

再審査報告書

平成 25 年 8 月 5 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ベンゾダイノ注
有 効 成 分 名	イオマゼニル (^{123}I)
申 請 者 名	日本メジフィジックス株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	外科的治療が考慮される部分でんかん患者におけるでんかん焦点の診断
承 認 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222 MBqまでとする。
承 認 年 月 日	平成16年4月23日
再 審 査 期 間 *	8年
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月1日付薬食発第0401001号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ベンゾダイノ注（以下、「本剤」という。）の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的に、連続調査方式にて平成 17 年 4 月から平成 21 年 9 月までの期間に目標症例数を 1,600 例として実施され、国内 21 施設から 1,729 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,729 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 0.1%（2/1,729 例、3 件）であり、承認時までの臨床試験（追加第Ⅲ相臨床試験）における副作用発現率 35.0%（28/80 例、35 件）と比較して高くなかった。器官別大分類別の副作用とその発現件数は、神経系障害（浮動性めまい）、胃腸障害（悪心）及び一般・全身障害および投与部位の状態（異常感）各 1 件であり、重篤な副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、入院・外来区分、前処置（投与前から試験後数日無機ヨウ素投入し、甲状腺ヨウ素摂取能を抑制しておく）の有無、性別、年齢、原疾患、合併症、投与量、ベンゾジアゼピン系薬剤併用の有無が検討された結果、いずれの要因の違いによっても副作用発現率に有意差は認められず、安全性に影響を与えられとされる要因は特に見いだされなかったと申請者は説明した。医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

安全性解析対象症例 1,729 例のうち、判定不能症例（頭位が撮影中に傾いた等）36 例及び適応

外使用症例 85 例（点頭てんかん、ミオクローヌステんかん、難治性てんかん等）が除外された 1,608 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、「有効」（診断のための有効な情報が得られた。）、「無効」（診断のための有効な情報が得られなかった。）、「判定不能」（本剤以外の要因で有効性の判定が困難であった。）の 2 段階 3 区分で担当医師により評価された。その結果、「有効」と判定された症例の割合（以下、「有効率」という。）は 69.0%（1,110/1,608 例）であり、承認時における臨床試験（第Ⅱ相、第Ⅲ相及び追加第Ⅲ相臨床試験）において、治験責任医師等により「有効な情報が得られた」と判定された症例の割合 80.2%（211/263 例）¹と比較して低かった。この原因について申請者は以下のように説明した。

本調査においては、承認時までの臨床試験と本調査の両方に参加した施設での有効率が 74.4%（180/242 例）、本調査のみに参加した施設での有効率は 68.1%（930/1,366 例）であったことから、本剤の診断経験と実績のない施設が加わったことによる施設間の評価の相違が本調査の有効率が低かったことの一因と考えられた。また、本調査では、「他検査では見られなかった焦点部位が示された」、「他検査では不明瞭な所見が明瞭になった」、「他検査と比べ、明瞭で広範囲な異常所見が得られた」、「他検査でみられた複数の異常部位から焦点が絞り込まれた」等、「他検査との比較」により有効性を判定した結果、「有効」とされた症例の割合はそれぞれ 5.6～23.0%であった。一方、承認時までの第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、有効性の判定理由として、「焦点の診断に有効であった」、「血流異常部位におけるベンゾジアゼピンレセプター結合能の保持又は低下が示唆された」、「摘出部位の決定に有効であった」等、「他検査との比較」を伴わない判定基準も含まれており、特に、「焦点の診断に有効であった」（第Ⅱ相臨床試験）、「てんかん焦点の診断に有効であった」（第Ⅲ相臨床試験）により「有効」と評価された症例の割合が、それぞれ 59.0%及び 51.9%含まれていたことから、有効性の評価方法の違いも一因と考えられた。追加第Ⅲ相臨床試験では、有効性の評価基準が本調査と異なることから比較は困難であった。なお、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の対象疾患は「部分てんかん」であり、本剤の対象疾患は「外科的治療が考慮される部分てんかん」であることから、対象疾患の違いにより、本調査で有効率が低くなった可能性も考えられるが、臨床試験においては外科的治療を含む治療方針に関する調査は行われていないため、この点に関して本調査との比較及び検討はできなかった。しかしながら、各臨床試験と本調査の有効率の 95%信頼区間には重なりがあり、本調査と臨床試験の有効率に認められた違いは、著しく大きくはなく、臨床的に問題とはならないと考えた。

