

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 2013 に準拠して作成）

MRI 用肝臓造影剤

リゾビスト[®]注
Resovist[®] Inj.

（フェルカルボトラン注射液）

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 瓶（1.6mL）中、フェルカルボトラン 864mg（鉄として 44.6mg）含有
一般名	和名：フェルカルボトラン 洋名：Ferucarbotran
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2002 年 10 月 8 日
薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：2002 年 12 月 6 日 発売年月日：2002 年 12 月 10 日
開発・製造販売（輸 入）・提携・販売会社名	製造販売元：共和クリティケア株式会社 販売元：富士フイルム RI ファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	（TEL — — ） （FAX — — ）
問い合わせ窓口	富士フイルム RI ファーマ株式会社 製品情報センター TEL 03-5250-2620 フリーダイヤル 0120-50-2620 [8:45～17:30（土曜・日曜・ 祝日・当社休業日を除く）] 医療関係者向けホームページ http://fri.fujifilm.co.jp

本 IF は 2015 年 4 月改訂（第 12 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

更に 10 年が経過し、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	14
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
1. 販売名	2	14
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	15
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	16
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	17
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	9. 高齢者への投与	25
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	25
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	25
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	26
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	26
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	26
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	26
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	27
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	27
3. 注射剤の調製法	5	2. 毒性試験	28
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	29
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 規制区分	29
6. 溶解後の安定性	5	2. 有効期間又は使用期限	29
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	3. 貯法・保存条件	29
8. 生物学的試験法	5	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	5. 承認条件等	30
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	6. 包装	30
11. 力価	6	7. 容器の材質	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 同一成分・同効薬	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	9. 国際誕生年月日	30
14. その他	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
V. 治療に関する項目	6	11. 薬価基準収載年月日	30
1. 効能又は効果	6	12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
2. 用法及び用量	6	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	30
3. 臨床成績	6	30
VI. 薬効薬理に関する項目	8	14. 再審査期間	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
2. 薬理作用	8	16. 各種コード	31
VII. 薬物動態に関する項目	10	17. 保険給付上の注意	31
1. 血中濃度の推移・測定法	10	XI. 文 献	31
2. 薬物速度論的パラメータ	11	1. 引用文献	31
3. 吸 収	12	2. その他の参考文献	31
4. 分 布	12	XII. 参考資料	32
5. 代 謝	13	1. 主な外国での発売状況	32
6. 排 泄	13	2. 海外における臨床支援情報	32
7. トランスポーターに関する情報	14	XIII. 備 考	32
8. 透析等による除去率	14	その他の関連資料	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14		
1. 警告内容とその理由	14		

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リゾビスト[®]注は、シエーリング社（現：バイエル・ファーマ社）で開発された、カルボキシデキストランで被覆された超常磁性酸化鉄の親水性コロイド液からなる注射剤である。

本剤は静脈内投与後、主として肝臓の細網内皮系細胞であるクッパー細胞に取り込まれることにより、MRI画像上、クッパー細胞を有さない肝臓の悪性腫瘍とのコントラストを向上させる肝特異性MRI造影剤である。

本剤は1988年以降に実施されたシエーリング社（現：バイエル・ファーマ社）による前臨床試験及び1992年以降、欧米で実施された臨床試験の結果を踏まえ、2001年3月にスウェーデンで初めて承認された。本邦では1991年より前臨床試験、1993年より臨床試験を開始し、「効能・効果：磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影」における有効性ならびに安全性が確認された結果、2002年10月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 肝臓に特異的に分布し、造影効果を発揮する。

本剤はカルボキシデキストランで被覆された、超常磁性酸化鉄微粒子を有効成分とする親水性コロイド液のMRI用造影剤であり、網内系の異物貪食作用を利用し、肝臓の細網内皮系細胞であるクッパー細胞に取り込まれることにより、肝臓に特異的な造影効果を示す。

(2) 肝悪性腫瘍の検出能を向上させる。

本剤はクッパー細胞への取り込みを評価することにより、肝臓における病変の検出能を向上させる。

(3) 投与後早期に造影効果が得られる。

本剤はT₂強調画像において、投与後10分から造影効果が得られる¹⁾。

(4) 投与後造影効果が持続する。

本剤はT₂強調画像において、投与後8時間でも十分な造影効果が得られる²⁾。

(5) 承認時及び使用成績調査での調査症例2019例中43例(2.1%)に副作用が認められ、発現した主な副作用はAST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加各5件(0.25%), 背部痛4件(0.20%), 悪心, 白血球数減少, 頭痛, 感覚鈍麻, 発疹各3件(0.15%), 倦怠感, 肝機能異常, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長, 鼻出血, 紅斑各2件(0.10%)等であった。

43例中、投与1時間以降に発現した主な遅発性副作用は16例で、症状はAST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加各5件, 白血球数減少3件, 倦怠感, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長, 鼻出血各2件等であった。

臨床検査値異常として、血液凝固第XI因子が一過性に低下し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を一過性に延長させることがある。また、血清鉄及び不飽和鉄結合能 (UIBC) の検査値に投与後数日まで、血清フェリチンの検査値に投与後3週間以上影響を及ぼすことがある。

重大な副作用として、本剤でショック、アナフィラキシー（呼吸困難、顔面浮腫、発赤等）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）が報告されている。

（注：副作用名は、MedDRAのPT用語で集計した。）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リゾビスト[®]注

(2) 洋名

Resovist[®] Inj.

(3) 名称の由来

Reso は細網内皮系細胞 (RES 細胞) に由来する. vist はラテン語の語幹で「見る, 見える」という意味を持つ.

2. 一般名

(1) 和名

フェルカルボトラン (JAN)

(2) 洋名

Ferucarbotran (JAN)

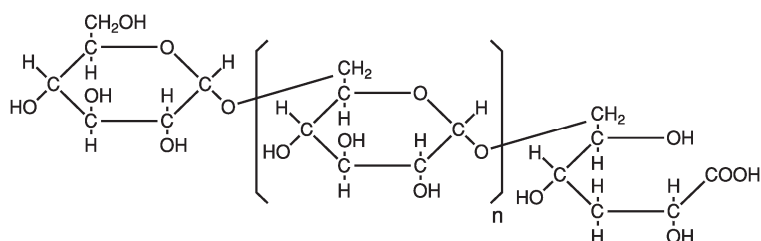
(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

γ -酸化鉄: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

カルボキシデキストラン: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6\text{-(C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5\text{)}_n\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$



4. 分子式及び分子量

$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6\text{-(C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5\text{)}_n\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$

5. 化学名 (命名法)

なし

<参考>

本質: カルボキシデキストランで被覆された超常磁性酸化鉄の親水性コロイド液 [Hydrophilic Colloidal Solution of Superparamagnetic Iron Oxide Coated with Carboxydextran]

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: SH U 555A

7. CAS 登録番号

178303-21-4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は赤褐色の液である。

(2) 溶解性

本品は水と混和し，エタノール（95）又はジエチルエーテルと混和しない。本品は塩酸又は硫酸／水混液（1：1）に溶け，水浴上で加温するとき硝酸に溶け，アンモニア水（28）に溶けない。

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

LogP_{o/w} = -5.8 (25°C, n-オクタノール／水系)

(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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH, 暗所	12ヶ月	無色ガラスバイアル, 閉栓	pH のわずかな低下及び分解物のわずかな増加を認めたが, いずれも規格範囲内であった。	
加速試験	40°C/75%RH, 暗所	6ヶ月	無色ガラスバイアル, 閉栓	pH のわずかな低下及び分解物の増加を認めた。	
苛酷試験	温度	50°C, 暗所	6ヶ月	無色ガラスバイアル, 閉栓	pH のわずかな低下及び分解物の増加を認めた。
	温度サイクル	-18°C⇔40°Cサイクル (2日間), 暗所	8日間 (4サイクル)	無色ガラスバイアル, 閉栓	変化を認めなかった。
	光	高圧水銀灯, 室温	64時間 (128万 lx.hr.)	無色ガラスアンプル	変化を認めなかった。
	正立・倒立	40°C/75%RH, 暗所	6ヶ月	無色ガラスバイアル, 閉栓	正立・倒立状態それぞれに変化は認めなかった。

