

ダットスキャン静注

CTD 第2部（モジュール2）

2.5 臨床に関する概括評価

日本メジフィジックス株式会社

2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1	製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1	イオフルパン (^{123}I) の薬理学的分類	5
2.5.1.2	本剤の対象疾患及び本剤に期待される臨床的有用性	5
2.5.1.3	本邦の現況より示される画像診断の必要性.....	10
2.5.1.4	臨床開発計画	12
2.5.1.5	DLB の発症機序, 疫学, 診断及び治療の国内外比較	14
2.5.1.6	本申請における臨床データパッケージ	17
2.5.1.7	医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守	19
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	20
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	20
2.5.3.1	薬物動態.....	20
2.5.3.2	薬力学	25
2.5.3.3	臨床薬理に関する結論	28
2.5.4	有効性の概括評価.....	29
2.5.4.1	有効性評価計画の概略.....	29
2.5.4.2	パーキンソン症候群	30
2.5.4.3	レビー小体型認知症	39
2.5.4.4	有効性に関する結論	72
2.5.5	安全性の概括評価.....	73
2.5.5.1	安全性評価計画の概略.....	73
2.5.5.2	安全性解析対象集団	73
2.5.5.3	曝露状況.....	74
2.5.5.4	安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	74
2.5.5.5	安全性の成績	75
2.5.5.6	安全性に関する結論	83
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	84
2.5.6.1	ベネフィット	84
2.5.6.2	リスク	87
2.5.6.3	本剤の有効性を向上させるための方策	87
2.5.6.4	推奨される用法・用量.....	88
2.5.6.5	結論	90
2.5.7	参考文献	90

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 (1R, 2S, 3S, 5S)-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 (1R, 2S, 3S, 5S)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-[^{123}I]iodophenyl)-8-azbicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate
イオフルパン (^{125}I)	本剤の有効成分のヨウ素-125 標識体, Methyl (1R, 2S, 3S, 5S)-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
BMI	Body Mass Index : 体格指数
Bq	Becquerel : ベクレル. 放射能を表す単位. 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.
CBD	Corticobasal degeneration : 大脳皮質基底核変性症
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
CVD	Cerebral vascular disorder : 脳血管障害
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
Gy	Gray : グレイ. 吸収線量の単位.
^{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)
%ID	% of injected dose : 投与量に対する割合 (%)
ISS	Integrated Summary of Safety : 統合安全性概要
ITD	Intention-To-Diagnose : 診断企図 (解析), 診断意図に基づく (解析)
MIBG 心筋シンチグラフィ	3-iodobenzylguanidine (^{123}I)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
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 Markes 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
PSUR	Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告
RBD	REM sleep behavior disorder : REM 睡眠行動障害

用語及び略号	内容
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.
SERT	Serotonin transporter : セロトニントランスポーター
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
SWEDD	Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit
Sv	Sievert : シーベルト. 生体への被曝の大きさを表す単位.
T/B	Target/Background
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.
VaD	Vascular dementia : 血管性認知症

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 イオフルパン (^{123}I) の薬理学的分類

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。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 (^{123}I) は、米国 Research Biochemicals Internationals 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⁾。

黒質線条体ドパミン神経は、黒質に起始核を有する神経であり、DAT は線条体内に存在する黒質線条体ドパミン神経の終末部に高発現する。DAT は黒質線条体ドパミン神経の終末部より放出されるドパミンの再取込みを行っている膜タンパク質である。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）、及び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^{4, 5)}。

イオフルパン (^{123}I) を使用する単一光子放射断層撮影（以下、SPECT）は、ガンマ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 の分布を確認することが可能であり、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。

2.5.1.2 本剤の対象疾患及び本剤に期待される臨床的有用性

2.5.1.2.1 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 2.5.1.2-1）⁶⁾。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⁷⁾。

表 2.5.1.2-1 レビー小体病の分類⁶⁾

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

2.5.1.2.2 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 は中枢神経系のドー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⁸⁾。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⁹⁾。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 2.5.1.2-2 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^{10, 11)}。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 2.5.1.2-2 運動障害疾患における SDD の有無^{10, 11)}

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	脳血管障害性パーキンソニズム
進行性核上性麻痺	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 criteria¹²⁾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¹³⁾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¹⁴⁾。

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⁹⁾。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。

2.5.1.2.3 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¹⁵⁾。1970 年代後半に小阪らが報告し¹⁶⁾、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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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。特に、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）よりも慎重に使用するこ

とが求められている¹⁹⁾。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²⁰⁾、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^{19,20)}。

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%）²¹⁾、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²²⁾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繰り返し出現する幻視、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 ほぼ確定）、1つであれば **possible DLB**（DLB 疑い））
3. 示唆症状：①REM睡眠行動障害（以下、RBD）、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、3-iodobenzylguanidine (¹²³I)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、2.5.1.3.3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¹⁸⁾。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¹⁸⁾。

2.5.1.2.4 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的有用性として以下の点が挙げられる。

(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、パーキンソン症状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、初期のパーキンソン症状の見られる患者を 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、臨床診断の未確定な PS 患者において、本剤を用いた SPECT 検査が抗 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 [PDT408 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 検査が患者管理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、臨床診断に本剤による SPECT 画像の情報が加わった場合、被験者の 72.0%（85 例）において患者管理の方針に 1 つ以上の変更がなされた（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取りやめ（28 例）等）。このように、本剤を用いた SPECT 検査は臨床診断よりも優れており、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や、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²³⁾。

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。

(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、剖検時の病理診断を SOT とした海外医師主導試験

〔GE-001-Walker 試験〕の結果から、本剤を用いた SPECT 検査の診断精度は、感度 77.8%、特異度 84.6%であり、臨床診断の診断精度（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²⁴⁾。また、NICE の作成した認知症診療ガイドラインでは、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²⁵⁾。

CDLB ガイドライン第 3 版²²⁾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症状であるが、示唆症状は中核症状に次いで重要な症状である。示唆症状のうち、DAT シンチグラフィによる 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項目は SDD を確認できる DAT シンチグラフィのみである。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 SPECT 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になれば、海外と同様の示唆症状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。

(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²⁶⁾、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²⁶⁾。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)項に記すように、新規抗 PD 薬の治験では SWEDD を除外して PD 患者をより正確に組み入れることが、新規抗 PD 薬の治験時に必要になると思われる。

(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⁹⁾。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²⁷⁾。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 検査

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²⁸⁾。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²⁹⁾。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関す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 患者をより正確に組み入れる上で有用な情報となることが期待される。

2.5.1.3 本邦の現況より示される画像診断の必要性

2.5.1.3.1 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、適切な時期に治療を開始し、当該患者の積極的な治療に繋がることが期待される。

2.5.1.3.2 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³⁰⁾。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：

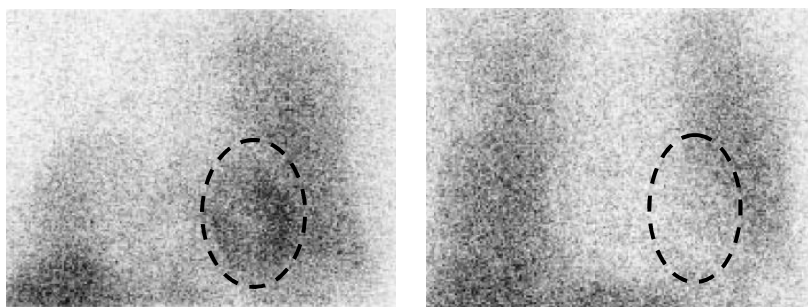
- ・患者及び家族が認知症と認めたがらず、専門医療機関への受診に結びつけられない
- ・精神症状等の周辺症状への対応の困難さ

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。その際に重要な点として、認知症疾患に対する情報共有化や各患者の情報共有化

がある。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。

2.5.1.3.3 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^{31, 32)}。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^{31, 32)}、図 2.5.1.3-1 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³³⁾。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 31)より一部改変

図 2.5.1.3-1 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³⁴⁾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ため、疾患の実数を把握することは出来ないが、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推測された。

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^{32, 33)}、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。

2.5.1.4 臨床開発計画

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。

一方国内では、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、2011 年には第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] を終了した。しかし、第Ⅲ相臨床試験の実施に当たり、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（相談番号：#111111）を実施した結果、111111 の 111111 を対象に 111111 が 111111 の患者を 111111 する試験を実施することが困難であると判断し、その後、当社は NMA98 の開発を中断した。

その後、2009 年 8 月に「医療上の必要性が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 111111 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。

本剤の国内及び海外での臨床開発の経緯を図 2.5.1.4-1 に示した。

項目																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
国内試験	第Ⅰ相	NMA98P1試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	第Ⅱ相	NMA98P2(1)試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	第Ⅲ相	NMA78P3-1試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		NMA78P3-2試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
治験相談	NMA98	個別相談（# ）*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		第Ⅱ相試験終了後相談（# ）*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	NMA78	 相談（# ）†																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		第Ⅱ相試験終了後相談（# ）‡																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		申請前相談（# ）‡																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
海外試験	第Ⅰ相	CY95.FP.I試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	第Ⅱ相	CY96.FP.II試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		PDT02005試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	第Ⅲ相	DP008-003試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		PDT03007試験						1	↔	10																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
		PDT304試験						1	←																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		PDT301試験													1	←																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	第Ⅲb/Ⅳ相	PDT408試験																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	第Ⅳ相	PDT409試験																	10	←																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															

*：NMA98の個別相談（20 年）及び第Ⅱ相試験終了後相談（20 年）として実施
†：本剤の開発に関する医薬品 相談（20 年）としてGEHCが実施
‡：本剤の開発に関する第Ⅱ相試験終了後相談（20 年）及び医薬品申請前相談（20 年）として実施

図 2.5.1.4-1 臨床開発の経緯

2.5.1.5 DLB の発症機序、疫学、診断及び治療の国内外比較

本邦の DLB 患者における本剤を用いた SPECT 検査の有用性を考察するにあたり、DLB の国内外における発症機序、疫学、診断及び治療について、以下のとおり詳細に比較した。

2.5.1.5.1 DLB の発症機序・疫学

DLB の発症機序は日本人と欧米人で同様である。また、DLB の発症頻度及び病理学的亜型の内訳についても、国内外で大きな違いはないと考えられる。

(1) 主な症状の発症機序³⁵⁾

DLB は動揺性の認知機能、幻視、パーキンソン症状を中核症状とし、進行性の認知機能障害を呈する神経変性疾患であり、病理学的には、中枢神経系（特に大脳皮質、扁桃体、嗅球、マイネルト基底核、黒質、青斑核、縫線核、迷走神経背側核など）における多数のレビー小体及びレビー関連神経突起の出現と、それに基づく神経細胞脱落を特徴とする。肉眼的には、一般に大脳皮質や海馬の軽度の萎縮がみられ、脳幹では黒質や青斑核の色素脱落がみられる。

必須症状である認知機能障害は、一般的には海馬領域を含む大脳皮質におけるレビー病理（レビー小体及びレビー神経突起変性）とそれに伴う神経細胞の脱落による。レビー病理に AD 病理が併存する場合には、AD 病理も認知症の発現に影響する。

中核症状のうち、パーキンソン症状は黒質線条体ドパミン神経の脱落によると考えられているが、認知機能の変動性及び幻視の発症機序は明らかになっていない。

(2) 発症頻度（剖検例での検討）

剖検例での検討では、国内外とも認知症疾患の 10 数%～20 数%が DLB であったと報告されており、日本と欧米で DLB の発症頻度に大きな違いはない³⁶⁾（表 2.5.1.5-1）。

表 2.5.1.5-1 DLB の発症頻度（剖検例での検討）^{36, 37)}

地域	著者	DLB の例数／認知症の例数	DLB の割合（%）
海外	Joakim et al（1988）	26/150	17.3
	Dickson et al（1989）	27/216	12.5
	Perry et al（1990）	20/93	21.5
	Burns et al（1990）	6/50	12.0
	Galasko et al（1994）	42/170	24.7
	Ince et al（1995）	20/69	29.0
国内	Kosaka et al（1995）	12/79	15.2
	Akatsu et al（2002）	28/158	18.0
	Sasaki et al（2011）	31/205	15.1

(3) 病理学的亜型

DLB の病理診断基準及び亜型分類は、国内外とも CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）に従っており、脳幹、辺縁系及び新皮質でのレビー小体の発現量及び分布に基づき、脳幹型、辺縁型、

新皮質型の三つの亜型に分けられる。各亜型の頻度を検討した報告によると、国内外とも、脳幹型の割合は辺縁型及び新皮質型より少ない傾向にある（表 2.5.1.5-2）。

表 2.5.1.5-2 DLB の病理学的亜型の内訳³⁸⁻⁴²⁾

	著者	症例数（DLB 患者に占める割合）			
		脳幹型	辺縁型	新皮質型	DLB 合計
海外	Weisman et al (2007)	7 (7%)	48 (51%)	40 (42%)	95
	Fujishiro et al (2008)	0 (0%)	6 (14%)	36 (86%)	42
国内	Akatsu et al (2002)	7 (25%)	8 (29%)	13 (46%)	28
	Yamamoto et al (2005)	0 (0%)	16 (46%)	19 (54%)	35
	Wakisaka et al (2010)	2 (17%)	5 (42%)	5 (42%)	12

また、上記の亜型に加え、脳幹ではレビー小体及び神経細胞の脱落をほとんど認めず、大脳皮質にレビー病理を有する、DLB の大脳型も国内外で報告されているが、その数は少なく、国内では DLB 患者 22 例中 1 例⁴³⁾、海外では大脳皮質、辺縁系又は脳幹にレビー小体が確認された 22 例中 1 例⁴⁴⁾や、76 例中 6 例⁴⁵⁾との報告がある。

以上のことから、国内外で DLB の病理学的亜型の内訳に大きな違いはないと考えられる。

2.5.1.5.2 DLB の診断基準，治療薬

DLB について、国内外における疾病の定義，診断方法，治療方法及び治療ガイドラインを比較した結果，本剤の使用環境は外因性民族的要因について日本と欧米で同じであると考えられた。

(1) 疾病の定義と診断

DLB は動揺性の認知機能，幻視，パーキンソン症状を中核症状とし，進行性の認知機能障害を呈する神経変性疾患であり，病理学的には，中枢神経系（特に大脳皮質，扁桃体，嗅球，マイネルト基底核，黒質，青斑核，縫線核，迷走神経背側核など）における多数のレビー小体及びレビー関連神経突起の出現と，それに基づく神経細胞脱落を特徴とする。

DLB の臨床診断基準及び病理診断基準には，CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）²²⁾が国内外で用いられており，示唆症状の一つである DAT イメージングが国内では日常診療で行われていないことを除き，DLB の診断基準は国内外で同じである。CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）の臨床診断基準の概要は 2.5.1.2.3 項に示した。病理診断基準の概要を以下に示す。

病理診断基準

レビー小体の同定には，レビー小体の主要構成成分である α シヌクレインの免疫染色が推奨されている。DLB は，小阪らが提唱したレビー小体病の分類に基づき，脳幹，辺縁系及び新皮質でのレビー小体の分布及び発現量から，脳幹型（多くのレビー小体が脳幹や間脳の諸核にみられるが，大脳皮質や扁桃核には少数しか出現しない），辺縁型（多くのレビー小体が脳幹や間脳の諸核にみられるが，大脳皮質や扁桃核にも少数存在する），新皮質型（多数のレビー小体が脳幹や間脳の諸核のほか，大脳皮質や扁桃核にも分布する）の三つの亜型に分けられる（表 2.5.1.5-3）。また，

レビー小体病理と併存する AD 病理の関連を考慮することが提案されている（表 2.5.1.5-4）。

表 2.5.1.5-3 脳幹、辺縁及び新皮質のレビー病理所見に基づいた DLB の分類

分類	脳幹			脳基底部／辺縁				新皮質		
	IX～X	青斑	黒質	nbM	扁桃体	経嗅内野	帯状回	側頭	前頭	後頭
脳幹型	1-3	1-3	1-3	0-2	0-2	0-1	0-1	0	0	0
辺縁型	1-3	1-3	1-3	2-3	2-3	1-3	1-3	0-2	0-1	0
新皮質型	1-3	1-3	1-3	2-3	3-4	2-4	2-4	2-3	1-3	0-2

IX：第 9 脳神経核，X：第 10 脳神経核，nbM：マイネルト基底核

レビー病理所見：0＝なし，1＝軽度，2＝中程度，3＝高度，4＝非常に高度

表 2.5.1.5-4 病理所見が DLB の臨床症状と関連する可能性

レビー小体 病理	AD 病理（NIA-Reagan）		
	軽度 (Braak stage 0-II)	中等度 (Braak stage III-IV)	高度 (Braak stage V-VI)
脳幹型	低	低	低
辺縁型	高	中	低
新皮質型	高	高	中

(2) 治療法と治療ガイドライン

国内外とも，CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）²²⁾に記載されている Clinical management を基に治療ガイドラインが作成されており，国内外で DLB の治療法に大きな違いはない．パーキンソン症状に対してはレボドパの使用が推奨されており，抗コリン薬は用いるべきではないとされている．幻視，妄想等の精神症状が出やすく抗精神病薬がよく使用されるが，抗精神病薬への過敏性を有する．特に，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，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．

幻視，不安定神経症，誤認，行動障害などの精神症状のコントロールが必要な場合はコリンエステラーゼ阻害薬を用い，急な症状のコントロールが必要でやむを得ず抗精神病薬を使用する場合には非定型抗精神病薬（リスペリドン，オランザピン，クエチアピン）を用いるべきとされている．また，DLB では抗精神病薬に対する過敏性があるため D2 受容体遮断作用の強い定型抗精神病薬は避けるべきであるとされている．

DLB 患者にみられる抗精神病薬に対する過敏性の背景となる病態生理として推定されているのは，黒質線条体ドパミン神経の脱落である．DLB 患者の尾状核のドパミン濃度及び黒質の神経細胞数は，健常高齢者及び AD 患者より 40～60%減少している（パーキンソン病患者では 80%減少）．このため，DLB 患者にドパミン D2 遮断作用を有する抗精神病薬を投与すると，錐体外路症状などの副作用が出現しやすいと推測されている⁴⁶⁾．

うつ症状の改善のためには少量の選択的セロトニン再取込み阻害薬及びセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬が，RBD にはクロナゼパムが有効とされている．認知機能障害にはコリンエステラーゼ阻害薬が有効と報告されている⁴⁷⁾．

DLB は、AD よりも転倒による外傷は 4 倍、誤嚥による肺炎は 2 倍多いという報告があり、転倒が原因で骨折したり、誤嚥から肺炎を繰り返したりする等、AD とは異なった臨床的な特徴がある。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いことに加えて患者の生命予後にも影響する可能性が高いことから、疾患の特徴に合わせた治療及びケアのために、DLB の病態を正確に把握することは非常に重要である^{19,20)}。

(3) 臨床診断基準の問題点

国内外で用いられている CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）²²⁾の臨床診断基準に対しては、中核症状である「認知機能の変動性」の把握は困難であることや、医師の専門性による精神症状及び神経症状見逃しの可能性が指摘されている。また、併存する AD 病理により、DLB 特有の臨床症状が顕在化しない例があり、診断を不確かなものになっている。このように、臨床症状の定量化は困難であり、国内外で同様の課題が指摘されている。

今後、当該臨床診断基準の妥当性が検証されていくこととなるが、上記のとおり中核症状である「認知機能の変動」の把握の困難さ、医師の専門性による診断の差異、病理類型による臨床表現型の多様性、AD との異同が明確でないといった問題点の整理など、種々の課題が残されている⁴⁸⁾。また、示唆症状に採用された DAT シンチグラフィを除くと、DLB の中核症状及び示唆症状の診断は臨床症状のみで行わざるを得ない。

DLB の臨床診断は容易ではなく、臨床診断基準をより精密にするには、臨床病理学的な詳細な症例の検討を重ね、DLB の亜型別の臨床診断基準を作成する必要があるとともに、より精密な診断マーカーが必要と考えられている。一方で、CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）²²⁾で示唆症状とされた DAT シンチグラフィは、DLB の病態を客観的に評価できる診断精度の高い検査法として、その有用性が海外で報告されており、国内でも DLB 診断の課題解決に貢献できる。

2.5.1.6 本申請における臨床データパッケージ

2.5.1.6.1 臨床データパッケージ

本承認申請では、表に示す国内試験 4 試験及び海外試験 10 試験で臨床データパッケージを構成した。

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 及び表 2.5.1.6-2 に示した。

表 2.5.1.6-1 臨床データパッケージの構成の概要 (PS)

試験の種類	国内試験	海外試験
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 (PD 患者, MSA 患者, PSP 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ニズム患者, 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 (PD 患者, MSA 患者, PSP 患者), ET 患者, 健康成人 投与量 : 112~120MBq, 188~200MBq	DP008-003 (第 III 相) 対象 : PS 患者 (PD 患者, MSA 患者, PSP 患者), ET 患者, 健康成人 投与量 : 111~201MBq PDT03007* (第 III 相) 対象 : PS 患者 (PD 患者, MSA 患者, PSP 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 IIIb/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

PS : パーキンソン症候群, PD : パーキンソン病, MSA : 多系統萎縮症, PSP : 進行性核上性麻痺, ET : 本態性振戦

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

表 2.5.1.6-2 臨床データパッケージの構成の概要 (DLB)

試験の種類	国内試験	海外試験
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 (PD 患者, MSA 患者, PSP 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, 174~198MBq	PDT301 (第 III 相) 対象 : 認知症の徴候及び症状を呈する患者 投与量 : 121~287MBq
臨床的有用性 (検証)		GE-001-Walker (医師主導) (進行中) 対象 : DLB 患者, AD 患者, PD 患者, CBD 患者, 健康成人 投与量 : 150~185MBq

PS : パーキンソン症候群, PD : パーキンソン病, MSA : 多系統萎縮症, PSP : 進行性核上性麻痺, ET : 本態性振戦, DLB : レビー小体型認知症, AD : アルツハイマー型認知症, CBD : 大脳皮質基底核変性症

2.5.1.6.2 海外臨床データの利用計画

以下の理由から、海外試験成績を利用することが可能と判断した。

- ・ PS 及び DLB について、その定義や治療方法などについて国内外での差はない。また、その罹患や発症などについても気候及び文化などの環境要因を受ける可能性は低く、国内外での差はないと考えられる。さらに、DLB について、国内外における、発症機序、疫学、診断ガイドライン及び現状の課題、治療方法及び現状の課題を比較した結果、本剤の使用環境は外因性民族的要因について日本と欧米で同じであると考えられる（2.5.1.5 項）
- ・ 海外試験成績の利用に当たっては、製剤間及び民族間の薬物動態の類似性について、健康成人対象とした国内及び海外の第 I 相試験（国内：NMA98P1 試験，海外：CY.95.FP.I 試験）から検討し、イオフルパン（ ^{123}I ）の薬物動態は本剤及び NMA98，並びに日本人及び外国人とで顕著な差は認められなかった（2.7.2 項）
- ・ 臨床診断の確定した症例を対象とした臨床試験において、国内及び海外試験で同様の成績が得られている（2.7.3A 項及び 2.7.3B 項）

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本剤を用いた国内及び海外の全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内試験（本剤及び NMA98）及び海外試験での被験薬の投与経路はいずれも静脈内であり、バイオアベイラビリティは両製剤共に 100%である。

このためバイオアベイラビリティ、生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の薬物動態及び薬力学は、海外第 I 相試験 [CY95.FP.I 試験]、海外第 II 相試験 [CY96.FP.II 試験] 及び国内第 III 相試験 2 試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] を評価資料として検討した。また、国内第 I 相試験 [NMA98P1 試験] 及び国内第 II 相試験 [NMA98P2(1)試験] を参考資料として用いた。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 血中放射能の経時的变化

国内及び海外の第 I 相試験 [NMA98P1 試験及び CY95.FP.I 試験] における血中放射能の経時的变化を表 2.5.3.1-1 及び図 2.5.3.1-1 に示した。両試験共に、血中放射能は被験薬投与後 5 分で約 5～6%ID と速やかに消失し、投与後 30 分以降 5 時間まで血中放射能は一定であった。その後徐々に減少し、投与後 2 日では約 0.8～1.2%ID となった。以上の結果から、イオフルパン (^{123}I) の血中動態は国内及び海外試験で同様であると考えられた。

表 2.5.3.1-1 血中放射能 (%ID) の経時的变化

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

平均値±標準偏差

国内：NMA98P1 試験，海外：CY95.FP.I 試験

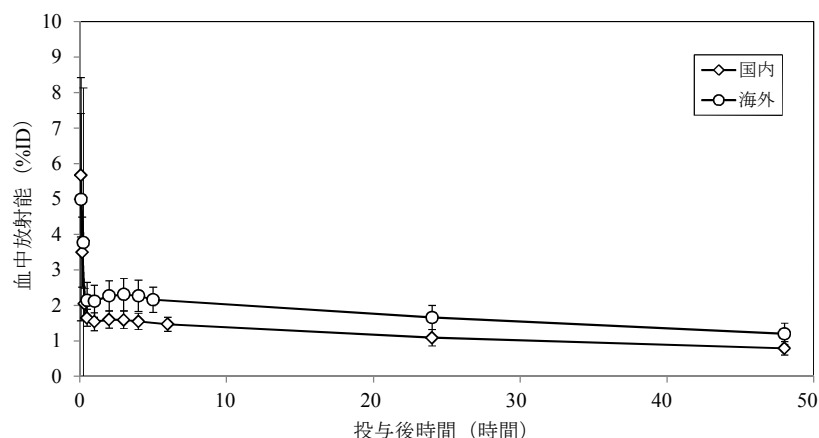


図 2.5.3.1-1 血中放射能濃度 (%ID) の推移

2.5.3.1.2 分布

(1) 組織及び臓器への分布

国内及び海外の第 I 相試験 [NMA98P1 試験及び CY95.FPI 試験] において、5%ID 以上の集積がみられた組織及び臓器は、両試験共に肝臓、肺、腹部及び脳であった。これらの組織及び臓器への放射能分布の経時的变化を表 2.5.3.1-2 に示した。著しい集積のあった組織及び臓器はなく、いずれも徐々に減少し、滞留を示す組織及び臓器もなかった。以上の結果から、イオフルパン (^{123}I) の組織及び臓器への分布は国内及び海外試験で同様であると考えられた。

