

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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状…………… 6
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 6
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) 電解質の濃度…………… 6
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
 - (5) その他…………… 6
3. 注射剤の調製法…………… 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
6. 溶解後の安定性…………… 7
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 7
8. 生物学的試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力価…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)…………… 9
 - (2) 臨床効果…………… 9
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 9
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 10
 - (5) 検証的試験…………… 12
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 12
 - 2) 比較試験…………… 12
 - 3) 安全性試験…………… 13
 - 4) 患者・病態別試験…………… 13
 - (6) 治療的使用…………… 13
 - 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)…………… 13
 - 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…………… 14

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…………… 15
2. 薬理作用…………… 15
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 15
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 15
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 16
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 16
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 16
 - (3) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 16
 - (4) 中毒域…………… 17

(5) 食事・併用薬の影響	17
(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	17
2. 薬物速度論的パラメータ	17
(1) コンパートメントモデル	17
(2) 吸収速度定数	17
(3) バイオアベイラビリティ	18
(4) 消失速度定数	18
(5) クリアランス	18
(6) 分布容積	18
(7) 血漿蛋白結合率	18
3. 吸収	18
4. 分布	18
(1) 血液-脳関門通過性	18
(2) 血液-胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	19
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. 透析等による除去率	21

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	22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	24

(1) 副作用の概要	24
(2) 重大な副作用と初期症状	24
(3) その他の副作用	25
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	25
(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	27
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	29
16. その他	30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	31
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	31
(2) 副次的薬理試験	31
(3) 安全性薬理試験	31
(4) その他の薬理試験	31
2. 毒性試験	31
(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 生殖発生毒性試験	31
(4) その他の特殊毒性	32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
(1) 薬局での取扱いについて	33
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34

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	34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35
XI. 文献	
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	38
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

プロハンス静注は1986年、米国のブリストル・マイヤーズ スクイブ社により開発された磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging, MRI）用造影剤である。本剤は常磁性金属ガドリニウムイオンのキレート化合物であり、配位子をマクロ環構造にすることにより安定性が高められている。ガドテリドールはMRI撮像において縦緩和時間（ T_1 ）を短縮することにより組織及び病変部のコントラストを増強する。

我が国において「脳・脊髄造影」を対象として臨床試験を実施した結果、その有用性が確認され、1994年1月、0.2mL/kgの用量で、磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影を効能・効果として承認され、5、15、20mL注製剤が発売に至った。1996年3月、転移性脳腫瘍が疑われる患者に対する追加投与が承認された。1996年12月、10mL注製剤が薬価収載された。1999年8月、磁気共鳴コンピューター断層撮影における軀幹部・四肢造影が効能・効果として承認された。

医療現場において造影剤調製時の負担軽減、細菌汚染・異物混入の防止に関して優れた製剤が望まれることから、プロハンスのプレフィルドシリンジ製剤13mL、17mLを開発し、2002年3月承認された。2007年10月には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、2009年2月及び3月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ガドテリドールは、緩和時間短縮作用を有する常磁性金属ガドリニウムイオンのキレート化合物である。
- (2) 本剤は、マクロ環構造を有する非イオン性ガドリニウムMRI用造影剤である。
- (3) 本剤は、非イオン性で浸透圧比が2.2と低浸透圧化が図られた水溶性注射剤である。
- (4) 本剤は、1.3mPa·s (37℃) と低粘度である。
- (5) 本剤には、ガドリニウム及び配位子のスカベンジャー（捕捉剤）としてカルテリドールカルシウムが配合されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プロハンス[®]静注 5mL
プロハンス[®]静注 10mL
プロハンス[®]静注 15mL
プロハンス[®]静注 20mL
プロハンス[®]静注シリンジ 13mL
プロハンス[®]静注シリンジ 17mL

(2) 洋名

ProHance[®] for Intravenous Injection 5mL
ProHance[®] for Intravenous Injection 10mL
ProHance[®] for Intravenous Injection 15mL
ProHance[®] for Intravenous Injection 20mL
ProHance[®] for Intravenous Injection Syringe 13mL
ProHance[®] for Intravenous Injection Syringe 17mL

(3) 名称の由来

専門を表す“Professional”の“pro”とコントラスト増強を表す“contrast enhancement”の“hance”をあわせて名付けられた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ガドテリドール (JAN)

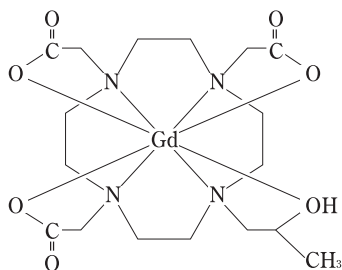
(2) 洋名 (命名法)

Gadoteridol (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₉GdN₄O₇

分子量：558.69

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名 (命名法)

(±)-10-(2-hydroxypropyl)-1, 4, 7, 10-tetraazacyclo-dodecane-1, 4, 7-triacetatogadolinium [Ⅲ]
(IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 号 : Gd (HP-DO3A)

開発番号 : SQ32, 692

7. CAS 登録番号

120066-54-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は、白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品の水溶液 (1 → 100) は旋光性を示さない。

測定温度：20℃

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
水	0.8
エタノール (95)	160~170
ジエチルエーテル	11000 以上

(3) 吸湿性

本品は相対湿度 12~75%RH の範囲で約 4 分子の水 (理論値：11.4%) を含有して一定となった。また、84%RH 以上では約 7 分子の水 (理論値：18.4%) を含有して一定となった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

有機層に分配されなかった。(25℃、pH3.2~8.9)

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品の水溶液は旋光性がない。

吸光度：本品の水溶液は 274nm、276nm 及び 280nm に吸収の極大を示す。

pH : 5.88~6.77 (10mg/mL~500mg/mL)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験条件	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結 果
長期保存試験	2.8~37.8℃ 19.2~94.5%RH 暗所	36 カ月	褐色ガラス瓶 (気密)	性状 pH 純度試験 T L C 水分 (%) 含量 (%)	変化なし
加速試験	40 ± 1℃ 75 ± 5%RH 暗所	6 カ月	褐色ガラス瓶 (気密)		変化なし
苛酷試験	温度 60℃ 暗所	6 週	ガラス製シャーレ (開放)		試料の重量減が認められ、一部が塊となり、溶状は微黄色となったが、その他の項目に変化は認められなかった。
	湿度 25℃ 93%RH 暗所	3 カ月	ガラス製シャーレ (開放)		吸湿して水分が8%増加し、試料の一部が塊となったが、その他の項目に変化は認められなかった。
	光 (白色蛍光灯) 24.1~28.5℃ 40.9~71.8%RH	180 万 lx·hr	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルム覆い)		変化なし
	光 (近紫外線蛍光灯) 16.0~24.5℃ 46.0~98.5%RH	3 日	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルム覆い)		変化なし

3. 有効成分の確認試験法

1. 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：272~274nm、275~277nm、278~280nm

2. 赤外吸収スペクトル

ガドテリドール標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(吸収波数：1607cm⁻¹、1387cm⁻¹、1323cm⁻¹、1085cm⁻¹ 付近)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

検出器：蛍光光度計

(励起波長：275nm、蛍光波長 310nm)

カラム：ODS化シリカゲル (5 μm)

移動相：リン酸塩緩衝液・アセトニトリル混液 (98 : 2)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

本剤は1バイアル（5mL、10mL、15mL及び20mL）中にガドテリドールをそれぞれ1.40g、2.79g、4.19g、5.59g、1シリンジ（13mL、17mL）中にガドテリドールをそれぞれ3.63g、4.75g含有する。
本剤は無色澄明の液である。

(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：6.5～8.0

浸透圧比：約2（生理食塩液に対する比）

粘 度：1.3mPa·s（37℃） 2.0mPa·s（20℃）

比 重：1.140（25℃）

(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

本剤は1バイアル（5mL、10mL、15mL及び20mL）中にガドテリドールをそれぞれ1.40g、2.79g、4.19g、5.59g、1シリンジ（13mL、17mL）中にガドテリドールをそれぞれ3.63g、4.75g含有する。

(2) 添加物

成 分		1バイアル中の分量				1シリンジ中の分量	
		5mL中	10mL中	15mL中	20mL中	13mL中	17mL中
有効成分	ガドテリドール	1396.5mg	2793.0mg	4189.5mg	5586.0mg	3630.90mg	4748.10mg
添加物	カルテリドールカルシウム	1.15mg	2.30mg	3.45mg	4.60mg	2.99mg	3.91mg
	トロメタモール	6.05mg	12.10mg	18.15mg	24.20mg	15.73mg	20.57mg
	塩酸	適量					
	水酸化ナトリウム	適量					

(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

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

プロハンス静注

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	室温	ガラスバイアル+紙箱	36 カ月	性状 pH 純度試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。	
加速	40℃/75%RH	ガラスバイアル+紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。	
開封後	光	2 万 lx	ガラスバイアル	60 時間*	性状 pH 純度試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
苛酷	温度	60℃	ガラスバイアル	6 週間	性状 pH 純度試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外照射エネルギー 200W・h/m²）照射

