

## 調査結果報告書

平成 29 年 11 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目の概要

|         |           |
|---------|-----------|
| [一般名]   | 別添 1 のとおり |
| [販売名]   | 別添 1 のとおり |
| [承認取得者] | 別添 1 のとおり |
| [効能・効果] | 別添 1 のとおり |
| [用法・用量] | 別添 1 のとおり |
| [備考]    | 特になし      |
| [調査担当部] | 安全第二部     |

## II. ガドリニウム造影剤について

ガドリニウム造影剤（以下、「Gd 造影剤」という。）は、磁気共鳴コンピュータ断層撮影（以下、「MRI」という。）における水素原子核の T1（縦緩和時間）及び T2（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（以下、「Gd」という。）を含むキレート化合物で、現在国内において 6 製剤が販売されている（別添 1 参照）。Gd 造影剤は、キレートの構造の違いから線状構造を有する線状型と環状構造を有する環状型に分類され、ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン及びガドキセト酸ナトリウムは線状型、ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロールは環状型である。また、全ての製剤が静脈内投与にて使用され、効能・効果については、ガドキセト酸ナトリウムは「肝腫瘍の造影」、他の 5 製剤は「脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影」である（表 1）。

表 1 Gd 造影剤の構造及び効能・効果

| 構造    | 線状型  |              |                          | 環状型  |            |         |
|-------|--|--------------|--------------------------|--|------------|---------|
|       | ガドジアミド水和物                                    | ガドペンテト酸メグルミン | ガドキセト酸ナトリウム              | ガドテリドール                                      | ガドテル酸メグルミン | ガドブトロール |
| 効能・効果 | 磁気共鳴コンピュータ断層撮影における下記造影<br>脳・脊髄造影<br>躯幹部・四肢造影 |              | 磁気共鳴コンピュータ断層撮影における肝腫瘍の造影 | 磁気共鳴コンピュータ断層撮影における下記造影<br>脳・脊髄造影<br>躯幹部・四肢造影 |            |         |

## III. 今回の調査に至った経緯

平成 26 年以降、造影 MRI 検査を複数回行った患者の一部において、Gd 造影剤の最終投与後も長期にわたり脳組織に Gd が残存していると複数報告されたことから、米国において、平成 27 年 7 月 27 日、米国食品医薬品庁（以下、「FDA」という。）が当該報告に基づき、Gd 造影剤に係る安全性情報を発出し、脳の Gd の残存による健康被害は認められていないものの、Gd 造影剤は臨床上で造影による追加情報が必要と判断した場合にのみ使用すべき旨及び Gd 造影剤を用いて繰り返し MRI 検査を行う必要性について検査プロトコルを再評価すべき旨の注意喚起を行い<sup>1</sup>、FDA の国立毒性研究センターで脳組織中の Gd の残存により生じ得る健康被害について調査を開始した。また、平成 28 年にアメリカ国立衛生研究所から、Gd 造影剤は臨床的に必要である場合又は施設内審査委員会で承認されたプロトコルにて指定されている場合にのみ使用すべき旨、Gd 造影剤が必要と判断した場合には環状型 Gd 造影剤の使用を考慮する旨等、Gd 造影剤を使用する場合のガイドラインが示された<sup>2</sup>。その後、平成 29 年 5 月 22 日に FDA から再度発出された安全性情報においても、Gd の脳への残存による健康被害は認められておらず、評価を継続する旨が公表されている<sup>3</sup>。さらに、平成 29 年 9 月 8 日に行われた FDA の専門家会議においては、Gd 造影剤の製造販売業者に対して、Gd の残存に関する追加試験の実施を求める旨、並びに Gd が脳及び他の臓器に残存する可能性について、添付文書上にて警告を追記することが必要である旨が判断されている。

一方、EU においては、欧州医薬品庁（以下、「EMA」という。）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（以下、「PRAC」という。）が脳組織中の Gd の残存に係る検討を行い、平成 29 年 3 月 10 日に示された検討結果及び平成 29 年 7 月 7 日に示された再評価結果にて、一部の線状型 Gd 造影剤に対して一時販売停止とすべき旨を勧告した<sup>4</sup>。その後、平成 29 年 7 月 21 日の医薬品委員会において、EMA の最終見解として PRAC の勧告を支持する旨が公表され<sup>5</sup>、欧州委員会に送付されている。当該措置は米国同様、Gd 造影剤の使用により脳組織中の Gd 残存が確認されたとの報告に基づくものであり、Gd 造影剤の構造や適応によりベネフィットリスク比が異なることから、以下の措置内容が示された。

- 線状型 Gd 造影剤に対して一時販売停止とする。
- 線状型のうち肝臓や関節内の造影に適応が限定される Gd 造影剤（今後、適応が限定

---

<sup>1</sup> FDA HP: FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI) (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM455390.pdf>)

<sup>2</sup> Malayeri, AA, et. al. National Institutes of Health Perspective on Reports of Gadolinium Deposition in the Brain, J. Am. Col Radio. 2016; 13: 237-241

<sup>3</sup> FDA HP: FDA Drug Safety Communication: FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs; review to continue (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM559654.pdf>)

<sup>4</sup> EMA HP: PRAC confirms restrictions on the use of linear gadolinium agents ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500230928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500230928.pdf))

<sup>5</sup> EMA HP: EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500231824.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500231824.pdf))

されるものを含む) については、肝臓に取り込まれ、その診断に必要であることや投与される Gd 量が少ないことから<sup>5</sup>、添付文書を改訂の上、販売継続とする<sup>6</sup>。

なお、添付文書の改訂が必要と判断された線状型 Gd 造影剤のうち、本邦にて販売されている医薬品はガドキセト酸ナトリウムが該当し、主な改訂内容は以下のとおり。

- **Therapeutic indications** の項に、ガドキセト酸ナトリウムによる診断情報が必要であり、非造影 MRI が利用できず、遅延相イメージングが必要な場合にのみ使用する旨を追記する。
  - **Posology and method of administration** の項に、診断するための必要最小限の用量にて使用すべきである旨を追記する。
  - **Special warnings and precautions for use** の項に、ガドキセト酸ナトリウム投与後に脳及び他の組織に Gd が残存し、脳における T1 強調信号強度が用量依存的に増加する可能性がある旨、臨床的な影響は不明である旨、繰り返し Gd 造影剤の使用が必要な患者における診断上の利点を脳及び他の組織における Gd の沈着を踏まえて評価する必要がある旨を追記する。
  - **Pharmacokinetic properties** の項に、ガドキセト酸ナトリウムは線状型 Gd 造影剤であり、歯状核、淡蒼球及び視床における T1 強調シグナル強度が用量依存的に増加することが線状型 Gd 造影剤で報告されている旨等を追記する。
- 環状型 Gd 造影剤に対しては添付文書を改訂の上、販売継続とする<sup>5</sup>。
- なお、添付文書の改訂が必要と判断された環状型 Gd 造影剤のうち、本邦にて販売されている医薬品はガドテリドール、ガドテル酸メグルミン、ガドブトロールが該当し、主な改訂内容は以下のとおり。
- **Therapeutic indications** の項に、環状型 Gd 造影剤を用いた造影による診断情報が必須である場合にのみ使用する旨を追記する。
  - **Posology and method of administration** の項に、診断するための必要最小限の用量にて使用すべきである旨を追記する。

なお、Gd 造影剤の残存による健康被害に係る明確なエビデンスはなく、一時販売停止の勧告は予防的措置とされている。

本邦においては、別添 1 に掲げる全ての Gd 造影剤の現行の添付文書に、Gd の脳組織中の残存に関する情報は記載されておらず、これまで、関連する文献の情報収集及び医療現場への情報提供の必要性について関連学会へ意見聴取等を行ってきた。今般、上記海外の状況も踏まえ、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は平成 29 年 8 月 24 日付け

---

<sup>6</sup> EMA HP: Product Information as approved by the CHMP on 20 July 2017, pending endorsement by the European Commission ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500231823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500231823.pdf))

で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）に対して、Gd 造影剤の安全性に係る調査を依頼した。当該依頼を受けて、機構は、Gd 造影剤使用による脳組織中の Gd 残存に係る調査を行い、本邦における対応を検討した。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### IV. 機構における調査

##### 1. Gd の脳組織中の残存に関連する文献情報

製造販売業者より平成 29 年 8 月 31 日までに機構に報告された公表文献のうち、Gd 造影剤による脳組織中の Gd 残存に関連する文献 74 報について確認を行ったところ、主な内容は以下のとおりであった。また、確認した全ての文献の概要を別添 2 に示す。

##### (1) 非臨床研究

###### 1) T1 強調 MR 画像における信号強度

①ラット（各群 10 例）に線状型 Gd 造影剤であるガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン若しくは gadobenate dimeglumine（本邦未承認）、又は環状型 Gd 造影剤であるガドテル酸メグルミン若しくはガドブトロールをそれぞれ体表面積当たり臨床用量の 4 倍量に相当する 2.5 mmol/kg を週 5 日、2 週間反復静脈内投与を行い、対照群には生理食塩水の反復静脈内投与を行った。最終投与から 3 日後及び 24 日後における深部小脳核-橋及び淡蒼球-視床の信号強度比を確認したところ、線状型 Gd 造影剤投与群において、投与前と比較して深部小脳核-橋信号強度比が増加したものの（ガドジアミド水和物：最終投与から 3 日後  $P < 0.01$  : t 検定、24 日後  $P < 0.01$  : t 検定、gadobenate dimeglumine：最終投与から 3 日後  $P < 0.01$  : t 検定、24 日後  $P < 0.05$  : t 検定）、ガドペンテト酸メグルミン投与群での増加は有意ではなく、環状型 Gd 造影剤投与群においては変化が認められなかった。また、淡蒼球-視床の信号強度比はいずれの造影剤においても変化が認められなかった<sup>7</sup>。

