

ダットスキャン静注 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本メジフィジックス株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本メジフィジックス株式会社

ダットスキャン静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本メジフィジックス株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯	5
1.5.2 本剤の対象疾患及び本剤に期待される臨床的有用性	6
1.5.2.1 本剤の対象疾患について	6
1.5.2.2 パーキンソン症候群及びパーキンソン病の早期診断の重要性, 既存診断の問題点	7
1.5.2.3 レビー小体型認知症の早期診断の重要性, 既存診断の問題点	7
1.5.2.4 海外での臨床試験成績及び使用実績により示される本剤に期待される臨床有用性	9
1.5.2.5 本邦の現況より示される画像診断の必要性	11
1.5.3 開発の経緯	13
1.5.3.1 海外での使用状況	13
1.5.3.2 本邦における承認申請の経緯	13
1.5.3.3 品質	13
1.5.3.4 非臨床試験	14
1.5.3.5 臨床試験	15
1.5.4 開発の経緯図	22
1.5.5 申請に用いる臨床データパッケージ	25
1.5.6 申請区分	26
1.5.7 参考文献	26

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
イオフルパン	本剤の有効成分の非標識体, Methyl (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-iodophenyl)-8-azbicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate
イオフルパン (¹²³ I)	本剤の有効成分, Methyl (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-[¹²³ I]iodophenyl)-8-azbicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate
イオフルパン (¹²⁵ I)	本剤の有効成分の ¹²⁵ I 標識体, Methyl (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-[¹²⁵ I]iodophenyl)-8-azbicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate
本剤	ダットスキャン静注, NMA78, DaTSCAN, DaTscan : イオフルパン (¹²³ I) を有効成分とする水性の注射剤
AD	Alzheimer's disease : アルツハイマー型認知症
Bq	Becquerel : ベクレル. 放射能の量を表す単位. 1Bq は, 1 秒間に 1 個の原子核が崩壊して放射線を放出する放射エネルギー.
CDLB ガイドライン	レビー小体型認知症に関する国際ワークショップ (The Consortium on Dementia with Lewy Bodies) の作成した臨床診断基準
CT	Computed tomography : コンピュータ断層撮影
DAT	Dopamine transporter : ドパミントランスポーター
DLB	Dementia with Lewy bodies : レビー小体型認知症
ET	Essential tremor : 本態性振戦
GEHC 社	GE Healthcare 社
H&Y	Hoehn & Yahr : パーキンソン病の臨床的重症度分類の 1 つ. 国内第 II 相試験 [NMA98P2(1)試験] では Modified Hoehn & Yahr を指す.
¹²³ I	放射性ヨウ素-123, 元素記号 ¹²³ I で示される元素 (半減期 13.27 時間)
¹²⁵ I	放射性ヨウ素-125, 元素記号 ¹²⁵ I で示される元素 (半減期 59.40 日)
MIBG	ミオ MIBG-123 注射液
MIBG 心筋シンチグラフィ	ミオ MIBG-123 注射液による心筋の交感神経の分布及び活動性を画像化する核医学検査
MRI	Magnetic Resonance Imaging : 磁気共鳴画像法
MSA	Multiple System Atrophy : 多系統萎縮症
NICE	National Institute for Clinical Excellence (UK) : 英国立医療技術評価機構
PD	Parkinson's disease : パーキンソン病
PET	Positron emission computed tomography : 陽電子放出断層撮影
PPMI	The Parkinson's Progression Markers Initiative : PD の病態進行の客観的評価方法を確立するための国際多施設共同研究
PS	Parkinsonian syndrome : パーキンソン症候群
PSP	Progressive Supranuclear Palsy : 進行性核上性麻痺
SDD	Striatal dopaminergic deficit : 黒質線条体ドパミン神経の脱落. Striatal dopaminergic terminal deficit と同義.
SOT	Standard of truth : 真のスタンダード

用語及び略号	内容
SPECT	Single photon emission computed tomography：単一光子放射断層撮影
SWEED	Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale：パーキンソン病の臨床的重症度分類の1つ。国内第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験〕では、PartⅢ（運動能力検査）を意味する。

1.5.1 起原又は発見の経緯

ダットスキャン静注（開発コード：NMA78；以下、本剤）は、1バイアル（2.25mL）中に有効成分のイオフルパン（ ^{123}I ）（図 1.5.1-1）を検定日時において 167MBq 含有する水性の注射剤である。本剤は、単一光子放射断層撮影（以下、SPECT）に用いる核医学検査用の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。本剤の有効成分であるイオフルパン（ ^{123}I ）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の化合物であり、DAT に対する高い親和性を有することが報告された³⁾。

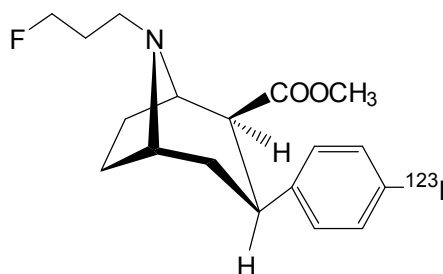


図 1.5.1-1 イオフルパン（ ^{123}I ）の構造式

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（図 1.5.1-2）、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)}。

イオフルパン（ ^{123}I ）を使用する SPECT 検査は、 γ 線を放出する放射性同位体を含む薬剤を患者に投与し、当該薬剤の分布を画像化することにより、線条体の DAT の分布を確認するための技術である。本剤を用いる SPECT 検査（シンチグラフィ）は、DAT の脳内分布を可視化することが可能であり（図 1.5.1-3）、磁気共鳴画像法（以下、MRI）等、他の形態学的検査では得ることができない情報を得ることができる。図 1.5.1-4 に示すように、MRI では線条体の形態学的な異常は見られないが、本剤による画像では集積低下が見られる。

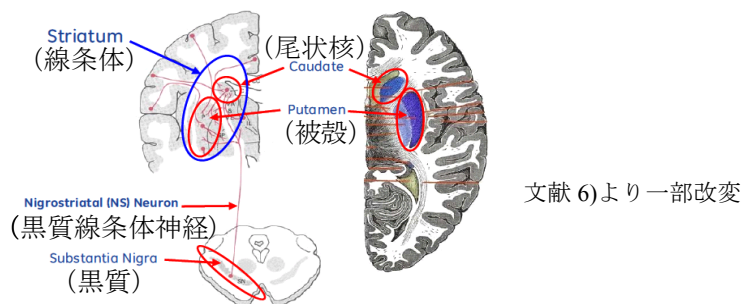


図 1.5.1-2 黒質、線条体及び黒質線条体ドパミン神経の関係図

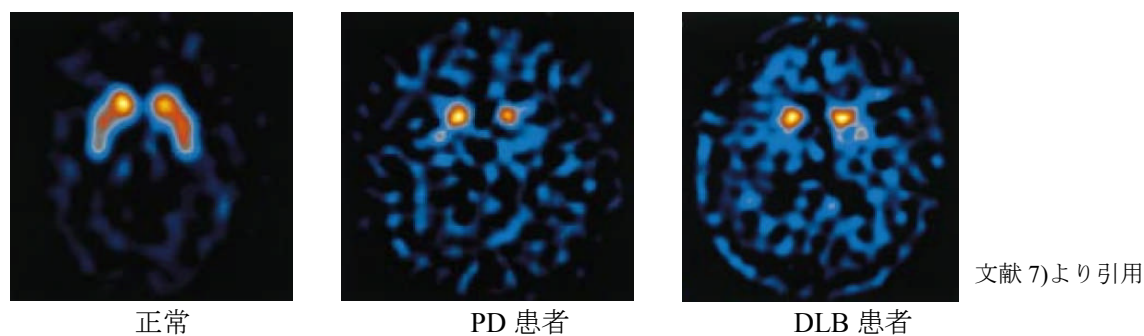


図 1.5.1-3 本剤による DAT シンチグラフィ

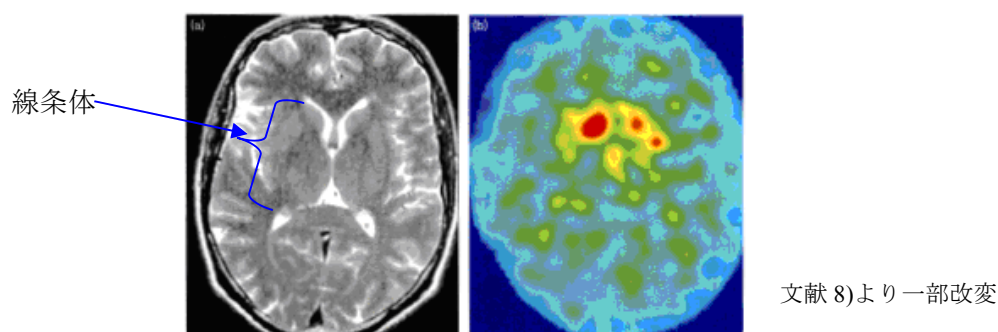


図 1.5.1-4 PD 患者における MRI 画像（左）及び本剤による DAT シンチグラフィ（右）

1.5.2 本剤の対象疾患及び本剤に期待される臨床的有用性

1.5.2.1 本剤の対象疾患について

本剤は、シンチグラフィにより DAT の分布を画像化し、黒質線条体ドパミン神経の脱落（以下、SDD）の有無を確認することができる。PD 及び DLB は SDD を呈する代表的な神経変性疾患である。両疾患の主徴には相違がある（前者は運動障害を主徴とし、後者は認知機能障害を主徴とする）が、いずれの疾患もレビー小体と呼ばれる封入体が神経細胞内に出現することを特徴とし、「レビー小体病」と総称される疾患の一型に分類されている（表 1.5.2.1-1）⁹⁾。レビー小体の主な出現部位は、黒質を含む脳幹等であり、両疾患で一致している。本剤を用いるシンチグラフィにおいて、SDD の存在を示す画像所見を呈することが知られている（図 1.5.1-3）。

表 1.5.2.1-1 レビー小体病の分類⁹⁾

分類	病理学的特徴
脳幹型：brainstem type (PD に相当)	多数のレビー小体が黒質（基底核の一部）を含む脳幹や間脳の諸核に見られるが、大脳皮質や扁桃核には少数しか出現しない
移行型：transitional type (認知症を伴う PD と一部の DLB に相当)	多数のレビー小体が黒質（基底核の一部）を含む脳幹や間脳の諸核に見られ、大脳皮質や扁桃核にも散在する
びまん型：diffuse type (主な DLB に相当)	多数のレビー小体が黒質（基底核の一部）を含む脳幹や間脳の諸核の他、大脳皮質や扁桃核にも多数出現する

1.5.2.2 パーキンソン症候群及びパーキンソン病の早期診断の重要性、既存診断の問題点

PS は、PD で見られるパーキンソン症状（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 つ以上を有する状態）を呈する疾患の総称である。PD は中枢神経系のドパミン神経細胞の障害による運動障害を主徴とする神経変性疾患であり、パーキンソン症状を呈する患者の約 80% を占めると海外で報告されている¹⁰⁾。日本における有病率は、2004 年に米子市で行われた調査によると、人口 10 万人当たり 166.8 人である¹¹⁾。パーキンソン症状を呈する又は類似の症状を呈する運動障害疾患は表 1.5.2.2-1 に示すように複数あり、SDD を伴うものと伴わないものに大別される^{12, 13)}。SDD を伴う疾患は、基本的に抗 PD 薬による治療の対象となる。

表 1.5.2.2-1 運動障害疾患における SDD の有無^{12, 13)}

SDD を伴うもの	SDD を伴わないもの
パーキンソン病	薬物性パーキンソニズム
多系統萎縮症（以下、MSA）	脳血管障害性パーキンソニズム
進行性核上性麻痺（以下、PSP）	正常圧水頭症
	ウィルソン病
	本態性振戦

国際的な PD の臨床診断基準としては英国の UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria¹⁴⁾が一般的に用いられ、国内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¹⁵⁾が用いられる。いずれの診断基準でも主要な診断指標として、臨床症状〔パーキンソン症状の 4 大徴候（安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害）の出現〕及び治療所見（抗 PD 薬による症状改善）が用いられている。しかし、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。このことから、初期段階の PD 患者において正確な臨床診断をサポートする客観的な生物学的指標（バイオマーカー）が患者の適切な治療管理のために求められている¹⁶⁾。

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、早期治療開始が主流になっている¹¹⁾。しかし、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、この点からも 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。

1.5.2.3 レビー小体型認知症の早期診断の重要性、既存診断の問題点

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見られる神経変性疾患である¹⁷⁾。1970 年代後半に小阪らが報告し¹⁸⁾、1995 年に開催された DLB に関する国際ワークショップにおいて臨床診断基準（以下、CDLB ガイドライン）が作成された¹⁹⁾。日本における有病率は、2001 年の調査によると、65 歳以上の高齢者において 0.1%であった²⁰⁾。DLB は幻視、妄想等の精神症状が出やすく抗精神病薬が頻繁に使用されるが、抗精神病薬への過敏性を有する。抗精神病薬への過敏性により、パーキンソン症状等の錐体外路系症状が悪化し、身体硬直が起こり日常生活活動が著しく低下する場合等があり、アルツハイマー型認知症（以下、AD）

よりも抗精神病薬を慎重に使用することが求められている²¹⁾。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²²⁾、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。これらのことから、誤った診断結果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く、疾患の特徴に合わせた治療及びケアのために、DLBの早期診断は非常に重要である^{21, 22)}。

CDLB ガイドライン（1995 年度）の大きな問題点は、特異度は高い（>87%）が、感度が低く（22～58%）²³⁾、DLBを見逃していることであった。これを踏まえ、CDLB ガイドラインが2005年に第3版²⁴⁾として次のとおり改訂されており、この改訂ではDATシンチグラフィによる画像診断結果が重要な示唆症状として追加された。以下に、CDLB ガイドライン第3版の概要を示す。

1. 必須症状：進行性の認知機能障害が存在する
2. 中核症状：①注意や覚醒レベルの顕著な変化を伴う動揺性の認知機能、②繰り返す幻視、③ 特発性のパーキンソン症状〔2つ以上存在すれば **probable DLB**（DLB ほぼ確実例）、1つであれば **possible DLB**（DLB 疑い例）〕
3. 示唆症状：①REM睡眠行動障害、②重篤な抗精神病薬への過敏性、③SPECT又はPETで示される基底核でのDATへの集積低下（1つ以上の中核症状に加えて1つ以上の示唆症状があれば **probable DLB**、中核症状がなくても1つ以上の示唆症状があれば **possible DLB** と診断。示唆症状だけでは **probable DLB** と診断できない）
4. 支持症状：繰り返す転倒と失神、一過性の説明困難な意識消失、重篤な自律神経障害、系統的な妄想、幻視以外の幻覚、抑うつ、CT/MRIで示される側頭葉内側の形態が比較的保持されている状態、SPECT/PETで示される後頭葉での血流又は糖代謝の全般的低下、ミオMIBG-123注射液による核医学検査（以下、MIBG心筋シンチグラフィ）での心臓における集積低下、脳波での側頭葉の一過性鋭波を伴う著明な徐波。
5. DLBの診断を支持しない項目：脳血管障害、他の身体疾患又は脳疾患の存在、進行した認知症の段階になって初めてパーキンソン症状が出現した場合。
6. 症状の経過：認知症がパーキンソン症状の前か同時に起こった時にDLBと診断する。認知症を伴うPDとの区別が必要な試験では、認知症の発症がパーキンソン症状の発症後の1年以内の場合はDLBとする「1年ルール」を用いることが推奨される。

示唆症状に記載されるDATへの集積低下の有無を検査するために用いる薬剤は、本邦では未承認であり、また、1.5.2.5.3項に後述するように、支持症状に記載されているMIBG心筋シンチグラフィに関しては、国内ではミオMIBG-123注射液（以下、MIBG）が適応外使用されている状況である²⁰⁾。MIBG心筋シンチグラフィを除くと、国内におけるDLB診断はほぼ臨床症状のみで行わざるを得ない状況にある²⁰⁾。

1.5.2.4 海外での臨床試験成績及び使用実績により示される本剤に期待される臨床有用性

本剤に期待される臨床有用性として以下の点が挙げられる。

1.5.2.4.1 PS の早期診断

線条体の DAT 発現量は、PD（及び DLB）の臨床症状が発症する段階において、既に正常の半分以下に低下していることが報告されている⁵⁾。国内外での第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験及び CY96.FP.Ⅱ試験〕では、軽度の PD（片側性 PD）患者において、パーキンソン徴候発現対側の線条体における明らかな集積低下が示されており、発症早期での本剤の診断性能を示唆する結果が示されている。

本剤の海外第Ⅲ相試験〔PDT304 試験〕では、パーキンソニズムの初期症状を呈する患者を 3 年間観察し、3 年後の臨床診断を真のスタンダード（以下、SOT）として、初期診断時の臨床診断と本剤による SPECT 画像読影の診断精度を比較した。専門医による臨床診断の感度及び特異度はそれぞれ 93.0% 及び 51.6% であり、本剤を用いた SPECT 画像読影の感度及び特異度はそれぞれ 78.0% 及び 96.8% であった。すなわち、臨床診断に本剤を用いた SPECT 画像による SDD に関する情報を加えることで、診断の未確定な PS 患者における診断の特異度が向上することが示された。これは、本剤を用いた SPECT 画像読影は、診断の未確定な PS 患者において、抗 PD 薬による治療の必要な患者又は不要な患者を専門医がより正確に判断する上で有用であることを示す。

さらに、海外第Ⅲb/Ⅳ相試験〔PDT 408 試験〕では、診断が未確定な PS 患者を対象とし、本剤を用いた SPECT 画像読影が患者管理の判断に与える影響について長期間の追跡調査を行った。その結果、臨床診断のみで決定した患者管理の方針に、本剤を用いた SPECT 画像読影の情報が加わった場合、全症例の 72.0%（85 例）において 1 つ以上の方針変更がなされた（新たな治療の開始（41 例）、治療の中止（18 例）、予定していた検査の中止（28 例）等）。このように、本剤を用いた SPECT 画像読影は臨床診断成績よりも優れており、診断が未確定な PS の早期診断において有用であることが確認された。

本剤による SPECT 検査が SDD を伴う PS の診断において有用な情報となる可能性として、パーキンソン症状の 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場合、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場合などが想定される。また、英国立医療技術評価機構（以下、NICE）の作成した PD 診療ガイドラインには、本剤による SPECT 検査が、SDD を伴う PD 関連疾患と本態性振戦（以下、ET）の鑑別に役立つと記載されている²⁵⁾。

以上から、既存の臨床診断と比較した場合、本剤による SDD の検査は PS の発症早期の段階において精度の高い診断方法と考えられる。したがって、国内でも本剤による DAT シンチグラフィが実施可能となれば、抗 PD 薬治療が必要な患者又は不要な患者を専門医がより正確に判断する上で有用な情報となることが期待される。

1.5.2.4.2 DLB の早期診断

probable DLB 又は possible DLB（SDD あり）の特徴を持つ認知症患者並びに non-DLB（SDD なし、AD 又は VaD など）の特徴を持つ認知症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕の結果、1 年後の臨床診断を SOT とした場合の本剤による probable DLB の診断精度は、感度 78.5%、特異度 92.8% であった。さらに、PD 及び DLB（SDD あり）又は AD（SDD なし）を示唆する臨

床症状のある患者又は健康成人を対象とし、剖検後の病理診断を SOT とした海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] の結果から、感度が 77.8%、特異度が 84.6%であり、臨床診断の性能（感度：77.8%，特異度：46.2%）を上回ると報告されている。したがって、DLB を疑う場合の診断に本剤は有用である²⁶⁾。また、NICE の作成した認知症診療ガイドラインには、本剤による SPECT 検査は、DLB が疑わしい場合の診断に役立ち、用いるべきとしている²⁷⁾。

CDLB ガイドライン第 3 版²⁴⁾において、DLB の臨床的な特徴を表す最も重要な症状は中核項目であるが、示唆項目は中核項目に次いで DLB の臨床的な特徴を表す重要な症状である。示唆項目のうち、画像診断による SDD の確認以外の項目は臨床症状による基準であるため、DLB の病態を客観的に示すことのできる示唆項目は SDD を確認できる画像検査のみである。少なくとも 1 つの中核項目が確認され possible DLB と診断された場合に、本剤による検査で SDD が確認されれば probable DLB となる等、当該検査は DLB をより正確に把握する上で必須となっている。

したがって、国内でも本剤による DAT シンチグラフィが実施可能となれば、海外と同様の示唆項目に関する評価が可能となり、possible DLB と判定された症例について、probable DLB としての可能性を専門医がより正確に判断する上で有用な情報となることが期待される。

1.5.2.4.3 SWEDD の除外

海外第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] では、臨床診断で PD と診断されたにも関わらず本剤による検査で異常のない（SDD が確認されない）症例が 21%報告されており²⁸⁾、これらの患者は SWEDD（Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit）と呼ばれ本剤が新しい診断基準を提供することとなった。

SWEDD は診断困難な ET 等を含むと考えられており、既存の臨床診断では PD と誤診される²⁸⁾。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、PD 患者の適切な患者管理、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ことが期待される。

また、以下の 4) に記すように、新規抗 PD 薬の治験では SWEDD を除外して PD 患者をより正確にエントリーすることが、新規抗 PD 薬の治験時に必要になると思われる。

1.5.2.4.4 新規抗 PD 薬の開発

近年、抗 PD 薬に関する複数の臨床研究において早期の治療開始によって予後が改善することが示されており、PD の治療では早期治療開始が主流になっている¹¹⁾。しかし、PD 及び DLB では臨床所見に基づく診断が、発症早期では困難なケースも多い。現在、SDD 等の特徴的病理所見は死後の剖検で初めて確認されるため、患者の生存中に SDD を反映する情報を提供できる診断技術は本邦にはなく、その開発が望まれている。上記のように、本剤は DAT の画像化による SDD の客観的な情報を提供しうる技術であり、患者に関する他の臨床情報と併用すべき、標準的診断方法と考えられる。

抗 PD 薬の開発に本剤が利用されている事例として、日本、米国及び欧州の計 10 箇国で 2006 年に開始された「PRamipexole On Underlying Disease study」がある²⁹⁾。当該試験は、早期 PD 患者 535 例を対象に、薬物治療の開始時期の違いによる臨床転帰を比較する Pramipexole の第Ⅳ相試験である。副次的評価項目の一つとしてベースライン時と 15 箇月後に、本剤を用いる SPECT を実

施し、DAT 密度の変化を比較しているが、本剤が承認されていない日本では当該評価を実施できず、欧州と評価項目の乖離が生じている。

さらに、2010 年に米国、英国、独国、イタリア及びオーストリアにおいて「The Parkinson's Progression Markers Initiative（以下、PPMI）」が開始された³⁰⁾。PPMI は新規抗 PD 薬の開発に有用な客観的な生物学的指標（バイオマーカー）の探索を目的とする初めてのプロスペクティブ多施設共同研究である³¹⁾。PD 患者 400 例及び健康成人 200 例及び SWEDD 約 80 例を対象に、神経学的観察及び神経学的検査（脳脊髄液検査、画像検査、遺伝子検査）を実施して 3～5 年間にわたり病態進行を追跡調査する。PPMI の画像検査では本剤による SDD の検査が評価項目となっている。本剤による検査所見の経時的な変化と臨床での病状改善効果又は問題症状発生率の関連性に係る知見が蓄積されることで、近い将来、本剤が新規抗 PD 薬の開発の標準的評価項目となる可能性がある。

以上から、本剤を用いる SDD の検査は、新規抗 PD 薬の治験において PD 患者をより正確にエントリーする上で有用な情報となることが期待される。

1.5.2.5 本邦の現況より示される画像診断の必要性

1.5.2.5.1 本邦の PD 治療における画像診断の必要性について

患者自身には振戦等の自覚があるにもかかわらず、不可逆的に進行する PD であるとの認識を持たない、又は受け入れられない患者は、複数の医療機関を受診し、その都度同じ検査を受けることになり、適切な治療開始の時期を逃す可能性がある。本剤を用いる画像診断により、患者に病態を客観的に示すことで患者自身の病識を持たせることが可能であり、適切な時期に治療開始し、当該患者の積極的な治療に繋がることが期待される。

1.5.2.5.2 本邦の認知症対策における画像診断の必要性について

本邦の認知症対策の一つとして、厚生労働省によって平成 20 年度に認知症疾患医療センター運営事業が創設され、全国に約 150 箇所の認知症疾患医療センターを設置することが目標として定められている。当該医療センターの役割と活動における課題として、各医療センター内の連携（神経内科、精神科、脳神経外科による協働診療、放射線技師等コメディカルとの連携）、医療センターと地域医療施設（かかりつけ医）の連携、医療と介護の連携（患者の家族、ケアマネジャーとの情報共有）が挙げられている³²⁾。認知症対策において地域医療の連携で取り組むべき主な問題として、以下の点がある。

(1) 専門医、かかりつけ医の立場から：

- ・早期診断の困難さ
- ・鑑別診断の困難さ
- ・精神症状等の周辺症状への対応の困難さ

(2) ケアマネジャーの立場から：

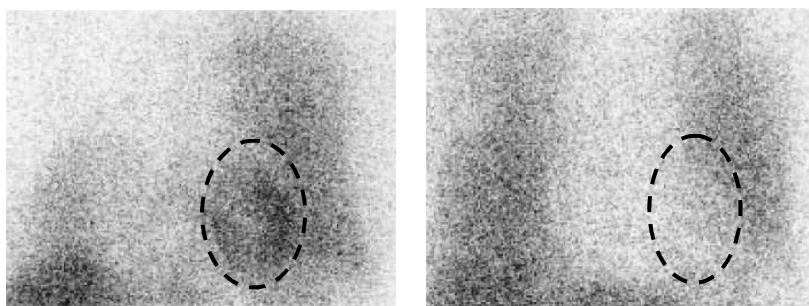
- ・患者及び家族が認知症と認めたがらず、専門医療機関への受診に結びつけられない
- ・精神症状等の周辺症状への対応の困難さ

これらの問題点への対応策を進める上で、地域医療連携による認知症対策のネットワーク構築が必須となる。その際に重要な点の一つは認知症疾患に対する情報共有化、各患者の情報共有化

にある。画像診断の情報は、専門医による診断の精度を上げるだけでなく、情報共有化の観点において病態を客観的に示すことができる点で必須の情報となっている。本剤を用いる SDD の検査は、認知症対策のネットワーク構築において、DLB 患者の病態に関する情報を共有する上で有用な情報となることが期待される。

1.5.2.5.3 MIBG 心筋シンチグラフィについて

PD 及び DLB では中枢神経だけでなく末梢神経の一種である交感神経も障害される。MIBG は、「心シンチグラフィによる心臓疾患の診断」を効能・効果として 1992 年に本邦で承認された放射性医薬品である。本邦では近年、心筋の交感神経の分布及び活動性を画像化する MIBG 心筋シンチグラフィが、PD 及び DLB と関連疾患 (PD 以外の PS, AD 等) との鑑別に用いられている^{33, 34)}。PD や DLB では、MIBG シンチグラフィにおいて心筋への集積が健常者や AD に比べ有意に低下していることが報告されており³³⁾、図 1.5.2.5-1 に示すとおり、AD 患者では心臓への MIBG の集積が認められるが、DLB 患者ではほとんど認められない。そのため、効能外であるがアルツハイマー型認知症の診断・治療・ケアガイドラインには、AD と DLB の鑑別診断に有用であることが記載されている³⁵⁾。このことは、神経変性疾患を診断する専門の医師にとって、患者の神経の脱落状態を評価する画像診断法が病態把握に必須なものであることを示している。



文献 34)より一部改変

図 1.5.2.5-1 AD 患者 (左) 及び DLB 患者 (右) における MIBG 心筋シンチグラフィ
(破線枠内は心臓)

第 6 回全国核医学診療実態調査報告書³⁶⁾によると、MIBG は、2007 年には 29,885 件の検査が行われていると推定されている。調査表には特に検査対象となった病名の記載箇所がないので、疾患の実数を把握することはできないが、MIBG を使用した検査項目欄に PD 等と特記されている回答が少なからず存在した。また、MIBG による「PD 又は DLB の診断のための心筋シンチグラム」が 2012 年 4 月より社会保険診療報酬支払基金による保険償還の対象とされたことから、PD 及び DLB の鑑別に MIBG が使用されている実態がある。

