

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 (2019年更新版) に準拠して作成

環状型非イオン性MRI用造影剤

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

〈ガドテリドール注射液〉

ProHance[®] injectionsProHance[®] syringes

剤形	プロハンス静注：注射剤（バイアル） プロハンス静注シリンジ：注射剤（シリンジ）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	静注(5mL) : 1バイアル中ガドテリドール 1396.5mg 含有 静注(10mL) : 1バイアル中ガドテリドール 2793.0mg 含有 静注(15mL) : 1バイアル中ガドテリドール 4189.5mg 含有 静注(20mL) : 1バイアル中ガドテリドール 5586.0mg 含有 静注シリンジ(13mL) : 1シリンジ中ガドテリドール 3630.90mg 含有 静注シリンジ(17mL) : 1シリンジ中ガドテリドール 4748.10mg 含有
一般名	和名：ガドテリドール (JAN) 洋名：Gadoteridol (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	プロハンス静注 製造販売承認年月日：2009年2月26日(5、20mL) ：2009年3月23日(10、15mL) 薬価基準収載年月日：2009年9月25日(5、10、15、20mL) 販売開始年月日：1994年7月1日(5、15、20mL) ：1997年1月8日(10mL) プロハンス静注シリンジ 製造販売承認年月日：2009年2月26日(13、17mL) 薬価基準収載年月日：2009年9月25日(13、17mL) 販売開始年月日：2002年7月22日(13、17mL)
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元(輸入元)：ブラッコ・ジャパン株式会社 提携先：ブラッコ スイス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブラッコ・ジャパン株式会社 フリーダイヤル 0120-318-170 https://www.bracco.com/ja

本IFは2024年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用するには、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
 - (3) ステム(stem)…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7

- (2) 電解質等の濃度…………… 7
- (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床薬理試験…………… 11
 - (3) 用量反応探索試験…………… 11
 - (4) 検証的試験…………… 13
 - 1) 有効性検証試験…………… 13
 - 2) 安全性試験…………… 14
 - (5) 患者・病態別試験…………… 15
 - (6) 治療的使用…………… 15
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 15
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 16
 - (7) その他…………… 16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 17
2. 薬理作用…………… 17
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 17

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………17
- (3) 作用発現時間・持続時間……………17

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………18
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………18
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………18
 - (3) 中毒域……………19
 - (4) 食事・併用薬の影響……………19
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………19
 - (1) 解析方法……………19
 - (2) 吸収速度定数……………19
 - (3) 消失速度定数……………19
 - (4) クリアランス……………20
 - (5) 分布容積……………20
 - (6) その他……………20
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………20
 - (1) 解析方法……………20
 - (2) パラメータ変動要因……………20
- 4. 吸収……………20
- 5. 分布……………20
 - (1) 血液－脳関門通過性……………20
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………20
 - (3) 乳汁への移行性……………21
 - (4) 髄液への移行性……………21
 - (5) その他の組織への移行性……………21
 - (6) 血漿蛋白結合率……………21
- 6. 代謝……………21
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………21
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………22
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………22
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………22
- 7. 排泄……………22
- 8. トランスポーターに関する情報……………23
- 9. 透析等による除去率……………23
- 10. 特定の背景を有する患者……………23
- 11. その他……………23

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1. 警告内容とその理由……………24
- 2. 禁忌内容とその理由……………24
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………24
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………24
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………25

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………25
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………25
 - (2) 腎機能障害患者……………26
 - (3) 肝機能障害患者……………26
 - (4) 生殖能を有する者……………26
 - (5) 妊婦……………27
 - (6) 授乳婦……………27
 - (7) 小児等……………27
 - (8) 高齢者……………27
- 7. 相互作用……………27
 - (1) 併用禁忌とその理由……………27
 - (2) 併用注意とその理由……………27
- 8. 副作用……………28
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………28
 - (2) その他の副作用……………29
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………32
- 10. 過量投与……………32
- 11. 適用上の注意……………33
- 12. その他の注意……………33
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………33
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………33

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………34
 - (1) 薬効薬理試験……………34
 - (2) 安全性薬理試験……………34
 - (3) その他の薬理試験……………34
- 2. 毒性試験……………35
 - (1) 単回投与毒性試験……………35
 - (2) 反復投与毒性試験……………35
 - (3) 遺伝毒性試験……………35
 - (4) がん原性試験……………35
 - (5) 生殖発生毒性試験……………35
 - (6) 局所刺激性試験……………35
 - (7) その他の特殊毒性……………36

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………37
- 2. 有効期間……………37
- 3. 包装状態での貯法……………37
- 4. 取扱い上の注意……………37
- 5. 患者向け資材……………37
- 6. 同一成分・同効薬……………37
- 7. 国際誕生年月日……………37
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………38

-
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容……………38
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………38
 11. 再審査期間……………38
 12. 投薬期間制限に関する情報……………38
 13. 各種コード……………39
 14. 保険給付上の注意……………39

XI. 文献

1. 引用文献……………40
2. その他の参考文献……………40

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………41
2. 海外における臨床支援情報……………42

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………45
 - (1) 粉碎……………45
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………45
2. その他の関連資料……………46

略 語 表

略語	略語内容
MRI	magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像法)
RMP	Risk Management Plan (リスク管理計画)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体ろ過値)
BBB	blood brain barrier (血液脳関門)
NSF	nephrogenic systemic fibrosis (腎性全身性線維症)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロハンスの有効成分であるガドテリドールは、1986年に米国のブリストル・マイヤーズスクイブ社が世界に先駆けて開発合成した、マクロ環構造を有する非イオン性磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging, MRI）用造影剤である。本剤は常磁性金属ガドリニウムイオンのキレート化合物であり、配位子を従来型の線状構造からマクロ環構造にすることにより安定性を高めている。また、従来のガドリニウム系MRI用造影剤はイオン性であるために高浸透圧を示し、粘度も高いという物理化学的性状を有していたため、本剤は非イオン性にすることで低浸透圧化をはかり、さらに臨床的に投与しやすい低粘度の造影剤をめざして開発が進められた。

本剤は1992年10月に初めて英国で、1992年11月に米国で製造承認を取得し、本邦においては、1994年1月に「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影」の効能・効果で承認され、1994年7月に販売に至った。その後、1996年3月に、本邦で初めて「転移性脳腫瘍が疑われる患者に対する追加投与」の用法・用量が承認され、さらに、1999年8月には「磁気共鳴コンピューター断層撮影における軀幹部・四肢造影」が効能・効果として追加承認された。また、医療現場において造影剤調製時の負担軽減、細菌汚染・異物混入の防止に関して優れた製剤が望まれていたことから、プレフィルドシリンジ製剤の開発に着手し、2002年3月に承認された。

2000年4月には再審査申請を行い、2004年3月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。2007年10月には医療事故防止対策の一環として販売名の変更申請を行い、2009年2月及び3月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. MRI撮像において緩和時間（ T_1 ）短縮作用を有する常磁性金属ガドリニウムイオンのキレート化合物である。
2. 転移性脳腫瘍が疑われる患者に対して追加投与が可能である。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. マクロ環構造を有する非イオン性ガドリニウムMRI用造影剤である。
2. 非イオン性で浸透圧比が2.2と低浸透圧化が図られた水溶性注射剤である。
3. 1.3mPa·s（37℃）と低粘度である。
4. ガドリニウム及び配位子のスカベンジャー（捕捉剤）としてカルテリドールカルシウムが配合されている。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年2月15日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

ProHance[®] injection 5mL
ProHance[®] injection 10mL
ProHance[®] injection 15mL
ProHance[®] injection 20mL
ProHance[®] syringe 13mL
ProHance[®] syringe 17mL

(3) 名称の由来

専門を表す“Professional”の“pro”とコントラスト増強を表す“contrast enhancement”の“hance”をあわせて名付けられた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ガドテリドール (JAN)

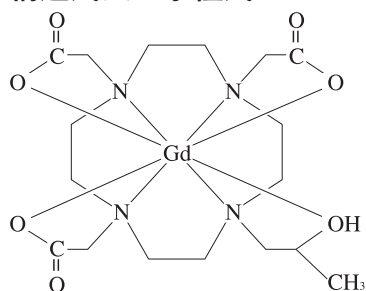
(2) 洋名 (命名法)

Gadoteridol (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

gado- : ガドリニウム誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{17}H_{29}GdN_4O_7$

分子量 : 558.68

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(±)-10-(2-hydroxypropyl)-1, 4, 7, 10-tetraazacyclo-dodecane-1, 4, 7-triacetatogadolinium [Ⅲ]
(IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 号 : Gd (HP-DO3A)

開発番号 : SQ32, 692

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は、白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

測定温度：20℃

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
水	0.8
エタノール (95)	160~170
ジエチルエーテル	11000 以上

(3) 吸湿性

本品は相対湿度 12~75%RH の範囲で約 4 分子の水 (理論値：11.4%) を含有して一定となった。また、84%RH 以上では約 7 分子の水 (理論値：18.4%) を含有して一定となった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

有機層に分配されなかった。(25℃、pH3.2~8.9)

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品の水溶液 (1 → 100) は旋光性を示さない。

吸光度：本品の水溶液は 274nm、276nm 及び 280nm に吸収の極大を示す。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験条件	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結 果
長期保存試験	2.8~37.8℃ 19.2~94.5%RH 暗所	36 カ月	褐色ガラス瓶 (気密)	性状 pH 純度試験 TLC 水分 (%) 含量 (%)	いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。
加速試験	40±1℃ 75±5%RH 暗所	6 カ月	褐色ガラス瓶 (気密)		いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。
苛酷試験	温度 60℃ 暗所	6 週	ガラス製シャーレ (開放)		試料の重量減が認められ、一部が塊となり、溶状は微黄色となったが、その他の測定項目に変化は認められず、規格内であった。
	湿度 25℃ 93%RH 暗所	3 カ月	ガラス製シャーレ (開放)		吸湿して水分が8%増加し、試料の一部が塊となったが、その他の測定項目に変化は認められず、規格内であった。
	光 (白色蛍光灯) 24.1~28.5℃ 40.9~71.8%RH	180 万 lx·hr	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルム覆い)		いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。
	光 (近紫外線蛍光灯) 16.0~24.5℃ 46.0~98.5%RH	3 日	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルム覆い)		いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法 (標準物質とのスペクトル比較)
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法: 標準物質とのスペクトル比較)

