

ダットスキャン静注

CTD 第2部（モジュール2）

2.7.6 個々の試験のまとめ

日本メジフィジックス株式会社

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ	6
2.7.6.1 海外第Ⅰ相試験 [CY95.FP.I 試験]	9
2.7.6.2 国内第Ⅰ相試験 [NMA98P1 試験]	22
2.7.6.3 海外第Ⅱ相試験 [CY96.FP.II 試験]	39
2.7.6.4 国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験]	53
2.7.6.5 海外第Ⅳ相試験 [PDT409 試験]	78
2.7.6.6 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験]	103
2.7.6.7 海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験]	128
2.7.6.8 海外第Ⅲ相試験 [PDT304 試験]	151
2.7.6.9 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 [PDT408 試験]	200
2.7.6.10 海外第Ⅱ相試験 [PDT02005 試験]	222
2.7.6.11 海外第Ⅲ相試験 [PDT03007 試験]	238
2.7.6.12 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験]	248
2.7.6.13 海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験]	272
2.7.6.14 医師主導試験 [GE-001-Walker 試験]	290

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
イオフルパン (^{123}I) ^{123}I -FP-CIT	本剤の有効成分, Methyl (1R, 2S, 3S, 5S)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4- ^{123}I iodophenyl)-8-azabicyclo [3.2.1]octane-2-carboxylate
本剤	NMA78, Ioflupane I123 Injection, 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
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance : 分散分析
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under curve : 曲線下面積
BIE	Blinded image evaluation : 盲検下での SPECT 画像読影
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
β -CIT	2 β -Carboxymethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane
COD	Confidence of diagnosis : 診断の確信度
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disorder : 慢性閉塞性肺疾患
CP	Consensus Panel : コンセンサス委員会
CRF	Case Report Form : 症例報告書
CPK	Creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ
CSR	Clinical study report : 治験総括報告書
CT	Computed Tomography : コンピュータ断層撮影
CUPS	Clinically uncertain Parkinsonian symptoms : 臨床診断が確定していないパーキンソン症候群
CVD	Cerebral vascular disorder : 脳血管疾患
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
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition : 精神疾患の診断・統計マニュアル 第4版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision : 精神疾患の診断・統計マニュアル 第4版新訂版
ET	Essential tremor : 本態性振戦
FAS	Full Analysis Set : 最大の解析対象集団
FN	False negative : 偽陰性
FP	False positive : 偽陽性

用語及び略号	内容
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase : γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
Gy	Gray : グレイ. 吸収線量の単位.
H&Y	パーキンソン病の臨床的重症度分類の 1 つ (Hoehn & Yahr) . 国内第 II 相試験 [NMA98P2(1)試験] では Modified Hoehn & Yahr を指す.
β -HCG	beta-human chorionic gonadotropin : ヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット
HRU	Healthcare Resource Use : 医療資源の利用
^{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)
ICC	International Consensus Criteria CDLB ガイドラインと同義.
IIE	Independent Image Evaluation : 独立した画像評価
ITD	Intention-To-Diagnose : 診断企図 (解析) , 診断意図に基づく (解析)
%ID	% of injected dose : 投与量に対する割合 (%)
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LLT	Lower-Level Terms : 下層語 (MedDRA の構造)
MDMA	3,4-methylenedioxymethamphetamine
MDS	Movement Disorder Specialists : 運動障害専門医
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese edition : ICH 国際医薬用語集日本語版
MIRD 法	放射性薬剤の投与を受けた被験者における被曝線量 (Medical Internal Radiation Dose) の計算法
MMSE	Mini-Mental State Examination : ミニメンタル・ステート検査
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MRI	Magnetic Resonance Imaging : 磁気共鳴画像法
MSA	Multiple System Atrophy : 多系統萎縮症
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NINDS-SPSP	National Institute of Neurological Disorders and the Society for Progressive Supranuclear Palsy
NMA98	本剤と添加剤が異なる開発初期の被験薬
NPV	Negative predictive value : 陰性的中率
OCC	Occipital cortex : 後頭葉皮質
PD	Parkinson's disease : パーキンソン病
PP	Per protocol : 治験実施計画書に適合した (集団)
PPS	Per Protocol Set : 治験実施計画書に適合した対象集団
PPV	Positive predictive value : 陽性的中率

用語及び略号	内容
PS	Parkinsonian syndrome : パーキンソン症候群
PSP	Progressive Supranuclear Palsy : 進行性核上性麻痺
PT	Preferred Terms : 基本語 (MedDRA の構造)
QOL	Quality of life : 生活の質
ROC	Receiver operating characteristic : 受信者動作特性
ROI	Region of Interest : 関心領域
SD	Standard deviation : 標準偏差
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.
SOC	System Organ Class : 器官別大分類 (MedDRA の構造)
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
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
TIA	Transient Ischaemic Attack : 一過性脳虚血発作
TN	True negative : 真陰性
TP	True positive : 真陽性
UKPDS	United Kingdom Parkinson's Disease Society
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, Part III (運動能力検査) を意味する.
VaD	Vascular dementia : 血管性認知症
VAS	Visual analogue scale : 視覚的アナログ尺度

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6 臨床試験一覧表

地域	試験番号 (相)	試験の種類	試験デザイン	用法・用量	対象	被験者数 (安全性解析対象集団)	実施期間	資料番号
海外	CY95.FP.I (第 I 相)	薬物動態、安全性及び 忍容性	単一施設 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111MBq (88～128MBq) SPECT 撮像： 投与後 5 分～48 時間	健康成人	12 例	1995 年 1 月～ 1996 年 1 月	5.3.3.1-1 (評価)
国内	NMA98P1 (第 I 相)	薬物動態及び安全性	単一施設 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 167MBq (144～216MBq) SPECT 撮像（全身像）： 投与後 15 分～48 時間	健康成人	12 例	1998 年 1 月～ 1999 年 1 月	5.3.3.1-2 (参考)
海外	CY96.FP.II (第 II 相)	有効性及び安全性 (探索)	単一施設 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111MBq (97～121MBq) SPECT 撮像： 投与後 10 分、並びに 1, 2, 3, 4.5 及び 6 時間	PD 患者 健康成人	30 例	1996 年 1 月～ 1997 年 1 月	5.3.4.2-1 (評価)
国内	NMA98P2(1) (第 II 相)	有効性及び安全性 (探索)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 167MBq (162～188MBq) SPECT 撮像： 投与後 3, 4, 6 時間	PS 患者(PD 患者, MSA 患者及び PSP 患者) ET 患者	68 例	2000 年 1 月～ 2001 年 1 月	5.3.4.2-2 (参考)
海外	PDT409 (第 IV 相)	臨床的有用性 (検証)	多施設共同 非盲検 無作為化 群間比較	投与量（実投与量）： 111～185MBq (121～203MBq) SPECT 撮像： 投与後 3～6 時間	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）	258 例	2006 年 10 月～ 2011 年 1 月	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

表 2.7.6 臨床試験一覧表（続き）

地域	試験番号 (相)	試験の種類	試験デザイン	用法・用量	対象	被験者数 (安全性解析対象集団)	実施期間	資料番号
国内	NMA78P3-1 (第Ⅲ相)	有効性及び安全性 (検証)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111, 185MBq (112～120MBq, 188～200MBq) SPECT 撮像： 投与後 3, 6 時間	PS 患者 (PD 患者, MSA 患者及び PSP 患者) ET 患者 健康成人	24 例	20 年 月～ 20 年 月	5.3.5A.2-1 (評価)
海外	DP008-003 (第Ⅲ相)	有効性及び安全性 (検証)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111～185MBq (111～201MBq) SPECT 撮像： 投与後 3～6 時間	PS 患者 (PD 患者, MSA 患者及び PSP 患者) ET 患者 健康成人	224 例	19 年 月～ 19 年 月	5.3.5A.2-2 (評価)
海外	PDT304 (第Ⅲ相)	有効性及び安全性 (検証)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111～185MBq (116～191MBq) SPECT 撮像： 投与後 3～6 時間	初期 PS 患者（初期パ ーキンソン症状を呈 する患者） 健康成人	179 例	1999 年 1 月～ 2005 年 6 月	5.3.5A.2-3 (評価)
海外	PDT408 (第Ⅲb/Ⅳ相)	臨床的有用性 (検証)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111～185MBq (114～187MBq) SPECT 撮像： 投与後 3～6 時間	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）	120 例	20 年 月～ 20 年 月	5.3.5A.2-4 (評価)
海外	PDT02005 (第Ⅱ相)	有効性及び安全性 (探索)	単一施設 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111～185MBq (125～174MBq) SPECT 撮像： 投与後 3～6 時間	血管性パーキンソニ ズム患者 脳血管疾患患者	51 例	19 年 月～ 20 年 月	5.3.5A.4-1 (評価)
海外	PDT03007 (第Ⅲ相)	有効性及び安全性 (検証)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111～185MBq (117～184MBq) SPECT 撮像： 投与後 3～6 時間	PS 患者 (PD 患者, MSA 患者及び PSP 患者) ET 患者 健康成人	31 例	2000 年 1 月～ 2000 年 10 月	5.3.5A.4-2 (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

表 2.7.6 臨床試験一覧表（続き）

地域	試験番号 (相)	試験の種類	試験デザイン	用法・用量	対象	被験者数 (安全性解析対象集団)	実施期間	資料番号
国内	NMA78P3-2 (第Ⅲ相)	有効性及び安全性 (検証)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111, 185MBq (109～120MBq, 174～198MBq) SPECT 撮像： 投与後 3, 6 時間	DLB 患者 AD 患者 健康成人	18 例	20 年 月～ 20 年 月	5.3.5B.2-1 (評価)
海外	PDT301 (第Ⅲ相)	有効性及び安全性 (検証)	多施設共同 非盲検 非対照	投与量（実投与量）： 111～185MBq (121～287MBq) SPECT 撮像： 投与後 3～6 時間	認知症の徴候及び症 状を呈する患者	326 例	2003 年 11 月～ 2006 年 6 月	5.3.5B.2-2 (評価)
海外	GE-001-Walker (医師主導)	有効性	非盲検 非対照	投与量： 150～185MBq SPECT 撮像： 投与後 3～4 時間	DLB 患者 AD 患者 PD 患者 CBD 患者 健康成人	22 例* (2008 年 12 月現在)	19 年 月～ (進行中)	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

*：GE-001-Walker 試験では安全性の評価を実施していないため，有効性解析対象集団の例数を記載した。

2.7.6.1 海外第 I 相試験 [CY95.FP.I 試験] : 資料番号 5.3.3.1-1 (評価)

2.7.6.1.1 試験の概略

試験の目的	約 111MBq の ^{123}I-FP-CIT (以下、イオフルパン (^{123}I)) を含有する被験薬について、静脈内注射後 48 時間の全身及び各種臓器並びに血液及び尿試料におけるイオフルパン (^{123}I) の体内分布及び排泄特性を調べるとともに、吸収線量の推定値を算出する。 被験薬の静脈内注射後に一定の時間間隔で安全性及び忍容性パラメータを評価する。
試験の種類	健康成人における薬物動態、安全性及び忍容性の検討
対象	選択基準： 以下の選択基準を満たす被験者を本治験に組み入れることとした。 (1) 18～70 歳の男女健康成人。少なくとも半数が 40～70 歳とする。 (2) スクリーニング時の診察において年齢相応の良好な健康状態を有する。 (3) ケトレイ指数 (体格指数) が $18\sim 30\text{ kg/m}^2$。 (4) 治験に関する説明、指示*及び助言を理解でき、プロトコルの規定通りに治験実施医療機関に来院することができ、その意思があること。協力的であり、治験参加について文書による同意が得られること。 *指示 1) 被験薬投与前日からのヨウ化カリウム溶液の自己注射を含む、甲状腺ブロックプロトコルに関する説明 2) 治験における禁止事項の説明 ・ 治験参加前 24 時間及び治験期間中は激しい運動を避けること。 ・ 治験参加前 24 時間及び治験期間中はアルコール飲料の摂取を避けること。 ・ 被験薬投与前 2 時間から投与後 6 時間までは禁煙すること。 ・ 被験薬投与前 2 時間から投与後 2.5 時間までは飲食しないこと (水以外)。この期間以降、投与後 6 時間は軽食、カフェイン抜き飲料及び非炭酸飲料の摂取は可能である。投与後 5 時間の撮像終了後からは食事制限なし。 ・ 被験薬投与前 2 時間から投与後 2.5 時間までは全てのカフェイン入り飲料及び炭酸飲料の摂取を避けること。この期間以降、24 時間にカフェイン入り飲料又は炭酸飲料 4 杯までの摂取は可能である。 注：飲料のカップのサイズ／容量の定義は提示しなかった。 3) 被験薬投与前日から治験終了までの期間の自宅での採尿及び尿量測定の要件の説明

	除外基準： 以下の除外基準のいずれかに該当した被験者は、本治験への参加から除外した。 (1) 被験薬、その他、本治験で使用された化学的に関係のある化合物又は添加物に対する過敏性又は特異体質の既往歴を有する者。 (2) 年間 50 mSv を超える職業被曝のある者。 (3) 運動障害のある者。 (4) 以下の既往歴を有する者。 1) 肺障害、特に慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD） 2) 心血管障害 3) 神経障害（特に発作） 4) 腎及び肝障害 5) ホルモン障害（特に糖尿病） 6) 血液凝固障害 7) 甲状腺機能亢進症 (5) 違法薬物、処方薬、アルコール又はシンナー乱用の既往歴又は現病歴を有する者。治験責任医師の判断に基づき、治験期間中、随時、薬物スクリーニング（尿中又は血中あるいは両方）を実施する場合もある。 (6) 治験スクリーニング前 2 週間に何らかの薬剤（パラセタモール及び経口避妊薬を除く）、特にコカイン、抗うつ薬又はその他の向精神薬を使用した者。パラセタモールは治験スクリーニング 3 日前まで、経口避妊薬は治験期間中利用可能である。 注：19■■年■■月■■日付け治験実施計画書の 2 版では、治験前も治験期間中もパラセタモールの使用に対する制限はなかった。 (7) 治験スクリーニング 1 箇月以内に未承認薬を使用した者、又は 12 箇月以内に放射性医薬品を使用した者。 (8) 1 日にタバコ 15 本、葉巻 3 本又はパイプ 3 本以上の喫煙者。 (9) 治験スクリーニング前 2 箇月以内に献血をした者。 (10) これまでに本治験に参加したことのある者。 (11) 被験薬投与前 3 日以内に熱性疾患に罹患した者。 (12) 適切な避妊法を使用せず、妊娠の可能性がある女性。 (13) 妊娠又は授乳中の女性。
試験薬剤	イオフルパン (^{123}I)
投与方法・評価期間、SPECT 撮像	被験薬は仰臥位で被験者に注射した。被験者の腕の静脈を確保した後、87.8～128.25MBq（1.4～1.5mL）の被験薬を単回静脈内投与した。

	単一光子放射断層撮影（以下，SPECT）による撮像：投与前約 1 時間に全身トランスミッション撮像を行い，投与後 10 分，1，2，3，4，5，24 及び 48 時間に全身エミッション撮像を行った。
評価項目	薬物動態： (1) 体内薬物動態 被験薬投与後の体内分布，並びに血中及び尿中放射能の経時的変化から体内薬物動態を評価した。 (2) 被曝線量の評価 体内薬物動態の解析結果から被験薬の被曝線量（吸収線量及び実効線量）を算出し評価した。 安全性： 下記項目を収集し，安全性を評価した。 (1) 有害事象 (2) 臨床検査： ・ 血液学的検査：赤血球数，白血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球分画，血小板数 ・ 血液生化学的検査：CPK，ALP，AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，LDH，総ビリルビン，クレアチニン，Na，K ・ 尿検査：pH，糖，蛋白，潜血，ケトン体，ウロビリノーゲン，ビリルビン，比重，白血球，亜硝酸塩 (3) バイタルサイン：収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，体温 (4) 12 誘導心電図，脳波 忍容性： 下記項目を 100 mm 視覚的アナログ尺度（以下，VAS）を用いて評価した。 ・ 被験者の気分，注射部位の痛み，注射部位の痒み，注射部位の機能喪失及び睡眠の質
評価基準	安全性及び忍容性： (1) 有害事象 1) 重症度は以下の分類で評価した。 軽度： 通常活動に制限なし 中等度：通常活動が制限される 高度： 通常活動不能 2) 因果関係は「おそらく関連なし」，「条件付きで関連あり」，「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」及び「明らかに関連あり」で

	評価した. 3) 重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、永続的又は顕著な障害・機能不能に陥るもの、入院又は入院期間の延長が必要であるもの、先天異常・先天性欠損を来たすもの、癌（ベースライン以外）又は過量投与として定義した. <u>生命を脅かすものの定義</u> 有害事象が起こった時点で被験者が死の危険にさらされていた場合を指す. なお、その有害事象がもっと重篤であれば死を招いたかもしれないという意味ではない. <u>永続的又は顕著な障害・機能不能に陥るものの定義</u> 被験者の通常（ベースライン時）の生活機能を実施する能力に重大又は永続的な障害がもたらされた場合を指す. <u>重篤な有害事象の報告</u> 重篤な有害事象が発現した場合、治験責任医師は 24 時間以内にすみやかに電話で報告することとした. (2) 忍容性 下記の間診票を用いて 100mm VAS で評価した. <table><tr><td>被験者の気分</td><td>悪い (0 mm)</td><td>良い (100 mm)</td></tr><tr><td>注射部位の痛み</td><td>正常 (0 mm)</td><td>痛い (100 mm)</td></tr><tr><td>注射部位の痒み</td><td>正常 (0 mm)</td><td>痒い (100 mm)</td></tr><tr><td>注射部位の機能喪失</td><td>正常 (0 mm)</td><td>機能喪失 (100 mm)</td></tr><tr><td>睡眠の質</td><td>悪い (0 mm)</td><td>良い (100 mm)</td></tr></table>	被験者の気分	悪い (0 mm)	良い (100 mm)	注射部位の痛み	正常 (0 mm)	痛い (100 mm)	注射部位の痒み	正常 (0 mm)	痒い (100 mm)	注射部位の機能喪失	正常 (0 mm)	機能喪失 (100 mm)	睡眠の質	悪い (0 mm)	良い (100 mm)
被験者の気分	悪い (0 mm)	良い (100 mm)														
注射部位の痛み	正常 (0 mm)	痛い (100 mm)														
注射部位の痒み	正常 (0 mm)	痒い (100 mm)														
注射部位の機能喪失	正常 (0 mm)	機能喪失 (100 mm)														
睡眠の質	悪い (0 mm)	良い (100 mm)														
目標症例数及びその設定根拠	本治験では症例数の算出は行わなかった. しかし、数名の医学専門家の経験に基づき、年齢相応の良好な健康状態を有する 18～70 歳の男女各 6 名、合計 12 名の評価可能な健康成人を治験対象集団とすることは妥当であると判断した.															
解析方法	薬物動態： (1) 体内薬物動態 被験薬投与後、ガンマカメラで全身像を撮像し、得られた全身像の脳、甲状腺、肺、心臓、肝臓、胃・脾臓、腸管及び膀胱に関心領域（以下、ROI）を設定し、各臓器のカウントを得た. 同時に撮像した約 0.7MBq の放射性ヨウ素 123（以下、¹²³I）線源のカウントを基に、各臓器のカウントを放射能（Bq）に換算し、投与された放射能で除して、各時間点での各臓器及び組織への放射能分布率（%ID：投与量に対する割合（％））を算出した. (2) 被曝線量 MIRD 法に従い吸収線量を算出するソフトウェアである MIRDose3.1 により主要臓器の吸収線量を算出した.															

	(3) 血中及び尿中放射能 ^{123}I の血中放射能の経時的変化及び尿中放射能排泄データの正式な統計解析は行わなかった。関連するデータセットを要約し、表及びグラフで示した。 安全性及び忍容性： 安全性及び忍容性データの正式な解析は行わなかった。関連するデータセットを要約し、表及びグラフで示した。
治験実施医療機関及び治験責任医師	
治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日

2.7.6.1.2 試験デザイン

本治験は健康成人を対象に被験薬の単回静脈内投与の薬物動態，安全性及び忍容性を検討する単一施設，単群，非盲検，非対照，非ランダム化試験であった。

2.7.6.1.3 試験スケジュール

試験スケジュールを図 2.7.6.1-1 に示した。

手順 及びアクション	V1	V2											V3	V4
	2 週間 以上前	1 時間 以上前	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	24 時間	48 時間
被験者に対する説明	+													
診察 (問診, 身体検査)	+													
同意取得		+												
甲状腺ブロック	+	+												
SPECT 撮像 (撮像時間：分)		Tr. (30)		Em. (20)				Em. (20)	Em. (20)	Em. (20)	Em. (20)	Em. (20)	Em. (40)	Em. (40)
尿検査 (約 15mL)	+							* ↔						+
血液検査 (7+5mL)	+							* ↔						+
尿中放射能排泄 (4mL) †		+		+				+	+	+	+	+	+	+
血中放射能の経時的 変化 (4mL)		+	+		+		+	+	+	+	+	+	+	+
心電図	+								+			+		
脳波 ‡	+	T0————→												
体温		+							+			+	+	+
脈拍数	+	+		+		+	+	+	+		+		+	+
血圧	+	+		+		+	+	+	+		+		+	+
有害事象			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
併用薬			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
来院, 問診 忍容性／安全性		+			+			+			+		+	+

V1 : Visit 1, V2 : Visit 2, V3 : Visit 3, V4 : Visit 4

Tr. : 減弱補正因子測定のためのトランスミッション撮像 (256×512 データマトリックス)

Em. : エミッション撮像 (256×512 データマトリックス)

* : 被験薬投与後 2~4 時間

† : 被験薬投与時から投与後 48 時間までの全ての尿を採取した. 各 SPECT 撮像前及び自宅で随時, 別々の容器に採尿し, 採尿時間を明記するよう被験者に指示した.

‡ : 脳波は被験薬投与時から投与後 5 時間まで連続して実施した.

+ : 実施

T0 : 被験薬投与時に実施

図 2.7.6.1-1 試験スケジュール

2.7.6.1.4 症例構成

計 12 例の健康成人を対象とすることを計画し, スクリーニングし, 本治験に組み入れた. 中止例はなかった.

12 例中 1 例（被験者番号 9）はベースラインのスクリーニング時の臨床検査結果から明らかに貧血を有していたのにもかかわらず本治験に組み入れたため、治験実施計画書違反として分類した。この違反は被験薬投与前及び本被験者の治験終了前に発見できなかったため、得られた全てのデータを評価可能とし、解析に含めた。

2.7.6.1.5 試験成績

2.7.6.1.5.1 薬物動態

(1) 血中放射能の経時的変化

血中放射能の経時的変化を表 2.7.6.1-1 に示した。

被験薬の血液クリアランスは速やかであることが示された。被験薬投与後 5 分の初回採血時の平均放射能（平均値±標準偏差）は $4.84 \pm 2.94 \text{ MBq/BV}$ （MBq/BV：血液 1mL 中の放射能）、 $4.99 \pm 3.43\% \text{ ID}$ （ $n=12$ ）であった。被験薬投与後 30 分の平均放射能は $2.13 \pm 0.55 \text{ MBq/BV}$ 、 $2.14 \pm 0.51\% \text{ ID}$ （ $n=12$ ）に減少した。血中放射能は、被験薬投与後 30 分から投与後少なくとも 5 時間まで一定であった。

被験薬投与後 24 時間及び 48 時間の採血では放射能が徐々に減少し、投与後 48 時間の平均放射能（平均値±標準偏差）は $1.20 \pm 0.34 \text{ MBq/BV}$ 、 $1.20 \pm 0.30\% \text{ ID}$ であった。

表 2.7.6.1-1 血中放射能の経時的変化

	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	24 時間	48 時間
カウント (cpm/mL)										
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	32708	24129	14068	13964	15039	15330	15084	14424	11027	7921
標準偏差	19737.1	25214.9	1298.0	1063.3	1661.5	2058.5	2303.9	2348.7	1438.8	1040.5
最小値	14122	12354	12270	12838	13568	13631	13480	12522	8301	5891
最大値	87772	103637	16593	16956	19404	20806	21346	21141	13914	9335
血液 1mL 中の放射能 (MBq/BV)										
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	4.84	3.62	2.13	2.11	2.26	2.30	2.25	2.14	1.66	1.20
標準偏差	2.94	3.76	0.55	0.47	0.50	0.49	0.43	0.38	0.42	0.34
最小値	2.1	1.7	1.4	1.4	1.6	1.5	1.5	1.5	1.1	0.8
最大値	13.0	15.4	3.2	2.9	3.0	3.0	2.9	2.8	2.4	1.8
投与放射能に対する割合 (%ID)										
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	4.99	3.77	2.14	2.12	2.27	2.31	2.27	2.16	1.66	1.20
標準偏差	3.43	4.36	0.51	0.45	0.42	0.46	0.44	0.36	0.34	0.30
最小値	2.2	1.7	1.4	1.5	1.6	1.5	1.5	1.5	1.2	0.8
最大値	14.8	17.5	3.4	3.1	3.2	3.2	3.1	2.9	2.3	1.8

(2) 分布

主要組織及び臓器への分布の経時的変化を表 2.7.6.1-2 に示した。

^{123}I の取込みが最大となったのは、肝臓は投与後 1 時間、腸管は投与後 5 時間、膀胱は投与後 24 時間、その他の組織及び臓器は投与後 10 分であり、その後、いずれの組織及び臓器も投与後 48 時間にわたって減少した。

放射能が比較的多く分布した臓器は、肺、肝臓及び脳であった。肺では、初期取込み及び滞留時間の被験者間のばらつきが最も大きかった。脳取込みは約 7%ID で、そのうち 30%が線条体に集積していた。

表 2.7.6.1-2 主要組織及び臓器への分布の経時的変化 (%ID)

		10 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	24 時間	48 時間
脳	平均値	6.84	4.22	3.53	3.18	3.07	3.00	2.38	1.58
	標準偏差	2.09	0.84	0.74	0.59	0.53	0.52	0.59	0.38
肺	平均値	19.1	11.1	10.0	10.3	9.47	8.91	6.68	4.42
	標準偏差	9.86	4.42	3.42	3.82	3.11	3.23	2.38	1.46
心臓	平均値	0.38	0.37	0.30	0.34	0.26	0.27	0.18	0.09
	標準偏差	0.19	0.13	0.15	0.19	0.11	0.16	0.11	0.07
肝臓	平均値	10.4	12.8	10.8	8.42	7.77	6.84	4.22	2.74
	標準偏差	3.41	2.61	1.68	1.30	1.23	1.46	1.16	0.87
胃	平均値	1.85	1.30	1.11	0.87	0.84	0.91	0.53	0.31
	標準偏差	0.60	0.51	0.56	0.28	0.33	0.41	0.26	0.12
脾臓	平均値	1.67	0.88	0.73	0.71	0.74	0.84	0.58	0.35
	標準偏差	0.49	0.33	0.36	0.28	0.26	0.51	0.32	0.19
腸管	平均値	7.16	8.53	9.61	9.51	9.62	10.7	8.27	5.73
	標準偏差	1.98	2.27	3.35	1.76	1.72	4.42	2.35	2.75
膀胱	平均値	0.22	0.44	0.97	0.72	0.93	0.99	1.17	0.87
	標準偏差	0.27	0.31	1.16	0.64	0.98	1.10	0.57	0.77
甲状腺	平均値	0.10	0.09	0.10	0.08	0.08	0.08	0.04	0.02
	標準偏差	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.05	0.04	0.02
線条体	平均値	2.02	1.27	1.06	0.99	0.93	0.92	0.75	0.46
	標準偏差	0.75	0.40	0.23	0.23	0.23	0.24	0.19	0.14

(3) 排泄

1) 尿中放射能排泄率

尿中放射能排泄率の経時的変化を表 2.7.6.1-3 に示した。

尿中排泄動態についてより深い洞察を得るためには累積データが必要となる。全 12 例から得られた累積尿中放射能排泄率を表 2.7.6.1-4 に示した。

累積データ解析の結果、被験薬投与後 5 時間での累積尿中放射能排泄率の平均値±標準偏差は $10.96 \pm 4.06\% \text{ID}$ であり、投与後 48 時間まで増加し続け、投与後 24 時間で $37.56 \pm 7.59\% \text{ID}$ 、投与後 48 時間で $59.89 \pm 9.49\% \text{ID}$ であった。

その他の排泄物については測定しなかったが、糞便中放射能排泄率の平均値±標準偏差は $14.2 \pm 1.2\% \text{ID}$ と予測された。

表 2.7.6.1-3 尿中放射能排泄率の経時的变化

	10 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	5～24 時間	24～48 時間
カウント (cpm/mL)								
解析数(例)	0	11	10	12	8	12	12	12
欠測数(例)	12	1	2	0	4	0	0	0
平均値		247148	836874	692211	537756	608809	4207383	3482607
標準偏差		75786.4	619228.9	525866.5	363640.2	405912.4	3110764.6	1702987.4
最小値		51695	110761	150244	144664	174603	1652383	1630671
最大値		894637	2062730	2037003	1119924	1677374	13547094	7417181
各時間点における採尿量当たりの放射能 (MBq/UV)								
解析数(例)	0	11	10	12	8	12	12	12
欠測数(例)	12	1	2	0	4	0	0	0
平均値		1.00	2.57	2.88	2.27	3.40	26.49	22.38
標準偏差		0.51	1.96	1.41	0.66	2.05	5.71	4.64
最小値		0.05	0.37	1.41	1.60	1.17	16.66	13.56
最大値		1.87	7.69	6.14	3.62	6.99	36.43	30.28
投与放射能に対する割合 (%ID)								
解析数(例)	0	11	10	12	8	12	12	12
欠測数(例)	12	1	2	0	4	0	0	0
平均値		0.99	2.60	2.92	2.27	3.46	26.60	22.33
標準偏差		0.50	2.06	1.48	0.70	2.16	5.39	3.10
最小値		0.05	0.38	1.47	1.47	1.33	18.99	15.45
最大値		1.91	8.01	6.40	3.77	7.28	37.90	26.30

表 2.7.6.1-4 累積尿中放射能排泄率

	10 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	24 時間	48 時間
総排泄放射能 (各時間点までの採尿量当たりの放射能) (MBq/UV)								
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	0.0000	0.9167	3.0617	5.9400	7.4533	10.8558	37.3483	59.7317
標準偏差	0.0000	0.5662	2.1314	1.9172	2.8572	3.8686	7.7172	11.1267
最小値	0.00	0.00	0.05	3.45	3.45	6.51	23.17	36.73
第1四分位	0.00	0.54	2.00	4.39	5.77	8.64	32.48	51.60
中央値	0.000	0.995	2.970	6.135	7.405	10.225	37.840	61.690
第3四分位	0.00	1.26	3.48	6.62	8.55	12.23	43.73	69.05
最大値	0.00	1.87	8.88	10.62	14.24	21.23	48.38	72.87
投与放射能に対する割合としての総放射能 (%ID)								
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0	0	0
平均値	0.0000	0.9083	3.0767	5.9925	7.5042	10.9642	37.5613	59.8913
標準偏差	0.0000	0.5544	2.1992	1.9963	2.9207	4.0608	7.5927	9.4955
最小値	0.00	0.00	0.05	3.55	3.55	6.86	26.41	41.86
第1四分位	0.00	0.56	2.17	4.22	5.87	8.31	31.60	54.22
中央値	0.000	1.010	2.905	6.300	7.235	10.365	38.035	58.858
第3四分位	0.00	1.19	3.35	6.63	8.69	11.96	43.29	68.52
最大値	0.00	1.91	9.25	11.07	14.84	22.12	50.39	73.39

2.7.6.1.5.2 安全性

2.7.6.1.5.2.1 有害事象，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び脳波又は心電図

本治験では有害事象は報告されなかった。

血圧，脈拍数又は体温について，臨床的に重要な変化は認められなかった。

血液学的検査結果について，臨床的に重要な傾向は認められなかった。被験薬投与後，数例に白血球数の増加が見られたが，発熱等の臨床症状は認められなかった。

血液生化学的検査値について，数例に個々の変化が認められたが，臨床的に重要な傾向は認められなかった。2例は，被験薬投与後，CPK 値の有意な上昇を示したが，臨床症状は認められなかった。当該異常値は，両被験者とも被験薬投与前から CPK 値が上昇していたため，治験前 24 時間及び治験期間中は禁止していた激しい運動と関連していた可能性があった。

尿検査の結果について，臨床的に重要な異常は認められなかった。

脳波又は心電図について，臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.1.5.2.2 忍容性の評価

被験者の気分，注射部位の痛み，注射部位の痒み，注射部位の機能喪失及び睡眠の質を 100mm VAS を用いて評価した。さらに，注射部位の炎症徴候についても評価した。100mm VAS のデータを表 2.7.6.1-5 に示した。

被験薬投与直前及びその後の被験者の問診の結果，異常は認められなかった。注射部位周辺に炎症又は発赤，腫脹，熱感及び落屑の徴候は認められなかった。さらに，少量の被験薬が誤って血管周囲に投与された 3 例においても異常は認められなかった。

表 2.7.6.1-5 100mm VAS スコア (mm)

	投与前	投与後				
		15 分	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間
被験者の気分						
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0
平均値	97.2	97.8	97.7	97.8	97.5	98.1
標準偏差	0.9	0.9	0.5	1.0	0.7	0.5
最小値	96	96	97	96	96	97
最大値	99	99	98	99	98	99
注射部位の痛み						
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0
平均値	2.0	2.0	2.3	2.3	2.1	2.8
標準偏差	0.9	1.0	1.1	1.1	1.1	2.2
最小値	1	1	1	1	1	1
最大値	3	3	4	4	4	9
注射部位の痒み						
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0
平均値	2.0	1.9	1.8	2.2	1.9	2.3
標準偏差	0.9	0.8	0.9	1.0	1.4	1.1
最小値	1	1	1	1	0	1
最大値	3	3	3	4	5	4
注射部位の機能喪失						
解析数 (例)	12	12	12	12	12	12
欠測数 (例)	0	0	0	0	0	0
平均値	2.2	1.8	2.1	2.2	2.4	2.3
標準偏差	0.9	0.9	0.9	1.1	1.2	1.1
最小値	1	1	1	1	0	1
最大値	3	3	4	4	4	4
睡眠の質						
解析数 (例)	12	0	0	0	12	12
欠測数 (例)	0	12	12	12	0	0
平均値	95.1	-	-	-	95.4	95.8
標準偏差	6.5	-	-	-	6.5	6.6
最小値	75	-	-	-	75	75
最大値	99	-	-	-	99	99

2.7.6.1.5.2.3 被曝線量

各被験者について個々に吸収線量推定値を算出し、平均値を表 2.7.6.1-6 に示した。算出は純度 100% の ^{123}I として行った。吸収線量は膀胱壁が最も高く (0.054mGy/MBq)、次いで、肺 (0.043mGy/MBq)、大腸下部壁 (0.042mGy/MBq) 及び大腸上部壁 (0.038mGy/MBq) であった。

健康成人に対する平均実効線量当量は 0.024mGy/MBq であり、線条体の吸収線量は 0.23mGy/MBq と推定された。

表 2.7.6.1-6 被験薬の吸収線量推定値

標的臓器	吸収線量 (mGy/MBq) (n=12)	標準偏差
副腎	0.0131	0.001
脳	0.0181	0.00504
乳房	0.008	0.00072
胆嚢壁	0.0257	0.00149
大腸下部壁	0.0424	0.00437
小腸	0.0206	0.00137
胃	0.0114	0.000912
大腸上部壁	0.0381	0.00387
心臓壁	0.0131	0.00116
腎臓	0.0111	0.000933
肝臓	0.0283	0.00422
肺	0.0425	0.0125
筋肉	0.00964	0.000733
卵巣	0.0170	0.000841
膵臓	0.0132	0.00102
赤色骨髄	0.00977	0.000759
骨表面	0.0174	0.00164
皮膚	0.00627	0.000631
脾臓	0.0106	0.000943
精巣	0.00879	0.000756
胸腺	0.0103	0.000943
甲状腺*	0.00921	0.00103
膀胱壁	0.0535	0.0081
子宮	0.0163	0.000573
全身	0.0115	0.00078
実効線量当量 (mSv/MBq)	0.0238	0.00152
実効線量 (mSv/MBq)	0.0235	0.00152

*甲状腺ブロックを実施

2.7.6.1.6 結論

本治験で評価した全ての項目から、対象とした健康成人集団において、被験薬の単回静脈内投与が安全かつ忍容性が高いことが示された。

被験薬は投与後速やかに血中から消失した。多くの組織及び臓器は投与後 10 分に ^{123}I の取込みが最大となり、その後、いずれの組織及び臓器も投与後 48 時間にわたって減少した。主に、肺、

肝臓及び脳に分布した。主たる排泄経路は腎・尿路系であり、投与後 48 時間で約 60%ID が尿中に排泄された。

有害事象は認められなかった。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査で、臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。バイタルサイン、心電図及び脳波で、臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。被験薬に対する忍容性を 100mm VAS を用いて評価した結果、異常は認められなかった。

少数の被験者を対象に実施した治験において、被験薬の吸収線量推定値が報告されている (Kuikka et al, 1995; Costa et al, 1996; Abi-Dargham et al, 1997)。本治験とは減衰補正方法や評価時点の数など方法がかなり異なるが、これらの治験における実効線量推定値は、本治験における値と同等であった。

被験薬について算出した吸収線量推定値は、核医学の臨床試験において許容される吸収線量の範囲内に十分入っていた。本治験で得られた被験薬の平均実効線量当量は 0.024mSv/MBq であった。ヨーロッパの核医学検査における患者当たりの平均実効線量当量は 5mSv と報告されている (Beekhuis, 1988)。健康成人について、平均実効線量当量は、世界保健機関のカテゴリー II (WHO 専門家委員会ジェノバ 1977 報告書, WHO 技術報告書シリーズ 611) での 0.5~5mSv の範囲内であり、健康成人にとって許容できるリスクであると考えられた。また、被験薬の平均実効線量当量は [^{123}I] β -CIT (0.036mSv/MBq) 及び [^{123}I] ヨードベンズアミド (0.034mSv/MBq) と同じ桁数であった (Seibyl et al, 1994; Verhoeff et al, 1993)。

以上から、12 名の健康成人を対象とした本治験における被験薬の体内分布は、SPECT 撮像に適した線量で、安全で安定した高い脳取込みを示した。

本試験の安全性の結果から、引続き被験薬の第 II 相試験を実施することが支持された。

2.7.6.2 国内第 I 相試験 [NMA98P1 試験] : 資料番号 5.3.3.1-2 (参考)

2.7.6.2.1 試験の概略

試験の目的	健康成人男性志願者を対象とし、NMA98 を静脈内に単回投与し、以下の項目について検討する。 (1) NMA98 の安全性の検討 (2) NMA98 の体内薬物動態及び脳内薬物動態の検討 (3) NMA98 の血中及び尿中放射性代謝物の検索 (4) NMA98 による吸収線量の算出
試験の種類	健康成人における薬物動態、安全性の検討（探索）
対象	選択基準： 本治験への参加を志願した者のうち、治験責任医師及び治験分担医師（以下、治験責任医師等）が、スクリーニング等により本治験の被験者として適切であると選定した 35 歳以上 80 歳未満の健康成人男性。 除外基準： 選定時に以下の基準に 1 つでも合致する場合は本治験の対象としなかった。 (1) 薬物等に対し重篤なアレルギー又は特異体質の既往歴のある者。 (2) 試験開始前 1 週間以内に本治験に影響を及ぼす可能性があると考えられる薬物（メチルフェニデート、ペモリン、フェニルプロパノールアミン）を含む薬剤を使用している者。 (3) NMA98 投与 6 箇月以内に他の治験薬が投与されている者。 (4) その他、治験責任医師等が、本治験の被験者として不適切であると判断した者。
試験薬剤	NMA98
投与方法・ 評価期間、 SPECT 撮像	検定日時において 167MBq のイオフルパン (^{123}I) を含む被験薬を、安静状態にて、静脈内に単回投与した。 投与時は、被験者を安静状態で投与するほかに、特に規定はしなかった。 あらかじめ翼状針等により静脈を確保した後、被験薬を約 30 秒かけて投与し、その後生理食塩液（約 10mL）でフラッシュする。被験薬の静脈注射開始時刻を投与時刻とする。また、被験薬の投与前後のシリンジ及び翼状針等の放射能を計測し、残留の有無を確認した。 撮像時間： - 全身像の撮像：投与後 15 分、75 分、5 時間、24 時間及び 2 日 - 動態脳 SPECT の撮像：投与後 0～60 分、2 時間中心（105～135 分）、3 時間中心（165～195 分）、4 時間中心（225～255 分）、6 時間中心（345～375 分）
評価項目	薬物動態：

	(1) 体内薬物動態の評価 1) 被験薬投与後の体内分布，静脈血中放射能及び尿中放射能の経時的变化から体内薬物動態を評価。 2) 静脈血を用いてタンパク結合分画比を測定。 3) 被験薬投与後，経時的に採取した静脈血，動脈血及び尿から主要放射性代謝物を同定し，その経時的变化から放射性代謝物を評価。 (2) 脳内薬物動態の評価 被験薬の脳内への入力関数の推定，脳内の各領域の分布からドパミントランスポート（以下，DAT）への特異的結合指標を算出するための定量方法を検討し，脳内薬物動態を評価する。 安全性： (1) 安全性の評価 1) 自覚症状 2) 医師の診察（他覚症状） 3) 身体検査：血圧，脈拍数，体温及び呼吸数の測定 4) 臨床検査： ・ 血液学的検査：赤血球数，白血球数，白血球分画，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間 ・ 血液生化学的検査：総蛋白，アルブミン，A/G 比，CPK，ALP，AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，総コレステロール，LDH，総ビリルビン，直接ビリルビン，尿素窒素，尿酸，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，トリグリセリド，リン脂質 ・ 尿検査：（定性）pH，糖，蛋白，潜血，ケトン体，ウロビリノーゲン，ビリルビン 5) 心電図 (2) 被曝線量の評価 体内薬物動態の解析結果に基づいて，被験薬の吸収線量を算出し，他の脳血流製剤と比較。
評価基準	安全性： (1) 有害事象の判定（被験薬との関係） 被験薬投与後に自・他覚症状の異常，並びに身体検査，臨床検査値及び心電図の異常変動（有害事象）が発現した場合には，その重篤度にかかわらず，症状，発現時期，継続時間及び処置等を記録し，被験薬との因果関係について考察した。 被験薬との因果関係については次の 5 段階で判定し，その理由を記録した。

	[判定基準] 1) 多分関連なし：有害事象発現の直接的な原因を被験薬以外に科学的に特定できる場合。 2) 関連の可能性あり：有害事象発現の直接的な原因として被験薬投与以外の他の要因を特定できない場合。 3) おそらく関連あり：有害事象は被験薬投与後又は被験薬の血中濃度とのしかるべき時間的關係において発現し，原疾患，服用薬及び検査手技など他の要因が否定される場合。 4) 明らかに関連あり：有害事象が被験薬投与後又は被験薬の血中濃度とのしかるべき時間的關係において複数の被験者において同様に発現し，原疾患，服用薬及び検査手技など他の要因が否定される場合。 5) 関連不明：被験薬と有害事象の因果関係を評価するための情報不足等により，上記の判定ができない場合。 (2) 副作用の重篤度 1) 軽度：中等度に達しない副作用で「症状又は臨床検査値異常が一過性かつ軽微」であるもの。 2) 中等度：「症状又は臨床検査値異常が臨床的に無視できない」もので平成4年6月29日付 薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のいずれかの項目において，グレード2に該当するもの。 3) 重篤：通常，治験薬等による副作用でないことが明らかなものを除く死亡，障害若しくはこれらにつながるおそれのある症状又は事故であって，治験責任医師等が重篤と認めた有害事象（平成7年3月20日付 薬審第227号「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」に準ずる）。 (3) 安全性の判定 1) 全く問題ない：全く副作用なし。 2) やや問題あり：軽度の副作用があるが，特別な処置の必要がない。 3) 問題あり：副作用があり，何らかの対策，治療の必要がある。 4) 重大な問題あり：副作用があり，何らかの対策，治療の必要があり，治験の中止が必要である。 5) 判定不能：有害事象と被験薬との因果関係を評価するための情報が不足して，上記判定ができない場合など。
目標症例数及びその設定根拠	12 例

表 2.7.6.2-1 年齢層ごとの被験者数の目安

	年齢 (歳)	目標被験者数
I	35 ~ 44	3 例
II	45 ~ 54	3 例
III	55 ~ 64	3 例
IV	65 ~ 79	3 例
	合 計	12 例

年齢と線条体取込みの関係を検討する上で、被験者の年齢が偏らないように 35～79 歳を 4 年齢層（35～44 歳層、45～54 歳層、55～64 歳層及び 65～79 歳層）に設定した。各年齢層に対して、体内薬物動態検討のために 1 例及び脳内薬物動態検討のために 1 例を設定することとし、各年齢層 2 例、計 8 例を最低被験者数とした。

本治験のエンドポイントである被験薬の安全性は、符号検定において有意性 ($p < 0.05$) を検出できる最小値の「6」を上回ることから安全性を確保できるものと判断した。加えて、高齢者群における試験は非高齢者群での安全性を確認した後に実施するという点についても、まず非高齢者 6 例で試験を実施することにより、その安全性を確認できるものと判断した。

次に、各層の均一乱数値を年齢、年齢に対する正規乱数値を線条体取込みとし、その両者の回帰の有意性を検出力 80% で検討した。各年齢層内の被験者数を「2」から順次増加して検討し、各年齢層内の被験者数「3」以上において有意性を確認した。以上の結果に加え、放射線被曝の観点から少ない被験者数での実施を考慮し、各年齢層 3 例、計 12 例を目標被験者数とした。

解析方法

薬物動態：

(1) 体内薬物動態に関する解析

- 1) 全身の諸臓器の %ID を算出し、被験薬の体内分布の経時的変化を求めた。
- 2) 静脈血中放射能及び尿中放射能の %ID を算出し、被験薬の静脈血中放射能及び尿中放射能の経時的変化を求めた。

(2) 放射性代謝物に関する解析

動脈血、静脈血及び尿中の放射性代謝物を検索し、各放射性代謝物の放射化学的成分比 (%) の算出及び経時的変化を検討した。

(3) 脳内薬物動態に関する解析

- 1) 被験薬の動脈血中放射能及び放射性代謝物の検索結果に基づき、脳への入力関数を求めた。
- 2) 線条体及びその他の脳領域に設定した ROI における経時的放射能分布の変化に基づき、DAT への結合能に関する定量的評価を行った。

安全性：

	(1) データの要約を中心とした記述統計及び推定の立場から解析を実施する。 (2) 投与前後の推移について、測定値の要約表示を実施し、投与前後の測定値の比較には対応する t 検定を用いる。 (3) 体内薬物動態モデルを設定して、MIRD 法を用いて吸収線量の算出を行う。
治験実施医療機関及び治験責任医師	
治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日

2.7.6.2.2 試験デザイン

単一施設、オープン試験法により、被験薬 167MBq の単一用量、単回投与にて実施した。

2.7.6.2.3 試験スケジュール

試験スケジュールを図 2.7.6.2-1 に、試験のフローチャートを表 2.7.6.2-2 にそれぞれ示す。

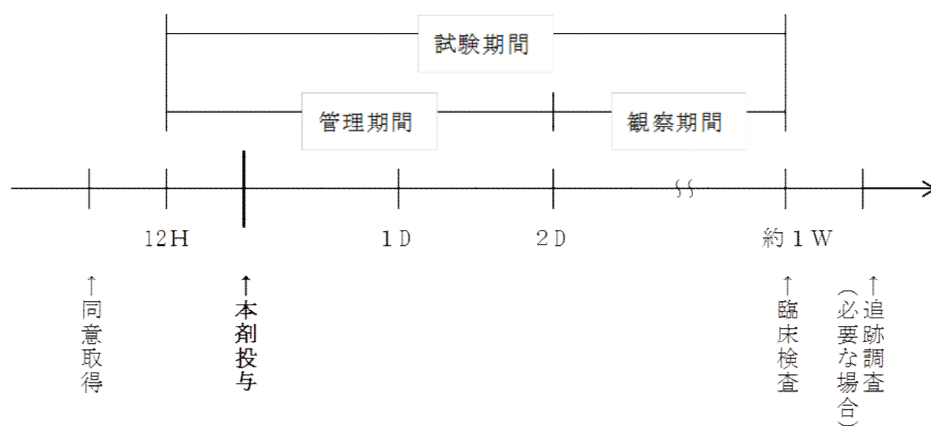


図 2.7.6.2-1 試験スケジュール

表 2.7.6.2-2 試験のフローチャート

本剤投与前の時間		投与前	投与後	0～5分	7.5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	75分	2時間	2.5時間	3時間	4時間	4～5時間	5時間	6時間	24時間	2日	約1週間
食事及びカフェイン含有飲料 (臨検前4時間前投与開始前)		●																	←	---	---	---
安全性	理学的検査	●				●					●						●			●	●	●
	自覚症状	←																				→
	医師の診察	●				●					●					●			●	●	●	
	臨床検査	●															※1		※2		●	●
	心電図	●																●				
有効性	採血		○																			
	静脈採血	●	○	●	○				●	○	●	○		●	○	●				○	●	●
	動脈採血 （プロトコルBのみ）		○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○				○		
安全性	蓄尿		←										→	←					→	←	→	→
	全身像 データ収集						●					●							●		●	●
	動態 撮像		←										●		●	●				●		

※1: 血液学的検査, 血液生化学的検査のみ

※2: 尿検査のみ

※3: たん白結合分画比測定用

※4: 1次元ILC(3分, 5分) 2次元ILC(5分)

※5: 15秒, 30秒, 45秒, 60秒, 75秒, 90秒, 105秒, 2分, 2.5分, 3分, 5分

○: 1次元ILC

◎: 2次元ILC

脳MRI撮像: 本剤投与前後1週間以内撮像

前処置: 本剤投与前日及び投与前に甲状腺ブロックを実施

2.7.6.2.4 症例構成

本治験においては、同意が得られた志願者のうち、治験責任医師が最も適当と判断した12例を本治験の対象とした。これら12例において被験薬が投与され、全例において予定したプロトコールが実施され、本治験から中止、脱落した被験者はいなかった。本治験における被験者の内訳を図2.7.6.2-2に、被験薬が投与された被験者、投与日及び背景を表2.7.6.2-3に示す。

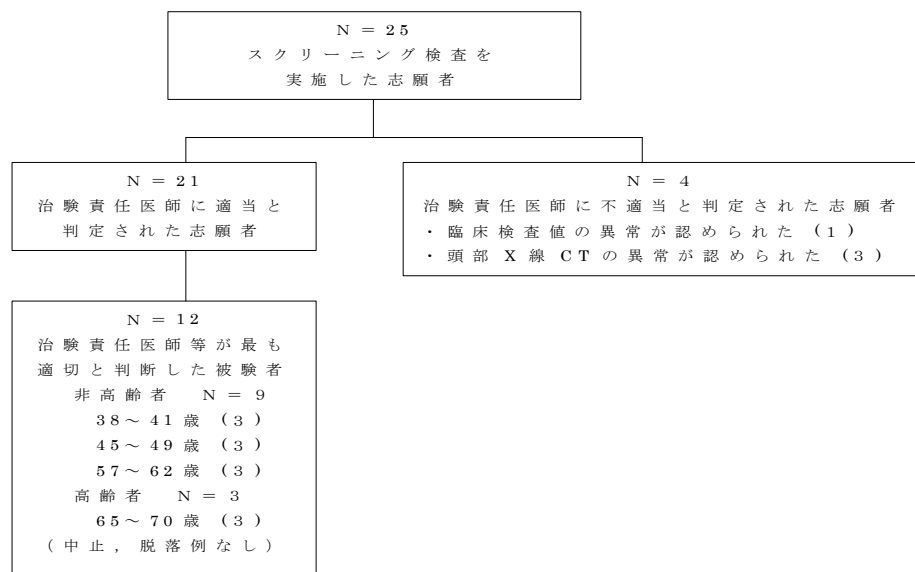


図 2.7.6.2-2 被験者の内訳

表 2.7.6.2-3 被験薬が投与された被験者，投与日及び背景

	被験者	氏名 (イニシャル)	年齢	投与日	身長 (cm)	体重 (kg)	実施した プロトコール
非 高 齢 者	A	■■■	39	19■■/■■/■■	173.8	84.8	B
	B	■■■	57	19■■/■■/■■	165.0	59.7	A
	C	■■■	42	19■■/■■/■■	175.2	74.1	B
	D	■■■	45	19■■/■■/■■	158.0	61.9	A
	E	■■■	59	19■■/■■/■■	170.0	64.0	B
	F	■■■	49	19■■/■■/■■	172.5	63	B
	G	■■■	38	19■■/■■/■■	175.4	64	A
	H	■■■	62	19■■/■■/■■	173.9	76.3	B
	I	■■■	46	19■■/■■/■■	164.9	59.2	B
高 齢 者	J	■■■	70	19■■/■■/■■	163.5	69	C
	K	■■■	66	19■■/■■/■■	165.4	65	A
	L	■■■	65	19■■/■■/■■	168.3	62.2	C
平均±標準偏差		-	53.2±11.3	-	168.8±5.5	66.9±7.7	

2.7.6.2.5 試験成績

2.7.6.2.5.1 薬物動態

2.7.6.2.5.1.1 体内薬物動態

(1) 静脈血中放射能の経時的变化

被験者全例の静脈血中時間放射能曲線を図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に示す。被験薬は初期相 4.96 分の半減期（ただし、被験者 B を除く）で速やかに消失し、投与後 60 分で $1.5 \pm 0.3\%ID$ となったが、その後わずかに増加し、2 時間で $1.6 \pm 0.2\%ID$ となった。その後、後期相 175.9 時間の半減期で減少し、24 時間で $1.1 \pm 0.2\%ID$ 、投与後 2 日では $0.8 \pm 0.2\%ID$ となった。

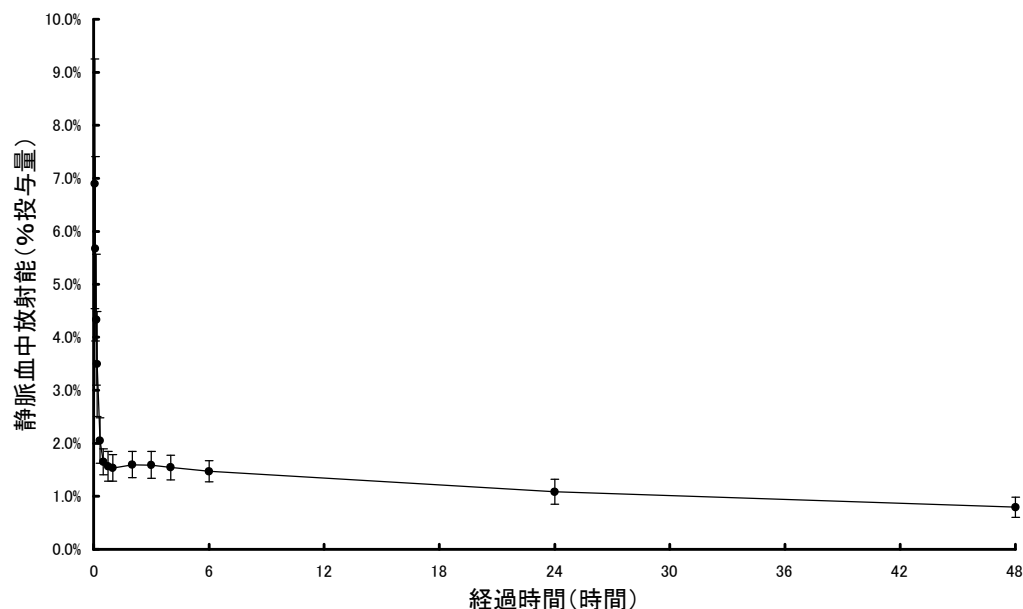


図 2.7.6.2-3 静脈血中放射能の経時的变化（投与後 3 分～2 日，全例平均±標準偏差）

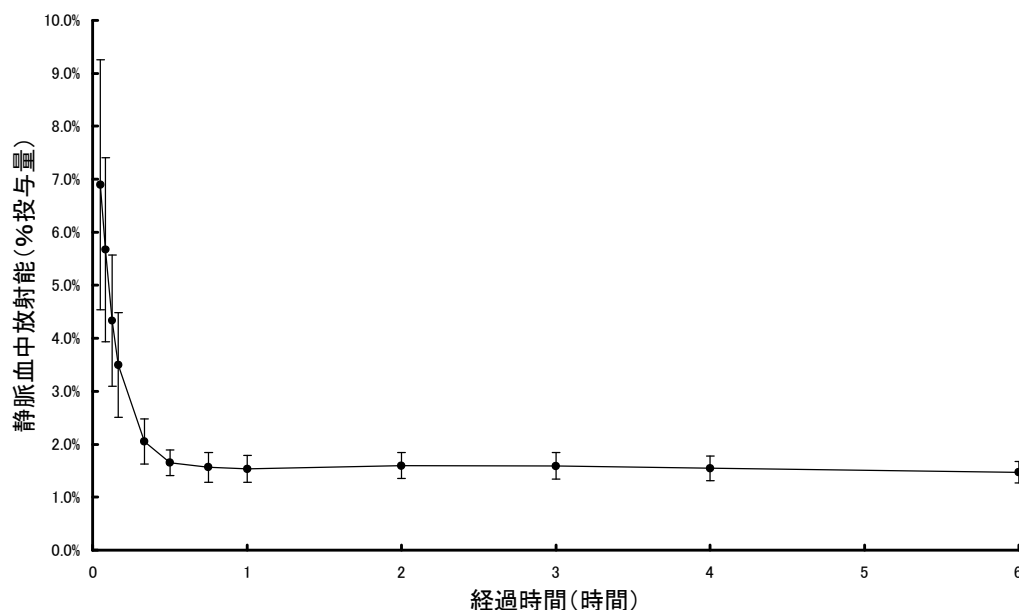


図 2.7.6.2-4 静脈血中放射能の経時的変化（投与後 3 分～6 時間，全例平均±標準偏差）

(2) 分布

1) 主要臓器への分布及び推移

被験者 4 例（被験者 B, D, G 及び K）の被験薬投与後 15 分，75 分，5 時間，24 時間及び 2 日における全身像に ROI を設定して求めた主要臓器（肝臓，腹部，肺及び脳）の時間放射能曲線を図 2.7.6.2-5 に示す。

さらに，個々の被験者の主要臓器（肝臓，腹部，肺，脳及び心筋）における放射能分布の経時的变化を表 2.7.6.2-4 に示す。

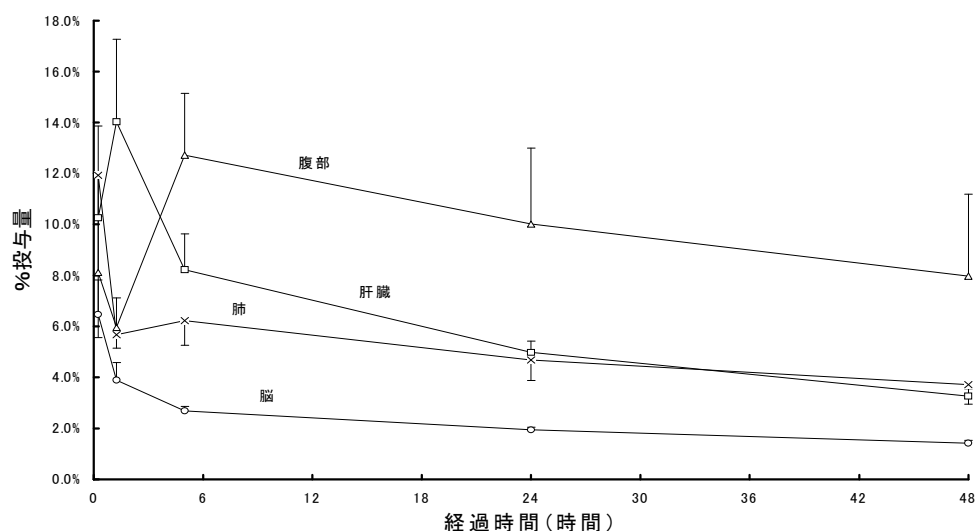


図 2.7.6.2-5 肺，肝臓，腹部及び脳における放射能の経時的変化（4 例，平均±標準偏差）

表 2.7.6.2-4 肝臓, 腹部, 肺, 脳及び心筋における放射能分布 (%ID) の経時的変化

肝臓	B	D	G	K	平均	標準偏差
15分	11.23%	8.11%	14.90%	6.83%	10.27%	3.60%
75分	10.74%	18.47%	12.87%	14.01%	14.03%	3.26%
5時間	7.02%	10.20%	8.21%	7.48%	8.23%	1.41%
24時間	4.78%	5.31%	5.39%	4.42%	4.97%	0.46%
2日	2.94%	3.64%	3.23%	3.26%	3.27%	0.29%

腹部	B	D	G	K	平均	標準偏差
15分	5.61%	10.96%	7.98%	7.92%	8.12%	2.19%
75分	6.29%	4.26%	6.26%	6.99%	5.95%	1.18%
5時間	9.39%	12.53%	14.29%	14.70%	12.73%	2.42%
24時間	5.96%	9.73%	11.75%	12.65%	10.02%	2.97%
2日	3.61%	7.49%	10.78%	9.99%	7.97%	3.22%

肺	B	D	G	K	平均	標準偏差
15分	7.55%	12.81%	6.76%	20.59%	11.93%	6.37%
75分	5.53%	6.40%	5.59%	5.17%	5.67%	0.52%
5時間	4.94%	6.54%	6.18%	7.26%	6.23%	0.97%
24時間	3.73%	4.94%	4.43%	5.65%	4.69%	0.81%
2日	N. D.	3.03%	3.55%	4.55%	3.71%	0.77%

脳	B	D	G	K	平均	標準偏差
15分	6.00%	7.21%	4.79%	7.85%	6.47%	1.35%
75分	3.95%	3.86%	3.04%	4.72%	3.89%	0.69%
5時間	2.78%	2.75%	2.41%	2.77%	2.68%	0.18%
24時間	1.98%	2.01%	1.78%	1.98%	1.94%	0.11%
2日	1.41%	1.30%	1.37%	1.58%	1.41%	0.12%

心筋	B	D	G	K	平均	標準偏差
15分	2.48%	2.94%	2.19%	N. D.	2.54%	0.38%
75分	1.67%	N. D.	1.68%	1.30%	1.55%	0.22%
5時間	1.44%	N. D.	N. D.	N. D.	—	—
24時間	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	—	—
2日	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	—	—

N. D. : 視覚上, 関心領域が設定できなかった

2) 血漿タンパク結合

イオフルパン (^{125}I) を用いて, 被験者全例で被験薬投与前の血漿中でのタンパク非結合分率を測定した. その結果を表 2.7.6.2-5 に示す. イオフルパン (^{125}I) の血漿中でのタンパク非結合分率は, 0.25nmol/L 及び 1.5nmol/L の濃度間で有意な差はなく ($p=0.81$), 2つの濃度の平均では $6.5 \pm 0.7\%$ であった. このことから, *in vivo* でのヒト血漿中イオフルパン (^{123}I) のタンパク非結合分率は約 7% と推察した.

表 2.7.6.2-5 イオフルパン (^{125}I) の血漿タンパク非結合分率 (%)

被験者	イオフルパン (^{125}I) 濃度	
	0.25nmol/L	1.5nmol/L
A	5.8	5.3
B	6.0	5.6
C	6.2	6.0
D	6.5	6.6
E	7.7	7.2
F	7.0	7.1
G	6.5	7.2
H	6.6	6.0
I	5.1	6.1
J	6.2	7.4
K	7.7	7.4
L	6.3	6.5
平均値±標準偏差	6.5±0.7	6.5±0.7
	6.5±0.7	

(3) 代謝

被験者全例の被験薬投与後の血漿中放射化学的成分比を表 2.7.6.2-6 に、尿中放射化学的成分比を表 2.7.6.2-7 に示す。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。中でも 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 $27.4\pm 22.3\%$ ($2.49\pm 2.94\%\text{ID}$) 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化はあってもごくわずかであると推察された。

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

さらに、線条体での 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 $0.02\%\text{ID}$ にすぎなかった。したがって、線条体での 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 2.7.6.2-6 血漿中放射化学的成分比 (%) (n=12)

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 2.7.6.2-7 尿中放射化学的成分比 (%) (n=12)

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

(4) 排泄

被験者全例での累積尿中排泄率(%ID)を図 2.7.6.2-6 に示す。被験薬の累積尿中排泄率は投与後 2.5 時間で $4.2\pm 2.5\%$ ID, 5 時間で $7.9\pm 3.2\%$ ID, 24 時間で $26.2\pm 5.5\%$ ID 及び 2 日で $41.1\pm 6.3\%$ ID であった。投与後 2 日の全身残存放射能は $56.1\pm 5.6\%$ ID となり、累積尿中排泄率との和が約 97% であった。このことから、主たる排泄経路が腎・尿路系であることが示唆された。

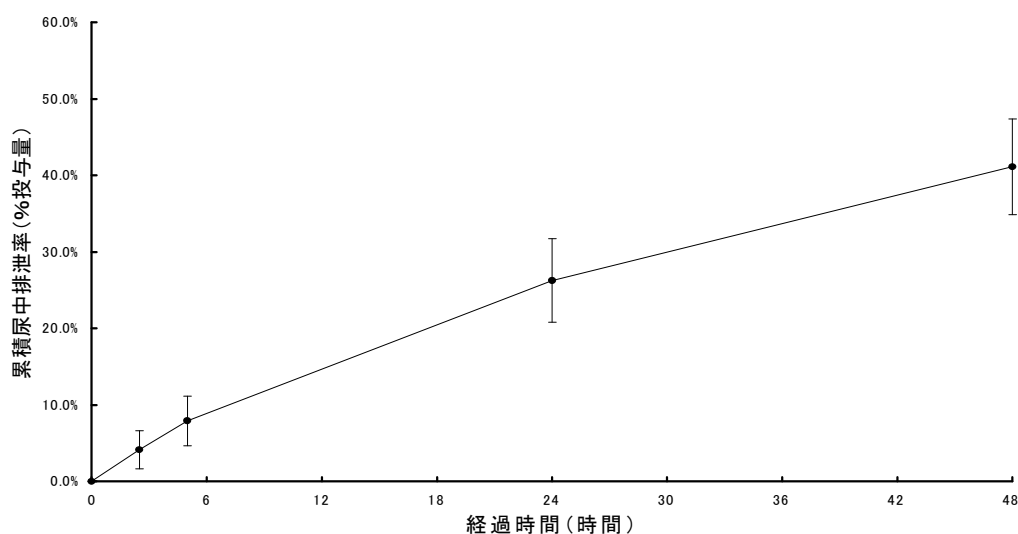


図 2.7.6.2-6 累積尿中排泄率 (全例平均±標準偏差)

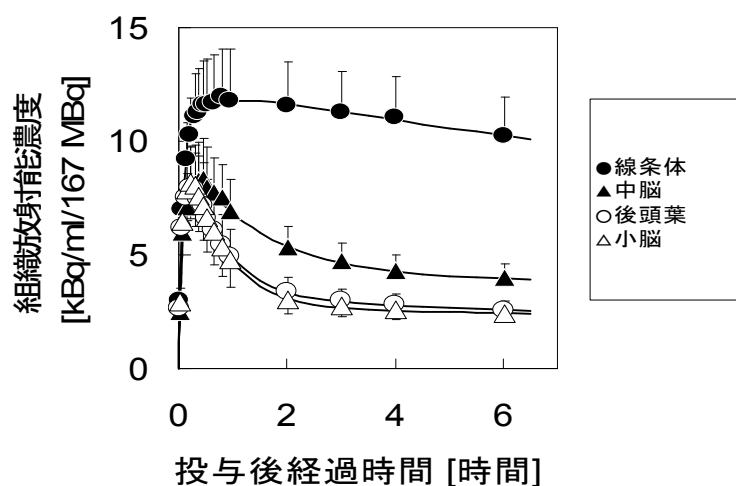
2.7.6.2.5.1.2 脳内薬物動態

被験薬投与後、0～6 時間の動態脳 SPECT 撮像がなされた被験者 8 例における線条体、中脳、後頭葉及び小脳の放射能濃度平均値の推移を図 2.7.6.2-7 に示す。さらに、小脳に対する線条体、中脳及び後頭葉それぞれの濃度比の推移を図 2.7.6.2-8 に示す。

小脳での濃度は投与後およそ 15 分で最大となり、その後速やかに減少した。投与後 2 時間以降、1 時間当たり 5% の割合でゆっくりと減少した。後頭葉での濃度は投与後 2 時間以降、小脳よりもやや高かったが、推移のパターンは小脳と類似していた。線条体での濃度は投与後 60 分で最大となり、その後、1 時間当たり 3% の割合でゆっくりと減少した。線条体／小脳比は投与後 3～4 時間以降一定となった。そのときの平均値は 4.1～4.4 であった。中脳での濃度は投与後約 30 分で最大となった。その後の減少は小脳よりもやや遅く、結果として最大値以降の濃度は小脳よりも高かった。中脳／小脳比は投与後 2 時間で一定となり、そのときの平均値は 1.7 程度であった。

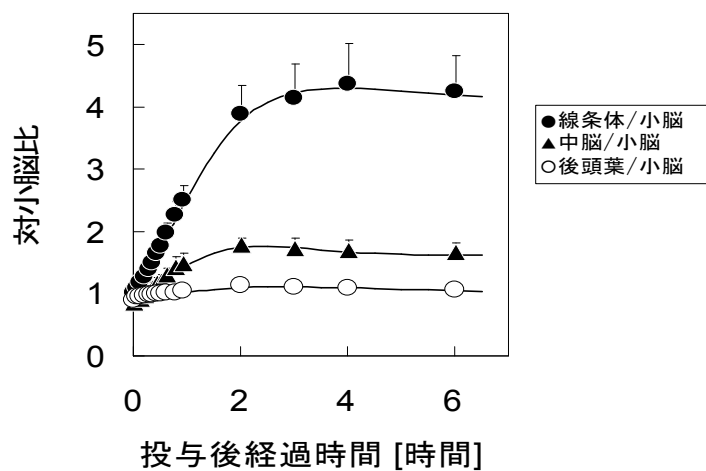
また、特異的結合指標を算出するための参照領域を検討した結果、後頭葉と小脳の放射能濃度は類似しており、いずれも参照領域とに適していると考え、特異的結合のない参照領域として後頭葉を選択した。特異的結合指標を「(線条体－後頭葉)／後頭葉」として評価した結果、投与後 3 時間以降に安定となり、加齢と共に低下した (11%/10 年)。

以上のとおり、被験薬は投与後、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く減少したが、投与後 2 時間以降の減少は遅かった。また、特異的結合指標は投与後 3 時間以降安定し、加齢と共に低下した。



平均値±標準偏差 (n=8) . 実線は指数関数による近似曲線.

図 2.7.6.2-7 各脳領域の時間放射能曲線



平均値±標準偏差 (n=8) . 実線は図 2.7.6.1-7 の近似曲線から計算.

図 2.7.6.2-8 各脳領域の対小脳比

2.7.6.2.5.2 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J 14.1 の分類を用い、器官分類別では MedDRA/J 14.1 の System Organ Class (以下、SOC) , 症状別では Preferred Terms (以下、PT) を使用した.

有害事象の要約を表 2.7.6.2-8 に示す.

表 2.7.6.2-8 有害事象の要約

項目	例数 (%)
安全性解析対象例数	12
有害事象発現例	10 (83.3)
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)
高度の有害事象発現例	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0.0)
臨床検査値異常変動発現例*	10 (83.3)
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)

*：SOC「臨床検査」のうち、心拍数減少及び血圧低下を身体検査結果として扱い、臨床検査値異常の集計より除外した。

2.7.6.2.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.2-9 に示す。

被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 83.3% (10/12 例) に認められ、2 例以上に変動が認められた項目は、血中カリウム (3 例)、血中トリグリセリド (2 例) であった。

表 2.7.6.2-9 有害事象の発現例数 (%)

	因果関係を問わない (n=12)	因果関係が否定できない (n=12)
有害事象発現例数 (%)	10 (83.3)	0(0.0)
心臓障害/ 動悸	1(8.3)	0(0.0)
臨床検査/ 総蛋白	1(8.3)	0(0.0)
アルブミン・グロブリン比	1(8.3)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(8.3)	0(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	1(8.3)	0(0.0)
血中トリグリセリド	2(16.7)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素	1(8.3)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ	1(8.3)	0(0.0)
血中ビリルビン	1(8.3)	0(0.0)
抱合ビリルビン	1(8.3)	0(0.0)
血中尿酸	1(8.3)	0(0.0)
血中カリウム	3(25.0)	0(0.0)
尿中血陽性	1(8.3)	0(0.0)
尿中ケトン体	1(8.3)	0(0.0)
心拍数減少	1(8.3)	0(0.0)
血圧低下	1(8.3)	0(0.0)
神経系障害/ 意識消失	1(8.3)	0(0.0)

事象名：MedDRA/J ver14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「多分関連なし」、「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」「関連不明」の 5 段階で評価され、「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」「関連不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

2.7.6.2.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.2-9 に示す。

因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.3 重篤な有害事象

本治験で、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.4 高度の有害事象

本治験で、高度と判定された有害事象は認められず、中等度は1例、軽度は9例であった。

2.7.6.2.5.2.5 その他の重要な有害事象

本治験で、その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.6 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動発現率は、83.3% (10/12 例) であった。認められた臨床検査値異常変動は、血中カリウム増加3例、血中トリグリセリド増加2例、総蛋白減少、アルブミン・グロブリン比減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、総ビリルビン増加、直接ビリルビン増加、血中尿酸増加、尿中血陽性、尿中ケトン体陽性が各1例であった。これらの異常変動は、いずれも軽度であった。

被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は、認められなかった。

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

自覚症状及び他覚症状に関する有害事象は動悸、意識消失、心拍数減少及び血圧低下が各1例であった。いずれの有害事象も被験薬と関連性はなかった。

身体検査及び心電図において異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.8 被曝線量評価

被験薬投与による被曝線量は、既存の脳血流シンチグラフィ用製剤と同等ないしそれ以下であった。結果を表 2.7.6.2-10 に示す。

表 2.7.6.2-10 被験薬及び既存の脳血流シンチグラフィ用製剤における吸収線量及び実効線量

標的臓器	被験薬 mGy/167MBq	^{123}I -IMP*1 mGy/222MBq	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO*2 mGy/740MBq	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD*3 mGy/800MBq
脳	2.6	6.4	5.0	4.4
腎臓	4.2	3.1	25	5.9
膀胱壁	7.4	6.4	17	58
肝臓	4.4	24	6.4	4.3
胆嚢壁	4.3	—	13	20
小腸壁	3.8	1.9	8.9	8.0
大腸上部壁	6.8	2.2	13	14
大腸下部壁	7.6	1.4	11	12
肺	5.1	27	8.1	1.6
甲状腺	1.8	1.3	19	2.8
赤色骨髄	1.9	3.1	2.5	2.2
卵巣	3.2	1.5	4.9	6.4
精巣	1.7	1.0	1.8	2.9
子宮	3.0	1.8	4.9	—
全身	2.1	2.0	2.4	2.3
実効線量 [§]	3.8	7.1	6.9	—

§：実効線量は標準的な投与量における数値，単位は mSv.

*1：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

*2：エキサメタジウムテクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 注射液

*3：[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

2.7.6.2.6 結論

2.7.6.2.6.1 薬物動態

被験薬は投与後速やかに血中から消失し，血中でのタンパク非結合率は約 7%と推察された．主に肺，肝臓，脳及び腹部に分布し，いずれも徐々に減少し，滞留を認める臓器はなかった．血中及び尿中で，それぞれ 10 種類の代謝物を認め，割合として FP-CIT acid (^{123}I) 及び N-nor- CIT acid (^{123}I) がその大半を占めることから，加水分解及び脱アルキルを受けることが示された．また，主たる排泄経路は腎・尿路系であり，投与後 2 日で約 41%ID が尿中に排泄された．

脳内薬物動態の検討の結果から，特異的結合指標は投与後 3 時間以降安定すること，及び加齢により低下することが示された．代謝物の検討結果から，脳内に移行する可能性のある脂溶性代謝物が血漿中に認められたが，量的に未変化体の 1/10 未満と微量であり，定量的評価に及ぼす影響は小さいと推察した．

以上のことから，イオフルパン (^{123}I) は特異的に線条体に集積し，投与後 3～6 時間に SPECT 撮像が可能となる．特異的結合指標により線条体での DAT の定量的評価ができること，及び被験薬投与当日に検査が終了できることは，臨床的意義が大きいと考えられた．

2.7.6.2.6.2 安全性

安全性について、因果関係を問わない有害事象の発現率は、83.3%（10/12 例）であった。2 例以上に認められた主な有害事象は、臨床検査値の異常変動のみであり、その項目は血中カリウム（3 例）、血中トリグリセリド（2 例）であった。因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、認められなかった。その他の重要な有害事象は、認められなかった。

臨床検査値異常変動発現率は、83.3%（10/12 例）であった。2 例以上に認められた臨床検査値異常変動は、血中カリウム増加（3 例）、血中トリグリセリド増加（2 例）であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、認められなかった。

自覚症状及び他覚症状に関する有害事象は動悸、意識消失、心拍数減少及び血圧低下が各 1 例であった。いずれの有害事象も被験薬と関連性はなかった。身体検査及び心電図において異常変動は認められなかった。

また、被験薬投与による被曝線量は既存の脳血流シンチグラフィ用製剤と同等ないしそれ以下であった。

これらから、被験薬における安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.3 海外第Ⅱ相試験【CY96.FP.Ⅱ試験】：資料番号 5.3.4.2-1（評価）

2.7.6.3.1 試験の概略

試験の目的	(1) ^{123}I-FP-CIT を含む被験薬の単回静脈内注射後の様々な脳領域における被験薬の取込みの経時的推移を調べる。 (2) 注射後 6 時間について SPECT 解析で求めた被験薬の線条体取込みの PD 患者と健康成人の差を明らかにする。 (3) 被験薬投与後の安全性及び忍容性パラメータを評価する。
試験の種類	薬物動態及び安全性の検討（探索）
対象	選択基準： 【健康成人の選択基準】 (1) パーキンソン病（以下、PD）患者でない、40～70 歳の男女。年代ごとに 3 例以上の健康成人を登録。 (2) スクリーニング来院（V1）時の臨床診断により、年齢相応の良好な健康状態であると確認された者。 (3) 本治験に関する情報、指示*及び助言を理解し、求められる間隔で、治験実施医療機関へ来院が可能かつ来院の意志を有する者。また書面によるインフォームド・コンセントを得られる者。 *健康成人への指示。 1) V2 の前日に開始するヨウ化カリウム溶液の自己投与を含む、甲状腺ブロックプロトコルの説明。 2) 試験での禁止事項の説明。 ・アルコール飲料を、本治験への参加前 24 時間及び投与後 7 時間まで、すなわち V2 の画像収集期間を通じて禁止する。 ・喫煙を、被験薬の投与前 2 時間及び投与後 7 時間まで、すなわち V2 の画像収集期間を通じて禁止する。 【PD患者の選択基準】 Hughes らが 1992 年に発表した以下の基準に従って PD の診断を確定するために、全ての PD 患者を治験神経科医（治験分担医師）に紹介した。全ての評価は、スクリーニング来院（V1）の際に、オフ状態、すなわち治験実施医療機関を受診する（少なくとも）12 時間前から全ての抗 PD 治療を中止した後の患者に対して実施した。 (1) 運動緩徐と少なくとも以下の 1 つが存在すること 1) 静止時振戦 2) 歯車様硬直

	3) 姿勢反射障害 注：外傷，脳腫瘍，感染，脳血管疾患（CVD），その他の既知の神経疾患又は既知の振戦誘発性薬物，化学物質又は毒物による振戦は除く． (2) 以下の身体所見がない． 1) 顕著な動眼神経麻痺 2) 小脳症状 3) 声帯不全麻痺 4) 起立性低血圧（20mmHg を超える低下） 5) 錐体路徴候 6) 筋萎縮 (3) L-DOPA 療法に対し優れた奏効（70～100％），又は長期の奏効（5 年間以上）が実証されている（L-DOPA 療法を受けている患者についてのみ）． これに加え，全ての PD 患者は，以下の選択基準を満たす必要がある． (1) スクリーニング来院時に，上記の定義により診断された特発性 PD の男女いずれかの患者は，40～70 歳にかけての年齢に均一に分布する． (2) スクリーニング来院時に，指定した治験神経科医が，Hoehn & Yahr（以下，H&Y）評価尺度：パーキンソン病重症度分類（Hoehn-Yahr, 1967）でステージ 1～4 に分類を確定した患者． 揺らぎを防止するために，全ての H&Y 評価は，オフ状態，すなわち V1 のために治験実施医療機関を受診する（少なくとも）12 時間前から全ての抗 PD 治療を中止した後の患者に対して実施した． (3) 患者は本治験に関する情報，指示*及び助言を理解し，求められた間隔で，実施医療機関への来院が可能かつ来院の意志を有する必要があった．本治験に参加するために，患者は，協力的であると考えられ，また書面によるインフォームド・コンセントを提供することとした． *各 PD 患者への指示． 1) V2 の前日に開始するヨウ化カリウム溶液の自己投与を含む，甲状腺ブロックプロトコルの説明． 2) 試験での禁止事項の説明． ・アルコール飲料を，本治験への参加前 24 時間及び投与後 7 時間まで，すなわち V2 の画像収集期間を通じて禁止した． ・喫煙を，被験薬の投与前 2 時間及び投与後 7 時間まで，すなわち V2 の画像収集期間を通じて禁止した． 3) PD 患者は，オフ状態，すなわち治験実施医療機関を受診する（少なくとも）12 時間前から全ての抗 PD 治療を中止した後に，PD の診断と H&Y
--	--

	分類による評価を確定するために、V1 時に治験実施医療機関を受診しなくてはならない。PD 診断の確定を担当する指定の神経科医（治験分担医師）は、必要があれば、適切なオフ状態を得るための指示と指導を PD 患者に与える。 除外基準： 【健康成人の除外基準】 以下の除外基準のいずれかに該当することが判明した場合、健康成人を本治験への参加から除外した。 (1) 予想される職業被曝が年間 50mSv を超える区分に入る者。 (2) 本治験の有効性と安全性の結果に影響を及ぼすなんらかの合併症を有する者。この他、重大な腎疾患又は肝疾患（採用した基準範囲の上限に対して、クレアチニンが 2 倍を超えるか、又は AST（GOT）／ALT（GPT）が 3 倍を超える）を有する者、及びドパミン系の障害がある者。 (3) DAT に作用する、コカイン、アンフェタミン及びアンフェタミン類似体、メチルフェニデート、3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン（以下、MDMA）などの中枢神経系興奮薬の投与を受けているか、又は被験薬の投与前 3 週間に受けた者。 (4) スクリーニング時に、被験薬の DAT の結合、被験薬薬物動態又は本治験の有効性と安全性の結果に対して重大な影響のある薬物の投与を、受けていたか又は被験薬投与前 3 週間以内に受けたことがある者。 本治験期間全体を通じて、いずれかの時点で薬物が処方された場合、薬物が処方された適応症は、治験責任医師の見解で、年齢に相当する健康状態に相当するものでなければならなかった。パラセタモールと避妊薬の使用を許可した。併用薬を使用した場合は、詳細（用法、期間、適応）を症例報告書（以下、CRF）に記録した。 (5) 薬物乱用及び／又はアルコール乱用の既往歴を有する又は現在使用している者。各志願者には、臨床的治験責任医師の判断により、治験期間中のいかなる時点でも、（尿及び／又は血液の）薬物スクリーニングを行うことができた。 (6) なんらかの未承認の治験薬及び／又は放射性医薬品を、試験への参加前のそれぞれ 3 箇月又は 12 箇月以内に投与された者。 (7) 1 日にタバコ 25 本、葉巻 6 本及び／又はパイプ 6 服を超えて喫煙する者。 (8) 過去に本治験に登録された者。 (9) 被験薬投与前の 3 日以内に、なんらかの熱性疾患に罹患した者。 以下は女性のみ。
--	---

	(10) 妊娠が可能で、適切な方式の避妊をしていなかった者。 (11) 妊娠中及び／又は授乳中の者。妊娠の可能性が考えられるときは、常に妊娠検査を実施した（放射性リガンドの投与前日が望ましい）。 【PD 患者の除外基準】 以下の除外基準を、全ての PD 患者に適用した。 (1) 予想される職業被曝が年間 50mSv を超える区分に入る者。 (2) 本治験の有効性と安全性の結果に影響を及ぼすなんらかの合併症を有する患者。この他、重大な腎疾患又は肝疾患（採用した基準範囲の上限に対して、クレアチニンが 2 倍を超えるか、又は AST (GOT) /ALT (GPT) が 3 倍を超える）を有する患者、及びドパミン系の障害がある患者。 (3) DAT に作用する、コカイン、アンフェタミン及びアンフェタミン類似体、メチルフェニデート、MDMA などの中枢神経系興奮薬の投与を受けているか、又は被験薬の投与前 3 週間に受けた患者。 (4) スクリーニング時に、被験薬の DAT への結合、被験薬の薬物動態又は本治験の有効性と安全性の結果に対して重大な影響のある薬物の投与を受けていたか、又は被験薬投与前 3 週間以内に受けたことがある患者。 本治験期間全体を通じたいずれかの時点で薬物が処方された場合、詳細（用法、期間、適応）を CRF に記録した。 (5) 薬物乱用及び／又はアルコール乱用の既往歴を有する又は現在使用している患者。各患者には、臨床的治験責任医師の判断により、治験期間中のいかなる時点でも、（尿及び／又は血液の）薬物スクリーニングを行うことができた。 (6) なんらかの未承認の治験薬及び／又は放射性医薬品を、試験への参加前のそれぞれ 3 箇月又は 12 箇月以内に投与された患者。 (7) 1 日にタバコ 25 本、葉巻 6 本及び／又はパイプ 6 服を超えて喫煙する患者。 (8) 過去に本治験に登録された患者。 (9) 被験薬投与前の 3 日以内に、なんらかの熱性疾患に罹患した患者。 以下は女性のみ。 (10) 妊娠が可能で、適切な方式の避妊をしていなかった患者。 (11) 妊娠中及び／又は授乳中の患者。妊娠の可能性が考えられるときは、常に妊娠検査を実施した（被験薬投与前日が望ましい）。
試験薬剤	¹²³ I-FP-CIT
投与方法・評価期間、SPECT 撮像	111MBq (97.3～121.2MBq) を静脈内に単回投与した。 被験薬投与後の 6 つの時点で撮像した。1 回目のスキャン（投与の 10 分後に収集）は、スタティックスキャンで、マルチスライスの SPECT 収集を行い（耳眼線から耳眼線と平行に開始し、スライス当たり 150 秒、スライス間距離

	10mm), 線条体をもっとも良好に描出するスライス位置を見つけた. 続く 5 回のスキャンは, 投与の 1, 2, 3, 4.5, 6 時間後に収集し, スタティック SPECT スキャンで定めた基準スライスレベルで実施した, ダイナミック SPECT スキャン (スライス当たり 150 秒を連続 8 収集) であった.
評価項目	有効性 : 主要評価項目は, 治験実施計画書最終版 (094/96/2370) では定めなかった. 有効性については, 本治験は 2 つの被験者群 (健康成人と PD 患者) を対象に, 被験薬の単回静脈内投与後約 6 時間にわたる脳集積動態を評価するようにデザインした. 重要な SPECT 評価項目は, 以下のとおりとした. (1) PD 患者と健康成人における放射能の線条体と後頭葉皮質への経時的集積. (2) 線条体における特異的/非特異的結合比の, PD 患者と健康成人との比較. (3) 6 つの脳の ROI (同側及び対側の線条体, 尾状核及び被殻) における特異的/非特異的結合比の, PD 患者と健康成人との比較. (4) 6 つの脳の ROI (同側及び対側の線条体, 尾状核及び被殻) における特異的/非特異的結合比の, H&Y1 と評価された PD 患者 (片側 PD) と健康成人との比較. 安全性 : 下記項目を収集し, 投与後 6~8 日間の安全性を評価した. (1) 有害事象 (2) 臨床検査 : ・ 血液学的検査 : ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 赤血球数, 血小板数, 白血球数, 白血球分画 (好中球, 単球, リンパ球, 好酸球, 好塩基球) ・ 血液生化学的検査 : ALP, 総ビリルビン, γ-GTP, クレアチニン, LDH, AST (GOT), ALT (GPT), アルブミン, K, Na, CPK (MB 分画が異常の場合) ・ 尿検査 : 白血球, ウロビリノーゲン, アルブミン, ヘモグロビン, ケトン体, ビリルビン, 糖, pH, 比重 (3) バイタルサイン : 血圧, 脈拍数, 体温 (4) 心電図 上記の評価項目は, 治験責任医師と治験依頼者が合意した. 本治験では, 有効性の評価に加えて投与後 6~8 日間の安全性も, 臨床検査項目, 心電図, バイタルサイン, 有害事象により評価するようデザインした.
評価基準	有効性 : 画像は, スライス当たりのカウントレベルに従い, 変数フィルターにより自動で再構成された. 測定された放射能濃度は, Strichman Medical Units (SMU's :

	1SMU=100Bq/mL, Strichman Medical Equipment Inc.が指定) で表された。 収集の至適時間は、線条体の特異的放射能（総線条体カウントー後頭葉皮質カウント）が、全ての被験者で最大値に達した時間とした。 安全性： (1) 有害事象 1) 重症度は以下のカテゴリーで評価した。 軽度：事象は、患者が容易に忍容でき、生じた不快感は軽微で日常活動又は睡眠に支障がない。 中等度：事象は、かなり不快で、正常な日常活動又は睡眠に影響がある。 高度：事象により正常な日常活動又は睡眠が妨げられる。 2) 因果関係は「おそらく関連なし」, 「条件付きで関連あり」, 「多分関連あり」, 「おそらく関連あり」, 「明らかに関連あり」で評価した。 3) 重篤な有害事象の評価 重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、永続的又は重大な障害・機能不能に陥るもの、入院又は入院期間の延長が必要であるもの、先天異常・先天欠損を来すもの、（ベースライン時を除く）癌、過量投与と定義した。 <u>「生命を脅かすもの」の定義</u> 有害事象が起こった時点で患者が死の危険にさらされていた場合を指す。なお、その有害事象がもっと重篤であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。 <u>「永続的又は重大な障害・機能不能に陥るもの」の定義</u> 被験者の正常な（ベースラインの）生活機能の遂行能力が、相当度の、及び／又は永続的な障害を受ける場合である。 <u>重篤な有害事象の報告</u> 治験責任医師には、いかなる重篤な有害事象も直ちに、すなわち 24 時間以内に、電話で報告するよう指示した。
目標症例数及びその設定根拠	本治験では、症例数の算定を実施しなかった。しかし、医療専門家数名の経験に基づき、40～70 歳の健康成人 10 例（各歳代当たり 3 例以上）と、40～70 歳に均一に分布する PD 患者 20 例（8/20 例が H&Y 1～2, 12/20 例が H&Y 3～4 の評価）で構成される、評価可能な被験者 30 例という症例数が妥当と考えられた。

解析方法	有効性： スタティックスキャンニングで得られたデータの，線条体における ^{123}I-FP-CIT（以下，イオフルパン（^{123}I））結合の解析のために，全線条体，尾状核，被殻及び後頭葉皮質の ROI の標準テンプレートを，もっとも放射能の高いスライスにセットした．同一のテンプレートを，ダイナミックスキャンニングで得られた画像からの線条体におけるイオフルパン（^{123}I）の結合の解析に用いた． 個々の脳のわずかな相違のため，最適化のためのテンプレートの範囲内で，大きさと形状を変えずに，固定した ROI を移動する必要があった．イオフルパン（^{123}I）の非特異的な結合に対する特異的結合比を，以下のとおりに算出する． $\text{特異的／非特異的結合比} = (\text{ROI} - \text{OCC}) / \text{OCC}$ ここで，ROI は，ROI（線条体，尾状核及び被殻）の平均放射能（単位：SMU）を，OCC は後頭葉の放射能を表す． 健康成人 10 例と PD 患者 20 例から得られたデータを，有効性解析に組み入れた．ベースラインのスクリーニングで PD の診断基準を満たさなかった患者 1 例（被験者 21）は，部分的な解析のみ行った． さらに，イオフルパン（^{123}I）の非特異的な結合に対する特異的結合を検討する部分集団解析を，H&Y ステージ 1 の PD 患者 5 例及び健康成人 10 例について実施した． 安全性： 安全性データの正式な統計解析は，予定又は実施しなかった．
治験実施医療期間 及び治験責任医師	
治験実施期間	19 年 月 日－19 年 月 日

2.7.6.3.2 試験デザイン

本治験は，PD 患者と健康成人を対象に，約 111MBq の被験薬を単回静脈内投与したときの集積動態と安全性を検討する，単一施設，並行群間，比較，非無作為化，オープン試験としてデザインした．

2.7.6.3.3 試験スケジュール

試験に関するフローチャートを表 2.7.6.3-1 に示す．

表 2.7.6.3-1 試験に関するフローチャート

	3 週間以内				
来院時期	スクリーニング (V1)	撮像 投与前	(V2) 投与後	投与後 24～72 時間 (V3)	投与後 6～8 日 (V4)
手順					
被験者への情報	X				
同意取得	X				
選択基準／除外基準	X	X			
PD の診断 (PD 患者のみ)	X				
既往歴	X				
前治療及び 併用療法	X	X	X	X	X
身体検査	X				
臨床検査	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	
体温	X	X	X	X	
12 誘導心電図		X	X		
有害事象評価			X	X	X
甲状腺ブロック (適格被験者のみ)	X (V2 の 1 日前 に服用)	X (午前) X			
¹²³ I-FP-CIT 投与			X		
スタティック SPECT スキャン			X		
ダイナミック SPECT スキャン			XXXXXX		

被験薬の投与後、各被験者は、以下の一連の評価を受けた。

- ・ 投与の 10 分後に、スタティック SPECT スキャン。
- ・ 投与の 1, 2, 3, 4.5, 6 時間後に、ダイナミック SPECT スキャン。
- ・ 投与の 3 時間後に、背臥位で安静時バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）。
- ・ 投与の 4.5 時間後に、12 誘導心電図評価。
- ・ 投与の 6 時間後に、血液学的検査（プロトンビン時間検査を含む）及び血液生化学的検査を含む臨床検査。全ての採血は、被験薬の投与と反対側の前腕から静脈穿刺により行う。
- ・ 被験薬の投与（T0）から V2 の終了時までの有害事象の評価。

V2 のいずれかの時点で治験責任医師が必要と考え被験者に投与した全ての併用薬を、被験者の CRF に記録した。

V2 の全ての評価の終了後に、被験者は、生じた有害事象を全て報告するよう指示を受け、治験実施医療機関を退出した。

被験者は、被験薬投与後 24～72 時間の間に治験実施医療機関に再来院して、以下の評価を受けた。

- ・ 併用薬の確認.
- ・ 血液学的検査, 血液生化学的検査及び尿検査を含む臨床検査. V3 の全ての採血は, 静脈穿刺により行った.
- ・ 背臥位での安静時バイタルサイン.
- ・ 有害事象の評価.

