

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビザミル静注
[一 般 名] フルテメタモル (¹⁸F)
[申 請 者 名] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 3 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 8 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 7 月 11 日

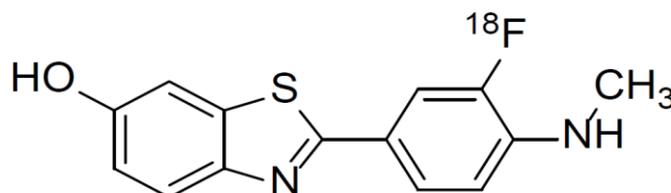
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ビザミル静注
[一 般 名] フルテメタモル (^{18}F)
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 3 日
[剤形・含量] 1 バイアル (2 mL) 中、検定日時においてフルテメタモル (^{18}F) 185 MBq を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]

構造式：



分子式： $\text{C}_{14}\text{H}_{11}[^{18}\text{F}]\text{N}_2\text{OS}$

分子量：273.32

化学名：

(日本名) 2-[3- ^{18}F フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール

(英名) 2-[3- ^{18}F Fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化」に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

[用法及び用量]

通常、本剤 1 バイアル (120～370 MBq) を静脈内投与し、投与後 60～120 分に撮像を開始する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年4月25日

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

申請品目

- [販売名] ビザミル静注
 [一般名] フルテメタモル (^{18}F)
 [申請者] 日本メジフィジックス株式会社
 [申請年月日] 平成28年10月3日
 [剤形・含量] 1バイアル(2 mL)中、検定日時においてフルテメタモル (^{18}F) 185 MBq を含有する注射剤
 [申請時の効能又は効果] アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化
 [申請時の用法及び用量] 通常、本剤1バイアル(120~370 MBq)を静脈内投与し、投与後70~110分に撮像を開始する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....14
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....31
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....31

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A β	Amyloid- β	アミロイドベータ
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー型認知症
AH111907	—	N-[4-(6-エトキシメトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-ニトロフェニル]-N-メチルホルムアミド
aMCI	Amnesic mild cognitive impairment	健忘型軽度認知障害

略語	英語	日本語
CDR	Clinical Dementia Rating (global score)	臨床認知症評価法 (包括スコア)
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease	—
CI	Confidence Interval	信頼区間
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders	—
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
hERG	Human Ether a-go-go Related Gene	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
%ID	—	投与放射能に対する割合として算出した放射能の分布率
ICD	International Classification of Diseases	国際疾病分類
IR	Infrared absorption spectrum	赤外線吸収スペクトル
K _d	Dissociation constant	解離定数
MMSE	Mini-Mental State Examination	—
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
MS	Mass spectrometry	質量分析法
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PAS	Post-mortem Analysis Set	死後解析対象集団
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PiB	Pittsburgh compound B	—
ROI	Region of interest	関心領域
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
SOT	Standard of Truth	真のスタンダード
SUVR	Standardized Uptake Values Ratio	標準取込み値の比
SUVR-CER	—	小脳を参照領域とした SUVR
SUVR-PONS	—	脳橋を参照領域とした SUVR
TZDM	2-(4'-Dimethylaminophenyl)-6-iodobenzothiazole	—
VOI	Volume of interest	関心体積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ビザミル静注
本薬	—	フルテメタモル (¹⁸ F)

2.1.4 AH111907の安定性

AH111907 で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、AH111907 は光に不安定であった。

表 1 AH111907 の安定性試験

試験名	基準ロット	温度 (°C)	湿度 (%)	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25±2	60±5	無色ガラス製バイアル+ ゴム栓+アルミキャップ+	12 カ月

以上より、AH111907 の有効期間は、無色ガラス製バイアルに入れ、及びアルミキャップで施栓した後、ポリプロピレン製の箱に入れ、室温で遮光して保存するとき、12 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日時において 1 バイアル (2 mL) 中に本薬を 185 MBq 含有する注射剤である。製剤には、無水エタノール及び w/v% ポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、表示・包装及び試験工程を経て製造される。なお、工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (ガンマ線測定法、HPLC)、pH、純度試験 [放射化学的異物 (HPLC)、異核種 (ガンマ線測定法)、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、エンドトキシン、実容量、不溶性異物、無菌、エタノール含量及び定量法 [放射能 (ガンマ線測定法)] が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。なお、光安定性試験は実施されていない。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度 (°C)	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25±2	成行き	無色ガラス製バイアル+ ゴム栓+アルミキャップ+鉛容器	検定日時から 2 時間
加速試験		40±2			

以上の試験成績、並びにを考慮し、製剤の有効期間は、無色ガラス製バイアルに充填し、ゴム栓及びアルミキャップで施栓して、鉛製の遮蔽容器に入れ、遮光して室温保存するとき、検定日時から 68 分と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、AH111907 及び製剤の品質は概ね適切に管理されているものとするが、2.R.2 項に記載したとおり、適切な条件で実施予定の分析法バリデーションの結果を踏まえ、審査報告 (2) において最終的に判断したい。

2.R.1 製剤の有効期間について

機構は、製剤中の放射化学的異物及びアセトアルデヒドの含量は経時的に増加し、その変化の程度は [REDACTED] の [REDACTED] に依存することから、安定性試験に使用したロットにおける [REDACTED] の [REDACTED] ([REDACTED]) が、実生産で想定される [REDACTED] の [REDACTED] が適切に考慮された条件であったのかを含めて有効期間の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。安定性試験に使用したロットにおける [REDACTED] の [REDACTED] の条件は、実生産における主要な [REDACTED] を評価したものである。ワーストケースを想定した検討は、 [REDACTED] の [REDACTED] で評価しており、 [REDACTED] のワーストケースにおける [REDACTED] の [REDACTED] は平均 [REDACTED] (最大 [REDACTED]) であった。当該製剤の安定性を評価した結果、放射化学的異物及びアセトアルデヒド量、並びにその経時的な変化の程度は安定性試験の結果と同程度であった。以上のことから、 [REDACTED] の [REDACTED] が最大 [REDACTED] の [REDACTED] を用いて製造した製剤においても、安定性試験の結果並びに [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] を考慮して、製剤の有効期間を検定日時から 68 分と設定することは可能と考える。なお、上記の検討結果を踏まえて、 [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] を [REDACTED] とすることを工程管理項目として追加し、適切な品質の製剤が得られることが確認された範囲での製剤の製造を担保する。

機構は、以下のように考える。製剤の安定性試験について、実生産において品質に与える影響が最も大きくなる条件下で試験が実施されていなかったことは適切ではなかった。しかしながら、申請者の検討結果及び [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] が工程管理項目として設定されたことを踏まえると、安定性試験の結果、並びに [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] も考慮して、製剤の有効期間を検定日時から 68 分とすることは可能と判断した。

2.R.2 AH111907 及び製剤の分析法について

AH111907 及び製剤の HPLC 又は GC を用いた試験の室内再現精度について、申請者の実施した分析法バリデーションは、検討事項としている変動要因の因子に対して十分な条件数で実施されていると判断することは困難であったことから、機構は、適切な条件で再度分析法バリデーションを実施する必要があると判断した。再度実施された分析法バリデーションの結果については審査報告 (2) で記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 フルテメタモルの線維性 A β への結合性 (CTD 4.2.1.1-1)

合成線維性 A β (A β ₁₋₄₀) を用いた *in vitro* 飽和結合試験において、フルテメタモル (¹⁹F) の ³H 標識体の K_dは 6.7 nmol/L であり、既知の A β リガンドである TZDM の ¹²⁵I 標識体の K_dは 3.4 nmol/L であった。

また、合成線維性 A β (A β ₁₋₄₀) を用いた TZDM の ¹²⁵I 標識体の結合阻害試験において、フルテメタモル (¹⁹F) 及び TZDM の EC₅₀ はそれぞれ 118 及び 14 nmol/L であった。

3.1.2 ヒト死後脳組織切片を用いた *in vitro* オートラジオグラフィー (CTD 4.2.1.1-2)

AD 患者、AD 以外の認知症患者及び認知症の臨床症状を示さない被験者より得られた脳切片を用いて、抗 A β モノクローナル抗体による免疫組織化学染色、並びにフルテメタモル (¹⁹F) の ³H 標識体及び既知の A β リガンドである PiB の ³H 標識体によるオートラジオグラフィーを行った。側頭葉及び海馬において、AD 患者以外の被験者と比較して AD 患者ではフルテメタモル (¹⁹F) 及び PiB の結合が多かった。また、側頭葉を用いた検討において両被験物質の結合の分布は抗 A β モノクローナル抗体による免疫組織化学染色の結果と類似していた。小脳においては、AD 患者と AD 患者以外の被験者で両被験物質の結合に差は認められなかった。

3.1.3 ヒト脳内アミロイド斑に対する本薬の結合能 (CTD 4.2.1.1-3)

PiB (¹¹C) を用いた PET を行った被験者より得られた脳の剖検組織サンプルを用いて、フルテメタモル (¹⁹F) 及び PiB の脳組織への結合が検討された。本検討においては、フルテメタモル (¹⁹F) 及び PiB それぞれの蛍光性を高めた誘導体 (6-CN-フルテメタモル (¹⁹F) 及び 6-CN-PiB)、並びにフルテメタモル (¹⁹F) の ³H 標識体及び PiB の ³H 標識体が用いられた。

脳切片において、6-CN-フルテメタモル (¹⁹F) と 6-CN-PiB で標識パターンは類似しており、蛍光強度も同程度であった。6-CN-フルテメタモル (¹⁹F) の結合割合 (染色されるアミロイド斑が存在する領域の割合、以下同様) は、6-CN-PiB の結合割合と相関し ($r^2=0.93$)、抗 A β モノクローナル抗体による免疫組織化学染色の結合割合とも相関していた ($r^2=0.88$)。また、6-CN-フルテメタモル (¹⁹F) の結合割合と、生前の PiB (¹¹C) を用いた PET 画像上の集積量 (萎縮を補正した分布容積比、以下同様) との相関は、6-CN-PiB の結合割合と、生前の PiB (¹¹C) を用いた PET 画像上の集積量との相関と同程度であった (ともに $r^2=0.31$)。

脳ホモジネートを用いて、フルテメタモル (¹⁹F) の ³H 標識体及び PiB の ³H 標識体の結合量を検討した結果、フルテメタモル (¹⁹F) により検出された A β の凝集体の量は PiB を用いて検出された量と相関していた ($r^2=0.98$)。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 3 のとおりである。

