2023年8月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号　87729

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

環状型MRI用造影剤
ガドテル酸メグルミン注射液

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
Magnescope® iv injection 38% Syringes

剤形	注射剤（シリンジ）			
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 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	マグネスコープ静注38%シリンジ10mL	2011年1月14日（販売名変更による）	2011年6月24日（販売名変更による）	2001年4月20日
	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			
	マグネスコープ静注38%シリンジ11mL	2014年8月15日（剤形追加による）	2014年12月12日（剤形追加による）	2014年12月12日（剤形追加による）
	マグネスコープ静注38%シリンジ13mL			
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2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

４. 利用に際しての留意点

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

目　次

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

Ⅱ．名称に関する項目 3
　１．販売名 3
　２．一般名 3
　３．構造式又は示性式 3
　４．分子式及び分子量 4
　５．化学名（命名法）又は本質 4
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5
　１．物理化学的性質 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 5
　３．有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6
　１．剤形 6
　２．製剤の組成 7
　３．添付溶解液の組成及び容量 7
　４．力価 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 7
　６．製剤の各種条件下における安定性 7
　７．調製法及び溶解後の安定性 8
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
　９．溶出性 8
　10．容器・包装 8
　11．別途提供される資材類 9
　12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目 10
　１．効能又は効果 10
　２．効能又は効果に関連する注意 10
　３．用法及び用量 10
　４．用法及び用量に関連する注意 10
　５．臨床成績 10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 13
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
　２．薬理作用 13

Ⅶ．薬物動態に関する項目 14
　１．血中濃度の推移 14
　２．薬物速度論的パラメータ 14
　３．母集団（ポピュレーション）解析 15
　４．吸収 15
　５．分布 15
　６．代謝 17
　７．排泄 17
　８．トランスポーターに関する情報 18
　９．透析等による除去率 18
　10．特定の背景を有する患者 18
　11．その他 18

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 19
　１．警告内容とその理由 19
　２．禁忌内容とその理由 19
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 19
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 19
　５．重要な基本的注意とその理由 19
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 20
　７．相互作用 22
　８．副作用 23
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 26
　10．過量投与 26
　11．適用上の注意 27
　12．その他の注意 27

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 28
　１．薬理試験 28
　２．毒性試験 30

Ⅹ．管理的事項に関する項目 32
　１．規制区分 32
　２．有効期間 32
　３．包装状態での貯法 32
　４．取扱い上の注意 32
　５．患者向け資材 32
　６．同一成分・同効薬 32
　７．国際誕生年月日 32
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 32
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 33
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 33
　11．再審査期間 33
　12．投薬期間制限に関する情報 33
　13．各種コード 33
　14．保険給付上の注意 33

ⅩⅠ．文献 34
　１．引用文献 34
　２．その他の参考文献 35

ⅩⅡ．参考資料 36
　１．主な外国での発売状況 36
　２．海外における臨床支援情報 37

ⅩⅢ．備考 41
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 41
　２．その他の関連資料 42

略語表

略語	英語	略語の内容
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ASA	active systemic anaphylaxis.	能動的全身性アナフィラキシー
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid	－
eGFR	estimated glomerular filtration	推算糸球体ろ過値
EMA	european medicines agency	欧州医薬品庁
Gd	gadolinium	ガドリニウム
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase,	乳酸脱水素酵素
LVdp/dt max	maximum first derivative of left ventricular pressure	左心室圧最大変化率
MR	magnetic resonance	磁気共鳴
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NSF	nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性線維症
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー反応
$t_{1/2\alpha}$	elimination half-life at α phase	分布相半減期
$t_{1/2\beta}$	elimination half-life at β phase	消失相半減期

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。2023 年 5 月現在、米国、英国、フランス、ドイツをはじめ世界 90 ヵ国以上で承認されており、1 億 4 千万回以上の造影 MRI 検査で投与されている（2021 年末時点）。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、3,480 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2009 年 12 月、薬事法第 14 条第 2 項 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。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。

2017 年 11 月には生体内特に脳組織に Gd が残存すること、環状型より線状型が残存しやすいことが文献等で報告された結果、厚生労働省より Gd 残存による潜在的リスクの懸念も否定できないことから、予防的措置として、環状型を第一選択とし、線状型は環状型の使用が適切でない場合に投与すること（薬生安発 1128 第 2 号 平成 29 年 11 月 28 日）との通達が発出されました。その際に明確に区別するため、本剤の添付文書には新たに“環状型”が追記され、環状型 MRI 用造影剤として明記されることになりました。

