

日本標準商品分類番号 87729

医薬品リスク管理計画対象製品



# 総合製品情報概要

環状型非イオン性MRI用造影剤〈ガドブトロール注射液〉

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

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

- 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]

## 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

**Gadovist<sup>®</sup> 1.0**  
Gadobutrol

# 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	8
適用上の注意	9
臨床成績	10
脳・脊髄造影における有効性	10
躯幹部・四肢造影における有効性	21
副作用（使用成績調査）	27
症例紹介	28
薬物動態	32
血中濃度	32
分布	32
代謝（ <i>in vitro</i> ）	33
排泄	33
薬効薬理	36
臨床薬理試験（作用機序）	36
非臨床試験〔緩和時間短縮作用（ <i>in vitro</i> ）〕	36
非臨床試験〔造影効果（ラット）〕	36
安全性薬理試験及び毒性試験	37
安全性薬理試験（マウス, ラット, モルモット, イヌ, ウサギ）	37
毒性試験	38
有効成分に関する理化学的知見	40
製剤学的事項	41
製剤の安定性	41
取扱い上の注意	41
ガドピスト®静注1.0mol/Lシリンジの取扱い方法	41
包装	43
関連情報	43
主要文献	44
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	45

# 開発の経緯

ガドピスト静注1.0mol/L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す。

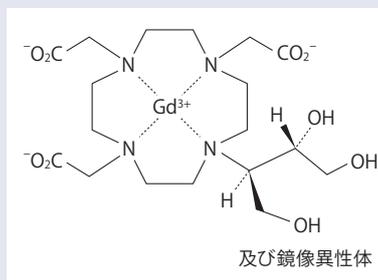
ガドブトロールは、磁気共鳴コンピューター断層撮影 (magnetic resonance imaging, MRI) における水素原子核のT1 (縦緩和時間) 及びT2 (横緩和時間) を短縮する作用を有しています。

ガドリニウム造影剤の重度腎障害患者への投与が、重篤な疾患である腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF) の発症リスクとなることが2006年以降に報告され、生体内におけるガドリニウムイオンの遊離のしやすさがそのリスク要因の一つであることが示唆されました。ガドブトロールは、キレート安定性の高い環状型構造を有し、ガドリニウムイオンの遊離の可能性は、線状型ガドリニウム造影剤と比べて相対的に低いことが期待されます。

こうした製剤的特徴に加え、MRI装置の技術的性能の向上に伴い、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、本剤はT1短縮効果の高い高濃度ガドリニウム製剤としての開発が進められました。

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111カ国で承認されています（2020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・効果を有するMRI用造影剤として承認されました。



開発の経緯

特性

製品情報  
(EPL) (EPL) (EPL) (EPL)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

## 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します。

⇒6頁参照

---

2. 環状構造を有する非イオン性MRI用造影剤です。

⇒40頁参照

---

3. 高いT1短縮効果を示します。

⇒17, 20, 36頁参照

---

4. 従来品(自社品<sup>※</sup>)と比べて, 2倍の濃度を有する高濃度(1.0mol/L)ガドリニウム造影剤です。

※マグネビストは2020年3月31日で薬価基準削除済み

⇒5頁参照

---

5. 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)があらわれることがあります。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。

⇒8, 9, 27頁参照

# 製品情報（ドラッグインフォメーション）

## 1. 警告

2021年2月改訂（第1版/ガドピスト静注），2021年2月改訂（第1版/ガドピスト静注シリンジ）

### 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]

## 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	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
内容量	2mL	5mL	7.5mL	10mL
有効成分	1mL中 ガドブトロール 604.720mg 含有			
1瓶 / 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			

### 3.2. 製剤の性状

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
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液			
pH	6.6～8.0			
浸透圧比	約6（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下記造影

- 脳・脊髄造影
- 躯幹部・四肢造影

## 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、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

### ■ 体重別用量換算表と該当瓶/該当シリンジ

体重(kg)	用量(mL)	該当瓶 / 該当シリンジ
5	0.5	
10	1.0	
15	1.5	
20	2.0	
25	2.5	
30	3.0	
35	3.5	
40	4.0	
45	4.5	
50	5.0	
55	5.5	
60	6.0	
65	6.5	
70	7.0	
75	7.5	
80	8.0	
85	8.5	
90	9.0	
95	9.5	
100	10.0	

## 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]

## 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。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]

### 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/1.73m<sup>2</sup>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]

## 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<sup>1)</sup>及びウサギ<sup>2)</sup>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(Cmax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<sup>3)</sup>。また、サルの胚・胎児発生に関する試験<sup>4)</sup>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。

## 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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>(外国人データ)。

## 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, 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。また、肺水腫を伴う場合がある。[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]

## 11.2. 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

## 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。

### 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。

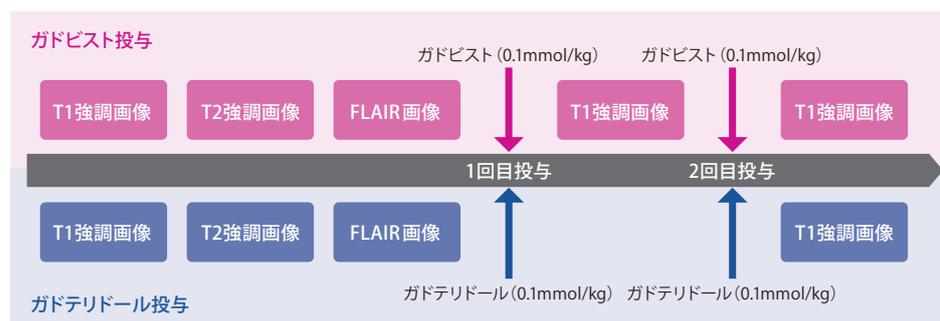
## 臨床成績

### ■ 脳・脊髄造影における有効性

#### (1) 転移性脳腫瘍患者(疑いを含む)を対象としたガドビスト(0.1mmol/kg)とガドテリドール0.2mmol/kgとの比較(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験, 非劣性試験)<sup>7)</sup>

##### ◆ 試験概要

目的	MR画像で検出された総病変数(造影及び非造影病変)を指標に, ガドビスト0.1又は0.2mmol/kgの有効性をガドテリドール0.2mmol/kg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いのある造影MRI検査が適応となる日本人患者 (有効性解析例数: 151例)
試験方法	<p>各被験者に無作為化した順序でガドビスト及びガドテリドールを1~2mL/秒の速度で静脈内にボラス投与(0.1mmol/kgを2回, 計0.2mmol/kg)し, その後, 生理食塩液10mLでフラッシュした.</p> <p>ガドビスト0.1mmol/kg投与開始10分後にMRI検査を行った. 1回目投与開始から13~15分後に再度ガドビスト0.1mmol/kgを投与し, 投与開始2~3分後に2回目のMRI検査を行った. なお, 造影剤投与前の非造影画像には, T1強調画像, T2強調画像及びFLAIR画像を撮像した.</p> <p>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.</p> <p>得られた造影MR画像を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.</p>



注: 本剤の承認用量は, 0.1mL/kg(0.1mmol/kg)である.

評価項目	<p><b>有効性の主要評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>検出病変個数（非劣性試験）                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- ガドビストとガドテリドールの検出病変個数の差の95%信頼区間の下限值が非劣性マージンとした-1を上回る場合、ガドビストのガドテリドールに対する非劣性が検証される</li> </ul> </li> </ul> <p><b>有効性の副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4段階スコアによる全検出病変の造影効果及び辺縁明瞭度の評価</li> </ul> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p><b>&lt;造影効果&gt;</b></p> <p>Excellent (スコア 4) : 病変は明瞭に高信号に造影されている</p> <p>Good (スコア 3) : 病変は明瞭に造影され、診断には十分である</p> <p>Moderate (スコア 2) : 病変は弱く造影され、診断には不十分である</p> <p>No (スコア 1) : 病変が造影されていない</p> <p><b>&lt;辺縁明瞭度&gt;</b></p> <p>Excellent (スコア 4) : 明瞭であり、辺縁が完全に確認できる</p> <p>Good (スコア 3) : 辺縁はほぼ明瞭であるが、重要な断面は完全ではない</p> <p>Moderate (スコア 2) : 辺縁の境界が部分的に確認できる</p> <p>None (スコア 1) : 病変と周囲組織との境界がない又は不明瞭</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>定位放射線治療 (stereotactic surgery, SRS) 計画に関するパフォーマンス                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 治験担当医及び治療計画評価エキスパートは、ガドビスト及びガドテリドールによる各造影画像によりSRSが各被験者に適応可能か判定した。さらに、各造影画像を比較し、SRS計画を立てるにあたっての画像の優劣を以下の基準により判断した。SRSが適応できないと判断された場合は、さらなる評価を行わなかった。</li> </ul> </li> </ul> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p><b>&lt;治験担当医による評価&gt;</b></p> <p>1=ガドビストはガドテリドールより良い</p> <p>2=ガドテリドールはガドビストより良い</p> <p>3=ガドビストとガドテリドールは同等である</p> <p><b>&lt;治療計画評価エキスパートによる評価※(盲検下)&gt;</b></p> <p>1=画像1は画像2より良い</p> <p>2=画像2は画像1より良い</p> <p>3=画像1及び画像2は同等である</p> <p>※放射線診断医と放射線治療医の合議評価</p> </div>
------	---

開発の経緯

特性

製品情報  
(Efficacy/Performance)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

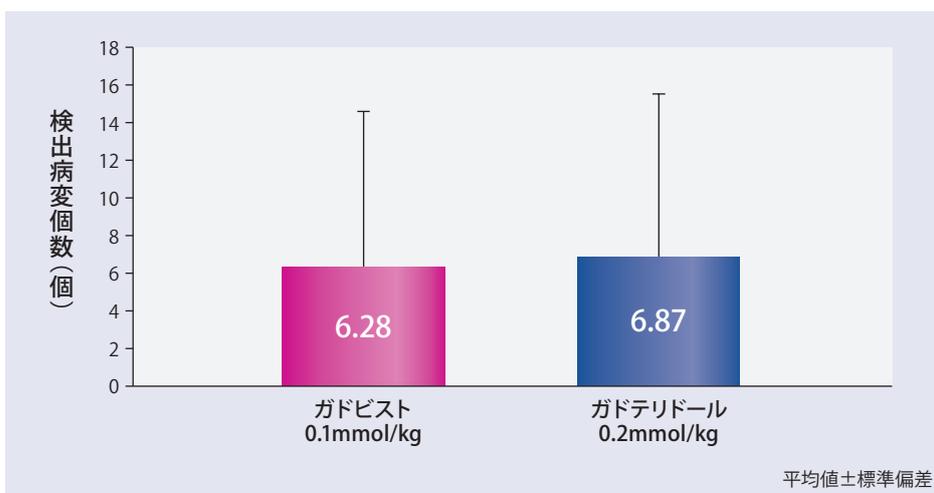
評価項目	<p>- 治験担当医及び治療計画評価エキスパートによる判定が前頁の基準1又は2であった場合、以下の理由を選択した（複数選択可能）。ガドビスト及びガドテリドール、あるいは画像1及び画像2が同等と判断された場合は、さらなる評価は行わなかった。</p> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>1=新病変が検出され、SRS適応とはならないと治療方針が変更された                  2=同定された病変径が他方の画像で見られたものより大きく、SRS適応とはならないと治療方針が変更された                  3=治療可能な病変が新たに検出された                  4=同定された病変径が他方の画像で見られたものより大きく、照射範囲が拡大された                  5=病変の辺縁が明瞭になったことにより照射範囲がはっきりした                  6=その他（詳細を記載）</p> </div> <p>• 治療計画に対する確信度 など</p> <p><b>安全性の評価項目</b></p> <p>• バイタルサイン, 理学検査, 臨床検査, 有害事象</p>
------	--