表 2.5.3.1-2 主要組織及び臓器への分布 (%ID)

投与後時間		15 分	75 分	5 時間	1 日	2 日
国内 (n=4)	肝臓	10.27±3.60	14.03±3.26	8.23±1.41	4.97±0.46	3.27±0.29
	肺	11.93±6.37	5.67±0.52	6.23±0.97	4.69±0.81	3.71±0.77
	腹部*	8.12±2.19	5.95±1.18	12.73±2.42	10.02±2.97	7.97±3.22
	脳	6.47±1.35	3.89±0.69	2.68±0.18	1.94±0.11	1.41±0.12
投与後時間		10 分	1 時間	5 時間	1 日	2 日
海外 (n=12)	肝臓	10.4±3.41	12.8±2.61	6.84±1.46	4.22±1.16	2.74±0.87
	肺	19.1±9.86	11.1±4.42	8.91±3.23	6.68±2.38	4.42±1.46
	腹部†	10.7	10.7	12.5	9.38	6.39
	脳	6.84±2.09	4.22±0.84	3.00±0.52	2.38±0.59	1.58±0.38

平均値±標準偏差

国内：NMA98P1 試験，海外：CY95.FPI 試験

*：腹部に関心領域を設定

†：胃、脾臓及び腸管への分布量の和

(2) 血漿タンパク結合

国内第 I 相試験 [NMA98P1 試験] において、被験薬投与前の被験者から採取した血液を用いて、*in vitro* でのイオフルパン (^{125}I) の血漿タンパク非結合分率を 0.25nmol/L 及び 1.5nmol/L の 2 濃度について測定した。その結果、イオフルパン (^{125}I) の血漿タンパク非結合分率は、2 濃度間で有意な差はなく ($p=0.81$)、2 つの濃度の平均値は $6.5\pm0.7\%$ であった。このことから、*in vivo* でのヒト血漿中イオフルパン (^{123}I) のタンパク非結合分率は約 7% と推察した。

2.5.3.1.3 代謝

国内第 I 相試験 [NMA98P1 試験] において、イオフルパン (^{123}I) の血漿中及び尿中の代謝物の検討を行った。

イオフルパン (^{123}I) をヒトに投与したときの血漿中の各放射化学的成分の割合を表 2.5.3.1-3 に、尿中の各放射化学的成分の割合を表 2.5.3.1-4 に示した。イオフルパン (^{123}I) をヒトに投与したとき、血漿中及び尿中放射化学的成分の約 80% 以上が同定可能な成分であった。そのうち FP-CIT acid (^{123}I) 及び N-nor-CIT acid (^{123}I) がその大半を占めたことから、イオフルパン (^{123}I) は主にエステル結合の加水分解及び脱アルキル化を受け尿中へ排泄されることが明らかとなった。また、イオフルパン (^{123}I) が未代謝のまま尿中に排泄される場合もあり、かつ、その排泄は、特に投与後早期（投与直後～投与後 5 時間）で $27.4\pm22.3\%$ と大きな個人差を認めた。なお、血漿

中及び尿中に ^{123}I を認めなかったことから、末梢組織での脱ヨウ素はごくわずかであると推察した。

一方、未同定の血漿中及び尿中の放射化学的成分はそれぞれ 7 種あり、そのうち、割合が 5% 以上のものはそれぞれ 1 種であった。

さらに、線条体の DAT の評価に影響する可能性のある *N*-nor-CIT (^{123}I) は、血漿中に投与後 30 分までは認められず、投与後 3 時間でも 0.02%ID にすぎなかった。したがって、線条体の DAT の分布を評価する際、*N*-nor-CIT (^{123}I) の影響は少ないと推察した。

表 2.5.3.1-3 血漿中の各放射化学的成分の割合 (%)

放射化学的成分	投与後時間		
	5 分	30 分	3 時間
イオフルパン (^{123}I)	95.4±3.9	79.4±8.3	28.2±4.7
<i>N</i> -nor-CIT (^{123}I)	N.D.	N.D.	2.5±0.7
FP-CIT acid (^{123}I)	0.7±0.2	9.3±3.2	35.2±5.3
<i>N</i> -nor-CIT acid (^{123}I)	N.D.	N.D.	14.2±3.1
HP1	3.1±2.6	8.3±6.3	5.8±4.4
HP2	N.D.	N.D.	3.3±2.1
HP3	0.5±1.2	0.6±1.3	0.6±1.4
HP4	0.3±0.6	2.3±2.0	4.8±2.9
HP5	N.D.	N.D.	1.5±1.6
HP6	0.1±0.2	0.2±0.5	2.1±1.2
HP7	N.D.	N.D.	1.7±2.0

平均値±標準偏差

N.D. : 検出限界以下

HP1～7 : 未同定の放射化学的成分

表 2.5.3.1-4 尿中の各放射化学的成分の割合 (%)

放射化学的成分	投与後時間	
	直後～5 時間	5 時間～24 時間
イオフルパン (^{123}I)	27.4±22.3	3.8±2.3
<i>N</i> -nor-CIT (^{123}I)	2.2±1.5	5.4±2.7
FP-CIT acid (^{123}I)	39.4±15.1	39.6±7.8
<i>N</i> -nor-CIT acid (^{123}I)	8.9±3.5	38.4±6.0
HU1	2.2±4.1	0.1±0.4
HU2	4.0±1.7	4.8±1.6
HU3	2.0±1.3	0.8±1.2
HU4	0.4±0.4	N.D.
HU5	13.0±10.5	7.1±5.3
HU6	0.2±0.4	N.D.
HU7	0.3±0.4	N.D.

平均値±標準偏差

N.D. : 検出限界以下

HU1～7 : 未同定の放射化学的成分

以上の結果から推定したイオフルパンの代謝経路を図 2.5.3.1-2 に示した。

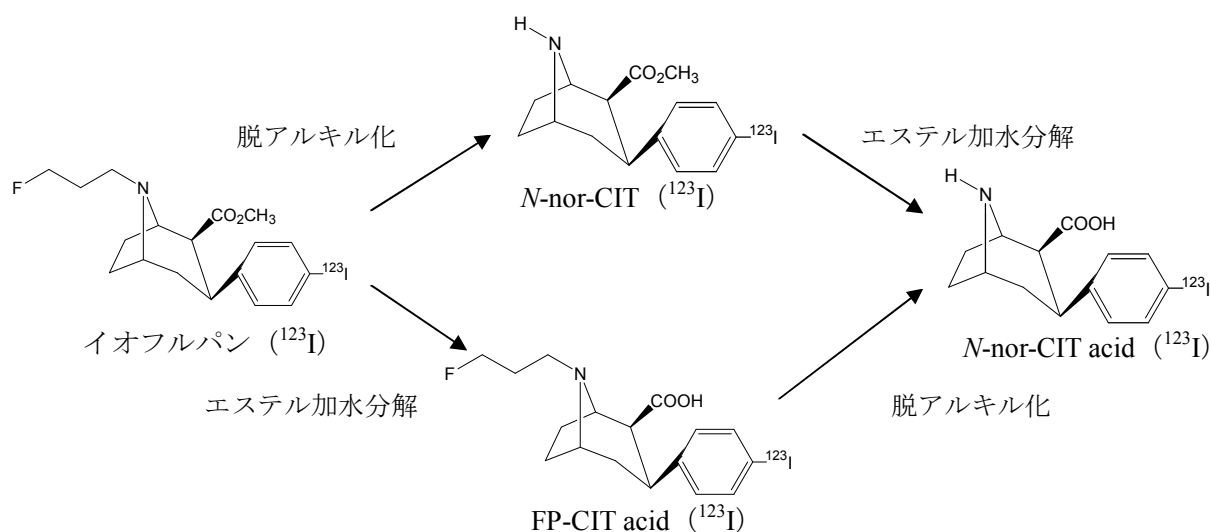


図 2.5.3.1-2 イオフルパン (^{123}I) の推定代謝経路

2.5.3.1.4 排泄

国内及び海外の第 I 相試験 [NMA98P1 試験及び CY95.FP.I 試験] における被験薬投与後の累積尿中放射能排泄率を表 2.5.3.1-5 及び図 2.5.3.1-3 に示した。

被験薬投与後 1 時間から尿中への移行が確認され、投与後 5 時間で約 8~11%ID、2 日で約 41~60%ID であった。以上の結果から、イオフルパン (^{123}I) の排泄は国内及び海外試験で同様であると考えられた。

表 2.5.3.1-5 累積尿中放射能排泄率 (%ID)

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

平均値±標準偏差

国内：NMA98P1 試験，海外：CY95.FP.I 試験

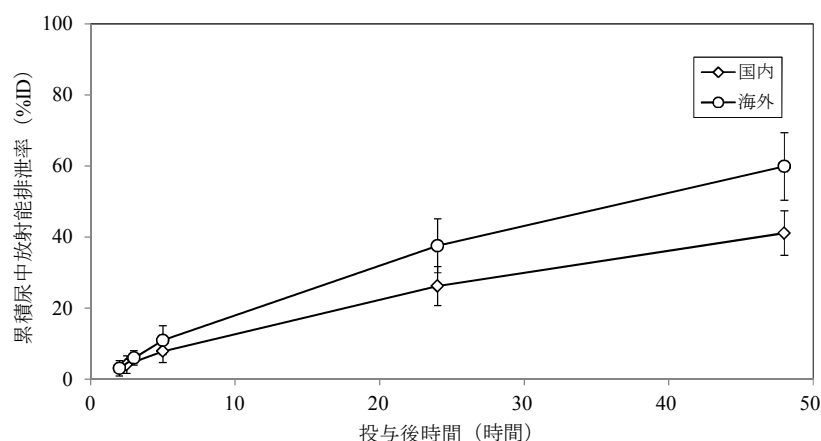


図 2.5.3.1-3 累積尿中放射能排泄率 (%ID)

2.5.3.1.5 被曝線量評価

国内及び海外の第 I 相試験 [NMA98P1 試験及び CY95.FPI 試験] において、体内分布データに基づき単位放射能当たりの吸収線量及び実効線量を算出した (表 2.5.3.1-6)。

吸収線量を標的臓器ごとに比較してみると、排泄経路にあたる臓器 (腎臓、膀胱壁、肝臓、胆のう壁、小腸壁、大腸上部壁及び大腸下部壁) 及び肺で比較的高い値を示したが、いずれも放射線障害の確定的影響が生じるしきい線量に比べて十分低かった。また、両試験で得られた健康成人の実効線量の結果 (4.3mSv/185MBq) は世界保健機構のカテゴリー II の範囲内 (0.5~5mSv) であった。

さらに、国内及び海外、並びに既存の脳血流シンチグラフィ用製剤における被曝線量を比較したところ、イオフルパン (^{123}I) の被曝線量は既存の脳血流シンチグラフィ用製剤と比べて同程度以下であった (表 2.5.3.1-7)。

以上の結果から、本剤の投与による被曝線量は臨床使用において十分認容できるものと考えられた。

表 2.5.3.1-6 被曝線量

組織及び臓器	吸収線量 ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)	
	国内	海外
脳	16 $\pm$ 1.1	18.1 $\pm$ 5.04
甲状腺	11 $\pm$ 0.52	9.21 $\pm$ 1.03
心臓壁	14 $\pm$ 0.12	13.1 $\pm$ 1.16
肺	31 $\pm$ 4.4	42.5 $\pm$ 12.5
胸腺	11 $\pm$ 0.26	10.3 $\pm$ 0.94
肝臓	26 $\pm$ 2.8	28.3 $\pm$ 4.22
胆嚢壁	26 $\pm$ 3.1	25.7 $\pm$ 1.49
胃壁	13 $\pm$ 0.25	11.4 $\pm$ 0.91
小腸壁	23 $\pm$ 2.1	20.6 $\pm$ 1.37
大腸上部壁	40 $\pm$ 6.1	38.1 $\pm$ 3.87
大腸下部壁	46 $\pm$ 6.9	42.4 $\pm$ 4.37
腎臓	25 $\pm$ 2.8	11.1 $\pm$ 0.93
膀胱壁	45 $\pm$ 1.9	53.5 $\pm$ 8.10
副腎	15 $\pm$ 0.26	13.1 $\pm$ 1.00
膵臓	15 $\pm$ 0.25	13.2 $\pm$ 1.02
脾臓	13 $\pm$ 0.44	10.6 $\pm$ 0.94
精巣	10 $\pm$ 0.44	8.79 $\pm$ 0.76
卵巣*	19 $\pm$ 0.76	17.0 $\pm$ 0.84
子宮*	18 $\pm$ 0.10	16.3 $\pm$ 0.57
乳房*	8.7 $\pm$ 0.16	8.00 $\pm$ 0.72
赤色骨髄	11 $\pm$ 0.25	9.77 $\pm$ 0.76
骨表面	20 $\pm$ 0.62	17.4 $\pm$ 1.64
筋肉	11 $\pm$ 0.26	9.64 $\pm$ 0.73
皮膚	7.3 $\pm$ 0.29	6.27 $\pm$ 0.63
実効線量 ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	23 $\pm$ 1.7	23.5 $\pm$ 1.52

* : 国内試験 [NMA98P1 試験] では、健康成人男性のデータを基に女性の吸収線量を試算した。

表 2.5.3.1-7 イオフルパン (^{123}I) 及び既存の脳血流シンチグラフィ用製剤における被曝線量

標的臓器	イオフルパン (^{123}I)		^{123}I -IMP*2	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO*3	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD*4
	mGy/185MBq		mGy/222MBq	mGy/740MBq	mGy/800MBq
	国内	海外			
脳	2.9	3.3	6.4	5.0	4.4
腎臓	4.7	2.0	3.1	25	5.9
膀胱壁	8.2	10.0	6.4	17	58
肝臓	4.9	5.3	24	6.4	4.3
胆のう壁	4.8	4.8	—	13	20
小腸壁	4.2	4.8	1.9	8.9	8.0
大腸上部壁	7.5	7.0	2.2	13	14
大腸下部壁	8.4	7.8	1.4	11	12
肺	5.6	8.0	27	8.1	1.6
甲状腺	2.0	1.7	1.3	19	2.8
赤色骨髄	2.1	1.8	3.1	2.5	2.2
卵巣	3.5	3.1	1.5	4.9	6.4
精巣	1.9	1.7	1.0	1.8	2.9
子宮	3.3	3.0	1.8	4.9	—
全身	2.3	2.2	2.0	2.4	2.3
実効線量*1	4.2	4.3	7.1	6.9	—

*1：実効線量は標準的な投与量における値。単位は mSv

*2：塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (^{123}I) 注射液*3：エキサメタジウムテクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 注射液*4：[N,N'-エチレンジ-L-システネート(3-)]オキソテクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)，ジエチルエステル注射液

2.5.3.1.6 薬物相互作用

国内及び海外試験においてヒトでの薬物相互作用に関する検討は行われていない。薬物相互作用については、2.5.5.5.9 項に記載した。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 健康成人におけるイオフルパン (^{123}I) の脳内分布

国内第 I 相試験 [NMA98P1 試験] において、被験薬投与後 0～6 時間の動態脳 SPECT 撮像が行われた健康成人 8 例のイオフルパン (^{123}I) の脳内分布を検討した。

線条体、中脳、後頭葉及び小脳の放射能濃度の推移を図 2.5.3.2-1 に示した。線条体の放射能濃度は投与後 60 分で最大となり、投与後 60 分の線条体の放射能濃度を 100%としたとき、その後、線条体の放射能濃度は 1 時間当たり 3%の割合でゆっくりと減少した。小脳の放射能濃度は線条体よりも低く、投与後約 15 分で最大となり、その後速やかに減少し、投与後 2 時間の小脳の放射能濃度を 100%としたとき、投与後 2 時間以降、小脳の放射能濃度は 1 時間当たり 5%の割合でゆっくりと減少した。後頭葉の放射能濃度は投与後 2 時間以降、小脳よりもやや高かったが（後頭葉／小脳比 1.1）、推移のパターンは小脳と類似していた。

以上のとおり、イオフルパン (^{123}I) は投与後、線条体への高く安定した取込みを示した。その他の領域では速やかに減少したが、投与後 2 時間以降の減少は遅かった。また、後頭葉の放射能濃度は小脳と同様、線条体に比べて低く、後頭葉と小脳の放射能濃度は類似していることが示されたことから、後頭葉をイオフルパン (^{123}I) の特異的結合のない参照領域とすることは妥当であると考えられた。

そこで、後頭葉を参照領域に設定し、線条体における特異的結合の指標である T/B 比（（線条体の放射能－後頭葉の放射能）／後頭葉の放射能）を算出した。T/B 比は投与後 3 時間以降安定していた（表 2.5.3.2-1、図 2.5.3.2-2）。

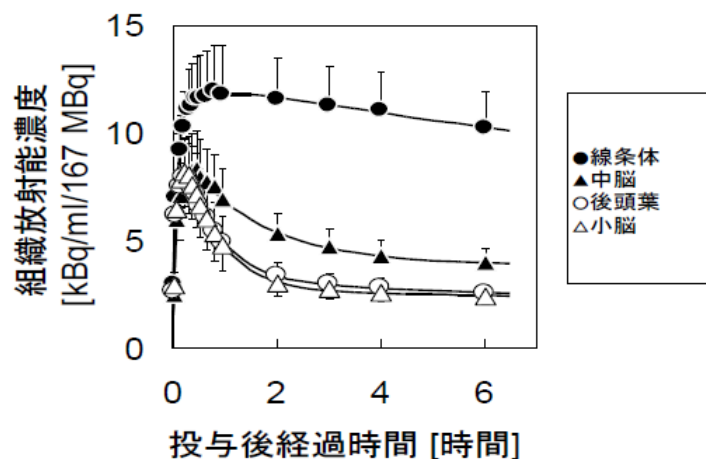


図 2.5.3.2-1 各脳領域の時間放射能曲線

表 2.5.3.2-1 健康成人における撮像時間点ごとの T/B 比（国内，n=8）

投与後時間	3 時間	4 時間	6 時間
T/B 比	2.79 ± 0.43	3.02 ± 0.57	3.03 ± 0.52

平均値±標準偏差

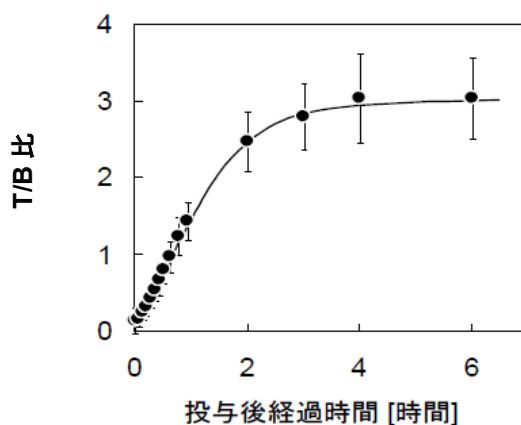
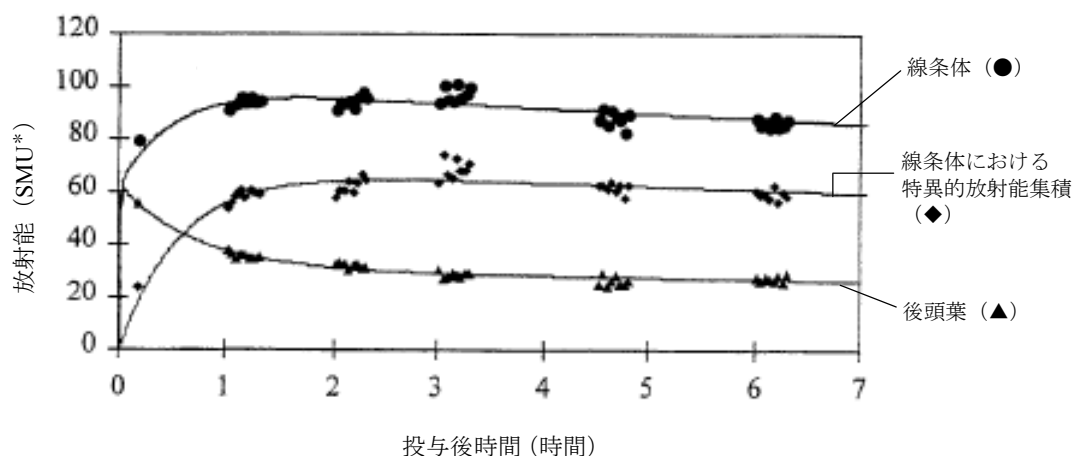


図 2.5.3.2-2 T/B 比の経時的変化

また、海外第Ⅱ相試験〔CY96.FP.Ⅱ試験〕において、被験薬投与後 10 分～6 時間に SPECT 撮像が行われた健康成人 8 例のイオフルパン (^{123}I) の脳内分布を検討した。

線条体及び後頭葉の放射能、並びに線条体における特異的放射能集積の推移を図 2.5.3.2-3 に示した。国内試験と同様に、イオフルパン (^{123}I) は投与後、線条体への高く安定した取込みを示し、線条体における特異的放射能集積は投与後 3 時間以降安定していた。

以上の結果から、至適撮像時間は投与後 3 時間以降であると推察された。



* SMU : Strichman Medical Units, 装置の会社によって規定された測定装置特有の単位,
1SMU=100Bq/mL

図 2.5.3.2-3 線条体及び後頭葉の放射能、並びに線条体における特異的放射能集積の推移
(海外, n=8)

2.5.3.2.2 患者におけるイオフルパン (^{123}I) の脳内分布

国内第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験〕では PS 及び ET 患者を対象に、海外第Ⅱ相試験〔CY96.FP.Ⅱ試験〕では健康成人及び PD 患者を対象に、イオフルパン (^{123}I) の脳内分布について、線条体における特異的結合の指標である T/B 比を算出した。撮像時間ごとの T/B 比を表 2.5.3.2-2 に示した。

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

表 2.5.3.2-2 撮像時間点ごとの T/B 比

	投与後時間	—	—	—	3 時間	4 時間	6 時間
	ET 患者	—	—	—	2.34±0.42	2.49±0.52	2.52±0.53
国内	PS 患者	—	—	—	1.04±0.32	1.02±0.35	0.99±0.34
	投与後時間	10 分	1 時間	2 時間	3 時間	4.5 時間	6 時間
海外	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
	PS 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

さらに、国内第Ⅲ相試験 2 試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] においても T/B 比を評価した。その結果、被験薬投与後 3 及び 6 時間のいずれの時間点においても、SDD あり (PS 患者又は DLB 患者) の T/B 比の平均値は SDD なし (ET 患者及び健康成人、又は AD 患者及び健康成人) より有意に低かった (いずれも $p < 0.001$)。

2.5.3.3 臨床薬理に関する結論

薬物動態学的にみると、イオフルパン (^{123}I) は投与後 5 分で血中放射能は約 5%ID と血中から速やかに消失し、その後はゆっくりと減少した。また、5%ID 以上の集積が見られた臓器は肝臓、肺、腹部及び脳であったが、著しい集積や滞留は見られなかった。また *in vivo* での血漿タンパク非結合分率は約 7%と推察した。代謝物の検討結果から、排泄は主にエステル結合の加水分解及び脱アルキル化を受け尿中に排泄されることが明らかとなった。また、尿中への排泄は被験薬投与後 1 時間から確認され、投与後 2 日で約 41~60%ID であった。イオフルパン (^{123}I) 185MBq を投与した場合の被曝線量は、既存の脳血流シンチグラフィ用製剤と同程度以下であり、臨床使用において許容できると判断した。また、健康成人及び患者における線条体の特異的結合の指標である T/B 比の結果から、投与後 3 時間から 6 時間の間が至適撮像時間であると判断した。

さらに、被験薬の処方の違い、投与量 (投与放射能及び投与液量) の違い、健康成人と患者の違い、及び人種 (日本人と欧米人) の違いによる、薬物動態学的 (吸収、分布、代謝、排泄、被曝線量) 及び薬力学的な影響は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の PS に対する有効性は、国内試験 2 試験及び海外試験 4 試験の試験成績から検討した。国内試験では第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験]、海外試験では第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験]、第Ⅲ相試験 [PDT304 試験]、第Ⅲb/Ⅳ試験 [PDT408 試験] 及び第Ⅳ相試験 [PDT409 試験] を評価資料とし、国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] を参考資料として用いた。

本剤の DLB に対する有効性は、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験]、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] 及び海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] を評価資料として検討した。

2.5.4.1 有効性評価計画の概略

本剤は、運動障害及び／又は認知症の徴候及び症状を呈する患者において、黒質線条体ドパミン神経の脱落 (SDD) の有無を確認することができる医薬品である。本剤の有効成分であるイオフルパン (^{123}I) は、投与後脳に取り込まれ、主として黒質線条体ドパミン神経に存在する DAT に高親和性に結合する。この結合によって、SDD のない ET 患者や AD 患者の線条体は、SPECT 画像上で 2 つの三日月型の明るい領域として描出される。しかし、SDD のある PD 患者や DLB 患者では、SDD に伴い DAT も減少しているため、正常時に認められるはずの信号が消失する。