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄 6 例/群)	Irwin 変法	フルテメタモル (¹⁹ F) ^a 0, 1.5, 5, 16 µg/kg 単回投与	静脈内	1.5 及び 16 µg/kg 群で異常歩行、1.5 µg/kg 以上の群で立毛及び受動性、16 µg/kg 群で眼球突出及び協調運動不全が認められた。	4.2.1.3-1
心血管系	hERG チャネルを 発現させた HEK293 細胞	hERG 電流	フルテメタモル (¹⁹ F) 0.7 µg/mL	<i>in vitro</i>	hERG 電流がフルテメタモル (¹⁹ F) 添加前と比較して 7.7% 阻害された。	4.2.1.3-2
	ビーグルイヌ (雄 4 例)	血圧、心拍数、 心電図、一般状態	フルテメタモル (¹⁹ F) ^b 0, 0.9, 2.9, 9.3 µg/kg 単回投与	静脈内	血圧に影響は認められなかった。 心拍数について、0.9 及び 9.3 µg/kg 投与時に心拍数の増加が認められた。 心電図について、0.9 µg/kg 投与時に RR 間隔及び QT 間隔の短縮、並びに PR 間隔、QTcF 間隔及び QTcQ 間隔の延長及び短縮、2.9 µg/kg 投与時に QTcF 間隔及び QTcQ 間隔の延長、並びに QT 間隔の延長及び短縮、9.3 µg/kg 投与時に RR 間隔及び PR 間隔の短縮、並びに QT 間隔、QTcF 間隔及び QTcQ 間隔の延長及び短縮が認められた。 一般状態について、0.9 µg/kg 以上を投与時に舌なめずり行動及び流涎、0.9 µg/kg 投与時に振戦及び興奮行動、2.9 µg/kg 投与時に鎮静、9.3 µg/kg 投与時に振戦及び鎮静が認められた。	4.2.1.3-3
呼吸系	ビーグルイヌ (雌雄各 4 例/群)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	フルテメタモル (¹⁹ F) ^c 0, 7.5, 15 µg/kg/日 10 日間反復投与	静脈内	7.5 µg/kg 群の雄で分時換気量の減少が認められた。	4.2.3.2-4

a: 投与機具への吸着により、実際の投与量は名目値の 92% であった可能性がある。

b: 投与機具への吸着により、実際の投与量は名目値の 64% であった可能性がある。

c: 投与機具への吸着により、実際の投与量は名目値の 91% であった可能性がある。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、安全性薬理試験においてフルテメタモル (¹⁹F) 投与又は添加時に認められた各所見について、以下の理由から、いずれもフルテメタモル (¹⁹F) に関連しないと説明した。

- 中枢神経系の所見については、対照群 (生理食塩液群及び溶媒群) においても眼球突出、異常歩行、立毛及び受動性が認められた。
- 心血管系の所見については、hERG 電流の阻害は溶媒群 (添加前と比較して 4.7% 阻害) と比較して有意差はなかった。また、イヌで認められた心拍数及び心電図の所見に用量依存性はなく、溶媒群と比較して有意差が認められた所見 (心拍数の増加、QT 間隔及び QTcQ 間隔の短縮) はいずれも本薬の消失半減期の 26 倍以上である投与 240 分後に認められた。
- イヌで認められた一般状態の所見については、興奮行動及び鎮静に用量依存性はなく、舌なめずり行動、流涎及び振戦は溶媒群においても認められた。
- 呼吸系の所見については、分時換気量の減少に用量依存性はなく、呼吸数及び 1 回換気量には影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、フルテメタモル (¹⁹F) の Aβ に対する

特異的結合が示されたことから、本薬投与後の PET 撮像により、ヒトにおいて A β の集積状況が検出できる可能性は示されている。また、安全性薬理試験で認められた所見については、対照群の結果、事象の発現時期及び用量毎の発現状況を踏まえると、ヒトに本薬を投与した際に临床上問題となる可能性は低いと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

放射能はガンマカウンターにより測定された。本薬の未変化体及び代謝物は放射能検出器を用いた HPLC により測定された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差を記す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.3-1)

雌雄白色ラットに本薬 0.4~2.7 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 2、20、60、90、120 及び 240 分後の血液中放射能濃度は、 3.3 ± 0.3 及び $3.4\pm 0.1\%$ ID (雄及び雌、以下同順)、 2.8 ± 0.9 及び $2.4\pm 0.6\%$ ID、 1.1 ± 0.2 及び $0.8\pm 0.1\%$ ID、 0.7 ± 0.2 及び $0.5\pm 0.1\%$ ID、 0.6 ± 0.3 及び $0.3\pm 0.1\%$ ID 並びに 0.2 ± 0.1 及び $0.2\pm 0.2\%$ ID であった (雌雄各 5~6 例/時点)。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雌雄白色ラットに本薬 0.4~2.7 MBq を単回静脈内投与し、投与 2、20、60、90、120 及び 240 分後に摘出臓器・組織の放射能を測定した (雌雄各 5~6 例/時点)。放射能の分布は雌雄で概ね類似していた。大部分の組織において投与 2 分後に放射能が最高値に達し、血液中 (3.3 ± 0.3 及び $3.4\pm 0.1\%$ ID (雄及び雌、以下同順)) よりも高い放射能が認められた臓器及び組織は、筋肉 (35.3 ± 9.1 及び $25.8\pm 10.9\%$ ID)、肝臓 (25.9 ± 2.0 及び $20.1\pm 6.2\%$ ID)、小腸 (7.9 ± 1.4 及び $8.3\pm 2.1\%$ ID)、皮膚 (6.2 ± 0.8 及び $5.0\pm 0.4\%$ ID)、小腸内容物 (3.9 ± 0.7 及び $3.2\pm 1.2\%$ ID)、腎臓 (3.8 ± 0.5 及び $4.7\pm 1.0\%$ ID)、骨 (3.7 ± 0.7 及び $4.0\pm 0.9\%$ ID) 及び脳 (3.0 ± 0.5 及び $5.7\pm 1.4\%$ ID) であった。なお、脳中放射能は雌雄ともに投与 90 分後に 0.1% ID まで低下した。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

ラット及びイヌ血漿にフルテメタモル (^{19}F) の ^3H 標識体を 183 ng/mL (最終濃度) 添加し、 37°C で 1 又は 3 時間インキュベーションしたとき、フルテメタモル (^{19}F) の血漿タンパク結合率は、ラットで 97.0 及び 97.3% 、イヌで 94.5 及び 95.3% であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (4.2.2.4-2、4.2.2.4-7)

マウス、イヌ及びラットの肝 S9 画分¹⁾ に、フルテメタモル (^{19}F) $16\text{ }\mu\text{g/mL}$ (最終濃度、以下同様) を添加し、 37°C でインキュベーションしたとき、マウスでは計 3 種、イヌでは計 3 種、ラットでは計 4 種

1) Aroclor 1254 により代謝酵素を誘導した肝 S9 画分を用いた。

の代謝物が認められ、いずれの動物種においても主な代謝物はフルテメタモルの N-脱メチル化体であった。

ラットの肝 S9 画分¹⁾にフルテメタモル (¹⁹F) の ¹⁴C 標識体 2.4 µg/mL を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、フルテメタモルは速やかに代謝され、インキュベーション開始 4 分後に採取した試料中では主にフルテメタモルの N-脱メチル化体が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中及び脳中代謝物 (CTD 4.2.2.4-3)

雌雄白色ラット (3 例/時点) に本薬約 20 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 2、20 及び 60 分後の血漿中では本薬の未変化体及び 3 種類の代謝物 (代謝物 1、2 及び 3) が検出され、脳中では本薬の未変化体及び 2 種類の代謝物 (代謝物 2 及び 3) が検出された。本薬投与 2、20 及び 60 分後の血漿中全放射能に対する本薬の未変化体又は各代謝物由来の放射能の割合は、未変化体が 58、21 及び 13% (2、20 及び 60 分の順、以下同順)、代謝物 1 が定量下限未満、3 及び 3%、代謝物 2 が 15、46 及び 59%、代謝物 3 が 27、30 及び 25% であった。脳中全放射能に対する本薬の未変化体由来の放射能の割合は 97、85 及び 75% であり、代謝物の割合は低かった (投与 60 分後では、代謝物 2 が 4%、代謝物 3 が 21%)。

4.3.2.2 胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-4)

雌ラット (1 例) に本薬約 20 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 15~20 分後の胆汁中では、本薬の未変化体及び 4 種の代謝物 (分離可能な 1 種のピークで示される代謝物、及び分離が不完全な 3 種のピークからなる代謝物) が検出された。胆汁中には主に代謝物が検出され、胆汁中全放射能に対する各代謝物由来の放射能の割合は、分離可能な代謝物が 31.2%、分離不完全なピークからなる代謝物が 68.4% であった。胆汁中に未変化体はほとんど検出されなかった (0.4%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.3-1)

雌雄白色ラットに本薬 0.4~2.7 MBq を単回静脈内投与したとき、放射能は本薬投与 240 分後の尿中に 9.1±2.1 及び 11.6±1.7%ID (雄及び雌、以下同順)、糞中に 79.3±5.6 及び 77.6±4.0%ID 排泄され、放射能は主に糞中に排泄された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の理由から、本薬に関する薬物動態学的相互作用により臨床上特段の問題が生じる可能性は低いと説明した。

- 本薬は静脈内投与されるため、本薬の吸収に影響を及ぼす薬物相互作用を考慮する必要はないと考える。
- *In vitro* で本薬の血漿タンパク結合率は高値 (97.3~97.9%) を示したが、日本人及び白人を対象とし

た臨床試験（GE067-014 試験 ALZ103 試験）において本薬は投与後速やかに血中から消失したことを踏まえると、本薬の血漿タンパクとの結合親和性は低く、容易に血漿タンパクから遊離すると考える。したがって、血漿タンパクと親和性が高い薬剤と併用した場合に、併用薬の分布及び排泄に対して本薬が影響を及ぼす可能性は低く、また、本薬の分布及び排泄に対して併用薬が影響を及ぼす可能性も低いと考える。

- ヒト肝 S9 画分を使用した *in vitro* 試験の結果から、本薬の代謝にはシトクロム P450 が関与する可能性が示唆されているが、本薬の投与量は極微量であることから、併用薬の代謝に本薬が影響を及ぼす可能性は低いと考える。併用薬が本薬の代謝に及ぼす影響については、本薬の脳への分布のピークは投与直後であることから、併用薬が本薬の代謝に影響を及ぼすことにより、本薬の脳内への分布が低下する可能性は低いと考える。また、*in vivo* 試験のデータから約 35 倍の安全域が認められていることを踏まえると、本薬の代謝が併用薬により阻害されたとしても、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
- 本薬の臨床試験等において、明確な相互作用の懸念は報告されていない。

機構は、以下のように考える。本薬の代謝に関与する酵素の検討、及びシトクロム P450 等の代謝酵素に本薬が及ぼす影響に関する検討は行われていないものの、提出された非臨床薬物動態試験及び臨床薬理試験の結果から本薬は投与後速やかに体内から消失する結果が示されていること、本薬は極微量が単回投与されること、並びに臨床試験において明確な相互作用の懸念は報告されていないことから、本薬に関する薬物動態学的相互作用により、臨床上特段の問題が生じる可能性は低いとする申請者の説明は妥当と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、拡張型単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。拡張型単回投与毒性試験 2 試験のうち 1 試験は放射能を減衰させた製剤を用いて実施されたが、その他の試験はいずれもフルテメタモル (¹⁹F) を用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1 及び CTD 4.2.3.1-2)

ラットを用いて、拡張型単回静脈内投与毒性試験が 2 試験実施された。SD ラット雌雄各群 6 例に、フルテメタモル (¹⁹F) 0 (溶媒のみ: 7%エタノール含有 PBS、以下同様) 及び 120 µg/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与したとき、いずれの群においても死亡及び投与に関連した所見は認められなかった。また、Wistar ラット雌雄各群 5 例に、放射能を減衰させた製剤 40 及び 200 µg/kg (フルテメタモル (¹⁹F) としてそれぞれ 38.4 及び 192 µg/kg) 又は溶媒を単回静脈内投与し、臨床用製剤に含まれる 5 種類の既知のフルテメタモルの類縁物質 (GEH121132、GEH121133、GEH121015、GEH111832 及び GEH121280) 及び複数の未同定の不純物の安全性が評価された。その結果、いずれの群においても死亡及び投与に関連した所見は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された。ラット及びイヌにおいてフルテメタモル (¹⁹F) の投与に関連した所見は認められず、ラット及びイヌでの 2 週間反復投与時の無毒性量 (それ