7) バイエル薬品社内資料：[国内第Ⅱ/Ⅲ相試験]（承認時評価資料）

◆ **検出病変個数 [主要評価項目]**

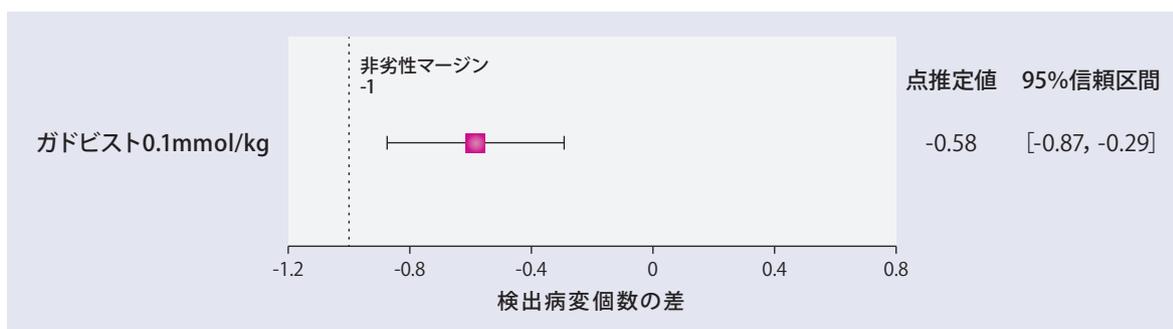
造影MRIによる検出病変個数（被験者ごとの3名の読影医の平均値）は、ガドビスト0.1mmol/kgで6.28±8.31（平均値±標準偏差）であり、ガドテリドール0.2mmol/kgでは6.87±8.65と、同様の結果を示しました。

■ **ガドビストとガドテリドールでの検出病変個数**



ガドピストとガドテリドールの検出病変個数の差は、ガドピスト0.1mmol/kgで-0.58であり、95%信頼区間の下限値はあらかじめ設定した非劣性マージンの-1を上回っていたため、ガドテリドール0.2mmol/kgに対する非劣性が示されました。

#### ■ ガドピストとガドテリドールの検出病変個数の差



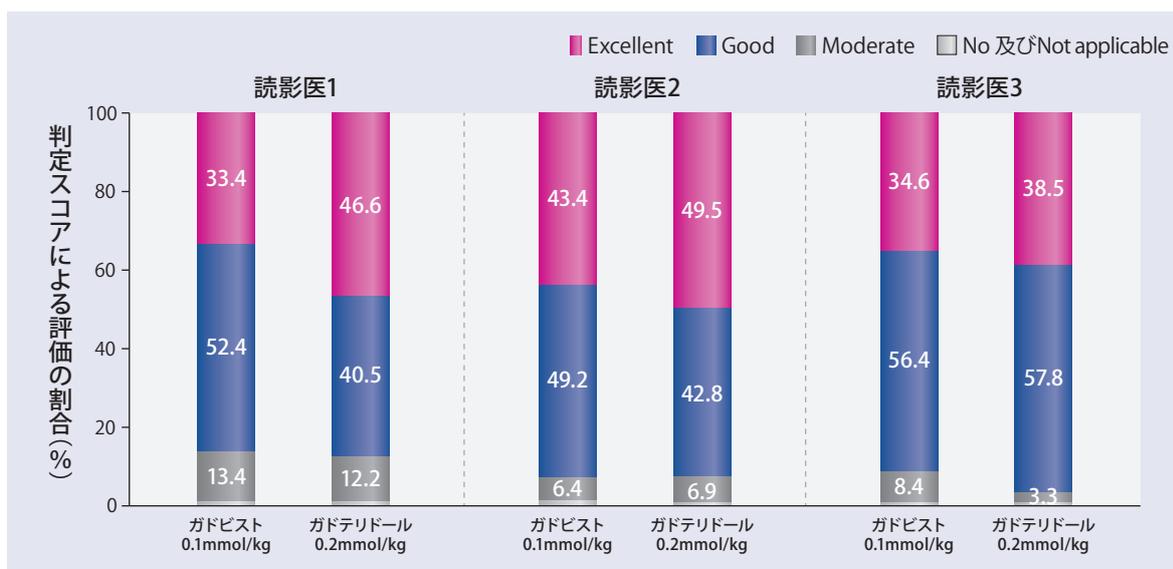
検出病変個数の差 (点推定値)

ガドピスト0.1mmol/kg: 「ガドピスト0.1mmol/kgの検出病変個数」 - 「ガドテリドール0.2mmol/kgの検出病変個数」

#### ◆ 病変の造影効果 [副次評価項目]

3名の読影医が造影効果を「Good:スコア3」又は「Excellent:スコア4」と評価した病変の割合は、ガドピスト及びガドテリドール投与いずれにおいても、投与量に関わらず80%以上でした。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それぞれ、ガドピスト0.1mmol/kgで3.44、ガドテリドール0.2mmol/kgで3.51でした。

#### ■ 4段階スコアによる病変の造影効果の評価

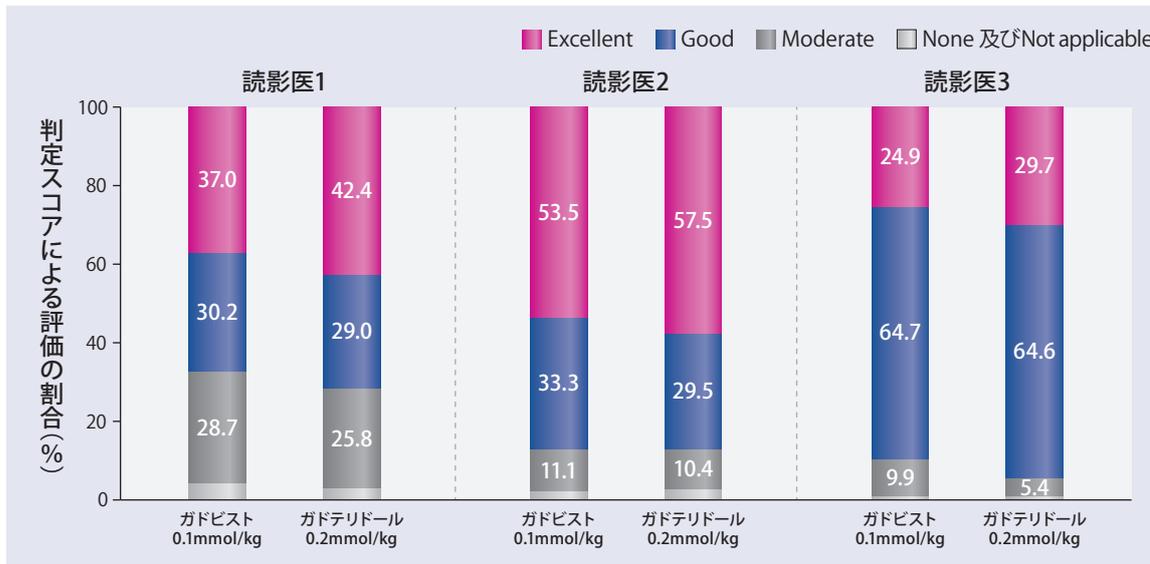


「No及びNot applicable」と判定された病変は、いずれの投与においても1%未満。

## ◆病変の辺縁明瞭度 [副次評価項目]

3名の読影医が辺縁明瞭度を「Good:スコア3」又は「Excellent:スコア4」と評価した病変の割合は、ガドビスト及びガドテリドール投与いずれにおいても、投与量に関わらず60%以上でした。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それぞれ、ガドビスト0.1mmol/kgで3.30、ガドテリドール0.2mmol/kgで3.36でした。

### ■ 4段階スコアによる病変の辺縁明瞭度の評価



「None」と判定された病変は、いずれの投与においても4%以下。「Not applicable」と判定された病変は、いずれの投与においても1%以下。

## ◆定位放射線治療計画に関するパフォーマンス [副次評価項目]

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、ガドビスト0.1mmol/kgでは65例でした。これらの対象被験者のうち0.1mmol/kgにおいてガドビスト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ガドビスト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%)でした。

### ■ 定位放射線治療計画に関するパフォーマンスの結果 (治療計画評価エキスパートによる評価)

画像評価	被験者数 (%)
	ガドビスト 0.1mmol/kg vs. ガドテリドール 0.2mmol/kg
ガドビストの方が良い	26例(40.0%)
ガドテリドールの方が良い	15例(23.1%)
同等	24例(36.9%)
合計	65例(100.0%)

## ◆定位放射線治療計画に関するパフォーマンスの評価理由 [副次評価項目]

ガドピストによる画像がガドテリドールよりも良いと判定された理由は、「病変の辺縁が明瞭になったことにより照射範囲がはっきりした」が最も多い結果でした。

評価	評価理由 <sup>※1</sup>	被験者数 (% <sup>※2</sup> )
		ガドピスト 0.1mmol/kg vs. ガドテリドール 0.2mmol/kg
ガドピストの方が良い	新病変を検出 (1)	2例(3.1)
	病変径が他方に比べて大きい (2)	1例(1.5)
	治療可能な病変を検出 (3)	5例(7.7)
	照射範囲の拡大 (4)	8例(12.3)
	照射範囲が明瞭化 (5)	15例(23.1)
	合計	26例(40.0)
ガドテリドールの方が良い	新病変を検出 (1)	4例(6.2)
	病変径が他方に比べて大きい (2)	1例(1.5)
	治療可能な病変を検出 (3)	4例(6.2)
	照射範囲の拡大 (4)	3例(4.6)
	照射範囲が明瞭化 (5)	8例(12.3)
	合計	15例(23.1)

※1 定位放射線治療計画に関するパフォーマンスの評価理由 (複数回答可能)

- (1)=新病変が検出され、定位放射線治療適応とはならないと治療方針が変更された
- (2)=同定された病変径が他方の画像で見られたものより大きく、定位放射線治療適応とはならないと治療方針が変更された
- (3)=治療可能な病変が新たに検出された
- (4)=同定された病変径が他方の画像で見られたものより大きく、照射範囲が拡大された
- (5)=病変の辺縁が明瞭になったことにより照射範囲がはっきりした

※2 被験者総数65例に対する割合

## ◆安全性

ガドピスト投与161例中7例 (4.3%) に8件、ガドテリドール投与162例中7例 (4.3%) に8件の治験薬と関連性のある有害事象が発現しました。ガドピスト投与後では、下痢、注射部位反応、筋痙縮、湿疹、発疹、じん麻疹、ALT増加、AST増加が各1例 (0.6%) にみられました。本試験において重篤な副作用は報告されませんでした。