本剤の有効性評価に用いた試験は、SDD の有無の検出における本剤の SPECT 画像診断の診断精度を検討するためにデザインされた。診断精度は感度 (SDD のある患者が本剤の SPECT 画像診断により「異常」と識別される割合) 及び特異度 (SDD のない患者が本剤の SPECT 画像診断により「正常」と識別される割合) の 2 つの指標によって評価した。SDD の有無の検出の感度及び特異度は、本剤によって得られる SPECT 画像読影の結果 (「異常」又は「正常」) が被験者の真の状態 (SDD あり又は SDD なし) を表す真のスタンダード (以下、SOT) と一致した割合から算出される。これらの試験における制限は、SDD の有無を客観的に検証できる方法は剖検のみであるという点である。したがって、1 試験を除く全ての試験で、SDD の有無を決定する代用 SOT として専門医による臨床診断を用いた。このアプローチの妥当性の裏付けとして、被験者を死亡まで追跡し、剖検時の神経病理学的診断を SOT として本剤の SPECT 画像の読影結果の診断精度を確認する海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] が進行中である。当該試験では、剖検が行われた被験者 23 名のうち 22 名で完全なデータが得られており、これまでに被験者 20 名についての中間解析結果が公表されている。また、認知症患者を対象に本剤の有効性を検討した海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] については、代用 SOT 診断を得るため使用した方法の妥当性が剖検との比較によって前向きに確認されている。

以下に主な有効性の結果を適応症ごとに要約する。

2.5.4.2 パーキンソン症候群

PS に対する有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4.2-1 に示した。

表 2.5.4.2-1 PS に対する有効性評価に用いた臨床試験一覧

地域	試験番号 (相)	試験デザイン	対象	被験者数	主要評価項目	資料番号
国内	NMA98P2(1) (第Ⅱ相)	多施設共同 非盲検 非対照	PS 患者 (PD 患者, MSA 患者及び PSP 患者) ET 患者	登録: 68 例 解析: 60 例	- SPECT 画像の視覚的判定による PS と non-PS の鑑別能 - 半定量的指標による PS と non-PS の鑑別能 - 臨床的重症度と半定量的指標の関連性	5.3.4.2-2 (参考)
	NMA78P3-1 (第Ⅲ相)	多施設共同 非盲検 非対照	PS 患者 (PD 患者, MSA 患者及び PSP 患者) ET 患者 健康成人	登録: 28 例 解析: 27 例*	組入れ時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度 (投与後 3 時間)	5.3.5A.2-1 (評価)
海外	DP008-003 (第Ⅲ相)	多施設共同 非盲検 非対照	PS 患者 (PD 患者, MSA 患者及び PSP 患者) ET 患者 健康成人	登録: 250 例 解析: 220 例	組入れ時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの治験実施医療機関における非盲検下の SPECT 画像読影の診断精度	5.3.5A.2-2 (評価)
	PDT304 (第Ⅲ相)	多施設共同 非盲検 非対照	初期 PS 患者 (初期パー キンソン症 状が見られ る患者) 健康成人	登録: 202 例 解析: 102 例	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 SPECT 画像読影 (盲検下及び非盲検下) の診断精度	5.3.5A.2-3 (評価)
	PDT408 (第Ⅲb/IV 相)	多施設共同 非盲検 非対照	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)	登録: 125 例 解析: 118 例 診断精度の評 価対象: 78 例	24 箇月後の臨床診断を真のスタンダードとしたときの SPECT 画像読影の診断精度	5.3.5A.2-4 (評価)
	PDT409 (第Ⅳ相)	多施設共同 非盲検 無作為化 群間比較	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)	登録: 273 例 解析: 244 例	組入れ時から 12 週間後までに臨床管理が 1 つ以上変更された被験者の割合 (SPECT 画像診断群と非画像診断群との比較)	5.3.5A.1-1 (評価)

PS: パーキンソン症候群, PD: パーキンソン病, MSA: 多系統萎縮症, PSP: 進行性核上性麻痺, ET: 本態性振戦

*: 解析には, DLB を対象とした国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] の健康成人 3 例を含めた。

被験薬の用量については, 国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] では投与量 167MBq を設定し, 第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] では投与量 111 及び 185MBq を設定した。また, 海外試験は全て投与量 111~185MBq を設定した。

撮像時間については、国内第Ⅱ相試験〔NMA98P2(1)試験〕では被験薬投与後 3、4 及び 6 時間、国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-1 試験〕では被験薬投与後 3 及び 6 時間と設定した。また、海外試験は全て被験薬投与後 3～6 時間と設定した。

また、診断精度を示す指標として、臨床診断を SOT としたときの感度及び特異度を算出した。

2.5.4.2.1 本剤による線条体の DAT 分布の画像化

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] で得られた全症例の SPECT 画像を図 2.5.4.2-1 及び図 2.5.4.2-2 に示した。健康成人、ET 患者及び PS 患者に分けて提示すると、本剤による SPECT 画像により明らかに異常部位を指摘できている。すなわち、健康成人と ET 患者では線条体が明確に描出されているのに対して、PS 患者では線条体が欠損しているか、線条体への集積が低いいためバックグラウンドとのコントラストが不明瞭な画像となっている。また、同一症例における投与後 3 時間（図 2.5.4.2-1）と投与後 6 時間（図 2.5.4.2-2）では、同様の SPECT 画像が得られた。

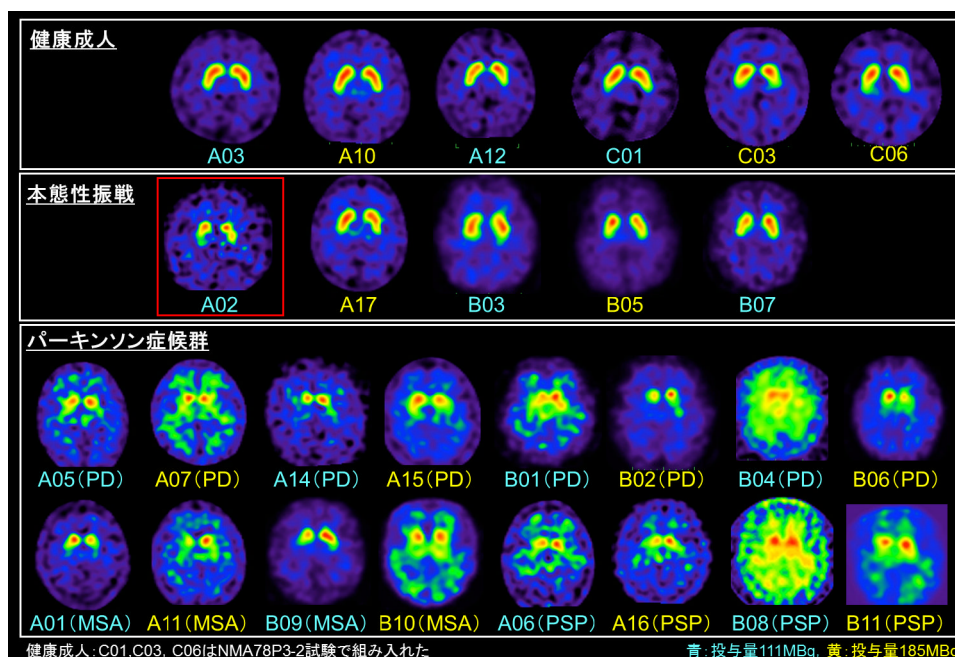


図 2.5.4.2-1 NMA78P3-1 試験で得られた SPECT 画像（投与後 3 時間）

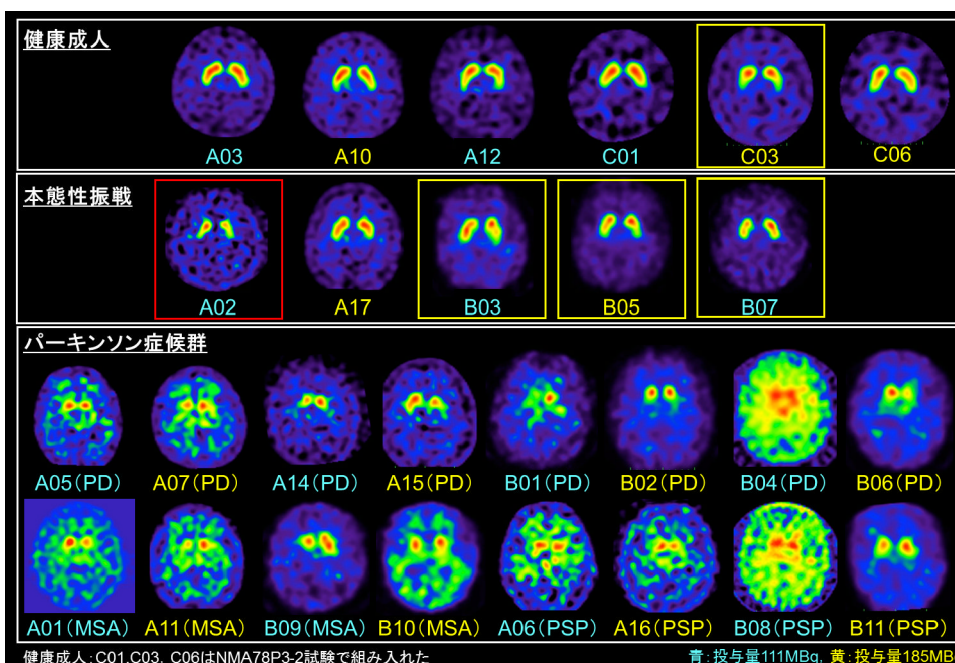


図 2.5.4.2-2 NMA78P3-1 試験で得られた SPECT 画像（投与後 6 時間）

*黄色枠：画像読影委員会による盲検下の読影判定が臨床診断と一致しなかった例

*赤枠：画像読影委員会による盲検下の読影判定が臨床診断と一致せず、さらに治験実施医療機関での非盲検下の読影判定が臨床診断と一致しなかった例

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] で得られた PS 患者及び ET 患者の SPECT 画像の代表例を図 2.5.4.2-3 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、SDD のない ET 患者では健康成人と同様に集積は正常であることが確認できた。

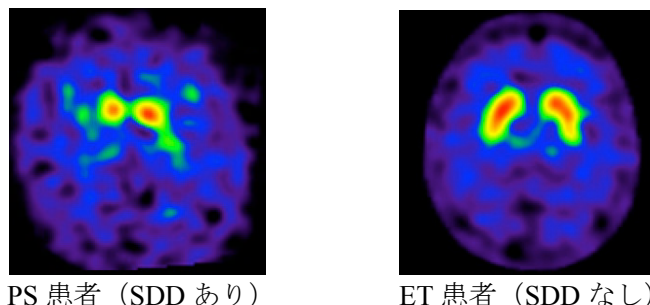


図 2.5.4.2-3 日本人における本剤の SPECT 画像の代表例

2.5.4.2.2 画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度

国内試験 2 試験 [NMA98P2(1)試験及び NMA78P3-1 試験] 及び海外試験 2 試験 [DP008-003 試験及び PDT304 試験]では、被験者の背景情報について盲検下された画像読影委員会による SPECT 画像読影を実施し、その診断精度（感度及び特異度）を評価した。なお、海外第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] では、臨床診断が未確定な初期パーキンソン症状が見られる患者を対象とし、本剤の診断精度を検討した。

各試験における感度及び特異度を表 2.5.4.2-2 に示した。国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] では、投与後 3、4 及び 6 時間における感度はそれぞれ 93.0% (40/43 例)、95.3% (41/43 例) 及び 93.0% (40/43 例) であり、特異度はそれぞれ 100.0% (17/17 例)、100.0% (17/17 例) 及び 94.1% (16/17 例) であった。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% (16/16 例) であり、特異度はそれぞれ 90.9% (10/11 例) 及び 54.5% (6/11 例) であった。海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] では、感度は 94.9% (150/158 例) であり、特異度は 93.5% (58/62 例) であった。

さらに、臨床診断の確定した症例を対象とした国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] の主要評価項目である投与後 3 時間の感度及び特異度について、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。

以上の結果から、国内試験において、盲検下における被験薬の 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。

なお、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] において、投与後 6 時間における特異度が 54.5% と低く、閾値 50%（診断結果が偶然である値）に対して統計学的に有意な差が認められなかった原因として、SPECT 画像読影で「異常」と判定された症例については、ET 患者が誤って「異常」と判定されている可能性が示唆されており、読影の際の画像表示方法及び読影上の留意事項に関して重要な情報が得られた（2.5.4.2.4 項及び 2.5.6.3 項）。

また、臨床診断が未確定な初期パーキンソン症状が見られる患者を対象とし、36 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。

表 2.5.4.2-2 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*
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†	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%

*：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。

†：NMA78P3-1 試験における主要評価項目

2.5.4.2.3 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

国内試験 2 試験 [NMA98P2(1)試験及び 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治験責任医師等により非盲検下の SPECT 画像読影を実施し、その診断精度（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 2.5.4.2-3 に示した。国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] では、投与後 4 時間における感度はそれぞれ 100.0% (43/43 例) であり、特異度 94.1% (16/17 例) であった。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% (16/16 例) であり、特異度はいずれも 90.9% (10/11 例) であった。

海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験及び PDT304 試験]、及び海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] では、感度はそれぞれ 97.5% (154/158 例)、80.3% (57/71 例) 及び 97.9% (47/48 例) であり、特異度はそれぞれ 98.4% (61/62 例)、90.3% (28/31 例) 及び 76.7% (23/30 例) であった。

以上の結果から、国内試験において、非盲検下における被験薬の 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。

表 2.5.4.2-3 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)

2.5.4.2.4 T/B 比を加えることによる診断精度の向上

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] では、主要評価項目「投与後 3 時間における画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度」は検証された (2.7.6.6 項) が、副次評価項目の「投与後 6 時間における画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度」については、感度 100.0%、特異度 54.5%であり、特異度については閾値 50%に対して統計学的に有意な差が認められなかった。これは ET 患者及び健康成人 11 症例のうち 5 症例が「異常」と判定されたためである。それら 5 症例の代表的な画像及び T/B 比を図 2.5.4.2-4 に示した。また、投与後 6 時間における全症例の T/B 比のプロットを図 2.5.4.2-5 に示した。

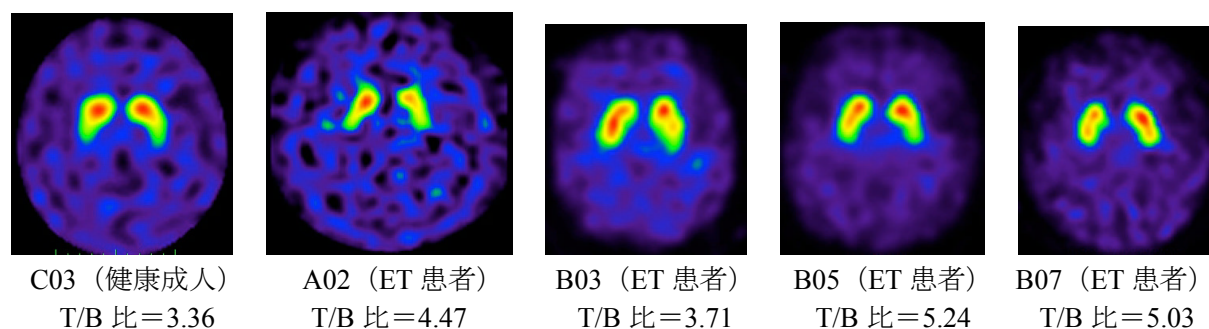
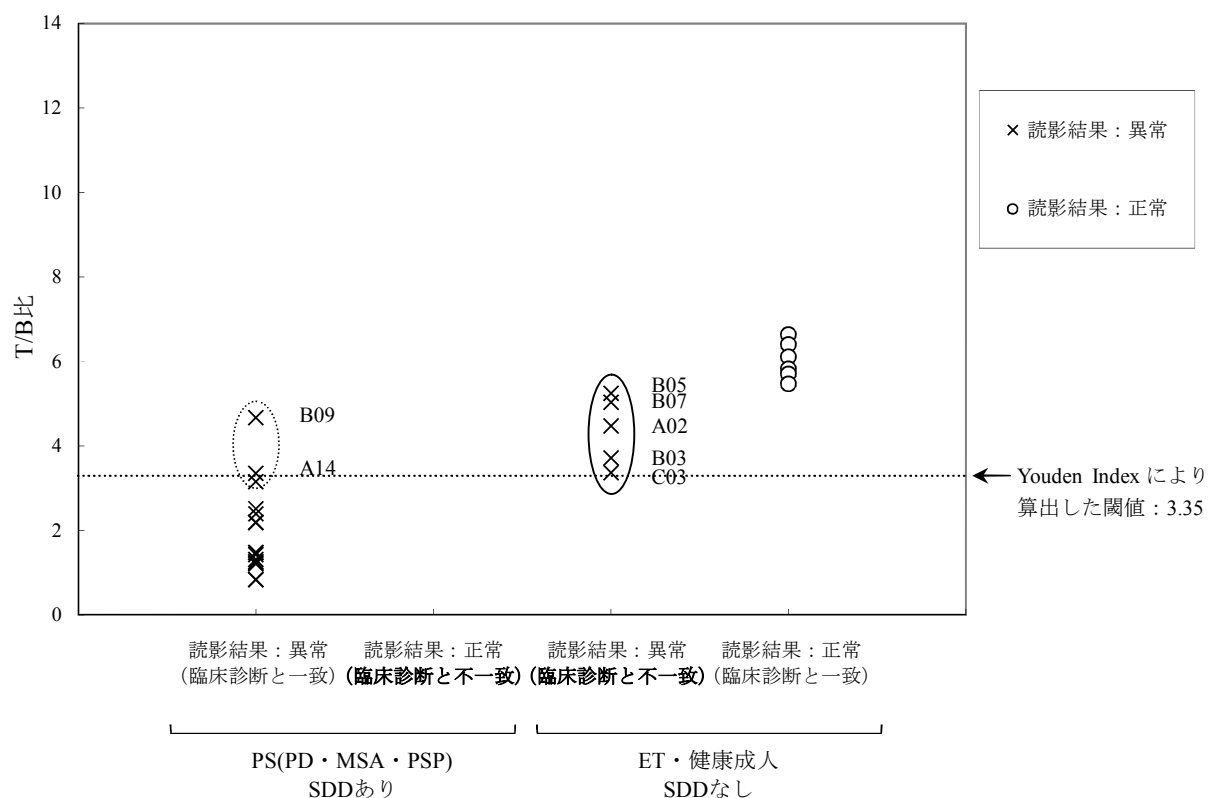


図 2.5.4.2-4 ET 患者及び健康成人のうち SPECT 画像読影で「異常」と判定された症例 (投与後 6 時間)



実線で囲んだ症例：ET 患者・健康成人のうち、SPECT 画像読影では「異常」と判定されたが、T/B 比で「正常」となった症例
破線で囲んだ症例：PS 患者のうち、SPECT 画像読影では「異常」と判定されたが、T/B 比で「正常」となった症例

図 2.5.4.2-5 NMA78P3-1 試験における臨床診断別・画像読影委員会の SPECT 画像読影の判定結果別 T/B 比のプロット（投与後 6 時間）

図 2.5.4.2-5 に示すように、SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例はその判定結果が全て臨床診断（SDD なし：ET・健康成人）と一致していたことから、SPECT 画像読影が「正常」の場合は判定が誤りである可能性は低いと考えられる。

一方、SPECT 画像読影で「異常」と判定された症例（図 2.5.4.2-5 中の実線で囲んだ症例（図 2.5.4.2-4 の 5 症例））については、ET 患者が誤って「異常」と判定されている可能性がある。そこで、SPECT 画像を読影する際に、T/B 比が補足的な情報となり得るか検討した。Youden Index（感度＋特異度－1 の最大値）を与えるときの T/B 比を閾値とした場合、図 2.5.4.2-5 に示したように、ET 患者及び健康成人において、SPECT 画像読影で「異常」と判定され臨床診断と一致しなかった 5 症例（図中の実線で囲んだ症例）を含む全症例が「正常」となり、臨床診断と一致した。以上のことから、SPECT 画像読影の際に、T/B 比を補助的に用いることにより、特異度が向上する可能性が示唆された。

また、PS 患者 16 症例のうち T/B 比で「正常」となった 2 症例（図中の破線で囲んだ症例）の画像を図 2.5.4.2-6 に示した。これらの症例は国内第Ⅲ相試験において異常画像の基準として示した「左右の集積が非対称、あるいは、集積が三日月状でなく欠損部位が確認される」典型的な異常画像であると考えられ、このような症例では、T/B 比が「正常」であったとしても、適切な SPECT 画像読影を行うことで「異常」と判定できることが示された。

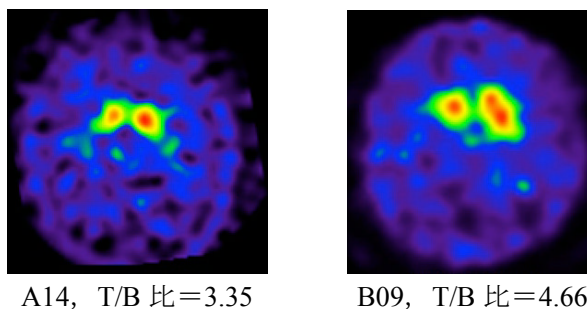


図 2.5.4.2-6 PS 患者のうち T/B 比で「正常」となった症例

以上のことから、PS の診断においては、SPECT 画像で「異常」が疑われる症例のうち、左右の集積が対称で三日月状の形状が比較的保たれているため「正常」との判別が困難な症例に対して、T/B 比の情報を追加することにより特異度が向上し、ET が PS と誤診されることを少なくできると考えられる。

2.5.4.2.5 臨床診断及び診断の確信度に与える影響

海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] では、SPECT 画像から得られた情報により、被験者の 52% (61/118 例) で診断が変更され、SPECT 撮像前後の臨床診断の精度は、SPECT 画像が得られる前は感度 68.1% (32/47 例)、特異度 36.7% (11/30 例) であったのに対し、SPECT 画像が得られた後は感度 87.2% (41/47 例)、特異度 70.0% (21/30 例) であり、本剤の SPECT 画像により臨床診断の精度が向上することが示された。

また、海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] では、医師の診断の確信度が高い被験者の割合が、SPECT 画像が得られる前後で 33% (39/118 例) から 86% (101/118 例) に増加し、第Ⅳ相試験 [PDT409 試験] においても、SPECT 画像が得られる前後の医師の診断の確信度の変化率は、SPECT 画像診断群で有意に高かった。以上の結果から、本剤の SPECT 画像が得られることにより、医師の診断の確信度が向上することが示された。

2.5.4.2.6 パーキンソン症候群における有効性のまとめ

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] 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 患者では集積の異常が視覚的に判定可能であった。また、臨床診断の確定した症例を対象とした国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] と海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] において、本剤の盲検下の SPECT 画像読影の診断精度に大きな差は認められず、日本人においても外国人同様に高い診断精度であることが示された。

また、臨床症状の評価後に本剤の SPECT 撮像を行うという本剤の使用環境を考慮すると、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が本剤の実臨床での有効性を評価する上で重要な指標になると考えられる。国内及び海外で実施された複数の試験において、非盲検下の SPECT 画像読影の高い診断精度が示された。

さらに、臨床診断が未確定な PS 患者を対象とし、追跡調査時の臨床診断を SOT に用いた海外第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] 及び第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] において、本剤の SPECT 画像

読影の診断精度は組入れ時の臨床診断よりも高く、本剤の SPECT 画像が得られることにより、医師の臨床診断の診断精度が向上することが示された。

また、第Ⅲb/Ⅳ相試験〔PDT408 試験〕及び第Ⅳ相試験〔PDT409 試験〕では、本剤の SPECT 画像読影が得られることにより、医師の診断の確信度が向上することが示された。

2.5.4.3 レビー小体型認知症

DLB に対する有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4.3-1 に示す。

表 2.5.4.3-1 DLB に対する有効性評価に用いた臨床試験一覧

地域	試験番号 (相)	試験デザイン	対象	被験者数	主要評価項目	資料番号
国内	NMA78P3-2 (第Ⅲ相)	多施設共同 非盲検 非対照	DLB 患者 AD 患者 健康成人	登録：21 例 解析：21 例*	組入れ時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度（投与後 3 時間）	5.3.5B.2-1 (評価)
海外	PDT301 (第Ⅲ相)	多施設共同 非盲検 非対照	認知症の徴候及び症状を呈する患者	登録：351 例 解析：288 例	組入れ時及び 12 箇月後の追跡調査時の臨床診断を真のスタンダードとしたときの画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度	5.3.5B.2-2 (評価)
	GE-001-Walker (医師主導)	非盲検 非対照	DLB 患者 AD 患者 PD 患者 CBD 患者 健康成人	登録：80 例 解析：22 例†	剖検時の神経病理学的診断を真のスタンダードとしたときの、以下の 3 つの診断法の診断精度 ・ 組入れ時の臨床診断 ・ 画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影 ・ 半定量評価	5.3.5B.4-1 (評価)

DLB：レビー小体型認知症，AD：アルツハイマー型認知症，PD：パーキンソン病，CBD：大脳皮質基底核変性症

*：解析には、パーキンソン症候群を対象とした国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] の健康成人 3 例を含めた。

†：剖検時の神経病理学的診断が完了した 22 例を解析対象とした。

被験薬の用量については、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] では投与量 111 及び 185MBq を設定した。また、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] では投与量 111～185MBq、海外医師主導試験 [GE-Walker-001 試験] では投与量 150～185MBq を設定した。

撮像時間については、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] では被験薬投与後 3 及び 6 時間と設定した。また、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] では被験薬投与後 3～6 時間、海外医師主導試験 [GE-Walker-001 試験] では被験薬投与後 3～4 時間と設定した。

