ガドビスト静注1.0mol/L 7.5mL
ガドビスト静注1.0mol/L シリンジ5mL
ガドビスト静注1.0mol/L シリンジ7.5mL
ガドビスト静注1.0mol/L シリンジ10mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

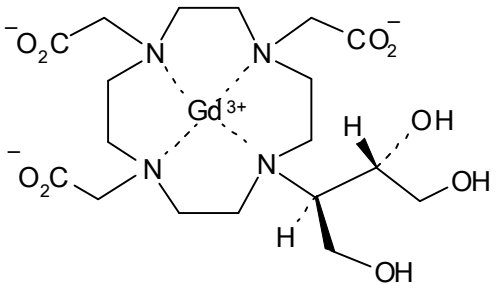
1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　磁気共鳴コンピューター断層撮影による画像診断の現状 3
1.5.3　開発の経緯 4
1.5.3.1　品質に関する試験及び開発 4
1.5.3.2　非臨床試験及び開発 5
1.5.3.3　臨床試験及び開発 5
1.5.3.3.1　海外における開発及び承認状況 5
1.5.3.3.2　国内における開発の経緯 6
1.5.3.3.3　進行中の臨床試験及び今後の開発計画 11
1.5.4　本剤の特徴及び有用性 12
1.5.5　まとめ 14
参考文献 16

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ガドブトロール 1.0mmol/mL 製剤（SH L562BB、以下「本剤」とする）は、Bayer HealthCare 社（以下、BHC 社）によって開発された磁気共鳴コンピューター断層撮影（magnetic resonance imaging：MRI）用ガドリニウム含有造影剤である。

本剤の有効成分はガドブトロールで、ドイツ Schering 社（現 BHC 社）により発見、合成されたガドリニウムキレート化合物である。他のガドリニウム含有造影剤と同様、水素原子核の T_1（縦緩和時間）及び T_2（横緩和時間）を短縮させる作用を持つ希土類元素の常磁性金属ガドリニウムを含む。ガドブトロールは、マクロ環構造のガドリニウムキレート配位子を持ち、高いキレート安定度定数による熱力学的安定性と、動力学的にも高い安定性を示す。水溶性が高く、電気的に中性（非イオン性）の物質として存在し、高い T_1 緩和度を示す[1,2]（図 1.5- 1）。



及び鏡像異性体

図 1.5- 1　ガドブトロールの構造

本剤は水性注射剤として調製される。静脈内投与後、ガドブトロールは非特異的に体内に分布し、その大部分が速やかに尿中へ排泄されることから、本剤は細胞外液性造影剤に分類される。

ガドリニウム含有細胞外液性造影剤として用いられる物質は、ガドリニウムイオン（Gd^{3+}）の毒性を軽減するため、安定なキレート化合物として開発されてきた。近年、ガドリニウム含有造影剤の重度腎障害患者への投与が、重篤な疾患である腎性全身性線維症（nephrogenic systemic fibrosis：NSF）の発症リスクとなり得ることが報告されており、ガドリニウムイオンの遊離のしやすさがそのリスク要因の一つであることが示唆されている。一方で、ガドブトロールのようなマクロ環構造のガドリニウムキレートは動力学的安定度が高い[2]ことから、体内でガドリニウムが遊離する可能性は直鎖型のものより相対的に低いことが期待される。

現在国内で市販されている他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤のガドリニウム濃度は 0.5mmol/mL であるのに対し、ガドブトロールはその物理化学的性質を生かした 2 倍濃度の製剤、すなわち、1.0mmol/mL の濃度の水性注射剤として供給される。本剤は、（1）高いガドリニウム濃度により mL あたりで高い T_1 短縮効果を示すこと、（2）他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤（0.5mmol/mL）と同じガドリニウム用量を投与する際には投与容量が他製剤（0.2mL/kg）の半量（0.1mL/kg）でよいこと、しかしながら、（3）浸透圧は 0.5mmol/mL 製剤であるガドペンテト酸メグルミン製剤よりも低い等の特徴を持つ造影剤であると考えられた。

これらの特徴から、BHC 社は、MRI 機器の性能の向上に伴い高速撮像に適した高濃度製剤が必要になっていることを考慮し、高濃度（1.0mmol/mL）で T_1 短縮効果の高いニーズに即した第 2 世代と呼ばれる製剤として、本剤の開発を開始した。

1.5.2 磁気共鳴コンピューター断層撮影による画像診断の現状

参照項目：2.5.1.1　科学的背景

画像診断には、スクリーニング、病変の鑑別診断、治療計画、治療効果のフォローアップや予後の推定など、様々な役割がある。MRI は 1980 年代の導入以来、神経疾患、血管異常、実質臓器疾患、乳腺疾患、筋骨格疾患及び心血管・心臓疾患などを有する患者において、様々な画像情報を提供することができる検査法として使われてきた。

非造影（単純）MRI の主な目的は、脳・脊髄及び躯幹部・四肢の病変を周囲の解剖学的構造及び正常組織とともに画像化し、描出することである。正常な脳・脊髄組織は、物理的関門と細胞輸送システムの両方の機能を持つ血液脳関門（blood brain barrier: BBB）に囲まれている。ナトリウムイオンやカリウムイオンなどの水溶性イオン、またガドリニウム含有細胞外液性造影剤などの巨大分子は、BBB を通過できないが、原発性や転移性の脳腫瘍、炎症などの病変により、BBB に局所的な破綻が起こると、投与された造影剤はこれらの破綻部から病変部内に拡散し、造影 MRI 撮像において病変のコントラストが増強する。造影 MRI は、頭蓋内及び脊髄の腫瘍や炎症性病変の検出・描出において、臨床での「ゴールドスタンダード」に位置づけられている。臨床的に脳病変が疑われる場合、非造影及び造影 MRI 検査の組み合せは、病変の特徴（部位、大きさ、個数、辺縁、浮腫の程度、造影効果など）を評価するための最良の非侵襲的検査法である。病変は、それぞれ造影パターンに特徴があり、その情報を基に病変を特定し、脳・脊髄疾患の診断が行われる。さらに、MRI は、除外診断の診断精度が高く、悪性腫瘍の疑いのある患者に対して、高い診断精度でその疑いを否定することができる。

したがって、造影 MRI は、患者の治療計画、予後診断及びフォローアップに重要な役割を果たしている。上述のように、造影 MRI 検査は、脳・脊髄病変の検出、拡がり診断及び内部構造の評価などにおいて既に確立した検査方法であり、ガドリニウム含有細胞外液性造影剤による脳・脊髄の MRI 検査の臨床的有用性は既に確立したものと言える。

躯幹部・四肢の画像診断においても、軟部組織のコントラストの高い MRI は画像診断上重要な役割を担っている。ガドリニウム含有細胞外液性造影剤による造影 MRI では、病変のみならず正常な臓器や組織も程度の違いがあるが造影される。

また腫瘤性病変の診断では、造影剤投与後にダイナミック撮像が行われることが多く、それによって得られる経時的なコントラストにより、病変の良悪性あるいは病変タイプ（例えば、転移性腫瘍など）の鑑別診断の情報が得られる。すなわち、躯幹部・四肢においても、造影 MRI は腫瘤性病変や炎症性病変の検出、描出を向上させ、病変の鑑別診断を向上させる。

心臓においては、遅延造影 MRI により心筋梗塞やその他の線維化病変が造影され、これにより、心筋梗塞の深達度診断や患者の予後評価が行われている。血管狭窄の検出等を目的とする画像検査法としての血管撮影に関しては、多列検出器コンピューター断層撮影（computed tomography：CT）が普及した現在、空間分解能が高いコンピューター断層血管撮影（CT angiography：CTA）が優先して実施されることが多いが、放射線被曝や X 線造影剤による造影剤腎症を考慮し、造影磁気共鳴血管撮影（MR angiography：MRA）が推奨される場合も存在する。また、非造影 MRA でも近年新たな撮像方法が開発されているが、検査部位や疾患によっては造影

MRA の方が安定した撮像法とされている。これらのことから、画像診断のガイドラインにおいて、ガドリニウム含有細胞外液性造影剤による造影 MRI（MRA を含む）は、躯幹部・四肢の種々のクリニカルクエスチョンで実施が推奨される検査となっている。

2014 年 5 月現在、国内で市販されているガドリニウム含有細胞外液性造影剤は、用量 0.1mmol/kg（0.2mL/kg）で MRI における脳・脊髄及び躯幹部・四肢造影の適応の承認を取得している[a)]。2013 年に実施された MRI 検査に関する国内の市場調査報告[b)]から推定される造影 MRI 検査実施数は年間で約 144 万件であった。その中では脳・脊髄を対象とした検査が最も多く、約 44%（約 63 万件）を占めていた。それ以外の様々な部位を対象とした検査約 81 万件が、躯幹部・四肢造影とみなされ、そのうち約 11 万件（全造影 MRI 検査の約 8%）に MRA が実施されていた。ガドリニウム含有細胞外液性造影剤は、脳・脊髄（中枢神経系）及びそれ以外の様々な身体の部位の MRI による画像診断において重要な位置づけを担っている。

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.3- 1 に示す。

1.5.3.1 品質に関する試験及び開発

参照項目：2.3.S 原薬
2.3.P 製剤

原薬ガドブトロールの製造方法の開発、構造及び物性の検討、規格及び試験方法の確立並びに安定性に関する検討は、BHC 社において実施された。ガドブトロールは、室温で長期間安定であることが確認されており、最終包装品の室温保存におけるリテスト期間を [redacted] ヵ月と設定している。

製剤の処方及び製造方法も BHC 社において開発された。開発初期には、遊離ガドリニウムイオンを捕捉する安定剤として[redacted]を添加した処方 SH L562A（0.5mmol/mL 製剤）及び SH L562B（1.0mmol/mL 製剤）を用いた。その後、処方中の安定剤をカルコブトロールナトリウムと変更した製剤 SH L562AA（0.5mmol/mL 製剤）及び本剤 SH L562BB（1.0mmol/mL 製剤）を開発し、最終処方の製造方法を確立した。安定剤カルコブトロールナトリウムは新添加物に該当する。しかし、[redacted]反応物として[redacted]中に存在するものであり、[redacted]できなかったため、本添加剤の品質は、その[redacted]である[redacted]及び[redacted]の品質を管理することにより、担保することとした。

また、より安全で衛生的かつ効率的な投与が行えるプレフィルドシリンジ製剤[3,4)]が国内の臨床現場では広く普及していることも考慮し、バイアル製剤（7.5mL）に加えて、本剤をガラス製シリンジに充填した製剤 3 容量（5mL、7.5mL 及び 10mL）を開発した。その後、割れにくく安全なプラスチックシリンジ製剤（5mL、7.5mL 及び 10mL）を開発した。

---

a) 腎臓を対象とする場合には 0.1mL/kg を静脈内注射する。（ガドテル酸メグルミンについては、必要に応じて増量可）

b) The Imaging Market Guide, Japan Edition, Quarter 2, 2013: Arlington Medical Resources (AMR), LLC 2013

製剤の規格及び試験方法の確立並びに安定性試験に関する検討は、BHC 社で行った。実生産スケールで製造された 7.5mL バイアル製剤、ガラスシリンジ製剤（5mL、7.5mL 及び 10mL）及びプラスチックシリンジ製剤（5mL、7.5mL 及び 10mL）より得られた長期保存試験あるいは加速試験の結果から、バイアル及びシリンジ製剤のいずれも、最終包装品は室温保存において 36 ヵ月安定であると考えられる。

1.5.3.2 非臨床試験及び開発

参照項目：2.4　非臨床試験の概括評価

非臨床試験は BHC 社及び日本シエーリング社（現バイエル薬品株式会社、以下 BYL 社）において実施した。

効力を裏付ける試験の結果から、ガドブトロールは顕著な T_1 短縮作用を有し、脳腫瘍、脳梗塞、肝臓腫瘍及び筋肉内腫瘍の各モデルラットを用いた T_1 強調画像において、病変部位の検出及び描出に優れた造影効果を発揮することが明らかとなった。また、ガドブトロールは、正常ウサギの頭頸部、腹部及び骨盤部領域のいずれにおいても、脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影への適応を有するガドリニウム含有細胞外液性造影剤ガドペンテト酸メグルミン及びガドテル酸メグルミンと同様の体内動態及び分布を示し、造影効果を発揮することが確認された。薬物動態試験においては、ガドブトロールの細胞外液性造影剤としての特徴が確認された。安全性薬理試験の結果及び新生児ラットを用いた毒性試験を含む一連の毒性試験成績より、予定臨床用量（0.1mmol/kg の単回投与）を用いる診断目的での臨床使用にあたっては、問題となる毒性所見が発現する可能性は低いと考えられた。

以上、一連の非臨床試験成績より、今回申請する本剤の用法・用量（0.1mmol/kg の単回静脈内投与）について、臨床使用する上で、特に懸念される安全性上の問題はないと考えられ、また本剤は臨床において「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影」に有用性を示すことが期待される。

1.5.3.3 臨床試験及び開発

1.5.3.3.1 海外における開発及び承認状況

参照項目：1.6　外国における使用状況等に関する資料

海外では、最初にヨーロッパにおいて、「脳・脊髄の MRI における造影」を適応として開発が開始された。同時に 2 種類の濃度の製剤、0.5mmol/mL 製剤及び 1.0mmol/mL 製剤の開発を行い、1998 年、両製剤について最大用量 0.3mmol/kg としてスイスで最初に承認された。しかし、MRI 機器の性能が向上し、高速撮像に適したより高濃度製剤のニーズが増加したことから、0.5mmol/mL 製剤は承認を取得した 24 ヵ国のいずれにおいても上市せず、2001 年～2007 年にその承認を取り下げている。

一方、医療現場のニーズに合致した 1.0mmol/mL 製剤は 1999 年より上市され、2014 年 2 月現在、ヨーロッパやアジアを含む 100 ヵ国以上で承認され、販売されており、広く臨床使用されている。脳・脊髄の MRI における造影の適応に続き、「磁気共鳴血管撮影（MRA）における造影」が 2002 年に、「良悪性の鑑別診断を必要とする限局性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影 MRI」が 2006 年に、ヨーロッパで最初に承認されている。その後、2012 年には「全身における病変の造影 MRI（MRI imaging of pathologies of the whole body)」へ適応が

拡大された。また、小児について、2009 年に EU で初めて 7 歳以上の小児への使用が認められて以降、現在では、多くの国で成人と同じ用法・用量で小児（2 歳～17 歳）に使用されている。

米国においては、「脳・脊髄の MRI における造影」[a)]の適応で 2011 年に承認を取得し、2013 年に乳腺造影についての新効能に対する承認申請を行っている。

1.5.3.3.2 国内における開発の経緯

国内においては、[redacted]年から [redacted]年まで、BYL 社によって、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影」の承認取得を目的とし [redacted]承認申請には至らなかった。

その後、MRI 機器の性能の向上に伴い撮像の高速化が進み、その特長を生かすボーラス投与撮影に適した製剤（高濃度製剤）が求められるようになった。高濃度製剤である本剤（1.0mmol/mL）は、既に市販されている 0.5mmol/mL のガドリニウム含有細胞外液性造影剤より、特に微小病変の視認性や病変検出などの点で優れる可能性が期待された。本剤は他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤と同様、破綻した BBB を経て脳・脊髄の病変を造影する効果があることから、既存のガドリニウム含有造影剤で、通常の用量 0.1mmol/kg よりも高い用量が承認されている「転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者における造影 MRI」の効能・効果取得を目的とした開発を [redacted]年に開始した。また、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄及び躯幹部・四肢造影」への適応拡大を考慮した臨床試験を計画し、並行して開発を進めた。

[redacted]、[redacted]年[redacted]月、[redacted]を効能・効果とし、製造販売承認申請を行った。しかしながら、[redacted]の効能・効果に対して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）より [redacted]を予定効能・効果として、開発し申請を行うこととした。

脳・脊髄造影については、2005 年から 2007 年に脳・脊髄の造影 MRI 検査が適用となる患者を対象とした国外脳・脊髄第Ⅱ相試験（米国、南米：試験 308200）を実施した。さらに 2007 年から 2009 年に、BHC 社により、国外脳・脊髄第Ⅲ相試験（米国、南米、中国及び韓国：試験 310124）及び、既存 MRI 造影剤であるガドテリドール製剤を対照薬とした国際共同脳・脊髄実薬対照第Ⅲ相試験（米国、ドイツ、日本及び他 4 カ国：試験 310123）を実施した。これらの結果を基に、[redacted]を効能・効果として [redacted]年[redacted]月に製造販売承認申請を行ったものの、[redacted]、承認申請を取り下げるに至った。その後、新たな国内検証試験（国内脳・脊髄第Ⅲ相試験：試験 16260）を 2012～2013 年に実施し、その結果を本剤 0.1mmol/kg の脳・脊髄造影における日本人の有効性についての主要な評価資料とした。

「磁気共鳴コンピューター断層撮影における躯幹部・四肢造影」については、2010 年から躯幹部・四肢の造影 MRI 検査が適用となる患者を対象とした国際共同躯幹部・四肢実薬対照第Ⅲ相

---

a) 成人及び小児（2 歳以上）へ静脈内投与する MRI 用ガドリニウム含有造影剤で、中枢神経系の血液脳関門破壊部位及び／又は血管異常の検出や可視化を目的として使用する。

試験（日本、中国、韓国：試験 13297）を実施し、既存のガドペンテト酸メグルミン製剤との比較において有効性を確認した。

また、これらの臨床試験データを含む国内外の臨床試験データの併合解析（第Ⅰ相臨床試験：報告書 A50821 及び第Ⅱ相～第Ⅳ相臨床試験：報告書 PH-37818）の結果、本剤を用い日本で組み入れが行われた主な試験（試験 310864、試験 310123、試験 13297 及び試験 16260）の国内被験者の併合解析（報告書 PH-37818）の結果及び海外での市販後データから、本剤 0.1mmol/kg の安全性が確認された。

これらの有効性及び安全性の結果から、本剤の日本人における有用性が示されたことより、今般、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影」を効能・効果とした承認申請を行うこととした。

1.5.3.3.2.1 対面助言

本剤の開発開始時及び開発中に、PMDA との [redacted]相談及び [redacted]相談を行い、[redacted]助言を受けた（表 1.5.3.3.2.1- 1　参照）。

表 1.5.3.3.2.1- 1　本剤の[redacted]相談及び[redacted]相談一覧

受付番号	相談区分	相談年月日	予定適応症	参照項目
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.13.2.1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.13.2.3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.13.2.4
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.13.2.5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.13.2.6
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.13.2.7

まず、[redacted]相談を行った。[redacted]

また、[redacted]相談を行った。[redacted]

さらに、[redacted]

[redacted]対面助言を行った。[redacted]

また、[redacted]（2.5.1.7　当局との相談・助言　参照）。

1.5.3.3.2.2 臨床薬理試験

参照項目：2.5.2　生物薬剤学に関する総括評価
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ガドブトロールの薬物動態は製剤の違いによる影響を受けず、また生体内で代謝を受けないと考えられたため、生体試料中のガドリニウム濃度を測定することにより薬物動態を検討した。

国内第 I 相試験（試験 310865）を、日本人健康成人男子を対象に無作為化、プラセボ対照、単盲検、用量漸増試験として実施した。本剤 0.1、0.2 及び 0.3mmol/kg における薬物動態及び安全性について検討を行った。

ヒトにおける薬物動態試験として、健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験 5 試験（国内 2 試験：試験 310865 及び試験 93016、国外 3 試験：試験 97113、試験 307362 及び試験 92001）、高齢健康男女を対象とした第Ⅰ相臨床試験（国外：試験 308183/91798）、小児／若年者を対象とした第Ⅰ／Ⅲ相臨床試験（国外：試験 310788）、腎機能障害を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（国外：95062）及び 2 歳未満の乳幼児を対象とした第Ⅰ相試験（国外：試験 91741）の計 9 試験を実施し、本剤又は SH L562A（0.5mmol/mL 製剤）を単回静脈内投与した際の薬物動態を検討した。ガドブトロールは、体重で標準化した用量（mmol/kg）を投与し、予定臨床用量（0.1mmol/kg）を中心として 0.04～0.5mmol/kg の投与量範囲における薬物動態の検討を行った。また、ガドブトロールの薬物動態に影響を及ぼす被験者背景（年齢、体重及び民族）の検討は、上記健康成人を対象とした国内外第Ⅰ相臨床試験 5 試験から得られた成績を併合し、母集団解析の手法を用いて行った（試験 13226）。

日本人健康成人男性に本剤を静脈内投与後、血漿中ガドリニウム濃度は 2 相性の消失を示し、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血清中濃度は投与量に比例した上昇を示した。検討した投与量範囲（0.1～0.3mmol/kg）においてガドブトロールの薬物動態は線形性を示すと考えられた。定常状態における分布容積が細胞外液量とおおむね一致していることから、ガドブトロールは主に細胞外液中に分布するものと考えられた。また、尿中へのガドリニウムの排泄は速やかで、ガドブトロールは代謝を受けず、尿中に未変化体として排泄されると考えられた（試験 310865）。

国内外の第Ⅰ相臨床試験 5 試験について日本人と外国人（主に白人）における被験者背景及び薬物動態学的パラメータを比較したところ、代謝及び排泄に違いはみられなかった。外国人に比較して日本人では概して AUC はやや低く、全身クリアランス（CL）はやや大きかった。ガドブトロールの薬物動態に影響を及ぼす被験者背景について母集団薬物動態解析により検討した結果、

日本人での AUC 低下は、試験対象とした日本人と外国人の被験者集団の体重及び年齢差に起因し、民族差に起因する所見ではないと考えられた（試験 13226）。

腎機能障害患者を腎機能障害の程度によって、軽度及び中等度腎機能障害患者群（Ⅰ群）、重度腎機能障害患者群（非透析、Ⅱ群）及び透析患者群（Ⅲ群）の 3 群に分類し、Ⅰ及びⅡ群では静脈内投与時のガドブトロールの薬物動態を、Ⅲ群では透析による除去率について検討した。Ⅰ及びⅡ群における CL は健康成人と比較して低下し、血清中半減期は CL の低下とともに、健康成人に比べて延長した。透析患者では、3 回の透析により約 98%のガドブトロールが血清中より除去された。腎機能障害患者では腎機能障害の程度に応じて、ガドブトロールの排泄は遅延することが示された（試験 95062）。

造影 MRI 検査を予定している小児又は若年被験者（2～17 歳）に、本剤の海外における標準用量 0.1mmol/kg を投与した時の薬物動態を母集団薬物動態解析により評価した。CL 及び中央コンパートメントの分布容積に関連する主要な共変数は体重であり、年齢及び性別は本剤の薬物動態に影響を及ぼす独立したパラメータではなかった。この結果、2～17 歳の小児／若年被験者に体重比用量（0.1mmol/kg）を投与すると、体重にかかわらず同程度の曝露量を示すと考えられた（試験 310788）。また、成人及び小児／若年被験者より得られた主要な薬物動態特性について、体重補正した CL（L/h/kg）及び分布容積（L/kg）の推定値を小児／若年被験者集団と成人被験者集団との間で比較した場合、中央値は同程度であり分布範囲も類似していた。以上、本剤を小児／若年患者に適用する場合においても、用量調整の必要はないと考えられた。

なお、2 歳未満の乳幼児被験者の薬物動態においても、2 歳以上の小児及び成人とほぼ同様であったことから、正期産新生児及び 2 歳未満の乳幼児患者に本剤を適用する場合も、用量調整の必要はないと考えられた。

1.5.3.3.2.3 有効性及び安全性に関する臨床試験

参照項目：2.5.4 有効性の概括評価
2.5.5 安全性の概括評価

日本人患者における脳・脊髄及び躯幹部・四肢の MRI における本剤の有効性を検証するために、国内転移性脳腫瘍実薬対照第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 310864）、国内脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 16260）及び国際共同躯幹部・四肢実薬対照第Ⅲ相試験（試験 13297）を実施した。また、国際共同脳・脊髄実薬対照第Ⅲ相試験（試験 310123）に参加した。

脳・脊髄を対象とした同様のデザインの第Ⅲ相試験 3 試験（試験 16260、試験 310124 及び試験 310123）の有効性成績を、脳・脊髄の造影 MRI の適応の主な有効性の根拠とし、併合解析及び部分集団解析を行った（PH-37818）。躯幹部・四肢の造影 MRI における有効性の評価には国際共同治験（試験 13297）成績を用いた。

脳・脊髄造影

本剤 0.1mmol/kg による脳・脊髄造影 MRI における有効性は、脳・脊髄第Ⅲ相試験 3 試験（試験 16260、試験 310124 及び試験 310123）の結果により明らかとなった。4 つの視覚パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造及び検出病変個数）を指標とした主解析において、非盲検試験（試験 16260 及び試験 310124）のいずれの試験でも事前に設定した試験の成功基準を満たす結果が得られた。日本人被験者が含まれる実薬対照試験（試験 310123）では検出病変個数以外の主解析で成功基準を満たした。また、日本人を対象とした試験 16260 と外国人を対象とした試

験 310124 で一貫した有効性の結果が得られた。併合解析データについて性別、年齢、民族、疾患等の種々の部分集団解析を行ったが、臨床的に意味のある差はみられなかった。

加えて、国内転移性脳腫瘍実薬対照第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 310864）において、本剤 0.1mmol/kg の転移性脳腫瘍の検出における有効性が検証された。造影効果、辺縁明瞭度の評価について、本剤 0.1mmol/kg と高用量（0.2 あるいは 0.3mmol/kg）の有効性を試験 310864 及び国外脳・脊髄第Ⅱ相試験（試験 308200）の結果に基づいて比較した結果、用量間に臨床的に意味のある差はみられなかった。

以上より、本剤 0.1mmol/kg の脳・脊髄の造影 MRI における有効性が確認された。

躯幹部・四肢造影

本剤 0.1mmol/kg の躯幹部・四肢の造影 MRI における有効性を、国際共同躯幹部・四肢実薬対照第Ⅲ相試験（試験 13297）により示した。躯幹部・四肢（乳腺、心臓、腹部、腎臓、骨盤又は四肢の 6 部位）を対象とした試験で、視覚パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）の総スコア（3 名の盲検読影医の平均）を指標とした主解析において、ガドペンテト酸メグルミンに対する非劣性が検証された。主要評価項目の総スコアについて、国別（日本、中国、韓国）、身体領域別（6 部位）、性別、年齢別、悪性腫瘍の有無別の部分集団解析を実施した結果、本剤とガドペンテト酸メグルミンの差の 95%信頼区間下限はいずれの層別要因の部分集団でも非劣性を示した。

国別の層別解析では、2 投与群の「非造影画像」及び「非造影画像と造影画像の組み合せ」の総スコア及び「非造影画像と造影画像の組み合せ」の「非造影画像」に対する総スコアの向上がいずれの国でも類似していた。身体領域別でも、一貫して「非造影画像と造影画像の組み合せ」の「非造影画像」に対するスコアの向上がみられた。いずれの投与群でも「非造影画像」におけるスコアの違いによる差がみられ、「非造影画像」のスコアが高かった腎臓では向上が比較的小さく、「非造影画像」のスコアが低かった乳腺及び心臓では向上が大きかったが、領域別の向上の程度は 2 群間で概して類似していた。以上より、本試験の成績を日本人及び非日本人でまとめて評価すること、及び複数の領域をまとめて評価することは妥当と考えられる。

以上より、本剤 0.1mmol/kg は躯幹部・四肢の MRI において有効な造影剤であることが示唆された。

安全性

これまでに本剤及び処方・濃度の異なる製剤を用いて、国内及び海外で健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を 9 試験、患者を対象とした第Ⅱ相～第Ⅳ相試験を 40 試験実施した。本剤が細胞外液性の造影剤であり、同一用量で 1.0mmol/mL 製剤と 0.5mmol/mL 製剤との間で全身曝露量に差はなく、民族差や製剤の濃度に関する影響を受けにくいことを考慮すると、同一用量で 1.0mmol/mL 製剤と 0.5mmol/mL 製剤の間で安全性への影響が異なるとは考えられなかった。よって安全性については、BHC 社で実施した臨床試験において 0.5mmol/mL 及び 1.0mmol/mL のガドブトロール製剤（以下、これらの製剤をまとめてガドブトロール製剤と称する）の結果を併合し、体系的に評価を行うこととした（報告書 A50821 及び報告書 PH-37818）。

総計 6,599 例（第Ⅰ相試験 313 例、第Ⅱ相～第Ⅳ相試験 6,286 例）にガドブトロール製剤が投与された。第Ⅰ相試験の併合解析データ、並びに第Ⅱ相～第Ⅳ相試験の併合解析データを基に本剤のリスクを評価した。また、第Ⅱ相～第Ⅳ相試験の被験者背景別部分集団解析（アレルギー歴、腎機能障害、肝機能障害及び循環器系疾患の既往又は合併）を行った。患者における併合解析に

おいて認められた有害事象プロファイル（発現率、有害事象の種類、重症度、発現時期、発現期間等）は、既承認の他の細胞外液性造影剤で知られているものと同様であった。治験薬に関連性のある有害事象の発現率に、年齢、体重及び性別による差、白人とアジア人による差はみられなかった。治験薬に関連する死亡例の報告はなかった。アレルギー歴を有する患者で有さない患者より有害事象及び治験薬と関連性のある有害事象の発現率がやや高いこと以外に、被験者背景別部分集団間での発現率に特に差はなかった。特定の有害事象パターン、0.5mmol/kg までの用量での有害事象の用量依存性、又は人口統計学的要因による違いは、いずれの集団でも認められていない。

心臓及び腎への影響については別途検討を行った。QT に関しては ICH-E14 ガイドラインに基づき国外第Ⅰ相試験（QT/QTc 評価試験、試験 307362）の結果を検討したところ、心臓の再分極への影響は認められず、他の心調律や心電図のデータからも心臓への影響を示唆するような所見は認められなかった。腎障害の患者における安全性は国外第Ⅲ相試験（試験 95062）から得られた結果等を基に評価した。腎障害患者においても、本剤 0.3mmol/kg までの用量については腎への影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の忍容性は高く、ガドブトロール製剤の有害事象の種類及び発現率は、他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤の投与において報告されるものと同様であることが示された。

<u>日本人における安全性</u>

日本人での安全性については、国内第Ⅰ相試験（試験 310865）の成績、並びに国内転移性脳腫瘍実薬対照第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 310864）、国内脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 16260）、国際共同脳・脊髄実薬対照第Ⅲ相試験（試験 310123）及び国際共同躯幹部・四肢実薬対照第Ⅲ相試験（試験 13297）の国内被験者 555 例の併合解析データを用いて評価した。

第Ⅱ相～第Ⅳ相試験の併合解析データにおいて認められたガドブトロールと関連性のある有害事象の発現率及び種類について、国内被験者に関しても同頻度、同様の有害事象プロファイルが確認され、日本人においても忍容性が高いことが確認された。

国内第Ⅰ相試験（試験 310865）の心電図評価でも QT 間隔延長のリスクを示唆するような成績は得られておらず、国外 QT/QTc 評価試験（試験 307362）の結果（心臓の再分極への影響は認められず、他の心調律や心電図のデータからも心臓への影響を示唆するような所見はない）からも、日本人患者に本薬を投与した際の QT 延長に関する安全性のリスクは低いと考えられた。

他のガドリニウム含有造影剤と同様に、腎機能の低下又は腎機能障害を有する場合に本剤の排泄が遅延すると考えられる。

以上の結果から、日本人においても本剤の忍容性及び安全性は高く、本剤の安全性プロファイルに民族差がないこと、他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤と同様の安全性プロファイルを有していることが確認された。

1.5.3.3.3 進行中の臨床試験及び今後の開発計画

参照項目：2.5.1.5 進行中の治験

[redacted]試験が、[redacted]実施中であり、[redacted]

[redacted]また、[redacted]

さらに、NSF 発現のリスク評価のための腎障害患者を対象とした第Ⅳ相介入試験が本剤の承認国（主に EU）で実施されている。また、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会の要請で欧州、北米及びアジアで実施中の、本剤を含むガドリニウム含有造影剤の長期貯留の可能性を探索する第Ⅳ相試験において、その資金の一部を提供している。

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

参照項目：2.4.5 総括及び結論
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

製剤の特徴

- ガドブトロールはマクロ環構造を有し、従来から広く使用されてきた直鎖構造のガドリニウム含有造影剤に比してキレート安定度が高い。NSF 発症の要因とされるガドリニウムイオンが体内で遊離するリスクは低いことが期待される。

- 既承認のガドリニウム含有細胞外液性造影剤（0.5mmol/mL）の 2 倍濃度に相当する 1.0mmol/mL の製剤であり、単位 mL あたりの高い T_1 短縮効果が期待できる。

非臨床試験成績から得られた特徴

- ガドブトロールは高い T_1 短縮効果を有し、脳腫瘍、脳梗塞、肝臓腫瘍及び筋肉内腫瘍の各モデルラットを用いた T_1 強調画像において、病変部位の描出に優れた造影効果を発揮した。また、正常ウサギの頭頸部、腹部及び骨盤部領域のいずれにおいても、脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影への適応を有する他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤と同様の体内動態及び分布を示し、造影効果を発揮する。

- 静脈内投与されたガドブトロールは、速やかに血漿及び細胞外液に分布した後、代謝を受けることなく、ほとんどすべてが糸球体ろ過によって速やかに尿中へ排泄される。

- NSF 発生リスクを検討した動物実験では、NSF 様の異常はみられず皮膚におけるガドリニウム濃度は低いことが示された。一連の毒性試験成績から、予定臨床用量を用いる診断目的での臨床使用にあたっては、問題となる毒性所見が発現する可能性は低いと考えられる。

臨床試験成績から得られた特徴

- 以下の点により、本剤 0.1mmol/mL 投与は、脳・脊髄及び躯幹部・四肢における造影 MRI の画像診断において有効である。

  - 脳・脊髄の造影 MRI の一般的な対象集団において、非造影 MRI と比較して、本剤による造影後に視覚評価の有意な向上又は非造影 MRI に対する非劣性が検証された（試験 16260、試験 310124）。また、日本人で認められた有効性は、外国人で認められた有効性とよく類似していた（試験 16260、試験 310124）。

  - 転移性脳腫瘍を対象としたクロスオーバー投与試験において、本剤 0.1mmol/kg 投与後の検出病変数は、ガドテリドール 0.2mmol/kg 投与後と同程度であった（試験 301864）。

  - 乳腺、心臓、腹部、腎臓、骨盤、四肢の躯幹部・四肢領域の造影 MRI の一般的な対象集団において、本剤の視覚評価の総スコアを指標に、ガドペンテト酸メグルミンに対する非劣性が確認された（試験 13297）。

- 全臨床試験における、ガドブトロール製剤を投与された被験者の安全性データの併合解析より、ガドブトロールの有害事象プロファイルは忍容性の高いもので、かつ他のガドリニウム含有造影剤と同様であると判断された。また、ガドブトロールと関連性のある有害事象の発現率及び種類に白人及びアジア人で差はみられず、国内被験者に関しても同頻度、同様の有害事象プロファイルが確認され、日本人においても忍容性が高いことが示された。

以上より、本剤 0.1mmol/kg は、日本人において脳・脊髄及び躯幹部・四肢の病変の MRI 撮像において有効な造影効果を有し、MRI の診断能を向上すると結論付けられた。本剤は他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤と同様の臨床的有効性と安全性を有すると考えられる。

1.5.5 まとめ

以上、MRI における脳・脊髄及び躯幹部・四肢造影で予定臨床用量 0.1mmol/kg（0.1mL/kg）での本剤の日本人における有効性及び安全性が確認され、臨床的に有用であると結論付けられたことから、4 品目について、下記の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

なお、本剤は有効成分濃度が 1.0mmol/mL の製剤であり、申請用法・用量における容量表示では 0.1mL/kg（他の 0.5mmol/mL ガドリニウム含有細胞外液性造影剤の投与容量 0.2mL/kg の 1/2）になることから、医療従事者の注意を喚起する目的で、本剤の品目名に濃度を表す「1.0mol/L」を組み入れることとした。

申請区分	医療用医薬品（1）　新有効成分含有医薬品
販売名	ガドビスト静注 1.0mol/L 7.5mL ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 10mL
一般名	ガドブトロール（JAN）、gadobutrol（INN）
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 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影
用法・用量	通常、本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。

図 1.5.3- 1　開発の経緯図

試験		
品質に関する試験	物理化学的性質	
	規格・試験方法	
	安定性試験	
薬理試験	効力	
	安全性	
薬物動態試験		
毒性試験	単回投与毒性	
	反復投与毒性	
	遺伝毒性	
	生殖発生毒性	
	局所刺激性	
	その他a	
臨床試験	第Ⅰ相	
	第Ⅱ相	
	第Ⅱ／Ⅲ相	
	第Ⅲ相	
	特別な患者集団	
安全性統合解析の対象試験及び試験期間	第Ⅰ相	
	第Ⅱ～Ⅳ相	

[redacted]

a：抗原性試験、不純物の毒性試験など　　国内試験又は国際共同試験（評価資料）━━━　　海外試験（評価資料）═══　　参考資料 ……　　＊：継続中

参考文献

1) Rohrer M et al., Invest Radiol. 2005:40 (11) : 715-724 (添付資料　4.2.1.1.4)

2) Frenzel T et al., Invest Radiol. 2008:43 (12) : 817-828

3) 平松慶博ら、薬理と治療 1995 : 23 (8) : 2171-2175 (添付資料　3.3.1)

4) 村上卓道ら、新薬と臨床 2004 : 53 (9) : 1162-1172 (添付資料　3.3.2)

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での認可（申請）・使用状況

本剤は、1998 年 2 月に初めて「脳・脊髄の磁気共鳴コンピューター断層撮影（Magnetic Resonance Imaging：MRI）における造影」を効能・効果として、スイスで承認された。その後、2002 年に「磁気共鳴血管撮影における造影」が、2006 年に「良悪性の鑑別診断を必要とする限局性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影 MRI」が、また 2011 年に「全身における病変の造影 MRI」が、それぞれ初めて承認された。小児に関しては、2009 年に 7 歳以上の小児での使用が EU で認められ、現在では多くの国で 2 歳以上の小児での使用が認められている。

2014 年 12 月現在、本剤は 100 ヵ国以上で承認されている。各国における承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1- 1　外国における承認状況（2014 年 12 月 31 日時点）

国名	認可年月日	効能・効果
アイスランド	2000 年　8 月　16 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
アイルランド	2000 年　12 月　8 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
アゼルバイジャン	2011 年　12 月　5 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
米国	2011 年　3 月　14 日	脳・脊髄造影、 小児**、乳腺造影
アルジェリア	2010 年　6 月　15 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝の造影
アルゼンチン	2013 年　11 月　28 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変
アルバ	2010 年　12 月　2 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
アルバニア	2006 年　4 月　21 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
アンゴラ	2008 年　6 月　23 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児**
英国	2000 年　11 月　10 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
イタリア	2001 年　8 月　30 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
インドネシア	2006 年　12 月　19 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 小児*
イラク	2011 年　9 月　14 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
イラン	2010 年　9 月　28 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 全身の病変
ウクライナ	2003 年　1 月　14 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
ウズベキスタン	2008 年　10 月　24 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影
ウルグアイ	2011 年　2 月　15 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 小児
エクアドル	2011 年　8 月　30 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
エジプト	2013 年　6 月　4 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
エストニア	2004 年　3 月　26 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
エチオピア	2013 年　1 月　15 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児**
エルサルバドル	2013 年　4 月　24 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
オーストリア	2000 年　10 月　10 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
オーストラリア	1998 年　12 月　2 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 小児
オランダ	2000 年　9 月　5 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児
カザフスタン	2008 年　2 月　20 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 小児
ガーナ	2010 年　9 月　8 日	脳・脊髄造影、 血管造影、 肝・腎の造影、 全身の病変、 小児**

表 1.6.1- 1　外国における承認状況（2014 年 12 月 31 日時点）（続き）

国名	認可年月日	効能・効果
カナダ	1999 年　11 月　8 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　小児
カメルーン	2013 年　10 月　15 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児**
韓国	2004 年　11 月　19 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
キプロス	2008 年　10 月　15 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
キューバ	2012 年　7 月　19 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
キュラソー	2010 年　12 月　28 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
ギリシャ	2000 年　10 月　31 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
キルギスタン	2009 年　11 月　20 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影
グアテマラ	2010 年　1 月　12 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
グルジア	2011 年　8 月　11 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
クロアチア	2006 年　2 月　20 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ケニア	2011 年　3 月　31 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児**
コスタリカ	2012 年　1 月　2 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
コソボ	2012 年　10 月　12 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児*
コートジボワール	2011 年　8 月　4 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児**
コロンビア	2011 年　9 月　2 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
サウジアラビア	2009 年　6 月　9 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
ジャマイカ	2011 年　3 月　3 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
シリア・アラブ共和国	2007 年　6 月　3 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
シンガポール	2003 年　8 月　22 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
スイス	1998 年　2 月　26 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　腎の造影、　小児
スウェーデン	2000 年　9 月　22 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
スペイン	2001 年　1 月　16 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
スリランカ	2013 年　4 月　24 日	脳・脊髄造影、　肝・腎の造影
スロバキア	2004 年　3 月　2 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
スロベニア	2003 年　9 月　22 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
セルビア	2004 年　7 月　14 日	脳・脊髄造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児

表 1.6.1- 1　外国における承認状況（2014 年 12 月 31 日時点）（続き）

国名	認可年月日	効能・効果
タイ	2004 年　5 月　14 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
台湾	2003 年　12 月　4 日	脳の造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児、乳腺造影
チェコ共和国	2000 年　11 月　15 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
中国	2009 年　10 月　10 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　小児
チリ	2013 年　9 月　5 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
デンマーク	2000 年　9 月　12 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ドイツ	2000 年　1 月　24 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ドミニカ共和国	2011 年　11 月　7 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
トリニダード・トバゴ共和国	2011 年　7 月　28 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
トルクメニスタン	2010 年　7 月　25 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
トルコ	2003 年　10 月　7 日	脳・脊髄造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ナイジェリア	2010 年　12 月　9 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児**
ナミビア	2004 年　8 月　18 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
ニカラグア	2011 年　6 月　8 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ニュージーランド	2003 年　7 月　24 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
ノルウェー	2000 年　8 月　28 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
パキスタン	2012 年　12 月　14 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ハンガリー	2000 年　12 月　13 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
フィリピン	2006 年　4 月　10 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
フィンランド	2000 年　7 月　31 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ブラジル	2010 年　2 月　17 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
フランス	2000 年　11 月　27 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ブルガリア	2002 年　12 月　28 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ベトナム	2010 年　4 月　15 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
ベネズエラ	2011 年　7 月　22 日	脳・脊髄造影、　肝・腎の造影、　小児
ベラルーシ	2008 年　2 月　25 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ペルー	2013 年　12 月　17 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ベルギー	2000 年　9 月　18 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児

表 1.6.1- 1　外国における承認状況（2014 年 12 月 31 日時点）（続き）

国名	認可年月日	効能・効果
ポーランド	2001 年　9 月　27 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2007 年　7 月　30 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ボリビア	2013 年　7 月　26 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ホンジュラス	2011 年　7 月　29 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ポルトガル	2000 年　8 月　18 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
香港	2003 年　12 月　30 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変
マケドニア	2004 年　10 月　14 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
マルタ	2008 年　8 月　29 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
マレーシア	2004 年　9 月　9 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
南アフリカ	2002 年　4 月　10 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　小児
メキシコ	2002 年　7 月　5 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
モーリシャス	2011 年　6 月　10 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
モロッコ	2010 年　11 月　2 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
モンゴル	2009 年　5 月　29 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
モンテネグロ	2013 年　1 月　28 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ヨルダン	2006 年　2 月　22 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ラトビア	2002 年　4 月　10 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
リトアニア	2003 年　9 月　9 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ルクセンブルク	2001 年　1 月　17 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ルーマニア	2003 年　9 月　17 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
レバノン	2011 年　3 月　7 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児
ロシア	2002 年　12 月　19 日	脳・脊髄造影、　血管造影、　肝・腎の造影、　全身の病変、　小児

脳・脊髄造影：脳・脊髄の磁気共鳴コンピューター断層撮影（Magnetic Resonance Imaging：MRI）における造影
血管造影：磁気共鳴血管撮影における造影
肝・腎の造影の造影：良悪性の鑑別診断を必要とする限局性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影 MRI
全身の病変：全身における病変の造影 MRI
小児：小児での使用（2 歳以上、*印は 6 歳以上、**印は 0 歳から 18 歳）

1.6.2　主要な承認国における添付文書

米国における添付文書及び EU における Summary of Product Characteristics (SmPC) の原文及び和訳、並びに企業中核データシート (CCDS) の原文を添付する。

Version 02/2014

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

for

Gadovist 1.0 mmol/ml solution for injection

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gadovist 1.0 mmol/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml of solution for injection contains 604.72 mg gadobutrol (equivalent to 1.0 mmol gadobutrol containing 157.25 mg gadolinium).

1 vial with 2 ml contains 1209.44 mg gadobutrol,
1 vial with 7.5 ml contains 4535.4 mg gadobutrol,
1 vial with 15 ml contains 9070.8 mg gadobutrol,
1 vial with 30 ml contains 18141.6 mg gadobutrol.

1 bottle with 65 ml contains 39306.8 mg gadobutrol.

Excipient with known effect: 1 ml contains 0.00056 mmol (equivalent to 0.013 mg) of sodium (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

Clear, colourless to pale yellow liquid.

Physico-chemical properties:
Osmolality at 37 °C: 1603 mOsm/kg H_2O
Viscosity at 37 °C: 4.96 mPa·s

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

This medicinal product is for diagnostic use only. Gadovist is indicated in adults, adolescents and children aged 2 years and older for:

- Contrast enhancement in cranial and spinal magnetic resonance imaging (MRI).
- Contrast enhanced MRI of liver or kidneys in patients with high suspicion or evidence of having focal lesions to classify these lesions as benign or malignant.
- Contrast enhancement in magnetic resonance angiography (CE-MRA).

Gadovist can also be used for MR Imaging of pathologies of the whole body.
It facilitates visualisation of abnormal structures or lesions and helps in the differentiation between healthy and pathological tissue.

4.2 Posology and method of administration

Gadovist should only be administered by healthcare professionals experienced in the field of clinical MRI practice.

Method of administration

This medicinal product is for intravenous administration only.
The dose required is administered intravenously as a bolus injection. Contrast-enhanced MRI can commence immediately afterwards (shortly after the injection depending on the pulse sequences used and the protocol for the examination).

Optimal signal enhancement is observed during arterial first pass for CE-MRA and within a period of about 15 minutes after injection of Gadovist for CNS indications (time depending on type of lesion/tissue).

T1 -weighted scanning sequences are particularly suitable for contrast-enhanced examinations.

Intravascular administration of contrast media should, if possible, be done with the patient lying down. After the administration, the patient should be kept under observation for at least half an hour, since experience shows that the majority of undesirable effects occur within this time.

Instructions for use:

This product is intended for single use only.
This medicinal product should be visually inspected before use.
Gadovist should not be used in case of severe discolouration, the occurrence of particulate matter or a defective container. Contrast medium not used in one examination must be discarded.

Gadovist should not be drawn up into the syringe from the vial until immediately before use.
The rubber stopper should never be pierced more than once.

If this medicinal product is intended to be used with an automatic application system, its suitability for the intended use has to be demonstrated by the manufacturer of the medicinal device.
Any additional instructions from the respective equipment manufacturer must also be strictly adhered to.

Posology

Adults

CNS indications
The recommended dose for adults is 0.1 mmol per kilogram body weight (mmol/kg BW). This is equivalent to 0.1 ml/kg BW of the 1.0 M solution.
If a strong clinical suspicion of a lesion persists despite an unremarkable MRI or when more accurate information might influence therapy of the patient, a further injection of up to 0.2 ml/kg BW within 30 minutes of the first injection may be performed.

Whole Body MRI (except MRA)
In general, the administration of 0.1 ml Gadovist per kg body weight is sufficient to answer the clinical question.

CE-MRA
Imaging of 1 field of view (FOV): 7.5 ml for body weight below 75 kg; 10 ml for body weight of 75 kg and higher (corresponding to 0.1-0.15 mmol/kg BW).
Imaging of >1 field of view (FOV): 15 ml for body weight below 75 kg; 20 ml for body weight of 75 kg and higher (corresponding to 0.2-0.3 mmol/kg BW).

Special Populations

Renal impairment
Gadovist should only be used in patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2) and in patients in the perioperative liver transplantation period after careful risk/benefit assessment and if the

diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced MRI (see section 4.4). If it is necessary to use Gadovist, the dose should not exceed 0.1 mmol/kg body weight. More than one dose should not be used during a scan. Because of the lack of information on repeated administration, Gadovist injections should not be repeated unless the interval between injections is at least 7 days.

Paediatric population
For children aged 2 years and older and for adolescents the recommended dose is 0.1 mmol Gadovist per kg body weight (equivalent to 0.1 ml Gadovist per kg body weight) for all indications (see section 4.1).