V3 の全ての評価の終了後に, 被験者は, 生じた有害事象を全て報告するよう指示を受け, 治験実施医療機関を退出した.

2.7.6.3.4 症例構成

本治験に, 計 30 例の組み入れを予定し, スクリーニングし, 登録した.

- (1) 安全性解析 30 例 (健康成人 10 例と PD 患者 20 例)
- (2) 有効性解析 30 例 (健康成人 10 例と PD 患者 20 例) *
- (3) 部分集団別の有効性解析 15 例 (健康被験者 10 例と H&Y1 の PD 患者 5 例)

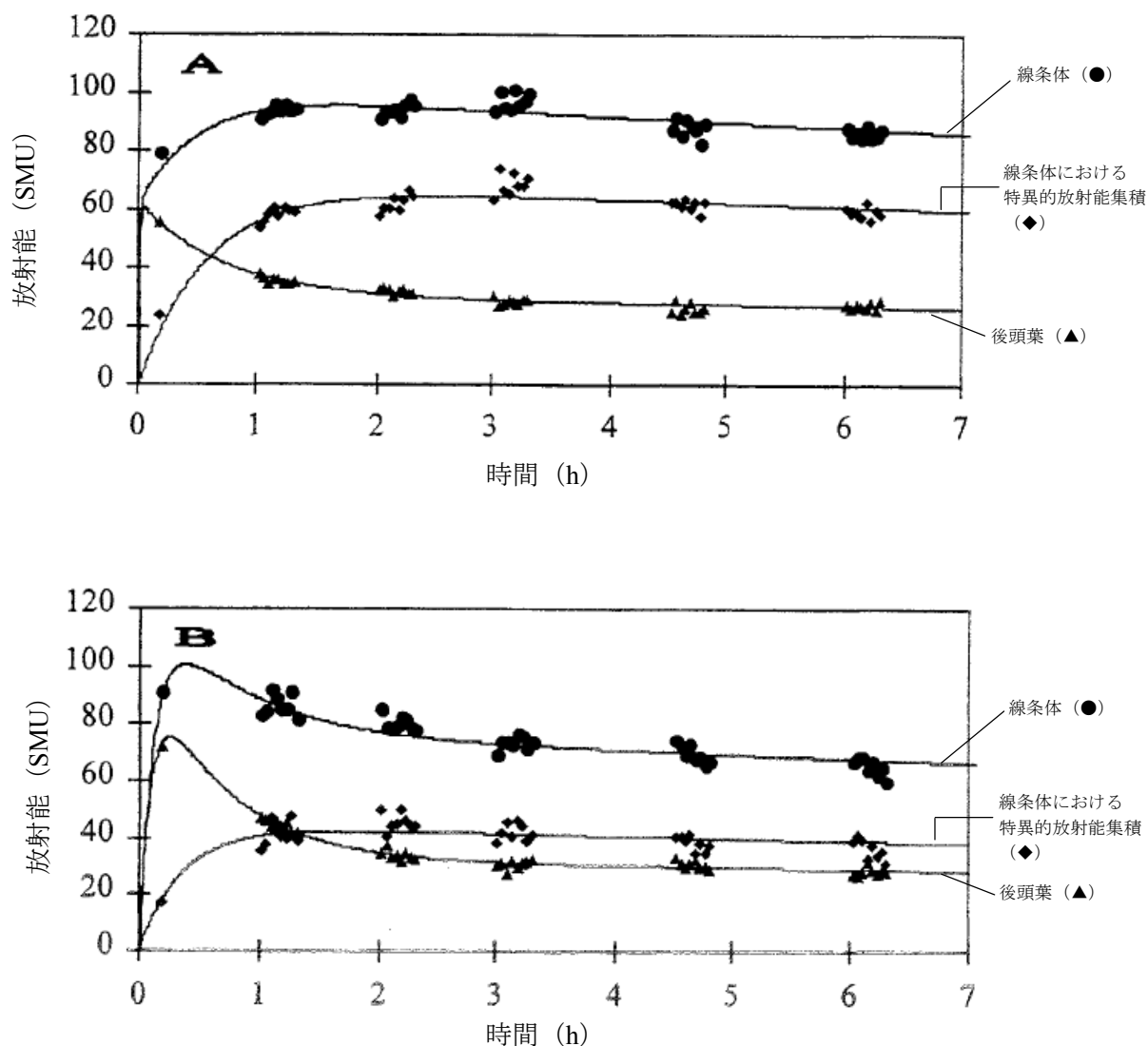
*患者 20 例中 1 例 (被験者 21) は, 部分的な解析のみ行った.

2.7.6.3.5 試験成績

2.7.6.3.5.1 有効性

- (1) 健康成人及び PD 患者における特異的線条体放射能の経時変化

代表的な健康成人及び PD 患者における, 線条体及び後頭葉皮質での被験薬の時間放射能曲線を, 算出した線条体での特異的集積と共に図 2.7.6.3-1 に示す. 各時点に収集した 8 つのデータセットの各々を示す. PD 患者で観察された特異的線条体放射能が最大となる時間は, 健康成人よりも速いことがわかったが, 全ての症例で, 被験薬の投与後 3 時間以内に, 特異的線条体結合の最大の 95%に達した.



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=100MBq/mL

A : 健康成人 (n=8) , B : PD 患者 (n=8)

図 2.7.6.3-1 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

(2) 健康成人及び PD 患者の線条体におけるイオフルパン (^{123}I) の結合率

線条体におけるイオフルパン (^{123}I) の特異的／非特異的結合比は, 被験薬投与後 1 時間までの早期では, PD 患者が健康成人に比べ有意に低かった (表 2.7.6.3-2).

表 2.7.6.3-2 健康成人 (HV) と PD 患者におけるイオフルパン (^{123}I) の特異的／非特異的結合比

	投与後の時間					
	10 分	1 時間	2 時間	3 時間	4.5 時間	6 時間
HV (n=10)	0.31±0.14	1.35±0.31*	1.93±0.30*	2.24±0.32*	2.26±0.57*	2.19±0.55*
PD 患者 (n=20)	0.22±0.17	0.74±0.27	1.02±0.44*†	0.98±0.53*	0.98±0.51*	0.95±0.45*
被験者 21	0.55	1.32	2.37	2.74	2.82	2.46
PD 患者 (n=19)	0.20±0.15	0.71±0.24	0.94±0.29‡	0.89±0.34	0.89±0.27	0.87±0.28

平均値±標準偏差

* : $p < 0.01$

† : n=19

‡ : n=18 (被験者 26 は、2 時間では SPECT 撮像が行われなかった)

(3) 健康成人及び PD 患者の脳領域におけるイオフルパン (^{123}I) の結合比率

投与後 3～6 時間の、6 つの脳領域（線条体、尾状核、被殻の同側及び対側）におけるイオフルパン (^{123}I) の特異的／非特異的結合比は、PD 患者が健康成人と比べて有意に低かった。健康成人と PD 患者での特異的／非特異的結合比の要約を、表 2.7.6.3-3 に示す。

結合比は健康成人と PD 患者共に投与後 3～6 時間で安定であった。

表 2.7.6.3-3 健康成人 (HV) と PD 患者における特異的／非特異的結合の要約

	投与後 3 時間		投与後 4.5 時間		投与後 6 時間	
	HV	PD 患者	HV	PD 患者	HV	PD 患者
	(n=10)	(n=18)*	(n=10)	(n=18)*	(n=10)	(n=18)*
線条体：						
対側	2.23±0.32	0.80±0.29†	2.23±0.61	0.80±0.22†	2.21±0.55	0.77±0.23†
同側	2.25±0.35	1.00±0.43†	2.30±0.54	0.97±0.37†	2.16±0.57	0.99±0.39†
尾状核：						
対側	2.57±0.37	1.20±0.50†	2.53±0.55	1.28±0.40†	2.57±0.59	1.15±0.40†
同側	2.58±0.41	1.37±0.52†	2.70±0.56	1.36±0.48†	2.62±0.59	1.43±0.51†
被殻：						
対側	2.23±0.45	0.67±0.23†	2.24±0.77	0.59±0.18†	2.17±0.65	0.62±0.20†
同側	2.14±0.41	0.88±0.43†	2.20±0.63	0.84±0.35†	2.03±0.67	0.81±0.35†
被殻／尾状核比：						
対側	0.88±0.19	0.62±0.25†	0.89±0.22	0.48±0.10†	0.85±0.19	0.58±0.22†
同側	0.84±0.16	0.63±0.14†	0.82±0.18	0.62±0.12†	0.77±0.16	0.56±0.13†

平均値±標準偏差

対側：運動徴候が最初に発現した側の反対側。健康成人では、左側線条体を対側とした。

* : 患者 1 例には両側での運動徴候の発現が認められ、また被験者 21 を除外したため、n=18 である。

† : 健康成人と有意に異なる。

(4) 健康成人及び H&Y ステージ 1 と評価された PD 患者におけるイオフルパン (^{123}I) の結合比率

サブグループ解析で、H&Y ステージ 1 と評価された片側 PD 患者 5 例のイオフルパン (^{123}I) の特異的／非特異的結合比は、健康成人に比べて有意に低かった (表 2.7.6.3-4)。被験薬投与の 3, 4.5, 6 時間後に、6 つの全 ROI で、有意に低い結合比が観察された。同側の尾状核結合比でも、被験薬投与後 3～6 時間に、H&Y ステージ 1 と評価された PD 患者及び健康成人間で有意の差が示された。

表 2.7.6.3-4 健康成人 (HV) と H&Y ステージ 1 と評価された PD 患者の部分集団における特異的／非特異的結合比

	投与後 3 時間		投与後 4.5 時間		投与後 6 時間	
	HV	PD 患者	HV	PD 患者	HV	PD 患者
	(n=10)	(n=5)	(n=10)	(n=5)	(n=10)	(n=5)
線条体：						
対側	2.23±0.32	0.90±0.28*	2.23±0.61	0.92±0.22*	2.21±0.55	0.91±0.26*
同側	2.25±0.35	1.30±0.48*	2.30±0.54	1.24±0.41*	2.16±0.57	1.27±0.48*
尾状核：						
対側	2.57±0.37	1.34±0.39*	2.53±0.55	1.46±0.35*	2.57±0.58	1.26±0.44*
同側	2.58±0.41	1.62±0.57*	2.70±0.56	1.72±0.53*	2.62±0.59	1.73±0.67*
被殻：						
対側	2.23±0.45	0.73±0.29*	2.24±0.77	0.69±0.17*	2.17±0.65	0.77±0.25*
同側	2.14±0.41	1.20±0.45*	2.20±0.63	1.01±0.35*	2.03±0.67	1.06±0.39*
被殻／尾状核比：						
対側	0.88±0.19	0.53±0.10*	0.89±0.22	0.47±0.03*	0.85±0.19	0.67±0.33
同側	0.84±0.16	0.74±0.11	0.82±0.18	0.59±0.07	0.77±0.16	0.64±0.13

平均値±標準偏差

対側：運動徴候が最初に発現した側の反対側。健康成人では、左側線条体を対側とした。

*：健康成人と有意に異なる。

2.7.6.3.5.2 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い、器官分類別では MedDRA/J ver.14.1 の SOC、症状別では PT を使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.3-5 に示す。

表 2.7.6.3-5 有害事象の要約

項目	例数 (%)		
	PD	健康成人	合計
安全性解析対象例数	20	10	30
有害事象発現例	1 (5)	0 (0.0)	1 (3)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	1 (5)	0 (0.0)	1 (3)
高度の有害事象発現例	—	—	—
死亡例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例	—	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)
臨床検査値異常変動発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

PD：パーキンソン病

2.7.6.3.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.3-6 に示す。被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 3%（1/30 例）に認められ、認められた事象は、パーキンソン病（Lower-Level Terms（以下、LLT）：パーキンソン病の増悪）1 例であった。

表 2.7.6.3-6 有害事象の発現例数 (%)

項目	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	PD	健康成人	合計	PD	健康成人	合計
安全性解析対象例数	20	10	30	20	10	30
有害事象発現例数 (%)	1 (5)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	1 (3)
神経系障害	1 (5)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	1 (3)
パーキンソン病	1 (5)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	1 (3)

PD：パーキンソン病

事象名：MedDRA/J ver.14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「おそらく関連なし」、「条件付きで関連あり」、「多分関連あり」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され、「条件付きで関連あり」、「多分関連あり」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

2.7.6.3.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.3-6 に示す。因果関係が否定できない有害事象は 3%（1/30 例）に認められ、認められた事象は、パーキンソン病（LLT：パーキンソン病の増悪）1 例であった。

2.7.6.3.5.2.3 重篤な有害事象

本試験で、死亡は認められなかった。病状の悪化の重篤性は評価されていない。

2.7.6.3.5.2.4 高度の有害事象

本試験で、パーキンソン病（LLT：パーキンソン病の増悪）の重症度は評価されていない。

2.7.6.3.5.2.5 その他の重要な有害事象

本試験で、その他の重要な有害事象は評価されていない。

2.7.6.3.5.2.6 臨床検査値異常変動

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査で、臨床的に重要と考えられる異常は、認められなかった。

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

バイタルサイン又は心電図データで、臨床的に意味のある異常は認められなかった。

2.7.6.3.6 結論

本治験により、被験薬は線条体に急速に取り込まれることと、画像診断の適切な撮像時間が投与後 3～6 時間であることが示された。この期間内に、線条体特異的／非特異的結合比は、PD 患者と健康成人で安定しており、また 2 群間に有意差があった。集積率の差により、両群は被験薬の投与後 3～6 時間の間に収集される SPECT 画像の読影により、明確に区別できることが示唆された。

5 例の片側 PD 患者では、同側線条体の結合比が健康成人と有意に異なり、被験薬には PD を初期段階でも検出できる可能性があることが示唆された。

開発の第 I 相で、被験薬が健康成人への投与に適した、薬理学的に安全な放射性リガンドであることが示された。予想どおり、この結果は本治験で再現された。イオフルパン (^{123}I) の線条体集積に基づく推定から、最大トランスポーター占有は 1% で、薬理作用が予想されないレベルであることが示唆された。本治験ではさらに、被験薬が、ドパミン作動性神経細胞の変性を有する患者への投与にも適した、薬理学的に安全な放射性リガンドであることが確認された。

一方、安全性について、因果関係を問わない有害事象は、パーキンソン病 (LLT: パーキンソン病の増悪) 1 例であり、因果関係は否定できなかった。その重篤性は評価されなかった。

臨床検査、バイタルサイン又は心電図データで、臨床的に意味のある異常は認められなかった。

第 I 相試験の結果と合わせて、本試験の安全性の結果から、今後の臨床試験における被験薬の健康成人及び PD 患者での使用が支持された。

2.7.6.4 国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] : 資料番号 5.3.4.2-2 (参考)

2.7.6.4.1 試験の概略

試験の目的	臨床的に診断が確定され PD, 多系統萎縮症 (以下, MSA), 進行性核上性麻痺 (以下, PSP) からなるパーキンソン症候群 (以下, PS) 及び本態性振戦 (以下, ET) からなる非パーキンソン症候群 (以下, non-PS) の患者を対象に, NMA98 を単回投与し, 至適投与量及び至適撮像時間の確認並びに被験薬の有効性, 安全性に関して探索的に検討する.
試験の種類	技術的事項, 有効性及び安全性の検討 (探索)
対象	選択基準: 臨床的に診断が確定された PD, MSA, PSP からなる PS 及び ET からなる non-PS の患者のうち, 以下の全被験者選択基準及び各疾患の選択基準を全て満たす症例を本治験の対象として選択した. (1) 全被験者共通の選択基準 1) 35 歳以上 80 歳未満とする. 2) 入院・外来, 性別は不問とする. 3) NMA98 投与前 6 箇月以内に頭部の磁気共鳴画像法 (以下, MRI) による検査が実施されている. 4) 患者本人の同意が, 患者本人又は代理者から文書で得られる. 5) H&Y の臨床的な重症度 (1 度～4 度) が判定されている. (2) PD 患者選択基準 1) これまでに安静時振戦が確認され, 固縮, 寡動・無動, 姿勢保持障害, 歩行障害のいずれか一つ以上が確認される. 2) 抗パーキンソン病薬 (L-DOPA など) により, 明らかな運動症状の改善がみられる. 3) MRI 画像で脳組織の形態学的な著変が認められない. ただし, 年齢相応の脳室拡大, 大脳皮質の萎縮はあってもよい. (3) MSA 患者選択基準 1) 振戦, 固縮, 寡動・無動, 姿勢保持障害, 歩行障害のいずれか一つ以上が確認される. 2) 抗パーキンソン病薬 (L-DOPA など) により運動症状の改善がみられない. あるいは, 改善がみられてもわずかである. 線条体黒質変性症選択基準 1) MRI 画像で線条体に萎縮があり, 被殻外縁にそって線状の高シグナル領域が確認される. シャイ・ドレーガー症候群選択基準 1) 起立性低血圧, 排尿障害などの自律神経障害が前面にたっている.

	オリーブ橋小脳萎縮症選択基準 1) MRI画像にて橋小脳路萎縮又は橋底の萎縮が確認される。 (4) PSP 選択基準 1) 振戦，固縮，寡動・無動，姿勢保持障害，歩行障害のいずれか一つ以上が確認される。 2) 垂直方向眼球運動障害が確認される。 3) 抗パーキンソン病薬（L-DOPAなど）により，運動症状の改善がみられない。あるいは，改善がみられてもわずかである。 4) MRI画像で中脳被蓋の萎縮が確認される。 (5) ET 患者選択基準 1) 姿勢時振戦が確認され，安静時振戦，固縮，寡動・無動，姿勢保持障害，歩行障害が確認されない。 2) β-ブロッカーにより振戦症状の改善がみられる。 3) MRI画像で脳組織の形態学的な著変が認められない。ただし，年齢相応の脳室拡大，大脳皮質の萎縮はあってもよい。 除外基準： 以下の基準に1つでも合致する患者は本治験の対象としない。 (1) 重篤な肝機能障害（投与前1箇月以内のAST（GOT）≥ 500IU/L 又は参考基準値上限の12倍以上，ALT（GPT）≥ 500IU/L 又は参考基準値上限の12倍以上，総ビリルビン≥ 10mg/dL）を有する患者 (2) 重篤な腎機能障害（投与前1箇月以内の尿素窒素≥ 40mg/dL 又はクレアチニン≥ 4mg/dL）を有する患者 (3) 重篤な造血機能障害など（投与前1箇月以内の赤血球数< 250万/μL 又は白血球数< 2000/μL）を有する患者 (4) 重篤な合併症を有する患者 (5) ヨードなどの薬物などに対する重篤なアレルギーを有する患者 (6) 妊婦，授乳婦及び妊娠している可能性のある患者 (7) 被験薬投与の6箇月以前までに他の治験薬の投与が完了していない患者 (8) 一般状態が著しく悪い患者 (9) その他，治験責任医師などが本治験の有効性及び安全性を検討するのに不適当と判断した患者 (10) 長谷川式簡易知的評価機能スケールが20点以下の患者 (11) 被験薬投与前2週間以内に本治験に影響を及ぼす可能性があると考えられる以下の薬物を含む薬剤を使用している患者 1) 被験薬との併用により，薬剤の作用が増強する恐れのあるもの 塩酸エフェドリン，<i>dl</i>-塩酸メチルエフェドリン，塩酸イミプラミン，
--	---

	塩酸クロミプラミン，塩酸ロフェプラミン，塩酸アミトリプチリン，塩酸ノルトリプチリン，アモキサピン，塩酸ドスレピン，塩酸マプロチリン，塩酸ミアンセリン，マレイン酸セチプチリン 2) 被験薬との併用により，薬剤の作用が減弱する恐れのあるもの 硫酸グアナチジン，硫酸ベタニジン 3) 被験薬の取込みに影響を与える恐れのあるもの 塩酸コカイン，塩酸メタンフェタミン，塩酸メチルフェニデート，ペモリン，マジンドール，塩酸セレギリン，塩酸フェニルプロパノールアミン
試験薬剤	NMA98
投与方法・評価期間，SPECT撮像	(1) 投与量及び投与方法：安静状態にて，被験薬 1 バイアル（検定日時において，167MBq/1.5mL）を 13 時までに静脈内に単回投与する．投与量：162～188MBq. 前処置：被験薬投与前の甲状腺ブロックは，治験実施医療機関の方法に従うものとする．なお，無機ヨウ素の内服を基準とする． (2) 撮像方法：被験薬投与後 3，4 及び 6 時間点をスキャン中心時間とする 36 分間（4 分／スキャン×9 回）の SPECT 撮像を実施する．
評価項目	技術的事項： (1) 至適投与量の確認 (2) 至適撮像時間の確認 有効性： (1) 視覚的判定（治験責任医師などによる施設読影，画像読影委員による盲検下での読影）に基づく，PS と non-PS の鑑別能に関する検討 (2) ROI から算出された半定量的指標に基づく，PS，non-PS，健康成人の鑑別能に関する検討 1) 脳の左右（両半球）の線条体，尾状核及び被殻における被験薬の特異的／非特異的結合比 2) パーキンソン徴候発現対側及び徴候未発現対側の線条体間，尾状核間及び被殻間における被験薬の結合比 3) 脳の左右（両半球）それぞれの被験薬の被殻／尾状核特異的結合比 (3) PD における臨床的重症度（H&Y，Unified Parkinson's Disease Rating Scale（以下，UPDRS））と半定量的指標に関する検討 安全性： 下記項目を収集し，安全性を評価した． (1) 問診：自覚症状，他覚所見

	(2) バイタルサイン：血圧，脈拍数 (3) 臨床検査： ・ 血液学的検査：赤血球数，白血球数，白血球分画，血小板数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値 ・ 血液生化学的検査：アルブミン，ALP，AST (GOT)，ALT (GPT)，γ-GTP，LDH，総ビリルビン，直接ビリルビン，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl，Ca，総蛋白，A/G 比，CPK，トリグリセリド，リン脂質，総コレステロール ・ 尿検査：蛋白，糖，ウロビリノーゲン，潜血，pH，ケトン体，ビリルビン								
評価基準	有効性： 治験責任医師などによる評価及び画像読影委員による評価 (1) Excellent：分解能及びコントラスト共に優れ，読影が容易であった． (2) Good：読影を行う上で十分な画質であった． (3) Fair：画質がより良好であれば読影が容易であったと考えられた． (4) Poor：画質不良で読影が困難であった． [画像読影基準及び画像判定方法] <table><tr><th colspan="2">画像読影基準</th><th>第 I 相臨床試験の HV の代表的な画像</th></tr><tr><td rowspan="2">画像判定 方法</td><td>PS (異常)</td><td>読影基準に比べ，左右の集積状態が非対称，あるいは，集積状態が三日月状でなく，欠損部位が確認される。</td></tr><tr><td>Non-PS (正常)</td><td>読影基準と同様に一対の三日月状の本剤の集積が確認される。</td></tr></table> 安全性： (1) 重症度の判定基準 軽度： 症状又は臨床検査値などの異常が一過性又は軽微であるもの（例：特に医学的処置が必要ないと考えられるもの） 中等度： 症状又は臨床検査値などの異常が臨床的・医学的に無視できないもの（例：重症ではないが，症状の改善を目的とした医学的処置を必要としたもの） 高度： 症状又は臨床検査値などの異常が臨床的・医学的に著しく，日常生活・活動を拘束するもの（例：有害事象により，日常生活や睡眠が妨げられる） (2) 重篤度の判定基準 重篤の基準は，以下のとおりとする． 1) 重篤	画像読影基準		第 I 相臨床試験の HV の代表的な画像	画像判定 方法	PS (異常)	読影基準に比べ，左右の集積状態が非対称，あるいは，集積状態が三日月状でなく，欠損部位が確認される。	Non-PS (正常)	読影基準と同様に一対の三日月状の本剤の集積が確認される。
画像読影基準		第 I 相臨床試験の HV の代表的な画像							
画像判定 方法	PS (異常)	読影基準に比べ，左右の集積状態が非対称，あるいは，集積状態が三日月状でなく，欠損部位が確認される。							
	Non-PS (正常)	読影基準と同様に一対の三日月状の本剤の集積が確認される。							

	① 死に至るもの ② 生命を脅かすもの（有害事象が起こった時点で患者が死の危険にさらされていた場合を指す。なお、その有害事象がもっと重篤であれば死を招いたかもしれないという意味ではない） ③ 入院又は入院期間の延長が必要であるもの（有害事象治療のために入院又は入院期間の延長になった場合を指す。なお、検査を行うための入院又はその期間の延長、有害事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない） ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤ その他①～④に準じ重篤（障害につながるおそれのある症例を含む） ⑥ 先天異常・先天性欠損を来すもの 2) 重篤でない 上記「重篤」の定義に当てはまらない事象 (3) 被験薬との因果関係判定基準 関連なし：有害事象発現の直接的な原因が、被験薬以外に明確に特定できる。 関連を否定できない：有害事象発現の直接的な原因として、被験薬投与以外の他の要因（原疾患、合併症及び併用薬など）を特定できない。 多分関連あり：有害事象が被験薬投与又は被験薬の血中濃度としかるべき時間的關係において発現、消失し、原疾患、合併症及び併用薬などの他の要因が否定される。 明らかに関連あり：有害事象が被験薬投与後又は被験薬の血中濃度としかるべき時間的關係において、複数の被験者に同様に発現、消失し、原疾患、合併症及び併用薬などの他の要因が否定される。 関連不明：被験薬と有害事象の因果関係を評価するための情報不足などにより、上記の判定ができない。 (4) 総合的な安全性の判定 問題なし：副作用がみられなかった、又は被験薬との因果関係を否定できない事象はあるが病状として捉えるほど異常を示すものでなく、一過性の軽微なものであり臨床的には問題ないと判断された。 やや問題あり：臨床的にやや問題のある軽度の副作用が発現した。 問題あり：臨床的に問題のある中等度の副作用が発現した。
--	--

	重大な問題あり：臨床的に重大な問題のある重度の副作用が発現した。 判定不能：安全性評価のための情報の不足により，上記判定ができなかった。																															
目標症例数及びその設定根拠	目標症例数：PS48 例，non-PS20 例 設定根拠：探索的検討であることから，PD は，重症度ごとに評価が可能と考える 10 例を設定し，PD 群として 40 例を設定した．PSP，MSA は，希少疾患であることから，傾向を把握するために十分と考えられる各 4 例を設定した．non-PS（ET）は，PS との比較を考慮し，かつ傾向を把握することができると考えられる 20 例を設定し，目標症例数計 68 例とした。 <table><tr><td rowspan="4">PS</td><td rowspan="4">PD</td><td colspan="2">H&Y の重症度ごと症例数</td><td rowspan="4">} 計 40 例</td></tr><tr><td>重症度 1-1.5</td><td>: 10 例</td></tr><tr><td>重症度 2-2.5</td><td>: 10 例</td></tr><tr><td>重症度 3</td><td>: 10 例</td></tr><tr><td></td><td></td><td>重症度 4</td><td>: 10 例</td><td></td></tr><tr><td></td><td>MSA</td><td colspan="2"></td><td>4 例</td></tr><tr><td></td><td>PSP</td><td colspan="2"></td><td>4 例</td></tr><tr><td>Non-PS</td><td>ET</td><td colspan="2"></td><td>20 例</td></tr></table>	PS	PD	H&Y の重症度ごと症例数		} 計 40 例	重症度 1-1.5	: 10 例	重症度 2-2.5	: 10 例	重症度 3	: 10 例			重症度 4	: 10 例			MSA			4 例		PSP			4 例	Non-PS	ET			20 例
PS	PD			H&Y の重症度ごと症例数			} 計 40 例																									
				重症度 1-1.5	: 10 例																											
				重症度 2-2.5	: 10 例																											
		重症度 3	: 10 例																													
		重症度 4	: 10 例																													
	MSA			4 例																												
	PSP			4 例																												
Non-PS	ET			20 例																												
解析方法	技術的事項： (1) 至適投与量の確認 第 I 相試験（NMA98P1）で安全性が確認された 1 バイアル（検定日時において 167MBq/1.5mL）投与における計 28 分（4 分／スキャン，7 スキャン撮像）の SPECT 撮像で得られた画像を基準画像と仮定し，確認を行った．本治験では，被験薬投与後 4 時間点の SPECT 画像データから症例ごとに作成されたスキャン加算回数 3 回(72MBq 投与相当), 5 回(120MBq 投与相当), 7 回(167MBq 投与相当) 及び 9 回（215MBq 投与相当）の画像に対して，視覚的判定の可否を含む 4 段階の画質に関する判定基準（Excellent, Good, Fair 又は Poor）に基づく画像読影委員の判定結果を集計し，9 スキャン加算画像の判定結果に対する有意差検定を行い，視覚的判定が可能と判断された SPECT 画像が得られる最低スキャン回数を確認した．当該回数に相当する投与量を踏まえて至適投与量を求めた．治験責任医師などの判定結果は副次的に解析した． (2) 至適撮像時間の確認 被験薬投与後 3，4 及び 6 時間点の症例ごとの視覚的判定が可能と判断された最低スキャン回数画像に対する画像読影委員の画質判定結果（4 段階の判定基準のいずれであったか），画像判定結果と真のスタンダード（以下，SOT）の一致率及び画像読影委員の読影対象画像の半定量的指標に基づき，総合的観点から至適撮像時間を確認した．治験責任医師などの判定結果は副次的に解析した． 有効性： (1) 視覚的判定による PS と non-PS の鑑別能 感度及び特異度は，以下の表に基づき被験薬画像の読影結果と SOT の一致																															

率，即ち，感度（％）＝ $A / (A + C) \times 100$ ，特異度（％）＝ $D / (B + D) \times 100$ で算出した。

		SOT	
		PS (PD, MSA, PSP)	non-PS (ET)
被験薬画像判定	PS (異常)	A	B
	non-PS (正常)	C	D

なお，画像判定結果については，画像読影ペア及び画像読影委員会の最終判定ごとに算出し，画像読影ペア間の再現性について，一致率及び κ 係数を算出した。なお，治験責任医師などが推奨する撮像時間点の画像判定結果は副次的に解析した。

(2) 半定量的指標による PS, non-PS, 健康成人の鑑別能

許容画像から PS, non-PS, 健康成人の半定量的指標の基礎統計量を算出し，各対象群の平均値の差と 95%信頼区間に基づき，対応のない t 検定により鑑別能を検討した。

(3) PD における半定量的指標と臨床的重症度 (H&Y, UPDRS) の関連性

- ・ 許容画像における半定量的指標と臨床的重症度の関連性を Spearman の相関係数を用い検討した。
- ・ 許容画像における片側性 PD のパーキンソン徴候発現対側及び徴候未発現対側と non-PS 及び健康成人の左側（以下，対照側）の線条体の半定量的指標を算出し，箱ヒゲ図等により関連性を検討した。

なお上記(2)及び(3)における健康成人の半定量的指標は，視覚的判定が可能な許容画像（治験責任医師などが推奨する撮像時間点の画像，あるいは画像読影委員と治験依頼者が，協議の上，決定した推奨する撮像時間点の最低スキャン回数画像）を得る条件に基づき，第 I 相試験（NMA98P1 試験）データから算出した半定量的指標を用いた。

安全性：

被験薬投与に伴う全ての有害事象及び副作用について，頻度，発現件数及び発現率を算出した。発現率については，95%信頼区間を算出した。なお，身体検査及び臨床検査については，検査項目別に投与前後の基礎統計量を求めた上で対応のある t 検定を行った。

治験実施医療
機関及び治験
責任医師

治験実施期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～20 年 月 日（最終の被験者の観察終了日）

2.7.6.4.2 試験デザイン

本治験は、単一用量の非対照、多施設共同オープン試験で実施した。

2.7.6.4.3 試験スケジュール

治験責任医師又は治験分担医師により選定され、説明・同意文書に従って自由意思により文書により同意が得られた患者に甲状腺ブロックを施行後、被験薬を 13 時までに投与し、投与後 3, 4, 6 時間に SPECT 撮像を実施した。なお、被験薬投与までに UPDRS（Part III 運動能力検査）の判定を実施した。また、被験薬投与前、被験薬投与直後、投与後 2 時間点、各時間点の SPECT 撮像後に問診（自覚症状・他覚所見）、被験薬投与前及び最終 SPECT 撮像終了後にバイタルサイン及び問診、被験薬投与前及び被験薬投与翌日から 7 日以内に臨床検査及び問診を実施した。

本治験の被験者の試験期間は、被験薬投与日から 7 日以内に実施する臨床検査及び神経内科医による問診の実施までとした。また、被験者の安全性に関して必要に応じ追跡調査を行った。治験計画の概要を図 2.7.6.4-1 に示した。また、評価スケジュールのフローチャートを図 2.7.6.4-2 に示した。

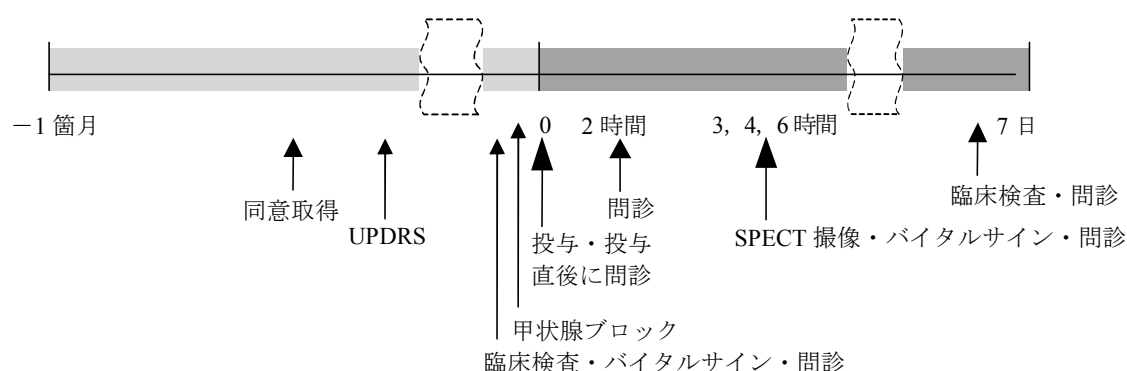


図 2.7.6.4-1 治験計画の概要

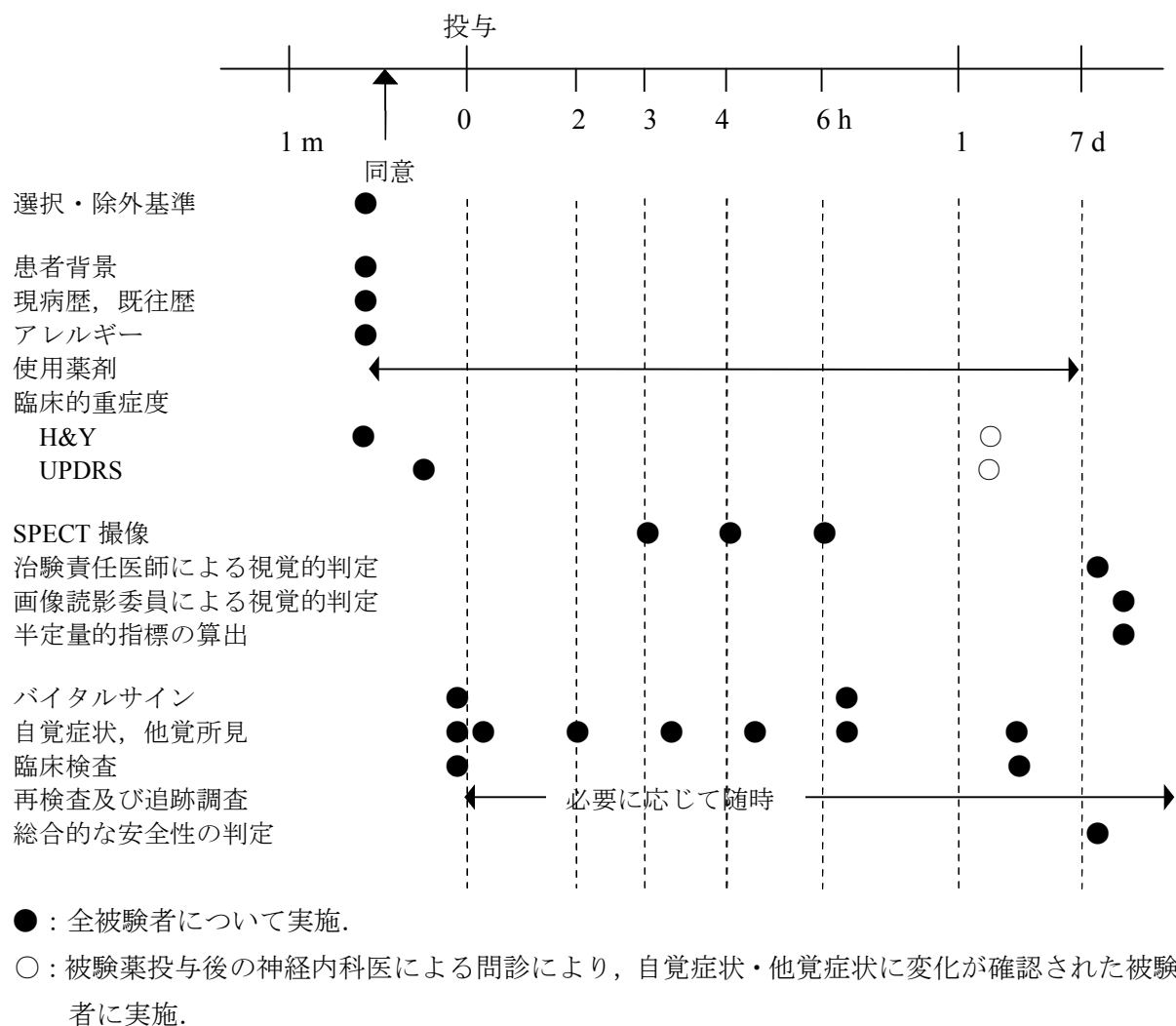


図 2.7.6.4-2 有効性及び安全性評価スケジュールのフローチャート

2.7.6.4.4 症例構成

被験者の内訳を図 2.7.6.4-3 に示した。本治験は、PS 49 例、non-PS (ET) 22 例を対象に実施された。PD 患者は、投与後の H&Y 重症度として PD 重症度 1～1.5 が 8 例、PD 重症度 2～2.5 が 12 例、PD 重症度 3 が 11 例及び PD 重症度 4 が 10 例であった。また、PD 以外の PS 症例は、MSA が 5 例及び PSP が 3 例であった。被験薬投与前後の中止・脱落例は投与前中止 1 例及び投与前脱落 2 例であった。中止・脱落症例を表 2.7.6.4-1 に示した。

また、投与前後で臨床診断名及び臨床的重症度 (H&Y, UPDRS) が変更された症例はなかった。

図 2.7.6.4-3 被験者の内訳、治験実施計画書からの逸脱及び中止・脱落

施設	施設症例番号 性別	年齢(歳) 体重(kg)	入院・ 外来	投与前診断名 重症度	中止・脱落年月日	中止・脱落の理由
〇〇〇〇〇〇	A11 女	55 42.00	入院	PD(重症度4)	2019.03.01	不随意運動のためSPECT撮像中に静止困難と考えられ、治験依頼者の指示により中止
〇〇〇〇〇〇	B12 女	65 48.00	外来	PD(重症度4)	2019.03.01	本人の同意撤回
〇〇〇〇〇〇	C04 女	68 54.50	入院	PD(重症度3)	2019.03.01	同意撤回の為

被験薬投与後 4 時間点をスキャン中心時間とする 36 分間（4 分／スキャン）の SPECT 画像データのうち、スキャン（4 分／スキャン）回数が 3 回、5 回、7 回及び 9 回の SPECT 画像が得られた 64 例を解析対象とした。図 2.7.6.4-4 に至適投与量検討解析対象集団を示した。

最大の解析対象集団 (FAS) (計 64 例)			
PS	PD 重症度1-1.5	8 例	
	PD 重症度2-2.5	12 例	
	PD 重症度3	10 例	
	PD 重症度4	8 例	
	MSA	5 例	
	PSP	3 例	
	計	46 例	
Non-PS	ET	18 例	

至適投与量検討解析対象集団 (計 64 例)			
PS	PD 重症度1-1.5	8 例	
	PD 重症度2-2.5	12 例	
	PD 重症度3	10 例	
	PD 重症度4	8 例	
	MSA	5 例	
	PSP	3 例	
	計	46 例	
Non-PS	ET	18 例	

至適投与量検討解析対象除外 (計 0 例)			
PS	PD 重症度1-1.5	0 例	
	PD 重症度2-2.5	0 例	
	PD 重症度3	0 例	
	PD 重症度4	0 例	
	MSA	0 例	
	PSP	0 例	
	計	0 例	
Non-PS	ET	0 例	

図 2.7.6.4-4 至適投与量検討解析対象集団

2.7.6.4.4.2 至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性における解析対象集団

被験薬投与後 3, 4 及び 6 時間点をスキャン中心時間とする SPECT 画像データのうち、投与後 3 時間点の SPECT 画像データが得られなかった 4 例 (A04, B01, B17, D01) を除く、視覚的判定が可能な最低スキャン回数の SPECT 画像が得られた 60 例を解析対象とした。

図 2.7.6.4-5 に至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性における解析対象集団を示した。

最大の解析対象集団 (FAS) (計 64 例)			
PS	PD 重症度1-1.5	8 例	
	PD 重症度2-2.5	12 例	
	PD 重症度3	10 例	
	PD 重症度4	8 例	
	MSA	5 例	
	PSP	3 例	
	計	46 例	
Non-PS	ET	18 例	

至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性における解析対象集団 (計 60 例)			
PS	PD 重症度1-1.5	8 例	
	PD 重症度2-2.5	12 例	
	PD 重症度3	10 例	
	PD 重症度4	6 例	
	MSA	4 例	
	PSP	3 例	
	計	43 例	
Non-PS	ET	17 例	

至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性における解析除外 (計 4 例)			
PS	PD 重症度1-1.5	0 例	
	PD 重症度2-2.5	0 例	
	PD 重症度3	0 例	
	PD 重症度4	2 例	
	MSA	1 例	
	PSP	0 例	
	計	3 例	
Non-PS	ET	1 例	

図 2.7.6.4-5 至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性解析対象集団

2.7.6.4.5 試験成績

2.7.6.4.5.1 技術的事項

2.7.6.4.5.1.1 至適投与量の確認

被験薬の至適投与量については、第 I 相臨床試験（NMA98P1）で安全性が確認された 1 バイアル（検定日時において、167MBq/1.5mL）投与における計 28 分（4 分／スキャン，7 スキャン撮像）の SPECT 撮像で得られた画像を基準画像と仮定し，確認を行った。即ち，被験薬投与後 4 時間点をスキャン中心時間とする 36 分間（4 分／スキャン，9 スキャン撮像）の SPECT 画像データより，3 スキャン（72MBq 投与相当），5 スキャン（120MBq 投与相当），7 スキャン（167MBq 投与相当）及び 9 スキャン（215MBq 投与相当）の加算画像を作成し，これらの画像に対する画像読影委員会による画質判定（盲検下での読影）の結果を集計し，解析した。

解析の結果，全例，診断区分別（PS，non-PS）のいずれにおいても，5 スキャン加算画像以上で画質の差はみられなかった。本結果に基づく，画像読影委員会及び治験依頼者間の協議により，視覚的判定が可能な最低スキャン回数画像は，5 スキャン加算画像と判定された。最大の解析対象集団（以下，FAS）及び安全性評価解析対象集団における全例及び診断区分別（PS，non-PS）の投与後 4 時間点におけるスキャン加算回数ごとの画質判定結果においても，5 スキャン加算画像以上で画質の差は認められなかった。

2.7.6.4.5.1.2 至適撮像時間の確認

至適撮像時間については，至適投与量の確認にて視覚的判定が可能な最低スキャン回数画像と判断された投与後 3，4 及び 6 時間点の 5 スキャン加算画像を対象に，画像読影委員の盲検下での読影による画質判定結果，画像判定結果（PS，non-PS）と SOT（被験者選択時の臨床診断名：PS，non-PS）の一致率及び半定量的指標（特異的／非特異的結合比）を用い，解析した。

画質判定に関する解析の結果，全例及び診断区分別（PS，non-PS）のいずれも被験薬投与後 3，4 及び 6 時間点間で画質判定結果に差は認められなかった。画像判定結果（PS，non-PS）と SOT（PS，non-PS）との一致率に関する解析の結果，全例及び診断区分別（PS，non-PS）のいずれにおいても各撮像時間点で高い一致率を示し，撮像時間点間の画像判定結果に差は認められなかった。また，半定量的指標（特異的／非特異的結合比）を用いた解析の結果，線条体のいずれの部位においても，投与後 3，4 及び 6 時間点で差は認められなかった（表 2.7.6.4-2）。画像読影委員会及び治験依頼者間の協議により，被験薬の至適撮像時間は，投与後 3 から 6 時間であると判定された。FAS 及び安全性評価解析対象集団における画質及び画像判定結果（PS，non-PS）の評価においても，至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団の結果と同様に，撮像時間による画質及び画像判定結果（PS，non-PS）に差は認められなかった。

表 2.7.6.4-2 各撮像時間点の PS と non-PS の特異的／非特異的結合比（診断区分別）
～至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団

至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団				基礎統計量					
半定量的指標	診断区分	撮像時間		例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値
特異的／非特異的結合比	線条体	PS	3H	43	1.042	0.321	1.046	1.98	0.40
			4H	43	1.020	0.349	0.996	1.96	0.39
			6H	43	0.990	0.338	0.991	1.83	0.32
		Non-PS	3H	17	2.343	0.424	2.360	3.17	1.61
			4H	17	2.488	0.516	2.389	3.47	1.75
			6H	17	2.518	0.526	2.426	3.37	1.71
	尾状核	PS	3H	43	1.566	0.440	1.618	2.31	0.66
			4H	43	1.575	0.509	1.592	2.67	0.41
			6H	43	1.530	0.495	1.585	2.52	0.48
		Non-PS	3H	17	2.889	0.581	2.889	3.97	1.95
			4H	17	3.044	0.654	2.928	4.41	2.16
			6H	17	3.149	0.671	3.081	4.52	2.21
	被殻	PS	3H	43	2.700	0.654	2.576	4.89	1.39
			4H	43	2.626	0.700	2.538	4.98	1.51
			6H	43	2.569	0.686	2.482	4.82	1.47
		Non-PS	3H	17	5.736	0.836	5.820	7.46	4.35
			4H	17	6.021	1.080	5.836	8.15	4.61
			6H	17	6.026	1.150	6.003	7.72	3.89

2.7.6.4.5.2 有効性

2.7.6.4.5.2.1 視覚的判定による PS と non-PS の鑑別能

被験薬投与後 3、4 及び 6 時間点における画像読影委員会の画像判定結果と SOT の一致率から算出した感度、特異度及びそれぞれの 95%信頼区間、並びに各撮像時間点における 2 組の画像読影ペア間の読影再現性は、以下（表 2.7.6.4-3）であった。

表 2.7.6.4-3 視覚的判定による PS と non-PS の鑑別能

撮像時間	感度 (95%信頼区間)	特異度 (95%信頼区間)	撮像時間	一致率	κ 係数
3 時間点	93.0% (80.9～98.5)	100% (83.8～100)	3 時間点	100%	1.000
4 時間点	95.3% (84.2～99.4)	100% (83.8～100)	4 時間点	98.3%	0.962
6 時間点	93.0% (80.9～98.5)	94.1% (71.3～99.9)	6 時間点	98.3%	0.962

また、投与後 4 時間点における治験責任医師の画像判定結果と SOT の一致率から算出した感度は 100%、特異度は 94.1%であった。

2.7.6.4.5.2.2 半定量的指標による PS と non-PS 及び健康成人の鑑別能

表 2.7.6.4-4、表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に、至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団における投与後 3、4 及び 6 時間点の線条体、尾状核及び被殻における特異的／非特異的結合比の平均値と 95%信頼区間を疾患群並びに PD 重症度別に示した。

PS と non-PS 及び健康成人の特異的／非特異的結合比は、投与後 3、4 及び 6 時間点の線条体、尾状核及び被殻のいずれにおいても差が確認された ($p < 0.001$)。PD、PD 重症度別、PSP 及び MSA と non-PS 及び健康成人の線条体、尾状核及び被殻についても、PS と non-PS 及び健康成人同様に差が確認された ($p < 0.009$)。また、non-PS と健康成人間においても、投与後 3 及び 4 時間点の線条体、尾状核及び被殻、投与後 6 時間点の被殻で差が確認された ($p < 0.039$)。

表 2.7.6.4-4 診断区分別半定量的指標の基礎統計量～至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団～特異的／非特異的結合比～3 時間点

半定量的指標		臨床診断	基礎統計量						平均値の 95%信頼区間	PS : Non-PS			PS : HV			Non-PS : HV			ROC曲線より算出した 閾値
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値		平均値の 差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	平均値の 差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	平均値の 差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	
特異的／非特異的 結合比	線条体	PS	43	1.042	0.321	1.046	1.98	0.40	(0.943, 1.140)	-1.301	(-1.533, -1.100)	p=0.000	-1.730	(-1.982, -1.449)	p=0.000	-0.429	(-0.788, -0.090)	p=0.015	1.600
		Non-PS	17	2.343	0.424	2.360	3.17	1.61	(2.125, 2.561)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	12	2.772	0.459	2.828	3.51	1.80	(2.481, 3.064)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	尾状核	PS	43	1.566	0.440	1.618	2.31	0.66	(1.430, 1.701)	-1.323	(-1.600, -1.046)	p=0.000	-1.823	(-2.130, -1.516)	p=0.000	-0.500	(-0.945, -0.056)	p=0.029	2.200
		Non-PS	17	2.889	0.581	2.889	3.97	1.95	(2.590, 3.188)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	12	3.389	0.566	3.465	4.15	2.22	(3.030, 3.749)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	被殻	PS	43	2.700	0.654	2.576	4.89	1.39	(2.488, 2.901)	-3.036	(-3.443, -2.629)	p=0.000	-4.011	(-4.490, -3.532)	p=0.000	-0.975	(-1.667, -0.283)	p=0.007	4.050
		Non-PS	17	5.736	0.836	5.820	7.46	4.35	(5.306, 6.166)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	12	6.711	0.973	6.759	8.40	4.58	(6.093, 7.329)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

半定量的指標		臨床診断	基礎統計量						平均値の		対応のないt検定	
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値	95%信頼区間	PS各群：Non-PS	PS各群：HV	
特異的／非特異的 結合比	線条体	PD	36	0.995	0.285	1.037	1.54	0.40	(0.899, 1.092)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度1-1.5)	8	1.190	0.152	1.222	1.35	0.90	(1.064, 1.317)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度2-2.5)	12	1.111	0.242	1.042	1.54	0.77	(0.957, 1.265)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度3)	10	0.904	0.239	0.951	1.19	0.52	(0.734, 1.075)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度4)	6	0.655	0.239	0.569	1.05	0.40	(0.404, 0.905)	p=0.000	p=0.000	
		PSP	3	0.983	0.100	1.029	1.05	0.87	(0.735, 1.230)	p=0.000	p=0.000	
		MSA	4	1.504	0.411	1.501	1.98	1.04	(0.850, 2.157)	p=0.002	p=0.000	
		Non-PS	17	2.343	0.424	2.360	3.17	1.61	(2.125, 2.561)	-	-	
		HV	12	2.772	0.459	2.828	3.51	1.80	(2.481, 3.064)	-	-	
	尾状核	PD	36	1.526	0.447	1.593	2.22	0.66	(1.375, 1.677)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度1-1.5)	8	1.801	0.254	1.834	2.16	1.45	(1.589, 2.014)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度2-2.5)	12	1.714	0.358	1.661	2.22	1.20	(1.487, 1.941)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度3)	10	1.423	0.380	1.509	1.83	0.76	(1.151, 1.695)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度4)	6	0.956	0.388	0.774	1.62	0.66	(0.549, 1.363)	p=0.000	p=0.000	
		PSP	3	1.497	0.256	1.588	1.69	1.21	(0.861, 2.133)	p=0.001	p=0.000	
		MSA	4	1.974	0.295	1.979	2.31	1.63	(1.504, 2.445)	p=0.007	p=0.000	
		Non-PS	17	2.889	0.581	2.889	3.97	1.95	(2.590, 3.188)	-	-	
		HV	12	3.389	0.566	3.495	4.15	2.22	(3.030, 3.749)	-	-	
	被殻	PD	36	2.581	0.509	2.543	3.76	1.39	(2.409, 2.753)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度1-1.5)	8	2.938	0.325	3.032	3.34	2.28	(2.666, 3.210)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度2-2.5)	12	2.751	0.497	2.746	3.76	1.94	(2.436, 3.067)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度3)	10	2.406	0.404	2.333	3.08	2.01	(2.117, 2.695)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度4)	6	2.058	0.403	2.033	2.54	1.39	(1.635, 2.481)	p=0.000	p=0.000	
		PSP	3	2.573	0.082	2.535	2.67	2.52	(2.369, 2.778)	p=0.000	p=0.000	
		MSA	4	3.862	0.992	3.962	4.89	2.63	(2.284, 5.441)	p=0.001	p=0.000	
		Non-PS	17	5.736	0.836	5.820	7.46	4.35	(5.306, 6.166)	-	-	
		HV	12	6.711	0.973	6.759	8.40	4.58	(6.093, 7.329)	-	-	

表 2.7.6.4-5 診断区分別半定量的指標の基礎統計量～至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団～特異的／非特異的結合比～4 時間点

半定量的指標		臨床診断	基礎統計量						平均値の95%信頼区間	PS : NonPS			PS : HV			Non-PS : HV			ROC曲線より算出した閾値
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値		平均値の差	平均値/差の95%信頼区間	対応のないt検定	平均値の差	平均値/差の95%信頼区間	対応のないt検定	平均値の差	平均値/差の95%信頼区間	対応のないt検定	
特異的／特異的結合比	線条体	PS	43	1.020	0.349	0.996	1.96	0.39	(0.912, 1.127)	-1.469	(-1.684, -1.238)	p=0.000	-1.966	(-2.243, -1.724)	p=0.000	-0.517	(-0.923, -0.106)	p=0.016	1.700
		Non-PS	17	2.488	0.516	2.389	3.47	1.75	(2.223, 2.754)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	12	3.006	0.552	2.932	3.82	1.81	(2.655, 3.356)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	尾状核	PS	43	1.575	0.509	1.532	2.67	0.41	(1.418, 1.732)	-1.469	(-1.786, -1.152)	p=0.000	-2.033	(-2.443, -1.739)	p=0.000	-0.624	(-1.123, -0.119)	p=0.017	2.300
		Non-PS	17	3.044	0.654	2.928	4.41	2.16	(2.708, 3.381)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	12	3.668	0.651	3.598	4.60	2.27	(3.255, 4.082)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	被殻	PS	43	2.635	0.700	2.538	4.98	1.51	(2.410, 2.841)	-3.355	(-3.857, -2.924)	p=0.000	-4.581	(-5.125, -4.037)	p=0.000	-1.186	(-2.064, -0.308)	p=0.010	4.100
		Non-PS	17	6.021	1.080	5.836	8.15	4.61	(5.466, 6.577)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	12	7.207	1.210	7.200	8.95	4.57	(6.439, 7.976)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

半定量的指標	臨床診断		基礎統計量						平均値の95%信頼区間		対応のないt検定	
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値	PS各群 : Non-PS		PS各群 : HV	
特異的／非特異的結合比	線条体	PD	36	0.972	0.306	0.992	1.60	0.39	(0.868, 1.075)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度1-1.5)	8	1.119	0.197	1.101	1.46	0.84	(0.955, 1.284)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度2-2.5)	12	1.082	0.257	1.044	1.60	0.75	(0.919, 1.245)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度3)	10	0.927	0.295	0.888	1.38	0.53	(0.716, 1.138)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度4)	6	0.629	0.300	0.499	1.11	0.39	(0.314, 0.944)	p=0.000	p=0.000	
		PSP	3	0.947	0.129	0.891	1.09	0.86	(0.627, 1.268)	p=0.000	p=0.000	
		MSA	4	1.506	0.504	1.575	1.96	0.91	(0.704, 2.308)	p=0.003	p=0.000	
		Non-PS	17	2.488	0.516	2.389	3.47	1.75	(2.223, 2.754)	—	—	
		HV	12	3.006	0.552	2.932	3.82	1.81	(2.655, 3.356)	—	—	
	尾状核	PD	36	1.539	0.519	1.597	2.67	0.41	(1.363, 1.715)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度1-1.5)	8	1.735	0.328	1.740	2.30	1.24	(1.461, 2.009)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度2-2.5)	12	1.715	0.461	1.606	2.67	1.21	(1.422, 2.009)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度3)	10	1.526	0.504	1.599	2.20	0.68	(1.165, 1.886)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度4)	6	0.948	0.504	0.771	1.76	0.41	(0.419, 1.476)	p=0.000	p=0.000	
		PSP	3	1.407	0.155	1.397	1.57	1.26	(1.023, 1.791)	p=0.001	p=0.000	
		MSA	4	2.024	0.390	2.031	2.44	1.59	(1.403, 2.644)	p=0.008	p=0.000	
		Non-PS	17	3.044	0.654	2.928	4.41	2.16	(2.708, 3.381)	—	—	
		HV	12	3.668	0.651	3.598	4.60	2.27	(3.255, 4.082)	—	—	
	被殻	PD	36	2.495	0.514	2.529	3.52	1.51	(2.321, 2.669)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度1-1.5)	8	2.799	0.433	2.763	3.39	2.09	(2.437, 3.161)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度2-2.5)	12	2.638	0.399	2.663	3.52	1.93	(2.385, 2.892)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度3)	10	2.385	0.514	2.167	3.29	1.87	(2.018, 2.753)	p=0.000	p=0.000	
		PD(重症度4)	6	1.986	0.480	1.847	2.66	1.51	(1.482, 2.491)	p=0.000	p=0.000	
		PSP	3	2.587	0.303	2.516	2.92	2.33	(1.835, 3.340)	p=0.000	p=0.000	
		MSA	4	3.832	1.254	4.018	4.98	2.32	(1.836, 5.828)	p=0.002	p=0.000	
		Non-PS	17	6.021	1.080	5.836	8.15	4.61	(5.466, 6.577)	—	—	
		HV	12	7.207	1.210	7.200	8.95	4.57	(6.439, 7.976)	—	—	

表 2.7.6.4-6 診断区分別半定量的指標の基礎統計量～至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団～特異的／非特異的結合比～6 時間点

半定量的指標		臨床診断	基礎統計量						平均値の 95%信頼区間	PS : NonPS			PS :HV			NonPS :HV			ROC曲線より算出した 閾値
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値		平均値の差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	平均値の差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	平均値の差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	
特異的/特異的 結合比	線条体	PS	43	0.990	0.338	0.991	1.83	0.32	(0.886, 1.094)	-1.827	(-1.756, -1.299)	p=0.000	-1.974	(-2.255, -1.682)	p=0.000	-0.447	(-0.906, 0.012)	p=0.056	1.650
		Non-PS	17	2.518	0.535	2.426	3.37	1.71	(2.247, 2.788)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	8	2.964	0.496	3.088	3.47	1.95	(2.550, 3.379)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	尾状核	PS	43	1.530	0.465	1.585	2.52	0.48	(1.378, 1.683)	-1.619	(-1.934, -1.304)	p=0.000	-2.109	(-2.489, -1.719)	p=0.000	-0.480	(-1.055, 0.076)	p=0.086	2.200
		Non-PS	17	3.149	0.671	3.081	4.52	2.21	(2.804, 3.485)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	8	3.639	0.554	3.785	4.27	2.55	(3.176, 4.102)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	被殻	PS	43	2.569	0.686	2.482	4.82	1.47	(2.388, 2.780)	-3.457	(-3.939, -2.975)	p=0.000	-4.535	(-5.127, -3.943)	p=0.000	-1.078	(-2.083, -0.064)	p=0.038	3.700
		Non-PS	17	6.026	1.150	6.003	7.72	3.89	(5.435, 6.617)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		HV	8	7.105	1.130	7.437	8.36	4.74	(6.160, 8.049)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

半定量的指標	臨床診断		基礎統計量						平均値の 95%信頼区間	対応のないt検定	
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値		PS各群 : Non-PS	PS各群 : HV
特異的／非特異的 結合比	線条体	PD	36	0.950	0.301	0.980	1.54	0.32	(0.848, 1.052)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度1-1.5)	8	1.115	0.197	1.090	1.54	0.84	(0.950, 1.280)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度2-2.5)	12	1.024	0.235	1.048	1.39	0.65	(0.874, 1.173)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度3)	10	0.925	0.332	0.927	1.47	0.44	(0.687, 1.162)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度4)	6	0.627	0.279	0.512	0.99	0.32	(0.334, 0.919)	p=0.000	p=0.000
		PSP	3	0.888	0.176	0.847	1.08	0.74	(0.451, 1.326)	p=0.000	p=0.000
		MSA	4	1.428	0.481	1.514	1.83	0.85	(0.662, 2.193)	p=0.001	p=0.000
		Non-PS	17	2.518	0.526	2.426	3.37	1.71	(2.247, 2.788)	—	—
		HV	8	2.964	0.496	3.068	3.47	1.95	(2.550, 3.379)	—	—
	尾状核	PD	36	1.508	0.509	1.586	2.52	0.48	(1.336, 1.680)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度1-1.5)	8	1.736	0.362	1.692	2.52	1.25	(1.433, 2.039)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度2-2.5)	12	1.646	0.410	1.673	2.33	1.05	(1.385, 1.906)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度3)	10	1.517	0.527	1.616	2.28	0.67	(1.140, 1.894)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度4)	6	0.915	0.454	0.719	1.49	0.48	(0.438, 1.391)	p=0.000	p=0.000
		PSP	3	1.321	0.150	1.334	1.46	1.16	(0.947, 1.695)	p=0.000	p=0.000
		MSA	4	1.886	0.426	1.920	2.26	1.44	(1.207, 2.564)	p=0.002	p=0.000
		Non-PS	17	3.149	0.671	3.081	4.52	2.21	(2.804, 3.495)	—	—
		HV	8	3.639	0.554	3.785	4.27	2.55	(3.176, 4.102)	—	—
	被殻	PD	36	2.451	0.508	2.457	3.52	1.47	(2.279, 2.623)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度1-1.5)	8	2.786	0.348	2.826	3.42	2.25	(2.495, 3.077)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度2-2.5)	12	2.512	0.390	2.497	3.28	2.06	(2.264, 2.760)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度3)	10	2.348	0.614	2.184	3.52	1.81	(1.909, 2.787)	p=0.000	p=0.000
		PD(重症度4)	6	2.054	0.475	1.892	2.74	1.47	(1.556, 2.552)	p=0.000	p=0.000
		PSP	3	2.445	0.556	2.393	3.02	1.92	(1.064, 3.826)	p=0.000	p=0.000
		MSA	4	3.727	1.180	3.947	4.82	2.19	(1.849, 5.604)	p=0.002	p=0.001
		Non-PS	17	6.026	1.150	6.003	7.72	3.89	(5.435, 6.617)	—	—
		HV	8	7.105	1.130	7.437	8.36	4.74	(6.160, 8.049)	—	—

2.7.6.4.5.2.3 PD における半定量的指標と臨床的重症度（H&Y）の関連性

(1) 線条体の特異的／非特異的結合比との関連性

図 2.7.6.4-6、図 2.7.6.4-7 及び図 2.7.6.4-8 に示すように、被験薬投与後 3、4 及び 6 時間点のいずれの時間点においても、H&Y の重症度が高い症例ほど線条体における特異的／非特異的結合比が低下する負の相関が確認された（それぞれ $r=-0.627$, $r=-0.470$, $r=-0.498$ ）。また、図 2.7.6.4-9、図 2.7.6.4-10 及び図 2.7.6.4-11 に示すように、UPDRS についてもスコアが高い症例ほど線条体における特異的／非特異的結合比が低下する負の相関が確認された（それぞれ $r=-0.447$, $r=-0.302$, $r=-0.376$ ）。

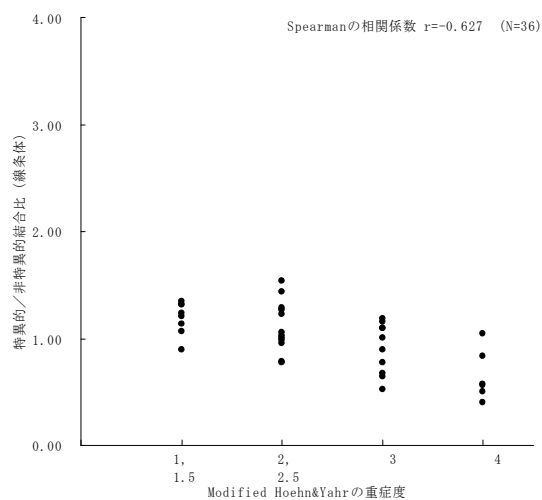


図 2.7.6.4-6 Modified H&Y の重症度と半定量的指標との散布図（線条体）～3 時間点

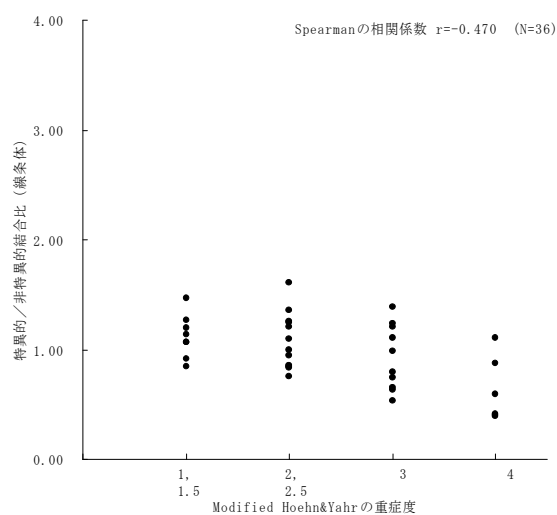


図 2.7.6.4-7 Modified H&Y の重症度と半定量的指標との散布図（線条体）～4 時間点

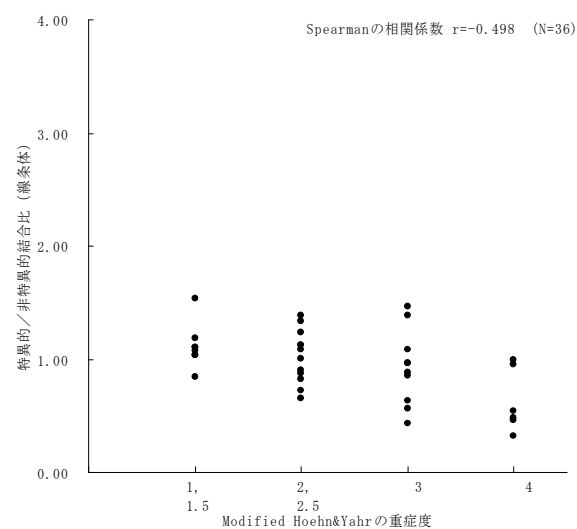


図 2.7.6.4-8 Modified H&Y の重症度と半定量的指標との散布図（線条体）～6 時間点

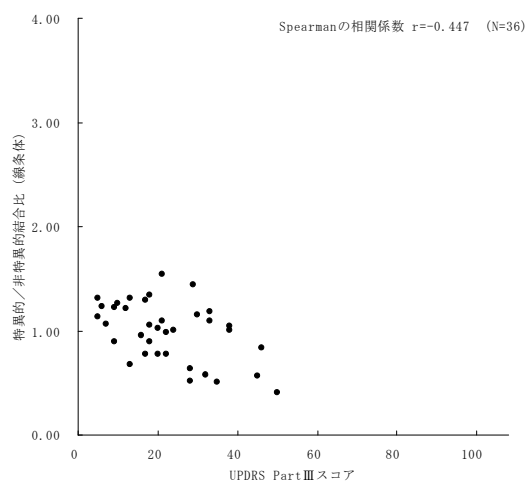


図 2.7.6.4-9 UPDRS Part Ⅲスコアと半定量的指標との散布図（線条体）～3 時間点

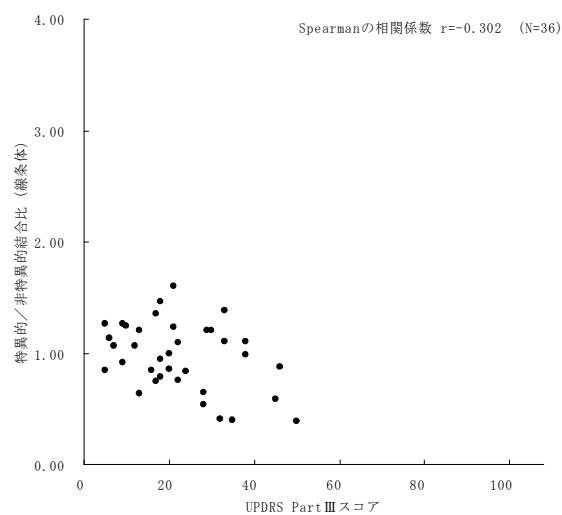


図 2.7.6.4-10 UPDRS Part Ⅲスコアと半定量的指標との散布図（線条体）～4 時間点

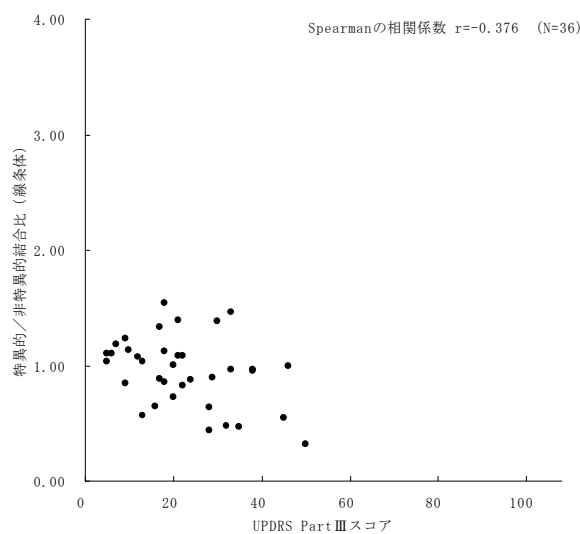


図 2.7.6.4-11 UPDRS Part Ⅲスコアと半定量的指標との散布図（線条体）～6 時間点

(2) 被殻／尾状核特異的結合比との関連性

図 2.7.6.4-12, 図 2.7.6.4-13 及び図 2.7.6.4-14 に, 至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団での被験薬投与後 3, 4 及び 6 時間点における PD 重症度毎と初発側及び対側の被殻／尾状核特異的結合比の平均を散布図として示した. 投与後 3, 4 及び 6 時間点における Spearman の相関係数を算出したところ, $r=0.228$, $r=0.100$ 及び $r=0.296$ であり, 相関は認められなかった.

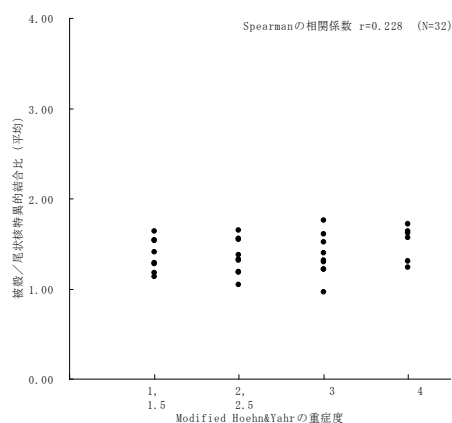


図 2.7.6.4-12 Modified H&Y の重症度と半定量的指標との散布図 (平均) ～3 時間点

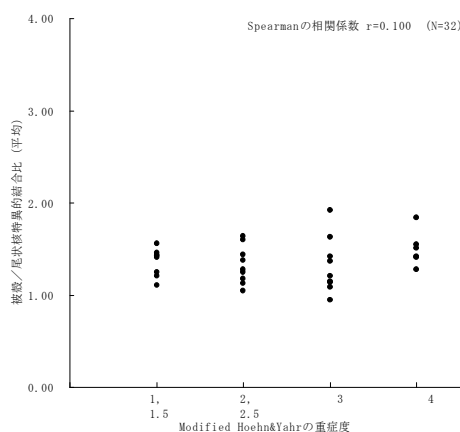


図 2.7.6.4-13 Modified H&Y の重症度と半定量的指標との散布図 (平均) ～4 時間点

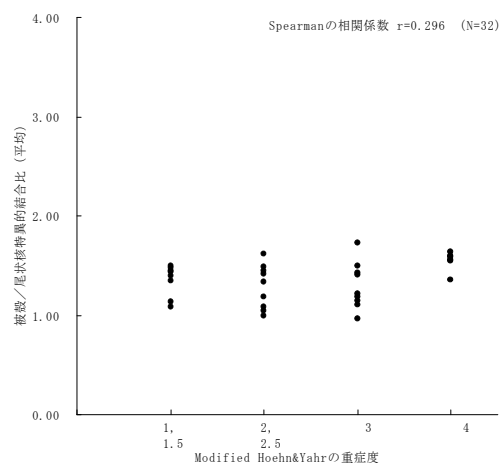


図 2.7.6.4-14 Modified H&Y の重症度と半定量的指標との散布図 (平均) ～6 時間点

図 2.7.6.4-15, 図 2.7.6.4-16 及び図 2.7.6.4-17 に, 至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団での PD における被験薬投与後 3, 4 及び 6 時間点の UPDRS PartⅢスコアと初発側及び対側の被殻／尾状核特異的結合比の平均を散布図として示した. 被験薬投与後 3, 4 及び 6 時間点における Spearman の相関係数は, $r=0.108$, $r=0.104$ 及び $r=0.246$ であり, 相関は認められなかった.