(2) 脳・脊髄病変患者(疑いを含む)を対象としたガドビスト造影画像/非造影画像の組み合わせと非造影画像との比較(国内第Ⅲ相試験)<sup>8)</sup>

◆試験概要

目的	「ガドビスト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・脊髄病変を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる日本人患者 (有効性解析例数: 222例)
試験方法	<p>ガドビスト0.1mmol/kgの投与(2mL/秒の注入速度で静脈内に単回ボラス投与後, 同じ速度にて生理食塩液20mLでフラッシュ) 前後にMRI検査を行い, 以下のMR画像を得た。</p> <p>得られたMR画像を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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>非造影画像: T1強調画像, T2強調画像及びFLAIR画像/STIR画像</li> <li>造影画像: ガドビスト投与後のT1強調画像</li> </ul> 
評価項目	<p><b>有効性の主要評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>段階的スコアによる病変及び正常組織(松果体, 下垂体, 脈絡叢, 矢状静脈洞)の造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価(優越性試験)</li> <li>検出病変個数(非劣性試験)</li> </ul> <div style="border: 1px solid gray; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p><b>&lt;造影効果&gt;</b></p> <p>Excellent (スコア 4): 病変(正常組織)は明瞭に高信号に造影されている</p> <p>Good (スコア 3): 病変(正常組織)は明瞭に造影されている</p> <p>Moderate (スコア 2): 病変(正常組織)は弱く造影されている</p> <p>No (スコア 1): 病変(正常組織)が造影されていない</p> <p><b>&lt;辺縁明瞭度&gt;</b></p> <p>Excellent (スコア 4): 明瞭であり, 辺縁が完全に確認できる</p> <p>Good (スコア 3): ほぼ明瞭であるが, 辺縁が完全には確認できない</p> <p>Moderate (スコア 2): 病変(正常組織)の辺縁の境界が部分的に確認できる</p> <p>None (スコア 1): 病変(正常組織)の辺縁の境界がない又は不明瞭</p> <p><b>&lt;内部構造&gt;</b></p> <p>Good (スコア 3): 病変(正常組織)の構造及び内部形態が十分に見える</p> <p>Moderate (スコア 2): 病変(正常組織)の構造及び内部形態が部分的に見える</p> <p>Poor (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</p> </div>

評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 造影効果, 辺縁明瞭度, 内部構造において「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性は両側有意水準0.05の対応のあるt検定を用いて検討</li> <li>- 検出病変個数において「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」-「非造影画像」の差の95%信頼区間の下限値が非劣性マージンとした-0.35を上回る場合, 非造影画像に対する非劣性が検証される</li> </ul> <p><b>有効性の副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MR診断と最終臨床診断との一致度, 悪性病変の検出に関する感度, 特異度, 正診率など</li> </ul> <p><b>安全性の評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• バイタルサイン, 理学検査, 臨床検査(血液及び尿), 有害事象</li> </ul>
------	---

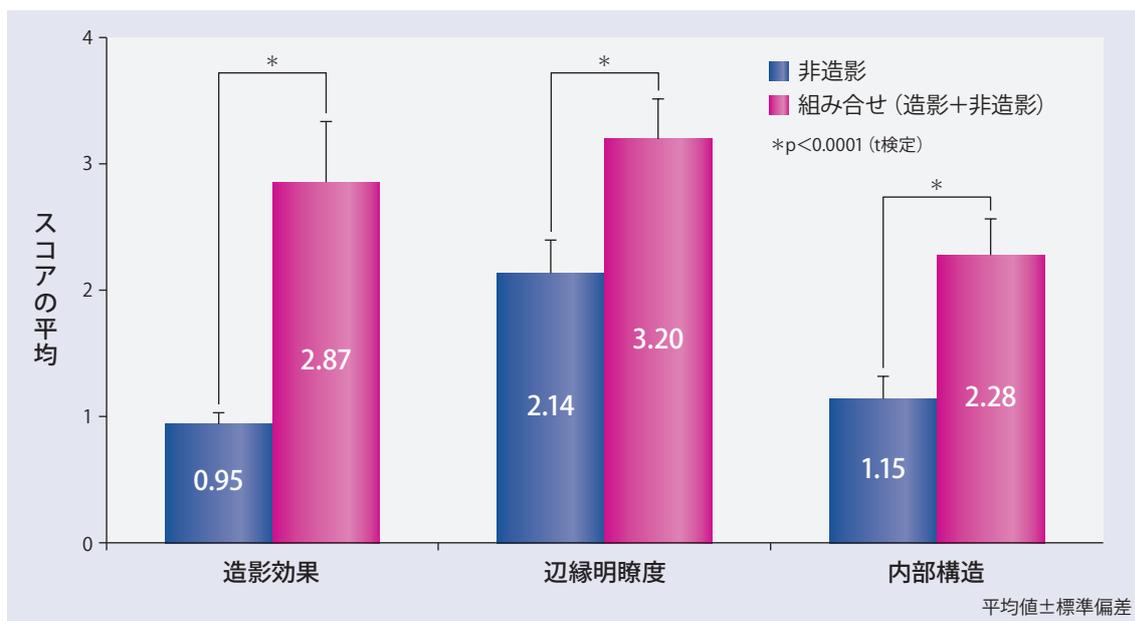
8) バイエル薬品社内資料: [国内第Ⅲ相試験] (承認時評価資料)

### ◆造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価(非造影画像に対する優越性) [主要評価項目] (「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する比較)

「非造影画像」(以下,「非造影」と比較した「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」(以下,「組み合わせ」)での造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価に関する各スコア(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)の向上は, 統計学的に有意でした( $p < 0.0001$ , t検定)。

造影効果スコアは「非造影」の0.95から「組み合わせ」の2.87に, 辺縁明瞭度スコアは「非造影」の2.14から「組み合わせ」の3.20に, 内部構造スコアは「非造影」の1.15から「組み合わせ」の2.28に増加しました。造影効果スコア, 辺縁明瞭度スコア及び内部構造スコアの変化量はそれぞれ1.91, 1.06, 1.13となり, いずれも4段階評価でおおよそ1段階以上向上しました。

#### ■ 造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価における非造影及び組み合わせのスコア



◆**検出病変個数 [主要評価項目]**

「ガドピスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」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)は、「非造影画像」の10.79±10.18(平均値±標準偏差)から11.09±10.07に増加しました。検出病変個数の差は0.30(差の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、「ガドピスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性が示されました。

◆**安全性**

ガドピスト投与223例中6例(2.7%)に8件の本剤と関連性のある有害事象が発現しました。有害事象の症状は、ほてりが2例(0.9%)みられた他、口内乾燥、悪心、嘔吐、注射部位熱感、紅斑、発疹が各1例(0.4%)みられました。本試験において重篤な副作用は報告されませんでした。

**(3) 脳・脊髄病変患者(疑いを含む)を対象としたガドピスト造影画像/非造影画像の組み合わせと非造影画像との比較(国外第Ⅲ相試験:海外データ)<sup>9)</sup>**

◆**試験概要**

目的	「ガドピスト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(米国, アルゼンチン, コロンビア, 中国, 韓国), 非盲検
対象	脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる外国人患者(有効性解析例数:321例)
試験方法	<p>ガドピスト0.1mmol/kgの投与(2mL/秒の注入速度で静脈内に単回ボース投与後, 同じ速度にて生理食塩液20mLでフラッシュ)前後にMRI検査を行い, 以下のMR画像を得た。</p> <p>得られたMR画像を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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>非造影画像: T1強調画像, T2強調画像及びFLAIR画像/STIR画像</li> <li>造影画像: ガドピスト投与後のT1強調画像</li> </ul> 

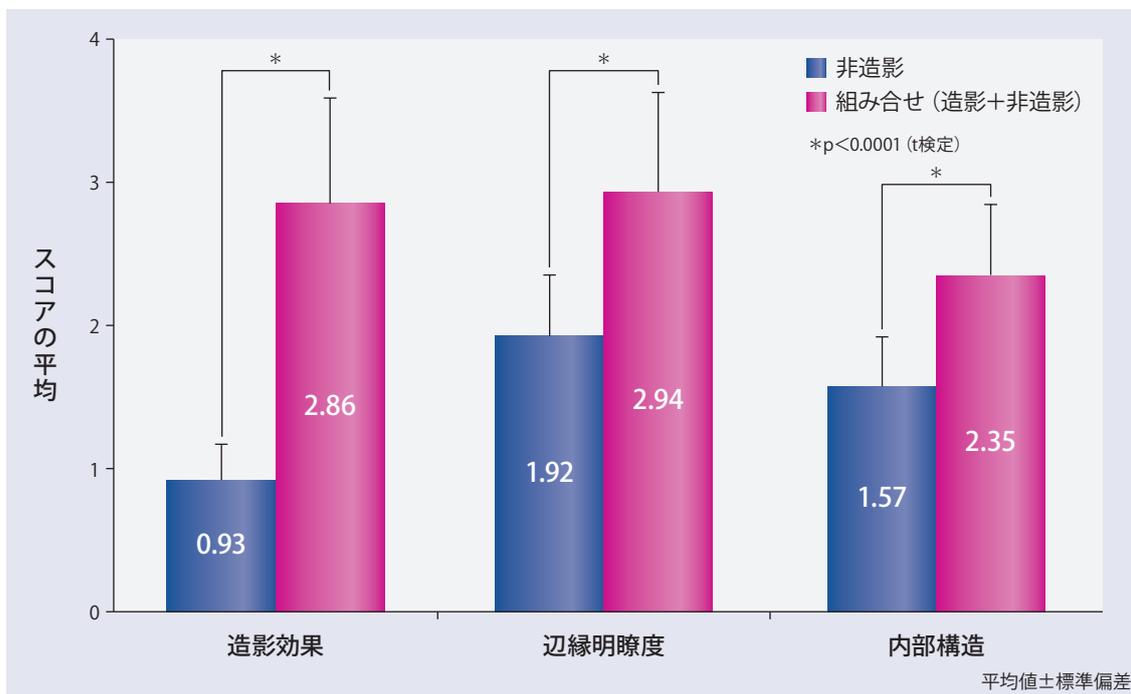
評価項目	<p><b>有効性の主要評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 段階的スコアによる病変及び正常組織（松果体，下垂体，脈絡叢，矢状静脈洞）の造影効果，辺縁明瞭度及び内部構造の評価（優越性試験）</li> <li>• 検出病変個数（非劣性試験）</li> </ul> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p><b>&lt;造影効果&gt;</b>            Excellent（スコア 4）： 病変（正常組織）は明瞭に高信号に造影されている            Good（スコア 3）： 病変（正常組織）は明瞭に造影されている            Moderate（スコア 2）： 病変（正常組織）は弱く造影されている            No（スコア 1）： 病変（正常組織）が造影されていない</p> <p><b>&lt;辺縁明瞭度&gt;</b>            Excellent（スコア 4）： 明瞭であり，辺縁が完全に確認できる            Good（スコア 3）： ほぼ明瞭であるが，辺縁が完全には確認できない            Moderate（スコア 2）： 病変（正常組織）の辺縁の境界が部分的に確認できる            None（スコア 1）： 病変（正常組織）の辺縁の境界がない又は不明瞭</p> <p><b>&lt;内部構造&gt;</b>            Good（スコア 3）： 病変（正常組織）の構造及び内部形態が十分に見える            Moderate（スコア 2）： 病変（正常組織）の構造及び内部形態が部分的に見える            Poor（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</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 造影効果，辺縁明瞭度，内部構造において「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性は両側有意水準0.05のt検定を用いて検討</li> <li>- 検出病変個数において「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」-「非造影画像」の差の95%信頼区間の下限值が非劣性マージンとした-0.35を上回る場合，非造影画像に対する非劣性が検証される</li> </ul> <p><b>有効性の副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MR診断と最終臨床診断との一致度，悪性病変の検出に関する感度，特異度，正診率など</li> </ul> <p><b>安全性の評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• バイタルサイン，理学検査，臨床検査（血液及び尿），有害事象</li> </ul>
	<p>9) Gutierrez, J. E. et al. : J Magn Reson Imaging 41 788-796 (2015)        [利益相反] 本研究に対するバイエルからの資金提供があり，共著者にバイエル社員を含む。</p>

