

貯法：室温，遮光保存
有効期間：検定日時から18時間
（ラベルにも記載）

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | |
| 874300 | |
| 承認番号 | 21600AMZ00434000 |
| 薬価収載 | 2004年6月 |
| 販売開始 | 2004年6月 |
| 再審査結果* | 2013年9月 |

放射性医薬品・脳疾患診断薬

劇薬
処方箋医薬品^注

ベンゾダイン[®]注

放射性医薬品基準イオマゼニル（¹²³I）注射液

【組成・性状】

本剤は，シリンジ型バイアルに充てんされ，放射線遮蔽用鉛容器（コンテナ）に収められた水性の注射液で，ヨウ素-123をイオマゼニルの形で含む。

| | |
|-------------------------------------|--|
| 1 mL中 | |
| イオマゼニル（ ¹²³ I）（検定日時において） | 111MBq |
| イオマゼニル | 0.5 μg |
| 添加物 | 日本薬局方アスコルビン酸 10 mg，日本薬局方生理食塩液，pH調整剤2成分 |
| 外観 | 無色澄明の液 |
| pH | 4.8～5.2 |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液に対する比） |

【効能又は効果】

外科的治療が考慮される部分てんかん患者におけるてんかん焦点の診断

【用法及び用量】*

通常，成人には本剤167MBqを静脈内投与し，投与後約3時間に頭部の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が，最大222MBqまでとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 重篤な肝機能障害のある患者〔血中に滞留することがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- 重篤な腎機能障害のある患者〔血中に滞留することがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- 排尿障害のある患者〔膀胱部の被曝が増加することがある（「吸収線量」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------|--|------------------------|
| ベンゾジアゼピン系薬剤 | 画像が劣化する原因となる可能性がある。可能であれば投与前数日間の休薬を行うこと。 | 本剤の脳内薬物動態が影響を受ける場合がある。 |

4. 副作用*

国内における臨床試験（追加第Ⅲ相臨床試験）及び市販後の使用成績調査において総症例数1809例中15例（0.8%）17件の副作用が認められた。主な副作用は，嗅覚錯誤6件（0.3%），疼痛（注射部位等）3件（0.2%）等であった。また，主な臨床検査値異常としては，尿pH上昇9件（0.5%），好中球百分率減少3件（0.2%），血中カルシウム減少2件（0.1%）等が認められた（再審査終了時）。

その他の副作用*

| | 0.2%以上 | 0.2%未満 | 頻度不明* |
|-----|--------|--|------------------------------------|
| 過敏症 | — | — | 注射部位紅斑 |
| 呼吸器 | — | 息詰まり感 | — |
| 肝臓 | — | — | AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDH上昇 |
| 腎臓 | 尿pH上昇 | 乏尿，尿意切迫，尿潜血 | — |
| 血液 | — | 白血球数減少，好酸球百分率増加，好中球百分率増加又は減少，リンパ球百分率減少 | 白血球数増加，好塩基球百分率増加 |
| その他 | 嗅覚錯誤 | 疼痛（注射部位等），ほてり，筋攣縮，血中カリウム増加，血中カルシウム減少，血清総蛋白減少 | 血中尿酸増加，尿糖陽性 |

※ 第Ⅰ相～第Ⅲ相臨床試験における副作用は，評価基準が異なるため頻度不明とした。

5. 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ため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。
- (2) 動物実験（ラット）で乳汁移行性が認められているので、授乳中の婦人には授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（現在までのところ、使用経験がない）。

8. 適用上の注意

- (1) 投与前後：本剤を投与するにあたっては、放射性ヨウ素が甲状腺に摂取されることを防止するため、投与前から試験後も数日無機ヨウ素1日20mg以上を投与し、甲状腺ヨウ素摂取能を抑制しておくことが望ましい。ただし、無機ヨウ素の投与に際しては、ヨウ素過敏症の患者が禁忌とされているため、使用するヨウ素製剤の添付文書に従うこと。
- (2) 診断時：本剤SPECT像によるてんかん焦点の診断は、患者背景及びその他の検査等の情報も併せて実施すること。

