

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2008に準拠して作成

放射性医薬品 ・ 脳疾患診断薬

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

Benzodine[®] Injectable

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬, 処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1mL中, イオマゼニル (¹²³ I) (検定日時において) 111MBq
一般名	和名: イオマゼニル (¹²³ I), イオマゼニル (¹²³ I) 注射液 洋名: Iomazenil (¹²³ I), Iomazenil (¹²³ I) Injection
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日: 2004年4月23日 薬価基準収載年月日: 2004年6月18日 発売年月日: 2004年6月28日
開発・製造発売(輸入)・ 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
医薬情報担当者の 連絡先	日本メジフィジックス株式会社 担当 [] TEL [] FAX []
問い合わせ窓口	日本メジフィジックス株式会社 製品問い合わせ専用フリーダイヤル ☎ 0120-07-6941 医療関係者専用ホームページ https://www.nmp.co.jp/member/index.html

[®]: 登録商標

本IFは2013年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

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）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ① 「 I F 記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 開発の経緯		1. 警告内容とその理由	
2. 製品の治療（診断）学的・製剤学的特性		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
1. 販売名		4. 用法及び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	
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	
1. 物理化学的性質		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
2. 有効成分の各種条件下における安定性		13. 過量投与	
3. 有効成分の確認試験法		14. 適用上の注意	
4. 有効成分の定量法		15. その他の注意	
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	
1. 剤形		IX. 非臨床試験に関する項目	23
2. 製剤の組成		1. 薬理試験	
3. 注射剤の調製法		2. 毒性試験	
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意		X. 管理的事項に関する項目	24
5. 製剤の各種条件下における安定性		1. 規制区分	
6. 溶解後の安定性		2. 有効期間又は使用期限	
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）		3. 貯法・保存条件	
8. 生物学的試験法		4. 薬剤取扱い上の注意点	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法		5. 承認条件等	
10. 製剤中の有効成分の定量法		6. 包装	
11. 力価		7. 容器の材質	
12. 混入する可能性のある夾雑物		8. 同一成分・同効薬	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報		9. 国際誕生年月日	
14. その他		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	
V. 治療（診断）に関する項目	8	11. 薬価基準収載年月日	
1. 効能又は効果		12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	
2. 用法及び用量		13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	
3. 臨床成績		14. 再審査期間	
VI. 薬効薬理に関する項目	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群		16. 各種コード	
2. 薬理作用		17. 保険給付上の注意	
VII. 薬物動態に関する項目	12	XI. 文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法		1. 引用文献	
2. 薬物速度論的パラメータ		2. その他の参考文献	
3. 吸収		XII. 参考資料	27
4. 分布		1. 主な外国での発売状況	
5. 代謝		2. 海外における臨床支援情報	
6. 排泄		XIII. 備考	27
7. 透析等による除去率		その他の関連資料	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯*

イオマゼニル(¹²³I)注射液は、中枢性ベンゾジアゼピン受容体(以下、中枢性BZR)に高い親和性で結合するイオマゼニル(¹²³I)(以下、本薬)を本体とし、シングルフォトンエミッションコンピュータドトモグラフィ(以下、SPECT)を用いて中枢性BZRの局所脳内分布を画像化する放射性診断薬剤として、1990年にBeerらによって開発された¹⁾。

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²⁾。抗てんかん薬治療で発作抑制が困難な難治部分てんかん患者においては、外科的治療の適応の有無、術式及び脳切除部位の決定のため、てんかん焦点部位を正確に把握することが極めて重要であるが、その焦点同定が困難な場合は少なくない。

以上の背景から、当社はこのイオマゼニル(¹²³I)注射液を製剤化し、2004年4月に「ベンゾダイネ®注」(以下、本剤)の販売名で、「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」を効能・効果とした製造承認を取得した。1729例の使用成績調査を実施し、2013年9月に薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療(診断)学的・製剤学的特性

1. 本剤は、脳内における中枢性BZRの分布を、SPECTを用いて画像化するために開発された放射性医薬品である¹⁾。
2. 静脈内投与後、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³⁾。
3. 投与後3時間における脳への集積率は約7%であり、その脳内放射能分布は中枢性BZRへの特異的結合を反映する^{3),4)}。
4. 発作間欠期における検査で、てんかん焦点の局在診断に有効な情報が得られる⁶⁾。
5. 本剤中のヨウ素-123は159keVのγ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β線を放出しないため被検者の被曝も少ないという利点を有している。
6. 本剤はシリンジタイプで供給されるため、術者の被曝をより軽減することができ、操作も簡便に行える。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベンゾダイン[®]注