測定項目：性状, pH, 磁化率, 粒子径, 分解物（有機酸等）, 不溶性微粒子*, カルボキシデキストラン含量

*：温度サイクル条件下の試料についてのみ測定

3. 有効成分の確認試験法

鉄：アンモニア水（28）添加による沈殿反応により確認する。

カルボキシデキストラン：酸性条件下の加熱によりブドウ糖に加水分解後、ブドウ糖の特異的酵素反応を用いる試験紙で確認する。

4. 有効成分の定量法

鉄：酸性条件下、鉄イオンを二価鉄に還元し、1,10-フェナントロリウムと錯体を生成させた呈色液の吸光度を測定する。

カルボキシデキストラン：硫酸酸性下の加熱により加水分解後、アントロンと反応させた呈色液の吸光度を測定する（硫酸アントロン法）。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤（親水性コロイド液）

外観及び性状：赤褐色の注射液

(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：5.5～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

粘度：1.91mPas（20℃）

(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

1 瓶（1.6mL）中、フェルカルボトラン 864mg（鉄として 44.6mg）含有

(2) 添加物

D-マンニトール 64mg（等張化剤），L-乳酸 適量（pH 調整剤），水酸化ナトリウム 適量（pH 調整剤）

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH, 暗所	48ヶ月	無色 ガラス バイアル	pH の低下傾向及び分解物のわずかな増加を認めたが、いずれも規格範囲内であった。
加速試験		40°C/75%RH, 暗所	6ヶ月		pH の低下傾向及び分解物のわずかな増加を認めたが、いずれも規格範囲内であった。
苛酷 試験	温度	60, 70, 80°C, 暗所	30日間		性状の変化（褐色）、pH の低下傾向及び分解物のわずかな増加を認めた。また、磁化率もやや増加した。80°Cではさらに、粒子径の増加及び不溶性微粒子の増加も認めた。
	温度サイクル	-18°C⇔40°Cサイクル (2日間), 暗所	8日間 (4サイクル)		変化を認めなかった。
	光	高圧水銀灯, 室温	64時間 (128万 lx.hr.)		分解物のわずかな増加を認めたが、いずれも規格範囲内であった。
	正立・倒立	40°C/75%RH, 暗所	6ヶ月	正立・倒立状態それぞれに変化は認めなかった。	

測定項目：性状、pH、磁化率、粒子径、分解物（有機酸等）、不溶性微粒子、カルボキシデキストラン含量

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

鉄：アンモニア水（28）添加による沈殿反応により確認する。

カルボキシデキストラン：酸性条件下の加熱によりブドウ糖に加水分解後、ブドウ糖の特異的酵素反応を用いる試験紙で確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

鉄：酸性条件下、鉄イオンを二価鉄に還元し、1,10-フェナントロリニウムと錯体を生成させた呈色液の吸光度を測定する。

カルボキシデキストラン：硫酸酸性下の加熱により加水分解後、アントロンと反応させた呈色液の吸光度を測定する（硫酸アントロン法）。

11.力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

なし

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

特になし

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肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影

2. 用法及び用量

通常、成人には本剤 0.016mL/kg（鉄として 0.45mg/kg=8 μ mol/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量は 1.4mL までとする。過剰量の投与あるいは追加投与はしないこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

肝腫瘍患者を対象に、本剤 0.016mL/kg（鉄として 8 μ mol/kg=0.45mg/kg）を投与して実施された第Ⅱ相試験で解析された 94 例の有効率（有効以上）は、81.9%（77/94）であった。

肝細胞癌	83.8% (62/74)	胆管細胞癌	100% (1/1)
転移性肝癌	91.7% (11/12)	その他（血管腫等）	42.9% (3/7)

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子各 6 名に、本剤 0.02, 0.04, 0.08mL/kg（鉄として 10, 20, 40 μ mol/kg）を投与した第Ⅰ相試験の結果、副作用は認められず、血圧、脈拍数、心電図においても変動は認められなかった。臨床検査値は、投与後 4, 24 時間で、本剤に含まれる鉄に起因する血清鉄の用量依存的で一過性の上昇、これに対応する不飽和鉄結合能（UIBC）の低下、投与後 24 時間から 2 週間に血清フェリチンの正常範囲内での上昇が認められた。また、投与後 4 時間で、血液凝固第 XI 因子の低下、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長が一過性に認められたが、これらの影響により臨床的に問題となるものはなかった³⁾。

（注：本剤の承認用量は、0.016mL/kg=8 μ mol Fe/kg である）

(4) 探索的試験

本邦第Ⅰ相試験で、 $10\mu\text{mol Fe/kg}$ は $20\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上とほぼ同程度の肝信号低下が得られたこと、欧州第Ⅰ相試験で、 $5\mu\text{mol Fe/kg}$ は $10\mu\text{mol Fe/kg}$ より T_2 強調 Spin Echo 法において肝 SNR（信号ノイズ比）低下が約 20% 小さかったことから、本剤 $10\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後の至適撮像時間を前期第Ⅱ相試験として検討した。

肝細胞癌患者 19 例において、本剤投与後 1 時間までの診断能の向上性は、有効率（「造影により診断能は向上した」以上の率）が 78.9～94.7% と高く、 $10\mu\text{mol Fe/kg}$ の有効性を認めた。至適撮像時間は、投与後 10～60 分のプロトン強調 Spin Echo 法及び T_2 強調 Spin Echo 法で、定量的に評価した肝臓－病巣間のコントラストは 40、60 分後にやや高まる傾向であったが、肉眼評価は有意差のない結果であり、投与後 10 分からの撮像で十分な造影効果が得られるものと結論された（前期第Ⅱ相試験）¹⁾。

（注：本剤の承認用量は、 $0.016\text{mL/kg}=8\mu\text{mol Fe/kg}$ である）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

肝細胞癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験で、本剤 $10\mu\text{mol Fe/kg}$ の有効性が確認された。一方、先行して実施された本剤 4、8、 $16\mu\text{mol Fe/kg}$ を用いた欧州第Ⅱ相試験で、8、 $16\mu\text{mol Fe/kg}$ 間に造影効果の差が認められず、 $4\mu\text{mol Fe/kg}$ は有意に低かった。そこで、本邦前期第Ⅱ相試験と欧州第Ⅱ相試験結果を比較検討し、 $8\mu\text{mol Fe/kg}$ が $10\mu\text{mol Fe/kg}$ とほぼ同等の造影効果が得られると判断した結果、欧州第Ⅱ相試験と同一用量による後期第Ⅱ相試験を実施した。

肝腫瘍の存在が確認された肝細胞癌、転移性肝癌あるいは胆管細胞癌疑いの患者 182 例を対象に、本剤 4、8、 $16\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後 10～20 分に撮像された画像を評価した結果、肝実質の信号低下度（読影医判定）において $4\mu\text{mol Fe/kg}$ は 8、 $16\mu\text{mol Fe/kg}$ に比べ有意に低く、この差は肝臓の信号低下の定量評価でも確認された。

造影による診断能の向上性（総合評価）は、各用量の有効率は読影医判定でいずれの用量間にも差は認められなかったが、担当医判定で、 $4\mu\text{mol Fe/kg}$ は $16\mu\text{mol Fe/kg}$ に比べ劣る結果を示した。

以上のことから、有効用量は $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上と考えられた（後期第Ⅱ相試験－1）⁴⁾。

肝腫瘍の存在が確認された肝細胞癌、転移性肝癌あるいは胆管細胞癌疑いの患者 84 例を対象に、本剤 8、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与による活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）及び血液凝固第 XI 因子への影響について検討した結果、8、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ のいずれも臨床的に問題となる影響はないと考えられた（後期第Ⅱ相試験－2）⁵⁾。

しかし、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群に、副作用として鼻出血が 2 例にみられた。また、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群に、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の有意な変動はみられないが、 $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群と比べ、血液凝固第 XI 因子における一過性の有意な低下が認められ、鼻出血との関連性を無視できないと考えられた。

以上の有効性及び安全性の結果より、至適用量を $8\mu\text{mol Fe/kg}$ とした。

（注：本剤の承認用量は、 $0.016\text{mL/kg}=8\mu\text{mol Fe/kg}$ である）

2) 比較試験

本剤の承認用量のみに基づき実施された比較試験（該当資料）なし。

参考として、本剤 8～ $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与による比較試験結果を示す。

（注：本剤の承認用量は、 $0.016\text{mL/kg}=8\mu\text{mol Fe/kg}$ である）

・単純 MRI との比較

肝腫瘍疑いの患者 134 例を対象に、造影 MRI と投与前の単純 MRI を比較したところ、診断能（存在診断，拡がり診断，質的診断，総合評価）の向上が認められた（第Ⅲ相比較試験）⁶⁾。

