

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アミヴィッド静注
[一 般 名] フロルベタピル (^{18}F)
[申 請 者 名] 富士フイルムRIファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 10 月 31 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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

審査報告書

平成 28 年 10 月 20 日

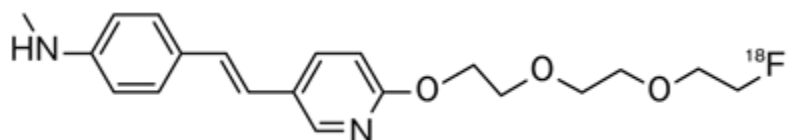
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] アミヴィッド静注
[一 般 名] フロルベタピル (^{18}F)
[申 請 者] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル (1~9 mL) 中、検定日時 (患者への投与日時) においてフロルベタピル (^{18}F) 370 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： $\text{C}_{20}\text{H}_{25}[\text{}^{18}\text{F}]\text{N}_2\text{O}_3$

分子量：359.43

化学名：

- (日本名) (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-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 (^{18}F)
(英名) (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F]fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methylaniline

- [特 記 事 項] 放射性医薬品基準 (案)
[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]

フロルベタピル (^{18}F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

審査報告 (1)

平成 28 年 9 月 8 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] アミヴィッド注射液
(アミヴィッド静注に変更予定)
- [一 般 名] フロルベタピル (^{18}F)
- [申 請 者] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 1 月 28 日
- [剤形・含量] 1 バイアル(1～9 mL) 中、検定日時(患者への投与日時)においてフロルベタピル (^{18}F)
370 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] 本品 370 MBq を静脈内投与し、投与 30～50 分後に 10 分間撮像する。

[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.....	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
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.....	9
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.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
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	15
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.....	17
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.....	34
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	34

[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
ApoE ϵ -4	Apolipoprotein E ϵ -4	アポリポタンパク質 E の対立遺伝子 ϵ -4
AV-105	—	(E) -2- (2- (2- (5- (4- (tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) スチリル) ピリジン-2-イルオキシ) エトキシ) エトキシ) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート
B _{max}	Receptor binding site concentration	最大結合量
CDR	Clinical Dementia Rating (global score)	臨床認知症評価法 (包括スコア)
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	—	最高血漿中濃度
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DLB	Dementia with Lewy bodies	レビー小体型認知症
EOS	End of Synthesis	合成終了時刻
FOB	Functional Observational Battery	機能観察総合評価法
FTD	Frontotemporal dementia	前頭側頭型認知症
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
hERG	Human Ether a-go-go Related Gene	—
HC	Healthy Control	認知機能が正常な被験者
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
¹²⁵ I-IMPY	6-iodo-2-(4'-dimethylamino)-phenyl-imidazo [1,2- α] pyridine	—
IR	Infrared spectroscopy	赤外分光法
K _d	Dissociation constant	解離定数
K _i	Dissociation constant for inhibitor binding	阻害定数
MCI	Mild cognitive impairment	軽度認知機能障害
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	核磁気共鳴
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PIB	Pittsburgh compound B	—
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
SOT	Standard of Truth	真のスタンダード
SUVR	Standardized Uptake Values Ratio	標準取り込み率の比 当該報告においては、小脳の標準取り込み率に対する、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標準取り込み率の平均値 (皮質平均) の比

略語	英語	日本語
VaD	Vascular dementia	血管性認知症
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アミヴィッド注射液
本薬	—	フロルベタピル (^{18}F)

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

本剤は、米国 Avid Radiopharmaceuticals 社により開発された、放射性フッ素 (^{18}F) で標識されたフロルベタピルを有効成分とする、脳内 $\text{A}\beta$ プラークの可視化を目的とした PET 画像検査用の放射性診断薬である。AD の病理学的な特徴の一つとして、脳内での $\text{A}\beta$ の蓄積が認められることが知られており、PET 画像検査により、脳内 $\text{A}\beta$ プラークを可視化することで、AD の診断精度が向上することが期待される。

本薬は、AD が疑われる認知機能障害を有する患者における脳内 $\text{A}\beta$ プラークの密度を評価するための PET 画像検査用の放射性医薬品として、2012 年に米国、2013 年に欧州において承認されて以来、2016 年 4 月現在、33 カ国において承認されている。

国内では、本薬を医療機関で合成するための医療機器として、NEPTIS plug-01（一般的名称：放射性医薬品合成設備、製造販売業者：日本イーライリリー株式会社）が、国内第 II/III 相試験成績等に基づき、2014 年 7 月に製造販売承認されているが、当該医療機器を使用できる設備を有しない医療機関においても、本薬を用いた PET 画像検査を実施することが可能となるように本剤が開発され、今般、NEPTIS plug-01 と同一の臨床試験成績に基づき、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、本剤は薬液充填量及び薬液濃度を一定の範囲内で可変とする製剤である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤の有効成分はフロルベタピル (^{18}F) であるが、製造される本薬は微量であること及び ^{18}F の物理学的半減期は約 110 分と短いことから、製造工程中では本薬を原薬として単離、管理、保管せずに製剤化されるため、原薬の規格及び試験方法は設定されておらず、原薬の安定性に関するデータも提出されていない。したがって、原薬の品質を担保するために重要な中間体である AV-105 について、規格及び試験方法が設定され、安定性も検討されている。

2.1.1 特性

原薬の一般特性として物理学的半減期、壊変形式、放出ガンマ線エネルギー及び比放射能が検討されている。また、本薬の安定同位体であるフロルベタピル (^{19}F) を用いて、性状、溶解性、解離定数（アミノ基及びピリジニウム基）及び分配係数が検討されている。

原薬の化学構造は、フロルベタピル (^{19}F) の構造決定（IR、NMR (^1H -、 ^{13}C 、 ^{19}F -NMR)、MS 及び単結晶 X 線構造解析）により確認されている。

2.1.2 製造方法

____及び____
____を出発物質¹⁾として、____工程及び____工程を経て AV-105 が合成される。その後、____工程、____工程及び____工程を経て本薬が合成される。

重要工程として、____工程、____工程及び____工程が設定されている。

¹⁾ 申請時の出発物質は AV-105 であった（2.R.1 参照）。

2.1.3 AV-105 の管理

AV-105 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン（比濁法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 AV-105 の安定性

AV-105 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、AV-105 は光に不安定であった。

表 1 AV-105 の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	ホウケイ酸褐色ガラスバイアル ＋ポリプロピレン製キャップ	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		24 カ月

以上より、AV-105 のリテスト期間は、ホウケイ酸褐色ガラスバイアルに入れ、ポリプロピレン製キャップで施栓して室温保存するとき、36 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、本薬を 800 又は 1900 MBq/mL（EOS 換算）含有するバルク溶液が 1 バイアル中に表示量として 1.0～9.0 mL 充填されており、検定日時において 1 バイアル中に本薬を 370 MBq 含有する注射剤である。製剤には、L-アスコルビン酸ナトリウム、無水エタノール及び生理食塩液が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX 及び巻締・外観検査・表示からなる工程により製造される。なお、XXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXXXXXX 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）、pH、確認試験（ガンマ線測定法、HPLC）、純度試験〔放射化学的異物（HPLC）、化学的不純物（HPLC）、残留溶媒（GC）、クリプトフィックス 222（比色法）、異核種（ガンマ線測定法）〕、エンドトキシン²⁾、無菌、フィルター完全性試験、不溶性異物及び定量法〔放射能（ガンマ線測定法）、フロルベタピル（HPLC）、L-アスコルビン酸ナトリウム（XXXXXXXXXX）、エタノール（GC）〕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。長期保存試験ではブラケットティング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

²⁾ 「GMP 省令第 12 条に規定する製品の製造所からの出荷の管理についての考え方」（平成 26 年 7 月 15 日 事務連絡）に基づき、出荷の管理を実施

表2 製剤の安定性試験

試験名	放射能濃度 (MBq/mL)	表示液量 (mL)	基準ロット	温度 (°C)	湿度	保存形態	保存期間
長期 保存試験	800	1.0	実生産 3ロット	25	成行き	██████████	8時間
		9.0				██████████ バイアル ^a + ██████████	10.5時間
	1900	1.0				██████████ ゴム栓 +	
		9.0				アルミ栓	10時間
加速試験	>1900	2.0		40			

a：長期保存試験では 10 mL バイアルが用いられ、加速試験では 30 mL バイアルが用いられた

以上より、製剤の有効期間は、██████████ バイアルに充填し、██████████
 ██████████ ゴム栓及びアルミ栓で施栓して、鉛製の遮蔽容器で室温保存するとき、EOS より 7.5
 (800 MBq/mL 製剤) 又は 10 時間 (1900 MBq/mL 製剤) 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等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 出発物質について