(2) 洋名

Benzodine[®] Injectable

(3) 名称の由来

ベンゾジアゼピン(Benzodiazepine)受容体イメージング用製剤であること、及び標識核種である¹²³IのIodineから命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イオマゼニル(¹²³I) (JAN), イオマゼニル(¹²³I)注射液

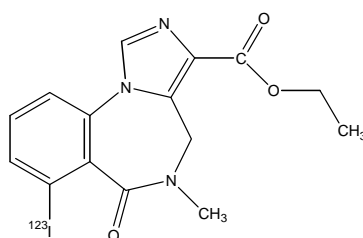
(2) 洋名 (命名法)

Iomazenil(¹²³I) (JAN, INN), Iomazenil(¹²³I) Injection

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₁₄¹²³IN₃O₃

分子量: 407.20 (¹²³I標識体についての理論値)

5. 化学名 (命名法)

Ethyl 5,6-dihydro-7-iodo-¹²³I-5-methyl-6-oxo-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate (CA INDEX NAME)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

¹²³I-IMZ, ¹²³I-iomazenil, NMA16, Ro 16-0154

7. CAS登録番号

CAS-127396-36-5

III. 有効成分に関する項目

1. 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)：放射性標識化合物であり微量のため該当資料なし

(7) その他の主な示性値

〔核物理学的特性〕

¹²³I として

- 1. 物理的半減期：13.27時間
- 2. 主γ線エネルギー：159keV(83.3%)
- 3. 減衰表

検定日当日(時)	減衰係数	検定日翌日(時)	減衰係数
9:00	1.17	09:00	0.33
10:00	1.11	10:00	0.32
11:00	1.05	11:00	0.30
12:00	1.00	12:00	0.29
13:00	0.95		
14:00	0.90		
15:00	0.85		
16:00	0.81		
17:00	0.77		

2. 有効成分の各種条件下における安定性

放射性標識化合物であり微量のため該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

p. 5 〈IV. 製剤に関する項目〉－〈9. 製剤中の有効成分の確認試験法〉の項参照

4. 有効成分の定量法

p. 5 〈IV. 製剤に関する項目〉－〈10. 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：1mL中, 111MBq (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：4.8～5.2

浸透圧比：約1 (生理食塩液に対する比)

粘度, 比重, 安定なpH域等：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

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

1mL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
--------	--------

(2) 添加物

1mL中, 日本薬局方アスコルビン酸10mg, 日本薬局方生理食塩液, pH調整剤2成分

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 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。

1. 長期保存試験による安定性

本剤を製造直後から遮光条件下、室温(25±2℃)にて保存し、試験開始時(検定日時、製造後20時間)、試験開始時から6時間、12時間、18時間及び24時間において試験を行った結果、いずれの測定点においても規格に適合し、24時間保存後も安定であることが確認された。

2. 苛酷試験による安定性

本剤を製造直後から遮光条件下、60℃にて保存し、試験開始時(検定日時)、試験開始時から6時間、12時間及び18時間において試験を行った結果、定量法：ヨウ素-123の項において、シリンジ型バイアル容器への放射能の吸着に起因するものと推測される放射能濃度の減少が認められた。また、定量法：アスコルビン酸の項及び外観試験の項において、苛酷条件下でのアスコルビン酸の分解に起因すると考えられるアスコルビン酸量の減少傾向及び淡黄色の呈色が認められた。その他の試験項目については、60℃保存による変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

p. 19 〈VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目〉 — 〈7. 相互作用〉

— 〈(2)併用注意とその理由〉の項参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. ヨウ素-123

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スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、0.159MeVにピークを認める。

2. イオマゼニル(¹²³I)

酢酸エチル/アセトン/アンモニア水(28)混液(90:10:1)を展開溶媒として、薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき、イオマゼニル(¹²³I)のスポットの位置は、イオマゼニルのクロロホルム溶液(1→100)を上記と同様に展開し、薄層板をヨウ素蒸気にさらしたときの呈色の位置に一致する。また、薄層板は薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製する。

10. 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。

11. 力価

該当しない

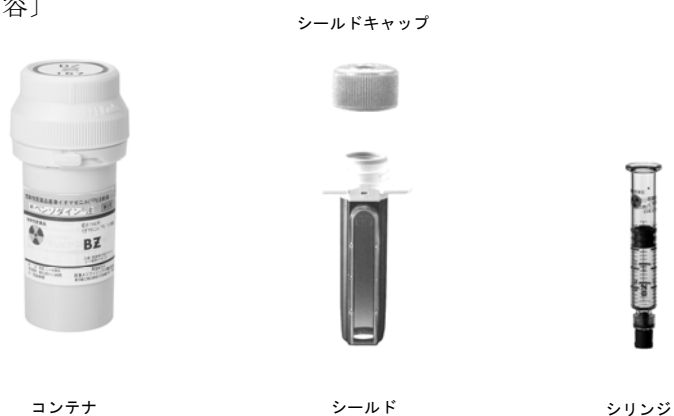
12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