プロハンス静注シリンジ

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
加速	40℃/75%RH	プラスチックシリンジ+ プラスチックケース+ 紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。
開封後	2 万 lx	プラスチックシリンジ	60 時間*	性状 pH 含量	いずれの試験項目においてもほとんど変化なし。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

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. 紫外吸収スペクトル

（極大吸収波長：272～274nm、275～277nm、278～280nm）

IV. 製剤に関する項目

2. 薄層クロマトグラフ法

薄層板：シリカゲル

展開溶媒：酢酸塩緩衝液 (pH4.7)・アセトニトリル混液 (7:3)

検出：ヨウ素

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する（有効成分の定量法の操作条件を準用する）。

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

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 承認を受けた効能又は効果
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
軀幹部・四肢造影
- (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意
該当しない

2. 用法及び用量

- (1) 承認を受けた用法及び用量
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には 0.1mL/kg を静脈内注射する。
なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者において 0.2mL/kg 初回投与後、腫瘍が検出されないか、または検出されても造影効果が不十分であった場合には、初回投与後 30 分以内に 0.2mL/kg を追加投与することができる。
- (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意
該当しない

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)

(2) 臨床効果

1) 造影効果

脳・脊髄を対象とした臨床試験において、承認用量で造影効果を判定し得た 200 例での疾患別有効率(造影効果 \geq 以上)は、脳腫瘍 81.5% (101/124)、脳梗塞 62.5% (15/24)、その他の脳疾患 40.0% (10/25)、脊髄腫瘍 76.5% (13/17)、その他の脊髄疾患 40.0% (4/10) であった。 (①②)

2) 転移性脳腫瘍が疑われる患者 139 例を対象とした臨床試験において、本剤 0.2mL/kg 投与後さらに 0.2mL/kg を追加投与することにより、診断能が初回投与後に比べ向上した例が 30.0% (21/70) 認められた。 (③)

3) 軀幹部・四肢を対象とした臨床試験において、承認用量で造影効果を判定し得た 416 例の部位別有効率は、頭頸部 88.6% (39/44)、胸部 89.6% (43/48)、心臓 95.7% (44/46)、肝臓 95.6% (131/137)、腎臓 89.1% (41/46)、骨盤内 84.1% (37/44)、骨軟部 82.4% (42/51) であった。 (④⑤⑥)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 通常用量での試験

健康成人男子 15 名を対象にしてガドテリドール (0.1、0.2、0.4^{注)} mL/kg) を各 5 名に静脈内投与し、その安全性を検討した。

ガドテリドール静脈内投与後、本剤によると考えられる臨床症状はなく、投与前後における理学的所見、臨床検査値に本剤による変化は認められなかった。

以上より、上記用量の試験で安全性について問題ないと思われた。 (⑦)

V. 治療に関する項目

2) 高用量での試験

ガドテリドールの高用量における臨床第 I 相試験として健康成人男子 12 名を対象に、本剤 (0.5^{注)} mL/kg) (I 群、6 名) 及び (0.6^{注)} mL/kg) (II 群、6 名) の単回静脈内投与を行い、安全性について検討した。

自覚症状として I 群では頭痛及び嘔気が各 1 例、II 群では嘔気が 1 例認められたが、症状はいずれも軽度で、なんら処置することなしに回復した。理学的所見及び臨床検査において、本剤投与によると考えられる異常は認められなかった。

以上より、高用量の試験で安全性について問題ないと思われた。 (8)

注) 0.4、0.5、0.6mL/kg 単回投与は承認外用量である。承認用量は 0.2mL/kg (腎臓領域は 0.1mL/kg) である。なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者には 0.2mL/kg の追加投与が認められている。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 脳・脊髄造影

脳・脊髄疾患を対象にした臨床試験において、投与量別の造影効果 (造影効果の判定基準は V.-3.- (2) 臨床効果-1) 参照) について検討した。投与量別の造影効果は、 \geq 以上が 0.1mL/kg 投与群で 72.7% (24/33 例)、0.2mL/kg 投与群で 70.5% (31/44 例)、0.3^{注)} mL/kg 投与群で 71.4% (30/42 例) で、3 群間に有意差は認められなかった。しかしながら 0.2mL/kg 投与群中の 3 例及び 0.3^{注)} mL/kg 投与群中の 1 例については、当初 0.1mL/kg を投与したが、造影効果不十分のため増量した例であった。したがって、本剤の MRI 検査における至適用量は 0.2mL/kg であると考えられた。副作用は軽度の嘔気が 2 例、臨床検査値では赤血球数、ヘモグロビン値の減少などが数例にみられたが、いずれも軽度で臨床上特に問題となるような変動ではなかった。

以上により本剤 0.2mL/kg の投与量で良好な造影効果が得られ、臨床上問題となるような副作用や臨床検査値異常は認められず、安全性についても問題がないと考えられることにより、第 III 相試験への移行は正当化できるものと判断された。 (1)

注) 0.3mL/kg 単回投与は承認外用量である。承認用量は 0.2mL/kg (腎臓領域は 0.1mL/kg) である。なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者には 0.2mL/kg の追加投与が認められている。

2) 軀幹部・四肢造影

封筒法により軀幹部・四肢造影に対する本剤静脈内投与による用量相関性を検討したが、承認用量、その半量、及び倍量 (それぞれ承認外用量) の 3 群間で、領域によっては本剤の効果に用量相関性は認められなかった。

V. 治療に関する項目

試験結果

392例を対象とした用量設定試験において、コントラスト増強効果を「著しく増強」、「増強」、「やや増強」、「不変」、「低下」、「判定不能」の6段階で評価した時、「増強」以上と評価されたものは下表に示すとおりであった。

コントラスト増強効果

領域	投与量(mL/kg)	「増強」以上
頭頸部	0.1 ^{注)}	83.3% (15/18)
	0.2	94.1% (16/17)
	0.4 ^{注)}	88.9% (16/18)
胸部	0.1 ^{注)}	60.0% (12/20)
	0.2	78.9% (15/19)
	0.4 ^{注)}	94.7% (18/19)
心臓	0.1 ^{注)}	80.0% (16/20)
	0.2	89.5% (17/19)
	0.4 ^{注)}	59.1% (13/22)
肝臓	0.1 ^{注)}	42.1% (8/19)
	0.2	84.2% (16/19)
	0.4 ^{注)}	89.5% (17/19)
骨盤内	0.1 ^{注)}	66.7% (12/18)
	0.2	87.5% (14/16)
	0.4 ^{注)}	93.8% (15/16)
骨軟部	0.1 ^{注)}	61.1% (11/18)
	0.2	83.3% (15/18)
	0.4 ^{注)}	78.9% (15/19)
腎臓	0.05 ^{注)}	57.9% (11/19)
	0.1	85.0% (17/20)
	0.2 ^{注)}	78.9% (15/19)

注) 0.1、0.4mL/kg単回投与及び腎臓領域の0.05、0.2mL/kg単回投与は承認外用量である。承認用量は0.2mL/kg(腎臓領域は0.1mL/kg)である。なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者には0.2mL/kgの追加投与が認められている。

V. 治療に関する項目

また、診断能の向上性については、「著しく向上」、「向上」、「やや向上」、「向上せず」、「判定不能」の5段階で評価した時、「向上」以上であった328例における診断的意義の内訳は次表のとおりであった。(4)

診断的意義

領域	投与量 (mL/kg)	A	B	C	D	E	F	対象例数
頭頸部	0.1 ^{注)}	0	3	12	8	2	0	16
	0.2	0	5	11	1	2	0	13
	0.4 ^{注)}	0	5	13	7	2	0	16
胸部	0.1 ^{注)}	0	4	11	11	2	0	14
	0.2	0	2	9	11	4	0	14
	0.4 ^{注)}	0	3	14	12	3	0	17
心臓	0.1 ^{注)}	0	10	15	3	2	0	16
	0.2	0	14	18	3	0	1	19
	0.4 ^{注)}	1	10	16	3	1	1	19
肝臓	0.1 ^{注)}	1	2	1	8	12	0	13
	0.2	2	7	7	11	14	1	17
	0.4 ^{注)}	2	10	10	10	13	0	18
骨盤内	0.1 ^{注)}	1	5	9	5	6	0	13
	0.2	0	3	4	4	5	0	13
	0.4 ^{注)}	1	5	7	8	5	0	16
骨軟部	0.1 ^{注)}	0	3	7	11	8	1	12
	0.2	0	6	13	13	8	2	17
	0.4 ^{注)}	2	6	10	13	9	1	15
腎臓	0.05 ^{注)}	0	4	5	7	5	0	14
	0.1	0	5	9	14	5	0	18
	0.2 ^{注)}	2	9	8	10	2	0	18

