

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（1998年9月）に準拠して作成

線状型MRI用肝臓造影剤

処方箋医薬品

EOB・プリモビスト[®]注シリンジ
EOB・Primovist[®] Inj. Syringe

（ガドキセト酸ナトリウム注射液）

剤形	注射剤
規格・含量	1mL中、ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有
一般名	和名：ガドキセト酸ナトリウム 洋名：Gadoxetate Sodium
製造・輸入承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	輸入承認年月日：2007年10月19日 薬価基準収載年月日：2007年12月14日 発売年月日：2008年1月25日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元（輸入）：バイエル薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2017年11月改訂（第7版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 容器の材質	
1. 開発の経緯		9. その他	
2. 製品の特徴及び有用性			
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	6
1. 販売名		1. 効能又は効果	
(1) 和名		2. 用法及び用量	
(2) 洋名		3. 臨床成績	
(3) 名称の由来		(1) 臨床効果	
2. 一般名		(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	
(1) 和名（命名法）		(3) 探索的試験：用量反応探索試験	
(2) 洋名（命名法）		(4) 検証的試験	
3. 構造式又は示性式		1) 無作為化平行用量反応試験	
4. 分子式及び分子量		2) 比較試験	
5. 化学名（命名法）		(5) 治療的使用	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号		1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	
7. CAS登録番号		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	
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 有効成分の規制区分		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
2. 物理化学的性質		2. 薬理作用	
(1) 外観・性状		(1) 作用部位・作用機序	
(2) 溶解性		(2) 薬効を裏付ける試験成績	
(3) 吸湿性		VII. 薬物動態に関する項目	9
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点		1. 血中濃度の推移・測定法	
(5) 酸塩基解離定数		(1) 治療上有効な血中濃度	
(6) 分配係数		(2) 最高血中濃度到達時間	
(7) その他の主な示性値		(3) 通常用量での血中濃度	
3. 有効成分の各種条件下における安定性		(4) 中毒症状を発現する血中濃度	
4. 有効成分の確認試験法		2. 薬物速度論的パラメータ	
5. 有効成分の定量法		(1) 吸収速度定数	
IV. 製剤に関する項目	4	(2) バイオアベイラビリティ	
1. 剤形		(3) 消失速度定数	
(1) 剤形の区別、規格及び性状		(4) クリアランス	
(2) 溶液及び溶解時pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等		(5) 分布容積	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類		(6) 血漿蛋白結合率	
2. 製剤の組成		3. 吸収	
(1) 有効成分（活性成分）の含量		4. 分布	
(2) 添加物		(1) 血液－脳関門通過性	
3. 製剤の各種条件下における安定性		(2) 胎児への移行性	
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）		(3) 乳汁中への移行性	
5. 混入する可能性のある夾雑物		(4) 髄液への移行性	
6. 製剤中の有効成分の確認試験法		(5) その他の組織への移行性	
7. 製剤中の有効成分の定量法			

5. 代謝
 - (1) 代謝部位及び代謝経路
 - (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合
 - (4) 代謝物の活性の有無及び比率
 - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
6. 排泄 (排泄部位・排泄率・排泄速度)
7. 透析等による除去率
 - (1) 腹膜透析
 - (2) 血液透析
 - (3) 直接血液灌流

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 12

1. 警告内容とその理由
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由
5. 慎重投与内容とその理由
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法
7. 相互作用
 - (1) 併用禁忌とその理由
 - (2) 併用注意とその理由
8. 副作用
 - (1) 副作用の概要
 - 1) 重大な副作用と初期症状
 - 2) その他の副作用
 - (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査異常一覧
 - 1) 承認までの国内及び海外の臨床試験結果
 - 2) 使用成績調査結果
 - (3) 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
 - (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
9. 高齢者への投与
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
11. 小児等への投与
12. 臨床検査結果に及ぼす影響
13. 過量投与
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)
15. その他の注意
16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目 18

1. 一般薬理
2. 毒性
 - (1) 単回投与毒性試験
 - (2) 反復投与毒性試験
 - (3) 生殖発生毒性試験
 - (4) その他の特殊毒性

X. 取扱い上の注意等に関する項目 21

1. 有効期間又は使用期限
2. 貯法・保存条件
3. 薬剤取扱い上の注意点
4. 承認条件
5. 包装
6. 同一成分・同効薬
7. 国際誕生年月日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号
9. 薬価基準収載年月日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
11. 再審査結果公表年月日及びその内容
12. 再審査期間
13. 長期投与の可否
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
15. 保険給付上の注意

XI. 文献 22

1. 引用文献
2. その他の参考文献

XII. 参考資料 23

1. 主な外国での発売状況

XIII. 備考 24

1. その他の関連資料

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

EOB・プリモビスト®注シリンジは、シエーリングAG（現：バイエル・ファーマAG）が開発した常磁性のガドキセト酸ナトリウム（略号：Gd-EOB-DTPA）を有効成分とするMRI用肝臓造影剤である。

本剤は、細胞外液性のMRI造影剤であるガドペンテト酸（略号：Gd-DTPA）分子に脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基（EOB）が導入された構造を有し、細胞外液性造影剤と肝特異性造影剤の両方の特徴を併せ持つものであり、T1強調画像において造影効果を発揮する。

本剤はドイツにおいて1993年に臨床試験が開始された。その後、2004年にはじめてスウェーデンで発売され、現在48カ国で承認されている（2011年3月現在）。

本邦では1994年に臨床試験が開始され、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影」における有効性、安全性が確認された結果、2007年10月に承認された。2008年1月の販売開始以降、2013年8月にかけて、使用成績調査、製造販売後臨床試験等から本剤の安全性及び有効性データを収集し、その成績をまとめて2016年1月に再審査申請を行った。その結果、2017年3月30日付で厚生労働省より、本剤の「効能・効果、用法・用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果が公示された。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 国内初の肝細胞特異性を有するMRI用肝臓造影剤である。
静脈内へ投与後、血管内および細胞間隙に非特異的に分布したのち、肝細胞内に特異的に取り込まれる。健康成人に本剤0.1ml/kgを投与した場合、投与後4日目までに投与量の57%が尿中に、39%が糞中に排泄される。T1強調画像における信号増強効果を示す。