本剤は、環状型（マクロ環）構造を有するイオン性 MRI 用造影剤であり、キレート安定性を高めることで腎性全身性繊維症（NSF）の発症とされる Gd イオンの体内での遊離リスクが低いことから、欧州泌尿器生殖器放射線学会（ESUR）による NSF リスク分類において、NSF のリスクが最も低い Gd 造影剤として分類されている（ESUR Guideline on Contrast Agents ver 10）。また、American College of Radiology（ACR）の ACR Manual on Contrast Media の NSF リスク分類においては、NSF 症例がほとんどない、またはないとされる Group IIに分類されている（ACR Manual on Contrast Media　2023）。

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．製品の治療学的特性

（1）脳・脊髄造影から躯幹部・四肢造影までの幅広い効能又は効果を有する。

（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

（2）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。

（「Ⅴ．3．（1）用法及び用量の解説」の項参照）

（3）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。

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

(1) 高いキレート安定性の要因とされるマクロ環構造とイオン性の両方の性質を有し、Gdイオンをしっかりとキレートする。

（「Ⅱ．3．構造式又は示性式」、「Ⅳ．1．(4) 製剤の物性」の項参照）

(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。

（「Ⅳ．10．(4) 容器の材質」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

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® iv injection 38% Syringes

(3) 名称の由来

1）マグネ（MAGNE）：磁気の（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）

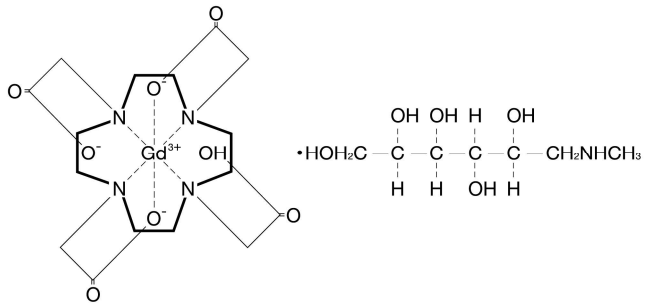
(2) 洋名（命名法）

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：$C_{16}H_{25}GdN_4O_8$・$C_7H_{17}NO_5$

分子量：753.86

５．化学名（命名法）又は本質

(−)-1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol hydrogen[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetato(4-)]gadolinate（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

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　gadolimium 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

-2.87（ブタノール/水系）[1)]

(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、定量法

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

定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

Ⅳ．製剤に関する項目

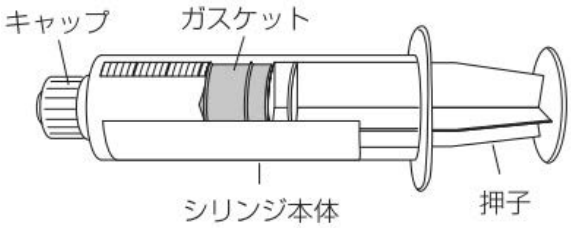
１．剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（シリンジ）：バレル（シリンジ本体）に薬液を充填し、キャップ、ガスケット、押子を装着した水性の注射剤で、コンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：マグネスコープ静注 38%シリンジ



色調・性状：マグネスコープ静注 38%シリンジ
無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	マグネスコープ静注 38%シリンジ				
	10mL	11mL	13mL	15mL	20mL
pH	6.9～7.9				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 4※				
粘度（mPa･s, 37℃）	約 1.9				
キレートの解離半減期（pH 1.0）	338 時間				
キレートの安定度定数 log（pH 7.4）	19.3				

※本剤を 4 倍希釈して測定し、希釈倍数を乗じて求めた。
Invest Radiol 2011；46：807-816

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：なし

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	マグネスコープ静注 38%シリンジ				
	10mL	11mL	13mL	15mL	20mL
有効成分	ガドテル酸メグルミン				
1 シリンジ中の分量（g）	3.7695	4.1465	4.9004	5.6543	7.5390

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

試験項目：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*1)	ガラスバイアル 10mL	3 箇月	経時的変化を認めなかった（規格内）。
	光（白色蛍光灯）*2)	ガラスバイアル 10mL	150 万 Lux・hr	経時的変化を認めなかった（規格内）。
	光（白色蛍光灯）*3)	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	経時的変化を認めなかった（規格内）。
長期保存試験	25℃、遮光*4)	ガラスバイアル 10mL	39 箇月	経時的変化を認めなかった（規格内）。

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH、遮光*5)	ガラスバイアル 10mL	6 箇月	経時的変化を認めなかった（規格内）。
	40℃、75%RH、遮光*6)	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*5)	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。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

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

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 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

