

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

環状型非イオン性MRI用造影剤
ガドブトロール注射液
処方箋医薬品^{注)}

ガドビスト[®] 静注1.0mol/L 2mL
シリンジ5mL/7.5mL/10mL

Gadovist iv injection 1.0mol/L
Gadovist iv injection 1.0mol/L syringes

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

| 剤形 | 注射液 | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------|------------|-----------|---------|------------------------------------|-----------|------------|------------|--|------------|------------|------------|
| 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 | 1mL中、ガドブトロール604.720mg含有 | | | | | | | | | | | | |
| 一般名 | 和名：ガドブトロール（JAN） 洋名：Gadobutrol（JAN） | | | | | | | | | | | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日 | <table><thead><tr><th>販売名</th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>ガドビスト[®] 静注 1.0mol/L 2mL</td><td>2018年2月8日</td><td>2018年5月30日</td><td>2018年8月23日</td></tr><tr><td>ガドビスト[®] 静注 1.0mol/L シリンジ 5mL/7.5mL/10mL</td><td>2015年3月26日</td><td>2015年5月20日</td><td>2015年6月30日</td></tr></tbody></table> | 販売名 | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 | ガドビスト [®] 静注 1.0mol/L 2mL | 2018年2月8日 | 2018年5月30日 | 2018年8月23日 | ガドビスト [®] 静注 1.0mol/L シリンジ 5mL/7.5mL/10mL | 2015年3月26日 | 2015年5月20日 | 2015年6月30日 |
| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 | | | | | | | | | | |
| ガドビスト [®] 静注 1.0mol/L 2mL | 2018年2月8日 | 2018年5月30日 | 2018年8月23日 | | | | | | | | | | |
| ガドビスト [®] 静注 1.0mol/L シリンジ 5mL/7.5mL/10mL | 2015年3月26日 | 2015年5月20日 | 2015年6月30日 | | | | | | | | | | |
| 製造販売（輸入）・提携・販売会社名 | 製造販売元（輸入）：バイエル薬品株式会社 | | | | | | | | | | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | | | | | | | | | | | |
| 問い合わせ窓口 | バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/ | | | | | | | | | | | | |

本I Fは2024年9月改訂（ガドビスト静注 1.0mol/L 2mL 第3版/再審査結果及びガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL/7.5mL/10mL 第3版/再審査結果）の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| (1)承認条件 | 2 |
| (2)流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 販売名 | 3 |
| (1)和名 | 3 |
| (2)洋名 | 3 |
| (3)名称の由来 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| (1)和名(命名法) | 3 |
| (2)洋名(命名法) | 3 |
| (3)ステム | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 | 5 |
| (1)外観・性状 | 5 |
| (2)溶解性 | 5 |
| (3)吸湿性 | 5 |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 | 5 |
| (5)酸塩基解離定数 | 5 |
| (6)分配係数 | 5 |
| (7)その他の主な示性値 | 5 |
| 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、定量法 | 5 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|-----------------------|---|
| 1. 剤形 | 6 |
| (1)剤形の区別 | 6 |
| (2)製剤の外観及び性状 | 6 |
| (3)識別コード | 6 |
| (4)製剤の物性 | 6 |
| (5)その他 | 6 |
| 2. 製剤の組成 | 6 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 | 6 |
| (2)電解質等の濃度 | 7 |
| (3)熱量 | 7 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 |
| 4. 力価 | 7 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 7 |
| 9. 溶出性 | 7 |

| | |
|--------------------------------------|---|
| 10. 容器・包装 | 8 |
| (1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 8 |
| (2)包装 | 8 |
| (3)予備容量 | 8 |
| (4)容器の材質 | 8 |
| 11. 別途提供される資材類 | 8 |
| 12. その他 | 8 |

V. 治療に関する項目

| | |
|---|----|
| 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 9 |
| 3. 用法及び用量 | 9 |
| (1)用法及び用量の解説 | 9 |
| (2)用法及び用量の設定経緯・根拠 | 9 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 10 |
| 5. 臨床成績 | 10 |
| (1)臨床データパッケージ | 10 |
| (2)臨床薬理試験 | 11 |
| (3)用量反応探索試験 | 12 |
| (4)検証的試験 | 14 |
| 1)有効性検証試験 | 14 |
| 2)安全性試験 | 26 |
| (5)患者・病態別試験 | 26 |
| (6)治療的使用 | 26 |
| 1)使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容 | 26 |
| 2)承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要 | 26 |
| (7)その他 | 26 |

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 | 27 |
| 2. 薬理作用 | 27 |
| (1)作用部位・作用機序 | 27 |
| (2)薬効を裏付ける試験成績 | 27 |
| (3)作用発現時間・持続時間 | 28 |

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|-------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移 | 29 |
| (1)治療上有効な血中濃度 | 29 |
| (2)臨床試験で確認された血中濃度 | 29 |
| (3)中毒域 | 29 |
| (4)食事・併用薬の影響 | 29 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 30 |
| (1)解析方法 | 30 |
| (2)吸収速度定数 | 30 |
| (3)消失速度定数 | 30 |
| (4)クリアランス | 30 |
| (5)分布容積 | 30 |
| (6)その他 | 30 |

目次

| | | | |
|---------------------------------|----|--|----|
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 30 | IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| (1) 解析方法 | 30 | 1. 薬理試験 | 43 |
| (2) パラメータ変動要因 | 30 | (1) 薬効薬理試験 | 43 |
| 4. 吸収 | 30 | (2) 安全性薬理試験 | 43 |
| 5. 分布 | 31 | (3) その他の薬理試験 | 44 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 31 | 2. 毒性試験 | 45 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 31 | (1) 単回投与毒性試験 | 45 |
| (3) 乳汁への移行性 | 31 | (2) 反復投与毒性試験 | 45 |
| (4) 髄液への移行性 | 31 | (3) 遺伝毒性試験 | 45 |
| (5) その他の組織への移行性 | 31 | (4) がん原性試験 | 45 |
| (6) 血漿蛋白結合率 | 32 | (5) 生殖発生毒性試験 | 46 |
| 6. 代謝 | 32 | (6) 局所刺激性試験 | 46 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 32 | (7) その他の特殊毒性 | 47 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率 | 32 | X. 管理的事項に関する項目 | |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 32 | 1. 規制区分 | 48 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 32 | 2. 有効期間 | 48 |
| 7. 排泄 | 32 | 3. 包装状態での貯法 | 48 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 32 | 4. 取扱い上の注意 | 48 |
| 9. 透析等による除去率 | 33 | 5. 患者向け資材 | 48 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 33 | 6. 同一成分・同効薬 | 48 |
| 11. その他 | 34 | 7. 国際誕生年月日 | 48 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 48 |
| 1. 警告内容とその理由 | 35 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 | 48 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 35 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 49 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 35 | 11. 再審査期間 | 49 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 35 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 49 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 35 | 13. 各種コード | 49 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 36 | 14. 保険給付上の注意 | 49 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 36 | XI. 文献 | |
| (2) 腎機能障害患者 | 37 | 1. 引用文献 | 50 |
| (3) 肝機能障害患者 | 37 | 2. その他の参考文献 | 51 |
| (4) 生殖能を有する者 | 37 | XII. 参考資料 | |
| (5) 妊婦 | 37 | 1. 主な外国での発売状況 | 52 |
| (6) 授乳婦 | 38 | 2. 海外における臨床支援情報 | 54 |
| (7) 小児等 | 38 | XIII. 備考 | |
| (8) 高齢者 | 38 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 | 57 |
| 7. 相互作用 | 38 | (1) 粉砕 | 57 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 38 | (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 | 57 |
| (2) 併用注意とその理由 | 38 | 2. その他の関連資料 | 57 |
| 8. 副作用 | 39 | | |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 39 | | |
| (2) その他の副作用 | 39 | | |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 42 | | |
| 10. 過量投与 | 42 | | |
| 11. 適用上の注意 | 42 | | |
| 12. その他の注意 | 42 | | |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 42 | | |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 42 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガドピスト静注1.0mol/Lシリンジは、ドイツSchering社（現ドイツBayer社）により合成されたガドブトロールを有効成分とするガドリニウムキレート化合物の注射剤である。

ガドブトロールは、磁気共鳴コンピューター断層撮影（magnetic resonance imaging、MRI）における水素原子核のT₁（縦緩和時間）及びT₂（横緩和時間）を短縮する作用を有している。

本剤は、MRI装置の技術的性能の向上にともない、撮像の高速化が進んだことによる急速投与（ボラス投与）撮像に適した高濃度ガドリニウム造影剤に対する臨床ニーズを考慮し、T₁短縮効果の高い高濃度ガドリニウム製剤として開発が進められた。

またガドブトロールは、キレート安定性の高い環状構造を有することから、腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）の発症要因とされるガドリニウムイオンの体内での遊離リスクがより低いため、欧州泌尿生殖器放射線学会（ESUR）によるガドリニウム造影剤のNSFリスク分類において、NSFのリスクが低いガドリニウム造影剤として位置づけられている。本剤は、「脳・脊髄のMRIにおける造影」を適応として、1998年にスイスで初めて承認され、現在では113カ国で承認されている（2022年4月現在）。

本邦では2007年に第I相臨床試験を開始し、国内外で実施した臨床試験の成績から本剤の有効性と安全性が確認され、2015年3月、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影」の効能又は効果を有するMRI用造影剤として承認された。2015年6月の販売開始以降、2017年11月にかけて、使用成績調査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2023年6月に再審査申請を行った。その結果、2024年9月25日付で厚生労働省より、本剤の「効能又は効果、用法及び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た。

2. 製品の治療学的特性

1. 磁気共鳴コンピューター断層撮影における、脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影の効能又は効果を有する（P.9参照）。
2. 環状構造を有する非イオン性MRI用造影剤である（P.3参照）。
3. 高いT₁短縮効果を示すため、優れた造影効果が認められた（P.18-19、21-22、27参照）。
4. 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）、痙攣発作（頻度不明）、腎性全身性線維症（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫（いずれも頻度不明）があらわれることがある（P.39参照）。

主な副作用は、発疹、潮紅、じん麻疹、頭痛、嘔気、嘔吐、口内乾燥、血圧上昇、頻脈、熱感、注射部位反応（いずれも1%未満）であった（P.39参照）。

3. 製品の製剤学的特性

従来品（Gd-DTPA）と比べて高い緩和能を有し、2倍のガドリニウム濃度をもつ、環状型の非イオン性MRI用造影剤である（P.3、6、27参照）。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

(参考)

2015年3月の「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影」の承認時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」との承認条件が付された。本品目の医薬品リスク管理計画に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項に関して、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影」の患者を対象とした使用成績調査や通常の医薬品安全性監視活動により収集した安全性及び有効性データをまとめて2023年6月に再審査申請を行った。その結果、本品目の医薬品リスク管理計画に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項に関して、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件が満たされたものとPMDAに判断され、2024年9月電子添文の承認条件の記載が削除になった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ガドビスト® 静注1.0mol/L 2mL
ガドビスト® 静注1.0mol/Lシリンジ5mL
ガドビスト® 静注1.0mol/Lシリンジ7.5mL
ガドビスト® 静注1.0mol/Lシリンジ10mL

(2) 洋名

Gadovist iv injection 1.0mol/L、Gadovist iv injection 1.0mol/L syringes

(3) 名称の由来

Gado-はGadolinium造影剤に由来するもので、Vistは、目に見えることをあらわす語幹である“Vista”にちなんで名づけられた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ガドブトロール（JAN）

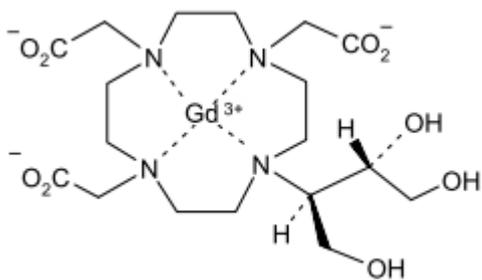
(2) 洋名（命名法）

Gadobutrol（JAN）

(3) ステム

gado-：診断薬、ガドリニウム誘導体

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₃₁GdN₄O₉

分子量：604.71

5. 化学名（命名法）又は本質

[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : Gd·BT·DO3A

治験番号 : BAY 86-4875

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

本品は86%RH以下で3.40～3.58%吸湿し、97%RHでは12.95%吸湿した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2未満

(6) 分配係数

-5.4（1-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

旋光度：2種類の鏡像異性体のラセミ化合物であり、旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------|------------|--|---------------------|---------------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | 60ヵ月 | アルミラミネートポリ エチレン袋 | 60ヵ月まで 規格内 |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 6ヵ月 | アルミラミネートポリ エチレン袋 | 6ヵ月まで 規格内 |
| 苛酷試験（光） | キセノンランプ | 120万lx・hr以上、 200W・h/m ² 以上 | 石英セル | 規格内 |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

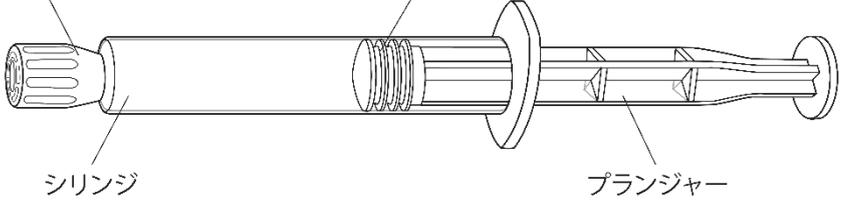
1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：

| | | | | |
|---------|--|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 販売名 | ガドピスト静注 1.0mol/L 2mL | ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ5mL | ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ7.5mL | ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ10mL |
| シリンジの外観 | キャップ（チップシール） ゴム栓（プランジャーストッパー）  | | | |
| 性状 | 無色～微黄色透明の注射液 | | | |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| pH | 6.6～8.0 |
| 浸透圧比 （生理食塩液に対する比） | 約6 |
| 粘度 | 7.39mPa・s（25℃）、4.96mPa・s（37℃） |
| 密度 | 1.305g/mL（25℃）、1.300g/mL（37℃） |

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | | | | |
|------------------------|--|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 販売名 | ガドピスト静注 1.0mol/L 2mL | ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ5mL | ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ7.5mL | ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ10mL |
| 有効成分 | 1mL中ガドブトロール604.720mg含有 | | | |
| 1瓶又は 1シリンジ中の 成分量 | 1209.44mg | 3023.6mg | 4535.4mg | 6047.2mg |
| 添加剤 | 1mL中 トロメタモール：1.211mg カルコブトロールナトリウム：0.513mg pH調整剤：適量 | | | |