(2) 1回の投与で、肝腫瘍の血流評価と肝細胞機能の評価が可能である。
1回の投与でダイナミック撮像による血流評価、および肝細胞への取り込みに基づく肝細胞機能の評価が可能である。

(3) 肝腫瘍において、優れた診断能を示す。
造影CTに比べ、高い病巣検出能と病巣鑑別能における非劣性が認められた。特に20mm以下の小病巣において、病巣検出能が造影CTに比べて約10%向上した。

(4) プレフィルドシリンジ製剤である。
ディスポーザブルシリンジへの移し替えが不要であるため、衛生的で投与準備に要する作業負担を軽減する。コンパクトで握りやすい形状である。

(5) 副作用
総症例1755例中76例（4.33%）に副作用が認められた。主な副作用は、血管拡張（熱感、潮紅）16例（0.91%）、悪心12例（0.68%）、味覚倒錯9例（0.51%）、頭痛8例（0.46%）等であった（承認時：国内及び海外臨床試験の合計）。
重大な副作用として、本剤投与後にショック、アナフィラキシーが報告されている。
使用成績調査において、1995例中67例（3.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、ビリルビン上昇10例（0.5%）、悪心3例（0.2%）、呼吸困難2例（0.1%）、注射部位反応（疼痛等）2例（0.1%）、発疹2例（0.1%）等であった。（再審査終了時）
生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製造販売後臨床試験において、12例の日本人を含む52例のいずれの症例においても副作用は認められなかった。（再審査終了時）
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。そのほか類薬により、重篤な腎障害のある患者への使用後における、腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）の発現が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
EOB・プリモビスト®注シリンジ

(2) 洋名
EOB・Primovist® Inj. Syringe

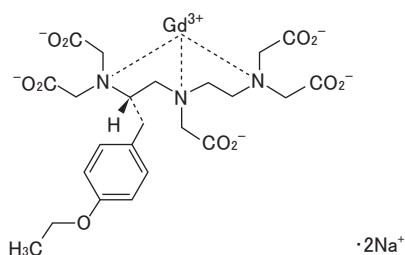
(3) 名称の由来
ラテン語で“一番初め”を意味する”Primo”と、同じくラテン語で目に見えることをあらわす語幹“Vista”にちなんで名付けられた。なお、EOBは本剤の構造中のエトキシベンジル基（EOB）に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）
ガドキセト酸ナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）
Gadoxetate Sodium（JAN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 : $C_{23}H_{28}GdN_3Na_2O_{11}$

(2) 分子量 : 725.71

5. 化学名（命名法）

Disodium N-[(2S)-2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-(4-ethoxyphenyl)propyl]-N-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]glycinato(5-)-gadolate(2-) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : Gd-EOB-DTPA
治験番号 : SH L569B

7. CAS登録番号

135326-22-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	なし
2. 物理化学的性質	<p>(1) 外観・性状 本品は白色の粉末である。</p> <p>(2) 溶解性 本品は水に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすい。</p> <p>(3) 吸湿性 該当資料なし</p> <p>(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：338.3℃</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 pKa：2.17* *：EOB-DTPA [(4S)-4-(エトキシベンジル)-3,6,9-トリス(カルボキシメチル)-3,6,9-トリアザウンデカン二酸] 及び塩化ガドリニウム六水和物を用いて測定。</p> <p>(6) 分配係数 pH5：-4.9、pH7：-4.8、pH9：-4.9（1-オクタノール/水）</p> <p>(7) その他の主な示性値 旋光度：$[\alpha]_D^{20}$：+42.22° 熱力学的安定度定数：$\log K_{GaL}$：23.46* *：EOB-DTPA [(4S)-4-(エトキシベンジル)-3,6,9-トリス(カルボキシメチル)-3,6,9-トリアザウンデカン二酸] 及び塩化ガドリニウム六水和物を用いて測定。</p>
3. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし（製剤の各種条件下における安定性の項P4参照）
4. 有効成分の確認試験法	該当資料なし（製剤中の有効成分の確認試験法の項P5参照）
5. 有効成分の定量法	該当資料なし（製剤中の有効成分の定量法の項P5参照）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：注射剤
規格：1mL中、ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有
性状：無色から微黄色澄明の注射液

(2) 溶液及び溶解時pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.8～8.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2
粘度：25℃：1.58 mPa・s、37℃：1.19 mPa・s

(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

1mL中、181.43mg含有

内容量 (mL)	5	10
1 シリンジ中の成分（ガドキセト酸ナトリウム）量 (mg)	907.15	1814.30
添加物	トロメタモール 1.211mg/mL	
	カロキセト酸三ナトリウム 1mg/mL	
	pH調整剤（2成分） 適量	

(2) 添加物

上記参照

3. 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	30℃、35%RH	36ヵ月	無色プラスチック製シリンジ	いずれの測定項目においても、経時的変化を認めず安定であった。	
加速試験	40℃、25%RH以下	6ヵ月	無色プラスチック製シリンジ		
苛酷試験	温度	50℃、60℃、80℃	1ヵ月		無色プラスチック製シリンジ
	光	キセノンランプ	120万lx・hr以上、200W・h/m ² 以上		無色プラスチック製シリンジ

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

4. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) 紫外可視吸光度測定法 (2) 薄層クロマトグラフィー
7. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
8. 容器の材質	無色透明のプラスチック製シリンジ シリンジ（外筒）：環状ポリオレフィン樹脂 プランジャー：ポリプロピレン プランジャーストッパー（ゴム栓）：ブROMOブチルゴム チップシール（キャップ）：環状ポリオレフィン樹脂、熱可塑性エラストマー（薬液との接触部分）
9. 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造影

効能・効果に関連する使用上の注意

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

2. 用法及び用量

通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

造影CTを対照（群内比較）とした国内臨床試験において、悪性肝腫瘍又はその疑いの患者151例における本剤投与前後のMRIでの病巣検出能及び病巣鑑別能の結果は以下のとおりであった。