機構は、本剤は製造工程中で原薬を単離せずに製剤化されることを踏まえると、██████████ 工程での
 ██████████ となる AV-105 の品質を適切に管理することが本剤の品質を担保する上で重要であるため、AV-
 105 に管理項目を設定するのみではなく、AV-105 の製造工程におけるパラメータ等も適切に管理する必
 要があると判断し、出発物質を AV-105 よりも上流の化合物とするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。AV-105 の重要な構成部分となる ██████████
 ██████████ 及び ██████████
 ██████████ を出発物質とし、適切な管理項目を設定する。また、出発物質として設定した2つの化合物に含まれ
 る不純物及びそれらの化合物の誘導体の挙動並びに除去に関する検討結果を基に、AV-105 の製造工程
 (██████████ 工程及び ██████████ 工程) を重要工程とし、工程パラメータ及び中間体の管理項目を設定する。
 以上の対応により、AV-105 の品質を恒常的に管理できると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、██████████
 ██████████ 及び ██████████ を出発物質とし、AV-105 の
 製造工程を管理することで、AV-105 の品質を適切に管理することは可能と判断した。

2.R.2 新添加物について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える L-アスコルビン酸ナトリウムが含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

L-アスコルビン酸ナトリウムは医薬品添加物規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安
 定性について問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

提出された資料より、機構は、製剤中の使用量での安全性に特段の問題はないものと判断した。

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 Aβ凝集体に対する結合親和性（CTD 4.2.2.4.2、4.2.1.1.1：J Nucl Med 2009; 50: 1887-1894（参考資料））

AD患者由来脳組織ホモジネートを用いて、Aβの選択的リガンドである¹²⁵I-IMPYとAβの結合に対するフロルベタピル（¹⁹F）の阻害作用を検討した結果、K_iは5.5 nmol/Lであった。なお、Aβに高い親和性を有するPIBについて、同一試験系でのK_iは2.8 nmol/Lと報告されている（Nucl Med Biol 2005; 32: 799-809）。

AD患者由来脳組織ホモジネートを用いて、本薬とAβの結合に対するフロルベタピル（¹⁹F）の阻害作用を検討した結果、K_iは2.87 nmol/Lであった。なお、Aβの選択的リガンドであるPIB、GE-067及びBAY94-9172について、同一試験系でのK_iはそれぞれ0.87、0.74及び2.22 nmol/Lであった。

AD患者由来脳組織ホモジネートに本薬を添加し、インキュベートした結果、K_d及びB_{max}はそれぞれ3.72 nmol/L及び8811 fmol/mgであった。

3.1.2 Aβプラークに対する結合選択性（CTD 4.2.1.1.2）

AD患者、AD以外の神経疾患患者及び健康成人より得られた脳の凍結切片及びホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて、本薬の結合量とAβ沈着量及び神経原線維変化（タウ沈着）との相関関係を検討した。本薬の結合量についてはオートラジオグラフィ、Aβ沈着量についてはmodified Bielschowsky銀染色、Campbell-Switzer銀染色、チオフラビンS蛍光染色、及びマウス抗ヒトAβモノクローナル抗体による免疫組織化学染色、神経原線維変化についてはmodified Bielschowsky銀染色及びGallyas銀染色を用いて測定した。Aβ沈着量を測定したいずれの染色法についても、Aβ沈着量とオートラジオグラム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0.66～0.95であった。一方、本薬の結合量と神経原線維変化数との間には相関性は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 中枢神経系及び心血管系受容体に対する結合親和性（CTD 4.2.1.2.1）

放射性リガンド結合試験により、中枢神経系及び心血管系に発現する計46種類のGタンパク質共役型受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対するフロルベタピル（¹⁹F）の阻害作用を検討した結果、フロルベタピル（¹⁹F）は、末梢性ベンゾジアゼピン受容体及び2型小胞モノアミントランスポーターと各リガンドとの結合を阻害し、IC₅₀はそれぞれ8.15及び7.38 μmol/Lであった。

3.3 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 (雌雄各 5 例/群)	FOB	フロルベタピル (¹⁹ F) 単回投与 : 0, 224, 448 µg/kg 反復投与 (28 日間) : 0, 24, 56, 112 µg/kg	静脈内	投与 28 日目において、 24 µg/kg 投与群の雌で 立ち上がり及び毛づくろいの増加が、 56 µg/kg 投与群の雌で 立ち上がりの増加が認められた。	4.2.1.3.3
心血管系	hERG チャンネルを発現 させた HEK293 細胞	hERG 電流	フロルベタピル (¹⁹ F) 12.4 µmol/L	in vitro	hERG 電流がフロルベ タピル (¹⁹ F) 添加前と 比較して 16.7%阻害さ れた。	4.2.1.3.1
心血管系 及び 呼吸系	ビーグルイヌ (雌雄各 4 例)	血圧、心電図、心拍 数、体温、血液酸素 飽和度、呼気終末二 酸化炭素濃度、呼吸 数、一般状態、体重	フロルベタピル (¹⁹ F) 0, 32, 64, 128 µg/kg	静脈内	心血管系及び呼吸系 に影響は認められな かった。	4.2.1.3.4

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 Aβ への結合に関する薬物間相互作用 (CTD 4.2.1.4.1)

本薬と併用される可能性のある薬剤について、AD患者由来脳組織ホモジネート及びAD患者由来脳切片を用いて、本薬とAβとの結合への影響を検討した。検討に用いた薬剤は、非ステロイド性抗炎症薬（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）、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬（メマンチン）、抗不安薬（ジアゼパム）、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、各薬剤の検討濃度は45～97 µmol/Lを上限として設定した。AD患者由来脳ホモジネートを用いた試験において、本薬とAβとの結合を50%以上阻害した薬剤は、セレコキシブ及びtroglitazoneであり、K_iはいずれも10 µmol/L超であった。また、AD患者由来脳切片を用いた試験において、セレコキシブ、ガランタミン及びL-685458は、検討した最高濃度（それぞれ52、54及び60 µmol/L）で阻害作用を示したが、低濃度（それぞれ5.2、5.4及び6 µmol/L）では阻害作用を示さなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、Aβ への結合に関する薬物間相互作用試験において、セレコキシブ及びガランタミンが本薬と Aβ の結合に対する阻害作用を示したことを踏まえ、臨床で当該薬剤を併用投与した際に本薬を用いた PET 画像評価に影響を及ぼす可能性について以下のように説明した。AD 患者由来脳切片を用いた試験において、セレコキシブ及びガランタミンは検討した最高濃度（それぞれ 52 及び 54 µmol/L）で本薬と Aβ の結合に対する阻害作用を示したが、低濃度（それぞれ 5.2 及び 5.4 µmol/L）では阻害作用を示さなかった。ガランタミンを健康成人に最大臨床用量（1 回 12 mg、1 日 2 回）で経口投与したときの定常状態における C_{max} は 81.9 ng/mL（約 0.22 µmol/L）（レミニール錠、医薬品インタビューフォーム、2014 年 11 月改訂）であり、阻害作用を示さなかった濃度である 5.4 µmol/L を大きく下回ることが想定され

る。また、セレコキシブ 200 mg を健康成人男性に 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} は 1107.75 ng/mL (約 2.9 μ mol/L) であり (セレコックス錠、医薬品インタビューフォーム、2015 年 2 月改訂)、最大臨床用量 (1 回 200 mg、1 日 2 回) を経口投与したときの C_{max} は阻害作用を示さなかった濃度である 5.2 μ mol/L を超える可能性はあるものの、セレコキシブの脳脊髄液/血漿中濃度比は 0.008 であり脳移行性が低いこと (Anesthesiology 2005; 102: 409-415) を踏まえると、セレコキシブの脳内濃度が 5.2 μ mol/L を超える可能性は極めて低いと考える。以上より、臨床において、セレコキシブ及びガラントミンと本薬との薬物間相互作用が問題となる可能性は低いと考える。

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、本薬は $A\beta$ と特異的に結合することが示されていることから、本薬を用いた PET 画像検査によりヒトで $A\beta$ の蓄積の有無が検出できる可能性は示されているものと判断した。また、薬力学的薬物相互作用試験において、高濃度のガラントミン又はセレコキシブの存在下では、本薬の $A\beta$ への結合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、ガラントミン又はセレコキシブを臨床用量で投与した場合に、本薬の $A\beta$ への結合が低下する可能性は低く、本薬とガラントミン又はセレコキシブとの併用に関して特段の注意喚起を行う必要はないものと判断した。

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を用いて測定された。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。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.3.1)

