

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月



線状型MRI用肝臓造影剤
ガドキセト酸ナトリウム注射液
処方箋医薬品^(注)

EOB・プリモビスト[®]注シリンジ

EOB・Primovist injection syringes

日本標準商品分類番号

87729

承認番号

21900AMY00041000

販売開始

2008年1月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

D4

1. 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。[9.2.1、9.2.2、11.1.2参照]

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	EOB・プリモビスト注シリンジ	
内容量	5mL	10mL
有効成分	1mL中ガドキセト酸ナトリウム181.43mg含有	
1シリンジ中の成分量	907.15mg	1814.30mg
添加剤	1mL中 トロメタモール：1.211mg カロキセト酸三ナトリウム：1mg pH調整剤(2成分)：適量	

3.2 製剤の性状

販売名	EOB・プリモビスト注シリンジ
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液
pH	6.8～8.0
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)

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肝腫瘍の造影

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

通常、成人には本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[9.1.2-9.1.5参照]

8.2 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。[11.1.1参照]

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 気管支喘息の患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、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

[8.1参照]

9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、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

[8.1参照]

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1参照]

9.1.6 血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者

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。[14.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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

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。排泄が遅延するおそれがある。[1.、11.1.2、16.6.1参照]

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

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.、11.1.2参照]

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)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

生後2ヵ月超～18歳未満の小児を対象にした国際共同製薬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。低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に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。

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、アナフィラキシー(血圧低下、呼吸困難、咽・喉頭浮腫、じん麻疹、咳嗽、蒼白等)があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]

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

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.、9.2.1、9.2.2参照]

11.2 その他の副作用

	0.1~1%未満	頻度不明
過敏症	そう痒、発疹	じん麻疹、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

14. 適用上の注意

14.1 診断上の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者において、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。[9.1.6、16.6.2参照]

14.1.4 本剤をボラ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。

14.1.5 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

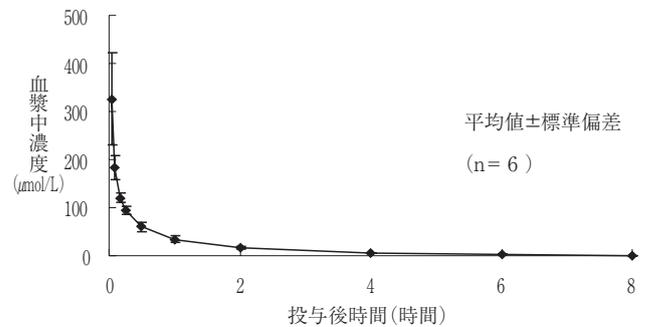
14.3 薬剤投与後の注意

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(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¹⁾。(血漿中半減期： α 相0.11時間、 β 相1.3時間)



16.5 排泄

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¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 血中濃度

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²⁾(外国人データ)。
[9.2.1参照]

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

(2) 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、投与量の約30%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²⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

(1) 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²⁾(外国人データ)。
[14.1.3参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

造影CTを対照(群内比較)とした国内第Ⅲ相比較試験において、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。

(1) 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

(2) 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

副作用(臨床検査値異常を含む)は178例中17例(9.6%)に認められた。主な副作用は、悪心3例(1.7%)、注射部位疼痛2例(1.1%)、そう痒2例(1.1%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 測定法

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^{3),4)}。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込まれる。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⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガドキセト酸ナトリウム(Gadoxetate Sodium)

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

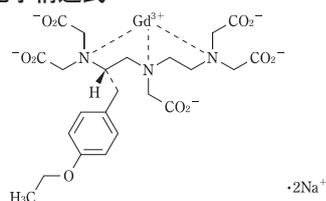
分子式： $C_{23}H_{28}GdN_3Na_2O_{11}$

分子量：725.71

性状：本品は白色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすい。

化学構造式：



22. 包装

5mL[5シリンジ]

10mL[5シリンジ]

23. 主要文献

- 1) 社内資料: 薬物動態(2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.3)
- 2) 社内資料: 薬物動態(2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 3) 倉内万佐代他: 画像診断. 1988; 8: 450-453
- 4) Brasch RC: Radiology. 1983; 147: 781-788
- 5) Van Beers BE, et al.: J Magn Reson Imaging. 1994; 4: 351-354

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

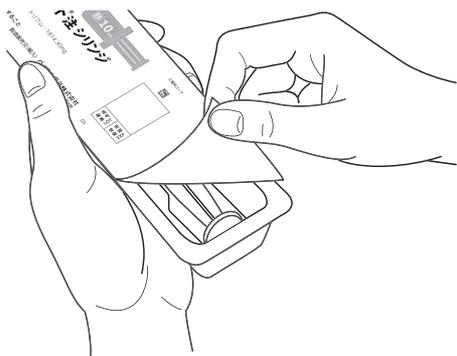
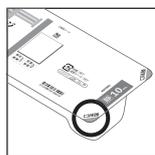
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

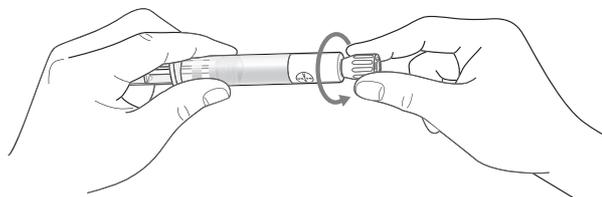
EOB・プリモビスト® 注シリンジの取扱い方法

- 1** 開封部よりシールをはがし、シリンジ本体を取り出してください。

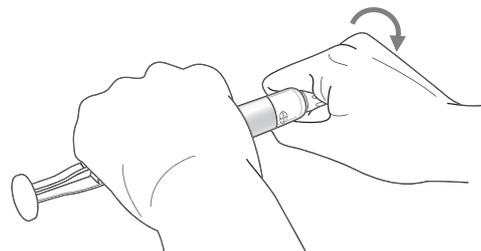


- 破損や液漏れの有無、プランジャーがしっかり装着されているかをご確認ください。
- 異常が認められた場合には使用しないでください。
- 電子レンジおよび湿式・温水中での加温はしないでください。

- 2** キャップを矢印の方向に回転させて取り外してください*。



キャップが取り外しづらい場合は、キャップを深めに握って回転させてください。

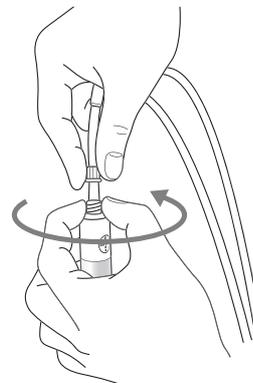


- キャップを取り外す際、薬液が飛び散る可能性がありますので、ご注意ください。
 - 注入口付近が濡れるとルアーロック非対応の翼状針との装着が緩くなります。
- *キャップは、翼状針等を装着する直前まで取り外さないでください。

- 3** 自動注入器用延長チューブを速やかに装着してください。

- 自動注入器用延長チューブ(ルアーロック式器具)にはシリンジ本体をしっかり保持した状態で装着してください。

- 自動注入器用延長チューブは、耐圧・ロック式のものをご使用ください。
- 自動注入器への装着は、自動注入器メーカーの取扱い説明書をご参照ください。



■ 体重別用量換算表 (■用法・用量 通常、成人には本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。)

体重 (kg)	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
用量 (mL)	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10

■ 各部位の名称

キャップ (チップシール) ゴム栓 (プランジャーSTOPパー)

