

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

処方箋医薬品 <sup>注)</sup>	<p>環状型 MRI 用造影剤</p> <p><b>マグネスコープ<sup>®</sup> 静注38%シリンジ10mL</b></p> <p><b>マグネスコープ<sup>®</sup> 静注38%シリンジ11mL</b></p> <p><b>マグネスコープ<sup>®</sup> 静注38%シリンジ13mL</b></p> <p><b>マグネスコープ<sup>®</sup> 静注38%シリンジ15mL</b></p> <p><b>マグネスコープ<sup>®</sup> 静注38%シリンジ20mL</b></p> <p><b>Magnescape<sup>®</sup> iv inj. 38% Syringe</b></p> <p>ガドテル酸メグルミン注射液</p>
----------------------	---

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1 シリンジ中にそれぞれ次の成分を含有 マグネスコープ静注 38%シリンジ 10mL: ガドテル酸メグルミン 3.7695g 含有 マグネスコープ静注 38%シリンジ 11mL: ガドテル酸メグルミン 4.1465g 含有 マグネスコープ静注 38%シリンジ 13mL: ガドテル酸メグルミン 4.9004g 含有 マグネスコープ静注 38%シリンジ 15mL: ガドテル酸メグルミン 5.6543g 含有 マグネスコープ静注 38%シリンジ 20mL: ガドテル酸メグルミン 7.5390g 含有
一 般 名	和 名：ガドテル酸メグルミン（JAN） 洋 名：meglumine gadoterate（JAN）、gadoteric acid（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2011年1月14日*、2014年8月15日** 薬価基準収載年月日：2011年6月24日*、2014年12月12日** 発売年月日：2001年4月20日、2014年12月12日** *：販売名変更による（10mL,15mL,20mL）、**：剤形追加による（11mL,13mL）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製 造 販 売 元：ゲルベ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	ゲルベ・ジャパン株式会社 フリーダイヤル 0120-693-180

本 IF は 2018 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
	11. 力価	7
	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
	14. その他	7
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	2	
2. 一般名	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名（命名法）	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
7. CAS 登録番号	3	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	4	
4. 有効成分の定量法	4	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	5	
2. 製剤の組成	5	
3. 注射剤の調製法	5	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	
6. 溶解後の安定性	6	
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	
8. 生物学的試験法	6	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	8	
2. 用法及び用量	8	
3. 臨床成績	8	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10	
2. 薬理作用	10	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	11	
2. 薬物速度論的パラメータ	11	
3. 吸収	12	
4. 分布	12	
5. 代謝	13	
6. 排泄	13	
7. 透析等による除去率	14	
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		
1. 警告内容とその理由	15	
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意		

# 目 次

とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	17
7. 相互作用	17
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	24

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	27

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

## XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	35

## XIII. 備考

その他の関連資料	39
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

マグネスコープ静注 38%シリンジは、フランスのゲルベ社において開発された Gd（ガドリニウム）系環状型 MRI 用造影剤である。

Gd 系 MRI 用造影剤の開発にあたっては Gd イオンの遊離を抑制し、毒性を軽減することが最大の課題となる。そこで、マクロ環（環状型）構造を有することで Gd イオンとの結合が強く、安定な錯体を形成する DOTA（1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid）がキレート剤として選ばれた。一般的に金属錯体は pH の影響を受けて金属とキレート剤に解離するが、マグネスコープ静注 38%シリンジ（Gd-DOTA）は pH4.7～9.7（in vitro）の範囲において非常に安定な錯体であることが確認されている。

本剤は 1989 年フランスで初めて承認されて以来、ヨーロッパを中心に世界各国で発売され、臨床的有用性が広く認められている。本邦では 1992 年 11 月より臨床試験が開始され、2000 年 9 月に承認され、2009 年 12 月に再審査が終了した。2010 年 7 月に医療事故防止対策の一環として販売名の変更申請を行い、2011 年 1 月に承認された。

本剤は 0.2mL/kg の用量として承認され、発売開始時より 10mL、15mL、20mL 容量のシリンジを医療現場に提供してきた。その後、本剤の使用実態調査を行い、日本人患者の体重分布などを考慮した結果、医療現場において適正な容量の製剤を選択しやすく、又、これまでの余剰薬液廃棄分を少しでも削減できる容量の製剤を提供するため、11mL、13mL 容量のシリンジを新たに開発し、2014 年 8 月に承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. マクロ環構造を有し、Gd イオンをしっかりとキレートする。
2. 使用性、廃棄性に優れたプラスチック製シリンジを使用している。
3. 腎臓を対象とする場合、0.1～0.2mL/kg の静脈内投与が可能である。
4. 脳・脊髄造影から躯幹部・四肢造影までの幅広い効能・効果を有する。
5. 副作用の発現は以下のとおりである。

承認時及び使用成績調査における副作用発現率は、1.01%（43/4,273 例）であり、主な副作用は、悪心 17 件（0.40%）、嘔吐 4 件（0.09%）、発疹 4 件（0.09%）、頭痛 3 件（0.07%）、蕁麻疹 3 件（0.07%）等であった。重大な副作用としてショック、アナフィラキシーが報告されている。

副作用の詳細については「VIII. 安全性に関する項目」参照

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

マグネスコープ®静注 38%シリンジ 10mL  
マグネスコープ®静注 38%シリンジ 11mL  
マグネスコープ®静注 38%シリンジ 13mL  
マグネスコープ®静注 38%シリンジ 15mL  
マグネスコープ®静注 38%シリンジ 20mL

#### (2) 洋名

Magnescope® intravenous injection 38% Syringe 10mL  
Magnescope® intravenous injection 38% Syringe 11mL  
Magnescope® intravenous injection 38% Syringe 13mL  
Magnescope® intravenous injection 38% Syringe 15mL  
Magnescope® intravenous injection 38% Syringe 20mL

#### (3) 名称の由来

1. マグネ (MAGNE) : 磁気 of (magnetic)
  2. スコープ (SCOPE) : 見る機械
- ※MRI による画像診断を想起する言葉

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ガドテル酸メグルミン (JAN)

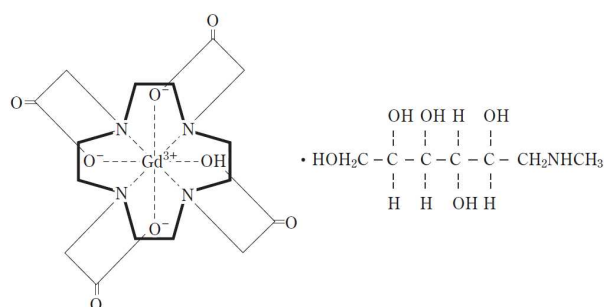
#### (2) 洋名 (命名法)

meglumine gadoterate (JAN)  
gadoteric acid (INN)

#### (3) ステム

ガドリニウム誘導体(主として診断用) : gado-

### 3. 構造式又は示性式



#### 4. 分子式及び分子量

分子式  $C_{16}H_{25}GdN_4O_8 \cdot C_7H_{17}NO_5$

分子量 753.86

#### 5. 化学名（命名法）

(-)-1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol hydrogen

[1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetato(4-)]

Gadolinite(1-) (1 : 1) (IUPAC)

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : EK-5504

略号 : Gd-DOTA

#### 7. CAS 登録番号

92943-93-6 Gd-DOTA meglumine

83678-67-5 Gd-DOTA または Gadoterate

72573-82-1 Gadoteric acid

92923-44-9 gadolinium 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraacetate



### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

本剤の有効成分であるガドテル酸メグルミンの結晶及び凍結乾燥品は潮解性が強く不安定であるため、各データを得られなかった。

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

「IV. 製剤に関する項目、9. 製剤中の有効成分の確認試験法」参照

#### 4. 有効成分の定量法

「IV. 製剤に関する項目、10. 製剤中の有効成分の定量法」参照

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：注射剤

本剤は1シリンジ(10mL、11mL、13mL、15mL及び20mL)中にガドテル酸メグルミンをそれぞれ3.7695g、4.1465g、4.9004g、5.6543g、7.5390g含有する。

本剤は無色澄明の液で、わずかに粘性がある。

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH	6.9~7.9
浸透圧比	約4* (生理食塩液に対する比)
粘度 (37°C)	約1.9mPa・s

\*本剤は高浸透圧であるため、日局の浸透圧測定法に基づき4倍希釈して測定し、希釈倍率を乗じて求めた。

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分	1シリンジ中の分量				
	10mL	11mL	13mL	15mL	20mL
ガドテル酸メグルミン	3.7695g	4.1465g	4.9004g	5.6543g	7.5390g

#### (2) 添加物

なし

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状（澄明度、粘性、浸透圧比）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー）、比旋光度、pH、純度試験（塩化物、硫酸塩、ヒ素、遊離ガドリニウム、遊離ドータ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（液体クロマトグラフィー）

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	結果
苛酷試験	50℃、遮光 <sup>*1)</sup>	ガラスバイアル 10mL	3 箇月	経時的変化を認めず安定であった
	光（白色蛍光灯） <sup>*2)</sup>	ガラスバイアル 10mL	150 万 Lux・hr	経時的変化を認めず安定であった
	光（白色蛍光灯） <sup>*3)</sup>	プラスチック製 シリンジ 10mL+プラスチック ケース	120 万 Lux・hr	経時的変化を認めず安定であった
長期保存試験	25℃、遮光 <sup>*4)</sup>	ガラスバイアル 10mL	39 箇月	経時的変化を認めず安定であった
加速試験	40℃、75%RH、 遮光 <sup>*5)</sup>	ガラスバイアル 10mL	6 箇月	経時的変化を認めず安定であった
	40℃、75%RH、 遮光 <sup>*6)</sup>	プラスチック製 シリンジ 11, 13mL+プラ スチックケース		
相対比較試験	40℃、75%RH、 遮光 <sup>*5)</sup>	ガラスバイアル 15, 20mL プラスチック製 シリンジ 10, 15, 20mL	3 箇月	プラスチック製シリンジ容器はガラスバイアル容器と同等の安定性を示した

\*1) 50±2℃に調温した恒温器内（遮光）に保存した。

\*2) 約 1000Lux に調整（光源：白色蛍光灯）した光照射室内（25±2℃）に保存した。

\*3) 2000Lux に調整（光源：白色蛍光灯）した光照射室内（室温）に保存した。

\*4) 25±2℃に調温した恒温室内（遮光）に保存した。

\*5) 飽和塩化ナトリウム水溶液で調湿したデシケーター内に試料を入れ、このデシケーターを 40±1℃に調温した恒温室内（遮光）に保存した。

\*6) 40±2℃、75±5%RH に調温調湿した恒温器内（遮光）に保存した。

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」：標準溶液のスペクトルとの比較
- (2) 日局一般試験法「薄層クロマトグラフィー」：標準溶液のスポットとの比較

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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。

### 2. 用法及び用量

通常、成人には本剤 0.2mL/kg を静脈内注射する。腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kg を静脈内注射するが、必要に応じて、0.2mL/kg まで増量することができる。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

#### (2) 臨床効果

比較試験を含む第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における承認用量での有効率（「有効」以上）は 90.2%（553/613）であり、各部位別の有効率は次のとおりであった。

脳・脊髄	94.2% (210/223)
心臓	88.2% (45/51)
胸部	78.6% (22/28)
肝臓	91.2% (104/114)
腎臓	96.4% (80/83)
骨盤部	77.8% (63/81)
骨・軟部組織	95.5% (21/22)
その他	72.7% (8/11)

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>1)</sup>

健康成人男子 20 例を対象に、0.1~0.6mL/kg を静脈内単回投与した結果、本剤との関連性が不明な軽度の頭痛が 1 例、本剤との関連があると思われる軽度の嘔気と異味感（一連の消化器症状）が 1 例認められた。また、臨床検査値の変動として投与 4 時間後に血清鉄の上昇がみられたが、正常範囲内の変動で用量群間にも有意差が認められなかった。それら以外に自他覚症状に異常は認められず、安全性、忍容性が確認された。

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>2)</sup>

脳・脊髄、心臓・胸部及び腹部・四肢に病巣が確認され、診断上 MRI 検査を必要とする入院患者を対象として、0.1、0.2、0.4mL/kg の 3 用量を投与した。158 例に投与された結果、有効性においては、0.1mL/kg が 0.2mL/kg 及び 0.4mL/kg に比べて劣り、0.2mL/kg と 0.4mL/kg に差が認められず、

安全性においては3用量群間に差が認められなかったことから、少ない量で十分な有効性が得られる用量である0.2mL/kgが臨床至適投与量として妥当であると結論された。

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当しない

### 2) 比較試験<sup>3)</sup>

脳・脊髄、心臓・胸部及び腹部・四肢に病巣の存在が確認されているか、又は疑われる診断上MRI検査を必要とする患者を対象として、対照薬にガドペンテト酸ジメグルミン注射液(Gd-DTPA)を選定し、投与量は0.2mL/kgで実施した。ただし、腎臓を対象とする場合の用量は0.1mL/kgとした。その結果、有効率は92.5% (135/146)で対照薬との有意差は認められず、本剤の有効性が認められた。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査として3,480例を収集した。3,444例が安全性解析対象とされ、副作用は32例(発現率は0.9%、32/3,444例)に認められた。また、3,426例が有効性解析対象とされ、「著効、有効、無効、判定不能」の3段階4区分の評価で、「有効」以上の有効率は99.5%(3,410/3,426例)であった。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

常磁性物質（金属イオン  $\text{Cr}^{3+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Gd}^{3+}$ 、 $\text{Dy}^{3+}$  など）  
 ガドペンテト酸メグルミン（meglumine gadopentetate）  
 ガドテリドール（gadoteridol）  
 ガドジアミド水和物（gadodiamide hydrate）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤はその構造にキレート化した Gd イオンを有しており常磁性を示す。MRI 検査において本剤を投与すると、Gd イオンの強い磁気モーメントにより組織中の水プロトンの緩和時間が短縮し、MR 画像上で組織及び病変部のコントラスト増強効果が得られる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 緩和度の検討

本剤は Gd イオンに由来する緩和時間の短縮効果を示した。本剤の  $T_1$  緩和度 ( $R_1$ ) 及び  $T_2$  緩和度 ( $R_2$ ) は類薬と同様の結果を示し MRI 用造影剤として十分効果が得られることが示唆された。

緩和度 [ $\text{sec}^{-1} \cdot (\text{mmol/L})^{-1}$ ]		$R_2/R_1$
$R_1$	$R_2$	
3.401	4.369	1.3