病巣検出能

肝切除部の病理診断と残存肝の術中超音波の組み合わせ、又は肝動脈造影下CT（CTA）、経動脈性門脈造影下CT（CTAP）及び追跡MRI検査を組み合わせた全肝の結果を参照標準（Standard of Reference：SOR）として、病巣検出の感度を算出した。

	病巣検出における感度（一致病巣数 ^{※1} ／総病巣数 ^{※2} ）	
	本剤投与前後MRI	造影CT
読影医1	66.2% (227/343)	60.6% (208/343)
読影医2	67.1% (233/347)	63.1% (219/347)
読影医3	69.1% (235/340)	57.6% (196/340)
読影医平均	67.5%	60.5%

※1：SORと一致した部位で検出された病巣数

※2：病巣検出のSORの総病巣数

病巣鑑別能（質的診断能）

病巣鑑別のSORとした、病理診断あるいはCTA及びCTAPを組み合わせた結果（肝細胞癌）、病理診断（その他の肝悪性腫瘍）、病理診断又は画像診断法の結果（良性腫瘍）をもとに、病巣鑑別（病変タイプ）がSORと一致した比率を算出した。SORの総病巣の内訳は、読影医により、肝細胞癌85～86%、転移性肝癌6%、肝のう胞3%、腺腫様過形成3%他であった。

	病巣鑑別（病変タイプ）がSORと一致した比率 （一致病巣数／総病巣数 ^{※1} ）	
	本剤投与前後MRI	造影CT
読影医1	50.6% (159/314)	49.0% (154/314)
読影医2	59.7% (190/318)	57.2% (182/318)
読影医3	60.1% (187/311)	52.7% (164/311)
読影医平均	56.8%	53.0%

※1：鑑別のSORの総病巣数

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁾²⁾

健康成人男子44例を対象とし、4群で本剤（10,25,50及び100 μ mol/kg；各群8例）または等容量の生理食塩液（各群3例）が、無作為化二重盲検法に基づき投与された。その結果、生理食塩液投与群では3例で8件の有害事象が確認された。また本剤投与群で、本剤と「明らかに関連あり」又は「関連の可能性あり」とされた有害事象は7例で10件（注射部位疼痛2件、嗅覚錯誤、味覚倒錯、錯覚感、悪心、めまい、頭痛、注射部位炎症、背部痛各1件）が報告された。重篤な有害事象は発現しなかった。バイタルサイン及び心電図パラメータでは、本剤又はその用量増加に明らかに起因する傾向は示さなかった。血液学的検査、生化学検査、凝固系検査及び尿検査項目でも、本剤に関連する臨床上有意な変化は示さなかった。

また、健康成人男子16例からなる4群に本剤（10,25,50及び100 μ mol/kg；各群4例）が非盲検下で投与された。安全性及び臨床検査（血液学的検査、凝固系検査、尿検査等）が、本剤投与2日前（ベースライン）、投与24時間後に実施された。またすべての被験者には、本剤投与前及び投与後2時間にわたり頻回に肝臓のMRI撮像が施行され、6時間後以降にも実施された。

その結果、本剤の忍容性は良好であり、臨床検査の項目には本剤に起因する臨床的に有意な変動は認められず、有害事象も発現しなかった。また、本剤の各用量により得られた肝臓の造影効果を比較した結果、10,25及び50 μ mol/kgの間には統計学的に有意な用量依存性が認められた。本剤の最高用量（100 μ mol/kg）では、投与20～45分後に肝臓で磁化率効果による信号の低下が認められたことから、肝臓のMRI撮像には過剰量であると考えられた。肝臓での信号強度の持続は、すべての用量群とも本剤投与後2時間以上にわたり認められた。

（注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（25 μ mol/kg）である）

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

欧州で実施された本剤の臨床試験において、限局性肝疾患が同定された患者（221例）に対し、本剤12.5,25及び50 μ mol/kgを静脈内投与した結果、主要評価項目である「診断確信度の変化」について、3用量群の有効率は54.1%～60.0%を示し、3用量群間に統計学的有意差は見られなかった³⁾。さらに、国内で実施された本剤の臨床試験では、肝腫瘍を有する患者（179例）に対し、同3用量を静脈内投与したが、主要評価項目である「造影による診断能の向上性の総合評価」について、3用量群の有効率は86.0%～93.0%を示し、3用量群間に統計学的有意差は見られなかった³⁾。しかしながら、本試験の副次評価である「動脈相における肝と病変のコントラスト」において、12.5 μ mol/kgは25 μ mol/kg以上の用量と比べて不十分であることが示唆され、25及び50 μ mol/kgでは同程度の有効性が示された。また、別の副次評価である「肝細胞相における腫瘍内の染まりの評価」において、50 μ mol/kg投与では腫瘍内造影が遷延する症例が一部認められた。これらの結果を総合的に判断した結果、25 μ mol/kgを推定臨床用量とすることが妥当と考えられた。

さらに欧州で2番目の臨床試験として、限局性肝疾患が同定された患者（169例）に対し、プラセボまたは本剤3,6,12.5及び25 μ mol/kgを静脈内投与し比較評価を行った。その結果、主要評価項目である「診断確信度の向上性」について、プラセボ群と比較し、12.5及び25 μ mol/kg群が有意差を示し（ $P < 0.001$ ）、25 μ mol/kg群のみが予め設定した有効率を超えた³⁾。以上の試験の結果、本剤25 μ mol/kgが臨床用量として妥当であると結論付けられた。

（注：本剤の承認用量は0.1mL/kg（25 μ mol/kg）である）

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験
実施せず

2) 比較試験

悪性肝腫瘍又はその疑いの患者151例を対象に、本剤（25 μ mol/kg）静脈内投与前後のMRIと、ヨード造影剤（300～320mgI/mL）による造影CTでの病巣検出能及び病巣鑑別能について群内比較した。結果は、3. 臨床成績の（1）臨床効果（P6）を参照。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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