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー (検出器: 蛍光光度計 励起波長: 275nm、蛍光波長: 314nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

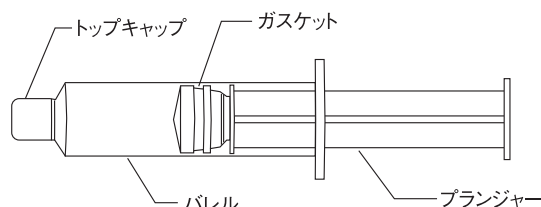
(1) 剤形の区別

プロハンス静注（バイアル）：水性の注射剤である。

プロハンス静注シリンジ（プレフィルドシリンジ）：バレルに薬液を充填し、トップキャップ、ガスケット、プランジャーを装着した水性の注射剤で、コンビネーション製品に該当する。

(2) 製剤の外観及び性状

1) 外観：プロハンス静注シリンジ 13mL、プロハンス静注シリンジ 17mL



2) 性状：無色澄明の液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.5～8.0

浸透圧比：約 2（生理食塩液に対する比）

粘度：1.3mPa・s（37℃） 2.0mPa・s（20℃）

比重：1.140（25℃）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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。

販売名		プロハンス静注				プロハンス静注シリンジ	
		5mL	10mL	15mL	20mL	13mL	17mL
有効成分	ガドテリドール	1396.5mg	2793.0mg	4189.5mg	5586.0mg	3630.90mg	4748.10mg
添加剤	カルテリドール カルシウム	1.15mg	2.30mg	3.45mg	4.60mg	2.99mg	3.91mg
	トロメタモール	6.05mg	12.10mg	18.15mg	24.20mg	15.73mg	20.57mg
	塩酸	適量					
	水酸化ナトリウム	適量					

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

プロハンス静注

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	室温	ガラスバイアル+紙箱	36 カ月	性状 pH 純度試験 含量	いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。	
加速	40℃/75%RH	ガラスバイアル+紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 含量	いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。	
開封後	光	2 万 lx	ガラスバイアル	60 時間*	性状 pH 含量	いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。
苛酷	温度	60℃	ガラスバイアル	6 週間	性状 pH 純度試験 含量	いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

プロハンス静注シリンジ

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
加速	40℃/75%RH	プラスチックシリンジ +プラスチックプリスター +紙箱	6 カ月	性状 pH 純度試験 含量	いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。
開封後	2 万 lx	プラスチックシリンジ	60 時間*	性状 pH 含量	いずれの測定項目においても変化は認められず、規格内であった。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

プロハンス静注 5mL : 5 瓶
プロハンス静注 10mL : 5 瓶
プロハンス静注 15mL : 5 瓶
プロハンス静注 20mL : 5 瓶
プロハンス静注シリンジ 13mL : 1 筒、5 筒
プロハンス静注シリンジ 17mL : 1 筒、5 筒

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) プロハンス静注

容器：ガラスバイアル

栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

2) プロハンス静注シリンジ

バレル：環状ポリオレフィン系樹脂

プランジャー：ポリプロピレン

トップキャップ：ブチル系ゴム

ガスケット：ブチル系ゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

- 脳・脊髄造影
- 軀幹部・四肢造影

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

ガドリニウム含有造影剤を使用したMRI検査を受けた患者を対象に、非造影T1強調像上で歯状核と小脳白質の信号強度を測定した結果、歯状核の高信号化が認められたとの報告がある¹⁾。

また、ガドリニウム含有造影剤使用患者群を対象に、歯状核、淡蒼球を含む脳組織中のガドリニウムの蓄積を、誘導結合プラズマ質量分析で測定した結果、ガドリニウムの蓄積が、脳内の特に歯状核、淡蒼球で認められたとの報告がある²⁾。

現時点で、脳組織中のガドリニウム残存との因果関係が明らかな臨床症状は認められておらず、臨床上のリスクは特定されていないが、ガドリニウムが脳組織中に長期残存することによる神経障害などが遅発的に発現する可能性がある。当該潜在的リスクを最小化する観点から、他の検査法を考慮するなど、投与の必要性を慎重に判断し、必要最小限の用量にて使用するなどの注意が必要である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈効能共通（腎臓造影を除く）〉

通常、成人には本剤 0.2mL/kg を静脈内注射する。

なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者において 0.2mL/kg 初回投与後、腫瘍が検出されないか、または検出されても造影効果が不十分であった場合には、初回投与後 30 分以内に 0.2mL/kg を追加投与することができる。

〈腎臓造影〉

成人には 0.1mL/kg を静脈内注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009年4月より前の承認品目）

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験

①通常用量での試験

健康成人男子 15 名を対象にして本剤 (0.1、0.2、0.4^{注)} mL/kg) を各 5 名に静脈内投与し、その安全性を検討した。

本剤静脈内投与後、本剤によると考えられる臨床症状はなく、投与前後における理学的所見、臨床検査値に本剤による変化は認められなかった³⁾。

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

②高用量での試験

ガドテリドールの高用量における臨床第 I 相試験として健康成人男子 12 名を対象に、本剤 (0.5^{注)} mL/kg) (I 群、6 名) 及び (0.6^{注)} mL/kg) (II 群、6 名) の単回静脈内投与を行い、安全性について検討した。

自覚症状として I 群では頭痛及び嘔気が各 1 例、II 群では嘔気が 1 例認められたが、症状はいずれも軽度で、なんら処置することなしに回復した。理学的所見及び臨床検査において、本剤投与によると考えられる異常は認められなかった⁴⁾。

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

(3) 用量反応探索試験

1) 脳・脊髄造影

①国内第 II 相試験

脳・脊髄疾患患者 126 名を対象にした臨床試験において、投与量別の造影効果^{注1)}について検討した。造影効果を判定し得た 120 例において投与量別の造影効果は、++ 以上が 0.1mL/kg 投与群で 72.7% (24/33 例)、0.2mL/kg 投与群で 70.5% (31/44 例)、0.3^{注2)} mL/kg 投与群で 71.4% (30/42 例) で、3 群間に有意差は認められなかった。しかしながら 0.2mL/kg 投与群中の 3 例及び 0.3^{注2)} mL/kg 投与群中の 1 例については、当初 0.1mL/kg を投与したが、造影効果不十分のため増量した例であった。したがって、本剤の MRI 検査における至適用量は 0.2mL/kg であると考えられた。副作用は軽度の嘔気が 2 例、臨床検査値では赤血球数、ヘモグロビン値の減少などが数例にみられたが、いずれも軽度で臨床上特に問題となるような変動ではなかった。

本剤 0.2mL/kg の投与で良好な造影効果が得られ、臨床上問題となるような副作用や臨床検査値異常は認められなかったことから、第 III 相試験への移行は正当化できるものと判断された⁵⁾。

注 1) 造影効果の判定基準

+++ : コントラストが著しく向上し、かつ病巣の輪郭の描出も著しく向上

++ : コントラストが向上し、かつ病巣の輪郭の描出も向上

+ : コントラストが向上するか、または病巣の輪郭の描出が向上

± : コントラストと病巣の輪郭の描出に差がない

- : 投与前 MRI 画像に比べ、コントラストと病巣の輪郭の描出能が減少

注 2) 本剤の承認用量は、通常、0.2mL/kg (0.1mmol/kg)、腎臓造影においては、0.1mL/kg (0.05mmol/kg) である。

V. 治療に関する項目

2) 軀幹部・四肢造影

①国内第Ⅱ相試験

軀幹部・四肢（頭頸部、胸部、心臓、肝臓、骨盤内、腎臓、骨軟部）に病変の存在が疑われる患者400例を対象に、用法設定試験を実施した。腎臓以外の軀幹部・四肢領域では0.1mL/kg、0.2mL/kg、0.4mL/kg、腎臓領域では0.05mL/kg、0.1mL/kg、0.2mL/kgの3群間で比較検討した。

a) コントラスト増強効果

有効性評価対象392例のうち、コントラスト増強効果を「著しく増強」、「増強」、「やや増強」、「不変」、「低下」、「判定不能」の6段階で評価した時、「増強」以上と評価されたものは下表に示すとおりであった。なお、領域によっては本剤の効果に用量相関性は認められなかった⁶⁾。

コントラスト増強効果

領域	投与量 (mL/kg)	「増強」以上
頭頸部	0.1	83.3% (15/18)
	0.2 ^{注)}	94.1% (16/17)
	0.4	88.9% (16/18)
胸部	0.1	60.0% (12/20)
	0.2 ^{注)}	78.9% (15/19)
	0.4	94.7% (18/19)
心臓	0.1	80.0% (16/20)
	0.2 ^{注)}	89.5% (17/19)
	0.4	59.1% (13/22)
肝臓	0.1	42.1% (8/19)
	0.2 ^{注)}	84.2% (16/19)
	0.4	89.5% (17/19)
骨盤内	0.1	66.7% (12/18)
	0.2 ^{注)}	87.5% (14/16)
	0.4	93.8% (15/16)
骨軟部	0.1	61.1% (11/18)
	0.2 ^{注)}	83.3% (15/18)
	0.4	78.9% (15/19)
腎臓	0.05	57.9% (11/19)
	0.1 ^{注)}	85.0% (17/20)
	0.2	78.9% (15/19)

