

## 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(1998年9月)に準拠して作成

放射性医薬品 ・ 心疾患診断薬

処方箋医薬品 **カルディオダイン<sup>®</sup>注**

放射性医薬品基準 15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸(<sup>123</sup>I)注射液

Cardiodine<sup>®</sup> Injectable

剤形	注射剤
規格・含量	1mL 中, 15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸( <sup>123</sup> I) 74MBq (検定日時において)
一般名	和名: 15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸 ( <sup>123</sup> I)注射液 洋名: 15-(4-Iodophenyl)-3(R,S)-Methylpentadecanoic Acid ( <sup>123</sup> I) Injection
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日 : 1993年1月19日 薬価基準収載年月日 : 1993年3月19日 発売年月日 : 1993年3月25日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 日本メジフィジックス株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	日本メジフィジックス株式会社 担当〔 〕 TEL 〔 〕 FAX 〔 〕

® : 登録商標

本 IF は 2014 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

## 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は 1 色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

## 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> ……………	1	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ……	16
1. 開発の経緯		1. 警告内容とその理由	
2. 製品の特徴及び有用性		2. 禁忌内容とその理由	
<b>II. 名称に関する項目</b> ……………	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	
1. 販売名		4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	
2. 一般名		5. 慎重投与内容とその理由	
3. 構造式又は示性式		6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
4. 分子式及び分子量		7. 相互作用	
5. 化学名（命名法）		8. 副作用	
6. 慣用名，別名，略号，記号番号		9. 高齢者への投与	
7. CAS登録番号		10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	
<b>III. 有効成分に関する項目</b> ……………	4	11. 小児等への投与	
1. 有効成分の規制区分		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
2. 物理化学的性質		13. 過量投与	
3. 有効成分の各種条件下における安定性		14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	
4. 有効成分の確認試験法		15. その他の注意	
5. 有効成分の定量法		16. その他	
<b>IV. 製剤に関する項目</b> ……………	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> ……………	21
1. 剤形		1. 一般薬理	
2. 製剤の組成		2. 毒性	
3. 製剤の各種条件下における安定性		<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b> ……………	22
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）		1. 有効期間又は使用期限	
5. 製剤中の有効成分の確認試験法		2. 貯法・保存条件	
6. 製剤中の有効成分の定量法		3. 薬剤取扱い上の注意点	
7. 容器の材質		4. 承認条件	
8. その他		5. 包装	
<b>V. 治療に関する項目</b> ……………	7	6. 同一成分・同効薬	
1. 効能又は効果		7. 国際誕生年月日	
2. 用法及び用量		8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	
3. 臨床成績		9. 薬価基準収載年月日	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ……………	9	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日 及びその内容	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群		11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	
2. 薬理作用		12. 再審査期間	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ……………	10	13. 長期投与の可否	
1. 血中濃度の推移・測定法		14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	
2. 薬物速度論的パラメータ		15. 保険給付上の注意	
3. 吸収		<b>XI. 文献</b> ……………	24
4. 分布		1. 引用文献	
5. 代謝		2. その他の参考文献	
6. 排泄		<b>XII. 参考資料</b> ……………	25
7. 透析等による除去率		主な外国での発売状況	
8. その他		<b>XIII. 備考</b> ……………	25
		その他の関連資料	

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

心筋シンチグラフィ用の放射性医薬品としては、虚血性心疾患をはじめとする各種心疾患の診断において心筋血流情報をよく反映することから、従来から塩化タリウム( $^{201}\text{Tl}$ ) (以下、 $^{201}\text{Tl}$ )が有用とされ、日常検査において広く用いられている。しかし、 $^{201}\text{Tl}$ を用いた心筋血流情報に基づく診断では、虚血性心疾患における心筋生存能(以下、心筋 viability)の評価や安静時の虚血の検査などに関しては必ずしも十分とはいえず、また、心筋症などの生化学的異常に起因する心筋疾患においても、病変の代謝異常を鋭敏に反映できないなどの問題が指摘されている<sup>1)・2)</sup>。一般に心筋の代謝異常は、血流、壁運動又は形態の異常より先行するため、心筋の代謝及び生理学的情報を反映し代謝異常の進行過程を正確に評価できるような放射性医薬品の開発が望まれていた<sup>3)</sup>。健常心筋における主要なエネルギー源は脂肪酸であるが、虚血などの病態では、エネルギー代謝は主にグルコースを利用する解糖系へと移行する。したがって、脂肪酸代謝に基づく代謝及び生理学的情報を得ることにより、虚血性心疾患及び心筋症などの各種心疾患における病態の早期診断が可能となり、また、予後判定、心筋 viability の評価及び治療方針の決定と効果判定にも有用であると考えられた<sup>3)</sup>。

これまで心筋の脂肪酸代謝については、 $^{14}\text{C}$  標識脂肪酸を用いたポジトロンエミッショントモグラフィ(以下、PET)による研究報告がある。しかし、PETによる検査はごく限られた施設において研究的に実施されているのみであるため、全国に普及しているシングルフォトンエミッションコンピュータトモグラフィ(以下、SPECT)装置を用いて評価できることが必要とされた。

そこで弊社では、SPECT を用いて心筋脂肪酸代謝を評価することを目的とし、比較的長時間にわたり安定して心筋にとどまる側鎖型脂肪酸の一種である 15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸(BMIPP)を用いて、放射性医薬品「カルディオダイナ<sup>®</sup>注」(以下、本剤)を開発した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

