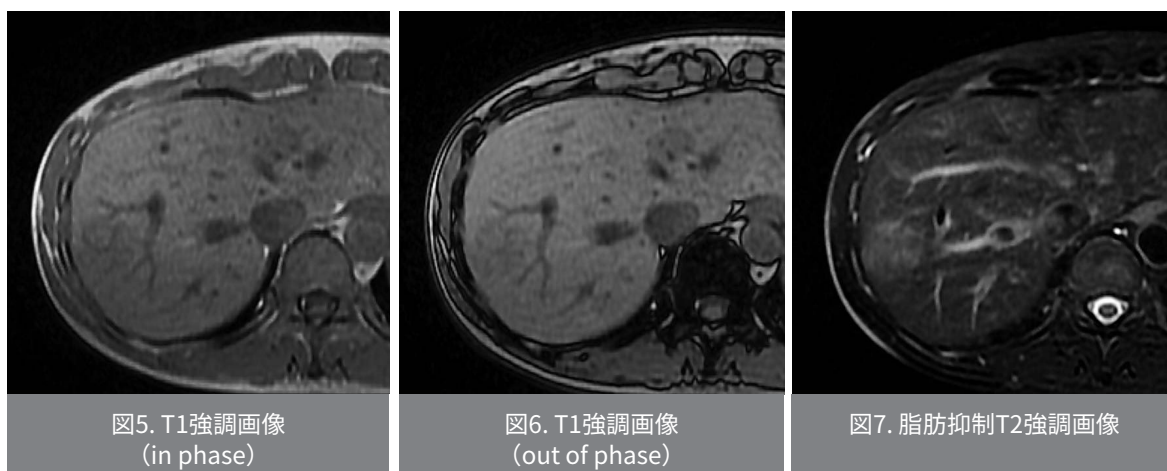
## ■ Focal nodular hyperplasia (FNH)

【年代/性別】50歳代/女性

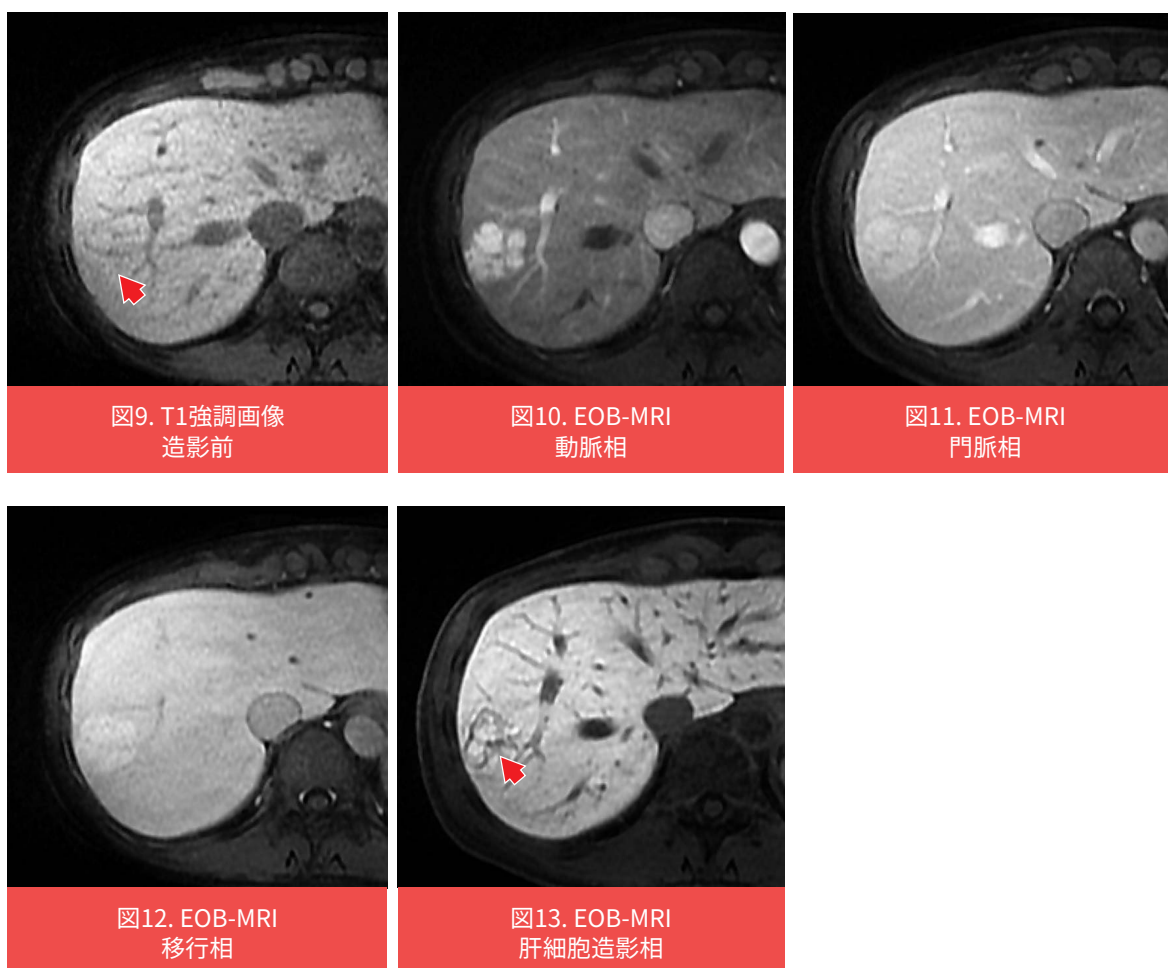
【画像提供施設】金沢大学・放射線科



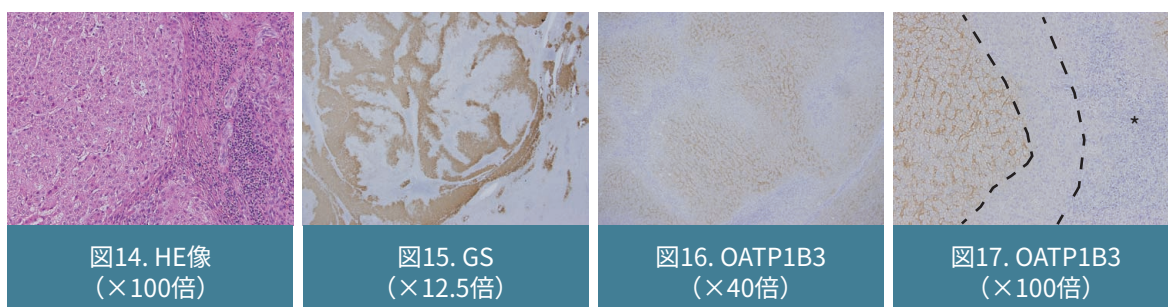
単純CTで肝S8に33mm大の低吸収腫瘤を認める。腫瘤は動脈相で強く濃染し、癍痕様の造影不良域を認める。早期静脈灌流像ははっきりしない。門脈相で腫瘤は背景肝よりやや高吸収を呈し、平衡相では背景肝とほぼ同等から軽度低吸収を示す。