測定条件：0.47 テスラ、20MHz、40°C

##### 2) 病態モデルにおける造影効果の検討

動物種	投与経路	投与量	試験成績
BBB 損傷モデル (ラット)	i. v.	0.1mmol/kg 0.5mmol/kg	本剤投与後、BBB 損傷側右大脳半球の信号強度が上昇し左右大脳半球間のコントラストが増強された。この効果は投与 60 分後も持続していた。
脳浮腫モデル (ラット)	i. v.	0.1mmol/kg 0.5mmol/kg	不明瞭であった浮腫領域は、本剤投与後、高信号化し白く明瞭に描出され、MR 画像の改善が認められた。この効果は少なくとも投与 45 分後まで持続した。
腎虚血モデル (ラット)	i. v.	0.1mmol/kg	皮質と髄質の識別が不明瞭であった腎臓の画像は、本剤投与後、虚血状態の左腎とその反対側の代償性状態の右腎での循環血液の流入と流出、更には排泄の正常な腎臓との違いが明瞭となり、MR 画像が改善された。
筋肉腫瘍モデル (ウサギ)	i. v.	0.1mmol/kg	ほとんど描出されなかった下腿部の腓腹筋は、本剤投与後、腫瘍移植側下腿部においてのみ筋肉組織中の腫瘍組織や出血領域が白く描出され、病巣の存在、輪郭及び質的な違いが MR 画像上明瞭になった。この効果は投与 60 分後も持続していた。
心筋梗塞モデル (ウサギ)	i. v.	0.1mmol/kg	投与前胸腔内に描出されていなかった心臓が、本剤投与後不明瞭ながら描出され、心筋梗塞部位は更に白く描出された。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

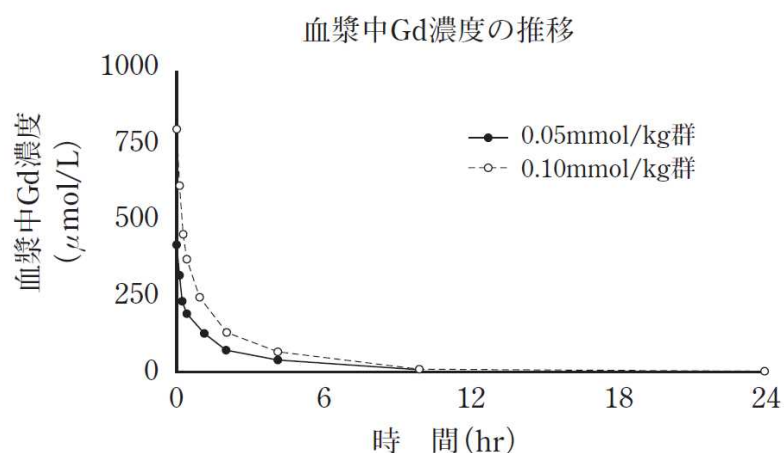
該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

静脈内投与直後

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>1)</sup>

健康成人男子 10 例に本剤 0.05、0.10mmol/kg (各 5 例) を静脈内単回投与し、血漿中の Gd 濃度をプラズマ発光分析法により測定した。静脈内投与後、血漿中 Gd 濃度は速やかに 2-コンパートメントモデルによく適合する 2 相性の変化を示した。投与 10 時間後には全例で血中からほぼ消失した。



	投与量	
	0.05mmol/kg	0.10mmol/kg
$t_{1/2\alpha}$ (min)	$5.0 \pm 1.2$	$5.9 \pm 3.2$
$t_{1/2\beta}$ (hr)	$1.20 \pm 0.19$	$1.21 \pm 0.16$
$AUC_{0-\infty}$ (nmol·hr/mL)	$530.2 \pm 97.9$	$994.8 \pm 105.7$

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当しない



### (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

### (4) 消失速度定数

該当しない

### (5) クリアランス<sup>1)</sup>

### (6) 分布容積<sup>1)</sup>

健康成人男子各 5 例、静脈内単回投与

	投与量	
	0.05mmol/kg	0.10mmol/kg
血漿クリアランス (mL/min/kg)	1.6±0.3	1.7±0.2
腎クリアランス (mL/min/kg)	1.6±0.3	1.6±0.2
定常状態の分布容積 (mL/kg)	164.5±22.8	176.5±31.8

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>4)</sup>

*In vitro*においてヒト血漿に Gd-<sup>14</sup>C-DOTA を添加した時の血漿蛋白との結合率は0.05%未満であった。

## 3. 吸収

該当しない

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

正常ラットにおいて、2%エバンスブルー液 0.5mL を尾静脈内に投与し、その直後に本剤 0.5mmol/mL/kg 及び 2mmol/4mL/kg を左内頸動脈内に投与した。1 時間後に脳を摘出し評価したところ、局所的かつわずかな脳実質内エバンスブルー漏出が認められたが、その発現頻度は生理食塩液 4mL/kg を投与した対照群と同程度であった<sup>5)</sup>。

	n	BBB 損傷度合 (エバンスブルー漏出度*)			
		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3
生理食塩液 (4mL/kg)	6	5	1	0	0
マグネスコープ (0.5mmol/mL/kg)	6	5	1	0	0
マグネスコープ (2mmol/4mL/kg)	6	4	2	0	0
22.8%マンニトール (4mL/kg)	6	1	2	1	2

\*：グレード0=漏出なし、グレード1=局所的な漏出、グレード2=軽度な漏出、グレード3=顕著な漏出

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

妊娠 18 日のラットに本剤 0.5mmol/kg を静脈内投与した。Gd の全胎児への移行率は投与 30 分後で投与量の 0.07%、24 時間後では 0.01%であった<sup>6)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

雌性ヤギに本剤 0.086mmol/kg を静脈内投与した。乳汁中 Gd 濃度は投与後 2~4 時間でピークに達し、以後  $t_{1/2}$  約 10 時間で減少し、48 時間後には認められなかった。Gd の乳汁中への累積排泄率は

投与量の 0.02%であった<sup>7)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

##### 胆汁中排泄<sup>4)</sup>

Gd-<sup>14</sup>C-DOTA 0.1mmol/kg を雄性ラットに静脈内投与した。投与後 48 時間までの胆汁中累積放射能排泄率は投与量の 0.1%であった。

##### 血球移行<sup>4)</sup>

Gd-<sup>14</sup>C-DOTA 0.1mmol/kg をラット及びイヌに静脈内投与した時の血球への移行は 1.4%以下であった。

## 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

Gd-<sup>14</sup>C-DOTA 0.1mmol/kg をラット及びイヌに静脈内投与した時、血漿及び尿中放射能のほとんどが Gd-<sup>14</sup>C-DOTA であり、他の代謝物及び遊離 Gd イオンは認められなかった<sup>4)</sup>。

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

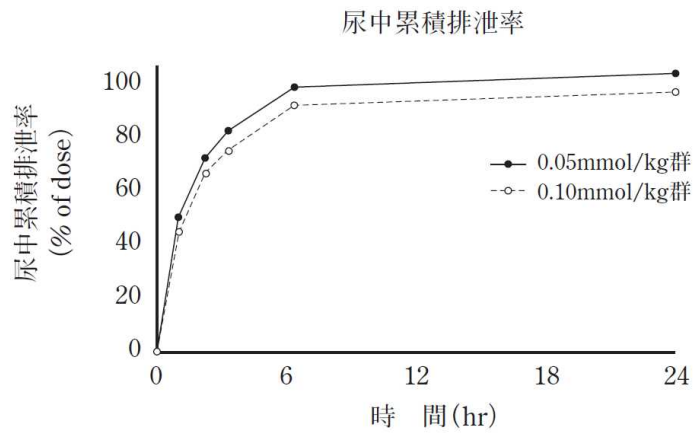
## 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

健康成人男子 10 例に本剤 0.05、0.10mmol/kg（各 5 例）を静脈内単回投与し、尿中への排泄量を測定した。本剤は静脈内投与 6 時間後には投与量の 89%以上が、投与 24 時間後には 95%以上が尿中に排泄された。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度<sup>1)</sup>



## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

- (1) 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。
- (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。（「慎重投与」(6)、「重要な基本的注意」(3)、(4)の項参照）

(解説)

- (1) 本剤は静脈内投与の製剤であり、髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがある。
- (2) 重篤な腎障害のある患者において、海外及び国内においてガドリニウム造影剤使用後に腎性全身性線維症の発現が報告されている。ガドリニウム造影剤全般に対する注意喚起として記載している。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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)