・造影 CT・CTAP との比較

肝腫瘍疑いの患者 64 例を対象に、造影 MRI と造影 CT あるいは CTAP（経動脈性門脈造影 CT）による病巣検出能について比較した。その結果、造影 MRI は、造影 CT 平衡相に比べて有意に高い検出能を示すとともに、造影 CT 動脈相と比べてもその優位性が示唆された。また、造影 MRI と CTAP との比較で、病巣検出能において同等性を示すと考えられた（第Ⅲ相比較試験）⁷⁾。

3) 安全性試験

実施せず

4) 患者・病態別試験

実施せず

(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）

該当しない

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

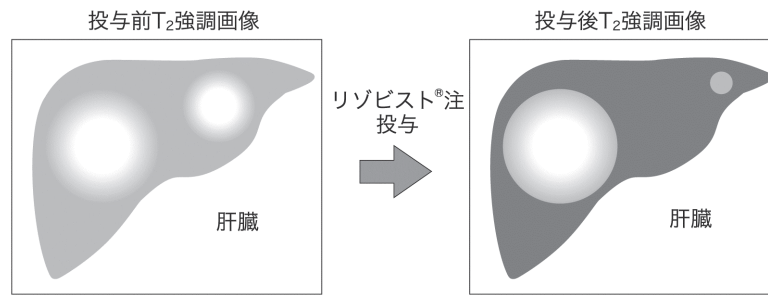
フェルモキシデス

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

体内の細網内皮系細胞の約 90% を占める肝臓内のクッパー細胞は、肝毛細血管の類洞に分布し、血液中の異物を貪食作用により取り込む。粒子径 10～1000nm 程度のコロイド粒子は、クッパー細胞に取り込まれることが知られている。

リゾビスト[®]注は、カルボキシデキストランで被覆された平均粒子径（光子相関分光法）約 57nm の超常磁性酸化鉄からなる親水性コロイド液で、投与後速やかに、主として肝臓のクッパー細胞に取り込まれる。肝臓に発生する悪性腫瘍の多くはクッパー細胞が欠如しているため、これらの腫瘍に対し本剤は取り込まれない。一方、クッパー細胞を有する非腫瘍部では本剤が取り込まれるため、MRI 画像上、取り込まれなかった病変部との間にコントラストを生じる。



肝臓における作用機序（模式図）：本剤は投与後、肝臓クッパー細胞に取り込まれる。本剤が肝臓内に分布することにより、分布しない病巣（肝悪性腫瘍など）と周囲組織とのコントラストが増強される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) T_1 緩和度及び T_2 緩和度 (*in vitro*)

各種磁場強度下で測定した本剤の T_1 緩和度 (R_1) 及び T_2 緩和度 (R_2) は、以下の通りであった。

磁場強度 (溶媒)	1.5T ⁸⁾ (1%寒天液)	4.7T ⁸⁾ (1%寒天液)	0.47T ⁹⁾ (水溶液)
R_1 ($\text{mM}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$)	9.5	2.3	24.7
R_2 ($\text{mM}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$)	230	250	163.8
R_2/R_1	24	110	6.6

2) 肝臓における T_2 緩和速度

ラット (n=3) に本剤 100 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後に摘出した肝臓の T_2 緩和速度 ($1/T_2$) は、対照群 (本剤非投与) の約 2 倍となり T_2 短縮効果が認められた⁹⁾。

3) 肝臓における MR 信号強度変化の用量依存性

ラット (n=4) に本剤 1~40 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後の肝臓の MR 信号強度低下は、 T_1 強調画像、 T_2 強調画像ともに用量依存的であり、20 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上でほぼ最大となった⁸⁾。

肝硬変モデルラット (n=4) も正常ラットに比べて軽度ではあるが、肝臓の MR 信号強度低下は、 T_1 強調画像、 T_2 強調画像ともに用量依存的であり、消失速度は正常肝とほぼ同等であった⁸⁾。

4) 転移性肝臓における造影効果

転移性肝臓モデルラット (n=3) に本剤 5~30 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後の肝実質と腫瘍のコントラスト比は、5~20 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の範囲で用量依存的に増加し、20 $\mu\text{mol Fe/kg}$ でほぼ飽和に達した⁹⁾。

5) 原発性肝臓における造影効果

原発性肝臓モデルラット (n=9) に本剤 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後の肝実質と肝細胞癌あるいは良性結節 (過形成結節) のコントラスト比は、有意に上昇した。一方、本剤投与前後における信号強度比は、肝細胞癌で変化しなかったが、良性結節で有意に低下したことから、悪性腫瘍と良性結節との鑑別診断の可能性が示唆された¹⁰⁾。

6) 原発性肝臓における造影効果

原発性肝臓モデルマウス (n=18) に本剤 10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後の肝細胞癌検出個数は、投与前と比べて増加し、特に微小な肝臓の検出に優れていた¹¹⁾。

本剤投与前・後の肝細胞癌の検出数

	撮像条件	癌のサイズと検出数 (MRI での検出数/病理検索での検出数)			
		2mm 以上 4mm 未満	4mm 以上 10mm 未満	10mm 以上	合計
投与前	T ₂ 強調 Spin Echo 法 TR/TE=1500/30msec	7/35 (20%)	13/17 (76%)	13/14 (93%)	33/66 (50%)
	Spin Echo 法 TR/TE=600/24.5msec	5/35 (14%)	14/17 (82%)	13/14 (93%)	32/66 (48%)
投与後 15 分	Spin Echo 法 TR/TE=600/24.5msec	15/35 (43%)	17/17 (100%)	14/14 (100%)	46/66 (70%)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

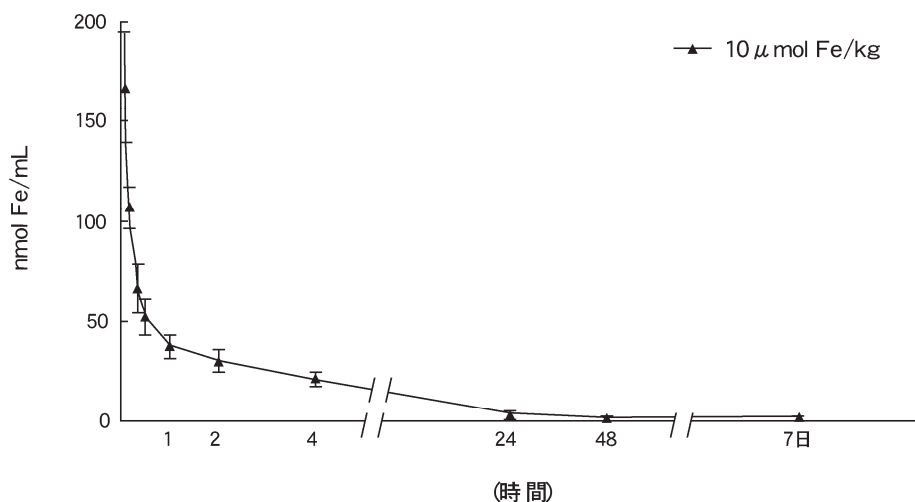
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 6 名に本剤 0.02mL/kg (鉄として 10 μmol/kg) 投与後, 血中から二相性に速やかに消失し, 血漿中半減期は α 相 6 分, β 相 3.5 時間であった. 投与後 48 時間で検出限界 (1.91 μmol/L) 以下となった¹²⁾.



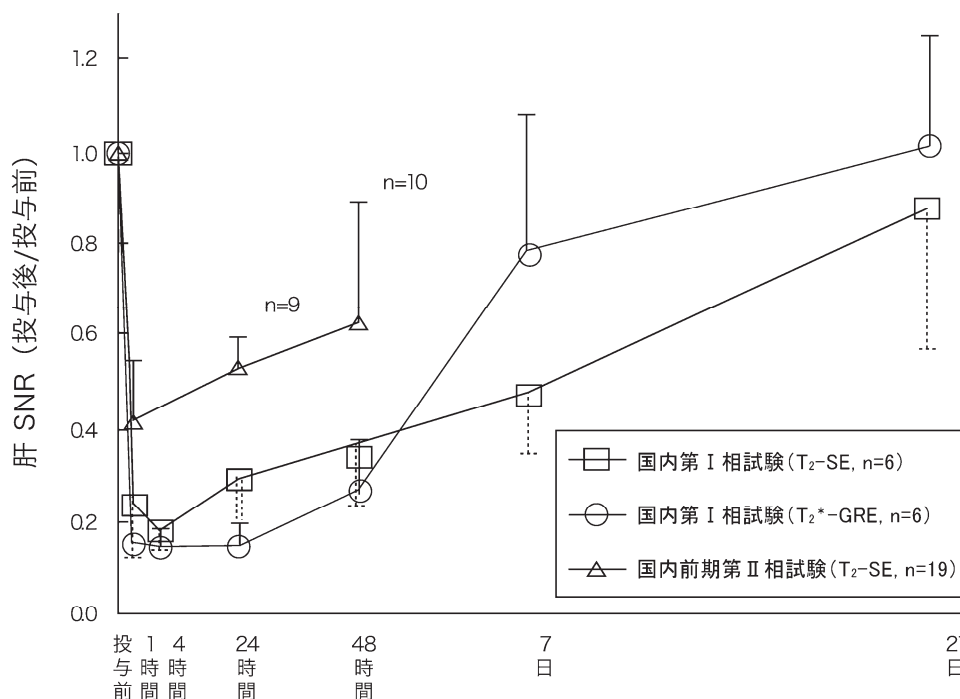
(注: 本剤の承認用量は, 0.016mL/kg=8 μmolFe/kg である)

