

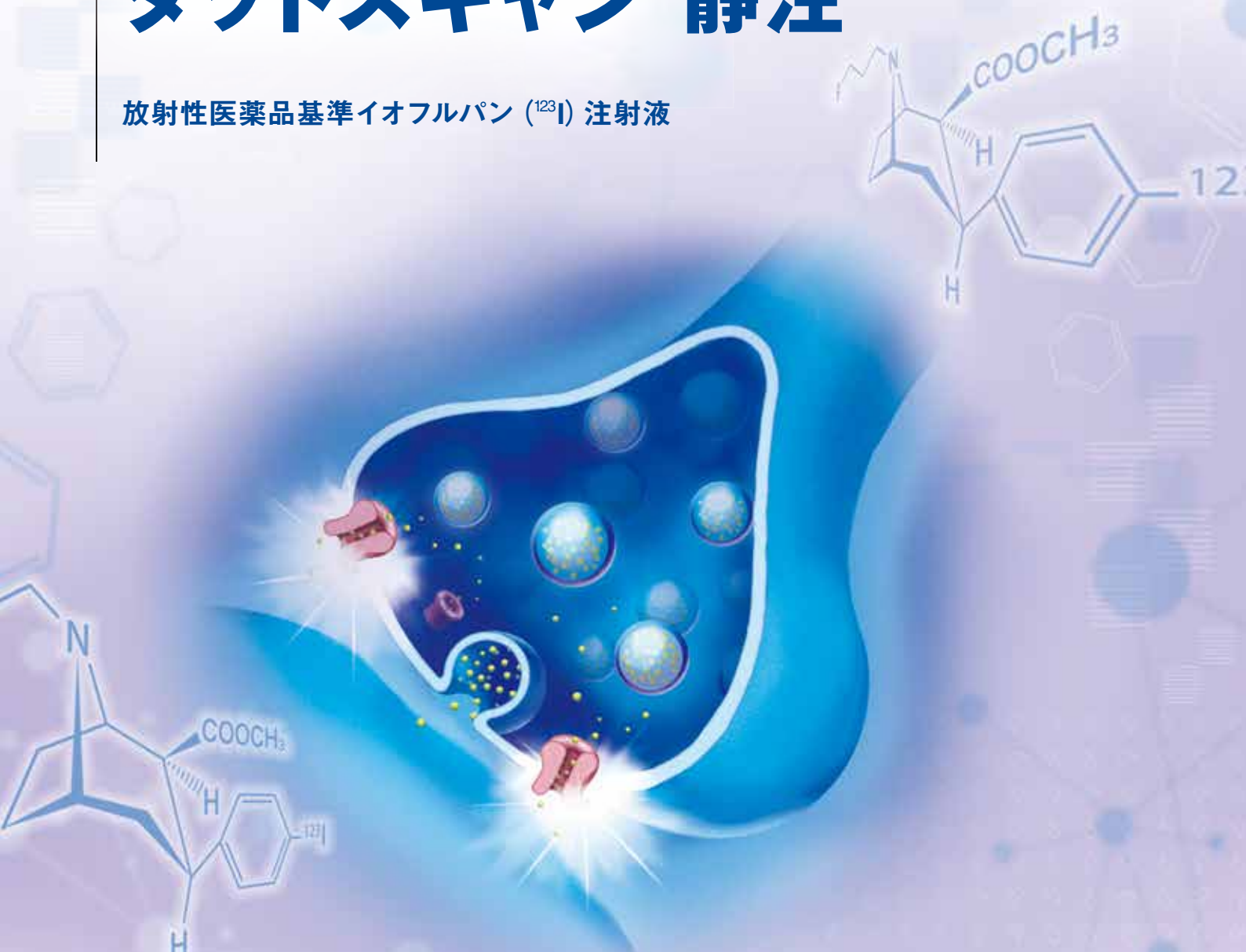
製品情報概要

放射性医薬品 脳疾患診断薬

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

ダットスキャン® 静注

放射性医薬品基準イオフルパン (^{123}I) 注射液



【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、
本剤の投与により過敏症反応を示す可能性がある

開発の経緯	2
特徴（特性）	3
製品情報（ドラッグインフォメーション）	4
禁忌	
組成・性状	
有効成分に関する理化学的知見	
効能又は効果	
用法及び用量	
使用上の注意	
臨床成績	8
症例紹介	
正常例	
疾患例（パーキンソン病，レビー小体型認知症）	
薬物動態	13
血中濃度	
分布	
代謝	
排泄	
吸収線量	
薬効薬理	15
一般薬理試験及び毒性試験	15
製剤学的事項	16
取扱い上の注意	17
有効期間	
貯法	
シリンジタイプの外観及び使用方法	
包装	18
関連情報	18
承認番号，承認年月日	
薬価基準収載年月日	
販売開始年月日	
再審査期間満了年月日	
主要文献	18

放射性医薬品 脳疾患診断薬

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ダットスキャン®静注

放射性医薬品基準

イオフルパン (^{123}I) 注射液

■ 開発の経緯

本剤は有効成分イオフルパン (^{123}I) を含有する製剤で、SPECT検査用の放射性医薬品であり、パーキンソン症候群（以下、PS）及びレビー小体型認知症（以下、DLB）の診断を目的に開発された。

フェニルトロパン系化合物の脳内モノアミントランスポーターへの結合親和性に関する知見は、1990年代初頭に多数報告され^{1)・2)}、ドパミントランスポーター（以下、DAT）に高い親和性を持つことが明らかにされた。イオフルパン (^{123}I) は米国Research Biochemicals International社のNeumeyerらによって1994年に報告されたフェニルトロパン系化合物であり、DATに対する高い親和性を有することが報告された³⁾。