本剤の成分及び類薬に過敏症の既往歴のある患者に本剤を（再）投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。

#### 【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

- (1) 一般状態の極度に悪い患者
- (2) 気管支喘息のある患者  
[類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている]
- (3) 重篤な肝障害のある患者  
[肝機能に影響を及ぼすおそれがある]
- (4) 重篤な腎障害のある患者  
[本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある]

(解説)

- (1) 一般状態の極度に悪い患者は種々の危険性が予想され、本剤の投与によって症状がさらに悪化するおそれがある。
- (2) 類薬において、気管支喘息のある患者は、同疾患のない患者に比べ、副作用の発現率が高いという報告がある。また、気管支喘息の患者でショック、アナフィラキシーが報告されている。このため、本剤においても同様の副作用が発現するおそれがある。
- (3) 重篤な肝障害のある患者は、造影剤投与により肝組織（機能）に対する負担が大きくなり、症状が悪化するおそれがある。
- (4) 本剤は主として腎臓から排泄されるため、高濃度の造影剤と腎組織が接触することになる。また、腎機能低下患者で排泄が遅延するという報告がある。このため、重篤な腎障害のある患者は造影剤の投与により、腎組織（機能）に対する負担が大きくなり、症状が悪化するお

それがある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

#### [効能・効果に関連する使用上の注意]

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。

#### (解説)

国内外で造影 MRI 検査を複数回行った患者の一部において、ガドリニウム (Gd) 造影剤の最終投与後も長期間脳組織中に Gd が残存していると複数報告されている。一方、Gd 残存による具体的な健康被害は報告されておらず、臨床上のリスクは特定されていないものの、脳組織中の Gd 残存に伴う潜在的リスクを最小化する観点から、Gd 造影剤全般に対する注意喚起として、Gd 造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断する旨を記載している。

なお、現在までに、本剤において国内で単剤使用後に脳に Gd 残存が認められたとの報告はない。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
- (2) 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者  
[類薬で痙攣が報告されている]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 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 [腎機能が悪化するおそれがある  
（「原則禁忌」(4) の項参照)]

#### (解説)

- (1) アレルギー体質の患者は、造影剤投与によりアレルギー症状を発現しやすい傾向にある。
- (2) 両親、兄弟にアレルギー歴のある患者は、本人もその体質を受け継いでいる可能性が高く、慎重に投与する必要がある。
- (3) 他の薬剤に過敏症の既往歴のある患者では、同様の副作用を発現するおそれがあるので、慎重に投与する必要がある。
- (4) 類薬において、痙攣が発現した例が報告されているため、本剤においても同様の副作用が発現するおそれがある。
- (5) 「高齢者への投与」の項を参照すること。
- (6) 「警告 (2)」及び「原則禁忌 (4)」の項を参照すること。なお、本剤で腎臓を造影する場合には、必要に応じて 0.2mL/kg まで増量することができるが、腎機能が低下している患者に使用する際は特に注意が必要である。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 過敏反応に備え、使用に際しては十分な問診を行うこと。
- (2) ショック、アナフィラキシー等が発現することがあるので、本剤の投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。
- (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に本剤を投与する場合には、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。
- (4) 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、急性腎不全の患者では、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、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。

（解説）

- (1) 副作用発現のリスクを把握するため、患者の状態、医薬品副作用歴、アレルギー歴等について十分な問診を行う必要がある。
- (2) 国内及び海外において、本剤によるショック、アナフィラキシーが報告されている。また、軽度の過敏症状も重篤な症状に進展する可能性がある。このため、投与に際しては救急処置の準備を行うこと、投与後も患者の状態を観察し、過敏反応が発現した場合には、適切な処置を行うことが重要である。緊急事態の発生に対しては、複数の医師・看護師を動員しての対応が必要となるので、応急処置法の手順書を施設ごとにあらかじめ作成し、緊急事態に対する体制を整えておくことが必要である。また、類薬において、1時間から数日後に発現した遅発性のショック、アナフィラキシー等が報告されている。
- (3) 腎機能低下症例で、ガドリニウム造影剤投与により腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇したとの報告がある。
- (4) 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、急性腎不全の患者では、先ず他の検査を考慮することが重要である。患者個々の状態及び既往歴等を十分に確認の上、適切な検査法がない場合には、リスクとベネフィットを考慮した上で慎重に使用すること（本剤はEMAのリスク分類では低リスク・ガドリニウム造影剤に分類されている）。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

### (2) 併用注意とその理由

該当資料なし

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 3. 副作用

##### 承認時

本剤が投与された829例中11例(1.3%)に副作用が報告された。その症状は発疹3件(0.4%)、悪心3件(0.4%)、頭痛3件(0.4%)、熱感2件(0.2%)、味覚異常2件(0.2%)、そう痒症1件(0.1%)、嘔吐1件(0.1%)、胸部不快感1件(0.1%)、眼の異物感1件(0.1%)であった。

##### 再審査終了時

市販後の使用成績調査における安全解析対象症例3,444例中、副作用発現症例は32例(0.9%)であり、その主な副作用は、悪心14件(0.4%)、嘔吐3件(0.1%)等であった。また、小児(15歳未満)については安全性解析対象症例41例中(乳児1例、幼児4例、小児36例)、副作用の発現症例はなかった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 3. 副作用

##### (1) 重大な副作用

##### 1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーが発現し、血圧低下、意識消失、呼吸困難、喉頭浮腫、顔面浮腫、全身の潮紅、蕁麻疹等があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

##### 2) 腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF)

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

### (3) その他の副作用

#### 3. 副作用

##### (2) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので、このような場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1%～ 0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症		発疹、そう痒症、蕁麻疹	顔面浮腫、血管浮腫、潮紅、紅斑、眼瞼浮腫
循 環 器		血圧低下	血圧上昇
呼 吸 器		咳嗽、くしゃみ	呼吸困難、口腔咽頭不快感、鼻閉
消 化 器	悪心	嘔吐	
精 神 神 経 系		頭痛	浮動性めまい
眼		眼の異物感	眼充血、眼そう痒症
そ の 他		熱感、味覚異常、胸部不快感、異常感	感覚鈍麻、冷感、多汗症

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 承認時及び使用成績調査での副作用発現状況

	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	829	3,444	4,273
副作用等の発現症例数	11	32	43
副作用等の発現件数	17	40	57
副作用等の発現症例率	1.33%	0.93%	1.01%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
神経系障害	5 (0.60)	1 (0.03)	6 (0.14)
味覚異常	2 (0.24)	—	2 (0.05)
頭痛	3 (0.36)	—	3 (0.07)
振戦	—	1 (0.03)	1 (0.02)
眼障害	1 (0.12)	—	1 (0.02)
眼の異物感	1 (0.12)	—	1 (0.02)
血管障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
頭蓋内腫瘍出血	—	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
咳嗽	—	1 (0.03)	1 (0.02)
くしゃみ	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	3 (0.36)	16 (0.46)	19 (0.44)
悪心	3 (0.36)	14 (0.41)	17 (0.40)
嘔吐	1 (0.12)	3 (0.09)	4 (0.09)
肝胆道系障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
肝機能異常	—	2 (0.06)	2 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.36)	5 (0.15)	8 (0.19)
薬疹	—	1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒症	1 (0.12)	—	1 (0.02)
発疹	2 (0.24)	2 (0.06)	4 (0.09)
蕁麻疹	1 (0.12)	2 (0.06)	3 (0.07)
腎および尿路障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
腎機能障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
全身障害および 投与局所様態	3 (0.36)	1 (0.03)	4 (0.09)
胸部不快感	1 (0.12)	—	1 (0.02)
異常感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
熱感	2 (0.24)	—	2 (0.05)
臨床検査	—	6 (0.17)	6 (0.14)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血中クレアチニン増加	—	2 (0.06)	2 (0.05)
血圧低下	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血中尿素増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
肝機能検査値異常	—	2 (0.06)	2 (0.05)
腎機能検査異常	—	1 (0.03)	1 (0.02)