また、診断精度を示す指標として、臨床診断又は剖検時の神経病理学的診断を SOT としたときの感度及び特異度を算出した。

2.5.4.3.1 本剤による線条体の DAT 分布の画像化

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] で得られた全症例の SPECT 画像を図 2.5.4.3-1 及び図 2.5.4.3-2 に示した。健康成人、AD 患者及び DLB 患者に分けて提示すると、本剤による SPECT 画像により明らかに異常部位を指摘できている。すなわち、健康成人と AD 患者では線条体が明確に描出されているのに対して、DLB 患者では線条体への集積が低いためバックグラウンドとのコントラストが不明瞭な画像となっている（症例 C11 を除く）。また、同一症例における投与後 3 時間（図 2.5.4.3-1）と投与後 6 時間（図 2.5.4.3-2）では、同様の SPECT 画像が得られた。

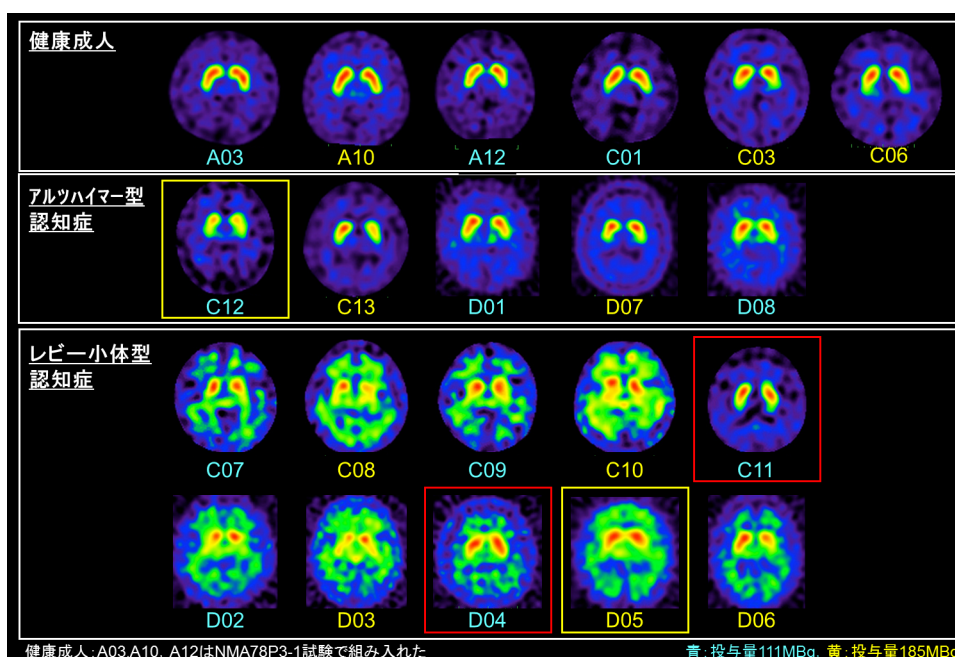


図 2.5.4.3-1 NMA78P3-2 試験で得られた SPECT 画像（投与後 3 時間）

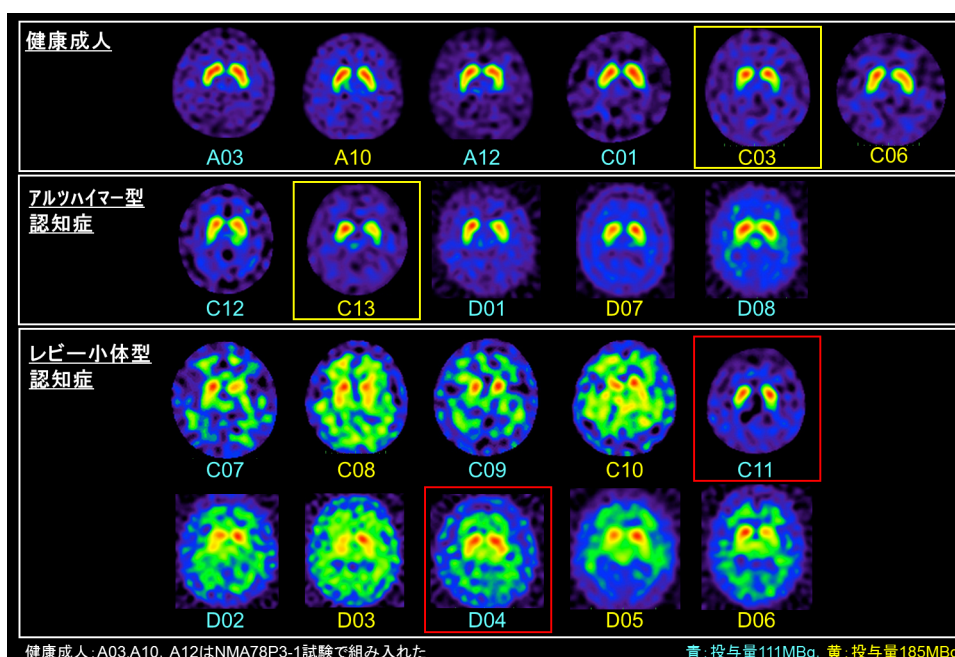


図 2.5.4.3-2 NMA78P3-2 試験で得られた SPECT 画像（投与後 6 時間）

*黄色枠：画像読影委員会による盲検下の読影判定が臨床診断と一致しなかった例

*赤枠：画像読影委員会による盲検下の読影判定が臨床診断と一致せず、さらに治験実施医療機関での非盲検下の読影判定が臨床診断と一致しなかった例

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] で得られた DLB 患者及び AD 患者の SPECT 画像の代表例を図 2.5.4.3-3 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 患者では健康成人と同様に集積は正常であることが確認できた。

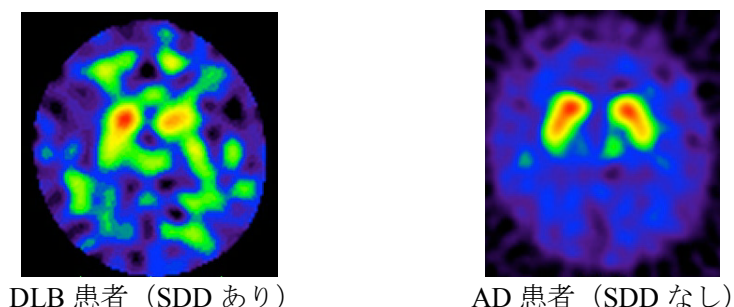


図 2.5.4.3-3 日本人における本剤の SPECT 画像の代表例

2.5.4.3.2 画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度

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 画像読影を実施し、その診断精度（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 2.5.4.3-2 に示した。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% (7/10 例) 及び 80.0% (8/10 例) であり、特異度はそれぞれ 90.9% (10/11 例) 及び 81.8% (9/11 例) であった。海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] では、組入れ時の臨床診断を SOT とすると、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剖検時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% (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（感度 77.8% (7/9 例)、特異度 46.2% (6/13 例)）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] 結果と比較したところ、割合の差の信頼区間が 0 を含んでおり、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被験薬の 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。

なお、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] において、投与後 3 時間における感度が 70.0% と低く、閾値 50% に対して統計学的に有意な差が認められなかった原因として、SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例については、DLB 患者が誤って「正常」と判定されている可能性が示唆されており、読影の際の画像表示方法及び読影上の留意事項に関して重要な情報が得られた (2.5.4.3.4 項及び 2.5.6.3 項)。

表 2.5.4.3-2 画像読影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*		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†	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)

* : 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。
読影者別の感度及び特異度は表 2.7.3B.3-8 に示した。

† : NMA78P3-2 試験における主要評価項目

2.5.4.3.3 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

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、その診断精度 (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 2.5.4.3-3 に示した。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% (8/10 例) であり、特異度はいずれも 100.0% (11/11 例) であった。

海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] では、組入れ時の臨床診断を SOT とすると、感度は 88.3% (83/94 例) であり、特異度は 77.4% (113/146 例) 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% (80/89 例) であり、特異度は 81.6% (102/125 例) であった。

以上の結果から、国内試験において、非盲検下における被験薬の 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。

表 2.5.4.3-3 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)

2.5.4.3.4 レビー小体型認知症の診断における本剤の有用性

(1) 本剤が有用と思われる患者の特定

海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] では、組入れ時の臨床診断及び死亡時に近い時点での臨床診断（以下、最終臨床診断）の 2 回の臨床診断が実施されている。各臨床診断及び本剤による SPECT 検査の画像読影結果について、剖検診断を SOT とした場合の感度及び特異度を表 2.5.4.3-4 に示す。

表 2.5.4.3-4 GE-001-Walker 試験における臨床診断及び画像読影と剖検診断の一致率

		剖検診断との一致 (%)					
		組入れ時の臨床診断		最終臨床診断		SPECT 画像読影	
		DLB	non DLB	DLB	non DLB	異常	正常
剖検診断	DLB	7 (77.8)	2 (22.2)	8 (88.9)	1 (11.1)	7 (77.8)	2 (22.2)
	non DLB	7 (53.8)	6 (46.2)	5 (38.5)	8 (61.5)	2 (15.4)	11 (84.6)

SPECT 画像読影の診断精度は、感度 77.8%、特異度 84.6%であり、組入れ時の臨床診断の診断精度（感度 77.8%、特異度 46.2%）と比較した場合、感度は同等であるが特異度は明らかに高い値を示している。このことから、既存の臨床診断のみでは誤って DLB と診断してしまう可能性のある症例に対して、本剤を用いた SPECT 検査を実施することにより、診断精度が向上し、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できることが期待される。

臨床診断の診断精度は、組入れ時（感度：77.8%、特異度：46.2%）よりも最終時（感度：88.9%、特異度：61.5%）の方が高かった。すなわち、病態の進行に伴い臨床診断の精度も上がると考えられるが、SOT としての臨床診断の精度には限界があると考えられる。したがって、国内外で実施された DLB を対象とする 3 つの臨床試験 [GE-001-Walker 試験, PDT301 試験及び NMA78P3-2 試験] のうち、SOT として剖検診断のデータを用い、臨床診断及び SPECT 画像読影との比較が可能な海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] が、本剤の有用性を考察する上で最も重要な根拠と考える。

また、表 2.5.4.3-4 に示した組入れ時の臨床診断の感度（77.8%）及び特異度（46.2%）、並びに本剤を用いた SPECT 画像読影の感度（77.8%）及び特異度（84.6%）より、陽性尤度比及び陰性尤度比を求め、検査後オッズ及び検査後の診断精度の向上の程度を確認した。その結果、表 2.5.4.3-5 に示すとおり、臨床症状のみの診断に本剤による SPECT 検査を加えることで、DLB の診断精度が向上することが示されており、この点も海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] が、本剤の有用性を考察する上で最も重要な根拠と考える。

表 2.5.4.3-5 本剤による SPECT 検査による DLB の診断精度の向上（GE-001-Walker 試験）

	陽性尤度比（上段） 陰性尤度比（下段）	検査後オッズ	検査後の陽性的中率（上段） 検査後の陰性的中率（下段）
臨床症状のみの診断	1.44	0.36 [*]	26.5%
	2.08	8.31 [*]	89.3%
本剤による SPECT 検査	5.06	1.26 [*]	55.8%
	3.81	15.23 [*]	93.8%
臨床診断に SPECT 検査を加えた場合	5.06	1.83 [†]	64.6%
	3.81	31.63 [†]	96.9%

*：認知症疾患に占める DLB の頻度が約 20%であるため、有病率を 20%に設定して求めた

†：臨床症状のみの診断における検査後オッズを事前オッズに用いて算出した

なお、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] に関する論文⁷⁾は、CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）²²⁾において DAT シンチグラフィの示唆症状としての妥当性に関する論文として引用されている点も、本試験データの重要性を示している。

1) 組入れ時の臨床診断又は SPECT 画像読影の判定結果と剖検診断との一致による分類

DLB の臨床診断において判定が困難と考えられる患者として、DLB の中核症状が十分に認められない患者が挙げられる。また、臨床診断で DLB と判定される患者及び非 DLB 型の認知症疾患（以下、non DLB）と判定される患者のいずれにおいても、DLB と AD の臨床症状が重複している場合は、臨床診断のみでは正確な判定が困難である。

本剤が有用と思われる患者を特定するために、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] で剖検データが得られている 22 症例について、組入れ時の臨床診断で DLB であった群（以下、DLB 群）、non DLB であった群（以下、non DLB 群）に分類した。DLB 群については、組入れ時の中核症状（パーキンソン症状、幻視、動揺性の認知機能）の有無を基に、「パーキンソン症状が認められない患者」、「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」、「全ての中核症状が認められる患者」に分類した。また、non DLB 群の全症例についても、組入れ時の中核症状を確認した。表 2.5.4.3-6 に全症例の結果を示す。

また、各症例の臨床症状及び SPECT 画像読影結果等を解析し、各症例が「SPECT 画像の読影結果のみ剖検診断と一致した症例」、「臨床診断と SPECT 画像の読影結果がともに剖検診断と一致した症例」、「臨床診断のみ剖検診断と一致した症例」、「臨床診断と SPECT 画像の読影結果がともに剖検診断と一致しなかった症例」のいずれであったかを確認した（表 2.5.4.3-6）。

以上の結果を踏まえ、前述した「臨床診断において DLB 又は non DLB であるかの判定が困難

と考えられる患者」についても考察した上で、本剤を用いる SPECT 検査の恩恵が期待できる患者を特定した。

表 2.5.4.3-6 GE-001-Walker 試験の結果

組入れ時の 臨床診断 (分類)	症例番号	性別	認知症 発症年齢	撮像時 の年齢	組入れ時の 臨床診断	組入れ時の中核症状			転倒 [*]	せん妄	画像読影	半定量評価(<2SD)		剖検診断		各診断と剖検 診断との一致 による分類 [†]	剖検診断をSOTとした場合の正診率	
						Park	Hal	Fluc				全被殻 後部	低下側 被殻後部	診断	分類		臨床診断	画像読影
DLB	12	男性	■	■	DLB	—	+	+	0	—	正常	正常	正常	AD	non DLB	A	28.6% (2/7例)	71.4% (5/7例)
	18	男性	■	■	DLB	—	+	+	0	—	正常	正常	正常	AD	non DLB	A		
	19	男性	■	■	DLB	—	+	+	0	—	正常	正常	異常	AD/CVD	non DLB	A		
	4	女性	■	■	DLB	—	+	+	2	+	異常	異常	異常	DLB/AD/CVD	DLB	B		
	6	女性	■	■	DLB	—	+	+	1	+	異常	異常	異常	DLB	DLB	B		
	11	女性	■	■	DLB	—	+	+	1	—	異常	正常	正常	AD/CVD	non DLB	D		
	17	男性	■	■	DLB	—	—	+	0	—	異常	正常	正常	FTD	non DLB	D		
	13	男性	■	■	DLB	+	—	+	0	—	正常	正常	正常	CBD	non DLB	A	50.0% (2/4例)	75.0% (3/4例)
	14	男性	■	■	DLB	+	+	—	3	—	正常	正常	正常	AD	non DLB	A		
	7	女性	■	■	DLB	+	—	+	1	—	異常	異常	異常	DLB/CVD	DLB	B		
	3	男性	■	■	DLB	+	—	+	1	—	正常	異常	異常	DLB	DLB	C		
	2	男性	■	■	DLB	+	+	+	0	—	異常	異常	異常	DLB	DLB	B	100.0% (3/3例)	66.7% (2/3例)
	8	女性	■	■	DLB	+	+	+	0	—	異常	異常	異常	DLB	DLB	B		
	22	男性	■	■	DLB	+	+	+	1	—	正常	正常	異常	DLB	DLB	C		
non DLB	1	男性	■	■	AD	—	—	—	0	—	異常	異常	異常	DLB/AD	DLB	A	75.0% (6/8例)	100.0% (8/8例)
	5	女性	■	■	CBD	+	—	—	0	—	異常	正常	異常	DLB/AD	DLB	A		
	9	女性	■	■	AD	—	—	—	0	—	正常	正常	正常	AD/CVD	non DLB	B		
	10	男性	■	■	AD	—	—	—	0	—	正常	正常	正常	AD/CVD/metastasis	non DLB	B		
	15	男性	■	■	AD	—	—	+	0	—	正常	正常	正常	unspecified	non DLB	B		
	16	男性	■	■	AD	—	—	—	0	—	正常	正常	正常	AD/CVD	non DLB	B		
	20	女性	■	■	AD	—	—	—	0	—	正常	正常	正常	AD/CVD	non DLB	B		
	21	女性	■	■	AD	—	—	—	0	—	正常	正常	正常	FTD	non DLB	B		

AD：アルツハイマー型認知症，CBD：大脳皮質基底核変性症，CVD：脳血管障害，DLB：レビー小体型認知症，Fluc：動揺性の認知機能，FTD：前頭側頭型認知症，Hal：幻視，Park：パーキンソン症状

＋：症状あり，－：症状なし

*：組入れ時における過去3箇月の転倒回数

†：各診断と剖検診断との一致による分類

グループA：SPECT画像の読影結果のみ剖検診断と一致した症例

グループB：組入れ時の臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致した症例

グループC：組入れ時の臨床診断のみ剖検診断と一致した症例

グループD：組入れ時の臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致しなかった症例

表 2.5.4.3-6 GE-001-Walker 試験の結果（続き）

組入れ時の 臨床診断 (分類)	症例番号	最終時の臨床診断	半定量値：尾状核			半定量値：被殻前部			半定量値：被殻後部			尾状核/ 被殻後部
			右	左	左右合計	右	左	左右合計	右	左	左右合計	
DLB	12	probable DLB (Hal +, Fluc -, EPS +, severe neuroleptic sensitivity)	4.81	6.06	10.87	4.50	5.08	9.58	4.17	4.14	8.31	1.31
	18	possible AD (Hal -, Fluc +, EPS -) H&Y staging baseline wrong should be 0, originally recorded as 2	5.13	4.78	9.91	3.78	4.87	8.65	3.61	3.61	7.22	1.37
	19	AD/VaD (Hal -, CVA, rigid end UPDRS 42) CT scan mild WML, infarct R ganglionic region 1997, H&Y staging baseline 0 not 2	4.52	4.54	9.06	4.34	3.13	7.47	2.85	3.41	6.26	1.45
	4	probable DLB (Hal aud + only, UPDRS 47)	3.52	3.73	7.25	2.19	3.27	5.46	1.90	2.67	4.57	1.59
	6	probable DLB (UPDRS 29, H&Y 3)	3.55	3.49	7.04	2.57	3.02	5.59	2.18	2.45	4.63	1.52
	11	possible DLB (Hal -, Fluc -, delusions +, EPS+, UPDRS 42) MI + high BP	6.00	6.13	12.13	5.38	4.78	10.16	4.24	2.91	7.15	1.70
	17	possible DLB (Hal -, Fluc -, swallowing difficulty, mute, UPDRS 48, H&Y 5)	3.32	3.45	6.77	2.87	3.74	6.61	3.48	3.45	6.93	0.98
	13	probable DLB (Hal+, UPDRS 31 in 1998)	4.46	4.51	N.D.	4.49	3.63	N.D.	4.61	3.73	8.34	N.D.
	14	possible DLB, untestable, died soon after scan	5.79	5.72	11.51	4.42	5.04	9.46	3.66	4.28	7.94	1.45
	7	probable DLB (Hal +, UPDRS 46)	3.13	2.44	5.57	2.06	2.06	4.12	1.82	1.75	3.57	1.56
	3	probable DLB (Hal -, Fluc +, UPDRS 37, H&Y 4)	2.82	2.84	5.66	1.92	2.00	3.92	1.76	1.68	3.44	1.65
	2	probable DLB (Hal +, UPDRS 34 in 2000, H&Y 3)	3.42	3.73	7.15	2.88	2.85	5.73	2.58	2.21	4.79	1.49
	8	probable DLB (Hal+, UPDRS 32)	3.43	3.57	7.00	2.48	2.44	4.92	2.04	2.33	4.37	1.60
	22	probableDLB (Hal+, Fluc +, UPDRS ++)	3.40	3.60	N.D.	3.02	3.40	N.D.	3.23	2.86	6.09	N.D.
non DLB	1	possible DLB (Hal -, Fluc -, UPDRS 24 in 2002, H&Y 2)	4.86	5.66	10.52	4.17	5.78	9.95	2.34	3.10	5.44	1.93
	5	CBD	4.88	5.12	N.D.	4.45	4.79	N.D.	4.29	2.57	6.83	N.D.
	9	probable AD	4.86	5.27	10.13	4.54	5.02	9.56	4.14	4.21	8.35	1.21
	10	probable AD	5.06	5.77	10.83	5.26	4.29	9.55	4.13	4.32	8.45	1.28
	15	aetiology unclear, stable cognition over last 4 years	7.12	5.82	12.94	5.91	5.55	11.46	5.03	4.42	9.45	1.37
	16	probable AD	5.23	5.14	10.37	4.97	4.83	9.80	3.97	3.89	7.86	1.32
	20	AD/VaD (repeated CT scan extensive patchy low density in white matter both hemi, aortic stenosis)	5.05	5.63	N.D.	4.88	4.91	N.D.	4.18	4.33	8.51	N.D.
	21	AD, some behavioural problems later on	6.62	6.72	N.D.	5.98	5.45	N.D.	5.10	4.13	9.23	N.D.

AD：アルツハイマー型認知症，BP：血圧，CBD：大脳皮質基底核変性症，CVA：脳卒中，DLB：レビー小体型認知症，EPS：錐体外路症状，
Fluc：動揺性の認知機能，Hal：幻視，Hal aud：幻聴，MI：動作維持困難，VaD：血管性認知症，WML：大脳白質病変

＋：症状あり，－：症状なし，N.D.：データなし

2) GE-001-Walker 試験の DLB 群における各症例の詳細情報

① パーキンソン症状が認められない患者群

組入れ時の中核症状にパーキンソン症状が認められず、幻視、動揺性の認知機能が認められた 7 症例について検討した。

【症例番号】 12

【性別】 男性 【認知症発症年齢】 ■ 才 【発症から撮像までの期間】 3 年
【組入れ時の臨床診断】 DLB 【画像読影】 正常 【剖検診断】 non DLB (AD)
【中核症状】 幻視、動揺性の認知機能 【転倒回数】 0 【せん妄】 なし
【半定量評価：全被殻後部】 正常 【半定量評価：低下側被殻後部】 正常

【症例番号】 18

【性別】 男性 【認知症発症年齢】 ■ 才 【発症から撮像までの期間】 2 年
【組入れ時の臨床診断】 DLB 【画像読影】 正常 【剖検診断】 non DLB (AD)
【中核症状】 幻視、動揺性の認知機能 【転倒回数】 0 【せん妄】 なし
【半定量評価：全被殻後部】 正常 【半定量評価：低下側被殻後部】 正常

【症例番号】 19

【性別】 男性 【認知症発症年齢】 ■ 才 【発症から撮像までの期間】 8 年
【組入れ時の臨床診断】 DLB 【画像読影】 正常
【剖検診断】 non DLB (脳血管障害を併発した AD, 以下, AD/CVD)
【中核症状】 幻視、動揺性の認知機能 【転倒回数】 0 【せん妄】 なし
【半定量評価：全被殻後部】 正常 【半定量評価：低下側被殻後部】 異常

【考察】

上記の 3 症例（症例番号：12, 18, 19）は、組入れ時に 2 つの中核症状（幻視、動揺性の認知機能）が認められ、臨床診断では DLB と判定された症例である。しかし、画像読影で「正常」と判定され、剖検診断でも non DLB (AD 又は AD/CVD) であった。これらの症例は「SPECT 画像の読影結果のみ剖検診断と一致した症例」に該当した。

以上の結果から、中核症状にパーキンソン症状が認められず、幻視、動揺性の認知機能のみが認められる患者群では、臨床症状のみの診断から、剖検診断で DLB と判定される症例と剖検診断で non DLB と判定される症例の鑑別を行うことが困難と考えられる。本剤を用いた SPECT 検査が加わることで、黒質変性の有無に関する客観的な情報が加わり、DLB と non DLB を鑑別する情報となるため診断精度の向上が期待される。また、診断精度の向上だけでなく、臨床症状のみの診断よりも早期に DLB の可能性を除外することが可能となるため、抗精神病薬の使用の判断に有用な情報となる等、より適切な治療方針の策定に貢献できる。

【症例番号】 4

【性別】 女性 【認知症発症年齢】 ■ 才 【発症から撮像までの期間】 5 年
【組入れ時の臨床診断】 DLB 【画像読影】 異常 【剖検診断】 DLB

【中核症状】幻視、動揺性の認知機能 【転倒回数】2 【せん妄】あり
【半定量評価：全被殻後部】異常 【半定量評価：低下側被殻後部】異常

【症例番号】6

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】3年
【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】異常 【剖検診断】DLB
【中核症状】幻視、動揺性の認知機能 【転倒回数】1 【せん妄】あり
【半定量評価：全被殻後部】異常 【半定量評価：低下側被殻後部】異常

【考察】

上記2症例（症例番号：4, 6）は、組入れ時に2つの中核症状（幻視、動揺性の認知機能）が認められ、臨床診断ではDLBと判定された症例である。また、画像読影で「異常」と判定され、剖検診断でもDLBであった。DLBを支持する臨床症状である転倒やせん妄も認められている。「臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致した症例」に該当した。

また、これらの2症例では最終時の臨床診断においてパーキンソン症状が認められた（表2.5.4.3-6）。この結果は、パーキンソン症状が出現する前のDLB患者においても、本剤を用いる画像読影で黒質変性を示す画像所見が得られることを示している。当該所見は、使用の際に慎重な判断を必要とする抗精神病薬の処方にあたっての重要な情報となると考えられる。また、パーキンソン症状出現時の抗PD薬の使用の妥当性の根拠となると考えられるだけでなく、将来パーキンソン症状が出現する可能性を予見する所見として、介護者にとっても重要な情報である。さらに当該所見は、DLBの臨床診断における医師の確信度の向上に貢献できる。