しかし、MIBG 心筋シンチグラフィは国内外共に PD 及び DLB に対する適応はなく^{34, 35)}、当該検査方法は脳内の病態を確認するものではなく、心筋への集積低下をもって、PD 又は DLB を間接的に診断している。また、心筋梗塞の既往歴を有する患者や糖尿病を併発している患者では画像を評価できないため使用が制限される。脳内線条体における SDD の有無を検出する本剤が承認されれば、PD 及び DLB の脳内病態が直接的に評価可能となるため、MIBG による検査の大部分は本剤による検査に置き換わり、適応外薬を用いた検査の解消に繋がる。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 海外での使用状況

海外での本剤の開発は GE Healthcare 社（以下、GEHC 社）が行い、2013 年 7 月現在、海外 34 の国又は地域で承認されている。2000 年に欧州委員会（欧州連合の政策執行機関）によって PS に対する診断剤として承認され（販売名：DaTSCAN）、2006 年に DLB に対する効能追加が行われた。承認後の臨床使用により、本剤の診断剤としてのエビデンスが蓄積され、NICE の作成した PD 診療ガイドライン²⁵⁾及び認知症診療ガイドライン²⁷⁾、DLB に関する国際ワークショップの作成した CDLB ガイドライン²⁴⁾及び欧州神経学会の作成した AD 診療ガイドライン³⁷⁾に、PD 及び DLB の臨床診断基準の一部として本剤を使用することが記載されている。本剤の投与実績及び標準的診断法としての確立等を踏まえ、GEHC 社は 2009 年に米国での承認申請を行い、2011 年 1 月に PS に対する診断剤として承認された（販売名：DaTscan）。米国核医学会は、本剤を適切に使用するためのガイドラインを作成している³⁸⁾。

1.5.3.2 本邦における承認申請の経緯

本邦において、当社は GEHC 社と並行して、同一有効成分を含有する診断用放射性医薬品（開発コード：NMA98）の開発を行い、20 年には第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験〕を終了した。しかし、第Ⅲ相試験の実施にあたり、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（相談番号：# ）を実施した結果、 の を対象に の患者を する試験を実施することが困難であると判断し、NMA98 の開発を中断した。

一方、2009年8月に「医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成21年6月18日付厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬食品局審査管理課）に基づき、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、国内での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、NMA98 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 350,000 例を超える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。

1.5.3.3 品質

1.5.3.3.1 原藥

本剤の有効成分は、イオフルパン（ ^{123}I ）である。本剤の製造において、生成するイオフルパン（ ^{123}I ）は████であり、また、約 13 時間というヨウ素-123 の短い物理学的半減期のため、工程中でイオフルパン（ ^{123}I ）を████して████、████することはできない。

1.5.3.3.2 製劑

本剤は、1 バイアル中にイオフルパン (^{123}I) を検定日時において 167MBq 含むように製する。
本剤の一次包装形態は、国内第Ⅲ相臨床試験では無色ガラス製バイアル容器を採用したが、医療

従事者の放射線防護の観点から、無色ガラス製シリンジ型バイアル容器に変更した。本剤の開発において、当社は欧米で製造販売を行っている GEHC 社の製造方法を導入し、規格及び試験方法は、GEHC 社での検討結果及び設定された規格及び試験方法を参考に、本剤の製造方法における特徴及び本剤の安定性を考慮して設定した。安定性については、遮蔽容器中で遮光して実施した長期保存試験及び加速試験において、設定したいずれの試験項目においても顕著な変化は認められなかった。長期保存試験の結果などを踏まえて、貯蔵条件を室温、遮光保存とし、有効期間を検定日時の7時間後とした。

1.5.3.4 非臨床試験

1.5.3.4.1 薬理試験

薬理試験は、19■■年～20■■年に当社及びGEHC社が実施した。

効力を裏付ける試験では、イオフルパン (^{123}I) のDATに対する特性を明らかにするため、*in vitro* 及び*in vivo*で結合親和性を評価した。*in vitro*では、げっ歯類由来受容体及びトランスポーター、並びに組換えヒトトランスポーターなどを用いて結合阻害試験を実施した結果、イオフルパン (^{123}I) がDATに対して高い結合親和性を有することが示された。また、*in vivo*では、ラット脳内分布試験、*in vivo*結合阻害／置換試験、及び片側パーキンソン病モデルサルを作成して実施したSPECT評価の結果、イオフルパン (^{123}I) 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。これらの結果から、イオフルパン (^{123}I) は、投与後にSPECT装置を用いて γ 線を検出してシンチグラムを得ることができ、DATシンチグラフィが行える診断用放射性医薬品になることが期待される。

イオフルパン (^{123}I) がコカインと類似の骨格を有することから、副次的薬理試験では、コカインとの類似性を評価するために、ラットを用いて薬物弁別試験及び旋回行動誘発試験を実施した。その結果、DATに結合するイオフルパン (^{123}I) は、非常に高い用量（ヒト最大用量の16,000倍以上）の場合、ドパミンの取込みを阻害してシナプス間隙のドパミン濃度を上昇させることで、コカイン類似の薬理作用を発現することが示唆された。

安全性薬理試験では、イオフルパン (^{123}I) の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した。その結果、ラットで一過性の常同行動及び筋緊張の変化、イヌで一過性の血圧及び心拍数の増加、並びにラット及びイヌで一過性の呼吸数増加を認めたが、イオフルパン (^{123}I) の臨床用量においてこれらの薬理作用を示す可能性は低いと判断した。

薬力学的相互作用試験では、DATシンチグラフィの対象としてPSが考えられるため、PD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）及び中枢神経作用薬（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）との相互作用を検討した。その結果、高用量（ヒト最大用量の160,000倍）のイオフルパン (^{123}I) を併用した場合、L-ドパの薬理作用を延長することが示された。その他のPD治療薬及び中枢神経作用薬との相互作用は認められなかった。イオフルパン (^{123}I) の臨床使用において、これらのPD治療薬及び中枢神経作用薬との相互作用を示す可能性は低いと判断した。

1.5.3.4.2 薬物動態試験

薬物動態試験は、19■■年～20■■年に当社及びGEHC社が実施した。

ラット及びカニクイザルを用いて、静脈内投与によるイオフルパン (^{123}I) の分布、代謝及び排

泄を検討した。被験物質として、イオフルパン (^{123}I) 又はイオフルパン (^{125}I) を用いた。その結果、イオフルパン (^{123}I) は、投与後速やかに全身に分布し、数種類に代謝された後、特定の臓器・組織に顕著な残留性を示すことなく尿中及び糞中に排泄された。

1.5.3.4.3 毒性試験

毒性試験は、19■■～20■■年に当社及びGEHC社が実施した。被験物質として、非放射性のイオフルパンを用いた。

単回投与毒性試験では、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用い、反復投与毒性試験では、ラット、ウサギ及びイヌを用いた。反復投与毒性試験で観察されたイオフルパンの主な毒性所見は、一般状態や血圧、心拍数への影響など、イオフルパンの中樞神経系への作用によると考えられる変化であった。これら所見は、ラット及びイヌでは極めて高い用量でのみ確認された。ウサギでは最低用量（ヒト最大用量の1,000倍）から一般状態への影響が観察されており、無毒性量が確立されなかったが、認められた所見は回復性を示しており、他の観察項目においてイオフルパン投与に関連する所見は確認されなかった。その他の毒性徴候として、ラットで肺における限局性の軽度の出血が確認されたが、呼吸器系の異常を示唆する症状は極めて高い用量でのみ認められた。

遺伝毒性試験は、細菌、哺乳類培養細胞及びマウスを用いて評価した。その結果、全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。

局所刺激性試験をウサギを用いて実施した結果、動脈内、静脈内及び静脈周囲へのイオフルパン単回投与による局所刺激性は認められなかった。また、本剤に用いる溶媒の局所刺激性試験をラット及びウサギを用いて実施した結果、投与部位への軽度な局所刺激性が示された。

以上のことから、イオフルパン (^{123}I) の臨床使用において、重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えた。

1.5.3.5 臨床試験

1.5.3.5.1 国内臨床試験及び治験相談

医薬品■■■■相談（20■■年■■月■■日、#■■■■）は、GEHC 社が実施した。それ以外の治験相談及び国内臨床試験は、全て当社が実施した。

(1) 第 I 相試験 [NMA98P1 試験]（19■■年■■月～19■■年■■月）

健康成人を対象とした第 I 相試験 [NMA98P1 試験] を実施した。被験薬 (NMA98) 144～216MBq を単回静脈内投与し、薬物動態及び安全性を探索的に検討した。

イオフルパン (^{123}I) は、投与後速やかに血中から消失し、血中での蛋白非結合率は約 7% と推察された。イオフルパン (^{123}I) が集積する主な臓器は、肺、肝臓、脳及び腹部であったが、いずれも徐々に減少し、滞留を認める臓器はなかった。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ることが示された。また、主な排泄経路は腎・尿路系であることが示唆された。特異的結合指標（（線條体の放射能－後頭葉の放射能）／後頭葉の放射能）は被験薬投与後 3 時間以降安定していたことから、至適撮像時間は投与後 3 時間以降であることが示唆された。また、特異的結合指標は加齢により低下することが示された。脳内に移行する可能性のある脂溶性代謝物が線條体での DAT の分布の評価に及ぼす影響は小さいと推察した。

被験薬投与による被曝線量は、既存の脳血流シンチグラフィ用製剤以下であった。被験薬との

因果関係が否定できない有害事象は認められず、被験薬は安全で忍容性は良好であることが確認された。

(2) 治験相談（個別相談、20 年 月 日、# ）

NMA98 の第Ⅱ相試験の実施にあたり、 及び の 、 の 及び の の について相談を行った。機構の指摘を踏まえ、第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] を実施した。

(3) 第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] (20 年 月～20 年 月)

PS 患者（臨床的に診断が確定された PD 患者、MSA 患者及び PSP 患者）及び臨床的に診断が確定された ET 患者を対象とした第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] を実施した。被験薬（NMA98）162～188MBq を単回静脈内投与後 3、4 及び 6 時間に SPECT を撮像し、有効性及び安全性を探索的に検討した。

SOT は、組入れ時の臨床診断であった。至適投与量は 167MBq、至適撮像時間は投与後 3～6 時間であることを確認した。盲検化した画像の視覚的判定により、PS と non-PS (ET) を高い精度で鑑別できた。また、特異的／非特異的結合比により、PS と non-PS (ET) を高い精度で鑑別できる可能性を確認した。PD においては、Hoehn & Yahr (H&Y) の重症度又は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) のスコアが高いほど、特異的／非特異的結合比が低下する負の相関を有することを確認した。また、特異的／非特異的結合比により、パーキンソン徴候が出そろっていない発症初期の軽症 PD を初期に鑑別診断できる可能性が示唆された。

被験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 13.2% (9/68 例) で、いずれの事象も軽度又は中等度であり、安全性に問題となる点は認められなかった。

(4) 治験相談（医薬品第Ⅱ相試験終了後相談、20 年 月 日、# ）

NMA98 の第Ⅲ相試験の実施にあたり の 及び の の について相談を行った。本剤を と の として使うのであれば、 では を対象とした方が良いとの機構の指摘を受け の を対象に の 患者を する試験を実施することは困難であると判断し、その後、当社は NMA98 の開発を中断した。

(5) 治験相談（医薬品 相談、20 年 月 日、# ）

GEHC 社は、本剤の について相談を行った。機構の指摘を踏まえ、 した。

(6) 治験相談（医薬品第Ⅱ相試験終了後相談、20 年 月 日、# ）

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請を受け、本邦において本剤を開発するにあたり の 及び の から した PS 及び DLB に関する本剤の 及び の について相談を行ったところ、それぞれ以下の指摘を受けた。

- 1) 〇〇の〇〇について
- ・〇〇において、〇〇と〇〇の〇〇及び本剤の安全性が確認されれば、当該〇〇を〇〇することは、現時点では可能であると考ええる。
- 2) 〇〇の〇〇について
- ・〇〇・〇〇及び〇〇について、本剤の有効性及び安全性を説明するために十分なものとすること。本剤の線条体への集積は加齢に伴って低下することから、〇〇で〇〇が〇〇のように〇〇ことが望ましい。
 - ・〇〇及び〇〇による〇〇の〇〇は受入可能である。〇〇及び〇〇についても〇〇に〇〇ことを検討する必要がある。
 - ・〇〇の〇〇を用いて〇〇を評価することは受入可能であるが、〇〇を行い、〇〇との関係を検討することが望ましい。〇〇の試験に〇〇の〇〇を〇〇ことは受入可能である。〇〇の〇〇は受入可能であり、〇〇の〇〇からの相談者の説明を前提にすれば〇〇として〇〇MBqを〇〇ことについても受入可能と考える。

以上の指摘を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の治験計画を確定し、第Ⅲ相試験〔NMA78P3-1 試験、NMA78P3-2 試験〕を実施した。

(7) 第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] (20 年 月～20 年 月)

PS 患者（臨床的に診断が確定された PD 患者，MSA 患者及び PSP 患者），臨床的に診断が確定された ET 患者及び健康成人を対象とした第Ⅲ相試験〔NMA78P3-1 試験〕を実施した。本剤 112～120MBq 又は 188～200MBq を単回静脈内投与後 3 時間又は 6 時間に SPECT を撮像し，本剤の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目は、組入れ時の臨床診断を SOT としたときの画像読影委員会による盲検下の画像読影の診断精度（投与後 3 時間）であった。感度は 100.0%（16/16 例，95%信頼区間：79.4～100.0），特異度は 90.9%（10/11 例，95%信頼区間：73.9～100.0）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現はなく、本剤の安全性に問題がないことが示された。

(8) 第三相試験 [NMA78P3-2 試験] (20 年 月～20 年 月)

臨床的に診断が確定された DLB 患者，臨床的に診断が確定された AD 患者及び健康成人を対象とした第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕を実施した．本剤 109～120MBq 又は 174～198MBq を単回静脈内投与後 3 時間又は 6 時間に SPECT を撮像し，本剤の有効性及び安全性を検討した．

主要評価項目は、組入れ時の臨床診断を SOT としたときの画像読影委員会による盲検下の画像読影の診断精度（投与後 3 時間）であった。感度は 70.0%（7/10 例，95%信頼区間：41.6～98.4），特異度は 90.9%（10/11 例，95%信頼区間：73.9～100.0）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現はなく、本剤の安全性に問題がないことが示された。

(9) 治験相談（医薬品申請前相談（オーファン以外）, 20 年 月 日, #)

国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験〕終了後、本剤の承認申請を行うにあたり、PS 及び DLB に関する本剤の[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]、[REDACTED]の[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]について相談を行ったところ、それぞれ以下の指摘を受けた。

1) [REDACTED]の[REDACTED]について

- ・[REDACTED]において、[REDACTED]が[REDACTED]され、[REDACTED]は[REDACTED]と[REDACTED]、また既存の[REDACTED]等を踏まえると、[REDACTED]を[REDACTED]ことにより[REDACTED]を[REDACTED]ことは受入可能と考える。
- ・[REDACTED]において、[REDACTED]のうち[REDACTED]について[REDACTED]に[REDACTED]よりも[REDACTED]であった。本剤の[REDACTED]を[REDACTED]ためには、既存の[REDACTED]から本剤を用いた SPECT 画像検査の[REDACTED]を[REDACTED]を[REDACTED]を行い、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]に対する本剤を用いた SPECT 画像検査の[REDACTED]を[REDACTED]必要がある。本剤を用いた SPECT 画像検査の[REDACTED]を[REDACTED]際には、[REDACTED]を[REDACTED]として[REDACTED] [REDACTED]と同様の[REDACTED]の[REDACTED]（[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]の[REDACTED]と[REDACTED]との[REDACTED]）を実施した場合に同様の[REDACTED]が[REDACTED]ことが[REDACTED]ということ、[REDACTED]の[REDACTED]に基づき[REDACTED]必要がある。
- ・[REDACTED]で[REDACTED]の[REDACTED]に[REDACTED]が[REDACTED]について[REDACTED]上で、本剤が[REDACTED]で[REDACTED]際には、[REDACTED]が[REDACTED] [REDACTED]のための[REDACTED]を[REDACTED]が必要と考える。

2) [REDACTED]について

- ・上述の[REDACTED] [REDACTED]に対する[REDACTED]により、本剤を用いた SPECT 画像検査の[REDACTED]を[REDACTED] [REDACTED]のであれば、[REDACTED]で[REDACTED]ことは可能と考える。

3) [REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]について

- ・[REDACTED]を踏まえ、本剤の[REDACTED]を[REDACTED]～[REDACTED]MBq、[REDACTED]を[REDACTED]～[REDACTED]とする考え方に現時点で大きな問題はないと考える。
- ・[REDACTED]等の[REDACTED]について、[REDACTED]の[REDACTED]が[REDACTED] [REDACTED]ではなく、[REDACTED]の[REDACTED]から[REDACTED]を[REDACTED]こともできないため、当該[REDACTED]を[REDACTED]に関する[REDACTED]を[REDACTED]に[REDACTED]ことは不適切と考える。

4) [REDACTED]の[REDACTED]について

- ・[REDACTED]の[REDACTED]及び[REDACTED]で[REDACTED]を[REDACTED]することで差し支えないと考える。

5) [REDACTED]の[REDACTED]について

- ・「[REDACTED]」に[REDACTED]がないか、[REDACTED]の全ての[REDACTED]及び[REDACTED] [REDACTED]の[REDACTED]を踏まえた上で検討する必要がある。
- ・[REDACTED]については[REDACTED]の[REDACTED]に基づき[REDACTED]ことが適切と考える。

以上の指摘を踏まえ [REDACTED] [REDACTED]を行い、本剤の製造販売承認申請資料を整備した。

1.5.3.5.2 海外臨床試験

海外臨床試験は、全て GEHC 社が実施した。

(1) 第Ⅰ相試験〔CY95.FP.I 試験〕（1995年11月～1996年11月）

健康成人を対象とした第Ⅰ相試験〔CY95.FP.I 試験〕を実施した。本剤 88～128MBq を単回静脈内投与し、薬物動態及び安全性を検討した。

イオフルパン（ ^{123}I ）は、投与後速やかに血中から消失した。イオフルパン（ ^{123}I ）が集積する主な臓器は、肺、肝臓及び脳であった。脳への取込みは投与量の約 7% であり、その内の 30% が線条体集積した。被験薬は主に腎・尿路系により体外に排泄された。

吸収線量は最も高い膀胱壁で 0.054mGy/MBq、平均実効線量当量は 0.024mSv/MBq であり、いずれも許容される範囲であると考えられた。有害事象の発現はなく、本剤は安全で忍容性は良好であることが確認された。

(2) 第Ⅱ相試験〔CY96.FP.II 試験〕（1996年11月～1997年11月）

臨床的に診断が確定された PD 患者及び健康成人を対象とした第Ⅱ相試験〔CY96.FP.II 試験〕を実施した。本剤 97～121MBq を単回静脈内投与し、有効性及び安全性を探索的に検討した。

SPECT 画像読影に適した撮像時間は投与後 3～6 時間であることが示された。この期間内に本剤の線条体における特異的／非特異的結合比は安定しており、PD 患者で健康成人より有意に低く（ $p<0.01$ ），本剤による SPECT 画像読影は SDD 検出に適していることが示された。また、片側パーキンソン病患者の結果から、本剤による SPECT 画像読影によって SDD の早期検出が可能であることが示唆された。また、本剤による脳内 DAT の占有率は最大 1% と推定され、薬理作用が発現しない水準であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現はなく、本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(3) 第Ⅱ相試験〔PDT 02005 試験〕（1997年11月～2000年11月）

血管性パーキンソニズム患者及び脳血管疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験〔PDT02005 試験〕を実施した。本剤 125～174MBq を単回静脈内投与後 3～6 時間に SPECT を撮像し、本剤の有効性及び安全性を探索的に検討した。

主要評価項目は、核医学専門医が行う本剤の線条体集積に関する SPECT 画像読影であった。脳血管疾患の CT 又は MRI 画像上の特徴がみられるかどうかを問わず、本剤による SPECT 画像読影によってパーキンソニズムを除外できることが示された。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 4%（2/51 例）であり、認められた有害事象は、閉所恐怖症、心電図異常が各 1 例であった。重篤又は高度と判定された有害事象は認められず、本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(4) 第Ⅲ相試験〔DP008-003 試験〕（1997年8月～1998年2月）

PS 患者（臨床的に診断が確定された PD 患者、MSA 患者及び PSP 患者）、臨床的に診断が確定された ET 患者及び健康成人を対象とした第Ⅲ相試験〔DP008-003 試験〕を実施した。本剤 111～201MBq を単回静脈内投与後 3～6 時間に SPECT を撮像し、本剤の有効性及び安全性を検証した。

主要評価項目は、組入れ時の臨床診断を SOT としたときの SDD 検出における治験実施医療機関の読影者による SPECT 画像の感度及び特異度の評価であった。治験実施医療機関における非盲

検下の SPECT 画像読影の感度は 97.5% (154/158 例, 95%信頼区間: 93.6~99.3), 特異度は 98.4% (61/62 例, 95%信頼区間: 91.3~100.0) であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 7% (15/224 例) であり, 1%以上に認められた有害事象は, 頭痛, 回転性めまい, 空腹及び蟻走感であった。重篤な有害事象 (パーキンソン病の増悪) 1 例が認められたが, 本剤との因果関係は否定されており, 本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(5) 第Ⅲ相試験 [PDT03007 試験] (2000 年 1 月~2000 年 10 月)

第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] の評価可能集団の被験者を対象とした第Ⅲ相試験 [PDT03007 試験] を実施した。本剤 117~184MBq を単回静脈内投与後, 各被験者について第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] での撮像時間との差が 30 分以内, かつ本試験での本剤投与後 3~6 時間の範囲で SPECT を撮像し, 本剤の有効性及び安全性を検証した。

主要評価項目は, 第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] で取得した画像 (以下, スキャン 1) とその 2 年後に本試験で取得した画像 (以下, スキャン 2) における半定量的指標 (被殻/尾状核比) の平均値の比較であった。PS 患者, ET 患者及び健康成人において, スキャン 1 とスキャン 2 の間における被殻/尾状核比の平均値に有意な差は認められなかった ($p=0.307$, $p=0.994$, $p=0.757$)。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は, 6% (2/31 例) であり, 認められた有害事象は, 悪心, アナフィラキシー反応, 浮動性めまい, 頭痛が各 1 例であった。重篤又は高度と判定された有害事象は認められず, 本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(6) 第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] (1999 年 1 月~2005 年 6 月)

パーキンソニズムの初期症状を呈する患者及び健康成人を対象とした第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] を実施した。0 箇月目, 18 箇月目, 36 箇月目に本剤 116~191MBq を単回静脈内投与後 3~6 時間に SPECT を撮像し, 本剤の有効性及び安全性を検証した。

主要評価項目は, 36 箇月後の臨床診断を SOT としたときの, 0 箇月目における独立した 3 名の読影者による盲検下での SPECT 画像読影及び実施医療機関での非盲検下の SPECT 画像読影の感度及び特異度であった。独立した 3 名の読影者による盲検下での SPECT 画像読影の感度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は $77.99 \pm 0.555\%$, 特異度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は $96.77 \pm 0.000\%$ であり, 治験実施医療機関での SPECT 画像読影の感度は 80.3% (57/71 例, 95%信頼区間: 69.1~88.8), 特異度は 90.3% (28/31 例, 95%信頼区間: 74.2~98.0) であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 7% (13/179 例) であり, 1%以上に認められた有害事象は, 頭痛, 悪心, 注射部位血腫, 浮動性めまい及び味覚異常であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり, 本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(7) 第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] (2003 年 11 月~2006 年 6 月)

認知症の兆候及び症状を呈する患者を対象とした第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] を実施した。本剤 121~287MBq を単回静脈内投与後 3~6 時間に SPECT を撮像し, 本剤の有効性及び安全性を検証した。

主要評価項目は, 組入れ時及び 12 箇月後の追跡調査時の臨床診断を SOT としたときの独立した 3 名の読影者による盲検下での本剤による SPECT 画像読影の感度及び特異度であった。probable

DLB 対 non-DLB について、組入れ時の臨床診断を SOT とすると、感度（平均値±標準偏差）は $78.4 \pm 2.71\%$ 、特異度（平均値±標準偏差）は $90.1 \pm 1.43\%$ であった。12 箇月後の追跡調査時の臨床診断を SOT とすると、感度（平均値±標準偏差）は $78.5 \pm 3.97\%$ 、特異度（平均値±標準偏差）は $92.8 \pm 1.90\%$ であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 3%（9/326 例）であり、2 例以上に発現した有害事象は、悪心 3 例、血腫 2 例であった。いずれの事象も軽度であり、本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(8) 第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験]（20 年 月～20 年 月）

未確定 PS 患者（臨床診断が確定していない、パーキンソン症状を呈する患者）を対象とした第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] を実施した。本剤 114～187MBq を単回静脈内投与後 3～6 時間に SPECT を撮像して、本剤の臨床的有用性を検証した。

主要評価項目は、24 箇月後の臨床診断を SOT としたときの治験実施医療機関における非盲検下の SPECT 画像読影の感度及び特異度であった。SPECT 画像読影の感度は 97.9%（47/48 例、95% 信頼区間：88.9～99.9）、特異度は 76.7%（23/30 例、95% 信頼区間：57.7～90.1）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 2%（2/120 例）であり、腹痛、下痢、多幸気分が各 1 例であった。重篤な有害事象は腹痛及び下痢であり、本剤との関連性は不明と判定されたが、当該症例は腸癌であったため、その症状であると推察された。本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(9) 第Ⅳ相試験 [PDT409 試験]（2006 年 10 月～2011 年 1 月）

未確定 PS 患者（臨床診断が確定していない、パーキンソン症状を呈する患者）を対象とした第Ⅳ相試験 [PDT409 試験] を実施した。被験者を SPECT 画像診断群（以下、画像診断群）と非画像診断対照群に分け、本剤の臨床的有用性を検証した。SPECT 画像診断群では本剤 121～203MBq を単回静脈内投与し、3～6 時間に SPECT を撮像した。

主要評価項目は、組入れ時から 12 週後までに臨床管理が変更された被験者の割合であった。当該被験者の割合は、画像診断群 50%（58/116 例）、非画像診断対照群 31%（40/128 例）であり、画像診断群で有意に高かった（ $p=0.002$ ）。

本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 1%（1/122 例）であり、頭痛 1 例であった。当該事象は軽度であり、本剤は安全で忍容性があることが確認された。

(10) 医師主導試験 [GE-001-Walker 試験]（19 年 月～（継続中））

DLB 患者、AD 患者、PD 患者及び健康成人を対象とした医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] が Walker らによって実施され、現在も継続中である。本剤 150～185MBq を単回静脈内投与し、3～4 時間に SPECT を撮像して、本剤の有効性を検討した。

主要評価項目は、剖検診断を SOT としたときの初期の臨床診断及び盲検下の SPECT 画像読影の感度及び特異度であった。現在までに 23 例の剖検が実施されており、完全なデータは 22 例から得られている。初期の臨床診断の診断精度は感度 77.8%（7/9 例）、特異度 46.2%（6/13 例）であった。一方、本剤による 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、初期の臨床診断の診断精度と比較すると感度は同等であり、特異度は高かった。

1.5.4 開発の経緯図

図 1.5.4-1～1.5.4-3 に開発の経緯図を示す.

