

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ダットスキャン静注
[一般名] イオフルパン (¹²³I)
[申請者名] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 8 月 9 日

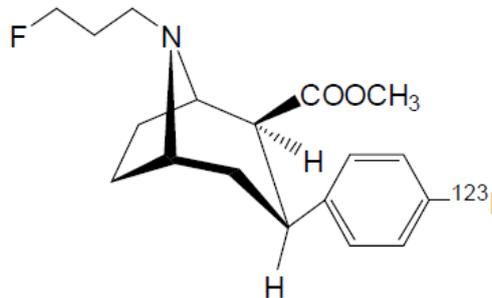
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ダットスキャン静注
[一 般 名] イオフルパン (¹²³I)
[申 請 者 名] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にイオフルパン (¹²³I) を 167 MBq (検定日時において) 含む注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]
構造式：



分子式： C₁₈H₂₃F¹²³INO₂
分子量： 427.38
化学名：
(日本名) メチル(1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*S*)-8-(3-フルオロプロピル)-3-(4-[¹²³I]ヨードフェニル)-8-アザ
 ビスクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボン酸
(英名) Methyl (1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*S*)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-[¹²³I]iodophenyl)-8-
 azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 8 月 9 日

[販 売 名] ダットスキャン静注
[一 般 名] イオフルパン (¹²³I)
[申 請 者 名] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤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寄与することは示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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・用量] 通常、成人には本剤 1 バイアル (111～185 MBq) 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。

審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ダットスキャン注
- [一 般 名] イオフルパン (^{123}I)
- [申 請 者 名] 日本メジフィジックス株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にイオフルパン (^{123}I) を 167 MBq (検定日時において) 含む注射剤
- [申請時効能・効果] 以下の疾患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
- [申請時用法・用量] 通常、成人には本剤 1 バイアル (111~185 MBq) 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。投与量 (放射能) は、年齢、体重により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

^{123}I 標識されたイオフルパン (イオフルパン (^{123}I)、以下、「本薬」) は、1994 年に米国の Research Biochemicals International 社により創製されたフェニルトロパン系の化合物であり、ドパミントランスポーター (以下、「DAT」) に高い親和性を有する。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、終末部にはドパミンの再取込みを行う膜蛋白質である DAT が高発現している。パーキンソン症候群 (以下、「PS」) は、パーキンソン病 (以下、「PD」) でみられる安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害の 4 大徴候のうち 2 つ以上を呈する疾患の総称である。また、レビー小体型認知症 (以下、「DLB」) は、認知症状を必須の臨床症状とし、加えて幻視やパーキンソン症状が高頻度でみられる神経変性疾患である。PS 及び DLB は、黒質線条体ドパミン神経の脱落 (Striatal dopaminergic deficit、以下、「SDD」) を呈する神経変性疾患であり、ダットスキャン注 (以下、「本剤」) を用いた単一光子放射断層撮影 (以下、「SPECT」) 検査により DAT の脳内分布を画像化することで、SDD の有無の確認が可能となることが期待される。海外においては、GE Healthcare 社により本剤の開発が行われ、2013 年 7 月現在、欧州及び米国等 34 カ国で承認されている。欧州では、2000 年に DAT の検出による PS に対する診断薬として、2006 年に DLB に対する診断薬として承認され、米国では、2011 年に PS に対する診断薬として承認されている。

本邦においては、19■■年より日本メジフィジックス株式会社により開発が行われたが、第 II 相試験終了後に開発が中断された。その後、「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(2010

年 4 月 27 日) 及び「第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(2010 年 8 月 3 日) において、「臨床的に診断が確定しないパーキンソン症候群 (PS) 患者において、特発性パーキンソン病に関連する PS、多系統萎縮症、及び進行性核上麻痺と本態性振戦 (ET) の鑑別診断」及び「レビー小体型認知症と推定される病態とアルツハイマー型認知症の識別診断」について、医療上の必要性が高いと評価され、それぞれ 2010 年 5 月及び同年 12 月に厚生労働省より開発要請された。以上の状況を踏まえ、今般、日本メジフィジックス株式会社により国内第Ⅲ相試験等を基に、本剤の医薬品製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の有効成分はイオフルパン (^{123}I) であるが、本剤の製造において生成するイオフルパン (^{123}I) は [] であること及び ^{123}I の物理的半減期は約 13 時間と短いことから、製造工程中でイオフルパン (^{123}I) を原薬として [] に [] される。したがって、原薬の規格及び試験方法は設定されておらず、また、原薬の安定性に関するデータは提出されていない。

1) 特性

イオフルパン (^{123}I) の一般特性として物理的・化学的性質 (解離定数及び分配係数) 及び核的性質 (半減期、壊変形式及び主な放出ガンマ線のエネルギー) が検討されている。また、ヨウ素の安定同位体である ^{127}I を含むイオフルパンを使用して性状、溶解性及び融点が検討されている。

イオフルパン (^{123}I) の化学構造は、ヨウ素の安定同位体である ^{127}I を含むイオフルパンの構造決定 (元素分析、質量分析、赤外分光分析、核磁気共鳴分光分析、旋光度及び X 線結晶構造解析) 及びイオフルパン (^{123}I) とイオフルパンの同一性 ([] 及び []) により確認されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日時において、イオフルパン (^{123}I) を ^{123}I として 1 バイアルあたり 167 MBq 含む注射剤である。製剤には、無水エタノール、[]、[] が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[] 及び *N*- ω -フルオロプロピル-2 β -カルボメトキシ-3 β - (4-トリメチルスタンニルフェニル) ノルトロパンを出発物質として、標識工程、精製工程、薬液調製工程、無菌ろ過・充填工程及び表示・包装工程により製造される。

[]、[]、[] が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (ガンマ線測定法、薄層クロマトグラフィ)、pH、純度試験 (放射化学的異物 (薄層クロマトグラフィ)、異核種 (ガンマ線測定法))、

エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、実容量、不溶性異物（不溶性異物検査法）、無菌（無菌試験法）、エタノール含量（XXXXXXXXXX）、定量法（ガンマ線測定法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は表1のとおりである。なお、本剤の光安定性については検討されていない。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件 ^a	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25℃	無色ガラス製シリンジ型バイアル及びゴム製ガasketから構成される容器	検定日時 ^b 、検定日時 ^b の8時間後、 検定日時 ^b の12時間後
加速試験	実生産スケール 3ロット	40℃		検定日時 ^b 、検定日時 ^b の8時間後

a：製剤は無色ガラス製シリンジ型バイアル及びゴム製ガasketから構成される容器に充填するため、XXXXXXXXXXに関する条件は設定されていない

b：XXXXXXのXX時

製剤の有効期間は、遮光して室温に保存するとき、検定日時から7時間と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) げっ歯由来受容体及びトランスポーターに対するイオフルパンの結合性（添付資料4.2.1.1-1）

ラット又はモルモット由来の各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルを用い、結合阻害試験によりイオフルパンの結合親和性を検討した。各リガンドの結合に対するイオフルパンの50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）が100 μmol/L以下であった標的におけるIC₅₀及び阻害定数（以下、「K_i」）は表2のとおりであった。

表2 イオフルパンのIC₅₀が100 μmol/L以下の標的のリガンド、IC₅₀及びK_i

標的*	リガンド**	IC ₅₀ (μmol/L)	K _i (μmol/L)
アドレナリン α ₁ 受容体	ブラゾシン	74	20
ノルエピネフリントランスポーター	ニソキセチン	0.549	0.176
コリントランスポーター	ヘミコリウム-3	38	32
ドパミントランスポーター	WIN-35428	0.0037	0.0033
GABA トランスポーター	GABA	1.4	1.4
ムスカリン性アセチルコリン受容体	QNB	37	12
セロトニントランスポーター	シタロプラム	0.0023	0.0015
Na ⁺ チャネル、サイト2	バトラコトキシン	2.4	2.2

*：いずれもラット由来

**：いずれも³H-標識体

2) 組換えヒトトランスポーターに対するイオフルパンの結合性 (添付資料 4.2.1.1-2)

各種組換えヒトトランスポーターを用い、結合阻害試験によりイオフルパンの結合親和性を検討した結果、各リガンドの結合に対するイオフルパンの IC₅₀ 及び K_i は表 3 のとおりであった。

表 3 イオフルパンの IC₅₀ 及び K_i

組換えヒトトランスポーター	リガンド*	IC ₅₀ (nmol/L)	K _i (nmol/L)
ドパミントランスポーター	WIN-35428	0.701	0.623
セロトニントランスポーター	シタロプラム	2.9	1.9
ノルエピネフリントランスポーター	ニソキセチン	229	73

*: いずれも ³H-標識体

3) イオフルパン (¹²³I) のラット脳内分布 (添付資料 4.2.1.1-3)

雄性 Wistar ラット (各群 n=3、180~220 g) にイオフルパン (¹²³I) 溶液 0.5 mL (約 37 MBq) を単回静脈内投与し、投与 2 及び 20 分並びに 1、2、4 及び 7 時間後に屠殺した後、脳全体、脳各領域 (線条体、小脳、海馬、大脳皮質及び残部)、血液及び残りの全身の放射能を測定した。脳の放射能分布率 (%ID)、脳各領域の単位重量当たりの放射能分布率 (%ID/g)、線条体への特異的集積及び線条体と他の脳領域の %ID/g 比は表 4 のとおりであった。

表 4 イオフルパン (¹²³I) 静脈内投与時のラット脳内放射能分布

	イオフルパン (¹²³ I) 投与後時間					
	2 分	20 分	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間
脳の放射能分布率 (%ID) ^a	3.55±0.21	1.58±0.05	1.03±0.11	0.74±0.05	0.56±0.06	0.45±0.12
脳各領域の単位重量当たりの放射能分布率 (%ID/g) ^b						
線条体	4.97±0.98	2.40±0.20	1.43±0.04	0.87±0.09	0.60±0.10	0.46±0.19
小脳	3.34±0.44	0.70±0.03	0.47±0.12	0.28±0.03	0.18±0.04	0.14±0.06
海馬	3.92±1.16	1.05±0.10	0.56±0.03	0.43±0.04	0.29±0.02	0.22±0.03
大脳皮質	1.05±0.14	0.75±0.08	0.50±0.08	0.34±0.01	0.27±0.01	0.21±0.05
残部	1.44±0.65	0.86±0.03	0.56±0.07	0.41±0.03	0.39±0.03	0.30±0.08
線条体への特異的集積 ^c	0.48±0.12	2.45±0.42	2.15±0.62	2.16±0.06	2.29±0.10	2.23±0.19
線条体と他の脳領域の %ID/g 比 ^d						
線条体/小脳	1.48±0.12	3.45±0.42	3.15±0.62	3.16±0.06	3.29±0.10	3.23±0.19
線条体/海馬	1.33±0.39	2.29±0.26	2.56±0.07	2.04±0.14	2.09±0.33	2.09±0.55
線条体/大脳皮質	4.76±0.85	3.25±0.57	2.91±0.35	2.59±0.18	2.18±0.43	2.19±0.35

平均値±標準偏差

a: 脳の %ID: 脳各領域をまとめた放射能/全身の放射能の合計×100

b: 脳の %ID/脳の放射能×脳各領域の放射能×1/脳各領域の重量

c: (線条体の %ID/g - 小脳の %ID/g) / 小脳の %ID/g

d: (線条体の %ID/g) / (他の脳各領域の %ID/g)

4) イオフルパン (¹²³I) の DAT 結合性

① MPTP 障害サルの SPECT による評価 (添付資料 4.2.1.1-4)

雄性アカゲザル (n=8、4~13 kg) の左頸動脈内に 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (以下、「MPTP」) を持続投与して片側の黒質線条体ドパミン神経を脱落させた。対照群 (n=2、4~13 kg) は無処置とした。MPTP 処置 8~10 週間後 (n=3、処置後短期群) 及び約 4 年後 (n=5、処置後長期群) に、イオフルパン (¹²³I) 95~127 MBq を単回静脈内投与し、SPECT 装置で撮像した。線条体及び後頭葉皮質に関心領域 (以下、「ROI」) を設定し、ROI 内のカウントから線条体/後頭葉皮質比を算出した。イオフルパン (¹²³I) 投与 1、2 及び 3 時間後の線条体/後頭葉皮質比の平均値は、対照群で 2.6、

3.6 及び 3.9 であり、線条体への集積は左右対称であった。一方、MPTP 処置群では、MPTP 処置側の線条体/後頭葉皮質比は約 1 であったが、MPTP 処置群の MPTP 非処置側の線条体/後頭葉皮質比と対照群の線条体/後頭葉皮質比に有意差は認められなかった。なお、処置後短期群及び処置後長期群において MPTP 処置によるイオフルパン (^{123}I) の線条体への特異的な集積の消失に有意差は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) イオフルパンの行動薬理 (添付資料 4.2.1.2-1)

イオフルパンとトロパン骨格を有する DAT 阻害薬であるコカインの薬理作用の類似性を検討した。

①薬物弁別試験

コカイン (10 mg/kg、腹腔内投与) と生理食塩液の弁別行動を確立した雄性 SD ラット (各群 n=5~6、180~280 g) に、コカイン (0.1、0.3 及び 1 mg/kg)、イオフルパン (0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg) 又は溶媒を単回静脈内投与し、般化が認められるか評価した。その結果、コカイン相応の反応を示した個体の割合は溶媒群で 18.3%、イオフルパン 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg でそれぞれ 6.7、43.3、93.3 及び 100% であり、イオフルパン 0.1 mg/kg 以上で用量依存的に般化が認められた。同様の評価において、コカイン 0.1、0.3 及び 1 mg/kg 投与群でコカイン相応の反応を示す個体の割合はそれぞれ 30.0、25.0 及び 75.0% であった。

②旋回行動誘発試験

雄性 SD ラット (各群 n=6~8、180~280 g) の片側の黒質に 6-hydroxydopamine (以下、「6-OHDA」) 8 μg を投与し片側の黒質-線条体ドパミン経路を破壊した後、溶媒、コカイン (0.3、1 及び 3 mg/kg) 又はイオフルパン (0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg) を単回静脈内投与し、アポモルヒネ誘発旋回行動の発現を観察した。その結果、イオフルパン投与群では、1 mg/kg 群のみで溶媒群と比較し有意な旋回数が増加が認められた。コカイン投与群では、3 mg/kg 群のみで溶媒群と比較し有意な旋回数が増加が認められた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系 (添付資料 4.2.1.3-1)

雄性 SD ラットに、溶媒又はイオフルパン溶液 1、10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 mL/kg の投与液量で単回静脈内投与し、投与前と投与 15 及び 30 分並びに 1、1.5、3 及び 6 時間後に、機能観察総合評価 (各群 n=6、205~243 g)、自発運動量の測定 (各群 n=8、241~279 g)、運動協調性への評価 (各群 n=10、202~234 g)、体温 (直腸温) の測定 (各群 n=8、203~236 g) を実施した。機能観察総合評価では、投与 0.5~6 時間後に溶媒対照群を含む各群の数匹又は全てに歩行障害が、投与 15 及び 30 分後で 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の同一個体 1 匹で常同行動 (嗅ぎ行動、立ち上がり行動) が観察された。自発運動量、運動協調性及び体温 (直腸温) にイオフルパン投与の影響は認められなかった。

2) 心血管系・呼吸系

①イオフルパンの hERG 試験 (添付資料 4.2.1.3-3)

hERG cDNA を安定導入した HEK293 細胞を用い、イオフルパンの hERG 電流に及ぼす影響を検討した。1 群 4 細胞として、イオフルパン (0.020、0.055、0.179、1.82 及び 6.16 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 適用前に対する適用 10 分後の hERG 電流相対値を、溶媒と比較した。なお、陽性対照として、E-4031 を 100 nmol/L で使

用した(1群2細胞)。その結果、0.020 $\mu\text{mol/L}$ のイオフルパンは、hERG 電流に影響しなかったが、0.055 $\mu\text{mol/L}$ 以上では用量依存的な阻害作用を示した。陽性対照では、hERG 電流が 97.1%阻害された。イオフルパン適用後 10 分の hERG 電流相対値を陰性対照群の値で補正した後、 IC_{25} 、 IC_{50} 及び IC_{75} 値を算出したところ、それぞれ 0.070、0.29 及び 1.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

②イヌを用いたイオフルパンの心血管系・呼吸系安全性薬理 (添付資料 4.2.1.3-1)

雄性ビーグルイヌ(n=5、10.70~12.80 kg)に、溶媒又はイオフルパン溶液 1、10 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ を 1 mL/kg の投与液量で、単回静脈内投与した。なお、イオフルパン溶液は漸増法で投与し、同一個体の供試間隔は実験日を含め 7 日以上とした。投与前と投与 6、15 及び 30 分並びに 1、1.5、3 及び 6 時間後に、呼吸数、酸素飽和度(%)、収縮期・拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図(PQ 時間、QRS 間隔、QTc 時間)への影響を観察した。イオフルパン 1 及び 10 $\mu\text{g/kg}$ 群では、全てのパラメータについて、いずれの測定時点においても、対照群と比較し有意な変化は認められなかった。イオフルパン 100 $\mu\text{g/kg}$ 群では、投与直後から血圧上昇、心拍数増加及び呼吸数増加が観察されたが、それぞれ投与 6、3 及び 1.5 時間後には消失した。いずれの投与群でも心電図及び酸素飽和度に影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) イオフルパンの薬理作用に対する各種治療薬の影響 (添付資料 4.2.1.4-1)

①イオフルパン (^{125}I) のラット線条体膜画分への結合における各種パーキンソン病治療薬反復投与の影響

イオフルパンの線条体膜画分への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、ラットの線条体膜画分を用いたイオフルパン (^{125}I) の結合パラメータ(解離定数(以下、「 K_d 」)、タンパク質重量当たりの最大結合量(以下、「 B_{max} 」) (pmol/mg protein) 及び組織重量当たりの B_{max} (pmol/g tissue) を算出した。

雌性 SD ラット(各群 n=6、8 週齢)に、L-ドパ 50 mg/kg (ベンセラジド 12.5 mg/kg との併用投与) プロモクリプチン 4 mg/kg 、アマンタジン 50 mg/kg 、トリヘキシフェニジル 10 mg/kg 及び溶媒を 5 mL/kg/day の投与液量で、21 日間反復腹腔内投与し、自発運動量を測定して中枢神経系に対する薬理作用の発現を確認した後、最終投与 2 時間、1 日及び 3 日後に線条体を摘出し、各群重量がほぼ均一な 5 例を用いて膜画分を調製した。イオフルパン (^{125}I) の線条体膜画分に対する結合では高親和性部位と低親和性部位が存在しているため、結合実験の結果を Scatchard 解析し、高親和性結合部位及び低親和性結合部位に対するイオフルパン (^{125}I) の結合パラメータをそれぞれ算出した。最終投与 2 時間後のラット線条体膜画分に対するイオフルパン (^{125}I) の全ての結合パラメータについて、溶媒群と各薬物群の間に有意差は認められなかった。最終投与 1 日後のラット線条体膜画分に対するイオフルパン (^{125}I) の高親和性結合部位での K_d 及び B_{max} について、溶媒群と各薬物群の間に有意差は認められなかった。一方、低親和性結合部位での組織重量当たりの B_{max} は L-ドパ+ベンセラジド群で 241 pmol/g tissue 、プロモクリプチン群で 242 pmol/g tissue であり、いずれも溶媒群 (192 pmol/g tissue) に比べて有意に大きかったが、タンパク質重量当たりの B_{max} は L-ドパ+ベンセラジド群で 9.79 pmol/mg protein 、プロモクリプチン群で 9.70 pmol/mg protein であり、いずれも溶媒群 (8.19 pmol/mg protein) との間に有意差はなかった。低親和性結合部位でのその他の薬物投与群では、いずれのパラメータについても溶媒群との間に有意差はなかった。溶媒群では、最終投与 2 時間後の K_d (7.06 nmol/L) と最終投与 1 日後の K_d (12.83 nmol/L) の間に有意差が認められたが、各薬物群では最終投与 2 時間後と最終投与 1 日後とで K_d に有意差は認められず、