### 〔製品の特徴〕

健常心筋では、空腹時においてそのエネルギー源の80%以上を脂肪酸の $\beta$ 酸化に依存しているが、虚血や低酸素状態になると主な代謝はグルコースを利用した解糖系へ移行する。このような代謝異常は心筋の血流、左室壁運動機能・形態の異常に先行することが多いため、本剤を用いて脂肪酸代謝に基づいた代謝・生理学的情報を得ることは、心疾患の早期診断、治療効果判定に有用である。

本剤は、静注されると天然の脂肪酸(FFA)と同様心筋内に分布し、また側鎖としてメチル基を有するため、ミトコンドリア内において $\beta$ 酸化への移行が遅れ、心筋内に長くにとどまる<sup>4)・5)</sup>。したがって、本剤の局所心筋内の放射能分布から脂肪酸代謝を評価することが可能である。

本剤中のヨウ素-123は159keVの $\gamma$ 線を放出するためシンチグラムを描くのに適しており、また半減期(13.27時間)が短く $\beta$ 線を放出しないため、被検者の被曝が少ないという利点を有している。

## 〔製品の有用性〕

## 1. SPECT により心筋脂肪酸代謝を評価できる。

従来は PET でしか評価できなかった心筋脂肪酸代謝を SPECT により評価できる。局所心筋脂肪酸代謝を反映した鮮明な画像は、各種心疾患の早期診断や治療効果の判定に有用である<sup>6)~8)</sup>。

## 2. 心筋の生化学的情報を提供する。

本剤の心筋集積は、心筋細胞内の①ATP 濃度<sup>5)</sup>、②トリグリセリド含有量<sup>9)</sup>及び③ミトコンドリア機能<sup>10)</sup>と良好な相関を示し、心筋の主要なエネルギー基質である脂肪酸の代謝を反映した生化学的情報を提供する。

## 3. 心筋血流のみでは評価できない心筋代謝の異常を鋭敏に検出することができる。

心筋梗塞発症後あるいは血行再建術後において、血流障害よりも広範な代謝異常や血流回復後もなお持続する代謝異常を鋭敏に捉えることができる<sup>8)</sup>、<sup>11)</sup>。

更に、血流と同程度にまで回復する代謝異常を経時的に評価することにより、心筋 viability の評価のみならず、stunning や hibernating 等心筋血流だけでは説明し難い壁運動異常の病態を把握することができ、経過観察に有用である<sup>8)</sup>、<sup>12)</sup>、<sup>13)</sup>。

## 4. 安静時検査でも不安定狭心症や jeopardized area などの虚血領域を検出することができる。

本剤の安静時像は<sup>201</sup>Tl の負荷時像とよく一致し、負荷検査が困難な心疾患の診断に有用である<sup>14)</sup>。特に、不安定狭心症における安静時の重篤な虚血の病態を鋭敏に捉えることができる<sup>8)</sup>。また、梗塞領域内の残存生存心筋やその周辺の虚血領域及び側副血行支配により血流を保っているような jeopardized area も検出することができる<sup>15)</sup>。

## 5. 心筋症などの病態における血流障害に先行して生じる代謝異常を検出することができる。

肥大型心筋症、高血圧性心疾患、左室負荷を伴った弁膜性心疾患及び心筋炎などの疾患において肥大型心筋のエネルギー基質利用の変化あるいは血流異常に先行した代謝異常を把握することができる<sup>8)</sup>、<sup>16)~18)</sup>。

## 〔類似薬との比較〕

製剤としての本剤と<sup>201</sup>Tl の特徴の比較

	本剤	<sup>201</sup> Tl
効能・効果	脂肪酸代謝シンチグラフィによる心疾患の診断	心筋シンチグラフィによる心臓疾患の診断
得られる情報	心筋細胞内の ATP 濃度、トリグリセリド含有量及びミトコンドリア機能に基づいた心筋脂肪酸代謝情報	心筋血流情報
集積機序	脂肪酸として細胞内へ取り込まれた後、トリグリセリド及びミトコンドリアに取り込まれる。脂肪酸のβ位にメチル基が導入されているために第一段階でのβ酸化を受けずに心筋細胞内に長くとどまる。	局所心筋血流に比例して心筋内に分布した <sup>201</sup> Tl は、同族体である K <sup>+</sup> と同様に心筋細胞膜の Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPase 系により能動的に心筋内に取り込まれる。
標識核種	<sup>123</sup> I が放出するγ線のエネルギーは159keVと核医学検査に最適で、計数効率が高いために良好な画質が得られる。半減期は13.27時間と <sup>201</sup> Tl よりも短いために吸収線量が低い。	<sup>201</sup> Tl が放出する特性X線のエネルギーは71~80keVと低いために、体内での吸収により深部の情報を得るのが困難で、計数効率が低いために良好な画質が得難い。半減期は72.91時間と長く、吸収線量が高くなる。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カルディオダイニン<sup>®</sup>注

