

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

放射性医薬品・脳疾患診断薬

ダットスキャン[®] 静注

放射性医薬品基準 イオフルパン(¹²³I)注射液

DaTSCAN[®]Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（2.25mL）中、イオフルパン(¹²³ I)167MBq（検定日時において）
一般名	和名：イオフルパン(¹²³ I)注射液 洋名：Ioflupane(¹²³ I) Injection
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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
製造販売（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〔 〕
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2022年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
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いただきたい。I F
は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品
適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、
有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コー
ド・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインで
は、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応
じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などによ
り、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。
製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使
用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしてい
ていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	22
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	22
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	22
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	23
6. RMPの概要	2	2. 禁忌内容とその理由	23
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	23
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	25
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	27
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	28
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	29
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	30
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	30
1. 剤形	6	2. 毒性試験	31
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	33
4. 力価	6	2. 有効期間	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	33
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	6. 同一成分・同効薬	33
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	33
10. 容器・包装	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準 収載年月日, 販売開始年月日	33
11. 別途提供される資材類	7	9. 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	33
12. その他	7	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	34
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査期間	34
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	34
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	34
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	34
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文献	35
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	35
VI. 薬効薬理に関する項目	16	2. その他の参考文献	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	XII. 参考資料	36
2. 薬理作用	16	1. 主な外国での発売状況	36
VII. 薬物動態に関する項目	17	2. 海外における臨床支援情報	37
1. 血中濃度の推移	17	XIII. 備考	41
2. 薬物速度論的パラメータ	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	41
3. 母集団(ポピュレーション)解析	18	2. その他の関連資料	41
4. 吸収	18		
5. 分布	18		
6. 代謝	21		
7. 排泄	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダットスキャン[®]静注（以下、本剤）は、有効成分イオフルパン（¹²³I）を含有する診断用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（¹²³I）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)}。

本剤を用いたシングルフォトンエミッションコンピュータ断層撮影（以下、SPECT）検査により、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 Amersham plc（英国）（現 GE Healthcare Limited）が行い、2020 年 7 月現在、海外 40 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の再開を検討したが、1,000 例を超える臨床試験データ及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。2022 年 12 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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. 製品の治療学的特性

1. 本剤を用いた検査により、DAT 発現量の低下の有無を評価することができる。（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）
2. 本剤はシンチグラフィにより DAT の分布を画像化することで、黒質線条体ドパミン神経の脱落の有無を確認することが可能である。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 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（13.2235 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。（「III. 1. (7)その他の主な示性値」の項参照）
2. 本剤はプレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）として供給されるため、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という特徴がある。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ダットスキャン®静注

(2) 洋名

DaTSCAN®Injection

(3) 名称の由来

脳内ドパミントランスポーター (DAT) のイメージング用製剤であることから命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イオフルパン(¹²³I)注射液 (放射性医薬品基準)

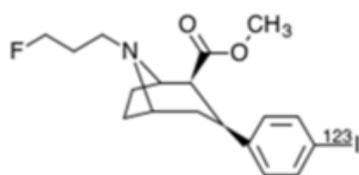
(2) 洋名 (命名法)

Ioflupane(¹²³I) Injection

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₈H₂₃F¹²³INO₂

分子量: 427.38

5. 化学名 (命名法) 又は本質

日本名: メチル (1R, 2S, 3S, 5S) -8- (3-フルオロプロピル) -3- (4-[¹²³I]ヨードフェニル) -8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボン酸

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

NMA78, NMA98, FP-CIT(¹²³I), ioflupane(¹²³I) (INN), イオフルパン(¹²³I), CAS-155798-07-5

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

本項目は、イオフルパン(^{123}I)について記載する。

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本項目は ^{123}I の核物理学的特性について記載する。

[^{123}I の核物理学的特性]

1. 物理的半減期⁶⁾ : 13.2235 時間
2. 主 γ 線のエネルギー : 159keV (83.3%)

3. 放射能減衰表

検定時間から (時間)	放射能 (MBq)
-10	282.1
-9	267.7
-8	254.0
-7	241.0
-6	228.7
-5	217.0
-4	206.0
-3	195.4
-2	185.5
-1	176.0
(検定時間 ^{注)}) 0	167.0
1	158.5
2	150.4
3	142.7
4	135.4
5	128.5
6	121.9
7	115.7
8	109.8
9	104.2
10	98.9

注) 検定時間：規格単位を定める時間

※製剤を投与する際には、添付文書の【用法及び用量】に従って、適正な投与量を投与していただくようお願い致します。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

(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 Ge 半導体検出器による測定法により試験を行うとき、0.159MeV にピークを認める。

(2) 放射化学的異物

イオフルパン(¹²³I)注射液及びイオフルパン標準液を1:1で混合した試料溶液の適量について、酢酸エチル/アセトン/トリエチルアミン混液(57:43:1)を展開溶媒として、薄層板の下端から約30mmの高さの位置を原線とし、薄層クロマトグラフィーにより約10cm展開して試験を行うとき、イオフルパン(¹²³I)のスポット以外の放射能は薄層上の総放射能の6%以下であり、原線付近の放射能は2%以下である。なお、イオフルパン(¹²³I)のスポットは、紫外線(主波長254nm)を照射したときの呈色スポット位置により確認する。また、薄層板は薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製する。

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放射能の定量により放射能を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ガラス製シリンジに薬液を充填した注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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、参考値として示す。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ダットスキャン®静注
有効成分	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
添加剤	1 バイアル（2.25mL）中 日本薬局方無水エタノール 0.1125mL，pH調整剤 2成分

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	容器	保存期間	結果
	温度			
長期保存試験	25±2℃	放射線遮蔽用鉛容器に収納された無色ガラスシリンジ	検定日時の12時間後	規格内
加速試験	40±2℃		検定日時の8時間後	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

シリンジは，放射線遮蔽用鉛容器に収められている。

(2) 包装

167MBq (2.25mL) [1 シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

(解説)

ドパミントランスポーター（以下、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。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。線条体のDATはパーキンソン症候群の主要な疾患であるパーキンソン病、及び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)}。本剤の有効成分であるイオフルパン(¹²³I)は、DATに高い親和性で結合する。本剤はシンチグラフィによりDATの分布を画像化することで、黒質線条体ドパミン神経の脱落の有無を確認することが可能な診断用放射性医薬品である。

1) パーキンソン症候群

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、組入れ時の臨床診断を真のスタンダードに用いた国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験について、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である投与後3時間の感度及び特異度を海外第Ⅲ相試験の結果と比較したところ、国内外の試験成績に大きな差はなく、日本人においても外国人同様に高い診断精度を示すことが確認された(表)。

表 画像読影委員会による盲検下のSPECT画像読影の診断精度(パーキンソン症候群)

真のスタンダード	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験
	組入れ時の臨床診断		組入れ時の臨床診断
投与量 (MBq) (実投与量)	111, 185 (112~120, 188~200)		111~185 (111~201)
撮像時間 (投与後)	3時間 [†]	6時間	3~6時間
感度 (例数) (95%信頼区間)	100.0% (16/16例) (79.4~100.0)	100.0% (16/16例) (79.4~100.0)	94.9% (150/158例) (90.3~97.8)
特異度 (例数) (95%信頼区間)	90.9% (10/11例) (73.9~100.0)	54.5% (6/11例) (25.1~84.0)	93.5% (58/62例) (84.3~98.2)

†：国内第Ⅲ相試験における主要評価項目

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相試験では、本剤111~185MBqを投与後3~6時間にSPECTを撮像し、36箇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。