最終投与 1 日後の溶媒群と各薬物群の間にも K_d に有意差は認められなかった。最終投与 3 日後のラット線条体膜画分に対するイオフルパン (^{125}I) の全ての結合パラメータは、溶媒群と各薬物群の間に有意差が認められなかった。また、各薬物群におけるラット線条体膜画分に対するイオフルパン (^{125}I) の全ての結合パラメータについて、最終投与 2 日後の値と最終投与 3 日後の値の間に有意差は認められなかった。

②イオフルパン (^{125}I) のラット脳内分布に対する中枢神経作用薬単回及び 2 週間反復投与の影響 (添付資料 4.2.1.4-2)

雄性 Wistar ラット (各群 $n=4$, 250~400 g) に 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静脈内投与又は 2 週間反復皮下投与したときのイオフルパン (^{125}I) の脳内分布を検討した。単回静脈内投与では、中枢神経作用薬の投与 5 分後に、2 週間反復皮下投与では、中枢神経作用薬の最終投与 1 日後にイオフルパン (^{125}I) 1.85 MBq を 0.4 mL の投与液量で静脈内投与した。各中枢神経作用薬の投与量及び臨床用量を表 5 に示す。

表 5 投与した中枢神経作用薬の用量及び投与経路

薬剤名	単回静脈投与 (mg/kg)	2 週間反復皮下投与 (mg/kg)
L-ドパ	100	未実施*
リスペリドン	5	1
ハロペリドール	5	1
フルボキサミン	10	2
セレギリン	5	1

各薬剤は 5%エタノール含有酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.7) に溶解し調製した。

*酸性条件下では薬剤が不安定なため実施しなかった。

イオフルパン (^{125}I) 投与 2 時間後に血液、脳各領域 (線条体、視床下部、後頭葉皮質及び小脳) 及び各種臓器・組織の放射能及び重量を測定し、脳各領域の単位重量当たりの放射能分布率をラット体重 (kg) で補正した値 ($\%ID \times kg/g$) 及びその比を求めた (表 6)。

表 6 中枢神経作用薬を単回又は 2 週間反復投与したラットのイオフルパン (^{125}I) 脳内分布

		対照	L-ドパ	リスペリドン	ハロペリドール	フルボキサミン	セレギリン
単回投与	線条体	0.298±0.088	0.319±0.037	0.342±0.093	0.258±0.016	0.258±0.016	0.212±0.056
	視床下部	0.129±0.003	0.149±0.025	0.130±0.030	0.131±0.010	0.080±0.007*	0.114±0.029
	後頭葉皮質	0.114±0.005	0.126±0.023	0.104±0.002	0.104±0.002	0.079±0.006*	0.091±0.019
	小脳	0.071±0.005	0.076±0.010	0.067±0.004	0.067±0.004	0.069±0.008	0.059±0.012
	線条体/小脳比	4.17±1.13	4.24±0.24	4.43±0.26	4.43±0.26	3.76±0.21	3.57±0.48
	視床下部/小脳比	1.83±0.21	1.97±0.14	1.95±0.16	1.95±0.16	1.16±0.09*	1.92±0.14
2 週間反復投与	線条体	0.213±0.029	—	0.206±0.030	0.206±0.030	0.207±0.013	0.184±0.025
	視床下部	0.107±0.027	—	0.102±0.023	0.102±0.023	0.115±0.023	0.094±0.013
	後頭葉皮質	0.076±0.018	—	0.082±0.020	0.082±0.020	0.082±0.007	0.079±0.013
	小脳	0.056±0.010	—	0.044±0.007	0.044±0.007	0.052±0.005	0.054±0.008
	線条体/小脳比	3.82±0.51	—	4.54±1.11	4.54±1.11	3.97±0.28	3.45±0.30
	視床下部/小脳比	1.88±0.14	—	2.15±0.56	2.15±0.56	2.20±0.28	1.77±0.09

平均値±標準偏差

各脳領域の値は $\%ID \times kg/g$ (脳各領域の放射能 \times 屠殺後のラット体重 (kg) / 全ての摘出部位及び残りの全身放射能の合計 \times 脳各領域の重量 (g) $\times 100$)

線条体/小脳比、視床下部/小脳比 = (線条体又は視床下部の $\%ID \times kg/g$) / (小脳の $\%ID \times kg/g$)

* : $p < 0.05$ (対照群との比較)

2) 各種治療薬の薬理作用に対するイオフルパンの影響

①パーキンソニズムモデルラットにおける 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併用の影響 (添付資料 4.2.1.4-3)

パーキンソン病治療薬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。雄性 SD ラット (各群 n=8) の両側黒質に 6-OHDA を投与して障害を誘発し、6-OHDA 注入後 2 日以上経過した後、自発運動量が減少した動物を両側黒質破壊ラットとした。パーキンソン病治療薬として L-ドパ 10 mg/kg (L-ドパ:ベンセラジド=4:1 で併用)、ブロモクリプチン 2 mg/kg 及びアマンタジン 50 mg/kg を使用し、陽性対照としてドパミン取込み阻害剤である GBR-12935 を 0.1 及び 1 mg/kg で使用した。

パーキンソン病治療薬又は溶媒を 5 mL/kg の投与液量で腹腔内投与し、その直後にイオフルパン、GBR-12935 又は陰性対照 (1%アスコルビン酸溶液) を 3 mL/kg の投与液量で静脈内投与した。試験物質投与前 60 分及び投与 240 分後まで 15 分間ごとに両側黒質破壊ラットの自発運動量を測定し、一般症状 (常同行動や痙攣の有無など) を 30 分間隔で 2 分間ずつ観察した。

溶媒とイオフルパン 1 mg/kg の併用投与では、投与 240 分後までの総自発運動量は、溶媒と陰性対照の併用投与の 2.6 倍であり、有意に多かったが、ドパミン受容体作用薬である L-ドパ及びブロモクリプチンと陰性対照の併用投与との間には大きな差はなかった。L-ドパとイオフルパン 1 mg/kg の併用投与では、投与 105~120 分後で L-ドパと陰性対照の併用投与と比較して有意に多く、L-ドパの作用を延長した。溶媒と陽性対照の併用投与では、投与 195~210 分後で溶媒と陰性対照の併用投与と比較して自発運動量が有意に多かったが、用量依存性はなかった。L-ドパと陽性対照の併用投与では、投与 90~105 分後で L-ドパと陰性対照の併用投与と比較して自発運動量が有意に多く、L-ドパの作用を延長した。溶媒とイオフルパン 1 mg/kg の併用投与及び L-ドパと陽性対照の併用投与以外では、溶媒又は各薬剤と陰性対照の併用投与と比較して、自発運動量に有意差はなかった。なお、全ての投与群で常同行動及び痙攣は発現しなかった。

<審査の概略>

機構は、本薬のラット脳内分布に対する中枢神経作用薬の単回投与及び 2 週間反復投与の影響を検討した試験において、選択的 SERT 阻害薬であるフルボキサミン投与時に、セロトニントランスポーター密度の高い視床下部及び後頭葉皮質への本薬の集積が有意に減少したことを踏まえ、選択的 SERT 阻害薬の投与が本薬を用いた画像診断に影響を及ぼす可能性はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の SPECT 画像読影では、描出された線条体の画像を視覚的に「正常」又は「異常」いずれかに判定する。また、SPECT 画像読影の際に定量的評価を補助的に用いることにより、診断精度が向上することが国内第Ⅲ相試験の結果から示唆されている。視覚的評価では、線条体の形状や左右差によって判定するため、選択的 SERT 阻害薬の投与により視床下部及び後頭葉皮質への集積が低下した場合でも、読影には影響を及ぼさないと考えられる。一方、定量的評価では、後頭葉を参照領域とした線条体の T/B 比 (特異的/非特異的結合比) を指標とするため、後頭葉への集積が低下した場合には、T/B 比が大きくなる可能性がある。しかしながら、本薬の SPECT 画像読影においては定量的評価のみで判断されることはなく、視覚的評価と総合的に判断される。したがって、定量的評価の際には、選択的 SERT 阻害薬投与の影響に留意する必要があるものの、視覚的評価に影響を及ぼす可能性は低いこと、及び本薬の SPECT 画像読影は定量的評価のみではなく、視覚的評価と総合的に判断されることから、選択的 SERT 阻害薬の投与が本薬を用いた画像診断に及ぼす影響は限定的であると考

える。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、本薬が DAT に集積すること及び本薬の線条体への集積が黒質線条体ドパミン神経の脱落に伴い低下することが示されていることから、本薬投与後の SPECT により、黒質線条体ドパミン神経の脱落の有無を確認できる可能性は示されているものとする。また、選択的 SERT 阻害薬の投与がイオフルパン (^{123}I) を用いた画像診断に影響を及ぼす可能性についての申請者の T/B 比を含めた読影法に関する説明を踏まえると、本剤を用いた SPECT 画像読影では、選択的 SERT 阻害薬の投与が及ぼす影響に留意する必要がある旨注意喚起する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

イオフルパンの血中濃度、代謝及び排泄の検討においては ^{123}I の物理学的半減期 (13.27 時間) よりも長い時間にわたり、化合物自体の薬物動態を評価するために、 ^{125}I (物理学的半減期: 59.4 日) で標識したイオフルパン (以下、「イオフルパン (^{125}I)」) を使用したと申請者は説明した。分布の検討においては、本薬が使用された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) 吸収 (血中濃度) (添付資料 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

雌雄ラット (雌雄各 $n=3$ /時点) にイオフルパン (^{125}I) 10、30 及び 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、最初の測定時点である投与 5 分後の血漿中放射能濃度 (イオフルパン当量) はそれぞれ 4.00 ± 0.72 及び 4.20 ± 0.08 (雄及び雌、以下同順)、 11.1 ± 0.3 及び 11.9 ± 0.9 、並びに 411 ± 51 及び 439 ± 44 $\text{ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であり、いずれも最高濃度であった。最終測定時点である投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は、雄性ラットにおいて全ての用量群で投与 5 分後の血漿中放射能濃度の約 20% に減少し、投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $\text{AUC}_{0\rightarrow 24\text{h}}$ 」) は 45.5、140 及び 4858 $\text{ng}\cdot\text{eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。雌性ラットにおける投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は、全ての用量群で投与 5 分後の血漿中濃度の約 10% に減少し、 $\text{AUC}_{0\rightarrow 24\text{h}}$ は 47.4、152 及び 4156 $\text{ng}\cdot\text{eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

雄性カニクイザル ($n=3$) にイオフルパン (^{125}I) 0.3、1 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、0.3 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では最初の測定時点である投与 3 分後の血漿中放射能濃度は、 0.091 ± 0.013 及び 0.483 ± 0.088 $\text{ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であり、いずれも最高濃度であった。100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の最高濃度は投与 5 分後であり、 46.0 ± 12.4 $\text{ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であった。投与開始から無限大時間までの AUC (以下、「 $\text{AUC}_{0\rightarrow \infty}$ 」) は、 1.80 ± 0.44 、 5.28 ± 0.47 及び 469 ± 30 $\text{ng}\cdot\text{eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、投与 3 分後から 1 時間後までの血漿中放射能濃度の消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 4.85、1.27 及び 1.20 時間、投与 2 時間後から 48 時間後までの $t_{1/2}$ は 22.5、16.8 及び 16.7 時間であった。

(2) 分布

1) 臓器・組織内分布 (添付資料 4.2.2.3-3)

雄ラット ($n=3$ /時点) に本薬 37 MBq (0.5 μg) を単回静脈内投与した後、投与 2 及び 20 分並びに 1、2、4、7 及び 24 時間後にそれぞれ摘出臓器・組織、尿、糞及び体内残存放射能が測定された。各臓器及び組織中の放射能は、減衰補正した上で、全ての臓器・組織、尿、糞及び体内残存放射能の合計に対する各臓器及び組織の放射能分布率として算出された。放射能分布率は、消化管内容物、尿及び糞を除き、

脳、筋肉、骨、肺、心臓、胃、小腸、大腸、腎臓、脾臓では投与 2 分後に最高値を示した。肝臓及び唾液腺では投与 20 分後、血液、皮膚では投与 1 時間後に最高値を示した。肝臓では投与 24 時間後には 10.23%ID となった。肝臓以外の臓器・組織では、投与 24 時間後の放射能分布率が筋肉で 1.47%ID、皮膚で 1.32%ID、その他の臓器・組織で 1%ID 未満にまで減少し、ほとんどの放射能が尿中又は糞中に排泄された（尿・糞中排泄については「(4) 排泄 1) 尿糞中排泄」の項参照）。脳の放射能分布は投与後 2 分で最高値 (2.94%ID) を示して以降、経時的に低下した。

(3) 代謝

1) *In vivo* 代謝

血漿中及び尿中代謝物の検討は、2 次元薄層クロマトグラフィ法により定量された後、血漿中の全放射能に対する割合又は投与放射能に対する割合 (%ID) が算出された。

①血漿中代謝物（添付資料 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2）

雌雄ラット（雌雄各 n=3/時点）にイオフルパン (^{125}I) 10、30 及び 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、血漿中の全放射能に対する未変化体の割合は雌雄でともに用量間で大きな違いはなく、投与 5 分後で 71.86~83.18%、15 分後で 28.70~43.10%、3 時間後で 1.68~3.68%及び 24 時間後で 0.13~0.32%（以下同順）であった。イオフルパンの脱アルキル化体である *N-nor-CIT* の ^{125}I 標識体（以下、「*N-nor-CIT* (^{125}I)」）の割合は 0.27~0.59、1.46~3.73、1.65~3.48 及び 0.55~1.19%であった。イオフルパンの脱エステル体である *FP-CIT acid* の ^{125}I 標識体（以下、「*FP-CIT acid* (^{125}I)」）の割合は 2.73~4.25、8.72~11.35、1.59~2.77 及び 1.44~3.42%であった。また、*N-nor-CIT* の脱エステル化及び *FP-CIT acid* の脱アルキル化により生成される *N-nor-CIT acid* の ^{125}I 標識体（以下、「*N-nor-CIT acid* (^{125}I)」）の割合は、0.08~2.42、10.83~22.99、27.31~57.14 及び 12.20~31.15%であった。遊離ヨウ素 (^{125}I) の割合は雌雄各投与群の投与 5 分後から 24 時間後の間 1.75~8.09%で推移した。なお、これらの代謝物に加えて未同定代謝物が 13 種類検出された。

雄性カニクイザル (n=3) にイオフルパン (^{125}I) 0.3、1 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、血漿中の全放射能に対する未変化体の割合は用量間で大きく異ならず、投与 3~15 分後に最高 (36.84~53.39%) となり、その後経時的に減少した。投与 24 時間後から 48 時間後においては *N-nor-CIT acid* (^{125}I) の割合が 20.58~37.55%と最も高く、*N-nor-CIT* (^{125}I) 及び *FP-CIT acid* (^{125}I) の割合は 1.65%以下であった。遊離ヨウ素 (^{125}I) は投与 3 分後~48 時間後にかけて 3.92~13.53%で推移した。なお、これらの代謝物に加えて未同定代謝物が 13 種類検出された。

②尿中代謝物（添付資料 4.2.2.3-2）

雄性カニクイザル (n=3) にイオフルパン (^{125}I) 0.3、1 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与開始から 168 時間後までの尿中には、主に *N-nor-CIT acid* (^{125}I) 及び未同定代謝物 (RU8) が検出され、投与量に対する割合はそれぞれ 12.50~15.10%ID 及び 12.84~18.00%ID であった。イオフルパン (^{125}I)、*N-nor-CIT* (^{125}I)、*FP-CIT acid* (^{125}I) 及び遊離ヨウ素 (^{125}I) はわずかに検出され、いずれも投与量に対して 5%ID 以下であった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄 (添付資料 4.2.2.3-3、4.2.2.5-1、4.2.2.3-2)

雄性ラット (n=3/時点) に本薬 37 MBq を単回静脈内投与した後、投与 2 及び 20 分並びに 1、2、4、7 及び 24 時間後にそれぞれ摘出臓器・組織、尿、糞及び体内残存放射能の合計に対する尿中及び糞中の放射能排泄率が測定された。投与開始から 24 時間後までの尿中の累積放射能排泄率は 36.85%ID、糞中の累積放射能排泄率は 40.84%ID であった。

雌雄ラット (雌雄各 n=5) に本薬 1.91 MBq を単回静脈内投与したとき、投与開始から 72 時間後までの累積尿中放射能排泄率は雄で 36.03%ID、雌で 56.66%ID であり、累積糞中放射能排泄率は雄で 45.71%ID、雌で 24.22%ID であった。

雄カニクイザル (n=3) にイオフルパン (^{125}I) 0.3、1 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与開始から 168 時間後までの累積尿中放射能排泄率は 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 68.9%ID、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 71.0%ID、累積糞中放射能排泄率は 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 12.6%ID、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 17.1%ID であった。100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では投与開始から 336 時間後までの累積尿中放射能排泄率は 69.8%ID、累積糞中放射能排泄率 17.6%ID であった。

<審査の概略>

機構は、ラット及びサルを用いた *in vivo* での代謝に関する試験 (添付資料 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2) 及び国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験) において示されたイオフルパン (^{125}I) の投与後に経時的に生成する複数の代謝物について、生成プロセス (代謝酵素、代謝される臓器又は組織等) 及び各代謝物のドパミントランスポーター (以下、「DAT」) に対する結合能を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びサルを用いた *in vivo* での代謝に関する試験及び国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験) では、イオフルパンの代謝酵素、代謝される臓器又は組織等は明らかになっていない。一方、イオフルパンと同様に分子内にトロパン骨格を有するコカインは、代謝により脱エステル化及び脱アルキル化されることが明らかにされており、脱エステル化は肝臓のエステラーゼにより、脱アルキル化は肝臓の CYP3A4 により引き起こされると報告されている (*FASEB J.* 5: 2735-9, 1991、*Pharmacology.* 46: 294-300, 1993)。イオフルパンは、コカインと同じ部位にエステル基及びアルキル基を持ち、代謝物分析の結果、イオフルパンが脱エステル化及び脱アルキル化された代謝物として *N-nor-CIT*、*FP-CIT acid* 及び *N-nor-CIT acid* が同定されている。したがって、イオフルパンはコカインと同様に、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。なお、*N-nor-CIT*、*FP-CIT acid* 及び *N-nor-CIT acid* 以外の代謝物の生成プロセスは明らかになっていない。

イオフルパンの各代謝物のうち、DAT に対する結合能が明らかになっているものは *N-nor-CIT* のみであるが、ヒト組換え DAT に対する *N-nor-CIT* の K_i は 0.839 nM と、イオフルパンの K_i (0.623 nM) と比較して低い (添付資料 4.2.1.1-2)。また、*N-nor-CIT* はヒト脳内へ移行すると報告されているものの (*Eur J Nucl Med.* 25: 19-23, 1998)、国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験) において、投与 5 及び 30 分後の血漿中では検出されず、投与 3 時間後でも血漿中放射化学的成分の 2.5%とわずかであった。さらに、主要代謝物の *FP-CIT acid* 及び *N-nor-CIT acid* の DAT に対する結合能は明らかでないものの、*FP-CIT acid* はカルボキシル基を持つため極性が高く、サルでは脳内に移行しないと報告されており (*J Label Compds Radiopharm.* 37: 52-4, 1995)、同じくカルボキシル基を持つ *N-nor-CIT acid* も脳内に移行しないと推測した。

機構は、以下のように考える。*N-nor-CIT* の結合能は未変化体と比べ明らかに低いとまでは言えないものの、非臨床試験及び国内第 I 相試験において各代謝物の生成割合は本薬の未変化体に比べてわずか

あること、及びその他の主要代謝物についても脳内に移行しないと考えられることを踏まえると、本薬を用いた画像診断において本薬の代謝物が悪影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。なお、全ての毒性試験は本薬の非標識体であるイオフルパンを用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-1~4.2.3.1-5)