11. 別途提供される資材類

シリンジの取扱い説明書

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

○脳・脊髄造影

○躯幹部・四肢造影

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項参照

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験 [2)]

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。

(3) 用量反応探索試験

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[3)]。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①比較臨床試験

第Ⅱ相臨床試験[3)]で臨床至適投与量として妥当とされた 0.1mmol/kg（0.2mL/kg）投与における本剤の造影効果、安全性及び臨床的有用性を客観的に検討することを目的とした[4)]。なお、腎臓を撮像部位とした場合の用量は、比較対照薬の許可用量である 0.05mmol/kg（0.1mL/kg）とした。本剤投与群の総合的有効性における解析対象 146 例の有効率は 92.5%であった。また、腎臓を撮像部位とした場合の有効率は 100%であった。

本剤投与群の概括安全度の解析対象 152 例において、2 例（1.3%）に 3 件の副作用が発現した。内訳は嘔気、発疹（膨疹）、そう痒感が各 1 件認められたがいずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動は、本剤投与群では血清鉄 9 例など 16 例（21 件）に認められた。

造影効果
総合的有効性：T1 強調画像、Dynamic 撮影における診断能の向上性の総合評価
（T1 強調画像を必須とし、可能な場合は Dynamic 撮影も実施）

［読影委員会評価］

	領域	投与群	計	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率※1（%）（補正値）※2
全解析対象	脳・脊髄	ガドテル酸メグルミン群	38	16	18	4	0	0	89.5
	心臓・胸部	ガドテル酸メグルミン群	32	10	17	4	1	0	84.4
	腹部・四肢	ガドテル酸メグルミン群	76	47	27	2	0	0	97.4
	合計	ガドテル酸メグルミン群	146	73	62	10	1	0	92.5（92.4）
※3	合計	ガドテル酸メグルミン群	135	68	58	8	1	0	93.3（93.3）
※4	合計	ガドテル酸メグルミン群	130	62	57	10	1	0	91.5（91.5）
※5	合計	ガドテル酸メグルミン群	122	58	55	8	1	0	92.6（92.6）

※ 1 有効率：「有効」以上の評価された割合
※ 2（ ）内は Woolson & Bean の方法により領域別の成績を補正した場合
※ 3 読影委員会評価と治験担当医師評価との間に 2 段階以上の乖離がみられた症例の評価を除いた解析
※ 4 腎臓を撮像対象とした症例（投与量：0.1mL/kg（0.05mmol/kg））を除いた解析
※ 5 ※3 及び※4 の除外症例を除いた解析

②一般臨床試験

第Ⅱ相臨床試験[3)]で臨床至適投与量として妥当とされた 0.1mmol/kg（0.2mL/kg）投与における本剤の造影効果、安全性及び臨床的有用性をさらに多くの対象で検討することを目的とした[5~23)]。424 例を対象として、T1 強調画像もしくは Dynamic 撮影において本剤 0.1mmol/kg を投与した。総合的有効性における解析対象例数 402 例において、有効率は 88.8%であった。概括安全度の解析対象例数 402 例において、5 例（1.2%）9 件に副作用が発現した。内訳は頭痛、熱感、発疹（皮疹）各 2 件、眼の異物感、嘔気、嘔吐が各 1 件であった。いずれも軽度で、投薬により消失した頭痛 1 例を除いて、処置なく自然回復した。臨床検査値の異常変動は、24 例 31 項目に認められ、血清鉄 11 件、フェリチン 1 件等であり、臨床的に特に問題はなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

常磁性物質（金属イオン Cr^{3+}、Fe^{2+}、Fe^{3+}、Mn^{2+}、Co^{2+}、Cu^{2+}、Gd^{3+}、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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

測定法：

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［sec^{-1}・$(mmol/L)^{-1}$］		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℃

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

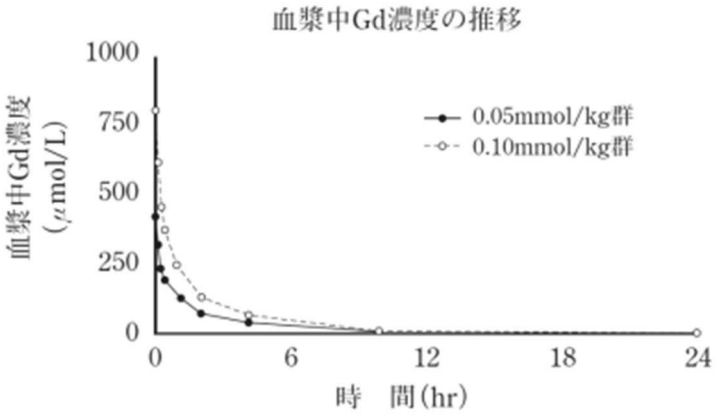
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性各 5 例に本剤 0.1mL/kg（0.05mmol/kg）、0.2mL/kg（0.10mmol/kg）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 相性の変化を示し血中からの分布相半減期及び消失相半減期はそれぞれ 5.0～5.9 分、72.0～72.6 分であった。投与 10 時間後には全例で血中からほぼ消失した[2)]。