2) レビー小体型認知症

国内第Ⅲ相試験は、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、組入れ時の臨床診断を真のスタンダードに用い、また、海外第Ⅲ相試験は、認知症の徴候及び症状を呈する患者を対象とし、組入れ時及び12箇月後の追跡調査時の臨床診断を真のスタンダードに用いた。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である投与後3時間の感度及び特異度を、海外第Ⅲ相試験の結果と比較したところ、国内外の試験成績に大きな差はなく、日本人においても外国人と同様の診断精度であることが示された（表）。

表 画像読影委員会による盲検下のSPECT画像読影の診断精度（レビー小体型認知症）

真のスタンダード	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験 [†]	
	組入れ時の臨床診断		組入れ時の臨床診断	12箇月後の追跡調査時の臨床診断
投与量 (MBq) (実投与量)	111, 185 (109~120, 174~198)		111~185 (121~287)	
撮像時間 (投与後)	3時間 ^{††}	6時間	3~6時間	
感度 (例数) (95%信頼区間)	70.0% (7/10例) (41.6~98.4)	80.0% (8/10例) (55.2~100.0)	78.4±2.71%	78.5±3.97%
特異度 (例数) (95%信頼区間)	90.9% (10/11例) (73.9~100.0)	81.8% (9/11例) (59.0~100.0)	90.1±1.43%	92.8±1.90%

† : 海外第Ⅲ相試験は感度及び特異度を3名の読影者ごとに算出しているため、3名の平均値±標準偏差を示した。有効性解析対象集団は288例。

†† : 国内第Ⅲ相試験における主要評価項目

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用量

海外において、世界保健機構のカテゴリーⅡの限度値の範囲内であり、欧州における核医学検査の実効線量の平均値を下回る投与量として、パーキンソン症候群患者を対象に185MBqまでの投与量での有効性を探索的に評価した結果、111~185MBqの投与量で黒質線条体ドパミン神経の脱落を可視化できる可能性が示された。その後、検証試験を経て、本剤の111~185MBqがパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断に有用であることが示された。なお、185MBqを超える用量はパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症を診断する上で、被曝線量が増えるデメリットを上回る新たなベネフィットがないと考えられたことから、111~185MBqがパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断の至適用量であると判断された。

国内第Ⅲ相試験では、本剤111MBq又は185MBqを投与し、日本人パーキンソン症候群患者及びレビー

小体型認知症患者を対象に、有効性及び安全性を検証した。

その結果、本剤の投与量は、安全に使用でき、海外試験と同様の診断精度が得られる 111~185MBq とした。

なお、本剤はヨウ素-123 として 1 バイアル中に検定日時において 167MBq を含有する。放射能はヨウ素-123 の物理的半減期 (13.2235 時間) に従って減衰するため、検定日時の 2 時間前に 185MBq となり、検定日時の 7.8 時間後に 111MBq となる (図)。

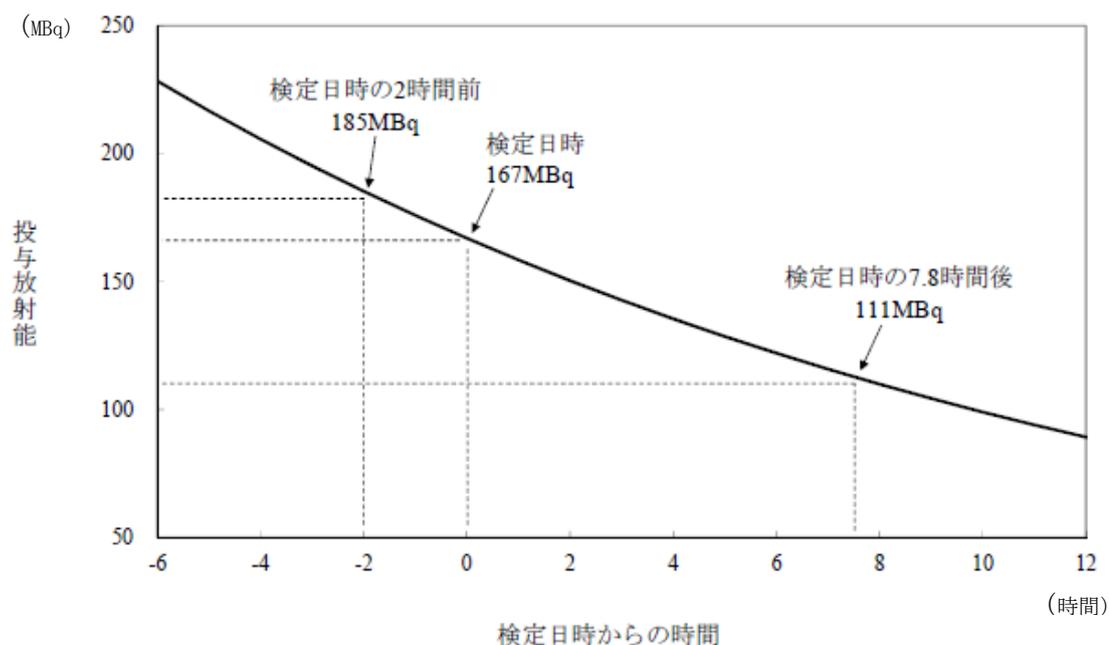


図 バイアル中の放射能と経過時間との関係

2) 撮像時期

国内第 I 相試験において、健康成人を対象に脳内での経時的なイオフルパン (^{123}I) の分布を、Target/Background (以下、T/B) 比*を用いて評価した。また、国内第 II 相試験において、パーキンソン症候群患者及び本態性振戦からなる非パーキンソン症候群患者を対象に同様に評価した。

$$\text{※ T/B 比} = \frac{\text{(線条体の放射能* - 後頭葉の放射能**)}}{\text{後頭葉の放射能**}}$$

* : 線条体の放射能 = 特異的結合 + 非特異的結合

** : 後頭葉の放射能 = 非特異的結合のみ (参照領域)

国内第 I 相試験及び国内第 II 相試験における T/B 比の経時的推移は表のとおりであった。

国内第 I 相試験において、投与後 3 時間以降、T/B 比が安定することが確認された。また、国内第 II 相試験において、各時間点における診断精度に差がないことから、投与後 3~6 時間が至適撮像時期であると判断した。

以上から、撮像時間は本剤投与後 3~6 時間が適切であると判断した。

表 国内試験における T/B 比の経時的推移

試験	対象	投与後経過時間		
		3 時間	4 時間	6 時間
第 I 相試験	健康成人 (8 例)	2.79±0.43	3.02±0.57	3.03±0.52
第 II 相試験	非パーキンソン症候群患者 (17 例)	2.34±0.42	2.49±0.52	2.52±0.53
	パーキンソン症候群患者 (43 例)	1.04±0.32	1.02±0.35	0.99±0.34

平均値±標準偏差

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの構成の概要(パーキンソン症候群関連)