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------|------------|--|---------------|-----------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | 60ヵ月 | 無色ガラス製バイアル | 60ヵ月まで規格内 |
| | 30°C/35%RH | 36ヵ月 | 無色プラスチック製シリンジ | 36ヵ月まで規格内 |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 6ヵ月 | 無色ガラス製バイアル | 6ヵ月まで規格内 |
| | 40°C/25%RH | | 無色プラスチック製シリンジ | |
| 苛酷試験(光) | キセノンランプ | 120万lx・hr以上、 200W・h/m ² 以上 | 無色プラスチック製シリンジ | 規格内 |

試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

ガドビスト® 静注1.0mol/L 2mL : 2mL [3瓶]

ガドビスト® 静注1.0mol/L シリンジ5mL : 5mL [5シリンジ]

ガドビスト® 静注1.0mol/L シリンジ7.5mL : 7.5mL [5シリンジ]

ガドビスト® 静注1.0mol/L シリンジ10mL : 10mL [5シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラス製バイアル

バイアル（無色透明）：ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

プラスチック製シリンジ

シリンジ（外筒）：環状ポリオレフィン樹脂

プランジャー：ポリプロピレン

プランジャーストッパー（ゴム栓）：臭化ブチルゴム

チップシール（キャップ）：環状ポリオレフィン樹脂、
熱可塑性エラストマー（薬液との接触部分）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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下記造影

○脳・脊髄造影

○躯幹部・四肢造影

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ガドブトロールの薬物動態は0.3mmol/kgの用量まで線形性を示すと考えられ、薬力学的には0.3mmol/kgまで緩やかな薬力学-用量関係を示した。投与後速やかに尿中に排泄され、代謝を受けず、薬物動態に民族差は認められなかった。[「VII. 薬物動態に関する項目」の項 (P.29-30、32) 参照]

国外脳・脊髄第II相試験(試験308200)において、本剤の用量として、他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤の脳・脊髄の造影に一般的に用いられている0.1mmol/kg、低用量0.03mmol/kg及び高用量0.3mmol/kgの3用量について検討を行った。4つの視覚パラメータから算出された複合スコアの3名の盲検読影医の平均において、0.1mmol/kgの結果は0.03mmol/kgより有意に高く、0.3mmol/kgとの差は認められなかった。この結果から、本剤0.1mmol/kgを、第III相試験の被験用量として用いることとした。[「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項 (P.13) 参照]

また、国外で実施された小児/若年者における薬物動態試験及び0~2歳未満の乳幼児被験者における薬物動態試験の結果から、2~17歳の小児/若年又は0~2歳未満の乳幼児被験者の薬物動態は成人と同様であり、用量調整の必要はないと考えられた。[「VII.10. 特定の背景を有する患者」の項 (P.34) 参照]

国内脳・脊髄第III相試験(試験16260)及び国外脳・脊髄第III相試験(試験310124)それぞれにおいて本剤0.1mmol/kgの有効性が確認され、これら日本人を対象とした試験と外国人を対象とした試験の間で一貫した結果が得られた。また、日本人被験者が含まれる実薬対照試験(試験310123)では、検出病変個数以外の主解析で成功基準を満たした。また、転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者を対象とした国内転移性脳腫瘍第II/III相試験(試験310864)においても、0.1mmol/kgの有効性が証明された。試験310864及び脳・脊髄第II相試験(試験308200)で、本剤0.1mmol/kgと高用量(0.2及び0.3mmol/kg)の有効性を、視覚パラメータの造影効果及び辺縁明瞭度で比較した結果、用量間に臨床的に意味のある差はみられず、0.1mmol/kgが診断に十分な用量であることが示された。さらに、国際共同躯幹部・四肢第III相試験(試験13297)にても、本剤0.1mmol/kgのガドペンテト酸メグルミンとの非劣性が証明された。

[「V.5.(4) 検証的試験」の項 (P.13、15-16、18-19、24-25) 参照]

V. 治療に関する項目

2013年までに実施された全臨床試験の安全性データの併合解析（健康成人を対象とした第Ⅰ相試験併合解析、及び小児140例を含む患者を対象とした第Ⅱ相～第Ⅳ相試験併合解析）及び本剤の市販後安全性データから、本剤の0.1mmol/kgにおける高い忍容性が示され、有害事象のプロファイルは他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤と同様であった。

したがって、本剤0.1mmol/kgは脳・脊髄領域並びに躯幹部・四肢領域のMRI検査において有効なMRI造影剤であり、またガドリニウム含有細胞外液性MRI造影剤として、日本及び海外で市販されている他のMRI造影剤と少なくとも同等以上の有効性及び安全性を示すと考えられた。これらの結果から、本剤の用法及び用量を「通常、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

下記の評価資料をもとに承認された。

| 試験番号 | 相 | 試験デザイン | 対象集団 (主な実施国/地域) | 資料 区分 |
|-----------------|-----|---|---------------------------------|----------|
| 310865 | I | 国内、単盲検、プラセボ対照 | 健康成人（日本）40例 | ◎ |
| 97113 | I | 国外、二重盲検 | 健康成人（ドイツ）48例 | ○ |
| 307362 | I | 国外、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、5期クロスオーバー、用量比較（QT/QTc評価） | 健康成人（米国）64例 | ◎ |
| 93016 | I | 国内、二重盲検、プラセボ対照 | 健康成人（日本）32例 | ○ |
| 92001 | I | 国外、二重盲検、プラセボ対照 | 健康成人（ドイツ）55例 | ○ |
| 308183 91798 | I | 国外、非盲検 | 高齢及び非高齢健康男女（ドイツ）31例 | ○ |
| 310788 | I/Ⅲ | 国外、非盲検 | 小児（2歳以上）/若年者（EU、カナダ）138例 | ◎ |
| 91741 | I | 国外、非盲検 | 乳幼児（2歳未満）（EU、米国、カナダ）44例 | ○ |
| 308200 | Ⅱ | 国外、二重盲検、gadoversetamide対照、並行群間用量比較 | 脳・脊髄病変患者（米国、南米）229例 | ◎ |
| 310864 | Ⅱ/Ⅲ | 国内、単盲検、ガドテリドール対照、クロスオーバー | 転移性脳腫瘍患者（日本）164例 | ◎ |
| 95062 | Ⅲ | 国外、非盲検 | 腎機能障害患者（ドイツ）32例 | ◎ |
| 16260 | Ⅲ | 国内、非盲検 | 脳・脊髄病変患者（日本）223例 | ◎ |
| 310124 | Ⅲ | 国外、非盲検 | 脳・脊髄病変患者（米国、アジア、南米）343例 | ◎ |
| 310123 | Ⅲ | 国際共同、二重盲検、ガドテリドール対照、クロスオーバー | 脳・脊髄病変患者（EU、米国、日本）402例（日本人109例） | ○ |
| 13297 | Ⅲ | 国際共同、単盲検、ガドペンテト酸メグルミン対照、並行群間比較 | 躯幹部・四肢病変患者（中国、日本）363例（日本人120例） | ◎ |

V. 治療に関する項目

| 試験番号 | 相 | 試験デザイン | 対象集団 (主な実施国/地域) | 資料 区分 |
|----------------|---|------------------------------|-----------------------------|----------|
| 304561 | Ⅲ | 国外、単盲検、ガドペンテト酸メグルミン対照、並行群間比較 | 腎病変患者 (EU) 466例 | ◎ |
| 97099 | Ⅲ | 国外、非盲検 | 躯幹部血管病変患者 (EU) 179例 | ◎ |
| 91759 | Ⅲ | 国外、非盲検 | 腎動脈病変患者 (米国、EU、アジア、南米) 315例 | ◎ |
| 91743 | Ⅲ | 国外、非盲検 | 乳癌患者 (EU、米国、韓国) 426例 | ○ |
| 91782 | Ⅲ | 国外、非盲検 | 乳癌患者 (EU、米国、アジア) 439例 | ○ |
| 94055 99012 | Ⅲ | 国外、非盲検 | 躯幹部・四肢病変患者 (EU) 182例 | ○ |
| 94054 | Ⅲ | 国外、非盲検、被験者内用量比較 | 脳・脊髄病変患者 (EU) 296例 | ○ |

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：単回投与及び2回投与試験（試験番号310865）¹⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤0.1、0.2及び0.3mmol/kgを単回静脈内投与（各投与群8例）又は0.2mmol/kgを30分間隔で2分割静脈内投与（8例）した。その結果、治験薬と関連性のある有害事象は0.2mmol/kg投与群で1例、0.3mmol/kg投与群で3例、0.1+0.1mmol/kg投与群で2例にみられたが、ほとんどが軽度であり、重度の有害事象はなかった。以上より、本剤は単回投与で0.3mmol/kgの用量まで、また2回投与で計0.2mmol/kgの用量において良好な忍容性を示した。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

2) QT/QTc評価試験（海外データ）（試験番号307362）²⁾

健康被験者64例を対象に、本剤0.1、0.3及び0.5mmol/kgに加え、QT延長を引き起こすことが知られている陽性対照（塩酸モキシフロキサシン）並びに陰性対照（プラセボ：生理食塩液）を投与した。主要評価項目はFridericia法を用いて補正したQT間隔（QTcF）のベースラインから投与後15分間の平均変化量（ミリ秒）とした。その結果、プラセボ補正を行ったQTcFの平均変化量について、本剤のいずれの用量もプラセボとの差は5ミリ秒よりも小さく、両側95%信頼区間の上限値は10ミリ秒よりも小さかった。すなわち、変化量は、ICH-E14ガイドラインに基づく、影響があると考えられる閾値よりも小さかった。本剤0.3mmol/kg及び0.5mmol/kgでみられたQTcの軽度の延長は、心拍数の増加を伴った一過性のものであった。QT/RRヒステリシスを組み入れたQT間隔の補正によりQTc間隔延長がかなり減少したことから、本剤の影響はQT/RRヒステリシスによるものであることが示唆された。以上、0.5mmol/kgまでの用量で本剤の心臓の再分極への影響は認められなかった。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

脳・脊髄病変患者を対象とした第Ⅱ相試験（海外データ）（試験番号308200）³⁾

| | |
|---------|--|
| 目的 | 脳・脊髄の限局性血液脳関門障害及び/又は血管分布異常を有する又は強く疑う患者において、本剤3用量を単回静脈内投与し、盲検下で画像評価を行い本剤の安全で有効な用量を求める。 |
| 試験デザイン | 国際多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間用量比較、4ヵ国（米国、コロンビア、アルゼンチン、ブラジル）20施設 |
| 対象 | 脳・脊髄の限局性血液脳関門障害及び/又は血管分布異常を有する又は強く疑う患者 |
| 主な選択基準 | (1) 年齢18歳以上の患者 (2) 画像検査結果に基づき、脳・脊髄に限局性血液脳関門障害及び/又は血管分布異常（原発性腫瘍、二次性腫瘍、局所の炎症又は脱髄性疾患等）の病変を有する又は強く疑われる患者 など |
| 主な除外基準 | ・妊娠中又は授乳中の女性 ・薬剤、造影剤などを含むアレルギーに対して重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往のある患者 ・重症心血管疾患を有する患者 ・過去の画像検査により31以上の脳病変が検出された患者 など |
| 例数（解析時） | FAS：206例 （0.03mmol/kg：70例、0.1mmol/kg：69例、0.3mmol/kg：67例） PPS：173例 （0.03mmol/kg：61例、0.1mmol/kg：56例、0.3mmol/kg：56例） |
| 試験方法 | ・各被験者に、本剤（0.03、0.1、0.3mmol/kgのいずれかの用量）及びgadoversetamide（0.1mmol/kg）を静脈内投与した。本剤の各用量への割付は1：1：1の比率とした。 ・各被験者から以下のMRI画像を得た後、盲検化した状態で独立した3名の読影医により評価した。 ・非造影画像：T ₁ 強調像、T ₂ 強調像及びFLAIR像/STIR像 ・造影画像：本剤投与後のT ₁ 強調像及び灌流画像又はgadoversetamide投与後のT ₁ 強調像 |
| 評価項目 | ・主要評価項目：造影効果、辺縁明瞭度、内部構造、検出病変個数、白質と灰白質のCNR（本剤による灌流MRIで評価） ・副次評価項目：検出病変の一致度、造影病変の一致度、診断と診断の確信度、灌流パラメータ、腫瘍グレード など ・安全性 |

FAS：Full analysis set、PPS：Per protocol set

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

V. 治療に関する項目

①有効性の結果

<4つの視覚パラメータの複合スコア (PPS) >

4つの視覚パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造、検出病変個数）を要約した複合スコア（Categorical Visualization Score、CVS）について、3名の盲検読影医の平均結果を主要な解析結果とした。

CVSは0.03mmol/kgで最も低く（1.43）、0.1mmol/kgで最も高かった（2.02）。0.1mmol/kgは0.03mmol/kgと比較して有意に優れていた（ $p=0.003$ ）。また、0.3mmol/kgのCVS（1.98）は0.1mmol/kgより高くはなく、0.1mmol/kgと0.3mmol/kgのCVSに統計学的に有意な差はみられなかった（ $p=0.844$ ）。したがってCVSは0.1mmol/kgでプラトーに達していると考えられ、0.1mmol/kgを臨床用量として選択した。

| | ガドブトロール | | |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 0.03mmol/kg | 0.1mmol/kg | 0.3mmol/kg |
| CVS | 1.43 ± 1.07 (61) | 2.02 ± 1.04 (55) | 1.98 ± 1.20 (56) |
| p値 (t-test) | 0.003 ^{a)} | | 0.844 ^{b)} |

