

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 21400AMY00238

販売開始 2002年12月

MRI用肝臓造影剤  
フェルカルボトラン注射液処方箋医薬品<sup>注)</sup>**リゾビスト<sup>®</sup>注**  
**Resovist<sup>®</sup> Injection**

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 本剤の成分又は鉄注射剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 一般状態の極度に悪い患者 [種々の危険性が予測される。]
- 2.3 ヘモクロマトーシス等鉄過剰症の患者 [本剤の鉄により症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 出血している患者 [出血症状を悪化させるおそれがある。]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	リゾビスト注	
有効成分	1 瓶 (1.6mL) 中 フェルカルボトラン864mg (鉄として44.6mg)	含有
添加剤	D-マンニトール pH調節剤 (L-乳酸、水酸化ナトリウム)	64mg 適量

**3.2 製剤の性状**

販売名	リゾビスト注	
剤形	注射液	
色調	赤褐色の注射液	
pH	5.5～7.0	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	

**4. 効能又は効果**

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影

**5. 効能又は効果に関連する注意**本剤あるいは類薬の投与歴がある場合は、本剤投与前の単純MR画像、特にT<sub>2</sub>強調画像での肝臓の信号における前回投与の影響を考慮し、本剤投与の適否を判断すること。**6. 用法及び用量**

通常、成人には本剤0.016mL/kg (鉄として0.45mg/kg=8 μmol/kg) を静脈内投与する。ただし、投与量は1.4mLまでとする。過剰量の投与あるいは追加投与はしないこと。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 ショック、アナフィラキシー等が発現することがあるので、救急処置の準備を行うとともに、本剤の投与後も患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 外来患者に使用する場合には、本剤投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用の発現の可能性があることを患者に説明した上で、頭痛、倦怠感、発疹、蕁麻疹、下肢のしびれ、冷汗、血圧上昇、腰痛、胸膜刺激症状、鼻出血、発熱等の本剤の副作用と思われる症状が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するように指示するなど適切な対応をとること。

- 8.3 投与にあたっては、アレルギー体質などについて十分な問診を行うこと。[9.1.1 参照]
- 8.4 本剤投与後に血清フェリチンの上昇及び肝MR信号低下の持続がみられるので、再度投与してMRI検査を行う場合には、前回の投与より3週間以上経過してから行うこと。本剤の再度投与の使用経験はない。他院からの紹介患者あるいは転院患者で本剤による検査を行う場合には、必要に応じ、本剤あるいは類薬の前回投与歴を問診、医療機関への問い合わせにより確認すること。[16.8 参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を有する患者 [8.3 参照]
  - 9.1.2 貧血治療のため鉄剤を投与している患者  
鉄過剰症を起こすおそれがある。
  - 9.1.3 出血傾向のある患者 (抗血小板剤、血液凝固阻剤等を投与中の患者を含む)  
出血傾向を増強するおそれがある。
  - 9.1.4 発作性夜間血色素尿症の患者  
溶血を誘発するおそれがある。
- 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。
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者  
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

**11. 副作用**

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

**11.1 重大な副作用**

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)  
ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、顔面浮腫、発赤、喉頭浮腫、痙攣等) があらわれることがある。[8.1 参照]
- 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)

## 11.2 その他の副作用

	1%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、発赤、そう痒感	顔面潮紅
消化器	嘔気	嘔吐
精神神経系	後頭部痛、灼熱感、頭痛、手のしびれ、下肢のしびれ	
自律神経系	冷汗	発汗
循環器	血圧上昇	虚脱、血圧低下
その他	鼻出血、熱感、倦怠感、腰痛、背部痛、胸膜刺激症状、発熱	

注) 使用成績調査を含む

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 血液凝固第XI因子が一過性に低下し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を一過性に延長させることがある。
- 12.2 血清鉄及び不飽和鉄結合能 (UIBC) の検査値に投与後数日まで、血清フェリチンの検査値に投与後3週間以上影響を及ぼすことがある。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 本剤は添付のフィルター (孔径  $5\mu\text{m}$ ) を必ず接続して投与すること。
- 14.1.2 投与に際しては、血管外に漏出しないよう十分注意すること。血管外に漏出した場合には、漏出部位周囲に色素沈着が生じることがある。
- 14.1.3 本剤は赤褐色で血液の逆流を確認することができないので、生理食塩液を満たした翼状針あるいはエラストナー針を用い、チューブ内への静脈からの血液の逆流により針が静脈内にあることを確認してから投与すること。
- 14.1.4 本剤投与は、チューブ内に残存する本剤を適量の生理食塩液の追加投与によって完了すること。
- 14.1.5 他の薬剤と混合して投与しないこと。配合変化を起こすおそれがある。