	Phase	試験番号	対 象 (投与量)	有 効 性	安 全 性	薬 物 動 態
健康成人における 薬物動態, 安全性	国内第I相	NMA98P1	健康成人 (144~216MBq)		○	○
	海外第I相	CY95. FP. I	健康成人 (88~128MBq)		◎	◎
有効性, 安全性, 用 法・用量 (探索)	国内第 II 相	NMA98P2 (1)	PS患者, ET患者 (162~188MBq)		○	○
	海外第 II 相	CY96. FP. II	PD患者, 健康成人 (97~121MBq)		◎	◎
		PDT02005	血管性パーキンソニズム患者, 脳血管疾患患者 (125~174MBq)		◎	
有効性, 安全性, 用 法・用量 (検証)	国内第III相	NMA78P3-1	PS患者, ET患者, 健康成人 (112~120MBq, 188~200MBq)	◎	◎	
	海外第III相	DP008-003	PS患者, ET患者, 健康成人 (111~201MBq)	◎	◎	
		PDT03007	PS患者, ET患者, 健康成人 (117~184MBq)		◎	
		PDT304	初期PS患者, 健康成人 (116~191MBq)	◎	◎	
臨床的有用性 (検 証)	海外 第IIIb/IV相	PDT408	未確定PS患者 (114~187MBq)	◎	◎	
	海外第IV相	PDT409	未確定PS患者 (121~203MBq)	◎	◎	

PS : パーキンソン症候群, ET : 本態性振戦, PD : パーキンソン病

◎ : 評価資料, ○ : 参考資料

臨床データパッケージの構成の概要(レビー小体型認知症関連)

	Phase	試験番号	対象 (投与量)	有効性	安全性	薬物動態
健康成人における薬物動態, 安全性	国内第I相	NMA98P1	健康成人 (144~216MBq)		○	○
	海外第I相	CY95. FP. I	健康成人 (88~128MBq)		◎	◎
有効性, 安全性, 用法・用量 (探索)	国内第II相	NMA98P2(1)	PS患者, ET患者 (162~188MBq)		○	○
	海外第II相	CY96. FP. II	PD患者, 健康成人 (97~121MBq)		◎	◎
有効性, 安全性, 用法・用量 (検証)	国内第III相	NMA78P3-2	DLB患者, AD患者, 健康成人 (109~120MBq, 174~198MBq)	◎	◎	
	海外第III相	PDT301	認知症の徴候及び症状を呈する患者(DLB, non-DLB) (121~287MBq)	◎	◎	
臨床的有用性 (検証)	医師主導	GE-001-Walker	DLB患者, AD患者, PD患者, CBD患者, 健康成人 (150~185MBq)	◎		

PS: パーキンソン症候群, ET: 本態性振戦, PD: パーキンソン病, DLB: レビー小体型認知症
AD: アルツハイマー型認知症, CBD: 大脳皮質基底核変性症
◎: 評価資料, ○: 参考資料

(2) 臨床薬理試験⁷⁾

国内第I相試験[NMA98P1試験]において, 被験薬投与後0~6時間の動態脳SPECT撮像が行われた健康成人8例を対象に, イオフルパン(¹²³I)の脳内分布を検討した。イオフルパン(¹²³I)は投与後, 線条体への高く安定した取り込みを示した。また, その他の領域では速やか減少したが, 投与後2時間以降の減少は遅かった。また, 後頭葉の放射能濃度は小脳と同様, 線条体に比べて低く, 後頭葉と小脳の放射能動態は類似していることが示されたことから, 後頭葉をイオフルパン(¹²³I)の特異的結合のない参照領域とすることは妥当であると考えられた。(「VII. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照)

そこで, 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である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。T/B比は投与後3時間以降安定していた。(「V. 3. (2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)

海外第II相臨床試験[CY96. FP. II試験]において, 被験薬投与後10分~6時間にSPECT撮像が行われた健康成人8例のイオフルパン(¹²³I)の脳内分布を検討した。国内試験と同様に, イオフルパン(¹²³I)は投与後, 線条体への高く安定した取り込みを示し, 線条体における特異的放射能集積は投与後3時間以降安定していた。

国内第II相試験[NMA98P2(1)試験]ではパーキンソン症候群及び本態性振戦患者を対象に, 海外第II相試験[CY96. FP. II試験]では健康成人及びパーキンソン病患者を対象に, イオフルパン(¹²³I)の脳内分布について, 線条体における特異的結合の指標であるT/B比を算出した。国内および国外ともに黒質線条体ドパミン神経の脱落(以下, SDD)あり(パーキンソン症候群患者)のT/B比はSDDなし(本態

性振戦患者又は健康成人)より低かった。また、SDDの有無にかかわらずT/B比は投与後3～6時間で安定していたことから、イオフルパン(¹²³I)投与後の至適撮像時間は3時間から6時間の間であると推察された。

さらに、国内第Ⅲ相試験2試験[NMA78P3-1試験及びNMA78P3-2試験]においてもT/B比を評価した。その結果、被験薬投与後3及び6時間のいずれの時間点においても、SDDあり(パーキンソン症候群患者待たばレビー小体型認知症患者)のT/B比の平均値はSDDなし(本態性振戦患者及び健康成人、またはアルツハイマー病患者及び健康成人)より有意に低かった。(いずれも $p < 0.001$)

(3) 用量反応探索試験

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験[NMA98P1試験]、及びパーキンソン症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験[NMA98P2(1)試験]においてイオフルパン(¹²³I)144～216MBqが投与され、安全性及び有効性が評価された。その結果イオフルパン(¹²³I)144～216MBqは臨床使用において許容できる投与量であり、線条体におけるDATの分布を画像化できること、及び本薬のSPECT画像読影の高い診断精度(感度及び特異度)が示された。

海外試験ではパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症を対象として本剤111～185MBqの安全性及び有効性が評価された。その結果、安全性評価が実施された9試験では、1064例に対して本剤88～287MBqが投与されたが、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象はなかった。また、パーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断において本剤のSPECT画像読影の高い診断精度(感度及び特異度)が示され、投与量111～185MBqで承認されている。

さらに、海外における市販後の使用経験において、本剤の臨床使用に関して、安全上考慮すべき事項は認められていない。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験[NMA78P3-1試験及びNMA78P3-2試験]では、海外承認用量の下限である111MBq、及び上限である185MBqを投与量に設定し、本剤の日本人における有効性及び安全性を検証した。

注意：本剤の成人に対して承認されている用法・用量は111～185MBqを静脈内投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

有効性及び安全性に関する試験

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〉

国内第Ⅲ相試験(NMA78P3-1試験)

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に対し、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⁸⁾。安全性解析対象24例に対し、副作用は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（DP008-003 試験）

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に対し、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⁹⁾。

副作用発現頻度は 7%（15/224 例）であり，1%以上に認められた副作用は，頭痛 8 例，回転性めまい，空腹及び蟻走感が各 3 例であった。

海外第Ⅲ相試験（PDT304 試験）

初期パーキンソン症候群患者及び健康成人に対し，本剤 111～185MBq を投与後 3～6 時間に SPECT を撮像し，36 箇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¹⁰⁾。

副作用発現頻度は 7%（13/179 例）であり，1%以上に認められた副作用は，頭痛 5 例，悪心 3 例，注射部位血腫，浮動性めまい及び味覚異常が各 2 例であった。

〈レビー小体型認知症〉

国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）

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に対し，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¹¹⁾。

安全性解析対象 18 例に対し，副作用は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（PDT301 試験）

認知症の徴候及び症状を呈する患者に対し，本剤 111～185MBq を投与後 3～6 時間に SPECT を撮像し，12 箇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¹²⁾。

副作用発現頻度は 3%（9/326 例）であり，1%未満に認められた副作用は，悪心 3 例，血腫 2 例，口内乾燥，嘔吐，注射部位紅斑，頭痛及び紅斑が各 1 例であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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) 作用部位・作用機序