ぞれ 27 及び 14 µg/kg/日) を体表面積に基づいて換算したヒト等価用量は、最高臨床投与用量 (フルテメタモルとして 4 µg) のそれぞれ 62 及び 111 倍であった (想定ヒト体重 60 kg で算出)。

5.2.1 ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)

Wistar ラット雌雄各 10 例/群に、フルテメタモル (¹⁹F) 0、15、30 及び 60 µg/kg/日又は生理食塩液を 2 週間反復静脈内投与したとき、いずれの群においてもフルテメタモル (¹⁹F) の投与に関連した所見は認められなかった。吸着試験で得られたフルテメタモルの投与器具への吸着率及び投与液濃度の実測値を考慮して 60 µg/kg/日を補正した結果に基づき、申請者は無毒性量を 27 µg/kg/日と判断した。

5.2.2 イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4)

ビーグルイヌ雌雄各群 4 例に、フルテメタモル (¹⁹F) 0、7.5 及び 15 µg/kg/日又は生理食塩液を 2 週間反復静脈内投与したとき、いずれの群においてもフルテメタモル (¹⁹F) の投与に関連した所見は認められなかった。吸着試験で得られたフルテメタモルの投与器具への吸着率を考慮して 15 µg/kg/日を補正した結果に基づき、申請者は無毒性量を 14 µg/kg/日と判断した。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1 及び 4.2.3.3.2-2)

フルテメタモル (¹⁹F) を被験物質として、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ *Tk* 試験、ラット骨髓細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験が実施された。

細菌を用いる復帰突然変異試験では、TA98 の菌株において、代謝活性化系 (Aroclor 1254 により代謝酵素を誘導したラット肝 S9 画分、以下同様) の存在下で陽性反応が認められた。マウスリンフォーマ *Tk* 試験では、代謝活性化系の存在下の短時間処理で突然変異頻度の上昇が認められた。ラット骨髓細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験では、遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。以上の復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験の結果から、フルテメタモル (¹⁹F) 及びその代謝物について遺伝毒性が示唆された。

5.4 局所刺激性試験

5.4.1 ウサギ静脈内、動脈内、筋肉内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-3)

NZW ウサギ雌 2 例及び雄 1 例で、フルテメタモル (¹⁹F) 3 µg/mL を右耳 (静脈内、動脈内及び静脈周囲) 又は右大腿 (筋肉内) に 0.3 mL 単回投与したとき、フルテメタモル (¹⁹F) に局所刺激性は認められなかった。

5.4.2 ウサギ皮膚一次刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-1)

NZW ウサギ雌 2 例及び雄 1 例で、フルテメタモル (¹⁹F) 3 µg/mL を左側腹部皮膚に 0.5 mL/部位で 4 時間半閉塞塗布した後、塗布部位を洗浄したとき、塗布部位の洗浄 1、24、48 及び 72 時間後においてフルテメタモル (¹⁹F) に皮膚一次刺激性は認められなかった。

5.4.3 ウサギ眼刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-2)

NZW ウサギ雌 2 例及び雄 1 例で、フルテメタモル (¹⁹F) 3 µg/mL を 0.1 mL 点眼したとき、投与 1、24、48 及び 72 時間後においてフルテメタモル (¹⁹F) に眼刺激性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討、並びに本薬の臨床最高用量及び使用方法を踏まえると、毒性学的観点からは本薬の安全性に特段の懸念はないものと判断した。

5.R.1 遺伝毒性について

機構は、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験の成績を踏まえ、ヒトに本剤を投与したときの遺伝毒性リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験において代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られたが、*in vivo* 遺伝毒性試験であるラット骨髄細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験においてはともに陰性の結果が得られた。また、フルテメタモルの代謝物の構造は同定されていないが、フルテメタモルから生成する代謝物と同様の代謝物が製剤中に含まれる類縁物質から生成すると仮定しても、フルテメタモル及び類縁物質の最大臨床投与量は計 12 µg であり、当該投与量は毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく 1 日摂取総許容量のうち、生涯に一度又は十分な間隔を空けて数回のみ使用される変異原性物質に対して規定された 120 µg/日を下回る。以上より、ヒトに本剤を投与したときの遺伝毒性リスクは低いと考える。

機構は、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を総合的に評価した結果、並びに本剤の用法・用量を踏まえた TTC の観点から、ヒトに本剤を投与したときの遺伝毒性リスクは低いとする申請者の説明は妥当と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血中、血漿中及び尿中放射能はガンマカウンターにより測定された。血漿中未変化体は放射能検出器及び紫外検出器を用いた HPLC により測定された。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *In vitro* 試験

6.2.1.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2)

ヒト血漿にフルテメタモル (¹⁹F) の ³H 標識体を 183 ng/mL (最終濃度) 添加し、37°C で 1 及び 3 時間インキュベーションしたとき、本薬の血漿タンパク結合率は、97.3 及び 97.9% であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2)

ヒト肝 S9 画分にフルテメタモル (¹⁹F) の ¹⁴C 標識体 2.4 µg/mL 又は本薬 16 µg/mL (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、それぞれ計 4 種又は計 3 種の代謝物が検出され、主な代謝物はいずれもフルテメタモルの N-脱メチル化体であった。

6.2.2 健康成人及びAD患者における薬物動態

6.2.2.1 国内第I相試験 (GE067-014 試験、CTD 5.3.3.1-2)

日本人健康成人に本薬 100 及び 150 MBq (各 3 例) を単回静脈内投与したとき、放射能は投与後速やかに全身に分布し、本薬投与 2 分後には 8.4%ID が脳へ分布した。本薬投与約 4.5 時間後までの膀胱及び尿中、並びに消化管内容物中の放射能に基づき算出した、放射能の尿中及び消化管内容物中への排泄率はそれぞれ 40.3 及び 32.4%ID であった。投与放射エネルギーの単位あたりの平均実効線量は 0.0255 mSv/MBq であった。投与放射エネルギーの単位あたりの平均累積放射エネルギーは肝臓 (0.520 MBq・h/MBq) で最も高く、次いで膀胱及び尿 (0.223 MBq・h/MBq)、小腸 (0.201 MBq・h/MBq) の順であった。投与放射エネルギーの単位あたりの吸収線量は膀胱壁 (0.114 mGy/MBq) で最も高く、次いで腎臓 (0.0751 mGy/MBq)、肝臓 (0.0687 mGy/MBq) の順であった。

日本人 AD 患者及び健康成人 (各 8 例) に本薬 185 MBq を単回静脈内投与し、各被験者の脳領域別 (前帯状皮質、皮質複合領域、前頭葉皮質、外側側頭葉皮質、内側側頭葉皮質、後頭葉皮質、脳橋、頭頂葉皮質、後帯状皮質、感覚運動野、線条体及び皮質下白質) に SUVR-CER を算出したところ、AD 患者では脳橋及び内側側頭葉皮質を除く全ての脳皮質領域で健康成人よりも高い SUVR-CER を示した。

6.2.2.2 海外第I相試験 (ALZ103 試験、CTD 5.3.3.1-1)

外国人健康成人に本薬 100 MBq (2 例) 及び 150 MBq (4 例) を単回静脈内投与したとき、放射能は投与後速やかに全身に分布し、本薬投与約 2~4 分後には 6.7%ID が脳へ分布した。本薬投与約 5 時間後までの膀胱及び尿中、並びに消化管内容物中の放射能に基づき算出した、放射能の尿中及び消化管内容物中への排泄率はそれぞれ 37.3 及び 51.7%ID であった。投与放射エネルギーの単位あたりの平均実効線量は 0.0324 mSv/MBq であった。投与放射エネルギーの単位あたりの平均累積放射エネルギーは小腸 (0.429 MBq・h/MBq) で最も高く、次いで肝臓 (0.399 MBq・h/MBq)、膀胱及び尿 (0.287 MBq・h/MBq) の順であった。投与放射エネルギーの単位あたりの吸収線量は胆嚢壁 (0.287 mGy/MBq) で最も高く、次いで膀胱壁 (0.145 mGy/MBq)、上部大腸壁 (0.117 mGy/MBq) の順であった。

外国人 AD 患者及び健康成人 (各 8 例) に本薬 185 MBq を単回静脈内投与し、各被験者で脳領域別 (前帯状皮質、前頭葉皮質、外側側頭葉皮質、内側側頭葉皮質、後頭葉皮質、脳橋、頭頂葉皮質、後帯状皮質、感覚運動野、線条体及び皮質下白質) に SUVR-CER を算出したところ、AD 患者では脳橋を除く全ての脳皮質領域で健康成人よりも高い SUVR-CER を示した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、国内第I相試験 (GE067-014 試験) 及び海外第I相試験 (ALZ103 試験) の結果に基づき、以下のように説明した。

日本人及び外国人における血漿中放射能の経時的推移は類似していた。血漿中全放射能に対する本薬の未変化体の割合は、日本人では投与 5、30 及び 90 分後にそれぞれ 74.9、8.3 及び 1.7%であり、外国人では投与 2、20 及び 60 分後にそれぞれ 84.7、23.8 及び 12.2%であった。したがって、本薬投与後の放射能及び未変化体の血中動態は日本人と外国人で類似していると考えた。

また、単位放射能あたりの吸収線量は本薬の代謝及び排泄に関与していると考えられる肝臓、胆嚢壁、消化管壁 (小腸壁、大腸上部壁及び大腸下部壁)、腎臓及び膀胱壁において日本人及び外国人ともに高

い傾向が認められ、平均実効線量は日本人では 0.0255 mSv/MBq、外国人では 0.0324 mSv/MBq であり日本人と外国人で類似していた。

放射能の生体内分布について、脳皮質のうち放射能の取込みが最も高い後帯状皮質の SUVR-CER を比較した結果、本薬投与後 60～90 分及び 60～150 分における SUVR-CER は、日本人及び外国人ともに健康成人と比較して AD 患者で高く、健康成人と AD 患者それぞれにおける SUVR-CER は日本人と外国人で類似していた。一方、平均累積放射能は、肝臓、消化管（小腸及び大腸）及び腎臓では日本人と外国人で異なる傾向が認められたが、当該差異は、各臓器及び組織における放射能分布率を、GE067-014 試験では得られた画像の冠状断スライスを全て重ね合わせて再構成した画像を基に設定した ROI から算出したのに対し、ALZ103 試験では得られた画像の各冠状断スライスを基に設定した ROI を統合することで得た VOI から算出したことに起因すると考えた。なお、GE067-014 試験の結果を VOI で再解析したところ、放射能の生体内分布及び被ばく線量のプロファイルについて、日本人と外国人で臨床的に意義のある差はなかったことが示されている（Ann Nucl Med. 2015; 29: 627-35）。以上より、本薬投与後に放射能が分布する臓器及び組織とその曝露の程度は日本人と外国人で概ね類似していると考えた。

