

衛研発 第 2280 号
平成 16 年 2 月 5 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
下記のとおり報告する。

記

[販売名] ベンゾダイノ注

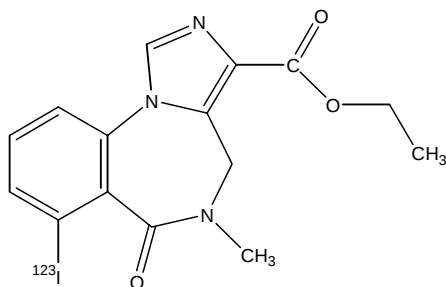
[一般名] イオマゼニル (^{123}I)

[申請者] 日本メジフィジックス株式会社

[申請年月日] 平成 7 年 10 月 26 日 (製造承認申請)

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式 : $\text{C}_{15}\text{H}_{14}^{123}\text{IN}_3\text{O}_3$

分子量 : 407.20

[化学名] 英 名 : ethyl 5,6-dihydro-7-iodo- ^{123}I -5-methyl-6-oxo-4*H*
 -imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate
 日本名 : 5,6-ジヒドロ-7-ヨード- ^{123}I -5-メチル-6-オキソ-4*H*-イミダゾ
 [1,5-*a*][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルエステル

[放射性核種の性質 (ヨウ素 - 123)]

半減期 : 13.27 時間

崩壊形式 : 軌道電子捕獲 (EC)

主な放出ガンマ線 : 0.159MeV (ガンマ線放出率 : 83.3%)

[特記事項] 放射性医薬品

[審査担当部] 審査第三部

審査結果

平成 16 年 2 月 5 日作成

[販 売 名] ベンゾダイন注
[一 般 名] イオマゼニル (^{123}I)
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 7 年 10 月 26 日 (製造承認申請)

[審査結果] 医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量及び指導事項のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

< 効能・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・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。

[指導事項]

市販後において、本剤の安全性及び有効性に影響を与える使用機器や投与量等に関する情報の収集に努め、得られた情報は必要に応じて医療機関へ情報提供すること。

審査報告（１）

平成 15 年 9 月 19 日

１．品目の概要

〔販 売 名〕 ベンゾダイン注

〔一 般 名〕 イオマゼニル（ ^{123}I ）

〔申 請 者〕 日本メジフィジックス株式会社

〔申請年月日〕 平成 7 年 10 月 26 日（製造承認申請）

〔剤型・含量〕 注射剤：ヨウ素 - 123 をイオマゼニル（ ^{123}I ）の形で含む（1mL 中にヨウ素 - 123 として、検定日時において 111MBq）

〔申請時効能・効果〕

脳内受容体シンチグラフィによるてんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患などの脳疾患及び神経症性障害などの精神神経障害の診断

〔申請時用法・用量〕

通常、成人には本品 167MBq を静脈内投与し、投与後およそ 3 時間に頭部のシンチグラムを得る。

必要に応じて、投与後早期のシンチグラムを得る。また、脳内ベンゾジアゼピン受容体の定量的評価を行うことも可能である。

投与量は、年齢、体重、検査方法により適宜増減する。

〔特記事項〕 放射性医薬品

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

てんかん治療の主体は内科的治療であるが、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重要である。

現在てんかん焦点の同定のために各種の検査が実施されており、なかでも磁気共鳴画像（以下、MRI）検査は不可欠とされているが、てんかんは神経伝達の異常による機能的疾患であり、てんかん焦点は必ずしも形態学的異常を伴わない。機能異常を捉える手法の一つとして発作間欠期における脳血流 SPECT（single photon emission computed tomography）を用いた検査があるが、てんかん焦点を検出できない場合もある。また、MRI 検査で焦点局在情報が得られない場合に発作中の一時的な脳血流の増加を捉える発作時脳血流検査が推奨されているが、発作出現後速やかに放射性医薬品を投与する必要があり、組織的な検査体制とタイミングが要求されるため実施困難な場合も多い。頭蓋内電極を用いた脳波記録法はてんかん焦点の同定に有力な手段であるが、患者への侵襲性が高くかつ高価な検査方法で実施可能な施設が限られている。以上のように一般診療施設において、てんかん焦点の正確な同定が困難な場合は少なくない。

てんかん発作の発現機序には、グルタミン酸性興奮性シナプス伝達の増強及び γ -アミノ酪酸（以下、GABA）性抑制性シナプス伝達の減弱が関与すると考えられており、GABA_A 受容体と複合体を形成している中枢性ベンゾジアゼピン受容体（以下、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。

このような背景に基づき、Beer らによって、中枢性 BZR に高い親和性で結合する 5,6-ジヒドロ-7-ヨード-¹²³I-5-メチル-6-オキソ-4*H*-イミダゾ[1,5-*a*][1,4] ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸 エチルエステル（以下、イオマゼニル(¹²³I)）を本体としたイオマゼニル（¹²³I）注射液（以下、本剤）が、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開発された。本邦では日本メジフィジックス株式会社により開発が行われ、各種脳疾患の病態診断における有用性が示唆されたとして、平成 7 年 10 月に、「脳内受容体シンチグラフィによるてんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患などの脳疾患及び神経症性障害などの精神神経障害の診断」を効能・効果とし、販売名「ベンゾダイン注」として製造承認申請がなされた。

しかし審査の過程において、部分てんかん以外の脳疾患（脳血管障害、中枢神経変性疾患等の脳疾患及び BZR が関与する精神神経障害及び全汎てんかん）について、申請者は本剤の臨床的有用性を十分に検証することができないとの判断から効能外とし、一方、部分てんかん診断における本剤の臨床的有用性を検証するために、追加試験が必要であるとの判断から追加第 Ⅲ 相臨床試験が実施されている（詳細については、ト．項参照）。

今般、追加第 相臨床試験成績を踏まえた承認申請資料が再提出され、既存のてんかん診断体系において、難治部分てんかんの診断に貢献することが示されたとして、本剤の効能・効果は「難治部分てんかんにおけるてんかん焦点の診断」へと変更されている。

イオマゼニル (^{123}I) に関しては、社出願の特許が、

で成立しており、本邦では日本メジフィジックス株式会社が 年 月に を受けている。

本剤は1991年9月27日にスイスにおいて承認を取得（ し、現承認は1996年8月27日）し、その後1997年7月15日にハンガリーにおいて承認されている（両国における本剤の効能・効果：脳内ベンゾジアゼピン受容体のSPECTイメージング）。その他、マリノクロットメディカル社が で申請中である。なお、平成15年9月調査時点で、欧州における本剤の年間使用例は ～ 例である。

ロ．物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本剤は、ヨウ素-123 (^{123}I) 標識イオマゼニルの水性の注射液であり、製造方法としては、

を
に加え、 を溶媒として、
することにより、
し、イオマゼニル (^{123}I) を製し、カラムクロマトグラフ法により精製した後、イオマゼニル (^{123}I) の比放射能が MBq/ μg (検定日時において) になるように を加えて調製することにより製する。

イオマゼニル (^{123}I) の規格及び試験方法としては、製剤について、放薬基（案）に記載する試験項目として、性状（外観）、確認試験（ガンマ線測定法、薄層クロマトグラフ法）、pH、純度試験（放射化学的異物、異核種）及び、定量法（ガンマ線測定法）が設定され、また、放薬基（案）以外に設定する試験項目として、性状（浸透圧比）、実容量試験、エンドトキシン試験、不溶性異物試験、無菌試験が設定されている。

当初、本剤は、0.33mL、1mL、1.5mL 及び 2mL の4包装単位の開発が行われ、製造承認申請されたが、臨床試験の結果、本剤投与量は 167MBq (1.5mL) を標準とすることが適切とされ、この 1.5mL 包装単位のみとされた。しかしながら、審査の過程において用量を増減する場合に対応するため、222MBq (2mL) を追加するとされている。

実容量試験を除く規格及び試験方法の実測値については、同一バルク溶液からそれぞれ4包装単位として分注、充てんされるため、成分及び組成はいずれも同じであることから、

中間の包装単位である 1mL 包装品を用いて試験された結果が提出されている。

に使用されるイオマゼニルについては、スペクトルデータ（紫外吸収、赤外吸収、核磁気共鳴及び質量スペクトル）元素分析により構造決定され、物理化学的性質については、性状、融点、溶解性により支持され、混在する類縁物質は、高速液体クロマトグラフ法により分析されている。

また、イオマゼニルの規格及び試験方法としては、性状（外観、融点）確認試験（薄層クロマトグラフ法（Rf 値）赤外吸収スペクトル測定法、核磁気共鳴スペクトル測定法）純度試験（溶状、重金属、
、類縁物質（HPLC 法））乾燥減量、定量法が設定されている。

製剤の調製に用いる
の規格及び試験方法としては、性状（外観、浸透圧比）確認試験（イオマゼニル、
）pH、純度試験（重金属、
）エンドトキシン試験、不溶性異物試験、無菌試験、定量法（イオマゼニル、
）が設定されている。

審査センターは、製剤中に
として添加されているアスコルビン酸の定量結果について、3 ロット中 1 ロットのみが定量値として 3.5%の低値を示していることに関して説明を求めたところ、媒体の秤量誤差が原因である可能性が高いこととの回答が得られ、また、アスコルビン酸濃度のばらつきの原因となる可能性のあるもの及びそれらの工程管理状況が示され、工程中に管理値を設けて濃度確認を行う工程を新たに追加して、標準操作手順書及び製造記録様式の改訂を行う旨が回答された。加えて、製剤設計時の検討で、
～
mg/mL のアスコルビン酸を添加することにより
を図れることが確認されていることから、他ロットとの 3%程度の定量値の差は当該試液の品質に何ら影響を与えるものではないと考えられることとの説明がなされ、審査センターはこの回答を了承した。

また、審査センターはイオマゼニル中の類縁物質が 3 ロット中 1 ロットのみ高値を示していることについて説明を求めたところ、3 ロット中 1 ロットで若干増加している類縁物質は 2 種存在し、1 つは合成原料である

合成過程
における
で精製結果の差が原因で若干増加したこと、他の 1 つは未同定で上記合成原料（純度規格
～
%以上）中の不純物に由来する化合物で、用いた原料の不純物含量の差に起因するものと考えられるとの回答が得られた。また、この 2 種の不純物の安全性については、ラットを用いた静脈内単回投与毒性試験で得られた無影響量（10µg/kg）及びヒトの標準的な体重（60kg）を勘案すると、この試験に用いられたロットのこれら 2 種の不純物の含量（0.02%、0.15%）より、前者については、 $0.12\mu\text{g} (= 10\mu\text{g/kg} \times 60\text{ kg} \times 0.02\%)$ 、後者については $0.9\mu\text{g} (= 10\mu\text{g/kg} \times 60\text{ kg} \times 0.15\%)$ まで投与しても問題ないとされ、ヒトに対する投与量は 0.75µg であることから、前者についてはイオマゼニルの投与量の 16%まで、また後者については仮に投与量の全てが不純物であったとして