注) 承認用量

V. 治療に関する項目

b) 診断的意義

診断能の向上性を「著しく向上」、「向上」、「やや向上」、「向上せず」、「判定不能」の5段階で判定し、「向上」以上の場合は、その診断的意義を評価した。

「向上」以上であった328例における診断的意義の内訳は下表のとおりであった⁶⁾。

診断的意義

領域	投与量 (mL/kg)	A	B	C	D	E	F	対象 例数
頭頸部	0.1	0	3	12	8	2	0	16
	0.2 ^{注)}	0	5	11	1	2	0	13
	0.4	0	5	13	7	2	0	16
胸部	0.1	0	4	11	11	2	0	14
	0.2 ^{注)}	0	2	9	11	4	0	14
	0.4	0	3	14	12	3	0	17
心臓	0.1	0	10	15	3	2	0	16
	0.2 ^{注)}	0	14	18	3	0	1	19
	0.4	1	10	16	3	1	1	19
肝臓	0.1	1	2	1	8	12	0	13
	0.2 ^{注)}	2	7	7	11	14	1	17
	0.4	2	10	10	10	13	0	18
骨盤内	0.1	1	5	9	5	6	0	13
	0.2 ^{注)}	0	3	4	4	5	0	13
	0.4	1	5	7	8	5	0	16
骨軟部	0.1	0	3	7	11	8	1	12
	0.2 ^{注)}	0	6	13	13	8	2	17
	0.4	2	6	10	13	9	1	15
腎臓	0.05	0	4	5	7	5	0	14
	0.1 ^{注)}	0	5	9	14	5	0	18
	0.2	2	9	8	10	2	0	18

診断的意義は重複選択を可能とした。

A：新病変の検出 B：病変存在の明瞭化

C：拡がり・進展範囲明瞭化 D：内部構造明瞭化

E：鑑別診断 F：その他

注) 承認用量

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①脳・脊髄造影

a) 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験

脳・脊髄を対象とした臨床試験において、承認用量で造影効果を判定し得た200例での疾患別有効率（造影効果以上）は、脳腫瘍81.5%（101/124）、脳梗塞62.5%（15/24）、その他の脳疾患40.0%（10/25）、脊髄腫瘍76.5%（13/17）、その他の脊髄疾患40.0%（4/10）であった^{5) 7)}。

b) 国内第Ⅲ相試験

中枢神経系疾患患者262例を対象に、本剤及びガドペンテト酸ジメグルミンの0.2mL/kg静脈内投与による比較試験を実施した。本剤投与群130例のうち、造影効果を判定し得た122例の有効率は、71.3%（87/122）であった。副作用は2.3%（3/130）に認められ、熱感・悪心、嘔吐、悪心各1例であった。また、病巣描出能（投与前、投与後、造影部位別）、コントラスト増強能（造影部位別を含む）、総合効果（造影部位別、静磁場強度別を含む）の項目で担当医判定と読影医判定とも両薬剤群間に有意差はなかった⁷⁾。

V. 治療に関する項目

c) 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験

転移性脳腫瘍が疑われる患者 144 例を対象に、本剤 0.2mL/kg 投与後さらに 0.2mL/kg を追加投与した群 74 例において、診断能が初回投与後に比べ向上した症例は有効性評価対象 70 例のうち 30.0% (21/70) であった。また、副作用は副作用評価対象 72 例のうち 2.8% (2/72) に認められ、痙攣、熱感・嘔気各 1 例であった⁸⁾。

② 軀幹部・四肢造影

a) 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験

軀幹部・四肢を対象とした臨床試験において、承認用量で造影効果を判定し得た 416 例の部位別有効率は、頭頸部 88.6% (39/44)、胸部 89.6% (43/48)、心臓 95.7% (44/46)、肝臓 95.6% (131/137)、腎臓 89.1% (41/46)、骨盤内 84.1% (37/44)、骨軟部 82.4% (42/51) であった^{6) 9) 10)}。

b) 国内第Ⅲ相比較試験

肝臓に病変の疑われる患者 249 例を対象としたガドペンテト酸ジメグルミンとの比較試験の総合評価（有効性）において、「著効」「有効」「やや有効」「無効」「判定不能」の 5 段階で評価した。本剤投与群 130 例のうち、有効性を判定し得た 118 例で「有効」以上と評価されたものは下表に示すとおりで、本剤はガドペンテト酸ジメグルミンと同等性が検証された。ガドテリドール群（副作用評価症例 122 例）において、副作用は認められなかった¹⁰⁾。

薬 剤	総合評価（有効性） （読影委員会判定）	
	「有効」以上	Exact test
ガドテリドール	96.6% (114/118)	p = 0.539
ガドペンテト酸ジメグルミン	94.2% (113/120)	

c) 国内第Ⅲ相オープン試験

軀幹部・四肢に病変の疑われる患者 175 例を対象としたオープン試験において、有効性評価対象 170 例のコントラスト増強効果及び診断能の向上性を加味した総合評価（有効性）を「著効」「有効」「やや有効」「無効」「判定不能」の 5 段階で評価した時、「有効」以上と評価されたものは下表に示すとおりであった。副作用評価対象 171 例のうち、副作用は 3.5% (6/171) に認められ、嘔気 2 例、顔面潮紅・咳嗽、熱感、悪心、注射部位血管痛各 1 例であった⁹⁾。

総合評価（有効性）	
領 域	「有効」以上
頭頸部	85.2% (23/27)
胸 部	93.1% (27/29)
心 臓	92.6% (25/27)
骨盤内	85.7% (24/28)
骨軟部	78.8% (26/33)
腎 臓	88.5% (23/26)

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査

本剤の日常診療下における安全性と有効性について、全国 264 施設において連続調査方式で調査を行い、安全性解析対象症例 6,276 例、有効性解析対象症例 5,528 例を収集した。安全性については、副作用発現症例率が 2.4% (153/6,276 例) であり、承認時までの調査の発現症例率 2.2% (24/1,114 例) と同程度であった。発現した主な副作用は嘔気 63 件、嘔吐 31 件、ALT(GPT)上昇 12 件、肝機能異常 10 件、AST (GOT) 上昇 8 件等であり、承認時までに認められていた副作用と同様であった。重点調査項目として検討したショック等の過敏反応の副作用発現については、発現症例率が 0.2% (15/6,276 例) であり、発現した主な過敏反応の種類はじん麻疹 4 件、そう痒感 4 件、アナフィラキシー・ショック 3 件等であった。特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、検討した。小児における副作用発現症例率は 5.1% (7/136 例) であった。発現した副作用は嘔吐、嘔気、肝機能異常等であり、小児に特有の副作用は認められず、また、副作用の程度も重篤なものはない。高齢者における副作用発現症例率は 3.0% (54/1,781 例) であった。発現した副作用は嘔気、嘔吐などの消化管障害、肝機能異常、ALT(GPT) 上昇や AST(GOT) 上昇などの肝臓・胆管系障害、BUN 上昇や血清カリウム上昇などの代謝・栄養障害等であり、高齢者では肝臓・胆管系障害、代謝・栄養障害の副作用が非高齢者に比べ多かった。なお、副作用の程度に重篤なものはない。妊産婦における副作用発現症例数は 6 例中 1 例（発疹）で、副作用の程度は軽微であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現症例率は 6.8% (9/132 例) であった。発現した副作用は肝機能異常、AST(GOT)・ALT(GPT) 上昇などの肝機能障害であったが、副作用の程度に重篤なものはない。腎機能障害を有する患者の副作用発現症例数は 58 例中 4 例であった。発現した副作用は嘔気、血清鉄低下、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇であり、発現した副作用の程度に重篤なものはない。有効性は、造影効果を「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の 4 段階で評価し、「有効」以上の割合を有効率とした。本調査における有効率は 72.2% (3,993/5,528 例) であり、承認時までの調査の有効率 71.5% (173/242 例) と同程度であった。

承認時と使用成績調査時の有効率比較

	承認時	使用成績調査
脳疾患	73.4% (155/211 例)	72.5% (3,582/4,942 例)
脊髄疾患	58.1% (18/31 例)	70.0% (409/584 例)
脳及び脊髄疾患	—	100.0% (2/2 例)
合計	71.5% (173/242 例)	72.2% (3,993/5,528 例)

V. 治療に関する項目

②特別調査

軀幹部・四肢造影における安全性及び有効性について、全国 47 施設において連続調査方式で調査を行い、安全性解析対象症例 602 例、有効性解析対象症例 577 例を収集した。安全性については、副作用発現症例率は 2.3% (14/602 例) であり、承認時までの調査の発現症例率 1.6% (11/690 例) と比べ差はなかった。発現した主な副作用の種類は、嘔気 8 件、咳 2 件、白血球増多 (症) 2 件等であり、副作用の程度に重篤なものはなかった。有効性は、造影効果を「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の 4 段階で評価し、「有効」以上の割合を有効率とした。本調査における有効率は 89.3% (515/577 例) であり、承認時までの調査 (軀幹部・四肢造影) の有効率 87.1% (592/680 例) と比べ差はなかった。

③市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

常磁性物質：遷移金属 Cr^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、希土類金属 Gd^{3+} 、 Dy^{3+} など

環状型非イオン性MRI用造影剤：ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：生体内成分（水分）中の水素原子核（プロトン）

作用機序：ガドリニウムイオンは常磁性を示し、磁気共鳴現象において水素原子核（プロトン）の緩和を促進し、緩和時間を短縮する能力をもつ。

本剤は常磁性金属ガドリニウムイオンのキレート化合物であり、MRI撮像において縦緩和時間（ T_1 ）を短縮することにより組織及び病変部のコントラストを増強する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ガドテリドール水溶液を用いて *in vitro* での信号強度増強効果を検討した。その結果、効果は 0.01mmol/L から認められ、約 1mmol/L で効果は最大となったが、 20mmol/L では信号が観察されなくなった。これはガドテリドール濃度が高いため、 T_1 の変化に加えて横緩和時間（ T_2 ）もまた大きく短縮されたためである。

In vivo（ラット静脈内投与）においても 0.05mmol/kg の投与量から分布臓器でのコントラスト増強効果が認められた¹¹⁾。

(T_1 強調撮像において)

ガドテリドールは、*in vitro* において水溶液中での T_1 短縮効果を示した。その強さは、画像コントラスト増強効果を得るためには十分な効果を有している¹²⁾。

化合物	緩和効果 ${}^{20}r_1$ ($\text{mM}^{-1}\text{S}^{-1}$)
ガドテリドール	3.7 ± 0.1
Gd-DTPA^{2-}	3.8 ± 0.1
Gd-DTPA-BMA	3.8 ± 0.1