以上を踏まえ、本薬の薬物動態に明確な国内外差はないと判断した。

機構は、提出された国内外第 I 相試験の結果等を踏まえ、以下のように考える。日本人及び外国人における本薬投与後の血漿中放射能及び未変化体の経時的推移は類似していたこと、実効線量の値、並びに吸収線量及び累積放射能の多い主な臓器の種類は日本人及び外国人で同様であったこと、A β が蓄積していないと想定される健康成人の脳では AD 患者と比較して放射能が早期に消失することが確認でき、その傾向は日本人と外国人で類似していたことを踏まえると、本薬の薬物動態に明確な国内外差はないとする申請者の説明は妥当である。以上より、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価するために海外臨床試験成績を参考とするにあたり、薬物動態の観点において明確な問題はないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 1 試験、海外臨床試験 10 試験、国際共同試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験 1 試験の成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験（GE067-014 試験、CTD 5.3.3.1-2、2011 年 2 月～2011 年 10 月）

日本人健康成人及び AD 患者を対象に、本剤投与後の安全性、生体内分布及び内部被ばく線量の評価、並びに撮像条件の最適化を目的とした非盲検試験が国内 2 施設で実施された。

本試験は 3 ステップで構成された。ステップ 1 では、健康成人男性に本剤 100 及び 150 MBq（各 3 例）が単回静脈内投与され、投与直後から 245 分間、全身の PET/CT 撮像が実施された。ステップ 2 では、AD 患者及び健康成人（各 3 例）に本剤 185 MBq が単回静脈内投与され、投与 0～30 分後及び投与 60～150 分後に脳の PET 撮像が実施された。ステップ 3 では、AD 患者及び健康成人（各 5 例）に本剤 185 MBq が単回静脈内投与され、投与 75 分後から 1 時間、脳の PET 撮像が実施された。

主な選択基準は以下のとおりとされた。

- 健康成人： 病歴に認知機能障害を示す所見が認められず、MMSE のスコアが 27 以上である 50 歳以上の者
- AD 患者： NINCDS-ADRDA に基づく probable AD かつ DSM-IV に基づく AD に該当する者で、MMSE のスコアが 18～26、CDR スコアが 0.5、1 又は 2 のいずれか、及び Hachinski 虚血スコアが 4 点以下である 50 歳以上の患者

ステップ 1 からステップ 3 に登録された健康成人（14 例）及び AD 患者（8 例）全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合は 4.5%（1/22 例）であり、ステップ 2 で AD 患者に下痢が発現した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第 I 相試験（ALZ103 試験、CTD 5.3.3.1-1、2007 年 10 月～2008 年 3 月）

外国人健康成人及び AD 患者を対象に、本剤投与後の安全性、生体内分布及び内部被ばく線量の評価、並びに撮像条件の最適化を目的とした非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

本試験は 3 ステップで構成された。ステップ 1 では、健康成人に本剤 100 MBq（2 例）及び 150 MBq（4 例）が単回静脈内投与され、投与直後から 6 時間、全身の PET/CT 撮像が実施された。ステップ 2 では、AD 患者及び健康成人（各 3 例）に本剤 185 MBq が単回静脈内投与され、投与直後から 250 分間、脳の PET 撮像が実施された。ステップ 3 では、AD 患者及び健康成人（各 5 例）に本剤 185 MBq が単回静脈内投与され、投与直後から 250 分間、脳の PET 撮像が実施された。

主な選択基準は以下のとおりとされた。

- 健康成人： 病歴に認知機能障害を示す所見が認められず、MMSE のスコアが 27 以上及び CDR スコアが 0 である 50 歳以上の者
- AD 患者： NINCDS-ADRDA に基づく probable AD かつ DSM-IV に基づく AD に該当する者で、MMSE のスコアが 18～26、CDR スコアが 0.5、1 又は 2 のいずれか、及び Hachinski 虚血スコアが 4 点以下である 50 歳以上の患者

ステップ 1 からステップ 3 に登録された 23 例のうち治験薬投与前に中止した 1 例を除く 22 例（健康成人（14 例）、AD 患者（8 例））に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合は 9.1%（2/22 例）であり、ステップ 3 で AD 患者に下痢及び背部痛各 1 例が発現した。試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、試験終了から約 23.5 週間後に健康成人 1 例で重篤な有害事象が 1 件（非ホジキンリンパ腫）報告され、本剤との関連は「おそらく関連なし」と判断された。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 国際共同第 II 相試験（GE067-017 試験、CTD 5.3.5.2.2、2012 年 10 月～2013 年 5 月）

日本人の AD 患者、aMCI 患者及び健康成人を対象に、本剤投与後の脳内取込み及び安全性の評価を目的とした非盲検試験（目標症例数：計 70 例（AD 患者 25 例、aMCI 患者 20 例、健康成人 25 例））が国内 5 施設及び海外 1 施設で実施された。

本剤 185 MBq が単回静脈内投与され、投与約 90 分後から約 30 分間 PET 撮像が実施された。また、

AD 患者 5 例では、同一被験者における画像の再現性評価を行うために本剤 120 MBq が 1～4 週間間隔で 2 回静脈内投与され、それぞれ投与約 90 分後から約 30 分間 PET 撮像が実施された。

主な選択基準は以下のとおりとされた。

- 健康成人：病歴に認知機能障害を示す所見が認められず、MMSE のスコアが 27 以上及び CDR スコアが 0 である 25 歳以上の者
- aMCI 患者：Petersen らの診断基準（Arch Neurol. 2005; 62: 1160-3）に基づく aMCI に該当する者で、MMSE スコアが 27～30、CDR スコアが 0～0.5、及び Hachinski 虚血スコアが 4 点以下である 55 歳以上の患者
- AD 患者：NINCDS-ADRDA に基づく probable AD かつ DSM-IV に基づく AD に該当する者で、MMSE のスコアが 15～26、CDR スコアが 0.5、1 又は 2 のいずれか、及び Hachinski 虚血スコアが 4 点以下である 55 歳以上の患者

登録された 87 例のうち治験薬投与前に中止した 17 例を除く 70 例（AD 患者 25 例、aMCI 患者 20 例、健康成人 25 例）に本剤が投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は臨床診断を SOT とした場合の PET 画像の視覚的画像読影評価の感度及び特異度とされた。PET 画像の視覚的画像読影評価はトレーニングを受けた独立した核医学専門医 5 名により盲検下で実施され、正常（A β 陰性）又は異常（A β 陽性）と判断された。副次評価項目は本剤を用いた PET 画像の SUVR-CER による定量的評価等とされた。

主要評価項目とされた本剤を用いた PET 画像の視覚的画像読影評価とスクリーニング時の臨床診断との比較結果、並びに感度及び特異度の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 視覚的画像読影とスクリーニング時の臨床診断との比較（有効性解析対象集団）

視覚的画像読影	スクリーニング時の臨床診断			感度 ^a [95%CI] ^d	特異度 ^b [95%CI] ^d
	AD (25 例)	aMCI (20 例)	健康成人 (25 例)		
読影医 A					
陽性 (例数 (%))	23 (92.0)	9 (45)	0 (0)	92.0%	100%
陰性 (例数 (%))	2 (8.0)	11 (55)	25 (100)	[74.0%, 99.0%]	[86.3%, 100%]
読影医 B					
陽性 (例数 (%))	23 (92.0)	10 (50)	0 (0)	92.0%	100%
陰性 (例数 (%))	2 (8.0)	10 (50)	25 (100)	[74.0%, 99.0%]	[86.3%, 100%]
読影医 C					
陽性 (例数 (%))	23 (92.0)	9 (45)	0 (0)	92.0%	100%
陰性 (例数 (%))	2 (8.0)	11 (55)	25 (100)	[74.0%, 99.0%]	[86.3%, 100%]
読影医 D					
陽性 (例数 (%))	23 (92.0)	9 (45)	0 (0)	92.0%	100%
陰性 (例数 (%))	2 (8.0)	11 (55)	25 (100)	[74.0%, 99.0%]	[86.3%, 100%]
読影医 E					
陽性 (例数 (%))	23 (92.0)	10 (50)	1 (4.0)	92.0%	96.0%
陰性 (例数 (%))	2 (8.0)	10 (50)	24 (96.0)	[74.0%, 99.0%]	[79.6%, 99.9%]
過半数評価 ^c					
陽性 (例数 (%))	23 (92.0)	—	0 (0)	92.0%	100%
陰性 (例数 (%))	2 (8.0)	—	25 (100)	[74.0%, 99.0%]	[86.3%, 100%]

—：該当なし

a：AD 患者の結果に基づき算出

b：健康成人の結果に基づき算出

c：読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果に基づく評価

d：二項分布に基づく正確な 95%CI

副次評価項目とされた定量的評価について、複合関心領域²⁾における SUVR-CER の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 複合関心領域における SUVR-CER（有効性解析対象集団）

	スクリーニング時の臨床診断		
	AD	aMCI	健康成人
本剤 185 MBq 投与時	2.0540±0.38999 (20 例)	1.6119±0.29747 (20 例)	1.1967±0.08846 (25 例)
本剤 120 MBq 投与時	1 回目	2.1152±0.23343 (5 例)	—
	2 回目	2.1330±0.24531 (5 例)	—

平均値±標準偏差

—：該当なし

安全性について、有害事象の発現割合は 10.0% (7/70 例) であり、AD 患者において注射部位漏出及び上気道の炎症が各 1 例、aMCI 患者において注入部位血管外漏出及び血圧上昇が各 1 例、健康成人において心窩部不快、潮紅、高血圧、頭痛及び発疹が各 1 例認められた。試験期間中に死亡は認められなかった。なお、重篤な有害事象として、aMCI 患者に腰椎圧迫骨折 1 例が発現したが、本剤投与前に発現しており、本剤との関連はないと判断された。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験（ALZ201 試験、CTD 5.3.5.2-1、2008 年 9 月～2011 年 3 月）

外国人 AD 患者、aMCI 患者、及び健康成人を対象に、本剤投与後の脳内取込み及び安全性の評価を目

2) 前帯状皮質、前頭葉皮質、頭頂葉皮質、外側側頭葉皮質、及び楔前部を含む後帯状皮質から算出。

的とした非盲検試験（目標症例数：計 70 例（AD 患者 25 例、aMCI 患者 20 例、健康成人 25 例））が海外 8 施設で実施された。

本剤 185 MBq が単回静脈内投与され、投与約 90 分後から約 30 分間 PET 撮像が実施された。AD 患者 7 例では、同一被験者における画像の再現性評価を行うために本剤 120 MBq が 1～4 週間間隔で 2 回静脈内投与され、それぞれ投与約 90 分後から約 30 分間 PET 撮像が実施された。また、本剤が 2 回投与されない AD 患者及び aMCI 患者では本剤の投与後約 1 カ月以内に PiB (^{11}C) が 370 MBq を超えない範囲で単回静脈内投与され、投与 40 分後から 30 分間 PET 撮像が実施された。

主な選択基準は以下のとおりとされた。

- 健康成人：病歴に認知機能障害を示す所見が認められず、MMSE のスコアが 27 以上及び CDR スコアが 0 である 25 歳以上の者
- aMCI 患者：Petersen らの診断基準（Arch Neurol. 2005; 62: 1160-3）に基づく aMCI に該当する者で、MMSE スコアが 27～30、CDR スコアが 0～0.5、及び Hachinski 虚血スコアが 4 点以下である 55 歳以上の患者
- AD 患者：NINCDS-ADRDA に基づく probable AD かつ DSM-IV に基づく AD に該当する者で、MMSE のスコアが 15～26、CDR スコアが 0.5、1 又は 2 のいずれか、及び Hachinski 虚血スコアが 4 点以下である 55 歳以上の患者