MRIではT1強調画像で腫瘤は軽度低信号を呈し、明らかな脂肪含有は認めない。  
脂肪抑制T2強調画像、拡散強調画像では腫瘤は背景肝より軽度高信号を呈する。



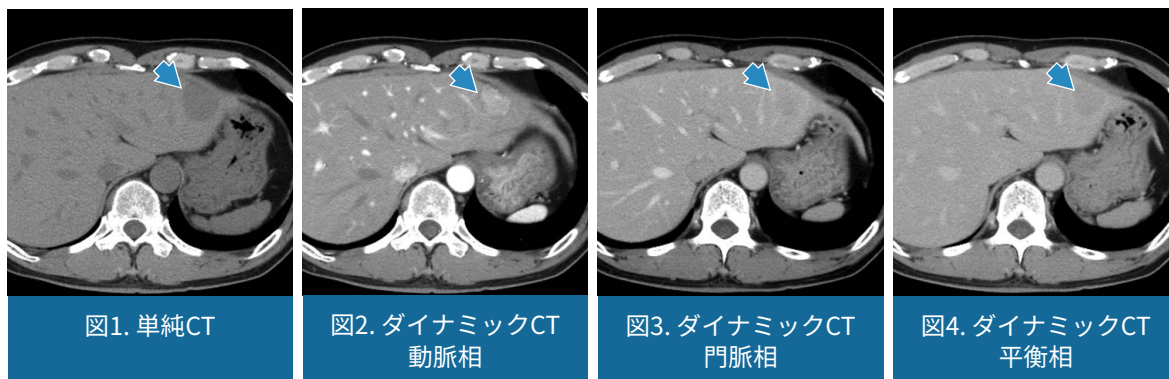
ダイナミックMRIでは早期より強く濃染し内部に瘢痕と思われる造影不良域を認める。門脈相,移行相では濃染が持続し背景肝に比して相対的に軽度高信号を呈する。肝細胞造影相では腫瘍は均一な高信号を呈し,中心瘢痕が明瞭である。



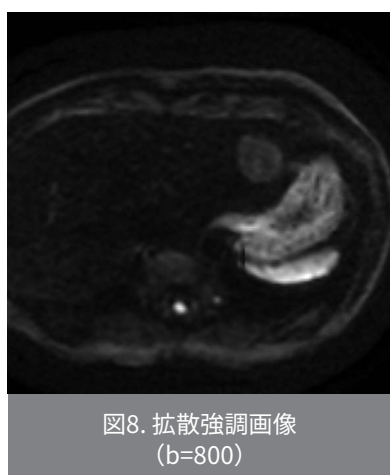
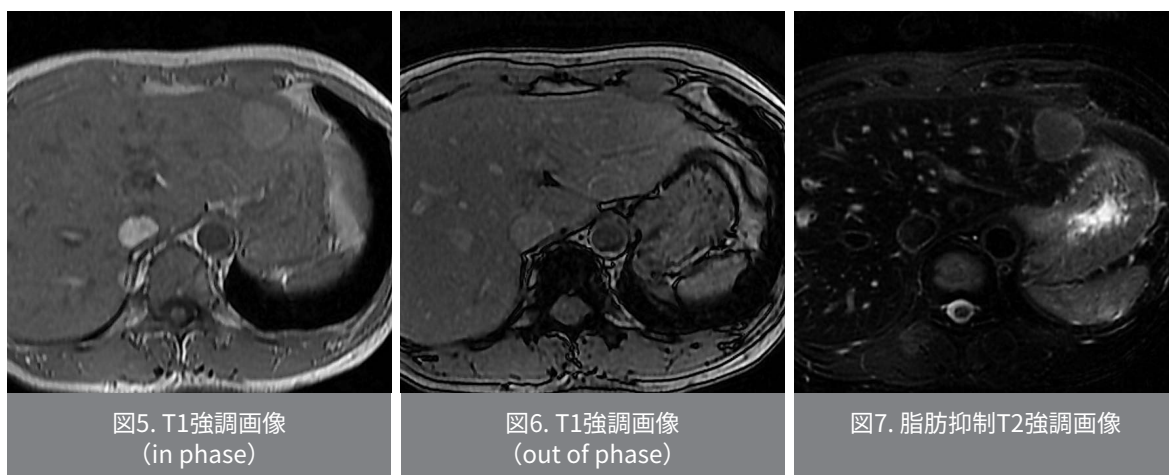
画像診断でFNHと診断されたが,患者の希望により手術が施行された。肉眼的に約3cm大の腫瘍で,被膜は有さない。腫瘍内には瘢痕部を散見する。核異型, N/C比増加,核密度増加の目立たない肝細胞よりなる腫瘍 (図14)で,瘢痕部では細胆管増生が目立つ。Glutamine synthetase (GS) でmap-like pattern (図15)を呈しFNHと病理診断された。OATP1B3 (uptake transporter) は瘢痕部以外の腫瘍部で概ね良好に発現を認めた (図16)。瘢痕部 (図17\*) 周辺の肝細胞 (図17の破線で囲まれた肝細胞) ではOATP1B3発現の減弱が認められた。