黒質線条体ドパミン神経は、黒質に起始核を有する神経であり、DATは線条体内に存在する黒質線条体ドパミン神経の終末部に高発現する。DATは黒質線条体ドパミン神経の終末部より放出されるドパミンの再取込みを行っている膜蛋白質である。線条体のDATはPSの主要な疾患であるパーキンソン病（以下、PD）、及びDLBにおいて発現量が低下することが知られている^{4)・5)}。

本剤を用いたSPECT検査（シンチグラフィ）により、DATの脳内分布を可視化することが可能である。

海外での本剤の開発はGE Healthcare社が行い、2013年7月現在、海外34の国又は地域で承認されている。

一方国内では、2009年8月に日本医学放射線学会及び日本核医学会から本剤の開発に対する要望書が提出された。本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された結果、医療上の必要性が高いと判断され、平成22年5月21日付医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号にてPSに関する効能について、また平成22年12月13日付医政研発1213第1号、薬食審査発1213第1号にてDLBに関する効能について、本剤の開発権利を有する当社に開発要請がなされた。

当社は、以前開発していた同一有効成分を含有する放射性医薬品の開発再開を検討したが、1,000例を超える臨床試験データおよび多くの市販後の投与実績があり、海外において有効かつ安全であることが示されている本剤へ処方を変更して国内開発を行うことを決定した。2013年9月に「ダットスキャン®静注」の販売名で、「パーキンソン症候群、レビー小体型認知症の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ」を効能・効果とした製造販売承認を取得した。

「臨床成績」については、p.8をご参照下さい。

■ 特徴 (特性)

- 1 黒質線条体ドパミン神経の脱落の有無という新たな情報が得られます。**
パーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の早期診断に寄与します。
- 2 投与後3～6時間に1回SPECT撮像することにより、黒質線条体ドパミン神経終末部のドパミントランスポーターの分布を反映する画像が得られます。**
健康成人における線条体及び後頭葉の放射能並びに線条体における特異的放射能集積の推移を検討した結果、特異的結合比（（線条体－後頭葉）／後頭葉）は投与後3～6時間で安定していました⁶⁾。
- 3 パーキンソン症候群の診断精度の向上が期待されます。**
本剤を用いたSPECT検査を既存の診断情報に追加することにより、パーキンソン症候群の診断精度の向上が期待され⁷⁾、黒質線条体ドパミン神経の状態に応じた治療方針決定に寄与することが期待されます。
- 4 レビー小体型認知症の診断精度の向上が期待されます。**
本剤を用いたSPECT検査を既存の診断情報に追加することにより、レビー小体型認知症の診断に貢献することが期待されます⁸⁾。また、本剤の線条体への集積低下はDLB国際臨床診断基準（2005年改訂版）において示唆症状の一つに挙げられています⁹⁾。
- 5 無用の被曝が防げ、操作が簡便です。**
薬液をシリンジに抜き取る必要がなく、プランジャーと針を取り付けるだけでそのまま投与できるシリンジタイプでお届けします。操作が簡便であり、術者の被曝を軽減することができます。
- 6 副作用**
＜国内臨床試験＞
国内第Ⅲ相試験（全42例）において、副作用は認められませんでした。
＜海外臨床試験及び海外市販後データ＞
海外臨床試験（全1064例）において、40例（3.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められました。主な副作用は、頭痛15例（1.4%）及び悪心8例（0.8%）でした。
重大な副作用
過敏症：投与後局所反応（0.1%）、そう痒及び紅斑（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行って下さい。

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意下さい。

■ 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

1. 禁忌

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【設定理由】

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤の投与により過敏症反応を示す可能性がある。

2. 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剤で、ヨウ素-123をイオフルパンの形で含む。

1バイアル(2.25mL)中

イオフルパン(¹²³ I)(検定日時において)	167MBq
添加物	日本薬局方無水エタノール 0.1125mL, pH 調整剤 2 成分
外 観	無色澄明の液
pH	4.5~5.8
浸透圧比	約 4*(生理食塩液に対する比) *本剤の浸透圧はエタノールを含有することにより測定できないため、参考値として示した。

3. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

和名：イオフルパン(¹²³I)

洋名：ioflupane(¹²³I) (INN)

化学名

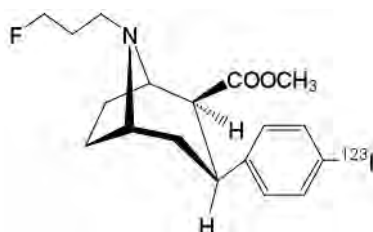
Methyl(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-[¹²³I]iodophenyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate

又は*N*- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-[¹²³I]iodophenyl)nortropane (IUPAC法)

分子式

分子式：C₁₈H₂₃F¹²³I^{NO}₂

化学構造式



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

検定時間から (時間)	放射能 (MBq)
-10	281.6
-9	267.2
-8	253.6
-7	240.7
-6	228.5
-5	216.8
-4	205.8
-3	195.3
-2	185.4
-1	176.0
(検定時間 ^注) 0	167.0

検定時間から (時間)	放射能 (MBq)
1	158.5
2	150.4
3	142.8
4	135.5
5	128.6
6	122.1
7	115.9
8	110.0
9	104.4
10	99.1