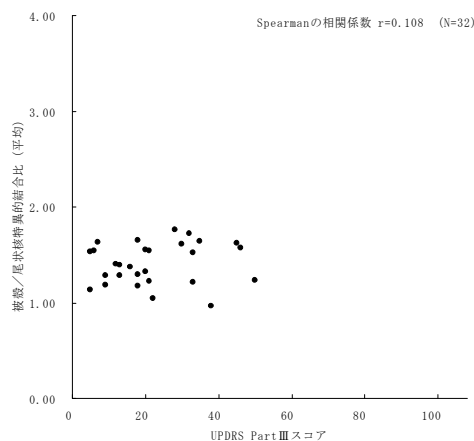


図 2.7.6.4-15 UPDRS PartⅢスコアと半定量的指標との散布図 (平均) ～3 時間点

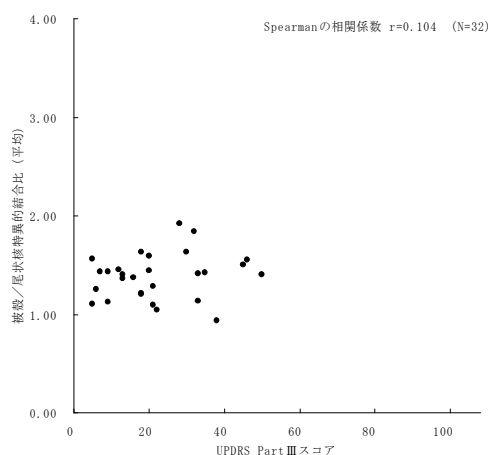


図 2.7.6.4-16 UPDRS PartⅢスコアと半定量的指標との散布図 (平均) ～4 時間点

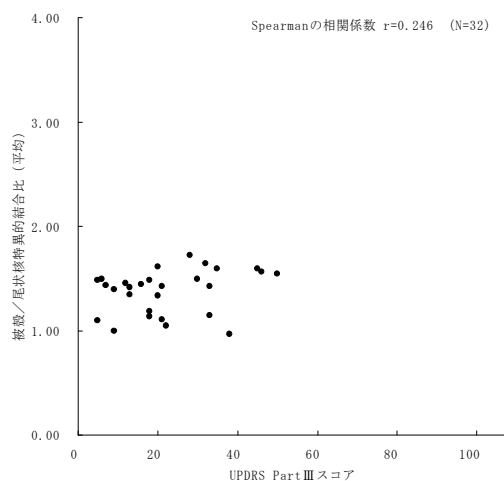


図 2.7.6.4-17 UPDRS PartⅢスコアと半定量的指標との散布図 (平均) ～6 時間点

(3) 片側性 PD のパーキンソン徴候発現対側及び徴候未発現対側の線条体と ET 及び健康成人の線条体間の関連性

表 2.7.6.4-7 に、至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団における被験薬投与後 3、4 及び 6 時間点の片側性 PD のパーキンソン徴候発現対側（PS 発現側）及び徴候未発現対側（PS 未発現側）と ET 及び健康成人の左側（ET 対照側，健康成人対照側）の線条体，尾状核及び被殻の特異的／非特異的結合比の平均値と 95%信頼区間を示した．また，PS 発現側及び PS 未発現側と ET 対照側及び健康成人対照側の特異的／非特異的結合比の平均値の差と 95%信頼区間を示した．投与後 3、4 及び 6 時間点の線条体，尾状核及び被殻のいずれにおいても，PS 発現側及び PS 未発現側と ET 対照側に差が確認された ($p<0.001$)．また，ET 対照側と健康成人対照側間においても，投与後 3 及び 4 時間点の線条体，尾状核及び被殻において差が確認された ($p<0.025$)．

表 2.7.6.4-7 片側性 PD のパーキンソン徴候発現対側・未発現対側，ET 群及び健康成人の左側の半定量的指標の基礎統計量～至適撮像時間・半定量的指標検討及び有効性評価解析対象集団～特異的／非特異的結合比

撮像時間：3H														
半定量的指標		区分	基礎統計量						平均値の 95%信頼区間		平均値 の差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値						
特異的／非特異的 結合比	線条体	PS発現側	8	1.06	0.12	1.10	1.2	0.9	(0.96, 1.16)	PS発現側：ET対照側	-1.28	(-1.61, -0.95)	p=0.000	
		PS未発現側	8	1.32	0.20	1.35	1.5	0.9	(1.15, 1.49)	PS未発現側：ET対照側	-1.02	(-1.36, -0.69)	p=0.000	
		ET対照側	17	2.34	0.44	2.34	3.1	1.6	(2.12, 2.57)	ET対照側：HV対照側	-0.41	(-0.75, -0.08)	p=0.016	
		HV対照側	12	2.76	0.42	2.83	3.3	1.8	(2.49, 3.02)	—	—	—	—	
	尾状核	PS発現側	8	1.68	0.22	1.69	2.0	1.4	(1.50, 1.86)	PS発現側：ET対照側	-1.22	(-1.67, -0.76)	p=0.000	
		PS未発現側	8	1.92	0.33	1.93	2.3	1.4	(1.64, 2.20)	PS未発現側：ET対照側	-0.98	(-1.45, -0.51)	p=0.000	
		ET対照側	17	2.90	0.60	2.90	4.1	2.0	(2.59, 3.20)	ET対照側：HV対照側	-0.51	(-0.95, -0.07)	p=0.024	
		HV対照側	12	3.41	0.52	3.52	4.0	2.3	(3.08, 3.74)	—	—	—	—	
	被殻	PS発現側	8	2.62	0.31	2.69	2.9	2.1	(2.36, 2.87)	PS発現側：ET対照側	-3.11	(-3.76, -2.45)	p=0.000	
		PS未発現側	8	3.26	0.38	3.32	3.8	2.5	(2.94, 3.58)	PS未発現側：ET対照側	-2.47	(-3.13, -1.80)	p=0.000	
		ET対照側	17	5.73	0.86	5.94	7.1	4.3	(5.28, 6.17)	ET対照側：HV対照側	-0.94	(-1.62, -0.26)	p=0.009	
		HV対照側	12	6.66	0.90	6.73	7.8	4.7	(6.09, 7.24)	—	—	—	—	
PS発現側：片側性パーキンソン病群のパーキンソン徴候発現対側 PS未発現側：片側性パーキンソン病群のパーキンソン徴候未発現対側 ET対照側：ET群の左側 HV対照側：HV群の左側														
撮像時間：4H														
半定量的指標		区分	基礎統計量						平均値の 95%信頼区間		平均値 の差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値						
特異的／非特異的 結合比	線条体	PS発現側	8	1.00	0.23	1.03	1.4	0.6	(0.81, 1.18)	PS発現側：ET対照側	-1.50	(-1.88, -1.11)	p=0.000	
		PS未発現側	8	1.24	0.20	1.24	1.6	0.9	(1.07, 1.41)	PS未発現側：ET対照側	-1.25	(-1.63, -0.87)	p=0.000	
		ET対照側	17	2.49	0.50	2.43	3.5	1.8	(2.24, 2.75)	ET対照側：HV対照側	-0.51	(-0.90, -0.12)	p=0.013	
		HV対照側	12	3.00	0.52	3.06	3.6	1.9	(2.67, 3.34)	—	—	—	—	
	尾状核	PS発現側	8	1.55	0.35	1.60	2.1	0.9	(1.25, 1.84)	PS発現側：ET対照側	-1.49	(-2.03, -0.96)	p=0.000	
		PS未発現側	8	1.92	0.34	1.95	2.6	1.4	(1.64, 2.21)	PS未発現側：ET対照側	-1.12	(-1.65, -0.59)	p=0.000	
		ET対照側	17	3.04	0.68	2.81	4.4	2.1	(2.69, 3.39)	ET対照側：HV対照側	-0.67	(-1.19, -0.16)	p=0.012	
		HV対照側	12	3.71	0.63	3.74	4.7	2.3	(3.31, 4.12)	—	—	—	—	
	被殻	PS発現側	8	2.58	0.52	2.52	3.3	1.7	(2.14, 3.02)	PS発現側：ET対照側	-3.47	(-4.29, -2.65)	p=0.000	
		PS未発現側	8	3.02	0.41	2.94	3.7	2.5	(2.68, 3.36)	PS未発現側：ET対照側	-3.03	(-3.83, -2.23)	p=0.000	
		ET対照側	17	6.05	1.05	6.15	8.1	4.7	(5.51, 6.59)	ET対照側：HV対照側	-1.10	(-1.97, -0.22)	p=0.016	
		HV対照側	12	7.15	1.24	7.34	8.6	4.5	(6.36, 7.93)	—	—	—	—	
PS発現側：片側性パーキンソン病群のパーキンソン徴候発現対側 PS未発現側：片側性パーキンソン病群のパーキンソン徴候未発現対側 ET対照側：ET群の左側 HV対照側：HV群の左側														
撮像時間：6H														
半定量的指標		区分	基礎統計量						平均値の 95%信頼区間		平均値 の差	平均値の差の 95%信頼区間	対応のない t検定	
			例数	平均値	標準偏差	中央値	最大値	最小値						
特異的／非特異的 結合比	線条体	PS発現側	8	1.00	0.21	0.96	1.4	0.8	(0.83, 1.17)	PS発現側：ET対照側	-1.54	(-1.97, -1.11)	p=0.000	
		PS未発現側	8	1.23	0.22	1.22	1.7	0.9	(1.05, 1.42)	PS未発現側：ET対照側	-1.30	(-1.74, -0.87)	p=0.000	
		ET対照側	17	2.54	0.57	2.47	3.6	1.7	(2.25, 2.83)	ET対照側：HV対照側	-0.42	(-0.91, 0.06)	p=0.086	
		HV対照側	8	2.96	0.51	3.11	3.4	1.9	(2.53, 3.39)	—	—	—	—	
	尾状核	PS発現側	8	1.58	0.31	1.48	2.2	1.3	(1.32, 1.84)	PS発現側：ET対照側	-1.58	(-2.09, -1.07)	p=0.000	
		PS未発現側	8	1.90	0.44	1.88	2.8	1.2	(1.53, 2.26)	PS未発現側：ET対照側	-1.26	(-1.79, -0.73)	p=0.000	
		ET対照側	17	3.16	0.66	3.06	4.4	2.1	(2.82, 3.50)	ET対照側：HV対照側	-0.47	(-1.03, 0.09)	p=0.094	
		HV対照側	8	3.63	0.58	3.78	4.1	2.5	(3.15, 4.11)	—	—	—	—	
	被殻	PS発現側	8	2.55	0.43	2.54	3.3	2.0	(2.19, 2.90)	PS発現側：ET対照側	-3.54	(-4.53, -2.55)	p=0.000	
		PS未発現側	8	3.03	0.33	3.04	3.6	2.4	(2.75, 3.30)	PS未発現側：ET対照側	-3.06	(-4.04, -2.08)	p=0.000	
		ET対照側	17	6.09	1.30	6.13	8.3	3.8	(5.42, 6.76)	ET対照側：HV対照側	-1.02	(-2.15, 0.11)	p=0.074	
		HV対照側	8	7.11	1.19	7.62	8.3	4.5	(6.11, 8.10)	—	—	—	—	
PS発現側：片側性パーキンソン病群のパーキンソン徴候発現対側 PS未発現側：片側性パーキンソン病群のパーキンソン徴候未発現対側 ET対照側：ET群の左側 HV対照側：HV群の左側														

2.7.6.4.5.3 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い、器官分類別では、MedDRA/J ver.14.1 の SOC、症状別では、PT を使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.4-8 に示す。

表 2.7.6.4-8 有害事象の要約

項目	例数 (%)		
	PS	ET	合計
安全性解析対象例数	46	22	68
有害事象発現例	17 (37.0)	7 (31.8)	24 (35.3)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	5 (10.9)	4 (18.2)	9 (13.2)
高度の有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡例	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)
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)
臨床検査値異常変動発現例*	12 (26.1)	5 (22.7)	17 (25.0)
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	2 (4.3)	3 (13.6)	5 (7.4)

*：SOC「臨床検査」のうち、血圧上昇、血圧低下を身体検査結果として扱い、臨床検査値異常の集計より除外している。

2.7.6.4.5.3.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.4-9 に示す。被験薬安全性について、因果関係を問わない有害事象は、PS 37.0% (17/46 例)、ET 31.8% (7/22 例) に認められ、2 例以上に認められた主な事象は、リンパ球百分率減少 3 例、尿中血陽性 3 例、好中球百分率増加 2 例、総蛋白減少 2 例であった。

表 2.7.6.4-9 有害事象の発現例数 (%)

対象	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	PS	ET	合計	PS	ET	合計
安全性解析対象例数	46	22	68	46	22	68
有害事象発現例数 (%)	17 (37.0)	7 (31.8)	24 (35.3)	5 (10.9)	4 (18.2)	9 (13.2)
胃腸障害/ 便意切迫	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)
悪心	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態/ 疲労	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒及び処置合併症/ 転倒	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査/ 白血球数減少	12 (26.1)	5 (22.7)	17 (25.0)	2 (4.3)	3 (13.6)	5 (7.4)
白血球数増加	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
リンパ球百分率減少	1 (2.2)	1 (4.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
単球百分率増加	2 (4.3)	1 (4.5)	3 (4.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
血中アルブミン減少	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン・グロブリン比増加	1 (2.2)	1 (4.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
尿中ケトン体陽性	1 (2.2)	2 (9.1)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害/ 頭痛	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
腎及び尿路障害/ 尿路結石	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)
呼吸器、胸部及び縦隔障害/ 鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚及び皮下組織障害/ 発疹	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.9)
紅斑	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管障害/ ほてり	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)

事象名：MedDRA/J ver14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連を否定できない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」「関連不明」の5段階で評価され、「関連を否定できない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」「関連不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

2.7.6.4.5.3.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.4-9 に示した。

因果関係が否定できない有害事象は、PS 10.9% (5/46 例)、ET 18.2% (4/22 例) に認められ、認められた事象は、頭痛、ほてり、咳嗽、口腔咽頭痛、紅斑、悪心、発疹、血小板数減少、尿中

糖陽性，尿中蛋白陽性，白血球数増加，リンパ球百分率減少，好中球百分率増加，単球百分率増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例であった。

2.7.6.4.5.3.3 重篤な有害事象

本治験で，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.5.3.4 高度の有害事象

本治験で，重症度が高度と判定された有害事象は認められず，中等度 3 例 5 件，軽度 23 例 32 件であった。

2.7.6.4.5.3.5 その他の重要な有害事象

本治験で，その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.5.3.6 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動発現率は，25.0%（17/68 例）であった。2 例以上あった臨床検査項目は，リンパ球百分率減少及び尿中血陽性が各 3 例，総蛋白減少，白血球数（減少及び増加が各 1 例）及び好中球百分率増加が各 2 例であった。

被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現率は，7.4%（5/68 例）であった。2 例以上あった臨床検査項目はなく，血小板数減少，尿中糖陽性，尿中蛋白陽性，白血球数増加，リンパ球百分率減少，好中球百分率増加，単球百分率増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例であった。

2.7.6.4.5.3.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

身体検査異常変動に関する有害事象は 2 例であり，血圧上昇 1 例及び血圧低下 1 例であった。いずれの有害事象も被験薬との関連はなかった。

身体検査，自覚症状・他覚所見及び臨床検査の結果から 5 段階の判定基準に基づく総合的な安全性の評価を行った。「問題なし」97.1%（66 例/68 例），「やや問題あり」2.9%（2 例/68 例）であった。「問題あり」，「重大な問題あり」及び「判定不能」と判定された症例はなかった。

2.7.6.4.6 結論

- ・ PS 及び non-PS における NMA98 の至適投与量は 167MBq，至適撮像時間は被験薬投与後 3 から 6 時間であることを確認した。
- ・ NMA98 画像の視覚的判定により，PS と non-PS を高い精度で鑑別できることを確認した。
- ・ 特異的／非特異的結合比により，PS と non-PS 及び健康成人を高い精度で鑑別できる可能性を確認した。
- ・ PD においては，H&Y の重症度又は UPDRS のスコアが高いほど，半定量的指標（特異的／非特異的結合比）が低下する負の相関を有することを確認した。
- ・ 片側性 PD のパーキンソン徴候発現対側及び徴候未発現側の特異的／非特異的結合比が，non-PS 及び健康成人の対照側より低下していることを確認した。本結果から特異的／非特

異的結合比により、パーキンソン徴候が出そろっていない発症初期の軽症 PD を初期に鑑別診断できる可能性が示唆された。

- ・ 安全性について、因果関係を問わない有害事象の発現率は、35.3% (24/68 例) であった。2% 以上に認められた主な事象は、リンパ球百分率減少、尿中血陽性、好中球百分率増加、総蛋白減少であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は、13.2% (9/68 例) であった。2 例以上に認められた事象は、なかった。
- ・ 臨床検査値異常変動発現率は、25.0% (17/68 例) であった。関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現率は、7.4% (5/68 例) であった。2 例以上あった臨床検査項目はなかった。身体検査異常変動に関する有害事象は 2 例であり、血圧上昇 1 例及び血圧低下 1 例であった。いずれの有害事象も被験薬と関連性はなかった。

以上から、検証試験に移行する上で必要な、患者における至適投与量、至適撮像時間が設定され、被験薬の有効性及び安全性が確認されたと考える。

2.7.6.5 海外第IV相試験 [PDT409 試験] : 資料番号 5.3.5A.1-1 (評価)

2.7.6.5.1 試験の概略

試験の目的	(1) 主要目的 : ・ 確定診断が得られていないパーキンソニズムを呈する患者の臨床管理に対して被験薬による SPECT 画像診断が及ぼす影響を評価する。 (2) 副次目的 : ・ 臨床的に不明確なパーキンソニズムを呈する患者の診断に対して被験薬による SPECT 画像診断が及ぼす影響を評価する。 ・ 被験薬による SPECT 画像診断後の診断確信度の変化を評価する。 ・ ベースラインから追跡調査までの医療資源の使用 (以下, HRU) を記述する。 ・ ベースラインから追跡調査までの生活の質 (以下, QOL) に対して被験薬による SPECT 画像診断が及ぼす影響を探索する。
試験の種類	臨床的有用性の検討 (検証)
対象	選択基準 : 以下の選択基準を全て満たす被験者を本治験に組み入れることとした。 (1) 臨床的に不明確な PS, 又は振戦, 固縮, 運動緩慢若しくは姿勢の不安定の単一症状性, 非定型的若しくは不完全な症状を有する患者。不確定性の理由は CRF に明記した。 (2) 過去 5 年以内に臨床症状が発現した患者。 (3) 治験手順を遵守することが可能で, かつ, その意思を有しており, 書面によるインフォームド・コンセントが得られる患者。 (4) 18 歳以上の患者。 (5) 治験計画への協力が可能で, 治験に参加しても患者管理に有害な影響はないと治験責任医師が判断した患者。 (6) 不妊手術 (卵巣摘出術及び/又は子宮摘出術の手術歴が文書で証明されること) を受けた女性又は閉経後の女性 (無月経期間が 1 年を超える) は, スクリーニング時の妊娠テストなしに治験登録を可とした。 除外基準 : 以下の除外基準のいずれかに該当した被験者は, 本治験への参加から除外した。 (1) PD と PSP 又は PD と MSA との鑑別診断。 (2) 確立した又は確実な運動障害の臨床診断を有する患者。 (3) 振戦の原因が既知 (甲状腺機能亢進症等) の患者。 (4) ミニメンタル・ステート検査 (以下, MMSE) スコアが 24 未満であ

	る重大な認知機能障害を有する患者. (5) 被験薬の DAT への結合と直接競合することにより線条体取込みと相互作用することが既知の, 又は疑われている併用薬(アンフェタミン, ベンズトロピン, ブプロプリオン, コカイン, マジンドール, メチルフェニデート, フェンテルミン及びセルトラリンが含まれる)を使用し, 5 半減期以上経過していない患者. (6) 中等度～重度の腎障害又は肝障害を有する患者. (7) 年間 15mSv 以上の職業被曝のある患者. (8) 薬物乱用の既往歴又は現病歴を有する患者. (9) 禁酒期間が 3 年未満のアルコール乱用の既往歴のある患者. (10) ヨウ化物又は被験薬のいずれかの添加物に対する過敏症を有する患者. (11) 過去に本治験に登録されている患者. (12) 妊娠中若しくは授乳中であるか, 又は本治験期間中若しくは治験完了から 3 周期以内に妊娠を計画している女性患者. 妊娠する可能性のある女性の場合には, スクリーニング時だけでなく被験薬投与前においてもヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット (以下, β-HCG) 妊娠検査が陰性でなければならない. (13) スクリーニング前 30 日以内に未承認医薬品を使用した臨床試験に参加した又は参加する予定がある患者, 及び／又はスクリーニング前に未承認／既承認の放射性医薬品の治験に参加し投与後 5 半減期以上経過していないか, 又は追跡期間を含む本治験への参加期間内にそのような臨床試験に参加する予定がある者. (14) 生命を脅かす病状を有し余命 1 年未満である患者, 又は重大な内科的疾患, 外傷若しくは外科的処置の既往歴を有し, そのために本治験に適切でないと治験責任医師により判断された患者. (15) 既に被験薬による SPECT 画像診断又はそのほかの類似したシナプス前ドパミン作動性の機能的画像診断 ($[^{18}\text{F}]$ Dopa PET, $[^{123}\text{I}]$ ヨードベンズアミド) を受けた患者.
試験薬剤	DaTSCAN
投与方法・評価期間, SPECT 撮像	被験薬を最大容量 5mL, 111～185MBq の用量範囲内で単回静脈内投与(緩徐注入, 15～20 秒以上)した. SPECT 撮像: 投与後 3～6 時間
評価項目	有効性: 主要評価項目: Visit 1 から Visit 3 までに臨床管理の変更が 1 つ以上行われた被験者の割合.

	副次評価項目： ・ Visit 1 から Visit 4 までに臨床管理の変更が 1 つ以上行われた被験者の割合. ・ Visit 1 から Visit 2, Visit 3 及び Visit 4 までに診断が変更された被験者の割合. ・ Visit 1 から Visit 2, Visit 3 及び Visit 4 までの診断確信度 (以下, COD) の変化. ・ Visit 1, Visit 3 及び Visit 4 での QOL 評価. ・ Visit 1 から Visit 3 まで, Visit 3 から Visit 4 まで及び Visit 1 から Visit 4 までの HRU. 安全性： 被験薬による SPECT 画像診断群（以下，画像診断群）の有害事象を収集し，安全性を評価した。														
評価基準	有効性： 画像評価基準 治験実施医療機関内の核医学医は各 SPECT 画像を以下のいずれかに分類した。 表 2.7.6.5-1 被験薬による SPECT 画像評価の分類 <table border="1" data-bbox="470 1176 1380 1960"> <thead> <tr> <th>SPECT 画像の分類</th><th>分類基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常画像</td><td>正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする．画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である．放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心近くに分布する．</td></tr> <tr> <td>異常画像タイプ 1</td><td>非対称の集積であり，片側脳半球の被殻ではほぼ正常又は低下しており，対側の脳半球では著明な変化を示す．被験者の最初の症状の発現側と対側の被殻での集積低下がみられる割合が高く，集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有する．その結果，集積はほぼ円形の領域に限定される．</td></tr> <tr> <td>異常画像タイプ 2</td><td>左右両側の被殻における集積量が著しく低下している．放射能は尾状核頭に限局して集積し，2 つのほぼ円形となる．</td></tr> <tr> <td>異常画像タイプ 3</td><td>左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される．</td></tr> <tr> <td>その他異常パターン</td><td>核医学医が具体的に挙げることとした（例えば虚血性脳卒中等による「打ち抜き像」病変）．</td></tr> <tr> <td>判定不能</td><td>（基準なし）</td></tr> </tbody> </table> 安全性：	SPECT 画像の分類	分類基準	正常画像	正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする．画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である．放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心近くに分布する．	異常画像タイプ 1	非対称の集積であり，片側脳半球の被殻ではほぼ正常又は低下しており，対側の脳半球では著明な変化を示す．被験者の最初の症状の発現側と対側の被殻での集積低下がみられる割合が高く，集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有する．その結果，集積はほぼ円形の領域に限定される．	異常画像タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している．放射能は尾状核頭に限局して集積し，2 つのほぼ円形となる．	異常画像タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される．	その他異常パターン	核医学医が具体的に挙げることとした（例えば虚血性脳卒中等による「打ち抜き像」病変）．	判定不能	（基準なし）
SPECT 画像の分類	分類基準														
正常画像	正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする．画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である．放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心近くに分布する．														
異常画像タイプ 1	非対称の集積であり，片側脳半球の被殻ではほぼ正常又は低下しており，対側の脳半球では著明な変化を示す．被験者の最初の症状の発現側と対側の被殻での集積低下がみられる割合が高く，集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有する．その結果，集積はほぼ円形の領域に限定される．														
異常画像タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している．放射能は尾状核頭に限局して集積し，2 つのほぼ円形となる．														
異常画像タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される．														
その他異常パターン	核医学医が具体的に挙げることとした（例えば虚血性脳卒中等による「打ち抜き像」病変）．														
判定不能	（基準なし）														

	(1) 重篤な有害事象 重篤な有害事象は、以下のいずれかに該当する有害事象と定義した。 1) 死に至るもの 2) 生命を脅かすもの 3) 入院又は入院期間の延長が必要であるもの 4) 永続的又顕著な障害・機能不能に陥るもの 5) 先天異常・先天性欠損を来すもの 6) その他の医学的に重要な状態* *その他の医学的に重要な状態とは、死に至るものでも生命を脅かすものでも入院が必要なものでもないが、適切な医学的判断によって、被験者の生命を危険にさらし、上記の転帰を予防するには医学的介入を必要とするために重篤な有害事象と考えられるものである。 (2) 有害事象の重症度 有害事象の重症度を以下の定義に基づき軽度、中等度又は高度に分類した。 1) 軽度：容認できる 2) 中等度：正常な活動が阻害される 3) 高度：身体機能を奪われる（日常活動不能又は作業不能を来す） (3) 因果関係 因果関係は、「関連の疑いなし」、「関連の疑いあり」で評価した。
目標症例数及びその設定根拠	(1) 目標症例数 250 例 (2) 目標症例数設定の根拠 臨床管理が変更される確率を画像診断群で 60%、非画像診断対照群で 40%と仮定した。有意水準を 5%とし、この群間差 20%を検出する検出力 80%を確保するのに必要な症例数は 108 例と算出された。脱落率を 10～15%と予想し、目標症例数を 250 例設定した。
解析方法	有効性： 要約統計量の表作成及び統計解析では SAS[®]ソフトウェア（Version 9.0 以上）を用いた。表及びリストは全て群別（画像診断群又は非画像診断対照群）にまとめた。 連続変数の要約尺度には、観察件数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値をはじめとする統計量が含まれる。カテゴリ変数の要約尺度として頻度数及び百分率を用いた。別途指定しない限り統計学的検定は有意水準 5%の両側検定とした。片側検定では有意水準を 2.5%とした。信頼区間は、別途指定しない限り、個別及び同時とも信頼水準を 95%とした。

	フィッシャーの正確確率検定を用いて、Visit 1 から Visit 3 までの被験者管理の重大な変更に関して、画像診断群及び非画像診断対照群の関係を評価した。主要評価項目は、有意水準 2.5%を用いたフィッシャーの片側正確検定で評価した。被験者管理に重大な変更が行われた被験者の割合は両群とも正確な 95%信頼区間で推定した。Visit 1 から Visit 2, 3, 4 までに、推定臨床診断が変更された被験者の割合の群間比較はフィッシャーの両側正確検定を用いて行い、Visit 1 以降の COD の平均変化率は片側 t 検定で比較した。Visit 1 から Visit 3 及び Visit 1 から Visit 4 までの QOL の変化は、パーキンソン病質問票（以下、PDQ-39）の 8 項目の下位尺度並びに EQ VAS（被験者自身の今日の健康状態）及び EQ-5D の変化を用いて評価した。EQ VAS スコア及び PDQ-39 の 8 項目のスコアと画像診断群との関係を、Visit 1 での QOL、診断及びその他の関連する変数を共変量とする共分散分析により評価した。EQ-5D の 5 項目のスコアを要約し、総スコアの変化を Wilcoxon-Mann-Whitney 検定で解析した。Visit 1 から Visit 3, Visit 3 から Visit 4, Visit 1 から Visit 4 までの各期間の HRU を群ごとに要約し、フィッシャーの片側正確検定を用いて群間比較した。 安全性： 安全性の項目は、被験薬投与による有害事象が 1 回以上みられた被験者の割合とし、被験者の数と割合を要約した。非画像診断対照群の被験者は投与を受けなかったため、被験薬投与による有害事象はなかった。 有害事象は、安全性解析対象集団について器官別大分類別及び基本語別に要約した。重症度、重篤度、原因、講じた措置、転帰を含む有害事象のリストを示した。																						
治験実施医療機関 及び治験責任医師	治験実施医療機関及び治験責任医師を表 2.7.6.5-2 に示した。 表 2.7.6.5-2 治験実施医療機関及び治験責任医師一覧 <table border="1"> <thead> <tr> <th>治験責任医師</th><th>実施医療医療機関</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████ ████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>████████████████████ ██████████</td></tr> </tbody> </table>	治験責任医師	実施医療医療機関	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████ ████████████████████	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████	██████████	████████████████████ ██████████
治験責任医師	実施医療医療機関																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████ ████████████████████																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████																						
██████████	████████████████████ ██████████																						

		██████████	██████████
		██████	
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████	
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████████	██████████
		██████████	██████████
治験実施期間	2006 年 10 月 2 日～2011 年 1 月 3 日		

2.7.6.5.2 試験デザイン

本治験は、多施設共同、第Ⅳ相、非盲検、ランダム化、単回投与比較試験である。被験者は画像診断群又は非画像診断対照群のいずれかに無作為割付けした。

2.7.6.5.3 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.5-3 に示した。

表 2.7.6.5-3 試験スケジュール

評価項目	Visit 1	核医学受診		Visit 2	Visit 3	電話調査	Visit 4
	ベースライン Day 0	-4～0 時間後	0～+7 時間後	Visit 1 から 4 (±1) 週間後	Visit 1 から 12 (±2) 週間後	Visit 3 から Visit 4 まで一 月おき	1 年後追跡調査 [Visit 1 から 52 (±4) 週間後]
インフォームド・コンセント	X						
選択基準		←→					
人口統計学的情報	X						
病歴／運動障害歴／手術歴	X						
神経学的検査（非運動合併症を含む）	X				X		X
運動及び非運動症状						X	
未確定診断の理由	X						
診断 ^a	X			X	X		X
COD	X			X	X		X
臨床管理 ^b	X			X	X	X	X
尿妊娠検査 ^c	X	X					
併用薬及び治療	X	X		X	X		X
QOL 質問票	X				X		X
HRU	X				X	X	X
投与前事象 ^d	X	X					
被験薬投与 ^e			X				
SPECT 撮像 ^f			X				
有害事象記録 ^g			X				
SPECT 撮像のレビュー ^h			X	X			

β-HCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット，Visit：来院，COD：診断確信度，QOL：生活の質，HRU：医療資源の使用，SPECT：単一光子放射断層撮影法

X：実施

a：画像診断群：Visit 2～Visit 4 では臨床症状と被験薬による SPECT 画像診断に基づく診断，非画像診断対照群：臨床症状に基づく診断

b：臨床管理は，Visit 1 では臨床管理計画，Visit 2 では臨床管理計画の変更，Visit 3 では Visit 1～Visit 3 の実際の臨床管理の変更，Visit 4 では Visit 1～Visit 4 の実際の臨床管理の変更に相当する．電話調査結果は CRF に記録し，Visit 4 で調査した．

c：妊娠の可能性のある女性のみ（尿 β-HCG 妊娠検査）

d：画像診断群：Visit 1 から被験薬投与直前までの投与前事象を記録した．

e：画像診断群：甲状腺ブロックは各施設の標準的な手順に従って行った．

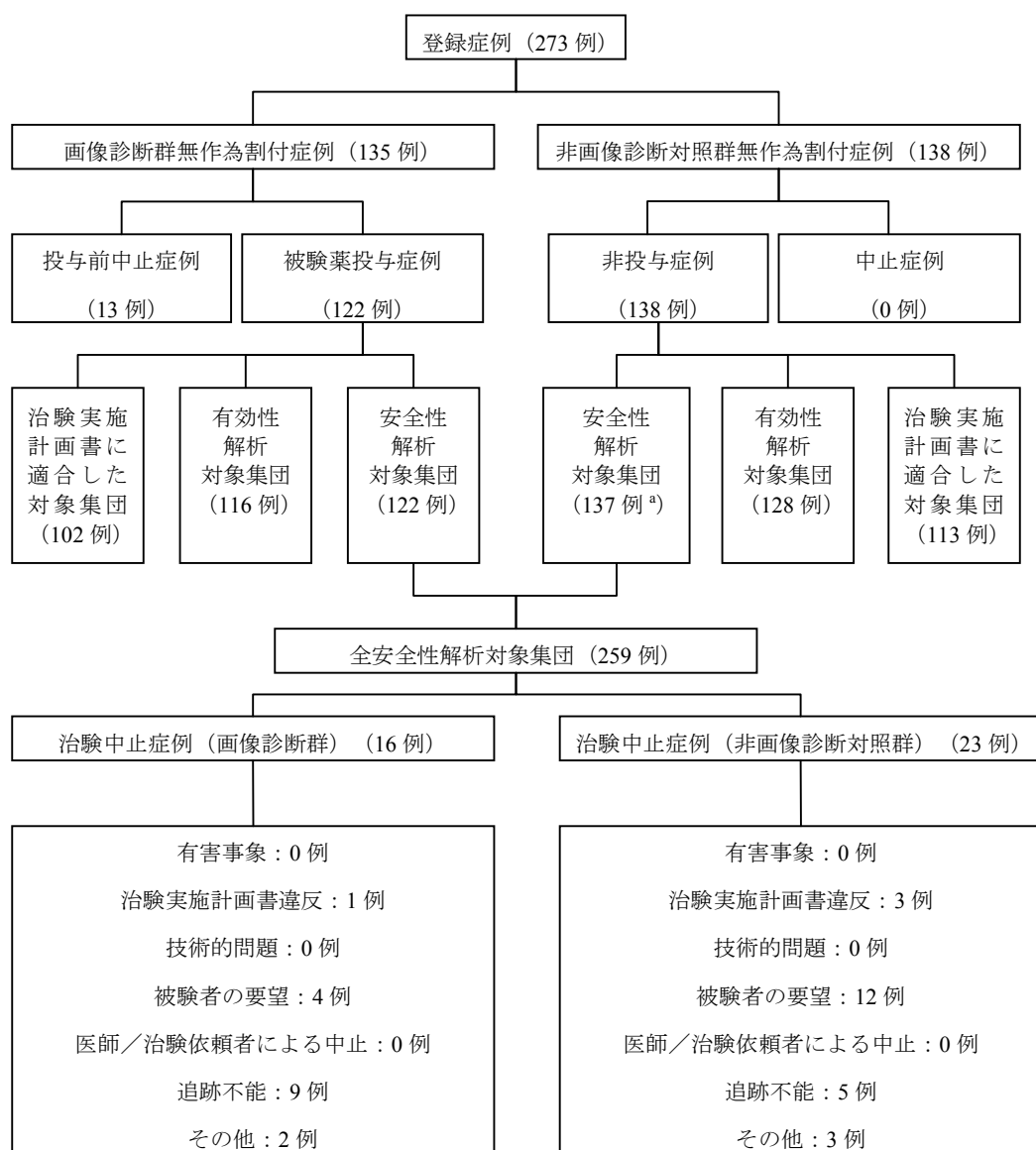
f：画像診断群のみ．

g：被験者が被験薬投与開始から撮像終了時まで訴えた有害事象を文書に記録した．

h：画像診断群のみ．核医学専門の治験責任医師（核医学部門受診時）及び被験者と関連させて神経学専門の治験責任医師（Visit 2 時）が実施．

2.7.6.5.4 症例構成

図 2.7.6.5-1 に登録症例数，投与症例数，中止症例数，安全性評価可能症例数及び有効性評価可能症例数を示す．



a：非画像診断対照群で被験薬の投与を受けた被験者 1 例が治験を中止した。この被験者は安全性解析対象集団から除外した。

図 2.7.6.5-1 被験者集団に関するフローチャート

2.7.6.5.5 試験成績

2.7.6.5.5.1 有効性

2.7.6.5.5.1.1 主要評価項目

有効性の主要解析項目は、有効性解析対象集団において、Visit 1 から Visit 3 までに臨床管理の変更が 1 つ以上行われた被験者の割合であり、その結果を表 2.7.6.5-4 に示した。

当該被験者の割合は、画像診断群の方が非画像診断対照群よりも高かった（画像診断群 58 例（50%）、非画像診断対照群 40 例（31%））。この差は統計学的に有意であった（ $p=0.002$ ）。

両群ともに Visit 3 で最も多かった変更（各群、 $\geq 5\%$ ）は、Visit 1 で計画になかった薬剤の使用開始、Visit 1 で計画された薬剤の忌避／中止、その他の変更（特定されない）、Visit 1 で計画になかった診断検査の実施であった。

表 2.7.6.5-4 Visit 1 から Visit 3 までに行われた臨床管理の変更の要約－有効性解析対象集団

臨床管理の変更	画像診断群 (N=116) n (%)	非画像診断対照群 (N=128) n (%)
Visit 1 で計画になかった薬剤の使用開始	33 (28)	28 (22)
Visit 1 で計画された薬剤の忌避／中止	19 (16)	11 (9)
Visit 1 で計画になかった診断検査の実施	6 (5)	6 (5)
Visit 1 で計画された診断検査の忌避	1 (1)	0 (0)
Visit 1 で計画になかった紹介の手配	4 (3)	2 (2)
Visit 1 で計画された紹介のキャンセル	0 (0)	0 (0)
その他の変更	16 (14)	6 (5)
何らかの重大な変更が行われた被験者	58 (50)	40 (31)
画像診断群 対 非画像診断対照群 (p) ^a	0.002	
95%信頼区間	(41, 59)	(23, 40)

N : Visit 3 における有効性解析対象集団の被験者数, n : 各分類の被験者数, % : $(n/N) \times 100$, Visit : 来院

a : 有意水準 2.5%を用いたフィッシャーの片側正確検定で, Visit 1 から Visit 3 までの被験者管理の重大な変更に関して両群の関係を評価した.

2.7.6.5.5.1.2 副次評価項目

(1) Visit 1 から Visit 4 までの臨床管理の変更

Visit 1 から Visit 4 までに行われた臨床管理の変更の要約を表 2.7.6.5-5 に示した.

Visit 1 から Visit 4 までに臨床管理の変更が 1 つ以上行われた被験者の割合は, 画像診断群の方が非画像診断対照群よりも高かった (画像診断群 48 例 (41%), 非画像診断対照群 28 例 (22%)). この差は統計学的に有意であった ($p < 0.001$).

両群ともに Visit 4 で最も多かった変更 (各群, $\geq 5\%$) は, Visit 1 で計画になかった薬剤の使用開始, Visit 1 で計画された薬剤の忌避／中止, その他の変更 (特定されない), Visit 1 で計画になかった診断検査の実施であった.

表 2.7.6.5-5 Visit 1 から Visit 4 までに行われた臨床管理の変更の要約－有効性解析対象集団

臨床管理の変更	画像診断群 (N=116) n (%)	非画像診断対照群 (N=128) n (%)
Visit 4 に来院した被験者, N'	104	117
Visit 1 で計画になかった薬剤の使用開始	35 (30)	22 (17)
Visit 1 で計画された薬剤の忌避／中止	16 (14)	6 (5)
Visit 1 で計画になかった診断検査の実施	7 (6)	5 (4)
Visit 1 で計画された診断検査の忌避	0 (0)	0 (0)
Visit 1 で計画になかった紹介の手配	3 (3)	1 (1)
Visit 1 で計画された紹介のキャンセル	0 (0)	1 (1)
その他の変更	15 (13)	9 (7)
何らかの重大な変更が行われた被験者	48 (41)	28 (22)
画像診断群 対 非画像診断対照群 (p) ^a	<0.001	
95%信頼区間	(37, 57)	(17, 33)

N: 有効性解析対象集団の被験者数, N': Visit 4 における有効性解析対象集団の被験者数, n: 各分類の被験者数, %: (n/N) × 100, Visit : 来院

a: 有意水準 2.5% を用いたフィッシャーの片側正確検定で, Visit 1 から Visit 4 までの被験者管理の重大な変更に関して両群の関係を評価した。

(2) Visit 1 から Visit 2, Visit 3 及び Visit 4 までに診断が変更された被験者の割合

臨床診断の Visit 1 からの変更の要約を表 2.7.6.5-6 に示した。

なお、被験者はどの来院でも 2 種類以上の診断を受けることができたが、治験実施計画書に適合した対象集団でそのようになったのは画像診断群の 1 例のみであった。当該被験者は Visit 2 で 2 種類の診断 (PS 及び non-PS, 亜型は PD 及び ET) を受け、Visit 3 でも 2 種類の診断 (Visit 2 と同様) を受けた。

Visit 2, 3, 4 で、Visit 1 の推定臨床診断 (PS/non-PS/未確定及び亜型) が変更された被験者の割合は、画像診断群 [それぞれ 46 例 (45%), 47 例 (46%), 55 例 (54%)] の方が非画像診断対照群 [それぞれ 10 例 (9%), 13 例 (12%), 26 例 (23%)] よりも有意に高かった (表 2.7.6.5-6)。群間の差は統計学的に有意であった (全て $p < 0.001$)。

表 2.7.6.5-6 推定臨床診断の変更の要約－治験実施計画書に適合した対象集団

Visit		画像診断群	非画像診断対照群
2	N	102	113
	診断の変更 ^a , n (%)	46 (45)	10 (9)
	95%信頼区間	35, 55	4, 16
	p ^b	<0.001	
3	N	102	113
	診断の変更 ^a , n (%)	47 (46)	13 (12)
	95%信頼区間	36, 56	6, 19
	p ^b	<0.001	
4	N	102	113
	診断の変更 ^a , n (%)	55 (54)	26 (23)
	95%信頼区間	44, 64	16, 32
	p ^b	<0.001	

Visit : 来院, N : 各来院時において治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数, n : 各分類の被験者数, % : (n/N) ×100

a : Visit 1 から各来院までの特異的診断 (PS/non-PS/未確定又は亜型) の変更

b : フィッシャーの両側正確検定で, 推定臨床診断の変更に関して両群の関係を評価した.

(3) Visit 1 から Visit 2, Visit 3, Visit 4 までの COD の変化

COD の Visit 1 からの平均変化率を表 2.7.6.5-7 に示した.

Visit 2, Visit 3, Visit 4 における PS 及び non-PS の Visit 1 の平均 COD に対する COD 平均変化率は, 非画像診断対照群よりも画像診断群の方が大きかった. この群間差はどの来院でも統計学的に有意であった (全て $p < 0.001$).

表 2.7.6.5-7 COD の Visit 1 からの平均変化率—治験実施計画書に適合した対象集団

	画像診断群 (N=102)										
	Visit 1		Visit 2			Visit 3			Visit 4		
Visit 1 の推定診断	n	平均 COD (SD)	n	平均 COD (SD)	平均変 化率% (SD)	n	平均 COD (SD)	平均変 化率% (SD)	n	平均 COD (SD)	平均変 化率% (SD)
パーキンソン症候群	69	72.6 (9.42)	69	87.3 (13.21)	21.7 (22.27)	69	88.6 (11.41)	23.6 (20.34)	69	90.1 (10.87)	26.1 (21.70)
PS, 正確な診断ができない	38	70.5 (8.20)	38	83.4 (15.82)	19.1 (23.31)	38	87.1 (12.77)	24.6 (21.18)	38	88.2 (12.53)	26.6 (22.93)
パーキンソン病	22	77.3 (10.31)	22	94.2 (4.31)	24.7 (23.69)	22	92.7 (6.68)	22.2 (21.22)	22	94.3 (4.90)	24.6 (22.72)
血管性パーキンソニズム	2	67.5 (10.61)	2	87.5 (3.54)	31.7 (25.95)	2	75.0 (21.21)	10.0 (14.14)	2	75.0 (21.21)	10.0 (14.14)
薬剤性パーキンソニズム	2	80.0 (7.07)	2	97.5 (3.54)	22.2 (6.43)	2	97.5 (3.54)	22.2 (6.43)	2	97.5 (3.54)	22.2 (6.43)
その他の PS (MSA, PSP)	5	66.0 (5.48)	5	82.0 (7.58)	24.5 (10.17)	5	84.0 (8.94)	28.1 (18.01)	5	89.8 (6.72)	36.4 (9.24)
非パーキンソン症候群	22	79.1 (9.71)	22	90.9 (11.92)	16.6 (19.73)	22	90.7 (12.18)	16.0 (17.84)	22	93.2 (11.19)	19.7 (20.68)
non-PS, 正確な診断ができない	1	60.0 (NA)	1	90.0 (NA)	50.0 (NA)	1	70.0 (NA)	16.7 (NA)	1	95.0 (NA)	58.3 (NA)
本態性振戦	16	79.7 (9.21)	16	89.4 (13.65)	13.6 (20.67)	16	90.3 (12.97)	14.8 (20.22)	16	92.2 (13.03)	17.4 (21.51)
その他の non-PS	5	81.0 (8.94)	5	96.0 (2.24)	19.5 (10.79)	5	96.0 (2.24)	19.5 (10.79)	5	96.0 (2.24)	19.5 (10.79)
不確定	11	50.0 (0.00)	11	80.9 (15.62)	61.8 (31.25)	11	83.2 (19.27)	66.4 (38.54)	11	80.9 (21.19)	61.8 (42.38)
	非画像診断対照群 (N=113)										
	Visit 1		Visit 2			Visit 3			Visit 4		
Visit 1 の推定診断	n	平均 COD (SD)	n	平均 COD (SD)	平均変 化率% (SD)	n	平均 COD (SD)	平均変 化率% (SD)	n	平均 COD (SD)	平均変 化率% (SD)
パーキンソン症候群	76	72.6 (9.22)	76	73.5 (10.11)	1.4 (8.65)	76	75.0 (11.12)	3.5 (11.15)	76	77.2 (11.00)	7.0 (14.61)
PS, 正確な診断ができない	34	70.9 (8.12)	34	73.0 (7.92)	3.4 (9.96)	34	73.9 (9.34)	4.7 (12.71)	34	75.1 (9.88)	7.0 (16.78)
パーキンソン病	28	73.0 (10.39)	28	73.2 (12.34)	-0.0 (6.05)	28	75.9 (13.48)	3.6 (8.34)	28	80.0 (13.35)	9.8 (14.15)
血管性パーキンソニズム	3	70.0 (10.00)	3	66.7 (15.28)	-4.0 (22.91)	3	70.0 (17.32)	1.6 (30.98)	3	75.0 (5.00)	8.3 (14.43)
薬剤性パーキンソニズム	4	80.0 (4.08)	4	80.0 (4.08)	0	4	80.0 (4.08)	0	4	80.0 (4.08)	0
その他の PS (MSA, PSP)	7	76.4 (9.88)	7	76.4 (9.88)	0	7	76.4 (9.88)	0	7	75.7 (9.32)	-0.8 (2.23)
非パーキンソン症候群	24	78.1 (9.65)	24	75.2 (12.38)	-3.8 (9.65)	24	77.3 (10.73)	-1.2 (4.04)	24	77.1 (11.12)	-0.9 (12.72)
本態性振戦	13	78.1 (10.11)	13	73.1 (14.51)	-6.6 (12.56)	13	76.5 (11.97)	-2.2 (5.37)	13	76.2 (12.61)	-1.7 (17.57)
その他の non-PS	11	78.2 (9.56)	11	77.7 (9.32)	-0.5 (1.78)	11	78.2 (9.56)	0	11	78.2 (9.56)	0
不確定	13	50.8 (2.77)	13	53.1 (11.09)	4.9 (23.04)	13	50.0 (0.00)	-1.3 (4.63)	13	61.5 (18.19)	21.8 (37.53)

N : 治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数, NA : 該当せず, MSA : 多系統萎縮症, PS : パーキンソン症候群, PSP : 進行性核上性麻痺, COD : 診断確信度, SD : 標準偏差

診断及び COD の要約を表 2.7.6.5-8 に示した。

Visit 1 では、画像診断群の計 69 例（68%）及び非画像診断対照群の計 76 例（67%）が PS と診断され、各群の平均 COD は 72.6%であった。PS 内の亜型の平均確信度は画像診断群で 66.0%～80.0%で、非画像診断対照群で 70.0%～80.0%であった。画像診断群の計 22 例（22%）及び非画像診断対照群の計 24 例（21%）が non-PS と診断され、平均 COD は画像診断群で 79.1%、非画像診断対照群では 78.1%であった。non-PS 内の亜型の平均確信度は画像診断群で 60.0%～81.0%で、非画像診断対照群で 78.1%～78.2%であった。

Visit 2 では、画像診断群で計 58 例（57%）、非画像診断対照群で計 73 例（65%）が PS と診断された。平均 COD は画像診断群では Visit 1 よりも高かった（87.9%）が、非画像診断対照群では Visit 1 時と同程度（73.9%）であった。PS 内の亜型の平均 COD は画像診断群では Visit 1 よりも高く 77.7%～95.0%、非画像診断対照群では Visit 1 時と同程度で 72.3%～82.0%であった。画像診断群で計 41 例（40%）、非画像診断対照群で計 24 例（21%）が non-PS と診断された。平均 COD は画像診断群では Visit 1 よりも高かった（90.6%）が、非画像診断対照群では Visit 1 時と同程度（78.5%）であった。non-PS 内の亜型の平均確信度は、画像診断群では 82.1%～95.5%、非画像診断対照群では 77.3%～90.0%であった。

Visit 3（12 週間後）及び Visit 4（1 年後）では、PS 及び non-PS と診断された被験者の数は各群で Visit 2（4 週間後）と同程度であったが、PS、non-PS 及び全ての亜型に関する平均 COD は、血管性パーキンソニズムを除いて、画像診断群の方が非画像診断対照群よりも高いままであった（Visit 3：画像診断群 75.0%、非画像診断対照群 80.0%、Visit 4：両群 76.7%）。

表 2.7.6.5-8 診断及び COD の要約－治験実施計画書に適合した対象集団

各来院時の推定診断	統計量	画像診断群 (N=102)	非画像診断対照群 (N=113)
Visit 1			
パーキンソン症候群	n (%)	69 (68)	76 (67)
	平均値	72.6	72.6
	標準偏差	9.42	9.22
	最小値	51	50
	中央値	75.0	75.0
	最大値	90	90
PS, 正確な診断ができない	n (%)	38 (37)	34 (30)
	平均値	70.5	70.9
	標準偏差	8.20	8.12
	最小値	55	50
	中央値	70.0	75.0
	最大値	90	85
パーキンソン病	n (%)	22 (22)	28 (25)
	平均値	77.3	73.0
	標準偏差	10.31	10.39
	最小値	51	55
	中央値	80.0	75.0
	最大値	90	90
血管性パーキンソニズム	n (%)	2 (2)	3 (3)
	平均値	67.5	70.0
	標準偏差	10.61	10.00
	最小値	60	60
	中央値	67.5	70.0
	最大値	75	80
薬剤性パーキンソニズム	n (%)	2 (2)	4 (4)
	平均値	80.0	80.0
	標準偏差	7.07	4.08
	最小値	75	75
	中央値	80.0	80.0
	最大値	85	85
その他の PS (MSA, PSP)	n (%)	5 (5)	7 (6)
	平均値	66.0	76.4
	標準偏差	5.48	9.88
	最小値	60	60
	中央値	70.0	75.0
	最大値	70	90
非パーキンソン症候群	n (%)	22 (22)	24 (21)
	平均値	79.1	78.1
	標準偏差	9.71	9.65
	最小値	60	60
	中央値	80.0	80.0
	最大値	95	95
non-PS, 正確な診断ができない	n (%)	1 (1)	0
	平均値	60.0	
	標準偏差	NA	
	最小値	60	
	中央値	60.0	
	最大値	60	
ET	n (%)	16 (16)	13 (12)
	平均値	79.7	78.1
	標準偏差	9.21	10.11
	最小値	60	60
	中央値	80.0	80.0
	最大値	90	95
その他の non-PS	n (%)	5 (5)	11 (10)
	平均値	81.0	78.2
	標準偏差	8.94	9.56
	最小値	70	60
	中央値	80.0	80.0
	最大値	95	85
未確定	n (%)	11 (11)	13 (12)
	平均値	50.0	50.8
	標準偏差	0.00	2.77
	最小値	50	50
	中央値	50.0	50.0
	最大値	50	60

N：治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数，n：各分類の被験者数，%：(n/N) ×100，PS：パーキンソン症候群，NA：該当せず，PSP：進行性核上性麻痺，MSA：多系統萎縮症

表 2.7.6.5-8 診断及び COD の来院別要約－治験実施計画書に適合した対象集団（続き）

各来院時の推定診断	統計量	画像診断群 (N=102)	非画像診断対照群 (N=113)
Visit 2			
パーキンソン症候群	n (%)	58 (57)	73 (65)
	平均値	87.9	73.9
	標準偏差	12.73	9.33
	最小値	52	52
	中央値	92.5	75.0
	最大値	100	95
PS, 正確な診断ができない	n (%)	15 (15)	31 (27)
	平均値	77.7	72.3
	標準偏差	15.10	7.65
	最小値	52	52
	中央値	75.0	75.0
	最大値	100	85
パーキンソン病	n (%)	37 (36)	30 (27)
	平均値	92.2	74.0
	標準偏差	9.76	11.10
	最小値	60	55
	中央値	95.0	75.0
	最大値	100	95
血管性パーキンソニズム	n (%)	1 (1)	1 (1)
	平均値	85.0	80.0
	標準偏差	NA	NA
	最小値	85	80
	中央値	85.0	80.0
	最大値	85	80
薬剤性パーキンソニズム	n (%)	2 (2)	5 (4)
	平均値	95.0	82.0
	標準偏差	7.07	5.70
	最小値	90	75
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
その他の PS (MSA, PSP)	n (%)	3 (3)	6 (5)
	平均値	81.7	74.2
	標準偏差	7.64	8.61
	最小値	75	60
	中央値	80.0	75.0
	最大値	90	85
非パーキンソン症候群	n (%)	41 (40)	24 (21)
	平均値	90.6	78.5
	標準偏差	8.53	10.27
	最小値	70	60
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
non-PS, 正確な診断ができない	n (%)	7 (7)	1 (1)
	平均値	82.1	90.0
	標準偏差	8.59	NA
	最小値	70	90
	中央値	80.0	90.0
	最大値	95	90
ET	n (%)	24 (24)	11 (10)
	平均値	91.0	77.3
	標準偏差	8.59	11.26
	最小値	70	60
	中央値	90.0	80.0
	最大値	100	90
その他の non-PS	n (%)	10 (10)	12 (11)
	平均値	95.5	78.8
	標準偏差	1.58	9.56
	最小値	95	60
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
未確定	n (%)	4 (4)	16 (14)
	平均値	50.0	50.0
	標準偏差	0.00	0.00
	最小値	50	50
	中央値	50.0	50.0
	最大値	50	50

N：治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数，n：各分類の被験者数，%：(n/N) ×100，PS：パーキンソン症候群，NA：該当せず，PSP：進行性核上性麻痺，MSA：多系統萎縮症

表 2.7.6.5-8 診断及び COD の来院別要約－治験実施計画書に適合した対象集団（続き）

各来院時の推定診断	統計量	画像診断群 (N=102)	非画像診断対照群 (N=113)
Visit 3			
パーキンソン症候群	n (%)	57 (56)	74 (65)
	平均値	89.7	76.0
	標準偏差	10.22	9.90
	最小値	60	55
	中央値	90.0	77.5
	最大値	100	95
PS, 正確な診断ができない	n (%)	12 (12)	29 (26)
	平均値	83.8	73.8
	標準偏差	12.45	7.98
	最小値	70	55
	中央値	80.0	75.0
	最大値	100	90
パーキンソン病	n (%)	37 (36)	32 (28)
	平均値	93.5	77.1
	標準偏差	6.08	11.99
	最小値	70	55
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	95
血管性パーキンソニズム	n (%)	2 (2)	1 (1)
	平均値	75.0	80.0
	標準偏差	21.21	NA
	最小値	60	80
	中央値	75.0	80.0
	最大値	90	80
薬剤性パーキンソニズム	n (%)	2 (2)	5 (4)
	平均値	95.0	82.0
	標準偏差	7.07	5.70
	最小値	90	75
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
その他の PS (MSA, PSP)	n (%)	4 (4)	7 (6)
	平均値	77.5	75.0
	標準偏差	9.57	8.16
	最小値	70	60
	中央値	75.0	75.0
	最大値	90	85
非パーキンソン症候群	n (%)	42 (41)	23 (20)
	平均値	90.7	77.6
	標準偏差	10.07	11.27
	最小値	60	60
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	95
non-PS, 正確な診断ができない	n (%)	6 (6)	1 (1)
	平均値	78.3	60.0
	標準偏差	12.11	NA
	最小値	60	60
	中央値	80.0	60.0
	最大値	95	60
ET	n (%)	23 (23)	10 (9)
	平均値	93.3	77.5
	標準偏差	7.33	12.53
	最小値	75	60
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	95
その他の non-PS	n (%)	13 (13)	12 (11)
	平均値	91.8	79.2
	標準偏差	9.84	9.73
	最小値	70	60
	中央値	95.0	82.5
	最大値	100	90
未確定	n (%)	4 (4)	16 (14)
	平均値	50.0	50.0
	標準偏差	0.00	0.00
	最小値	50	50
	中央値	50.0	50.0
	最大値	50	50

N：治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数，n：各分類の被験者数，%：(n/N) ×100，PS：パーキンソン症候群，NA：該当せず，PSP：進行性核上性麻痺，MSA：多系統萎縮症

表 2.7.6.5-8 診断及び COD の来院別要約－治験実施計画書に適合した対象集団（続き）

各来院時の推定診断	統計量	画像診断群 (N=102)	非画像診断対照群 (N=113)
Visit 4			
パーキンソン症候群	n (%)	58 (57)	73 (65)
	平均値	90.5	77.7
	標準偏差	10.42	10.61
	最小値	60	50
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	100
PS, 正確な診断ができない	n (%)	7 (7)	27 (24)
	平均値	83.6	74.3
	標準偏差	13.45	9.78
	最小値	65	55
	中央値	90.0	75.0
	最大値	100	90
パーキンソン病	n (%)	41 (40)	32 (28)
	平均値	93.3	80.8
	標準偏差	7.41	11.80
	最小値	70	50
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	100
血管性パーキンソニズム	n (%)	3 (3)	3 (3)
	平均値	76.7	76.7
	標準偏差	15.28	5.77
	最小値	60	70
	中央値	80.0	80.0
	最大値	90	80
薬剤性パーキンソニズム	n (%)	2 (2)	5 (4)
	平均値	95.0	82.0
	標準偏差	7.07	5.70
	最小値	90	75
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
その他の PS (MSA, PSP)	n (%)	5 (5)	6 (5)
	平均値	83.8	73.3
	標準偏差	14.91	7.53
	最小値	60	60
	中央値	90.0	75.0
	最大値	99	80
非パーキンソン症候群	n (%)	41 (40)	29 (26)
	平均値	91.7	79.3
	標準偏差	11.36	9.79
	最小値	50	60
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
non-PS, 正確な診断ができない	n (%)	8 (8)	4 (4)
	平均値	83.8	82.5
	標準偏差	18.27	6.45
	最小値	50	75
	中央値	90.0	82.5
	最大値	100	90
ET	n (%)	19 (19)	11 (10)
	平均値	93.9	82.3
	標準偏差	7.18	9.32
	最小値	75	60
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
その他の non-PS	n (%)	14 (14)	14 (12)
	平均値	93.1	76.1
	標準偏差	9.88	10.41
	最小値	60	60
	中央値	95.0	80.0
	最大値	100	90
未確定	n (%)	3 (3)	11 (10)
	平均値	50.0	50.0
	標準偏差	0.00	0.00
	最小値	50	50
	中央値	50.0	50.0
	最大値	50	50

N：治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数，n：各分類の被験者数，%：(n/N) ×100，PS：パーキンソン症候群，NA：該当せず，PSP：進行性核上性麻痺，MSA：多系統萎縮症

(4) Visit 1, Visit 3 及び Visit 4 での QOL 評価

1) EQ-5D による QOL 評価

EQ-5D の要約を表 2.7.6.5-9 に示した。

Visit 1, Visit 3, Visit 4 で行われた EQ-5D（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）に回答した被験者の割合は，画像診断群，非画像診断対照群共に同程度であった。Visit 1, Visit 3, Visit 4 では，ふだんの活動を行うことができない，極度の痛み又は不快感がある，又は極度の不安感を持つかふさぎ込み状態にある被験者が，どちらの投与群にも少数存在した。Visit 1 から Visit 4 までの EQ-5D への回答には，画像診断群と非画像診断対照群間で顕著な差はみられなかった。

EQ-5D の各群の平均総スコアは治験期間中に悪化することはなく，Visit 3 ($p=0.087$) 及び Visit 4 ($p=0.762$) では，両群共に同程度であった。

表 2.7.6.5-9 EQ-5D の要約—治験実施計画書に適合した対象集団

Visit	統計量	画像診断群 (N=102)		非画像診断対照群 (N=113)		p 値 ^a
		値	Visit 1 からの 変化量	値	Visit 1 からの 変化量	
1	n	102		113		
	平均値	0.772		0.800		
	標準偏差	0.1527		0.1513		
	最小値	0.31		0.31		
	中央値	0.809		0.827		
	最大値	1.00		1.00		
3	n	102	102	111	111	0.087
	平均値	0.761	-0.012	0.821	0.021	
	標準偏差	0.1627	0.1700	0.1517	0.1245	
	最小値	0.38	-0.42	0.38	-0.56	
	中央値	0.794	0.000	0.827	0.000	
	最大値	1.00	0.56	1.00	0.30	
4	n	100	100	109	109	0.762
	平均値	0.775	0.003	0.809	0.009	
	標準偏差	0.1806	0.1809	0.1573	1.1455	
	最小値	0.20	-0.49	0.27	-0.42	
	中央値	0.810	0.000	0.827	0.000	
	最大値	1.00	0.47	1.00	0.49	

N : 治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数, n : 各分類の被験者数, Visit : 来院

a : Wilcoxon-Mann-Whitney 検定で, Visit 1 からの変更に関して両群の違いを分析した.

2) EQ VAS による QOL 評価

EQ VAS (被験者自身の今日の健康状態) の要約を表 2.7.6.5-10 に示した.

Visit 1 では, 画像診断群の EQ VAS の平均スコアは非画像診断対照群と同程度であった. Visit 3 における EQ VAS の平均スコアを Visit 1 の平均スコアと比較したときの変化量は, 画像診断群, 非画像診断対照群ともにわずかであった. しかし, Visit 1 に対する Visit 4 の変化量 (平均値±標準偏差) は Visit 3 よりも大きく, 画像診断群で -11.5 ± 29.56 , 非画像診断対照群で -16.8 ± 33.71 であった.

EQ VAS の結果は, 年齢, Visit 1 での診断及び Visit 1 での EQ VAS のスコアに連動して変動することが共分散分析により示された.

表 2.7.6.5-10 EQ VAS の要約－治験実施計画書に適合した対象集団

Visit	統計量	画像診断群 (N=102)		非画像診断対照群 (N=113)	
		値	Visit 1 からの 変化量	値	Visit 1 からの 変化量
1	n	99		108	
	平均値	84.1		89.2	
	標準偏差	36.00		36.57	
	最小値	30		30	
	中央値	75.0		80.0	
	最大値	181		186	
3	n	99	96	106	102
	平均値	85.2	1.6	88.9	-0.5
	標準偏差	37.27	24.99	35.06	23.31
	最小値	20	-59	20	-76
	中央値	80.0	0.0	85.5	0.0
	最大値	193	138	190	98
4	n	96	93	104	102
	平均値	73.1	-11.5	74.0	-16.8
	標準偏差	31.36	29.56	24.80	33.71
	最小値	10	-108	9	-125
	中央値	70.0	-1.0	71.0	-6.0
	最大値	170	34	160	35

N：治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数，n：各分類の被験者数，Visit：来院

3) PDQ-39 による QOL 評価

PDQ-39 の要約を表 2.7.6.5-11 に示した。

Visit 3 及び Visit 4 では，PDQ-39 の 8 項目（運動性，日常生活活動，情緒安定性，恥辱感，社会的支援，認知機能，コミュニケーション，身体的不快感）の平均スコアは，画像診断群と非画像診断対照群で同程度であった。Visit 1 から Visit 3 及び Visit 4 までの総スコアの平均変化量はわずかで，両群とも同程度であった。Visit 3 では，その変化量（平均値±標準偏差）は，画像診断群で -1.0 ± 10.70 ，非画像診断対照群で -1.3 ± 6.86 であった。Visit 4 では画像診断群で -1.5 ± 11.18 ，非画像診断対照群で 0.0 ± 9.24 の変化がみられた。この差は統計学的に有意ではなかった。

PDQ-39 の 8 項目のスコアは，人口統計学的特性及び Visit 1 での特性（年齢，性別，Visit 1 での診断，Visit 1 での PDQ-39 スコア）に連動して変動することが共分散分析により示された。

表 2.7.6.5-11 PDQ-39 の総スコアの要約－治験実施計画書に適合した対象集団

Visit	統計量	画像診断群 (N=102)		非画像診断対照群 (N=113)	
		値	Visit 1 からの 変化量	値	Visit 1 からの 変化量
3	n	102	102	112	112
	平均値	19.3	-1.0	16.3	-1.3
	標準偏差	14.37	10.70	11.10	6.86
	最小値	0	-20	1	-18
	中央値	14.0	-1.6	13.3	-0.9
	最大値	69	56	47	20
4	n	99	99	109	109
	平均値	18.5	-1.5	17.6	0.0
	標準偏差	14.50	11.18	12.03	9.24
	最小値	0	-27	0	-25
	中央値	15.2	-1.7	14.9	-0.3
	最大値	83	47	52	40

N：治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数，n：各分類の被験者数，Visit：来院

注：スコア 0 は全く問題がないことを示す。一方，スコア 100 は問題が最大であることを示す。50%を超える質問に回答がない場合には，その項目を欠測とした。

(5) Visit 1 から Visit 3 まで，Visit 3 から Visit 4 まで及び Visit 1 から Visit 4 までの HRU

Visit 1 から Visit 3，Visit 3 から Visit 4 及び Visit 1 から Visit 4 までの HRU の要約を表 2.7.6.5-12 に示した。

Visit 1 から Visit 3 までに 1 つ以上の HRU を報告したのは全被験者の約 3 分の 1 であった（画像診断群 31 例（33%），非画像診断対照群 40 例（38%））。画像診断群の 2 例（2%）が入院したのに対して非画像診断対照群では入院例はなかった。Visit 1 から Visit 3 までの期間でかかりつけ医受診を報告した被験者の数は，画像診断群の方が非画像診断対照群よりも少なかった（画像診断群 16 例（17%），非画像診断対照群 27 例（26%））。しかし，この差は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.094$ ）。

Visit 1 から Visit 4 及び Visit 3 から Visit 4 までの期間で HRU を報告した例はどちらの群も同程度であった。

表 2.7.6.5-12 HRU の要約－治験実施計画書に適合した対象集団

期間	資源の種類	画像診断群 (N=102)			非画像診断対照群 (N=123)			P 値 ^a
		N [*]	あり n (%)	なし n (%)	N [*]	あり n (%)	なし n (%)	
Visit 1 から Visit 3 まで	1 つ以上	95	31 (33)	64 (67)	105	40 (38)	65 (62)	0.255
	チャレンジテスト実施	95	2 (2)	93 (98)	105	3 (3)	102 (97)	0.547
	診断検査実施	95	6 (6)	89 (94)	105	5 (5)	100 (95)	0.786
	GP／かかりつけ医受診	93	16 (17)	77 (83)	104	27 (26)	77 (74)	0.094
	他の専門医の受診	95	13 (14)	82 (86)	105	16 (15)	89 (85)	0.457
	入院	95	2 (2)	93 (98)	105	0 (0)	105 (100)	0.224
	運動障害に関連する他の HRU	95	3 (3)	92 (97)	105	5 (5)	100 (95)	0.417
Visit 3 から Visit 4 まで	1 つ以上	102	35 (34)	67 (66)	113	40 (35)	73 (65)	0.491
	チャレンジテスト実施	102	3 (3)	99 (97)	113	2 (2)	111 (98)	0.846
	診断検査実施	102	4 (4)	98 (96)	112	6 (5)	106 (95)	0.434
	GP／かかりつけ医受診	102	21 (21)	81 (79)	112	25 (22)	87 (78)	0.444
	他の専門医の受診	102	17 (17)	85 (83)	113	23 (20)	90 (80)	0.303
	入院	102	5 (5)	97 (95)	113	5 (4)	108 (96)	0.688
	運動障害に関連する他の HRU	102	4 (4)	98 (96)	113	6 (5)	107 (95)	0.440
Visit 1 から Visit 4 まで	1 つ以上	102	52 (51)	50 (49)	113	61 (54)	52 (46)	0.381
	チャレンジテスト実施	102	3 (3)	99 (97)	113	4 (4)	109 (96)	0.557
	診断検査実施	102	9 (9)	93 (91)	113	11 (10)	102 (90)	0.504
	GP／かかりつけ医受診	102	35 (34)	67 (66)	112	41 (37)	71 (63)	0.418
	他の専門医の受診	102	24 (24)	78 (76)	113	34 (30)	79 (70)	0.177
	入院	102	7 (7)	95 (93)	113	5 (4)	108 (96)	0.859
	運動障害に関連する他の HRU	102	7 (7)	95 (93)	113	10 (9)	103 (91)	0.389

N : 治験実施計画書に適合した対象集団の被験者数, N^{*} : 回答のある症例数, n : 各分類の被験者数, % : (n/N) ×100, Visit : 来院, GP : 一般開業医

a : フィッシャーの片側正確検定. 片側検定の対立仮説は, 非画像診断対照群は HRU 受診が画像診断群よりも多いというものである.

2.7.6.5.5.2 安全性

有害事象の集計では, MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い, 器官分類別では, MedDRA/J ver.14.1 の SOC, 症状別では, PT を使用した.

有害事象の要約を表 2.7.6.5-13 に示す.

表 2.7.6.5-13 有害事象の要約

項目	例数 (%)
安全性解析対象集団	122
有害事象発現例	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	1 (1)
高度の有害事象発現例	0 (0)
死亡例	1 (1)
重篤な有害事象発現例*	1 (1)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0)
臨床検査値異常変動発現例	—
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	—

—：未実施

*：治験実施計画書では、被験薬投与開始から SPECT 撮像終了までに発現する有害事象を記録することになって
いたため、死亡は重篤な有害事象としては報告されなかった。

2.7.6.5.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.5-14 に示す。被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 2% (2/122 例) に認められ、頭痛、睡眠障害 各 1 例であった。

表 2.7.6.5-14 有害事象の発現例数 (%)

項目	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
安全性解析対象集団	122	122
有害事象発現例数 (%)	2 (2)	1 (1)
神経系障害	1 (1)	1 (1)
頭痛	1 (1)	1 (1)
精神障害	1 (1)	0 (0)
睡眠障害	1 (1)	0 (0)

事象名：MedDRA/J ver.14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連の疑いなし」、「関連の疑いあり」の 2 段階で評価され、「関連の疑いあり」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

総括報告書表 30 (5.3.5A.1-1) から引用

2.7.6.5.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.5-14 に示す。因果関係が否定できない有害事象は 1% (1/122 例) に認められ、頭痛 1 例であった。

2.7.6.5.5.2.3 重篤な有害事象

本治験で、死亡 1 例が認められた。他の重篤な有害事象は認められなかった。死亡は、因果関係が否定された。

死亡の詳細を示す。

(1) 【症例番号】 027-009

【年齢】 81 歳，【性別】 女性

【診断名】 PS

ベースライン時の神経学的検査：体位不安定及び PS の診断を裏付ける上下肢の動き

- 【既往歴】 未確定 PS，高血圧，喘息，甲状腺機能低下症，貧血，不眠症，関節炎
- 【併用薬】 アムロジピン，結合型エストロゲン，グルコン酸第一鉄，フルチカゾン，ヒドロコドン-アセトアミノフェン合剤，レボチロキシシン，ラサギリン，ロピニロール，テマゼパン，チオトロピウム臭化物 等
- 【経過】 2009 年 8 月 20 日に，被験薬（171.3MBq）を静脈内投与し，SPECT 撮像を実施した．被験薬投与から撮像終了までに有害事象は認められなかった．2010 年 2 月 19 日（被験薬投与 183 日後）に，敗血症ショック及び肺炎で入院した．呼吸不全に陥ったために人工呼吸器を取り付け，積極的な抗生物質療法及び敗血症治療を行ったが根本的な改善はみられなかった．2010 年 2 月 27 日（被験薬投与後 191 日）に，死亡した．
- 【被験薬との関連性，死因】 死亡は，被験薬投与との関連性はなく，死因はレンサ球菌性肺炎及び敗血症による呼吸不全であった．

治験実施計画書では，被験薬投与開始から撮像終了までに発現する有害事象を記録することになっていたため，この事象及び死亡は重篤な有害事象としては報告されなかった．

2.7.6.5.5.2.4 高度の有害事象

本治験で，高度と判定された有害事象は認められず，中等度及び軽度であった．

2.7.6.5.5.2.5 その他の重要な有害事象

本治験は，その他の重要な有害事象は認められなかった．

2.7.6.5.5.2.6 臨床検査値異常変動

本治験で，臨床検査値の評価を実施しなかった．

2.7.6.5.5.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

本治験で，バイタルサイン，心電図及び身体的所見の評価を実施しなかった．

2.7.6.5.6 結論

2.7.6.5.6.1 有効性

- (1) 有効性評価対象集団について解析したところ，Visit 3（12 週間後）で実際の臨床管理がベースライン（Visit 1）から変更された被験者の数は，画像診断群（50%）の方が非画像診断対照群（31%， $p=0.002$ ）よりも有意に多かった．同様に統計学的に有意な結果が 1 年後の追跡調査でもみられた（画像診断群 41%，非画像診断対照群 22%． $p<0.001$ ）．
- (2) 治験実施計画書に適合した対象集団について解析したところ，Visit 2（4 週間後）で臨床管理計画が変更されたのは，画像診断群では 51 例（50%）であったのに対し，非画像診断対照群では 24 例（21%）であった．
- (3) Visit 2（4 週間後），Visit 3（12 週間後），Visit 4（1 年後）において，臨床診断（PS/non-PS 又は亜型）が Visit 1 から変更された被験者の数は，画像診断群〔それぞれ 46 例（45%），

- 47 例 (46%) , 55 例 (54%)]の方が非画像診断対照群 [それぞれ 10 例 (9%) , 13 例 (12%) , 26 例 (23%)] よりも有意に多かった。群間差は統計学的に有意であった (全て $p < 0.001$) 。
- (4) Visit 2 (4 週間後) , Visit 3 (12 週間後) , Visit 4 (1 年後) における PS 及び non-PS に関する COD のベースラインからの平均変化率は、非画像診断対照群よりも画像診断群の方が有意に大きかった。この群間差はどの来院でも統計学的に有意であった (全て $p < 0.001$) 。
- (5) Visit 3 (12 週間後) 及び Visit 4 (1 年後) では、PS 及び non-PS と診断された被験者の数は両群とも Visit 2 (4 週間後) と同程度であったが、PS, non-PS 及び全ての亜型に関する平均 COD は、血管性パーキンソニズムを除いて、画像診断群の方が非画像診断対照群よりも高いままであった。
- (6) Visit 3 (12 週間後) 及び Visit 4 (1 年後) で QOL を評価したところ、両群ともベースラインと比較して極度の悪化はみられなかった。
- (7) ベースラインから Visit 3 (12 週間後) , ベースラインから Visit 4 (1 年後) 及び Visit 3 から Visit 4 までの HRU を報告した被験者の割合は両群とも同程度であった。ベースラインから 12 週間後までの期間にかかりつけ医を受診したことを報告した被験者の数は、非画像診断対照群よりも画像診断群の方が少なかったが、その差は統計学的に有意ではなかった ($p = 0.094$) 。

2.7.6.5.6.2 安全性

安全性について、因果関係を問わない有害事象の発現率は 2% (2/122 例) であり、頭痛、睡眠障害 各 1 例であった。因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 1 例であった。

死亡 1 例が認められたが、その因果関係は否定された。他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体的所見の評価は実施しなかった。

本治験において、過去の治験と同様に、被験薬が安全性及び忍容性の良好な放射性医薬品であることが確認された。

2.7.6.6 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-1 試験] : 資料番号 5.3.5A.2-1 (評価)

2.7.6.6.1 試験の概略

項目	内容
試験の目的	臨床的に診断が確定された PD, MSA, PSP からなる PS 及び ET 患者並びに健康成人を対象に NMA78 を単回投与し, 有効性及び安全性を確認する.
試験の種類	有効性及び安全性の検討 (検証)
対象	選択基準: 選定時に以下の選択基準を全て満足する場合に本治験の対象とした. 【健康成人】 (1) 日本人の健康な志願者, 性別は不問とする. (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である者. (3) 治験の内容を理解し, 遵守する能力がある者. (4) 本人から文書で同意が得られる者. (5) 問診, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査の結果, 治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当であると認めた者. (6) 通常の MRI 又は CT で脳に異常が認められない者. ただし, 年齢相応の脳室拡大, 萎縮, 正常変異, 中高齢者でみられる, いわゆる “白質病変” はあってもよい. 【PD 患者】 (1) 日本人で入院・外来, 性別は不問とする. (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である患者. (3) 本人から文書で同意が得られる患者. (4) 安静時振戦が確認され, かつ, 固縮, 寡動・無動, 姿勢保持障害, 歩行障害のいずれか 1 つ以上が確認される患者. (5) PD の罹患期間 3 年以上で, かつ, L-DOPA に明らかな反応性 (wearing-off あり) を有する患者. (6) 通常の MRI 又は CT で脳に異常が認められない患者. ただし, 年齢相応の脳室拡大, 萎縮, 正常変異, 中高齢者でみられる, いわゆる “白質病変” はあってもよい. 【MSA 患者】 (1) 日本人で入院・外来, 性別は不問とする. (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である患者. (3) 本人から文書で同意が得られる患者. (4) 振戦, 固縮, 寡動・無動, 姿勢保持障害, 歩行障害のいずれか 1 つ以上が確認される患者. (5) 明らかな自律神経症状 (起立性低血圧, 排尿障害等) が確認される患者.

- (6) 通常の MRI で線条体に萎縮が確認され、T2 強調画像で被殻外縁にそって線状の高信号が確認される患者。
- (7) 抗パーキンソン病薬（L-DOPA 等）により、運動症状の改善がみられない。あるいは、あってもわずかである患者。

【PSP 患者】

- (1) 日本人で入院・外来、性別は不問とする。
- (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である患者。
- (3) 本人から文書で同意が得られる患者。
- (4) 振戦、固縮、寡動・無動、姿勢保持障害、歩行障害のいずれか 1 つ以上が確認される患者。
- (5) 垂直方向眼球運動障害が確認される患者。
- (6) 通常の MRI で中脳被蓋の萎縮が確認される患者。
- (7) 抗パーキンソン病薬（L-DOPA 等）により、運動症状の改善がみられない。あるいは、あってもわずかである患者。

【ET 患者】

- (1) 日本人で入院・外来、性別は不問とする。
- (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である患者。
- (3) 本人から文書で同意が得られる患者。
- (4) 姿勢時振戦が確認され、安静時振戦、固縮、寡動・無動、姿勢保持障害、歩行障害が確認されない患者。
- (5) β ブロッカーにより振戦症状の改善がみられる患者。
- (6) 通常の MRI 又は CT で脳に異常が認められない患者。ただし、年齢相応の脳室拡大、萎縮、正常変異、中高齢者でみられる、いわゆる“白質病変”はあってもよい。

除外基準：

選定時に以下の基準に 1 つでも合致する場合は本治験の対象としなかった。

【全被験者共通】

- (1) 精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版新訂版（以下、DSM-IV-TR）の診断基準で認知症と診断された者。
- (2) 本治験に影響を及ぼす可能性があると考えられる以下の薬物を含む薬剤を使用している者。
塩酸コカイン、マジンドール、塩酸メチルフェニデート、塩酸セルトラリン
- (3) 中等度以上の肝機能障害を有する者。
AST（GOT）：100IU/L 以上又は参考基準値上限の 2.5 倍以上
ALT（GPT）：100IU/L 以上又は参考基準値上限の 2.5 倍以上

	総ビリルビン：3.0mg/dL 以上 (4) 中等度以上の腎機能障害を有する者。 尿素窒素：25mg/dL 以上 クレアチニン：2mg/dL 以上 (5) 中等度以上の造血機能障害を有する者。 赤血球数：300 万/μL 未満 白血球数：3000/μL 未満 (6) アルコール及びヨウ素などの薬物等に対する重篤なアレルギーを有する者。 (7) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある者。 (8) 6 箇月（180 日）以内に臨床試験に参加している者。 (9) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の有効性及び安全性を検討するのに不適当と判断した者（重篤な合併症を有する、一般状態が著しく悪い等）。
試験薬剤	NMA78
投与方法・投与期間、SPECT 撮像	投与方法： 被験薬 111MBq（実投与量：112～120MBq）又は 185MBq（実投与量：188～200MBq）を静脈内に単回投与した。 SPECT 撮像： 被験薬投与後 3～3.5 時間（3 時間像）及び 5.5～6 時間（6 時間像）に撮像を開始した。
評価項目	有効性： (1) 主要評価項目 1) 診断精度の確認（画像読影委員会） - 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像） (2) 副次評価項目 1) 診断精度の確認（画像読影委員会） - 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像） 2) 診断精度の確認（治験実施医療機関） - 臨床診断に対する治験実施医療機関の画像読影の診断精度 3) 読影の再現性の確認 - 画像読影委員間の画像読影結果の一致率 - 画像読影委員会及び治験実施医療機関の画像読影結果の一致率 4) 用法・用量の確認 - 投与放射能別の診断精度 - 撮像開始時間別の診断精度 6 時間像の画像の判定結果 5) 半定量的指標による評価 - 臨床診断別の Target/Background 比（以下、T/B 比）

	- 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット - 受信者動作特性（以下，ROC）曲線の作成 - 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度 - Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度 安全性： 治験責任医師又は治験分担医師は，被験薬投与前後に，以下の項目について検査を実施し，被験薬の安全性を評価した．有害事象が発現した場合には，重症度，重篤度，転帰及び被験薬との因果関係を判定した． (1) 問診：自覚症状及び他覚所見 (2) バイタルサイン：脈拍数，血圧 (3) 心電図（標準的な 12 誘導による心電図） (4) 臨床検査： - 血液学的検査：赤血球数，白血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球），血小板数 - 血液生化学的検査：Na，K，クレアチニン，総ビリルビン，アルブミン，AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALP，LDH，CPK，尿素窒素，Ca，血糖，直接ビリルビン，尿酸，Cl，総蛋白，トリグリセリド，総コレステロール - 尿検査：比重，pH，糖（定性），ウロビリノーゲン（定性），蛋白（定性），潜血（定性）						
評価基準	有効性： (1) 画像読影基準 画像読影委員，及び治験責任医師又は治験分担医師は，表 2.7.6.6-1 に示した画像読影基準に基づき，SPECT 画像を読影した． 表 2.7.6.6-1 画像読影基準 <table border="1" data-bbox="432 1554 1394 1803"> <thead> <tr> <th>SPECT 画像の分類</th><th>判定基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>異常</td><td>標準画像*と比べ，左右の集積が非対称，あるいは，集積が三日月状でなく，欠損部位が確認される．</td></tr> <tr> <td>正常</td><td>標準画像*と同様に一對の三日月状の集積が確認される．</td></tr> </tbody> </table> *標準画像：先に実施された臨床試験の健康成人の画像 画像読影委員会による読影は，患者背景の盲検下で実施した．画像読影委員会では，NMA78P3-1 試験（24 例）及び NMA78P3-2 試験（18 例）で得られた 3 時間像並びに 6 時間像，合計 84 画像を一斉に 1 回読影した．治験実施医療機関及び医学専門家等から独立した，脳の SPECT 画像を適切に評価	SPECT 画像の分類	判定基準	異常	標準画像*と比べ，左右の集積が非対称，あるいは，集積が三日月状でなく，欠損部位が確認される．	正常	標準画像*と同様に一對の三日月状の集積が確認される．
SPECT 画像の分類	判定基準						
異常	標準画像*と比べ，左右の集積が非対称，あるいは，集積が三日月状でなく，欠損部位が確認される．						
正常	標準画像*と同様に一對の三日月状の集積が確認される．						

できる医師 3 名が独立して評価した読影結果のうち、2 名以上の画像読影委員が一致した読影結果を画像読影委員会における判定とした。

(2) 6 時間像の画像の判定基準

治験実施医療機関の読影では、表 2.7.6.6-2 に示した 6 時間像の画像の判定基準に基づき、6 時間像の画像を判定した。

表 2.7.6.6-2 6 時間像の画像の判定基準

SPECT 画像の分類	判定基準
読影が容易	6 時間像は 3 時間像と同様にバックグラウンドとのコントラストが良好で読影が容易であった。
読影が可能	6 時間像は 3 時間像に比べ、バックグラウンドとのコントラストは良好ではなかったが、読影は可能であった。
読影が困難	6 時間像は 3 時間像に比べ明らかにバックグラウンドとの差異がなく読影は困難であった。（考えられる原因があれば記載）
その他	具体的に記載（例：6 時間像は 3 時間像よりもバックグラウンドとのコントラストが良好で読影が容易であった。）
判定不能	具体的に記載（例：6 時間像は体動により、良好な画像が得られず 3 時間像との比較が不可能であった。）

安全性：

(1) 重症度の判定基準

- ・ 軽度：症状又は臨床検査値等の異常が一過性又は軽微であるもの
- ・ 中等度：症状又は臨床検査値等の異常が臨床的・医学的に無視できないもの
- ・ 高度：症状又は臨床検査値等の異常が臨床的・医学的に著しく、日常生活・活動を拘束するもの

(2) 重篤な有害事象の定義

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの（有害事象が起こった時点で患者が死の危険にさらされていた場合を指す。なお、その有害事象がもっと重篤であれば死を招いたかもしれないという意味ではない）
- ・ 入院又は入院期間の延長が必要であるもの（有害事象治療のために入院又は入院期間の延長になった場合を指す。なお、検査を行うための入院又はその期間の延長、有害事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない）
- ・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・ 先天異常・先天性欠損を来すもの
- ・ その他の医学的に重要な状態

(3) 因果関係の判定基準

因果関係は、「関連なし」、「関連を否定できない」、「多分関連あり」、

	「明らかに関連あり」，「関連不明」で評価した.													
目標症例数及びその設定根拠	目標症例数：24 例（PD 患者：8 例，MSA 患者：4 例，PSP 患者：4 例，ET 患者：5 例，健康成人：3 例） 設定根拠： 海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] 及び国内第Ⅱ相試験 [NMA98P2(1)試験] の結果から，NMA78 の期待される診断精度（感度及び特異度）を 90%，また，既存の診断法のうち，NMA78 による画像診断に対抗する診断法がないことから，閾値を 50%（診断結果が偶然ではないことを超す値）と設定した. この時，割合の正規近似による片側検定を採用し，$\alpha=0.025$ 及び検出力（1-β）を 0.80 以上とすると，症例数は 10 例以上必要と算出された. 感度の対象となる PS 患者群は，PD，MSA 及び PSP の日本人における有病率（人口 10 万人に対して，PD：約 170 人，MSA：約 5 人，PSP：約 6 人）を考慮し，PD 患者 8 例，MSA 患者 4 例及び PSP 患者 4 例の合計 16 例とした. また，特異度の対象としては，PS 患者の対照疾患となる ET 患者 5 例，本治験で組入れ予定の健康成人 3 例及びレビー小体型認知症を対象とした国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] で組入れ予定の健康成人 3 例の計 11 例とした. 以上の結果から，本治験における目標症例数は，PS 患者群 16 例（PD 患者 8 例，MSA 患者 4 例，PSP 患者 4 例），ET 患者 5 例及び健康成人 3 例と設定した.													
解析方法	有効性： (1) 診断精度 治験実施医療機関での臨床診断をスタンダードとして，画像読影委員会及び治験実施医療機関（治験責任医師又は治験分担医師）それぞれの SPECT 画像の読影結果との一致／不一致を判定し（表 2.7.6.6-3），診断精度（感度及び特異度）を確認した. 表 2.7.6.6-3 臨床診断と SPECT 画像読影の読影結果 <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">SPECT 画像読影の読影結果</th></tr><tr><th>異常</th><th>正常</th></tr><tr><th rowspan="2">臨床診断</th><th>PS</th><td>A (一致)</td><td>B (不一致)</td></tr><tr><th>ET・健康成人</th><td>C (不一致)</td><td>D (一致)</td></tr></table> 感度及び特異度は，以下の計算式により算出した. 感度（%）$\quad = \quad \frac{A}{A+B} \times 100$ 特異度（%）$\quad = \quad \frac{D}{C+D} \times 100$			SPECT 画像読影の読影結果		異常	正常	臨床診断	PS	A (一致)	B (不一致)	ET・健康成人	C (不一致)	D (一致)
				SPECT 画像読影の読影結果										
		異常	正常											
臨床診断	PS	A (一致)	B (不一致)											
	ET・健康成人	C (不一致)	D (一致)											

	(2) 読影の再現性 ・ 画像読影委員会の3名の委員間の画像読影結果の一致率を算出した。 ・ 画像読影委員会と治験実施医療機関との画像読影結果の一致率を算出した。 (3) 用法・用量 ・ 投与放射能別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 投与放射能別に治験実施医療機関の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 撮像開始時間別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 臨床診断別・投与放射能別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 臨床診断別・撮像開始時間別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 治験実施医療機関による6時間像の画像の判定結果を集計した。 (4) 半定量的指標 画像読影委員会で設定したROIに基づきT/B比を算出し、以下の項目について評価した。 ・ 臨床診断別にT/B比を評価した。 ・ 臨床診断別にT/B比をプロットした。 ・ 画像読影委員会の読影結果別のT/B比をプロットした。 ・ ROC曲線を作成し、ROC曲線下面積（以下、AUC）を求めた。 ・ 健康成人被験者のT/B比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度を算出した。 ・ Youden Indexにより算出したT/B比の閾値を用いた判定結果の診断精度を算出した。 ・ 臨床診断別・画像読影委員会の読影結果別のT/B比をプロットした。 安全性： (1) 有害事象発現項目の解析 本治験で発現した全ての有害事象を症状及び検査項目ごとに集計した。有害事象はMadDRA/J ver.14.1を用いて集計した。 (2) 有害事象発現頻度と背景因子との関連性 有害事象の発現頻度を、以下に示す被験者の背景因子ごとに集計した。 ・ 性別 ・ 年齢層別（65歳未満・65歳以上） ・ 入院・外来の別 ・ 罹患疾病の有無
--	---

	- 併用薬剤の有無 (3) SPECT 検査前後の臨床検査値及びバイタルサインの推移 SPECT 検査前後の臨床検査値及びバイタルサインについて、検査項目ごとに推移図を作成した。また、平均値及び範囲、有害事象発現症例数及び副作用発現症例数について集計し、SPECT 検査の実施による影響を検討した。 統計処理： 検定：有意水準は両側 5%とし、検定結果には棄却域又は p 値を表示した。 記述統計： 記述統計については以下の項目を算出した。 - N 数 - 平均値 - 標本標準偏差 - 最大値及び最小値（必要に応じて） 95%信頼区間（必要に応じて）
治験実施医療機関及び治験責任医師	● [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ● [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
治験実施期間	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

2.7.6.6.2 試験デザイン

本治験は、日本人の PS 患者、ET 患者及び健康成人を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、単回投与試験である。

なお、健康成人については、国内第Ⅲ相試験 2 試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] の読影結果を合算し、有効性を評価した。