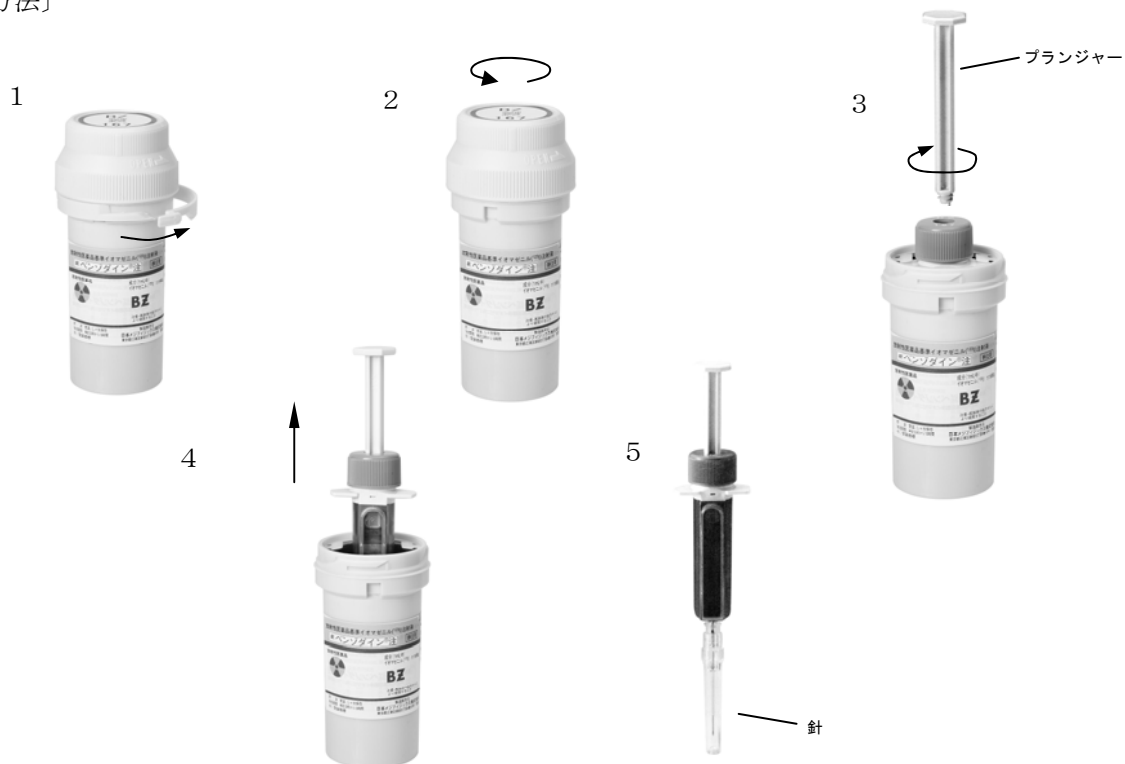
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 *

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、ルアーアダプタ、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、針等を取り付けしないで下さい。
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。

14. その他

特になし

V. 治療（診断）に関する項目

1. 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

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果⁵⁾

外科的治療が考慮される部分てんかん症例（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*	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	貢献度： 本剤SPECT像 > 発作間欠期 脳血流SPECT像 $p=0.001$
	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	ブライント読影※による焦点診断能***（追加第Ⅲ相臨床試験）				検定結果 (McNemar検定)
	診断能 評価対象	感度	特異度	精度****	
73	本剤SPECT像	27.4%	79.5%	27.4%	特異度： 発作間欠期脳血流SPECT像 >本剤SPECT像 p<0.05
	発作間欠期脳血流SPECT像	26.0%	95.9%	26.0%	

※ ブライント読影：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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

本剤投与前5時間は絶食とし，投与前日及び投与日にヨウ化カリウムを内服させ，甲状腺ブロックを行った健常成人男性6例を対象に，本剤111MBqを単回静脈内投与した結果，いずれの被験者においても，本剤との因果関係が疑われる自・他覚症状，理学的所見の変化あるいは臨床検査値の異常変動はみられなかった。

注) 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は167MBq，静脈内投与である。（用量は年齢，体重により適宜増減するが，最大222MBqまでとする。）