### 14.2 薬剤開封後の注意

- 1回の検査にのみ使用すること。

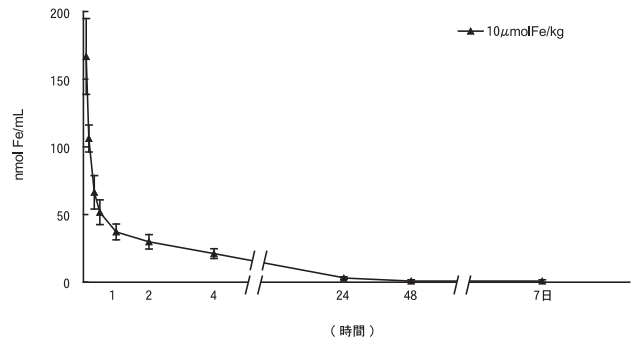
### 14.3 診断上の注意

- 14.3.1 本剤の $T_2$ 強調MR画像における造影効果は、投与後10分から認められ、8時間後まで持続する。本剤の $T_1$ 強調画像における肝信号への影響は、投与後48時間には認められていない。
- 14.3.2 肝結節の良・悪性の判断を行う際、肝細胞癌 (特に高分化型肝細胞癌) の中にはクーパー細胞を有し、本剤を取り込み病巣が不明瞭になるものがあるので<sup>1)</sup>、本剤投与前のMR画像を参考とし診断すること。また、肝細胞癌の中には、投与前・後のMR画像上で肝実質と等信号となり検出されない結節がある可能性を考慮して、診断すること。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

健康成人男子に本剤 $0.02\text{mL/kg}$  (鉄として $10\mu\text{mol/kg}$ ) を静注したところ、血中から二相性に速やかに消失し、血漿中半減期は $\alpha$ 相6分、 $\beta$ 相3.5時間であった。投与48時間後には検出限界 ( $1.91\mu\text{mol/L}$ ) 以下となった<sup>2)</sup>。

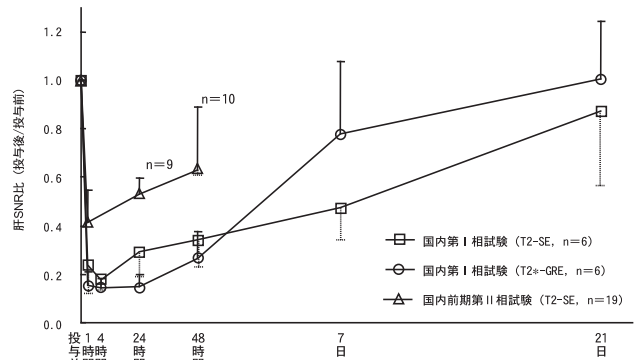


(注: 本剤の承認用量は $0.016\text{mL/kg} = 8\mu\text{molFe/kg}$ である。)

## 16.8 その他

### 16.8.1 肝信号の推移

健康成人男子に本剤 $0.02\text{mL/kg}$  (鉄として $10\mu\text{mol/kg}$ ) を投与後、肝SNRは $T_2$ 強調Spin Echo法では3週後に投与前値の80%以上に回復し、 $T_2^*$  Gradient Echo法では1週後に約80%に回復した<sup>3)</sup>。肝細胞癌19例に本剤 $0.02\text{mL/kg}$  (鉄として $10\mu\text{mol/kg}$ ) 投与24あるいは48時間後に $T_2$ 強調Spin Echo撮像を行った結果では、投与前SNRの約60%までの回復がみられた<sup>4)</sup>。[8.4 参照]



(注: 本剤の承認用量は $0.016\text{mL/kg} = 8\mu\text{molFe/kg}$ である。)

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内後期第II相試験

- (1) 肝腫瘍 (肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌が疑われる肝腫瘍) の患者188例を対象に、封筒法による無作為割付された4、8及び $16\mu\text{molFe/kg}$ のうち1用量を静脈内投与された。肝実質の信号低下度の有効率は、 $T_2$ 強調spin echo法で $4\mu\text{molFe/kg}$ 群83.9% (52/62例)、 $8\mu\text{molFe/kg}$ 群96.6% (56/58例)、 $16\mu\text{molFe/kg}$ 群95.2% (59/62例) であり、 $4\mu\text{molFe/kg}$ 群が $8\mu\text{molFe/kg}$ 群、 $16\mu\text{molFe/kg}$ 群より有意に劣っていた。造影による診断能の向上性 (総合評価) の有効率は、 $4\mu\text{molFe/kg}$ 群74.2% (46/62例)、 $8\mu\text{molFe/kg}$ 群79.3% (46/58例)、 $16\mu\text{molFe/kg}$ 群83.9% (52/62例) であり、統計的に有意差はなかったものの用量依存性の変化が認められた。副作用については $8\mu\text{molFe/kg}$ 群の1例で胸部熱感が認められたが、軽度で治療を必要とするものではなかった。臨床検査では、血清鉄の一過性上昇、UIBCの一過性減少、フェリチンの軽度上昇及び凝固因子XIの一過性低下が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった<sup>5)</sup>。
- (2) 肝腫瘍 (肝細胞癌、転移性肝癌、胆管細胞癌が疑われる肝腫瘍) の患者84例を対象に、8及び $12\mu\text{molFe/kg}$ の用量群間比較試験のデザインとして、非盲検、封筒法による用量無作為化並行群間試験が実施された。肝実質の信号低下度の有効率は、 $T_2$ 強調fast spin echo法で $8\mu\text{molFe/kg}$ 群における読影医の判定では72.2% (26/36例) ~94.4% (34/36例)、 $12\mu\text{molFe/kg}$ 群における読影医