試験項目	
構造及びその他の特性	
製造方法	
規格及び試験方法	
ロット分析	
安定性試験	

図 1.5.4-1 開発の経緯図（製剤開発及び品質に関する試験）

試験項目		
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
	薬力学的薬物相互作用試験	
薬物動態	分布	
	代謝	
	排泄	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	局所刺激性試験	
	その他の毒性試験	

図 1.5.4-2 開発の経緯図（非臨床試験）

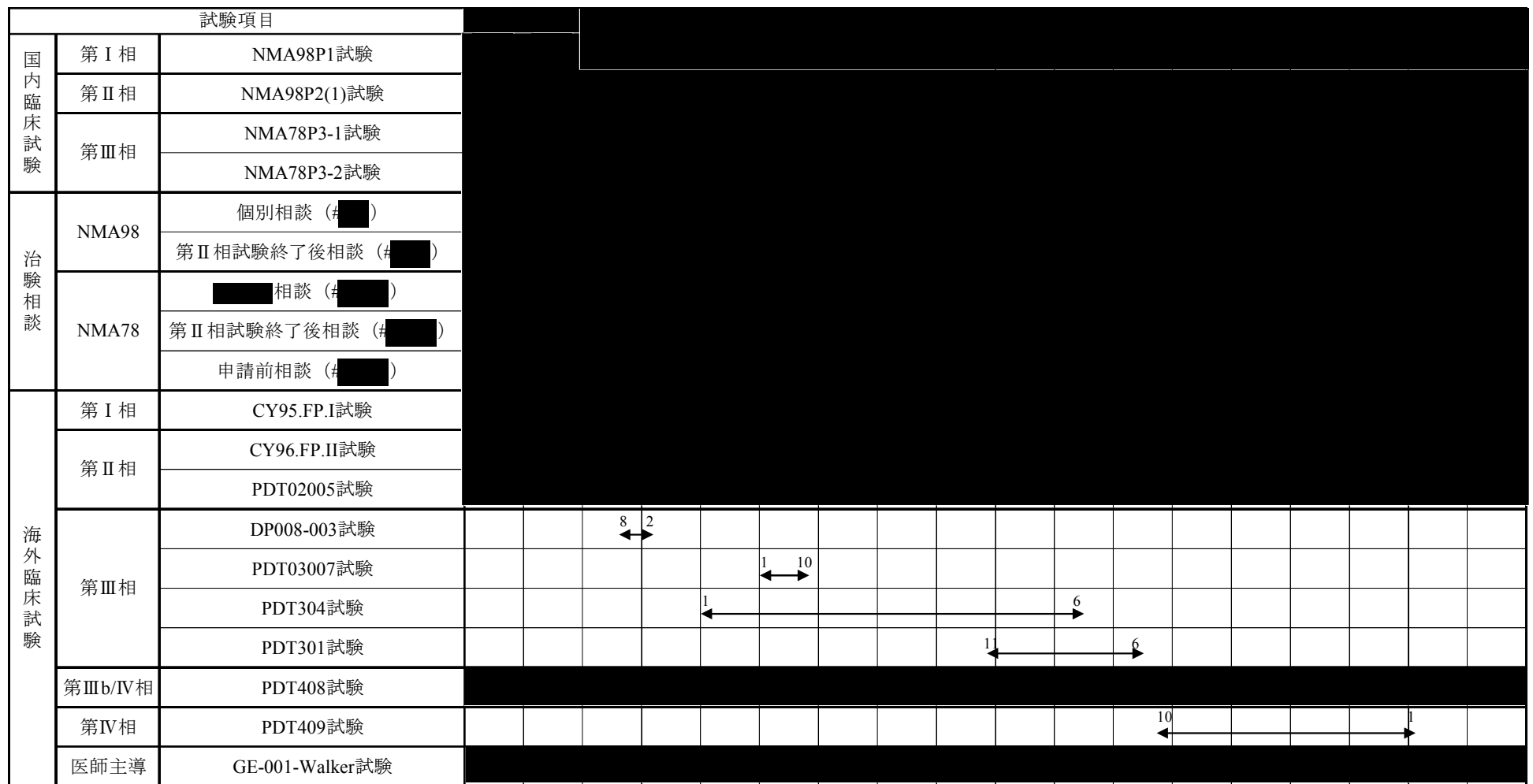


図 1.5.4-3 開発の経緯図（臨床試験）

1.5.5 申請に用いる臨床データパッケージ

本申請に用いる臨床データパッケージの構成の概要を、PS について表 1.5.5-1 に、DLB について表 1.5.5-2 に示す。

表 1.5.5-1 臨床データパッケージの構成の概要（PS 関連）

	国内	海外
健康成人における薬物動態，安全性	NMA98P1 （第Ⅰ相）（参考資料） 対象：健康成人 投与量：144～216MBq	CY95.FP.I （第Ⅰ相） 対象：健康成人 投与量：88～128MBq
有効性，安全性，用法・用量（探索）	NMA98P2(1) （第Ⅱ相）（参考資料） 対象：PS 患者，ET 患者 投与量：162～188MBq	CY96.FP.II （第Ⅱ相） 対象：PD 患者，健康成人 投与量：97～121MBq PDT02005* （第Ⅱ相） 対象：血管性パーキンソン症患者， 脳血管疾患患者 投与量：125～174MBq
有効性，安全性，用法・用量（検証）	NMA78P3-1 （第Ⅲ相） 対象：PS 患者，ET 患者，健康成人 投与量：112～120MBq，188～200 MBq	DP008-003 （第Ⅲ相） 対象：PS 患者，ET 患者，健康成人 投与量：111～201MBq PDT3007* （第Ⅲ相） 対象：PS 患者，ET 患者，健康成人 投与量：117～184MBq PDT304 （第Ⅲ相） 対象：初期 PS 患者，健康成人 投与量：116～191MBq
臨床的有用性（検証）		PDT408 （第Ⅲ/Ⅳ相） 対象：未確定 PS 患者 投与量：114～187MBq PDT409 （第Ⅳ相） 対象：未確定 PS 患者 投与量：121～203MBq

ET：本態性振戦，PD：パーキンソン病，PS：パーキンソン症候群

*：国内申請においては安全性データのみ使用（PDT02005 及び PDT03007）

表 1.5.5-2 臨床データパッケージの構成の概要（DLB 関連）

	国内	海外
健康成人における薬物動態，安全性	NMA98P1 （第Ⅰ相）（参考資料） 対象：健康成人 投与量：144～216MBq	CY95.FP.I （第Ⅰ相） 対象：健康成人 投与量：88～128MBq
有効性，安全性，用法・用量（探索）	NMA98P2(1) （第Ⅱ相）（参考資料） 対象：PS 患者，ET 患者 投与量：162～188MBq	CY96.FP.II （第Ⅱ相） 対象：PD 患者，健康成人 投与量：97～121MBq
有効性，安全性，用法・用量（検証）	NMA78P3-2 （第Ⅲ相） 対象：DLB 患者，AD 患者，健康成人， 投与量：109～120MBq，174～198 MBq	PDT301 （第Ⅲ相） 対象：認知症の兆候及び症状を呈する 患者（DLB，non-DLB） 投与量：121～287MBq
臨床的有用性（検証）		GE-001-Walker （医師主導）（実施中） 対象：DLB 患者，AD 患者，PD 患者， 健康成人 投与量：150～185MBq

AD：アルツハイマー型認知症，DLB：レビー小体型認知症，ET：本態性振戦，PD：パーキンソン病，PS：パーキンソン症候群

1.5.6 申請区分

PS 患者及び DLB 患者（いずれも疑いを含む）に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、その効能・効果及び用法・用量を設定して新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.7 参考文献

- 1) Carroll FI, Gao Y, Abdur Rahman M, Abraham P, Parham K, Lewin AH, et al. Synthesis, ligand binding, QSAR, and CoMFA study of 3β-(p-substituted phenyl)tropane-2β-carboxylic acid methyl esters. J Med Chem. 1991; 34: 2719-25.
- 2) Neumeyer JL, Wang S, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, et al. [¹²³I]-2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane: High-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. J Med Chem. 1991; 34: 3144-6.
- 3) Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, et al. N-ω-Fluoroalkyl Analogs of (1R)-2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane (β-CIT): Radiotracers for Positron Emission Tomography and Single Photon Emission Computed Tomography Imaging of Dopamine Transporters. J Med Chem. 1994; 37: 1558-61.
- 4) Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. J Neurochem. 1991; 56: 192-8.
- 5) Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. Biol Psychiatry. 1998; 44: 765-74.
- 6) Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. GE Healthcare. DaTSCAN™ (Ioflupane I123 Injection) Briefing document: Peripheral and Central Nervous System Advisory Committee Meeting. August 11, 2009 Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM176192.pdf>
- 7) Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73: 134-40.
- 8) Itti E, Villafane G, Malek Z, Brugières P, Capacchione D, Itti L, et al. Dopamine transporter imaging under high-dose transdermal nicotine therapy in Parkinson's disease: an observational study. Nucl Med Commn. 2009; 30: 513-8.
- 9) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, Mehraein P. “Lewy 小体病”の臨床神経病理学的研究. 精神経誌. 1980; 82: 292-311.
- 10) 久野貞子. パーキンソン症候群の分類と原因疾患. 老年精神医学雑誌. 2008; 19: 1167-70.
- 11) 水野美邦. 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第4版, 医学書院, 2010; 938-71.
- 12) Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann NY Acad Sci. 2003; 991: 1-14.
- 13) Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. Neurology. 2004; 62: 932-6.

- 14) Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 745-52.
- 15) 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班（班長：柳澤信夫）：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，1996; 22.
- 16) Tolosa E, Borghet TV, Moreno E. Accuracy of DaTSCAN (^{123}I -Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Mov Disord*. 2007; 22: 2346-51.
- 17) 水野美邦. 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第4版, 医学書院, 2010; 928-30.
- 18) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*. 1976; 36: 221-33.
- 19) McKeith IG, Garasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology*. 1996; 47: 1113-24.
- 20) 小田原俊成. シンポジウム：認知症の今日的臨床課題，レビー小体型認知症は日本でも患者数が多いか？第104回日本精神神経学会総会，精神経誌. 2009; 111: 37-42.
- 21) Frank C. Dementia with Lewy bodies. Review of diagnosis and pharmacologic management. *Can Fam Physician*. 2003; 49: 1304-11.
- 22) Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 212-7.
- 23) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56: 1143-53.
- 24) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium: *Neurology*. 2005; 65: 1863-72.
- 25) National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006.
- 26) Walker Z, Jaros E, Walker RW, Lee L, Costa DC, Livingston G, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1176-81.
- 27) National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007.
- 28) Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [^{123}I] FP-CIT SPECT. *Mov Disord*. 2009; 24: 500-8.
- 29) Schapira AH, Albrecht S, Barone P, Comella CL, McDermott MP, Mizuno Y, et al. Rationale for Delayed-Start study of Pramipexole in Parkinson's Disease. The PROUD Study. *Mov Disord*. 2010; 25: 1627-32.

- 30) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [homepage on the Internet]. Ken Mark. Parkinson's Progression Markers Initiative. ADNI Steering Committee Meetings; April 12, 2010 Toronto, Canada. Available from:
<http://www.adni-info.org/Scientists/Meetings/ADNISTeeringCommitteeMeetings.aspx>.
- 31) Parkinson's Progression Markers Initiative [homepage on the Internet]. The Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) Study Protocol. Available from:
<http://www.ppmi-info.org/wp-content/uploads/2011/11/PPMI-Protocol-Amd3.pdf>
- 32) 内海久美子. 認知症を支える地域連携の取り組み ―認知症医療センターの立場から―. *Dementia Japan*. 2010; 24: 284.
- 33) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 189-94.
- 34) Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [^{123}I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71: 583-8.
- 35) 中野正剛. 認知症診断ガイドライン アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアガイドライン. *老年精神医学雑誌*. 2005; 16(増刊号－I): 20-40.
- 36) 社団法人 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会 第6回全国核医学診療実態調査報告書. *RADIOISOTOPES*. 2008; 57: 491-558.
- 37) Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1236-48.
- 38) Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, et al. SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with ^{123}I -Ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med*. 2012; 53: 154-63.

ダットスキャン静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する 資料

日本メジフィジックス株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料.....	4
1.6.2 外国の添付文書.....	5
1.6.2.1 欧州の添付文書.....	5
1.6.2.2 米国の添付文書.....	21

用語及び略語一覧

用語及び略号	内容
本剤	ダットスキャン静注, NMA78, DaTSCAN, DaTscan : イオフルパン (^{123}I) を有効成分とする水性の注射剤

1.6.1 外国における使用状況等に関する資料

ダットスキャン静注（開発コード：NMA78；以下、本剤）は、イオフルパン（ ^{123}I ）を有効成分とする注射剤である。海外での本剤の開発はGE Healthcare 社が行い、2013 年 7 月 10 日現在、海外 34 の国又は地域で承認されている（表 1.6.1）。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剤として承認され（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剤として承認された（販売名：DaTscan）。海外における本剤の承認内容の概略を表 1.6.2 に示した。なお、欧州の代表例として、英国の添付文書の内容を記載した。

表 1.6.1 本剤の承認状況

2013 年 7 月 10 日現在

国又は地域名	承認年月日	国又は地域名	承認年月日
オーストリア	2000 年 7 月 27 日	チェコ	2002 年 2 月 20 日
ベルギー	2000 年 7 月 27 日	ハンガリー	2002 年 3 月 26 日
デンマーク	2000 年 7 月 27 日	エストニア	2003 年 6 月 6 日
フィンランド	2000 年 7 月 27 日	ポーランド	2004 年 5 月 1 日
フランス	2000 年 7 月 27 日	リトアニア	2003 年 9 月 9 日
ドイツ	2000 年 7 月 27 日	ラトビア	2004 年 5 月 1 日
ギリシャ	2000 年 7 月 27 日	スロバキア	2004 年 5 月 1 日
アイルランド	2000 年 7 月 27 日	スロベニア	2004 年 5 月 1 日
イタリア	2000 年 7 月 27 日	マルタ	2004 年 5 月 1 日
ルクセンブルグ	2000 年 7 月 27 日	キプロス	2004 年 5 月 1 日
オランダ	2000 年 7 月 27 日	イスラエル	2004 年 12 月 20 日
ポルトガル	2000 年 7 月 27 日	アイスランド	2005 年 9 月 7 日
スペイン	2000 年 7 月 27 日	ブルガリア	2007 年 1 月 1 日
スウェーデン	2000 年 7 月 27 日	ルーマニア	2007 年 1 月 1 日
英国	2000 年 7 月 27 日	クロアチア	2007 年 3 月 8 日
ノルウェー	2000 年 11 月 15 日	米国	2011 年 1 月 14 日
スイス	2001 年 6 月 25 日	プエルトリコ	2012 年 5 月 14 日

表 1.6.2 本剤の承認内容の概略

2013 年 7 月 10 日現在

国名	英国	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）
剤型，含量	注射剤，74MBq/mL	注射剤，74MBq/mL
効能・効果	DaTSCAN は機能性ドパミン神経終末の欠損の検出に適応される： ・初期のパーキンソン症状を示す成人患者等，パーキンソン症候群の確定診断がなされていない成人患者において，特発性パーキンソン病，多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺等のパーキンソン症候群と本態性振戦の鑑別診断に用いる。 ・成人患者において，アルツハイマー病とほぼ確実にレビー小体型認知症である症例の鑑別診断に用いる。	DaTscan は，単一光子放射断層撮影（SPECT）脳画像による線条体内ドパミントランスポーターの視覚化を適応とする放射性医薬品であり，パーキンソン症候群（PS）が疑われる成人患者の評価の補助に用いる。これらの患者において，DaTscan は，本態性振戦を PS（特発性パーキンソン病，多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺）による振戦と区別するために用いられる。DaTscan は他の診断評価を補助するものである。
用法・用量	静脈内投与する。 DaTSCAN は希釈せずに使用する。投与時の注射部位の疼痛を最小限に抑えるため，腕の静脈からゆっくりと（少なくとも 15～20 秒かけて）静脈内投与を行うことが望ましい。 臨床的有用性は，111～185MBq の範囲で示されている。185MBq を超えないこと。また投与放射能が 110MBq 未満となる場合には使用しないこと。	DaTscan は腕の静脈から緩徐に静脈内投与（15～20 秒以上かけて投与）すること。 推奨用量は 111～185MBq（3～5mCi）の静脈内投与である。

1.6.2 外国の添付文書

欧州及び米国の添付文書を記載する。欧州の代表例として，英国の添付文書を記載する。

1.6.2.1 欧州の添付文書

1.6.2.1.1 欧州の添付文書の原文

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

DaTSCAN 74 MBq/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of solution contains ioflupane (^{123}I) 74 MBq at reference time (0.07 to 0.13 $\mu\text{g/ml}$ of ioflupane).

Each 2.5 ml single dose vial contains 185 MBq ioflupane (^{123}I) (specific activity range 2.5 to 4.5 $\times 10^{14}$ Bq/mmol) at reference time.

Each 5 ml single dose vial contains 370 MBq ioflupane (^{123}I) (specific activity range 2.5 to 4.5 $\times 10^{14}$ Bq/mmol) at reference time.

Excipients:

This medicinal product contains 39.5 g/l ethanol.

For a full list of excipients see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

This medicinal product is for diagnostic use only.

DaTSCAN is indicated for detecting loss of functional dopaminergic neuron terminals in the striatum:

- 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. DaTSCAN is unable to discriminate between 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. DaTSCAN is unable to discriminate between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia.

4.2 Posology and method of administration

Prior to administration appropriate resuscitation equipment should be available.

DaTSCAN should only be used in adult patients referred by physicians experienced in the management of movement disorders and/or dementia. DaTSCAN should only be used by qualified personnel with the appropriate government authorisation for the use and manipulation of radionuclides within a designated clinical setting.

Posology

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.

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.

Special populations

Renal and hepatic impairment

Formal studies have not been carried out in patients with significant renal or hepatic impairment. No data are available (see section 4.4).

Paediatric populations

The safety and efficacy of DaTSCAN in children aged 0 to 18 years has not been established. No data are available.

Method of Administration

For intravenous use.

DaTSCAN should be used without dilution. To minimise the potential for pain at the injection site during administration, a slow intravenous injection (not less than 15 to 20 seconds) via an arm vein is recommended.

SPECT imaging should take place between three and six hours post-injection. Images should be acquired using a gamma camera fitted with a high-resolution collimator and calibrated using the 159 keV photopeak and a $\pm 10\%$ energy window. Angular sampling should preferably be not less than 120 views over 360 degrees. For high resolution collimators the radius of rotation should be consistent and set as small as possible (typically 11-15cm). Experimental studies with a striatal phantom, suggest that optimal images are obtained with matrix size and zoom factors selected to give a pixel size of 3.5-4.5 mm for those systems currently in use. A minimum of 500k counts should be collected for optimal images. Normal images are characterised by two symmetrical crescent-shaped areas of equal intensity. Abnormal images are either asymmetric or symmetric with unequal intensity and/or loss of crescent.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

If hypersensitivity reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and, if necessary, intravenous treatment initiated. Resuscitative medicinal products and equipment (e.g. endotracheal tube and ventilator) have to be readily available.

This radiopharmaceutical may be received, used and administered only by authorised persons in designated clinical settings. Its receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and the appropriate licences of the local competent official organisations.

For each patient, exposure to ionising radiation must be justifiable on the basis of likely benefit. The activity administered must be such that the resulting dose is as low as reasonably achievable bearing in mind the need to obtain the intended diagnostic result.

Formal studies have not been carried out in patients with significant renal or hepatic impairment. In the absence of data, DaTSCAN is not recommended in cases of moderate to severe renal or hepatic impairment.

This medicinal product contains 39.5 g/l (5% volume) ethanol (alcohol), up to 197 mg per dose, equivalent to 5 ml beer or 2 ml wine. Harmful for those suffering from alcoholism. To be taken into account in high-risk groups such as patients with liver disease or epilepsy.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed in humans.

Ioflupane binds to the dopamine transporter. Medicines that bind to the dopamine transporter with high affinity may therefore interfere with DaTSCAN diagnosis. These include amphetamine, benztropine, bupropion, cocaine, mazindol, methylphenidate, phentermine and sertraline.

Medicines shown during clinical trials not to interfere with DaTSCAN imaging include amantadine, trihexyphenidyl, budipine, levodopa, metoprolol, primidone, propranolol and selegiline. Dopamine agonists and antagonists acting on the postsynaptic dopamine receptors are not expected to interfere with DaTSCAN imaging and can therefore be continued if desired. Medicinal products shown in animal studies not to interfere with DaTSCAN imaging include pergolide.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

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.

Pregnancy

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 (^{123}I) results in an absorbed dose to the uterus of 3.0 mGy. DaTSCAN is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

Breastfeeding

It is not known whether ioflupane (^{123}I) 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.

Fertility

No fertility studies have been performed. No data are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

DaTSCAN has no known influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

No serious adverse reactions related to DaTSCAN administration have been reported.

Tabulated summary of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions are defined as follows:

Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $<1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), very rare ($<1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Immune system disorders

Not known: Hypersensitivity

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon: Appetite increased

Nervous system disorders

Common: Headache

Uncommon: Dizziness, formication (paraesthesia), dysgeusia

Ear and labyrinth disorders

Uncommon: Vertigo

Gastrointestinal disorders

Uncommon: Nausea, dry mouth

General disorders and administration site conditions

Uncommon: Injection site pain (intense pain following administration into small veins)

Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. As the effective dose is 4.35 mSv when the maximal recommended activity of 185 MBq is administered these adverse events are expected to occur with a low probability.

4.9 Overdose

In cases of overdose of radioactivity, frequent micturition and defaecation should be encouraged in order to minimise radiation dose to the patient. Care should be taken to avoid contamination from the radioactivity eliminated by the patient using such methods.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Diagnostic radiopharmaceutical central nervous system,
ATC code: V09AB03.

Due to the low quantities of ioflupane injected, pharmacological effects are not expected following intravenous administration of DaTSCAN at the recommended dosage.

Ioflupane is a cocaine analogue. Studies in animals have shown that ioflupane binds with high affinity to the presynaptic dopamine transporter and so radiolabelled ioflupane (^{123}I) can be used as a surrogate

marker to examine the integrity of the dopaminergic nigrostriatal neurons. Ioflupane also binds to the serotonin transporter on 5-HT neurons but with lower (approximately 10-fold) binding affinity.

There is no experience in types of tremor other than essential tremor.

Clinical studies in patients with dementia with Lewy bodies

In a pivotal clinical trial including evaluation of 288 subjects with dementia with Lewy bodies (DLB) (144 subjects), Alzheimer's disease (124 subjects), vascular dementia (9 subjects) or other (11 subjects), the results of an independent, blinded visual assessment of the DaTSCAN images were compared to the clinical diagnosis as determined by physicians experienced in the management and diagnosis of dementias. Clinical categorisation into the respective dementia group was based on a standardised and comprehensive clinical and neuropsychiatric evaluation. The values for the sensitivity of DaTSCAN in determining probable DLB from non-DLB ranged from 75.0% to 80.2% and specificity from 88.6% to 91.4%. The positive predictive value ranged from 78.9% to 84.4% and the negative predictive value from 86.1% to 88.7%. Analyses in which both possible and probable DLB patients were compared with non-DLB dementia patients demonstrated values for the sensitivity of DaTSCAN ranging from 75.0% to 80.2% and specificity from 81.3% to 83.9% when the possible DLB patients were included as non-DLB patients. The sensitivity ranged from 60.6% to 63.4% and specificity from 88.6% to 91.4% when the possible DLB patients were included as DLB patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Ioflupane (^{123}I) is cleared rapidly from the blood after intravenous injection; only 5% of the administered activity remains in whole blood at 5 minutes post-injection. Uptake in the brain is rapid, reaching about 7% of injected activity at 10 minutes post-injection and decreasing to 3% after 5 hours. About 30% of the whole brain activity is attributed to striatal uptake. At 48 hours post-injection, approximately 60% of the injected radioactivity is excreted in the urine, with faecal excretion calculated at approximately 14%.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data for ioflupane reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity and genotoxicity.

Studies on reproductive toxicity and to assess the carcinogenic potential of ioflupane have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Acetic acid
Sodium acetate
Ethanol
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf-life

2.5 ml vial: 7 hours from the activity reference time stated on the label (35 hours from the end of manufacture).

5 ml vial: 20 hours from the activity reference time stated on the label (48 hours from the end of manufacture).

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

2.5 or 5 ml solution in a single colourless 10 ml glass vial sealed with a rubber closure and metal overseal.

Pack size of 1.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Normal safety precautions for handling radioactive materials should be observed. After use, all materials associated with the preparation and administration of radiopharmaceuticals, including any unused product and its container, should be decontaminated or treated as radioactive waste and disposed of in accordance with the conditions specified by the local competent authority. Contaminated material must be disposed of as radioactive waste via an authorised route.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GE Healthcare Limited
Little Chalfont
Bucks HP7 9NA
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/00/135/001 (2.5 ml)
EU/1/00/135/002 (5 ml)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 27 July 2000
Date of latest renewal: 28 July 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

11. DOSIMETRY

Iodine-123 has a physical half-life of 13.2 hours. It decays emitting gamma radiation with a predominant energy of 159 keV and X-rays of 27 keV.

The estimated absorbed radiation doses to an average adult patient (70 kg) from intravenous injection of ioflupane (^{123}I) are listed below. The values are calculated assuming urinary bladder emptying at 4.8-hour intervals and appropriate thyroid blocking (Iodine-123 is a known Auger electron emitter). Frequent bladder emptying should be encouraged after dosing to minimise radiation exposure.

Target Organ	Absorbed radiation dose $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$
Adrenals	13.1
Brain	18.1
Breasts	8.0
Gallbladder wall	25.7
Lower large intestine wall	42.4
Small intestine	20.6
Stomach	11.4
Upper large intestine wall	38.1
Heart wall	13.1
Kidneys	11.1
Liver	28.3
Lungs	42.5
Muscle	9.6
Ovaries	17.0
Pancreas	13.2
Bone marrow	9.8
Bone surfaces	17.4
Skin	6.3
Spleen	10.6
Testes	8.8
Thymus	10.3
Thyroid	9.2
Urinary bladder wall	53.5
Uterus	16.3
Total body	11.5
Effective Dose	23.5 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$

The effective dose (E) resulting from administration of 185 MBq of DaTSCAN injection is 4.35 mSv (per 70 kg individual). The above data are valid in normal pharmacokinetic behaviour. When renal or hepatic function is impaired, the effective dose and the radiation dose delivered to organs might be increased.

12 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. See also section 6.6.