診断的意義は重複選択を可能とした。

A：新病変の検出

B：病変存在の明瞭化

C：拡がり・進展範囲明瞭化

D：内部構造明瞭化

E：鑑別診断

F：その他

注) 0.1、0.4mL/kg単回投与及び腎臓領域の0.05、0.2mL/kg単回投与は承認外用量である。承認用量は0.2mL/kg（腎臓領域は0.1mL/kg）である。なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者には0.2mL/kgの追加投与が認められている。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①脳・脊髄造影

脳・脊髄領域を対象とした本剤及びガドペンテト酸ジメグルミンの0.2mL/kg静脈内投与による比較試験を実施し、病巣描出能（投与前、投与後、造影部位別）、コントラスト増強能（造影部位別を含む）、総合効果（造影部位別、静磁場強度別を含む）の項目で担当医判定と読影医判定とも両薬剤群間に有意差はなかった。(2)

V. 治療に関する項目

②転移性脳腫瘍が疑われる患者への追加投与

「V.-3.-(2) 臨床効果-2)」の項参照

③軀幹部・四肢造影

肝臓領域を対象とした本剤及びガドペンテト酸ジメグルミンを 0.2mL/kg 静脈内投与した比較試験の総合評価(有効性)において、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の5段階で評価した時、「有効」以上と評価されたものは下表に示すとおりで、本剤はガドペンテト酸ジメグルミンと同等性が検証された。(6)

総合評価 (有効性)		(読影委員会判定)
薬 剤	「有効」以上	Exact test
ガドテリドール	96.6% (114/118)	p = 0.539
ガドペンテト酸ジメグルミン	94.2% (113/120)	

腎臓以外の領域には 0.2mL/kg、腎臓領域には 0.1mL/kg を静脈内投与する臨床第Ⅲ相オープン試験を 170 例を対象にして実施し、コントラスト増強効果及び診断能の向上性を加味した総合評価(有効性)を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の5段階で評価した時、「有効」以上と評価されたものは下表に示すとおりであった。(5)

総合評価 (有効性)	
領 域	「有効」以上
頭頸部	85.2% (23/27)
胸 部	93.1% (27/29)
心 臓	92.6% (25/27)
骨盤内	85.7% (24/28)
骨軟部	78.8% (26/33)
腎 臓	88.5% (23/26)

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)

①使用成績調査

本剤の日常診療下における安全性と有効性について、調査は全国 264 施設において連続調査方式で行い、安全性解析対象症例 6,276 例、有効性解析対象症例 5,528 例を収集した。安全性については、副作用発現症例率が 2.4% (153/6,276 例) であり、承認時までの調査の発現症例率 2.2% (24/1,114 例) と同程度であった。発現した主な副作用は嘔気 63 件、嘔吐 31 件、ALT(GPT)上昇 12 件、肝機能異常 10 件、AST (GOT) 上昇 8 件等であり、承認時までに認められていた副作用と同様であった。重点調査項目として検討したショック等の過敏反応の副作用発現については、発現症例率が 0.2% (15/6,276 例) であり、発現した主な過敏反応の種類は蕁麻疹 4 件、瘙癢感 4 件、アナフィラキシー・ショック 3 件等であった。特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者) については、使用成績調査として

V. 治療に関する項目

収集した症例より抽出し、検討した。小児における副作用発現症例率は5.1% (7/136例)であった。発現した副作用は嘔吐、嘔気、肝機能異常等であり、小児に特有の副作用は認められず、また、副作用の程度も重篤なものではなかった。高齢者における副作用発現症例率は3.0% (54/1,781例)であった。発現した副作用は嘔気、嘔吐などの消化管障害、肝機能異常、ALT(GPT) 上昇やAST(GOT) 上昇などの肝臓・胆管系障害、BUN 上昇や血清カリウム上昇などの代謝・栄養障害等であり、高齢者では肝臓・胆管系障害、代謝・栄養障害の副作用が非高齢者に比べ多かった。なお、副作用の程度に重篤なものは認められなかった。妊産婦における副作用発現症例数は6例中1例(発疹)で、副作用の程度は軽微であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現症例率は6.8% (9/132例)であった。発現した副作用は肝機能異常、AST(GOT)・ALT(GPT) 上昇などの肝機能障害であったが、副作用の程度に重篤なものではなかった。腎機能障害を有する患者の副作用発現症例数は58例中4例であった。発現した副作用は嘔気、血清鉄低下、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇であり、発現した副作用の程度に重篤なものではなかった。有効性については、造影効果を「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の4段階で評価し、「有効」以上を有効として、その割合を有効率とした。その結果、本調査における有効率は72.2% (3,993/5,528例)であり、承認時までの調査の有効率71.5% (173/242例)と同程度であった。

承認時と使用成績調査時の有効率比較

	承認時	使用成績調査
脳疾患	73.4% (155/211例)	72.5% (3,582/4,942例)
脊髄疾患	58.1% (18/31例)	70.0% (409/584例)
脳及び脊髄疾患	—	100.0% (2/2例)
合計	71.5% (173/242例)	72.2% (3,993/5,528例)

②特別調査

軀幹部・四肢造影における安全性及び有効性について、調査は全国47施設において連続調査方式で行い、安全性解析対象症例602例、有効性解析対象症例577例を収集した。安全性については、副作用発現症例率は2.3% (14/602例)であり、承認時までの調査の発現症例率1.6% (11/690例)と比べ差はなかった。発現した主な副作用の種類は、嘔気8件、咳2件、白血球増多(症)2件等であり、副作用の程度に重篤なものではなかった。有効性については、造影効果を「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の4段階で評価し、「有効」以上を有効として、その割合を有効率とした。その結果、本調査における有効率は89.3% (515/577例)であり、承認時までの調査(軀幹部・四肢造影)の有効率87.1% (592/680例)と比べ差はなかった。

③市販後臨床試験

該当資料なし

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（遷移金属 Cr^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、希土類金属 Gd^{3+} 、 Dy^{3+} など）
ガドペンテト酸メグルミン、ガドジアミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：生体内成分（水分）中の水素原子核（プロトン）

作用機序：ガドリニウムイオンは常磁性を示し、磁気共鳴現象において水素原子核（プロトン）の緩和を促進し、緩和時間を短縮する能力をもつ。

本剤は常磁性金属ガドリニウムイオンのキレート化合物であり、MRI 撮像において縦緩和時間（ T_1 ）を短縮することにより組織及び病変部のコントラストを増強する。 (9)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ガドテリドール水溶液を用いて *in vitro* での信号強度増強効果を検討した結果、効果は 0.01mmol/L から認められ、約 1mmol/L で効果は最大となったが、 20mmol/L では信号が観察されなくなった。これはガドテリドール濃度が高いため、 T_1 の変化に加えて横緩和時間（ T_2 ）もまた大きく短縮されたためである。

in vivo（ラット静脈内投与）においても 0.05mmol/kg の投与量から分布臓器でのコントラスト増強効果が認められた。 (10)

(T_1 強調撮像において)

ガドテリドールは、*in vitro* において水溶液中での T_1 短縮効果を示した。その強さは、画像コントラスト増強効果を得るためには十分な効果を有している。

化合物	緩和効果 ${}^{20}r_1$ ($\text{mM}^{-1}\text{S}^{-1}$)
ガドテリドール	3.7 ± 0.1
Gd-DTPA^{2-}	3.8 ± 0.1
Gd-DTPA-BMA	3.8 ± 0.1

(11)

(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

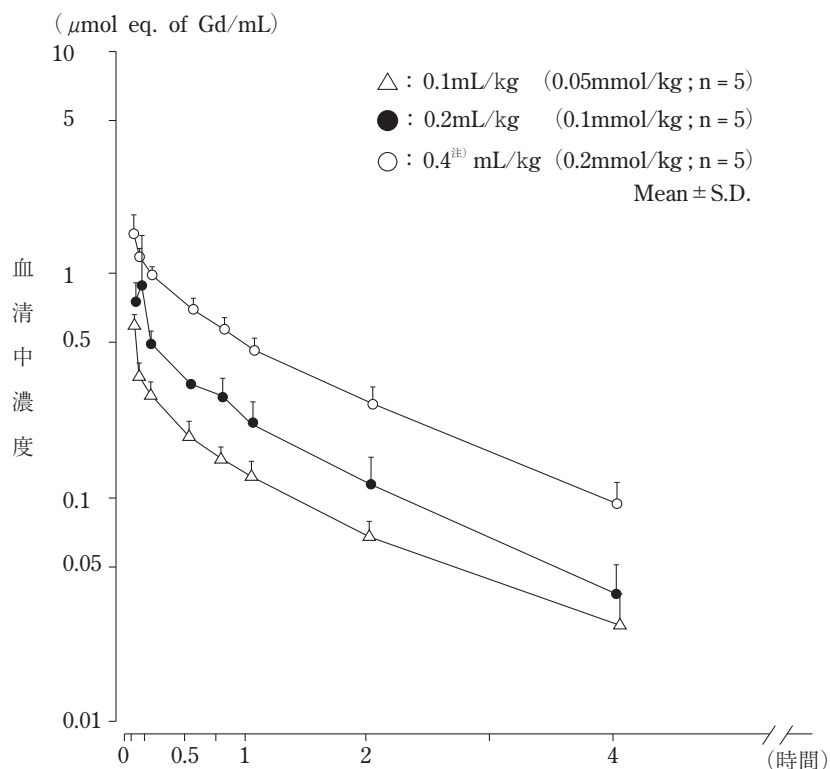
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