#### (2) 洋名

Cardiodine<sup>®</sup> Injectable

#### (3) 名称の由来

心臓に関する接頭語である Cardio- と標識核種である <sup>123</sup>I の Iodine から命名

### 2. 一般名

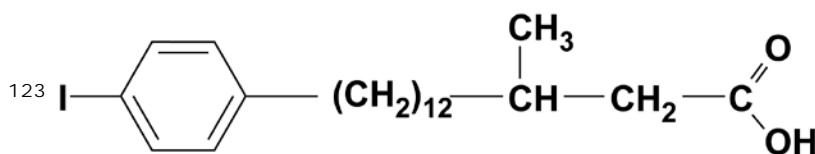
#### (1) 和名

15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸(<sup>123</sup>I)注射液 (放射性医薬品基準)

#### (2) 洋名 (命名法)

- ・ 15-(4-Iodophenyl)-3(R,S)-Methylpentadecanoic Acid (<sup>123</sup>I) Injection
- ・ iocanlidic acid (<sup>123</sup>I) (INN)

### 3. 構造式又は示性式



(<sup>123</sup>I 標識体として)

### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>35</sub><sup>123</sup>I O<sub>2</sub> (<sup>123</sup>I 標識体として)

分子量: 454.42 (<sup>123</sup>I 標識体についての理論値)

### 5. 化学名 (命名法)

Benzenepentadecanoic acid, 4-(iode-123I)-, beta-, methyl-(9CI) (CA INDEX NAME)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

<sup>123</sup>I-BMIPP

### 7. CAS登録番号

CAS-123748-56-1

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 有効成分の規制区分

該当しない

### 2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

(2) 溶解性

(3) 吸湿性

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

(1)～(6)：該当資料なし

(7) その他の主な示性値

[核物理学的特性]

$^{123}\text{I}$  として、

1. 物理的半減期：13.27 時間

2. 主  $\gamma$  線エネルギー：159keV (83.3%)

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 4. 有効成分の確認試験法

p. 6 〈Ⅳ. 製剤に関する項目〉－〈6. 製剤中の有効成分の確認試験法〉の項参照

### 5. 有効成分の定量法

p. 6 〈Ⅳ. 製剤に関する項目〉－〈7. 製剤中の有効成分の定量法〉の項参照

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

区別：注射剤（溶液）

規格：1 mL 中, 74MBq（検定日時において）

ガラス製シリンジ型バイアル

性状：無色澄明の液

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：8.2～9.2

浸透圧比：約 0.9（生理食塩液に対する比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分の含量

本剤は、水性の注射剤で、ヨウ素-123 を 15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸の形で含む。

1 mL 中,

15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸(<sup>123</sup>I)（検定日時において）

74MBq

15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸

0.4mg

#### (2) 添加物

1 mL 中, 日本薬局方ウルソデオキシコール酸 7 mg, 日本薬局方リン酸水素ナトリウム及び日本薬局方水酸化ナトリウム

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は放射線遮へい用鉛容器に収納されるため、常時遮光されている。

#### ・長期保存試験による安定性

本剤を室温で 32 時間保存して試験を行った結果、安定であることが確認された。

#### ・苛酷試験による安定性

本剤を 40℃で 24 時間保存して試験を行った結果、安定であることが確認された。

### 4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし



## 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

### 1. ヨウ素-123

適当量について、放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法のガンマ線測定法の Ge 半導体検出器による測定法により試験を行うとき、0.159MeV にピークを認める。

### 2. 15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸 (<sup>123</sup>I)

ヨウ化ナトリウム 0.5g、ヨウ素酸ナトリウム 1.0g 及び炭酸水素ナトリウム 5.0g に水を加えて溶かして 100mL としたこの液の適量を担体として、メタノール/酢酸(100)混液(40:1)を展開溶媒として、薄層クロマトグラフィーにより約 10cm 展開して試験を行うとき、15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸(<sup>123</sup>I)のスポット以外の放射能は、薄層上の総放射能の 5%以下である。

なお、15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸(<sup>123</sup>I)のスポットは、15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸標準液を担体を用いずに同様に展開し、薄層板をヨウ素蒸気にさらしたときの呈色により確認する。また、薄層板は薄層クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを用いて調製する。

## 6. 製剤中の有効成分の定量法

適当量について、放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法の電離箱による定量法により放射能を測定する。

## 7. 容器の材質

ガラス製シリンジ型バイアル，放射線遮へい用鉛容器

## 8. その他

本剤は、放射性医薬品につき放射能を有し、また経時的に放射能が減衰する。

[減衰表]

検定日当日	減衰係数	検定日翌日	減衰係数
9:00	1.17	9:00	0.33
10:00	1.11	10:00	0.32
11:00	1.05	11:00	0.30
<u>12:00</u>	<u>1.00</u>	12:00	0.28
13:00	0.95		
14:00	0.90		
15:00	0.85		
16:00	0.81		
17:00	0.77		

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

脂肪酸代謝シンチグラフィによる心疾患の診断

### 2. 用法及び用量

通常、成人には本剤 74～148MBq を静脈内投与する。投与後 15～30 分より被検部に検出器を向け、撮像もしくはデータ収集を行いシンチグラムを得る。

投与量は年齢、体重により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>8)</sup>

第3相臨床試験において、以下の心疾患を対象に有効性が検討され、546 例中 540 例(98.9%)において本剤の有効性が認められた。

急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、心筋炎、その他の心疾患

更に、第3相臨床試験及びその後の論文において、本剤の心疾患診断における臨床的有効性に関する、以下のような知見が得られている。

#### 1. 虚血性心疾患

心筋梗塞において <sup>201</sup>Tl による血流検査と比較したとき、急性心筋梗塞や血行再建術後症例では、血流障害範囲に比し、より広範な代謝異常又は血流回復後にも持続する脂肪酸代謝異常を示し、また、時間経過と共に脂肪酸代謝や、壁運動の回復を評価することが可能であった<sup>12)</sup>。狭心症では、労作性狭心症や不安定狭心症など各々の狭心症の病態における重症度を反映した所見が得られ、責任冠動脈の同定が可能であった<sup>19)</sup>。