Gadovist is not recommended for use in children below age 2 years due to a lack of data on efficacy and safety.

Elderly (aged 65 years and above)
No dosage adjustment is considered necessary. Caution should be exercised in elderly patients (see section 4.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

While injecting Gadovist into veins with a small lumen there is the possibility of adverse effects such as reddening and swelling.

The usual safety requirements for magnetic resonance imaging, especially the exclusion of ferromagnetic materials, also apply when using Gadovist.

Hypersensitivity reactions
As with other intravenous contrast agents, Gadovist can be associated with anaphylactoid/hypersensitivity or other idiosyncratic reactions, characterized by cardiovascular, respiratory or cutaneous manifestations, and ranging to severe reactions including shock. In general, patients with cardiovascular disease are more susceptible to serious or even fatal outcomes of severe hypersensitivity reactions.

The risk of hypersensitivity reactions may be higher in case of:
- previous reaction to contrast media
- history of bronchial asthma
- history of allergic disorders

In patients with an allergic disposition the decision to use Gadovist must be made after particularly careful evaluation of the risk-benefit ratio.
Most of these reactions occur within half an hour of administration. Therefore, post-procedure observation of the patient is recommended.
Medication for the treatment of hypersensitivity reactions as well as preparedness for institution of emergency measures are necessary (see section 4.2).
Delayed reactions (after hours up to several days) have been rarely observed (see section 4.8).

Impaired renal function
Prior to administration of Gadovist, it is recommended that all patients are screened for renal dysfunction by obtaining laboratory tests.

There have been reports of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) associated with use of some gadolinium-containing contrast agents in patients with acute or chronic severe renal impairment (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2). Patients undergoing liver transplantation are at particular risk since the incidence of acute renal failure is high in this group.

As there is a possibility that NSF may occur with Gadovist, it should therefore only be used in patients with severe renal impairment and in patients in the perioperative liver transplantation period after careful risk/benefit assessment and if the diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI).

Haemodialysis shortly after Gadovist administration may be useful at removing Gadovist from the body. There is no evidence to support the initiation of haemodialysis for prevention or treatment of NSF in patients not already undergoing haemodialysis.

Elderly
As the renal clearance of gadobutrol may be impaired in the elderly, it is particularly important to screen patients aged 65 years and older for renal dysfunction.

Seizure disorders
Like with other gadolinium containing contrast agents special precaution is necessary in patients with a low threshold for seizures.

Excipients
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose (based on the average amount given to a 70 kg person), i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data from the use of gadobutrol in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity at repeated high doses (see section 5.3).
Gadovist should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires use of gadobutrol.

Breast-feeding
Gadolinium containing contrast agents are excreted into breast milk in very small amounts (see section 5.3). At clinical doses, no effects on the infant are anticipated due to the small amount excreted in milk and poor absorption from the gut. Continuing or discontinuing of breast feeding for a period of 24 hours after administration of Gadovist, should be at the discretion of the doctor and lactating mother.

Fertility
Animal studies do not indicate impairment of fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

The overall safety profile of Gadovist is based on data from more than 5,700 patients in clinical trials and from post-marketing surveillance.

The most frequently observed adverse drug reactions (≥ 0.5 %) in patients receiving Gadovist are headache, nausea and dizziness.

The most serious adverse drug reactions in patients receiving Gadovist are cardiac arrest and severe anaphylactoid reactions (including respiratory arrest and anaphylactic shock).

Delayed anaphylactoid reactions (hours later up to several days) have been rarely observed (see section 4.4).

Most of the undesirable effects were of mild to moderate intensity.

The adverse drug reactions observed with Gadovist are represented in the table below. They are classified according to System Organ Class (MedDRA). The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions.

Adverse drug reactions from clinical trials are classified according to their frequencies.
Frequency groupings are defined according to the following convention: common: ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon: ≥ 1/1,000 to < 1/100; rare: ≥ 1/10,000 to < 1/1,000. The adverse drug reactions identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under 'not known'.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse drug reactions reported in clinical trials or during post-marketing surveillance in patients treated with Gadovist

	Frequency			
System Organ Class	**Common**	**Uncommon**	**Rare**	**Not known**
Immune system disorders		Hypersensitivity /anaphylactoid reaction*# (e.g. anaphylactoid shock§*, circulatory collapse§*, respiratory arrest§*, pulmonary oedema§*, bronchospasm§, cyanosis§, oropharyngeal swelling§*, laryngeal oedema§, hypotension*, blood pressure increased§, chest pain§, urticaria, face oedema, angioedema§, conjunctivitis§, eyelid oedema, flushing, hyperhidrosis§, cough§, sneezing§, burning sensation§, pallor§)		
Nervous system disorders	Headache	Dizziness, Dysgeusia, Paresthesia	Loss of consciousness*, Convulsion, Parosmia	
Cardiac disorders			Tachycardia, Palpitations	Cardiac arrest*

	Frequency			
System Organ Class	**Common**	**Uncommon**	**Rare**	**Not known**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea*		
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting	Dry mouth	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Erythema, Pruritus (including generalized pruritus), Rash (including generalized, macular, papular, pruritic rash)		Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)
General disorders and administration site conditions		Injection site reaction[0], Feeling hot	Malaise, Feeling cold	

***** There have been reports of life-threatening and/or fatal outcomes from this ADR

[#] None of the individual symptoms ADRs listed under hypersensitivity/anaphylactoid reactions identified in clinical trials reached a frequency greater than rare (except for urticarial)

[§] Hypersensitivity/anaphylactoid reactions identified only during post-marketing surveillance (frequency not known)

[0] Injection site reactions (various kinds) comprise the following terms: Injection site extravasation, injection site burning, injection site coldness, injection site warmth, injection site erythema or rash, injection site pain, injection site hematoma

Patients with an allergic disposition suffer more frequently than others from hypersensitivity reactions.

Isolated cases of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) have been reported with Gadovist (see section 4.4).

Paediatric population
Based on a single dose phase I/III study in 140 paediatric patients (see section 5.1) the frequency, type and severity of adverse reactions in children aged 2 years and older are expected to be comparable to the adverse event profile known in adults.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The maximum daily single dose tested in humans is 1.5 mmol gadobutrol/kg body weight.
No signs of intoxication from an overdose have so far been reported during clinical use.

In case of inadvertent overdosage, cardiovascular monitoring (including ECG) and control of renal function is recommended as a measure of precaution.

In case of overdose in patients with renal insufficiency, Gadovist can be removed by haemodialysis. After 3 haemodialysis sessions approx. 98 % of the agent are removed from the body. However, there is no evidence that haemodialysis is suitable for prevention of nephrogenic systemic fibrosis (NSF).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Paramagnetic contrast media, ATC code: V08C A09

Mechanism of action
The contrast-enhancing effect is mediated by gadobutrol, the nonionic complex consisting of gadolinium(III) and the macrocyclic ligand dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecane-triacetic acid (butrol).

Pharmacodynamic effects
In clinical doses, gadobutrol leads to shortening of the relaxation times of protons in tissue water. At 0.47 T (20 MHz), pH 7 and 40 °C the paramagnetic effect (relaxivity), as determined from the effect on spin-lattice relaxation time (T1) measured in plasma - is about 5.6 l $mmol^{-1}$ sec^{-1} and the spin-spin relaxation time (T2) is about 6.5 l $mmol^{-1}$ sec^{-1}. Within the range 0.47 to 2.0 Tesla, the relaxivity displays only slight dependency on the strength of the magnetic field.

Gadobutrol does not cross an intact blood-brain barrier and therefore does not accumulate in healthy brain tissue or in lesions featuring an intact blood-brain barrier. With high local tissue concentrations of gadobutrol the T2 effect results in a lessening of signal intensity.

Clinical efficacy
In a pivotal phase III liver study average sensitivity in combined pre and postcontrast MRI for Gadovist-treated patients was 79 % and specificity was 81 % for lesion detection and classification of suspected malignant liver lesions (patientbased analysis).

In a pivotal phase III kidney study average sensitivity was 91 % (patient-based analysis) and 85 % (lesion-based analysis) for classification of malignant and benign renal lesions. Average specificity in a patient-based analysis was 52 % and in a lesion-based analysis 82 %.

The increase of sensitivity from precontrast to combined pre and postcontrast MRI for Gadovist-treated patients was 33 % in the liver study (patient-based analysis) and 18 % in the kidney study (patient-based analysis as well as lesion-based analysis). The increase in specificity from precontrast to combined pre and postcontrast MRI was 9 % in the liver study (patient based analysis) while there was no increase in specificity in the kidney study (patient-based analysis as well as lesion-based analysis).
All results are average results obtained in blinded reader studies.

In a study designed as an intra-individual, crossover comparison, Gadovist was compared to gadoterate meglumine (both at 0.1 mmol/kg) in the visualization of cerebral neoplastic enhancing lesions in 132 patients.
The primary efficacy endpoint was the overall preference for either Gadovist or gadoterate meglumine by the median blinded reader. Superiority of Gadovist was demonstrated by a p-value of 0.0004. In detail, a preference of Gadovist was given for 42 patients (32 %) compared to an overall preference for gadoterate meglumine for 16 patients (12 %). For 74 patients (56 %) no preference for one or the other contrast agent was given.
For the secondary variables lesion-to-brain ratio was found to be statistically significantly higher for Gadovist ($p < 0.0003$). Percent of enhancement was higher with Gadovist compared to gadoterate meglumine, with a statistical significant difference for the blinded reader ($p < 0.0003$).
Contrast-to-noise ratio, showed a higher mean value following Gadovist (129) compared to gadoterate meglumine (98). The difference was not statistically significant.

Paediatric population
A single dose phase I/III study in 140 paediatric patients (aged 2 to 17 years) scheduled for CE-MRI of CNS, liver and kidneys or CE-MRA has been performed. Diagnostic efficacy and an increase in diagnostic confidence was demonstrated for all parameters evaluated in the study and there was no difference among the age groups. Gadovist was well tolerated in this study with the same safety profile of gadobutrol as in adults.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution
After intravenous administration, gadobutrol is rapidly distributed in the extra cellular space. Plasma protein binding is negligible. The pharmacokinetics of gadobutrol in humans are dose proportional. After doses up to 0.4 mmol gadobutrol/kg body weight, the plasma level declines in a biphasic manner. At a dose of 0.1 mmol gadobutrol/kg BW, an average of 0.59 mmol gadobutrol/l plasma was measured 2 minutes after the injection and 0.3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minutes post injection.

Biotransformation
No metabolites are detected in plasma or urine.

Elimination
Within two hours more than 50 % and within 12 hours more than 90 % of the given dose is eliminated via urine with a mean terminal half-life of 1.8 hours (1.3 – 2.1 hours), corresponding to the renal elimination rate. At a dose of 0.1 mmol gadobutrol/kg BW, an average of 100.3 ± 2.6 % of the dose was excreted within 72 h after administration. In healthy persons renal clearance of gadobutrol is 1.1 to 1.7 ml min^{-1} kg^{-1} and thus comparable to the renal clearance of inulin, pointing to the fact that gadobutrol is eliminated primarily by glomerular filtration. Less than 0.1 % of the dose is eliminated via faeces.

Characteristics in special patient populations

Paediatric population
A single dose phase I/III study in 140 paediatric patients (aged 2 to 17 years) scheduled for CE-MRI of CNS, liver and kidneys or CE-MRA has been performed.
It was shown that the overall pharmacokinetic (PK) profile of gadobutrol in children over 2 is similar to that in adults. PK parameters such as total clearance (CLtot), area under the curve (AUC) and volume of distribution (V) increased with increasing body weight. Neither age nor gender was found to have an additional independent effect on PK. The amount of gadobutrol excreted into urine within 6 hours p.i. was 98.7 % (median) of the administered dose, confirming fast renal excretion of gadobutrol also in the paediatric population.

Elderly (aged 65 years and above)
Due to physiological changes in renal function with age, in elderly healthy volunteers (aged 65 years and above) systemic exposure was increased by approximately 33 % (men) and 54 % (women) and terminal half-life by approximately 33 % (men) and 58 % (women). The plasma clearance is reduced by approximately 25 % (men) and 35 % (women), respectively. The recovery of the administered dose in urine was complete after 24 h in all volunteers and there was no difference between elderly and non-elderly healthy volunteers.

Renal impairment
In patients with impaired renal function, the serum half-life of gadobutrol is prolonged due to the reduced glomerular filtration. The mean terminal half-life was prolonged to 5.8 hours in moderately impaired patients ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) and further prolonged to 17.6 hours in severely impaired patients not on dialysis ($CL_{CR} < 30$ ml/min). The mean serum clearance was reduced to 0.49 ml/min/kg in mild to moderately impaired patients ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) and to 0.16 ml/min/kg in severely impaired patients not on dialysis ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Complete recovery in the urine was seen in patients with mild or moderate renal impairment within 72 hours. In patients with severely impaired renal function about 80 % of the administered dose was recovered in the urine within 5 days (see also sections 4.2 and 4.4).
In patients requiring dialysis, gadobutrol was almost completely removed from serum after the third dialysis.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Repeated intravenous treatment in reproductive toxicology studies caused a retardation of embryonal development in rats and rabbits and an increase in embryolethality in rats, rabbits and monkeys at dose levels being 8 to 16 times (based on body surface area) or 25 to 50 times (based on body weight) above the diagnostic dose in humans. It is not known whether these effects can also be induced by a single administration.

Radioactively labelled gadobutrol administered intravenously to lactating rats was transferred to the neonates via milk at less than 0.1 % of the administered dose.

In rats, absorption after oral administration was found to be very small and amounted to about 5 % based on the fraction of the dose excreted in urine.

In preclinical cardiovascular safety pharmacology studies, depending on the dose administered, transient increases in blood pressure and myocardial contractility were observed. These effects have not been observed in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Calcobutrol sodium
Trometamol
Hydrochloric acid 1N (pH-adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

Shelf life after first opening of the container:
Any solution for injection not used in one examination must be discarded. Chemical, physical and microbiological in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 20-25°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

1 vial (type I glass) with a stopper (chlorobutyl elastomer) and a pure aluminium with internal and external lacquer flanged cap containing 2 ml, 7.5 ml, 15 ml or 30 ml solution for injection.

1 infusion bottle (type II glass) with a stopper (chlorobutyl elastomer) and a pure aluminium with internal and external lacquer flanged cap containing 65 ml solution for injection.

Pack sizes of:
1 and 3 vials with 2 ml solution for injection
1 and 10 vials with 7.5, 15 or 30 ml solution for injection
1 and 10 bottles with 65 ml solution for injection

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Contrast medium not used in one examination must be discarded.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The peel-off tracking label on the vials/bottles should be stuck onto the patient record to enable accurate recording of the gadolinium contrast agent used. The dose used should also be recorded.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: [To be completed nationally]
Date of last renewal: 24 January 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

[To be completed nationally]

Version 02/2014

製品特性の概要

Gadovist 1.0mmol/mL 注射液

1. 医薬品販売名

Gadovist 1.0mmol/mL 注射液

2. 定性的・定量的組成

1mL 中、ガドブトロール 604.72mg（ガドリニウム 157.25mg を含む 1.0mmol のガドブトロールに相当）含有。

1 バイアル 2 mL 中、ガドブトロール 1209.44 mg を含有。
1 バイアル 7.5 mL 中、ガドブトロール 4535.4 mg を含有。
1 バイアル 15 mL 中、ガドブトロール 9070.8 mg を含有。
1 バイアル 30 mL 中、ガドブトロール 18141.6 mg を含有。

1 ボトル 65 mL 中、ガドブトロール 39306.8 mg を含有。

効果が知られている添加物：1mL 中、ナトリウム 0.00056mmol（0.013mg に相当）含有（4.4 項参照）。
添加物の全リストについては 6.1 項参照。

3. 剤形

注射剤
無色～微黄色澄明の液である。

物理化学的性質：
37℃の浸透圧：1,603mOsm/kg H_2O
37℃の粘度：4.96mPa･s

4. 臨床項目

4.1 効能・効果

本剤は診断用である。本剤は成人、若年者及び 2 歳以上の小児に対して以下の目的で適応される。

- 脳・脊髄の磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）における造影
- 良悪性の鑑別診断を必要とする局限性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影 MRI
- 磁気共鳴血管撮影における造影（CE-MRA）

本剤は全身における病変の造影 MRI に使用されることもある。
本剤により、異常組織又は病変の可視化が向上し、健常組織と病理組織の識別が可能となる。

4.2 用法・用量

本剤は MRI 領域の臨床現場で経験のある医師が投与すること。

<u>投与方法</u>

本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
必要用量を静脈内ボーラス投与する。その直後に（使用するパルスシーケンスと検査プロトコールによっては注入後間もなく）、造影 MRI 撮影を開始することができる。
判読に適したコントラストは、CE-MRA の場合には本剤が動脈を初回通過中、中枢神経系（CNS）適応の場合には本剤注入後およそ 15 分以内（時間は病変／組織の種類により異なる）に観察される。
T1 強調スキャンシーケンスは、造影検査に特に適している。
造影剤の静脈内投与は、可能であれば横臥位で行う。好ましくない作用の大半は投与後 30 分以内に発現することが臨床経験から明らかであるため、投与後 30 分以上、患者を観察すること。
使用法：
1 回の検査にのみ使用すること。
使用前に本剤を目視検査すること。

著しい変色、粒子状物質の発生又は容器不良の場合、本剤を使用しないこと。1 回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

使用直前まで、本剤をバイアルからシリンジへ移してはならない。

ゴム止栓に繰り返し穿刺しないこと。

本医薬品に対して自動アプリケーションシステムを使用する場合、医療機器メーカーにより使用目的の適切性に関する動作確認が行われなければならない。各機器の製造業者から出されているその他の指示事項も厳重に遵守すること。

用量

成人

CNS 適応

成人の推奨用量は 0.1mmol/kg である。この用量は、ガドブトロール 1.0mmol/mL 溶液 0.1mL/kg に相当する。

明瞭な MRI 上のコントラストが得られないにもかかわらず、なお病変が強く疑われる場合、又はより詳細な読影結果が得られることにより治療方針に影響を与える可能性がある場合には、初回投与後 30 分以内に最大 0.2ml/kg まで追加投与できる。

全身 MRI（MRA を除く）

通常、本剤 0.1mL/kg の投与で臨床診断に十分である。

CE-MRA

1 視野（FOV）での撮像：体重 75kg 未満の場合には 7.5mL、体重 75kg 以上の場合には 10mL（0.1～0.15mmol/kg に相当）

2 視野（FOV）以上での撮像：体重 75kg 未満の場合には 15mL、体重 75kg 以上の場合には 20mL（0.2～0.3mmol/kg に相当）

特別な集団

腎機能障害

診断情報が必須であるが非造影 MRI においては情報が得られない場合、重度の腎機能障害患者（GFR ＜30mL/min/1.73m^2）及び肝臓移植周術期患者に本剤を使用する際は、リスク・ベネフィット評価を慎重に行った患者に限定すること（4.4 項参照）。本剤投与の必要がある場合は、用量 0.1mmol/kg を超えないこと。スキャン中には複数回投与しないこと。反復投与に関する情報は得られていないため、本剤を再投与する場合は、少なくとも 7 日間の投与間隔を空けること。

小児患者

2 歳以上の小児及び若年者の推奨用量は、すべての適応で 0.1mmol/kg（ガドブトロール溶液 0.1mL/kg に相当）である（4.1 項参照）。

有効性及び安全性に関するデータが得られていないため、2 歳未満の小児への本剤の投与は推奨しない。

高齢者（65 歳以上）

用量調節は必要とされない。高齢者に投与する場合は注意すること（4.4 項参照）。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載されている添加物に対し過敏症のある患者。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

本剤を内腔の狭い血管に注入する場合、発赤、腫脹等の副作用があらわれることがある。

磁気共鳴コンピューター断層撮影に関する一般的な安全性上の注意（特に、強磁性物質の排除など）を本剤の使用時にも適用する。

過敏症反応

他の静脈内投与造影剤と同様に、心血管、呼吸器又は皮膚の症状により特徴づけられ、ショックに至る重度の反応に及ぶ可能性のあるアナフィラキシー様又は過敏症反応、もしくは他の特異体質反応が本剤でも生じる可能性がある。通常、心疾患を有する患者はそれ以外の患者よりも重篤な過敏症を起こしやすく、死に至る例もある。

過敏症反応のリスクは，以下の場合に高まることがある：

- 造影剤への反応歴
- 気管支喘息の既往歴
- アレルギー疾患の既往歴

アレルギー体質の患者では、リスク・ベネフィット比を特に慎重に評価してから、本剤の使用を決めること。

このような反応のほとんどは、投与後 30 分以内に生じる。よって検査後患者を観察することが推奨される。

過敏症反応の治療に用いる薬剤、及び緊急処置の準備が必要である（4.2 項参照）。

遅発性の反応（数時間から数日後）がまれに認められている（4.8 項参照）。

腎機能障害

本剤の投与前に臨床検査結果を入手し、全患者に対して腎機能障害の有無についてスクリーニングを行うこと。

急性又は慢性の重度腎機能障害患者（GFR＜30mL/分/1.73m^2）、ガドリニウム含有造影剤の使用に関連する腎性全身性線維症（NSF）が報告されている。肝移植手術を受けた患者では急性腎不全の発現率が高くなるため、特にリスクが高くなる。

本剤投与により NSF が発現する可能性があるため、診断情報が必須であるが非造影 MRI においては情報が得られない場合、重度の腎機能障害患及び肝臓移植周術期患者に本剤を使用する際は、リスク・ベネフィット評価を慎重に行った患者に限定すること。

血液透析患者における本剤投与直後の透析の実施は、本剤の体外排出に有用と考えられる。しかしながら、血液透析をまだ実施していない患者で透析が NSF の予防又は治療に適していることを裏付けるエビデンスはない。

高齢者

高齢者ではガドブトロールの腎クリアランスが低下するおそれがあるため、65 歳以上の患者に対して腎機能障害の有無についてスクリーニングを行うことが特に重要である。

てんかん発作

他のガドリニウム含有造影剤と同様に、発作の閾値が低い患者への投与には特に注意が必要である。

添加物

本剤は（体重 70kg の患者に対する平均投与量ベースで）1 投与量あたり 1mmol（23mg）未満のナトリウムを含有、つまり実質的には「ナトリウムを含有しない」。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の処方との相互作用

相互作用に関する試験は実施していない。

4.6　妊孕性、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦へのガドブトロール投与に関してデータは得られていない。動物実験では、高用量の反復投与により生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。

必要性が明らかな場合を除き、妊娠中に投与しないこと。

授乳

乳汁中に移行するガドリニウム含有造影剤はごく少量である（5.3 項参照）。

乳汁中に移行するガドリニウム含有造影剤はごく少量で、消化管吸収率がよくないため、臨床用量における幼児への影響は予測されない。本剤投与後の 24 時間に授乳を続けるか中止するかの判断は、医者及び授乳婦が行うこと。

妊孕性

動物実験では、妊孕性の障害は認められなかった。

4.7　自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響

該当なし。

4.8　好ましくない作用

本剤の全体的な安全性プロファイルは、臨床試験及び市販後調査における 5,700 以上の患者データに基づいている。

本剤投与患者において発現率が最も高い副作用（≧0.5%）は、頭痛、悪心、浮動性めまいであった。

本剤投与患者において発現率が最も高い重篤な副作用は、心停止及び重篤なアナフィラキシー様反応（呼吸停止及びアナフィラキシーショックを含む）であった。

遅発性アナフィラキシー様反応（数時間後から数日後まで）は殆ど認められていない（4.4 項参照）。

好ましくない作用のほとんどは軽度から中等度の重症度であった。

器官別大分類（MedDRA）により分類した本剤による副作用を下記の表に示す。類似反応や関連する状態を含めた各副作用を最も適切に表す MedDRA 用語を選択した。

臨床試験でみられた副作用はその頻度別に分類している。

頻度の定義は次の通りとする：比較的よくある（≧1/100，＜1/10），あまりない（≧1/1,000，＜1/100），まれ（≧1/10,000，＜1/1,000）。

市販後の副作用報告だけに認められた副作用でその頻度が推定できないものについては、頻度「不明」に分類する。

頻度ごとに、好ましくない作用を重篤度の高いものから示す。

表 1：本剤投与群で臨床試験又は市販後調査中に報告された副作用

	頻度			
器官別分類	**比較的よくある**	**あまりない**	**まれ**	**不明**
免疫系障害		過敏症／アナフィラキシー様反応*[#]（例：アナフィラキシー様ショック[§]*、循環虚脱[§]*、呼吸停止[§]*、肺水腫[§]*、気管支痙攣[§]、チアノーゼ[§]、口腔咽頭腫脹[§]*、喉頭浮腫[§]、低血圧*、血圧上昇[§]、胸痛[§]、蕁麻疹、顔面浮腫、血管浮腫[§]、結膜炎[§]、眼瞼浮腫、潮紅、多汗症[§]、咳嗽[§]、くしゃみ[§]、灼熱感[§]、蒼白[§]）		
神経系障害	頭痛	めまい 味覚異常 錯感覚	意識消失* 痙攣 嗅覚錯誤	
心臓障害			頻脈 動悸	心停止*
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難*		
胃腸障害	悪心	嘔吐	口内乾燥	
皮膚及び皮下組織障害		紅斑 そう痒症（全身性そう痒症を含む）発疹（全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹を含む）		腎性全身性線維症（NSF）
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応[0] 熱感	倦怠感 冷感	

* 本副作用が原因の生命を脅かす及び／又は死に至る例が報告されている。

[#] 臨床試験で確認された過敏症／アナフィラキシー様反応に分類されている副作用の各症状（蕁麻疹を除く）の頻度はすべて「まれ」より少なかった。

[§]市販後調査中にのみ確認された過敏症／アナフィラキシー様反応（頻度不明）

[0] 注射部位反応（多種）には以下の用語が含まれる：注射部位漏出、注射部位灼熱感、注射部位冷感、注射部位熱感、注射部位紅斑又は注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位血腫

アレルギー体質の患者では、それ以外の患者よりも高い頻度で過敏症反応が発現する。

本剤投与に伴う腎原性全身性線維症（NSF）がまれに認められている（4.4 項参照）。

小児患者

小児患者 140 名を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相単回投与試験（5.1 項参照）によると、2 歳以上の小児患者における副作用の頻度、種類及び重症度は、成人で知られている副作用のプロファイルと同様であると考えられる。

副作用の疑いのある症例の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いのある症例を報告することは重要である。それにより、医薬品のリスク・ベネフィットバランスのモニタリング継続が可能となる。医療従事者は Appendix V に記載されている報告システム（National Reporting System）により、すべての副作用を報告しなければならない。

4.9 過量投与

ヒトで検討された 1 日の最大単回投与量はガドブトロール 1.5mmol/kg である。現在までに臨床使用で過量投与による中毒症状は、認められていない。

不注意により過量投与した場合、予防的措置として心血管機能のモニタリング（ECG など）や腎機能の管理が推奨される。

腎機能不全患者へ過量投与した場合、透析治療により本剤を体外へ排出することができる。3 回の透析治療でおよそ 98%の薬剤が除去されるが、血液透析が腎原性全身性線維症（NSF）の予防に適しているというエビデンスはない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物治療上の分類：常磁性造影剤、ATC コード：V08C A09

作用機序

本剤の造影効果は、ガドリニウム（Ⅲ）とマクロ環状リガンド dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecane-triacetic acid（ブトロール）で構成される非イオン性錯体のガドブトロールによるものである。

薬力学的効果

臨床用量において、ガドブトロールは組織液中のプロトン緩和時間を短縮させる。0.47T（20MHz）、pH 7、40℃において、スピン－格子緩和時間（T1）への影響から測定される常磁性効果（緩和度）はおよそ 5.6L/mmol $^{-1}$sec^{-1} であり、スピン－スピン緩和時間（T2）ではおよそ 6.5L/mmol $^{-1}$sec^{-1} である。0.47～2.0 テスラにおいて、緩和度は、わずかな磁場強度依存性しか示さない。

ガドブトロールは、正常な血液－脳関門を通過しないため、健康な脳組織又は血液－脳関門に損傷がない場合は病変に蓄積しない。ガドブトロールの局所組織内濃度が高いと、T2 効果のためにシグナル強度が低下する。

臨床上の有効性

主要な第Ⅲ相肝臓試験における本剤の使用時の平均感度は、造影前・後 MRI の組み合わせ診断の場合、79%であった。悪性が疑われる肝病変の検出及び分類に関する特異度は 81%であった（患者ベース解析）。

主要な第Ⅲ相腎臓試験では、腎病変の良悪性分類において、平均感度は患者ベース解析では 91%、病巣ベース解析では 85%であった。特異度の平均値は、患者ベース解析では 52%、病巣ベース解析では 82%であった。

造影前・後 MRI の組み合わせ診断による本剤の使用患者における感度は、造影前 MRI による診断から肝臓試験で 33%（患者ベース解析）、腎臓試験で 18%（患者ベース解析及び病巣ベース解析）上昇した。造影前・後 MRI の組み合わせ診断による特異度は、造影前 MRI による診断から肝臓試験で 9%（患者ベース解析）上昇したが、腎臓試験で上昇はみられなかった（患者ベース解析及び病巣ベース解析）。結果はすべて、読影医による盲検読影で得られた結果の平均である。

個人内クロスオーバー比較試験において、患者 132 例で、造影された脳腫瘍性病変の可視化により本剤とガドテル酸メグルミン（ともに 0.1mmol/kg）を比較した。

主要有効性評価項目は、盲検読影医の平均値による本剤又はガドテル酸メグルミンの総合的な優位性とした。p 値 0.0004 で本剤の優位性が示された。具体的には、ガドテル酸メグルミン 16 例（12%）に対して本剤 42 例（32%）で優位性が示された。74 例（56%）では、どちらの造影剤に対しても優位性は示されなかった。

副次有効性評価項目である病変・脳比は、本剤で統計学的に有意に高かった（p＜0.0003）。盲検読影医の判定による本剤の造影効果は、ガドテル酸メグルミンと比べて高く、統計的有意差がみられた（p＜0.0003）。

コントラスト・ノイズ比は、ガドテル酸メグルミン（98）と比べて本剤（129）で高い平均値を示したが、統計学的に有意な差異ではなかった。

小児患者

CNS、肝臓及び腎臓の CE-MRI 又は CE-MRA の適応で、小児患者（2～17 歳）140 名を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相単回投与試験を実施した。試験で評価したすべてのパラメータで診断効果及び診断の確信度の向上がみられ、年齢層での差は認められなかった。本試験での本剤の忍容性は良好で、成人と同様の安全性プロファイルを示した。

5.2　薬物動態学的特性

分布

静脈内投与後、ガドブトロールは速やかに細胞外間隙へ分布された。血漿たん白結合はごくわずかであった。ヒトにおけるガドブトロールの薬物動態は、用量比例性を示す。ガドブトロールを最大 0.4mmol/kg 投与後、血漿中濃度は二相性で減少する。ガドブトロール 0.1mmol/kg の投与で、血漿中濃度は注入 2 分後で平均 0.59mmol/L、注入 60 分後で平均 0.3mmol/L であった。

生体内変化

血漿・尿中に代謝物は検出されていない。

排泄

2 時間以内に投与量の 50%以上、12 時間以内に 90%以上が尿中に排泄される。その平均終末相半減期は 1.8 時間（1.3～2.1 時間）で、腎排泄速度と一致する。ガドブトロール 0.1mmol/kg の投与で、投与量の平均 100.3±2.6%が投与後 72 時間以内に排泄された。健常人におけるガドブトロールの腎クリアランスは 1.1～1.7mL/min･kg で、これはイヌリンの腎クリアランスに相当し、ガドブトロールは主として糸球体ろ過により排泄されることを示唆している。投与量の 0.1%未満が糞便中に排泄される。

特別な患者集団の特性

小児患者

CNS、肝臓及び腎臓の CE-MRI 又は CE-MRA の適応で、小児患者（2～17 歳）140 名を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相単回投与試験を実施した。

2 歳以上の小児のガドブトロールの薬物動態（PK）プロファイルは成人と同様であることが示された。総クリアランス（CLtot）、曲線下面積（AUC）及び分布容積（V）等の PK パラメータが体重の増加とともに増加した。年齢、性別はいずれも PK に付加的影響を与えないことが示された。注入後 6 時間以内に尿中に排泄されたガドブトロールの量は投与量の 98.7%（中央値）であり、ガドブトロールが小児集団においても速やかに腎排泄されることが確認された。

高齢者（65 歳以上）

加齢に伴う腎機能の生理的変化により、健常高齢男女（65 歳以上）の全身暴露量は非高齢者に比べてそれぞれ約 33%（男性）、54%（女性）増加し、終末相半減期は約 33%（男性）、58%（女性）増加した。又、血漿クリアランスはそれぞれ約 25%（男性）及び 35%（女性）減少した。全症例において 24 時間後に投与量のすべてが尿中に排泄され、健常高齢者と健常非高齢者で差はみられなかった。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者において、ガドブトロールの血中半減期は糸球体ろ過の低下により延長する。平均終末相半減期は中等度の腎機能障害患者(80＞CL_{CR}＞30mL/min)で 5.8 時間、透析を受けていない重度の腎機能障害患者(CL_{CR}＜30mL/min) で 17.6 時間延長した。平均血清クリアランスは軽度から中等度の腎機能障害患者(80＞CL_{CR}＞30mL/min)で 0.49mL/min/kg、透析を受けていない重度の腎機能障害患者(CL_{CR}＜30mL/min) で 0.16mL/min/kg 減少した。腎機能障害が軽度又は中等度の患者では、72 時間以内に尿中に完全に排泄された。重度腎機能障害患者では 5 日以内に投与量の約 80%が尿中に排泄された。（4.2 項及び 4.4 項参照）

透析を必要とする患者で、ガドブトロールは 3 回の透析でほぼ完全に血清中から消失した。

5.3 非臨床試験の安全性データ

安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性に関する標準的な試験に基づいた非臨床データからは、ヒトに対する特別な危険性は認められていない。

生殖発生毒性試験の反復投与において、臨床用量の 8～16 倍（体表面積ベース）又は 25～50 倍（体重ベース）の用量で、ラット及びウサギで胎児の発育遅延、ラット、サル及びウサギで胎児死亡率の増加が認められた。単回投与でも同様の影響を及ぼすかどうかは不明である。

放射能でラベルされたガドブトロールを授乳ラットに静脈内投与した際、投与量の 0.1%未満が乳汁を介して新生児に移行した。

ラットにおいて、経口投与後、尿中に排泄された用量の約 5%のわずかな吸収がみられた。

心血管系の非臨床安全性薬理試験において、一過性の血圧上昇と心筋収縮力の増加が用量に依存して認められた。これらの影響はヒトではみられなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

カルコブトロールナトリウム

トロメタモール

塩酸 1N（pH 調整用）

注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤を他の医薬品と混合しないこと。

6.3 使用期限

3 年

容器開封後の使用期限：

1 回の検査で余剰の溶液は廃棄すること。使用時の化学的・物理的・微生物学的安定性は 20～25℃で 24 時間であることが明らかになっている。微生物学的観点から、本剤は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、保存時間及び使用までの保存条件に関しては使用者の責任である。

6.4 保存上の特別な注意

保存条件に関する特別な注意はない。

医薬品の容器開封後の保存条件については 6.3 項を参照すること。

6.5　容器の特性及び内容量

ストッパー（クロロブチルエラストマー）及び内側と外側をラッカー処理した純アルミニウムのフランジ付きキャップを有するバイアル（タイプⅠガラス）。1本につき注射液2mL、7.5mL、15mL、30mL入り。

ストッパー（クロロブチルエラストマー）及び内側と外側をラッカー処理した純アルミニウムのフランジ付きキャップを有する注入ボトル（タイプⅡガラス）。1本につき注射液65mL入り。

包装サイズ：

バイアル　注射液2mL　1本及び3本

バイアル　注射液7.5mL、15mL、30mL　1本及び10本

ボトル　注射液65mL　1本及び10本

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6　その他の取扱い上及び廃棄時の特別な注意

1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

未使用の製剤及び廃棄物は各地域の要件に従い廃棄すること。

バイアル／ボトルに貼りつけた剥離式追跡ラベルは、患者レコードに貼り付け、使用したガドニウム造影剤を正確に記録できるようにすること。又、使用用量も記録すること。

7.　医薬品製造販売承認取得者

[国別記載要件]

8.　医薬品製造販売承認番号

[国別記載要件]

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：[国別記載要件]

承認更新日：2010年1月24日

10.　添付文書改定日

{MM/YYYY}

[国別記載要件]

Version 07/2013

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS,
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

for

Gadovist 1.0 mmol/ml solution for injection in prefilled syringes/cartridges

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gadovist 1.0 mmol/ml solution for injection in prefilled syringe/cartridge

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml of solution for injection contains 604.72 mg gadobutrol (equivalent to 1.0 mmol gadobutrol containing 157.25 mg gadolinium).

1 prefilled syringe with 5.0 ml contains 3023.6 mg gadobutrol,
1 prefilled syringe with 7.5 ml contains 4535.4 mg gadobutrol,
1 prefilled syringe with 10 ml contains 6047.2 mg gadobutrol,
1 prefilled syringe with 15 ml contains 9070.8 mg gadobutrol,
1 prefilled syringe with 20 ml contains 12094.4 mg gadobutrol.

1 cartridge with 15 ml contains 9070.8 mg gadobutrol,
1 cartridge with 20 ml contains 12094.4 mg gadobutrol,
1 cartridge with 30 ml contains 18141.6 mg gadobutrol.

Excipient with known effect: 1 ml contains 0.00056 mmol (equivalent to 0.013 mg) of sodium (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in prefilled syringe/cartridge

Clear, colourless to pale yellow liquid.

Physico-chemical properties:
Osmolality at 37 °C: 1603 mOsm/kg H_2O
Viscosity at 37 °C: 4.96 mPa·s

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

This medicinal product is for diagnostic use only. Gadovist is indicated in adults, adolescents and children aged 2 years and older for:

- Contrast enhancement in cranial and spinal magnetic resonance imaging (MRI).
- Contrast enhanced MRI of liver or kidneys in patients with high suspicion or evidence of having focal lesions to classify these lesions as benign or malignant.
- Contrast enhancement in magnetic resonance angiography (CE-MRA).

Gadovist can also be used for MR Imaging of pathologies of the whole body.
It facilitates visualisation of abnormal structures or lesions and helps in the differentiation between healthy and pathological tissue.

4.2 Posology and method of administration

Gadovist should only be administered by healthcare professionals experienced in the field of clinical MRI practice.

Method of administration

This medicinal product is for intravenous administration only.
The dose required is administered intravenously as a bolus injection. Contrast-enhanced MRI can commence immediately afterwards (shortly after the injection depending on the pulse sequences used and the protocol for the examination).

Optimal signal enhancement is observed during arterial first pass for CE-MRA and within a period of about 15 minutes after injection of Gadovist for CNS indications (time depending on type of lesion/tissue).

T1 -weighted scanning sequences are particularly suitable for contrast-enhanced examinations.

Intravascular administration of contrast media should, if possible, be done with the patient lying down. After the administration, the patient should be kept under observation for at least half an hour, since experience shows that the majority of undesirable effects occur within this time.

Instructions for use:

This product is intended for single use only.
This medicinal product should be visually inspected before use.
Gadovist should not be used in case of severe discolouration, the occurrence of particulate matter or a defective container.

Prefilled syringes
The prefilled syringe must be taken from the pack and prepared for the injection immediately before the administration.
The tip cap should be removed from the prefilled syringe immediately before use.

Cartridges
Administration of contrast media should be performed by qualified personnel with the appropriate procedures and equipment.
Sterile technique must be used in all injections involving contrast media.
The contrast medium must be administered by means of a MEDRAD Spectris® type injector.
Instructions of the device manufacturer must be followed.

Posology

Adults

CNS indications
The recommended dose for adults is 0.1 mmol per kilogram body weight (mmol/kg BW). This is equivalent to 0.1 ml/kg BW of the 1.0 M solution.
If a strong clinical suspicion of a lesion persists despite an unremarkable MRI or when more accurate information might influence therapy of the patient, a further injection of up to 0.2 ml/kg BW within 30 minutes of the first injection may be performed.

Whole Body MRI (except MRA)
In general, the administration of 0.1 ml Gadovist per kg body weight is sufficient to answer the clinical question.

CE-MRA
Imaging of 1 field of view (FOV): 7.5 ml for body weight below 75 kg; 10 ml for body weight of 75 kg and higher (corresponding to 0.1-0.15 mmol/kg BW).
Imaging of > 1 field of view (FOV): 15 ml for body weight below 75 kg; 20 ml for body weight of 75 kg and higher (corresponding to 0.2-0.3 mmol/kg BW).

Special Populations

Renal impairment
Gadovist should only be used in patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min/1.73m^2) and in patients in the perioperative liver transplantation period after careful risk/benefit assessment and if the diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced MRI (see section 4.4). If it is necessary to use Gadovist, the dose should not exceed 0.1 mmol/kg body weight. More than one dose should not be used during a scan. Because of the lack of information on repeated administration, Gadovist injections should not be repeated unless the interval between injections is at least 7 days.

Paediatric population
For children aged 2 years and older and for adolescents the recommended dose is 0.1 mmol Gadovist per kg body weight (equivalent to 0.1 ml Gadovist per kg body weight) for all indications (see section 4.1).

Gadovist is not recommended for use in children below age 2 years due to a lack of data on efficacy and safety.

Elderly (aged 65 years and above)
No dosage adjustment is considered necessary. Caution should be exercised in elderly patients (see section 4.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

While injecting Gadovist into veins with a small lumen there is the possibility of adverse effects such as reddening and swelling.

The usual safety requirements for magnetic resonance imaging, especially the exclusion of ferromagnetic materials, also apply when using Gadovist.

Hypersensitivity reactions
As with other intravenous contrast agents, Gadovist can be associated with anaphylactoid/hypersensitivity or other idiosyncratic reactions, characterized by cardiovascular, respiratory or cutaneous manifestations, and ranging to severe reactions including shock. In general, patients with cardiovascular disease are more susceptible to serious or even fatal outcomes of severe hypersensitivity reactions.

The risk of hypersensitivity reactions may be higher in case of:
- previous reaction to contrast media
- history of bronchial asthma
- history of allergic disorders

In patients with an allergic disposition the decision to use Gadovist must be made after particularly careful evaluation of the risk-benefit ratio.
Most of these reactions occur within half an hour of administration. Therefore, post-procedure observation of the patient is recommended.
Medication for the treatment of hypersensitivity reactions as well as preparedness for institution of emergency measures are necessary (see section 4.2).

Delayed reactions (after hours up to several days) have been rarely observed (see section 4.8).

Impaired renal function

Prior to administration of Gadovist, it is recommended that all patients are screened for renal dysfunction by obtaining laboratory tests.

There have been reports of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) associated with use of some gadolinium-containing contrast agents in patients with acute or chronic severe renal impairment (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2). Patients undergoing liver transplantation are at particular risk since the incidence of acute renal failure is high in this group.

As there is a possibility that NSF may occur with Gadovist, it should therefore only be used in patients with severe renal impairment and in patients in the perioperative liver transplantation period after careful risk/benefit assessment and if the diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI).

Haemodialysis shortly after Gadovist administration may be useful at removing Gadovist from the body. There is no evidence to support the initiation of haemodialysis for prevention or treatment of NSF in patients not already undergoing haemodialysis.

Elderly

As the renal clearance of gadobutrol may be impaired in the elderly, it is particularly important to screen patients aged 65 years and older for renal dysfunction.

Seizure disorders

Like with other gadolinium containing contrast agents special precaution is necessary in patients with a low threshold for seizures.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose (based on the average amount given to a 70 kg person), i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of gadobutrol in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity at repeated high doses (see section 5.3).
Gadovist should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires use of gadobutrol.

Breast-feeding

Gadolinium containing contrast agents are excreted into breast milk in very small amounts (see section 5.3). At clinical doses, no effects on the infant are anticipated due to the small amount excreted in milk and poor absorption from the gut. Continuing or discontinuing of breast feeding for a period of 24 hours after administration of Gadovist, should be at the discretion of the doctor and lactating mother.

Fertility

Animal studies do not indicate impairment of fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

The overall safety profile of Gadovist is based on data from more than 5,700 patients in clinical trials and from post-marketing surveillance.

The most frequently observed adverse drug reactions (≥ 0.5 %) in patients receiving Gadovist are headache, nausea and dizziness.

The most serious adverse drug reactions in patients receiving Gadovist are cardiac arrest and severe anaphylactoid reactions (including respiratory arrest and anaphylactic shock).

Delayed anaphylactoid reactions (hours later up to several days) have been rarely observed (see section 4.4).

Most of the undesirable effects were of mild to moderate intensity.

The adverse drug reactions observed with Gadovist are represented in the table below. They are classified according to System Organ Class (MedDRA). The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions.

Adverse drug reactions from clinical trials are classified according to their frequencies.
Frequency groupings are defined according to the following convention: common: ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon: ≥ 1/1,000 to < 1/100; rare: ≥ 1/10,000 to < 1/1,000. The adverse drug reactions identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under ‘not known’.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse drug reactions reported in clinical trials or during post-marketing surveillance in patients treated with Gadovist

	Frequency			
System Organ Class	**Common**	**Uncommon**	**Rare**	**Not known**

	Frequency			
System Organ Class	**Common**	**Uncommon**	**Rare**	**Not known**
Immune system disorders		Hypersensitivity /anaphylactoid reaction*****[#] (e.g. anaphylactoid shock[§]*****, circulatory collapse[§]*****, respiratory arrest[§]*****, pulmonary oedema[§]*****, bronchospasm[§], cyanosis[§], oropharyngeal swelling[§]*****, laryngeal oedema[§], hypotension*****, blood pressure increased[§], chest pain[§], urticaria, face oedema, angioedema[§], conjunctivitis[§], eyelid oedema, flushing, hyperhidrosis[§], cough[§], sneezing[§], burning sensation[§], pallor[§])		
Nervous system disorders	Headache	Dizziness, Dysgeusia Paresthesia	Loss of consciousness*****, Convulsion, Parosmia	
Cardiac disorders			Tachycardia, Palpitations	Cardiac arrest*****
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea*****		
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting	Dry mouth	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Erythema, Pruritus (including generalized pruritus), Rash (including generalized, macular, papular, pruritic rash)		Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)
General disorders and administration site conditions		Injection site reaction[0], Feeling hot	Malaise, Feeling cold	

***** There have been reports of life-threatening and/or fatal outcomes from this ADR

[#] None of the individual symptoms ADRs listed under hypersensitivity/anaphylactoid reactions identified in clinical trials reached a frequency greater than rare (except for urticarial)

[§] Hypersensitivity / anaphylactoid reactions identified only during post-marketing surveillance (frequency not known)

[0] Injection site reactions (various kinds) comprise the following terms: Injection site extravasation, injection site burning, injection site coldness, injection site warmth, injection site erythema or rash, injection site pain, injection site hematoma

Patients with an allergic disposition suffer more frequently than others from hypersensitivity reactions.

Isolated cases of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) have been reported with Gadovist (see section 4.4).

Paediatric population
Based on a single dose phase I/III study in 140 paediatric patients (see section 5.1) the frequency, type and severity of adverse reactions in children aged 2 years and older are expected to be comparable to the adverse event profile known in adults.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The maximum daily single dose tested in humans is 1.5 mmol gadobutrol/kg body weight.
No signs of intoxication from an overdose have so far been reported during clinical use.

In case of inadvertent overdosage, cardiovascular monitoring (including ECG) and control of renal function is recommended as a measure of precaution.

In case of overdose in patients with renal insufficiency, Gadovist can be removed by haemodialysis. After 3 haemodialysis sessions approx. 98 % of the agent are removed from the body. However, there is no evidence that haemodialysis is suitable for prevention of nephrogenic systemic fibrosis (NSF).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Paramagnetic contrast media, ATC code: V08C A09

Mechanism of action
The contrast-enhancing effect is mediated by gadobutrol, the nonionic complex consisting of gadolinium(III) and the macrocyclic ligand dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecane-triacetic acid (butrol).

Pharmacodynamic effects
In clinical doses, gadobutrol leads to shortening of the relaxation times of protons in tissue water. At 0.47 T (20 MHz), pH 7 and 40 °C the paramagnetic effect (relaxivity), as determined from the effect on spin-lattice relaxation time (T1) measured in plasma - is about 5.6 l $mmol^{-1}$ sec^{-1} and the spin-spin relaxation time (T2) is about 6.5 l $mmol^{-1}$ sec^{-1}. Within the range 0.47 to 2.0 Tesla, the relaxivity displays only slight dependency on the strength of the magnetic field.

Gadobutrol does not cross an intact blood-brain barrier and therefore does not accumulate in healthy brain tissue or in lesions featuring an intact blood-brain barrier. With high local tissue concentrations of gadobutrol the T2 effect results in a lessening of signal intensity.