平均値±標準偏差、（ ）：例数

a) 0.03 vs 0.1mmol/kg

b) 0.1 vs 0.3mmol/kg

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

②安全性の結果

治験薬と関連性のある有害事象は、本剤投与後225例中22例（9.8%）にみられ、0.03mmol/kg群で67例中5例（7.5%）、0.1mmol/kg群で90例中12例（13.3%）、0.3mmol/kg群で68例中5例（7.4%）であった。最もよくみられた症状は、頭痛（3.1%）であり、いずれの用量でも同程度の発現率（2.9～3.3%）でみられた。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相単盲検クロスオーバー試験（試験番号310864）⁴⁾

| | |
|---------|--|
| 目的 | 転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者において、造影MR画像で検出された総病変数を指標に、本剤の有効性をガドテリドールと比較検証する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、単盲検、クロスオーバー |
| 対象 | 転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者 |
| 例数（解析時） | FAS：160例、PPS：151例 |
| 選択基準 | (1) 年齢が20歳以上の日本人患者 (2) 原発腫瘍が診断されている患者 (3) 組入れ前6週以内のコンピューター断層撮影（CT）又はMRIで転移性脳腫瘍が認められる患者あるいは頭痛等の臨床症状から転移性脳腫瘍が強く疑われる患者 など |
| 除外基準 | ・妊娠又は授乳中の女性 ・薬剤、造影剤又は食品を含むいずれかのアレルギーに対して高度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往のある患者 ・本試験開始前24時間以内に造影剤（X線及びMRI用）が投与された患者 ・高度の循環器疾患又は高度の不整脈の患者 ・重篤な腎障害を有する患者（腎不全又は透析を必要とする患者） など |
| 試験方法 | ・各被験者に本剤及びガドテリドール（いずれも0.1mmol/kgを2回）を、投与順序を無作為化し、静脈内に投与した。 ・各被験者から以下のMRI画像を得た後、盲検化した状態で独立した3名の読影医により造影MR画像を評価した。 ・非造影画像：T ₁ 強調像、T ₂ 強調像、FLAIR像 ・造影画像：T ₁ 強調像（本剤1回目及び2回目投与後） 本剤0.1mmol/kgを投与10分後にMRI検査を行った。また1回目投与から13～15分後に本剤0.1mmol/kgを追加投与し、投与2～3分後に再度MRI検査を行った。 ガドテリドールも同様の投与方法を用いたが、MRI検査は投与前及び2回目投与後のみ行った。 |
| 評価項目 | ・主要評価項目：検出病変個数 ・副次評価項目：病変の造影効果、辺縁明瞭度、定位放射線治療計画に関するパフォーマンス、病変径 など ・安全性 |
| 解析方法 | 有効性の主要評価項目 主解析は、PPSを対象として3名の盲検読影医の検出病変個数の平均値を被験者ごとに算出し、クロスオーバー試験のための混合効果モデル [mixed-effect ANOVA (analysis of variance) model] による解析（投与順序、検査時期及び薬剤を固定効果とし、被験者を変量効果とする）を行った。本剤0.1mmol/kgとガドテリドール0.2mmol/kgによる検出病変個数の差及び本剤0.2mmol/kgとガドテリドール0.2mmol/kgによる検出病変個数の差について、Dunnett両側95%信頼区間を算出した。本剤とガドテリドールの差（本剤－ガドテリドール）の95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである－1を上回る場合、本剤（各用量）のガドテリドールに対する非劣性が検証されるものとした。 |

FAS：Full analysis set、PPS：Per protocol set

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

V. 治療に関する項目

①有効性の結果

■主要評価項目

a) 被験者あたりの検出病変個数 (PPS)

造影MRIによる検出病変個数（被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均）は、本剤0.1mmol/kgで6.28、0.2mmol/kgで6.92、ガドテリドール0.2mmol/kgで6.87であった。いずれの評価者においても、被験者あたりの検出病変個数は本剤とガドテリドールの差が1病変未満であった。

| | ガドブトロール 0.1mmol/kg | ガドブトロール 0.2mmol/kg | ガドテリドール 0.2mmol/kg |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 3名の読影医の平均 | 6.28±8.31 | 6.92±8.69 | 6.87±8.65 |
| 読影医1 | 5.97±8.28 | 6.67±8.67 | 6.46±8.49 |
| 読影医2 | 6.83±8.64 | 7.61±9.15 | 7.74±9.35 |
| 読影医3 | 6.04±8.28 | 6.50±8.58 | 6.40±8.47 |

平均値±標準偏差、病変数が30個を超える場合、病変数を30として解析した。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

b) 本剤とガドテリドールの検出病変個数の差 (PPS)

本剤とガドテリドールの検出病変個数の差（本剤－ガドテリドール）の点推定値は、本剤0.1mmol/kgで－0.58、本剤0.2mmol/kgで0.06であり、95%信頼区間は、本剤0.1mmol/kgで－0.87～－0.29、本剤0.2mmol/kgで－0.23～0.36であった。本剤のいずれの用量においても95%信頼区間の下限値が事前に定めた非劣性マージンの－1を上回り、本剤0.1mmol/kg及び0.2mmol/kgのガドテリドール0.2mmol/kgに対する非劣性が証明された。

| | 点推定値 [95%信頼区間] |
|---|------------------------|
| ガドブトロール0.1mmol/kg －ガドテリドール0.2mmol/kg | －0.58 [－0.87、－0.29] |
| ガドブトロール0.2mmol/kg －ガドテリドール0.2mmol/kg | 0.06 [－0.23、0.36] |

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

■副次評価項目

a) 病変の造影効果 (PPS)

「Good」又は「excellent」と判定された病変が、いずれの投与でも大部分（読影医で80%以上）であった。また被験者ごとの3名の読影医のスコア平均値の平均は、本剤0.1mmol/kgで3.44、0.2mmol/kgで3.54、ガドテリドール0.2mmol/kgで3.51であった。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

b) 病変の辺縁明瞭度 (PPS)

「Good」又は「excellent」と判定された病変が、いずれの投与でも大部分（60%以上）を占めた。また被験者ごとの3名の読影医のスコアの平均値の平均は、本剤0.1mmol/kgで3.30、0.2mmol/kgで3.45、ガドテリドール0.2mmol/kgで3.36であった。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

V. 治療に関する項目

c) 定位放射線治療計画に関するパフォーマンス (PPS)

治療計画評価エキスパートにより定位放射線治療が適応可能と判定された被験者は、本剤 0.1mmol/kg では65例、0.2mmol/kg では62例であった。これらの対象被験者のうち 0.1mmol/kgにおいて本剤の画像の方がガドテリドールよりも良いとする症例は26例 (40.0%)、ガドテリドールの画像の方が本剤よりも良いとする症例が15例 (23.1%)、両画像は同等であるとする症例は24例 (36.9%) であった。

| 画像評価 | 被験者数 (%) | |
|--------------|--|--|
| | ガドブトロール0.1mmol/kg vs ガドテリドール0.2mmol/kg | ガドブトロール0.2mmol/kg vs ガドテリドール0.2mmol/kg |
| ガドブトロールの方が良い | 26例 (40.0%) | 22例 (35.5%) |
| ガドテリドールの方が良い | 15例 (23.1%) | 10例 (16.1%) |
| 同等 | 24例 (36.9%) | 30例 (48.4%) |
| 合計 | 65例 (100.0%) | 62例 (100.0%) |

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

②安全性の結果

治験薬と関連性のある有害事象は、本剤投与後161例中7例 (4.3%) に8件発現し、下痢、注射部位反応、ALT増加、AST増加、筋痙縮、湿疹、発疹及びじん麻疹が各1件みられた。

V. 治療に関する項目

2. 国内第Ⅲ相非盲検試験（試験番号16260）⁵⁾ <脳・脊髄造影>

| | |
|---------|---|
| 目的 | 「本剤による造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性（造影効果・辺縁明瞭度・内部構造）及び非劣性（検出病変個数）を検証する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検 |
| 対象 | 脳・脊髄の造影MRI検査適応となる日本人患者 |
| 例数（解析時） | FAS：222例、PPS：218例 |
| 選択基準 | (1) 年齢18歳以上の患者 (2) 臨床症状又はこれまでの画像検査結果に基づいて脳・脊髄の造影MRI検査が適応となる患者 など |
| 除外基準 | ・妊娠中又は授乳中の女性 ・薬剤、造影剤などを含むアレルギーに対して重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往のある患者 ・重症心血管疾患、又は急性脳卒中（発症48時間未満）を有する患者 ・重度から末期の腎疾患を有する患者（GFRが30mL/分/1.73m ² 未満） ・肝腎症候群や肝移植周術期による急性腎不全を有する患者 ・透析を要する患者 など |
| 試験方法 | ・本剤投与前後にMRI検査を行い、以下の画像を得た後、盲検化した状態で独立した3名の読影医により評価した。 ・非造影画像：T ₁ 強調像、T ₂ 強調像及びFLAIR像/STIR像 ・造影画像：本剤0.1mmol/kg投与後のT ₁ 強調像 |
| 評価項目 | ・主要評価項目：造影効果、辺縁明瞭度、内部構造、検出病変個数 ・副次評価項目：MR診断と最終臨床診断の一致度、脳の正常/異常組織の検出に関する感度・特異度・正診率、悪性病変の検出に関する感度・特異度・正診率、診断の確信度 ・安全性 |
| 解析方法 | 有効性の主要評価項目 主解析はFASを対象とした。造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造については、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性を、片側有意水準を0.025とした対応のあるt検定を用いて検討した。検出病変個数について、「非造影画像」に対する「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の非劣性を検討した。非劣性マージンは、臨床的に許容される最大の差を0.5個と考え、不確実性も考慮して0.35と設定し、t分布に基づく信頼区間を用いて評価した。非劣性の検証には、個数の差（「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」－「非造影画像」）についての3名の盲検読影医による平均値の95%信頼区間の下限が-0.35を上回る必要があるとした。 |

FAS：Full analysis set、PPS：Per protocol set

V. 治療に関する項目

①有効性の結果

■主要評価項目

a) 造影効果 (FAS)

造影効果スコア（被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均）は「非造影画像」の0.95から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の2.87に増加した。平均変化量は1.91となり、4段階評価でおよそ2段階向上した。

「非造影画像」と比較した「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」での造影効果スコアの向上は、統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。

| 画像セット | 症例数 ^{a)} | 平均値 | SD | 95%CI下限 | 95%CI上限 | p値 |
|-------|-------------------|------|------|---------|---------|---------|
| 非造影画像 | 221 | 0.95 | 0.09 | | | |
| 組み合わせ | 221 | 2.87 | 0.46 | | | |
| 変化量 | 221 | 1.91 | 0.50 | 1.847 | 1.979 | <0.0001 |

スコア：1＝病変（正常組織）が造影されていない、2＝病変（正常組織）は弱く造影されている、3＝病変（正常組織）は明瞭に造影されている、4＝病変（正常組織）は明瞭に高信号に造影されている。

a) 1例の「非造影画像」あるいは「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の盲検下画像評価において、システムエラーにより評価画像が3名の盲検読影医で同一ではなかったため、当該被験者のこれらの2画像セットの評価データは不採用とした。

組み合わせ＝非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ、SD＝標準偏差、CI＝信頼区間

b) 辺縁明瞭度 (FAS)

辺縁明瞭度スコア（被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均）は「非造影画像」の2.14から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の3.20に増加した。平均変化量は1.06となり、4段階評価でおよそ1段階向上した。

「非造影画像」と比較した「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」でのスコアの向上は、統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。

| 画像セット | 症例数 ^{a)} | 平均値 | SD | 95%CI下限 | 95%CI上限 | p値 |
|-------|-------------------|------|------|---------|---------|---------|
| 非造影画像 | 221 | 2.14 | 0.26 | | | |
| 組み合わせ | 221 | 3.20 | 0.32 | | | |
| 変化量 | 221 | 1.06 | 0.40 | 1.007 | 1.115 | <0.0001 |

スコア：1＝病変（正常組織）の辺縁の境界がない又は不明瞭、2＝病変（正常組織）の辺縁の境界が部分的に確認できる、3＝ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない、4＝明瞭であり、辺縁が完全に確認できる。

a) 1例の「非造影画像」あるいは「非造影画像及び本剤による造影画像の組み合わせ」の盲検下画像評価において、システムエラーにより評価画像が3名の盲検読影医で同一ではなかったため、当該被験者のこれらの2画像セットの評価データは不採用とした。

組み合わせ＝非造影画像と本剤による造影画像の組合せ、SD＝標準偏差、CI＝信頼区間

V. 治療に関する項目

c) 内部構造 (FAS)

内部構造スコア (被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均) は「非造影画像」の1.15から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の2.28に増加した。平均変化量は1.13となり、3段階評価でおよそ1段階向上した。

「非造影画像」と比較した「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」でのスコアの向上は、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。

| 画像セット | 症例数 ^{a)} | 平均値 | SD | 95%CI下限 | 95%CI上限 | p値 |
|-------|-------------------|------|------|---------|---------|---------|
| 非造影画像 | 221 | 1.15 | 0.17 | | | |
| 組み合わせ | 221 | 2.28 | 0.29 | | | |
| 変化量 | 221 | 1.13 | 0.30 | 1.088 | 1.168 | <0.0001 |

スコア：1=病変 (正常組織) の構造及び内部形態がよく見えない、2=病変 (正常組織) の構造及び内部形態が部分的に見える、3=病変 (正常組織) の構造及び内部形態が十分に見える。

a) 1例の「非造影画像」あるいは「非造影画像及び本剤による造影画像の組み合わせ」の盲検下画像評価において、システムエラーにより評価画像が3名の盲検読影医で同一ではなかったため、当該被験者のこれらの2画像セットの評価データは不採用とした。

組み合わせ=非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ、SD=標準偏差、CI=信頼区間

d) 検出病変個数 (FAS)

検出病変個数 (被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均) は「非造影画像」の10.79から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の11.09に増加した。平均変化量は0.30 (95%信頼区間：-0.067、0.661) であり、95%信頼区間の下限値があらかじめ設定した非劣性マージンである-0.35を上回ったことから、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性が示された。

| 画像セット | 総病変個数 ^{a)} | 症例数 ^{b)} | 平均値 | SD | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | 非劣性検証 |
|-------|---------------------|-------------------|-------|-------|-------------|-------------|-------|
| 非造影画像 | 2384 | 221 | 10.79 | 10.18 | | | |
| 組み合わせ | 2450 | 221 | 11.09 | 10.07 | | | |
| 変化量 | 66 | 221 | 0.30 | 2.75 | -0.067 | 0.661 | 検証された |

a) 病変個数が30個を超える場合、病変個数を30として解析した。

b) 1例の「非造影画像」あるいは「非造影画像及び本剤による造影画像の組み合わせ」の盲検下画像評価において、システムエラーにより評価画像が3名の盲検読影医で同一ではなかったため、当該被験者のこれらの2画像セットの評価データは不採用とした。