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

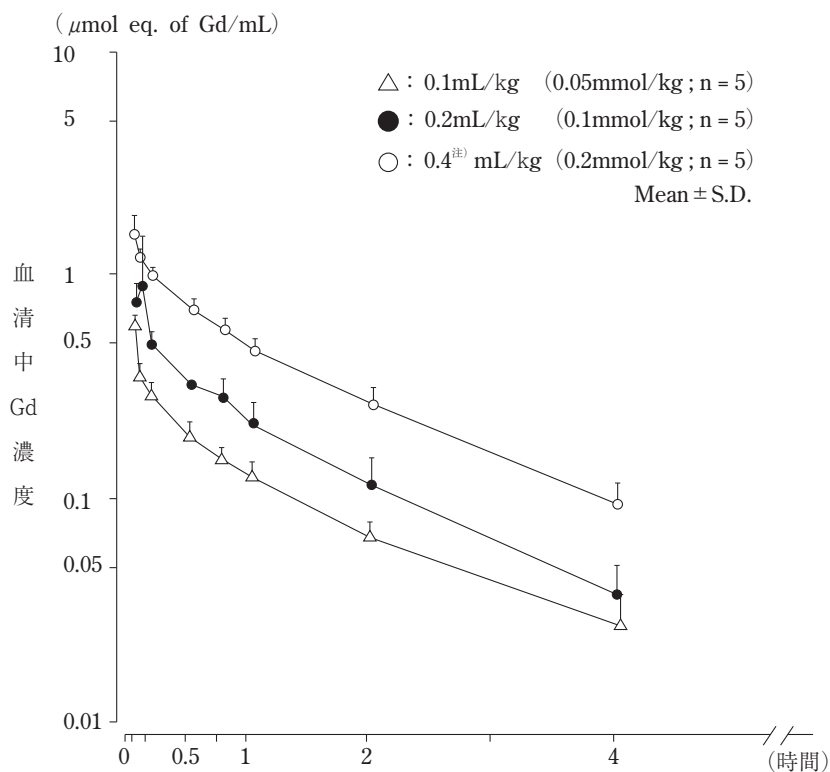
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男子 15 例に本剤 0.1、0.2、0.4^{注)} mL/kg (0.05、0.1、0.2mmol/kg) を単回静脈内投与した時の血清中 Gd 濃度は以下のとおりである。その結果、本剤は静脈内投与後は血清中から速やかに消失し、その消失半減期は 1.09~1.10 時間であった。なお、Gd 定量は誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析法により行った³⁾。



健康成人におけるガドテリドール単回静脈内投与後の血清中 Gd 濃度

ガドテリドール単回静脈内投与後の血清中 Gd の消失半減期

	0.1mL/kg	0.2mL/kg	0.4 ^{注)} mL/kg
$t_{1/2\alpha}$ (min)	2.5 ± 1.5	1.5 ± 0.4	2.8 ± 1.4
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.10 ± 0.26	1.09 ± 0.24	1.10 ± 0.18

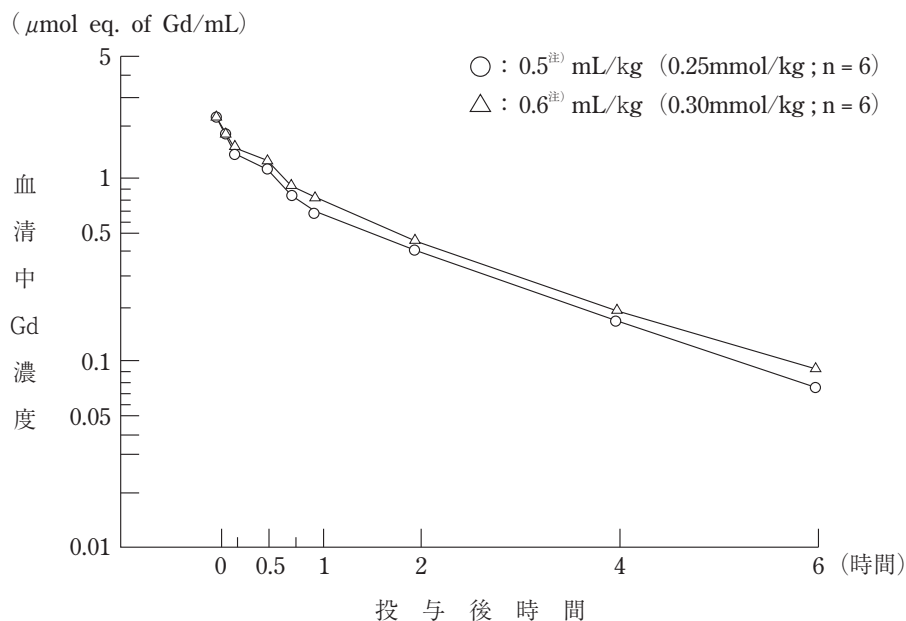
(Mean ± S.D., n = 5)

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

2) 健康成人男子 12 例に本剤 0.5^{注)}、0.6^{注)} mL/kg (0.25、0.3mmol/kg) を単回静脈内投与した時の血清中 Gd 濃度は以下のとおりである。その結果、血清中 Gd は静脈内投与後、速やかに消失し、その消失半減期は 1.53、1.66 時間であった。

なお、Gd 定量は誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析法により行った⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



健康成人におけるガドテリドール単回静脈内投与後の血清中Gd濃度

ガドテリドール単回静脈内投与後の血清中Gdの薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/mL}$)	CL_R (mL/min)	CL_T (mL/min)	UR (%)
0.5 ^{注)} mL/kg	1.53 ± 0.08	2.11 ± 0.12	3.21 ± 0.27	77.0 ± 10.6	75.2 ± 10.3	102.4 ± 5.2
0.6 ^{注)} mL/kg	1.66 ± 0.21	2.30 ± 0.25	3.70 ± 0.34	91.4 ± 14.5	85.5 ± 8.3	106.8 ± 11.0

(Mean ± S.D., n=6)

MRT (mean residence time): 平均滞留時間

CL_R (renal clearance): 腎クリアランス

CL_T (total clearance): 全身クリアランス

UR (urinary recovery): 尿中回収率 (投与 24 時間後)

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

1.49 ± 0.35 mL/min/kg

[0.2 mL/kg 単回静脈内投与]

(5) 分布容積

216 ± 67 mL/kg

[0.2 mL/kg 単回静脈内投与]

(6) その他

該当しない

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

1) 雄ラットに ^{153}Gd 標識ガドテリドール 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与し、臓器内分布を検討した。その結果、ガドテリドールは脳以外の臓器に速やかに分布し、投与後 1 日には測定した臓器の放射能はいずれも低値を示し、14 日後には腎臓及び大腿骨以外は検出限界以下であった。脳への移行はほとんど認められなかった。

2) アラキドン酸による左脳血液-脳関門損傷ラットに、ガドテリドール 0.5 及び 2 mmol/kg を静脈内投与し、脳からの消失動態を検討した。その結果、血液-脳関門損傷ラットでは、脳内にガドテリドールが移行したが、投与後 24 時間以内に脳から速やかに消失した¹³⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

妊娠 12 日あるいは 18 日のラットに ^{153}Gd 標識ガドテリドール 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与し、胎児移行性を検討した。その結果、投与直後に少量 (投与量の 0.2%) のガドテリドールが胎盤を通過して胎児に移行したが、投与後 24 時間にはそれぞれ 0.01% 及び 0.02% に低下した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

授乳 10 日目のラットに ^{153}Gd 標識ガドテリドール $0.1\text{mmol}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、乳汁中濃度を測定した。その結果、投与後 30 分に採取した乳汁中には投与量の 0.14% が検出され、投与後 6 及び 24 時間にはそれぞれ 0.06% 及び 0.01% 以下に低下した¹⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：マウス、ラット〉

^{153}Gd 標識ガドテリドールを雄マウスに $0.48\text{mmol}/\text{kg}$ あるいは雄ラットに $0.1\text{mmol}/\text{kg}$ 単回静脈内投与して、投与後 14 日間まで各組織におけるガドリニウムの残存率 (投与量%) を測定し、他のガドリニウム製剤と比較検討した。 ^{153}Gd 標識ガドテリドール投与後のマウスの各組織内のガドリニウム残存率の経時的推移を下表に示す。その結果、マウス及びラットの全身並びにガドリニウムが蓄積しやすいと考えられる肝臓、大腿骨のいずれにおいても、マクロ環構造を有するキレート剤であるガドテリドールは長期の滞留時間比較でガドリニウムの残存率が最も低かった¹⁵⁾。

マウスに ^{153}Gd 標識ガドテリドール静注後の組織内残存率 (投与量%)

	組織内投与量% (95%信頼限界)				
	5 分後	60 分後	1 日後	7 日後	14 日後
血液	11.8 (0.7)	0.46 (0.20)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
心臓	0.50 (0.16)	0.022 (0.007)	0.004 (0.002)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
肺	0.85 (0.10)	0.059 (0.017)	0.006 (0.001)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
肝臓	2.1 (0.4)	0.38 (0.06)	0.096 (0.008)	0.005 (0.001)	< LOD ^{注)}
腎臓	5.7 (2.1)	0.85 (0.24)	0.26 (0.02)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
脾臓	0.19 (0.01)	0.016 (0.005)	0.006 (0.000)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
脳	0.08 (0.02)	0.016 (0.006)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
大腿骨	0.38 (0.06)	0.031 (0.017)	0.005 (0.002)	< LOD ^{注)}	< LOD ^{注)}
胃腸管	6.0 (0.4)	1.3 (0.6)	0.42 (0.11)	0.007 (0.002)	< LOD ^{注)}
全身	69 (2)	6.0 (1.6)	1.37 (0.17)	0.055 (0.012)	0.032 (0.006)
尿/膀胱	28 (1)	94 (4)			

注) 検出限界 (LOD) は $0.003 \pm 0.001\%$

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合はほとんど認められなかった。(in vitro 試験)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤投与後 24 時間までのヒト蓄積尿 (n=6) について、HPLC 法及び ICP 法で分離・分析し検索した結果、99.9% が未変化体として検出され、ガドテリドールは投与後ヒト体内で代謝を受けないことが確認された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