## ◆造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価(非造影画像に対する優越性) [主要評価項目] (「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する比較)

「非造影画像」(以下, 「非造影」)と比較した「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」(以下, 「組み合わせ」)での造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価に関する各スコア(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)の向上は, 統計学的に有意でした ( $p < 0.0001$ , t検定)。

造影効果スコアは「非造影」の0.93から「組み合わせ」の2.86に, 辺縁明瞭度スコアは「非造影」の1.92から「組み合わせ」の2.94に, 内部構造スコアは「非造影」の1.57から「組み合わせ」の2.35に増加しました。造影効果スコアの変化量は1.94となり4段階評価でおおよそ2段階向上しました。

### ■ 造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価における非造影及び組み合わせのスコア



## ◆検出病変個数 [主要評価項目]

「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」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)は, 「非造影画像」の $2.65 \pm 6.30$  (平均値±標準偏差)から $2.97 \pm 6.95$ に増加しました。検出病変個数の差は0.32(差の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, 「ガドビスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性が示されました。

## ◆安全性

ガドビスト投与343例中14例(4.1%)に19件の本剤と関連性のある有害事象が発現しました。有害事象の症状は, 悪心が6例(1.7%)にみられた他, 下痢, 嘔吐, 噴出性嘔吐, 胸部不快感, 熱感, 血圧上昇, 味覚異常, 頭痛, 錯感覚, 嗅覚錯誤, 気管支障害, 発疹, 静脈障害が各1例(0.3%)にみられました。本試験において重篤な副作用は報告されませんでした。

## ■ 躯幹部・四肢造影における有効性

### ガドピスト造影画像/非造影画像の組み合わせとガドペンテト酸メグルミン<sup>®</sup>造影画像/非造影画像との組み合わせとの比較 (国際共同第Ⅲ相試験, 非劣性試験)<sup>10)</sup>

#### ◆ 試験概要

目的	ガドピスト又はガドペンテト酸メグルミン <sup>®</sup> を0.1mmol/kgで投与した場合の、「ガドピスト造影画像と非造影画像の組み合わせ」の「ガドペンテト酸メグルミン <sup>®</sup> 造影画像と非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(日本, 中国, 韓国), 無作為化, 単盲検, ガドペンテト酸メグルミン <sup>®</sup> 対照, 群間比較
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〔有効性解析例数(346例:ガドピスト群168例, ガドペンテト酸メグルミン <sup>®</sup> 群178例)〕
試験方法	<p>身体領域(乳腺, 心臓, 腹部, 腎, 骨盤又は四肢)と組み入れ時に疑われた疾患を層別因子とし, 被験者を無作為にガドピスト又はガドペンテト酸メグルミン<sup>®</sup>のいずれかに層別割り付けし, いずれかの造影剤を投与した(ガドピストは0.1mmol/kgを1.5~2mL/秒で単回静脈内投与し, 同速度にて生理食塩液10mLをフラッシュ, ガドペンテト酸メグルミン<sup>®</sup>は0.1mmol/kgを2~3mL/秒で単回静脈内投与し, 同速度にて生理食塩液10mLをフラッシュ)。各被験者につき以下のMR画像を得た。</p> <p>得られたMR画像を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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>非造影画像: T1強調画像及びT2強調画像(心臓はT1強調画像のみ)</li> <li>造影画像: 乳腺, 腹部, 腎, 骨盤及び四肢では, ガドピスト又はガドペンテト酸メグルミン<sup>®</sup>投与後のダイナミックMRI撮像及び通常のT1強調画像の撮像を行い, 心臓では投与後約10分の遅延造影MRIのみ撮像を行った。</li> </ul> <p>■ 乳腺・腹部・腎・骨盤・四肢の撮像手順</p> <p>ガドピスト投与群</p> <p>ガドピスト (0.1mmol/kg)</p> <p>T1強調画像 T2強調画像</p> <p>ダイナミックMRI (T1強調画像) T1強調画像</p> <p>ガドペンテト酸メグルミン<sup>®</sup>投与群</p> <p>ガドペンテト酸メグルミン<sup>®</sup> (0.1mmol/kg)</p> <p>T1強調画像 T2強調画像</p> <p>ダイナミックMRI (T1強調画像) T1強調画像</p>

※マグネピストは2020年3月31日で薬価基準削除済み

<p>試験方法</p>	<p>■ 心臓の撮像手順</p> <p>ガドピスト投与群</p> <p>ガドピスト (0.1mmol/kg)</p> <p>T1強調画像</p> <p>遅延造影MRI (T1強調画像)</p> <p>投与後約10分</p> <p>T1強調画像</p> <p>遅延造影MRI (T1強調画像)</p> <p>ガドペンテト酸メグルミン®投与群</p> <p>ガドペンテト酸メグルミン® (0.1mmol/kg)</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性の主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>段階的スコアによる各病変の造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の評価 (非劣性試験)</li> </ul> <p>&lt;造影効果&gt;</p> <p>Excellent (スコア 4) : 病変は明瞭に高信号に造影されている</p> <p>Good (スコア 3) : 病変は明瞭に造影されている</p> <p>Moderate (スコア 2) : 病変は弱く造影されている</p> <p>No (スコア 1) : 病変が造影されていない</p> <p>&lt;辺縁明瞭度&gt;</p> <p>Excellent (スコア 4) : 明瞭であり, 辺縁が完全に確認できる</p> <p>Good (スコア 3) : ほぼ明瞭であるが, 辺縁が完全には確認できない</p> <p>Moderate (スコア 2) : 辺縁の境界が部分的に確認できる</p> <p>None (スコア 1) : 病変の辺縁の境界がない又は不明瞭</p> <p>&lt;内部構造&gt;</p> <p>Good (スコア 3) : 病変の構造及び内部構造が十分に見える</p> <p>Moderate (スコア 2) : 病変の構造及び内部構造が部分的に見える</p> <p>Poor (スコア 1) : 病変の構造及び内部構造がよく見えない</p> <p>- 造影効果, 辺縁明瞭度, 内部構造の総スコアにおける「ガドピスト群」-「ガドペンテト酸メグルミン®群」の差の95%信頼区間の下限値が非劣性マージンとした-1.2を上回る場合, ガドペンテト酸メグルミン®に対する非劣性が検証される</p>

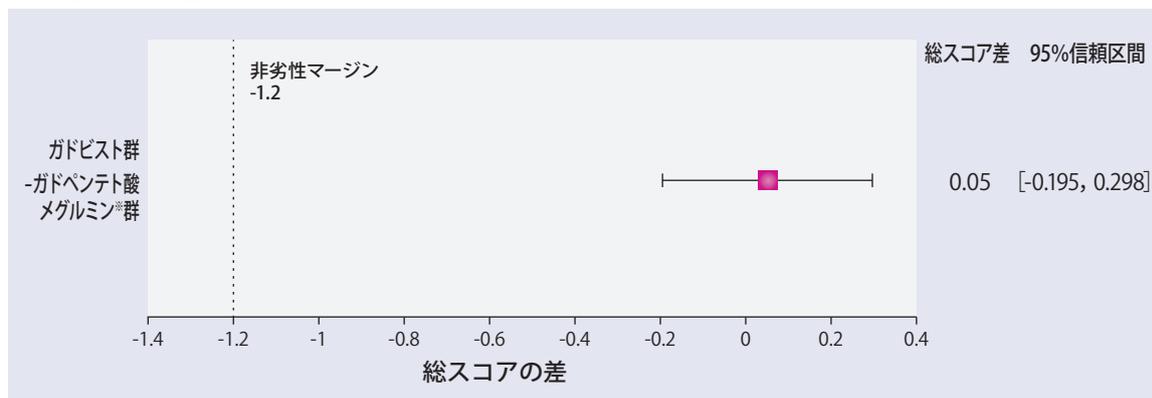
評価項目	<b>有効性の副次評価項目</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>MR診断と最終臨床診断との一致度</li> <li>検出病変個数</li> <li>診断の確信度（以下の4段階スコアで評価）</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>Very confident (スコア 4)</p> <p>Confident (スコア 3)</p> <p>Somewhat confident (スコア 2)</p> <p>Not confident (スコア 1)</p> <p>MR診断においてNot assessableを選択した場合の確信度は1とした。</p> </div>
	<b>安全性の評価項目</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>バイタルサイン, 理学検査, 臨床検査, 有害事象</li> </ul>

10) バイエル薬品社内資料：[国際共同第Ⅲ相試験]（承認時評価資料）

### ◆造影効果, 辺縁明瞭度及び内部構造の3つの視覚パラメータの総スコア[主要評価項目]

「造影画像と非造影画像の組み合わせ」の3つの視覚パラメータの総スコア(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)はガドピスト群で $9.39 \pm 1.06$  (平均値±標準偏差), ガドペンテ酸メグルミン<sup>®</sup>群で $9.34 \pm 1.23$ でした。また, ガドピスト群とガドペンテ酸メグルミン<sup>®</sup>群の総スコアの差が0.05, 95%信頼区間は $-0.195 \sim 0.298$ であり, 下限値があらかじめ設定した非劣性マージンである $-1.2$ を上回ったため, ガドピストのガドペンテ酸メグルミン<sup>®</sup>に対する非劣性が示されました。

#### ■「造影画像と非造影画像の組み合わせ」におけるガドピスト群とガドペンテ酸メグルミン<sup>®</sup>群の視覚パラメータの総スコアの差

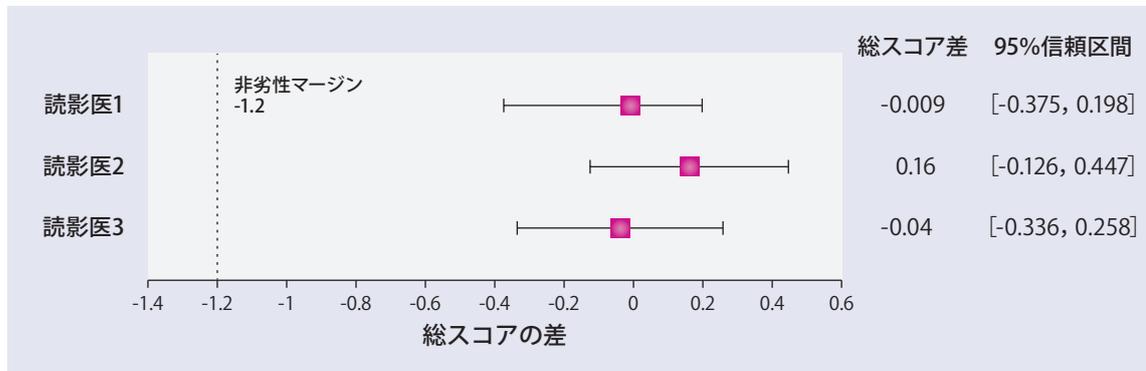


総スコア: 3つの視覚パラメータ (造影効果, 辺縁明瞭度, 内部構造) スコアの合計。  
 総スコアの差: 「ガドピスト群の総スコア」-「ガドペンテ酸メグルミン<sup>®</sup>群の総スコア」。