フェルカルボトランおよびガドリニウム系造影剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤中のガドリニウムイオン (Gd^{3+}) は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核 (プロトン) の緩和を促進し、緩和時間を短縮する。このため特にT1強調MR画像上でコントラストが増強する。^{4) 5)} 本剤は血管及び細胞間隙に分布するだけでなく、エトキシベンジル基があるため肝細胞にも取りこまれる。このため、肝細胞機能を消失あるいは保有していない病巣は造影されず、肝実質と病巣とのコントラストが増強する。⁶⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈in vitro試験〉

本剤の有効成分であるガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) は、特に血漿中で、プロトンのT1値及びT2値に対し、ガドペンテト酸メグルミン (Gd-DTPA) よりも強い短縮効果をもたらす。すなわち、Gd-EOB-DTPAの緩和度 (R1値およびR2値) はGd-DTPAよりも高い値を示す。また、2種類の磁場強度間 (0.47T及び2.0T) で、血漿中で緩和度 (R1値) に差は見られなかった。⁷⁾

製剤	0.47T		2.0T	
	緩和度 (R1値)	緩和度 (R2値)	緩和度 (R1値)	緩和度 (R2値)
Gd-EOB-DTPA (血漿中)	8.2±0.5	8.6±0.6	8.1±0.1	11.6±0.1
Gd-DTPA※ (血漿中)	4.9±0.1	5.7±0.2	5.3±0.0	6.8±0.2
Gd-EOB-DTPA (水中)	4.9±0.2	5.7±0.2	6.6±0.0	7.7±0.0
Gd-DTPA※ (水中)	3.7±0.0	4.1±0.0	3.7±0.0	4.5±0.1

※：マグネビストは2020年3月31日に、平均値±標準偏差 ($sec^{-1} \cdot (mmol/L)^{-1}$) 薬価基準削除に向けての経過措置満了

VII. 薬物動態に関する項目

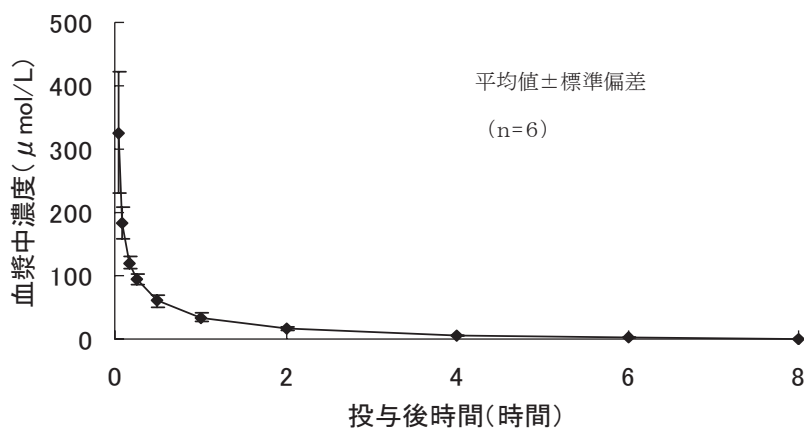
1. 血中濃度の推移・測定法

(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) 通常用量での血中濃度

日本人健康成人男子（6名）に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、ガドリニウム（Gd）は二相性で血中から消失した。⁸⁾（血漿中半減期： α 相0.11時間、 β 相1.3時間）



<国外データ>

程度の異なる腎障害患者に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、血液透析を必要とする重篤な腎障害のある患者では、健康成人に比べてAUC_{0-∞}が6倍に上昇し、血漿中半減期が著明に延長した。⁸⁾

■ 腎機能低下症例における本剤のAUC_{0-∞}及び血漿中半減期⁸⁾

腎障害の程度	AUC _{0-∞} μmol·h/mL	血漿中半減期 時間
正常 (N=6)	160±20.4	1.76±0.219
中等度 (クレアチニンクリアランス： 30～50mL/分) (N=6)	237±69.0	2.15±0.953
重篤 (N=4)	903±275	20.4±6.85

平均値±標準偏差

(4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数
該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ
該当しない

(3) 消失速度定数
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(4) クリアランス
216±39mL/min (25 μmol/kg, 健康成人男子6名)

(5) 分布容積
0.29±0.03L/kg (25 μmol/kg, 健康成人男子6名)

(6) 血漿蛋白結合率
in vitro試験として、本剤 (10~100 μmol/kg) 投与後に得られる最高血漿中濃度 (0.10~0.88mmol/L、投与2分後) を参考に、0.01~1.0mmol/LのGd-EOB-DTPAとヒト血漿タンパクとの結合の程度を限外ろ過法によって測定した。約30kDより大きい分子を排除するポアサイズの膜を用いて本剤を含む血漿をろ過し、タンパクと結合していない薬物を分離し、タンパク結合率を測定した結果、7.7~9.1%の範囲であった。⁹⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし

(2) 胎児への移行性
該当資料なし
<参考>
¹⁵³Gd-EOB-DTPA (100 μmol/kg) を妊娠ラットに静脈内投与し、投与10分、1時間、3時間、24時間及び48時間後の各組織中の放射能濃度を測定した。その結果、胎児の放射能濃度は投与10分後に最高値を示した。また、胎児及び羊水中の濃度は、母動物血漿中濃度の1/100以下であった。¹⁰⁾

(3) 乳汁中への移行性
該当資料なし
<参考>
¹⁵³Gd-EOB-DTPA (100 μmol/kg) を授乳中のラットに静脈内投与し、投与1~48時間後まで、乳児における胃中の乳汁及び消化管中の放射能濃度を測定した。その結果、いずれの時点においても乳汁中及び乳児消化管の放射能は、投与量の0.1%未満であった。また、乳児における肝臓及び腎臓の放射能は検出下限以下であった。¹⁰⁾

(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

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤(50 μ mol/kg及び100 μ mol/kg)を投与した健康成人の血清(投与後0.5時間)及び尿(投与後0-2時間及び4-6時間)分画のHPLC分析において代謝物は認められなかった。¹¹⁾