###### 2) T1 強調 MR 画像における信号強度及び脳内の Gd 濃度

②ラット（各群 7 例）に線状型 Gd 造影剤であるガドジアミド水和物又は環状型 Gd 造影剤であるガドテル酸メグルミンをそれぞれ臨床用量と同等量とされる 0.6 mmol/kg を週 4 回、5 週間反復静脈内投与を行い、対照群には生理食塩水の反復静脈内投与を行った。投与 12 回目にガドジアミド水和物投与群の深部小脳核-小脳皮質の信号強度比（平均値±標準偏差）（ $1.070 \pm 0.024$ ）は、ガドテル酸メグルミ

<sup>7</sup> Jost G et al. Signal Increase on Unenhanced T1-Weighted Images in the Rat Brain After Repeated, Extended Doses of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparison of Linear and Macrocyclic Agents. Invest Radiol. Invest Radiol. 2016; 51; 83-89

ン投与群 ( $1.000 \pm 0.033$ ,  $P < 0.001$ : ANOVA 検定) 及び対照群 ( $1.019 \pm 0.22$ ,  $P < 0.001$ : ANOVA 検定) と比べ有意に高く、最終投与から 5 週後においても減少は認められなかった。最終投与から 5 週間後に誘導結合プラズマ質量分析法を用いて測定した小脳の総 Gd 濃度は、ガドジアミド水和物投与群 ( $3.66 \pm 0.91$  nmol/g) において、ガドテル酸メグルミン投与群 ( $0.26 \pm 0.12$  nmol/g,  $P < 0.05$ : Kruskal-Wallis 検定) 及び対照群 ( $0.06 \pm 0.10$  nmol/g,  $P < 0.05$ : Kruskal-Wallis 検定) と比べ有意に高かった<sup>8</sup>。

③ラット (各群 8 例) に線状型 Gd 造影剤であるガドペンテト酸メグルミン、ガドジアミド水和物若しくは gadobenate dimeglumine、又は環状型 Gd 造影剤であるガドテル酸メグルミンをそれぞれ  $0.6$  mmol/kg を週 4 回、5 週間反復静脈内投与を行い、対照群には生理食塩水の反復静脈内投与を行った。投与終了 4 週後に線状型 Gd 造影剤投与群において深部小脳核に高信号が認められ、深部小脳核-小脳皮質の信号強度比は対照群と比べガドジアミド水和物投与群 ( $P = 0.003$ : ANOVA 検定) 及びガドペンテト酸メグルミン投与群 ( $P = 0.007$ : ANOVA 検定) で有意に高かった。対照群と比べ、gadobenate dimeglumine 投与群における信号強度比の増加は有意ではなく ( $P = 0.06$ : ANOVA 検定)、ガドテル酸メグルミン投与群では有意差は認めなかった ( $P = 0.78$ : ANOVA 検定)。誘導結合プラズマ質量分析法を用いて投与終了 4 週間後の小脳における総 Gd 濃度 (平均値  $\pm$  標準偏差) を確認したところ、対照群 ( $0.09 \pm 0.12$  nmol/g) と比較して、線状型 Gd 造影剤であるガドジアミド水和物投与群 ( $3.75 \pm 0.18$  nmol/g)、ガドペンテト酸メグルミン投与群 ( $1.67 \pm 0.17$  nmol/g) 及び gadobenate dimeglumine 投与群 ( $1.21 \pm 0.48$  nmol/g) において有意に高値を示した。また、環状型 Gd 造影剤であるガドテル酸メグルミン投与群 ( $0.27 \pm 0.16$  nmol/g) と比較して、ガドジアミド水和物投与群、ガドペンテト酸メグルミン投与群及び gadobenate dimeglumine 投与群において有意に高値を示した<sup>9</sup>。

④ラット (各群 6 例) に線状型 Gd 造影剤であるガドジアミド水和物若しくは gadobenate dimeglumine、又は環状型 Gd 造影剤であるガドブトロール若しくはガドテリドールをそれぞれ  $2.5$  mmol/kg を週 5 回、4 週間反復静脈内投与を行い、対照群には生理食塩水の反復静脈内投与を行った。造影剤投与前と投与 3 日後における歯状核の信号強度の変化率を確認したところ、生理食塩水投与群と比較して Gd 造影剤投与群において有意に高く、誘導結合プラズマ質量分析法を用いて最終投与

<sup>8</sup> Robert P et al. T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents. Invest Radiol. 2015; 50: 473-480

<sup>9</sup> Robert P et al. Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats. Invest Radiol. 2016; 51: 73-82

から7日後のGd濃度の検討を行ったところ、いずれのGd造影剤投与群においても脳内へのGdの残存が確認された（ガドジアミド水和物中央値6.9 µg/g（95%信頼区間（以下、「CI」という。）；6.2-7.0 µg/g）、gadobenate dimeglumine 4.7 µg/g（95%CI; 3.5-6.1 µg/g）、ガドブトロール1.6 µg/g（95%CI; 0.9-4.7 µg/g）、ガドテリドール0 µg/g（95%CI; 0-0.2 µg/g）<sup>10</sup>。

### 3) 脳内のGd濃度

⑤ラット（各群10例）に線状型Gd造影剤であるガドペンテト酸メグルミン若しくはガドジアミド水和物、又は環状型Gd造影剤であるガドブトロール若しくはガドテリドールをそれぞれ2.5 mmol/kgを週5回、4週間反復静脈内投与を行い、対照群には生理食塩水の反復静脈内投与を行った。誘導結合プラズマ質量分析法を用いて最終投与から8週間後のGd濃度の検討を行った結果、脳内のGd濃度（平均値±標準偏差）は線状型Gd造影剤投与群では環状型Gd造影剤投与群と比較して高かった（ガドペンテト酸メグルミン13.1±7.3 nmol/g、ガドジアミド水和物：11.1±5.1 nmol/g、ガドブトロール0.7±0.4 nmol/g、ガドテリドール0.5±0.2 nmol/g）。いずれのGd造影剤投与群においても脳に組織学的変化は認められなかった<sup>11</sup>。

## (2) 臨床研究

### 1) 線状型Gd造影剤によるT1強調MR画像における信号強度

⑥ガドジアミド水和物又はガドペンテト酸メグルミンを用いて6～12回造影MRI検査を行った19例及び6回以上の非造影MRI検査を行った16例の非造影T1強調MR画像を検討したところ、非造影例と比較して、造影例において歯状核-橋及び淡蒼球-視床の信号強度比は有意に高かった（いずれもP<0.001：t検定）<sup>12</sup>。

⑦ガドキセト酸ナトリウムが5回以上投与された33例、ガドキセト酸ナトリウムが1回のみ投与された33例、ガドジアミド水和物が5回以上投与された33例及びGd造影剤投与歴のない33例について、ガドキセト酸ナトリウム及びガドジアミド水和物の投与が非造影T1強調MR画像における歯状核の高信号化に及ぼす影響が検討された。その結果、Gd造影剤投与歴のない症例と比べ、ガドジアミド水和物投与例において歯状核-橋信号強度比は有意に高かったが（P<0.0001：Dunn検定）、5回以上及び1回のみガドキセト酸ナトリウム投与例において有意差は認められ

<sup>10</sup> McDonald, R.J et al. Comparison of Gadolinium Concentrations within Multiple Rat Organs after Intravenous Administration of Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelates. Radiology.2017; 161594 [Epub ahead of print]

<sup>11</sup> Lohrke J et al. Histology and Gadolinium Distribution in the Rodent Brain After the Administration of Cumulative High Doses of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. Invest Radiol. Invest Radiol. 2017; 52: 324-333

<sup>12</sup> Kanda T et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. Radiology. 2014; 270: 834-841

なかった（それぞれ  $P=0.3912$ 、 $P=1.0000$  : Dunn 検定）。また、ガドジアミド水和物投与例において、歯状核-橋の信号強度比と投与回数に相関を認めたが、ガドキセト酸ナトリウムでは認められなかった<sup>13</sup>。

## 2) 環状型 Gd 造影剤による T1 強調 MR 画像における信号強度

⑧ガドテル酸メグルミン又はガドブトロールを合わせて 20 回以上（平均投与回数 23.03 回）投与された 33 例を検討した。初回投与から最終投与までの平均期間は 273.06 週で投与間隔の平均値は 12.09 週であった。初回検査時と最終検査時の非造影 T1 強調画像における歯状核-橋及び歯状核-中小脳脚の信号強度比の差を算出したところ、有意差は認められなかった（歯状核-橋 :  $P=0.248$  : t 検定、歯状核-中小脳脚 :  $P=0.521$  : t 検定）<sup>14</sup>。

⑨ガドテル酸メグルミン又はガドテリドールが 9 回以上（平均投与回数 14.21 回）投与された小児 24 例（5～18 歳）及び年齢と性別を適合させた非造影 MRI 検査が行われた 24 例について、歯状核、橋、黒質、視床及び淡蒼球の非造影時 T1 強調画像における信号強度を測定したところ、非造影例と比較して、脳の各部位の信号強度に有意差は認められず（歯状核  $P=0.75$ 、橋  $P=0.66$ 、黒質  $P=0.52$ 、淡蒼球  $P=0.69$ 、視床  $P=0.42$  : t 検定）、歯状核-橋及び淡蒼球-視床における信号強度比の差も認められなかった（歯状核-橋  $P=0.37$ 、淡蒼球-視床  $P=0.29$  : t 検定）<sup>15</sup>。

⑩ガドテル酸メグルミンを 6 回以上（6～18 回）投与された小児 50 例（2～18 歳）及び年齢を適合させた非造影 MRI 検査が行われた小児 59 例について淡蒼球と歯状核の非造影時 T1 強調画像における信号強度が評価された。淡蒼球-視床及び歯状核-橋の信号強度比は Gd 造影剤の投与回数と有意に相関し（それぞれ、 $P=0.002$ 、 $P=0.021$  : F 検定）、初回検査時と最終検査時の非造影 T1 強調画像における淡蒼球-視床及び歯状核-橋の信号強度比の差を算出したところ有意差が認められた（それぞれ、 $P=0.004$ 、 $P=0.001$  : t 検定）。ただし、視覚的に淡蒼球と歯状核の高信号は確認できなかった<sup>16</sup>。

---

<sup>13</sup> Ichikawa S et al. Contrast Agent-Induced High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images: Comparison of Gadodiamide and Gadoxetic Acid. *Invest Radiol.* 2017; 52: 389-395

<sup>14</sup> Radbruch A et al. No Signal Intensity Increase in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after More than 20 Serial Injections of Macrocyclic Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology.* 2017; 282: 699-707

<sup>15</sup> Tibussek D et al. Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study. *Radiology* 2017; 285: 223-230.