登録された 78 例のうち、治験薬投与前に中止された 6 例を除く 72 例（AD 患者 27 例、aMCI 患者 20 例、健康成人 25 例）に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。本剤が 2 回投与された AD 患者 7 例のうち 2 例は 2 回目投与後の PET 画像が評価不能であったことから、当該 2 例を除く 70 例（AD 患者 25 例、aMCI 患者 20 例、健康成人 25 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は臨床診断を SOT とした場合の PET 画像の視覚的画像読影評価の感度及び特異度とされた。PET 画像の視覚的画像読影評価はトレーニングを受けた独立した外国人核医学専門医各 5 名により盲検下で実施され、正常（A β 陰性）又は異常（A β 陽性）と判断された。副次評価項目は本剤を用いた PET 画像の SUVR-CER による定量的評価、及び PiB (^{11}C) を用いた PET 画像との比較検討等とされた。

主要評価項目とされた本剤を用いた PET 画像の視覚的画像読影評価とスクリーニング時の臨床診断との比較結果は表 6 のとおりであり、過半数評価（5 名中 3 名の読影医で一致した割合）における感度（AD 患者の結果に基づき算出）は 92%、特異度（健康成人の結果に基づき算出）は 96%であった。

表 6 視覚的画像読影とスクリーニング時の臨床診断との比較（有効性解析対象集団）

視覚的画像読影	スクリーニング時の臨床診断		
	AD (25 例)	aMCI (20 例)	健康成人 (25 例)
読影医 A			
陽性 (例数 (%))	23 (92)	9 (45)	1 (4)
陰性 (例数 (%))	2 (8)	11 (55)	24 (96)
読影医 B			
陽性 (例数 (%))	23 (92)	9 (45)	1 (4)
陰性 (例数 (%))	2 (8)	11 (55)	24 (96)
読影医 C			
陽性 (例数 (%))	22 (88)	9 (45)	1 (4)
陰性 (例数 (%))	3 (12)	11 (55)	24 (96)
読影医 D			
陽性 (例数 (%))	23 (92)	9 (45)	2 (8)
陰性 (例数 (%))	2 (8)	11 (55)	23 (92)
読影医 E			
陽性 (例数 (%))	23 (92)	8 (40)	2 (8)
陰性 (例数 (%))	2 (8)	12 (60)	23 (92)
過半数評価			
陽性 (例数 (%))	23 (92)	9 (45)	1 (4)
陰性 (例数 (%))	2 (8)	11 (55)	24 (96)

副次評価項目とされた定量的評価について、複合関心領域²⁾における SUVR-CER の結果は表 7 のとおりであった。

表 7 複合関心領域における SUVR-CER（有効性解析対象集団）

	スクリーニング時の臨床診断		
	AD	aMCI	健康成人
本剤 1 回目投与時 (185 又は 120 MBq)	2.236±0.3751 (25 例)	1.702±0.4754 (20 例)	1.294±0.2048 (25 例)
本剤 2 回目投与時 (120 MBq)	2.358±0.2027 (5 例)	—	—
PiB (¹¹ C) 投与時	2.166±0.4228 (20 例)	1.672±0.5580 (20 例)	—

平均値±標準偏差

—：該当なし

安全性について、本剤投与後に発現した有害事象の発現割合は 11.1% (8/72 例) で、2 例以上に発現した有害事象は頭痛 4.2% (3/72 例) であり、いずれも AD 群で発現した。試験期間中に死亡は認められなかった。なお、重篤な有害事象として心房細動が 1 例に発現したが、本剤投与前に発現しており、本剤との関連はないと判断された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験、CTD 5.3.5.2-3、2010 年 6 月～2011 年 11 月）

治験責任医師によって余命が約 1 年以内と推定された患者を対象に、本剤を用いた PET 画像評価と死後脳の病理組織学的評価の比較を目的とした非盲検試験（目標症例数：最大 200 例）が海外 19 施設で実施された。

本剤約 185～370 MBq が単回静脈内投与され、投与約 90 分後から約 10～30 分間 PET 撮像が実施された。死亡又は試験終了のいずれか早い時点まで追跡を行い、被験者が試験中に死亡した場合は剖検脳における Aβ 蓄積の有無を評価した。

主な選択基準は治験責任医師によって余命が約 1 年以内と推定された 55 歳以上の者とされた。

登録された 203 例のうち、治験薬投与前に中止された 23 例を除く 180 例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち評価可能な PET 画像が得られた 176 例が FAS とされた。FAS のうち、107 例が試験終了時に生存し、69 例が死亡した。死亡した 69 例のうち、検死により脳の標準剖検が実施されたため評価不能症例とされた 1 例を除く 68 例が PAS とされた。

有効性について、主要評価項目は剖検脳の定性的病理診断を SOT とした場合の本剤による PET 画像の視覚的読影評価の感度とされた。剖検脳の定性的病理診断は神経病理学者により盲検下で modified CERAD 基準に基づき実施された。また、本剤による PET 画像はトレーニングを受けた 5 名の独立した核医学専門医により盲検下で読影され、正常 (Aβ 陰性) 又は異常 (Aβ 陽性) と判断された。副次評価項目は剖検脳の定性的病理診断を SOT とした場合の本剤による PET 画像の視覚的読影評価の特異度等とされた。

なお、当初の本試験の主要評価項目は本薬の SUVR と死後脳組織における Aβ 蓄積量との相関を示すことであったが、試験開始後に海外規制当局との議論を踏まえて開発計画が再考され、主要評価項目が変更された。この変更は本試験における脳試料の病理組織学的評価が開始される前に行われたことから、本試験の脳試料の評価結果は全ての症例で一貫した方法により得られた。また、当初の主な選択基準は「余命が約 1 年以内と推定され、かつ認知機能が正常な 70 歳以上の者又は認知症による終末期の 55 歳以上の者」であったが、Aβ 陰性試料をより確実に得るために試験開始後に「余命が約 1 年以内と推定された 55 歳以上の者」に変更された。

病理診断を SOT とした場合の本剤による PET 画像の視覚的読影評価の感度及び特異度は表 8 のとおりであり、事前に設定された評価の基準である「各読影医による感度の 95%CI の下限値について、読影医 5 名中 3 名以上で 70%を上回ることを達成した。

表 8 病理診断を SOT とした場合の視覚的画像読影の感度及び特異度 (PAS)

視覚的画像読影	SOT (病理診断)		合計	感度 [95%CI] ^b	特異度 [95%CI] ^b
	陽性	陰性			
読影医 1					
陽性 (例数 (%))	35 (81)	3 (12)	38	81.4% [66.6%, 91.6%]	88.0% [68.8%, 97.5%]
陰性 (例数 (%))	8 (19)	22 (88)	30		
合計	43	25	68		
読影医 2					
陽性 (例数 (%))	37 (88)	2 (8)	39	88.1% [74.4%, 96.0%]	92.0% [74.0%, 99.0%]
陰性 (例数 (%))	5 (12)	23 (92)	28		
合計	42	25	67 ^a		
読影医 3					
陽性 (例数 (%))	40 (93)	14 (56)	54	93.0% [80.9%, 98.5%]	44.0% [24.4%, 65.1%]
陰性 (例数 (%))	3 (7)	11 (44)	14		
合計	43	25	68		
読影医 4					
陽性 (例数 (%))	39 (93)	5 (20)	44	92.9% [80.5%, 98.5%]	80.0% [59.3%, 93.2%]
陰性 (例数 (%))	3 (7)	20 (80)	23		
合計	42	25	67 ^a		
読影医 5					
陽性 (例数 (%))	38 (88)	2 (8)	40	88.4% [74.9%, 96.1%]	92.0% [74.0%, 99.0%]
陰性 (例数 (%))	5 (12)	23 (92)	28		
合計	43	25	68		

a : 読影医により「評価不能」と判定された 1 例が解析から除外された。

b : 二項分布に基づく正確な 95%CI

なお、読影医 5 名により盲検下で実施された PET 画像の視覚的評価における読影医 2 名間の一致度について、 κ 係数は 0.44~0.91 であった。

安全性について、本剤投与後に発現した有害事象の発現割合は 5.0% (9/180 例) で、2 例以上に発現した有害事象は潮紅 1.1% (2/180 例) であった。試験期間中に死亡した 69 例のうち、本剤投与後 24 時間以内に死亡した 2 例 (前立腺癌及び老年性認知症各 1 例) は有害事象として報告されたが、いずれも本剤との因果関係はないと判断された。その他の重篤な有害事象として、貧血及び精神状態変化各 1 例が認められたが、いずれの有害事象も本剤との因果関係はないと判断された。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (GE067-015 試験、CTD 5.3.5.2-8、2010 年 12 月~2011 年 3 月)

若年健康成人を対象に、本剤を用いた PET 画像の特異度を評価することを目的とした非盲検試験 (目標症例数: 最大 300 例) が海外 10 施設で実施された。

本剤約 185 MBq が単回静脈内投与され、投与約 90 分後から約 30 分間 PET 撮像が実施された。

主な選択基準は病歴に認知機能障害を示す所見が認められない 18 歳以上及び 40 歳以下の健康成人で、MMSE のスコアが 28 以上であり、頭部 MRI 画像により脳機能が正常であることと矛盾しない結果が得られている者とされた。

登録された 218 例のうち被験薬の投与前に中止された 37 例を除く 181 例に本剤が投与され、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、18~40 歳の若年健康成人を A β 陰性 (正常) と仮定し、当該仮定を SOT とした場合の本剤を用いた PET 画像の視覚的読影評価の特異度とされた。本剤による PET 画像はトレーニングを受けた 5 名の独立した核医学専門医により盲検下で読影され、正常 (A β 陰性) 又は異常 (A β 陽性) と判断された。なお、正常 (A β 陰性) 画像のみを読影することのバイアスを避けるため、本試験で得られた PET 画像に加えて、異常 (A β 陽性) 画像が含まれることが想定される aMCI 患者を対象とした GE067-005 試験で得られた PET 画像を概ね同数、無作為に混合した上で評価が実施された。副次評価項目は本剤を用いた PET 画像の SUVR-CER による定量評価等とされた。

主要評価項目とされた視覚的画像読影評価の特異度は表 9 のとおりであり、過半数評価における特異度の 95%CI の下限値は事前に規定された評価の基準である「80%」を上回った。

表9 視覚的画像読影と SOT の関係 (有効性解析対象集団)