静注直後

(3) 臨床成績で確認された血中濃度

健康成人男子に本剤 0.1、0.2、0.4^{注)} mL/kg (0.05、0.1、0.2mmol/kg) を単回静脈内投与した時の血清中濃度は下図のとおりである。その結果、本剤は静脈内投与後は血清中から速やかに消失し、その消失半減期は 1.09~1.10 時間であった。なお、Gd 定量は誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析法により行った。 (7)



健康成人におけるガドテリドール単回静脈内投与後の血清中濃度

ガドテリドール単回静脈内投与後の消失半減期

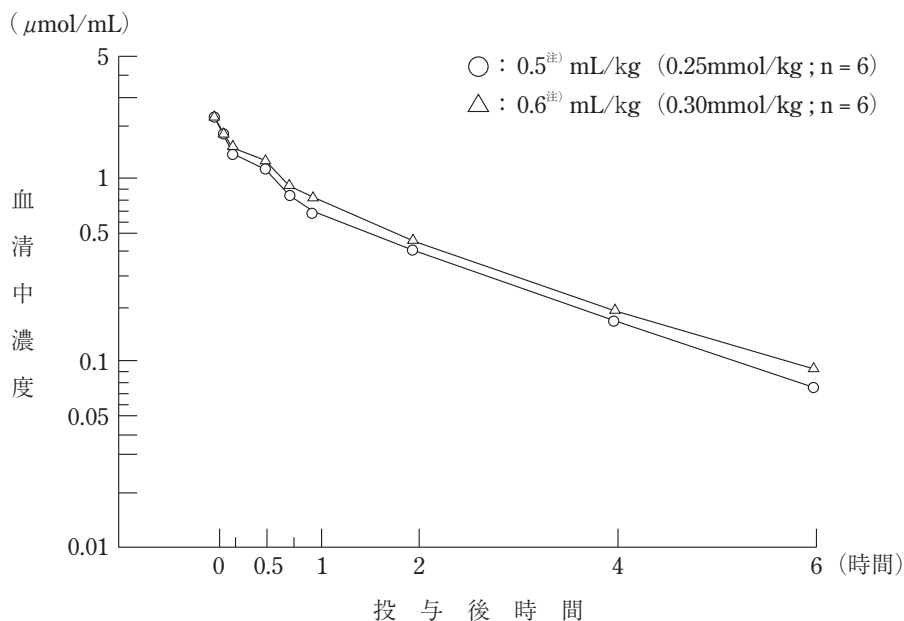
	0.1mL/kg	0.2mL/kg	0.4 ^{注)} mL/kg
$t_{1/2\alpha}$ (min)	2.5 ± 1.5	1.5 ± 0.4	2.8 ± 1.4
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.10 ± 0.26	1.09 ± 0.24	1.10 ± 0.18

(Mean ± S.D., n = 5)

健康成人男子に本剤 0.5^{注)}、0.6^{注)} mL/kg (0.25、0.3mmol/kg) を単回静脈内投与した時の血清中濃度は次頁のとおりである。その結果、本剤は静脈内投与後は血清中から速やかに消失し、その消失半減期は 1.53、1.66 時間であった。

なお、Gd 定量は誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析法により行った。 (8)

VII. 薬物動態に関する項目



健康成人におけるガドテリドール単回静脈内投与後の血清中濃度

ガドテリドール単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL_R (mL/min)	CL_T (mL/min)	UR (%)
0.5 ^{注)} mL/kg	1.53 ± 0.08	2.11 ± 0.12	3.21 ± 0.27	77.0 ± 10.6	75.2 ± 10.3	102.4 ± 5.2
0.6 ^{注)} mL/kg	1.66 ± 0.21	2.30 ± 0.25	3.70 ± 0.34	91.4 ± 14.5	85.5 ± 8.3	106.8 ± 11.0

(Mean ± S.D., n = 6)

MRT (mean residence time): 平均滞留時間

CL_R (renal clearance): 腎クリアランス

CL_T (total clearance): 全身クリアランス

UR (urinary recovery): 尿中回収率 (投与 24 時間後)

注) 0.4、0.5、0.6mL/kg 単回投与は承認外用量である。承認用量は 0.2mL/kg (腎臓領域は 0.1mL/kg) である。

なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者には 0.2mL/kg の追加投与が認められている。

(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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

$1.49 \pm 0.35 \text{ mL} / \text{min} / \text{kg}$ ($0.2 \text{ mL} / \text{kg}$ 単回静脈内投与、Mean \pm S.D.)

(6) 分布容積

$216 \pm 67 \text{ mL} / \text{kg}$ ($0.2 \text{ mL} / \text{kg}$ 単回静脈内投与、Mean \pm S.D.)

(7) 血漿蛋白結合率

*in vitro*でのヒト血漿蛋白との結合はほとんど認められなかった。

(12)

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考〉

雄ラットに ^{153}Gd -ガドテリドール $0.1 \text{ mmol} / \text{kg}$ を単回静脈内投与し、臓器内分布を検討した結果、ガドテリドールは脳以外の臓器に速やかに分布し、投与後 1 日には測定した臓器の放射能はいずれも低値を示し、14 日後には腎臓及び大腿骨以外は検出限界以下であった。脳への移行はほとんど認められなかった。

(13)

また、アラキドン酸による左脳血液－脳関門損傷ラットに、ガドテリドール 0.5 及び $2 \text{ mmol} / \text{kg}$ を静脈内投与し、脳からの消失動態を検討した結果、血液－脳関門損傷ラットでは、脳内にガドテリドールが移行したが、投与後 24 時間以内に脳から速やかに消失した。

(14)

したがって、ガドテリドールは正常な血液－脳関門を通過しないと考えられる。

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠 12 日あるいは 18 日のラットに ^{153}Gd -ガドテリドール $0.1 \text{ mmol} / \text{kg}$ を単回静脈内投与し、胎児移行性を検討した結果、投与直後に少量（投与量の 0.2% ）のガドテリドールが胎盤を通過して胎児に移行したが、投与後 24 時間にはそれぞれ 0.01% 及び 0.02% に低下した。

(15)

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

授乳 10 日目のラットに ^{153}Gd -ガドテリドール $0.1 \text{ mmol} / \text{kg}$ を単回静脈内投与し、乳汁中濃度を測定した結果、投与後 30 分に採取した乳汁中には投与量の 0.14% が検出され、投与後 6 及び 24 時間にはそれぞれ 0.06% 及び 0.01% 以下に低下した。

(16)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

^{153}Gd 標識ガドテリドールをマウスに 0.48mmol/kg あるいはラットに 0.1mmol/kg 単回静脈内投与して、投与後 14 日間まで各組織におけるガドリニウムの残存率（投与量%）を測定し、他のガドリニウム製剤と比較検討した。 ^{153}Gd 標識ガドテリドール投与後のマウスの各組織内のガドリニウム残存率の経時的推移を下表に示す。その結果、マウス及びラットの全身並びにガドリニウムが蓄積しやすいと考えられる肝臓、大腿骨のいずれにおいても、マクロ環構造を有するキレート剤であるガドテリドールは長期の滞留時間比較でガドリニウムの残存率が最も低かった。 (17)

マウスに ^{153}Gd 標識ガドテリドール静注後の組織内残存率（投与量%）

	組織内投与量%（95%信頼限界）				
	5 分後	60 分後	1 日後	7 日後	14 日後
血液	11.8 (0.7)	0.46 (0.20)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
心臓	0.50(0.16)	0.022(0.007)	0.004(0.002)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
肺	0.85(0.10)	0.059(0.017)	0.006(0.001)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
肝臓	2.1 (0.4)	0.38 (0.06)	0.096(0.008)	0.005(0.001)	< LOD ^{注)}
腎臓	5.7 (2.1)	0.85 (0.24)	0.26 (0.02)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
脾臓	0.19(0.01)	0.016(0.005)	0.006(0.000)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
脳	0.08(0.02)	0.016(0.006)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
大腿骨	0.38(0.06)	0.031(0.017)	0.005(0.002)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
胃腸管	6.0 (0.4)	1.3 (0.6)	0.42 (0.11)	0.007(0.002)	< LOD ^{注)}
全身	69 (2)	6.0 (1.6)	1.37 (0.17)	0.055(0.012)	0.032(0.006)
尿/膀胱	28 (1)	94 (4)			