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

1.6.2.1.2 欧州の添付文書の和訳

1. 医薬品名

DaTSCAN 74MBq/mL 注射液

2. 成分及び含量

検定日時において溶液 1mL 中にイオフルパン (^{123}I) 74MBq (イオフルパン 0.07~0.13 $\mu\text{g/mL}$) を含む。

2.5mL 包装は、検定日時においてイオフルパン (^{123}I) 185MBq を含む (比放射能 2.5~4.5 $\times 10^{14}\text{Bq/mmol}$)。

5mL 包装は、検定日時においてイオフルパン (^{123}I) 370MBq を含む (比放射能 2.5~4.5 $\times 10^{14}\text{Bq/mmol}$)。

添加剤：

本剤は 39.5g/L のエタノールを含む。

全添加物は 6.1 項の添加物リストを参照のこと。

3. 剤形

注射剤。

無色澄明の溶液。

4. 臨床に関する詳細

4.1 効能・効果

本剤は、診断目的にのみ使用する。

DaTSCAN は、機能的ドーパミン神経終末の欠損の検出に適応される：

- ・初期のパーキンソン症状を示す成人患者等、パーキンソン症候群の確定診断がなされていない成人患者において、特発性パーキンソン病、多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺等のパーキンソン症候群と本態性振戦の鑑別診断に用いる。

DaTSCAN によって、パーキンソン病、多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺を鑑別することはできない。

- ・成人患者において、アルツハイマー病とほぼ確実にレビー小体型認知症である症例の鑑別診断に用いる。

DaTSCAN によって、レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病を鑑別することはできない。

4.2 用法・用量

投与する前に、適切な蘇生器具を準備しておくこと。

DaTSCAN は、運動障害及び／又は認知症の管理経験を有する医師を受診している成人患者のみ

に用いられるべきである。DaTSCAN は、指定された臨床施設において、放射性核種の使用及び取扱いに関する適切な当局による有資格者のみが使用すべきである。

用量

臨床的有用性は、111～185MBq の範囲で示されている。185MBq を超えないこと。また投与放射能が 110MBq 未満となる場合には使用しないこと。

甲状腺への放射性ヨウ素の取込みを最小限に抑えるため、患者は、投与前に適切な甲状腺ブロック（例えば、DaTSCAN 投与前 1～4 時間にヨウ化カリウム約 120mg を経口投与する）を受けなければならない。

特別な集団

腎及び肝機能障害

重大な腎又は肝機能障害患者を対象とした正式な試験は実施していない。データは得られていない（4.4 項を参照のこと）。

小児集団

0～18 歳の子供における DaTSCAN の安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

投与方法

静脈内投与する。

DaTSCAN は希釈せずに使用する。投与時の注射部位の疼痛を最小限に抑えるため、腕の静脈からゆっくりと（少なくとも 15～20 秒かけて）静脈内投与を行うことが望ましい。

SPECT 撮像は、投与後 3～6 時間に実施する。高分解能コリメータを用いて、エネルギーウィンドウを $159\text{keV} \pm 10\%$ に調整したガンマカメラで画像収集する。角度サンプリング数は、360 度で 120view 以上とすることが望ましい。高分解能コリメータの回転半径は一定にし、可能な限り短く設定する（通常 11～15cm）。線条体ファントムを用いた実験では、現在使用されているシステムに関して、ピクセルサイズが 3.5～4.5mm となるようにマトリクスサイズ及び収集ズームを選択することで最適な画像が得られることが示唆されている。最適な画像を得るためには、最低 500,000 カウントを収集すべきである。正常な画像では、集積が同程度の左右対称の三日月形領域が描出される。異常な画像では、非対称であるか、左右対称であるが集積の度合いが異なっている、及び／又は三日月形が認められない。

4.3 禁忌

有効成分又は全ての添加物に対して過敏症の患者
妊婦（4.6 項を参照のこと）

4.4 重大な注意及び使用上の注意

過敏症反応が生じた場合、本医薬品の投与は直ちに中止しなければならず、必要であれば点滴治療を開始しなければならない。蘇生に用いる医薬品及び装置（例、気管チューブ及び人工呼吸器）は容易に使用できなければならない。

本放射性医薬品は、指定された臨床施設において、有資格者のみが受領、使用及び投与することができる。受領、保管、使用、移動及び廃棄は、規制の対象であり、所轄公的機関の適切な許可を得る必要がある。

各患者の電離放射線への被曝は、得られるであろうベネフィットに基づいて正当化される必要がある。投与放射能は、目的とする診断結果を得るための必要性を考慮し、合理的に達成可能な限りの低用量とする。

重大な腎又は肝機能障害患者を対象とした正式な試験は実施していない。データがないため、中等度～重度の腎又は肝機能障害患者への DaTSCAN の使用は推奨されない。

本剤は、39.5g/L（5%容量）のエタノール（アルコール）を含有する。1回投与当たり、最大 197mg のエタノール（アルコール）を含有し、ビール 5mL 又はワイン 2mL に相当する。アルコール依存症患者に悪影響を及ぼすほか、肝疾患やてんかん患者等の高リスク群に配慮する必要がある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ヒトを対象とした相互作用試験は実施していない。

イオフルパンはドパミントランスポーターに結合する。そのため、ドパミントランスポーターに高親和性で結合する薬剤は、DaTSCAN による診断を妨げる可能性がある。このような薬剤として、アンフェタミン、ベンザトロピン、ブプロプリオン、コカイン、マジンドール、メチルフェニデート、フェンテルミン及びセルトラリンが挙げられる。

臨床試験時に DaTSCAN 撮像を妨げないことが示された薬剤として、アマンタジン、トリヘキシフェニジル、ブジピン、レボドパ、メトプロロール、プリミドン、プロプラノロール及びセレギリンが挙げられる。後シナプスドパミン受容体に作用するドパミン作動薬及び拮抗薬は、DaTSCAN による診断を妨げないと考えられるため、必要に応じて継続可能である。非臨床試験において DaTSCAN による診断を妨げないことが示された医薬品にはペルゴリドが挙げられる。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性への放射性医薬品の投与が必要な場合、妊娠しているかどうか必ず確認すべきである。月経の停止がみられる女性は、妊娠していないことが証明されるまで妊娠していると仮定すべきである。不確かな場合は、十分な画像が得られる最低限の被曝に抑えることが重要である。また、電離放射線を用いない代替検査を検討すべきである。

妊婦

本剤に関する動物での生殖毒性試験は実施していない。なお、妊婦に対する核医学検査は、胎児への被曝を伴う。イオフルパン (^{123}I) 185MBq を投与する場合、子宮の吸収線量は 3.0mGy となる。DaTSCAN は妊婦に対して禁忌である (4.3 項を参照のこと)。

授乳婦

イオフルパン (^{123}I) のヒト乳汁中への排泄は不明である。放射性医薬品を授乳中の母親に投与する前に、乳汁への放射能の分泌を考慮し、母親が授乳を中止するまで検査を延期することができるかどうか、及び最も適切な放射性医薬品が選択されているかどうかを検討すべきである。投与が必要と考えられる場合、3 日間授乳を中断し、人工乳に切り替える。この時、定期的に母乳を搾乳し、搾取乳は廃棄すること。

受胎能

受胎能に関する試験は実施されていない。データは得られていない。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力への影響

自動車運転及び機械操作能力に対する DaTSCAN の影響は不明である。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

DaTSCAN 投与に関連する重篤な有害事象は報告されていない。

有害事象の要約一覧

有害事象の頻度は以下のように定義する：

非常によく認められる ($\geq 1/10$)、よく認められる ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、あまり認められない ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)、めったに認められない ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)、ほとんど認められない ($< 1/10,000$)、頻度不明 (これまでのデータからは推定できない)。発現頻度が同じものは、重篤なものから順に副作用を示す。

免疫系障害

頻度不明：過敏症

代謝及び栄養障害

あまり認められない：食欲亢進

神経系障害

よく認められる：頭痛

あまり認められない：浮動性めまい、蟻走感 (錯感覚)、味覚異常

耳及び迷路障害

あまり認められない：回転性めまい

胃腸障害

あまり認められない：悪心，口内乾燥

一般・全身障害及び投与部位の状態

あまり認められない：注射部位疼痛（小静脈への投与後の激痛）

電離放射線への曝露は，癌の誘発及び遺伝的欠損発生の可能性と関連する．最高推奨用量である 185MBq が投与されたときの実効線量が 4.35mSv であるため，これらの有害事象が起こる可能性は低いことが予想される．

4.9 過量投与

放射能の過量投与の場合，患者への放射線量を最小限に抑えるため，頻繁な排尿及び排便が推奨される．当該方法により患者が排出した放射能による汚染を避けるよう注意すべきである．

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：中枢神経系の診断用放射性医薬品，

ATC コード：V09AB03

投与されるイオフルパンは少量であるため，推奨用量の DaTSCAN 静脈内投与後の薬理効果はないと考えられる．

イオフルパンはコカインアナログである．イオフルパンが前シナプスドパミントランスポーターに高親和性で結合すること，さらにこのことから，放射性標識イオフルパン (^{123}I) が黒質線条体ドパミン神経の脱落を調べるためのサロゲートマーカーとして使用可能であることが，非臨床試験により示された．また，イオフルパンは 5-HT 神経上のセロトニントランスポーターにも結合するが，その親和性は低い（約 10 分の 1）．

本態性振戦以外の種類の振戦に関する経験はない．

レビー小体型認知症患者を対象とした臨床試験

レビー小体型認知症（DLB）（144 例），アルツハイマー病（124 例），血管性認知症（9 例）又はその他の疾患（11 例）からなる被験者 288 例の評価を含む重要な臨床試験において，DaTSCAN 画像の独立した盲検下における視覚的評価の結果を，認知症の管理及び診断の経験のある医師が確定した臨床診断と比較した．各認知症群への臨床的分類は，標準化された包括的な臨床的及び神経精神病学的評価に基づいていた．probable DLB と non-DLB を鑑別する DaTSCAN の感度は 75.0%～80.2%であり，特異度は 88.6%～91.4%であった．陽性適中率は 78.9%～84.4%であり，

陰性適中率は 86.1%～88.7%であった。possible DLB 患者及び probable DLB 患者の両方と non-DLB 患者とを比較した解析では、possible DLB 患者を non-DLB 患者として組み込んだ場合、DaTSCAN の感度は 75.0%～80.2%であり、特異度は 81.3%～83.9%であった。possible DLB 患者を DLB 患者として組み込んだ場合、感度は 60.6%～63.4%であり、特異度は 88.6%～91.4%であった。

5.2 薬物動態的特性

イオフルパン (^{123}I) は静脈内投与後速やかに血中から除去され、投与後 5 分には投与放射能の 5% のみが全血中に残留した。脳内に速やかに取り込まれ、投与後 10 分には投与放射能の約 7%に達し、5 時間後には 3%に減少した。全脳中放射能の約 30%が線条体へ取込まれた。投与後 48 時間には投与放射能の約 60%が尿中排泄され、糞中排泄は約 14%と計算された。

5.3 非臨床安全性データ

標準的な安全性薬理試験、単回及び反復投与毒性試験、並びに遺伝毒性試験に基づいたイオフルパンの非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められていない。

イオフルパンの生殖毒性及びがん原性を評価する試験は実施していない。

6. 製剤に関する詳細

6.1 添加物リスト

酢酸

酢酸ナトリウム

エタノール

注射用水

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

2.5mL 包装：ラベルに記載される検定日時から 7 時間（製造終了から 35 時間）

5.0mL 包装：ラベルに記載される検定日時から 20 時間（製造終了から 48 時間）

6.4 保管に関する特別な注意事項

25℃を超える温度で保存しないこと。凍結しないこと。

6.5 容器の性質及び内容

2.5 又は 5mL の溶液は、単一の無色の 10mL ガラスバイアルに充填され、ゴム栓を施した後、金属キャップで密閉される。

容器サイズは 1 種類。

全包装単位が販売されているとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意事項

放射性物質の取扱いに関する通常の安全注意事項を遵守すること。使用後、全ての未使用製剤及びその容器を含む放射性医薬品の調製及び投与に関連した資材を汚染除去するか、又は放射性廃棄物として扱い、所轄官庁の規定する条件に従って廃棄すること。汚染物質は、認可された経路を介し放射性廃棄物として廃棄しなければならない。

7. 医薬品市販承認取得者

GE Healthcare Limited

Little Chalfont

Bucks HP7 9NA

United Kingdom

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/00/135/001 (2.5mL)

EU/1/00/135/002 (5.0mL)

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2000 年 7 月 27 日

最終更新日：2010 年 7 月 28 日

10. 本文改訂日

11. 線量測定

ヨウ素-123 の物理的半減期は 13.2 時間である。主エネルギー159keV のガンマ線及び 27keV の X 線を放射して崩壊する。

平均的な成人患者（70kg）にイオフルパン（ ^{123}I ）を静脈内投与した際の推定吸収線量を下記に示す。値は、排尿間隔を 4.8 時間とし、適切な甲状腺ブロック（ヨウ素-123 はオージェ電子を放出することが知られている）の実施を仮定して算出されている。放射線被曝を最小限に抑えるため、投与後に頻回の排尿が推奨される。

標的臓器	吸収線量 μGy/MBq
副腎	13.1
脳	18.1
乳房	8.0
胆嚢壁	25.7
下部大腸壁	42.4
小腸	20.6
胃	11.4
上部大腸壁	38.1
心臓壁	13.1
腎臓	11.1
肝臓	28.3
肺	42.5
筋肉	9.6
卵巣	17.0
膵臓	13.2
骨髄	9.8
骨表面	17.4
皮膚	6.3
脾臓	10.6
精巣	8.8
胸腺	10.3
甲状腺	9.2
膀胱壁	53.5
子宮	16.3
全身	11.5
実効線量	23.5μSv/MBq

185MBq の DaTSCAN を投与した場合の実効線量は、4.35mSv（体重 70kg のヒトについて）となる。上記データは、健康成人での薬物動態学的挙動に基づくものである。腎又は肝機能に障害がある場合、実効線量及び臓器に到達する放射線量が増加する可能性がある。

12. 放射性医薬品の調製法

全ての未使用製剤又は廃棄物質は、所轄の規制要件に従って廃棄すること。6.6 項を参照のこと。

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のホームページで得ることができる。

<http://www.ema.europa.eu>

1.6.2.2 米国の添付文書

1.6.2.2.1 米国の添付文書の原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DaTscan safely and effectively. See full prescribing information for DaTscan.

DaTscan (Ioflupane I 123 Injection) for Intravenous Use, CII
Initial U.S. Approval: 2011

INDICATIONS AND USAGE

DaTscan (Ioflupane I 123 Injection) 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. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- DaTscan emits gamma radiation and must be handled with safety measures. (2.1)
- Measure patient dose by a suitable radioactivity calibration system immediately prior to administration. (2.1)
- Administer a thyroid-blocking agent at least one hour before the dose of DaTscan. (2.2)
- The recommended DaTscan dose is 111 to 185 MBq (3 to 5 mCi). (2.4)
- Begin SPECT imaging between 3 and 6 hours post-injection. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

2.5 mL of sterile solution for intravenous injection in a single-use vial [74 MBq (2 mCi)/mL at calibration time]. (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients, or to iodine. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions have been reported following DaTscan administration. Have anaphylactic and hypersensitivity treatment measures available prior to DaTscan administration. (5.1)
- Administer a thyroid-blocking agent before DaTscan administration. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

Hypersensitivity and injection site reactions have been reported following DaTscan administration. (6.2) In clinical trials, the most common adverse reactions, headache, nausea, vertigo, dry mouth or dizziness occurred in < 1% of subjects. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GE Healthcare at 1-800-654-0118 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact at or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

Amoxapine, amphetamine, benztropine, bupropion, buspirone, cocaine, mazindol, methamphetamine, methylphenidate, norephedrine, phentermine, phenylpropanolamine, selegiline, sertraline, citalopram and paroxetine may interfere with DaTscan imaging. (7) The effects of dopamine agonists and antagonists on DaTscan imaging have not been established.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: No human or animal data. Any radiopharmaceutical, including DaTscan, may cause fetal harm. Use only if clearly needed. (8.1)
- Nursing Mothers: A decision should be made whether to interrupt nursing after DaTscan administration or not to administer DaTscan, taking into consideration the importance of the drug to the mother. (8.3)
- Pediatric: Safety and effectiveness have not been established. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 04/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS *

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Radiation Safety
- 2.2 Thyroid Blockade Before DaTscan Injection
- 2.3 Preparation and Administration
- 2.4 Recommended Dose
- 2.5 Radiation Dosimetry
- 2.6 Imaging Guidelines
- 2.7 Image Interpretation

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Thyroid Accumulation

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Study Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal and Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

11.1 Physical Characteristics

11.2 External Radiation

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 2.5 ML VIAL LABEL

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE**

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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Radiation Safety**

DaTscan emits radiation and must be handled with safety measures to minimize radiation exposure to clinical personnel and patients. Radiopharmaceuticals should be used by or under the control of physicians who are qualified by specific training and experienced in the safe use and handling of radionuclides, and whose experience and training have been approved by the appropriate government agency authorized to license the use of radionuclides. DaTscan dosing is based upon the radioactivity determined using a suitably calibrated instrument immediately prior to administration.

To minimize radiation dose to the bladder, encourage hydration prior to and following DaTscan administration in order to permit frequent voiding. Encourage the patient to void frequently for the first 48 hours following DaTscan administration [see *Dosage and Administration* (2.5)].

2.2 Thyroid Blockade Before DaTscan Injection

Before administration of DaTscan, administer Potassium Iodide Oral Solution or Lugol's Solution (equivalent to 100 mg iodide) or potassium perchlorate (400 mg) to block uptake of iodine 123 by the patient's thyroid. Administer the blocking agent at least one hour before the dose of DaTscan [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

2.3 Preparation and Administration

Use aseptic procedures and radiation shielding during preparation and administration. Inspect the DaTscan vial prior to administration and do not use it if the vial contains particulate matter or discoloration [see *Description* (11)]. Administer DaTscan as a slow intravenous injection (administered over a period of not less than 15 to 20 seconds) via an arm vein.

2.4 Recommended Dose

The recommended dose is 111 to 185 MBq (3 to 5 mCi) administered intravenously [see *Clinical Studies* (14)].

2.5 Radiation Dosimetry

The estimated radiation absorbed doses to an average adult from intravenous injection of DaTscan are shown in Table 1. The values are calculated assuming urinary bladder emptying at 4.8-hour intervals and appropriate thyroid blocking (iodine 123 is a known Auger electron emitter).

Table 1 Estimated Radiation Absorbed Doses from DaTscan

ORGAN / TISSUE		ABSORBED DOSE PER UNIT ADMINISTERED ACTIVITY (μ Gy / MBq)
Adrenals		12.9
Brain		17.8
Striata		230.0
Breasts		7.8
Esophagus		10.0
Gallbladder Wall		26.4
GI Tract	Stomach Wall	11.2
	Small Intestine Wall	21.2
	Colon Wall *	39.8
	Upper Large Intestine Wall	38.1
	Lower Large Intestine Wall	42.0
Heart Wall		12.9
Kidneys		10.9
Liver		27.9
Lungs		41.2

Muscle	9.4
Osteogenic Cells	28.2
Ovaries	16.8
Pancreas	13.0
Red Marrow	9.2
Skin	6.0
Spleen	10.4
Testes	8.5
Thymus	10.0
Thyroid	9.0
Urinary Bladder Wall	53.1
Uterus	16.1
Total Body	11.3
EFFECTIVE DOSE PER UNIT ADMINISTERED ACTIVITY ($\mu\text{Sv} / \text{MBq}$)	21.3

*

The absorbed dose to the colon wall is the mass-weighted sum of the absorbed doses to the upper and lower large intestine walls, $D_{Colon} = 0.57 D_{ULI} + 0.43 D_{LLI}$ [Publication 80 of the ICRP (International Commission on Radiological Protection); Annals of the ICRP 28 (3). Oxford: Pergamon Press; 1998]

The Effective Dose resulting from a DaTscan administration with an administered activity of 185 MBq (5 mCi) is 3.94 mSv in an adult.

2.6 Imaging Guidelines

Begin SPECT imaging 3 to 6 hours following DaTscan administration. Acquire images using a gamma camera fitted with high-resolution collimators and set to a photopeak of 159 keV with a $\pm 10\%$ energy window. Angular sampling should be not less than 120 views over 360 degrees. Position the subject supine with the head on an off-the-table headrest, a flexible head restraint such as a strip of tape across the chin or forehead may be used to help avoid movement, and set a circular orbit for the detector heads with the radius as small as possible (typically 11 to 15 cm).

Experimental studies with a striatal phantom suggest that optimal images are obtained with matrix size and zoom factors selected to give a pixel size of 3.5 to 4.5 mm. Collect a minimum of 1.5 million counts for optimal images.

2.7 Image Interpretation

DaTscan images are interpreted visually, based upon the appearance of the striata. Reconstructed pixel size should be between 3.5 and 4.5 mm with slices 1 pixel thick. Optimum presentation of the reconstructed images for visual interpretation is transaxial slices parallel to the anterior commissure-posterior commissure (AC-PC) line. Determination of whether an image is normal or abnormal is made by assessing the extent (as indicated by shape) and intensity of the striatal signal. Image interpretation does not involve integration of the striatal image appearance with clinical signs and/or symptoms.

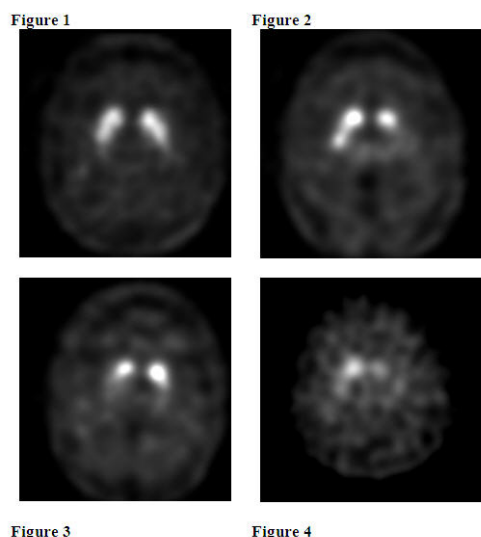
Normal :

In transaxial images, normal images are characterized by two symmetric comma- or crescent-shaped focal regions of activity mirrored about the median plane. Striatal activity is distinct, relative to surrounding brain tissue (Figure 1).

Abnormal :

Abnormal DaTscan images fall into at least one of the following three categories (all are considered abnormal).

- Activity is asymmetric, e.g. activity in the region of the putamen of one hemisphere is absent or greatly reduced with respect to the other. Activity is still visible in the caudate nuclei of both hemispheres resulting in a comma or crescent shape in one and a circular or oval focus in the other. There may be reduced activity between at least one striatum and surrounding tissues (Figure 2).
- Activity is absent in the putamen of both hemispheres and confined to the caudate nuclei. Activity is relatively symmetric and forms two roughly circular or oval foci. Activity of one or both is generally reduced (Figure 3).
- Activity is absent in the putamen of both hemispheres and greatly reduced in one or both caudate nuclei. Activity of the striata with respect to the background is reduced (Figure 4).



3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use vials containing 185 MBq (5 mCi) in 2.5 mL sterile solution for intravenous injection [74 MBq (2 mCi) per mL at calibration time].

4 CONTRAINDICATIONS

DaTscan is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients, or to iodine.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported following DaTscan administration [see *Adverse Reactions* (6.2)]. The reactions have generally consisted of skin erythema and pruritis and have either resolved spontaneously or following the administration of corticosteroids and anti-histamines. Prior to administration, question the patient for a history of prior reactions to DaTscan. If the patient is known or strongly suspected of having had a hypersensitivity reaction to DaTscan, the decision to administer DaTscan should be based upon an assessment of the expected benefits compared to the potential hypersensitivity risks. Have anaphylactic and hypersensitivity treatment measures available prior to DaTscan administration and, following administration, observe patients for symptoms or signs of a hypersensitivity reaction.

5.2 Thyroid Accumulation

The DaTscan injection may contain up to 6% of free iodide (iodine 123). To decrease thyroid accumulation of iodine 123, block the thyroid gland before administration of DaTscan [see *Dosage and Administration* (2.2)]. Avoid the use of Potassium Iodide Oral Solution or Lugol's Solution in patients who are sensitive to such products. Failure to block thyroid uptake of iodine 123 may result in an increased long term risk for thyroid neoplasia.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Study Experience

The data from clinical studies reflect exposure to DaTscan in 942 subjects with a mean age of 66 years (range 25 to 90 years). Among these subjects, 42% were women and 99% Caucasian. Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of DaTscan cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. In clinical trials, no serious adverse reactions were reported. Other adverse reactions occurred at a rate of 1% or less and the reported events consisted of headache, nausea, vertigo, dry mouth or dizziness. These reactions were of mild to moderate severity.

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. In the postmarketing experience, hypersensitivity reactions have been reported. The reactions generally related to rash and pruritis within minutes of DaTscan administration. The reactions either resolved spontaneously or following the administration of corticosteroids and antihistamines. Injection site pain has also been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

The ioflupane within DaTscan binds to the dopamine transporter. Drugs that bind to the dopamine transporter with high affinity may interfere with the image obtained following DaTscan administration. These potentially interfering drugs consist of: amoxapine, amphetamine, benztropine, bupropion, buspirone, cocaine, mazindol, methamphetamine, methylphenidate, norephedrine,

phentermine, phenylpropanolamine, selegiline, and sertraline. Selective serotonin reuptake inhibitors (paroxetine and citalopram) may increase or decrease ioflupane binding to the dopamine transporter. Whether discontinuation of these drugs prior to DaTscan administration may minimize the interference with a DaTscan image is unknown.

The impact of dopamine agonists and antagonists upon DaTscan imaging results has not been established.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

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). 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.

8.3 Nursing Mothers

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. 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.

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.

8.5 Geriatric Use

In the two principal clinical studies, 45% of the subjects were aged 65 and over. There were no differences in response compared to younger subjects that would require a dose adjustment. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

8.6 Renal and Hepatic Impairment

The effect of renal or hepatic impairment upon DaTscan imaging has not been established. DaTscan is excreted by the kidney and patients with severe renal impairment may have increased radiation exposure and altered DaTscan images.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

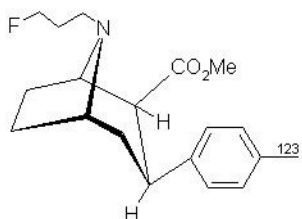
Ioflupane I 123 Injection is a Schedule II controlled substance under the Controlled Substances Act. A DEA license is required for handling or administering this controlled substance.

10 OVERDOSAGE

The clinical consequence of overdose with DaTscan has not been reported. It is unknown whether or not ioflupane is dialyzable. Due to the small quantity of ioflupane in each vial, overdosage with ioflupane is not expected to result in pharmacologic effects. The major risks of overdose relates predominantly to increased radiation exposure, with the long-term risks for neoplasia. In case of overdosage of radioactivity, frequent urination and defecation should be encouraged to minimize radiation exposure to the patient; care should be taken to avoid contamination from the radioactivity eliminated by the patient.

11 DESCRIPTION

DaTscan [Ioflupane I 123 Injection] is a sterile, pyrogen-free radiopharmaceutical for intravenous injection. The clear and colorless solution is supplied in single-use vials in which each milliliter contains 0.07 to 0.13 µg ioflupane, 74 MBq (2 mCi) of iodine 123 (as ioflupane I 123) at calibration time, 5.7 mg acetic acid, 7.8 mg sodium acetate and 0.05 mL (5%) ethanol. The pH of the solution is between 4.2 and 5.2. Ioflupane I 123 has the following structural formula:



11.1 Physical Characteristics

Iodine 123 is a cyclotron-produced radionuclide that decays to ^{123}Te by electron capture and has a physical half-life of 13.2 hours. The photon that is useful for detection and imaging studies is listed in Table 2.

Table 2 Principal Radiation Emission Data – Iodine 123

Radiation	Energy Level (keV)	Abundance (%)
Gamma	159	83

11.2 External Radiation

The specific gamma-ray constant for iodine 123 is 1.6 R/mCi-hr at 1 cm. The first half-value thickness of lead (Pb) for iodine 123 is 0.04 cm. The relative transmission of radiation emitted by the radionuclide that results from interposition of various thicknesses of Pb is shown in Table 3 (e.g., the use of 2.16 cm Pb will decrease the external radiation exposure by a factor of about 1,000).

Table 3 Reduction in In-air Collision Kerma Caused by Lead Shielding *

Shield Thickness cm of lead (Pb)	Reduction in In-air Collision Kerma
0.04	0.5
0.13	10^{-1}
0.77	10^{-2}
2.16	10^{-3}
3.67	10^{-4}

*Calculation based on attenuation and energy-transfer coefficients obtained from National Institute of Standards & Technology Internal Report NISTIR 5632.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The active drug substance in DaTscan is N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-[^{123}I]iodophenyl)nortropane or ioflupane I 123. *In vitro*, ioflupane binds reversibly to the human recombinant dopamine transporter (DaT) ($K_i = 0.62$ nM; $\text{IC}_{50} = 0.71$ nM). Autoradiography of post-mortem human brain slices exposed to radiolabeled ioflupane shows concentration of the radiolabel in striatum (caudate nucleus and putamen). The specificity of the binding of ioflupane I 123 to dopamine transporter was demonstrated by competition studies with the DaT inhibitor GBR 12909 (a dopamine reuptake inhibitor), the serotonin reuptake inhibitor citalopram, and the norepinephrine reuptake inhibitor desipramine in post-mortem human brain slices exposed to radiolabeled ioflupane. Citalopram reduced binding in the neocortex and thalamus with only minor effects in the striatum. This indicated that the binding in the cortex and thalamus is mainly to the serotonin reuptake sites. Desipramine showed no effect on the level of striatal binding of ioflupane I 123, but reduced extrastriatal binding by 60 to 85%. The binding of ioflupane I 123 to the striatum was abolished in the presence of high concentrations of GBR 12909, indicating selectivity of ioflupane binding for the pre-synaptic DaT. Following administration of DaTscan to humans, radioactive decay of the iodine 123 emits gamma radiation which can be detected externally using gamma detectors, allowing visualization of the brain striata through SPECT imaging [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

12.2 Pharmacodynamics

As DaTscan contains a very small quantity of ioflupane, no ioflupane pharmacologic effects are expected [see *Description* (11)].