【症例番号】11

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】5年
【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】異常 【剖検診断】non DLB (AD/CVD)
【中核症状】幻視、動揺性の認知機能 【転倒回数】1 【せん妄】なし
【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【考察】

組入れ時に2つの中核症状（パーキンソン症状、動揺性の認知機能）が認められ、臨床診断ではDLBと判定された症例。画像読影でも「異常」と判定されたが、剖検診断でnon DLB (AD/CVD)であった。「臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致しなかった症例」に該当した。

画像読影では「異常」であったが、半定量的指標（全被殻後部及び低下側被殻後部）を用いる評価では「正常」と判定されている。軽度ではあるが左側被殻後部において集積低下が見られたため、画像読影で「異常」と判定された可能性が考えられる。半定量的指標の併用の有用性が示唆された例と考える。剖検診断の結果、黒質及び線条体（被殻）に脳血管障害が認められており、Walkerらは、当該病態が線条体における集積低下の背景病理にあると考察している²⁴⁾。

【症例番号】17

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】5年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】異常

【剖検診断】non DLB（前頭側頭型認知症，以下，FTD）

【中核症状】幻視 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【考察】

組入れ時に1つの中核症状（幻視）が認められ、臨床診断ではDLBと判定された症例。画像読影で「異常」と判定されたが、剖検診断でnon DLB（FTD）であった。半定量的指標（全被殻後部及び低下側被殻後部）を用いる画像の評価では「正常」と判定されている。「臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致しなかった症例」に該当した。本症例では剖検診断において海馬硬化と黒質変性（レビー小体の病変はない）が報告されており、当該病態が線条体における本剤の集積低下の背景病理と考えられた。

② 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

組入れ時の中核症状において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が認められた4症例について検討した。

【症例番号】13

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】11年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】正常

【剖検診断】non DLB（大脳皮質基底核変性症，以下，CBD）

【中核症状】パーキンソン症状，動揺性の認知機能 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【症例番号】14

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】12年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】正常 【剖検診断】non DLB（AD）

【中核症状】パーキンソン症状，幻視 【転倒回数】3 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【考察】

以上の2症例（症例番号：13，14）は、組入れ時に2つの中核症状（パーキンソン症状に加えて幻視又は動揺性の認知機能）が認められ、臨床診断ではDLBであった。しかし、画像読影で「正常」と判定され、剖検診断でもnon DLBであった。「SPECT画像の読影結果のみ剖検診断と一致した症例」に該当した。

これらの症例では、本剤を用いたSPECT検査が加わることで、診断精度の向上が期待され、また、より適切な治療方針の策定に貢献できる。

【症例番号】7

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】1年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】異常 【剖検診断】DLB

【中核症状】パーキンソン症状，動揺性の認知機能 【転倒回数】1 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】異常 【半定量評価：低下側被殻後部】異常

【考察】

組入れ時に2つの中核症状（パーキンソン症状，動揺性の認知機能）が認められ，臨床診断ではDLBと判定された症例．画像読影で「異常」と判定され，剖検診断でもDLBであった．「臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致した症例」に該当した．

このような症例においては，本剤を用いたSPECT検査によりDLBの特徴的な症状に関する客観的な情報が加わることで，probable DLBを剖検診断で確定されるDLB（以下，definite DLB）により近づけ，臨床症状のみのprobable DLBよりも医師の診断の確信度が向上することが期待される．

【症例番号】3

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】4年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】正常 【剖検診断】DLB

【中核症状】パーキンソン症状，動揺性の認知機能 【転倒回数】1 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】異常 【半定量評価：低下側被殻後部】異常

【考察】

組入れ時に2つの中核症状（パーキンソン症状，動揺性の認知機能）が認められ，臨床診断ではDLBと判定された症例．画像読影で「正常」と判定され，剖検診断でDLBであった．「臨床診断のみ剖検診断と一致した症例」に該当した．しかし，半定量的指標（全被殻後部及び低下側被殻後部）を用いる評価では「異常」と判定されており，被殻後部における集積低下の左右差が軽度なため，画像読影で「正常」と判定された可能性が考えられる．半定量的指標からは，バックグラウンドの集積とのコントラストが低いことが考えられ，注意深く読影することにより異常が示唆されると考える．

なお，Walkerらは，他施設からの報告で，病理学的に大脳皮質と脳幹にレビー小体が確認された22例のうち，脳幹にレビー小体の見られなかった症例が1例存在したことを踏まえ，稀ではあるがDLBのサブタイプとして，本剤を用いる画像読影で偽陰性となる，黒質病変が非常に軽度な症例（大脳型のDLB）が存在する可能性を指摘しているが，本症例については，剖検診断で別のサブタイプ（新皮質型）であることが報告されている²⁴⁾．

以上，①及び②から，臨床診断でDLBを疑うが中核症状の再現性が乏しい患者において，本剤を用いたSPECT検査を実施することで，診断精度の向上が期待され，適切な治療法の選択に有用な情報を提供できる．

③ 全ての中核症状が認められる患者

組入れ時の臨床診断で全ての中核症状（パーキンソン症状，幻視，動揺性の認知機能）が認められた3症例について考察した．

【症例番号】2

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】5年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】異常 【剖検診断】DLB

【中核症状】パーキンソン症状, 幻視, 動揺性の認知機能 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価: 全被殻後部】異常 【半定量評価: 低下側被殻後部】異常

【症例番号】8

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】2年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】異常 【剖検診断】DLB

【中核症状】パーキンソン症状, 幻視, 動揺性の認知機能 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価: 全被殻後部】異常 【半定量評価: 低下側被殻後部】異常

【考察】

以上の2症例(症例番号:2, 8)は, 組入れ時に全ての中核症状が認められ, 臨床診断ではDLBと判定された症例. 画像読影で「異常」と判定され, 剖検診断でもDLBであった. 「臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致した症例」に該当した.

このような症例における本剤の診断精度は, 臨床診断に近いと推定されるが, 臨床症状のみの診断項目に画像による客観的な情報が加わることで, probable DLBをdefinite DLBにより近づけ, 診断における医師の確信度の向上に貢献することが期待される.

【症例番号】22

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】2年

【組入れ時の臨床診断】DLB 【画像読影】正常 【剖検診断】DLB

【中核症状】パーキンソン症状, 幻視, 動揺性の認知機能 【転倒回数】1 【せん妄】なし

【半定量評価: 全被殻後部】正常 【半定量評価: 低下側被殻後部】異常

【考察】

組入れ時に全ての中核症状が認められ, 臨床診断ではDLBと判定された症例. 剖検診断でDLBであったが, 画像読影で「正常」と判定された. 「臨床診断のみ剖検診断と一致した症例」に該当した. しかし, 半定量的指標(低下側被殻後部)を用いた評価では「異常」と判定されており, 集積低下の読影を慎重に行う必要があった症例と考える. パーキンソン症状は無動のみが認められており, 黒質変性が軽度なDLBであった可能性がある.

3) 組入れ時の臨床診断でDLBであった群に関する総合考察

以上のDLB群の各症例に関する解析より, 本剤の恩恵を受けられる患者及び診断精度の向上の可能性が低い患者について以下のとおり考察した.

① 本剤の恩恵を受けられる患者について

組入れ時の臨床診断でパーキンソン症状が認められていない患者群(症例番号:4, 6, 12, 11, 17, 18, 19)において, 剖検診断をSOTとした場合の臨床診断の正診率は28.6%(2/7例)であったのに対して, SPECT検査の正診率は71.4%(5/7例)であり, 臨床診断より高い診断精度で

あることが示された。これらの症例のうち、剖検診断で non DLB であった 5 例（症例番号：11, 12, 17, 18, 19）については、組入れ時に幻視又は動揺性の認知機能が認められ、臨床診断で DLB と診断されたにも関わらず、最終時の臨床診断においてこれらの症状が認められなかった。この結果は、これらの症状を把握することが困難であること、臨床症状のみでは DLB と non DLB の鑑別が困難な症例が存在することを示すデータと考える。

動揺性の認知機能の把握の困難さについて医学専門家に確認したところ、家族等からの明確な指摘がある場合や、一定の期間にわたり明確な観察ができなければ把握し難い症状であるため、カルテに残すような明確な記録として書きにくい症状であるとのコメントを得た。

また、症例番号 4 及び 6 における結果から、パーキンソン症状が出現する前に臨床診断で DLB と判定された患者でも、本剤を用いる画像読影で黒質変性を反映する画像所見が得られることを示している。当該考察について認知症専門医に確認したところ、黒質変性を示す画像所見は、使用の際に慎重な判断を必要とする抗精神病薬の処方にあたっての重要な情報となること、介護上重大な負担となる運動障害（パーキンソン症状）の出現を予測することにより患者本人や家族にとって適切な介護環境を設定する時間に余裕が与えられること、パーキンソン症状出現時の抗 PD 薬の使用の妥当性の根拠となること、患者のパーキンソン症状の出現に留意した抗 PD 薬による治療方針の決定（どのような時期に薬物治療を開始するか）に有用とのコメントを得た。また、当該所見により、probable DLB を definite DLB により近づけ、診断における医師の確信度の向上がつながることが期待されとのコメントを得た。

以上の組入れ時の臨床診断でパーキンソン症状が認められていない患者群に関する結果及び考察から、パーキンソン症状が認められないか、又は軽度であって DLB を疑う患者において、本剤を用いた SPECT 検査を実施することで、診断精度の向上が期待され、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できる。

また、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群（症例番号：3, 7, 13, 14）において、剖検診断を SOT とした場合の臨床診断の正診率は 50.0%（2/4 例）であったのに対して、SPECT 検査の正診率は 75.0%（3/4 例）であったこと、剖検診断で non DLB であった 2 例については SPECT 検査で「正常」と判定されたことから、臨床診断よりも高い成績であることが示された。

SPECT 画像の読影結果が剖検診断と一致しなかった症例番号 3 については、半定量的指標（全被殻後部及び低下側被殻後部）を用いた判定が剖検診断と一致しており、集積低下の判定を慎重に行うことで、画像読影の精度は向上すると考えられる。なお、当該判定においては、国内第Ⅲ相試験の結果より考察された画像読影時の注意点（色階調を強調した画像表示方法（バックグラウンドとのコントラストの確認）及び色階調を単調化した画像表示方法（線条体との形状の確認）の併用）を活用することも重要と考える。

4 症例のうち 1 症例（症例番号：14）については、中核症状の再現性が乏しく、最終時の臨床診断で possible DLB と診断され、剖検診断は AD であった。

症例番号 13 を含む、中核症状の再現性が認められない症例は、DLB と他の疾患の両方が疑わ

れる、臨床症状のみでは診断が困難な症例である可能性がある。したがって、本剤を用いる画像読影で黒質変性を反映する画像所見を確認することは、診断における医師の確信度の向上に貢献することが期待できる。

以上の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群に関する結果及び考察から、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において、本剤を用いた SPECT 検査を実施することで、診断精度の向上が期待され、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できる。

② 診断精度の向上の可能性が低い患者について

組入れ時の臨床診断で全ての中核症状が認められた DLB 患者群（症例番号：2, 8, 22）において、剖検診断を SOT とした場合の臨床診断の正診率は 100.0% (3/3 例) であったのに対して、SPECT 検査の正診率は 66.7% (2/3 例) であった。これは、症例番号 22 における結果の相違によるものである。

症例番号 3 の考察に記載したとおり、Walker らは、稀ではあるが DLB のサブタイプとして、本剤を用いる画像読影で偽陰性となる、大脳型の DLB が存在する可能性を指摘している²⁴⁾。ただし、症例番号 22 については半定量的指標（低下側被殻後部）を用いた評価では「異常」と判定されており、集積低下の判定を慎重に行うことで画像読影の精度は向上する可能性が考えられる。なお、当該判定においては、国内第Ⅲ相試験の結果より考察された画像読影時の注意点（色階調を強調した画像表示方法（バックグラウンドとのコントラストの確認）及び色階調を単調化した画像表示方法（線条体との形状の確認）の併用）を活用することも重要と考える。

以上の結果及び考察から、全ての中核症状が認められる典型的な DLB に対しては、本剤を用いた SPECT 検査の診断精度は臨床診断に近いと推定されるが、probable DLB を definite DLB により近づけることが可能であり、DLB としての診断における医師の確信度の向上が期待される。

4) GE-001-Walker 試験の non DLB 群における各症例の詳細情報

【症例番号】1

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】1年

【組入れ時の臨床診断】AD 【画像読影】異常 【剖検診断】DLB

【中核症状】なし 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】異常 【半定量評価：低下側被殻後部】異常

【考察】

組入れ時に中核症状が認められず AD と診断されたが、画像読影で「異常」と判定され、剖検診断で DLB であった症例。「SPECT 画像の読影結果のみ剖検診断と一致した症例」に該当した。

このような症例では、DLB を疑う症状が認められた段階で直ちに本剤による SPECT 検査を行うことで、AD の可能性を除外し、DLB の病態を確認できる。

【症例番号】5

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】5年

【組入れ時の臨床診断】CBD 【画像読影】異常 【剖検診断】DLB
【中核症状】パーキンソン症状 【転倒回数】0 【せん妄】なし
【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】異常
【考察】

組入れ時にパーキンソン症状が認められ、その他の所見から臨床診断で CBD と判定された症例。画像読影では「異常」と判定され、剖検診断でも DLB であった。「SPECT 画像の読影結果のみ剖検診断と一致した症例」に該当した。

以上の 2 症例（症例番号：1, 5）について、Walker はこれらの症例の剖検診断では、AD の病変が重なっていたことを報告している²⁴⁾。CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）²²⁾によると、DLB 患者では AD の病理（老人斑及び神経原線維変化の出現）が重なることが多いが、AD の病理の程度が強くなるほど、DLB としての特徴的な症状が目立たなくなることが指摘されている（表 2.5.1.5-4）。症例番号 1 及び 5 は、AD の病理の程度が強いため、DLB としての特徴的な症状が目立たなかった症例であった可能性が考えられる。

この点について認知症専門医に確認したところ、AD の病理が強いほど DLB としての臨床診断が困難になることは経験しており、本剤による SPECT 検査はそのような症例でも DLB の病態を検出する方法として重要であるとのことだった。

以上より、臨床診断で non DLB と判定されても、DLB を疑う症状が認められた段階で直ちに本剤による SPECT 検査を行うことで、黒質変性を確認することが可能であり、臨床症状のみでは DLB と診断困難な症例における判定に寄与できる。

【症例番号】9

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】4 年
【組入れ時の臨床診断】AD 【画像読影】正常 【剖検診断】non DLB (AD/CVD)
【中核症状】なし 【転倒回数】0 【せん妄】なし
【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【症例番号】10

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】1 年
【組入れ時の臨床診断】AD 【画像読影】正常 【剖検診断】non DLB (AD/CVD/metastasis)
【中核症状】なし 【転倒回数】0 【せん妄】なし
【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【症例番号】15

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】2 年
【組入れ時の臨床診断】AD 【画像読影】正常 【剖検診断】non DLB (unspecified)
【中核症状】動揺性の認知機能 【転倒回数】0 【せん妄】なし
【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【症例番号】16

【性別】男性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】2年

【組入れ時の臨床診断】AD 【画像読影】正常 【剖検診断】non DLB (AD/CVD)

【中核症状】なし 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【症例番号】20

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】1年

【組入れ時の臨床診断】AD 【画像読影】正常 【剖検診断】non DLB (AD/CVD)

【中核症状】なし 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【症例番号】21

【性別】女性 【認知症発症年齢】■才 【発症から撮像までの期間】2年

【組入れ時の臨床診断】AD 【画像読影】正常 【剖検診断】non DLB (FTD)

【中核症状】なし 【転倒回数】0 【せん妄】なし

【半定量評価：全被殻後部】正常 【半定量評価：低下側被殻後部】正常

【考察】

以上の6症例（症例番号：9, 10, 15, 16, 20, 21）は、組入れ時に中核症状が認められず臨床診断でADと判定された症例である。画像読影で「正常」と判定され、剖検診断でnon DLB (AD, FTD等)であった。「臨床診断とSPECT画像の読影結果がともに剖検診断と一致した症例」に該当した。

このような症例において、既存のDLB診断に関する検査に本剤を用いたSPECT検査が加わった場合、non DLBとしての診断における医師の診断の確信度の向上が期待されるが、本剤の診断精度は臨床診断に近いことが推定される。

5) 組入れ時の臨床診断でnon DLBであった群に関する総合考察

以上のnon DLB群の各症例に関する解析より、本剤の恩恵を受けられる患者について以下のとおり考察した。

non DLB群8症例（症例番号：1, 5, 9, 10, 15, 16, 20, 21）において、剖検診断をSOTとした場合の臨床診断の正診率は75.0%（6/8例）であったのに対して、SPECT画像読影の正診率は100.0%（8/8例）であり、SPECT画像読影の方がより高い成績を示した（表2.5.4.3-4）。これは、症例番号1及び5における結果の相違によるものであるが、これら2症例は剖検診断においてADの病変が重なっていたことが示されており、ADの病理の程度が強いため、DLBとしての特徴的な症状が目立たなかった症例と考えられる。

本剤によるSPECT画像読影において「異常」と判定される別の可能性として「non DLBにおいて主に黒質又は線条体にレビー病変以外の病変により変性が生じるケース」が考えられる。

このような疾患の可能性として、CBD や FTD の一部のケースが考えられる。しかし、前者について、CBD の発症頻度は人口 10 万人あたり約 4 人と推定されており⁹⁾、黒質変性が生じる患者はさらにその一部であるため、DLB における頻度の数%程度と推定されることや、CT 又は MRI による形態学的画像検査で特徴的な所見(大脳皮質や基底核の非対称性の萎縮、中脳被蓋の萎縮、白質の信号強度異常等)が確認されるため、DLB と鑑別可能と考えられる。後者についても通常は臨床症状の特徴的な症状が DLB とは異なることや CT 又は MRI による形態学的画像検査で特徴的な所見(前頭葉、側頭葉の萎縮)が確認される⁴⁹⁾ため、DLB と鑑別可能と考えられる。

non DLB における黒質変性を検出することの意義について医学専門家に確認したところ、臨床症状や他の検査結果も考慮して総合的に診断することになるが、FTD 等他の認知症疾患であっても、黒質変性が確認されれば、DLB 患者同様に、使用の際に慎重な判断を必要とする抗精神病薬の処方にあたっての重要な情報となるとのコメントを得た。

以上のことから、中核症状が認められない典型的な non DLB に対しても、既存の検査に本剤を用いた SPECT 検査が加わった場合、non DLB としての診断における医師の確信度の向上が期待される。ただし、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 を疑う患者は、本剤による SPECT 検査を行って DLB の病態を確認することで、認知症疾患の診断精度の向上が期待され、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できる。

6) 各症例の考察を踏まえた本剤が有用と思われる患者の特定

海外医師主導試験[GE-001-Walker 試験]の全症例についての考察を踏まえ、本剤を用いた SPECT 検査を実施することで診断精度の向上が期待される、本剤の恩恵を受ける患者と考えられる患者について、以下に考察する。

DLB 患者群における考察より、パーキンソン症状が認められないか、又は軽度であって DLB を疑う患者は、本剤を用いた SPECT 検査により診断精度の向上が期待されること、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できることから、本剤の恩恵を受ける患者と考える。

本剤の線条体への集積機序について、海外医師主導試験[GE-001-Walker 試験]とは別に、本剤の線条体への集積と黒質のドパミン神経の脱落(剖検診断による確認)との相関性を直接評価した研究が報告されており、少数例ではあるが、DLB 患者(及び PD 患者)において、本剤を用いる SPECT 画像が黒質神経細胞脱落の指標であることが示されている⁵⁰⁾。

また、海外医師主導試験[GE-001-Walker 試験]の症例群には、剖検診断で non DLB と診断される症例で、DLB の中核症状を呈する症例が少なからず存在する。これらの症例は、DLB と他の疾患の両方が疑われ、臨床症状のみでは診断が困難な症例である。特に、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において、本剤を用いた SPECT 検査を実施することで、診断精度の向上が期待され、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できる。

DLB の臨床診断について認知症専門医に確認したところ、様々な臨床症状を呈し、AD との重なりも頻繁に見られる当該疾患においては診断の難しい症例も多い、とのコメントを得た。また、

DLB の診断においては、パーキンソン症状が認められた場合に、背景病理として黒質変性が存在することを客観的な情報で確認することが重要であるとのコメントを得た。

一方、全ての中核症状が認められ臨床診断で典型的な DLB と判定される症例、及び中核症状が認められず臨床診断で典型的な non DLB と判定される症例に対しては、本剤の診断精度は臨床診断に近いと推定されるが、診断における医師の確信度の向上が期待される。

ただし、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 を疑う患者は、本剤による SPECT 検査を行って黒質変性を確認することで、認知症の診断精度の向上が期待され、適切な治療法の選択について早期に有用な情報を提供できると考えられる。

以上の点を踏まえて、本剤の恩恵を受け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

その他、海外医師主導試験〔GE-001-Walker 試験〕では示されていないが、中核症状が認められなくても示唆症状である RBD が明確に認められる症例において、本剤を用いる SPECT 検査によって黒質線条体ドパミン神経の脱落が確認されれば、DLB を強く疑う症例として治療方針の決定や予後の推定（抗精神病薬の使用及び転倒への注意等）に有用な情報となると考えられる、とのコメントを医学専門家から得ている。RBD は、中核症状に先行して出現することが多いことが CDLB ガイドライン第 3 版（2005 年）にも報告されている²²⁾。

海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕については剖検診断を行っていないため、SPECT 画像の読影結果及び臨床診断のデータからの考察になるものの、RBD の認められた non DLB の報告が 1 例報告されている。当該症例は RBD が認められた possible AD（組入れ時に中核症状は認められなかった）であったが、SPECT 画像読影で「異常」と判定され、1 年の経過観察後の臨床診断では probable DLB（パーキンソン症状及び動揺性の認知機能が認められた）であった。前述した本剤の有用性を示唆する症例と考えられる。

なお、以下の患者に対しては、DLB による病態以外の理由で黒質変性が生じ、偽陽性となる可能性があるため、本剤を用いた SPECT 画像の読影において十分注意する必要がある。また、稀ではあるが、黒質変性が軽度のため SPECT 画像読影で偽陰性となる DLB 患者が存在する可能性があるため、この点からも、画像読影においては、「色階調を強調した画像表示方法（バックグラウンドとのコントラストの確認）及び色階調を単調化した画像表示方法（線条体との形状の確認）」の併用や半定量的指標の併用を考慮する必要がある。

- ・MRI 等の形態画像検査で、黒質や線条体に明確な脳血管障害が認められる患者

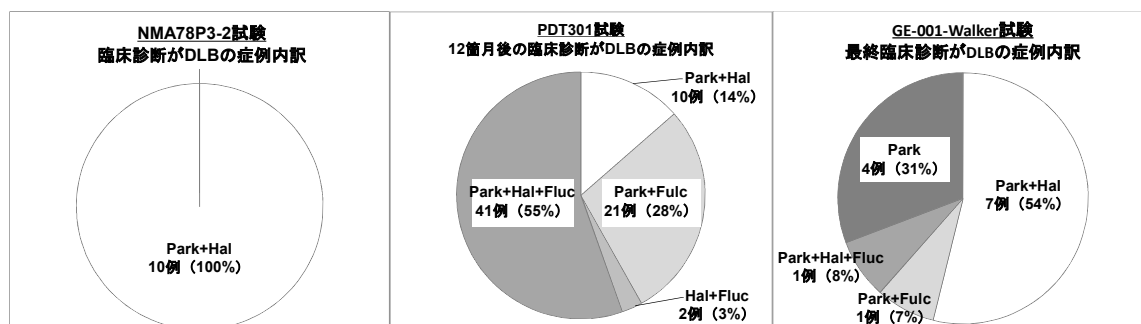
また、「臨床診断のみ剖検診断と一致した症例」や「臨床診断と SPECT 画像の読影結果がともに剖検診断と一致しなかった症例」に関する考察を踏まえると、本剤を用いる SPECT 検査がより正確な DLB 診断に寄与するためには、以下の点が重要と考える。

- ・ 常に形態画像検査（MRI 等）の情報と併せて本剤を用いる SPECT 検査を行うこと。なお、国内における認知症疾患の画像検査においては、CT や MRI による形態学的画像検査は必須であるため、当該検査の情報を考慮して本剤を用いる SPECT 検査を実施することは日常臨床で実施可能である。
- ・ 本剤を用いる SPECT 画像の読影においては「色階調を強調した画像表示方法（バックグラウンドとのコントラストの確認）及び色階調を単調化した画像表示方法（線条体との形状の確認）」の併用や半定量的指標の併用を考慮する必要がある。

(2) DLB を対象に国内外で実施された臨床試験の比較考察

DLB を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験 [NMA78P3-2 試験及び PDT301 試験]、並びに海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] の対象患者の内訳は、厳密には一致していない (図 2.5.4.3-4)。