虚血性心疾患において、安静時における本剤と <sup>201</sup>Tl の集積乖離領域は負荷 <sup>201</sup>Tl の再分布領域と一致し、障害心筋の生存能評価に有用であった<sup>13)</sup>。

#### 2. 心筋症

心筋症では、<sup>201</sup>Tl より相対的に集積低下が大きく、特に肥大型心筋症においては肥大型心における血流障害に先行して発現すると考えられる広範な代謝異常を捉えることが可能であった。また、Ca拮抗薬における治療効果の判定にも有用であった<sup>20)</sup>。

#### 3. その他の心疾患

弁膜性心疾患、高血圧性心疾患及び心筋炎などの疾患において、左室負荷による利用エネルギー基質の変化や、冠血流異常に先行した代謝異常を把握することが可能であった。

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

使用成績調査（全 3199 例）において、味覚異常が 2 件（0.06%）報告された（再審査終了時）。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## 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

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4), 5), 21)</sup>

天然の脂肪酸(FFA)は、血中から心筋の細胞質内へ濃度勾配により移行した後、アシル CoA 合成酵素によって活性化され、FFA-CoA となり、一部はトリグリセリド等の脂質プールへ移行する。残りの FFA-CoA はカルニチンシャトルを介してミトコンドリア内に移行し、 $\beta$ 酸化を受けてアセチル CoA となりクエン酸回路に入る。

本剤は、FFA と同様に細胞内へ取り込まれ、トリグリセリド等の脂質プール及びミトコンドリア内へ移行する。しかしながら、側鎖として  $\beta$  位にメチル基を有することにより、ミトコンドリア内で  $\alpha$  酸化された後  $\beta$  酸化を受けるため、ミトコンドリア内での  $\beta$  酸化への移行が遅れ、心筋内に長くとどまると考えられる。

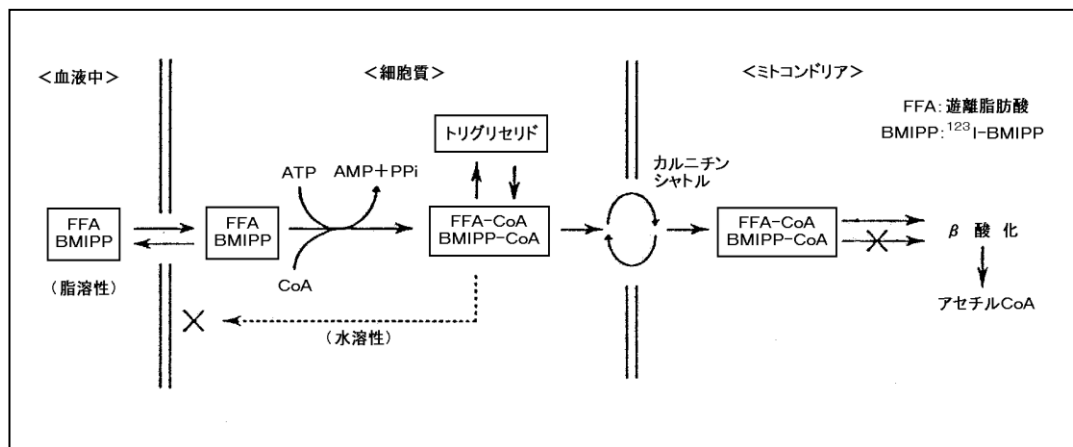


図1.  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の集積機序

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

p. 12 〈VII. 薬物動態に関する項目〉 - 〈4. 分布〉 - 〈(5) その他の組織への移行性〉の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

#### (3) 通常用量での血中濃度<sup>6)</sup>

健常成人男子に本剤 111MBq を静注し、血中放射能の経時変化を検討した。

血中放射能は本剤静注後速やかに消失（半減期 2.5 分）し、静注後 15～30 分に最低値（投与量の 13%）を示した。その後 3 時間まで徐々に増加して約 20% に達した後、再び減少し、静注後 24 時間においては約 16% であった（図 2）。

以上のことから、本剤は早期の体循環で心筋、肝臓及び全身の筋肉など脂肪酸代謝の営まれる臓器に取り込まれた後、各臓器で代謝を受け、その代謝産物が血中に放出されるものと考えられた。