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of ioflupane I 123 were studied by monitoring radioactivity following intravenous injection; only 5% of the administered radioactivity remained in whole blood at 5 minutes post-injection. Uptake in the brain reached approximately 7% of injected radioactivity at 10 minutes post-injection and decreased to 3% after 5 hours; striata to background ratios were relatively constant between 3 and 6 hours post-injection. About 30% of the whole brain radioactivity was attributed to striatal uptake. By 48 hours post-injection, approximately 60% of the injected radioactivity has been excreted in the urine, with fecal excretion estimated to be approximately 14%.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Studies on reproductive toxicity have not been conducted. Ioflupane showed no evidence of mutagenic potential in *in vitro* or *in vivo* mutagenicity studies. Studies to assess the carcinogenic potential of ioflupane have not been performed.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Single- and repeated-dose intravenous toxicity studies have been performed using ioflupane in rats, rabbits, and dogs. Additionally, single-dose acute toxicity studies have been performed in cynomolgus monkeys. No mortality or other toxicity was observed at doses up to 5,500 times the maximum clinical dose of DaTscan; at doses greater than 1,500 times the maximum clinical dose, pharmacological responses such as mydriasis and hyperactivity were seen in some species.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of DaTscan were evaluated in two multicenter, single-arm studies (Study 1 and Study 2) that evaluated 284 adult patients with tremor. In the studies, DaTscan image outcomes were compared to a reference clinical diagnostic standard of "PS" or "non-PS". The reference clinical diagnostic standard for "PS" consisted of the following diagnoses: Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA), and progressive supranuclear palsy (PSP). These three conditions have been associated with dopaminergic neurodegeneration and DaTscan imaging was not designed to distinguish among the conditions. The reference clinical diagnostic standard for "non-PS" consisted of an essential tremor (ET) diagnosis or other non-PS diagnosis. Three to 6 hours after DaTscan administration, subjects underwent SPECT imaging with a variety of multi-headed cameras or a multi-detector single-slice systems. The median administered activity evaluated in clinical studies was 173 MBq (4.7 mCi) [range, 88 to 287 MBq (2.4 to 7.8 mCi)].

DaTscan images were evaluated by readers blinded to clinical information. Study 1 readers had no other role in patient assessment; Study 2 readers included site investigators. The reference clinical diagnostic standards were the clinical diagnoses established by a consensus panel of movement disorder specialists that evaluated data inclusive through 36 months of follow-up (Study 1) or the investigator-determined baseline clinical diagnosis (Study 2). Study 1 consisted of patients with early features of Parkinsonism; patients with features suggestive of MSA or PSP were excluded. Study 2 consisted of patients with clinically established diagnosis of PS (PD, MSA, PSP) or ET.

Among the 99 patients in Study 1, 44% were female, 42% were aged 65 or over and all were Caucasian; among the 185 patients in Study 2, 35% were female, 48% were aged 65 or over and 99% were Caucasian. Among the patients in Study 1, the baseline clinical diagnoses consisted of: probable PD (44%), possible PD (31%), "benign" PD (6%), possible ET (11%), and other diagnoses (7%).

Among the patients in Study 2, the baseline clinical diagnoses consisted of: PD (70%), ET (15%), MSA (10%), and PSP (5%). Table 4 shows the positive percent agreement and negative percent agreement of the DaTscan image results with the reference clinical diagnostic standard. Positive percent agreement represents the percent of patients with abnormal DaTscan images among all the patients with a clinical diagnostic reference standard of PS. The negative percent agreement represents the percent of patients with normal DaTscan images among the patients with a non-PS clinical diagnostic reference standard.

Table 4: Positive and Negative Percent Agreements for Studies 1 and 2

	Positive percent agreement (95 % CI) (% patients with an abnormal DaTscan image among patients with PS)	Negative percent agreement (95 % CI) (% patients with a normal DaTscan image among patients with non-PS)
Study 1 (patients with early signs and/or symptoms of PS)		
Reader A, n = 99	77 (66, 87)	96 (82, 100)
Reader B, n = 96	78 (66, 87)	96 (82, 100)
Reader C, n = 98	79 (67, 87)	96 (82, 100)
Study 2 (patients with established diagnoses of PS or ET)		
Reader A, n = 185	93 (88, 97)	96 (81, 100)
Reader B, n = 185	97 (93, 99)	74 (54, 89)
Reader C, n = 185	96 (92, 99)	85 (66, 96)
Reader D, n = 185	92 (87, 96)	93 (76, 99)
Reader E, n = 185	94 (90, 97)	93 (76, 99)

The effectiveness of DaTscan as a screening or confirmatory test and for monitoring disease progression or response to therapy has not been established.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

DaTscan is supplied in 10-mL glass vials containing a total volume of 2.5 mL of solution with a total radioactivity of 185 MBq (5 mCi) at calibration time. Each vial is enclosed in a lead container of appropriate thickness.

NDC 17156-210-01

Storage

Store DaTscan at 20° to 25°C (68° to 77°F). This product does not contain a preservative. Store DaTscan within the original lead container or equivalent radiation shielding.

Do not use DaTscan (Ioflupane I 123 Injection) preparations after the expiration date and time stated on the label.

Handling

This preparation is approved for use by persons licensed by the Illinois Emergency Management Agency pursuant to 32 IL. Adm. Code Section 330.260(a) and 335.4010 or equivalent licenses of the Nuclear Regulatory Commission or an Agreement State.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Instruct patients to inform their physician or healthcare provider if they:

1. have reduced renal or hepatic function.
2. are sensitive to DaTscan.
3. are sensitive to Potassium Iodide Oral Solution or Lugol's Solution.
4. may be pregnant, are trying to become pregnant, or are breast feeding.

Instruct patients to increase their level of hydration prior to and after receiving DaTscan and to void frequently for the first 48 hours following DaTscan administration.

Manufactured and Distributed by GE Healthcare, Medi-Physics, Inc., Arlington Heights, IL 60004 U.S.A.

DaTscan is a trademark of GE Healthcare.

GE and the GE Monogram are trademarks of General Electric Company.

© 2011 General Electric Company – All rights reserved.

43-2010B

Revised April 2011

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 2.5 ML VIAL LABEL

GE Healthcare

NDC 17156-210-01

DaTscan™ CII

Ioflupane I 123 Injection

Ioflupane I 123 185 MBq (5 mCi) in 2.5 mL

at calibration.

Radiopharmaceutical for Intravenous Injection.

Single Use Vial

Rx ONLY

Store at 20°-25°C (68°-77°F).

Expires 7 hours after calibration time.

Each mL contains 74 MBq (2 mCi) of

Ioflupane I 123 at calibration,

0.07 - 0.13 µg ioflupane, 5.7 mg

acetic acid, 7.8 mg sodium acetate,

0.05 mL ethanol.

See package insert for dosage and administration.

CAUTION

RADIOACTIVE

MATERIAL

GE Healthcare

Medi-Physics, Inc.

Arl. Hgts, IL 60004

800-654-0118

Product No. 2010

Est. Lic. No. 100129-A

41-2010

VOLUME: 2.5 mL	RADIOACTIVE CONCENTRATION:	74 MBq/mL (2 mCi/mL)	TOTAL ACTIVITY:	185 MBq (5 mCi)
CALIB.	CALIB.		LOT	
DATE:	TIME: 1200		NO.: 2010 -	

GE Healthcare DaTscan™ Ioflupane I 123 Injection Ioflupane I 123 185 MBq (5 mCi) in 2.5 mL at calibration. Radiopharmaceutical for Intravenous Injection. Single Use Vial Rx ONLY		NDC 17156-210-01 Store at 20°-25°C (68°-77°F). Expires 7 hours after calibration time. Each mL contains 74 MBq (2 mCi) of Ioflupane I 123 at calibration, 0.07 - 0.13 µg ioflupane, 5.7 mg acetic acid, 7.8 mg sodium acetate, 0.05 mL ethanol. See package insert for dosage and administration.		 GE Healthcare Medi-Physics, Inc. Arl. Hgts, IL 60004 800-654-0118 Product No. 2010 Est. Lic. No. 100129-A 41-2010	
VOLUME: 2.5 mL	RADIOACTIVE CONCENTRATION:	74 MBq/mL (2 mCi/mL)	TOTAL ACTIVITY:	185 MBq (5 mCi)	
CALIB. DATE:	CALIB. TIME: 1200		LOT NO.: 2010 -		

1.6.2.2.2 米国の添付文書の和訳

ハイライト

以下のハイライトには、DaTscan を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報は含まれていない。DaTscan の添付文書全文を参照すること。

静脈内投与用 DaTscan (イオフルパン (^{123}I) 注射液), CII

米国での最初の承認：2011 年

効能・効果

DaTscan (イオフルパン (^{123}I) 注射液) は、単一光子放射断層撮影 (SPECT) 脳画像による線条体内ドパミントランスポーターの視覚化を適応とする放射性医薬品であり、パーキンソン症候群 (PS) が疑われる成人患者の評価の補助に用いる。これらの患者において、DaTscan は、本態性振戦を PS (特発性パーキンソン病、多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺) による振戦と区別するために用いられる。DaTscan は他の診断評価を補助するものである。(1)

用法・用量

- DaTscan はガンマ線を放出するため、安全策を講じて取り扱う必要がある。(2.1)
- 投与直前に、適切な放射能検定システムにより患者の投与量を測定すること。(2.1)
- DaTscan 投与の 1 時間以上前に、甲状腺ブロック剤を投与すること。(2.2)
- DaTscan の推奨用量は 111～185MBq である。(2.4)
- 投与後 3～6 時間に SPECT 撮像を開始すること。(2.6)

剤型及び含量

単回使用バイアル入り静脈内投与用無菌注射液 2.5mL [検定日時において 74MBq (2mCi) /mL].
(3)

禁忌

有効成分、添加物又はヨウ素に対して過敏症のある患者。(4)

警告及び使用上の注意

- DaTscan 投与後の過敏症反応が報告されている。DaTscan 投与前に、アナフィラキシー反応及び過敏症反応の治療が可能な状態にしておくこと。(5.1)
- DaTscan 投与前に甲状腺ブロック剤を投与すること。(5.2)

副作用

DaTscan 投与後の過敏症反応及び注射部位反応が報告されている。(6.2) 臨床試験で最も多く報告された副作用は、頭痛、悪心、回転性めまい、口内乾燥又は浮動性めまいで、被験者の 1%未満に発現した。(6.1)

副作用が疑われる症例を報告する際は、GE Healthcare (1-800-654-0118) 又は FDA (1-800-FDA-1088,

又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

薬物相互作用

アモキサピン、アンフェタミン、ベンズトロピン、ブプロプリオン、ブスピロン、コカイン、マジンドール、メタンフェタミン、メチルフェニデート、ノルエフェドリン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、セレギリン、セルトラリン、シタロプラム、パロキセチンは、DaTscan による診断に影響を及ぼす可能性がある。(7) ドパミン作動薬及び拮抗薬の DaTscan の診断に対する影響は確立していない。

特別な集団における使用

- ・妊婦：ヒト及び動物のデータはない。DaTscan を含む放射性医薬品は、胎児に害を及ぼす可能性がある。明らかに必要な場合にのみ使用すること。(8.1)
- ・授乳婦：母親に対する薬剤の重要性を考慮し、DaTscan 投与後に授乳を中断するか、DaTscan を投与しないかのいずれかを判断すること。(8.3)
- ・小児：安全性及び有効性は確立していない。(8.4)

患者カウンセリング情報は 17 を参照のこと。

改訂：2011 年 4 月

添付文書全文：目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 放射線の安全性
 - 2.2 DaTscan 投与前の甲状腺ブロック
 - 2.3 調製及び投与
 - 2.4 推奨用量
 - 2.5 被曝線量評価
 - 2.6 撮像ガイドライン
 - 2.7 画像の読影
- 3 剤型及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 過敏症反応
 - 5.2 甲状腺への蓄積
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験成績
 - 6.2 市販後使用経験
- 7 薬物相互作用

8 特別な集団における使用

- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎及び肝機能障害

9 乱用及び依存性

- 9.1 規制物質

10 過量投与

11 組成・性状

- 11.1 物理的特性
- 11.2 外部被曝

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性, 変異原性, 受胎能に及ぼす影響
- 13.2 動物毒性及び/又は薬効薬理

14 臨床試験

16 包装/貯法及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

主要な表示パネル : 2.5mL バイアルラベル

*添付文書全文で省略されたセクション又はサブセクションは掲示していない。

添付文書全文

1 効能・効果

DaTscan は、単一光子放射断層撮影 (SPECT) 脳画像による線条体ドパミントランスポーターの視覚化を適応とする放射性医薬品であり、パーキンソン症候群 (PS) が疑われる成人患者の評価の補助に用いる。これらの患者において、DaTscan は、本態性振戦を PS (特発性パーキンソン病、多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺) による振戦と区別するために用いられる。DaTscan は他の診断評価を補助するものである。

2 用法・用量

2.1 放射線の安全性

DaTscan は放射線を放出しており、医療従事者及び患者への被曝を最小限にするため、安全策を講じて取り扱う必要がある。放射性医薬品は、放射性核種の安全な使用及び取扱いについて特別な訓練により資格を有し、経験のある医師により、使用又は管理する必要がある。また、医師の

使用経験及び訓練は、放射性核種の使用を許可する適切な政府機関により承認されている必要がある。DaTscan の投与量は、投与直前に適切に校正された測定器を用いて測定した放射能に基づく。

膀胱の被曝線量を最小限にするため、頻繁な排尿を促すよう DaTscan 投与前後に水分を摂取させること。DaTscan 投与後 48 時間は、頻繁に排尿させること。〔用法・用量 (2.5) 参照〕。

2.2 DaTscan 投与前の甲状腺ブロック

DaTscan 投与前に、患者の甲状腺によるヨウ素-123 の取込みを阻害するため、ヨウ化カリウム経口液剤、ルゴール液（ヨウ素 100mg に相当）又は過塩素酸カリウム（400mg）を投与すること。DaTscan 投与の少なくとも 1 時間前にブロック剤を投与すること〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕。

2.3 調製及び投与

調製及び投与は、放射線遮蔽をしながら、無菌的に操作を行うこと。投与前に DaTscan バイアルを点検し、バイアルに粒子状物質や変色が認められる場合は使用しないこと〔組成・性状 (11) 参照〕。DaTscan は腕の静脈から緩徐に（15～20 秒以上かけて）静脈内投与すること。

2.4 推奨用量

推奨用量は 111～185MBq の静脈内投与である〔臨床試験 (14) 参照〕。

2.5 被曝線量評価

DaTscan 静脈内投与による平均的成人の吸収線量推定値を表 1 に示す。数値は、4.8 時間間隔で膀胱が空になり、適切な甲状腺ブロックを行っていると仮定して計算した（ヨウ素-123 はオージェ電子の放出が知られている）。

表 1 : DaTscan による吸収線量推定値

器官/組織		投与放射能単位当たりの吸収線量 ($\mu\text{Gy} / \text{MBq}$)
副腎		12.9
脳		17.8
線条体		230.0
乳房		7.8
食道		10.0
胆嚢壁		26.4
消化管	胃壁	11.2
	小腸壁	21.2
	結腸壁*	39.8
	上部大腸壁	38.1
	下部大腸壁	42.0
心臓壁		12.9
腎臓		10.9
肝臓		27.9
肺		41.2
筋肉		9.4
骨形成原細胞		28.2
卵巣		16.8
膵臓		13.0
赤色骨髄		9.2
皮膚		6.0
脾臓		10.4
精巣		8.5
胸腺		10.0
甲状腺		9.0
膀胱壁		53.1
子宮		16.1
全身		11.3
投与放射能単位当たりの実効線量 ($\mu\text{Sv} / \text{MBq}$)		21.3

*結腸壁の吸収線量は、上部大腸壁及び下部大腸壁の吸収線量の質量加重合計である。

$D_{Colon} = 0.57D_{ULI} + 0.43D_{LLI}$ [Publication 80 of the ICRP (International Commission on Radiological Protection); Accals of the ICRP 28(3). Oxford: Pergamon Press; 1998]

185MBq の DaTscan 投与による実効線量は、成人で 3.94mSv である。

2.6 撮像ガイドライン

DaTscan 投与の 3～6 時間後に SPECT 撮像を開始すること。高分解能コリメータを使用し、159keV $\pm 10\%$ のエネルギーウィンドウに設定したガンマカメラを用いて画像を収集する。角度サンプリング数は 360 度で 120view 以上でなければならない。患者は頭部を台から離れたヘッドレストに乗せて仰臥位をとり、動かないように顎又は前頭部をテープ等の可動性の頭部固定具を使用する。検出器の回転半径はできるだけ小さく設定する（通常は 11～15cm）。

線条体ファントムの試験により、ピクセルサイズが 3.5～4.5mm となるよう選択したマトリックスサイズ及び収集ズームで最適な画像が収集されることが示唆されている。最適な画像のために最低 150 万カウント収集する。

2.7 画像の読影

DaTscan 画像は線条体の外観に基づいて視覚的に評価する。再構成されたピクセルサイズは、スライス厚 1 ピクセルで 3.5～4.5mm でなければならない。視覚的評価のために再構成された画像の最適表示は、前後交連（AC-PC）線に平行した横断像スライスである。画像が正常か異常かの判断は、線条体シグナルの範囲（形状により示される）及び集積の度合いの評価により実施する。画像の読影は、線条体画像の所見と臨床的徴候及び/又は症状とを統合するものではない。

正常：

横断像スライスにおける正常画像は、正中面を挟んで左右対称の 2 つのコンマ形又は三日月形の限局性の集積領域を特徴とする。線条体の集積は、周囲の脳組織と比べて明瞭である（図 1）。

異常：

異常な DaTscan 画像は、以下の 3 つのカテゴリー（全て異常と判断される）のうち少なくとも 1 つに該当する。

- ・集積が非対称的である。例えば、片側脳半球の被殻領域の集積が欠損しているか、対側に比べて著しく減少している場合。両半球の尾状核に集積が依然として確認され、片側はコンマ形又は三日月形であり、対側は円形又は楕円形に集積している。少なくとも一つの線条体及び周囲の組織に集積の減少がある可能性がある（図 2）。
- ・集積が両半球の被殻には認められず、尾状核には確認される。集積は比較的左右対称であり、2 つのほぼ円形又は楕円形の集積を形成する。片側又は両側の集積が概して減少している（図 3）。
- ・集積が両半球の被殻に認められず、片側又は両側の尾状核で著しく減少している。バックグラウンドを参照したとき、線条体の集積が減少している（図 4）。

図 1

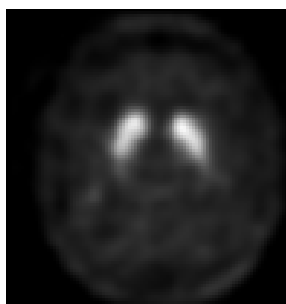


図 2

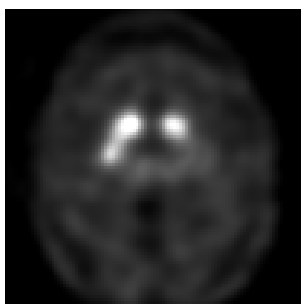


図 3

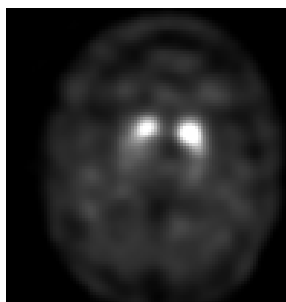
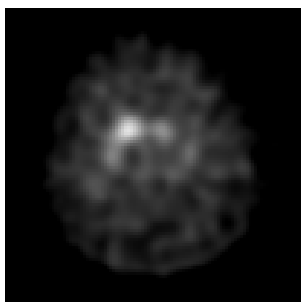


図 4



3 剤型及び含量

1 バイアルに 185MBq (5mCi) を含む 2.5mL の静脈内投与用無菌注射剤 [検定日時において 74MBq/mL].

4 禁忌

DaTscan は、有効成分、添加物又はヨウ素に対して過敏症のある患者に禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

DaTscan 投与後の過敏症反応が報告されている [副作用 (6.2) 参照]。過敏症反応は一般的に皮膚紅斑及びそう痒症から成り、いずれも無処置で、又はコルチコステロイド及び抗ヒスタミン剤の投与により消失した。DaTscan 投与前に、DaTscan による過敏症反応の既往歴について患者に質問すること。患者が DaTscan による過敏症反応の既往歴がある場合、又は強く疑われる場合は、DaTscan 投与により期待されるベネフィットと過敏症反応の潜在的リスクの比較に基づいて DaTscan 投与を判断する必要がある。DaTscan 投与前に、アナフィラキシー反応及び過敏症反応の治療が可能な状態にしておき、投与後は過敏症反応の症状又は徴候がないか患者を観察すること。

5.2 甲状腺への蓄積

DaTscan 注射液は最大 6%の遊離ヨウ素（ヨウ素-123）を含有する可能性がある。甲状腺へのヨウ素-123 の蓄積を減少させるため、DaTscan 投与前に甲状腺をブロックすること [用法・用量 (2.2) 参照]。ヨウ化カリウム経口服液剤又はルゴール液への過敏症のある患者には、これらの薬剤の使用を避けること。ヨウ素-123 の甲状腺への取込みを阻害しない場合は、甲状腺腫瘍に関する長期的なリスクが増加する可能性がある。

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験によるデータは、平均年齢 66 歳（範囲 25～90 歳）の 942 例の被験者における DaTscan への曝露データである。これらの被験者のうち 42%が女性で、99%が白人であった。臨床試験が幅広く様々な条件下で実施されているため、DaTscan の臨床試験で観察された副作用発現率は、他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、診療で認められる発現率を反映していない可能性がある。臨床試験で重篤な副作用は報告されていない。その他の副作用は発現率 1%以下で発現し、報告された事象は、頭痛、悪心、回転性めまい、口内乾燥又は浮動性めまいであった。これらの副作用は軽度から中等度の重症度であった。

6.2 市販後使用経験

市販後の副作用は、人数が不確かな患者集団から自発的に報告されるため、副作用発現率の確実な推定や、薬剤曝露との因果関係の確立は常に可能であるとは限らない。市販後使用経験として、過敏症反応が報告されている。この過敏症反応は、概して DaTscan 投与後数分以内の発疹及びそう痒と関連するものであった。この過敏症反応はいずれも自然に、又はコルチコステロイド及び抗ヒスタミン剤の投与後に消失した。注射部位疼痛も報告されている。

7 薬物相互作用

DaTscan 中のイオフルパンはドパミントランスポーターに結合する。ドパミントランスポーターに高親和性で結合する薬剤は、DaTscan 投与後の画像に干渉する可能性がある。干渉する可能性のある薬剤は、アモキサピン、アンフェタミン、ベンズトロピン、ブプロプリオン、ブスピロン、コカイン、マジンドール、メタンフェタミン、メチルフェニデート、ノルエフェドリン、フェンテルミン、フェニルプロパノール、セレギリン、セルトラリンである。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（パロキセチン及びシタロプラム）は、イオフルパンのドパミントランスポーターへの結合を増加又は減少させる可能性がある。DaTscan 投与前にこれらの薬剤を中止することが DaTscan 画像に対する影響を最小限にするかどうかは分かっていない。

ドパミン作動薬及び拮抗薬の DaTscan 撮像に対する影響は確立していない。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーC：DaTscan を妊婦に投与した場合、DaTscan が胎児に害を及ぼす、又は流産のリスクを増加させる可能性があるかどうかは分かっていない。DaTscan に関して動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。妊娠可能な女性に DaTscan を投与する場合は、事前に妊娠の有無について評価すること。妊婦には明らかに必要な場合にのみ DaTscan を投与すること。

全ての放射性医薬品と同様に、DaTscan は胎児に害を及ぼす可能性がある。胎児への害が起こる可能性は、胎児の発生段階及び被曝量に依存する。185MBq の DaTscan を投与した場合、子宮の吸収線量は 3.0mGy である。150mGy 超の放射能は先天異常に関与するが、50mGy 未満の投与量

は概して先天異常に関与しない。放射性ヨウ素剤は胎盤を通過し、胎児の甲状腺機能を永久的に損なう可能性がある。

8.3 授乳婦

DaTscan のヒト乳汁中への移行性は明らかではない。しかしながら、ヨウ素-123 はヒト乳汁中に移行する。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、また、授乳中の乳児に重篤な副作用を及ぼす可能性があるため、母親に対する薬剤の重要性を考慮し、DaTscan 投与後に授乳を中断するか、又は DaTscan を投与しないかを判断しなければならない。授乳中の乳児へのリスクを最小限にするため、ヨウ素-123 の物理的半減期（13.2 時間）に基づいて、DaTscan 投与後 6 日間、授乳を中断し、母乳を搾乳して廃棄することを考慮すること。

8.4 小児への投与

DaTscan は小児への使用を適応としていない。DaTscan の安全性及び有効性は、小児患者に対して確立していない。

8.5 高齢者への投与

2 つの重要な臨床試験において、被験者の 45% が 65 歳以上であった。若年被験者と比較して、投与量の調整が必要となるような反応の違いは認められなかった。その他、報告された臨床使用経験で、高齢患者と若年患者の間に反応の違いは認められていない。

8.6 腎及び肝機能障害

DaTscan 撮像の腎又は肝機能障害患者での影響は確立していない。DaTscan は腎臓で排泄されるため、重度の腎機能障害患者は被曝線量が増加したり、DaTscan 画像が変化したりする可能性がある。

9 乱用及び依存性

9.1 規制物質

イオフルパン（ ^{123}I ）注射液は規制物質法のスケジュール II 薬物である。この規制物質の取扱い又は投与には DEA（麻薬取締局）の許可が必要である。

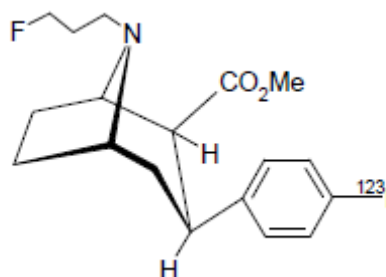
10 過量投与

DaTscan の過量投与による臨床経過は報告されていない。イオフルパンが透析可能かどうか分かっていない。各バイアルに含まれるイオフルパンは少量であるため、薬理作用がもたらされるようなイオフルパンの過量投与はないと予測される。過量投与の主要リスクは、主に被曝線量の増加と関連し、長期的な腫瘍発生のリスクを伴う。放射能の過量投与の場合は、頻繁な排尿及び排便を促し、患者への被曝を最小限にする。患者から排泄される放射能による汚染を避けるよう注意を払うこと。

11 組成・性状

DaTscan（イオフルパン（ ^{123}I ）注射液）は、静脈内投与用の滅菌発熱性物質除去放射性医薬品で

ある．単回使用バイアル入りの無色澄明の溶液で，1mL 当たり 0.07～0.13 μ g のイオフルパン，検定日時において 74MBq (2mCi) のヨウ素-123 (イオフルパン (^{123}I) として)，酢酸 5.7mg，酢酸ナトリウム 7.8mg 及びエタノール 0.05mL (5%) を含有する．溶液の pH は 4.2～5.2 である．イオフルパン (^{123}I) は以下の構造式を有する．



11.1 物理的特性

ヨウ素-123 はサイクロトロンにより製造される放射性核種で，電子捕獲により ^{123}Te に崩壊し，物理的半減期は 13.2 時間である．検出及び画像化に使用可能な光子を表 2 に示す．

表 2：主要な放射線放出データ - ヨウ素-123

放射線	エネルギー (keV)	放出割合 (%)
ガンマ線	159	83

11.2 外部被曝

ヨウ素-123 の比ガンマ線放射定数は，1cm で 1.6R/mCi-hr である．ヨウ素-123 に関する鉛 (以下，Pb) の第一半価層は 0.04cm である．放射性核種により放出される放射線について，様々な厚さの Pb を介した場合の相対的な透過率を表 3 に示す (例えば，2.16cm の Pb を使用すると外部被曝線量が約 1000 分の 1 に減少する.)