第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、臨床検査値が正常値から異常値へ変動したのは 782 例中 38 例 48 件で、血清鉄 15 件 (2.2%)、LDH 6 件 (0.8%)、尿蛋白 5 件 (0.7%) 等であった。

解析対象例数		782	
臨床検査の項目		異常件数/前後実施例数 (%)	
血液一般検査	白血球数	2/751	(0.3)
	赤血球数	0/763	
	ヘモグロビン	1/761	(0.1)
	ヘマトクリット	1/760	(0.1)
	血小板数	0/763	
血液生化学検査	総ビリルビン	1/766	(0.1)
	AST (GOT)	4/767	(0.5)
	ALT (GPT)	3/767	(0.4)
	ALP	0/763	
	LDH	6/760	(0.8)
	γ-GTP	1/751	(0.1)
	BUN	2/770	(0.3)
	クレアチニン	1/760	(0.1)
	Ca <sup>2+</sup>	1/728	(0.1)
	Na <sup>+</sup>	0/768	
	K <sup>+</sup>	3/767	(0.4)
	Cl <sup>-</sup>	0/769	
	血清鉄	15/676	(2.2)
	フェリチン	0/464	
	尿検査	蛋白	5/695
糖		1/693	(0.1)
ウロビリノーゲン		1/694	(0.1)

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

## 患者背景別副作用発現状況（使用成績調査結果）

患者背景		調査症例数	副作用発現症例数 (副作用発現率%)
性別	男	1703	15 (0.88)
	女	1741	17 (0.98)
年齢	65歳未満；非高齢者	2056	21 (1.02)
	65歳以上；高齢者	1388	11 (0.79)
体重	40kg未満	119	1 (0.84)
	40～50kg未満	605	8 (1.32)
	50～60kg未満	1129	5 (0.44)
	60～70kg未満	982	9 (0.92)
	70kg以上	540	7 (1.30)
	不明	69	2 (2.90)
受診区分	入院	1251	17 (1.36)
	外来	2144	15 (0.70)
	入院・外来	49	0 (0.00)
使用理由	脳・脊髄	2051	21 (1.02)
	躯幹部・四肢	1387	11 (0.79)
	脳・脊髄及び躯幹部・四肢	5	0 (0.00)
	不明	1	0 (0.00)
一般状態	良好	1610	8 (0.50)
	普通	1596	19 (1.19)
	不良	233	5 (2.15)
	極めて不良	4	0 (0.00)
	不明	1	0 (0.00)
肝機能障害	無	2658	18 (0.68)
	有	328	12 (3.66)
	不明	458	2 (0.44)
腎機能障害	無	2936	23 (0.78)
	有	98	8 (8.16)
	不明	410	1 (0.24)
合併症	無	1873	9 (0.48)
	有	1142	21 (1.84)
	不明	429	2 (0.47)
アレルギー歴・医薬品副作用歴	無	3102	30 (0.97)
	有	153	2 (1.31)
	不明	189	0 (0.00)
治療薬剤	無	2278	12 (0.53)
	有	1160	20 (1.72)
	不明	6	0 (0.00)
前投薬	無	3249	31 (0.95)
	有	194	1 (0.52)
	不明	1	0 (0.00)
本剤の投与量	0.1mL/kg以下	8	1 (12.50)
	0.1mL/kg超～0.2mL/kg以下	1941	18 (0.93)
	0.2mL/kg超	1437	12 (0.84)
	不明	58	1 (1.72)

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

### 【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系造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

(2) 気管支喘息のある患者 [類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている]

### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
- (2) 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 過敏反応に備え、使用に際しては十分な問診を行うこと。
- (2) ショック、アナフィラキシー等が発現することがあるので、本剤の投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用(発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等)があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。

### 3. 副作用

#### (1) 重大な副作用

##### 1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーが発現し、血圧低下、意識消失、呼吸困難、喉頭浮腫、顔面浮腫、全身の潮紅、蕁麻疹等があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 3. 副作用

#### (2) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので、このような場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1%～ 0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症		発疹、そう痒症、蕁麻疹	顔面浮腫、血管浮腫、潮紅、紅斑、 眼瞼浮腫

## 9. 高齢者への投与

### 4. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度を維持するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

(2) 投与後 48 時間は授乳を避けさせること。

[動物試験（ヤギ静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている]

## 11. 小児等への投与

### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血清鉄の測定値に影響を与えることがある。

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

### 8. 適用上の注意

#### (1) 投与経路

髄腔内投与は行わないこと。

#### (2) 投与時

1) 通常、コントラストは本剤投与直後から約 45 分後まで持続する。追加投与によって有効性が向上するとは限らないので追加投与しないこと。

2) 注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意する。血管外に漏出した場合には、注射部疼痛や腫脹があらわれることがある。

#### (3) 開封後

1 回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理<sup>8~10)</sup>

マウス、ウサギ、モルモット、ラットを用いた一般状態及び行動、中枢神経系、自律神経系・平滑筋及び消化器系の試験において特記すべき作用を示さなかった。また、麻酔ラット、麻酔開胸犬、モルモット摘出心臓を用いた呼吸・循環器系の試験において、特記すべき作用を示さなかった。さらに、腎・泌尿器系への影響を麻酔犬で検討した結果、0.5mmol/kg 静脈内投与で、麻酔犬において尿量、尿中電解質排泄量及びNAG排泄量の増加傾向が認められたが、いずれも一過性の影響であった。

試験項目	測定項目 実験方法	動物種 (n)	適用 経路	投与量 (mmol/kg)	試験成績		
一般状態及び行動	一般状態、反応性、筋力、 平衡、自律神経性反応	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	影響なし		
中枢神経系	自発運動量	Automex	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	5mmol/kg : 減少傾向 (投与5分後26%)	
	麻酔増強/ 拮抗	ペントバルビタール	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	5mmol/kg : 麻酔時間短縮傾向 (24%)	
	痙攣	痙攣	ペンチレンテトラゾール 痙攣致死	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	影響なし
			電撃痙攣	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	間代性痙攣発現電撃閾値： 影響なし 間代性痙攣発現：影響なし 強直伸展性痙攣発現電撃閾 値：1.5、5mmol/kg で上昇傾向 (各11%及び20%) 強直性伸展性痙攣発現：各用量 で低用量群より10例中1、2、3 例未発現
		ペンチレンテトラゾール	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	影響なし	
	痛覚	酢酸ライシング	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	影響なし	
		圧刺激	マウス (10)	i. v.	0.5, 1.5, 5	影響なし	
	正常体温	直腸温	ウサギ (5)	i. v.	0.5, 1.5, 5	影響なし	