最高血中濃度到達時間：静脈内投与直後



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当しない

(4) クリアランス

「Ⅶ．2．(5) 分布容積」の項参照

(5) 分布容積[2)]

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

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当しない

５．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[24)]。

	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 [25)]。

(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 [26)]。

(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＞

全身オートラジオグラフィー[27)]

Gd-^{14}C-DOTA 0.1mmol/kg を雄性ラットに静脈内投与した。投与後 1、4 および 24 時間後では経時的に全身から放射能は消失し、投与後 168 時間では腎臓にのみ僅かな放射能が認められた。

血球移行 [27)]

Gd-^{14}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。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro においてヒト血漿に Gd-^{14}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 [27)]。

６．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-^{14}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-^{14}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[27]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

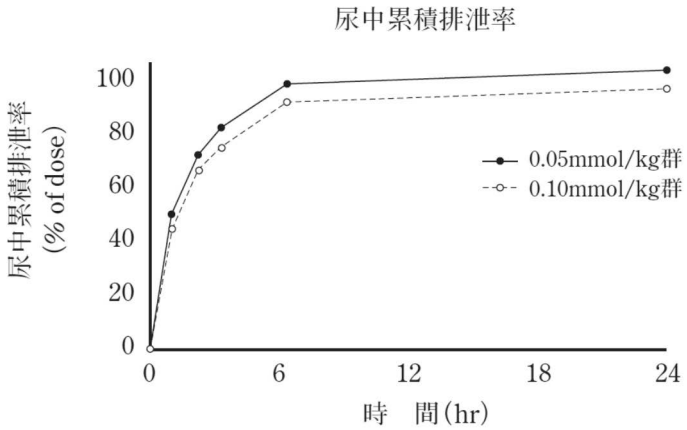
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

健康成人男性各 5 例に本剤 0.1mL/kg（0.05mmol/kg）、0.2mL/kg（0.10mmol/kg）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 時間後までに投与量の 89%以上が、投与 24 時間後までに 95%以上が尿中に排泄された。HPLC 法を用いた尿中代謝物の分析において未変化体のみが検出されたことから、本剤は静脈内投与後に代謝されず未変化体のまま尿中に排泄されることが示唆された[2]。



＜参考：動物データ＞

胆汁中排泄[27]

Gd-^{14}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。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

＜参考：外国人データ[28]＞

透析による本剤の除去率は、4 時間の透析（1 セッション）で、97%、3 回のセッションで 99.7%であった。

10. 特定の背景を有する患者

■腎障害患者

＜参考：外国人データ[29]＞

中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～60mL/min）および重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：10～30mL/min）の患者（各 4 例）に本剤 0.1mmol/kg（0.2mL/kg）を単回静脈内投与した。本剤の血漿中消失半減期は、中等度腎機能障害患者で 5.1±1 時間、重度腎機能障害患者で 13.9±1.2 時間であった。本剤の尿中への排泄率は、中等度腎機能障害患者で 75±5%（24 時間後）および 76.9±4.5%（48 時間後）、重度腎機能障害患者で 48.6±4%（24 時間後）および 68.4±3.5%（72 時間後）であった。

■新生児、乳幼児及び小児患者

＜参考：外国人データ[30]＞

海外での新生児および乳児を含む 2 歳未満の小児を対象とした薬物動態試験において、本剤 0.1mmol/kg（0.2mL/kg）を単回静脈内投与した。本剤の血漿中消失半減期は 1.35 時間（中央値）であった。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告

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

1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。[9.2.1-9.2.3、11.1.2 参照]

（解説）

1.1 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。

1.2 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 過敏反応に備え、使用に際しては十分な問診を行うこと。[9.1.2-9.1.5 参照]

8.2 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。[11.1.1 参照]

8.3 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。

（解説）

8.1 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。

8.2 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。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。

8.3 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。そのため、追加投与しないこと。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 気管支喘息のある患者

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

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、蕁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、蕁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

類薬で痙攣が報告されている。

（解説）

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の主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障害等の症状が悪化するおそれがある。[1.2、11.1.2 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^2 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、11.1.2 参照]

9.2.3 腎機能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。腎機能が悪化するおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