※マグネピストは2020年3月31日で薬価基準削除済み

また、3名の読影医ごとの「造影画像と非造影画像の組み合わせ」の視覚パラメータ総スコアの差（ガドビスト群-ガドペンテト酸メグルミン※群）についても、いずれの評価者も95%信頼区間下限値は-1.2を上回りました。

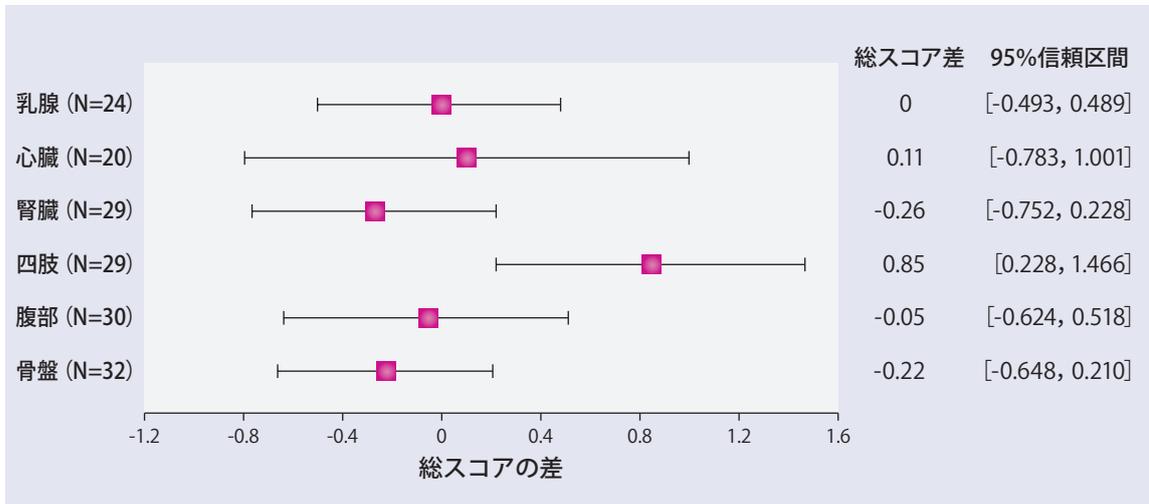
■各読影医別の「造影画像と非造影画像の組み合わせ」におけるガドビスト群とガドペンテト酸メグルミン※群の視覚パラメータの総スコアの差



総スコア：3つの視覚パラメータ（造影効果，辺縁明瞭度，内部構造）スコアの合計。  
 総スコアの差：「ガドビスト群の総スコア」-「ガドペンテト酸メグルミン※群の総スコア」。

3名の読影医による身体領域別の「造影画像と非造影画像の組み合わせ」の総スコアの差（ガドビスト群-ガドペンテト酸メグルミン※群）は、いずれの身体領域でも95%信頼区間下限値は-0.783以上でした。

■身体領域別の「造影画像と非造影画像の組み合わせ」におけるガドビスト群とガドペンテト酸メグルミン※群の視覚パラメータの総スコアの差

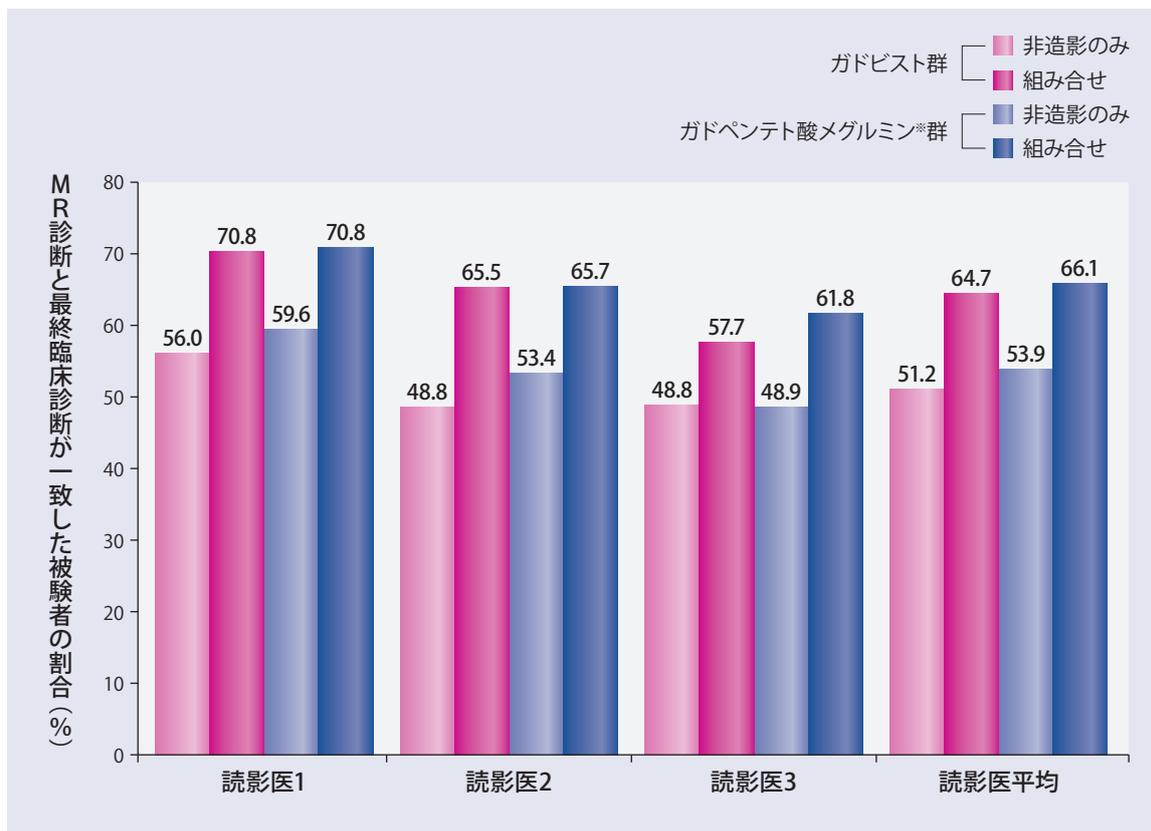


総スコア：3つの視覚パラメータ（造影効果，辺縁明瞭度，内部構造）スコアの合計。  
 総スコアの差：「ガドビスト群の総スコア」-「ガドペンテト酸メグルミン※群の総スコア」。

## ◆MR診断と最終臨床診断との一致度 [副次評価項目]

「造影画像と非造影画像の組み合わせ」のMR診断が最終臨床診断と一致した被験者の割合は、3名の読影医の平均においてガドピスト群で64.7%、ガドペンテト酸メグルミン\*群で66.1%でした。また、3名の読影医間ではガドピスト群で57.7～70.8%、ガドペンテト酸メグルミン\*群で61.8～70.8%と、同様の結果を示しました。

### ■ MR診断と最終臨床診断が一致した被験者の割合



非造影のみ：非造影画像によるMR診断が最終臨床診断と一致した被験者の割合。

組み合わせ：造影画像と非造影画像との組み合わせによるMR診断が最終臨床診断と一致した被験者の割合。

\*マгнеピストは2020年3月31日で薬価基準削除済み

◆検出病変個数 [副次評価項目]

「造影画像と非造影画像の組み合わせ」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)は、ガドピスト群で $3.26 \pm 4.90$ (平均値 $\pm$ 標準偏差), ガドペンテト酸メグルミン<sup>※</sup>群で $3.05 \pm 4.24$ と、同様の結果を示しました。

■ ガドピスト群及びガドペンテト酸メグルミン<sup>※</sup>群における検出病変個数

	ガドピスト群			ガドペンテト酸メグルミン <sup>※</sup> 群		
	非造影画像	造影画像と 非造影画像の 組み合わせ	変化量 (組み合わせ - 非造影)	非造影画像	造影画像と 非造影画像の 組み合わせ	変化量 (組み合わせ - 非造影)
読影医 1	2.48 $\pm$ 4.63 (168)	3.18 $\pm$ 5.23 (168)	0.70 $\pm$ 4.03 (168)	2.19 $\pm$ 3.59 (178)	3.15 $\pm$ 4.70 (178)	0.96 $\pm$ 3.22 (178)
読影医 2	2.60 $\pm$ 5.28 (168)	3.46 $\pm$ 5.94 (168)	0.87 $\pm$ 3.28 (168)	2.69 $\pm$ 5.08 (178)	3.33 $\pm$ 5.95 (178)	0.63 $\pm$ 5.46 (178)
読影医 3	2.64 $\pm$ 5.13 (168)	3.13 $\pm$ 5.27 (168)	0.48 $\pm$ 5.76 (168)	2.22 $\pm$ 4.23 (178)	2.69 $\pm$ 4.09 (178)	0.47 $\pm$ 3.20 (178)
読影医 平均	2.57 $\pm$ 4.73 (168)	3.26 $\pm$ 4.90 (168)	0.68 $\pm$ 3.61 (168)	2.37 $\pm$ 3.96 (178)	3.05 $\pm$ 4.24 (178)	0.69 $\pm$ 2.73 (178)

( ) : 評価対象例数

◆安全性

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、ガドピスト群で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<sup>※</sup>群で1.8% (1/57例:四肢不快感)にみられました。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、ガドピスト群で1.7% (2/115例:口内乾燥,尿中タンパク陽性), ガドペンテト酸メグルミン<sup>※</sup>群で1.6% (2/128例)にみられました。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ましたが、特定の傾向は認められませんでした。本試験において重篤な副作用は報告されませんでした。

## ■ 副作用（使用成績調査）

### 副作用の概要

使用成績調査（2015年6月～2017年11月）において、総症例3,337例中33例（1.0%）に副作用が認められました。

#### ■ 使用成績調査における副作用一覧

項目	使用成績調査
調査症例数	3,337例
副作用発現例数	33例
副作用発現件数	42例
副作用発現率（%）	1.0%

副作用の種類	使用成績調査	
	発現例数	%
神経系障害	1	0.0
頭痛	1	0.0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	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
皮膚及び皮下組織障害	7	0.2
湿疹	1	0.0
発疹	4	0.1
蕁麻疹	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