試験項目		測定項目 実験方法	動物種 (n)	適用 経路	投与量 (mmol/kg)	試験成績	
自律 神経系・ 平滑筋	摘出回腸	単独作用	モルモツ ト (5)	<i>in vitro</i>	0.5, 1.5, 5, 15mmol/L	影響なし	
		アセチルコリン収縮				影響なし	
		ヒスタミン収縮				影響なし	
		ニコチン収縮				15mmol/L : 抑制 (14%)	
		セロトニン収縮				15mmol/L : 抑制 (23%)	
		塩化バリウム収縮				15mmol/L : 抑制 (50%)	
	摘出血管	単独作用	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	0.5, 1.5, 5, 15mmol/L	影響なし	
		フェニレフリン収縮				影響なし	
	摘出気管	単独作用	モルモツ ト (4)	<i>in vitro</i>	0.5, 1.5, 5, 15mmol/L	影響なし	
		アセチルコリン収縮				影響なし	
		ヒスタミン収縮				15mmol/L : 抑制 (20%)	
	摘出子 宮	非妊娠 子宮	自動運動	ラット (4)	<i>in vitro</i>	0.5, 1.5, 5, 15mmol/L	5mmol/L 以上 : 濃度依存的に収縮抑制 (20~36%) 筋緊張傾向
			オキシトシン収縮				影響なし
		妊娠子 宮	自動運動				15mmol/L : 収縮抑制 (7%) 筋緊張傾向
オキシトシン収縮			影響なし				
消化器系腸管		小腸輸送能	マウス (10)	<i>i. v.</i>	0.5, 1.5, 5	影響なし	
呼吸・心・ 循環器系	呼吸・心・ 循環機能	平均血圧、心拍数	麻酔ラッ ト (6)	<i>i. v.</i>	0.5, 2	0.5mmol/kg : 影響なし 2mmol/kg : 呼吸流量増加傾向 (27mL/min, 8%) 平均血圧低下 (24mmHg, 27%) 心拍数減少傾向 (34beats/min, 8%)	
		血圧 (収縮期・拡張期・ 平均) 左心室内圧 LVdp/dt max LVdp/dt/P max 平均肺動脈圧 椎骨動脈血流量 大腿動脈血流量 心拍出量 総末梢血管抵抗 心電図	麻酔開胸 犬 (6)	<i>i. v.</i> 投与 速度 8mL/m <i>in</i>	0.5	影響なし	
	摘出心臓 (Langendorff法)	心収縮力 心拍数 冠灌流量	モルモツ ト (5)	<i>in vitro</i>	0.001, 0.01, 0.1 mmol/heart	影響なし	
腎・ 泌尿 器系	腎機能	尿量	麻酔犬 (4)	<i>i. v.</i>	0.1, 0.5	0.5mmol/kg : 増加傾向 (2.1 倍)	
		腎血流量				影響なし	
		糸球体濾過値				影響なし	
		尿中電解質排泄量 (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> )				0.5mmol/kg : 増加傾向 (1.4~1.7 倍)	
		尿中 NAG 排泄量				0.5mmol/kg : 増加傾向 (3.1 倍)	
		尿中蛋白質排泄量				影響なし	

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>11,12)</sup>

動物種	投与経路	概略の致死量 (mmol/kg)	
		雄	雌
ラット	静脈内投与	>15	>15
イヌ	静脈内投与	>10.0	>10.0

### (2) 反復投与毒性試験<sup>13,14)</sup>

ラット及びイヌを用い、本剤 0.3、0.7、1.5mmol/kg/日を静脈内に 4 週間連続投与した。また 1.5mmol/kg/日投与群では 4 週間の回復試験を実施した。

ラットでは対照群、0.7、1.5mmol/kg/日投与群で死亡例が確認されたが、いずれも採血時の深麻酔によるものであった。尿検査では雌の 0.7mmol/kg/日以上投与群で鉄の濃度がわずかに高かったが、回復期間終了時では対照群と差はなかった。病理組織学検査ではすべての投与群で腎近位尿細管上皮細胞に空胞化が認められ、程度は投与量の増加とともに強くなったが、4 週間の回復期間終了時では空胞化の程度は軽減した。腎臓における尿細管上皮細胞の空胞化は 0.3mmol/kg/日投与群から現れているが、一般状態並びに血液検査及び尿検査において変化は認められず、腎機能障害は生じていないものと推測された。また、上記の変化は回復性のものであったことから無毒性量は 1.5mmol/kg/日と判断された。

イヌでは投与期間中、本剤投与に関連した症状は認められず、死亡もなかった。尿検査では、0.7 及び 1.5mmol/kg/日投与群の雌で pH 値がわずかに低下したが、回復期間終了時に低下は認められなかった。病理組織学検査で腎臓の近位尿細管上皮細胞の空胞化がすべての投与群で認められた。この変化は雄では投与量の増加とともに強くなったが、回復期間終了時では認められず、可逆的な変化であった。血液検査及び尿検査では尿 pH 値のわずかな低下を除いて異常は認められず、腎機能の低下は観察されなかった。また、尿細管上皮細胞の空胞化は 4 週間の休薬後には消失したことから、無毒性量は 1.5mmol/kg/日と判断された。

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>15~19)</sup>

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与 (0.4、0.8、1.6mmol/kg/日) では親動物の生殖機能及び胎児には影響はなかった。ラット及びウサギの胎児器官形成期投与 (0.2、0.4、0.8mmol/kg/日) では、両動物種において胎児の致死、催奇形及び発育抑制は認められなかったが、ラットの出生児では母動物の哺育能に影響された発育不良が 0.8mmol/kg 群で認められた。ラットの出生前後の発生毒性試験 (0.8、1.6、3.2mmol/kg/日) 並びに周産期及び授乳期投与 (0.2、0.8、3.2mmol/kg/日) では 3.2mmol/kg/日投与群で母動物の体重増加抑制又は摂餌量の低下が軽度に見られたが、哺育能には異常はなく、出生児の生後発育も順調であった。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性試験<sup>20)</sup>

本剤の抗原性試験として、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応誘発能、同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応誘発能及び皮膚感作性を検討した。その結果、ASA 反応及び PCA 反応は陰性であった。また、モルモットを用いた Maximization test では、本剤に皮膚感作性は認められなかった。

#### 2) 変異原性試験

##### 復帰突然変異試験<sup>21)</sup>

*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株と *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株を用いた復帰突然変異試験を実施した。その結果、本剤はいずれの指示菌に対しても S9mix の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。



### 染色体異常試験<sup>22)</sup>

チャイニーズハムスター由来の CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験を実施した。その結果、本剤は直接法及び代謝活性化法のいずれにおいても、指標細胞に染色体異常誘発作用を示さなかった。

### 小核試験<sup>23)</sup>

本剤 0.9、1.8 及び 3.6mmol/kg をマウスに単回静脈内投与し、投与 24 時間後に標本作製を行い、マウス骨髄細胞における小核誘発能を検討した。また、経時的な変化を観察するため、高用量群についてのみ投与 48 及び 72 時間後に標本作製を行う群を設け、試験を実施した。その結果、本剤投与群において、多染性赤血球中の小核出現頻度が、陰性対照群に比較して有意に増加した群は認められなかった。

### 3) 局所刺激性試験<sup>24)</sup>

本剤をウサギの外側広筋内、静脈内及び静脈周囲皮下に投与し、局所刺激性を検討した。外側広筋内投与による試験では、本剤の局所刺激性は、0.425%酢酸よりも弱い、生理食塩液よりも強く、グレード 2 (軽度) と判断された。静脈内及び静脈周囲皮下投与による試験では、本剤の局所刺激性は 5%スルホプロモフタレインナトリウム液より弱く、生理食塩液より若干強いと結論された。

### 4) 溶血性試験<sup>25)</sup>

本剤のヒト血液に対する溶血性を、赤石法に準じて *in vitro* で検討した。その結果、本剤 (0.5mmol/mL) は淡赤色・澄明 (グレード+) の弱溶血を示したのに対し、注射用蒸留水では赤色・澄明 (グレード++) の溶血を示した。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

特に定められていない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

マグネスコープ静注 38%シリンジ 10mL：5 筒

マグネスコープ静注 38%シリンジ 11mL：5 筒

マグネスコープ静注 38%シリンジ 13mL：5 筒

マグネスコープ静注 38%シリンジ 15mL：5 筒

マグネスコープ静注 38%シリンジ 20mL：5 筒

### 7. 容器の材質

シリンジ本体：環状オレフィンコポリマー

押子：ポリプロピレン

ガスケット：ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン、ブチルゴム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ガドペンテト酸メグルミン (meeglumine gadopentetate)