有効性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、合併症の有無(全体、種類別)及びてんかんの原因となった原疾患が検討された。その結果、合併症の有無及び原疾患の違いにより有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

合併症の有無別の有効率は、「有」の患者 59.1%（65/110 例）で、「無」の患者 69.8%（1,045/1,498 例）に比べ有意に低かった。合併症の種類別の有効率は、肝機能障害又は腎機能障害以外の合併症・その他（神経系障害、代謝及び栄養障害、精神障害、先天性、家族性及び遺伝性障害等）が「有」の患者 56.8%（54/95 例）で、「無」の患者 69.8%（1,056/1,513 例）に比べ低かった。「神経

¹ 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において「きわめて有効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の 4 段階 5 区分のうち「有効」以上と判定された症例はそれぞれ 62/78 例、86/106 例であった。追加第Ⅲ相臨床試験において「有効な情報が得られた」、「有効な情報が得られなかった」、「判定不能」の 2 段階 3 区分のうち「有効な情報が得られた」と判定された症例は 63/79 例であった。

系障害」に分類された合併症のうち、「無効」と判定された症例数が「有効」と判定された症例数を上回ったこれらの神経疾患では、脳の一部に細胞の壊死又は変性を伴う場合がある。ベンゾジアゼピン受容体は脳神経細胞に分布するが、これらの疾患では神経細胞の壊死又は神経細胞の変性により本剤の集積低下が起こる可能性が示唆されている（核医学 33: 329-344, 1996、*Nucl.Med.Comm* 16: 443-446, 1995、*Blood Flow Metab* 15(suppl.1): S127,S675, 1995、核医学 33: 308-318, 1996）。神経細胞の壊死又は神経細胞の変性とてんかん焦点の両方で集積低下が起った場合には、本剤による両者の鑑別は困難となり、上記合併症により本剤の診断能を低下させた可能性が考えられる。また、「代謝及び栄養障害」に分類された合併症のうち、糖尿病及び高脂血症において、「無効」と判定された症例数が「有効」と判定された症例数を上回った。糖尿病及び高脂血症のいずれでも病態によっては脳血管障害に伴い神経細胞壊死又は神経細胞の変性を伴う場合があることから、上記の神経疾患と同様に、本剤の診断能に影響を及ぼした可能性が考えられる。しかしながら、神経細胞の壊死又は神経細胞の変性を伴った合併症が、本剤の診断能に影響を及ぼす可能性については必ずしも確定的な情報は得られておらず、現段階では本調査の結果に基づいた新たな対応の必要性はないと考える。なお、その他の合併症については、症例が少なく情報が少ないことから、本剤の診断能に影響を及ぼす可能性は明らかにはできなかった。

原疾患の種類別では、熱性けいれん又はその他の原疾患（脳腫瘍、海馬硬化、大脳形成異常等）の患者の有効率は、それぞれを原疾患としない患者の有効率に比し有意に高かった。また、原疾患が不明の患者の有効率は 64.1%（553/863 例）であり、原疾患が明確である患者の有効率 74.8%（557/745 例）に比し有意に低かった。原疾患が特定できない患者において無効とされた理由の 97.7%が「焦点が診断できなかった」であったことから、これらの症例では部分てんかんが疑われる患者に本剤が適用されたものの、結果として、てんかん焦点を有しない全般てんかん等の患者であった可能性があり、このような症例の影響で有効率が下がったものと推測された。本剤の効能・効果では、対象患者を「外科的治療が考慮される部分てんかん患者」と明記しており、改めて添付文書の改訂等の対応は必要ないと判断した。患者背景以外の要因については 2-2-2-2 項にて後述する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2-2 重点調査項目

2-2-2-1 用量の妥当性について

本剤の承認時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、また、使用機器によって有効性に違いが認められたこと等から、製造販売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調査を実施することが必要とされた。

本剤は、患者の年齢、体重によって投与量が減量されることも考えられることから、使用実態下で患者に投与された用量と、その用量での画質の評価（非常に明瞭、明瞭、やや不明瞭、不明瞭）、投与量の多寡の判定（過多、適当、過少）及び有効性の評価（有効、無効）の 3 項目が調査され、特に 167 MBq 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された。検討結果について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例 1,608 例（うち 15 歳未満 458 例）の投与量別の症例数は、167 MBq 未満 302