の判定では90.0% (36/40例)~100.0% (40/40例)であり、12 $\mu$ molFe/kg群のほうが8 $\mu$ molFe/kg群よりやや高かった。造影による診断能の向上性(総合評価)の有効率は、8 $\mu$ molFe/kg群における読影医の判定では63.9% (23/36例)~97.2% (35/36例)、12 $\mu$ molFe/kg群における読影医の判定では52.5% (21/40例)~95.0% (38/40例)であり、8 $\mu$ molFe/kg群のほうが12 $\mu$ molFe/kg群よりやや高かった。

副作用については、8 $\mu$ molFe/kg群では3例(7.1%)5件、12 $\mu$ molFe/kg群では1例(2.4%)1件であった。8 $\mu$ molFe/kg群で認められた副作用の内容は、頭痛、血圧上昇各1例、全身倦怠感、冷汗及び下肢しびれ感が認められた1例であった。12 $\mu$ molFe/kg群では鼻出血1例が認められた<sup>6)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 測定法

コロイド液であるフェルカルボトラン中のカルボキシデキストランで被覆された超常磁性酸化鉄微粒子は、投与後速やかに主として肝のクッパー細胞に取り込まれ、組織中のプロトンの横緩和時間( $T_2$ )を短縮してMR信号を低下させることにより、磁気共鳴コンピューター断層撮影におけるコントラスト増強効果を発揮する<sup>7)</sup>。

### 18.2 造影効果

ラットの正常肝及び肝炎や肝硬変を発症した肝において、造影効果を示す肝の信号強度の低下が認められた<sup>8)9)</sup>。

ラットの転移性肝癌及び原発性肝癌モデルにおいて、腫瘍部と非腫瘍部とのコントラストが増加した<sup>10)11)</sup>。原発性肝癌モデルにおいて、良性結節では鉄粒子の取り込みを示す信号強度の低下が認められたが、肝癌では信号強度は低下しなかった<sup>11)</sup>。

マウス原発性肝癌モデルにおいて、特に微小な腫瘍の検出能が向上した<sup>12)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フェルカルボトラン (Ferucarbotran)

分子式： $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6-(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$

性状：本品は赤褐色の液である。

本品は水と混和し、エタノール(95)又はジエチルエーテルと混和しない。本品は塩酸又は硫酸/水混液(1:1)に溶け、水浴上で加温するとき硝酸に溶け、アンモニア水(28)に溶けない。

本質：カルボキシデキストランで被覆された超常磁性酸化鉄の親水性コロイド液

Hydrophilic Colloidal Solution of  
Superparamagnetic Iron Oxide Coated with  
Carboxydextran

## 22. 包装

瓶 1.6mL×1 (フィルター1個添付)

## 23. 主要文献

- 1) 谷本伸弘 他：日磁医誌. 1998；18：516-535
- 2) ネオクリティケア製薬社内資料(2002年10月8日承認、申請資料概要へ.3.1.1)
- 3) 谷本伸弘 他：臨床医薬. 1998；14：2337-2353
- 4) 谷本伸弘 他：日磁医誌. 1998；18：418-430
- 5) 谷本伸弘 他：日磁医誌. 1998；18：497-515
- 6) ネオクリティケア製薬社内資料(2002年10月8日承認、申請資料概要ト.1.6)
- 7) Kato, N. et al.：Invest. Radiol. 1999；34：551-557
- 8) ネオクリティケア製薬社内資料(2002年10月8日承認、申請資料概要ホ.1.2.3)
- 9) Kato, N. et al.：Invest. Radiol. 2002；37：292-298

10) Lawaczek, R. et al.：Acta Radiol. 1997；38：584-597

11) Ishida, T. et al.：Invest. Radiol. 1997；32：282-287

12) Fujita, M. et al.：JMRI 1996；6：472-477

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

PDRファーマ株式会社 製品情報センター

電話番号 0120-383-624

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**ネオクリティケア製薬株式会社**

神奈川県厚木市旭町四丁目18番29号

### 26.2 販売元

**PDRファーマ株式会社**

東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング