

貯法：室温保存

有効期間：検定日時から18時間

日本標準商品分類番号

874300

承認番号

21600AMZ00434000

販売開始

2004年6月

放射性医薬品・脳疾患診断薬

放射性医薬品基準イオマゼニル ( $^{123}\text{I}$ ) 注射液

劇薬

処方箋医薬品<sup>注)</sup>**ベンゾダイン<sup>®</sup>注**BENZODINE<sup>®</sup> Injection

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

®：登録商標

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	ベンゾダイン注	
有効成分	1シリンジ (1.5mL) 中 イオマゼニル ( $^{123}\text{I}$ ) (検定日時において) 167MBq イオマゼニル 0.75 $\mu\text{g}$	1シリンジ (2mL) 中 イオマゼニル ( $^{123}\text{I}$ ) (検定日時において) 222MBq イオマゼニル 1.0 $\mu\text{g}$
添加剤	1シリンジ (1.5mL) 中 日本薬局方アスコル ビン酸 15mg, 日本薬 局方生理食塩液, pH 調整剤2成分	1シリンジ (2mL) 中 日本薬局方アスコル ビン酸 20mg, 日本薬 局方生理食塩液, pH 調整剤2成分

**3.2 製剤の性状**

販売名	ベンゾダイン注
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)

**4. 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

**6. 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。

**8. 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、投与量は最小限度にとどめること。

**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 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。[16.3.2 参照]

**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 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。[16.5 参照]

**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 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。[16.4 参照]

**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。

**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。動物実験（ラット）で乳汁移行性が認められている。

**9.7 小児等**

小児等を対象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。

**10. 相互作用****10.2 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。

**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。

**11.2 その他の副作用**

	5%以上	1～5%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, ALT, AI-P, $\gamma$ -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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

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。

### 14.2 診断上の注意

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。

## 16. 薬物動態

### 16.3 分布

16.3.1 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<sup>1)</sup>。イオマゼニル (<sup>123</sup>I)（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<sup>1,2)</sup>。脳以外の臓器への著明な放射能の集積はみられなかった<sup>1)</sup>。

### 16.3.2 吸収線量

MIRD 法により算出した吸収線量は次のとおりである。

[9.1.1 参照]

	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

### 16.4 代謝

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 (<sup>123</sup>I<sup>-</sup>) であった<sup>3)</sup>。

[9.3.1 参照]

### 16.5 排泄

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<sup>1)</sup>。[9.2.1 参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内追加第Ⅲ相臨床試験

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（ $p=0.001$ ）<sup>4)</sup>。

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 <sup>*</sup> 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<sup>4)</sup>。

症例数	ブラインド読影 <sup>*1</sup> による焦点診断能 <sup>*2</sup> (追加第Ⅲ相臨床試験)				
	診断能 評価対象	感度	特異度	精度 <sup>*3</sup>	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%	

※<sup>1</sup> ブラインド読影：患者背景等を非開示とした読影

※<sup>2</sup> 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）

※<sup>3</sup> 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

80 例中 13 例（16.3%）14 件の副作用が認められた。主な副作用は、嗅覚錯誤 7.5%（6/80）、疼痛（注射部位等）3.8%（3/80）等であった。また、主な臨床検査値異常としては、尿 pH 上昇 11.3%（9/80）、好中球百分率減少 3.8%（3/79）、血中カルシウム減少 2.5%（2/80）等が認められた。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 測定法

本剤の有効成分に含まれる放射性核種から放出される放射線（ガンマ線）が核医学検査装置により画像化される。

## 18.2 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、選択的に結合する性質を有する<sup>5)</sup>。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<sup>2)</sup>。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。

## 18.3 疾患特性

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<sup>6)</sup>。抑制系神経伝達の主要な部分をなす GABA<sub>A</sub> 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<sup>7)</sup>。

## 18.4 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<sup>註)</sup>）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<sup>8)</sup>。

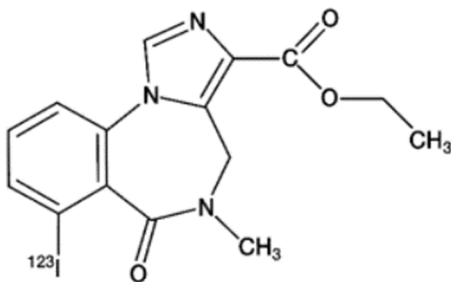
注) ヒトの体重を 60kg として換算

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 イオマゼニル (<sup>123</sup>I)

一般名：イオマゼニル (<sup>123</sup>I) (Iomazenil (<sup>123</sup>I))

構造式：



核物理学的特性 (<sup>123</sup>I として)：

- ・物理的半減期：13.2235 時間
- ・主γ線エネルギー：159keV (83.3%)

## 20. 取扱い上の注意

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。

## 22. 包装

167MBq (1.5mL) [1 シリンジ]、  
222MBq (2mL) [1 シリンジ]

## 23. 主要文献

- 1) 米倉義晴, 他: 核医学, 1995; 32: 87-97
- 2) Onishi Y, et al.: Eur J Nucl Med, 1996; 23: 1491-1497
- 3) 吉村弘一, 他: 核医学, 1995; 32: 1037-1043
- 4) 社内資料: 追加第Ⅲ相臨床試験 (2004 年 4 月 23 日承認, 申請資料概要ト V)
- 5) 社内資料: (2004 年 4 月 23 日承認, 申請資料概要ホ)
- 6) During MJ, et al.: Lancet, 1993; 341: 1607-1610

7) Sata Y, et al.: Epilepsia, 2002; 43: 1039-1048

8) 山口和政, 他: 応用薬理, 1995; 50: 223-234

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本メジフィジックス株式会社

メディカルアフェアーズ部

メディカルインフォメーショングループ

〒136-0075 東京都江東区新砂 3 丁目 4 番 10 号

0120-07-6941 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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