注) 検定時間：規格単位を定める時間

4. 効能又は効果

以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ

- パーキンソン症候群
- レビー小体型認知症

5. 用法及び用量

通常、成人には本剤1バイアル(111~185MBq)を静脈内投与し、投与後3~6時間に頭部のシンチグラムを得る。

6. 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）

- (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 (p.13「薬物動態」の項参照)。]
- (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 (p.13「薬物動態」の項参照)。]
- (3) 飲酒に対し強い反応を示す患者 [本剤はエタノールを5%含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるので、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。]
- (4) 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 (p.14「吸収線量」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 診断は他の関連する検査結果や臨床症状等を併せた根拠に基づいて総合的に判断すること。
- (2) 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) 本剤の投与により過敏症反応を示すことがある。投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。

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
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 ・フルボキサミンマレイン酸塩 ・パロキセチン塩酸塩水和物 ・塩酸セルトラリン	線条体と背景組織における本剤の集積比が上昇する可能性がある。画像を評価する際に留意すること。	本剤は背景組織に発現するセロトニントランスポーターにも結合するため、背景組織における本剤の集積が低下する可能性がある。
中枢神経刺激薬 ・メチルフェニデート塩酸塩 三環系抗うつ剤 ・アモキサピン 食欲抑制剤 ・マジンドール コカイン系製剤 ・コカイン塩酸塩 中枢興奮剤 ・メタンフェタミン塩酸塩	線条体における本剤の集積低下の原因となる可能性がある。画像を評価する際に留意すること。	線条体における本剤の特異的結合を競合的に阻害する可能性がある。

4. 副作用

<国内臨床試験>

国内第Ⅲ相試験（全42例）において、副作用は認められなかった。

<海外臨床試験及び海外市販後データ>

海外臨床試験（全1064例）において、40例（3.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛15例（1.4%）及び悪心8例（0.8%）であった。

(1) 重大な副作用

過敏症：投与後局所反応（0.1%），そう痒及び紅斑（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明*
過敏症	—————	—————	過敏症反応
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい，蟻走感	—————
感覚器	—————	回転性めまい	—————
消化器	—————	悪心，空腹，口内乾燥	—————
その他	—————	味覚異常，血腫，注射部位血腫	注射部位疼痛

※海外の市販後における報告のため頻度不明

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。

6. 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。

7. 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、使用経験がない）。

8. 適用上の注意

- (1) 投与速度：投与時に注射部位疼痛の起こる可能性を抑えるため、少なくとも15秒以上かけて本剤を静脈内に投与すること。
- (2) 撮像前後：膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後にできるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させること。

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。

(* 2014年5月改訂添付文書に基づく)

「禁忌を含む使用上の注意」等はp.4をご参照下さい。

■ 臨床成績

本剤のSPECT 画像診断の診断精度は感度及び特異度によって評価した。感度は黒質線条体ドパミン神経の脱落のある患者（パーキンソン症候群患者又はレビー小体型認知症患者）が本剤のSPECT 画像診断により「異常」と識別される割合とし、特異度は黒質線条体ドパミン神経の脱落のない患者（本態性振戦患者又はアルツハイマー型認知症患者）及び健康成人が本剤のSPECT画像診断により「正常」と識別される割合とした。

<パーキンソン症候群>

1. 国内成績

臨床診断の確定したパーキンソン症候群（パーキンソン病，多系統萎縮症，進行性核上性麻痺）患者，本態性振戦患者及び健康成人を対象とした国内第Ⅲ相試験¹⁰⁾では，本剤111MBq及び185MBqを投与後，3時間及び6時間にSPECTを撮像し，組入れ時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの本剤の診断精度を盲検下で評価した。有効性解析対象集団は27例であった。投与後3時間の診断精度は，感度100.0%（16/16例，95%信頼区間：79.4～100.0），特異度90.9%（10/11例，95%信頼区間：73.9～100.0）であった。

なお，本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2. 海外成績

臨床診断の確定したパーキンソン症候群患者，本態性振戦患者及び健康成人を対象とした海外第Ⅲ相試験¹¹⁾では，本剤111～185MBqを投与後3～6時間にSPECTを撮像し，組入れ時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの本剤の診断精度を盲検下で評価した。有効性解析対象集団は220例であった。診断精度は感度94.9%（150/158例，95%信頼区間：90.3～97.8），特異度93.5%（58/62例，95%信頼区間：84.3～98.2）であった。

なお，本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は7%（15/224例）であり，1%以上の発現率を示した有害事象は，頭痛，回転性めまい，空腹及び蟻走感であった。

また，初期パーキンソン症候群患者及び健康成人を対象とした海外第Ⅲ相試験¹²⁾では，本剤111～185MBqを投与後3～6時間にSPECTを撮像し，36ヵ月後に確定した臨床診断を真のスタンダードとしたときの本剤の診断精度を盲検下で評価した。有効性解析対象集団は102例であった。3名の読影者による診断精度（平均値±標準偏差）は，感度78.0±0.56%及び特異度96.8±0.00%であった。

なお，本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は7%（13/179例）であり，2例以上に発現した有害事象は，頭痛，悪心，注射部位血腫，浮動性めまい及び味覚異常であった。

<レビー小体型認知症>

1. 国内成績

臨床診断の確定したレビー小体型認知症患者，アルツハイマー型認知症患者及び健康成人を対象とした国内第Ⅲ相試験¹³⁾では，本剤111MBq及び185MBqを投与後3時間及び6時間にSPECTを撮像し，組入れ時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの本剤の診断精度を盲検下で評価した。有効性解析対象集団は21例であった。投与後3時間の診断精度は，感度70.0%（7/10例，95%信頼区間：41.6～98.4），特異度90.9%（10/11例，95%信頼区間：73.9～100.0）であった。