雌雄マウスに本薬を 740 kBq (20 μ Ci) で単回静脈内投与したとき、投与 2、60、120 及び 180 分後の血液中放射能濃度は、 2.51 ± 0.31 及び 1.94 ± 0.19 (雄及び雌、以下同順)、 2.37 ± 0.27 及び 2.52 ± 0.23 、 1.96 ± 0.23 及び 1.69 ± 0.11 、 1.39 ± 0.13 及び $1.55 \pm 0.44\%$ 投与量/g であった (雌雄各 3 例/時点)。

4.2 分布 (CTD 4.2.1.1.1 : J Nucl Med 2009; 50: 1887-1894 (参考資料)、4.2.2.3.1)

雌雄マウスに本薬を 740 kBq (20 μ Ci) で単回静脈内投与した後、投与 2、60、120 及び 180 分後に摘出臓器及び組織の放射能を測定した (雌雄各 3 例/時点)。雌雄とも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 (投与部位) (26.82 ± 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 ± 5.38 及び $13.23 \pm 4.21\%$ 投与量/g)、腎臓 (12.75 ± 2.27 及び $9.62 \pm 0.71\%$ 投与量/g)、脳 (7.33 ± 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。血液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 0.79 及び 0.73 であった。

雌サルに本薬を 173.9 MBq (4.7 mCi) で単回静脈内投与したときの白質及び皮質中放射能濃度の推移は図 1 のとおりであった。放射性物質は脳内に急速に移行し、放射能濃度は速やかに低下した。

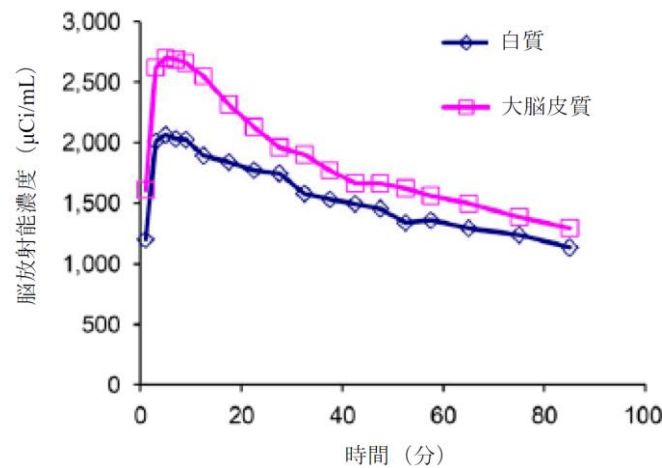


図1 本薬投与後の脳内放射能濃度の推移

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1)

ラット肝ミクロソームに本薬を添加したとき、本薬は速やかに代謝され、インキュベート開始2分後から¹⁸F-AV-160 (本薬の脱メチル化体) が認められた。本薬の生物学的半減期は5分未満と推定された。

4.3.2 *In vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.2)

雄マウスに本薬370～555 MBq (10～15 mCi) を単回静脈内投与したとき、投与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、本薬、¹⁸F-AV-160、¹⁸F-AV-267 (¹⁸F-AV-160のN-アセチル化体)、及び2又は3種類の極性代謝物 (いずれも構造未同定) が認められた (3例/時点)。投与2、10及び60分後において、血漿中全放射能に対する本薬及び代謝物の割合は、本薬が84.5、49.8及び30.3% (投与2、10及び60分後、以下同順)、¹⁸F-AV-160が15.5、33.2及び19.5%、¹⁸F-AV-267が0.0、11.1及び25.3%であった。投与2及び60分後における本薬及び代謝物の脳内放射能濃度は、本薬が 7.33 ± 1.54 及び 1.88 ± 0.14 %投与量/g、¹⁸F-AV-160が 4.49 ± 0.31 及び 1.81 ± 0.10 %投与量/g、¹⁸F-AV-267が 3.08 ± 0.21 及び 1.82 ± 0.04 %投与量/gであった。

4.4 排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の排泄について

本薬の排泄について、申請者が非臨床試験では検討せず臨床試験で検討した旨説明していることから、機構は、臨床試験における検討結果を示した上で、どのような経路で本薬が排泄される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。国内第I相試験 (J02試験) 及び海外第I相試験 (A03試験) において、本薬投与20分以内に投与放射能の90%を超える放射能 (減衰補正あり) が血液中から消失し、次第に血液中放射能に対する極性代謝物の割合が増加した。J02試験では、本薬投与380分後における血漿中の未変化体の割合及び投与60分後における尿中の未変化体の割合は10%未満 (試料中放射能に占める

割合)であった。また、J02試験及び海外第 I 相試験 (A02試験)における全身PET画像及び各組織の被曝線量から、本薬投与後、放射能は肝臓に速やかに移行した後、胆管及び消化管を通じて排泄されることが示されている。さらに、海外第 I 相試験 (A01試験)において、本薬投与200分後までに投与量の17% (減衰補正あり) が尿中に排泄されることが示されている。以上より、本薬は主に肝臓及び胆嚢を通じ糞中に排泄され、一部は尿中からも排泄されることが考えられる。

なお、本薬の臨床用量は極めて微量であり、本薬の非標識体を用いた検討では、血液中、糞中及び尿中濃度が検出限界を下回ると考えること、¹⁸Fの物理的半減期は約110分と短いため、本薬を投与してから糞中排泄されるまでに要する時間を考慮すると、本薬の未変化体や代謝物が尿中及び糞中から排泄される正確な割合や経時的推移を明らかにすることは困難と考える。

機構は、本薬の排泄について、各排泄経路における排泄率を含めた詳細な検討は行われていないが、国内外の第 I 相試験成績に基づく申請者の説明から、本薬は主に肝臓及び胆嚢を通じ糞中に排泄され、一部は尿中からも排泄されることが推定可能と判断した。

4.R.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* の検討において、本薬は急速に代謝され、主要な代謝物は脱メチル化体であった旨を説明している (4.3.1 及び 6.2.1.1 参照)。機構は、当該結果を踏まえ、本薬と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 が本薬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、以下のように説明した。CYPを含め、本薬の代謝に関与する酵素については検討していないが、ヒト血液中及び尿中の本薬の代謝物を検討した結果、脱メチル化体である¹⁸F-AV-160に加えて極性代謝物が認められたことを踏まえると、本薬には複数の代謝経路が存在することが推定される。したがって、併用薬による薬物動態学的薬物相互作用の影響は小さく、临床上問題にならないと考える。また、フロルベタピルとしての予定最大臨床用量は50 µgであること、並びに本薬は投与後速やかに脳及び血液中から消失することから、併用薬が本薬の代謝に影響を及ぼす可能性、及び本薬が併用薬の代謝に影響を及ぼす可能性はほとんどないと考える。以上より、本薬と薬物動態学的な相互作用が懸念される薬剤はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の代謝に関与する酵素は検討されていないが、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、本薬は投与後速やかに複数の経路で代謝されると推定されることが等を踏まえると、本薬の薬物動態学的な相互作用が临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、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.1.3.4)

ラットを用いて、拡張型単回静脈内投与毒性試験が実施された。SD ラット雌雄各群 10 例にフロルベ

タピル (^{19}F) の 0 (溶媒のみ、以下同様)、224 及び 448 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。また、本試験では FOB に基づく観察も実施されたが、いずれの群においても行動異常は認められなかった。ラットにおける最大投与量 (448 $\mu\text{g}/\text{kg}$) は体表面積換算で予定最大臨床用量 (フロルベタピルとして 50 μg 、想定ヒト体重 70 kg) の 100 倍に相当する。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 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フロルベタピル (^{19}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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) は、体表面積換算で予定最大臨床用量 (フロルベタピルとして 50 μg 、想定ヒト体重 70 kg) のいずれも 25 倍であった。

5.2.1 ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.1.3.4)

SD ラット雌雄各群 10 例に、フロルベタピル (^{19}F) の 0、24、56 及び 112 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 4 週間反復静脈内投与し、投与 28 日目には全群について FOB に基づく観察を行った。いずれの群においてもフロルベタピル (^{19}F) の投与に関連した所見は認められなかった。

5.2.2 イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2)

ビーグルイヌ雌雄各群 6 例に、フロルベタピル (^{19}F) の 0、11.2 及び 32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 4 週間反復静脈内投与した。32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌雄でフィブリノーゲンの増加、32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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に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、申請者は、毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2 及び 4.2.3.3.2.1)

フロルベタピル (^{19}F) を被験物質として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞 (ヒトリリンパ球) を用いる染色体異常試験及びラット骨髓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 (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 (ヒトリリンパ球) を用いる染色体異常試験では、代謝活性化系の非存在下でのフロルベタピル (^{19}F) の連続処理により染色体構造異常を有する細胞の増加が認められた。ラット骨髓細胞を用いる小核試験では、遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。以上より、復帰突然変異試験及び染色体異常試験においてフロルベタピル (^{19}F) の遺伝毒性が示唆された。