Clinical efficacy
In a pivotal phase III liver study average sensitivity in combined pre and postcontrast MRI for Gadovist-treated patients was 79 % and specificity was 81 % for lesion detection and classification of suspected malignant liver lesions (patientbased analysis).

In a pivotal phase III kidney study average sensitivity was 91 % (patient-based analysis) and 85 % (lesion-based analysis) for classification of malignant and benign renal lesions. Average specificity in a patient-based analysis was 52 % and in a lesion-based analysis 82 %.

The increase of sensitivity from precontrast to combined pre and postcontrast MRI for Gadovist-treated patients was 33 % in the liver study (patient-based analysis) and 18 % in the kidney study (patient-based analysis as well as lesion-based analysis). The increase in specificity from precontrast to combined pre and postcontrast MRI was 9 % in the liver study (patient based analysis) while there was no increase in specificity in the kidney study (patient-based analysis as well as lesion-based analysis).
All results are average results obtained in blinded reader studies.

In a study designed as an intra-individual, crossover comparison, Gadovist was compared to gadoterate meglumine (both at 0.1 mmol/kg) in the visualization of cerebral neoplastic enhancing lesions in 132 patients.
The primary efficacy endpoint was the overall preference for either Gadovist or gadoterate meglumine by the median blinded reader. Superiority of Gadovist was demonstrated by a p-value of 0.0004. In detail, a preference of Gadovist was given for 42 patients (32 %) compared to an overall preference for gadoterate meglumine for 16 patients (12 %). For 74 patients (56 %) no preference for one or the other contrast agent was given.
For the secondary variables lesion-to-brain ratio was found to be statistically significantly higher for Gadovist ($p < 0.0003$). Percent of enhancement was higher with Gadovist compared to gadoterate meglumine, with a statistical significant difference for the blinded reader ($p < 0.0003$).
Contrast-to-noise ratio, showed a higher mean value following Gadovist (129) compared to gadoterate meglumine (98). The difference was not statistically significant.

Paediatric population
A single dose phase I/III study in 140 paediatric patients (aged 2 to 17 years) scheduled for CE-MRI of CNS, liver and kidneys or CE-MRA has been performed. Diagnostic efficacy and an increase in diagnostic confidence was demonstrated for all parameters evaluated in the study and there was no difference among the age groups. Gadovist was well tolerated in this study with the same safety profile of gadobutrol as in adults.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution
After intravenous administration, gadobutrol is rapidly distributed in the extra cellular space. Plasma protein binding is negligible. The pharmacokinetics of gadobutrol in humans are dose proportional. After doses up to 0.4 mmol gadobutrol/kg body weight, the plasma level declines in a biphasic manner. At a dose of 0.1 mmol gadobutrol/kg BW, an average of 0.59 mmol gadobutrol/l plasma was measured 2°minutes after the injection and 0.3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minutes post injection.

Biotransformation
No metabolites are detected in plasma or urine.

Elimination
Within two hours more than 50 % and within 12 hours more than 90 % of the given dose is eliminated via urine with a mean terminal half-life of 1.8 hours (1.3 – 2.1 hours), corresponding to the renal elimination

rate. At a dose of 0.1 mmol gadobutrol/kg BW, an average of 100.3 ± 2.6 % of the dose was excreted within 72 h after administration. In healthy persons renal clearance of gadobutrol is 1.1 to 1.7 ml min^{-1} kg^{-1} and thus comparable to the renal clearance of inulin, pointing to the fact that gadobutrol is eliminated primarily by glomerular filtration. Less than 0.1 % of the dose is eliminated via faeces.

Characteristics in special patient populations

Paediatric population
A single dose phase I/III study in 140 paediatric patients (aged 2 to 17 years) scheduled for CE-MRI of CNS, liver and kidneys or CE-MRA has been performed.
It was shown that the overall pharmacokinetic (PK) profile of gadobutrol in children over 2 is similar to that in adults. PK parameters such as total clearance (CLtot), area under the curve (AUC) and volume of distribution (V) increased with increasing body weight. Neither age nor gender was found to have an additional independent effect on PK. The amount of gadobutrol excreted into urine within 6 hours p.i. was 98.7 % (median) of the administered dose, confirming fast renal excretion of gadobutrol also in the paediatric population.

Elderly (aged 65 years and above)
Due to physiological changes in renal function with age, in elderly healthy volunteers (aged 65 years and above) systemic exposure was increased by approximately 33 % (men) and 54 % (women) and terminal half-life by approximately 33 % (men) and 58 % (women). The plasma clearance is reduced by approximately 25 % (men) and 35 % (women), respectively. The recovery of the administered dose in urine was complete after 24 h in all volunteers and there was no difference between elderly and non-elderly healthy volunteers.

Renal impairment
In patients with impaired renal function, the serum half-life of gadobutrol is prolonged due to the reduced glomerular filtration. The mean terminal half-life was prolonged to 5.8 hours in moderately impaired patients ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) and further prolonged to 17.6 hours in severely impaired patients not on dialysis ($CL_{CR} < 30$ ml/min). The mean serum clearance was reduced to 0.49 ml/min/kg in mild to moderately impaired patients ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) and to 0.16 ml/min/kg in severely impaired patients not on dialysis ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Complete recovery in the urine was seen in patients with mild or moderate renal impairment within 72 hours. In patients with severely impaired renal function about 80 % of the administered dose was recovered in the urine within 5 days (see also sections 4.2 and 4.4).
In patients requiring dialysis, gadobutrol was almost completely removed from serum after the third dialysis.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Repeated intravenous treatment in reproductive toxicology studies caused a retardation of embryonal development in rats and rabbits and an increase in embryolethality in rats, rabbits and monkeys at dose levels being 8 to 16 times (based on body surface area) or 25 to 50 times (based on body weight) above the diagnostic dose in humans. It is not known whether these effects can also be induced by a single administration.

Radioactively labelled gadobutrol administered intravenously to lactating rats was transferred to the neonates via milk at less than 0.1 % of the administered dose.

In rats, absorption after oral administration was found to be very small and amounted to about 5 % based on the fraction of the dose excreted in urine.

In preclinical cardiovascular safety pharmacology studies, depending on the dose administered, transient increases in blood pressure and myocardial contractility were observed. These effects have not been observed in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Calcobutrol sodium
Trometamol
Hydrochloric acid 1N (pH-adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years (prefilled syringe)
3 years (cartridge)

Shelf life after first opening of the container:
Any solution for injection not used in one examination must be discarded. Chemical, physical and microbiological in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 20-25°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

One 10-ml prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (chlorobutyl elastomer) and a tip cap (chlorobutyl elastomer) contains 5 ml, 7.5 ml, 10 ml solution for injection.

One 17-ml prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (chlorobutyl elastomer) and a tip cap (chlorobutyl elastomer) contains 15 ml solution for injection.

One 20-ml prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (chlorobutyl elastomer) and a tip cap (chlorobutyl elastomer) contains 20 ml solution for injection.

One 65-ml cartridge (cyclo-olefine-polymer) with a plunger stopper (polyisoprene, type I, siliconized with silicone oil), a tip cap (chlorobutyl rubber), a hard core (polycarbonate), a safety cap (polypropylene) and a swivelnut (polycarbonate) contains 15, 20 or 30 ml solution for injection.

Pack sizes of:
1 and 5 prefilled syringes
1 and 5 cartridges

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any contrast medium solution not used in one examination must be discarded.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The peel-off tracking label on the pre-filled syringes/cartridges should be stuck onto the patient record to enable accurate recording of the gadolinium contrast agent used. The dose used should also be recorded.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: [To be completed nationally]
Date of last renewal: 24 January 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

[To be completed nationally]

Version 07/2013

製品特性・添付文書の概要

Gadovist 1.0mmol/mL 注射液プレフィルドシリンジ／カートリッジ

1. 医薬品販売名

Gadovist 1.0mmol/mL 注射液プレフィルドシリンジ／カートリッジ

2. 定性的・定量的組成

1mL 中、ガドブトロール 604.72mg（ガドリニウム 157.25mg を含む 1.0mmol のガドブトロールに相当）含有。

1 プレフィルドシリンジ 5.0mL 中、ガドブトロール 3023.6mg を含有。
1 プレフィルドシリンジ 7.5mL 中、ガドブトロール 4535.4mg を含有。
1 プレフィルドシリンジ 10mL 中、ガドブトロール 6047.2mg を含有。
1 プレフィルドシリンジ 15mL 中、ガドブトロール 9070.8mg を含有。
1 プレフィルドシリンジ 20mL 中、ガドブトロール 12094.4mg を含有。

1 カートリッジ 15mL 中、ガドブトロール 9070.8mg を含有。
1 カートリッジ 20mL 中、ガドブトロール 12094.4mg を含有。
1 カートリッジ 30mL 中、ガドブトロール 18141.6mg を含有。

効果が知られている添加物：1mL 中、ナトリウム 0.00056mmol（0.013mg に相当）含有（4.4 項参照）。
添加物の全リストについては 6.1 項参照。

3. 剤形

注射剤プレフィルドシリンジ／カートリッジ
無色～微黄色澄明の液である。

物理化学的性質：
37℃の浸透圧：1,603mOsm/kg H_2O
37℃の粘度：4.96mPa･s

4. 臨床項目

4.1 効能・効果

本剤は診断用である。本剤は成人、若年者及び 2 歳以上の小児に対して以下の目的で適応される。

- 脳・脊髄の磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）における造影
- 良悪性の鑑別診断を必要とする限局性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影 MRI
- 磁気共鳴血管撮影における造影（CE-MRA）

本剤は全身における病変の造影 MRI に使用されることもある。
本剤により、異常組織又は病変の可視化が向上し、健常組織と病理組織の識別が可能となる。

4.2 用法・用量

本剤は MRI 領域の臨床現場で経験のある医師が投与すること。

投与方法

本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
必要用量を静脈内ボーラス投与する。その直後に（使用するパルスシーケンスと検査プロトコールによっては注入後間もなく）、造影 MRI 撮影を開始することができる。
判読に適したコントラストは、CE-MRA の場合には本剤が動脈を初回通過中、中枢神経系（CNS）適応の場合には本剤注入後およそ 15 分以内（時間は病変／組織の種類により異なる）に観察される。
T1 強調スキャンシーケンスは、造影検査に特に適している。
造影剤の静脈内投与は、可能であれば横臥位で行う。好ましくない作用の大半は投与後 30 分以内に発現することが臨床経験から明らかであるため、投与後 30 分以上、患者を観察すること。
使用法：

1回の検査にのみ使用すること。

使用前に本剤を目視検査すること。

著しい変色、粒子状物質の発生又は容器不良の場合、本剤を使用しないこと。

プレフィルドシリンジ：

投与直前にプレフィルドシリンジをパッケージから取り出し、注射の準備をすること。

先端キャップは、使用直前にプレフィルドシリンジから取り外すこと。

カートリッジ：

造影剤の投与は、有資格者が適切な装置を用い適切な手順で行うこと。

造影剤を含むすべての注入は無菌操作で行うこと。

本剤の投与は、メドラッド社製スペクトリス®タイプのインジェクターを用いて行い、機器の製造業者の説明書に従うこと。

用量

成人

CNS 適応

成人の推奨用量は 0.1mmol/kg である。この用量は、ガドブトロール 1.0mmol/mL 溶液 0.1mL/kg に相当する。

明瞭な MRI 上のコントラストが得られないにもかかわらず、なお病変が強く疑われる場合、又はより詳細な読影結果が得られることにより治療方針に影響を与える可能性がある場合には、初回投与後 30 分以内に最大 0.2ml/kg まで追加投与できる。

全身 MRI（MRA を除く）

通常、本剤 0.1mL/kg の投与で臨床診断に十分である。

CE-MRA

1 視野（FOV）での撮像：体重 75kg 未満の場合には 7.5mL、体重 75kg 以上の場合には 10mL（0.1～0.15mmol/kg に相当）

2 視野（FOV）以上での撮像：体重 75kg 未満の場合には 15mL、体重 75kg 以上の場合には 20mL（0.2～0.3mmol/kg に相当）

特別な集団

腎機能障害

診断情報が必須であるが非造影 MRI においては情報が得られない場合、重度の腎機能障害患者（GFR ＜30mL/min/1.73m^2）及び肝臓移植周術期患者に本剤を使用する際は、リスク・ベネフィット評価を慎重に行った患者に限定すること（4.4 項参照）。本剤投与の必要がある場合は、用量 0.1mmol/kg を超えないこと。スキャン中には複数回投与しないこと。反復投与に関する情報は得られていないため、本剤を再投与する場合は、少なくとも 7 日間の投与間隔を空けること。

小児患者

2 歳以上の小児及び若年者の推奨用量は、すべての適応で 0.1mmol/kg（ガドブトロール溶液 0.1mL/kg に相当）である（4.1 項参照）。

有効性及び安全性に関するデータが得られていないため、2 歳未満の小児への本剤の投与は推奨しない。

高齢者（65 歳以上）

用量調節は必要とされない。高齢者に投与する場合は注意すること（4.4 項参照）。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載されている添加物に対し過敏症のある患者。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

本剤を内腔の狭い血管に注入する場合、発赤、腫脹等の副作用があらわれることがある。

磁気共鳴コンピューター断層撮影に関する一般的な安全性上の注意（特に、強磁性物質の排除など）を本剤の使用時にも適用する。

過敏症反応

他の静脈内投与造影剤と同様に、心血管、呼吸器又は皮膚の症状により特徴づけられ、ショックに至る重度の反応に及ぶ可能性のあるアナフィラキシー様又は過敏症反応、もしくは他の特異体質反応が本剤でも生じる可能性がある。通常、心疾患を有する患者はそれ以外の患者よりも重篤な過敏症を起こしやすく、死に至る例もある。

過敏症反応のリスクは，以下の場合に高まることがある：

- 造影剤への反応歴
- 気管支喘息の既往歴
- アレルギー疾患の既往歴

アレルギー体質の患者では、リスク・ベネフィット比を特に慎重に評価してから、本剤の使用を決めること。

このような反応のほとんどは、投与後 30 分以内に生じる。よって検査後患者を観察することが推奨される。

過敏症反応の治療に用いる薬剤、及び緊急処置の準備が必要である（4.2 項参照）。

遅発性の反応（数時間から数日後）がまれに認められている（4.8 項参照）。

腎機能障害

本剤の投与前に臨床検査結果を入手し、全患者に対して腎機能障害の有無についてスクリーニングを行うこと。

> 急性又は慢性の重度腎機能障害患者（GFR＜30mL/min/1.73m^2）、ガドリニウム含有造影剤の使用に関連する腎性全身性線維症（NSF）が報告されている。肝移植手術を受けた患者では急性腎不全の発現率が高くなるため、特にリスクが高くなる。

本剤投与により NSF が発現する可能性があるため、診断情報が必須であるが非造影 MRI においては情報が得られない場合、重度の腎機能障害患及び肝臓移植周術期患者に本剤を使用する際は、リスク・ベネフィット評価を慎重に行った患者に限定すること。

血液透析患者における本剤投与直後の透析の実施は、本剤の体外排出に有用と考えられる。しかしながら、血液透析をまだ実施していない患者で透析が NSF の予防又は治療に適していることを裏付けるエビデンスはない。

高齢者

高齢者ではガドブトロールの腎クリアランスが低下するおそれがあるため、65 歳以上の患者に対して腎機能障害の有無についてスクリーニングを行うことが特に重要である。

てんかん発作

他のガドリニウム含有造影剤と同様に、発作の閾値が低い患者への投与には特に注意が必要である。

添加物

本剤は（体重 70kg の患者に対する平均投与量ベースで）1 投与量あたり 1mmol（23mg）未満のナトリウムを含有、つまり実質的には「ナトリウムを含有しない」。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の処方との相互作用

相互作用に関する試験は実施していない。

4.6　妊孕性、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦へのガドブトロール投与に関してデータは得られていない。動物実験では、高用量の反復投与により生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。

必要性が明らかな場合を除き、妊娠中に投与しないこと。

授乳

乳汁中に移行するガドリニウム含有造影剤はごく少量である（5.3 項参照）。

乳汁中に移行するガドリニウム含有造影剤はごく少量で、消化管吸収率がよくないため、臨床用量における幼児への影響は予測されない。本剤投与後の 24 時間に授乳を続けるか中止するかの判断は、医者及び授乳婦が行うこと。

妊孕性

動物実験では、妊孕性の障害は認められなかった。

4.7　自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響

該当なし。

4.8　好ましくない作用

本剤の全体的な安全性プロファイルは、臨床試験及び市販後調査における 5,700 以上の患者データに基づいている。

本剤投与患者において発現率が最も高い副作用（≧0.5%）は、頭痛、悪心、浮動性めまいであった。

本剤投与患者において発現率が最も高い重篤な副作用は、心停止及び重篤なアナフィラキシー様反応（呼吸停止及びアナフィラキシーショックを含む）であった。

遅発性アナフィラキシー様反応（数時間後から数日後まで）は殆ど認められていない（4.4 項参照）。

好ましくない作用のほとんどは軽度から中等度の重症度であった。

器官別大分類（MedDRA）により分類した本剤による副作用を下記の表に示す。類似反応や関連する状態を含めた各副作用を最も適切に表す MedDRA 用語を選択した。

臨床試験でみられた副作用はその頻度別に分類している。

頻度の定義は次の通りとする：比較的よくある（≧1/100，＜1/10），あまりない（≧1/1,000，＜1/100），まれ（≧1/10,000，＜1/1,000）。

市販後の副作用報告だけに認められた副作用でその頻度が推定できないものについては、頻度「不明」に分類する。

頻度ごとに、好ましくない作用を重篤度の高いものから示す。

表 1：本剤投与群で臨床試験又は市販後調査中に報告された副作用

	頻度			
器官別分類	**比較的よくある**	**あまりない**	**まれ**	**不明**
免疫系障害		過敏症／アナフィラキシー様反応*[#]（例：アナフィラキシー様ショック[§]*、循環虚脱[§]*、呼吸停止[§]*、肺水腫[§]*、気管支痙攣[§]、チアノーゼ[§]、口腔咽頭腫脹[§]*、喉頭浮腫[§]、低血圧*、血圧上昇[§]、胸痛[§]、蕁麻疹、顔面浮腫、血管浮腫[§]、結膜炎[§]、眼瞼浮腫、潮紅、多汗症[§]、咳嗽[§]、くしゃみ[§]、灼熱感[§]、蒼白[§]）		
神経系障害	頭痛	めまい 味覚異常 錯感覚	意識消失* 痙攣 嗅覚錯誤	
心臓障害			頻脈 動悸	心停止*
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難*		
胃腸障害	悪心	嘔吐	口内乾燥	
皮膚及び皮下組織障害		紅斑 そう痒症（全身性そう痒症を含む）発疹（全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹を含む）		腎性全身性線維症（NSF）
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応[0] 熱感	倦怠感 冷感	

* 本副作用が原因の生命を脅かす及び／又は死に至る例が報告されている。

[#] 臨床試験で確認された過敏症／アナフィラキシー様反応に分類されている副作用の各症状（蕁麻疹を除く）の頻度はすべて「まれ」より少なかった。

[§]市販後調査中にのみ確認された過敏症／アナフィラキシー様反応（頻度不明）

[0] 注射部位反応（多種）には以下の用語が含まれる：注射部位漏出、注射部位灼熱感、注射部位冷感、注射部位熱感、注射部位紅斑又は注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位血腫

アレルギー体質の患者では、それ以外の患者よりも高い頻度で過敏症反応が発現する。

本剤投与に伴う腎原性全身性線維症（NSF）がまれに認められている（4.4 項参照）。

小児患者

小児患者 140 名を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相単回投与試験（5.1 項参照）によると、2 歳以上の小児患者における副作用の頻度、種類及び重症度は、成人で知られている副作用のプロファイルと同様であると考えられる。

副作用の疑いのある症例の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いのある症例を報告することは重要である。それにより、医薬品のリスク・ベネフィットバランスのモニタリング継続が可能となる。医療従事者は Appendix V に記載されている報告システム（National Reporting System）により、すべての副作用を報告しなければならない。

4.9 過量投与

ヒトで検討された 1 日の最大単回投与量はガドブトロール 1.5mmol/kg である。現在までに臨床使用で過量投与による中毒症状は、認められていない。

不注意により過量投与した場合、予防的措置として心血管機能のモニタリング（ECG など）や腎機能の管理が推奨される。

腎機能不全患者へ過量投与した場合、透析治療により本剤を体外へ排出することができる。3 回の透析治療でおよそ 98%の薬剤が除去されるが、血液透析が腎原性全身性線維症（NSF）の予防に適しているというエビデンスはない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物治療上の分類：常磁性造影剤、ATC コード：V08C A09

作用機序

本剤の造影効果は、ガドリニウム（Ⅲ）とマクロ環状リガンド dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecane-triacetic acid（ブトロール）で構成される非イオン性錯体のガドブトロールによるものである。

薬力学的効果

臨床用量において、ガドブトロールは組織液中のプロトン緩和時間を短縮させる。0.47T（20MHz）、pH 7、40℃において、スピン－格子緩和時間（T1）への影響から測定される常磁性効果（緩和度）はおよそ 5.6L/mmol $^{-1}$sec^{-1} であり、スピン－スピン緩和時間（T2）ではおよそ 6.5L/mmol $^{-1}$sec^{-1} である。0.47～2.0 テスラにおいて、緩和度は、わずかな磁場強度依存性しか示さない。

ガドブトロールは、正常な血液－脳関門を通過しないため、健康な脳組織又は血液－脳関門に損傷がない場合は病変に蓄積しない。ガドブトロールの局所組織内濃度が高いと、T2 効果のためにシグナル強度が低下する。

臨床上の有効性

主要な第Ⅲ相肝臓試験における本剤の使用時の平均感度は、造影前・後 MRI の組み合わせ診断の場合、79%であった。悪性が疑われる肝病変の検出及び分類に関する特異度は 81%であった（患者ベース解析）。

主要な第Ⅲ相腎臓試験では、腎病変の良悪性分類において、平均感度は患者ベース解析では 91%、病巣ベース解析では 85%であった。特異度の平均値は、患者ベース解析では 52%、病巣ベース解析では 82%であった。

造影前・後 MRI の組み合わせ診断による本剤の使用患者における感度は、造影前 MRI による診断から肝臓試験で 33%（患者ベース解析）、腎臓試験で 18%（患者ベース解析及び病巣ベース解析）上昇した。造影前・後 MRI の組み合わせ診断による特異度は、造影前 MRI による診断から肝臓試験で 9%（患者ベース解析）上昇したが、腎臓試験で上昇はみられなかった（患者ベース解析及び病巣ベース解析）。結果はすべて、読影医による盲検読影で得られた結果の平均である。

個人内クロスオーバー比較試験において、患者 132 例で、造影された脳腫瘍性病変の可視化により本剤とガドテル酸メグルミン（ともに 0.1mmol/kg）を比較した。

主要有効性評価項目は、盲検読影医の平均値による本剤又はガドテル酸メグルミンの総合的な優位性とした。p 値 0.0004 で本剤の優位性が示された。具体的には、ガドテル酸メグルミン 16 例（12%）に対して本剤 42 例（32%）で優位性が示された。74 例（56%）では、どちらの造影剤に対しても優位性は示されなかった。

副次有効性評価項目である病変・脳比は、本剤で統計学的に有意に高かった（p＜0.0003）。盲検読影医の判定による本剤の造影効果は、ガドテル酸メグルミンと比べて高く、統計的有意差がみられた（p＜0.0003）。

コントラスト・ノイズ比は、ガドテル酸メグルミン（98）と比べて本剤（129）で高い平均値を示したが、統計学的に有意な差異ではなかった。

小児患者

CNS、肝臓及び腎臓の CE-MRI 又は CE-MRA の適応で、小児患者（2～17 歳）140 名を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相単回投与試験を実施した。試験で評価したすべてのパラメータで診断効果及び診断の確信度の向上がみられ、年齢層での差は認められなかった。本試験での本剤の忍容性は良好で、成人と同様の安全性プロファイルを示した。

5.2　薬物動態学的特性

分布

静脈内投与後、ガドブトロールは速やかに細胞外間隙へ分布された。血漿たん白結合はごくわずかであった。ヒトにおけるガドブトロールの薬物動態は、用量比例性を示す。ガドブトロールを最大 0.4mmol/kg 投与後、血漿中濃度は二相性で減少する。ガドブトロール 0.1mmol/kg の投与で、血漿中濃度は注入 2 分後で平均 0.59mmol/L、注入 60 分後で平均 0.3mmol/L であった。

生体内変化

血漿・尿中に代謝物は検出されていない。

排泄

2 時間以内に投与量の 50%以上、12 時間以内に 90%以上が尿中に排泄される。その平均終末相半減期は 1.8 時間（1.3～2.1 時間）で、腎排泄速度と一致する。ガドブトロール 0.1mmol/kg の投与で、投与量の平均 100.3±2.6%が投与後 72 時間以内に排泄された。健常人におけるガドブトロールの腎クリアランスは 1.1～1.7mL/min･kg で、これはイヌリンの腎クリアランスに相当し、ガドブトロールは主として糸球体ろ過により排泄されることを示唆している。投与量の 0.1%未満が糞便中に排泄される。

特別な患者集団の特性

小児患者

CNS、肝臓及び腎臓の CE-MRI 又は CE-MRA の適応で、小児患者（2～17 歳）140 名を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相単回投与試験を実施した。

2 歳以上の小児のガドブトロールの薬物動態（PK）プロファイルは成人と同様であることが示された。総クリアランス（CLtot）、曲線下面積（AUC）及び分布容積（V）等の PK パラメータが体重の増加とともに増加した。年齢、性別はいずれも PK に付加的影響を与えないことが示された。注入後 6 時間以内に尿中に排泄されたガドブトロールの量は投与量の 98.7%（中央値）であり、ガドブトロールが小児集団においても速やかに腎排泄されることが確認された。

高齢者（65 歳以上）

加齢に伴う腎機能の生理的変化により、健常高齢男女（65 歳以上）の全身暴露量は非高齢者に比べてそれぞれ約 33%（男性）、54%（女性）増加し、終末相半減期は約 33%（男性）、58%（女性）増加した。又、血漿クリアランスはそれぞれ約 25%（男性）及び 35%（女性）減少した。全症例において 24 時間後に投与量のすべてが尿中に排泄され、健常高齢者と健常非高齢者で差はみられなかった。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者において、ガドブトロールの血中半減期は糸球体ろ過の低下により延長する。平均終末相半減期は中等度の腎機能障害患者(80＞CL_{CR}＞30mL/min)で 5.8 時間、透析を受けていない重度の腎機能障害患者(CL_{CR}＜30mL/min) で 17.6 時間延長した。平均血清クリアランスは軽度から中等度の腎機能障害患者(80＞CL_{CR}＞30mL/min)で 0.49mL/min/kg、透析を受けていない重度の腎機能障害患者(CL_{CR}＜30mL/min) で 0.16mL/min/kg 減少した。腎機能障害が軽度又は中等度の患者では、72 時間以内に尿中に完全に排泄された。重度腎機能障害患者では 5 日以内に投与量の約 80%が尿中に排泄された。（4.2 項及び 4.4 項参照）

透析を必要とする患者で、ガドブトロールは 3 回の透析でほぼ完全に血清中から消失した。

5.3 非臨床試験の安全性データ

安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性に関する標準的な試験に基づいた非臨床データからは、ヒトに対する特別な危険性は認められていない。

生殖発生毒性試験の反復投与において、臨床用量の 8～16 倍（体表面積ベース）又は 25～50 倍（体重ベース）の用量で、ラット及びウサギで胎児の発育遅延、ラット、サル及びウサギで胎児死亡率の増加が認められた。単回投与でも同様の影響を及ぼすかどうかは不明である。

放射能でラベルされたガドブトロールを授乳ラットに静脈内投与した際、投与量の 0.1%未満が乳汁を介して新生児に移行した。

ラットにおいて、経口投与後、尿中に排泄された用量の約 5%のわずかな吸収がみられた。

心血管系の非臨床安全性薬理試験において、一過性の血圧上昇と心筋収縮力の増加が用量に依存して認められた。これらの影響はヒトではみられなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

カルコブトロールナトリウム

トロメタモール

塩酸 1N（pH 調整用）

注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤を他の医薬品と混合しないこと。

6.3 使用期限

3 年（プレフィルドシリンジ）

3 年（カートリッジ）

容器開封後の使用期限：

1 回の検査で余剰の溶液は廃棄すること。使用時の化学的・物理的・微生物学的安定性は 20～25℃で 24 時間であることが明らかになっている。微生物学的観点から、本剤は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、保存時間及び使用までの保存条件に関しては使用者の責任である。

6.4 保存上の特別な注意

保存条件に関する特別な注意はない。

医薬品の容器開封後の保存条件については 6.3 項を参照すること。

6.5　容器の特性及び内容量

プランジャーストッパー（クロロブチルエラストマー）及び先端キャップ（クロロブチルエラストマー）を有する 10mL プレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）。1 本につき注射液 5mL、7.5mL、10mL 入り。

プランジャーストッパー（クロロブチルエラストマー）及び先端キャップ（クロロブチルエラストマー）を有する 17mL プレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）。1 本につき注射液 15mL 入り。

プランジャーストッパー（クロロブチルエラストマー）及び先端キャップ（クロロブチルエラストマー）を有する 20mL プレフィルドシリンジ（タイプⅠガラス）。1 本につき注射液 20mL 入り。

プランジャーストッパー（ポリイソプレン、タイプⅠ、シリコーンオイル処理）、先端キャップ（クロロブチルゴム）、ハードコア（ポリカーボネイト）、安全キャップ（ポリプロピレン）及び回転ナット（ポリカーボネイト）を有する65mLカートリッジ（シクロオレフィンポリマー）。1本につき注射液15mL、20mL、30mL入り。

包装サイズ：

プレフィルドシリンジ　1 本及び 5 本

カートリッジ　1 本及び 5 本

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6　その他の取扱い上及び廃棄時の特別な注意

1 回の検査にのみ使用し、余剰の溶液はすべて廃棄すること。

未使用の製剤及び廃棄物は各地域の要件に従い廃棄すること。

プレフィルドシリンジ／カートリッジに貼りつけた剥離式追跡ラベルは、患者レコードに貼り付け、使用したガドニウム造影剤を正確に記録できるようにすること。又、使用用量も記録すること。

7.　医薬品製造販売承認取得者

[国別記載要件]

8.　医薬品製造販売承認番号

[国別記載要件]

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：[国別記載要件]

承認更新日：2010 年 1 月 24 日

10.　添付文書改定日

{MM/YYYY}

[国別記載要件]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Gadavist safely and effectively. See full prescribing information for Gadavist.

Gadavist (gadobutrol) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2011

WARNING: NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS (NSF)
See full prescribing information for complete boxed warning

Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) increase the risk for NSF among patients with impaired elimination of the drugs. Avoid use of GBCAs in these patients unless the diagnostic information is essential and not available with non-contrasted MRI or other modalities.

- **The risk for NSF appears highest among patients with:**
  - **Chronic, severe kidney disease (GFR < 30 mL/min/1.73m^2), or**
  - **Acute kidney injury.**
- **Screen patients for acute kidney injury and other conditions that may reduce renal function. For patients at risk for chronically reduced renal function (for example, age >60 years, hypertension or diabetes), estimate the glomerular filtration rate (GFR) through laboratory testing (5.1).**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Contraindications, Hypersensitivity (4)	10/2013
Warnings and Precautions, Acute Kidney Injury (5.3)	10/2013

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Gadavist is a gadolinium-based contrast agent indicated for intravenous use in diagnostic MRI in adults and children (2 years of age and older) to detect and visualize areas with disrupted blood brain barrier (BBB) and/or abnormal vascularity of the central nervous system. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Gadavist is formulated at a higher concentration (1 mmol/mL) compared to certain other gadolinium-based contrast agents, resulting in a lower volume of administration. Use the table in section 2.1 to determine the volume of Gadavist to be administered.

The recommended dose of Gadavist is 0.1 mL/kg body weight (0.1 mmol/kg), administered as an intravenous bolus injection at a flow rate of approximately 2 mL/second. Flush the intravenous cannula with physiological saline solution after the injection. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Gadavist injection contains 1 mmol gadobutrol/mL (equivalent to 604.72 mg gadobutrol/mL) and is available in vials and prefilled syringes. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Gadavist is contraindicated in patients with history of severe hypersensitivity reactions to Gadavist. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Nephrogenic Systemic Fibrosis has occurred in patients with impaired elimination of GBCAs. Higher than recommended dosing or repeated dosing appears to increase the risk. (5.1)
- Hypersensitivity: Anaphylactoid/anaphylactic reactions with cardiovascular, respiratory or cutaneous manifestations, ranging from mild to severe, including death, have uncommonly occurred. Monitor patients closely for need of emergency cardiorespiratory support. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most frequent (≥ 0.5%) adverse reactions associated with Gadavist in clinical studies were headache, nausea, injection site reaction, dysgeusia and feeling hot. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 12/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Adults and Children (2 years and older)
2.2 Dosing Guidelines
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Acute Kidney Injury
5.4 Extravasation and Injection Site Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis
17.2 Common Adverse Reactions
17.3 General Precautions

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS (NSF)

Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) increase the risk for NSF among patients with impaired elimination of the drugs. Avoid use of GBCAs in these patients unless the diagnostic information is essential and not available with non-contrasted MRI or other modalities. NSF may result in fatal or debilitating fibrosis affecting the skin, muscle and internal organs.

- The risk for NSF appears highest among patients with:
  - Chronic, severe kidney disease (GFR < 30 mL/min/1.73m^2), or
  - Acute kidney injury.
- Screen patients for acute kidney injury and other conditions that may reduce renal function. For patients at risk for chronically reduced renal function (for example, age >60 years, hypertension or diabetes), estimate the glomerular filtration rate (GFR) through laboratory testing.
- For patients at highest risk for NSF, do not exceed the recommended Gadavist dose and allow a sufficient period of time for elimination of the drug from the body prior to any re-administration *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

Gadavist is a gadolinium-based contrast agent indicated for intravenous use in diagnostic magnetic resonance imaging (MRI) in adults and children (2 years of age and older) to detect and visualize areas with disrupted blood brain barrier (BBB) and/or abnormal vascularity of the central nervous system.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Gadavist is formulated at a higher concentration (1 mmol/mL) compared to certain other gadolinium based contrast agents, resulting in a lower volume of administration. Closely examine the table below to determine the volume to be administered.

2.1 Adults and Children (2 years and older)

The recommended dose of Gadavist is 0.1 mL/kg body weight (0.1 mmol/kg).

VOLUME OF GADAVIST INJECTION BY BODY WEIGHT		
BODY WEIGHT		Volume to be administered, mL
lb	kg	
22	10	1
33	15	1.5
44	20	2
55	25	2.5
66	30	3
77	35	3.5
88	40	4
99	45	4.5
110	50	5
132	60	6
154	70	7
176	80	8
198	90	9
220	100	10
242	110	11
264	120	12

286	130	13
308	140	14

- Visually inspect Gadavist for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use the solution if it is discolored, if particulate matter is present or if the container appears damaged.
- Administer Gadavist as an intravenous bolus injection, manually or by power injector, at a flow rate of approximately 2 mL/second. Flush the intravenous cannula with physiological saline solution after the injection.

2.2 Dosing Guidelines

- Sterile technique must always be used when preparing and administering injection of contrast media. Do not mix Gadavist with other drugs.
- Contrast-enhanced MRI can commence immediately following contrast administration.

Vials

- Draw Gadavist into the syringe immediately before use.
- Do not pierce the rubber stopper more than once. Discard any unused vial contents.

Pre-filled syringes

- Remove the tip cap from the pre-filled syringe immediately before use. Discard any unused syringe contents.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Gadavist is a sterile, clear, colorless to pale yellow solution for injection containing 1 mmol gadobutrol per milliliter (equivalent to 604.72 mg gadobutrol/mL).

4 CONTRAINDICATIONS

Gadavist is contraindicated in patients with history of severe hypersensitivity reactions to Gadavist.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis

Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) increase the risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF) among patients with impaired elimination of the drugs. Avoid use of GBCAs among these patients unless the diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced MRI or other modalities. The GBCA-associated NSF risk appears highest for patients with chronic, severe kidney disease (GFR <30 mL/min/1.73m^2) as well as patients with acute kidney injury. The risk appears lower for patients with chronic, moderate kidney disease (GFR 30–59 mL/min/1.73m^2) and little, if any, for patients with chronic, mild kidney disease (GFR 60–89 mL/min/1.73m^2). NSF may result in fatal or debilitating fibrosis affecting the skin, muscle and internal organs. Report any diagnosis of NSF following Gadavist administration to Bayer Healthcare (1-888-842-2937) or FDA (1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch).

Screen patients for acute kidney injury and other conditions that may reduce renal function. Features of acute kidney injury consist of rapid (over hours to days) and usually reversible decrease in kidney function, commonly in the setting of surgery, severe infection, injury or drug-induced kidney toxicity. Serum creatinine levels and estimated GFR may not reliably assess renal function in the setting of acute kidney injury. For patients at risk for chronically reduced renal function (for example, age >60 years, diabetes mellitus or chronic hypertension), estimate the GFR through laboratory testing.

Among the factors that may increase the risk for NSF are repeated or higher than recommended doses of a GBCA and degree of renal impairment at the time of exposure. Record the specific GBCA and the dose administered to a patient. For patients at highest risk for NSF, do not exceed the recommended Gadavist dose and allow a sufficient period of time for elimination of the drug prior to re-administration. For patients receiving hemodialysis, physicians may consider the prompt initiation of hemodialysis following the administration of a GBCA in order to enhance the contrast agent's

elimination. The usefulness of hemodialysis in the prevention of NSF is unknown *[see Clinical Pharmacology (12) and Dosage and Administration (2)]*.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Anaphylactoid and anaphylactic reactions with cardiovascular, respiratory or cutaneous manifestations, ranging from mild to severe, including death, have uncommonly occurred following Gadavist administration *[see Adverse Reactions (6)]*.

- Before Gadavist administration, assess all patients for any history of a reaction to contrast media, bronchial asthma and/or allergic disorders. These patients may have an increased risk for a hypersensitivity reaction to Gadavist.
- Administer Gadavist only in situations where trained personnel and therapies are promptly available for the treatment of hypersensitivity reactions, including personnel trained in resuscitation.

Most hypersensitivity reactions to Gadavist have occurred within half an hour after administration. Delayed reactions can occur up to several days after administration. Observe patients for signs and symptoms of hypersensitivity reactions during and following Gadavist administration.

5.3 Acute Kidney Injury

In patients with chronic renal impairment, acute kidney injury sometimes requiring dialysis has been observed with the use of some GBCAs. Do not exceed the recommended dose; the risk of acute kidney injury may increase with higher than recommended doses.

5.4 Extravasation and Injection Site Reactions

Ensure catheter and venous patency before the injection of Gadavist. Extravasation into tissues during Gadavist administration may result in moderate irritation. Avoid intramuscular administration of Gadavist *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The most serious reactions to Gadavist are nephrogenic systemic fibrosis and hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)]*.

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data described below reflect Gadavist exposure in 4549 subjects (4411 adults and 138 children aged 2–17) who received a dose that ranged from <0.09 to 0.51 mmol/kg body weight; the majority (n=2434) received the recommended dose of 0.1 (±0.01) mmol/kg body weight. Overall, 58.5% of the subjects were men and the ethnic distribution was 64.8% Caucasian, 27.3% Asian, 3% Hispanic, 1.3% Black, and 3.6% patients of other ethnic groups. The average age was 54.2 years (range from 2 to 93 years).

Overall, 4% of subjects reported one or more adverse reactions during a follow-up period that ranged from 24 hours to 7 days after Gadavist administration.

Adverse reactions associated with the use of Gadavist are usually mild to moderate in severity and transient in nature.

Table 1 lists adverse reactions that occurred in ≥0.1% subjects who received Gadavist.

Table 1: Adverse Reactions

Reaction	Rate (%) n=4549
Headache	1.5
Nausea	1.2
Injection site reactions	0.6
Dysgeusia	0.5
Feeling Hot	0.5
Dizziness	0.4
Vomiting	0.4
Rash (includes generalized, macular, papular, pruritic)	0.3
Pruritus (includes generalized)	0.2
Erythema	0.2
Dyspnea	0.2
Paresthesia	0.1

Adverse reactions that occurred with a frequency of <0.1% in subjects who received Gadavist include: hypersensitivity/anaphylactoid reactions (hypotension, urticaria, flushing, pallor), loss of consciousness, convulsion, parosmia, tachycardia, palpitation, dry mouth, malaise and feeling cold.

6.2 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been reported during postmarketing use of Gadavist. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Cardiac arrest
- Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)
- Hypersensitivity/anaphylactoid reactions (anaphylactoid shock, circulatory collapse, blood pressure increased, chest pain, respiratory arrest, bronchospasm, cyanosis, oropharyngeal swelling, laryngeal edema, face edema, angioedema, conjunctivitis, eyelid edema, hyperhidrosis, cough, sneezing, and burning sensation) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

7 DRUG INTERACTIONS

There are no known drug interactions. Gadavist does not interfere with serum and plasma calcium measurements determined by colorimetric assays. Do not mix Gadavist with other drugs.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of Gadavist in pregnant women. While it is unknown if Gadavist crosses the human placenta, other gadolinium-based contrast agents (GBCAs) do cross the placenta in humans and result in fetal exposure. Limited published human data on exposure to other GBCAs during pregnancy did not show adverse effects in exposed neonates. Gadavist should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Retardation of the embryonal development and embryolethality occurred in pregnant rats receiving maternally toxic doses of Gadavist (≥7.5 mmol/kg body weight) that were 12 times the human equivalent dose based on body surface area and in pregnant rabbits receiving doses (≥2.5 mmol/kg body weight) that were 8 times the recommended human dose (based on body surface area). In rabbits, this finding occurred without evidence of pronounced maternal toxicity and with minimal placental transfer (0.01% of the administered dose detected in the fetuses).

Gadavist was not teratogenic when given intravenously to monkeys during organogenesis at doses up to 8 times the recommended single human dose (based on body surface area) but was embryolethal at that dose. Because pregnant animals received repeated daily doses of Gadavist, their overall exposure was significantly higher than that achieved with the standard single dose administered to humans.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether gadobutrol is excreted in human milk. Limited case reports on use of GBCAs in nursing mothers indicate that 0.01 to 0.04% of the maternal gadolinium dose is excreted in human breast milk. Studies have shown limited GBCA gastrointestinal absorption. Nonclinical data show that gadobutrol is excreted into breast milk in very small amounts (<0.1% of the dose intravenously administered) and the absorption via the gastrointestinal tract is poor (approximately 5% of the dose orally administered was excreted in the urine) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In lactating rats given 0.5 mmol/kg of intravenous [^{153}Gd]-gadobutrol, 0.01% of the total administered radioactivity was transferred to the neonate via maternal milk, mostly within 3 hours after the intravenous administration. Because many drugs are excreted in human milk, exercise caution when gadobutrol is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The pharmacokinetics, safety and efficacy of Gadavist at a single dose of 0.1 mmol/kg have been established in children 2 to 17 years of age. No dose adjustment according to age is necessary in this population. The safety and effectiveness of Gadavist have not been established in children below two years of age. *[See Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3).]*

8.5 Geriatric Use

In clinical studies of Gadavist, 1377 patients were 65 years of age and over, while 104 patients were 80 years of age and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, use of Gadavist in elderly patients should be cautious, reflecting the greater frequency of impaired renal function and concomitant disease or other drug therapy. No dose adjustment according to age is necessary in this population.

8.6 Renal Impairment

Prior to administration of Gadavist, screen all patients for renal dysfunction by obtaining a history and/or laboratory tests *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. No dosage adjustment is recommended for patients with renal impairment.

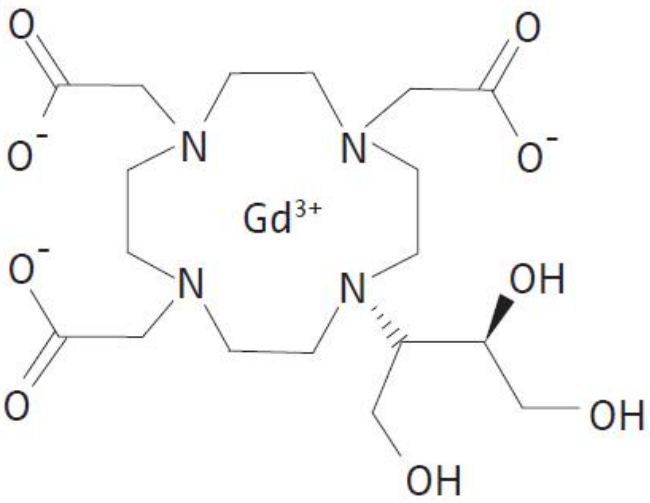
Gadavist can be removed from the body by hemodialysis *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

The maximum dose of Gadavist tested in healthy volunteers, 1.5 mL/kg body weight (1.5 mmol/kg) (15 times the recommended dose), was tolerated in a manner similar to lower doses. Gadavist can be removed by hemodialysis *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Gadavist (gadobutrol) Injection is a paramagnetic macrocyclic contrast agent administered for magnetic resonance imaging. The chemical name for gadobutrol is 10–[(1SR,2RS)–2,3–dihydroxy–1–hydroxymethylpropyl]–1,4,7,10–tetraazacyclododecane–1,4,7–triacetic acid, gadolinium complex. Gadobutrol has a molecular formula of $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$ and a molecular weight of 604.72.



Gadavist is a clear, colorless to pale yellow solution containing 1 mmol gadobutrol (equivalent to 604.72 mg gadobutrol) per mL as the active ingredient and the excipients calcobutrol sodium, trometamol, hydrochloric acid (for pH adjustment) and water for injection. Gadavist contains no preservatives.

The main physico-chemical properties of Gadavist (1 mmol/mL solution for injection) are listed below:

Osmolarity at 37°C (mOsm/L solution)	1117
Osmolality at 37°C (mOsm/kg H_2O)	1603
Viscosity at 37°C (mPa·s)	4.96
pH	6.6–8

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In MRI, visualization of normal and pathological tissue depends in part on variations in the radiofrequency signal intensity that occur with:

- Differences in proton density
- Differences of the spin-lattice or longitudinal relaxation times (T_1)
- Differences in the spin-spin or transverse relaxation time (T_2)

When placed in a magnetic field, Gadavist shortens the T_1 and T_2 relaxation times. The extent of decrease of T_1 and T_2 relaxation times, and therefore the amount of signal enhancement obtained from Gadavist, is based upon several factors including the concentration of Gadavist in the tissue, the field strength of the MRI system, and the relative ratio of the longitudinal and transverse relaxation times. At the recommended dose, the T_1 shortening effect is observed with greatest sensitivity in T_1-weighted magnetic resonance sequences. In T_2*-weighted sequences the induction of local magnetic field inhomogeneities by the large magnetic moment of gadolinium and at high concentrations (during bolus injection) leads to a signal decrease.

12.2 Pharmacodynamics

Gadavist leads to distinct shortening of the relaxation times even in low concentrations. At pH 7, 37°C and 1.5 T, the relaxivity (r_1) - determined from the influence on the relaxation times (T_1) of protons in plasma - is 5.2 L/(mmol·sec) and the relaxivity (r_2) - determined from the influence on the relaxation times (T_2) - is 6.1 L/(mmol·sec). These relaxivities display only slight dependence on the strength of the magnetic field. The T_1 shortening effect of paramagnetic contrast agents is dependent on concentration and r_1 relaxivity (see Table 2). This may improve tissue visualization.

Table 2: Relaxivity (r_1) of Gadolinium Chelates at 1.5 T

Gadolinium-Chelate	r_1 ($L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$)
Gadobutrol	5.2
Gadoteridol	4.1
Gadobenate	6.3
Gadopentetate	4.1
Gadodiamide	4.3
Gadoversetamide	4.7

r_1 relaxivity in plasma at 37°C

Compared to 0.5 molar gadolinium-based contrast agents, the higher concentration of Gadavist results in half the volume of administration and a more compact contrast bolus.

Gadavist is a highly water-soluble, extremely hydrophilic compound with a partition coefficient between n-butanol and buffer at pH 7.6 of about 0.006.

12.3 Pharmacokinetics

Distribution

After intravenous administration, gadobutrol is rapidly distributed in the extracellular space. After a gadobutrol dose of 0.1 mmol/kg body weight, an average level of 0.59 mmol gadobutrol/L was measured in plasma 2 minutes after the injection and 0.3 mmol gadobutrol/L 60 minutes after the injection. Gadobutrol does not display any particular protein binding. In rats, gadobutrol does not penetrate the intact blood-brain barrier.

Metabolism

Gadobutrol is not metabolized.

Elimination

Gadobutrol is excreted in an unchanged form via the kidneys. Gadobutrol is eliminated from plasma with a mean terminal half-life of 1.81 hours (1.33–2.13 hours).

In healthy subjects, renal clearance of gadobutrol is 1.1 to 1.7 mL/(min·kg) and thus comparable to the renal clearance of inulin, confirming that gadobutrol is eliminated by glomerular filtration.