	視覚的 画像読影	SOT ^a			特異度 [95%CI] ^c
		陽性	陰性	合計	
読影医 1 (例数 (%))	陽性	0 (0)	0	0	100.0% [98.0%, 100.0%]
	陰性	0 (0)	181 (100)	181	—
読影医 2 (例数 (%))	陽性	0 (0)	58 (32)	58	68.0% [60.6%, 74.7%]
	陰性	0 (0)	123 (68)	123	—
読影医 3 (例数 (%))	陽性	0 (0)	1 (1)	1	99.4% [97.0%, 100.0%]
	陰性	0 (0)	180 (99)	180	—
読影医 4 (例数 (%))	陽性	0 (0)	1 (1)	1	99.4% [97.0%, 100.0%]
	陰性	0 (0)	180 (99)	180	—
読影医 5 (例数 (%))	陽性	0 (0)	2 (1)	2	98.9% [96.1%, 99.9%]
	陰性	0 (0)	179 (99)	179	—
過半数評価 ^b (例数 (%))	陽性	0 (0)	1 (1)	1	99.4% [97.0%, 100.0%]
	陰性	0 (0)	180 (99)	180	—

a : 18~40 歳若年健康成人を Aβ 陰性 (正常) と仮定した。

b : 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果に基づく評価

c : 二項分布に基づく正確な 95%CI

副次評価項目とされた本剤を用いた PET 画像の定量評価において、複合関心領域²⁾における SUVR-CER (平均値±標準偏差) は 1.12±0.097 (181 例) であった。

安全性について、本剤投与後に発現した有害事象の発現割合は 14.9% (27/181 例) で、5 例以上に発現した有害事象は潮紅 5.5% (10/181 例)、胸部不快感 3.9% (7/181 例) 及び悪心 3.3% (6/181 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。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (GE067-026 試験、CTD 5.3.5.2-9、2010 年 7 月～2014 年 2 月)

GE067-007 試験において治験薬が投与された被験者を追跡するための非盲検試験が海外 16 施設で実施された。

本試験では、GE067-007 試験終了後から 2013 年 6 月 10 日までに死亡し新たに剖検が実施された被験者の剖検脳、及び GE067-007 試験で得られた剖検脳が評価対象とされた。PET 画像 (GE067-007 試験で得られた画像) は 5 名の独立した読影医により盲検下で読影され、Aβ 陽性又は陰性が判断された。剖検脳の定性的病理診断は神経病理学者により盲検下で modified CERAD 基準に基づき実施された。

GE067-007 試験内で死亡が確認された (2011 年 11 月 23 日以前に死亡した) 被験者、及び 2011 年 11 月 24 日から 2013 年 6 月 10 日までに死亡が報告された被験者の計 108 例 (それぞれ 69 及び 39 例) のうち、SOT である剖検脳の定性的病理診断の結果が得られた 106 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は剖検脳の定性的病理診断を SOT とした場合の PET 画像の視覚的画像読影評価の感度及び特異度とされた。主要評価項目の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 視覚的画像読影の感度及び特異度（有効性解析対象集団）

視覚的画像読影	SOT（病理診断）		合計	感度 [95%CI] ^b	特異度 [95%CI] ^b
	陽性	陰性			
読影医 1					
陽性（例数（%））	73 (96.1)	5 (16.7)	78	96.1%	83.3%
陰性（例数（%））	3 (3.9)	25 (83.3)	28	[88.9%, 99.2%]	[65.3%, 94.4%]
読影医 2					
陽性（例数（%））	68 (89.5)	3 (10.0)	71	89.5%	90.0%
陰性（例数（%））	8 (10.5)	27 (90.0)	35	[80.3%, 95.3%]	[73.5%, 97.9%]
読影医 3					
陽性（例数（%））	67 (88.2)	2 (6.7)	69	88.2%	93.3%
陰性（例数（%））	9 (11.8)	28 (93.3)	37	[78.7%, 94.4%]	[77.9%, 99.2%]
読影医 4					
陽性（例数（%））	67 (88.2)	5 (16.7)	72	88.2%	83.3%
陰性（例数（%））	9 (11.8)	25 (83.3)	34	[78.7%, 94.4%]	[65.3%, 94.4%]
読影医 5					
陽性（例数（%））	72 (94.7)	4 (13.3)	76	94.7%	86.7%
陰性（例数（%））	4 (5.3)	26 (86.7)	30	[87.1%, 98.5%]	[69.3%, 96.2%]
過半数評価 ^a					
陽性（例数（%））	69 (90.8)	3 (10.0)	72	90.8%	90.0%
陰性（例数（%））	7 (9.2)	27 (90.0)	34	[81.9%, 96.2%]	[73.5%, 97.9%]

a：読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果に基づく評価

b：二項分布に基づく正確な 95%CI

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本剤を用いた PET 画像検査の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦における認知症有病者数は 2012 年時点で 462 万人と推定されている（厚生労働省科学研究費補助金認知症対策総合研究事業 平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書、第 I 章、研究要旨；2013. p1-16）。また、認知症の 60～70%は AD が原因である可能性が指摘されている（http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1）。現在の AD の診療においては、脳内 Aβ の蓄積によって生じる Aβ プラーク及び神経原線維変化等の病理組織学的特徴により確定診断されるが（Neurobiol Aging 1997; 18: 351-7）、AD 診断を目的として脳の生検が実施されることはなく、死後の剖検によって明らかとなる。そのため、多くの場合は臨床症状に基づき AD 診断が行われているが、米国国立老化研究所の調査によると、臨床症状に基づく診断の感度及び特異度は 82.7～87.3%及び 44.3～54.5%であることが報告されており（J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71: 266-73）、特異度が低いことに伴い AD 以外の認知症が AD とされている可能性が示唆されている。また、他の公表文献における臨床診断の感度及び特異度はそれぞれ 41～98%（Alzheimer Dis Assoc Disord 1993; 7: 152-64、Dement Geriatr Cogn Disord 1998; 9: 219-26 等）及び 56～100%（Int Psychogeriatr 1998; 10: 271-302、J Am Geriatr Soc 1999; 47: 564-9 等）であり、最大で約 40%の偽陽性が生じている可能性があると考えられる。近年の国内外の AD に関する診療ガイドラインでは、臨床症状に基づく評価等に加えて、病態生理学的に AD の進行を確認するためのバイオマーカー検査が推奨されており、その一つとして、脳内 Aβ の蓄積の有無を確認する PET 検査が推奨されている（認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012, 第 5 章. 医学書院; 2012. p125-42、Alzheimers Dement 2011; 7: 263-9）。PET 画像検査で Aβ 陰性である場合、AD の病理組織学的所見と一致しないことから、AD ではない認知症と判断可能であり、AD の診断に関して特異度の向上が期待できる。一方で、Aβ プラークは、加齢に伴って生じること（Alzheimer Dis

Assoc Disord 1993; 7: 152-64、J Am Geriatr Soc 1999; 47: 564-9) 及び AD 以外の認知症 (レビー小体型認知症、血管性認知症等) においても認められること (Neurology 2006; 67: 1931-4、Neuropathol Appl Neurobiol 2006; 32: 103-18) が知られており、PET 画像検査で A β 陽性であることのみを以て AD と診断することはできないが、臨床症状やその他の検査所見を加味し総合的に判断することにより、AD の確信度が増すことが期待できる。したがって、AD である可能性が考えられるものの、認知症専門医による評価において AD 以外の認知症との鑑別が困難な場合に、本剤を用いる PET 画像検査は有用である。

機構は、A β の蓄積の有無を確認する PET 画像検査に用いる化合物を合成する医療機器及び化合物自体が医薬品として既に本邦の医療現場に流通していることを踏まえ、本剤を医薬品として医療現場に提供する意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。A β の蓄積の有無を確認する PET 画像検査に用いられる化合物であるフロルベタピル (¹⁸F) 及びフロルベタベン (¹⁸F) の有効性及び安全性について、本薬と直接比較した臨床試験成績はないが、A β の有無に関する病理組織学的所見を SOT とした場合、各化合物を用いた PET 画像検査の感度及び特異度、並びに副作用の発現状況に大きな差異はなく、いずれの化合物も同様の臨床的位置付けで用いられるものとする (Lancet Neurol 2012; 11: 669-78、Alzheimers Dement 2015; 11: 967-74 等)。また、2016 年 8 月時点の推計では PET 装置を有する施設は 379 施設であり、うちサイクロトロン等の加速器を有し PET 用薬剤の製造を行うことが可能な施設は 149 施設である (<http://www.jcpet.jp/1-3-4-1>) こと、及び既承認の医薬品の流通状況を踏まえると、本剤を医薬品として供給することで、より多くのサイクロトロン等を保有しない医療機関で A β の蓄積の有無を確認する PET 検査が実施可能になるとともに、サイクロトロン等を有する施設においても加速器の状態や他の薬剤調製のスケジュールに左右されることなく当該 PET 検査が実施可能となる。

機構は、以下のように考える。臨床症状等に基づき AD を確実に診断することは容易ではなく、本邦のガイドラインでは、AD の診断基準の一つに脳内 A β の蓄積のバイオマーカーとして「アミロイド PET 陽性」の記載があること (認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012. 医学書院; 2012. p125-42) を踏まえると、脳内 A β の蓄積に関する情報は AD の診断における重要な根拠の一つになり得る。国内外の臨床試験成績から、本剤を用いた PET 画像検査により一定の精度で脳内 A β 蓄積の有無という情報が得られること (7.R.3 参照)、及び安全性は臨床的に許容可能であること (7.R.4 参照) が示されており、本剤を用いた PET 画像検査により AD の診断精度が向上し、より適切な診療に資する可能性が期待される。

ただし、一部の健康高齢者及び AD 以外の認知症患者においても脳内 A β の蓄積が認められることを踏まえると、本剤を用いた PET 画像検査は、現在行われている臨床症状に基づく評価及び検査等を実施しても AD の診断が不確実な認知機能障害を有する患者に対して実施されるものであり、認知症や AD に関する十分な知識と経験を有する医師がこれらの情報を総合的に評価し、AD の診断をする必要がある。また、脳内 A β の蓄積が認められたとしても、将来的に AD を発症するか否かは現時点では不明であることを踏まえると、臨床的に AD が疑われていない人に対して本剤を用いた PET 画像検査を実施することの意義は不明であり、本剤を用いた PET 画像検査をスクリーニング検査としては用いるべきではない。

本邦においては、既に A β の蓄積の有無を確認する PET 画像検査に用いる化合物を合成する医療機器又は化合物自体が医薬品として承認されている。本剤の有効性及び安全性はこれらの本邦で使用可能な

同種同効の化合物と比較して大きな差異はないため既承認の化合物と同様に使用できることや、医療機関の設備によっては当該化合物を合成する医療機器が使用できないとの申請者の説明を踏まえると、脳内 A β プラークを可視化できる PET 画像検査用放射性医薬品の一つとして、本剤を本邦の医療現場に提供する意義はある。

7.R.2 臨床データパッケージについて

申請者は、日本人における本剤の有効性及び安全性を説明するための臨床データパッケージについて以下のように説明した。①内因性及び外因性民族的要因、②本剤を用いた PET 画像所見、並びに③本剤の安全性プロファイルの国内外における異同について、各試験成績等に基づき、以下の検討を行った。

①内因性及び外因性民族的要因

内因性民族的要因については、国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) と海外第 I 相試験 (及び ALZ103 試験) の成績を比較した結果、日本人と外国人における本剤の体内動態は類似していた (6.R.1 参照)。

外因性民族的要因について、AD の定義及び診断は ICD-10、DSM-III-R、DSM-IV 及び NINCDS-ADRDA の診断基準が海外と同様に日本の日常診療においても広く利用されている。また、AD の治療薬、及び医療現場で用いられる PET 装置についても国内外に差はない。以上より、本剤の臨床評価に影響する外因性民族的要因の差はないと判断した。

②本剤を用いた PET 画像所見 (A β 陽性の割合及び SUVR)