なお，本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2. 海外成績

認知症の徴候及び症状を呈する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験¹⁴⁾では、本剤111MBq～185MBqを投与後3～6時間にSPECTを撮像し、12ヵ月後の追跡調査時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの本剤の診断精度を盲検下で評価した。有効性解析対象集団は288例であった。3名の読影者による診断精度（平均値±標準偏差）は、感度78.5±3.97%及び特異度92.8±1.90%であった。

なお、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は3%（9/326例）であり、2例以上に発現した有害事象は、悪心及び血腫であった。

<副作用>

本剤との因果関係が否定できない有害事象（発現例数2例以上）

項目	例数 (%)					
	合計	国内試験 ^{*,**}		海外試験		
		合計	国内第Ⅱ相	合計	ISS ^{***}	海外第Ⅳ相
安全性解析対象集団	1,186	122	68	1,064	942	122
有害事象発現例	271	38	24 (35.3)	233	231 (25)	2 (2)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	49	9	9 (13.2)	40	39 (4)	1 (1)
耳および迷路障害	4	0	0 (0.0)	4	4 (<1)	0 (0)
回転性めまい	3	0	0 (0.0)	3	3 (<1)	0 (0)
胃腸障害	12	1	1 (1.5)	11	11 (1)	0 (0)
口内乾燥	3	0	0 (0.0)	3	3 (<1)	0 (0)
悪心	9	1	1 (1.5)	8	8 (<1)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	0	0 (0.0)	10	10 (1)	0 (0)
空腹	3	0	0 (0.0)	3	3 (<1)	0 (0)
注射部位血腫	2	0	0 (0.0)	2	2 (<1)	0 (0)
神経系障害	23	1	1 (1.5)	22	21 (2)	1 (1)
浮動性めまい	3	0	0 (0.0)	3	3 (<1)	0 (0)
蟻走感	3	0	0 (0.0)	3	3 (<1)	0 (0)
味覚異常	2	0	0 (0.0)	2	2 (<1)	0 (0)
頭痛	16	1	1 (1.5)	15	14 (1)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1	1 (1.5)	1	1 (<1)	0 (0)
咳嗽	2	1	1 (1.5)	1	1 (<1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	3	2	2 (2.9)	1	1 (<1)	0 (0)
紅斑	2	1	1 (1.5)	1	1 (<1)	0 (0)
血管障害	3	0	0 (0.0)	3	3 (<1)	0 (0)
血腫	2	0	0 (0.0)	2	2 (<1)	0 (0)

* 国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では、本剤と同一の有効成分を含有する被験薬を用いた。

** 国内第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験では、本剤又は本剤と同一の有効成分を含有する被験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められなかったため、記載を省略した。

*** 海外8試験の併合解析を行った統合安全性概要

(集計時期：申請時)

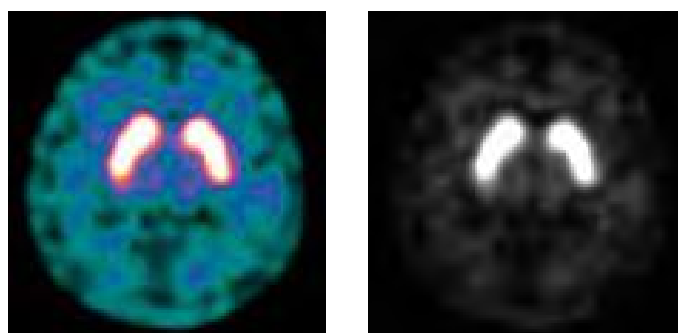
紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

症例紹介

1. 正常例

63歳男性（症例提供：順天堂大学医学部附属順天堂医院）

健康成人，パーキンソン症候群との鑑別が必要となる本態性振戦，及びレビー小体型認知症との鑑別が必要となるアルツハイマー型認知症など，黒質線条体ドパミン神経の脱落を伴わない疾患では，本剤SPECT画像で両側の線条体の集積が保たれている。下記の健康成人画像では，水平断層像において，尾状核及び被殻にほぼ均等の放射能分布を認め，その集積は左右対称の三日月型又はカンマ型を呈する。バックグラウンドとのコントラストは良好である（MRIでは異常なし）。



健康成人の本剤SPECT像（投与後3時間像，本剤185MBq投与）

脳内薬物動態（Time Activity Curve）

国内第I相臨床試験において，日本人健康成人8例にイオフルパン（ ^{123}I ）167MBqを静脈内投与後0～6時間の動態脳SPECT撮像を行い，脳内放射能分布を検討した。線条体，中脳，後頭葉及び小脳の放射能濃度の推移を図1に示した。線条体の放射能濃度は投与後60分で最大となり，その後1時間あたり3%の割合で減少した。後頭葉及び小脳の放射能濃度は線条体に比べて低く，投与後15分で最大となった後，速やかに減少した。後頭葉を参照領域に設定し，線条体における特異的結合の指標としてT/B比（（線条体の放射能－後頭葉の放射能）／後頭葉の放射能）を算出した結果，投与後3時間以降は同様の値で推移した（図2）⁶⁾。