表 3：鉛遮蔽による空気衝突カーマの減少*

Pb の遮蔽厚 cm	空気衝突カーマの減少
0.04	0.5
0.13	10^{-1}
0.77	10^{-2}
2.16	10^{-3}
3.67	10^{-4}

*計算は米国国立標準技術研究所内部報告書 NISTIR 5632 から得られた減衰及びエネルギー付与係数に基づく．

12 臨床薬理

12.1 作用機序

DaTscan の有効成分は，N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-[^{123}I]iodophenyl)nortropane (イオフ

ルパン (^{123}I) である。 *In vitro* で、イオフルパンはヒト組換えドパミントランスポーター (DAT) に可逆的に結合する ($K_i=0.62\text{nM}$, $\text{IC}_{50}=0.71\text{nM}$)。死後のヒト脳切片に放射標識したイオフルパンを曝露したオートラジオグラフィーでは、線条体 (尾状核及び被殻) に放射標識物質の集積が認められた。イオフルパン (^{125}I) の DAT への結合の特異性が、放射標識したイオフルパンに曝露した死後のヒト脳切片において、DAT 阻害剤 GBR 12909 (ドパミン再取込み阻害剤)、セロトニン再取込み阻害剤のシタロプラム、ノルエピネフリン再取込み阻害剤のデシプラミンとの結合阻害試験により示された。シタロプラムは新皮質及び視床への結合を減少させ、線条体への結合に対する影響はごくわずかであった。この研究は、新皮質及び視床への結合は、主にセロトニン再取込み部位であることを示した。デシプラミンはイオフルパン (^{125}I) の線条体への結合レベルに影響しなかったが、線条体外の結合は 60~85%低下した。イオフルパン (^{125}I) の線条体への結合は、高濃度の GBR 12909 の存在下で消失したことから、前シナプス DAT へのイオフルパンの結合選択性を示した。

ヒトへの DaTscan 投与後、ヨウ素-123 の壊変は、ガンマ線検出器により外部から検出可能なガンマ線を放出し、SPECT 撮像による脳線条体の視覚化を可能にする [臨床薬理 (12.3) 参照]。

12.2 薬力学

DaTscan が含有するイオフルパンは極めて少量であるため、イオフルパンの薬理作用はないと予測される [組成・性状 (11) 参照]。

12.3 薬物動態

イオフルパン (^{123}I) の薬物動態は、静脈内投与後に放射能をモニタリングすることにより評価した。投与後 5 分には投与放射能の 5%のみが全血中に残留した。脳への取込みは、投与後 10 分には投与放射能の約 7%に達し、5 時間後には 3%に減少した。線条体/バックグラウンド比は、投与後 3~6 時間に比較的安定していた。全脳中放射能の約 30%が線条体へ取込まれた。投与後 48 時間には、投与放射能の約 60%が尿中排泄され、糞中排泄は約 14%と計算された。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能に及ぼす影響

生殖毒性試験は実施していない。イオフルパンは *in vitro* 又は *in vivo* の変異原性試験で変異原性を示す徴候は認められなかった。イオフルパンの発癌性を評価する試験は実施していない。

13.2 非臨床毒性及び/又は薬効薬理

イオフルパンについて、ラット、ウサギ及びイヌの単回又は反復静脈内投与毒性試験を実施した。さらに、カニクイザルの単回投与急性毒性試験を実施した。DaTscan の最大臨床用量の最大 5,500 倍投与しても、死亡又はその他の毒性は認められなかった。最大臨床用量の 1,500 倍超投与することにより、散瞳及び運動亢進等の薬理反応が一部の種で認められた。

14 臨床試験

DaTscan の安全性と有効性は、振戦を示す成人患者 284 例を対象とした 2 つの多施設共同単群試

験 (Study 1 及び Study 2) により評価した。これらの試験において、DaTscan 画像の結果は、”PS”あるいは”non-PS”という臨床診断結果 (SOT) と比較した。対照臨床診断結果として”PS”としたものには、診断結果がパーキンソン病 (PD)、多系統萎縮症 (MSA)、進行性核上性麻痺 (PSP) であるものが含まれる。これらの3つの疾患は、黒質線条体ドパミン神経変性に関連し、DaTscan による画像化では、これらの疾患の区別は期待できない。SOT が”non-PS”であるものには、診断結果が本態性振戦 (ET) とその他の non-PS であるものが含まれる。被験者は、DaTscan 投与後 3～6 時間に、様々なマルチヘッドカメラや多検出器型シングルスライスシステムにより SPECT 撮像を受けた。臨床試験における投与放射能の中央値は、173MBq [範囲、88～287MBq] であった。

DaTscan 画像は、臨床情報を盲検化した読影者により評価された。Study 1 の読影者は、読影以外の役割を担わなかったが、Study 2 の読影者には、施設の治験責任医師が含まれた。SOT は、36 箇月間の追跡調査で包括的にデータを評価した運動障害の専門家から成るコンセンサスパネルにより評価された臨床診断 (Study 1) 又は治験責任医師が判定したベースラインの臨床診断 (Study 2) であった。Study 1 の対象は、パーキンソニズムの初期症候を示す患者で構成され、MSA 又は PSP を示唆する特徴を示す患者は除外された。Study 2 の対象は臨床的に PS (PD, MSA, PSP) 又は ET が確定した患者により構成された。

Study 1 の被験者 99 例のうち、44%が女性であり、42%が 65 歳以上で、全て白人であった。一方、Study 2 の被験者 185 例のうち、35%が女性であり、48%が 65 歳以上で、99%が白人であった。Study 1 の被験者のエントリー時の臨床診断の結果は、probable PD (44%)、possible PD (31%)、”benign” PD (6%)、possible ET (11%)、その他の診断結果 (7%) であった。Study 2 の被験者のエントリー時の臨床診断の結果は、PD (70%)、ET (15%)、MSA (10%)、PSP (5%) であった。

表 4 に DaTscan 画像の結果と SOT についての感度と特異度を示す。感度は、SOT が PS と判定された患者のうち、DaTscan 画像で異常と判定された患者の割合を表す。一方、特異度は、SOT が non-PS と判定された患者のうち、DaTscan 画像で正常と判定された患者の割合を表す。

表 4：試験 1 及び試験 2 における感度及び特異度

	感度 (95%CI) (PS 患者のうち DaTscan 画像が異常と判定された患者の割合 (%))	特異度 (95%CI) (non-PS 患者のうち DaTscan 画像が正常であると判定された患者の割合 (%))
試験 1 (PS の初期徴候及び/又は症状を有する患者)		
読影者 A, n=99	77 (66, 87)	96 (82, 100)
読影者 B, n=96	78 (66, 87)	96 (82, 100)
読影者 C, n=98	79 (67, 87)	96 (82, 100)
試験 2 (PS 又は ET と確定診断された患者)		
読影者 A, n=185	93 (88, 97)	96 (81, 100)
読影者 B, n=185	97 (93, 99)	74 (54, 89)
読影者 C, n=185	96 (92, 99)	85 (66, 96)
読影者 D, n=185	92 (87, 96)	93 (76, 99)
読影者 E, n=185	94 (90, 97)	93 (76, 99)

スクリーニング検査又は確認検査としての DaTscan の有効性及び疾患進行や治療反応のモニタリングのための DaTscan の有効性は確立していない。

16 包装/貯法及び取扱い

DaTscan は、検定日時において総放射能 185MBq、総量 2.5mL の溶液を含有し、10mL のガラスバイアルに含まれる。各バイアルは適切な厚さの鉛の容器に収納されている。

NDC 17156-210-01

貯法

DaTscan は 20～25℃ (68～77°F) で保管すること。本製品は保存剤を含まない。DaTscan は鉛の容器内で、又は同等の遮蔽を行って保存すること。

ラベルに記載された使用期限日時を過ぎて DaTscan (イオフルパン (^{123}I) 注射液) を使用しないこと。

取扱い

本製品は、32 IL. Adm. Code Section 330.260 (a) 及び 355.4010 に準じてイリノイ州危機管理局により許可された者、又は同等の原子力規制委員会又は Agreement State の許可のある者が取り扱うこと。

17 患者カウンセリング情報

以下の場合、担当医師又は医療提供者に知らせるよう患者に説明すること。

1. 腎又は肝機能の低下
2. DaTscan に対する過敏症
3. ヨウ化カリウム経口液剤, ルゴール液に対する過敏症
4. 妊娠の可能性, 妊娠を希望している, 又は授乳中である

DaTscan 投与前後の水分摂取量を増やし, DaTscan 投与後 48 時間は頻繁に排尿するよう患者に説明すること.

製造販売元: GE Healthcare, Medi-Physics, Inc., Arlington Heights, IL 60004 U.S.A.

DaTscan は GE Healthcare の登録商標である.

GE 及び GE Monogram は General Electric Company の登録商標である.

©2011 General Electric Company-不許複製・禁無断転載

43-2010B

改訂 2011 年 4 月

主要な表示パネル: 2.5mL バイアルラベル

GE Healthcare

NDC 17156-210-1

DaTscan™ CH

Ioflupane I 123 注射液

Ioflupane I 123 は検定日時において 2.5mL 中 185MBq (5mCi).

静脈内投与用の放射性医薬品.

単回投与バイアル

処方箋限定

20~25°C (68~77°F) で保管すること.

有効期限は検定日時後 7 時間.

1mL 当たり検定日時において 74MBq (2mCi) の Ioflupane I 123, イオフルパン 0.07~0.13µg, 酢酸 5.7mg, 酢酸ナトリウム 7.8mg, エタノール 0.05mL を含有する.

添付文書の用法・用量を参照すること.

注意

放射性物質

GE Healthcare

Medi-Physics, Inc.

Arl. Hgts, IL 60004

800-654-0118

製品番号 2010

Est. Lic. No. 100129-A

41-2010

容量: 2.5mL

放射能濃度: 74MBq/mL

総放射能: 185MBq

検定日:

検定時刻: 12 時

ロット番号: 2010-

ダットスキャン静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.7 同種同効品一覧表

日本メジフィジックス株式会社

1.7 同種同効品一覽表

目次

1.7 同種同効品一覽表.....	3
-------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

国内において同種同効品はない。

ダットスキャン静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

日本メジフィジックス株式会社

1.8 添付文書（案）

目次

1.8.1 効能効果及びその設定根拠	4
1.8.1.1 効能・効果（案）	4
1.8.1.2 効能・効果（案）設定根拠.....	4
1.8.2 推奨用法・用量及びその設定根拠	10
1.8.2.1 用法・用量（案）	10
1.8.2.2 用法・用量（案）設定根拠.....	10
1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠.....	14
1.8.4 参考文献	17

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
イオフルパン (^{123}I)	本剤の有効成分, Methyl (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4- ^{123}I iodophenyl)-8-azbicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate
本剤	ダットスキャン静注, NMA78, DaTSCAN, DaTscan : イオフルパン (^{123}I) を有効成分とする水性の注射剤
AD	Alzheimer's disease : アルツハイマー型認知症
Bq	Becquerel : ベクレル. 放射能の量を表す単位. 1Bq は, 1 秒間に 1 個の原子核が崩壊して放射線を放出する放射能量.
^{123}I	放射性ヨウ素-123, 元素記号 ^{123}I で示される元素 (半減期 13.27 時間)
DAT	Dopamine transporter : ドパミントランスポーター
DLB	Dementia with Lewy bodies : レビー小体型認知症
ET	Essential tremor : 本態性振戦
FAS	Full Analysis Set : 最大の解析対象集団
ITD	Intention-To-Diagnose : 診断企図 (解析), 診断意図に基づく (解析)
PD	Parkinson's disease : パーキンソン病
PS	Parkinsonian syndrome : パーキンソン症候群
SDD	Striatal dopaminergic deficit : 黒質線条体ドパミン神経の脱落. Striatal dopaminergic terminal deficit と同義.
SOT	Standard of truth : 真のスタンダード
SPECT	Single photon emission computed tomography : 単一光子放射断層撮影
T/B	Target/Background

1.8.1 効能効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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

1.8.1.2 効能・効果（案）設定根拠

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 はパーキンソン症候群（以下、PS）の主要な疾患であるパーキンソン病（以下、PD）やレビー小体型認知症（以下、DLB）において発現量が低下することが知られている^{1,2)}。

ダットスキャン静注（開発コード：NMA78；以下、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 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（以下、SDD）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。

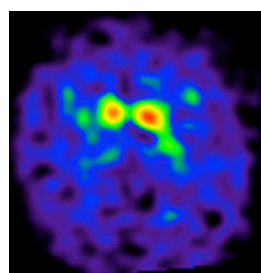
海外での本剤の開発は GE Healthcare 社が行い、2013 年 7 月現在、海外 34 の国又は地域で承認されている。2000 年に欧州委員会によって PS に対する診断剤として承認され（販売名：DaTSCAN）、その後、DLB に対する効能追加が行われた。また、米国では 2011 年 1 月に PS に対する診断剤として承認された（販売名：DaTscan）。本剤は 1,000 例を超える臨床試験データ及び ████████ 例を超える市販後の投与実績があり、海外において有効かつ安全であることが示されている。

本邦において、当社は PS を対象とした国内第Ⅱ相試験［NMA98P2(1)試験］を終了後、本剤と有効成分を同じくする NMA98 の開発を中断したが、その後、本剤と同一の処方に変更して開発を再開し、PS を対象とした国内第Ⅲ相試験［NMA78P3-1 試験］及び DLB を対象とした国内第Ⅲ相試験［NMA78P3-2 試験］を実施した。

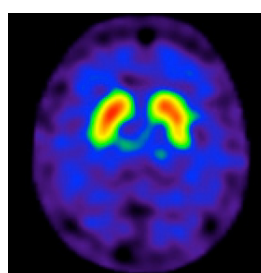
(I) 本剤による線条体の DAT 分布の画像化

1) パーキンソン症候群

国内第Ⅲ相試験［NMA78P3-1 試験］で得られた PS 患者及び本態性振戦（以下、ET）患者の単一光子放射断層撮影（以下、SPECT）画像の代表例を図 1.8.1.2-1 に示した。日本人において、本剤により線条体の DAT 分布の画像化が可能であることが示され、PS 患者では SDD があることを示す集積の異常が確認され、SDD のない ET 患者では集積は正常であることが確認できた（2.5.4.2.1 項）。



PS 患者（SDD あり）

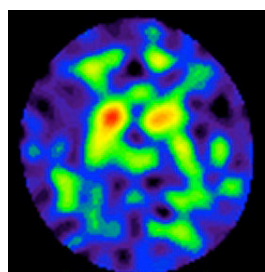


ET 患者（SDD なし）

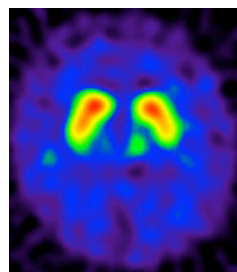
図 1.8.1.2-1 日本人 PS 患者及び ET 患者における本剤の SPECT 画像の代表例

2) レビー小体型認知症

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] で得られた DLB 患者及びアルツハイマー病（以下、AD）患者の SPECT 画像の代表例を図 1.8.1.2-2 に示した。日本人において、本剤により線条体の DAT 分布の画像化が可能であることが示され、DLB 患者では SDD があることを示す集積の異常が、SDD のない AD 患者では集積は正常であることが確認できた（2.5.4.3.1 項）。



DLB 患者（SDD あり）



AD 患者（SDD なし）

図 1.8.1.2-2 日本人 DLB 患者及び AD 患者における本剤の SPECT 画像の代表例

(2) 診断性能の検証

1) パーキンソン症候群

本邦において、臨床診断が確定された PS 患者を対象とした第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] では、投与量 167MBq、撮像時間投与後 3、4、6 時間で本剤の感度及び特異度を検討した。また、臨床診断が確定された PS 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] では、投与量 111MBq 又は 185MBq、撮像時間投与後 3 時間又は 6 時間で本剤の感度及び特異度を検討した。

海外において、臨床診断が確定された PS 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] 及び初期 PS 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] において、投与量 111～185MBq、撮像時間投与後 3～6 時間で本剤の感度及び特異度を検討した。また、臨床診断が確定していない PS 患者を対象とした第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] では、投与量 111～185MBq、撮像時間投与後 3～6 時間で本剤の感度及び特異度を検討した。

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] 及び海外第Ⅲ相試験 [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下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。

各試験における感度及び特異度を表 1.8.1.2-1 に示した。

表 1.8.1.2-1 画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度（PS）

試験番号	NMA98P2(1)			NMA78P3-1		DP008-003	PDT304 ¹⁾
SOT	組入れ時の臨床診断			組入れ時の臨床診断		組入れ時の臨床診断	36 箇月後に確定した臨床診断
投与量 (MBq) (実投与量)	167 (162~188)			111, 185 (112~120, 188~200)		111~185 (111~201)	111~185 (116~191)
撮像時間 (投与後)	3 時間	4 時間	6 時間	3 時間 ²⁾	6 時間	3~6 時間	3~6 時間
感度 (例数) (95%信頼区間)	93.0% (40/43 例) (80.9~98.5)	95.3% (41/43 例) (84.2~99.4)	93.0% (40/43 例) (80.9~98.5)	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)	78.0 ±0.56%
特異度 (例数) (95%信頼区間)	100.0% (17/17 例) (83.8~100.0)	100.0% (17/17 例) (83.8~100.0)	94.1% (16/17 例) (71.3~99.9)	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)	96.8 ±0.00%

¹⁾ PDT304 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。

²⁾ NMA78P3-1 試験における主要評価項目

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] では、投与後 3 及び 6 時間における感度はいずれも 100.0% であり、特異度はそれぞれ 90.9% 及び 54.5% であった。海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] では、感度は 94.9% であり、特異度は 93.5% であった。

臨床診断が確定された PS 患者を対象とし、組入れ時の臨床診断を真のスタンダード（以下、SOT）に用いた国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] 及び海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] について、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 時間の感度及び特異度を海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 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いことが確認され、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できた。

なお、国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] で同様の評価を行った結果、投与後 3、4 及び 6 時間における感度はそれぞれ 93.0%、95.3% 及び 93.0% であり、特異度はそれぞれ 100.0%、100.0% 及び 94.1% であった。

以上の結果から、国内試験において盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度は、海外試験と同様に高い感度及び特異度であることが示された。

また、初期 PS 患者を対象とし、36 箇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、感度 78.0%、特異度 96.8% と高い診断精度が示され、特異度は組入れ時の臨床診断の 51.6% に比べて高かった（2.5.4.2.2 項）。

さらに、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] 及び海外試験 3 試験 [DP008-003 試験、PDT304 試験及び PDT408 試験] では、各治験実施医療機関においても治験責任医師等により非盲検下の SPECT 画像読影を実施し、診断精度（感度及び特異度）を評価した。

各試験における感度及び特異度を表 1.8.1.2-2 に示した。

表 1.8.1.2-2 治験実施医療機関における非盲検下の SPECT 画像読影の診断精度（PS）

試験番号	NMA98P2(1)	NMA78P3-1		DP008-003	PDT304	PDT408
SOT	組入れ時の 臨床診断	組入れ時の臨床診断		組入れ時の 臨床診断	36 箇月後に確定 した臨床診断	24 箇月後の 臨床診断
投与量 (MBq) (実投与量)	167 (162～188)	111, 185 (112～120, 188～200)		111～185 (111～201)	111～185 (116～191)	111～185 (114～187)
撮像時間 (投与後)	4 時間	3 時間	6 時間	3～6 時間	3～6 時間	3～6 時間
感度 (例数) (95%信頼区間)	100.0% (43/43 例) (93.3～100.0)	100.0% (16/16 例) (79.4～100.0)	100.0% (16/16 例) (79.4～100.0)	97.5% (154/158 例) (93.6～99.3)	80.3% (57/71 例) (69.1～88.8)	97.9% (47/48 例) (88.9～99.9)
特異度 (例数) (95%信頼区間)	94.1% (16/17 例) (71.3～99.9)	90.9% (10/11 例) (73.9～100.0)	90.9% (10/11 例) (73.9～100.0)	98.4% (61/62 例) (91.3～100.0)	90.3% (28/31 例) (74.2～98.0)	76.7% (23/30 例) (57.7～90.1)

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] では、投与後 3 及び 6 時間における感度はいずれも 100.0% であり、特異度はいずれも 90.9% であった。

海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験及び PDT304 試験] 及び第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] では、感度はそれぞれ 97.5%、80.3% 及び 97.9% であり、特異度はそれぞれ 98.4%、90.3% 及び 76.7% であった。

なお、国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] で同様の評価を行った結果、投与後 4 時間における感度は 100.0% であり、特異度は 94.1% であった。

以上の結果から、国内試験において非盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度は、海外試験と同様に高い感度及び特異度であることが確認された（2.5.4.2.3 項）。

2) レビー小体型認知症

本邦において、臨床診断が確定された DLB 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] では、投与量 111MBq 又は 185MBq、撮像時間投与後 3 時間又は 6 時間で本剤の感度及び特異度を検討した。

海外において、臨床診断が確定された DLB 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] では、投与量 111～185MBq、撮像時間投与後 3～6 時間で本剤の感度及び特異度を検討した。また、臨床診断が確定された DLB 患者を対象とした医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] では、投与量 150～185MBq、撮像時間投与後 3～4 時間で本剤の感度及び特異度を検討した。

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] の全 3 試験で、被験者の背景情報について盲検下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。

各試験における感度及び特異度を表 1.8.1.2-3 に示した。

表 1.8.1.2-3 画像評価委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度（DLB）

試験番号	NMA78P3-2		PDT301 ¹⁾		GE-001-Walker
SOT	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	剖検時の神経病理学的診断
投与量 (MBq) (実投与量)	111, 185 (109~120, 174~198)		111~185 (121~287)		150~185
撮像時間 (投与後)	3 時間 ²⁾	6 時間	3~6 時間		3~4 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%	77.8% (7/9 例) (40.0~97.2)
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%	84.6% (11/13 例) (54.6~98.1)

¹⁾ PDT301 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。

²⁾ NMA78P3-2 試験における主要評価項目

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] では、投与後 3 及び 6 時間における感度はそれぞれ 70.0% 及び 80.0% であり、特異度はそれぞれ 90.9% 及び 81.8% 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 とすると、感度は 78.4% であり、特異度は 90.1% であった。また、12 箇月後の追跡調査時の臨床診断を SOT とすると、感度は 78.5% であり、特異度は 92.8% であった。

また、唯一の確定診断法である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] では、SPECT 画像読影の診断精度は感度 77.8%、特異度 84.6% であり、初期の臨床診断の診断精度（感度 77.8%、特異度 46.2%）と比較すると、感度は同等であり特異度は高かった。

さらに、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 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について、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 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いことが確認された。

以上の結果から、国内試験において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（2.5.4.3.2 項）。

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] 及び海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] では、各治験実施医療機関において治験責任医師等により非盲検下の SPECT 画像読影を実施し、診断精度（感度及び特異度）を評価した。

各試験における感度及び特異度を表 1.8.1.2-4 に示した。

表 1.8.1.2-4 治験実施医療機関における非盲検下の SPECT 画像読影の診断精度（DLB）

試験番号	NMA78P3-2		PDT301	
SOT	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）	80.0% （8/10 例） （55.2～100.0）	80.0% （8/10 例） （55.2～100.0）	88.3% （83/94 例） （80.0～94.0）	89.9% （80/89 例） （81.7～95.3）
特異度 （例数） （95%信頼区間）	100.0% （11/11 例） （71.5～100.0）	100.0% （11/11 例） （71.5～100.0）	77.4% （113/146 例） （69.7～83.9）	81.6% （102/125 例） （73.7～88.0）

国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕では、投与後 3 及び 6 時間における感度はいずれも 80.0% であり、特異度はいずれも 100.0%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 とすると、感度は 88.3% であり、特異度は 77.4%であった。また、12 箇月後の追跡調査時の臨床診断を SOT とすると、感度は 89.9%であり、特異度は 81.6%であった。

以上の結果から、国内試験において非盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度は、海外試験と同様に高い感度及び特異度であることが確認された（2.5.4.3.3 項）。

(3) レビー小体型認知症の診断における本剤を用いた SPECT 画像検査の有用性

海外医師主導試験〔GE-001-Walker 試験〕の成績を解析した結果、DLB の診断において本剤が有用と思われる患者として以下を特定した。

- ・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
- ・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（non DLB）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
- ・中核症状が認められなくても REM 睡眠行動障害が明確に認められる症例

海外医師主導試験〔GE-001-Walker 試験〕の結果から示された本剤の有用性について、日本人においても剖検診断を SOT とした場合に同様の結果が得られるかを考察するため、国内外で実施された DLB を対象とする 3 つの臨床試験を精査した。その結果、日本人を対象に実施した国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕と外国人を対象に実施した海外医師主導試験〔GE-001-Walker 試験〕及び海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕の 3 試験の成績に大きな違いはなかった（表 1.8.1.2-5）。また、海外試験 2 試験の成績の比較及び国内外で同様の試験成績が得られると考えられた患者集団の割合の比較から、日本人における海外医師主導試験〔GE-001-Walker 試験〕の成績の再現性が示唆された。

表 1.8.1.2-5 3 試験における SPECT 画像の判定結果と臨床診断の一致率

		SPECT 画像の判定結果					
		GE-001-Walker 試験		NMA78P3-2 試験		PDT301 試験	
		異常 (%)	正常 (%)	異常 (%)	正常 (%)	異常 (%)	正常 (%)
臨床 診断	DLB	5 (62.5)	3 (37.5)	7 (70.0)	3 (30.0)	38 (84.4)	7 (15.6)
	AD	1 (16.7)	5 (83.3)	1 (20.0)	4 (80.0)	5 (6.0)	79 (94.0)

外因性民族的要因は国内外で同様であり、本剤は内因性民族的要因の影響は受けにくいと考えられ、また、本剤の有効成分の体内薬物動態は国内外で同様であった。さらに、日本人を対象として剖検診断を SOT とした試験を実施する場合、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] と同様の試験デザイン及び同様の評価手法を用いて、同様の病理背景を有する DLB 患者を対象とする試験となり、同様の試験成績を得られると予想された。

以上のことから、DLB が疑われる日本人の認知症患者のうち、上記の患者に対して、本剤を用いた SPECT 画像検査が有用であると結論した (2.5.4.3.4 項)。

(4) 効能・効果（案）設定根拠のまとめ

以上から、本剤は、PS 及び DLB におけるドパミントランスポーターシンチグラフィに用いることができることが示された。

1.8.2 推奨用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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。

1.8.2.2 用法・用量（案）設定根拠

(1) 投与量

1) 海外における本剤の至適用量

第 I 相試験 [CY95.FP. I 試験] では、健康成人を対象として、本剤 111MBq 投与時の薬物動態及び安全性を評価した。その結果、111MBq の投与量は安全に投与できることが確認された。

次に、第 II 相試験 [CY96.FP. II 試験] では、PD 患者及び健康成人を対象に、本剤 111MBq 投与時の安全性及び有用性を探索的に評価した。その結果、111MBq の投与量は、PD 患者に対しても安全に投与ができ、PD を診断できる可能性が示された。さらに、第 II 相試験 [PDT02005 試験] では、第 I 相試験 [CY95.FP. I 試験] のデータを基に、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、PS 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。その結果、111～185MBq の投与量で SDD 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 PS 及び DLB の診断に有用であることが示された。なお、投与実績としては 287MBq までの投与が報告されているが、185MBq を超える用量

は PS 及び DLB 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 が至適用量であると判断した（2.5.6.4 項）。

2) 国内における本剤の至適用量

診断用放射性医薬品では、標識核種ごとに良好な画像を得るために必要な投与量が経験的に分かっている。第Ⅰ相試験〔NMA98P1 試験〕では、国内の既存の放射性ヨウ素-123 標識製剤による脳の SPECT 検査の際、111～222MBq（検定日時において）が広く適用され、十分な投与実績があるという経験に基づき、健康成人を対象に実投与量として 144～216MBq の被験薬を投与し、薬物動態及び安全性を評価した。その結果、当該投与量は臨床使用において許容できる投与量であることが確認された。次に、第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験〕では、実投与量として 162～188MBq の被験薬を投与し、PS 患者を対象にその安全性及び有効性を探索的に検討した。その結果、視覚的判定が可能な最低用量は 120MBq であることが示唆された。なお、NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験での投与量の低用量は 111MBq（±10%）であり、120MBq はこの範囲に含まれる。