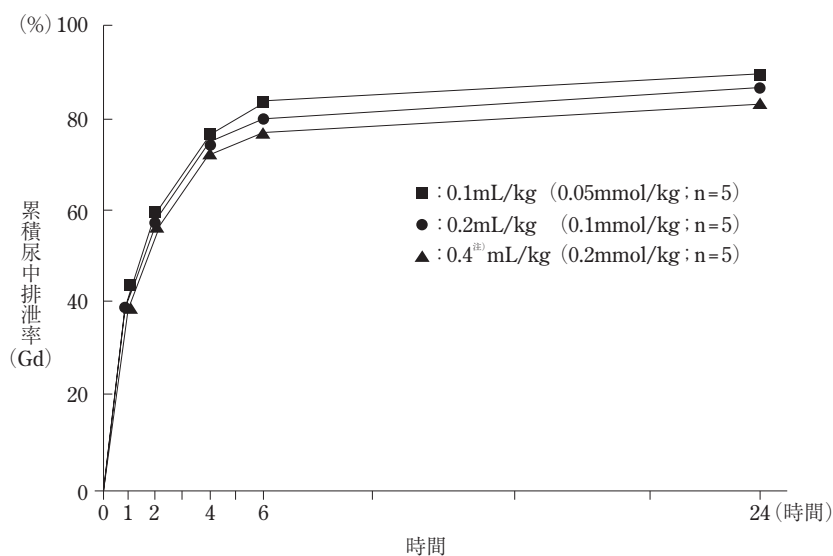
7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎臓 (尿中排泄)³⁾

(2) 排泄率

- 1) 健康成人男子 15 例に本剤を 0.1、0.2、0.4^{注)} mL/kg (0.05、0.1、0.2mmol/kg) を単回静脈内投与した。その結果、投与後 4 時間までに Gd として投与量の 70% 以上が、6 時間までに Gd として 80% 以上が尿中に排泄された。また、投与後 24 時間までに 84.8~90.1% が尿中に排泄された³⁾。

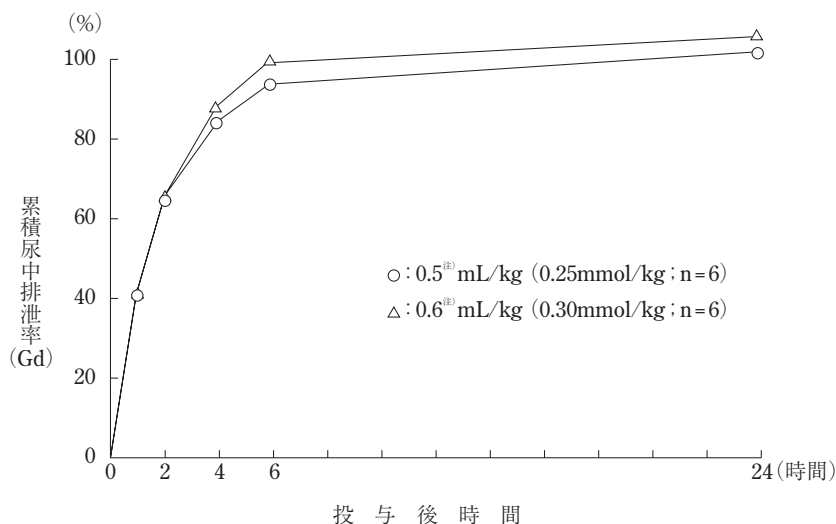


ガドテリドール単回静脈内投与後の平均累積尿中 Gd 排泄率

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

- 2) 健康成人男子 12 例に本剤を 0.5^{注)}、0.6^{注)} mL/kg (0.25、0.3mmol/kg) を単回静脈内投与した。その結果、投与後 4 時間までに Gd として各々投与量の約 84.7%、88.9% が、6 時間までに 94.6%、99.9% 以上が尿中に排泄された。投与後 24 時間までの平均尿中 Gd 排泄量は 102.4%、106.8% であった⁴⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



ガドテリドール単回静脈内投与後の平均累積尿中Gd排泄率

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 血液透析

〈参考：海外のデータ〉

*In vitro*において、ヒト血漿又は生理的食塩水 1,500mLに 0.75mLのガドテリドールを加え、透析を実施し、透析除去率を検討した。

透析流量 300mL/minにおける透析除去率は、67mL/minであった¹⁶⁾。

10. 特定の背景を有する患者

設定されていない

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤を脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので、脳・脊髄腔内には投与しないこと。[14.1.1 参照]
- 1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。[9.2.1-9.2.3、11.1.3 参照]

(解説)

- 1.1 本剤は静脈内注射用造影剤であり、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ため、脳・脊髄腔内には投与しないこと。
- 1.2 重篤な腎障害のある患者では、診断上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。長期透析が行われている終末期腎障害、推算糸球体ろ過値（eGFR）が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症（NSF）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。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、腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤投与により重篤な副作用がみられた患者〔重篤な副作用があらわれる可能性が考えられる〕
- 2.2 本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 本剤投与により重篤な副作用がみられた患者には再投与しないこと。転移性脳腫瘍が疑われる患者への追加投与時においても、初回投与後に重篤な副作用がみられた場合には再投与しないこと。
- 2.2 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では、副作用の発現頻度が高いとされているため投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

〔V.2. 効能又は効果に関連する注意〕を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1** ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、ショック、アナフィラキシー等の発現に備え、救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。[11.1.1 参照]
- 8.2** 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質について十分な問診を行うこと。[9.1.2、9.1.4-9.1.6 参照]
- 8.3** 通常、コントラストは本剤投与直後から約45分後まで持続する。追加投与によってコントラストの向上が得られるとは限らないので、コントラストが持続している場合は漫然と追加投与しないこと（転移性脳腫瘍が疑われる患者を除く）。
転移性脳腫瘍が疑われる患者への追加投与は、初回投与の結果をみた上で判断すること。[17.1.3 参照]

(解説)

- 8.1** ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用を認めた場合に直ちに適切な処置ができるよう、投与に際しては必ず救急処置の準備をする必要がある。
また、遅発性副作用が発現する可能性があるため、投与中だけでなく投与後も患者の状態を観察することが必要である。患者に対しては、遅発性副作用が起こる可能性や起きたときの対処方法などを説明しておく必要がある。
- 8.2** ガドリニウム造影剤の副作用発現におけるリスク因子として、ガドリニウム造影剤による副作用歴、気管支喘息等のアレルギー体質などが報告されているため、事前に十分な問診を行う必要がある。
- 8.3** 転移性脳腫瘍が疑われる患者への追加投与は、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な場合に有効である。追加投与によって全ての症例のコントラストの向上が得られるとは限らないので、漫然と追加投与しないこと。（「V.5.(4)1) 有効性検証試験 c) 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 気管支喘息のある患者

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

類薬のガドリニウムMRI用造影剤（ガド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、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現するおそれがあることが報告されている。[8.2、11.1.1 参照]

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

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

[8.2 参照]

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

[8.2 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.2 参照]

9.1.7 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

痙攣があらわれることがある。[11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者では、本剤投与の影響により症状の悪化や副作用が発現するなどの危険性が高くなると考えられるので、診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 気管支喘息のある患者では、アナフィラキシー等のアレルギー性の副作用が発現する頻度が高い。

9.1.3 転移性脳腫瘍が疑われる患者において追加投与を行う必要がある場合、初回投与時に副作用が発現した患者では副作用が再び発現する頻度が高い。なお、本剤投与により重篤な副作用がみられた患者への投与は一切禁忌である。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

9.1.4-9.1.6 アレルギー素因を有する患者では、アレルギー性の副作用が発現する頻度が高い。

9.1.7 てんかんや痙攣の既往歴、また、その素因のある患者では、痙攣を発現する可能性が高い。本剤投与後に痙攣があらわれたとの報告がある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

本剤の主要排泄経路は腎臓であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.3 参照]

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

本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。

[1.2、11.1.3 参照]

9.2.3 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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

(解説)

本剤の主要排泄経路は腎臓であり、腎機能障害のある患者では本剤の排泄遅延や腎機能の悪化がおこるおそれがある。

また、ガドリニウム造影剤による NSF の発現は、腎機能障害患者においてリスクが上昇することが報告されている。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

動物（ラット、ウサギ）において、本剤投与による催奇形性は認められていないが、妊婦に対する試験データは得られていない。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

なお、MRIに関する磁場と電磁場が妊婦や胎児に影響するかどうかは明確にされていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

動物（ラット、静脈内投与）において、微量ではあるものの本剤が乳汁中に移行することが認められているが、ヒトで哺乳中の児への影響は不明である。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい傾向があるため、投与に当たっては十分に注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショックを起こすことがある。呼吸困難、失神、昏迷、意識消失、呼吸停止、心停止、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 痙攣発作（0.1%未満）

発現した場合にはフェノバルビタール等バルビツール酸誘導体又はジアゼパムを投与するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

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

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

(解説)

11.1.1 ショックやアナフィラキシー、また、アナフィラキシーを伴うショックを発現した症例が報告されている。

ショックの典型的な徴候として、顔面蒼白、虚脱、冷汗、呼吸不全、脈拍触知不能があり、症状は、軽度から次第にあるいは急速に重度の症状に移行することが多いため、観察を十分に行う必要がある。また、アナフィラキシーの初期症状としては、じん麻疹やそう痒感、皮膚の発赤などがあらわれることが多いが、胃痛、悪心・嘔吐、視覚異常、嗝声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、喘鳴、頻脈、不整脈、不安、恐怖感、意識の混濁などの症状が認められることもある。重篤な場合には呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック症状があらわれることがある。

ショック、アナフィラキシーが疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

11.1.2 痙攣発作を発現した症例が報告されている。前駆症状として、めまい、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面や四肢の筋攣縮などがあるが、必ずしも前駆症状があらわれるわけではなく、むしろ、痙攣発作が突然起こる場合や前駆症状と気付かず発作が起きてしまう場合も多い。

11.1.3 外国において、重篤な腎障害のある患者に本剤を使用したところ、本剤との因果関係を否定できない腎性全身性線維症（NSF）を発現した症例が報告されている。（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」の項参照）