Within two hours after intravenous administration more than 50% and within 12 hours more than 90% of the given dose is eliminated via the urine. The extrarenal elimination is negligible.

Special populations

Gender

Gender has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of gadobutrol.

Geriatric

A single IV dose of 0.1 mmol/kg Gadavist was administered to 15 elderly and 16 non-elderly subjects. AUC was slightly higher and clearance slightly lower in elderly subjects as compared to non-elderly subjects *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric

The pharmacokinetics of Gadavist were evaluated based on a population pharmacokinetic analysis in 130 pediatric subjects aged 2 to 17 years. Subjects received a single intravenous dose of 0.1 mmol/kg of Gadavist. The median AUC (mmol·h/L), clearance (L/hr/kg) and elimination half-life (hrs) of gadobutrol was similar across the age range of 2 – 17 years. The median AUC of gadobutrol in children 2 – 6 years (n=45) was 0.8 mmol·h/L, 1.0 mmol·h/L in children 7 – 11 years (n=39), and 1.2 mmol·h/L in children 12 – 17 years (n=46). The median clearance of gadobutrol in children 2 – 6 years was 0.13 L/hr/kg, 0.1 L/hr/kg in children 7 – 11 years, and 0.09 L/hr/kg in children 12 – 17 years, and the median elimination half-life of gadobutrol in children 2 – 6 years was 1.75 hours, 1.61 hours in children 7 – 11 years, and 1.65

hours in children 12 – 17 years. Approximately 99% (median value) of the dose was recovered in urine within 6 hours. *[See Use in Specific Populations (8.4).]*

Renal Impairment

In patients with impaired renal function, the serum half-life of gadobutrol is prolonged and correlated with the reduction in creatinine clearance.

After intravenous injection of 0.1 mmol gadobutrol/kg body weight, the elimination half-life was 5.8 ± 2.4 hours in mild to moderately impaired patients ($80>CL_{CR}>30$ mL/min) and 17.6 ± 6.2 hours in severely impaired patients not on dialysis ($CL_{CR} < 30$ mL/min). The mean AUC of gadobutrol in patients with normal renal function was 1.1 ± 0.1 mmol·h/L, compared to 4.0 ± 1.8 mmol·h/L in patients with mild to moderate renal impairment and 11.5 ± 4.3 mmol·h/L in patients with severe renal impairment.

Complete recovery in the urine was seen in patients with mild or moderate renal impairment within 72 hours. In patients with severely impaired renal function about 80% of the administered dose was recovered in the urine within 5 days.

For patients receiving hemodialysis, physicians may consider the prompt initiation of hemodialysis following the administration of Gadavist in order to enhance the contrast agent's elimination. Sixty-eight percent (68%) of gadobutrol is removed from the body after the first dialysis, 94% after the second dialysis, and 98% after the third dialysis session. *[See Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.6).]*

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity studies of gadobutrol have been conducted.

Gadobutrol was not mutagenic in *in vitro* reverse mutation tests in bacteria, in the HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase) test using cultured Chinese hamster V79 cells, or in chromosome aberration tests in human peripheral blood lymphocytes, and was negative in an *in vivo* micronucleus test in mice after intravenous injection of 0.5 mmol/kg.

Gadobutrol had no effect on fertility and general reproductive performance of male and female rats when given in doses 12.2 times the human equivalent dose (based on body surface area).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Local intolerance reactions, including moderate irritation associated with infiltration of inflammatory cells was observed after paravenous administration to rabbits, suggesting the possibility of occurrence of local irritation if the contrast medium leaks around veins in a clinical setting *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

14 CLINICAL STUDIES

Patients referred for MRI of the central nervous system with contrast were enrolled in two clinical trials that evaluated the visualization characteristics of lesions. In both studies, patients underwent a baseline, pre-contrast MRI prior to administration of Gadavist at a dose of 0.1 mmol/kg, followed by a post-contrast MRI. In study A, patients also underwent an MRI before and after the administration of gadoteridol. The studies were designed to demonstrate superiority of Gadavist MRI to non-contrast MRI for lesion visualization. For both studies, pre-contrast and pre-plus-post contrast images (paired images) were independently evaluated by three readers for contrast enhancement and border delineation using a scale of 0 to 4, and for internal morphology using a scale of 0 to 3 (Table 3). Lesion counting was also performed to demonstrate non-inferiority of paired Gadavist image sets to pre-contrast MRI. Readers were blinded to clinical information.

Table 3: Primary Endpoint Visualization Scoring System

Score	Visualization Characteristics		
	Contrast Enhancement	**Border Delineation**	**Internal Morphology**
1	None	None	Poorly visible
2	Weak	Moderate	Moderately visible

3	Clear	Clear but incomplete	Sufficiently visible
4	Clear and bright	Clear and complete	N/A

Diagnostic efficacy was determined in 657 subjects. The average age was 49 years (range 18 to 85 years) and 42% were male. The ethnic representations were 39% Caucasian, 4% Black, 16% Hispanic, 38% Asian, and 3% of other ethnic groups.

Table 4 shows a comparison of visualization results between paired images and pre-contrast images. Gadavist provided a statistically significant improvement for each of the three lesion visualization parameters when averaged across three independent readers for each study.

Table 4: Visualization Endpoint Results of Central Nervous System Adult MRI Studies with 0.1 mmol/kg Gadavist

Endpoint	**Study A N=336**			**Study B N=321**		
	Pre-contrast	Paired	Difference*	Pre-contrast	Paired	Difference
Contrast Enhancement	0.97	2.26	1.29^	0.93	2.86	1.94^
Border Delineation	1.98	2.58	0.60^	1.92	2.94	1.02^
Internal Morphology	1.32	1.93	0.60^	1.57	2.35	0.78^
Average # Lesions Detected	8.08	8.25	0.17**	2.65	2.97	0.32^^

* Difference of means = (paired mean) – (pre-contrast mean)
^ $p<0.001$
^^ Met noninferiority margin of -0.35
** Did not meet noninferiority margin of -0.35

Performances of Gadavist and gadoteridol for visualization parameters were similar. Regarding the number of lesions detected, study B met the prespecified noninferiority margin of -0.35 for paired read versus pre-contrast read while in Study A, Gadavist and gadoteridol did not.

For the visualization endpoints contrast enhancement, border delineation, and internal morphology, the percentage of patients scoring higher for paired images compared to pre-contrast images ranged from 93% to 99% for Study A, and 95% to 97% for Study B. For both studies, the mean number of lesions detected on paired images exceeded that of the pre-contrast images; 37% for Study A and 24% for Study B. There were 29% and 11% of subjects in which the pre-contrast images detected more lesions for Study A and Study B, respectively.

The percentage of patients whose average reader mean score changed by ≤0, up to 1, up to 2, and ≥2 scoring categories presented in Table 3 is shown in Table 5. The categorical improvement of (≤0) represents higher (<0) or identical (=0) scores for the pre-contrast read, the categories with scores >0 represent the magnitude of improvement seen for the paired read.

Table 5: Primary Endpoint Visualization Categorical Improvement for Average Reader

	Study A N=336				**Study B N=321**			
Endpoint	**Categorical Improvement (Paired – Pre-Contrast) %**				**Categorical Improvement (Paired – Pre-Contrast) %**			
	≤0	>0 – <1	1 – <2	≥2	≤0	>0 – <1	1 – <2	≥2
Contrast Enhancement	1	30	55	13	3	6	34	57
Border Delineation	7	73	18	1	5	38	51	5
Internal Morphology	4	79	17	0	5	61	33	1

For both studies, the improvement of visualization endpoints in paired Gadavist images compared to pre-contrast images resulted in improved assessment of normal and abnormal CNS anatomy.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Gadavist is a clear, colorless to pale yellow solution containing 1 mmol gadobutrol per milliliter (equivalent to 604.72 mg gadobutrol) per mL. Gadavist is supplied in the following sizes:

Single-Dose Vials

2 mL single-dose vials, rubber stoppered in cartons of 3, Boxes of 15	(NDC 50419-325-37)
7.5 mL single-dose vials, rubber stoppered in cartons of 10, Boxes of 20	(NDC 50419-325-11)
10 mL single-dose vials, rubber stoppered, in cartons of 10, Boxes of 20	(NDC 50419-325-12)
15 mL single-dose vials, rubber stoppered, in cartons of 10, Boxes of 20	(NDC 50419-325-13)

Single-Dose Pre-Filled Syringes

7.5 mL single-dose pre-filled disposable syringes, Boxes of 5	(NDC 50419-325-27)
10 mL single-dose pre-filled disposable syringes, Boxes of 5	(NDC 50419-325-28)
15 mL single-dose pre-filled disposable syringes, Boxes of 5	(NDC 50419-325-29)

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Should freezing occur, Gadavist should be brought to room temperature before use. If allowed to stand at room temperature, Gadavist should return to a clear, colorless to pale yellow solution. Visually inspect Gadavist for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use the solution if it is discolored, if particulate matter is present or if the container appears damaged.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis

Instruct patients to inform their physician if they:

- Have a history of kidney disease and/or liver disease, or
- Have recently received a GBCA

GBCAs increase the risk of NSF among patients with impaired elimination of drugs. To counsel patients at risk of NSF:

- Describe the clinical manifestation of NSF
- Describe procedures to screen for the detection of renal impairment

Instruct the patients to contact their physician if they develop signs or symptoms of NSF following Gadavist administration, such as burning, itching, swelling, scaling, hardening and tightening of the skin; red or dark patches on the skin; stiffness in joints with trouble moving, bending or straightening the arms, hands, legs or feet; pain in the hip bones or ribs; or muscle weakness.

17.2 Common Adverse Reactions

Inform patients that they may experience:

- Reactions along the venous injection site, such as mild and transient burning or pain or feeling of warmth or coldness at the injection site
- Side effects of headache, nausea, abnormal taste and feeling hot

17.3 General Precautions

Instruct patients receiving Gadavist to inform their physician if they:

- Are pregnant or breastfeeding

- Have a history of allergic reaction to contrast media, bronchial asthma or allergic respiratory disorder,
- Are taking any medications

© 2013, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. All rights reserved.

Manufactured for:

Bayer HealthCare

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Manufactured in Germany

処方者向け情報

警告：腎性全身性線維症（NSF）

薬物排泄障害を有する患者では、ガドリニウム含有造影剤（GBCAs）により腎性全身性線維症（NSF）のリスクが高くなる。診断情報が必須であるが非造影MRIや他の撮画手段においては情報が得られない場合にのみ、これらの患者にGBCAsを使用すること。NSFにより皮膚、筋肉、内臓器官に影響を及ぼす致死性又は消耗性の線維症が起こる可能性がある。

- NSFのリスクは以下の疾患を有する患者で最も高くなると考えられる。
  - 慢性の重度腎疾患（GFR＜30mL/min/1.73m^2）又は
  - 急性腎損傷
- 急性腎損傷や腎機能を低下させるおそれのある疾患を有する患者については、スクリーニングを行うこと。慢性腎機能低下のリスクがある患者（例：60歳を超える患者、高血圧又は糖尿病の患者）については、臨床検査で糸球体ろ過率（GFR）を推定すること。
- NSFのリスクが非常に高い患者については、投与量が本剤の推奨用量を超えないようにし、再投与する場合は、造影剤が体内から排泄されるのに十分な時間を空けてから行うこと。*[警告・使用上の注意（5.1）の項参照]*

1. 効能・効果

本剤は、成人及び小児（2歳以上）の静脈注射に用いる磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）用ガドリニウム含有造影剤で、中枢神経系の血液脳関門（BBB）破壊部位及び／又は血管異常のの検出や可視化を目的として使用する。

2 用法・用量

本剤は、他のガドリニウム含有造影剤より高濃度（1mmol/mL）で製剤されるため、投与量は他剤より低くなる。下記の表を注意深く精査し、推奨用量を決定すること。

2.1 成人及び小児（2歳以上）

本剤の推奨用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

体重あたりの投与量		
体重		推奨用量（mL）
lb	kg	
22	10	1
33	15	1.5
44	20	2
55	25	2.5
66	30	3
77	35	3.5
88	40	4
99	45	4.5
110	50	5
132	60	6
154	70	7
176	80	8
198	90	9
220	100	10
242	110	11
264	120	12
286	130	13
308	140	14

- 投与前に本剤の粒子状物質及び変色について目視検査を行うこと。変色や粒子状物質がみられる場合や容器が破損していると思われる場合には、本剤を使用しないこと。
- 本剤は、約2mL／秒の流量で手動又は自動注入器を用いて静脈内ボーラス投与する。本剤注入後は生理食塩水で留置針をフラッシュする。

2.2 投与ガイドライン

- 造影剤の準備や注入は必ず無菌操作で行うこと。本剤を他剤と混合しないこと。
- 造影剤の注入直後に造影MRI撮影を開始することができる。

バイアル

- 本剤は使用直前にバイアルからシリンジに注入すること。
- ゴム止栓に繰り返し穿刺しないこと。バイアル内の未使用の製剤は廃棄すること。

プレフィルドシリンジ

- 先端キャップは、使用直前にプレフィルドシリンジから取り外すこと。シリンジ内の未使用の製剤は廃棄すること。

3 剤形・含量

無菌、澄明、無色～微黄色の注射液で、1mL中、ガドブトロール1.0mmol（ガドブトロール604.72mg/mLに相当）を含有する。

4 禁忌

本剤に対する重度の過敏性反応の既往歴を有する患者には投与しないこと。

5 警告・使用上の注意

5.1 腎性全身性線維症（NSF）

薬物排泄障害を有する患者では、ガドリニウム含有造影剤（GBCAs）により腎性全身性線維症（NSF）のリスクが高くなる。診断情報が必須であるが非造影MRIにおいては情報が得られない場合にのみ、これらの患者にガドリニウム含有造影剤（GBCAs）を使用すること。ガドリニウム含有造影剤の使用に関連する腎性全身性線維症（NSF）のリスクは、慢性の重度腎疾患（GFR＜30mL/min/1.73m^2）又は急性腎損傷患者で最も高くなると考えられる。NSFのリスクは、慢性の中等度腎疾患患者（GFR30～59mL/min/1.73m^2）で低くなり、慢性の軽度腎疾患患者（GFR60～89mL/min/1.73m^2）では殆どないと考えられる。NSFにより皮膚、筋肉、内臓器官に影響を及ぼす致死性又は消耗性の線維症が起こる可能性がある。本剤投与後のNSFの診断はすべて、Bayer Healthcare社（1-888-842-2937）又はFDA（1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

急性腎損傷や腎機能を低下させるおそれのある疾患を有する患者のスクリーニングを行うこと。急性腎損傷は、急速（数時間から数日間にわたる）で一般的に可逆的な腎機能低下、手術においては一般的に重篤な感染、損傷又は薬剤誘発性腎毒性を特徴とする。急性腎損傷の場合、血清クレアチニン値及びGFR推定値では確実に腎機能を評価できない可能性がある。慢性腎機能低下のリスクのある患者（例えば60歳を超える患者、糖尿病又は慢性高血圧の患者）のGFRは、臨床検査により推定すること。

GBCAの反復投与又は推奨用量より高い用量の投与や、曝露時の腎機能障害の程度は、NSFのリスクを高める要因となることがある。GBCA及び患者への投与量を記録すること。NSFのリスクが非常に高い患者では本剤の推奨用量を超えないようにし、造影剤の排泄のために十分な時間を空けてから再投与を行うこと。血液透析を受ける患者については、造影剤の排泄を促すため、本剤の投与後に医師が血液透析の速やかな開始を検討することがある。NSFの予防に対する血液透析の有用性については知られていない。*[臨床薬理（12）及び用法・用量（2）の項参照]*

5.2 過敏症反応

本剤投与後に軽度から重度の心血管，呼吸器又は皮膚の症状を有するアナフィラキシー様反応及びアナフィラキシー反応がまれに発現しており、死亡に至る例もある。*[副作用（6）の項参照]*

- 造影剤への反応、気管支喘息及び／又はアレルギー疾患の既往歴を有する患者では本剤への過敏性反応のリスクが高まる可能性があるため、本剤投与前にすべての患者でこれらの既往歴の評価を行うこと。
- 本剤の投与は、過敏症反応に対して熟練の医療従事者（蘇生法の訓練を受けた者を含む）が直ちに治療を行うことが行うことができる場合にのみ行うこと。

過敏症反応のほとんどは投与後30分以内に生じるが、遅発性の反応が投与の数日後に認められることがある。本剤投与中及び投与後には過敏症反応の兆候及び症状を観察すること。

5.3 急性腎損傷

慢性の腎機能障害患者にGBCAsを使用した際、透析を必要とすることのある急性腎損傷が認められた。急性腎損傷のリスクが高くなることがあるため、推奨用量を超える用量を投与しないこと。

5.4 溢出及び注射部位反応

本剤投与前にカテーテル及び静脈開存性を確立すること。本剤投与中の組織への溢出により中等度の刺激反応が起きることがある。本剤の筋肉内投与を避けること。*[非臨床毒性（13.2）の項参照]*

6 副作用

本剤に対する最も重篤な反応は、腎性全身性線維症（NSF）及び過敏症反応である。*[警告・使用上の注意（5.1、5.2）の項参照]*

6.1 臨床試験における副作用

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、臨床現場における発現率とは異なる可能性がある。

以下に記載するデータは、被験者4549例（成人4411例、2～17歳までの小児138例）に＜0.09から0.51mmol/kgを投与した際の本剤の曝露量を示す。これらの被験者の大半[n=2434]に推奨用量0.1（±0.01）mmol/kg）を投与した。被験者の58.5%は男性で、民族の内訳は白人64.8%、アジア人27.3%、ヒスパニック系3%、黒人1.3%、その他の民族3.6%、平均年齢は54.2歳（2～93歳）であった。

本剤投与後24時間から7日間の追跡期間中に4%の被験者で1件以上の副作用が認められた。本剤投与に関連する副作用の重症度は通常、軽度から中等度で、一過性であった。

表1は、本剤群≧0.1%で発現した副作用を示す。

表1：副作用

副作用	発現率（%） n=4549
頭痛	1.5
悪心	1.2
注射部位反応	0.6
味覚異常	0.5
熱感	0.5
めまい	0.4
嘔吐	0.4
発疹（全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹を含む）	0.3
そう痒症（全身そう痒症を含む）	0.2
紅斑	0.2
呼吸困難	0.2
錯感覚	0.1

本剤群で発現率＜0.1%の副作用は、過敏症／アナフィラキシー様反応（低血圧、蕁麻疹、潮紅、蒼白）、意識消失、痙攣、嗅覚錯誤、頻脈、動悸、口内乾燥、倦怠感、冷感であった。

6.2 市販後成績

本剤の市販後、以下の副作用が報告されている。これらの副作用は自発的に報告され、報告した被験者の数も明確ではないため、発現頻度の正確な推定や治験薬との因果関係の確定はできない。

- 心停止
- 腎原性全身性線維症（NSF）
- 過敏症／アナフィラキシー様反応（アナフィラキシー様ショック、循環虚脱、血圧上昇、胸痛、呼吸停止、

気管支痙攣、チアノーゼ、口腔咽頭腫脹、喉頭浮腫、顔面浮腫、血管浮腫、結膜炎、眼瞼浮腫、多汗症、咳嗽、くしゃみ、灼熱感）*[警告・使用上の注意（5.2）の項参照]*

7 相互作用

薬物相互作用については不明である。本剤は比色分析により測定した血清カルシウム及び血漿カルシウムを阻害しない。本剤を他剤と混合しないこと。

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊婦

胎児危険度分類 C

妊婦において本剤の適切で十分に管理された試験は行っていない。本剤がヒト胎盤を通過するかについては知られていないが、本剤以外のガドリニウム含有造影剤（GBCAs）はヒト胎盤を通過し、胎児暴露をもたらす。ヒトに本剤以外のGBCAsを妊娠中に投与した際の曝露状況を示す公表データは限られているが、これらのデータでは曝露を受けた新生児における副作用は示されなかった。妊娠中は、胎児への治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤の投与を行うこと。

妊娠ラットに本剤の臨床用量の12倍（体表面積ベース）の母動物の毒性発現量（≧7.5mmol/kg）、妊娠ウサギに臨床推奨用量の8倍（体表面積ベース）の用量（≧2.5mmol/kg）を投与したところ、胎児発生の遅延及び胎児死亡が認められた。ウサギではこの所見は顕著な母体毒性の兆候を伴わず、胎盤通過は軽微（胎児で検出された投与量の0.01%）であった。

器官形成期に臨床推奨単回投与量の最大8倍（体表面積ベース）をサルに静脈内投与した際、本剤による催奇形性は認められなかったが、同投与量で胎児死亡が認められた。反復投与を行ったため、妊娠動物の全身曝露量は標準臨床単回投与時の曝露量より著しく高かった。

8.3 授乳婦

ガドブトロールがヒト乳汁中に移行するかどうかについては不明であるが、GBCAsを授乳婦に投与すると、ガドリニウム投与量の0.01～0.04%が乳汁中に移行することが確認されている。試験によりGBCAの消化管吸収は限定的であることが示されている。非臨床データにより、乳汁中に移行するガドブトロールはごく少量（静脈内投与量の＜0.1%）で、消化管から吸収される量は少ない（経口投与量の約5%が尿中に排泄）ことが示されている。*[臨床薬理（12.3）の項参照]* [^{153}Gd]-ガドブトロール0.5mmol/kgを静脈内投与した授乳ラットで、投与した総放射能の0.01%が静脈内投与後3時間以内に母乳を通じて新生児に移行した。薬剤の多くはヒト乳汁中に移行するため、授乳婦にガドブトロールを投与する際は注意すること。

8.4 小児等への投与

本剤を2～17歳の小児に0.1mmol/kg単回投与した際の薬物動態、安全性及び有効性は確立されていない。小児において年齢に応じた用量調節は必要ない。2歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。*[用法・用量（2.1）、臨床薬理（12.3）の項参照]*

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験において、1377例が65歳以上で、104例が80歳以上であった。全般的に高齢患者と若年患者で安全性又は有効性に違いはみられず、他の臨床データにおいても高齢患者と若年患者の反応の違いは確認されなかった。

一般的に、腎機能の低下、合併症、又はその他の薬物治療の頻度が高くなるため、本剤を高齢者に投与する場合は注意すること。高齢者において年齢に応じた用量調節は必要ない。

8.6 腎機能障害患者

本剤の投与前に病歴及び／又は臨床検査結果を入手し、すべての患者の腎機能不全をスクリーニングすること。*[警告・使用上の注意（5.1）の項参照]* 腎機能障害患者において用量調節は推奨されない。本剤は血液透析により体内から排泄されることがある。*[警告・使用上の注意（5.1）、臨床薬理（12.3）の項参照]*

10 過量投与

健常志願者で検討した本剤の最大投与量は1.5mL/kg（1.5mmol/kg）（推奨用量の15倍）で、それより低用量を投与した際と同様の忍容性を示した。本剤は血液透析により排泄されることがある。*[特別な患者集団における使用（8.6）、臨床薬理（12.3）の項参照]*

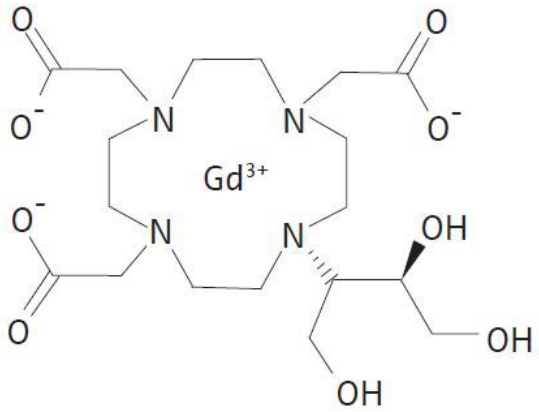
11 性状

ガドビスト（ガドブトロール）注射液は磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）用の常磁性造影剤である。

化学名：10- [(1SR, 2RS)- 2,3- dihydroxy- 1- hydroxymethylpropyl]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecane- 1,4,7- triacetic acid, gadolinium complex

分子式： $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$

分子量：604.72



本剤は澄明、無色～微黄色の注射液で、1mL中、有効成分としてガドブトロール1.0mmol（ガドブトロール604.72mgに相当）、添加物としてカルコブトロールナトリウム、トロメタモール、塩酸（pH調整用）、注射用水を含有する。保存剤は含有しない。

本剤の主な物理化学的性質（1.0mmol/mL注射液）は以下のとおりである。

37℃の浸透圧（mOsm/L 溶液）	1117
37℃の浸透圧（mOsm/kg H_2O）	1603
37℃の粘度（mPa·s）	4.96
pH	6.6～8

12 臨床薬理

12.1 作用機序

MRIにおいて、正常及び病理組織の可視化は、以下により発生する高周波シグナル強度の変動に部分的に依存する。

- プロトン密度差
- スピン－格子緩和時間又は縦緩和時間（T_1）の差
- スピン－スピン緩和時間又は横緩和時間（T_2）の差

本剤は磁場でT_1及びT_2緩和時間を短縮させる。T_1及びT_2緩和時間の減少程度、ひいては本剤から得られる信号増強の量は、組織内における本剤の濃度、MRIシステムの磁場強度、縦緩和時間及び横緩和時間の相対比率などの様々な要因によって決まる。推奨用量を投与した際、T_1強調磁気共鳴パルス系列でT_1短縮効果が最高感度でみられる。T_2*強調パルス系列では本剤の磁気モーメントが大きく（ボーラス投与中の）濃度が高いため、局所磁場の不均等性が誘発され、シグナル強度が低下する。

12.2 薬力学

本剤により、低濃度においても明らかに緩和時間が短縮される。pH 7、37℃、1.5Tにおいて、血漿中のプロトン緩和時間（T_1）に対する影響から測定される緩和度（r_1）は5.2L/（mmol·sec）で、緩和時間（T_2）に対する影響から測定される緩和度（r_2）は6.1L/（mmol·sec）である。これらの緩和度は、わずかな磁場強度依存性しか示さない。常磁性造影剤のT_1短縮効果は濃度及びr_1緩和度に依存し（表2参照）、これにより組織の可視化が向上する。

表2：1.5Tでのガドリニウムキレートの緩和度（r_1）

ガドリニウムキレート	r_1 ($L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$)
ガドブトロール	5.2
ガドテリドール	4.1
ガドベナート	6.3
ガドペンテアート	4.1
ガドジアミド	4.3
ガドベルセタミド	4.7

37℃での血漿中におけるr_1 緩和度

本剤は0.5モル濃度のガドリニウム含有造影剤より高濃度であるため、半分の投与量で、よりコンパクトな造影剤ボーラス投与となる。

本剤は水に極めて溶けやすく親水性が高い化合物で、pH7.6でのn-ブタノール・緩衝液間における分配係数は0.006である。

12.3 薬物動態

分布

静脈内投与後、ガドブトロールは速やかに細胞外間隙へ分布された。ガドブトロール0.1mmol/kgの投与後の血漿中濃度は、注入2分後で平均0.59mmol/L、注入60分後で平均0.3mmol/Lであった。ガドブトロールによるタンパク結合は特にみられなかった。ラットにおいて、ガドブトロールは正常な血液－脳関門を通過しない。

代謝

ガドブトロールは代謝を受けない。

排泄

ガドブトロールは腎臓から未変化体として排泄される。ガドブトロールは、平均終末相半減期1.81時間（1.33～2.13時間）で血漿から排泄される。

健常被験者において、ガドブトロールの腎クリアランスは1.1～1.7mL/（min· kg）で、イヌリンの腎クリアランスと同等であり、これにより　ガドブトロールが糸球体ろ過により排泄されることが裏付けられる。

静脈内投与後2時間以内に投与量の50%以上、12時間以内に90%以上が尿中に排泄された。腎外排泄はごくわずかである。

特別な集団

<u>性別</u>

性別はガドブトロールの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさない。

<u>高齢者</u>

本剤0.1mmol/kgを15例の高齢患者と16例の非高齢患者に単回静脈内投与した際、非高齢患者と比べて高齢患者のAUCはわずかに高く、クリアランスはわずかに低かった。*[特別な患者集団における使用（8.5）の項参照]*

<u>小児</u>

母集団薬物動態解析により、2～17歳までの130例の小児患者において本剤の薬物動態を評価した。

患者は本剤0.1mmol/kgの単回静脈内投与を受けた。ガドブトロールのAUC（mmol· h/L）、クリアランス（L/hr/kg）、排出半減期（hrs）の中央値は2～17歳の年齢層で同様であった。ガドブトロールのAUC中央値は2～6歳の小児（n=45）で0.8mmol· h/L、7～11歳の小児（n=39）で1.0mmol· h/L、12～17歳（n=46）の小児で1.2mmol· h/Lであった。ガドブトロールのクリアランスの中央値は2～6歳の小児で0.13L/hr/kg、7～11歳の小児で0.1L/hr/kg、12～17歳の小児で0.09L/hr/kg、排出半減期の中央値は2～6歳の小児で1.75時間、7～11歳の小児で1.61時間、12～17歳の小児で1.65時間であった。投与量の約99%（中央値）が6時間以内に尿中に排泄された。*[特別な患者集団における使用（8.4）の項参照]*

腎機能障害

腎機能障害を有する患者において、ガドブトロールの血中半減期の延長は、クレアチニン・クリアランスの低下と関連する。

ガドブトロール0.1mmol/kgを静脈内投与した際、排出半減期は腎機能障害が軽度又は中等度の患者（80＞CL_{CR}＞30mL/min）で5.8±2.4時間、透析を受けていない重度腎機能障害患者（CL_{CR}＜30mL/min）で17.6±6.2時間であった。ガドブトロールの平均AUCは腎機能障害が軽度又は中等度の患者で4.0±1.8mmol・h/L、重度の腎機能患者で11.5±4.3mmol・h/Lであったのに対し、腎機能正常患者では1.1±0.1mmol・h/Lであった。

腎機能障害が軽度又は中等度の患者では、72時間以内に尿中に完全に排泄された。重度腎機能障害患者では5日以内に投与量の約80%が尿中に排泄された。

血液透析を受ける患者については、造影剤の排泄を促すため、本剤の投与後に医師が血液透析の速やかな開始を検討することがある。1回目の透析後にガドブトロールの68%、2回目の透析後に94%、3回目の透析後に98%が体外に排泄される。*[警告・使用上の注意（5.1）、特別な患者集団における使用（8.6）の項参照]*

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、突然変異誘発性、生殖能の低下

ガドブトロールの発がん性試験は行われていない。

細菌における*in vitro*の復帰突然変異試験、培養チャイニーズハムスターのV79細胞を使用したHGPRT（ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ）試験、又はヒト末梢血リンパ球における染色体異常試験において、ガドブトロールは変異原性を示さず、*in vivo*の小核試験ではマウスに0.5mmol/kgを静脈内投与後に陰性を示した。

臨床用量の12.2倍（体表面積ベース）を投与した際、ガドブトロールは雄雌ラットの生殖能や一般的な繁殖成績に影響を及ぼさなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

ウサギの静脈傍に投与した際に、炎症細胞の浸潤に伴う中等度の刺激反応などの局所不耐反応が認められ、臨床条件下で造影剤が静脈周囲で漏出した場合に局所刺激性が起こる可能性があることが示された。*[警告・使用上の注意（5.4）の項参照]*

14 臨床試験

脳・脊髄の造影MRIが適応となる患者は、病変の可視化特性を評価する2つの臨床試験に参加した。両試験において、患者は本剤0.1mmol/kg投与前にベースライン及び造影前MRIを、続いて造影後MRIを受けた。Study Aでは、患者はガドテリドールの投与前及び投与後にもMRIを受けた。これらの試験は、病変の可視化について、本剤によるMRIの非造影MRIに対する優越性を実証するために行われた。両試験における評価は3名の独立した読影医により行われた。「造影前画像」と「造影前画像と造影後画像の組み合せ（組み合せ画像）」の造影効果及び辺縁明瞭度は0から4の段階で、内部構造は0から3の段階で評価された（表3）。さらに、「本剤による造影画像の組み合せ」の「造影前画像」に対する非劣性を実証するため、病変の集計が行われた。読影は臨床情報を盲検化して行われた。

表3：主要評価項目　可視化評価システム

スコア	可視化特性		
	造影効果	辺縁明瞭度	内部構造
1	None	None	Poorly visible
2	Weak	Moderate	Moderately visible
3	Clear	Clear but incomplete	Sufficiently visible
4	Clear and bright	Clear and complete	N/A

657例の患者で診断効果を測定した。平均年齢は49歳（18～85歳）で、42%が男性であった。民族の内訳は白人39%、黒人4%、ヒスパニック系16%、アジア人38%、その他の民族3%であった。

表4に「組み合せ画像」と「造影前画像」の可視化試験の比較結果を示す。各試験における3名の独立した読影医の平均値によると、本剤は3つの病変描出パラメータに対して統計的に有意に優れていた。

表4：MRI試験（成人への投与量0.1mmol/kg）における、中枢神経系の可視化評価項目の結果

評価項目	Study A N=336			Study B N=321		
	造影前画像	組み合せ画像	差異*	造影前画像	組み合せ画像	差異
造影効果	0.97	2.26	1.29^	0.93	2.86	1.94^
辺縁明瞭度	1.98	2.58	0.60^	1.92	2.94	1.02^
内部構造	1.32	1.93	0.60^	1.57	2.35	0.78^
検出された病変の平均数	8.08	8.25	0.17**	2.65	2.97	0.32^^

* 平均値の差 ＝（組み合せ画像の平均）－（造影前画像の平均）

^ p＜0.001

^^ 非劣性マージン-0.35を満たした

** 非劣性マージン-0.35を満たさなかった

本剤及びガドテリドールの描出パラメータは同様の効果を示した。検出された病変数については、Study Bでは「組み合せ画像」の読影と「造影前画像」の読影で事前に指定された非劣性マージン-0.35が満たされたが、Study Aでは本剤でもガドテリドールでも非劣性マージン-0.35は満たされなかった。

可視化評価項目である造影効果、辺縁明瞭度、内部構造については、「造影前画像」と比べて「組み合せ画像」で高いスコアを示す患者の割合は、Study Aで93%から99%、Study Bでは95%から97%であった。両試験において、「組み合せ画像」で検出された平均病変数は「造影前画像」で検出された病変数を上回り、Study Aでは37%、Study Bでは24%であった。「造影前画像」で検出された病変数の方が多かった患者は、Study A、Study Bでそれぞれ29%及び11%であった。

表3に示されるスコア分類で、読影医の平均スコアの変化率が≦0、＞0～＜1、1～＜2、≧2の患者の割合を表5に示す。カテゴリーの向上（≦0）は、造影前の読影画像より高いスコア（＜0）又は同等のスコア（＝0）を示し、スコア＞0は、組み合せ画像の読影でみられる向上の大きさを示している。

表5：主要評価項目　読影医の平均値に対する可視化カテゴリーの向上

	Study A N=336				Study B N=321			
評価項目	カテゴリーの向上（組み合せ画像- 造影前画像）%				カテゴリーの向上（組み合せ画像- 造影前画像）%			
	≦0	＞0～＜1	1～＜2	≧2	≦0	＞0～＜1	1～＜2	≧2
造影効果	1	30	55	13	3	6	34	57
辺縁明瞭度	7	73	18	1	5	38	51	5
内部構造	4	79	17	0	5	61	33	1

両試験において、「本剤による造影画像の組み合せ」における可視化評価項目が、「造影前画像」における可視化評価項より向上したため、正常／異常CNS組織の評価が向上した。

16 包装／貯法、取扱い上の注意

16.1 包装

澄明、無色～微黄色の注射液で、1mL中、ガドブトロール1.0mmol（ガドブトロール604.72mgに相当）を含有する。本剤は以下のサイズで提供される。

単回投与バイアル

ゴム栓付きの2mLの単回投与バイアル　3カートン、1カートン15箱入り（NDC 50419-325-37）

ゴム栓付きの7.5mLの単回投与バイアル　10カートン、1カートン20箱入り（NDC 50419-325-11）

ゴム栓付きの10mLの単回投与バイアル　10カートン、1カートン20箱入り（NDC 50419-325-12）

ゴム栓付きの15mLの単回投与バイアル　10カートン、1カートン20箱入り（NDC 50419-325-13）

単回投与プレフィルドシリンジ

7.5mLの単回投与使い捨てプレフィルドシリンジ　5箱（NDC 50419-325-27）

10mLの単回投与使い捨てプレフィルドシリンジ　5箱（NDC 50419-325-28）

15mLの単回投与使い捨てプレフィルドシリンジ　5箱（NDC 50419-325-29）

16.2 貯法及び取扱い上の注意

25℃（77° F）で保存すること。ただし、15～30℃（59～86° F）を保存温度範囲とする［「USP Controlled Room Temperature」の項参照］。

本剤が凍結した場合は室温へ戻してから使用すること。室温で保存すると、通常、無色～微黄色澄明の溶液に戻る。投与前に本剤の粒子状物質及び変色について目視検査を行うこと。変色や粒子状物質がみられる場合や、容器が破損していると思われる場合には、本剤を使用しないこと。

17 患者向け情報

17.1 腎性全身性線維症

以下の場合には医師に報告するよう患者に指示すること。

- 腎疾患及び／又は肝疾患の既往歴を有する場合、又は
- 最近GBCAの投与を受けた場合

薬物排泄障害を有する患者では、GBCAsによりNSFのリスクが高くなる。NSFのリスクのある患者には、以下の助言を行うこと。

- NSFの臨床症状について説明する。
- 腎機能障害検出の検査手順を説明する。

本剤投与後に下記のNSFの兆候又は症状があらわれた場合は医師に連絡するよう患者に指示すること。

灼熱感、そう痒、腫脹、皮膚の落屑／硬化／つっぱり、皮膚の紅斑／黒斑、腕・手足の移動や屈曲、屈伸を困難にする関節硬直、股関節痛、肋骨痛、筋力低下

17.2 よく見られる副作用

患者に以下の症状が起こる可能性について通知すること。

- 静脈の注射部位に沿った部位における反応（注射部位における、軽度で一過性の灼熱感、疼痛、温感、冷感など）
- 頭痛、悪心、味覚異常、熱感などの副作用

17.3 一般的注意

本剤服用中の患者に、以下に該当する場合には医師に報告するよう指示すること。

- 妊娠又は授乳中
- 造影剤に対するアレルギー反応、気管支喘息、又はアレルギー性呼吸障害などの既往歴を有する
- 他の薬剤服用中

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Gadavist safely and effectively. See full prescribing information for Gadavist.
Gadavist (gadobutrol) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2011

PHARMACY BULK PACKAGE
NOT FOR DIRECT INFUSION

WARNING: NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS (NSF)
See full prescribing information for complete boxed warning

Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) increase the risk for NSF among patients with impaired elimination of the drugs. Avoid use of GBCAs in these patients unless the diagnostic information is essential and not available with non-contrasted MRI or other modalities.

- **The risk for NSF appears highest among patients with:**
  - **Chronic, severe kidney disease (GFR < 30 mL/min/1.73m^2), or**
  - **Acute kidney injury.**
- **Screen patients for acute kidney injury and other conditions that may reduce renal function. For patients at risk for chronically reduced renal function (for example, age >60 years, hypertension or diabetes), estimate the glomerular filtration rate (GFR) through laboratory testing (5.1).**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Contraindications, Hypersensitivity (4)	10/2013
Warnings and Precautions, Acute Kidney Injury (5.3)	10/2013

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Gadavist is a gadolinium-based contrast agent indicated for intravenous use in diagnostic MRI in adults and children (2 years of age and older) to detect and visualize areas with disrupted blood brain barrier (BBB) and/or abnormal vascularity of the central nervous system. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Gadavist is formulated at a higher concentration (1 mmol/mL) compared to certain other gadolinium-based contrast agents, resulting in a lower volume of administration. Use the table in section 2.1 to determine the volume of Gadavist to be administered.

The recommended dose of Gadavist is 0.1 mL/kg body weight (0.1 mmol/kg), administered as an intravenous bolus injection at a flow rate of approximately 2 mL/second. Flush the intravenous cannula with physiological saline solution after the injection. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Pharmacy Bulk Packages are not for use in direct intravenous infusions. (2)

Gadavist injection contains 1 mmol gadobutrol/mL (equivalent to 604.72 mg gadobutrol/mL). (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Gadavist is contraindicated in patients with history of severe hypersensitivity reactions to Gadavist. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Nephrogenic Systemic Fibrosis has occurred in patients with impaired elimination of GBCAs. Higher than recommended dosing or repeated dosing appears to increase the risk. (5.1)
- Hypersensitivity: Anaphylactoid/anaphylactic reactions with cardiovascular, respiratory or cutaneous manifestations, ranging from mild to severe, including death, have uncommonly occurred. Monitor patients closely for need of emergency cardiorespiratory support. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most frequent (≥ 0.5%) adverse reactions associated with Gadavist in clinical studies were headache, nausea, injection site reaction, dysgeusia and feeling hot. (6.1)**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch***

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 10/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Adults and Children (2 years and older)
2.2 Dosing Guidelines
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Acute Kidney Injury
5.4 Extravasation and Injection Site Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis
17.2 Common Adverse Reactions
17.3 General Precautions

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS (NSF)

Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) increase the risk for NSF among patients with impaired elimination of the drugs. Avoid use of GBCAs in these patients unless the diagnostic information is essential and not available with non-contrasted MRI or other modalities. NSF may result in fatal or debilitating fibrosis affecting the skin, muscle and internal organs.

- The risk for NSF appears highest among patients with:
  - Chronic, severe kidney disease (GFR < 30 mL/min/1.73m^2), or
  - Acute kidney injury.
- Screen patients for acute kidney injury and other conditions that may reduce renal function. For patients at risk for chronically reduced renal function (for example, age >60 years, hypertension or diabetes), estimate the glomerular filtration rate (GFR) through laboratory testing.
- For patients at highest risk for NSF, do not exceed the recommended Gadavist dose and allow a sufficient period of time for elimination of the drug from the body prior to any re-administration *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

Gadavist is a gadolinium-based contrast agent indicated for intravenous use in diagnostic magnetic resonance imaging (MRI) in adults and children (2 years of age and older) to detect and visualize areas with disrupted blood brain barrier (BBB) and/or abnormal vascularity of the central nervous system.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Gadavist is formulated at a higher concentration (1 mmol/mL) compared to certain other gadolinium based contrast agents, resulting in a lower volume of administration. Closely examine the table below to determine the volume to be administered.

2.1 Adults and Children (2 years and older)

The recommended dose of Gadavist is 0.1 mL/kg body weight (0.1 mmol/kg).

VOLUME OF GADAVIST INJECTION BY BODY WEIGHT		
BODY WEIGHT		Volume to be administered, mL
lb	kg	
22	10	1
33	15	1.5
44	20	2
55	25	2.5
66	30	3
77	35	3.5
88	40	4
99	45	4.5
110	50	5
132	60	6
154	70	7
176	80	8
198	90	9
220	100	10
242	110	11
264	120	12

286	130	13
308	140	14

- Visually inspect Gadavist for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use the solution if it is discolored, if particulate matter is present or if the container appears damaged.
- Administer Gadavist as an intravenous bolus injection, manually or by power injector, at a flow rate of approximately 2 mL/second. Flush the intravenous cannula with physiological saline solution after the injection.

2.2 Dosing Guidelines

- Sterile technique must always be used when preparing and administering injection of contrast media. Do not mix Gadavist with other drugs.
- Contrast-enhanced MRI can commence immediately following contrast administration.
- Instructions of the device manufacturer must be followed.

Pharmacy Bulk Package Preparation

- Pharmacy Bulk Packages are not for use in direct intravenous infusions.
- After the Pharmacy Bulk Package has been opened, Gadavist remains stable for 24 hours at 20–25°C (68–77°F).
- The Pharmacy Bulk Package is used as a multiple dose container with an appropriate transfer device for filling empty sterile syringes.
- The transfer of Gadavist from the Pharmacy Bulk Package must be performed in an aseptic work area, such as a laminar flow hood, using aseptic technique.
- Once the Pharmacy Bulk Package is punctured, it should not be removed from the aseptic work area during the entire 24 hour period of use.
- IV tubing and syringes used to administer Gadavist must be discarded at the conclusion of the radiological examination.
- The contents of the Pharmacy Bulk Package after initial puncture should be used within 24 hours. Discard any unused portion in accordance with regulations dealing with the disposal of such materials.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Gadavist is a sterile, clear, colorless to pale yellow solution for injection containing 1 mmol gadobutrol per milliliter (equivalent to 604.72 mg gadobutrol/mL).

4 CONTRAINDICATIONS

Gadavist is contraindicated in patients with history of severe hypersensitivity reactions to Gadavist.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis

Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) increase the risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF) among patients with impaired elimination of the drugs. Avoid use of GBCAs among these patients unless the diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced MRI or other modalities. The GBCA-associated NSF risk appears highest for patients with chronic, severe kidney disease (GFR <30 mL/min/1.73m^2) as well as patients with acute kidney injury. The risk appears lower for patients with chronic, moderate kidney disease (GFR 30–59 mL/min/1.73m^2) and little, if any, for patients with chronic, mild kidney disease (GFR 60–89 mL/min/1.73m^2). NSF may result in fatal or debilitating fibrosis affecting the skin, muscle and internal organs. Report any diagnosis of NSF following Gadavist administration to Bayer Healthcare (1-888-842-2937) or FDA (1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch).

Screen patients for acute kidney injury and other conditions that may reduce renal function. Features of acute kidney injury consist of rapid (over hours to days) and usually reversible decrease in kidney function, commonly in the setting of surgery, severe infection, injury or drug-induced kidney toxicity. Serum creatinine levels and estimated GFR may not reliably assess renal function in the setting of acute kidney injury. For patients at risk for chronically reduced renal function (for example, age >60 years, diabetes mellitus or chronic hypertension), estimate the GFR through laboratory testing.

Among the factors that may increase the risk for NSF are repeated or higher than recommended doses of a GBCA and degree of renal impairment at the time of exposure. Record the specific GBCA and the dose administered to a patient. For patients at highest risk for NSF, do not exceed the recommended Gadavist dose and allow a sufficient period of time for elimination of the drug prior to re-administration. For patients receiving hemodialysis, physicians may consider the prompt initiation of hemodialysis following the administration of a GBCA in order to enhance the contrast agent's elimination. The usefulness of hemodialysis in the prevention of NSF is unknown *[see Clinical Pharmacology (12) and Dosage and Administration (2)]*.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Anaphylactoid and anaphylactic reactions with cardiovascular, respiratory or cutaneous manifestations, ranging from mild to severe, including death, have uncommonly occurred following Gadavist administration *[see Adverse Reactions (6)]*.

- Before Gadavist administration, assess all patients for any history of a reaction to contrast media, bronchial asthma and/or allergic disorders. These patients may have an increased risk for a hypersensitivity reaction to Gadavist.
- Administer Gadavist only in situations where trained personnel and therapies are promptly available for the treatment of hypersensitivity reactions, including personnel trained in resuscitation.

Most hypersensitivity reactions to Gadavist have occurred within half an hour after administration. Delayed reactions can occur up to several days after administration. Observe patients for signs and symptoms of hypersensitivity reactions during and following Gadavist administration.

5.3 Acute Kidney Injury

In patients with chronic renal impairment, acute kidney injury sometimes requiring dialysis has been observed with the use of some GBCAs. Do not exceed the recommended dose; the risk of acute kidney injury may increase with higher than recommended doses.

5.4 Extravasation and Injection Site Reactions

Ensure catheter and venous patency before the injection of Gadavist. Extravasation into tissues during Gadavist administration may result in moderate irritation. Avoid intramuscular administration of Gadavist *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The most serious reactions to Gadavist are nephrogenic systemic fibrosisand hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)]*.

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data described below reflect Gadavist exposure in 4549 subjects (4411 adults and 138 children aged 2–17) who received a dose that ranged from <0.09 to 0.51 mmol/kg body weight; the majority (n=2434) received the recommended dose of 0.1 (±0.01) mmol/kg body weight. Overall, 58.5% of the subjects were men and the ethnic distribution was 64.8% Caucasian, 27.3% Asian, 3% Hispanic, 1.3% Black, and 3.6% patients of other ethnic groups. The average age was 54.2 years (range from 2 to 93 years).

Overall, 4% of subjects reported one or more adverse reactions during a follow-up period that ranged from 24 hours to 7 days after Gadavist administration. Adverse reactions associated with the use of Gadavist are usually mild to moderate in severity and transient in nature.

Table 1 lists adverse reactions that occurred in ≥0.1% subjects who received Gadavist.

Table 1: Adverse Reactions

Reaction	Rate (%) n=4549
Headache	1.5
Nausea	1.2
Injection site reactions	0.6
Dysgeusia	0.5
Feeling Hot	0.5
Dizziness	0.4
Vomiting	0.4
Rash (includes generalized, macular, papular, pruritic)	0.3
Pruritus (includes generalized)	0.2
Erythema	0.2
Dyspnea	0.2
Paresthesia	0.1

Adverse reactions that occurred with a frequency of <0.1% in subjects who received Gadavist include: hypersensitivity/anaphylactoid reactions (hypotension, urticaria, flushing, pallor), loss of consciousness, convulsion, parosmia, tachycardia, palpitation, dry mouth, malaise and feeling cold.