**Inflammatory hepatocellular adenoma (I-HCA)** 【年代/性別】40歳代/男性

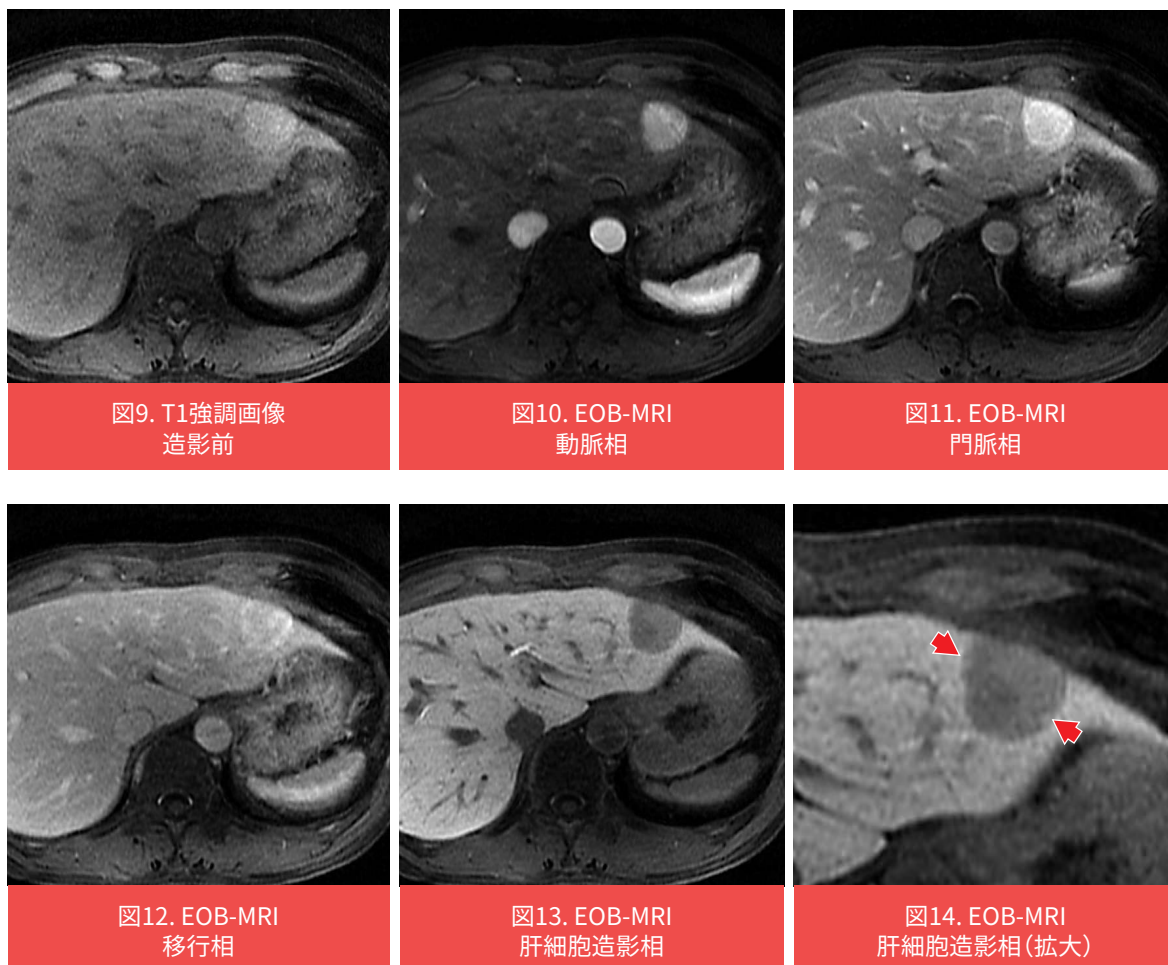
【画像提供施設】金沢大学・放射線科



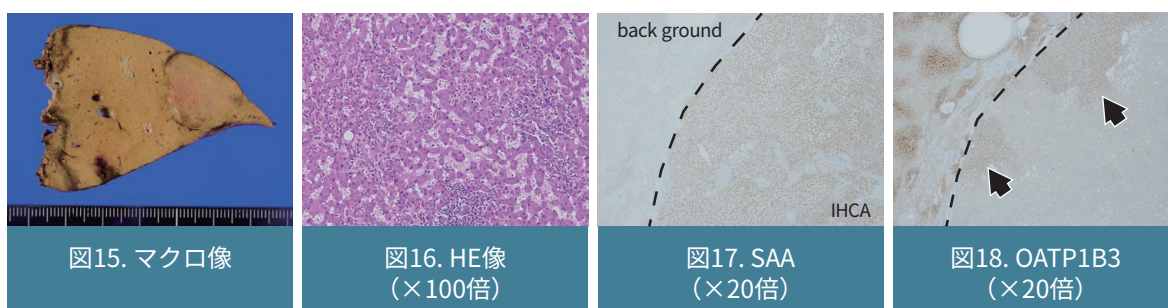
単純CTで外側区に32mm大の低吸収腫瘍を認める。腫瘍は動脈相で濃染し、門脈相、平衡相では背景肝と比して相対的に低吸収を呈する。



MRIではT1強調画像で高信号を呈し、内部に明らかな脂肪含有は認めない。脂肪抑制T2強調画像では腫瘍は背景肝より軽度高信号を呈し、辺縁により高信号を呈する部位を認める (atoll sign)。拡散強調画像では高信号を呈する。



ダイナミックMRIでは動脈相で強く濃染し、門脈相で濃染は持続し、移行相では背景肝に比して軽度高信号を呈する。肝細胞造影相では大部分は低信号を呈し、辺縁にごく一部EOBの取り込みを認める。



肉眼的には被膜を有さない境界明瞭な腫瘍である(図15)。ミクロでは核異型の乏しく、N/C比の低い肝細胞よりなり、炎症細胞浸潤、類洞の拡張、少数の脂肪沈着がみられる(図16)。細胆管増生は目立たない。免疫染色では、Serum amyloid A (SAA) はびまん性に陽性(図17)で、 $\beta$ -cateninの核陽性所見は認めない。以上より、Inflammatory hepatocellular adenomaと病理診断された。OATP1B3 (uptake transporter) 発現は腫瘍の大部分で消失していたが、一部辺縁で保たれており(図18矢印)、辺縁のごく一部の取り込み部に一致すると考えられた。

■肝細胞腺腫(βカテニン活性型)から発生した肝細胞癌 【年代/性別】10歳代/男性

【画像提供施設】近畿大学・放射線診断科, 消化器内科

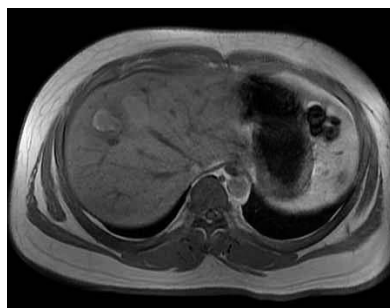


図1. T1強調画像  
(in phase)

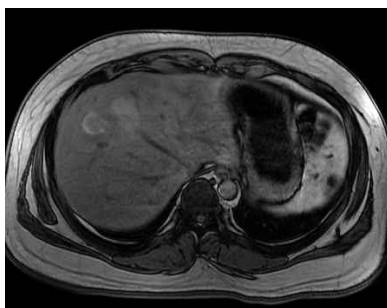


図2. T1強調画像  
(out of phase)

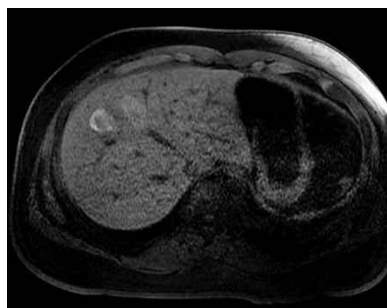


図3. T1強調画像  
造影前

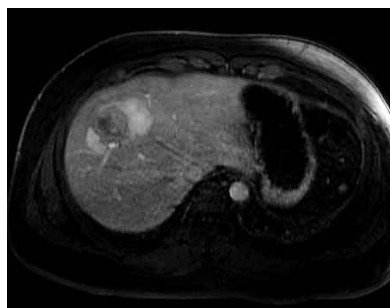


図4. EOB-MRI  
動脈相

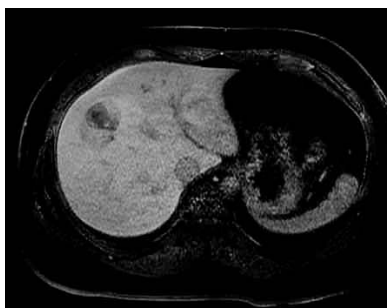


図5. EOB-MRI  
移行相

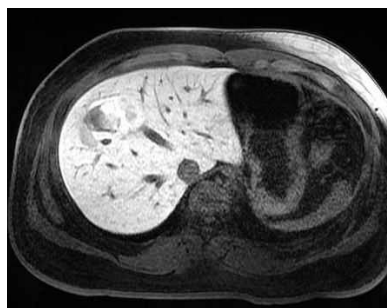


図6. EOB-MRI  
肝細胞造影相

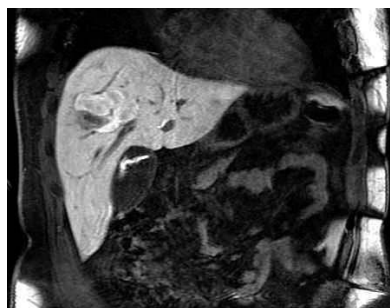


図7. EOB-MRI  
肝細胞造影相(冠状断)

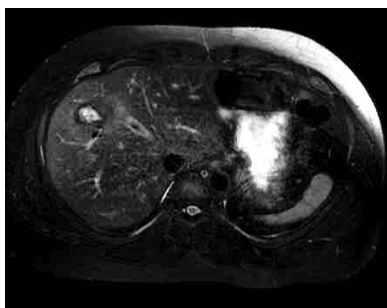


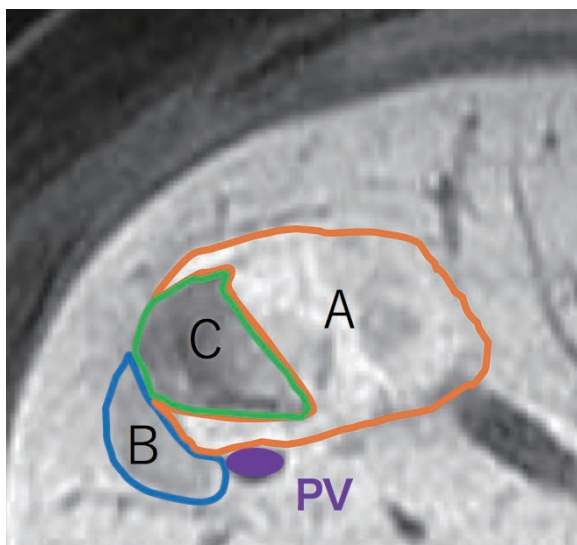
図8. 脂肪抑制T2強調画像



図9. 拡散強調画像  
(b=800)