（解説）

9.2.1 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。

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^2 未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者では、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）。

9.2.3 「1. 警告内容とその理由 1.2」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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。肝機能に影響を及ぼすおそれがある。

（解説）

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) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

（解説）

動物（ラット、ウサギ）において、本剤投与による催奇形作用は認められていないが、妊婦に対する試験データは得られていない。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。

（「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（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。

（解説）

動物試験（ヤギ静脈内投与）で乳汁への移行が報告されているが、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

（「Ⅶ．5．(3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。国内での製造販売後調査において 41 例の小児（15 歳未満）に投与され、有害事象は認められなかった。海外での小児を対象とした製造販売後調査では 106 名の 2 歳未満を含む 1,631 例の小児に対する安全性評価が行われ、本剤との関連が疑わしいと判断された有害事象は嘔吐 1 件であった[31,32]。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、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。

（解説）

一般に高齢者では腎機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する必要がある。国内の製造販売後調査（3,444 例）において、1,388 例の高齢者（65 歳以上）に投与された。65 歳以上の患者と 16-64 歳の患者で有害事象の頻度に有意差は認められなかった（0.79% vs 1.02%；p=0.492）[31]。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8．副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。［8.2、9.1.2 参照］

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

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。［1.2、9.2.1-9.2.3 参照］

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～0.5%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒症	顔面浮腫、血管浮腫、潮紅、紅斑、眼瞼浮腫、蕁麻疹
循環器		血圧上昇、血圧低下
呼吸器		呼吸困難、口腔咽頭不快感、鼻閉、咳嗽、くしゃみ
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	感覚鈍麻、冷感、多汗症、異常感

◆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^{2+}	1/728 （0.1）
	Na^{+}	0/768
	K^{+}	3/767 （0.4）
	Cl^{-}	0/769
	血清鉄	15/676 （2.2）
	フェリチン	0/464
尿検査	蛋白	5/695 （0.7）
	糖	1/693 （0.1）
	ウロビリノーゲン	1/694 （0.1）

◆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）

患者背景		調査症例数	副作用発現症例数 （副作用発現率%）
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）

９．臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。[1.1 参照]

14.1.2 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。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理[33~35]

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%）
中枢神経系	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%）
中枢神経系	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
中枢神経系	痙攣	痙攣誘発	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
中枢神経系	痙攣	痙攣誘発	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
中枢神経系	痛覚		酢酸ライシング	マウス (10)	i.v.	0.5，1.5，5	影響なし
中枢神経系	痛覚		圧刺激	マウス (10)	i.v.	0.5，1.5，5	影響なし
中枢神経系	正常体温		直腸温	ウサギ (5)	i.v.	0.5，1.5，5	影響なし
自律神経系・平滑筋	摘出回腸		単独作用	モルモット (5)	*in vitro*	0.5，1.5，5，15mmol/L	影響なし
自律神経系・平滑筋	摘出回腸		アセチルコリン収縮	モルモット (5)	*in vitro*	0.5，1.5，5，15mmol/L	影響なし
自律神経系・平滑筋	摘出回腸		ヒスタミン収縮	モルモット (5)	*in vitro*	0.5，1.5，5，15mmol/L	影響なし
自律神経系・平滑筋	摘出回腸		ニコチン収縮	モルモット (5)	*in vitro*	0.5，1.5，5，15mmol/L	15mmol/L：抑制（14%）
自律神経系・平滑筋	摘出回腸		セロトニン収縮	モルモット (5)	*in vitro*	0.5，1.5，5，15mmol/L	15mmol/L：抑制（23%）
自律神経系・平滑筋	摘出回腸		塩化バリウム収縮	モルモット (5)	*in vitro*	0.5，1.5，5，15mmol/L	15mmol/L：抑制（50%）

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	摘出血管		単独作用	ウサギ (5)	*in vitro*	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	モルモット (4)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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.v.	0.5，1.5，5	影響なし
呼吸・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.v.	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（34 beats/min，8%）
			血圧（収縮期・拡張期・平均） 左心室内圧 LVdp/dt 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.v. 投与 速度 8mL/ min	0.5	影響なし
	摘出心臓 (Langendorff 法)		心収縮力 心拍数 冠灌流量	モルモット (5)	*in vitro*	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.v.	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^+、K^+、Cl^-）				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

(3) 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

動物種	投与経路	概略の致死量（mmol/kg）	
		雄	雌
ラット（n=80）[36]	静脈内投与	＞15	＞15
イヌ　（n=16）[37]	静脈内投与	＞10.0	＞10.0

(2) 反復投与毒性試験

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/日以上の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[38]。

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[39]。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験