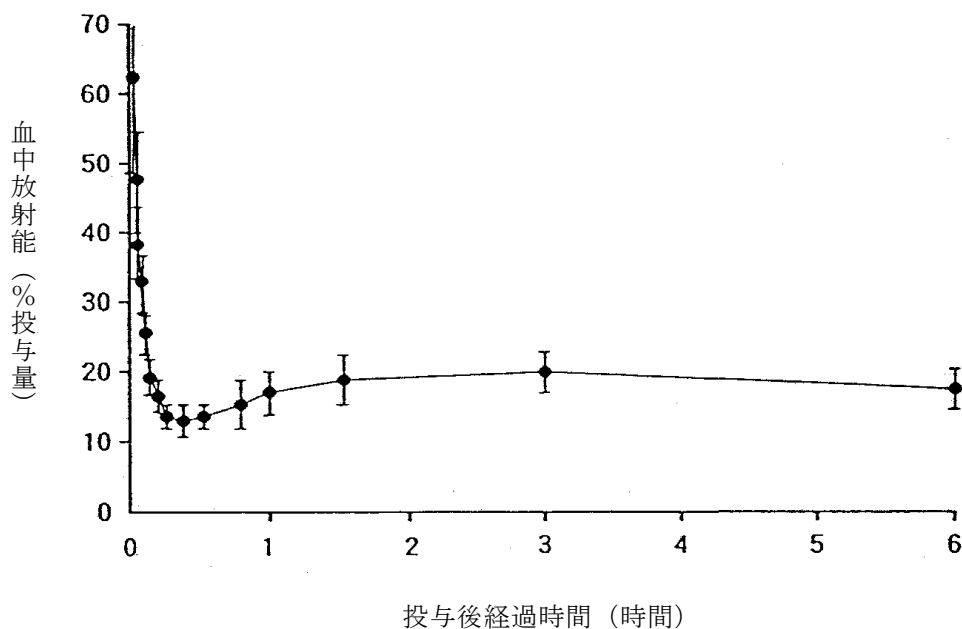


図 2. 血中の放射能経時変化（6 例の平均値±標準偏差）

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 吸収速度定数**

該当しない

**(2) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

**(3) 消失速度定数**

該当資料なし

**(4) クリアランス**

該当資料なし

**(5) 分布容積**

該当資料なし

**(6) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

**3. 吸収**

該当しない

**4. 分布**

**(1) 血液—脳関門通過性**

該当資料なし

**(2) 胎児への移行性**

該当資料なし

**(3) 乳汁中への移行性**

該当資料なし

**(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<sup>6)</sup>

心筋及び肝臓における放射能分布を図3に示す。

- 本剤の心筋への集積率は、静注後1.5時間で投与量の $5.4 \pm 0.6\%$ であったが、その後漸減し、静注後3時間、6時間及び24時間ではそれぞれ $5.1 \pm 0.4\%$ 、 $4.0 \pm 0.6\%$ 及び $3.0 \pm 0.5\%$ であった。
- 肝臓における本剤の集積率は、静注後1.5時間で投与量の $10.0 \pm 1.1\%$ であったが、その後は心筋より比較的速やかに減少し、静注後3時間、6時間及び24時間ではそれぞれ $8.7 \pm 1.2\%$ 、 $7.8 \pm 1.3\%$ 及び $5.9 \pm 1.3\%$ であった。
- 心筋及び肝臓以外には全身の筋肉に集積するのみで、甲状腺、胃及びその他の臓器への顕著な集積はみられなかった。

以上のことから、本剤は静注後速やかに血中から消失し、心筋、肝臓及び全身の筋肉など脂肪酸代謝が営まれる臓器に集積すること、また心筋クリアランスが緩徐であることから、心筋脂肪酸代謝イメージングに適した体内挙動を示すことが示唆された。

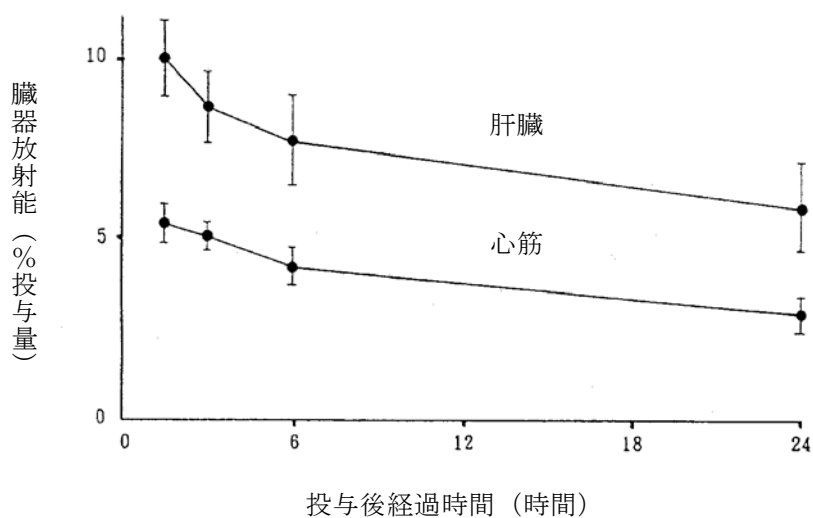


図3. 心筋及び肝臓の放射能経時変化 (6例の平均値±標準偏差)

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>21)</sup>

健康成人男子 4 例に本剤 111MBq を静注し、血清中及び尿中の放射能の存在形態を薄層クロマトグラフ法により検討した。

## 1. 血中における代謝物

静注後 5 分では放射化学的成分の 98% 以上が未変化体 (<sup>123</sup>I-BMIPP) であったが、時間経過に伴い減少した。血中からの <sup>123</sup>I-BMIPP の減少に応じ、ヨードフェニル酢酸 (<sup>123</sup>I) (<sup>123</sup>I-PIPA) が経時的に増加し、静注後 60 分で約 70% 認められた。