も、問題ないとの説明がなされ、審査センターはこれを了承した。

その他、測定原理に疑問のある規格試験方法及び実測値から見て妥当と考えられない規格値が設定されている項目については、その妥当性を確認するとともに、規格試験方法のバリデーションデータの提出を求めているところである。

八．安定性に関する資料

本薬については、苛酷試験及び長期保存試験が行われている。試験は、 ^{123}I の半減期(13.27 時間) を考慮した設定となっており、苛酷試験においては、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 時間の時間点において、規格及び試験方法で設定した各試験(実容量試験を除く) とアスコルビン酸の定量試験が行われた。また、長期保存試験については、製造直後から遮光条件下、室温(25 ± 2) にて保存し、苛酷試験と同一の時間点及び 24 時間に、同一の各試験項目が行われた。

この結果、0.33mL 包装品の苛酷試験中の純度試験(放射化学的異物) の項において、ヨウ化ナトリウム(^{123}I) と考えられる異物が検出され、この成分は経時的に増加し、規格値 6% 以下のところ、検定日時から 6 時間を超える時間点で 6% を超える値が検出された。また、定量法(ヨウ素-123) の項では、規格値が表示量の 90 ~ 110% であるところ、検定日時において既に 90% を下回るロットがみられるなど、放射能濃度の減少が認められたため、その原因についての検討がなされ、その検討結果によれば、シリンジ型バイアル容器への放射化学的成分の吸着によるものと推察されている。

長期保存試験においても、同様に定量法(ヨウ素-123) の項で、規格値は満足してはいないものの放射化学的成分の吸着による放射能濃度の減少が認められている。

審査センターは、放射能濃度の減少が、シリンジバイアルへの吸着であるとされたことについて、この場合、純度試験において溶液中の放射能全体が減少しているにもかかわらず、放射化学的異物が増加していることについての理由、また、バイアルへの放射化学的成分の吸着については経時的に変化するのかどうかについて説明を求めた。

これについて、本薬の放射化学的成分は本薬及びヨウ化ナトリウム(^{123}I)) の化学形で存在し、本剤の放射エネルギーは高い脂溶性を有する本薬のシリンジ型バイアル容器(

部分) への吸着のため、経時的に減少し、本薬の分解に伴う放射化学的異物(ヨウ化ナトリウム(^{123}I)) の増加も加わり、相対的に本薬中の放射化学的成分の割合が増加したとの回答が得られた。

審査センターは、本薬においてのこの試験における「検定日時(0 時間点)」は実質的には製造後約 20 時間経過した時点となっており分析時間まで苛酷試験の保存条件で保存していたとの説明、また、長期保存試験においては 24 時間点においても規格値を満足している

ことから、この回答を了承した。

また、本薬については、当初 0.33mL、1mL、1.5mL 及び 2 mL の 4 包装単位の製剤が申請され、最小及び最大包装単位の 0.33mL 及び 2mL 包装品について安定性試験が行われていたが、その後、1.5mL 包装品及び 2mL 包装品の申請に変更するとの申し出があったため、未提出であった 1.5mL 包装品の試験成績を求め、これが提出されたが特段の問題は見られなかった。以上の結果から、審査センターは本剤の貯蔵方法及び有効期間を「室温保存、検定日時から 18 時間」とすることを了承した。

二．毒性に関する資料

放射性医薬品については、薬剤そのものより、放出される放射線の影響が大きく、薬剤そのものの評価が困難であること、また、臨床現場において繰り返し反復投与されるものではないことから、審査センターは急性毒性試験のみで毒性評価を行った。

毒性に関する資料として、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験 2 試験の報告が提出されている。

ラット（雌雄）を用いた単回投与毒性試験は 10 μ g/kg 及び 100 μ g/kg の 2 用量で静脈内投与により実施され、イヌ（雄）を用いた単回投与毒性試験は 40 μ g/kg の 1 用量で静脈内投与により実施されている。これらの試験の用量設定は、本薬の溶解限界（49 μ g/mL）を考慮した溶解操作において析出の発生しない濃度（20 μ g/mL）及び静脈内投与において用量効果の発生しにくい投与液量、または、無固定で急速投与し得る投与液量から算出される用量に基づき最高用量が設定された。試験の結果、いずれの用量においても死亡例は見られず、毒性徴候も認められなかった。

審査センターは、最高用量においてもなんら毒性徴候が認められていないことから、更に高用量で試験を実施すべきであると指摘したが、申請者より、技術的にこれ以上の用量を投与することは困難であるとの回答を得、了承した。なお、ラットでの最高投与量はヒトでの推奨臨床投与量の 8,000 倍に相当する。

以上、審査センターは提出された資料では何ら毒性評価が得られているわけではないが、無固定で投与可能な最高量まで投与され、相当量の安全域が確保されていることから、臨床適応にあたり特段の問題はないものと判断した。

また、ラットにおける静脈内単回投与毒性試験において血小板数に変化がみられた点について、審査センターはこの理由の考察を申請者に求めた。それに対し申請者より、骨髄の病理組織学検査において異常は認められず、偶発的なものであるとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

ホ．薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける試験として、イオマゼニルの中枢性ベンゾジアゼピン受容体(以下、BZR)への結合特異性(添付資料ホ-1-(1)、追加ホ-1-(2))、*In vivo*におけるイオマゼニルの脳内薬物動態(参考2、3)、てんかんにおけるイオマゼニルの効力を裏付ける試験(添付資料ホ-1-(3)、追加ホ-1-(4)、追加ホ-1-(5)、参考4)が行われている。

については、ラット、ウシ等の各種脳内神経受容体標本等を用いた *in vitro* 系での各種神経伝達物質受容体への結合能が検討され、イオマゼニルはウシ大脳皮質の中枢性 BZR のみに選択的に高い親和性を示し、その特異的：非特異的結合比は 60：1 であった。

については、アカゲザル($n=2$)、オナガザル($n=4$)にイオマゼニル(^{123}I) (以下、 ^{123}I -IMZ) を静脈内投与した際の SPECT 画像による脳内放射能分布は霊長動物の脳における既知の中枢性 BZR の分布を反映しており、また、 ^{123}I -IMZ の脳集積が最大となるのは投与後 100 分であった。さらに SPECT 撮像後のサル脳 *ex vivo* オートラジオグラム(以下、ARG)と、 ^{123}I -IMZ 投与後 115～300 分にわたって非放射性イオマゼニルを投与したサル脳の ARG との比較により、放射化学的成分の 90% が BZR に特異的に結合していたことが示された。また、脳から酢酸エチルで抽出された放射化学的成分が HPLC 上で ^{123}I -イオマゼニルであることが確認され、 ^{123}I -IMZ 代謝物は脳内に移行しないことが示された。以上から、 ^{123}I -IMZ は中枢性 BZR イメージングに適した性質を有するとされた。

については、ラットカイニン酸誘発てんかんモデル、ウサギキンドリングモデルを用いて実験的てんかん焦点におけるイオマゼニルの集積が検討され、てんかん焦点において、 ^{125}I で標識したイオマゼニルの集積低下が認められた。また、てんかん患者の外科治療により得られた摘出海馬組織切片を用いた ^{125}I -IMZ の ARG により、てんかん原性焦点が海馬に存在する群では海馬外に存在する群に比較して ^{125}I -IMZ の有意な集積低下が示され、また神経細胞密度の低下と強く相関していたことから、IMZ SPECT による集積低下は神経脱落の指標となりてんかん診断に有用であるとされた。

イオマゼニルの中枢性 BZR に対する作用を明らかにする目的で行動薬理試験が行われ、マウスでのペントラゾール誘発痙攣あるいは最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用、マウスで痙攣を誘発しない低濃度のペントラゾールあるいは微弱電撃と併用した場合の痙攣誘発作用、マウス及びウサギでのベンゾジアゼピンによるチオペンタール誘発睡眠延長に対する拮抗作用、マウスでのベンゾジアゼピンによる筋弛緩に対する拮抗作用が検討された。

イオマゼニルはそれ自身では 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までの用量でペントラゾール誘発痙攣あるいは最大電撃痙攣に対して抗痙攣作用を示さず、また電撃痙攣誘発モデルでも 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で痙攣誘発作用を示さなかったが、ペントラゾール痙攣誘発モデルにおいて間代性痙攣を誘発し、その無作用量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。またイオマゼニルは中枢性 BZR 作動薬であるジアゼパムの抗痙攣作用、チオペンタール誘発睡眠延長作用、筋弛緩作用に対して用量依存的に拮抗を示し、その無作用量は、それぞれ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (マウス及びウサギ)、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とされている。以上の結果、イオマゼニルは中枢性 BZR 拮抗薬であることが示されたが、フ

ルマゼニルはペンテトラゾール痙攣誘発作用を有さず、 β -カルボリン-3-カルボキシル酸エチルエステルはイオマゼニルと同様の間代性痙攣を誘発したことから、イオマゼニルは弱いながら逆作働性を有すると推測されている。

また通常、放射性医薬品は薬理作用を目的としないため、薬理作用は副作用の一部と考えるべきとの判断から、副作用に関する参考情報を得るために一般薬理試験が実施され、マウスの一般症状、行動、自発運動量に及ぼす影響、睡眠作用、痙攣誘発作用、鎮痛作用、ラット正常体温に及ぼす影響に関していずれも生理食塩液投与群、イオマゼニル 1 μ g/kg 投与群及び 30 μ g/kg 投与群の 3 群で検討された。一般症状及び行動に及ぼす影響として、30 μ g/kg 投与群の 1 例で投与後 15～30 分にいらい並びに触覚反応及び驚き反応の反応性の増大がみられ、60 分後には消失した。これは情動過多に伴う症状であり、イオマゼニルによって大脳辺縁系の中枢性 BZR が拮抗され、脳内で保持されていたバランスが崩れたことで生じたものであると結論づけられている。また、自発運動量に及ぼす影響についても、イオマゼニル 30 μ g/kg 投与群で、投与後 15～30 分で自発運動量の有意な増加、及び投与 45～60 分で自発運動量の増加が見られその後消失したが、これは情動過多による影響とされている。他には特段の影響は観察されなかった。

審査センターは、効力を裏付ける試験 について、キンドリングモデルがどのようなてんかんを反映するのかを踏まえた上で、本実験で得られた結果と臨床診断との関連について説明するよう申請者に求めたところ、当該モデルは部分てんかんの二次性全般化てんかんモデルとして用いられ、本実験で明らかにされたイオマゼニルの脳内における集積低下は、キンドリング群が対照群及びシャム手術群に比べて著明であること、電気刺激のための電極設置自体によって生じた組織の損傷よりも広範であることから、てんかん発作と関連した現象であることが考えられるとの回答が得られ、審査センターはこれを了承した。

また、行動薬理試験及び一般薬理試験において観察された薬理作用は、すべて推奨臨床用量の 1,000 倍以上の用量で観察されており、臨床試験においても薬理試験で認められたような明らかにイオマゼニルの薬理作用と推察される副作用は認められていないことから、審査センターはイオマゼニルの薬理作用に由来する副作用が現れる可能性は低いものの、市販後において情報を収集する必要があると考える。

へ．吸収、分布、代謝、排泄

本薬静脈内投与後の放射能の体内動態は、ラットでは摘出臓器について、ウサギではシンチグラムを用いて経時的に検討され、さらにラット腸肝循環、乳汁への移行性が検討されている。また、ヒトの体内動態試験成績に基づき、MIRD (Medical Internal Radiation Dose Method) 法により吸収線量が算出されている。

(1) 動物における成績 (添付資料へ-(1)~(8))

本薬をラットに静脈内投与したところ、放射能は速やかに血液中から 2 相性に消失して、おもに肝臓、小腸等に移行し、標的臓器である脳では投与後 15 分に最大値 $3.6 \pm 0.5\%$ 投与量 / 臓器 (平均値 $\pm$ 標準偏差) が検出された。

ラットの主要な排泄経路は腎・尿路系及び肝・胆道系であり、両累積排泄を合わせると、静脈内投与後 24 時間において投与量の 90% 以上、72 時間において投与量の 98% 以上であった。一方、ウサギの主排泄経路は腎・尿路系であり、尿中累積排泄率は静脈内投与後 24 時間において投与量の 90% に達し、72 時間までほぼ一定であることが示されている。

ラットでは血液中又は組織において、主として脱エステル化及び脱ヨウ素化を受けて尿中及び糞中排泄され、さらに脱エステル体の一部はグルクロン酸抱合を受け、糞中排泄されるものと推測されている。一方、ウサギにおいては、血液中又は組織において主として脱エステル化、側鎖の酸化及び脱ヨウ素化を受け、尿中排泄されると推測されている。本薬の排泄は尿中排泄が主 (ラットへの静脈内投与後 24 時間で約 65% 投与量) であり、ラット胆汁中には静脈内投与後 24 時間までに約 30% 投与量が排泄されたとされている。また静脈内投与後 6 時間までに得られたプール胆汁をラット十二指腸内に投与したところ、放射能の腸管からの再吸収は 17% 投与量程度であり、再吸収を経て再び胆汁中、尿中に排泄された放射化学的成分は、投与した胆汁中に含まれる成分と同様、脱エステル体及び脱ヨウ素体並びにこれらのグルクロン酸抱合体であり、脱エステル体及びそのグルクロン酸抱合体の 5 ~ 15% は再吸収されるとしている。

乳汁移行性については、授乳ラットに本薬を静脈内投与後 3 時間で最高値 (1mL あたり投与総量の 0.36%) となり、その時の乳汁中 / 血漿中放射濃度比は 20 であり、放射能の乳汁への移行性が考えられるとされている。乳汁中の存在形態から、ラット血漿中に認められる放射化学的成分はすべて乳汁中に移行していることが示されている。

(1) ヒトにおける成績 (添付資料へ-(9)、ト-(9)、追加ト-(10)、追加ト-(11))

第 相臨床試験において健常成人男子 6 例に本剤 111MBq を静脈内投与したところ、動脈及び静脈血中放射能はいずれも 2 相性に速やかに消失し、投与 120 分後にはそれぞれ 3.5% 及び 4.0% が検出され、24 時間後までの累積尿中排泄は約 93% と大部分が尿中に排泄されている。動態脳 SPECT からは、放射能は静脈内投与後速やかに脳に集積し、投与後 10 ~ 20 分で約 12% 投与量と最大になり、以後、徐々に減少することが示された。脳以外の主要臓器における放射能分布については、投与 3 時間以降脳以外の臓器への著明な放射能集積はみられなかったとされている。血中及び尿中の放射化学的成分としては、本剤、脱エステル体及びそのグルクロン酸抱合体が検出されたことから、本剤は速やかに脱エステル体及びそのグルクロン酸抱合体に代謝され、血中から消失し尿中に排泄されるものと考察されている。

ヒト脳内薬物動態については、投与後 2 時間までの本剤の局所脳内放射能濃度と動脈血

漿中放射能濃度をコンパートメントモデルに当てはめて解析がなされている。本剤投与後 2～3 時間の脳内分布は大脳皮質、小脳、基底核・視床、白質及び橋の順に高く、既知のヒト脳における BZR の局所脳内分布と一致していた。

最適な SPECT 撮像時間について、本剤の脳への集積は脳血流と BZR への結合能により規定されと考えられるが、脳疾患患者の局所脳血流量は増減していることが予想される。したがって、BZR 結合能を画像化するためには、脳血流量の影響が少ない撮像時間としなければならない。そこで、コンパートメントモデルを用いて本剤の脳集積をシミュレーションした結果、脳血流を反映する脳内移行定数 (K_1) を変化させた場合の SPECT カウントの経時的变化の検討において、投与後早期には SPECT カウントは K_1 の影響を大きく受けるが、投与後 3 時間では K_1 の影響がほとんど消失した。また、患者 5 例（脳血管障害 3 例及び中枢神経変性疾患 2 例）において、投与後 3 時間の SPECT カウント値は、BZR 結合とよく一致していた。以上のことから、最適な SPECT 撮像時間は本剤投与後約 3 時間とされた。

また、いずれの動物種においても未変化体である ^{123}I -イオマゼニルのみが血液-脳関門を通過し、脳へ移行するとされている。

本剤の各臓器における吸収線量については、臨床試験によって得られた知見に基づき体内動態モデルを設定し、MIRD 法 (Medical Internal Radiation Dose Method) により主要臓器の吸収線量が算出され、投与された放射能の大半が尿中排泄されるという本剤の性質が反映され、膀胱壁の吸収線量がやや高いものの特に問題となる被曝はないことが示唆されている。

審査センターは、本薬の代謝産物のなかで、未同定であった、ラットの尿中及び胆汁中、並びにヒトの尿中で認められる 2 種の代謝産物について、再度検討を求めたところ、 β -グルクロニダーゼを用いた実験が行われ回答がなされた。それによれば、うち 1 種については、同定するには至らなかったものの、他の 1 種については、ラット胆汁中及びヒト尿中に多く含まれる代謝産物である R-COOH のグルクロン酸抱合体であることが確認され、審査センターはこの回答を了承した。また、本剤の代謝産物に種差が認められることについて考察を求めたところ、(1) アルキル側鎖の酸化については、ヒトに比してラット及びウサギにおいて起こり易いこと、(2) 脱エステル化については、ラットにおいて血漿中のエステラーゼ活性が非常に高く急速に脱エステル化が起こること、(3) グルクロン酸抱合体については、ラット及びヒトに比してウサギで、カルボン酸型の代謝産物 (R-COOH、R'-CH₂COOH) のグルクロン酸抱合は起こりにくいという知見から、ラット及びヒトでは主として脱エステル化及びグルクロン酸抱合により R-COOH 及び R-COOH-Glc 及び R'-CH₂-COOH-Glc が、ウサギでは主としてアルキル側鎖の酸化及び脱エステル化により R'-CH₂COOH 及び R-COOH が代謝産物として生じるものと考えられるとされ、審査センターはこれらの回答を了承した。

なお、ラットにおける薬物動態試験の結果から、乳汁移行性がみとめられたことから、使用上の注意（案）において「妊婦、授乳婦等への投与」の項に情報提供することを求めたところ、授乳中の婦人には授乳を避けさせる旨が記載された。

ト．臨床試験の試験成績による資料

今回の申請において、第 相臨床試験 1 試験（添付資料ト-1、ト-9、追加ト-10、追加ト-11）、第 相臨床試験 1 試験（添付資料ト-2、ト-3）、第 相臨床試験 1 試験（添付資料ト-4、ト-5）、第 相・第 相臨床試験の再評価結果（添付資料追加ト-6、追加ト-7）、追加第 相臨床試験 1 試験（添付資料追加ト-8）が提出された。

（１）提出された資料の概要

１）第 相臨床試験（添付資料ト-1：公表論文 核医学 32(1):87-97, 1995、添付資料ト-9：公表論文 J Nucl Med 36:1201-1210, 1995、添付資料追加ト-10：公表論文なし、添付資料追加ト-11：Eur J Nucl Med 23:1491-1497, 1996）

健常成人男子を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、オープン試験（非盲検非対照試験）が実施された。用量はイオマゼニル（ ^{123}I ）（以下 ^{123}I -IMZ）111MBq と設定され、6 例に単回静脈内投与が行われた。

また、患者 5 例を含む薬物動態の検討結果から、1 回の SPECT 像で BZR 結合を評価するために最適な撮像時間は投与後 3 時間とされ、本剤の投与量は 167MBq を中心に 111 ~ 222 MBq が適切であるとされた（薬物動態はへ．項参照）。

安全性について、健常成人男子 6 例中 2 例に本剤投与後約 9 時間及び 9 時間 30 分に頭痛が認められ、いずれも約 20 時間持続後無処置で消失した。本剤との因果関係については、本剤投与と症状発現までの時間的關係及び長時間にわたる開眼状態での検査によるストレスの影響も考えられることから、本剤との直接的な関係はないと判定された。その他、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。

以上の結果から、第 相臨床試験における本剤の投与量は 111 ~ 222MBq と設定され、有効性と安全性を検討するために各種脳疾患患者を対象とした第 相臨床試験に移行することは妥当であるとされた。

２）第 相臨床試験（添付資料ト-2：公表論文 核医学 33(2):179-190, 1996、添付資料ト-3：公表論文 核医学 33(2):191-205, 1996）

てんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患及び BZR が関与する精神神経障害などの各種脳疾患患者を対象に、本剤を用いたシンチグラフィの安全性、有効性及び有用性並びに投与量の多寡を検討する目的で、1994 年 1 月より 1994 年 4 月まで国内 14 施設でオープン試

験（非盲検非対照試験）が実施された。用量は ^{123}I -IMZ 111、167、222MBq と設定され、単回静脈内投与が行われた。なお、用量は各施設の使用機器の性能及び発作間欠期脳血流 SPECT（以下、CBF）経験に基づいて選択された。また、ベンゾジアゼピン系薬剤を服用中の場合は、可能であれば担当医師の判断に基づき本剤投与前に必要な期間、休薬を行うこととされた。

本剤が投与された症例はのべ 246 例であったが、GCP 不適合とされた 26 例を除く 220 例が安全性解析対象とされた。申請効能である部分てんかんにおける安全性及び有効性の検討では、本剤を投与された 79 例のうち GCP 不適合とされた 1 例を除く 78 例が解析対象とされた。本剤投与量毎の症例数は、111MBq が 1 例、167MBq が 54 例及び 222MBq が 23 例であった。

有効性については、患者背景及び他の検査情報を参考として、「きわめて有効」：他検査では得難い貴重な情報が得られた、「有効」：他検査と同等又は相補的な情報が得られた、「やや有効」：得られた情報の価値が低かった、「無効」：有効な情報は全く得られなかった、「判定不能」：何らかの理由で有効性を判定できなかったの 5 段階で担当医により評価された。

部分てんかん 78 例において有効以上の判定がなされた症例は 79.5%(62/78 例)であった。担当医判定が「有効」以上であった 62 例について、有効と判定した理由は、「焦点の診断に有効であった」59.0%(46/78 例)、「より詳細な病態の把握に有効であった」21.8%(17/78 例)、「深部電極の挿入部位の決定に有効であった」20.5%(16/78 例)、「手術方針の決定に有効であった」17.9%(14/78 例)、「摘出部位の決定に有効であった」5.1%(4/78 例)であった。

投与量別の有効性判定（担当医判定）及び画質判定（委員会判定）において、本剤 111～222MBq のいずれの投与群についても良好な結果が得られたとされた。

安全性解析対象症例 220 例において自・他覚症状の変化が認められた症例は、167 MBq 群における肩こりの 1 例(0.6%)のみであった。本剤の投与前後において理学的所見が判定された 215 例について、血圧の変化及び体温の上昇が各 1 例で認められた。本剤投与前及び投与後それぞれ 14 日以内に臨床検査が施行された 157 例における臨床検査値異常は、15 例 22 件に認められたが、いずれも「多分関連なし」と判定された。安全性の判定について、解析対象 220 例全例において、担当医師により「全く問題ない」と判定された。

以上の 220 例のうち、部分てんかんにおける安全性解析対象 78 例において自・他覚症状の変化が認められた症例はなかった。本剤投与前及び投与後それぞれ 14 日以内に臨床検査が施行された 60 例における臨床検査値異常は 5 例 7 件に認められたが、いずれも「多分関連なし」と判定された。安全性の判定について、解析対象 78 例全例において担当医師により「全く問題ない」と判定された。

これらの成績から、本剤 167MBq を中心とする 111～222MBq は投与量として適当であるとされた。

3)第 相臨床試験(添付資料ト-4:公表論文 核医学 33(3):293-301, 1996、添付資料ト-5:

公表論文 核医学 33(3):319-328, 1996、参考資料-5：核医学 33(3):303-318, 1996、参考資料-6 核医学 33(3):329-344, 1996)

てんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患及び BZR が関与する精神神経障害などの各種脳疾患患者を対象に、本剤を用いたシンチグラフィの安全性、有効性及び有用性を検討する目的で、1994 年 11 月より 1995 年 3 月まで国内 52 施設でオープン試験（非盲検非対照試験）が実施された。用量は 111、167、222MBq と設定され、単回静脈内投与が行われた。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤を服用中の場合は、可能であれば担当医師の判断に基づき本剤投与前に必要な期間、休薬を行うこととされた。

本剤が投与された症例は 655 例であったが、GCP 不適合とされた 15 例を除く 640 例が安全性解析対象とされた。申請効能である部分てんかんにおける安全性及び有効性の検討は、本剤を投与された 655 例中部分てんかんと診断された 106 例が解析対象とされた。本剤投与量毎の症例数は、111MBq が 1 例、167MBq が 87 例及び 222MBq が 18 例であった。

有効性については、患者背景及び他の検査情報を参考として、「きわめて有効」：本剤に特異的で貴重な情報が得られた、「有効」：他検査と同等又は相補的な情報が得られた、「やや有効」：得られた情報の価値が低かった、「無効」：有効な情報は全く得られなかった、「判定不能」：何らかの理由で有効性を判定できなかったの 5 段階で担当医により評価された。

部分てんかん 106 例において有効以上の判定がなされた症例は 81.1%(86/106 例)であった。担当医判定が「有効」以上であった 86 例について、有効と判定した理由は、「てんかん焦点の診断に有効であった」51.9%(55/106 例)、「血流異常部位における BZR 結合能の保持又は低下が示唆された」39.6%(42/106 例)、「形態学的検査では得難い有益な情報が得られた」29.2%(31/106 例)、「電気生理的検査では得難い有益な情報が得られた」14.2%(15/106 例)、「外科治療の決定に有効であった」10.4%(11/106 例)、「その他」9.4%(10/106 例)であった。

投与量別の有効性は、いずれの投与量においても 70%以上の症例で「有効」以上と判定されたが、106 例中 87 例において 167MBq が検討され、その中で画質が「Good：所見判定を行う上で十分な画質であった（委員会判定）」以上と判定された症例は 83 例（95.4%）であったことより、本剤の投与量は 167MBq が適当であるとされた。

安全性解析対象症例 640 例において因果関係を問わない自・他覚症状の変化が認められた症例は、167 MBq が投与された 569 例の中の 5 例であった。また、本剤投与前及び投与後それぞれ 14 日以内に臨床検査が施行された 538 例における臨床検査値異常は、184 例 363 件に認められたが、そのうちの 177 例 344 件については「多分関連なし」と判定された。本剤との因果関係が否定されなかった臨床検査値異常は、167 MBq が投与された症例 (569 例)における AST 上昇 0.7%(4/569 例)、ALT 上昇 0.7%(4/569 例)、LDH 上昇 0.5%(3/569 例)、Al-P 上昇 0.2%(1/569 例)、尿酸上昇 0.2%(1/569 例)、白血球数上昇 0.2%(1/569 例)、好塩基球数上昇 0.2%(1/569 例)、好中球数上昇 0.2%(1/569 例)、尿中ブドウ糖上昇 0.2%(1/569 例)であった。安全性の判定について、解析対象 640 例のうち肝機能指標が高値を示し「やや問題あり」とされた 1 例及び白血球数が増加し本剤との関係が「関連不明」とされた 1

例を除く 638 例で担当医師により「全く問題ない」と判定された。

以上の 640 例のうち、部分てんかんにおける安全性解析対象 106 例において自・他覚症状の変化が認められた症例はなかった。また、本剤投与前及び投与後それぞれ 14 日以内に臨床検査が施行された 79 例における臨床検査値異常は、19 例 33 件に認められたが、そのうちの 16 例 25 件については「多分関連なし」と判定された。本剤との因果関係が否定されなかった臨床検査値異常は、167 MBq 群(87 例)における AST 上昇 1.1%(1/87 例)、ALT 上昇 1.1%(1/87 例)、 γ -GTP 上昇 1.1%(1/87 例)、LDH 上昇 1.1%(1/87 例)、尿酸上昇 1.1%(1/87 例)、白血球数上昇 1.1%(1/87 例)、好塩基球数上昇 1.1%(1/87 例)、好中球数上昇 1.1%(1/87 例)であった。安全性の判定について、解析対象 106 例のうち「判定不能」の 1 例を除く 105 例で担当医師により「全く問題ない」と判定された。

4)再評価第 Ⅱ 相臨床試験(添付資料追加ト-6:公表論文なし、添付資料追加ト-7:公表論文なし)

第 Ⅱ 相及び Ⅱ 相臨床試験の検討から申請効能の見直しが行われ、部分てんかん以外の脳疾患については申請効能外とされた(「審査センターにおける審査内容」参照)。このため、第 Ⅱ 相及び Ⅱ 相臨床試験における有効性解析対象のうち申請効能とした部分てんかん患者を対象に、本剤のてんかん焦点の診断に関する診断能を検討する目的で再評価が実施された。

有効性の追加評価のため、 年 月より 年 月まで第 Ⅱ 相及び Ⅱ 相臨床試験における有効性解析対象のうち全汎てんかんを含むてんかん 201 症例について追跡調査が行われた。このうち、CBF 像及び MRI/CT 両者の画像が得られた部分てんかん 136 例を対象として、症例記録や追跡調査で得られた背景情報に基づいて最も真に近いと推察されるてんかん焦点部位を、てんかん焦点の局在診断における診断能を算出するための参照基準として、参照基準設定委員会により設定された。この中で信頼性の高い参照基準の設定が可能であったのは 86 例であった。同様に CBF 像及び MRI/CT 両者の画像が得られた部分てんかん 136 例を対象として、患者背景及び他検査情報を開示せずに IMZ 像(本剤投与後約 3 時間の SPECT 像)、CBF 像及び MRI/CT のブラインド読影が行われた結果、1 例(症例番号 A*)において MRI/CT が判定不能であった。また、信頼性の高い参照基準が設定できない症例として、「脳葉に関する局在情報は得られるが側方性を特定できない」等の理由により参照基準が設定できない症例 22 例、参照基準は設定し得るものの、発作症状と脳波所見が一致せず、その信頼性が高くないもの 28 例、計 50 例が除外され、85 例が参照基準に対する診断能(感度、特異度及び精度)の解析対象とされた。

解析対象とされた 85 例において、参照基準に対するブラインド読影での IMZ 像の診断能は、感度 54.1%(46/85 例)、特異度 67.1%(57/85 例)、精度 51.8%(44/85 例)であった。なお、感度は「焦点部位に各画像の異常所見がみられた(真陽性)症例の割合」、特異度は「非焦点部位に各画像の異常所見がみられない(真陰性)症例の割合」、精度は「焦点

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

部位で真陽性かつ非焦点部位で真陰性であった症例の割合」とされている。いずれも、共通の画像に基づき算出されているため、特に精度については正診度とは意味合いが異なるものとなっている。

5) 追加第 相臨床試験 (添付資料追加ト-8: 公表論文なし)

難治部分てんかん症例 (発作症状、発作間欠期頭皮上脳波所見及び MRI 所見により局所性の焦点診断が確定的でない患者) を対象に、てんかん焦点の局在診断における本剤の有効性及び安全性の検討する目的で、 年 月より 年 月まで国内 8 施設でオープン試験 (非盲検非対照試験) が実施された。用量は第 相及び第 相臨床試験成績から ^{123}I -IMZ 167MBq と設定され、単回静脈内投与が行われた。目標症例数は、第 相及び第 相臨床試験の部分てんかん患者を対象とした再評価の結果 (感度: IMZ 像 42.6%、CBF 像 18.0%、精度 (定義は前頁参照): IMZ 像 39.3%、CBF 像 14.8%) を踏まえ、有意水準 5%、検出力 80%、精度の高い参照基準が設定可能な症例の割合を被験者の 80% と想定し、McNemar 検定で有意差が得られる必要症例数を求めたところ、感度で 74 例、精度で 70 例となったことから、75 例と設定された。