注) 検出限界 (LOD) は $0.003 \pm 0.001\%$

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤投与後 24 時間までのヒト蓄積尿 (n=6) について、HPLC法及びICP法で分離・分析し検索した結果、99.9%が未変化体として検出され、ガドテリドールは投与後ヒト体内で代謝を受けないことが確認された。 (18)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

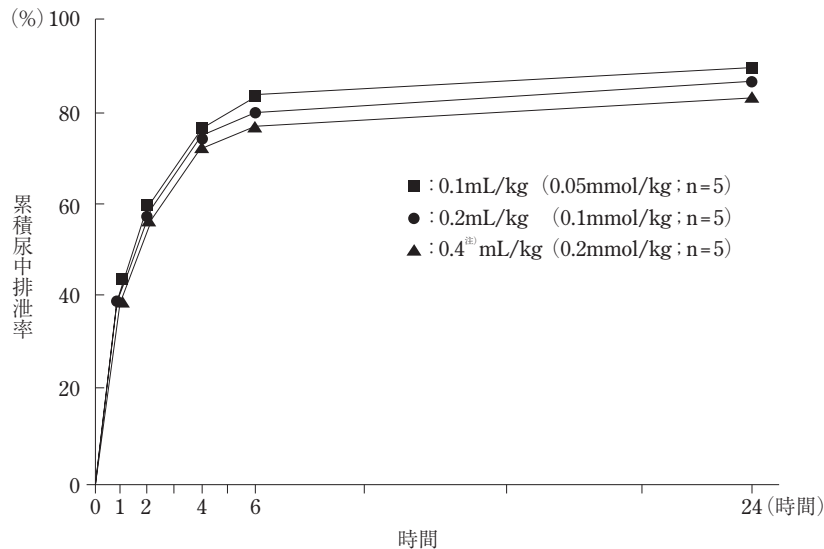
腎より排泄される。

(7)

VII. 薬物動態に関する項目

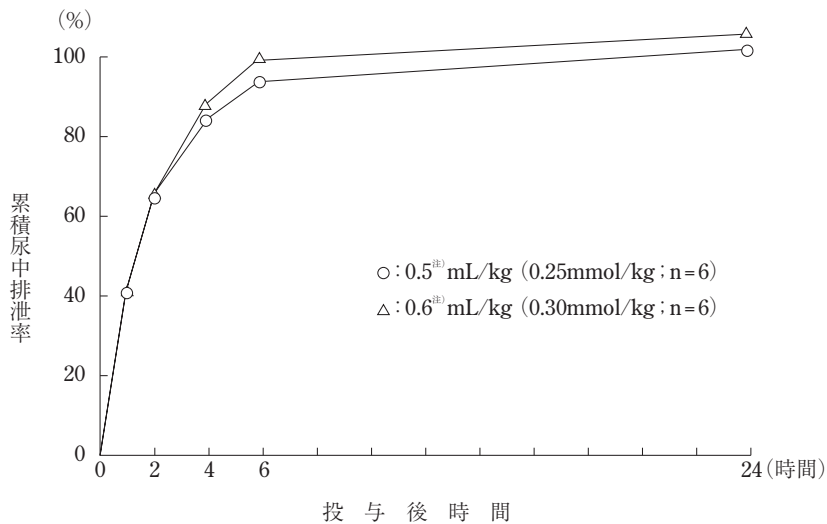
(2) 排泄率

健康成人（15例）に本剤を0.1、0.2、0.4^{注)} mL/kg（0.05、0.1、0.2mmol/kg）を単回静脈内投与したところ、投与後4時間までに投与量の70%以上が、6時間までに80%以上が尿中に排泄された。また、投与後24時間までに84.8~90.1%が尿中に排泄された。（⑦）



ガドテリドール単回静脈内投与後の平均累積尿中排泄率

健康成人男子（12例）に本剤を0.5^{注)}、0.6^{注)} mL/kg（0.25、0.3mmol/kg）を単回静脈内投与したところ、投与後4時間までに投与量の約84.7%、88.9%が、6時間までに94.6%、99.9%以上が尿中に排泄された。投与後24時間までの平均尿中ガドテリドール排泄量は102.4%、106.8%であった。（⑧）



ガドテリドール単回静脈内投与後の平均累積尿中排泄率

注) 0.4、0.5、0.6mL/kg単回投与は承認外用量である。承認用量は0.2mL/kg（腎臓領域は0.1mL/kg）である。

なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者には0.2mL/kgの追加投与が認められている。

(3) 排泄速度

「VII.-6.- (2) 排泄率」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

血液透析

〈参考〉 海外のデータ

*in vitro*において、ヒト血漿又は生理的食塩水 1500mLに 0.75mLのガドテリドールを加え、透析を実施し、透析除去率を検討した。

透析流量 300mL/minにおける透析除去率は、67mL/minであった。 (19)

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. 本剤を脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので、脳・脊髄腔内には投与しないこと。

（解説）

本剤は静脈内投与による造影剤であり、脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがある。

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。

（解説）

「VIII.-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

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）

1. 本剤投与により重篤な副作用がみられた患者

（解説）

本剤投与による重篤な副作用の既往のある患者には再投与しないのが原則である。本剤では、初回投与時に副作用がみられた患者を「原則禁忌」としているが、重篤な副作用がみられた場合は一切禁忌である。

2. 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）

本剤投与により、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は過敏症を起こすおそれがある。

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

（解説）

種々の危険性が予想されるため、原則投与禁忌とする。

2. 気管支喘息のある患者

（解説）

アナフィラキシー様反応があらわれることがある。

3. 重篤な腎障害のある患者

（解説）

本剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。

4. 初回投与時に副作用がみられ、追加投与を行う必要がある患者

（解説）

転移性脳腫瘍が疑われ、追加投与を行う必要がある患者で初回投与時に副作用が見られた場合、副作用が再び発生する頻度が高い。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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) 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

(解説)

(1)、(2) 及び (3) に該当する患者は薬物に対する過敏反応を起こしやすい。

(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

(解説)

痙攣があらわれることがある。

(5) 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

(6) 高齢者

(解説)

「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照

(7) 小児

(解説)

「VIII.-11. 小児等への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) ショック、アナフィラキシー様症状等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、ショック、アナフィラキシー様症状等の発現に備え、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。

(2) 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質について十分な問診を行うこと。

(解説)

一般にアレルギー体質の患者では副作用が発現しやすいので、重篤な副作用又は事故を防止するため、十分な問診を行う。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。

(5) 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。追加投与によってコントラストの向上が得られるとは限らないので、コントラストが持続している場合は漫然と追加投与しないこと（転移性脳腫瘍が疑われる患者を除く）。
転移性脳腫瘍が疑われる患者への追加投与は、初回投与の結果をみた上で判断すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 7,992 例中、191 例 (2.39%) の副作用が報告された。主な副作用は、嘔気 86 件 (1.08%)、嘔吐 34 件 (0.43%)、ALT(GPT) の上昇 13 件 (0.16%)、肝機能異常 10 件 (0.13%)、蕁麻疹 9 件 (0.11%)、AST(GOT) の上昇 9 件 (0.11%)、白血球増多 9 件 (0.11%) 等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

① **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック (0.1% 未満) を起こすことがある。呼吸困難、失神、昏迷、意識消失、呼吸停止、心停止、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、本剤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〔類薬のガドリニウム MRI 用造影剤（ガドペンテト酸ジメグルミン）で、気管支喘息の患者では、それ以外の患者よりも高い頻度でショック、アナフィラキシー様症状等の重篤な副作用が発現するおそれのあることが報告されている〕。

② **痙攣発作**：痙攣発作 (0.1% 未満) があらわれることがあるので、発現した場合はフェノバルビタール等バルビツール酸誘導体又はジアゼパムを投与するなど、適切な処置を行うこと。

③ **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、皮膚の瘙痒、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。

(解説)

外国において、重篤な腎障害のある患者に本剤を使用したところ、本剤との因果関係を否定できない腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF) を発現した症例が報告されているため記載した。なお、「重篤な腎障害のある患者」は【原則禁忌】であるため、本剤の使用にあたって

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

は注意すること。

【参考】腎性全身性線維症（NSF：Nephrogenic Systemic Fibrosis）とは

NSFは別名、腎性線維化性皮膚症(NFD*)とも呼ばれ、皮膚における結合組織の過形成を特徴とする稀な疾患であり、皮膚は肥厚し、肌が粗く硬くなり、拘縮および関節が動かなくなることもある。NSF患者では、肺、肝臓、筋肉、心臓等の他の器官も含み、全身性の病態が認められる場合がある。患者の5%は、急速に進行する劇症型の臨床経過をたどる。NSFは腎機能不全患者においてのみ報告されている。NSF患者のほとんどで進行腎疾患又は末期腎疾患が認められるが、中等度の腎機能障害患者でも数例報告されている。