5.R 機構における審査の概略

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フロルベタピル (^{19}F) の遺伝毒性が示唆されていることから、ヒトにおける本薬投与時の遺伝毒性リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。フロルベタピル (^{19}F) は細菌を用いる復帰突然変異試験で陽性結果を示し、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では代謝活性化系の非存在下でフロルベタピル (^{19}F) を長時間曝露させた場合に染色体構造異常を有する細胞比率の増加が認められた。ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験で陽性結果が認められた最低濃度 ($80.5\ \mu\text{mol/L}$) は、フロルベタピルの予定最大臨床用量における推定最高血液中濃度 ($28\ \text{nmol/L}$ 、ヒト血液量を $5\ \text{L}$ として推定) よりも非常に高いもの (2875 倍) であった。一方、*in vivo* 小核試験では、体表面積換算で予定最大臨床用量の 84 倍に相当する用量をラットに 3 日間反復投与した場合にも遺伝毒性は認められなかった。これら *in vitro* 及び *in vivo* 試験間での遺伝毒性に関する結果の相違は、ラットではフロルベタピル (^{19}F) は静脈内投与後、速やかに体内から消失するのに対し、*in vitro* 試験では、一定濃度のフロルベタピル (^{19}F) 及びその代謝物により持続的に試料が曝露されており、フロルベタピル (^{19}F) の試料又は生体への曝露時間の違いに起因するものであると考える。また、臨床試験成績から、本薬投与後の放射能の体内からの消失は速やかであることが示されており、ヒトにおいて本薬及びその代謝物が体内に蓄積し、遺伝毒性を示すような長時間にわたる曝露が起こる可能性は低いと考える。

さらに、本薬は最大で約 $50\ \mu\text{g}$ のフロルベタピルを含む製剤として供給され、単回投与されるものであることを踏まえると、フロルベタピルとしての最大臨床用量は、潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインに示される遺伝毒性物質の段階的な毒性学的懸念の閾値 (TTC) の概念に基づくヒト許容 1 日摂取量である $120\ \mu\text{g}$ を下回っていることから、本剤の遺伝毒性に関するリスクは TTC の観点からも許容できると考えられる。

機構は、申請者の説明は妥当なものであり、臨床における本剤の用法・用量を考慮した上で、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験成績並びに TTC の観点から、本薬のヒトにおける遺伝毒性リスクは低いと判断した。

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

血液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。血液中及び尿中の本薬及び放射性代謝物は HPLC により測定され、ガンマカウンターにより放射活性が測定された。

6.2 臨床薬理試験

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±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1)

ヒト肝ミクロソームに本薬を添加したとき、本薬は速やかに代謝され、インキュベート開始 2 分後から ^{18}F -AV-160 (本薬の脱メチル化体) が認められた。本薬の生物学的半減期は 5 分未満と推定された。

6.2.2 健康成人における薬物動態

6.2.2.1 国内第 I 相試験 (J02 試験、CTD 5.3.3.1.1)

日本人健康成人 6 例 ($45\sim 62$ 歳) に本薬約 $370\ \text{MBq}$ ($10\ \text{mCi}$) 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、投与 20 分後には脳及び循環系からほぼ消失した。一連の全身 PET 画像から、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）、肝臓（0.0456 及び 0.0313 mSv/MBq）、上部大腸壁（0.0397 及び 0.0299 mSv/MBq）の順に高かった。

本薬投与後、血液中放射能は速やかに消失し、投与 1、5 及び 20 分後の残存放射能（減衰補正あり）の割合は約 20.0、6.7 及び 3.9%投与量であった。本薬投与 20 分後の血液中には、主に未変化体（1.4%投与量）、極性代謝物（1.4%投与量）及び ^{18}F -AV-160（1.1%投与量）が認められた。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。

6.2.2.2 海外第 I 相試験（A02 試験、CTD 5.3.3.1.3（参考資料））

外国人健康成人 9 例（45～73 歳）に本薬約 370 MBq（10 mCi）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、投与 17 分後には脳及び循環系からほぼ消失した。

全身実効線量は、50 kg モデルで 0.0237 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0186 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）の順に、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）、下部大腸壁（0.0278 mSv/MBq）、骨形成原細胞（0.0276 mSv/MBq）の順に高かった。

6.2.2.3 海外第 I 相試験（A03 試験、CTD 5.3.4.1.1（参考資料））

AD 患者 5 例及び認知機能が正常な被験者 4 例に本薬約 111 MBq（3 mCi）を、AD 患者 4 例及び認知機能が正常な被験者 7 例に本薬約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与したとき、血液中放射能は速やかに消失し、投与 1、5 及び 20 分後の残存放射能（減衰補正あり）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 %投与量であった。また、AD 患者及び認知機能が正常な被験者における残存放射能（減衰補正あり）の割合は、投与 1 分後では 66.3 ± 29.66 （3 例）及び 32.8 ± 17.72 （3 例）%投与量、投与 20 分後では 3.7 ± 1.69 （4 例）及び 3.6 ± 0.62 （5 例）%投与量、投与 90 分後では 1.7 （1 例）及び 1.6 ± 0.23 （5 例）%投与量であった。

本薬投与 20 分後の血液中には、主に極性代謝物（ ^{18}F -polar-1）（約 1.5%投与量）、未変化体（約 1.2%投与量）及び ^{18}F -AV-160（約 1.0%投与量）が認められた（7 例）。

投与 90 分後の尿中には、主に極性代謝物（ ^{18}F -polar-1）（86.4%（尿中放射能に対する割合、以下同様））が認められ、未変化体、 ^{18}F -AV-160、 ^{18}F -AV-267（ ^{18}F -AV-160 の N-アセチル化体）及び他の極性代謝物（ ^{18}F -polar-2）はいずれも 5%未満であった（4 例）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態の民族差について、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、肝臓及び腸であること。また、本薬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 分以内に投与放射能の 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、J02 試験と A02 試験で全身実効線量に臨床的に意義のある違いはないと考えた。

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。一方、J02 試験において胆嚢壁以外で被曝線量が高かった臓器は、膀胱壁、骨形成原細胞及び肝臓であり、J02 試験と A02 試験で、被曝線量が高かった臓器の順番に違いが認められた。しかしながら、A02 試験及び J02 試験ともに、肝臓、小腸、上部大腸壁、下部大腸壁、膀胱壁及び骨形成細胞で被曝線量が高く、その他の臓器で低い（0.030 mSv/MBq 以下）という傾向は類似していた。また、臓器別の被曝線量について、外国人と比較して、胆嚢及び膀胱壁の被曝線量は日本人で高く、小腸、上部大腸壁、下部大腸壁及び肝臓の被曝線量は日本人で低い傾向が認められたものの、臨床的に意義のある差ではないと考えた。さらに、J02 試験及び A02 試験のいずれにおいても、本薬は脳へ急速に取り込まれた後、速やかに脳から消失すること、循環系から速やかに消失し、かつ肝臓及び胆嚢に分布すること、並びに放射能は胆嚢を通じ消化管から排泄され、一部膀胱に蓄積することが確認できた。したがって、②の判断基準を一部満たさなかったものの、各臓器における被曝線量や PET 画像で確認された放射能分布の経時的推移は類似しており、民族間で本薬の生体内分布に臨床的に意義のある違いはないと考えた。

基準③について、J02 試験及び A03 試験のいずれにおいても、本薬投与直後に急速な血液中放射能の減少が認められ、血液中の残留放射能は本薬投与 5 分後でそれぞれ 6.7 及び 8.7%投与量、本薬投与 20 分後でそれぞれ 3.9 及び 4.6%投与量であり、投与 20 分以内に投与放射能の 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、本薬の薬物動態に民族差はないと考えた。

機構は、以下のように考える。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薬は投与後速やかに血液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、並びに日本人及び外国人ともに脳へ急速に分布した後、 $\beta\beta$ が蓄積していないと想定される健康成人の脳からは速やかに消失することが確認できることから、日本人での本薬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。

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 2 試験、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（J02 試験、CTD 5.3.3.1.1、2012 年 8 月～2013 年 1 月）

認知機能が正常で健康な日本人成人を対象として、本剤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。

本剤約 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 例全例に本剤が投与され、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軽度の背部痛であった。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。

7.1.2 海外第 I 相試験（A02 試験、CTD 5.3.3.1.3、2007 年 10 月～2008 年 1 月、参考資料）

外国人健康成人を対象として、本剤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。

本剤約 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 例全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 55.6%（5/9 例）に認められ、その内訳は、筋骨格痛 3 例、悪心 2 例、動悸、胸痛、背部痛及び不安各 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。