登録症例数は 81 例であったが、本剤投与前に同意撤回された 1 例を除く 80 例が安全性解析対象とされた。このうち除外基準に該当した 1 例を除く 79 例が副次的評価項目の有効性解析対象とされ、この中で CBF 像を得るための塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (^{123}I) (販売名: パービューザミン注、以下、 ^{123}I -IMP) 投与前に同意撤回された 1 例を除く 78 例が主要評価項目及び副次的評価項目の有効性解析対象とされた。主要評価項目は、症例検討委員会による本剤のてんかん診断体系における貢献度の検討とされ、その判定は「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、「貢献度 4」: その他、以上の選択肢に対応しない場合の 4 段階で評価された。

有効性について、IMZ 像における主要評価項目の結果は、貢献度 1 が 16.7%(13/78 例)、貢献度 2 が 52.6%(41/78 例)、貢献度 3 が 30.8%(24/78 例)、貢献度 4 が 0%(0/78 例)であった。

また、読影委員会にて判定された参照基準に対する診断能は、参照基準が設定された 73 例で、感度 27.4% (20/73 例) 特異度 79.5% (58/73 例) 精度 27.4% (20/73 例) より正確に焦点部位の特定が可能である手術が行われた 23 例で、感度 30.4% (7/23 例) 特異度 82.6% (19/23 例) 精度 30.4% (7/23 例) であった (感度、特異度、精度の定義については前項参照)。なお、CBF 像については、参照基準が設定された 73 例で感度 26.0% (19/73 例) 特異度 95.9% (70/73 例) 精度 26.0% (19/73 例) 手術が行われた 23 例で感度 30.4% (7/23 例) 特異度 95.7% (22/23 例) 精度 30.4% (7/23 例) であった。

有害事象は、安全性解析対象 80 例中 62 例 141 件に発現した。その内訳は、自・他覚症

状の変化が 48 例 91 件、臨床検査値異常が 35 例 50 件であった。このうち発現頻度が 5% 以上認められたものは、てんかん発作 40.0%(32/80 例)、尿 pH 上昇 11.3%(9/80 例)、尿潜血陽性 8.8%(7/80 例)、嗅覚錯誤 7.5%(6/80 例)、不眠 5.0%(4/80 例)であった。重篤度の内訳は、重篤（死亡）1 例 1 件、中等度 14 例 29 件、軽度 56 例 111 件であった。死亡（症例番号：B*）は、本剤投与後約 3 ヶ月半に起こったこと及び原因は交通事故と明らかであることから本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。発現した有害事象のうち副作用と判定された事象は 26 例 35 件であり、中等度の 1 例 1 件（血中カリウム増加）を除き全て軽度であった。

治験責任医師等による安全性の判定は、安全性解析対象 80 例のうち 60 例（75.0%）が「全く問題ない」、19 例（23.8%）が「やや問題あり」及び 1 例（1.2%）が「判定不能」であった。「やや問題あり」及び「判定不能」とされた症例は、いずれも副作用が発現した症例であったが、いずれも処置を必要とせず一過性に回復した。「問題あり」及び「重大な問題あり」と判定された症例はなかった。

（２）審査センターにおける審査内容

１）てんかん治療の現状と本検査の臨床的位置付けについて

審査センターは、本検査が現在のてんかん治療において、どのように臨床的に貢献するのかを明らかにするため、本検査の臨床的位置付けについて申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

てんかん治療の主体は抗てんかん薬による内科的治療であり、約 70%のてんかん患者の発作は満足のいく抑制が得られるが、20～30%の患者の発作は抑制が困難といわれている。このうち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、てんかん焦点を摘出する外科的治療が適応される。外科的治療の適応には、てんかん焦点部位を正確に同定することが重要であり、術前検査として、CT、MRI、発作間欠期頭皮上脳波検査、脳磁図、FDG-PET、CBF、発作時頭皮上脳波検査、発作時脳血流 SPECT、頭蓋内電極留置術などが実施されている。しかし、てんかん焦点の同定は困難な場合もあり、これらの検査を組み合わせで判定されている。本剤を用いた検査は発作間欠期に実施する検査であり、発作間欠期に実施されている一般的な核医学検査としての CBF 像と比較すると、追加第 Ⅲ 相臨床試験における主要評価項目の検討結果から、本剤による SPECT 検査の貢献度が高く、CBF と相補的な関係が成立するものと考えられた。

審査センターは、CBF と比較して本剤による検査がどのように貢献度が高いのか明確でないため、有効性については詳細な検討が必要と考える（「５）臨床試験における診断能・臨床的有用性の評価方法について」の項参照）。しかしながら、CBF と相補的な関係が成立するとする申請者の回答は妥当と考える。

２）効能・効果設定の妥当性について

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

本申請において、効能・効果は申請時、以下のように設定された。

「脳内受容体シンチグラフィによるてんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患などの脳疾患及び神経症性障害などの精神神経障害の診断」

この効能・効果は審査の過程において、

「難治部分てんかんにおけるてんかん焦点の診断」

と変更されているが、この理由について申請者は次のように説明している。

本申請にあたっては、てんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患等の脳疾患及び BZR が関与する精神神経障害（神経症性障害など）を対象として第 Ⅲ 相試験、第 Ⅳ 相試験を実施した。その結果、各種脳疾患の病態診断における本剤の安全性、有効性及び有用性が示唆され、上記の効能・効果で申請した。しかしながら、

全汎てんかんについては、本剤で異常所見が得られた場合の臨床的意義を明らかにすることは困難であったこと、

脳血管障害については、脳血管障害のうち、急性期脳梗塞において本剤により神経症候の予後予測が可能であるか否かについて、梗塞あるいは虚血の程度別に層別して検討を試みたものの、該当症例が少数であったため詳細な検討が困難であったこと、

中枢神経変性疾患、精神神経疾患については、本剤の病態診断における有用性は示唆されたものの、当該疾患の治療方針の決定等、医療への本剤の寄与を示すことが困難であったこと、

以上から、部分てんかん以外の脳疾患においては、本剤による診断情報が治療方針の決定に貢献する等について十分に検証出来なかったため、申請時の効能・効果から削除した。一方、部分てんかんにおいては、追加第 Ⅲ 相臨床試験を実施し有効性及び安全性が検証されたため、上記のとおり効能・効果を変更した。

審査センターは、本剤の申請効能・効果を「難治部分てんかんにおけるてんかん焦点の診断」としたことの妥当性について、BZR の減少がてんかんの発現にどの程度関与しているのかを示した上で説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

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。BZR は GABA_A 受容体複合体の一部を構成し(GABA/BZR)、中枢神経系において抑制性神経伝達の主要な部分をつかさどっている。GABA/BZR の減少又は機能低下が興奮系及び抑制系神経伝達の不均衡を生じさせることから、これが部分てんかん発作の主な成因であると考えられており、以下のような実験的根拠が得られている。

1. GABA/BZR を遮断する薬物の全身又は脳内投与によりてんかん発作が誘発される(Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed:2354-2369, 2001 他)。
2. GABA/BZR を増強する薬物はてんかん発作を強力に抑制し(CECIL Textbook of Medicine, 21st ed:2151-2163, 2000 他)、臨床的にも抗てんかん薬として使用されている。
3. 多くの実験てんかんモデルにおいて、GABA/BZR 結合や構成蛋白の持続的な組成変化が報告されており、それに伴って抑制機能の低下も示されている(Int Rev Neurobiol

45:237-252,2001 他)。

近年では、ヒトの部分てんかん切除焦点における中枢性 BZR の分析が実施されており、側頭葉てんかん焦点や皮質形成異常焦点などで、中枢性 BZR の減少を示唆する報告が多くなされている(Epilepsia 43:1039-1048,2002 他)。また、部分てんかん患者における脳内受容体検査でも、焦点における BZR 結合の減少が一致して認められている(Eur J Nucl Med 24:27-34,1997)。以上より、てんかん焦点とベンゾジアゼピン受容体の関係は明らかであり、本剤の効能・効果を「難治部分てんかんにおけるてんかん焦点の診断」としたことは妥当と考える。

審査センターは、部分てんかんにおいて「難治」という記載が適切であるかどうか検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

てんかんにおける難治の定義は、「発作型に適合した薬剤の耐容可能な 1 日量（適量）を患者が規則的に服薬しても、治療者と患者が期待する発作抑制が得られないもの」(臨床精神医学講座 9 てんかん,中山書店,初版:113-129,1998)である。日本の医療実態においては、既存の薬剤で効果がみられない場合を薬剤抵抗性とし、難治とほぼ同義に用いられている。てんかんに対する医療を考えると、適切な薬剤治療を実施しても発作抑制が得られない患者が、社会生活をおくる上で障害となっていると判断された場合に、外科適応の検討が必要となる。薬剤に抵抗性の発作が出現していても、社会生活に障害のない既視感のような発作程度であれば外科適応の必要性は低くなる。反対に、抗てんかん薬にある程度反応性が認められても、その副作用のため十分な量の薬剤が服用できないため発作は出現し、社会生活をおくる上で障害になれば外科適応の必要性がでてくる。これらのことから、一律に「薬剤抵抗性」では、外科適応の決定における補助診断としての本検査が必要となる患者を限定できない場合がある。従って、「難治部分てんかん」とすることが適切と考えた。

審査センターは、中枢性 BZR の減少が、てんかん発現に関しては示された文献や成書などからその関連性は明確なものと考え、申請者の回答を了承した。しかしながら、「難治部分てんかん」という記載については、薬剤抵抗性のてんかんとは同義ではないとする申請者の主旨を踏まえ、本剤を用いた検査は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であり、外科適応決定のための補助診断である旨を添付文書に明記すべきであると考えた。

3) 用法・用量設定の妥当性について

審査センターは、臨床試験における用法・用量設定の考え方について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

放射性医薬品を用いた画像診断では、良好な画質が確保されることが必要である。そのためには、十分な放射能集積があり、かつコントラストが良好であることが重要であり、画質と適切な投与放射エネルギーの関係を検討することが必要である。そのため、第 Ⅲ 相臨床試験では、第 Ⅲ 相臨床試験で得られた本剤の薬物動態及び吸収線量に基づいて設定した投与

量について、「過多」、「適当」及び「過少」の3段階として111 MBq、167 MBq、222MBqを採用して検討した。

審査センターは、第 相臨床試験で検討された用量が111MBq(6例)のみであるのに対し、第 相臨床試験では111 MBq(1例)、167 MBq(54例)、222MBq(23例)、第 相臨床試験では111 MBq(13例)、167 MBq(569例)、222MBq(58例)となっていることから、用量を167MBqと設定した経緯について詳細に説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