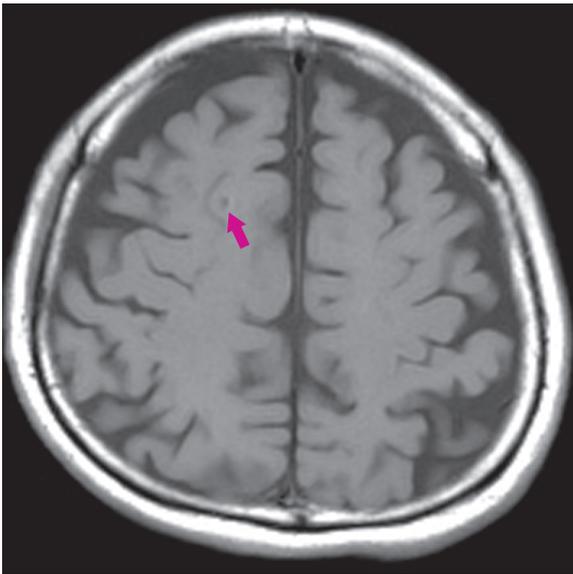
MedDRA Ver20.0

## ■ 症例紹介

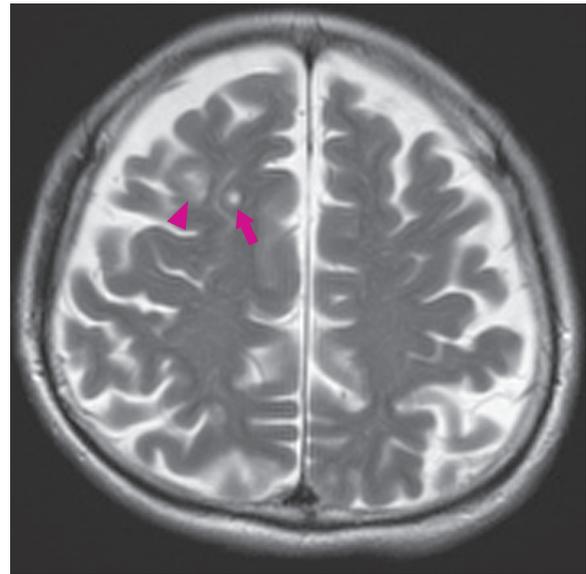
### Case Presentation

#### 転移性脳腫瘍

#### ■ 症例：50歳代 男性



a) T1強調画像(横断像)



b) T2強調画像(横断像)

#### 【患者背景】

胸痛にて近医を受診し、胸部レントゲンにて異常陰影を指摘され、気管支鏡検査により肺腺癌(stage IV)の診断を受けた。その後、化学療法中に頭蓋骨転移が発見され、放射線の全脳照射を受けた。定期検査の頭部非造影CTにて脳転移が疑われ、ガンマナイフ治療を希望し当院を受診した。治療に先立ち、転移巣の確認を目的に造影MRI検査を施行した。

#### 【画像所見】

##### a) T1強調画像

右前頭葉上前頭回に低信号を呈する微小病変を1カ所認めた(➡)。

##### b) T2強調画像

同部位はT2強調画像で高信号を呈し、嚢胞性病変と考えられた(➡)。また、そのすぐ外側の中前頭回に淡い高信号領域を認め、局所の浮腫性変化を疑った(▶)。

##### c) FLAIR画像

T2強調画像で疑われた2カ所の病変は、FLAIR画像にてはっきりと高信号を呈す病的所見として捉えられた(➡, ▶)。

##### d) 造影T1強調画像

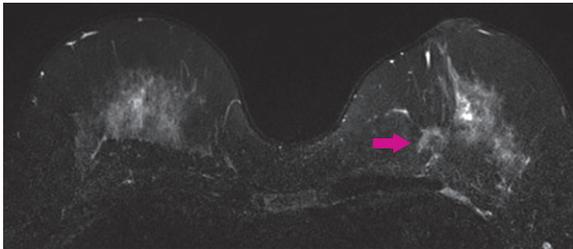
非造影MRIで捉えられた2カ所に加えて、左前頭回(⇨)及び右上頭頂小葉(⇨)に造影病巣を認め、合計4カ所の微小転移巣が確認された。



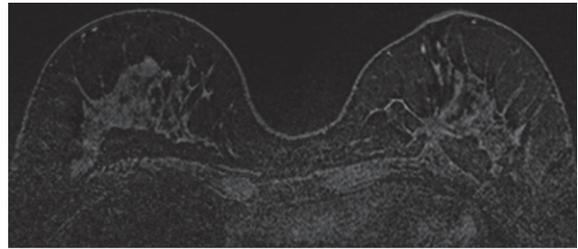
## Case Presentation

### 乳癌

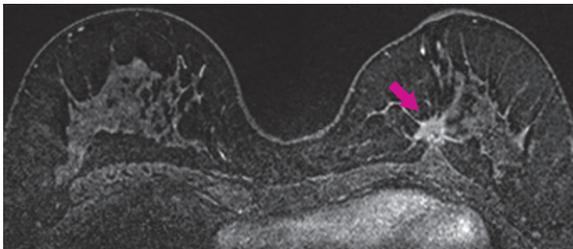
■ 症例：50歳代 女性



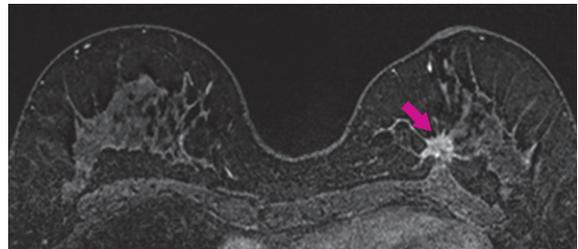
a) T2強調画像(横断像)



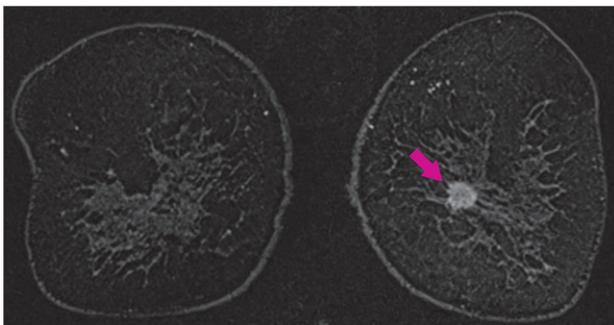
b) T1強調画像(横断像)



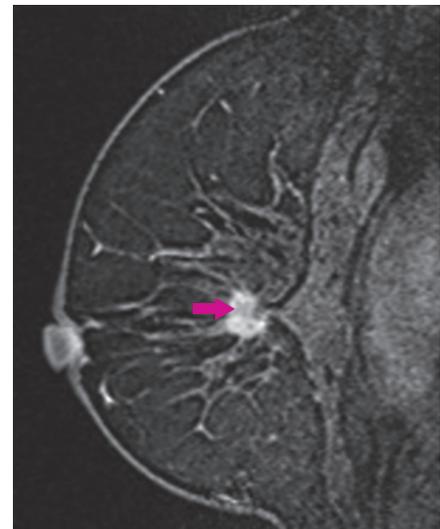
c) Dynamic Study 第1相(横断像)



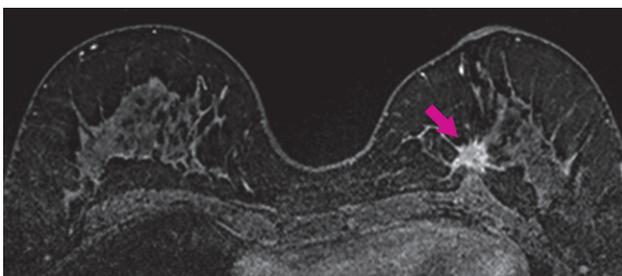
d) Dynamic Study 第2相(横断像)



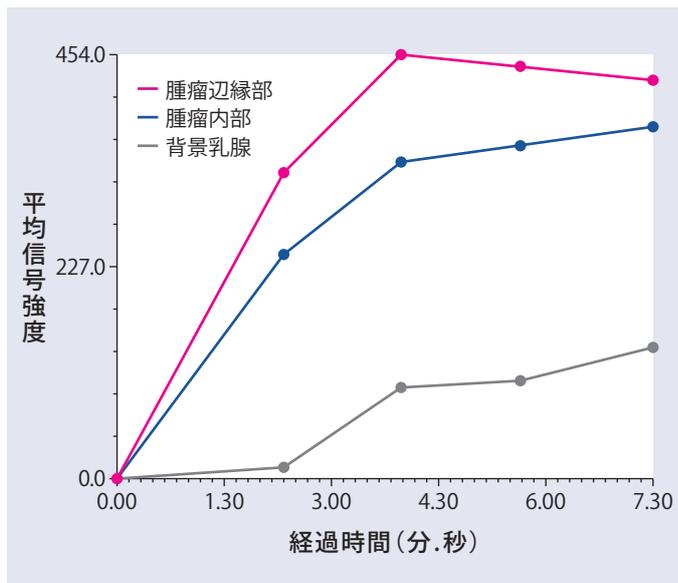
e) Dynamic Study 第2相(冠状断像)



f) Dynamic Study 第2相(矢状断像)



g) Dynamic Study 第3相(横断像)



h) Time intensity curve

【患者背景】

検診のマンモグラフィにて、左乳房に不整形腫瘍を指摘され、BI-RADSカテゴリー5と判定された。超音波検査でも左内上に13mm大の不整形腫瘍が指摘され、超音波ガイド下針生検 (core needle biopsy) にて浸潤性乳管癌と診断された。術前の病巣の広がり診断を目的に、乳房MRIを施行した。

【画像所見】

a) T2 強調画像  
腫瘍は乳腺実質と同等の信号を示し、周囲に浮腫性変化は伴わない (➡)。

c)~g) Dynamic Study  
冠状断像で、左内上に14mm大のspiculaを伴う不整形腫瘍を認める (➡)。腫瘍は造影第1相から強く濃染し、周囲の組織とのコントラストは明瞭である。腫瘍は収縮性変化が強く、大胸筋が一部牽引されている。周囲には乳管内癌を疑う所見は指摘できない。

h) Time intensity curve  
腫瘍内部は漸増型の血流パターンを示すが、腫瘍辺縁部はfast-washoutの血流パターンを示し、典型的な悪性を示唆する所見である。  
最終的にBI-RADSカテゴリー6と判定し、MRI画像所見に基づき乳房温存術が施行された\*。

\*病理診断は浸潤性乳管癌。免疫染色結果はER (+) (100%)、PgR (+) (70%)、HER2 score 1+。温存標本は断端陰性。

【撮像順序と撮像タイミング】



【撮像パラメータとガドピストの投与量】

	撮像時間	TR (msec)	TE (msec)	Flip Angle (Degree)	ETL	FOV (mm)	Matrix	Slice厚 (mm)	Gap (mm)	Slice枚数	NEX	脂肪抑制
T1 強調画像 (3D GRE)	1' 43"	4.62	2.38	15	1	329 × 329	448 × 448	0.74	—	192	1	+
T2 強調画像 (TSE)	2' 20"	4,680	97	150	21	330 × 330	512 × 512	3	0.6	29	1	+
Dynamic Study (3D GRE)	1' 43"	4.62	2.38	15	1	329 × 329	488 × 488	0.74	—	192	1	+

MRI 機器名	使用コイル	自動注入器	投与量	投与速度
MAGNETOM Avanto 1.5T (SIEMENS社製)	4ch-Breast-Matrix-Coil	使用	ガドピスト 後押し用生理食塩液	0.1mL/kg 10mL
				2mL/sec