国際共同第 II 相試験 (GE067-017 試験) と海外第 II 相試験 (ALZ201 試験) の成績を比較した結果、PET 画像の定性的評価における A β 陽性割合 (読影医 5 人の判定の最小値～最大値) は、ALZ201 試験の AD 患者で 88～92% (25 例)、aMCI 患者で 40～45% (20 例) 及び健康成人で 4～8% (25 例) (以下同順) (表 6)、GE067-017 試験では 92% (25 例)、45～50% (20 例) 及び 0～4% (25 例) (表 4) であり、ALZ201 試験及び GE067-017 試験の読影医による A β 陽性割合に大きな違いはみられなかった。また、定量的評価について、複合関心領域における SUVR-CER (表 5 及び 7) は両試験とも AD 患者で最も大きく、次いで aMCI 患者、健康成人の順であり、それぞれ対応する集団での値は試験間で類似していた。以上より、日本人と外国人の PET 画像の定性的評価及び定量的評価の結果は類似しており、PET 画像所見に国内外の差異はないと考えた。

③本剤の安全性プロファイル

日本人を対象とした 2 試験 (GE067-014 試験及び GE067-017 試験) において有害事象は 8/92 例 (8.7%) で認められ、重症度は全て軽度であった。外国人を対象とした 9 試験 (ALZ103 試験、ALZ201 試験、GE067-005 試験、GE067-007 試験、GE067-008 試験、GE067-009 試験、GE067-010 試験、GE067-011 試験及び GE067-015 試験) において有害事象は 75/739 例 (10.1%) で認められ、高度の有害事象は 5 例 (頭痛及び背部痛、貧血、アナフィラキシー、前立腺癌並びに老年性認知症各 1 例) で認められたが、その他の事象はいずれも軽度又は中等度であり、外国人と比較して、日本人において特徴的な有害事象はなかった。以上より、日本人及び外国人における安全性プロファイルに大きな差異はないと考えた。

以上①～③の検討の結果、海外第 III 相試験 (GE067-007 試験及び GE067-015 試験) の成績に基づき、日本人における本剤の有効性及び安全性を説明することは妥当と考えた。なお、GE067-007 試験は、試験開始後に試験の主要な目的が変更されたものの、脳試料の採取、病理組織学的評価及び PET 画像の読影は全ての被験者で当初予定した手順どおりに実施されていたことから、計画変更は本剤の評価に影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第 I 相試験（GE067-014 試験）と海外第 I 相試験（ALZ103 試験）の結果、及び AD の診療体系等の医療環境に関する説明等を踏まえると、本剤の臨床評価に影響を及ぼすほどの内因性及び外因性民族的要因の差異は認められないとの申請者の判断は妥当である。また、国際共同第 II 相試験（GE067-017 試験）と海外第 II 相試験（ALZ201 試験）の結果から、本剤を用いた PET 画像の A β 陽性の割合及び SUVR-CER は日本人と外国人で類似しており、安全性についても、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況に大きな差異は認められていない。海外第 III 相試験（GE067-007 試験）の開始後に試験の主要な目的が変更されたことは適切ではなかったものの、余命が約 1 年以内と推定された患者を対象とした試験であるため試験の再実施は容易ではないこと、脳試料の採取、病理組織学的評価及び PET 画像評価の手順は全ての被験者で同一であったことを踏まえると、当該試験の結果に基づき本剤を評価することは可能である。以上より、申請者が提示した臨床データパッケージに基づき、日本人の有効性及び安全性を説明することは可能と判断した。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 病理学的所見と PET 画像所見の一致性とその意義について

申請者は、病理学的所見と PET 画像所見の一致性について、海外第 III 相試験の成績に基づき以下のように説明した。神経病理学的診断（modified CERAD 基準）を SOT として本剤を用いた PET 画像の定性的評価の診断能を評価した GE067-007 試験において、各読影医による PET 画像の定性的評価の感度は 81.4～93.0%であり、読影医 5 名中 3 名以上で 95%CI の下限値が事前に設定した基準値（70%）を超えていた（表 8）。また、各読影医による PET 画像の定性的評価の特異度は 44.0～92.0%であり、読影医 5 名中 3 名以上で 80%以上であった（表 8）。GE067-007 試験に登録された被験者の死亡情報が更新された試験である GE067-026 試験では、各読影医による PET 画像の定性的評価の感度は 88.2～96.1%、特異度は 83.3～93.3%であり（表 10）、GE067-007 試験と類似した結果であった。また、A β の蓄積が認められない若年健康成人を対象とした GE067-015 試験において、過半数評価における PET 画像の定性的評価の特異度は 99.4%であり、95%CI の下限値が事前に設定した基準値（80%）を超えていた（表 9）。したがって、本剤を用いた PET 画像の定性的評価により、A β 蓄積の有無を高い感度及び特異度で検出できることが示された。

機構は、GE067-007 試験及び GE067-015 試験で設定された評価の基準値を達成することの臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。病理組織所見を SOT とした場合の NINCDS-ADRDA 基準による AD 診断の感度の中央値は 72%（範囲：41～98%）であることを踏まえると（Alzheimer Dis Assoc Disord 1993; 7: 152-64、Dement Geriatr Cogn Disord 1998; 9: 219-26 等）、現行の AD 診断に 70%を超える感度で A β の蓄積の有無を判断可能な本剤を用いた PET 画像検査が加わることにより、AD 診断精度の向上に寄与することが期待できる。したがって、GE067-007 試験の評価基準値とした感度の 95%CI の下限値が 70%を超えれば、臨床的意義があると考えられる。また、病理組織所見を SOT とした場合の NINCDS-ADRDA 基準による AD 診断の特異度の中央値は 84%（範囲：56～100%）であることを踏まえると（Int Psychogeriatr 1998; 10: 271-302、J Am Geriatr Soc 1999; 47: 564-9 等）、現行の AD 診断に 80%を超える特異度で A β の蓄積の有無を判断可能な本剤を用いた PET 画像検査が加わることにより、AD 診断精度の向上に寄与することが期待できる。したがって、GE067-015 試験の評価基準値とした特異度の 95%CI の下限値が 80%

を超えれば、臨床的意義があると考える。

機構は以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験及び GE067-015 試験）の開始時には A β の蓄積の有無を確認する PET 画像検査に関する情報は限られており、臨床的な意義の観点も含め、当該 PET 画像検査に求められる診断能を考慮の上、評価の基準値を設定することは困難であった。一方で、本剤を用いた PET 画像検査は少なくともこれまでに医療現場で実施されてきた臨床診断に一定の精度で A β 蓄積の有無という情報を提供できる必要があること、並びに報告されている NINCDS-ADRDA 基準による臨床診断の感度（72%（中央値））及び特異度（84%（中央値））を踏まえると、海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験及び GE067-015 試験）で設定された評価の基準値を上回ったことには一定の意義はある。また、GE067-007 試験の結果、本剤を用いた PET 画像検査の感度は読影医の過半数で 88%以上であり、既存の臨床診断と比較して高かったことから、既存の臨床診断等では AD の診断が不確実な場合に、本剤を用いた PET 画像検査は A β 蓄積があるという情報を与え、より確実な AD 診断が可能となることが期待される。さらに、本剤を用いた PET 画像検査の特異度は、GE067-007 試験では過半数で 88%以上であり、GE067-015 試験では読影医の過半数で 99%以上であったことから、臨床的には AD と診断され得る患者から非 AD の認知症患者を除外するという本剤に期待される有用性を支持する結果であると判断した。

7.R.3.2 偽陽性及び偽陰性について

機構は、本剤を用いた PET 画像評価で偽陽性又は偽陰性が生じた要因等について、国内外の試験成績に基づき説明した上で、本剤を用いた PET 画像の評価を適切に実施するための方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。偽陰性が生じた要因を明らかにするため、GE067-007 試験、GE067-021 試験及び GE067-026 試験の PET 画像の評価において、過半数の結果が偽陰性であった 10 例について、PET 画像と解剖学的画像を比較したところ、解剖学的画像において大脳皮質の萎縮が認められた部位に対応する PET 画像の大脳皮質領域の信号強度が低下している傾向が認められ、病理組織所見において A β 蓄積量が陽性の閾値付近の場合にその傾向は顕著であった。本薬は白質のミエリンに非特異的な結合を示すことから、A β が灰白質に蓄積している場合は本薬の取込みが白質と同程度に認められるが、A β が灰白質に蓄積していない場合は白質の形状に沿った集積のみが認められる。認知症が進行し、大脳皮質が高度に萎縮した場合、本薬の PET 画像では白質の形状に沿った集積パターンとなるため、A β が灰白質に蓄積していても PET 画像では陰性と判断されることがあると考えた。また、病理組織学的に A β 蓄積量が陽性の閾値付近の場合は、陽性所見が認められる箇所が少ないこと等から PET 画像で陰性と判断される可能性があると考えた。

偽陽性について、GE067-007 試験の読影医 3 及び GE067-015 試験の読影医 2 は、他の読影医よりも特異度が低く、偽陽性が多い傾向が認められたことから、その要因を考察した。GE067-007 試験の読影医 3 については、大脳皮質が高度に萎縮した症例において白質での本薬の集積を灰白質への集積と誤って認識した可能性が考えられた。これは当該読影医が解剖学的画像を参照した場合には特異度が 44%から 56%に上昇したことから示唆される。一方、GE067-015 試験の読影医 2 の判定について特定の傾向を確認することはできなかったものの、当該読影医は FDG-PET 画像の読影経験が豊富であったことから、本剤の PET 画像読影に関するトレーニングに沿わない方法で画像を読影した可能性が

あると考える。その他の読影医による偽陽性症例も検討したところ、病理組織所見において A β 蓄積量が陰性と判定する閾値付近であるために PET 画像では灰白質と白質の区別が困難となる場合や、ピルショウスキー染色では検出が困難なびまん性の A β 蓄積が PET 画像における灰白質の信号強度を上昇させて陽性と判断される場合があると考ええる。

以上の考察を踏まえ、偽陽性及び偽陰性を最小化するための方策として、読影方法に関する日本語版電子トレーニングプログラムを提供する予定であり、当該トレーニングプログラムを受けた医師が読影を行うよう、添付文書にて注意喚起する。なお、提供予定の読影トレーニングプログラムを用いて、日本人医師 10 名を対象に GE067-005 試験及び GE067-017 試験で得られた 30 画像の評価を実施したところ、10 名中 9 名の読影医は合格基準である 28 画像以上の読影で gold standard³⁾ と一致したことから、当該読影トレーニングプログラムを提供することは有用と考える。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験で認められた偽陽性及び偽陰性の要因に関する申請者の説明を踏まえると、大脳皮質の萎縮が高度な場合、病理組織所見における A β 蓄積量が境界域の場合等に偽陽性及び偽陰性が生じる可能性があると考ええる。したがって、本剤を用いた PET 画像検査で偽陽性及び偽陰性が生じる可能性があること、並びに大脳皮質萎縮等の偽陽性及び偽陰性につながる可能性のある要因を医療現場に情報提供するとともに、適切な訓練用プログラムを提供し、画像パターン、読影の留意点及び判断基準を周知する必要があると判断した。また、提供予定の訓練用プログラムを用いた画像評価の結果を踏まえると、本剤を用いた PET 画像を適切に読影するために、少なくとも当該プログラムを完了する必要があると判断した。