## 2. 尿中における代謝物

尿中では <sup>123</sup>I-BMIPP は認められなかった。主な放射化学的成分は <sup>123</sup>I-PIPA のグルタミン抱合体 (<sup>123</sup>I-PIPA-Gln) 及び <sup>123</sup>I-PIPA のグルクロン酸抱合体 (<sup>123</sup>I-PIPA-Glc) であり、静注後 0 ~ 2 時間でそれぞれ 75.3 ± 1.9% 及び 22.1 ± 1.3% であった。その他の成分としては <sup>123</sup>I-PIPA 及び <sup>123</sup>I-PIPA のグリシン抱合体 (<sup>123</sup>I-PIPAG) が認められた。その後 <sup>123</sup>I-PIPA-Gln は経時的に減少し (静注後 3 ~ 6 時間 : 39.2 ± 5.6%) , <sup>123</sup>I-PIPA-Glc が増加する (静注後 3 ~ 6 時間 : 56.3 ± 5.1%) 傾向が認められた。

以上のことから、本剤は静注後各臓器に取り込まれ、最初に α 酸化され、その後 β 酸化を受ける経路により <sup>123</sup>I-PIPA に代謝された後、肝臓等でグルタミン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、水溶性物質として尿中に排泄されると考えられた (図 4)。

