

gadobutrol (JAN)

ガドブトロール

環状型非イオン性MRI用造影剤

729

【基本電子添文】 ガドビスト静注・静注シリンジ2024年7月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ 5・7.5・10mL 2015.03.26承認》
ガドビスト Gadovist 静注1.0mol/L 2mL 静注シリンジ 1.0mol/L 5・7.5・10mL (バイエル薬品)

【組成】 [注射液]：1瓶 (2mL) 又は1シリンジ (5mL, 7.5mL, 10mL), 1mL中604.720mg。pH：6.6～8.0 浸透圧比：約6

【効能・効果】 磁気共鳴コンピューター断層撮影における次の造影 ①脳・脊髄造影 ②脳幹部・四肢造影

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

【用法・用量】 0.1mL/kg静注

【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（適用上の注意①②参照） 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（特定背景関連注意②③～⑤、重大な副作用③参照）

【禁忌】 本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①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（特定背景関連注意①③～⑤参照） 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、投与にあたっては、救急処置の準備を行う。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）が現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。患者に対して、前記の症状が現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（重大な副作用③参照）

【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④一般状態の極度に悪い患者：診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない ⑤気管支喘息の患者：診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。ショック、アナフィラキシーが現れることがある。また、喘息発作を誘発することがある（重要な基本的注意①、重大な副作用③参照） ⑥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：（重要な基本的注意①参照） ④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：（重要な基本的注意①参照） ⑤薬物過敏症の既往歴のある患者：（重要な基本的注意①参照） ⑥既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者：痙攣が現れることがある（重大な副作用③参照） ⑦腎機能障害患者 ⑧重篤な腎障害のある患者：診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。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（警告②、重大な副作用③参照） ⑨長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）：本剤を避け、他の検査法で代替することが望ましい。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている（警告②、重大な副作用③参照） ⑩腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）：患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与する。排泄が遅延するおそれがある（警告②、重大な副作用③、薬物動態⑤⑥参照） ⑪妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。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）を反復静注した場合に、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（C_{max}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 ⑫授乳婦：診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。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 ⑬小児等：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%）。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（外国人データ） ⑭高齢者：患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①**ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等）が現れることがある（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①③参照） 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（特定背景関連注意①③参照） 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、皮膚の癢痒、腫脹、硬

化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意する
 (警告②、特定背景関連注意②a~c参照) ④急性呼吸窮迫症候群、肺水腫(いずれも頻度不明):急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行う

②その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、潮紅、蕁麻疹	血管浮腫、紅斑、痒痒感
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

【適用上の注意】①薬剤投与時の注意 ③髄腔内投与は行わない(警告①参照) ⑥静注により血管痛、静脈炎が現れることがある ⑦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、疼痛等が現れることがあるので、注入時に十分注意する ⑧薬剤投与後の注意:1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄する 【保存等】室温保存。有効期間:[静注]48ヵ月、[シリンジ]36ヵ月 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】〔#:承認用量は、0.1mL/kg (0.1mmol/kg)〕

①血中濃度:健康成人男子(8例)に0.1、0.2[#]及び0.3[#]mmol/kgを単回静注時、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 ②分布:健康成人男子に0.1、0.2[#]及び0.3[#]mmol/kgを単回静注時、定常状態での分布容積は体重の約20%で、細胞外液量とおおむね一致していることから、主に細胞外液中に分布するものと考えられた。*in vitro*において、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%) ③代謝:本剤は代謝を受けない ④排泄:健康成人男子に0.1、0.2[#]及び0.3[#]mmol/kgを単回静注時、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。全身クリアランスは1.63~1.78mL/min/kgで、腎クリアランス(1.49~1.79mL/min/kg)及びクレアチンクリアランスと同程度であったことから、主排泄経路は尿中排泄で、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特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑥腎障害患者:腎障害を有する患者に0.1mmol/kgを単回静注時、腎障害の程度が重いほど血清中からの消失は遅延。平均最終相半減期は、軽度から中等度(クレアチンクリアランス:30~80mL/min/1.73m²)の腎障害患者では5.8時間、重度(クレアチンクリアランス:30mL/min/1.73m²未満、透析不要)の腎障害患者では17.6時間。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。軽度から中等度の腎障害患者では、投与後72時間までに尿中排泄は完了。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%。透析患者では、3回の透析により約98%が血清中より除去(特定背景関連注意②c参照) ⑦新生児、乳幼児及び小児患者:0~17歳の新生児、乳

幼児及び小児患者に0.1mmol/kgを単回静注時、健康成人男子と同様の薬物動態を示した。2~17歳の患者において、投与後6時間までに94%以上が尿中に排泄 ⑧高齢者:65歳以上の健康高齢者に0.1mmol/kgを単回静注時、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。全身クリアランスは、男性では約25%、女性では約35%低下。尿中排泄は投与後24時間までに完了 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①脳・脊髄造影 ②国内第II/III相単盲検クロスオーバー試験 ③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)は、本剤(0.1mmol/kg)6.28、ガドテリドール(0.2mmol/kg)6.87、差-0.58と、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(差の95%信頼区間の下限は非劣性マージン-1を上回った) ④副作用は161例中7例(4.3%)に認められた。副作用は、下痢、注射部位反応、筋痙攣、湿疹、発疹、蕁麻疹、ALT増加、AST増加が各1例(0.6%) ⑤国内第III相非盲検試験 ⑥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(221例)において、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の組み合わせにおいて、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

	非造影	組み合わせ	差
造影効果	0.95	2.87	1.91 ^{*1}
辺縁明瞭度	2.14	3.20	1.06 ^{*1}
内部構造	1.15	2.28	1.13 ^{*1}
検出病変個数	10.79	11.09	0.30 ^{*2}

*1: p<0.0001。*2: 95%信頼区間の下限は非劣性マージン-0.35を上回った

④副作用は223例中6例(2.7%)に認められた。副作用は、ほてり2例(0.9%)、口内乾燥、悪心、嘔吐、注射部位熱感、紅斑、発疹が各1例(0.4%) ⑤国外第III相非盲検試験 ⑥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(311例)において、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の組み合わせにおいて、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(外国人データ)

	非造影	組み合わせ	差
造影効果	0.93	2.86	1.94 ^{*1}
辺縁明瞭度	1.92	2.94	1.02 ^{*1}
内部構造	1.57	2.35	0.78 ^{*1}
検出病変個数 [#]	2.65	2.97	0.32 ^{*2}

#: 321例。*1: p<0.0001, *2: 95%信頼区間の下限は非劣性マージン-0.35を上回った

④副作用は343例中14例(4.1%)に認められた。主な副作用は、悪心6例(1.7%)、下痢、嘔吐、胸部不快感、熱感、血圧上昇等が各1例(0.3%) ⑤躯幹部・四肢造影:国際共同第III相比較試験 ⑥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）、本剤（0.1mmol/kg）9.39（164例）、ガドペンテト酸メグルミン（0.1mmol/kg）9.34（174例）、差0.05で、非造影MRIと造影MRIの組み合わせにおいて、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（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）⑥副作用（臨床検査値異常を含む）は178例中7例（3.9%）に認められた。副作

用は、熱感2例（1.1%）、口内乾燥、発熱、頭痛、発疹、尿中蛋白陽性が各1例（0.6%）【薬効薬理】測定法：本剤中のガドリニウムイオン（ Gd^{3+} ）は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核（プロトン）の緩和を促進し、緩和時間を短縮。このため特にT1強調MR画像上でコントラストが増強

【性状】ガドブトロールは白色の結晶性の粉末である。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