<参考>

【薬物動態】肝信号の推移

健康成人男子 6 名に本剤 0.02mL/kg (鉄として 10 μmol/kg) 投与後, 肝 SNR は, T₂強調 Spin Echo 法で

は3週後に投与前値の80%以上に回復し、 T_2^* Gradient Echo法では1週後に約80%に回復した³⁾。肝細胞癌患者19例に本剤0.02mL/kg（鉄として $10\mu\text{mol/kg}$ ）投与後24時間あるいは48時間に T_2 強調Spin Echo撮像を行った結果、投与前肝SNRの約60%まで回復した¹⁾。「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」参照



(注：本剤の承認用量は、 $0.016\text{mL/kg}=8\mu\text{molFe/kg}$ である)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

<参考>

細網内皮系に影響を及ぼすと報告されている薬物を併用したときの本剤の肝臓 T_2 緩和速度を調べた。ヒドロコルチゾン、デキストラン（分子量60000）、ドキシサイクリンをそれぞれ15分前に静脈投与したラットに本剤 $250\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後の肝臓 T_2 緩和速度は、これら薬物の代わりに生理食塩水を投与したときと差がなかったことから、これら薬物の本剤の肝臓への取り込みに影響しないと考えられる¹³⁾。

(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) 解析方法

コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

健康成人男子各 6 名に、本剤 0.02, 0.04, 0.08mL/kg (鉄として 10, 20, 40 μ mol/kg) 投与後、血漿中酸化鉄濃度の推移を急速静注 2 コンパートメントモデルに当てはめたところ、薬物速度論的パラメータは以下の通りであった¹²⁾。

パラメータ	10 μ mol Fe/kg	20 μ mol Fe/kg	40 μ mol Fe/kg
消失速度定数 (1/h)	1.36 \pm 0.98	1.00 \pm 0.28	0.96 \pm 0.17

(注：本剤の承認用量は、0.016mL/kg=8 μ mol Fe/kg である)

(5) クリアランス

健康成人男子各 6 名に、本剤 0.02, 0.04, 0.08mL/kg (鉄として 10, 20, 40 μ mol/kg) 投与後、血漿中酸化鉄濃度の推移を急速静注 2 コンパートメントモデルに当てはめたところ、以下の通りであった¹²⁾。

パラメータ	10 μ mol Fe/kg	20 μ mol Fe/kg	40 μ mol Fe/kg
総クリアランス Cl (L/h)	2.70 \pm 0.58	2.60 \pm 0.35	3.02 \pm 0.52

(注：本剤の承認用量は、0.016mL/kg=8 μ mol Fe/kg である)

(6) 分布容積

健康成人男子各 6 名に、本剤 0.02, 0.04, 0.08mL/kg (鉄として 10, 20, 40 μ mol/kg) 投与後、血漿中酸化鉄濃度の推移を急速静注 2 コンパートメントモデルに当てはめたところ、以下の通りであった¹²⁾。

パラメータ	10 μ mol Fe/kg	20 μ mol Fe/kg	40 μ mol Fe/kg
分布容積 Vc (L)	2.42 \pm 0.76	2.73 \pm 0.61	3.20 \pm 0.44

(注：本剤の承認用量は、0.016mL/kg=8 μ mol Fe/kg である)

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

<参考>

ラットに ⁵⁹Fe-フェルカルボトラン 20 μ mol Fe/kg 投与後、臓器及び組織中放射能濃度を測定した。その結果、放射能濃度は肝臓及び脾臓で高かった。肝臓中放射能濃度は、投与後 10 分にほぼ最高濃度を示し、24 時間までそのレベルで推移した¹⁴⁾。

妊娠 18 日目ラットに ⁵⁹Fe-フェルカルボトラン 100 μ mol Fe/kg 投与後、15 分で肝臓、脾臓に高い放射能が認められ、血液、肺、心筋、骨髄、鼻粘膜、腎臓、副腎においても放射能が認められた。脳、脂肪、骨格筋から放射能は検出されなかった。7 時間以降、胎児肝臓に放射能が認められた¹⁴⁾。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠 18 日目ラットに ⁵⁹Fe-フェルカルボトラン 100 μ mol Fe/kg 投与後の胎児中放射能は、投与後 1 時間から認められ経時的に増加した。投与後 1 時間の胎児中放射能濃度は、母動物血漿中放射能濃度の約 1/120 を示した。投与後 24 時間の胎児一匹あたりの放射能量は、投与放射能量の約 0.2%であった¹⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

分娩後 14 日目授乳期ラットに ^{59}Fe -フェルカルボトラン $100 \mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後、24 時間までの乳汁中に放射能は検出されなかった¹³⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

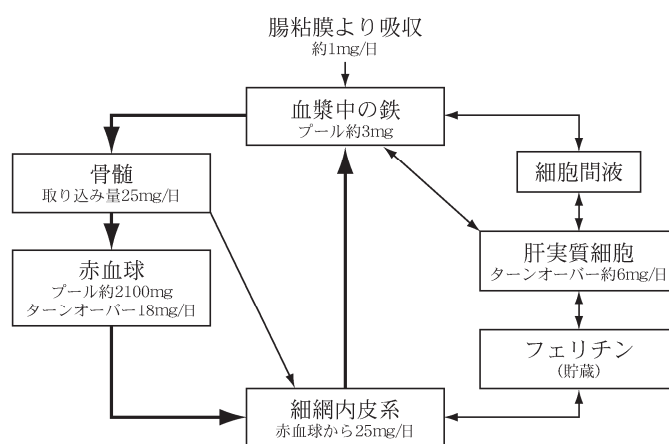
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子各 6 名に、本剤 0.02, 0.04, 0.08mL/kg (鉄として 10, 20, 40 $\mu\text{mol/kg}$) 本剤投与後、鉄代謝に関連する因子である血漿中の鉄 (血清鉄濃度及び血清フェリチン濃度) が上昇したことから、本剤中の酸化鉄が体内で代謝されることが示唆された³⁾。本剤は主に肝臓及び脾臓で代謝され、下図に示すように生体内の鉄代謝経路に入るものと考えられた。



ヒトにおける鉄代謝経路¹⁶⁾

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

健康成人男子各 6 名に、本剤 0.02, 0.04, 0.08mL/kg (鉄として 10, 20, 40 $\mu\text{mol/kg}$) 投与後、24 時間

までに採取した尿中鉄濃度は検出限界 ($2\mu\text{mol Fe/L}$) 以下であった。24 時間以内の鉄排泄率は、平均尿量 (約 1.2L) から換算して投与量の 0.5% 以下であると算出された¹²⁾。

(注：本剤の承認用量は、 $0.016\text{mL/kg}=8\mu\text{mol Fe/kg}$ である)

(3) 排泄速度

「VII.薬物動態に関する項目」の「6.排泄」の「(2)排泄率」参照

7. トランスポーターに関する情報

該当しない

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

なし

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) 本剤の成分又は鉄注射剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 一般状態の極度に悪い患者
- (3) ヘモクロマトーシス等鉄過剰症の患者 [本剤の鉄により症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 出血している患者 [出血症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

- (1) 本剤の成分又は鉄注射剤に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるため投与しないこと。
- (2) 一般状態の極度に悪い患者は、本剤投与の影響により症状の悪化や副作用が発現するなどの危険性が高いと考えられるため投与しないこと。
- (3) ヘモクロマトーシス等鉄過剰症の患者は、本剤の鉄により症状が悪化するおそれがあるため投与しないこと。
- (4) 本剤投与により、血液凝固能が一過性に低下することがある。出血している患者は、症状が悪化するおそれがあるため投与しないこと。

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する患者
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3) 貧血治療のため鉄剤を投与している患者〔鉄過剰症を起こすおそれがある．〕
- (4) 出血傾向のある患者（抗血小板剤，血液凝固阻止剤等を投与中の患者を含む）〔出血傾向を増強するおそれがある．〕
- (5) 発作性夜間血色素尿症の患者〔溶血を誘発するおそれがある．〕

（解説）

- (1,2) アレルギー体質や薬物過敏症の既往歴のある患者は，一般に薬物投与に対して副作用を発現しやすいと考えられる．本剤の国内臨床試験における副作用発現率は，アレルギー歴のある患者 6.1%（2/33 例），アレルギー歴のない患者 2.6%（13/509 例）であった．問診などによりこれらの素因，既往歴を把握した上で，慎重に投与すること．
- (3) 本剤は 1mL 中に鉄 27.9mg を含有する．貧血治療のため鉄剤を投与している患者は，本剤の鉄により鉄過剰症を起こすおそれがあるため，患者の状態や鉄剤の投薬状況などを考慮の上，慎重に投与すること．
- (4) 本剤投与により，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が一過性に延長することがある．また，抗血小板剤等を投与中の患者は，出血傾向を増強するおそれがあるため，出血傾向のある患者（抗血小板剤，血液凝固阻止剤等を投与中の患者を含む）には慎重に投与すること．
- (5) 発作性夜間血色素尿症の患者は，血球膜上の補体制御因子の欠損により補体感受性が亢進している．鉄欠乏を伴う患者に鉄剤を投与すると，補体感受性の強い赤血球の産生が亢進し，溶血発作を誘発することがある．発作性夜間血色素尿症の患者で本剤による溶血発作誘発の報告はないものの，本剤に含まれる鉄により溶血が誘発されるおそれがあるため慎重に投与すること．

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、アナフィラキシー等が発現することがあるので、**救急処置の準備**を行うとともに、本剤の投与後も患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 外来患者に使用する場合には、本剤投与開始より 1 時間～数日後にも**遅発性副作用**の発現の可能性があることを**患者に説明**した上で、頭痛、倦怠感、発疹、蕁麻疹、下肢のしびれ、冷汗、血圧上昇、腰痛、胸膜刺激症状、鼻出血、発熱等の本剤の副作用と思われる症状が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するように指示するなど適切な対応をとること。
- (3) 投与にあたっては、アレルギー体質などについて**十分な問診**を行うこと。
- (4) 本剤投与後に血清フェリチンの上昇及び肝 MR 信号低下の持続がみられるので、再度投与して MRI 検査を行う場合には、前回の投与より 3 週間以上経過してから行うこと。〔本剤の再度投与の使用経験はない。「薬物動態」の 2.肝信号の推移の項参照〕
他院からの紹介患者あるいは転院患者で本剤による検査を行う場合には、必要に応じ、本剤あるいは類薬の前回投与歴を問診、医療機関への問い合わせにより確認すること。

(解説)

- (1) 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。従って、本剤の投与は救急処置体制の整った環境下で行うとともに、投与後も患者の状態を十分に観察することが重要である。
- (2) 国内臨床試験において、本剤投与後 1 時間以降に副作用の発現した例が 542 例中 8 例 (1.5%) に認められた。
- (3) アレルギー体質や薬物過敏症の既往歴のある患者は、副作用発現の可能性が高いと考えられる。これらを含め、投与にあたっては問診等による危険因子の把握が重要である。
- (4) 国内臨床試験において、本剤投与後血清フェリチンが上昇し、投与後 3 週後においても投与前値まで回復しない症例がみられた。
また、健康成人男子に本剤 0.02mL/kg (鉄として 10 μ mol/kg) 投与後、肝 MR 信号は、T₂強調 Spin Echo 法では、3 週後に投与前値の 80%以上に回復し、T₂*Gradient Echo 法では、1 週後に約 80%に回復した¹⁾。
以上のことから、血清フェリチンへの影響及び MRI 画像への影響の可能性を考慮して、本剤を再度投与して検査を行う場合には、前回投与から 3 週間以上経過してから行うこと。

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

承認時及び使用成績調査での調査症例 2019 例中 43 例 (2.1%) に副作用が認められ、発現した主な副作用は AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加各 5 件 (0.25%), 嘔気, 白血球数減少, 背部痛各 3 件 (0.15%), 熱感, 倦怠感, 活性化部分トロンボプラスチン時間延長, 頭痛, 鼻出血, 発疹各 2 件 (0.10%) 等であった。43 例中, 投与 1 時間以降に発現した主な遅発性副作用は 16 例で, 症状は AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加各 5 件, 白血球数減少 3 件, 倦怠感, 活性化部分トロンボプラスチン時間延長, 鼻出血各 2 件等であった。(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 (頻度不明) : ショック, アナフィラキシー (呼吸困難, 顔面浮腫, 発赤, 喉頭浮腫, 痙攣等) 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。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症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。

(3) その他の副作用

下記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, 必要に応じ適切な処置を行うこと。

	1%未満	頻度不明*
過 敏 症	発疹, 蕁麻疹, 発赤, 痒痒感	顔面潮紅
消 化 器	嘔気	嘔吐
精 神 神 経 系	後頭部痛, 灼熱感, 頭痛, 手のしびれ, 下肢のしびれ	
自 律 神 経 系	冷汗	発汗
循 環 器	血圧上昇	虚脱, 血圧低下
そ の 他	鼻出血, 熱感, 倦怠感, 腰痛, 背部痛, 胸膜刺激症状, 発熱	

※自発報告につき頻度不明

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧

	承認時 (%)	再審査時 (%)	合計 (%)
調査症例数	542	1477	2019
副作用発現症例数	15 (2.8)	28 (1.9)	43 (2.1)
副作用発現件数	21	46	67
血液及びリンパ系障害		1 (0.068)	1 (0.050)
貧血*		1 (0.068)	1 (0.050)
心臓障害		1 (0.068)	1 (0.050)
狭心症*		1 (0.068)	1 (0.050)
眼障害		2 (0.14)	2 (0.10)
結膜浮腫*		1 (0.068)	1 (0.050)
流涙増加*		1 (0.068)	1 (0.050)
胃腸障害	1 (0.18)	3 (0.20)	4 (0.20)
悪心	1 (0.18)	2 (0.14)	3 (0.15)
嘔吐		1 (0.068)	1 (0.050)
全身障害及び投与局所様態	4 (0.74)	3 (0.20)	7 (0.35)
胸痛*	1 (0.18)		1 (0.050)
胸部不快感*		1 (0.068)	1 (0.050)
冷感*		1 (0.068)	1 (0.050)
悪寒*		1 (0.068)	1 (0.050)
熱感	1 (0.18)		1 (0.050)
倦怠感	2 (0.37)		2 (0.10)
肝胆道系障害		2 (0.14)	2 (0.10)
肝機能異常*		2 (0.14)	2 (0.10)
傷害, 中毒及び処置合併症		1 (0.068)	1 (0.050)
皮下血腫*		1 (0.068)	1 (0.050)
臨床検査	1 (0.18)	23 (1.6)	24 (1.2)
APTT 延長		2 (0.14)	2 (0.10)
AST (GOT) 増加*		5 (0.34)	5 (0.25)
ALT (GPT) 増加*		5 (0.34)	5 (0.25)
血圧上昇	1 (0.18)		1 (0.050)
プロトロンビン時間延長*		1 (0.068)	1 (0.050)
血中ビリルビン増加*		1 (0.068)	1 (0.050)
赤血球数減少*		1 (0.068)	1 (0.050)
赤血球数増加*		1 (0.068)	1 (0.050)
白血球数減少*		3 (0.20)	3 (0.15)
血小板数増加*		1 (0.068)	1 (0.050)
血中 LDH 増加*		1 (0.068)	1 (0.050)
血中 K ⁺ 増加*		1 (0.068)	1 (0.050)
血中 ALP 増加*		1 (0.068)	1 (0.050)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.37)	3 (0.20)	5 (0.25)
背部痛	2 (0.37)	2 (0.14)	4 (0.20)
筋骨格痛*		1 (0.068)	1 (0.050)

	承認時 (%)	再審査時 (%)	合計 (%)
神経系障害	5 (0.92)	2 (0.14)	7 (0.35)
灼熱感	1 (0.18)		1 (0.050)
頭痛	2 (0.37)	1 (0.068)	3 (0.15)
感覚鈍麻	2 (0.37)	1 (0.068)	3 (0.15)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	3 (0.55)		3 (0.15)
鼻出血	2 (0.37)		2 (0.10)
胸膜痛	1 (0.18)		1 (0.050)
皮膚及び皮下組織障害	5 (0.92)	5 (0.34)	10 (0.50)
冷汗	1 (0.18)		1 (0.050)
紅斑	1 (0.18)	1 (0.068)	2 (0.10)
全身性そう痒症	1 (0.18)		1 (0.050)
発疹	1 (0.18)	2 (0.14)	3 (0.15)
蕁麻疹	1 (0.18)		1 (0.050)
皮膚のつっぱり感*		1 (0.068)	1 (0.050)
皮下出血*		1 (0.068)	1 (0.050)

共和クリティケア社内資料 (再審査終了時) 17)

* : 使用上の注意から予測できない副作用・感染症

(注 : 副作用名は, MedDRA の PT 用語で集計した.)