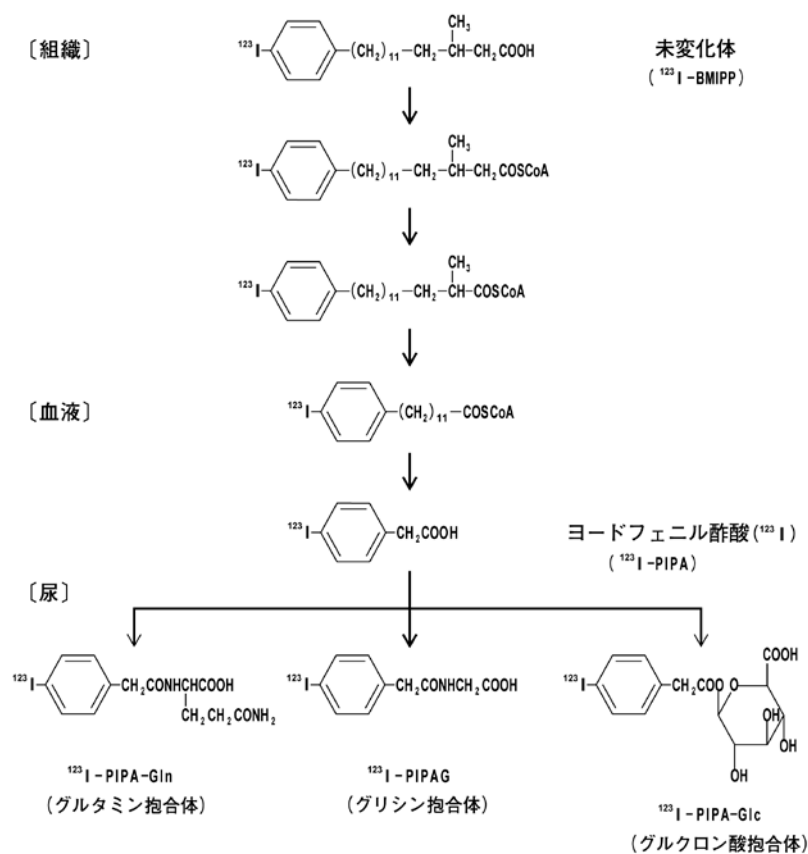


図 4. <sup>123</sup>I-BMIPP の代謝経路



## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄<sup>6)</sup>

## (1) 排泄部位

主に腎・尿路系を経て尿中へ排泄されたと考えられた。

## (2) 排泄率

健常成人男子に本剤 111MBq を静注し、0～2 時間、2～3 時間、3～6 時間及び 6～24 時間に蓄尿を行い、尿中放射能の経時変化について検討した。

尿中への排泄は投与後漸次増加し、その累積排泄率は静注後 0～6 時間で約 10%、静注後 6～24 時間で約 22%であった（図 5）。

本剤は、主に心筋、肝臓及び全身の筋肉等を集積するのみで、腸管への集積はみられなかったことから、主に腎・尿路系を経て尿中へ排泄されたと考えられた。

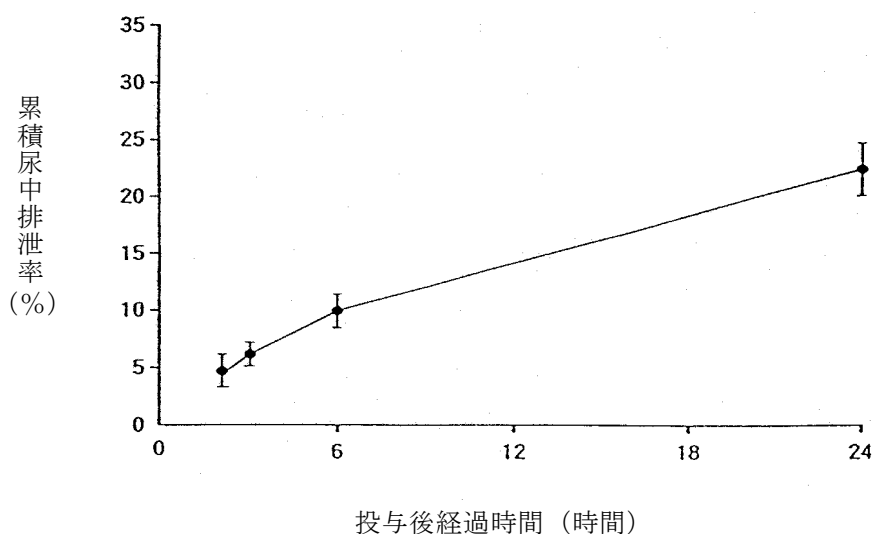


図 5. 尿中の累積放射能経時変化（6 例の平均値±標準偏差）

## (3) 排泄速度

前項〈(2)排泄率〉を参照

## 7. 透析等による除去率

## (1) 腹膜透析

該当資料なし

## (2) 血液透析

該当資料なし

## (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 8. その他

〔吸収線量〕

(MIRD法により算出)

臓 器	吸収線量 (mGy/MBq)
心 臓	0.057
肝 臓	0.038
腎 臓	0.011
脾 臓	0.010
膀 胱	0.043
赤色骨髄	0.013
卵 巢	0.011
精 巢	$7.6 \times 10^{-3}$
全 身	0.010

## 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**

該当しない

**2. 禁忌内容とその理由**

該当しない

**3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由**

該当しない

**4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由**

該当しない

**5. 慎重投与内容とその理由**

該当しない

**6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法**

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最少限度にとどめること。

**7. 相互作用**

**(1) 併用禁忌とその理由**

該当しない

**(2) 併用注意とその理由**

該当しない

## 8. 副作用

(1) 副作用の概要<sup>6)~8)</sup>

臨床試験及び使用成績調査（全 3989 例）において、異臭が 17 件（0.43%）、味覚異常が 4 件（0.10%）、口内異常感が 1 件（0.03%）、注射部疼痛が 2 件（0.05%）報告された（再審査終了時）。

## その他の副作用

	頻度不明※	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹，癢痒感	———	———
呼吸器	呼吸困難	———	———
消化器	嘔気	———	———
循環器	血圧上昇， 血圧低下	———	———
精神神経系	痙攣，失神， 意識低下	———	———
その他	顔面蒼白，脱力感， 注射部腫脹	異臭，味覚異常	口内異常感， 注射部疼痛

※自発報告につき頻度不明

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>6)~8)</sup>

副作用発現頻度：前項<(1)副作用の概要>を参照。

臨床検査値異常：承認時までの臨床試験（のべ 790 例）において臨床検査値異常が認められた例はなかった。

## (3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

注射漏れをおこすと投与部位に痛みを生じることがあるので、投与に際しては薬液が血管外に漏出しないように注意すること。

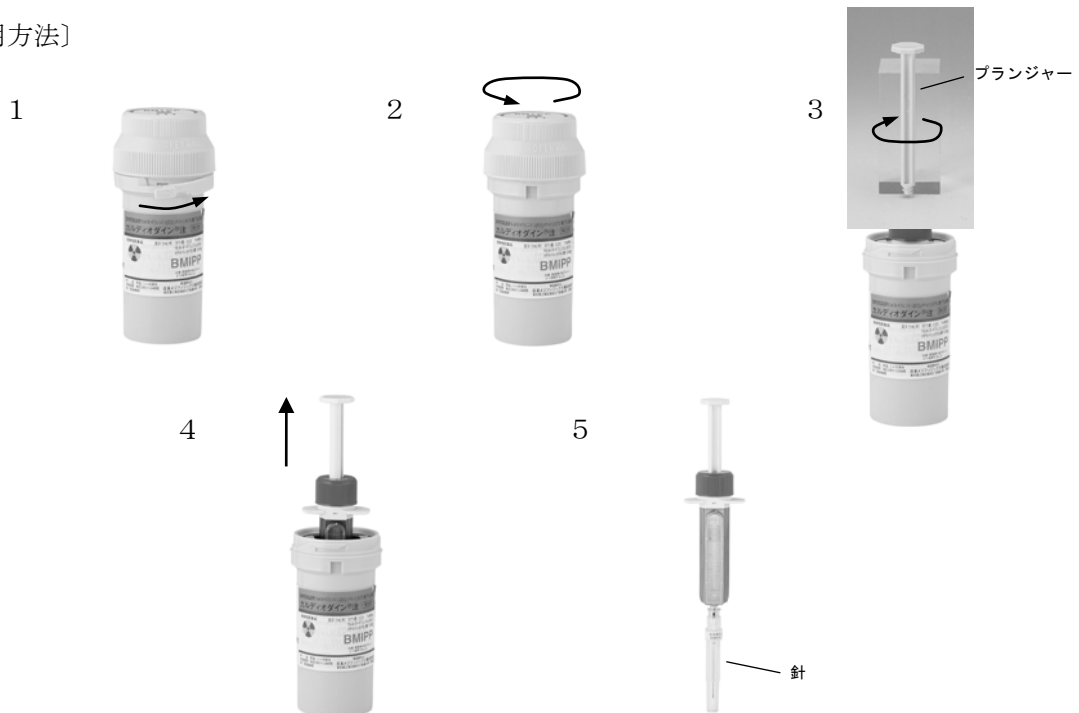
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）（つづき）