放射性医薬品を用いた画像診断では十分な画質が確保されることが前提になる。通常、被験者に投与する放射能が多いほど診断目的とする臓器に達する放射能は増加し画質が向上する。しかし、投与量が多くなれば被験者の吸収線量も多くなる。したがって、放射性医薬品の投与量は十分な画質が得られ、かつ許容できる吸収線量である幅を設定する必要がある。第 相臨床試験においては、海外の ^{123}I -IMZの臨床報告(J Nucl Med 32:5;1043,1991、Psychiatry Res 45:2;66-77,1992)による薬物動態に関する情報、並びに、本剤と同一核種・同一目的臓器である既承認薬の ^{123}I -IMPの脳集積率が8%投与量であった薬物動態成績及び市販後において最も使用頻度が高かった111MBq(66.3%、

例)で有効性も良好であった使用成績調査成績を参考とし画質と投与量の関係及び吸収線量を検討したところ、111 MBqが本剤でも至適用量に近いと推測された。健康人に対する被曝をできるだけ避けるため、111 MBqを超える用量は設定せずに試験を実施した。第 相臨床試験(添付資料追加ト-11)の結果、本剤の脳集積率は至適撮像時間である投与後3時間時点で ^{123}I -IMPの約0.7倍であったため、 ^{123}I -IMP111MBqと同程度の脳内放射能が得られる本剤投与量は167MBqと設定された。投与量の下限は第 相臨床試験の結果から111 MBqとし、投与量の上限は ^{123}I -IMP 承認用量上限の222 MBqとした。

審査センターは、第 相臨床試験で、第 相臨床試験では検討されていない167 MBq及び222MBqが投与されていることに関して、安全性の観点からも申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

放射線被曝の観点からは、本剤による吸収線量は汎用されている ^{123}I -IMPと同程度以下であり、本剤167 MBq及び222MBqは ^{123}I -IMPの承認用量範囲内であったこと、ラット及びイヌにおけるイオマゼニル単回投与毒性試験では本剤222MBqにおけるイオマゼニルのそれぞれ6,000倍及び2,400倍相当量においても毒性徴候が認められなかったこと及び欧州で実施された共同研究(Nucl Med Commun 12(7):569-582,1991)における ^{123}I -IMZの投与量は93~300 MBqであったことから安全性に問題はないと判断した。

審査センターは、この回答を了承した。

4) 使用機器の違いによって生じる差について

審査センターは、臨床試験の行われた各施設の使用機器の違いが試験結果に影響を及ぼすことがないか申請者に検討を求めた。申請者は、以下のように回答した。

臨床試験の各相において、撮影機種別及び施設別に層別し、安全性及び有効性の判定結果（担当医判定）に偏りがなかったかを検討した。安全性の判定結果については、第 相及び第 相臨床試験で施設間に偏りはなかったが、追加第 相臨床試験において、1 施設で実施された 7 例中 5 例で安全性が「やや問題あり」及び 1 例で「判定不能」と判定されており、他施設との間に偏りがみられた。当該施設におけるこれらの 6 例に副作用（嗅覚錯誤 2 例、嗅覚錯誤及び血中カルシウム減少 1 例、尿 pH 上昇 1 例、尿意切迫 1 例及び注射部位疼痛 1 例）を認めたことが原因と考えられるが、この副作用は他施設においても発現しており、副作用の発現には施設の要因はないと考える。有効性の判定結果については、第 相及び追加第 相臨床試験で施設間に偏りはなかったが、第 相臨床試験における撮影機種別解析で、1 機種にて撮影された 15 例中 9 例において有効性が「やや有効（3 例）」及び「無効（6 例）」と判定されたことから、他機種との間に偏りがみられた。また、施設別解析では 1 施設で実施された 11 例中 8 例において「やや有効（3 例）」及び「無効（5 例）」と判定されたことから、他施設との間に偏りがみられた。当該施設の使用機器は偏りのみられた機種と同機種であった。当該施設においては、MRI/CT 及び CBF の実施率が他施設に比して低く、有効性評価を行うための追加情報が不足していたためと考える。

審査センターは、使用機器によって有効性にやや違いがみられることに関してはやむをえないと考えるものの、第 相臨床試験における有効性評価を行う際の追加情報の評価への反映方法についてはプロトコルで明示的に規定されたものではなく、この結果が機種の性能によるものか、投与量の不足によるものか、追加情報の不足によるものかは明らかでないと考える。したがって、仮に本剤が承認された場合、本剤を用いた検査に基づき臨床的により有用な情報を得るため、市販後調査において機種及び申請用量内での投与量に関する検討は今後も行われていくべきであり、得られた情報は必要に応じて医療現場にフィードバックする必要があると考える。

5) 臨床試験における診断能・臨床的有用性の評価方法について

審査センターは、MRI や CT などの既存検査で診断困難であったものが本検査によりどの程度診断できるのか、またこの際、本検査によって得られた部位が真のてんかん焦点であるという確定診断をどのようにつけたのかを示すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

追加第 相臨床試験でエントリーされた 81 例中、MRI において異常所見がみられなかった症例が 46 例あり、このうちてんかん焦点の診断基準（参照基準）が設定できたのはその内の 41 例であった。この 41 例における IMZ 像の焦点判定の診断能は、症例検討委員会での判定の結果、感度 58.5%（24/41 例）、特異度 68.3%（28/41 例）及び精度 46.3%（19/41 例）であった。本検査によって得られた部位がてんかん焦点であるかの検討は、設定された参照基準との一致性で評価した。参照基準の設定は、以下の情報を基に参照基準設定委員会により判定された。

- ・病歴、発作症状、精神神経症候
- ・発作間欠期脳波（発作間欠期頭皮上脳波検査、賦活法による脳波検査）
- ・MRI
- ・発作時脳波（発作時頭皮上脳波記録、特殊誘導による脳波記録）
- ・核医学検査（発作時脳血流 SPECT、FDG-PET）
- ・その他検査（脳磁図、MRS、¹¹C-フルマゼニル PET、2mm スライス MRI）
- ・手術所見（頭蓋内電極による脳波検査、術中所見、病理所見）

参照基準設定委員会は、追加第 相臨床試験の実施医療機関以外のでんかん専門医 名 1 組から構成した。名の設定委員が個々に判定を行い、参照基準設定等の判定が 名間で異なる場合には合議により決定した。

審査センターは、てんかん焦点の確定診断を行うことは困難と考えたため、本検査による感度、特異度、精度を求めるにあたっての参照基準の妥当性について申請者に見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。

診断能を求めるにあたっての参照基準は、治験実施医療機関とは独立したてんかん専門医から構成される参照基準設定委員会において設定されたこと、本検査及び CBF 像以外の情報を基に設定されたこと、有効性解析対象 78 例中、参照基準が設定されたのは 73 例 (93.6%)と高率であったこと及びてんかん焦点を診断するための情報は、発作時頭皮上脳波記録(70 例)、特殊誘導による脳波記録(35 例)、発作時脳血流 SPECT(22 例)、FDG-PET(34 例)、脳磁図(37 例)、MRS(2 例)、¹¹C-フルマゼニル PET(2 例)、2mm スライス MRI(1 例)、頭蓋内電極による脳波検査(13 例)、術中所見(24 例)、病理所見(21 例)が実施された結果を総合して設定されたことから妥当であると判断した。

審査センターは、申請当初提出された臨床試験において、患者背景や他の検査情報を参考に有効性の評価を行っていることについて、本剤の有効性の判定に客観性があるのか申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

本剤による診断能の評価には、患者情報を非開示としたブラインド読影による評価が妥当である。しかし、本剤の検査情報が臨床でどのように役立つかの評価には、ある患者の臨床状態に本剤の検査情報を上乗せして有効性の評価をすることが妥当と考え、第 相及び第 相臨床試験では、担当医判定及び委員会判定ともに患者背景や検査情報を参考に有効性を評価した。すなわち、担当医による「有効性の判定」及び判定委員会による「得られた情報の意義（審査センター注：第 相臨床試験では「臨床的意義または有効性の考察」）」においては臨床症状に関連した情報が得られたかどうかを判定するため、患者背景や他の検査情報を参考にする必要があった。ただし、患者情報を開示して有効性を判定するのであれば、評価の均一性を保つ工夫が必要であったため、追加第 相臨床試験の主要評価項目では、症例検討委員会を設置し、その判定においては開示する他検査の種類を均一にする、転帰を知らずに判定するなど評価に偏りを生じさせる要因の調整を行った。

審査センターは、真のてんかん焦点を診断することは困難であるものの、追加第 相臨

床試験において設定された参照基準は、診断能を評価するための基準として現時点での医療水準に見合うものであること、また、追加第 相臨床試験においては、一部の症例ではあるものの手術例による検討も行われていることから、申請者の述べる感度、精度、特異度を診断能とすることは許容し得るものとする。

6) 本剤を用いた検査の診断能について

第 相及び第 相臨床試験に対する再評価（ブラインド読影）の結果、本剤による診断能を CBF、MRI/CT と比較したところ、本剤を用いた診断の特異度（67.1%、57/85 例）は MRI/CT（91.8%、78/85 例）に比べ有意に劣っており（ $p<0.05$ 、McNemar 検定）、CBF（75.3%、64/85 例）に比べても劣っている傾向が見られた。また、追加第 相臨床試験においても本剤を用いた診断の特異度（79.5%、58/73 例）は CBF（95.9%、70/73 例）に有意に劣っている（ $p<0.05$ 、McNemar 検定）。審査センターは、これらの診断方法間に有意差があることをもって本剤を用いた診断の有用性を判断することは適当ではないと考えるものの、このような傾向が生じる理由については確認が必要であると考え、申請者にその理由を考察するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

再評価における特異度の算出は「非焦点部位に各画像の異常所見が見られない（真陰性）症例の割合」と定義していた。すなわち、非焦点部位に異常所見が多く見られるほど（偽陽性が多いほど）、特異度は低値を示す。本剤を用いた診断における偽陽性例についててんかん焦点部位の内訳を集計すると、偽陽性 28 例中 17 例が側頭葉外焦点であった。この 17 例のうち 16 例は前頭葉に焦点を有し、そのうち 15 例で、本剤を用いた診断による偽陽性所見は側頭葉であった。つまり、側頭葉外焦点が側頭葉と判定される傾向があり、そのために特異度が低くなっていると考えられた（なお、CBF においても本剤ほどではないものの同様の傾向が見られ、偽陽性 21 例中、側頭葉外焦点が 10 例、そのうち 9 例が側頭葉と判定されていた）。このような傾向が見られる理由として、前頭葉てんかんにおいては発作の起始部位のみならず焦点が広範に分布する二次性焦点化が側頭葉に及びやすく、これを本剤による診断で検出した可能性が考えられた。形態的情報である MRI/CT では二次性焦点かをとらえることはできず、CBF では本剤と同様に二次性焦点化を反映する可能性はあるが、本剤の方が鋭敏であることが考えられた。