以上のことから、日本人においても 111～185MBq のイオフルパン（¹²³I）を投与することにより、DAT の分布を画像化し、PS 及び DLB の診断ができる可能性が考えられた。そこで、国内第Ⅲ相試験では、本剤 111MBq 又は 185MBq を投与し、日本人 PS 患者〔NMA78P3-1 試験〕及び DLB 患者〔NMA78P3-2 試験〕を対象に、有効性及び安全性を評価することとした。その結果、安全性については、国内第Ⅲ相試験 2 試験において副作用は認められず、有害事象は軽度のもののみであった。

PS における有効性を検討した NMA78P3-1 試験において、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 画像読影結果と臨床診断との一致度」は感度 100.0%、特異度 90.9%であり、閾値 50%（診断結果が偶然である値）より有意に高く、PS を対象とした海外試験と同様の高い診断精度が示された。

DLB における有効性を検討した NMA78P3-2 試験において、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 画像読影結果と臨床診断との一致度」は感度 70.0%、特異度 90.9%であり、感度について統計学的に有意な結果が得られなかった。しかし、DLB を対象に当該試験と同様の評価を実施した海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕の成績（感度 78.5%、特異度 92.8%）と大きな差はなく、同様の診断精度であることが示された。

なお、本剤 185MBq 投与による被曝線量は、既存の脳血流シンチグラフィ用製剤以下であることが示されている。

以上の成績から、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（2.5.6.4 項）。

なお、本剤の有効成分は放射性ヨウ素-123で標識されており、その物理的半減期は13.27時間である。本剤では基準となる検定日時を設けて有効成分の放射能111～185MBq（検定日時において167MBq）を規定する。また、本剤の投与量は、1バイアル全量を基本とする。したがって、検定日時において1バイアル中に167MBqを含有する本剤の場合、例えば検定日時の2時間前に投与すれば投与放射能は185MBqとなり、検定日時の7.8時間後に投与すれば投与放射能は111MBqとなる。

図1.8.2.2-1に1バイアル中の放射能と経過時間の関係を示す。

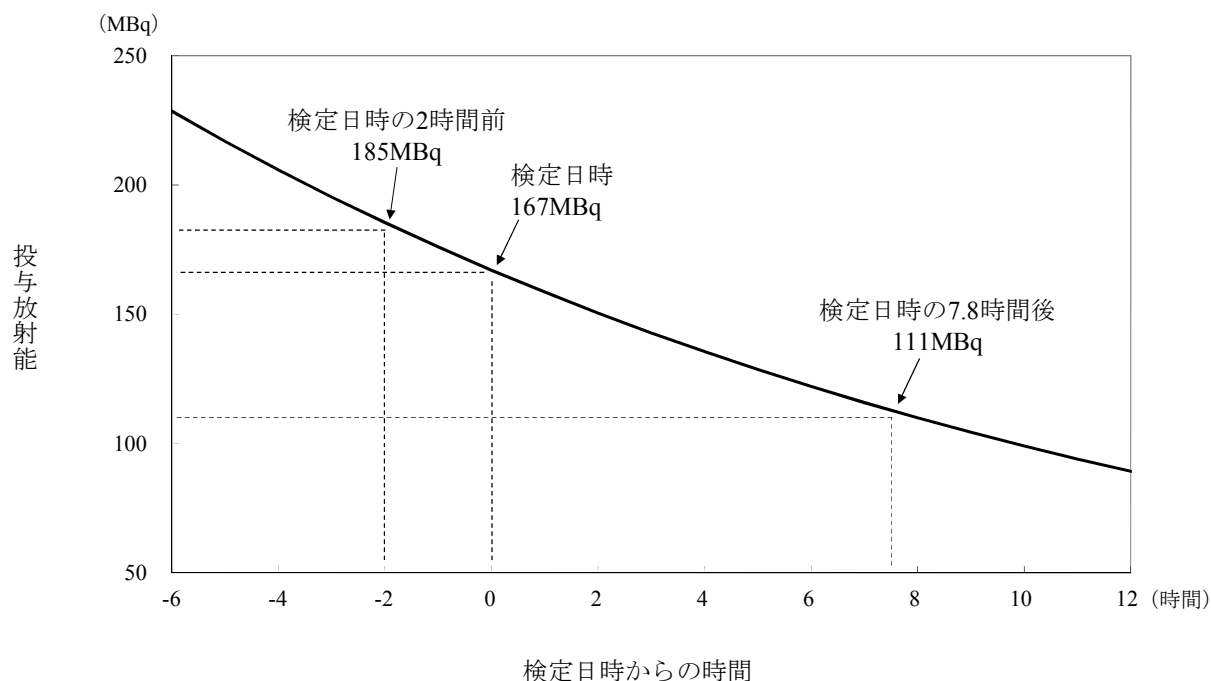


図1.8.2.2-1 1バイアル中の放射能と経過時間との関係

本剤の使用にあたっては、原則1バイアル全量投与とし、上記の放射性ヨウ素-123の物理的半減期及び放射性医薬品の使用方法に関する特徴を踏まえて適切な検定日時と有効期限を設定することで、推奨用量である111～185MBqを投与することが可能である。

(2) 投与方法

国内外で実施された全ての臨床試験において、全例で静脈内投与された。

(3) 使用機器

本剤を用いた検査は、各施設の撮像機器及び画像処理装置を用いて実施した。標識核種である放射性ヨウ素-123は核医学検査に汎用されている核種であり、また、使用機器については施設ごとに検討されているため、薬剤側で一律に規定すべき項目ではないと考える。

(4) 撮像方法

1) 海外における本剤の至適撮像時期

海外第Ⅱ相試験〔CY96.FP.Ⅱ試験〕では、本剤の111MBqを用いて、脳内での経時的なイオフルパン (^{123}I) の分布を評価して、至適撮像時期を決定した。線条体への放射能分布を特異的結合、後頭葉への放射能分布を非特異的結合とし、その比率を Target/Background (以下、T/B) 比として以下の式によって算出した。

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

* : 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）

算出された T/B 比の経時的推移（表 1.8.2.2-1）から、健康成人及び PD 患者において、T/B 比が安定する投与後 3 時間以降、最終評価時間点である投与後 6 時間までの間が、本剤の至適撮像時期であると判断した（2.5.3.2.2 項及び 2.5.6.4 項）。

表 1.8.2.2-1 海外第Ⅱ相試験〔CY96.FP.Ⅱ試験〕における T/B 比の経時的推移

対象	投与後経過時間					
	10 分	1 時間	2 時間	3 時間	4.5 時間	6 時間
健康成人	0.31±0.14	1.35±0.31	1.93±0.30	2.24±0.32	2.26±0.57	2.19±0.55
PD 患者	0.22±0.17	0.74±0.27	1.02±0.44	0.98±0.53	0.98±0.51	0.95±0.45

平均値±標準偏差

2) 国内における至適撮像時期の検討

国内第Ⅰ相試験〔NMA98P1 試験〕で、健康成人を対象に海外と同様の指標を用いて脳内での経時的なイオフルパン（¹²³I）の分布を評価した。また、国内第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験〕で、PS 患者を対象に被験薬投与後 3、4 及び 6 時間において non-PS 患者との鑑別能を評価した。

国内第Ⅰ相試験〔NMA98P1 試験〕及び国内第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験〕における T/B 比の経時的推移を表 1.8.2.2-2 に示した。

表 1.8.2.2-2 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
NMA98P1	健康成人	2.79±0.43	3.02±0.57	3.03±0.52
NMA98P2(1)	Non-PS 患者	2.34±0.42	2.49±0.52	2.52±0.53
	PS 患者	1.04±0.32	1.02±0.35	0.99±0.34

平均値±標準偏差

国内第Ⅰ相試験〔NMA98P1 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〔NMA98P2(1)試験〕において、各時間点における診断精度に差がなく、投与後 3～6 時間が至適撮像時期であると判断した（2.5.3.2.1 項及び 2.5.3.2.2 項）。

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。

(5) 用法・用量（案）設定根拠のまとめ

以上から、本剤の用法・用量を、「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。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の臨床成績及び論文から得られた情報に基づき、平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び同日付薬発第 607 号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（両通知共に平成 17 年 2 月 10 日薬食発第 0210001 号により一部改正）に準拠し設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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	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記載した。
1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (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（「薬物動態」の項参照）。〕 (2) 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（「薬物動態」の項参照）。〕 (3) 飲酒に対し強い反応を示す患者〔本剤はエタノールを 5%含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるので、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。〕 (4) 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（「吸収線量」の項参照）。〕	(1) 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記載した（2.5.3.1.2 項及び 2.5.3.1.3 項）。 (2) 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記載した（2.5.3.1.4 項）。 (3) 本剤はエタノールを 5%含有することから、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため、記載した。 (4) 本剤は投与後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記載した（2.5.3.1.4 項）。
2. 重要な基本的注意 (1) 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。 (2) 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、投与量は最少限度	(1) 既存診断による情報と本剤による SDD 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。 (2) 放射性医薬品の原則的注意事項として記載した。

使用上の注意（案）			設定根拠
にとどめること。 (3) 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。			(3) 海外の定期的安全性最新報告において、過敏症反応が報告されているため記載した（2.5.5.5.10 項）。
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			イオフルパンは、ヒト 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する（2.6.2.2.1 項）。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（ ¹²³ I）の DAT 結合性を検討した試験において、視床下部及び後頭葉皮質へのイオフルパン（ ¹²³ I）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（2.6.2.2.2 項）。なお、ラットを用いた薬力学的薬物相互作用試験では、線条体／小脳比に有意な変化を及ぼさなかった（2.6.2.5.1 項）。また、健康成人において、パロキセチン塩酸塩水和物は、イオフルパン（ ¹²³ I）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 ³⁾ 。以上から、いずれの選択的セロトニン再取り込み阻害薬についても、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ため、上記 2 つの薬剤に加え、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塩酸セルトラリンを記載した（1.6.2 項）。 また、本剤は線条体の DAT に結合することから、DAT に親和性を有するメチルフェニデート塩酸塩は、ラットでイオフルパン（ ¹²³ I）の線条体集積を減少させたと報告されており ^{4, 5)} 、併用すると
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。	

使用上の注意（案）	設定根拠																								
	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，記載した（2.5.5.5.9 項）．なお，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、いる薬剤のうち，本邦で承認されているものを記載した（1.6.2.2 項）．																								
4. 副作用 ＜国内臨床試験＞ 国内第Ⅲ相試験（全 42 例）において，副作用は認められなかった。 ＜海外臨床試験及び海外市販後データ＞ 海外臨床試験（全1,064例）において，40例（3.8％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は，頭痛15例（1.4％）及び悪心8例（0.8％）であった。 (1) 重大な副作用 過敏症：投与後局所反応（0.1％），そう痒及び紅斑（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので，投与後も観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>1％未満</th><th>1％以上</th><th>頻度不明※</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>－</td><td>－</td><td>過敏症反応</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>浮動性めまい， 蟻走感</td><td>頭痛</td><td>－</td></tr><tr><td>感覚器</td><td>回転性めまい</td><td>－</td><td>－</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心，空腹，口 内乾燥</td><td>－</td><td>－</td></tr><tr><td>その他</td><td>味覚障害，血 腫，注射部位血 腫</td><td>－</td><td>注射部位疼痛</td></tr></table> ※海外の市販後における報告のため頻度不明		1％未満	1％以上	頻度不明※	過敏症	－	－	過敏症反応	精神・神経系	浮動性めまい， 蟻走感	頭痛	－	感覚器	回転性めまい	－	－	消化器	悪心，空腹，口 内乾燥	－	－	その他	味覚障害，血 腫，注射部位血 腫	－	注射部位疼痛	国内第Ⅲ相試験では，副作用は報告されていない（2.5.5.5.3 項）． 海外臨床試験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（2.5.5.5.3 項及び2.5.5.5.10 項）．
	1％未満	1％以上	頻度不明※																						
過敏症	－	－	過敏症反応																						
精神・神経系	浮動性めまい， 蟻走感	頭痛	－																						
感覚器	回転性めまい	－	－																						
消化器	悪心，空腹，口 内乾燥	－	－																						
その他	味覚障害，血 腫，注射部位血 腫	－	注射部位疼痛																						
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	国内外の臨床試験における 65 歳以上の高齢者に安全性に問題となる点はみられなかった（2.5.5.5.9 項）．しかし，一般に高齢者では生理機能が低下して																								

使用上の注意（案）	設定根拠
	いることから、既存の放射性医薬品と同様に本項を記載した。
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましいが，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。	放射性医薬品を妊婦等へ投与することは十分に注意する必要があると考えられることから，既存の放射性医薬品と同様に医師の判断による旨を記載した。
7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，使用経験がない）。	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記載した。
8. 適用上の注意 (1) 投与速度：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。 (2) 撮像前後：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。	(1) 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（2.5.5.5.10 項），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。 (2) 本剤は投与後高率かつ速やかに尿中に排泄されるため（2.5.3.1.4 項），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。したがって，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記載した。

1.8.4 参考文献

- 1) Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. J Neurochem. 1991; 56: 192-8.
- 2) Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. Biol Psychiatry. 1998; 44: 765-74.
- 3) Booij J, de Jong J, de Bruin K, Knol R, de Win MM, van Eck-Smit BL. Quantification of striatal dopamine transporters with ¹²³I-FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. J Nucl Med. 2007; 48: 359-66.
- 4) Nikolaus S, Wirtz A, Antke C, Arkian S, Schramm N, Müller HW, et al. Quantitation of dopamine transporter blockade by methylphenidate: first in vivo investigation using [¹²³I]FP-CIT and a dedicated small animal SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32:

308-13.

- 5) Nikolaus S, Antke C, Beu M, Kley K, Larisch R, Wirtzwar A, et al. In-vivo quantification of dose-dependent dopamine transporter blockade in the rat striatum with small animal SPECT. Nucl Med Commun. 2007; 28: 207-13.

日本標準商品分類番号	
874300	
承認番号	●●●●
薬価収載	●●●●
販売開始	●●●●

貯法：室温、遮光保存
有効期間：検定日時から7時間
（ラベルにも記載）

添付文書（案）

注意：取扱い上の注意の項参照

放射性医薬品・脳疾患診断薬

処方せん医薬品^注

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**【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

【組成・性状】

本剤は、シリンジ型バイアルに充てんされ、放射線遮へい用鉛容器（コンテナ）に収められた水性の注射剤で、ヨウ素-123をイオフルパンの形で含む。

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
添加物	日本薬局方無水エタノール 0.1125mL, pH調整剤 2成分	
外 観	無色澄明の液	
p H	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、参考値として示した。	

【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。

【使用上の注意】**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- （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（「薬物動態」の項参照）。〕
- （2）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（「薬物動態」の項参照）。〕

（3）飲酒に対し強い反応を示す患者〔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ので、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。〕

（4）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（「吸収線量」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- （1）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。
- （2）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、投与量は最少限度にとどめること。
- （3）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。

3. 相互作用**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

<国内臨床試験>

国内第Ⅲ相試験（全42例）において、副作用は

認められなかった。

<海外臨床試験及び海外市販後データ>

海外臨床試験（全1,064例）において、40例（3.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛15例（1.4%）及び悪心8例（0.8%）であった。

(1) 重大な副作用

過敏症：投与後局所反応（0.1%）、そう痒及び紅斑（頻度不明）等の過敏症があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%未満	1%以上	頻度不明*
過敏症	—	—	過敏症反応
精神・神経系	浮動性めまい、蟻走感	頭痛	—
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

※海外の市販後における報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、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。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ、使用経験がない）。

8. 適用上の注意

- (1) 投与速度：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。
- (2) 撮像前後：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。

【薬物動態】¹⁾

1. 血中濃度

健康成人に本剤144～216MBqを単回静脈内投与したとき、

本剤は投与後速やかに血中から消失し、投与後5分には投与放射能の約5.7%のみが全血中に残留した。

2. 分布

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。

3. 代謝・排泄

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た。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。

【臨床成績】

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>

1. 国内成績

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を対象とした国内第Ⅲ相試験²⁾では、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。

2. 海外成績

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た海外第Ⅲ相試験³⁾では、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。

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⁴⁾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. 放射性核種の特性（¹²³Iとして）

物理的半減期：13.27時間

主γ線エネルギー：159keV（83.3%）

<レビー小体型認知症>

1. 国内成績

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た国内第Ⅲ相試験⁵⁾では、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。

2. 海外成績

認知症の徴候及び症状を呈する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁶⁾では、本剤111MBq～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。

【薬効薬理】

ドパミントランスポーター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。線条体のドパミントランスポーターは、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^{7,8)}。

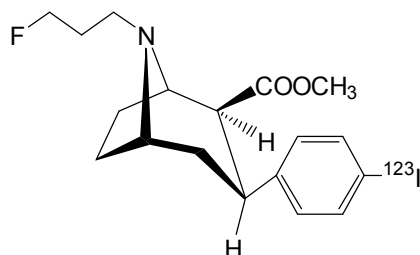
ラット脳内分布試験⁹⁾、*in vivo*結合阻害／置換試験¹⁰⁾、及びパーキンソン病モデルサルを作成して実施したSPECT評価¹⁰⁾の結果、本剤は線条体に高い集積を示し、その集積がドパミントランスポーターへの結合を反映したものであることが示された。

したがって、本剤を用いた検査により、ドパミントランスポーター発現量の低下の有無を評価することができる。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. イオフルパン（¹²³I）

構造式：



放射能減衰表

検定時間から (時間)	放射能 (MBq)	検定時間から (時間)	放射能 (MBq)
-10	281.6	1	158.5
-9	267.2	2	150.4
-8	253.6	3	142.8
-7	240.7	4	135.5
-6	228.5	5	128.6
-5	216.8	6	122.1
-4	205.8	7	115.9
-3	195.3	8	110.0
-2	185.4	9	104.4
-1	176.0	10	99.1
(検定時間 ^{注)}) 0	167.0		

注) 検定時間：規格単位を定める時間

【吸収線量】

(MIRD法により算出)

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)

【取扱い上の注意】

（シリンジバイアル使用方法）

- ①コンテナのセイフティバンドを切り取り、上蓋を外す。
- ②プランジャーを取り付ける（図1）。
- ③コンテナから取り出す（シールドキャップを持って取り出せます）。
- ④先端のゴムキャップを取り、針等（両刃針、他）を取り付ける（図2）。
- ⑤患者に投与する。

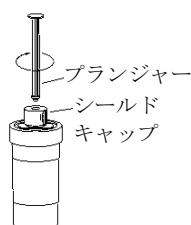


図1

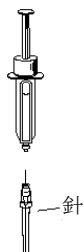


図2

（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。

【包 装】

167MBq (2.25mL) / シリンジ 1本

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相試験
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験
- 4) Marshall VL, et al : Mov Disord. 24(4):500-8, 2009
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相試験
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験
- 7) Niznik HB, et al : J Neurochem. 56(1): 192-8, 1991
- 8) Piggott MA, et al : Biol Psychiatry. 44: 765-74, 1998
- 9) 社内資料：非臨床試験（脳内分布）
- 10) 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）

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本メジフィジックス株式会社 営業業務部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江1丁目2番6号
0120-07-6941（フリーダイヤル）

製造販売元
日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号

技術提携先
GE Healthcare Limited
Amersham UK

ダットスキャン静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

日本メジフィジックス株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

目次

1.9.1	JAN	3
1.9.2	INN	3
1.9.3	放射性医薬品基準収載名（収載希望）	3

1.9.1 JAN

ダットスキャン静注の有効成分であるイオフルパン (^{123}I) は、今後、放射性医薬品基準において一般名が定義されることから、医薬品一般的名称 (JAN) には収載されていない。INN 及び最新の IUPAC 命名法に基づく、一般名及び化学名は以下のとおりである。

一般名：

日本名：イオフルパン (^{123}I)

英 名：ioflupane (^{123}I)

化学名：

英 名：Methyl (1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*S*)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-[^{123}I]iodophenyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate

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-[^{123}I]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

1.9.2 INN

イオフルパン (^{123}I) は、WHO Drug Information, Vol. 11, No.1, 1997. RECOMMENDED INN: List 37 に以下のように収載されている。

INN：ioflupane (^{123}I)

化学名：methyl 8-(3-fluoropropyl)-3 β -(*p*-iode- ^{123}I -phenyl)-1 α *H*, 5 α *H*-nortropane-2 β -carboxylate

1.9.3 放射性医薬品基準収載名（収載希望）

放射性医薬品基準への収載を希望する名称は以下のとおりである。

イオフルパン (^{123}I) 注射液

ダットスキャン静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本メジフィジックス株式会社

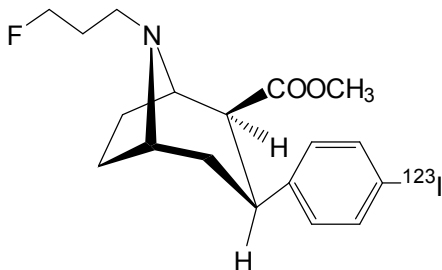
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	化 学 名　： Methyl (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-[¹²³ I]iodophenyl)-8-azabicyclo [3.2.1]octane-2-carboxylate 別名：イオフルパン（ ¹²³ I）																																																								
構造式																																																									
効能・効果	以下の疾患，又は疾患を疑う患者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（111～185MBq）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． 投与量（放射能）は，年齢，体重により適宜増減する．																																																								
劇薬等の指定																																																									
市販名及び有効成分・分量	製剤：ダットスキャン静注（1 バイアル中に検定日時において 167MBq のヨウ素-123 をイオフルパン（ ¹²³ I）の形で含み，イオフルパンとして最大で 0.33μg を含む．）																																																								
毒性	被験物質：イオフルパン 急性毒性（単回投与毒性試験） <table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性：各群の動物数</th><th>投与量（μg/kg）</th><th>概略致死量（μg/kg）</th></tr><tr><td>ラット（Wistar）</td><td>静脈内</td><td>♂：5 ♀：5</td><td>60, 17500</td><td>60 を超え，17500 未満</td></tr><tr><td>ラット（SD）</td><td>静脈内</td><td>♂：5 ♀：5</td><td>10, 30, 1000</td><td>>1000</td></tr><tr><td>ウサギ</td><td>静脈内</td><td>♂：5 ♀：5</td><td>60</td><td>>60</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>♂：2</td><td>0.3, 1, 300</td><td>>300</td></tr><tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>♂：2</td><td>0.3, 1, 100</td><td>>100</td></tr></table> 亜急性毒性（反復投与毒性試験） <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>性：各群の動物数</th><th>投与量（μg/kg/日）</th><th>無毒性量（μg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット（SD）</td><td>14 日間</td><td>静脈内</td><td>♂：10 ♀：10</td><td>1, 10, 300</td><td>♂：1 ♀：10</td><td>♂♀：運動性亢進，肺に限局性の軽度な出血</td></tr><tr><td>ラット（Wistar）</td><td>14 日間</td><td>静脈内</td><td>♂：10 ♀：10</td><td>6, 600, 3600</td><td>♂：600 ♀：6</td><td>♂♀：常同行動，自発運動亢進，攻撃行動，外的刺激に対する過敏反応，立毛，摂餌量低下，体重増加抑制 ♀：胸腺重量低下</td></tr></table>						動物種	投与経路	性：各群の動物数	投与量（μg/kg）	概略致死量（μg/kg）	ラット（Wistar）	静脈内	♂：5 ♀：5	60, 17500	60 を超え，17500 未満	ラット（SD）	静脈内	♂：5 ♀：5	10, 30, 1000	>1000	ウサギ	静脈内	♂：5 ♀：5	60	>60	イヌ	静脈内	♂：2	0.3, 1, 300	>300	サル	静脈内	♂：2	0.3, 1, 100	>100	動物種	投与期間	投与経路	性：各群の動物数	投与量（μg/kg/日）	無毒性量（μg/kg/日）	主な所見	ラット（SD）	14 日間	静脈内	♂：10 ♀：10	1, 10, 300	♂：1 ♀：10	♂♀：運動性亢進，肺に限局性の軽度な出血	ラット（Wistar）	14 日間	静脈内	♂：10 ♀：10	6, 600, 3600	♂：600 ♀：6	♂♀：常同行動，自発運動亢進，攻撃行動，外的刺激に対する過敏反応，立毛，摂餌量低下，体重増加抑制 ♀：胸腺重量低下
動物種	投与経路	性：各群の動物数	投与量（μg/kg）	概略致死量（μg/kg）																																																					
ラット（Wistar）	静脈内	♂：5 ♀：5	60, 17500	60 を超え，17500 未満																																																					
ラット（SD）	静脈内	♂：5 ♀：5	10, 30, 1000	>1000																																																					
ウサギ	静脈内	♂：5 ♀：5	60	>60																																																					
イヌ	静脈内	♂：2	0.3, 1, 300	>300																																																					
サル	静脈内	♂：2	0.3, 1, 100	>100																																																					
動物種	投与期間	投与経路	性：各群の動物数	投与量（μg/kg/日）	無毒性量（μg/kg/日）	主な所見																																																			
ラット（SD）	14 日間	静脈内	♂：10 ♀：10	1, 10, 300	♂：1 ♀：10	♂♀：運動性亢進，肺に限局性の軽度な出血																																																			
ラット（Wistar）	14 日間	静脈内	♂：10 ♀：10	6, 600, 3600	♂：600 ♀：6	♂♀：常同行動，自発運動亢進，攻撃行動，外的刺激に対する過敏反応，立毛，摂餌量低下，体重増加抑制 ♀：胸腺重量低下																																																			

	亜急性毒性（反復投与毒性試験）（続き）																														
	動物種	投与期間	投与経路	性：各群の動物数	投与量（μg/kg/日）	無毒性量（μg/kg/日）	主な所見																								
	ウサギ	14 日間	静脈内	♂：4 ♀：4	6, 600, 1500	該当せず	♂♀：常同行動，攻撃行動，外的刺激に対する過敏反応，散瞳を伴う眼球突出，浅速呼吸，努力性呼吸，摂餌量低下 ♀：体重増加抑制																								
	イヌ	14 日間	静脈内	♂：3 ♀：3	0.3, 1, 100	♂♀：1	♂♀：散瞳，可視粘膜の充血，耳介の潮紅，皮膚の発赤，浅速呼吸																								
副作用	1) 国内臨床試験における副作用 国内第Ⅲ相試験（全 42 例）において，副作用は認められなかった. 2) 海外臨床試験及び海外市販後データにおける副作用 海外臨床試験（全 1,064 例）において，40 例（3.8％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた. 主な副作用は，頭痛 15 例（1.4％）及び悪心 8 例（0.8％）であった. 副作用 <table><tr><td></td><td>1%未満</td><td>1%以上</td><td>頻度不明※</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>—</td><td>—</td><td>過敏症反応</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>浮動性めまい，蟻走感</td><td>頭痛</td><td>—</td></tr><tr><td>感覚器</td><td>回転性めまい</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心，空腹，口内乾燥</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>その他</td><td>味覚異常，血腫，注射部位血腫</td><td>—</td><td>注射部位疼痛</td></tr></table> ※海外の市販後における報告のため頻度不明								1%未満	1%以上	頻度不明※	過敏症	—	—	過敏症反応	精神・神経系	浮動性めまい，蟻走感	頭痛	—	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
	1%未満	1%以上	頻度不明※																												
過敏症	—	—	過敏症反応																												
精神・神経系	浮動性めまい，蟻走感	頭痛	—																												
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																												
会社	日本メジフィジックス株式会社 製剤：製造																														

ダットスキャン静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.12 添付資料一覧

日本メジフィジックス株式会社

1.12 添付資料一覧

目次

1.12 添付資料一覧	3
(1) 添付資料一覧	3
第 3 部 品質に関する文書	3
第 4 部 非臨床試験報告書	5
第 5 部 臨床試験報告書	9
(2) 参考資料一覧	17
(3) 提出すべき資料がない項目	17

