

平成 26 年 6 月 4 日  
医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室

## 審議結果報告書

[類 別] 機械器具 10 放射性物質診療用器具  
[一般的名称] 放射性医薬品合成設備  
[販 売 名] 放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01  
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社  
[申 請 日] 平成 25 年 5 月 14 日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成 26 年 6 月 4 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。管理医療機器及び特定保守管理医療機器に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、部会の審議において別添の意見が示された。

1. 本品で合成される化合物を用いたアミロイド PET 検査は、薬剤製造施設要件、PET 撮像施設要件、読影医の要件及び読影トレーニングについて、関連学会が定めたガイドラインにしたがって行われることが望ましい。
2. アルツハイマー型認知症の早期診断法及び治療法の開発に資するよう、関連学会が、本品で合成される化合物を用いたアミロイド PET 検査に関するデータを蓄積することが望ましい。
3. 本品で合成される化合物を用いたアミロイド PET 検査について、診断における患者への効果とその費用の観点を踏まえ、適切な患者に対し行われることが望ましい。

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 7 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療機器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

- [ 類 別 ] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具
- [ 一 般 的 名 称 ] : 放射性医薬品合成設備
- [ 販 売 名 ] : 放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01
- [ 申 請 者 ] : 日本イーライリリー株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 25 年 5 月 14 日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 26 年 5 月 7 日

- [ 類 別 ] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具
- [ 一 般 的 名 称 ] : 放射性医薬品合成設備
- [ 販 売 名 ] : 放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01
- [ 申 請 者 ] : 日本イーライリリー株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 25 年 5 月 14 日

### 審査結果

「放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01」(以下「本品」という。)は、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(以下「A $\beta$ 」という。)プラークの可視化を目的とした陽電子を放出する放射性標識化合物 florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) (以下「本化合物」という。)の注射剤を遠隔操作により自動的に製造するために用いる放射性医薬品合成設備である。

本品により製造された本化合物に関する評価資料として、臨床上的有効性及び安全性を検証する臨床試験成績が提出された。海外において第 I 相、第 II 相及び第 III 相の臨床試験が実施され、本邦においては第 I 相及び第 II/III 相の臨床試験が実施された。本化合物の有効性及び安全性の評価にあたっては、以下の戦略がとられた。①国内第 I 相試験 (J02 試験) 及び海外第 I 相試験 (A02 及び A03 試験) の結果から日本人と外国人での本化合物の体内動態について比較を行い、②国内第 II/III 相試験 (J05 試験) と海外第 II 相試験 (A05 試験) の結果から本化合物投与後の皮質平均の標準取り込み率の比 (SUVR) 及び A $\beta$ 陽性の割合について比較を行った。③以上の結果が類似していたことから、神経病理学的所見と PET 画像所見の一致性を評価した海外第 III 相試験 (A07 及び A16 試験) を利用し、本化合物の有効性及び安全性が評価された。海外第 III 相試験 (A16 試験) の結果、病理診断を真のスタンダードとした場合の PET 画像の定性的評価の診断能は、感度 92% (36/39 例、95%信頼区間 : [78%, 98%])、特異度 100% (20/20 例、95%信頼区間 : [80%, 100%])、陽性的中率 100% (36/36 例)、陰性的中率 87% (20/23 例) であり、感度及び特異度は事前に設定された評価の基準値 80%を上回る結果となった。本化合物の安全性について、国内第 II/III 相試験 (J05 試験) 及び海外第 III 相試験 (A07 及び A16 試験) で確認された有害事象の発現割合は 12.5% (6/48 例) 及び 8.4% (19/226 例) であり、本化合物との因果関係が否定できない死亡例及び重篤な有害事象は確認されなかった。

機器に関する非臨床試験の評価資料としては、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全

性、安定性及び耐久性、並びに機器の性能を裏付ける試験等の成績が提出された。

本品により製造された本化合物に関する非臨床試験の評価資料としては、薬理試験、薬物動態試験、毒性試験及び品質規格に関する試験等の成績が提出された。これらの試験結果について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品及び本化合物の有効性及び安全性は担保できると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

本装置は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物である florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) の注射剤を製造するために用いる。

なお、florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) の効能・効果は、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である。

## 審査報告

平成 26 年 5 月 7 日

### 1. 審議品目

[ 類 別 ] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具

[ 一 般 的 名 称 ] : 放射性医薬品合成設備

[ 販 売 名 ] : 放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01

[ 申 請 者 ] : 日本イーライリリー株式会社

[ 申 請 年 月 日 ] : 平成 25 年 5 月 14 日

[申請時の使用目的] : 本装置は、操作者の被ばくを避け、遠隔・自動的に放射性同位元素標識化合物である florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) の注射液を製造するために用いる。

なお、本装置は合成装置であり、効能・効果を有するものではない。

### 2. 審議品目の概要

放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 (以下「本品」という。)は、陽電子放射断層撮影 (以下「PET」という。)用のトレーサーとして使用する  $^{18}\text{F}$  で標識された新規化合物 florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) (以下「本化合物」という。)を合成するための装置である。本品は、(1) 合成装置本体、(2) 高速液体クロマトグラフ (以下「HPLC」という。)ポンプ及び UV 検出器からなるセミ分取用 HPLC、(3) コンピュータ、サーバー及びルーターからなる管理用コンピュータ、(4) 単回使用の florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 注射液製造用カセット (以下「カセット」という。)並びに (5) 各種チューブ、コネクタ類、ボトル等の合成装置アクセサリから構成される。カセットは、ROTEM INDUSTRIES LTD. (以下「ROTEM 社」という。)及び ABX advanced biochemical compounds Biomedizinische Forschungsreagenzien GmbH (以下「ABX 社」という。)より供給されるが、その形状及び構造は同一である。本品は、本化合物の合成及び精製に必要な試薬等並びにカセットを本体に装着し、(1) 医療施設に設置されたサイクロトロンより得た $^{18}\text{F}$ を含む $^{18}\text{O}$ 水からの $^{18}\text{F}$ フッ化物の回収、(2) 回収した $^{18}\text{F}$ フッ化物と本化合物の前駆体化合物との化学反応、(3) 合成生成物の精製及びバイアルへの移送、以上の工程を全自動で行うことができる。

本品により合成された本化合物は、アルツハイマー型認知症 (以下「AD」という。)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 (以下「 $\text{A}\beta$ 」という。)プラーク

の可視化を目的とした PET 用トレーサーとして静脈内投与される。

本品の外観図及び本化合物に関する一般情報は、図 1、図 2 及び表 1 のとおりである。

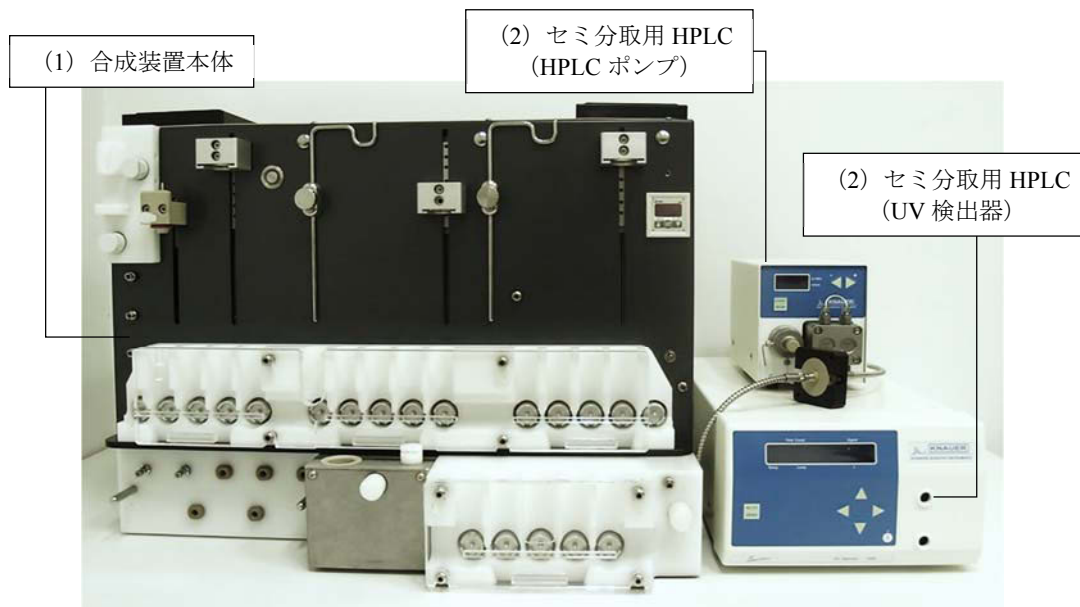


図 1. 合成装置本体及びセミ分取用 HPLC

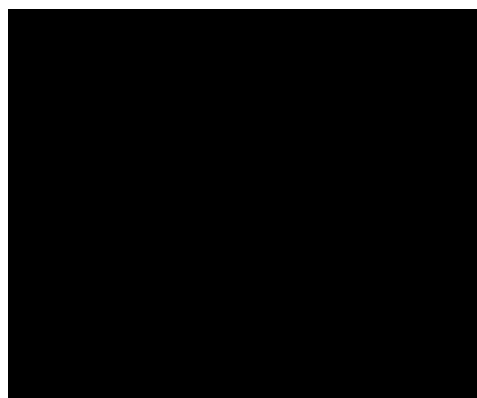
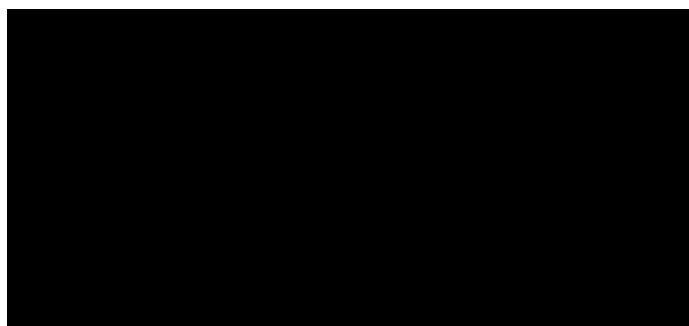
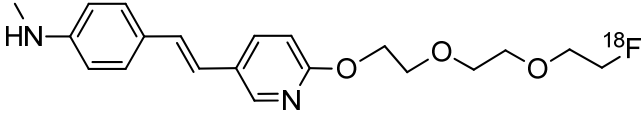


図 2. florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 注射液製造用カセット  
(上：反応工程部、下：調剤工程部)

表 1. 本化合物に関する一般情報

分子式	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> [ <sup>18</sup> F]N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
分子量	359.42
化学名	<p>英名： (E)-4-[2-(6-{2-[2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethoxy)ethoxy]ethoxy}pyridin-3-yl)vinyl)-N-methylaniline</p> <p>日本名： (E)-4-[2-(6-{2-[2-(2-[<sup>18</sup>F]フルオロエトキシ)エトキシ]エトキシ}ピリジン-3-イル)ビニル]-N-メチルアニリン</p>
構造式	
物理的半減期 ( <sup>18</sup> Fとして)	109.77 分

### 3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【起原又は発見の経緯】

ポジトロン放出核種の医学への応用は、サイクロトロンや PET 装置の開発と共に発展を遂げており、本邦では 140 以上の PET 検査実施施設でサイクロトロンが設置されている。現在、[<sup>15</sup>O]酸素ガス、[<sup>15</sup>O]二酸化炭素ガス、[<sup>15</sup>O]一酸化炭素ガス、[<sup>13</sup>N]アンモニア注射液及び 2-デオキシ-2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-D-グルコース（以下「FDG」という。）注射液を合成する装置が、本邦で医療機器として承認されている。本品は、<sup>18</sup>F で標識された新規化合物 florbetapir (<sup>18</sup>F) を合成するために開発された合成装置である。

AD は、近時記憶障害や見当識障害等の認知機能障害を中核症状とし、その他周辺症状として行動障害や精神症状がみられる進行性の神経変性疾患である。病理学的な特徴として、脳内に Aβ の蓄積が認められることが知られているが、現在、AD の病態生理変化に対する信頼性のある非侵襲性マーカーは確立されていない。

脳内 Aβ プラークを構成する Aβ ペプチドに結合する PET トレーサーとしては、炭素同位体の <sup>11</sup>C で標識した 6-OH-BTA ([N-methyl]-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole;



Pittsburgh Compound B。以下「PIB」という。) (本邦未承認) を用いることにより、A $\beta$ の集積状況の画像診断が可能であるとの報告<sup>1)</sup>があるが、<sup>11</sup>C の半減期が約 20 分と短いことから、診断スクリーニング及び治療評価での <sup>11</sup>C-PIB の利用は制限される。それに対して、<sup>18</sup>F の半減期は約 110 分と <sup>11</sup>C に比較して長いため、<sup>18</sup>F で標識した本化合物及びその合成装置である本品が開発された。

### 【外国における使用状況】

外国において本品は医療機器として規制されていないが、本品により製造された florbetapir (<sup>18</sup>F) 注射液 (以下「本注射剤」という。) が医薬品として承認を受け規制されている。本注射剤を医薬品として承認している国についての平成 26 年 4 月 24 日時点における承認・許可の状況は、表 2 のとおりである。

また、平成 26 年 3 月 31 日までの外国における本注射剤の出荷数は、          例 (米国：          例、それ以外           例) である。

表 2. 諸外国における承認・許可状況 (平成 26 年 4 月 24 日時点)

国名	販売名	適応	許認可年月日
米国	Amyvid™ (Florbetapir F18 Injection)	Amyvid は、AD 及び他の原因について評価を要する認知機能障害を有する成人患者における $\beta$ アミロイドプラークの密度を評価するための脳の PET イメージング用の診断用放射性医薬品である。撮像による陰性結果は、老人斑が全くないか又はわずかであることを示し、撮像時点で AD の神経病理学的診断と一致しない。撮像による陰性結果は、患者の認知機能障害が AD に起因する可能性が低いことを意味する。撮像による陽性結果は、中等度又は高度のアミロイドプラークが存在することを示している。神経病理学的検査から、AD 患者においてもこの量のアミロイドプラークが見られることが示されているが、他の種類の神経学的疾患を有する患者や認知機能が正常な高齢者でも見られる場合がある。Amyvid は、他の診断的評価を補助するものである。	平成 24 年 4 月 6 日
EU 諸国	Amyvid™ (Florbetapir ( <sup>18</sup> F) Solution for Injection)	本医薬品は診断用のみ使用される。Amyvid は、AD 及び他の原因について評価を要する認知機能障害を有する成人患者におけるアミロイドプラークの密度の評価を目的とする脳の PET イメージング用の放射性医薬品である。Amyvid は、臨床評価と併せて使用すること。撮像による陰性結果は、老人斑が全くないか又はわずかであることを示し、AD の診断とは一致しない。	平成 25 年 1 月 14 日
スイス	Amyvid™ (Florbetapir ( <sup>18</sup> F) Solution for Injection)	EU 諸国と同一。	平成 26 年 1 月 9 日

## 【不具合発生状況】

本品は、外国において医療機器として規制されていないため、装置に関する市販後の不具合データは収集されていない。

一方、平成 26 年 4 月 6 日までの本注射剤による副作用（MedDRA-J 基本語）は計 17 件で、頭痛が 3 件、過少量投与及び注射部位疼痛が各 2 件、誤薬投与、筋骨格痛、注射部位腫瘍、四肢痛、感覚障害、注射部位不快感、注入部位疼痛、疲労、発疹、血圧上昇が各 1 件報告されている。重篤例は血圧上昇 1 件であり、新たな安全性上の問題は認められていない。

## ロ. 仕様の設定に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

合成装置本体の性能に関する仕様として、合成時間、収率（減衰補正值）及び florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 注射液の容量（希釈前）が設定された。

本注射剤の品質規格としては、性状（外観）、pH、放射化学的純度、放射化学的異物、florbetapir F19 濃度、化学的異物、放射化学的同一性：florbetapir F19 標準物質との比較、確認試験（ $^{18}\text{F}$  半減期）、放射能強度、エタノール、アスコルビン酸ナトリウム、クリプタン D 222、残留溶媒（アセトニトリル及びジメチルスルホキシド）、エンドトキシン、フィルター完全性（13 mm 及び 33 mm）、及び無菌性が設定された。なお、これらの品質規格の項目は、本注射剤製造毎（ただし、残留溶媒（ジメチルスルホキシド）は 12 ヶ月毎を目安）に実施するよう定められた品質試験の検定項目として設定されている。