単回投与毒性試験として、ラットにおいて 10、30、60、1000、17500 µg/kg、ウサギにおいて 60 µg/kg、イヌにおいて 0.3、1、300 µg/kg、サルにおいて 0.3、1、100 µg/kg の用量で本薬を単回静脈内投与した試験が実施された。本薬の概略の致死量は、ラットにおいては 1000 µg/kg 超、17500 µg/kg 未満、ウサギにおいては 60 µg/kg 超、イヌにおいては 300 µg/kg 超、サルにおいては 100 µg/kg 超と判断された。投与後の所見として、ラットにおいては 30 µg/kg 以上の用量で自発運動の亢進、17500 µg/kg の用量で嗜眠、間代性攣縮、腹外側横臥、円背、活動亢進、非協調動作等が認められた。ウサギにおいては明らかな毒性徴候は認められなかった。イヌにおいては 300 µg/kg の用量で散瞳、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。サルにおいては 100 µg/kg の用量で運動性低下、散瞳、不穏状態、呼吸数及び最高血圧の増加、心拍数の増加、CPK、GOT、GPT 及び LDH 活性の上昇が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット (2 週間)、ウサギ (2 週間) 及びイヌ (2 週間) における静脈内投与試験が実施された。認められた主な所見は、自発運動の亢進、常同行動、攻撃行動、浅速呼吸、努力性呼吸、過敏、散瞳等の本薬のドパミン神経機能亢進作用やその二次的変化に起因する影響、肺の出血 (ラット)、摂餌量の減少及び体重増加抑制 (ラット、ウサギ) が認められた。ラット及びイヌの 2 週間反復静脈内投与時の無毒性量における投与量 (それぞれ 1 µg/kg/日) は、臨床投与用量 (0.006 µg/kg/日) の 160 倍であった。

1) ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験① (添付資料 4.2.3.2-2)

雌雄 Wistar ラット (雌雄各 n=10/群) に、イオフルパン 0 (溶媒、以下同様)、6、600 及び 3600 µg/kg/日を 2 週間静脈内投与した。600 µg/kg/日以上以上の群の雌雄でビリルビン低下、雌で常同行動が、3600 µg/kg/日群の雌雄で自発運動亢進、攻撃行動、過敏反応、立毛、摂餌量の減少、体重増加抑制、相対的脳重量の増加、常同行動、雌で総タンパク量及びアルブミン濃度の低下、腎臓及び卵巣の相対的重量の増加並びに胸腺の絶対的及び相対的重量の低下が認められた。なお、600 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で認められたビリルビン低下については、肝機能に関する項目 (酵素、血清タンパク及びアルブミン濃度等) に有意な変化は認められておらず、毒性学的な意義はないと申請者は判断した。投与部位への影響として、静脈周辺の炎症、線維症及び出血等が対照群を含む全群で認められたが、本試験では溶媒として 5%エタノール含有酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.75) が使用されており、溶媒に起因した変化と申請者は判断した。以上より、無毒性量は雄では 600 µg/kg/日、雌では 6 µg/kg/日と申請者は判断した。

2) ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験② (添付資料 4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=10/群) に、イオフルパン 0、1、10 及び 300 µg/kg/日 を 2 週間静脈内投与した。10 µg/kg/日以上 の群の雄で肺に限局性の出血が、300 µg/kg/日群の雌雄で運動性の亢進、雌で肺に散在性の出血斑、限局性の出血が認められた。投与部位への影響として、出血及び炎症性細胞の浸潤が認められたが、対照群も含む全ての投与群で確認された変化であることから、投与操作に起因した変化と申請者は判断した。以上より、無毒性量は雄では 1 µg/kg/日、雌では 10 µg/kg/日と申請者は判断した。

3) ウサギ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-5)

雌雄 NZW ウサギ (雌雄各 n=4/群) に、イオフルパン 0、6、600 及び 1500 µg/kg/日 を 2 週間静脈内投与した。1500 µg/kg/日群の雌雄各 1 例に死亡が認められ、死亡した雄では副腎、胸腺、肺、心臓、腹膜に出血、雌では肝臓に慢性炎症が認められたが、死亡個体における病理組織学的検査において直接的な死因は認められず死因は不明であった。6 µg/kg/日以上 の投与群の雌雄で常同行動、攻撃行動、過敏反応、散瞳を伴う眼球突出、浅速呼吸及び努力性呼吸、雌でビリルビンの低値が、1500 µg/kg/日群の雌雄で摂餌量の減少、雌で体重増加抑制が認められた。ビリルビンの低値については、肝機能に関する項目に有意な変化は認められておらず、毒性学的に意義のない変化と申請者は判断した。投与部位への影響として、局所的損傷が認められたが、対照群でも確認され、投与操作に起因した変化と申請者は判断した。以上より、無毒性量は 6 µg/kg/日未満と申請者は判断した。

4) イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-6)

雌雄 ビーグルイヌ (雌雄各 n=3/群) に、イオフルパン 0、0.3、1 及び 100 µg/kg/日 を 2 週間静脈内投与したとき、100 µg/kg/日群の雌雄で散瞳、可視粘膜の充血、耳介の潮紅、皮膚の発赤及び浅速呼吸が認められた。投与部位への影響として、皮下に限局性の暗赤色化、赤褐色化及び出血が認められたが、対照群も含む全ての投与群で確認された変化であることから、投与操作に起因した変化と申請者は判断した。以上より、無毒性量は 1 µg/kg/日と申請者は判断した。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1~3、4.2.3.3.2-1~2)

In vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞 (マウスリンパ腫細胞 L5178Y 細胞) を用いる遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞 (ヒトリンパ球初代細胞) を用いる染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてマウスを用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても結果は陰性であった。

(4) 局所刺激性試験

1) ウサギ静脈内、動脈内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-1)

雄 NZW ウサギ (n=3) にイオフルパン 0.17 µg/mL を左耳の 3 部位 (中央耳動脈内に 0.5 mL、耳介辺縁静脈に 0.3 mL、静脈周囲に 0.2 mL) に単回投与したとき、紅斑、浮腫、出血等が認められたが、発生頻度及び程度においてイオフルパンと対照 (溶媒) の投与部位で大きな差は認められず、本剤に局所刺激性は認められないと申請者は判断した。

<審査の概略>

本申請にあたり 2 週間の反復投与毒性試験の成績が提出されたことから、機構は、「診断用放射性医薬

品の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成24年6月11日付、薬食審査発0611第1号)を踏まえ4週間の反復投与毒性試験を実施しなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の用法は単回投与のみであり、かつ1回あたりに全量を投与するプレフィルドシリンジ製剤であることから、長期曝露や過量投与等のリスクはないと考えられた。本剤の安全性は、臨床適用での使用期間より十分に長期間である2週間の反復投与毒性試験を含む一連の毒性試験で評価し、重篤な副作用を起こす可能性は低いと考えられた。また、国内及び海外の臨床試験において、本剤が安全性及び良好な忍容性を有することが確認されている。さらに、本剤は、海外で承認され \blacksquare 例を超える製造販売後の投与実績があり、安全性が確認されている。以上より、4週間の反復投与毒性試験を実施しないことは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。診断用放射性医薬品の安全性を評価する上で、原則としては上記ガイドラインに基づき、4週間の反復投与毒性試験を実施する必要があると考える。しかしながら、本剤については、2週間反復投与毒性試験での所見、国内の臨床試験成績及び海外における臨床使用での安全性を踏まえると、今回の開発において4週間の反復投与毒性試験を実施しないことは許容可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血中放射能及び尿中放射能は、ガンマカウンターを用いて測定された。血液1 mLあたり又は尿1 mLあたりの放射能(Bq/mL)を減衰補正し、循環血液量又は尿量を乗じて血液中又は尿中の全放射能を算出し、投与放射エネルギーで除することにより静脈血中放射能及び累積尿中放射能排泄率(%ID)が算出された。血漿中及び尿中代謝物は、1次元又は2次元薄層クロマトグラフィ法により定量された。また、臓器・組織への放射能分布の検討においては、ガンマカメラによる全身撮像で得られた全身像から特定の臓器に関心領域(Region of Interest、以下、「ROI」)を設定し、各臓器のROI内のカウントから放射能分布率が算出された。特異的/非特異的結合比(以下、「T/B比」)の算出にあたっては、国内第I相試験(NMA98P1試験)では後頭葉及び小脳が参照領域とされ、その他の国内外の臨床試験では後頭葉が参照領域とされた。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

評価資料として提出された国内第III相試験(NMA78P3-1試験及びNMA78P3-2試験)及び海外臨床試験(CY95.FP.I試験及びCY95.FP.II試験)で使用された製剤は、申請製剤と同一である。また、参考資料として提出された国内第I相試験(NMA98P1試験)及び国内第II相試験(NMA98P2(1)試験)で使用された製剤は、申請製剤と有効成分及び含量は同一で、1バイアル当たりの容量及び添加剤の種類が異なる製剤である。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた試験

1) 血漿蛋白結合(NMA98P1試験、添付資料5.3.3.1-2(参考資料))

日本人健康成人男性12例から採取した各被験者の血漿に、イオフルパン(^{125}I)を0.25及び1.5 nmol/Lとなるよう添加し、限外ろ過法により血漿蛋白非結合分率を検討した結果、いずれの濃度でも $6.5\pm 0.7\%$

と算出された。

(2) 健康成人における薬物動態

1) 国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験、添付資料 5.3.3.1-2 (参考資料))

日本人健康成人男性 12 例に ^{123}I 標識されたイオフルパン (イオフルパン (^{123}I)、以下、「本薬」) 167 MBq (実投与量 144~216 MBq) を単回静脈内投与したときの血中放射能、主要臓器 (肝臓、腹部、肺、脳及び心筋) への放射能分布、血中及び尿中代謝物、尿中放射能排泄率並びに放射能の脳内分布が検討された (脳内分布については、「(3) 薬力学試験」の項参照)。

本薬 167 MBq を単回静脈内投与後の血中放射能は、速やかに消失し、11 例における初期相の $t_{1/2}$ の平均値は 4.96 分であった。なお、1 例では投与 5 及び 45 分後に極大値が認められ、初期相の $t_{1/2}$ が算出できなかったため、当該症例を除く 11 例で初期相の $t_{1/2}$ が算出された。12 例全例における血中放射能は、最初の測定時点である投与 3 分後で $6.90 \pm 2.36\% \text{ID}$ 、5 分後で $5.67 \pm 1.74\% \text{ID}$ 、10 分後で $3.50 \pm 0.99\% \text{ID}$ 、30 分後で $1.65 \pm 0.24\% \text{ID}$ であった。その後、血中放射能は緩徐に減少し、12 例全例における血中放射能は投与 1 時間後で $1.54 \pm 0.25\% \text{ID}$ 、投与 6 時間後で $1.47 \pm 0.20\% \text{ID}$ 、投与 24 時間後で $1.09 \pm 0.23\% \text{ID}$ 、投与 2 日後で $0.79 \pm 0.19\% \text{ID}$ となり、後期相の半減期は 175.9 時間であった。なお、血中放射能が投与 2 日後でも $1.2\% \text{ID}$ であり後期相の半減期が 1608 時間と算出された 1 例を除き、他の 11 例での後期相の半減期は 29~66 時間であった。

上記の被験者のうち 4 例において、本薬投与 15 分、75 分、5 時間、24 時間及び 2 日後の主要臓器への放射能分布を測定した。肺及び脳では投与 15 分後、肝臓では投与 75 分後、腹部では投与 5 時間後に放射能が最高値を示した。投与 2 日後に腹部では $7.97 \pm 3.32\% \text{ID}$ 、腹部を除く臓器では $5\% \text{ID}$ 未満に減少した。肝臓で最も高い放射能分布を示し ($14.03 \pm 3.26\% \text{ID}$)、次いで腹部 ($12.73 \pm 2.42\% \text{ID}$)、肺 ($11.93 \pm 6.37\% \text{ID}$)、脳 ($6.47 \pm 1.35\% \text{ID}$) 及び心筋 ($2.54 \pm 0.38\% \text{ID}$) で高かった。

被験者 12 例全例における、本薬 167 MBq 投与 5、30 分及び 3 時間後の血漿中の全放射能に対する未変化体の割合は 95.4 ± 3.9 、 79.4 ± 8.3 及び $28.2 \pm 4.7\%$ 、FP-CIT acid の ^{123}I 標識体 (以下、「FP-CIT acid (^{123}I)」) の割合は 0.7 ± 0.2 、 9.3 ± 3.2 及び $35.2 \pm 5.3\%$ であった。*N*-nor-CIT の ^{123}I 標識体 (以下、「*N*-nor-CIT (^{123}I)」) 及び *N*-nor-CIT acid の ^{123}I 標識体 (以下、「*N*-nor-CIT acid (^{123}I)」) は投与 5 及び 30 分後には検出されず、投与 3 時間後にそれぞれ 2.5 ± 0.7 及び $14.2 \pm 3.1\%$ であった。また、尿中の全放射能に対する未変化体の割合は 27.4 ± 22.3 及び $3.8 \pm 2.3\%$ (投与直後から投与 5 時間後及び投与 5 時間後から 24 時間後、以下同様)、*N*-nor-CIT (^{123}I) は 2.2 ± 1.5 及び $5.4 \pm 2.7\%$ 、FP-CIT acid (^{123}I) は 39.4 ± 15.1 及び $39.6 \pm 7.8\%$ 、*N*-nor-CIT acid (^{123}I) は 8.9 ± 3.5 及び $38.4 \pm 6.0\%$ であった。なお、血漿中及び尿中には未同定代謝物もわずかに検出された。

被験者 12 例全例における累積尿中放射能排泄率は、投与後 2.5 時間で $4.15 \pm 2.48\% \text{ID}$ 、5 時間で $7.90 \pm 3.23\% \text{ID}$ 、24 時間で $26.24 \pm 5.47\% \text{ID}$ 、2 日間で $41.11 \pm 6.26\% \text{ID}$ であった。

2) 海外第 I 相試験 (CY95.FP.I 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

外国人健康成人男性 12 例に本薬 111 MBq (実投与量 88~128 MBq) を単回静脈内投与したときの血中放射能、臓器分布 (脳、肺、心臓、肝臓、胃、脾臓、腸管、膀胱、甲状腺及び線条体) 及び尿中放射能排泄率が検討された。

単回静脈内投与後の血中放射能は速やかに消失し、投与放射能に対する割合は、最初の測定時点である投与 5 分後で $4.99 \pm 3.43\% \text{ID}$ 、15 分後で $3.77 \pm 4.36\% \text{ID}$ であり、30 分後で $2.14 \pm 0.51\% \text{ID}$ であった。そ

の後、血中放射能は緩徐に減少し、投与 24 時間後で $1.66 \pm 0.34\%ID$ 、投与 48 時間後で $1.20 \pm 0.30\%ID$ であった。

本薬投与 10 分、1、2、3、4、5 及び 24 時間並びに 2 日後の主要臓器（脳、肺、心臓、肝臓、胃、脾臓、腸管、膀胱、甲状腺及び線条体）への放射能分布を測定した。肝臓では投与 1 時間後、腸管では投与 5 時間後、膀胱では投与 24 時間後、その他の組織及び臓器では投与 10 分後に放射能が最高値を示した。投与 2 日後に腸管では $5.73 \pm 2.75\%ID$ 、腸管を除く臓器では $5\%ID$ 未満に減少した。肺で最も高い放射能分布を示し ($19.1 \pm 9.86\%ID$)、次いで肝臓 ($12.8 \pm 2.61\%ID$)、腸管 ($10.7 \pm 4.42\%ID$)、脳 ($6.84 \pm 2.09\%ID$)、胃 ($1.85 \pm 0.60\%ID$)、脾臓 ($1.67 \pm 0.49\%ID$)、膀胱 ($1.17 \pm 0.57\%ID$)、心臓 ($0.38 \pm 0.19\%ID$) 及び甲状腺 ($0.10 \pm 2.02\%ID$) の順に多くの放射能が集積した。また、線条体での放射能分布率は $2.02 \pm 0.75\%ID$ であった。

累積尿中放射能排泄率は投与後 2 時間で $3.08 \pm 2.20\%ID$ 、3 時間で $5.99 \pm 2.00\%ID$ 、5 時間で $10.96 \pm 4.06\%ID$ 、24 時間で $37.56 \pm 7.59\%ID$ 、2 日間で $59.9 \pm 9.5\%ID$ であった。

(3) 薬力学試験（脳内分布）

1) 国内第 I 相試験（NMA98P1 試験、添付資料 5.3.3.1-2（参考資料））

日本人健康成人男性 8 例に本薬 167 MBq（実投与量 144～216 MBq）を単回静脈内投与後 0 から 6 時間の動態脳 SPECT 撮像を行い、脳内放射能分布が検討された。線条体、中脳、後頭葉及び小脳の放射能濃度の推移は図 1 のとおりであり、線条体の放射能濃度は投与 60 分後で最高となり、その後 1 時間あたり 3%の割合で減少した。後頭葉及び小脳の放射能濃度は線条体に比べて低く、投与 15 分後で最高となった後速やかに減少し、投与 2 時間後以降は同程度の値で推移した。後頭葉を参照領域に設定し、線条体における特異的結合の指標として T/B 比（（線条体の放射能－後頭葉の放射能）/後頭葉の放射能）を算出した。その結果、投与 2、3、4 及び 6 時間後の T/B 比は 2.46 ± 0.38 、 2.79 ± 0.43 、 3.02 ± 0.57 及び 3.03 ± 0.52 であり、投与 3 時間後以降は同様の値で推移した。なお、申請者は、本薬は 5-HT トランスポーターにも親和性を有するため、特異的結合を算出するための参照領域としては 5-HT トランスポーターの発現が少ない小脳を選択することが適切であるが、後頭葉と小脳での放射能濃度が類似していたことから、後頭葉を参照領域としたと説明した。

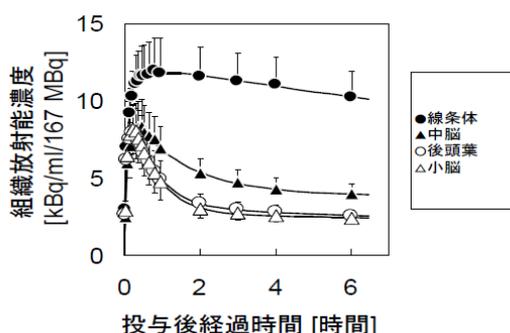


図 1 線条体、中脳、後頭葉及び小脳における放射能濃度の推移（NMA98P1 試験）

2) 国内第 II 相試験（NMA98P2(1)試験、添付資料 5.3.4.2-2（参考資料））

臨床診断で本態性振戦（以下、「ET」）と診断された患者 17 例及びパーキンソン症候群（以下、「PS」）と診断された患者 43 例に本薬 167 MBq（実投与量 162～188 MBq）を単回静脈内投与し、投与 3、4 及び 6 時間後に SPECT 撮像を行い、線条体における特異的放射能集積が測定された。本薬投与 3、4 及び

6 時間後の線条体における T/B 比は、ET 患者で 2.343 ± 0.424 、 2.488 ± 0.516 及び 2.518 ± 0.526 、PS 患者で 1.042 ± 0.321 、 1.020 ± 0.349 及び 0.990 ± 0.338 であり、投与 3~6 時間後で安定していた。なお、参考として算出された国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験) 健康成人 12 例での本薬投与 3、4 及び 6 時間後の線条体における T/B 比は、 2.772 ± 0.459 、 3.006 ± 0.552 及び 2.964 ± 0.496 (8 例) であり、PS 患者では健康成人及び ET 患者に比べ T/B 比が有意に低かった (それぞれ $p=0.000$ 、2 標本 t 検定)。

3) 海外第 II 相試験 (CY96.FP. II 試験、添付資料 5.3.4.2-1)