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。

集積機序

DAT 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 DAT 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¹³⁾、*in vivo* 結合阻害/置換試験¹⁴⁾、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¹⁴⁾の結果、本剤は線条体に高い集積を示し、その集積が DAT 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、DAT 発現量の低下の有無を評価することができる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は投与後脳内に速やかに取り込まれ、投与後15分には投与放射能の約6.5%に達し、投与後5時間には約2.7%に減少した。投与放射能の5%以上が集積した臓器は肺、肝臓、脳及び腹部であったが著しい集積や滞留は見られなかった。血中での蛋白非結合率は約7%と推察された¹⁵⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人にイオフルパン(¹²³I)を静脈内投与した国内及び海外の第 I 相試験[NMA98P1 試験(投与量:144~216MBq)及びCY95.FP. I 試験(投与量:88~128MBq)]における血中放射能の経時的変化を示した(表、図)。

両試験共に、血中放射能は本剤投与後 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。以上の結果から、イオフルパン(¹²³I)の血中動態は国内及び海外試験で同様であると考えられた¹⁶⁾。

表 血中放射能(%ID)の経時的変化

投与後時間	5 分	10 分	20 分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	24 時間	48 時間
国内 (n=12)	5.67± 1.74	3.50± 0.99	2.05± 0.43	1.65± 0.24	1.54± 0.25	1.60± 0.24	1.59± 0.25	1.55± 0.23	1.47± 0.20	1.09± 0.23	0.79± 0.19
投与後時間	5 分	15 分		30 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	24 時間	48 時間
海外 (n=12)	4.99± 3.43	3.77±4.36		2.14± 0.51	2.12± 0.45	2.27± 0.42	2.31± 0.46	2.27± 0.44	2.16± 0.36	1.66± 0.34	1.20± 0.30

平均値±標準偏差

国内：NMA98P1 試験，海外：CY95.FP. I 試験

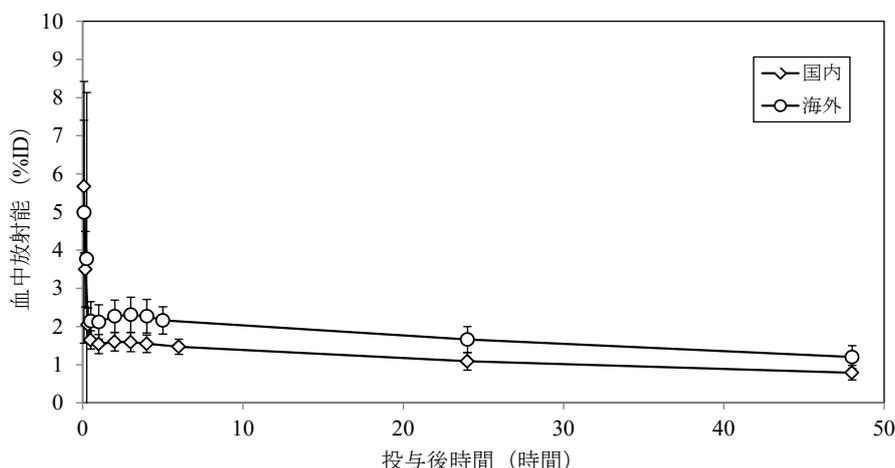


図 血中放射能濃度(%ID)の推移

注意：本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

「Ⅵ. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」及び「Ⅶ. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

〔脳内分布〕

国内第 I 相試験 [NMA98P1試験] において、健康成人8例にイオフルパン (^{123}I) 144~216MBq を静脈内投与後、0~6時間の動態脳SPECT撮像を行い脳内分布を検討した。

線条体、中脳、後頭葉及び小脳の放射能濃度の推移を示した(図)。線条体の放射能濃度は投与後60分で最大となり、投与後60分の線条体の放射能濃度を100%としたとき、その後、線条体の放射能濃度は1時間あたり3%の割合でゆっくりと減少した。小脳の放射能濃度は線条体よりも低く、投与後約15分で最大となり、その後速やかに減少し、投与後2時間の小脳の放射能濃度を100%としたとき、投与後2時間以降、小脳の放射能濃度は1時間当たり5%の割合でゆっくりと減少した。後頭葉の放射能濃度は投与後2時間以降、小脳よりもやや高かったが(後頭葉/小脳比1.1)、推移のパターンは小脳と類似していた¹⁷⁾。

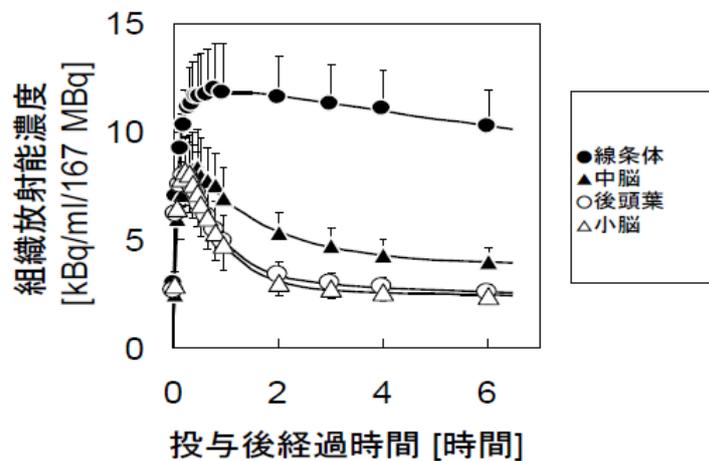


図 各脳領域の時間放射能曲線 (n=8)

〔主要組織及び臓器への分布〕

健康成人にイオフルパン (^{123}I) を静脈内投与した国内及び海外の第 I 相試験 [NMA98P1試験 (投与量: 144~216MBq) 及び CY95. FP. I 試験 (投与量: 88~128MBq)] において、5%ID以上の集積がみられた組織及び臓器は、両試験共に肝臓、肺、腹部及び脳であった。これらの組織及び臓器への放射能分布の経時的変化を示した(表)。著しい集積のあった組織及び臓器はなく、いずれも徐々に減少し、滞留を示す組織及び臓器もなかった。以上の結果から、イオフルパン (^{123}I) の組織及び臓器への分布は国内及び海外試験で同様であると考えられた¹⁵⁾。

表 主要組織及び臓器への分布 (%ID)

投与後時間		15 分	75 分	5 時間	24 時間	48 時間
国内 (n=4)	肝臓	10.27±3.60	14.03±3.26	8.23±1.41	4.97±0.46	3.27±0.29
	肺	11.93±6.37	5.67±0.52	6.23±0.97	4.69±0.81	3.71±0.77
	腹部 [†]	8.12±2.19	5.95±1.18	12.73±2.42	10.02±2.97	7.97±3.22
	脳	6.47±1.35	3.89±0.69	2.68±0.18	1.94±0.11	1.41±0.12
投与後時間		10 分	1 時間	5 時間	24 時間	48 時間
海外 (n=12)	肝臓	10.4±3.41	12.8±2.61	6.84±1.46	4.22±1.16	2.74±0.87
	肺	19.1±9.86	11.1±4.42	8.91±3.23	6.68±2.38	4.42±1.46
	腹部 ^{††}	10.7	10.7	12.5	9.38	6.39
	脳	6.84±2.09	4.22±0.84	3.00±0.52	2.38±0.59	1.58±0.38

平均値±標準偏差

国内：NMA98P1 試験，海外：CY95.FP.I 試験

†：腹部に関心領域を設定

††：胃，脾臓及び腸管への分布量の和

[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¹⁸⁾。

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

4.8 時間ごとに排尿した場合

(6) 血漿蛋白結合率

国内第 I 相試験[NMA98P1 試験]において，イオフルパン(¹²³I)投与前の被験者から採取した血液を用いて，in vitro でのイオフルパン(¹²⁵I)の血漿蛋白非結合分率を 0.25nmol/L 及び 1.5nmol/L の 2 濃度について測定した。その結果，イオフルパン(¹²⁵I)の血漿蛋白非結合分率は，2 濃度間で有意な差はなく(p=0.81)，2 つの濃度の平均値は 6.5±0.7%であった。このことから，in vivo でのヒト血漿中イオフルパン(¹²³I)の蛋白非結合分率は約 7%と推察した¹⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