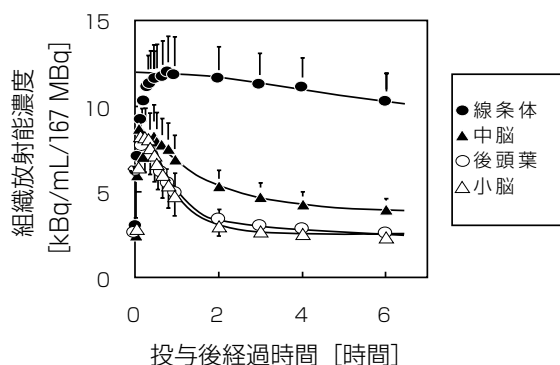


図1 線条体，中脳，後頭葉及び小脳における放射能濃度の推移

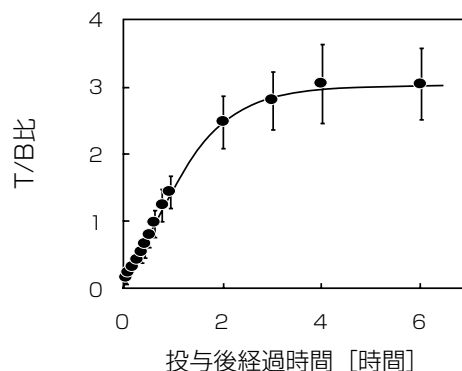


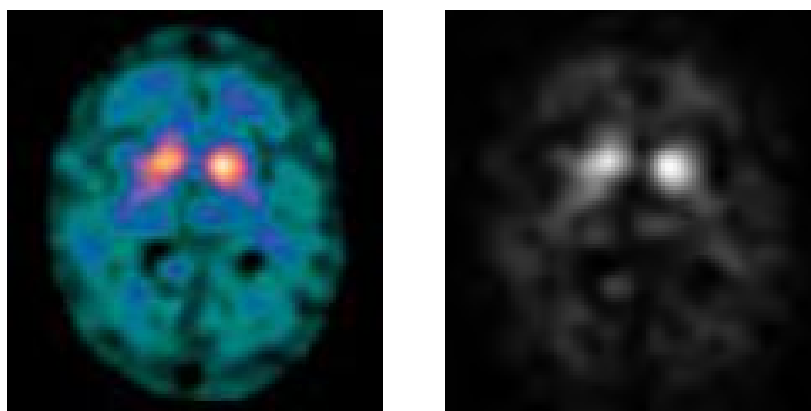
図2 T/B比の経時的変化

2. 疾患例

パーキンソン症候群（パーキンソン病，多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺）やレビー小体型認知症など，黒質線条体ドパミン神経の脱落を伴う疾患では，線条体への集積が低下する。以下にパーキンソン病及びレビー小体型認知症の画像を提示する。

パーキンソン病 69歳男性（症例提供：順天堂大学医学部附属順天堂医院）

X-3年に小刻み歩行，すくみ足が出現した。L-dopaが有効であり，パーキンソン病と診断された。X-2年に歩行障害が進行し，ドパミンアゴニスト（プラミペキソール），セレギニンが追加され，改善した。X年4月にすくみ足が増悪し，前傾姿勢も出現した。X年7月に当科を受診した。パーキンソン病の診断で抗パーキンソン病薬（アマンタジン，レボドパ・カルビドパ配合剤，セレギニン）が処方され，Hoehn & Yahr の重症度分類3度で経過した。wearing offも認めた。糖尿病，腰痛症の罹患があった。X年9月に通常のMRI又はCTで脳に異常を認めず，年齢相応の脳室拡大，萎縮，正常変異，中高齢者で見られる白質病変は無かった。

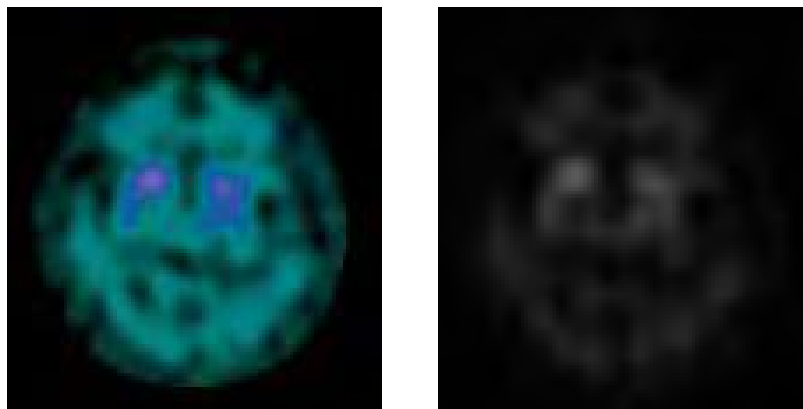


本剤SPECT像（投与後3時間像，185MBq投与）

レビー小体型認知症 79歳男性

(症例提供：順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター)

X-4年に健忘がみられた。X-3年に人物幻視，錯視，動作が遅い，易転倒性を認めた。X-2年5月に当科を初診した。記銘・記憶障害，時間の失見当識，注意，構成不良など認知機能障害を認めた。人物幻視，錯視など精神症状，歩行障害，寡動，振戦などパーキンソニズムを認め，通院・薬物療法を開始した。この時点でレビー小体型認知症と診断された。X年10月に精神症状は改善しているが，認知機能障害及びパーキンソニズムは進行していた。X年10月のMRIでは，脳実質は萎縮しており，側脳室周囲に高信号域を認めた。大脳白質にはラクナ梗塞による高信号域があった。大きな梗塞巣や出血は無かった。



本剤SPECT像（投与後3時間像，185MBq投与）

疾患例における画像の特徴

- 画像パターンは大きく分けて次の2つである。
 - ▶ 尾状核での集積低下に先行して，被殻での集積低下を認める。このような症例では，尾状核のみが描出され，集積は円形又は卵形の形状を呈する。
 - ▶ 線条体への集積が全体的に低下する。
- パーキンソン病では，運動症状が片側で始まり対側に進展していくように，線条体における集積低下も，運動症状が見られる側の対側の被殻に始まり，左右非対称に進行することが多い。
- 多系統萎縮症，進行性核上性麻痺及びレビー小体型認知症では，左右の対称性及び三日月型の形状を維持したまま，尾状核を含む線条体全体への集積低下を示す傾向があり，バックグラウンドとのコントラストが低下することがある。