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

第Ⅱ相臨床試験において，本剤投与前日及び当日にヨウ化カリウムを内服させるなどの方法により甲状腺ブロックを行った部分てんかん患者78例（男性49例，女性29例）を対象に，本剤111MBq（1例），167MBq（54例），222MBq（23例）を単回静脈内投与した。その結果，本剤の安全性について問題となる点は認められず，また，本剤111～222MBqの投与量で有効性について良好な成績が得られたことから，167MBqを中心とする111～222MBqが本剤の投与量として適当であると考えられた。

注) 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は167MBq，静脈内投与である。（用量は年齢，体重により適宜増減するが，最大222MBqまでとする。）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

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

(6) 治療的使用 *

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査1729例において2例3件の副作用が報告され、副作用発現率は0.12%（2例/1729例）であった。発現した症状は、浮動性めまい、異常感、悪心各1件であった（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（集積）部位・作用（集積）機序

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⁶⁾。抑制系神経伝達の主要な部分をなすγ-アミノ酪酸_A(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²⁾。

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⁴⁾。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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

p. 15 〈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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

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) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾

健常成人男性 6 例に本剤 111MBq を静脈内投与し、動脈採血は投与後 2 時間まで、静脈採血は投与後 24 時間まで経時的に行い、動静脈血中の放射能を測定した(図 1)。

動脈血中放射能は速やかに消失し、投与後 5 分で $18.1 \pm 2.2\%$ 投与量、30 分で $9.3 \pm 1.3\%$ 投与量、120 分で $3.5 \pm 0.8\%$ 投与量であった。静脈血中放射能も速やかに消失し、投与後 5 分で $14.2 \pm 3.6\%$ 投与量、30 分で $9.5 \pm 1.3\%$ 投与量、120 分で $4.0 \pm 0.8\%$ 投与量、投与後 24 時間では $0.2 \pm 0.1\%$ 投与量であった。動脈血中及び静脈血中放射能は投与後 30 分ではほぼ同じ値となり、その後は経時的に同じ様相で減少した。

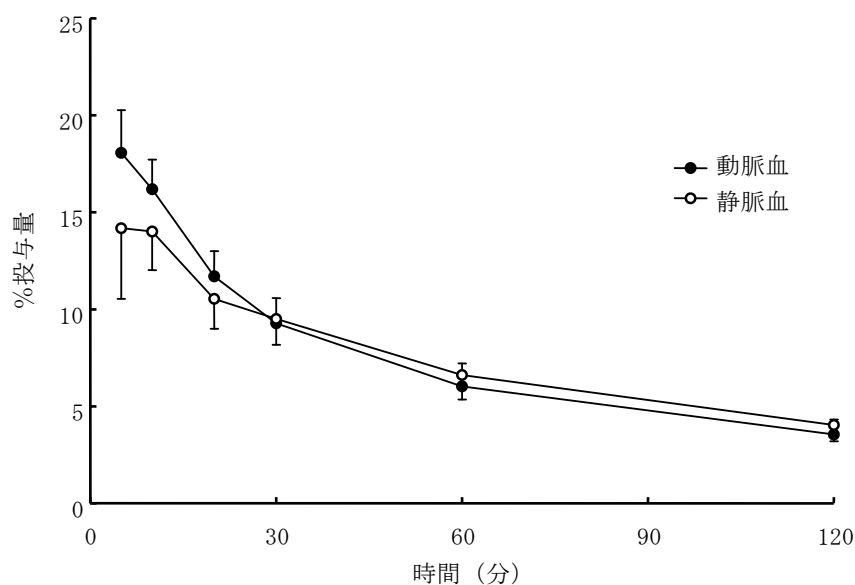


図 1 動脈及び静脈血中放射能の経時変化(5分～120分, n = 6)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

p. 18 〈VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目〉 - 〈7. 相互作用〉の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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⁹⁾

[参考：ラットにおける検討]

イオマゼニルを投与したラットの脳に集積した放射能の化学形は、静脈内投与後3時間において97%以上が未変化体であり、構造類似体であるフルマゼニルの主たる代謝物である脱エステル体は脳に集積しないとされていることから¹⁰⁾、本薬の代謝物として認められる¹²³I-R-COOH, ¹²³I-R'-CH₂COOH, ¹²³I-R-COOH-Glc及び¹²³Iはいずれの動物種においても脳へ移行せず、未変化体である本薬のみが血液－脳関門を通過し、脳へ移行するものと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

[参考：ラットにおける検討]