<sup>16</sup> Rossi Espagnet MC et al. Signal intensity at unenhanced T1-weighted magnetic resonance in the globus pallidus and dentate nucleus after serial administrations of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent in children. *Pediatr Radiol.* 2017; 47: 1345-1352

### 3) 線状型 Gd 造影剤と環状型 Gd 造影剤の T1 強調 MR 画像における信号強度の比較

⑪線状型 Gd 造影剤であるガドペンテト酸メグルミンのみ、又は環状型 Gd 造影剤であるガドテリドールのみを少なくとも 6 回以上投与されたそれぞれ 50 例の患者について解析を行った。線状型 Gd 造影剤投与例及び環状型 Gd 造影剤投与例における投与間隔の平均値はそれぞれ 14.00 週、11.28 週であり、造影回数の平均値はそれぞれ 7.32 回、7.06 回であった。初回検査時と最終検査時の非造影 T1 強調画像における歯状核-橋の信号強度比の差（平均値±標準偏差）は、線状型で有意に大きく（歯状核； $0.0407 \pm 0.0398$ 、 $P < 0.001$ ：t 検定、淡蒼球； $0.0287 \pm 0.0275$ 、 $P < 0.001$ ：t 検定）、環状型では有意差が認められなかった（歯状核； $0.0016 \pm 0.0266$ 、 $P = 0.680$ ：t 検定、淡蒼球； $0.0031 \pm 0.0354$ 、 $P = 0.538$ ：t 検定）<sup>17</sup>。

### 4) 脳内の Gd 濃度

⑫線状型 Gd 造影剤であるガドジアミド水和物又はガドペンテト酸メグルミンを累計 2 回以上投与された剖検例 5 例及び Gd 造影剤の投与歴のない剖検例 5 例について、誘導結合プラズマ質量分析法を用いて脳組織中の Gd 濃度を測定した。なお、5 例中 2 例では、環状型 Gd 造影剤であるガドテリドールがそれぞれ 1 回ずつ投与されていた。Gd 造影剤投与例における Gd 造影剤の最終投与から剖検までの期間は 0.5～39 カ月であった。Gd 造影剤が投与された全ての症例の脳組織標本において Gd が検出され（平均値  $0.25 \pm$  標準偏差  $0.44 \mu\text{g/g}$ ）、脳内の Gd 濃度（平均値±標準偏差）は造影剤非投与例（ $0.0025 \pm 0.005 \mu\text{g/g}$ ）と比較して有意に高かった（ $P = 0.004$ ：Fisher permutation 検定）。また、歯状核及び淡蒼球の平均 Gd 濃度（ $0.44 \pm 0.63 \mu\text{g/g}$ ）は小脳白質、前頭葉皮質、及び前頭葉白質の平均 Gd 濃度（ $0.12 \pm 0.16 \mu\text{g/g}$ ）と比較して有意に高かった（ $P = 0.029$ ：Fisher permutation 検定）<sup>18</sup>。

⑬線状型 Gd 造影剤であるガドキシト酸ナトリウム若しくは gadobenate dimeglumine、又は環状型 Gd 造影剤であるガドテリドール若しくはガドブトロールのいずれか 1 剤を 1～11 回投与された剖検例 9 例及び造影 MRI 施行歴のない剖検例 9 例について、誘導結合プラズマ質量分析法を用いて脳組織中の Gd 濃度を測定した。Gd 造影剤の最終投与から剖検までの期間は 5～392 日であった。Gd 造影剤が投与された全ての剖検例において、歯状核、淡蒼球等に Gd の残存が確認された（ガドキシト酸ナトリウム（1 例）（歯状核未測定、淡蒼球  $0.148 \mu\text{g/g}$ ）、gadobenate dimeglumine（1 例）（歯状核  $0.078 \mu\text{g/g}$ 、淡蒼球  $0.052 \mu\text{g/g}$ ）、ガドテリドール（5 例）（歯状核

<sup>17</sup> Radbruch A et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. Radiology. 2015; 275: 783-791

<sup>18</sup> Kanda T et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. Radiology. 2015; 276: 228-232

0.004 µg/g 未満-0.078 µg/g (最小値-最大値、以下同様)、淡蒼球 0.005 µg/g 未満-0.066 µg/g)、ガドブトロール (2 例) (歯状核 0.111-1.070 µg/g、淡蒼球 0.188-0.625 µg/g))<sup>19</sup>。

## 2. 国内症例報告の集積状況

各 Gd 造影剤の国内承認取得者が販売開始から 2017 年 8 月 31 日までに機構に報告した Gd 造影剤を投与した患者情報において、脳組織中の Gd 残存に関連すると考えられる事象<sup>20</sup>が報告された国内症例 (経過から脳組織への Gd 残存が剖検や MR 画像上確認されなかった症例を除く) は、ガドジアミド水和物 2 例 (2 件)、ガドペンテト酸メグルミン 6 例 (7 件)、ガドテリドール 2 例 (2 件)、ガドテル酸メグルミン 1 例 (2 件) であった。報告された事象 (国際医薬用語集の基本用語 (以下、「MedDRA-PT」という。)) は、「造影剤沈着」6 件、「脳核磁気共鳴画像異常」4 件、「脳深部核高信号強度」1 件、「核磁気共鳴画像異常」1 件、「残留薬剤存在」1 件であり、品目ごとの件数は表 2 のとおりであった。なお、脳組織中の Gd 残存に関連する報告があった全ての国内症例において、臨床症状の発現は認められなかった。

表 2 脳組織中の Gd 残存に関連する事象 (件数)

| MedDRA-PT  | 線状型       |              |             | 環状型     |            |         |
|------------|-----------|--------------|-------------|---------|------------|---------|
|            | ガドジアミド水和物 | ガドペンテト酸メグルミン | ガドキセト酸ナトリウム | ガドテリドール | ガドテル酸メグルミン | ガドブトロール |
| 造影剤沈着      | 0         | 6            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 脳核磁気共鳴画像異常 | 2         | 0            | 0           | 1       | 1          | 0       |
| 脳深部核高信号強度  | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 核磁気共鳴画像異常  | 0         | 0            | 0           | 1       | 0          | 0       |
| 残留薬剤存在     | 0         | 0            | 0           | 0       | 1          | 0       |

## 3. 海外症例報告の集積状況

各 Gd 造影剤の国内承認取得者が販売開始から 2017 年 8 月 31 日までに機構に報告した Gd 造影剤を投与した患者情報において、脳組織中の Gd 残存に関連すると考えられる事象<sup>20</sup>が報告された海外症例 (経過から脳組織への Gd 残存が剖検や MR 画像上確認されなかった症例を除く) は、ガドジアミド水和物 60 例 (74 件)、ガドペンテト酸メグルミン 7 例 (13 件)、ガドキセト酸ナトリウム 1 例 (1 件)、ガドテリドール 10 例 (10 件)、ガドテル酸メグルミン 1 例 (2 件)、ガドブトロール 8 例 (8 件) であり、報告された事象 (MedDRA-PT) は、「核磁気共鳴画像異常」33 件、「脳生検異常」26 件、「脳

<sup>19</sup> Murata N et al. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. Invest Radiol. 2016; 51: 447-453

<sup>20</sup> MedDRA-PT で「核磁気共鳴画像異常」、「脳核磁気共鳴画像異常」、「脳生検異常」、「残留薬剤存在」、「ガドリニウム沈着症」、「造影剤沈着」、「脳深部核高信号強度」、「薬物クリアランス減少」、「金属中毒」に該当する事象

核磁気共鳴画像異常」24件、「造影剤沈着」16件、「薬物クリアランス減少」5件、「残留薬剤存在」3件、「ガドリニウム沈着症」1件であった（表3）。なお、脳組織中のGd残存に関連する事象<sup>20</sup>としての報告ではないが、経過から脳組織へのGd残存が剖検やMR画像上確認された海外症例はガドジアミド水和物で2例報告された（報告副作用名は「腎原性全身性線維症」）。

なお、当該症例のうち、ガドジアミド水和物10例（36件）、ガドペンテト酸メグルミン3例（13件）、ガドテリドール3例（7件）、ガドテル酸メグルミン1例（3件）、ガドブトロール3例（9件）において臨床症状が報告されたものの（表4）、いずれの臨床症状も脳組織中のGd残存との明らかな関連性は認められなかった。

表3 脳組織中のGd残存に関連する事象（件数）

| MedDRA-PT  | 線状型       |              |             | 環状型     |            |         |
|------------|-----------|--------------|-------------|---------|------------|---------|
|            | ガドジアミド水和物 | ガドペンテト酸メグルミン | ガドキセト酸ナトリウム | ガドテリドール | ガドテル酸メグルミン | ガドブトロール |
| 核磁気共鳴画像異常  | 33        | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 脳生検異常      | 21        | 0            | 0           | 5       | 0          | 0       |
| 脳核磁気共鳴画像異常 | 12        | 5            | 0           | 5       | 1          | 1       |
| 造影剤沈着      | 0         | 8            | 1           | 0       | 0          | 7       |
| 薬物クリアランス減少 | 5         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 残留薬剤存在     | 2         | 0            | 0           | 0       | 1          | 0       |
| ガドリニウム沈着症  | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |

表4 脳組織中のGd残存に関連する症例における臨床症状（件数）

| MedDRA-PT | 線状型       |              |             | 環状型     |            |         |
|-----------|-----------|--------------|-------------|---------|------------|---------|
|           | ガドジアミド水和物 | ガドペンテト酸メグルミン | ガドキセト酸ナトリウム | ガドテリドール | ガドテル酸メグルミン | ガドブトロール |
| 腎原性全身性線維症 | 5         | 1            | 0           | 0       | 1          | 0       |
| 注意力障害     | 2         | 0            | 0           | 2       | 1          | 1       |
| 錯乱状態      | 2         | 1            | 0           | 2       | 0          | 1       |
| 神経学的症状    | 3         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 意識変容状態    | 1         | 1            | 0           | 1       | 0          | 0       |
| 失語症       | 1         | 0            | 0           | 1       | 1          | 0       |
| カルシフィラキス  | 2         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 筋力低下      | 2         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 耳鳴        | 1         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 平衡障害      | 1         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 筋肉痛       | 1         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 無力症       | 1         | 0            | 0           | 1       | 0          | 0       |
| 認知障害      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 1       |
| 感染        | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 味覚異常      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 意識消失      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 錯感覚       | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 失神        | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 耳不快感      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 低血圧       | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 嚥下障害      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 皮膚炎       | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 発疹        | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 皮膚障害      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |

| MedDRA-PT | 線状型       |              |             | 環状型     |            |         |
|-----------|-----------|--------------|-------------|---------|------------|---------|
|           | ガドジアミド水和物 | ガドペンテト酸メグルミン | ガドキセト酸ナトリウム | ガドテリドール | ガドテル酸メグルミン | ガドブトロール |
| 皮膚壊死      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 関節拘縮      | 1         | 0            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 化学性髄膜炎    | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 歩行障害      | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| てんかん重積状態  | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 霧視        | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 健忘        | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| そう痒症      | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 異常感       | 0         | 1            | 0           | 0       | 0          | 0       |
| 状態悪化      | 0         | 0            | 0           | 0       | 0          | 1       |
| 疼痛        | 0         | 0            | 0           | 0       | 0          | 1       |
| 呼吸困難      | 0         | 0            | 0           | 0       | 0          | 1       |
| 譫妄        | 0         | 0            | 0           | 0       | 0          | 1       |
| 激越        | 0         | 0            | 0           | 0       | 0          | 1       |
| 恐水病       | 0         | 0            | 0           | 0       | 0          | 1       |

## V. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、現在得られている脳組織中の Gd 残存に関連する文献情報及び症例報告を調査した結果、Gd 造影剤を投与することにより Gd が脳組織に残存することを確認した。一方、脳組織中の Gd 残存に関連する症例における臨床症状については、脳組織中の Gd 残存との因果関係が明らかなものは認められておらず、臨床上的リスクは特定されなかった。しかし、Gd が脳組織に長期間残存することによって、神経障害などの副作用が遅発的に発現する可能性があることから、脳組織中の Gd 残存に伴う潜在的リスクを最小化する観点から、本邦既承認の全ての Gd 造影剤の添付文書を改訂し、脳に Gd が残存するそれぞれのリスクの大きさに応じた注意喚起を行うことが適切と判断した。注意喚起の内容は以下のとおり。

線状型 Gd 造影剤及び環状型 Gd 造影剤の投与後、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 Gd が検出されたとの報告があることから、Gd 造影剤を用いた検査は必要最小限とされる必要があると考えられる。よって、別添 1 に掲げる全ての Gd 造影剤の添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に、Gd 造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断する旨を追記することが適切であると判断した。

また、Gd の脳組織中の残存は主に線状型 Gd 造影剤で認められており、環状型 Gd 造影剤を投与した患者では T1 強調 MR 画像上に高信号が認められない又は線状型 Gd 造影剤と比較して脳組織での残存が少ないとの報告もあることから、Gd 造影剤を用いた MRI 検査を行う必要がある場合は、環状型 Gd 造影剤を優先的に使用し、副作用の発現状況等により環状型 Gd 造影剤を使用することができないと判断される患者に線状型 Gd 造影剤を投与することが適切と考えられる。よって、線状型 Gd 造影剤の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に、線状型 Gd 造影剤は環状型 Gd 造影剤が使用できない場合に投与する旨を記載することが適切であると判断した。

なお、線状型 Gd 造影剤のガドキセト酸ナトリウムについては、Gd 造影剤の中で唯一「肝腫瘍の造影」の適応を有しており、環状型 Gd 造影剤で代替となる薬剤が存在しないこと等から、環状型 Gd 造影剤が使用できない場合に投与する旨の記載は不要であると判断した。

医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」という。）を策定しているガドブトロールについては、Gd が脳組織に残存することによる影響を安全性検討事項に設定し、リスク管理活動を実施することが適切と判断した。また、RMP を策定していないガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン、ガドキセト酸ナトリウム、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンについても、同等の安全確保業務を実施することが適切と判断した。

以上の機構意見について、専門協議を行った。

その結果、別添 1 に掲げる全ての Gd 造影剤の添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に Gd 造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断する旨を追記する改訂について、専門委員より支持された。

また、線状型 Gd 造影剤の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に、線状型 Gd 造影剤は環状型 Gd 造影剤が使用できない場合に投与する旨を追記する改訂について、専門委員より、以下の意見が出された。

機構の判断のように、副作用の発現状況等を考慮することで良いが、線状型 Gd 造影剤をこれまで使用していた患者において、環状型 Gd 造影剤に変更した際に新たな副作用の発現が懸念される場合等、線状型 Gd 造影剤の使用が適切と判断される場合もあることから、注意喚起の文言として、「使用できない場合」は適切ではない。

専門委員の意見を踏まえ、機構は「線状型 Gd 造影剤は環状型 Gd 造影剤の使用が適切でない場合に投与する」との文言にて注意喚起することが適切であると判断し、専門委員より支持された。

さらに、線状型のガドキセト酸ナトリウムでは、環状型 Gd 造影剤の使用が適切でない場合に投与する旨の記載を不要とする方針について、専門委員より支持された。

ガドブトロールの RMP 並びにガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン、ガドキセト酸ナトリウム、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンの安全確保業務に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

## VI. 総合評価

機構は、別添 3 のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが適切であると判断した。

## ガドリニウム造影剤

| 一般名          | 販売名   | 承認取得者             | 効能・効果  | 用法・用量  |
|--------------|---|-------------------|--|--|
| ガドジアミド水和物    | オムニスキャン静注 32%、<br>オムニスキャン静注 32%シ<br>リンジ 5 mL / 10 mL /<br>15 mL / 20 mL 他                       | 第一三共株式会社<br>他     | 磁気共鳴コンピューター断<br>層撮影における下記造影。<br>脳・脊髄造影<br>躯幹部・四肢造影 | 通常、成人には本剤 0.2 mL/kg を静脈内注射する。<br>腎臓を対象とする場合は、0.1 mL/kg を静脈内注<br>射する。   |
| ガドペンテト酸メグルミン | マグネビスト静注 10 mL /<br>15 mL / 20 mL / 30 mL、マ<br>グネビスト静注シリンジ<br>5 mL / 10 mL / 15 mL /<br>20 mL 他 | バイエル薬品株式<br>会社 他  | 磁気共鳴コンピューター断<br>層撮影における下記造影<br>脳・脊髄造影<br>躯幹部・四肢造影  | 通常、成人には本剤 0.2 mL/kg を静脈内注射する。<br>腎臓を対象とする場合は、0.1 mL/kg を静脈内注<br>射する。<br>腹部から下肢までを連続して血管撮影する場<br>合は、0.4 mL/kg を静脈内注射する。   |
| ガドキセト酸ナトリウム  | EOB・プリモビスト注シリ<br>ンジ 5 mL / 10 mL  | バイエル薬品株式<br>会社    | 磁気共鳴コンピューター断<br>層撮影における肝腫瘍の造<br>影                  | 通常、成人には本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。  |
| ガドテリドール      | プロハンス静注 5 mL /<br>10 mL / 15 mL / 20 mL、プ<br>ロハンス静注シリンジ<br>13 mL / 17 mL                        | ブラッコ・エーザ<br>イ株式会社 | 磁気共鳴コンピューター断<br>層撮影における下記造影<br>脳・脊髄造影<br>躯幹部・四肢造影  | 通常、成人には本剤 0.2 mL/kg を静脈内注射する。<br>腎臓を対象とする場合には 0.1 mL/kg を静脈内注<br>射する。<br>なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者において<br>0.2 mL/kg 初回投与後、腫瘍が検出されないか、<br>または検出されても造影効果が不十分であつた<br>場合には、初回投与後 30 分以内に 0.2 mL/kg を<br>追加投与することができる。 |

| 一般名        | 販売名   | 承認取得者        | 効能・効果   | 用法・用量   |
|------------|---|--------------|---|---|
| ガドテル酸メグルミン | マグネスコープ静注 38% シリンジ 10 mL / 11 mL / 13mL / 15 mL / 20 mL | ゲルベ・ジャパン株式会社 | 磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影<br>脳・脊髄造影<br>躯幹部・四肢造影 | 通常、成人には本剤 0.2 mL/kg を静脈内注射する。腎臓を対象とする場合は、0.1 mL/kg を静脈内注射するが、必要に応じて、0.2 mL/kg まで増量することができる。 |
| ガドブトロール    | ガドピスト静注 1.0 mol /L シリンジ 5 mL / 7.5 mL / 10 mL           | バイエル薬品株式会社   | 磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影<br>脳・脊髄造影<br>躯幹部・四肢造影 | 通常、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。   |