外国人の健康成人 10 例及び臨床診断でパーキンソン病 (以下、「PD」) と診断された患者 20 例に本薬 111 MBq (実投与量 97~121 MBq) を単回静脈内投与し、投与 10 分~6 時間後の SPECT 撮像を行い、線条体及び後頭葉での放射能が測定された。線条体及び後頭葉の放射能、並びに線条体における特異的放射能集積の推移は図 2 のとおりであり、本薬投与 10 分並びに 1、2、3、4.5 及び 6 時間後の線条体における T/B 比は、健康成人で 0.31 ± 0.14 、 1.35 ± 0.31 、 1.93 ± 0.30 、 2.24 ± 0.32 、 2.26 ± 0.57 及び 2.19 ± 0.55 、PD 患者で 0.22 ± 0.17 、 0.74 ± 0.27 、 1.02 ± 0.44 、 0.98 ± 0.53 、 0.98 ± 0.51 及び 0.95 ± 0.45 であり、T/B 比は本薬投与 3~6 時間後で安定していた。また、PD 患者では健康成人に比べ T/B 比が低かった。

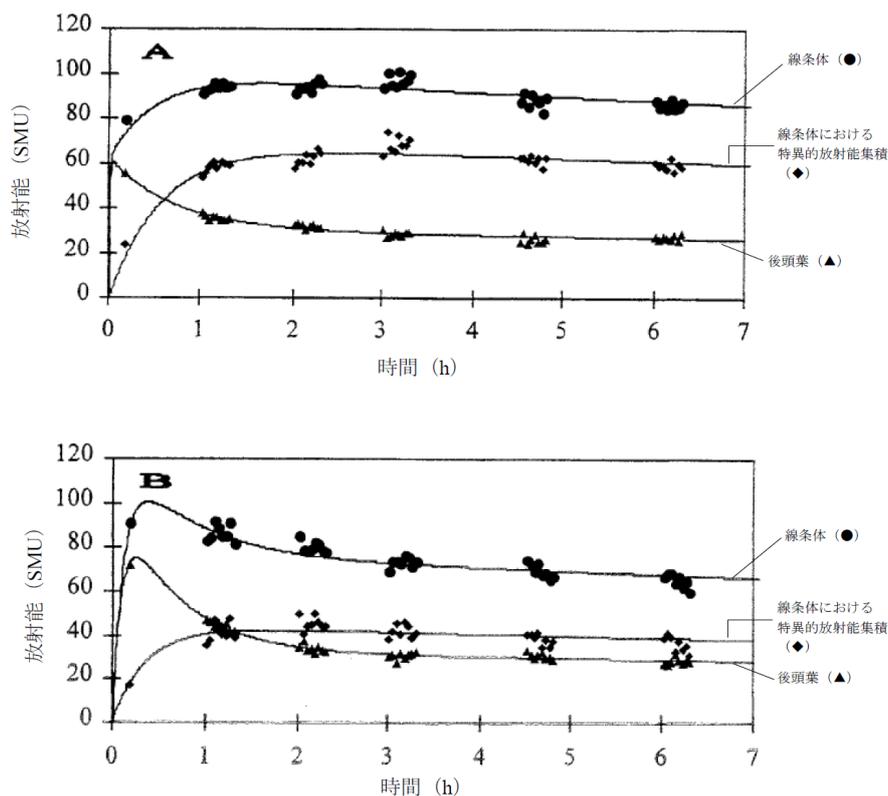


図 2 線条体及び後頭葉の放射能、並びに線条体における特異的放射能集積の推移
(A : 健康成人、B : PD 患者)

4) 国内第 III 相試験 (NMA78P3-1 試験、添付資料 5.3.5A.2-1)

日本人の健康成人 6 例、ET 患者 5 例及び PS 患者 16 例 (PD 患者 8 例、多系統萎縮症 (以下、「MSA」) 患者 4 例及び進行性核上性麻痺 (以下、「PSP」) 患者 4 例) に本薬 111 MBq (実投与量 112~120 MBq)

又は 185 MBq (実投与量 188~200 MBq) を単回静脈内投与し、投与 3 及び 6 時間後に SPECT 撮像を行い、T/B 比が評価された。

3 時間後の T/B 比は、健康成人で 6.110 ± 2.879 、ET 患者で 4.207 ± 0.837 、PS 患者で 2.193 ± 1.280 (PD 患者で 2.253 ± 1.226 、MSA 患者で 2.673 ± 1.842 、PSP 患者で 1.595 ± 0.706) であり、PS 患者の T/B 比は、ET 患者及び健康成人の合計 11 例の平均値に比べて有意に低かった ($p < 0.001$ 、2 標本 t 検定)。また、6 時間後の T/B 比は、健康成人で 5.562 ± 1.165 、ET 患者で 4.911 ± 0.894 、PS 患者で 1.966 ± 1.051 (PD 患者で 1.833 ± 0.754 、MSA 患者で 2.462 ± 1.783 、PSP 患者で 1.736 ± 0.755) であり、PS 患者の T/B 比は、ET 患者及び健康成人の合計 11 例の平均値に比べて有意に低かった ($p < 0.001$ 、2 標本 t 検定)。

5) 国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-2 試験、添付資料 5.3.5B.2-1)

日本人の健康成人 6 例、アルツハイマー型認知症 (以下、「AD」) 患者 5 例及びレビー小体型認知症 (以下、「DLB」) 患者 10 例に本薬 111 MBq (実投与量 109~120 MBq) 又は 185 MBq (実投与量 174~198 MBq) を単回静脈内投与し、投与 3 及び 6 時間後の SPECT 撮像を行い、T/B 比が評価された。

3 時間後の T/B 比は、健康成人で 6.110 ± 2.879 、AD 患者で 3.332 ± 0.841 、DLB 患者で 1.536 ± 0.690 であり、DLB 患者の T/B 比は AD 患者及び健康成人の合計 11 例の平均値に比べて有意に低かった ($p < 0.001$ 、2 標本 t 検定)。また、6 時間後の T/B 比は、健康成人で 5.562 ± 1.165 、AD 患者で 3.229 ± 0.557 、DLB 患者で 1.441 ± 0.794 であり、DLB 患者の T/B 比は AD 患者及び健康成人の合計 11 例の平均値に比べて有意に低かった ($p < 0.001$ 、2 標本 t 検定)。

<審査の概略>

申請者は、国内外の臨床試験成績から、本薬の薬物動態及び薬力学について以下のように説明した。本薬投与後の血中放射能は、投与後 5 分で速やかに血中から消失し約 5%ID となった後、緩徐に減少した。組織・臓器分布について、肝臓、肺、腹部及び脳で 5%ID 以上の集積が見られたものの、著しい集積や滞留は見られなかった。代謝物の検討結果から、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明らかとなった。投与 2 日後の累積尿中放射能排泄率は国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験) で約 41%ID、海外第 I 相試験 (CY95.FP.I 試験) で約 60%ID であった。また、国内外の健康成人及び患者における T/B 比から、T/B 比が安定する投与 3 時間後から 6 時間後の間が至適撮像時間であると判断した。さらに、被験薬の処方の違い、投与量 (投与放射能及び投与液量) の違い、健康成人と患者の違い及び人種の違いによる薬物動態学的及び薬力学的な影響は認められなかった。

申請者は、国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験) における小脳及び後頭葉での放射能濃度が類似していたことを踏まえ、後頭葉を参照領域と設定することが妥当であると説明したことから、機構は、放射能濃度が類似していることを以て小脳ではなく後頭葉を参照領域とすることの妥当性を、後頭葉を参照領域としたときと小脳を参照領域としたときの臨床的意義の異同を踏まえ、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は DAT だけでなく 5-HT トランスポーターにも親和性を有するため、DAT に加えて 5-HT トランスポーターの密度も低い小脳を参照領域として選択することが最適である。しかしながら、本薬の対象疾患である多系統萎縮症等では小脳が変性することが知られていること、及び既存の脳血流 SPECT 撮像において設定条件等によっては小脳が撮像範囲 (有効視野内) から外れ、小脳の一部が描出されないことが生じていることから、T/B 比の正しい評価及び小脳への参照用 ROI の設定が困難となる。後頭葉の 5-HT トランスポーターの密度は小脳より高いものの、脳内で 5-HT トランスポーターの密度が低い領域であることが報告されており (*Biol Psychiatry*. 24: 299-309, 1988)、

小脳を参照領域とする場合は線条体と異なるスライスに ROI を設定する必要があるのに対し、後頭葉を参照領域とする場合は線条体と同一スライス上に ROI を設定することができるため、T/B 比の算出がより容易になるという利点がある。以上より、本薬の臨床研究等では後頭葉が参照領域として使用されるケースが多い。国内第 I 相試験（NMA98P1 試験）の結果、小脳に対する後頭葉の放射能比は 1.1 程度であったことから、後頭葉における本薬の特異的結合は小脳と同様に少なく、後頭葉を参照領域とすることにより、小脳を参照領域とする場合と同程度の T/B 比を提示することが可能であると考えられる。なお、米国核医学会が 2012 年 1 月に公開した本薬の画像診断ガイドライン（*J Nucl Med.* 53: 154-63, 2012）においても、T/B 比の算出において通常後頭葉に参照用 ROI を設定するよう記載されている。

機構は、以下のように考える。提出された国内外の第 I 相試験成績から、投与後速やかに血中から消失し、組織及び臓器への著しい集積や滞留も認められず尿中へ排泄される本薬の薬物動態プロファイルを確認した。また、脳内分布の指標として算出された T/B 比を、DAT の密度が低いことが知られている小脳ではなく後頭葉を参照領域として算出したことについては、国内第 I 相試験において後頭葉での放射能濃度が十分低いことが確認されたことに加えて、申請者が説明したような本薬の対象疾患における病態の特徴を踏まえると、国内外の臨床試験で後頭葉を参照領域に設定したことは受入れ可能である。

以上より、試験ごとに T/B 比のばらつきがあるものの、PS 及び DLB における本薬の脳内分布の傾向が確認でき、かつ T/B が安定している投与後 3 時間から 6 時間までの間を至適撮像時間として国内第 III 相試験を実施したことは妥当と判断した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として国内第 III 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 4 試験、海外第 IIIb/IV 相試験 1 試験、海外第 IV 相試験 1 試験及び海外医師主導治験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として国内第 I 相試験 1 試験及び国内第 II 相試験 1 試験の成績が提出された。主な臨床試験成績は以下のとおりである。

(1) 健康成人における臨床試験

1) 国内第 I 相試験（添付資料 5.3.3.1-2、試験番号 NMA98P1、19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料）

日本人健康成人男性を対象として、本薬 167 MBq を単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態等を検討する非盲検非対照試験（目標症例数：12 例）が、国内単一施設で実施された。

有害事象は 10/12 例で認められ、2 例以上発現した有害事象は、血中カリウム増加（3 例）、血中トリグリセリド増加（2 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) パーキンソン症候群に関する臨床試験

1) 国内第 II 相試験（添付資料 5.3.4.2-2、試験番号 NMA98P2(1)、20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料）

臨床的に診断が確定された PS 患者（パーキンソン病（以下、「PD」）患者、多系統萎縮症（以下、「MSA」）患者及び進行性核上性麻痺（以下、「PSP」）患者）及び本態性振戦（以下、「ET」）患者を対象に、本薬 167 MBq（実投与量 162~188 MBq）を単回静脈内投与し、本薬の至適投与量及び至適撮像時間等を確認する非盲検非対照試験（目標症例数：68 例（PS 患者 48 例、ET 患者 20 例））が、国内 6 施設で実施された。

有害事象は PS 患者の 17/46 例、ET 患者の 7/22 例で認められ、いずれかの群で 2 例以上発現した有害

事象は、リンパ球百分率減少（PS 患者及び ET 患者で 2 例及び 1 例（以下同順））、尿中血陽性（1 例及び 2 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 国内第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5A.2-1、試験番号 NMA78P3-1、20■年■月～20■年■月）

臨床的に診断が確定された PS 患者（PD 患者、MSA 患者及び PSP 患者）、ET 患者及び健康成人を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験（目標症例数：24 例（PD 患者 8 例、MSA 患者 4 例、PSP 患者 4 例、ET 患者 5 例、健康成人 3 例））が、国内 2 施設において実施された。

本剤 111 MBq（実投与量：112～120 MBq）又は 185 MBq（実投与量：188～200 MBq）が静脈内に単回投与され、本剤投与 3～3.5 時間（3 時間像）及び 5.5～6 時間後（6 時間像）に SPECT 撮像が開始された。本剤投与下の SPECT 画像は、画像読影委員会（治験実施医療機関及び医学専門家等から独立した組織）及び治験実施医療機関でそれぞれ、画像読影基準に基づき、標準画像（先に実施された臨床試験の健康成人の画像）と比べ左右の集積が非対称、あるいは、集積が三日月状でなく欠損部位が確認された場合は「異常」、標準画像と同様に一對の三日月状の集積が確認された場合は「正常」と評価することとされた。画像読影委員会では、患者情報が盲検化された画像を 3 名の画像読影委員が独立して読影し、うち 2 名以上で一致した読影結果を画像読影委員会における判定とした。有効性の主要な評価には画像読影委員会による読影結果が採用された。診断精度を求めるにあたり、治験登録時の実施医療機関における臨床診断が真のスタンダード（以下、「SOT」）とされた。

主な選択基準は、PD 患者では、PD の罹患期間 3 年以上で、かつ L-DOPA に明らかな反応性があり、安静時振戦が確認され、かつ固縮、寡動・無動、姿勢保持障害、歩行障害のいずれか 1 つ以上が確認され、MRI 又は CT で脳に異常が認められない患者とされた。MSA 患者では、振戦、固縮、寡動・無動、姿勢保持障害、歩行障害のいずれか 1 つ以上が確認され、明らかな自律神経症状（起立性低血圧、排尿障害等）が確認され、MRI で線条体に萎縮が確認され、T2 強調画像で被殻外縁にそって線状の高信号が確認され、かつ抗パーキンソン病薬（L-DOPA 等）により運動症状の改善がみられない、あるいは、あってもわずかである患者とされた。PSP 患者では、振戦、固縮、寡動・無動、姿勢保持障害、歩行障害のいずれか 1 つ以上が確認され、垂直方向眼球運動障害が確認され、MRI で中脳被蓋の萎縮が確認され、かつ抗パーキンソン病薬（L-DOPA 等）により運動症状の改善がみられない、あるいは、あってもわずかである患者とされた。ET 患者では、姿勢時振戦が確認され、安静時振戦、固縮、寡動・無動、姿勢保持障害、歩行障害が確認されず、β ブロッカーにより振戦症状の改善がみられ、MRI 又は CT で脳に異常が認められない患者とされた。

登録された 28 例（PS 患者：16 例（PD 患者：8 例、MSA 患者：4 例、PSP 患者：4 例）、ET 患者：5 例、健康成人：7 例）のうち、健康成人の「待機者」3 例、及び健康成人群で治験への参加の撤回を申し出た 1 例を除く 24 例（PS 患者：16 例（PD 患者：8 例、MSA 患者：4 例、PSP 患者：4 例）、ET 患者：5 例、健康成人：3 例）に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団に、事前の規定に沿って DLB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）に組み入れられた健康成人のうち Full Analysis Set（以下、「FAS」）の 3 例を加えた 27 例（PS 患者 16 例（PD 患者：8 例、MSA 患者：4 例、PSP 患者：4 例）、ET 患者：5 例、健康成人：6 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、臨床診断に対する画像読影委員会の 3 時間像の画像読影の診断精度は表 7 及び表 8 のとおりであり、感度及び特異度はともに事前に定義された許容域である 50% より有意に高かった。

表 7 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影結果の一致度（3 時間像：FAS）

		被 験 者 数 (例)	画像読影委員会による SPECT 画像の 判定結果（被験者数）	
			異常	正常
臨床診断	PS	16	16	0
	ET・健康成人	11	1	10

表 8 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像：FAS）

		両側 95%信頼区間	p 値*
感度	100% (16/16 例)	[79.4, 100.0]	p<0.001
特異度	90.9% (10/11 例)	[73.9, 100.0]	p<0.001

*：正規近似に基づいた検定（帰無仮説：感度については「感度=0.5」、特異度については「特異度=0.5」）

副次評価項目とされた、臨床診断に対する画像読影委員会の 6 時間像の画像読影の診断精度は表 9 及び表 10 のとおりであり、感度は事前に定義された許容域である 50%より有意に高かったが、特異度については 50%との間に有意差はなかった。

表 9 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影結果の一致度（6 時間像：FAS）

		被 験 者 数 (例)	画像読影委員会による SPECT 画像の 判定結果（被験者数）	
			異常	正常
臨床診断	PS	16	16	0
	ET・健康成人	11	5	6

表 10 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像：FAS）

		両側 95%信頼区間	p 値*
感度	100% (16/16 例)	[79.4, 100.0]	p<0.001
特異度	54.5% (6/11 例)	[25.1, 84.0]	p=0.762

*：正規近似に基づいた検定（帰無仮説：感度については「感度=0.5」、特異度については「特異度=0.5」）

臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合について投与放射能別に示すと、3 時間像では、PS 患者において 111 MBq 及び 185 MBq とともに 100.0% (8/8 例)、ET 患者及び健康成人において 111 MBq で 83.3% (5/6 例)、185 MBq で 100.0% (5/5 例) であった。6 時間像では、PS 患者において 111 MBq 及び 185 MBq とともに 100.0% (8/8 例)、ET 患者及び健康成人において、111 MBq で 50.0% (3/6 例)、185 MBq で 60.0% (3/5 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 8.3% (2/24 例) であり、発現した有害事象は、便秘、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (各 1 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5A.2-2、試験番号 DP008-003、1997 年 8 月～1998 年 2 月）

臨床的に診断が確定された PS 患者（PD 患者、MSA 患者及び PSP 患者）、ET 患者並びに健康成人を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験（目標症例数：184 例（PD 患者、MSA 患者及び PSP 患者 118 例、ET 患者 30 例、健康成人 36 例））が、海外 6 施設において実施された。

本剤 111.30～201.11 MBq が静脈内に単回投与され、本剤投与後 3～6 時間に SPECT 撮像が行われた。本

剤投与下のSPECT画像は、治験実施医療機関において、表11の基準に従い評価され、有効性の評価では、「正常画像」が「正常」、「異常、タイプ1」「異常、タイプ2」及び「異常、タイプ3」が「異常」とされた。診断精度を求めるにあたり、治験登録時の実施医療機関における臨床診断がSOTとされた。

表11 SPECT画像の視覚的評価の分類

SPECT画像の分類	分類基準
正常画像	左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は2つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。
異常、タイプ1	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。
異常、タイプ2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し、2つのほぼ対称的な円を形成する。
異常、タイプ3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。

主な選択基準は、PS患者（PD患者、MSA患者及びPSP患者）では、PD、MSA又はPSPのいずれかの臨床診断がつき、英国パーキンソン病協会のブレインバンク基準のStep 1 [PSの診断（すなわち、筋固縮、振戦又はその両方を伴う運動緩慢）] を満たす患者とされた。ET患者では、臨床診断でETと確認され、動作時振戦を伴う、又は伴わない両側性の姿勢時振戦で、手又は前腕に発現し、眼で確認することができ、持続的であり、かつ比較的長期の経過を示す（5年を超える）患者とされた。

登録された250例（PS患者：179例、ET患者：33例、健康成人：38例）のうち、同意の撤回17例、治験責任医師の判断による中止2例、併用禁止薬、振戦5年未満、スクリーニング時の臨床検査値異常、腸癌寛解、誤った中止、L-DOPA 負荷試験未実施及び不明確な診断各1例の計26例（PS患者：19例、ET患者：4例、健康成人：3例）を除く224例（PS患者：160例、ET患者：29例、健康成人：35例）に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、同意が撤回された1例及び画像のない3例を除く220例（PS患者：158例、ET患者：27例、健康成人：35例）がIntent-To-Diagnose（以下、「ITD」）集団とされ、投与された放射線量が185 MBqを超えた症例や選択・除外基準不適格の症例等63例を除く157例（PS患者：115例、ET患者：16例、健康成人：26例）がPer Protocol（以下、「PP」）集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、治験実施医療機関におけるSPECT画像の視覚的評価の結果は表12及び表13のとおりであった。