組み合わせ=非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ、SD=標準偏差、CI=信頼区間

②安全性の結果

治験薬と関連性のある有害事象は223例中6例 (2.7%) に発現し、潮紅が2件みられた他、口内乾燥、悪心、嘔吐、注射部位反応、手掌紅斑、発疹が各1件みられた。

V. 治療に関する項目

3. 国外第Ⅲ相非盲検試験（試験番号310124）⁶⁾ <脳・脊髄造影：海外データ>

| | |
|---------|--|
| 目的 | 「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性（造影効果・辺縁明瞭度・内部構造）及び非劣性（検出病変個数）を検証する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、 5カ国（米国、アルゼンチン、コロンビア、中国、韓国）22施設 |
| 対象 | 脳・脊髄の造影MRI検査適応となる患者 |
| 例数（解析時） | FAS：321例、PPS：314例 |
| 選択基準 | (1) 年齢18歳以上の患者 (2) 臨床症状又はこれまでの画像検査結果に基づいて脳・脊髄の造影MRI検査が適応となる患者 など |
| 除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の女性 ・薬剤、造影剤などを含むアレルギーに対して重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往のある患者 ・重症心血管疾患、又は急性脳卒中（発症48時間未満）を有する患者 ・重度から末期の腎疾患を有する患者（GFRが30mL/分/1.73m²未満） ・肝腎症候群や肝移植周術期による急性腎不全を有する患者 ・透析を要する患者 など |
| 試験方法 | 本剤投与前後にMRI検査を行い、以下の画像を得た後、盲検化した状態で独立した3名の読影医により評価した。 <ul style="list-style-type: none"> ・非造影画像：T₁強調像、T₂強調像及びFLAIR像／STIR像 ・造影画像：本剤0.1mmol/kg投与後のT₁強調像 |
| 評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目：造影効果、辺縁明瞭度、内部構造、検出病変個数 ・副次評価項目：診断の一致度、悪性病変の検出の感度・特異度・正確度 など ・安全性 |
| 解析方法 | 有効性の主要評価項目 主解析はFASを対象とした。造影効果、辺縁明瞭度、及び内部構造については、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性を、両側有意水準を0.05とした対応のあるt検定を用いて検討した。検出病変個数については、非劣性マージンは、臨床的に許容される最大の差を0.5個と考え、不確実性も考慮して0.35と設定し、t分布に基づく信頼区間を用いて評価した。非劣性の検証には、個数の差（「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」－「非造影画像」）についての3名の盲検読影医による平均値の95%信頼区間の下限が-0.35を上回る必要があるとした。 |

FAS：Full analysis set、PPS：Per protocol set

V. 治療に関する項目

①有効性の結果

■主要評価項目

a) 造影効果 (FAS)

造影効果スコア（被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均）は、「非造影画像」の0.93から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の2.86に増加した。平均変化量は1.94となり、4段階評価でおよそ2段階の向上を示した。「非造影画像」と比較した「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」でのスコアの向上は、統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。

| 画像セット | 症例数 ^{a)} | 平均値 | SD | 95%CI下限 | 95%CI上限 | p値 |
|-------|-------------------|------|------|---------|---------|---------|
| 非造影画像 | 311 | 0.93 | 0.23 | | | |
| 組み合わせ | 311 | 2.86 | 0.73 | | | |
| 変化量 | 311 | 1.94 | 0.77 | 1.850 | 2.023 | <0.0001 |

スコア：1＝病変（正常組織）が造影されていない、2＝病変（正常組織）は弱く造影されている、3＝病変（正常組織）は明瞭に造影されている、4＝病変（正常組織）は明瞭に高信号に造影されている。

a) 10例については読影医3名全員が脊髄に病変を検出できなかった。

組み合わせ＝非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ、SD＝標準偏差、CI＝信頼区間

b) 辺縁明瞭度 (FAS)

辺縁明瞭度スコア（被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均）は、「非造影画像」の1.92から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の2.94に増加した。平均変化量は1.02となり、4段階評価でおよそ1段階の向上を示した。「非造影画像」と比較した「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」でのスコアの向上は、統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。

| 画像セット | 症例数 ^{a)} | 平均値 | SD | 95%CI下限 | 95%CI上限 | p値 |
|-------|-------------------|------|------|---------|---------|---------|
| 非造影画像 | 311 | 1.92 | 0.43 | | | |
| 組み合わせ | 311 | 2.94 | 0.68 | | | |
| 変化量 | 311 | 1.02 | 0.71 | 0.942 | 1.100 | <0.0001 |

スコア：1＝病変（正常組織）の辺縁の境界がない又は不明瞭、2＝病変（正常組織）の辺縁の境界が部分的に確認できる、3＝ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない、4＝明瞭であり、辺縁が完全に確認できる。

a) 10例については読影医3名全員が脊髄に病変を検出できなかった。

組み合わせ＝非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ、SD＝標準偏差、CI＝信頼区間

V. 治療に関する項目

c) 内部構造 (FAS)

内部構造スコア (被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均) は、「非造影画像」の1.57から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の2.35に増加した。「非造影画像」と比較した「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」でのスコアの向上は、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。

| 画像セット | 症例数 ^{a)} | 平均値 | SD | 95%CI下限 | 95%CI上限 | p値 |
|-------|-------------------|------|------|---------|---------|---------|
| 非造影画像 | 311 | 1.57 | 0.35 | | | |
| 組み合わせ | 311 | 2.35 | 0.49 | | | |
| 変化量 | 311 | 0.78 | 0.53 | 0.720 | 0.838 | <0.0001 |

スコア：1=病変 (正常組織) の構造及び内部形態がよく見えない、2=病変 (正常組織) の構造及び内部形態が部分的に見える、3=病変 (正常組織) の構造及び内部形態が十分に見える。

a) 10例については盲検読影医3名全員が脊髄に病変を検知しなかった。

組み合わせ=非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ、SD=標準偏差、CI=信頼区間

d) 検出病変個数 (FAS)

検出病変個数 (被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均) は、「非造影画像」の2.65から「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の2.97に増加した。平均変化量は0.32 (95%信頼区間：-0.070、0.704) であり、95%信頼区間の下限値が、あらかじめ設定した非劣性マージンである-0.35を上回ったことから、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性が示された。

| 画像セット | 総病変個数 | 症例数 | 平均値 | SD | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | 非劣性検証 |
|-------|-------|-----|------|------|-------------|-------------|-------|
| 非造影画像 | 850 | 321 | 2.65 | 6.30 | | | |
| 組み合わせ | 952 | 321 | 2.97 | 6.95 | | | |
| 変化量 | 102 | 321 | 0.32 | 3.53 | -0.070 | 0.704 | 検証された |

組み合わせ=非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ、SD=標準偏差、CI=信頼区間

②安全性の結果

治験薬と関連性のある有害事象は343例中14例 (4.1%) に19件発現し、最も発現率が高かったものとして悪心が6件みられた。

V. 治療に関する項目

4. 国際共同第Ⅲ相比較試験（試験番号13297）⁷⁾ < 躯幹部・四肢造影 >

| | |
|---------|--|
| 目的 | 本剤又はガドペンテト酸メグルミン（以下、Gd-DTPA）を0.1mmol/kgで投与した場合の、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の「非造影画像とGd-DTPAによる造影画像の組み合わせ」に対する非劣性を検証する。 |
| 試験デザイン | 多施設・国際共同、無作為化、単盲検、Gd-DTPA対照、群間比較、3カ国（日本、中国、韓国）17施設 |
| 対象 | 躯幹部・四肢（乳腺、心臓、腹部、腎、骨盤又は四肢）の造影MRI検査が適応となる患者 |
| 例数（解析時） | FAS：359例 [日本人119例]（本剤群：176例、Gd-DTPA群：183例） PPS：346例 [日本人118例]（本剤群：168例、Gd-DTPA群：178例） |
| 選択基準 | (1) 年齢20歳以上の患者 (2) 躯幹部・四肢の造影MRI検査が適応となる患者 など |
| 除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の女性 ・MRI検査又はガドリニウム造影剤の投与が禁忌である患者 ・薬剤、造影剤などを含むアレルギーに対して重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往のある患者 ・本試験組み入れ前4週間以内に得た血清クレアチニンの結果からのGFRが30mL/分/1.73m²未満の患者 ・重症心血管疾患又は急性脳卒中（発症48時間未満）を有する患者 ・肝腎症候群や肝移植周術期による急性腎不全を有する患者 など |
| 試験方法 | 各被験者について以下の画像を得た後、盲検化した状態で独立した3名の読影医により評価した。 <ul style="list-style-type: none"> ・非造影画像：T₁強調像及びT₂強調像（心臓はT₁強調像のみ） ・造影画像：本剤又はGd-DTPA0.1mmol/kg投与後のT₁ダイナミックMRI撮像、及び通常のT₁強調像（心臓を除く）。心臓では各造影剤投与10分後の遅延造影MRIのみ実施 |
| 評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目：造影効果、辺縁明瞭度、内部構造 ・副次評価項目：検出病変個数、MR診断と最終臨床診断との診断の一致度、悪性病変の検出における感度・特異度、診断の確信度 ・安全性 |
| 解析方法 | 有効性の主要評価項目 主解析はPPSを対象とした。3つの主要評価項目の総スコアにおける本剤群とガドペンテト酸メグルミン群との差（本剤－ガドペンテト酸メグルミン）の95%信頼区間を算出し、差の信頼区間の下限が－1.2を上回れば、本剤のガドペンテト酸メグルミンに対する非劣性が証明されたものとした。 |

FAS：Full analysis set、PPS：Per protocol set

※マグネビスト（ガドペンテト酸メグルミン、Gd-DTPA）は2020年3月31日で薬価基準削除済み

V. 治療に関する項目

①有効性の結果

■主要評価項目

a) 造影効果 (PPS)

造影効果スコア（被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均）は、本剤群では「非造影画像」の1.00から「非造影画像と造影画像の組み合わせ」で1.85増加し、Gd-DTPA群では1.01から2.02増加した。

3名の読影医において、造影後の変化量の平均値は、本剤群で1.69～2.00、Gd-DTPA群で1.91～2.14であり、本剤群とGd-DTPA群で同様の結果が得られた。

| | ガドブトロール | | | ガドペンテト酸メグルミン | | |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 非造影画像 | 組み合わせ | 変化量 | 非造影画像 | 組み合わせ | 変化量 |
| 3名の読影医の平均 | 1.00±0.06 (146) | 2.94±0.99 (164) | 1.85±1.01 (146) | 1.01±0.08 (155) | 3.07±0.89 (174) | 2.02±0.89 (154) |
| 読影医1 | 1.00±0.00 (139) | 3.09±1.10 (158) | 2.00±1.13 (136) | 1.00±0.00 (142) | 3.21±1.00 (169) | 2.14±1.03 (140) |
| 読影医2 | 1.00±0.00 (131) | 2.93±1.12 (158) | 1.79±1.14 (130) | 1.00±0.00 (144) | 3.04±0.99 (169) | 1.91±0.99 (143) |
| 読影医3 | 1.01±0.17 (138) | 2.80±1.06 (156) | 1.69±1.07 (135) | 1.02±0.25 (139) | 2.99±0.98 (167) | 1.92±1.02 (138) |

数値は平均値±標準偏差（症例数）

PPS解析集団（ガドブトロール群168例、ガドペンテト酸メグルミン群178例）を画像評価の対象としたが、病変が検出されなかった症例は解析対象から除外した。

スコア：1＝病変が造影されていない、2＝病変は弱く造影されている、3＝病変は明瞭に造影されている、4＝病変は明瞭に高信号に造影されている。

※マグネビスト（ガドペンテト酸メグルミン,Gd-DTPA）は2020年3月31日で薬価基準削除済み

b) 辺縁明瞭度 (PPS)

辺縁明瞭度スコア（被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均）は、本剤群では「非造影画像」の3.35から「非造影画像と造影画像の組み合わせ」で0.28増加し、Gd-DTPA群では3.28から0.23増加した。3名の読影医において、造影後の変化量の平均値は、本剤群で0.19～0.34、Gd-DTPA群で0.14～0.28であり、本剤群とGd-DTPA群で同様の結果が得られた。

| | ガドブトロール | | | ガドペンテト酸メグルミン | | |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 非造影画 | 組み合わせ | 変化量 | 非造影画 | 組み合わせ | 変化量 |
| 3名の読影医の平均 | 3.35±0.62 (146) | 3.61±0.45 (164) | 0.28±0.54 (146) | 3.28±0.63 (155) | 3.46±0.61 (174) | 0.23±0.56 (154) |
| 読影医1 | 3.54±0.65 (139) | 3.66±0.55 (158) | 0.19±0.68 (136) | 3.48±0.68 (142) | 3.65±0.56 (169) | 0.25±0.66 (140) |
| 読影医2 | 3.41±0.63 (131) | 3.63±0.53 (158) | 0.26±0.63 (130) | 3.29±0.71 (144) | 3.43±0.70 (169) | 0.14±0.72 (143) |
| 読影医3 | 3.26±0.75 (138) | 3.55±0.62 (156) | 0.34±0.74 (135) | 3.17±0.81 (139) | 3.37±0.90 (167) | 0.28±0.77 (138) |

数値は平均値±標準偏差（症例数）

PPS解析集団（ガドブトロール群168例、ガドペンテト酸メグルミン群178例）を画像評価の対象としたが、病変が検出されなかった症例は解析対象から除外した。

スコア：1＝病変の辺縁の境界がない又は不明瞭、2＝辺縁の境界が部分的に確認できる、3＝ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない、4＝明瞭であり、辺縁が完全に確認できる。

※マグネビスト（ガドペンテト酸メグルミン,Gd-DTPA）は2020年3月31日で薬価基準削除済み

V. 治療に関する項目

c) 内部構造 (PPS)

内部構造スコア (被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均) は、本剤群では「非造影画像」の2.23から「非造影画像と造影画像の組み合わせ」で0.64増加し、Gd-DTPA群では2.18から0.67増加した。3名の盲検読影医において、造影後の変化量の平均値は、本剤群で0.21～0.87、Gd-DTPA群で0.22～0.94増加し、本剤群とGd-DTPA群で同様の結果が得られた。

| | ガドブトロール | | | ガドペンテト酸メグルミン | | |
|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 非造影画像 | 組み合わせ | 変化量 | 非造影画像 | 組み合わせ | 変化量 |
| 3名の読影医の平均 | 2.23 ± 0.41 (146) | 2.85 ± 0.24 (164) | 0.64 ± 0.45 (146) | 2.18 ± 0.34 (155) | 2.81 ± 0.28 (174) | 0.67 ± 0.39 (154) |
| 読影医1 | 2.15 ± 0.54 (139) | 2.84 ± 0.35 (158) | 0.76 ± 0.59 (136) | 2.08 ± 0.45 (142) | 2.82 ± 0.41 (169) | 0.81 ± 0.51 (140) |
| 読影医2 | 2.60 ± 0.48 (131) | 2.79 ± 0.38 (158) | 0.21 ± 0.58 (130) | 2.49 ± 0.47 (144) | 2.72 ± 0.43 (169) | 0.22 ± 0.56 (143) |
| 読影医3 | 2.06 ± 0.39 (138) | 2.93 ± 0.23 (156) | 0.87 ± 0.46 (135) | 2.03 ± 0.34 (139) | 2.95 ± 0.20 (167) | 0.94 ± 0.39 (138) |

数値は平均値±標準偏差 (症例数)