分娩後 10 日の授乳ラットにイオマゼニル(^{125}I)溶液約 4.5MBq/0.1mL/kg を静脈内投与し、5分、3時間及び24時間における乳汁中の放射能濃度を測定したところ、投与後5分で0.27%投与量/mLを、3時間で最高値0.36%投与量/mLを示した。この後、乳汁中放射能濃度は減少し、投与後24時間で0.18%投与量/mLとなった。乳汁中の放射化学的成分は、主として ^{125}I -IMZ、 ^{125}I -R-COOH及び $^{125}\text{I}^-$ であり、その他 ^{125}I -R'-CH₂COOH、 ^{125}I -R''-OH及び未同定の放射化学的成分も少量認められた。この未同定の放射化学的成分は、ラットにおける本剤を用いた薬物動態試験の結果から、 ^{125}I -R-COOH-Glcであると推測された。また、 ^{125}I -IMZの割合の経時的な減少に伴い、 ^{125}I -R-COOH及び $^{125}\text{I}^-$ の割合は増加した。以上のことから、ラットの血漿中において認められる代謝産物はすべて乳汁中へ移行することが判明した。

(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³⁾

第 I 相臨床試験において健常成人男性 6 例に本剤111MBqを静脈内投与し、シンチレーションカメラを用いて、脳SPECT像及び全身像を撮像し、関心領域(ROI)を設定することにより脳及び主要臓器における放射能を測定した。

全脳の放射能は、本剤投与後10~20分でピーク ($11.7 \pm 1.6\%$ 投与量)を示し、60~70分、110~120分、180~210分及び375~405分において、それぞれ $10.6 \pm 1.1\%$ 投与量、 $9.0 \pm 0.9\%$ 投与量、 $6.6 \pm 0.5\%$ 投与量及び $2.9 \pm 0.3\%$ 投与量と徐々に減少した(図 2)。

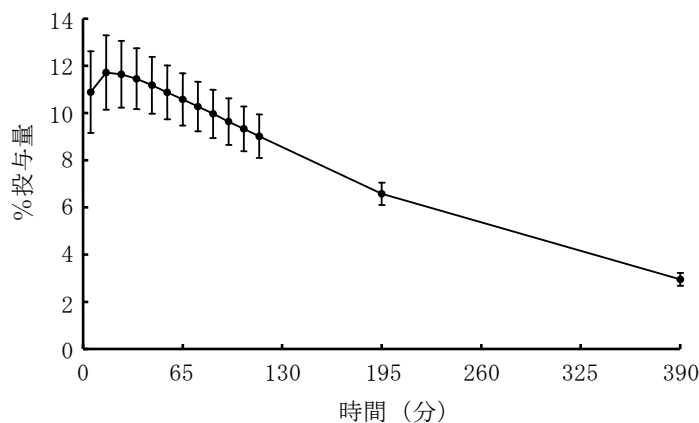


図 2 全脳放射能の経時変化(n = 6)

腹部(腸管及び腹部軟部組織)の放射能分布は投与後 3 時間、6 時間及び24時間でそれぞれ $3.7 \pm 0.4\%$ 投与量、 $3.1 \pm 0.4\%$ 投与量及び $2.1 \pm 0.5\%$ 投与量であった(図 3)。胆のうの放射能分布は投与後 3 時間で $0.9 \pm 0.4\%$ 投与量と低値であった。また、甲状腺、肝臓及び腎臓における分布はいずれも投与後 3 時間でそれぞれ $0.4 \pm 0.1\%$ 投与量、 $1.4 \pm 0.4\%$ 投与量及び $1.3 \pm 0.4\%$ 投与量であった。24時間像では大腸のわずかな描出がみられたのみであった。

以上のように、本剤は脳に特異的に集積することが示された。

また、投与後早期の体内分布を確認するために、肝腎機能の正常な被験者 4 例(第 II 相及び第 III 相臨床試験においてそれぞれ 2 例)を対象に、本剤投与後約40分における全身像を撮像し、主要臓器における放射能分布を検討した。その結果を図 3 に40分値として示した。