表12 治験実施医療機関での被験薬のSPECTの視覚的評価（PP集団）

		被験者数 (例)	SPECT画像の判定結果	
			異常	正常
臨床診断	PS	115	111	4
	ET・健康成人	42	0	42

表13 治験実施医療機関での被験薬のSPECT画像読影の診断精度（PP集団）

		両側95%信頼区間
感度	96.5% (111/115例)	[91.3, 99.0]
特異度	100.0% (42/42例)	[91.6, 100.0]

安全性について、有害事象の発現割合は16%（36/224例）であり、2例以上発現した有害事象及びそ

の発現例数は、頭痛 11 例、鼻咽頭炎 6 例、回転性めまい、悪心、空腹、蟻走感及び緊張性頭痛各 3 例、口内乾燥、疲労及び血管穿刺部位血腫各 2 例であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は、パーキンソン病が 1 例認められたが、被験薬との因果関係は否定された。

4) 海外第IV相試験（添付資料 5.3.5A.1-1、試験番号 PDT409、2006 年 10 月～2011 年 1 月）

臨床的に確定診断が得られていないパーキンソニズムを呈する患者を対象に、本剤を単回静脈内投与したときのSPECT画像診断が臨床管理に及ぼす影響を検討する非盲検比較試験（目標症例数：250例（評価可能症例として、画像診断群108例、非画像診断群108例））が、海外19施設において実施された。

画像診断群には、Visit 1（組入れ時）に本剤111～185 MBqが静脈内に単回投与され、本剤投与3～6時間後にSPECT撮像が行われた。

主な選択基準は、臨床的に不明確なPS患者、振戦、固縮、運動緩慢もしくは姿勢の不安定の単一症状性の患者、又は非定型的もしくは不完全な症状を有する患者のいずれかに該当し、過去5年以内に臨床症状が発現した患者とされた。

273 例（画像診断群：135 例、非画像診断群：138 例）が登録され、画像診断群では登録患者のうち 13 例を除く 122 例に本剤が投与された。そのうち、組入れ時に臨床管理の計画があり、組入れ 12 週後まで治験を完了した症例 244 例（画像診断群：116 例、非画像診断群 128 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、組入れ時から組入れ 12 週後までに臨床管理の変更があった被験者の割合〔両側 95%信頼区間〕は、画像診断群で 50% (58/116 例) [41, 59]、非画像診断群で 31% (40/128 例) [23, 40] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は2% (2/122例) であり、発現した有害事象は、頭痛及び睡眠障害（各1例）であった。死亡は画像診断群の1例に認められたが、死亡と被験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、認められなかった。

5) 海外第III相試験（添付資料 5.3.5A.2-3、試験番号 PDT304、1999 年 1 月～2005 年 6 月）

初期パーキンソニズムがみられる患者及び健康成人を対象に、本剤を単回静脈内投与したときのSPECT画像の盲検下での視覚的評価の感度及び特異度を検討する非盲検非対照試験（目標症例数：180 例）が、海外10施設において実施された。

本剤は111～185 MBq（実投与量116～190.7 MBq）が静脈内に単回投与され、本剤投与3～6時間後にSPECT撮像が行われた。本剤によるSPECT画像は、3名の独立した読影者により盲検下で表14の基準に従い分類され、有効性の評価では「正常画像」が「正常」、「異常、タイプ1」「異常、タイプ2」及び「異常、タイプ3」が「異常」とされた。

表14 SPECT画像の視覚的評価の分類

SPECT画像の分類	分類基準
正常画像	左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は2つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。
異常、タイプ1	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。患者の最初の罹患側と反対側に集積量低下がみられる割合が高く、被殻における集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有している。この結果、集積はほぼ円形の領域に限定される。
異常、タイプ2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し、2つのほぼ対称的な円を形成する。
異常、タイプ3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。
その他	画像が上記分類のいずれにも当てはまらない場合に選択する。

主な選択基準は、初期パーキンソニズムがみられる患者では、PSの主徴が認められ、UPDRS Part IIIのスコアが16以下の患者とされた。

登録された202例のうち、被験者が中止を希望した14例、選択除外基準に抵触した8例及び治験薬投与前に有害事象が認められた1例の計23例を除く179例に本剤が投与された。そのうち、被験者が中止を希望した32例、追跡不能となった32例、安全性上の理由があった9例、治験実施計画書違反があった4例、選択除外基準に抵触した2例、その他の1例の計80例を除く99例に36ヵ月後に再度本剤が投与され、治験を完了した。治験が完了した99例に、追跡不能となった健康成人3例を加えた102例がITD集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、組入れ36ヵ月後における2名の独立した運動障害専門医が確定した臨床診断(probable PD、possible PD、non-PD)をSOTとした場合の、3名の読影者による本剤のSPECT検査の診断精度とされ、結果は表15のとおりであった。感度及び特異度は、表16のとおりであった。

表15 probable PD患者、possible PD患者、non-PD患者におけるSPECT画像の視覚的評価(ITD集団)

		36ヵ月後の診断結果			
		probable PD	possible PD	non-PD	合計
読影者 A	異常	55例	0例	1例	56例
	正常	11例	5例	30例	46例
	合計	66例	5例	31例	102例
読影者 B	異常	53例	0例	1例	54例
	正常	10例	5例	30例	45例
	合計	63例	5例	31例	99例
読影者 C	異常	55例	0例	1例	56例
	正常	10例	5例	30例	45例
	合計	65例	5例	31例	101例

表16 probable PD患者及びnon-PD患者におけるSPECT画像の診断精度(ITD集団)

	読影者 A	読影者 B	読影者 C
感度 (%)	77.5% (55/71例) [66.0, 86.5]	77.9% (53/68例) [66.2, 87.1]	78.6% (55/70例) [67.1, 87.5]
特異度 (%)	96.8% (30/31例) [83.3, 99.9]	96.8% (30/31例) [83.3, 99.9]	96.8% (30/31例) [83.3, 99.9]

[両側95%信頼区間]

安全性について、有害事象の発現割合は68% (122/179例)であり、5%以上発現した有害事象及びその

発現割合は、頭痛15% (26例)、浮動性めまい7% (12例)、鼻咽頭炎及び関節痛5% (9例) であった。死亡は4例 (気管支癌、大腿骨頸部骨折後の心肺不全、全身性敗血症、肺炎各1例) 認められたが、被験薬投与との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、28例認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

6) 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (添付資料 5.3.5A.2-4、試験番号 PDT408、20■年■月～20■年■月)

臨床的な診断が確定していないパーキンソニズムを呈する患者を対象に、本剤を単回静脈内投与したときのSPECT画像が神経科医の臨床診断、PSであることの確信度及び患者の診療計画に及ぼす影響を評価する非盲検非対照試験 (目標症例数：120例) が、海外15施設において実施された。

本剤111～185 MBq (実投与量114～187 MBq) が静脈内に単回投与され、本剤投与3～6時間後にSPECT撮像が行われた。本剤投与下のSPECT画像は、治験実施医療機関において、表17の基準に従い分類され、有効性の評価では「正常画像」が「正常」、「異常、タイプ1」「異常、タイプ2」及び「異常、タイプ3」が「異常」とされた。

表17 SPECT画像の視覚的評価の分類

SPECT画像の分類	分類基準
正常画像	左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は2つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。
異常、タイプ1	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。患者の最初の罹患側と反対側に集積量低下がみられる割合が高く、被殻における集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有している。この結果、集積はほぼ円形の領域に限定される。
異常、タイプ2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し、2つのほぼ対称的な円を形成する。
異常、タイプ3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。
画像を判定できなかった	(基準不要)

主な選択基準は、PSの症状/徴候が疑われる被験者で、臨床診断がまだ確定していない患者又はPSの臨床診断があるが、診断の確実性が疑われる患者とされた。

登録された125例のうち、同意撤回の5例を除く120例に本剤が投与され、SPECT撮像が実施された。そのうち、併用禁止薬が投与された2例、治験責任医師が参加できなかった7例、死亡した7例、追跡不能であった19例、治験実施計画書違反であった1例を除く85例 (重複例有り) について、SPECT撮像24ヵ月後に治験責任医師により、臨床診断がなされた。臨床診断とSPECT撮像が不一致であった8例のうち、被験薬の投与を拒否した2例を除く6例、及び臨床診断が不確定の8例の計14例について、2度目のSPECT検査が実施された。また、1回目のSPECT撮像を受け、24ヵ月後の臨床診断においてPS又はnon-PSと評価された被験者78例が、ITDとされ、有効性の主要な解析対象とされた。

主要評価項目は、24ヵ月後の追跡調査における治験責任医師の臨床診断をSOTとした場合の、1回目のSPECT画像読影の感度及び特異度とされ、結果は表18のとおりであった。感度は97.9% [両側95%信頼区間：88.9, 99.9]、特異度は76.7% [両側95%信頼区間：57.7, 90.1]であった。

表 18 24 ヶ月後の臨床診断 (SOT) と組入れ時の SPECT 画像診断との比較 (ITD 集団)

		被験者数 (例)	24 ヶ月後の臨床診断	
			PS	non-PS
SPECT 評価	異常	54	47	7
	正常	24	1	23

安全性について、有害事象の発現割合は 6% (7/120 例) であり、2 例以上発現した有害事象は、浮動性めまい (2 例) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、腹痛及び下痢の 1 例で認められ、被験薬との因果関係は不明と判定された。

(3) レビー小体型認知症に関する臨床試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5B.2-1、試験番号 NMA78P3-2、20■■年■■月～20■■年■■月)

臨床的に診断が確定された DLB 患者、アルツハイマー型認知症 (以下、「AD」) 患者及び健康成人を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験 (目標症例数: 18 例 (DLB 患者 10 例、AD 患者 5 例、健康成人 3 例)) が、国内 2 施設において実施された。

本剤 111 MBq (実投与量: 109～120 MBq) 又は 185 MBq (実投与量: 174～198 MBq) が静脈内に単回投与され、本剤投与 3～3.5 時間 (3 時間像) 及び 5.5～6 時間後 (6 時間像) に SPECT 撮像が開始された。本剤投与下の SPECT 画像は、画像読影委員会 (治験実施医療機関及び医学専門家等から独立した組織) 及び治験実施医療機関でそれぞれ、画像読影基準に基づき、標準画像 (先に実施された臨床試験の健康成人の画像) と比べ左右の集積が非対称、あるいは、集積が三日月状でなく欠損部位が確認された場合は「異常」、標準画像と同様に一對の三日月状の集積が確認された場合は「正常」と評価することとされた。画像読影委員会では、患者情報が盲検化された画像を 3 名の画像読影委員が独立して読影し、うち 2 名以上で一致した読影結果を画像読影委員会における判定とした。有効性の主要な評価には画像読影委員会による読影結果が採用された。診断精度を求めるにあたり、治験登録時の実施医療機関における臨床診断が SOT とされた。

主な選択基準は、DLB 患者では、DLB に関する国際ワークショップの作成した臨床診断基準 (以下「CDLB ガイドライン」、第 1 版、*Neurology*. 47: 1113-24, 1996) における「1) 進行性の認知機能障害が存在する (必須症状)、2) 詳細で具体的な内容の幻視 (中核症状)、3) 特発性のパーキンソン症候 (中核症状)」の臨床診断基準を満たし、probable DLB と診断された患者とされた。AD 患者では、NINCDS-ADRDA 診断基準で probable AD に該当する患者とされた。

登録された 21 例 (DLB 患者: 10 例、AD 患者: 5 例、健康成人: 6 例) のうち、健康成人の「待機者」2 例及び健康成人群での治験参加期間中に罹病する等、本治験の続行が被験者の健康上好ましくないと治験責任医師等が判断した 1 例を除く 18 例 (DLB 患者: 10 例、AD 患者: 5 例、健康成人: 3 例) に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団に、事前の規定に沿って NMA78P3-1 試験に組み入れられた健康成人のうち FAS の 3 例を加えた 21 例 (DLB 患者: 10 例、AD 患者: 5 例、健康成人: 6 例) が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、臨床診断に対する画像読影委員会の 3 時間像の画像読影の診断精度は表 19 及び表 20 のとおりであった。感度については事前に定義された許容域である 50% との間有意差は認められなかったが、特異度は 50% よりも有意に高かった。

表 19 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影結果の一致度（3 時間像：FAS）

		被 験 者 数 (例)	画像読影委員会による SPECT 画像の 判定結果（被験者数）	
			異常	正常
臨床診断	DLB	10	7	3
	AD・健康成人	11	1	10

表 20 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像：FAS）

		両側 95%信頼区間	p 値*
感度	70.0% (7/10 例)	[41.6, 98.4]	p=0.168
特異度	90.9% (10/11 例)	[73.9, 100.0]	p<0.001

*：正規近似に基づいた検定（帰無仮説：感度については「感度=0.5」、特異度については「特異度=0.5」）

副次評価項目とされた、臨床診断に対する画像読影委員会の 6 時間像の画像読影の診断精度は表 21 及び表 22 のとおりであった。感度及び特異度はともに事前に定義された許容域である 50%より有意に高かった。

表 21 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影結果の一致度（6 時間像：FAS）

		被 験 者 数 (例)	画像読影委員会による SPECT 画像の 判定結果（被験者数）	
			異常	正常
臨床診断	DLB	10	8	2
	AD・健康成人	11	2	9

表 22 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像：FAS）

		両側 95%信頼区間	p 値*
感度	80.0% (8/10 例)	[55.2, 100.0]	p=0.018
特異度	81.8% (9/11 例)	[59.0, 100.0]	p=0.006

*：正規近似に基づいた検定（帰無仮説：感度については「感度=0.5」、特異度については「特異度=0.5」）

臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合について投与放射能別に示すと、3 時間像では、DLB 患者において 111 MBq で 60.0% (3/5 例)、185 MBq で 80.0% (4/5 例)、AD 患者及び健康成人において、111 MBq で 83.3% (5/6 例)、185 MBq で 100.0% (5/5 例) であった。6 時間像では、DLB 患者において 111 MBq で 60.0% (3/5 例)、185 MBq で 100% (5/5 例)、AD 患者及び健康成人において、111 MBq で 100.0% (6/6 例)、185 MBq で 60.0% (3/5 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は11.1% (2/18例) であり、発現した有害事象は、収縮期血圧上昇 (2例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5B.2-2、試験番号 PDT301、2003 年 11 月～2006 年 6 月）

臨床的に診断が確定されたDLB患者（probable DLB又はpossible DLB患者）並びにAD及び血管性認知症（以下、「VaD」）患者等のnon-DLB患者を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験（目標症例数：320例（評価症例数として、probable DLB：107例、possible DLB：50例、non-DLB：135例））が、海外41施設において実施された。

本剤111～185 MBq（実投与量：120.8～287.1 MBq）が静脈内に単回投与され、本剤投与3～6時間後に SPECT撮像が行われた。本剤投与下のSPECT画像は、3名の独立した読影者により盲検下で表23の基準に

従い分類され、有効性の評価では「正常画像」が「正常」、「異常、タイプ1」「異常、タイプ2」及び「異常、タイプ3」が「異常」とされた。

表23 SPECT画像の視覚的評価の分類

SPECT画像の分類	分類基準
正常画像	左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は2つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。
異常、タイプ1	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。
異常、タイプ2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し、2つのほぼ対称的な円を形成する。
異常、タイプ3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。
その他	画像が上記分類のいずれにも当てはまらない場合に選択する。

1名以上の読影者が「その他」と分類した画像は、治験チームにより症例ごとに、データベース固定前に「正常」、「異常」又は「解析から除外」に再分類された。

主な選択基準は、精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（DSM-IV）の基準に従って認知症と判断され、MMSEスコアが10以上であり、CDLBガイドライン第1版（*Neurology*. 47: 1113-24, 1996）の評価基準でprobable DLB又はpossible DLB、NINCDS-ADRDAでAD、又はNINDS-AIRENでVaDのいずれかに評価された患者とされた。

登録された351例のうち、被験者が中止を希望した16例、医師又は治験依頼者により中止と判断された2例、プロトコル違反3例、及び選択除外基準逸脱4例の計25例を除く326例に被験薬誤投与例1例を加えた327例に本剤が投与され、被験薬誤投与例1例を除く326例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、投与3日目に被験薬とは関連のない重篤な有害事象が発現して治験を中止した1例を除く325例がITD集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、組入れ時及び12ヵ月後におけるコンセンサス委員会（3名の認知症専門医）による診断（CP診断：probable DLB、possible DLB、non-DLB）をSOTとしたときの、3名の読影者による本剤のSPECT検査の診断精度とされ、結果は表24及び表25のとおりであった。感度及び特異度は表26に示すとおりであった。

表24 probable DLB患者、possible DLB、non-DLB患者におけるSPECT画像の視覚的評価（ITD集団）

		組入れ時のCP診断			
		probable DLB	possible DLB	non-DLB	合計
読影者 A	異常	63例	22例	12例	97例
	正常	16例	31例	125例	172例
	合計	79例	53例	137例	269例
読影者 B	異常	58例	20例	16例	94例
	正常	19例	32例	123例	174例
	合計	77例	52例	139例	268例
読影者 C	異常	65例	19例	13例	97例
	正常	16例	36例	124例	176例
	合計	81例	55例	137例	273例

表 25 probable DLB 患者、possible DLB、non-DLB 患者における SPECT 画像の視覚的評価 (ITD 集団)

		12 ヶ月後の CP 診断			
		probable DLB	possible DLB	non-DLB	合計
読影者 A	異常	65 例	6 例	6 例	77 例
	正常	14 例	18 例	113 例	145 例
	合計	79 例	24 例	119 例	222 例
読影者 B	異常	58 例	6 例	10 例	74 例
	正常	20 例	17 例	111 例	148 例
	合計	78 例	23 例	121 例	222 例
読影者 C	異常	63 例	5 例	10 例	78 例
	正常	17 例	19 例	109 例	145 例
	合計	80 例	24 例	119 例	223 例

表 26 probable DLB 患者及び non-DLB 患者における SPECT 画像の診断精度 (ITD 集団)

		読影者 A	読影者 B	読影者 C
感度 (%)	組入れ時	79.7% (63/79 例) [69.2, 88.0] p=0.003	75.3% (58/77 例) [64.2, 84.4] p=0.029	80.2% (65/81 例) [69.9, 88.3] p=0.002
	12 ヶ月後	82.3% (65/79 例) [72.1, 90.0] p<0.001	74.4% (58/78 例) [63.2, 83.6] p=0.042	78.8% (63/80 例) [68.2, 87.1] p=0.005
特異度 (%)	組入れ時	91.2% (125/137 例) [85.2, 95.4] p<0.001	88.5% (123/139 例) [82.0, 93.3] p<0.001	90.5% (124/137 例) [84.3, 94.9] p<0.001
	12 ヶ月後	95.0% (113/119 例) [89.3, 98.1] p<0.001	91.7% (111/121 例) [85.3, 96.0] p<0.001	91.6% (109/119 例) [85.1, 95.9] p<0.001

[両側 95%信頼区間]

片側二項検定 (帰無仮説: 感度については「感度 \leq 0.65」、特異度については「特異度 \leq 0.73」)、有意水準は片側 2.5%

安全性について、有害事象の発現割合は13% (42/326例) であり、2例以上発現した有害事象及びその発現例数は、注射部位紅斑及び血腫各8例、悪心5例、注射部位血腫4例、背部痛2例であった。死亡は右大腿骨頸部骨折が発現した1例に認められ、重篤な有害事象は、発熱及び倦怠感が1例認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

3) 海外医師主導試験 (添付資料 5.3.5B.4-1、試験番号 GE-001-Walker、19■■年 ■月~20■■年 ■月 (継続中¹⁾)

DLB患者、AD患者、PD患者及び健康成人を対象に、剖検時の神経病理学的診断をSOTとした場合の、本剤によるSPECT画像診断の感度及び特異度を検討する非盲検非対照試験 (目標症例数: AD患者22例以上、PD患者22例以上、健康成人22例以上、DLB患者40例以上) が、海外12施設において実施された。