PPS解析集団 (ガドブトロール群168例、ガドペンテト酸メグルミン群178例) を画像評価の対象としたが、病変が検出されなかった症例は解析対象から除外した。

スコア: 1=病変の構造及び内部構造がよく見えない、2=病変の構造及び内部構造が部分的に見える、3=病変の構造及び内部構造が十分に見える。

※マグネビスト (ガドペンテト酸メグルミン,Gd-DTPA) は2020年3月31日で薬価基準削除済み

d) 3つの視覚パラメータの総スコア (PPS)

主解析として、「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の3つの視覚パラメータ (造影効果、辺縁明瞭度、内部構造) の総スコア (被験者ごとの3名の読影医の平均値を合計した総スコアの平均) を算出した。その結果、本剤群とGd-DTPA群の差の95%信頼区間は-0.195～0.298であり、差の95%信頼区間の下限値があらかじめ設定した非劣性マージンである-1.2を上回り、本剤のGd-DTPAに対する非劣性が証明された。

| | ガドブトロール | ガドペンテト酸メグルミン | 本剤群とガドペンテト酸メグルミン群の差 ^{a)} [下限、上限 95%CI] |
|-----------|--------------------|--------------------|--|
| 3名の読影医の平均 | 9.39±1.06 (164) | 9.34±1.23 (174) | 0.05±1.15 [-0.195、0.298] |

数値は平均値±標準偏差 (症例数)

PPS解析集団 (ガドブトロール群168例、ガドペンテト酸メグルミン群178例) を画像評価の対象としたが、病変が検出されなかった症例は解析対象から除外した。

a) ガドブトロール-ガドペンテト酸メグルミン。

CI=信頼区間

※マグネビスト (ガドペンテト酸メグルミン,Gd-DTPA) は2020年3月31日で薬価基準削除済み

②安全性の結果

日本人部分集団において、治験薬と関連性のある有害事象は、本剤群で7.9% (5/63例: 熱感2例、発熱・頭痛・発疹各1例)、ガドペンテト酸メグルミン群で1.8% (1/57例: 四肢不快感) みられた。また、外国人部分集団では、治験薬と関連性のある有害事象は、本剤群で1.7% (2/115例)、ガドペンテト酸メグルミン群で1.6% (2/128例) みられた。日本人と外国人で発現した有害事象及び発現率が比較されたが、特定の傾向は認められなかった。

※マグネビスト (ガドペンテト酸メグルミン,Gd-DTPA) は2020年3月31日で薬価基準削除済み

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

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

磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影を調査対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する使用成績調査（2015年6月～2017年11月）を実施した結果、総症例3337例中33例（1.0％）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心8例（0.2％）、発疹4例（0.1％）、口腔咽頭不快感3例（0.1％）、肝機能異常3例（0.1％）、異常感3例（0.1％）、肝酵素上昇3例（0.1％）であった。[「VIII.8. 副作用一覧表」(P.41-42) 参照]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

常磁性物質（遷移金属 Cr^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、希土類金属 Gd^{3+} 、 Dy^{3+} 等）

ガドテリドール

ガドテル酸メグルミン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：生体内成分（主に水）中の水素原子核

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 T_1 強調MR画像上でコントラストが増強する^{8),9)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 緩和時間短縮作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

本剤の水溶液中及び血漿中における T_1 緩和度（ r_1 値）及び T_2 緩和度（ r_2 値）について、3種類の磁場強度下（0.47T、1.5T及び2.0T）で測定した。その結果、血漿中のガドブトロールの r_1 値は、5.2及び6.68（1.5T及び2.0T）を示し、一方、ガドペンテト酸メグルミンの r_1 値は4.1及び5.31（1.5T及び2.0T）を示した。

| | 薬剤（一般名） | 0.47T (40°C) | | 1.5T (37°C) | | 2.0T (21~25°C) | |
|------|--------------|-----------------|-------|----------------|-------|-------------------|-------|
| | | r_1 | r_2 | r_1 | r_2 | r_1 | r_2 |
| 血漿中 | ガドブトロール | 5.61 | 6.50 | 5.2 | 6.1 | 6.68 | 9.15 |
| | ガドペンテト酸メグルミン | 4.95 | 5.65 | 4.1 | 4.6 | 5.31 | 6.80 |
| 水溶液中 | ガドブトロール | 3.58 | 3.99 | 3.3 | 3.9 | 4.26 | 5.05 |
| | ガドペンテト酸メグルミン | 3.67 | 4.12 | 3.3 | 3.9 | 3.73 | 4.54 |

単位： $\text{sec}^{-1} \cdot (\text{mmol/L})^{-1}$

※マグネビスト（ガドペンテト酸メグルミン,Gd-DTPA）は2020年3月31日で薬価基準削除済み

2) 病態モデルにおける造影効果¹¹⁾

脳腫瘍モデルラットを用いて検討した結果、ガドブトロール0.1及び0.3mmol/kgの静脈内投与により腫瘍部位の信号強度は顕著に上昇し、腫瘍部位と脳実質とのコントラストは増強した。また、脳梗塞モデルラットにおいては、ガドブトロール0.1及び0.3mmol/kgの静脈内投与により、梗塞部位の信号強度の上昇及びコントラストの増強が認められ、脳腫瘍と同様にガドブトロールが血液脳関門の損傷部位より梗塞巣辺縁に移行することで、病巣部位が描出されると考えられた。さらに、肝臓腫瘍モデルラット及び筋肉内腫瘍モデルラットでは、ガドブトロール0.1及び0.3mmol/kgを静脈内投与後、腫瘍は高信号領域と低信号領域が混在した画像として描出された。これらの信号強度の差は腫瘍内のガドブトロールの灌流量に依存しており、高信号領域は腫瘍血管領域に、低信号領域は乏血性の壊死領域にそれぞれ相当すると考えられた。

いずれの病態モデルラットにおいても、ガドブトロールの投与量を0.1mmol/kgから0.3mmol/kgに増加することで造影効果が向上したことから、ガドブトロールの造影効果は用量依存的であることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

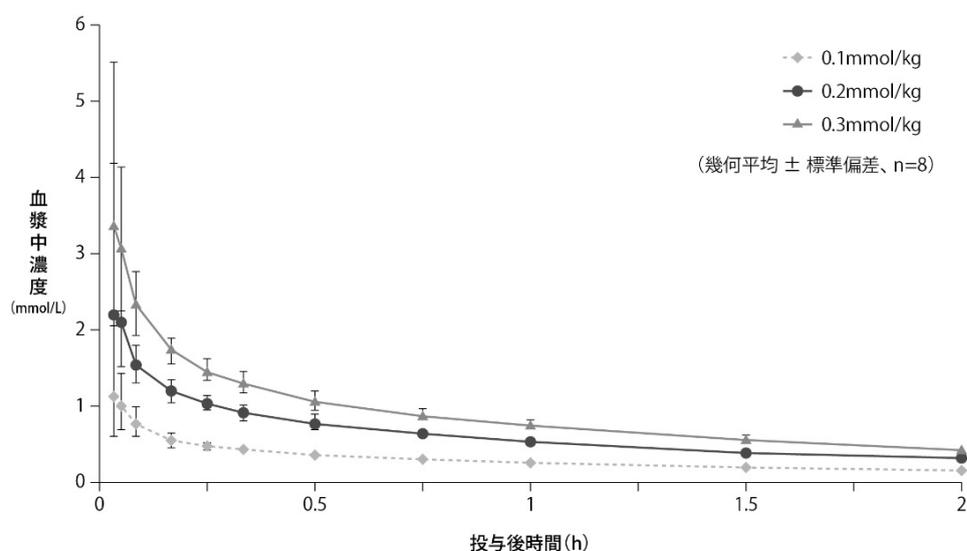
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健康成人男子に本剤0.1、0.2及び0.3mmol/kgを単回静脈内投与したところ、血漿中ガドリニウム濃度は2相性の消失を示し、最終相半減期は約1.8時間であった¹⁾。

■ ガドブトロールを単回静脈内投与した際の血漿中ガドリニウム濃度推移



注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

■ ガドブトロールを単回静脈内投与した際の薬物動態学的パラメータ

| パラメータ | 投与量 | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 0.1mmol/kg (n=8) | 0.2mmol/kg (n=8) | 0.3mmol/kg (n=8) |
| AUC (μmol·h/L) | 1026 | 2008 | 2812 |
| C _{max} (μmol/L) | 1218 | 2508 | 3586 |
| t _{1/2} (h) | 1.82 | 1.77 | 1.82 |
| V _{ss} (L/kg) | 0.212 | 0.202 | 0.215 |
| CL (mL/min/kg) | 1.63 | 1.66 | 1.78 |

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人健康成人男子8例に本剤0.1mmol/kgを投与したときの全身クリアランスは1.63mL/min/kgであった¹⁾。

[「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 (P.29) 参照]

(5) 分布容積

日本人健康成人男子8例に本剤0.1mmol/kgを投与したときの分布容積 (V_{ss}) は0.212L/kgであった¹⁾。

[「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 (P.29) 参照]

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

3-コンパートメントモデル¹²⁾

(2) パラメータ変動要因

本剤の薬物動態に対する主要な被験者背景 (年齢、体重及び人種) の共変量効果を検討するため、健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験5試験 (試験310865、93016、97113、307362、92001) より得られた146例の血漿/血清中Gd濃度 (3639点) 及び尿中Gd濃度 (522点) のデータを用いた母集団薬物動態解析を実施した。その結果、ガドブトロールの薬物動態に影響を及ぼす共変量として腎クリアランスに対する体重及び年齢、並びに分布容積に対する体重及び人種 (アジア人) が認められた。

しかしながら、背景因子を調整した場合、投与初期相の血漿中Gd濃度及び曝露量 (AUC) において、日本人とアジア人又はアジア人を含む外国人で類似性が示されたため、薬物動態に本質的な人種差はないと考えられる¹²⁾。

4. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物実験¹³⁾>

¹⁵³Gd-ガドブトロールを妊娠18日のウサギに0.5mmol/kg (0.1MBq/kg) の用量で単回静脈内投与して、胎児及び母動物の臓器・組織中放射線濃度を検討した。

血漿中濃度が最高の値を示す投与10分後での血漿中濃度2.2 μ mol/mLにおいて、胎児中濃度は0.02 μ mol/g、羊水中濃度は定量下限未満と胎盤を通過した放射線は、極めて微量であった。

(3) 乳汁への移行性

<参考：動物実験¹⁴⁾>

¹⁵³Gd-ガドブトロールを哺乳中のラットに0.5mmol/kgの用量 (0.5MBq/kg) で単回静脈内投与したところ、新生児ラット胃内の乳汁中に放射線 (投与量の0.02%未満) が検出された。3時間哺乳させた場合、乳汁中放射線濃度は59.0nmol/g、6時間では18.7nmol/g、24時間では3.0nmol/gと時間の経過とともに低下した。

また、これらはそれぞれ母動物への投与1時間後の血液中放射線濃度の84%、27%、4%であった。

(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

日本人健康成人男性を対象に本剤0.1、0.2及び0.3mmol/kgを静脈内投与したところ、ガドブトロールの定常状態における分布容積は体重の約20%であり、細胞外液量が体重の約22%と見積もられることから、ガドブトロールは主に細胞外液中に分布するものと考えられた。

[「VII.2.(5) 分布容積」の項 (P.30) 参照] ¹⁾

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

<参考：動物実験¹⁵⁾>

ラットに¹⁵³Gd-ガドブトロールを0.1及び0.5mmol/kg (0.5MBq/kg) 静脈内投与後、放射線は全身に速やかに分布した。投与後0.25時間における放射線濃度は腎臓で最も高く、次いで血漿及び血液で高かった。脳における放射線濃度は低かった。

血液、血漿中放射線濃度の消失は速やかであり、投与3又は6時間後に定量下限未満となった。一方、臓器・組織中放射線濃度の低下は、血液・血漿中放射線濃度の低下と比較するとやや緩慢であり、投与24時間後においても多くの臓器・組織で放射線が検出された。しかしながら投与30日後における放射線濃度は、腎臓及び骨を除く全ての臓器で定量下限未満となり、腎臓及び骨における残存放射線量もそれぞれ投与量の0.1%未満にまで減少した。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿に本剤を1mmol/Lの濃度で添加し、平衡透析法及び限外ろ過法によって蛋白結合率を測定したところ、血漿蛋白との結合率は極めて小さかった。非結合率は94.6～97.3%であり、血漿中のガドブトロールはほとんどが非結合型として存在することが明らかとなった¹⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトへの本剤0.1及び0.4mmol/kg投与群の血漿及び尿のHPLC分析では、クロマトグラム上にガドブトロール以外のピークは認められず、ガドブトロールは代謝を受けないことが示された¹⁷⁾。

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

①排泄部位及び経路：主として腎臓

②排泄率

日本人健康成人男子に本剤0.1、0.2及び0.3mmol/kgを単回静脈内投与したところ、尿中ガドリニウム排泄率は、投与12時間後で投与量の90.4%～99.3%であり、ガドブトロールの尿中排泄は12時間でほぼ完了した¹⁾。

■ガドブトロールを単回静脈内投与した際のガドリニウムの累積尿中排泄率

| 採取時間 (h) | 平均累積尿中排泄率 (%) | | |
|----------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 0.1mmol/kg (n=8) | 0.2mmol/kg (n=8) | 0.3mmol/kg (n=8) |
| 0-2 | 57.8 | 64.8 | 66.6 |
| 0-4 | 76.8 | 84.4 | 86.2 |
| 0-6 | 84.9 | 92.0 | 93.8 |
| 0-12 | 90.4 | 97.7 | 99.3 |
| 0-24 | 91.6 | 98.8 | 100 |
| 0-48 | 91.8 | 99.1 | 101 |
| 0-72 | 91.8 | 99.2 | 101 |

注：本剤の承認用量は0.1mL/kg (0.1mmol/kg) である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考：外国人データ¹⁸⁾>

血液透析患者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、投与96時間後に実施した3回目透析後にガドブトロールはほぼ完全に血清中より除去され、血清中除去率は98.1%～99.6%であった。

■血液透析患者における透析時の血清中ガドブトロール除去率

| 透析時間 | 血清中ガドブトロール除去率 (%) |
|---------------------|-----------------------|
| 造影検査当日 (透析1回目、n=5) | 72.0±13.0 (50.4～82.8) |
| 投与48時間後 (透析2回目、n=4) | 97.1±2.2 (94.7～99.3) |
| 投与96時間後 (透析3回目、n=5) | 98.8±0.6 (98.1～99.6) |

平均値±標準偏差 (範囲)