ガドテリドール (gadoteridol)

ガドジアミド水和物 (gadodiamide hydrate)

## 9. 国際誕生年月日

1989年3月8日（フランス）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：マグネスコープ静注 38%シリンジ 10mL 2011年1月14日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 11mL 2014年8月15日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 13mL 2014年8月15日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 15mL 2011年1月14日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 20mL 2011年1月14日  
（旧販売名品目承認年月日：マグネスコープシリンジ 2000年9月22日）

承認番号：マグネスコープ静注 38%シリンジ 10mL 22300AMX00405  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 11mL 22600AMX00981  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 13mL 22600AMX00982  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 15mL 22300AMX00406  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 20mL 22300AMX00407

## 11. 薬価基準収載年月日

マグネスコープ静注 38%シリンジ 10mL 2011年6月24日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 11mL 2014年12月12日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 13mL 2014年12月12日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 15mL 2011年6月24日  
マグネスコープ静注 38%シリンジ 20mL 2011年6月24日  
（旧販売名品目薬価収載年月日：マグネスコープシリンジ 2001年2月2日）

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

マグネスコープシリンジ（旧販売名品目）  
再審査結果通知年月日：2009年12月21日  
内容：薬事法第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

## 14. 再審査期間

マグネスコープシリンジ（旧販売名品目）  
6年（2000年9月22日～2006年9月21日）終了

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
マグネスコープ静注 38% シリンジ 10mL	1145397040101	7290411G1030	621453902
マグネスコープ静注 38% シリンジ 11mL	1239690030101	7290411G4021	622396901
マグネスコープ静注 38% シリンジ 13mL	1239706030101	7290411G5028	622397001
マグネスコープ静注 38% シリンジ 15mL	1145403040101	7290411G2037	621454002
マグネスコープ静注 38% シリンジ 20mL	1145410040101	7290411G3033	621454102

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 松山真記子ほか：MRI 用造影剤 EK-5504 (Gd-DOTA) の第 I 相臨床試験、診療と新薬. 1994 ; **31** (3) : 513-521.
- 2) 谷本伸弘ほか：マクロ環タイプ MRI 用造影剤 EK-5504 (ガドテル酸メグルミン) の磁気共鳴コンピュータ断層撮影における第 II 相臨床試験、診療と新薬. 1996 ; **33** (4) : 571-590.
- 3) 谷本伸弘ほか：MRI 用造影剤ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の磁気共鳴コンピュータ断層撮影における第 III 相臨床試験—ガドペンテト酸ジメグルミン注射液を対照とした多施設比較臨床試験—、診療と新薬. 1996 ; **33** (9) : 1367-1389.
- 4) 仲村進ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の生体内動態—ラットおよびイヌにおける血中濃度、分布、代謝、排泄—、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S159-S173.
- 5) 片山泰一ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の一般薬理作用—III. 血液—脳関門、脳波に対する影響および血液—脳関門損傷動物における脳内動態—、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S143-S157.
- 6) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1988)
- 7) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1986)
- 8) 片山泰一ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の一般薬理作用— I . 中枢神経系に対する作用—、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S117-S124.
- 9) 片山泰一ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の一般薬理作用— II . 末梢神経系および組織に対する作用—、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S125-S142.
- 10) 片山泰一ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) のイヌ循環器系および腎機能に及ぼす影響—同種 MRI 用造影剤との比較—、診療と新薬. 1996 ; **33** (9) : 1391-1403.
- 11) 望月雅裕ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) のラットを用いた静脈内投与方法による単回投与毒性試験、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S1-S7.
- 12) 久世博ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) のイヌを用いた静脈内投与方法による単回投与毒性試験、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S9-S25.
- 13) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1987)
- 14) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1987)
- 15) Willoughby CR et al. : ガドテル酸メグルミン (EK-5504) のラットを用いた受胎能試験 (Seg. I)、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S27-S44.
- 16) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1988)
- 17) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1996)
- 18) Baguley JK et al. : ガドテル酸メグルミン (EK-5504) のラットを用いた出生前および出生後の発生毒性試験、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S45-S53.
- 19) Baguley JK et al. : ガドテル酸メグルミン (EK-5504) のラットを用いた周産期および授乳期投与試験 (Seg. III)、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S55-S71.
- 20) 渡邊潔ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) のモルモットを用いた抗原性試験、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S73-S79.
- 21) 東口卓史ほか：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の変異原性試験—細菌を用いた復帰突然変異試験—、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S81-S86.
- 22) 仁藤新治：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の変異原性試験—培養細胞を用いた染色体異常試験—、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S87-S93.
- 23) 近藤靖：ガドテル酸メグルミン (EK-5504) の変異原性試験—マウスを用いた小核試験—、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S95-S99.

- 24) 久世博ほか：ガドテラ酸メグルミン（EK-5504）のウサギを用いた局所刺激性試験、診療と新薬. 1996 ; **33** (Suppl. 1) : S101-S116.
- 25) ゲルベ・ジャパン社内資料 (1992)

## 2. その他の参考文献

Nelson KL et al. : Radiology. 1995; **196**: 439-443.

Weiss KL et al. : Magn. Reson. Imaging. 1990; **8**: 817-818.

加藤明ほか：日本医放会誌. 1993; **53**: 973-975.

Chachuat A et al. : Eur. Radiol. 1992; **2**: 326-329.

Goldstein HA et al. : Radiology. 1990; **174**: 17-23.

興梠征典ほか：診療と新薬. 1994; **31**: 1361-1376.

野村昌代ほか：日本医放会誌. 1993; **53**: 1387-1391.

厚生省薬務局安全課長通知：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」. 1992年6月29日；薬安第80号

大曾根康夫：今日の治療指針、医学書院. 2000 ; p. 618

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2018年8月現在、米国、英国、フランス、ドイツをはじめ世界75カ国以上で承認されている。主な国における承認状況を以下に示す。

国名	販売名	承認年月	適応	承認用量
米国	Dotarem	2013年 3月	MRIにおける造影-脳(頭蓋内)、脊柱及び関連組織	0.1mmol/kg (0.2mL/kg)
英国	Dotarem	1996年 10月	MRIにおける造影増強-脳及び脊髄 MRI：脳腫瘍の検出、脊髄及び周囲組織腫瘍、椎間板脱、感染性疾患 -腎臓、心臓、子宮、卵巣、胸部、腹部及び骨関節の疾患を含む全身MRI -血管造影	0.1mmol/kg (0.2mL/kg)  脳及び脊髄MRI：0.2mmol/kg追加投与できる。 血管造影：例外的に0.1mmol/kg又は0.05mmol/kg追加投与できる。
フランス	Dotarem	1989年 3月	次のMRI造影 -脳及び脊髄疾患 -脊柱の疾患 -全身の疾患(血管造影を含む)	0.1mmol/kg (0.2mL/kg) 血管造影：2回目の追加投与できる。 例外的：0.2mmol/kg再度追加投与できる。
ドイツ	Dotarem	2003年 8月	MRIにおけるより良い画像を得るための造影増強： -脳、脊柱及び周辺組織の病変 -肝臓、腎臓、脾臓、骨盤、肺、心臓、胸部、筋・骨格系の病変 -冠動脈以外の病変又は狭窄(MR血管造影)	脳及び脊髄MRI： 0.1-0.3mmol/kg (0.2-0.6mL/kg) 他臓器及び血管MRI： 0.1mmol/kg (0.2mL/kg) 血管造影：例外的に0.1mmol/kg又は0.05mmol/kg追加投与できる。