副作用の症状と発現時間

症状		発現時間		24~48 時間 未満	48 時間 以上
		0~1 時間 未満	1~24 時間 未満		
胃腸障害	悪心	1			
全身障害及び 投与局所様態	胸痛	1			
	熱感	1			
	倦怠感		1**	1***	
臨床検査	血圧上昇	1			
筋骨格系及び 結合組織障害	背部痛	1*		1***	
神経系障害	灼熱感	1			
	頭痛	1*	1		
	感覚鈍麻	1	1**		
呼吸器, 胸郭 及び縦隔障害	鼻出血			1	1
	胸膜痛			1	
皮膚及び皮下 組織障害	冷汗		1**		
	紅斑	1*			
	全身性そう痒症	1*			
	発疹			1	
	蕁麻疹			1	
合計		10	4	6	1

*, **, ***はそれぞれ同一症例を示す

共和クリティケア社内資料 (承認時)

(注 : 副作用名は, MedDRA の PT 用語で集計した.)

投与 1 時間後以降に発現した遅発性副作用副作用

	承認時	再審査時	合計
調査症例数	542	1477	2019
遅発性副作用発現症例数	8	8	16
遅発性副作用発現件数	11	31	42
血液及びリンパ系障害		1	1
貧血		1	1
胃腸障害		1	1
悪心		1	1
全身障害及び投与局所様態	2		2
倦怠感	2		2
肝胆道系障害		2	2
肝機能異常		2	2
傷害、中毒及び処置合併症		1	1
皮下血腫		1	1
臨床検査		23	23
APTT 延長		2	2
AST (GOT) 増加		5	5
ALT (GPT) 増加		5	5
プロトロンビン時間延長		1	1
血中ビリルビン増加		1	1
赤血球数減少		1	1
赤血球数増加		1	1
白血球数減少		3	3
血小板数増加		1	1
血中 LDH 増加		1	1
血中 K ⁺ 増加		1	1
血中 ALP 増加		1	1
筋骨格系及び結合組織障害	1		1
背部痛	1		1
神経系障害	2		2
頭痛	1		1
感覚鈍麻	1		1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4		4
鼻出血	2		2
胸膜痛	1		1
皮膚及び皮下組織障害	2	3	5
冷汗	1		1
発疹	1	1	2
蕁麻疹	1		1
皮膚のつっぱり感		1	1
皮下出血		1	1

共和クリティケア社内資料（再審査終了時）¹⁷⁾

(注：副作用名は、MedDRA の PT 用語で集計した。)

臨床検査値の異常変動

調査症例数		546		
異常変動発現例数		353/546 (65%)		
鉄・凝固系を除く異常変動発現例数		160/546 (29%)		
薬剤との関連性		あり (%)	なし (%)	合計 (%)
血液一般検査	白血球数	14 (2.6)	12 (2.3)	26/530 (4.9)
	赤血球数	2 (0.38)	5 (0.94)	7/530 (1.3)
	血小板数	9 (1.7)	9 (1.7)	18/524 (3.4)
	ヘモグロビン量	2 (0.38)	5 (0.94)	7/530 (1.3)
	ヘマトクリット値	2 (0.38)	4 (0.75)	6/530 (1.1)
	平均赤血球容積	0	2 (0.38)	2/529 (0.38)
	好中球	10 (1.9)	5 (0.97)	15/516 (2.9)
	好酸球	4 (0.8)	2 (0.39)	6/515 (1.2)
	リンパ球	9 (1.7)	5 (0.97)	14/518 (2.7)
	単球	9 (1.7)	2 (0.39)	11/518 (2.1)
血液生化学検査	AST (GOT)	1 (0.19)	13 (2.4)	14/539 (2.6)
	ALT (GPT)	0	6 (1.11)	6/540 (1.1)
	γ-GTP	1 (0.19)	1 (0.19)	2/539 (0.37)
	ALP	1 (0.19)	1 (0.19)	2/538 (0.37)
	LDH	19 (3.5)	28 (5.2)	47/537 (8.8)
	ChE	1 (0.19)	1 (0.19)	2/520 (0.38)
	アミラーゼ	6 (1.1)	4 (0.76)	10/524 (1.9)
	総蛋白	4 (0.74)	4 (0.74)	8/539 (1.5)
	アルブミン	3 (0.55)	2 (0.37)	5/541 (0.92)
	BUN	2 (0.37)	3 (0.56)	5/540 (0.93)
	クレアチニン	0	1 (0.19)	1/540 (0.19)
	総ビリルビン	5 (0.93)	8 (1.5)	13/539 (2.4)
	直接ビリルビン	2 (0.37)	8 (1.5)	10/539 (1.9)
	血清鉄	164 (31)	5 (0.94)	169/533 (32)
	TIBC	4 (1.4)	0	4/277 (1.4)
	UIBC	50 (18)	1 (0.36)	51/278 (18)
	血清フェリチン	121 (23)	4 (0.77)	125/517 (24)
	トランスフェリン	1 (0.36)	1 (0.36)	2/278 (0.72)
Na ⁺	3 (0.56)	1 (0.19)	4/539 (0.74)	
K ⁺	2 (0.37)	9 (1.7)	11/538 (2.0)	
Ca ²⁺	5 (0.93)	6 (1.1)	11/537 (2.0)	
Cl ⁻	1 (0.19)	1 (0.19)	2/538 (0.37)	
凝固系	APTT	19 (3.7)	2 (0.39)	21/519 (4.0)
	血液凝固第 XI 因子	85 (17)	6 (1.2)	91/503 (18)
尿検査	尿蛋白	3 (0.59)	4 (0.78)	7/511 (1.4)
	尿糖	3 (0.59)	10 (2.0)	13/512 (2.5)
	尿ウロビリノーゲン	4 (0.78)	5 (0.98)	9/511 (1.8)

共和クリティケア社内資料 (承認時)

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現頻度（承認時）

背景因子		調査症例数	副作用発現例数 (%)
性別	男	403	10 (2.5)
	女	139	5 (3.6)
年齢 (歳)	～19	1	0
	20～29	3	0
	30～39	7	0
	40～49	35	1 (2.9)
	50～59	105	2 (1.9)
	60～69	249	7 (2.8)
	70～79	130	4 (3.1)
	80～	12	1 (8.3)
	64歳以下	279	5 (1.8)
65歳以上	263	10 (3.8)	
入院・外来	入院	525	15 (2.9)
	外来	17	0
体重 (kg)	～39	8	0
	40～49	89	2 (2.2)
	50～59	218	10 (4.6)
	60～69	167	3 (1.8)
	70～79	52	0
	80～	8	0
最終診断名	肝細胞癌	409	12 (2.9)
	転移性肝癌	55	3 (5.5)
	胆管細胞癌	11	0
	FNH	7	0
	血管腫	7	0
	その他	53	0
アレルギー歴	なし	509	13 (2.6)
	あり	33	2 (6.1)
合併症	なし	33	0
	あり	509	15 (2.9)
併用薬	なし	164	1 (0.61)
	あり	378	14 (3.7)
肝障害重症度	肝障害なし	106	3 (2.8)
	慢性肝炎	40	0
	肝硬変 Child A	275	9 (3.3)
	肝硬変 Child B	112	3 (2.7)
	肝硬変 Child C	9	0
用量* (μ mol Fe/kg)	用量<7.7	64	0
	7.7 \leq 用量<12.3	416	15 (3.6)
	12.3 \leq 用量	62	0