臨床診断：DLB



臨床診断：non DLB

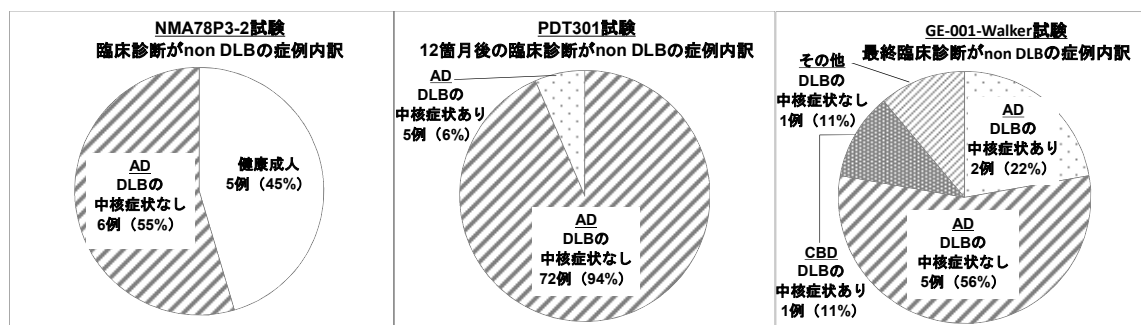


図 2.5.4.3-4 NMA78P3-2 試験、PDT301 試験及び GE-001-Walker 試験における症例の内訳

AD：アルツハイマー病，CBD：大脳皮質基底核変性症，DLB：レビー小体型認知症，Park：パーキンソン症状，Hal：幻覚，Fluc：動揺性の認知機能

そこで、国内外で実施された DLB を対象とする 3 つの臨床試験 [GE-001-Walker 試験，PDT301 試験及び NMA78P3-2 試験] について、共通の背景を有する患者集団における成績を比較し、同様の結果が得られているかを検討した。3 つの臨床試験に共通して記録されている DLB の臨床症

状は中核症状であり、示唆症状や支持症状については限定された症例についてのみの記載であるため、中核症状の出現パターンを基に患者集団を設定した。当該患者集団を設定する上で、3つの臨床試験のうち、DLB 患者の組入れ基準を最も限定している国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] での基準を踏まえた患者集団を検討することとした。すなわち、3つの臨床試験ではいずれも CDLB ガイドライン第1版¹⁷⁾の診断基準を採用しているが、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] のみ、中核症状の組合せを限定している (3つの中核症状のうち、動揺性の認知機能の有無は問わず、パーキンソン症状及び幻視が認められる probable DLB を対象としている) 点を考慮し、これに近い中核症状の出現パターンを有する患者集団における成績を比較した。

なお、パーキンソン症状及び幻視が認められる probable DLB において、動揺性の認知機能が出現する可能性について国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] を実施した認知症専門医に確認したところ、幻視と動揺性の認知機能の出現には関連性が見られることが多く、上記の probable DLB の多くには動揺性の認知機能が出現していた可能性が高いとのコメントを得た。

さらに、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] と海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] について共通の背景を有する患者集団における成績を比較し、同様の結果が得られているかを検討した。最後に、これらの結果をあわせることで、日本人における海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] の成績の再現性の検討を行った。

1) GE-001-Walker 試験と NMA78P3-2 試験の比較

① DLB 患者

海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] については、臨床診断で DLB として組み入れられた症例のうち、組入れ時及び最終時の臨床診断のいずれにおいても probable DLB と診断された症例は probable DLB としての確度が高く、その中でも、最終時の臨床診断までに、動揺性の認知機能の有無は問わず、パーキンソン症状及び幻視が認められた症例については、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] に組み入れられた症例に類似の背景を有すると考えた。このような症例は海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] において8例 (症例番号: 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 22) であった。このうち、本剤を用いる SPECT 画像読影で「異常」と判定された症例は5例 (症例番号: 2, 4, 6, 7, 8) であり、臨床診断を SOT としたときの感度は 62.5% (5/8 例) であった。一方、「正常」と判定された症例は3例 (症例番号: 12, 13, 22) であり、このうち症例番号 12 及び 13 は剖検診断では non DLB であった。

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] において、本剤を用いる SPECT 画像読影の感度は、主要評価項目である投与後3時間では 70.0% (7/10 例) であった。なお、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] に組み入れられた DLB 患者は、組入れ基準ではないが示唆症状や支持症状の認められた症例も多く (8/10 例)、臨床診断の確度の高い probable DLB が組み入れられた (表 2.5.4.3-8)。

② AD 患者

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] では、AD 患者の組入れ基準として、NINCDS-ADRDA 診断基準に合致する probable AD を対象として、本剤を用いる SPECT 画像読影の診断精度を確認した。その結果、主要評価項目である投与後3時間の特異度は 80.0% (4/5 例) であった。

一方、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] において、NINCDS-ADRDA 診断基準に合致す

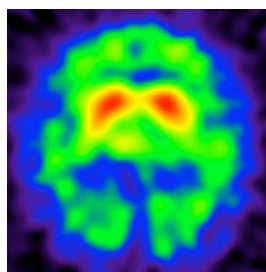
る AD 患者として組み入れられ、かつ DLB の中核症状も認められず、組入れ時に確度の高い AD であったと考えられた 6 例（症例番号：1, 9, 10, 16, 20, 21）のうち、本剤を用いる SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例は 5 例（症例番号：9, 10, 16, 20, 21）であり、臨床診断を SOT としたときの特異度は 83.3%（5/6 例）であった。「正常」と判定された症例番号 1 は剖検診断では DLB であった。

以上の①及び②を踏まえ、同様の臨床症状が認められる患者集団を対象にした場合、臨床診断を SOT とした時の国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] の結果（感度：70.0%（7/10 例）、特異度：80.0%（4/5 例））と海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] の結果（感度：62.5%（5/8 例）、特異度：83.3%（5/6 例））に大きな違いは無いと考える。また、症例番号 1, 12, 13 の結果から、臨床診断を SOT とする試験の限界が存在すると考えられた。

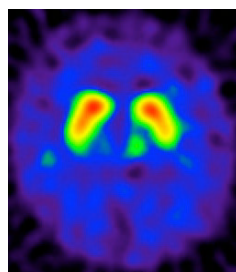
③ 画像所見について

DLB 患者における典型的な画像所見について、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] に関する論文報告等において、Walker らは、DLB 患者における本剤の SPECT 画像の典型的な例は、線条体への放射能集積が尾状核及び被殻のいずれにおいても低下する傾向があるため、被殻後部への放射能集積に対する尾状核への放射能集積の比（以下、尾状核/被殻後部比）は健康成人と同様になると報告している²⁴⁾。実際に、当該試験で得られた尾状核/被殻後部比は DLB 患者群（組入れ時）において平均値 1.42、健康成人と同様に線条体への放射能集積が保たれる AD 患者群（組入れ時）において平均値 1.40 であり、患者群間の差は認められていない。

同様の傾向は、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] で得られた DLB 患者の画像でも確認されている（図 2.5.4.3-5）。すなわち、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] の DLB 患者における SPECT 画像は、線条体への放射能集積が被殻及び尾状核のいずれにおいても両側性に低下している例が多く、ほぼ全症例においてバックグラウンドとのコントラストが低い画像となっている。当該試験での尾状核/被殻後部比は DLB 患者群において平均値 1.25、AD 患者群において平均値 1.27 であり、患者群間の差は認められていない（表 2.5.4.3-9）。したがって、国内外の臨床試験において DLB 患者に対して得られた本剤の SPECT 画像は、同様であることが示されている。



DLB 患者（症例：D05）



AD 患者（症例：D01）

尾状核/被殻後部比＝1.20

尾状核/被殻後部比＝1.16

図 2.5.4.3-5 NMA78P3-2 試験で得られた SPECT 画像の代表例

④ 本剤による SPECT 検査による DLB 診断精度の向上の可能性

海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] の結果から、臨床症状のみの診断に本剤による SPECT

検査を加えることで、DLB の診断精度が向上することが示唆されており（表 2.5.4.3-5），国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕の成績から同様の結果が得られるかを確認した．その結果，表 2.5.4.3-7 に示したとおり，国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕の成績からも臨床症状のみの診断に本剤による SPECT 検査を加えることで，DLB の診断精度が向上する可能性が示唆された（陰性尤度比から求めた検査後オッズについて，海外医師主導試験〔GE-001-Walker 試験〕よりもやや低い値となった（NMA78P3-2 試験：25.17，GE-001-Walker 試験：31.63）が，陰性的中率はいずれも高く，違いは見られなかった（NMA78P3-2 試験：96.2%，GE-001-Walker 試験：96.9%））．

表 2.5.4.3-7 臨床症状のみの診断に本剤による SPECT 検査を加えた場合の DLB 診断精度

	陽性尤度比（上段） 陰性尤度比（下段）	検査後オッズ	検査後の陽性的中率（上段） 検査後の陰性的中率（下段）
臨床症状のみの診断	1.44	0.36 [*]	26.5%
	2.08	8.31 [*]	89.3%
臨床診断に本剤による SPECT 検査を加えた場合 （GE-001-Walker 試験）	5.06	1.83 [†]	64.6%
	3.81	31.63 [†]	96.9%
臨床診断に本剤による SPECT 検査を加えた場合 （NMA78P3-2 試験）	7.70 [‡]	2.78 [†]	73.5%
	3.03 [‡]	25.17 [†]	96.2%

*：認知症疾患に占める DLB の頻度が約 20%であるため，有病率を 20%に設定して求めた

†：臨床症状のみの診断における検査後オッズを検査前オッズに用いて算出した

‡：NMA78P3-2 試験の成績（感度 70.0%（7/10 例）及び特異度 90.9%（10/11 例））より求めた

2) PDT301 試験と NMA78P3-2 試験の比較

① DLB 患者

海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕において，本剤を用いる SPECT 画像読影で読影委員の過半数の判定が得られた症例のうち，組入れ時及び 12 箇月後のいずれにおいても probable DLB と診断され，かつ組入れ時及び 12 箇月後のいずれかの時点で，動揺性の認知機能の有無は問わず，パーキンソン症状及び幻視が認められた症例は 45 例であった．当該症例において，SPECT 画像読影で「異常」と判定された症例は 38 例であった（感度：84.4%（38/45 例））．

一方，3 つの中核症状のうち動揺性の認知機能の有無は問わず，パーキンソン症状及び幻視が認められる probable DLB を対象に実施した国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕において，主要評価項目である投与後 3 時間における感度は 70.0%（7/10 例）であり，海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕における感度 84.4%との大きな差は無く，これらの患者における国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕と海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕の成績において大きな差は無いと考えられた．

② AD 患者

海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕では，国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-2 試験〕と同様に，NINCDS-ADRDA 診断基準に合致する症例を AD 患者として組み入れている．

海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕において NINCDS-ADRDA 診断基準に合致する probable AD と

して組み入れられ、本剤を用いる SPECT 画像読影で読影委員の過半数の判定を得た 86 例のうち、「正常」と判定された症例は 81 例であった（特異度：94.2%（81/86 例））。また、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] において、主要評価項目である投与後 3 時間における特異度は 90.9%（10/11 例）であった。

以上の結果から、2.5.4.3.4(2) 1)項における比較結果と同様に、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] での組入れ基準を踏まえ、それに近い中核症状の出現パターンを有する患者集団を対象にした場合、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] の結果（感度：70.0%（7/10 例）、特異度：90.9%（10/11 例））と海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] の結果（感度：84.4%（38/45 例）、特異度：94.2%（81/86 例））に大きな違いは無いと考える。

表 2.5.4.3-8 NMA78P3-2 試験の被験者背景

症例番号	性別	認知症 発症年齢	撮像時 の年齢	組入れ時の 臨床診断	組入れ時の中核症状			示唆症状*			支持症状†									
					Park	Hal	Fluc	a	b	c	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
C07	女性	■	■	probable DLB	○	○	—	—	—	—	○	—	—	—	○	○	—	—	—	—
C08	男性	■	■	probable DLB	○	○	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C09	女性	■	■	probable DLB	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C10	女性	■	■	probable DLB	○	○	—	○	—	—	—	—	—	○	○	—	—	—	—	—
C11	女性	■	■	probable DLB	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—
C12	男性	■	■	probable AD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C13	女性	■	■	probable AD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D01	男性	■	■	probable AD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D02	男性	■	■	probable DLB	○	○	—	○	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—
D03	男性	■	■	probable DLB	○	○	—	△	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—
D04	男性	■	■	probable DLB	○	○	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—
D05	男性	■	■	probable DLB	○	○	—	△	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—
D06	男性	■	■	probable DLB	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D07	男性	■	■	probable AD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D08	男性	■	■	probable AD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

症例報告書等の記載から当社が作表した。

Park：パーキンソン症状，Hal：幻視，Fluc：動揺性の認知機能

○：症状あり，△：疑い，—：不明

*：示唆症状（CDLBガイドライン第3版（2005年））

a. REM睡眠行動障害（RBD）

b. 抗精神病薬への過敏性

c. SPECT又はPETで示される基底核でのDATへの集積低下

†：支持症状（CDLBガイドライン第3版（2005年））

a. 繰り返す転倒

b. 失神

c. 自律神経障害

d. 幻視以外の幻覚

e. 系統的な妄想

f. CT/MRIで側頭葉内側が比較的保たれる

g. 抑うつ

h. SPECT/PETで後頭葉での血流又は糖代謝の全般的低下

i. MIBG心筋シンチグラフィでの心臓における集積低下

j. 脳波での側頭葉の著明な徐波

表 2.5.4.3-9 NMA78P3-2 試験の被験者ごとの半定量値（投与後 3 時間）

症例番号	画像読影	半定量値：尾状核			半定量値：被殻前部			半定量値：被殻後部			尾状核/ 被殻後部
		右	左	左右合計	右	左	左右合計	右	左	左右合計	
C07	異常	44.29	43.22	87.51	42.70	38.85	81.55	31.54	31.45	62.99	1.39
C08	異常	63.58	54.59	118.17	52.24	52.54	104.78	47.50	47.77	95.27	1.24
C09	異常	47.68	46.41	94.09	41.19	43.80	84.99	32.33	36.53	68.86	1.37
C10	異常	55.49	55.10	110.59	48.19	54.71	102.90	44.46	44.90	89.36	1.24
C11	正常	87.26	81.98	169.24	85.77	87.85	173.62	71.54	68.51	140.05	1.21
C12	異常	65.45	61.53	126.98	57.13	53.37	110.50	48.72	48.60	97.32	1.30
C13	正常	157.77	120.34	278.11	140.45	120.30	260.75	114.25	104.63	218.88	1.27
D01	正常	1,867.70	1,800.71	3,668.41	1,758.03	1,675.04	3,433.07	1,630.16	1,534.51	3,164.67	1.16
D02	異常	1,490.62	1,565.78	3,056.40	1,286.82	1,312.99	2,599.81	1,131.89	937.51	2,069.40	1.48
D03	異常	1,485.30	1,777.56	3,262.86	1,406.67	1,524.76	2,931.43	1,380.61	1,384.30	2,764.91	1.18
D04	正常	1,282.93	1,263.34	2,546.27	1,307.03	1,336.03	2,643.06	1,100.56	1,265.56	2,366.12	1.08
D05	正常	2,045.86	2,093.95	4,139.81	2,062.36	2,016.43	4,078.79	1,808.25	1,648.63	3,456.88	1.20
D06	異常	2,100.73	1,859.91	3,960.64	2,032.97	1,735.64	3,768.61	1,899.18	1,473.89	3,373.07	1.17
D07	正常	3,495.87	3,476.29	6,972.16	3,161.39	3,159.05	6,320.44	2,741.21	2,531.73	5,272.94	1.32
D08	正常	1,898.65	1,868.36	3,767.01	1,832.08	1,683.55	3,515.63	1,510.54	1,457.11	2,967.65	1.27

3) GE-001-Walker 試験と PDT301 試験の比較

① DLB 患者

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] についても、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] に組入れられた DLB 患者と類似の背景を有する症例を, probable DLB としての確度が高い症例と考え、両試験の比較を行った。

海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] において、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] に組入れられた DLB 患者に類似の背景を有する症例は、組入れ時及び最終時の臨床診断のいずれにおいても probable DLB と診断され、かつ最終診断時まで、動揺性の認知機能の有無は問わず、パーキンソン症状及び幻視が認められた症例と考えた。このような症例は、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] において 8 例 (症例番号: 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 22) であった。また、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において、組入れ時及び 12 箇月後のいずれにおいても probable DLB と診断され、かつ組入れ時及び 12 箇月後のいずれかの時点で、動揺性の認知機能の有無は問わず、パーキンソン症状及び幻視が認められた症例は 45 例であった。

このような probable DLB としての確度が高い症例において、本剤を用いる SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例は、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] では 62.5% (5/8 例)、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] では 84.4% (38/45 例) であり、両試験で感度に大きな差はないと考える。

また、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] において、組入れ時の臨床診断が probable DLB であった 14 例のうち、4 例 (症例番号: 11, 14, 18, 19) は最終時の臨床診断が possible DLB や AD に変更されている。これら 4 例はいずれも剖検診断で non DLB であったことから、臨床症状が変動し、中核症状が安定して確認できない症例は、DLB ではない可能性が高いと考えられる。海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において、同様の傾向が認められる患者、すなわち 12 箇月後に臨床診断が probable DLB から変更された症例は 5 例であった。

このような症例において、本剤を用いる SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例は、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] で 75.0% (3/4 例)、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] で 80.0% (4/5 例) であり、両試験で同程度の結果が得られている。以上の結果は、中核症状の再現性が乏しく剖検診断で DLB と判定されない可能性が高いと考えられる患者に対する本剤の高い特異度を示唆するものであると考える。

② AD 患者

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] とともに、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] と同様に、NINCDS-ADRDA 診断基準に合致する症例を AD 患者として組入れている。

海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] において NINCDS-ADRDA 診断基準に合致する AD 症例として組入れられ、かつ DLB の中核症状も認められず、組入れ時に確度の高い AD であったと考えられた症例は 6 例 (症例番号: 1, 9, 10, 16, 20, 21) であった。海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において、同様に組入れ時に確度の高い AD あったと考えられた症例は 84 例であった。

このような症例において、本剤を用いる SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例は、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] で 83.3% (5/6 例)、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] で 94.0%

(79/84 例) であり、特異度に大きな差はなく良好であった。

4) 3 試験の比較を踏まえた考察

臨床診断で DLB と判定される症例のうち、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] での組入れ基準とした「動揺性の認知機能の有無は問わず、パーキンソン症状及び幻視が認められる probable DLB」を 3 つの臨床試験に共通した DLB 患者集団とした。当該患者集団における結果を比較した結果を表 2.5.4.3-10 に示す。3 つの臨床試験の感度を比較した結果、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] : 62.5%, 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] : 70.0%, 海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] : 84.4% であり、成績に大きな違いはなかった。

また、3 つの臨床試験に共通した non DLB 患者集団として「NINCDS-ADRDA 診断基準に合致する probable AD」における SPECT 画像読影の結果より、特異度を確認した結果、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] : 83.3%, 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] : 80.0%, 海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] : 94.0% であり、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 つの臨床試験の成績に大きな違いはなかった。

すなわち、3 試験に共通して一定の背景を有する患者集団における成績を比較した場合、同様の成績が示されていると考えた。

表 2.5.4.3-10 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)

また、上記とは別の患者集団として「臨床診断で DLB と判定されるが、中核症状の再現性が乏しく、probable DLB から診断名が変更された症例」を対象に、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] と海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] の成績を比較した結果、両試験で同様の成績となることが示された (2.5.4.3.4(2) 3 項)。

当該結果、及び一定の背景を有する患者集団における成績を 3 試験で比較した場合に同様の成績が示されていることを踏まえると、「臨床診断で DLB と判定されるが、中核症状の再現性が乏しく、probable DLB から診断名が変更された症例」について、国内では検討されていないが、日本人においても海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] と同様の結果を得られると推定される。

以上の検討において、同様の試験成績が示された患者集団の割合は、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] に組み入れられた全症例中の 81.8% (18/22 例)、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] に組み入れられた全症例 (15/15 例、健康成人を除く) であった。なお、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] における残りの 4 例は、組入れ時及び最終時の臨床診断で幻視のみが認められなかった症例 (症例番号 : 3)、組入れ時及び最終時の臨床診断で CBD と

判定された症例（症例番号：5）、組入れ時に AD と判定されたが最終時の臨床診断で特定不明と判定された症例（症例番号：15）、組入れ時及び最終時の臨床診断で possible DLB であった症例（症例番号：17）であり、いずれも 1 例の成績であるため、他の試験との比較が困難であった。

以上のことから、国内外の臨床試験成績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] の成績の再現性を示唆する結果を得たと考え、以下に、臨床試験の比較以外の項目についても評価し、総合的に再現性を評価する。

(3) 日本人における GE-001-Walker 試験成績の再現性について

以下のとおり、日本人を対象に海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] と同じ試験（剖検診断を真のスタンダードとする試験）を実施した場合、海外と同様の結果が得られると考える。

1) 外因性民族的要因について

2.5.1.5項に示したとおり、DLBについて国内外における、医療習慣、疾病の定義、診断ガイドライン及び現状の課題、治療方法及び現状の課題を比較した結果、本剤の使用環境は国内外で同じと考える。

2) 内因性民族的要因について

2.5.3項に示したとおり、国内外の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験並びに国内第Ⅲ相試験のデータを比較した結果、有効成分（イオフルパン（ ^{123}I ））の薬物動態及び薬力学がほぼ同様である。したがって、本剤は内因性民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考ええる。

3) 有効性及び安全性について

2.5.4.3.4(2)項に示したとおり、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験]、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] 及び海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において、同様の臨床症状が認められる患者集団を対象にした場合、本剤の診断精度（感度及び特異度）に大きな違いは見られないことが示された。さらに、国内外の第Ⅲ相試験で確認された本剤の至適投与量は同様（111～185MBq）であり、安全性にも特筆すべき違いはない。

また、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] を参考に、日本人 DLB 患者を対象として剖検診断を SOT とした試験としたデザインの概要として、以下の内容が考えられる。

対象：以下の基準を満たす DLB 患者

- ・ 年齢：組入れ時に 60～80 歳代の患者（海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] に組み入れられた患者と同様）
- ・ 臨床症状：CDLB ガイドライン第 1 版（1995 年）¹⁷⁾における probable DLB の基準を満たした患者（2 つ以上の中核症状が認められる患者）

評価項目：

- ・ 剖検時の神経病理学的診断を SOT とした場合の最初の臨床診断の感度及び特異度
- ・ 剖検時の神経病理学的診断を SOT とした場合の本剤を用いる SPECT 画像の視覚的評価の

感度及び特異度

剖検診断 (SOT) :

- ・ CDLB ガイドライン第3版 (2005 年)²²⁾の病理診断基準に従う。

上記の条件で組み入れられる日本人 DLB 患者について考察する。表 2.5.1.5-1 に示したとおり、国内外とも認知症疾患の 10 数%~20 数%が DLB であったと報告されており、発症頻度に国内外で大きな違いはないことが示されている。それらの報告の 1 つにおいて、一般住民を対象とした DLB を含む認知症疾患に関する国内の病理学的研究が実施されており、剖検診断で確定した DLB 患者における発症年齢は 82.2 ± 9.5 才、発症から死亡までの期間は 5.8 ± 4.1 年であった⁴²⁾。一方、海外医師主導試験[GE-001-Walker 試験]において剖検診断で確定した DLB 患者の発症年齢は 74.4 ± 9.5 才、発症から死亡までの期間は 6.3 ± 1.5 年であった。これらの結果より、国内の DLB 患者の方がやや高齢で治験への組入れは困難さが増すと予想される。

また、表 2.5.1.5-2 に示したとおり、DLB の病理学的亜型の内訳について国内外で大きな違いは無い。さらに、上記同様の一般住民を対象とした国内の病理学的研究において、DLB に併発した他の認知症疾患の頻度が示されている (表 2.5.4.3-11)。DLB に併発する認知症疾患は AD 及び血管性認知症 (以下、VaD) であったこと、また、AD を併発する頻度が VaD よりも高く、DLB との鑑別が最も困難な疾患であることが示されている。これらの結果は、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] における DLB 患者群と同様の傾向であると考ええる。

表 2.5.4.3-11 国内外における DLB に併発した認知症疾患の頻度

	症例数 (DLB 患者群に占める割合)			
	DLB のみ	DLB/AD	DLB/AD/VaD	DLB/VaD
国内の病理学的研究*	9 (29.0%)	13 (41.9%)	2 (6.5%)	7 (22.6%)
GE-001-Walker 試験	5 (55.6%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)

* : Sasaki et al (2011)³⁷⁾

以上の 1)~3)の点を踏まえて、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] を参考に、日本人 DLB 患者を対象として剖検診断を SOT とした試験のデザイン及び組み入れられる DLB 患者について考察すると、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になると考えられる。したがって、試験成績についても同様の結果を得られると考えられる。しかしながら、対象が高齢者であること、及び長期追跡による剖検診断の結果を得ることは国内では極めて困難であることから、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] は、本剤の有効性評価において非常に重要な結果である。

以上のとおり、日本人においても海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] と同様の結果が得られると考えられることから、DLB が疑われる日本人の認知症患者のうち、2.5.4.3.4(1)項に記載した、「パーキンソン症状が認められないか、又は軽度であって 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

の認知症疾患と診断されるが、DLB の中核症状が認められるため DLB を疑う患者」に対し、本剤を用いた SPECT 検査が臨床的に有用であると結論した。

2.5.4.3.5 T/B 比を加えることによる診断精度の向上

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] では、主要評価項目の「投与後 3 時間における SPECT 画像の画像読影委員会における盲検下の SPECT 画像読影の診断精度」について、感度 70.0%，特異度 90.9%であり，海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] の結果と同様であったものの，感度については閾値 50%に対して統計学的に有意な差が認められなかった。これは DLB 患者 10 症例のうち 3 症例が「正常」と判定されたためである。それら 3 症例の代表的な画像及び T/B 比を図 2.5.4.3-6 に示した。また，投与後 3 時間における全症例の T/B 比のプロットを図 2.5.4.3-7 に示した。