| 資料  | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品 (一般名)   | 対象数   | 使用方法 (投与回数/投与経路/投与量)                                  | 判断項目       | 結果 (有:有意差あり、無:有意差なし)                                 | 臨床症状の有無 |
|---|--------|------|---|---|---|------------|--|---------|
| 1<br>Jost G et al. Invest Radiol. 2016; 51: 83-89.<br>Signal Increase on Unenhanced T1-Weighted Images in the Rat Brain After Repeated, Extended Doses of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparison of Linear and Macrocyclic Agents.              | 非臨床ラット | ドイツ  | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br><br>③gadobenate dimeglumine<br>④ガドテル酸メグルミン<br>⑤ガドプトロール<br><br>コントロール | ①10例<br>②10例<br><br>③10例<br>④10例<br>⑤10例<br><br>10例 | ①~⑤10回 (5日/週 ×2週間)<br>静脈内投与<br>2.5 mmol/kg/回<br><br>- | 信号強度増加     | ①有<br>②無 (中等度上昇したが、有意差無し)<br>③有<br>④無<br>⑤無<br><br>- | N/A     |
| 2<br>Robert P et al. Invest Radiol. 2015; 50: 473-480.<br>T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents. | 非臨床ラット | フランス | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドテル酸メグルミン<br><br>コントロール   | ①7例<br>②7例<br><br>7例                                | ①②20回 (4日/週×5週間)<br>静脈内投与<br>0.6 mmol/kg/回<br><br>-   | 信号強度増加     | ①有<br>②無<br><br>-                                    | 異常行動: 無 |
|   |        |      | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドテル酸メグルミン<br><br>コントロール   | ①7例<br>②7例<br><br>7例                                |   | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>②有<br><br>-                                    |         |
| 3<br>Robert P et al. Invest Radiol. 2016; 51: 73-82.<br>Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats.   | 非臨床ラット | フランス | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br>③gadobenate dimeglumine<br>④ガドテル酸メグルミン<br><br>コントロール                 | ①8例<br>②8例<br>③8例<br>④8例<br><br>8例                  | ①~④20回 (4日/週×5週間)<br>静脈内投与<br>0.6 mmol/kg/回<br><br>-  | 信号強度増加     | ①有<br>②有<br>③有<br>④無<br><br>-                        | 異常行動: 無 |
|   |        |      | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br>③gadobenate dimeglumine<br>④ガドテル酸メグルミン<br><br>コントロール                 | ①8例<br>②8例<br>③8例<br>④8例<br><br>8例                  |   | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>②有<br>③有<br>④無 (Gd 検出有り)<br><br>-              |         |
| 4<br>McDonald RJ et al. Radiology. 2017; 285: 536-545.<br>Comparison of Gadolinium Concentrations within Multiple Rat Organs after Intravenous Administration of Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelates.                                       | 非臨床ラット | アメリカ | ①ガドジアミド水和物<br>②gadobenate dimeglumine<br>③ガドテリドール<br>④ガドプトロール<br><br>コントロール                         | ①6例<br>②6例<br>③6例<br>④6例<br><br>6例                  | ①~④20回 (5日/週×4週間)<br>静脈内投与<br>2.5 mmol/kg/回<br><br>-  | 信号強度増加     | ①有<br>②有<br>③有<br>④有<br><br>-                        | N/A     |
|   |        |      | ①ガドジアミド水和物<br>②gadobenate dimeglumine<br>③ガドテリドール<br>④ガドプトロール<br><br>コントロール                         | ①6例<br>②6例<br>③6例<br>④6例<br><br>6例                  |   | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>②有<br>③有<br>④有<br><br>-                        |         |

|   | 資料   |   | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）  | 対象数   | 使用方法<br>（投与回数/投与経路/投与量）  | 判断項目       | 結果<br>（有：有意差あり、<br>無：有意差なし）                | 臨床症<br>状の有<br>無 |
|---|--|---|--------|------|---|---|--|------------|--|-----------------|
| 5 | Rasschaert M et al. Invest Radiol. 2017; 52: 255-264.      | Moderate Renal Failure Accentuates T1 Signal Enhancement in the Deep Cerebellar Nuclei of Gadodiamide-Treated Rats.   | 非臨床ラット | フランス | ガドジアミド水和物   | 20例   | 20回（4日/週×5週間）<br>静脈内投与<br>0.6 mmo l/kg /回  | 信号強度増加     | 有  | 異常行<br>動：無      |
|   |  |   |        |      | コントロール  | 20例   | —  | —          |  |                 |
|   |  |   |        |      | ガドジアミド水和物   | 20例   | —  | 脳内 Gd 濃度増加 | 有  |                 |
|   |  |   |        |      | コントロール  | 20例   | —  | —          |  |                 |
| 6 | Lohrke J et al. Invest Radiol. 2017; 52: 324-333.          | Histology and Gadolinium Distribution in the Rodent Brain After the Administration of Cumulative High Doses of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. | 非臨床ラット | ドイツ  | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br>③ガドテリドール<br>④ガドプトロール | ①10例<br>②10例<br>③10例<br>④10例                  | ①～④20回（5日/週×4週間）<br>静脈内投与<br>2.5 mmol /kg /回   | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>②有<br>③N/A（Gd 検出有り）<br>④N/A（Gd 検出有り） | N/A             |
|   |  |   |        |      | コントロール  | 10例   | —  | —          |  |                 |
| 7 | Smith AP et al. Radiology. 2017; 282: 743-751.             | Clearance of Gadolinium from the Brain with No Pathologic Effect after Repeated Administration of Gadodiamide in Healthy Rats: An Analytical and Histologic Study.      | 非臨床ラット | イギリス | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br><br>コントロール           | ①12例（高用量）<br>②12例（低用量）<br>③6例（高用量）<br><br>12例 | ①高用量群：20回（4日/週×5週間）<br>①低用量群：10回（2日/週×5週間）<br>②高用量群：20回（4日/週×5週間）<br>静脈内投与<br>0.6 mmol /kg /回<br><br>— | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>①有<br>②N/A（Gd 検出有り）                  | N/A             |
| 8 | Kartamihar dja AA et al. Br J Radiol. 2016; 89: 20160509   | Distribution and clearance of retained gadolinium in the brain: differences between linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents in a mouse model.           | 非臨床マウス | 日本   | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドテル酸メグルミン<br><br>コントロール             | ①12例<br>②12例<br><br>6例                        | ①②20回（5日/週×4週間）<br>静脈内投与<br>5 mmol /kg /回<br><br>—   | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>②N/A（Gd 検出有り）                        | N/A             |
| 9 | Kartamihar dja AA et al. Invest Radiol. 2016; 51: 655-660. | Impact of Impaired Renal Function on Gadolinium Retention After Administration of Gadolinium-Based Contrast Agents in a Mouse Model.                                    | 非臨床マウス | 日本   | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドテル酸メグルミン                           | ①13例<br>②13例                                  | ①②20回（5日/週×4週間）<br>静脈内投与<br>5 mmol /kg /回  | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>②N/A（Gd 検出有り）                        | N/A             |
|   |  |   |        |      | GdCl <sub>3</sub><br><br>コントロール                     | 13例<br><br>10例                                | 20回（5日/週×4週間）<br>静脈内投与<br>0.02 mmol /kg /回<br><br>—  |            |  |                 |

N/A：未評価（不明を含む）

| 資料   | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）  | 対象数   | 使用方法（投与回数/投与経路/投与量）  | 判断項目       | 結果（有：有意差あり、無：有意差なし）                | 臨床症状の有無 |
|--|--------|------|---|---|--|------------|------------------------------------|---------|
| 10<br>Frenzel T et al. Invest Radiol. 2017; 52: 396-404.<br>Quantification and Assessment of the Chemical Form of Residual Gadolinium in the Brain After Repeated Administration of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparative Study in Rats.   | 非臨床ラット | ドイツ  | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br>③gadobenate dimeglumine<br>④ガドテル酸メグルミン<br>⑤ガドブトロール<br><br>コントロール | ①10例<br>②10例<br>③10例<br>④10例<br>⑤10例<br><br>10例         | ①～⑤10回（5日/週×2週間）<br>静脈内投与<br>2.5 mmol/kg/回<br><br>—  | 脳内 Gd 濃度増加 | ①～⑤N/A<br><br>—                    | N/A     |
| 11<br>Bussi S et al. J Magn Reson Imaging. 2017.<br>Differences in gadolinium retention after repeated injections of macrocyclic MR contrast agents to rats.   | 非臨床ラット | イタリア | ①ガドテリドール<br>②ガドテル酸メグルミン<br>③ガドブトロール<br><br>コントロール   | ①15例<br>②15例<br>③15例<br><br>5例                          | ①～③20回（4日/週×5週間）<br>静脈内投与<br>0.6 mmol/kg/回<br><br>—  | 脳内 Gd 濃度増加 | ①N/A（Gd 検出有り）<br>②有<br>③有<br><br>— | N/A     |
| 12<br>Kanda T et al. Radiology. 2014; 270: 834-841.<br>High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. | 臨床     | 日本   | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン<br><br>コントロール  | 19例<br><br>16例  | 6～12回（平均 7.1回）<br>静脈内投与<br>7.5 mmol/回<br><br>—   | 信号強度増加     | 有<br><br>—                         | N/A     |
| 13<br>Ichikawa S et al. Invest Radiol. 2017; 52: 389-395.<br>Contrast Agent-Induced High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images: Comparison of Gadodiamide and Gadoteric Acid.                                       | 臨床     | 日本   | ①ガドジアミド水和物<br><br>②ガドキセト酸ナトリウム<br><br>コントロール  | ①33例（5回以上）<br><br>②33例（1回）<br><br>②33例（5回以上）<br><br>33例 | ①5～15回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br>②1回<br>静脈内投与<br>0.025 mmol/kg/回<br>②5～15回<br>静脈内投与<br>0.025 mmol/kg/回<br><br>— | 信号強度増加     | ①有<br><br>②無<br><br>②無<br><br>—    | N/A     |
| 14<br>Ramalho J et al. Radiology. 2015; 276: 836-844.<br>High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents.                              | 臨床     | アメリカ | ①ガドジアミド水和物<br>②gadobenate dimeglumine   | ①23例<br>②46例  | ①3～11回（平均 5.0±2.4回）<br>②3～11回（平均 4.6±2.1回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回   | 信号強度増加     | ①有<br>②有                           | N/A     |