国内第 I 相試験 [NMA98P1試験]において、健康成人12名にイオフルパン(^{123}I) 144~216MBqを静脈内投与したときの血漿中及び尿中放射化学的成分を検討した。同定可能な成分のうち、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¹⁹⁾。推定される主な代謝経路のフローチャートを図に示す。肝臓のエステラーゼ及びCYP3A4により主に代謝されると推測される^{20), 21)}。

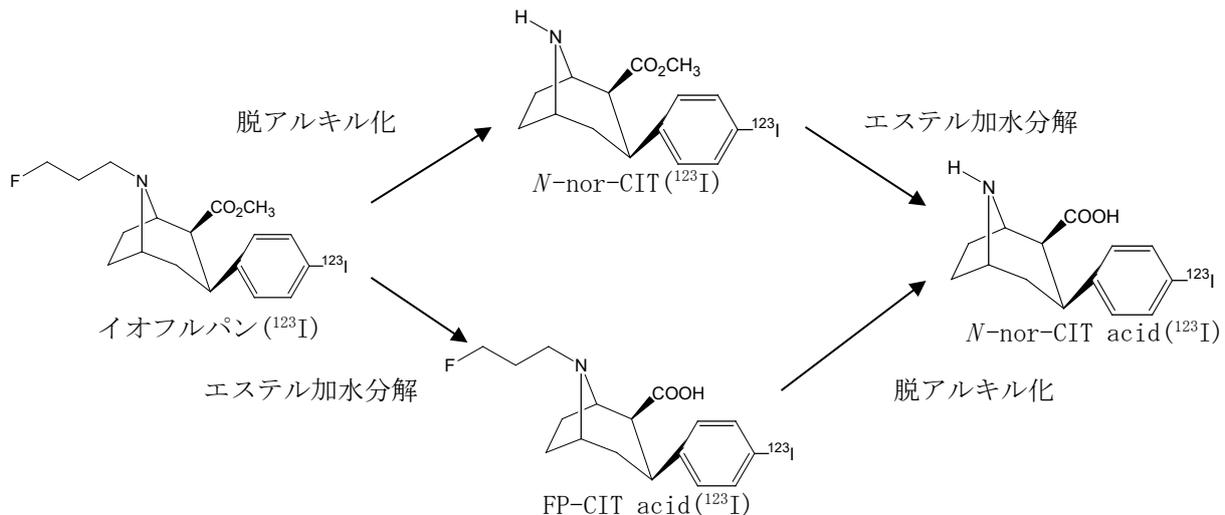


図 イオフルパン(^{123}I)の推定される主な代謝経路のフローチャート

注意：本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種, 寄与率

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活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人にイオフルパン(^{123}I)を静脈内投与した国内及び海外の第 I 相試験 [NMA98P1試験 (投与量:144~216MBq) 及びCY95. FP. I 試験 (投与量:88~128MBq)]における、累積尿中放射能排泄率を示す(表, 図)。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。以上の結果から、イオフルパン(^{123}I)の排泄は国内及び海外試験で同様であると考えられた²²⁾。

表 累積尿中放射能排泄率 (%ID)

投与後時間	2.5 時間		5 時間	24 時間	48 時間
国内 (n=12)	4.15±2.48		7.90±3.23	26.24±5.47	41.11±6.26
投与後時間	2 時間	3 時間	5 時間	24 時間	48 時間
海外 (n=12)	3.08±2.20	5.99±2.00	10.96±4.06	37.56±7.59	59.89±9.50

平均値±標準偏差

国内：NMA98P1 試験，海外：CY95.FP.I 試験

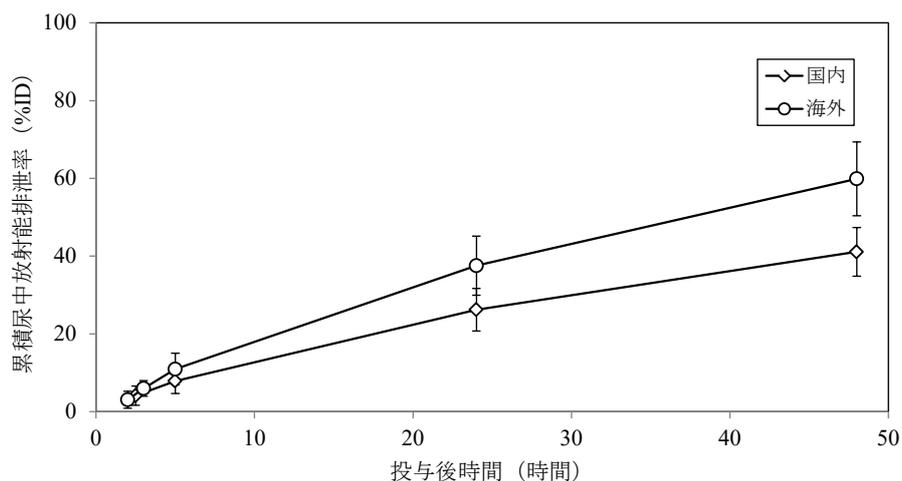


図 累積尿中放射能排泄率 (%ID)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

（解説）

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ため設定した。

本剤の投与にあたっては、問診等により本剤及び本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

（「Ⅷ. 8. (1)重要な副作用初期症状」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

（解説）

放射性医薬品の原則的注意事項として設定した。

8.2 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。

（解説）

企業中核データシート（Company Core Data Sheet/CCDS）^注では、4.8. Undesirable effects の項に「過敏症」が記載されているため、同様に注意喚起を記載した。

（「Ⅷ. 8. (1)重要な副作用初期症状」の項参照）

注）企業中核データシート（Company Core Data Sheet/CCDS）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS は GE Healthcare 社で作成している。

安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集積された安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 飲酒に対し強い反応を示す患者

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。本剤はエタノールを5%含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

本剤はエタノールを5%含有することから、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため設定した。本剤の投与にあたっては、問診等により本剤の投与が適切かどうか判断すること。

9.1.2 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]

(解説)

本剤は投与後代謝され、高率かつ速やかに尿中に排泄されることから、排尿障害のある患者は膀胱部の被曝が増加する可能性があるため設定した。

国内の臨床試験²⁰⁾において、投与当日から尿中排泄が確認され、投与後48時間における尿中排泄率は投与放射能の約41%であった。（「VII. 5. 分布 [吸収線量]」及び「VII. 7. 排泄」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

本剤は主に尿中排泄されることから、重篤な腎機能障害のある患者では排泄が遅延し血中に滞留する可能性があるため設定した。

国内の臨床試験²²⁾において、本剤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に排泄されることが知られている。投与当日から尿中排泄が確認され、投与後48時間における尿中排泄率は投与放射能の約41%であった。（「VII. 6. 代謝」及び「VII. 7. 排泄」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

本剤の代謝に肝臓も関与することから、重篤な肝機能障害のある患者では血中に滞留する可能性があるため設定した。

国内の臨床試験¹⁵⁾において、本剤は投与放射能の5%以上が肝臓に集積し、主にエステル結合の加水分解及び脱アルキル化を受けることが知られている。（「VII. 5. 分布」及び「VII. 6. 代謝」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は、国内及び海外試験のいずれにおいても組入れから除外したため、妊娠時における安全性についての成績は得られていない。本剤の生殖発生毒性を評価した動物試験は行われていない。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

