

環状型非イオン性MRI用造影剤

処方箋医薬品^{注)}

ガドテリドール注射液

ガドテリドール静注シリンジ13mL〔HK〕

ガドテリドール静注シリンジ17mL〔HK〕

Gadoteridol I.V. Injection Syringes

貯法：室温保存

有効期間：3年

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	13mL	17mL
承認番号	22700.AMX00331	22700.AMX00332
販売開始	2018年6月	

1. 警告

- 1.1 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。[14.1.1参照]
- 1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。[9.2.1-9.2.3、11.1.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤投与により重篤な副作用がみられた患者[重篤な副作用があらわれる可能性が考えられる]
- 2.2 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ガドテリドール静注シリンジ13mL〔HK〕	ガドテリドール静注シリンジ17mL〔HK〕
容量(1筒中)	13mL	17mL
有効成分	ガドテリドール 3630.90mg	4748.10mg
添加剤	カルテリドールカルシウム	2.99mg / 3.91mg
	トロメタモール	15.73mg / 20.57mg
	pH調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム)	適量 / 適量

3.2 製剤の性状

販売名	ガドテリドール静注シリンジ13mL〔HK〕	ガドテリドール静注シリンジ17mL〔HK〕
性状	無色澄明の液	
pH	6.5～8.0	
浸透圧比(生理食塩液に対する比) ^{注)}	1.7～2.3	
粘度	1.3mPa・s	

注)本剤を2倍希釈して測定し、希釈倍数を乗じて求めた。

4. 効能又は効果

磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

- 脳・脊髄造影
- 躯幹部・四肢造影

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

(効能共通(腎臓造影を除く))

通常、成人には本剤0.2mL/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。

(腎臓造影)

成人には0.1mL/kgを静脈内注射する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[11.1.1参照]
- 8.2 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。[9.1.2、9.1.4-9.1.6参照]
- 8.3 通常、コントラストは本剤投与直後から約45分後まで持続する。追加投与によって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と判断すること。[17.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 気管支喘息のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。アナフィラキシーがあらわれることがある。

類薬のガドリニウムMRI用造影剤(ガドベ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。[8.2、11.1.1参照]

9.1.3 初回投与時に副作用(重篤な副作用を除く)がみられ、追加投与を行う必要がある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.4 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.2参照]

9.1.5 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.2参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.2参照]

9.1.7 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

痙攣があらわれることがある。[11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の主要排泄経路は腎臓であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.3参照]

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体ろ過値) が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者(重篤な腎障害のある患者を除く)

本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。[1.2、11.1.3参照]

9.2.3 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(重篤な腎障害のある患者を除く)

患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。[1.2、11.1.3参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

動物実験(ラット、静脈内投与)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック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、じん麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.2 痙攣発作(0.1%未満)

発現した場合に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。[9.1.7参照]

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

外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。[1.2、9.2.1-9.2.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	じん麻疹	ほてり	そう痒、発疹、潮紅
循環器			動悸、血圧低下、血圧上昇
呼吸器		咳嗽	くしゃみ、嗄声、咽喉頭不快感、鼻炎、喘息
消化器	嘔気・嘔吐		口渇、腹痛
精神神経系		めまい感、頭痛	しびれ感、振戦、一過性意識消失
血液系			白血球増加、血小板増加
肝臓・胆管系			肝機能異常、AST増加、ALT増加
投与部位		血管痛	疼痛
その他	熱感		血清カリウム増加、気分不良、BUN増加、胸痛、血清鉄低下、血中クレアチニン増加、冷感、多汗、味覚異常、眼の異常、倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 脳・脊髄腔内投与は行わないこと。[1.1参照]

14.1.2 静脈内投与により血管痛があらわれることがある。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与後の注意

1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子にガドリドール注射液0.1、0.2、0.4^{注)}、0.5^{注)}、0.6^{注)} mL/kg(0.05、0.1、0.2、0.25、0.3mmol/kg)を静脈内投与したところ、血中からの消失半減期は1.09~1.66時間であった^{1)、2)}。

注)本剤の承認用量は、通常、0.2mL/kg(0.1mmol/kg)、腎臓造影においては、0.1mL/kg(0.05mmol/kg)である。

16.5 排泄

健康成人男子にガドリドール注射液0.1、0.2、0.4^{注)}、0.5^{注)}、0.6^{注)} mL/kg(0.05、0.1、0.2、0.25、0.3mmol/kg)を静脈内投与したところ、投与後24時間以内に84.8~106.8%が尿中に排泄された^{1)、2)}。

注)本剤の承認用量は、通常、0.2mL/kg(0.1mmol/kg)、腎臓造影においては、0.1mL/kg(0.05mmol/kg)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(脳・脊髄造影)

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

承認用量で造影効果を判定し得た78例の有効率は、71.8%(56/78)であった。副作用は2.4%(2/84)に認められ、いずれも嘔気であった³⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

造影効果を判定し得た122例の有効率は、71.3%(87/122)であった。副作用は2.3%(3/130)に認められ、熱感・悪心、嘔吐、悪心各1例であった⁴⁾。

17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

転移性脳腫瘍が疑われる患者を対象とした臨床試験において、ガドリドール注射液0.2mL/kg投与後さらに0.2mL/kgを追加投与した群のうち、診断能が初回投与後に比べ向上した症例は30.0%(21/70)であった。副作用は2.8%(2/72)に認められ、痙攣、熱感・嘔気各1例であった⁵⁾。[8.3参照]