6.2 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been reported during postmarketing use of Gadavist. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Cardiac arrest
- Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)
- Hypersensitivity/anaphylactoid reactions (anaphylactoid shock, circulatory collapse, blood pressure increased, chest pain, respiratory arrest, bronchospasm, cyanosis, oropharyngeal swelling, laryngeal edema, face edema, angioedema, conjunctivitis, eyelid edema, hyperhidrosis, cough, sneezing, and burning sensation) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

7 DRUG INTERACTIONS

There are no known drug interactions. Gadavist does not interfere with serum and plasma calcium measurements determined by colorimetric assays. Do not mix Gadavist with other drugs.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of Gadavist in pregnant women. While it is unknown if Gadavist crosses the human placenta, other gadolinium-based contrast agents (GBCAs) do cross the placenta in humans and result in fetal exposure. Limited published human data on exposure to other GBCAs during pregnancy did not show adverse effects in exposed neonates. Gadavist should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Retardation of the embryonal development and embryolethality occurred in pregnant rats receiving maternally toxic doses of Gadavist (≥7.5 mmol/kg body weight) that were 12 times the human equivalent dose based on body surface area and in pregnant rabbits receiving doses (≥2.5 mmol/kg body weight) that were 8 times the recommended human dose (based on

body surface area). In rabbits, this finding occurred without evidence of pronounced maternal toxicity and with minimal placental transfer (0.01% of the administered dose detected in the fetuses).

Gadavist was not teratogenic when given intravenously to monkeys during organogenesis at doses up to 8 times the recommended single human dose (based on body surface area) but was embryolethal at that dose. Because pregnant animals received repeated daily doses of Gadavist, their overall exposure was significantly higher than that achieved with the standard single dose administered to humans.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether gadobutrol is excreted in human milk. Limited case reports on use of GBCAs in nursing mothers indicate that 0.01 to 0.04% of the maternal gadolinium dose is excreted in human breast milk. Studies have shown limited GBCA gastrointestinal absorption. Nonclinical data show that gadobutrol is excreted into breast milk in very small amounts (<0.1% of the dose intravenously administered) and the absorption via the gastrointestinal tract is poor (approximately 5% of the dose orally administered was excreted in the urine) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In lactating rats given 0.5 mmol/kg of intravenous [^{153}Gd]-gadobutrol, 0.01% of the total administered radioactivity was transferred to the neonate via maternal milk, mostly within 3 hours after the intravenous administration. Because many drugs are excreted in human milk, exercise caution when gadobutrol is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The pharmacokinetics, safety and efficacy of Gadavist at a single dose of 0.1 mmol/kg have been established in children 2 to 17 years of age. No dose adjustment according to age is necessary in this population. The safety and effectiveness of Gadavist have not been established in children below two years of age. *[See Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3).]*

8.5 Geriatric Use

In clinical studies of Gadavist, 1377 patients were 65 years of age and over, while 104 patients were 80 years of age and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, use of Gadavist in elderly patients should be cautious, reflecting the greater frequency of impaired renal function and concomitant disease or other drug therapy. No dose adjustment according to age is necessary in this population.

8.6 Renal Impairment

Prior to administration of Gadavist, screen all patients for renal dysfunction by obtaining a history and/or laboratory tests *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. No dosage adjustment is recommended for patients with renal impairment.

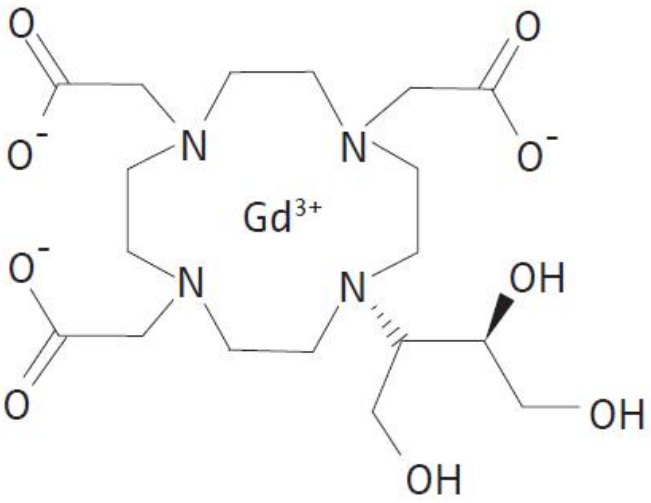
Gadavist can be removed from the body by hemodialysis *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

The maximum dose of Gadavist tested in healthy volunteers, 1.5 mL/kg body weight (1.5 mmol/kg) (15 times the recommended dose), was tolerated in a manner similar to lower doses. Gadavist can be removed by hemodialysis *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Gadavist (gadobutrol) Injection is a paramagnetic macrocyclic contrast agent administered for magnetic resonance imaging. The chemical name for gadobutrol is 10–[(1SR,2RS)–2,3–dihydroxy–1–hydroxymethylpropyl]–1,4,7,10–tetraazacyclododecane–1,4,7–triacetic acid, gadolinium complex. Gadobutrol has a molecular formula of $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$ and a molecular weight of 604.72.



Gadavist is a clear, colorless to pale yellow solution containing 1 mmol gadobutrol (equivalent to 604.72 mg gadobutrol) per mL as the active ingredient and the excipients calcobutrol sodium, trometamol, hydrochloric acid (for pH adjustment) and water for injection. Gadavist contains no preservatives.

The main physico-chemical properties of Gadavist (1 mmol/mL solution for injection) are listed below:

Osmolarity at 37°C (mOsm/L solution)	1117
Osmolality at 37°C (mOsm/kg H_2O)	1603
Viscosity at 37°C (mPa·s)	4.96
pH	6.6–8

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In MRI, visualization of normal and pathological tissue depends in part on variations in the radiofrequency signal intensity that occur with:

- Differences in proton density
- Differences of the spin-lattice or longitudinal relaxation times (T_1)
- Differences in the spin-spin or transverse relaxation time (T_2)

When placed in a magnetic field, Gadavist shortens the T_1 and T_2 relaxation times. The extent of decrease of T_1 and T_2 relaxation times, and therefore the amount of signal enhancement obtained from Gadavist, is based upon several factors including the concentration of Gadavist in the tissue, the field strength of the MRI system, and the relative ratio of the longitudinal and transverse relaxation times. At the recommended dose, the T_1 shortening effect is observed with greatest sensitivity in T_1-weighted magnetic resonance sequences. In T_2*-weighted sequences the induction of local magnetic field inhomogeneities by the large magnetic moment of gadolinium and at high concentrations (during bolus injection) leads to a signal decrease.

12.2 Pharmacodynamics

Gadavist leads to distinct shortening of the relaxation times even in low concentrations. At pH 7, 37°C and 1.5 T, the relaxivity (r_1) - determined from the influence on the relaxation times (T_1) of protons in plasma - is 5.2 L/(mmol·sec) and the relaxivity (r_2) - determined from the influence on the relaxation times (T_2) - is 6.1 L/(mmol·sec). These relaxivities display only slight dependence on the strength of the magnetic field. The T_1 shortening effect of paramagnetic contrast agents is dependent on concentration and r_1 relaxivity (see Table 2). This may improve tissue visualization.

Table 2: Relaxivity (r_1) of Gadolinium Chelates at 1.5 T

Gadolinium-Chelate	r_1 ($L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$)
Gadobutrol	5.2
Gadoteridol	4.1
Gadobenate	6.3
Gadopentetate	4.1
Gadodiamide	4.3
Gadoversetamide	4.7

r_1 relaxivity in plasma at 37°C

Compared to 0.5 molar gadolinium-based contrast agents, the higher concentration of Gadavist results in half the volume of administration and a more compact contrast bolus.

Gadavist is a highly water-soluble, extremely hydrophilic compound with a partition coefficient between n-butanol and buffer at pH 7.6 of about 0.006.

12.3 Pharmacokinetics

Distribution

After intravenous administration, gadobutrol is rapidly distributed in the extracellular space. After a gadobutrol dose of 0.1 mmol/kg body weight, an average level of 0.59 mmol gadobutrol/L was measured in plasma 2 minutes after the injection and 0.3 mmol gadobutrol/L 60 minutes after the injection. Gadobutrol does not display any particular protein binding. In rats, gadobutrol does not penetrate the intact blood-brain barrier.

Metabolism

Gadobutrol is not metabolized.

Elimination

Gadobutrol is excreted in an unchanged form via the kidneys. Gadobutrol is eliminated from plasma with a mean terminal half-life of 1.81 hours (1.33–2.13 hours).

In healthy subjects, renal clearance of gadobutrol is 1.1 to 1.7 mL/(min·kg) and thus comparable to the renal clearance of inulin, confirming that gadobutrol is eliminated by glomerular filtration.

Within two hours after intravenous administration more than 50% and within 12 hours more than 90% of the given dose is eliminated via the urine. The extrarenal elimination is negligible.

Special populations

Gender

Gender has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of gadobutrol.

Geriatric

A single IV dose of 0.1 mmol/kg Gadavist was administered to 15 elderly and 16 non-elderly subjects. AUC was slightly higher and clearance slightly lower in elderly subjects as compared to non-elderly subjects *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric

The pharmacokinetics of Gadavist were evaluated based on a population pharmacokinetic analysis in 130 pediatric subjects aged 2 to 17 years. Subjects received a single intravenous dose of 0.1 mmol/kg of Gadavist. The median AUC (mmol·h/L), clearance (L/hr/kg) and elimination half-life (hrs) of gadobutrol was similar across the age range of 2 – 17 years. The median AUC of gadobutrol in children 2 – 6 years (n=45) was 0.8 mmol·h/L, 1.0 mmol·h/L in children 7 – 11 years (n=39), and 1.2 mmol·h/L in children 12 – 17 years (n=46). The median clearance of gadobutrol in children 2 – 6 years was 0.13 L/hr/kg, 0.1 L/hr/kg in children 7 – 11 years, and 0.09 L/hr/kg in children 12 – 17 years, and the median elimination half-life of gadobutrol in children 2 – 6 years was 1.75 hours, 1.61 hours in children 7 – 11 years, and 1.65

hours in children 12 – 17 years. Approximately 99% (median value) of the dose was recovered in urine within 6 hours. *[See Use in Specific Populations (8.4).]*

Renal Impairment

In patients with impaired renal function, the serum half-life of gadobutrol is prolonged and correlated with the reduction in creatinine clearance.

After intravenous injection of 0.1 mmol gadobutrol/kg body weight, the elimination half-life was 5.8 ± 2.4 hours in mild to moderately impaired patients ($80>CL_{CR}>30$ mL/min) and 17.6 ± 6.2 hours in severely impaired patients not on dialysis ($CL_{CR} < 30$ mL/min). The mean AUC of gadobutrol in patients with normal renal function was 1.1 ± 0.1 mmol·h/L, compared to 4.0 ± 1.8 mmol·h/L in patients with mild to moderate renal impairment and 11.5 ± 4.3 mmol·h/L in patients with severe renal impairment.

Complete recovery in the urine was seen in patients with mild or moderate renal impairment within 72 hours. In patients with severely impaired renal function about 80% of the administered dose was recovered in the urine within 5 days.

For patients receiving hemodialysis, physicians may consider the prompt initiation of hemodialysis following the administration of Gadavist in order to enhance the contrast agent's elimination. Sixty-eight percent (68%) of gadobutrol is removed from the body after the first dialysis, 94% after the second dialysis, and 98% after the third dialysis session. *[See Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.6).]*

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity studies of gadobutrol have been conducted.

Gadobutrol was not mutagenic in *in vitro* reverse mutation tests in bacteria, in the HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase) test using cultured Chinese hamster V79 cells, or in chromosome aberration tests in human peripheral blood lymphocytes, and was negative in an *in vivo* micronucleus test in mice after intravenous injection of 0.5 mmol/kg.

Gadobutrol had no effect on fertility and general reproductive performance of male and female rats when given in doses 12.2 times the human equivalent dose (based on body surface area).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Local intolerance reactions, including moderate irritation associated with infiltration of inflammatory cells was observed after paravenous administration to rabbits, suggesting the possibility of occurrence of local irritation if the contrast medium leaks around veins in a clinical setting *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

14 CLINICAL STUDIES

Patients referred for MRI of the central nervous system with contrast were enrolled in two clinical trials that evaluated the visualization characteristics of lesions. In both studies, patients underwent a baseline, pre-contrast MRI prior to administration of Gadavist at a dose of 0.1 mmol/kg, followed by a post-contrast MRI. In study A, patients also underwent an MRI before and after the administration of gadoteridol. The studies were designed to demonstrate superiority of Gadavist MRI to non-contrast MRI for lesion visualization. For both studies, pre-contrast and pre-plus-post contrast images (paired images) were independently evaluated by three readers for contrast enhancement and border delineation using a scale of 0 to 4, and for internal morphology using a scale of 0 to 3 (Table 3). Lesion counting was also performed to demonstrate non-inferiority of paired Gadavist image sets to pre-contrast MRI. Readers were blinded to clinical information.

Table 3: Primary Endpoint Visualization Scoring System

Score	Visualization Characteristics		
	Contrast Enhancement	**Border Delineation**	**Internal Morphology**
1	None	None	Poorly visible
2	Weak	Moderate	Moderately visible

3	Clear	Clear but incomplete	Sufficiently visible
4	Clear and bright	Clear and complete	N/A

Diagnostic efficacy was determined in 657 subjects. The average age was 49 years (range 18 to 85 years) and 42% were male. The ethnic representations were 39% Caucasian, 4% Black, 16% Hispanic, 38% Asian, and 3% of other ethnic groups.

Table 4 shows a comparison of visualization results between paired images and pre-contrast images. Gadavist provided a statistically significant improvement for each of the three lesion visualization parameters when averaged across three independent readers for each study.

Table 4: Visualization Endpoint Results of Central Nervous System Adult MRI Studies with 0.1 mmol/kg Gadavist

Endpoint	**Study A N=336**			**Study B N=321**		
	Pre-contrast	Paired	Difference*	Pre-contrast	Paired	Difference
Contrast Enhancement	0.97	2.26	1.29^	0.93	2.86	1.94^
Border Delineation	1.98	2.58	0.60^	1.92	2.94	1.02^
Internal Morphology	1.32	1.93	0.60^	1.57	2.35	0.78^
Average # Lesions Detected	8.08	8.25	0.17**	2.65	2.97	0.32^^

* Difference of means = (paired mean) – (pre-contrast mean)
^ $p<0.001$
^^ Met noninferiority margin of -0.35
** Did not meet noninferiority margin of -0.35

Performances of Gadavist and gadoteridol for visualization parameters were similar. Regarding the number of lesions detected, study B met the prespecified noninferiority margin of -0.35 for paired read versus pre-contrast read while in Study A, Gadavist and gadoteridol did not.

For the visualization endpoints contrast enhancement, border delineation, and internal morphology, the percentage of patients scoring higher for paired images compared to pre-contrast images ranged from 93% to 99% for Study A, and 95% to 97% for Study B. For both studies, the mean number of lesions detected on paired images exceeded that of the pre-contrast images; 37% for Study A and 24% for Study B. There were 29% and 11% of subjects in which the pre-contrast images detected more lesions for Study A and Study B, respectively.

The percentage of patients whose average reader mean score changed by ≤0, up to 1, up to 2, and ≥2 scoring categories presented in Table 3 is shown in Table 5. The categorical improvement of (≤0) represents higher (<0) or identical (=0) scores for the pre-contrast read, the categories with scores >0 represent the magnitude of improvement seen for the paired read.

Table 5: Primary Endpoint Visualization Categorical Improvement for Average Reader

	Study A N=336				**Study B N=321**			
Endpoint	**Categorical Improvement (Paired – Pre-Contrast) %**				**Categorical Improvement (Paired – Pre-Contrast) %**			
	≤0	>0 – <1	1 – <2	≥2	≤0	>0 – <1	1 – <2	≥2
Contrast Enhancement	1	30	55	13	3	6	34	57
Border Delineation	7	73	18	1	5	38	51	5
Internal Morphology	4	79	17	0	5	61	33	1

For both studies, the improvement of visualization endpoints in paired Gadavist images compared to pre-contrast images resulted in improved assessment of normal and abnormal CNS anatomy.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Gadavist is a clear, colorless to pale yellow solution containing 1 mmol gadobutrol per milliliter (equivalent to 604.72 mg gadobutrol) per mL. Gadavist Pharmacy Bulk Packages are supplied in the following sizes:

30 mL Pharmacy Bulk Package, rubber stoppered in cartons of 5, Boxes of 10 (NDC 50419-325-14)

65 mL Pharmacy Bulk Package, rubber stoppered, Boxes of 10 (NDC 50419-325-15)

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Should freezing occur, Gadavist should be brought to room temperature before use. If allowed to stand at room temperature, Gadavist should return to a clear, colorless to pale yellow solution. Visually inspect Gadavist for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use the solution if it is discolored, if particulate matter is present or if the container appears damaged.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Nephrogenic Systemic Fibrosis

Instruct patients to inform their physician if they:

- Have a history of kidney disease and/or liver disease, or
- Have recently received a GBCA

GBCAs increase the risk of NSF among patients with impaired elimination of drugs. To counsel patients at risk of NSF:

- Describe the clinical manifestation of NSF
- Describe procedures to screen for the detection of renal impairment

Instruct the patients to contact their physician if they develop signs or symptoms of NSF following Gadavist administration, such as burning, itching, swelling, scaling, hardening and tightening of the skin; red or dark patches on the skin; stiffness in joints with trouble moving, bending or straightening the arms, hands, legs or feet; pain in the hip bones or ribs; or muscle weakness.

17.2 Common Adverse Reactions

Inform patients that they may experience:

- Reactions along the venous injection site, such as mild and transient burning or pain or feeling of warmth or coldness at the injection site
- Side effects of headache, nausea, abnormal taste and feeling hot

17.3 General Precautions

Instruct patients receiving Gadavist to inform their physician if they:

- Are pregnant or breastfeeding
- Have a history of allergic reaction to contrast media, bronchial asthma or allergic respiratory disorder,
- Are taking any medications

© 2013, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. All rights reserved.

Manufactured for:

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Wayne, NJ 07470

Manufactured in Germany

処方者向け情報

警告：腎性全身性線維症（NSF）

薬物排泄障害を有する患者では、ガドリニウム含有造影剤（GBCAs）により腎性全身性線維症（NSF）のリスクが高くなる。診断情報が必須であるが非造影MRIや他の撮画手段においては情報が得られない場合にのみ、これらの患者にGBCAsを使用すること。NSFにより皮膚、筋肉、内臓器官に影響を及ぼす致死性又は消耗性の線維症が起こる可能性がある。

- NSFのリスクは以下の疾患を有する患者で最も高くなると考えられる。
  - 慢性の重度腎疾患（GFR＜30mL/min/1.73m^2）又は
  - 急性腎損傷
- 急性腎損傷や腎機能を低下させるおそれのある疾患を有する患者については、スクリーニングを行うこと。慢性腎機能低下のリスクがある患者（例：60歳を超える患者、高血圧又は糖尿病の患者）については、臨床検査で糸球体ろ過率（GFR）を推定すること。
- NSFのリスクが非常に高い患者については、投与量が本剤の推奨用量を超えないようにし、再投与する場合は、造影剤が体内から排泄されるのに十分な時間を空けてから行うこと。*[警告・使用上の注意（5.1）の項参照]*

1. 効能・効果

本剤は、成人及び小児（2歳以上）の静脈注射に用いる磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）用ガドリニウム含有造影剤で、中枢神経系の血液脳関門（BBB）破壊部位及び／又は血管異常の検出や可視化を目的として使用する。

2 用法・用量

本剤は、他のガドリニウム含有造影剤より高濃度（1mmol/mL）で製剤されるため、投与量は他剤より低くなる。下記の表を注意深く精査し、推奨用量を決定すること。

2.1 成人及び小児（2歳以上）

本剤の推奨用量は0.1mL/kg（0.1mmol/kg）である。

体重あたりの投与量		
体重		推奨用量（mL）
lb	kg	
22	10	1
33	15	1.5
44	20	2
55	25	2.5
66	30	3
77	35	3.5
88	40	4
99	45	4.5
110	50	5
132	60	6
154	70	7
176	80	8
198	90	9
220	100	10
242	110	11
264	120	12
286	130	13
308	140	14

- 投与前に本剤の粒子状物質及び変色について目視検査を行うこと。変色や粒子状物質がみられる場合や容器が破損していると思われる場合には、本剤を使用しないこと。
- 本剤は、約2mL／秒の流量で手動又は自動注入器を用いて静脈内ボーラス投与する。本剤注入後は生理食塩水で留置針をフラッシュする。

2.2 投与ガイドライン

- 造影剤の準備や注入は必ず無菌操作で行うこと。本剤を他剤と混合しないこと。
- 造影剤の注入直後に造影MRI撮影を開始することができる。
- 機器の製造業者の説明書に従うこと。

医薬品バルクパッケージ

- パッケージは直接静脈内注入には使用しない。
- 本剤はパッケージ開封後、20～25℃（68～77° F）で24時間安定している。
- パッケージは、複数回投与用の容器として使用される。容器に備え付けの適切な移行用装置を使用して、空の消毒済みのシリンジに注射液を充填する。
- 本剤をバルクパッケージから移す際には、ラミナーフローフードなどの無菌の作業領域で無菌法により行うこと。
- パッケージ開封後は、24時間の使用期間中、無菌の作業領域から移動させないこと。
- 本剤の静脈注射用チューブやシリンジは、放射線検査完了後に廃棄すること。
- パッケージ内の製剤は、最初の開封後24時間以内に使用すること。未使用の製剤は各地域の要件に従い廃棄すること。

3 剤形・含量

無菌、澄明、無色～微黄色の注射液で、1mL中、ガドブトロール1.0mmol（ガドブトロール604.72mg/mLに相当）を含有する。

4 禁忌

本剤に対する重度の過敏性反応の既往歴を有する患者には投与しないこと。

5 警告・使用上の注意

5.1 腎性全身性線維症（NSF）

薬物排泄障害を有する患者では、ガドリニウム含有造影剤（GBCAs）により腎性全身性線維症（NSF）のリスクが高くなる。診断情報が必須であるが非造影MRIにおいては情報が得られない場合にのみ、これらの患者にガドリニウム含有造影剤（GBCAs）を使用すること。ガドリニウム含有造影剤の使用に関連する腎性全身性線維症（NSF）のリスクは、慢性の重度腎疾患（GFR＜30mL/min/1.73m^2）又は急性腎損傷患者で最も高くなると考えられる。NSFのリスクは、慢性の中等度腎疾患患者（GFR30～59mL/min/1.73m^2）で低くなり、慢性の軽度腎疾患患者（GFR60～89mL/min/1.73m^2）では殆どないと考えられる。NSFにより皮膚、筋肉、内臓器官に影響を及ぼす致死性又は消耗性の線維症が起こる可能性がある。本剤投与後のNSFの診断はすべて、Bayer Healthcare社（1-888-842-2937）又はFDA（1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

急性腎損傷や腎機能を低下させるおそれのある疾患を有する患者のスクリーニングを行うこと。急性腎損傷は、急速（数時間から数日間にわたる）で一般的に可逆的な腎機能低下、手術においては一般的に重篤な感染、損傷又は薬剤誘発性腎毒性を特徴とする。急性腎損傷の場合、血清クレアチニン値及びGFR推定値では確実に腎機能を評価できない可能性がある。慢性腎機能低下のリスクのある患者（例えば60歳を超える患者、糖尿病又は高血圧の患者）のGFRは、臨床検査により推定すること。

GBCAの反復投与又は推奨用量より高い用量の投与や、曝露時の腎機能障害の程度は、NSFのリスクを高める要因となることがある。GBCA及び患者への投与量を記録すること。NSFのリスクが非常に高い患者では本剤の推奨用量を超えないようにし、造影剤の排泄のために十分な時間を空けてから再投与を行うこと。血液透析を受ける患者については、造影剤の排泄を促すため、本剤の投与後に医師が血液透析の速やかな開始を検討することがある。NSFの予防に対する血液透析の有用性については知られていない。*[臨床薬理（12）及び用法・用量（2）の項参照]*

5.2 過敏症反応

本剤投与後に軽度から重度の心血管，呼吸器又は皮膚の症状を有するアナフィラキシー様反応及びアナフィラキシー反応がまれに発現しており、死亡に至る例もある。*[副作用（6）の項参照]*

- 造影剤への反応、気管支喘息及び／又はアレルギー疾患の既往歴を有する患者では本剤への過敏性反応のリスクが高まる可能性があるため、本剤投与前にすべての患者でこれらの既往歴の評価を行うこと。
- 本剤の投与は、過敏症反応に対して熟練の医療従事者（蘇生法の訓練を受けた者を含む）が直ちに治療を行うことが行うことができる場合にのみ行うこと。

過敏症反応のほとんどは投与後30分以内に生じるが、遅発性の反応が投与の数日後に認められることがある。本剤投与中及び投与後には過敏症反応の兆候及び症状を観察すること。

5.3 急性腎損傷

慢性の腎機能障害患者にGBCAsを使用した際、透析を必要とすることのある急性腎損傷が認められた。急性腎損傷のリスクが高くなることがあるため、推奨用量を超える用量を投与しないこと。

5.4 溢出及び注射部位反応

本剤投与前にカテーテル及び静脈開存性を確立すること。本剤投与中の組織への溢出により中等度の刺激反応が起きることがある。本剤の筋肉内投与を避けること。*[非臨床毒性（13.2）の項参照]*

6 副作用

本剤に対する最も重篤な反応は、腎性全身性線維症（NSF）及び過敏症反応である。*[警告・使用上の注意（5.1、5.2）の項参照]*

6.1 臨床試験における副作用

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、臨床現場における発現率とは異なる可能性がある。

以下に記載するデータは、被験者4549例（成人4411例、2～17歳までの小児138例）に＜0.09から0.51mmol/kgを投与した際の本剤の曝露量を示す。これらの被験者の大半[n=2434]に推奨用量0.1（±0.01）mmol/kg）を投与した。被験者の58.5%は男性で、民族の内訳は白人64.8%、アジア人27.3%、ヒスパニック系3%、黒人1.3%、その他の民族3.6%、平均年齢は54.2歳（2～93歳）であった。

本剤投与後24時間から7日間の追跡期間中に4%の被験者で1件以上の副作用が認められた。本剤投与に関連する副作用の重症度は通常、軽度から中等度で、一過性であった。

表1は、本剤群≧0.1%で発現した副作用を示す。

表1：副作用

副作用	発現率（%） n=4549
頭痛	1.5
悪心	1.2
注射部位反応	0.6
味覚異常	0.5
熱感	0.5
めまい	0.4
嘔吐	0.4
発疹（全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹を含む）	0.3
そう痒症（全身そう痒症を含む）	0.2
紅斑	0.2
呼吸困難	0.2
錯感覚	0.1

本剤群で発現率＜0.1%の副作用は、過敏症／アナフィラキシー様反応（低血圧、蕁麻疹、潮紅、蒼白）、意識消失、痙攣、嗅覚錯誤、頻脈、動悸、口内乾燥、倦怠感、冷感であった。

6.2 市販後成績

本剤の市販後、以下の副作用が報告されている。これらの副作用は自発的に報告され、報告した被験者の数も明確ではないため、発現頻度の正確な推定や治験薬との因果関係の確定はできない。

- 心停止
- 腎原性全身性線維症（NSF）
- 過敏症／アナフィラキシー様反応（アナフィラキシー様ショック、循環虚脱、血圧上昇、胸痛、呼吸停止、気管支痙攣、チアノーゼ、口腔咽頭腫脹、喉頭浮腫、顔面浮腫、血管浮腫、結膜炎、眼瞼浮腫、多汗症、咳嗽、くしゃみ、灼熱感）*[警告・使用上の注意（5.2）の項参照]*

7 相互作用

薬物相互作用については不明である。本剤は比色分析により測定した血清カルシウム及び血漿カルシウムを阻害しない。本剤を他剤と混合しないこと。

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊婦

胎児危険度分類 C

妊婦において本剤の適切で十分に管理された試験は行っていない。本剤がヒト胎盤を通過するかについては知られていないが、本剤以外のガドリニウム含有造影剤（GBCAs）はヒト胎盤を通過し、胎児暴露をもたらす。ヒトに本剤以外のGBCAsを妊娠中に投与した際の曝露状況を示す公表データは限られているが、これらのデータでは曝露を受けた新生児における副作用は示されなかった。妊娠中は、胎児への治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤の投与を行うこと。

妊娠ラットに本剤の臨床用量の12倍（体表面積ベース）の母動物の毒性発現量（≧7.5mmol/kg）、妊娠ウサギに臨床推奨用量の8倍（体表面積ベース）の用量（≧2.5mmol/kg）を投与したところ、胎児発生の遅延及び胎児死亡が認められた。ウサギではこの所見は顕著な母体毒性の兆候を伴わず、胎盤通過は軽微（胎児で検出された投与量の0.01%）であった。

器官形成期に臨床推奨単回投与量の最大8倍（体表面積ベース）をサルに静脈内投与した際、本剤による催奇形性は認められなかったが、同投与量で胎児死亡が認められた。反復投与を行ったため、妊娠動物の全身曝露量は標準臨床単回投与時の曝露量より著しく高かった。

8.3 授乳婦

ガドブトロールがヒト乳汁中に移行するかどうかについては不明であるが、GBCAを授乳婦に投与すると、ガドリニウム投与量の0.01～0.04%が乳汁中に移行することが確認されている。試験によりGBCAの消化管吸収は限定的であることが示されている。非臨床データにより、乳汁中に移行するガドブトロールはごく少量（静脈内投与量の＜0.1%）で、消化管から吸収される量は少ない（経口投与量の約5%が尿中に排泄）ことが示されている。*[臨床薬理（12.3）の項参照]* [^{153}Gd]-ガドブトロール0.5mmol/kgを静脈内投与した授乳ラットで、投与した総放射能の0.01%が静脈内投与後3時間以内に母乳を通じて新生児に移行した。薬剤の多くはヒト乳汁中に移行するため、授乳婦にガドブトロールを投与する際は注意すること。

8.4 小児等への投与

本剤を2～17歳の小児に0.1mmol/kg単回投与した際の薬物動態、安全性及び有効性は確立されていない。小児において年齢に応じた用量調節は必要ない。2歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。*[用法・用量（2.1）、臨床薬理（12.3）の項参照]*

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験において、1377例が65歳以上で、104例が80歳以上であった。全般的に高齢患者と若年患者で安全性又は有効性に違いはみられず、他の臨床データにおいても高齢患者と若年患者の反応の違いは確認されなかった。

一般的に、腎機能の低下、合併症、又はその他の薬物治療の頻度が高くなるため、本剤を高齢者に投与する場合は注意すること。高齢者において年齢に応じた用量調節は必要ない。

8.6 腎機能障害患者

本剤の投与前に病歴及び／又は臨床検査結果を入手し、すべての患者の腎機能不全をスクリーニングすること。*［警告・使用上の注意（5.1）の項参照］* 腎機能障害患者において用量調節は推奨されない。本剤は血液透析により体内から排泄されることがある。*［警告・使用上の注意（5.1）、臨床薬理（12.3）の項参照］*

10 過量投与

健常志願者で検討した本剤の最大投与量は1.5mL/kg（1.5mmol/kg）（推奨用量の15倍）で、それより低用量を投与した際と同様の忍容性を示した。本剤は血液透析により排泄されることがある。*［特別な患者集団における使用（8.6）、臨床薬理（12.3）の項参照］*

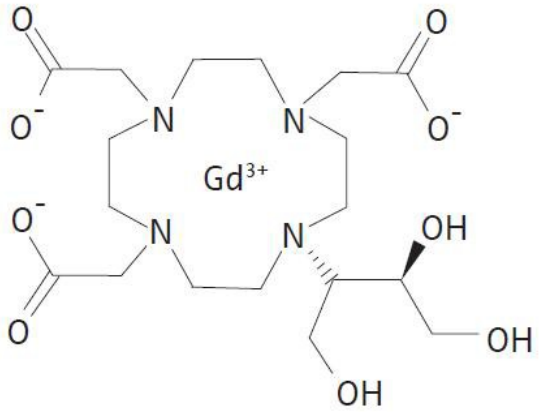
11 性状

ガドビスト（ガドブトロール）注射液は磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）用の常磁性造影剤である。

化学名：10- [(1SR, 2RS)- 2,3- dihydroxy- 1- hydroxymethylpropyl]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecane- 1,4,7- triacetic acid, gadolinium complex

分子式： $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$

分子量：604.72



本剤は澄明、無色～微黄色の注射液で、1mL中、有効成分としてガドブトロール1.0mmol（ガドブトロール604.72mgに相当）、添加物としてカルコブトロールナトリウム、トロメタモール、塩酸（pH調整用）、注射用水を含有する。保存剤は含有しない。

本剤の主な物理化学的性質（1.0mmol/mL注射液）は以下のとおりである。

37℃の浸透圧（mOsm/L 溶液）	1117
37℃の浸透圧（mOsm/kg H_2O）	1603
37℃の粘度（mPa･s）	4.96
pH	6.6～8

12 臨床薬理

12.1 作用機序

MRIにおいて、正常及び病理組織の可視化は、以下により発生する高周波シグナル強度の変動に部分的に依存する。

- プロトン密度差
- スピン－格子緩和時間又は縦緩和時間（T_1）の差
- スピン－スピン緩和時間又は横緩和時間（T_2）の差

本剤は磁場でT_1及びT_2緩和時間を短縮させる。T_1及びT_2緩和時間の減少程度、ひいては本剤から得られる信号増強の量は、組織内における本剤の濃度、MRIシステムの磁場強度、縦緩和時間及び横緩和時間の相対比率などの様々な要因によって決まる。推奨用量を投与した際、T_1強調磁気共鳴パルス系列でT_1短縮効果が最高感度でみられる。T_2*強

調パルス系列では本剤の磁気モーメントが大きく（ボーラス投与中の）濃度が高いため、局所磁場の不均等性が誘発され、シグナル強度が低下する。

12.2 薬力学

本剤により、低濃度においても明らかに緩和時間が短縮される。pH 7、37℃、1.5Tにおいて、血漿中のプロトロン緩和時間（T_1）に対する影響から測定される緩和度（r_1）は5.2L/（mmol･sec）で、緩和時間（T_2）に対する影響から測定される緩和度（r_2）は6.1L/（mmol･sec）である。これらの緩和度は、わずかな磁場強度依存性しか示さない。常磁性造影剤のT_1短縮効果は濃度及びr_1緩和度に依存し（表2参照）、これにより組織の可視化が向上する。

表2：1.5Tでのガドリニウムキレートの緩和度（r_1）

ガドリニウムキレート	r_1 ($L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$)
ガドブトロール	5.2
ガドテリドール	4.1
ガドベナート	6.3
ガドペンテアート	4.1
ガドジアミド	4.3
ガドベルセタミド	4.7

37℃での血漿中におけるr_1 緩和度

本剤は0.5モル濃度のガドリニウム含有造影剤より高濃度であるため、半分の投与量で、よりコンパクトな造影剤ボーラス投与となる。

本剤は水に極めて溶けやすく親水性が高い化合物で、pH7.6でのn-ブタノール・緩衝液間における分配係数は0.006である。

12.3 薬物動態

分布

静脈内投与後、ガドブトロールは速やかに細胞外間隙へ分布された。ガドブトロール0.1mmol/kgの投与後の血漿中濃度は、注入2分後で平均0.59mmol/L、注入60分後で平均0.3mmol/Lであった。ガドブトロールによるタンパク結合は特にみられなかった。ラットにおいて、ガドブトロールは正常な血液－脳関門を通過しない。

代謝

ガドブトロールは代謝を受けない。

排泄

ガドブトロールは腎臓から未変化体として排泄される。ガドブトロールは、平均終末相半減期1.81時間（1.33～2.13時間）で血漿から排泄される。

健常被験者において、ガドブトロールの腎クリアランスは1.1～1.7mL/（min･ kg）で、イヌリンの腎クリアランスと同等であり、これにより　ガドブトロールが糸球体ろ過により排泄されることが裏付けられる。

静脈内投与後2時間以内に投与量の50%以上、12時間以内に90%以上が尿中に排泄された。腎外排泄はごくわずかである。

特別な集団

<u>性別</u>

性別はガドブトロールの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさない。

<u>高齢者</u>

本剤0.1mmol/kgを15例の高齢患者と16例の非高齢患者に単回静脈内投与した際、非高齢患者と比べて高齢患者のAUCはわずかに高く、クリアランスはわずかに低かった。*[特別な患者集団における使用（8.5）の項参照]*

<u>小児</u>

母集団薬物動態解析により、2～17歳までの130例の小児患者において本剤の薬物動態を評価した。

患者は本剤0.1mmol/kgの単回静脈内投与を受けた。ガドブトロールのAUC（mmol･ h/L）、クリアランス（L/hr/kg）、排出半減期（hrs）の中央値は2～17歳の年齢層で同様であった。ガドブトロールのAUC中央値は2～6歳の小児

（n=45）で0.8mmol・h/L、7～11歳の小児（n=39）で1.0mmol・h/L、12～17歳（n=46）の小児で1.2mmol・h/Lであった。ガドブトロールのクリアランスの中央値は2～6歳の小児で0.13L/hr/kg、7～11歳の小児で0.1L/hr/kg、12～17歳の小児で0.09L/hr/kg、排出半減期の中央値は2～6歳の小児で1.75時間、7～11歳の小児で1.61時間、12～17歳の小児で1.65時間であった。投与量の約99%（中央値）が6時間以内に尿中に排泄された。*[特別な患者集団における使用（8.4）の項参照]*

腎機能障害

腎機能障害を有する患者において、ガドブトロールの血中半減期の延長は、クレアチニン・クリアランスの低下と関連する。

ガドブトロール0.1mmol/kgを静脈内投与した際、排出半減期は腎機能障害が軽度又は中等度の患者（80＞CL_{CR}＞30mL/min）で5.8±2.4時間、透析を受けていない重度腎機能障害患者（CL_{CR}＜30mL/min）で17.6±6.2時間であった。ガドブトロールの平均AUCは腎機能障害が軽度又は中等度の患者で4.0±1.8mmol・h/L、重度の腎機能患者で11.5±4.3mmol・h/Lであったのに対し、腎機能正常患者では1.1±0.1mmol・h/Lであった。

腎機能障害が軽度又は中等度の患者では、72時間以内に尿中に完全に排泄された。重度腎機能障害患者では5日以内に投与量の約80%が尿中に排泄された。

血液透析を受ける患者については、造影剤の排泄を促すため、本剤の投与後に医師が血液透析の速やかな開始を検討することがある。1回目の透析後にガドブトロールの68%、2回目の透析後に94%、3回目の透析後に98%が体外に排泄される。*[警告・使用上の注意（5.1）、特別な患者集団における使用（8.6）の項参照]*

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、突然変異誘発性、生殖能の低下

ガドブトロールの発がん性試験は行われていない。。

細菌における*in vitro*の復帰突然変異試験、培養チャイニーズハムスターのV79細胞を使用したHGPRT（ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ）試験、又はヒト末梢血リンパ球における染色体異常試験において、ガドブトロールは変異原性を示さず、*in vivo*の小核試験ではマウスに0.5mmol/kgを静脈内投与後に陰性を示した。

臨床用量の12.2倍（体表面積ベース）を投与した際、ガドブトロールは雄雌ラットの生殖能や一般的な繁殖成績に影響を及ぼさなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

ウサギの静脈傍に投与した際に、炎症細胞の浸潤に伴う中等度の刺激反応などの局所不耐反応が認められ、臨床条件下で造影剤が静脈周囲で漏出した場合に局所刺激性が起こる可能性があることが示された。*[警告・使用上の注意（5.4）の項参照]*

14 臨床試験

脳・脊髄の造影MRIが適応となる患者は、病変の可視化特性を評価する2つの臨床試験に参加した。両試験において、患者は本剤0.1mmol/kg投与前にベースライン及び造影前MRIを、続いて造影後MRIを受けた。Study Aでは、患者はガドテリドールの投与前及び投与後にもMRIを受けた。これらの試験は、病変の可視化について、本剤によるMRIの非造影MRIに対する優越性を実証するために行われた。両試験における評価は3名の独立した読影医により行われた。「造影前画像」と「造影前画像と造影後画像の組み合せ（組み合せ画像）」の造影効果及び辺縁明瞭度は0から4の段階で、内部構造は0から3の段階で評価された（表3）。さらに、「本剤による造影画像の組み合せ」の「造影前画像」に対する非劣性を実証するため、病変の集計が行われた。読影は臨床情報を盲検化して行われた。

表3：主要評価項目　可視化評価システム

スコア	可視化特性		
	造影効果	辺縁明瞭度	内部構造
1	None	None	Poorly visible
2	Weak	Moderate	Moderately visible
3	Clear	Clear but incomplete	Sufficiently visible
4	Clear and bright	Clear and complete	N/A

657例の患者で診断効果を測定した。平均年齢は49歳（18～85歳）で、42%が男性であった。民族の内訳は白人39%、黒人4%、ヒスパニック系16%、アジア人38%、その他の民族3%であった。

表4に「組み合せ画像」と「造影前画像」の可視化試験の比較結果を示す。各試験における3名の独立した読影医の平均値によると、本剤は3つの病変描出パラメータに対して統計的に有意に優れていた。

表4：MRI試験（成人への投与量0.1mmol/kg）における、中枢神経系の可視化評価項目の結果

評価項目	Study A N=336			Study B N=321		
	造影前画像	組み合せ画像	差異*	造影前画像	組み合せ画像	差異
造影効果	0.97	2.26	1.29^	0.93	2.86	1.94^
辺縁明瞭度	1.98	2.58	0.60^	1.92	2.94	1.02^
内部構造	1.32	1.93	0.60^	1.57	2.35	0.78^
検出された病変の平均数	8.08	8.25	0.17**	2.65	2.97	0.32^^

* 平均値の差 ＝（組み合せ画像の平均）－（造影前画像の平均）

^ p＜0.001

^^ 非劣性マージン-0.35を満たした

** 非劣性マージン-0.35を満たさなかった

本剤及びガドテリドールの描出パラメータは同様の効果を示した。検出された病変数については、Study Bでは「組み合せ画像」の読影と「造影前画像」の読影で事前に指定された非劣性マージン-0.35が満たされたが、Study Aでは本剤でもガドテリドールでも非劣性マージン-0.35は満たされなかった。

可視化評価項目である造影効果、辺縁明瞭度、内部構造については、「造影前画像」と比べて「組み合せ画像」で高いスコアを示す患者の割合は、Study Aで93%から99%、Study Bでは95%から97%であった。両試験において、「組み合せ画像」で検出された平均病変数は「造影前画像」で検出された病変数を上回り、Study Aでは37%、Study Bでは24%であった。「造影前画像」で検出された病変数の方が多かった患者は、Study A、Study Bでそれぞれ29%及び11%であった。

表3に示されるスコア分類で、読影医の平均スコアの変化率が≦0、＞0～＜1、1～＜2、≧2の患者の割合を表5に示す。カテゴリーの向上（≦0）は、造影前の読影画像より高いスコア（＜0）又は同等のスコア（＝0）を示し、スコア＞0は、組み合せ画像の読影でみられる向上の大きさを示している。

表5：主要評価項目　読影医の平均値に対する可視化カテゴリーの向上

	Study A N=336				Study B N=321			
評価項目	カテゴリーの向上 （組み合せ画像- 造影前画像）％				カテゴリーの向上 （組み合せ画像- 造影前画像）％			
	≦0	＞0～＜1	1～＜2	≧2	≦0	＞0～＜1	1～＜2	≧2
造影効果	1	30	55	13	3	6	34	57
辺縁明瞭度	7	73	18	1	5	38	51	5
内部構造	4	79	17	0	5	61	33	1

両試験において、「本剤による造影画像の組み合せ」における可視化評価項目が、「造影前画像」における可視化評価項より向上したため、正常／異常CNS組織の評価が向上した。

16 包装／貯法、取扱い上の注意

16.1 包装

澄明、無色～微黄色の注射液で、1mL中、ガドブトロール1.0mmol（ガドブトロール604.72mg/mLに相当）を含有する。本剤の医薬品バルクパッケージは以下のサイズで提供される。

ゴム栓付きの30mLの医薬品バルクパッケージ　5カートン、1カートン10箱入り（NDC 50419-325-14）

ゴム栓付きの65mLの医薬品バルクパッケージ　10箱（NDC 50419-325-15）

16.2 貯法及び取扱い上の注意

25℃（77° F）で保存すること。ただし、15～30℃（59～86° F）を保存温度範囲とする［「USP Controlled Room Temperature」の項参照］。

本剤が凍結した場合は室温へ戻してから使用すること。室温で保存すると、通常、無色～微黄色澄明の溶液に戻る。投与前に本剤の粒子状物質及び変色について目視検査を行うこと。変色や粒子状物質がみられる場合や、容器が破損していると思われる場合には、本剤を使用しないこと。

17 患者向け情報

17.1 腎性全身性線維症

以下の場合には医師に報告するよう患者に指示すること。

- 腎疾患及び／又は肝疾患の既往歴を有する場合、又は
- 最近GBCAの投与を受けた場合

薬物排泄障害を有する患者では、GBCAによりNSFのリスクが高くなる。NSFのリスクのある患者には、以下の助言を行うこと。

- NSFの臨床症状について説明する。
- 腎機能障害検出の検査手順を説明する。

本剤投与後に下記のNSFの兆候又は症状があらわれた場合は医師に連絡するよう患者に指示すること。

灼熱感、そう痒、腫脹、皮膚の落屑／硬化／つっぱり、皮膚の紅斑／黒斑、腕・手足の移動や屈曲、屈伸を困難にする関節硬直、股関節痛、肋骨痛、筋力低下

17.2 よく見られる副作用

患者に以下の症状が起こる可能性について通知すること。

- 静脈の注射部位に沿った部位における反応（注射部位における、軽度で一過性の灼熱感、疼痛、温感、冷感など）
- 頭痛、悪心、味覚異常、熱感などの副作用

17.3 一般的注意

本剤服用中の患者に、以下に該当する場合には医師に報告するよう指示すること。

- 妊娠又は授乳中
- 造影剤に対するアレルギー反応、気管支喘息、又はアレルギー性呼吸障害などの既往歴を有する
- 他の薬剤服用中

Company Core Data Sheet
Gadovist*

Gadobutrol

1.0 mmol/ml solution for injection

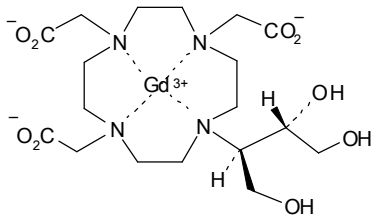
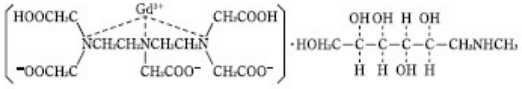
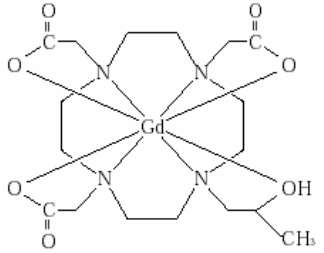
[redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品については表 1.7- 1 及び表 1.7- 2 に示す。

表 1.7- 1　同種同効品一覧表

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
販売名	ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 5mL ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 10mL ガドビスト®静注 1.0mol/L 7.5mL	マグネビスト®静注 マグネビスト®静注シリンジ	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
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	ブラッコ・エーザイ株式会社
規制区分	処方箋医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
分子式	$C_{18}H_{31}GdN_4O_9$	$C_{14}H_{20}GdN_3O_{10}$・$C_7H_{17}NO_5$	$C_{17}H_{29}GdN_4O_7$
構造式	 及び鏡像異性体		