授乳中の婦人は、国内及び海外試験のいずれにおいても組入れから除外したため、授乳時における安全性についての成績は得られていない。イオフルパン(¹²³I)のヒト乳汁への移行性は明らかではない。

(7) 小児等

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。

(解説)

国内外の臨床試験では、小児等における臨床成績は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

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。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから設定した。

国内外の臨床試験における65歳以上の高齢者には、65歳未満の非高齢者と比較して安全性に問題となる点はみられなかった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
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。

(解説)

・選択的セロトニン再取り込み阻害薬

選択的セロトニン再取り込み阻害薬について、本剤の視覚的評価における線条体の形状の確認に対する影響は小さいと考えられるが、背景組織とのコントラストに影響を与える可能性があることから設定した。

イオフルパンは、ヒトのドパミントランスポーター（以下、DAT）に対する結合親和性よりは低いものの、ヒトセロトニントランスポーターに対しても結合親和性を有している。

フルボキサミンマレイン酸塩は、ラットを用いたイオフルパン(¹²³I)のDAT結合性を検討した試験（単回投与）において、視床下部及び後頭葉皮質へのイオフルパン(¹²³I)の分布を有意に減少させ、線条体／後頭葉皮質比を有意に増加させた。なお、ラットを用いた薬力学的薬物相互作用試験（単回及び2週間反復投与）では、線条体／小脳比に有意な変化を及ぼさなかった。

パロキセチン塩酸塩水和物は、健康成人において、イオフルパン(¹²³I)の線条体／後頭葉比を有意に増加させたが、その程度は約10%と比較的小さいため、画像の視覚的評価に影響を与える可能性は低いと考えられると報告されている²³⁾。

塩酸セルトラリンは、欧州及び米国の添付文書に記載され、かつ本邦で承認されていることから記載した。

・中枢神経刺激薬

中枢神経刺激薬について、本剤と併用すると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ため設定した。

メチルフェニデート塩酸塩は、DATに親和性を有することから、ラットでイオフルパン(¹²³I)の線条体集積を減少させたと報告されている²⁴⁾、²⁵⁾。

・三環系抗うつ剤，食欲抑制剤，コカイン系製剤及び中枢興奮剤

臨床データによる明確な知見は示されていないものの、米国の添付文書において、本剤投与後の画像に干渉する可能性があるとして設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

投与後局所反応（0.1%）、そう痒及び紅斑等の過敏症（頻度不明）があらわれることがある。

（解説）

重大な副作用

企業中核データシート（Company Core Data Sheet/CCDS）^{注）}では、4.8. Undesirable effects の項に「過敏症」が記載されているため、同様に注意喚起を記載した。

注）企業中核データシート（Company Core Data Sheet/CCDS）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS は GE Healthcare 社で作成している。

安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集積された安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

(2) その他の副作用

11.2 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

(解説)

海外臨床試験（1,064例）及び海外における市販後の使用経験から，本剤の海外における副作用を記載した。

「その他の副作用」に記載した副作用の海外臨床試験における発現例数とその頻度は以下のとおり。「過敏症反応」及び「注射部位疼痛」は海外の市販後における報告のため頻度不明である。

分類	副作用名	海外臨床試験（1064例）中	
		発現例数	(%)
精神・神経系	頭痛	15	(1.4)
	浮動性めまい	3	(0.3)
	蟻走感	3	(0.3)
感覚器	回転性めまい	3	(0.3)
消化器	悪心	8	(0.8)
	空腹	3	(0.3)
	口内乾燥	3	(0.3)
その他	味覚異常	2	(0.2)
	血腫	2	(0.2)
	注射部位血腫	2	(0.2)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。

(解説)

海外の定期的安全性最新報告において注射部位疼痛が報告されており，国内第Ⅲ相試験における投与速度は海外添付文書の記載を参考にしたため，設定した。

欧州及び米国の添付文書には「ゆっくりと（少なくとも15～20秒かけて）静脈内投与」する旨が記載

されている。

14.1.2 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。

(解説)

被験者に対する被曝を可能な限り軽減させるべきであると考えられることから設定した。本剤は投与後代謝され、高率かつ速やかに尿中に排泄されるため、検査終了後は排尿の回数を増やすことにより、膀胱部の被曝を軽減させることができる。

14.2 診断上の注意

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。

(解説)

既存診断による情報と本剤による黒質線条体ドパミン神経の脱落の情報に基づく総合的判断が正確な診断に必要であることから記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

イオフルパンについて安全性薬理コアバッテリー試験を実施し、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した。

(i) 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。

(ii) 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。

(3) その他の薬理試験

イオフルパンの副次的薬理作用について、トロパン骨格を有するコカインとの類似性を検討する目的でラットを用いた薬物弁別試験及び旋回行動誘発試験を行った。コカインと生理食塩液の弁別行動を確立したラットを用いた薬物弁別試験で、0.03mg/kg の用量のイオフルパンを静脈内投与したとき、般化は認められなかったが、0.1~1mg/kg の用量では、般化が認められた。片側黒質破壊ラットを用いたアポモルヒネ誘発旋回行動試験で、0.03~0.3mg/kg の用量のイオフルパンを静脈内投与したとき、旋回数のある増加は認められなかったが、1mg/kg の用量では、破壊側への旋回行動が有意に増加した。以上の結果から、イオフルパンの行動薬理作用は質的にコカインに類似していることが示され、その作用は DAT 阻害に基づくドパミン神経機能の亢進によると考えられた。

薬力学的薬物相互作用試験（参考情報）

イオフルパンのDAT結合に対するパーキンソン病治療薬反復投与の影響を明らかにするために、パーキンソン病治療薬（L-ドパ、ブロモクリプチン、アマンタジン及びトリヘキシフェニジル）の反復投与によって薬理作用の発現を確認したラットの脳から線条体膜画分を調製し、イオフルパン（¹²⁵I）の結合パラメータを検討した。偶発的な結合パラメータの変化を除き、パーキンソン病治療薬反復投与によるイオフルパン（¹²⁵I）の線条体に対する結合性への影響は認められなかった。

イオフルパン（¹²³I）のラット脳内分布に対する中枢神経作用薬の影響を明らかにするために、中枢神経作用薬（L-ドパ、リスペリドン、ハロペリドール、フルボキサミン及びセレギリン）を単回投与及び2週間反復投与したラットのイオフルパン（¹²³I）脳内分布について検討した。中枢神経作用薬の単回静脈内投与では、フルボキサミンを除きイオフルパン（¹²³I）の脳内分布に有意な影響を及ぼさなかった。フルボキサミンはSERT密度の高い視床下部及び後頭葉皮質へのイオフルパン（¹²³I）集積を有意に減少させたものの、線条体での集積には有意な変化を及ぼさなかった。中枢神経作用薬の2週間反復皮下投与では、フルボキサミンを含むすべての中枢神経作用薬が、イオフルパン（¹²³I）の脳内分布に有意な影響を及ぼさなかった。なお、本試験で使用した中枢神経作用薬の用量は、臨床用量よりも高いか又は臨床用量と同程度であった。