7.1.3 海外第 I 相試験（A03 試験、CTD 5.3.4.1.1、2008 年 3 月～2008 年 8 月、参考資料）

外国人の AD 患者、及び HC を対象として、本剤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、HC 8 例）が海外 3 施設において実施された。

本剤約 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、各投与群における本剤の脳への取込み及び分布を 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
- H C： 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、HC 11 例、以下同順）のうち、9 例（5 例、4 例）に本剤約 111 MBq（3 mCi）が、残りの 11 例（4 例、7 例）に本剤約 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、並びに A β 蓄積レベル及びパターンについて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）された結果、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 β 蓄積レベル及びパターンについては、盲検下で脳の

部位ごとに3段階評価（高い、低い、なし）された結果、AD患者においてA β 蓄積レベルが「高い」と判定された被験者は、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。HCにおいてA β 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、有害事象は10.0%（2/20例）に認められた。2例とも370 MBq投与群のHCであり、1例では軽度の注射部位刺激感、1例では軽度の下痢及び嘔吐が認められた。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。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05試験、CTD 5.3.5.1.1、2012年10月～2013年2月）

日本人AD患者、MCI患者、及びHCを対象として、本剤投与後のPET画像の特性及び安全性を評価する非盲検非対照試験（目標症例数：45例（AD患者15例、MCI患者15例、HC15例））が国内3施設で実施された。

本剤約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ヵ月間、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CDRが0.5かつMMSEが24を超える50歳以上の患者
- HC： 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、HC18例）全例に本剤が投与され、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 β 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SUV_R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独立した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 β 陽性又は陰性が評価された結果（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）に基づき算出したA β 陽性の割合は表4のとおりであった。

表4 PET画像の定性的評価結果（有効性解析対象集団）

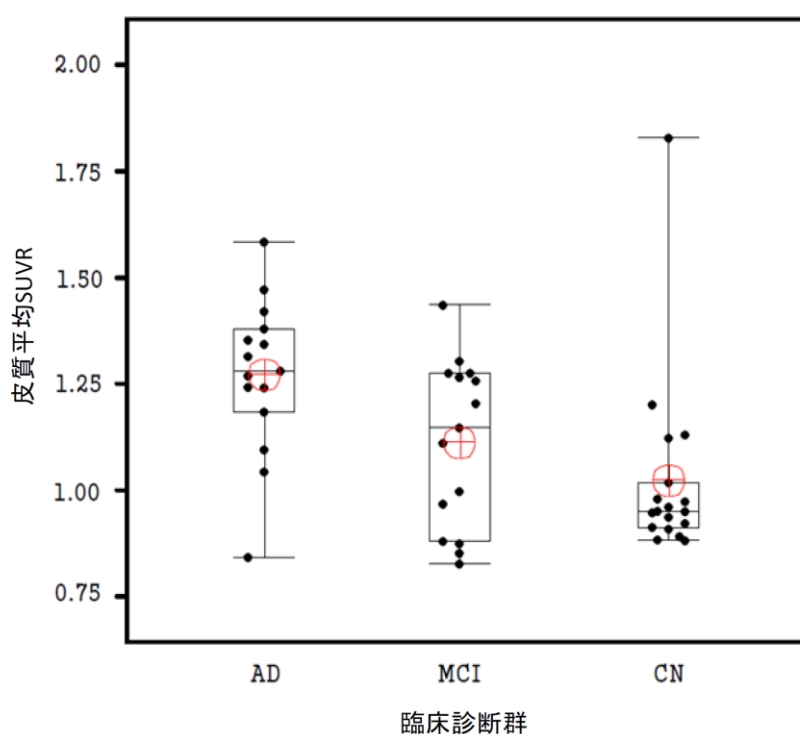
臨床診断群	AD (15例)	MCI (15例)	HC (18例)	Total (48例)
A β 陽性(%) (症例数)	80.0% (12)	33.3% (5)	16.7% (3)	41.7% (20)
95%CI	[54.8%, 93.0%]	[15.2%, 58.3%]	[5.8%, 39.2%]	[28.8%, 39.2%]

Wilsonのスコア法による95%CI

PET 画像の定量的評価について、各臨床診断群における SUVR は、表 5 及び図 2 のとおりであり、AD 患者、MCI 患者、HC の順に高かった。

表 5 各臨床診断群における SUVR（有効性解析対象集団）

臨床診断群	AD (15 例)	MCI (15 例)	HC (18 例)
平均値（標準偏差）	1.271 (0.182)	1.112 (0.197)	1.022 (0.220)
95%CI	[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 : 15 例、MCI : 15 例、CN (HC) : 18 例
○に+ : 平均値

図 2 各臨床診断群における SUVR（有効性解析対象集団）

安全性について、有害事象は 12.5%（6/48 例）に認められ、その内訳は、血圧上昇 2 例（MCI 患者群及び HC 群各 1 例）、疲労、血管穿刺部位疼痛、霧視、悪心、おむつ皮膚炎、倦怠感及び頭痛（HC 群各 1 例）、並びに背部痛（MCI 患者群 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。

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（A05 試験、CTD 5.3.5.1.2、2008 年 6 月～2008 年 12 月）

外国人の AD 患者、MCI 患者及び HC を対象として、本剤投与後の PET 画像特性及び安全性を評価する非盲検非対照試験（目標症例数 180 例（AD 患者 40 例、MCI 患者 60 例、HC 80 例））が海外 24 施設

で実施された。

本剤約 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 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、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
- HC： 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、HC 79 例) 全例に本剤が投与され、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 (HC 群) を除く 183 例 (AD 患者 45 例、MCI 患者 60 例、HC 78 例) が有効性解析対象集団とされた。

有効性の評価は、PET 画像の定量的評価、半定量的評価及び定性的評価により実施された。定量的評価として 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 β 陽性と評価された被験者の割合が評価された。

臨床診断群による 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で A β 陽性又は陰性が評価された結果 (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) に基づき算出した A β 陽性の割合は表 6 のとおりであった。

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 (45 例)	MCI (60 例)	HC (78 例)	p 値 ^a
A β 陽性 (% (症例数))	75.6% (34)	38.3% (23)	14.1% (11)	
95%CI	[60.5%, 87.1%]	[26.1%, 51.8%]	[7.3%, 23.8%]	
AD vs HC				<0.0001

a : Fisher の正確検定

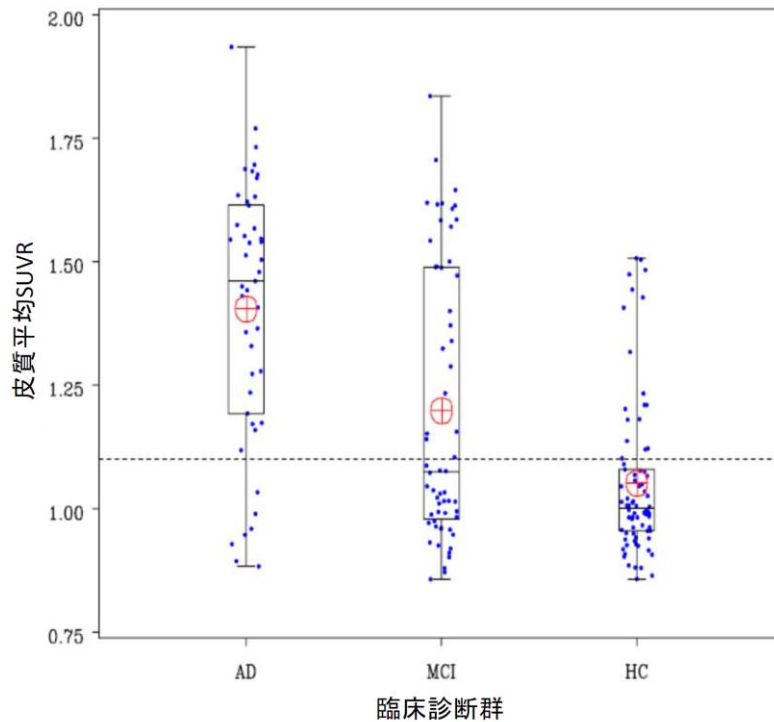
臨床診断群による PET 画像の定量的評価について、各群における SUVR は表 7 及び図 3 のとおりであり、SUVR は、AD 患者、MCI 患者、HC の順に高かった。

表 7 各臨床診断群における SUVR (有効性解析対象集団)

臨床診断群	AD 患者 (45 例)	MCI 患者 (60 例)	HC (78 例)	合計 (183 例)	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 ^a
95%CI	[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 ^b
AD vs HC					<0.0001 ^b

a : 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3 各臨床診断群における SUVR (有効性解析対象集団)