## シエーマ



肝右葉前区域に最大径7cmの腫瘍があり、信号パターンの異なる3つの成分を有している（シエーマA～C）。いずれにも dual-echo 法 (in phase 及び out of phase) で脂肪成分を認めない。肝腫瘍内の主な成分（シエーマA）は、造影前のT1強調画像で淡い高信号を呈し、ダイナミックMRIの動脈相で濃染を示し、肝細胞造影相で不均一な高信号を呈する。右下の成分（シエーマB）は動脈相でAと同程度の濃染を示し、移行相と肝細胞造影相で周囲肝実質より低信号を呈する。A、Bとも拡散強調画像 (b=800) で淡い高信号を示す。中央の成分（シエーマC）は造影前のT1強調画像で高信号を呈し、造影効果はなく、脂肪抑制T2強調画像で辺縁が無信号/内部が高信号であることから、出血壊死と考えられる。

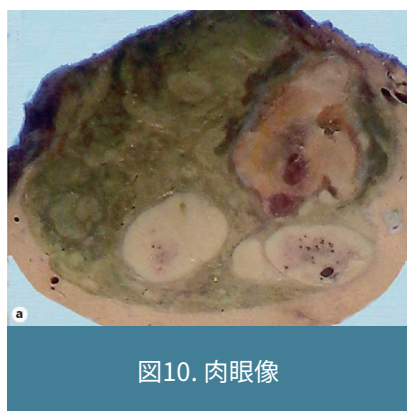


図10. 肉眼像

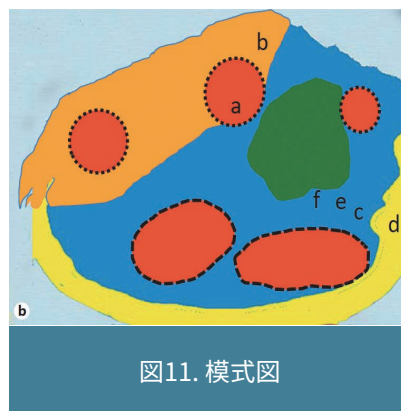


図11. 模式図

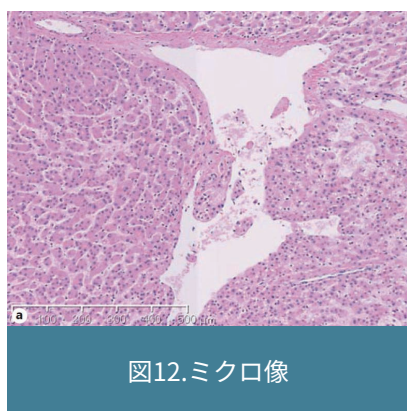


図12. ミクロ像

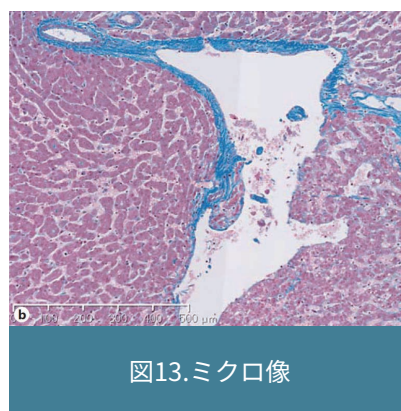


図13. ミクロ像

肉眼像（図10）と模式図（図11）<sup>7)</sup>を示す。腫瘍は様々な成分で構成されている。赤：肝細胞癌、青：肝細胞腺腫 (GS-positive, SAA-negative)、オレンジ：肝細胞腺腫 (GS-positive, SAA-positive)、グリーン：壊死と出血、黄色：正常肝。模式図の赤（肝細胞癌領域を示す）部分のミクロ像（図12, 13）<sup>7)</sup>を示す。HE染色とマッソントリクロム染色で間質浸潤が明瞭である。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

## 9.7 小児等

生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製造販売後臨床試験において、12例の日本人を含む52例のいずれの症例においても副作用は認められなかった。低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

## MRI検査方法

### 1. 近畿大学・放射線診断科

#### ■撮像順序と撮像タイミング(造影剤投与から撮像開始までの時間)

撮像	Dual echo T1強調画像	Dynamic Pre	Dynamic 動脈相	Dynamic 門脈相	Dynamic 移行相	T2 強調画像	Heavy T2 強調画像	拡散強調画像	肝細胞造影相①	肝細胞造影相②
順序	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
撮像タイミング			SVC描出の9秒後	動脈相+40秒後	2分				20分	20分

#### ■撮像方法

撮像順序と撮像画像	撮像法	撮像時間	TR (ミリ秒)	TE (ミリ秒)	FA (°)	ETL	K-space ordering	FOV (mm)	Phase FOV (%)	ASSET (SENSE) factor	Half scan factor	Matrix	スライス厚 (mm)	Gap (mm)	スライス数	Band Width (PIX)	呼吸	脂肪抑制
Dual echo T1 強調画像	SPGR	18.1秒	3.8	1.15 2.39	10	Single shot	Linear	370	75	(P)2.0 (S)1.7		176 × 1.25	7	-3.5	60	1,057.8	BH	なし
T2 強調画像	FSE	3分	呼吸	80	90	19	Linear	370	80	(P)2.0		400 × 0.7	5	0.5	36	291.7	NAVI	SPIR
Heavy T2 強調画像	FSE	1分48秒	740	97	90	Single shot	Linear	370	75	(P)2.0	0.675	384 × 0.75	5	0.5	36	500.8	NAVI	なし
拡散強調画像	SE-EPI	3分38秒	3,000	53	90	Single shot	EPI	370	75	(P)2.0	0.667	128 × 0.75	5	0.5	36	3,791.1	なし	SPIR
Dynamic study	SPGR	20秒	3.4	1.7	10	Single shot	Linear	370	80.26	1.9	Y 0.7 Z 0.8	304 × 0.7	6	-3	70	1,599.0	BH	SPAIR
肝細胞造影相	SPGR	17.9秒	3.4	1.7	10	Single shot	Linear	370	80	(P)2.0 (S)1.2	Y 0.7 Z 0.8	320 × 0.78	3	-1.5	120	578.7	BH	SPAIR

使用 MRI 装置		SIGNA (GE HealthCare社)
EOB・プリモビスト	投与量	0.1mL/kg
	投与速度	2.0mL/秒
後押し用生理食塩液	投与量	30mL
	投与速度	2.0mL/秒
自動注入器		使用

## 2. 金沢大学・放射線科

## ■撮像順序と撮像タイミング(造影剤投与から撮像開始までの時間)

撮像	Dual echo T1強調画像	Dynamic Pre	Dynamic 動脈相	Dynamic 門脈相	Dynamic 移行相	T2 強調画像	Heavy T2 強調画像	拡散強調画像	肝細胞造影相①	肝細胞造影相②
順序	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
撮像タイミング			テストインジェクション法 aortaの描出 + 10秒 + scantime /2秒後	動脈相撮像後 20秒	門脈相撮像後 60秒				20分	