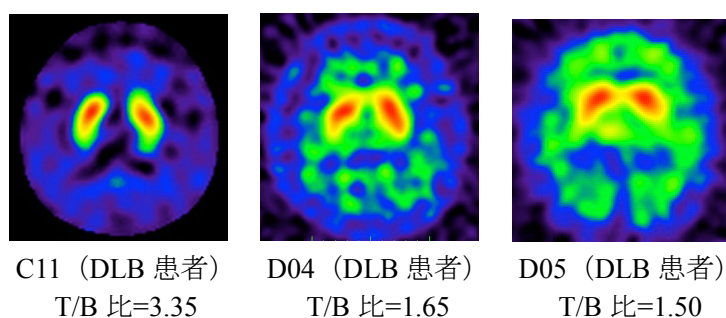
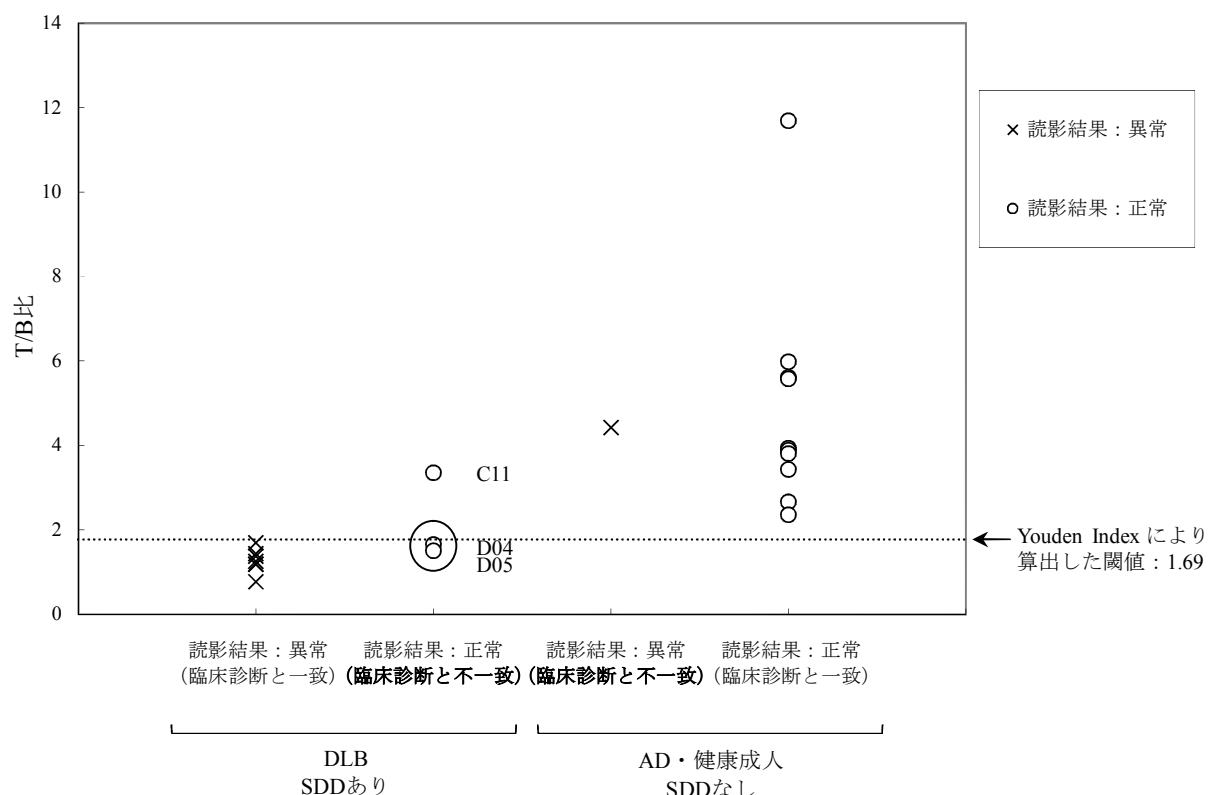


図 2.5.4.3-6 DLB 患者のうち SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例
(投与後 3 時間)



実線で囲んだ症例：DLB 患者のうち、SPECT 画像読影では「正常」と判定されたが、T/B 比で「異常」となった症例

図 2.5.4.3-7 NMA78P3-2 試験における臨床診断別・画像読影委員会の SPECT 画像読影の判定結果別 T/B 比のプロット（投与後 3 時間）

図 2.5.4.3-7 に示すように、SPECT 画像読影で「異常」と判定された症例はその判定結果が 1 症例を除いて臨床診断（SDD なし：AD・健康成人）と一致していたことから、SPECT 画像読影が「異常」の場合は判定が誤りである可能性は低いと考えられる。

一方、SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例（図 2.5.4.3-6 の 3 症例）については、DLB 患者が誤って「正常」と判定されている可能性がある。PD 及び DLB は SDD がある疾患であるが、線条体における SDD の現れ方は、必ずしも両疾患間で一致しないことが報告されている^{51, 52)}。一般に、PD では集積の左右差や正常な三日月型の欠損といった形状異常が特徴的な症例が多いのに対し、DLB では必ずしも集積の左右差や形状異常が認められるわけではなく、左右の対称性及び三日月型の形状を保持したまま、線条体への集積が全体的に顕著に低下する例も見られる。当該試験において DLB 患者のうち SPECT 画像読影で「正常」と判定された症例の画像も、線条体への集積は比較的左右の対称性及び三日月型の形状が保持されており、必ずしも PS に見られるような典型的な異常画像を示すわけではないことがわかる（図 2.5.4.3-6）。そこで、SPECT 画像を読影する際に、T/B 比が補足的な情報となり得るか検討した。Youden Index（感度＋特異度－1 の最大値）を与えときの T/B 比を閾値とした場合、図 2.5.4.3-7 に示したように、DLB 患者において SPECT 画像読影で「正常」と判定され臨床診断と一致しなかった 3 症例のうち、2 症例が「異常」となり臨床診断と一致した（図中の実線で囲んだ症例）。以上のことから、SPECT 画像読影の際に、T/B 比を補助的に用いることにより、感度が向上し DLB の見逃しを少なくできる可能性が示唆された。

2.5.4.3.6 レビー小体型認知症における有効性のまとめ

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] 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 患者では集積の異常が視覚的に判定可能であった。また、臨床診断の確定した症例を対象とした国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] と海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において、本剤の盲検下の SPECT 画像読影の診断精度に大きな差は認められず、日本人においても外国人と同様の診断精度であることが示された。

また、臨床症状の評価後に本剤の SPECT 撮像を行うという本剤の使用環境を考慮すると、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が本剤の実臨床での有効性を評価する上で重要な指標になると考えられる。国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] 及び海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において、非盲検下の SPECT 画像読影の高い診断精度が示された。

2.5.4.4 有効性に関する結論

国内第Ⅲ試験において「本邦で製造する本剤を日本人に投与して得られる SPECT 画像が、SDD のある PS 患者及び DLB 患者では異常型になること、一方で SDD のない健康成人、ET 患者及び AD 患者では正常型になること」を確認した。また、本剤の日本人における診断精度は、海外と同様であることが示された。

したがって、海外試験で示された本剤の有効性は、日本人においても同様であると判断した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画の概略

本剤の安全性は、国内第Ⅲ相試験 2 試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験]、並びに海外試験 9 試験 [CY95.FP.I 試験, CY96.FP.II 試験, PDT02005 試験, DP008-003 試験, PDT03007 試験, PDT304 試験, PDT301 試験, PDT408 試験及び PDT409 試験] を評価資料、国内第Ⅰ相試験 [NMA98P1 試験] 及び国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] を参考資料として評価した。なお、海外医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] は、安全性の評価を目的として実施されなかったため、安全性の解析には含めなかった。

本項では、国内第Ⅲ相試験 2 試験、並びに海外試験 8 試験 [CY95.FP.I 試験, CY96.FP.II 試験, PDT02005 試験, DP008-003 試験, PDT03007 試験, PDT304 試験, PDT301 試験及び PDT408 試験] の併合解析を行った統合安全性概要（以下、ISS）を中心に記載する。

2.5.5.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団の診断グループ別の被験者数を表 2.5.5.2-1 に示した。

国内試験 4 試験では、本剤又は NMA98 を投与した被験者 122 例の安全性データを安全性解析対象集団に含めた。その内訳は、PS 患者 50.8% (62/122 例)、DLB 患者 8.2% (10/122 例)、本態性振戦（以下、ET）患者 22.1% (27/122 例)、健康成人 14.8% (18/122 例)、その他（AD 患者）4.1% (5/122 例) であった。

海外試験のうち、第Ⅲ相試験 [PDT03007 試験] には 31 例の被験者を登録したが、全例とも先に第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] に参加した被験者のため、ISS では、この 31 例を第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] のデータに含めた。

海外試験 9 試験では、本剤を投与した被験者 1,064 例の安全性データを安全性解析対象集団に含めた。その内訳は、PS 患者 49.9% (531/1,064 例)、DLB 患者 15.8% (168/1,064 例)、ET 患者 2.7% (29/1,064 例)、健康成人 5.4% (57/1,064 例)、その他（血管性認知症及び AD を含む）23.9% (254/1,064 例)、診断不明 2.3% (25/1,064 例) であった。

検討した集団は、承認後に本剤が投与されると見込まれる集団の人口統計学的特性を反映すると考えられる。この集団は運動障害及び認知症の徴候及び症状を呈し、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有用と考えられる成人集団である。当該集団において呈する障害又は症状は年齢約 50 歳以上の成人が罹患し、加齢とともに罹患率及び有病率が上昇する。したがって、対象患者集団に小児は含まれず、本剤の臨床試験に小児は登録されていない。

表 2.5.5.2-1 安全性解析対象集団の診断グループ別の被験者数

試験番号	診断グループ別の被験者数						
	PS	DLB	ET	健康成人	その他	不明	合計
NMA98P1	0	0	0	12	0	0	12
NMA98P2(1)	46	0	22	0	0	0	68
NMA78P3-1	16	0	5	3	0	0	24
NMA78P3-2	0	10	0	3	5	0	18
国内試験合計 (%)	62 (50.8)	10 (8.2)	27 (22.1)	18 (14.8)	5 (4.1)	0 (0)	122 (100)
CY95.FP.I	0	0	0	12	0	0	12
CY96.FP.II	20	0	0	10	0	0	30
PDT02005*	26	0	0	0	25	0	51
DP008-003	160	0	29	35	0	0	224
PDT304	142	0	0	0	37	0	179
PDT301	0	168	0	0	158	0	326
PDT408	61	0	0	0	34	25	120
PDT409†	122	0	0	0	0	0	122
海外試験合計 (%)	531 (49.9)	168 (15.8)	29 (2.7)	57 (5.4)	254 (23.9)	25 (2.3)	1,064 (100)
全試験合計	593	178	56	75	259	25	1186
PDT03007‡	20	0	3	8	0	0	31

PS：パーキンソン症候群，DLB：レビー小体型認知症，ET：本態性振戦

*：PDT02005 試験における PS 患者は，血管性パーキンソニズム患者である。

†：PDT409 試験は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。

‡：PDT03007 試験の被験者 31 例は，全例が先に DP008-003 試験に参加した被験者であるため，DP008-003 試験のデータに含めた。

2.5.5.3 曝露状況

2.5.5.3.1 国内試験

国内試験の全被験者で本剤又は NMA98 は単回投与された。

国内試験での投与量は，第 I 相試験 [NMA98P1 試験] 144～216MBq，第 II 相試験 [NMA98P2(1) 試験] 162～188MBq，第 III 相試験 [NMA78P3-1 試験] 112～200MBq 及び第 III 相試験 [NMA78P3-2 試験] 109～198MBq であった。

2.5.5.3.2 海外試験

第 III 相試験 [PDT304 試験] に登録した被験者には，3 年間の期間中に本剤が最大 3 回投与された。第 III 相試験 [PDT03007 試験] の被験者 31 例は，先に第 III 相試験 [DP008-003 試験] に参加した被験者であり，本剤がそれぞれの試験で 1 回ずつの合計 2 回投与された。第 IIIb/IV 相試験 [PDT408 試験] の被験者 14 例には本剤が 2 回投与された。その他の試験の被験者は本剤が単回投与された。投与回数別の被験者の割合は，単回投与が 83.8% (892/1,064 例)，2 回投与が 6.9% (73/1,064 例)，3 回投与が 9.3% (99/1,064 例) であった。

海外試験での投与量は，1 回当たり 88～287MBq であった。

2.5.5.4 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.5.4.1 国内試験

第 III 相試験 [NMA78P3-1 試験] では，年齢（平均値±標準偏差）は 67.7±7.4 歳であり，65 歳未満が 29.2% (7/24 例)，65 歳以上が 70.8% (17/24 例) であった。なお，進行性核上性麻痺 (PSP)

患者では全4例が65歳以上であった。性別は男性41.7% (10/24例)、女性58.3% (14/24例)であり、多系統萎縮症 (MSA) 患者では全4例が女性であった。

第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] では、年齢 (平均値±標準偏差) は 75.6 ± 7.4 歳であり、65歳未満が11.1% (2/18例)、65歳以上が88.9% (16/18例) であった。なお、DLB患者の全10例及びAD患者の全5例が65歳以上であった。性別は男性66.7% (12/18例)、女性33.3% (6/12例) であった。

2.5.5.4.2 海外試験

ISSの安全性解析対象集団全体での年齢 (平均値±標準偏差) は 66.4 ± 10.96 歳であり、範囲は25～90歳であった。性別は男性57% (541/939例)、女性42% (398/939例) であった。被験者の大部分は白人であり (928/942例, 99%)、6例 (1%) は黒人、4例 (1%未満) はアジア系であった。身長 (平均値±標準偏差) は 168.4 ± 9.28 cm であり、範囲は131～198cmであった。体重 (平均値±標準偏差) は 72.4 ± 13.64 kg であり、範囲は33～130kgであった。Body Mass Index (以下、BMI) (平均値±標準偏差) は 25.5 ± 4.10 kg/m² であり、範囲は13～46kg/m² であった。

診断グループ別の年齢は健康成人の平均年齢が最低であり (55.9歳)、DLB患者の平均年齢が最高であった (73.5歳)。全体での男性の割合 (57%) と比較したとき、PS患者、ET患者及びDLB患者では男性の割合が高く (PS患者61%、ET患者69%、DLB患者62%)、健康成人での男性の割合 (39%) 及び診断不明での男性の割合 (28%) は低かった。身長、体重及びBMIの平均値は全ての診断グループ間で大きな差はなかった。

第Ⅳ相試験 [PDT409 試験] では、年齢 (平均値±標準偏差) は 66.9 ± 12.10 歳、性別は男性53% (65/121例)、女性46% (56/121例)、人種は大部分が白人であった (119/121例, 98%)。

2.5.5.5 安全性の成績

2.5.5.5.1 有害事象の概観

安全性評価に用いた国内試験4試験及び海外試験9試験で報告された有害事象の要約を表2.5.5.5-1及び表2.5.5.5-2に示した。

有害事象発現率は、国内試験ではNMA98P1試験: 83.3% (10/12例)、NMA98P2(1)試験: 35.3% (24/68例)、NMA78P3-1試験: 8.3% (2/24例)、NMA78P3-2試験: 11.1% (2/18例)、海外試験ではISS: 25% (231/942例)、PDT409試験: 2% (2/122例) であった。

被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は、国内試験ではNMA98P1試験: 0% (0/12例)、NMA98P2(1)試験: 13.2% (9/68例)、NMA78P3-1試験: 0% (0/24例)、NMA78P3-2試験: 0% (0/18例)、海外試験ではISS: 4% (39/942例)、PDT409試験: 1% (1/122例) であった。

高度の有害事象は、国内試験では認められず、海外試験では32例に認められ、頭痛の1例を除き、被験薬との因果関係は否定された。

死亡例は、国内試験では認められず、海外試験で6例に認められ、いずれの症例も被験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、国内試験では認められず、海外試験では37例に認められ、いずれの症例も被験薬との因果関係は否定された。

治験中止を引き起こした有害事象は、国内試験では認められず、海外試験では11例に認められ、1例を除き、被験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値異常変動発現率は、国内試験では NMA98P1 試験：83.3%（10/12 例）、NMA98P2(1) 試験：25.0%（17/68 例）、NMA78P3-1 試験：4.2%（1/24 例）、NMA78P3-2 試験：0%（0/18 例）、臨床検査を実施した海外試験では 1%未満（4/822 例）であった。

被験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現率は、国内試験では NMA98P1 試験：0%（0/12 例）、NMA98P2(1)試験：7.4%（5/68 例）、NMA78P3-1 試験：0%（0/24 例）、NMA78P3-2 試験：0%（0/18 例）、臨床検査を実施した海外試験では 0%（0/822 例）であった。

表 2.5.5.5-1 有害事象の要約（国内試験）

項目	例数 (%)			
	NMA98P1	NMA98P2(1)	NMA78P3-1	NMA78P3-2
安全性解析対象集団	12	68	24	18
有害事象発現例	10 (83.3)	24 (35.3)	2 (8.3)	2 (11.1)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	0 (0.0)	9 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高度の有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査値異常変動発現例*	10 (83.3)	17 (25.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
被験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現例	0 (0.0)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

*：器官別大分類「臨床検査」のうち、バイタルサイン及び心電図を除く臨床検査値異常を集計した。

表 2.5.5.5-2 有害事象の要約（海外試験）

項目	例数 (%)									
	ISS に含めた試験								ISS	PDT409
	CY95.FP.I	CY96.FP.II	PDT02005	DP008-003	PDT03007	PDT304	PDT301	PDT408		
安全性解析対象集団	12	30	51	224	31	179	326	120	942	122
有害事象発現例	0 (0)	1 (3)	7 (14)	36 (16)	5 (16)	122 (68)	42 (13)	7 (6)	231 (25)	2 (2)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	0 (0)	1 (3)	2 (4)	15 (7)	2 (6)	13 (7)	9 (3)	2 (2)	39 (4)	1 (1)
高度の有害事象発現例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	26 (15)	2 (<1)	1 (<1)	32 (3)	0 (0)
死亡例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	1 (<1)	0 (0)	5 (<1)	1 (1)
重篤な有害事象発現例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	32 (18)	2 (<1)	1 (<1)	36 (4)	1 (1)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	10 (6)	0 (0)	0 (0)	11 (1)	0 (0)
臨床検査値異常変動発現例*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	—	4 (<1) [†]	—
被験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0) [†]	—

—：未実施

*：器官別大分類「臨床検査」のうち、バイタルサイン及び心電図を除く臨床検査値異常を集計した。

†：臨床検査を実施していない PDT408 試験除いて発現率を算出した。

2.5.5.5.2 比較的良好に見られる有害事象

国内試験で比較的良好に見られた有害事象（発現率が 4 試験全体で 2%以上）は、尿中血陽性が 3.2%（4/122 例）、リンパ球百分率減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び総蛋白減少が各 2.5%（3/122 例）であった。国内試験の有害事象の程度別発現率は、高度 0%（0/122 例）、中等度 3.3%（4/122 例）、軽度 27.9%（34/122 例）であり、ほとんどの有害事象が軽度であった。

海外試験で比較的良好に見られた有害事象（ISS で発現率 2%以上）は、頭痛 4%（42/942 例）、悪心及び浮動性めまい各 2%（20/942 例）、並びに鼻咽頭炎 2%（16/942 例）であった。ISS の有

害事象の程度別発現率は、高度又は機能不全に陥る 3% (32/942 例)、中等度 9% (85/942 例)、軽度 12% (110/942 例) であり、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。

以上の結果から、比較的良好に見られる有害事象について、国内試験と海外試験との間で問題となるような違いはなかった。また、有害事象の程度は、国内試験ではほとんどが軽度であり、ISS ではほとんどが軽度又は中等度であった。

なお、非臨床試験においてイオフルパンの行動薬理作用はコカインに類似していることが示されており、毒性試験においても一般状態や血圧、心拍数への影響など、イオフルパンの中枢神経系への作用によると考えられる毒性所見が観察されていることから、本剤のコカイン様作用の有無について有害事象プロファイルを精査した。コカイン様作用とは、低用量では神経過敏、落ち着きのなさ、興奮、多幸気分、幻覚、頻呼吸及び徐脈、中用量では頻脈であり、高血圧、中枢神経刺激による嘔吐、振戦及び発作も含まれる⁵³⁾。臨床試験においてイオフルパンの薬理作用と考えられる有害事象の発現率は低く、嘔吐の 1 例を除いていずれも軽度又は中等度であり、高度であった嘔吐 1 例についても 2 日後に回復した。

2.5.5.5.3 被験薬との因果関係が否定できない有害事象

被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は、国内試験では NMA98P1 試験: 0% (0/12 例)、NMA98P2(1)試験: 13.2% (9/68 例)、NMA78P3-1 試験: 0% (0/24 例)、NMA78P3-2 試験: 0% (0/18 例)、海外試験では ISS: 4% (39/942 例)、PDT409 試験: 1% (1/122 例) であった。

国内試験全体で 2 例以上発現した被験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。海外試験全体で 2 例以上発現した被験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 1.4%

(15/1,064 例)、悪心 0.8% (8/1,064 例)、回転性めまい、口内乾燥、空腹、浮動性めまい及び蟻走感が各 0.3% (3/1,064 例)、注射部位血腫、味覚異常及び血腫が各 0.2% (2/1,064 例) であった。

ISS で、被験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現率は、軽度 2% (23/942 例)、中等度 2% (15/942 例)、高度又は機能不全に陥る 1%未満 (1/942 例) であった。

2.5.5.5.4 注射部位の評価

注射部位の評価は、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] のみで実施された。被験薬投与前後の注射部位の評価が、326 例で実施された。注射部位の観察結果が被験薬投与前に正常であった被験者 324 例において、投与後の注射部位の観察結果は、正常 303 例 (93.5%)、異常 21 例 (6.5%) であった。海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] で確認された注射部位の異常について、その内容は記録されなかった。しかし、有害事象として、「一般・全身障害および投与部位の状態」で注射部位紅斑 8 例、注射部位血腫 4 例、「皮膚および皮下組織障害」で紅斑 1 例、「血管障害」で血腫 8 例が報告されている。

2.5.5.5.5 死亡

治験期間中の死亡例については、国内試験では認められず、海外試験で 6 例に認められた。その内訳は、第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] の気管支癌 1 例、肺炎 1 例、大腿骨頸部骨折、左室不全及び心筋虚血の 1 例、敗血症 1 例の計 4 例、第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] の大腿骨頸部骨折 1 例、

並びに第Ⅳ相試験〔PDT409 試験〕の肺炎及び敗血症の 1 例であった。いずれの症例も被験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、国内試験では認められず、海外試験で 37 例に認められた。その内訳は、胸痛、肺炎及び大腿骨頸部骨折が各 3 例、腹痛、敗血症、転倒及び関節脱臼が各 2 例、貧血、不整脈、心房粗動、左室不全、心筋梗塞、心筋虚血、失明、白内障、腹部膨満、下痢、イレウス、兎径ヘルニア、膵炎、胃食道逆流性疾患、嘔吐、倦怠感、発熱、肝病変、頭部損傷、手首関節骨折、冠血管造影、気管支癌、気管支新生物、胃癌、髄膜腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、脳血管発作、認知症、てんかん、パーキンソン病、呼吸困難、胸水、肺塞栓症、心臓弁置換、椎間板手術、膝関節形成、内固定除去、腎移植、唾液腺手術及び静脈瘤が各 1 例であった。腹痛及び下痢が認められた 1 例を除き、被験薬との因果関係は否定されており、当該症例についても腸癌の症状であると推察された。

2.5.5.5.7 臨床検査値の評価

臨床検査値異常変動（器官別大分類「臨床検査」のうち、バイタルサイン及び心電図を除く臨床検査値異常）の発現率は、国内試験では NMA98P1 試験：83.3%（10/12 例）、NMA98P2(1)試験：25.0%（17/68 例）、NMA78P3-1 試験：4.2%（1/24 例）、NMA78P3-2 試験：11.1%（2/18 例）、臨床検査を実施した海外試験では 1%未満（4/822 例）であった。

被験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、国内試験では NMA98P1 試験：0%（0/12 例）、NMA98P2(1)試験：7.4%（5/68 例）、NMA78P3-1 試験：0%（0/24 例）、NMA78P3-2 試験：0%（0/18 例）、臨床検査を実施した海外試験では 0%（0/822 例）であった。

ISS では、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のいずれの項目についても、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。大部分の臨床検査項目において、大半の被験者で被験薬投与前後のいずれも基準範囲内の値であり、治験期間中の変化はごくわずかであったと考えられた。全体として、臨床検査値の各項目の値は基準範囲内であり、増加／減少の件数はほぼ一致しており、変化に一定の傾向がないことが示唆された。なお、例外として、クレアチンキナーゼ-MB 分画では、被験者の 28%が被験薬投与前に高値であったのが投与後に基準範囲内へ変化した。しかし、これらの変化は臨床上問題となる方向のものではなかった。

2.5.5.5.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

国内試験では、第Ⅰ相試験〔NMA98P1 試験〕でみられた変化は、いずれも生理的変動内の変化であり、有意な異常変動ではなく問題となる点はなかった。また、第Ⅲ相試験〔NMA78P3-1 試験〕では、投与後 6 時間の SPECT 撮像後の脈拍数に投与前からの有意な低下が認められたが、臨床的に軽微なものであり、重要な変化ではなかった。

ISS では、以下に示す変化が認められたが、いずれも臨床的に重要なものではなかった。

- ・ 収縮期血圧：被験薬投与前から 20mmHg 以上の変化は、46%（374/818 例）に認められた。

- ・ 拡張期血圧：被験薬投与前から 10mmHg 以上の変化は、61% (503/818 例) に認められた。
- ・ 脈拍数：被験薬投与前から 10 回/分以上の変化は、45% (366/817 例) に認められた。