(躯幹部・四肢造影)

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

400例を対象とした用量設定試験(承認用量、その半量、及び倍量の3群)において、有効性評価対象392例の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表1に示すとおりであった。なお、領域によってはガドリドール注射液の効果に用量相関性は認められなかった。

表1 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	83.3%(15/18)
	0.2 ^{注)}	94.1%(16/17)
	0.4	88.9%(16/18)
胸部	0.1	60.0%(12/20)
	0.2 ^{注)}	78.9%(15/19)
	0.4	94.7%(18/19)
心臓	0.1	80.0%(16/20)
	0.2 ^{注)}	89.5%(17/19)
	0.4	59.1%(13/22)
肝臓	0.1	42.1%(8/19)
	0.2 ^{注)}	84.2%(16/19)
	0.4	89.5%(17/19)
骨盤内	0.1	66.7%(12/18)
	0.2 ^{注)}	87.5%(14/16)
	0.4	93.8%(15/16)
骨軟部	0.1	61.1%(11/18)
	0.2 ^{注)}	83.3%(15/18)
	0.4	78.9%(15/19)
腎臓	0.05	57.9%(11/19)
	0.1 ^{注)}	85.0%(17/20)
	0.2	78.9%(15/19)

注)承認用量

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表2のとおりであった。

表2 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	0	3	12	8	2	0	16
	0.2 ^(注)	0	5	11	1	2	0	13
	0.4	0	5	13	7	2	0	16
胸部	0.1	0	4	11	11	2	0	14
	0.2 ^(注)	0	2	9	11	4	0	14
	0.4	0	3	14	12	3	0	17
心臓	0.1	0	10	15	3	2	0	16
	0.2 ^(注)	0	14	18	3	0	1	19
	0.4	1	10	16	3	1	1	19
肝臓	0.1	1	2	1	8	12	0	13
	0.2 ^(注)	2	7	7	11	14	1	17
	0.4	2	10	10	10	13	0	18
骨盤内	0.1	1	5	9	5	6	0	13
	0.2 ^(注)	0	3	4	4	5	0	13
	0.4	1	5	7	8	5	0	16
骨軟部	0.1	0	3	7	11	8	1	12
	0.2 ^(注)	0	6	13	13	8	2	17
	0.4	2	6	10	13	9	1	15
腎臓	0.05	0	4	5	7	5	0	14
	0.1 ^(注)	0	5	9	14	5	0	18
	0.2	2	9	8	10	2	0	18

診断的意義は重複選択を可能とした。

注)承認用量

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

副作用は1.3%(5/397)に認められ、承認用量群において嘔気・嘔吐、じん麻疹各1例、承認倍量群において悪心1例、嘔気2例であった⁶⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相比較試験

肝臓領域を対象としたガドベンテト酸ジメグルミンとの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表3に示すとおりで、ガドテリドールはガドベンテト酸ジメグルミンと同等性が検証された。ガドテリドール群(122例)において、副作用は認められなかった⁷⁾。

表3 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
ガドベンテト酸ジメグルミン	94.2%(113/120)	

17.1.6 国内第Ⅲ相オープン試験

175例を対象としたオープン試験において、有効性評価対象170例の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表4に示すとおりであった。副作用は3.5%(6/171)に認められ、嘔気2例、顔面潮紅・咳嗽、熱感、悪心、注射部位血管痛各1例であった⁸⁾。

表4 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)

18. 薬効薬理

18.1 測定法

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(T1)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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ガドテリドール(Gadoteridol)

化学名: (±)-10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecane-1,4,7-triacetatogadolinium[Ⅲ]

分子式: C₁₇H₂₉GdN₄O₇

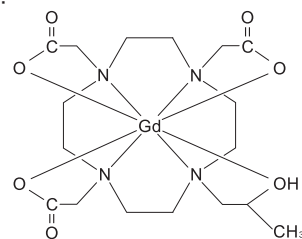
分子量: 558.68

性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

化学構造式:



22. 包装

13mL [5シリンジ]

17mL [5シリンジ]

23. 主要文献

- 1) 吉川宏起ほか: 診療と新薬. 1991; 28(5): 803-812
- 2) 柴田久雄ほか: 診療と新薬. 1993; 30(10): 1863-1872
- 3) 吉川宏起ほか: 診療と新薬. 1991; 28(11): 1987-1999
- 4) 吉川宏起ほか: 診療と新薬. 1992; 29(5): 1119-1137
- 5) 興梠征典ほか: 診療と新薬. 1994; 31(8): 1361-1376
- 6) 内藤博昭ほか: 診療と新薬. 1995; 32(4): 715-737
- 7) 廣橋伸治ほか: 診療と新薬. 1996; 33(2): 233-245
- 8) 内藤博昭ほか: 診療と新薬. 1996; 33(2): 217-232

24. 文献請求先及び問い合わせ先

光製薬株式会社 医薬情報部
〒111-0024 東京都台東区今戸2丁目11番15号
TEL 03-3874-9351
FAX 03-3871-2419

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
光製薬株式会社
東京都台東区今戸2丁目11番15号