*Nephrogenic Fibrosing Dermopathy

(参考資料) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品安全性情報 Vol.5 No.04 P2 (2007/02/22)

(3) 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、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹	発疹、潮紅、ほてり、瘙痒感	
循環器		動悸	血圧低下、血圧上昇
呼吸器		咳嗽、くしゃみ	嗄声、咽喉頭症状、鼻炎、喘息
消化器	嘔気・嘔吐	口渇	腹痛
精神神経系		眩暈、頭痛、しびれ	振戦、一過性の意識消失
血液系	白血球増多	血小板増加	
肝臓・胆管系	肝機能異常、ALT(GPT)の上昇、AST(GOT)の上昇		
投与部位		血管痛	疼痛
その他		熱感、気分不良、胸痛、血清鉄低下、血清カリウム上昇、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	冷感、多汗、味覚異常、眼の異常、倦怠感

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内の臨床試験と市販後の使用成績調査及び特別調査の総症例 7,992 例中、191 例 (2.39%) の副作用が報告された。

副作用発現頻度状況

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	特別調査の累計	合計
調査施設数	院 55	256	47	
調査症例数	例 1114	6276	602	7992
副作用発現症例数	例 24	153	14	191
副作用発現件数	件 28	217	20	265
副作用発現症例率	% 2.15	2.44	2.33	2.39
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害 例(%)	2 (0.18)	15 (0.24)	1 (0.17)	18 (0.23)
蕁麻疹 件(%)	2 (0.18)	7 (0.11)		9 (0.11)
瘙痒感		6 (0.10)		6 (0.08)
発疹		3 (0.05)	1 (0.17)	4 (0.05)
中枢・末梢神経系障害 例(%)	3 (0.27)	10 (0.16)		13 (0.16)
痙攣発作 件(%)	1 (0.09)	1 (0.02)		2 (0.03)
ふるえ		1 (0.02)		1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率 (%)			
頭痛		1 (0.09)	2 (0.03)		3 (0.04)
舌しびれ			1 (0.02)		1 (0.01)
しびれ(感)			1 (0.02)		1 (0.01)
手指しびれ(感)			1 (0.02)		1 (0.01)
歩行障害			1 (0.02)		1 (0.01)
めまい		1 (0.09)	3 (0.05)		4 (0.05)
自律神経系障害	例(%)		6 (0.10)	1 (0.17)	7 (0.09)
動悸	件(%)		2 (0.03)		2 (0.03)
発赤			4 (0.06)	1 (0.17)	5 (0.06)
消化管障害	例(%)	16 (1.44)	81 (1.29)	8 (1.33)	105 (1.31)
嘔気	件(%)	15 (1.35)	63 (1.00)	8 (1.33)	86 (1.08)
嘔吐		2 (0.18)	31 (0.49)	1 (0.17)	34 (0.43)
心窩部不快感			1 (0.02)		1 (0.01)
舌異常感			1 (0.02)		1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	例(%)		25 (0.40)	2 (0.33)	27 (0.34)
肝機能異常	件(%)		10 (0.16)		10 (0.13)
AST(GOT)上昇			8 (0.13)	1 (0.17)	9 (0.11)
ALT(GPT)上昇			12 (0.19)	1 (0.17)	13 (0.16)
ビリルビン値上昇			1 (0.02)	1 (0.17)	2 (0.03)
代謝・栄養障害	例(%)		20 (0.32)		20 (0.25)
AIP上昇	件(%)		4 (0.06)		4 (0.05)
血中クレアチニン上昇			1 (0.02)		1 (0.01)
口渇			1 (0.02)		1 (0.01)
血清カリウム上昇			4 (0.06)		4 (0.05)
高ナトリウム血症			1 (0.02)		1 (0.01)
血清カリウム低下			2 (0.03)		2 (0.03)
血清クロール低下			2 (0.03)		2 (0.03)
血中ナトリウム低下			2 (0.03)		2 (0.03)
BUN上昇			3 (0.05)		3 (0.04)
アミラーゼ上昇			1 (0.02)		1 (0.01)
血清鉄低下			1 (0.02)		1 (0.01)
呼吸器障害	例(%)	1 (0.09)	4 (0.06)	3 (0.50)	8 (0.10)
呼吸困難	件(%)		2 (0.03)		2 (0.03)
咳		1 (0.09)		2 (0.33)	3 (0.04)
くしゃみ発作			2 (0.03)	1 (0.17)	3 (0.04)
赤血球障害	例(%)		4 (0.06)		4 (0.05)
貧血	件(%)		2 (0.03)		2 (0.03)
赤血球減少			1 (0.02)		1 (0.01)
ヘモグロビン減少			1 (0.02)		1 (0.01)
白血球・網内系障害	例(%)		8 (0.13)	2 (0.33)	10 (0.13)
白血球減少(症)	件(%)		1 (0.02)		1 (0.01)
白血球増多(症)			7 (0.11)	2 (0.33)	9 (0.11)
血小板・出血凝血障害	例(%)		9 (0.14)		9 (0.11)
血小板増加	件(%)		6 (0.10)		6 (0.08)
血小板減少(症)			3 (0.05)		3 (0.04)
一般的全身障害	例(%)	4 (0.36)	10 (0.16)	1 (0.17)	15 (0.19)
アナフィラキシー・ショック	件(%)		3 (0.05)		3 (0.04)
胸痛			2 (0.33)		2 (0.03)
気分不良			3 (0.05)		3 (0.04)
ほてり		1 (0.09)	2 (0.33)		3 (0.04)
熱感		3 (0.27)			3 (0.04)
背(部)痛				1 (0.17)	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率 (%)		
適用部位障害	例 (%)	1 (0.09)		1 (0.01)
注射部血管痛	件 (%)	1 (0.09)		1 (0.01)

(2000年4月 ブラッコ・ユーザイ(株)集計)

(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

市販後の使用成績調査において、副作用発現頻度はアレルギー体質ありの患者で5.80% (13/224) とアレルギー体質なしの患者2.18% (127/5839) と比較して有意に高かった。

患者背景		評価症例数	副作用発現例数	副作用発現症例率 (%)
性別	男	3189	91	2.85
	女	3087	62	2.01
年齢①	小児（～16歳未満）	136	7	5.15
	成人（16歳～64歳）	4359	92	2.11
	高齢者（65歳以上）	1781	54	3.03
年齢②	0～9歳	55	4	7.27
	10～19歳	204	5	2.45
	20～29歳	558	19	3.41
	30～39歳	562	18	3.20
	40～49歳	989	24	2.43
	50～59歳	1301	24	1.84
	60～69歳	1456	22	1.51
	70～79歳	908	30	3.30
	80～89歳	234	7	2.99
	90歳以上	9	0	0.00
入院・外来別	入院	2280	74	3.25
	外来	3915	78	1.99
	入院・外来	81	1	1.23
診断区分	脳疾患	5197	129	2.48
	脊髄疾患	629	17	2.70
	脳及び脊髄	3	0	0.00
	その他	447	7	1.57
合併症	なし	4640	93	2.00
	あり	1635	60	3.67
	高血圧	341	4	1.17
	心疾患	92	7	7.61
	糖尿病	165	3	1.82
	喘息	11	0	0.00
	その他	1253	55	4.39
不明	1	0	0.00	
アレルギー体質	なし	5839	127	2.18
	あり	224	13	5.80
	蕁麻疹	14	2	14.29
	喘息	32	2	6.25
	薬物(造影剤)アレルギー	14	0	0.00
	薬物(造影剤以外)アレルギー	85	6	7.06
	食物	17	1	5.88
	皮膚炎	15	1	6.67
	花粉症	23	2	8.70
	アレルギー性鼻炎	32	0	0.00
	アレルギー性結膜炎	2	0	0.00
	その他	3	0	0.00
	不明	213	13	6.10
	併用薬剤	なし	4143	71
あり		2130	82	3.85
不明		3	0	0.00

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景		評価症例数	副作用発現例数	副作用発現症例率(%)
併用療法	なし	5984	147	2.46
	あり	289	6	2.08
	不明	3	0	0.00
体重当たり 総投与量	0.2mL/kg以下	3242	75	2.31
	0.2mL/kg超	2663	71	2.67
	不明	371	7	1.89
追加投与	なし	4241	103	2.43
	あり	132	5	3.79
投与時間	15秒以下	1494	38	2.54
	16～30秒	1831	36	1.97
	31～45秒	577	15	2.60
	46秒以上	471	19	4.03
第2、3回調査時での合計		4373	108	2.47
総合計（1～3回での合計）		6276	153	2.44

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 気管支喘息のある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. 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には慎重に投与すること。
3. 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体質を有する患者には慎重に投与すること。
4. 薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
5. 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質について十分な問診を行うこと。
6. 重大な副作用（ショック、アナフィラキシー様症状）があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては救急処置の準備を行うとともに、投与後も患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
7. 発疹、蕁麻疹、潮紅、ほてり、痒痒感があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。
8. 確立した試験法はない。