ISS でバイタルサインのシフトテーブルを検討したところ、全体として、被験薬投与前後のバイタルサインの値は基準値範囲内であり、増加/減少の件数はほぼ一致しており、変化に一定の傾向がないことが示唆された。

(2) 心電図

国内試験では、心電図に異常所見は認められなかった。

ISS では、被験薬投与前後の心電図所見は、正常→正常 59% (466/794 例)、異常→異常 30% (242/794 例)、正常→異常 5% (38/794 例)、異常→正常 6% (48/794 例) であった。

心電図の間隔データは、海外第Ⅲ相試験[PDT301 試験] (30 例) 及び海外第Ⅲ相試験[PDT03007] (318 例) の 2 試験で収集された。収集された間隔データは、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔で、PDT03007 では補正 QT 間隔 [QTc] (補正式不明) を、PDT301 試験では Fridericia の補正 QT 間隔 [QTcF] 及び Bazett の補正 QT 間隔 [QTcB] をそれぞれ算出して評価した。

間隔データにおいて、被験薬投与後の投与前の値からの平均変化量で注目すべき値は、QTc を除いて確認されなかった。しかし、QTc を算出して評価した被験者は 30 例であり、QTcB 及び QTcF を算出して評価した 318 例に比べ少数であった。一般的な補正法により算出した QTcB 及び QTcF の結果からは臨床上の懸念となる所見は認められなかった。

QT、QTc、QTcB 及び QTcF の各間隔の投与前から投与後にかけての変化について、その程度は基準値の範囲内、又は基準値をわずかに超える程度であり、その変化の傾向としては増加と減少が同数であり、一定の傾向でないことが示唆された。

2.5.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

国内第Ⅲ相試験 2 試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] 及び ISS で本剤の有害事象発現率に影響を及ぼす可能性のある因子について検討した結果、著しい差は認められなかった。

(1) 内因性要因

国内第Ⅲ相試験 2 試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] 及び ISS で、本剤の有害事象発現率に影響を及ぼす可能性のある因子として年齢、性別、人種について検討した結果、年齢 (65 歳未満, 65 歳以上)、性別及び人種別 (白人, 日本人) で、有害事象発現率に著しい差は認められず、一定の傾向は認められなかった。

(2) 腎障害患者

重大な腎機能障害のある患者を対象とした試験は実施していない。

(3) 肝障害患者

重大な肝機能障害のある患者を対象とした試験は実施していない。

(4) 薬物相互作用

国内及び海外試験においてヒトでの薬物相互作用に関する検討は行われていない。

非臨床試験成績から選択的セロトニン再取込み阻害薬のフルボキサミンがイオフルパン (^{123}I) の集積に影響を及ぼす可能性が示されている。また、イオフルパンは PD 治療薬である L-ドパの薬理作用を延長したが、この薬理作用の延長は臨床用量の 160,000 倍のイオフルパンを併用した際に認められ、臨床用量の 16,000 倍を併用した際には認められなかったことから、本剤を臨床用量で投与したときに L-ドパの薬理作用に影響する可能性は低いと考えられた。

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（以下、SERT）に対しても結合親和性を有することが非臨床試験で示されている（2.6.2.2.1 項）。選択的セロトニン再取込み阻害薬であるフルボキサミンマレイン酸塩は、ラットを用いたイオフルパン (^{123}I) の DAT 結合性を検討した試験において、SERT 密度の高い視床下部及び後頭葉皮質へのイオフルパン (^{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、プラセボ群と比較しイオフルパン (^{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⁵⁴⁾。以上から、いずれの選択的セロトニン再取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。また、DAT に高い親和性で結合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いる^{55, 56)}。

以上のことから、添付文書（案）【使用上の注意】の「3. 相互作用」の項に以下のように記載することとした。

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	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	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。

(5) 妊娠及び授乳時の使用

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は、国内及び海外試験のいずれにおいても組入れから除外したため、妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。また、本剤の生殖発生毒性を評価した動物試験は行われていない。

しかし、放射線が生殖発生毒性を誘発することは広く知られている。また、イオフルパン (^{123}I) のヒト乳汁への移行性は明らかではない。

以上のことから、添付文書（案）【使用上の注意】の「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の

項に以下のように記載することとした。

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。

(6) 過量投与

国内及び海外試験において過量投与例はなかった。

なお、本剤は通常 1 バイアル (111～185MBq) を単回投与されることから、過量投与の可能性はない。

(7) 薬物乱用

本剤は、検査の際に、医師の下で患者に投与される診断用放射性医薬品であり、服薬コンプライアンスは非常に高く、乱用される可能性はないと考えられる。

なお、非臨床試験においてイオフルパンの行動薬理作用はコカインに類似していることが示されており、毒性試験においても一般状態や血圧、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毒性所見が観察されている。

臨床試験においてイオフルパンの薬理作用と考えられる有害事象の発現率は低く、嘔吐の 1 例を除いていずれも軽度又は中等度であり、高度であった嘔吐 1 例についても可逆的であったことから、本剤の依存性及び乱用の可能性は低いと考えられる。

(8) 離脱症状及び反跳現象

本剤は単回投与製剤であることから、離脱症状及び反跳現象については検討されていない。

(9) 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する検討は行われていない。自動車運転及び機械操作に影響すると考えられる事象として、神経系障害、精神障害及び眼障害に分類される有害事象の発現率を検討した。その結果、浮動性めまい、傾眠など、自動車運転及び機械操作に影響すると考えられる有害事象の発現率は低く、これらの重症度はいずれも軽度又は中等度であり、臨床的に重要と考えられる事象は認められなかった。

以上のことから、本剤が自動車の運転など危険を伴う機械の操作に対する影響を与える、又は精神機能の障害を発現する可能性は低いと考えられる。

2.5.5.5.10 海外における市販後の使用経験

本剤は 2013 年 7 月現在、34 の国又は地域で販売が承認されている。曝露患者数は製造施設から発送されたバイアル数から推定された。2012 年 7 月 27 日までに、臨床試験及び市販後において 例以上の患者が本剤に曝露された。

以下の PSUR を 5.3.6 項に添付した。

- ・ 第 7 回 PSUR (期間: 2000 年 7 月 28 日～2007 年 7 月 27 日, 推定投与患者数: 約 例)
- ・ 第 8 回 PSUR (期間: 2007 年 7 月 28 日～2008 年 7 月 27 日, 推定投与患者数: 約 例)

- ・ 第9回 PSUR（期間：2008年7月28日～2009年7月27日，推定投与患者数：約 []）
- ・ 第10回 PSUR（期間：2009年7月28日～2010年7月27日，推定投与患者数： []）
- ・ 第11回 PSUR（期間：2010年7月28日～2011年7月27日，推定投与患者数： []）
- ・ 第12回 PSUR（期間：2011年7月28日～2012年7月27日，推定投与患者数： []）

(1) 重篤な有害事象

第7回 PSUR でてんかん発作1件（クロナゼパムが投与され，30分後に回復），第11回 PSUR で血中ナトリウム減少1件（報告時点では回復）が報告された．いずれも本剤の投与との関連性はないと判断された．

(2) 安全性に関する報告

- ・ 第7回 PSUR では8報告（11件）あり，注射部位疼痛が5件，並びにインフルエンザ様疾患，てんかん，味覚異常，不安，悪心及び頭痛が各1件であった．注射部位疼痛については，投与経路（手背の小さな静脈）が疼痛を生じる要因であった可能性がある．海外では製品概要を改訂し，「4.8 Undesirable Effects」（副作用）の項に，まれな副作用として注射部位疼痛を含めることとした．
- ・ 第8回 PSUR では3報告（5件）あり，鼻出血，血管迷走神経性失神，過敏症，苦悶感，及び頭痛が各1件であった．
- ・ 第9回 PSUR では5報告（6件）あり，過敏症が3件，並びに注射部位疼痛，注射部位刺激感及び頭痛が各1件であった．
- ・ 第10回 PSUR では自発報告はなかった．
- ・ 第11回 PSUR では2報告（3件）あり，顔面痛，悪心及び冷汗が各1件であった．
- ・ 第12回 PSUR では2報告（2件）あり，注射部位疼痛及び失神が各1件であった．

(3) 有効性に関する報告

- ・ 第8回 PSUR で，有効性の欠如6報告を受領した．4報告は使用者の責任であり，原因不明及び調査中が各1報告であった．
- ・ 第9回 PSUR で，有効性の欠如6報告を受領した．このうち5報告は，添付文書を遵守しない等の使用者の不注意によるものであり，1報告は原因不明であった．
- ・ 第10回 PSUR で，有効性の欠如7報告を受領した．このうち3報告は脈絡叢への取込みであり，4報告は原因不明であった．これらに関して傾向はなく，本剤の品質に問題は認められなかった．
- ・ 第11回 PSUR で，有効性の欠如9報告，異常画像1報告を受領した．これらに関して傾向はなく，本剤の品質に問題は認められなかった．
- ・ 第12回 PSUR で，有効性の欠如8報告，異常画像6報告を受領した．これらに関して傾向はなく，本剤の品質に問題は認められなかった．

上記に加えて，過敏症が1件報告されている（資料番号：5.3.6-6）．

薬物相互作用、過量投与、薬物乱用又は誤用、妊婦及び授乳中の婦人への投与に関する肯定的又は否定的な経験、特別な患者集団（小児、高齢者、臓器障害など）での経験、長期投与の影響、副作用の頻度の増加などに関して、重要な新しい情報は受領していない。

本剤の販売承認申請が各国の規制当局によって拒絶されたことはない。承認の延期又は撤回の経験はなく、製品回収又は流通制限の例はない。安全性を理由とした対象患者群又は適応症の変更措置、臨床試験プログラムの縮小がされたことはない。また、製品の処方が変更されたことはない。

2.5.5.6 安全性に関する結論

本剤 88～287MBq を静脈内投与したときの安全性を評価した結果、有害事象は少なく、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、腸癌の症状と推察された腹痛及び下痢の 1 例を除いて認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び心電図でも考慮すべき所見は認められなかった。以上のことから、本剤の安全性に問題はなく忍容性は良好であることが確認できた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 パーキンソン症候群

PS の代表的な疾患である 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ための背景病理に基づいた客観的指標が患者の適切な管理のために求められている。

(1) PS の診断において、線条体の DAT の分布を画像化することにより、既存の検査方法では得ることが困難な SDD の有無に関する情報を提供する。

- ・ 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] において、日本人において線条体における DAT 分布の画像化が可能であることが示され、SDD のない ET 患者では集積は正常であり、PS 患者では SDD があることを示す集積の異常を確認できた。さらに、PS 患者、ET 患者及び健康成人を対象として、投与量 111 及び 185MBq と設定し、盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度を評価した結果、投与後 3 時間の撮像では感度 100.0%、特異度 90.9%であり、高い診断精度が示された。
- ・ 海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験及び PDT304 試験] において、投与量 111～185MBq、撮像時間を投与後 3～6 時間と設定して同様の評価を行った結果、感度はそれぞれ 94.9%、78.0%、特異度はそれぞれ 93.5%、96.8%と、高い診断精度が示された。

国内及び海外の試験成績に大きな差は認められず、いずれも高い感度及び特異度が示された。したがって、本剤は PS の診断において、SDD の有無に関する客観的な情報を高い精度で提供することが示された。

(2) 本剤を用いた SPECT 検査により、診断精度が向上する。

- ・ 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] において、PS 患者、ET 患者及び健康成人を対象として日本人での非盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度を評価した結果、投与後 3 及び 6 時間の撮像のいずれも感度 100.0%、特異度 90.9%であり、高い診断精度が示された。
- ・ 海外第Ⅲ相試験 2 試験 [DP008-003 試験、PDT304 試験] 及び第Ⅲb/Ⅳ相試験 (PDT408 試験) において同様の評価を行った結果、感度はそれぞれ 97.5%、80.3%、97.9%、特異度はそれぞれ 98.4%、90.3%、76.7%であり、高い診断精度が示された。

したがって、臨床診断に本剤を用いた SPECT 検査を加えることで、PS 患者と ET 患者を高い精度で診断可能であることが示された。

治験実施医療機関における非盲検下の SPECT 画像読影は国内第Ⅲ相試験では副次評価項目としていたが、患者の臨床経過や症候等を踏まえて総合的に診断されるという実際の臨床現場での本剤の使用環境を考慮すると、本評価項目は臨床使用における本剤の有効性を評価する上で重要な指標であると考えられる。

(3) 医師の診断の確信度を向上させる。

- ・ 海外で実施された 2 試験 (第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] 及び第Ⅳ相試験 [PDT409 試験])

において、本剤の SPECT 画像の情報により、患者が「PS である」又は「PS ではない」という医師の診断の確信度が向上した。

- (4) 確定診断が困難な初期パーキンソン症状を示す患者において、正確な診断をサポートする。
- ・ 臨床診断が未確定な症例を対象とし、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、本剤の SPECT 画像読影はベースラインの臨床診断よりも高い特異度を示した (SPECT 画像読影 : 96.8%, 臨床診断 : 51.6%)。
 - ・ 臨床診断が未確定な症例を対象とし、24 箇月後に確定した臨床診断を SOT に用いた海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験] において、ベースラインの臨床診断の診断精度は SPECT 画像が得られる前は感度 68.1%, 特異度 36.7%であったのに対し、得られた後は感度 87.2%, 特異度 70.0%であり、本剤の SPECT 画像により医師の臨床診断の診断精度が向上することが示された。

日本人を対象とした未確定症例での試験は実施していないが、確定症例を対象とした国内及び海外の第Ⅲ相試験で同様の診断精度が示されていることから、未確定症例についても国内外で同様の診断精度を示すと考えられる。したがって、本剤は日本人においても確定診断が困難な初期の PD 患者の正確な臨床診断をサポートし、発症早期の PD 患者に対する抗 PD 薬による治療開始の判断を可能にし、早期の治療介入による予後の改善に寄与できるものとする。

- (5) 無用な抗 PD 薬の投薬を回避することができる。

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²⁶⁾、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 との鑑別が困難で、PD と誤診される。本剤は PD が疑われる患者集団又は PD と臨床診断された患者集団から SWEDD を除外することが可能であり、SWEDD 症例における無用な抗 PD 薬の長期投与の回避に寄与することが期待される。

2.5.6.1.2 レビー小体型認知症

DLB は幻視、妄想等の精神症状が出やすく抗精神病薬がよく使用される。しかし、抗精神病薬への過敏性を有することから、抗精神病薬を使用すると症状が悪化し、身体硬直が起こり日常生活活動が著しく低下する場合があるため、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¹⁹⁾。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²⁰⁾、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。

(1) DLB の診断において、線条体の DAT の分布を画像化することにより、既存の検査方法では得ることが困難な SDD の有無に関する情報を提供する。

- ・ 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] において、日本人において線条体における DAT 分布の画像化が可能であり、SDD のない AD 患者では集積は正常であり、DLB 患者では SDD があることを示す集積の異常を確認できた。一方、DLB 患者、AD 患者及び健康成人を対象として、投与量 111 及び 185MBq と設定し、盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度を評価した結果、投与後 3 時間の撮像では感度 70.0%、特異度 90.9%であり、感度については閾値 50%に対して有意な差が認められなかったが、特異度は高かった。
- ・ 海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において、投与量 111～185MBq、撮像時間を投与後 3～6 時間と設定して同様の評価を行った結果、感度 78.4%、特異度 90.1%と、高い診断精度が示された。

国内第Ⅲ試験において主要評価項目であった投与後 3 時間の感度は 70.0%であり、閾値 50%に対して有意な差が認められなかったが、同様の評価を行った海外試験の結果と大きな差がないこと、1 症例の結果の違いによるものであること、及び副次評価項目である投与後 6 時間では統計学的に有意な差が認められていることから、日本人においても海外と同様の診断精度を示すものと考えられる。したがって、本剤は DLB の診断において、SDD の有無に関する客観的な情報を提供することが示されたと考える。

(2) 本剤を用いた SPECT 検査により、診断精度が向上する。

- ・ 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] において、DLB 患者、AD 患者及び健康成人を対象として非盲検下における本剤の SPECT 画像読影の診断精度を評価した結果、投与後 3 及び 6 時間の撮像のいずれも感度 80.0%、特異度 100.0%であり、高い診断精度が示された。
- ・ 海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] において同様の評価を行った結果、感度 89.9%、特異度 81.6%であり、高い診断精度が示された。
- ・ 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。

したがって、臨床診断に本剤を用いた SPECT 検査を加えることで、DLB 患者と AD 患者を高い精度で診断可能であることが示された。

治験実施医療機関における非盲検下の SPECT 画像読影は国内第Ⅲ相試験では副次評価項目としていたが、患者の臨床経過や症候等を踏まえて総合的に診断されるという実際の臨床現場での本剤の使用環境を考慮すると、本評価項目は臨床使用における本剤の有効性を評価する上で重要な指標であると考えられる。

(3) 最新の臨床診断基準に基づいた DLB の診断が可能になる。

現在一般的に用いられている DLB の診断基準は CDLB ガイドラインであり、2005 年に第 3 版として改訂されている。第 3 版の改訂では「SPECT 又は PET で示される基底核でのドパミントランスポーターへの集積低下」が重要な示唆症状として追加されにもかかわらず、その検査に必要な薬剤は本邦では未承認であり、国際的な診断基準に則った診断が困難な状況にある。国内に

において本剤が使用できるようになれば、海外と同様の示唆項目の評価が可能となり、専門医がより正確に DLB を診断する上で有用な情報となることが期待される。

2.5.6.2 リスク

- 本剤の国内第Ⅲ相試験 2 試験において、副作用は認められなかった。また、有害事象は全て軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。
- 海外試験において、37 例に重篤な有害事象が認められたが、腸癌の症状と推察された腹痛及び下痢の 1 例を除き、被験薬との因果関係は否定された。
- 本剤の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と同程度以下であった。
- 海外における市販後の使用経験（ 例以上）においても、本剤の臨床使用に関して、安全性上考慮すべき事項は認められていない。

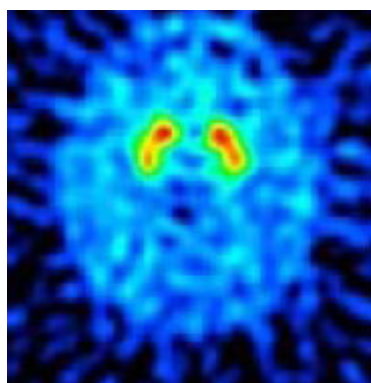
2.5.6.3 本剤の有効性を向上させるための方策

国内第Ⅲ相試験において、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を評価した結果、NMA78P3-1 試験の副次評価項目である投与後 6 時間の特異度、及び NMA78P3-2 試験の主要評価項目である投与後 3 時間における感度で統計学的に有意な結果が得られなかった。その結果を受け、本剤の有効性を向上させるための方策について考察した。

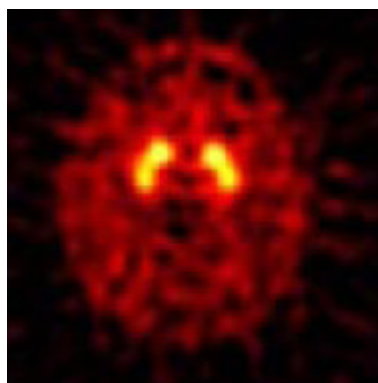
(1) 画像表示方法

「色階調を強調した表示」と「色階調を単調化した表示」を併用することで、線條体の形状がより視認しやすくなる。米国核医学会が 2012 年 1 月に公開した本剤の画像診断ガイドライン⁵⁷⁾にも併用を推奨するよう記載されている。

図 2.5.6.3-1 に示すように、色階調を強調した表示（図左）では読影時に高集積部位（赤色の領域）が強調されてしまうため、それと比較してやや集積が低下した領域を「異常」と判定しやすくなってしまふのに対し、色階調を単調化した表示（図右）では線條体の形状が比較的容易に判別できると期待される。



色階調を強調した表示



色階調を単調化した表示

図 2.5.6.3-1 画像表示方法

(2) 画像読影における T/B 比の利用

T/B 比を SPECT 画像読影の補助として用いることにより、PS を疑う症例については ET が誤って PS と診断されることを少なく、DLB を疑う症例については DLB の見逃しを少なくすることができると考えられる（2.5.4.2.4 項及び 2.5.4.3.5 項）。

(3) 読影者の教育訓練

国内第Ⅲ相試験において、画像読影委員間で読影結果が異なる症例が散見された。したがって、教育訓練用資材を作成し、あらかじめ「正常」／「異常」の判定基準を読影者に教育訓練する必要があると考えられる。特に、最も集積の高い部位と比較して、どの程度の集積が保たれていれば「正常」と判定すべきかについて、その例示を示すことは重要と考えられる。

2.5.6.4 推奨される用法・用量

(1) 投与量

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

海外試験では PS 及び DLB を対象として本剤 111～185MBq の安全性及び有効性が評価された。その結果、安全性評価が実施された 9 試験では、1,064 例に対して本剤 88～287MBq が投与されたが、被験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象はなかった。また、PS 及び DLB の診断において本剤の SPECT 画像読影の高い診断精度（感度及び特異度）が示され、投与量 111～185MBq で承認されている。

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

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] では海外承認用量の下限である 111MBq、及び上限である 185MBq を投与量に設定し、本剤の日本人における有効性及び安全性を検証した。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 画像読影の診断精度」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）に対して統計学的に有意に高く、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 画像読影の診断精度」は感度 70.0%、特異度 90.9%であり、感度については閾値 50%に対して統計学的に有意な差が認められなかった。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と同程度以下

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) 撮像時間

国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] 及び海外第Ⅱ相試験 [CY96.FP.II 試験] では、本剤の有効成分であるイオフルパン (^{123}I) の脳内分布について、線条体の特異的結合の指標である T/B 比〔(線条体の放射能－後頭葉の放射能)／後頭葉の放射能〕を算出し、その経時的推移を評価した。その結果、国内及び海外ともに T/B 比は投与後 3～6 時間で安定していたことから、至適撮像時間は本薬投与後 3 時間から 6 時間の間であると判断した。

さらに、国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] において、本薬の SPECT 画像読影の診断精度は、投与後 3、4 及び 6 時間のいずれの撮像時間点においても高いことが示された。

また、海外試験では、撮像時間を本剤投与後 3～6 時間と設定して有効性が検証され、投与後 3～6 時間で承認されている。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] では撮像時間を投与後 3 時間及び 6 時間に設定し、本剤の日本人における有効性を検証した。

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 画像読影の診断精度」は感度 100.0%，特異度 90.9%であり、感度、特異度ともに閾値 50%に対して統計学的に有意に高かった。副次評価項目である「投与後 6 時間における画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度」は感度 100.0%，特異度 54.5%であり、特異度について統計学的に有意な結果が得られなかったが、感度は閾値 50%に対して統計学的に有意に高かった。

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 画像読影の診断精度」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が、海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] の成績（感度 78.5%，特異度 92.8%）と大きな差はないことが示された。一方、副次評価項目である「投与後 6 時間における画像読影委員会による盲検下の SPECT 画像読影の診断精度」は感度 80.0%，特異度 81.8%であり、感度、特異度ともに閾値 50%に対して統計学的に有意に高かった。

国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] において、一部の評価項目を検証できなかったものの、本剤の実際の臨床使用における有効性を推測する上で重要な指標であると考えられる「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」はいずれの撮像時間点においても高く、統計学的に有意な結果が得られている。

以上のことから、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。

2.5.6.5 結論

本剤は、シンチグラフィにより DAT の分布を画像化し、既存の検査方法では得ることが困難な SDD の有無を確認することが可能な唯一の医薬品である。PD 及び DLB は SDD の見られる代表的な神経変性疾患である。国内及び海外試験において、本剤を 111～185MBq 投与し投与後 3～6 時間に撮像した SPECT 画像を用いることにより、両疾患を高い精度で診断できることが示された。

安全性については、国内及び海外試験において、本剤の安全性に問題はなく忍容性は良好であることが確認できた。また、本剤の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と同程度以下であった。

現在、本邦では臨床経過や症候を指標として PS や DLB の診断が行われているが、特に病初期では診断が困難な症例が少なくない。本剤はシンチグラフィにより DAT の分布を画像化することにより、PS や DLB を疑う症例に対して、既存の検査方法では得ることが困難な SDD の有無という背景病理に関する客観的な情報を提供することから、高い精度での診断を可能にし、早期の治療介入や適切な患者管理等に寄与するものと考えられる。また、安全性について特に懸念すべき問題はない。したがって、本剤をパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断のための検査に用いる診断用放射性医薬品として医療現場へ提供することは意義があると考えられる。

2.5.7 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) 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.
- 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) 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.
- 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, 医学書院, 2010; 938-71.

- 10) Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 991: 1-14.
- 11) Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology.* 2004; 62: 932-6.
- 12) 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.
- 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.
- 14) 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.
- 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, 医学書院, 2010; 928-30.
- 16) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol.* 1976; 36: 221-33.
- 17) 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.
- 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.
- 19) Frank C. Dementia with Lewy bodies. Review of diagnosis and pharmacologic management. *Can Fam Physician.* 2003; 49: 1304-11.
- 20) 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 26) 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.
- 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.
- 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>.
- 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-Amd3.pdf>
- 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 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.
- 34) 社団法人 日本アイソトープ協会 医学・薬学会 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 44) Lindboe CF, Hansen HB. The frequency of Lewy bodies in a consecutive autopsy series. *Clin Neuropathol*. 1998; 17: 204-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 53) AHFS DRUG INFORMATION. 2005; 2713-4.
- 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.
- 55) 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 [^{123}I]FP-CIT and a dedicated small animal SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32: 308-13.
- 56) Nikolaus S, Antke C, Beu M, Kley K, Larisch R, Wirtz 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.

- 57) 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.