## ■撮像方法

撮像順序と撮像画像	撮像法	撮像時間	TR (ミリ秒)	TE (ミリ秒)	FA (°)	ETL	K-space ordering	FOV (mm)	Phase FOV (%)	ASSET (SENSE) factor	Half scan factor	Matrix	スライス厚 (mm)	Gap (mm)	スライス数	Band Width (kHz)	呼吸	脂肪抑制
Dual echo T1 強調画像	SPGR	40秒	3.892	1.168 /3.892	12	1	sequential	360	100	1.74	-	232 × 160	4.2	0	176	89.3		なし
T2 強調画像	FSE	5分	12,000	89.046	90	16	sequential	360	80	1	-	288 × 1,224	4	0.2	45	54.7	呼吸同期	あり
Heavy T2 強調画像	SSFSE	3分	2,100	80.96	90	1	sequential	360	100	2	-	288 × 192	4	0.2	45	62.5	呼吸同期	なし
拡散強調画像	SE-EPI	4分	11,428.6	64.4	90	1	sequential	400	100	2	-	128 × 192	6	0	64	375	呼吸同期	あり
Dynamic study	LAVA-XV	20秒	3.616	1.684	15	1	centric	360	80	1.73	-	320 × 192	4.2	-2.1	88	62.5		あり
肝細胞造影相	LAVA-XV	20秒	3.616	1.684	15	1	centric	360	80	1.73	-	320 × 192	4.2	-2.1	88	62.5		あり

使用 MRI 装置		SIGNA HDxt (GE HealthCare社)	
EOB・プリモピスト	投与量	0.1mL/kg	
	投与速度	1.0mL/秒	
後押し用 生理食塩液	投与量	30mL	
	投与速度	1.0mL/秒	
自動注入器		使用	

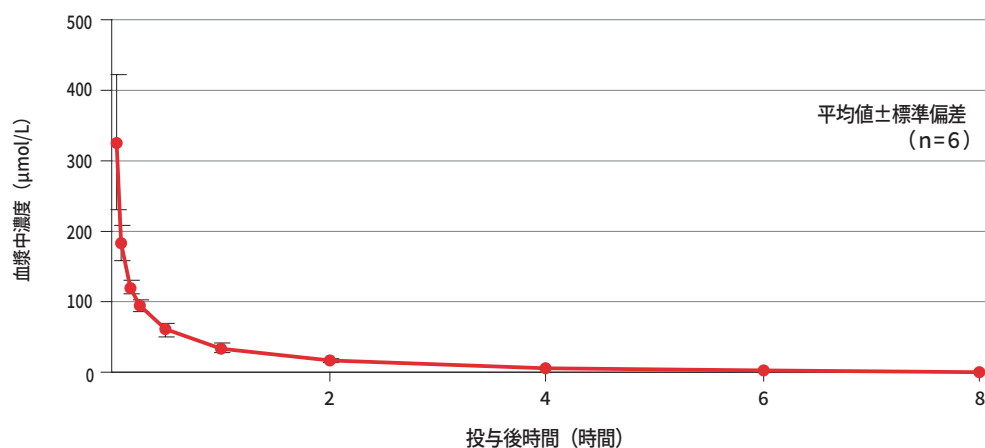
## 薬物動態

### ■血漿中薬物動態

#### 1. 血中濃度<sup>8)</sup>

日本人健康成人男子 (6名) に本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与したとき、ガドリニウム (Gd) は二相性で血中から消失した。(血漿中半減期:  $\alpha$ 相 0.11 時間,  $\beta$ 相 1.3 時間)

#### ■EOB・プリモビスト静脈内投与後の血漿中Gd濃度の時間推移<sup>8)</sup>



### ■分布

#### 分布に関する薬物動態試験(ラット)<sup>9)</sup>

Wister系ラット (n=5) に<sup>153</sup>Gd-EOB-DTPA (50 μmol/kg) を静脈内投与し、臓器及び組織中の放射能濃度を投与後5分から72時間まで測定した。

Gd-EOB-DTPAの排泄臓器である肝臓と腎臓では、他のいずれの臓器よりも高い放射能濃度を示した。なお、投与後1時間以降、肝臓及び腎臓以外の臓器の放射能濃度は急速に低下した。したがってGd-EOB-DTPAは、肝臓及び腎臓に選択的に分布することが示された。

#### ■<sup>153</sup>Gd-EOB-DTPA投与後の各組織・臓器における放射能濃度 (nmol/g)<sup>9)</sup>

組織・臓器	5分	15分	1時間	6時間	24時間	72時間
血液	24	6	0.3	—	—	—
脳	1.1	0.9	0.7	0.2	0.06	—
肝臓	309	106	6.0	1.4	—	—
腎臓	137	60	22	6.2	5.8	2.7
筋組織	6.7	1.8	0.55	0.08	0.04	—

—: 定量限界以下

## ■代謝

本剤 (50 $\mu$ mol/kg及び100 $\mu$ mol/kg) を投与した日本人健康成人男子の血清 (投与後0.5時間) 及び尿 (投与後0~2時間及び4~6時間) 分画のHPLC分析において代謝物は認められなかった<sup>10)</sup>。

### 代謝に関する薬物動態試験(ラット)<sup>11)</sup>

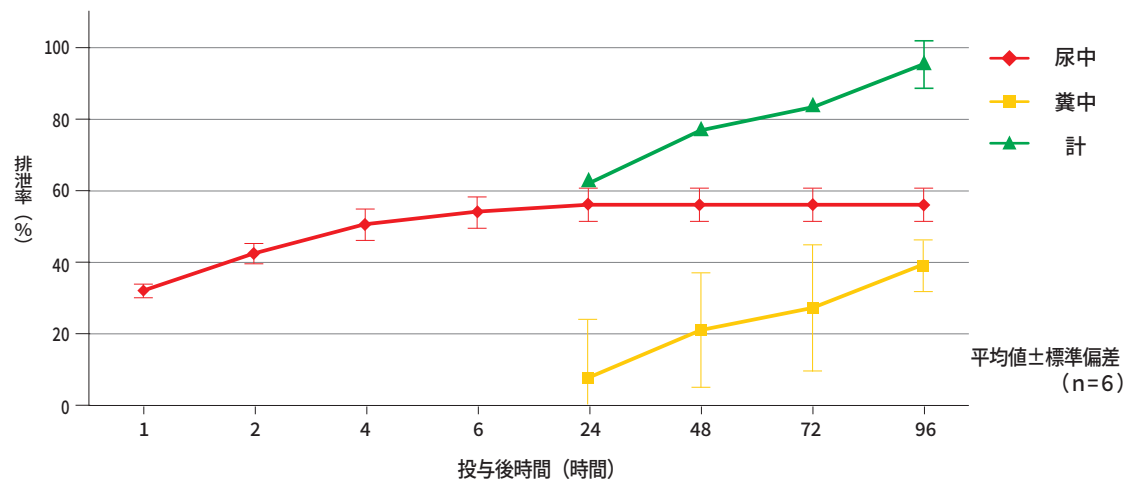
<sup>153</sup>Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/kg) を投与されたラットの尿及び胆汁試料をHPLC及び質量分光測定法により測定した結果、代謝物は認められなかった。また、<sup>153</sup>Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/kg) を投与したイヌ (3頭) の尿及び血漿試料をHPLC分析した後、UV分析、さらにICP-AESによるGdのオンライン検出を行い、含有の可能性のある代謝物を検索した結果、代謝物は検出されなかった。

## ■排泄

### 1. 日本人健康成人

日本人健康成人男子 (6名) に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、投与後4日目までに投与したGdの57%が尿中に、39%が糞中に排泄された<sup>8)</sup>。