*：本剤の承認用量は，0.016mL/kg=8 μ mol Fe/kgである

患者背景別副作用発現頻度（再審査終了時）

背景因子		調査症例数	副作用発現例数 (%)
性別	男	950	22 (2.3)
	女	527	6 (1.1)
年齢 (歳)	～14	0	0
	15～64	624	13 (2.1)
	65～	853	15 (1.8)
入院・外来	入院	815	16 (2.0)
	外来	662	12 (1.8)
体重 (kg)	～39	29	1 (3.4)
	40～49	266	5 (1.9)
	50～59	492	6 (1.2)
	60～69	416	8 (1.9)
	70～79	159	7 (4.4)
	80～	49	1 (2.0)
	不明	66	0
最終診断名 (重複あり)	肝細胞癌	534	13 (2.4)
	転移性肝癌	749	10 (1.3)
	その他	205	5 (2.4)
アレルギー歴	なし	1380	27 (2.0)
	あり	75	1 (1.3)
	不明	22	0
合併症	なし	521	5 (0.96)
	あり	955	23 (2.4)
	未記載	1	0
併用薬	なし	579	10 (1.7)
	あり	897	18 (2.0)
	不明	1	0
肝障害重症度 (重複あり)	肝障害なし	742	11 (1.5)
	対象疾患による	149	2 (1.3)
	急性肝炎	1	0
	慢性肝炎	206	5 (2.4)
	肝炎	14	1 (7.1)
	肝硬変 Child A	194	4 (2.1)
	肝硬変 Child B	78	2 (2.6)
	肝硬変 Child C	37	1 (2.7)
	肝硬変その他	1	0
	肝硬変不明	61	0
その他肝硬変	54	2 (3.7)	
用量 ($\mu\text{mol Fe/kg}$)	<7.6	112	1 (0.89)
	7.7 \leq 用量<8.4	1071	24 (2.2)
	8.4 \leq	228	3 (1.3)
	算出できず	66	0
腎機能障害	なし	1392	27 (1.9)
	あり	84	1 (1.2)
	未記載	1	0
出血傾向既往歴	なし	1452	28 (1.9)
	あり	25	0
投与前出血傾向	なし	1468	28 (1.9)
	あり	9	0

背景因子		調査症例数	副作用発現例数 (%)
既往歴	なし	772	12 (1.6)
	あり	687	15 (2.2)
	未記載	2	0
	不明	16	1 (6.3)
本剤投与歴	なし	1264	23 (1.8)
	あり	189	3 (1.6)
	投与歴不明	20	2 (10)
	使用造影剤不明	4	0
本剤投与間隔	3週間未満	2	0
	3週間～2ヶ月未満	26	1 (3.8)
	2ヶ月以上	161	2 (1.2)
SPIO 製剤投与歴	なし	1228	23 (1.9)
	あり	229	3 (1.3)
	投与歴不明	20	2 (10)
SPIO 製剤投与間隔	3週間未満	2	0
	3週間～2ヶ月未満	26	1 (3.8)
	2ヶ月以上	201	2 (1.0)
併用療法	なし	1056	20 (1.9)
	あり	420	8 (1.9)
	不明	1	0

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌

- ・本剤の成分又は鉄注射剤に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与

- ・本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する患者
- ・薬物過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

- ・**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，**救急処置の準備**を行うとともに，本剤の投与後も患者の状態を十分に観察すること。
- ・**外来患者**に使用する場合には，本剤投与開始より1時間～数日後にも**遅発性副作用**の発現の可能性があることを**患者に説明**した上で，頭痛，倦怠感，発疹，蕁麻疹，下肢のしびれ，冷汗，血圧上昇，腰痛，胸膜刺激症状，鼻出血，発熱等の本剤の副作用と思われる症状が発現した場合には，速やかに主治医に連絡するように指示するなど適切な対応をとること。
- ・投与にあたっては，アレルギー体質などについて**十分な問診**を行うこと。

重大な副作用

- ・**ショック，アナフィラキシー**（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，顔面浮腫，発赤，喉頭浮腫，痙攣等）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。
- ・**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症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。

その他の副作用

下記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，必要に応じ適切な処置を行うこと。

- 過敏症（1%未満）：発疹，蕁麻疹，発赤，痒痒感
（頻度不明）：顔面潮紅

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，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 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。〔使用経験がない。〕
- (2) 授乳中の女性に対する投与を避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔使用経験がない。〕

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。〔使用経験がない。〕

12.臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 血液凝固第 XI 因子が一過性に低下し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を一過性に延長させることがある。
- (2) 血清鉄及び不飽和鉄結合能 (UIBC) の検査値に投与後数日まで、血清フェリチンの検査値に投与後 3 週間以上影響を及ぼすことがある。

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は静脈内投与にのみ使用し、添付のフィルター（孔径 5 μm ）を必ず接続して投与すること。
- (2) 投与前：本剤あるいは類薬の投与歴がある場合は、本剤投与前の単純 MR 画像、特に T₂ 強調画像での肝臓の信号における前回投与の影響を考慮し、本剤投与の適否を判断すること。
- (3) 投与时：
 - 1) 投与に際しては、血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周囲に色素沈着が生じることがある。
本剤は赤褐色で血液の逆流を確認することができないので、生理食塩液を満たした翼状針あるいはエラストー針を用い、チューブ内への静脈からの血液の逆流により針が静脈内にあることを確認してから投与すること。本剤投与は、チューブ内に残存する本剤を適量の生理食塩液の追加投与によって完了すること。
 - 2) 他の薬剤と混合して投与しないこと。〔配合変化を起こすおそれがある。〕
- (4) 開封後：1 回の検査にのみ使用すること。
- (5) 撮影時：本剤の T₂ 強調 MR 画像における造影効果は、投与後 10 分から認められ、8 時間後まで持続する。本剤の T₁ 強調画像における肝信号への影響は、投与後 48 時間には認められていない。
- (6) 読影時：肝結節の良・悪性の判断を行う際、肝細胞癌（特に高分化型肝細胞癌）の中にはクッパー細胞を有し、本剤を取り込み病巣が不明瞭になるものがあるので^⑥、本剤投与前の MR 画像を参考とし診断すること。また、肝細胞癌の中には、投与前・後の MR 画像上で肝実質と等信号となり検出されない結節がある可能性を考慮して、診断すること。

15.その他の注意

該当しない

16.その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量・濃度	試験成績	文献	
中枢神経系						
鎮痛作用	酢酸刺激法	マウス (n=7)	静脈内	20~500 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	18
抗痙攣作用	電撃痙攣法	マウス (n=7)	静脈内	20~500 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	
	ペンテトラゾール誘発痙攣	マウス (n=6~7)	静脈内	20~500 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	
ヘキソバルビタール睡眠増強作用		マウス (n=7)	静脈内	20~500 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	
麻酔及び痙攣誘発作用		マウス (n=5)	静脈内	20~500 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	
自発運動量		マウス (n=10)	静脈内	20~500 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	
体温		ウサギ (n=5)	静脈内	30, 300 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	
血液脳関門破綻モデルにおける中枢神経毒性作用		ラット (n=5, 10)	静脈内	30, 100 $\mu\text{mol Fe/kg}$	30 $\mu\text{mol Fe/kg}$ で影響なし, 100 $\mu\text{mol Fe/kg}$ で正向反射の消失	
自律神経系・平滑筋						
摘出回腸	モルモット (n=5)	<i>in vitro</i>		0.5~5 mmol Fe/L	単独作用なし, アセチルコリン, ヒスタミン, 塩化バリウム収縮に影響なし	18
呼吸・循環器系						
呼吸数, 動脈圧, 心拍数, 心電図, 総頸動脈血流量	ラット (n=5)	静脈内		30~300 $\mu\text{mol Fe/kg}$	100 $\mu\text{mol Fe/kg}$ まで影響なし, 300 $\mu\text{mol Fe/kg}$ で動脈圧の上昇及び心電図のPR時間に軽度の短縮	19
摘出心房	モルモット (n=5)	<i>in vitro</i>		1.5~15 mmol Fe/L	1.5mmol Fe/L で影響なし, 5mmol Fe/L で収縮力及び仕事量の一過性の低下, 15mmol Fe/L で心拍動数の持続的な増加と収縮力, 仕事量の一過性の低下	
摘出血管	モルモット (n=5)	<i>in vitro</i>		1.5~15 mmol Fe/L	15mmol Fe/L まで単独で作用なし, 5mmol Fe/L までノルエピネフリン収縮に影響なし	
消化器系						
腸管輸送能	マウス (n=8)	静脈内		200 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	18
肝機能						
BSP 排泄	ラット (n=8)	静脈内		100 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	18
灌流肝での肝機能測定: 灌流圧, 酸素消費量, グルコースの遊離, 灌流液中の LDH, GPT 活性	ラット (n=3~4)	<i>in vitro</i>		0.5, 1 mmol Fe/L 20 分間定速灌流	0.5mmol Fe/L で影響なし, 1mmol Fe/L で酸素消費量のみ増加	
腎機能						
尿量, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ 排泄量, Na ⁺ /K ⁺ 比, BUN, 尿中クレアチニン排泄量, 血中クレアチニン濃度, 尿中クレアチニン濃度, クレアチニンクリアランス	ラット (n=6)	静脈内		50, 200 $\mu\text{mol Fe/kg}$	影響なし	18