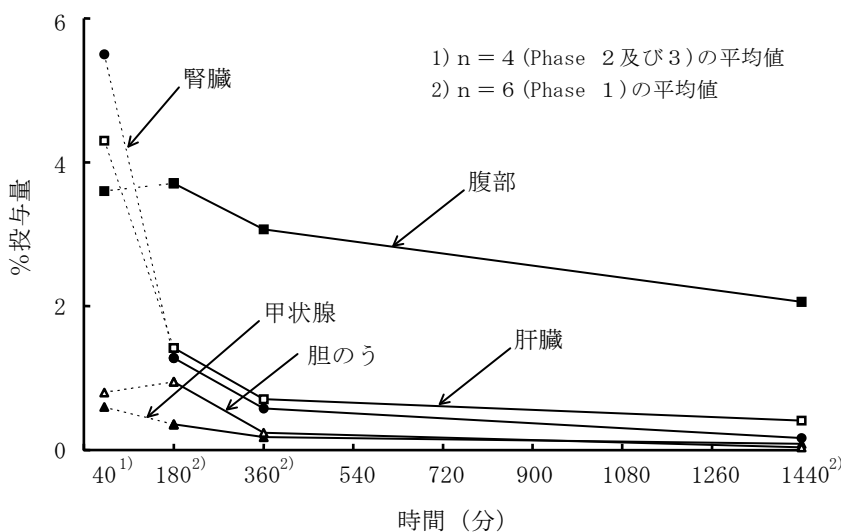


図 3 主要臓器における放射能の経時変化(n = 6)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁹⁾

本薬 (^{123}I -IMZ) 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 (^{123}I) であった。