安全性に関する項目としては、電気的安全性（IEC 61010-1: 2010、IEC 60950-1: 2005 + Am1: 2009 及び EN 60950-1: 2006）、電磁両立性（IEC/EN 61326-1: 2006、EN 55022: 2010 又は EN 55022: 2006 + A1: 2007、及び EN 55024: 2010 又は EN 55024: 1998 + A1: 2001 + A2: 2003）、最終生成物（florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 注射液）の非臨床安全性（平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発 0219 第 4 号）及び生物学的安全性（平成 24 年 3 月 1 日付 薬食機発 0301 第 20 号）への適合性が設定された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、(1) 本注射剤の品質規格の設定根拠について、(2) 本品製造販売後の医療現場における注射剤としての本化合物の品質保証について、申請者に説明を求めた。

#### (1) 本注射剤の品質規格の設定根拠について

申請者は、本注射剤の品質規格の設定根拠について、後述する毒性試験の結果、日本薬局方又は欧州薬局方の適用又は準用、医薬品の残留溶媒に関するガイドライン（平成 10 年 3 月 30 日付 医薬審第 307 号）、及びフィルター製造業者の規格をその設定根拠として説明した。

総合機構は、本品の性能として担保される本注射剤の品質規格として、本注射剤の最大用量を投与した場合でも毒性試験の結果から十分な安全性が確認されていること、日本薬局方や欧州薬局方など公的な規格に基づく値又はより厳しい値であること、本注射剤で湿潤

させた場合にフィルター完全性が保証される規格値であることを踏まえると妥当であると考え、申請者の説明を了承した。

## (2) 本品製造販売後の医療現場における注射剤としての本化合物の品質保証について

総合機構は、本品を設置した医療施設における本注射剤の製造にあたり、国内外の臨床試験で確認された有効性及び安全性を確保するために、各医療施設における適切な品質管理が必要と考える。そこで、申請者に対して製造販売後の医療施設における本品の適正使用に対してどのような対策を考えているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。各 PET 施設において、常に一定の品質を保証できる信頼性の高い PET 薬剤の院内製造を行えるように、日本核医学会から「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準 I. 製造基準」(以下「学会製造基準」という。)が発行されている。学会製造基準は医薬品 GMP 省令等を参考に、病院等施設内で製造される PET 薬剤の製造管理法に関して日本核医学会が定めたものであり、製造現場において適切な製造や品質管理を行うために必要な事項が規定されている。本注射剤の品質を担保するためには、学会製造基準を参考に構築した作業環境において、製造及び品質管理が行われることが適切であると考え。そこで、本品の添付文書に、学会製造基準を参考に適切な作業環境を構築する旨を要件として規定し、また、本品が納入される施設に対して、学会製造基準遵守の重要性を伝達することを計画している。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。本品を用いた本注射剤の製造にあたって、無菌性の担保、異物混入の防止、及び放射線防護の観点から、医療法、医療法施行規則及び放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律等の関連法規に基づき、適切な作業環境を構築することが必要であると考え。また、国内外の臨床試験で確認された有効性及び安全性を確保するため、本注射剤製造毎に品質検定(8 ページ ロ項を参照)を行い、品質規格に適合した注射剤のみを患者に投与するよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。専門委員からは、短半減期核種の PET 薬剤は無菌性に関する検定試験の結果が出る前に患者に投与する必要があるため、本注射剤の品質保証にあたっては無菌性を担保できる環境の構築が重要であるとの意見が出された。以上を踏まえ、総合機構は、本注射剤の有効性及び安全性が担保される品質を保証するために、①本品の操作方法及び使用方法として品質規格に適合した注射剤のみを患者に投与することを明記し添付文書にて注意喚起すること、並びに②本品を設置する医療施設が注射剤の無菌性担保のために必要な措置を講じる必要がある旨を添付文書にて注意喚起することが必要であると判断した。

申請者は、前者について、本品の使用方法として品質規格に適合した注射剤を患者に投与することを明記し、添付文書の禁忌・禁止欄にて、品質規格に適合しなかった注射剤の使用を禁じることを注意喚起している。また、後者について申請者は、総合機構の指摘に対して対応した。

総合機構は、以上の申請者の対応を了承した。

## ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

### <提出された資料の概略>

申請者は、本品の構成品のうち、カセットの安定性については、設計を行った事業者である Avid 社において安定性の評価がなされており、12 ヶ月の安定性が確認されていると説明し、平成 24 年 12 月 27 日付 薬食機発 1227 第 5 号通知に基づく自己宣言書を提出し、安定性及び耐久性に関する資料を省略した。

### <総合機構における審査の概要>

#### (1) カセットの有効期間の設定に係る安定性試験について

総合機構は、カセットに使用される原材料のうち、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXXXXXX について同通知への該当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、カセットに使用される樹脂カートリッジについて、既承認の医療機器において同一製品の使用が確認できなかったことから、樹脂カートリッジの同通知への該当性を示すことは困難であると判断し、カセットの有効期間設定に関する安定性試験成績書を追加提出した。追加試験では、12～XXXX ヶ月間、室温下で保管されたカセットを検体として、本注射剤を製造した際にその品質が仕様を満たすことが評価された。

総合機構は、提出された資料について審査した結果、樹脂カートリッジを含むカセットの 12 ヶ月の安定性が確認されたため、カセットの安定性を 12 ヶ月とすることについて了承した。

#### (2) ガンマ線によるカセットの材質劣化に関する評価について

総合機構による薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査 (QMS 調査) の結果、カセットの製造工程において、承認申請書及び添付資料に記載のないガンマ線照射工程があることが明らかになった。ガンマ線照射によるカセットの材質劣化に関する評価資料は添付されていなかったため、総合機構はガンマ線照射後のカセットの材質劣化について評価を求めた。

申請者は以下のように回答した。

追加提出したカセットの有効期間設定に関する安定性評価報告書では、ABX 社製のカセットに吸収線量 XXXX～XXXX kGy のガンマ線が照射されていたことが XXXX ヶ所の基準点における吸収線量の測定記録で示されている。これは、製造上の本カセットに対するガンマ線照射量管理値 (XXXX～XXXX kGy) の上限に近い値であり、平成 17 年 2 月 16 日付 薬食機発第 0216001 号通知が規定する「製造方法に関する資料に記載した最大照射線量 (ワーストケースに相当する線量) で滅菌したもの」の条件に相当すると考えられる。放射線照射を含む製造工程実施後 12～XXXX ヶ月経過した時点で、このカセットの安定性評価を行い、その品質に影響がないことが確認されたため、カセットに使用される原材料及び構成部品の材質への顕著な影響はないと評価された。また、ROTEM 社製のカセットについては、吸収線量 XXXX～XXXX

kGy のガンマ線が照射され 8～           ヲ月保管されたカセットの安定性評価を行い。その品質に影響がないと評価された。

総合機構は以下のように考える。追加試験の試験検体に照射されたガンマ線の吸収線量は製造管理値の最大線量未満であるため、追加試験成績ではカセットに対して最大線量が照射された場合（ワーストケースに相当する条件下）を想定した材質劣化の影響は評価できない。総合機構は、製造管理値の最大線量が照射された場合を想定したカセットの材質劣化の影響について評価するように申請者に指摘した。

申請者は、ABX 社製カセット及び ROTEM 社製カセットのガンマ線照射の管理上限値を            kGy 及び            kGy にそれぞれ設定し、これを下回る製品を日本向けに出荷する旨を回答した。

総合機構は以下のように考える。ガンマ線照射の管理上限値が追加試験の試験検体に照射された線量を下回る値に設定されるのであれば、追加試験の結果から材質劣化を評価できるカセットのみが本邦で使用されることとなるため、製品出荷を制限する申請者の対応は妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

## ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

## ホ. 性能に関する資料

### 【電気的安全性及び電磁両立性】

本品の電気的安全性及び電磁両立性については、仕様に設定した規格（IEC 61010-1、IEC/EN 60950-1、IEC/EN 61326-1、EN 55022 及び EN 55024）に基づく試験成績が提出され、すべての規格に適合することが示された。

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

### 【生物学的安全性】

#### (1) 合成装置本体及びカセットに関する資料

##### <提出された資料の概略>

生物学的安全性に関する評価について、本品は患者に直接接触する医療機器ではないものの、本注射剤の製造過程において合成装置の構成品からの溶出物が混入する可能性があるため、合成装置本体及びカセットに関する評価として溶出物試験の成績が提出された。当該試験では、液流路のプラスチック製の構成品に加えて、クロマトグラフィーカートリッジや HPLC カラムからの溶出も評価するため、通常の本注射剤製造条件下で得られる溶液が

試験検体とされた。また、溶出溶媒は、溶出物に対する検出感度を高めるため、本化合物の製造に使用される試薬のうち、溶出物の検出や定量を妨害する可能性のある [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] は使用せず、塩酸、水酸化ナトリウム及び有機溶媒が使用された。溶出物の検出にあたっては、質量分析、HPLC 分析、ガスクロマトグラフィー質量分析及び赤外吸収スペクトル分析が行われた。質量分析、HPLC 分析及びガスクロマトグラフィー質量分析からはいかなる溶出物も検出されなかったが、赤外吸収スペクトル分析からは 1 検体に 2 µg/mL 未満のポリジメチルシロキサン（以下「PDMS」という。）が同定された。

#### <総合機構における審査の概要>

本品には、ROTEM 社製及び ABX 社製、2 種類のカセットが構成品として含まれているが、カセットのメーカー間での原材料の同一性を確認することができず、溶出物試験において使用された試験検体の原材料との同一性も確認できなかった。このことから、総合機構は、カセットの生物学的安全性にかかる評価の充足性について申請者に説明を求めた。

申請者は、総合機構の指摘を受け、各製造所で製造されたカセットを使用した溶出物試験を再実施し、その試験成績を追加提出した。追加試験では、微量の溶出物が [REDACTED] [REDACTED] 検体から検出されなくなる可能性を排除するため、液流路から [REDACTED] を省いた系で実施した。溶出溶媒は、申請時に提出した溶出物試験と同じ条件の溶液を使用し、質量分析、HPLC 分析、ガスクロマトグラフィー質量分析及び赤外吸収スペクトル分析を行った。その結果、調製した 3 検体からはいずれも溶出物は認められなかった。

総合機構は、提出された追加試験成績を審査した結果、いずれの製造所で製造されたカセットからも PDMS 等の溶出物は認められなかったことから、カセットの生物学的安全性について問題ないと判断した。

#### (2) 生成物の毒性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本化合物の毒性試験として、拡張型単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、及び遺伝毒性試験が実施された。なお、すべての毒性試験は本化合物の非放射性化合物である florbetapir (<sup>19</sup>F) を用いて実施された。

##### 1) 単回投与毒性試験（添付資料ホ-2-7）

雌雄 Sprague-Dawley（以下「SD」という。）ラットに florbetapir (<sup>19</sup>F) 0（溶媒のみ、以下同様）、224 及び 448 µg/kg を単回静脈内投与した結果、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（雌雄各 n=10/群）。

##### 2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌにおける 4 週間反復静脈内投与試験が実施された。ラット及びイヌにおいて florbetapir (<sup>19</sup>F) 投与に関連した所見は認められず、ラット及びイヌの 4 週間反復投与

時の無毒性量における投与量（それぞれ 112 及び 32 µg/kg/日）は、最高臨床投与用量（体重 70 kg で換算した場合、0.714 µg/kg/日）のそれぞれ 157 倍及び 45 倍であった。

#### ① ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料ホ-2-7）

雌雄 SD ラットに、florbetapir (<sup>19</sup>F) 0、24、56 及び 112 µg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与した結果、いずれの群においても florbetapir (<sup>19</sup>F) の投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 n=10/群）。以上より、無毒性量は 112 µg/kg/日と申請者は判断した。

#### ② イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料ホ-2-14）

雌雄ビーグルイヌに、florbetapir (<sup>19</sup>F) 0、11.2 及び 32 µg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与した。その結果、32 µg/kg/日群の雌雄でフィブリノーゲンの増加、32 µg/kg/日群の雄で単球数及びグロブリンの増加が認められた。これらの所見の程度は軽微であり、これらの変化に伴う炎症所見等関連する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とはみなされなかった（雌雄各 n=6/群）。以上より、無毒性量は 32 µg/kg/日と申請者は判断した。

#### 3) 遺伝毒性試験（添付資料ホ-2-15～17）

florbetapir (<sup>19</sup>F) を用いた、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（ヒトリンパ球）を用いる染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いる小核試験が実施された。その結果、細菌を用いる復帰突然変異試験では、TA98 及び TA100 の菌株において、代謝活性化系（以下「S9」という。）の存在及び非存在下で陽性反応が認められた。ほ乳類培養細胞（ヒトリンパ球）を用いる染色体異常試験では、S9 非存在下の連続処理で染色体構造異常を有する細胞の増加が認められた。ラット骨髄細胞を用いる小核試験においては、遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。以上のように、復帰突然変異試験及び染色体異常試験において florbetapir (<sup>19</sup>F) の遺伝毒性が示唆された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において florbetapir (<sup>19</sup>F) の遺伝毒性が示唆されていることから、ヒトにおける本化合物投与時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。EMA ガイドライン (2010)<sup>2)</sup> 及び FDA ガイダンス案 (2008)<sup>3)</sup> では、投与期間に応じて段階的に規定されている、「遺伝毒性物質の段階的な毒性学的懸念の閾値 (TTC)」の概念に基づき、医薬品として単回投与される遺伝毒性物質の一日摂取許容量は 120 µg/body とされている。本化合物は 50 µg/body を最高用量として単回投与されることを踏まえると、本化合物の遺伝毒性のリスクは低く、許容できるものと考えられる。また、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において陽性結果が得られた最低濃度 (80.5 µM) は、最高臨床用量における推定最高血漿中濃度 (28 nM) と比較して高い (2,875 倍) こと、及びラット骨髄細胞を用いる小核試験において陰性結果が得られたことから、臨

床における用法・用量を踏まえると、本化合物がヒトにおいて遺伝毒性を示す可能性は低いと考える。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

### 【放射線に関する安全性】

本品は、放射線を発生する機器ではないが、放射性物質を使用して製剤の製造を行うため、医療法及び放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律に基づき、取り扱う物質から放射される放射線を十分に遮蔽するために鉛等で被覆されたステンレス鋼製の放射線遮蔽箱（ホットセル）を用いて放射線に対する直接的な安全対策を行う旨が説明された。

総合機構は、放射線に関する安全対策を妥当なものとして判断し、これを了承した。

### 【機械的安全性】

「電気的安全性及び電磁両立性」の項に記載した規格（IEC 61010-1、IEC 60950-1 及び EN 60950-1）において、本品の機械的安全性に関する項目が併せて評価された。

総合機構は、電気的安全性に関する規格への適合性から本品の機械的安全性について確認可能であるため、これを了承した。

### 【機器の性能を裏付ける試験】

#### <提出された資料の概略>

本品の性能を裏付ける試験として、仕様に設定された合成性能及び本注射剤の品質規格（8 ページ ロ項を参照）を満たすことを評価する試験成績が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料について審査した結果、本品の品目仕様として設定された合成性能及び本注射剤の品質規格を満たすことが確認されたため、これを了承した。

### 【効能を裏付ける試験】

#### (1) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### 1) 効力を裏付ける試験

##### ① 脳ホモジネートを用いた結合阻害試験（添付資料ホ-2-2）

神経病理学的にADと診断された患者の脳組織ホモジネートにおいて、Aβの選択的リガンドである<sup>125</sup>I-IMPY [6-iodo-2-(4'-dimethylamino)-phenyl-imidazo [1,2-α] pyridine] を用いて結合阻害試験を実施した結果、florbetapir (<sup>19</sup>F) の阻害定数（以下「 $K_i$ 値」という。）は $5.5 \pm 0.7$  nMであった。なお、Aβに高い選択性と親和性をもって結合することが示されているPIB（非標識体）の同一の試験系での $K_i$ 値は $2.8 \pm 0.5$  nMと報告されている<sup>4) 5)</sup>。