N/A：未評価（不明を含む）

|    | 資料  | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）                 | 対象数                                       | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)                                    | 判断項目          | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし) | 臨床症状の有無     |
|----|---|--------|------|----------------------------|---|--|---------------|-----------------------------|-------------|
| 15 | Errante Y et al. Invest Radiol. 2014; 49: 685-690.      | 臨床     | イタリア | ガドジアミド水和物                  | 75 例                                      | 2~21 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回                           | 信号強度増加        | 有                           | N/A         |
| 16 | Quattrocchi CC et al. Invest Radiol. 2015; 50: 470-472. | 臨床     | イタリア | ガドジアミド水和物                  | A : 10 例<br>B : 28 例<br>C : 8 例<br>計 46 例 | A : 1 回<br>B : 1~5 回<br>C : 6 回以上<br>静脈内投与<br>1 回投与量 N/A   | 信号強度増加        | A : -<br>B : 無<br>C : 有     | 神経学的症状の訴え：無 |
| 17 | Weberling LD et al. Invest Radiol. 2015; 50: 743-748.   | 臨床     | ドイツ  | gadobenate dimeglumine     | 50 例                                      | 5~15 回（平均 7.7±3.2 回）<br>静脈内投与<br>15 mL/回 又は 20 mL/回（0.5 M） | 信号強度増加        | 有                           | N/A         |
| 18 | Kuno H et al. Radiology. 2017; 283: 195-204.            | 臨床     | アメリカ | ガドベンテト酸メグルミン<br><br>コントロール | 9 例<br><br>26 例                           | 1~8 回<br>投与経路 N/A<br>1 回投与量 N/A<br><br>-                   | T1、T2 緩和時間の短縮 | 有<br><br>-                  | N/A         |
| 19 | Hu HH et al. Pediatr Radiol. 2016; 46: 1590-1598.       | 臨床     | アメリカ | ガドベンテト酸メグルミン<br><br>コントロール | 21 例<br><br>21 例                          | 5~37 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br><br>-                  | 信号強度増加        | 有<br><br>-                  | N/A         |

N/A : 未評価（不明を含む）

|    | 資料   |  | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）                                    | 対象数                                       | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)  | 判断項目   | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし) | 臨床症<br>状の有<br>無 |
|----|--|--|--------|------|---|---|--|--------|-----------------------------|-----------------|
| 20 | Flood TF et al. Radiology. 2017; 282: 222-228.                 | Pediatric Brain: Repeated Exposure to Linear Gadolinium-based Contrast Material Is Associated with Increased Signal Intensity at Unenhanced T1-weighted MR Imaging.  | 臨床     | アメリカ | ガドペンテト酸メグルミン<br><br>コントロール                    | コントロールとの比較：30例<br>初回と最終の比較：16例<br><br>57例 | コントロールとの比較：平均 5.9±2.7 回<br><br>初回と最終の比較：平均 5.8±2.1 回<br><br>静脈内投与<br>1 回投与量 N/A<br><br>—                         | 信号強度増加 | 有<br><br>有<br><br>—         | N/A             |
| 21 | Zhang Y et al. Radiology. 2017; 282: 516-525.                  | Extent of Signal Hyperintensity on Unenhanced T1-weighted Brain MR Images after More than 35 Administrations of Linear Gadolinium-based Contrast Agents.   | 臨床     | アメリカ | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン、gadobenate dimeglumine | 13例                                       | 39～59 回（平均 43±5 回）<br>投与経路 N/A<br>1 回投与量 N/A   | 信号強度増加 | 有                           | N/A             |
| 22 | Kahn J et al. Radiology. 2017; 282: 708-716.                   | Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoxetic Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients. | 臨床     | ドイツ  | ガドキセト酸ナトリウム<br><br>コントロール                     | A1：32例<br>A2：27例<br>A3：32例<br><br>52例     | A1：1～4 回（平均 2.8±1.14 回）<br>A2：5～10 回（平均 6.7±1.38 回）<br>A3：11～37 回（平均 16.8±6.5 回）<br>静脈内投与<br>1 回投与量 N/A<br><br>— | 信号強度増加 | 無<br>無<br>有<br><br>—        | N/A             |
| 23 | Conte G et al. Eur Radiol. 2017; 27: 4372-4378.                | Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus and globus pallidus after multiple administrations of gadoxeta te disodium: an intraindividual comparative study.                    | 臨床     | イタリア | ガドキセト酸ナトリウム                                   | 18例                                       | 2～18 回（平均 11.11±5.59 回）<br>静脈内投与<br>0.025 mmol /kg /回  | 信号強度増加 | 無                           | N/A             |
| 24 | Roberts DR et al. AJNR Am J Neuroradio l. 2016; 37: 2340-2347. | Pediatric Patients Demonstrate Progressive T1-Weighted Hyperintensity in the Dentate Nucleus following Multiple Doses of Gadolinium-Based Contrast Agent.  | 臨床     | アメリカ | ガドペンテト酸メグルミン                                  | 16例                                       | 4～16 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol /kg /回   | 信号強度増加 | 有                           | N/A             |

N/A：未評価（不明を含む）

|    | 資料   | 非臨床/臨床 | 実施国    | 対象医薬品（一般名）  | 対象数   | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)                                   | 判断項目   | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし) | 臨床症状の有無                  |
|----|--|--------|--------|---|---|---|--------|-----------------------------|--------------------------|
| 25 | Cao Y et al. Invest Radiol. 2016; 51: 677-682.                   | 臨床     | アメリカ   | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン、gadobenate dimeglumine               | 50 例<br>(透析症例、eGFR >60mL/m <sup>2</sup> の症例、各 25 例) | 平均 1.8±1 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回                      | 信号強度増加 | 有                           | N/A                      |
| 26 | Ramalho J et al. AJNR Am J Neuroradio l. 2016; 37: 1427-1431.    | 臨床     | アメリカ   | ガドジアミド水和物   | 18 例  | 2~10 回 (平均 4.78±2.51 回)<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回         | 信号強度増加 | 有                           | N/A                      |
| 27 | Tanaka M et al. Eur Neurol. 2016; 75: 195-198.                   | 臨床     | 日本     | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン                                      | 27 例  | 10 回以上<br>投与経路 N/A<br>1 回投与量 N/A                          | 信号強度増加 | 有                           | 小脳症状：無                   |
| 28 | Forslin Y et al. AJNR Am J Neuroradio l. 2017; 38: 1311-1316.    | 臨床     | スウェーデン | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン (6 例ガドペンテト酸メグルミン投与歴あり)<br><br>コントロール | 23 例<br><br>23 例                                    | 3~12 回<br>静脈内投与<br>1 回投与量 N/A<br><br>-                    | 信号強度増加 | 有<br><br>-                  | 言語流暢性低下：有<br>(薬剤との関連は不明) |
| 29 | Schneider GK et al. AJNR Am J Neuroradio l. 2017; 38: 1799-1806. | 臨床     | ドイツ    | gadobenate dimeglumine<br><br>コントロール                        | 34 例<br><br>24 例                                    | 5~15 回 (平均 7.8±2.9 回)<br>静脈内投与<br>0.05 mmol/kg/回<br><br>- | 信号強度増加 | 無<br><br>-                  | N/A                      |
| 30 | Roberts DR et al. Brain Dev. 2016; 38: 331-336.                  | 臨床     | アメリカ   | ガドペンテト酸メグルミン  | 1 例   | 6 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回                             | 信号強度増加 | 有                           | N/A                      |

|    | 資料  | 非臨床/臨床 | 実施国 | 対象医薬品（一般名）                       | 対象数                                     | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)                               | 判断項目                 | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし) | 臨床症<br>状の有<br>無 |
|----|---|--------|-----|----------------------------------|---|---|----------------------|-----------------------------|-----------------|
| 31 | Radbruch A et al. Radiology. 2017; 282: 699-707.        | 臨床     | ドイツ | ガドテル酸メグルミン、ガドブトロール               | 33 例                                    | 平均 23.03±4.20 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回             | 信号強度増加               | 無                           | N/A             |
| 32 | Tibussek D et al. Radiology. 2017; 285: 223-230.        | 臨床     | ドイツ | ガドテル酸メグルミン、ガドテリドール<br><br>コントロール | 24 例<br><br>24 例                        | 9～24 回（平均 14.21 回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br><br>— | 信号強度増加               | 無<br><br>—                  | N/A             |
| 33 | Radbruch A et al. Invest Radiol. 2015; 50: 805-810.     | 臨床     | ドイツ | ガドブトロール                          | 30 例                                    | 5～19 回（平均 7.3±3.1 回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回        | 信号強度増加               | 無                           | N/A             |
| 34 | Eisele P et al. Medicine (Baltimore) . 2016; 95: e4624. | 臨床     | ドイツ | ガドテル酸メグルミン                       | 41 例                                    | 6～12 回（平均 6.8 回）<br>静脈内投与<br>1 回投与量 N/A               | 信号強度増加               | 無                           | N/A             |
| 35 | Langner S et al. Eur Radiol. 2017; 27: 3687-3693.       | 臨床     | ドイツ | ガドブトロール                          | 217 例                                   | 1～5 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回                       | 信号強度増加               | 無                           | N/A             |
| 36 | Yoo RE et al. Invest Radiol. 2017.                      | 臨床     | 韓国  | ガドブトロール                          | 189 例<br>(6 回未満の投与 126 例、6 回以上の投与 63 例) | 2～50 回（平均 5.9±6.3 回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回        | 信号強度増加               | 無                           | N/A             |
| 37 | Müller A et al. Clin Neuroradiol. 2017.                 | 臨床     | ドイツ | ガドブトロール                          | 17 例                                    | 5～14 回（平均 8 回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回              | 信号強度増加<br>T1 緩和時間の短縮 | 無<br>無                      | N/A             |