なお、本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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。

#### 【用法・用量】

通常、成人には本剤 0.2mL/kg (ガドテル酸メグルミン 0.07539g/kg : 0.1mmol/kg) を静脈内注射する。腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kg (0.037695g/kg : 0.05mmol/kg) を静脈内注射するが、必要に応じて、0.2mL/kg まで増量することができる。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 DOTAREM®(gadoterate meglumine) Injection for intravenous use (Guerbet LLC 2018 年 4 月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>GBCAs cross the human 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 (see Data). In animal reproduction studies, there were no adverse developmental effects observed in rats or rabbits with intravenous administration of gadoterate meglumine during organogenesis at doses up to 16 and 10 times, respectively, the recommended human dose (see Data).). Because of the potential risks of gadolinium to the fetus, use DOTAREM only if imaging is essential during pregnancy and cannot be delayed.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20% respectively.</p> <p>Data</p> <p>Human Data</p> <p>Contrast enhancement is visualized in the placenta and fetal tissues after maternal GBCA administration.</p> <p>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 noncontrast MRI and lack of information about the material 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.</p> <p>Animal Data</p> <p><u>Gadolinium Retention</u></p> <p>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.</p> <p><u>Reproductive Toxicology</u></p>



	<p>Gadoterate meglumine was administered intravenous doses of 0, 2, 4 and 10 mmol/kg/day [3, 7 and 16 times the recommended human dose (RHD) based on body surface area (BSA)] to female rats for 14 days before mating, throughout the mating period and until gestation day (GD) 17. Pregnant rabbits were administered gadoterate meglumine in intravenous doses of 0, 1, 3 and 7 mmol/kg/day (3, 10 and 23 times the RHD based on BSA) from GD6 to GD19. No effects on embryo-fetal development were observed at doses up to 10 mmol/kg/day in rats and 3 mmol/kg/day in rabbits. Maternal toxicity was observed in rats at 10 mmol/kg/day and in rabbits at 7 mmol/kg/day. This maternal toxicity was characterized in rats by a slightly lower litter size and gravid uterus weight compared to the control group, and in rabbits by a reduction in body weight and food consumption.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>There are no data on the presence of gadoterate 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 excreted in breast milk. Additionally, there is limited GBCA gastrointestinal absorption in the breast-fed infant. Gadoterate is present in goat milk (see Data). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DOTAREM and any potential adverse effects on the breastfed infant from DOTAREM or from the underlying maternal condition.</p> <p>Data</p> <p>Nonclinical data demonstrate that gadoterate is detected in goat milk in amounts &lt; 0.1% of the dose intravenously administered. Furthermore, in rats, absorption of gadoterate via the gastrointestinal tract is poor (1.2% of the administered dose was absorbed and eliminated in urine).</p>
--	--

本邦におけるマグネスコープの使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

(2) 投与後 48 時間は授乳を避けさせること。

[動物試験（ヤギ静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている]

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国添付文書 DOTAREM® (gadoterate meglumine) Injection for intravenous use	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Guidelines For adult and pediatric patients (including term neonates), the recommended dose of DOTAREM is 0.2 mL/kg (0.1 mmol/kg) body weight ad-

(Guerbet LLC 2018 年 4 月)

ministered as an intravenous bolus injection, manually or by power injector, at a flow rate of approximately 2 mL/second for adults and 1-2 mL/second for pediatric patients. Table 1 provides weight-adjusted dose volumes.

Table 1: Volumes of DOTAREM Injection by Body Weight

Body Weight		Volume
Pounds (lb)	Kilograms (kg)	Milliliters (mL)
5.5	2.5	0.5
11	5	1
22	10	2
44	20	4
66	30	6
88	40	8
110	50	10
132	60	12
154	70	14
176	80	16
198	90	18
220	100	20
242	110	22
264	120	24
286	130	26
308	140	28
330	150	30

To ensure complete injection of DOTAREM the injection may be followed by normal saline flush. Contrast MRI can begin immediately following DOTAREM injection.

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Studies Experience

#### Adverse Reactions in Pediatric Patients

During clinical trials, 185 pediatric patients (52 aged < 24 months, 33 aged 2 - 5 years, 57 aged 6 - 11 years and 43 aged 12 - 17) received DOTAREM. Overall, 7 pediatric patients (3.8%) reported at least one adverse reaction following DOTAREM administration. The most frequently reported adverse reaction was headache (1.1%). Most adverse events were mild in intensity and transient in nature.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of DOTAREM at a single dose of 0.1 mmol/kg have been established in pediatric patients from birth (term neonates  $\geq$  37 weeks gestational age) to 17 years of age. based on clinical data in 133 pediatric patients 2 years of age and older, and clinical data in 52 pediatric patients birth to less than 2 years of age that supported extrapolation from adult data [see Clinical Studies (14)]. Adverse reactions in pediatric patients were similar to those reported in adults [see Adverse Reactions (6.1)]. No dosage adjustment according to age is necessary in pediatric patients [see Dosage and Administration (2.1), Pharmacokinetics (12.3)]. The safety of DOTAREM has not been established in preterm neonates.

	<p>No cases of NSF associated with DOTAREM or any other GBCA have been identified in pediatric patients age 6 years and younger [see Warnings and Precautions (5.1)]. Normal estimated GFR (eGFR) is approximately 30 mL/minute/1.73m<sup>2</sup> at birth and increases to adult values by 2 years of age.</p> <p>Juvenile Animal Data</p> <p>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.</p> <p>12.3 Pharmacokinetics</p> <p>Pediatric population</p> <p>The pharmacokinetics of gadoterate in pediatric patients receiving DOTAREM aged birth (term neonates) to 23 months, was investigated in an open label, multicenter study, using a population pharmacokinetics approach. A total of 45 subjects (22 males, 23 females) received a single intravenous dose of DOTAREM 0.1 mmol/kg (0.2 mL/kg). The age ranged from less than one week to 23.8 months (mean 9.9 months) and body weight ranged from 3 to 15 kg (mean 8.1 kg). Individual level of renal maturity in the study population, as expressed by eGFR ranged between 52 and 281 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and 11 patients had an eGFR below 100 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (range 52 to 95 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</p> <p>Gadoterate concentrations obtained up to 8 hours after DOTAREM administration were best fitted using a biphasic model with linear elimination from the intravascular space. The mean clearance adjusted to body weight was estimated at 0.16 ± 0.07 L/h/kg and increased with eGFR. The estimated mean elimination half-life was 1.47 ± 0.45 hr.</p> <p>The body weight adjusted clearance of gadoterate after single intravenous injection of 0.1 mmol/kg of DOTAREM in pediatric subjects aged less than 2 years was similar to that observed in healthy adults.</p> <p>14 CLINICAL STUDIES</p> <p><u>CNS Imaging in the Sub-population of Pediatric Patients &lt; 2 years old</u></p> <p>A non-randomized study (Study C) with 28 pediatric patients under 2 years of age who were referred for contrast MRI of the CNS supported extrapolation of CNS efficacy findings from adults and older children. CNS lesions were identified in 16 of these 28 patients on paired pre-and post-contrast images compared to 15 patients on pre-contrast images alone. In the 16 patients who had identifiable lesions, the scores for the co-endpoints of lesion visualization were improved for at least one lesion on paired pre-and post-contrast images compared to pre-contrast images in 8 out of 16 (50%) patients for lesion border delineation, 8 out of 16 (50%) patients for lesion internal morphology, and 14 out of 16 (88%) patients for lesion contrast enhancement.</p>
--	---

本邦におけるマグネスコープの使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

特になし

マグネスコープ、MAGNESCOPE はゲルベ・ジャパン株式会社の登録商標です。