2.7.6.6.3 試験スケジュール

観察・検査項目及び実施時期を図 2.7.6.6-1 に示した。

治験参加期間			← 被験者の選択 ・選択基準及び除外基準の確認 ・患者背景の調査
			← 同意取得 ・同意取得のための説明（説明文書の手渡し） ・文書による同意取得（同意書の入手） ← スクリーニング検査（選択・除外基準の確認） ・MRI 又は CT の実施（未実施の場合） ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン，心電図及び臨床検査の測定（採血・採尿*） ← 被験者登録 ・被験者登録確認シートの送付
	被験薬投与前日	↓	← ヨウ化カリウムの内服
	検査日		← 安全性評価のための情報収集 ・併用薬剤の調査 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン，心電図及び臨床検査の測定（採血・採尿*） ← ヨウ化カリウムの内服 ← 放射能の測定 ← 被験薬投与 ← 放射能の測定 ←3 時間後 SPECT 撮像 ←6 時間後 SPECT 撮像 ← 安全性評価のための情報収集 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン及び心電図の測定
	被験薬投与翌日	↓	← ヨウ化カリウムの内服
	投与後 1～7 日	↓	← 安全性評価のための情報収集 ・併用薬剤の調査 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン及び臨床検査の測定（採血・採尿） ←（必要に応じ）安全性評価の情報収集のための追跡調査 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン，心電図及び臨床検査の測定（採血・採尿）

*：妊娠していないことを確認するため，被験者が女性の場合，妊娠検査を行う。

図 2.7.6.6-1 観察・検査項目及び実施時期

2.7.6.6.4 症例構成

被験者の内訳を図 2.7.6.6-2 に示した。本治験への参加同意を取得し、登録された被験者は 28 例（PD：8 例，MSA：4 例，PSP：4 例，ET：5 例，健康成人：7 例）であり，被験薬が投与された被験者は 24 例（PD：8 例，MSA：4 例，PSP：4 例，ET：5 例，健康成人：3 例）であった。被験薬が投与されなかった被験者はいずれも健康成人の 4 例であり，投与されなかった理由は「被験者が本治験への参加の撤回を申し出た」が 1 例及び「健康成人の待機者」が 3 例であった。

被験薬を投与された全 24 例の被験者が本治験を完了し，被験薬投与後に治験を中止した被験者はなかった。

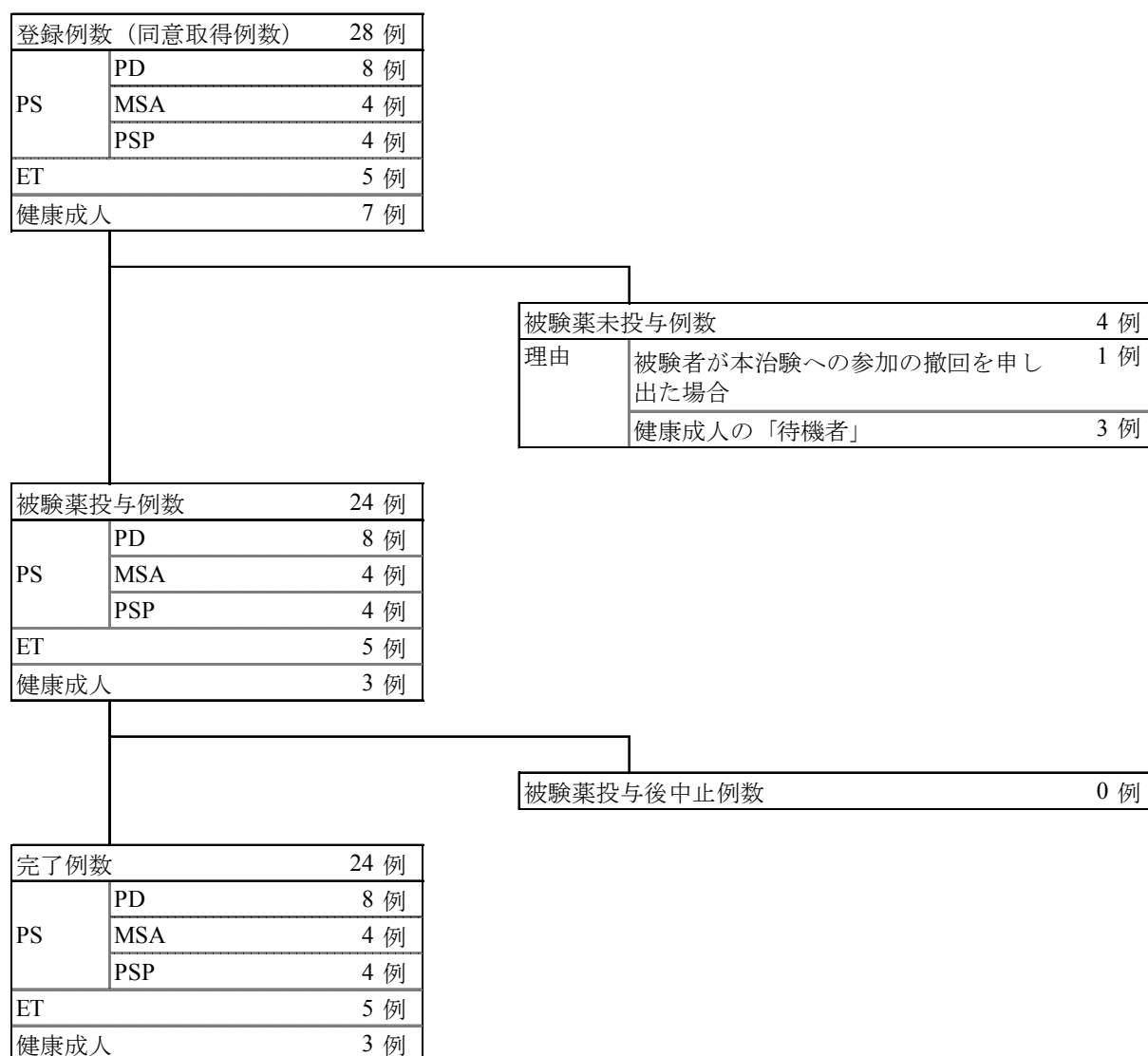


図 2.7.6.6-2 被験者の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.6-3 に示した。また，臨床診断ごとの解析対象集団を表 2.7.6.6-4 に示した。本治験には 28 例が登録され，そのうち被験者の中止基準に該当し本治験を中止した被験者 4 例（「被験者が本治験への参加の撤回を申し出た」1 例及び「健康成人の待機者」3 例）を除く 24 例（PD：8 例，MSA：4 例，PSP：4 例，ET：5 例，健康成人：3 例）を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団とした 24 例から除外された被験者はなかった。FAS は，

NMA78P3-2 試験の FAS から新たに健康成人 3 例を加え、計 27 例（PD：8 例，MSA：4 例，PSP：4 例，ET：5 例，健康成人：6 例）とした。FAS 27 例から除外された被験者はなく、全 27 例を治験実施計画書に適合した対象集団（以下，PPS）とした。

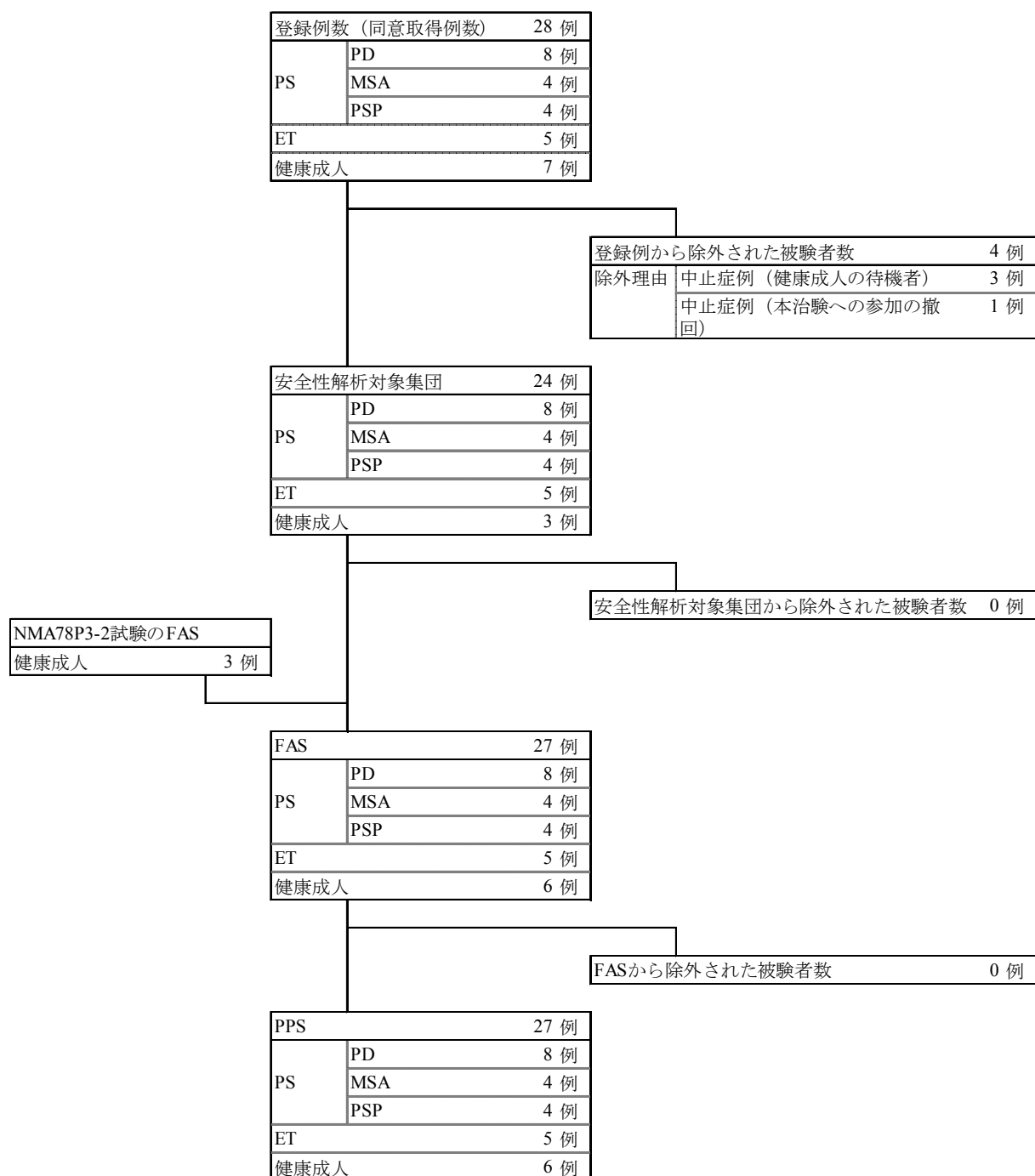


図 2.7.6.6-3 解析対象集団の内訳

表 2.7.6.6-4 臨床診断ごとの解析対象集団

臨床診断	投与量 (MBq)	安全性解析 対象集団	FAS*	PPS*
PD	111	4	4	4
	185	4	4	4
MSA	111	2	2	2
	185	2	2	2
PSP	111	2	2	2
	185	2	2	2
ET	111	3	3	3
	185	2	2	2
健康成人	111	2	3	3
	185	1	3	3
合計	111	13	14	14
	185	11	13	13

*：健康成人については、NMA78P3-2 試験の 3 例を合算

2.7.6.6.5 試験成績

2.7.6.6.5.1 有効性

本項では、主要な解析対象集団とした FAS での結果を記載した。なお、FAS から除外された症例はなく、PPS でも FAS と同じ結果であった。

2.7.6.6.5.1.1 診断精度

(1) 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）（主要評価項目）

臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）を表 2.7.6.6-5 に示した。3 時間像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%（16/16 例）、特異度 90.9%（10/11 例）であり、感度及び特異度共に、閾値 50%（診断結果が偶然ではないことを超す値）に対して有意に高かった（いずれも $p < 0.001$ ）。

表 2.7.6.6-5 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）

		被験者数	画像読影委員会の SPECT 画像の判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 16 (100.0)	0 (0.0)	79.4~100.0	$p < 0.001$
	ET・健康成人	11	1 (9.1)	特異度 10 (90.9)	73.9~100.0	$p < 0.001$

*：母比率=0.5 に対する検定

(2) 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像）

臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像）を表 2.7.6.6-6 に示した。6 時間像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%（16/16 例）、特異度 54.5%（6/11 例）であり、感度は閾値 50%に対して有意に高かったが（ $p < 0.001$ ）、特異度は 3 時間像と比べて低く、閾値 50%に対して有意な差は認められなかった（ $p = 0.762$ ）。

表 2.7.6.6-6 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像）

		被験者数	画像読影委員会の SPECT 画像の判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 16 (100.0)	0 (0.0)	79.4～100.0	p<0.001
	ET・健康成人	11	5 (45.5)	特異度 6 (54.5)	25.1～84.0	p=0.762

*：母比率=0.5 に対する検定

(3) 臨床診断に対する治験実施医療機関の SPECT 画像読影の診断精度

臨床診断に対する治験実施医療機関の SPECT 画像読影の診断精度を表 2.7.6.6-7 及び表 2.7.6.6-8 に示した。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、3 時間像及び 6 時間像で同じ結果であった。感度は 100.0%（16/16 例），特異度は 90.9%（10/11 例）であり，感度及び特異度共に，閾値 50%に対して有意に高かった（いずれも $p<0.001$ ）。

表 2.7.6.6-7 臨床診断に対する治験実施医療機関の画像読影の診断精度（3 時間像）

		被験者数	治験実施医療機関の SPECT 画像の読影結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 16 (100.0)	0 (0.0)	79.4～100.0	p<0.001
	ET・健康成人	11	1 (9.1)	特異度 10 (90.9)	73.9～100.0	p<0.001

*：母比率=0.5 に対する検定

表 2.7.6.6-8 臨床診断に対する治験実施医療機関の画像読影の診断精度（6 時間像）

		被験者数	治験実施医療機関の SPECT 画像の読影結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 16 (100.0)	0 (0.0)	79.4～100.0	p<0.001
	ET・健康成人	11	1 (9.1)	特異度 10 (90.9)	73.9～100.0	p<0.001

*：母比率=0.5 に対する検定

2.7.6.6.5.1.2 読影の再現性

(1) 画像読影委員間の画像読影結果の一致率

画像読影委員間の画像読影結果の一致率を表 2.7.6.6-9 に示した。2 名の画像読影委員間の読影結果の一致率は、3 時間像で 77.8～100.0% (κ 係数は 0.456～1.000)、6 時間像で 77.8～88.9% (κ 係数は 0.456～0.664) であり、一部の画像読影委員間で読影結果が異なる場合があることが示された。

表 2.7.6.6-9 画像読影委員間の画像読影結果の一致率

比較した読影委員の組合せ		画像	一致率 (%) (95%信頼区間)	κ 係数 (95%信頼区間)
画像読影委員 A	画像読影委員 B	3 時間像	77.8 (62.1～93.5)	0.456 (0.134～0.778)
		6 時間像	88.9 (77.0～100.0)	0.664 (0.326～1.000)
画像読影委員 A	画像読影委員 C	3 時間像	100.0 (87.2～100.0)	1.000 (1.000～1.000)
		6 時間像	81.5 (66.8～96.1)	0.577 (0.256～0.898)
画像読影委員 B	画像読影委員 C	3 時間像	77.8 (62.1～93.5)	0.456 (0.134～0.778)
		6 時間像	77.8 (62.1～93.5)	0.456 (0.134～0.778)

(2) 画像読影委員会及び治験実施医療機関の画像読影結果の一致率

3 時間像について、画像読影委員会と治験実施医療機関の画像読影結果は完全に一致した。また、6 時間像についても一致率は 85.2% (κ 係数は 0.654) と高く、画像読影委員会と治験実施医療機関の画像読影結果に大きな違いはなかった。

2.7.6.6.5.1.3 用法・用量の確認

(1) 投与放射能別の診断精度

投与放射能別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合を表 2.7.6.6-10 及び表 2.7.6.6-11 に示した。

3 時間像では、PS 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq、185MBq とともに 100.0% (8/8 例) であった。ET 患者及び健康成人において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 83.3% (5/6 例)、185MBq では 100.0% (5/5 例) であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 92.9% (13/14 例)、185MBq では 100.0% (13/13 例) であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、3 時間像では PS 患者、ET 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、投与放射能 111MBq、185MBq の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

6 時間像では、PS 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq、185MBq 共に 100.0% (8/8 例) であった。ET 患者及び健康成人において、

臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 50.0% (3/6 例) , 185MBq では 60.0% (3/5 例) であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 78.6% (11/14 例) , 185MBq では 84.6% (11/13 例) であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、6 時間像では PS 患者、ET 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、投与放射能 111MBq、185MBq の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.6-10 投与放射能別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合 (3 時間像)

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			111MBq	185MBq	
PS	16	一致	8 (100.0)	8 (100.0)	—
		不一致	0 (0.0)	0 (0.0)	
ET・健康成人	11	一致	5 (83.3)	5 (100.0)	p=1.000
		不一致	1 (16.7)	0 (0.0)	
被験者全体	27	一致	13 (92.9)	13 (100.0)	p=1.000
		不一致	1 (7.1)	0 (0.0)	

表 2.7.6.6-11 投与放射能別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合 (6 時間像)

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			111MBq	185MBq	
PS	16	一致	8 (100.0)	8 (100.0)	—
		不一致	0 (0.0)	0 (0.0)	
ET・健康成人	11	一致	3 (50.0)	3 (60.0)	p=1.000
		不一致	3 (50.0)	2 (40.0)	
被験者全体	27	一致	11 (78.6)	11 (84.6)	p=1.000
		不一致	3 (21.4)	2 (15.4)	

(2) 撮像開始時間別の診断精度

撮像開始時間別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合を表 2.7.6.6-12 及び表 2.7.6.6-13 に示した。

投与放射能 111MBq では、PS 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像、6 時間像共に 100.0% (8/8 例) であった。ET 患者及び健康成人において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 83.3% (5/6 例) , 6 時間像では 50.0% (3/6 例) であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 92.9% (13/14 例) , 6 時間像では 78.6% (11/14 例) であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、投与放射能 111MBq では PS 患者、ET 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、3 時間像、6 時間像の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

投与放射能 185MBq では、PS 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像、6 時間像共に 100.0% (8/8 例) であった。ET 患者及び健康成人

において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 100.0% (5/5 例)、6 時間像では 60.0% (3/5 例) であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 100.0% (13/13 例)、6 時間像では 84.6% (11/13 例) であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、投与放射能 111MBq では PS 患者、ET 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、3 時間像、6 時間像の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.6-12 撮像開始時間別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合 (投与放射能 111MBq)

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			3 時間像	6 時間像	
PS	8	一致	8 (100.0)	8 (100.0)	—
		不一致	0 (0.0)	0 (0.0)	
ET・健康成人	6	一致	5 (83.3)	3 (50.0)	p=0.545
		不一致	1 (16.7)	3 (50.0)	
被験者全体	14	一致	13 (92.9)	11 (78.6)	p=0.596
		不一致	1 (7.1)	3 (21.4)	

表 2.7.6.6-13 撮像開始時間別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合 (投与放射能 185MBq)

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			3 時間像	6 時間像	
PS	8	一致	8 (100.0)	8 (100.0)	—
		不一致	0 (0.0)	0 (0.0)	
ET・健康成人	5	一致	5 (100.0)	3 (60.0)	p=0.444
		不一致	0 (0.0)	2 (40.0)	
被験者全体	13	一致	13 (100.0)	11 (84.6)	p=0.480
		不一致	0 (0.0)	2 (15.4)	

(3) 6 時間像の画像の判定結果

臨床診断別に、治験実施医療機関による 3 時間像と比較した 6 時間像の判定結果を表 2.7.6.6-14 に示した。6 時間像の画像の判定結果は、PS 患者では「読影が容易」と判定された被験者の割合が 87.5% (14/16 例)、「読影が可能」が 12.5% (2/16 例) であった。ET 患者及び健康成人では「読影が容易」が 90.9% (10/11 例)、「その他」が 9.1% (1/11 例) であった。「その他」の内容は「左被殻の集積が対側よりやや低下して見える」であった。

表 2.7.6.6-14 6 時間像の画像の判定結果

		合計	被験者数 (%)				
			読影が容易	読影が可能	読影が困難	その他	判定不能
臨床診断	PS	16	14 (87.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ET・健康成人	11	10 (90.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)

2.7.6.6.5.1.4 半定量的指標による評価

(1) 臨床診断別の T/B 比

臨床診断別の T/B 比を表 2.7.6.6-15 及び表 2.7.6.6-16 に示した。また、被験者ごとの T/B 比を表 2.7.6.6-17 及び表 2.7.6.6-18 に示した。

3 時間像の T/B 比（平均値±標準偏差（95%信頼区間））は、PS 患者で 2.193 ± 1.280 （1.511～2.875）であり、その内訳は PD 患者が 2.253 ± 1.226 （1.227～3.278）、MSA 患者が 2.673 ± 1.842 （-0.259～5.604）、PSP 患者が 1.595 ± 0.706 （0.472～2.718）であった。ET 患者及び健康成人では 5.245 ± 2.326 （3.682～6.808）であり、その内訳は ET 患者が 4.207 ± 0.837 （3.168～5.246）、健康成人が 6.110 ± 2.879 （3.089～9.131）であった。

6 時間像の T/B 比は、PS 患者で 1.966 ± 1.051 （1.406～2.526）であり、その内訳は PD が 1.833 ± 0.754 （1.202～2.463）、MSA が 2.462 ± 1.783 （-0.375～5.298）、PSP が 1.736 ± 0.755 （0.535～2.938）であった。ET 患者及び健康成人では 5.266 ± 1.056 （4.557～5.975）であり、その内訳は ET が 4.911 ± 0.894 （3.801～6.020）、健康成人が 5.562 ± 1.165 （4.340～6.785）であった。

3 時間像及び 6 時間像のいずれにおいても、PS 患者の T/B 比は ET 患者・健康成人に比べて有意に低かった（いずれも $p < 0.001$ ，2 標本 t 検定）。

表 2.7.6.6-15 臨床診断別の T/B 比（3 時間像）

臨床診断	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間
PS	16	2.193	1.280	0.56	2.042	5.02	1.511～2.875
PD	8	2.253	1.226	1.01	2.061	5.02	1.227～3.278
MSA	4	2.673	1.842	0.87	2.595	4.63	-0.259～5.604
PSP	4	1.595	0.706	0.56	1.880	2.06	0.472～2.718
ET・健康成人	11	5.245	2.326	3.24	4.778	11.69	3.682～6.808
ET	5	4.207	0.837	3.24	3.887	5.33	3.168～5.246
健康成人	6	6.110	2.879	3.88	5.590	11.69	3.089～9.131

PS と ET・健康成人の平均値の差に対する 2 標本 t 検定： $p < 0.001$

表 2.7.6.6-16 臨床診断別の T/B 比（6 時間像）

臨床診断	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間
PS	16	1.966	1.051	0.83	1.473	4.66	1.406～2.526
PD	8	1.833	0.754	1.22	1.473	3.35	1.202～2.463
MSA	4	2.462	1.783	0.83	2.177	4.66	-0.375～5.298
PSP	4	1.736	0.755	0.83	1.801	2.51	0.535～2.938
ET・健康成人	11	5.266	1.056	3.36	5.472	6.63	4.557～5.975
ET	5	4.911	0.894	3.71	5.032	6.11	3.801～6.020
健康成人	6	5.562	1.165	3.36	5.757	6.63	4.340～6.785

PS と ET・健康成人の平均値の差に対する 2 標本 t 検定： $p < 0.001$

表 2.7.6.6-17 被験者ごとの T/B 比（3 時間像）

臨床診断		被験者識別コード	T/B 比				
			各被験者	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PS	PD	NMA78P3-1-A05	2.51	2.253	1.226	2.193	1.280
		NMA78P3-1-A07	1.34				
		NMA78P3-1-A14	5.02				
		NMA78P3-1-A15	2.35				
		NMA78P3-1-B01	2.09				
		NMA78P3-1-B02	2.03				
		NMA78P3-1-B04	1.01				
		NMA78P3-1-B06	1.66				
	MSA	NMA78P3-1-A01	3.84	2.673	1.842		
		NMA78P3-1-A11	1.35				
		NMA78P3-1-B09	4.63				
		NMA78P3-1-B10	0.87				
	PSP	NMA78P3-1-A06	1.71	1.595	0.706		
		NMA78P3-1-A16	2.06				
		NMA78P3-1-B08	0.56				
		NMA78P3-1-B11	2.05				
ET・健康成人	ET	NMA78P3-1-A02	3.89	4.207	0.837	5.245	2.326
		NMA78P3-1-A17	5.33				
		NMA78P3-1-B03	3.24				
		NMA78P3-1-B05	4.78				
		NMA78P3-1-B07	3.80				
	健康成人	NMA78P3-1-A03	5.98	6.110	2.879		
		NMA78P3-1-A10	5.61				
		NMA78P3-1-A12	5.57				
		NMA78P3-2-C01	11.69				
		NMA78P3-2-C03	3.93				
		NMA78P3-2-C06	3.88				

表 2.7.6.6-18 被験者ごとの T/B 比（6 時間像）

臨床診断		被験者識別コード	T/B 比				
			各被験者	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PS	PD	NMA78P3-1-A05	1.48	1.833	0.754	1.966	1.051
		NMA78P3-1-A07	1.22				
		NMA78P3-1-A14	3.35				
		NMA78P3-1-A15	2.39				
		NMA78P3-1-B01	1.26				
		NMA78P3-1-B02	2.19				
		NMA78P3-1-B04	1.31				
		NMA78P3-1-B06	1.47				
	MSA	NMA78P3-1-A01	3.15	2.462	1.783		
		NMA78P3-1-A11	0.83				
		NMA78P3-1-B09	4.66				
		NMA78P3-1-B10	1.20				
	PSP	NMA78P3-1-A06	2.51	1.736	0.755		
		NMA78P3-1-A16	1.42				
		NMA78P3-1-B08	0.83				
		NMA78P3-1-B11	2.18				
ET・健康成人	ET	NMA78P3-1-A02	4.47	4.911	0.894	5.266	1.056
		NMA78P3-1-A17	6.11				
		NMA78P3-1-B03	3.71				
		NMA78P3-1-B05	5.24				
		NMA78P3-1-B07	5.03				
	健康成人	NMA78P3-1-A03	6.40	5.562	1.165		
		NMA78P3-1-A10	5.82				
		NMA78P3-1-A12	6.63				
		NMA78P3-2-C01	5.70				
		NMA78P3-2-C03	3.36				
		NMA78P3-2-C06	5.47				

(2) 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット

臨床診断別・画像読影委員会の SPECT 画像読影の判定結果別に各被験者の T/B 比をプロットしたものを、図 2.7.6.6-4 及び図 2.7.6.6-5 に示した。T/B 比は 3 時間像及び 6 時間像共に PS 患者に比べ ET 患者及び健康成人の被験者が高かった。

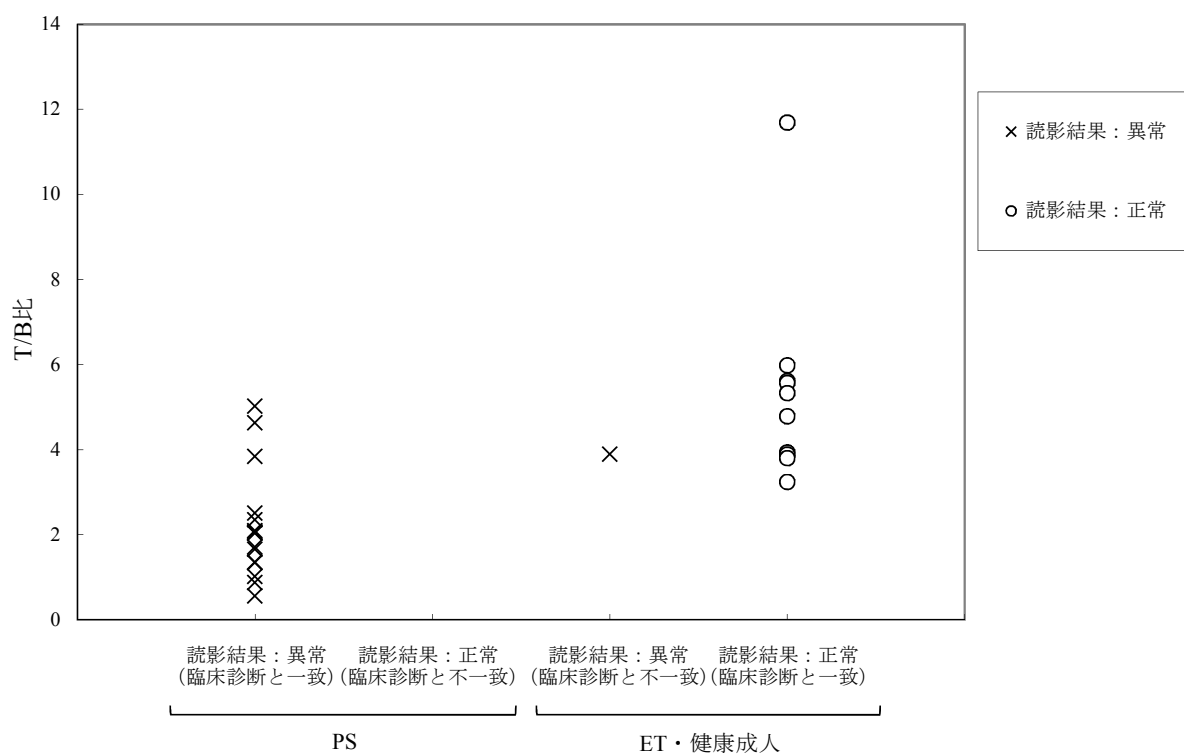


図 2.7.6.6-4 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット (3 時間像)

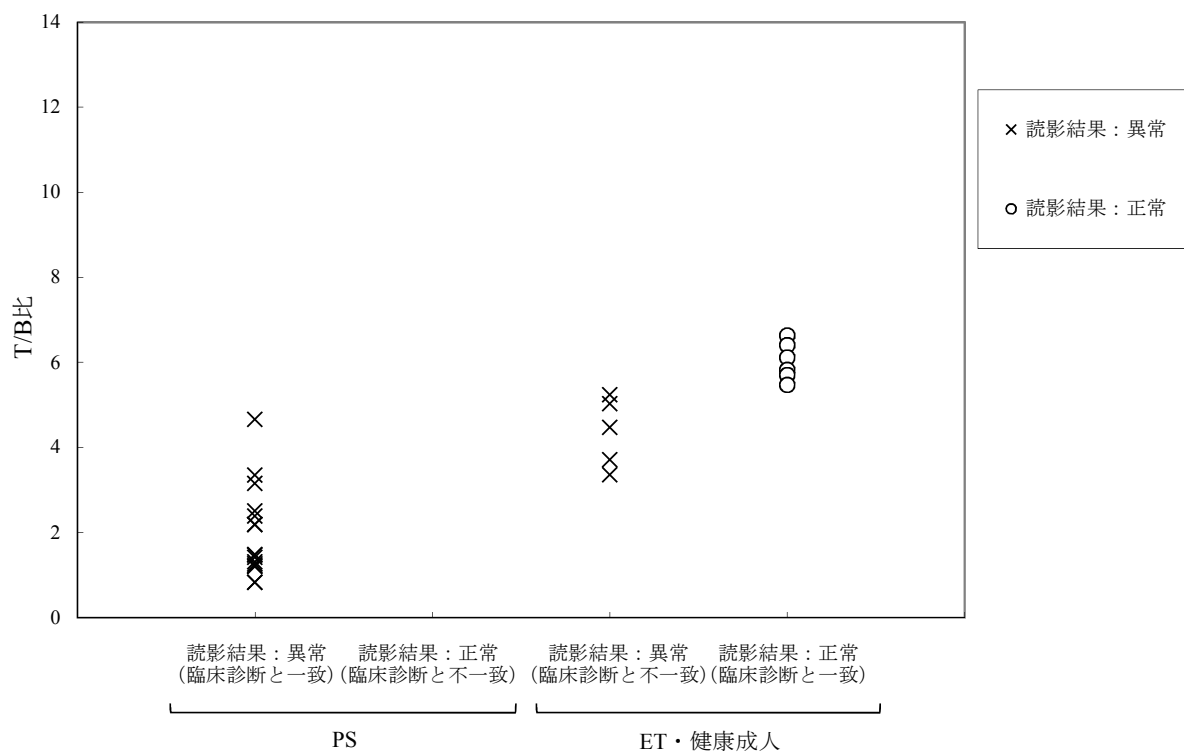


図 2.7.6.6-5 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット (6 時間像)

(3) ROC 曲線の作成

各被験者の 3 時間像及び 6 時間像の T/B 比を閾値として感度と特異度を算出し、縦軸を感度、横軸を $1 - \text{特異度}$ として ROC 曲線を作成し、AUC を算出した。ROC 曲線を図 2.7.6.6-6 及び 2.7.6.6-7 に示した。T/B 比に基づく ROC 曲線の AUC は、3 時間像が 0.926 及び 6 時間像が 0.983 と高く、被験薬投与後の SPECT 検査により精度よく診断できることが示唆された。

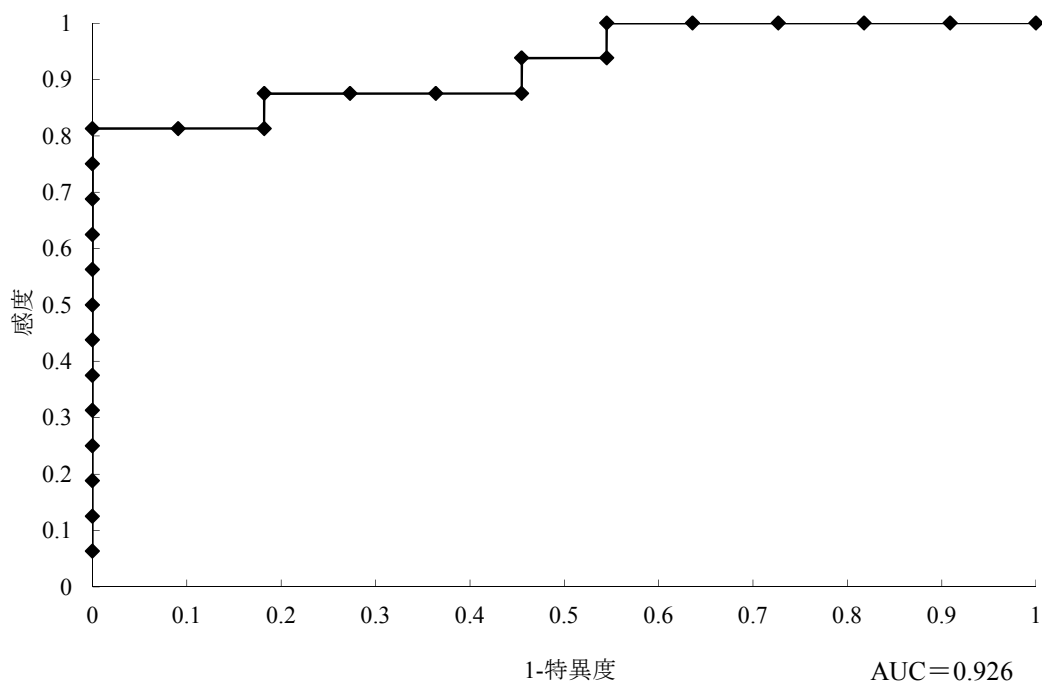


図 2.7.6.6-6 ROC 曲線 (3 時間像)

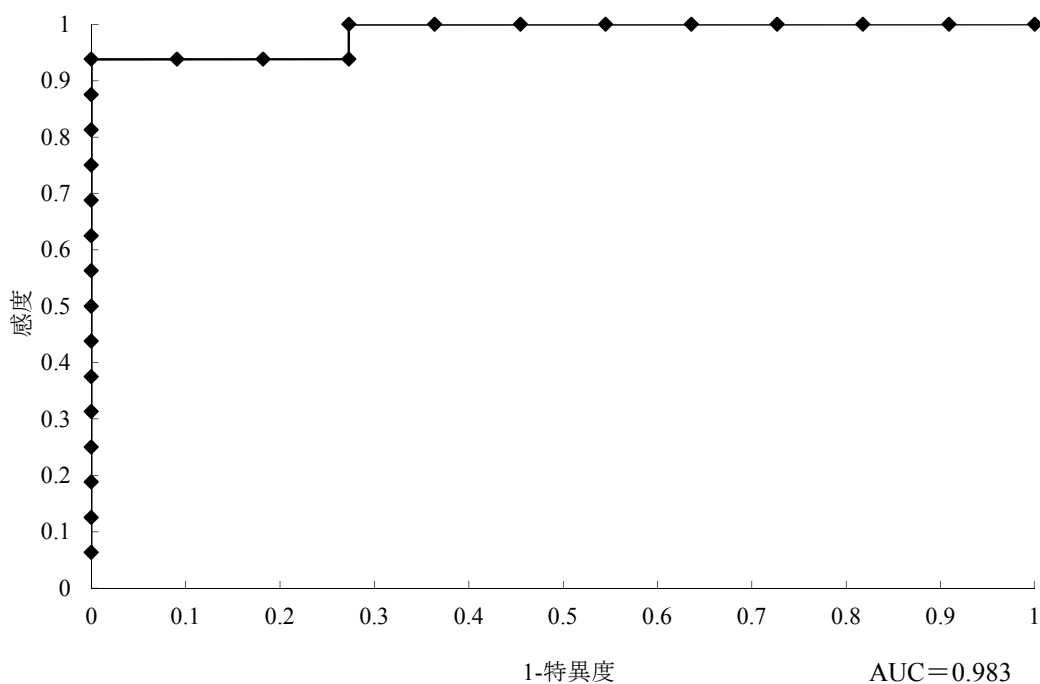


図 2.7.6.6-7 ROC 曲線 (6 時間像)

(4) 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度

3 時間像及び 6 時間像それぞれについて、健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とし、T/B 比が閾値以上である被験者を「正常」、閾値未満である被験者を「異常」と判定した場合の診断精度を、表 2.7.6.6-19 及び表 2.7.6.6-20 に示した。3 時間像における健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度は、感度 87.5% (14/16 例)、特異度 81.8% (9/11 例) であり、感度及び特異度ともに、閾値 50% に対して有意に高かった (それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.006$)。6 時間像における健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度は、感度 93.8% (15/16 例)、特異度 100.0% (11/11 例) であり、感度及び特異度ともに、閾値 50% に対して有意に高かった (いずれも $p < 0.001$)。

表 2.7.6.6-19 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度 (3 時間像)

		被験者数	健康成人の被験者の T/B 比の 最小値 [†] を閾値とした判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 14 (87.5)	2 (12.5)	71.3~100.0	$p < 0.001$
	ET・健康成人	11	2 (18.2)	特異度 9 (81.8)	59.0~100.0	$p = 0.006$

* : 母比率=0.5 に対する検定

† : 閾値=3.88

表 2.7.6.6-20 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度 (6 時間像)

		被験者数	健康成人の被験者の T/B 比の 最小値を閾値 [†] とした判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 15 (93.8)	1 (6.3)	81.9~100.0	$p < 0.001$
	ET・健康成人	11	0 (0.0)	特異度 11 (100.0)	71.5~100.0	$p < 0.001$

* : 母比率=0.5 に対する検定

† : 閾値=3.36

(5) Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度

3 時間像及び 6 時間像それぞれについて、ROC 曲線を基に、Youden Index (感度+特異度-1 の最大値) を与えるときの T/B 比の閾値を算出した。そのときの T/B 比を閾値とし、T/B 比が閾値以上である被験者を「正常」、閾値未満である被験者を「異常」と判定した場合の診断精度を、表 2.7.6.6-21 及び表 2.7.6.6-22 に示した。3 時間像における Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度は、感度 75.0% (12/16 例)、特異度 100.0% (11/11 例) であり、感度及び特異度ともに、閾値 50% に対して有意に高かった (それぞれ $p = 0.021$ 及び $p < 0.001$)。6 時間像における Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度は、感

度 87.5% (14/16 例) , 特異度 100.0% (11/11 例) であり, 感度及び特異度共に, 閾値 50% に対して有意に高かった (いずれも $p < 0.001$) .

表 2.7.6.6-21 Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度 (3 時間像)

		被験者数	Youden Index により算出した T/B 比の閾値 [†] を用いた判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 12 (75.0)	4 (25.0)	53.8~96.2	$p=0.021$
	ET・健康成人	11	0 (0.0)	特異度 11 (100.0)	71.5~100.0	$p < 0.001$

* : 母比率=0.5 に対する検定

[†] : 閾値=2.51

表 2.7.6.6-22 Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度 (6 時間像)

		被験者数	Youden Index により算出した T/B 比の閾値 [†] を用いた判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	PS	16	感度 14 (87.5)	2 (12.5)	71.3~100.0	$p < 0.001$
	ET・健康成人	11	0 (0.0)	特異度 11 (100.0)	71.5~100.0	$p < 0.001$

* : 母比率=0.5 に対する検定

[†] : 閾値=3.35

2.7.6.6.5.2 安全性

2.7.6.6.5.2.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.6-23 に示した. また, 有害事象の因果関係別・症状別集計を表 2.7.6.6-24 に示した.

安全性解析対象集団 24 例のうち 2 例に 3 件の有害事象が発現し, いずれも重症度は軽度であった. 発現した有害事象は, 便秘, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 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は認められなかった. また, 有害事象発現頻度と被験者の背景因子に関連性は認められなかった.

表 2.7.6.6-23 有害事象の要約

項目	例数 (%)
安全性解析対象集団	24
有害事象発現例	2 (8.3)
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)
重症度別の発現例	
軽度	2 (8.3)
中等度	0 (0.0)
高度	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0.0)

表 2.7.6.6-24 有害事象の因果関係別・症状別集計

項目	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
安全性解析対象集団	24	24
有害事象発現例 (%)	2 (8.3)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (4.2)	0 (0.0)
便秘	1 (4.2)	0 (0.0)
臨床検査	1 (4.2)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0 (0.0)

2.7.6.6.5.2.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

本治験では治験中止を引き起こした有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.5.2.3 臨床検査値の評価

投与後 1～7 日の臨床検査実施日の値に，被験薬投与前からの有意な変化が認められた検査項目があったが，いずれも臨床的に軽微なものであり重要な変化ではなかった。

2.7.6.6.5.2.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

(1) バイタルサイン

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変化（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。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図で，異常変動が認められた被験者はなかった。

2.7.6.6.6 結論

有効性に関し、本治験の結果から NMA78 の SPECT 画像の読影結果は臨床診断と高い割合で一致することが示された。

主要評価項目である臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）は、感度及び特異度共に、診断結果が偶然ではないことを超す値（50%）よりも有意に高く（いずれも $p < 0.001$ ），検証された。

また、投与放射能（111 及び 185MBq），及び撮像開始時間（投与後 3 時間及び 6 時間）の違いも画像読影の結果に大きく影響しなかった。さらに、視覚的評価に T/B 比の情報を加えて判定することで、精度が向上できる可能性があると考えられた（2.5.4.2.4 項）。

ただし、読影者間（画像読影委員間）の読影結果の再現性が一部良好でなかったことから、画像読影にあたり、診断精度を向上するための方策（2.5.6.3 項）が重要であると考えられた。

安全性は臨床使用上、十分忍容できるものであった。

本治験の結果から、海外同様、日本人でも本剤を 111～185MBq の用量で投与し、投与後 3～6 時間に撮像された画像を評価することで、PS の診断が可能であること及び安全性に問題がないことが示された。

2.7.6.7 海外第Ⅲ相試験 [DP008-003 試験] : 資料番号 5.3.5A.2-2 (評価)

2.7.6.7.1 試験の概略

試験の目的	主要目的： 組入れ時の臨床診断を SOT として用いた黒質線条体ドパミン神経の脱落（以下，SDD）検出における治験実施医療機関の読影者による SPECT 画像読影の感度及び特異度を評価する。 副次目的： 各盲検下での読影者による評価を一つの全体概要にまとめる。
試験の種類	有効性及び安全性の検討（検証）
対象	選択基準： 【健康成人の選択基準】 以下の選択基準に基づいて，健康成人（SDD なし）を本治験への組入れに適格とみなした。 (1) 年齢 50～80 歳の男女の成人。 (2) 年齢に相応の良好な健康状態を有することがスクリーニング検査で確認された成人。 (3) 治験責任医師の判断により，本治験の情報，指示及び助言を理解し，治験実施計画書の要件を遵守することが可能で，かつその意思があり，必要とされる時期に治験実施医療機関に来院することができる成人。協力的であると判断され，文書による治験参加のインフォームド・コンセントが得られる成人。 【PS 患者共通の選択基準】 (1) 年齢 40～80 歳の男女の患者。 (2) PD，MSA 又は PSP のいずれかの臨床診断が確認されている。 (3) 英国パーキンソン病協会（以下，UKPDS）ブレインバンク基準の Step 1 [PS の診断（すなわち，筋固縮，振戦又はその両方を伴う運動緩慢）] を満たしている。 (4) 治験責任医師の判断により，本治験の情報，指示及び助言を理解し，治験実施計画書の要件を遵守することが可能で，かつその意思があり，必要とされる時期に治験実施医療機関に来院することができる患者。協力的であると判断され，文書による治験参加のインフォームド・コンセントが得られる患者。 【新規 PD 患者の選択基準】 (1) PD（SDD あり）と診断された新規患者は，L-DOPA 負荷試験陽性が確認されていること。陽性反応は，標準タッピングテスト又は治験実施医

	療機関で確立されている他の標準法により測定し、30%以上の改善を認めた場合と規定した。L-DOPA 負荷試験の結果、日付及び L-DOPA の投与量を当該患者の CRF に記録した。 【確定診断された PD 患者の選択基準】 (1) PD (SDD あり) と確定診断され治療を受けていない患者で、UKPDS ブレインバンク基準の Step 3 [PD を示唆する事項 (すなわち、PD の確定診断には以下の 3 項目以上を満たす必要がある)] を満たしている。 ・片側性の発現。 ・安静時振戦がみられる。 ・進行性の障害。 ・症状の非対称性の持続。 ・L-DOPA への顕著な反応 (70~100%) 。 ・重度の L-DOPA 誘発性ジスキネジア。 ・5 年以上持続する L-DOPA への反応。 ・罹患期間 10 年以上。 (2) PD (SDD あり) と確定診断され治療を受けている患者で、治療に対する有効な反応 (治療歴) が確認されている。この場合の有効な反応とは、L-DOPA 又はドパミン作動薬の適切な用量に対し得られた定性的に良好な反応として規定した。反応の概要、実施した治療及び投与方法、並びに医療記録に入力された日付を当該患者の CRF に記録した。 【MSA 患者の選択基準】 MSA (SDD あり) と診断された患者で、米国自律神経学会及び米国神経学会のコンセンサス会議 [コンセンサス会議 1996] の診断基準を満たしている。すなわち、自律神経機能異常、パーキンソニズム及び運動失調のいずれかの組合せであり、以下の特徴を有する。 ・パーキンソニズム (筋固縮、振戦又はその両方を伴う運動緩慢)。通常、L-DOPA 長期治療では、運動機能の改善は低下又は不良となる。 ・小脳又は皮質脊髄の徴候。 ・起立性低血圧、インポテンス、尿失禁又は尿閉。通常、運動症状の発現前又は発現後 2 年以内に認められる。 【PSP 患者の選択基準】 (1) PSP (SDD なし) と診断された患者で、L-DOPA 長期治療に対して反応不良又は反応なしが確認されている。反応の概要、実施した投与方法、及び医療記録に記録された日付を当該患者の CRF に記録した。
--	--

	(2) PSP (SDD なし) と診断された患者で、以下の NINDS-SPSP 臨床診断基準 [Litvan 1996] を満たしている。 I 以下の基準に全て合致： ・緩徐進行性の障害。 ・40 歳以上で発症。 ・核上性垂直注視麻痺（上方若しくは下方，又はその両方の注視）*。 ・発病後 1 年以内の転倒を伴う顕著な姿勢保持障害。 *：上方注視の異常は，不随意若しくは随意的注視，又はその両方で正常範囲の 50% 以上の制限がある場合に異常とした。 II 補助的な選択基準： ・垂直性衝動性眼球運動の緩徐化。 ・遠位より近位に認められる対称性の無動又は筋固縮。 ・頸部姿勢異常，特に後屈斜頸。 ・初期の嚥下障害及び構語障害。 ・次の 2 つ以上を含む早期発症型の認知障害：無感情，抽象的思考の機能障害，発話流暢性の低下，利用行動若しくは模倣行動，又は前頭葉徴候。 PS 患者が本治験への組入りに適格となるためには，全ての一般的な PS 選択基準に加え，上記の基準（PD [新規患者又は確定診断された患者]，MSA 又は PSP）のいずれかと一致する必要がある。 【ET 患者の選択基準】 ET (SDD なし) と診断された患者は，以下の選択基準に基づいて選択することとした。 (1) 年齢 40～80 歳の男女の患者。 (2) 臨床診断で ET と確認されている。 (3) Findley & Koller の definite ET の定義及び臨床診断の行動分類 [Findley and Koller 1994] を満たしている。 ・動作時振戦を伴う，又は伴わない両側性の姿勢時振戦で，手又は前腕に発現し，眼で確認することができ，持続的である。 注意：上肢振戦に加えて身体他の部位にも振戦が見られることがある。両側性の姿勢時振戦は非対称の場合がある。振戦は振幅が変動する可能性があるが，持続的であると患者により報告される。振戦が障害になることがある。
--	--

	・比較的長期の経過を示す症状（5 年を超える）。 (4) 治験責任医師の判断により、本治験の情報、指示及び助言を理解し、治験実施計画書の要件を遵守することが可能で、かつその意思があり、必要とされる時期に治験実施医療機関に来院することができる患者。協力的であると判断され、文書による治験参加のインフォームド・コンセントが得られる患者。 ET 患者が本治験への組入れに適格となるためには、上記の選択基準の全てに合致する必要があった。 除外基準： 【患者及び健康成人共通の除外基準】 いずれの患者／健康成人も以下の一般的除外基準のいずれかに該当する場合、本治験への参加から除外した。 (1) DAT への被験薬の結合と直接競合することにより、線条体取込みとの相互作用が知られている、又はその疑いのある併用薬を使用している者。 (2) 被験薬又はヨウ素の薬物動態との相互作用が知られている、又はその疑いのある腎機能障害又は肝障害など何らかの内科疾患を有する者。 注意：本治験の目的のため、「障害」は以下のように定義した。 ・腎機能障害 - 血中クレアチニンが基準値上限の 3 倍を超える。 ・肝障害 - 肝臓トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を超える、及び γ-GTP が基準値上限の 5 倍を超える。 (3) 年間 15mSv 以上の職業被曝のある者。 (4) 薬物乱用やアルコール乱用の現症又は既往歴を有する者。 (5) スクリーニング前 3 箇月以内に未承認薬の治験に参加した、及び／又はスクリーニング前に未承認又は既承認の放射性医薬品を投与されて 5 半減期以上経過していない者。 (6) 過去に本治験に登録したことがある者。 (7) 血中クレアチニン、肝臓トランスアミナーゼ、γ-GTP、プロトロンビン時間及び CPK アイソザイム（MB 分画及び MM 分画）以外の臨床検査値が正常値から 10%以上外れており、治験責任医師により個々の患者／健康成人の状況において臨床的に重要であるとみなされる者。 (8) 医学的に容認される種類の避妊方法を使用しなかった、妊娠の可能性のある女性。 (9) 妊娠中又は授乳中の女性。 注意：妊娠の可能性が疑われる、又は治験実施医療機関の独立倫理委員会により必要とされる全例に妊娠検査を実施した。
--	---

	【健康成人の除外基準】 健康成人（SDD なし）は、共通除外基準に該当する場合、又は精神病の既往歴を有する場合、除外した。 【PS 患者共通の除外基準】 (1) 脳血管疾患の臨床的エビデンス、コンピュータ断層撮影（以下、CT）又は適切な場合は MRI により、脳腫瘍又は交通性水頭症の存在が確認された者。 (2) DSM-IV-TR の認知症に関する評価が陽性の者。 (3) 脳卒中を繰り返しており、パーキンソン症状の段階的悪化を伴う者。 (4) 頭部損傷を繰り返している者。 (5) 脳炎の既往歴がある者。 【PD 患者の除外基準】 (1) PD（SDD あり）と診断された患者で、以下の UKPDS ブレインバンク基準の Step 2（PD の除外基準）に該当する者。 ・眼球回転発作がある。 ・症状発症時の向精神薬の使用がある。 ・近親者に 2 名以上の発症者がいる。 ・持続的な寛解がある。 ・発症から 3 年後においても片側性の症状である。 ・核上性注視麻痺がある。 ・小脳症状がある。 ・初期に重度の自律神経症状がある。 ・初期に記憶障害、失語及び失行を伴う重度の認知症がある。 ・バビンスキー徴候が陽性である。 ・高用量の L-DOPA 投与に対して反応がみられない（吸収不良を除く）。 ・1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（以下、MPTP）への曝露歴がある。 【MSA 患者の除外基準】 本治験に適用する MSA の除外基準はなかった。 【PSP 患者の除外基準】 (1) PSP（SDD なし）と診断された患者で、以下（NINDS-SPSP 臨床診断基準 [Litvan et al. 1996] の除外基準）に該当する者。 ・他人の肢症候群、皮質性感覚消失、限局性の前頭部又は側頭頭頂部の
--	--

	萎縮がある。 ・ドパミン作動性療法と関連しない幻覚又は妄想がある。 ・アルツハイマー型の皮質認知症（NINCDS-ADRDA 診断基準に基づく重度の健忘及び失語症又は失認症）である。 ・顕著な初期の小脳症状、又は顕著な初期の原因不明の自律神経異常症（顕著な低血圧及び排尿障害）がある。 ・重度で非対称性の PD の徴候（すなわち、運動緩慢）がある。 ・関連する構造的異常を示す画像所見（すなわち、大脳基底核又は脳幹梗塞、脳葉萎縮）がある。 ・ウィップル病である。 PS 患者（SDD あり）は、共通の除外基準、PS 患者の除外基準又はその他の関連する PD 患者若しくは PSP 患者の除外基準のいずれかに該当する場合、除外した。 【ET 患者の除外基準】 (1) Findley & Koller の definite ET の除外基準及び臨床診断の行動分類 [Findley and Koller 1994] に該当する者。 ・異常な神経学的徴候がある。 注意：振戦及びフロメント徴候を除き、全ての神経学的検査が年齢相応に正常でなければならない。 ・甲状腺機能亢進症などの生理的振戦を増強させる原因がある。 ・振戦誘発薬の併用若しくは最近の曝露歴がある、又は薬剤の中止状態がある。 ・振戦の発症 3 箇月以内の神経系への直接又は間接の外傷歴がある。外傷の解剖学的分布が振戦の部位と同じである場合、頭部外傷（直接又は間接）及び末梢性外傷がこれに含まれる。 ・振戦の心因性の原因を示す既往歴又は臨床的エビデンスがある。振戦の頻度の非生理的変動（1Hz 超）、異常な一貫性のない行動特性、及び自然寛解を示唆する臨床的特徴がある。精神的又は社会的要因（複数の身体化障害、二次性利得、訴訟又は補償の未解決）が心因性振戦の診断を裏付ける場合がある。 ・突然の発症又は段階的な症状悪化を示す確実なエビデンスがある。 (2) 患者が PD と診断された第一度近親者を有する。 ET 患者（SDD なし）は、一般的な除外基準又は ET 患者の除外基準のいずれかに該当する場合、除外した。
--	---

試験薬剤	DaTSCAN
投与方法・評価期間、SPECT 撮像	被験薬は、仰臥位で被験者に投与した。被験者の腕の静脈を確保した後、総放射能として 111.30～201.11MBq (1.00～2.63mL) の被験薬を単回静脈内投与した。被験薬は緩徐に (15～20 秒以上) 静脈内投与し、投与後に約 5mL の生理食塩液でフラッシュした。放射能を投与前に正確に測定し、使用する撮像装置に合わせて調整した。被験薬使用中は適切な放射線防護措置が取られた。 撮像：投与後 3～6 時間の中で撮像。
評価項目	有効性： 主要評価項目 治験実施医療機関での SPECT 画像の視覚的評価による SDD 検出 (画像読影) の感度及び特異度。なお、SOT は組入れ時の臨床診断 (標準化された頑健な基準に基づく診断) とした。 副次評価項目 ・「盲検下での SPECT 画像読影」 (以下、BIE) による被験薬の線条体取込みに関する SPECT 画像の視覚的評価の感度及び特異度。 ・H&Y ステージ及び UPDRS スコア (22 未満, 22 以上) ごとに、治験実施医療機関及び BIE での SPECT 画像の視覚的評価の感度。 ・被験薬による SPECT 画像の視覚的評価 (異常／正常) に関して、5 名の BIE 読影者間及び 5 名の BIE 読影者と治験実施医療機関との間での読影における読影者間の一致性。 ・ROI の半定量的評価。 安全性： 評価項目 (1) 有害事象 (2) 臨床検査： ・血液学的検査：赤血球数，白血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球分画，血小板数，プロトロンビン時間 ・血液生化学的検査：クレアチニン，総ビリルビン，アルブミン，AST (GOT)，ALT (GPT)，ALP，γ-GTP，Na，K，LDH，CPK ・尿検査：ビリルビン，蛋白，ウロビリノーゲン，糖，ケトン体，潜血，比重，白血球，pH (3) バイタルサイン：心拍数，血圧 (4) 12 誘導心電図 (5) 身体検査

評価基準	有効性 各画像の評価は、線条体における被験薬の取込みに基づき以下の分類に従って行った。 表 2.7.6.7-1 被験薬による SPECT 画像の視覚的評価の分類 <table border="1"> <thead> <tr> <th>SPECT 画像の分類</th><th>分類基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常画像</td><td>正常画像は、左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は2つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。</td></tr> <tr> <td>異常、タイプ 1</td><td>非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。</td></tr> <tr> <td>異常、タイプ 2</td><td>左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し、2つのほぼ対称的な円を形成する。</td></tr> <tr> <td>異常、タイプ 3</td><td>左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。</td></tr> </tbody> </table> 各画像に基づく分類は、治験責任医師又は指名された治験分担医師が患者／健康成人の CRF に記録した。有効性解析では、3つの異常タイプをまとめて、画像を「正常」と「異常」の2つに分類した。 各画像に同一のカラースケール及びフォーマットを使用して統一して再構成を行うため、全治験実施医療機関からアムステルダム の治験実施医療機関に電子的生データを集めた。再構成を施して得られた画像のハードコピーは、元の治験実施医療機関の特定を防ぐために、BIOS International Ltd.が作成した番号割付けシステムを用いて無作為化し、盲検化した。 安全性 (1) 重症度の判定基準 有害事象の重症度を以下の定義に基づき軽度、中等度又は高度に分類した。 軽度 : 容認できる 中等度 : 通常活動が阻害される 高度 : 身体機能を奪われる（日常活動不能又は作業不能）	SPECT 画像の分類	分類基準	正常画像	正常画像は、左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は2つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。	異常、タイプ 1	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。	異常、タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し、2つのほぼ対称的な円を形成する。	異常、タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。
SPECT 画像の分類	分類基準										
正常画像	正常画像は、左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は2つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。										
異常、タイプ 1	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。										
異常、タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し、2つのほぼ対称的な円を形成する。										
異常、タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。										

	(2) 重篤な有害事象の定義 重篤な有害事象は、以下のいずれかに該当する有害事象として定義した。 ・死に至るもの ・生命を脅かすもの ・入院又は入院期間の延長が必要となったもの ・永続的又は顕著な障害・機能不能に陥ったもの ・先天異常・先天欠損となったもの ・その他の医学的に重要な状態* *：その他の医学的に重要な状態とは、適切な医学的判断に基づき重篤な有害事象と判断されるもので、被験者を危険にさらしたり、上記の転帰を予防するために医学的介入を必要としたりするものが含まれる。 (3) 因果関係の判定基準 因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」と評価した。 有害事象は MedDRA コードを用いて分類した。
目標症例数及びその設定根拠	目標症例数は 184 例〔患者 148 例（PS 患者（SDD あり）118 例、ET 患者（SDD なし）30 例）及び健康成人 36 例〕であった。治験組入れのためにスクリーニングした実際の被験者数は 250 例（患者 212 例及び健康成人 38 例）であった。 症例数は、片側有意水準 5% 及び検出力 80% に基づき推定した。PS 患者（SDD あり）の 95% が線条体における被験薬の異常な取込みを有すると仮定した場合、最大許容偏差を 5% とするために 118 例の PS 患者（SDD あり）が必要であった。さらに、ET 患者（SDD なし）（対照群）の 95% が線条体における正常な被験薬の取込みを有すると仮定した場合、最大許容偏差を 10% とするために 30 例の ET 患者（SDD なし）が必要であった。したがって、合計 148 例の評価可能な患者の組入れを計画した。治験実施計画書の逸脱による中止は全て、評価可能症例の目標症例数を達成するために補充することとした。PS（SDD あり）被験者の 95% が被験薬の異常な取込みを有するとの仮定は、被験薬のによる SPECT 画像の感度が 95% であるとの仮定に相当する。同様に、non-PS 被験者の 95% が被験薬の正常な取込みを有するとの仮定は、被験薬の特異度が 95% であるとの仮定に相当する。 148 例の評価可能な患者に加え、各治験実施医療機関は正常なデータベースを作成するという目的のために 6 例の健康成人（SDD なし）を組み入れたが、これらの被験者も SDD なしとして、有効性のみでなく安全性の評価対象にも含めた。

	被験者の治験からの脱落が予測より多かったことから、必要とされる PS 被験者の構成を得るために、最初に計画した症例数より多くの被験者をスクリーニングする必要があった。
解析方法	有効性 (1) 主要評価項目 有効性主要評価は、治験実施医療機関の読影者による視覚的画像評価に基づき解析を行った。なお解析は Intention-To-Diagnose（以下、ITD）集団及び Per protocol（以下、PP）集団の両方について行ったが、PP 集団による結果を主要解析とみなした。 <u>PS 患者（SDD あり）</u> PS と診断された患者（SDD あり）について、線条体における被験薬の取込みに関する反応率を以下のとおりに計算し、被験薬の感度を評価した。 $\text{反応率（感度）} = \frac{\text{異常 SPECT 画像の例数}}{\text{（異常 SPECT 画像の例数} + \text{正常 SPECT 画像の例数）}}$ PD 患者についてのみ、SPECT 画像の視覚的評価の結果（異常又は正常）に対する H&Y 評価尺度の影響を、Wilcoxon 順位和検定により解析した。 <u>ET 患者＋健康成人（SDD なし）</u> ET と臨床診断された患者（SDD なし）及び健康成人（SDD なし）について、線条体における被験薬の取込みに関する反応率を以下のとおりに計算し、被験薬の特異度を評価した。 $\text{反応率（特異度）} = \frac{\text{正常 SPECT 画像の例数}}{\text{（正常 SPECT 画像の例数} + \text{異常 SPECT 画像の例数）}}$ PS 患者（SDD あり）群及び ET 患者（SDD なし）群について、SPECT 画像の視覚的評価の結果（異常又は正常）に対する治験実施医療機関と年齢（10 歳ごと）の影響を、それぞれ Fisher の正確検定及び Wilcoxin 順位和検定により解析した。不一致は PS 患者（SDD あり）の正常な線条体取込み、又は ET 患者（SDD なし）の異常な線条体取込みと定義した。 (2) 副次評価項目 以下の副次的解析を規定し、ITD 集団及び PP 集団について実施した。PP 集団による結果を主要解析とみなした。

	1) 盲検下での読影による SPECT 画像読影 各治験実施医療機関での読影の実施に加え、BIE を実施した。BIE での読影画像は、治験実施医療機関での読影に用いた画像を用いた。両読影の結果の相違は記述的に要約した。 2) 半定量的評価 本治験に組み入れられた各患者／健康成人について、ROI データに関する以下の半定量的評価を計算した。 ①特異的集積 線条体、尾状核及び被殻、脳の左側及び右側における被験薬の特異的集積について記録した。 ②非特異的集積に対する特異的集積の比 線条体、尾状核及び被殻、脳の左側及び右側における被験薬の非特異的集積に対する特異的集積の比を記録した。 ③非対称性指数 線条体における被験薬の取込みの非対称性を評価した。尾状核及び被殻について別々に示した非対称性指数を示すことも検討した。 ④被殻／尾状核比 脳の左側及び右側について、被験薬の特異的集積の被殻／尾状核比。 上記全ての解析に ANOVA 法を用いた。非対称性指数以外の全てについて、脳の左側及び右側について別々のモデルを作成した。非対称性指数については1つのモデルを作成した。 各モデルで、臨床診断〔健康成人（SDD なし）、PS 患者（SDD あり）又は ET 患者（SDD なし）〕及び病期（H&Y 評価）を因子として当てはめた。 安全性 患者／健康成人のデータについて、正式な安全性の統計解析を実施しなかった。データの記述的要約を示した。						
治験実施医療機関及び治験責任医師	<table border="1" data-bbox="619 1843 1204 2067"> <thead> <tr> <th data-bbox="619 1843 858 1883">治験責任医師</th><th data-bbox="858 1843 1204 1883">治験実施医療機関</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="619 1883 858 1977">[REDACTED]</td><td data-bbox="858 1883 1204 1977">[REDACTED]</td></tr> <tr> <td data-bbox="619 1977 858 2067">[REDACTED]</td><td data-bbox="858 1977 1204 2067">[REDACTED]</td></tr> </tbody> </table>	治験責任医師	治験実施医療機関	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
治験責任医師	治験実施医療機関						
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]						

治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日			

2.7.6.7.2 試験デザイン

PS 患者（SDD あり）を対象とした被験薬の単回投与後の線条体取込みの感度及び特異度を ET 患者（SDD なし）と比較して明らかにすることを目的とし、この第Ⅲ相多施設共同臨床試験に、非無作為化非盲検比較試験デザインを適用した。

2.7.6.7.3 試験スケジュール

本治験の手順を表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-2 試験のフローチャート

評価	スクリーニング (S1)	スクリーニング ^a (S2)	撮像 (I)	追跡調査 (F1)	電話問診
全ての被験者／健康成人					
同意取得	X	-	-	-	-
人口統計学的特性	X	-	-	-	-
既往歴	X	-	-	-	-
併用薬確認	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	-	X	X	-
心電図	X	-	-	X	-
臨床検査	X	-	X	X	-
妊娠検査 ^b	X	-	X	X	-
ベースラインの症状及び 徴候	X	-	X	-	-
有害事象の評価	-	-	X	X	X
パーキンソン症候群患者のみ					
精神障害の診断・統計マニ ュアル（改訂版）	X	-	-	-	-
パーキンソン病患者のみ					
L-DOPA 負荷試験（新規患 者のみ） ^c	X ^d	X ^d	-	-	-
H&Y 評価 ^e	X ^d	X ^d	-	-	-
UPDRS 評価	X	-	-	-	-

a：H&Y 評価又は負荷試験を、他のスクリーニング検査と同日に実施することができない PD 患者の場合にのみ必要であった。

b：妊娠の可能性のある女性のみ。

c：新規の PD 患者にのみ必要であった。

d：患者にとって最善となるように、S1 又は S2 のいずれかに実施できるようにした。

e：「オフ状態」の患者に実施する必要があった。

2.7.6.7.4 症例構成

表 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-1 に被験者の内訳のデータを要約する。

表 2.7.6.7-3 被験者の内訳

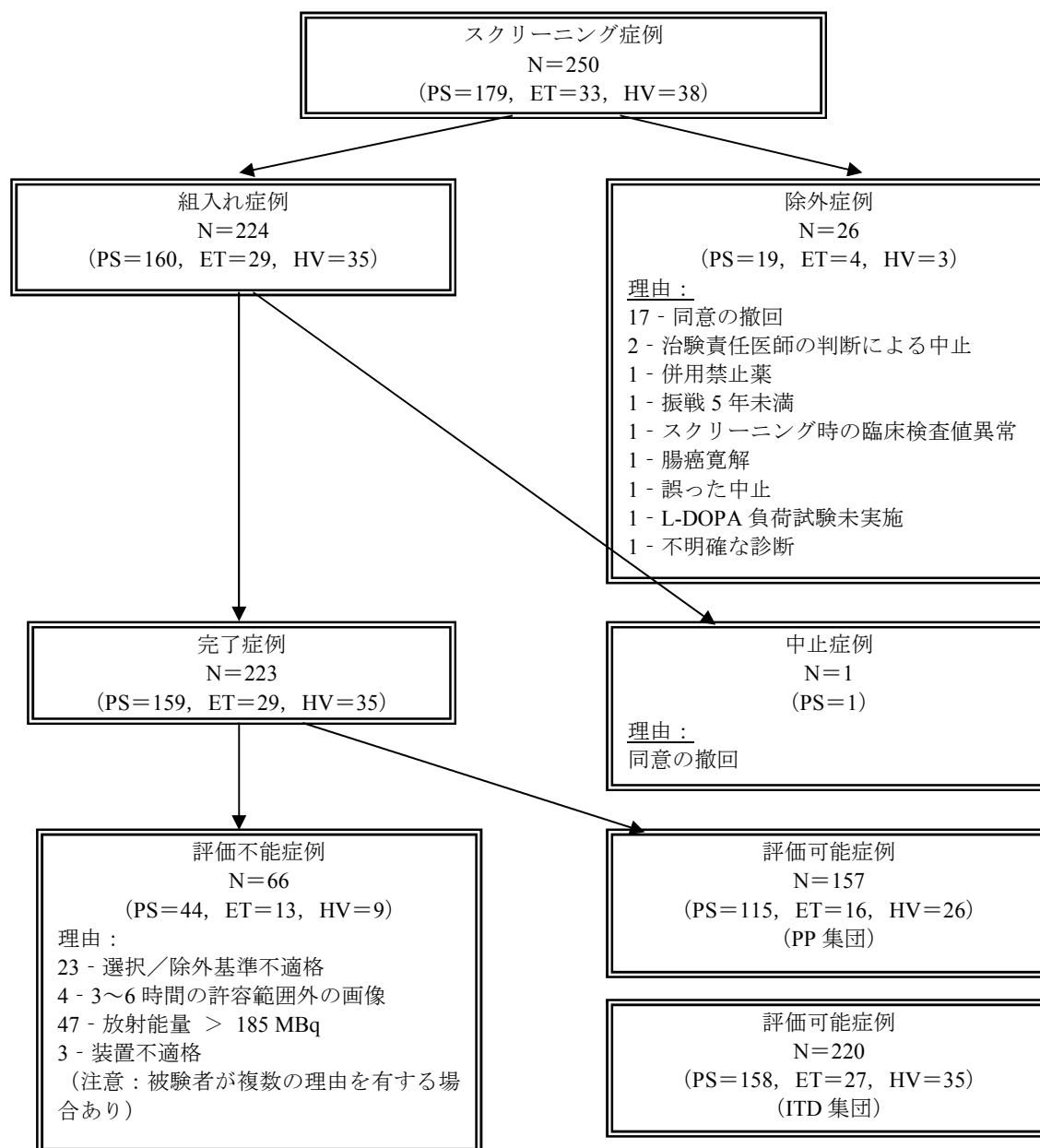
被験者の内訳	N
全スクリーニング例	250
投与前中止症例	26
同意の撤回	17
治験責任医師の判断による中止	2
治験実施計画書逸脱 ^a	7
被験薬投与症例	224
安全性評価可能症例	224
治験完了症例	223
治験未完了症例	1
同意の撤回	1
SPECT BIE 評価症例	223
SPECT BIE 除外症例（画像なし）	3
臨床診断評価症例（SOT）	250
臨床診断除外症例	26
有効性評価可能症例	220
診断意図に基づく集団（ITD）	220
治験実施計画書に適合した集団（PP）	157

N＝各カテゴリーの被験者数，BIE＝盲検下での画像評価，IE＝独立評価

ITD＝SOT の評価を実施し，SPECT 撮像後に SPECT 画像診断を実施した被験者。

PP＝治験実施計画からの重大な逸脱のない ITD 集団の被験者。

a：併用禁止薬，振戦 5 年未満，臨床検査値異常，腸癌寛解，誤った中止，L-DOPA 負荷試験未実施，不明確な診断。



組入れ症例＝治験対象集団に組み入れられ被験薬を投与された被験者

除外症例＝被験薬投与前に治験対象集団から除外された被験者

完了症例＝全ての治験来院及び評価を完了した被験者

中止症例＝全ての治験来院及び評価を完了しなかった被験者、又は治験参加の同意を撤回した被験者

評価可能症例＝PP 解析に含めるための治験実施計画書の全ての基準を満たした症例

評価不能症例＝PP 解析に含めるための治験実施計画書の基準を全て満たすことはないが、ITD 解析には含まれる症例

図 2.7.6.7-1 患者／健康成人（HV）の内訳

2.7.6.7.5 試験成績

2.7.6.7.5.1 有効性

(1) 治験実施医療機関における SPECT 画像の視覚的評価の解析結果

組入れ時の臨床診断を SOT とした、治験実施医療機関での SPECT 画像読影の感度及び特異度を評価することが、本治験の主要評価項目であった。SDD の検出に関する治験実施医療機関での

SPECT 画像の視覚的評価の感度及び特異度のデータを、ITD 集団については表 2.7.6.7-4 に、PP 集団については表 2.7.6.7-5 に示す。結果は両集団ではほぼ同じであった。

SDD の検出に関する高い感度（97.5%）及び特異度（98.4%）が示され、本治験対象集団（運動障害の症状を有する患者）における PS 患者（SDD あり）及び non-PS 患者（ET：SDD なし）の鑑別が可能であることが示された。また、「コンセンサス」（過半数）BIE 評価も感度は 94.9% 及び特異度は 93.5% であった。治験実施医療機関での読影と盲検下での BIE 評価の一致性から、被験薬の SPECT 画像の視覚的評価は単純であり、治験実施医療機関の読影者が知っていたと考えられる臨床情報によりほとんど影響されないことが示された。

表 2.7.6.7-4 治験実施医療機関での被験薬の SPECT の視覚的評価（ITD 集団）

治験実施医療機関での SPECT 画像の視覚的評価	臨床診断（SOT）		合計 n (%)
	PS（SDD あり） n (%)	non-PS（SDD なし） n (%)	
異常（SDD あり）	154 (70%)	1 (0%)	155 (70%)
正常（SDD なし）	4 (2%)	61 (28%)	65 (30%)
合計	158 (72%)	62 (28%)	220
解析概要	統計量		
感度	95%信頼区間	97.5% (93.6, 99.3)	
特異度	95%信頼区間	98.4% (91.3, 100.0)	

n＝各カテゴリーの被験者数
百分率は両評価の被験者数に基づく。

表 2.7.6.7-5 治験実施医療機関での被験薬の SPECT 読影の有効性（PP 集団）

治験実施医療機関での SPECT 画像の視覚的評価	臨床診断（SOT）		合計 n (%)
	PS（SDD あり） n (%)	non-PS（SDD なし） n (%)	
異常（SDD あり）	111 (71%)	0 (0%)	111 (71%)
正常（SDD なし）	4 (3%)	42 (27%)	46 (29%)
合計	115 (73%)	42 (27%)	157
解析概要	統計量		
感度	95%信頼区間	96.5% (91.3, 99.0)	
特異度	95%信頼区間	100.0% (91.6, 100.0)	

n＝各カテゴリーの被験者数
百分率は両評価の被験者数に基づく。

(2) BIE での読影者別の SPECT 画像の視覚的評価

BIE での読影者別の感度及び特異度は、表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 で示すように、ITD 集団及び PP 集団で一貫していた。

表 2.7.6.7-6 BIE での読影者別の SPECT 画像の視覚的評価 - ITD 集団

項目	統計量	臨床診断 (SOT)		合計 n (%)
		PS (SDD あり)	non-PS (SDD なし)	
		n (%)	n (%)	
読影者 A				
異常 (PS, SDD あり)		147 (67%)	4 (2%)	151 (69%)
正常 (non-PS, SDD なし)		11 (5%)	58 (26%)	69 (31%)
合計		158 (72%)	62 (28%)	220
感度	% (95%信頼区間)		93.0% (87.9, 96.5)	
特異度	% (95%信頼区間)		93.5% (84.3, 98.2)	
読影者 B				
異常 (PS, SDD あり)		153 (70%)	12 (5%)	165 (75%)
正常 (non-PS, SDD なし)		5 (2%)	50 (23%)	55 (25%)
合計		158 (72%)	62 (28%)	220
感度	% (95%信頼区間)		96.8% (92.8, 99.0)	
特異度	% (95%信頼区間)		80.6% (68.6, 89.6)	
読影者 C				
異常 (PS, SDD あり)		152 (69%)	5 (2%)	157 (71%)
正常 (non-PS, SDD なし)		6 (3%)	57 (26%)	63 (29%)
合計		158 (72%)	62 (28%)	220
感度	% (95%信頼区間)		96.2% (91.9, 98.6)	
特異度	% (95%信頼区間)		91.9% (82.2, 97.3)	
読影者 D				
異常 (PS, SDD あり)		146 (66%)	2 (1%)	148 (67%)
正常 (non-PS, SDD なし)		12 (5%)	60 (27%)	72 (33%)
合計		158 (72%)	62 (28%)	220
感度	% (95%信頼区間)		92.4% (87.1, 96.0)	
特異度	% (95%信頼区間)		96.8% (88.8, 99.6)	
読影者 E				
異常 (PS, SDD あり)		149 (68%)	5 (2%)	154 (70%)
正常 (non-PS, SDD なし)		9 (4%)	57 (26%)	66 (30%)
合計		158 (72%)	62 (28%)	220
感度	% (95%信頼区間)		94.3% (89.5, 97.4)	
特異度	% (95%信頼区間)		91.9% (82.2, 97.3)	

n=各カテゴリーの被験者数

百分率は両評価の被験者数に基づく。

表 2.7.6.7-7 BIE での読影者別の SPECT 画像の視覚的評価 - PP 集団

		臨床診断 (SOT)		
項目	統計量	PS (SDD あり)	non-PS (SDD なし)	合計
		n (%)	n (%)	n (%)
読影者 A				
異常 (PS, SDD あり)		106 (68%)	3 (2%)	109 (69%)
正常 (non-PS, SDD なし)		9 (6%)	39 (25%)	48 (31%)
合計		115 (73%)	42 (27%)	157
感度	% (95%信頼区間)		92.2% (85.7, 96.4)	
特異度	% (95%信頼区間)		92.9% (80.5, 98.5)	
読影者 B				
異常 (PS, SDD あり)		112 (71%)	6 (4%)	118 (75%)
正常 (non-PS, SDD なし)		3 (2%)	36 (23%)	39 (25%)
合計		115 (73%)	42 (27%)	157
感度	% (95%信頼区間)		97.4% (92.6, 99.5)	
特異度	% (95%信頼区間)		85.7% (71.5, 94.6)	
読影者 C				
異常 (PS, SDD あり)		111 (71%)	2 (1%)	113 (72%)
正常 (non-PS, SDD なし)		4 (3%)	40 (25%)	44 (28%)
合計		115 (73%)	42 (27%)	157
感度	% (95%信頼区間)		96.5% (91.3, 99.0)	
特異度	% (95%信頼区間)		95.2% (83.8, 99.4)	
読影者 D				
異常 (PS, SDD あり)		106 (68%)	1 (1%)	107 (68%)
正常 (non-PS, SDD なし)		9 (6%)	41 (26%)	50 (32%)
合計		115 (73%)	42 (27%)	157
感度	% (95%信頼区間)		92.2% (85.7, 96.4)	
特異度	% (95%信頼区間)		97.6% (87.4, 99.9)	
読影者 E				
異常 (PS, SDD あり)		108 (69%)	4 (3%)	112 (71%)
正常 (non-PS, SDD なし)		7 (4%)	38 (24%)	45 (29%)
合計		115 (73%)	42 (27%)	157
感度	% (95%信頼区間)		93.9% (87.9, 97.5)	
特異度	% (95%信頼区間)		90.5% (77.4, 97.3)	

n=各カテゴリーの被験者数

百分率は両評価の被験者数に基づく。

(3) BIE での SPECT 画像の視覚的評価に関する読影者間及び治験実施医療機関との一致性

5名のBIE読影者間の一致性は表2.7.6.7-8に示すとおり非常に良好であり、Cohenの κ 係数の範囲は0.83～0.92であった。5名の読影者全員について統合した κ 係数は0.87であった。また、BIEの各読影者と治験実施医療機関での視覚的評価の一致性と比較したところ、同様に一致性が高く、Cohenの κ 係数の範囲は0.88～0.94であった。

表 2.7.6.7-8 BIE 読影者間及び治験実施医療機関での SPECT 画像の視覚的評価との一致性

読影者	比較読影者	N	n	Cohen の κ 係数 (95%信頼区間)
A	読影者 B	157	148	0.86 (0.77, 0.95)
A	読影者 C	157	149	0.88 (0.79, 0.96)
A	読影者 D	157	147	0.85 (0.76, 0.94)
A	読影者 E	157	152	0.92 (0.86, 0.99)
B	読影者 C	157	150	0.89 (0.80, 0.97)
B	読影者 D	157	146	0.83 (0.73, 0.92)
B	読影者 E	157	147	0.84 (0.74, 0.93)
C	読影者 D	157	151	0.91 (0.84, 0.98)
C	読影者 E	157	150	0.89 (0.81, 0.97)
D	読影者 E	157	148	0.86 (0.78, 0.95)
読影者 A, B, C, D, E ^a		157	139	0.87 (0.82, 0.92)
A	治験実施医療機関	157	149	0.88 (0.80, 0.96)
B	治験実施医療機関	157	150	0.89 (0.81, 0.97)
C	治験実施医療機関	157	153	0.94 (0.88, 1.00)
D	治験実施医療機関	157	151	0.91 (0.84, 0.98)
E	治験実施医療機関	157	150	0.89 (0.81, 0.97)

N=2 名の読影者でいずれも SPECT 画像の視覚的評価の欠測値がない被験者数

全体の κ 係数に対しては、全 5 名の BIE 読影者のいずれも欠測値がない被験者数

n=一致した被験者数

a: 全 5 名の BIE 読影者に対する多重係数

(4) 欧州申請時の副次評価結果

以下の内容は、欧州申請時に副次評価項目として評価され、その後の米国での申請の際に実施した再評価で対象外となったものである。

- ITD 集団及び PP 集団の PS 患者 (SDD あり) 群では、治験実施医療機関間での読影に有意な差は認められなかった (それぞれ $p=0.456$, $p=0.327$)。これは、両治験対象集団で「コンセンサス」 (過半数) BIE についても当てはまった。
- ITD 集団及び PP 集団の PS 患者 (SDD あり) 群では、治験実施医療機関での読影に関して、年齢の違いによる有意な差は認められなかった ($p=0.838$ 及び $p=0.942$)。これは、両治験対象集団での「コンセンサス」 (過半数) BIE についても当てはまった。
- 4 項目の半定量的評価 (特異的集積, 非特異的集積に対する特異的集積の比, 非対称性指数及び被殻/尾状核比) の各結果は、ITD 集団及び PP 集団でそれぞれ明白で一貫していた。全ての解析により、ET 患者 (SDD なし) 群と健康成人 (SDD なし) 群の間に差は認められなかったが、これらの群と PS 患者 (SDD あり) 群との間に有意な差が認められた ($p \leq 0.001$)。特異的集積, 非特異的集積に対する特異的集積の比及び被殻/尾状核比は、全て ET 患者 (SDD なし) 群及び健康成人 (SDD なし) 群の方が PS 患者 (SDD あり) 群よりも高く、非対称性指数は ET 患者 (SDD なし) 群及び健康成人 (SDD なし) 群の方が PS 患者 (SDD あり) 群よりも低かった。被験者集団間の差は、ROI 又は症状発現側の違いに依存しなかった。結果は ITD 集団及び PP 集団の両集団で同様であった。半定量的評価の結果は、PS 患者における黒質線条体ドパミン神経の脱落と一致し、これは PS 患者における既知の神経変性と一致する。このような変性は、ET 患者及び健康被験者では生じない。

2.7.6.7.5.2 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い、器官分類別では、MedDRA/J ver.14.1 の SOC、症状別では、PT を使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.7-9 に示す。

表 2.7.6.7-9 有害事象の要約

項目	例数 (%)
安全性解析対象例数	224
有害事象発現例	36 (16)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	15 (7)
高度の有害事象発現例	2 (<1)
死亡例	0 (0)
重篤な有害事象発現例	1 (<1)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0)
臨床検査値異常変動発現例	1 (<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)

2.7.6.7.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.7-10 に示す。被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 16% (36/224 例) に認められ、2%以上に認められた主な事象は、頭痛、鼻咽頭炎であった。

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現例数 (%)

項目	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
安全性解析対象集団	224	224
有害事象発現例 (%)	36 (16)	15 (7)
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	1 (<1)
貧血	1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	0 (0)
心筋梗塞	1 (<1)	0 (0)
耳および迷路障害	3 (1)	3 (1)
回転性めまい	3 (1)	3 (1)
胃腸障害	6 (3)	2 (<1)
便秘	1 (<1)	0 (0)
口内乾燥	2 (<1)	1 (<1)
悪心	3 (1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5)	6 (3)
無力症	1 (<1)	1 (<1)
胸痛	1 (<1)	1 (<1)
疲労	2 (<1)	0 (0)
空腹	3 (1)	3 (1)
注射部位血腫	1 (<1)	0 (0)
注射部位熱感	1 (<1)	1 (<1)
倦怠感	1 (<1)	0 (0)
疼痛	1 (<1)	0 (0)
血管穿刺部位血腫	2 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	7 (3)	0 (0)
鼻咽頭炎	6 (3)	0 (0)
尿路感染	1 (<1)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	0 (0)
外傷性血腫	1 (<1)	0 (0)
臨床検査	1 (<1)	0 (0)
臨床検査異常	1 (<1)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (<1)	1 (<1)
低アルブミン血症	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (<1)	0 (0)
滑液包炎	1 (<1)	0 (0)
筋骨格痛	1 (<1)	0 (0)
頸部痛	1 (<1)	0 (0)
神経系障害	18 (8)	10 (4)
無動	1 (<1)	1 (<1)
平衡障害	1 (<1)	1 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)	1 (<1)
蟻走感	3 (1)	3 (1)
頭痛	11 (5)	8 (4)
パーキンソン病	1 (<1)	0 (0)
緊張性頭痛	3 (1)	0 (0)
振戦	1 (<1)	0 (0)
腎および尿路障害	2 (<1)	1 (<1)
血尿	1 (<1)	1 (<1)
蛋白尿	1 (<1)	1 (<1)
腎臓痛	1 (<1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	1 (<1)
咳嗽	1 (<1)	1 (<1)
労作性呼吸困難	1 (<1)	0 (0)
咽喉絞扼感	1 (<1)	0 (0)
血管障害	1 (<1)	0 (0)
血腫	1 (<1)	0 (0)

事象名：MedDRA/J ver.14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」の4段階で評価され、「関連の可能性あり」、「おそらく関連あり」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