|    | 資料  | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）  | 対象数          | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)   | 判断項目      | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし) | 臨床症状の有無 |
|----|---|--------|------|---|--------------|---|-----------|-----------------------------|---------|
| 38 | Cao Y et al. AJR Am J Roentgenol. 2016; 206: 414-419. | 臨床     | アメリカ | ①ガドペンテト酸メグルミン<br>②ガドブトロール                               | ①25例<br>②25例 | ①6~23回（平均 12.1±5.2回）<br>②6~16回（平均 7.8±2.4回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回 | 信号強度増加    | ①有<br>②無                    | N/A     |
| 39 | Kasahara S et al. Radiology. 2011; 258: 222-228.      | 臨床     | 日本   | N/A   | N/A          | N/A   | N/A       | N/A                         | N/A     |
| 40 | Tedeschi E et al. Eur Radiol. 2016; 26: 4577-4584.    | 臨床     | イタリア | ガドペンテト酸メグルミン、<br>ガドテル酸メグルミン、ガド<br>ブトロールを含むガドリニウ<br>ム造影剤 | 74例          | 1~15回（平均 6.0±3.8回）<br>投与経路 N/A<br>1回投与量 N/A                           | T1緩和時間の短縮 | 有                           | N/A     |
| 41 | Radbruch A et al. Radiology. 2017; 283: 828-836.      | 臨床     | ドイツ  | ガドテル酸メグルミン  | 41例          | 平均 8.6±3.9回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回                                 | 信号強度増加    | 無                           | N/A     |
| 42 | Stojanov DA et al. Eur Radiol. 2016; 26: 807-815.     | 臨床     | セルビア | ガドブトロール   | 58例          | 4~6回（平均 4.74±0.72回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回                         | 信号強度増加    | 有（視覚的には有意差なし）               | N/A     |

N/A：未評価（不明を含む）

|    | 資料   | 非臨床/臨床               | 実施国  | 対象医薬品（一般名）   | 対象数  | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)   | 判断項目   | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし)                        | 臨床症<br>状の有<br>無 |
|----|--|----------------------|------|--|--|---|--------|--|-----------------|
| 43 | Rossi Espagnet MC et al. <i>Pediatr Radiol.</i> 2017; 47: 1345-1352. | 臨床                   | イタリア | ガドテル酸メグルミン<br><br>コントロール   | 50 例<br><br>59 例                           | 6～18 回（平均 10±2.8 回）<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br><br>—  | 信号強度増加 | 有（視覚的には有意差なし）<br><br>—                             | N/A             |
| 44 | Stojanov DA. <i>Eur Radiol.</i> 2016; 26: 818-819.                   | Letter to the editor | セルビア | N/A  | N/A  | N/A   | N/A    | N/A  | N/A             |
| 45 | Runge VM. <i>Invest Radiol.</i> 2015; 50: 811.                       | Commentary           | スイス  | N/A  | N/A  | N/A   | N/A    | N/A  | N/A             |
| 46 | Agris J et al. <i>Eur Radiol.</i> 2016; 26: 816-817.                 | Letter to the editor | アメリカ | N/A  | N/A  | N/A   | N/A    | N/A  | N/A             |
| 47 | Kanda T et al. <i>Radiology.</i> 2015; 275: 803-809.                 | 臨床                   | 日本   | ①ガドペンテト酸メグルミン<br>①ガドペンテト酸メグルミン<br>及び②ガドテリドール<br><br>②ガドテリドール<br><br>コントロール | ①23 例<br>①及び②14 例<br><br>②36 例<br><br>54 例 | ①中央値 2 回、最大 11 回<br>①中央値 2 回、最大 5 回及び②中央値 3 回、最大 8 回<br><br>②中央値 2 回、最大 15 回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br><br>— | 信号強度増加 | ①有<br>①及び② N/A（視覚評価にて 2 例で信号強度増加有り）<br>②無<br><br>— | N/A             |

N/A：未評価（不明を含む）

|    | 資料   | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）  | 対象数  | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)  | 判断項目       | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし) | 臨床症<br>状の有<br>無 |
|----|--|--------|------|---|--|--|------------|-----------------------------|-----------------|
| 48 | Radbruch A et al. Radiology. 2015; 275: 783-791.           | 臨床     | ドイツ  | ①ガドペンテト酸メグルミン<br>②ガドテル酸メグルミン  | ①50例<br>②50例                                     | ①平均 7.32±1.83 回<br>②平均 7.06±1.20 回<br>静脈内投与<br>①15 mL～20 mL/回<br>②0.1 mmol/kg/回                                  | 信号強度増加     | ①有<br>②無                    | N/A             |
| 49 | Schlemm L et al. Mult Scler. 2017; 23: 963-972.            | 臨床     | ドイツ  | ①ガドペンテト酸メグルミン<br>②ガドブトロール   | ①49例<br>②48例                                     | ①1～3回（平均 2.08回）<br>②1～3回（平均 2.02回）<br>静脈内投与<br>①：20 mL/回<br>②：0.1 mL/kg/回  | 信号強度増加     | ①有<br>②無                    | N/A             |
| 50 | Bae S et al. Eur Radiol. 2017; 27: 3353-3361.              | 臨床     | 韓国   | ①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br>③ガドテル酸メグルミン<br>④ガドブトロール                        | 122例<br>(線状型のみ 6<br>例、環状型のみ<br>44例、両者使<br>用 72例) | 12～65回（平均 29.0回）<br>静脈内投与<br>0.2 mmol/kg/回   | 信号強度増加     | ①有<br>②有<br>③無<br>④無        | N/A             |
| 51 | Radbruch A et al. Invest Radiol. 2016; 51: 683-690.        | 臨床     | ドイツ  | ①ガドペンテト酸メグルミン<br>②ガドテル酸メグルミン<br>③ガドブトロール                                      | ①36例<br>②12例<br>③36例                             | ①平均 6.0±1.9回<br>②平均 6.8±1.4回<br>③平均 6.0±1.9回<br>静脈内投与<br>①15 mL/回 又は 20 mL/回<br>②0.1 mmol/kg/回<br>③0.1 mmol/kg/回 | 信号強度増加     | ①有<br>②無<br>③無              | N/A             |
| 52 | Adin ME et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2015; 36: 1859-1865. | 臨床     | アメリカ | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン、gadobenate dimeglumine、gadoversetamide、ガドテリドール、ガドブトロール | 184例   | 1～60回（平均 14.55回）<br>静脈内投与<br>1回投与量 N/A   | 信号強度増加     | 有                           | N/A             |
| 53 | Kanda T et al. Radiology. 2015; 276: 228-232.              | 臨床     | 日本   | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン、ガドテリドール<br><br>コントロール                                  | 5例<br><br>5例                                     | 2-4回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br><br>—  | 脳内 Gd 濃度増加 | 有<br><br>—                  | N/A             |

N/A：未評価（不明を含む）

| 資料   | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）  | 対象数                                | 使用方法（投与回数/投与経路/投与量）  | 判断項目       | 結果（有：有意差あり、無：有意差なし）           | 臨床症状の有無       |
|--|--------|------|---|------------------------------------|--|------------|-------------------------------|---------------|
| 54<br>Murata N et al. Invest Radiol. 2016; 51: 447-453.<br>Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. | 臨床     | アメリカ | ①ガドキセト酸ナトリウム<br>②gadobenate dimeglumine<br>③ガドテリドール<br>④ガドプトロール<br><br>コントロール | ①1例<br>②1例<br>③5例<br>④2例<br><br>9例 | ①10回<br>②1回<br>③1～11回<br>④1～2回<br>静脈内投与<br>①1回投与量 N/A<br>②0.1 mmol/kg/回<br>③0.1 mmol/kg/回<br>④0.1 mmol/kg/回<br><br>— | 脳内 Gd 濃度増加 | ①有<br>②有<br>③有<br>④有<br><br>— | N/A           |
| 55<br>McDonald JS et al. JAMA Pediatr. 2017; 171: 705-707.<br>Intracranial Gadolinium Deposition Following Gadodiamide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients: A Case-Control Study.  | 臨床     | アメリカ | ガドジアミド水和物<br><br>コントロール   | 3例<br><br>3例                       | 4、8、9回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br><br>—  | 脳内 Gd 濃度増加 | N/A（Gd 検出有り）<br><br>—         | N/A           |
| 56<br>McDonald RJ et al. Radiology. 2015; 275: 772-782.<br>Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging.  | 臨床     | アメリカ | ガドジアミド水和物   | 13例                                | 4～29回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回  | 信号強度増加     | 有                             | N/A           |
|  |        |      | コントロール  | 10例                                | —  | —          |                               |               |
|  |        |      | ガドジアミド水和物   | 13例                                | —  | 脳内 Gd 濃度増加 | 有                             |               |
| 57<br>McDonald JS et al. Radiology. 2017. 285; 546-554.<br>Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities.   | 臨床     | アメリカ | ガドジアミド水和物<br><br>コントロール   | 5例<br><br>10例                      | 4～18回<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回<br><br>—   | 脳内 Gd 濃度増加 | 有<br><br>—                    | N/A           |
| 58<br>Murata N et al. Magn Reson Imaging. 2016; 34: 1359-1365.<br>Gadolinium tissue deposition in brain and bone.  | Review | アメリカ | N/A   | N/A                                | N/A  | N/A        | N/A                           | N/A           |
| 59<br>Welk B et al. JAMA. 2016; 316: 96-98.<br>Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism.  | 臨床     | カナダ  | N/A   | Gd 造影剤投与 99,739例<br>非投与 146,818例   | N/A  | N/A        | N/A                           | パーキンソン病：<br>無 |