10. 特定の背景を有する患者

■腎障害患者

<参考：外国人データ¹⁸⁾>

腎障害患者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、腎障害の程度が重いほど血清中からのガドブトロールの消失は遅延した。平均最終相半減期は、軽度から中等度 (クレアチニンクリアランス：30～80mL/min/1.73m²) の腎障害患者では5.8時間、重度 (クレアチニンクリアランス：30mL/min/1.73m²未満、透析不要) の腎障害患者では17.6時間であった。全身クリアランスは、軽度から中等度の腎障害患者では0.49mL/min/kg、重度の腎障害患者では0.16mL/min/kgに低下した。軽度から中等度の腎障害患者では、投与後72時間までにガドブトロールの尿中排泄は完了した。重度の腎障害患者では、投与後120時間までの尿中排泄は投与量の約80%であった。

[「Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者」の項 (P.37) 参照]

■ガドブトロールを腎障害患者に単回静脈内投与した際の最終相半減期

| 投与量 | 最終相半減期 t _{1/2} (h) | |
|------------|-----------------------------|------------------------|
| | I 群 (n=6) | II 群 (n=5) |
| 0.1mmol/kg | 5.8±2.4 (3.0～9.0) | 17.6±6.2 (8.8～23.3) |

平均値±標準偏差 (範囲)

I 群：30mL/min/1.73m² < CLcr < 80mL/min/1.73m²

II 群：CLcr < 30mL/min/1.73m²

VII. 薬物動態に関する項目

■新生児、乳幼児及び小児患者

<参考：外国人データ^{19),20),21)}>

2～17歳の小児／若年被検者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与した試験¹⁹⁾及び2歳未満の乳幼児被験者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与した試験²¹⁾から得られたデータに基づき母集団薬物動態解析を実施した結果、0～17歳の被検者の薬物動態は中央コンパートメントからの消失を伴う2コンパートメントモデルにより適切に表すことができた。CL及び中央コンパートメントの分布容積に関連する主要な共変数は体重であり、体重で補正したCLは、主に糸球体ろ過により排泄される他の物質と同程度であり、体重で補正した分布容積及びAUCは、各年齢群（0～2ヵ月未満、2～23ヵ月、2～6歳、7～11歳、12～17歳）でおおむね同程度であった。成人被験者、小児／若年被験者及び2歳未満の乳幼児被験者より得られた主要な薬物動態特性を比較した結果、2歳未満の乳幼児被験者の全身曝露量の平均値は、小児／若年被験者や成人被験者と比較してわずかに低かった。小児／若年被験者及び乳幼児被験者における投与後初期の血漿中Gd濃度のシミュレーションの結果、すべての年齢（0～17歳）の被験者及び成人被験者におけるパーセンタイル範囲はおおむね重なっており、高い類似性を示すと考えられた。

2～17歳の小児／若年被験者において、本剤投与6時間後までに投与量の94.1%（算術平均）が尿中にガドブトロールとして排泄された。

■高齢者

<参考：外国人データ²²⁾>

健康な外国人（白人）非高齢の男性及び女性被験者（18～45歳）、及び健康な外国人（白人）高齢の男性及び女性被験者（65歳以上）を対象に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与し、薬物動態について検討した。非高齢の男性及び女性に比べて高齢の男性及び女性における全身クリアランス（CL）はそれぞれ約25%（0.112 vs 0.0845L/h/kg）及び約35%（0.118 vs 0.0766L/h/kg）低下、AUCはそれぞれ約33%（891 vs 1183 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ）及び約54%（849 vs 1306 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ）増加、最終相半減期はそれぞれ約33%（2.12 vs 2.81時間）及び約58%（1.81 vs 2.86時間）延長した。

■高齢及び非高齢の男性及び女性被験者に単回静脈内投与した際のガドブトロールの薬物動態学的パラメータ

| パラメータ | 非高齢者（男性、N=8） | | 高齢者（男性、N=8） | |
|--|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
| | 幾何平均 (変動係数%) | 範囲 | 幾何平均 (変動係数%) | 範囲 |
| AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) | 891 (20.8%) | 703–1249 | 1183 (12.4%) | 894–1294 |
| CL (L/h/kg) | 0.112 (20.8%) | 0.0801–0.142 | 0.0845 (12.4%) | 0.0773–0.112 |
| t _{1/2} (h) | 2.12 (14.1%) | 1.75–2.82 | 2.81 (8.55%) | 2.34–2.98 |

| パラメータ | 非高齢者（女性、N=8） | | 高齢者（女性、N=8） | |
|--|-----------------|-------------|-----------------|--------------|
| | 幾何平均 (変動係数%) | 範囲 | 幾何平均 (変動係数%) | 範囲 |
| AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) | 849 (12.7%) | 667–974 | 1306 (20.1%) | 986–1589 |
| CL (L/h/kg) | 0.118 (12.7%) | 0.103–0.150 | 0.0766 (20.1%) | 0.0629–0.101 |
| t _{1/2} (h) | 1.81 (8.26%) | 1.68–2.14 | 2.86 (14.8%) | 2.33–3.72 |

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。[14.1.1参照]
- 1.2 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。[9.2.1-9.2.3、11.1.3参照]

【解説】

- 1.1 本剤の投与経路は静脈内投与であり、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。
- 1.2 重篤な腎障害〔長期透析が行われている終末期腎障害、推算糸球体ろ過値（estimated glomerular filtration rate : eGFR）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害〕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。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

【解説】

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により重篤な過敏症状が発現するおそれがあるので投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

重要な基本的注意

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ことがあるので、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、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）があらわれることがあるので、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]

【解説】

- 8.1 気管支喘息等のアレルギー体質を有する患者や薬物過敏症の既往歴のある患者では、一般に副作用発現の可能性が高いと考えられる。投与に際しては、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が重要である。
- 8.2 本剤においても重篤なアナフィラキシー反応が報告されている。本剤においては、承認時における国内での遅発性の過敏症の報告はないが、外国市販後自発報告をもとに企業中核データシート上で注意喚起されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。また、喘息発作を誘発することがある。[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 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

痙攣があらわれることがある。 [11.1.2参照]

【解説】

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者では、本剤投与の影響により症状の悪化や副作用発現などの危険性が高いと考えられるので、特に必要とする場合以外には投与しないこと。また投与が必要な場合にも、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。

9.1.2 喘息の既往歴がある患者に本剤を投与して、類薬と同様、ショック、アナフィラキシー及び喘息発作等が発現したという海外自発報告がある。

9.1.3 アレルギー体質のある患者で本剤投与後にアナフィラキシーショックが発現したという報告がある。また、アレルギー歴のある患者ではアレルギー歴のない患者に比べて有害事象の発現率が高くなるという報告がある。

9.1.4 両親、兄弟にアレルギー体質のある患者では、本人もその体質を有している可能性が高く、アレルギー性素因の家族歴についても注意が必要である。

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者では、他の薬物に対しても副作用を発現する可能性が高い。また、安全性併合解析の結果から、造影剤に対するアレルギーの既往を持つ患者及び造影剤に対するアレルギーを含むアレルギーの既往のある患者では、有害事象の発現頻度が高かった。

9.1.6 痙攣、てんかんの既往歴のある患者では痙攣発作を起こしやすいことが知られている。またこれらの患者で類薬の投与後、痙攣があらわれたとの報告がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.3参照]

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/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。[1.2、11.1.3参照]

9.2.3 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（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。[1.2、11.1.3、16.6.1参照]

【解説】

9.2.1 本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能障害の程度に応じて本剤の排泄が遅延する。また腎機能低下患者では腎機能を悪化させるおそれがある。

9.2.2 NSFのリスクの観点から、注意喚起のため記載した。

9.2.3 本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能障害の程度に応じて本剤の排泄が遅延する。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット²³⁾及びウサギ²⁴⁾の胚・胎児発生に関する試験において、母動物に重度の全身毒性を発現する用量（10mmol/kg）を反復静脈内投与した場合に、ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が、ウサギでは流産及び早産の軽度増加、胎児に軽度な骨変異の増加が観察された。健康成人での曝露量（C_{max}及びAUC）と比較した安全域は、ラットで5.3及び2.6、ウサギで7.1及び7.5であった²⁵⁾。また、サル²⁶⁾の胚・胎児発生に関する試験において、2.5mmol/kg（通常臨床用量の25倍）を投与した場合に流産の増加傾向が観察された。

【解説】

医療用医薬品電子添文等の記載要領における本項の定義に則り、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と設定された。また、胚・胎児発生毒性試験において、流産、早産、胎児の骨変異の増加が観察されたことから、試験結果並びにその安全域を情報提供のため記載した。

[「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項（P.46）参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

【解説】

動物試験において乳汁中への移行が報告されており、医療用医薬品電子添文等の記載要領における本項の定義に則り、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と設定された。[「VII.5.(3) 乳汁への移行性」の項 (P.31) 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

2～17歳の患者を対象とした臨床試験では、138例中8例（5.8%）に副作用が認められた。発現した主な副作用は、味覚異常2例（1.4%）、熱感2例（1.4%）であった¹⁹⁾。また、0～2歳未満の患者を対象とした臨床試験では、44例中1例（2.3%）に嘔吐が認められた²¹⁾（外国人データ）。

【解説】

海外で2歳以上の小児での使用が許可された時に根拠となった臨床試験の結果を記載した。当該試験では、8例で10件の副作用（各2件での味覚異常及び熱感、各1件の尿中結晶、頭痛、悪心、発疹、痒疹性発疹、痒疹症）が発現した。

海外で0～2歳未満の乳幼児での承認申請を行った時に根拠となった臨床試験の結果を記載した。当該試験では、44例中で1件の副作用（嘔吐）が発現した。

(8) 高齢者

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。

【解説】

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等）があらわれることがある。〔8.2、9.1.2参照〕

11.1.2 痙攣発作（頻度不明）

痙攣発作（意識消失を伴う場合がある）等を起こすことがあるので、発現した場合はフェノバルビタール等バルビツール酸誘導体又はジアゼパム等を投与すること。〔9.1.6参照〕

11.1.3 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）（頻度不明）

外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤投与後に、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。〔1.2、9.2.1-9.2.3参照〕

11.1.4 急性呼吸窮迫症候群、肺水腫（いずれも頻度不明）

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

【解説】

- 11.1.1 本剤においてアナフィラキシーの発現が報告されている。また、その他のガドリニウム造影剤においてもショック、アナフィラキシーの報告がある。
- 11.1.2 本剤において海外で痙攣発作の報告がある。また、その他のガドリニウム造影剤においても痙攣発作の報告がある。
- 11.1.3 本剤において海外で重篤な腎障害患者への投与後にNSFを発症した症例が報告されている。また、その他のガドリニウム造影剤においても重篤な腎障害患者への投与後にNSF発症が報告されているため、他の環状構造のガドリニウム造影剤の記載を参考に注意を記載した。
- 11.1.4 本剤による重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるほか、その際、肺水腫を伴う場合がある。しかしながら、本剤によるショック・アナフィラキシーに伴わない肺水腫のほか、急性呼吸窮迫症候群の症例が集積されたため、「急性呼吸窮迫症候群、肺水腫（いずれも頻度不明）」の記載を新たに追記した（2024年7月）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------------|--------------------|
| 過敏症 | 発疹、潮紅、じん麻疹 | 血管浮腫、紅斑、そう痒感 |
| 精神神経系 | 頭痛 | めまい |
| 感覚器 | | 結膜炎、味覚異常、錯感覚、嗅覚錯誤 |
| 消化器 | 嘔気、嘔吐、口内乾燥 | |
| 循環器 | 血圧上昇、頻脈 | 蒼白、チアノーゼ、動悸 |
| 呼吸器 | | 気管支痙攣、咳嗽、くしゃみ、呼吸困難 |
| 自律神経系 | | 多汗症 |
| その他 | 熱感、注射部位反応 | 胸痛、倦怠感、冷感 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1) 承認までの国内及び海外の臨床試験結果

国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験310864）、第Ⅲ相試験（試験16260）及び国際共同第Ⅲ相試験2試験（試験310123、試験13297）の計4試験において、本剤が投与された国内症例を合算して頻度を算出した。

| | |
|-------------|------|
| 調査症例数 | 555例 |
| 副作用発現症例数 | 24例 |
| 副作用発現件数 | 29件 |
| 副作用発現症例率（%） | 4.3% |

| 副作用の種類 | 発現例数（%） |
|--------------------------|----------------|
| 心臓障害 | 1 (0.2) |
| 頻脈 | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 1 (0.2) |
| 霧視 | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 4 (0.7) |
| 下痢 | 1 (0.2) |
| 口内乾燥 | 1 (0.2) |
| 悪心 | 1 (0.2) |
| 嘔吐 | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (1.1) |
| 悪寒 | 1 (0.2) |
| 熱感 | 2 (0.4) |
| 注射部位反応 | 2 (0.4) |
| 発熱 | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 2 (0.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) |
| 血圧上昇 | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合障害 | 1 (0.2) |
| 筋痙攣 | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 3 (0.5) |
| 頭痛 | 3 (0.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.2) |
| 喀血 | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (1.3) |
| 接触性皮膚炎 | 1 (0.2) |
| 湿疹 | 1 (0.2) |
| 手掌紅斑 | 1 (0.2) |
| 発疹 | 3 (0.5) |
| じん麻疹 | 1 (0.2) |
| 血管障害 | 2 (0.4) |
| ほてり（潮紅） | 2 (0.4) |

MedDRA version 16.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 使用成績調査結果

| | |
|-------------|-------|
| 調査症例数 | 3337例 |
| 副作用発現症例数 | 33例 |
| 副作用発現件数 | 42件 |
| 副作用発現症例率（%） | 1.0% |

| 副作用の種類 | 発現例数（%） |
|--------------------------|-----------------|
| 神経系障害 | 1 (0.0) |
| 頭痛 | 1 (0.0) |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 8 (0.2) |
| 咳嗽 | 1 (0.0) |
| 呼吸困難 | 2 (0.1) |
| 喉頭浮腫 | 1 (0.0) |
| 鼻閉 | 1 (0.0) |
| 喉頭不快感 | 2 (0.1) |
| 口腔咽頭不快感 | 3 (0.1) |
| 胃腸障害 | 10 (0.3) |
| 腹部不快感 | 1 (0.0) |
| 悪心 | 8 (0.2) |
| 嘔吐 | 2 (0.1) |
| 肝胆道系障害 | 3 (0.1) |
| 肝機能異常 | 3 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (0.2) |
| 湿疹 | 1 (0.0) |
| 発疹 | 4 (0.1) |
| じん麻疹 | 2 (0.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (0.1) |
| 胸部不快感 | 1 (0.0) |
| 異常感 | 3 (0.1) |
| 発熱 | 1 (0.0) |
| 臨床検査 | 5 (0.1) |
| 血圧低下 | 1 (0.0) |
| 肝酵素上昇 | 3 (0.1) |
| 肝酵素異常 | 1 (0.0) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。 [1.1参照]