本剤150~185 MBqが静脈内に単回投与され、本剤投与3~4時間後にSPECT撮像が行われた。本剤投与下のSPECT画像は、盲検下において治験責任医師を含む3名の読影者により、表27の基準に従い、スコアが0又は1であれば「正常」、2であれば「異常」と評価された。まず、各読影者が個別に読影し、次いで3名の読影者の協議による判定が行われた。

¹ 全ての被験者で検体が採取されていないことから、試験は継続されている。

表27 SPECT画像の視覚的評価の分類

スコア	分類基準
0	全ての領域（左右尾状核及び被殻全体）において集積が正常
1	4つの領域のうち、いずれかにおいてわずかに集積が低下
2	4つの領域のうち、いずれかにおいて大幅に集積が低下

主な選択基準は、AD患者ではNINCDS-ADRDAのprobable ADの基準を満たす患者、PD患者ではUKPDS Brain BankのPDの基準を満たす患者、DLB患者では、CDLBガイドライン第1版（*Neurology*. 47: 1113-24, 1996）のprobable DLBの基準を満たす患者とされた。

80例を対象に本剤投与下の撮像が行われた。45例の認知症患者（後に大脳皮質基底核変性症患者であった1例が追加）のうち、33例が死亡し、7例が追跡不能となった。33例中23例については、家族が剖検に同意し、23例中22例について詳細な剖検結果が得られ、主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、剖検時の神経病理学的診断をSOTとしたときの、組入れ時の臨床診断の結果は表28のとおりであり、感度〔両側95%信頼区間〕は77.8%（7/9例）〔44.0, 97.2〕、特異度〔両側95%信頼区間〕は46.2%（6/13例）〔19.2, 74.9〕であった。また、主要評価項目とされた剖検時の神経病理学的診断をSOTとしたときの、本剤によるSPECT画像読影の結果は表29のとおりであり、感度〔両側95%信頼区間〕は77.8%（7/9例）〔44.0, 97.2〕、特異度〔両側95%信頼区間〕は84.6%（11/13例）〔54.6, 98.1〕であった。

表28 剖検時の神経病理学的診断（SOT）と組入れ時の臨床診断との比較

		被験者数 (例)	神経病理学的診断	
			DLB	non-DLB
臨床診断	DLB	14	7	7
	non-DLB	8	2	6

表29 剖検時の神経病理学的診断（SOT）と本剤によるSPECT画像読影との比較

		被験者数 (例)	神経病理学的診断	
			DLB	non-DLB
SPECT 画像読影	異常	9	7	2
	正常	13	2	11

安全性について、有害事象の発現割合は4.5%（1/22例）であり、認められた有害事象は撮像中の失禁であった。また、22例中19例が被験薬投与1年後以降に死亡し、22例全例が高齢、及び被験薬投与とは無関係な基礎疾患を原因として死亡した。被験薬投与後1年以内に死亡した3例においては、被験薬投与に伴った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概要>

(1) パーキンソン症候群の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について

1) パーキンソン症候群の診断における臨床的位置付けについて

本剤の国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-1試験）では、組入れ時の臨床診断に基づきパーキンソン症候群（以下、「PS」）と確定された患者を対象として本剤の診断精度が評価されており、申請時効能・効果においても、疾患名が特定された症例が本剤の対象であるような記載がされていたことから、機構は、本剤の臨床的位置付けとして、本剤の有用性が期待される患者集団、本剤を用いた診断のタイミング及び鑑

別診断への寄与、並びに本剤により正しく診断された患者が享受する具体的なメリットを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PS は、パーキンソン病（以下、「PD」）の4大徴候である安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害のうち2つ以上を呈する疾患の総称である。パーキンソン症状やそれに類似する症状を呈する運動障害疾患は黒質線条体ドパミン神経の脱落（以下、「SDD」）を伴うものと伴わないものに大別され、SDDを伴う疾患（PD、進行性核上性麻痺（以下、「PSP」）、多系統萎縮症（以下、「MSA」））は、基本的に抗PD薬による治療の対象となる。PDの臨床診断基準として、本邦では厚生労働省特定疾患調査研究班（神経変性疾患に関する調査研究班）の診断基準（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準 1995年度研究報告書 22-7、1996）が用いられており、当該診断基準における主要な診断指標は、臨床症状（PDの4大徴候の出現）及び治療所見（抗PD薬による症状改善）である。しかしながら、PDの病初期ではパーキンソン症状が非定型であるか又は軽度に出現し緩徐に進行するため、診断に時間を要する。PS確定例を対象とした国内外の臨床試験の結果から、本剤を用いたSPECT検査により、既存の検査方法では得ることが困難なSDDの有無に関する情報が得られ、PSの診断精度が向上することが示されている。さらに、海外第Ⅲ相試験（PDT304試験）の結果から、確定診断が困難な初期パーキンソン症状を示す患者においても正確な診断が可能であることが示されている。したがって、本剤の有用性が期待される患者集団は、パーキンソン症状やそれに類似する症状を呈する患者のうち、PSが疑われるものの既存の検査方法では診断が確定できない患者であると考えられる。具体的には、PDの4大徴候（安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害）のうち1つは確認されるが別の主症状の有無を判断することが困難な患者、4大徴候のうち2つが確認されるが抗PD薬の反応性があまり見られないか又は判断が困難な患者等が想定される。

本剤が医療現場に提供された場合に想定されるPSの初発診断の流れとして、パーキンソン症状を呈する又は類似の症状を呈する患者は主に神経内科を受診し、まず、問診や神経学的所見により薬剤性パーキンソニズムや典型的な本態性振戦（以下、「ET」）が除外される。続いて、形態画像検査（頭部CT/MRI）を行い、血管性パーキンソニズムも否定された患者に対して、本剤を用いたSPECT検査が実施されると想定される。また、臨床診断、形態画像検査及び本剤を用いたSPECT検査によってPSと診断された患者においては、病態進行、病態生理の評価のため、必要に応じて本剤によるフォローアップ検査が実施されると推定される。

近年、複数の臨床研究において、PDの治療では抗PD薬による早期の治療開始によって予後が改善されることが示されており（神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療、第4版、医学書院、938-71、2010）、早期治療開始が主流になっている。しかしながら、SDDを伴わない運動障害疾患の場合、外科的手術、抗PD薬以外の薬物療法等を第一選択とするため、SDDの有無を早期に確認することのできる方法が求められている。以上のことから、発症の早期から疾患の特徴に合わせた治療及びケアを行うために、抗PD薬の治療対象となる疾患を正確に鑑別することは非常に重要である。また、臨床症状等からPSの診断が確定した患者に対しても、本剤を用いたSPECT検査によって病態進行の程度を客観的に示すことにより、抗PD薬の効果が通常の用量では見られない場合における抗PD薬増量の判断等、病態生理に基づいた適切な患者管理や、患者自身が病識を持つことによる治療への積極的な参加等が可能になると考えられる。

機構は、すでに本邦の医療現場でミオMIBG-I123注射液が、PDの診断のための心筋シンチグラフィに用いられている実態があることを踏まえ、ミオMIBG-I123注射液と比較した本剤の臨床的位置付け及び鑑別診断への寄与について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ミオMIBG-I123注射液は、ノルアドレナリンと類似の挙動を取ることにより、心筋の交感神経の分布及び交感神経末端のカテコラミン貯蔵の状態を可視化し、交感神経（自律神経）障害の評価を可能にしていることから、本剤とは評価対象が異なる。通常、ミオMIBG-I123注射液による心筋シンチグラフィでPDを診断する際には、放射能集積の心筋/縦隔比（以下、「H/M比」）及びwashout rateを考慮することとなる。H/M比及びwashout rateは、関心領域の設定や後期像撮影時期により大きく影響を受けるため、術者間や施設間で数値が大きくばらつく指標であり、ばらつきを小さくする試みがなされているものの、広く一般に認知されている条件や基準値は設定されていない。また、患者が心疾患を併発している場合やノルアドレナリン系薬剤を使用している場合、偽陽性となるため、ミオMIBG-I123注射液を使用した診断は対象患者が制限される。さらに、ミオMIBG-I123注射液の心臓への集積は、SDDを伴うPSのうち、PDでのみ顕著な低下を示すが、それ以外の疾患（PSP、MSA）では多くの症例で正常の集積を示すため、PDであるかどうか以外の鑑別診断に適していない。つまり、SDDを伴う患者に対する適切な治療方針の決定に寄与することはない。

本剤が医療現場に提供された場合のPSの診断フローは以下のように考えられる。問診や神経学的所見、形態画像検査により除外診断を行った後、本剤により線条体のドパミン神経の状態を評価する。ここで本剤の集積低下を認める場合には、SDDを伴うPS（PD、PSP及びMSA等）である。さらに、SDDを伴うPSのうち臨床症状等からではどの疾患に該当するか判断できない場合等で、追加の診断材料を必要とする場合に、ミオMIBG-I123注射液による機能画像検査が実施されると考えられる。以上のように、本剤はPSの診断フローの中でより上流において、SDDを伴う疾患であるかどうかを鑑別し、黒質線条体ドパミン神経の状態に応じた治療方針決定に寄与することとなる。

機構は、以下のように考える。臨床現場においてはPDと他のSDDを伴うPS（PSP及びMSA等）とを鑑別することもまた治療方針の決定に重要であり、申請者の上記の説明のようにミオMIBG-I123注射液に比べ本剤を用いたSPECT検査が、PSの診断フローにおいて必ずしも上流に位置付けられるとまで結論づけることはできないものの、本剤を用いた診断は既存のミオMIBG-I123注射液による心筋シンチグラフィに基づく診断とは異なり、SDDの有無という新たな情報を与えることで、PSの早期診断に寄与することが期待されること、及び国内外の臨床試験成績から日本人パーキンソン症候群における本剤の有効性が示されていることから（「2）パーキンソン症候群の診断における本剤の有効性について」の項参照）、本剤をPSの画像診断ツールの一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると考える。本剤の臨床的位置付けについては、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) パーキンソン症候群の診断における本剤の有効性について

申請者は、国内外の臨床試験で認められた本剤の有効性について以下のように説明した。

本剤のPSに対する有効性は、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-1試験）、海外第Ⅲ相試験（DP008-003試験、PDT304試験）、第Ⅲb/Ⅳ試験（PDT408試験）及び第Ⅳ相試験（PDT409試験）から検討した。SDDの有無を客観的に評価できる方法は剖検のみであるが、実施可能性の観点から国内外の臨床試験ではSDDの有無を決定する代用の真のスタンダード（以下、「SOT」）として専門医による臨床診断を用い、本剤によるSPECT画像の読影結果の感度及び特異度を求めることにより本剤のSPCET画像の診断精度を検討した。国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-1試験）及び海外試験2試験（DP008-003試験及びPDT304試験）では、被験者の背景情報について盲検化された画像読影委員会によるSPECT画像読影を実施した結果、海外第Ⅲ相試験（DP008-003試験、ITD集団）では本剤投与3～6時間後の撮像における感度は94.9%

(150/158 例) であり、特異度は 93.5% (58/62 例) であった。また、臨床診断が未確定な初期パーキンソン症状が見られる患者を対象とし、36 ヶ月後に確定した臨床診断を SOT に用いた海外第Ⅲ相試験 (PDT304 試験) においても、SPECT 画像読影の判定で感度 77.5% (55/71 例) ~78.6% (55/70 例)、特異度 96.8% (30/31 例) の診断精度が示され、特異度は組入れ時の治験実施医療機関における臨床診断の特異度 51.6% に比べて高かった。

国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) では、海外での承認用法・用量の下限及び上限を考慮し、投与量を 111 及び 185 MBq、撮像時期を投与 3 及び 6 時間後に設定し、日本人における本剤の有効性を評価した。また、海外第Ⅲ相試験 (DP008-003 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (NMA98P2(1)試験) の結果から、本剤の期待される診断精度 (感度及び特異度) を 90%、閾値を 50% と設定したとき、国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) の感度及び特異度が、正規近似での片側検定により、 $\alpha=0.025$ 、検出力 0.80 で閾値 50% を上回るため症例数は 10 例以上必要と算出された。以上の点、並びに PD、MSA 及び PSP の日本人における有病率を踏まえ、国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) の目標症例数は PS 患者群 16 例 (PD 患者 8 例、MSA 患者 4 例、PSP 患者 4 例)、ET 患者 5 例及び健康成人 3 例と設定した。国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) の主要評価項目である「投与後 3 時間における画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度」は感度 100% (16/16 例)、特異度 90.9% (10/11 例) であり、感度及び特異度ともに閾値 50% より有意に高かった。副次評価項目である「投与後 6 時間における画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度」は感度 100% (16/16 例)、特異度 54.5% (6/11 例) であり、特異度について閾値 50% より有意に高い結果が得られなかったが、感度は閾値 50% より有意に高かった。以上より、国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) の主要評価項目の結果は海外第Ⅲ相試験 (DP008-003 試験) の結果と大きな差はなく、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。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) において、線条体の T/B 比 (特異的/非特異的結合比) の平均値は投与後 3 時間後撮像と 6 時間後撮像で同様であるにも関わらず、臨床診断と画像所見に基づく診断結果の特異度は 3 時間像に比べて 6 時間像では低下した理由と、用法・用量における撮像時期を本薬投与後 3~6 時間とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) において、線条体の T/B 比の平均値が投与後 3 時間像と 6 時間像で同様であったにもかかわらず、投与後 3 時間像で「正常」と判定されていた健康成人 1 例と ET 患者 3 例が、投与後 6 時間像で「異常」と判定されたことにより投与後 6 時間像で特異度が低下した。これらのいずれの症例においても、投与後 3 時間像と 6 時間像で同様の SPECT 画像を得ているが、画像の判定結果が異なった。画像の判定結果が異なった理由としては、以下に示すとおり、読影時の留意点に関する情報提供が適切でなかったことに原因があると考えられる。国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) では、画像表示の方法を読影者に一任しており、多くの症例で色階調を強調したカラー表示により読影されていた。試験終了後に医学専門家に意見聴取した結果、カラー表示は放射能集積部位のコントラストが大きくなり、高集積部位の検出・判定が容易になる一方で、集積量が異なる部分の境界 (色の境界) が不連続な表示になってしまうため、線条体の形状の判定が困難になるケースがあるとのことであった。国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) における画像読影基準は、集積部位の形状に依存するものであったため、集積量が異なる境界部分でのわずかな表示の差が、判定結果に影響を及ぼしたものと考えた。以上のような判定のばらつきは、画像の表示方法や読影上の注意点に関して、臨床現場に適切に情報提供及び教育等を行うことで解消されることが考えられている。また、国内第Ⅲ相試験 (NMA78P3-1 試験) で得られた T/B 比の平均値は、投与後 3 時間像と 6 時間像で同様であり、同一

症例の SPECT 画像が同様であったように、国内外の第 II 相試験 (NMA98P2(1)試験及び CY96.FP. II 試験) においても、投与後 3~6 時間で T/B 比が安定しているという結果を得ている。したがって、投与後 3~6 時間に得られる SPECT 画像は、常に同様のものと考えられる。以上のことから、臨床現場に適切に情報提供及び教育等を行うことを前提とし、撮像時期を本剤投与 3~6 時間後とすることは妥当であるとする。

機構は、以下のように考える。通常、診断薬の有効性評価にあたっては、病理所見等による確定診断を SOT として診断能を評価することが適切であるものの、PS の病態を踏まえると剖検結果を用いた臨床試験を実施することは困難と考えられ、国内外の臨床試験において専門医による臨床診断を SOT とし、本剤による SPECT 画像の読影結果の感度及び特異度を求めることにより本剤の SPECT 画像の診断精度を検討したことはやむを得ない。国内第 III 相試験 (NMA78P3-1 試験) では、主要評価項目とされた投与後 3 時間での感度及び特異度 (臨床診断を SOT と規定) が事前に規定した閾値 50% に対して有意に高いことが示され、本剤の有効性が示されており、海外臨床試験成績と同程度の診断精度が示されていることから、日本人患者においても、本剤を用いた PS 診断の有用性が期待できるものとする。また、国内第 III 相試験 (NMA78P3-1 試験) において臨床診断を SOT としたときの本剤を用いた SPECT 画像診断の特異度は、投与後 3 時間像に比べて投与後 6 時間像で低下したものの、本剤の使用にあたり適切に画像読影がなされるために申請者が上記回答にて提示した方策を徹底した上であれば、海外と同様に撮像時期を本剤投与後 3~6 時間とすることは可能とする。なお、申請者が提示した適正使用の方策の有用性については引き続き製造販売後調査において情報収集する必要がある。また、このような診断能の限界を踏まえ、本剤を用いた SPECT は、PS の診断に情報を追加するツールの一つであることを認識して使用する必要がある。臨床現場への情報提供の方策については「(3) 本剤の適正使用の方策について」の項で議論する。

(2) レビー小体型認知症の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について

1) レビー小体型認知症の診断における本剤の臨床的位置付けについて

本剤の国内第 III 相試験 (NMA78P3-2 試験) では、組入れ時の臨床診断に基づきレビー小体型認知症と確定された患者を対象として本剤の診断精度が評価されており、申請時効能・効果においても、それぞれの疾患名が特定された症例が本剤の適応であるような記載がされていたことから、機構は、本剤の臨床的位置付けとして、本剤の有用性が期待される患者集団、本剤を用いた診断のタイミング及び鑑別診断への寄与、並びに本剤により正しく診断された患者が享受する具体的なメリットを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。現在、本邦の臨床現場におけるレビー小体型認知症 (以下、「DLB」) の診断は、DLB に関する国際ワークショップで作成されたガイドライン (以下、「CDLB ガイドライン」) 第 3 版 (*Neurology*. 65: 1863-72, 2005) に基づいて行われている。当該ガイドラインでは、DLB は、必須症状である「進行性の認知機能障害」に加えて、中核症状である「動揺性の認知機能」、「繰り返し出現する幻視」及び「特発性のパーキンソン症状」、並びに示唆症状である「レム睡眠行動障害」、「抗精神病薬への過敏性」及び「SPECT 又は PET で示される基底核でのドパミン取込みの低下」の組合せにより診断される。中核症状 3 つのうち、2 つ以上存在すれば probable DLB (DLB ほぼ確実)、1 つでは possible DLB (DLB 疑い) と診断される。また、中核症状が 1 つの possible DLB に示唆症状が 1 つ以上存在すれば probable DLB、示唆症状のみでは possible DLB と診断される。上記のように当該ガイドラ

インに示されている DLB の診断根拠となる中核症状及び示唆症状の合計 6 項目のうち、本剤を用いた SPECT 検査により示される「基底核でのドパミン取込みの低下」を除いた臨床現場で確認可能な 5 項目は全て臨床症状による評価であるため、客観的な評価が困難である。海外医師主導試験 (GE-001-Walker 試験) においても、中核症状が安定して確認できない症例等が存在し、組入れ時の臨床診断の診断精度は最終時の臨床診断と比較して低いことが示されており、臨床症状のみに基づいた DLB の診断は不確かであることから、本剤による客観的な画像情報の有用性があると考えられる。以上のような背景、及び剖検診断を SOT とした海外医師主導試験 (GE-001-Walker 試験) の症例を詳細に検討した結果等を踏まえると、本剤の有用性が期待される患者集団として「パーキンソン症状が認められないか、又は軽度であって (臨床診断で) DLB を疑う患者」、「DLB の中核症状のうち、パーキンソン症状が認められ、加えて幻視又は動揺性の認知機能のいずれかが認められる患者」、「DLB 以外の認知症疾患と臨床診断されるが、DLB の中核症状が認められるため DLB を疑う患者」、「中核症状は認められないが、示唆症状であるレム睡眠行動障害が明確に認められる患者」が考えられる。