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ガドブトロール
(Gadobutrol)</th><th>ガドペンテト酸メグルミン
(Meglumine Gadopentetate)</th><th>ガドテリドール
(Gadoteridol)</th></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>
<table>
<tr><td>販　売　名</td><td>ガドビスト静注
1.0mol/L
シリンジ5mL</td><td>ガドビスト静注
1.0mol/L
シリンジ7.5mL</td><td>ガドビスト静注
1.0mol/L
シリンジ10mL</td></tr>
<tr><td>内容量（mL）</td><td>5</td><td>7.5</td><td>10</td></tr>
<tr><td>成分・分量</td><td colspan="3">1mL中，ガドブトロール604.72mg含有</td></tr>
<tr><td>1シリンジ中の成分量（mg）</td><td>3023.6</td><td>4535.4</td><td>6047.2</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td colspan="3">トロメタモール，カルコブトロールナトリウム，pH調整剤</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td colspan="3">無色～微黄色澄明の注射液</td></tr>
<tr><td>浸透圧比</td><td colspan="3">約6（生理食塩液に対する比）</td></tr>
<tr><td>pH</td><td colspan="3">6.6～8.0</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>販　売　名</td><td>ガドビスト静注1.0mol/L 7.5mL</td></tr>
<tr><td>内容量（mL）</td><td>7.5</td></tr>
<tr><td>成分・含量</td><td>1mL中，ガドブトロール
604.72mg含有</td></tr>
<tr><td>1瓶中の成分量（mg）</td><td>4535.4</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>トロメタモール，カルコブトロール
ナトリウム，pH調整剤</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td>無色～微黄色澄明の注射液</td></tr>
<tr><td>浸透圧比</td><td>約6（生理食塩液に対する比）</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>6.6 ～ 8.0</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>販売名</td><td colspan="4">マグネビスト静注</td></tr>
<tr><td>内容量(mL)</td><td>10</td><td>15</td><td>20</td><td>30</td></tr>
<tr><td>主成分・含量</td><td colspan="4">1mL中，ガドペンテト酸メグルミン371.40mg(ガドペンテト酸ジメグルミンとして469.00mg)含有</td></tr>
<tr><td>1瓶中の主成分量(mg)</td><td>3,714</td><td>5,571</td><td>7,428</td><td>11,142</td></tr>
<tr><td>添加物 メグルミン(mg/mL)</td><td colspan="4">98.6</td></tr>
<tr><td>添加物 ジエチレントリアミン五酢酸(mg/mL)</td><td colspan="4">0.4</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td colspan="4">無色～微黄色澄明のわずかに粘性のある注射液</td></tr>
<tr><td>浸透圧比
(生理食塩液に対する比)</td><td colspan="4">約7</td></tr>
<tr><td>粘稠度(mPa・s，37℃)</td><td colspan="4">3.03</td></tr>
<tr><td>pH</td><td colspan="4">6.8～7.8</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>販売名</td><td colspan="4">マグネビスト静注シリンジ</td></tr>
<tr><td>内容量(mL)</td><td>5</td><td>10</td><td>15</td><td>20</td></tr>
<tr><td>主成分・含量</td><td colspan="4">1mL中，ガドペンテト酸メグルミン371.40mg(ガドペンテト酸ジメグルミンとして469.00mg)含有</td></tr>
<tr><td>1シリンジ中の主成分量(mg)</td><td>1,857</td><td>3,714</td><td>5,571</td><td>7,428</td></tr>
<tr><td>添加物 メグルミン(mg/mL)</td><td colspan="4">98.6</td></tr>
<tr><td>添加物 ジエチレントリアミン五酢酸(mg/mL)</td><td colspan="4">0.4</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td colspan="4">無色～微黄色澄明のわずかに粘性のある注射液</td></tr>
<tr><td>浸透圧比
(生理食塩液に対する比)</td><td colspan="4">約7</td></tr>
<tr><td>粘稠度(mPa・s，37℃)</td><td colspan="4">3.03</td></tr>
<tr><td>pH</td><td colspan="4">6.8～7.8</td></tr>
</table>
</td><td>本剤は1バイアル、1シリンジ中に以下の成分を含有する。
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">成　分</td><td colspan="4">1バイアル中の分量</td><td colspan="2">1シリンジ中の分量</td></tr>
<tr><td>5mL中</td><td>10mL中</td><td>15mL中</td><td>20mL中</td><td>13mL中</td><td>17mL中</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ガドテリドール</td><td>1396.5mg</td><td>2793.0mg</td><td>4189.5mg</td><td>5586.0mg</td><td>3630.90mg</td><td>4748.10mg</td></tr>
<tr><td rowspan="4">添加物</td><td>カルテリドールカルシウム</td><td>1.15mg</td><td>2.30mg</td><td>3.45mg</td><td>4.60mg</td><td>2.99mg</td><td>3.91mg</td></tr>
<tr><td>トロメタモール</td><td>6.05mg</td><td>12.10mg</td><td>18.15mg</td><td>24.20mg</td><td>15.73mg</td><td>20.57mg</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td colspan="6">適量</td></tr>
<tr><td>水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ</td><td colspan="6">適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">性状</td><td colspan="6">本剤は無色澄明の液である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH</td><td colspan="6">6.5～8.0</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比</td><td colspan="6">約2（生理食塩液に対する比）</td></tr>
<tr><td colspan="2">粘度</td><td colspan="6">1.3mPa･s</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td><td>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</td><td>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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ガドブトロール
(Gadobutrol)</th><th>ガドペンテト酸メグルミン
(Meglumine Gadopentetate)</th><th>ガドテリドール
(Gadoteridol)</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，本剤0.1mL/kgを静脈内投与する.</td><td>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は，0.1mL/kgを静脈内注射する.
腹部から下肢までを連続して血管撮影する場合は，0.4mL/kgを静脈内注射する.
<table>
<tr><td>効能・効果</td><td>脳･脊髄造影</td><td colspan="3">躯幹部・四肢造影</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>脳･脊髄</td><td>腎臓</td><td>腹部から下肢までの連続した血管撮影</td><td>左記以外</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td>0.2mL/kg</td><td>0.1mL/kg</td><td>0.4mL/kg</td><td>0.2mL/kg</td></tr>
</table></td><td>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。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>1.　本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので，髄腔内には投与しないこと.
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.
［「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照］</td><td>(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．特に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重篤な副作用が発現するおそれがある.
(2) 本剤の投与にあたっては，必ず救急処置の準備を行うこと.
(3) 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので，髄腔内には投与しないこと.
(4) 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］</td><td>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。
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。
〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</td></tr>
</table>

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
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	(次の患者には投与しないこと) (1) 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 (2) 重篤な腎障害のある患者［腎性全身性線維症を起こすことがある．また，本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり，腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等，症状が悪化するおそれがある.[「重要な基本的注意」の項参照］	(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 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
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［ショック，アナフィラキシーがあらわれることがある．また，喘息発作を誘発することがある．］ (3) 重篤な腎障害のある患者［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．］	(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［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．また，喘息発作を誘発することがある．］ (3) 重篤な肝障害のある患者［肝機能に影響を及ぼすおそれがある．］	(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. 気管支喘息のある患者 〔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 〔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

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
使用上の注意	1. **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) 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．］ (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［排泄が遅延するおそれがある．「薬物動態」の項参照］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］	1. **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) 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．］ (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［排泄が遅延するおそれがある．］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (7) 幼・小児［「小児等への投与」の項参照］	1. **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) 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。〕 (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〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
使用上の注意（続き）	2. 重要な基本的注意 (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ことがあるので，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，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）があらわれることがあるので，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/1.73m^{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．	2. 重要な基本的注意 (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． (2) 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，本剤投与開始より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）があらわれることがあるので，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) 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の患者ではそれ以外の患者よりも高い頻度で重篤な副作用が発現するおそれがあるので，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使用すること． (4) 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． (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． (6) 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/1.73m^{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，本剤の投与を避けること．	2. 重要な基本的注意 (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。 (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/1.73m^{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。

一般的名　称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
使用上の注意(続き)			(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。
	3. 副作用 国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験2試験の計4試験において，本剤が投与された国内症例555例中24例（4.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，頭痛3例（0.5%），発疹3例（0.5%），熱感2例（0.4%），潮紅2例（0.4%），注射部位反応2例（0.4%）であった．（申請時）	3. 副作用 総症例9,949例中,139例(1.40%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ，主な副作用は嘔気31件(0.31%)，嘔吐13件(0.13%)，熱感8件(0.08%),蕁麻疹5件(0.05%)等であった.(用法・用量に関する一変承認時：承認時，使用成績調査[1988年6月～1994年6月]及び用法・用量に関する一変承認時[2007年5月]の累計)	3. 副作用 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ている。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)

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
使用上の注意（続き）	(1) 重大な副作用 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（血圧低下，呼吸困難，意識消失，咽・喉頭浮腫，顔面浮腫，呼吸停止，心停止等）があらわれることがある．また，肺水腫を伴う場合がある．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． 2) **痙攣発作**（頻度不明）：痙攣発作（意識消失を伴う場合がある）等を起こすことがあるので，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等を投与すること． 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投与後に，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．	(1) 重大な副作用 1) **ショック，アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック，アナフィラキシー様症状［血圧低下，呼吸困難，意識消失，咽・喉頭浮腫，顔面浮腫，呼吸停止，心停止等］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． 2) **痙攣発作**(頻度不明)：痙攣発作等を起こすことがあるので，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等を投与すること． 3) **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において，腎性全身性線維症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，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．	(1) 重大な副作用 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。

一般的名称

使用上の注意（続き）

ガドブトロール (Gadobutrol)

(2) その他の副作用[注1)]

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[注2)]
過敏症	蕁麻疹，発疹，潮紅	血管浮腫，紅斑，瘙痒感
精神神経系	頭痛	めまい
感覚器		結膜炎，味覚異常，錯感覚，嗅覚錯誤
消化器	嘔気，嘔吐，口内乾燥	
循環器	血圧上昇，頻脈	蒼白，チアノーゼ，動悸
呼吸器		気管支痙攣，咳嗽，くしゃみ，呼吸困難
自律神経系		多汗症
その他	熱感，注射部位反応	胸痛，倦怠感，冷感

注1）国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験2試験の計4試験において，本剤が投与された国内症例を合算して頻度を算出した
注2）外国市販後自発報告又は国外臨床試験で認められている副作用については頻度不明とした

ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)

(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.

	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明※
過敏症		蕁麻疹，発疹，瘙痒感，顔面紅潮，潮紅	紅斑
循環器		動悸，血圧低下，血圧上昇	頻脈，顔面蒼白，チアノーゼ
呼吸器		くしゃみ	喘息発作，嗄声，咳嗽，鼻閉，鼻汁，咽頭不快感，喉頭不快感
精神神経系		眩暈，頭痛	しびれ，振戦，めまい
自律神経系			発汗
消化器	嘔気・嘔吐	口渇	腹痛，下痢，口内異常感，唾液増加
肝臓			AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，Al-P上昇，γ-GTP上昇，LDH上昇，ビリルビン上昇
感覚器			結膜充血,流涙，眼痛,聴覚障害,嗅覚錯誤,味覚異常
投与部位			注射部位反応(疼痛，発赤，浮腫等)
その他		熱感，発熱	倦怠感，疲労，脱力，悪寒，冷感，胸内苦悶感，疼痛，四肢痛，関節痛，末梢性浮腫，尿失禁

※：自発報告につき頻度不明

ガドテリドール (Gadoteridol)

(2) 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。

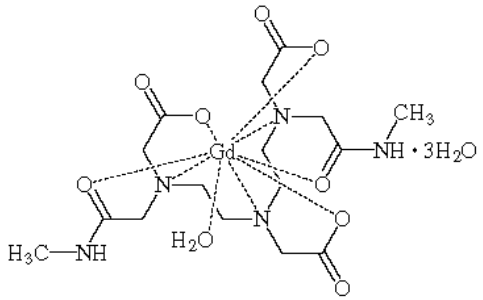
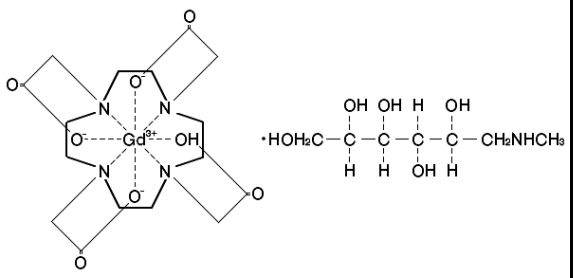
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹	発疹、潮紅、ほてり、瘙痒感	
循環器		動悸	血圧低下、血圧上昇
呼吸器		咳嗽、くしゃみ	嗄声、咽喉頭症状、鼻炎、喘息
消化器	嘔気・嘔吐	口渇	腹痛
精神神経系		眩暈、頭痛、しびれ	振戦、一過性の意識消失
血液系	白血球増多	血小板増加	
肝臓・胆管系	肝機能異常、ALT(GPT)の上昇、AST(GOT)の上昇		
投与部位		血管痛	疼痛
その他		熱感、気分不良、胸痛、血清鉄低下、血清カリウム上昇、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	冷感、多汗、味覚異常、眼の異常、倦怠感

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
使用上の注意（続き）	**4. 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.	**4. 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.	**4. 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。
	5. 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．［ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において，母動物に重度の全身毒性を発現する用量（10mmol/kg）を反復静脈内投与した場合に，ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が，ウサギでは流産及び早産の軽度増加，胎児に軽度な骨変異の増加が観察された．健康成人での曝露量（Cmax及びAUC）と比較した安全域は，ラットで5.3及び2.6，ウサギで7.1及び7.5であった．また，サルの胚・胎児発生に関する試験において，2.5mmol/kg（通常臨床用量の25倍）を投与した場合に流産の増加傾向が観察された．］ (2) 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．］	**5. 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. (2) ヒト母乳中への移行が報告されているので，授乳中の女性には投与後24時間は授乳を避けるよう指導すること.	**5. 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。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (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。〔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。〕

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
使用上の注意（続き）	**6. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない．［使用経験が少ない．］ なお，外国で実施された2～17 歳の患者を対象とした臨床試験では，138 例中8 例（5.8%）に副作用が認められた．発現した主な副作用は，味覚異常2例（1.4%），熱感2例（1.4%）であった．	**6. 小児等への投与** (1) 低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない．［使用経験が少ない．］ (2) 幼・小児に投与する場合には，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．	**6. 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）。
		7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤投与後24時間以内に血清鉄を比色分析法（キレート滴定法）で測定した場合，測定値が低くなることがある．［添加物としてキレート剤であるジエチレントリアミン五酢酸を含有している．］	

一般的名称	ガドブトロール (Gadobutrol)	ガドペンテト酸メグルミン (Meglumine Gadopentetate)	ガドテリドール (Gadoteridol)
	7. 適用上の注意 **(1) 投与経路**：髄腔内投与は行わないこと. **(2) 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.	**8. 適用上の注意** **(1) 投与経路**：髄腔内投与は行わないこと. **(2) 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) 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(脳・脊髄用). **(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.	**7. 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。 (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。
備　考		マグネビスト： 2011年9月改訂（第12版） 承認日：1988年6月28日 マグネビストシリンジ： 2011年9月改訂（第11版） 承認日：1995年8月28日 ＜医療事故防止のための販売名変更＞ マグネビスト静注、マグネビスト静注シリンジ：2009年2月24日 再審査期間終了	2012年5月改訂（第16版） 承認日： プロハンス注：1994年1月19日 プロハンスシリンジ：2002年3月14日 ＜医療事故防止のための販売名変更＞ プロハンス静注5mL、同20mL： 2009年2月26日 プロハンス静注10mL、同15mL： 2009年3月23日 プロハンス静注シリンジ13mL、同17mL： 2009年2月26日 再審査期間終了

表 1.7- 2　同種同効品一覧表

一般的名称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
販売名	オムニスキャン®静注 32% オムニスキャン®静注 32%シリンジ 5mL オムニスキャン®静注 32%シリンジ 10mL オムニスキャン®静注 32%シリンジ 15mL オムニスキャン®静注 32%シリンジ 20mL	マグネスコープ®静注 38%シリンジ 10mL マグネスコープ®静注 38%シリンジ 15mL マグネスコープ®静注 38%シリンジ 20mL
会社名	第一三共株式会社	ゲルベ・ジャパン株式会社
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
分子式	$C_{16}H_{28}GdN_5O_9 \cdot 3H_2O$	$C_{16}H_{25}GdN_4O_8 \cdot C_7H_{17}NO_5$
構造式		

<table>
<tr><th>一般的
名　称</th><th>ガドジアミド水和物
(Gadodiamide Hydrate)</th><th>ガドテル酸メグルミン
(meglumine gadoterate)</th></tr>
<tr><th>組　成
・
性　状</th><td>1. 組成
1バイアル又は1シリンジ中にそれぞれ次の成分を含有
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>有効成分</th><th>添 加 物</th></tr>
<tr><td>オムニスキャン
静注32%</td><td>20mL</td><td>ガドジアミド水和物 6.46g
(0.5mmol/mL)</td><td rowspan="5">カルジアミドナトリウム(安定剤)
12mg/mL、
pH調節剤</td></tr>
<tr><td rowspan="4">オムニスキャン
静注32%シリンジ</td><td>5 mL</td><td>ガドジアミド水和物 1.61g
(0.5mmol/mL)</td></tr>
<tr><td>10mL</td><td>ガドジアミド水和物 3.23g
(0.5mmol/mL)</td></tr>
<tr><td>15mL</td><td>ガドジアミド水和物 4.84g
(0.5mmol/mL)</td></tr>
<tr><td>20mL</td><td>ガドジアミド水和物 6.46g
(0.5mmol/mL)</td></tr>
</table>
2. 製剤の性状
<table>
<tr><td>粘度（mPa・s）（37℃）</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>6.0～7.0</td></tr>
<tr><td>浸透圧比（生理食塩液対比）</td><td>2.7～3.3</td></tr>
<tr><td>外　観</td><td>無色～微黄色澄明の液</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th colspan="3">1シリンジ中の分量</th></tr>
<tr><th colspan="2"></th><th>10mL</th><th>15mL</th><th>20mL</th></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ガドテル酸メグルミン</td><td>3.7695g</td><td>5.6543g</td><td>7.5390g</td></tr>
<tr><td colspan="2">性　状</td><td colspan="3">無色澄明の液で、わずかに粘性がある</td></tr>
<tr><td colspan="2">粘度(37℃)</td><td colspan="3">約1.9mPa･s</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比</td><td colspan="3">約5(生理食塩液に対する比)</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH</td><td colspan="3">6.9～7.9</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><th>効　能
・
効　果</th><td>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</td><td>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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的
名　称</th><th>ガドジアミド水和物
(Gadodiamide Hydrate)</th><th>ガドテル酸メグルミン
(meglumine gadoterate)</th></tr>
<tr><td>用　法
・
用　量</td><td>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は、本剤0.1mL/kgを静脈内注射する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1. 20mLを超えて投与しないこと。［承認前の調査で、20mLを超えて投与すると臨床検査値異常の発現の増加がみられている。］
2. 投与量換算表：体重当たりの投与量は下表を参照すること。
<table><tr><th rowspan="2">体重
(kg)</th><th colspan="2">投与量(mL)</th></tr><tr><th>0.2mL/kg</th><th>0.1mL/kg(腎)</th></tr><tr><td>40</td><td>8.0</td><td>4.0</td></tr><tr><td>50</td><td>10.0</td><td>5.0</td></tr><tr><td>60</td><td>12.0</td><td>6.0</td></tr><tr><td>70</td><td>14.0</td><td>7.0</td></tr><tr><td>80</td><td>16.0</td><td>8.0</td></tr><tr><td>90</td><td>18.0</td><td>9.0</td></tr><tr><td>≧100</td><td>20.0</td><td>10.0</td></tr></table></td><td>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は、0.1mL/kgを静脈内注射するが、必要に応じて、0.2mL/kgまで増量することができる。</td></tr>
<tr><td>警　告</td><td>1.　本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。
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（「重要な基本的注意」の項参照）。</td><td>(1) 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。
(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。（「慎重投与」（6）、「重要な基本的注意」（3）、（4）の項参照）</td></tr>
</table>

一般的名称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 1.　本剤の成分又はガドリニウム系造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2.　重篤な腎障害のある患者［腎性全身性線維症を起こすことがある（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。また、本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能低下患者では、排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある。］	**（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**
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. 気管支喘息のある患者［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。また、喘息発作を誘発することがある。］ 3. 重篤な肝障害のある患者［肝機能に影響を及ぼすおそれがある。］	**（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) 気管支喘息のある患者 ［類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている］ (3) 重篤な肝障害のある患者 ［肝機能に影響を及ぼすおそれがある］ (4) 重篤な腎障害のある患者 ［本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある］

一般的名　称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
使用上の注意	**1. 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) 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者［海外で痙攣が報告されている。］ (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（「重要な基本的注意」の項参照） (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7) 幼児又は小児（「小児等への投与」の項参照）	**1. 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) 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者 ［類薬で痙攣が報告されている］ (5) 高齢者 ［「高齢者への投与」の項参照］ (6) 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 ［腎機能が悪化するおそれがある（「原則禁忌」(4)の項参照）］

一般的名称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
使用上の注意(続き)	**2. 重要な基本的注意** (1) **過敏反応**に備え、使用に際しては**十分な問診**を行うこと。 (2) **ショック、アナフィラキシー様症状**等の重篤な副作用があらわれることがあるので、投与に際しては必ず**救急処置の準備**を行うこと。また、本剤投与開始より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）があらわれることがあるので、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/１.73m^{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、本剤の投与を避けること。	**2. 重要な基本的注意** (1) **過敏反応**に備え、使用に際しては**十分な問診**を行うこと。 (2) **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、本剤の投与に際しては必ず**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/1.73m^{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。

一般的名称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
使用上の注意(続き)	3. 副作用 〈承認時〉 承認前の調査992例中報告された副作用（臨床検査値の変動を除く）は0.8%(8例)で、主な副作用は発疹等の皮膚症状0.3%(3例)であった。また、主な臨床検査値の変動はAST(GOT)上昇1.2%(9/762)、ALT(GPT)上昇1.1%(8/760)であった。なお、臨床検査値の変動がみられた症例はいずれも軽度な変動であり、臨床上問題となるような症例は認められなかった。 〈再審査終了時〉 承認後における使用成績調査7,662例中報告された副作用は0.69%(53例)で、主な副作用は肝機能検査異常0.07%(5件)、AST(GOT)上昇0.09%(7件)、ALT(GPT)上昇0.13%(10件)等の肝臓・胆管系障害、嘔気0.09%(7件)、悪心0.07%(5件)、嘔吐0.05%(4件)等の消化管障害、発熱0.03%(2件)、気分不良0.03%(2件)、顔面潮紅0.03%(2件)、熱感0.03%(2件)等の一般的全身障害であった。	3. 副作用 承認時 本剤が投与された829例中11例(1.3%)に副作用が報告された。その症状は発疹3件(0.4%)、悪心3件(0.4%)、頭痛3件(0.4%)、熱感2件(0.2%)、味覚異常2件(0.2%)、そう痒症1件(0.1%)、嘔吐1件(0.1%)、胸部不快感1件(0.1%)、眼の異物感1件(0.1%)であった。 再審査終了時 市販後の使用成績調査における安全性解析対象症例3,444例中、副作用発現症例は32例(0.9%)であり、その主な副作用は、悪心14件（0.4%）、嘔吐3件（0.1%）等であった。また、小児（15歳未満）については安全性解析対象症例41例中（乳児1例、幼児4例、小児36例）、副作用の発現症例はなかった。

一般的名称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
使用上の注意(続き)	(1) **重大な副作用**（頻度不明[注)]） 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショックを起こし、呼吸困難、意識消失、顔面蒼白等の症状があらわれることがある。また、呼吸困難、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫等のアナフィラキシー様症状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。 2) **痙攣発作**：痙攣発作があらわれることがあるので、このような症状があらわれ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等を投与すること。 3) **腎性全身性線維症**(Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF)：重篤な腎障害のある患者において、腎性全身性線維症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、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) **重大な副作用** 1)**ショック、アナフィラキシー** **ショック、アナフィラキシーが発現し、血圧低下、意識消失、呼吸困難、喉頭浮腫、顔面浮腫、全身の潮紅、蕁麻疹等**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。 2) **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。

<table>
<tr><th>一般的名　称</th><th>ガドジアミド水和物
(Gadodiamide Hydrate)</th><th>ガドテル酸メグルミン
(meglumine gadoterate)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>

(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、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発赤、発疹、蕁麻疹、そう痒感、顔面潮紅等</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈</td></tr>
<tr><td>血　液</td><td></td><td>赤血球減少、白血球変動、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板減少</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽、くしゃみ、鼻閉</td><td>喘息</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>下痢、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>肝　臓</td><td>肝機能障害［AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等］</td><td>総ビリルビン上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>ALP 上昇</td><td>気分不快感、発汗、温熱感、発熱、悪寒、冷汗、冷感、結膜充血、LDH 上昇、カリウム値変動、クロール値上昇、血清鉄変動、尿蛋白増加、尿沈渣増加</td><td></td></tr>
</table>

注)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

</td><td>

(2) 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、このような場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>0.1%～0.5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過　敏　症</td><td></td><td>発疹、
そう痒症、
蕁麻疹</td><td>顔面浮腫、
血管浮腫、
潮紅、紅斑、眼瞼浮腫</td></tr>
<tr><td>循　環　器</td><td></td><td>血圧低下</td><td>血圧上昇</td></tr>
<tr><td>呼　吸　器</td><td></td><td>咳嗽、
くしゃみ</td><td>呼吸困難、口腔咽頭不快感、鼻閉</td></tr>
<tr><td>消　化　器</td><td>悪心</td><td>嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>眼の異物感</td><td>眼充血、眼そう痒症</td></tr>
<tr><td>そ　の　他</td><td></td><td>熱感、味覚異常、胸部不快感、異常感</td><td>感覚鈍麻、冷感、多汗症</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

一般的名称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
使用上の注意(続き)	**4. 高齢者への投与** 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続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。	**4. 高齢者への投与** 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度を維持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。
	5. 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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物（ウサギ）における妊娠中期投与試験において、0.5mmol/kg/日の投与（妊娠6日から18日まで）で胎児に骨格異常が報告されている。］ (2) 投与後24時間は授乳を避けさせること。[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。］	**5. 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。 [妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない] (2) 投与後48時間は授乳を避けさせること。 [動物試験(ヤギ静脈内投与)で乳汁中に移行することが報告されている]
	6. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 (2) 幼児又は小児に投与する場合は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	**6. 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）。
	7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は比色分析法(キレート滴定法)による血清カルシウム測定値に影響を与えることがあり、また、他の電解質の測定値(例えば鉄)にも影響を与えることがある。従って、本剤投与後24時間以内にはそのような測定方法を用いないことが望ましい。	**7. 臨床検査結果に及ぼす影響** 本剤は血清鉄の測定値に影響を与えることがある。

一般的名　称	ガドジアミド水和物 (Gadodiamide Hydrate)	ガドテル酸メグルミン (meglumine gadoterate)
使用上の注意（続き）	**8. 適用上の注意** (1) **投与経路**：髄腔内投与は行わないこと。 (2) **投与時**： 1) 静脈内投与により血管痛、血栓性静脈炎があらわれることがある。 2) 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。 3) 誤って血管外に造影剤を漏出させてしまった場合には、発赤、腫脹、水疱、血管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。	**8. 適用上の注意** **(1) 投与経路** 髄腔内投与は行わないこと。 **(2) 投与時** 1) 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。追加投与によって有効性が向上するとは限らないので追加投与しないこと。 2) 注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意する。血管外に漏出した場合には、注射部疼痛や腫脹があらわれることがある。 **(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。
備　考	2011 年 9 月改訂（第 12 版） 承認日： オムニスキャン、オムニスキャンシリンジ：1996 年 4 月 16 日 ＜医療事故防止のための販売名変更＞ オムニスキャン静注 32%、オムニスキャン静注 32%シリンジ 5mL、同 10mL、同 15mL、同 20mL：2008 年 3 月 13 日 再審査期間終了	2013 年 11 月改訂（第 13 版） 製造販売承認年月日： 2011 年 1 月 14 日 (旧販売名品目承認年月日：マグネスコープシリンジ:2000 年 9 月 22 日) 再審査期間終了

1.8　添付文書（案）

＊最新の添付文書を参照すること

（案）

年　月作成（第１版）

非イオン性 MRI 用造影剤

処方箋医薬品[注)]

ガドビスト®静注 1.0mol/L 7.5mL
（ガドブトロール注射液）

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号 87729

承認番号	
薬価収載	年　月
販売開始	年　月
国際誕生	1998 年 2 月

Gadovist® IV Inj.1.0mol/L

■警告

1. 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので，髄腔内には投与しないこと．
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．
［「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照］

■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

■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［ショック，アナフィラキシーがあらわれることがある．また，喘息発作を誘発することがある．］

(3) 重篤な腎障害のある患者［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．］

■組成・性状

販　売　名	ガドビスト静注 1.0mol/L 7.5mL
内容量（mL）	7.5
成分・含量	1mL 中，ガドブトロール 604.720mg 含有
1 瓶中の成分量（mg）	4535.4
添加物	トロメタモール，カルコブトロールナトリウム，pH 調整剤
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液
浸透圧比	約 6（生理食塩液に対する比）
pH	6.6 ～ 8.0

■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
　脳・脊髄造影
　躯幹部・四肢造影

■用法・用量

通常，本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する．

■使用上の注意

1. **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) 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．］

(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［排泄が遅延するおそれがある．「薬物動態」の項参照］

(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2. **重要な基本的注意**

(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ことがあるので，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，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）があらわれることがあるので，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/1.73m^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．

3. **副作用**

国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験 2 試験の計 4 試験において，本剤が投与された国内症例 555 例中 24 例（4.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，頭痛 3 例（0.5%），発疹 3 例（0.5%），熱感 2 例（0.4%），潮紅 2 例（0.4%），注射部位反応 2 例（0.4%）であった．（申請時）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

(1) **重大な副作用**

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（血圧低下，呼吸困難，意識消失，咽・喉頭浮腫，顔面浮腫，呼吸停止，心停止等）があらわれることがある．また，肺水腫を伴う場合がある．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．

2) **痙攣発作**（頻度不明）：痙攣発作（意識消失を伴う場合がある）等を起こすことがあるので，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等を投与すること．

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投与後に，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．

(2) **その他の副作用**[注1)]

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[注2)]
過敏症	蕁麻疹，発疹，潮紅	血管浮腫，紅斑，瘙痒感
精神神経系	頭痛	めまい
感覚器		結膜炎，味覚異常，錯感覚，嗅覚錯誤
消化器	嘔気，嘔吐，口内乾燥	
循環器	血圧上昇，頻脈	蒼白，チアノーゼ，動悸
呼吸器		気管支痙攣，咳嗽，くしゃみ，呼吸困難
自律神経系		多汗症
その他	熱感，注射部位反応	胸痛，倦怠感，冷感

注1）国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験2試験の計4試験において，本剤が投与された国内症例を合算して頻度を算出した
注2）外国市販後自発報告又は国外臨床試験で認められている副作用については頻度不明とした

4. 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．

5. 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．［ラット[1,2)]及びウサギ[3,4)]の胚・胎児発生に関する試験において，母動物に重度の全身毒性を発現する用量（10mmol/kg）を反復静脈内投与した場合に，ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が，ウサギでは流産及び早産の軽度増加，胎児に軽度な骨変異の増加が観察された．健康成人[5)]での曝露量（Cmax及びAUC）と比較した安全域は，ラットで5.3及び2.6，ウサギで7.1及び7.5であった．また，サルの胚・胎児発生に関する試験[6)]において，2.5mmol/kg（通常臨床用量の25倍）を投与した場合に流産の増加傾向が観察された．］

(2) 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．］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない．［使用経験が少ない．］
なお，2～17歳の患者を対象とした臨床試験では，138例中8例（5.8%）に副作用が認められた．発現した主な副作用は，味覚異常2例（1.4%），熱感2例（1.4%）であった[7)]．また，0～2歳未満の患者を対象とした臨床試験では，44例中1例（2.3%）に嘔吐が認められた[8)]．（外国データ）

7. 適用上の注意

(1) **投与経路**：髄腔内投与は行わないこと．

(2) **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．

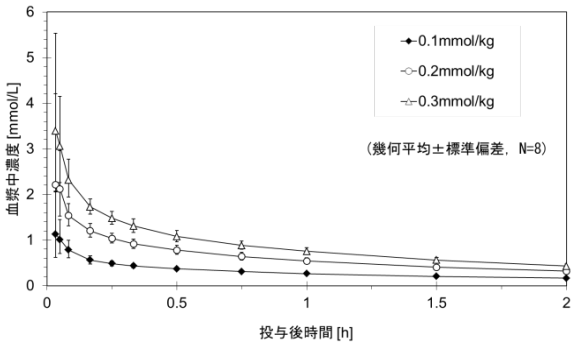
2) 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には，発赤，腫脹，水疱，疼痛等があらわれることがあるので，注入時に十分注意すること．

(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．

■薬物動態

1. 血中濃度

健康成人男子に本剤0.1，0.2及び0.3mmol/kgを単回静脈内投与したところ，血漿中ガドリニウム濃度は2相性の消失を示し，最終相半減期は約1.8時間であった[5)]．



（注：本剤の申請用量は，0.1mL/kg［0.1mmol/kg］）

2. 分布

健康成人男子に本剤 0.1，0.2 及び 0.3mmol/kg を単回静脈内投与したところ，ガドブトロールの定常状態における分布容積は体重の約 20%であり，細胞外液量とおおむね一致していることから，ガドブトロールは主に細胞外液中に分布するものと考えられた[5]．*In vitro* において，ガドブトロールのヒト血漿蛋白との明らかな結合は認められなかった（蛋白結合率の実測値は 3～5%）[9]．（注：本剤の申請用量は，0.1mL/kg［0.1mmol/kg］）

3. 代謝

ガドブトロールは代謝を受けない[10]．

4. 排泄

健康成人男子に本剤 0.1，0.2 及び 0.3mmol/kg を単回静脈内投与したところ，ガドブトロールの尿中排泄は投与後 12 時間までにほぼ完了し，投与量の 90%以上が尿中に排泄された．ガドブトロールの全身クリアランスは 1.63～1.78mL/min/kg であり，腎クリアランス（1.49～1.79mL/min/kg）及びクレアチニンクリアランスと同程度であったことから，ガドブトロールの主排泄経路は尿中排泄であり，主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されるものと考えられた[5]．（注：本剤の申請用量は，0.1mL/kg［0.1mmol/kg］）

5. 腎障害患者における薬物動態

腎障害を有する患者に本剤 0.1mmol/kg を単回静脈内投与したところ，腎障害の程度が重いほど血清中からのガドブトロールの消失は遅延した．平均最終相半減期は，軽度から中等度（クレアチニンクリアランス：30～80mL/min/1.73m^2）の腎障害患者では 5.8 時間，重度（クレアチニンクリアランス：30mL/min/1.73m^2 未満，透析不要）の腎障害患者では 17.6 時間であった．全身クリアランスは，軽度から中等度の腎障害患者では 0.49mL/min/kg，重度の腎障害患者では 0.16mL/min/kg に低下した．軽度から中等度の腎障害患者では，投与後 72 時間までにガドブトロールの尿中排泄は完了した．重度の腎障害患者では，投与後 5 日までの尿中排泄は投与量の約 80%であった．透析患者では，3 回の透析により約 98%のガドブトロールが血清中より除去された[11]．（外国データ）

6. 新生児，乳幼児及び小児患者における薬物動態

0～17 歳の新生児，乳幼児及び小児患者に本剤 0.1mmol/kg を単回静脈内投与したところ，健康成人男子と同様の薬物動態を示した[7, 8]．2～17 歳の患者において，本剤投与後 6 時間までに投与量の 94%以上が尿中にガドブトロールとして排泄された[7]．（外国データ）

7. 高齢者における薬物動態

65 歳以上の健康高齢者に本剤 0.1mmol/kg を単回静脈内投与したところ，健康非高齢者に比べて平均最終相半減期は，男性では約 33%，女性では約 58%延長した．全身クリアランスは，男性では約 25%，女性では約 35%低下した．ガドブトロールの尿中排泄は投与後 24 時間までに完了した[12]．（外国データ）

■臨床成績

1. 脳・脊髄造影

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相単盲検クロスオーバー試験

転移性脳腫瘍を有する又は疑いのある造影 MRI 検査が適応となる患者 151 例において，造影 MRI での検出病変個数（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値の平均）について，本剤 0.1mmol/kg のガドテリドール 0.2mmol/kg に対する非劣性が示された[13]．

	ガドブトロール (0.1mmol/kg)	ガドテリドール (0.2mmol/kg)	差
検出病変個数	6.28	6.87	-0.58

（注：差の 95%信頼区間の下限は非劣性マージン － 1 を上回った）

(2) 国内第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影 MRI 検査が適応となる患者において，本剤 0.1mmol/kg を投与した MRI 検査での造影効果，辺縁明瞭度，内部構造についてスコア化し，検出病変個数を記録した．その結果（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値の平均），非造影 MRI と比較して，非造影 MRI と造影 MRI の組み合せにおいて，検出病変個数では非劣性が検証され，その他の評価項目では有意に優れていることが示された[14]．

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	221	0.95	2.87	1.91*
辺縁明瞭度		2.14	3.20	1.06*
内部構造		1.15	2.28	1.13*
検出病変個数		10.79	11.09	0.30**

（注：* p<0.0001，**差の 95%信頼区間の下限は非劣性マージン － 0.35 を上回った）

(3) 国外第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影 MRI 検査が適応となる患者において，本剤 0.1mmol/kg を投与した MRI 検査での造影効果，辺縁明瞭度，内部構造についてスコア化し，検出病変個数を記録した．その結果（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値の平均），非造影 MRI と比較して，非造影 MRI と造影 MRI の組み合せにおいて，検出病変個数では非劣性が検証され，その他の評価項目では有意に優れていることが示された[15]．（外国データ）

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	311	0.93	2.86	1.94*
辺縁明瞭度		1.92	2.94	1.02*
内部構造		1.57	2.35	0.78*
検出病変個数	321	2.65	2.97	0.32**

（注：* p<0.0001，**95%信頼区間の下限は非劣性マージン － 0.35 を上回った）

2. 躯幹部・四肢造影

国際共同第Ⅲ相比較試験

乳腺，心臓，腹部，腎，骨盤又は四肢の造影 MRI 検査が適応となる患者の造影 MRI において，病変の造影効果，辺縁明瞭度，内部構造についてスコア化した．その結果（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値を合計した総スコアの平均），非造影 MRI と造影 MRI の組み合せにおいて，本剤 0.1mmol/kg のガドペンテト酸メグルミン 0.1mmol/kg に対する非劣性が示された[16]．

	ガドブトロール (0.1mmol/kg)	ガドペンテト酸メグルミン (0.1mmol/kg)	差
総スコア	9.39 (164)	9.34 (174)	0.05

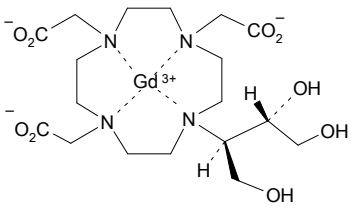
（注：( ) は評価対象とした例数，差の 95%信頼区間の下限は非劣性マージン - 1.2 を上回った）

■薬効薬理

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 T_1 強調 MR 画像上でコントラストが増強する[17,18]．

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：ガドブトロール（Gadobutrol）JAN

化学名：[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium

分子式：$C_{18}H_{31}GdN_4O_9$

分子量：604.71

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，エタノール（99.5）に極めて溶けにくい．

■包装

注射剤　瓶 7.5mL×5

■主要文献

1) Müller, S. et al.：バイエル薬品社内資料［1.0mmol/mL 製剤のラット胚・胎児発生に関する試験］(2009)
2) Schuh, W. et al.：バイエル薬品社内資料［0.5mmol/mL 製剤のラット胚・胎児発生に関する試験］(1994)
3) Müller, S. et al.：バイエル薬品社内資料［1.0mmol/mL 製剤のウサギ胚・胎児発生に関する試験］(2009)
4) Schuh, W. et al.：バイエル薬品社内資料［0.5mmol/mL 製剤のウサギ胚・胎児発生に関する試験］(1995)
5) 内本涼子：バイエル薬品社内資料［健康成人の薬物動態試験］(2008)
6) Osterburg, I. et al.：バイエル薬品社内資料［0.5mmol/mL 製剤のサル胚・胎児発生に関する試験］(1994)
7) Jänicke, U-A.：バイエル薬品社内資料［2～17 歳の患者の第Ⅰ/Ⅲ相試験］(2010)
8) Santiuste, M.：バイエル薬品社内資料［2 歳未満の患者の第Ⅰ相試験］(2014)
9) Frenzel, T.：バイエル薬品社内資料［血漿蛋白結合試験］(1989)
10) Schuhmann-Giampieri, G.：バイエル薬品社内資料［初回ヒト臨床試験］(1992)
11) Schneider, A.：バイエル薬品社内資料［腎障害患者の薬物動態試験］(2000)
12) Fulcher, A.：バイエル薬品社内資料［高齢者の薬物動態試験］(2010)
13) Katakami, N. et al.: Invest Radiol 46 (7) :411 (2011)
14) Breuer, J.：バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相非盲検試験］(2014)
15) Haverstock, D.：バイエル薬品社内資料［国外第Ⅲ相非盲検試験］(2010)
16) Kuwatsuru, R. et al.：J Magn Reson Imaging 41：404 (2015)
17) 倉内万佐代他：画像診断 8 (4)：450 (1988)
18) Brasch, R. C.：Radiology 147 (3)：781 (1983)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい．

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

バイエル薬品株式会社・くすり相談
0120-106-398

製造販売元（輸入）　**バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

（案）

年　月作成（第１版）

非イオン性 MRI 用造影剤

処方箋医薬品[注]

ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 5mL
ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL
ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 10mL
（ガドブトロール注射液）

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号 87729

承認番号	
薬価収載	年　月
販売開始	年　月
国際誕生	1998 年 2 月

Gadovist® IV Inj.1.0mol/L Syringe

■警告

1. 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので，髄腔内には投与しないこと．
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．
［「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照］

■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

■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［ショック，アナフィラキシーがあらわれることがある．また，喘息発作を誘発することがある．］

(3) 重篤な腎障害のある患者［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．］

■組成・性状

販　売　名	ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL	ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL	ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 10mL
内容量（mL）	5	7.5	10
成分・分量	1mL 中，ガドブトロール 604.72mg 含有		
1シリンジ中の成分量（mg）	3023.6	4535.4	6047.2
添加物	トロメタモール，カルコブトロールナトリウム，pH 調整剤		
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液		
浸透圧比	約 6（生理食塩液に対する比）		
pH	6.6～8.0		

■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
　脳・脊髄造影
　躯幹部・四肢造影

■用法・用量

通常，本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する．

■使用上の注意

1. **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) 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．］

(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［排泄が遅延するおそれがある．「薬物動態」の項参照］

(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2. **重要な基本的注意**

(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ことがあるので，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，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）があらわれることがあるので，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/1.73m^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．

3. **副作用**

国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験 2 試験の計 4 試験において，本剤が投与された国内症例 555 例中 24 例（4.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，頭痛 3 例（0.5%），発疹 3 例（0.5%），熱感 2 例（0.4%），潮紅 2 例（0.4%），注射部位反応 2 例（0.4%）であった．（申請時）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

(1) **重大な副作用**

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（血圧低下，呼吸困難，意識消失，咽・喉頭浮腫，顔面浮腫，呼吸停止，心停止等）があらわれることがある．また，肺水腫を伴う場合がある．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．

2) **痙攣発作**（頻度不明）：痙攣発作（意識消失を伴う場合がある）等を起こすことがあるので，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等を投与すること．

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投与後に，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．

(2) **その他の副作用**[注1)]

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[注2)]
過敏症	蕁麻疹，発疹，潮紅	血管浮腫，紅斑，瘙痒感
精神神経系	頭痛	めまい
感覚器		結膜炎，味覚異常，錯感覚，嗅覚錯誤
消化器	嘔気，嘔吐，口内乾燥	
循環器	血圧上昇，頻脈	蒼白，チアノーゼ，動悸
呼吸器		気管支痙攣，咳嗽，くしゃみ，呼吸困難
自律神経系		多汗症
その他	熱感，注射部位反応	胸痛，倦怠感，冷感

注1）国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験2試験の計4試験において，本剤が投与された国内症例を合算して頻度を算出した
注2）外国市販後自発報告又は国外臨床試験で認められている副作用については頻度不明とした

4. 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．

5. 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．［ラット[1,2)]及びウサギ[3,4)]の胚・胎児発生に関する試験において，母動物に重度の全身毒性を発現する用量（10mmol/kg）を反復静脈内投与した場合に，ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が，ウサギでは流産及び早産の軽度増加，胎児に軽度な骨変異の増加が観察された．健康成人[5)]での曝露量（Cmax及びAUC）と比較した安全域は，ラットで5.3及び2.6，ウサギで7.1及び7.5であった．また，サルの胚・胎児発生に関する試験[6)]において，2.5mmol/kg（通常臨床用量の25倍）を投与した場合に流産の増加傾向が観察された．］

(2) 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．］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない．［使用経験が少ない．］
なお，2～17歳の患者を対象とした臨床試験では，138例中8例（5.8%）に副作用が認められた．発現した主な副作用は，味覚異常2例（1.4%），熱感2例（1.4%）であった[7)]．また，0～2歳未満の患者を対象とした臨床試験では，44例中1例（2.3%）に嘔吐が認められた[8)]．（外国データ）

7. 適用上の注意

(1) **投与経路**：髄腔内投与は行わないこと．

(2) **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．

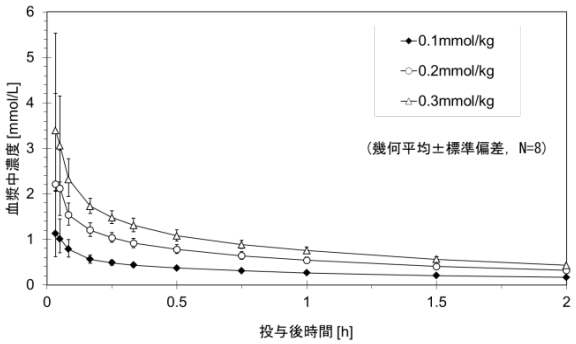
2) 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には，発赤，腫脹，水疱，疼痛等があらわれることがあるので，注入時に十分注意すること．

(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．

■薬物動態

1. 血中濃度

健康成人男子に本剤0.1，0.2及び0.3mmol/kgを単回静脈内投与したところ，血漿中ガドリニウム濃度は2相性の消失を示し，最終相半減期は約1.8時間であった[5)]．



（注：本剤の申請用量は，0.1mL/kg［0.1mmol/kg］）

2. 分布

健康成人男子に本剤 0.1，0.2 及び 0.3mmol/kg を単回静脈内投与したところ，ガドブトロールの定常状態における分布容積は体重の約 20%であり，細胞外液量とおおむね一致していることから，ガドブトロールは主に細胞外液中に分布するものと考えられた[5]．*In vitro* において，ガドブトロールのヒト血漿蛋白との明らかな結合は認められなかった（蛋白結合率の実測値は 3～5%）[9]．（注：本剤の申請用量は，0.1mL/kg［0.1mmol/kg］）

3. 代謝

ガドブトロールは代謝を受けない[10]．

4. 排泄

健康成人男子に本剤 0.1，0.2 及び 0.3mmol/kg を単回静脈内投与したところ，ガドブトロールの尿中排泄は投与後 12 時間までにほぼ完了し，投与量の 90%以上が尿中に排泄された．ガドブトロールの全身クリアランスは 1.63～1.78mL/min/kg であり，腎クリアランス（1.49～1.79mL/min/kg）及びクレアチニンクリアランスと同程度であったことから，ガドブトロールの主排泄経路は尿中排泄であり，主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されるものと考えられた[5]．（注：本剤の申請用量は，0.1mL/kg［0.1mmol/kg］）

5. 腎障害患者における薬物動態

腎障害を有する患者に本剤 0.1mmol/kg を単回静脈内投与したところ，腎障害の程度が重いほど血清中からのガドブトロールの消失は遅延した．平均最終相半減期は，軽度から中等度（クレアチニンクリアランス：30～80mL/min/1.73m^2）の腎障害患者では 5.8 時間，重度（クレアチニンクリアランス：30mL/min/1.73m^2 未満，透析不要）の腎障害患者では 17.6 時間であった．全身クリアランスは，軽度から中等度の腎障害患者では 0.49mL/min/kg，重度の腎障害患者では 0.16mL/min/kg に低下した．軽度から中等度の腎障害患者では，投与後 72 時間までにガドブトロールの尿中排泄は完了した．重度の腎障害患者では，投与後 5 日までの尿中排泄は投与量の約 80%であった．透析患者では，3 回の透析により約 98%のガドブトロールが血清中より除去された[11]．（外国データ）

6. 新生児，乳幼児及び小児患者における薬物動態

0～17 歳の新生児，乳幼児及び小児患者に本剤 0.1mmol/kg を単回静脈内投与したところ，健康成人男子と同様の薬物動態を示した[7, 8]．2～17 歳の患者において，本剤投与後 6 時間までに投与量の 94%以上が尿中にガドブトロールとして排泄された[7]．（外国データ）

7. 高齢者における薬物動態

65 歳以上の健康高齢者に本剤 0.1mmol/kg を単回静脈内投与したところ，健康非高齢者に比べて平均最終相半減期は，男性では約 33%，女性では約 58%延長した．全身クリアランスは，男性では約 25%，女性では約 35%低下した．ガドブトロールの尿中排泄は投与後 24 時間までに完了した[12]．（外国データ）

■臨床成績

1. 脳・脊髄造影

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相単盲検クロスオーバー試験

転移性脳腫瘍を有する又は疑いのある造影 MRI 検査が適応となる患者 151 例において，造影 MRI での検出病変個数（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値の平均）について，本剤 0.1mmol/kg のガドテリドール 0.2mmol/kg に対する非劣性が示された[13]．