1）復帰突然変異試験[40]

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。

2）染色体異常試験[41]

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。

3）小核試験[42]

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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

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みられたが、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[43~47]。

(6) 局所刺激性試験

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%酢酸よりも弱いが、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%スルホブ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[48]。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験[49]

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。

溶血性試験[50]

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

製　　剤：処方箋医薬品：（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ガドテリドール（プロハンス静注）

　　ガドブトロール（ガドビスト静注）

７．国際誕生年月日

1989 年 3 月 8 日（フランス）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
マグネスコープ静注38%シリンジ 10mL	2011 年 1 月 14 日	22300AMX00405	2011 年 6 月 24 日	2011 年 6 月 24 日
マグネスコープ静注38%シリンジ 11mL	2014 年 8 月 15 日	22600AMX00981	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日
マグネスコープ静注38%シリンジ 13mL	2014 年 8 月 15 日	22600AMX00982	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日
マグネスコープ静注38%シリンジ 15mL	2011 年 1 月 14 日	22300AMX00406	2011 年 6 月 24 日	2011 年 6 月 24 日
マグネスコープ静注38%シリンジ 20mL	2011 年 1 月 14 日	22300AMX00407	2011 年 6 月 24 日	2011 年 6 月 24 日

〈販売名変更に伴う履歴〉

販売名	旧販売名	旧承認年月日	旧承認番号	旧薬価基準 収載年月日	旧販売名 販売開始年月日
マグネスコープ静注 38%シリンジ 10mL	マグネスコープ シリンジ	2000年9月22日	21200AMZ00557000	2001年2月2日	2001年4月20日
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					

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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

11. 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

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

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

14. 保険給付上の注意

特になし

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）Port M et al.: Biometals. 2008；21：469-490.（PMID:18344005）
2）松山真記子ほか：療と新薬．1994；31（3）：513-521
3）谷本伸弘ほか：診療と新薬．1996；33（4）：571-590
4）谷本伸弘ほか：診療と新薬．1996；33（9）：1367-1389
5）秋葉英成ほか：診療と新薬．1996；33（4）：591-601
6）伊藤直記ほか：診療と新薬．1996；33（4）：715-726
7）信澤宏ほか：診療と新薬．1996；33（4）：695-704
8）堀地悌ほか：診療と新薬．1996；33（4）：603-613
9）深津博ほか：診療と新薬．1996；33（4）：615-624
10）河村泰孝ほか：診療と新薬．1996；33（4）：625-635
11）板金宏ほか：診療と新薬．1996；33（4）：657-665
12）北野悟ほか：診療と新薬．1996；33（4）：763-770
13）杉原修司ほか：診療と新薬．1996；33（4）：677-686
14）興梠征典ほか：診療と新薬．1996；33（4）：637-648
15）村上卓道ほか：診療と新薬．1996；33（4）：727-741
16）瀬尾善宣ほか：診療と新薬．1996；33（4）：649-655
17）五味達哉ほか：診療と新薬．1996；33（4）：771-775
18）白川久美子ほか：診療と新薬．1996；33（4）：687-694
19）伊藤亨ほか：診療と新薬．1996；33（4）：705-714
20）揖靖ほか：診療と新薬．1996；33（4）：777-784
21）三木均ほか：診療と新薬．1996；33（4）：743-756
22）廣橋伸治ほか：診療と新薬．1996；33（4）：757-761
23）蒲田敏文ほか：診療と新薬．1996；33（4）：667-676
24）片山泰一ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S143-S157
25）ゲルベ・ジャパン株式会社　社内資料：承認申請資料概要　ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄　II. 動物における成績 2. 分布　（4）胎児移行（2000 年 9 月 22 日承認）
26）ゲルベ・ジャパン株式会社　社内資料：承認申請資料概要　ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄　II. 動物における成績 4. 排泄　（3）乳汁移行（2000 年 9 月 22 日承認）
27）仲村進ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S159-S173
28）Gheuens E et al.: Invest Radiol. 2014；49（8）：505-508.（PMID: 24619209）
29）Chachuat A et al. : Eur. Radiol. 1992；2：326-329
30）Scala M et al.: Invest Radiol. 2018；53：70-79.（PMID:28906338）
31）Ishiguchi T et al.: Drugs R D. 2010；10：133-145.（PMID:20945944）
32）Chang DH et al.: Acta Radiol. 2019；60：1450-1456.（PMID:31027425）
33）片山泰一ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S117-S124
34）片山泰一ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S125-S142
35）片山泰一ほか：診療と新薬．1996；33（9）：1391-1403
36）望月雅裕ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S1-S7
37）久世博ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S9-S25
38）ゲルベ・ジャパン株式会社　社内資料：承認申請資料概要　ニ. 急性毒性、亜急性毒性、生殖・発生毒性、その他の毒性　II. 亜急性毒性　1. ラットにおける 4 週間投与試験（2000 年 9 月 22 日承認）