シリンジタイプの外観及び使用方法

〔内容〕



〔使用方法〕



1. コンテナのセイフティバンドを矢印の方向に引っ張って切り取る。  
**注意：セイフティバンドを上方向には引っ張らないで下さい！**
2. 上蓋を外す（反時計回りに回すと自然に外れます）。  
**注意：上蓋を上方に引っ張って外さないで下さい！**
3. プランジャーを取り付ける。
4. コンテナから取り出す（シールドキャップを持って取り出せます）。
5. 先端のゴムキャップを取り、針等（両刃針、ルーアアダプタ、他）を取り付ける。
6. 患者に投与する。

〔取扱い上の注意〕

1. プランジャーをねじ込む前に、針等を取り付けないで下さい。
2. 針等を取り付ける時に、プランジャーを押し込まないようにして下さい。
3. プランジャーは真っ直ぐに挿し込み、軽くねじ込めば取り付けられます。斜め方向に無理に押し込んだ場合、ガスケットが変形し薬液が漏れる恐れがありますので、ご注意ください。
4. シリンジ中にごくわずか気泡が含まれている場合があります。注射液を患者に投与してもこの気泡はシリンジ中に残り、患者に投与されることはありませんが、気泡の位置に注意しながら投与して下さい。

〔使用後の廃棄方法〕

1. 誤刺に注意して、針等を外す。
2. プランジャーは取り付け時と反対の方向（反時計方向）に回して取り外す。
3. シールドキャップを回して取り外し、シールドからシリンジを抜き取り廃棄する。

15. その他の注意\*

本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

該当資料なし

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

雄ビーグル犬及び雌雄 (SD 系) ラットを用いて 15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸の単回投与毒性試験を実施した。静注後それぞれ 14 日間観察したが、ビーグル犬及びラット共に被験物質の影響は認められず、ビーグル犬に対しては 4 mg/kg 体重が、またラットに対しては 10mg/kg 体重が影響を及ぼさない量であると推察された。

[安全性確認試験]

雌マウス (ICR 系) を用いて、非放射性の本剤の安全性確認試験を実施した。

5 mL/kg 体重 (臨床予定投与量の 200 倍) を静脈内投与したが、全例において異常は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 取扱い上の注意等に関する項目

**1. 有効期間又は使用期限**

有効期間：検定日時から 24 時間

**2. 貯法・保存条件**

室温，遮光保存

**3. 薬剤取扱い上の注意点**

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

**4. 承認条件**

該当しない

**5. 包装**

111MBq, 148MBq

**6. 同一成分・同効薬**

なし

**7. 国際誕生年月日**

1993 年 1 月 19 日

**8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号**

製造承認年月日：1993 年 1 月 19 日

承認番号：20500AMZ00012000

承認事項一部変更承認：1998 年 8 月 19 日（容器(シリンジ型バイアル)の追加)

**9. 薬価基準収載年月日**

1993 年 3 月 19 日（1993 年 3 月 19 日付厚生省告示第 75 号）

**10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容**

なし

**11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

2001 年 12 月 10 日付再審査結果通知第 3112 号-33

薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

**12. 再審査期間**

1993 年 1 月 19 日～1999 年 1 月 18 日（終了）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

4300438A1023

15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Gibson RS, et al : J Am Coll Cardiol 3 : 804-812, 1983
- 2) Kurata C, et al : J Nucl Med 30 : 80-87, 1989
- 3) 西村恒彦, 米倉義晴, 編 : 新しい心臓核医学, 第1版, 金原出版, 1988, p.73
- 4) Knapp FF Jr., et al : Eur J Nucl Med 12 : S39-S44, 1986
- 5) Fujibayashi Y, et al : J Nucl Med 31 : 1818-1822, 1990
- 6) 鳥塚莞爾, 他 : 核医学 28 : 681-690, 1991
- 7) 鳥塚莞爾, 他 : 核医学 29 : 305-317, 1992
- 8) 鳥塚莞爾, 他 : 核医学 29 : 413-433, 1992
- 9) 藤林靖久, 他 : 核医学 25 : 1131-1135, 1988
- 10) 緒方雅彦 : 核医学 26 : 69-76, 1989
- 11) 山崎純一, 他 : 循環器科 30 : 149-156, 1991
- 12) 植原敏勇, 他 : 核医学 29 : 347-358, 1992
- 13) 河本雅秀, 他 : 核医学 28 : 1081-1089, 1991
- 14) 橋本 順, 他 : 臨床放射線 36 : 1659-1663, 1991
- 15) 高尾祐治, 他 : 核医学 29 : 59-68, 1992
- 16) 下永田 剛, 他 : 心臓 24 特別号 1 : 90-94, 1992
- 17) 大槻克一, 他 : 呼吸と循環 40 : 175-181, 1992
- 18) 大塚 誠, 他 : RADIOISOTOPES 41 : 362-365, 1992
- 19) 岡 俊明, 他 : 核医学 33 : 279-284, 1996
- 20) 両角隆一, 他 : 核医学 30 : 1037-1047, 1993
- 21) 岡野 栄, 他 : 核医学 29 : 1489-1493, 1992

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

## XIII. 備考

その他の関連資料

nihon  
**medi+**physics

---

 **日本メジフィジックス株式会社**

〒136-0075 東京都江東区新砂三丁目4番10号 TEL (03) 5634-7006 (代)

<http://www.nmp.co.jp/>