### ■EOB・プリモビスト投与後の尿中及び糞中排泄<sup>8)</sup>



## 6. 用法及び用量

通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

## 2. 腎障害患者における排泄（外国人データ）<sup>8)</sup>

末期腎不全の患者（2名）において、本剤0.1mL/kgを静脈内投与してから1時間後に血液透析を開始し、3時間透析することにより、投与量の約30%が除去された。また、本剤は投与後6日目までに投与量の52～62%が糞中に排泄された。

## 3. 肝障害患者における排泄（外国人データ）<sup>8)</sup>

程度の異なる肝障害患者各6例に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、軽度及び中等度肝障害（Child-Pugh分類A及びB）患者では、糞中への排泄率は21%と健康成人の31%と比べて低かったが、有意な肝実質の信号増強効果の減弱はみられなかった。重度肝障害（Child-Pugh分類C）患者では糞中への排泄率は6%まで低下した。血清ビリルビン値が3mg/dLを超えた患者では糞中排泄率は0.5%未満に低下し、肝実質の信号増強効果の減弱が認められた（10ページ, 14.1.3参照）。

### 1. 警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。[9.2.1, 9.2.2, 11.1.2参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。排泄が遅延するおそれがある。[1., 11.1.2, 16.6.1参照]

#### 9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR (estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体ろ過値) が30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者

本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。[1., 11.1.2参照]

## 11. 副作用（抜粋）

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.2 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF）（頻度不明）

重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。[1., 9.2.1, 9.2.2参照]

# 薬効薬理

## ■非臨床試験

### 1. 作用機序

本剤中のガドリニウムイオン ( $Gd^{3+}$ ) は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核 (プロトン) の緩和を促進し、緩和時間を短縮する。このため特にT1強調MR画像上でコントラストが増強する<sup>2), 12)</sup>。本剤は血管及び細胞間隙に分布するだけでなく、エトキシベンジル基があるため肝細胞にも取り込まれる。このため、肝細胞機能を消失あるいは保有していない病巣は造影されず、肝実質と病巣とのコントラストが増強する<sup>13)</sup>。

### 2. 造影効果<sup>3)</sup>

#### T1緩和度及びT2緩和度に対する効果 (*in vitro*)

本剤の有効成分であるガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) は、特に血漿中で、プロトンのT1値及びT2値に対し、ガドペンテト酸メグルミン<sup>®</sup> (Gd-DTPA<sup>®</sup>) よりも強い短縮効果をもたらす。

すなわち、Gd-EOB-DTPAの緩和度 (r1値及びr2値) はGd-DTPA<sup>®</sup>よりも高い値を示す。また、2種類の磁場強度間 (0.47T及び2.0T) で、血漿中での緩和度 (r1値) に差はみられなかった。

#### ■T1緩和度及びT2緩和度に対する効果 (*in vitro*)<sup>3)</sup>

製剤	磁場強度	0.47T		2.0T	
		緩和度 (r1値)	緩和度 (r2値)	緩和度 (r1値)	緩和度 (r2値)
Gd-EOB-DTPA (血漿中)		8.2±0.5	8.6±0.6	8.1±0.1	11.6±0.1
Gd-DTPA <sup>®</sup> (血漿中)		4.9±0.1	5.7±0.2	5.3±0.0	6.8±0.2
Gd-EOB-DTPA (水中)		4.9±0.2	5.7±0.2	6.6±0.0	7.7±0.0
Gd-DTPA <sup>®</sup> (水中)		3.7±0.0	4.1±0.0	3.7±0.0	4.5±0.1

平均値±標準偏差  $sec^{-1} \cdot (mmol/L)^{-1}$

※：マグネビストは2020年3月31日で薬価基準削除済み

## 安全性薬理試験及び毒性試験

### ■安全性薬理試験(マウス, ラット, モルモット, ウサギ, イヌ)<sup>14)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	投与量・濃度	試験成績	
<b>中枢神経系</b>					
鎮痛作用	マウス (n=7)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	影響なし	
抗痙攣作用	ペンテトラゾール誘発痙攣	マウス (n=7)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	影響なし
	最大電撃痙攣法	マウス (n=7)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	影響なし
自発運動量	ラット (n=5)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	影響なし	
ヘキソバルビタール睡眠増強作用	マウス (n=7)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	対照群(生理食塩液)と比較して,1.0 mmol/kgでヘキソバルビタール睡眠増強作用が認められたが(p<0.01 <sup>**</sup> ),0.3 mmol/kgでは睡眠時間を延長させることはなかった。	
<b>自律神経系・平滑筋</b>					
摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	0.2~5.0 mmol/L	5.0 mmol/Lまでモルモット摘出回腸の筋収縮に対して作用を示さず,回腸のアセチルコリン収縮,ヒスタミン収縮,セロトニン収縮及び塩化バリウム収縮には影響なし。	
<b>呼吸・循環器系</b>					
呼吸回数,一回換気量,呼吸抵抗	ウサギ (n=8)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	0.1及び0.3 mmol/kgでは呼吸機能への影響はみられなかったが,1.0 mmol/kgでは対照群(生理食塩液)と比較して,投与開始10分後に呼吸回数の増加,一回換気量の減少(それぞれp<0.01 <sup>*</sup> 及びp<0.05 <sup>**</sup> )並びに呼吸抵抗の減少(有意差なし <sup>*</sup> )が認められた。	
血圧,左心室拡張終期圧,中心静脈圧,左心室圧変化率,心拍数,心拍出量	麻酔イヌ (n=6)	静脈内	0.05~0.25 mmol/kg	影響なし	
血圧,心拍数,心電図	無麻酔イヌ (n=4)	静脈内	0.025~0.5 mmol/kg	影響なし	
<b>消化器系</b>					
腸管輸送能	マウス (n=8)	静脈内	1.0 mmol/kg	影響なし	
<b>肝機能</b>					
AST (GOT) 活性,ALT (GPT) 活性,コリンエステラーゼ活性,アルカリフォスファターゼ活性,総ビリルビン濃度	肝炎ラット (n=5)	静脈内	0.3 mmol/kg	影響なし	
AST (GOT) 活性,ALT (GPT) 活性,コリンエステラーゼ活性,アルカリフォスファターゼ活性,総ビリルビン濃度,総タンパク濃度	肝硬変ラット (n=5~6)	静脈内	0.3 mmol/kg	影響なし	
<b>腎機能</b>					
尿量,尿中電解質,排泄量,クレアチンクリアランス,BUN	ラット (n=5)	静脈内	0.1~1.0 mmol/kg	影響なし	
<b>血液凝固系</b>					
出血時間	ラット (n=5)	静脈内	0.1~0.5 mmol/kg	0.5 mmol/kgにおいて,生理食塩液と比し,15%程度の出血時間の延長がみられた。	

※: Dunnett's test



## ■ 毒性試験<sup>15)</sup>

### 1. 単回投与毒性試験 (マウス, ラット, イヌ)

Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) を用いて、マウス、ラット (成熟並びに幼若) 及びイヌへの静脈内投与、並びにマウスとラットへの経口 (胃内) 投与による単回投与毒性試験を実施した。その結果、静脈内投与で死亡が認められなかった最大用量は、それぞれ7.5mmol/kg (マウス)、10mmol/kg (ラット)、5mmol/kg (離乳ラット)、3mmol/kg (イヌ) であり、概略の致死量は10mmol/kg (マウス)、12.5mmol/kg (ラット) 又は7.5mmol/kg (離乳ラット) であった。マウスとラットへの胃内投与では、投与可能な最大用量 (容量) としてマウスでは25mmol/kg (50mL/kg)、ラットでは20mmol/kg (40mL/kg) を投与しても、死亡は認められなかった。