9. 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。

【薬物動態】

本剤投与後、早期には局所脳血流に従って脳内に分布し、脳への高い集積（投与後10～20分で約12%）を示す¹⁾。イオマゼニル（¹²³I）（以下、本薬）の脳からの洗い出しは緩徐であり、投与後3時間の脳内放射能分布（約7%）は、本薬の脳内中枢性ベンゾジアゼピン受容体（以下、中枢性BZR）への特異的結合を反映する^{1,2)}。

脳以外の臓器への著明な放射能の集積はみられず、主要排泄経路は腎・尿路系であり、投与後24時間で93%が尿中へ排泄された¹⁾。

本薬は肝臓で代謝を受け、主な代謝物は、本薬の脱エステル体、脱エステル体のグルクロン酸抱合体と推定される成分及び遊離のヨウ素イオン（¹²³I⁻）であった³⁾。

外科的治療が考慮される部分でてんかん症例（発作症状、発作間欠期脳波所見及びMRI所見により局在性の焦点診断が確定的でない患者）を対象とした非盲検非対照試験（追加第Ⅲ相臨床試験）において、本剤SPECT像又は発作間欠期脳血流SPECT像を加味して判定したてんかん診断体系への貢献度の検討（78例）の結果、本剤SPECT像と発作間欠期脳血流SPECT像には相補的な関係が成立し、かつ、本剤SPECT像は脳血流像に比して貢献度が高かった（ $p=0.001$ ）。

| 症例数 | てんかん診断体系における貢献度（追加第Ⅲ相臨床試験） | | | | |
|-----|----------------------------|-----|-----|-----|--------------------------|
| | 貢献度* 評価対象 | 1 | 2 | 3 | 検定結果（Wilcoxonの符号付き順位和検定） |
| 78 | 本剤SPECT像 | 13例 | 41例 | 24例 | |
| | 発作間欠期脳血流SPECT像 | 4例 | 26例 | 48例 | |

- ※ 貢献度1：焦点部位がほぼ特定され、特殊検査の省略も可能であると判断された
- 貢献度2：焦点部位がある程度絞り込まれ、特殊検査を実施する上で有効な情報が得られた
- 貢献度3：焦点部位の特定が不十分であり、特殊検査が必要であると判断された

また、患者背景等を非開示としたブラインド読影の結果、発作間欠期脳血流SPECT像の方が本剤SPECT像よりも特異度が高かった（ $p<0.05$ ）。本剤SPECT像の異常所見がてんかん焦点部位と一致しなかった症例、即ち偽陽性例は73例中15例であり、このうち11例が側頭葉外てんかんであった。以上のことから、特に側頭葉外てんかんにおいて、患者の臨床的背景が開示されない条件下では、本剤SPECT像は偽陽性所見を示す可能性が高いことが示され、診断上注意を要するものと考えられた。

| 症例数 | ブラインド読影 ^{**} による焦点診断能 ^{***} （追加第Ⅲ相臨床試験） | | | | |
|-----|---|-------|-------|--------------------|----------------------|
| | 診断能 評価対象 | 感度 | 特異度 | 精度 ^{****} | 検定結果 （McNemar 検定） |
| 73 | 本剤SPECT像 | 27.4% | 79.5% | 27.4% | |
| | 発作間欠期脳血流SPECT像 | 26.0% | 95.9% | 26.0% | |

- ※ ブラインド読影：患者背景等を非開示とした読影
- ※※ 参照基準に対する診断能（参照基準：発作症状、間欠期脳波、MRI、発作時CBF-SPECT、FDG-PET、発作時頭皮上脳波検査、特殊誘導による脳波検査、脳磁図、頭蓋内電極による脳波検査、術中所見及び病理所見等を基に総合的に設定した基準。）
- ※※※ 焦点部位で真陽性かつ非焦点部位で真陰性である症例の割合