推定される主な代謝経路のフローチャートを図4に示す。

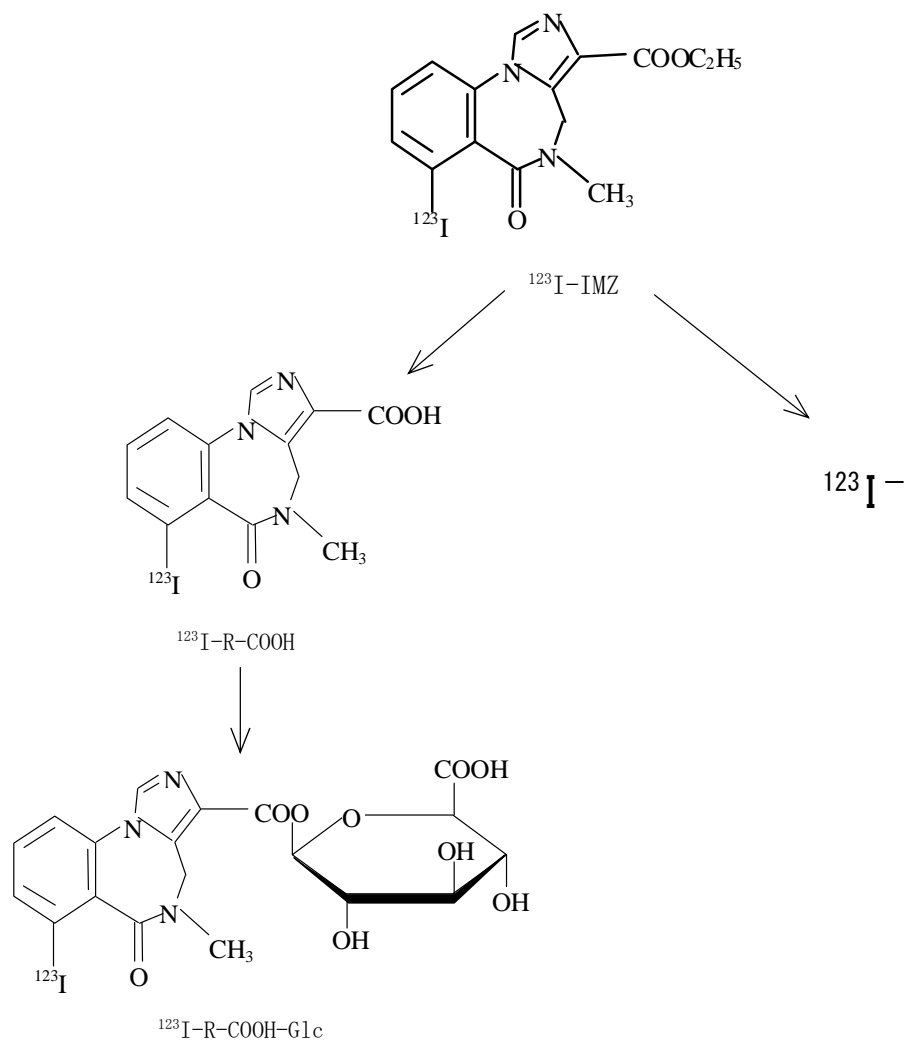


図4 推定される主な代謝経路のフローチャート

(2) 代謝に關与する酵素 (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

(1) 排泄部位及び経路^{3), 9)}

健常成人男性 6 例に本剤111MBqを静脈内投与し、投与後24時間まで経時的に尿中放射能を測定した。

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。

累積尿中排泄率を図 5 に示す。

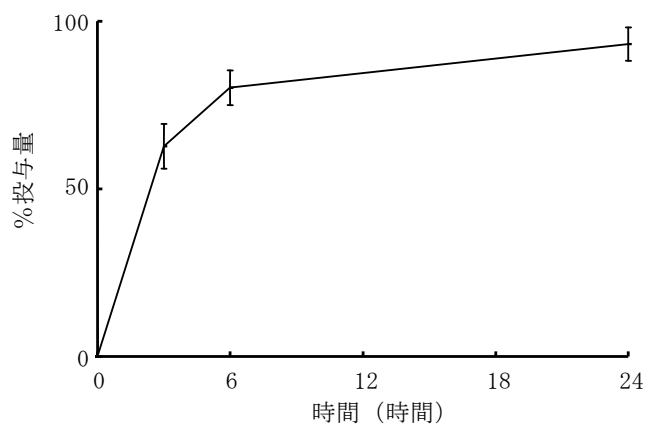


図 5 累積尿中排泄率 (n = 6)

(2) 排泄率

前項〈(1)排泄部位及び排泄率〉を参照

(3) 排泄速度

前項〈(1)排泄部位及び経路〉を参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

特になし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

特になし

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

特になし

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

特になし

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 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。]

動物を用いた試験及び国内における臨床試験の結果から、本剤は静脈内投与後速やかに脱エステル体及び脱エステル体のグルクロン酸抱合体に代謝され、主に尿中に排泄されることが示された。よって、本剤は肝臓で代謝されるので、“重篤な肝機能障害のある患者”に投与すると血中に滞留する可能性が考えられる。また、主な排泄経路は腎及び尿路系であることから、“重篤な腎機能障害のある患者”については排泄が遅延し血中に滞留する可能性が考えられる。また、本剤投与後の吸収線量は膀胱壁で最も高いことから、“排尿障害のある患者”については、膀胱部の被曝が増加する可能性が考えられる。

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

特になし

(2) 併用注意とその理由

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。

効力を裏付ける試験において、本剤は中枢性BZRに選択的に高い親和性で結合することが示されている。また、海外の添付文書より、BZRに作用するベンゾジアゼピン系薬剤（以下、BZD）の投与により、本剤の画像が劣化する可能性が示唆されている。さらに、サルを用いた試験の結果より、¹²³I-IMZの脳への特異的な放射能集積はBZD負荷により減少することが示され、¹²³I-IMZの脳内放射能集積を50%に減少させるBZD負荷量（ED₅₀、静脈内投与）は、下表のとおりだった（各BZDの臨床における投与量及びED₅₀との比併記）。

	ED ₅₀		臨床における投与量	ED ₅₀ /臨床投与量
	nmol/kg	μg/kg	μg/kg*	
フルマゼニル	52.8	16	3～17	5～1
クロナゼパム	1330	420	33～100（経口）	13～4
アルプラゾラム	2800	865	7～40（経口）	124～22
ジアゼパム	10700	3047	167	18

* ヒトの体重を60kgとして計算

ここで、アルプラゾラムについては、ED₅₀と臨床における投与量（注：経口投与量）に十分な開きがあるため（ED₅₀：臨床投与量＝124～22：1）、¹²³I-IMZの脳集積に与える影響は少ないものと推測された。一方、フルマゼニル、クロナゼパム及びジアゼパムについては、用量によっては¹²³I-IMZの脳集積が影響を受ける可能性が考えられた。したがって、患者がBZDを服用中の場合、本剤のSPECT像の解釈には注意を要する場合があると考えられる。

しかし、各BZDにより本剤の脳内動態に与える影響が異なるため、薬剤名は記載していない。また、休薬の期間については海外の添付文書に従い「投与前数日間」と記載した。

以上のことから、併用注意として可能であれば投与前数日間の休薬を行う旨を記載している。

8. 副作用*

(1) 副作用の概要*

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）。

(2) 重大な副作用と初期症状

特になし

(3) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度：前項〈(1)副作用の概要〉を参照

臨床検査異常値：前項〈(1)副作用の概要〉を参照

(5) 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

(6) 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。

国内の臨床試験における安全性の解析対象940例のうち、65歳以上の高齢者は242例(25.7%)で、これらの症例において安全性に問題となる点はみられなかった。しかしながら、高齢者では腎機能、肝機能の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に注意が必要である。したがって、本剤の投与にも十分な注意が必要であると考えられることから、既存の放射性医薬品と同様に記載している。

10. 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。

- (1) 放射性医薬品を妊婦又は授乳婦へ投与することは十分に注意する必要があると考えられることから、既存の放射性医薬品と同様に記載している。
- (2) 分娩後10日の授乳ラットに¹²⁵I-IMZ溶液 約4.5MBq/kgを静脈内投与した結果、投与後3時間に乳汁中放射能濃度は最高値0.36%投与量/mLを示した。血漿に対する乳汁中の放射能濃度との比は、乳汁中で最大放射能となった投与後3時間で20となり、乳汁移行性が認められた。よって、乳汁中の婦人には授乳を避けさせる旨記載している。