A β 負荷に関する半定量的なスコア (中央値) と SUVR の相関係数は 0.808 であった。

安全性について、有害事象は 9.2% (17/184 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、頭痛 (MCI 患者群 2 例) であった。有害事象による中止、死亡は認められなかった。重篤な有害事象として AD 群の 1 例に上肢骨折が発現したが、本剤との因果関係は「ほとんどなし」とされた。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験 (A07 試験、CTD 5.3.5.1.3、2009 年 2 月～2010 年 3 月)

治験責任医師によって余命 6 ヶ月以内と診断されている患者及び HC を対象として、本剤投与後の PET 画像と A β 病理との相関を評価する目的で、非盲検非対照試験が海外 25 施設で実施された (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)。

本剤約 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、治験責任医師によって余命 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 A β 負荷を 5 段階 (0 : A β なし～4 : 高レベルの A β 凝集体) で評価し、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)。剖検脳の評価は抗アミロイド抗体を用いた定量的免疫染色法を用い、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 A β 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 A β 陽性 (A β 負荷が 2~4) と判定された画像を混合した上で、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 152 例のうち、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。6 例は評価方法を確定するための検討に用いられ、残りの 29 例が剖検コホートの評価可能集団とされた。なお、評価方法の確定のために剖検された 6 例の検討結果に基づき、治験実施計画書、Independent Review Charter 又は神経病理学的解析計画書の重要な変更はなかった。登録された特異度コホート 74 例全例で PET 画像が得られた。特異度コホートの 74 例のうち、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剤が投与された計 226 例が安全性解析対象集団とされた。

主要な有効性評価として、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における A β 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が評価された。

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における A β 負荷の散布図は図 4 のとおりであり、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 : 0.78、 $p < 0.0001$ 、95%CI : [0.58, 0.89]、29 例、有意水準 : 片側 5%)。

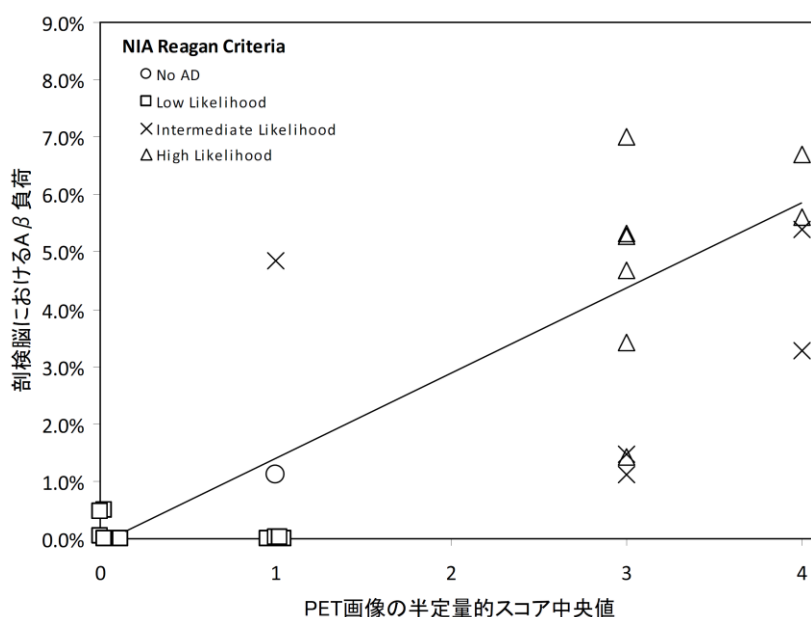


図 4 PET 画像の半定量的スコア (中央値) と剖検脳における A β 負荷の散布図
(剖検コホートの評価可能集団)

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 例全例が A β 陰性であった。特異度は 100% (95%CI : [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、有害事象は 8.4% (19/226 例) に認められ、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。投与後 48 時間の観察期間中において、剖検コホートの被験者 1 例

が呼吸不全により死亡したが、治験担当医師により、呼吸不全は本剤の投与に関連なしと判断された。有害事象による中止及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験（A16 試験、CTD 5.3.5.1.4、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、非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うち、A16 試験への参加に同意した被験者とされた。

本試験では、A07 試験で登録された剖検コホートを試験終了後 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評価対象とされた。PET 画像は A07 試験で得られた画像が用いられた。PET 画像の定性的評価は、独立した 5 名の評価者により盲検下で Aβ 陽性又は陰性が評価され、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が採用された。PET 画像の半定量的評価は、A07 試験の評価者とは独立した 3 名の評価者により、盲検下で Aβ 負荷が 5 段階（0：Aβ なし～4：高レベルの Aβ 凝集体）で評価された。剖検脳は、独立した神経病理学者が盲検下で modified CERAD 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の定量的評価を行った（剖検脳の Aβ 負荷）。

A07 試験の剖検コホートで試験終了時に生存していた 108 例（生存例 110 例中 2 例は同意を撤回した）のうち、A16 試験完了時まで 29 例が死亡したが、5 例は剖検への同意を撤回したことから、24 例から PET 画像及び分析のために利用できるデータが得られた。よって、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。

主要な有効性評価として、病理診断を SOT とした場合の PET 画像の定性的評価の診断能（感度及び特異度）が評価された。

病理診断を SOT とした場合の PET 画像の定性的評価の診断能の結果は、表 8 のとおりであり、感度及び特異度はともに事前に設定された評価の基準値である 80%を上回った。

表 8 PET 画像の定性的評価結果の診断能（主要評価集団）

		病理診断 (modified CERAD) ^a		合計 ^a	感度 [95%CI] ^b	特異度 [95%CI] ^b	陽性的中率 [95%CI] ^b	陰性的中率 [95%CI] ^b
		陽性	陰性					
PET 画像の 定性的評価 ^a	陽性	36	0	36	92.3% [78%, 98%]	100% [80%, 100%]	100% [88%, 100%]	87% [65%, 97%]
	陰性	3	20	23				
合計		39	20	59				

a：症例数

b：Wilson のスコア法による

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%CI：[0.62, 0.85]、59 例）であった。

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。認知症は不可逆的な進行性の神経変性疾患であり、主な症状であ

る記憶障害に代表される認知機能障害に加え、一部の患者では精神症状や行動障害が認められ、医療現場や介護において大きな負担となっている。認知症の原因疾患は AD が 50～75%を占め (World Alzheimer Report 2009, Alzheimer's Disease International)、日本でも同じ傾向であるものの (Neuroepidemiology 2009; 32: 101-106)、AD 以外にも DLB、VaD、FTD 等の多岐にわたるため、認知症の治療方針の決定には原因となる疾患の鑑別が重要である。AD の主な神経病理学的特徴は、脳内 A β の蓄積によって生じる A β プラーク、神経原線維変化及び脳萎縮であり、現在の AD の診療においては剖検脳を用いた神経病理学的検査のみによって確定診断が下され (Age Ageing. 2003; 32: 606-612)、患者の生存中に確定診断に至ることは困難であることから、剖検脳の神経病理学的検査に代わる検査方法が望まれている。

本剤は脳内 A β プラークの可視化を目的とした PET 画像検査用の診断用放射性医薬品であり、第Ⅲ相試験 (A07 試験及び A16 試験) において本剤を用いた PET 画像検査により脳内 A β プラークの有無を高い感度及び特異度で評価できることが示された。A β プラークは、AD の特徴的な神経病理学的所見の一つではあるものの、DLB 等の AD 以外の認知症患者 (Neurology 2005; 65: 1863-1872、Neurobiol Aging. 2008; 29: 1587-1590) や健康高齢者の一部においても脳内 A β の蓄積が認められる場合がある (N Engl J Med. 2009; 360: 2302-2309) ことから、本剤を用いた PET 画像検査単独で AD の確定診断が可能となるものではない。しかしながら、神経病理学的な A β 陰性所見に基づき AD が除外されることから、A β プラークの有無を高い精度で評価できる本剤を用いた PET 画像検査によって、AD 診断の精度の向上が期待される。

したがって、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、CT、MRI、SPECT 等の画像検査、及び神経心理学的検査等の包括的な検査を行ってもその診断が不確実であり、当該患者の脳内 A β プラークの有無を知ることによって治療方針が変わる可能性のある患者に対して本剤を用いた PET 画像検査を実施することにより、認知症専門医が認知機能障害の原因疾患を包括的に診断することが可能になると考える。

機構は、A β の蓄積の有無を確認する PET 画像検査に用いる本薬以外の化合物や本薬を合成する医療機器が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 画像検査に用いるフルテメタモル (^{18}F) と本薬の感度及び特異度に大きな差異はないことが報告されており (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43: 374-385)、医療現場では両化合物とも同様の位置付けで使用されていると考える。