画像提供：亀田京橋クリニック 放射線科

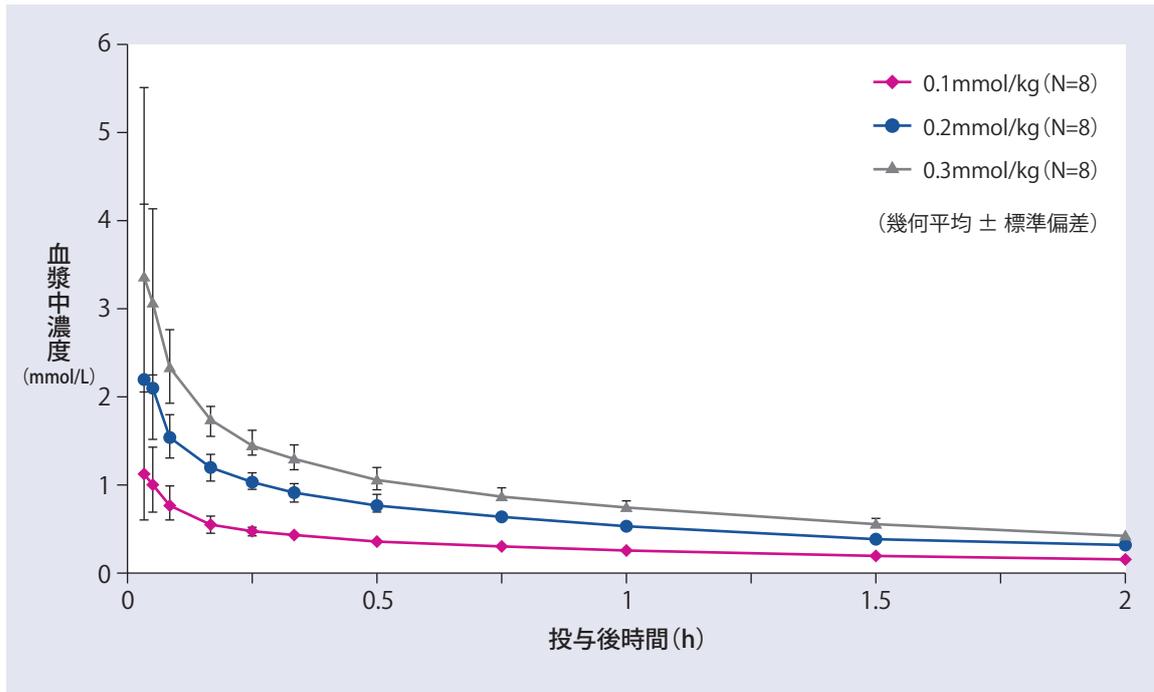
開発の経緯  
特  
性  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
有効成分に関する理化学的知見  
製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装  
関連情報  
主要文献  
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

## 薬物動態

### ■ 血中濃度<sup>11)</sup>

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時間でした。

#### ■ 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 (日本人健康成人男子)



### ■ 分布

#### 分布容積<sup>11)</sup>

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、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、細胞外液量とおおむね一致していることから、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ました。

#### 臓器・組織分布 (ラット)<sup>12)</sup>

ラットに<sup>153</sup>Gd-ガドブトロールを0.1及び0.5mmol/kg(0.5MBq/kg)静脈内投与後、放射能は全身に速やかに分布しました。投与後0.25時間における放射能濃度は腎臓で最も高く、次いで血漿及び血液で高い数値を示しました。脳における放射能濃度は低い数値を示しました。血液、血漿中放射能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りました。一方、臓器・組織中放射能濃度の低下は、血液・血漿中放射能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・組織で放射能が検出されました。しかしながら投与30日後における放射能濃度は、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能もそれぞれ投与量の0.1%未満にまで減少しました。

## 血液-胎盤関門通過性 (ウサギ) <sup>13)</sup>

<sup>153</sup>Gd-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、胎児及び母動物の臓器・組織中放射能濃度を検討しました。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 $\mu$ mol/mLにおいて、胎児中濃度は0.02 $\mu$ mol/g、羊水中濃度は定量下限未満と胎盤を通過した放射能は極めて微量でした。

## 血漿タンパク結合 (*in vitro*) <sup>14)</sup>

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血漿タンパクとの結合率を測定したところ、血漿タンパクとの結合率は極めて小さい値を示しました。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りました。

## 代謝 (*in vitro*) <sup>15)</sup>

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ました。

## 排泄

### 尿中排泄<sup>11)</sup>

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時間でほぼ完了しました。

■ 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(日本人健康成人男子)

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

ガドブトロールの全身クリアランスは1.63～1.78mL/min/kgであり、腎クリアランス (1.49～1.79mL/min/kg) 及びクレアチニンクリアランスと同程度であったことから、ガドブトロールの主排泄経路は尿中排泄であり、主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されるものと考えられました。

注：本剤の承認用量は、0.1mL/kg(0.1mmol/kg)である。

## 腎障害患者における薬物動態 (外国人データ)<sup>16)</sup>

外国人腎障害患者に本剤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ました。平均最終相半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は、軽度から中等度 (クレアチニンクリアランス: 30~80mL/min/1.73m<sup>2</sup>; I群) 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/1.73m<sup>2</sup>未満, 透析不要; II群) の腎障害患者では17.6時間でした。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 に低下しました。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ました。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%でした。

■ ガドブトロールを外国人腎障害 (非透析) 患者に単回静脈内投与 (0.1mmol/kg) した際の最終相半減期, 全身クリアランス及び尿中排泄率

	I群 (n=6)	II群 (n=5)
最終相半減期 $t_{1/2\beta}$ (h)	5.8±2.4 (3.0~9.0)	17.6±6.2 (8.8~23.3)
全身クリアランス (mL/min/kg)	0.49±0.21 (0.26~0.77)	0.16±0.06 (0.09~0.24)
尿中排泄率 (%)	投与後72時間	投与後120時間
	104.7±13.7 (86.4~126.1)	77.3±7.4 (64.5~83.6)

平均値±標準偏差 (範囲), I群: 30mL/min/1.73m<sup>2</sup><CLcr<80mL/min/1.73m<sup>2</sup>, II群: CLcr<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>

## 透析における除去 (外国人データ)<sup>16)</sup>

外国人透析患者に本剤 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%でした。

■ ガドブトロールを外国人透析患者に単回静脈内投与 (0.1mmol/kg) した際の透析時の除去率

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)

### 1. 警告【抜粋】

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]

### 新生児、乳幼児及び小児患者における薬物動態（外国人データ）

腎機能が正常な外国人新生児、乳幼児及び小児患者（年齢0～17歳）に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、健康外国人成人男子と同様の薬物動態を示しました<sup>7,8)</sup>。2～17歳の患者においては、投与後6時間までに投与量の94%以上が尿中に排泄されました<sup>7)</sup>。

### 高齢者における薬物動態（外国人データ）<sup>17)</sup>

65歳以上の健康外国人高齢者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、健康外国人非高齢者に比べて、平均最終相半減期は男性では約33%、女性では約58%延長しました。全身クリアランスは、男性では約25%、女性では約35%低下しました。ガドブトロールの尿中排泄は投与後24時間までに完了しました。

### 乳汁への移行性（ラット）<sup>18)</sup>

<sup>153</sup>Gd-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能(投与量の0.02%未満)が検出されました。3時間哺乳させた場合、乳汁中放射能濃度は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ました。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能濃度の84%、27%、4%でした。

開発の経緯

特性

製品情報  
(EML/シシマキ)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

## 薬効薬理

### ■ 臨床薬理試験（作用機序）<sup>19, 20)</sup>

本剤中のガドリニウムイオン (Gd<sup>3+</sup>) 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、緩和時間を短縮します。このため特にT<sub>1</sub>強調画像上でコントラストが増強します。

### ■ 非臨床試験 [緩和時間短縮作用 (*in vitro*)]<sup>21)</sup>

本剤の水溶液中及び血漿中におけるT<sub>1</sub>緩和度 (r<sub>1</sub>値) 及びT<sub>2</sub>緩和度 (r<sub>2</sub>値) について、2.0Tの磁場強度下で測定しました。その結果、血漿中では、ガドブトロールのr<sub>1</sub>値は6.68を示し、一方、ガドペンテト酸メグルミン※のr<sub>1</sub>値は5.31を示しました。

#### ■ T<sub>1</sub>緩和度 (r<sub>1</sub>値) 及びT<sub>2</sub>緩和度 (r<sub>2</sub>値) に対する効果

薬剤 (一般名)		2.0T (21 ~ 25°C)	
		r <sub>1</sub>	r <sub>2</sub>
水溶液中	ガドブトロール	4.26	5.05
	ガドペンテト酸 メグルミン※	3.73	4.54
血漿中	ガドブトロール	6.68	9.15
	ガドペンテト酸 メグルミン※	5.31	6.80

[sec<sup>-1</sup> · (mmol/L)<sup>-1</sup>]

### ■ 非臨床試験 [造影効果 (ラット)]<sup>22)</sup>

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ました。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ことが考えられました。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ました。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ました。

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ました。

※マгне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、イヌ、ウサギ）<sup>23)</sup>

	試験項目	動物種	性別 (n)	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/群)	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/群)	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/群)	脳槽内	1.2, 3.6, 6.0, 10.8 $\mu$ mol/動物 (8, 24, 40, 72 $\mu$ mol/kgに相当)	1.2 $\mu$ mol/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	テレメーター装着覚醒イヌ	雄 (4/群)	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/群)	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。
	血圧, 心拍数, 大腿動脈血流量, 心電図PQ間隔, QRS持続時間, QT間隔, P波, QRS及びT波振幅への影響	麻酔ウサギ	雄 (5/群)	静脈内	0.15, 0.5及び1.5mmol/kg	0.15mmol/kgでは影響は認められず, 0.5及び1.5mmol/kgで心拍数減少, 大腿動脈血流量及びQRS振幅の増加が認められ, 1.5mmol/kgではP波振幅の減少が認められた。
呼吸器系	呼吸機能への影響	麻酔ウサギ	雄 (8/群)	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。

開発の経緯

特性

製品情報  
(トリス(ジメチルアミノ)メタン)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

その他	腎機能への影響	ラット	雄 (10/群)	静脈内	0.1, 0.5, 2.5mmol/kg	尿量, 尿中電解質排泄量, クレアチニ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/群)	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。
	出血時間への影響	ラット	雌雄 (各5/群)	<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/群)	<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。

## ■ 毒性試験

### 1. 単回投与毒性試験 (ラット, イヌ) <sup>24, 25)</sup>

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した。

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

## 2. 反復投与毒性試験 (ラット, イヌ)<sup>26, 27)</sup>

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/日と算定されました。

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/日と算定されました。

本剤の臨床用量(0.1mmol/kg)と比較し、ラット4週間反復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倍でした。

## 3. 生殖発生毒性試験

### 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)<sup>28)</sup>

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いました。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日目まで投与しました。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/日と算定されました。

### 胚・胎児発生に関する試験 (ラット, ウサギ)<sup>1, 2)</sup>

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/日と算定されました。

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)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/日未満でした。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/日と算定されました。

### 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)<sup>29)</sup>

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)と算定されました。

## 4. その他の特殊毒性

### 抗原性試験及び接触感作性試験<sup>30)</sup>

モルモット全身性アナフィラキシー (ASA) 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ました。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した。

### 局所刺激性試験<sup>31, 32)</sup>

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薬剤を投与し、局所刺激性を評価しました。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ました。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)を発現しましたが、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ました。