AD患者の脳組織ホモジネートを用いた平衡結合試験において、本化合物の解離定数（以下「 $K_d$ 値」という。）は $3.7 \pm 0.3$  nMであった。なお、<sup>11</sup>C-PIBと化学構造上同一な<sup>3</sup>H-PIBの $K_d$ 値は2.5 nMと報告されている<sup>6)</sup>。



## ② オートラジオグラフィ試験 (添付資料ホ-2-3)

AD患者、AD以外の神経疾患患者及び健康被験者より得られた脳のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、神経病理学的染色法 (Bielschowsky銀染色及びチオフラビンS染色) 及び抗A $\beta$ モノクローナル抗体による免疫組織化学染色と、本化合物によるオートラジオグラフィのシグナル強度の相関関係を評価した。いずれの染色法についても、本化合物によるオートラジオグラフィのシグナル強度との間に統計学的に有意な相関が認められ、相関係数は0.66~0.94であった。また、AD患者、AD以外の神経疾患患者及び健康被験者より得られた脳の凍結切片を用い、本化合物の結合と amyloid plaque scores (CERAD<sup>i</sup>法による) の相関を評価した結果、有意な相関が認められた (相関係数: 0.95)。一方、本化合物は神経原線維変化であるタウ沈着のみを有する被験者の脳組織切片には結合を示さなかった。

## 2) 安全性薬理試験

### ① 受容体結合試験 (添付資料ホ-2-5)

ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ又はヒト由来の各種Gタンパク質共役型受容体、イオンチャンネル及びトランスポーター (計46種類) を用い、結合阻害試験により florbetapir (<sup>19</sup>F) の結合親和性を検討した。その結果、末梢ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) 移行タンパク質 (TSPO) 及び小胞モノアミントランスポーター2 (VMAT-2) に関しては、各リガンドの結合に対する florbetapir (<sup>19</sup>F) による阻害が認められ、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) はそれぞれ 8.2及び7.4  $\mu$ Mであった。

### ② hERG チャンネルに対する作用 (添付資料ホ-2-6)

hERGチャンネルを発現させたHEK293細胞を用い、hERG電流に対する florbetapir (<sup>19</sup>F) の影響を評価した。florbetapir (<sup>19</sup>F) を12.4  $\mu$ Mで適用した結果、hERG電流は適用前に比較し、16.7 $\pm$ 1.8% (平均値 $\pm$ 標準偏差) 阻害された (n=4)。陽性対照であるTerfenadine (60 nM) 適用下では、hERG電流は適用前に比較し、83.8%阻害された (n=2)。

### ③ ラットを用いた中枢神経系に関する安全性薬理評価 (添付資料ホ-2-7)

SDラット (8~9週齢) の拡張型単回静脈内投与及び28日間反復静脈内投与毒性試験において、機能観察総合評価法 (以下「FOB」という。) により、florbetapir (<sup>19</sup>F) の中枢神経系に及ぼす影響を評価した。拡張型単回投与毒性試験では、SDラットに florbetapir (<sup>19</sup>F) 0、224及び448  $\mu$ g/kgを単回静脈内投与した結果、いずれの投与群にもFOBに関する影響は認められなかった (雌雄各n=5/群)。反復投与毒性試験では、SDラットに florbetapir (<sup>19</sup>F) 0、24、56及び112  $\mu$ g/kgを1日1回、28日間反復静脈内投与した結果、投与1日目では、いずれの投与群にもFOBに関する影響は認められず、試験28日目では、24  $\mu$ g/kg投与群の雌で立ち上がり及び毛づくろいの増加が、56  $\mu$ g/kg投与群の雌で立ち上がりの増加が認められた (雌雄各n=5/群)。

<sup>i</sup> Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

#### ④ ビーグルイヌを用いた心血管系及び呼吸器系に関する安全性薬理評価 (添付資料ホ-2-8)

雌雄ビーグルイヌ (6ヵ月齢) に、溶媒を試験1及び29日に、florbetapir (<sup>19</sup>F) を試験9、15、22及び30日にそれぞれ32、64、128及び128 µg/kg静脈内投与し、心血管系及び呼吸器に対する影響を評価した。なお、溶媒及びflorbetapir (<sup>19</sup>F) は漸増法で同一の個体に投与し、試験29及び30日は呼吸器系のみ評価した。その結果、死亡した個体は認められず、また、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈血圧)、心拍数、体温、心電図 (心拍数、PR、QRS、RR、QT及び補正QT間隔)、呼吸機能 (呼吸数、血液酸素飽和度及び呼気終末CO<sub>2</sub>)、一般状態、及び体重に、本化合物投与による特段の影響は認められなかった (雌雄各n=4)。

### 3) 薬力学的薬物相互作用試験

#### ① Aβへの結合に関する薬物間相互作用の検討 (添付資料ホ-2-11)

本化合物のAβへの結合に対する、本化合物との併用の可能性が想定される薬剤の影響を評価した。評価した薬剤は、非ステロイド系抗炎症薬 (イブプロフェン、ナプロキセン及びセレコキシブ)、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、ガランタミン、tacrine及びphysostigmine)、コレステロール降下薬 (シンバスタチン)、抗糖尿病薬 (troglitazone)、抗精神病薬 (ハロペリドール)、抗不安薬 (ジアゼパム) 及び抗うつ薬 (citalopram、fluoxetine、パロキセチン及びnisoxetine)、抗Aβ抗体及びγセクレターゼ阻害剤 (L-685458、S1288、Compound W及びDAPT) であり、各薬剤について、0.2~97 µMの範囲で、4倍希釈系列の5つの濃度下でAD患者の脳ホモジネートを用いた*in vitro*結合試験を実施した。その結果、本化合物のAβへの結合を50%以上阻害した薬剤は、セレコキシブ及びtroglitazoneであり、K<sub>i</sub>値はいずれも10 µM超であった。なお、陽性対照として用いたflorbetapir (<sup>19</sup>F) 及びBTA-1 (Probe for Aβ) のK<sub>i</sub>値はそれぞれ5.22及び4.94 nMであった。

AD患者の脳組織切片を用いて、上記の薬剤の存在下で*in vitro*オートラジオグラフィーを実施した。その結果、ガランタミン、L-685458及びセレコキシブについては、それぞれ検討した最高濃度 (54、60及び52 µM) では、本化合物のシグナル強度の低下が認められたが、いずれの薬剤も低濃度 (ガランタミン、セレコキシブでは0.5及び5 µM、L-685458では0.6及び6 µM) では、本化合物のシグナル強度に影響を及ぼさなかった。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、Aβへの結合に関する薬物間相互作用試験において、ガランタミン及びセレコキシブ投与時に本化合物の集積が減少する結果が得られていることについて、ヒトにおいて、これらの薬剤を投与した際に本化合物を用いたPET画像評価に影響を及ぼす可能性について説明した上で、添付文書上で注意喚起する必要はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。薬力学的薬物間相互作用試験として実施したAD患者の脳組織切片を用いた*in vitro*オートラジオグラフィーにおいて、54 µMのガランタミン又は52 µMのセレコキシブの添加時に、本化合物の脳組織切片への結合が若干低下する傾向が認められた。しかしながら、低濃度 (5及び0.5 µM) では両薬剤による本化合物の結合の低下

は認められなかった。ガランタミンについては、最大の承認用量である12 mgを1日2回、健康成人に反復経口投与した時の定常状態における最高血漿中濃度（以下「 $C_{max,ss}$ 」という。）は $81.9 \pm 13.0$  ng/mL（約 $0.22$   $\mu$ M、分子量368.27）である。ガランタミンの脳移行性はヒトでは明らかではないが、その脳/血漿中濃度比はラットで1.58~1.82、イヌで3.7と報告されている（レミニール錠、医薬品インタビューフォーム、2012年4月改訂）。セレコキシブについては、200 mgを1日1回、健康成人男性に反復経口投与した時の $C_{max,ss}$ は $1,107.75 \pm 258.13$  ng/mL（約 $2.9$   $\mu$ M、分子量381.37）である（セレコックス錠、医薬品インタビューフォーム、2011年12月改訂）。セレコキシブの血漿タンパク質結合率は99.7%と高く、その脳脊髄液/血漿中濃度比は $0.008 \pm 0.004$ とヒトで非常に低いことが報告されている<sup>7)</sup>。以上のとおり、ガランタミン及びセレコキシブのヒトにおける血漿中薬物濃度及び脳移行性を踏まえると、両薬剤の脳内濃度が、*in vitro*オートラジオグラフィーで本化合物の結合を阻害した $50$   $\mu$ M以上の高濃度に達するとは考えにくい。さらに、脳ホモジネートを用いた*in vitro*結合試験では、ガランタミンは $54$   $\mu$ Mにおいても本化合物の結合を阻害せず、セレコキシブは $52$   $\mu$ Mで71.1%の阻害が認められたが、その $K_i$ 値は $10$   $\mu$ M以上であった。これらの試験成績から、両薬剤は本化合物の結合に対する临床上問題となる顕著な阻害作用を有しないと判断した。以上、ガランタミン及びセレコキシブの投与によって本化合物を用いたPET画像評価が影響を受ける可能性は低いと考えられ、添付文書上で特段の注意喚起を行う必要性はないと考える。

総合機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、本化合物が $A\beta$ と特異的に結合することが示されていることから、本化合物投与後のPET撮像により、ヒトで $A\beta$ の集積状況が検出できる可能性は示されているものとする。また、薬力学的薬物相互作用試験において、高濃度のガランタミン及びセレコキシブの存在下では、本化合物の $A\beta$ への集積が低下することが示唆されているが、申請者の説明を踏まえると、上記の併用薬剤の臨床用量の投与では、本化合物の $A\beta$ への集積が低下する可能性は低く、添付文書において本化合物の $A\beta$ への集積に対する影響に関して特段の注意喚起を行う必要まではないものとする。

## (2) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請にあたり、本化合物の薬物動態を評価する目的で、分布及び代謝に関する試験が実施された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

#### 1) 吸収（血中濃度）

雌雄マウスに本化合物を最大740 kBq（20  $\mu$ Ci）単回静脈内投与し摘出臓器・組織の放射能を測定した試験（添付資料ホ-2-9）において、投与2、60、120及び180分後の血中放射能濃度は雄及び雌でそれぞれ、 $2.51 \pm 0.31$ 及び $1.94 \pm 0.19$ 、 $2.37 \pm 0.27$ 及び $2.52 \pm 0.23$ 、 $1.96 \pm 0.23$ 及び $1.69 \pm 0.11$ 、 $1.39 \pm 0.13$ 及び $1.55 \pm 0.44$ %投与量/gであった（雌雄各n=3）。

## 2) 分布 (添付資料ホ-2-1、ホ-2-9)

雌雄マウスに本化合物を最大740 kBq (20  $\mu$ Ci) 単回静脈内投与した後、投与2、60、120及び180分後に摘出臓器・組織の放射能を測定した (雌雄各n=3)。雌雄マウス共に大部分の組織で投与2分後に放射能濃度が最高値に達し、尾 (26.82 $\pm$ 14.63及び22.52 $\pm$ 3.93%投与量/g (雄及び雌、以下同順))、肝臓 (16.28 $\pm$ 5.38及び13.23 $\pm$ 4.21%投与量/g)、腎臓 (12.75 $\pm$ 2.27及び9.62 $\pm$ 0.71%投与量/g)、脳 (7.33 $\pm$ 1.54及び6.23 $\pm$ 1.05%投与量/g) の順に高かった。脳内放射能濃度は、投与60分後に1.88及び1.84%投与量/gに低下した。血中放射能濃度に対する脳内放射能濃度の比は、投与2分後で2.9及び3.2、投与1時間後で0.74及び0.73であった。

アカゲザルに本化合物を173.9 MBq (4.7 mCi) 単回静脈内投与したときの灰白質及び皮質での推移は図 3のとおりであり、本化合物は脳内に急速に移行し、皮質においては投与7分後に最高値に達し、その後80分後には投与前の値まで戻った。

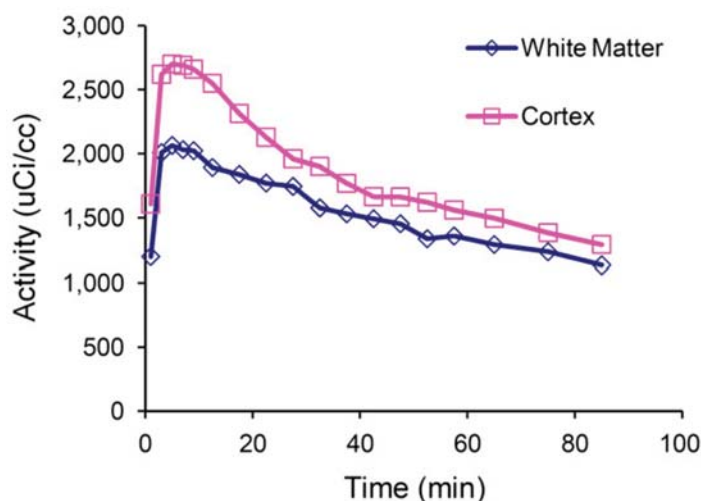


図 3. 本化合物の脳内への移行と消失

## 3) 代謝 (添付資料ホ-2-2、ホ-2-12)

雄マウスに本化合物370~555 MBq (10~15 mCi) を単回静脈内投与し、2、10、30又は60分後に採取した血漿、肝臓及び脳組織において、本化合物の未変化体、本化合物の脱メチル体 (以下「 $^{18}$ F-AV-160」という。)、 $^{18}$ F-AV-160のN-アセチル体 (以下「 $^{18}$ F-AV-267」という。)、並びに2又は3種類の未同定極性代謝物が認められた (n=3)。投与2及び60分後における未変化体及び代謝物の血漿中全放射能に対する割合は、未変化体が84.5及び30.3% (投与2及び60分後、以下同順)、 $^{18}$ F-AV-160が15.5及び19.5%、 $^{18}$ F-AV-267が0.0及び25.3%であった。投与2及び60分後における未変化体及び代謝物の脳内放射能濃度は、未変化体が7.33 $\pm$ 1.54及び1.88 $\pm$ 0.14%投与量/g、 $^{18}$ F-AV-160が4.49 $\pm$ 0.31及び1.81 $\pm$ 0.10%投与量/g、 $^{18}$ F-AV-267が3.08 $\pm$ 0.21及び1.82 $\pm$ 0.04%投与量/gであった。

ラット及びヒトの肝ミクロソーム0.6 mg/mLに本化合物を添加し、37 $^{\circ}$ C、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型 (以下「NADPH」という。) 再生系の存在下で最長

120分間インキュベートしたとき、本化合物は速やかに代謝され、インキュベート開始2分後に<sup>18</sup>F-AV-160が認められた。本化合物の生物学的半減期は5分以下と推定された。

#### 4) 排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

#### <総合機構における審査の概要>

##### 1) 本化合物投与後の排泄について

本化合物投与後の排泄について、申請者は、非臨床試験は実施せず臨床試験で検討した旨説明したことから、総合機構は、ヒトで検討した結果を示した上で、どのような経路で排泄されるのか、複数経路がある場合はその割合も合わせて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 I 相試験 (J02試験) と及び海外第 I 相試験 (A02試験) のいずれにおいても、本化合物投与後、放射能は肝臓に速やかに蓄積され、胆管及び消化管を通過して排泄されることが、全身PET画像及び放射性トレーサーの生体内分布の定量により確認されている。また、時間の経過と共に、全身PET画像で膀胱における放射活性の蓄積が認められた。また、本化合物投与後の体内動態を予備的に検討した海外第 I 相試験 (A01試験) では、投与後200分の時点において全投与量の17%が尿中排泄されている。国内第 I 相試験 (J02試験) 及び海外第 I 相試験 (A02試験) において小腸及び大腸への放射能の曝露が多かったことから、海外第 I 相試験 (A01試験) で投与後200分の時点において尿中に排泄された17%の残りの多くは消化管を通過して糞中に排泄されたと考えられる。その他の可能性としては、投与後200分以降に尿中に排泄された可能性、放射活性の減衰により検出できなかった可能性が考えられる。なお、本化合物は投与量がごく微量、かつトレーサーの半減期が約2時間と短いことから、糞中に排泄されるまでにかかる時間を考慮すると、糞中で放射活性を検出することは困難であると考え、糞中濃度測定方法の開発は行わなかった。