7.R.4 安全性について

機構は、国内外の臨床試験で発現した有害事象及び海外における製造販売後に報告された副作用の発現状況等を示した上で、本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。臨床試験 11 試験（第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 2 試験及び第 III 相試験 7 試験）の安全性の解析対象とされた 831 例において、83 例（10.0%）で 160 件の有害事象が認められた。1%以上で認められた有害事象は、潮紅 2.0%（17/831 例）、血圧上昇及び頭痛 1.3%（11/831 例）、浮動性めまい及び悪心 1.0%（8/831 例）であった。発現した有害事象のほとんど（94.0%、78/83 例）は重症度が軽度又は中等度であり、いずれの事象も治療なしで消失した。被験者背景（年齢、人種、民族及び基礎疾患）の違いにより、有害事象の発現状況に明らかな差は認められなかった。

死亡は、試験期間中の死亡が想定される期待余命が 1 年以下の被験者を組み入れた GE067-007 試験において 2 例（0.2%）認められた。上記 2 例は投与後 24 時間以内に死亡し、重篤な有害事象として報告されたが、いずれも本剤との関連はないと判断された。その他の重篤な有害事象は 3 例（0.4%）で認められ、そのうちアナフィラキシー 1 例（0.1%）は本剤との因果関係が否定されなかった。当該有害事象は製剤に含まれるポリソルベート 80 に起因した反応と考えられ、アドレナリンの投与により回復した。

なお、FASTlab の本邦における製造販売後安全性情報として、FASTlab により合成されたフルテメタモル (¹⁸F) が投与され、投与後の状況が報告された ■ 例のうち 1 例に軽度の潮紅が認められた。また、海外における製造販売後安全性情報として、臨床使用 ■ 例、医師主導治験 ■ 例及び AD 治療薬の臨

3) GE067-005 試験で得られた画像については GE067-021 試験の読影医による判断、GE067-017 試験で得られた画像については当該試験の日本人及び外国人読影医 10 名による多数決の判断をそれぞれ gold standard とした。

床試験 ■■■ 例に本剤が投与され、重篤な副作用が 2 件（頭痛及び一過性の動脈性高血圧各 1 件）報告されているが、いずれも既知の事象であった。

以上より、本剤の重要な特定されたリスクはアナフィラキシーであると考え、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の成分に対する過敏症を有する又はその可能性がある患者に投与しないこと、及び投与後に十分な観察を行うことを添付文書で注意喚起する必要があると考える。しかしながら、臨床試験で認められた有害事象の発現状況等を踏まえると、本剤の安全性は臨床的に許容されるものと考えられる。

機構は、本剤の重要な特定されたリスクとされたアナフィラキシーには十分に注意する必要があるものの、国内外の臨床試験で発現した有害事象のほとんどは本剤投与後 30 分以内に発現した軽度又は中等度の事象で特段の処置を要することなく回復していること、並びに国内での合成医療機器及び海外での本剤の製造販売後安全性情報から特段の安全性上の問題なく使用されていると考えられることから、本剤の安全性は臨床的に許容されるものと判断した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤を用いた PET 画像検査により一定の精度で脳内 A β の蓄積の有無という情報が得られること（7.R.3 参照）、既存の臨床診断等に本剤を用いた PET 画像検査の情報を追加することにより、AD が疑われる認知機能障害を有する患者の診断精度の向上が期待できること（7.R.1 参照）、及び本剤の安全性は臨床的に許容可能と考えること（7.R.4 参照）から、申請時の効能・効果は適切と判断した。

7.R.6 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。投与量について、海外で実施された複数の臨床試験において、投与量 185 MBq、撮像時間 30 分間で良好な画像データが得られることが確認された。また、読影トレーニングプログラムの有用性を検討した GE067-021 試験において、様々な PET 装置を用いて複数の用量及び撮像時間で収集された画像データに基づき 185 MBq 投与による 20 分間撮像に相当する画像を用いたところ、撮像時間を 20 分間に短縮しても読影結果における感度、特異度及び読影医間一致度は良好であった。GE067-017 試験及び ALZ201 試験では、本剤を用いた PET 画像検査の同一被験者内における再現性を評価するため、一部の被験者では、1 回あたりの本剤投与量を 120 MBq とし、本剤投与 90～120 分後に 30 分間の撮像を 1～4 週間の間隔をあけて 2 回実施したところ、185 MBq 投与時と同様に良好な画像が得られたことから、投与量を 120 MBq としても十分な診断能が得られることが確認された。終末期患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験）では、30 分間の撮像に耐えられない被験者における撮像時間の短縮のため、最大 370 MBq の投与を可能とした。実際の投与放射エネルギー（中央値 [範囲]）は 358.9 [181.9, 403.3] MBq であり、180 例中 154 例が 370 MBq \pm 10%の放射能を投与されたが、投与放射エネルギーが多かったことに起因する安全性の懸念は認められず、良好な画像が得られることが確認された。

撮像時間については、投与放射エネルギーと PET 装置の性能に依存する。投与放射エネルギーに基づき撮像時間を設定した場合、185 MBq 投与時を基準とすると、120 MBq 投与時では 1.5 倍、370 MBq 投与時では 0.5 倍の時間を要することになる。複数の臨床試験結果から、適切にバリデーションされた PET 装置であれば 185 MBq 投与時に 20 分間の撮像で問題のない画像が得られると考えるが、撮像時間を一概に規定する

ことは困難であり、各施設で使用する PET 装置において適切にファントム試験等を実施した上で、撮像プロトコルの最適化を行うことが適切と考える。

撮像開始時間については、多くの臨床試験では本剤投与 90 分後に撮像を開始する規定であったが、医療現場では患者の状態等によって本剤投与 90 分後に撮像を開始することが困難な場合も想定される。読影にあたって、同一断面上で容易に参照可能な脳橋を参照領域とすることが望ましいことを踏まえ、国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) において SUVR-PONS を指標として本剤投与後の放射能の脳内分布を評価した。その結果、本剤投与後 60~150 分における被験者内での SUVR-PONS の経時的変動は非常に小さかったこと、被験者内での SUVR-PONS の経時的変動は健康成人と AD 患者との間で認められる差に比べて十分に小さかったことから、本剤投与後 60~150 分に撮像された画像は A β の蓄積の有無を鑑別する上で支障はないと考える。なお、本剤の承認申請時においても、以上の検討結果に基づき本剤投与後 60~150 分で本剤の脳内分布は安定であると考えられる状況ではあったものの、本邦既承認の医療機器の添付文書上に示された撮像開始時間の範囲、及び欧米では「本剤投与 90 分後」を撮像開始時間として承認されていたことも考慮し、本剤投与後 90 分の前後 20 分程度を含めた本剤投与後 70~110 分を撮像開始時間として設定することが妥当と考えた。しかしながら、国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) 及び海外第 I 相試験 (ALZ103 試験) の脳内動態の情報等に基づき、平成 29 年 2 月に米国では撮像開始時間が「本剤投与 60~120 分後」に変更されたこと、及び日常診療下で実施可能な撮像時間は最大でも 30 分間程度と想定されることを踏まえ、撮像開始時間は本剤投与 60~120 分後と設定することが妥当であると考えた。

以上より、本剤の用法・用量として、投与量を 120~370 MBq、撮像開始時間を本剤投与 60~120 分後とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の検討の結果を踏まえると、基本的な用法・用量として、投与量を 185 MBq、本剤投与 90 分後から撮像を開始し、撮像時間を 20 分間とすることは妥当である。しかしながら、GE067-007 試験においては、長時間の撮像時間に耐えられない被験者に対して本剤の投与量を 370 MBq、撮像時間を 10 分間として実施し、本剤に期待される有用性を支持する結果が得られており、本剤の投与量を 120 MBq、撮像時間を 30 分間とした場合も、本剤 185 MBq を投与し、20 分間撮像した場合と同様の画像所見が得られている。したがって、不要な被ばくを避けるといった観点や患者を長時間拘束することが困難な場合も想定されることを踏まえると、本剤の投与量を患者の状態に応じて 120~370 MBq の範囲とし、撮像時間を投与量や各施設の PET 装置のバリデーションの状況等に基づき最大 30 分間の範囲で調節することは理解できる。撮像開始時間については、GE067-014 試験の結果、本剤投与 60~150 分後における SUVR-PONS について被験者内の経時的変動が小さく、被験者内変動は AD 患者と健康成人の差と比べても小さいことが示されていること、日常診療下で実施可能な PET 検査の撮像時間は最大 30 分間と想定される旨の申請者の説明、及び米国での承認状況を踏まえると、医療現場の状況に応じて撮像開始時間を本剤投与後 60~120 分と設定することは可能と判断した。

以上より、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することは妥当であるが、用法・用量の設定根拠については適切に情報提供する必要がある。

[用法・用量]

通常、本剤 1 バイアル (120~370 MBq) を静脈内投与し、投与後 60~120 分に撮像を開始する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施する。調査項目は、患者背景、本剤の投与理由、本剤の投与状況（投与量等）、有害事象の発現状況等とする。観察期間は本剤投与後 24 時間（投与翌日まで）、調査期間は 6 年とする。目標症例数については、国内外の臨床試験で発現割合が多かった有害事象及びその発現割合は、紅潮 2%、血圧上昇及び頭痛がそれぞれ 1%であったことを踏まえ、発現割合 1%の副作用を一定の精度で確認できる症例数として 300 例と設定した。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1-2、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の「AD が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内 Aβ プラークの可視化」に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤が医薬品として供給されることにより、これまでより多くの医療機関で本剤を用いた PET 画像検査が可能となり、Aβ 蓄積の有無という AD 以外の認知症との鑑別診断において重要な情報が得られることから、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。

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

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 10 日

申請品目

[販 売 名] ビザミル静注
[一 般 名] フルテメタモル (¹⁸F)
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 3 日

1. 審査内容

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

専門協議では、本品目の効能又は効果並びに用法及び用量をはじめ、審査報告(1)に記載した機構の判断は専門委員から支持された。なお、機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 AH111907 及び製剤の分析法について

機構は、変動要因を再検討して実施された分析法バリデーションの結果から、申請者が設定した AH111907 及び製剤の HPLC 又は GC を用いた分析法は適切であると判断した。

機構は、以上の検討及び審査報告(1)における検討を踏まえて、AH111907 及び製剤は適切に品質が管理されているものと判断した。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関して、専門協議での議論を踏まえ、申請者が提示した製造販売後調査の計画(案)(表 11)は問題ないものと判断した。

表 11 使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式
対象患者	アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者
観察期間	本剤投与後 24 時間(投与翌日まで)
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">患者背景本剤の投与状況有害事象大脳皮質委縮の有無等の偽陰性及び偽陽性に関連する要因本剤を用いた PET 画像検査の読影結果(Aβの有無の判定結果)等

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 12 に

示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
ショック、アナフィラキシー	偽陰性及び偽陽性	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材及び読影者向けトレーニングプログラムの作成と提供

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
5	38	性状	性状（ <u>外観</u> ）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能又は効果並びに用法及び用量を以下のとおりとし、本品目を承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当しないと判断する。

[効能又は効果]

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

[用法及び用量]

通常、本剤1バイアル（120～370 MBq）を静脈内投与し、投与後 60～120 分に撮像を開始する。

（下線部：申請時からの変更部分）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上