本剤が医療現場に提供された場合に想定される DLB の初発診断の流れとして、認知症が疑われる患者のうち、問診や全身状態の検査により認知症以外の疾患 (うつ病や甲状腺機能低下症等) が否定され、さらに形態画像検査 (頭部 CT/MRI) により血管性認知症や正常圧水頭症が否定された患者のうち、臨床症状等から DLB が疑われるが確定できない患者に対して、本剤を用いた SPECT 検査が実施されると想定される。DLB 患者において、中核症状が見られる頻度は、「動揺性の認知機能」で約 50~75%、「幻視」で初診時に約 30%、「パーキンソン症状」で初診時に約 40%、示唆症状の 1 つである「抗精神病薬への過敏性」で約 30~80% であることが報告されている (神経進歩 44:835-41, 2000、*J Neurosurg Psychiatry*. 78: 1176-81, 2007)。さらに、日常臨床で DLB の診断に用いられている脳血流 SPECT 検査において、DLB の支持症状である「後頭葉の血流低下」を指標にした場合の感度は約 40~70% であると報告されている (*Eur J Neurol*. 17: 1236-48, 2010)。一方、国内外の臨床試験の結果、DLB の診断における本剤の SPECT 検査の感度は約 70~80% であることが示されたことから、本剤を用いた SPECT 検査が加われば、より正確な DLB の鑑別診断が可能になると考える。臨床診断、形態画像検査及び本剤を用いた SPECT 検査によって DLB と診断された患者においては、病態進行、病態生理の評価のため、必要に応じて本剤によるフォローアップ検査が実施されると推定される。

DLB では幻視、妄想等の精神症状が出やすく抗精神病薬がよく使用される。DLB に対する治療において重要な点は、当該患者では抗精神病薬の副作用 (パーキンソン症状等の錐体外路系症状の悪化) が発生しやすく、かつ重篤な副作用になりやすいため、抗精神病薬を慎重に投与すべき患者を適切に同定することである。DLB 患者に見られる「抗精神病薬への過敏性」の背景となる病態生理として推定されているのは SDD である。DLB 患者の尾状核のドパミン濃度及び黒質の神経細胞数は、健常高齢者及びアルツハイマー病 (以下、「AD」) 患者より 40~60% 減少しているため、DLB 患者にドパミン D₂ 遮断作用を有する抗精神病薬を投与すると、錐体外路症状等の副作用が出現しやすいと推測されている (日本臨床 69(増刊号10): 367-70, 2011)。本剤を用いた SPECT 検査で線条体における本剤の取込み低下が確認されれば、SDD が直接的に示される。また、DLB は、AD よりも転倒による外傷は 4 倍、誤嚥による肺炎は 2 倍多いという報告があり、転倒が原因で骨折したり、誤嚥から肺炎を繰り返したりする等、AD とは異なった臨床的な特徴があるため、誤った診断に基づき治療やケアを進めることは、症状の悪化や家族の負担増大につながる可能性が高いため、DLB の早期診断は非常に重要である (*Can Fam Physician*. 49: 1304-11, 2003、*Eur J Neurol*. 16: 212-7, 2009)。以上のことから、本剤を用いた SPECT 検査を実施することにより DLB とその他の認知症 (一部の AD、前頭側頭葉変性症 (FTLD) 等) をより正確に鑑別することは、DLB

の早期診断と適切な治療方針の決定に寄与するものとする。

機構は、すでに本邦の医療現場でミオMIBG-I123注射液が、DLBの診断のための心筋シンチグラフィに用いられている実態があることから、ミオMIBG-I123注射液と比較した本剤の臨床的位置付け及び鑑別診断への寄与について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「(1) パーキンソン症候群に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について 1) 臨床的位置付けについて」の項で述べたように、本剤とミオMIBG-I123注射液では評価の対象が異なる。DLBはCDLBガイドライン (*Neurology*. 65: 1863-72, 2005) に基づき診断されており、Possible DLBかprobable DLBかで治療方針や治療介入の積極性が変わることがあるため、DLBの診断においてprobable DLBであるか否かの診断は非常に重要となる。本剤によるドパミントランスポーターシンチグラフィは、DLBであるか否かの鑑別診断だけでなく、probable DLBであるか否かの診断に直接影響を与える示唆症状の1つとしてCDLBガイドライン (*Neurology*. 65: 1863-72, 2005) に挙げられている。一方、ミオMIBG-I123注射液による心筋シンチグラフィでの集積異常（取込み低下）は、支持症状（一般的に所見を有するが、診断特異性は証明されていない）として当該ガイドラインで挙げられており、直接的に診断に寄与するものではない。以上のように、本剤は国際的ガイドラインにおいてその有用性が認知されているドパミントランスポーターシンチグラフィの実施を可能とし、ミオMIBG-I123注射液と比較して、より直接的に鑑別診断に寄与する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から DLB における本剤の診断能の限界も示唆されており（「2）レビー小体型認知症の診断における本剤の有効性について」の項参照）、申請者が主張するように CDLB ガイドライン (*Neurology*. 65: 1863-72, 2005) における記載内容のみを以て本剤の臨床的位置付けを説明することは困難である。一方で、本剤を用いた診断は既存のミオ MIBG-I123 注射液による心筋シンチグラフィによる診断とは異なり、SDD の有無という新たな情報を臨床現場に与えることで DLB の診断に寄与することが期待されることから、「(3) 本剤の適正使用の方策について」の項に述べるように本剤の使用にあたって適切な情報提供を行った上であれば、本剤を DLB の画像診断ツールの1つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると考える。本剤の臨床的位置付けについては、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) レビー小体型認知症の診断における本剤の有効性について

申請者は、DLB に関する国内外の臨床試験で認められた本剤の有効性について以下のように説明した。

本剤の DLB に対する有効性は、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）、海外第Ⅲ相試験（PDT301 試験）及び海外医師主導試験（GE-001-Walker 試験）から検討した。本剤の診断精度の評価については、PS の臨床試験と同様に実施可能性の観点から臨床診断を SOT とした評価を行ったことに加えて、海外では被験者を死亡まで追跡し、剖検時の神経病理学的診断を SOT として本剤の SPECT 画像の読影結果の診断精度を確認する医師主導試験（GE-001-Walker 試験）が進行中である。当該試験では、これまでに被験者 20 例についての中間解析結果が公表されている。国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）では、海外での承認用法・用量の下限及び上限を考慮し、投与量を 111 及び 185 MBq、撮像時期を投与 3 及び 6 時間後に設定し、日本人における本剤の有効性を評価した。また、海外第Ⅲ相試験（PDT301 試験）の結果を踏まえ、本剤に期待される診断精度（感度及び特異度）を 90%、閾値を 50%と設定したとき、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）での感度及び特異度が、正規近似での片側検定により、 $\alpha=0.025$ 、検

出力 0.80 で閾値 50%を上回るための症例数は、10 例以上必要と算出された。以上の点及び DLB 患者については認知機能障害のため同意取得が難しいことを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）の目標症例数は、DLB 患者 10 例、AD 患者 5 例及び健康成人 3 例と設定した。

上記の国内外の臨床試験で、被験者の背景情報について盲検化された画像読影委員会による SPECT 画像読影の診断精度（感度及び特異度）を評価した結果、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）では投与 3 及び 6 時間後における感度はそれぞれ 70.0%（7/10 例）及び 80.0%（8/10 例）、特異度はそれぞれ 90.9%（10/11 例）及び 81.8%（9/11 例）であった。海外第Ⅲ相試験（PDT301 試験）では、組入れ時の臨床診断を SOT としたときの各読影者での感度は 75.3%（58/77 例）～80.2%（65/81 例）、特異度は 88.5%（123/139 例）～91.2%（125/137 例）であり、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）の主要評価項目である投与 3 時間後の撮像での感度及び特異度と大きな差はないことが確認された。また、海外第Ⅲ相試験（PDT301 試験）において 12 ヶ月後の追跡調査時の臨床診断を SOT としたときの本剤の SPECT 画像読影の診断精度は感度 74.4%（58/78 例）～82.3%（65/79 例）、特異度 91.6%（109/119 例）～95.0%（113/119 例）であった。さらに、死後の神経病理学的診断を SOT とした海外医師主導試験（GE-001-Walker 試験）において、本剤の SPECT 画像読影の診断精度は感度 77.8%（7/9 例）、特異度 84.6%（11/13 例）であり、当該試験の組入れ時の臨床診断の診断精度（感度 77.8%、特異度 46.2%）と比較して感度は同等であり特異度は高かった。以上の結果から、国内試験において認められた盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度は、海外試験と同様の感度及び特異度であることが示された。また、以上の臨床試験成績から、本剤の投与量は、海外臨床試験と同様の診断精度が得られる 111～185 MBq、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。

機構は、DLB を対象とした国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）では、主要評価項目とした投与 3 時間後の撮像での感度（臨床診断を SOT と規定）では事前に規定した閾値に対する有意な差が示されず有効性が検証されていないことに加えて、米国ではレビー小体型認知症の診断が本剤の効能・効果に含まれていないこと、レビー小体型認知症の発症機序、レビー小体型認知症においては、黒質病変が非常に軽度な症例が存在する可能性があるとの報告（*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:1176-81, 2007）、及び本剤のドパミントランスポーターの検出能等を踏まえても、臨床診断に加え本剤を用いたドパミントランスポーターシンチグラフィを実施することにより、レビー小体型認知症を正確に診断できることが期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DLB には特徴的な臨床症状が複数あり、初期には認知機能障害が目立たないことも多く、パーキンソン症状が初発症状である症例も多い。DLB 患者で初診時に見られる中核症状の頻度として、動揺性の認知機能が約 50～75%、幻視が約 30%、パーキンソン症状が約 40%と報告されている。また、示唆症状であるレム睡眠行動障害は中核症状に先行して出現することが多いとされる。唯一の DLB 確定診断法である剖検診断を SOT とした海外医師主導試験（GE-001-Walker 試験）において、本剤を用いた SPECT 検査の診断精度は、感度 77.8%（7/9 例）、特異度 84.6%（11/13 例）であり、組入れ時の臨床診断の診断精度（感度 77.8%（7/9 例）、特異度 46.2%（6/13 例））より高い特異度を示している。このことから、既存の臨床診断のみでは誤って DLB と診断してしまう可能性のある症例に対して、本剤を用いた SPECT 検査を実施することにより、診断精度が向上し、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できることが期待される。また、中核症状が見られなくてもレム睡眠行動障害が明確に見られる症例において、ドパミントランスポーターシンチグラフィによって SDD が確認されれば、DLB を強く疑う症例として治療方針の決定（抗精神病薬の使用及び転倒への注意等）に有用な情報とな

ることが期待される。国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）では、海外第Ⅲ相試験（PDT301 試験）と同様の診断基準を用い、probable DLB のみを DLB として組み入れて有効性を検討した結果、主要評価項目である「投与 3 時間後における臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影結果の一致度」について、感度 [95%信頼区間] が 70.0% (7/10 例) [41.6, 98.4] 及び特異度 [95%信頼区間] が 90.9% (10/11 例) [73.9, 100.0] であり、感度については閾値 50%に対して統計学的に有意に高いという結果は得られなかった。しかしながら、海外第Ⅲ相試験（PDT301 試験）の成績と比較したところ、国内外の試験成績に大きな差はなかった。また、海外医師主導試験（GE-001-Walker 試験）においても、組み入れ時の臨床診断の感度及び特異度が最終時の臨床診断と比較して低いことが示されており、組み入れ時の臨床診断の SOT としての精度には限界があると考えられる。以上の結果を総合的に勘案し、本剤は日本人 DLB 患者においても海外と同様の診断精度を示すものとする。

なお米国で DLB の診断が効能・効果に含まれなかった理由は不明であるが、米国核医学会が作成したガイドライン (*J Nucl Med.* 53: 154-63, 2012) に、DLB と AD の鑑別に関する本剤の有用性が紹介されていることから、米国においても DLB における本剤の使用が完全に除外されているわけではないと考える。

認知症の診断において、AD との臨床症状及び病態の重なりを考えた場合、DLB 特有の臨床症状の責任病巣に関する客観的な情報を提供する技術は、剖検診断に近い情報を与えることから、DLB をより正確に診断することができる検査方法として本剤は有用と考える。DLB では主要な臨床症状（認知症症状及びパーキンソン症状）の責任病巣にレビー小体（以下、「LB」）が必発するため、LB の出現は発症機序に重要に関わっているとされる。しかしながら、脳内に出現した LB を生前に非侵襲的に検出する技術はない。したがって、LB の好発部位であり、かつ高い頻度で DLB の臨床症状の責任病巣となる部位に関する情報を得ることが DLB のより正確な診断に繋がる。このような条件に合致する部位の 1 つが黒質であり、日本人 DLB 患者の病理診断学的研究においても、臨床診断上で DLB と診断される 22 症例のうち 20 例 (91%) で黒質の神経脱落が確認されている（*神経進歩* 44: 835-41, 2000）。以上を踏まえると、本剤による画像検査で SDD の有無を検出することは、DLB をより正確に診断するための検査方法として期待できる。なお、黒質病変が軽度な DLB 症例（大脳型 DLB）が存在する可能性について、海外医師主導試験（GE-001-Walker 試験）では 22 例中 21 例が大脳型 DLB 症例に該当しなかったことを確認している（1 例については結論が得られていない）。また、日本人 DLB 患者の病理診断学的研究では 22 例中 1 例 (5%) が大脳型 DLB であったことが報告されている。以上の点から、大脳型 DLB が存在する可能性はあるものの、その頻度は低いと考えられる。

DLB の診断における本剤の有用性については、CDLB ガイドライン第 3 版 (*Neurology.* 65: 1863-72, 2005) が 2005 年に公表され、示唆症状として標準的検査の 1 つに組み込まれて以降、欧州を中心に海外での実績が蓄積されている。2010 年に欧州神経学会が公表した AD の診断及び治療に関するガイドライン (*Eur J Neurol.* 17: 1236-48, 2010) でも、DLB と AD の鑑別に有用な検査として位置付けられている。現在、国内で実施可能な DLB の病態を把握するための画像診断の選択肢は限られており、特に、抗 PD 薬や抗精神病薬による治療方針に客観的かつ直接的な情報を提供しうる画像検査方法は本剤を用いた SPECT 検査以外にはないことから、DLB の病態をより正確に把握し、AD よりも慎重なケアを要するとされる DLB の治療に寄与するために、既存の診断方法に本剤を用いた SPECT 検査が加わる必要がある。

機構は、以下のように考える。DLB を対象とした国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）で、主要評価項目とした投与 3 時間後の撮像での感度では事前に規定した閾値 50%に対して有意に高いことが示されなかったことを踏まえると、本剤は、DLB の診断に関して事前の想定どおりの有効性を有していない可

能性がある。なお、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）では臨床診断を SOT と設定していたため、本剤の有効性を評価することには限界があるが、海外医師主導試験（GE-001-Walker 試験）では剖検診断を SOT とした評価が実施されており、限られた規模での検討ではあるものの、本剤を用いた SPECT 検査の診断精度では臨床診断の診断精度に比較して特異度が向上することが示唆されていることを踏まえると、本剤が DLB の診断に貢献できる可能性も否定できない。以上より、本剤を用いた SPECT 検査のみで DLB を診断するのであれば、その診断能には限界があるものの、本剤の診断能の限界や適切な評価法を臨床現場に情報提供した上であれば、日本人患者においても既存の診断根拠に本剤を用いた SPECT 検査を追加情報とすることで、DLB の診断精度が向上するものと考えられ、海外と同様に本剤の投与量を 111~185 MBq、撮像時期を本剤投与後 3~6 時間とすることは可能と考える。本剤の有効性については、専門協議で議論も踏まえて、最終的に判断したい。また、本剤を用いた SPECT 検査の限界を踏まえ、本剤を用いた SPECT 検査は、DLB の診断に情報を追加するツールの一つにすぎないことを認識して使用する必要がある。臨床現場への情報提供の方策については「(3) 本剤の適正使用の方策について」の項で議論する。

(3) 本剤の適正使用の方策について

機構は、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験）では、臨床診断と画像所見に基づく診断結果が異なる症例が存在したこと、画像読影委員間で画像読影結果が一致しない症例が散見され、特に NMA78P3-2 試験では画像読影委員間での画像読影結果の一致率が低かったといった状況がみられていることから、このような状況が、今後何らかの読影方法の臨床現場への情報提供や教育等により解消する可能性があるのか、その情報提供や教育等を具体的に示した上で説明するよう求めた。また、上記のような臨床試験における読影結果の一致率が低いこと等が実臨床でも再現されること、あるいは完全には解消されないことが想定される場合は、そのような状況であっても、本剤を用いた SPECT が臨床的に意義のある検査となり得るのか、PS 及び DLB それぞれについて、得られる具体的な臨床的意義とともに説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦における本剤の使用にあたり、欧州核医学会及び米国核医学会がそれぞれ 2009 年及び 2011 年に公開したガイドライン (*Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 37: 443-50, 2010、*J Nucl Med*. 53: 154-63, 2012) 等を活用し、本剤を用いた SPECT 検査における画像収集条件、画像再構成条件、読影上の注意点及び定量的指標の算出方法等を情報提供する予定である。また、国内第Ⅲ相試験で読影結果が一致しなかった症例が存在したことに対する対応や、技術的に改善すべき項目も含める予定である。

米国のガイドライン及びドパミントランスポーター（以下、「DAT」）イメージングに関する報告では、読影上の注意点として、本剤の線条体への集積は正常例においても加齢と共に 5~7%/10 年で低下すること、正常例においても線条体への集積に軽度な非対称性があり、加齢により被殻の一部の集積が低下すること、ET において線条体の DAT の発現低下がある程度示されていること、及び AD においては、通常は正常、又は軽度集積が低下していることが記載されている。以上の知見から、国内第Ⅲ相試験において画像読影委員間の判定結果がばらついた原因として、盲検下で読影された場合には、年齢及び疑われる疾患における読影上の注意点が考慮できず、どの程度の集積を「正常」と捉えるかの判断が画像読影委員間で異なってしまったことが一因と考えた。また、一般的に PD では線条体への本剤の集積に左右差が生じることや、被殻での集積低下が尾状核に比べてより顕著であることが知られており、集積低下の視覚的評価が容易な場合が多い。一方、DLB では左右の対称性及び集積の形状（三日月型）

が保たれたまま線条体全体の集積が低下するパターンがあることが報告されており、DLBを対象とした国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）における画像読影委員間の判定結果の一致率は、投与 3 時間像で 38.1～81.0%（ κ 係数：0.105～0.533）、投与 6 時間像で 61.9～90.5%（ κ 係数：0.300～0.806）であった。しかしながら、事後的に Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果（投与 3 時間像）は、感度及び特異度共に閾値 50%に対して有意に高く、診断精度も向上していることから、線条体への本薬集積が全体的に低下を示した場合には、線条体の集積と大脳皮質等のバックグラウンドとの比（定量的指標）を考慮し読影することにより、読影者間の判定の差異をなくすることができる可能性が示唆された。以上のことから、情報提供資料等において、患者の年齢、国内第Ⅲ相試験で得られた疾患ごとの画像（カラー及び白黒表示）及び読影のポイント、並びに T/B 比を示し、「正常」、「異常」の判定基準をより明確化した情報提供や教育等を行うことにより、国内第Ⅲ相試験で画像読影委員間の判定結果の一致率が低かったという問題は、実臨床では解消することが可能であると考えた。