総合機構は、以下のように考える。本化合物投与後の排泄について、各排泄経路における排泄率も含めた具体的な検討は行われていないが、国内外の第 I 相試験成績に関する申請者の説明から、本化合物投与後の糞中排泄及び尿中排泄の寄与の程度が推定可能であることを踏まえ、今回の申請にあたり、排泄に関する非臨床試験を実施しないことを了承した。

##### 2) 薬物動態学的薬物相互作用について

申請者は、ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた*in vitro*の検討 (添付資料ホ2-12) において、本化合物が急速に代謝され、主要な代謝物は脱メチル化体であった旨説明していることから、総合機構は、当該結果を踏まえ、薬物動態学的に相互作用が懸念される薬剤は想定されないのか、CYPが本化合物の代謝に関与する可能性についても考察した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本化合物の代謝については、CYPを含め、代謝に関与する酵素の寄与の検討は実施していない。しかしながら、ヒト尿中の本化合物の代謝物を同

定したところ、<sup>18</sup>F-AV-160及び極性代謝物が確認され、複数の代謝経路の存在が推定されることから、代謝阻害の影響は小さく、臨床上問題にならないと考えられる。本化合物はマイクログラム投与であり、かつ速やかに体外に排出されることから、本化合物が併用薬剤の代謝に影響を及ぼす可能性、及び併用薬剤が本化合物の代謝に影響を及ぼす可能性はほとんどないと考える。また、本化合物の代謝が阻害されたとしても、血中濃度が無毒性量よりも十分に低い濃度までしか上昇しないと考えられることから、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられる。以上より、薬物動態学的に相互作用が懸念される薬剤はないと考える。

総合機構は、以下のように考える。本化合物の代謝に関する酵素の検討は実施されていないが、提出された非臨床薬物動態試験及び臨床薬物動態試験の結果から、本化合物が投与後速やかに代謝され尿中に排泄されることが示されていること、及び本化合物が単回投与の薬剤であること等を踏まえると、本化合物の薬物動態学的な相互作用が臨床上問題となる可能性は低いとの申請者の判断は妥当と考える。

#### へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に基づき、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ト. 製造方法に関する資料

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造所に関する資料並びに品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 2 試験、及び海外臨床試験 3 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 5 試験の成績が提出された。主な臨床試験成績は以下のとおりである。

##### (1) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

血中及び尿中放射能は、ガンマカウンターを用いて測定された。血中及び尿中代謝物は高速液体クロマトグラフィー法により測定され、ガンマカウンターにより代謝物の放射活性が測定された。

## (2) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

#### 1) 健康成人における薬物動態

##### ① 国内第 I 相試験 (J02 試験、添付資料チ-1-1)

日本人健康成人 7 例 (45~62 歳) に本化合物約 370 MBq (10 mCi) を単回静脈内投与したとき、投与後速やかに全身に分布し、投与 20 分後には脳及び循環系から放射能はほぼ消失した。一連の全身 PET 画像からは、放射能は主に肝臓、胆嚢、消化管及び膀胱に分布した後排泄されることが確認された。

全身実効線量 (平均値) は体重 50 kg モデルで 0.0207 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0149 mSv/MBq であった。被曝線量は胆嚢壁で最も高く (50 kg モデルで 0.310 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.268 mSv/MBq、以下同順)、次いで膀胱壁 (0.0578 及び 0.0442 mSv/MBq)、骨形成原細胞 (0.0493 及び 0.0327 mSv/MBq) 及び肝臓 (0.0456 及び 0.0313 mSv/MBq)、上部大腸壁 (0.0397 及び 0.0299 mSv/MBq) の順であった。本化合物投与後の血中放射能は速やかに消失し、投与 1、5 及び 20 分後の減衰補正した残存放射能の割合は約 20.0、6.7 及び 3.9% 投与量であった。投与 20 分後における全血中放射能のうち、未変化体が 1.4%、極性代謝物が 1.4%、<sup>18</sup>F-AV-160 が 1.1% であった。投与約 60 分後の尿中放射能のうち 97.5% は極性代謝物由来であった。

##### ② 海外第 I 相試験

###### i) A02 試験 (参考資料チ-1-2)

外国人健康成人 9 例 (45~73 歳) に本化合物約 370 MBq (10 mCi) を単回静脈内投与したとき、投与後速やかに全身に分布し、投与 17 分後には脳及び循環系から放射能はほぼ消失した。全身実効線量は 70 kg モデルで 0.019 mSv/MBq であった。被曝線量は、50 kg モデルでは胆嚢壁 (0.165 mSv/MBq)、肝臓 (0.0859 mSv/MBq)、上部大腸壁 (0.0752 mSv/MBq)、小腸 (0.0710 mSv/MBq)、骨形成原細胞 (0.0401 mSv/MBq)、70 kg モデルでは胆嚢壁 (0.143 mSv/MBq)、上部大腸壁 (0.0744 mSv/MBq)、小腸 (0.0655 mSv/MBq)、肝臓 (0.0644 mSv/MBq)、骨形成原細胞 (0.0276 mSv/MBq) の順であった。

###### ii) A03 試験 (参考資料チ 1-3)

AD 患者 5 例及び認知機能が正常な被験者 4 例に本化合物約 111 MBq (3 mCi) を AD 患者 4 例及び認知機能が正常な被験者 7 例に本化合物約 370 MBq (10 mCi) を単回静脈内投与したとき、投与 1、5 及び 20 分後の減衰補正した残存放射能の割合 (全被験者での平均値 ± 標準偏差) は、49.9±28.71、8.7±4.42 及び 4.6±1.42% 投与量であり、血漿中放射能は速やかに消失した。AD 患者及び認知機能が正常な被験者における血漿中放射能は、投与 1 分後に 66.3±29.66 (3 例) 及び 32.8±17.72 (3 例) % 投与量、投与 20 分後に 3.7±1.69 (4 例) 及び 3.6±0.62 (5 例) % 投与量、投与 90 分後に 1.7 (1 例) 及び 1.6±0.23 (5 例) % 投与量であった。

投与 20 分後の主要な血中残留放射性標識化合物は、極性代謝物 ( $^{18}\text{F}$ -polar-1、約 1.5%投与量)、未変化体 (同約 1.2%投与量) 及び  $^{18}\text{F}$ -AV-160 (同約 1.0%投与量) であった (7 例)。

投与 90 分後の尿中 1 mL あたりの放射能のうち、86.4%は極性代謝物 ( $^{18}\text{F}$ -polar-1) であり、未変化体、及びその他の代謝物、 $^{18}\text{F}$ -AV-160、 $^{18}\text{F}$ -AV-267 及びその他の極性代謝物 ( $^{18}\text{F}$ -polar-2) はいずれも 5%未満であった (4 例)。

#### <総合機構における審査の概要>

##### 1) 本化合物の薬物動態の国内外差について

申請者は、本化合物の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。

国内第 I 相試験 (J02 試験) と海外第 I 相試験 (A02 及び A03 試験) の結果の類似性を検討するために、J02 試験計画時に以下の判断基準①～③を設定した。

- ① J02 試験の全身実効線量の平均値は、A02 試験で認められた全身実効線量の平均値の 35%を超えて高くないこと (50 kg モデルでは 0.033 mSv/MBq、70 kg モデルでは 0.027 mSv/MBq を超えないこと)。
- ② J02 試験においても A02 試験と同様に、被曝線量が最も高い臓器が胆嚢壁、肝臓、腸であること。また、本化合物が脳へ急速に分布し、早期に消失すること。
- ③ J02 試験においても A03 試験と同様に、静脈内投与後 20 分以内に総放射能の 90%以上が血液から消失すること。

基準①について、J02 試験の全身実効線量の平均値は 50 kg モデルで 0.0207 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0149 mSv/MBq であったことから、実効線量は両試験で臨床的に違いがないと考えられた。基準②について、J02 試験において被曝線量が最も高かった臓器は胆嚢壁であり、A02 試験と同様であった。胆嚢壁以外で被曝線量が高かった臓器は膀胱壁、骨形成原細胞、肝臓及び上部大腸壁であり、これらの臓器の被曝線量は胆嚢壁の被曝線量の 5 分の 1 以下であることから、臨床的に問題となるものではなかった。また、本化合物は脳へ急速に取り込まれた後、約 20 分後には脳からほぼ消失し、A02 試験の結果と同様であった。基準③について、本化合物投与 20 分後に血中に残留している放射能は約 3.9%であり、投与 20 分以内に総放射能の 90%以上が血液から消失していた。以上より、海外第 I 相試験 (A02 及び A03 試験) と国内第 I 相試験 (J02 試験) の結果は類似していると判断でき、本化合物の薬物動態に国内外差がないと考えた。

総合機構は、海外第 I 相試験 (A02 試験) と国内第 I 相試験 (J02 試験) では被曝線量が多かった臓器の順に差異が認められた理由を考察した上で、日本人における本化合物の生体内分布が米国人と類似していると言えるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 I 相臨床試験 (J02 試験) 及び米国第 I 相臨床試験 (A02 試験) の結果から、本化合物の主な排泄経路は、肝臓・胆嚢を介するものであり、肝臓、胆嚢、そして腸管に至り、ある程度の腸肝循環もあると考えられる。放射線の臓器分布のパターンは日本人と米国人で類似しており、最も被曝線量が高かった臓器は胆嚢、次いで肝臓・小腸・上部大腸壁・下部大腸壁・膀胱壁・骨形成細胞であり、他の臓器では 0.030



mSv/MBq 以下であった。一方で、臓器被曝線量の平均値には差があり、胆嚢及び膀胱壁の臓器被曝線量は米国人に比べ日本人で高く、小腸、上部大腸壁、下部大腸壁及び肝臓の臓器被曝線量は米国人に比べ日本人で低かったものの、臨床的に意義のある差はみられなかった。J02 及び A02 試験の治験実施計画書では共に撮像期間中でも被験者の摂食を許容していたが、J02 試験で実際に撮像期間中に摂食した被験者はいなかった。被験者が摂食をすると、胆嚢が収縮して胆汁を小腸に放出し、小腸の内容物の一部は吸収され門脈を通過して肝臓に至ることが知られている<sup>8)</sup>。この腸肝循環が、被験者間のばらつきや集団間（試験間）での差の原因になりうることから、日本人と米国人において一部の臓器の被曝線量の平均値に差がみられた原因として、集団間の撮像期間中（投与後約 6 時間以内）の摂食の有無が考えられる。また、膀胱壁の被曝線量は、排尿の頻度やタイミングの影響により試験間で差がみられた可能性が考えられる。以上より、日本人と米国人で一部の臓器被曝線量の平均値に差がみられたものの、全体としては民族間で本化合物の生体内分布に意味のある違いはなく類似していると考えられる。

総合機構は、本化合物の薬物動態の国内外差について、全身生体内分布の比較、各臓器への被曝線量の比較に加えて、血中放射能の推移の観点からも説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 I 相試験（J02 試験）及び米国第 I 相試験（A03 試験）の結果から、血中放射能の消失の経時的推移に日本人と米国人で臨床的に問題となるような差は認められなかった。両試験では、本化合物投与直後に急速な血中放射能の減少が認められた。投与後 5 分以内に血中放射能の大幅な減少が認められ、血中に残留している放射能は日本人及び米国人で投与 5 分後に 6.7 及び 8.7%、投与 20 分後に 3.9 及び 4.6% 投与量であった。これらの数値の違いは臨床的に意義のあるものではないと考える。

総合機構は、以下のように考える。一部の臓器の被曝線量に国内外差がみられた理由として申請者が挙げた要因が、本化合物投与後の被曝線量にどの程度の影響を及ぼすものであるかは不明である。しかしながら、提出された国内外の第 I 相試験の結果から、日本人及び外国人ともに本化合物の投与後速やかに血中から消失すること、被曝線量の多い主な臓器の種類は同様であること、及び日本人及び外国人ともに脳へは急速に分布した後、 $\text{A}\beta$ が蓄積していないと想定される健康成人の脳では早期に消失することが確認できることから、日本人での本化合物の有用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点はないと判断した。

### (3) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### 1) 健康成人における臨床試験

##### ① 国内第 I 相試験（添付資料チ-1-1、試験番号 J02、2012 年 8 月～2013 年 1 月）

日本人健康成人を対象として、本化合物投与後の生体内分布、血中クリアランス及び全身

実効線量を検討する非盲検非対照試験（目標症例数：6例）が国内1施設で実施された。

本化合物約 370 MBq (10 mCi) が単回静脈内投与され、投与直後から約 6 時間にわたって頭頂から大腿までのスキャンを周期的に反復させ PET 画像を得た。登録された 7 例全例に本化合物が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現割合は 14.3% (1/7 例) であり、発現した有害事象は背部痛であった。有害事象による中止、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

## ② 海外第 I 相試験 (参考資料チ-1-2、試験番号 A02、2007 年 10 月～2008 年 1 月、参考資料)

海外健康成人を対象として、本化合物投与後の生体内分布及び全身実効線量を検討する非盲検非対照試験（目標症例数：10 例）が海外 1 施設で実施された。

本化合物約 370 MBq (10 mCi) が単回静脈内投与され、投与直後から約 6 時間にわたって頭頂から大腿までのスキャンを周期的に反復させ PET 画像を得た。登録された 9 例全例に本化合物が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現割合は 55.6% (5/9 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は筋骨格痛 (3 例) 及び悪心 (2 例) であった。有害事象による中止、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 2) AD 患者等に関する臨床試験

### ① 国内第 II/III 相試験 (添付資料チ-1-2、試験番号 J05、2012 年 10 月 5 日～2013 年 2 月 5 日)

日本人 AD 患者、軽度認知機能障害 (以下「MCI」という。) 患者、及び認知機能が正常な被験者を対象として、本化合物投与後の PET 画像の特性及び安全性を評価する非無作為化非盲検並行群間比較試験 (目標症例数：45 例 (AD 患者 15 例、MCI 患者 15 例、認知機能が正常な被験者 15 例)) が国内 3 施設で実施された。

本化合物約 370 MBq (10 mCi) 相当量が単回静脈内投与され、投与約 50 分後から 10 分間 PET 撮像が行われた。

主な選択基準は以下のとおりとされた。

- AD 患者：National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (以下「NINCDS/ADRDA」という。) 基準により Probable AD と判断され、かつスクリーニング時において Mini-Mental State Examination (以下「MMSE」という。) が 10 以上 24 以下である軽度又は中等度の認知症患者で、少なくとも過去 6 ヶ月間、認知機能の緩徐進行性の低下が認められる 50 歳以上の患者
  - MCI 患者：記憶力又は認知機能の低下を訴え、かつ Clinical Dementia Rate (以下「CDR」という。) が 0.5 かつ MMSE が 24 を超える 50 歳以上の患者
  - 認知機能が正常な被験者：MMSE が 29 以上で病歴及びスクリーニング時点の心理検査バッテリーにより認知機能が正常である 50 歳以上の者
- 登録された 48 例 (AD 患者 15 例、MCI 患者 15 例、認知機能が正常な被験者 18 例) 全例

に本化合物が投与され、安全性解析対象集団及び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、PET 画像の定性的評価及び定量的評価とされた。定性的評価として、A $\beta$ 陽性と評価された被験者の割合が評価され、定量的評価として、前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回及び楔前部の各皮質標的領域全体の平均（以下「皮質平均」という。）の小脳に対する標準取り込み率の比（Standardized uptake values ratio、以下「SUVR」という。）が評価された。

PET 画像の定性的評価について、トレーニングを受けた 5 名の米国の放射線科医又は核医学専門医からなる読影者により、盲検下で A $\beta$ 陽性又は A $\beta$ 陰性と評価され、評価結果が不一致であった場合には、多数決による結果を採用した。その結果は表 3 のとおりであった。

表 3. PET 画像の定性的評価結果（有効性解析対象集団）

臨床診断群	AD (n = 15)	MCI (n = 15)	HC (n = 18)	p 値 <sup>a</sup>
A $\beta$ 陽性 (% (症例数))	80.0% (12)	33.3% (5)	16.7% (3)	0.0008
95%信頼区間	[54.8%, 93.0%]	[15.2%, 58.3%]	[5.8%, 39.2%]	
AD vs MCI				0.0253
AD vs HC				0.0004
MCI vs HC				0.4184

HC：認知機能が正常な被験者

a：Fisher の正確検定（多重性は調整しない）

PET 画像の定量的評価について、各臨床診断群における小脳に対する皮質平均の SUVR は、表 4 及び図 4 のとおりであり、AD 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者の順に高かった。