39）ゲルベ・ジャパン株式会社　社内資料：承認申請資料概要　ニ. 急性毒性、亜急性毒性、生殖・発生毒性、その他の毒性　II. 亜急性毒性　2. イヌにおける 4 週間投与試験（2000 年 9 月 22 日承認）
40）東口卓史ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S81-S86
41）仁藤新治：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S87-S93
42）近藤靖：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S95-S99
43）Willoughby CR et al.：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S27-S44.
44）ゲルベ・ジャパン株式会社　社内資料：承認申請資料概要　ニ. 急性毒性、亜急性毒性、生殖・発生毒性、その他の毒性　III. 生殖・発生毒性　2. 胎児の器官形成期投与試験（Seg. II）（1）ラットにおける試験（2000 年 9 月 22 日承認）
45）ゲルベ・ジャパン株式会社　社内資料：承認申請資料概要　ニ. 急性毒性、亜急性毒性、生殖・発生毒性、その他の毒性　III. 生殖・発生毒性　2. 胎児の器官形成期投与試験（Seg. II）（2）ウサギにおける試験（2000 年 9 月 22 日承認）
46）Baguley JK et al.：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S45-S53
47）Baguley JK et al.：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S55-S71
48）久世博ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S101-S116
49）渡邉潔ほか：診療と新薬．1996；33（Suppl.1）：S73-S79
50）ゲルベ・ジャパン株式会社　社内資料：承認申請資料概要　ニ. 急性毒性、亜急性毒性、生殖・発生毒性、その他の毒性　VII. その他の毒性　2. ヒト血液を用いた溶血性試験（2000 年 9 月 22 日承認）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

2023 年 5 月現在、米国、英国、フランス、ドイツをはじめ世界 90 ヵ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。

（2023 年 5 月時点）

国名	販売名	承認 年月	適応	承認用量
米国	Dotarem	2013 年 3 月	成人、小児 MRI における造影 ・脳（頭蓋内）、脊髄及び関連組織	成人、小児 0.2mL/kg（0.1mmol/kg）
英国	Dotarem	1996 年 10 月	成人 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 小児（0～18 歳） 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	成人（高齢者を含む） 脳及び脊髄 MRI： 0.1mmol/kg（0.2mL/kg） 0.2mmol/kg（0.4mL/kg）追加投与できる。 全身 MRI 及び血管造影： 0.1mmol/kg（0.2mL/kg） 血管造影においては例外的に 0.1mmol/kg（0.2mL/kg）又は 1 回当たり 0.05mmol/kg（0.1mL/kg）（2 回続けて使用する予定がある場合）を追加投与できる。 小児（0～18 歳） 脳及び脊髄 MRI/全身 MRI：0.1mmol/kg（MRI スキャン中に複数回投与できない、2 回目の投与は少なくとも 7 日間の間隔をあける） 血管造影：推奨されない
フランス	Dotarem	1989 年 3 月	次の MRI 造影 ・脳及び脊髄疾患 ・脊髄の疾患 ・全身の疾患（血管造影を含む）	成人（高齢者を含む） 0.1mmol/kg（0.2mL/kg） 血管造影：2 回目の追加投与ができる。例外的なケースでは 0.2mmol/kg で 2 回目の追加投与ができる。 小児（0～18 歳） 脳及び脊髄 MRI/全身 MRI：0.1mmol/kg（MRI スキャン中に複数回投与できない、2 回目の投与は少なくとも 7 日間の間隔をあける） 血管造影：推奨されない
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、脊髄及び周辺組織の病変 －肝臓、腎臓、膵臓、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） 全身及び血管 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」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

脳・脊髄造影

躯幹部・四肢造影

［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。

【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。

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
米国の添付文書 DOTAREM® (gadoterate meglu-mine) Injection for intravenous use （Guerbet LLC 2019 年 7 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** *Risk Summary* 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. 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. *Data* Human Data Contrast enhancement is visualized in the placenta and fetal tissues after maternal GBCA administration. Cohort studies and case reports on exposure to GBCAs during pregnancy have not reported a clear association between GBCAs and adverse effects in the exposed neonates. However, a retrospective cohort study, comparing pregnant women who had a GBCA MRI to pregnant women who did not have an MRI, reported a higher occurrence of stillbirths and neonatal deaths in the group receiving GBCA MRI. Limitations of this study include a lack of comparison with 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. Animal Data <u>Gadolinium Retention</u> 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.