また、臨床診断と画像読影の判定結果の不一致については、以下のように考える。PSを対象とした国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-1試験）において、ET患者での1例では、3時間像及び6時間像はいずれの画像読影委員によっても「異常」と判定され、最終判定（3名の読影委員の2名以上が一致した読影結果）でも「異常」と判定された。ET患者では健常人に比べてPDを発症するリスクが3.5倍高く、線条体のDATの発現低下がある程度示されていること、及びPDを発症するET患者は、ドパミン神経系の機能低下が報告されている（*Mov Disord.* 26: 391-8, 2011）。したがって、PSの診断において臨床診断と画像読影の判定結果が異なることについては、完全には解消されないと考えた。海外第Ⅲ相試験（PDT304試験）でも臨床診断と画像診断の不一致は報告されており、臨床診断でPDと診断されたにもかかわらず、本剤によるSPECT検査が正常である症例が21%と報告されている（*Mov Disord.* 24: 500-8, 2009）。これらの患者は、機能画像検査において黒質変性を認めないため、現在、PDではなく、SWEDD（Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit）と呼ばれる新たな疾患群として取り扱われている。SWEDDにはPDとの鑑別が困難なET等が含まれていると考えられており、既存の臨床診断ではPDと誤診される。本剤は、PDが疑われる患者集団、又はPDと臨床診断された患者集団からSWEDDを除外することが可能であり、SWEDD症例における無用な抗PD薬の長期投与の回避に寄与すると考える。PSとETの鑑別診断において、臨床診断と画像読影の判定結果が異なる症例が存在する場合でも、本剤を用いたSPECTは臨床的に意義のある検査となり得ると考える。

DLBを対象とした国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2試験）において、画像読影委員会による盲検下の画像読影結果がDLBの臨床診断と一致せず、さらに治験実施医療機関での非盲検下の画像読影結果もDLBの臨床診断と一致しなかった症例が2例存在した。1例については、T/B比やバックグラウンドとのコントラストを考慮する等の読影上の注意点を示すことで解消されると考えるが、2例のうちのもう1例は、黒質変性が軽度な病型である可能性が考えられる。DLBは病理学的に、脳幹型、辺縁型、新皮質型及び大脳型に分類される。DLBのサブタイプとして、稀ではあるが本剤を用いる画像読影で偽陰性となる、大脳型のDLBが存在する可能性が指摘されており（*J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78:1176-81, 2007）、DLBの病型によっては、黒質変性が軽度であるため本剤の線条体への集積低下が軽度となることが想定される。今後、実臨床で症例データを蓄積し、病型分類と画像所見に関する情報を提供することにより、解消可能であると考えられる。

なお、大脳型のDLBによる偽陰性のほか、MRI等の形態画像検査で黒質や線条体に明確な脳血管障害が認められる患者では、DLBによる病態以外の理由で黒質変性が生じて偽陽性となる可能性がある。以上を踏まえ、常に形態画像検査（MRI等）の情報と併せて本剤を用いるSPECT検査を行うこと、及び本

剤を用いるSPECT画像の読影においては「色階調を強調した画像表示方法（バックグラウンドとのコントラストの確認）」と「色階調を単調化した画像表示方法（線条体との形状の確認）」の併用や定量的指標の併用を考慮する必要があると考える。

臨床症状のみに基づいてDLBと診断される患者の中には、鑑別診断が困難なAD患者が含まれている可能性が考えられており、DLBの診断において、本剤により黒質変性の有無に関する情報が加われば、DLBの特徴的な病態を確認することが可能となり、抗精神病薬の使用の判断に有用な情報となる等、より適切な治療方針の策定に貢献できる。したがって、臨床診断と画像読影の判定結果が異なる症例が存在する場合でも、本剤を用いたSPECTは臨床的に意義のある検査となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した本剤の適正使用の方策のうち、T/B比の有用性に関しては、現時点では臨床試験成績を踏まえた事後的な検討結果に基づく説明のみであり、試験成績に依存したものであることから、実際臨床現場に情報提供することで診断精度の向上が期待できるかは不明である。したがって、申請者がT/B比の有用性を臨床現場に提供するのであれば、T/B比を勘案した臨床現場での診断能の実際を追跡すべきであり、今後製造販売後調査において本剤を使用した施設におけるT/B比を考慮した診断の精度についての情報集積が必要であると考え。その他の適正使用の方策については、疾患ごとの画像パターン、読影の留意点及び判定基準等を情報提供し、診断方法の周知及び適正使用の徹底を行うことにより本剤を用いたSPECTが臨床的に意義のある検査となる可能性はあるものと考え。ただし、PS及びDLBの病態の性質から、本剤を用いた診断において偽陽性及び偽陰性が生じる可能性があることを考慮し、また、国内外の臨床試験で示された診断能に関する成績も踏まえると、本剤のみでなく既存の診断方法等も併せた根拠に基づきPS及びDLBの診断を行うよう注意喚起する必要があると考える。以上より、本剤の適正使用のためには、本剤を用いた画像診断は、PS及びDLBの確定診断について、これまでの診断方法よりも決定的に優れている診断技術であるというわけではなく、確定診断の精度を高める新たな追加情報であるということを過不足なく臨床現場に情報提供する必要があると考える。適正使用の方策及び情報提供の内容の詳細については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) コカインに類似した薬理作用に基づく安全性について

機構は、副次的薬理試験においてイオフルパンの行動薬理的な作用は質的にコカインに類似していることが示されていることから、国内外の臨床試験における、イオフルパンのコカインに類似した薬理作用に基づくと考えられる有害事象の発現状況を示した上で、イオフルパンのコカインに類似した薬理作用に基づく安全性上の懸念はないのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤のコカイン様作用の有無について有害事象プロファイルを精査した。コカイン様作用とは、低用量では神経過敏、落ち着きのなさ、興奮、多幸気分、幻覚、頻呼吸及び徐脈、中用量では頻脈であり、高血圧、中枢神経刺激による嘔吐、振戦及び発作も含まれる。国内試験では、治験薬との因果関係が否定できないコカイン様作用として、国内第Ⅱ相試験（NMA98P2(1)試験）で悪心1例が認められたが、軽度であり一過性のものであった。海外試験では、治験薬との因果関係が否定できないコカイン様作用として、悪心8例、多幸気分、高血圧及び嘔吐が各1例認められたが、いずれも軽度又は中等度であり一過性のものであった。また、本剤は通常1バイアルを単回投与されることから、過量投与の可能性はなく、本剤は、検査の際に、医師の下で患者に投与される診断用放

射性医薬品であり、服薬コンプライアンスは非常に高く、乱用される可能性もない。以上のとおり、臨床試験においてイオフルパンのコカインに類似した薬理作用に基づくと考えられる有害事象の発現割合は低く、認められた事象は軽度又は中等度かつ一過性のものであり、過量投与及び薬物乱用の可能性もないことから、イオフルパンのコカインに類似した薬理作用に基づく安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、本剤が臨床現場に提供された場合、イオフルパンのコカインに類似した薬理作用に基づく安全性上の懸念は低いと考えるという申請者の見解は妥当であり、添付文書上で新たな注意喚起を設定する必要はないものとする。追加の注意喚起の必要性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

2) 臨床試験で認められたその他の有害事象について

申請者は、臨床試験で認められた有害事象について、以下のように説明した。国内試験で比較的良好に見られた有害事象（4試験全体で発現割合 2%以上）とその発現割合は、尿中血陽性 3.2%（4/122例）、リンパ球百分率減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び総蛋白減少各 2.5%（3/122例）であった。発現した有害事象の程度は、高度 0%（0/122例）、中等度 3.3%（4/122例）、軽度 27.9%（34/122例）であり、ほとんどの有害事象が軽度であった。中等度であった有害事象は意識消失・心拍数減少・血圧低下、鼻咽頭炎、尿管結石、咳嗽・口腔咽頭痛・紅斑各 1例であり、被験薬との因果関係が否定されなかった事象は咳嗽・口腔咽頭痛・紅斑の 1例で、転帰は回復であった。国内臨床試験では、重篤な有害事象は認められなかった。海外試験で比較的良好に見られた有害事象（ISS（海外第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ/b相試験 8試験の併合）で発現割合 2%以上）とその発現割合は、頭痛 4%（42/942例）、悪心及び浮動性めまい各 2%（20/942例）、鼻咽頭炎 2%（16/942例）であった。ISSでの有害事象の程度別発現割合は、高度又は機能不全に陥る有害事象 3%（32/942例）、中等度の有害事象 9%（85/942例）、軽度の有害事象 12%（110/942例）であり、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。2例以上発現した高度又は機能不全に陥る有害事象は、転倒及び大腿骨頸部骨折各 3例、並びに腹痛、肺炎及び関節脱臼各 2例であり、高度又は機能不全に陥る有害事象のうち、被験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛の 1例であった。また、海外臨床試験においては、重篤な有害事象は 37例認められた。そのうち、被験薬との因果関係が否定されなかった事象は、腹痛及び下痢が発現した 1例であり、当該事象についても腸癌の症状であると推察されている。さらに、2011年7月までに、臨床試験及び製造販売後において、 例以上に本剤が投与されており、製造販売後に報告された重篤な有害事象はてんかん発作及び血中ナトリウム減少各 1件で、いずれも回復し、本剤投与との関連性はないと判断されている。以上より、本剤を静脈内投与した結果、有害事象は少なく、被験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、腸癌の症状と推察された腹痛及び下痢の 1例を除き認められなかったことから、安全性については、国内外において、本剤の安全性に問題はなく忍容性は良好であることが確認できた。

機構は、以下のように考える。以上の申請者の説明、及び海外では、製造販売後において特段の安全性上の問題はなく使用されていると考えられることを踏まえると、本剤により得られるベネフィット（「(1) パーキンソン症候群の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について」及び「(2) レビー小体型認知症の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）を考慮し、本剤を用いた SPECT における安全性は臨床的に許容されるものとする。提出された添付文書案に新たな注意喚起を加える必要はないものとするが、それらの妥当性について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 効能・効果について

機構は、「(1) パーキンソン症候群の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について」及び「(2) レビー小体型認知症の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について」の項で述べたように、PS及びDLBを対象とした国内外の臨床試験において、本剤を用いることによりSDDの有無に関する情報が得られ診断精度の向上が期待できる有効性が確認されたことから、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[効能・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

本剤の効能・効果については、専門協議で議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

機構は、「(1) パーキンソン症候群の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について」及び「(2) レビー小体型認知症の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について」の項で述べたように、PS及びDLB患者を対象とした国内外の臨床試験において本剤 111～185 MBq 投与及び撮像時期投与後 3～6 時間における有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の用法・用量を以下のとおりとすることは妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、成人には本剤 1 パイアル (111～185 MBq) 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。

本剤の用法・用量については、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、調査予定症例数 500 例 (PS 及び DLB 各 250 例)、調査期間 5 年の調査を実施し、当該調査において、患者背景、本剤の使用状況 (検査方法 (投与日時、投与量、前処置等)、検査目的、撮像条件)、有害事象、有効性 (有効な情報が得られたか否かを「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 3 段階で評価) を情報収集する計画を提案した。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した計画に加えて、本剤を用いた SPECT 検査の有用性に関する情報として、本剤を使用する前の診断結果、診断にあたり本剤による SPECT 検査以外に実施した画像診断方法及びその結果、本剤を使用した後の診断結果に関する情報を収集すると共に、申請者が適正使用の方策として情報提供することとしている事項 (画像による視覚的評価、T/B 比による定量的評価、色階調を強調した画像表示方法) 等の有用性についても情報収集する必要があると考える。また、本剤による SPECT 検査による診断結果と、本剤による SPECT 検査実施後一定期間経過した後の臨床診断結果の一致性についても情報収集することも重要と考える。調査予定症例数については、以上の検討

が可能となるよう、再検討する必要があると考える。製造販売後調査の計画の妥当性については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 販売名称について

機構は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付、医薬発第935号）に基づき、本剤の販売名は再検討することを求めたところ、申請者より「ダットスキャン静注」に販売名を変更するとの回答が得られたことから、機構は了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5A.2-1、5.3.5B.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤がPS及びDLBの診断に寄与することは示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤を用いたSPECT検査により、SDDの有無という新たな情報が得られることで、PS及びDLBの早期診断に寄与することが期待され、意義があると考えられる。なお、本剤を用いたSPECT検査の有用性に関する情報については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ダットスキャン静注
[一 般 名]	イオフルパン (¹²³ I)
[申 請 者 名]	日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. パーキンソン症候群の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について

ダットスキャン静注（以下、「本剤」）は、申請者が主張するようにパーキンソン症候群（以下、「PS」）の診断フローの中で、既存の画像診断等より上流に位置付けられるとまで結論づけることはできないものの、国内外の臨床試験成績から、本剤は黒質線条体ドパミン神経の脱落（以下、「SDD」）の有無という新たな情報を与えることで、PS の診断に寄与することが期待されることから、本剤を PS の画像診断ツールの一つと位置付けて本邦の臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、PS の診断における本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-1 試験）の成績から日本人患者で PS を診断する際にも本剤が海外臨床試験成績と同程度に有用であることが期待できるとした機構の判断、本剤の使用にあたり適切に画像読影がなされるための方策を徹底した上であれば、海外と同様に撮像時期を本剤投与後 3～6 時間とすることは可能とした機構の判断、及びこのような診断能の限界を踏まえ、本剤を用いた SPECT 検査は、あくまでも PS の診断に情報を追加するツールの一つであることを認識して使用する必要があるとした機構の判断は、いずれも専門委員より支持された。

2. レビー小体型認知症の診断に関する本剤の臨床的位置付け及び有効性について

機構は、レビー小体型認知症（以下、「DLB」）の診断における本剤の位置付けについて、以下のよう判断した。国内第Ⅲ相試験（NMA78P3-2 試験）において本剤を用いた DLB の診断における診断能の限界も示唆されており、申請者が主張するように DLB に関する国際ワークショップの作成した臨床診断基準（CDLB ガイドライン、*Neurology*. 65: 1863-72, 2005）における記載内容のみを以て本剤の臨床的位置付けを説明することは困難である。一方、限られた規模での検討ではあるものの、剖検診断を真のスタンダード（SOT）とした海外医師主導試験（GE-001-Walker 試験）では、本剤を用いた SPECT 検査の診断精度では治験組入れ時の臨床診断の診断精度に比較して特異度が向上することが示唆されており、

本剤の診断能の限界や適切な評価法を臨床現場に情報提供した上であれば、本剤を SDD の有無という新たな情報を与える DLB の画像診断ツールの 1 つとして本邦の臨床現場に提供する意義はある。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 本剤の適正使用の方策について

申請者が提示した本剤の適正使用の方策のうち、定量的指標である特異的/非特異的結合比（以下、「T/B 比」）の利用について、現時点では T/B 比の利用により臨床現場で実際に診断精度が向上するのかわかり不明であることから、今後製造販売後調査において本剤を使用した施設における T/B 比を考慮した診断の精度についての情報集積が必要であると判断した機構の判断は、専門委員より支持された。また、本剤を用いた診断において偽陽性及び偽陰性が生じることや、国内外の臨床試験で示された本剤の診断能に関する成績を踏まえ、本剤のみでなく既存の診断方法等も併せた根拠に基づき PS 及び DLB の診断を行うよう添付文書において注意喚起する必要があるとした機構の判断について、専門委員より、本剤のみによる確定診断には限界があることから、既存の他検査との併用を行うことが重要であるとの意見が出され、機構の意見は支持された。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は申請者に対し、本剤のみでなく既存の診断方法等も併せた根拠に基づき PS 及び DLB の診断を行う必要がある旨添付文書にて注意喚起するよう求めたところ、申請者より適切な対応がなされた。また、機構は、申請者に対し、T/B 比を考慮した診断の精度についての情報集積を製造販売後に行うよう求め、申請者より適切な対応がなされた（「7. 製造販売後調査について」の項参照）。

4. 安全性について

臨床試験におけるイオフルパンのコカインに類似した薬理作用に基づくと考えられる有害事象や、その他の有害事象について、国内外臨床試験における発現状況及び海外での製造販売後における安全性情報を踏まえると、本剤を用いた SPECT 検査における安全性は臨床上に許容されるものと考え、提出された添付文書案において追加の注意喚起は必要ないものとした機構の判断は支持された。

5. 効能・効果について

PS 及び DLB 患者を対象とした国内外の臨床試験の成績並びに本剤の作用機序及び臨床的位置付けを考慮し、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・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

6. 用法・用量について

PS 及び DLB 患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤 111～185 MBq 投与及び撮像時期投与後 3～6 時間における有用性が確認されていると判断し、本剤の用法・用量を以下のとおりとすることは妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

通常、成人には本剤 1 バイアル (111~185 MBq) 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。

7. 製造販売後調査について

本剤の製造販売後調査において、申請者の提示した調査項目に加えて、本剤を使用する前の診断結果、診断にあたり本剤による SPECT 検査以外の判断材料とした画像診断方法及びその結果、本剤による SPECT 検査の結果を加味した後の診断結果、申請者が適正使用の方策として情報提供することを予定している事項 (画像による視覚的評価、T/B 比による定量的指標、色階調を強調した画像表示方法) の有用性、及び本剤による SPECT 検査による診断結果と本剤による SPECT 検査実施後一定期間を経過した後の臨床診断結果との一致性について情報収集する必要があるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、本剤の PS 及び DLB の診断における有用性を検討すること及び申請者が適正使用の方策として情報提供する事項の有用性について検討することは重要であるとの意見、本剤の有用性評価として申請者が提示した 3 段階の評価のみでは不十分との意見が出され、機構の判断は支持された。また、専門委員より、申請時に提出された調査予定症例数の設定根拠が不明確との意見、検討内容により異なる調査のデザインが必要になるのであれば、製造販売後調査の実施方法として、使用成績調査のみでなく、調査目的を明確にした特定使用成績調査等を別途実施することも検討すべきとの意見が出された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、申請者に対し製造販売後調査計画を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用成績調査において、機構に指摘された上記の情報を収集することとする。当該調査の調査予定症例数については、以下の設定根拠を踏まえ 900 例とする。安全性に関して、国内外の臨床試験において認められた「頭痛」 (発現割合 : 1.4%) 及び「悪心」 (同 : 0.8%) を特徴的な有害事象と考えたとき、これらの有害事象を 95% の確率で少なくとも 1 例収集可能な症例数は 380 例であった。また、有効性について、本剤の SPECT 検査による診断結果と、本剤の SPECT 検査実施一年後の臨床診断結果の一致性が、海外臨床試験 (PDT408 試験及び PDT301 試験) の結果と感度及び特異度で同程度であるか否かが検討できる症例数を検討したところ、PS で 300 例、DLB で 150 例と算出された。本剤の SPECT 検査実施一年後までの脱落例を海外臨床試験結果から 50% 程度と考え、目標症例数を 900 例とした。なお、本剤の SPECT 検査実施一年後の臨床診断結果が得られた症例として、PS300 例、DLB150 例がそれぞれ収集されない場合は、特定使用成績調査等の追加調査を実施する。以上の使用成績調査を実施すれば、特定使用成績調査を実施する必要はない。

機構は、以上の回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
4	3	進行性核上麻痺	進行性核上性麻痺
9	13	各中枢神経作用薬の投与量及び臨床用量を表 5 に示す。	各中枢神経作用薬の投与量及び投与経路を表 5 に示す。
13	40	非臨床試験及び国内第 I 相試験において	非臨床試験及び国内第 I 相試験 (NMA98P1 試験) において
17	7	放射能分布、血中及び尿中代謝物	放射能分布、血漿中及び尿中代謝物
20	7	MSA 患者で 2.462 ± 1.783 、PSP 患者で 1.736 ± 0.755 であり、	MSA 患者で 2.462 ± 1.783 、PSP 患者で 1.736 ± 0.755 であり、
21	16	T/B が安定している投与後 3 時間から	T/B 比が安定している投与後 3 時間から
24	18	投与された放射線量が 185 MBq を	投与された放射能が 185 MBq を
26	17	表 16 <u>probable PD 患者及び non-PD 患者</u> における SPECT 画像の診断精度 (ITD 集団)	表 16 <u>probable PD 患者、possible PD 患者、non-PD 患者</u> における SPECT 画像の診断精度 (ITD 集団)
36	10	本剤の <u>SPCET</u> 画像	本剤の <u>SPECT</u> 画像
44	19	第 III 相試験及び海外第 III/b 相試験 8 試験の併合	第 III 相試験及び海外第 IIIb/IV 相試験 8 試験の併合

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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・用量] 通常、成人には本剤 1 バイアル (111~185 MBq) 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。