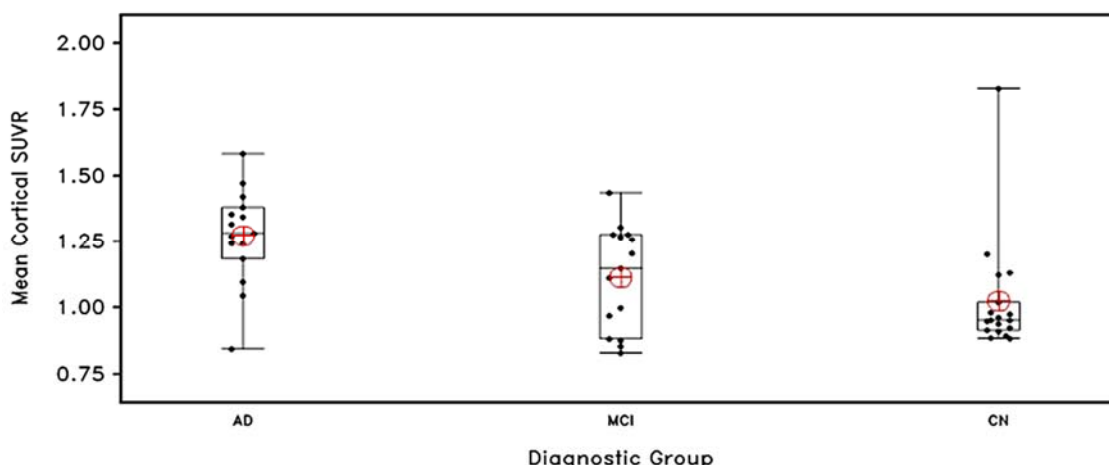
表 4. 各臨床診断群の皮質平均の SUVR（有効性解析対象集団）

臨床診断群	AD (n = 15)	MCI (n = 15)	HC (n = 18)	p 値
平均値 (標準偏差)	1.271 (0.182)	1.112 (0.197)	1.022 (0.220)	0.0039 <sup>a</sup>
95%信頼区間	[1.166, 1.376]	[1.007, 1.216]	[0.927, 1.118]	
25 パーセント点	1.184	0.880	0.913	
中央値	1.281	1.147	0.951	
75 パーセント点	1.380	1.275	1.018	
最小値, 最大値	0.842, 1.584	0.827, 1.435	0.882, 1.828	
AD vs MCI				0.0357 <sup>b</sup>
AD vs HC				0.0010 <sup>b</sup>
MCI vs HC				0.2118 <sup>b</sup>

HC：認知機能が正常な被験者

a：F 検定（分散分析モデル）

b：分散分析モデルにおける対比に基づく検定（多重性は調整しない）



AD : 15 例、MCI : 15 例、CN (HC、認知機能が正常な被験者) : 18 例  
 ○に+ : 平均値

図 4. 各臨床診断群の皮質平均の SUVR

安全性について、有害事象の発現割合は 12.5% (6/48 例) であり、血圧上昇 2 例 (MCI 患者群及び認知機能が正常な被験者群で各 1 例)、疲労、倦怠感、血管穿刺部位疼痛、霧視、悪心、おむつ皮膚炎、頭痛 (以上、認知機能が正常な被験者群) 及び背部痛 (MCI 患者群) 各 1 例であった。有害事象による中止、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### ② 海外第 I 相試験 (参考資料チ-1-3、試験番号 A03、2008 年 3 月～2008 年 8 月、参考資料)

外国人 AD 患者、及び認知機能が正常な被験者を対象として、本化合物の臨床用量及び安全性等を検討する非無作為化非盲検並行群間比較試験 (目標症例数 : AD 患者 8 例、認知機能が正常な被験者 8 例) が海外 3 施設において実施された。

本化合物約 111 MBq (3 mCi) 又は約 370 MBq (10 mCi) が単回静脈内投与され、投与直後から 90 分にわたって PET 撮像が行われ、各投与群による本化合物の脳への取り込み及び分布を PET 画像により評価した。

主な選択基準は以下のとおりとされた。

- ・ AD 患者 : NINCDS/ADRDA 基準で Probable AD と判断され、かつスクリーニング時において MMSE が 10 以上 24 以下である軽度又は中等度の認知症患者で、少なくとも過去 6 ヶ月間、認知機能の緩徐進行性の低下が認められる 50 歳を超えた患者
- ・ 認知機能が正常な被験者 : 神経心理学的テスト及び既往により重大な認知機能障害の所見がなく、かつ MMSE が 29 以上の 35 歳以上 55 歳以下の成人

登録された 20 例 (AD 患者 9 例、認知機能が正常な被験者 11 例、以下同順) のうち、9 例 (5 例、4 例) に本化合物約 111 MBq (3 mCi) が、残りの 11 例 (4 例、7 例) に本化合物約 370 MBq (10 mCi) が投与された。全例が安全性解析対象集団及び評価可能集団とされた。

有効性について、PET 画像の定性的評価では、PET 画像品質及び A $\beta$ 蓄積レベル及びパターンがトレーニングを受けた 1 名の核医学専門医によって評価された。PET 画像品質については、盲検下で 5 段階評価 (5 : 優良～1 : 不良) した結果、111 MBq 投与群では 77.8% (7/9 例)、370 MBq 投与群では 100% (11/11 例) が 3 以上と判定された。A $\beta$ 蓄積レベル及びパターンについては、脳の部位毎に盲検下で 3 段階 (高い、低い、なし) の評価を行った。その結果、AD 患者において A $\beta$ 蓄積レベルが「高い」と判定された被験者数は、前頭皮質で 5/5 例 (100%) 及び 4/4 例 (100%) (111 及び 370 MBq 投与群、以下同順)、側頭皮質で 3/5 例 (60%) 及び 2/4 例 (50%)、楔前部で 4/5 例 (80%) 及び 3/4 例 (75%) であった。認知機能が正常な被験者において A $\beta$ 蓄積レベルが「低い」又は「なし」と判定された被験者数は、前頭皮質で 4/4 例 (100%) 及び 5/7 例 (71.4%)、側頭皮質で 3/4 例 (75%) 及び 7/7 例 (100%)、楔前部で 4/4 例 (100%) 及び 7/7 例 (100%) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 10.0% (2/20 例) であり、2 例とも 370 MBq 投与群の認知機能が正常な被験者に発現し、1 例は軽度の注射部位刺激感、1 例は軽度の下痢及び嘔吐であった。有害事象による中止、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

### ③ 海外第Ⅱ相試験 (添付資料チ-1-3、試験番号 A05、2008 年 6 月 12 日～2008 年 12 月 11 日)

外国人 AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者を対象として、本化合物投与後の PET 画像特性及び安全性を評価する非無作為化非盲検並行群間比較試験 (目標症例数 180 例 (AD 患者 40 例、MCI 患者 60 例、認知機能が正常な被験者 80 例)) が海外 24 施設で実施された。

本化合物約 370 MBq (10 mCi) が単回静脈内投与され、投与約 50 分後から 10 分間 PET 撮像が行われた。

主な選択基準は以下のとおりとされた。

- ・ AD 患者： NINCDS/ADRDA 基準により Probable AD と判断され、かつスクリーニング時において MMSE が 10～24 である軽度又は中等度の認知症患者で、少なくとも過去 6 ヶ月間、認知機能の緩徐進行性の低下が認められる 50 歳以上の患者
- ・ MCI 患者： 記憶力又は認知機能の低下を訴え、それが情報提供者によって確認されており、かつ CDR が 0.5 かつ MMSE が 24 を超える 50 歳以上の患者
- ・ 認知機能が正常な被験者： MMSE が 29 以上で病歴及びスクリーニング時点の心理検査バッテリーにより認知機能が正常である 50 歳以上の者

登録された 184 例 (AD 患者 45 例、MCI 患者 60 例、認知機能が正常な被験者 79 例) 全例に本化合物が投与され、全例が安全性解析対象集団とされ、技術的問題で撮像されなかった 1 例 (認知機能が正常な被験者群) を除く 183 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、PET 画像の定量的評価、半定量的評価及び定性的評価とされた。定量的評価として小脳に対する皮質平均の SUVR が、半定量的評価として 0～4 の 5 段階での視覚的読影の結果が、定性的評価として A $\beta$ 陽性と評価された被験者の割合が評価された。

PET 画像の定量的評価について、各臨床診断群における小脳に対する皮質平均の SUVR は表 5 及び図 5 のとおりであり、皮質平均の SUVR は、AD 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者の順に高かった。皮質平均の SUVR は MCI 患者又は認知機能が正常な被験者に比べ、AD 患者の方が統計学的に有意に高かった。

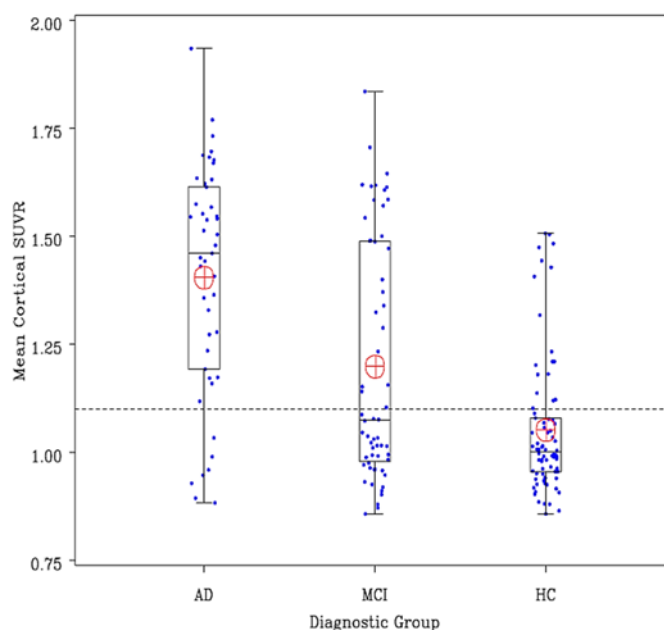
表 5. 各臨床診断群の皮質平均の SUVR (有効性解析対象集団)

臨床診断群	AD 患者 (n = 45)	MCI 患者 (n = 60)	HC (n = 78)	合計 (n = 183)	p 値
平均値(標準偏差)	1.404 (0.2670)	1.199 (0.2761)	1.051 (0.1585)	1.186 (0.2686)	< 0.0001 <sup>a</sup>
95%信頼区間	[1.324, 1.484]	[1.127, 1.270]	[1.016, 1.087]	[1.147, 1.226]	
25 パーセント点	1.193	0.979	0.955	0.979	
中央値	1.461	1.074	1.001	1.068	
75 パーセント点	1.614	1.489	1.079	1.444	
最小値, 最大値	0.88, 1.93	0.86, 1.84	0.86, 1.51	0.86, 1.93	
AD vs MCI					< 0.0001 <sup>b</sup>
AD vs HC					< 0.0001 <sup>b</sup>

HC : 認知機能が正常な被験者

a : F 検定 (分散分析モデル)

b : 分散分析モデルにおける対比に基づく検定



AD : 45 例、MCI : 60 例、HC : 78 例

○に+ : 平均値

図 5. 各臨床診断群の皮質平均の SUVR (有効性解析対象集団)

PET 画像の定性的評価について、トレーニングを受けた独立した 3 名の放射線科医又は核医学専門医により盲検下にて Aβ陽性又は Aβ陰性と評価され、評価者間で結果が不一致であった場合には、多数決による結果を採用した。その結果は表 6 のとおりであった。

なお、PET 画像の半定量的評価としては、定性的評価と同一の読影医により、Aβ負荷が

0～4 の 5 段階で評価され、その結果、定量的評価及び定性的評価それぞれと有意な相関が認められた。

表 6. PET 画像の定性的評価結果（有効性解析対象集団）

臨床診断群	AD (n = 45)	MCI (n = 60)	HC (n = 78)	p 値 <sup>a</sup>
Aβ陽性 (% (症例数))	75.6% (34)	38.3% (23)	14.1% (11)	
95%信頼区間	[60.5%, 87.1%]	[26.1%, 51.8%]	[7.3%, 23.8%]	
AD vs HC				<0.0001

HC：認知機能が正常な被験者

a：Fisher の正確検定

安全性について、有害事象の発現割合は 9.2% (17/184 例) であった。2 例以上に発現した有害事象は頭痛であり、2 例とも MCI 患者であった。有害事象による中止、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は AD 群の 1 例に上肢骨折が発現し、本化合物の投与との因果関係は「ほとんどなし」とされた。

#### ④ 海外第Ⅲ相試験（添付資料チ-1-4、試験番号 A07、2009 年 2 月～2010 年 3 月）

治験担当医師によって余命 6 ヶ月以内と診断されている患者及び認知機能が正常な被験者を対象として、本化合物投与後の PET 画像と Aβ病理との相関を評価する評価者盲検非対照試験（目標症例数：剖検コホートにおける評価可能症例数 29 例、特異度コホートにおける評価可能症例数 40 例）が海外 25 施設で実施された。

本化合物約 370 MBq (10 mCi) が単回静脈内投与され、投与約 50 分後から 10 分間 PET 撮像が行われた。主な選択基準は、剖検コホートでは、治験担当医師によって余命 6 ヶ月以内と診断されている患者、又は剖検を伴う加齢縦断研究に登録されている 18 歳以上の者とされ、特異度コホートでは、認知機能が正常で神経学的に健康、かつ AD に関する既知のリスクファクターがない 18 歳以上 40 歳以下の者とされた。剖検コホートで得られた PET 画像は、独立した 3 名の評価者が盲検下で Aβ負荷を 0 (Aβなし) ～4 (高レベルの Aβ凝集体) の 5 段階で評価 (PET 画像の半定量的評価) し、その中央値を結果として採用した (PET 画像の半定量的スコア)。剖検脳の評価には、抗アミロイド抗体を用いた定量的免疫染色法を使用し、神経病理学者が盲検下で、染色領域の割合を定量的に評価した (剖検脳の Aβ負荷)。特異度コホートで得られた PET 画像は、評価のバイアスを最小化する目的で、剖検コホートの PET 画像の半定量的評価で Aβ陽性 (Aβ負荷が 2～4) と判定された PET 画像を混合したうえで、剖検コホートの評価者とは独立した 3 名の評価者が盲検下で定性的に評価し (PET 画像の定性的評価)、多数決による結果を採用した。

登録された剖検コホートの 152 例中 147 例で評価可能な PET 画像が得られた。試験終了時、剖検コホートの 110 例が生存し、37 例が死亡した。死亡した 37 例中 2 例は剖検への同意を撤回したことから、35 例が試験を完了し剖検が行われた。剖検を行った最初の 6 例については、病理染色や定量の方法などの試験方法を確定するために、症例単位での検討が行われ、残る 29 例が剖検コホートの評価可能集団とされた。なお、6 例による検討の結果に

伴う、治験実施計画書、Independent Review Charter または神経病理学的解析計画書に大幅な変更はなかった。登録された特異度コホート 74 例全例で有効な PET 画像が得られた。特異度コホートの 74 例中 47 例が、既知の遺伝子リスクファクターである ApoE ε -4 を有さない非 ApoE ε -4 保因者として識別され、特異度コホートにおける評価可能集団とされた。各コホートにおいて本化合物が投与された計 226 例が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要目的は、剖検コホートの評価可能集団における PET 画像の半定量的スコアと剖検脳の Aβ 負荷の相関、及び特異度コホートの評価可能集団における PET 画像の定性的評価の特異度を評価することとされた。

剖検コホートにおける PET 画像の半定量的スコアと剖検脳の Aβ 負荷の散布図は図 6 のとおりで、両者の間には統計学的に有意な相関が認められた (Spearman の順位相関係数  $\rho = 0.78$ 、 $p < 0.0001$ 、95%信頼区間 : [0.58, 0.89]、29 例、有意水準 : 片側 5%)。