【薬効薬理】

1. 原理

部分てんかん発作は、興奮系及び抑制系神経伝達の不均衡によって生じる神経細胞の過剰興奮状態である⁵⁾。抑制系神経伝達の主要な部分をなうGABA_A受容体と複合体を形成している中枢性BZRは、てんかん焦点において減少することが知られている⁶⁾。

2. 集積機序

本薬は、脳内に広く分布する中枢性BZRに高い親和性を示し⁷⁾、選択的に結合する性質を有する⁸⁾。投与後早期には局所脳血流に従って脳内に分布し、その後3時間までの分布は脳血流の影響を受けることが知られている²⁾。したがって、投与後約3時間に撮像した脳SPECT像は中枢性BZRに結合した本薬の分布を反映し、本剤を用いた検査により局所脳内中枢性BZR分布を評価することができる。

3. 中枢神経系に対する作用

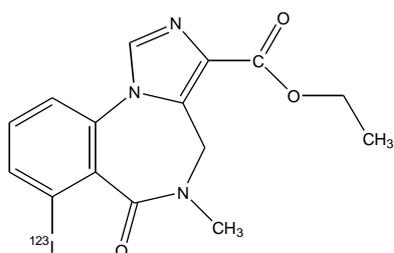
動物実験（マウス）で本薬10 μg/kg（臨床最大投与量である222MBq包装品に含まれる量の600倍*）とペンテトラゾールとの併用において、痙攣誘発作用が認められた⁹⁾。

※ ヒトの体重を60kgとして換算

【有効成分に関する理化学的知見】

1. イオマゼニル (¹²³I)

構造式：



2. 放射性核種の特性 (¹²³I として)

物理的半減期：13.27時間

主γ線エネルギー：159keV (83.3%)

【吸収線量】

(MIRD法により算出)

| | 吸収線量 (mGy/37MBq) |
|-------|------------------|
| 脳 | 0.44 |
| 肝臓 | 0.16 |
| 胆のう | 0.69 |
| 小腸 | 0.47 |
| 大腸上部壁 | 0.84 |
| 大腸下部壁 | 1.1 |
| 腎臓 | 0.33 |
| 膀胱壁 | 7.5 |
| 脾臓 | 0.11 |
| 赤色骨髄 | 0.20 |
| 卵巣 | 0.46 |
| 精巣 | 0.22 |
| 甲状腺 | 1.4 |
| 全身 | 0.17 |

(4.8時間ごとに排尿した場合)

【取扱い上の注意】*

(シリンジバイアル使用方法)

- ① コンテナのセイフティバンドを切り取り、上蓋を外す。
- ② プランジャーを取り付ける（図1）。
- ③ 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）。
- ④ 先端のゴムキャップを取り、針等（両刃針、他）を取り付ける（図2）。
- ⑤ 患者に投与する。

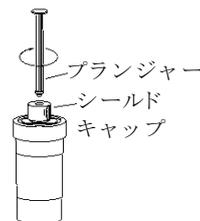


図1

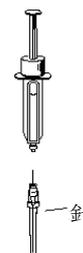


図2

(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。

【包 装】

167MBq (1.5mL) / シリンジ 1本

222MBq (2mL) / シリンジ 1本

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 米倉義晴, 他: 核医学 32: 87-97, 1995
- 2) Onishi Y, et al: Eur J Nucl Med 23: 1491-1497, 1996
- 3) 吉村弘一, 他: 核医学 32: 1037-1043, 1995
- 4) 申請資料概要, 2004
- 5) During MJ. et al: Lancet 341: 1607-1610, 1993
- 6) Sata Y, et al: Epilepsia 43: 1039-1048, 2002
- 7) 申請資料概要, 2004
- 8) 申請資料概要, 2004
- 9) 山口和政, 他: 応用薬理 50: 223-234, 1995

<文献請求先>

日本メジフィジックス株式会社 営業業務部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江1丁目2番6号
0120-07-6941 (フリーダイヤル)

製造販売元
日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号