|    | 資料   |   | 非臨床/臨床 | 実施国   | 対象医薬品（一般名）   | 対象数 | 使用方法<br>(投与回数/投与経路/投与量)   | 判断項目       | 結果<br>(有：有意差あり、<br>無：有意差なし) | 臨床症<br>状の有<br>無              |
|----|--|---|--------|-------|--|-----|---|------------|-----------------------------|------------------------------|
| 60 | Olchowcy C et al. PLoS One. 2017; 12: e0171704.                  | The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity - A systematic review.                                | Review | ポーランド | N/A  | N/A | N/A   | N/A        | N/A                         | N/A                          |
| 61 | Roberts DR et al. Neurology. 2017; 88: 1206-1208.                | Distribution map of gadolinium deposition within the cerebellum following GBCA administration.  | 臨床     | アメリカ  | ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸メグルミン   | 1例  | 4回<br>投与経路 N/A<br>1回投与量 N/A   | 脳内 Gd 濃度増加 | N/A (Gd 検出有り)               | N/A                          |
| 62 | Barbieri S et al. Contrast Media Mol Imaging. 2016; 11: 245-250. | High signal intensity in dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in three patients with impaired renal function and vascular calcification. | 臨床     | スイス   | 患者1：<br>①ガドジアミド水和物<br>②ガドペンテト酸メグルミン<br>③ガドテリドール<br>④ガドプトロール<br><br>患者2：<br>①ガドジアミド水和物<br>③ガドテリドール<br>⑤ガドテル酸メグルミン<br><br>患者3：<br>①ガドジアミド水和物<br>③ガドテリドール<br>④ガドプトロール | 3例  | 患者1：8回<br>患者2：4回<br>患者3：7回<br>静脈内投与<br>患者1：<br>①18 mmol+16 mmol<br>②10 mmol+10 mmol<br>③16 mmol+16 mmol+15 mmol<br>④7.5 mmol<br>患者2：<br>①15 mmol+15 mmol<br>③16 mmol<br>⑤7.5 mmol<br>患者3：<br>①15 mmol<br>③<br>16 mmol+16 mmol+5 mmol+5 mmol+5 mmol<br>④5 mmol | 信号強度増加     | N/A (信号強度増加有り)              | 一過性の神経障害の兆候：有<br>(薬剤との関連は不明) |
| 63 | Khant ZA et al. Magn Reson Med Sci. 2017; 16: 84-86.             | T1 Shortening in the Cerebral Cortex after Multiple Administrations of Gadolinium-based Contrast Agents.  | 臨床     | 日本    | ①ガドペンテト酸メグルミン<br>②ガドテル酸メグルミン<br>③ガドテリドール   | 1例  | 2003～2014年の投与回数<br>①59回<br>②24回<br>③3回<br>静脈内投与<br>1回投与量 N/A  | 信号強度増加     | N/A (信号強度増加有り)              | N/A                          |
| 64 | Kanda T et al. Jpn J Radiol. 2016; 34: 258-266.                  | Contribution of metals to brain MR signal intensity: review articles.   | Review | 日本    | N/A  | N/A | N/A   | N/A        | N/A                         | N/A                          |

|    | 資料  |  | 非臨床/臨床 | 実施国  | 対象医薬品（一般名）  | 対象数  | 使用方法<br>（投与回数/投与経路/投与量）        | 判断項目 | 結果<br>（有：有意差あり、<br>無：有意差なし） | 臨床症<br>状の有<br>無 |
|----|---|--|--------|------|---|--|--------------------------------|------|-----------------------------|-----------------|
| 65 | Kanda T et al. Jpn J Radiol. 2016; 34: 3-9.               | Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents.  | Review | 日本   | N/A   | N/A  | N/A                            | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 66 | Stojanov D et al. Neuroradiology. 2016; 58: 433-441.      | Gadolinium deposition within the dentate nucleus and globus pallidus after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents-current status.                | Review | セルビア | N/A   | N/A  | N/A                            | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 67 | Frenzel T et al. Invest Radiol. 2008; 43: 817-828.        | Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37°C.   | 非臨床    | ドイツ  | ガドジアミド水和物<br>ガドペンテト酸メグルミン<br>ガドキセト酸ナトリウム<br>gadobenate dimeglumine<br>gadoversetamide<br>ガドテリドール<br>ガドテル酸メグルミン<br>ガドブトロール | N/A  | N/A                            | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 68 | Ramalho J et al. Magn Reson Imaging. 2016; 34: 1355-1358. | Technical aspects of MRI signal change quantification after gadolinium-based contrast agents' administration.  | Review | アメリカ | N/A   | N/A  | N/A                            | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 69 | Runge VM. Invest Radiol. 2016; 51: 273-279.               | Safety of the Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in the Brain and Especially the Dentate Nucleus. | Review | スイス  | N/A   | N/A  | N/A                            | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 70 | Jost G et al. Eur Radiol. 2017; 27: 2877-2885.            | Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats: a potential pathway of entry into the brain tissue.     | 非臨床    | ドイツ  | ガドジアミド水和物<br>ガドペンテト酸メグルミン<br>gadobenate dimeglumine<br>ガドテリドール<br>ガドテル酸メグルミン<br>ガドブトロール<br>gadomer<br>コントロール              | 12例<br>12例<br>12例<br>12例<br>12例<br>12例<br>12例<br>12例 | 単回投与<br>静脈内投与<br>1.8 mmol/kg/回 | N/A  | N/A                         | N/A             |

N/A：未評価（不明を含む）

| 資料  | 非臨床/臨床      | 実施国  | 対象医薬品（一般名）   | 対象数                        | 使用方法<br>（投与回数/投与経路/投与量）                      | 判断項目 | 結果<br>（有：有意差あり、<br>無：有意差なし） | 臨床症<br>状の有<br>無 |
|---|-------------|------|--|----------------------------|--|------|-----------------------------|-----------------|
| 71<br>Lancelot E.<br>Invest<br>Radiol.<br>2016; 51:<br>691-700.<br>Revisiting the<br>Pharmacokinetic<br>Profiles of Gadolinium-<br>Based Contrast Agents:<br>Differences in Long-Term<br>Biodistribution and<br>Excretion.                      | 非臨床<br>及び臨床 | フランス | ガドジアミド水和物<br>ガドペンテト酸メグルミン<br>ガドキセト酸ナトリウム<br>gadobenate dimeglumine<br>ガドテリドール<br>ガドテル酸メグルミン<br>ガドブトロール | N/A                        | N/A  | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 72<br>Pietsch H<br>et al. Invest<br>Radiol.<br>2009; 44:<br>226-233.<br>Impact of renal<br>impairment on long-term<br>retention of gadolinium in<br>the rodent skin following<br>the<br>administration of gadolinium-<br>based contrast agents. | 非臨床<br>ラット  | ドイツ  | ガドジアミド水和物<br>ガドペンテト酸メグルミン<br>gadoversetamide<br>ガドブトロール  | 12 例<br>12 例<br>6 例<br>6 例 | 5 回連続投与<br>静脈内投与<br>2.5 mmol/kg/回            | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 73<br>Fretellier N<br>et al. Invest<br>Radiol.<br>2011; 46:<br>292-300.<br>Comparative in vivo<br>dissociation of gadolinium<br>chelates in renally impaired<br>rats: a relaxometry study.  | 非臨床<br>ラット  | フランス | ガドジアミド水和物<br>ガドジアミド水和物（非製<br>剤）<br>ガドテル酸メグルミン  | 8 例<br>10 例<br>8 例         | 5 回連続投与<br>静脈内投与<br>2.5 mmol/kg/回            | N/A  | N/A                         | N/A             |
| 74<br>Naganawa<br>S et al.<br>Magn<br>Reson Med<br>Sci. 2017;<br>16: 61-65.<br>Gd-based Contrast<br>Enhancement of the<br>Perivascular Spaces in the<br>Basal Ganglia.  | 臨床          | 日本   | ガドジアミド水和物<br>ガドテリドール   | 12 例<br>15 例               | 単回投与<br>静脈内投与<br>0.1 mmol/kg/回又は 0.2 mL/kg/回 | N/A  | N/A                         | N/A             |

N/A：未評価（不明を含む）

## 【改訂案】ガドジアミド水和物

下線部追記

| 現行     | 改訂案  |
|--------|--|
| 関連記載なし | <p data-bbox="925 371 1480 403"><u>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</u></p> <p data-bbox="925 419 1982 595">1. <u>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。</u></p> <p data-bbox="925 611 1982 738">2. <u>本剤を含む線状型ガドリニウム造影剤は、環状型ガドリニウム造影剤より脳にガドリニウムが多く残存するとの報告があるので、本剤は環状型ガドリニウム造影剤の使用が適切でない場合に投与すること。</u></p> |

【改訂案】ガドペンテト酸メグルミン

下線部追記

| 現行     | 改訂案   |
|--------|---|
| 関連記載なし | <p><u>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li><u>1. 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。</u></li><li><u>2. 本剤を含む線状型ガドリニウム造影剤は、環状型ガドリニウム造影剤より脳にガドリニウムが多く残存するとの報告があるので、本剤は環状型ガドリニウム造影剤の使用が適切でない場合に投与すること。</u></li></ol> |

【改訂案】ガドキシト酸ナトリウム

下線部追記

| 現行     | 改訂案  |
|--------|--|
| 関連記載なし | <p><u>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</u></p> <p><u>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。</u></p> |

【改訂案】ガドテリドール

下線部追記

| 現行     | 改訂案  |
|--------|--|
| 関連記載なし | <p><u>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</u></p> <p><u>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。</u></p> |

【改訂案】ガドテル酸メグルミン

下線部追記

| 現行     | 改訂案  |
|--------|--|
| 関連記載なし | <p><u>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</u></p> <p><u>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。</u></p> |

【改訂案】ガドブトロール

下線部追記

| 現行     | 改訂案  |
|--------|--|
| 関連記載なし | <p><u>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</u></p> <p><u>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。</u></p> |