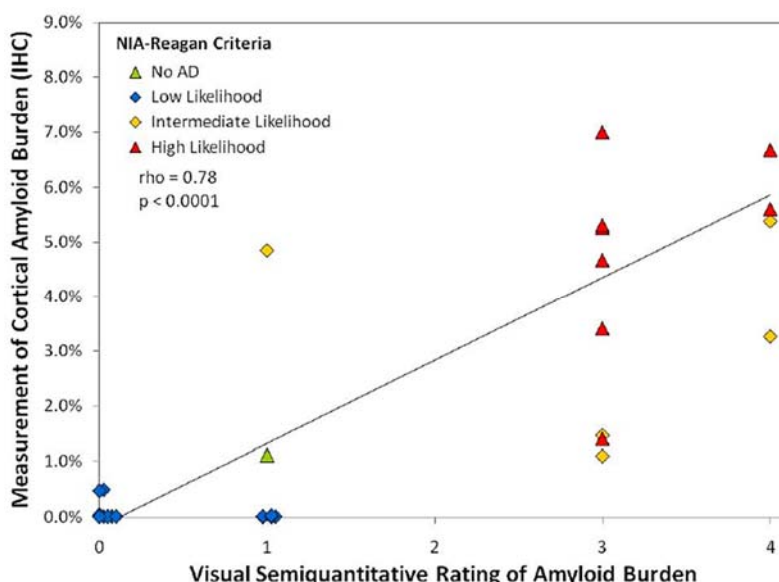


図 6. PET 画像の半定量的スコアと剖検例の Aβ 負荷の散布図 (剖検コホートの評価可能集団)

PET 画像による定性的評価では、特異度コホートの評価可能集団 47 例中 47 例が Aβ 陰性であり、特異度は 100% (95%信頼区間 : [91%, 100%]) であり、事前に設定した評価の基準値である 90%を上回った。

安全性について、有害事象の発現割合は 8.4% (19/226 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は、頭痛 5 例、疲労 2 例、不眠症 2 例であった。死亡が 1 例認められ、本化合物投与から約 29 時間後に反応なしの状態で見つかり、その後死亡が確認された。死因は急性呼吸不全とされ、本化合物投与との因果関係は治験担当医師により「ほとんどなし」と判断された。有害事象による中止、その他の重篤な有害事象は認められなかった。



⑤ 海外第Ⅲ相試験（添付資料チ-1-5、試験番号 A16、2009 年 2 月～2011 年 3 月）

A07 試験の剖検コホートの追跡調査として、評価者盲検非対照試験が海外 22 施設で実施された。

主な選択基準は、A07 試験に組み入れられ、登録された州及び死亡した州の法的要件に準じた献脳に同意している被験者の中で、A16 試験の参加に同意した被験者とした。

本試験では、A07 試験で登録された剖検コホートを A07 試験終了後 12 ヶ月にわたり追跡調査し、追跡中に死亡し新たに剖検が実施された被験者の剖検脳と、A07 試験で得られた剖検脳が本試験の評価対象とされた。PET 画像については、A07 試験時に得られた画像が用いられた。PET 画像は、独立した 5 名の評価者によって、それぞれ盲検下で Aβ陽性又は Aβ陰性と評価（定性的評価）され、評価者間で結果が不一致であった場合には、多数決による結果を採用した。また、PET 画像の半定量的評価として、A07 試験での評価者とは独立した 3 名の評価者により、Aβ負荷を 0（Aβなし）～4（高レベルの Aβ凝集体）の 5 段階で評価された結果（半定量的評価）を採用した。剖検脳は、独立した神経病理学者が盲検下で、修正版 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease（以下「CERAD」という。）基準に基づく定性的病理診断、及び抗アミロイド抗体を用いた定量的免疫染色法における染色領域の割合を定量的に評価した（剖検脳の Aβ負荷）。

A07 試験終了時に生存していた剖検コホート 110 例のうち、同意を撤回した 2 例を除く 108 例のうち、A16 試験完了時までさらに 29 例が死亡し、そのうち 5 例が剖検への同意を撤回した。よって、有効な PET 画像及び分析のために利用できるデータは 24 例から得られ、A07 試験で試験が完了した 35 例を加えた 59 例が主要評価集団とされた。

有効性について、主要目的は病理診断を真のスタンダードとした場合の PET 画像の定性的評価の診断能（感度、特異度）及び PET 画像の半定量的評価結果と剖検脳の Aβ負荷との相関を評価することとされた。

病理診断を真のスタンダードとした場合の PET 画像の定性的評価の診断能の結果は、表 7 のとおりであった。感度は 92%（36/39 例、95%信頼区間：[78%, 98%]）、特異度は 100%（20/20 例、95%信頼区間：[80%, 100%]）、陽性的中率は 100%（36/36 例）、陰性的中率は 87%（20/23 例）であり、感度及び特異度は事前に設定された評価の基準値である 80%を上回った。

表 7. CERAD による病理診断を真のスタンダードとした場合の PET 画像の定性的評価結果の診断能（主要評価集団）

		神経病理学者による CERAD 診断	
		陽性	陰性
PET 画像における Aβ負荷の定性的評価 症例数 (%)	陽性 (Aβ+)	36 (92.3%)	0 (0%)
	陰性 (Aβ-)	3 (7.7%)	20 (100%)

PET 画像の半定量的評価結果と剖検脳の Aβ負荷との相関について、Spearman の順位相関係数は 0.76（95%信頼区間：[0.62, 0.85]、59 例）であった。

## ＜総合機構における審査の概要＞

### 1) 本化合物の臨床的位置付けについて

申請者は、本化合物の開発の経緯について、以下のように説明した。AD の患者では脳内に A $\beta$ が蓄積しプラークを形成することが知られているが、脳内 A $\beta$ の蓄積状況を血漿中又は脳脊髄液中の A $\beta$ 濃度から間接的に推定する手法とは異なり、A $\beta$ プラークを構成する A $\beta$ ペプチドに結合する PET トレーサーを用いる画像診断技術では、脳内 A $\beta$ の蓄積の程度を直接評価できる可能性がある。炭素同位体の <sup>11</sup>C で標識した PET トレーサーである <sup>11</sup>C-PIB (本邦未承認) を用いることにより、A $\beta$ プラークの画像診断が可能であることが報告されている<sup>1)</sup> が、<sup>11</sup>C の半減期は 20 分と短く、実際の臨床現場での利用には限界があるため、A $\beta$ に結合する PET トレーサーとして、半減期が 110 分の <sup>18</sup>F で標識した本化合物 (florbetapir (<sup>18</sup>F)) を開発した。

総合機構は、健康高齢者や非 AD の認知症患者における脳内 A $\beta$ の蓄積の程度について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外で実施された本化合物の臨床試験 (A01、A03、A04、A05 及び A07 試験) における有効性評価を統合した結果によると、臨床診断で健康と診断された高齢者のうち約 15%において、PET 画像で A $\beta$ の蓄積が認められた。これは、健康高齢者を対象とした脳内 A $\beta$ 蓄積に関する病理学的研究の結果<sup>9)</sup> とよく合致している。一方、非 AD の認知症患者に関して、臨床診断でレビー小体型認知症と診断された患者の約 57%において、アミロイドイメージングで A $\beta$ の蓄積が見られたとの報告があり<sup>10)</sup>、病理学的には AD を示す病理所見と、レビー小体型認知症を示す病理所見はしばしば混在することが報告されている<sup>11)</sup>。また、<sup>11</sup>C-PIB を用いた PET 画像で、前頭側頭型認知症患者の皮質における A $\beta$ の蓄積パターンは、健康者で観察される PET 画像と類似していることが報告されており<sup>12)</sup>、さらに、Engler らにより、臨床的に前頭側頭型認知症と診断された患者 10 例中 8 例では A $\beta$ の蓄積がほとんどあるいはまったく認められなかったが、2 例に A $\beta$ の蓄積が認められたと報告されている<sup>13)</sup>。以上のように、程度は異なるものの、AD 患者でなくとも、健康高齢者及び非 AD の認知症患者においても A $\beta$ の蓄積が認められる場合がある。

総合機構は、本化合物による画像診断以外の方法により AD と診断される患者の中で、本化合物を用いた PET 画像検査により適切に非 AD の認知症と診断される患者の割合はどの程度と想定しているのか、その根拠とともに説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第 II 相試験 (A05 試験) 及び国内第 II/III 相試験 (J05 試験) において、種々の選択・除外基準を踏まえ、臨床的に強く確信をもって AD と診断された患者のうち、それぞれ 24%及び 20%の患者が本化合物を用いた PET 画像検査で A $\beta$ 陰性であった。他にも認知症専門医による臨床診断と病理学的診断の一致率の検討から、臨床的に AD と診断された患者のうち、約 20%が病理学的診断では非 AD と診断されたとする報告もあり<sup>14)</sup>、A05 試験及び J05 試験で得られた結果に類似している。申請者が実施した臨床試験や認知症専門医が臨床的に AD を診断する状況では、臨床的に AD と診断された

患者のうち 20%程度が PET 画像で A $\beta$ 陰性であったことから、実臨床の確定診断が必要となるような状況下ではそれよりも高い割合の患者が A $\beta$ 陰性であり、非 AD と診断されると想定される。

総合機構は、以上の議論も踏まえ、本化合物を用いた PET 画像検査の具体的な目的、対象となる患者、及び臨床的なメリットを説明した上で、AD 診断における本化合物による画像診断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、以下のように回答した。本化合物を用いた PET 画像検査の具体的な目的は、AD が疑われる認知機能障害を有する患者の A $\beta$ プラークを可視化し、AD 診断の精度を上げることである。本化合物を用いた PET 画像検査の対象は、客観的に認知機能障害の訴えがあり AD が疑われるが、認知症専門医が、血液検査、磁気共鳴画像（以下「MRI」という。）や単一光子放射断層撮影（以下「SPECT」という。）等の画像検査、及び神経心理学的検査等による包括的な検査を行っても診断がなお不確実な患者であり、当該患者における脳内 A $\beta$ の蓄積の程度を知ることによって、診断精度が上がり、治療方針が定まる可能性があると想定できる患者群である。米国のガイドライン<sup>15)</sup>においては、アミロイドイメージング検査を実施することが適切な患者群として、「持続的に進行するが、原因が不明の軽度認知機能障害患者」、「非典型的な臨床過程、あるいは病因論的に複合的な症状を示すなど、不明確な臨床症状を示すことから、possible AD の中核臨床診断を満たす患者」、「早発性（65 歳以下とされることが多い）で進行性の認知症を有する患者」が挙げられている。これらの患者群が受ける臨床的なメリットは、本化合物による画像検査によって、より適切な治療を受けることができる可能性が上がること、検査計画が変わり、より効率的な検査を受けられる可能性が上がること、患者自身が自身の病状について知ることができることが挙げられる。以上を踏まえ、AD の診断における本化合物を用いた PET 画像検査の臨床的位置付けを以下のように考える。AD 患者以外にも健康高齢者や一部の非 AD の認知症患者でも A $\beta$ の蓄積は認められるため、認知症専門医により、まず客観的な認知機能障害があることを確認した上で包括的な検査を行い、総合的な診断を行うべきであり、その結果、臨床上 AD と疑われた患者に対し、本化合物を用いた PET 画像検査により脳内 A $\beta$ の蓄積の有無を知るとは、治療方針の決定、検査計画の変更等に有益となるものと考え。A16 試験で示されたように病理診断を真のスタンダードとした場合の本化合物を用いた PET 画像検査の陰性的中率は 87%であり、本化合物での PET 画像検査が A $\beta$ 陰性である場合は、患者の認知機能障害が AD に起因する可能性が低いことを意味しており、臨床上有用な情報である。

総合機構は、以下のように考える。臨床症状等、既存の方法により AD をすべて確実に診断することは容易ではないが、認知症疾患治療ガイドライン 2010 追補版（2012 年、日本神経学会）において、AD の診断基準の一つに脳内 A $\beta$ 蓄積のバイオマーカーとして「アミロイド PET 陽性」であることが記載されており、脳内 A $\beta$ の蓄積に関する情報は、AD の診断根拠の一つとして重要であると考え。国内外の臨床試験成績から、本化合物を用いた PET 画像検査は、脳内 A $\beta$ 蓄積の有無という新たな情報を臨床現場に与え得ることが示されてお

り（「3）有効性について」の項参照）、本化合物を用いた PET 画像検査により AD の診断精度の向上が期待でき、それにより適切な治療が選択される患者が増える可能性が示唆されている。安全性についても臨床的に許容可能であること（「4）安全性について」の項参照）を踏まえると、本化合物を、既存の診断方法を基に包括的に検討しても AD か否かの診断がなお不確実な患者における脳内 A $\beta$  プラークを可視化できる画像診断ツールの一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると考える。一方で、一部の健康高齢者及び非 AD の認知症患者においても脳内 A $\beta$  の蓄積が認められること、及び現時点では、既存の診断方法の一部が本化合物を用いた PET 画像検査により置き換えることが可能とまでのエビデンスは得られていないことから、本化合物を用いた PET 画像検査の結果を得たとしても、基本的には現在行われている検査等も判断材料とする必要はあり、それらの情報に脳内 A $\beta$  の蓄積状況も加味して総合的に AD の診断をする必要がある。また、上述のとおり脳内 A $\beta$  の蓄積が認められたとしても、AD ではない場合があることや、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おける本化合物を用いた PET 画像検査の意義は不明確であり、スクリーニング検査としては用いるべきではないと考える。

## 2) 臨床データパッケージについて

申請者は、本化合物の開発において以下のような戦略を適用した。

①国内第 I 相試験（J02 試験）、海外第 I 相試験（A02 試験）及び海外第 I 相試験（A03 試験）の結果から日本人と外国人での本化合物の体内動態について比較を行う、②国内第 II/III 相試験（J05 試験）と海外第 II 相試験（A05 試験）の結果から本化合物投与後の皮質平均の SUVR 及び A $\beta$  陽性の割合について比較を行う、③以上の結果が類似していたと判断できる場合、神経病理学的所見と PET 画像所見の一致性を評価した海外第 III 相試験（A07 及び A16 試験）を利用して国内臨床データパッケージを構成する。

以上の臨床データパッケージの構築について、申請者は、以下のように説明した。

### ① 内因性及び外因性民族的要因の異同について

本化合物は、放射性体内診断薬であり、静脈内投与によりマイクロドーズで単回使用される。また、本化合物の標的となる脳内 A $\beta$  プラークへの結合及び結合部位の脳内分布に関して民族差は考えにくく、国内第 I 相試験（J02 試験）と海外第 I 相試験（A02 及び A03 試験）の比較から、日本人と外国人での体内動態は類似していた。外因性の民族的要因に関して、AD の臨床診断では、日本及び米国ともに診断基準として NINCDS/ADRDA 又は Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders the fourth edition（DSM-IV）が、スクリーニング検査として MMSE が、画像検査としてコンピュータ連動断層撮影（以下「CT」という。）及び MRI が用いられており、いずれの診断方法も国内外のガイドラインで推奨されている。また、AD の薬物療法についても、日本と米国で同様の薬剤（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン）が承認されている。以上より、本化合物の臨床評価に影響する

ほどの内因性及び外因性民族的要因の差異は見られないと考えられた。

## ② SUVR 及び PET 画像読影による A $\beta$ 陽性であった被験者の割合の異同について

J05 試験と A05 試験の結果の類似性を検討するために、J05 試験の計画時に以下の判断基準を設定した。

- ・ J05 試験においても A05 試験と同様に、SUVR 及び PET 画像読影による A $\beta$ 陽性であった被験者の割合（以下「A $\beta$ 陽性割合」という。）が AD 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者の順に高いこと。
- ・ J05 試験においても A05 試験と同様に、AD 患者の皮質平均の SUVR が、認知機能が正常な被験者の皮質平均の SUVR に比して有意に高いこと。

J05 試験の結果、AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者の皮質平均の SUVR の平均値はそれぞれ 1.271、1.112、1.022、AD 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者の A $\beta$ 陽性割合はそれぞれ 80.0%、33.3%、16.7%であり、SUVR 及び A $\beta$ 陽性割合ともに、AD 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者の順に高いことが確認された。また、AD 患者の SUVR は認知機能が正常な被験者の SUVR に比して統計学的に有意に高かった。以上より、J05 試験の結果は A05 試験の結果に類似していると考えられた。

上記①及び②の結果を踏まえると、本化合物投与時の PET 画像の所見に核医学診断としての国内外差がないとみなすことができ、神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した海外第Ⅲ相試験（A07 及び A16 試験）の成績を国内の申請臨床データパッケージにおける評価資料として利用することが可能であると判断した。