2.7.6.7.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.7-10 に示した。因果関係が否定できない有害事象は 7% (15/224 例) に認められ、1%以上に認められた主な事象は、頭痛、回転性めまい、空腹及び蟻走感であった。

2.7.6.7.5.2.3 重篤な有害事象

本治験で、死亡は認められなかった。重篤な有害事象はパーキンソン病（LLT：パーキンソン病の増悪）が 1 例に認められた。

重篤な有害事象の詳細を示す。

(1) 【症例番号】 #081

【年齢】 60 歳，【性別】 男性

【診断名】 PD

【既往歴】 片頭痛，一酸化炭素中毒，前立腺炎，ロピニロールによる 2 次的レイノー病

【併用薬】 ロピニロール，アマンタジン，オキシブチニンほか

【経過】 19■■年■■月■■日に，ロピニロールの投与を中止した。カルビドパ-L-DOPA 配合剤（シネメット） 125mg 1 日 3 回投与を開始した。筋強剛となり，事象の原因と考えられた。シネメットの投与量を 125mg 1 日 4 回に増量したが，症状は改善しなかった。19■■年■■月■■日に，被験薬（131MBq，ロット■■■■■FP）が投与された。19■■年■■月■■日に，臨床管理下の薬物治療のため来院した。報告時点で未回復。

【被験薬との関連性】 被験薬との関連性はない。

2.7.6.7.5.2.4 高度の有害事象

本治験で，高度と判定された有害事象はパーキンソン病（LLT：パーキンソン病の増悪），頭痛各 1 例に認められた。因果関係が否定できない重度の有害事象は，頭痛であった。

2.7.6.7.5.2.5 その他重要な有害事象

本治験で，その他の重要な有害事象は認められなかった。

なお，コカイン様作用を示唆する有害事象は，振戦 1 例であり，その因果関係は否定された。

2.7.6.7.5.2.6 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動発現率は，<1% (1/224 例) であった。認められた臨床検査値異常変動は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，クレアチンホスホキナーゼ増加，クレアチンホスホキナーゼ MB 分画増加及び血中乳酸脱水素酵素増加が各 1 例であった。これらの異常変動は，いずれも軽度であった。

それ以外の血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で，臨床的に重要と考えられる異常は認められず，被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は，認められなかった。

2.7.6.7.5.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

バイタルサイン又は心電図，身体検査の結果，臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。

2.7.6.7.6 結論

2.7.6.7.6.1 有効性

- ・組入れ時の臨床診断を SOT とした，治験実施医療機関での SPECT 画像読影の感度及び特異度を評価することが，本治験の有効性主要評価項目であった。これにより，SDD の検出又は除外に関する高い感度（97.5%）及び特異度（98.4%）が示され，本治験対象集団（運動障害の症状を有する患者）における PS 患者（SDD あり）及び non-PS 患者（ET：SDD なし）の鑑別を可能にした。PP 解析結果でも同様であった。また，「コンセンサス」（過半数）BIE 評価も ITD 解析で同様の結果が得られ，感度は 94.9% 及び特異度は 93.5% であった。さらに，PP 解析結果でも同様であった。治験実施医療機関での読影及び盲検下での BIE 評価の一致性から，被験薬の SPECT 画像の視覚的評価は単純であり，治験実施医療機関の読影者が知っていたと考えられる臨床情報によりほとんど影響されないことが示された。
- ・読影者別の BIE の感度及び特異度は，ITD 集団及び PP 集団で一貫していた。ITD 集団における読影者別の感度の範囲は 92.4～96.8% であり，特異度の範囲は 80.6～96.8% であった。
- ・5 名の SPECT BIE 読影者間の一致性は非常に良好であり，Cohen の κ 係数の範囲は 0.83～0.92 であった。5 名の読影者全員について統合した κ 係数は 0.87 であった。また，BIE の各読影者と治験実施医療機関での視覚的評価の一致性と比較したところ，同様に一致性が高く，Cohen の κ 係数の範囲は 0.88～0.94 であった。
- ・感度は H&Y 評価又は UPDRS スコアにより変動しなかった。
- ・以上の結果から，被験薬が高い感度及び特異度で SDD を検出又は除外することが可能であることが示された。

2.7.6.7.6.2 安全性

- ・因果関係を問わない有害事象の発現率は，16%（36/224 例）であった。2% 以上に認められた主な事象は，頭痛，鼻咽頭炎であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は，7%（15/224 例）であった。1% 以上に認められた主な事象は，頭痛，回転性めまい，空腹及び蟻走感であった。死亡は認められなかった。
- ・重篤な有害事象はパーキンソン病（LLT：パーキンソン病の増悪）が 1 例に認められた。
- ・臨床検査異常変動発現率は，<1%（1/224 例）であり，臨床検査異常と被験薬との関連性は否定された。それ以外の血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で，臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。

- ・バイタルサイン又は心電図，身体検査の結果，臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった．
- ・本治験において，過去の治験と同様に，被験薬が安全で忍容性の良好な放射性医薬品であることが確認された．

2.7.6.8 海外第Ⅲ相試験 [PDT304 試験] : 資料番号 5.3.5A.2-3 (評価)

2.7.6.8.1 試験の概略

試験の目的	初期パーキンソニズムがみられる患者を対象に、SDD の検出における DaTSCAN による SPECT 画像の盲検下での視覚評価の感度及び特異度を求める。 被験薬の単回静脈内投与後における安全性パラメータ（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図）及び被験者の有害事象プロファイルを評価する。
試験の種類	有効性及び安全性の検討（検証）
対象	初期パーキンソニズム及び原因不明の振戦がみられる患者、並びに健康成人 (1) 初期パーキンソニズムがみられる患者 【選択基準】 1) インフォームド・コンセントが得られる者。 2) 30～90 歳の男女。 3) PS の主徴がみられる者。すなわち、ブレインバンクの step 1 の基準を満たす運動緩慢並びに固縮と振戦の両方又は片方がみられる者（グループ 1）。又は、診断が不明確であった場合に限り、PS の主徴のうちの 1 つがみられる者。すなわち、ブレインバンクの step 1 の基準を満たさないが ET 疑い又は穏やかな振戦を伴う PD (benign tremulous PD) がみられる者（グループ 2）。 4) UPDRS Part III のスコアが 16 以下である者。ただし、この範囲内に初期パーキンソニズムがみられる患者が均等に分布することを目指した。対象集団全体のうちの 30% 以上の被験者で UPDRS スコアが 8 以下であった。 5) 閉経後（2 年以上）であるか、避妊手術を受けたか、又は適切な避妊法（ホルモン避妊法又は子宮内避妊用具）を講じている女性。 【除外基準】 1) 脳卒中の既往歴があるか、脳血管疾患を示す臨床的証拠がみられたことがあるか、CT 又は MRI によって脳腫瘍若しくはその他の交通性水頭症といった器質的病変がみられる者。 （注：CT 又は MRI は通常の診療に従って実施した。） 2) うつ病以外の精神疾患の既往歴を有する者。 3) DSM-IV-TR に基づいた認知症に関する評価が陽性である者。 4) 反復性頭部外傷の既往歴を有する者。 5) 脳炎の確定診断を受けたことがある者。

	6) 発症時点で神経遮断薬の投与を受けた者, 又は MPTP を使用した者. 7) 以下のような, MSA 又は PSP を示唆する特徴がみられる者. ・核上性注視麻痺 ・小脳症状 ・初期の重度自律神経障害 ・初期の重症認知症 ・バビンスキー徴候陽性 8) 以下のような振戦の原因が判明している者. ・甲状腺機能亢進症 ・振戦を誘発する薬剤の併用又は最近の使用 ・振戦の発症前 3 箇月以内における神経系の直接的又は間接的な外傷 これには, 頭部外傷 (直接的又は間接的なもの) 及び末梢損傷 (損傷の解剖学的分布が振戦のそれと同一である場合) が含まれる. ・心因性振戦の既往歴又はその臨床的証拠がある者. 振戦周波数の非生理学的な変動 (1Hz 以上), 異常な一貫性のない行動学的特性, 及び自然回復があることを示唆した臨床的特徴がみられる者. 精神医学的要因又は社会的要因 (複数の身体化症状, 二次的利得, 係争中の訴訟又は賠償) がある場合には, 心因性振戦の診断が支持される. 9) 薬物療法の既往歴及びそれに対する反応から特発性 PD が示唆され, その病歴が 5 年を超える者. 10) DAT への被験薬の結合と直接競合することにより, 線条体取込みへの影響が知られている又はその疑いのある薬剤を併用している者. 11) 被験薬又はヨウ素の薬物動態への影響が知られている又はその疑いのある病態 (腎機能障害, 肝機能障害など) がみられる者. (注: 本治験では, 血清クレアチニンが正常範囲の 3 倍となることを「腎機能障害」, 肝トランスアミナーゼが正常範囲の 3 倍となるか若しくは γ-GTP が正常範囲の 5 倍となることを「肝機能障害」と定義した.) 12) ヨウ素に対する過敏症のある者. 13) 年間 15mSv 以上の職業被曝のある者. 14) 薬物乱用やアルコール乱用の既往歴又は現病歴を有する者. 15) スクリーニング前 3 箇月以内に他の被験薬の治験に参加したか, スクリーニング前に未承認/既承認の放射性医薬品を投与され, 5 半減期以上経過していないかの, 両方又は片方に該当する者. 16) 過去に本治験に参加したことのある者. 17) 治験責任医師が臨床的に重要と考えた, 正常範囲を 10%以上外れた
--	--

	臨床検査値（血清クレアチニン，肝トランスアミナーゼ，γ-GTP を除く）がみられる者． 18) 妊娠中若しくは授乳中の女性，又は本治験期間内若しくは本治験終了後 3 月経周期以内の期間に妊娠を計画している女性． 19) 妊娠する可能性があり，かつ適切な避妊法（コンドーム，ダイアフラム，殺精子薬などのバリア法）を用いていない女性． (2) 健康成人 【選択基準】 1) インフォームド・コンセントが得られる者． 2) 30～49 歳の男女． 3) スクリーニング時の診察により，年齢に応じた良好な健康状態を有することが確認された者． 4) 閉経後（2 年以上）であるか，避妊手術を受けたか，又は適切な避妊法（ホルモン避妊法又は子宮内避妊用具）を講じている女性． 【除外基準】 健康成人に対する除外基準は，初期パーキンソニズムの症状がみられる患者に対するものと同じとした．
試験薬剤	DaTSCAN
投与方法・評価期間，SPECT 撮像	被験者が仰臥位の状態で被験薬を投与した．治験実施計画書では被験者の腕の静脈へのアクセスを確保した後，総放射能として 111～185MBq の被験薬を単回静脈内投与することとしたが，実際に投与された放射能は 116～190.7MBq であった． 被験薬は緩徐に（15～20 秒以上）静脈内投与した． SPECT 撮像は被験薬投与から 3～6 時間後に開始して 40～60 分間行った．
評価項目	有効性 (1) 主要評価項目 組入れから 36 箇月後（T=36）に確定した臨床診断を SOT として，T=0 における治験実施医療機関での SPECT 読影及び独立した BIE の SDD の検出に関する感度及び特異度を求めた． (2) 副次評価項目 1) 副次評価項目 A： T=0 における a) 治験実施医療機関での SPECT 読影，及び b) 独立した SPECT BIE 読影を，T=3 に治験実施医療機関で神経科医が下した臨床診断（SPECT 読影の結果は知らされていない）に照らした場合の，感度，特異度，正診率，陽性的中率（以下，PPV）及び陰性的中率（以下，NPV）

	2) 副次評価項目 B : T=0 における a) 治験実施医療機関での SPECT 読影, 及び b) 独立した SPECT BIE 読影を, T=18 及び T=36 に 2 名の独立した運動障害専門医 (以下, MDS) が確定した臨床診断に照らした場合の, 感度, 特異度, 正診率, PPV 及び NPV 3) 副次評価項目 C : T=0 における治験実施医療機関での臨床診断を, T=18 及び T=36 に 2 名の独立した MDS が確定した臨床診断に照らした場合の, 感度, 特異度, 正診率, PPV 及び NPV 4) 副次評価項目 D : T=36 における 2 名の独立したビデオ評価によって決定した probable PD, possible PD 及び non-PD の集団に関する探索的解析 5) 副次評価項目 E : 特発性 PD の臨床診断の確信度 6) 副次評価項目 F : T=0 における独立した SPECT BIE 読影を, T=18 及び T=36 における治験実施医療機関での臨床診断に照らした場合の, 感度, 特異度, 正診率, NPV 及び PPV 7) 副次評価項目 G : SPECT 読影 (治験実施医療機関での SPECT 読影及び独立した SPECT BIE 読影) の経時的な安定性に関する解析 : T=18 及び T=36 における治験実施医療機関での SPECT 読影及び独立した SPECT BIE 読影を, T=36 において 2 名の独立した MDS が合意の上で確定した診断に照らした場合の, 感度, 特異度, 正診率, PPV 及び NPV 8) 副次評価項目 H : 被験薬による SPECT 読影者の間での読影結果の一致性, 及び独立した MDS の間での評価結果の一致性 安全性 : 下記項目を収集し, 安全性を評価した. (1) 有害事象 (2) 臨床検査値 : ・血液学的検査 : 赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球分画, 血小板数, プロトロンビン時間, ・血液生化学的検査 : Na, K, 尿素窒素, クレアチニン, アルブミン, 総ビリルビン, AST (GOT) , ALT (GPT) , ALP, γ-GTP, LDH,
--	--

	CPK, CPK-MB 分画及び CPK-MM 分画 尿検査：比重, 白血球, pH, アルブミン, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ヘモグロビン, 顕微鏡検査／培養（必要な場合） (3) バイタルサイン：収縮期及び拡張期血圧, 心拍数 (4) 12 誘導心電図 (5) 身体検査：全身状態, 気道, 泌尿生殖器系, 心血管系, 消化器系, 神経系, 筋骨格系, 皮膚, 血液系, リンパ節, 内分泌系の異常の有無												
評価基準	有効性： 被験薬による SPECT 画像の評価は, 表 2.7.6.8-1 に示した分類スキームを用いて, 治験実施医療機関と, 3 名の独立した BIE 読影者が実施した. SDD を示す証拠がみられないものを「正常」画像とし, SDD がみられるものを「異常」画像とした. 表 2.7.6.8-1 被験薬による SPECT 画像の評価における分類 <table border="1"> <tr> <th>被験薬による SPECT 画像の分類</th><th>分類基準</th></tr> <tr> <td>正常</td><td>正常画像は, 左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする. 画像は, 左右両側にほぼ同等の集積があり, ほぼ左右対称である. 放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し, 画像の中心付近に分布する.</td></tr> <tr> <td>異常, タイプ 1</td><td>非対称の集積であり, 片側脳半球の被殻ではほぼ正常の放射能集積を示し, 対側の脳半球では顕著な変化を示す. 患者の最初の罹患側と反対側に集積量低下がみられる割合が高く, 被殻における集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有している. この結果, 集積はほぼ円形の領域に限定される.</td></tr> <tr> <td>異常, タイプ 2</td><td>左右両側の被殻における集積量が著しく低下している. 放射能は尾状核に局限して集積し, 2 つのほぼ対称的な円を形成する.</td></tr> <tr> <td>異常, タイプ 3</td><td>左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き, 結果としてコントラストが著しく低下し, 画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される.</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>画像が上記分類のいずれにも当てはまらないか又は評価不能と考えられた場合に選択した.</td></tr> </table> 安全性： (1) 重篤な有害事象 重篤な有害事象は, 致命的であるか, 生命を脅かすか, 障害若しくは機能不能をもたらすか, 治療のための入院若しくは入院期間の延長が必要となるか, 又は先天異常をきたす有害事象と定義した. また, 治験責任医師	被験薬による SPECT 画像の分類	分類基準	正常	正常画像は, 左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする. 画像は, 左右両側にほぼ同等の集積があり, ほぼ左右対称である. 放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し, 画像の中心付近に分布する.	異常, タイプ 1	非対称の集積であり, 片側脳半球の被殻ではほぼ正常の放射能集積を示し, 対側の脳半球では顕著な変化を示す. 患者の最初の罹患側と反対側に集積量低下がみられる割合が高く, 被殻における集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有している. この結果, 集積はほぼ円形の領域に限定される.	異常, タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している. 放射能は尾状核に局限して集積し, 2 つのほぼ対称的な円を形成する.	異常, タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き, 結果としてコントラストが著しく低下し, 画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される.	その他	画像が上記分類のいずれにも当てはまらないか又は評価不能と考えられた場合に選択した.
被験薬による SPECT 画像の分類	分類基準												
正常	正常画像は, 左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする. 画像は, 左右両側にほぼ同等の集積があり, ほぼ左右対称である. 放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し, 画像の中心付近に分布する.												
異常, タイプ 1	非対称の集積であり, 片側脳半球の被殻ではほぼ正常の放射能集積を示し, 対側の脳半球では顕著な変化を示す. 患者の最初の罹患側と反対側に集積量低下がみられる割合が高く, 被殻における集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有している. この結果, 集積はほぼ円形の領域に限定される.												
異常, タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している. 放射能は尾状核に局限して集積し, 2 つのほぼ対称的な円を形成する.												
異常, タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き, 結果としてコントラストが著しく低下し, 画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される.												
その他	画像が上記分類のいずれにも当てはまらないか又は評価不能と考えられた場合に選択した.												

	が重篤とみなした事象，又は被験薬の使用に関連していた可能性のある重大な危険，禁忌，副作用若しくは注意事項が示唆された事象も全て重篤な有害事象として報告することとした。 「生命を脅かす」の定義 発現時に被験者がまさに死の危険にさらされていた有害事象を，生命を脅かす有害事象であるとした。もっと重篤なものであったなら死に至っていたかもしれないような反応は，これに含めなかった。 「障害／機能不能をもたらす」の定義 通常（ベースライン）の生活動作を行う能力が実質的にかつ／又は永久的に損なわれるような有害事象を，障害又は機能不能をもたらす有害事象であるとした。 (2) 重症度の判定基準： 全ての有害事象の重症度を以下の定義に基づき軽度，中等度又は高度に分類した。 ・軽度： 被験者が容易に耐えられる事象であり，不快感がわずかであり，日常活動又は睡眠の妨げとならないもの。 ・中等度： かなりの不快感をもたらす事象であり，通常の日常活動又は睡眠の妨げとなるもの。 ・高度： 通常の日常活動又は睡眠ができなくなる事象。 (3) 重要な有害事象の定義 重要な有害事象は，臨床検査値異常による非重篤な有害事象又は被験薬投与の中止，減量又は重要な治療介入の追加に至った有害事象と定義した。 (4) 因果関係の判定基準 有害事象の因果関係の評価は以下のとおりに行った。 関連なし：当該事象が明らかに被験薬と関連していなかったもの。 おそらく関連なし：当該事象が被験薬以外の何らかの事柄に起因していた可能性が高いと考える妥当な理由が存在したもの。 疑いあり（合理的な因果関係の可能性あり）：因果関係の可能性があり，それを否定できなかったもの。 おそらく関連あり：因果関係があると考え妥当な理由及び十分な記録が存在したもの。 有害事象は，MedDRA コードを用いて分類した。
目標症例数及び	目標症例数：180 例

その設定根拠	設定根拠： T=36 の時点での最終解析についての症例数の決定は、PPV 及び NPV というパラメータ並びに 2 つの被験者グループを想定して行った。 グループ 1 (probable PD)： PPV の期待値を 85%と仮定し、95%信頼区間の下限值がこの期待値の -10%を上回るためには 35 例の異常スキャンが必要であると算出された。実際に異常であるのはグループ 1 の全スキャンのうちの 90%に過ぎないと仮定し、脱落率を 37%と仮定して、グループ 1 の目標症例数を 62 例に設定した。 グループ 2 (possible PD)： NPV の期待値を 85%と仮定し、95%信頼区間の下限值がこの期待値の -10%を上回るためには 35 例の異常スキャンが必要であると算出された。実際に正常であるのはグループ 2 の全スキャンのうちの 60%に過ぎないと仮定し、脱落率を 50%と仮定して、グループ 2 の目標症例数を 118 例に設定した。 以上の手順により、PPV 及び NPV の計算結果が期待される値となるのに十分な症例数を設定した。PPV 及び NPV の実際の推定値は、被験者集団全体に基づいたものとした。 したがって、T=36 における主要評価項目の解析には計 180 例の評価可能例が必要であった。
解析方法	有効性： 主要評価項目 組入れ時の 36 箇月後 (T=36) に確定した臨床診断を SOT として用いた。被験者の集団を以下のとおりに規定した。 (1) probable PD (2) possible PD (3) non-PD (ET 患者など) (4) その他 SDD を検出する上での SPECT 画像読影による判定の感度及び特異度を、以下の組合せについて比較した。 (1) probable PD と non-PD (2) possible PD 又は probable PD と non-PD (3) probable PD と possible PD 又は non-PD T=0 における判定の感度と特異度の算出は、以下の表の通り、分類した上で算出した。

SOT (臨床診断)	SPECT 画像の評価		合計
	異常 (SDD あり)	正常 (SDD なし)	
異常 (PS, SDD あり)	真陽性 (TP)	偽陰性 (FN)	TP+FN
正常 (non-PS, SDD なし)	偽陽性 (FP)	真陰性 (TN)	FP+TN
合計	TP+FP	FN+TN	N

感度 = $\frac{TP}{TP + FN}$

特異度 = $\frac{TN}{TN + FP}$

安全性：

(1) 症状

ベースラインの徴候及び症状は MedDRA を用いてコード化した。1 つ以上の症状が認められた被験者の割合について被験者数及び百分率で要約した。

(2) 有害事象

有害事象は MedDRA を用いてコード化した。各評価時点において 1 件以上の有害事象（又は重篤な有害事象）が認められた被験者の割合を治験実施医療機関別及び被験者全体について被験者数及び百分率で要約した。

(3) 臨床検査値

臨床検査データに関する安全性評価項目は以下のとおりとした。

- ・記述統計量及びベースラインからの変化量
- ・正常値の範囲の幅に対し、ベースラインからの 40%を超える変動及び 80%を超える変動が 1 つ以上認められた数（定性的検査項目には適用せず）
- ・範囲外の値及び臨床的に重要な結果

臨床検査項目は、連続変数及び定量的変数を示した標準的な表を用いて要約した。全臨床検査項目のベースラインからの絶対的変化について同様に要約した。ベースラインと投与後検査時点との差の 95%信頼区間を算出して表に記載した。ベースライン値に対する投与後の臨床検査値の散布図とシフト表を作成し、傾向及びベースラインからの比較的大きな個々の変化を検討した。

(4) バイタルサイン

バイタルサインに関する安全性評価項目は以下のとおりとした。

- ・事前に設定した大きさ [収縮期血圧について 20 mmHg, 拡張期血圧

について 10 mmHg, 心拍数について 10 拍/分 (bpm)] を超える投与前から投与後への変化が 1 つ以上認められた数。

- ・投与後における正常範囲外値の数, 及び投与後における臨床的に重要な値の数. バイタルサイン各項目について, 連続変数及び定量的変数の標準的な表を用いて要約した。

(5) 心電図

スクリーニング時, 及び投与 24~72 時間後の追跡調査来院時に, 12 誘導心電図を記録し評価した。臨床的に重要な異常は全て記録し記載した。被験薬の 2 回目投与時には心電図を記録せず, 3 回目投与時にも心電図の記録を計画しなかった。治験責任医師が心電図を精査し, ベースラインからの異常な調律の変化の有無を調べた。

(6) 身体検査

各検査時点における身体検査の状況, 及び以下の項目についてのベースライン時の正常から投与後の異常への変化について, 治験実施医療機関ごとに被験者数及び百分率で示した。

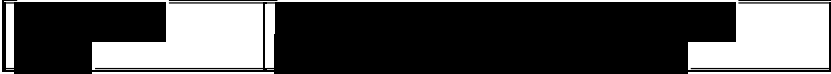
(7) 投与部位の観察

本治験では投与部位反応の収集は特に行わなかったが, 有害事象の枠内でこの収集を行った。

治療実施医療機関及び治療責任医師

表 2.7.6.8-2 治験実施医療機関及び治験責任医師一覧

治験責任医師	治験実施医療機関
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	
治験実施期間	1999 年 1 月 18 日～2005 年 6 月 28 日

2.7.6.8.2 試験デザイン

本治験は、初期パーキンソニズムが見られる患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非比較、非ランダム化、単回投与（撮像時）試験である。本治験は、36 箇月間の 3 つの時点（ベースライン（T=0）、18 箇月（T=18）、36 箇月（T=36）で PS の初期徴候を有する患者、振戦（主に ET）のその他の原因を有する患者及び健康成人における被験薬（111～185MBq）を投与した時の安全性及び有効性を評価するためにデザインされた。

2.7.6.8.3 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.8-3 に示した。

表 2.7.6.8-3 試験スケジュール

測定時点 (治験組入れ後の月数)	T=0				T=3	T=18			T=36		
来院	S1 V1	I1 V2	F1 V3	T1	F2 V4	S2 V5	I2 V6	T2	S3 V7	I3 V8	T3
手順											
同意取得	X										
人口統計学的データ	X										
選択基準／除外基準	X										
中止基準の評価						X			X		
病歴及び手術歴	X										
神経学的な徴候と症状	X				X	X			X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体検査	X	X	X								
バイタルサイン	X	X ¹	X				X ¹			X ¹	
心電図	X		X								
臨床検査	X	X	X								
妊娠検査	X	X ²	X				X ²			X ²	
甲状腺ブロック - 投与前 ³		X					X			X	
被験薬投与		X					X			X	
SPECT 撮像		X					X			X	
有害事象	X ⁴	X ⁴	X	X	X	X ⁴	X ⁴	X	X ⁴	X ⁴	X
H&Y 評価	X				X	X			X		
UPDRS 評価	X				X	X			X		
負荷試験 (任意) ⁵	X				X	X			X		
臨床所見／診断確信度	X ⁶				X ^{6,7}	X ⁶	X ⁷		X ⁶	X ⁷	
神経学的評価のビデオ撮影	X					X			X		

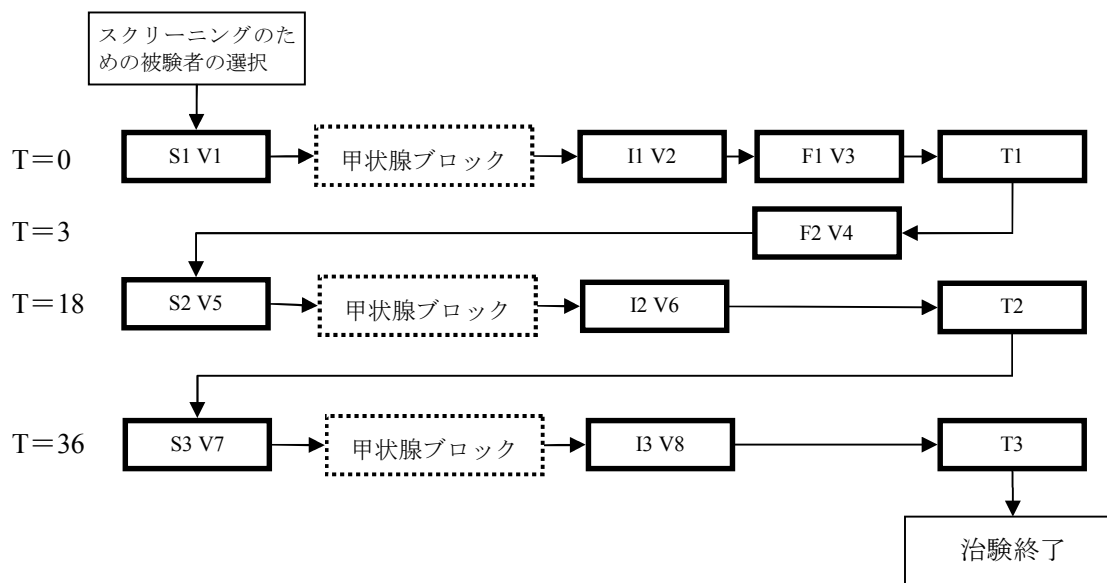
S：スクリーニング，V：来院，I：SPECT 撮像，T：電話問診，F：追跡調査

1：投与前及び投与後，2：SPECT 撮像の前，3：治験責任医師が適切と考えた場合には，SPECT 撮像後にさらに甲状腺ブロックを行ってもよいこととした。

4：T=0，T=18 及び T=36 のスクリーニング (S2 V5，S3 V7) 時におけるベースラインの症状及び／又は重篤な有害事象，

5：症状がみられる被験者について，6：臨床所見／SPECT 画像を得る前における診断確信度，7：臨床所見／SPECT 画像を得た後における診断確信度

被験者には治験実施医療機関への 8 回の来院を行わせ、3 回の電話追跡調査を受けさせた。これらの来院及び電話問診の流れを図 2.7.6.8-1 に示した。



S=スクリーニング、V=来院、I=撮像、T=電話問診、F=追跡調査

図 2.7.6.8-1 治験のフローチャート

最初のスクリーニング来院（S1 V1）の時点で、同意説明文書を提出するよう各被験者に依頼し、選択／除外基準に基づき本治験に対する被験者の適格性を評価した。さらに、組入れに適すると考えられた被験者に対して、事前に規定した神経学的検査を行い、それをビデオテープに撮影した（6 回目の改訂に従った）。

適格例には、スクリーニング後 4 週間以内に、T=0 における最初の撮像来院（I1 V2）を行わせた。撮像に先立ち甲状腺ブロック剤を服用させ、その後被験薬の単回静脈内投与を行った。

投与の 3～6 時間後に SPECT 撮像を実施した。

T=0 の追跡調査来院（F1 V3）及び電話問診（T1）により、撮像後の安全性パラメータを評価した。

3 箇月後の来院（F2 V4）において、T=0 の SPECT 画像を見る前及び見た後に、治験実施医療機関での診断を確定した。

T=0 の来院（I1 V2）時に実施した投与と撮像の手順の後に、T=18（I2 V6）及び T=36（I3 V8）の撮像来院を設けた。撮像来院の前には、神経学的評価のビデオ撮影と治験実施医療機関での臨床診断の確定を行うスクリーニング来院（S2 V5 及び S3 V7）を設け、撮像来院の後には電話問診（T2 及び T3）を行った。

事前に規定した種々の時点で、身体検査、臨床検査、バイタルサイン評価、心電図検査を実施した。

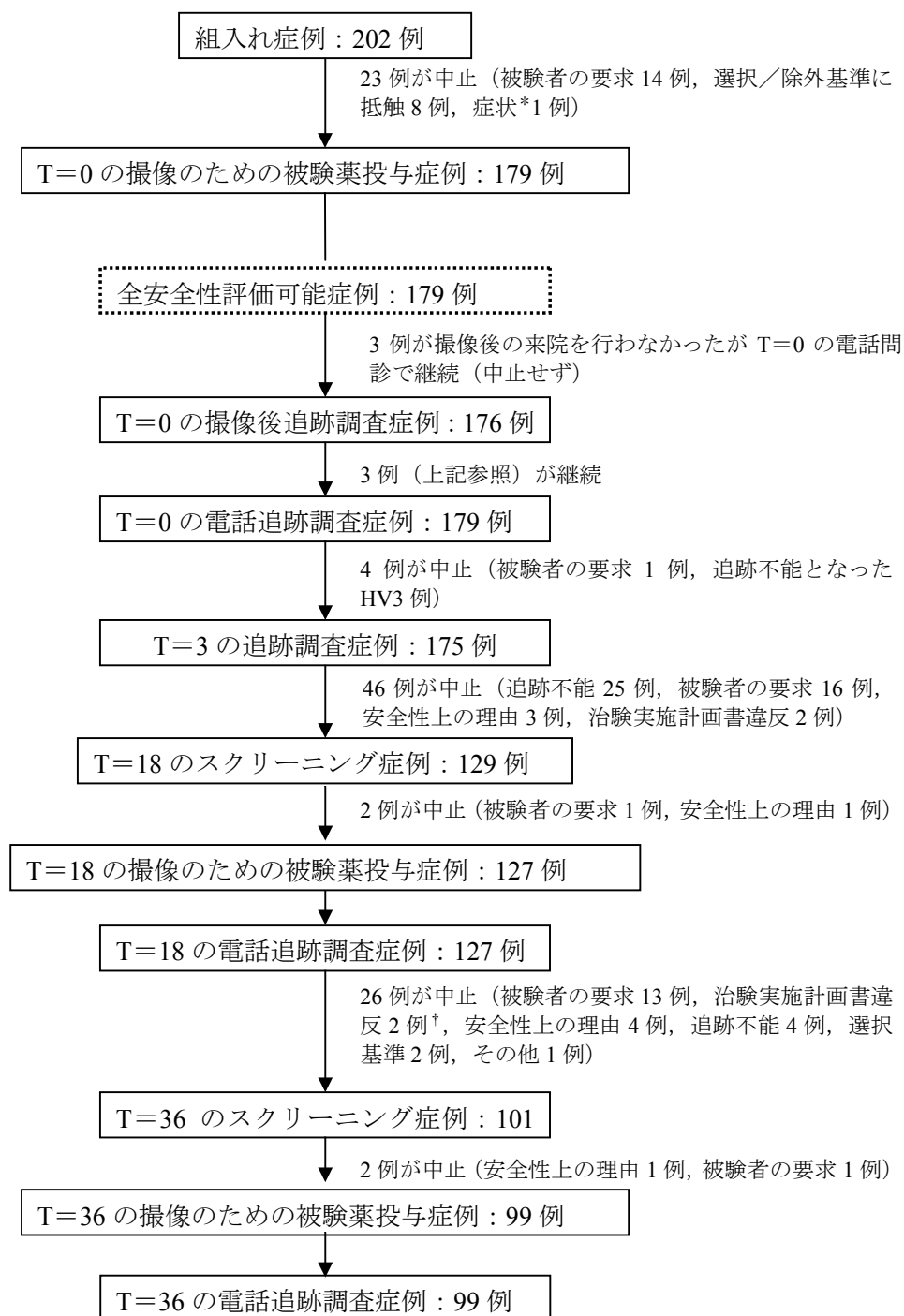
3 年間の治験期間全体を通じて有害事象の発現を記録した。

2.7.6.8.4 症例構成

計 202 例を本治験に登録した。そのうち、T=0 の時点で 179 例に、T=18 の時点で 127 例に、T=36 の時点で 99 例に対して、それぞれ投与が行われた。ITD 集団に含められ有効性の主要解析

の評価が可能であったのは計 102 例であり、安全性解析対象集団に含められたのは 179 例であった。

被験者の内訳を、図 2.7.6.8-2 に、有効性解析対象集団の内訳を図 2.7.6.8-3 に示した。



*：この中止は CRF に「有害事象による中止」と記録されたが，この事象は投与前にみられたため，本解析目的では症状として分類した。

†：この時点では 3 例が治験実施計画書違反による中止例として挙げられていたが，1 例（01-0002）は継続したため，可能な限り安全性／有効性の解析対象集団に含めた。

図 2.7.6.8-2 被験者の内訳

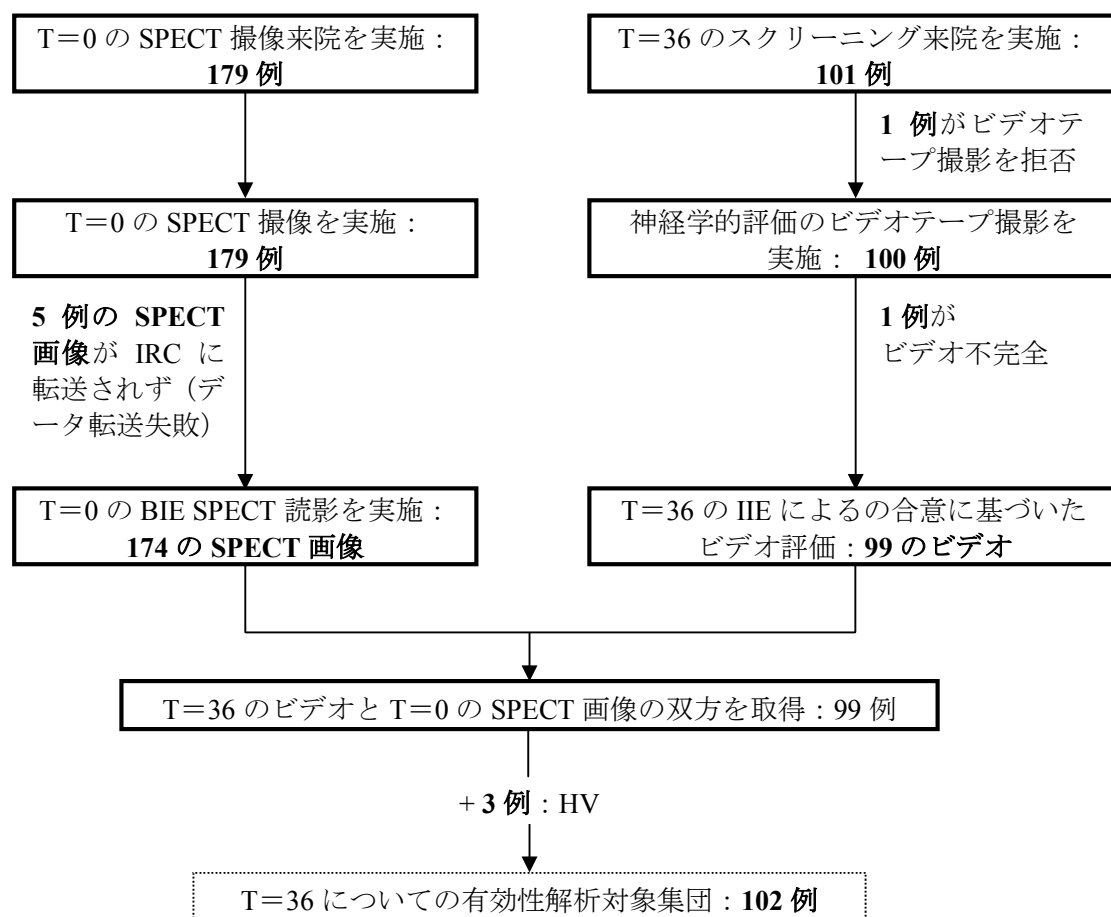


図 2.7.6.8-3 有効性解析対象集団の内訳

2.7.6.8.5 試験成績

2.7.6.8.5.1 有効性

(1) 主要評価項目

感度及び特異度の解析は、最終（T=36）SOT，すなわち 2 名の独立した MDS が確定した臨床診断に基づいて行った。この診断は、T=36 の時点で実施した神経学的検査のビデオ記録及びその他の臨床情報を MDS が精査することにより行った。専門医によるこの臨床診断（「probable PD」、 「possible PD」又は「non-PD」）を用いて、SDD の有無を示した。SDD が存在することを示すためには「probable PD」を採用し、SDD が存在しないことを示すためには「non-PD」を採用し、SDD の可能性を示すためには「possible PD」を採用した。

2 名の MDS の間で診断が異なっていた症例の再評価を目的に、コンセンサス会議を開催した。18 例がこれに該当し、再評価を通じて合意に基づいた専門医による最終的な臨床診断が得られた。全体で 99 例について、T=36 における SOT 診断が確定された。

SOT（T=36 で確定した臨床診断）と比較した SDD の検出に関するベースライン（T=0）における独立した SPECT BIE 読影による画像診断の 3 名の読影者の感度は、77.5～78.6% の範囲であった。特異度は、3 名の読影者全員について 96.8%（95%信頼区間，83.3-99.9%）であった（表 2.7.6.8-4）。

表 2.7.6.8-4 ベースライン (T=0) における SPECT BIE 評価 (読影者別) と最終 (T=36) SOT 診断との比較 (M36 ITD 集団)

ベースラインにおける SPECT BIE 評価		T=36 における SOT 診断			合計 n (%)
		probable PD (SDD あり)	possible PD (SDD あり)	non-PD (SDD なし)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
読影者 A					
異常 (SDD あり)		55 (54)	0 (0)	1 (1)	56 (55)
正常 (SDD なし)		11 (11)	5 (5)	30 (29)	46 (45)
合計		66 (65)	5 (5)	31 (30)	102
読影者 B					
異常 (SDD あり)		53 (54)	0 (0)	1 (1)	54 (55)
正常 (SDD なし)		10 (10)	5 (5)	30 (30)	45 (45)
合計		63 (64)	5 (5)	31 (31)	99
読影者 C					
異常 (SDD あり)		55 (54)	0 (0)	1 (1)	56 (55)
正常 (SDD なし)		10 (10)	5 (5)	30 (30)	45 (45)
合計		65 (64)	5 (5)	31 (31)	101
解析のまとめ	統計量	読影者 A : SDD あり *	読影者 B : SDD あり *	読影者 C : SDD あり *	全読影者の 平均値 (SD)
		対 SDD なし	対 SDD なし	対 SDD なし	
感度	% (95%信頼区間)	77.5 (66.0, 86.5)	77.9 (66.2, 87.1)	78.6 (67.1, 87.5)	77.99 (0.555)
特異度	% (95%信頼区間)	96.8 (83.3, 99.9)	96.8 (83.3, 99.9)	96.8 (83.3, 99.9)	96.77 (0.000)

n = 各分類の被験者数, SDD = 線条体ドパミン作動性神経の脱落 (黒質線条体ドパミン作動性神経の消失), PD = パーキンソン病, SOT = 真のスタンダード, BIE = 盲検下での読影による評価.

両評価を受けた被験者数に対する百分率.

M36 ITD = 被験薬投与後の SPECT 撮像を受け, かつ T=36 の SOT 評価を受けた被験者.

* : T=36 の SOT 診断において probable PD 又は possible PD

ベースラインにおける治験実施医療機関の SPECT 読影の結果, 感度は 80.3% (95%信頼区間, 69.1-88.8%), 特異度は 90.3% (74.2-98.0%) であり (表 2.7.6.8-5), 良好な感度と特異度が得られた.

表 2.7.6.8-5 ベースライン (T=0) における治験実施医療機関での SPECT BIE 読影と T=36 における SOT 診断との比較 (M36 ITD 集団)

ベースラインにおける治 験実施医療機関での SPECT 読影	T=36 における SOT 診断			合計 n (%)
	probable PD (SDD あり)	possible PD (SDD あり)	non-PD (SDD なし)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
異常 (SDD あり)	56 (55)	1 (1)	3 (3)	60 (59)
正常 (SDD なし)	10 (10)	4 (4)	28 (27)	42 (41)
合計	66 (65)	5 (5)	31 (30)	102
解析のまとめ	統計量	SDD あり* 対 SDD なし		
感度	% (95%信頼区間)	80.3 (69.1, 88.8)		
特異度	% (95%信頼区間)	90.3 (74.2, 98.0)		

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

注:「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した。

M36 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ T=36 の SOT 評価を受けた被験者。

*: T=36 の SOT 診断において probable PD 又は possible PD

(2) 副次評価項目

- 1) 副次評価項目 A : T=0 における a) 治験実施医療機関での SPECT 読影, 及び b) SPECT BIE 読影を, T=3 における治験実施医療機関での神経科医の臨床診断を SOT とした場合の比較

T=3 における治験実施医療機関での神経科医の臨床診断を SOT とした場合の T=0 における, 治験実施医療機関での SPECT 読影, SPECT BIE 読影及び治験実施医療機関での臨床診断を, 感度, 特異度を表 2.7.6.8-6 に示す。

T=18 及び T=36 に独立した MDS が下した SOT 診断の方が T=3 における治験実施医療機関での診断よりも頑健であると考えられるため、この評価項目については報告しない。

表 2.7.6.8-6 T=3 における治験実施医療機関の神経科医による臨床診断を SOT として用いた場合の, 治験実施医療機関での画像評価, BIE による画像評価, 及び治験実施医療機関での臨床診断の感度及び特異度のまとめ

評価	感度	特異度
治験実施医療機関での SPECT 読影 (T=0)	82.3%	90.7%
BIE SPECT 読影 (T=0)	80.0~80.6%	90.7~93.0%
治験実施医療機関での臨床診断 (T=0)	99.2%	70.0%

- 2) 副次評価項目 B : T=0 における a) 治験実施医療機関での SPECT 読影, 及び b) SPECT BIE 読影を, T=18 及び T=36 に 2 名の独立した MDS が確定した臨床診断に照らした場合の, 感度, 特異度, 正診率, PPV 及び NPV

T=0 における治験実施医療機関及び SPECT BIE での SPECT 読影を独立した MDS の評価による暫定 (T=18) SOT と比較した場合の感度と特異度を, 表 2.7.6.8-7, 表 2.7.6.8-8 に示す.

T=0 における SPECT BIE 読影における 3 名の読影者の平均値は, 67.2% (独立した画像評価 (以下, IIE) の評価者 1 による評価を暫定 SOT とした場合) 及び 70.5% (IIE の評価者 2 による評価を暫定 SOT とした場合) であった. 特異度の平均値は 75.0% (IIE の評価者 1) 及び 82.2% (IIE の評価者 2) であった.

表 2.7.6.8-7 T=0 における治験実施医療機関での SPECT 読影及び SPECT BIE 読影を暫定 (T=18) SOT に照らした場合の感度

ビデオ 評価者	読影	N	N'	n	感度 (%)	95% 信頼区間	
						下限値	上限値
評価者 1	治験実施医療機関での SPECT 読影	128	100	71	71.0	61.1	89.3
	独立した SPECT BIE						
	SPECT 読影者 A	128	100	67	67.0	56.9	76.1
	SPECT 読影者 B	125	97	65	67.0	56.7	76.2
	SPECT 読影者 C	127	99	67	67.7	57.5	76.7
	全ての BIE 読影者の平 均値				67.2		
評価者 2	治験実施医療機関での SPECT 読影	125	95	70	73.7	63.6	82.2
	独立した SPECT BIE						
	SPECT 読影者 A	125	95	67	70.5	60.3	79.4
	SPECT 読影者 B	122	92	64	69.6	59.1	78.7
	SPECT 読影者 C	124	94	67	71.3	61.0	80.1
	全ての BIE 読影者の平 均値				70.5		

N=このパラメータの有効性解析対象集団

N'= T=18 のビデオ評価で PD と診断され, 個々の評価 (SPECT 又は臨床診断) で欠測値がなかった被験者の数

n= T=18 のビデオ評価及び個々の評価で PD と診断された被験者の数

表 2.7.6.8-8 T=0 における治験実施医療機関での SPECT 読影及び SPECT BIE 読影を暫定 (T=18) SOT に照らした場合の特異度

ビデオ 評価者	読影	N	N'	n	特異度 (%)	95% 信頼区間	
						下限値	上限値
評価者 1	治験実施医療機関での SPECT 読影	128	28	21	75.0	55.1	89.3
	独立した SPECT BIE						
	SPECT 読影者 A	128	28	21	75.0	55.1	89.3
	SPECT 読影者 B	125	28	21	75.0	55.1	89.3
	SPECT 読影者 C	127	28	21	75.0	55.1	89.3
	全ての BIE 読影者の平均値				75.0		
評価者 2	治験実施医療機関での SPECT 読影	125	30	24	80.0	61.4	92.3
	独立した SPECT BIE						
	SPECT 読影者 A	125	30	25	83.3	65.3	94.4
	SPECT 読影者 B	122	30	24	80.0	61.4	92.3
	SPECT 読影者 C	124	30	25	83.3	65.3	94.4
	全ての BIE 読影者の平均値				82.2		

N=このパラメータの有効性解析対象集団

N'= T=18 のビデオ評価で non-PD と診断され、個々の評価 (SPECT 又は臨床診断) で欠測値がなかった被験者の数

n= T=18 のビデオ評価及び個々の評価で non-PD と診断された被験者の数

3) 副次評価項目 C : T=0 における治験実施医療機関での臨床診断を、T=18 及び T=36 における 2 名の独立した MDS による SOT と比較した場合の、感度、特異度、正診率、PPV 及び NPV
T=0 における治験実施医療機関での臨床診断は、T=0 のスクリーニング来院において SPECT 撮像の前に確定した。これは、運動障害の症状及び徴候のみられる患者を PD 患者 (SDD あり) 又は non-PD 患者として評価するための現行の診療の診断精度 (被験薬を用いない場合の) を反映すると考えられる。

T=0 における治験実施医療機関での臨床診断と T=18 における独立した MDS による暫定 SOT (評価者 1, 評価者 2), 及び T=36 における独立した MDS による SOT と比較した場合の感度及び特異度を各々表 2.7.6.8-9, 表 2.7.6.8-10 及び表 2.7.6.8-11 に示す。

probable PD (SDD あり) であるか non-PD (SDD なし) であるかを判定した場合に、T=0 における治験実施医療機関での臨床診断を T=18 における独立した MDS による暫定 SOT (評価者 1, 評価者 2) と比較すると、感度は、80.4% (95%信頼区間 : 67.6, 89.8) (評価者 1), 91.3% (95%信頼区間 : 79.2, 97.6) (評価者 2) であり、特異度は、60.0% (95%信頼区間 : 32.3, 83.7) (評価者 1), 70.0% (95%信頼区間 : 45.7, 88.1) であった。

一方、T=36 における独立した MDS による SOT と比較すると、感度は、90.5% (95%信頼区間 : 77.4, 97.3) であり、特異度は、80.0% (95%信頼区間 : 56.3, 94.3) であった。

本副次評価項目を含め、副次評価項目 D, E, F, G においては、SOT と比較した場合の各評価の感度、特異度の他に、正診率、PPV 及び NPV を算出することになっていたが、US 版の治験総

括報告書（以下，CSR）では感度及び特異度の解析のみが報告されたため，正診率，PPV 及び NPV の解析結果は示されていない。

表 2.7.6.8-9 ベースライン（T=0）の被験薬投与前における治験実施医療機関での臨床診断と暫定（18 箇月後）SOT 評価との比較（M18 ITD 集団，独立したビデオ評価，評価者 1）

ベースラインの被験薬投与前における治験実施医療機関での評価		18 箇月後における SOT 評価:評価者 1 (N=128)			合計 n (%)
		probable PD (SDD あり) n (%)	possible PD (SDD あり) n (%)	non-PD (SDD なし) n (%)	
probable PD (SDD あり)		45 (35)	2 (2)	6 (5)	53 (41)
possible PD (SDD あり)		33 (26)	5 (4)	13 (10)	51 (40)
non-PD (SDD なし)		11 (9)	4 (3)	9 (7)	24 (19)
合計		89 (70)	11 (9)	28 (22)	128
解析のまとめ		probable PD 対 non-PD	probable PD 又は possible PD 対 non-PD	probable PD 対 possible PD 又は non-PD	
感度	% (95%信頼区間)	80.4 (67.6, 89.8)	85.0 (76.5, 91.4)	50.6 (39.8, 61.3)	
特異度	% (95%信頼区間)	60.0 (32.3, 83.7)	32.1 (15.9, 52.4)	79.5 (63.5, 90.7)	

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

注：「benign PD」に分類された被験者は「possible PD」として集計し，「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した。

M18 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け，かつ 18 箇月後の SOT 評価を受けた被験者。

表 2.7.6.8-10 ベースライン (T=0) の被験薬投与前における治験実施医療機関での臨床診断と暫定 (18 箇月後) SOT 評価との比較 (M18 ITD 集団, 独立したビデオ評価, 評価者 2)

ベースラインの被験薬投与前における治験実施医療機関での評価		18 箇月後における SOT 評価: 評価者 2 (N=128)			合計 n (%)
		probable PD (SDD あり) n (%)	possible PD (SDD あり) n (%)	non-PD (SDD なし) n (%)	
probable PD (SDD あり)		42 (34)	5 (4)	6 (5)	53 (42)
possible PD (SDD あり)		23 (18)	15 (12)	10 (8)	48 (38)
non-PD (SDD なし)		4 (3)	6 (5)	14 (11)	24 (19)
合計		69 (55)	26 (21)	30 (24)	125
解析のまとめ		probable PD (SDD あり) 対 non-PD (SDD なし)	probable PD 又は possible PD (SDD あり) 対 non-PD (SDD なし)	probable PD (SDD あり) 対 possible PD 又は non-PD (SDD なし)	
統計量					
感度		% (95%信頼区間)	91.3 (79.2, 97.6)	89.5 (81.5, 94.8)	60.9 (48.4, 72.4)
特異度		% (95%信頼区間)	70.0 (45.7, 88.1)	46.7 (28.3, 65.7)	80.4 (67.6, 89.8)

n = 各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

注: 「benign PD」に分類された被験者は「possible PD」として集計し、「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した。

M18 ITD = 被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ 18 箇月後の SOT 評価を受けた被験者。

表 2.7.6.8-11 ベースライン (T=0) の被験薬投与前における治験実施医療機関での臨床診断と最終 (36 箇月後) SOT 評価との比較 (M36 ITD 集団)

ベースラインの被験薬投与前における治験実施医療機関での評価		最終 (36 箇月後) SOT 評価			合計 n (%)
		probable PD (SDD あり) n (%)	possible PD (SDD あり) n (%)	non-PD (SDD なし) n (%)	
probable PD (SDD あり)		38 (37)	2 (2)	4 (4)	44 (43)
possible PD (SDD あり)		24 (24)	2 (2)	11 (11)	37 (36)
non-PD (SDD なし)		4 (4)	1 (1)	16 (16)	21 (21)
合計		66 (65)	5 (5)	31 (30)	102
解析のまとめ		probable PD (SDD あり) 対 non-PD (SDD なし)	probable PD 又は possible PD (SDD あり) 対 non-PD (SDD なし)	probable PD (SDD あり) 対 possible PD 又は non-PD (SDD なし)	
統計量					
感度		% (95%信頼区間)	90.5 (77.4, 97.3)	93.0 (84.3, 97.7)	57.6 (44.8, 69.7)
特異度		% (95%信頼区間)	80.0 (56.3, 94.3)	51.6 (33.1, 69.8)	83.3 (67.2, 93.6)

n = 各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

注: 「benign PD」に分類された被験者は「possible PD」として集計し、「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した。

M36 ITD = 被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ 36 箇月後の SOT 評価を受けた被験者。

probable PD (SDD あり) であるか non-PD (SDD なし) であるかを判定した場合に T=18 における治験実施医療機関での SPECT 撮像の前に確定した臨床診断を T=18 における独立した MDS による暫定 SOT (評価者 1, 評価者 2) と比較すると、感度は、79.7% (95%信頼区間 : 67.2, 89.0) (評価者 1), 94.0% (95%信頼区間 : 83.5, 98.7) (評価者 2) であり、特異度は、61.9% (95%信頼区間 : 38.4, 81.9) (評価者 1), 78.3% (95%信頼区間 : 56.3, 92.5) であった (表 2.7.6.8-12 及び表 2.7.6.8-13)。

一方、T=36 における独立した MDS による SOT と比較すると、感度は、89.1% (95%信頼区間 : 76.4, 96.4) であり、特異度は、85.7% (95%信頼区間 : 63.7, 97.0) であった (表 2.7.6.8-14)。

表 2.7.6.8-12 18 箇月後の投与前における治験実施医療機関での臨床診断と 18 箇月後における SOT 診断との比較 (M18 ITD 集団, 独立したビデオ評価, 評価者 1)

18 箇月後の被験薬投与前 における治験実施医療機 関での評価		18 箇月後における SOT 診断: 評価者 1 (N=128)			
		probable PD n (%)	possible PD n (%)	non-PD n (%)	合計 n (%)
probable PD		47 (37)	3 (2)	8 (6)	58 (45)
possible PD		30 (23)	4 (3)	7 (5)	41 (32)
non-PD		12 (9)	4 (3)	13 (10)	29 (23)
合計		89 (70)	11 (9)	28 (22)	128
解析のまとめ		probable PD 対 non-PD	probable PD 又は possible PD 対 non-PD	probable PD 対 possible PD 又は non-PD	
感度	% (95%信頼区間)	79.7 (67.2, 89.0)	84.0 (75.3, 90.6)	52.8 (41.9, 63.5)	
特異度	% (95%信頼区間)	61.9 (38.4, 81.9)	46.4 (27.5, 66.1)	71.8 (55.1, 85.0)	

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

注: 「benign PD」又は「possible PSP」に分類された被験者は「possible PD」として集計し、「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した。

M18 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ 18 箇月後の SOT 評価を受けた被験者。

表 2.7.6.8-13 18 箇月後の投与前における治験実施医療機関での臨床診断と 18 箇月後における SOT 診断との比較 (M18 ITD 集団, 独立したビデオ評価, 評価者 2)

18 箇月後の被験薬投与前 における治験実施医療機 関での評価		18 箇月後における SOT 診断: 評価者 2 (N=125)			合計 n (%)
		probable PD n (%)	possible PD n (%)	non-PD n (%)	
probable PD		47 (38)	5 (4)	5 (4)	57 (46)
possible PD		19 (15)	13 (10)	7 (6)	39 (31)
non-PD		3 (2)	8 (6)	18 (14)	29 (23)
合計		69 (55)	26 (21)	30 (24)	125
解析のまとめ	統計量	probable PD 対 non-PD	probable PD 又は possible PD 対 non-PD	probable PD 対 possible PD 又は non-PD	
感度	% (95%信頼区間)	94.0 (83.5, 98.7)	88.4 (80.2, 94.1)	68.1 (55.8, 78.8)	
特異度	% (95%信頼区間)	78.3 (56.3, 92.5)	60.0 (40.6, 77.3)	82.1 (69.6, 91.1)	

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

注: 「benign PD」又は「possible PSP」に分類された被験者は「possible PD」として集計し、「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した。

M18 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ 18 箇月後の SOT 評価を受けた被験者。

表 2.7.6.8-14 18 箇月後の投与前における治験実施医療機関での臨床診断と 36 箇月後における SOT 診断との比較 (M36 ITD 集団)

18 箇月後の被験薬投与前 における治験実施医療機 関での評価		36 箇月後における SOT 診断			合計 n (%)
		probable PD n (%)	possible PD n (%)	non-PD n (%)	
probable PD		41 (40)	2 (2)	3 (3)	46 (45)
possible PD		20 (20)	2 (2)	10 (10)	32 (31)
non-PD		5 (5)	1 (1)	18 (18)	24 (24)
合計		66 (65)	5 (5)	31 (30)	102
解析のまとめ	統計量	probable PD 対 non-PD	probable PD 又は possible PD 対 non-PD	probable PD 対 possible PD 又は non-PD	
感度	% (95%信頼区間)	89.1 (76.4, 96.4)	91.5 (82.5, 96.8)	62.1 (49.3, 73.8)	
特異度	% (95%信頼区間)	85.7 (63.7, 97.0)	58.1 (39.1, 75.5)	86.1 (70.5, 95.3)	

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

注: 「benign PD」に分類された被験者は「possible PD」として集計し、「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した。

M36 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ 36 箇月後の SOT 評価を受けた被験者。

4) 副次評価項目 D:T=36 における IIE によるビデオ評価によって決定した probable PD, possible PD 及び non-PD の集団に関する探索的解析

T=0 における独立した SPECT BIE 読影を、最終（36 箇月後）SOT に照らした場合の感度、特異度、正診率、NPV 及び PPV を算出した。最終 SOT に基づき「possible パーキンソニズム」と診断された被験者はこの解析から除外した。

5 例がこれに該当していたことから、本解析における有効性解析対象集団は、読影者 A、読影者 B 及び読影者 C による治験実施医療機関での SPECT 画像診断についてそれぞれ 97 例、94 例及び 96 例のみからなっている。本解析から除外した 5 例は PD を有すると分類されたことから、特異度は全症例を用いて得られた値と差がなく、3 名の盲検下の SPECT 読影者の全てが、5 例の possible PD 例全ての被験薬による SPECT 画像を異常ではなく正常と分類したことから、感度に関する結果は、全ての被験者を含めた解析での値に比べて高くなった。

5) 副次評価項目 E：特発性 PD の臨床診断の確信度

臨床医の診断の確信度（COD）は、SPECT 画像の結果を知った後に増加した。

6) 副次評価項目 F：T=0 における独立した SPECT BIE 読影を、T=18 及び T=36 における治験実施医療機関での臨床診断に照らした場合の、感度、特異度、正診率、NPV 及び PPV

T=0 における SPECT BIE の結果と T=18 における治験実施医療機関での臨床診断との比較では、3 名の SPECT BIE 読影者のそれぞれについて、SPECT による結果の方が評価項目 B での結果よりも優れており、感度は 83.0～83.9% の範囲となった。特異度はさらに高く、40 例の non-PD 例のうち PD 患者に誤分類されたのは 1 例に過ぎず、97.5% という特異度が得られた。全ての SPECT 読影者が全ての被験者について同じ評価を下した。

T=0 における SPECT BIE の結果と T=36 における治験実施医療機関での臨床診断との比較でも、SPECT による結果の方が主要評価項目での結果よりも優れており、感度は 82.4～83.6% の範囲となった（主要評価項目での感度は 77.5～78.6%）。特異度は 100% であり、陰性の被験者は全て、3 名全ての読影者によって正常と正しく診断された（主要評価項目での特異度は 96.8% であり 1 例のみが誤分類された）。

T=0 における SPECT BIE の結果と T=18 における臨床診断との比較では、IIE によるビデオ評価ではなく治験実施医療機関での臨床診断を SOT とした場合の方が、はるかに結果が優れていた。T=0 における SPECT BIE の結果と T=36 における臨床診断との比較でも、IIE によるビデオ評価ではなく治験実施医療機関での臨床診断を SOT とした場合の方がやはり結果が優れていたが、評価時点間の差は不明確であった。

7) 副次評価項目 G：SPECT 読影（治験実施医療機関での SPECT 読影及び独立した SPECT BIE 読影）の経時的な安定性に関する解析：T=18 及び T=36 における治験実施医療機関での SPECT 読影及び独立した SPECT BIE 読影を、T=36 において 2 名の独立した MDS が合意の上で確定した診断に照らした場合の、感度、特異度、正診率、PPV 及び NPV

本治験の主要評価項目は、T=0 における治験実施医療機関での SPECT 読影及び SPECT BIE 読影と T=36 における独立した MDS の評価による SOT との比較であったが、T=0 における評価の安定性を評価するために、T=18 及び T=36 においても SPECT 読影を行った。

T=18 及び T=36 の時点における SPECT BIE 読影の感度及び特異度をそれぞれ表 2.7.6.8-15、表 2.7.6.8-16 に、T=0、T=18 及び T=36 の時点における BIE SPECT 評価結果の平均値を表 2.7.6.8-17 にまとめた。T=0 から T=18、36 への経時的な変化によっても感度と特異度の平均値は、それぞれ 76.62～78.87%、95.66～96.77%と大きく変動することなく、SPECT BIE 読影の優れた経時的安定性が示された。

表 2.7.6.8-15 T=18 における SPECT BIE 読影（読影者別）と T=36 における SOT 診断との比較
(M36 ITD 集団)

T=18 における SPECT BIE 評価		T=36 における SOT 診断			合計 n (%)
		probable PD n (%)	possible PD n (%)	non-PD n (%)	
読影者 A					
異常 (PD)		55 (54)	0 (0)	1 (1)	56 (55)
正常 (non-PD)		11 (11)	5 (5)	29 (29)	45 (45)
合計		66 (65)	5 (5)	30 (30)	101
読影者 B					
異常 (PD)		54 (53)	1 (1)	2 (2)	57 (56)
正常 (non-PD)		12 (12)	4 (4)	29 (28)	45 (44)
合計		66 (65)	5 (5)	31 (30)	102
読影者 C					
異常 (PD)		57 (56)	1 (1)	1 (1)	59 (58)
正常 (non-PD)		9 (9)	4 (4)	30 (29)	43 (42)
合計		66 (65)	5 (5)	31 (30)	102
解析のまとめ	統計量	読影者 A : PD*対 non-PD	読影者 B : PD*対 non-PD	読影者 C : PD*対 non-PD	全読影者の 平均値 (SD)
感度	% (95%信頼区間)	77.5 (66.0, 86.5)	77.5 (66.0, 86.5)	81.7 (70.7, 89.9)	78.87 (2.440)
特異度	% (95%信頼区間)	96.7 (82.8, 99.9)	93.5 (78.6, 99.2)	96.8 (83.3, 99.9)	95.66 (1.832)

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

M36 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ T=36 の SOT 評価を受けた被験者。

* : T=36 における SOT 診断での probable PD 又は possible PD

表 2.7.6.8-16 T=36 における SPECT BIE 読影（読影者別）と T=36 における SOT 診断との比較
(M36 ITD 集団)

T=36 における SPECT BIE 評価		T=36 における SOT 診断			合計 n (%)
		probable PD n (%)	possible PD n (%)	non-PD n (%)	
読影者 A					
異常 (PD)		51 (52)	0 (0)	1 (1)	52 (53)
正常 (non-PD)		12 (12)	5 (5)	29 (30)	46 (47)
合計		63 (64)	5 (5)	30 (31)	98
読影者 B					
異常 (PD)		49 (52)	1 (1)	1 (1)	51 (54)
正常 (non-PD)		11 (12)	4 (4)	29 (31)	44 (46)
合計		60 (63)	5 (5)	30 (32)	95
読影者 C					
異常 (PD)		52 (53)	1 (1)	1 (1)	54 (55)
正常 (non-PD)		11 (11)	4 (4)	29 (30)	44 (45)
合計		63 (64)	5 (5)	30 (31)	98
解析のまとめ	統計量	読影者 A : PD*対 non-PD	読影者 B : PD*対 non-PD	読影者 C : PD*対 non-PD	全読影者の 平均値 (SD)
感度	% (95%信頼区間)	75.0 (63.0, 84.7)	76.9 (64.8, 86.5)	77.9 (66.2, 87.1)	76.62 (1.494)
特異度	% (95%信頼区間)	96.7 (82.8, 99.9)	96.7 (82.8, 99.9)	96.7 (82.8, 99.9)	96.67 (0.000)

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率。

M36 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ T=36 の SOT 評価を受けた被験者。

* : T=36 における SOT 診断での probable PD 又は possible PD

表 2.7.6.8-17 T=0, T=18, T=36 における SPECT BIE 読影の感度及び特異度の比較 [最終 (T=36) SOT を用いた場合]

解析のまとめ		SPECT BIE 評価を行った時点		
		T=0	T=18	T=36
感度	% (95%信頼区間)	77.99 (0.555)	78.87 (2.440)	76.62 (1.494)
特異度	% (95%信頼区間)	96.77 (0.000)	95.66 (1.832)	96.67 (0.000)

参照 : 表 2.7.6.8-4, 表 2.7.6.8-15 及び表 2.7.6.8-16

一方, T=18 及び T=36 の時点における治験実施医療機関での SPECT 評価結果の集計についても, それぞれ表 2.7.6.8-18, 表 2.7.6.8-19 にまとめ, T=18 及び T=36 の時点における感度と特異度の平均値を, T=0 (表 2.7.6.8-5) における結果と共に表 2.7.6.8-20 にまとめた. T=0 から T=18, 36 への経時的な変化によっても感度と特異度は大きく変動することなく, 治験実施医療機関での SPECT 所見でも優れた経時的安定性が示された.

表 2.7.6.8-18 T=18 における治験実施医療機関での SPECT 読影と T=36 における SOT 診断との比較 (M36 ITD 集団)

T=18 における治験実施医療 機関での SPECT 読影		T=36 における SOT 診断			合計 n (%)
		probable PD n (%)	possible PD n (%)	non-PD n (%)	
異常 (PD)		56 (55)	1 (1)	3 (3)	60 (59)
正常 (non-PD)		9 (9)	4 (4)	28 (28)	41 (41)
合計		65 (64)	5 (5)	31 (31)	101
解析のまとめ	統計量	PD*対 non-PD			
感度	% (95%信頼区間)	81.4 (70.3, 89.7)			
特異度	% (95%信頼区間)	90.3 (74.2, 98.0)			

n=各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率.

注:「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した.

M36 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ T=36 の SOT 評価を受けた被験者.

*: 36 箇月後における SOT 診断での probable PD 又は possible PD

表 2.7.6.8-19 T=36 における治験実施医療機関での SPECT 読影と T=36 における SOT 診断との比較 (M36 ITD 集団)

T=36 における治験実施医療 機関での SPECT 読影		T=36 における SOT 診断			合計 n (%)
		probable PD n (%)	possible PD n (%)	non-PD n (%)	
異常 (PD)		55 (57)	2 (2)	4 (4)	61 (63)
正常 (non-PD)		8 (8)	3 (3)	25 (26)	36 (37)
合計		63 (65)	5 (5)	29 (30)	97
解析のまとめ	統計量	PD*対 non-PD			
感度	% (95%信頼区間)	83.8 (72.9, 91.6)			
特異度	% (95%信頼区間)	86.2 (68.3, 96.1)			

n=各分類の被験者数.

両評価を受けた被験者数に対する百分率.

注:「その他」に分類された被験者は「non-PD」として集計した.

M36 ITD=被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ T=36 の SOT 評価を受けた被験者.

*: T=36 における SOT 診断での probable PD 又は possible PD

表 2.7.6.8-20 T=0, T=18, T=36 における治験実施医療機関での SPECT の視覚的評価の感度及び特異度の比較 [最終 (T=36) SOT を用いた場合]

解析のまとめ		治験実施医療機関での SPECT 読影を行った時点		
		T=0	T=18	T=36
感度	% (95%信頼区間)	80.3 (69.1, 88.8)	81.4 (70.3, 89.7)	83.8 (72.9, 91.6)
特異度	% (95%信頼区間)	90.3 (74.2, 98.0)	90.3 (74.2, 98.0)	86.2 (68.3, 96.1)

参照: 表 2.7.6.8-5, 表 2.7.6.8-18 及び表 2.7.6.8-19

8) 副次評価項目 H : SPECT 読影者間での読影結果の一致性及び独立した MDS 間での評価結果の一致性

対象集団は、T=0 の時点で被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ T=36 における SOT 評価を受けた ITD 集団の 102 例からなっていた。読影者 B が含まれる対比較では全て、3 例が欠測となった。読影者 C が含まれるものについては、1 例が欠測となった。

画像が正常であるか異常であるかに関して、3 名の独立した SPECT 読影者間の一致性は極めて高かった。κ 係数を用いて一致率を評価した。3 名の独立した BIE 読影者による読影と治験実施医療機関での SPECT 読影の全ての組について、対比較に関する κ 係数を算出した。対比較に関する κ 係数とその両側 95%信頼区間の計算値を表 2.7.6.8-21 に示した。

独立した BIE 読影者の 3 つの組の間で算出された対比較に関する κ 係数は、0.98~1.00 と一致性が極めて高いものであった。治験実施医療機関での読影と独立した各読影者について求められた κ 係数は、これよりもわずかに小さくなったに過ぎなかった。

また、3 名の独立した BIE 読影者をまとめて比較した場合の κ 係数も算出した。3 名の独立した SPECT 読影者をまとめて比較した場合の κ 値は 0.99 であり、独立した読影者間での一致性が極めて高いということが反映されていた。

表 2.7.6.8-21 T=0 における SPECT 読影についての κ 係数 (M36 ITD 集団)

SPECT 読影者	N	n	Cohen の κ 係数	95%信頼区間	
				下限値	上限値
A 対 B	99	98	0.98	0.94	1.02
A 対 C	101	100	0.98	0.94	1.02
B 対 C	98	98	1.00	1.00	1.00
A 対治験実施医療機関	102	98	0.92	0.84	1.00
B 対治験実施医療機関	99	96	0.94	0.87	1.01
C 対治験実施医療機関	101	98	0.94	0.87	1.01
A, B 及び C*	98	97	0.99	0.87	1.10

N= 2 名の読影者でいずれも SPECT の読影の欠測値がなかった画像数 (一般化 κ 係数に対しては、3 名の読影者のいずれも欠測値がない画像数)、n=一致がみられた画像数。

* : 3 名の独立した SPECT 読影者全てを比較した場合の κ 係数 (Multiple κ coefficient)

対象集団は、T=18 の時点で被験薬投与後の SPECT 撮像を受け、かつ T=36 における SOT 評価を受けた ITD 集団の 102 例からなっていた。読影者 B が含まれる対比較では全て、3 例が欠測となった。読影者 C が含まれるものについては、1 例が欠測となった。画像が正常であるか異常であるかに関して、3 名の独立した SPECT 読影者間の一致性は極めて高かった。κ 係数を用いて一致率を評価した。3 名の独立した BIE 読影者による読影と治験実施医療機関での SPECT 読影の全ての組について、対比較に関する κ 係数を算出した。対比較に関する κ 係数とその両側 95% 信頼区間の計算値を表 2.7.6.8-22 に示した。

独立した BIE 読影者の 3 つの組の間での対比較に関する κ 係数の値は、0.92~0.94 に達した。治験実施医療機関での読影と独立した各読影者について求められた κ 係数は、これよりもわずかに小さくなったに過ぎなかった。

3 名の独立した BIE 読影者をまとめて比較した場合の κ 係数は 0.96 であり、独立した読影者間の一致性が極めて高いということが反映されていた。

表 2.7.6.8-22 T=18 における SPECT 読影に関する κ 係数 (M36 ITD 集団)

SPECT 読影者	N	n	Cohen の κ 係数	95%信頼区間	
				下限値	上限値
A 対 B	101	98	0.94	0.87	1.01
A 対 C	101	98	0.94	0.87	1.01
B 対 C	102	98	0.92	0.84	1.00
A 対治験実施医療機関	100	95	0.90	0.81	0.98
B 対治験実施医療機関	101	95	0.88	0.78	0.97
C 対治験実施医療機関	101	97	0.92	0.84	1.00
A, B 及び C*	101	96	0.96	0.93	1.05

N = 2 名の読影者でいずれも SPECT の読影の欠測値がなかった画像数 (一般化 κ 係数に対しては, 3 名の読影者のいずれも欠測値がない画像数), n = 一致がみられた画像数.

* : 3 名の独立した SPECT 読影者全てを比較した場合の κ 係数 (Multiple κ coefficient)

対象集団は, T=36 の時点で被験薬投与後の SPECT 撮像を受け, かつ T=36 における SOT 評価を受けた ITD 集団の 102 例からなっていた. 読影者 B が含まれる対比較では全て, 3 例が欠測となった. 読影者 C が含まれるものについては, 1 例が欠測となった. 画像が正常であるか異常であるかに関して, 3 名の独立した SPECT 読影者間の一致性は極めて高かった. κ 係数を用いて一致率を評価した. 3 名の独立した BIE 読影者による読影と治験実施医療機関での SPECT 読影の全ての組について, 対比較に関する κ 係数を算出した. 対比較に関する κ 係数とその両側 95% 信頼区間の計算値を表 2.7.6.8-23 に示した.

独立した BIE 読影者の 3 つの組の間での対比較に関する κ 係数の値は, 0.96~1.00 に達した. 治験実施医療機関での読影と独立した各読影者との間で求められた κ 係数は, これよりもわずかに小さくなったに過ぎなかった.

3 名の独立した BIE 読影者をまとめて比較した場合の κ 係数は 0.97 であり, 独立した読影者間の一致性が極めて高いということが反映されていた.

表 2.7.6.8-23 T=36 における SPECT 読影に関する κ 係数 (M36 ITD 集団)

SPECT 読影者	N	n	Cohen の κ 係数	95%信頼区間	
				下限値	上限値
A 対 B	94	92	0.96	0.90	1.02
A 対 C	97	95	0.96	0.90	1.02
B 対 C	95	95	1.00	1.00	1.00
A 対治験実施医療機関	95	87	0.83	0.72	0.94
B 対治験実施医療機関	92	86	0.87	0.77	0.97
C 対治験実施医療機関	95	89	0.87	0.87	0.97
A, B 及び C*	94	92	0.97	0.85	1.09

N = 2 名の読影者でいずれも SPECT の読影の欠測値がなかった画像数 (一般化 κ 係数に対しては, 3 名の読影者のいずれも欠測値がない画像数), n = 一致がみられた画像数.

* : 3 名の独立した SPECT 読影者全てを比較した場合の κ 係数 (Multiple κ coefficient)

T=18 と T=36 のどちらにおいても, 2 名の MDS は各自別々に全ての診断を確定した. T=36 では, 個別の評価を行った後に, 合意に基づく評価を行った. 合意に基づくこの診断を SOT とした. 両時点における 2 名それぞれによる評価について, κ 係数を算出した.