【参考】腎性全身性線維症（NSF：Nephrogenic Systemic Fibrosis）とは

NSFは別名、腎性線維化性皮膚症(NFD^{*})とも呼ばれ、皮膚における結合組織の過形成を特徴とする稀な疾患であり、皮膚は肥厚し、肌が粗く硬くなり、拘縮および関節が動かなくなることもある。NSF患者では、肺、肝臓、筋肉、心臓等の他の器官も含み、全身性の病態が認められる場合がある。患者の5%は、急速に進行する劇症型の臨床経過をたどる。NSFは腎機能不全患者においてのみ報告されている。NSF患者のほとんどで進行腎疾患又は末期腎疾患が認められるが、中等度の腎機能障害患者でも数例報告されている。

* Nephrogenic Fibrosing Dermopathy

(参考資料) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品安全性情報 Vol.5 No.04 P2 (2007/02/22)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

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

(解説)

国内臨床試験（製造販売承認申請時及び一部変更承認申請時）における副作用を頻度別に記載した。
なお、製造販売後に認められた副作用は頻度不明とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

1) 副作用発現頻度

国内の臨床試験と市販後の使用成績調査及び特別調査の総症例 7,992 例中、191 例（2.39%）の副作用が報告された。

	承認時迄の 状況	使用成績調査 の累計	特別調査の 累計	合計	
調査施設数	院	55	256	47	
調査症例数	例	1,114	6,276	7,992	
副作用発現症例数	例	24	153	14	
副作用発現件数	件	28	217	20	
副作用発現症例率	%	2.15	2.44	2.33	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率 (%)				
皮膚・皮膚付属器障害	例(%)	2 (0.18)	15 (0.24)	1 (0.17)	18 (0.23)
じん麻疹	件(%)	2 (0.18)	7 (0.11)		9 (0.11)
そう痒症			6 (0.10)		6 (0.08)
発疹			3 (0.05)	1 (0.17)	4 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	例(%)	3 (0.27)	10 (0.16)		13 (0.16)
痙攣発作	件(%)	1 (0.09)	1 (0.02)		2 (0.03)
ふるえ			1 (0.02)		1 (0.01)
頭痛		1 (0.09)	2 (0.03)		3 (0.04)
舌しびれ			1 (0.02)		1 (0.01)
しびれ(感)			1 (0.02)		1 (0.01)
手指しびれ(感)			1 (0.02)		1 (0.01)
歩行障害			1 (0.02)		1 (0.01)
めまい		1 (0.09)	3 (0.05)		4 (0.05)
自律神経系障害	例(%)		6 (0.10)	1 (0.17)	7 (0.09)
動悸	件(%)		2 (0.03)		2 (0.03)
発赤			4 (0.06)	1 (0.17)	5 (0.06)
消化管障害	例(%)	16 (1.44)	81 (1.29)	8 (1.33)	105 (1.31)
嘔気	件(%)	15 (1.35)	63 (1.00)	8 (1.33)	86 (1.08)
嘔吐		2 (0.18)	31 (0.49)	1 (0.17)	34 (0.43)
心窩部不快感			1 (0.02)		1 (0.01)
舌異常感			1 (0.02)		1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	例(%)		25 (0.40)	2 (0.33)	27 (0.34)
肝機能異常	件(%)		10 (0.16)		10 (0.13)
AST(GOT)上昇			8 (0.13)	1 (0.17)	9 (0.11)
ALT(GPT)上昇			12 (0.19)	1 (0.17)	13 (0.16)
ビリルビン値上昇			1 (0.02)	1 (0.17)	2 (0.03)
代謝・栄養障害	例(%)		20 (0.32)		20 (0.25)
Al-P上昇	件(%)		4 (0.06)		4 (0.05)
血中クレアチニン上昇			1 (0.02)		1 (0.01)
口渇			1 (0.02)		1 (0.01)
血清カリウム上昇			4 (0.06)		4 (0.05)
高ナトリウム血症			1 (0.02)		1 (0.01)
血清カリウム低下			2 (0.03)		2 (0.03)
血清クロール低下			2 (0.03)		2 (0.03)
血中ナトリウム低下			2 (0.03)		2 (0.03)
BUN上昇			3 (0.05)		3 (0.04)
アミラーゼ上昇			1 (0.02)		1 (0.01)
血清鉄低下			1 (0.02)		1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率 (%)			
呼吸器障害	例 (%)	1 (0.09)	4 (0.06)	3 (0.50)	8 (0.10)
呼吸困難	件 (%)		2 (0.03)		2 (0.03)
咳		1 (0.09)		2 (0.33)	3 (0.04)
くしゃみ発作			2 (0.03)	1 (0.17)	3 (0.04)
赤血球障害	例 (%)		4 (0.06)		4 (0.05)
貧血	件 (%)		2 (0.03)		2 (0.03)
赤血球減少			1 (0.02)		1 (0.01)
ヘモグロビン減少			1 (0.02)		1 (0.01)
白血球・網内系障害	例 (%)		8 (0.13)	2 (0.33)	10 (0.13)
白血球減少(症)	件 (%)		1 (0.02)		1 (0.01)
白血球増多(症)			7 (0.11)	2 (0.33)	9 (0.11)
血小板・出血凝血障害	例 (%)		9 (0.14)		9 (0.11)
血小板増加	件 (%)		6 (0.10)		6 (0.08)
血小板減少(症)			3 (0.05)		3 (0.04)
一般的全身障害	例 (%)	4 (0.36)	10 (0.16)	1 (0.17)	15 (0.19)
アナフィラキシー・ショック	件 (%)		3 (0.05)		3 (0.04)
胸痛			2 (0.33)		2 (0.03)
気分不良			3 (0.05)		3 (0.04)
ほてり		1 (0.09)	2 (0.33)		3 (0.04)
熱感		3 (0.27)			3 (0.04)
背(部)痛				1 (0.17)	1 (0.01)
適用部位障害	例 (%)	1 (0.09)			1 (0.01)
注射部血管痛	件 (%)	1 (0.09)			1 (0.01)

(2000年4月 ブラッコ・ジャパン集計)

2) 患者背景別副作用発現頻度

市販後の使用成績調査において、副作用発現頻度はアレルギー体質ありの患者で5.80% (13/224例) とアレルギー体質なしの患者 2.18% (127/5,839例) と比較して有意に高かった。

患者背景		評価症例数	副作用発現例数	副作用発現症例率 (%)
性別	男	3,189	91	2.85
	女	3,087	62	2.01
年齢①	小児 (～16歳未満)	136	7	5.15
	成人 (16歳～64歳)	4,359	92	2.11
	高齢者 (65歳以上)	1,781	54	3.03
年齢②	0～9歳	55	4	7.27
	10～19歳	204	5	2.45
	20～29歳	558	19	3.41
	30～39歳	562	18	3.20
	40～49歳	989	24	2.43
	50～59歳	1,301	24	1.84
	60～69歳	1,456	22	1.51
	70～79歳	908	30	3.30
	80～89歳	234	7	2.99
	90歳以上	9	0	0.00
入院・外来別	入院	2,280	74	3.25
	外来	3,915	78	1.99
	入院・外来	81	1	1.23

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景		評価症例数	副作用発現例数	副作用発現症例率(%)
診断区分	脳疾患	5,197	129	2.48
	脊髄疾患	629	17	2.70
	脳及び脊髄	3	0	0.00
	その他	447	7	1.57
合併症	なし	4,640	93	2.00
	あり	1,635	60	3.67
	高血圧	341	4	1.17
	心疾患	92	7	7.61
	糖尿病	165	3	1.82
	喘息	11	0	0.00
	その他	1,253	55	4.39
不明	1	0	0.00	
アレルギー体質	なし	5,839	127	2.18
	あり	224	13	5.80
	じん麻疹	14	2	14.29
	喘息	32	2	6.25
	薬物(造影剤)アレルギー	14	0	0.00
	薬物(造影剤以外)アレルギー	85	6	7.06
	食物	17	1	5.88
	皮膚炎	15	1	6.67
	花粉症	23	2	8.70
	アレルギー性鼻炎	32	0	0.00
	アレルギー性結膜炎	2	0	0.00
	その他	3	0	0.00
	不明	213	13	6.10
併用薬剤	なし	4,143	71	1.71
	あり	2,130	82	3.85
	不明	3	0	0.00
併用療法	なし	5,984	147	2.46
	あり	289	6	2.08
	不明	3	0	0.00
体重当たり 総投与量	0.2mL/kg 以下	3,242	75	2.31
	0.2mL/kg 超	2,663	71	2.67
	不明	371	7	1.89
追加投与	なし	4,241	103	2.43
	あり	132	5	3.79
投与時間	15 秒以下	1,494	38	2.54
	16～30 秒	1,831	36	1.97
	31～45 秒	577	15	2.60
	46 秒以上	471	19	4.03
第 2、3 回調査時での合計		4,373	108	2.47
総合計（1～3 回での合計）		6,276	153	2.44

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 脳・脊髄腔内投与は行わないこと。[1.1 参照]

14.1.2 静脈内投与により血管痛があらわれることがある。

14.1.3 誤って血管外に造影剤が漏出した場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

14.2 薬剤投与後の注意

1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

(解説)

14.1.1 「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

14.1.2-14.1.3 血管痛の原因として、注射剤のpH、浸透圧、刺激性、また、点滴速度、血管の収縮、薬との接触時間の延長などがある。血管の痛みや違和感の訴えがあった場合、血管外に薬剤が漏れていないかについても確認する必要がある。

14.2 バイアル製剤においても、分割投与をしないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理について、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いてガドテリドールの中樞神経系、末梢神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器系及び消化器系などに及ぼす影響について検討した。なお、*in vitro*試験以外では一部の試験を除き、全て静脈内投与により実施した。その結果、麻酔イヌにおいて静脈内投与後一過性の軽度血圧低下が認められたが、その他本剤に特異的と考えられる薬理作用は認められなかった。

1) 血液-脳関門 (BBB) に対する影響 (ラット)

ガドテリドールをラットに内頸動脈内投与した検討において、0.5mmol/kgではエバンス・ブルーの脳実質への漏出は認められなかった。なお、ガドテリドール 2.0mmol/kgの投与では軽度の漏出が5匹中2匹に観察された¹⁷⁾。