### 2. 反復投与毒性試験 (ラット, イヌ)

ラット及びイヌに対し、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) を用いて1日1回、4週間反復静脈内投与毒性試験を実施した。ラットに対しては0.2, 0.6, 2.0mmol/kgの各用量を、イヌに対しては0.1, 0.3, 1.0mmol/kgの各用量を、各々週7回 (合計28~31回) 投与した。ラットの試験では最終投与後に休薬期間 (12週間) を設けて、所見の可逆性を検討した。その結果、ラットでは2.0mmol/kg (最高用量)、イヌでは0.1mmol/kgまで毒性所見は認められなかった。イヌの試験では全身毒性の初期徴候として、飼料摂取量や体重増加率の減少が観察された。無毒性量はラットで2.0mmol/kg/日、イヌで0.1mmol/kg/日と推定された。

さらに、ラット及びイヌに、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.1, 0.5, 1.0mmol/kgの各用量を週5回 (合計16~18回) 静脈内投与による試験を実施した。その結果、いずれの動物種においても0.5mmol/kgまで毒性は認められなかった。ラットでみられた毒性所見は血液学的パラメータの軽度な変化 (ヘモグロビンとヘマトクリットの減少、血小板数の増加) で、休薬期間終了時には回復した。イヌでは、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) での試験と同様に飼料摂取量や体重増加率の減少が観察された。これらGd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の16~18回反復投与試験の無毒性量はいずれの動物種においても0.5mmol/kg/日と推定された。

このほか、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL及び0.5mmol/mL) を用いたラットの試験では0.5mmol/kg以上の用量で尿細管細胞の空胞化が観察され、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) を用いたイヌの試験では1.0mmol/kgを投与した一部のイヌ (雄3頭中2頭と雌3頭中1頭) に同様の空胞化が観察された。しかしながら、空胞化による腎機能への影響は認められなかった。さらに、ラットの試験では空胞化は休薬によりほぼ完全に回復し、可逆性変化であることが示された。

### 3. 生殖発生毒性試験

#### (1) 受胎能試験 (ラット)

ラットに対し、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.1, 0.3, 1.0mmol/kgの各用量を交配前 (雄: 60日, 雌: 14日) から交配期間及び妊娠初期に静脈内投与した結果、受胎能及び初期胚発育に影響は認められなかった。したがって、雌雄親動物の一般毒性学的及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量は共に最高用量の1.0mmol/kg/日と推定された。

## (2) 胚・胎児毒性試験 (ラット, ウサギ)

ラットとウサギの母動物と胎児, そしてラットの試験では母動物と胎児に加え, F<sub>1</sub> 出生児並びに F<sub>2</sub> 世代の胎児に及ぼす Gd-EOB-DTPA (0.5 mmol/mL) の影響を評価した。ラットの試験では妊娠 6~15 日目まで, 0.1, 0.5 及び 5.0 mmol/kg を, ウサギの試験では妊娠 6~18 日目まで, 0.1, 0.5 及び 2.0 mmol/kg を静脈内投与した。いずれの動物種でも 0.1 及び 0.5 mmol/kg 投与群に関連する影響は観察されなかった。ラットでは高用量 (5.0 mmol/kg) 投与後に母動物に対する毒性 (運動性低下や体重増加抑制等) が観察されたが, 胚・胎児毒性は認められなかった。ウサギでは高用量 (2.0 mmol/kg) で胚・胎児毒性 (着床後死亡率や流産率の増加) が観察された。しかしながら, いずれの動物種でも, 検討した最高用量まで催奇形性は認められなかった。

したがって, ラットの試験では, 母動物の一般毒性学的無毒性量は 0.5 mmol/kg/日, 胎児もしくは出生児に対する無毒性量は 5.0 mmol/kg/日と推定された。ウサギの試験では, 母動物の一般毒性学的無毒性量は 2.0 mmol/kg/日, その生殖能並びに胎児に対する無毒性量は 0.5 mmol/kg/日と推定された。

## (3) 周産期及び出生後の発生毒性試験 (ラット)

ラットに対し, Gd-EOB-DTPA (0.5 mmol/mL) の 0.4, 1.2, 3.6 mmol/kg の各用量を, 妊娠期間と授乳期間中 (交尾後 15 日目から分娩後 21 日目まで) に静脈内に投与した。その結果, 高用量 (3.6 mmol/kg) では, 母動物に対する毒性 (運動性低下や体重増加抑制等) が観察されたが, いずれの用量においても母動物の妊娠, 胎児, 分娩及び授乳に関連する影響は観察されなかった。さらに, F<sub>1</sub> と F<sub>2</sub> 出生児の生後発育や, F<sub>1</sub> 出生児の生殖機能についても影響は認められなかった。したがって, 母動物の一般毒性学的無毒性量は 1.2 mmol/kg/日, 母動物の生殖能及び胎児・出生児に対する無毒性量は各々 3.6 mmol/kg/日と推定された。

## 4. その他の特殊毒性

### (1) 抗原性試験 (モルモット, マウス, ラット)

モルモットによる ASA (能動的全身性アナフィラキシー) 及びモルモットとマウス-ラット系での PCA (受身皮膚アナフィラキシー) による全身性並びに局所性アナフィラキシー試験の他, モルモットによる オプティマイゼーション試験を実施した結果, いずれのモデルにおいても Gd-EOB-DTPA の抗原性や接触感作性を示す所見は認められなかった。

### (2) 局所刺激性試験 (ウサギ, ラット)

静脈内投与に加え, 静脈近傍, 筋肉内 (ウサギ), 動脈内 (ウサギ及びラット) 投与による局所刺激性を検討した。これらの試験には Gd-EOB-DTPA (0.5 mmol/mL) を用いたが, 0.5 mmol/mL で刺激性が認められた投与経路では Gd-EOB-DTPA (0.25 mmol/mL) についても刺激性を検討した。

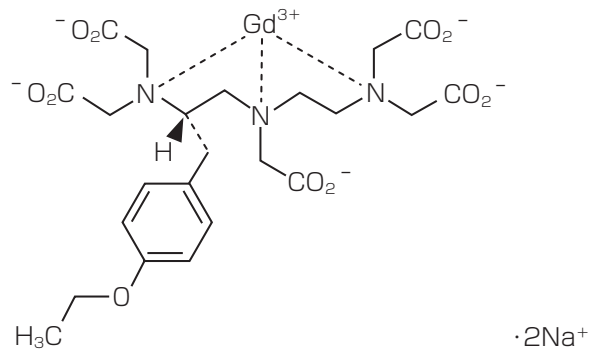
その結果, Gd-EOB-DTPA (0.5 mmol/mL) のウサギ非うっ血耳静脈内投与, ウサギ耳介中心動脈内投与では特記すべき刺激性は認められなかった。Gd-EOB-DTPA (0.25 mmol/mL) については, ウサギうっ血耳静脈内投与, ラット大腿動脈内投与, ウサギ静脈近傍投与による影響を検討したが, いずれの投与経路においても刺激性は認められなかった。一方, Gd-EOB-DTPA (0.25 及び 0.5 mmol/mL) のウサギ筋肉内投与では軽度~中等度の筋線維壊死を含む局所刺激性が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*)