T=18 では, 1 名の MDS は 125 のビデオを評価したが, もう 1 名の MDS は 122 のビデオのみを評価した. これら 122 例のうちの 23 例 (18.8%) では異なる診断が下された. したがって, κ

係数は 0.37 に過ぎず、信頼区間は 0.17～0.58 となった。

T=36 では、2 名の評価者が 99 のビデオを評価した。2 名の評価者は、13 例（13.1%）の被験者について、PD であるか non-PD であるかに関して異なる評価を下した。κ 係数は 0.68 となり、信頼区間は 0.53～0.83 となった。

どちらの時点についても、ビデオに基づいた専門医による臨床診断の一致率は、SPECT 読影の場合よりも低かった。

2.7.6.8.5.2 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い、器官分類別では、MedDRA/J ver.14.1 の SOC、症状別では、PT を使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.8-24 に示す。

表 2.7.6.8-24 有害事象の要約

項目	例数 (%)
安全性解析対象例数	179
有害事象発現例	122 (68)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	13 (7)
高度の有害事象発現例	26 (15)
死亡例	4 (2)
重篤な有害事象発現例	32 (18)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	10 (6)
臨床検査値異常変動発現例	3 (2)
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)

2.7.6.8.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.8-25 に示す。被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 68%（122/179 例）に認められ、2%（4 例）以上に認められた主な事象は、頭痛、浮動性めまい、関節痛、鼻咽頭炎、悪心、高血圧、背部痛、頸部痛、転倒、四肢痛、振戦、下痢、インフルエンザ、下気道感染、うつ病、貧血、便秘、尿路感染、高コレステロール血症、筋痙縮、変形性脊椎症、平衡障害であった。

表 2.7.6.8-25 有害事象の発現例数 (%)

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	(n=179)	(n=179)
有害事象発現例数 (%)	122 (68)	13 (7)
血液及びリンパ系障害/	6 (3)	0(0)
貧血	4 (2)	0(0)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0 (0)
リンパ節症	1 (<1)	0 (0)
心臓障害/	11 (6)	0(0)
狭心症	2 (1)	0 (0)
不整脈	2 (1)	0 (0)
心房細動	1 (<1)	0 (0)
心房粗動	1 (<1)	0 (0)
期外収縮	1 (<1)	0 (0)
左室不全	1 (<1)	0 (0)
心筋梗塞	2 (1)	0 (0)
心筋虚血	1 (<1)	0 (0)
上室性期外収縮	1 (<1)	0 (0)
耳及び迷路障害/	2 (1)	1 (<1)
耳痛	1 (<1)	1 (<1)
聴力低下	1 (<1)	0 (0)
回転性めまい	1 (<1)	0 (0)
眼障害/	7 (4)	0(0)
弱視	1 (<1)	0 (0)
失明	1 (<1)	0 (0)
白内障	1 (<1)	0 (0)
眼乾燥	1 (<1)	0 (0)
眼痛	1 (<1)	0 (0)
眼充血	1 (<1)	0 (0)
硝子体浮遊物	1 (<1)	0 (0)
胃腸障害/	30 (17)	4 (2)
腹部膨満	1 (<1)	0 (0)
腹痛	2 (1)	0 (0)
上腹部痛	1 (<1)	0 (0)
唾液欠乏	1 (<1)	0 (0)
便秘	4 (2)	0 (0)
下痢	5 (3)	0 (0)
憩室	1 (<1)	0 (0)
口内乾燥	3 (2)	1 (<1)
消化不良	1 (<1)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0 (0)
裂孔ヘルニア	1 (<1)	0 (0)
イレウス	1 (<1)	0 (0)
単径ヘルニア	1 (<1)	0 (0)
過敏性腸症候群	2 (1)	0 (0)
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0 (0)
悪心	8 (4)	3 (2)
膵炎	1 (<1)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0 (0)
流涎過多	1 (<1)	0 (0)
腹部不快感	1 (<1)	0 (0)
歯痛	1 (<1)	1 (<1)
嘔吐	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.8-25 有害事象の発現例数 (%) (続き)

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	(n=179)	(n=179)
有害事象発現例数 (%)	122 (68)	13 (7)
一般・全身障害及び投与部位の状態/	11 (6)	3 (2)
無力症	1 (<1)	0 (0)
胸部不快感	1 (<1)	0 (0)
胸痛	3 (2)	0 (0)
疲労	2 (1)	0 (0)
歩行障害	1 (<1)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	0 (0)
注射部位血腫	2 (1)	2 (1)
注射部位疼痛	1 (<1)	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	0 (0)
肝胆道系障害/	2 (1)	0 (0)
胆嚢炎	1 (<1)	0 (0)
肝病変	1 (<1)	0 (0)
感染症及び寄生虫症/	34 (19)	0 (0)
細菌性関節炎	1 (<1)	0 (0)
気管支炎	1 (<1)	0 (0)
蜂巣炎	1 (<1)	0 (0)
耳感染	1 (<1)	0 (0)
眼感染	2 (1)	0 (0)
感染	2 (1)	0 (0)
インフルエンザ	5 (3)	0 (0)
腎感染	1 (<1)	0 (0)
下気道感染	5 (3)	0 (0)
鼻咽頭炎	9 (5)	0 (0)
肺炎	3 (2)	0 (0)
処置後感染	1 (<1)	0 (0)
気道感染	1 (<1)	0 (0)
敗血症	1 (<1)	0 (0)
尿路感染	4 (2)	0 (0)
ウイルス感染	1 (<1)	0 (0)
傷害、中毒及び処置合併症/	14 (8)	0 (0)
顔面骨骨折	1 (<1)	0 (0)
転倒	6 (3)	0 (0)
大腿骨頸部骨折	2 (1)	0 (0)
足骨折	1 (<1)	0 (0)
頭部損傷	1 (<1)	0 (0)
関節脱臼	2 (1)	0 (0)
関節損傷	1 (<1)	0 (0)
橈骨骨折	1 (<1)	0 (0)
腱断裂	1 (<1)	0 (0)
熱傷	1 (<1)	0 (0)
手首関節骨折	1 (<1)	0 (0)
臨床検査/	7 (4)	0 (0)
冠血管造影	1 (<1)	0 (0)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	0 (0)
血圧上昇	1 (<1)	0 (0)
心電図異常	2 (1)	0 (0)
肝酵素上昇	1 (<1)	0 (0)
血小板数減少	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.8-25 有害事象の発現例数 (%) (続き)

	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
	(n=179)	(n=179)
有害事象発現例数 (%)	122 (68)	13 (7)
代謝及び栄養障害/	8 (4)	1 (<1)
糖尿病	3 (2)	0 (0)
体液貯留	1 (<1)	0 (0)
痛風	1 (<1)	0 (0)
高コレステロール血症	4 (2)	0 (0)
高血糖	1 (<1)	0 (0)
低マグネシウム血症	1 (<1)	0 (0)
食欲亢進	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系及び結合組織障害/	41 (23)	1 (<1)
関節痛	9 (5)	0 (0)
関節炎	3 (2)	0 (0)
背部痛	7 (4)	0 (0)
骨痛	1 (<1)	0 (0)
骨腫脹	1 (<1)	0 (0)
腓径部痛	2 (1)	0 (0)
椎間板突出	2 (1)	0 (0)
関節腫脹	2 (1)	0 (0)
四肢不快感	2 (1)	0 (0)
筋痙縮	4 (2)	0 (0)
筋骨格痛	1 (<1)	0 (0)
筋肉痛	3 (2)	0 (0)
ミオキミア	1 (<1)	0 (0)
頸部痛	7 (4)	1 (<1)
変形性関節症	2 (1)	0 (0)
四肢痛	6 (3)	0 (0)
関節周囲炎	1 (<1)	0 (0)
変形性脊椎症	4 (2)	0 (0)
腱痛	1 (<1)	0 (0)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）/	7 (4)	0 (0)
皮膚良性新生物	1 (<1)	0 (0)
気管支癌	1 (<1)	0 (0)
気管支新生物	1 (<1)	0 (0)
胃癌	1 (<1)	0 (0)
悪性黒色腫	1 (<1)	0 (0)
髄膜腫	1 (<1)	0 (0)
非ホジキンリンパ腫	1 (<1)	0 (0)
前立腺癌	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.8-25 有害事象の発現例数 (%) (続き)

	因果関係を問わない (n=179)	因果関係が否定できない (n=179)
有害事象発現例数 (%)	122 (68)	13 (7)
神経系障害/	53 (30)	9 (5)
平衡障害	4 (2)	0 (0)
脳血管発作	1 (<1)	0 (0)
認知障害	1 (<1)	0 (0)
認知症	1 (<1)	0 (0)
注意力障害	1 (<1)	0 (0)
浮動性めまい	12 (7)	2 (1)
味覚異常	2 (1)	2 (1)
てんかん	2 (1)	0 (0)
頭痛	26 (15)	5 (3)
筋緊張亢進	1 (<1)	0 (0)
嗜眠	3 (2)	0 (0)
精神的機能障害	2 (1)	0 (0)
片頭痛	1 (<1)	0 (0)
錯感覚	1 (<1)	0 (0)
下肢静止不能症候群	1 (<1)	0 (0)
傾眠	1 (<1)	1 (<1)
会話障害	1 (<1)	0 (0)
振戦	6 (3)	0 (0)
視野欠損	1 (<1)	0 (0)
精神障害/	13 (7)	0 (0)
不安	1 (<1)	0 (0)
精神緩慢	1 (<1)	0 (0)
抑うつ気分	1 (<1)	0 (0)
うつ病	5 (3)	0 (0)
幻覚	1 (<1)	0 (0)
不眠症	1 (<1)	0 (0)
パニック発作	1 (<1)	0 (0)
ストレス	2 (1)	0 (0)
腎及び尿路障害/	5 (3)	0 (0)
夜間頻尿	2 (1)	0 (0)
頻尿	2 (1)	0 (0)
腎臓痛	1 (<1)	0 (0)
生殖系及び乳房障害/	2 (1)	0 (0)
前立腺腫大	1 (<1)	0 (0)
子宮脱	1 (<1)	0 (0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害/	15 (8)	0 (0)
喘息	1 (<1)	0 (0)
咳嗽	2 (1)	0 (0)
咽喉乾燥	1 (<1)	0 (0)
発声障害	1 (<1)	0 (0)
呼吸困難	2 (1)	0 (0)
鼻出血	2 (1)	0 (0)
口腔咽頭痛	2 (1)	0 (0)
胸水	1 (<1)	0 (0)
湿性咳嗽	1 (<1)	0 (0)
肺塞栓症	1 (<1)	0 (0)
肺水腫	1 (<1)	0 (0)

表 2.7.6.8-25 有害事象の発現例数 (%) (続き)

	因果関係を問わない (n=179)	因果関係が否定できない (n=179)
有害事象発現例数 (%)	122 (68)	13 (7%)
皮膚及び皮下組織障害/ アレルギー性皮膚炎	6 (3)	0 (0)
多汗症	1 (<1)	0 (0)
発疹	1 (<1)	0 (0)
皮膚潰瘍	3 (2)	0 (0)
外科及び内科処置/ 心臓弁置換	1 (<1)	0 (0)
椎間板手術	1 (<1)	0 (0)
膝関節形成	1 (<1)	0 (0)
鼻手術	1 (<1)	0 (0)
内固定除去	1 (<1)	0 (0)
腎移植	1 (<1)	0 (0)
唾液腺手術	1 (<1)	0 (0)
血管障害/ 深部静脈血栓症	18 (10)	1 (<1)
潮紅	1 (<1)	0 (0)
ほてり	2 (1)	0 (0)
高血圧	1 (<1)	0 (0)
低血圧	8 (4)	1 (<1)
起立性低血圧	1 (<1)	0 (0)
起立性低血圧	2 (1)	0 (0)
静脈炎	1 (<1)	0 (0)
レイノー現象	1 (<1)	0 (0)
静脈瘤	2 (1)	0 (0)
	1 (<1)	0 (0)

事象名：MedDRA/J ver.14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「疑いあり（合理的な因果関係の可能性あり）」、「おそらく関連あり」の4段階で評価され、「疑いあり（合理的な因果関係の可能性あり）」、「おそらく関連あり」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

2.7.6.8.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.8-25 に示した。因果関係が否定できない有害事象は7%（13/179 例）に認められ、1%以上に認められた事象は、頭痛、悪心、注射部位血腫、浮動性めまい及び味覚異常であった。

2.7.6.8.5.2.3 重篤な有害事象

本治験で、死亡 4 例（2.2%）、その他の重篤な有害事象 28 例（16%）が認められた。

死亡の内訳は、気管支癌 1 例、大腿骨頸部骨折後の心肺不全 1 例、全身性敗血症 1 例、肺炎 1 例であった。被験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

死亡例の詳細を示す。

(1) 【症例番号】 01-0122

【年齢】 71 歳，【性別】 女性

【診断名】 possible ET

【既往歴】 緑内障，関節炎，高血圧など

- 【併用薬】 マレイン酸チモロール，酒石酸ブリモニジン，アムロジピン，ベンドロフルアジド，肝油，パラセタモール
- 【経過】 2001 年 9 月 25 日に，被験薬（127MBq，ロット █████ FP）が投与された．2003 年 1 月 4 日（被験薬投与の 16 箇月後）に入院し，同日に死亡した（被験薬投与 18 箇月後のスクリーニング来院予約の連絡時に確認）．
- 【被験薬との関連性，死因】 死亡は被験薬又は治験手順と関連したものではないと考えられた．死因は，気管支癌であると報告された．

(2) 【症例番号】 04-0401

- 【年齢】 86 歳，【性別】 男性
- 【診断名】 初期パーキンソニズム
- 【既往歴】 類天疱瘡及び前立腺肥大など
- 【併用薬】 オウレドニゾロン，フシジン酸-吉草酸ベタメタゾン配合剤（フシコート），ロラタジン，タムスロシン，センナ
- 【経過】 2001 年 8 月 28 日に，被験薬（181MBq，ロット █████ FP）が投与された．2002 年 4 月 4 日（被験薬投与 7 箇月半後）に転倒し，大腿骨頸部骨折を起こした．2002 年 4 月 9 日に半関節形成術を受け，術後に左室不全を発症した．2002 年 4 月 10 日に，虚血性心疾患を発症した．2002 年 4 月 13 日に，次第に衰弱し死亡した．
- 【被験薬との関連性，死因】 全ての事象及び死亡は被験薬又は治験手順と関連したものではないと治験責任医師は判断した．死因は大腿骨頸部骨折に起因した心肺不全であると報告された．

(3) 【症例番号】 06-0612

- 【年齢】 74 歳，【性別】 女性
- 【診断名】 初期パーキンソニズム
- 【既往歴】 レイノー症候群，尿閉，慢性便秘，手根管症候群，慢性腰痛，変性疾患に対する関節形成術，パジェット病，胆嚢切除，虫垂切除など
- 【併用薬】 ルゴール液（ヨウ素水溶液），プラミペキソールニ塩酸塩，L-DOPA，カルビドパ
- 【経過】 2002 年 3 月 26 日に，被験薬（184MBq，ロット █████ D）が投与された．2003 年 4 月 3 日（被験薬投与の約 12 箇月後）に，全身性敗血症により死亡した（2003 年 10 月 7 日の電話報告による）．
- 【被験薬との関連性，死因】 治験責任医師は，この事象は被験薬又はその他の治験手順と関連したものではないと判断した．

(4) 【症例番号】 04-0400

【年齢】 73 歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 幽門狭窄, アメーバ赤痢, 糖尿病, 虚血性心疾患, 前立腺肥大, 回腸瘻造設

【併用薬】 プラミペキソール, トラマドール, 水溶性アスピリン, ニコランジル, ジアゼパム, ロペラマイド, フルセミド, ラミプリル, ビソプロロール, フィナステリド, スピロノラクトン, ブタインシュリン, (アセトアミトフェン-ジヒドロコデイン配合剤 (コディラモール) , シンバスタチン, 硫酸モルヒネ, ワルファリン, エノキサパリンナトリウム, アモキシシリン-クラブラン酸カリウム配合剤 (コアモキシクラブ) , モルヒネ, エノキサパリンナトリウム, シクリジン, メトクロプラミド, プラミペキソール, シプロフロキサシン, ランソプラゾール, ジゴキシン, L-DOPA ベンセラジド配合剤 (モドパー) , ペリンドプリル, プロクロルペラジン, ラニチジン, エリスロマイシン, アモキシシリン-クラブラン酸カリウム配合剤, ジアモルヒネ, リン酸コデイン

【経過】 2001 年 8 月 28 日に, 被験薬 (177.2MBq, ロット █████ FP) , 2003 年 4 月 8 日に, 被験薬 (171.6MBq, ロット █████ D) が各 1 回投与された。2003 年 9 月 18 日 (被験薬投与 2 回目の約 5 箇月半後) に, 腹痛で入院した。入院中に, 深部静脈血栓症及び胸部・左肘・左足親指の感染 (いずれも非重篤) を発現した。2003 年 11 月 17 日に, 腹痛は消失した。2003 年 12 月 10 日に, 親指と肘の感染が継続してみられたが退院した。2003 年 12 月 24 日に, 腹部膨満 (重篤) , 回腸瘻からの排出減少, 及び嘔吐 (重篤) がみられ再入院した。2003 年 12 月 26 日に, これらの事象が消失した状態で退院した。2004 年 2 月 6 日に, 尿路感染 (非重篤) を発症したが, 消失した。2004 年 2 月 13 日に, 肺炎 (重篤) で入院した。2004 年 4 月 19 日に, 死亡した。

【被験薬との関連性, 死因】 治験責任医師は, 肺炎と死亡及び他の事象は全て被験薬投与又はその他の治験手順と関連したものではないと判断した。被験者は, 長年にわたりインスリン依存性糖尿病を有しており, 過去 6 箇月の間に反復性の胸部感染, 虚血性心疾患, 及び足趾壊疽を伴った重度の末梢血管疾患で症状が悪化したと治験責任医師は報告した。死因は呼吸不全であると報告された。

その他の重篤な有害事象の詳細を示す。

(1) 【症例番号】 01-0020

【年齢】 59 歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 過敏性腸症候群及びうつ病

【併用薬】 ヨウ化カリウム

【経過】 1999年5月18日に、被験薬の初回投与（141MBq, ロット █████ FP）, 2001年3月29日に、2回目投与（146MBq, ロット █████ FP）を受けた。2001年4月（被験薬2回目投与後1箇月以内、正確な日付未報告）に、転倒して左目を失明し、左手首を骨折した。全身麻酔で眼科手術及び左手首関節骨折を固定した。2001年5月に事象は消失した。

【被験薬との関連性】 全ての事象は被験薬に関連したものではないと治験責任医師は判断した。

(2) 【症例番号】 01-0027

【年齢】 68歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 関節炎, 鼻ポリープ, ヘルニア, 脊椎の血管腫, 背部痛, インポテンツ, レイノー症候群

【併用薬】 ジクロフェナクナトリウム, パラセタモール-コデイン硫酸塩配合剤（パナディン）, フロセミド, パラセタモール-ジヒドロコデイン配合剤（コディラモール）, L-DOPA ベンセラジド塩酸塩配合剤（マドパー）, パラセタモール, ニフェジピン, モメタゾンフランカルボン酸エステル軟膏

【経過】 1999年12月7月に、被験薬の初回投与（152MBq, ロット █████ FP）, 2001年4月24日に、2回目投与（137MBq, ロット █████ FP）を受けた。2002年7月2日（被験薬2回目投与15箇月後）, 内視鏡検査で胃に癌細胞を検出した。2002年8月, CT/超音波検査で, 2cmの肝臓病変を認めた。2002年10月22日から2002年10月26日まで, これらの事象に対して化学療法施行のために入院した。2002年11月5日に, これらの事象のために, 本治験へのその後の参加から除外した。最終報告の時点で, これらの事象は消失していない。

【被験薬との関連性】 全ての事象は被験薬に関連したものではないと治験責任医師は判断した。2004年3月3日（問合わせ回答による受取情報）に, 肝臓で悪性腫瘍は確認されず, 胃の癌細胞は癌でないことが確認された。

(3) 【症例番号】 01-0033

【年齢】 64歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 喘息, アングナ, 頭痛, 変形性関節症, 貧血

【併用薬】 パラセタモール-コデインリン酸塩配合剤（ココダモール）, オメプラゾール, ヒドロキシコバラミン, ニトログリセリンスプレー, サルブタモール

【経過】 2000年1月20日に、被験薬（128MBq, ロット █████ FP）が投与された。2001年6月26日（被験薬投与18箇月後）に, 気管支新生物と診断され, 2001年10月14日に, 摘出手術を受け, 8日後に回復した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(4) 【症例番号】 01-0036

【年齢】 59 歳，【性別】 女性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 不明

【併用薬】 プラミペキソール二塩酸塩一水和物，ペルゴリド，ランソプラゾール，フロセミド-アミロライド配合剤（コアミロフラス），カルビドパ-L-DOPA 配合剤（シネメット），フロセミド，ヨウ化カリウム

【経過】 2000 年 1 月 27 日に、被験薬の初回投与（145MBq，ロット █████ FP）が 2001 年 12 月 11 日に、被験薬（132MBq，ロット █████ D）が投与された。投与された。2002 年 2 月 24 日（被験薬投与 28 日後）に、胸水のために入院し、フロセミドの静脈内投与を受け、2002 年 2 月 27 日に退院した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(5) 【症例番号】 01-0038

【年齢】 58 歳，【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 不明

【併用薬】 イブプロフェン，カルビドパ・L-DOPA 配合剤（シネメットプラス），プラミペキソール二塩化水素化物，全身麻酔薬，パラセタモール-コデインリン酸塩配合剤（ソルパドール），ヨウ化カリウム

【経過】 2000 年 1 月 25 日に、被験薬（141MBq，ロット █████ FP）。2001 年 11 月 20 日に、2 回目投与（133MBq，ロット █████ D）を受けた。2002 年 8 月 16 日（被験薬初回投与 31 箇月後）に、顎下腺摘出のために入院した（摘出理由は未報告）。事象は翌日に消失した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(6) 【症例番号】 01-0100

【年齢】 64 歳，【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 高血圧，前立腺症，ME（略語が不明確），膝損傷，関節炎

【併用薬】 テラゾシン，ヨウ化カリウム，パラセタモール

【経過】 2000 年 11 月 21 日に、被験薬の初回投与（184MBq，ロット █████ FP），2002 年 5 月 9 日に、2 回目投与（140MBq，ロット █████ D）を受けた。2003 年 2 月 28 日（被験薬 2 回目投与 9.5 箇月後）に、胸痛のために一晚入院した。心電図

及び運動負荷試験は、いずれも正常であった。この事象の治療はしなかった。
2003 年 3 月 2 日に、事象は消失した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(7) 【症例番号】 01-0112

【年齢】 81 歳, 【性別】 女性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 骨粗鬆症, 振戦, 関節炎の痛み, 尿路感染

【併用薬】 硫酸鉄, センナ, カルビドパ-L-DOPA 配合剤 (シネメット), トリヘキシフェニジル, ヨウ化カリウム, エチドロン酸二ナトリウム, パラセタモール-デキストロプロポキシフェン配合剤 (コプロキサモール), ビタミン B12

【経過】 2001 年 5 月 15 日に、被験薬の初回投与 (140MBq, ロット █████ FP), 2002 年 12 月 10 日に、2 回目投与 (131MBq, ロット █████ D) を受けた。2002 年 1 月 (初回投与約 8 箇月後) に、転倒し右肩を脱臼した。入院し、同事象は消失した。2004 年 1 月 (初回投与約 2 年 8 箇月後) に、転倒し左大腿骨頸部を骨折し、入院した。全身麻酔下で手術を受け、無痛法により治療を受けた (詳細不明)。本人の申し出により治験中止とした。7 週間後、事象が消失し退院した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、いずれの事象も被験薬に関連したものではないと判断した。

(8) 【症例番号】 01-0113

【年齢】 73 歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 活動性の右膝の変形性関節症

【併用薬】 L-DOPA ベンセラジド塩酸塩配合剤 (マドパー), プラミペキソール二塩酸塩, ペルゴリド

【経過】 2001 年 5 月 22 日に、被験薬 (142MBq, ロット █████ FP) が投与された。2002 年 8 月 29 日 (被験薬投与 464 日後) に、右膝関節置換のために入院した。矯正療法として脊髄麻酔を行った。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(9) 【症例番号】 01-0115

【年齢】 56 歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 うつ病, 消化不良

【前治療、併用薬】 トリヘキシフェニジル、ロピニロール、ドンペリドン、ロフェコキシブ、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、クロミプラミン、オメプラゾール、ヨウ化カリウム

【経過】 2001年6月19日に、被験薬の初回投与（148MBq、ロット■■■■F）、2002年12月11日に、2回目投与（126MBq、ロット■■■■D）を受けた。2004年1月1日（被験薬2回目投与約12.5箇月後）に、胸痛を発現し、観察のために一晩入院した。心電図及び血液検査の結果は全て陰性で、胸痛は消失した。2004年5月29日（被験薬2回目投与約16.5箇月後）に、胸部絞扼感を発現し、心電図、胸部X線、血液検査のために再入院したが、異常は認められなかった。喀血のエピソードも発現した。2004年5月31日に、退院。抗凝固薬の投与及びアスピリンの経口投与を受けた（用量不明）。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(10) 【症例番号】 01-0117

【年齢】 74歳、【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 COPD

【併用薬】 キシナホ酸サルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸塩-サルメテロールキシナホ酸塩配合剤（セトタイド）

【経過】 2001年7月10日に、被験薬（135MBq、ロット■■■■FP）が投与された。2002年7月19日（被験薬投与約13箇月後）に、軽度の貧血により一晩入院した。事象は翌日に消失した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(11) 【症例番号】 01-0120

【年齢】 80歳、【性別】 女性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 人工股関節置換、白内障、カタル、手の関節炎、緑内障、心雑音、手首コリーズ骨折

【併用薬】 E-45 クリーム、全身麻酔薬、血栓塞栓予防弾性ストッキング、クロラムフェニコール、ドスレピン、ロピニロール、ヨウ化カリウム

【経過】 2001年9月18日に、被験薬の初回投与（134MBq、ロット■■■■FP）、2003年2月18日に2回目投与（121MBq、ロット■■■■D）を受けた。2004年6月18日（被験薬2回目投与16箇月後）に、待機手術（右目白内障の切除）のために一晩入院した。手術中の振戦が予測不能であるため、全身麻酔を受けた（投与麻酔薬の詳細不明）。クロラムフェニコール眼軟膏が投与された。数日後に退院し、事象は消失した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(12) 【症例番号】 01-0123

【年齢】 65 歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 不明

【併用薬】 トリヘキシフェニジル, 甲状腺ブロック薬

【経過】 2001 年 9 月 28 日に、被験薬 (150MBq, ロット ■■■■ FP) が初回投与された。2001 年 12 月 4 日 (被験薬初回投与 67 日後) に、左下肢の静脈瘤の除去のために、一晚入院した。事象は消失した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(13) 【症例番号】 01-0125

【年齢】 66 歳 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 関節炎 (頸部及び主要関節), 頸椎症, 背部損傷, 及び下肢静止不能症候群, また非活動性の病状として, 左腎摘除, 高血圧, 乾癬

【前治療, 併用薬】 イルベサルタン, 硫酸キニーネ, ヨウ化カリウム, バクロフェン, ニトログリセリン, シンバスタチン, ロプラゾラム, アテノロール, アセチルサリチル酸

【経過】 2001 年 10 月 25 日に、被験薬の初回投与 (135MBq, ロット ■■■■ FP), 2003 年 3 月 28 日に、2 回目投与 (140MBq, ロット ■■■■ D), 2004 年 10 月 12 日に、3 回目投与 (141MBq, ロット ■■■■ D) を受けた。2003 年 5 月 7 日 (被験薬 2 回目投与 40 日後) に、心筋梗塞のために入院した。2003 年 5 月 8 日まで心筋梗塞の痛みは消失した。2003 年 5 月 7 日, 8 日及び 9 日に、血液検査で心筋酵素の高値が示された。2003 年 5 月 15 日に退院した。2003 年 8 月に、心臓血管造影を行い、冠血管の閉塞が認められた。アスピリン療法と予防療法を受けることになった。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(14) 【症例番号】 01-0134

【年齢】 46 歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 肩回旋筋腱板損傷, 左肘脱臼, 左傍矢状髄膜腫

【併用薬】 ペルゴリドのスターターキット

【経過】 2002 年 1 月 22 日に、被験薬（139 MBq, ロット ■■■■■ D）が投与された。2002 年 11 月 4 日（被験薬投与 9.5 箇月後）に、髄膜腫の切除のために入院し、2002 年 11 月 12 日に退院した。事象の消失が報告された。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(15) 症例番号】 01-0138

【年齢】 82 歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 高血圧

【前治療, 併用薬】 プロプラノロール, ベンドロフルアジド, ヨウ化カリウム, カルビドパ-L-DOPA 配合剤（シネメットプラス）, ロピニロール, カルビドパ-L-DOPA 配合剤-徐放性製剤（シネメットCR）

【経過】 2002 年 3 月 12 日に、被験薬の初回投与（140MBq, ロット ■■■■■ D）, 2003 年 8 月 26 日に、2 回目投与（137MBq, ロット ■■■■■ D）を受けた。2005 年 1 月 13 日（被験薬 2 回目投与 1 年 5 箇月後）に、脳血管発作の疑いで入院した。2005 年 1 月 24 日に、頭部の CT 像により、脳卒中が生じていないことが確認された。報告時はまだ入院中であつた。この有害事象により 2005 年 2 月 11 日に治験を中止した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(16) 【症例番号】 01-0139

【年齢】 51 歳, 【性別】 女性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 軽度の頸椎症, 右尺骨神経絞扼, 腰椎手術, 良性右乳房腫瘍切除, 閉経後症状, 低活動甲状腺, 卵巣摘出, コレステロールの高値

【併用薬】 プロプラノロール, レボチロキシナトリウム, モルヒネ硫酸塩水和物徐放剤, モルヒネ硫酸塩水和物徐放剤, モルヒネ, 全身麻酔薬, シンバスタチン, パラセタモール, テマゼパム, プロポフォール, ベクロニウム, セフロキシム, フェンタニル, 亜酸化窒素, セボフルラン

【経過】 2002 年 3 月 13 日に、被験薬（148MBq, ロット ■■■■■ D）が投与された。2002 年 9 月 4 日（被験薬投与の約 5 箇月後）に、高度の頸椎症を発現し、5 日後に頸椎椎間板切除のため入院が必要となった。事象は 2002 年 9 月 25 日に消失した。2003 年 9 月 1 日（被験薬投与 537 日後）に、頸椎椎間板切除のために入院し、2003 年 9 月 8 日に退院した。2005 年 3 月 23 日（被験薬投与約 3 年後）に、中等度の息切れを発現した。2005 年 3 月 25 日に、入院し酸素により治療を受けた。2005 年 3 月 29 日に、事象は消失し、異常は認められず、その翌日に退院した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(17) 【症例番号】 02-0050

【年齢】 63 歳，【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 両耳の難聴

【併用薬】 L-DOPA・ベンセラジド配合剤，プラミペキソール，ペルゴリド，過塩素酸ナトリウム

【経過】 1999 年 9 月 2 日に，被験薬の初回投与（170.1MBq，ロット █████ FP），2001 年 11 月 1 日に，2 回目投与（179.8MBq，ロット █████ FP）を受けた．2002 年 11 月（被験薬 2 回目投与 12 箇月後）に，頸部にリンパ節腫脹が認められた．2003 年 1 月に，リンパ節が摘除された．リンパ節は非ホジキンリンパ腫と診断された．2003 年 1 月 31 日に，化学療法を開始した．この有害事象により治験を中止した．

【被験薬との関連性】治験責任医師は，いずれの事象も被験薬に関連したものではないと判断した．

(18) 【症例番号】 02-0052

【年齢】 59 歳，【性別】 女性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 結核，子宮摘出，心律動異常（活動性）

【併用薬】 L-DOPA・ベンセラジド配合剤，プラミペキソール，アスパラギン酸水素カリウム，アスパラギン酸水素マグネシウム，ヨウ化カリウム，プロパフェノン塩酸塩，メトプロロール，トコフェロール，エストラジオール，過塩素酸ナトリウム，ヒドロキシコバラミン

【経過】 1999 年 9 月 2 日に，被験薬の初回投与（171.3MBq，ロット █████ FP），2001 年 12 月 18 日に，2 回目投与（181.5MBq，ロット █████ D）を受けた．2000 年 3 月（被験薬初回投与 6 箇月後）に，小腸イレウスと診断され手術を受け，小腸を 20cm 切除した．術後の合併症はなく回復した．2002 年 10 月（被験薬 2 回目投与 10 箇月後）に，心不整脈を発現し，3 日間の入院を要した．事象は消失した．

【被験薬との関連性】治験責任医師は，いずれの事象も被験薬に関連したものではないと判断した．不整脈に関連して，この被験者には，投与前から心律動異常の内科疾患があった．

(19) 【症例番号】 02-0056

【年齢】 41 歳，【性別】 女性

- 【診断名】 初期パーキンソニズム
- 【既往歴】 間欠性の頭痛、甲状腺腫
- 【併用薬】 ドンペリドン、L-DOPA ベンセラジド配合剤、プラミペキソール
- 【経過】 1999年9月21日に、被験薬（176.2MBq, ロット■■■■FP）が初回投与された。
1999年9月15日（被験薬初回投与1週間前）に、心電図の1～3誘導で、心房粗動の疑いが認められた。心臓集中治療室へ搬送され、心電図所見が筋振戦によるアーチファクトであることがわかった。
- 【被験薬との関連性】 治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(20) 【症例番号】 02-0065

- 【年齢】 62歳, 【性別】 男性
- 【診断名】 初期パーキンソニズム
- 【既往歴】 裂孔ヘルニア、食道炎症、甲状腺の免疫原性炎症、外科療法を伴う左上顎洞炎、外科的介入を伴う左鼻径ヘルニア、歯周炎
- 【併用薬】 ランソプラゾール、レボチロキシン、過塩素酸ナトリウム、オメプラゾール、ヘパリン、ホルモテロール
- 【経過】 1999年11月23日に、被験薬の初回投与（183.4MBq, ロット■■■■FP）, 2002年1月17日に2回目投与（175.2MBq, ロット■■■■D）を受けた。2001年8月20日（被験薬初回投与約21箇月後）に、前立腺癌のために前立腺摘除を受けた。2日後、肺塞栓症と診断され、ヘパリン療法により回復した。
- 【被験薬との関連性】 治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(21) 【症例番号】 02-0069

- 【年齢】 62歳, 【性別】 女性
- 【診断名】 初期パーキンソニズム
- 【既往歴】 裂孔ヘルニア、食道炎症、甲状腺の免疫原性炎症、外科療法を伴う左上顎洞炎、外科的介入を伴う左鼻径ヘルニア、歯周炎
- 【併用薬】 西洋カノコソウ、過塩素酸ナトリウム
- 【経過】 1999年11月11日に、被験薬の初回投与（181.6MBq, ロット■■■■FP）, 2001年11月8日に、2回目投与（182.1MBq, ロット■■■■D）を受けた。2003年2月8日（被験薬2回目投与15箇月後）に、内視鏡検査で膵炎と診断され、入院期間が延長された。この事象により被験者は本治験を中止した。最終報告時に、事象は継続中であった。
- 【被験薬との関連性】 治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(22) 【症例番号】 02-0072

【年齢】 71 歳，【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 両手の動作時振戦，記憶喪失，高脂血症，老人性黄斑変性症，経尿道前立腺切除，甲状腺のコールド結節，軽度の突発難聴，痛風

【前治療，併用薬】 フェンプロクモン，ベータ-アセチルジゴキシン，プロプラノロール塩酸塩，オピプラモール塩酸塩，パンクレアチン，ロバスタチン，メマンチン塩酸塩，アロプリノール，レボチロキシンヨウ化物，ビタミン K 拮抗薬，過塩素酸ナトリウム，ミアンセリン塩酸塩，ブデソニド，サルブタモール，オフロキサシン，セフィキシム

【経過】 1999 年 11 月 25 日に，被験薬（173.9MBq，ロット █████ FP）が初回投与された．2001 年 7 月（被験薬投与 20 箇月後）に，左単径ヘルニアを発現し，手術を受けた．2001 年 12 月（被験薬投与 25 箇月後）に，右単径ヘルニアを発現し，矯正手術を受けた．重篤な両有害事象から回復した．

【被験薬との関連性】 治験責任医師は，この事象は被験薬に関連したものではないと判断した．

(23) 【症例番号】 04-0405

【年齢】 80 歳，【性別】 女性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 右単径ヘルニアの修復，左肩変形性関節症，高血圧，心房細動，TIA，うつ病，過敏性腸症候群

【併用薬】 アミロライド-フルセミド配合剤（コアミロフルス），ジゴキシン，ワーファリン，ニンニクカプセル，硫酸鉄，ヨウ化カリウム

【経過】 2001 年 12 月 13 日に，被験薬の初回投与（171.1MBq，ロット █████ D），2003 年 5 月 20 日に，2 回目投与（160.9MBq，ロット █████ D）を受けた．2004 年 3 月 6 日（被験薬 2 回目投与 9.5 箇月後）に，塀から転落し頭部を損傷した．出血を増強させるワーファリンを服用中であったため，保存的療法が行われた．国際標準比（INR）が高値であったため，入院期間が延長した．ワーファリン濃度が安定した後，2004 年 3 月 10 日に退院した．

【被験薬との関連性】 治験責任医師は，この事象は被験薬に関連したものではないと判断した．

(24) 【症例番号】 04-0406

【年齢】 48 歳，【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 鼻中隔の手術，痔核切除，扁桃摘出

【併用薬】 ロピニロール，パラセタモール，アモキシシリン，アモキシシリン・クラブラン酸配合（コアモキシクラブ），アジスロマイシン

【経過】 2001年12月18日に、被験薬(179.2MBq, ロット■■■■D)が初回投与された。2002年12月18日(被験薬投与約1年後)に、肺炎で入院した。事象は消失し、5日後に退院した。肺感染症と喘息に対して薬物治療を施行した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(25) 【症例番号】 05-0511

【年齢】 74歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 2型糖尿病, 潰瘍性大腸炎, 良性前立腺肥大症, アンギナ, 冠状動脈トリプルバイパス移植, 大動脈狭窄, 高血圧, 右膝の嚢胞性病変

【前治療, 併用薬】 エナラプリルマレイン酸塩, ビソプロロールフマル酸塩, アスピリン, ジルチアゼム塩酸塩, ベンドロフルアジド, ヨウ化カリウム, カルビドパ-L-DOPA 配合剤(シネメット), スプリットワクチン(2001~2002株), カンデサルタンシレキセチル, アモキシシリン, 水酸化アルミニウム-3ケイ酸マグネシウム配合剤(ガビスコン), パラセタモール, イブプロフェン, シンバスタチン

【経過】 2001年10月30日に、被験薬の初回投与(184.3MBq, ロット■■■■FP), 2003年4月29日に、2回目投与(170.4MBq, ロット■■■■D)を受けた。2002年10月(初回投与12箇月後)に予定されていた心臓血管造影のために一晩入院した。この事象は消失した。2004年3月9日(被験薬2回目投与約9箇月後)に、心臓弁置換を受けた。10日間入院し、永続的なワーファリン投与を開始した。この事象は消失し、2004年3月19日に退院した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(26) 【症例番号】 05-0517

【年齢】 59歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

【既往歴】 ベル麻痺, 脊椎すべり症, 頭痛, 高血圧

【前治療, 併用薬】 ラニチジン, ヨウ化カリウム, ベンドロフルアジド, echinacae

【経過】 2002年1月22日に、被験薬(178.6MBq, ロット■■■■D)が投与された。2002年4月8日に、嘔吐と下痢のために入院した。検査により、逆流性食道炎と確定診断された。2002年4月10日に退院した。

【被験薬との関連性】治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(27) 【症例番号】 05-0518

【年齢】 45歳, 【性別】 男性

【診断名】 初期パーキンソニズム

- 【既往歴】 高血圧、腎盂腎炎、慢性糸球体腎炎
- 【併用薬】 リシノプリル、ヨウ化カリウム、パラセタモール-デキストロプロポキシフェン配合剤（コウロキサモール）、ニフェジピン、ロサルタンカリウム
- 【経過】 2002年1月29日に、被験薬の初回投与（179.4MBq、ロット■■■■D）、2003年7月22日に、2回目投与（180.6MBq、ロット■■■■D）を受けた。2004年1月に、血液検査結果で、緊急の透析を要する高度の腎不全が示された。2004年9月に、両腎移植が行われた。なお抗拒絶反応療法を要する回復期にあった。移植時の併用薬は、タクロリムス、アザチオプリン、ランソプラゾール、トリメトフリム-フルファメトキサゾール配合剤（コトリモキサゾール）、酢酸カルシウム、アテノロール、アセチルサリチル酸であった。この被験者は治験を中止した。
- 【被験薬との関連性】 治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

(28) 【症例番号】 05-0521

- 【年齢】 69歳、【性別】 女性
- 【診断名】 初期パーキンソニズム
- 【既往歴】 右乳房切除、左側坐骨神経痛、有痛性肩拘縮症、不安、抑うつ、右足関節部骨折
- 【前治療、併用薬】 カルビドパ-L-DOPA 配合剤（シネメット）、セレギリン、シタロプラム、トラゾドン、ジアゼパム、イブプロフェン、ジヒドロコデイン-アセトアミノフェン配合剤（コディドラモール）、テマゼパム、ヨウ化カリウム、ドネペジル、エンタカボン、ガランタミン、マクロゴール、フルドロコルチゾン
- 【経過】 2002年3月1日に、被験薬の初回投与（183.5MBq、ロット■■■■D）、2003年9月23日に2回目投与（167.5MBq、ロット■■■■D）を受けた。2004年10月25日（被験薬2回目投与13箇月後）に、錯乱と認知症の進行により精神医学的評価及び治療のために入院した。薬物治療を変更し、1箇月後に退院した。認知症は進行中であった。
- 【被験薬との関連性】 治験責任医師は、この事象は被験薬に関連したものではないと判断した。

2.7.6.8.5.2.4 高度の有害事象

本治験で、高度と判定された有害事象は15%（26/179例）認められた。因果関係が否定できない重度な有害事象は、認められなかった。

2.7.6.8.5.2.5 その他の重要な有害事象

本治験で、有害事象により治験中止となったのは10例であった。いずれの有害事象も因果関係は否定された。また、コカイン様作用を示唆する有害事象は、高血圧8例、悪心8例、振戦6例、幻覚1例、及び嘔吐1例であった。嘔吐1例を除くいずれの有害事象も軽度又は中等度であり、高度であった嘔吐1例も2日後に回復した。

2.7.6.8.5.2.6 臨床検査値異常変動

血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査で, 臨床的に意味のある変化量は認められなかった。

2.7.6.8.5.2.7 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

バイタルサイン, 心電図, 身体検査で, 安全性に関する懸念を示す異常所見は認められなかった。

2.7.6.8.6 結論

盲検下での独立した読影 (3名の読影者による) に基づくと, 最終 (36箇月後) SOT を用いた場合, SDD を検出する上での被験薬による SPECT 画像の視覚的評価の感度の平均値は 77.99% であり, 特異度は 96.8% であった。これとは対照的に, 治験実施医療機関の臨床医にはベースライン時 (T=0) に SDD (PD の診断によって示される) を過剰診断する明確な傾向がみられ, 感度は高かったものの (93.0%), 特異度は極めて低かった (51.6%)。被験薬による画像診断の感度は治験実施医療機関での臨床診断の感度よりも低かったものの, 被験薬による画像の特異度は高かったことから, 全体としてみると被験薬は SDD を検出するためのより優れた検査法となる。

3名の盲検化された読影者の間での読影者間の一致性は極めて高かった (κ が 0.96~1.00)。これとは対照的に, 2名のビデオ評価者間の κ 値は T=18 ($\kappa=0.37$) と T=36 ($\kappa=0.68$) のどちらの場合もより低かったことから, 運動障害の症状及び徴候がみられる患者に対する一貫した評価を行う上で被験薬による画像は役立ち得るということが示唆される。

T=18 及び T=36 における SPECT 読影と T=0 における SPECT 読影との比較では, 臨床的に重要な差は認められなかった。読影者による評価は経時的な一貫性が極めて高かったことから, 極めて初期段階の症状がみられる時点の SDD を被験薬によって検出又は除外できるということが確認された。

安全性について, 因果関係を問わない有害事象の発現率は, 68% (122/179 例) であった。2% 以上に認められた主な事象は, 頭痛, 浮動性めまい, 関節痛, 鼻咽頭炎, 悪心, 高血圧, 背部痛, 尿路感染, 頸部痛, 転倒, 四肢痛, 振戦, 下痢, インフルエンザ, 下気道感染, うつ病, 貧血, 便秘, 高コレステロール血症, 筋痙縮, 変形性脊椎症, 平衡障害であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は, 7% (13/179 例) であった。1% 以上に認められた主な事象は, 頭痛, 悪心, 注射部位血腫, 浮動性めまい及び味覚異常であった。

死亡 4 例 (2.2%), その他の重篤な有害事象 28 例 (16%) が認められた。死亡の内訳は, 気管支癌 1 例, 大腿骨頸部骨折後の心肺不全 1 例, 全身性敗血症 1 例, 肺炎 1 例であった。それらの死亡及び重篤な有害事象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 10 例であった。いずれの有害事象も因果関係は否定された。また, コカイン様作用を示唆する有害事象は, 高血圧 8 例, 悪心 8 例, 振戦 6 例, 幻覚 1 例, 及び嘔吐 1 例であった。嘔吐 1 例を除くいずれの有害事象も軽度又は中等度であり, 高度であった嘔吐 1 例も 2 日後に回復した。

臨床検査異常変動発現率は, 2% (3/179 例) であり, これらの臨床検査異常と被験薬との関連性は否定された。血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査で, 臨床的に意味のあるベースラインからの平均変化量は認められなかった。

バイタルサイン，心電図，身体検査で，安全性に関する懸念を示す異常所見は認められなかった。

本治験において，過去の治験と同様に，被験薬が安全で忍容性の良好な放射性医薬品であることが確認された。

2.7.6.9 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験〔PDT408 試験〕：資料番号 5.3.5A.2-4（評価）

2.7.6.9.1 試験の概略

試験の目的	臨床診断が確定していないパーキンソニズムを呈する患者（以下、CUPS 患者）を対象とした、神経科医の臨床診断、PS であることの確信度及び患者の診療計画に対する、DaTSCAN を用いる撮像が与える影響を評価することを主要目的とする。
試験の種類	臨床的有用性の検討（検証）
対象	試験集団は CUPS 患者で構成した。被験者は、全選択基準を満たし、除外基準のいずれも満たさない場合にのみ、本治験に登録した。 選択基準 以下の選択基準を全て満たす被験者を本治験に組み入れることとした。 (1) 文書によるインフォームド・コンセントが得られる者。 (2) 18 歳以上の者。 (3) 自ら判断でき、治験に協力的である者。 (4) 妊娠可能な女性被験者は適切な避妊方法（経口避妊薬又は子宮内避妊器具）を用いなくてはならない。妊娠の可能性のない女性被験者とは、外科手術により不妊状態であるか又は閉経（1 年以上）である者と定義した。 (5) 以下の者を、CUPS 患者とする。 ・ PS（PS の症状/徴候）が疑われる被験者で、臨床診断がまだ確定していない者。 ・ PS の臨床診断があるが、診断の確実性が疑われる者。 PS は、特発性 PD、MSA、PSP 又はその他の真の PD を含む、SDD を伴う何らかの PS のサブタイプとして定義した。 除外基準 以下の除外基準のいずれかに該当した被験者は、本治験への参加から除外した。 (1) PS の診断が確定した者又は PS のサブタイプ間で臨床的に不明確である（被験薬により特発性 PD、MSA 又は PSP の疾患を識別できない）者。 (2) DAT への被験薬の結合と直接競合することにより、線条体取込みへの影響が知られている又はその疑いのある薬剤（アンフェタミン、ベンザトロピン、ブプロプリオン、コカイン、マジンドール、メチルフェニデート、フェンテルミン、セルトラリン）を使用している者。 (3) 被験薬又はヨウ素の薬物動態への影響が知られている又はその疑い

	のある，重大な腎又は肝疾患など何らかの病態を有する者． (4) 年間 15mSv 以上の職業被曝のある者． (5) 薬物乱用やアルコール乱用の既往歴を有する又は現在使用している者． (6) スクリーニング前 3 箇月以内に未承認医薬品の治験に参加した者，及び/又はスクリーニング前に未承認/既承認の放射性医薬品の治験に参加し投与後 5 半減期以上経過していない者． (7) 過去に本治験に登録した者． (8) 余命 6 箇月未満の生命を脅かす疾病を有する者又は重大な内科疾患，外傷又は外科的介入の既往を有するため治験責任医師が治験に適さないと判断した者． (9) 妊娠中又は授乳中であるか，本治験期間中又は治験完了から 3 周期以内に妊娠を計画している者．妊娠可能な者には，投与前に尿中又は血清中の β-HCG 妊娠検査を行う． (10) ヨウ化物又は被験薬のいずれかの添加物に対し過敏症を有する者．
試験薬剤	DaTSCAN
投与方法・投与期間，SPECT 撮像	治験実施計画書では総放射能として 111～185 MBq の被験薬を単回静脈内投与することとしたが，実際に投与された放射能は 114～187 MBq であった． SPECT 撮像：投与後 3～6 時間 2 回目の投与及び撮像は Visit 4 で実施した．
評価項目	有効性： (1)主要評価項目 1) SPECT 画像の視覚的評価の前後に実施された臨床診断の感度及び特異度並びに (Visit 2 で実施した) 1 回目の SPECT 画像の視覚的評価の感度及び特異度 2) 臨床診断に対する SPECT 画像の影響 3) 臨床診断の PS 確信度に対する SPECT 画像の影響 4) 診療計画に対する SPECT 画像の影響 (2)副次評価項目 1) 24 箇月時点での治験責任医師の臨床診断を SOT とし，1 回目の SPECT 画像の視覚的評価が一致した被験者の割合 2) (Visit 4 で実施した) 2 回目の SPECT 画像の視覚的評価と SOT が一致した被験者の割合 3) 2 回目の SPECT 画像の視覚的評価後になされた臨床診断と 1 回目の SPECT 画像の視覚的評価が一致した被験者の割合 4) 2 回目の SPECT 画像の視覚的評価の後に臨床診断が確定した被験者の

	割合 安全性： 有害事象を収集し、安全性を評価した。						
評価基準	有効性： (1) 治験責任医師による臨床評価 治験実施医療機関の治験責任医師が各被験者について SPECT 撮像前に実施した臨床評価は、得られた診断も疑われた診断も全て、以下の 2 つのレベルで分類した。 レベル 1 には次の 3 つの区分を設けた。 ・ PS (SDD あり) ・ non-PS (SDD なし) ・ 確定できない レベル 2 には次の区分を設けた。 PS の 3 区分： ・ PS の診断の詳細が得られない ・ PD ・ その他 (PSP と MSA) non-PS の 4 区分： ・ non-PS の診断の詳細が得られない ・ ET ・ 血管性 PS ・ 薬物誘発性 PS 及びその他 (2) SPECT 画像の視覚的評価 SPECT 画像は、神経画像診断の専門家である核医学専門医が、被験者がいないところで評価した。読影者は、各被験者の SPECT 画像を下記の分類基準に従い正常、異常（タイプ 1～タイプ 3）又は判定不能（画像を判定できなかった）のうちの 1 つに当てはめて、CRF に記録した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>被験薬SPECT画像の分類</th><th>分類基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常</td><td>正常画像は、被殻及び尾状核の左右両側のトレーサー集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、大体は左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成している画像の中心近くに分布する。</td></tr> <tr> <td>異常、タイプ 1</td><td>片側脳半球において被殻の放射能は正</td></tr> </tbody> </table>	被験薬SPECT画像の分類	分類基準	正常	正常画像は、被殻及び尾状核の左右両側のトレーサー集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、大体は左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成している画像の中心近くに分布する。	異常、タイプ 1	片側脳半球において被殻の放射能は正
被験薬SPECT画像の分類	分類基準						
正常	正常画像は、被殻及び尾状核の左右両側のトレーサー集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、大体は左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成している画像の中心近くに分布する。						
異常、タイプ 1	片側脳半球において被殻の放射能は正						

		常又はほぼ正常であり、対側の脳半球ではより著明な変化を示し、集積が非対称である。集積の減少は、被験者の最初の患側の反対側で見いだされる傾向があり、被殻では集積が有意に少ないか又は存在しないのが特徴である。結果として、集積はほぼ円形の部位に限定される。
	異常、タイプ 2	左右両側の被殻における集積が著しく低下する。放射能は尾状核に局限し、2つのほぼ対称的な円形域を形成する。
	異常、タイプ 3	実質的に大脳両側の被殻及び尾状核共に集積がみられず、結果としてコントラストが著しく低下し、画像の残り部分の全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。
	画像を判定できなかった	(基準不要)
	安全性： (1) 重篤な有害事象 重篤な有害事象は、以下のいずれかに該当する有害事象として定義した。 ・死亡に至るもの ・生命を脅かすもの（有害事象が起こった時点で患者が死の危険にさらされていた場合を指す。なお、その有害事象がもっと重篤であれば死を招いたかもしれないという意味ではない） ・入院又は入院期間の延長が必要であるもの（有害事象治療のために入院又は入院期間の延長になった場合を指す。なお、検査を行うための入院又はその期間の延長、有害事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない） ・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ・先天異常・先天欠損を来すもの ・その他の重大な医学的に重要な状態 (2) 有害事象の重症度 有害事象の重症度を以下の定義に基づき軽度、中等度又は高度に分類した。 ・軽度：容認できる	

	・ 中等度：日常活動が阻害される ・ 高度：身体機能を奪われる（日常活動不能又は作業不能） (3) 因果関係 因果関係は、「関連なし」，「関連あり」，「不明」で評価し，「関連あり」，「不明」と判定された場合，因果関係が否定できない事象として集計した． 有害事象は，MedDRA コード（MedDRA/J ver.14.1）を用いて分類した．
目標症例数及びその設定根拠	(1) 目標症例数 120 例 (2) 目標症例数設定の根拠 被験薬の明確な線条体への正常又は異常な集積が認められる被験者の割合を 97%と仮定し，両側 95%信頼区間及びその幅 6%以内を用いた場合，検出力 90%を確保するのに必要な症例数は 111 例と算出された．脱落と治験実施計画書違反を考慮し，目標症例数を 120 例に設定した．
解析方法	有効性： 各被験者は治験実施医療機関に少なくとも 3 回来院し，以下の評価が実施された． Visit 1 神経科医の治験責任医師が患者を診察し，被験薬投与前の診断を行い，医師自身の PS 確信度及び診療計画を記録した．PS 確信度については，0%から 100%（「患者が PS でないことに対する完全な確信」から「患者が PS であることに対する完全な確信」）までの百分率で評価した． Visit 2 Visit 1 後 4 週以内に，被験薬投与及び SPECT 撮像を実施した．実施医療機関の核医学専門医が各被験者の SPECT 画像を視覚的に評価し，正常（SDD がないことを示唆）又は異常（SDD を示唆）であるかを評価した．核医学専門医が報告書を作成し，SPECT 画像とともに実施医療機関の神経科医に提供した．その後，神経科医が SPECT 画像評価後の臨床診断を行い，患者の PS 確信度を記録し，SPECT 画像評価後の診療計画を記録した．さらに神経科医は，臨床診断が SPECT 撮像の結果によって支持されたか否かを記録した．診断が不明確な場合は，不明確である理由を付した． 患者の診療計画の要約に際しては，神経科医は以下の措置から適用するものを全て選ぶこととした． 1) 従来の PS 治療を継続する 2) 治療を行わずに被験者を追跡調査する

	3) 新しい治療法を開始する（詳細を記載） 4) 被験者の治療を中止する（詳細を記載） 5) 負荷試験（L-DOPA 又はアポモルヒネ） 6) その他の診断検査（詳細を記載） 7) その他の措置（詳細を記載） 8) 措置を行わない Visit 3 Visit 2 後 24 箇月（24 ± 6 箇月）に、有効性解析対象集団とした全被験者に、SOT となる臨床診断を実施した。場合によっては 2 回目の SPECT 撮像を実施する同意書への署名を依頼した。 Visit 4（一部の被験者に実施） Visit 3 時の臨床診断が確定的でない被験者又は Visit 3 時の臨床診断が Visit 2 時に得られた SPECT 画像の視覚的評価の結果と異なる被験者に、2 回目の被験薬投与及び SPECT 画像評価を実施した。手順は Visit 2 時の初回 SPECT 検査と同様とした。 (1) 主要評価項目 24 箇月時点での治験責任医師の臨床診断を SOT として、SOT に対する 1 回目の SPECT 画像の視覚的評価の感度及び特異度の点推定値及び 95% 信頼区間を算出した。 (2) 副次評価項目 以下を副次評価項目とした。 1) SPECT 画像評価の後に臨床診断が支持されたか又は除外された被験者の割合の点推定値及び 95% 信頼区間を算出した。 2) Visit 1 時の臨床診断及び SPECT 画像の視覚的評価（Visit 2）後の、治験責任医師による臨床診断の信頼水準を、分割表及びグラフで示した。 3) Visit 1 と Visit 2 で疑われた臨床診断を分割表に示した。 4) 「SPECT 画像評価の後に、診療計画を変更したか又は変更する予定」の被験者の割合を、点推定量と正確な両側 95% 信頼区間により推定した。 安全性： 1 つ以上の有害事象を発現した被験者の数と割合及び原因を、例数と百分率により表に示した。 報告された各分類の事象について、以下を記載した。 ・被験者数
--	---

本治験は、CUPS 成人患者を対象とした第Ⅲb/Ⅳ相、多施設共同、市販後、非無作為化、非比較、オープン試験である。

試験スケジュールを表 2.7.6.9-1 に示す.

表 2.7.6.9-1 試験スケジュール

評価	第 1 回来院 (Visit 1)	第 2 回来院 (Visit 2)		第 3 回来院 (Visit 3) (24±6 箇月)	第 4 回来院 ^e (Visit 4)	
		被験薬 投与前	被験薬投与 後の 3～6 時 間		被験薬 投与前	被験薬投与 後の 3～6 時 間
同意取得	X			X		
選択基準	X			X		
除外基準	X ^d			X ^d	X	
人口統計	X					
病歴/手術歴	X			X		
パーキンソニズム/振戦の既往歴	X					
修正 H&Y 評価	X					
診断が不明確である理由	X ^c					
臨床診断	X		X			
PS 確信度	X		X			
被験者の診療計画	X		X ^c			
Visit 2 後の被験者の診療				X		
真の臨床診断 (SOT)				X		X
診断が確定的でない理由	X ^c			X ^e		
Visit 3 の臨床診断と Visit 2 の SPECT 画像評価の比較				X		
併用薬の再検討	X	X	X		X	
ベースラインの徴候と症状	X	X			X	
甲状腺ブロックの確認 ^a		X			X	
被験薬投与		X			X	
SPECT 撮像			X			X
SPECT 画像の視覚的評価			X			X
有害事象の評価 ^b			X			X ^f
画像の検査結果後の臨床診断						X
画像の検査結果の PS の評価 (支持/除外)			X			
試験の終了				X ^g		X

a : 甲状腺ブロックは各施設の標準的な手順に従って行った。

b : 投与から SPECT 撮像の完了まで。

c : 診断が未確定又は臨床診断と SPECT 画像 (Visit 2) に相違がある場合にのみ実施する。

d : 除外基準は、2 回目の SPECT 撮像を実施した被験者についてのみ確認した。

e : 臨床診断が未確定な被験者についてのみ実施した。

f : 投与から SPECT 撮像の完了まで実施した。

g : PS 又は non-PS の真の臨床診断 (Visit3 の臨床診断) が最初の SPECT 画像の視覚的評価と一致する場合のみ実施した。

2.7.6.9.4 症例構成

被験者集団に関するフローチャートをそれぞれ図 2.7.6.9-1 及び図 2.7.6.9-2 に示す。また、症例構成の内訳を表 2.7.6.9-2 に示す。

文書によるインフォームド・コンセントを得た 125 例を登録し、同意の撤回のあった 5 例を除外した 120 例が被験薬投与を受けた。被験薬を投与されたが併用禁止薬を使用していた 2 例を除外した 118 例を有効性解析対象集団とした。

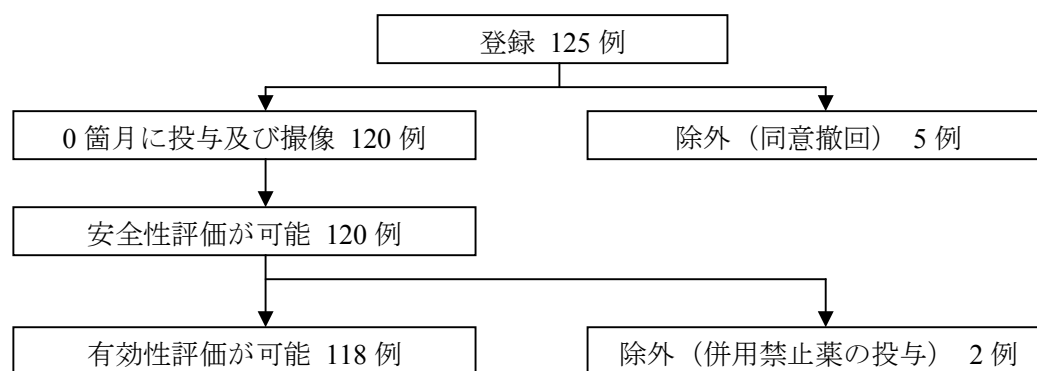
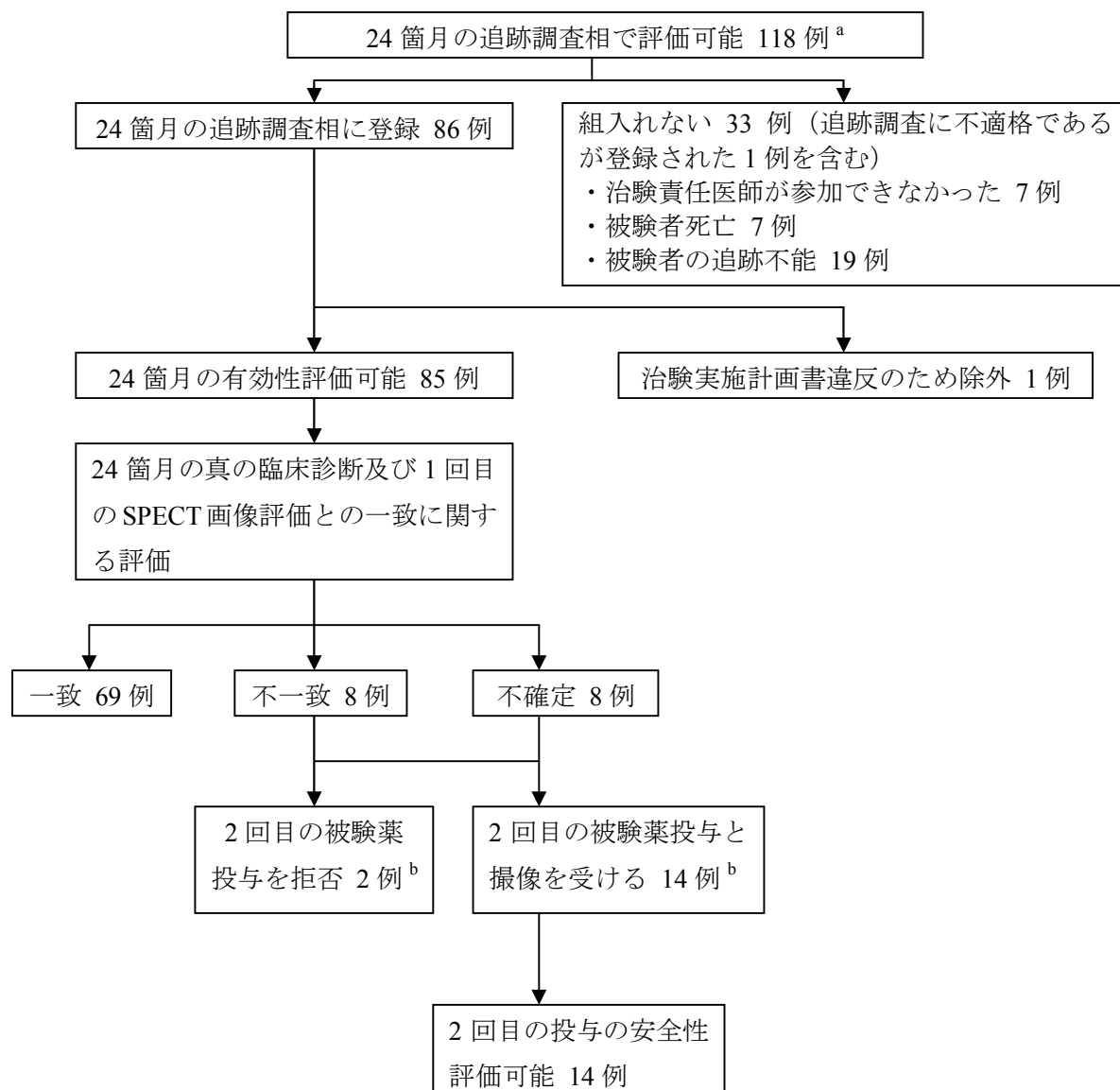


図 2.7.6.9-1 被験者集団に関するフローチャート - 1 回目の SPECT 撮像

24 箇月後の追跡調査相には、118 例のうち 86 例が組み入れられた。当該 86 例のうち、SOT（24 箇月時点での治験責任医師の臨床診断）との対比によって 78 例が PS 又は non-PS に臨床診断が確定され、ITD 集団とした。また、8 例は、24 箇月後の臨床診断でも診断が確定しなかった。

ITD 集団のうち、重大な治験実施計画書違反のない被験者の集団（PP 集団）は 77 例であった。PP 集団の全例（77 例）で臨床診断が確定し、47 例（61%）が PS、30 例（39%）が non-PS であった。これらのデータに基づき、本治験の検討対象である CUPS 患者群における PS の有病率は約 61%と推定された。この値は、DAT の画像化に用いる被験薬とは異なる薬剤 β -CIT を用いて実施された CUPS 患者群を対象とする試験（Jennings, 2004）で報告された有病率の 71%と同等であった。



a : SPECT 撮像を受け、重大な治験実施計画書違反のない被験者のみを、追跡調査治験相への参加に適格とした。

b : SPECT 撮像は、24 箇月時の臨床診断（Visit 3）が確定的でないか、又は臨床診断と Visit 2 の SPECT 画像と異なった被験者にのみ実施することとした。これらの被験者は追跡調査試験相の安全性解析対象集団に含める。

図 2.7.6.9-2 試験集団に関するフローチャート - 24 箇月後の追跡調査

表 2.7.6.9-2 症例構成の内訳

内訳	N
登録	125 例
除外症例	5 例
被験者の要求 ^a	5 例
1 回目の SPECT 撮像 (Visit 2) を受けた被験者 – 安全性解析対象集団	120 例
併用禁止薬の使用により除外	2 例
1 回目の SPECT 撮像を行い重大な治験実施計画書違反のない被験者 – 有効性解析対象集団	118 例
追跡調査試験に適格 ^b	118 例
追跡調査試験への組入れ	86 例
有効性評価可能 – 有効性解析対象集団	85 例
診断意図に基づく集団 (ITD)	78 例
治験実施計画書に適合した集団 (PP)	77 例
2 回目の SPECT 撮像 (Visit 4) を受けた被験者 ^c	14 例

N：各分類の被験者数。

ITD：1 回目の SPECT 撮像を受け、24 箇月後に真のスタンダードとなる PS 又は non-PS の評価を受けた被験者。

PP：重大な治験実施計画書違反のない ITD 集団の被験者。

a：5 例が Visit 2 前に同意を撤回して、被験薬の投与を受けなかった。

b：SPECT 撮像を受け、重大な治験実施計画書違反のなかった被験者のみを 24 箇月後の追跡調査に適格とした。

c：SPECT 撮像は、24 箇月時の臨床診断 (Visit 3) が確定的でないか、又は臨床診断と Visit 2 の SPECT 画像と異なった被験者にのみ実施することとした。これらの被験者は追跡調査試験相の安全性解析対象集団に含める。

2.7.6.9.5 試験成績

2.7.6.9.5.1 有効性

2.7.6.9.5.1.1 主要評価項目

(1) 1 回目の SPECT 画像評価の感度及び特異度

ITD 集団における 24 箇月後の追跡調査における治験責任医師の臨床診断を SOT とした場合の、1 回目の SPECT 画像読影の感度及び特異度を表 2.7.6.9-3 に示す。

ITD 集団における 1 回目の SPECT 画像評価（異常 [SDD あり] 又は正常 [SDD なし]）の有効性の感度は 97.9%（95%信頼区間：88.9, 99.9）、特異度は 76.7%（95%信頼区間：57.7, 90.1）であった。

表 2.7.6.9-3 1 回目の SPECT 画像読影の感度及び特異度 - ITD 集団

1 回目の SPECT 画像評価 (Visit 2)	真のスタンダード (24±6 箇月 (Visit 3) での臨床診断)		合計 n (%)
	PS n (%)	non-PS n (%)	
異常 (PS)	47 (60%)	7 (9%)	54 (69%)
正常 (non-PS)	1 (1%)	23 (29%)	24 (31%)
合計	48 (62%)	30 (38%)	78 (100%)
解析要約	統計	PS と non-PS	
感度	% (95%信頼区間)	97.9% (88.9, 99.9)	
特異度	% (95%信頼区間)	76.7% (57.7, 90.1)	

N : 各分類の被験者数

百分率は両評価を得た被験者数を分母として算出した。

2.7.6.9.5.1.2 副次評価項目

(1) SPECT 画像評価前後での臨床診断の感度及び特異度

SPECT 撮像前の臨床診断及び SPECT 撮像後の臨床診断について、感度及び特異度を表 2.7.6.9-4 に示す。

Visit 2 臨床診断 (SPECT 画像評価後) の感度は 87.2% (95%信頼区間 : 74.3, 95.2) であり、Visit 1 臨床診断 (SPECT 撮像前) の 68.1% (95%信頼区間 : 52.9, 80.9) から増加した。Visit 2 臨床診断の特異度は 70.0% (95%信頼区間 : 50.6, 85.3) であり、Visit 1 臨床診断の 36.7% (95%信頼区間 : 19.9, 56.1) からほぼ倍増した。

表 2.7.6.9-4 治験来院別の臨床診断 - ITD 集団

臨床診断の時点	臨床評価 レベル 1 区分	真のスタンダード(24±6 箇月 (Visit 3) での臨床診断) (N=78 ^a)		合計
		PS	non-PS	
Visit 1, SPECT 撮像前	PS, n (%)	32 (41%)	12 (15%)	44 (56%)
	non-PS, n (%)	8 (10%)	11 (14%)	19 (24%)
	不明確, n (%)	7 (9%)	7 (9%)	14 (18%)
Visit 2, SPECT 撮像に よる評価後	PS	41 (53%)	3 (4%)	44 (56%)
	non-PS	0 (0%)	21 (27%)	21 (27%)
	不明確	6 (8%)	6 (8%)	12 (15%)
合計		47 (60%)	30 (38%)	77 ^a (79%)

解析要約	統計	Visit 1	Visit 2
感度	% (95%信頼区間)	68.1% (52.9, 80.9) ^b	87.2% (74.3, 95.2) ^c
特異度	% (95%信頼区間)	36.7% (19.9, 56.1) ^b	70.0% (50.6, 85.3) ^c

N : Visit 3 で診断を受けた被験者数, n : 各区分の被験者数, PS : パーキンソン症候群.

ITD : 1 回目の SPECT 撮像を受け, 24 箇月後に真のスタンダードとなる PS 又は non-PS の評価を受けた被験者. 百分率は N を分母として算出した.

a : ITD 集団は N=78 であるが, 最初の臨床診断と SOT を比較して検証できたのは, 77 例であった.

b : Visit 1 PS と non-PS

c : Visit 2 PS と non-PS

(2) SPECT 画像評価の臨床診断への影響

SPECT 撮像前の臨床診断から撮像後の臨床診断への変化を評価することによって, SPECT 画像評価の臨床診断への影響を検討した.

神経科の治験責任医師が行った各被験者の Visit 1 臨床診断 (SPECT 撮像前) を, 同じ神経科医による同じ被験者への Visit 2 臨床診断 (SPECT 画像評価後) と比較した.

- Visit 1 臨床診断が PS であった被験者 67 例中 28 例 (42%) において, Visit 2 臨床診断は non-PS 又は不明確のいずれかであった.
- Visit 1 臨床診断が non-PS であった被験者 26 例中 14 例 (54%) において, Visit 2 臨床診断は PS 又は不明確のいずれかであった.
- Visit 1 臨床診断が不明確であった被験者 25 例中 19 例 (76%) において, Visit 2 臨床診断は PS または non-PS のいずれかであった.

全体での臨床診断は, PS が 67 例 (57%) から 63 例 (53%) に減少し, non-PS が 26 例 (22%) から 33 例 (28%) に増加した. 診断が不明確だった被験者では 25 例 (21%) から 22 例 (19%) に減少した (表 2.7.6.9-5).

表 2.7.6.9-5 臨床診断に対する SPECT 画像診断結果の影響

SPECT 撮像前 の診断 (Visit 1 臨床診断)	SPECT 画像評価後の診断 (Visit 2 臨床診断)			
	PS n (%)	non-PS n (%)	不明確 n (%)	合計 n (%)
PS	39 (33%)	16 (14%)	12 (10%)	67 (57%)
non-PS	10 (8%)	12 (10%)	4 (3%)	26 (22%)
不明確	14 (12%)	5 (4%)	6 (5%)	25 (21%)
合計	63 (53%)	33 (28%)	22 (19%)	118 (100%)

n=被験者数

(3) SPECT 画像の解釈が臨床診断の PS 確信度に及ぼす影響

患者が PS であることに対する各治験責任医師の確信度 (PS 確信度) を, SPECT 撮像の前後で比較した. 尺度は, 0% (患者が non-PS と確信している) から 100% (患者が PS と確信している) までとした. 尺度がいずれかの極値 (確信度の尺度が 24%以下又は 75%以上) であるならば, 未確定度は低いと考えた. 逆に, 中間の 2 区分に入る尺度 (確信度が 25%~74%) は, 診断が確定的でないと考えた.

PS 確信度の各区分における SPECT 画像の視覚的評価と合わせた結果を表 2.7.6.9-6 に示す. SPECT 画像読影により得られる情報は, PS 確信度に大きく影響した. SPECT 撮像前には, 79 例 (67%) が, 被験者の診断の未確定度が高いことを示す 25~74%の区分に分類された. SPECT 撮像後には, わずか 17 例 (14%) がこの区分に分類され, 大多数の被験者 (86%) が未確定度の低い区分 (PS 確信度が 75%以上の高値又は 24%以下の低値のいずれか) に分類された. 診断を事実上完全に確信することを表す尺度 0%又は 100%の被験者は, SPECT 撮像前にはいなかったが, 撮像後には, それぞれ 15%と 25%となった.

SPECT 画像評価の結果は, 治験責任医師の PS 確信度に影響を与えた. PS 確信度が 75%以上の被験者数は, SPECT 撮像前の 22 例 (19%) から撮像後の 62 例 (53%) に増加した. また, PS 確信度が 25%未満と報告された被験者数も, SPECT 撮像前の 17 例 (14%) から撮像後の 39 例 (33%) に増加した. PS 確信度が 25~74%と報告された被験者数においても, SPECT 撮像前の 79 例 (67%) から撮像後の 17 例 (14%) への減少が認められた. PS 確信度が不変であったのは 3 例のみであった.

SPECT 画像が異常と読影された被験者 73 例のうち, 33 例と 29 例は, それぞれ確信度の高い 75~99%及び 100%の区分に分類された. SPECT 画像が正常と読影された被験者 44 例のうち, 17 例及び 20 例は, それぞれ確信度の低い 0%及び 1~24%の区分に分類された.

表 2.7.6.9-6 PS 確信度に対する SPECT 画像読影の結果の影響

PS 確信度 (%)	PS 確信度を分類した結果 (n=118)		Visit 2 の SPECT 画像の視覚的評価		
	SPECT 撮像前 n (%)	SPECT 撮像後 n (%)	異常 n (%)	正常 n (%)	不明確 n (%)
0	0 (0%)	18 (15%)	1 (1%)	17 (14%)	0 (0%)
1～24	17 (14%)	21 (18%)	1 (1%)	20 (17%)	0 (0%)
25～49	30 (25%)	7 (6%)	2 (2%)	5 (4%)	0 (0%)
50～74	49 (42%)	10 (8%)	7 (6%)	2 (2%)	1 (1%)
75～99	22 (19%)	33 (28%)	33 (28%)	0 (0%)	0 (0%)
100	0 (0%)	29 (25%)	29 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
合計	118	118	73	44	1

n=被験者数

図 2.7.6.9-3 に、PS 確信度の変化を表す。SPECT 撮像前には、大部分の被験者が確信度 25～74% の区分に分類された。SPECT 撮像後、この区分の被験者の割合が顕著に減少すると同時に、確信度が高い区分（確信度が 75%以上）又は低い区分（確信度が 25%未満）の被験者の割合が増加し、被験者が PS である又は PS でないことに対する確信度が、それぞれ増加したことが示された。

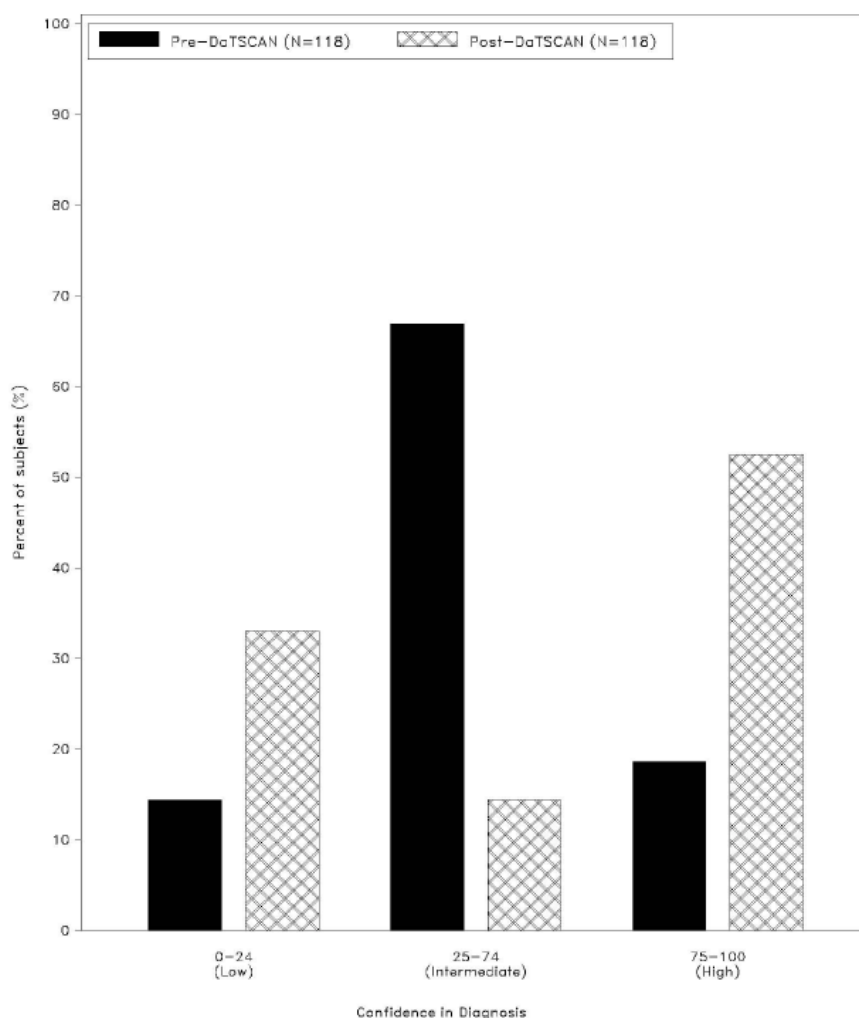


図 2.7.6.9-3 PS 確信度に対する SPECT 画像の視覚的評価結果の影響

- 1 回目の SPECT 撮像の有効性解析対象集団

(4) SPECT 画像の解釈が診療計画に及ぼす影響

Visit 2 における SPECT 撮像後の被験者の診療計画について Visit1 から変更した内容とその被験者数及び割合を表 2.7.6.9-7 に示す。各被験者の SPECT 画像診断結果が入手可能になる前 (Visit 1) と、可能になった後 (Visit 2) の被験者の診療計画を比較し、85 例 (72%) が SPECT 撮像の結果に基づいて診療計画を変更されたことが示された。この変更は、新しい治療法の開始 (41 例, 35%), 追跡調査の変更 (25 例, 21%), 治療の中止 (18 例, 15%), 予定されていた検査の取りやめ (28 例, 24%) などであった。

表 2.7.6.9-7 被験者の診療計画に対する SPECT 画像読影の結果の影響

Visit 2 の SPECT 撮像後の被験者の診療計画 (N=118)	n (%)
Visit 1 時の診療計画を変更しない	33 (28%)
診療計画を変更	85 (72%)
追跡調査の変更	25 (21%)
新しい治療法の開始	41 (35%)
治療の中止	18 (15%)
負荷試験	8 (7%)
その他の診断検査	7 (6%)
その他の措置	18 (15%)
以前に予定した負荷試験の取りやめ	18 (15%)
以前に予定したその他の診断検査の取りやめ	10 (8%)
以前に予定したその他の措置の取りやめ	12 (10%)
措置を行わない	2 (2%)

n = 各分類の被験者数。

百分率は診療計画を Visit 2 時に記録した被験者数を分母として算出した。

被験者は、診療計画変更の複数の区分のそれぞれに計数できることとした。

Visit 2 から Visit 3 までの間の診療計画の変更についても検討した。Visit 3 時の臨床的評価により、54/78 例 (69%) の診療計画が変更された。これらの結果を表 2.7.6.9-8 に示す。また、同表の右欄には診療計画が変更された被験者 (54 例) のうち、SPECT 画像読影の結果に基づく変更のあった被験者数を示す。診療計画に変化があった被験者のうち、26 例 (48%) は治療法を変更し、新しい治療法 20 例 (37%), 治療薬の用量/間隔の変更 9 例 (17%), 治療の中止 11 例 (20%) などが含まれ、4 例 (7%) がその他の診断検査を受け、13% は追跡調査の来院回数に変更があった。

表 2.7.6.9-8 患者の診療計画に対する 24 箇月時点での SPECT 画像診断結果の影響 - ITD 集団

24 箇月時の被験者の診療計画 (N=78)	n (%) ^a	SPECT 画像評価 (Visit 2 ^b) に基づく変更
Visit 2 時の診療計画を変更しない	24 (31%)	
診療計画を変更	54 (69%)	29 (54%)
治療法を変更	46 (59%)	26 (48%)
新しい治療法	34 (44%)	20 (37%)
治療薬の投与量/間隔を変更	20 (26%)	9 (17%)
治療を中止	18 (23%)	11 (20%)
診断検査	8 (10%)	4 (7%)
負荷試験	0 (0%)	0 (0%)
MRI	3 (4%)	2 (4%)
ドパミン D2 SPECT	3 (4%)	2 (4%)
その他	6 (8%)	2 (4%)
追跡調査の来院回数を変更	11 (14%)	7 (13%)
その他	2 (3%)	1 (2%)

n=被験者数

被験者は、診療計画を複数変更する場合がある。

a：百分率は、24 箇月時 (Visit 3) に診療計画が記録された被験者数を分母として算出した。

b：百分率は、24 箇月時に診療計画が変更された被験者数を分母として算出した (N=54)。

(5) SPECT 撮像に伴う臨床診断及び診療計画の変更の適切性

本項の解析では、SPECT 撮像前と撮像後の診断を、診療計画の変更及び SPECT 画像評価の精度と関連付けた。この解析の目的は、SPECT 画像によって得られた情報に基づいた診療計画の変更の適切性を判定することであった。解析では、診療計画の変更が真の陽性又は真の陰性である SPECT 撮像結果に基づくことが判明した場合に、この変更は適切であったと考え、また、偽陽性又は偽陰性の SPECT 撮像結果に基づく場合は不適切であったと考えた。

SPECT 撮像の前後の評価と臨床診断、診療計画の変更に関する状況及び SPECT 撮像の視覚的評価と SOT を比較した結果を表 2.7.6.9-9 に示す。

53 例に診療計画の変更があった (表中では灰色で強調表示)。SPECT 画像評価の結果は、53 例中 42 例 (79%) が真の陽性又は真の陰性であった (31 例が真の陽性で、11 例が真の陰性)。これは診療計画に変更があった被験者のほぼ 80%にあたり、変更が真の SPECT 画像評価に基づいた、おそらく適切な変更であったことを示唆している。

表 2.7.6.9-9 診療計画に関する SPECT 撮像前後での評価と 24 箇月時の臨床診断 (SOT) との対比 - ITD 集団

SPECT 撮像前の診断 (Visit 1)	SPECT 撮像後の診断 (Visit 2)	SPECT 画像により診療計画が変化したか?	SPECT 画像評価が真の陽性の被験者の N (%)	SPECT 画像評価が真の陰性の被験者の N (%)	SPECT 画像評価が偽陽性の被験者の N (%)	SPECT 画像評価が偽陰性の被験者の N (%)
PS	PS	Y	19 (100.0%)	-	0 (0.0%)	-
		N	9 (100.0%)	-	0 (0.0%)	-
PS	non-PS	Y	-	6 (100.0%)	-	0 (0.0%)
		N	-	4 (100.0%)	-	0 (0.0%)
PS	不明確	Y	-	-	1 (20.0%)	4 (80.0%)
		N	-	-	1 (100.0%)	0 (0.0%)
non-PS	non-PS	Y	-	4 (100.0%)	-	0 (0.0%)
		N	-	4 (100.0%)	-	0 (0.0%)
non-PS	PS	Y	7 (87.5%)	-	1 (12.5%)	-
		N	0 (0.0%)	-	1 (100.0%)	-
non-PS	不明確	Y	-	-	1 (50.0%)	1 (50.0%)
		N	-	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不明確	不明確	Y	-	-	1 (50.0%)	1 (50.0%)
		N	-	-	2 (100.0%)	0 (0.0)
不明確	PS	Y	5 (83.3%)	-	1 (16.7%)	-
		N	1 (100.0%)	-	0 (0.0%)	-
不明確	non-PS	Y	-	1 (100.0%)	-	0 (0.0%)
		N	-	2 (100.0%)	-	0 (0.0%)

n=被験者数

百分率は、行ごとに得られる合計を分母として算出した。

ITD=1 回目の SPECT 撮像を受け、24 箇月後に真のスタンダードとなる PS 又は non-PS の評価を受けた被験者。

(6) SPECT 撮像に伴う PS 確信度の変化と SPECT 画像評価の精度及び診療計画の変更と相関性

SPECT 撮像に伴う PS 確信度の変化は、SPECT 画像評価の精度及び診療計画の変更と相関していた。PS 確信度の増加は真の陽性である SPECT 画像評価の精度が高いことに関連し、また、PS 確信度の減少は真の陰性である SPECT 画像評価の精度が高いことに関連すると考えられた。また、診療計画の変更が真の陽性又は真の陰性の SPECT 画像評価の精度が高いことに関連することも考えられた。結果を表 2.7.6.9-10 に示す。

PS 確信度が増加した 52 例のうち

- ・ 43 例 (83%) で、真の画像評価が得られた (真の陽性 41 例及び真の陰性 2 例)。
- ・ 41 例 (79%) で、診療計画の変更が報告され、これらの 41 例中 31 例 (75.6%) では真の陽性の画像評価が得られた。

PS 確信度が減少した (non-PS であることの PS 確信度が増加した) 24 例のうち

- ・ 19 例 (79%) で、真の画像評価が得られた (19 例が真の陰性)。
- ・ 11 例 (46%) で、診療計画の変更が報告され、これら 11 例中 9 例 (82%) では真の陰性の画像評価が得られた。

以上より、PS 確信度が変化した症例の約 80%は真の SPECT 画像評価に基づくものであり、そのような（真の SPECT 画像評価に基づく）PS 確信度の変化は、診療計画の変更と関連することが示された。

表 2.7.6.9-10 SPECT 撮像後の診療計画に関する評価と 24 箇月時の臨床診断（SOT）との対比

SPECT 撮像に伴う診断確信度の変化	SPECT 画像により診療計画が変化したか？	SPECT 画像評価が真の陽性の被験者の N (%)	SPECT 画像評価が真の陰性の被験者の N (%)	SPECT 画像評価が偽陽性の被験者の N (%)	SPECT 画像評価が偽陰性の被験者の N (%)
増加	Y	31 (75.6%)	2 (4.9%)	3 (7.3%)	5 (12.2%)
	N	10 (90.9%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)
変化なし	Y	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
	N	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
減少	Y	0 (0.0%)	9 (81.8%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)
	N	0 (0.0%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)

n=各分類の被験者数。

百分率は行ごとに得られる合計を分母として算出した。

Visit2 時に不明確であった診断は、適応可能な場合に偽陽性/偽陰性として計数する。

ITD：1 回目の SPECT 撮像を受け、24 箇月後に真のスタンダードとなる PS 又は non-PS の評価を受けた被験者。

(7) 2 回目の SPECT 画像評価の有用性（Visit 4）

本報告では言及しないが、2 回目の SPECT 画像評価の結果、14 例（57.1%）中 8 例で 1 回目と 2 回目の SPECT 画像評価の結果が一致した。臨床診断が確定されなかった 8 例中 7 例（症例の 87.5%）で診断の確立に役立った（PS 2 例及び non-PS 5 例）。1 例のみは、2 回とも画像が正常で、診断が確定されないままであった。

2.7.6.9.5.2 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い、器官分類別では、MedDRA/J ver.14.1 の SOC、症状別では、PT を使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.9-11 に示す。本治験に登録した 125 例のうち、同意撤回により除外となった 5 例を除く 120 例を安全性解析対象集団とした。なお、本治験での 2 回目の SPECT 撮像を行った 14 例の被験者についても安全性評価を行い、いずれの被験者においても有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.9-11 有害事象の要約

項目	PS	その他	不明	合計
安全性解析対象例数	61	34	25	120
有害事象発現例数 (%)	4 (7)	2 (6)	1 (4)	7 (6)
被験薬との関連性が否定できない有害事象発現例数 (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	2 (2)
死亡例数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
高度の有害事象発現例数 (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
治験中止を引き起こした有害事象発現例数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査値異常変動発現例数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
被験薬との関連性が否定できない臨床検査異常変動発現例数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

PS＝パーキンソン症候群

2.7.6.9.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.9-12 に示す。また、2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.9-13 に示す。

本治験における被験薬との因果関係を問わない有害事象の発現率は、6% (7/120 例) であった。2 例以上に発現した有害事象は、浮動性めまい 2 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の発現率は 2% (2/120 例) であり、発現した有害事象は、腹痛、下痢及び多幸気分であった。

本治験で死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例で認められ、発現した事象は腹痛及び下痢であった。当該有害事象は治験責任医師により被験薬との因果関係が不明と判定されたが、当該症例は腸管癌であったため、その症状であると推察された。

被験薬の有効成分であるイオフルパンの薬理作用を示唆する有害事象は多幸気分 1 例であり、治験責任医師により被験薬に関連ありと判定されたが、軽度であり回復した。

表 2.7.6.9-12 有害事象の発現例数 (%)

項目	例数 (%)
安全性解析対象例数	120
有害事象発現例	7 (6)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	2 (2)
高度の有害事象発現例	1 (<1)
死亡例	0 (0)
重篤な有害事象発現例	1 (<1)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0)
臨床検査値異常変動発現例	—
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	—

表 2.7.6.9-13 有害事象の発現例数 (2 例以上)

項目	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
安全性解析対象例数	120	120
有害事象発現例数 (%)	7 (6)	2 (2)
神経系障害	4 (3)	0 (0)
浮動性めまい	2 (2)	0 (0)

2.7.6.9.5.2.2 重篤な有害事象

本治験で、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例で、下痢及び腹痛が認められた。詳細を示す。

(1) 【症例番号】 011-0001

【年齢】 71 歳，【性別】 男性

【診断名】 PS

【既往歴】 心不全，前立腺肥大ほか

【前治療薬及び併用薬】 カルビドパ-L-DOPA 合剤，エナラプリル，アセチルサリチル酸，タムスロシン，ルゴール

【経過】 20■年■月■日に、被験薬（185MBq）が静脈内投与された。20■年■月■日（被験薬投与3日後）に、下痢及び腹痛を発現した。20■年■月■日（被験薬投与15日後）に入院した。その後、腸管癌と診断された。

【被験薬との関連性】 治験責任医師は被験薬との関連性を「不明」と評価した。腸管癌がこれらの症状の原因である可能性が最も高かった。

2.7.6.9.5.2.3 高度の有害事象

本治験で、高度と判定された有害事象は腹痛及び下痢の1例であり、他の6例はいずれも軽度であった。

2.7.6.9.5.2.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.5.2.5 臨床検査値異常変動

臨床検査値の評価は実施しなかった。

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

バイタルサイン、心電図、身体検査は実施しなかった。

2.7.6.9.6 結論

24箇月時の診断をSOTとした場合、1回目のSPECT画像読影（Visit 2）での感度及び特異度は、それぞれ97.9%及び76.7%であった。

SPECT画像は神経科医の臨床診断、PS確信度及び被験者の診療計画に大きく影響した。

被験者の52%は、SPECT撮像後の臨床診断と撮像前の臨床診断が異なった。

SPECT画像評価の前後における臨床診断の感度と特異度を（24箇月時の臨床診断をSOTとして使用して）測定したところ、SPECT画像評価後の神経科医の臨床診断は、評価前の臨床診断よりも正確であった。感度はSPECT撮像前の68.1%から撮像後の87.2%に増加し、また特異度は、SPECT画像評価前の36.7%から評価後の70.0%へとほぼ2倍の増加を示した。

SPECT画像は、神経科医のPS確信度にも大きく影響した。SPECT撮像前は、大部分の被験者がPS確信度25～74%の区分に分類され、診断が確定的でないことが示唆された。SPECT撮像後、この区分の被験者の割合が顕著に減少すると同時に、PS確信度が高い区分（PS確信度が75%以上）又は低い区分（PS確信度が25%未満）の被験者の割合が増加し、それぞれ被験者がPSである又はPSでないかのPS確信度の増加（すなわち、未確定度の減少）が示された。

診療計画は、SPECT画像の視覚的評価の結果に基づき、72%の被験者で変更された。これらの変更は、新しい治療法の開始、以前の治療法の中止、以前に予定した検査の取りやめなどであった。この結果は、SPECT撮像は臨床診断及び診療計画に明確な影響があることを示唆している。

24箇月時の2回目のSPECT画像評価は、以前に診断が確定的でなかった被験者の診断の確立に有用で、さらに診断と前回の画像評価がそれまで相違していた患者の診断確定にも有用であることが示された。

安全性について、因果関係を問わない有害事象の発現率は 6% (7/120 例) であった。2 例以上に認められた事象は、浮動性めまいが 2 例であった。また、2 回目の SPECT 撮像を行った 14 例において有害事象は発現しなかった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は 2% (2/120 例) であり、腹痛、下痢及び多幸気分が各 1 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例で、下痢及び腹痛が認められた。その他の重要な有害事象は認められなかった。なお、被験薬の有効成分の薬理作用を示唆する有害事象は、多幸気分が 1 例であり、治験責任医師は、被験薬投与に関連ありと判断した。

臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査は実施しなかった。

本治験において、過去の試験と同様に、被験薬が安全で忍容性が良好な放射性医薬品であることが確認された。

2.7.6.10 海外第Ⅱ相試験 [PDT02005 試験] : 資料番号 5.3.5A.4-1 (評価)

2.7.6.10.1 試験の概略

試験の目的	主要目的 血管性パーキンソニズム患者, 脳血管疾患患者及び健康成人を鑑別する上での DaTSCAN を用いる SPECT の感度と特異度について調べること. 副次目的 DaTSCAN の単回静脈内投与後の安全性パラメータ(血液学的検査, 血液生化学検査, 凝固検査, 尿検査, バイタルサイン, 心電図, 曝露状況, 身体検査) 及び有害事象プロファイルを評価すること.
試験の種類	有効性及び安全性の検討 (探索)
対象	選択基準: 以下の選択基準に基づき治験責任医師が血管性パーキンソニズム及び/又は脳血管疾患の症状が認められる被験者を選択してスクリーニングした. (1) 本治験に関する情報, 指示及び助言を理解しており, 本治験における要求事項に従いかつ規定の評価時点で治験実施医療機関への来院を行う能力及び意思があると, 治験責任医師が判断した者. また, 協力的であると判断され, 本治験参加のための同意説明文書を提出した者. (2) 40~85 歳の男女. (3) スクリーニングにあたって, 被験者を以下のように症状の性質ごとに 4 つの疾患群に分類した. 第 1 群 パーキンソニズムの主徴(運動緩慢, 固縮又は振戦)が 1 つ以上みられ, 持続性高血圧, 一過性脳虚血発作(以下, TIA)又は脳卒中の既往歴があり, CT 又は MRI において脳血管疾患を示す画像上の変化がみられる者. 第 2 群 パーキンソニズムの主徴(運動緩慢, 固縮又は振戦)が 1 つ以上みられ, 持続性高血圧, TIA 又は脳卒中の既往歴があり, CT 又は MRI において脳血管疾患を示す画像上の変化がみられない者. 第 3 群 持続性高血圧, TIA 又は脳卒中の既往歴があり, CT 又は MRI において脳血管疾患を示す画像上の変化がみられ, パーキンソニズムの主徴がみられない者. 第 4 群