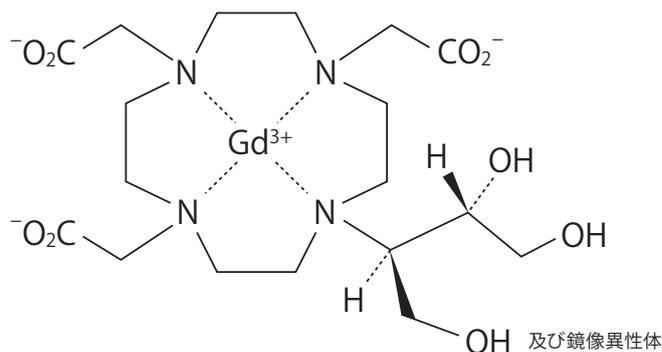
また、誤投与により接触する可能性のある組織に対する影響を検討する目的で、動脈内投与、静脈周囲投与及び筋肉内投与による局所刺激性試験を実施しました。その結果、ガドブトロール(1.0mmol/mL)は径の細いウサギ耳介中心動脈内投与時には生理食塩液よりやや強い局所刺激性が観察されましたが、やや太いラット大腿動脈内投与時には明らかな刺激性は認められませんでした。一方、ウサギ伏在静脈周囲投与時には炎症細胞浸潤を伴う中等度の刺激性が観察され、臨床で造影剤が静脈周囲に漏れた場合には局所刺激性が発現する可能性が示唆されました。ウサギ仙棘筋内単回投与による局所刺激性試験においても、軽度の局所刺激性所見が観察さ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

### 遺伝毒性試験<sup>33)</sup>

*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ました。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ませんでした。

## 有効成分に関する理化学的知見

化学構造式：



一般的名称：ガドブトロール (Gadobutrol)

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

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>GdN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>

分子量：604.71

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

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。

# 製剤学的事項

## ■ 製剤の安定性

各種条件下における製剤の安定性試験結果は以下のとおりです。

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	規格内
	30°C, 35%RH	36ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	規格内
加速試験	40°C, 75%RH	6ヵ月	無色ガラス製バイアル	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 <sup>2</sup> 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, 確認試験, 純度試験 (類縁物質), 定量法等

## 取扱い上の注意

規制区分: 処方箋医薬品

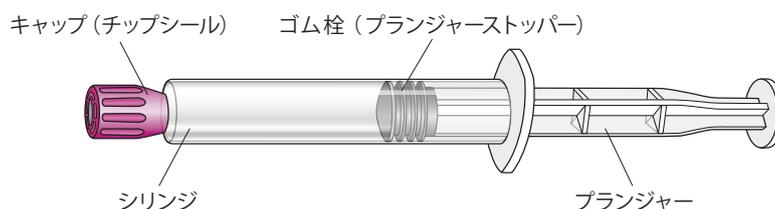
貯 法: 室温保存

有効期間: バイアル 48ヵ月

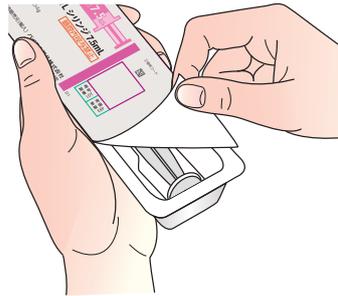
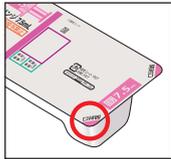
シリンジ 36ヵ月

## ■ ガドビスト® 静注1.0mol/Lシリンジの取扱い方法

### ■ 各部位の名称

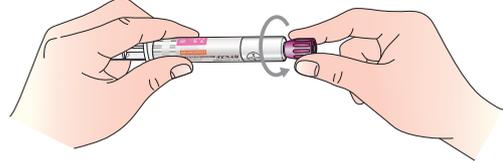


## 1 開封部よりシールをはがし、シリンジ本体を取り出してください。



- 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。
- 電子レンジおよび湿式・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※。



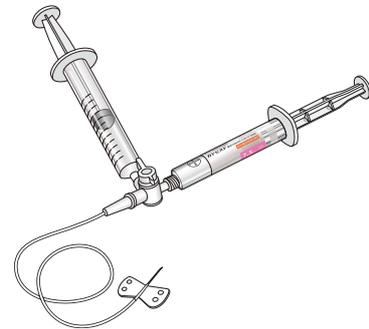
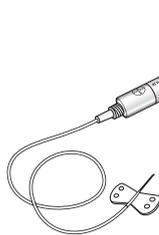
キャップが取り外しづらい場合は、キャップを深めに握って矢印方向に回転させてください。



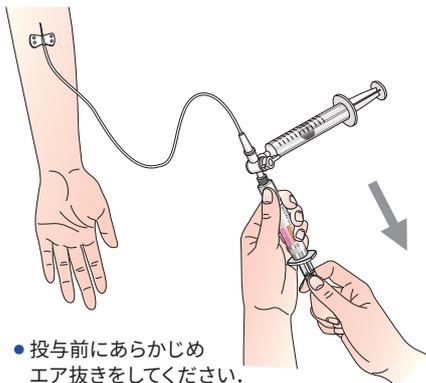
- キャップを取り外す際、薬液が飛び散る可能性がありますので、ご注意ください。
  - 注入口付近が濡れるとルアーロック非対応の翼状針との装着が緩くなります。
- ※キャップは、翼状針等を装着する直前まで取り外さないでください。

## 3 注射針，三方活栓等を速やかに装着してください。

- ルアーロック非対応の翼状針を使用する場合，奥までしっかりと装着してください。
- ルアーロック式器具を使用する場合，少し抵抗を感じた時点で締め込みを止めてください。締め込み過ぎはルアーロックの破損につながるおそれがありますので、ご注意ください。

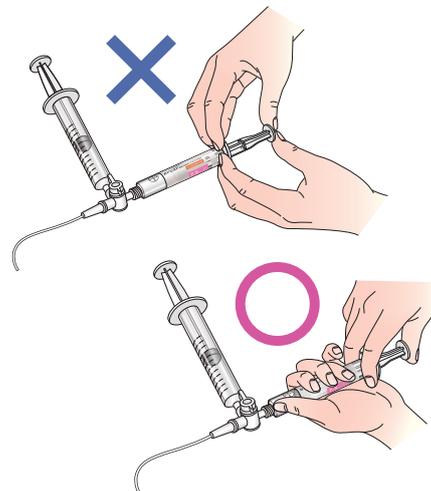


## 4 患者の静脈に針を穿刺し，ガドビスト® 静注 1.0mol/Lシリンジのプランジャーを少し引いて，血液の逆流により注射針が血管内に正しく留置されていることを確認してください。



- 投与前にあらかじめエア抜きをしてください。

## 5 注入圧がかかる場合には，シリンジ本体をしっかり保持してプランジャーを押してください。



# 包装



このパッケージは色覚の個人差を問わず、より多くの人に見やすいよう、カラーユニバーサルに配慮して作られています。



2mL [3瓶] , 5mL [5シリンジ] , 7.5mL [5シリンジ] , 10mL [5シリンジ]

# 関連情報

販売名	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/7.5mL/10mL
承認番号	2mL 23000AMX00189000 シリンジ5mL 22700AMX00651000 シリンジ7.5mL 22700AMX00652000 シリンジ10mL 22700AMX00653000
承認年月日	2015年3月26日 [ガドビスト®静注1.0mol/Lシリンジ5mL/7.5mL/10mL] 2018年2月 8日 [ガドビスト®静注1.0mol/L 2mL]
薬価基準収載年月日	2015年5月20日 [ガドビスト®静注1.0mol/Lシリンジ5mL/7.5mL/10mL] 2018年5月30日 [ガドビスト®静注1.0mol/L 2mL]
販売開始年月日	2015年6月30日 [ガドビスト®静注1.0mol/Lシリンジ5mL/7.5mL/10mL] 2018年8月23日 [ガドビスト®静注1.0mol/L 2mL]
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
国際誕生年月	1998年2月
再審査期間満了年月日	2023年3月25日

開発の経緯

特性

製品情報  
(シリンジ・ブローチ)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

## 主要文献

- 1) バイエル薬品社内資料：[ラット胚・胎児発生に関する試験] (承認時評価資料)
- 2) バイエル薬品社内資料：[ウサギ胚・胎児発生に関する試験] (承認時評価資料)
- 3) 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] (承認時評価資料)
- 4) バイエル薬品社内資料：[サル胚・胎児発生に関する試験] (承認時評価資料)
- 5) バイエル薬品社内資料：[2～17歳の患者の第Ⅰ/Ⅲ相試験] (承認時評価資料)
- 6) バイエル薬品社内資料：[2歳未満の患者の第Ⅰ相試験] (承認時評価資料)
- 7) バイエル薬品社内資料：[国内第Ⅱ/Ⅲ相試験] (承認時評価資料)
- 8) バイエル薬品社内資料：[国内第Ⅲ相試験] (承認時評価資料)
- 9) Gutierrez, J. E. et al.: J Magn Reson Imaging 41 788-796 (2015)  
[利益相反] 本研究に対するバイエルからの資金提供があり、共著者にバイエル社員を含む。
- 10) バイエル薬品社内資料：[国際共同第Ⅲ相試験] (承認時評価資料)
- 11) バイエル薬品社内資料：[健康成人の薬物動態試験] (承認時評価資料)
- 12) バイエル薬品社内資料：[臓器・組織分布/ラット] (承認時評価資料)
- 13) バイエル薬品社内資料：[血液-胎盤関門通過性/ウサギ] (承認時評価資料)
- 14) バイエル薬品社内資料：[血漿蛋白結合/*in vitro*] (承認時評価資料)
- 15) バイエル薬品社内資料：[外国人健康成人男性を対象とした単回投与試験] (承認時評価資料)
- 16) バイエル薬品社内資料：[薬物動態/腎障害・透析患者] (承認時評価資料)
- 17) バイエル薬品社内資料：[高齢者の薬物動態試験] (承認時評価資料)
- 18) バイエル薬品社内資料：[乳汁への移行性/ラット] (承認時評価資料)
- 19) 倉内万佐代ほか：画像診断8 (4) 450-453 (1988)  
[利益相反] 本論文の著者はバイエル社員である。
- 20) Brasch, R.C.: Radiology 147 (3) 781-788 (1983)
- 21) バイエル薬品社内資料：[緩和時間短縮作用/*in vitro*] (承認時評価資料)
- 22) バイエル薬品社内資料：[造影効果/ラット] (承認時評価資料)
- 23) バイエル薬品社内資料：[一般薬理試験/マウス, ラット, モルモット, イヌ, ウサギ] (承認時評価資料)
- 24) バイエル薬品社内資料：[単回投与毒性試験/ラット] (承認時評価資料)
- 25) バイエル薬品社内資料：[単回投与毒性試験/イヌ] (承認時評価資料)
- 26) バイエル薬品社内資料：[反復投与毒性試験/ラット] (承認時評価資料)
- 27) バイエル薬品社内資料：[反復投与毒性試験/イヌ] (承認時評価資料)
- 28) バイエル薬品社内資料：[受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験/ラット] (承認時評価資料)
- 29) バイエル薬品社内資料：[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] (承認時評価資料)
- 30) バイエル薬品社内資料：[抗原性試験及び接触感作性試験] (承認時評価資料)
- 31) バイエル薬品社内資料：[静脈投与による局所刺激性試験] (承認時評価資料)
- 32) バイエル薬品社内資料：[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による局所刺激性試験] (承認時評価資料)
- 33) バイエル薬品社内資料：[遺伝毒性試験] (承認時評価資料)

## 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・くすり相談  
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)



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://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)