	ガドブトロール (0.1mmol/kg)	ガドテリドール (0.2mmol/kg)	差
検出病変個数	6.28	6.87	−0.58

（注：差の 95%信頼区間の下限は非劣性マージン − 1 を上回った）

(2) 国内第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影 MRI 検査が適応となる患者において，本剤 0.1mmol/kg を投与した MRI 検査での造影効果，辺縁明瞭度，内部構造についてスコア化し，検出病変個数を記録した．その結果（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値の平均），非造影 MRI と比較して，非造影 MRI と造影 MRI の組み合せにおいて，検出病変個数では非劣性が検証され，その他の評価項目では有意に優れていることが示された[14]．

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	221	0.95	2.87	1.91*
辺縁明瞭度		2.14	3.20	1.06*
内部構造		1.15	2.28	1.13*
検出病変個数		10.79	11.09	0.30**

（注：* p<0.0001，**差の 95%信頼区間の下限は非劣性マージン − 0.35 を上回った）

(3) 国外第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影 MRI 検査が適応となる患者において，本剤 0.1mmol/kg を投与した MRI 検査での造影効果，辺縁明瞭度，内部構造についてスコア化し，検出病変個数を記録した．その結果（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値の平均），非造影 MRI と比較して，非造影 MRI と造影 MRI の組み合せにおいて，検出病変個数では非劣性が検証され，その他の評価項目では有意に優れていることが示された[15]．（外国データ）

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	311	0.93	2.86	1.94*
辺縁明瞭度		1.92	2.94	1.02*
内部構造		1.57	2.35	0.78*
検出病変個数	321	2.65	2.97	0.32**

（注：* p<0.0001，**95%信頼区間の下限は非劣性マージン − 0.35 を上回った）

2. 躯幹部・四肢造影

国際共同第Ⅲ相比較試験

乳腺，心臓，腹部，腎，骨盤又は四肢の造影 MRI 検査が適応となる患者の造影 MRI において，病変の造影効果，辺縁明瞭度，内部構造についてスコア化した．その結果（被験者ごとの 3 名の読影医の平均値を合計した総スコアの平均），非造影 MRI と造影 MRI の組み合せにおいて，本剤 0.1mmol/kg のガドペンテト酸メグルミン 0.1mmol/kg に対する非劣性が示された[16]．

	ガドブトロール (0.1mmol/kg)	ガドペンテト酸メグルミン (0.1mmol/kg)	差
総スコア	9.39 (164)	9.34 (174)	0.05

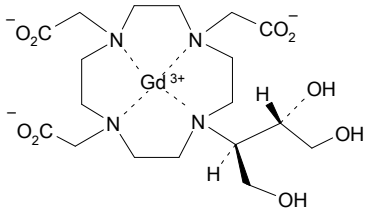
（注：( ) は評価対象とした例数，差の 95%信頼区間の下限は非劣性マージン - 1.2 を上回った）

■薬効薬理

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 T_1 強調 MR 画像上でコントラストが増強する[17,18]．

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：ガドブトロール（Gadobutrol）JAN

化学名：[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium

分子式：$C_{18}H_{31}GdN_4O_9$

分子量：604.71

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，エタノール（99.5）に極めて溶けにくい．

■包装

注射剤　シリンジ

5mL×5，7.5mL×5，10mL×5

■主要文献

1) Müller, S. et al.：バイエル薬品社内資料［1.0mmol/mL 製剤のラット胚・胎児発生に関する試験］(2009)
2) Schuh, W. et al.：バイエル薬品社内資料［0.5mmol/mL 製剤のラット胚・胎児発生に関する試験］(1994)
3) Müller, S. et al.：バイエル薬品社内資料［1.0mmol/mL 製剤のウサギ胚・胎児発生に関する試験］(2009)
4) Schuh, W. et al.：バイエル薬品社内資料［0.5mmol/mL 製剤のウサギ胚・胎児発生に関する試験］(1995)
5) 内本涼子：バイエル薬品社内資料［健康成人の薬物動態試験］(2008)
6) Osterburg, I. et al.：バイエル薬品社内資料［0.5mmol/mL 製剤のサル胚・胎児発生に関する試験］(1994)
7) Jänicke, U-A.：バイエル薬品社内資料［2～17 歳の患者の第Ⅰ/Ⅲ相試験］(2010)
8) Santiuste, M.：バイエル薬品社内資料［2 歳未満の患者の第Ⅰ相試験］(2014)
9) Frenzel, T.：バイエル薬品社内資料［血漿蛋白結合試験］(1989)
10) Schuhmann-Giampieri, G.：バイエル薬品社内資料［初回ヒト臨床試験］(1992)
11) Schneider, A.：バイエル薬品社内資料［腎障害患者の薬物動態試験］(2000)
12) Fulcher, A.：バイエル薬品社内資料［高齢者の薬物動態試験］(2010)
13) Katakami, N. et al.: Invest Radiol 46 (7) :411 (2011)
14) Breuer, J.：バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相非盲検試験］(2014)
15) Haverstock, D.：バイエル薬品社内資料［国外第Ⅲ相非盲検試験］(2010)
16) Kuwatsuru, R. et al.：J Magn Reson Imaging 41：404 (2015)
17) 倉内万佐代$_{他}$：画像診断 8 (4)：450 (1988)
18) Brasch, R. C.：Radiology 147 (3)：781 (1983)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい．

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

バイエル薬品株式会社・くすり相談

0120-106-398

製造販売元（輸入）　**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　効能・効果及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　用法・用量及びその設定根拠..... 3
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 4
1.8.1.4　参考文献..... 11

1.8.1.1　効能・効果及びその設定根拠

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 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影

［設定根拠］

脳・脊髄造影

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある患者を対象とした国内脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 16260）及び国外脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 310124）において、本剤 0.1mmol/kg を静脈内に単回投与し、非造影 MRI 画像及び非造影画像と造影画像の組み合せについて 4 つの視覚パラメータ（病変の造影効果、辺縁明瞭度、内部構造及び検出病変個数）それぞれを盲検下で 3 名の読影医がスコア化して評価し、3 名の平均値（average reader）を求め、非造影画像と本剤投与後の造影画像との組み合せの非造影 MRI 画像に対する優越性（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）、又は非造影 MRI 画像に対する非劣性（検出病変個数）の検証を行った。両試験ともに、造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造では、「非造影画像と造影画像の組み合せ」の「非造影画像」に対する優越性が検証された。また、検出病変個数では、「非造影画像と造影画像の組み合せ」の「非造影画像」に対する非劣性が示され、本剤 0.1mmol/kg が脳・脊髄における造影 MRI 検査において有効であることが示された（2.7.3.2.1.1.1　国内脳・脊髄第Ⅲ相試験、及び 2.7.3.2.1.1.2 国外脳・脊髄第Ⅲ相試験　参照）。すなわち、日本人を対象とした試験 16260 と外国人を対象とした試験 310124 で一貫した有効性の結果が得られた（2.5.4.1.3　脳・脊髄における有効性の結論　参照）。

さらに、国内転移性脳腫瘍第Ⅱ／Ⅲ相試験 310864 において、転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者に、本剤（0.1 及び 0.2mmol/kg）及びガドテリドール製剤（0.2mmol/kg）をクロスオーバー法にて投与し、本剤の診断能の、ガドテリドール製剤の診断能に対する非劣性を検討した。造影 MRI 画像で検出される総病変個数を盲検下で 3 名の読影医が評価した結果（avarage reader）、本剤の 0.1 及び 0.2mmol/kg 投与による造影画像における検出病変個数は、いずれもガドテリドール製剤 0.2mmol/kg での検出病変個数に対して非劣性であることが示された（2.7.3.2.1.1.1　国内転移性脳腫瘍実薬対照第Ⅱ／Ⅲ相試験参照）。

これらの結果により、本剤 0.1mmol/kg が、日本人の脳・脊髄における造影 MRI 検査において有効であることが示された。

躯幹部・四肢造影

躯幹部・四肢（乳腺、心臓、腹部、腎、骨盤又は四肢）の造影 MRI 検査が適応となる患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 13297）を日本、中国、韓国で実施した。各被験者に本剤又はガドペンテト酸メグルミンを 0.1mmol/kg を静脈内に単回投与し、本剤群とガドペンテト酸メグルミン群の群間比較を行った。被験者ごとに、組み合せ画像セットにおける病変の造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造のそれぞれについて、各盲検読影医による全病変の平均スコアを求め、次に、その平均スコアについて 3 名の盲検読影医の平均値（average reader）を求め、その 3 つの評価項目の総スコアを、主要有効性解析に用いた。総スコアにおける本剤群のガドペンテト酸

メグルミン群に対する非劣性が検証され、本剤 0.1mmol/kg が躯幹部・四肢における造影 MRI 検査において有効であることが示された（2.7.3.2.2.1.1　国際共同躯幹部・四肢実薬対照第Ⅲ相試験　参照）。

これらの結果より、本剤 0.1mmol/kg が、日本人の躯幹部・四肢造影における造影 MRI 検査においても有効であることが示された。

以上より、本剤の効能・効果を「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影」と設定した。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定根拠

用法・用量	通常，本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する．

［設定根拠］

ガドブトロールの薬物動態は 0.3mmol/kg の用量まで線形性を示すと考えられ、薬力学的には 0.3mmol/kg まで緩やかな薬力学-用量関係を示した。投与後速やかに尿中に排泄され、代謝を受けず、薬物動態に民族差は認められなかった（2.5.3　臨床薬理に関する概括評価　参照）。

国外脳・脊髄第Ⅱ相試験（試験 308200）において、本剤の用量として、他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤の脳・脊髄の造影に一般的に用いられている 0.1mmol/kg、低用量 0.03mmol/kg 及び高用量 0.3mmol/kg の 3 用量について検討を行った。4 つの視覚パラメータから算出された複合スコアの 3 名の盲検読影医の平均において、0.1mmol/kg の結果は 0.03mmol/kg より有意に高く、0.3mmol/kg との差は認められなかった。この結果から、本剤 0.1mmol/kg を、第Ⅲ相試験の被験用量として用いることとした（2.5.4.1.1.2.1　第Ⅱ相試験の主要評価項目に関する結果：試験 308200　参照）。

また、国外で実施された小児／若年者における薬物動態試験において、2～17 歳の小児／若年被験者に体重比用量（0.1mmol/kg）の本剤を投与すると、同程度の曝露量を示し、また成人との薬物動態特性の記述統計量の比較の結果から、本剤を小児／若年患者に適用する場合においても、用量調整の必要はないと考えられた。なお、国外で実施された正期産新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児における薬物動態試験の結果から、0～2 歳未満の乳幼児被験者の薬物動態は小児／若年患者及び成人と同様であり、本剤を 0～2 歳未満の乳幼児患者に適用する場合においても、用量調整の必要はないと考えられた。（2.5.3.1.2.3　小児／若年者及び 2 歳未満の乳幼児における薬物動態　参照）。

国内脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 16260）及び国外脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 310124）それぞれにおいて本剤 0.1mmol/kg の有効性が確認され、これら日本人を対象とした試験と外国人を対象とした試験の間で一貫した結果が得られた。また、日本人被験者が含まれる実薬対照試験（試験 310123）では、検出病変個数以外の主解析で成功基準を満たした。上記 3 つの臨床試験成績を併合解析した結果、試験集団全体で示された中枢神経系病変における有効性は、人口統計学的因子についての部分集団の解析においても、年齢群、性別、人種間で臨床的に意味のある差はみられなかった（2.5.4.1.1.2.2　第Ⅲ相試験の主要評価項目に関する結果：試験 16260、試験 310124、試験 310123、及び 2.5.4.1.1.2.4　第Ⅲ相試験の部分集団解析　参照）。

また、転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者を対象とした国内転移性脳腫瘍第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 310864）においても、0.1mmol/kg の有効性が証明された。試験 310864 及び脳・脊髄第Ⅱ相試験（試験 308200）で、本剤 0.1mmol/kg と高用量（0.2 及び 0.3mmol/kg）の有効性を、視覚パラメータの造影効果及び辺縁明瞭度で比較した結果、用量間に臨床的に意味のある差はみられず。0.1mmol/kg が診断に十分な用量であることが示された（2.5.4.1.3　脳・脊髄における有効性の結論　参照）。

さらに、国際共同躯幹部・四肢第Ⅲ相試験（試験 13297）にても、本剤 0.1mmol/kg のガドペンテト酸メグルミンとの非劣性が証明され、また部分集団解析において国別の解析を含むいずれの層別要因の部分集団でも、試験全体集団と一貫した成績が示された（1.8.1.1　参照）。

本剤及び処方、濃度違いのガドブトロール製剤を用いて 2013 年までに実施された全臨床試験の安全性データの併合解析（健康成人を対象とした第Ⅰ相試験併合解析、及び小児 140 例を含む患者を対象とした第Ⅱ相～第Ⅳ相試験併合解析）を実施した結果において、本剤の 0.1mmol/kg における高い忍容性が示され、有害事象のプロファイルは他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤と同様であった。また、治験薬と関連性のある有害事象の発現率に、年齢、体重及び性別による差はみられず、白人とアジア人間にも特に差はみられなかった。国内実施症例の部分集団併合解析（試験 310864、試験 310123、試験 13297、及び試験 16260）に関しても、併合解析集団全体と同様の有害事象プロファイルが確認された（2.5.5　安全性の概括評価　参照）。

本剤の市販後安全性データは、臨床試験で得られたガドブトロールの既知の安全性プロファイル及び他のガドリニウム含有細胞外液性造影剤投与後に報告されたものと一致していた（2.5.5.6　海外での市販後の使用経験　参照）。

したがって、本剤 0.1mmol/kg は脳・脊髄領域並びに躯幹部・四肢領域の MRI 検査において有効な MRI 造影剤であり、またガドリニウム含有細胞外液性 MRI 造影剤として、日本及び海外で市販されている他の MRI 造影剤と少なくとも同等以上の有効性及び安全性を示すと考えられた。

これらの結果から、本剤の脳・脊髄における MRI 造影に対する申請用量を、0.1mmol/kg とした。1.0mmol/mL 製剤である本剤の濃度は、国内で市販されている他の細胞外液性ガドリニウム造影剤の有効成分濃度（0.5mol/L）の 2 倍であり、容量表示では 0.1mL/kg（他の造影剤の投与量の 1/2）となるため、申請用法・用量を「通常、本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。」と記載した。

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
警告	
1.　本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので，髄腔内には投与しないこと.	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	腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）はガドリニウム造影剤で特定された重要なリスクの一つであり、その発現には遊離したガドリニウムイオンが関与していることが

添付文書（案）	設定根拠
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．［「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照］	示唆されている。NSF 発現リスクに関して、本剤は EU では低リスク、米国では発現症例が少ないカテゴリーに分類されているものの、NSF 発現は本剤においても重要な特定されたリスクの一つであることから、他のマクロ環構造のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を警告欄に記載した（2011 年 9 月 20 日付　薬食安発 0920 第 1 号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。
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	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に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現するおそれがある。
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	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、副作用が発現するなどの危険性が高くなると考えられる。
(2) 気管支喘息の患者［ショック，アナフィラキシーがあらわれることがある．また，喘息発作を誘発することがある．］	喘息の既往歴がある患者に本剤を投与して、類薬と同様、ショック、アナフィラキシー様症状、喘息発作等が発現したという海外自発報告がある。
(3) 重篤な腎障害のある患者［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．］	本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能障害の程度に応じて、本剤の排泄が遅延する（2.5.5.5　安全性の成績に関する全般的結論　参照）。また、腎機能低下患者では腎機能を悪化させるおそれがある。NSF 発現のリスクの観点から、直鎖構造のガドリニウム含有細胞外液性造影剤では、重篤な腎障害のある患者は「禁忌」の項に記載されているが、本剤では他のマクロ環構造のガドリニウム含有造影剤と同じく「原則禁忌」の項に記載した。
使用上の注意	
1.　**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	アレルギー体質の患者で本剤投与後にアナフィラキシーショックが発現したという報告がある。また、アレルギー歴のある患者では、アレルギー歴のない患者に比べて有害事象の発現率が高くなるという報告がある（2.7.4.5.1.2　被験者背景別有害事象　参照）。
(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	両親、兄弟にアレルギー体質のある患者では、本人もその体質を有している可能性が高く、アレルギー性素因の家族歴についても注意を記載した。

添付文書（案）	設定根拠
(3) 薬物過敏症の既往歴のある患者	薬物過敏症の既往歴のある患者では、他の薬物に対しても副作用を発現する可能性が高い。また、安全性併合解析の結果から、造影剤に対するアレルギーの既往を持つ患者及び造影剤に対するアレルギーを含むアレルギーの既往のある患者グループでは、有害事象の発現頻度が高かった（2.7.4.5.1.2　被験者背景別有害事象　参照）。
(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［痙攣があらわれることがある．］	痙攣、てんかんの既往歴のある患者では痙攣発作を起こしやすいことが知られている。また、これらの患者で類薬の投与後に痙攣があらわれたとの報告がある。
(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［排泄が遅延するおそれがある．「薬物動態」の項参照］	本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能障害の程度に応じて、本剤の排泄が遅延する（2.5.3.1.2.1　腎機能障害を有する患者における薬物動態　参照）。また、NSF のリスクの観点から、他のマクロ環構造のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した（2011 年 9 月 20 日付 薬食安発 0920 第 1 号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。
(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］	本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されることから、他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した。
2. 重要な基本的注意	
(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ことがあるので，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，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）があらわれることがあるので，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．	(1)気管支喘息の患者（原則禁忌）やアレルギー体質の患者（慎重投与）について投与前に把握するために、十分な問診が必要である。 (2)類薬の記載を参考に救急処置の準備と遅発性副作用について注意を記載した。 本剤においても重篤なアナフィラキシー様反応が報告されている（2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象　参照）。本剤においては国内での遅発性の過敏症の報告はないが、外国市販後自発報告をもとに企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）上で注意喚起されている（1.6.2　主要な承認国における添付文書　参照）。 (3) NSF のリスクの観点から他のマクロ環構造のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した（2011 年 9 月 20 日付　薬食安発 0920 第 1 号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。

添付文書（案）	設定根拠
(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/1.73㎡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.	(4)長期透析が行われている終末期腎障害、慢性腎障害、急性腎不全の患者ではNSF発現のリスクが上昇する。直鎖構造のガドリニウム含有細胞外液性造影剤では「本剤の投与を避けること」と記載しているが、他のマクロ環構造のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した（2011年9月20日付　薬食安発0920第1号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。
3.　副作用	
国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験2試験の計4試験において，本剤が投与された国内症例555例中24例（4.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，頭痛3例（0.5%），発疹3例（0.5%），熱感2例（0.4%），潮紅2例（0.4%），注射部位反応2例（0.4%）であった．（申請時）	国内転移性脳腫瘍第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験310864）、国際共同脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験310123）、国内脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験16260）及び国際共同躯幹部・四肢第Ⅲ相試験（試験13297）4試験において組み入れられた国内症例555例で報告された本剤と関連性のある有害事象のうち、発現例数が2例以上の事象を記載した（表1.8.1.3- 2　参照）。
(1) 重大な副作用	
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（血圧低下，呼吸困難，意識消失，咽・喉頭浮腫，顔面浮腫，呼吸停止，心停止等）があらわれることがある．また，肺水腫を伴う場合がある．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.	ガドリニウム含有造影剤においてショック、アナフィラキシー様症状の報告があり、また、本剤においても、アナフィラキシー様症状の発現が報告されており、CCDSや海外の添付文書にも記載されている（2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象及び1.6.2　主要な承認国における添付文書参照）。
2) 痙攣発作（頻度不明）：痙攣発作（意識消失を伴う場合がある）等を起こすことがあるので，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等を投与すること.	ガドリニウム含有造影剤において痙攣発作の報告がある。本剤においても海外での報告があり、CCDSや海外の添付文書にも記載されている（1.6.2　主要な承認国における添付文書　参照）。
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投与後に，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.	ガドリニウム含有造影剤の重篤な腎障害患者への投与後にNSF発症が報告されており、本剤においても海外症例が報告されている（2.7.4.6.2.1.4　腎性全身性線維症／腎性線維化性皮膚症　参照）ため、他のマクロ環構造のガドリニウム含有造影剤の記載を参考に注意を記載した。

添付文書（案）	設定根拠
(2) その他の副作用[注1)] 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. （表 1.8.1.3- 1その他の副作用　参照）	「その他の副作用」の項に示した事象は、以下のいずれかに該当するもので、「重大な副作用」の項に記載しなかった事象である[a)]。 • 国内転移性脳腫瘍第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 310864）、国際共同脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 310123）、国内脳・脊髄第Ⅲ相試験（試験 16260）及び国際共同躯幹部・四肢第Ⅲ相試験（試験 13297）4 試験に組み入れられた国内症例 555 例の合算集計で、発現例数が 2 例以上の本剤と関連性のある有害事象。 • CCDS で副作用として記載している事象。 （表 1.8.1.3- 2　及び 1.6.2　主要な承認国における添付文書　参照）。
4. 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.	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した。
5. 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．［ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において，母動物に重度の全身毒性を発現する用量（10mmol/kg）を反復静脈内投与した場合に，ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が，ウサギでは流産及び早産の軽度増加，胎児に軽度な骨変異の増加が観察された．健康成人での曝露量（Cmax 及び AUC）と比較した安全域は，ラットで 5.3 及び 2.6，ウサギで 7.1 及び 7.5 であった．また，サルの胚・胎児発生に関する試験において，2.5mmol/kg（通常臨床用量の 25 倍）を投与した場合に流産の増加傾向が観察された．］	本剤の妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした試験は実施していないため、他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した。 また、生殖発生毒性試験において、次世代に奇形を含む重度な影響は及ぼさないことが確認されているが、胚・胎児発生毒性試験において流産、早産、胎児の骨変異の増加が観察されたことから、試験結果並びにその安全域を情報提供のため記載した。
(2) 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	動物試験において乳汁中への移行が報告されているため、本剤とほぼ同じ血漿中半減期を示すガド

a) CCDS の記載は、治験担当医師による本剤との関連性評価の結果にかかわらず、発現した有害事象に対して本剤の薬理作用等により総合的に評価し、企業が本剤と関連性があると判断した有害事象とその発現頻度に基づいて作成されている。

添付文書（案）	設定根拠
することが報告されている．］	リニウム含有造影剤と同様の注意を記載した。
6．小児等への投与	
低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない．［使用経験が少ない．］ なお，　2～17歳の患者を対象とした臨床試験では，138例中8例（5.8%）に副作用が認められた．発現した主な副作用は，味覚異常2例（1.4%），熱感2例（1.4%）であった．また，0～2歳未満の患者を対象とした臨床試験では，44例中1例（2.3%）に嘔吐が認められた．（外国データ）	海外で2歳以上の小児での使用が許可された時に根拠となった臨床試験の結果を記載した。当該試験では、8例で10件の副作用(各2件の味覚異常及び熱感、各1件の尿中結晶、頭痛、悪心、発疹、そう痒性発疹、そう痒症）が発現した。 海外で0～2歳未満の乳幼児での承認申請を行った時に根拠となった臨床試験の結果を記載した。当該試験では、44例中で1件の副作用（嘔吐）が発現した。
7．適用上の注意	
(1) 投与経路：髄腔内投与は行わないこと．	本剤の投与経路は静脈内投与であり、髄腔内投与すると重篤な副作用を引き起こすおそれがあるため記載した。
(2) 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．	本剤は静脈内投与で用いられるので、他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した。
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．	本剤は無菌製剤であり分注不可であるため、取扱い上の注意を記載した。

表 1.8.1.3- 1　その他の副作用[注1)]

	1%未満	頻度不明[注2)]
過　敏　症	蕁麻疹，発疹，潮紅	血管浮腫，紅斑，瘙痒感
精神神経系	頭痛	めまい
感　覚　器		結膜炎，味覚異常，錯感覚，嗅覚錯誤
消　化　器	嘔気，嘔吐，口内乾燥	
循　環　器	血圧上昇，頻脈	蒼白，チアノーゼ，動悸
呼　吸　器		気管支痙攣，咳嗽，くしゃみ，呼吸困難
自律神経系		多汗症
そ　の　他	熱感，注射部位反応	胸痛，倦怠感，冷感

注1）国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験，第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験2試験の計4試験において，本剤が投与された国内症例を合算して頻度を算出した
注2）外国市販後自発報告又は国外臨床試験で認められている副作用については頻度不明とした

表 1.8.1.3- 2　国内症例で本剤投与群に報告された本剤と関連性のある有害事象（n=555）

副作用*	発現例数	(%)
全体	24	4.3
頭痛	3	0.5
発疹	3	0.5
熱感	2	0.4
ほてり［潮紅**］	2	0.4
注射部位反応***	2	0.4
血圧上昇	1	0.2
蕁麻疹	1	0.2
頻脈	1	0.2
悪心［嘔気］	1	0.2
嘔吐	1	0.2
口内乾燥	1	0.2
下痢	1	0.2
湿疹	1	0.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［ALT（GPT）上昇］	1	0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［AST（GOT）上昇］	1	0.2
筋痙攣	1	0.2
霧視	1	0.2
悪寒	1	0.2
喀血	1	0.2
接触性皮膚炎	1	0.2
発熱	1	0.2
手掌紅斑	1	0.2

*：副作用名は MedDRA/J 16.0 の基本語（表 2.7.4.2.1.1.4- 2　参照）
**：ほてりを含む潮紅として記載した
***：注射部位熱感を注射部位反応に含めて集計した頻度を示した

1.8.1.4　参考文献

該当なし。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　ＪＡＮ

平成 20 年 10 月 6 日及び同年 12 月 8 日に開催された医薬品名称専門協議において、以下のとおり決定され、平成 21 年 2 月 23 日付薬食審査発第 0223004 号にて通知された。

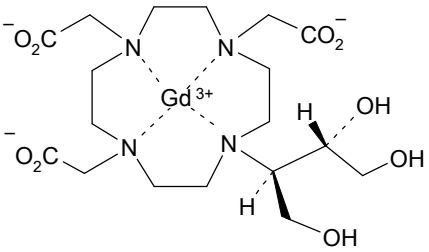
ＪＡＮ：　（日本名）　ガドブトロール

（英　名）　Gadobutrol

化学名：　（日本名）　[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-ジヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリアセタト(3-)]ガドリニウム

（英　名）　[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-ジヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリアセタト(3-)]ガドリニウム（別名 ガドブトロール）及びその製剤
構造式	 及び鏡像異性体
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 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影
用法・用量	通常、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ガドビスト静注1.0mol/L 7.5mL ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ5mL、同7.5mL、同10mL （1mL中、ガドブトロール604.720mg含有）
毒性	急性 概略の致死量(g/kg)静脈内 マウス　♂,♀　15.1より大[a]又は約15.1[b] ラット　♂,♀　12.1より大[b]又は約12.1[c] イヌ　♂,♀　6.0より大[d]又は3.6より大[e] a：0.5mmol/mL(301.752mg/mL)製剤での投与速度0.2mL/分の試験 b：0.5mmol/mL(302.360mg/mL)製剤での投与速度2mL/分の試験 c：1.0mmol/mL(604.720mg/mL)製剤での投与速度0.4mL/分の試験 d：1.0mmol/mL(604.720mg/mL)製剤での投与速度8mL/分の試験 e：0.5mmol/mL(301.752mg/mL)製剤での投与速度10mL/分の試験 亜急性

動物種	投与期間（週）	投与経路	投与量（g/kg/日）	無毒性量（g/kg/日）	主な所見
ラット[f]	4 [投与回数] 28～31 7回／週	静脈内	0, 0.36, 0.73, 1.81	♂：0.73 ♀：1.81	1.81g/kg群雄3/10例に腎尿細管上皮に単細胞壊死、0.36g/kg以上で腎尿細管上皮空胞化と腎重量増加。10週間の休薬後軽減又は消失。
ラット[g]	4 [投与回数] 16～18 5回／週	静脈内	0, 0.60, 1.51, 3.02	♂：1.51 ♀：1.51	3.02g/kg群雌2/10例の死亡、同群雄に赤血球パラメータの減少、0.60g/kg以上で腎尿細管上皮空胞化、雄0.60g/kg以上及び雌1.51g/kg以上で腎重量増加。8週間の休薬後軽減又は消失。

亜急性（続き）

動物種	投与期間（週）	投与経路	投与量（g/kg/日）	無毒性量（g/kg/日）	主な所見
ラット[h]	4 [投与回数] 28～29 7回／週	静脈内	0, 0.06, 0.15, 0.45, 1.51	♂：0.45 ♀：1.51	1.51g/kg群雄でPSP排泄遅延傾向、同群雌雄に腎重量増加、雌雄0.15g/kg以上で腎尿細管及び膀胱上皮の空胞化。2週間の休薬後軽減。
イヌ[i]	4 [投与回数] 28～31 7回／週	静脈内	0, 0.18, 0.60, 1.81	♂：0.60 ♀：0.60	1.81g/kg群にアパシー、閉眼又は耳介内面の発赤、心拍数の一過性かつ軽度な増加、0.18g/kg以上で腎尿細管上皮空胞化。8週間の休薬後消失。
イヌ[j]	4 [投与回数] 16～18 5回／週	静脈内	0, 0.15, 0.60, 1.51	♂：1.51 ♀：1.51	0.60g/kg以上で腎尿細管上皮空胞化。雌0.60g/kg以上及び雄1.51g/kgで尿中γ-GTの増加。
イヌ[k]	4 [投与回数] 28～29 7回／週	静脈内	0, 0.06, 0.30, 1.51	♂：1.51 ♀：1.51	0.30g/kg以上で腎尿細管上皮に空胞化及び硝子滴、雌雄1.51g/kg群で尿中γ-GT増加、同群雄で尿中NAGの増加。4週間の休薬後消失又は軽減。

f：1.0mmol/mL(604.720mg/mL)製剤での投与速度6mL/分の試験
g：0.5mmol/mL(301.752mg/mL)製剤での投与速度6mL/分の試験
h：0.5mmol/mL(301.752mg/mL)製剤での投与速度2mL/分の試験
i：1.0mmol/mL(604.720mg/mL)製剤での投与速度9mL/分の試験
j：0.5mmol/mL(301.752mg/mL)製剤での投与速度10mL/分の試験
k：0.5mmol/mL(302.360mg/mL)製剤での投与速度10mL/分の試験

副　作　用

副作用（臨床検査値異常を含まない）
発現率：23/555＝4.1%

種類	件数
頭痛	3
発疹	3
熱感	2
ほてり	2
注射部位反応/注射部位熱感	2
血圧上昇	1
蕁麻疹	1
頻脈	1
悪心	1
嘔吐	1
口内乾燥	1
下痢	1
湿疹	1
筋痙攣	1
霧視	1
悪寒	1
喀血	1
接触性皮膚炎	1
発熱	1
手掌紅斑	1