	持続性高血圧、TIA 又は脳卒中の既往歴があり、CT 又は MRI において脳血管疾患を示す画像上の変化がみられず、パーキンソニズムの主徴がみられない者。 (4) 本治験の開始時において妊娠していないことを保証するために、妊娠可能な女性被験者についてはスクリーニング時の β-HCG 妊娠検査が陰性であること。また、妊娠可能でない女性は避妊手術を受けたか又は閉経後（1 年以上）の女性とした。 除外基準： 以下の理由のいずれかに該当した被験者は、本治験から除外した。 (1) うつ病以外の精神病の既往歴を有する者。 (2) 反復性頭部外傷の既往歴を有する者。 (3) 脳炎の確定診断を受けたことがある者。 (4) 発症時点で神経遮断薬の投与を受けた者、又は MPTP を使用した者。 (5) 以下のような、MSA 又は PSP を示唆する特徴がみられる者。 1) 核上性注視麻痺がある。 2) 小脳徴候がある。 3) 初期の重度自律神経障害がある。 4) 初期の重症認知症である。 5) バビンスキー徴候陽性である。 ただし、これらの徴候が脳血管疾患で説明できないこととする。 (6) ET の確定診断を受けたか又はそれを疑われたことがある者。 (7) DAT への被験薬の結合と直接競合することにより、線条体取込みとの相互作用が知られている又はその疑いのある薬剤を併用している者。 (8) 被験薬又はヨウ素の薬物動態との相互作用が知られている又はその疑いのある病態（腎機能障害、肝機能障害など）がみられる者。 注：本治験では臨床検査結果に基づき「障害」を以下のとおりに定義した。 ・腎機能障害：血中クレアチニンが正常範囲の 3 倍。 ・肝機能障害：肝トランスアミナーゼが正常範囲の 3 倍、又は γ-GTP が正常範囲の 5 倍。 (9) 年間 15mSv 以上の職業被曝のある者。 (10) 薬物乱用やアルコール乱用の現症又は既往歴を有する者。 (11) スクリーニング前 3 箇月以内に他の被験薬の治験に参加したか、スクリーニング前 5 半減期以内の期間に未承認／既承認の放射性医薬品を投与されたかの、両方又は片方に該当する者。
--	--

	(12) 過去に本治験に参加したことのある者. (13) 個々の被験者の状況に照らして治験責任医師が臨床的に重要と考えた、正常範囲を 10%以上外れた臨床検査値（血中クレアチニン、肝トランスアミナーゼ、γ-GTP を除く）がみられる者. (14) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は本治験期間内若しくは本治験終了後 3 月経周期以内の期間に妊娠を計画している女性. (15) 妊娠する可能性があり、かつ許容できる避妊方法（子宮内避妊用具、経口避妊薬若しくは避妊デポ剤、ダイアフラム、又はコンドームと避妊クリーム若しくはフォームとの併用）を用いていない女性.
試験薬剤	DaTSCAN
投与方法・評価期間、SPECT 撮像	被験薬の投与は安静位で行った。静脈を確保した後に、検定日時における放射能として 125～174MBq（投与量は 185MBq を超えてはならなかった）となる単回静脈内投与（2.5mL）を各被験者に行った。放射能を投与前に正確に測定し、使用する撮像装置に合わせて調整した。 投与の 3～6 時間後に SPECT 撮像を行った。SPECT 画像の収集は、多検出器シングルスライスシステムを用いて行った。
評価項目	有効性： 主要評価項目 有効性主要評価項目は、SPECT 画像に基づいて治験実施医療機関の治験担当医師（核医学専門医）が行う被験薬の線条体集積に関する視覚的評価とした。 副次評価項目 ROI の半定量的評価は副次的なものとみなし、これには以下を含めた。 (1) 線条体、尾状核及び被殻における非特異的集積に対する特異的集積の比。 (2) 線条体、尾状核及び被殻の同側における特異的集積に対する対側の特異的集積の比（対側とは、臨床症状がみられる側の対称側を指す）。 (3) 尾状核への特異的集積に対する被殻への特異的集積の比。 (4) 同側線条体への集積と対側線条体への集積の間の非対称性指数の評価。 互いに 5mm 間隔の被験薬の集積が最も高い 3 つの断面に対して、尾状核、被殻及び後頭葉皮質に対応する ROI が含まれた標準的なテンプレートを用いた。テンプレートは MN1305 (Montreal Neurological Institute) データベースとそれに関連した確率マップ (International

	Consortium for Brain Mapping に受け入れられたもの) から作成した。 全ての領域について、脳の大きさに照らしたグローバルスケーリングを行った。視覚的な確認に基づき、尾状核の ROI の前端が左右尾状核の前端に対応するように各画像上にテンプレートを配置した。後頭葉皮質の ROI (左右) の位置が受け入れられ、その位置に固定した。次いで両側の尾状核の ROI を側方に動かし、視覚的に確認した尾状核の上に ROI 全体が重なるようにした。同様の側方への移動を行うことにより、被殻の ROI が尾状核の ROI と隣接するように配置した。 各評価を脳の左右両側について行った。各被験者について得たデータ (上記の 1~4) を解析により比較した。 安全性： 下記項目を収集し、安全性を評価した。 (1) 有害事象 (2) 臨床検査： ・血液学的検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球分画，血小板数，プロトロンビン時間 ・血液生化学的検査：Na, K, 尿素窒素，クレアチニン，アルブミン，総ビリルビン，AST (GOT) , ALT (GPT) , ALP, LDH, γ-GTP, CPK-MB 分画 ・尿検査：比重，白血球，pH，アルブミン，糖，ケトン体，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ヘモグロビン (3) バイタルサイン：血圧，心拍数 (4) 12 誘導心電図						
評価基準	有効性： (1) 有効性の主要評価項目： 有効性主要評価項目は、SPECT 画像に基づいて治験担当医師（核医学専門医）が行う被験薬の線条体集積に関する視覚的評価とした。 SPECT 画像は以下の基準に従って分類した。 <table border="1" data-bbox="560 1686 1396 2072"> <thead> <tr> <th>被験薬 SPECT 画像分類</th><th>分類基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常</td><td>正常画像は、左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。</td></tr> <tr> <td>異常タイプ 1 (ヘミパーキンソン)</td><td>非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。患者の最初の症状発現側と対側の被殻での集積量低下がみられる割合が高く、集積は極めて低い</td></tr> </tbody> </table>	被験薬 SPECT 画像分類	分類基準	正常	正常画像は、左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。	異常タイプ 1 (ヘミパーキンソン)	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。患者の最初の症状発現側と対側の被殻での集積量低下がみられる割合が高く、集積は極めて低い
被験薬 SPECT 画像分類	分類基準						
正常	正常画像は、左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は、左右両側にほぼ同等の集積があり、ほぼ左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し、画像の中心付近に分布する。						
異常タイプ 1 (ヘミパーキンソン)	非対称の集積であり、片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し、対側の脳半球では顕著な変化を示す。患者の最初の症状発現側と対側の被殻での集積量低下がみられる割合が高く、集積は極めて低い						

		はみられないという特徴を有する。その結果、集積はほぼ円形の領域に限定される。
	異常タイプ 2 (中期)	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に限局して集積し、2つのほぼ円形となる。
	異常タイプ 3 (後期)	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き、結果としてコントラストが著しく低下し、画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。

なお、異常であったが上記に記述できなかった画像は、異常な血管型として評価した。

(2) 有効性の副次評価項目：

以下のように ROI の半定量的評価を行った。

- ・ 線条体、尾状核及び被殻の特異的取込みと非特異的取込みの比率
- ・ 対側と同側の線条体、尾状核及び被殻の特異的取込みの比率
- ・ 尾状核と比較した被殻における特異的取込みの比率
- ・ 同側と対側の線条体取込み間の非対称性指数の評価

安全性：

(1) 有害事象の重症度の判定基準

軽度：容易に耐えられ、不快感がわずかであり、日常活動又は睡眠の妨げとならないもの。

中等度：かなりの不快感をもたらす、通常の日活動又は睡眠の妨げとなるもの。

高度：通常の日活動又は睡眠ができなくなるもの。

身体機能を奪われるもの：最も高度な／生命を脅かす事象。

(2) 有害事象の重篤度の判定基準

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 6) 薬剤によるあらゆる重篤な有害事象

(3) 重要な有害事象の判定基準

- 1) 目立った血液学的異常又はその他の臨床検査値異常としての非重篤な有害事象
- 2) 薬剤投与の中止、減量又は重要な治療の追加などの介入に至った有害事象

(4) 因果関係の判定基準

	因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「疑いあり（合理的な因果関係の可能性あり）」、「おそらく関連あり」、「不明」で評価した。
目標症例数及びその設定根拠	過去の試験で得られた結果に基づき、感度及び特異度は 90% となると推定した。 本治験において感度及び特異度を 30 パーセントポイントの範囲内まで推定（すなわち信頼区間下限値が 60%）するためには、血管性パーキンソニズムの主徴がみられる異常症例が 20 例（第 1 群と第 2 群でそれぞれ 10 例）必要である。異常であると予測されるのは血管性パーキンソニズムの主徴がみられる被験者のうちの 80% に過ぎないことから、血管性パーキンソニズムの主徴がみられる被験者を計 26 例（第 1 群と第 2 群でそれぞれ 13 例）募集する必要があった。 血管性パーキンソニズムの主徴がみられない被験者に関しては、本治験において感度及び特異度を 30 パーセントポイントの範囲内まで推定（すなわち信頼区間下限値が 60%）するためには、血管性パーキンソニズムの主徴がみられない正常症例が 20 例（第 3 群と第 4 群でそれぞれ 10 例）必要であった。異常であると予測されるのは血管性パーキンソニズムの主徴がみられない被験者のうちの 10% に過ぎないことから、血管性パーキンソニズムの主徴がみられない被験者を計 24 例（第 3 群と第 4 群でそれぞれ 12 例）募集する必要があった。
解析方法	有効性： 連続変数の要約には記述統計を使用した。分類別データの要約には頻度数と百分率を使用した。各被験者グループについて、全データの個々の被験者のデータリストを作成した。特に記載のない限り、統計検定は全て有意水準 5% で行った。群間比較試験としなかった。有効性の主要評価項目については、作業臨床診断（working clinical diagnosis）を標準として使用し、施設での読影を各比較グループ（すなわち、グループ 1 とグループ 3、グループ 2 とグループ 4、グループ 1 とグループ 4）の比較試験の試験診断（test diagnosis）として使用した。 有効性の副次評価項目については、作業臨床診断を標準として使用し、定量的読影を各比較の試験診断として使用した。有効性の主要評価項目及び副次評価項目の両方について、2 つの該当グループを識別する感度を 95% 信頼区間下限値と共に算出した。
治験実施医療機関及び治験責任医師	〃
治験実施期間	19 〃 年 〃 月 〃 日－20 〃 年 〃 月 〃 日

2.7.6.10.2 試験デザイン

本試験は、血管性パーキンソニズム及び／又は脳血管疾患を有する患者を対象とした第Ⅱ相単一施設非比較単回投与オープン試験であった。

2.7.6.10.3 試験スケジュール

本試験の手順を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 試験のフローチャート

評価項目	スクリーニング	撮像来院 ^a		撮像後の追跡調査来院 ^b	電話問診 ^c
		投与前	投与後		
同意取得	X				
人口統計学的特性	X				
既往歴／手術歴	X				
パーキンソニズム／振戦の徴候と症状	X				
併用薬の調査 ^d	X	X		X	X
身体検査／バイタルサイン（血圧、心拍数）	X	X	X	X	
心電図（12誘導）	X			X	
臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）	X	X		X	
妊娠検査（血清β-HCG検査）	X	X		X	
ベースラインの症状及び徴候	X	X			
甲状腺ブロック		X			
SPECTデータの取得			X		
有害事象の評価			X	X	X
血管性パーキンソニズムの特徴がみられる被験者					
H&Y 評価	X				
UPDRS（Part III）評価	X				
負荷試験（行う場合） ^e	X				

H&Y=Hoehn&Yahr, UPDRS=パーキンソン病統一尺度。

a：SPECT画像の取得はDaTSCAN投与から3時間後以降かつ6時間後以前に行った。

b：評価は試験実施医療機関でSPECT撮像から1～3日後に実施した。

c：電話問診は投与7日後に実施し、これを被験者との最後の接触とみなした。

d：併用薬の調査には、甲状腺ブロック剤の服用に関する服薬遵守の確認を含めた。

e：新規の被験者に対しては、UPDRS（Part III）に基づき治療に対する反応を確認するためのルーチンの臨床評価の一環として、アポモルフィン又はL-DOPAによる負荷試験を行うことができる。

2.7.6.10.4 症例構成

被験者の内訳を表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-2 被験者の内訳

内訳	例数 (%)
組入れ・スクリーニング症例	60 (100.0)
投与前除外症例	9 (15.0)
被験薬投与症例	51 (85.0)
安全性評価可能症例 (投与症例)	51 (85.0)
有効性評価可能症例 (撮像症例)	50 (83.3)
治験完了症例	50 (83.3)
治験中止症例	10 (16.7)

被験者の症状により、4つの疾患群に分類し、表 2.7.6.10-3 に示す。

表 2.7.6.10-3 被験者の分類

	パーキンソニズムの主徴	皮質下虚血を示唆する CT 又は MRI 画像上の放射線学的変化
第 1 群	あり	あり
第 2 群	あり	なし
第 3 群	なし	あり
第 4 群	なし	なし

全体で 60 例を本治験に登録してスクリーニングを行い、うち 51 例 (85%) に対して被験薬を投与した。18 例を第 1 群に、8 例を第 2 群に、14 例を第 3 群に、11 例を第 4 群にそれぞれ割り付けた。被験薬投与を受けた被験者 12 は、閉所恐怖症を理由に、SPECT 撮像を完了する前に中止となった。計 50 例 (83.3%) が本治験を完了した。被験薬投与症例の全てが撮像後の追跡調査来院を行った。

2.7.6.10.5 試験成績

2.7.6.10.5.1 有効性

2.7.6.10.5.1.1 主要評価項目

群別、UPDRS スコア別、及び H&Y ステージ別にまとめた被験薬の SPECT 画像の視覚的評価の結果を表 2.7.6.10-4 及び表 2.7.6.10-5 に示した。

表 2.7.6.10-4 群別での SPECT 画像の視覚的評価結果のまとめ

被験者	正常	異常	血管異常	合計
第 1 群	1	12	4	17
第 2 群	1	7	0	8
第 3 群	11	1	2	14
第 4 群	11	0	0	11
合計	24	20	6	50

表 2.7.6.10-5 UPDRS スコア別及び H&Y ステージ別での SPECT 画像の視覚的評価のまとめ

	治験実施医療機関での読影		
	正常	異常	合計
UPDRS			
UPDRS=0	22/25 (88%)	3/25 (12%)	25
UPDRS>0	2/25 (8%)	23/25 (92%)	25
合計	24/50 (48%)	26/50 (52%)	50
H&Y ステージ			
0	22/25 (88%)	3/25 (12%)	25
1.0	1/7 (14%)	6/7 (86%)	7
1.5	0	0	0
2.0	1/7 (14%)	6/7 (86%)	7
2.5	0	5/5 (100%)	5
3.0	0	6/6 (100%)	6
合計	24/50 (48%)	26/50 (52%)	50

PS 患者（血管異常がみられないもの）における明確に規定された異常のパターン（3 種類）が、過去の試験から確認されている。

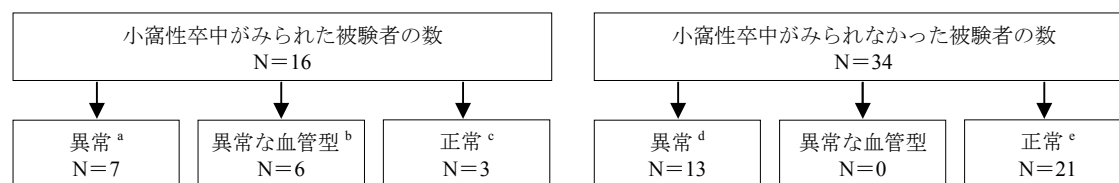
大脳基底核の領域に虚血があることを示唆する画像所見がみられた被験者とみられなかった被験者で得られた画像の概略を、図 2.7.6.10-1 に示した。

第 1 群では 16 例が異常なスキャン画像を示した。うち 4 例が異常な「血管型」に分類された（被験者 6, 10, 15 及び 31）。第 3 群の 3 例（パーキンソニズムの特徴がみられず脳血管疾患を示す画像所見がみられた）が異常なスキャン画像を示し、うち 2 例が異常な「血管型」に分類された（被験者 38 及び 50）。

これら 6 例は全て非定型的な異常のパターン（異常な「血管型」）を示すと同時に、大脳基底核の領域に CT/MRI で確認できる変化もみられた。

画像上で画一的なパターンが示されていないことから、この異常な「血管型」の画像について記述することはできない。

それ以外の 10 例からなるグループでも、CT/MRI で大脳基底核の領域における変化がみられたが、うち 7 例では非血管性の PS を示唆する異常な集積のパターンが認められ、3 例ではドパミン作動性機能の消失がないことを示す正常な集積のパターンが認められた。全例において病変数は様々であり、CT/MRI で示された病変数がスキャン所見に反映されるということを示唆する証拠は認められなかった。



a : 第 1 群の 6 例及び第 3 群の 1 例

b : 第 1 群の 4 例及び第 3 群の 2 例

c : 第 3 群の 3 例

d : 第 1 群の 6 例及び第 3 群の 7 例

e : 第 1 群の 1 例、第 2 群の 1 例、第 3 群の 8 例及び第 4 群の 11 例

図 2.7.6.10-1 小窩性卒中の有無の違いによる異常、異常な血管型又は正常の分類

3 例は臨床像と関連しないスキャン画像を示した。

被験者 16 はパーキンソニズムの特徴がみられかつ脳血管疾患を示す画像所見がみられる群(第 1 群)に割り付けられたが、スキャン画像が正常であると評価された (UPDRS スコアは 7, H&Y 評価は 2)。

被験者 41 はパーキンソニズムの特徴がみられかつ脳血管疾患を示す画像所見がみられない群 (第 2 群)に割り付けられたが、スキャン画像が正常であると評価された (UPDRS スコアは 1, H&Y 評価は 1)。

被験者 27 はパーキンソニズムの特徴がみられずかつ脳血管疾患を示す画像所見がみられる群 (第 3 群)に割り付けられたが、スキャンが異常画像タイプ 1 (ヘミパーキンソン：片側脳半球において被殻の放射能はほぼ正常であるか又は低下しており、対側の脳半球ではより著明な変化を示し、集積が非対称であった) であると評価された。

(1) 治験対象集団における第 1 群と第 3 群の比較

表 2.7.6.10-6 に、脳血管疾患を示す画像所見がみられる被験者からなる第 1 群 (パーキンソニズム) と第 3 群 (非パーキンソニズム) の比較を示した。

表 2.7.6.10-6 群別での SPECT 画像の視覚的評価のまとめ

被験者	正常	異常	合計
第 1 群	1	16	17
第 3 群	11	3	14
合計	12	19	31

感度 16/17 例：94%

特異度 11/14 例：79%

PPV 16/19 例：84%

NPV 11/12 例：92%

異常なスキャン所見

第 1 群の 17 例中 16 例が治験実施医療機関での読影で異常と分類されたことから、感度は 94% となった (95%信頼区間下限値は 75%)。第 3 群の 14 例中 11 例が治験実施医療機関での読影で正常と分類されたことから、特異度は 79%となった (95%信頼区間下限値は 53%)。これ以外の 3 例 (被験者 27, 38 及び 50) では、症状がみられずスキャンが異常であった。これらの被験者については後に PD 様症状を呈するかどうかを調べるために治験責任医師が自身のクリニックで入念に追跡調査することとしている。

計 19 例で異常なスキャン所見がみられた。うち 16 例が通常の臨床診断で第 1 群に分類されたことから (84%)、パーキンソニズムの主徴がみられる被験者間での鑑別を行う上での被験薬を用いる画像診断の PPV は 84%となった (95%信頼区間下限値は 64%)。

正常なスキャン所見

同様に、正常所見であった 12 例のうち 11 例 (92%) が第 3 群であったことから、NPV は 92% となった (これに対応する 95%信頼区間下限値は 66%)。

表 2.7.6.10-7 に、脳血管疾患を示す画像所見がみられる被験者からなる第 1 群（パーキンソニズム）と第 3 群（非パーキンソニズム）の比較を、スキャンが異常な血管型であった被験者を除いて行ったものを示した。

表 2.7.6.10-7 群別での SPECT 画像の視覚的評価のまとめ [血管型 (N=6) を除いた治験対象集団]

被験者	正常	異常	合計
第 1 群	1	12	13
第 3 群	11	1	12
合計	12	13	25

感度 12/13 例：92%

特異度 11/12 例：92%

PPV 12/13 例：92%

NPV 11/12 例：92%

「血管型」の被験者を除いた場合の感度と PPV は共に 92%であった（95%信頼区間下限値は 68%）。特異度と NPV も共に 92%であった（95%信頼区間下限値は 66%）。

表 2.7.6.10-8 に、脳血管疾患を示す画像所見がみられる被験者からなる第 1 群（パーキンソニズム）と第 3 群（非パーキンソニズム）の比較を、スキャンが異常な血管型であった被験者のみについて行ったものを示した。

表 2.7.6.10-8 群別での SPECT 画像の視覚的評価のまとめ（異常な血管型のみ）

被験者	正常	異常	合計
第 1 群	1	4	5
第 3 群	11	2	13
合計	12	6	18

感度 4/5 例：80%

特異度 11/13 例：85%

PPV 4/6 例：67%

NPV 11/12 例：92%

「血管型」の被験者のみについてみると、感度と PPV はそれぞれ 80%及び 67%となった。特異度と NPV はそれぞれ 85%及び 92%となった。

(2) 治験対象集団における第 2 群と第 4 群の比較

表 2.7.6.10-9 に、脳血管疾患を示す画像所見がみられない被験者からなる第 2 群（パーキンソニズム）と第 4 群（非パーキンソニズム）の比較を示した。

表 2.7.6.10-9 群別での SPECT 画像の視覚的評価のまとめ

被験者	正常	異常	合計
第 2 群	1	7	8
第 4 群	11	0	11
合計	12	7	19

感度 7/8 例：88%

特異度 11/11 例：100%

PPV 7/7 例：100%

NPV 11/12 例：92%

異常なスキャン所見

第2群の8例中7例が治験実施医療機関での読影で異常と分類されたことから、感度は88%となった(95%信頼区間下限値は53%)。第4群の11例全例が治験実施医療機関での読影で正常と分類されたことから、特異度は100%となった(95%信頼区間下限値は76%)。

7例で異常なスキャン所見がみられた(第2群)。これら7例全例(100%)が通常の臨床診断で第2群に分類されたことから、パーキンソニズムの主徴がみられる被験者間での鑑別を行う上での被験薬を用いる画像診断のPPVは100%となった(95%信頼区間下限値は65%)。

正常なスキャン所見

同様に、正常所見であった12例のうち11例(92%)が第4群であったことから、NPVは92%となった(これに対応する95%信頼区間下限値は66%)。

異常な「血管型」の被験者はなかったため、これらを除外した場合の比較は不要であった。

(3) 治験対象集団における第1群と第4群の比較

表2.7.6.10-10に、脳血管疾患を示す画像所見がみられるパーキンソニズム患者(第1群)と脳血管疾患を示す画像所見がみられない非パーキンソニズムの患者(第4群)との比較を示した。

表2.7.6.10-10 群別でのSPECT画像の視覚的評価のまとめ

被験者	正常	異常	合計
第1群	1	16	17
第4群	11	0	11
合計	12	16	28

感度 16/17例：94%

特異度 11/11例：100%

PPV 16/16例：100%

NPV 11/12例：92%

異常なスキャン所見

第1群の17例中16例が治験実施医療機関での読影で異常と分類されたことから、感度は94%となった(95%信頼区間下限値は75%)。第4群の11例全例が治験実施医療機関での読影で正常と分類されたことから、特異度は100%となった(95%信頼区間下限値は76%)。

16例で異常なスキャン所見がみられた(第1群)。これら16例全例が通常の臨床診断で第1群に分類されたことから(100%)、パーキンソニズムの主徴がみられる被験者間での鑑別を行う上での被験薬を用いる画像診断のPPVは100%となった(95%信頼区間下限値は83%)。

正常なスキャン所見

同様に、正常所見であった12例のうち11例(92%)が第4群であったことから、NPVは92%となった(これに対応する95%信頼区間下限値は66%)。

表2.7.6.10-11に、脳血管疾患を示す画像所見がみられるパーキンソニズム患者(第1群)と脳血管疾患を示す画像所見がみられない非パーキンソニズムの患者(第4群)との比較を、スキャンが異常な血管型であった被験者を除いて行ったものを示した。

表 2.7.6.10-11 群別での SPECT 画像の視覚的評価のまとめ（血管型を除いた治験対象集団）

被験者	正常	異常	合計
第 1 群	1	12	13
第 4 群	11	0	11
合計	12	12	24

感度 12/13 例：92%

特異度 11/11 例：100%

PPV 12/12 例：100%

NPV 11/12 例：92%

「血管型」の被験者を除くと、感度は除く前の 94%に対して 92%となった（95%信頼区間下限値は 68%）。PPV は依然 100%であったが、95%信頼区間下限値は 78%に下がった。

2.7.6.10.5.1.2 副次評価項目

(1) 非特異的集積に対する特異的集積の比

この評価項目に関する結果を表 2.7.6.10-12 にまとめた。

表 2.7.6.10-12 ROI（線条体、被殻、尾状核）における非特異的集積に対する特異的集積の比に関するまとめ

ROI における非特異的集積に対する特異的集積の比の平均値	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	合計
線条体					
同側	1.63	1.94	2.98	3.35	2.44
対側	1.75	1.74	3.10	3.44	2.50
全体	3.38	3.68	6.08	6.80	4.94
被殻					
同側	1.41	1.64	2.81	3.19	2.23
対側	1.51	1.39	2.93	3.27	2.28
全体	2.92	3.02	5.74	6.47	4.51
尾状核					
同側	2.08	2.57	3.30	3.67	2.85
対側	2.24	2.47	3.45	3.80	2.96
全体	4.33	5.04	6.75	7.47	5.81

線条体、被殻及び尾状核（同側、対側及び全体）における非特異的集積に対する特異的集積の比は、第 1 群と第 2 群の方が第 3 群と第 4 群よりも小さかった。また、第 1 群における比は第 2 群よりも小さく、第 3 群における比は第 4 群よりも小さかった。

同側尾状核に関する第 2 群と第 4 群の比較（ $p=0.002$ ）を除き、全ての比較（すなわち第 1 群対第 3 群、第 2 群対第 4 群、第 1 群対第 4 群）について統計学的に極めて有意（ $p<0.001$ ）な差が認められた。

第 3 群での線条体の全体における非特異的集積に対する特異的集積の比は、第 1 群での同比に比べて高く、95%信頼区間は 1.69 倍～3.70 倍であった。その他全ての比較についても同様の結果

がみられ、第1群と第4群の間で差が最大となった（線条体の全体についての第1群から第4群を減じた値の95%信頼区間は-4.49~-2.33）。

2.7.6.10.5.2 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い、器官分類別では、MedDRA/J ver.14.1 のSOC、症状別では、PTを使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.10-13 に示す。

表 2.7.6.10-13 有害事象の要約

項目	例数 (%)				
	パーキンソニズムあり		パーキンソニズムなし		合計
	第1群	第2群	第3群	第4群	
安全性解析対象例数	18	8	14	11	51
有害事象発現例	4 (22)	1 (13)	1 (7)	1 (9)	7 (14)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	2 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)
高度の有害事象発現例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡例	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)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
臨床検査値異常変動発現例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (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 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

2.7.6.10.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.10-14 に示す。被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は14%（7/51例）に12件認められ、認められた事象は、SPECT撮像中に閉所恐怖症、悪心、頭痛、心電図異常、四肢痛、嘔吐、疲労、蒼白、浮動性めまい、冷汗、狭心症であった。

表 2.7.6.10-14 有害事象の発現例数 (%)

	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	第1群 (n=18)	第2群 (n=8)	第3群 (n=14)	第4群 (n=11)	合計 (n=51)	第1群 (n=18)	第2群 (n=8)	第3群 (n=14)	第4群 (n=11)	合計 (n=51)
有害事象発現例数 (%)	4 (22)	1 (13)	1 (7)	1 (9)	7 (14)	2 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)
心臓障害/ 狭心症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害/ 悪心	1 (6)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蒼白	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査/ 心電図異常	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害/ 四肢痛	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害/ 浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害/ 閉所恐怖症	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害/ 冷汗	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

事象名：MedDRA/J ver.14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「疑いあり（合理的な因果関係の可能性あり）」、「おそらく関連あり」、「不明」の5段階で評価され、「疑いあり（合理的な因果関係の可能性あり）」、「おそらく関連あり」、「不明」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

2.7.6.10.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.10-14 に示す。因果関係が否定できない有害事象は 4% (2/51 例) に認められ、認められた事象は、閉所恐怖症、心電図異常が各 1 例であった。

2.7.6.10.5.2.3 重篤な有害事象

本治験で、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.10.5.2.4 高度の有害事象

本治験で、高度と判定された有害事象は認められず、中等度、軽度又は重症度不明であった。

2.7.6.10.5.2.5 その他の重要な有害事象

本治験で、1 例が SPECT 撮像中に閉所恐怖症を発現したため、当該症例については治験中止となった。

2.7.6.10.5.2.6 臨床検査値異常変動

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査で、臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。

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

バイタルサイン、身体検査で、臨床的に重要な所見は認められなかった。心電図結果で、心電図異常 (R 波上昇不良及び T 波異常) 1 例が認められた。

2.7.6.10.6 結論

(1) 有効性主要評価

有効性主要評価項目に関する結果から、脳血管疾患の特徴が CT 又は MRI 画像上でみられる群とみられない群においてパーキンソニズム患者が被験薬によって鑑別できることが示された。95%信頼区間下限値から、被験薬によって第 1 群 (パーキンソニズム) の被験者と第 3 群 (非パーキンソニズム) 又は第 4 群 (非パーキンソニズム) の被験者とを 75% (実際の概算値は 94%) の感度で鑑別できることが示された。第 2 群 (パーキンソニズム) の被験者と第 4 群 (非パーキンソニズム) の被験者とを鑑別する上でのこれに対応する値は 53% (実際の概算値は 88%) であった。全ての群間比較について NPV は一定 (92%) に維持されていたことから、脳血管疾患の特徴が CT 又は MRI 画像上でみられるかどうかを問わず、被験薬によってパーキンソニズムを除外できることが示された。

(2) 有効性副次評価

- ・非特異的集積に対する特異的集積の比、及び同側尾状核への特異的集積に対する同側被殻への特異的集積の比に関して、第 1 群と第 3 群又は第 4 群との間 ($p < 0.001$)、及び第 2 群と第 4 群の間 ($p = 0.002$) に統計学的に極めて有意な差が認められた。

- ・線条体、被殻及び尾状核における非特異的集積に対する特異的集積の全体としての比は第1群と第2群の被験者の方が第3群と第4群の被験者よりも小さく、第1群と第2群の方が異常なスキャンの数が多かったことが反映されていた。
- ・半定量的データとUPDRS評価の間の関係に関しては、全てのROIにおいて負の相関がみられた（この解析にはスキャンが異常であった被験者のみを含めた）。異常な血管型に分類された被験者を解析から除外した場合には、いずれのROIにおける相関も、これらの被験者を含めた場合よりも強くなった。

(3) 安全性

本治験において、重篤又は重度と判定された有害事象は認められず、ほとんどが中等度又は軽度であった。

これまでの結果と同様に、本治験で得られた安全性評価の結果から、被験薬は臨床上問題となるような重篤な副作用はなく、かつ忍容性に優れていることが示唆された。

(4) 全体的な結論

被験薬を用いると、CT又はMRI画像上の異常がみられる患者の脳基底核領域に引き起こされるドーパミン集積への影響が血管性パーキンソニズムによるものであるのか特発性PDによるものであるのかを判定可能であることが示された。症例によっては、CT又はMRI画像上の異常がみられるが血管型又は特発性の症状を未だ発症していない患者におけるドーパミン作動性神経の消失が示される可能性もあることが示された。

血管性パーキンソニズムと特発性PDの間でのCT又はMRI画像上の変化がみられる患者の機能の差が本剤によって明らかとなったが、このことは管理、治療及び追跡調査に対して重要な意義を持つ。特発性PDを示唆するドーパミン作動性神経の消失のパターンがみられる患者に対しては標準的な治療（併用療法としてドーパミン受容体刺激薬及び／又はL-DOPA）を行い、一方、血管性パーキンソニズムを示すドーパミン作動性神経の消失のパターンがみられる患者に対しては短期～中期のL-DOPA療法を開始するが治療による利益は少ないと予測できることが示された。

患者に対するその他の重要な意義として、本剤には血管性パーキンソニズム患者又は特発性PD患者を発症前に発見できる能力があるという点が示された。

一方、安全性評価において、重篤又は重度と判定された有害事象は認められず、ほとんどが中等度又は軽度であった。

これまでの結果と同様に、本治験で得られた安全性評価の結果から、被験薬は臨床上問題となるような重篤な副作用はなく、かつ忍容性に優れていることが示唆された。

2.7.6.11 海外第Ⅲ相試験 [PDT03007 試験] : 資料番号 5.3.5A.4-2 (評価)

2.7.6.11.1 試験の概略

試験の目的	[主要目的] 被験薬を用いる SPECT 画像診断により，健康成人並びに PS 及び ET の患者において，2 年後の被験薬の集積の変化を検討する． [副次目的] 被験薬の単回静脈内投与後の安全性パラメータ [血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査，バイタルサイン及び心電図] 並びに有害事象プロファイルを評価する．
試験の種類	有効性及び安全性の検討（検証）
対象	選択基準： 全被験者の主要な組入れ基準： 第Ⅲ相試験 [DP008-003] の評価可能集団に含まれていた 40～80 歳の男性及び（妊娠する可能性がないか，又はスクリーニング時に β-HCG 妊娠検査で陰性であった）女性 ・PS 患者の主要な組入れ基準：UKPDS ブレインバンクの基準の Step 1 [PS の診断（すなわち，筋固縮，振戦又はその両方を伴う運動緩慢）を満たし，PS であると臨床的に診断され，記録された患者 ・ET 患者の主要な組入れ基準：ET と診断され，Findley と Koller の ET の定義及び臨床診断の行動分類を満たす患者 ・健康成人の主要な組入れ基準：スクリーニング時の臨床検査で健康とみなされた成人 除外基準： 第Ⅲ相試験 [DP008-003] における治験実施計画書に適合した被験者のうち，以下の項目に 1 つでも該当する被験者は本治験から除外した． ・有害事象の発現以外の理由で試験への参加中止を選択した被験者 ・治験要件に協力しなかった被験者 ・選択／除外基準を満たさなかった被験者 ・スクリーニングから本治験の撮像時まで，及び／又は本治験の撮像時に使用禁止併用薬を使用した被験者 ・被験薬を用いる SPECT 撮像を許容できる検証範囲外（投与後 3 時間未満及び 6 時間超，111～185MBq 以外の投与量で被験薬を投与）で実施した被験者
試験薬剤	DaTSCAN
投与方法・評価期間，SPECT 撮	投与方法・投与期間：治験実施計画書では 111～185MBq の放射能を含む被験薬を単回静脈内投与することとし，実際に投与された放射能は 116.8～184.4

像	MBq であった。 SPECT 撮像：各被験者について第Ⅲ相試験 [DP008-003] での撮像時間との差が 30 分以内、かつ本治験での被験薬投与後 3～6 時間の範囲で撮像した。
評価項目	有効性： 主要評価項目： 第Ⅲ相試験 [DP008-003] で取得した画像（以下、スキャン 1）とその 2 年後に本治験で取得した画像（以下、スキャン 2）における、同側の尾状核に対する被殻の特異的集積の平均値を比較するための半定量的解析。 副次評価項目： (1) スキャン 1 とスキャン 2 の間の ROI における集積の変化。 (2) 以下のパラメータについて、スキャン 1 とスキャン 2 の間の ROI における集積の変化、スキャン 1 とスキャン 2 の間の UPDRS スコアの変化、スキャン 2 での UPDRS スコア及びスキャン 1 での UPDRS スコアとの関係。 ・線条体、尾状核及び被殻における特異的集積（同側、対側及び全体） ・線条体、尾状核及び被殻の特異的／非特異的集積比（同側、対側及び全体）。 ・線条体、尾状核及び被殻の同側と対側の集積間の非対称性指数の評価。 ・対側の尾状核及び全体の特異的集積の比率。 (3) SPECT 画像から被験薬の線条体集積の視覚的判定。 安全性： 下記項目で安全性を評価した。 (1) 有害事象 (2) 臨床検査： ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、プロトロンビン時間 ・血液生化学的検査：アルブミン、CPK、CPK-MB 分画、CPK-MM 分画、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDH、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、Na、K、 ・尿検査：pH、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重、白血球、アルブミン、ヘモグロビン、顕微鏡検査（白血球、赤血球、結晶、円柱、上皮細胞、細菌（培養感受性及び培養抵抗性） (3) バイタルサイン：血圧、脈拍数、呼吸数、体温 (4) 心電図（第Ⅱ誘導及びⅫ誘導） (5) 身体検査：全身状態、皮膚、頭部、眼、耳、鼻、のど、肺、背部、腹部、四肢、注射部位、心血管系、神経系の異常の有無

評価基準	有効性： 視覚的判定基準 SPECT 画像から被験薬の線条体集積の視覚的判定を行い，線条体への集積の程度により，正常画像，異常画像タイプ 1，異常画像タイプ 2，異常画像タイプ 3 に分類した．基準を表 2.7.6.11-1 に示す． 表 2.7.6.11-1 被験薬による SPECT 画像の視覚的評価における分類 <table border="1"> <thead> <tr> <th>SPECT 画像の分類</th><th>分類基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常画像</td><td>正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする．画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である．放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心付近に分布する．</td></tr> <tr> <td>異常画像タイプ 1</td><td>非対称の集積であり，片側脳半球の被殻ではほぼ正常又は低下しており，対側の脳半球では著明な変化を示す．被験者の最初の症状の発現側と対側の被殻での集積低下がみられる割合が高く，集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有する．その結果，集積はほぼ円形領域に限定される．</td></tr> <tr> <td>異常画像タイプ 2</td><td>左右両側の被殻における集積量が著しく低下している．放射能は尾状核に局限して集積し，2 つの円を形成する．</td></tr> <tr> <td>異常画像タイプ 3</td><td>左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される．</td></tr> </tbody> </table> 安全性： (1) 重症度の判定基準： 有害事象の重症度を以下の定義に基づき，軽度，中等度，高度又は身体機能を奪われるに分類した． 軽度： 被験者が容易に耐えられる事象であり，不快感がわずかであり，日常活動又は睡眠の妨げとならないもの 中等度： かなりの不快感をもたらす事象であり，通常の日常活動又は睡眠の妨げとなるもの 高度： 通常の日常活動又は睡眠ができなくなる事象 身体機能を奪われる： 最大限の異常又は生命を脅かす事象 (2) 重篤な有害事象の定義： 重篤な有害事象は，以下のいずれかに該当する有害事象として定義した． ・死に至るもの ・生命を脅かすもの ・入院又は入院期間の延長が必要となったもの ・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	SPECT 画像の分類	分類基準	正常画像	正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする．画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である．放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心付近に分布する．	異常画像タイプ 1	非対称の集積であり，片側脳半球の被殻ではほぼ正常又は低下しており，対側の脳半球では著明な変化を示す．被験者の最初の症状の発現側と対側の被殻での集積低下がみられる割合が高く，集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有する．その結果，集積はほぼ円形領域に限定される．	異常画像タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している．放射能は尾状核に局限して集積し，2 つの円を形成する．	異常画像タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される．
SPECT 画像の分類	分類基準										
正常画像	正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする．画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である．放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心付近に分布する．										
異常画像タイプ 1	非対称の集積であり，片側脳半球の被殻ではほぼ正常又は低下しており，対側の脳半球では著明な変化を示す．被験者の最初の症状の発現側と対側の被殻での集積低下がみられる割合が高く，集積は極めて低いか又はみられないという特徴を有する．その結果，集積はほぼ円形領域に限定される．										
異常画像タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している．放射能は尾状核に局限して集積し，2 つの円を形成する．										
異常画像タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される．										

	・先天異常・先天性欠損を来すもの ・その他の医学的に重要な状態* *：その他の医学的に重要な状態とは、死亡に至る可能性がなく、生命を脅かされる可能性がないか、又は入院を必要としないものであるが、適切な医学的判断に基づき重篤な有害事象と判断されるもので、被験者を危険にさらしたり、上記の転帰を予防するために医学的介入を必要としたりするものが含まれる。 (3) その他の重要な有害事象の定義 その他の重要な有害事象は、顕著な血液学的な異常値や他の異常な臨床検査値の発現、被験薬の投与中止、減量若しくは重要な治療の追加を含む介入が必要となる有害事象と定義した。 (4) 因果関係の判定基準 因果関係は、「おそらく関連なし」、「疑いあり（合理的な因果関係の可能性あり）」、「おそらく関連あり」で評価した。												
目標症例数及びその設定根拠	目標症例数： PS 患者 60 例 目標症例数設定根拠： 第Ⅲ相試験 [DP008-003] の結果から、有意水準 5%，検出力 90%とした場合、同側の被殻／尾状核比において、スキャン 1 とスキャン 2 の間で 10% 変化することを証明するために、60 例が必要とされた。これはスキャン 1 の平均が 0.56，標準偏差が 0.17，スキャン 1 とスキャン 2 の間に 0.70 の相関があると仮定した。												
解析方法	有効性： 半定量的データの変化を、治験実施医療機関で補正した ANOVA を用いて解析した。連続変数の要約には記述統計を使用した。 順序データの要約には頻度数と百分率を使用した。参加時の被験者の診断別に、全データの個々の被験者のデータリストを作成した。特に記載のない限り、統計検定は全て有意水準 5%で行った。多重比較の調整は行わなかった。欠測データの推定は行わなかった。 安全性： 有害事象：有害事象の発現例数は、PS，ET，健康成人の群ごとに表示した。対応のある t-検定を使用して、各集団内の臨床検査データ及びバイタルサインデータの変化を調べた。												
治験実施医療機関及び治験責任医師	治験実施医療機関及び治験責任医師を表 2.7.6.11-2 に示した。 表 2.7.6.11-2 治験実施医療機関及び治験責任医師一覧 <table border="1"> <thead> <tr> <th>治験責任医師</th><th>治験実施医療機関</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr> <td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr> <td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr> <td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> <tr> <td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr> </tbody> </table>	治験責任医師	治験実施医療機関	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
治験責任医師	治験実施医療機関												
[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]												

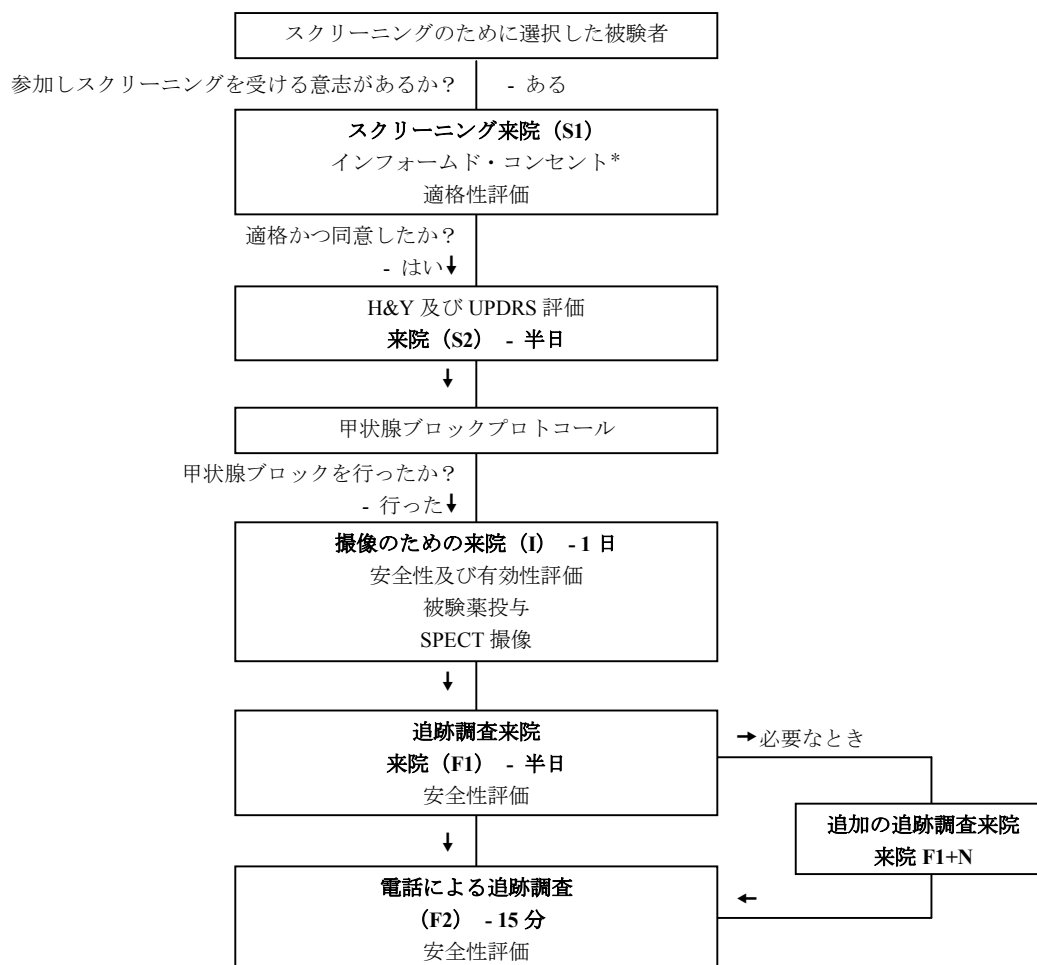
治験実施期間	2000 年 1 月 18 日～2000 年 10 月 27 日
--------	----------------------------------

2.7.6.11.2 試験の概略

本治験は、第Ⅲ相試験〔DP008-003〕の評価可能集団の被験者で、健康成人並びに過去に PS 及び ET と診断された患者を対象に、第Ⅲ相試験〔DP008-003〕から 2 年後の SPECT 画像診断によって被験薬静脈内投与後の線条体集積の変化を評価し、疾患の進行を確認する第Ⅲ相、多施設共同、非盲検臨床試験である。

2.7.6.11.3 試験スケジュール

本治験のフローチャートを図 2.7.6.11-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.11-3 に示す。



*：全被験者の同意は、スクリーニング来院（S1）の前に得られた。

図 2.7.6.11-1 本治験のフローチャート

表 2.7.6.11-3 試験スケジュール

評価	スクリーニング ^a (S1)	撮像 ^b (I)		追跡調査 ^c (F1)	電話問診 ^d (F2)
		投与前	投与後		
同意取得	X				
人口統計学的特性	X				
既往歴／手術歴	X				
診断根拠	X				
臨床所見	X				
併用薬確認 ^e	X	X		X	X
身体検査	X			X	
バイタルサイン (血圧, 脈拍数)	X	X		X	
心電図 (12 誘導)	X	X		X	
臨床検査 (血液学的検査, 血液 生化学的検査, プロトンピン 時間, 尿検査)	X	X		X	
妊娠検査 (血清 β -hCG 検査)	X	X		X	
ベースラインの症状及び徴候		X			
甲状腺ブロック		X			
SPECT 撮像			X		
有害事象の評価			X	←————→ X	
投与部位の観察				X	
PS 患者のみ					
DSM-IV-TR	X				
PD 患者のみ					
H&Y 評価 ^f	X				
UPDRS 評価 ^f	X				

DSM-IV-TR：精神障害の診断と統計マニュアル（第4版），H&Y：Hoehn & Yahr，UPDRS：パーキンソン病統一尺度（パート1～4）

a：口頭での同意を得られなかった PS 患者に関しては，2 回目のスクリーニング来院（S2）を予定した。

b：SPECT 画像は，最初のスキャンの投与後 30 分以内に収集した。

c：評価は，撮像後 24～72 時間に治験実施医療機関で実施した。必要があれば，追跡調査のための来院の追加を可能とした（F1+N）。

d：電話による質問調査を投与の約 7 日後に行い，これを被験者との最終的な連絡とした。

e：併用薬の確認で，甲状腺ブロック製剤の服用遵守についても確認した。

f：抗パーキンソン病治療を全て中止した後に実施した。このため，PD 患者は 2 回目の半日のスクリーニング来院が必要となる場合があった。

2.7.6.11.4 症例構成

図 2.7.6.11-2 に，PS 患者，ET 患者及び健康成人ごとに，有効性解析対象集団の流れ図と被験者数を示した。DP008-003 試験に組み入れられた被験者のうち，119 例が本治験のエントリーに適切な症例となったが，様々な理由により 31 名の被験者が本治験に組み入れられた。

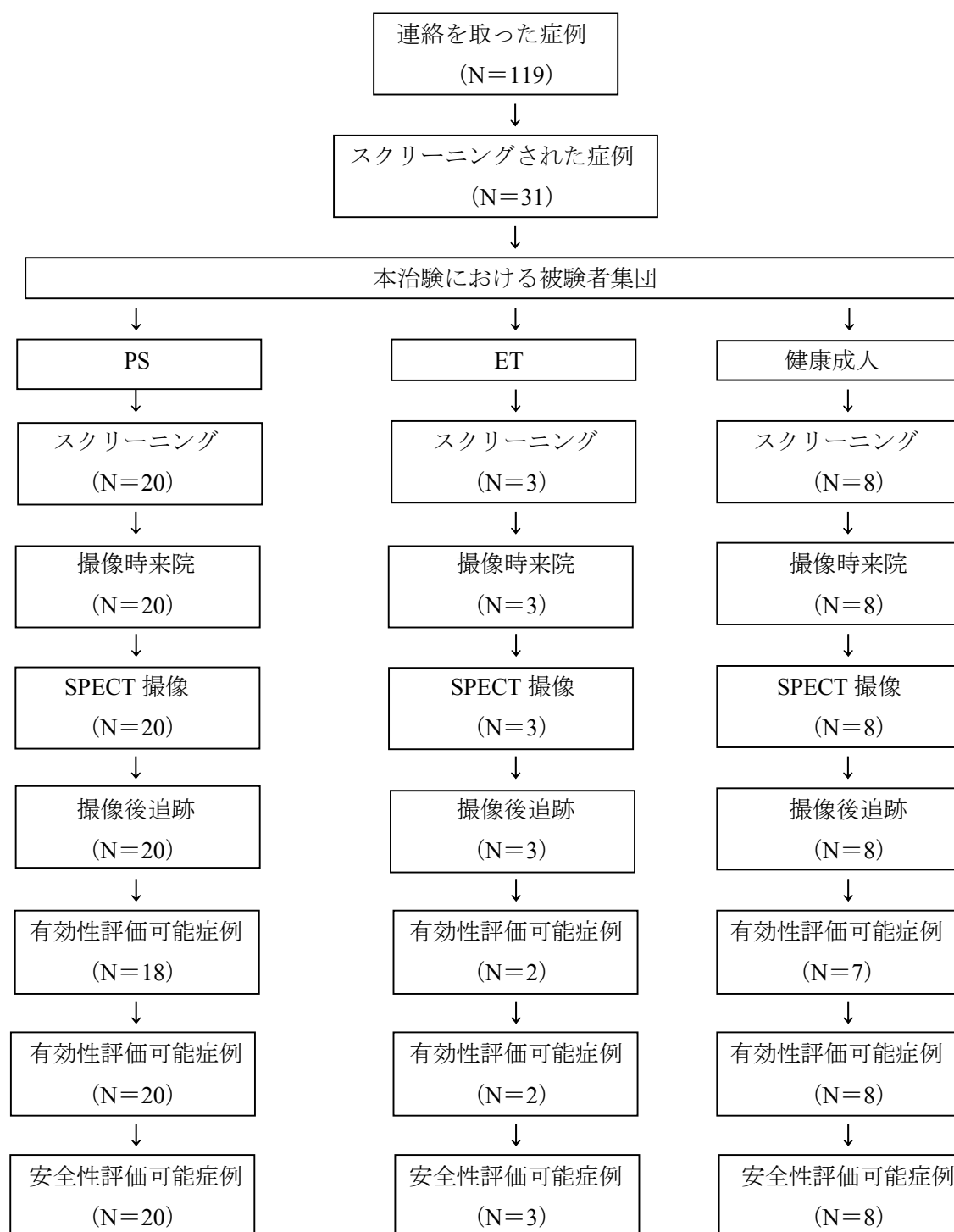


図 2.7.6.11-2 被験者集団の流れ図

2.7.6.11.5 試験成績

2.7.6.11.5.1 有効性

2.7.6.11.5.1.1 主要評価項目

主要評価項目である、スキャン 1 とスキャン 2 の間における同側尾状核に対する被殻の被験薬の特異的集積に、PS 患者において統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.307$)。

ET 患者と健康成人においても、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.994$, $p=0.757$)。

2.7.6.11.5.1.2 副次評価項目

副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

- ・PS 患者のスキャン 2 における線条体、尾状核及び被殻の非特異的集積に対する特異的集積の平均は、スキャン 1 と比較し、全般的な減少がみられた。このうち、同側被殻については、統計学的な有意差が認められた ($p=0.029$)。健康成人で非特異的集積に対する特異的集積の平均が対側尾状核及び尾状核全体で増加したことを除いて、同程度の減少が ET 患者と健康成人でもみられた。
- ・PS 患者では、線条体及び尾状核の非対称性指数に、統計学的な有意差がみられた。しかし、同程度の差が、ET 患者と健康成人でもみられた。
- ・対側尾状核に対する対側被殻への被験薬の特異的集積の比率は、スキャン 2 の方がスキャン 1 より小さかったが、PS 患者ではその差が統計学的に有意でなかった。スキャン 1 とスキャン 2 において、尾状核に対する被殻への被験薬の特異的集積の比率について同様の結果が得られた。
- ・ROI における被験薬の集積の変化と UPDRS の間に相関は認められなかった。
- ・進行の視覚的判定については、スキャン 1 とスキャン 2 の間に正の相関が認められ、最も高い相関が認められたのは同側の被殻であった ($r=0.542$)。

2.7.6.11.5.2 安全性

有害事象の集計では、MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い、器官分類別では MedDRA/J ver.14.1 の SOC、症状別では PT を使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-4 有害事象の要約

項目	例数 (%)			
	PS	ET	健康成人	合計
安全性解析対象集団	20	3	8	31
有害事象発現例	3 (15)	1 (33)	1 (13)	5 (16)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
高度の有害事象発現例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡例	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)
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)
臨床検査値異常変動発現例	0 (0)	0 (0)	0 (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 (0)	0 (0)	0 (0)

PS＝パーキンソン症候群，ET＝本態性振戦

2.7.6.11.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.11-5 に示す。被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は PS 患者群 15% (3/20 例)、ET 患者群 33% (1/3 例) 及び健康成人群 13% (1/8 例) に認められ、認められた事象は、浮動性めまい、頭痛、悪心、アナフィラキシー反応及び鼻炎であった。

表 2.7.6.11-5 有害事象の発現例数 (%)

項目	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	PS	ET	健康成人	合計	PS	ET	健康成人	合計
安全性解析対象集団	20	3	8	31	20	3	8	31
有害事象発現例数 (%)	3 (15)	1 (33)	1 (13)	5 (16)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
胃腸障害	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
悪心	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
アナフィラキシー反応	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
神経系障害	2 (10)	1 (33)	0 (0)	3 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
浮動性めまい	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
頭痛	1 (5)	1 (33)	0 (0)	2 (6)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

PS＝パーキンソン症候群，ET＝本態性振戦

2.7.6.11.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.11-5 に示す。因果関係が否定できない有害事象は PS 患者群 10% (2/20 例) に認められ、ET 患者群及び健康成人群には認められなかった。認められた事象は、悪心、アナフィラキシー反応、浮動性めまい及び頭痛が各 1 例であった。

2.7.6.11.5.2.3 重篤な有害事象

本治験で、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.11.5.2.4 高度の有害事象

本治験で、高度と判定された有害事象は認められず、いずれも中等度又は軽度であった。

2.7.6.11.5.2.5 その他の重要な有害事象

本治験で、有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.11.5.2.6 臨床検査値異常変動

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査で、臨床的に重要と考えられる変化はみられなかった。

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

本治験で、バイタルサイン、心電図及び身体検査で、有意な傾向又は変化はみられなかった。

2.7.6.11.6 結論

本治験では被験者群の症例数が少なかったため、被験薬によって不均一な集団の PS 患者における進行を確認することはできなかった。

安全性について、因果関係を問わない有害事象の発現率は、PS 患者群 15% (3/20 例)、ET 患者群 33% (1/3 例) 及び健康成人群 13% (1/8 例) であった。2 例以上に認められた事象は、浮動

性めまい及び頭痛であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は、PS 患者群 10% (2/20 例)、ET 患者群 0% (0/3 例) 及び健康成人群 0% (0/8 例) であった。認められた事象は、悪心、アナフィラキシー反応、浮動性めまい及び頭痛が各 1 例であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象のために治験を中止した被験者はいなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査で、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

バイタルサイン、心電図及び身体検査で、有意な傾向又は変化は認められなかった。

本治験において、過去の治験と同様に、被験薬が安全で忍容性の良好な放射性医薬品であることが示された。

2.7.6.12 国内第Ⅲ相試験 [NMA78P3-2 試験] : 資料番号 5.3.5B.2-1 (評価)

2.7.6.12.1 試験の概略

項目	内容
試験の目的	臨床的に診断が確定されたレビー小体型認知症（以下、DLB）患者及びアルツハイマー型認知症（以下、AD）患者並びに健康成人を対象に NMA78 を単回投与し、有効性及び安全性を確認する。
試験の種類	有効性及び安全性の検討（検証）
対象	選択基準： 選定時に以下の選択基準を全て満足する場合に本治験の対象とした。 【健康成人】 (1) 日本人の健康な志願者、性別は不問とする。 (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である者。 (3) 治験の内容を理解し、遵守する能力がある者。 (4) 本人から文書で同意が得られる者。 (5) 問診、バイタルサイン、心電図、臨床検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当であると認めた者。 (6) 通常の MRI 又は CT で脳に異常が認められない者。ただし、年齢相応の脳室拡大、萎縮、正常変異、中高齢者でみられる、いわゆる“白質病変”はあってもよい。 【DLB 患者】 (1) 日本人で入院・外来、性別は不問とする。 (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である患者。 (3) 本人から文書で同意が得られる患者。ただし、同意の能力を欠く等により患者本人からの同意を得ることが困難である場合、代諾者から文書で同意が得られる患者。なお、この場合でも、患者の理解力に応じて説明を行い、可能な限り、患者本人からも文書で同意を得る。 (4) DLB に関する国際ワークショップの作成した臨床診断基準（以下、CDLB ガイドライン）第 1 版の以下の臨床診断基準を満たし、Probable DLB と診断された患者。 1) 進行性の認知機能障害が存在する（必須症状） 2) 詳細で具体的な内容の幻視（中核症状） 3) 特発性のパーキンソン症候（中核症状） 【AD 患者】 (1) 日本人で入院・外来、性別は不問とする。 (2) 同意取得時の年齢が 35 歳以上である患者。 (3) 本人から文書で同意が得られる患者。ただし、同意の能力を欠く等によ

	り患者本人からの同意を得ることが困難である場合、代諾者から文書で同意が得られる患者。なお、この場合でも、患者の理解力に応じて説明を行い、可能な限り、患者本人からも文書で同意を得る。 (4) NINCDS-ADRDA 診断基準で Probable AD に該当する患者。 除外基準： 選定時に以下の基準に 1 つでも合致する場合は本治験の対象としなかった。 【全被験者共通】 (1) 本治験に影響を及ぼす可能性があると考えられる以下の薬物を含む薬剤を使用している者。 塩酸コカイン，マジンドール，塩酸メチルフェニデート，塩酸セルトラリン (2) 中等度以上の肝機能障害を有する者。 AST (GOT)：100IU/L 以上又は参考基準値上限の 2.5 倍以上 ALT (GPT)：100IU/L 以上又は参考基準値上限の 2.5 倍以上 総ビリルビン：3.0mg/dL 以上 (3) 中等度以上の腎機能障害を有する者。 尿素窒素：25mg/dL 以上 クレアチニン：2mg/dL 以上 (4) 中等度以上の造血機能障害を有する者。 赤血球数：300 万/μL 未満 白血球数：3000/μL 未満 (5) アルコール及びヨウ素などの薬物等に対する重篤なアレルギーを有する者。 (6) 妊婦，授乳婦及び妊娠している可能性のある者。 (7) 6 箇月（180 日）以内に臨床試験に参加している者。 (8) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の有効性及び安全性を検討するのに不適當と判断した者（重篤な合併症を有する，一般状態が著しく悪い等）。 【健康成人】 DSM-IV-TR の診断基準で認知症と診断された者。 【DLB 患者及び AD 患者共通】 (1) 認知機能障害の発現の 1 年以上前にパーキンソニズムがみられ、PD と診断されていた患者。 (2) 通常の MRI 又は CT で大脳基底核領域（内包を含む）に梗塞が認められ、脳血管障害と診断された患者。
--	---

	(3) 高度の知能低下がある患者（MMSE スコアが 10 点未満）． (4) 重症のうつ病の患者． (5) 正常圧水頭症と診断された患者． (6) 多系統萎縮症，大脳皮質基底核変性症，ハンチントン舞蹈病の徴候を有する患者． (7) 認知機能に影響を及ぼす恐れのある甲状腺疾患を有する患者． 【AD 患者】 NINCDS-ADRDA 診断基準のⅢ又はⅣに該当する患者．
試験薬剤	NMA78
投与方法・投与期間，SPECT 撮像	投与方法： 被験薬 111MBq（実投与量：109～120MBq）又は 185MBq（実投与量：174～198MBq）を静脈内に単回投与した． SPECT 撮像： 被験薬投与後 3～3.5 時間（3 時間像）及び 5.5～6 時間（6 時間像）に撮像を開始した．
評価項目	有効性： (1) 主要評価項目 1) 診断精度の確認（画像読影委員会） - 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像） (2) 副次評価項目 1) 診断精度の確認（画像読影委員会） - 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像） 2) 診断精度の確認（治験実施医療機関） - 臨床診断に対する治験実施医療機関の画像読影の診断精度 3) 読影の再現性の確認 - 画像読影委員間の画像読影結果の一致率 - 画像読影委員会及び治験実施医療機関の画像読影結果の一致率 4) 用法・用量の確認 - 投与放射能別の診断精度 - 撮像開始時間別の診断精度 6 時間像の画像の判定結果 5) 半定量的指標による評価 - 臨床診断別の T/B 比 - 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット - 受信者動作特性（以下，ROC）曲線の作成 - 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度 - Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精

	度 安全性： 治験責任医師又は治験分担医師は、被験薬投与前後に、以下の項目について検査を実施し、被験薬の安全性を評価した。有害事象が発現した場合には、重症度、重篤度、転帰及び被験薬との因果関係を判定した。 (1) 問診：自覚症状及び他覚所見 (2) バイタルサイン：脈拍数，血圧 (3) 心電図（標準的な 12 誘導による心電図） (4) 臨床検査： - 血液学的検査：赤血球数，白血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球），血小板数 - 血液生化学的検査：Na，K，クレアチニン，総ビリルビン，アルブミン，AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALP，LDH，CPK，尿素窒素，Ca，血糖，直接ビリルビン，尿酸，Cl，総蛋白，トリグリセリド，総コレステロール - 尿検査：比重，pH，糖（定性），ウロビリノーゲン（定性），蛋白（定性），潜血（定性）						
評価基準	有効性： (1) 画像読影基準 画像読影委員，及び治験責任医師又は治験分担医師は、表 2.7.6.12-1 に示した画像読影基準に基づき、SPECT 画像を読影した。 表 2.7.6.12-1 画像読影基準 <table border="1" data-bbox="432 1368 1390 1615"> <thead> <tr> <th>SPECT 画像の分類</th><th>判定基準</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>異常</td><td>標準画像*と比べ、左右の集積が非対称，あるいは、集積が三日月状でなく，欠損部位が確認される。</td></tr> <tr> <td>正常</td><td>標準画像*と同様に一對の三日月状の集積が確認される。</td></tr> </tbody> </table> *：先に実施された臨床試験の健康成人の画像 画像読影委員会による読影は、患者背景の盲検下で実施した。画像読影委員会では、NMA78P3-1 試験（24 例）及び NMA78P3-2 試験（18 例）で得られた 3 時間像並びに 6 時間像，合計 84 画像を一斉に 1 回読影した。治験実施医療機関及び医学専門家等から独立した，脳の SPECT 画像を適切に評価できる医師 3 名が独立して評価した読影結果のうち，2 名以上の画像読影委員が一致した読影結果を画像読影委員会における判定とした。 (2) 6 時間像の画像の判定基準	SPECT 画像の分類	判定基準	異常	標準画像*と比べ、左右の集積が非対称，あるいは、集積が三日月状でなく，欠損部位が確認される。	正常	標準画像*と同様に一對の三日月状の集積が確認される。
SPECT 画像の分類	判定基準						
異常	標準画像*と比べ、左右の集積が非対称，あるいは、集積が三日月状でなく，欠損部位が確認される。						
正常	標準画像*と同様に一對の三日月状の集積が確認される。						

治験実施医療機関の読影では、表 2.7.6.12-2 に示した 6 時間像の画像の判定基準に基づき、6 時間像の画像を判定した。

表 2.7.6.12-2 6 時間像の画像の判定基準

SPECT 画像の分類	判定基準
読影が容易	6 時間像は 3 時間像と同様にバックグラウンドとのコントラストが良好で読影が容易であった。
読影が可能	6 時間像は 3 時間像に比べ、バックグラウンドとのコントラストは良好ではなかったが、読影は可能であった。
読影が困難	6 時間像は 3 時間像に比べ明らかにバックグラウンドとの差異がなく読影は困難であった。（考えられる原因があれば記載）
その他	具体的に記載（例：6 時間像は 3 時間像よりもバックグラウンドとのコントラストが良好で読影が容易であった。）
判定不能	具体的に記載（例：6 時間像は体動により、良好な画像が得られず 3 時間像との比較が不可能であった。）

安全性：

(1) 重症度の判定基準

- ・ 軽度：症状又は臨床検査値等の異常が一過性又は軽微であるもの
- ・ 中等度：症状又は臨床検査値等の異常が臨床的・医学的に無視できないもの
- ・ 高度：症状又は臨床検査値等の異常が臨床的・医学的に著しく、日常生活・活動を拘束するもの

(2) 重篤な有害事象の定義

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの（有害事象が起こった時点で患者が死の危険にさらされていた場合を指す。なお、その有害事象がもっと重篤であれば死を招いたかもしれないという意味ではない）
- ・ 入院又は入院期間の延長が必要であるもの（有害事象治療のために入院又は入院期間の延長になった場合を指す。なお、検査を行うための入院又はその期間の延長、有害事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない）
- ・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・ 先天異常・先天性欠損を来すもの
- ・ その他の医学的に重要な状態

(3) 因果関係の判定基準

因果関係は、「関連なし」、「関連を否定できない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」、「関連不明」で評価した。

目標症例数及びその設定根拠

目標症例数：18 例（DLB 患者：10 例，AD 患者：5 例，健康成人：3 例）

設定根拠：

	海外第Ⅲ相試験〔PDT301 試験〕では、DLB 患者及び非 DLB 患者を対象とし、その感度及び特異度は、各々78.5%及び 92.8%であった。 海外試験での感度（78.5%）は、やや低い値であったが、本治験では、臨床的に確定診断がついた患者を対象とすることから、NMA78 の期待される感度を 90%、また、期待される特異度については、海外試験の結果から、90%、また、既存の診断法のうち、NMA78 による画像診断に対抗する診断法がないことから、閾値を 50%（診断結果が偶然ではないことを超す値）と設定した。この時、割合の正規近似による片側検定を採用し、$\alpha=0.025$ 及び検出力（1-β）を 0.80 以上とすると、症例数は 10 例以上必要と算出された。 感度の対象となる DLB 患者については、その症状（認知機能障害）のため、同意取得が難しく、多くの症例の組入れを期待することが困難であると考え、10 例とした。また、特異度の対象としては、DLB 患者の対照疾患となる AD 患者 5 例、本治験で組み入れ予定の健康成人 3 例及び PS を対象とした国内第Ⅲ相試験〔NMA78P3-1 試験〕で組み入れ予定の健康成人 3 例の計 11 例とした。 以上の結果から、本治験における目標症例数は、DLB 患者 10 例、AD 患者 5 例及び健康成人 3 例と設定した。													
解析方法	有効性： (1) 診断精度 治験実施医療機関での臨床診断をスタンダードとして、画像読影委員会及び治験実施医療機関（治験責任医師又は治験分担医師）それぞれの SPECT 画像の読影結果との一致／不一致を判定し（表 2.7.6.12-3）、診断精度（感度及び特異度）を確認した。 表 2.7.6.12-3 臨床診断と SPECT 画像読影の読影結果 <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">SPECT 画像読影の読影結果</th></tr><tr><th>異常</th><th>正常</th></tr><tr><th rowspan="2">臨床診断</th><th>DLB</th><td>A (一致)</td><td>B (不一致)</td></tr><tr><th>AD・健康成人</th><td>C (不一致)</td><td>D (一致)</td></tr></table> 感度及び特異度は、以下の計算式により算出した。 $\text{感度（\%）} = \frac{A}{A+B} \times 100$ $\text{特異度（\%）} = \frac{D}{C+D} \times 100$ (2) 読影の再現性 - 画像読影委員会の 3 名の委員間の画像読影結果の一致率を算出した。 - 画像読影委員会と治験実施医療機関との画像読影結果の一致率を算出			SPECT 画像読影の読影結果		異常	正常	臨床診断	DLB	A (一致)	B (不一致)	AD・健康成人	C (不一致)	D (一致)
				SPECT 画像読影の読影結果										
		異常	正常											
臨床診断	DLB	A (一致)	B (不一致)											
	AD・健康成人	C (不一致)	D (一致)											

	した。 (3) 用法・用量 ・ 投与放射能別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 投与放射能別に治験実施医療機関の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 撮像開始時間別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 臨床診断別・投与放射能別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 臨床診断別・撮像開始時間別に画像読影委員会の読影結果の診断精度を算出した。 ・ 治験実施医療機関による 6 時間像の画像の判定結果を集計した。 (4) 半定量的指標 画像読影委員会で設定した ROI に基づき T/B 比を算出し、以下の項目について評価した。 ・ 臨床診断別に T/B 比を評価した。 ・ 臨床診断別に T/B 比をプロットした。 ・ 画像読影委員会の読影結果別の T/B 比をプロットした。 ・ ROC 曲線を作成し、AUC を求めた。 ・ 健康成人被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度を算出した。 ・ Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度を算出した。 ・ 臨床診断別・画像読影委員会の読影結果別の T/B 比をプロットした。 安全性： (1) 有害事象発現項目の解析 本治験で発現した全ての有害事象を症状及び検査項目ごとに集計した。有害事象は MadDRA/J ver.14.1 を用いて集計した。 (2) 有害事象発現頻度と背景因子との関連性 有害事象の発現頻度を、以下に示す被験者の背景因子ごとに集計した。 ・ 性別 ・ 年齢層別（65 歳未満・65 歳以上） ・ 入院・外来の別 ・ 罹患疾病の有無 ・ 併用薬剤の有無 (3) SPECT 検査前後の臨床検査値及びバイタルサインの推移
--	---

	SPECT 検査前後の臨床検査値及びバイタルサインについて、検査項目ごとに推移図を作成した。また、平均値及び範囲、有害事象発現症例数及び副作用発現症例数について集計し、SPECT 検査の実施による影響を検討した。 統計処理： 検定：有意水準は両側 5%とし、検定結果には棄却域又は p 値を表示した。 記述統計： 記述統計については以下の項目を算出した。 ・ N 数 ・ 平均値 ・ 標本標準偏差 ・ 最大値及び最小値（必要に応じて） ・ 95%信頼区間（必要に応じて）
治験実施医療機関及び治験責任医師	・ [REDACTED] [REDACTED] ・ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ・ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
治験実施期間	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

2.7.6.12.2 試験デザイン

本治験は、日本人の DLB 患者、AD 患者及び健康成人を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、単回投与試験である。

なお、健康成人については、国内第Ⅲ相試験 2 試験 [NMA78P3-1 試験及び NMA78P3-2 試験] の読影結果を合算し、有効性を評価した。

2.7.6.12.3 試験スケジュール

観察・検査項目及び実施時期を図 2.7.6.12-1 に示した。

治験参加期間			← 被験者の選択 ・選択基準及び除外基準の確認 ・患者背景の調査
			← 同意取得 ・同意取得のための説明（説明文書の手渡し） ・文書による同意取得（同意書の入手） ← スクリーニング検査（選択・除外基準の確認） ・MRI 又は CT の実施（未実施の場合） ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン，心電図及び臨床検査の測定（採血・採尿*） ← 被験者登録 ・被験者登録確認シートの送付
	被験薬投与前日	↓	← ヨウ化カリウムの内服
	検査日		← 安全性評価のための情報収集 ・併用薬剤の調査 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン，心電図及び臨床検査の測定（採血・採尿*） ← ヨウ化カリウムの内服 ← 放射能の測定 ← 被験薬投与 ← 放射能の測定 ←3 時間後 SPECT 撮像 ←6 時間後 SPECT 撮像 ← 安全性評価のための情報収集 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン及び心電図の測定
	被験薬投与翌日	↓	← ヨウ化カリウムの内服 ← 安全性評価のための情報収集 ・併用薬剤の調査 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン及び臨床検査の測定（採血・採尿） ←（必要に応じ）安全性評価の情報収集のための追跡調査 ・問診（自覚症状・他覚所見） ・バイタルサイン，心電図及び臨床検査の測定（採血・採尿）
	投与後 1～7 日	↓	

*：妊娠していないことを確認するため，被験者が女性の場合，妊娠検査を行う。

図 2.7.6.12-1 観察・検査項目及び実施時期

2.7.6.12.4 症例構成

被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に示した。本治験への参加同意を取得し、登録された被験者は 21 例（DLB：10 例，AD：5 例，健康成人：6 例）であり，被験薬が投与された被験者は 18 例（DLB：10 例，AD：5 例，健康成人：3 例）であった。被験薬が投与されなかった被験者はいずれも健康成人の 3 例であり，投与されなかった理由は「治験参加期間中に罹病する等，本治験の続行が被験者の健康上好ましくないと治験責任医師等が判断した」が 1 例及び「健康成人の待機者」が 2 例であった。

被験薬を投与された全 18 例の被験者が本治験を完了し，被験薬投与後に治験を中止した被験者はなかった。

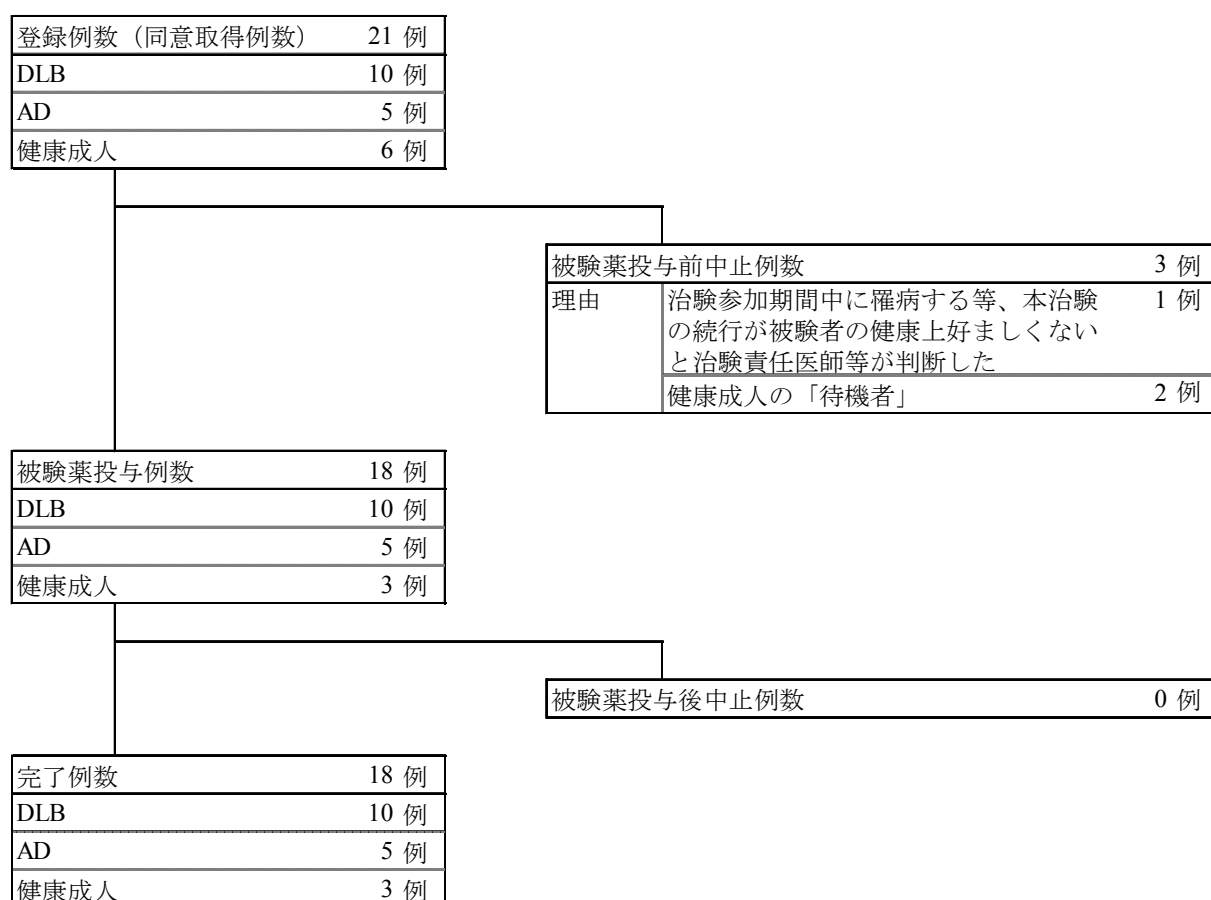


図 2.7.6.12-2 被験者の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.12-3 に示した。また，臨床診断ごとの解析対象集団を表 2.7.6.12-4 に示した。本治験には 21 例が登録され，そのうち被験者の中止基準に該当し本治験を中止した被験者 3 例（「健康成人の待機者」2 例及び「治験参加期間中に罹病する等，本治験の続行が被験者の健康上好ましくないと治験責任医師等が判断した場合」1 例）を除く 18 例（DLB：10 例，AD：5 例，健康成人：3 例）を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団とした 18 例から除外された被験者はなかった。FAS は，安全性解析対象に NMA78P3-1 試験の FAS から新たに健康成人 3 例を加え，計 21 例（DLB：10 例，AD：5 例，健康成人：6 例）とした。FAS 27 例から除外された被験者はなく，全 21 例を PPS とした。

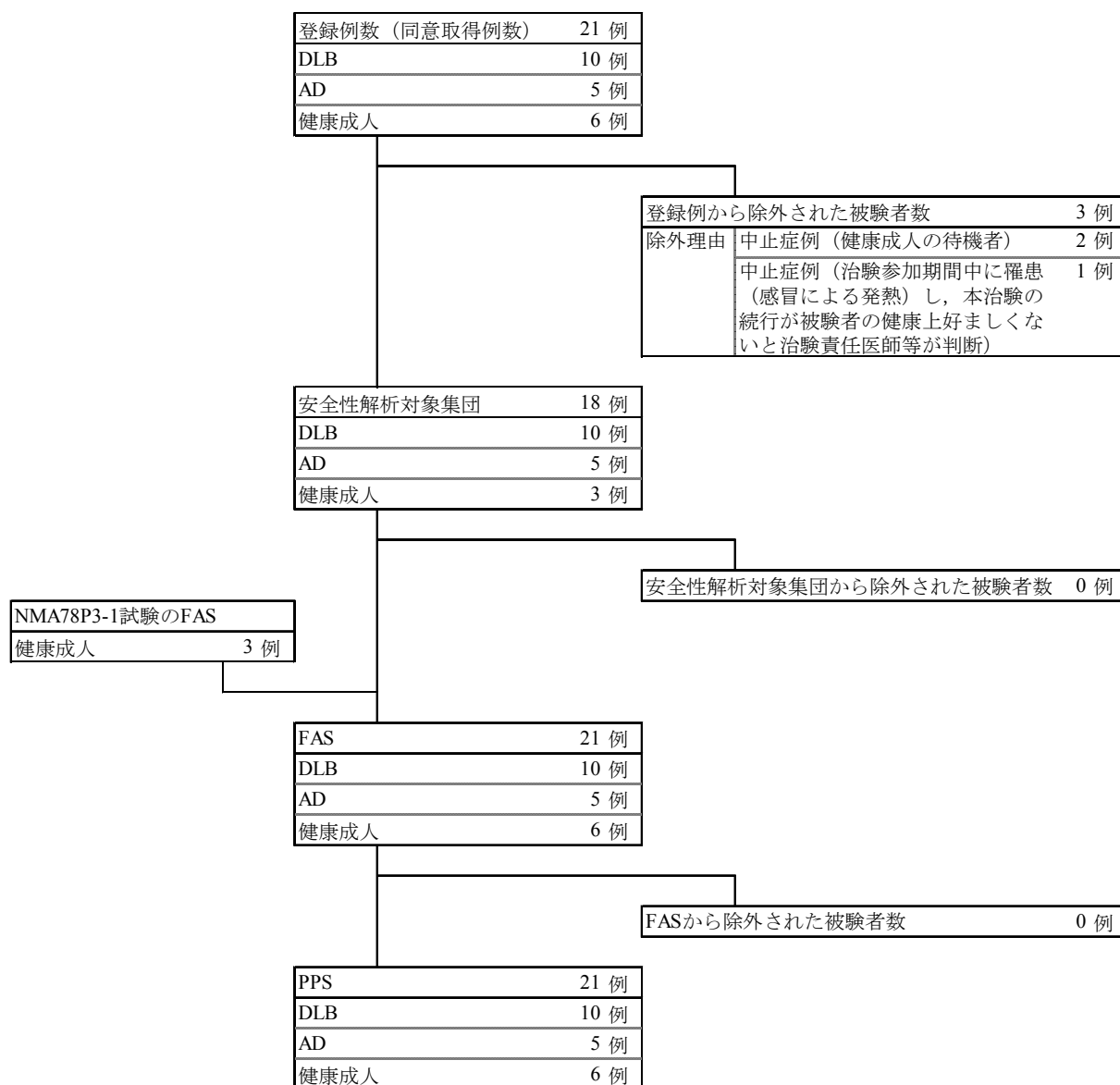


図 2.7.6.12-3 解析対象集団の内訳

表 2.7.6.12-4 臨床診断ごとの解析対象集団

臨床診断	投与量 (MBq)	安全性解析 対象集団	FAS*	PPS*
DLB	111	5	5	5
	185	5	5	5
AD	111	3	3	3
	185	2	2	2
健康成人	111	1	3	3
	185	2	3	3
合計	111	9	11	11
	185	9	10	10

*健康成人については、NMA78P3-1 試験の 3 例を合算

2.7.6.12.5 試験成績

2.7.6.12.5.1 有効性

本項では、主要な解析対象集団とした FAS での結果を記載した。なお、FAS から除外された症

例はなく、PPS でも FAS と同じ結果であった。

2.7.6.12.5.1.1 診断精度

(1) 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）（主要評価項目）

臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）を表 2.7.6.12-5 に示した。3 時間像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%（7/10 例）、特異度 90.9%（10/11 例）であり、特異度は閾値 50%（診断結果が偶然ではないことを超す値）に対して有意に高かったが（ $p < 0.001$ ）、感度は閾値 50%に対して有意な差は認められなかった（ $p = 0.168$ ）。

表 2.7.6.12-5 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）

		被験者数	画像読影委員会の SPECT 画像の判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 7 (70.0)	3 (30.0)	41.6～98.4	$p = 0.168$
	AD・健康成人	11	1 (9.1)	特異度 10 (90.9)	73.9～100.0	$p < 0.001$

*：母比率=0.5 に対する検定

(2) 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像）

臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像）を表 2.7.6.12-6 に示した。6 時間像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%（8/10 例）、特異度 81.8%（9/11 例）であり、感度及び特異度ともに、閾値 50%に対して有意に高かった（それぞれ $p = 0.018$ 及び $p = 0.006$ ）。

表 2.7.6.12-6 臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（6 時間像）

		被験者数	画像読影委員会の SPECT 画像の判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 8 (80.0)	2 (20.0)	55.2～100.0	$p = 0.018$
	AD・健康成人	11	2 (18.2)	特異度 9 (81.8)	59.0～100.0	$p = 0.006$

*：母比率=0.5 に対する検定

(3) 臨床診断に対する治験実施医療機関の SPECT 画像読影の診断精度

臨床診断に対する治験実施医療機関の SPECT 画像読影の診断精度を表 2.7.6.12-7 及び表 2.7.6.12-8 に示した。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、3 時間像及び 6 時間像で同じ結果であった。感度は 80.0%（8/10 例）、特異度は 100.0%（11/11 例）

であり、感度及び特異度共に、閾値50%に対して有意に高かった(それぞれ $p=0.018$ 及び $p<0.001$)。

表 2.7.6.12-7 臨床診断に対する治験実施医療機関の画像読影の診断精度（3 時間像）

		被験者数	治験実施医療機関の SPECT 画像の読影結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 8 (80.0)	2 (20.0)	55.2～100.0	$p=0.018$
	AD・健康成人	11	0 (0.0)	特異度 11 (100.0)	71.5～100.0	$p<0.001$

*：母比率＝0.5 に対する検定

表 2.7.6.12-8 臨床診断に対する治験実施医療機関の画像読影の診断精度（6 時間像）

		被験者数	治験実施医療機関の SPECT 画像の読影結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 8 (80.0)	2 (20.0)	55.2～100.0	$p=0.018$
	AD・健康成人	11	0 (0.0)	特異度 11 (100.0)	71.5～100.0	$p<0.001$

*：母比率＝0.5 に対する検定

2.7.6.12.5.1.2 読影の再現性

(1) 画像読影委員間の画像読影結果の一致率

画像読影委員間の画像読影結果の一致率を表 2.7.6.12-9 に示した。2 名の画像読影委員間の読影結果の一致率は、3 時間像で 38.1～81.0% (κ 係数は 0.105～0.553)，6 時間像で 61.9～90.5% (κ 係数は 0.300～0.806) であり、一部の画像読影委員間で読影結果が異なる場合があることが示された。

表 2.7.6.12-9 画像読影委員間の画像読影結果の一致率

比較した読影委員の組合せ		画像	一致率 (%) (95%信頼区間)	κ 係数 (95%信頼区間)
画像読影委員 A	画像読影委員 B	3 時間像	38.1 (17.3～58.9)	0.105 (-0.029～0.239)
		6 時間像	61.9 (41.1～82.7)	0.300 (0.027～0.573)
画像読影委員 A	画像読影委員 C	3 時間像	81.0 (64.2～97.7)	0.553 (0.201～0.906)
		6 時間像	90.5 (77.9～100.0)	0.806 (0.549～1.000)
画像読影委員 B	画像読影委員 C	3 時間像	57.1 (36.0～78.3)	0.253 (0.008～0.498)
		6 時間像	61.9 (41.1～82.7)	0.300 (0.027～0.573)