例（うち 15 歳未満 294 例）、167 MBq 959 例（うち 15 歳未満 146 例）、222 MBq 347 例（うち 15 歳未満 18 例）であった。

画質評価については、担当医師により、「非常に明瞭」、「明瞭」、「やや不明瞭」及び「不明瞭」の 4 段階で評価された。投与量ごとの各評価の割合は、投与量が 167 MBq 未満の症例では、それぞれ 30.1% (91/302 例)、61.9% (187/302 例)、7.3% (22/302 例) 及び 0.7% (2/302 例)、投与量が 167 MBq の症例では、21.0% (201/959 例)、69.8% (669/959 例)、9.2% (88/959 例) 及び 0.1% (1/959 例)、投与量が 222 MBq の症例では、9.5% (33/347 例)、85.9% (298/347 例)、3.8% (13/347 例) 及び 0.9% (3/347 例)、全症例では、20.2% (325/1,608 例)、71.8% (1,154/1,608 例)、7.7% (123/1,608 例) 及び 0.4% (6/1,608 例) であり、「明瞭」と判定された症例の割合がすべての患者層において最も多かった。「非常に明瞭」と判定された症例の割合は、投与量の少ない 167 MBq 未満の症例で最も多かった。これは、投与量が 167 MBq 未満の症例では 302 例中 294 例が小児症例であり、小児症例 294 例の推定平均投与量は 3.9 MBq/kg で、体重 60 kg の成人に外挿すると 234 MBq に相当する投与量であったことから、年齢・体重により投与量が考慮され、相対的に投与量が多くなったことによる背景の違いと考えられた。「明瞭」又は「非常に明瞭」と判定された症例を合算すると、その割合はすべての患者層において 90%以上、全体で 92.0% (1,479/1,608 例) であった。

投与量の多寡については、担当医により、「過多」、「適当」及び「過少」の 3 段階で評価された。それぞれの評価区分における有効率は、50.0% (1/2 例)、69.9% (1,077/1,540 例) 及び 48.5% (32/66 例) であり、「適当」と判定された場合の有効率が高いことが示された。なお、投与量別の「過多」、「適当」、「過少」と判定された割合は、投与量が 167 MBq 未満の症例では、0.3% (1/302 例)、92.7% (280/302 例) 及び 7.0% (21/302 例)、投与量が 167 MBq の症例では、0.1% (1/959 例)、95.4% (915/959 例) 及び 4.5% (43/959 例)、投与量が 222 MBq の症例では、0% (0/347 例)、99.4% (345/347 例) 及び 0.6% (2/347 例) であった。投与量が「過少」で有効性が「無効」と判定された症例は 34 例であった。上記 34 例のうち 32 例が画質評価で「やや不明瞭」及び「不明瞭」と判定されたことから、画質が不明瞭となった場合、医師により投与量が「過少」と評価される傾向があったと考えられた。これらの症例の画質が不明瞭となった原因は特定できないが、本調査全体では投与量は「適当」との判定が 95.8%であったこと、画質評価は 92.0%で「明瞭」以上であったことから、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

投与量別の有効率は、投与量が 167 MBq 未満の症例では、70.9% (214/302 例)、投与量が 167 MBq の症例では 70.6% (677/959 例)、投与量が 222 MBq の症例では 63.1% (219/347 例) であり、全体では 69.0% (1,110/1,608 例) であった。一施設で 222 MBq の症例の有効率が 13.3% (4/30 例) であったことが、222 MBq の症例の有効率が低くなった理由と考えられた。

以上より、90%以上の症例で画質が「明瞭」又は「非常に明瞭」と判定され、投与量も 90%以上の症例で「適当」と判定されたこと及び有効率は全体で 69.0%であったことから、添付文書に記載されている投与量の範囲において本剤は適切に使用できることが示された。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2-2-2 有効性に影響を及ぼす要因について

患者背景以外の有効性に影響を及ぼす要因として、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無、前

処置（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、投与前から試験後数日無機ヨウ素を投与）の有無、本剤のシンチグラムの読影に際し参考にした他の検査データの有無の3項目について検討された。検討結果について、申請者は以下のように説明した。