血液系					
ADP 惹起血小板凝集	ウサギ (n=5)	<i>in vitro</i>	1~30 mmol Fe/L	影響なし	18
血液凝固時間	ウサギ (n=5)	<i>in vitro</i>	1~10 mmol Fe/L	PT は 10mmol Fe/L まで影響なし, APTT, TT は 1mmol Fe/L で影響なし, 3mmol Fe/L 以上で用量依存的に延長	
線溶抑制	ウサギ (n=4)	<i>in vitro</i>	0.75~7.5 mmol Fe/L	2.25mmol Fe/L まで影響なし, 7.5mmol Fe/L で約 20%の活性阻害	
溶血	ウサギ (n=3)	<i>in vitro</i>	1~10 mmol Fe/L	3mmol Fe/L まで影響なし, 10mmol Fe/L で約 5%の溶血	
その他					
一般症状及び行動	マウス (n=6)	静脈内	10~1000 μ mol Fe/kg	100 μ mol Fe/kg まで影響なし, 1000 μ mol Fe/kg で呼吸遅延 (3/6 例), 立毛 (3/6 例), 運動性減少 (5/6 例)	18

(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

ラット (n=5/各群雌雄) の本剤 2500~20000 μ mol Fe/kg 単回投与毒性試験で, 2500 μ mol Fe/kg 投与群から腹臥及び投与部位の変色, 5000 μ mol Fe/kg 投与群から活動性減少並びに死亡例が認められた。概略の致死量は 5000 μ mol Fe/kg と推定された。

イヌ (n=1~2/各群雌雄) の本剤 1250~6250 μ mol Fe/kg 単回投与毒性試験で, 1250 μ mol Fe/kg 投与群に, 活動性の減少や歩行不安定が認められたが, 翌日以降これらの症状は消失し, 死亡例は認められなかった。概略の致死量は 1250 μ mol Fe/kg 以上と推定された²⁰⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ラット (n=10/各群雌雄) の本剤 20~1000 μ mol Fe/kg/日 4 週間反復投与毒性試験で, 150 μ mol Fe/kg 投与群から投与部位付近の変色, 肝臓及び脾臓重量増加, 全身細網内皮系組織への鉄沈着が認められた。1000 μ mol Fe/kg/日投与群に, 毒性所見として, 体重増加抑制, 肝機能検査パラメータの変化を伴う巣状肝細胞壊死が認められたが, 4 週間の休薬により回復した。無毒性量は 300 μ mol Fe/kg/日であった。

イヌ (n=4/各群雌雄) の本剤 10~250 μ mol Fe/kg/日 4 週間反復投与毒性試験で, 10 μ mol Fe/kg 投与群から血小板数の一過性減少, 50 μ mol Fe/kg 投与群から活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長, 血清鉄の増加, 肝臓及びリンパ節等細網内皮系組織への鉄沈着が認められたが, 臓器毒性所見は認められなかった。これら血液凝固能及び血液化学的検査値は 4 週間の休薬により, 回復又は回復傾向を示した。無毒性量は 250 μ mol Fe/kg/日であった²⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット (n=22/各群雌雄) の本剤 30~300 μ mol Fe/kg/日を連日投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験で, いずれの投与量においても胎児発生に影響は認められなかった。親動物の生殖能及び胎児発生に対する無毒性量は 300 μ mol Fe/kg/日であった。

ラット (n=36/各群雌) の本剤 10~500 μ mol Fe/kg/日を連日投与した器官形成期投与試験で, 500 μ mol Fe/kg/日投与群胎児に着床前死亡率及び着床後死亡率の増加, 出生児に発育抑制が認められたが, 奇形発生はみられなかった。母動物の生殖能に対する無毒性量は 500 μ mol Fe/kg/日, 胎児と出生児に対する無毒性量は 30 μ mol Fe/kg/日であった。

ウサギ (n=20/各群雌) の本剤 100~800 μ mol Fe/kg/日を連日投与した器官形成期投与試験で, 800 μ mol Fe/kg/日投与群胎児に発育抑制及び着床後死亡率の増加傾向が認められたが, 奇形発生はみられなかった。母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量は 400 μ mol Fe/kg/日であった。

ラット (n=25/各群雌) の本剤 10~500 $\mu\text{mol Fe/kg/日}$ を連日投与した周産期及び授乳期投与試験で、いずれの投与量においても出生児に影響は認められなかった。母動物の生殖能及び出生児に対する無毒性量は 500 $\mu\text{mol Fe/kg/日}$ であった。

以上の結果から、ラット及びウサギの生殖試験において、催奇形性は認められなかった²⁰⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットの ASA (active systemic anaphylaxis) , PCA (passive cutaneous anaphylaxis) 反応試験及びマキシマイゼーション試験, マウス-ラット系の PCA 反応試験を実施した結果, 抗原性は認められなかった²⁰⁾。

2) 変異原性

復帰突然変異試験, 染色体異常試験, 小核試験及び HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase) 突然変異試験のいずれにおいても, 変異原性は認められなかった²⁰⁾。

3) 局所刺激性

ウサギの静脈内投与及び動脈内投与試験で, 局所刺激性は認められなかった。ウサギの筋肉内投与試験で軽微~軽度の局所刺激性, ウサギの静脈近傍投与試験で中等度の局所刺激性, モルモットの皮内投与試験で軽微な局所刺激性が認められたが, 本剤が投与部位に長期間滞留することによる炎症反応は認められなかった²⁰⁾。

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：なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年間（外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14.適用上の注意」参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6.重要な基本的注意とその理由及び処置法」参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

なし

6. 包装

注射剤

瓶：1.6mL×1（フィルター1個添付）

7. 容器の材質

バイアル瓶	無色ガラス
ゴム栓	塩素化ブチルゴム
キャップ	ポリプロピレン，アルミニウム
ラベル	紙
フィルター	ポリアミドABS樹脂
ブリストア	ポリエチレンテレフタレート，紙

8. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

2001年3月19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：2002年10月8日

承認番号：21400AMY00238000

11. 薬価基準収載年月日

2002年12月6日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：2013年4月4日

内容：薬事法（現：医薬品医療機器等法）第14条第2項の各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

8年間（2002年10月8日～2010年10月7日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
リゾビスト®注	115112103	7290413A1029	640462043

17.保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 谷本伸弘他：日本磁気共鳴医学会雑誌 1998;18(7):418-430
- 2) Hamm, B. et al. : J Magn Reson Imaging 1994;4(5):659-668
- 3) 谷本伸弘他：臨床医薬 1998;14(13):2337-2353
- 4) 谷本伸弘他：日本磁気共鳴医学会雑誌 1998;18(8):497-515
- 5) 廣橋伸治他：日本医学放射線学会雑誌 2003;63(9):539-550
- 6) 谷本伸弘他：日本磁気共鳴医学会雑誌 1998;18(8):516-535
- 7) 村上卓道他：日本磁気共鳴医学会雑誌 1999;19(2):113-131
- 8) Kato, N. et al. : Invest Radiol 1999;34(9):551-557
- 9) Lawaczek, R. et al. : Acta Radiol 1997;38(4):584-597
- 10) Ishida, T. et al. : Invest Radiol 1997;32(5):282-287
- 11) Fujita, M. et al. : J Magn Reson Imaging 1996;6(3):472-477
- 12) 筒井弘一：共和クリティケア社内資料 [薬物動態] 1998
- 13) 筒井弘一他：共和クリティケア社内資料 1995
- 14) 共和クリティケア社内資料 1991 Report No. PG/107
- 15) 筒井弘一：共和クリティケア社内資料 1995
- 16) Hillman, R.S. : Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, Ninth edition (Hardman, J.G.ed.), 1995;pp. 1311-1340, McGraw Hill, USA
- 17) 共和クリティケア社内資料 2013
- 18) 加藤直樹他：薬理と治療 1998;26(10):1717-1727
- 19) 加藤直樹他：薬理と治療 1998;26(10):1709-1716
- 20) 共和クリティケア社内資料 (リゾビスト毒性試験結果) 2002

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

なし

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

FUJIFILM

販売元
富士フィルム RIファーマ株式会社

本 社 〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル TEL.03(5250)2620
ホームページ : <http://fri.fujifilm.co.jp>

製造販売元
共和クリティケア株式会社
神奈川県厚木市旭町四丁目18番29号

2015年9月作成
21509000Q
RES-2-001