(2) 画像読影委員会及び治験実施医療機関の画像読影結果の一致率

画像読影委員会及び治験実施医療機関の画像読影結果の一致率は、3 時間像及び 6 時間像いずれも 90.5% (κ 係数はそれぞれ 0.798 及び 0.807) と高く、画像読影委員会と治験実施医療機関の画像読影結果に大きな違いはなかった。

2.7.6.12.5.1.3 用法・用量の確認

(1) 投与放射能別の診断精度

投与放射能別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合を表 2.7.6.12-10 及び表 2.7.6.12-11 に示した。

3 時間像では、DLB 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 60.0% (3/5 例)、185MBq では 80.0% (4/5 例) であった。AD 患者及び健康成人において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 83.3% (5/6 例)、185MBq では 100.0% (5/5 例) であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 72.7% (8/11 例)、185MBq では 90.0% (9/10 例) であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、3 時間像では DLB 患者、AD 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、投与放射能 111MBq、185MBq の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

6 時間像では、DLB 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 60.0% (3/5 例)、185MBq では 100.0% (5/5 例) であった。AD 患者及び健康成人において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 100.0% (6/6 例)、185MBq では 60.0% (3/5 例) であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、111MBq では 81.8% (9/11 例)、185MBq では 80.0% (8/10 例) であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、6 時間像では DLB 患者、AD 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、投与放射能 111MBq、185MBq の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.12-10 投与放射能別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合（3 時間像）

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			111MBq	185MBq	
DLB	10	一致	3 (60.0)	4 (80.0)	p=1.000
		不一致	2 (40.0)	1 (20.0)	
AD・健康成人	11	一致	5 (83.3)	5 (100.0)	p=1.000
		不一致	1 (16.7)	0 (0.0)	
被験者全体	21	一致	8 (72.7)	9 (90.0)	p=0.586
		不一致	3 (27.3)	1 (10.0)	

表 2.7.6.12-11 投与放射能別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合（6 時間像）

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			111MBq	185MBq	
DLB	10	一致	3 (60.0)	5 (100.0)	p=0.444
		不一致	2 (40.0)	0 (0.0)	
AD・健康成人	11	一致	6 (100.0)	3 (60.0)	p=0.182
		不一致	0 (0.0)	2 (40.0)	
被験者全体	21	一致	9 (81.8)	8 (80.0)	p=1.000
		不一致	2 (18.2)	2 (20.0)	

(2) 撮像開始時間別の診断精度

撮像開始時間別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合を表 2.7.6.12-12 及び表 2.7.6.12-13 に示した。

投与放射能 111MBq では、DLB 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像、6 時間像ともに 60.0%（3/5 例）であった。AD 患者及び健康成人において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 83.3%（5/6 例）、6 時間像では 100.0%（6/6 例）であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 72.7%（8/11 例）、6 時間像では 81.8%（9/11 例）であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、投与放射能 111MBq では DLB 患者、AD 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、3 時間像、6 時間像の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

投与放射能 185MBq では、DLB 患者において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 80.0%（4/5 例）、6 時間像では 100.0%（5/5 例）であった。AD 患者及び健康成人において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 100.0%（5/5 例）、6 時間像では 60.0%（3/5 例）であった。被験者全体において、臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合は、3 時間像では 90.0%（9/10 例）、6 時間像では 80.0%（8/10 例）であった。

Fisher の直接確率計算法による検定の結果、投与放射能 111MBq では DLB 患者、AD 患者及び健康成人、並びに被験者全体の全てにおいて、3 時間像、6 時間像の臨床診断と画像読影委員会の

画像読影結果が一致した被験者の割合に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.12-12 撮像開始時間別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合（投与放射能 111MBq）

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			3 時間像	6 時間像	
DLB	5	一致	3 (60.0)	3 (60.0)	p=1.000
		不一致	2 (40.0)	2 (40.0)	
AD・健康成人	6	一致	5 (83.3)	6 (100.0)	p=1.000
		不一致	1 (16.7)	0 (0.0)	
被験者全体	11	一致	8 (72.7)	9 (81.8)	p=1.000
		不一致	3 (27.3)	2 (18.2)	

表 2.7.6.12-13 撮像開始時間別の臨床診断と画像読影委員会の画像読影結果が一致した被験者の割合（投与放射能 185MBq）

臨床診断	被験者数	臨床診断と読影結果 の一致／不一致	被験者数 (%)		Fisher の 直接確率
			3 時間像	6 時間像	
DLB	5	一致	4 (80.0)	5 (100.0)	p=1.000
		不一致	1 (20.0)	0 (0.0)	
AD・健康成人	5	一致	5 (100.0)	3 (60.0)	p=0.444
		不一致	0 (0.0)	2 (40.0)	
被験者全体	10	一致	9 (90.0)	8 (80.0)	p=1.000
		不一致	1 (10.0)	2 (20.0)	

(3) 6 時間像の画像の判定結果

臨床診断別に、治験実施医療機関による 3 時間像と比較した 6 時間像の判定結果を表 2.7.6.12-14 に示した。

6 時間像の画像の判定結果は、DLB の被験者では「読影が容易」と判定された被験者の割合が 60.0%（6/10 例）、「読影が可能」が 20.0%（2/10 例）、「その他」が 20.0%（2/10 例）であった。「その他」の内容は「6 時間後に左右差が出現し、3 時間後と所見が異なるために両者の比較は困難である。6 時間でも読影は可能」及び「6 時間像の方が両側尾状核の集積の左右差がより明瞭。6 時間後で右被殻の集積がやや明瞭化したように見える」であった。AD 及び健康成人では「読影が容易」が 100.0%（11/11 例）であった。

表 2.7.6.12-14 6 時間像の画像の判定結果

		合計	被験者数 (%)				
			読影が容易	読影が可能	読影が困難	その他	判定不能
臨床診断	DLB	10	60 (60.0)	2 (20)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
	AD・健康成人	11	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.6.12.5.1.4 半定量的指標による評価

(1) 臨床診断別の T/B 比

臨床診断別の T/B 比を表 2.7.6.12-15 及び表 2.7.6.12-16 に示した。また、被験者ごとの T/B 比を表 2.7.6.12-17 及び表 2.7.6.12-18 に示した。

3 時間像の T/B 比（平均値±標準偏差（95%信頼区間））は、

3 時間像の T/B 比（平均値±標準偏差（95%信頼区間））は、DLB 患者で 1.536 ± 0.690 （1.042～2.029）であった。AD 患者及び健康成人では 4.847 ± 2.556 （3.130～6.564）であり、その内訳は AD 患者が 3.332 ± 0.841 （2.287～4.376）、健康成人が 6.110 ± 2.879 （3.089～9.131）であった。

6 時間像の T/B 比は、DLB 患者で 1.441 ± 0.794 （0.873～2.009）であった。AD 患者及び健康成人では 4.502 ± 1.512 （3.486～5.518）であり、その内訳は AD 患者が 3.229 ± 0.557 （2.537～3.921）、健康成人が 5.562 ± 1.165 （4.340～6.785）であった。

3 時間像及び 6 時間像のいずれの時間点においても、DLB 患者の T/B 比は AD 患者・健康成人に比べて有意に低かった（いずれも $p < 0.001$ ，2 標本 t 検定）。

表 2.7.6.12-15 臨床診断別の T/B 比（3 時間像）

臨床診断	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間
DLB	10	1.536	0.690	0.77	1.399	3.35	1.042～2.029
AD・健康成人	11	4.847	2.556	2.35	3.925	11.69	3.130～6.564
AD	5	3.332	0.841	2.35	3.427	4.42	2.287～4.376
健康成人	6	6.110	2.879	3.88	5.590	11.69	3.089～9.131

DLB と AD・健康成人の平均値の差に対する 2 標本 t 検定： $p < 0.001$

表 2.7.6.12-16 臨床診断別の T/B 比（6 時間像）

臨床診断	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間
DLB	10	1.441	0.794	0.66	1.222	3.41	0.873～2.009
AD・健康成人	11	4.502	1.512	2.59	3.911	6.63	3.486～5.518
AD	5	3.229	0.557	2.59	3.066	3.91	2.537～3.921
健康成人	6	5.562	1.165	3.36	5.757	6.63	4.340～6.785

DLB と AD・健康成人の平均値の差に対する 2 標本 t 検定： $p < 0.001$

表 2.7.6.12-17 被験者ごとの T/B 比 (3 時間像)

臨床診断		被験者識別コード	T/B 比				
			各被験者	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
DLB		NMA78P3-2-C07	1.69	1.536	0.690		
		NMA78P3-2-C08	0.77				
		NMA78P3-2-C09	1.43				
		NMA78P3-2-C10	1.25				
		NMA78P3-2-C11	3.35				
		NMA78P3-2-D02	1.18				
		NMA78P3-2-D03	1.18				
		NMA78P3-2-D04	1.65				
		NMA78P3-2-D05	1.50				
NMA78P3-2-D06	1.37						
AD・健康成人	AD	NMA78P3-2-C12	4.42	3.332	0.841	4.847	2.556
		NMA78P3-2-C13	3.80				
		NMA78P3-2-D01	3.43				
		NMA78P3-2-D07	2.35				
		NMA78P3-2-D08	2.66				
	健康成人	NMA78P3-2-C01	11.69	6.110	2.879		
		NMA78P3-2-C03	3.93				
		NMA78P3-2-C06	3.88				
		NMA78P3-1-A03	5.98				
		NMA78P3-1-A10	5.61				
		NMA78P3-1-A12	5.57				

表 2.7.6.12-18 被験者ごとの T/B 比 (6 時間像)

臨床診断		被験者識別コード	T/B 比				
			各被験者	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
DLB		NMA78P3-2-C07	1.52	1.441	0.794		
		NMA78P3-2-C08	0.83				
		NMA78P3-2-C09	1.27				
		NMA78P3-2-C10	0.66				
		NMA78P3-2-C11	3.41				
		NMA78P3-2-D02	1.17				
		NMA78P3-2-D03	0.94				
		NMA78P3-2-D04	1.41				
		NMA78P3-2-D05	2.04				
		NMA78P3-2-D06	1.16				
AD・健康成人	AD	NMA78P3-2-C12	3.91	3.229	0.557	4.502	1.512
		NMA78P3-2-C13	3.07				
		NMA78P3-2-D01	3.70				
		NMA78P3-2-D07	2.59				
		NMA78P3-2-D08	2.89				
	健康成人	NMA78P3-2-C01	5.70	5.562	1.165		
		NMA78P3-2-C03	3.36				
		NMA78P3-2-C06	5.47				
		NMA78P3-1-A03	6.40				
		NMA78P3-1-A10	5.82				
		NMA78P3-1-A12	6.63				

(2) 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット

臨床診断別・画像読影委員会の SPECT 画像読影の判定結果別に各被験者の T/B 比をプロットしたものを、図 2.7.6.12-4 及び図 2.7.6.12-5 に示した。T/B 比は 3 時間像及び 6 時間像共に DLB 患者に比べ AD 患者及び健康成人の被験者が高かった。

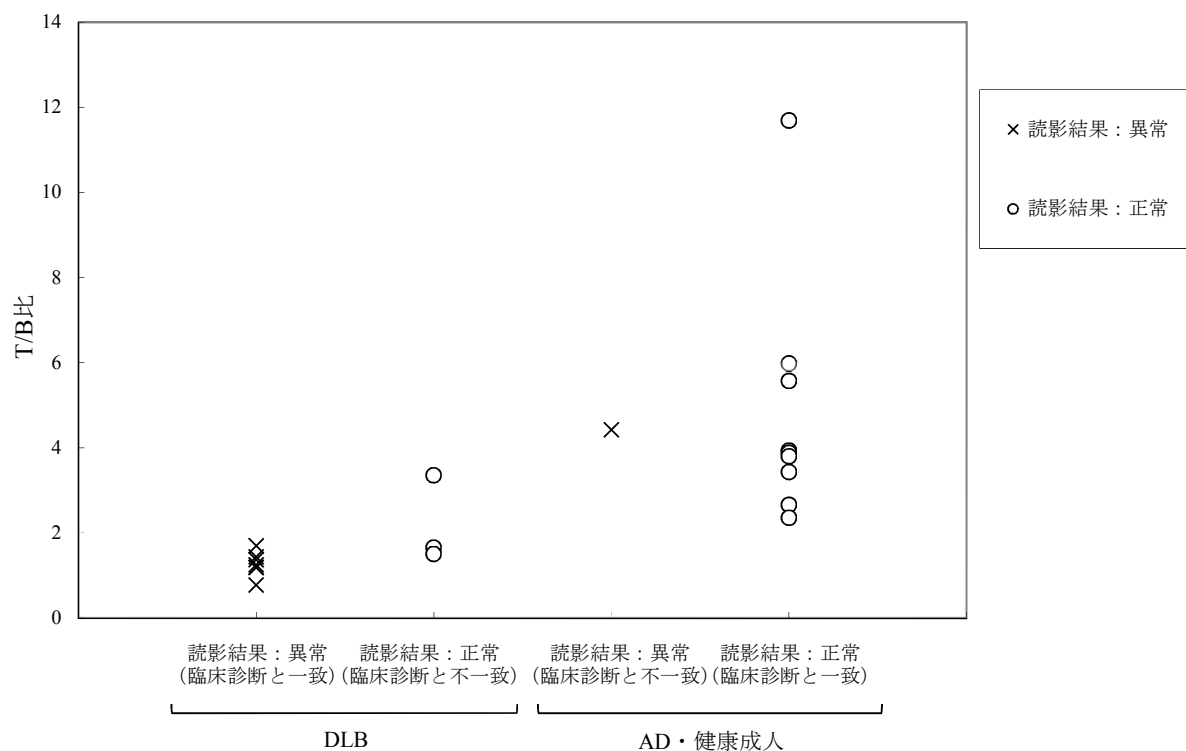


図 2.7.6.12-4 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット (3 時間像)

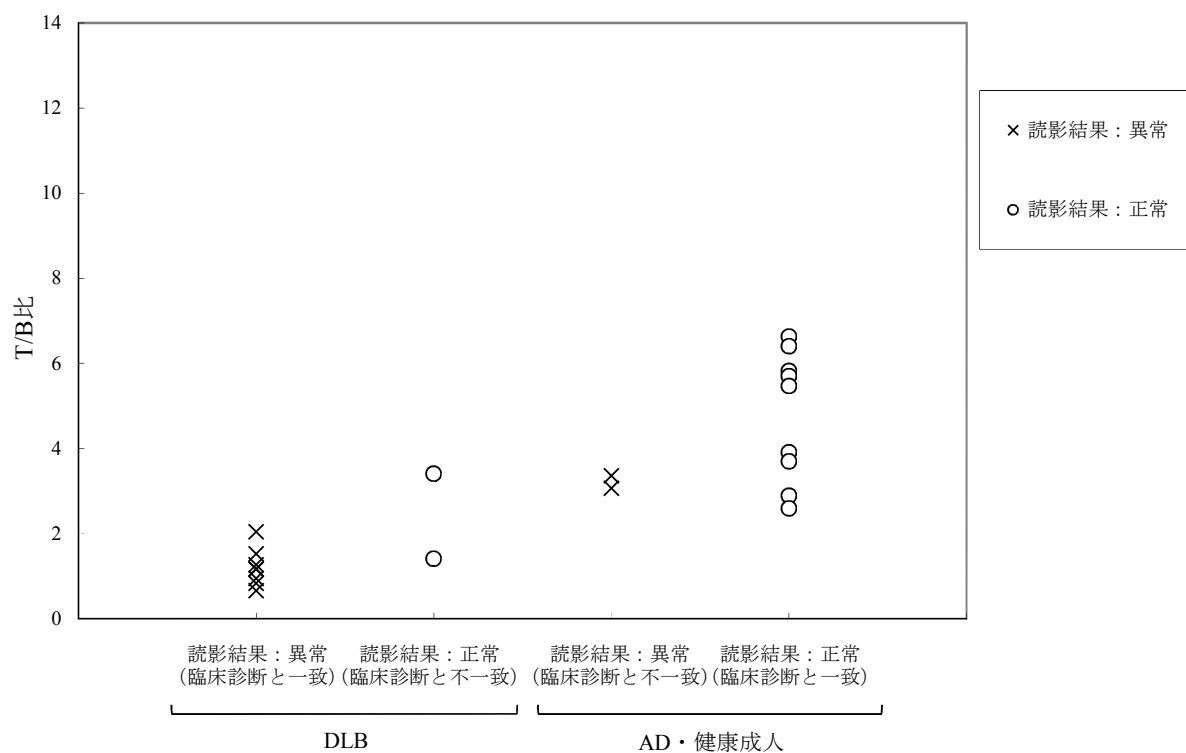


図 2.7.6.12-5 臨床診断別及び画像読影委員会の読影結果別の T/B 比のプロット (6 時間像)

(3) ROC 曲線の作成

各被験者の 3 時間像及び 6 時間像の T/B 比を閾値として感度と特異度を算出し、縦軸を感度、横軸を 1－特異度として ROC 曲線を作成し、AUC を算出した。ROC 曲線を図 2.7.6.12-6 及び 2.7.6.12-7 に示した。T/B 比に基づく ROC 曲線の AUC は、3 時間像が 0.982 及び 6 時間像が 0.964 と高く、被験薬投与後の SPECT 検査により精度よく診断できることが示唆された。

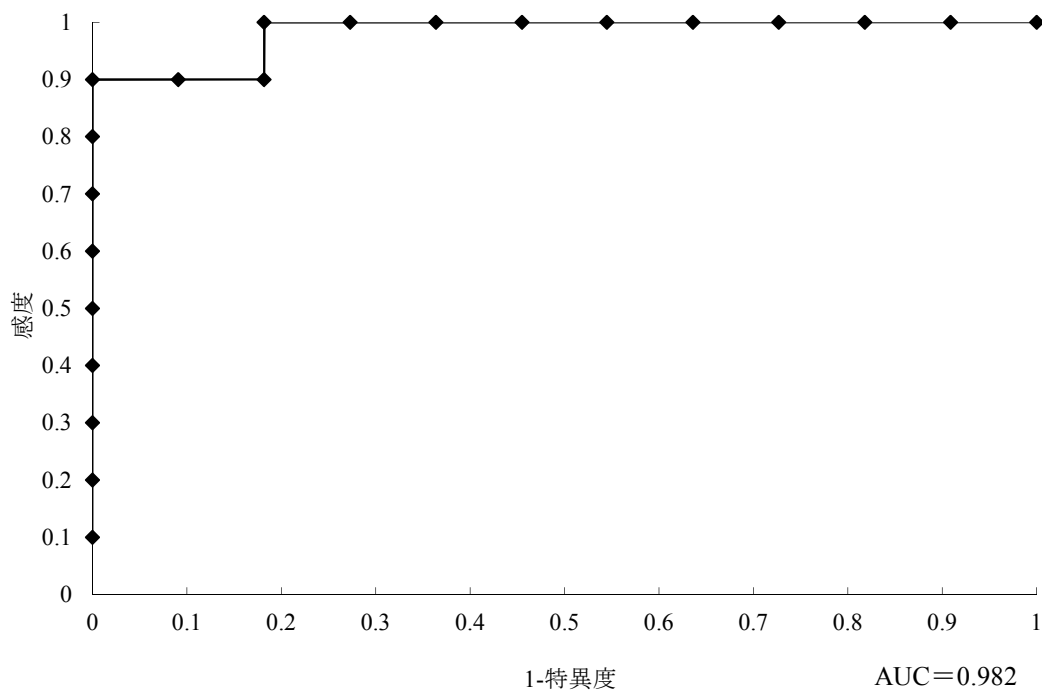


図 2.7.6.12-6 ROC 曲線 (3 時間像)

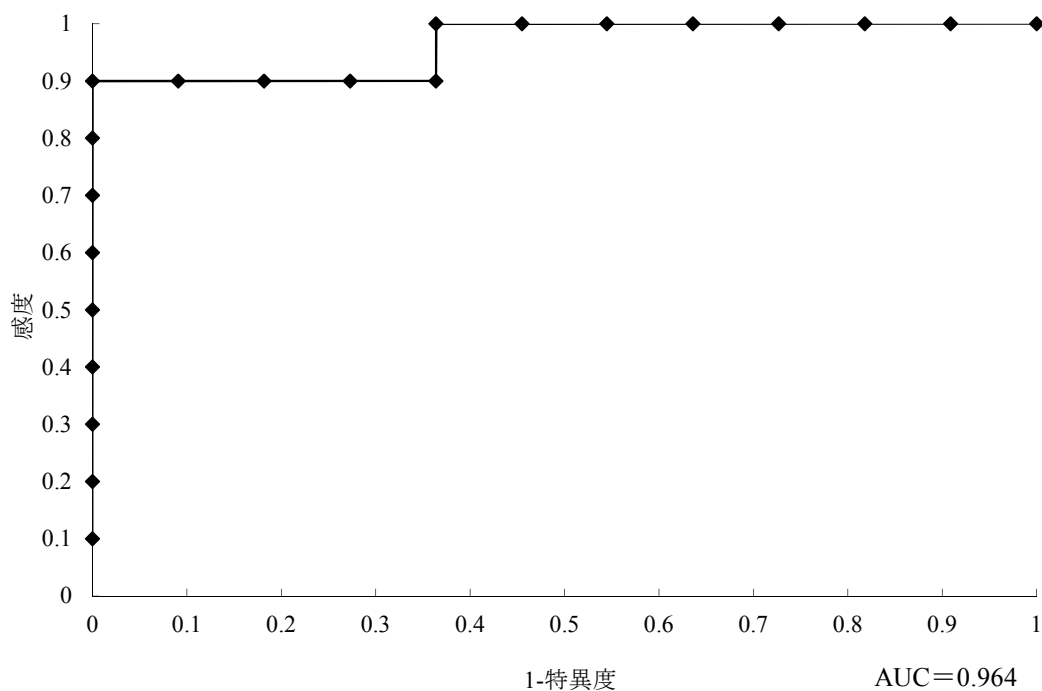


図 2.7.6.12-7 ROC 曲線 (6 時間像)

(4) 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度

3 時間像及び 6 時間像それぞれについて、健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とし、T/B 比が閾値以上である被験者を「正常」、閾値未満である被験者を「異常」と判定した場合の診断精度を、表 2.7.6.12-19 及び表 2.7.6.12-20 に示した。3 時間像における健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度は、感度 100.0% (10/10 例)、特異度 63.6% (7/11 例) であり、感度は閾値 50%に対して有意に高かった ($p=0.002$)。6 時間像における健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度は、感度 90.0% (9/10 例)、特異度 72.7% (8/11 例) であり、感度は閾値 50%に対して有意に高かった ($p<0.001$)。

表 2.7.6.12-19 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度 (3 時間像)

		被験者数	健康成人の被験者の T/B 比の 最小値 [†] を閾値とした判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 10 (100.0)	0 (0.0)	69.2~100.0	$p=0.002$
	AD・健康成人	11	4 (36.4)	特異度 7 (63.6)	35.2~92.1	$p=0.347$

*：母比率=0.5 に対する検定

†：閾値=3.88

表 2.7.6.12-20 健康成人の被験者の T/B 比の最小値を閾値とした判定結果の診断精度 (6 時間像)

		被験者数	健康成人の被験者の T/B 比の 最小値を閾値 [†] とした判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 9 (90.0)	1 (10.0)	71.4~100.0	$p<0.001$
	AD・健康成人	11	3 (27.3)	特異度 8 (72.7)	46.4~99.0	$p=0.091$

*：母比率=0.5 に対する検定

†：閾値=3.36

(5) Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度

3 時間像及び 6 時間像それぞれについて、ROC 曲線を基に、Youden Index (感度+特異度-1 の最大値) を与えるときの T/B 比の閾値を算出した。そのときの T/B 比を閾値とし、T/B 比が閾値以上である被験者を「正常」、閾値未満である被験者を「異常」と判定した場合の診断精度を、表 2.7.6.12-21 及び表 2.7.6.12-22 に示した。3 時間像における Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度は、感度 80.0% (8/10 例)、特異度 100.0% (11/11 例) であり、感度及び特異度共に、閾値 50%に対して有意に高かった (それぞれ $p=0.018$ 及び $p<0.001$)。6 時間像における Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度は、感度 80.0% (8/10 例)、特異度 100.0% (11/11 例) であり、感度及び特異度ともに、閾値 50%に対

して有意に高かった（それぞれ $p=0.018$ 及び $p<0.001$ ）。

表 2.7.6.12-21 Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度（3 時間像）

		被験者数	Youden Index により算出した T/B 比の閾値 [†] を用いた判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 8 (80.0)	2 (20.0)	55.2~100.0	$p=0.018$
	AD・健康成人	11	0 (0.0)	特異度 11 (100.0)	71.5~100.0	$p<0.001$

*：母比率=0.5 に対する検定

[†]：閾値=1.69

表 2.7.6.12-22 Youden Index により算出した T/B 比の閾値を用いた判定結果の診断精度（6 時間像）

		被験者数	Youden Index により算出した T/B 比の閾値 [†] を用いた判定結果		感度又は特異度 の 95%信頼区間	検定*
			異常	正常		
			被験者数 (%)	被験者数 (%)		
臨床診断	DLB	10	感度 8 (80.0)	2 (20.0)	55.2~100.0	$p=0.018$
	AD・健康成人	11	0 (0.0)	特異度 11 (100.0)	71.5~100.0	$p<0.001$

*：母比率=0.5 に対する検定

[†]：閾値=2.04

2.7.6.12.5.2 安全性

2.7.6.12.5.2.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.12-23 に示した。また、有害事象の因果関係別・症状別集計を表 2.7.6.12-24 に示した。

安全性解析対象集団 18 例のうち 2 例に 2 件の有害事象が発現し、いずれも重症度は軽度であった。発現した有害事象は、収縮期血圧上昇が 2 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は認められなかった。また、有害事象発現頻度と被験者の背景因子に関連性は認められなかった。

表 2.7.6.12-23 有害事象の要約

項目	例数 (%)
安全性解析対象集団	18
有害事象発現例	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)
重症度別の発現例	
軽度	2 (11.1)
中等度	0 (0.0)
高度	0 (0.0)
死亡例	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0.0)

表 2.7.6.12-24 有害事象の因果関係別・症状別集計

項目	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
安全性解析対象集団	18	18
有害事象発現例 (%)	2 (11.1)	0 (0.0)
臨床検査	2 (11.1)	0 (0.0)
収縮期血圧上昇	2 (11.1)	0 (0.0)

2.7.6.12.5.2.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

本治験では治験中止を引き起こした有害事象は認められなかった。

2.7.6.12.5.2.3 臨床検査値の評価

投与後 1～7 日の臨床検査実施日の値に，被験薬投与前からの有意な変化が認められた検査項目があったが，いずれも臨床的に軽微なものであり重要な変化ではなかった。

2.7.6.12.5.2.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

(1) バイタルサイン

各測定項目の被験薬投与前からの推移に有意な変化が認められた検査項目はなかった。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図で，異常変動が認められた被験者はなかった。

2.7.6.12.6 結論

有効性に関し，主要評価項目である臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度（3 時間像）は，感度 70.0%（7/10 例），特異度 90.9%（10/11 例）であり，特異度は診断結果が偶然ではないことを超す値（50%）よりも有意に高かったが（ $p < 0.001$ ），感度は閾値 50%に対し

て有意な差は認められず ($p=0.168$) , 検証されなかった. しかし, 副次評価項目である臨床診断に対する画像読影委員会の画像読影の診断精度 (6 時間像) は, 感度 80.0% (8/10 例) , 特異度 81.8% (9/11 例) であり, 感度及び特異度ともに, 閾値 50%に対して有意に高かった (それぞれ $p=0.018$ 及び $p=0.006$) . また, 本治験の成績は海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] での DLB に対する感度 (78.5%) とほぼ同程度であり, 日本人での有効性は示されたと考えられた.

なお, 投与放射能 (111 及び 185MBq) , 並びに撮像開始時間 (投与後 3 時間及び 6 時間) の違いは画像読影の結果に大きく影響しなかった. さらに, 視覚的評価に T/B 比の情報を加えて判定することで, 精度が向上できる可能性があると考えられた (2.5.4.3.5 項) .

ただし, 読影者間 (画像読影委員間) の読影結果の再現性が一部良好でなかったことから, 画像読影にあたり, 診断精度を向上するための方策 (2.5.6.3 項) が重要であると考えられた.

安全性は臨床使用上, 十分忍容できるものであった.

2.7.6.13 海外第Ⅲ相試験 [PDT301 試験] : 資料番号 5.3.5B.2-2 (評価)

2.7.6.13.1 試験の概略

試験の目的	認知症徴候のある患者を対象に、SDD の検出における被験薬の SPECT 画像の盲検下での視覚的評価の感度及び特異度を求める。治験対象集団での DaTSCAN（以下、被験薬）の単回静脈内投与の安全性プロファイルを確認する。
試験の種類	有効性及び安全性の検討（検証）
対象	probable DLB 又は possible DLB（SDD あり）の特徴を持つ認知症患者と non-DLB（SDD なし、AD 又は血管性認知症（以下、VaD）など）の特徴を持つ認知症患者を治験対象集団とした。DLB（SDD あり）患者は、運動障害臨床データベース、認知症サービス、メモリークリニック及び他の一般の神経科クリニックからのスクリーニングで選択した。評価可能な DLB 及び non-DLB の分類は、実施医療機関の医師の臨床診断に基づいて決定し、治験期間中に継続して評価した。 選択基準： 以下の選択基準を全て満たす被験者を本治験に組み入れることとした。 (1) 55 歳から 90 歳までの男女 (2) 精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版（以下、DSM-IV）の基準に従って認知症であると評価され、少なくとも以下の 1 つの条件を満たす。 ・International Consensus Criteria（以下、ICC）の評価基準で probable DLB 又は possible DLB ・NINCDS-ADRDA で AD ・NINDS-AIREN で VaD (3) MMSE スコアが 10 以上 (4) 被験者及びその介護者又は情報提供者から書面によるインフォームド・コンセントが得られる。 (5) 避妊手術（卵巣摘出術及び／又は子宮摘出術が文書に記録されている）を受けた女性又は閉経後（月経終了後 1 年以上）の女性は、スクリーニング時に妊娠検査なしで組み入れ可とする。妊娠する可能性のある女性は、スクリーニング時及び被験薬投与日の投与前に実施する β-HCG 妊娠検査（尿試験紙法による）の結果が陰性でなければならない (6) 意識があり、スキャナー上で横になることができることも含めて、治験手順を遵守できること 除外基準： 以下の除外基準のいずれかに該当した被験者は、本治験への参加から除

	外した。 (1) 英国ブレインバンクの組み入れ基準を満たし、PD の除外基準に抵触しない特発性 PD と診断された者及び認知症の症状の発現から 1 年以上前にパーキンソニズムを発現していた者 (2) 授乳中の者 (3) β-HCG 妊娠検査で妊娠が確定した者 (4) スクリーニング前 6 箇月以内に実施した MRI で、大脳基底核領域（内包を含む）に脳梗塞を示す脳血管の構造的異常が認められた者。臨床的に MRI を実施できない場合は CT 画像でも可とした。 (5) 持続性の高度のうつ病と診断された者 (6) 正常圧水頭症と診断された者 (7) DAT への被験薬の結合と直接競合することにより、線条体取込みへの影響が知られている又はその疑いのある薬剤（アンフェタミン、ベンザトロピン、ブプロプリオン、コカイン、マジンドール、メチルフェニデート、フェンテルミン、セルトラリン）を使用している者 (8) 中等度から高度の腎障害を有する者〔血清クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍を超え、尿素窒素が 30mg/dL を超えるなど〕 (9) 中等度から高度の肝障害を有する者（ビリルビンが正常値上限の 2 倍を超え、トランスアミナーゼが正常値上限の 3 倍を超える） (10) 年間 15mSv を超える職業被曝のある者 (11) 薬物乱用やアルコール乱用の現病歴を有する者 (12) 過去に本治験に参加したことのある者又はスクリーニング前 30 日以内に他の被験薬の治験に参加した又はスクリーニング前にいずれかの放射性医薬品を投与され 5 半減期以上経過していない者 (13) 多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症又はハンチントン舞踏病を示唆する症状を呈している者 (14) 被験薬にアレルギーを有する者 (15) 余命 1 箇月以内の、臨床的に活動性で、重篤であり、生命を脅かす疾病を有する者 (16) 治験責任医師が臨床的に重要と考える正常範囲外の臨床検査値 (17) 閉所恐怖症の者 (18) 治験責任医師が臨床的に重要と考える中等度から高度の甲状腺疾患（甲状腺刺激ホルモン値の正常範囲からの逸脱が 10%を超える）のある者
試験薬剤	DaTSCAN

投与方法・評価期間, SPECT 撮像	治験実施計画書では放射能として 111～185MBq を単回静脈内投与することとしたが, 実際に投与された放射能は 120.8～287.1 MBq であった. 被験薬は緩徐に (15～20 秒以上) 静脈内投与した. 撮像: 投与後 3～6 時間
評価項目	有効性: 主要評価項目: 臨床診断により示される SDD の有無を SOT とした被験薬を用いる SPECT 画像の盲検下での画像読影の感度及び特異度. SOT 診断は, 国際的に認められた診断基準を使用し, 標準化された包括的な臨床的及び神経精神医学的評価に基づいて, コンセンサス委員会 (3 名の認知症専門医) が組入れ時及び 12 箇月後の追跡調査時に確立した. このコンセンサス委員会 (以下, CP) が組入れ時において確立した診断を主要評価時の CP 診断とし, 12 箇月後の追跡調査時に確立した診断を 12 箇月後の追跡調査時の CP 診断とした. 副次評価項目: (1) 被験薬を用いる SPECT 画像の読影評価 (異常/正常) に関する各読影者ペア間の一致性を, Cohen の κ 統計量を用いて評価した. (2) 異常/正常の視覚的評価所見に関して, ランダムに選んだ 10% の被験薬を用いる SPECT 画像のサブセットについて 3 名の独立ブラインド読影者に 2 回の SPECT 画像読影を実施させることにより, 読影者内の一致性を調べた. (3) 12 箇月後の追跡調査の後に有効性の再評価を行った. . 安全性: 下記項目を収集し, 安全性を評価した. (1) 有害事象 (2) 臨床検査: ・血液学的検査: 赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球分画, 血小板数 (組入れ時のみ梅毒検査) ・血液生化学的検査: クレアチニン, 尿素窒素, 総ビリルビン, アルブミン, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ-GTP, Na, K, LDH, CPK, Ca, リン酸, 血糖 (組入れ時のみ葉酸, ビタミン B12, 甲状腺機能, C 反応性蛋白) ・尿検査: ビリルビン, 蛋白, ウロビリノーゲン, ブドウ糖, ケトン体, 潜血, 尿比重, 白血球, pH, 顕微鏡検査法 (赤血球, 白血球, 尿結晶, 尿円柱, 上皮細胞) (3) バイタルサイン: 収縮期/拡張期血圧, 心拍数

	(4) 12 誘導心電図 (5) 身体検査：全身状態，肺，心血管系，腹部 (6) 完全な神経学的検査：意識レベル，脳神経〔Ⅱ～ⅩⅡ〕，運動機能，感覚機能，四肢〔固有受容性感覚/遠位上肢及び遠位下肢それぞれの位置覚〕，反射神経〔上腕二頭筋，上腕三頭筋，膝蓋，踝〕，気分及び情動，認知機能，小脳，発話，眼底検査，見当識，記憶及び歩行 (7) 投与部位の観察。												
評価基準	有効性： SPECT 画像読影 読影者は，以下の基準に従って，SPECT 画像を分類した。 表 2.7.6.13-1 SPECT 画像の分類 <table border="1"> <tr> <th>被験薬 SPECT 画像分類</th><th>分類基準</th></tr> <tr> <td>正常</td><td>正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心付近に分布する。</td></tr> <tr> <td>異常タイプ 1</td><td>非対称の集積であり，片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し，対側の脳半球では顕著な変化を示す。</td></tr> <tr> <td>異常タイプ 2</td><td>左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し，2 つのほぼ対称的な円を形成する。</td></tr> <tr> <td>異常タイプ 3</td><td>左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>画像が上記分類のいずれにも当てはまらない場合に選択する。</td></tr> </table> 有効性解析では，3 つの異常タイプをまとめ，画像を「正常」又は「異常」の 2 つに分類した。一人以上の読影者が「その他」と分類した画像は，統計解析報告書に添付した盲検下検討会の議事録に記述したように，治験チームが症例ごとに，「正常」，「異常」又は「解析から除外」に再分類した。データベース固定前の，無作為化番号と原資料の被験者 ID との照合前に CRF の記入内容のみに基づき，各読影者について別々に決定した。 安全性： (1) 重篤な有害事象： 重篤な有害事象は，以下のいずれかに該当する有害事象として定義した。 ・死亡に至るもの ・生命を脅かすもの ・入院又は入院期間の延長が必要であるもの	被験薬 SPECT 画像分類	分類基準	正常	正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心付近に分布する。	異常タイプ 1	非対称の集積であり，片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し，対側の脳半球では顕著な変化を示す。	異常タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し，2 つのほぼ対称的な円を形成する。	異常タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。	その他	画像が上記分類のいずれにも当てはまらない場合に選択する。
被験薬 SPECT 画像分類	分類基準												
正常	正常画像は，左右両側の被殻及び尾状核への放射能集積を特徴とする。画像は，左右両側にほぼ同等の集積があり，ほぼ左右対称である。放射能は 2 つの三日月形の集積領域を形成し，画像の中心付近に分布する。												
異常タイプ 1	非対称の集積であり，片側脳半球の被殻では正常又はほぼ正常の放射能集積を示し，対側の脳半球では顕著な変化を示す。												
異常タイプ 2	左右両側の被殻における集積量が著しく低下している。放射能は尾状核に局限して集積し，2 つのほぼ対称的な円を形成する。												
異常タイプ 3	左右両側の被殻及び尾状核共に放射能集積を実質的に欠き，結果としてコントラストが著しく低下し，画像全体にわたってバックグラウンド放射能が可視化される。												
その他	画像が上記分類のいずれにも当てはまらない場合に選択する。												

	・永続的又は顕著な障害・機能不能に陥るもの ・先天異常・先天性欠損を来すもの ・その他の医学的に重要な状態* *：適切な医学的判断に基づき重篤な有害事象と判断されたその他の医学的に重要な状態は、被験者を危険にさらすものや上記の転帰を予防するために医学的介入を必要とする事象とした。 (2) 有害事象の重症度： 有害事象の重症度を以下の定義に基づき軽度、中等度又は高度に分類した。 軽度：忍容できる 中等度：通常活動が阻害される 高度：身体機能を奪われる（日常活動不能又は作業不能） (3) 因果関係： 因果関係は、「関連なし」、「関連あり」で評価した。 有害事象は、MedDRA コードを用いて分類した。
目標症例数及びその設定根拠	目標症例数：320 例 目標症例数設定根拠： 期待される感度を 0.80、有意水準を 0.025 とし、閾値感度 0.60 に対して片側二項検定を適用する場合、90%の検出力を確保するのに必要な症例数は 96 例と算出された。 期待される特異度を 0.85、有意水準を 0.025 とし、閾値特異度 0.73 に対して片側二項検定を適用する場合、90%の検出力を確保するのに必要な症例数は 122 例と算出された。 感度及び特異度の検定に十分な検出力を担保するために必要な症例数は合計 218 例 [DLB (SDD)：96 例, non-DLB (SDD なし)：122 例] であった。スクリーニング時に誤って分類される被験者の割合を登録集団の約 10%と仮定すると、約 242 例 [probable DLB (SDD)：107 例, non-DLB (SDD なし)：135 例] の登録が必要となった。 さらに、possible DLB (SDD 疑い) 例に対する被験薬を用いる SPECT 画像診断の臨床的有用性の評価という副次目的に対して、possible DLB 例 50 例を追加し、合計 292 例 (probable DLB：107 例, possible DLB：50 例, non-DLB：135 例) を登録することとした。登録集団での脱落率を約 10%と仮定していることから、合計 320 例 (292 例+10%程度) を本治験の目標被験者数とした。
解析方法	有効性： 主要評価項目： 組入れ時の CP 診断及び 12 箇月後の追跡調査時の CP 診断を SOT とし

て用いた。被験者の集団を以下のとおりに規定した。

(1)probable DLB

(2)possible DLB

(3)non-DLB

主要評価項目として主要評価時のCP診断及び12箇月後の追跡調査時のCP診断での probable DLB と non-DLB の組み合わせを SOT とし、SDD を検出する上での BIE 読影委員の画像の視覚的評価による判定と比較し、以下の通り分類し、感度及び特異度を算出した。

DaTSCAN SPECT 画像の 評価	SOT (CP による専門家臨床診断)		合計
	Probable DLB (SDD あり)	Non-DLB (SDD なし)	
異常 (SDD あり)	真陽性 (TP)	偽陽性 (FP)	TP + FP
正常 (SDD なし)	偽陰性 (FN)	真陰性 (TN)	FN + TN
合計	TP + FN	FP + TN	N

$$\text{感度} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}$$

$$\text{特異度} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}}$$

有効性の主要評価項目としては、組入れ時のCP診断及び12箇月後の追跡調査時のCP診断をSOTとした場合におけるSPECT BIEによるT=0の視覚的評価による判定の感度及び特異度を算出した。両パラメータについて、仮説 $H_0: p \leq p_0$ を検定するため、片側二項直接確率検定を用いた。この場合、 p_0 を感度又は特異度に対して事前に設定した閾値とした。また、対立仮説を $H_1: p > p_0$ と設定した。被験薬を用いるSPECT SPECT画像診断にアクセスした独立した盲検下の評価者による診断の感度/特異度をパラメータ p とした。

各検定は有意水準 0.025 で実施した。検定結果は読影者ごとに要約した。帰無仮説での閾値は、感度では $p_0=0.65$ 、特異度では $p_0=0.73$ に設定した。T=0（被験薬投与前）の時点における実施医療機関での臨床診断についても、感度及び特異度を有効性副次評価項目として算出した。

安全性：

本報告で実施した安全性解析は、有害事象、重篤な有害事象及び死亡で

	ある。本試験の一部であるその他の安全性評価項目（血液学的検査，バイタルサイン，心電図，身体検査）は簡潔に要約した。																																														
治験実施医療機関 及び治験責任医師	治験実施医療機関及び治験責任医師を表 2.7.6.13-2 に示した。 表 2.7.6.13-2 治験実施医療機関及び治験責任医師一覧 <table> <tr> <th>治験責任医師</th><th>実施医療機関</th></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████ (24.01.2005まで) ██████████ (25.01.2005以降)</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████ (15.02.2005まで) ██████████ (16.02.2005 以降)</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████ (31. 12. 2004まで) ██████████ (01.01.2005 以降)</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> <tr><td>██████████</td><td>██████████</td></tr> </table>	治験責任医師	実施医療機関	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ (24.01.2005まで) ██████████ (25.01.2005以降)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ (15.02.2005まで) ██████████ (16.02.2005 以降)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ (31. 12. 2004まで) ██████████ (01.01.2005 以降)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
治験責任医師	実施医療機関																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████ (24.01.2005まで) ██████████ (25.01.2005以降)	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████ (15.02.2005まで) ██████████ (16.02.2005 以降)	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████ (31. 12. 2004まで) ██████████ (01.01.2005 以降)	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														
██████████	██████████																																														

治験実施期間	2003 年 11 月 21 日～2006 年 6 月 28 日		

2.7.6.13.2 試験デザイン

本試験は、認知症患者における被験薬の有効性と安全性を評価するための第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非ランダム化、単回投与臨床試験である。

2.7.6.13.3 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.13-3 に示した。

表 2.7.6.13-3 試験スケジュール

	スクリーニング ベースライン前 7 日以内	ベースライン 投与前 14 日以内	処置					経過観察 ^c		
			撮像日							
			投与前		0	投与後		48 時間 後	12 箇月 後	
			投与前 1～4 時間前	投与前 30 分以内		10 分	3 時間 以内			
同意取得	X									
人口統計学的データ	X									
選択基準/除外基準	X									
病歴及び手術歴	X								X	
神経精神学的病歴（認知症歴を含む）	X									
神経学的精密検査	X							X		
妊娠検査（該当時）	X		X							
併用薬	<-----X----->									X
臨床検査		X						X		
DSM-IV 評価	X									
ICC, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN	X									
MMSE	X									
UPDRS-Part III 評価	X									
H&Y 評価	X									
身体検査		X						X		
神経精神学的検査		X							X	
医療機関内診断、管理方針決定、COD		X						X	X	
ベースライン症状				投与まで記録						
バイタルサイン [血圧、心拍]	X			X			X	X		
12 誘導心電図	X			X			X			
甲状腺ブロック			X ^a				X ^a			
投与部位観察				X	<-----X----->		X			
被験薬投与					X					
SPECT 撮像							X ^b			
有害事象					<-----X----->			X		

DSM-IV：米国精神医学会「精神障害の診断と統計マニュアル第 4 版」、ICC：国際的に合意された基準、NINCDS-ADRDA：米国国立神経伝達障害・脳卒中研究所による診断基準、NINDS-AIREN：米国国立神経疾患・脳卒中研究所による診断基準、MMSE：ミニメンタル・ステート検査、UPDRS：パーキンソン病統一尺度、COD：診断確信度、SPECT：単一光子放射断層撮影法

X：実施

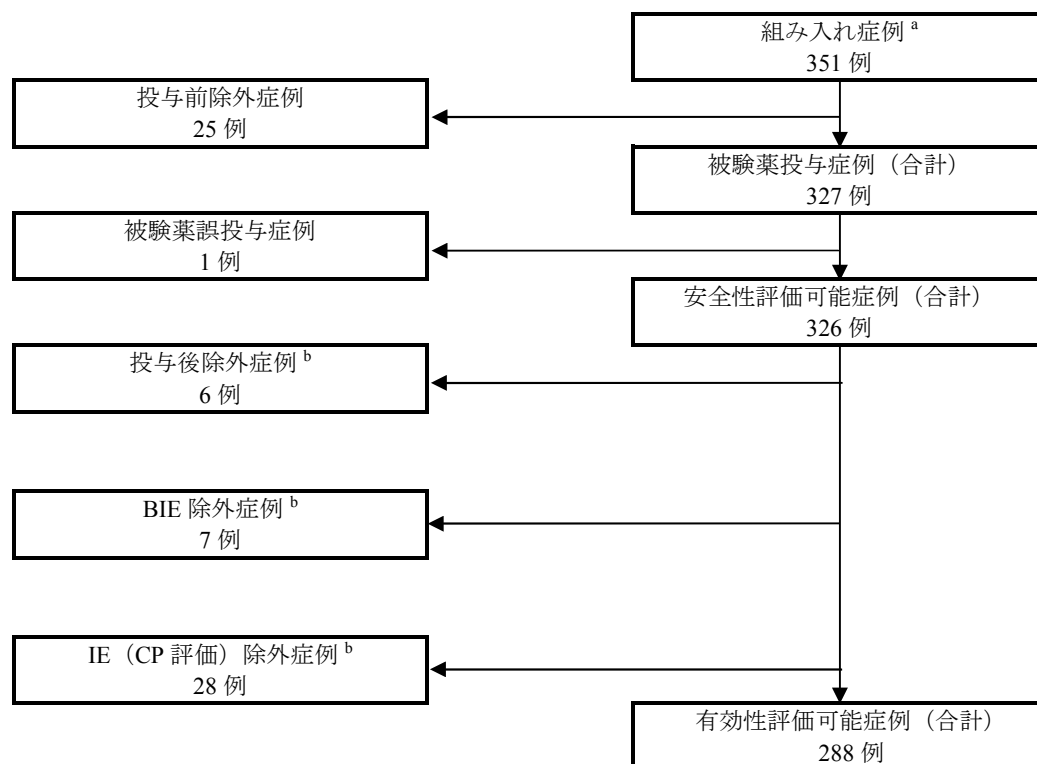
a：被験薬投与前 12 時間以内、及び被験薬投与後 12～24 時間で投与

b：被験薬投与後、3～6 時間の間に実施

c：被験薬投与後、48～96 時間で実施、ただし、48 時間が望ましい。

2.7.6.13.4 症例構成

被験者の内訳を図 2.7.6.13-1 に、12 箇月後の追跡調査時における被験者の内訳を表 2.7.6.13-4 に示した。



BIE：盲検下の画像評価，IE：独立評価（CP 評価）

a：この他の 1 例には被験薬が間違って投与された（被験者番号割付なし）。治験実施医療機関によってデータは収集されず，CRF は記入されなかった。

b：1 例（0020001）は，被験薬投与後 BIE 及び CP による IE 終了後，選択基準 2 の逸脱（盲検下レビュー会議で指摘された）のため CP で診断が確定できず，CP による IE から除外した。2 例（0270003 及び 0270014）については BIE 及び IE から除外とした。そのため，これら 3 例は 2 回集計されており，有効性解析対象集団除外例は合計 38 例であった。

図 2.7.6.13-1 被験者集団に関するフローチャート

表 2.7.6.13-4 12 箇月後の追跡調査時における被験者の内訳

内訳	N
主要評価における安全性評価可能症例	326
12 箇月後評価予定症例 ^a	325
12 箇月後評価完了症例	264
12 箇月後評価未完了症例	61
追跡不能	34
被験者の要求	10
死亡	13
治験責任医師/治験依頼者の要求	2
その他	2
IE 除外症例（診断不能）	22
組入れ時の SPECT BIE 除外症例	7
組入れ時の有効性評価除外症例	1
有効性評価可能例 ^b	235
診断企図に基づく解析対象集団（ITD）	325
治験実施計画書に合致した解析対象集団（PP）	235

BIE：盲検下の画像評価，IE：独立評価（CP），N：各分類の被験者数

診断企図に基づく解析対象集団（ITD）＝被験薬投与後，SPECT 撮像を受け，関連する解析について SOT 評価を受けた被験者

治験実施計画書に合致した解析対象集団（PP）＝ITD 集団のうち，治験実施計画書からの大きな逸脱がなかった被験者

a：被験者 0470001 は被験薬投与 3 日後に被験薬とは関連のない重篤な有害事象を発現し，治験を中止した。

b：1 例（0270003）は SPECT ワークステーションによる画像生データの変換が不精確（層間変換計算アーチファクト）であったため，盲検下での被験薬を用いる SPECT 画像評価及びコンセンサス委員会による独立評価のいずれからも除外した。そのため，当該被験者は 2 回集計されており，有効性解析対象集団除外例は合計 29 症例であった。

2.7.6.13.5 試験成績

2.7.6.13.5.1 有効性

2.7.6.13.5.1.1 主要評価項目

(1) SDD の検出における被験薬を用いる SPECT 画像の盲検下での視覚評価の感度及び特異度
組入れ時及び 12 箇月後の追跡調査時の CP 診断を SOT とした。

組入れ時の CP 診断又は 12 箇月後の追跡調査時の CP 診断に対する被験薬を用いる SPECT 画像 BIE 評価の有効性の要約を表 2.7.6.13-5 に示す。

組入れ時の CP 診断を SOT とすると ITD 集団に対する感度（平均値±標準偏差）は 78.44±2.709%となり，3 名の読影者全員が感度の閾値 65%を統計学的に有意に上回ったが，特異度（平均値±標準偏差）は 90.08±1.425%で，読影者 3 名全員が特異度の閾値 73%を統計学的に有意（ $p < 0.001$ ）に上回っていた。possible DLB の被験者を解析に含める（DLB として分類）と，感度が低くなり，ITD 集団における感度（平均値±標準偏差）は 62.21±2.002%となり，読影者 3 名のいずれも感度の閾値 65%に対して統計学的に有意な結果に至らなかった。特異度（平均値±標準偏差）は 90.30±1.570%で，読影者 3 名全員が特異度の閾値 73%を統計学的に有意（ $p < 0.001$ ）に上回っていた。

12 箇月後の追跡調査時の CP 診断を SOT とすると，ITD 集団における感度（平均値±標準偏差）は 78.46±3.968%となり，読影者 3 名全員が感度の閾値 65%を統計学的に有意に上回った。特異度（平均値±標準偏差）は 92.76±1.902%で，読影者 3 名全員が特異度の閾値 73%を統計学的に有意（ $p < 0.001$ ）に上回っていた。possible DLB の被験者を解析に含める（DLB として分類）と，やはり感度が低くなり，ITD 集団における感度（平均値±標準偏差）は 65.89±2.818%となり，

読影者3名のいずれも感度の閾値65%に対して統計学的に有意な結果に至らなかった。特異度(平均値±標準偏差)は92.76±1.425%で、読影者3名全員が特異度の閾値73%を統計学的に有意($p < 0.001$)に上回っていた。

表 2.7.6.13-5 組入れ時又は12箇月後の追跡調査時のCP診断に対する被験薬を用いるSPECT画像BIE評価の有効性の要約

集団		probable DLB（SDD あり）対 non-DLB（SDD なし）				
		SOT	読影者 A	読影者 B	読影者 C	平均（SD）
感度	ITD	組入れ時 CP 診断	79.7% *	75.3% *	80.2% *	78.4%（2.71）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	82.3% *	74.4% *	78.8% *	78.5%（3.97）
	PP	組入れ時 CP 診断	79.7% *	75.3% *	80.2% *	78.4%（2.71）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	82.3% *	74.4% *	78.8% *	78.5%（3.98）
特異度	ITD	組入れ時 CP 診断	91.2% *	88.5% *	90.5% *	90.1%（1.43）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	95.0% *	91.7% *	91.6% *	92.8%（1.90）
	PP	組入れ時 CP 診断	91.2% *	88.5% *	91.2% *	90.3%（1.57）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	95.0% *	91.7% *	92.4% *	93.0%（1.70）
集団		possible/probable DLB（SDD あり）対 non-DLB（SDD なし）				
		SOT	読影者 A	読影者 B	読影者 C	平均（SD）
感度	ITD	組入れ時 CP 診断	64.4%	60.5%	61.8%	62.2%（2.00）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	68.9%	63.4%	65.4%	65.9%（2.82）
	PP	組入れ時 CP 診断	64.4%	60.5%	61.8%	62.2%（2.00）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	68.9%	63.4%	65.4%	65.9%（2.82）
特異度	ITD	組入れ時 CP 診断	91.2% *	88.5% *	90.5% *	90.1%（1.43）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	95.0% *	91.7% *	91.6% *	92.8%（1.90）
	PP	組入れ時 CP 診断	91.2% *	88.5% *	91.2% *	90.3%（1.57）
		12 箇月後の追跡 調査時 CP 診断	95.0% *	91.7% *	92.4% *	93.0%（1.71）

CP：独立した3名のコンセンサス委員会診断，主要評価時 CP 診断：ベースラインにおいて確立したコンセンサス委員会診断，SD：標準偏差，SOT：真のスタンダード

*：感度65%，特異度73%の閾値に対して片側二項検定で統計学的に有意 ($p < 0.025$)

2.7.6.13.5.1.2 副次評価項目

(1) 読影者間の一致性

表 2.7.6.13-6 に読影者間の一致性の解析結果を示す。BIE 読影者3名それぞれを別の委員会メンバー2名及び治験実施医療機関の読影者と比較した。BIE 読影者3名間の一致性は非常に良好で，Cohen の κ 係数は0.82～0.92で，読影者3名全員の累積係数は0.88であった。BIE 読影者と各治験実施医療機関の読影者の間の一致性はそれより低く，Cohen の κ 係数は0.59～0.68であった。

表 2.7.6.13-6 被験薬を用いる SPECT 画像の視覚的評価における実施医療機関及び独立 SPECT 読影者の各ペア間の一致性

読影者	比較対照	N	n	Cohen の κ 係数 (95% 信頼区間)
読影者 A	読影者 B	259	238	0.82 (0.75, 0.89)
読影者 A	読影者 C	258	249	0.92 (0.87, 0.97)
読影者 B	読影者 C	255	238	0.85 (0.78, 0.92)
読影者 A, B, C ^a		249	228	0.88 (0.80, 0.95)
読影者 A	実施医療機関	269	226	0.68 (0.59, 0.76)
読影者 B	実施医療機関	268	213	0.59 (0.50, 0.68)
読影者 C	実施医療機関	272	222	0.63 (0.54, 0.72)

N : 2 名の読影者でいずれも DaTSCAN SPECT の視覚的評価の欠測値がない画像数, 一般化 κ 係数に対しては, 3 名の読影者のいずれも欠測値がない画像数, n : 一致画像数

a : 3 名の独立した SPECT 読影者全員に対する多重係数

(2) 読影者内の一致性

本解析では, BIE 委員会メンバー3名それぞれの読影者内の一致性を検討した. 結果を表 2.7.6.13-7 に示す. 3 名全員が完全な読影者内一致率を示し, Cohen の κ 係数は 1.00 であった.

表 2.7.6.13-7 被験薬を用いる SPECT 画像の視覚的評価における各独立 SPECT 読影者内の一致性

読影者	N	n	Cohen の κ 係数 (95% 信頼区間)
読影者 A	26	26	1.00 (1.00, 1.00)
読影者 B	24	24	1.00 (1.00, 1.00)
読影者 C	26	26	1.00 (1.00, 1.00)

N : 2 名の読影者それぞれで被験薬を用いる SPECT の視覚的評価の欠測値がない画像数, n : 一致画像数

(3) 実施医療機関における読影

本解析では, 組入れ時又は 12 箇月後の追跡調査時の CP 診断を SOT とした治験実施医療機関における被験薬の読影の感度及び特異度を検討した. 結果を表 2.7.6.13-8 に示す. 治験実施医療機関の治験責任医師が各被験者の画像を異常 (SDD あり, DLB と一致) 又は正常 (SDD なし, non-DLB と一致) として評価し, SOT は CP による probable DLB (SDD あり), possible DLB (SDD 疑い) 又は non-DLB (SDD なし) の診断であった. probable DLB (SDD あり) 対 non-DLB (SDD なし) と possible DLB (SDD 疑い) 又は probable DLB (SDD あり) 対 non-DLB (SDD なし) について別々に感度及び特異度を算出した.

組入れ時の CP 診断を SOT とすると, ITD 集団における感度及び特異度 [probable DLB (SDD あり) 対 non-DLB (SDD なし)] はそれぞれ 88.3% ($p < 0.001$) 及び 77.4% ($p = 0.116$) であった (表 2.7.6.13-8). 12 箇月後の追跡調査時の CP 診断を SOT とすると, probable DLB 対 non-DLB (ITD 集団) の感度は 89.9% ($p < 0.001$), 特異度は 81.6% ($p = 0.015$) であった.

possible DLB の被験者を含めると, 組入れ時の CP 診断を SOT とした ITD 集団における possible DLB 又は probable DLB (SDD 疑い又は SDD あり) 対 non-DLB (SDD なし) の比較での感度及び特異度はそれぞれ 80.1% 及び 77.4% であった (表 2.7.6.13-8). 12 箇月後の追跡調査時の CP 診断を SOT とすると, possible DLB 又は probable DLB 対 non-DLB (ITD 集団) の感度は 82.8% ($p < 0.001$), 特異度は 81.6% ($p = 0.015$) であった.

表 2.7.6.13-8 実施医療機関における被験薬を用いる SPECT 画像読影と組入れ時のコンセンサス委員会診断の比較 - ITD 集団

実施医療機関における DaTSCAN読影		組入れ時のCP診断			合計
		probable DLB (SDDあり) n (%)	possible DLB (SDD疑い) n (%)	non-DLB (SDDなし) n (%)	
異常 (SDDあり)		83 (28%)	38 (13%)	33 (11%)	154
正常 (SDDなし)		11 (4%)	19 (6%)	113 (38%)	143
合計		94 (32%)	57 (19%)	146 (49%)	297
解析の 要約	統計値	possible/probable DLB (SDD あり) 対 non-DLB (SDD なし) ^c	probable DLB (SDDあり) 対 non-DLB (SDDな し)		
感度	% 95%信頼区間 ^a p値 ^b	80.1% 72.9, 86.2 <0.001	88.3% 80.0, 94.0 <0.001		
特異度	% 95%信頼区間 ^a p値 ^b	77.4% 69.7, 83.9 0.116	77.4% 69.7, 83.9 0.116		

CP：コンセンサス委員会評価（SOT），DLB：レビー小体型認知症，n：各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率

a：信頼区間：正確 95%，両側

b：p 値：感度 65%，特異度 73%の閾値に対する片側二項直接確率検定

c：DLB：CP 診断による probable DLB 又は possible DLB

2.7.6.13.5.2 安全性

有害事象の集計では，MedDRA/J ver.14.1 の分類を用い，器官分類別では，MedDRA/J ver.14.1 の SOC，症状別では，PT を使用した。

有害事象の要約を表 2.7.6.13-9 に示す。

表 2.7.6.13-9 有害事象の要約

項目	例数 (%)
安全性解析対象例数	326
有害事象発現例	42 (13)
被験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例	9 (3)
高度の有害事象発現例	2 (<1)
死亡例	1 (<1)
重篤な有害事象発現例	2 (<1)
治験中止を引き起こした有害事象発現例	0 (0)
臨床検査値異常変動発現例	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)

2.7.6.13.5.2.1 有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.13-10 に示す。被験薬の安全性について，因果関係を問わない有害事象は 13%（42/326 例）に認められ，2%以上に認められた事象は，注射部位紅斑，血腫，悪心であった。なお，コカイン様作用を示唆する有害事象は，悪心 5 例，嘔吐 1 例，収縮期血圧上昇 1 例で，いずれの事象も軽度であった。

表 2.7.6.13-10 有害事象の発現例数 (%)

	因果関係を問わない (n=326)	因果関係が否定できない (n=326)
有害事象発現例数 (%)	42 (13)	9 (3)
胃腸障害/	8 (2)	4 (1)
腹痛	1 (<1)	0 (0)
下痢	1 (<1)	0 (0)
口内乾燥	1 (<1)	1 (<1)
悪心	5 (2)	3 (<1)
嘔吐	1 (<1)	1 (<1)
全身障害及び投与局所様症状/	15 (5)	1 (<1)
疲労	1 (<1)	0 (0)
注射部位紅斑	8 (2)	1 (<1)
注射部位血腫	4 (1)	0 (0)
易刺激性	1 (<1)	0 (0)
倦怠感	1 (<1)	0 (0)
発熱	1 (<1)	0 (0)
感染症及び寄生虫症/	1 (<1)	0 (0)
鼻咽頭炎	1 (<1)	0 (0)
障害、中毒及び処置合併症/	2 (<1)	0 (0)
転倒	1 (<1)	0 (0)
大腿骨頸部骨折	1 (<1)	0 (0)
臨床検査/	3 (<1)	0 (0)
収縮期血圧上昇	1 (<1)	0 (0)
心電図P R 延長	1 (<1)	0 (0)
心電図Q R S 群延長	1 (<1)	0 (0)
代謝及び栄養障害/	1 (<1)	0 (0)
食欲減退	1 (<1)	0 (0)
筋骨格系及び結合組織障害/	2 (<1)	0 (0)
背部痛	2 (<1)	0 (0)
骨粗鬆症性骨折	1 (<1)	0 (0)
神経系障害/	4 (1)	1 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)	0 (0)
頭痛	1 (<1)	1 (<1)
反射減弱	1 (<1)	0 (0)
傾眠	1 (<1)	0 (0)
精神障害/	2 (<1)	0 (0)
攻撃性	1 (<1)	0 (0)
失見当識	1 (<1)	0 (0)
腎及び尿路障害/	1 (<1)	0 (0)
尿失禁	1 (<1)	0 (0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害/	2 (<1)	0 (0)
鼻出血	1 (<1)	0 (0)
ラ音	1 (<1)	0 (0)
皮膚及び皮下組織障害/	1 (<1)	1 (<1)
紅斑	1 (<1)	1 (<1)
血管障害/	8 (2)	2 (<1)
血腫	8 (2)	2 (<1)

事象名：J ver.14.1

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

2.7.6.13.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

被験薬との関連性が否定できない有害事象の発現例数を表 2.7.6.13-10 に示した。因果関係が否定できない有害事象は 3% (9/326 例) に認められ、いずれも 1%未満に認められた事象で、悪心 3 例、血腫 2 例、口内乾燥、嘔吐、注射部位紅斑、頭痛、紅斑が各 1 例であった。

2.7.6.13.5.2.3 重篤な有害事象

本試験で、死亡 1 例、その他の重篤な有害事象 1 例が認められた。

死亡は、右大腿骨頸部骨折、その他の重篤な有害事象は、発熱及び倦怠感であった。被験薬との関連性が否定できない死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

死亡例の詳細を示す。

(1) 【症例番号】 0470001

【年齢】 82 歳，【性別】 女性

【診断名】 AD

【既往歴】 不整脈，記憶障害，振戦，骨粗鬆症，腎摘除，失禁及び緩徐な拮抗運動反復不全

【前治療薬及び併用薬】 イチョウ葉抽出物及びメマンチン

【経過】 2005 年 3 月 17 日に、被験薬 (176.9MBq) が静脈内投与された。2005 年 3 月 20 日 (被験薬投与 3 日後) に、自宅で転倒した。2005 年 3 月 21 日 (被験薬投与 4 日後) 朝病院へ搬送され、右大腿骨頸部骨折と診断された。同日中に手術が施行された。この有害事象のため、被験者の治験を中止した。術後合併症としてクロストリジウム・ディフィシレ感染症が発現し、代償不全による心不全が続発した。2005 年 4 月 25 日、死亡した。

【被験薬との関連性，死因】 治験責任医師は、被験薬投与との関連性はなく、最も妥当な死因は被験者の病状であると記載した。

その他の重篤な有害事象の詳細を示す。

(2) 【症例番号】 0050001

【年齢】 74 歳，【性別】 女性

【診断名】 probable DLB

【既往歴】 軽度うつ病，不整脈 (心室期外収縮を含む)，失禁，右難聴，心窩部痛。

【併用薬】 塩酸チリジン，クレミゾール-ペニシリン，過塩素酸ナトリウム，カルビドパ-L-DOPA 合剤 (シネメット)，エンタカポン，塩酸セルトラリン，塩酸ベラパミル，アレンドロ酸ナトリウム，炭酸カルシウム

【経過】 2004 年 5 月 13 日に、被験薬 (175.8 MBq) が投与された。2004 年 5 月 15 日 (被験薬投与 2 日後) に発熱及び全身の病気で入院 (発熱で報告) した。被験薬投

与2日前の転倒による右坐骨骨折が認められた。抗生物質クレミゾール-ペニシリン及びアフロキシムアセチル経口剤で治療された。2004年5月25日（被験薬投与12日後）に重篤な有害事象は、回復した。

【被験薬との関連性】 治験責任医師は、本事象は被験者の医学的状态によるものであり、被験薬と関連したものではないと判断した。

2.7.6.13.5.2.4 高度の有害事象

本試験で、高度と判定された有害事象は2例で、このうち1例は「死亡」で、もう1例は「発熱及び倦怠感」の重篤な有害事象であった。いずれも被験薬との因果関係はなかった。それ以外の有害事象は、中等度3例、軽度36例、不明1例であった。因果関係が否定できない有害事象9例は、いずれの事象も軽度であった。

2.7.6.13.5.2.5 その他の重要な有害事象

本試験で、その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.13.5.2.6 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動で、臨床的に重要な異常は認められなかった。

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

バイタルサインで、収縮期血圧上昇（225mmHg）、心電図PR延長、心電図QRS群延長が各1例に認められた。それらの被験薬との因果関係は否定された。

その他のバイタルサイン、心電図、身体検査（神経学的検査を含む）の結果、臨床的に重要な所見は認められなかった。

投与部位反応として、注射部位紅斑8例、注射部位血腫4例、紅斑1例、血腫8例の計21例が認められた。中等度1例、軽度20例であった。因果関係が否定できない有害事象は、注射部位紅斑1例、紅斑1例、血腫2例であった。

2.7.6.13.6 結論

2.7.6.13.6.1 有効性

- ・本治験の主要目的は、認知症の症候がある患者（DLBなど）においてSDD（すなわち、黒質線条体ドパミン神経の脱落）の検出における被験薬を用いるSPECT画像の視覚的評価の感度及び特異度を決定することであった。各被験者の線条体の状態をSOT診断〔SDDを伴うDLB及びSDDを伴わないnon-DLB（AD又はVaDなど）〕で決定した。SOT診断は、認知症専門家3名からなるCPが、標準化された包括的な臨床的及び神経精神学的評価に基づいて収集したデータに国際的に受け入れられている診断基準を適用して確定した。
- ・主要評価項目である主要評価時と12箇月後の追跡調査時のCP診断をSOTとした場合の、BIE読影者3名の感度の平均は78.4%～78.5%、特異度の平均は90.8%～93.0%の範囲であり〔probable DLB（SDD）とnon-DLB（SDDなし）の比較〕、感度と特異度の既定の閾値（それぞれ65%及び73%）を上回っていた。

- ・ SOT 診断が possible DLB (SDD) の患者を有効性解析に含めると、特異度は既定の閾値を上回っていたが (90.1%~93.0%)、感度は低く (62.2%~65.9%)、既定の閾値をまたいでいた。
- ・ 副次目的である読影者間の一致性では BIE 読影者 3 名の各ペアの画像評価 (異常/正常) を比較した。Cohen の κ 係数は 0.82~0.92 で、読影者 3 名全員の累積係数は 0.88 で、読影者間の高い一致性が示された。
- ・ 副次目的である読影者内の一致性では BIE 委員会読影者 3 名全員が完全な一致率を示した (Cohen の κ 係数=1.00)。このことから、被験薬を用いる SPECT で得られた画像は、個々の読影者によって高い再現度で異常/正常に分類できることが示された。

2.7.6.13.6.2 安全性

安全性について、因果関係を問わない有害事象の発現率は、13% (42/326 例) であった。2% 以上に認められた主な事象は、悪心、注射部位紅斑、血腫であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は、3% (9/326 例) であった。いずれも 1%未満に認められた事象で、悪心 3 例、血腫 2 例、口内乾燥、嘔吐、注射部位紅斑、頭痛、紅斑が各 1 例であった。

死亡 1 例、その他の重篤な有害事象 1 例が認められた。死亡は、大腿骨頸部骨折、その他の重篤な有害事象は、発熱及び倦怠感であった。いずれも被験薬との因果関係はなかった。その他の重要な有害事象は認められなかった。

なお、コカイン様作用を示唆する有害事象は、悪心 5 例、嘔吐 1 例、収縮期血圧上昇 1 例であった。いずれの事象も軽度であった。

臨床検査値異常変動で、臨床的に重要な異常は認められなかった。

バイタルサインで、収縮期血圧上昇、心電図 PR 延長、心電図 QRS 群延長が各 1 例に認められた。それらの因果関係は否定された。その他のバイタルサイン、心電図、身体検査 (神経学的検査を含む) の結果、臨床的に重要な所見は認められなかった。投与部位反応として、注射部位紅斑、注射部位血腫、紅斑、血腫が計 21 例に認められたが、ほとんどが軽度であった。

身体的検査及び注射部位の変化は安全性に関する懸念となるとはみなされず、ほとんどの場合、注射部位の変化は被験薬投与と関連がなかった。本試験の結果から、被験薬が安全で忍容性の良好な放射性医薬品であることが示された。

2.7.6.14 医師主導試験 [GE-001-Walker 試験] : 資料番号 5.3.5B.4-1 (評価)**2.7.6.14.1 試験の概略**

試験の目的	DLB, AD, PD 及び健康成人を対象に, 投与 3~4 時間後に得た DaTSCAN を用いる画像を用いて以下のように感度と特異度を評価する. (1) 剖検時の神経病理学的診断 (剖検までの追跡調査を行う縦断的試験相 (以下, 縦断的試験相) の SOT) と比較した, 全ての臨床情報について盲検化された 3 名の読影者のコンセンサスに基づく被験薬を用いる画像の視覚的評価の感度及び特異度 (2) 剖検時の神経病理学的診断 (縦断的試験相の SOT) と比較した, ベースラインの臨床診断 (被験者の組入れ時に評価を行う横断的試験相 (以下, 横断的試験相) の SOT) の感度及び特異度 (本結果は, 被験薬を用いる画像評価との比較に使用する)
試験の種類	臨床的有用性の検討 (検証)
対象	以下の基準のいずれか 1 つを満たす患者を本治験に適格とした. AD 患者 : NINCDS-ADRDA の AD の基準 PD 患者 : UKPDS Brain Bank の PD の基準 DLB 患者 : ICC for DLB の基準 また健康成人は, 登録患者の友人又はパートナーで, 年齢が一致し, 健康で, ドパミン作動系に影響する薬剤を使用していない者とした.
試験薬剤	DaTSCAN
投与方法・投与期間, SPECT 撮像	総放射能として 150~185MBq の被験薬を単回静脈内投与した. SPECT 撮像 : 被験薬投与の 3~4 時間後
評価項目	有効性 : (1) 主要評価項目 1) 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 2) 剖検時の神経病理学的診断を SOT とした場合の被験薬を用いる SPECT 画像の視覚的評価の感度及び特異度 (2) 副次評価項目 1) DLB 患者及び non-DLB 患者における被験薬を用いる SPECT 画像の半定量的評価 ・ 対象群間の比較 ・ 視覚的評価との一致率 観察項目 :

	剖検にて、左大脳半球と左小脳半球を切離して急速凍結し、神経病理学的検査を行った。脳の右半分はホルマリンで固定して 7mm 間隔の冠状切片を作製し、皮質領域、皮質下領域及び脳幹領域をサンプリングしてパラフィンに包埋し、これを用いて神経病理学的診断を確定した。 サンプリングした脳領域には、以下を含めた。 (1) 鈎レベルの嗅内皮質 (2) 膝状体レベルの海馬及び内側側頭皮質 (3) 前帯状皮質 (4) 以下のレベルの大脳新皮質及び隣接する深部白質 1) 前頭前野 2) 前頭葉中部 (mid-frontal) 3) 前頭葉後部 4) 背外側前頭 (posterior lateral frontal) 5) 外側側頭葉 (膝状体レベル) 6) 後頭葉後部 サンプリングした皮質下神経核には、以下を含めた。 (1) 扁桃体 (2) 線条体 (3) 淡蒼球 (4) 視床 (5) 視床下核 サンプリングした小脳では以下を含めた。 (1) 虫部 (2) 内側及び外側の小脳半球 (3) 歯状核 サンプリングした脳幹神経核には、以下を含めた。 (1) 赤核レベルの黒質、及び小脳脚交叉 (2) 脚橋被蓋核 (3) 背側縫線核 (4) 青斑核 (5) 橋核
--	---

	(6) 迷走神経背側核 (7) 網様体 (8) 下オリーブ核 安全性： 自発的に報告された有害事象で安全性を評価した。
評価基準	有効性： 臨床診断と剖検診断をどちらも知らされていない3名の読影者に全てのSPECT画像を無作為に提示し、3段階の定性的尺度に基づいた視覚的評価を行った。まず各読影者が個別に読影し、次いで3名の協議による判定を行った。その後の解析には、3名で合意した判定結果を用いた。 SPECT画像の採点は以下のとおりに行った。 全ての領域（左右尾状核及び被殻全体）において集積が正常＝0 4つの領域のうちのいずれかにおいてわずかに集積が低下＝1 4つの領域のうちのいずれかにおいて大幅に集積が低下＝2 その後の全ての相関解析及び統計解析では、SPECT画像のスコアが0又は1であった被験者のデータを併せて「正常」とし、スコアが2であったSPECT画像を「異常」とみなした。
目標症例数及びその設定根拠	目標症例数：AD、PD、健康成人群各22名以上及びDLB群40名以上 設定根拠： 目標症例数の設定はパイロット試験の結果に基づいて行った。 パイロット試験では、放射能集積の尾状核／被殻比の平均値がDLB患者群（SDDあり）で0.929、AD患者群（SDDなし）で1.075であり、差は0.146となった。標準偏差はDLB患者、AD患者及び健康成人の3群全てで0.143であったことから、標準化した差dは0.146/0.143すなわち1.02となった。 有意水準を5%とし、DLB患者群とAD患者群の放射能集積の尾状核／被殻比の差を検出する検出力90%を確保するのに必要な症例数は22例と算出した。DLB患者群（SDDあり）と健康成人群（SDDなし）との比較、PD患者群（SDDあり）とAD患者群（SDDなし）との比較、及びPD患者群（SDDあり）と健康成人群（SDDなし）との比較について、効果の大きさは同等と想定された。しかし、DLB患者については、部分集団間の差（パーキンソン症状を示す患者示さない患者（いずれもSDDあり））について探索するために、より多くの症例数（40例）を設定した。
解析方法	被験薬を用いる画像の視覚的評価を、剖検時の神経病理所見から明らかになった患者の真の状態と比較する。

[illegible]

治験実施期間	19 年 月 ～（継続中）

2.7.6.14.2 試験デザイン

本治験は、医師主導の非無作為化、非盲検、単回投与試験である。

2.7.6.14.3 試験スケジュール

横断的試験相の治療期間は詳細に記述しなかったが、スクリーニング期間、ベースライン臨床診断の評価及び被験薬を用いる SPECT 撮像日が含まれる。本試験である縦断的試験相は、年 1 回の臨床的、神経学的、神経精神医学的検査及び認知機能検査と、可能な場合は死後の脳の神経病理検査で構成される。

2.7.6.14.4 症例構成

2.7.6.14.4.1 患者の内訳（横断的試験相）

本治験の撮像に関する部分には 80 例を含めた。大脳皮質基底核変性症（以下、CBD）患者 1 例は横断的試験相の評価可能集団に含めなかったが、縦断的試験相に含めた。

79 例について、横断的試験相における解析が可能であった [DLB 群（SDD あり）27 例、AD 群（SDD なし）17 例、PD 群（SDD あり）19 例、健康成人群（SDD なし）16 例]。これらの被験者は 1996～1999 年に登録され、被験薬投与後の脳の SPECT 撮像を受けた後に、前向きに追跡調査を受けた。

2.7.6.14.4.2 患者の内訳（縦断的試験相）

45 例の認知症患者（後に CBD 患者 1 例が追加された）のうち、33 例（73%）が死亡し、7 例が中止又は追跡不能となった。33 例中 23 例（70%）については、家族が剖検に同意した。23 例中 22 例（96%）について詳細な剖検所見が得られた。

2.7.6.14.5 試験成績

2.7.6.14.5.1 有効性

2.7.6.14.5.1.1 真のスタンダード

最初の臨床診断、被験薬を用いる SPECT 画像読影、及び神経病理学的診断（SOT）の要約を表 2.7.6.14-2 に示した。剖検で DLB と確定された患者は 9 名で、non-DLB と確定された患者は 13 名であった。剖検で DLB と確定された患者では黒質緻密部における神経細胞の消失が認められたが、剖検で non-DLB 型認知症（AD など）と確定された患者ではこのような消失は認められなかった。

表 2.7.6.14-2 被験者別の診断結果

症例 番号	性別	SPECT 撮 像時点に おける年 齢	剖検診断	ベース ライン の臨床 診断	ベースラ インの臨 床診断の 分類	DaTSCAN 画像の視 覚的評価	DaTSCAN 画像の視覚 的評価の分 類
1	男性		DLB	AD	non-DLB	異常	DLB
2	男性		DLB	DLB	DLB	異常	DLB
3	男性		DLB	DLB	DLB	正常	non-DLB
4	女性		DLB	DLB	DLB	異常	DLB
5	女性		DLB	CBD	non-DLB	異常	DLB
6	女性		DLB	DLB	DLB	異常	DLB
7	女性		DLB	DLB	DLB	異常	DLB
8	女性		DLB	DLB	DLB	異常	DLB
9	女性		non-DLB	AD	non-DLB	正常	non-DLB
10	男性		non-DLB	AD	non-DLB	正常	non-DLB
11	女性		non-DLB	DLB	DLB	異常	DLB
12	男性		non-DLB	DLB	DLB	正常	non-DLB
13	男性		non-DLB	DLB	DLB	正常	non-DLB
14	男性		non-DLB	DLB	DLB	正常	non-DLB
15	男性		non-DLB	AD	non-DLB	正常	non-DLB
16	男性		non-DLB	AD	non-DLB	正常	non-DLB
17	男性		non-DLB	DLB	DLB	異常	DLB
18	男性		non-DLB	DLB	DLB	正常	non-DLB
19	男性		non-DLB	DLB	DLB	正常	non-DLB
20	女性		non-DLB	AD	non-DLB	正常	non-DLB
21	女性		non-DLB	AD	non-DLB	正常	non-DLB
22	男性		DLB	DLB	DLB	正常	non-DLB

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

2.7.6.14.5.1.2 主要評価項目

22 例に対する最初の臨床診断及び被験薬を用いる SPECT 画像読影の感度と特異度（剖検時の神経病理学的診断を SOT とする）を表 2.7.6.14-3 及び表 2.7.6.14-4 に示した。

- ・最初の臨床診断の感度及び特異度は、それぞれ 77.8% 及び 46.2% であった。
- ・被験薬を用いる SPECT 画像読影の感度及び特異度は、それぞれ 77.8% 及び 84.6% であった。

表 2.7.6.14-3 剖検時の神経病理学的診断（SOT）と最初の臨床診断との比較

臨床診断	神経病理学的診断 (真のスタンダード)		合計 n (%)
	DLB (SDD あり) n (%)	non-DLB (SDD なし) n (%)	
DLB (SDD あり)	7	7	14
non-DLB (SDD なし)	2	6	8
合計	9	13	22
解析の要約	統計量		
感度	95%信頼 区間	77.8% (40.0, 97.2)	
特異度	95%信頼 区間	46.2% (19.2, 74.9)	

n：各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率

表 2.7.6.14-4 剖検時の神経病理学的診断（SOT）と被験薬を用いる SPECT 画像読影との比較

画像の視覚的評価	神経病理学的診断 (真のスタンダード)		合計 n (%)
	DLB (SDD) n (%)	non-DLB (SDD なし) n (%)	
異常 (SDD あり)	7	2	9
正常 (SDD なし)	2	11	13
合計	9	13	22
解析の要約	統計量		
感度	95%信頼 区間	77.8% (40.0, 97.2)	
特異度	95%信頼 区間	84.6% (54.6, 98.1)	

n：各分類の被験者数

両評価を受けた被験者数に対する百分率

2.7.6.14.5.1.3 副次評価項目

(1) 被験薬を用いる SPECT 画像の半定量的解析（対象群間との比較）

横断的試験相では、DLB 群（SDD あり）及び PD 群（SDD あり）が AD 群（SDD なし）及び健康成人群（SDD なし）に比べ、線条体の全ての領域（対側及び同側の尾状核並びに被殻前部及び被殻後部）における放射能集積が有意に低かった（ANOVA, $p < 0.001$ ）。集積に関する全ての指標について、PD 群（SDD あり）と健康成人群（SDD なし）の間（ $p < 0.001$ ）、及び PD 群（SDD あり）と AD 群（SDD なし）の間（ $p < 0.005$ ）に統計学的に極めて有意な差が認められた。2007 Walker 論文で議論した 20 例における縦断的試験相では、神経病理学的診断で DLB（SDD あり）とされた患者の方が non-DLB 患者よりも、尾状核（ $p < 0.01$ ）、被殻前部（ $p < 0.05$ ）及び被殻後部（ $p < 0.0001$ ）における被験薬の集積が有意に低かった。本治験のどちらの相でも、このように比が低くなったことは、DLB 患者及び PD 患者において黒質線条体ドパミン作動性神経が消失しているということと一致している。

(2) 被験薬を用いる画像の盲検下での SPECT 画像読影及び半定量的解析

欧州版 CSR に記載した横断的試験相では、核医学専門医、老年科専門医及び神経科医が独立に行った被験薬を用いる画像の視覚的評価の間で、優れた一致性がみられた（ κ 値は 0.85, 0.89 及び 0.9）。対側の被殻後部における集積比が対照群の平均値を 2 SD 以上下回っている（すなわち結合の比が 3.02 未満）SPECT 画像を「異常」と定義して、SPECT 画像読影と半定量的解析結果の比較を行った。その結果、79 の SPECT 画像のうちの 72（91%）について、コンセンサスに基づいた視覚的評価結果（2 名又は 3 名の読影者が一致）と半定量的評価の結果（正常又は異常）が同じとなった（ κ 値は 0.82）。

2.7.6.14.5.2 安全性

安全性の評価は本治験における主要な目的ではなかったことから、自発的に報告された有害事象以外の安全性データの正式な収集は行わなかった。

2.7.6.14.5.2.1 有害事象

被験薬の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 4.5%(1/22 例) に認められ、認められた事象は、撮像中の失禁 1 例であった。

2.7.6.14.5.2.2 被験薬との関連性が否定できない有害事象

因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.14.5.2.3 重篤な有害事象

剖検時の神経病理学的診断を行う縦断的試験相に組み入れられた 22 例の被験者のうち、3 例を除く全例が被験薬投与 1 年後以降に死亡しており、全例が高齢、及び被験薬投与とは無関係な基礎疾患を原因として死亡した。被験薬投与後 1 年以内に死亡したのは患者 13 (2 箇月後)、患者 14 (6 箇月後)、患者 18 (10 箇月後) の 3 例であったが、そのそれぞれにおいて被験薬投与に伴った有害事象の報告はなかった。

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.14.5.2.4 高度の有害事象

本治験で、重症度は評価されていない。

2.7.6.14.5.2.5 その他の重要な有害事象

本治験期間中に他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.14.5.2.6 臨床検査値異常変動

臨床検査値は、評価されていない。

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

本治験で、バイタルサイン、心電図、身体検査は、実施されていない。

2.7.6.14.6 結論

現在継続中の本治験の縦断的試験相における剖検例 22 例に基づいたデータから、最初の臨床診断及び被験薬を用いる SPECT 画像読影の感度及び特異度 (SDD を検出・除外する上での) は、以下のとおりであることが示された。

- ・最初の臨床診断の感度及び特異度は、それぞれ 77.8%及び 46.2%であった。
- ・被験薬を用いる SPECT 画像読影の感度及び特異度は、それぞれ 77.8%及び 84.6%であった。

また、視覚的評価の結果の場合と同様に、半定量的評価の結果からも、DLB 群及び PD 群が AD 群及び健康成人に比べ、線条体の全ての領域 (対側及び同側の尾状核並びに被殻前部及び被殻後部) における放射能集積が優位に低いことが示された。

以上の結果から、被験薬を用いた SPECT 画像診断には、認知症患者における SDD の存在を確実に「肯定」又は「除外」できるという特定の利点があることが示された。(現在の最新改訂版 CDLB ガイドラインで推奨されているように、) 認知症の診断アルゴリズムの初期に被験薬を用

いる SPECT の画像診断を追加することで、結果として死亡に繋がる可能性のある、DLB 患者の不正確な診断とその後の不適切な治療を削減することが可能となる。

結論として、本治験の結果から被験薬を用いる SPECT の画像診断は、認知症症候を有する患者において SDD の検出に対して、高い感度及び特異度を有し、再現性のある有用な手段であることが示された。