パーキンソン病治療薬（L-ドパ、ブロモクリプチン及びアマンタジン）の薬理作用に対するイオフルパンの影響を明らかにするために、自発運動量及び一般症状（常同行動、痙攣）を指標とした両側黒質破壊ラットの行動観察を実施した。その結果、イオフルパンの0.1mg/kgの併用ではL-ドパの薬理作用に影響を及ぼさないが、イオフルパンの1mg/kgの併用ではL-ドパの薬理作用を延長することが示された。また、ブロモクリプチン及びアマンタジンの薬理作用に対しては、イオフルパンを0.1mg/kg及び1mg/kg併用しても影響を及ぼさないことが示された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた単回投与毒性試験をGLP準拠で実施した。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17,500 µg/kgまでの用量でイオフルパンを投与したところ、17,500 µg/kg投与群で死亡が認められ、概略の致死量は1,000 µg/kgを超え17,500 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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。

(2) 反復投与毒性試験

ラットにイオフルパンを6,600及び3,600 µg/kg/dayの用量で2週間反復静脈内投与したところ、3,600 µg/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3, 600 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1, 500 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。1, 500 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。

(3) 遺伝毒性試験

サルモネラ菌株を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験（2件）をGLP準拠で実施した。すべての試験で結果は陰性であり、イオフルパンの遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いたイオフルパンの局所刺激性試験をGLP準拠で実施した。ウサギに溶媒又はイオフルパンを、動脈内、静脈内及び静脈周囲へ単回投与したところ、投与時の異常発声及び頻呼吸が観察された。しかし、これらの所見は溶媒投与でも認められた反応であり、投与過程のストレスに起因すると判断した。投与部位では、投与手技による機械的損傷に伴う所見のみが確認された。したがって、動脈内、静脈内及び静脈周囲に単回投与されたイオフルパンは、局所刺激性を示さないと判断した。

(7) 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

製剤：ダットスキャン[®]静注 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：検定日時から7時間

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

放射性医薬品を診療使用する際には、医療法（第7条）に基づく許可及び医療法施行規則（第28条）に基づく届出を行うこと。

放射性医薬品であるため管理区域内で使用すること。

使用に際しては放射線を適切に遮蔽すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・ドパミントランスポーター SPECT 検査を受ける患者様へ 検査を受けるにあたって
 - ・核医学検査の手引き ドパミントランスポーターシンチグラフィ 検査を受けるにあたって
- 「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：該当しない

7. 国際誕生年月日

2000年7月27日（欧州連合）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2013年9月20日	22500AMX01807000	2013年11月19日	2014年1月27日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2022年12月7日

医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2013年9月20日～2021年9月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ダットスキャン®静注	4300451G1021	4300451G1021	1226850010101	6222681501

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Carroll FI, et al. : J Med Chem, 1991 ; 34(9) : 2719-2725 (PMID : 1895292)
- 2) Neumeyer JL, et al. : J Med Chem, 1991 ; 34(10) : 3144-3146 (PMID : 1920365)
- 3) Neumeyer JL, et al. : J Med Chem, 1994 ; 37(11) : 1558-1561, (PMID : 8201589)
- 4) Niznik HB, et al. : J Neurochem, 1991 ; 56(1) : 192-198 (PMID : 1987318)
- 5) Piggott MA, et al. : Biol Psychiatry, 1998 ; 44(8) : 765-774 (PMID : 9798081)
- 6) 日本アイソトープ協会編集：アイソトープ手帳 12 版, 丸善出版 (東京) , 2020
- 7) 社内資料：薬力学 (2013 年 9 月 20 日承認, CTD2. 5. 3. 2)
- 8) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] (2013 年 9 月 20 日承認, CTD2. 7. 6. 6)
- 9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 [DP008-003試験] (2013年9月20日承認, CTD2. 7. 3A)
- 10) Marshall VL, et al. : Movement Disorder, 2009 ; 24(4) : 500-508 (PMID : 19117369)
- 11) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2試験] (2013年9月20日承認, CTD2. 7. 6. 12)
- 12) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 [PDT301試験] (2013年9月20日承認, CTD2. 7. 6. 13)
- 13) 社内資料：非臨床試験 (脳内分布) (2013年9月20日承認, CTD2. 6. 2. 2)
- 14) 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)(2013年9月20日承認,CTD2. 6. 2. 2)
- 15) 社内資料：分布 (2013年9月20日承認, CTD2. 5. 3. 1)
- 16) 社内資料：血中放射能の経時的变化 (2013年9月20日承認, CTD2. 5. 3. 1)
- 17) 社内資料：健康成人におけるイオフルパン (123I) の脳内分布 (2013年9月20日承認, CTD2. 5. 3. 2)
- 18) 社内資料：被曝線量評価 (2013年9月20日承認, CTD2. 5. 3. 1)
- 19) 社内資料：代謝 (2013年9月20日承認, CTD2. 5. 3. 1)
- 20) Dean RA, et al. : FASEB J., 1991 ; 5(12):2735-2739 (PMID: 1916095)
- 21) LeDuc BW, et al. : Pharmacology., 1993 ; 46:294-300 (PMID:8488174)
- 22) 社内資料：排泄 (2013年9月20日承認, CTD2. 5. 3. 1)
- 23) Booi j J, et al. : J Nucl Med, 2007 ; 48(3) : 359-366 (PMID : 17332612)
- 24) Nikolaus S, et al. : Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005 ; 32(3) : 308-313 (PMID : 15791440)
- 25) Nikolaus S, et al. : Nucl Med Commun, 2007 ; 28(3) : 207-213 (PMID : 17264780)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での本剤の開発は Amersham plc (英国) (現 GE Healthcare Limited) が行い, 2020 年 7 月現在, 海外 40 の国又は地域で承認されている。2000 年に欧州委員会によってパーキンソン症候群に対する診断薬として承認され (販売名: DaTSCAN), その後, 2006 年にレビー小体型認知症に対する効能追加が行われた。

米国では, 2011 年にパーキンソン症候群に対する診断薬として承認された (販売名: DaTscan)。

表 海外における DaTSCAN の承認内容の概略 (2021 年 7 月時点)

国名	欧州	米国
販売名	DaTSCAN	DaTscan
承認年月日	2000 年 7 月 27 日 (パーキンソン症候群) 2006 年 7 月 3 日 (レビー小体型認知症)	2011 年 1 月 14 日 (パーキンソン症候群)
剤形, 含量	注射剤, 74MBq/mL	注射剤, 74MBq/mL
効能・効果	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>This medicinal product is for diagnostic use only.</p> <p>DaTSCAN is indicated for detecting loss of functional dopaminergic neuron terminals in the striatum:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ In adult patients with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes, for example those with early symptoms, in order to help differentiate Essential Tremor from Parkinsonian Syndromes related to idiopathic Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy. ・ In adult patients, to help differentiate probable dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. <p>DaTSCAN is unable to discriminate between Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy.</p> <p>DaTSCAN is unable to discriminate between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia</p>	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>DaTscan is a radiopharmaceutical indicated for striatal dopamine transporter visualization using single photon emission computed tomography (SPECT) brain imaging to assist in the evaluation of adult patients with suspected Parkinsonian syndromes (PS). In these patients, DaTscan may be used to help differentiate essential tremor from tremor due to PS (idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy). DaTscan is an adjunct to other diagnostic evaluations.</p>
用法・用量	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Prior to administration appropriate resuscitation equipment should be available.</p> <p>DaTSCAN should only be used in adult patients referred by physicians experienced in the management of movement disorders and/or dementia.</p> <p>DaTSCAN should only be used by</p>	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.4 Recommended Dose</p> <p>The recommended dose is 111 to 185 MBq (3 to 5 mCi) administered intravenously</p> <p>[see Clinical Studies (14)]</p>