総合機構は、以下のように考える。J02 試験と A02 試験及び A03 試験との比較結果、及び AD の診断体系等の医療環境に関する申請者の説明も踏まえると、国内外の試験実施地域において、本化合物の臨床評価の結果に影響するほどの内因性及び外因性民族的要因の差異は見られないとする申請者の説明は妥当である。また、SUVR 及び PET 画像読影による A $\beta$ 陽性割合についても、J05 試験と A05 試験の比較結果から、日本人と外国人との類似性が示されたと判断できることから、神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した海外第Ⅲ相試験（A07 及び A16 試験）の成績を日本人における有効性及び安全性の評価に利用することは可能と判断した。

## 3) 有効性について

### ① 神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性について

申請者は、神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した海外第Ⅲ相試験（A07 及び A16 試験）の成績について、以下のように説明した。

A07 試験においては、本化合物による PET 画像は剖検時のアミロイド組織病理学的所見と統計学的に有意に相関しており、A $\beta$ の蓄積が認められない被験者では、本化合物による PET 画像はすべて陰性であり特異度は 100%であった。また、A07 試験の剖検コホートの追

跡調査を行った A16 試験では、評価可能な PET 画像及び剖検データが得られた被験者を主要評価集団とし、CERAD の病理診断に対する PET 画像による定性的な読影の感度及び特異度を検討した結果、Probable/definite AD を検出する感度は 92% (95%信頼区間:[78%, 98%])、特異度は 100% (95%信頼区間:[80%, 100%]) といずれも事前に定めていた評価の基準値 (80%) を超えていた。また、A16 試験において、病理診断を真のスタンダードとした場合の本化合物を用いた PET 画像検査の陰性的中率は 87%であり、本化合物での PET 画像検査が A $\beta$ 陰性である場合は、患者の認知機能障害が AD に起因する可能性が低いことを意味しており、臨床上有用な情報となると判断した。

総合機構は、A07 試験では特異度が 90%を上回ることを、A16 試験では感度及び特異度の点推定値が 80%を上回ることを、満たすべき基準として事前に設定した根拠をそれぞれ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A07 試験の特異度コホートにおける評価基準は、病理学における文献<sup>16)</sup> から、AD に関する既知の遺伝的リスクファクターである ApoE  $\epsilon$ -4 を有しない若年健康被験者では、A $\beta$ の蓄積がないと予想され、その仮定の下では、90%~100%の被験者において A $\beta$ 陰性を判別できると考えられたことから本評価基準として設定した。A16 試験の感度及び特異度の基準は、公表された臨床研究の結果<sup>14)</sup> から、専門医による臨床診断は感度が 80%未満、特異度が 70%未満と考えられ、本化合物を用いた PET 画像診断での A $\beta$ 検出感度が、少なくとも専門医による臨床診断での感度より高い場合、特異度が十分に高いことが確認できれば、臨床医は、より高い確信度をもって AD の可能性を否定することができる。以上を踏まえ、PET 画像が臨床診断評価と合わせてより有益な情報を与えるための基準として、感度及び特異度を 80%と設定した。

総合機構は、A07 試験における有効性の主要な評価の 1 つである「PET 画像の半定量的スコアの中央値と定量的免疫染色法を用いた剖検例の皮質 A $\beta$ 負荷の相関」(30 ページ 図 6 参照)において、PET 画像の半定量的スコアの中央値毎の A $\beta$ 負荷にはばらつきが認められた理由を考察したうえで、このようなばらつきを踏まえても、半定量的スコアによる評価に意義があると考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PET 画像の半定量的スコアの中央値毎の A $\beta$ 負荷にはばらつきが認められた理由として、免疫染色法と PET 撮像手法におけるサンプリング部位の違い(脳切片と脳全体)、及び定量的免疫染色法に特有の測定誤差の影響が考えられる。PET 画像が脳の対象領域全体を用いるのに比べ、免疫染色法では脳の対象領域のうち限られた領域における限られた切片を用いるため、評価に用いた切片によるばらつきが生じやすいと考える。また、本化合物が A $\beta$ プラークのうち、fibrillar amyloid を可視化するのに対し、免疫染色法で用いる 4G8 抗体はすべてのタイプのアミロイド(diffuse、fibrillar、oligomers)を検出するという点も、ばらつきが認められた理由の一つと考える。これらのばらつきがあっても、PET 画像の半定量的スコアの中央値と定量的免疫染色法を用いた剖検例の A $\beta$ 負荷には統計学的に有意な相関が認められた。さらに、本化合物を用いた PET 画像検査におい

て A $\beta$ 陰性の結果により AD の可能性を否定することは重要な臨床上的有用性であり、本試験において、A $\beta$ 陰性に該当する半定量的スコアの低い部分においては、病理診断結果のばらつきがほとんど見られていないことは注目すべき点であると考えられる。以上より、本化合物を用いた PET 画像の半定量的評価は、A $\beta$ 負荷のレベルを評価する上で意義があると考ええる。

総合機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（A07 及び A16 試験）では、認知症の有無に関わらない集団を対象に A $\beta$ の有無を評価しており、申請者が評価基準の設定根拠とした専門医による臨床診断の診断能に関する文献報告の集団とは患者背景が異なると想定されることから、専門医による臨床診断の診断能と本化合物による PET 画像検査の診断能を単純に比較することはできないものとする。このため、海外第Ⅲ相試験（A07 及び A16 試験）において、事前に規定された評価基準を満たしたことのみをもって本化合物を用いた PET 検査の臨床的意義を判断することには限界はある。しかしながら、A07 及び A16 試験における特異度は 100%であり、病理診断により AD ではないと判断された被験者において、本化合物による PET 画像はすべて陰性であったこと、及び A16 試験における陰性的中率は 87%であり許容できる値であったことは、臨床的に AD と診断された患者から非 AD の認知症患者を除外するという本化合物に期待される有用性の一つを支持する結果である。また、定量的免疫染色法を用いた剖検例の皮質 A $\beta$ 負荷の定量的評価結果に一定のばらつきが生じうるといふ申請者の説明は妥当であり、PET 画像の半定量的スコアの中央値毎の A $\beta$ 負荷にばらつきが認められたという結果は PET 画像の半定量的スコアを用いて評価された本化合物の有効性を否定するものではないと考える。さらに、国内臨床試験（J02 試験、J05 試験）の結果は、海外臨床試験（A02 試験、A05 試験）の結果とほぼ整合していることも踏まえると、本邦でも、AD 診断における本化合物を用いた PET 画像検査で海外と同様の有用性が期待できるものと判断した。

## ② 偽陽性及び偽陰性について

総合機構は、国内外の臨床試験で認められた、本化合物による画像評価での偽陽性及び偽陰性の要因となる因子等について試験成績を基に検討した上で、適正使用に関する方策を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A16 試験において、本化合物を用いた PET 画像による定性的評価結果及び剖検により得られた神経病理学的評価結果を比較し、PET 画像の感度及び特異度を評価した結果、両評価結果に不一致が認められた症例も存在した。これらの症例を表 8 に示し、偽陽性・偽陰性を減らす方策に関して以下に述べる。

表 8. 本化合物を用いた PET 画像と剖検により得られた神経病理学的評価結果で  
不一致が認められた症例

A07 試験 被験者 ID	PET 画像撮像から剖検ま での期間 (月)	神経病理学的評価 <sup>1</sup>	A16 試験における PET 画像 による定性的評価
054-001	22	Probable AD	Negative (0+/5-)
137-002	14	Probable AD	Negative (0+/5-)
522-003	5	Probable AD	Negative (2+/3-)

1. CERAD 分類による神経病理学的診断

被験者番号 054-001 (MCI 患者) 及び 137-002 (AD 患者) において、PET 画像は A16 試験に参加した全 5 名の読影者により陰性と判定されたが、神経病理学的評価においては A $\beta$  プラークの蓄積レベルが中等度と評価された。この診断不一致の理由として、これらの症例では撮像時期と剖検時期の間隔がそれぞれ 22 ヶ月及び 14 ヶ月と離れており、この間に A $\beta$  プラークの蓄積レベルが進行した可能性が示唆された。被験者番号 522-003 (AD 患者) において、神経病理学的評価ではすべての読影者が陽性と評価された一方、PET 画像は 5 名中 3 名の読影者が陰性と評価しており、画像の評価が困難な症例であったと考えられる。これは、PET 画像のノイズ、PET 画像の不鮮明さ、脳回の菲薄化等により画像の解釈が困難となり、偽陽性・偽陰性の要因となる可能性を示唆するものと考えられた。偽陽性及び偽陰性の要因及びこれらを減らすための方策を明記した医師訓練プログラムを準備することとしている。

上記の医師訓練プログラムでは、PET 画像において灰白質の位置及び白質/灰白質境界部が不明瞭な症例で、直近もしくは同時撮影した CT と MRI の画像がある場合には、PET 画像の放射線活性と灰白質の解剖との関連性を明らかにするため、PET-CT 又は PET と MRI の融合画像を観察することを推奨する予定である。医師訓練プログラムについては現在準備中であるが、本化合物を用いた PET 画像の読影方法に関するコンピュータを用いた訓練方法であり、米国読影者向けの訓練プログラムと同様の内容を日本語で提供する予定である。

本化合物を用いた PET 画像検査のオーダー及び検査結果を用いた診断については、AD 等、認知症を伴う各疾患に関する十分な治療経験を持つ医師のもとで行われる必要があると考える。本化合物を用いた PET 画像検査を実施する医師の条件としては、核医学 (特に PET) に関する十分な知識があり、得られた画像において真の所見なのかアーチファクトなのかを見分ける能力を有すること及び適切な条件での画像を再構成できる知識を有することが求められる。そのため、本化合物を用いた PET 画像検査を実施する医師は、日本核医学学会により認定を受けた核医学専門医又は PET 核医学認定医で、かつ申請者が提供する日本人読影者への訓練プログラムを完了した医師である必要があると考える。

総合機構は、以下のように考える。本化合物での PET 画像検査が A $\beta$ 陰性であった場合に



は、ADの可能性は否定できることが本化合物の主要な意義であるのならば、偽陰性が認められたことは重要視する必要がある。海外臨床試験で認められた本化合物による偽陰性の要因として挙げた申請者の説明については、撮像時期と剖検時期の間でのA $\beta$ プラークの蓄積レベルの進行の度合いを確認することはできないが、一方、PET画像でのノイズや不鮮明さ、脳回の菲薄化等が画像の読影結果に影響する可能性はあるものとする。海外臨床試験では偽陰性が認められており、本化合物を用いたPET画像検査により、偽陰性が生じる可能性があること、及びPET画像のノイズや不鮮明さ、脳回の菲薄化等の、偽陽性及び偽陰性につながる可能性のある要因を臨床現場に情報提供すると共に、海外と同様に本邦でも適切な訓練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徹底する必要があるものとする。

### ③ J05試験における読影方法について

総合機構は、J05試験におけるPET画像評価者について、日本人読影者とせず米国の放射線科医もしくは核医学専門医とした理由について説明するよう求めた。また、日本人読影者によっても適切なトレーニングを実施すれば米国の放射線科医もしくは核医学専門医と同様の診断ができることを示すよう求めた。

J05試験の目的は、日本人に本化合物を投与した後のPET画像の画像特性を評価し、A05試験結果と比較することであった。両試験におけるPET画像の画像特性を比較する上で、評価方法を可能な限り同一とするため、A05試験と同様に米国の放射線科医又は核医学専門医を評価者とした。また、日本人読影者においても、米国読影者と同様の診断ができることを確認するため、英語での対面型トレーニングを受講した5名の日本人PET核医学認定医が、J05試験で得られたPET画像の読影を行った。日本人と米国人読影者のMajority Read（読影結果の多数決による判定）を比較した結果、カッパ（ $\kappa$ ）統計量は0.92（95%信頼区間：[0.801, 1.000]）で、日本人読影医の一致率の平均値は85.8%（範囲：79.2~95.8%）あり、ともに高い一致率が得られたことから、日本人読影者においても、米国読影者と同様の読影を行うことができることが確認された。なお、製造販売後の使用を見据え、コンピュータベース・トレーニング（以下「CBT」という。）による医師訓練プログラムの作成も行っている。日本人における読影トレーニングの予備的な検討として、本化合物のPET画像読影の十分な実践経験及び正式なトレーニング経験をいずれも有さない8名の日本人のPET核医学認定医を対象に、60症例のPET画像を用いて、日本語版CBTの学習効果を評価した。日本人読影者の多数決による判定と、専門家委員会の多数決による判定の一致率は、93.3%（56/60症例）、日本人読影者間の一致率の平均値は77.6%（範囲：58.3~93.3%）であった。CBTを受講した各日本人読影者の評価と、専門家委員会の多数決による判定との一致率の平均値は、84.0%（範囲：71.7~93.3%）であり、日本語版CBTにより、本化合物を用いたPET画像読影の方法をおおむね理解できることが示された。一方で、より理解を深めるため、読影の専門家に、対面にて直接読影方法を質問する機会が、トレーニング受講者から求められていたことも踏まえ、製造販売開始直後は、CBTに加え読影の専門家が対面型で読

影方法を指導する機会を設け、読影の習熟度を確保しながらトレーニングを進めることを予定している。この対面型トレーニングの併用により得られる知見を集め、将来の日本での広範な使用を想定した、日本語版 CBT プログラム開発の材料とする予定である。

総合機構は、以下のように考える。J05 試験は、A05 試験との比較を行う上で評価方法を可能な限り同一とするとの観点では、米国の放射線科医又は核医学専門医を評価者としたことは妥当と考える。一方で、本化合物を日本の臨床現場に提供するにあたっては、日本の専門医が読影しても海外と同様の診断ができ、本邦の臨床現場でも国内外での臨床試験で認められた有用性が期待できることを説明できる必要がある。上記の日本人読影医における検討結果から、日本人読影医により、J05 試験における米国の読影医と同様の診断が行える可能性はあるものと考えられ、実際に医療現場に提供する医師訓練プログラムによっても、臨床現場における日本人読影医が、J05 試験における米国の読影医と同様の診断が行えることが確認できることを前提とすれば、国内においても、海外と同様の有効性が期待できることから、本化合物を臨床現場に提供する意義はあるものとする。

#### 4) 安全性について

申請者は、国内外の臨床試験において発現した有害事象について以下のように説明した。J02 試験の有害事象は 7 例中 1 例 (14.3%) に発現した軽度の背部痛のみであり、本化合物投与との因果関係は「関連なし」と判断された。J05 試験で本化合物投与との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は 48 例中 1 例 (2.1%) に認められ、これは認知機能が正常な被験者に認められた倦怠感であったが、当該試験で発現したすべての有害事象は軽度で予想される範囲内であった。海外臨床試験全体では、発現割合が 1%以上の有害事象は 496 例中 8 例 (1.6%) に発現した頭痛のみであった。国内外で本化合物投与による有害事象の発現率は総じて低く、国内外における本化合物の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。国内臨床試験における被験者背景毎の有害事象の発現例数は、MCI 患者 15 例中 1 例 (6.7%) で 2 件、認知機能が正常な被験者 25 例中 6 例 (24.0%) で 9 件であり、AD 患者 15 例では認められなかった。海外臨床試験でも国内臨床試験と同様に、AD 患者、MCI 患者及びその他の認知症患者における有害事象の発現率は、いずれも 5%未満と低く、特定の診断区分に多く発現している事象も認められなかった。以上から、AD、MCI 等の被験者背景毎の安全プロファイルに差異はないと考える。

総合機構は、以下のように考える。以上の申請者の説明、及び海外では製造販売後において特段の安全性上の問題はなく使用されていると考えられることを踏まえると、本化合物により得られるベネフィット(「1) 本化合物の臨床的位置付けについて」の項参照)を考慮し、本化合物を用いた PET 画像検査における安全性は臨床的に許容されるものとする。提出された添付文書(案)においては、臨床試験における副作用の発現状況を情報提供する等、整備する必要があるものとする。