<参考>

¹⁵³Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/kg) を投与されたラットの尿及び胆汁試料をHPLC及び質量分光測定法により測定した結果、代謝物は認められなかった。また、¹⁵³Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/kg) を投与したイヌ(3頭)の尿及び血漿試料をHPLC分析した後、UV分析、更にICP-AESによるGdのオンライン検出を行い、含有の可能性のある代謝物を検索した結果、代謝物は検出されなかった。¹²⁾

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄(排泄部位・排泄率、排泄速度)

日本人健康成人男子(6名)に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、投与後4日目までに投与したGdの57%が尿中に、39%が糞中に排泄された。⁸⁾

<国外データ>

腎障害患者における排泄

末期腎不全の患者(2名)において、本剤0.1mL/kgを静脈内投与してから1時間後に血液透析を開始し、3時間透析することにより、投与量の34%が除去された。また、本剤は投与後6日目までに投与量の52~62%が糞中に排泄された。⁸⁾

<国外データ>

肝障害患者における排泄

程度の異なる肝障害患者各6例に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、軽度及び中等度肝障害(Child-Pugh分類A及びB)患者では、糞中への排泄率は21%と健康成人の31%と比べて低かったが、有意な肝実質の信号増強効果の減弱はみられなかった。重度肝障害(Child-Pugh分類C)患者では糞中への排泄率は6%まで低下した。血清ビリルビン値が3mg/dLを超えた患者では糞中排泄率は0.5%未満に低下し、肝実質の信号増強効果の減弱が認められた。⁸⁾

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

<国外データ>

末期腎不全の患者(2名)において、本剤0.1mL/kgを静脈内投与してから1時間後に血液透析を開始し、3時間透析することにより、投与量の34%が除去された。また、本剤は投与後6日目までに投与量の52~62%が糞中に排泄された。⁸⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

警告

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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(解説)

重篤な腎障害〔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/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害〕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。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により重篤な過敏症状が発現するおそれがあるので投与しないこと。

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

- (1) 一般状態の極度に悪い患者
- (2) 気管支喘息の患者〔類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている。〕

(解説)

- (1) 一般状態の極度に悪い患者では、本剤投与の影響により症状の悪化や副作用発現などの危険性が高いと考えられるので、特に必要とする場合以外には投与しないこと。また、投与が必要な場合にも、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。
- (2) 気管支喘息の患者では、他のガドリニウム造影剤でショック又はアナフィラキシーの発現が報告されているので、特に必要とする場合以外には投与しないこと。また、投与が必要な場合にも、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法・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) アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
- (2) 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) 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
〔排泄が遅延するおそれがある。〕

(解説)

- (1) (2) (3) 本人あるいは家族にアレルギー体質のある患者及び薬物過敏症の既往歴のある患者では、一般に薬物投与に対して副作用を発現しやすいので、慎重に投与すること。
- (4) 腎障害の患者では排泄が遅延するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。
- (2) ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。
- (3) 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。
- (4) 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

（解説）

- (1) 気管支喘息等のアレルギー体質を有する患者や薬物過敏症の既往歴のある患者では、一般に副作用発現の可能性が高いと考えられる。投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うことが重要である。
- (2) 本剤投与によるショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が報告されている。したがって、本剤の投与にあたっては救急処置体制の整った環境下で行うこと。また類薬で投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用が報告されているので、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。
- (3) (4) 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。また、重篤な腎障害〔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/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害〕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ため、このような患者には本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

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

〔安全性（使用上の注意等）に関する項 P17参照〕

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例1,755例中76例（4.33％）に副作用が認められた。主な副作用は、血管拡張（熱感、潮紅）16例（0.91％）、悪心12例（0.68％）、味覚倒錯9例（0.51％）、頭痛8例（0.46％）等であった。（承認時：国内及び海外臨床試験の合計）

使用成績調査において、1,995例中67例（3.4％）に副作用が認められた。主な副作用は、ビリルビン上昇10例（0.5％）、悪心3例（0.2％）、呼吸困難2例（0.1％）、注射部位反応（疼痛等）2例（0.1％）、発疹2例（0.1％）等であった。（再審査終了時）

生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製造販売後臨床試験において、12例の日本人を含む52例のいずれの症例においても副作用は認められなかった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用と初期症状

① 重大な副作用

ショック、アラフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、咽・喉頭浮腫、蕁麻疹、咳嗽、蒼白等）があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

②重大な副作用（類薬）

腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF)

類薬において、重篤な腎障害のある患者への使用後に、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、皮膚の癢痒、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。

2) 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。

	0.1～1%未満*	頻度不明
過敏症	発疹、癢痒	蕁麻疹、紅斑
精神神経系	頭痛、めまい	
循環器	血圧上昇	
呼吸器	呼吸困難	くしゃみ
消化器	悪心、嘔吐、下痢	
感覚器	味覚倒錯、嗅覚錯誤	
投与部位	注射部位反応（疼痛等）	
その他	血管拡張（熱感、潮紅）、錯感覚	不快感、異常感、ビリルビン上昇

※：発現頻度は承認時までの国内外臨床試験の成績に基づく。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査異常一覧

副作用発現状況一覧表

1) 承認までの国内及び海外の臨床試験結果

症例数	1755
副作用発現症例数	76
副作用発現症例率	4.33%

副作用		発現例数	%
全身	背部痛	1	0.06
	無力症	1	0.06
	悪寒	1	0.06
	倦怠感	1	0.06
	疼痛	1	0.06
心血管系	脚ブロック	1	0.06
	動悸	1	0.06
	胸痛	1	0.06
	高血圧	3	0.17
	血管拡張	16	0.91
消化器系	口内炎	1	0.06
	下痢	2	0.11
	悪心	12	0.68
	嘔吐	4	0.23
	唾液分泌亢進	1	0.06
血液及びリンパ系	プロトロンビン減少	1	0.06
	トロポプラスチン減少	1	0.06
	血小板数減少	1	0.06
	白血球減少症	1	0.06
注射部位	注射部位疼痛	4	0.23
	注射部位浮腫	1	0.06
	注射部位反応	1	0.06
代謝及び栄養障害	アミラーゼ増加	1	0.06
神経系	口内乾燥	1	0.06
	多汗	1	0.06
	浮動性めまい	4	0.23
	アカシジア	1	0.06
	振戦	1	0.06
	回転性めまい	1	0.06
	頭痛	8	0.46
	錯感覚（異常感覚）	4	0.23
	呼吸器系	呼吸困難	2
皮膚及び皮膚付属器	発疹	2	0.11
	斑状丘疹状皮疹	1	0.06
	癢痒症	3	0.17
特殊感覚	嗅覚錯誤	2	0.11
	味覚倒錯	9	0.51