	<p>qualified personnel with the appropriate government authorisation for the use and manipulation of radionuclides within a designated clinical setting.</p> <p><u>Posology</u> Clinical efficacy has been demonstrated across the range 111 to 185 MBq. Do not exceed 185 MBq and do not use when the activity is below 110 MBq.</p> <p>Patients must undergo appropriate thyroid blocking treatment prior to injection to minimise thyroid uptake of radioactive iodine, for example by oral administration of approximately 120 mg potassium iodide 1 to 4 hours prior to injection of DaTSCAN.</p>	
--	--	--

なお、本邦の添付文書における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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

【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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（欧州，米国FDA）

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州，米国FDAの記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
<p>European public assessment report (EPAR) (2021年6月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Where it is necessary to administer radioactive medicinal products to women of childbearing potential, information should always be sought about pregnancy. Any woman who has missed a period should be assumed pregnant until proven otherwise. Where uncertainty exists, it is important that radiation exposure should be the minimum consistent with achieving satisfactory imaging. Alternative techniques which do not involve ionising radiation should be considered.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Animal reproductive toxicity studies have not been performed with this product. Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation doses to the foetus. Administration of 185 MBq of ioflupane (¹²³I) results in an absorbed dose to the uterus of 3.0 mGy. DaTSCAN is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).</p> <p><u>Breastfeeding</u></p> <p>It is not known whether ioflupane (¹²³I) is excreted in human milk. Before administering a radioactive medicinal product to a breast-feeding mother, consideration should be given as to whether the investigation could be reasonably delayed until the mother has ceased breast-feeding and as to whether the most appropriate choice of radiopharmaceutical has been made, bearing in mind the secretion of radioactivity in breast milk. If administration is considered necessary, breast-feeding should be interrupted for 3 days and substituted by formula feeding. During this time, breast milk should be expressed at regular intervals and the expressed feeds should be discarded.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No fertility studies have been performed. No data are available</p>

<p>米国の添付文書 (2015 年 9 月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Pregnancy Category C: It is not known whether DaTscan can cause fetal harm or increase the risk of pregnancy loss when administered to a pregnant woman. Animal reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with DaTscan. Prior to the administration of DaTscan to women of childbearing potential, assess for the presence of pregnancy. DaTscan should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Like all radiopharmaceuticals, DaTscan has a potential to cause fetal harm. The likelihood of fetal harm depends on the stage of fetal development, and the magnitude of the radionuclide dose. Administration of DaTscan at a dose of 185 MBq (5 mCi) results in an absorbed radiation dose to the uterus of 0.3 rad (3.0 mGy).</p> <p>Radiation doses greater than 15 rad (150 mGy) have been associated with congenital anomalies but doses under 5 rad (50 mGy) generally have not. Radioactive iodine products cross the placenta and can permanently impair fetal thyroid function.</p> <p>8.3 Nursing Mothers</p> <p>It is not known whether DaTscan is excreted into human milk. However, iodine 123 is excreted into human milk. Because many drugs are excreted into human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to interrupt nursing after administration of DaTscan or not to administer DaTscan, taking into account the importance of the drug to the mother.</p> <p>Based on the physical half-life of iodine 123 (13.2 hours), nursing women may consider interrupting nursing and pumping and discarding breast milk for 6 days after DaTscan administration in order to minimize risks to a nursing infant.</p>
-----------------------------	---

小児に関する記載（欧州，米国 FDA）

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり，欧州，米国 FDA の記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
European public assessment report (EPAR) (2021年6月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of DaTSCAN in children aged 0 to 18 years has not been established. No data are available.
米国の添付文書 (2015年9月)	8.4 Pediatric Use DaTscan is not indicated for use in children. The safety and efficacy of DaTscan have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資料

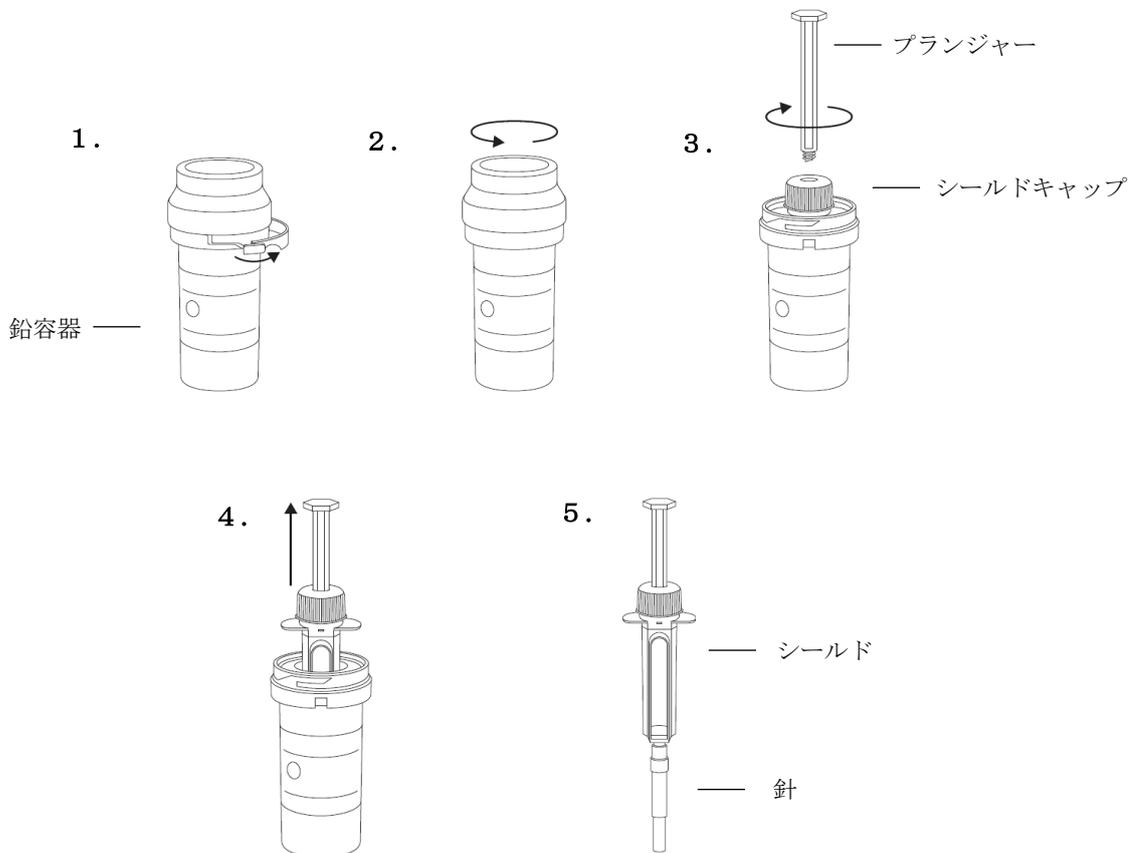
・ドパミントランスポーター SPECT 検査を受ける患者様へ 検査を受けるにあたって
(日本メジフィジックス株式会社ホームページ

<https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/public/download/pdf/tbk06.pdf>)

・核医学検査の手引き ドパミントランスポーターシンチグラフィ 検査を受けるにあたって
(日本メジフィジックス株式会社ホームページ

<https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/public/download/pdf/tbk05.pdf>)

シリンジ使用方法



1. 鉛容器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こと。
2. 上蓋を外す(反時計回りに回すと自然に外れる)。
注意：上蓋を上方に引っ張って外さないこと。
3. プランジャーを取り付ける。
4. 鉛容器から取り出す(シールドキャップを持って取り出せる)。
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、針等を取り付けないこと。
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すること。
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る。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るので、注意すること。
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る。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ないが、気泡の位置に注意しながら投与すること。

[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。

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)

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