■ 薬物動態

血中濃度（外国人データ含む）

健康成人にイオフルパン（ ^{123}I ）を静脈内投与した国内第 I 相試験（投与量:144~216MBq）12例及び海外第 I 相試験（投与量：88~128MBq）12例における血中放射能の経時的变化を示した（図 1）。

両試験共に、血中放射能は投与後5分で約5~6%IDと速やかに消失し、投与後30分以降5時間まで血中放射能は一定であった。その後徐々に減少し、投与後2日では約0.8~1.2%IDとなった。

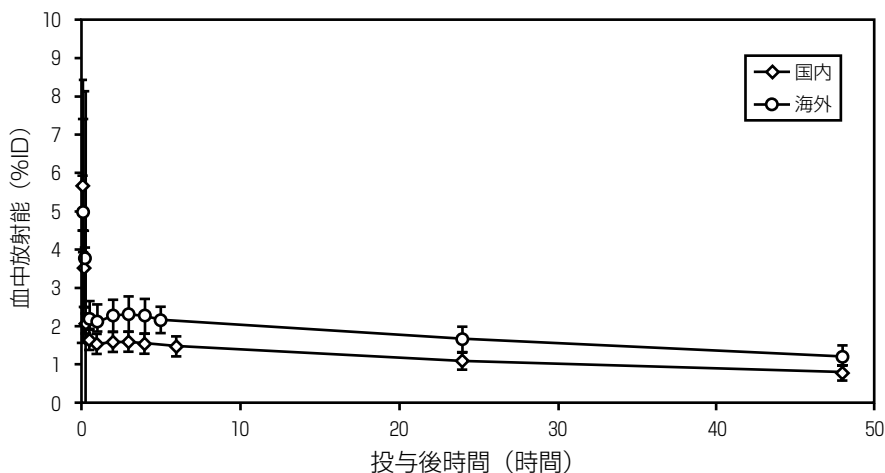


図 1. 血中放射能濃度 (%ID) の推移

注) 本剤の承認されている用法・用量は111~185MBqの静脈内投与である。

分布¹⁵⁾

健康成人4例にイオフルパン（ ^{123}I ）167MBqを静脈内投与後、15分、75分、5時間、24時間及び2日における主要臓器（肝臓、腹部、肺及び脳）での放射能分布の経時的变化を図2に示した。また、全身像の1例を図3に示した。

最も集積が高かった臓器は肝臓で、次いで腹部、肺、脳であったが、いずれの臓器においても放射能は時間とともに減少し、放射能の滞留はみられなかった。

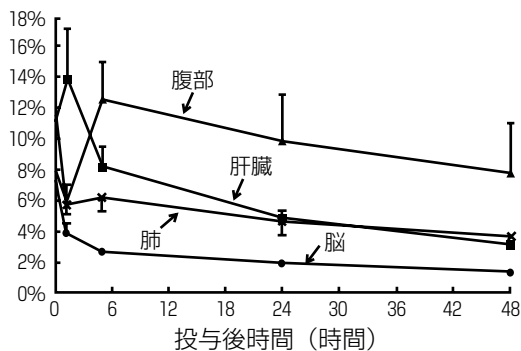
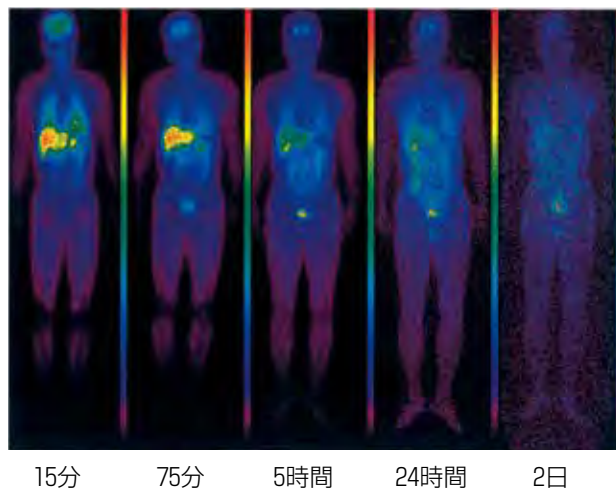


図 2 各臓器における放射能(%ID)の推移



15分 75分 5時間 24時間 2日

図 3 全身像（57歳男性）

代謝

国内第 I 相試験において、健康成人12例にイオフルパン (^{123}I) 144~216MBqを静脈内投与したときの血漿中及び尿中代謝物の検討を行った。

血漿中及び尿中放射化学的成分の、大半をFP-CIT acid (^{123}I) 及びN-nor-CIT acid (^{123}I) が占めたことから、イオフルパン (^{123}I) は主にエステル結合の加水分解及び脱アルキル化を受け尿中へ排泄されることが明らかとなった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は111~185MBqの静脈内投与である。

排泄 (外国人データ含む)

健康成人にイオフルパン (^{123}I) を静脈内投与した国内第 I 相試験 (投与量:144~216MBq) 12例及び海外第 I 相試験 (投与量: 88~128MBq) 12例における累積尿中放射能排泄率を示した (図4)。