審査センターは更に、診断能について、追加第 相臨床試験では第 相及び第 相臨床試験再評価結果に比べ感度、精度が大きく低下した一方で、特異度が高くなっていた点について、試験の対象患者層の違いによりこのような差が生じたと推察され、大きな問題ではないと考えるものの、その原因について具体的に考察するよう申請者に求めた。

申請者は、Sata ら（Epilepsia 43(9):1039-1048, 2002）土井ら（てんかん研究 16:117-126, 1998）による海馬領域の細胞密度、皮質形成異常の程度に比例して中枢性 BZR 密度が減少しているとの報告を示し、追加第 相臨床試験においては「局在性の焦点診断が確定的でない患者」を対象としたために形態学的にも異常が軽微で焦点診断の困難な症例がより多

く含まれ、そのため感度及び精度が低下したと考えられること、第 Ⅲ相及び第 Ⅳ相臨床試験においては規定されていなかった形態学的な診断に関する除外基準（器質性病変が顕著な例）を設けたことにより、偽陽性所見の出現頻度が低下したために特異度が上昇したと考えられることを説明した。

審査センターは、以上の回答を了承して差し支えないと判断した。

7) 本剤を用いた検査の臨床的有用性について

審査センターは、本剤を用いた検査にどのような臨床的有用性が期待されるのかを知るために、本剤を用いた検査結果により新たな治療方針が得られた割合を、具体的なデータに基づいて示すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本検査を行うことにより、新たな治療方針が得られた症例の割合は、追加第 Ⅲ相臨床試験における総解析対象 79 例中 35 例(44.3%)であった。その内訳は、「頭蓋内電極の設置位置決定に有用」31.6%(25/79 例)、「てんかん焦点の切除範囲設定に有用」10.1%(8/79 例)、「頭蓋内電極の省略が可能」7.6%(6/79 例)、「MRI による精査部位決定に有用」3.8%(3/79 例)、「手術適応がないと考えることができた」3.8%(3/79 例)、「術式の選択に貢献した」2.5%(2/79 例)であった。

審査センターは、てんかん焦点診断のための参照基準は、様々な検査の情報を総合して得られたものであり、現況における臨床的一定水準による診断能を反映しているものと考ええる。申請者の示す本検査の感度、特異度、精度は、この参照基準をもとに判定されたてんかん焦点に対する本検査の一致率を反映したものであり、追加第 Ⅲ相臨床試験において得られた感度 27.4%(20/73 例)、特異度 79.5%(58/73 例)、精度 27.4%(20/73 例)の結果及び特異度においては統計的に有意に CBF 像に劣ることからも、必ずしも本検査が単独で高い診断能を持つとはいえないと考える。しかしながら、本検査の有効性はてんかん焦点の診断能のみでなく、他の検査や臨床情報を総合的に判断した際の臨床的有用性という観点からの評価も併せて検討することが適当と考えられることから、感度は低いものの、確定診断の困難なてんかん焦点の局在診断において補助検査としての意義は認められると判断する。したがって、本検査が部分てんかん焦点を診断するための検査の一つとして、臨床の中で他の検査と相補的な関係をもつとする申請者の主張は妥当と考える。

8) 安全性について

審査センターは、第 Ⅲ相～第 Ⅳ相臨床試験と追加第 Ⅲ相臨床試験とでは、副作用の評価基準が異なっており、両者を同列に扱うことは適当ではないと考えたため、第 Ⅲ相～第 Ⅳ相臨床試験の副作用について、追加第 Ⅲ相臨床試験と同様な評価基準で再度検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

第 Ⅲ相～第 Ⅳ相臨床試験の副作用について追加第 Ⅲ相臨床試験と同様な評価基準で再検討することは、有害事象が同一の基準で収集されていなかったこと、さらに、因果関係の

再判定が困難であることから実施できなかった。したがって、本剤の安全性の評価は現状の判定結果を用い、第 Ⅲ 相～第 Ⅳ 相臨床試験と追加第 Ⅳ 相臨床試験とは別途集計することとした。第 Ⅲ 相試験では 6 例中 2 例に有害事象が発現したが、副作用ではなかった。第 Ⅲ 相及び第 Ⅳ 相試験では有害事象及び副作用の頻度はいずれも 1%以下であった。一方、追加第 Ⅳ 相臨床試験においては有害事象及び副作用がそれぞれ 60.0%及び 16.3%の症例で見られ、明らかに高頻度であった。有害事象の頻度が大きく異なったのは、第 Ⅲ 相～第 Ⅳ 相臨床試験と追加第 Ⅳ 相臨床試験で有害事象の定義に相違があったためと考えられた。すなわち、有害事象の定義は第 Ⅲ 相～第 Ⅳ 相臨床試験では明文化されておらず担当医師の判断に拠ったが、追加第 Ⅳ 相臨床試験では「治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない」と定義されていたことから、第 Ⅲ 相～第 Ⅳ 相臨床試験においては、担当医師が明らかに因果関係はないと考えた事象は報告されなかった可能性がある。臨床検査値の異常変動及び副作用については各試験における発現頻度が異なり、第 Ⅲ 相臨床試験では異常変動率 9.6%(15 例 22 件)、副作用 0%(0 例 0 件)及び第 Ⅳ 相試験では異常変動率 34.2%(184 例 363 件)、副作用 1.5%(8 例 19 件)であったのに対し、追加第 Ⅳ 相臨床試験では異常変動率 43.8%(35 例 50 件)及び副作用 18.8%(15 例 21 件)と最も高頻度であった。この点についても第 Ⅲ 相～第 Ⅳ 相臨床試験と追加第 Ⅳ 相臨床試験では評価基準が異なっていたことが原因と考えられた。そこで、第 Ⅲ 相及び第 Ⅳ 相臨床試験の臨床検査値の変動について追加第 Ⅳ 相臨床試験の基準を適用し比較した結果、第 Ⅲ 相臨床試験では 41.7%(25 例 40 件)及び第 Ⅳ 相試験では 50.6%(40 例 70 件)と高かった。しかし、第 Ⅲ 相及び第 Ⅳ 相臨床試験では追加第 Ⅳ 相臨床試験と同レベルの詳細なデータを収集していないため、全く同列に比較することは困難であった。

審査センターは、追加第 Ⅳ 相臨床試験において乏尿の症例及び尿意回数増加の症例がみられることから、本剤と腎機能障害の関連性について検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

いずれの症例も本剤投与前後の臨床検査値（尿素窒素、クレアチニン、尿蛋白、尿潜血）がともに基準範囲内であったこと及び無処置で回復したことから、腎機能障害の可能性は低いと考えられた。また、追加第 Ⅳ 相臨床試験及び非臨床試験において腎機能障害を疑う傾向は認められなかったことから、本剤と腎機能障害の関連の可能性は低いと考えられた。

審査センターは、本治験から得られた安全性プロファイルを検討した結果、本剤そのものの安全性及び申請用量における被曝量ともに大きな問題はないものと判断した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、

特に重大な違反は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構ならびに審査センターにより提出された承認申請資料に対する GCP 実地調査を行った結果、第 Ⅲ 相臨床試験あるいは第 Ⅳ 相臨床試験の対象となった同一医療機関の 41 症例中 31 症例において、症例記録の臨床検査の結果が原資料上確認できず、また、確認できるものについても症例記録上の実施目的と原資料の実施目的とに著しい相違が見られるなど（実施日に係る改ざん、投与前のデータと投与後のデータの入れ替え）等、症例記録と医療機関に保存されている原資料の記載内容との間に著しい不整合が認められたことから、当該医療機関の 41 症例が承認申請資料から削除された。その結果 GCP 一部不適合と判断されたものの、その他の提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された承認申請資料について以上のような検討を行った結果、本剤の安全性には特段の問題はなく、また、部分てんかん焦点の診断に対する本剤 SPECT 検査単独の診断能はそれほど高くないと考えられるものの、部分てんかん焦点を診断するための検査の一つとして有用性は認められると考えられることから、本剤を承認して差し支えないと考えるが、参照基準の妥当性、本剤の効能・効果等に関する専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

審査報告（２）

平成 16 年 2 月 5 日

１．申請品目

〔販 売 名〕 ベンゾダイノ注
〔一 般 名〕 イオマゼニル（¹²³I）注射液
〔申 請 者〕 日本メジフィジックス株式会社
〔申請年月日〕 平成 7 年 10 月 26 日

２．審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（１）追加第 相臨床試験におけるてんかん焦点の診断基準（参照基準）の妥当性について

てんかん焦点の局在確定診断が困難であることから、本検査の診断能（感度、特異度）を求める際の比較対照として、発作時頭皮上脳波記録や MRI、PET などの情報を総合的に評価して得られた参照基準をゴールドスタンダードとした点について、これを妥当とする審査センターの判断は専門委員により支持された。また、参照基準の妥当性については検証できるものではなく、これをもとに評価された本検査の診断能については絶対的な評価に基づく値ではないことに留意すべきであるとの意見も出された。

審査センターは、添付文書の「臨床成績」の項において、追加第 相臨床試験の成績のみを記載し、その際、参照基準の内容についても記載するよう申請者に指示した。

（２）本剤を用いた検査の臨床的有用性について

追加第 相臨床試験の結果、患者の臨床情報を開示することなく画像単独で異常部位を判定したブラインド読影の本検査の参照基準に対する感度、精度（本試験では「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」と定義されている）はともに 30%未満であること及び特異度(79.5%、58/73 例)は CBF 像(95.9%、70/73 例)に劣っていることから、本検査単独では高い診断能を有するとは言えないものの、他の検査や臨床情報と相補的な関係にあり、新たな情報が得られる可能性があること、追加第 相臨床試験においてもこれを反映した結果が得られていること（「てんかん診断体系における貢献度評価」）から、臨床的有用性は認められるとする審査センターの判断は専門委員により支持された。また、専門委員から、本検査によりてんかん焦点が診断された症例のうち外科的治療が行われた症例においては、症例数が 23 例と少ないものの、その全例において有用性が確認さ

れており、本検査の臨床的意義を認めるとする意見も出された。

(3) 効能・効果の妥当性について

本剤は中枢性 BZR のイメージング剤であるが、BZR の減少が部分てんかん発作の主な成因と考えられており、これを支持する多くの報告が既にされていることから、申請効能・効果を「てんかん焦点の診断」としたことは妥当であるとする審査センターの判断は専門委員により支持された。また、専門委員より、本検査の適応を部分てんかんにおける外科的治療適応の有無を決定するための補助診断に限るべきであるとの意見も出された。