9. 高齢者への投与

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

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤の腎からの排泄が遅延し、本剤の生体に対する影響が増強される可能性があるため記載した。

10. 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。

(解説)

妊婦に対する適切かつ十分な研究は行われていないので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、MRIに関する磁場と電磁場が妊婦や胎児に影響するかどうか明確にされていないので、ガドテリドールを妊婦に投与する場合は、有用性が胎児に対する危険性を上回ると判断

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

される場合にのみ使用すること。

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を避けさせること。

(解説)

授乳婦に対する適切かつ十分な研究は行われていないので、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験においてガドテリドールが乳汁中に微量ではあるが移行することが認められている。分娩 10 日後のラットに ^{153}Gd -ガドテリドール 0.1mmol/kg を静脈内単回投与したところ、投与後 30 分、6 及び 24 時間の乳汁中には、それぞれ投与量の 0.14% ($340\text{nmol eq./g milk}$)、0.06% ($140\text{nmol eq./g milk}$) 及び 0.004% (10nmol eq./g milk) が検出された。 (15)(16)

11. 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）。

(解説)

これまでに小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 投与経路：脳・脊髄腔内投与は行わないこと。

(解説)

「VIII.-1. 警告内容とその理由」の項参照

(2) 投与時

- 1) 静脈内投与により血管痛があらわれることがある。
- 2) 誤って血管外に造影剤が漏出した場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

(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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

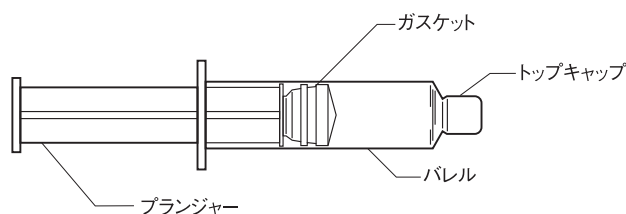
16. その他

使用前のお願い

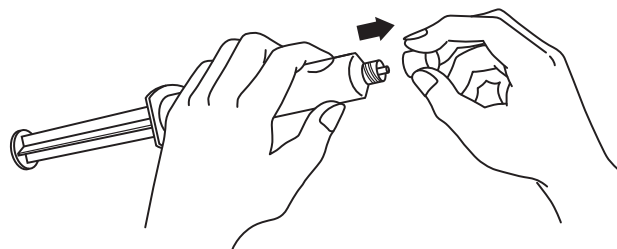
1. プラスチックケースから取り出したとき、万一、ガスケット部およびトップキャップ部に薬液の漏れなど異常が認められた場合は、本品を使用しないでください。
2. 電子レンジならびに温水中（湿式）での加温はしないでください。
3. トップキャップを取り外す際、薬液が飛び散る可能性がありますので、注意してください。万一、薬液が目に入った場合は、直ちに水で洗い流し、医師の指示に従ってください。
4. 誤って落下させると、バレル内壁に気泡が付着することがあります。また、バレルが破損する場合があります。

ご使用方法

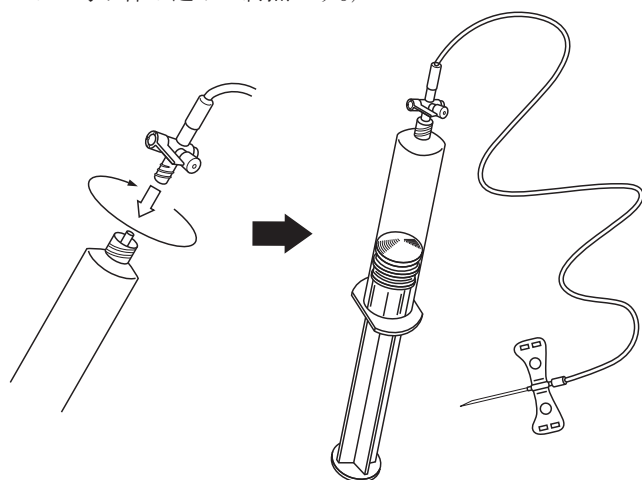
- ①プラスチックケースからシリンジ製剤を取り出してください。



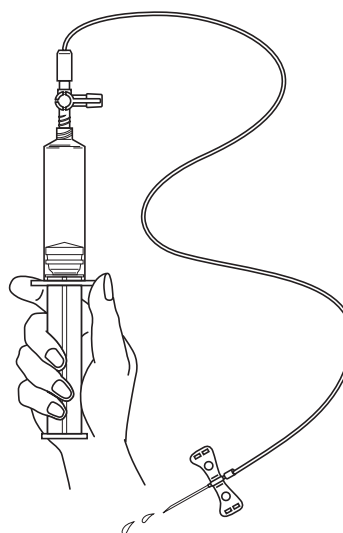
- ②トップキャップを矢印の方向に取り外してください。



- ③翼状針（注射針）や三方活栓を速やかに接続してください。（三方活栓は、指元で回転し、負荷が掛かり始めた時が締め込みの終点です。）



- ④投与前にあらかじめエア抜きを実施してください。



Ⅷ. 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

一般薬理について、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いてガドテリドールの中樞神経系、末梢神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器系及び消化器系などに及ぼす影響について検討した。なお、*in vitro* 試験以外では一部の試験を除き、全て静脈内投与により実施した。その結果、麻酔イヌにおいて静脈内投与後一過性の軽度血圧低下が認められたが、その他本剤に特異的と考えられる薬理作用は認められなかった。(20)(21)(22)(23)(24)(25)

(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

本剤をマウス、ラット及びイヌに単回静脈内投与した場合、それぞれのLD₅₀値は下表に示すとおりであった。(26)(27)(28)

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mmol/kg [g/kg])	
		雄	雌
マウス	静脈内	10.7 [5.98]	13.6 [7.60]
ラット	静脈内	> 10.0 [5.59]	> 10.0 [5.59]
イヌ	静脈内	> 5.0 [2.79]	-

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

本剤をラットに0.1、0.3、1.0mmol/kg(56、168、559mg/kg)の用量で1カ月間反復静脈内投与した結果、0.3mmol/kg以上の投与群で腎臓の尿細管上皮細胞に軽度の空胞化が認められており、原薬を用いた試験と同様の毒性傾向を示した。この変化は2週間の休薬により回復傾向を示した。本試験でのラットに対する最大無作用量は0.1mmol/kg(55.9mg/kg)と推定された。(29)

また、本剤をイヌに0.5、1.5、5.0mmol/kg(279、838、2793mg/kg)の用量で1カ月間反復静脈内投与した結果、1.5mmol/kg以上の投与群で腎臓の尿細管上皮細胞の空胞化、5.0mmol/kg投与群で腎臓の重量増加が認められた。本試験でのイヌに対する最大無作用量は0.5mmol/kg(279mg/kg)と推定された。(30)

2) 慢性毒性

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

本剤の静脈内投与により、妊娠前及び妊娠初期(ラット)及び器官形成期(ラット及びウサギ)投与試験では催奇形性等は認められなかった。周産期及び授乳期(ラット)投与試験では、1.5mmol/kg(838mg/kg)以上で出生児の4日生存率の軽度低下が認められたが、4日以降の出生児の成長に影響は認められず、その他催奇形性等も認められなかった。(31)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 局所刺激性

ウサギを用いて静脈及び静脈周囲に対する影響を検討した結果、陰性対照とした生理食塩液の刺激性とほぼ同程度であった。(32)

2. 抗原性

モルモット及びマウスを用いて、全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験、能動皮膚アナフィラキシー試験及び、Schultz-Dale 反応試験を実施した結果、いずれの試験においても陰性であった。(33)

3. 変異原性

復帰突然変異試験、前進突然変異試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験を実施した結果、いずれの試験においても陰性であった。(34)(35)(36)(37)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：プロハンス静注、プロハンス静注シリンジ
処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
有効成分：ガドテリドール なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年間

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

(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

プロハンス静注 5mL	5 瓶
プロハンス静注 10mL	5 瓶
プロハンス静注 15mL	5 瓶
プロハンス静注 20mL	5 瓶
プロハンス静注シリンジ 13mL	1 筒
	5 筒
プロハンス静注シリンジ 17mL	1 筒
	5 筒

7. 容器の材質

(1) プロハンス静注

容器：ガラスバイアル
栓：ブチルゴム
キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

(2) プロハンス静注シリンジ

バレル：ポリプロピレン
プランジャー：ポリプロピレン
トップキャップ：塩素化ブチルゴム
ガスケット：塩素化ブチルゴム

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：

一般名	商品名	販売メーカー
ガドペンテト酸メグルミン	マグネビスト	バイエル薬品
ガドジアミド	オムニスキャン	第一三共
ガドテル酸メグルミン	マグネスコープ	ゲルベ・ジャパン・テルモ