バイエル薬品社内集計（承認時）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

2) 使用成績調査結果

症例数	1995
副作用発現症例数	67
副作用発現症例率	3.4%

副作用		発現例数	%
血液及びリンパ系障害	貧血	1	0.05
免疫系障害	アナフィラキシー	1	0.05
神経系障害	頭痛	1	0.05
血管障害	血管痛	2	0.10
呼吸器、胸部及び 縦隔障害	呼吸困難	2	0.10
	くしゃみ	1	0.05
胃腸障害	悪心	3	0.15
	嘔吐	1	0.05
肝胆道系障害	肝機能異常	8	0.40
	肝障害	5	0.25
皮膚及び 皮下組織障害	紅斑	1	0.05
	痒疹	1	0.05
	発疹	2	0.10
腎及び尿路障害	腎障害	3	0.15
	腎機能障害	6	0.30
一般・全身障害及び 投与部位の状態	倦怠感	1	0.05
	発熱	2	0.10
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	0.90
	アミラーゼ増加	1	0.05
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	0.90
	血中ビリルビン増加	10	0.50
	血中クレアチン	1	0.05
	ホスホキナーゼ増加		
	血中クレアチニン増加	4	0.20
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.05
	血中尿素異常	1	0.05
	血中尿素減少	1	0.05
	血中尿素増加	3	0.15
	C-反応性蛋白増加	2	0.10
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.05

バイエル薬品社内集計（再審査終了時）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(3) 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

背 景		副作用発現率 (%) () 内は副作用発現例数
性別	男性	3.9 (40/1027)
	女性	4.9 (36/728)
年齢	18歳～45歳未満	5.5 (15/273)
	45歳～65歳未満	4.6 (38/834)
	65歳～80歳未満	3.7 (23/628)
	80歳以上	0 (0/20)
アレルギー歴	あり	5.8 (18/308)
	なし	4.0 (58/1447)
造影剤副作用歴	あり	0 (0/16)
	なし	4.4 (76/1739)
肝硬変	あり	3.9 (19/489)
	なし	4.5 (57/1266)

バイエル薬品社内集計（承認時）

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁 忌：本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

原則禁忌：気管支喘息の患者 [類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている]

慎重投与：

- ・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
- ・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
- ・薬物過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意：

- ・本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。
- ・ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投薬開始より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。

重大な副作用：

- ・ショック、アラフィラキシー（頻度不明）
ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、咽・喉頭浮腫、蕁麻疹、咳嗽、蒼白等）があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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（0.1～1%未満）：発疹、**痒**痒

過敏症（頻度不明）：蕁麻疹、**紅**斑

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) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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) 本剤投与後24時間は授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。〔低出生体重児又は新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児又は小児には使用経験が少ない。〕
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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<p>1) 投与経路：本剤は静脈内投与にのみ使用すること。</p> <p>2) 投 与 前：①動物実験でリファンピシン類の投与により本剤の肝細胞への取り込みが阻害され、肝実質の信号増強効果が低下することが示されている。 ②血清フェリチン値が顕著に高い患者では、本剤による肝実質の信号増強効果が減弱する可能性がある。〔肝臓のフェリチンが磁化率効果を示す。〕 ③血清ビリルビン値が3mg/dLを越える患者において、本剤投与後の肝実質の信号増強効果が減弱したとの報告がある（薬物動態の項P11参照）。 このような患者で信号増強効果の減弱がみられた場合であっても、追加投与はしないこと。〔本剤は有機アニオン輸送担体により肝細胞に取り込まれるため、ビリルビンと競合すると考えられる。〕</p> <p>3) 投 与 時：①静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。 ②誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、発赤、腫脹、水泡、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。</p> <p>4) 撮 影 時：①本剤をボース投与後にダイナミック撮像（動脈相、門脈相、平衡相）を行うことにより、造影パターンによる質的診断の情報が得られる。 ②肝細胞造影相は、本剤投与20分後から撮影可能で、信号増強効果は少なくとも2時間持続する。</p> <p>5) 開 封 後：1回の検査にのみ使用すること。</p>
15. その他の注意	該当しない
16. その他	特になし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理¹³⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量・濃度	試験成績	
中枢神経系					
鎮痛作用					
抗痙攣作用	ペンテトラゾール誘発痙攣	マウス (n=7)	静脈内	0.1~1.0mmol/kg	影響なし
	最大電撃痙攣法	マウス (n=7)	静脈内	0.1~1.0mmol/kg	影響なし
自発運動量	ラット (n=5)	静脈内	0.1~1.0mmol/kg	影響なし	
ヘキソバルピタール睡眠増強作用	マウス (n=7)	静脈内	0.1~1.0mmol/kg	対照群(生理食塩液)と比較して、1.0mmol/kgでヘキソバルピタール睡眠増強作用が認められたが(P<0.01)、0.3mmol/kgでは睡眠時間を延長させることはなかった。	
自律神経系・平滑筋					
摘出回腸	モルモット	in vitro	0.2~5.0mmol/L	5.0mmol/Lまでモルモット摘出回腸の筋収縮に対して作用を示さず、回腸のアセチルコリン収縮、ヒスタミン収縮、セロトニン収縮及び塩化バリウム収縮には影響なし。	
呼吸・循環器系					
呼吸回数、一回換気量、呼吸抵抗	ウサギ (n=8)	静脈内	0.1~1.0mmol/kg	0.1及び0.3mmol/kgでは呼吸機能への影響は見られなかったが、1.0mmol/kgでは対照群(生理食塩液)と比較して、投与開始10分後に呼吸回数の増加、一回換気量の減少(それぞれP<0.01及びP<0.05)並びに呼吸抵抗の減少(有意差なし)が認められた。	
血圧、左心室拡張終期圧、中心静脈圧、左心室圧変化率、心拍数、心拍出量	麻酔イヌ (n=6)	静脈内	0.05~0.25mmol/kg	影響なし	
血圧、心拍数、心電図	無麻酔イヌ (n=4)	静脈内	0.025~0.5mmol/kg	影響なし	
消化器系					
腸管輸送能	マウス (n=8)	静脈内	1.0mmol/kg	影響なし	
肝機能					
AST (GOT) 活性、ALT (GPT) 活性、コリンエステラーゼ活性、アルカリフォスタファーゼ活性、総ビリルビン濃度	肝炎ラット (n=5)	静脈内	0.3mmol/kg	影響なし	
AST (GOT) 活性、ALT (GPT) 活性、コリンエステラーゼ活性、アルカリフォスタファーゼ活性、総ビリルビン濃度、総タンパク濃度	肝硬変ラット (n=5~6)	静脈内	0.3mmol/kg	影響なし	
腎機能					
尿量、尿中電解質、排泄量、クレアチニンクリアランス、BUN	ラット (n=5)	静脈内	0.1~1.0mmol/kg	影響なし	
血液凝固系					
出血時間	ラット (n=5)	静脈内	0.1~0.5mmol/kg	0.5mmol/kgにおいて、生理食塩液と比し、15%程度の出血時間の延長が現れた。	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹⁴⁾

Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) を用いて、マウス、ラット (成熟並びに幼若) 及びイヌへの静脈内投与、並びにマウスとラットへの経口 (胃内) 投与による単回投与毒性試験を実施した。その結果、静脈内投与で死亡が認められなかった最大用量は、それぞれ7.5mmol/kg (マウス)、10mmol/kg (ラット)、5mmol/kg (離乳ラット)、3mmol/kg (イヌ) であり、概略の致死量は10mmol/kg (マウス)、12.5mmol/kg (ラット) 又は7.5mmol/kg (離乳ラット) であった。マウスとラットへの胃内投与では、投与可能な最大用量 (容量) としてマウスでは25mmol/kg (50mL/kg)、ラットでは20mmol/kg (40mL/kg) を投与しても、死亡は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験¹⁴⁾

ラット及びイヌに対し、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) を用いて1日1回、4週間反復静脈内投与毒性試験を実施した。ラットに対しては0.2、0.6、2.0mmol/kgの各用量を、イヌに対しては0.1、0.3、1.0mmol/kgの各用量を、各々週7回 (合計28~31回) 投与した。ラットの試験では最終投与後に休薬期間 (12週間) を設けて、所見の可逆性を検討した。その結果、ラットでは2.0mmol/kg (最高用量)、イヌでは0.1mmol/kgまで毒性所見は認められなかった。イヌの試験では全身毒性の初期徴候として、飼料摂取量や体重増加率の減少が観察された。無毒性量はラットで2.0mmol/kg/日、イヌで0.1mmol/kg/日と推定された。さらに、ラット及びイヌに、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.1、0.5、1.0mmol/kgの各用量を週5回 (合計16~18回) 静脈内投与による試験を実施した。その結果、いずれの動物種においても0.5mmol/kgまで毒性は認められなかった。ラットでみられた毒性所見は血液学的パラメータの軽度な変化 (ヘモグロビンとヘマトクリットの減少、血小板数の増加) で、休薬期間終了時には回復した。イヌでは、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) での試験と同様に飼料摂取量や体重増加率の減少が観察された。これらGd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の16~18回反復投与試験の無毒性量はいずれの動物種においても0.5mmol/kg/日と推定された。

このほか、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL及び0.5mmol/mL) を用いたラットの試験では0.5mmol/kg以上の用量で尿細管細胞の空胞化が観察され、Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) を用いたイヌの試験では1.0mmol/kgを投与した一部のイヌ (雄3頭中2頭と雌3頭中1頭) に同様の空胞化が観察された。しかしながら、空胞化による腎機能への影響は認められなかった。さらに、ラットの試験では空胞化は休薬によりほぼ完全に回復し、可逆性変化であることが示された。

(3) 生殖発生毒性試験¹⁴⁾

1) 受胎能試験

ラットに対し、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.1、0.3、1.0mmol/kgの各用量を交配前 (雄: 60日、雌14日) から交配期間及び妊娠初期に静脈内投与した結果、受胎能及び初期胚発育に影響は認められなかった。したがって、雌雄親動物の一般毒性学的及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量は共に最高用量の1.0mmol/kg/日と推定された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

2) 胚・胎児毒性試験

ラットとウサギの母動物と胎児、そしてラットの試験では母動物と胎児に加え、F₁出生児並びにF₂世代の胎児に及ぼすGd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の影響を評価した。ラットの試験では妊娠6～15日目まで、0.1、0.5及び5.0mmol/kgを、ウサギの試験では妊娠6～18日目まで、0.1、0.5及び2.0mmol/kgを静脈内投与した。いずれの動物種でも0.1及び0.5mmol/kg投与群に関連する影響は観察されなかった。ラットでは高用量 (5.0mmol/kg) 投与後に母動物に対する毒性 (運動性低下や体重増加抑制等) が観察されたが、胚・胎児毒性は認められなかった。ウサギでは高用量 (2.0mmol/kg) で胚・胎児毒性 (着床後死亡率や流産率の増加) が観察された。しかしながら、いずれの動物種でも、検討した最高用量まで催奇形性は認められなかった。したがって、ラットの試験では、母動物の一般毒性学的無毒性量は0.5mmol/kg/日、胎児もしくは出生児に対する無毒性量は5.0mmol/kg/日と推定された。ウサギの試験では、母動物の一般毒性学的無毒性量は2.0mmol/kg/日、その生殖能並びに胎児に対する無毒性量は0.5mmol/kg/日と推定された。