14.1.2 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。

14.1.3 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。

【解説】

14.1.1 本剤の投与経路は静脈内投与であり、髄腔内に投与すると重篤な副作用を引き起こすおそれがある。

14.1.2、14.1.3 本剤の投与経路は静脈内投与であり、他のガドリニウム造影剤と同様の注意を記載した。

14.2 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。

【解説】

14.2 本剤は無菌製剤であり分注不可であるため、取扱い上の注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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」の項 (P.27) 参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、心電図所見を含む心血管系、呼吸器系並びに腎機能、血液及びヒスタミン遊離に及ぼすガドブトロールの影響を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討した²⁷⁾。

| | 試験項目 | 動物種 | 性別 (n/群) | 投与 経路 | 投与量・濃度 | 試験成績 |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|---|---|
| 中枢 神経 系 | 行動及び一般症状に及ぼす影響 | マウス | 雄 (5~6) | 静脈内 | 2.5、5及び 10mmol/kg | 2.5mmol/kgで影響は認められなかった。 |
| | 電撃痙攣に及ぼす影響 | マウス | 雄 (8) | 静脈内 | 2.5、5及び 10mmol/kg | 10mmol/kgまで痙攣誘発作用は認められなかった。 |
| | 脳組織に局所的に接触したときの影響 | ラット | 雌雄 (各5) | 脳槽内 | 1.2、3.6、6.0、 10.8µmol/動物 (8、24、40、 72µmol/kgに 相当) | 1.2µmol/動物の投与により、10例中2例に握力の低下、正向反射の消失、運動協調性の低下がみられたものの、痙攣及び死亡は認められなかった。 |
| 心 血 管 系 | ヒトカリウムチャンネルに及ぼす影響 | hERG遺伝子導入 CHO細胞 | — | <i>in vitro</i> | 10、30及び 100mmol/L | カリウム電流のごく軽度 (20%) の抑制が30mmol/L (閾値) で認められ、100mmol/Lでは45%の抑制が認められた。 |
| | 乳頭筋活動電位に及ぼす影響 | モルモットの 摘出乳頭 筋標本 | — | <i>in vitro</i> | 0.5、5及び 50mmol/L | 50mmol/Lまで乳頭筋の活動電位に変化を及ぼさなかった。 |
| | 血圧、心拍数、心電図への影響 | テレメータ 一装着覚 醒イヌ | 雄 (4) | 静脈内 | 0.1、0.5及び 2.5mmol/kg | 2.5mmol/kgまで、血圧、心電図PR間隔、QRS持続時間又は波形、リズムに影響を及ぼさなかった。 |
| | 血圧、左心室拡張終期圧、中心静脈圧、左心室圧変化率、心拍数への影響 | 麻酔イヌ | 雄 (5) | 静脈内 | 0.25及び 1.25mmol/kg | 0.25及び1.25mmol/kgの投与後に平均血圧の軽微な上昇が認められた。また、0.25mmol/kgの投与後15分まで対照 (生理食塩液) 群における変化 (1%) をわずかに上回る心筋収縮力の増加が認められた。 |
| 呼 吸 器 系 | 呼吸機能への影響 | 麻酔ウサギ | 雄 (8) | 静脈内 | 0.1、0.5及び 2.5mmol/kg | 0.1及び0.5mmol/kgでは呼吸機能に影響を及ぼさなかった。 2.5mmol/kgの投与時に軽微かつ一過性の肺換気量の増加及び呼吸抵抗の減少等が認められた。 |
| | | | | | | 0.15、0.5及び 1.5mmol/kg |
| そ の 他 | 腎機能への影響 | ラット | 雄 (10) | 静脈内 | 0.1、0.5、 2.5mmol/kg | 尿量、尿中電解質排泄量、クレアチンクリアランス及び血中尿素窒素 (BUN) 等に影響は認められなかった。 |
| | | ウサギ | 雌雄 (各2) | 静脈内 | 2mmol/kg | 投与直後から2時間後に尿量増加が認められたが、これは製剤の浸透圧効果によると考えられた。尿中たん白排泄量、血清クレアチニン濃度及び血中尿素窒素 (BUN) 等に影響は認められなかった。 |

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

| 試験項目 | 動物種 | 性別 (n/群) | 投与 経路 | 投与量・濃度 | 試験成績 |
|-------------|---------|-------------|-----------------|---------------------|--|
| 出血時間への影響 | ラット | 雌雄 (各5) | <i>in vivo</i> | 0.1、 0.5mmol/kg | 0.1mmol/kgでは、対照（生理食塩液）群に比し10%の出血時間の短縮が認められたが、0.5mmol/kgでは出血時間に対する影響は認められなかった。出血時間の短縮には用量反応性が認められないことから、血液凝固系への影響はないと考えられた。 |
| 赤血球形態への影響 | イヌ | 雌雄 (各2) | <i>in vitro</i> | 14、43及び 71mmol/L | 観察された赤血球の形態変化は軽微であった。 |
| ヒスタミン遊離への影響 | ラット肥満細胞 | — | <i>in vitro</i> | 62～ 250mmol/L | 250mmol/Lにおいても、8%のヒスタミン遊離を示したのみで軽微な影響であったことから、ヒスタミン遊離への影響はないものと考えられた。 |

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌへの静脈内単回投与の結果、概略の致死量は下表のとおりであった。

| 動物種 | 投与経路 | 性別 (n) | 概略の致死量 (mmol/kg) |
|--------------------|------|----------|------------------|
| ラット ²⁸⁾ | 静脈内 | 雌雄 (各16) | 20 |
| イヌ ²⁹⁾ | | 雌雄 (各5) | >10 |

(2) 反復投与毒性試験

各群雌雄10匹のWistar系ラットに、ガドブトロール (1.0mmol/mL) を0.6、1.2又は3.0mmol/kgの用量で、1日1回4週間 (28~31回投与) 尾静脈内へ反復投与を行なった結果、ラット4週間反復静脈内投与試験における無毒性量は、雄3.0mmol/kg群における腎尿細管上皮の単細胞壊死を軽微な毒性兆候と判断し、雄では1.2mmol/kg/日、雌では3.0mmol/kg/日と算定された³⁰⁾。各群雌雄3又は5頭のビーグル犬に、ガドブトロール (1.0mmol/mL) を0.3、1.0及び3.0mmol/kgの用量で、1日1回4週間 (計28~31回) 静脈内に反復投与を行った結果、イヌ4週間反復静脈内投与試験における無毒性量は、3.0mmol/kg群の一般症状及び心拍数増加を毒性所見と判断し、雌雄共に1.0mmol/kg/日と算定された³¹⁾。

本剤の臨床用量 (0.1mmol/kg) と比較し、ラット4週間反復静脈内投与試験の無毒性量 (1.2mmol/kg/日) は体重換算で12倍、体表面積換算では約2倍であり、またイヌ4週間反復静脈内投与試験の無毒性量 (1.0mmol/kg/日) は体重換算で10倍、体表面積換算では約5倍であった。

(3) 遺伝毒性試験³²⁾

*In vitro*試験として細菌 (S.typhimurium及びE.coli) を用いる復帰変異原性試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、チャイニーズハムスターV79培養細胞を用いるHPRT試験を、*in vivo*試験としてマウス骨髄小核試験を実施した。被験物質としてガドブトロール (0.5mmol/mL) を使用した結果、いずれの試験においても陰性結果が得られ、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

本剤は造影剤であり、臨床上長期にわたって連続投与されることがないこと、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、前腫瘍性変化或いは慢性炎症性変化は観察されなかったこと、ガドブトロールの蓄積性は認められていないこと、遺伝毒性も認められていないことから、がん原性は懸念されず、がん原性試験は実施しなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）³³⁾

各群雌雄20匹のWistar系ラットに、ガドブトロール（1.0mmol/mL）を0.6、2.2及び7.5mmol/kgの用量で、尾静脈内に反復投与を行った。雄では交配前4週間及び交配期間中と剖検前日まで、雌では交配前2週間及び交配期間中並びに妊娠7日目まで投与した。その結果、雄動物の一般毒性学的及び生殖能に対する無毒性量はいずれも7.5mmol/kg/日、雌動物の一般毒性学的無毒性量は2.2mmol/kg/日、生殖能に対する無毒性量は7.5mmol/kg/日と算定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）^{23),24)}

交尾の成立したWistar系雌ラット総計80匹を各群20匹ずつ4群に分け、ガドブトロール（1.0mmol/mL）を5.0、7.5及び10.0mmol/kgの用量で、妊娠6～17日目まで尾静脈内に反復投与を行った結果、ラット胚・胎児発生における無毒性量は、母動物の一般毒性学的には5.0mmol/kg/日、その生殖能に対しては7.5mmol/kg/日、胎児に対しては5.0mmol/kg/日と算定された。

交尾の成立したNew Zealand White（NZW）系雌ウサギ総計80匹を、各群20匹ずつ4群に分け、ガドブトロール（1.0mmol/mL）を2.5、5.0及び10.0mmol/kgの用量で、妊娠6～18日目まで、耳介辺縁静脈内に反復投与を行った結果、ウサギ胚・胎児発生における無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性に対しては5.0mmol/kg/日、胎児に対しては2.5mmol/kg/日未満であった。また、ガドブトロール（0.5mmol/mL）を用いて実施されたNZW系ウサギの胚・胎児発生試験の結果、胎児に対する無毒性量は1.5mmol/kg/日と算定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）³⁴⁾

Wistar系受精雌ラット各群22匹を用い、ガドブトロール（1.0mmol/mL）を0.6、2.2及び7.5mmol/kgの用量で、妊娠6日目から分娩後21日目まで尾静脈内に反復投与を行った結果、無毒性量は、母動物の一般毒性学的には0.6mmol/kg/日、生殖能に対しては2.2mmol/kg/日、出生児に対しては2.2mmol/kg/日（出生前及び出生後早期発育については2.2mmol/kg/日、F1世代の生殖能を含む後期発育については7.5mmol/kg/日）と算定された。

(6) 局所刺激性試験^{35),36)}

局所刺激性試験として、造影剤の投与が想定される成人血管に比してより細い血管としてウサギ耳介周縁静脈を選択し、うっ血下及び非うっ血下に本剤を投与し、局所刺激性を評価した。また、成人血管に近い血管径と考えられるイヌ前腕静脈を用いての単回静脈内投与時の局所刺激性を評価した。その結果、ガドブトロール（1.0mmol/mL）は、細い血管径の静脈への投与時には軽度な刺激性（一過性の発赤及び腫脹）を発現したが、通常の成人前腕部静脈と同様の血管径である静脈内投与では、生理食塩液投与時と同程度の一過性の発赤及び腫脹が観察された。

また、誤投与により接触する可能性のある組織に対する影響を検討する目的で、動脈内投与、静脈周囲投与及び筋肉内投与による局所刺激性試験を実施した。その結果、ガドブトロール（1.0mmol/mL）は径の細いウサギ耳介中心動脈内投与時には生理食塩液よりやや強い局所刺激性が観察されたが、やや太いラット大腿動脈内投与時には明らかな刺激性は認められなかった。一方、ウサギ伏在静脈周囲投与時には炎症細胞浸潤を伴う中等度の刺激性が観察され、臨床で造影剤が静脈周囲に漏れた場合には局所刺激性が発現する可能性が示唆された。ウサギ仙棘筋内単回投与による局所刺激性試験においても、軽度の局所刺激性所見が観察されたものの、その影響は生理食塩液投与時と同程度であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

■ 抗原性試験及び接触感作性試験³⁷⁾

モルモット全身性アナフィラキシー試験、モルモット同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験、マウス-ラット系PCA試験及びイヌを用いた抗原性試験を、また、モルモットを用いたオプティマイゼーション試験を実施した。被験物質として、イヌを用いた抗原性試験ではガドブトロール (1.0mmol/mL) を、その他の試験ではガドブトロール (0.5mmol/mL) を使用した結果、いずれの試験においても陽性所見は認められず、抗原性及び皮膚感作性は陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ガドビスト® 静注1.0mol/L 2mL、処方箋医薬品^{注)}、
ガドビスト® 静注1.0mol/Lシリンジ5mL、7.5mL、10mL、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

ガドビスト静注1.0mol/L 2mL 有効期間：48ヵ月

ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ5mL、7.5mL、10mL 有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ガドテリドール（プロハンス静注）

ガドテル酸メグルミン（マグネスコープ静注）

7. 国際誕生年月日

1998年2月（スイス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|------------------------------|------------|---------------|------------|------------|
| ガドビスト静注1.0mol/L 2mL | 2018年2月8日 | 23000AMX00189 | 2018年5月30日 | 2018年8月23日 |
| ガドビスト静注1.0mol/L シリンジ5mL | 2015年3月26日 | 22700AMX00651 | 2015年5月20日 | 2015年6月30日 |
| ガドビスト静注1.0mol/L シリンジ7.5mL | | 22700AMX00652 | | |
| ガドビスト静注1.0mol/L シリンジ10mL | | 22700AMX00653 | | |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2024年9月25日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2015年3月26日～2023年3月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT番号（バイアル9桁、 シリンジ13桁） | レセプト電算 コード |
|------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------|---------------|
| ガドピスト静注 1.0mol/L2mL | 7290416A1022 | 7290416A1022 | 126396101 | 622639601 |
| ガドピスト静注1.0mol/L シリンジ5mL | 7290416G1025 | 7290416G1025 | 1241082010101 | 622410801 |
| ガドピスト静注1.0mol/L シリンジ7.5mL | 7290416G2021 | 7290416G2021 | 1241112010101 | 622411101 |
| ガドピスト静注1.0mol/L シリンジ10mL | 7290416G3028 | 7290416G3028 | 1241129010101 | 622411201 |