11. 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)。

国内の臨床試験における安全性の解析対象940例のうち、18歳未満の症例は3例（15歳，16歳及び17歳がそれぞれ1例，0.3%）で、これらの症例において安全性に問題はなかった。しかしながら、十分な臨床成績が得られていないことから記載している。

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。

- (1) 本剤は放射化学的異物として遊離の放射性ヨウ素イオン ($^{123}\text{I}^-$)（以下、 $^{123}\text{I}^-$ ）が 6%（規格限度値）含まれることがある。また、健常人における本剤の薬物動態の検討の結果、血漿中の放射化学的成分として $^{123}\text{I}^-$ が投与後 1 時間で約 12% 認められた。 $^{123}\text{I}^-$ は甲状腺に取り込まれる性質が知られている。
- 国内の臨床試験において、甲状腺ブロックが行われなかった症例においても、甲状腺機能に関する臨床検査結果等で特に問題は認められなかった。しかしながら、甲状腺ブロックを実施することにより、患者の甲状腺の被曝を軽減させることができることから記載している。
- (2) 本剤 SPECT 像によるてんかん焦点の診断は、患者背景やその他の検査等の情報も併せて実施することにより、より高い診断能が得られることから記載している。

15. その他の注意

特になし

16. その他

[吸収線量]

(MIRD法により算出)

吸収線量(mGy/37MBq)

脳	0.44	膀胱壁	7.5
肝臓	0.16	脾臓	0.11
胆のう	0.69	赤色骨髄	0.20
小腸	0.47	卵巣	0.46
大腸上部壁	0.84	精巣	0.22
大腸下部壁	1.1	甲状腺	1.4
腎臓	0.33	全身	0.17

(4.8時間ごとに排尿した場合)

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

[中枢神経系に対する作用]

動物実験(マウス)で本薬 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ (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¹¹⁾。

※ヒトの体重を60kgとして換算

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

雌雄ラット(用量： $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $100\mu\text{g}/\text{kg}$)及び雄ビーグル犬(用量： $40\mu\text{g}/\text{kg}$)にイオマゼニルを静脈内単回投与し、投与後14日間観察して毒性について検討した。その結果、それぞれの試験において、イオマゼニル $0.75\mu\text{g}/60\text{kg}$ (臨床予定投与量である167MBq包装品に含まれる量の8000倍及び3200倍に相当)を投与しても、毒性徴候が認められないことを確認した。最小致死量は雌雄ラットで $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上、雄ビーグル犬で $40\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上と推定された。

(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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 劇薬
- (2) 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定日時から18時間

3. 貯法・保存条件

室温，遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて
該当しない
- (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
該当しない

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

167MBq(1.5mL)／シリンジ 1本
222MBq(2mL)／シリンジ 1本

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. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

1991年9月27日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2004年4月23日
承認番号：21600AMZ00434000

11. 薬価基準収載年月日

2004年6月18日(2004年6月18日付厚生労働省告示第250号)

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

なし

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 *

2013年9月26日付厚生労働省発薬食0926第75号

薬事法第14条第2項第3号イからハマで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

14. 再審査期間 *

2004年4月23日～2012年4月22日(終了)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ベンゾダイン [®] 注 167MBq	1 1 6 2 5 4 7 0 1	4 3 0 0 4 4 7 A 1 0 2 2	6 2 0 0 0 1 9 2 1
ベンゾダイン [®] 注 222MBq	1 1 6 2 5 4 7 0 1	4 3 0 0 4 4 7 A 1 0 2 2	6 2 0 0 0 1 9 2 1

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Beer HF, et al : J Nucl Med **31** : 1007-1014, 1990
- 2) Sata Y, et al : Epilepsia **43** : 1039-1048, 2002
- 3) 米倉義晴, 他 : 核医学 **32** : 87-97, 1995
- 4) Onishi Y, et al : Eur J Nucl Med **23** : 1491-1497, 1996
- 5) 申請資料概要, 2004
- 6) During MJ, et al : Lancet **341** : 1607-1610, 1993
- 7) 申請資料概要, 2004
- 8) 申請資料概要, 2004
- 9) 吉村弘一, 他 : 核医学 **32** : 1037-1043, 1995
- 10) Persson A, et al : Hum Psychopharmacol **4** : 215-220, 1989
- 11) 山口和政, 他 : 応用薬理 **50** : 223-234, 1995

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売情報

なし (2011年12月現在)

2. 海外における臨床支援情報

特になし

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/>