1.12 添付資料一覧

(1) 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

項目番号	資料名	評価／参考
3.2.S.1.1-1	イオフルパン (^{123}I) の名称, 構造, 一般特性 G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.2.2-1	NMA78 の製造方法 G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.2.2-2	NMA78 の製造手順及びプロセスパラメータの設定について G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.2.3-1	[REDACTED] の規格及び試験方法の設定について G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.2.3-2	SnFP-CT 及び定量用 SnFP-CT の規格及び試験方法の設定について G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.2.3-3	[REDACTED] の規格及び試験方法の設定について G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.2.4-1	NMA78 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号：NMA78P3-1 及び NMA78P3-2）の治験薬製造における工程管理項目 G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.2.6-1	NMA78 の製造方法の設定について G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.3.1-1	DP008R: [^{123}I]FP-CIT INJECTION The Preparation and Characterisation of [^{127}I]-Ioflupane DP008R/046	評価資料
3.2.S.3.2-1	NMA78 の各製造工程における不純物の評価 G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.3.2-2	DaTSCAN TM の製造における不純物について G4- [REDACTED]	評価資料
3.2.S.3.2-3	DP008R: [^{123}I]FP-CIT INJECTION Possible Impurities in SnFP-CT as a Consequence of the Synthetic Route DP008R/048	評価資料
3.2.S.3.2-4	DP008R: [^{123}I]FP-CIT INJECTION Validation of the Preparative HPLC and SPE Procedures Performed during the Manufacture of the Active Substance, [^{123}I]-Ioflupane DP008R/042	評価資料

3.2.S.3.2-5	DP008R: [¹²³ I]FP-CIT INJECTION Validation of Reagent Removal During The Manufacture of [¹²³ I]FP-CIT Injection DP008R/069	評価資料
-------------	--	------

3.2.P 製剤

項目番号	資料名	評価／参考
3.2.P.2.3-1	██████ メンブレンフィルター：██████（以下、試験フィルター）による NMA78 の <i>Brevundimonas diminuta</i> 除菌性能試験 ██████	評価資料
3.2.P.2.3-2	0.22 μm ████████ メンブレンフィルターのバブルポイントレシオ試験結果報告書 ██████	評価資料
3.2.P.2.4-1	NMA78 の規格及び試験方法の設定（エンドトキシン及び実容量）並びに安定性試験 A78-ST0001	評価資料
3.2.P.2.5-1	NMA78 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号：NMA78P3-1 及び NMA78P3-2）の治験薬出荷試験 G4-██████	評価資料
3.2.P.3.2-1	製造処方 G4-██████	評価資料
3.2.P.5.1-1	NMA78 の規格及び試験方法の設定について G4-██████	評価資料
3.2.P.5.3-1	NMA78 の「確認試験 イオフルパン（ ¹²³ I）」及び「純度試験 放射化学的異物」に関する分析法バリデーション A78-SP0001	評価資料
3.2.P.5.3-2	VALIDATION SUMMARY REPORT: NAH: VLD-07-051 Ethanol Content Determination for DaTSCAN USHM-07-01-161 NAH:VLD-07-051	評価資料
3.2.P.5.4-1	GEHC 社のロット分析まとめ G4-██████	評価資料
3.2.P.6-1	定量用イオフルパンの規格及び試験方法の設定について G4-██████	評価資料
3.2.P.7-1	NMA78 の一次包装に使用する無色ガラス製シリンジ型バイアル及びゴム製ガasket 図面 G4-██████	評価資料

3.3 参考文献

項目番号	資料名	評価／参考
3.3-1	Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl J, Charney DS, Innis RB. A RADIOTRACER TECHNIQUE FOR DETERMINING APPARENT pKa OF RECEPTOR-BINDING LIGANDS. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. 1997; 40SI: 136-138.	参考資料

第 4 部 非臨床試驗報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

[illegible]

4.2.1.4-2	Binding of [¹²³ I]FP-CIT in rat brain <i>in vivo</i> : effects of acute and chronic medication of psychopharmaceuticals DP008R/066	評価資料
4.2.1.4-3	パーキンソニズムモデルラットにおける L-DOPA, 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 FP-CIT 併用の影響 51-80	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

項目番号	資料名	評価／参考
4.2.2.3-1	¹²⁵ I-FP-CIT の単回静脈内投与におけるラットのトキシコキネティックス試験 P020376	評価資料
4.2.2.3-2	¹²⁵ I-FP-CIT の単回静脈内投与におけるカニクイザルの体内動態試験 P020377	評価資料
4.2.2.3-3	A study to Investigate the Whole Body Biodistribution of I123-Ioflupane in Male Wistar Rats PO882039	評価資料
4.2.2.5-1	EXCRETION OF TOTAL RADIOACTIVITY FOLLOWING SINGLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF ¹²³ I-LABELLED FP-CIT TO RATS 9829	評価資料

4.2.3 毒性試験

項目番号	資料名	評価／参考
4.2.3.1-1	ASSESSMENT OF ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY WITH β-CIT-FP IN THE RAT study 144552	評価資料
4.2.3.1-2	FP-CIT のラットにおける単回静脈内投与毒性試験 20 NM021	評価資料
4.2.3.1-3	ASSESSMENT OF ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY WITH β-CIT-FP IN THE RABBIT study 144574	評価資料
4.2.3.1-4	FP-CIT のイヌにおける単回静脈内投与毒性試験 20 NM022	評価資料
4.2.3.1-5	β-CIT-FP のカニクイザルにおける静脈内単回投与毒性試験 NM 076	評価資料
4.2.3.2-1	FP-CIT : A ONE-WEEK INTRAVENOUS DOSE-RANGE-FINDING STUDY IN RATS study 17627	参考資料

4.2.3.2-2	FP-CIT : A TWO-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN THE RAT study17094	評価資料
4.2.3.2-3	FP-CIT のラットにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験 20 NM023	評価資料
4.2.3.2-4	FP-CIT : A ONE-WEEK INTRAVENOUS DOSE-RANGE-FINDING STUDY IN THE RABBIT study 17628	参考資料
4.2.3.2-5	FP-CIT : A TWO-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY IN THE RABBIT study17095	評価資料
4.2.3.2-6	FP-CIT のイヌにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験 20 NM024	評価資料
4.2.3.3.1-1	FP-CIT : AMES SALMONELLA ASSAY study 17348	評価資料
4.2.3.3.1-2	FP-CIT : IN VITRO MAMMALIAN CELL GENE MUTATION TEST PERFORMED WITH MOUSE LYMPHOMA CELLS (L5178Y) study 17349	評価資料
4.2.3.3.1-3	FP-CIT : IN VITRO MAMMALIAN CYTOGENETIC TEST PERFORMED WITH HUMAN LYMPHOCYTES study 25618	評価資料
4.2.3.3.2-1	FP-CIT : MOUSE MICRONUCLEUS TEST study 17350	評価資料
4.2.3.3.2-2	FP-CIT のマウスを用いる小核試験 20 NM020	評価資料
4.2.3.6-1	ASSESSMENT OF INTRAVENOUS, INTRA-ARTERIAL AND PERIVENOUS TOLERANCE OF β -CIT-FP IN THE RABBIT study 144541	評価資料
4.2.3.7.7-1	Acetate buffer: PILOT STUDY ON TOLERABILITY OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF ACETATE BUFFER OF FP-CIT IN RATS study 16663	参考資料
4.2.3.7.7-2	Acetate buffer: PILOT STUDY ON TOLERABILITY OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF ACETATE BUFFER OF FP-CIT IN RABBIT study 16645	参考資料

4.3 参考文献

4.3.1 2.4 の参考文献

項目番号	資料名	評価／参考
4.3.1-1	Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, et al. <i>N</i> - ω -Fluoroalkyl Analogs of (1 <i>R</i>)-2 β -Carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-tropane (β -CIT): Radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. <i>J Med Chem.</i> 1994; 37: 1558-61.	参考資料
4.3.1-2	Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in Parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. <i>J Neurochem.</i> 1991; 56: 192-8.	参考資料
4.3.1-3	Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. <i>Biol Psychiatry.</i> 1998; 44: 765-74.	参考資料
4.3.1-4	Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. GE Healthcare. DaTSCAN TM (Ioflupane I 123 injection) Briefing Document: Peripheral and Central Nervous System Advisory Committee Meeting. August 11, 2009 Available from: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM176192.pdf	参考資料
4.3.1-5	Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K. et al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with ¹²³ I-ioflupane SPECT 1.0. <i>J Nucl Med.</i> 2012; 53: 154-63.	参考資料
4.3.1-6	Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2002; 73: 134-40.	参考資料
4.3.1-7	Itti E, Villafane G, Malek Z, Brugières P, Capacchione D, Itti L, et al. Dopamine transporter imaging under high-dose transdermal nicotine therapy in Parkinson's disease: an observational study. <i>Nucl Med Commun.</i> 2009; 30: 513-8.	参考資料
4.3.1-8	National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006.	参考資料

4.3.1-9	National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007.	参考資料
4.3.1-10	McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium: Neurology. 2005; 65: 1863-72.	参考資料
4.3.1-11	Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2010; 17: 1236-48.	参考資料

4.3.2 2.6 の参考文献

項目番号	資料名	評価／参考
4.3.2-1	Günther I, Hall H, Halldin C, Swahn CG, Farde L, Sedvall G. [¹²⁵ I]β-CIT-FE and [¹²⁵ I]β-CIT-FP are superior to [¹²⁵ I]β-CIT for dopamine transporter visualization: Autoradiographic evaluation in the human brain. Nucl Med Biol. 1997; 24: 629-34.	参考資料
4.3.2-2	Ashkan K, Wallace BA, Mitrofanis J, Pollo C, Brard PY, Fagret D, et al. SPECT imaging, immunohistochemical and behavioural correlations in the primate models of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2007; 13: 266-75.	参考資料
4.3.2-3	Knol RJ, de Bruin K, van Eck-Smit BL, Booij J. No significant effects of single intravenous, single oral and subchronic oral administration of acetylcholinesterase inhibitors on striatal [¹²³ I]FP-CIT binding in rats. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35: 598-604.	参考資料

第 5 部 臨床試験報告書

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

項目番号	資料名	評価／参考
5.3.3.1-1	A single centre, open study of an intravenous dopamine transporter ligand containing 111MBq [¹²³ I]FP-CIT in healthy volunteers to examine biodistribution, safety and tolerability : 試験番号 CY95.FP.I	評価資料
5.3.3.1-2	NMA98 第 I 相臨床試験 : 試験番号 NMA98P1	参考資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

項目番号	資料名	評価／参考
5.3.4.2-1	A single centre, open study of an intravenous dopamine transporter ligand containing 111MBq [¹²³ I]FP-CIT in healthy volunteers and patients with	評価資料

Parkinson's disease to examine uptake kinetics in various brain regions and safety : 試験番号 CY96.FP.II

5.3.4.2-2 NMA98 第Ⅱ相臨床試験 : 試験番号 NMA98P2(1)

参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

項目番号	資料名	評価／参考
5.3.5A.1-1	A multicenter, randomized, open-label, comparative Phase 4 trial to assess changes in clinical management after DaTscan imaging of subjects with clinically uncertain parkinsonism : 試験番号 PDT409	評価資料
5.3.5A.2-1	NMA78 第Ⅲ相臨床試験 パーキンソン症候群の患者，本態性振戦の患者及び健康成人を対象とした，NMA78 の単回静脈内投与によるオープン試験 : NMA78P3-1	評価資料
5.3.5A.2-2	A Multicenter, Phase III, Clinical Study to Compare the Striatal Uptake of an Intravenous Solution Containing a Dopamine Transporter Radio-ligand, [¹²³ I]FP-CIT, in Patients Diagnosed with Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy and Definite Essential Tremor (US Version) : 試験番号 DP008-003	評価資料
5.3.5A.2-3	An Open, Phase 3 Clinical Study to Assess the Striatal Uptake of an Intravenous Solution Containing the Dopamine Transporter Radio-Ligand, DaTSCAN TM , in Patients with Early Parkinsonism (US Version) : 試験番号 PDT304	評価資料
5.3.5A.2-4	A Phase 3b/4, multi-center, open-label, non comparative clinical study to assess the striatal uptake of intravenous DaTSCAN TM (¹²³ I-Ioflupane injection) in subjects with clinically uncertain Parkinsonian syndromes (US Version) : 試験番号 PDT408	評価資料
5.3.5A.3-1	Integrated Summary of Safety Data	評価資料
5.3.5A.4-1	An Open, Single-Centre, Phase 2, Clinical and Imaging Study to Assess the Striatal Uptake of an Intravenous Solution, DaTSCAN TM , Containing a Dopamine Transporter Radio-Ligand in Subjects with Vascular Parkinsonism Compared to Subjects with Cerebrovascular Disease : 試験番号 PDT02005	評価資料
5.3.5A.4-2	A Phase III, Multi-Centre, Open Clinical Study to Assess the Striatal Uptake of Intravenous DaTSCAN, to Monitor Progression, in Healthy Volunteers and Subjects Previously Diagnosed with Parkinsonian Syndrome and Essential Tremor, by SPECT Imaging : 試験番号 PDT03007	評価資料
5.3.5B.2-1	NMA78 第Ⅲ相臨床試験 レビー小体型認知症の患者，アルツハイマー型認知症の患者及び健康成人を対象とした，NMA78 の単回静脈内投与によるオープン試験 : 試験番号 NMA78P3-2	評価資料

5.3.5B.2-2	An Open-label, Phase 3, Clinical Study to Assess the Striatal Uptake of an Intravenous Solution Containing the Dopamine Transporter Radio-ligand, DaTSCAN™, in Subjects with Dementia with Lewy Bodies (US Version) : 試験番号 PDT301	評価資料
5.3.5B.4-1	Investigation of Changes in the Dopamine Transporter Using DaTSCAN™ SPECT in Dementia with Lewy Bodies, Other Dementias and Parkinson's Disease : 試験番号 GE-001-Walker	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

項目番号	資料名	評価／参考
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report 2000 to 2007	参考資料
5.3.6-2	Periodic Safety Update Report 2007 to 2008	参考資料
5.3.6-3	Periodic Safety Update Report 2008 to 2009	参考資料
5.3.6-4	Periodic Safety Update Report 2009 to 2010	参考資料
5.3.6-5	Periodic Safety Update Report 2010 to 2011	参考資料
5.3.6-6	その他の自発報告	参考資料
5.3.6-7	Periodic Safety Update Report 2011 to 2012	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

項目番号	資料名	評価／参考
5.3.7.1-1	症例一覧表 (CY95.FP.I 試験)	評価資料
5.3.7.1-2	症例一覧表 (NMA98P1 試験)	参考資料
5.3.7.1-3	症例一覧表 (CY96.FP.II 試験)	評価資料
5.3.7.1-4	症例一覧表 (NMA98P2(1)試験)	参考資料
5.3.7.1-5	症例一覧表 (PDT409 試験)	評価資料
5.3.7.1-6	症例一覧表 (NMA78P3-1 試験)	評価資料
5.3.7.1-7	症例一覧表 (DP008-003 試験)	評価資料
5.3.7.1-8	症例一覧表 (PDT304 試験)	評価資料
5.3.7.1-9	症例一覧表 (PDT408 試験)	評価資料
5.3.7.1-10	症例一覧表 (PDT02005 試験)	評価資料
5.3.7.1-11	症例一覧表 (PDT03007 試験)	評価資料
5.3.7.1-12	症例一覧表 (NMA78P3-2 試験)	評価資料
5.3.7.1-13	症例一覧表 (PDT301 試験)	評価資料
5.3.7.1-14	症例一覧表 (GE-001-Walker 試験)	評価資料
5.3.7.2-1	有害事象一覧表 (NMA98P1 試験)	参考資料
5.3.7.2-2	有害事象一覧表 (NMA98P2(1)試験)	参考資料
5.3.7.2-3	有害事象一覧表 (PDT409 試験)	評価資料
5.3.7.2-4	有害事象一覧表 (NMA78P3-1 試験)	評価資料
5.3.7.2-5	有害事象一覧表 (DP008-003 試験)	評価資料

5.3.7.2-6	有害事象一覧表 (PDT304 試験)	評価資料
5.3.7.2-7	有害事象一覧表 (PDT408 試験)	評価資料
5.3.7.2-8	有害事象一覧表 (PDT02005 試験)	評価資料
5.3.7.2-9	有害事象一覧表 (PDT03007 試験)	評価資料
5.3.7.2-10	有害事象一覧表 (NMA78P3-2 試験)	評価資料
5.3.7.2-11	有害事象一覧表 (PDT301 試験)	評価資料
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表 (DP008-003 試験)	評価資料
5.3.7.3-2	重篤な有害事象一覧表 (PDT304 試験)	評価資料
5.3.7.3-3	重篤な有害事象一覧表 (PDT408 試験)	評価資料
5.3.7.3-4	重篤な有害事象一覧表 (PDT301 試験)	評価資料

5.4 参考文献

5.4.1 2.5 の参考文献

項目番号	資料名	評価／参考
5.4.1-1	Carroll FI, Gao Y, Abdur Rahman M, Abraham P, Parham K, Lewin AH, et al. Synthesis, ligand binding, QSAR, and CoMFA study of 3β-(p-substituted phenyl)tropane-2β-carboxylic acid methyl esters. J Med Chem. 1991; 34: 2719-25.	参考資料
5.4.1-2	Neumeyer JL, Wang S, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, et al. [¹²³ I]-2β- Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane: High-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. J Med Chem. 1991; 34: 3144-6.	参考資料
5.4.1-3	Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, et al. N-ω-Fluoroalkyl Analogs of (1R)-2β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane (β-CIT): Radiotracers for Positron Emission Tomography and Single Photon Emission Computed Tomography Imaging of Dopamine Transporters. J Med Chem. 1994; 37: 1558-61. ※ CTD 第 4 部 2.4 の参考文献 1 と同一のため、本項では添付省略。	参考資料
5.4.1-4	Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. J Neurochem. 1991; 56: 192-8. ※ CTD 第 4 部 2.4 の参考文献 2 と同一のため、本項では添付省略。	参考資料
5.4.1-5	Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. Biol Psychiatry. 1998; 44: 765-74. ※ CTD 第 4 部 2.4 の参考文献 3 と同一のため、本項では添付省略。	参考資料
5.4.1-6	小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, Mehraein P. “Lewy 小体病”の臨床神経病理学的研究. 精神神経誌. 1980; 82: 292-311.	参考資料

- 5.4.1-7 Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. 参考資料
Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease
using a dopaminergic presynaptic ligand. J Neurol Neurosurg Psychiatry.
2002; 73: 134-40.
※ CTD 第 4 部 2.4 の参考文献 6 と同一のため、本項では添付省略。
- 5.4.1-8 久野貞子. パーキンソン症候群の分類と原因疾患. 老年精神医学雑 参考資料
誌. 2008; 19: 1167-70.
- 5.4.1-9 水野美邦. 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第 4 版, 医学書 参考資料
院, 2010; 938-71.
- 5.4.1-10 Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann NY 参考資料
Acad Sci. 2003; 991: 1-14.
- 5.4.1-11 Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: 参考資料
a clinicopathologic study of 20 cases. Neurology. 2004; 62: 932-6.
- 5.4.1-12 Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of 参考資料
idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988; 51:
745-52.
- 5.4.1-13 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班 (班長: 柳澤信夫): 厚生 参考資料
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, 1996; 22.
- 5.4.1-14 Tolosa E, Borgh T, Moreno E. Accuracy of DaTSCAN (^{123}I -Ioflupane) 参考資料
SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism:
2-year follow-up of an open-label study. Mov Disord. 2007; 22: 2346-51.
- 5.4.1-15 水野美邦. 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第 4 版, 医学書 参考資料
院, 2010; 928-30.
- 5.4.1-16 Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with 参考資料
Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. Acta Neuropathol. 1976; 36:
221-33.
- 5.4.1-17 McKeith IG, Garasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the 参考資料
clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB).
Neurology. 1996; 47: 1113-24.
- 5.4.1-18 小田原俊成. シンポジウム: 認知症の今日的臨床課題, レビー小体 参考資料
型認知症は日本でも患者数が多いか? 第 104 回日本精神神経学会総
会, 精神誌. 2009; 111: 37-42.
- 5.4.1-19 Frank C. Dementia with Lewy bodies. Review of diagnosis and 参考資料
pharmacologic management. Can Fam Physician. 2003; 49: 1304-11.
- 5.4.1-20 Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Differences 参考資料
in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's
disease. Eur J Neurol. 2009; 16: 212-7.

- 5.4.1-21 Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56: 1143-53. 参考資料
- 5.4.1-22 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65: 1863-72. 参考資料
- ※ CTD 第4部2.4の参考文献10と同一のため、本項では添付省略。
- 5.4.1-23 National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. 参考資料
- ※ CTD 第4部2.4の参考文献8と同一のため、本項では添付省略。
- 5.4.1-24 Walker Z, Jaros E, Walker RW, Lee L, Costa DC, Livingston G, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1176-81. 参考資料
- 5.4.1-25 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007. 参考資料
- ※ CTD 第4部2.4の参考文献9と同一のため、本項では添付省略。
- 5.4.1-26 Marshall VL, Reininger CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [^{123}I] FP-CIT SPECT. *Mov Disord*. 2009; 24: 500-8. 参考資料
- 5.4.1-27 Schapira AH, Albrecht S, Barone P, Comella CL, McDermott MP, Mizuno Y, et al. Rationale for Delayed-Start study of Pramipexole in Parkinson's Disease. The PROUD Study. *Mov Disord*. 2010; 25: 1627-32. 参考資料
- 5.4.1-28 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [homepage on the Internet]. Ken Mark. Parkinson's Progression Markers Initiative. ADNI Steering Committee Meetings; April 12, 2010 Toronto, Canada. Available from: <http://www.adni-info.org/Scientists/Meetings/ADNISTeeringCommitteeMeetings.aspx>. 参考資料
- 5.4.1-29 Parkinson's Progression Markers Initiative [homepage on the Internet]. The Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) Study Protocol. Available from: <http://www.ppmi-info.org/wp-content/uploads/2011/11/PPMI-Protocol-Am d3.pdf> 参考資料

- 5.4.1-30 内海久美子. 認知症を支える地域連携の取り組み ―認知症医療センターの立場から―. *Dementia Japan*. 2010; 24: 284. 参考資料
- 5.4.1-31 Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 189-94. 参考資料
- 5.4.1-32 Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [¹²³I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71: 583-8. 参考資料
- 5.4.1-33 中野正剛. 認知症診断ガイドライン アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアガイドライン. 老年精神医学雑誌. 2005; 16(増刊号-I): 20-40. 参考資料
- 5.4.1-34 社団法人 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会 第 6 回全国核医学診療実態調査報告書. RADIOISOTOPES. 2008; 57: 491-558. 参考資料
- 5.4.1-35 小阪憲司. レビー小体型認知症: 概論. 日本臨床. 2011; 69(増刊号 10): 339-45. 参考資料
- 5.4.1-36 小阪憲司, 池田学. レビー小体型認知症の臨床. 医学書院, 2010. 参考資料
- 5.4.1-37 佐々木健介, 松崎尊信, 本田裕之, 鈴木諭, 岩城徹. アルツハイマー病と耐糖能異常: 久山町認知症研究. 老年期認知症研究会誌. 2011; 18: 20-4. 参考資料
- 5.4.1-38 Weisman D, Cho M, Taylor C, Adame A, Thal LJ, Hansen LA. In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology*. 2007; 69: 356-9. 参考資料
- 5.4.1-39 Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, et al. Validation of the Neuropathologic Criteria of the Third Consortium for Dementia with Lewy Bodies for Prospectively Diagnosed Cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008; 67: 649-56. 参考資料
- 5.4.1-40 Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N, Ishikawa Y, Kondo N, Sato T, et al. Subtype analysis of neuropathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric hospital. *J Neurol Sci*. 2002; 196: 63-9. 参考資料
- 5.4.1-41 Yamamoto R, Iseki E, Marui W, Togo T, Katsuse O, Kato M, et al. Non-uniformity in the regional pattern of Lewy pathology in brains of dementia with Lewy bodies. *Neuropathology*. 2005; 25: 188-94. 参考資料
- 5.4.1-42 脇阪義信. 久山町住民でのレビー小体型認知症 病理所見の頻度. 老年期痴呆研究会誌. 2010; 15: 64-8. 参考資料
- 5.4.1-43 井関栄三, 丸井和美, 小阪憲司. レビー小体型痴呆の病理診断学的研究―新たな臨床病理学的亜型分類の提唱―. 神経進歩. 2000; 44: 835-41. 参考資料

- | | | |
|----------|---|------|
| 5.4.1-44 | Lindboe CF, Hansen HB. The frequency of Lewy bodies in a consecutive autopsy series. Clin Neuropathol. 1998; 17: 204-9. | 参考資料 |
| 5.4.1-45 | Zaccai J, Brayne C, McKeith I, Matthews F, Ince PG. Patterns and stages of α -synucleinopathy: relevance in a population-based cohort. Neurology. 2008; 70: 1042-8. | 参考資料 |
| 5.4.1-46 | 小田陽彦, 山本泰司, 前田潔. レビー小体型認知症 各論 Neuroleptic supersensitivity. 日本臨床. 2011; 69(増刊号 10): 367-70. | 参考資料 |
| 5.4.1-47 | 植村健吾, 高橋良輔. レビー小体型認知症 各論 臨床経過と日常診療における診断・治療のポイント. 日本臨床. 2011; 69(増刊号 10): 356-60. | 参考資料 |
| 5.4.1-48 | 小田原俊成. レビー小体型認知症 各論 レビー小体型認知症の診断基準. 日本臨床. 2011; 69(増刊号 10): 346-9. | 参考資料 |
| 5.4.1-49 | 川畑信也. 日常臨床からみた認知症診療と脳画像検査 ―その意義と限界. 南山堂, 2011; 142-9. | 参考資料 |
| 5.4.1-50 | Colloby SJ, McParland S, O'Brien JT, Attems J. Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. Brain. 2012; 135: 2798-808. | 参考資料 |
| 5.4.1-51 | Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA, Bannister P. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 62: 243-52. | 参考資料 |
| 5.4.1-52 | Walker Z, Costa DC, Walker RW, Lee L, Livingston G, Jaros E, et al. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. Neurology. 2004; 62: 1568-72. | 参考資料 |
| 5.4.1-53 | AHFS DRUG INFORMATION. 2005: 2713-4. | 参考資料 |
| 5.4.1-54 | Booij J, de Jong J, de Bruin K, Knol R, de Win MM, van Eck-Smit BL. Quantification of striatal dopamine transporters with ^{123}I -FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. J Nucl Med. 2007; 48: 359-66. | 参考資料 |
| 5.4.1-55 | Nikolaus S, Wirrwar A, Antke C, Arkian S, Schramm N, Müller HW, et al. Quantitation of dopamine transporter blockade by methylphenidate: first in vivo investigation using [^{123}I]FP-CIT and a dedicated small animal SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32: 308-13. | 参考資料 |
| 5.4.1-56 | Nikolaus S, Antke C, Beu M, Kley K, Larisch R, Wirrwar A, et al. In-vivo quantification of dose-dependent dopamine transporter blockade in the rat striatum with small animal SPECT. Nucl Med Commun. 2007; 28: 207-13. | 参考資料 |

- 5.4.1-57 Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, et al. 参考資料
SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with
¹²³I-Ioflupane SPECT 1.0. J Nucl Med. 2012; 53: 154-63.

※ CTD 第 4 部 2.4 の参考文献 5 と同一のため、本項では添付省略。

(2) 参考資料一覧

該当なし

(3) 提出すべき資料がない項目

CTD 第 3 部	3.2	3.2.S	3.2.S.4	原薬の管理
			3.2.S.5	標準品又は標準物質
			3.2.S.6	容器及び施栓系
			3.2.S.7	安定性
		3.2.A	その他	
		3.2.R	各極の要求資料	
CTD 第 4 部	4.2	4.2.2	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
			4.2.2.2	吸収
			4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
			4.2.2.7	その他の薬物動態試験
		4.2.3	4.2.3.4	がん原性試験
			4.2.3.5	生殖発生毒性試験
CTD 第 5 部	5.3	5.3.1	生物薬剤学試験報告書	
		5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	
		5.3.3	5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
			5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
			5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
			5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書
		5.3.4	5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書