3) 周産期及び出生後の発生毒性試験

ラットに対し、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) の0.4, 1.2, 3.6mmol/kgの各用量を、妊娠期間と授乳期間中 (交尾後15日目から分娩後21日目まで) に静脈内に投与した。その結果、高用量 (3.6mmol/kg) では、母動物に対する毒性 (運動性低下や体重増加抑制等) が観察されたが、いずれの用量においても母動物の妊娠、胎児、分娩及び授乳に関連する影響は観察されなかった。さらに、F₁とF₂出生児の生後発育や、F₁出生児の生殖機能についても影響は認められなかった。したがって、母動物の一般毒性学的無毒性量は1.2mmol/kg/日、母動物の生殖能及び胎児・出生児に対する無毒性量は各々3.6mmol/kg/日と推定された。

(4) その他特殊毒性¹⁴⁾

1) 抗原性試験

モルモットによるASA (能動的全身性アナフィラキシー) 及びモルモットとマウス・ラット系でのPCA (受身皮膚アナフィラキシー) による全身性並びに局所性アナフィラキシー試験の他、モルモットによるオプティマイゼーション試験を実施した結果、いずれのモデルにおいてもGd-EOB-DTPAの抗原性や接触感作性を示す所見は認められなかった。

2) 局所刺激性試験

静脈内投与に加え、静脈近傍、筋肉内 (ウサギ)、動脈内 (ウサギ及びラット) 投与による局所刺激性を検討した。これらの試験にはGd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) を用いたが、0.5mmol/mLで刺激性が認められた投与経路ではGd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) についても刺激性を検討した。その結果、Gd-EOB-DTPA (0.5mmol/mL) のウサギ非うっ血耳静脈内投与、ウサギ耳介中心動脈内投与では特記すべき刺激性は認められなかった。Gd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) については、ウサギうっ血耳静脈内投与、ラット大腿動脈内投与、ウサギ静脈近傍投与による影響を検討したが、いずれの投与経路においても刺激性は認められなかった。一方、Gd-EOB-DTPA (0.25及び0.5mmol/mL) のウサギ筋肉内投与では軽度～中等度の筋線維壊死を含む局所刺激性が認められた。

3) 遺伝毒性試験

Gd-EOB-DTPA (0.25あるいは0.5mmol/mL) の遺伝毒性について、遺伝子、染色体、ゲノムの突然変異検出に適切な様々なin vitro及びin vivo試験系、並びにGd-EOB-DTPA (0.25mmol/mL) の薬理作用面からの標的細胞である肝細胞に対する試験 (UDS試験) を含めて検討した結果、遺伝毒性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年間（外箱、容器に使用期限を表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
4. 承認条件	なし
5. 包装	EOB・プリモビスト [®] 注シリンジ 5mL 5本 10mL 5本
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：なし
7. 国際誕生年月日	2004年3月26日
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	承認年月日：2007年10月19日 承認番号：21900AMY00041
9. 薬価基準収載年月日	2007年12月14日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果公表年月日 及びその内容	2017年3月30日に、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（医薬品医療機器等法）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との再審査結果を得た
12. 再審査期間	8年間（2007年10月19日～2015年10月18日）
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	EOB・プリモビスト注シリンジ 5mL1筒 7290415G1020 EOB・プリモビスト注シリンジ 10mL1筒 7290415G2027
15. 保険給付上の注意	特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) バイエル薬品社内資料 (臨床的安全性)
- 2) バイエル薬品社内資料 (臨床試験全般)
- 3) バイエル薬品社内資料 (臨床的有効性)
- 4) 倉内万佐代ほか: 画像診断 8(4) 450-453 (1988)
- 5) Brasch, R.C. : Radiology 147(3) 781-788 (1983)
- 6) Van Beers B.E. et al. : J. Magn. Reson. Imaging 4(3) 351-354 (1994)
- 7) バイエル薬品社内資料 (薬理試験)
- 8) バイエル薬品社内資料 (臨床薬理)
- 9) バイエル薬品社内資料 (薬物動態試験)
- 10) バイエル薬品社内資料 (薬物動態試験)
- 11) バイエル薬品社内資料 (臨床薬理ほか)
- 12) バイエル薬品社内資料 (薬物動態試験)
- 13) バイエル薬品社内資料 (薬理試験ほか)
- 14) バイエル薬品社内資料 (毒性試験)

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

本剤は、2004年にはじめてスウェーデンで発売され、現在、オーストラリア、ドイツ、イギリス、スイス、韓国など48カ国で承認されている（2011年3月現在）。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影

用法・用量

通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

会社名	Bayer Pharma UK
国名	イギリス
販売名	プリモビスト
剤形	シリンジ製剤
発売年	2004年
効能・効果	本剤はT1強調磁気共鳴撮影（MRI）における限局性肝病巣の検出に用いられ、病巣の鑑別に関する情報を提供する。
用法・用量	<p>本剤は調製済みの水溶液で、希釈せず、約2mL/秒の速度で静脈内にボラス投与する。本剤投与終了後、生理食塩液でフラッシュする。</p> <p>◇成人の場合：本剤0.1mL/kgを投与する。</p> <p>◇新生児、乳児、小児及び若年者の場合：18歳未満の患者における使用経験はないので、新生児、幼児、小児及び若年者には投与しないことが望ましい。</p> <p>◇65歳以上の患者の場合：用量の調節は不要である。</p> <p>◇腎障害のある患者の場合：用量の調節は不要であるが、重度の腎障害のある患者では注意することが望ましい。</p> <p>◇肝障害のある患者の場合：用量の調節は不要である。</p> <p>◇反復使用：本剤の反復使用に関する臨床的な情報は得られていない。</p>

(2009年6月現在)

XIII. 備考

1. その他の関連資料

特になし



Bayer

製造販売元 [資料請求先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)