本邦では、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は、それを合成する医療機器として医療現場に提供されているが、サイクロトロンを保有していない施設では当該医療機器が使用できない。したがって、本剤を医薬品として供給することにより、サイクロトロンを保有しない施設においても A β の蓄積の有無を確認する PET 画像検査が実施可能となることには意義があると考ええる。

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、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) には、AD の診断基準の一つに脳内 A β 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 の診断において重要な根拠の一つになるものと判断できる。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 画像検査によって AD の診断精度が向上し、より適切な治療の選択に資することが期待される。ただし、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 β の蓄積が認められる場合があ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的診断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 の診断を行う必要があると判断した。

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おける本剤を用いた PET 画像検査の意義は不明確であり、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と判断した。

本邦においては、上記の臨床的位置付けで、本薬を含め、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が、それを合成する医療機器として医療現場に提供されているものの、医療機関の設備によっては当該医療機器が使用できないことを踏まえると、脳内 A β プラークを可視化できる PET 画像検査用の放射性医薬品として、本邦の医療現場に本剤を提供する意義はあると判断した。

7.R.2 臨床データパッケージについて

申請者は、本剤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。国内第 I 相試験 (J02 試験) 及び海外第 I 相試験 (A02 試験及び A03 試験) における本剤の体内動態、並びに国内第 II/III 相試験 (J05 試験) 及び海外第 II 相試験 (A05 試験) における SUVR 及び A β 陽性の割合について、日本人と外国人の結果がそれぞれ類似していると判断できる場合、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 試験及び 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計画とした。各試験成績等に基づき、①内因性及び外因性民族的要因の異同、②本剤を用いた PET 画像所見 (SUVR 及び A β 陽性の割合) の異同、並びに③安全性プロファイルの異同について検討した結果を以下に示す。

①内因性及び外因性民族的要因の異同について

内因性民族的要因に関して、国内第 I 相試験 (J02 試験) と海外第 I 相試験 (A02 試験及び 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 (6.R.1 参照)。

外因性民族的要因に関して、AD の臨床診断において日本及び米国ともに診断基準として NINCDS/ADRDA 又は DSM-IV が用いられ、スクリーニング検査には MMSE、画像検査には CT 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 (認知症疾患治療ガイドライン 2010「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編; 2010、Neurology 2001; 56: 1143-1153)。また、AD の薬物治療として日本と米国で同様の薬剤 (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン及びメマンチン) が承認されている。さらに、NINCDS/ADRDA の診断基準では、definite AD の診断は生検又は剖検による神経病理学的診断に基づくこととされ、その病理診断基準としては CERAD 及び NIA-Reagan が国際的に用いられている。以上より、AD の臨床診断基準、診断ツール、薬物治療及び最終病理診断はいずれも日本と米国で同様であり、本剤の臨床評価に影響するような外因性民族的要因の差異はないと考える。

②本剤を用いた PET 画像所見 (SUVR 及び A β 陽性の割合) の異同について

J05 試験及び A05 試験成績を比較した結果、PET 画像読影による定性的評価における A β 陽性の割合

は、AD 患者、MCI 患者及び HC でそれぞれ、日本人では 80.0、33.3 及び 16.7%、外国人では 75.6、38.3 及び 14.1%であった。また、定量的評価である SUVR（平均値）は、AD 患者、MCI 患者及び HC で、それぞれ、日本人では 1.271、1.112 及び 1.022、外国人では 1.404、1.199 及び 1.051 であった。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、核医学診断としての PET 画像所見に国内外の差異はないと考えた。

③安全性プロファイルの異同について

国内臨床試験 2 試験（J02 試験及び J05 試験）と海外臨床試験 6 試験（A01 試験、A02 試験、A03 試験、A04 試験、A05 試験及び A07 試験）における本剤の安全性を比較した結果、国内臨床試験における有害事象の発現状況は、MCI 患者 6.7%（1/15 例）、HC 24.0%（6/25 例）であり、AD 患者（15 例）では有害事象の発現は認められなかった。海外臨床試験では 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割合はいずれも 5%未満と低く、特定の臨床診断区分に多く発現している事象も認められなかった（7.R.4 表 10 参照）。以上より、国内外の臨床試験における有害事象の発現割合は総じて低く、国内外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。

以上の検討の結果、海外第Ⅲ相試験成績を日本人に外挿することは可能と判断した。

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 の診療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、本剤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認められないとした申請者の説明は妥当である。また、J05 試験と A05 試験の比較結果から本剤を用いた PET 画像の SUVR 及び Aβ 陽性の割合は日本人と外国人で類似していること、国内外の第Ⅰ相及びⅡ相試験における有害事象の発現割合に大きな差異はない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本剤の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。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 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、本剤を用いた PET 画像の半定量的スコアと剖検時のアミロイド組織病理学的所見（定量的免疫染色法）に統計学的に有意な相関が示された。また、Aβ の蓄積が認められない特異度コホート全例で本剤を用いた PET 画像の定性的評価は陰性とされ、特異度は 100%であり、事前に定めた評価の基準値（90%）を超えていた。さらに、A07 試験の剖検コホートの追跡調査を行った A16 試験では、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（感度及び特異度）を評価した結果、感度及び特異度はそれぞれ 92 及び 100%であり、いずれも事前に定めていた基準値（80%）を超えていた。また、陰性的中率及び陽性的中率はそれぞれ 87 及び 100%であった。以上より、本剤を用いた PET 画像の定性的評価により、modified CERAD 基準に基づく AD の神経病理所見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、臨床試験における達成基準として、A07 試験では特異度が 90%を上回ること、A16 試験では感度及び特異度が 80%を上回ることを設定した根拠をそれぞれ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。A07 試験の特異度コホートにおける評価の基準（90%を上回ること）については、AD に関する既知の遺伝的リスクファクターである ApoEε-4 を有しない若年健康被験者では Aβ の蓄積がないと予想され（Neurobiol Aging. 1997; 18: 351-357）、その仮定の下では 90～100% の被験者において Aβ 陰性を判別できるとの考えに基づき設定した。また、A16 試験の感度及び特異度における評価の基準については、専門医による臨床診断での感度及び特異度はそれぞれ 80%未満及び 70%未満であるとの報告（Neurology. 2001; 56: 1143-1153）を踏まえ、本剤を用いた PET 画像診断での Aβ の存在を検出する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と考えたことから、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。

機構は、A07 試験の有効性の主要な評価の一つである PET 画像の半定量的スコアと剖検脳における Aβ 負荷の相関（7.3.1 図 4）において、PET 画像の半定量的スコア（中央値）ごとの Aβ 負荷にばらつきが認められた理由を考察した上で、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、以下のように説明した。PET 画像の半定量的スコアの中央値ごとの Aβ 負荷にばらつきが認められた理由としては、免疫染色法と PET の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が挙げられる。免疫染色法では、対象領域のうち限られた領域の切片を評価に用いるため、対象領域全体を評価に用いる PET 画像と比較して、評価に用いた切片によるばらつきが生じやすい。また、本剤が Aβ 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。しかしながら、これらの要因によるばらつきを踏まえても、PET 画像の半定量的スコア（中央値）と定量的免疫染色法を用いた剖検脳の Aβ 負荷との間には統計学的に有意な相関が認められた。また、PET 画像検査における Aβ 陰性の結果に基づき AD の可能性を否定することが临床上非常に有用であることを踏まえると、本試験において、Aβ 陰性に該当する可能性のある半定量的スコアの低い部分で病理診断の結果にばらつきがほとんど認められていないことは注目すべき点と考える。以上より、本剤を用いた PET 画像の半定量的スコアによる評価は、Aβ の蓄積レベルを評価する上で意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（A07 試験及び A16 試験）に組み入れられた集団は、申請者が評価の基準値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報告の集団とは患者背景が異なることが想定されるものの、本剤を用いた PET 画像検査の臨床的位置付けを踏まえると、感度は少なくとも既存の臨床診断よりも高く、かつ特異度が十分に高いことを示す必要があることを考慮して評価の基準値を設定したとの申請者の説明は理解できるものである。A07 試験及び A16 試験の結果、本剤を用いた PET 画像検査の感度は 92%（95%CI：[78%, 98%]）と、既存の診断方法である臨床診断と比較して高く、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 画像検査が有用な情報となる可能性を示唆するものであると判断した。また、特異度は 100%（95%CI：[80%, 100%]）であり、病理診断により AD ではないと判定された被験者において本剤を用いた PET 画像はいずれも陰性であったことは、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剤に期待される有用性の一つを支持する結果であると判断した。