臨床検査値異常
発現率：1/555＝0.2%

種類	件数
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1

会　　社　バイエル薬品株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information - Nomenclature / Gadobutrol drug substance	S.1.1.01#008032705-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Structure / Gadobutrol drug substance	S.1.2.01#008032703-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information - General Properties / Gadobutrol drug substance	S.1.3.901#004469242-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.2	変更なし	Information on Polymorphism / Gadobutrol drug substance	S.3.1.904#005980380-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.3	変更なし	Stability Data / Gadobutrol drug substance	S.7.3.901#004437620-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / Gadobutrol drug substance	S.2.1.01#005994077-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram / Gadobutrol drug substance	S.2.2.01#008185279-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2	改訂	Manufacturing Process - Description / Gadobutrol drug substance	S.2.2.02#007786161-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1	改訂	Raw Materials / Gadobutrol drug substance	S.2.3.01#008109428-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Justification of the Starting Materials / [redacted]	S.2.3.903#004469982-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Gadobutrol drug substance	S.2.4.901#004468952-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / Gadobutrol drug substance	S.2.6.901#008301456-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram / Gadobutrol drug substance	S.2.2.01#008185279-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2	変更なし	Structure Elucidation / Gadobutrol drug substance	S.3.1.901#004469968-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.3	変更なし	Structure Elucidation / Gadobutrol drug substance	S.3.1.901#004469201-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.4	変更なし	Discussion of the Synthesis as Evidence of Structure and Stereochemistry / Gadobutrol drug substance	S.3.1.903#00593538-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.5	変更なし	Information on Polymorphism / Gadobutrol drug substance	S.3.1.904#005980380-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Potential Impurities / Gadobutrol drug substance	S.3.2.901#004468958-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Residual Solvents / Gadobutrol drug substance	S.4.4.905#004469029-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.3	変更なし	Impurities - Related Substances / Gadobutrol drug substance	S.3.2.902#004469790-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂	Specification / Gadobutrol drug substance	S.4.1.01#008201103-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂	Test Procedure / Gadobutrol drug substance	S.4.2.01#008201769-07	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004470104-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004437640-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004437595-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Gadobutrol drug substance	S.4.3.908#004459642-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004469157-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Gadobutrol drug substance	S.4.3.908#004469595-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.7	新規追加	Validation of Test for Identity / Gadobutrol drug substance	S.4.3.04#009363846-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol drug substance	S.4.4.01#004990492-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol drug substance	S.4.4.01#008185900-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.3	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol drug substance	S.4.4.01#008113891-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1	改訂	Justification of Specification / Gadobutrol drug substance	S.4.5.01#008113893-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.1	改訂	Reference Standard / Gadobutrol drug substance	S.5.01#008012892-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1	改訂	Packaging Materials / Gadobutrol drug substance	S.6.01#009321734-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1	変更なし	Stability Summary / Gadobutrol drug substance	S.7.1.01#008128908-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.7.1.2	変更なし	Retest Period / Gadobutrol drug substance	S.7.1.02#007084523-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.1	変更なし	Stability Data / Gadobutrol drug substance	S.7.3.01#004933608-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data / Gadobutrol drug substance	S.7.3.901#004437620-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Test Procedure / Gadobutrol drug substance	S.4.2.901#004459750-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.4	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004437606-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.5	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#007417790-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.6	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol drug substance	S.4.4.01#004990492-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.7	変更なし	Batch Overview / Gadobutrol drug substance	S.4.4.903#004469036-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.8	変更なし	Test Procedure / Gadobutrol drug substance	S.4.2.901#004437575-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.9	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004437451-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.10	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004437450-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.11	変更なし	Stability Data / Gadobutrol drug substance	S.7.3.901#004442687-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description of the Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.1.01#007996983-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし	Description of the Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.1.01#008028472-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.3	変更なし	Description of the Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.1.01#008123144-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.4	変更なし	Composition of the Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L in vial for parenteral use (GADOVIST)	P.1.02#008007606-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.5	変更なし	Composition of the Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.1.02#008028979-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.1.6	変更なし	Composition of the Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.1.02#008123143-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.7	変更なし	Packaging - Specification & Test Procedure / Glass bottle colorless glass type 1 for injection with stopper [redacted] packaging and bordered cap for GADOVIST (SH L00562AA, SH L00562BB) [redacted]	P.7.903#004461198-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.8	変更なし	Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.7.01#007586246-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.9	変更なし	Description of Packaging Material - Glass barrel 10mL colorless glass type 1 ([redacted]) packaging	P.7.02#006715958-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.10	変更なし	Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.7.01#008211854-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.11	変更なし	General Properties / [redacted] excipient	A.3.1.03#008046263-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.2.2.901#004433390-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	General Properties / [redacted] excipient	A.3.1.03#008046263-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.2.2.901#004433390-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Gadobutrol solution (GADOVIST)	P.2.2.01#008049938-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.2.2.901#004433390-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	変更なし	Physicochemical and Biological properties of the drug product / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.2.2.904#004469215-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Gadobutrol solution 1 mol/L (GADOVIST)	P.2.3.01#008049943-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.3.2	変更なし	Control of Critical Steps / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.3.4.901#004469380-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Gadobutrol solution (GADOVIST)	P.2.4.901#004446981-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Gadobutrol solution (GADOVIST)	P.2.4.901#004446982-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.3	変更なし	Packaging - Specification & Test Procedure / Glass bottle colorless glass type 1 for injection with stopper [redacted] packaging and bordered cap for GADOVIST (SH L00562AA, SH L00562BB) [redacted]	P.7.903#004461198-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.4	変更なし	Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.7.01#007586246-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.5	変更なし	Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.7.01#008211854-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.6	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.2.4.01#008227506-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.7	変更なし	Container Closure Integrity / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.2.4.02#008227507-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.8	変更なし	Material Conformity / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.2.4.03#008227509-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.9	変更なし	Container Closure Functionality / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.2.4.04#008228208-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.10	変更なし	Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.2.4.05#008228209-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.11	変更なし	Sterilization of Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.2.4.08#008228210-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.5.1	変更なし	Container Closure System Integrity Test / Glass vial packaging [redacted] mL to [redacted] mL	P.2.4.910#004464425-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.2	変更なし	Container Closure Integrity / Various solution 10 mL prefilled syringe	P.2.4.902#005864676-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.3.1.01#008011640-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.3.2.01#008008359-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	改訂	Manufacturing Process / Gadobutrol solution 1 mol/L in 7.5 mL vial for parenteral use (GADOVIST)	P.3.3.01#005293238-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂	Manufacturing Process / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.3.3.01#008029156-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.3	改訂	Manufacturing Process / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.3.3.01#008324031-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.1	改訂	Manufacturing Process / Gadobutrol solution 1 mol/L in 7.5 mL vial for parenteral use (GADOVIST)	P.3.3.01#005293238-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.2	改訂	Manufacturing Process / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.3.3.01#008029156-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.3	改訂	Manufacturing Process / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.3.3.01#008324031-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.3.5.901#004459056-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.5.2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.3.5.901#004459080-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.3	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadobutrol solution 1 mol/L prefilled syringe (GADOVIST)	P.3.5.901#004462231-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.4	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.3.5.01#006382361-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1	改訂	Specification / [redacted] excipient	A.3.4.1.01#008185902-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference / [redacted] excipient	P.4.1.01#006748834-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference / Trometamol excipient	P.4.1.01#004953147-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference / Water for injections excipient	P.4.1.01#006643404-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality Reference / [redacted] excipient [redacted] %	P.4.1.01#007575018-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2.1	改訂	Test Procedure / [redacted] excipient	A.3.4.2.01#008185903-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3.1	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#005902859-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3.2	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#004454443-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3.3	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#004470025-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3.4	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#005902855-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3.5	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#005902860-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4.1	変更なし	Justification of Specification / [redacted] excipient	A.3.4.5.901#004470287-05	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	TSE Assessment / Gadobutrol solution (GADOVIST)	A.2.01#005109170-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	変更なし	Shelf Life Specification / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.1.02#008012553-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.2.1	変更なし	Test Procedure / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.2.01#008012555-06	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004469137-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004469325-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004469943-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation - Other Methods / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.922#004437590-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004458592-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Validation - Other Methods / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.922#004469952-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1	改訂	Batch Analyses / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.4.901#005027850-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Justification of Specification / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.6.901#004470297-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.3	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol solution 1 mol/L in vial and bottle for parenteral use (GADOVIST)	P.5.4.01#008213652-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.4	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.5.4.01#008101950-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.5	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.5.4.01#008057642-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1	変更なし	Justification of Specification / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.6.901#004470297-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Gadobutrol solution (GADOVIST)	P.2.4.901#004446981-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Gadobutrol solution (GADOVIST)	P.2.4.901#004446982-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Packaging - Specification & Test Procedure / Glass bottle colorless glass type 1 for injection with stopper [redacted] packaging and bordered cap for GADOVIST (SH L00562AA, SH L00562BB) [redacted]	P.7.903#004461198-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Drawing of Packaging Material / Glass bottle colorless glass type 1 for injection with stopper and bordered cap packaging 10 mL [redacted]	P.7.904#004449878-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.5	変更なし	Packaging - Specification & Test Procedure / Rubber [redacted] packaging [redacted]	P.7.903#004438430-05	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.6	変更なし	Packaging - Specification & Test Procedure / Glass container for parenteral use packaging [redacted]	P.7.903#004461057-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.7	変更なし	Packaging - Conformity to Pharmacopoeial Monographs / Stopper [redacted] packaging for infusion	P.7.925#004437721-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.8	変更なし	Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.7.01#007586246-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.9	変更なし	Description of Packaging Material - Glass barrel 10mL colorless glass type 1 ([redacted]) packaging	P.7.02#006715958-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.10	変更なし	Description of Packaging Material - Plunger [redacted] packaging	P.7.02#006727891-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.11	変更なし	Description of Packaging Material - Tip cap [redacted] packaging	P.7.02#007752525-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.12	変更なし	Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Glass barrel 10 mL colorless glass type 1 ([redacted]) packaging with plunger [redacted] and tip-cap [redacted]	P.7.04#008194170-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.13	変更なし	Packaging Materials / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.7.01#008211854-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.14	変更なし	Description of Packaging Material / Plastic barrel 10 mL cycloolefin polymer colorless with TPE tip seal ([redacted]) packaging	P.7.02#008211855-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.15	変更なし	Description of Packaging Material / Plunger bromobutyl [redacted] packaging	P.7.02#008211856-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.16	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Plunger bromobutyl [redacted] packaging	P.7.03#007522204-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.17	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Plastic barrel 10 mL cycloolefin polymer colorless with TPE tip seal ([redacted]) packaging	P.7.03#008137369-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.18	変更なし	Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Plastic barrel 10 mL cycloolefin polymer colorless with TPE tip seal ([redacted]) packaging with plunger bromobutyl [redacted] packaging	P.7.04#008227502-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1	変更なし	Stability Summary / Gadobutrol solution 1 mol/L in vial and bottle for parenteral use (GADOVIST)	P.8.1.01#008088389-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2	変更なし	Stability Summary / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.1.01#008088397-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.3	変更なし	Stability Summary / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.1.01#008226283-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.4	変更なし	Shelf Life / Gadobutrol solution 1 mol/L in bottle and vial for injection (GADOVIST)	P.8.1.02#006274191-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.5	改訂	Shelf Life / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.1.02#008088395-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1.6	改訂	Shelf Life / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.1.02#008226799-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Gadobutrol solution 1 mol/L in vial and bottle for parenteral use (GADOVIST)	P.8.2.01#008058328-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.2	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.2.01#008058330-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.3	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.2.01#008226800-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	変更なし	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L 7.5 mL for injection (GADOVIST)	P.8.3.901#004457521-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	変更なし	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.901#004470627-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L 5 mL prefilled syringe (GADOVIST)	P.8.3.901#004443408-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	変更なし	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L 7.5 mL prefilled syringe (GADOVIST)	P.8.3.901#004470587-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5	変更なし	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L 10 mL prefilled syringe (GADOVIST)	P.8.3.901#004443410-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6	改訂	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L in 5 mL plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.01#008143143-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.7	改訂	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L in 10 mL plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.01#008143801-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.8	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.903#004469752-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.9	変更なし	Stability Data - Photostability / Gadobutrol solution 1 mol/L	P.8.3.05#005253270-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.10	変更なし	Stability Data - Photostability / Gadobutrol solution 1 mol/L in plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.05#007739819-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.11	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Gadobutrol solution 1 mol/L in plastic syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.04#007739818-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.12	変更なし	Test Procedure / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.2.901#004446303-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.13	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004436892-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.14	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#004437606-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.15	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol drug substance	S.4.3.901#007417790-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.16	変更なし	Batch Analyses / Gadobutrol solution 1 mol/L	P.5.4.901#005027850-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.17	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004437626-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.18	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004436868-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.19	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.5.3.901#004446204-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.20	変更なし	Stability Data - On-going Studies / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.02#005041552-09	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.21	変更なし	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.01#006376599-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.22	変更なし	Stability Data / Gadobutrol solution 1 mol/L prefilled glass syringe (GADOVIST)	P.8.3.901#004462303-05	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.23	変更なし	Stability Data - On-going Studies / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.02#008415767-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.24	変更なし	Stability Data - On-going Studies / Gadobutrol solution 1 mol/L in prefilled glass syringe for parenteral use (GADOVIST)	P.8.3.02#008216772-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment / Gadobutrol solution (GADOVIST)	A.2.01#005109170-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.1	変更なし	General Properties / [redacted] excipient	A.3.1.03#008046263-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.2	変更なし	Nomenclature / [redacted] excipient	A.3.1.01#008113884-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.3	変更なし	General Information - Structure / [redacted] excipient	S.1.2.01#006489055-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.4	変更なし	General Information - General Properties / [redacted] excipient	S.1.3.01#006491478-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.5	変更なし	Manufacturing Process - Flow Chart / [redacted] excipient	A.3.2.2.901#004469092-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.6	変更なし	Characterization of the Reference Standard / [redacted] excipient	A.3.5.901#004458880-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.7	変更なし	Structure Elucidation / [redacted] excipient	A.3.3.1.901#004469969-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.8	変更なし	Discussion of the Synthesis as Evidence of Structure and Stereochemistry / [redacted] excipient	A.3.3.1.903#004454468-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.9	変更なし	Potential Impurities / [redacted] excipient	A.3.3.2.901#004469038-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.10	変更なし	Impurities - Related Substances / [redacted] excipient	A.3.3.2.902#004469048-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.11	変更なし	Residual Solvents / [redacted] excipient	A.3.4.4.905#004469051-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.12	改訂	Specification / [redacted] excipient	A.3.4.1.01#008185902-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.13	改訂	Test Procedure / [redacted] excipient	A.3.4.2.01#008185903-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.14	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#005902859-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.A.3.15	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#004454443-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.16	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#004470025-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.17	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#005902855-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.18	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#005902860-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.19	変更なし	Batch Analyses / [redacted] excipient	A.3.4.4.01#008396581-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.20	変更なし	Batch Analyses / [redacted] excipient	A.3.4.4.01#008029159-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.21	変更なし	Batch Analyses / [redacted] excipient	A.3.4.4.01#008049164-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.22	変更なし	Justification of Specification / [redacted] excipient	A.3.4.5.901#004470287-05	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.23	改訂	Reference Standard / [redacted] excipient	A.3.5.01#008013278-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.24	改訂	Packaging Materials / [redacted] excipient	A.3.6.01#009321737-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.25	変更なし	Stability Data / [redacted] excipient	A.3.7.3.901#004452928-03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.26	変更なし	Stability Data / [redacted] excipient	A.3.7.3.901#004442660-05	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.27	変更なし	Stability Data - Stress Tests Raw Materials / [redacted] excipient	A.3.7.1.903#004454448-05	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.28	変更なし	Batch Analyses / [redacted] excipient | Batch No [redacted]	A.3.4.4.01#008005023-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.29	変更なし	Batch Analyses / [redacted] excipient | Batch No [redacted]	A.3.4.4.01#008005024-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.30	変更なし	Batch Analyses / [redacted] excipient | Batch No [redacted]	A.3.4.4.01#008005025-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.31	変更なし	Evaluation of Stability Data / [redacted] excipient	A.3.7.1.01#008128900-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.32	変更なし	Stability Data - Supportive Data / [redacted] excipient	A.3.7.3.02#008414400-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.A.3.33	変更なし	Testing Standard / [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.34	変更なし	Testing Standard / [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.35	変更なし	Test Procedure / [redacted] excipient	A.4.2.901#004454441-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.36	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#008113886-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.37	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#004460267-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.38	変更なし	Validation - Assay and Impurities / [redacted] excipient	A.3.4.3.901#004454446-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.39	変更なし	Batch Overview / [redacted] excipient	A.3.4.4.903#004469054-02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.40	変更なし	Stability Data - Supportive Data / [redacted] excipient	A.3.7.3.02#006148494-04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.41	新規追加	Validation - Identity / [redacted] excipient	A.3.4.3.04#009363845-01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.3.1	変更なし	マグネビストシリンジ製剤の使用経験　-使用性の評価-	薬理と治療1995：23(8)：2171 - 2175	平松慶博ら	-	-	国内	-	-
3.3.2	変更なし	MRI造影剤 Gd-EOB-DTPA / SH L 569B シリンジ製剤の有用性に関する評価	新薬と臨床2004：53(9)：1162 - 1172	村上卓道ら	-	-	国内	-	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Relaxivity of ZK 135079	8932	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	Relaxivity of ZK 139834	9627	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.1.1.3	Relaxivity of Gadobutrol (ZK 135079) at 2 Tesla	A211	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths	Rohrer M et al., Invest Radiol 2005:40(11):715-724	Rohrer M	-	Schering社	海外（ドイツ）	Rohrer M et al., Invest Radiol 2005:40(11):715-724	参考資料
4.2.1.1.5	MR-Imaging of different lesions (cerebral infarct, brain tumor, liver tumor and intramuscular tumor) in the rat after i.v. injection of ZK 135079	9294	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	Dose dependency of enhancement after intravenous administration of gadobutrol and gadopentetic acid, dimeglumine in an intramuscular tumor in the rat	A698	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	Comparison of a 1.0 molar and a 0.5 molar formulation of gadobutrol in dynamic MR imaging of the liver in rats with hepatocellular carcinoma	Kawai J et al., Magn Reson Imaging 1999:17(1):91-97	Kawai J	-	日本シエーリング株式会社	国内	Kawai J et al., Magn Reson Imaging 1999:17(1):91-97	参考資料
4.2.1.1.8	Efficacy, pharmacokinetics and organ distribution of Gadovist®, Magnevist® and Dotarem® after single intravenous administration in rabbits - a comparative animal study	PH-37373	[redacted]	[redacted]	Bayer Pharma 社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.1	Neurotropic effects of gadobutrol in the Irwin test in mice after single intravenous administration	A19994	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.2	Effect of gadobutrol on maximal electroshock-induced convulsions after single intravenous administration to mice in comparison with Magnevist®	A19996	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.3	Effect of gadobutrol on maximal electroshock-induced convulsions in mice after single intravenous administration in comparison with gadopentetic acid	A22448	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.4	Effect of gadobutrol on maximal electroshock-induced convulsions in mice after single intravenous administration in comparison with gadopentetic acid	A22977	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.5	Effect of gadobutrol on pentylenetetrazole-induced convulsions after single intravenous administration to mice	A19995	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.6	Tolerance (ED_{50}) of gadobutrol and ZK 92242 after intracisternal injection in the rat (m+f)	A711	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.7	Electrophysiological examination of Gadovist, Omniscan, Prohance, and Imeron on the HERG-mediated potassium current	A08412	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.8	Effects of Gadovist®1.0 mmol/ml on cardiac action potential in isolated guinea pig papillary muscle in comparison to Imeron®400	A08161	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.9	Cardiovascular effects of Gadovist in conscious, telemetered Beagle dogs	A08428	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（英国）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.10	Hemodynamic effects of ZK 135079 and Magnevist® injection in the closed-chest anesthetized dog	A431	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.11	Effect of gadobutrol on respiratory and cardiovascular system in rabbits	AN71	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.12	Effect of gadobutrol (Gadovist®) on respiratory function after single intravenous infusion to propofol-anesthetized rabbits	A21000	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.13	Effect of gadobutrol on renal function after single intravenous administration to rats	A20219	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.14	Effect of gadobutrol (Gadovist®) on renal function after single intravenous administration to rats	A20704	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.15	Investigation of the effect on renal function after a single intravenous application of gadobutrol in comparison with Magnevist® in rabbits (white New-Zealand).	9660	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.16	Duration of bleeding after single intravenous administration of ZK 135079 and ZK 139834 in comparison with Magnevist® in the rat	A262	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.17	Influence of ZK 135079 in comparison with dimeglumine gadopentetate on erythrocyte morphology (in-vitro investigation with canine blood).	9659	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.18	Pharmacological and biochemical characteristics of gadobutrol (ZK 135079)	9139/II	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.1	Validation of an ICP-MS method for quantitative determination of gadolinium in different matrices of different species	A18122	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	Measurement of the gadolinium concentration in different matrices by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry - method evaluation	9702/M	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	Pharmacokinetics of ^{153}Gd-ZK 135079 after single intravenous administration to rats	9585	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	Dose proportionality and biotransformation of ZK 135079 after single intravenous administration in rats	9669	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	Placental transfer and distribution of ^{153}Gd-ZK 135079 after single intravenous administration to rabbits	9586	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4	Pharmacokinetics and biotransformation of ^{153}Gd-labelled ZK 135079 after single intravenous administration in the dog	9615	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics of gadolinium administered as ZK 135079 after single intravenous administration in female Cynomolgus monkeys and determination of gadolinium (ZK 264672) in monkey plasma samples by ICP-MS	A31073	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.6	Pharmacokinetics of ^{153}Gd-ZK 135079 after five daily intravenous administrations to rats	9587	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics of ZK 135079 in rats	9123	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.2.3.1	Pharmacokinetics of ^{153}Gd-ZK 135079 after single intravenous administration to rats	9585	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2	Pharmacokinetics of ^{153}Gd-ZK 135079 after five daily intravenous administrations to rats	9587	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	Whole body autoradiographic study after intravenous administration of 0.5 mMol (3.7 MBq) ^{153}Gd-gadobutrol/kg to male and pregnant Wistar rats	A475	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	Pharmacological and biochemical characteristics of gadobutrol (ZK 135079)	9139/II	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.5	Placental transfer and distribution of ^{153}Gd-ZK 135079 after single intravenous administration to rabbits	9586	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.6	Biodistribution and elimination of ZK 135079 in rats 24 hours and 7 days after single intravenous administration	8998	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.2.4.1	Dose proportionality and biotransformation of ZK 135079 after single intravenous administration in rats	9669	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	Pharmacokinetics and biotransformation of ^{153}Gd-labelled ZK 135079 after single intravenous administration in the dog	9615	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.5.1	Pharmacokinetics of ^{153}Gd-ZK 135079 after single intravenous administration to rats	9585	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2	Dose proportionality and biotransformation of ZK 135079 after single intravenous administration in rats	9669	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.3	Pharmacokinetics and biotransformation of ^{153}Gd-labelled ZK 135079 after single intravenous administration in the dog	9615	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.4	Pharmacokinetics of ^{153}Gd-ZK 135079 after five daily intravenous administrations to rats	9587	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.5	Transfer of ^{153}Gd-ZK 135079 to milk and neonate via milk in rats	9584	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.1	Acute toxicity of SH L 562 A in male mice after a single i.v. application with approximate LD_{50} determination	9345	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.2	Acute toxicity of SH L 562 A in female mice after a single i.v. application with approximate LD_{50} determination	9346	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.3	Acute toxicity of SH L 562 A in male mice after a single i.g. application with approximate LD_{50} determination	9331	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.1.4	Gadobutrol - Acute toxicity of SH L562BB [ZK 135079] in male and female rats after single i.v. administration	A28236	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.5	Gadovist 1.0 mmol/mL Systemic toxicity study in rats (M+F) with single intravenous administration and observation periods of 3 and 22 days	A28309	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.6	Acute toxicity of SH L 562 A in male rats after a single i.v. application with approximate LD_{50} determination	9330	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.7	雌雄ラットを用いたgadobutrol (SH L 562 AA) の静脈内投与による単回投与毒性試験	B600	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.1.8	Acute toxicity of SH L 562 A in weaned male rats after a single i.v. application with approximate LD_{50} determination	9344	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.9	Acute toxicity of SH L 562 A in male rats after a single i.g. application with approximate LD_{50} determination	9329	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.10	ZK 135079 Dose range finding study in dogs (M) after single i.v. administration	A41286	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.3.1.11	Gadovist 1.0 mmol/mL Systemic toxicity study in dogs (M+F) with single intravenous administration and observation periods of 3 or 22 days	A41318	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.1.12	SH L 562 A Systemic tolerance study in Beagle dogs after a single i.v. administration (acute toxicity study)	9883	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	Gadobutrol (SH L562BB) Systemic toxicity study with daily intravenous administration to rats (M+F) followed by a subsequent observation period of appr. 10 weeks	A08936	[redacted]	[redacted]（追加検索終了[redacted]）	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.2	SH L 562 A Systemic tolerance study in rats following once daily i.v. administration on two subsequent days	9926	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.3	ラットにおけるGd-butriolの反復投与予備試験（i.v.投与）	SG/069	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.4	ZK 135.079; SH L 562 A; Systemic tolerance study in rats after daily intravenous administration over about 4 weeks (16-18 application days) including a reversibility study	9658	[redacted]	[redacted]（追加検索終了[redacted]）	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.5	ラットにおけるgadobutrol（SH L 562 A）の4週間（7回/週）反復静脈内投与毒性試験	A03528	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.6	Gadobutrol (SH L562BB) Systemic toxicity study with daily intravenous administration to dogs (M+F) followed by a subsequent observation period of 8 weeks	A10548	[redacted]	[redacted]（追加検索終了[redacted]）	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.7	SH L 562 A Systemic tolerance study in Beagle dogs after daily intravenous administration over about 4 weeks (5 times per week) for a total of 16 - 18 administrations	A031	[redacted]	[redacted] (追加検索終了[redacted])	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.8	SH L 562 AA のイヌを用いた静脈内投与による4週間反復投与毒性試験および4週間回復性試験	SG/135	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	Evaluation of SH L 562 A (ZK 135.079) in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test	9503	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.2	Evaluation of SH L 562 A (ZK 135.079) in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test with preincubation	9501	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.3	Evaluation of SH L 562 A (ZK 135.079) in a bacteral mutagenicity test with Escherichia coli, strain WP2 uvrA	9502	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.4	Evaluation of the clastogenic potential of SH L 562 A in human peripheral blood lymphocytes	9616	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.5	Evaluation of the clastogenic potential of SH L 562 A in human peripheral blood lymphocytes	9972	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.6	SH L 562 A (ZK 135.079) Evaluation of gene mutations in mammalian cells in culture: HGPRT-test with V79 cells	9592	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.3.2.1	Studies on the mutagenic potential of SH L 562 A in the mouse micronucleus test	9823	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.1	Gadobutrol (SH L562BB) Study of fertility and early embryonic development to implantation in the rat after daily intravenous (i.v.) administration	A39049	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.2	SH L 562 A の生殖・発生毒性試験 ラットの妊娠前および妊娠初期投与試験	SG/124	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.1	Gadobutrol (SH L562BB) Dose-range finding study in pregnant rats after daily intravenous administration from days 6 to 17 of gestation	A30997	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.2	Gadobutrol (SH L562BB) Study for effects on embryo-fetal development in rats after daily intravenous administration from days 6 to 17 of gestation	A34150	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.3	Gadobutrol: Embryotoxicity including teratogenicity study in the rat after daily intravenous administration from day 6 to 15 of gestation	A576	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.4	Gadobutrol (SH L 562BB) Dose-range finding study in pregnant rabbits after daily intravenous administration from days 6 to 18 of gestation	A32272	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.5	Gadobutrol (SH L562BB) Study for effects on embryo-fetal development in rabbits after daily intravenous administration from day 6 to day 18 of gestation	A36661	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.2.6	Orientating embryotoxicity including teratogenicity study in rabbits after intravenous administration (dose-finding study) Short-report	9927	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.7	Gadobutrol: Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intravenous administration from day 6 to 18 of gestation	A420	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.8	Evaluation of the report entitled: “ZK 135.079 - Embryotoxicity including teratogenicity study in Cynomolgus monkeys after daily intravenous administration from day 20 to day 50 of gestation” of [redacted] Deutschland[redacted]dated [redacted]. [redacted]. [redacted]	A894	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.1	Feasibility study for the study for effects on pre- and postnatal development in rats iIncluding maternal fucntion after intravenous administration	PH-35165	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.3.2	SH L 562 BB Study for effects on pre- and postnatal development in rats including maternal function and toxicokinetic investigation after intravenous administration	PH-35738	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.3	SH L 562 Aの生殖・発生毒性試験 ラットの周産期および授乳期投与試験（Segment III）	SG/127	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.4.1	SH L 562 BB (Gadovist® 1 mol/L) Extended Single Dose Toxicity Study in Neonatal Rats after Intravenos Administration on PND 4 with a Following Recovery Period up to Day 28 First Revised Final Report of Report PH-36204 of [redacted], [redacted]	PH-36304	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.4.2	SH L 562 BB (Gadovist®/Gadavist™ Injection 1 mmol/mL) Repeated Dose Toxicity Study in Neonatal Rats after Intravenos Administration on PND 10, 17 and 24 with a Following Recovery Period of up to 8 Weeks	PH-36683	[redacted]	[redacted]	Bayer Pharma 社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.1	SH L 562 B Local tolerance test in the rabbit (M + F) after a single injection into the congested and uncongested marginal vein of the ear	9622	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.2	SH L 562 A Local tolerance test in the rabbit (M + F) after a single injection into the congested and uncongested marginal vein of the ear	9690	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.3	SH L 562 B Local tolerance test in the dog after a single injection into the vena cephalica antebrachii	9736	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.4	SH L 562 B Local tolerance test in the rabbit (M + F) after a single injection into the central artery of the ear	9569	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.5	Local tolerance test of SH L 562 B in the rat (M + F) after a single intra-arterial injection into the femoral artery	AA28	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.6.6	Local tolerance test of SH L 562 A in the rat (M + F) after a single intra-arterial injection into femoral artery	A601	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.7	SH L 562 B Local tolerance test in the rabbit (M + F) after a single paravenous injection	9566	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.8	SH L 562 A Local tolerance test in the rabbit (M + F) after a single paravenous injection	9689	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.9	SH L 562 B Local irritation test in rabbits after a single intramuscular injection	9599	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.10	Local tolerance test of SH L 562 BB in the rat (M + F) after a single injection into the liver parenchyma	AH95	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.1.1	Gadobutrolの抗原性試験 (1) 能動的全身性アナフィラキシー試験 (2)モルモット同種PCA試験	SG/143	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.1.2	Gadobutrolの抗原性試験 マウスーラット系passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 試験	SG/144	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.1.3	Gadobutrol (ZK 135079 / SH L562BB) Antigenicity study in female dogs with once daily intravenous administration over 4 weeks followed by a 7 day treatment free period and subsequent intravenous challenge	A20948	[redacted]	[redacted]	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.1.4	SH L 562 A Optimization test in guinea-pigs to determine a potential sensitizing effect (delayed hypersensitivity)	9642	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.1.5	ZK 135.079 Optimization test in guinea-pigs to determine a potential sensitizing effect (delayed hypersensitivity)	9728	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.1	impurity A* + impurity B* Systemic tolerance study in rats after daily intravenous administration over ca. 2 weeks	AK84	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.2	Evaluation of impurity A* in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test	AL74	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.3	Evaluation of impurity A* in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test with preincubation	AM22	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.4	Evaluation of the report: Chromosome aberration assay in human lymphocytes in vitro with impurity A*; [redacted] Project 530800 Prepared by [redacted], Germany, [redacted]. [redacted]	AM72	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.5	Evaluation of impurity B* in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test	AL58	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.6.6	Evaluation of impurity B* in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test with preincubation	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.7	Evaluation of the report: Chromosome aberration assay in human lymphocytes in vitro with impurity B*; [redacted] Prepared by [redacted], Germany, [redacted]. [redacted]	AM73	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	マウスを用いたCaNaDO3A-butrolの静脈内単回投与毒性試験	SG/130	[redacted]	[redacted]	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.2	SH L451AA, SH L542A, SH L562A Serial investigation of changes in serum hormone concentrations (serum FSH, LH and testosterone concentrations) in the rat following once daily i.v. administration of 5.0 mmol gadopentetic acid, dimeglumine, gadopenamide and gadobutrol/kg on two subsequent days	A010	[redacted]	[redacted]	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.3	Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions	Sieber MA et al., Eur Radiol 2008:18:2164-2173	Sieber MA	-2007.11	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	Sieber MA et al., Eur Radiol 2008:18:2164-2173	参考資料
4.2.3.7.7.4	Impact of renal impairment on long-term retention of gadolinium in the rodent skin following the administration of gadolinium-based contrast agents	Pietsch H et al., Invest Radiol 2009:44:226-233	Pietsch H	-2008.1	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	Pietsch H et al., Invest Radiol 2009:44:226-233	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1	Changes in heart rate and QT/RR hysteresis corrected QTc intervals measured in canine elctrocardiograms of Schering GmbH sponsored study of cardiovascular effects of Gadovist in conscious telemeterd beagle dogs	Investigation Report	Malik M	-	-	海外	Investigation Report	-
4.3.2	Physiological parameters in laboratory animals and humans	Davies B et al., Pharm Res 1993:10:1093-1095	Davies B	-	-	海外	Davies B et al., Pharm Res 1993:10:1093-1095	-
4.3.3	QUANTITATIVE COMPARISON OF TOXICITY OF ANTICANCER AGENTS IN MOUSE, RAT, HAMSTER, DOG, MONKEY, AND MAN	Freireich EJ et al., Cancer Chemother Rep 1966:50(4):219-244	Freireich EJ	-	M.D. Anderson Hospital, USA	海外(米国)	Freireich EJ et al., Cancer Chemother Rep 1966:50(4):219-244	-
4.3.4	ガドペンテト酸メグルミンの毒性研究(II)-ラットにおける亜急性毒性試験-	岩井克己ら、日独医報 1987:32:485-501	岩井克己	1985.5-1987.3	日本シエーリング株式会社	国内	岩井克己ら、日独医報1987:32:485-501	-
4.3.5	ガドテリドールのラットを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験および2週間回復試験	武田量雄ら、診療と新薬 1991:11:1962-1986	武田量雄	1990.7-1991.8	株式会社三菱化成	国内	武田量雄ら、診療と新薬1991:11:1962-1986	-
4.3.6	MRI造影剤 DV-7572注のラット4週間反復投与毒性試験および4週間回復試験	源田百合ら、薬理と治療 1993:21,S:765-783	源田百合	-	第一製薬株式会社	国内	源田百合ら、薬理と治療1993:21,S:765-783	-
4.3.7	ガドベン酸ジメグルミン製剤（E7155）の一般毒性試験（第3報）－ラットにおける静脈内投与による4週間反復投与毒性試験および4週間回復性試験－	青木豊彦ら、J Toxicol Sci 1999:24,SI:19-39	青木豊彦	-	エーザイ株式会社	国内	青木豊彦ら、J Toxicol Sci 1999:24,SI:19-39	-
4.3.8	ガドベン酸ジメグルミン製剤（E7155）の一般毒性試験（第4報）－イヌにおける静脈内投与による4週間反復投与毒性試験および4週間回復性試験－	勝谷成男ら、J Toxcol Sci 1999:24,SI:41-60	勝谷成男	-	エーザイ株式会社	国内	勝谷成男ら、J Toxcol Sci 1999:24,SI:41-60	-
4.3.9	Iopamidolの毒性研究（第2報）－ラット及びウサギにおける亜急性毒性試験－	中尾寿夫ら、日独医報 1984:29(1):1-19	中尾寿夫	1981.3-1982.5	日本シエーリング株式会社	国内	中尾寿夫ら、日独医報 1984:29(1):1-19	-
4.3.10	DP-2155 のラットにおける4週間静脈内投与による亜急性毒性試験	清水康資ら、Prog Med 1986:6,S2:2503-2523	清水康資	-	（株）野村生物科学研究所	国内	清水康資ら、Prog Med 1986:6,S2:2503-2523	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.11	Iomeprolのラットにおける4週間静脈内投与による反復投与毒性試験および4週間休薬による回復性試験	Oberto G et al., Prog Med 1992:12,S2:1690-1699	Oberto G	-	Istituto di Ricerche Biomediche ″Antoine Marxer″ RBM S.p.A	海外	Oberto G et al., Prog Med 1992:12,S2:1690-1699	-
4.3.12	Ioxilanのラットにおける4週間反復静脈内投与毒性試験	古野 徹ら、薬理と治療 1993:21,S:1463-1483	古野 徹	-	中外製薬株式会社	国内	古野 徹ら、薬理と治療 1993:21,S:1463-1483	-
4.3.13	新規非イオン性等浸透圧造影剤iodixanolのラットにおける4週間静脈内反復投与毒性および4週間回復性	大野広志ら、J Toxicol Sci 1995:20,SI:67-85	大野広志	-	第一製薬株式会社	国内	大野広志ら、J Toxcol Sci 1995:20,SI:67-85	-
4.3.14	Ioxaglate-Induced Light and Electron Microscopic Alterations in the Renal Proximal Tubular Epithelium of Rats	Battenfeld R et al., Invest Radiol 1991:26(1):35-39	Battenfeld R	-	Tierärzliche Hochschule Hannover, FRG	海外	Battenfeld R et al., Invest Radiol 1991:26(1):35-39	-
4.3.15	近位尿細管腎症Proximal tubular nephropathy:毒性病理学の基礎	Glaister JR：毒性病理学の基礎、ソフトサイエンス社1992:114-115	Glaister JR	-	-	国内	Glaister JR：毒性病理学の基礎、ソフトサイエンス社	-
4.3.16	Experimental Nephrosis Due to Inulin Light and Electron Microscopic Studies	Simon G et al., Lab Invest 1964:13:1381-1393	Simon G	-	University of Geneva, Switzerland	海外（スイス）	Simon G et al., Lab Invest 1964:13:1381-1393	-
4.3.17	Light and Electron Microscopic Changes in Proximal Tubules of Rats after Administration of Glucose, Mannitol, Sucrose, or Dextran	Maunsbach AB et al., Lab Invest 1962:11:421-432	Maunsbach AB	-	University of California medical center,	海外（米国）	Maunsbach AB et al., Lab Invest 1962:11:421-432	-
4.3.18	LIGHT- AND ELECTRON-MICROSCOPIC EVALUATION OF RENAL TUBULAR CELL VACUOLATION INDUCED BY ADMINISTRATION OF NITRILOTRIACETATE OR SUCROSE	Merski JA et al., Food Chem Toxicol 1985:23:923-930	Merski JA	-	The Procter & Gamble Company, USA	海外（米国）	Merski JA et al., Food Chem Toxicol 1985:23:923-930	-
4.3.19	Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37℃	Frenzel T et al., Invest Radiol 2008:43(12):817-828	Frenzel T	-	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	Frenzel T et al., Invest Radiol 2008:43(12):817-828	-
4.3.20	Neurotoxicity of gadolinium contrast agents for magnetic resonance imaging in rats with osmotically disrupted blood-brain barrier	Takahashi M et al., Magn Reson Imaging 1996:14(6):619-623	Takahashi M	-	日本シエーリング株式会社	国内	Takahashi M et al., Magn Reson Imaging 1996:14(6):619-623	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.21	Perfusion-weighted MRI using gadobutrol as a contrast agent in a rat stroke model	Heiland S et al., J Magn Reson Imaging 1997;7(6):1109-1105	Heiland S	-	-	海外	Heiland S et al., J Magn Reson Imaging 1997;7(6):1109-	-
4.3.22	ガドペンテト酸メグルミンの毒性研究(I)-マウス・ラットにおける急性毒性試験-	石田小津枝ら、日独医報 1987:32:476-484	石田小津枝	1984.11-1985.6	日本シエーリング株式会社	国内	石田小津枝ら、日独医報1987:32:476-484	-
4.3.23	ガドテリドールのラットを用いた単回投与毒性試験	武田量雄ら、診療と新薬 1991:28:1956-1961	武田量雄	1990.3-1991.1	株式会社三菱化成	国内	武田量雄ら、診療と新薬1991:28:1956-1961	-
4.3.24	MRI造影剤 DV-7572注のラットおよびサルにおける単回静脈内投与毒性試験	源田百合ら、薬理と治療 1993:21,S:757-763	源田百合	-	第一製薬株式会社	国内	源田百合ら、薬理と治療1993:21,S:757-763	-
4.3.25	ガドベン酸ジメグルミン製剤（E7155）の一般毒性試験（第1報）－ラットにおける静脈内および槽内投与による単回投与毒性試験－	知本忠士ら、J Toxicol Sci 1999:24,SI:1-6	知本忠士	-	エーザイ株式会社	国内	知本忠士ら、J Toxicol Sci 1999:24,SI:1-6	-
4.3.26	ガドベン酸ジメグルミン製剤（E7155）の一般毒性試験（第2報）－イヌにおける静脈内投与による単回投与毒性試験－	関戸 徹ら、J Toxicol Sci 1999:24,SI:7-18	関戸 徹	-	エーザイ株式会社	国内	関戸 徹ら、J Toxicol Sci 1999:24,SI:7-18	-
4.3.27	Long-term retention of gadolinium in the skin of rodents following the administration of gadolinium-based contrast agents	Pietsch H et al., Eur Radiol 2009:19:1417-1424	Pietsch H	-	Bayer Schering Pharma社	海外（ドイツ）	Pietsch H et al., Eur Radiol 2009:19:1417-1424	-
4.3.28	Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development	Zoetis T et al., Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003:68:111-120	Zoetis T	-	Milestone Biomedical Associate, USA	海外（米国）	Zoetis T et al., Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003:68:111-120	-
4.3.29	Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age	Rhodin MM et al., Pediatr Nephrol 2009:24:67-76	Rhodin MM	-	Uppsala University, Sweden	海外（スエーデン）	Rhodin MM et al., Pediatr Nephrol 2009:24:67-76	-
4.3.30	At what age is the developing cerebral cortex of the rat comparable to that of the full-term newborn human baby?	Romijn HJ et al., Early Hum Dev 1991:26:61-67	Romijn HJ	-	Netherlands Institute for Brain Research, Netherland	海外（オランダ）	Romijn HJ et al., Early Hum Dev 1991:26:61-67	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.31	Expression of GFRα-1, receptor for GDNF, in rat brain capillary during postnatal development of the BBB	Utsumi H et al., Am J Physiol Cell Physiol 2000:279:C361-C368	Utsumi H	-	札幌医科大学	国内	Utsumi H et al., Am J Physiol Cell Physiol 2000:279:C361-C368	-
4.3.32	Developent of the Blood Vessels and Extracellular Spaces during Postnatal Maturation of Rat Cerebral Cortex	Caley DW et al., J Comp Neurol 1970:138:31-47	Caley DW	-	University of California, USA	海外(米国)	Caley DW et al., J Comp Neurol 1970:138:31-47	-
4.3.33	Prenatal Development of the Human Blood-Brain Barrier	Cucullo L. “Prenatal Development of the Human Blood-Brain Barrier.″ in Mammalian Brain Development; D. Janigro (ed.), Humana Press (Totowa, NJ) 2009:53-75	Cucullo L	-	Cleveland Clinic, USA	海外(米国)	Cucullo L. “Prenatal Development of the Human Blood-Brain Barrier.″ in Mammalian Brain Development; D. Janigro (ed.), Humana Press (Totowa, NJ) 2009:53-75	-

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4.1	変更なし	Validation of an ICP/MS method for analysing total Gadolinium in Gadobutrol containing human plasma samples	A44452	[redacted]	2007.11 - 2008.01	AAIPharma Deutschland社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.2	変更なし	Validation of an ICP/MS method for analysing total Gadolinium in Gadobutrol containing human urine samples	A44453	[redacted]	2008.01 - 2008.04	AAIPharma Deutschland社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.3	変更なし	Validation of an ICP-MS method for quantitative determination of gadolinium in different matrices of different species	A18122	[redacted]	2003.07 - 2004.04	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.4	変更なし	Measurement of gadobutrol in biological matrices by ICP-AES. Method validation.	A750	[redacted]	1993.05 - 1994.01	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.5	変更なし	Bioanalysis of ZK 180060 (total Gadolinium) in human plasma and urine (Revision 1)	A45622	[redacted]	2009.02 - 2009.11	Bayer HealthCare社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.1	変更なし	Single-center, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose-escalation study to assess the pharmacokinetics and safety of SH L 562 BB (gadobutrol 1.0 molar) 0.1, 0.2, 0.3 or 0.1+0.1 mmol/kg bw in Japanese healthy male subjects	A39759	Uchimoto R	2007.06 - 2007.10	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.2	変更なし	Safety, tolerability and pharmacokinetics of gadobutrol 1 molar in a dose range of 0.3 - 1.5 mmol/kg bw (SH L 562 BB) in healthy volunteers	B000	[redacted]	1998.10 - 1999.02	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.3	変更なし	Cardiovascular safety study of 0.1, 0.3 and 0.5 mmol/kg gadobutrol (Gadovist®) bolus injection in normal subjects following a randomized, cross-over design using placebo and a concurrent positive control	A21381	[redacted]	2004.03 - 2004.06	Bayer HeathCare Pharmaceuticals社	海外（米国）	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.4	変更なし	SH L 562 A (gadobutrol) 臨床第Ⅰ相試験総括報告書　健常人におけるSH L 562 A の静脈内単回投与の安全性および薬物動態の検討	AS29	[redacted]	1992.10 - 1992.11	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.5	変更なし	Tolerability and pharmacokinetics of gadobutrol (SHL 562 A) after intravenous administration in comparison with placebo administration (first administration in man)	9746	Schuhmann-Giampieri G	1992.03 - 1992.06	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.3.1	変更なし	Randomized MRI study with 1 molar SH L 562 BB in dialysis patients and in patients with chronically impaired renal function with regard to safety and pharmacokinetics	B245	Schneider A	1996.10 - 1998.02	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.2	変更なし	Pharmacokinetics of gadobutrol after a single bolus intravenous 0.1 mmol/kg body weight dose of Gadovist injection in healthy elderly and non-elderly men and women	A40982	Fulcher A	2008.08 - 2009.01	Bayer HealthCare社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.3	削除	Open-label multi-center study of magnetic resonance imaging (MRI) with 0.1 mmol/kg BW Gadovist (1.0 M) to assess pharmacokinetics, safety and tolerability in children	A40794	Jänicke U-A	2007.05 - 2008.04	Bayer HealthCare社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.3	新規追加	Open-label multi-center study of magnetic resonance imaging (MRI) with 0.1 mmol/kg BW Gadovist (1.0 M) to assess pharmacokinetics, safety and tolerability in children	A40794	Jänicke U-A	2007.05 - 2008.04	Bayer HealthCare社	海外（ドイツ）	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.4	新規追加	Open-label, multicenter, pharmacokinetic, and safety study in children (term newborn infants to 23 months of age) undergoing a contrast-enhanced MRI with an intravenous injection of 0.1 mmol/kg body weight (BW) gadobutrol 1.0 M (Gadovist® 1.0)	PH-37277	Santiuste M	2012.05 - 2013.11	Bayer HealthCare社	海外（米国、他）	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic analysis of gadobutrol (Gadovist®), to assess ethnic difference between Japanese and Caucasian healthy volunteers	A44213	[redacted]	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.2	新規追加	Exploratory population pharmacokinetic analysis of gadobutrol (Gadovist) in the Phase I study in pediatric patients aged 0-23 months (91741)	PH-37807	[redacted]	-	Bayer HealthCare社	-	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし	A multicenter, open-label, phase III study to determine the safety and efficacy of gadobutrol 1.0 molar in Japanese subjects referred for contrast-enhanced MRI of the central nervous system (CNS)	PH-37299	Breuer J	2012.09 - 2013.06	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	A multicenter, open-label, phase 3 study to determine the safety and efficacy of gadobutrol 1.0 molar (Gadovist®) in patients referred for contrast-enhanced MRI of the central nervous system (CNS)	A47570	Haverstock D	2007.12 - 2008.12	Bayer HeathCare Pharmaceuticals社	海外（米国、他）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.3	変更なし	Multi-center, double-blind, randomized, controlled, parallel group, dose comparison study with corresponding blinded image evaluation following a single intravenous injection of three different doses of gadobutrol 1.0 molar (Gadovist®) in patients with known or highly suspected focal blood brain barrier disturbances and/or abnormal vascularity of the central nervous system	A40524	[redacted]	2005.08 - 2007.03	Bayer HeathCare Pharmaceuticals社	海外（米国、他）	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	変更なし	Multi-center, randomized, controlled, single-blind, intra-individual comparisons of 2 dose of gadobutrol 1.0 molar and gadoteridol (ProHance) crossover studies with corresponding blinded image evaluation following multiple injections of 0.1 mmol/kg bw of gadobutrol and gadoteridol in patients with known or suspected brain metastasis	A41119	[redacted]	2007.08 - 2008.08	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.5	変更なし	A multicenter, randomized, double-blind, crossover, phase 3 study to determine the safety and efficacy of gadobutrol 1.0 molar (Gadovist®) in patients referred for contrast-enhanced MRI of the central nervous system (CNS)	A47567	[redacted]	2008.06 - 2009.04	Bayer HeathCare Pharmaceuticals社	国内、海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.6	変更なし	A multi-center/multi-national, randomized, controlled, single-blind, group comparison Phase 3 study to determine the efficacy and safety of gadobutrol 1.0 molar in comparison to Magnevist following single injection in patients referred for contrast-enhanced MRI of the body/extremities regions (breast, heart, abdomen, kidney, pelvis, or extremities)	A51205	[redacted]	2010.01 - 2011.04	Bayer HealthCare社	国内、海外（中国、韓国）	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.7	変更なし	A multicenter, single-blind, randomized, inter-individually controlled MRI study of 1.0 molar gadobutrol and 0.5 molar Gd-DTPA with a single i.v. injection in patients with known or suspected renal lesions	A18088	[redacted]	2002.05 - 2003.05	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.8	変更なし	Open, multicenter contrast-enhanced MRA study of body arteries using SH L 562 BB in comparison to i.a. DSA followed by blinded reader evaluation	A04519	[redacted]	2000.01 - 2001.01	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	評価資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.9	変更なし	Multicenter, open-label study to evaluate the safety and efficacy (by blinded reading) of Gadobutrol-enhanced magnetic resonance angiography (MRA) after a single injection of 0.1 mmol/kg of Gadobutrol in subjects with known or suspected renal artery disease	PH-37227	[redacted]	2011.05 - 2012.07	Bayer HealthCare社	海外（米国、他）	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.10	変更なし	An open label, multi-center, phase 3 study with corresponding blinded image reading to determine the efficacy and safety of a single intravenous injection of 0.1 mmol/kg body weight of gadobutrol 1.0 molar (Gadovist®) in patients with newly diagnosed breast cancer referred for contrast-enhanced breast MRI	A58872	[redacted]	2010.02 - 2011.07	Bayer HealthCare社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.11	変更なし	An open label, multi-center, phase 3 study with corresponding blinded image reading to determine the efficacy and safety of a single intravenous injection of 0.1 mmol/kg body weight of gadobutrol 1.0 molar (Gadovist®) in patients with newly diagnosed breast cancer referred for contrast-enhanced breast MRI	PH-37278	[redacted]	2010.05 - 2011.09	Bayer HealthCare社	海外（米国、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.12	変更なし	A multicenter open-label study with corresponding blinded reading to evaluate SH L 562 BB (1.0 molar) in patients with lesions in various body regions	A02140	[redacted]	1995.11 - 1998.12	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.13	変更なし	Post-hoc analyses of study 13297 for adverse events and drug-related adverse events <Japanese vs Non-Japanese>	A51205_J	-	-	-	-	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.1	変更なし	Multicenter, intra-individually controlled, open-label study of 1 molar gadobutrol in patients with CNS lesions	AI68	[redacted]	1994.09 - 1995.08	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.1	変更なし	Integrated Safety Summary-Phase I	A50821	[redacted]	-	-	-	社内報告書	参考資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.3.2	変更なし	Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Phase II-IV Studies with Gadobutrol for CE-MRI of the CNS and body ・Integrated analysis of efficacy for subjects from CNS studies 310123, 310124 and 16260 (iae pool 1) ・Integrated analysis of efficacy for subjects from Japanese sites of CNS studies 310123 and 16260 (iae pool 2) ・Integrated analysis of safety for all subjects (ias pool 1) ・Integrated analysis of safety for subjects from Japanese sites (ias pool 2) ・Integrated analysis of safety for subjects from Japanese sites of studies 13297, 16260, 310123, and 310864 (ias pool 3)	PH-37818	[redacted]	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.1	変更なし	Tolerability of gadobutrol (SH L 562 B) following intravenous administration in comparison with placebo (first use in humans)	9748	[redacted]	1992.06 - 1992.08	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.2	変更なし	Pilot study in healthy volunteers on bolus geometry resulting from different application schemes and dosages of Gadobutrol 1.0 molar and 0.5 molar for MR angiography	B534	[redacted]	1996.12 - 1997.03	Schering社	海外（スイス）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.3	変更なし	Intraindividually controlled, randomized, crossover concentration comparison study of 0.5 and 1.0 molar gadobutrol injection in MR brain perfusion imaging in healthy volunteers	B291	[redacted]	1998.10 - 1998.11	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.4	変更なし	Open-label additive dose study of gadobutrol in patients with brain metastases	AC86	[redacted]	1993.01 - 1993.09	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.5	変更なし	A multicenter, open-label, randomized, dose-finding study of SH L 562 A in patients with evidence of body lesions	AC98	[redacted]	1993.02 - 1993.10	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.6	変更なし	Open-label additive dose study of gadobutrol in patients with primary brain tumor(s)	AC42	[redacted]	1993.01 - 1993.10	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.7	変更なし	SH L 562 A (gadobutrol) 初期第Ⅱ相臨床試験--脳・脊髄造影--治験総括報告書	AS30	[redacted]人	1993.06 - 1993.09	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.8	変更なし	SH L 562 A (gadobutrol) 初期第Ⅱ相臨床試験--躯幹部・四肢造影--治験総括報告書	AS31	[redacted]	1993.06 - 1993.10	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.9	変更なし	Multicenter, double blind, dose finding study of 1 molar gadobutrol in brain perfusion investigations in patients	AI69	[redacted]	1995.01 - 1995.11	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.10	変更なし	脳腫瘍患者における、ガドペンテト酸メグルミン0.1mmol/kgを対照薬とした、SH L 562 A 0.1mmol/kgの盲検化第Ⅱ相並行群間比較試験	B315	[redacted]	1994.05 - 1995.03	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.11	変更なし	転移性脳腫瘍患者におけるSH L 562 A 0.3mmol/kgの臨床後期第Ⅱ相高用量検討試験(増量群内比較試験)	B314	[redacted]	1994.06 - 1995.03	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.12	変更なし	脳のperfusion imagingにおける、SH L 562 A (0.5mol/L) 0.15mmol/kg及びSH L 562 B (1.0mol/L) 0.15mmol/kgの臨床後期第Ⅱ相クロスオーバー試験	B313	[redacted]	1994.11 - 1995.06	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.13	変更なし	A double-blind, randomized, multicenter dose comparative study with corresponding blinded reading to evaluate SH L 562 BB (1.0 molar) for Magnetic Resonance Angiography (MRA) in patients with known or suspected disease of the abdominal aorta and its branches	B204	[redacted]	1998.11 - 1999.01	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.14	変更なし	Multicenter, double blind, randomized dose finding study in myocardial perfusion MRI with Gadovist® 1.0	A22498	[redacted]	2004.03 - 2006.05	Bayer HealthCare社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.15	変更なし	Double blind comparative study of gadobutrol and Omniscan® in patients with brain lesions	AI79	[redacted]	1994.10 - 1995.10	Schering社	海外（英国、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.16	変更なし	Unicenter, open label, brain perfusion study of 1 molar gadobutrol in patients with cerebrovascular disease in whom a SPECT scan has been performed or is planned	AK76	[redacted]	1996.01 - 1996.06	Schering社	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.17	変更なし	肝・骨盤疾患の患者における、ガドペンテト酸メグルミン0.1mmol/kgを対照薬とした、SH L 562 A 0.1mmol/kgの第Ⅲ相並行群間比較臨床試験	B311	[redacted]	1995.10 - 1996.09	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.18	変更なし	中枢神経系疾患の患者における、ガドペンテト酸メグルミン0.1mmol/kgを対照薬とした、SH L 562 A 0.1mmol/kgの第Ⅲ相並行群間比較臨床試験	B312	[redacted]	1995.10 - 1996.09	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.19	変更なし	頭頸部、心臓、胸部、骨軟部・脊椎疾患患者を対象としたSH L 562 Aの第Ⅲ相一般臨床試験	B309	[redacted]	1996.01 - 1997.03	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.20	変更なし	転移性脳腫瘍患者におけるSH L 562 A 0.3mmol/kgの第Ⅲ相一般臨床試験（高用量検討試験）	B308	[redacted]	1996.01 - 1997.03	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.21	変更なし	腎臓疾患患者におけるSH L 562 A （0.05mmol/kg及び0.1mmol/kg）の第Ⅲ相一般臨床試験	B310	[redacted]	1996.03 - 1997.03	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.22	変更なし	Open, multicenter contrast-enhanced MRA study of pelvic and peripheral arteries using SH L 562 BB in comparison to i.a. DSA followed by blinded reader evaluation	A02885	[redacted]	2000.02 - 2000.10	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.23	変更なし	Open, multi-center contrast-enhanced MRA study of body and peripheral arteries using SH L 562 BB with extended safety follow-up	A04542	[redacted]	2000.09 - 2001.02	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.24	変更なし	Multicenter, randomized, double blind, inter-individually controlled MRI study of Gadovist (1.0 M) and Magnevist with a single i.v. injection (0.1 mmol/kg b.w.) in patients with known or suspected liver lesions and with independent blinded read and assessment of the truth standard	A13389	[redacted]	2001.07 - 2002.08	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.25	変更なし	A single-blind, intra-individual, crossover, multicenter study of the efficacy, safety and tolerability of Gadovist (1.0 M) in comparison with Magnevist (0.5 M) as contrast agent in the enhanced MR Angiography in Chinese patients	A40727	[redacted]	2006.10 - 2007.10	Bayer HealthCare社	海外（中国）	社内報告書	参考資料

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.26	変更なし	Open label, uncontrolled, multicenter intraindividual follow-up study with multimodal MR-imaging using SH L 562 BB (Gadobutrol 1.0 molar) in patients suffering an acute ischemic brain event	A12063	[redacted]	2000.08 - 2002.09	Schering社	海外（ドイツ、他）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.27	変更なし	Additional Analysis Report :Subgroup analysis of Protocol No. 310123: Country Name= JAPAN	A50752	[redacted]	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.28	変更なし	Additional Analysis Report :Additional analysis of Protocol No. 310864: Pairwise dose comparison	A50760	[redacted]	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.29	変更なし	Additional analysis of Protocol No. 94054: Contrast Noise Ratio in patients with metastases Multicenter, intra-individually controlled, open-label study of 1 molar gadobutrol in patients with CNS lesions	A50867	[redacted]	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.30	変更なし	Contrast-enhanced MRI examination of cerebral neoplastic enhancing lesions: comparison of diagnostic efficacy of Gd-DOTA 0.5 M and Gd-D3A-Butrol 1.0 M at 0.1 mmol Gd/kg body weight: Intra-individual comparison clinical study	A51520	[redacted]	2008.03 - 2009.05	Bayer HealthCare社	海外（イタリア）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.31	変更なし	A single-blind, multicenter, randomized, phase III study of the efficacy and safety of Gadovist (1.0 M) in comparison with Magnevist (0.5 M) as contrast agent for enhanced MR imaging of CNS lesions in Chinese patients	A40215	[redacted]	2006.09 - 2007.04	Bayer HealthCare社	海外（中国）	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.32	変更なし	Statistical Report:Post-hoc analyses of study 94055 / 99012	Post-hoc_94055/99012	[redacted]	-	-	-	社内報告書	参考資料
5.3.6.1	変更なし	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Gadovist (Gadobutrol) No.20 27-FEB-2013 to 26-FEB-2014	PBRER/PSUR Gadobutrol No.20	[redacted]	2013.02 - 2014.02	-	海外（ドイツ）	社内報告書	参考資料
5.3.6.2	変更なし	厚生労働省報告症例一覧（報告期間：2014年2月27日～2014年5月31日）	厚労省報告症例一覧	-	-	-	国内	社内資料	参考資料
5.3.7.1	変更なし	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	症例一覧	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.2	変更なし	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	有害事象症例一覧	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3	変更なし	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤有害事象一覧	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4	変更なし	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	臨検値異常症例一覧	-	-	-	-	-	-
5.3.7.5	変更なし	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	臨検値変動図	-	-	-	-	-	-
5.4.1	変更なし	虚血性心疾患の診断においてMRIを推奨するか？	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：192-193	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：192-193	-
5.4.2	変更なし	肝血管腫の診断に最も信頼性の高い画像検査としてどのような検査を推奨するか？	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：260-261	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：260-261	-
5.4.3	変更なし	卵巣腫瘤の質的診断にMRIは有用か？	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：340-341	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：340-341	-
5.4.4	変更なし	膀胱癌の深達度診断にMRIを推奨するか？	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：386-387	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：386-387	-
5.4.5	変更なし	乳房領域の標準的撮像法	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：398-403	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：398-403	-
5.4.6	変更なし	軟部腫瘍・腫瘍類似病変の診断にMRIを推奨するか？造影MRIは必要か？	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：466-467	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：466-467	-
5.4.7	変更なし	大動脈瘤の診断においてもCT、MRIを推奨するか？	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：196-198	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：196-198	-

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.8	変更なし	Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients	Cowper SE et al., Lancet 2000; 356 (9234): 1000-1001	Cowper SE	-	-	-	Lancet 2000; 356 (9234): 1000-1001	-
5.4.9	変更なし	腎性全身性線維症(NSF)：ガドリニウム造影剤による新しい副作用	山田直明、日磁医誌、2008：28(2):122-130	山田直明	-	-	-	日磁医誌、2008：28(2):2008:122-130	-
5.4.10	変更なし	Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?	Grobner T, Nephrol Dial Transplant. 2006;21(4):1104-1108	Grobner T	-	-	-	Nephrol Dial Transplant. 2006;21(4):1104-1108	-
5.4.11	変更なし	Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? (Erratum)	Grobner T, Nephrol Dial Transplant. 2006;21(6):1745	Grobner T	-	-	-	Nephrol Dial Transplant. 2006;21(6):1745	-
5.4.12	変更なし	Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation	Sadowski EA et al., Radiology 2007:243(1):148-157	Sadowski EA	-	-	-	Radiology 2007:243(1):148-157	-
5.4.13	変更なし	Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents	EMA, assessment report EMA/740640/2010	EMA	-	-	-	EMA, Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents, EMA/740640/2010 (July 2010)	-
5.4.14	変更なし	UMIN000011916:ガドリニウム造影剤（GdCA）を投与された患者の骨内におけるガドリニウム長期貯留の可能性についての探索的評価	UMIN試験ID: UMIN000011916 https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000013571&language=J	Ecron Acunova GmbH／株式会社EPSアソシエイト	-	-	-	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000013571&language=J	-
5.4.15	変更なし	放射線治療計画ガイドライン・2008、13.緩和　I.脳転移	日本放射線科専門医会・医会、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会編集　放射線治療計画ガイドライン脳転移	日本放射線科専門医会・医会、他	-	-	-	http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/brainmeta.pdf	-
5.4.16	変更なし	Gamma knife surgery for brain metastases: indications for and limitations of a local treatment protocol	Serizawa T et al., Acta neurochir 2005:147 (7):721-726	Serizawa T	-	-	-	Acta neurochir 2005:147:721-726	-

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.17	変更なし	2013 ACR practice guideline for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast	2013 ACR practice guideline, http://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/MRI_Breast.pdf	The American College of Radiology	-	-	-	http://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/MRI_Breast.pdf	-
5.4.18	変更なし	Focal Liver Lesions: Comparison of Dual-Phase CT and Multisequence Multiplanar MR Imaging Including Dynamic Gadolinium Enhancement	Semelka RC et al., J Magn Reson Imaging 2001:13(3):397-401	Semelka RC	-	-	-	J Magn Reson Imaging 2001:13(3):397-401	-
5.4.19	変更なし	Pediatric liver magnetic resonance imaging	Siegel MJ, Magn Reson Imaging Clin N Am 2002: 10(2):253-273	Siegel MJ	-	-	-	Magn Reson Imaging Clin N Am 2002: 10(2):253-273	-
5.4.20	変更なし	Intracranial metastases: therapeutic options	Westphal M et al., Ann Oncol 2003: 14 S3:iii4-10	Westphal M	-	-	-	Ann Oncol 2003: 14 S3:iii4-10	-
5.4.21	変更なし	心血管領域の標準的撮像法	日本医学放射線学会他、画像診断ガイドライン2013年版：168-175	日本医学放射線学会、他	-	-	-	画像診断ガイドライン2013年版、金原出版：168-175	-
5.4.22	変更なし	大動脈のMRI/MRA	竹原康雄ら、脈管学 2009:49(6):503-516	竹原康雄	-	-	-	脈管学 2009:49(6):503-516	-
5.4.23	変更なし	日本医学放射線学会、日本腎臓学会、2009「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン」（第2版:2009年9月2日改訂）	「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン」（第2版:2009年9月2日改訂）	日本医学放射線学会、他	-	-	-	http://www.radiology.jp/modules/news/article.php?storyid=773	-
5.4.24	変更なし	Package insert of MultiHance (gadobenate dimeglumine) Injection	Package insert of Multihance (US)	Bracco Diagnostics Inc.	-	-	-	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021357s013,021358s012lbl.pdf	-
5.4.25	変更なし	Safety of Gadopentetate Dimeglumine after 120 Million Administrations over 25 Years of Clinical Use	Matsumura T et al., Magn Reson Med Sci 2013:12(4):297-304	Matsumura T	-	バイエル薬品株式会社	-	Magn Reson Med Sci 2013:12(4):297-304	-
5.4.26	変更なし	A Preclinical Study to Investigate the Development of Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Possible Role for Gadolinium-Based Contrast Media	Sieber MA et al., Invest Radiol 2008:43(1):65-75	Sieber MA	-	Bayer Schering Pharma社	-	Invest Radiol 2008:43(1):65-75	-

添付資料番号	「0000」提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.27	変更なし	Correction for QT/RR Hysteresis in the Assessment of Drug-Induced QTc Changes-Cardiac Safety of Gadobutrol	Malik M et al., Ann Noninvasive Electrocardiol 2009: 14(3):242-250	Malik M	-	-	-	Ann Noninvasive Electrocardiol 2009: 14(3):242-250	-
5.4.28	変更なし	FDA drug safety communication: New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction (12/2010 Update)	FDA, New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction (12/2010 Update)	FDA	-	-	-	FDA	-