## 5) 効能・効果について

総合機構は、本化合物に関する効能・効果を設定するよう求めたところ、申請者は、効能・効果及びその設定根拠について、以下のように説明した。

認知機能障害の訴えがあり、客観的に AD が疑われるが、認知症専門医が、血液検査、MRI や SPECT 等の画像検査、神経心理学的検査等の包括的な検査を行ってもなお、その診断が不確実で、当該患者の脳内 A $\beta$ プラークの存在を知ることによって、診断精度が上がり治療方針が変わる可能性がある患者群がある。本化合物による PET 画像検査は、A $\beta$ プラークを可視化することによって、包括的な評価で得られた情報にさらに有益な情報を加え、診断の精度を上げ、患者の治療アウトカムを向上させることを可能にすると考える。以上を根拠として、効能・効果を「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」とした。

総合機構は、「3) 有効性について」の項で述べたように、国内外の臨床試験において、本化合物（注射剤）を用いることにより脳内 A $\beta$ プラークに関する情報が得られ診断精度の向上が期待できることが確認されたことから、効能・効果は、申請者が提示したように、以下のとおりとすることが適切と考える。

[効能・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

## 6) 用法・用量について

総合機構は、本化合物に関する用法・用量を設定するよう求めたところ、申請者は、用法・用量及びその設定根拠について、以下のように説明した。

AD 患者及び認知機能が正常な被験者を対象とした A03 試験において、本化合物 111 MBq 及び 370 MBq を投与した際の PET 画像特性及び安全性の評価を行った結果、PET 画像の品質は 111 MBq 群より 370 MBq 群の方が良好であった。また、AD 患者及び認知機能が正常な被験者を対象とした A06 試験において、本化合物投与後 30 分及び 50 分の各時点における PET 画像を比較した結果、AD 患者の小脳に対する皮質平均の SUVR は、投与直後から投与後 30 分まで増加傾向を示し、それ以降は、投与後 90 分までわずかな変化しかみられなかった。以上の結果を踏まえ、国内臨床試験（J05 試験）及び海外臨床試験（A05 試験）においては、370 MBq を投与し、投与後 50 分から PET 撮像を行った結果、国内外で実施した臨床試験結果はほぼ整合しており（「2) 臨床データパッケージについて」の項参照）、本化合物（注射剤）の有効性及び安全性が示された（「3) 有効性について」、「4) 安全性について」の項参照）ことから、本邦においても米国及び欧州で承認されているものと同様の用法・用量及び撮像時間を設定した。

総合機構は、AD 患者を対象とした国内外の臨床試験において本化合物約 370 MBq（10 mCi）相当量の投与、及び撮像時期約 30～50 分後における有効性に意義があり、安全性は

許容可能と考えられることから、本化合物の用法・用量を以下のとおりとすることは妥当と判断した。

[用法・用量]

florbetapir (<sup>18</sup>F) 370 MBq を静脈内投与し、投与 30～50 分後から撮像を開始し、10 分間撮像する。

## 7) 製造販売後調査について

本品の製造販売後調査について、申請者は次のように説明した。

本品は、操作者の被曝を避け、遠隔・自動的に本化合物の注射剤を製造するために用いられるもので、遮蔽された放射線防護設備内部に設置されて稼働するため、患者と直接接することはない。したがって、「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施基準」に関する省令（平成 17 年 3 月 23 日付 厚生労働省令 第 38 号）に基づく製造販売後調査の実施予定はない。

総合機構は、本品の製造販売後調査の必要性について以下のように考える。

本品をはじめとする放射性医薬品合成設備は、合成装置本体より合成・精製される最終生成物に人又は動物の疾病の診断にかかる効能・効果が認められることが、医療機器として製造販売が承認される要件の一つである。したがって、放射性医薬品合成設備の承認事項には、合成装置本体だけでなく、最終生成物の効能・効果も含まれる。本品は、既存の医療機器にはない効能・効果を有する新規 PET 用トレーサーを合成する放射性医薬品合成設備であり、本邦の臨床現場において、本品を使用し、本化合物を投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、当該情報収集を行うことを目的とする使用成績調査を実施することが妥当と考える。申請者に必要な製造販売後調査の実施を検討するよう求め、申請者は以下のとおり説明した。

本化合物及び本品について、日常診療下における安全性・有用性の情報を収集するために製造販売後調査を実施する。当該調査において、患者背景、前治療歴、使用理由、既往歴・合併症、診断名（前後）、認知症罹病歴、認知症所見（評価スケールによる結果）、その他の神経画像診断結果の有無（CT、MRI、PET、SPECT 等）、腰椎穿刺の有無、本化合物投与状況、使用された薬剤、有害事象、医療機器不具合、PET 撮像結果、PET 撮像後の診断の確信度の変化等を調査する。

総合機構は、申請者が提示した計画は妥当と判断した。

## 8) 専門協議の結果及び対応

### ① 本化合物の臨床的位置付けについて

本化合物を用いた PET 画像検査の臨床的位置付けに関する総合機構の判断（「1）本化合物の臨床的位置付けについて」の項参照）について、専門委員により支持された。なお、専門委員より、本化合物は、AD 治療薬の臨床試験において客観的に Aβ プラークの状態を評

価する指標として役立つとの意見があった。

## ② 臨床データパッケージについて

J02 試験と A02 試験及び A03 試験との比較結果、J05 試験と A05 試験の比較結果から、神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した海外第Ⅲ相試験(A07 及び A16 試験)の成績を日本人における有効性及び安全性の評価に利用することは可能とした総合機構の判断は、専門委員により支持された。

## ③ 有効性について

病理診断と本化合物を海外第Ⅲ相試験における特異度及び陰性的中率の結果から臨床的に AD を疑われた患者から非 AD の認知症患者を除外するという本化合物に期待される有用性の一つを支持する結果であるとした総合機構の判断、及び国内臨床試験(J02 試験、J05 試験)の結果は、海外臨床試験(A02 試験、A05 試験)の結果と整合していることも踏まえると、本邦でも、AD 診断における本化合物を用いた PET 画像検査で海外と同様の有用性が期待できるとした総合機構の判断は、専門委員により支持された。

また、海外臨床試験では本化合物を用いた PET 画像検査において偽陰性が認められていることや、PET 画像のノイズや不鮮明さ、脳回の菲薄化等の、偽陽性及び偽陰性につながる可能性のある要因を臨床現場に情報提供すると共に、海外と同様に本邦でも適切な訓練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徹底する必要があるとの総合機構の判断について議論された。

専門委員より、総合機構の判断を支持するとの意見、適切な訓練プログラムにより訓練を受けた者が読影できる施設以外では本検査が実施できないような方策も求められるとの意見、本化合物を用いた PET 画像検査により偽陰性や偽陽性が一定の割合で起こるものであり、本化合物を用いた PET 検査のオーダー及び結果判定については、これら偽陽性及び偽陰性の要因を熟知した専門医が、読影には PET 核医学専門医や核医学専門医が当たるべきであるとの意見等が出された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、総合機構は、申請者に対し、本化合物を臨床現場に提供するにあたり、本化合物を用いた PET 検査のオーダー及び結果判定、本化合物を用いた PET 検査画像の読影を行う医師や施設等をどのように限定する予定であるのか、具体的な方策を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、日本認知症学会-日本神経学会-日本核医学会合同アミロイドイメージングガイドラインワーキンググループにおいて、アミロイドイメージング適正使用のためのガイドラインを準備中であり、20██年██月に公表予定との情報入手している。当該ガイドラインにおいては、読影医としては、日本核医学会が定める読影解析法に関わる教育プログラムを修了した医師であり、かつ、本化合物について申請者が提供する読影者トレーニングを完了した者であることが条件として設定される予定とのことである。施設要件として、薬剤合成環境、合成装置、品質管理体制等に関しては日本核医学

会が定める PET 薬剤製造施設認証を、撮像関連機器管理、撮像プロトコル、画像再構成プロトコル、画像品質に関しては PET 撮像施設認証を受けた施設が条件として設定される予定とのことである。申請者としては、上記ガイドラインの記載要件の抜粋を適正使用ガイドに記載し、情報提供する予定である。

本化合物を用いた PET 画像検査のオーダー及び検査結果を用いた診断に関しては、上記のガイドラインにおいて、認知症に関する教育プログラムを受け、一定以上の経験を有することが条件とされる認知症関連学会が認定する専門医が行うことが条件とされるとのことである。申請者としては、適正使用ガイドにおいて AD の病態やアミロイドイメージングを含む診断の基礎に関する情報を記載し、情報提供する予定である。

総合機構は、上記のアミロイドイメージング適正使用のためのガイドライン案においては、施設要件としては本化合物特有の条件は付されないものの、情報提供資材によりアミロイドイメージングに関する基礎情報が提供された上で、本化合物を用いた PET 画像検査のオーダー及び検査結果を用いた診断を行う医師、並びに読影者に関する上記のガイドラインの内容が遵守されれば、本化合物を用いた PET 画像検査は適切に実施されるものと考え、申請者の回答を了承した。

#### ④ 安全性について

国内外臨床試験における有害事象の発現状況及び海外での製造販売後における安全性情報を踏まえると、本化合物を用いた PET 検査における安全性は臨床的に許容されるものと考えられるが、提出された添付文書（案）の記載は不十分であり、臨床試験における副作用の発現状況を情報提供する整備等が必要であるとした総合機構の判断は、専門委員により支持された。

#### ⑤ 効能・効果について

AD 患者を対象とした国内外の臨床試験の成績及び臨床的位置付けを考慮し、本化合物の効能・効果は以下のとおりとすることが妥当とした総合機構の判断は、専門委員により支持された。

[効能・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

#### ⑥ 用法・用量について

AD 患者を対象とした国内外の臨床試験において、本化合物 370 MBq 投与を静脈内投与し、投与 30～50 分後に 10 分間 PET 撮像した際の、AD の診断における本化合物を用いた PET 画像検査の有用性が確認されていると判断し、本化合物の用法・用量は以下のとおりとすることが妥当とした総合機構の判断は、専門委員により支持された。

[用法・用量]

florbetapir (18F) 370 MBq を静脈内投与し、投与 30～50 分後に 10 分間撮像する。

#### ⑦ 製造販売後調査について

申請者から提出された製造販売後調査計画案は妥当との総合機構の判断について、専門委員より、仮に調査期間内に剖検による病理標本が得られた場合、海外第Ⅲ相試験（A07 及び A16 試験）と同様に、病理診断の結果と本化合物を用いた PET 検査の診断結果の比較が可能となるようなデザインを予め計画することが望ましいとの意見が出されたが、最終的には、本邦で剖検による病理標本が得られる機会は非常に限られると想定され、意義のある結果が得られるかは不明であることから、本化合物の製造販売後調査としては剖検例を収集することを必須とする必要まではないとのことで専門委員の意見は一致し、総合機構の判断は支持された。

#### 4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

##### <適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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

##### <GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断>

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（チ-1-1 及びチ-1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、治験機器に記載すべき事項の一部を記載していなかったことが認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、総合機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、AD が疑われる認知機能障害を有する患者に対して、脳内 Aβ プラークの可視化を目的とする PET 用トレーサーを合成する放射性医薬品合成設備である。

本品の審査における主な論点は、(1) 本品を用いて生成される本化合物の臨床的位置付けについて、(2) 読影医のトレーニングについて、(3) 本品製造販売後の医療現場における注射剤としての本化合物の品質保証について、であった。

##### (1) 本品を用いて生成される本化合物の臨床的位置付けについて

本化合物を用いた PET 画像検査は、国内外の臨床試験成績から臨床的に有用と考えられる診断能をもって、AD の診断根拠となる脳内 Aβ の蓄積状況という新たな情報を与え得ることが示されているものとする。本化合物を用いた PET 画像検査により AD の診断精度の向上が期待でき、臨床的に AD か否かの診断がなお不確実な患者においては、本化合物を

用いた PET 画像検査により、脳内 A $\beta$ の蓄積があると判断されれば有効性が検証されている AD 治療薬を含む治療計画の開始や継続の判断に寄与する可能性があり、脳内 A $\beta$ の蓄積がないと判断されれば AD 以外の原疾患の再検索を経た適切な治療計画への修正に寄与する可能性がある。安全性についても臨床的に許容可能であることも踏まえると、本化合物を、既存の診断方法を包括的に行っても AD か否かの診断がなお不確実な患者における脳内 A $\beta$ の集積状況を示す画像診断ツールの一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると考える。一方で、脳内 A $\beta$ の蓄積が認められたとしても、AD ではない場合があることや、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おける本化合物を用いた PET 画像検査の意義は不明確であり、スクリーニング検査としては用いるべきではないと判断した。

## (2) 読影医のトレーニングについて

本化合物での PET 画像検査が A $\beta$ 陰性であった場合には、AD の可能性は否定できることが本化合物の主要な意義であるのならば、海外臨床試験で偽陰性が認められたことは重要視する必要がある。本化合物を用いた PET 画像検査では偽陰性が生じる可能性があることや、PET 画像のノイズや不鮮明さ、脳回の菲薄化等の偽陽性及び偽陰性につながる可能性のある要因を臨床現場に情報提供すると共に、海外と同様に本邦でも適切な訓練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徹底する必要があると判断した。また、適正使用に関する申請者の方策として、関連学会の作成するアミロイドイメージング適正使用のためのガイドラインの記載要件を抜粋し、適正使用ガイドに記載し情報提供する対応を妥当であると判断した。

## (3) 本品製造販売後の医療現場における注射剤としての本化合物の品質保証について

本品より製造された本注射剤の使用にあたっては、国内外の臨床試験で確認された有効性及び安全性を確保する観点から、本注射剤製造毎に品質検定を行い、規格に適合した注射剤のみを患者に投与することを本品の使用方法として規定するとともに、品質規格に適合しない注射剤は使用しないことを添付文書にて注意喚起することが妥当であると判断した。また、本注射剤の製造では、本品を設置する医療施設が注射剤の無菌性を担保するための作業環境を構築する等、関連学会の協力の下、必要な措置を講じる必要がある旨を添付文書にて注意喚起する必要があると判断した。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、本化合物（注射剤）は、AD 診断における画像診断ツールの一つとして有用であると考えられるため、本化合物（注射剤）を製造する本品を臨床現場に提供することは有益であると判断した。よって、本品の使用目的を以下に示すように整備し、承認して差し支えないと判断した。

### <使用目的>

本装置は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物である florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) の注射剤を



製造するために用いる。

なお、florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) の効能・効果は、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である。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は、医療機器・体外診断薬部会において、審議されることが妥当であると判断する。

## 引用文献

- 1) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Mathis CA. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci.* (2001); **69**: 1471-84.
- 2) [EMA] European Medical Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2010. Questions and answers on the 'Guideline on the limits of genotoxic impurities'. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002907.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002907.pdf). Accessed Sep 11, 2013.
- 3) [FDA] U.S. Food and Drug Administration. 2008. Guidance for Industry, Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/...Guidances/ucm079235.pdf>. Accessed Sep 11, 2013.
- 4) Zhang W, Oya S, Kung MP, Hou C, Maier DL, Kung HF. F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting A $\beta$  aggregates in the brain. *Nucl Med Biol.* (2005); **32**: 799-809.
- 5) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, Zhang B, Skovronsky D, Trojanowski JQ, *et al.* IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of  $\beta$ -amyloid plaques. *Brain Res.* (2002); **956**: 202-10.
- 6) Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD, Lefterov IM, Koldamova RP, Abrahamson EE, *et al.* Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci.* (2005); **25**: 10598-606.
- 7) Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology.* (2005); **102**: 409-415.
- 8) 松崎靖司. 第5章肝臓・胆道系疾患 Section I. 3.胆汁の生成と分泌. In: 黒川清、松澤佑次,編. 内科学2分冊版[]第2版. 東京: 株式会社文光堂; 2003: p874.
- 9) Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med.* (2009); **360**: 2302-9.
- 10) Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy Body Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry.* (2013); doi:pii: S1064-7481(13)00168-1.
- 11) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* (2005); **65**: 1863-72. Epub 2005 Oct 19. Review. Erratum in: *Neurology.* (2005); **65**: 1992.
- 12) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, Cowie TF, Dickinson KL, Maruff P, Darby D, Smith C, Woodward M, Merory J, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Masters CL, Villemagne VL. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology.* (2007); **68**: 1718-25.
- 13) Engler H, Santillo AF, Wang SX, Lindau M, Savitcheva I, Nordberg A, Lannfelt L, Långström B, Kilander L. In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2008); **35**: 100-6.
- 14) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* (2001); **56**: 1143-53.
- 15) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* (2013); **9**: e-1-16
- 16) Braak H and Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* (1997); **18**: 351-357.