イオフルパン (^{123}I) 投与後 1 時間から尿中への移行が確認され、投与後 5 時間で約 8~11% ID、2 日で約 41~60% ID であった。

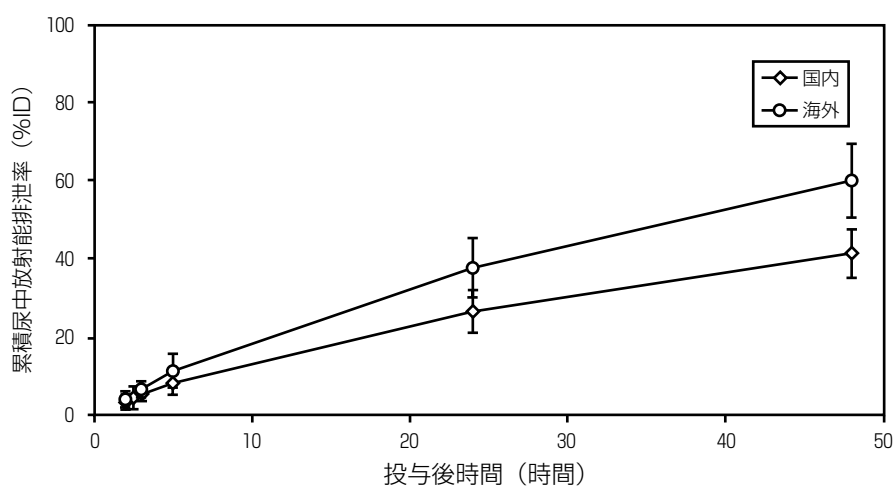


図4. 累積尿中放射能排泄率 (%ID)

注) 本剤の承認されている用法・用量は111~185MBqの静脈内投与である。

吸収線量

(MIRD法により算出)

吸収線量 (mGy/MBq)

脳	0.016	肺	0.031
腎臓	0.025	甲状腺	0.011
膀胱壁	0.045	赤色骨髄	0.011
肝臓	0.026	卵巣	0.019
胆のう壁	0.026	精巣	0.010
小腸壁	0.023	子宮	0.018
大腸上部壁	0.040	全身	0.013
大腸下部壁	0.046		

(4.8時間ごとに排尿した場合)

■ 薬効薬理

ドパミントランスポーターは黒質線条体ドパミン神経の終末部が位置する線条体に高発現する。線条体のドパミントランスポーターは、パーキンソン病やレビー小体型認知症において発現量が低下することが知られている^{4),5)}。

ラット脳内分布試験¹⁶⁾、*in vivo*結合阻害／置換試験¹⁷⁾、及びパーキンソン病モデルサルを作成して実施したSPECT評価¹⁷⁾の結果、本剤は線条体に高い集積を示し、その集積がドパミントランスポーターへの結合を反映したものであることが示された。

したがって、本剤を用いた検査により、ドパミントランスポーター発現量の低下の有無を評価することができる。

■ 一般薬理試験及び毒性試験

一般薬理試験

<中枢神経系>

ラットにイオフルパンを1、10及び100 μ g/kgの用量で単回静脈内投与し、中枢神経系への影響を機能観察総合評価法で観察したところ、100 μ g/kg投与群でのみ常同行動が認められた。自発運動量、運動協調性及び体温に対する影響は、すべての用量で認められなかった。

ラットにイオフルパンを0.06、6.0及び60.0 μ g/kgの用量で単回静脈内投与し、Irwin変法により行動を観察したところ、全用量群で呼吸数の変化が、また、60.0 μ g/kg投与群で筋緊張に変化が認められた。0.06及び6.0 μ g/kg投与群で観察された所見は、呼吸数増加のみであり、これは投与後10分に各群1匹で認められ、その後観察されていない。

<心血管系・呼吸系>

hERG（ヒトether-a-go-go関連遺伝子）導入HEK293細胞を用いて、0.020～6.16 μ mol/LのイオフルパンがhERG電流に及ぼす影響を*in vitro*（hERG試験）で検討した。その結果0.020 μ mol/Lの濃度のイオフルパンはhERG電流に影響しなかったが、0.055 μ mol/L以上では用量依存的な阻害作用を示し、IC₂₅、IC₅₀及びIC₇₅はそれぞれ0.070、0.29及び1.2 μ mol/Lであった。

覚醒下のイヌにイオフルパンを0.06、0.6及び6.0 μ g/kgの用量で単回静脈内投与し、テレメトリーシステムを用いて心血管系への影響を評価したところ、いずれの用量群でも心拍数、動脈圧、血圧及び心電図の変化は観察されなかった。

覚醒下のイヌにイオフルパンを1、10及び100 μ g/kgの用量で単回静脈内投与し、テレメトリーシステムを用いて心血管系及び呼吸系への影響を評価したところ、100 μ g/kgの用量で、血圧、心拍数及び呼吸数の一時的な上昇が観察された。他の用量でこれらの変化は観察されなかった。心電図及び酸素飽和度は、すべての用量で変化しなかった。

毒性試験

<単回投与毒性試験>

投与経路は、臨床での予定投与経路である静脈内投与とした。

ラットに17500 μ g/kgまでの用量でイオフルパンを投与したところ、17500 μ g/kg投与群で死亡が認められ、概略の致死量は1000 μ g/kgを超え17500 μ g/kgに満たない量と判断した。

一般状態では、自発運動の亢進、嗜眠、間代性攣縮、腹外側横臥、円背、活動亢進、非協調動作、努力性呼吸、立毛、頭部の震え、後ずさり及び床敷き押しやりが観察された。

ウサギに60 μ g/kgの単一用量でイオフルパンを投与したところ、溶媒の影響と考えられる投与中の反応を除き、特記すべき所見は認められなかった。

イヌに300 μ g/kgまでの用量でイオフルパンを投与したところ、死亡は認められず、概略の致死量は300 μ g/kgを超える量と判断した。一般状態では、散瞳、自発運動の亢進、舌なめずり、口腔粘膜及び耳介の潮紅、流涎が認められた。