Gd-EOB-DTPA (0.25 あるいは 0.5 mmol/mL) の遺伝毒性について, 遺伝子, 染色体, ゲノムの突然変異検出に適切な様々な *in vitro* 及び *in vivo* 試験系, 並びに Gd-EOB-DTPA (0.25 mmol/mL) の薬理作用面からの標的細胞である肝細胞に対する試験 (UDS 試験) を含めて検討した結果, 遺伝毒性は認められなかった。

## 有効成分に関する理化学的知見

化学構造式：



一般的名称：ガドキセト酸ナトリウム (Gadoxetate Sodium)

化学名：Disodium *N*-{(2*S*)-2-[bis(carboxymethyl) amino]-3-(4-ethoxyphenyl) propyl}-*N*-{2-[bis(carboxymethyl) amino] ethyl}glycinato (5-) gadolinate (2-)

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

分子量：725.71

性状：本品は白色の粉末である。  
本品は水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすい。

## 製剤学的事項

### ■製剤の安定性

長期保存試験における36ヵ月間の試験の結果、いずれの測定項目においても経時的变化は認められず安定であった。

#### ■製剤の安定性試験結果

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		30°C, 35%RH	36ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	いずれの測定項目においても、経時的变化を認めず安定であった。
加速試験		40°C, 25%RH以下	6ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	
苛酷試験	温度	50°C, 60°C, 80°C	1ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	
	光	キセノンランプ	120万lx・hr以上, 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	無色プラスチック製シリンジ	

測定項目：性状, pH, 純度試験, 定量法等

バイエル薬品社内資料

## 取扱い上の注意

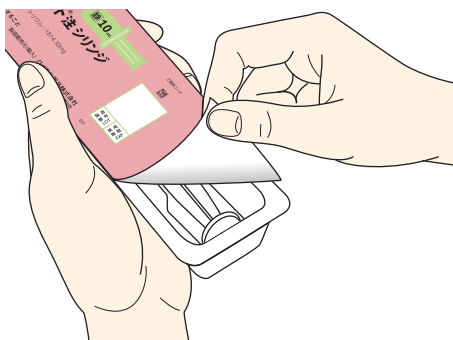
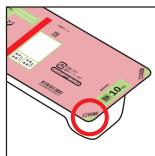
規制区分：処方箋医薬品

貯 法：室温保存

有効期間：36ヵ月

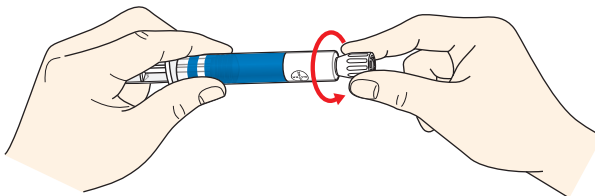
## ■EOB・プリモビスト®注シリンジの取扱い方法

- 1** 開封部よりシールをはがし、シリンジ本体を取り出してください。

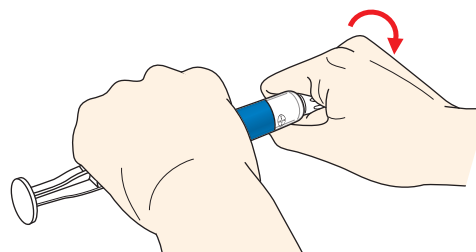


- 破損や液漏れの有無、プランジャーがしっかり装着されているかをご確認ください。
- 異常が認められた場合には使用しないでください。
- 電子レンジ及び湿式・温水中での加温はしないでください。

- 2** キャップを矢印の方向に回転させて取り外してください※。



キャップが取り外しづらい場合は、キャップを深めに握って回転させてください。

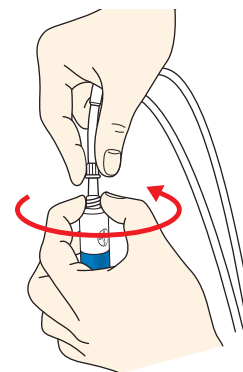


- キャップを取り外す際、薬液が飛び散る可能性がありますので、ご注意ください。
  - 注入口付近が濡れるとルアーロック非対応の翼状針との装着が緩くなります。
- ※：キャップは、翼状針等を装着する直前まで取り外さないでください。

- 3** 自動注入器用延長チューブを速やかに装着してください。

- 自動注入器用延長チューブ（ルアーロック式器具）にはシリンジ本体をしっかり保持した状態で装着してください。

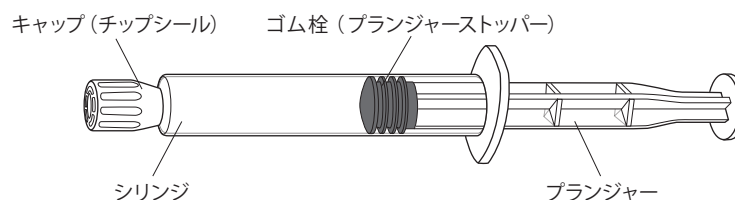
- 自動注入器用延長チューブは、耐圧・ロック式のものをご使用ください。
- 自動注入器への装着は、自動注入器メーカーの取扱い説明書をご参照ください。



### ■ 体重別用量換算表 (■用法・用量 通常, 成人には本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する.)

体重 (kg)	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
用量 (mL)	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10

### ■ 各部位の名称



## 包装

5mL [5シリンジ]

10mL [5シリンジ]

ディスポーザブルシリンジへの移し替え操作が不要であるため、衛生的で投与準備に要する作業負担を軽減します<sup>16)</sup>。  
コンパクトで握りやすい形状です。



シリンジ外筒(本体) 外径:17mm 長さ:100mm

## 関連情報

製品名	EOB・プリモビスト®注シリンジ
承認番号	21900AMY00041000
承認年月日	2007年10月19日
薬価基準 収載年月日	2007年12月14日
販売開始年月日	2008年1月25日
国際誕生年月日	2004年3月26日
再審査結果 公表年月日	2017年3月30日

## 主要文献

- 1) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験ほか] (承認時評価資料)
- 2) 倉内万佐代ほか. 画像診断 1988; 8(4): 450-453.
- 3) バイエル薬品社内資料 [薬理試験] (承認時評価資料)
- 4) バイエル薬品社内資料 [臨床的有效性] (承認時評価資料)
- 5) Okada M, et al. Radiology 2016; 281(2): 474-483. [利益相反]本研究はバイエル薬品の支援により実施された.
- 6) Motosugi U, et al. J Magn Reson Imaging 2009; 30(5): 1042-1046.
- 7) Kwok WY, et al. Oncology 2017; 92 Suppl 1: 16-28.
- 8) バイエル薬品社内資料 [臨床薬理] (承認時評価資料)
- 9) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験ほか] (承認時評価資料)
- 10) バイエル薬品社内資料 [臨床薬理ほか] (承認時評価資料)
- 11) バイエル薬品社内資料 [薬物動態試験] (承認時評価資料)
- 12) Brasch RC. Radiology 1983; 147(3): 781-788.
- 13) Van Beers BE, et al. J Magn Reson Imaging 1994; 4(3): 351-354.
- 14) バイエル薬品社内資料 [薬理試験ほか] (承認時評価資料)
- 15) バイエル薬品社内資料 [毒性試験] (承認時評価資料)
- 16) 村上卓道ほか. 新薬と臨床 2004; 53(9): 1162-1172.

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

### ■製造販売業者の氏名又は名称及び住所

バイエル薬品株式会社  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

### ■文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先;バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

製品に関するお問い合わせ先;バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  
フリーダイヤル 0120-106-398  
受付時間:9:00-17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く)

2021年4月作成  
(202104)EOB-3.0(RM/HH)



製造販売元【資料請求先】

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

【コンタクトセンター】

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-PRIM-JP-0267-17-03

資料記号 **EOB210303**