審査センターは、「難治部分てんかん」という文言については、薬剤抵抗性のてんかんとは同義ではないとする申請者の主旨及び追加第 相臨床試験のデザインを踏まえ、「外科的治療が考慮される部分てんかん」である旨が明確になるような記載が適切と考え、申請者に、本剤の効能・効果について再考するよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

追加第 相臨床試験においては、てんかん焦点を摘出する外科的治療が考慮されたため、てんかん焦点の局在診断が重要となる対象疾患として「難治部分てんかん」を設定した。これらのことから、より主旨が明確になる対象は「外科的治療が考慮される部分てんかん患者」であると考えられる。従って、本剤の効能・効果を「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」と改訂する。

審査センターは、この回答を了承した。

(4) 用法・用量の妥当性について

薬物動態試験成績等より最適な撮像時間を本剤投与後 3 時間としたこと、また、臨床試験成績より本剤の投与量を、167MBq を中心に最大 222MBq としたことを妥当とする審査センターの判断は専門委員により支持された。一方で、111MBq での検討は症例数が少なく不十分であり、また、本剤の用量設定試験は厳密に用量間の比較を行ったものではないことから、市販後において本剤の用量の妥当性が確認できるような調査を実施することが必要とする意見も出された。

審査センターは、この意見を踏まえ、市販後調査において投与量に関する情報も可能な限り収集するよう申請者に指示した。((6) 市販後調査の項参照)

なお、申請者より「検査方法により適宜増減」の「検査方法」については、一般的にその意味が不明瞭と思われるため削除するとの見解が示され、審査センターはこれを了承した。

(5) 安全性について

当初、添付文書の「使用上の注意」の「適用上の注意」の項における、「ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、本剤の脳内薬物動態が影響を受ける可能性があるので、可能であれば、投与前数日間の休薬を行うこと。」との記載について、専門委員より、本検査のため

にベンゾジアゼピン系薬剤の服用を中止することに関して危惧する意見が出された。一方で、薬理試験の結果、ごくわずかではあるものの本剤が BZR に対して拮抗作用を持つことに関して危惧する意見も出された。その他の有害事象や被曝線量については特段の問題はないとされた。

審査センターは、添付文書上、既に服用しているベンゾジアゼピン系薬剤の休薬は必須とされていないことから、休薬の必要性については、てんかんの重篤度や入院・外来の異同に応じて臨床現場において判断がなされ则认为るものの、ベンゾジアゼピン系薬剤との相互作用の可能性については確認の必要があると考え、追加第 相臨床試験におけるベンゾジアゼピン系薬剤の併用状況を示した上で本剤の有効性及び安全性に与える影響について考察し、本剤とベンゾジアゼピン系薬剤との相互作用に関する注意喚起の方策について検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

追加第 相臨床試験(80 例)においてベンゾジアゼピン系薬剤の併用が行われた割合は 60.0%(48/80 例)であった。また、併用薬の内訳はクロバザム、クロナゼパム、クロチアゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、トリアゾラム、エスタゾラム、エチゾラム、プロチゾラム、クロラゼブ酸二カリウムであった。除外基準(本剤の第 相臨床試験及び第 相臨床試験で対象となった患者)に該当する 1 例を除いた併用例及び非併用例における本剤の有効性について、「有効な情報が得られた(担当医判定)」とする割合は併用例 83.3%(40/48 例)及び非併用例 74.2%(23/31 例)であった。既承認国における添付文書には「検査前数日は、画像が劣化する原因となる可能性があるベンゾジアゼピン系薬剤の投与は避けること。」との記載があるが、クロバザムの併用前後における ^{123}I -iomazenil SPECT 像を評価したところ、有意な影響はみられなかったとする報告(Epilepsy Res 15;61-66,1993)や、ベンゾジアゼピン系薬剤併用例と非併用例における ^{123}I -iomazenil によるベンゾジアゼピン受容体密度(以下、BZRD)を評価したところ、併用例の BZRD は非併用例と比べて低かったものの有意ではなかったとする報告(Epilepsia 43;1039-1048,2002)も見受けられることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用により画像が劣化する可能性はあるものの、本剤の有効性に影響を及ぼすものではないと考えられた。また、併用例及び非併用例における副作用の発現率は、併用例 20.8%(10/48 例)に 13 件及び非併用例 50.0%(16/32 例)に 22 件であり、併用例における発現頻度の増加はみられなかった。以上より、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用により本剤の有効性及び安全性に影響はみられないと考えられた。また、本剤はトレーサー量(投与量の上限において $1\mu\text{g}$)で利用されるため、治療用のベンゾジアゼピン系薬剤の効果に影響を及ぼすとは考えられず、薬理学的にも全 BZR の 70~90%が余剰レセプターであり、アゴニストによる BZR 占有率が 10~30%で薬理作用が発現するという報告(J Nucl Med 32;1754-1761,1991)を踏まえると、本剤の製剤設計においてはイオマゼニルによる最大 BZR 占有率を %と設定していることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用により本剤の有効性及び安全性に影響はないと結論づけられる。しかしながら、既承認国の添付文書にベンゾジアゼピン系薬剤の併用に関

する注意喚起がなされていること及びベンゾジアゼピン系薬剤のイオマゼニル画像への影響の可能性を示唆する文献報告 (Seizure 4:49-52,1995、Acta Neurol Scand 92:41-48,1995) が見受けられることから、ベンゾジアゼピン系薬剤が本剤の有効性に影響を与える可能性を完全には否定できない。従って、添付文書の「使用上の注意」に「相互作用」の項を新設し、ベンゾジアゼピン系薬剤について、「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。」と記載し注意喚起を行う。なお、当初の「適用上の注意」の項における当該記載は削除する。

審査センターは、薬理試験で観察された事象（痙攣誘発作用等）が臨床において発現する可能性は極めて低いものと判断し、この回答を了承した。しかしながら、本剤の薬理学的な特性を明らかにする上で、添付文書の「薬効薬理」の項において本剤に痙攣誘発作用のあることを記載する必要があると考え、追記を行うよう申請者に指示した。

申請者は、添付文書の薬効・薬理の項において、中枢神経系に対する作用の項を設け、「動物実験（マウス）で本薬 10 μ g/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。」との追加記載を行うと回答したことから、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、本剤は肝代謝を受けること、尿中排泄されることから、重篤な肝機能障害のある患者及び重篤な腎機能障害のある患者に対する注意喚起の必要性について申請者に検討を求めたところ、申請者より、重篤な肝機能障害のある患者及び重篤な腎機能障害のある患者については、本剤が血中に滞留する可能性があることから、「使用上の注意」に「慎重投与」の項を設け、注意を喚起する旨の回答を得、審査センターはこれを了承した。さらに、審査センターは、ヨウ素過敏症の既往のある患者への注意喚起について、本剤に含まれるヨウ素量のみならず、本剤の投与にあたっては、投与前から試験後も数日無機ヨウ素 1 日 20mg 以上を投与することが望ましいとされていることも踏まえ、申請者に検討を求めたところ、申請者より、「適用上の注意」の項に、「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。」を追記するとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

（６）市販後調査について

審査センターは、本剤の有効性・安全性に影響を与える使用機器や投与量等に関する情報は市販後も収集を続け、得られた情報は必要に応じて医療機関へフィードバックすることが必要と考え、市販後において本剤の用量の妥当性や使用機器の違いが確認できるような調査を実施するために適切な市販後調査の計画案を策定するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

使用成績調査票を用いて連続調査方式により実施し、未知の副作用、使用実態下での副作用の発現状況、安全性に影響を与えられようとする要因及び有効性に影響を与えられようとする要因について検討を行う。用量の妥当性及び有効性に影響を与えられようとする

要因については重点調査事項とし、用量の妥当性については、使用実態下で患者に投与される用量とその用量での画質、有効性、投与量の多寡の判定について調査し、特に 167MBq から減じて投与された場合の投与量の妥当性について検討する。また、有効性に影響を与えと考えられる要因については、検査に使用した機器とその際に使用された投与量、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用の有無、本剤のシンチグラムの読影に際し参考にした他検査データ（発作間欠期頭皮上脳波、MRI、CT、発作間欠期脳血流 SPECT など）の有無を調査し、それぞれの要因が有効性に与える影響について検討する。なお、使用成績調査については、本剤の上市後 4 年間の累積適応患者数を 例と推定し、その % を対象に調査を行うことは可能と考え、目標数を 1,600 例とした。その結果については、必要に応じて医療機関へ情報提供を行うこととする。

審査センターは、この回答を了承した。

（ 7 ）規格及び試験方法について

審査センターは、規格及び試験方法で用いられている試験方法のうち、必要なものについてそのバリデーションデータの提出を申請者に求めた。申請者より本剤の別紙規格（ 3 ）及び別紙規格（ 4 ）イオマゼニルの規格及び試験方法に関する分析法バリデーションデータが提出され、審査センターはこれらについて適切な分析法であることを確認した。

また、審査センターは、本剤、及びイオマゼニルの規格値に関して、実測値に基づいて見直すとともに、標準品の定量用イオマゼニルの規格を設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応がなされた。

3 . 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請時の効能・効果及び用法・用量を以下のように改め、適切な市販後調査の実施を指導事項として付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。また、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適切であると判断する。なお、本剤は原体が毒薬に、製剤が劇薬に該当すると判断する。

【変更後の効能・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

【変更後の用法・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。

[指導事項]

市販後において、本剤の安全性及び有効性に影響を与える使用機器や投与量等に関する情報の収集に努め、得られた情報は必要に応じて医療機関へ情報提供すること。

4 . 審査報告 (1) の訂正

- ・ 5 頁 3 行目 「難治部分てんかん患者においては、」を「部分てんかん (申請者は難治部分てんかんと表記) 患者においては、」と訂正する。
- ・ 6 頁 14 行目 「なお、平成 15 年 9 月調査時点で、欧州における本剤の年間使用例は ~ 例である。」を「なお、承認国において、 年 月 日から 年 月 日の期間に、 が供給されている。」と訂正する。
- ・ 7 頁 25 行目

合成過程における

を、
と訂正する。

- ・ 7 頁 27 行目 「未同定で上記合成原料 (純度規格 ~ %以上)」を「未同定であり、もう 1 つの合成原料 (、純度規格 ~ %以上)」と訂正する。
- ・ 12 頁 17 行目 「脱エステル体及び脱ヨウ素体並びにこれらのグルクロン酸抱合体」を「脱エステル体及び脱ヨウ素体並びに脱エステル体のグルクロン酸抱合体」と訂正する。
- ・ 16 頁 32 行目 「LDH 上昇 0.5%(3/569 例)、」の後に「 γ -GTP 上昇 0.4%(2/569 例)、」を追記する。
- ・ 18 頁 10 行目 「部分てんかん患者」の後に「(発作症状、発作間欠期脳波及び MRI/CT により局所性の焦点診断が確定的でなかった 61 症例)」を追記する。