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

| 番号 | 書 誌 事 項 | PMID |
|-----|---|---------|
| 1) | バイエル薬品社内資料 [(試験番号310865) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 : 単回投与及び2回投与試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1) | - |
| 2) | バイエル薬品社内資料 [(試験番号307362) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 : QT/QTc評価試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.3) | - |
| 3) | バイエル薬品社内資料 [(試験番号308200) 脳・脊髄に病変を有する患者を対象とした第 II 相試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.11) | - |
| 4) | バイエル薬品社内資料 [(試験番号310864) 転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者を対象とした第 II/III 相試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.12) | - |
| 5) | バイエル薬品社内資料 [(試験番号16260) 脳・脊髄に病変を有する患者を対象とした非盲検第 III 相試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.9) | - |
| 6) | バイエル薬品社内資料 [(試験番号310124) 脳・脊髄に病変を有する患者を対象とした非盲検第 III 相試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.10) | - |
| 7) | バイエル薬品社内資料 [(試験13297) 躯幹部・四肢の造影MRI検査が適応となる患者を対象とした第 III 相試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.14) | - |
| 8) | 倉内万佐代ほか : 画像診断. 1988 ; 8 : 450-453 | - |
| 9) | Brasch,R.C. : Radiology. 1983 ; 147 : 781-788 | 6342034 |
| 10) | バイエル薬品社内資料 [効力を裏付ける試験 : <i>In vitro</i> における緩和時間短縮作用] (2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1) | - |
| 11) | バイエル薬品社内資料 [効力を裏付ける試験 : 病態モデルにおける造影効果] (2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2) | - |
| 12) | バイエル薬品社内資料 [(試験13226) 母集団薬物動態解析] (2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2.2) | - |
| 13) | バイエル薬品社内資料 [分布 : 胎盤通過] (2015年3月26日承認、CTD2.6.4.4.2) | - |
| 14) | バイエル薬品社内資料 [排泄 : 乳汁への移行性] (2015年3月26日承認、CTD2.6.4.6.1.1) | - |
| 15) | バイエル薬品社内資料 [分布 : 単回静脈内投与] (2015年3月26日承認、CTD2.6.4.4.1.1) | - |
| 16) | バイエル薬品社内資料 [<i>In vitro</i> 血漿蛋白結合試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.4.4.3) | - |
| 17) | バイエル薬品社内資料 [代謝] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.5.1.1) | - |
| 18) | バイエル薬品社内資料 [(試験95062) 外国人腎機能障害患者を対象とした単回投与試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1) | - |
| 19) | バイエル薬品社内資料 [(試験310788) 小児/若年者を対象とした非盲検、第 I/III 相試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.8) | - |
| 20) | バイエル薬品社内資料 [小児/若年者及び2歳未満の乳幼児における薬物動態] (2015年3月26日承認、CTD2.5.3.1.2.3) | - |
| 21) | バイエル薬品社内資料 [(試験91741) 2歳未満の乳幼児を対象とした非盲検、第 I 相試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.22) | - |
| 22) | バイエル薬品社内資料 [(試験308183/91798) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 : 年齢及び性の影響試験] (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.7) | - |
| 23) | バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験 : ラット胚・胎児発生に関する試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.1) | - |
| 24) | バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験 : ウサギ胚・胎児発生に関する試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.2) | - |
| 25) | バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験の無毒性量と予定臨床用量の動態パラメータ比較] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.4) | - |

XI. 文 献

| 番号 | 書 誌 事 項 | PMID |
|-----|---|------|
| 26) | バイエル薬品社内資料 [サル胚・胎児発生に関する試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.3) | - |
| 27) | バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] (2015年3月26日承認、CTD 2.6.2.4) | - |
| 28) | バイエル薬品社内資料 [ラット単回投与毒性試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.2.2) | - |
| 29) | バイエル薬品社内資料 [イヌ単回投与毒性試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.2.3) | - |
| 30) | バイエル薬品社内資料 [ラット反復投与毒性試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3.1) | - |
| 31) | バイエル薬品社内資料 [イヌ反復投与毒性試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3.2) | - |
| 32) | バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.4) | - |
| 33) | バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.1) | - |
| 34) | バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.3) | - |
| 35) | バイエル薬品社内資料 [局所刺激性試験：静脈内投与] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.8.1) | - |
| 36) | バイエル薬品社内資料 [局所刺激性試験：誤投与により接触する可能性のある動脈、静脈周囲又は筋肉内投与] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.8.2) | - |
| 37) | バイエル薬品社内資料 [その他の毒性試験：抗原性及び接触皮膚感作性試験] (2015年3月26日承認、CTD2.6.6.9.1) | - |

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国・欧州やアジアを含む111カ国で承認されている（2020年4月現在）。
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。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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下記造影

○脳・脊髄造影

○躯幹部・四肢造影

【用法及び用量】

通常、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

米国における添付文書の概要

| | |
|-------|--|
| 販売名 | GADAVIST |
| 会社名 | Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. |
| 発売年 | (承認：2011年) |
| 剤形・規格 | 注射剤（1mmol/mL）： バイアル：2mL、7.5mL、10mL、15mL シリンジ：7.5mL、10mL、15mL 医薬品バルクパッケージ：30mL、65mL イメージングバルクパッケージ：30mL、65mL |
| 効能・効果 | MRIによる成人及び小児（新生児を含む）の中樞神経系の血液脳関門（BBB）の破綻部位及び/又は血管異常の検出及び可視化 MRIによる乳房の悪性病変の存在及び拡がりの評価 MRAによる成人及び小児（新生児を含む）の、確認された又は疑いのある大動脈疾患又は腎動脈疾患の評価 心臓MRIによる冠動脈疾患（CAD）を有する又は疑いのある成人の心筋灌流（負荷、安静）及び遅延ガドリニウム造影の評価 |
| 用法・用量 | 成人及び小児（新生児を含む）の推奨用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。 |

(2024年1月時点)

XII. 参考資料

英国における添付文書の概要

| | |
|-------|--|
| 販売名 | GADOVIST |
| 会社名 | Bayer plc |
| 発売年 | (承認：2000年) |
| 剤形・規格 | 注射剤 (1mmol/mL) : バイアル：2mL、7.5mL、15mL、30mL ボトル：65mL シリンジ：5.0mL、7.5mL、10mL、15mL、20mL カートリッジ：15mL、20mL、30mL |
| 効能・効果 | 本剤は診断用である。本剤は成人、すべての年齢の小児（新生児を含む）に対して以下の目的で適応される。 ・脳・脊髄の磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）における造影 ・良悪性の鑑別診断を必要とする局限性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影MRI ・磁気共鳴血管撮影における造影（CE-MRA） |
| 用法・用量 | 成人 CNS適応 成人の推奨用量は0.1mmol/kgである。この用量は、ガドブトロール1.0M溶液0.1mL/kgに相当する。 明瞭なMRI上のコントラストが得られないにもかかわらず、なお病変が強く疑われる場合、又はより詳細な読影結果が得られることにより治療方針に影響を与える可能性がある場合には、初回投与後30分以内に最大0.2ml/kgまで追加投与できる。 CNS画像化のための最少用量として体重kgあたり0.075mmol/kgのガドブトロールの投与量の可能性がある。 <u>全身MRI（MRAを除く）</u> 通常、本剤0.1mL/kgの投与で臨床診断に十分である。 CE-MRA 1視野（FOV）での撮像：体重75kg未満の場合には7.5mL、体重75kg以上の場合には10mL（0.1～0.15mmol/kgに相当） 2視野（FOV）以上での撮像：体重75kg未満の場合には15mL、体重75kg以上の場合には20mL（0.2～0.3mmol/kgに相当） 特別な集団 腎機能障害 診断情報が必須であるが非造影MRIにおいては情報が得られない場合、重度の腎機能障害患者（GFR<30mL/min/1.73m ² ）及び肝臓移植周術期患者に本剤を使用する際は、リスク・ベネフィット評価を慎重に行った患者に限定すること。本剤投与の必要がある場合は、用量0.1mmol/kgを超えないこと。スキャン中には複数回投与しないこと。反復投与に関する情報は得られていないため、本剤を再投与する場合は、少なくとも7日間の投与間隔を空けること。 小児患者 すべての年齢の小児（新生児を含む）の推奨用量は、すべての適応で0.1mmol/kg（ガドブトロール溶液0.1mL/kgに相当）である。 生後4週間までの新生児及び1歳までの幼児 生後4週間までの新生児及び1歳までの幼児では腎機能が未熟であることから、慎重に判断した上で用量0.1mmol/kgを超えない用量でのみ本剤を使用すること。反復投与に関する情報は得られていないため、本剤を再投与する場合は、少なくとも7日間の投与間隔を空けること。 高齢者（65歳以上） 用量調節は必要とされない。高齢者に投与する場合は注意すること。 |

(2022年8月時点)

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における電子添文の記載

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。ラット²³⁾及びウサギ²⁴⁾の胚・胎児発生に関する試験において、母動物に重度の全身毒性を発現する用量（10mmol/kg）を反復静脈内投与した場合に、ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が、ウサギでは流産及び早産の軽度増加、胎児に軽度な骨変異の増加が観察された。健康成人での曝露量（C_{max}及びAUC）と比較した安全域は、ラットで5.3及び2.6、ウサギで7.1及び7.5であった²⁵⁾。また、サル²⁶⁾の胚・胎児発生に関する試験²⁶⁾において、2.5mmol/kg（通常臨床用量の25倍）を投与した場合に流産の増加傾向が観察された。

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。

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

GBCAs cross the placenta and result in fetal exposure and gadolinium retention. The human data on the association between GBCAs and adverse fetal outcomes are limited and inconclusive. In animal reproduction studies, although teratogenicity was not observed, embryolethality was observed in monkeys, rabbits and rats receiving intravenous gadobutrol during organogenesis at doses 8 times and above the recommended human dose. Retardation of embryonal development was observed in rabbits and rats receiving intravenous gadobutrol during organogenesis at doses 8 and 12 times, respectively, the recommended human dose. Because of the potential risks of gadolinium to the fetus, use Gadavist only if imaging is essential during pregnancy and cannot be delayed.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and is 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

Contrast enhancement is visualized in the placenta and fetal tissues after maternal GBCA administration.

Cohort studies and case reports on exposure to GBCAs during pregnancy have not reported a clear association between GBCAs and adverse effects in the exposed neonates. However, a retrospective cohort study, comparing pregnant women who had a GBCA MRI to pregnant women who did not have an MRI, reported a higher occurrence of stillbirths and neonatal deaths in the group receiving GBCA MRI. Limitations of this study include a lack of comparison with non-contrast MRI and lack of information about the maternal indication for MRI. Overall, these data preclude a reliable evaluation of the potential risk of adverse fetal outcomes with the use of GBCAs in pregnancy.

XII. 参考資料

Animal Data

Gadolinium Retention

GBCAs administered to pregnant non-human primates (0.1 mmol/kg on gestational days 85 and 135) result in measurable gadolinium concentration in the offspring in bone, brain, skin, liver, kidney, and spleen for at least 7 months. GBCAs administered to pregnant mice (2 mmol/kg daily on gestational days 16 through 19) result in measurable gadolinium concentrations in the pups in bone, brain, kidney, liver, blood, muscle, and spleen at one month postnatal age.

Reproductive Toxicology

Embryo lethality was observed when gadobutrol was administered intravenously to monkeys during organogenesis at doses 8 times the recommended single human dose (based on body surface area); gadobutrol was not maternally toxic or teratogenic at this dose. Embryo lethality and retardation of embryonal development also occurred in pregnant rats receiving maternally toxic doses of gadobutrol (≥ 7.5 mmol/kg body weight; equivalent to 12 times the human dose based on body surface area) and in pregnant rabbits (≥ 2.5 mmol/kg body weight; equivalent to 8 times the recommended human dose based on body surface area). In rabbits, this finding occurred without evidence of pronounced maternal toxicity and with minimal placental transfer (0.01% of the administered dose detected in the fetuses).

Because pregnant animals received repeated daily doses of Gadavist, their overall exposure was significantly higher than that achieved with the standard single dose administered to humans

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of gadobutrol in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, published lactation data on other GBCAs indicate that 0.01 to 0.04% of the maternal gadolinium dose is present in breast milk and there is limited GBCA gastrointestinal absorption in the breast-fed infant. Gadobutrol is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Gadavist and any potential adverse effects on the breastfed infant from Gadavist or from the underlying maternal condition.

Data

In lactating rats receiving 0.5 mmol/kg of intravenous [^{153}Gd]-gadobutrol, 0.01% of the total administered radioactivity was transferred to the pup via maternal milk within 3 hours after administration, and the gastrointestinal absorption is poor (approximately 5% of the dose orally administered was excreted in the urine).

(2024年1月時点)

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 (2024年5月)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2024年5月時点)

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における電子添文の記載

9.7 小児等

2～17歳の患者を対象とした臨床試験では、138例中8例（5.8%）に副作用が認められた。発現した主な副作用は、味覚異常2例（1.4%）、熱感2例（1.4%）であった¹⁹⁾。また、0～2歳未満の患者を対象とした臨床試験では、44例中1例（2.3%）に嘔吐が認められた²¹⁾（外国人データ）。

FDA（米国添付文書の記載）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Gadavist have been established in pediatric patients, including term neonates, for use with MRI to detect and visualize areas with disrupted blood brain barrier and/or abnormal vascularity of the central nervous system and for use in MRA to evaluate known or suspected supra-aortic or renal artery disease. Use of Gadavist in these indications is supported by adequate and well-controlled studies in adults and supportive imaging data in two studies in 135 patients 2 to less than 18 years of age and 44 patients less than 2 years of age with CNS and non-CNS lesions, and pharmacokinetic data in 130 patients 2 to less than 18 years of age and 43 patients less than 2 years of age, including term neonates. The frequency, type, and severity of adverse reactions in pediatric patients were similar to adverse reactions in adults. No dose adjustment according to age is necessary in pediatric patients. The safety and effectiveness of Gadavist have not been established in preterm neonates for any indication or in pediatric patients of any age for use with MRI to assess the presence and extent of malignant breast disease, or for use in CMRI to assess myocardial perfusion (stress, rest) and late gadolinium enhancement in patients with known or suspected coronary artery disease (CAD)

NSF Risk

No case of NSF associated with Gadavist or any other GBCA has been identified in pediatric patients ages 6 years and younger. Pharmacokinetic studies suggest that clearance of Gadavist is similar in pediatric patients and adults, including pediatric patients age younger than 2 years. No increased risk factor for NSF has been identified in juvenile animal studies of gadobutrol. Normal estimated GFR (eGFR) is around 30 mL/min/1.73m² at birth and increases to mature levels around 1 year of age, reflecting growth in both glomerular function and relative body surface area. Clinical studies in pediatric patients younger than 1 year of age have been conducted in patients with the following minimum eGFR: 31 mL/min/1.73m² (age 2 to 7 days), 38 mL/min/1.73m² (age 8 to 28 days), 62 mL/min/1.73m² (age 1 to 6 months), and 83 mL/min/1.73m² (age 6 to 12 months).

Juvenile Animal Data

Single and repeat-dose toxicity studies in neonatal and juvenile rats did not reveal findings suggestive of a specific risk for use in pediatric patients including term neonates and infants.

(2024年1月時点)

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ガドピスト静注
電子添文



(01)14987341112919

ガドピスト静注シリンジ
電子添文



(01)14987341110472

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.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)