ベンゾジアゼピン系薬剤併用の有無別及び前処置の有無別の有効率に、有意差はなかった。他検査データの有無別の有効率は、「有」の患者 69.5% (1,101/1,585 例) であり、「無」の患者の 39.1% (9/23 例) に比べ有意に高かった。他検査データの種類別に着目した場合、発作間欠期頭皮上脳波、MRI (Magnetic Resonance Imaging system)、X 線 CT 及び発作間欠期脳血流 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) の有無別では有意差は認められなかったが、その他の検査（臨床症状、発作時脳波、FDG-PET (2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose Positron emission tomography)、脳磁図及び上記他) の有無別の有効率は「有」の患者 77.0% (221/287 例) であり、「無」の患者の 67.3% (889/1,321 例) に比べ有意に高かった。

本剤による検査に使用した機器別の有効性を検討したところ、1 機種における有効率が 75.4%と、他の機種を使用した場合の有効率 57.9~69.0%より高かった。1 機種において有効率が高かった要因として、この機種を使用したてんかん治療専門施設である 1 施設の有効率が 80.7% (301/373 例) であったことが考えられ、現時点では、診療において当該機種を使用した場合に必ずしも本剤の検査の有効率が高くなるとは言えないことから、医療現場への情報提供等新たな対応の必要はないと考える。

使用成績調査の有効例 1,110 例における「有効」と判定された理由の内訳は、「他検査では見られなかった焦点部位が示された」が 20.3% (225/1,110 例)、「他検査では不明瞭な所見が明瞭になった」が 32.3% (358/1,110 例)、「他検査と比べ、明瞭で広範囲な異常所見が得られた」が 27.2% (302/1,110 例)、「他検査でみられた複数の異常部位から焦点が絞り込まれた」が 8.1% (90/1,110 例)、「その他」が 12.2% (135/1,110 例) であり、本剤を用いた検査は他の検査や臨床情報を総合的に判断した際に有効な情報が得られるものと考えられた。

なお、「無効」と判定された理由の内訳は、「焦点の検出ができなかったため」が 98.0% (488/498 例)、「広い集積低下があり焦点が絞れないため」が 1.2% (6/498 例)、「他検査と焦点部位が一致しなかったため」が 0.8% (4/498 例) であった。「判定不能」と判定された理由の内訳は、「患者側の要因の可能性があるため」が 38.9% (14/36 例)、「確診に至らなかったため」が 33.3% (12/36 例)、「他検査と比較できない、あるいは本診断と他検査でどちらが正当か判別できなかったため」が 27.8% (10/36 例) であり、承認時の臨床試験と同様の傾向を示した。

以上より、てんかんの焦点診断、特に外科手術の実施を検討している場合に行うてんかん焦点診断に際しては、多くの場合、複数の検査が実施されており、本剤の検査と併せて総合的な評価を行うことにより良好な有効率が得られると考えられた。使用上の注意の「適用上の注意」において、「本剤SPECT像によるてんかん焦点の診断は、患者背景その他の検査等の情報も併せて実施すること。」を記載しており、現時点で添付文書の改訂等の必要はないと考えるが、今後も、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旨の情報提供に努め、本剤の適正使用に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）が、使用成績調査で収集された症例より抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、本調査において妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 517 例が収集された。小児に発現した副作用は非重篤な悪心及び異常感 1 例 2 件で転帰は回復であった。有効性解析対象症例として 458 例が収集され、小児での有効率は 70.1% (321/458 例) であり、小児以外での患者の 68.6% (789/1,150 例) との間に有意差は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性解析対象症例として 62 例が収集された。高齢者に副作用の発現はなく、高齢者での有効率は 50.0% (31/62 例) であり、非高齢者での 69.7% (758/1,088 例) との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 2 例が収集された。腎機能障害「有」の患者に副作用の発現はなく、腎機能障害「有」の患者での有効率は 100.0% (2/2 例) であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 15 例が収集された。肝機能障害「有」の患者に副作用の発現はなかった。有効性解析対象症例として 14 例が収集され、肝機能障害「有」の患者での有効率は 64.3% (9/14 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 69.1% (1,101/1,594 例) との間に有意差は認められなかった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）における本剤の安全性及び有効性について問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査での 2 例 3 件であった。副作用の内訳は、浮動性めまい、悪心及び異常感各 1 件であり、いずれも未知の副作用であるが非重篤で転帰は回復であった。申請者は、使用上の注意への記載について、各 1 件の報告であることから副作用の項への記載は必要ないと考えたと説明した。

なお、再審査期間中、感染症に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中、相互作用によると考えられる副作用発現症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、1991 年 9 月にスイスにおいて承認を受けて以来、2012 年 11 月までにスイス及びハンガリーの 2 ヶ国で承認されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上