サルに100 μ g/kgまでの用量でイオフルパンを投与したところ、死亡は認められず、概略の致死量は100 μ g/kgを超える量と判断した。一般状態では、軽度の運動性低下、散瞳、不穏状態が認められ、また呼吸数、最高血圧及び心拍数の一時的な増加が確認された。血液生化学的検査では、投与翌日の血清酵素レベルの上昇が認められた。

<反復投与毒性試験>

ラットにイオフルパンを6, 600及び3600 μ g/kg/dayの用量で2週間反復静脈内投与したところ、3600 μ g/kg投与群の雌雄で常同行動、自発運動亢進、攻撃行動、立毛、外的刺激に対する過敏反応、摂餌量減少及び体重増加抑制、600 μ g/kg投与群の雌で3600 μ g/kg投与群より軽度な常同行動が観察された。600 μ g/kg投与群の雄及び6 μ g/kg投与群の雌雄で変化は観察されなかった。以上の結果から、本試験条件下での無毒性量を雄では600 μ g/kg/day、雌では6 μ g/kg/dayと判断した。

ラットにイオフルパンを1, 10及び300 μ g/kg/dayの用量で2週間反復静脈内投与したところ、300 μ g/kg投与群の雌雄で運動性の増加が認められた。剖検では、300 μ g/kg投与群の雌で肺に散在性の出血斑がみられ、また肺の病理組織学的検査では、10 μ g/kg投与群の雄及び300 μ g/kg投与群の雌雄で限局性の軽度な出血が確認された。以上の結果から、本試験条件下での無毒性量を雄では1 μ g/kg/day、雌では10 μ g/kg/dayと判断した。

ウサギにイオフルパンを6, 600及び1500 μ g/kg/dayの用量で2週間反復静脈内投与したところ、対照群を含む全群で投与中の異常発声及び易刺激性が観察された。1500 μ g/kg投与群では、雌雄各1匹で死亡が確認されたが、イオフルパン投与と関連しないと判断した。また、常同行動、攻撃行動、散瞳を伴う眼球突出、浅速呼吸、努力性呼吸、外的刺激に対する過敏反応及び平均摂餌量の減少が観察された。軽度ながら同様の一般状態の変化が、6及び600 μ g/kg投与群でも認められた。したがって、本試験条件下での無毒性量は確立できないと判断した。

イヌにイオフルパンを0.3, 1及び100 μ g/kg/dayの用量で2週間反復静脈内投与したところ、100 μ g/kg投与群の雌雄で散瞳、可視粘膜の充血、耳介の潮紅、皮膚の発赤及び浅速呼吸といった一般状態の変化が観察された。この他に毒性を示唆する影響は認められず、本試験条件下での無毒性量を1 μ g/kg/dayと判断した。

■ 製剤学的事項

<安定性>

試験	温度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	無色ガラス製シリンジ型バイアルとゴム製ガasketから構成される容器	検定日時 検定日時の 8 時間後 検定日時の 12 時間後	検定日時の 12 時間後まで安定
加速試験	40℃	無色ガラス製シリンジ型バイアルとゴム製ガasketから構成される容器	検定日時 検定日時の 8 時間後	検定日時の 8 時間後まで安定

■ 取扱い上の注意

有効期間

検定日時から7時間

貯法

室温、遮光保存

シリンジタイプの外観及び使用方法

〔内容〕



コンテナ

シールドキャップ



シールド



シリンジ

〔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、ご注意下さい。
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。

■ 包装

167MBq (2.25mL) /シリンジ 1本

■ 関連情報

承認番号	22500AMX01807000
承認年月日	2013年9月20日
薬価基準収載年月日	2013年11月19日
販売開始年月日	2014年1月27日
再審査期間満了年月日	2021年9月19日

■ 主要文献

- 1) Carroll FI, et al:J Med Chem 34(9):2719-2725, 1991
- 2) Neumeyer JL, et al:J Med Chem 34(10):3144-3146, 1991
- 3) Neumeyer JL, et al:J Med Chem 37(11):1558-1561, 1994
- 4) Niznik HB, et al:J Neurochem 56(1):192-198, 1991
- 5) Piggott MA, et al:Biol Psychiatry 44(8):765-774, 1998
- 6) 高野勝弘, 他:核医学 36(9):1013-1022, 1999
- 7) Catafau AM, et al:Movement Disorder 19(10):1175-1182, 2004
- 8) Walker Z, et al:J Neurol Neurosurg Psychiatry 78(11):1176-1181, 2007
- 9) McKeith IG, et al:Neurology 65(12):1863-1872, 2005
- 10) 社内資料:国内第Ⅲ相試験-1
- 11) 社内資料:海外第Ⅲ相試験-1
- 12) Marshall VL, et al:Movement Disorder 24(4):500-508, 2009
- 13) 社内資料:国内第Ⅲ相試験-2
- 14) 社内資料:海外第Ⅲ相試験-2
- 15) 高野勝弘, 他:核医学 36(7):735-744, 1999
- 16) 社内資料:非臨床試験(脳内分布)
- 17) 社内資料:非臨床試験(ドパミントランスポーターに対する結合性)

nihon
medi+physics



製造販売元

日本メジフィジックス株式会社

〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号

電話03-5634-7006(代表)

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

資料請求先

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

フリーダイヤル 0120-07-6941

2015.6改訂
(SJG-1506-G03)