出典	記載内容
	Reproductive Toxicology Gadoterate meglumine was administered in 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. **8.2 Lactation** *Risk Summary* 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. *Data* Nonclinical data demonstrate that gadoterate is detected in goat milk in amounts < 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).

本邦におけるマグネスコープの電子添文「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（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 （Guerbet LLC 2019年7月）	**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 administered 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 years) 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 ≥ 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.
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^2 at birth and increases to adult values by 2 years of age.

Juvenile Animal Data

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

出典	記載内容
	12 CLINICAL PHARMACOLOGY **12.3 Pharmacokinetics** *Specific Populations* Pediatric population 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^2 and 11 patients had an eGFR below 100 mL/min/1.73 m^2 (range 52 to 95 mL/min/1.73 m^2). 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. 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. **14 CLINICAL STUDIES** CNS Imaging in the Sub-population of Pediatric Patients < 2 years old 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.

本邦におけるマグネスコープの電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

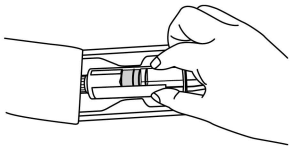
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

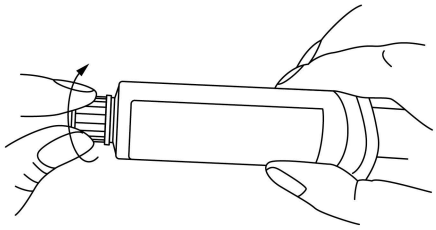
マグネスコープ®静注38%シリンジ 10mL、11mL、13mL、15mL、20mL の取扱い方法

❶ ブリスターラベルをはがし、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を確認してください。
- 異常が認められた場合には使用しないでください。
- シリンジ本体を保持して押子を時計回りに回転させ、ガスケットと押子に緩みがないことを確認してください。
- 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。

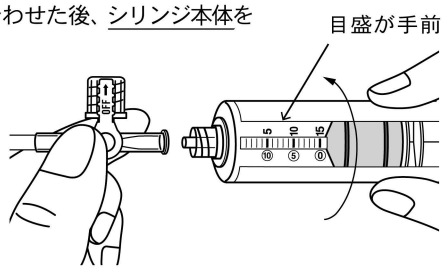
❷ キャップを矢印の方向に回転させて、取り外してください。



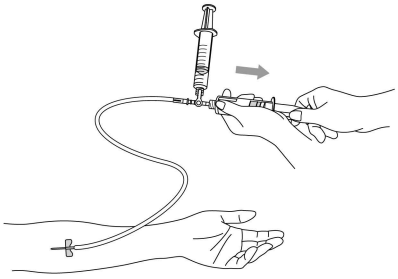
- キャップは、延長チューブ等に接続する直前まで取り外さないでください。

❸ 目盛を手前にして、延長チューブ、三方活栓に合わせた後、シリンジ本体を矢印の方向に約半回転させて接続してください。

- シリンジ本体のネジ溝を延長チューブ等のネジ山に真っ直ぐに接続してください。
- 約半回転した後、少し抵抗を感じた時点で締め込みを止めてください。
- 締め過ぎはルアーロックの破損につながりますので、お控えください。

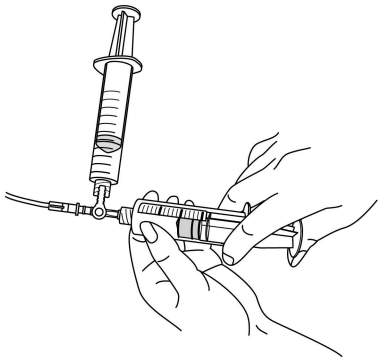


❹ 患者の静脈に針を穿刺し、マグネスコープシリンジの押子を少し引いて、血液の逆流により注射針が血管内に正しく留置されていることを確認してください。



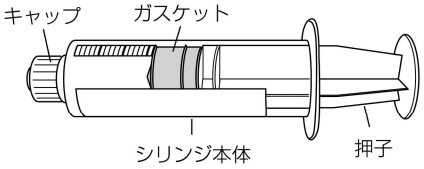
- 投与前にあらかじめエア抜きをしてください。

❺ シリンジ本体をしっかり保持し、押子を真っ直ぐに押して注入してください。



材 質

部品名	材質	備考
シリンジ本体	環状オレフィンコポリマー	可 燃
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	
ラベル	ポリプロピレン	
ブリスター 本体	ポリプロピレン	
ブリスター ラベル	ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート	



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。