		BBB 損傷度 [エバンス・ブルー漏出度] (ラット数)			
		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3
コントロール (生理食塩水)		5	0	0	0
ガドテリドール	0.5mmol/kg	5	0	0	0
ガドテリドール	2.0mmol/kg	3	1	1	0
Gd-DTPA ^{注1)}	2.0mmol/kg	0	3	2	0

注1) ガドペンテト酸メグルミン

グレード0: 漏出なし

グレード1: 局所的にわずかに漏出

グレード2: 軽度漏出

グレード3: 強度漏出

2) 腎機能に対する影響 (イヌ)

ガドテリドールをイヌに0.5mmol/kg投与したところ、投与後15分まで尿排泄量が増加傾向を示したが有意差はなく、それ以降は尿量に明らかな変化はみられなかった。また、0.1mmol/kgの用量では変化は認められなかった。その他検討した試験項目においては腎機能に対する影響は認められなかった¹⁷⁾。

		尿量 (mL/15min)				
		薬剤投与後時間 (min)				
		-15~0 (投与前)	0~15	15~30	30~45	45~60
コントロール (生理食塩水)		3.9±0.9	4.5±1.2	4.6±1.3	5.1±1.6	5.3±1.5
ガドテリドール	0.1mmol/kg	3.9±0.9	4.6±0.9	3.9±0.8	4.5±0.6	4.6±0.8
ガドテリドール	0.5mmol/kg	4.0±0.3	9.6±1.1	5.4±0.5	6.3±0.9	7.1±1.6
Gd-DTPA ^{注1)}	0.5mmol/kg	5.2±1.1	27.5±2.5*	12.1±2.3*	9.0±2.2	7.6±2.1

注1) ガドペンテト酸メグルミン

*p<0.05 (Controlに対して)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤をマウス、ラット及びイヌに単回静脈内投与した場合、それぞれのLD₅₀値は下表に示すとおりであった¹⁸⁾。

単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mmol/kg [g/kg])	
		雄	雌
マウス	静脈内	10.7 [5.98]	13.6 [7.60]
ラット	静脈内	> 10.0 [5.59]	> 10.0 [5.59]
イヌ	静脈内	> 5.0 [2.79]	-

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットの1カ月反復投与試験

本剤をラットに0.1、0.3、1.0mmol/kg (56、168、559mg/kg)の用量で1カ月間反復静脈内投与した。その結果、0.3mmol/kg以上の投与群で腎臓の尿細管上皮細胞に軽度の空胞化が認められており、原薬を用いた試験と同様の毒性傾向を示した。この変化は2週間の休薬により回復傾向を示した。本試験でのラットに対する最大無作用量は0.1mmol/kg (55.9mg/kg)と推定された。

2) イヌの1カ月反復投与試験

本剤をイヌに0.5、1.5、5.0mmol/kg (279、838、2793mg/kg)の用量で1カ月間反復静脈内投与した。その結果、1.5mmol/kg以上の投与群で腎臓の尿細管上皮細胞の空胞化、5.0mmol/kg投与群で腎臓の重量増加が認められた。本試験でのイヌに対する最大無作用量は0.5mmol/kg (279mg/kg)と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

1) 変異原性試験

復帰突然変異試験、前進突然変異試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験を実施した。その結果、いずれの試験においても陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(本剤は体内診断用薬であり、長期にわたる臨床使用は予想されないため、がん原性試験は実施していない。)

(5) 生殖発生毒性試験

本剤の静脈内投与により、妊娠前及び妊娠初期(ラット)及び器官形成期(ラット及びウサギ)投与試験では催奇形性等は認められなかった。周産期及び授乳期(ラット)投与試験では、1.5mmol/kg (838mg/kg)以上で出生児の4日生存率の軽度低下が認められたが、4日以降の出生児の成長に影響は認められず、その他催奇形性等も認められなかった¹⁹⁾。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いて静脈及び静脈周囲に対する影響を検討した結果、陰性対照とした生理食塩液の刺激性とほぼ同程度であった²⁰⁾。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット及びマウスを用いて、全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験、能動皮膚アナフィラキシー試験及び、Schultz-Dale 反応試験を実施した。その結果、いずれの試験においても陰性であった²¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：

一般名	商品名	会社名
ガドジアミド水和物	オムニスキャン (バイアル、シリンジ)	GEヘルスケアファーマ
ガドテル酸メグルミン	マグネスコープ (シリンジ)	ゲルベ・ジャパン
ガドブトロール	ガドピスト (バイアル、シリンジ)	バイエル薬品

7. 国際誕生年月日

1992年10月29日

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プロハンス静注 5mL	2009年2月26日	22100AMX00462000	2009年9月25日	1994年7月1日
プロハンス静注 10m	2009年3月23日	22100AMX00499000	2009年9月25日	1997年1月8日
プロハンス静注 15mL	2009年3月23日	22100AMX00500000	2009年9月25日	1994年7月1日
プロハンス静注 20mL	2009年2月26日	22100AMX00461000	2009年9月25日	1994年7月1日
プロハンス静注シリンジ 13mL	2009年2月26日	22100AMX00463000	2009年9月25日	2002年7月22日
プロハンス静注シリンジ 17mL	2009年2月26日	22100AMX00464000	2009年9月25日	2002年7月22日

〈販売名変更に伴う履歴〉

販売名	旧販売名	旧承認年月日	旧薬価基準収載年月日
プロハンス静注 5mL	プロハンス注	1994年1月19日	1994年4月15日
プロハンス静注 10m		1996年3月14日	1994年12月13日
プロハンス静注 15mL		1994年1月19日	1994年4月15日
プロハンス静注 20mL		1994年1月19日	1994年4月15日
プロハンス静注シリンジ 13mL	プロハンスシリンジ	2002年3月14日	2002年6月14日
プロハンス静注シリンジ 17mL		2002年3月14日	2002年6月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 用法・用量の追加 1996年3月14日

〈追加された用法・用量〉

転移性脳腫瘍が疑われる患者

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。

(2) 効能・効果、用法・用量の追加 1999年8月20日

〈追加された効能・効果〉

磁気共鳴コンピューター断層撮影における軀幹部・四肢造影

〈追加された用法・用量〉

腎臓造影：成人には 0.1mL/kg を静脈内注射する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2004年3月23日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

6年間（1994年1月19日～2000年1月18日：終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
プロハンス静注 5mL	7290407A1031	7290407A1031	1119893 02	621198901
プロハンス静注 10m	7290407A4030	7290407A4030	1119923 02	621199201
プロハンス静注 15mL	7290407A2038	7290407A2038	1119909 02	621199001
プロハンス静注 20mL	7290407A3034	7290407A3034	1119916 02	621199101
プロハンス静注シリンジ 13mL	7290407G1034	7290407G1034	1146431 03	621464301
プロハンス静注シリンジ 17mL	7290407G2030	7290407G2030	1146448 02	621464401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|---|------------|
| 1) Kanda, T., et al. : Radiology. 2015 ; 275 (3) : 803-809 | PRO - 0217 |
| 2) Kanda, T., et al. : Radiology. 2015 ; 276 (1) : 228-232 | PRO - 0224 |
| 3) 吉川宏起 他 : 診療と新薬. 1991 ; 28 (5) : 803-812 | PRO - 0061 |
| 4) 柴田久雄 他 : 診療と新薬. 1993 ; 30 (10) : 1863-1872 | PRO - 0073 |
| 5) 吉川宏起 他 : 診療と新薬. 1991 ; 28 (11) : 1987-1999 | PRO - 0062 |
| 6) 内藤博昭 他 : 診療と新薬. 1995 ; 32 (4) : 715-737 | PRO - 0084 |
| 7) 吉川宏起 他 : 診療と新薬. 1992 ; 29 (5) : 1119-1137 | PRO - 0063 |
| 8) 興梠征典 他 : 診療と新薬. 1994 ; 31 (8) : 1361-1376 | PRO - 0069 |
| 9) 内藤博昭 他 : 診療と新薬. 1996 ; 33 (2) : 217-232 | PRO - 0076 |
| 10) 廣橋伸治 他 : 診療と新薬. 1996 ; 33 (2) : 233-245 | PRO - 0077 |
| 11) Runge, V.M., et al. : Magn. Reson. Imaging. 1991 ; 9 (1) : 79-87 | PRO - 0047 |
| 12) Tweedle, M.F. : Invest. Radiol. 1992 ; 27 (S. 1) : 2-6 | PRO - 0066 |
| 13) 海上智 他 : 実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (1) : 59-64 | PRO - 0060 |
| 14) Eakins, M.N., et al. : Acad. Radiol. : 1995 ; 2 (7) : 584-591 | PRO - 0103 |
| 15) Tweedle, M.F., et al. : Invest. Radiol. 1995 ; 30 (6) : 372-380 | PRO - 0075 |
| 16) Choyke, P.L., et al. : J. Magn. Resonance Imaging. 1995 ; 5 (4) : 470-472 | PRO - 0074 |
| 17) 海上智 他 : 実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (1) : 13-46 | PRO - 0042 |
| 18) 武田量雄 他 : 診療と新薬. 1991 ; 28 (11) : 1956-1961 | PRO - 0013 |
| 19) Soltys, R.A. : Invest. Radiol. 1992 ; 27 (S. 1) : 7-11 | PRO - 0067 |
| 20) 須永昌男 他 : 実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (1) : 47-57 | PRO - 0027 |
| 21) 直弘 他 : 実中研・前臨床研究報. 1991 ; 17 (2) : 83-92 | PRO - 0022 |

2. その他の参考文献

ACR Manual On Contrast Media 2021. ACR Committee on Drugs and Contrast Media, American College of Radiology.

ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0. European Society of Urogenital Radiology.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ガドテリドールは、1992年に英国で初めて承認され、ProHance®の販売名で世界38カ国において販売されている。(2021年10月時点)

米国、英国及びイタリアでの発売状況は下表の通り。

国名	販売名	承認年	販売企業	効能又は効果
米国	ProHance	16-Nov-1992	Bracco Diagnostics Inc.	ProHance is indicated for magnetic resonance imaging (MRI) in adults and pediatric patients including term neonates to visualize lesions with disrupted blood brain barrier and/or abnormal vascularity in the brain (intracranial lesions), spine and associated tissue. ProHance is indicated for MRI of extracranial/extraspinal tissues in adults to visualize lesions in the head and neck.
米国	ProHance Multipack	09-Oct-2003	Bracco Diagnostics Inc.	Prohance Multipack is indicated for magnetic resonance imaging (MRI) in adults and pediatric patients including term neonates to visualize lesions with disrupted blood brain barrier and/or abnormal vascularity in the brain (intracranial lesions), spine and associated tissue. Prohance Multipack is indicated for MRI of extracranial/extraspinal tissues in adults to visualize lesions in the head and neck.
英国	ProHance	29-Oct-1992	Bracco UK Ltd	Using Magnetic Resonance Imaging (MRI), ProHance provides contrast enhancement of the brain, spine and surrounding tissues resulting in improved visualization (compared with unenhanced MRI) of lesions with abnormal vascularity or those thought to cause a disruption of the normal blood-brain barrier. ProHance can also be used for whole body MRI including the head, neck, liver, breast, musculoskeletal system and soft tissue pathologies.
イタリア	ProHance 279,3 mg/ml soluzione per infusione	30-May-1996	Bracco Imaging Italia Srl	Enhancement of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, spinal cord and surrounding anatomical structures. The use of ProHance allows, in T1-weighted images, a selective signal enhancement in tissues where it is distributed, such as the pituitary and meningeal structures without blood-brain barrier (BBB), the choroid plexus and low-flow venous spaces, as well as the lesions in the central nervous system that cause changes in BBB permeability. In MRI, ProHance can be used for the whole body including the head, neck, liver, mammary glands, the musculoskeletal system and soft tissue pathologies.

本邦における効能又は効果は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

〈効能又は効果〉

磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

○脳・脊髄造影

○躯幹部・四肢造影

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦の使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアのカテゴリー分類とは異なる。

〈本邦における使用上の注意〉

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

〈米国の添付文書〉

(2022年2月9日時点)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

GBCAs cross the placenta and result in fetal exposure and gadolinium retention. The human data on the association between GBCAs and adverse fetal outcomes are limited and inconclusive (see Data). Because of the potential risks of gadolinium to the fetus, use ProHance only if imaging is essential during pregnancy and cannot be delayed.

In animal reproduction studies in rats, gadoteridol doubled the incidence of post-implantation loss at up to 16 times the recommended human dose (RHD). There were no adverse developmental effects observed in rabbits with intravenous administration of gadoteridol during organogenesis at doses up to 19 times the recommended human dose of 0.1 mmol/kg (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and is 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

Contrast agent is visualized in the placenta and fetal tissues after maternal GBCA administration. Cohort studies and case reports on exposure to GBCAs during pregnancy have not reported a clear association between GBCAs and adverse effects in the exposed neonates. However, a retrospective cohort study, comparing pregnant women who had a GBCA MRI to pregnant women who did not have an MRI, reported a higher occurrence of stillbirths and neonatal deaths in the group receiving GBCA MRI. Limitations of this study include a lack of comparison with non-contrast MRI and lack of information about the maternal indication for MRI.

Animal Data

Gadolinium Retention GBCAs administered to pregnant non-human primates (0.1 mmol/kg on gestational days 85 and 135) result in measurable gadolinium concentration in the offspring in bone, brain, skin, liver, kidney, and spleen for at least 7 months. GBCAs administered to pregnant mice (2 mmol/kg daily on gestational days 16 through 19) result in measurable gadolinium concentrations in the pups in bone, brain, kidney, liver, blood, muscle, and spleen at one-month postnatal age.

Reproductive Toxicology Gadoteridol was administered in intravenous doses of 0, 0.375, 1.5, 6.0, and 10 mmol/kg/day [0.6, 2.4, 9.7, and 16 times the recommended human dose (RHD) based on body surface area (BSA)] to female rats from gestational day (GD)6 until GD17. Gadoteridol at 10 mmol/kg/day for 12 days during gestation doubled the incidence of post-implantation loss. When rats were administered 6.0 or 10.0 mmol/kg/day for 12 days, an increase in spontaneous locomotor activity was observed in the offspring. Pregnant rabbits were administered gadoteridol in intravenous doses of 0, 0.4, 1.5, and 6 mmol/kg/day (1.3, 4.8, and 19.4 times the RHD based on BSA) from GD6 to GD18. Gadoteridol increased the incidence of spontaneous abortion and early delivery in rabbits administered 6 mmol/kg/day for 13 days during gestation.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of gadoteridol in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, published lactation data on other GBCAs indicate that 0.01 to 0.04% of the maternal gadolinium dose is present in breast milk and there is limited GBCA gastrointestinal absorption in the breast-fed infant. Gadoteridol is present in rat milk (see Data). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ProHance and any potential adverse effects on the breastfed infant from ProHance or from the underlying maternal condition.

Data

ProHance excretion in the milk of lactating rats was evaluated at 30 minutes, 6 and 24 hours after intravenous administration of 0.1 mmol/kg of ¹⁵³Gd-gadoteridol to nursing mothers. Small amounts of compound were found in milk immediately after injection (0.14% of the ID), with the amount declining to a low level 24 hours after injection (<0.01% of the ID).

〈オーストラリアのカテゴリー分類〉

Australian categories for prescribing medicines in pregnancy : B3*

※ Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2022年2月9日時点)

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する海外情報

本邦の使用上の注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、アメリカの添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈米国の添付文書〉

(2022年2月9日時点)

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ProHance have been established for use with MRI to visualize lesions with abnormal blood brain barrier or abnormal vascularity of the brain, spine, and associated tissues in pediatric patients from birth, including term neonates, to 17 years of age. Pediatric use is based on evidence of effectiveness in adults and in 103 pediatric patients 2 years of age and older, in addition to experience in 125 pediatric patients birth to less than 2 years of age that supported extrapolation from adult data [see Clinical Studies (14)]. Adverse reactions in pediatric patients were similar to those reported in adults [see Adverse Reactions (6.1)].

The safety and efficacy of > 0.1 mmol/kg, and sequential and/or repeat procedures have not been studied in pediatric patients [see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2)].

No case of NSF associated with ProHance or any other GBCA has been identified in pediatric patients ages 6 years and younger. Pharmacokinetic studies suggest that weight normalized clearance of ProHance is similar in pediatric patients and adults, including pediatric patients age younger than 2 years. Normal estimated GFR (eGFR) is around 30 mL/min/1.73m² at birth and increases to mature levels around 1 year of age, reflecting growth in both glomerular function and relative body surface area. Clinical studies in pediatric patients younger than 1 year of age have been conducted in patients with the following minimum eGRF; 59.37 mL/min/1.73m² (age just after birth to < 30 days), 118.84 mL/min/1.73m² (age 30 days to < 6 months), 140.44 mL/min/1.73m² (age 6 to 12 months).

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

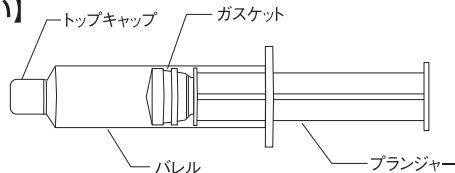
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

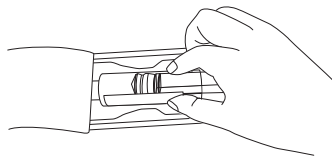
プロハンス静注シリンジのご使用方法

【ご使用にあたってのお願い】



1. プラスチックケースから取り出したとき、ガスケット部およびトップキャップ部に薬液の漏れなど異常が認められた場合は、本品を使用しないでください。
2. 電子レンジならびに温水中（湿式）での加温はしないでください。
【ガスケット等が変形し、薬液が漏出するおそれがあります。】
3. プランジャーを外す際は、バレルのガスケット部分をpushさながらプランジャーを回すと外れやすくなります。

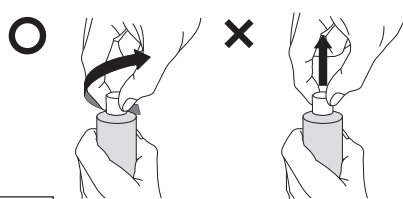
① 開封口よりシールを剥がし、シリンジ本体を持って製剤を取り出してください。



注意

・プランジャーを持って無理に引き出さないでください。
【ガスケット等が変形し、薬液が漏出するおそれがあります。】

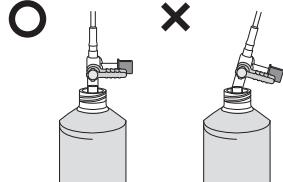
② シリンジを縦にしてトップキャップを斜め方向に回転しながら開けてください。



注意

・トップキャップをまっすぐ引いて開けると薬液が飛び出す可能性があります。
・シリンジが横向きの状態でトップキャップを外すと、先端部からの液漏れの原因となります。

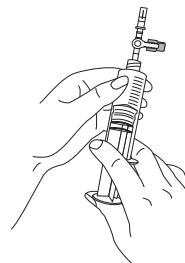
③ 三方活栓等（ルアーロック式器具）はシリンジに対してまっすぐに接続してください。



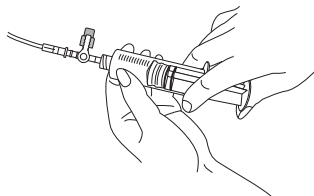
注意

・三方活栓等（ルアーロック式器具）が傾いた状態で接続したり、強く締めすぎると先端部の破損の原因となります。

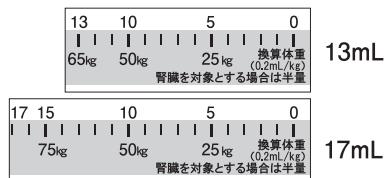
④ 投与前にあらかじめエア抜きを実施してください。



⑤ シリンジ本体をしっかり保持してプランジャーをまっすぐに押し込んで注入してください。（用手による注入の場合）



⑥ シリンジのラベルには、投与量換算体重を表記しておりますので、正確な投与量の注入にご参考ください。



材質

部品名	材質	備考
バレル	環状ポリオレフィン系樹脂	可燃
プランジャー	ポリプロピレン	
ガスケット	ブチル系ゴム	
トップキャップ	ブチル系ゴム	
プラスチックケース	ポリプロピレン	
蓋材	ポリエチレン、ナイロン	