9. 国際誕生年月日

1992年10月29日

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：プロハンス静注 5mL ^{注1}	2009年2月26日
プロハンス静注 10mL ^{注2}	2009年3月23日
プロハンス静注 15mL ^{注1}	2009年3月23日
プロハンス静注 20mL ^{注1}	2009年2月26日
プロハンス静注シリンジ 13mL ^{注3}	2009年2月26日
プロハンス静注シリンジ 17mL ^{注3}	2009年2月26日
承認番号：プロハンス静注 5mL	22100AMX00462000
プロハンス静注 10mL	22100AMX00499000
プロハンス静注 15mL	22100AMX00500000
プロハンス静注 20mL	22100AMX00461000
プロハンス静注シリンジ 13mL	22100AMX00463000
プロハンス静注シリンジ 17mL	22100AMX00464000
注1) (旧販売名) プロハンス注	製造・輸入承認年月日：1994年1月19日
注2) (旧販売名) プロハンス注	製造・輸入承認年月日：1996年3月14日
注3) (旧販売名) プロハンスシリンジ	製造・輸入承認年月日：2002年3月14日

11. 薬価基準収載年月日

プロハンス静注 5mL	2009年9月25日
プロハンス静注 10mL	2009年9月25日
プロハンス静注 15mL	2009年9月25日
プロハンス静注 20mL	2009年9月25日
プロハンス静注シリンジ 13mL	2009年9月25日
プロハンス静注シリンジ 17mL	2009年9月25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

1996年3月14日：用法・用量の追加

「なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者において0.2mL/kg初回投与後、腫瘍が検出されないか、または検出されても造影効果が不十分であった場合には、初回投与後30分以内に0.2mL/kgを追加投与することができる。」

X. 管理的事項に関する項目

1999年8月20日：効能・効果、用法・用量の追加

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 軀幹部・四肢造影」

用法・用量

「腎臓を対象とする場合には0.1mL/kgを静脈内注射する。」

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

プロハンス静注

再審査結果通知年月日：2004年3月23日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量に変更なし

14. 再審査期間

6年間（1994年1月19日～2000年1月18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

包装	JANコード (メーカーコード:028)	基準番号 (HOT番号)	RSS調剤 包装コード	RSS販売 包装コード	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算処理 システム コード
プロハンス静注 5mL (旧販売名 プロハンス注)						
5瓶 (5mL)	4987 028 233763	1119893 01 0102	04987 028 513315	14987 028 233760	7290 407A 1031	621198901
プロハンス静注 10mL (旧販売名 プロハンス注)						
5瓶 (10mL)	4987 028 233770	1119923 01 0102	04987 028 513360	14987 028 233777	7290 407A 4030	621199201
プロハンス静注 15mL (旧販売名 プロハンス注)						
5瓶 (15mL)	4987 028 233787	1119909 01 0102	04987 028 513414	14987 028 233784	7290 407A 2038	621199001
プロハンス静注 20mL (旧販売名 プロハンス注)						
5瓶 (20mL)	4987 028 233794	1119916 01 0102	04987 028 513469	14987 028 233791	7290 407A 3034	621199101
プロハンス静注シリンジ 13mL (旧販売名 プロハンスシリンジ)						
1筒 (13mL)	4987 028 233800	1146431 02 0103	04987 028 513544	14987 028 233807	7290 407G 1034	621464301
5筒 (13mL)	4987 028 233817	1146431 02 0104		14987 028 233814		
プロハンス静注シリンジ 17mL (旧販売名 プロハンスシリンジ)						
1筒 (17mL)	4987 028 233824	1146448 01 0103	04987 028 513599	14987 028 233821	7290 407G 2030	621464401
5筒 (17mL)	4987 028 233831	1146448 01 0104		14987 028 233838		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

文献請求番号

1. 引用文献
 - ① 吉川宏起ら：診療と新薬, 28, 1987 (1991) PRO-0062
 - ② 吉川宏起ら：診療と新薬, 29, 1119 (1992) PRO-0063
 - ③ 興梶征典ら：診療と新薬, 31, 1361 (1994) PRO-0069
 - ④ 内藤博昭ら：診療と新薬, 32, 715 (1995) PRO-0084
 - ⑤ 内藤博昭ら：診療と新薬, 33, 217 (1996) PRO-0076
 - ⑥ 廣橋伸治ら：診療と新薬, 33, 233 (1996) PRO-0077
 - ⑦ 吉川宏起ら：診療と新薬, 28, 803 (1991) PRO-0061
 - ⑧ 柴田久雄ら：診療と新薬, 30, 1863 (1993) PRO-0073
 - ⑨ Chang, C. A. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1990)
 - ⑩ Runge, V. M. et al. : Magn. Reson. Imaging, 9, 79 (1991) PRO-0047
 - ⑪ Tweedle, M.F. : Invest. Radiol., 27 (S.1), S2 (1992) PRO-0066
 - ⑫ Eakins, M. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1991)
 - ⑬ Eakins, M. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1991)
 - ⑭ 海上 智ら：実中研・前臨床研究報, 18, 59 (1992) PRO-0060
 - ⑮ Eakins, M. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1992) PRO-0054
 - ⑯ Eakins, N. M. et al. : Acad. Radiol., 2, 584 (1995) PRO-0103
 - ⑰ Tweedle, M.F. et al. : Invest. Radiol., 30, 372 (1995) PRO-0075
 - ⑱ 中名生 宏ら：ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料
 - ⑲ Choyke, P. L. et al. : J. Magn. Resonance Imaging 5, 470 (1995) PRO-0074
 - ⑳ Starke, B. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
 - ㉑ Soltys, R. A. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
 - ㉒ 海上 智ら：実中研・前臨床研究報, 18, 13 (1992) PRO-0042
 - ㉓ Horvath, J. J. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
 - ㉔ Peterson, A. E. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1989)
 - ㉕ Miller, M. M. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
 - ㉖ Miller, M. M. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
 - ㉗ 武田量雄ら：診療と新薬, 28, 1956 (1991) PRO-0013
 - ㉘ Peterson, A. E. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1990)
 - ㉙ Feldman, R. S. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1991)
 - ㉚ Schwabenbauer, C. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1990)
 - ㉛ Soltys, R. A. : Invest. Radiol., 27 (S.1), S7 (1992) PRO-0067
 - ㉜ 須永昌男ら：実中研・前臨床研究報, 18, 47 (1992) PRO-0027
 - ㉝ 直 弘ら：実中研・前臨床研究報, 17, 83 (1991) PRO-0022
 - ㉞ 西富 保ら：ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1990)
 - ㉟ Young, R. R. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
 - ㊱ Murli, H. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
 - ㊲ Ivett, J. L. et al. : ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社内資料 (1988)
2. その他の参考文献
特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2011年4月現在、海外21カ国で発売されている。

国名	初回販売承認日	承認適応 ^{注)}
英国	1992年10月29日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 2 years, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
米国	1992年11月16日	Adults, Brain or cerebral, Children over 2 years, Spine, Surrounding tissues
カナダ	1992年12月23日	Adults and children 2 years of age and older for contrast enhancement of magnetic resonance imaging (MRI) of brain, spine and surrounding tissues. Adults for contrast enhancement of MRI of extracranial and extraspinal head and neck pathology.
アイルランド	1993年2月23日	Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
スウェーデン	1993年4月2日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 2 years, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
オランダ	1994年2月2日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
デンマーク	1994年2月10日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 2 years, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
ドイツ	1994年2月28日	Adults, Brain or cerebral, Breast, Paediatrics, Musculoskeletal system, Soft tissues, Surrounding tissues, Trunk and limbs
フィンランド	1994年4月25日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
フランス	1994年12月15日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Paediatrics, Spine, Surrounding tissues
ルクセンブルグ	1995年3月2日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 2 years, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
スイス	1995年8月29日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
ノルウェー	1996年5月8日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
イタリア	1996年5月30日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
オーストリア	1997年11月19日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
スペイン	1998年12月9日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 2 years, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues
ベルギー	1999年1月15日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 2 years, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues

XII. 参考資料

国名	初回販売承認日	承認適応 ^{注)}
チェコ	2000年3月1日	Adults, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Spine, Surrounding tissues
スロバキア	2000年6月28日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 2 years, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Spine, Surrounding tissues
オーストラリア	2000年9月1日	Adults, Body or whole body, Brain or cerebral, Children over 2 years, Spine
ポーランド	2000年10月6日	Body or whole body, Brain or cerebral, Breast, Children over 6 months, Head, Liver, Musculoskeletal system, Neck, Parenchymal organs, Soft tissues, Spine, Surrounding tissues

注) 日本における承認適応は Adults, Brain or cerebral, Spine, Trunk and limbs である。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



ブラッコ・エーザイ株式会社
東京都文京区大塚3-11-6



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10



ブラッコ スイス株式会社