なお、定量的免疫染色法を用いた剖検例の皮質 Aβ 負荷の結果に一定のばらつきが生じうるという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ごとの Aβ 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剤の有効性を否定するものではないと判断した。さらに、国内臨床試験（J02 試験及び J05 試験）の結果は、海外臨床試験（A02 試験及び A05 試験）の結果とほぼ同様であったことも踏まえると、本邦においても海外と同様の本剤を用いた PET 画像検査の診断能が期待できるものと判断した。

7.R.3.2 偽陽性及び偽陰性について

機構は、国内外の臨床試験で認められた、本剤を用いた PET 画像評価で偽陽性又は偽陰性の要因となる因子等について試験成績に基づき説明した上で、本剤による PET 画像評価を適正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。A16 試験、及び読影者に対する訓練用プログラムを検証する目的で A16 試験の PET 画像を用いて実施された PT01 試験において、本剤を用いた PET 画像の定性的評価結果と剖検により得られた神経病理学的評価（modified CERAD 基準）の診断一致率を検討した結果、両評価結果に不一致が認められた症例が存在した（表 9）。

表 9 本剤を用いた PET 画像と剖検から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

被験者	臨床診断	PET 画像の撮像から剖検までの期間	神経病理学的評価	A16 試験における PET 画像の定性的評価 ^a	PT01 試験における PET 画像の定性的評価 ^a
A	MCI	22 カ月	Probable AD	陰性 (+0 名/−5 名)	陰性 (+0 名/−5 名)
B	AD	14 カ月	Probable AD	陰性 (+0 名/−5 名)	陰性 (+0 名/−5 名)
C	AD	5 カ月	Probable AD	陰性 (+2 名/−3 名)	陰性 (+1 名/−4 名)
D	DLB	18 カ月	Probable AD	陽性 (+4 名/−1 名)	陰性 (+1 名/−4 名)
E	終末期の認知症	0 カ月	Definite AD	陽性 (+4 名/−1 名)	陰性 (+2 名/−3 名)
F	パーキンソン病	4 カ月	No AD	陰性 (+2 名/−3 名)	陽性 (+4 名/−1 名)

a：多数決の結果（Aβ 陽性（+）又は陰性（−）と評価した読影者の数）

被験者 A 及び B は、神経病理学的評価では Aβ プラークの蓄積レベルが中等度と評価されたが、PET 画像では A16 及び PT01 試験に参加した全 10 名の読影者により陰性と評価された。これらの症例は PET 画像の撮像時期と剖検時期の間隔がそれぞれ 22 及び 14 カ月と離れており、この間に Aβ プラークの蓄積レベルが進行したことにより、診断の不一致が生じた可能性があると考えた。

被験者 C は神経病理学的評価では陽性と評価されたが、PET 画像は 7/10 名の読影者により陰性と評価された。当該症例は、大半の領域で白質と灰白質のコントラストが正常であったため、評価が難しい症例であったと考えた。また、被験者 D 及び E は神経病理学的評価では陽性と評価され、PET 画像は A16 試験では 4/5 名の読影者により陽性と正しく評価されたが、PT01 試験では全ての読影者により陰性と評価された。両症例とも白質と灰白質のコントラストが明白に消失している領域が特殊な領域であったことが、不一致の原因になり得ると考えた。

被験者 F は、神経病理学的評価では陰性と評価されたが、PET 画像では 6/10 名の読影者により陽性と

評価された。当該症例では、CT 画像と PET 画像がずれていたことから、撮像時の頭部の動きにより PET 画像におけるコントラストを評価することが困難であったことが、神経病理学的評価との不一致の原因であると考えた。

以上の検討を踏まえると、PET 画像のノイズ及び不鮮明さ、脳回の菲薄化等が画像の解釈を困難にし、偽陽性及び偽陰性の要因となる可能性があると考えた。そのため、本剤の製造販売にあたって、偽陽性及び偽陰性の要因並びにこれらを減らすための方策を明記したプログラムを提供する予定である。当該プログラムでは、PET 画像において、灰白質の位置及び白質と灰白質の境界部が不明瞭な症例については、直近又は同時に撮影した CT 又は 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学的位置との関連性を明らかにするために、PET-CT 又は PET-MRI の融合画像を観察することを推奨する予定である。また、プログラムを完了した医師が本剤を用いた PET 画像の読影を実施するよう、注意喚起を行う予定である。

なお、提供予定のプログラムは、アミロイドイメージングの専門家の協力の下、既に米国で利用されている訓練用プログラムを日本語訳することにより作成したものである。当該プログラムの妥当性を確認するため、本剤を用いた PET 画像の読影経験がなく、かつ読影訓練を受けたことがない 8 名の日本人 PET 核医学認定医を対象として、60 症例の PET 画像を用いて、当該プログラム受講後の読影者と別途設定した専門家委員会の読影結果の比較、及び当該プログラム受講後の読影者間の一致率を評価した。その結果、当該プログラム受講後の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 例)、当該プログラム受講後の各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及び中央値はそれぞれ 84.0 及び 85.0% (範囲：71.7～93.3%) であった。また、当該プログラム受講後の読影者間の一致率の平均値は 77.6% (範囲：58.3～93.3%) であったことから、当該プログラムを受講することにより、PET 画像の読影方法を概ね理解できることが確認された。

機構は、以下のように考える。本剤を用いた PET 画像検査で A β 陰性の場合に AD の可能性を否定できることは本剤の主要な臨床的な意義であることから、偽陰性が認められたことを重要視する必要がある。海外臨床試験で認められた偽陰性の要因に関する申請者の説明について、PET 画像撮像時と剖検時の間での A β プラークの蓄積レベルの変化を確認することはできないため、A β プラークの蓄積レベルの進行が偽陰性の要因であるかは不明であるが、PET 画像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。したがって、本剤を用いた PET 画像検査で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医療現場に情報提供するとともに、海外と同様に、本邦においても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の妥当性は確認されているとの申請者の説明を踏まえると、当該プログラムを完了した医師であれば、本剤を用いた PET 画像を適切に読影することが可能であると判断した。

7.R.4 安全性について

申請者は、国内外の臨床試験における本剤の安全性について以下のように説明した。J02 試験における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 1 例であったが、重症度は軽度であり、本剤投与との因果関係は認められなかった。J05 試験における有害事象の発現割合は 12.5% (6/48 例) であり、発現した有害事象は血圧上昇 2 例 (MCI 群及び HC 群各 1 例)、疲労、倦怠感、血

管穿刺部位疼痛、霧視、悪心、頭痛、及びおむつ皮膚炎（HC 群各 1 例）、並びに背部痛（MCI 群 1 例）であった。AD 群（15 例）に有害事象の発現は認められなかった。本剤との因果関係がありと判定された有害事象は倦怠感 1 例のみであった。また、いずれの事象も軽度であったことから、臨床上問題となる可能性はないと考えた。

海外 6 試験（A01 試験、A02 試験、A03 試験、A04 試験、A05 試験及び A07 試験）における本剤投与後の有害事象の発現割合は、全被験者 9.5%（47/496 例）、認知機能障害を有する被験者 7.3%（18/247 例）、HC 11.6%（29/249 例）であった。2 例以上に発現した有害事象は表 10 のとおりであるが、いずれも軽度又は中等度であった。また、認知機能の状態別の有害事象の発現状況に臨床的に重要と考えられる傾向は認められなかった。

表 10 海外 6 試験において 2 例以上に発現した本剤投与後の有害事象

	全被験者 (496 例)	認知機能障害を 有する被験者 (247 例)	HC (249 例)
頭痛	8 (1.6)	5 (2.0)	3 (1.2)
筋骨格痛	4 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)
疲労	3 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
悪心	3 (0.6)	0	3 (1.2)
不安	2 (0.4)	0	2 (0.8)
背部痛	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
閉所恐怖症	2 (0.4)	0	2 (0.8)
不眠症	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
頸部痛	2 (0.4)	2 (0.8)	0
血圧上昇	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
例数 (%)			

国内臨床試験（J02 及び J05 試験）において、死亡、重篤な有害事象、又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった。海外 6 試験では死亡及び重篤な有害事象が各 1 例に認められた。死亡に至った症例は、A07 試験の剖検コホートとして登録された被験者で、試験登録時に栄養不良、パーキンソン病による硬直や振戦、感情の平板化が認められ、寝たきりで傾眠が認められた症例で、本剤投与後の PET 画像検査実施時から翌日まで臨床状態に変化がなかったものの、本剤投与約 29 時間後に呼吸不全により死亡に至っており、本剤との因果関係は否定されている。重篤な有害事象を発現した症例は、本剤投与 4 日後に、転倒による上肢骨折を発現した症例であり、本剤との因果関係は否定されている。なお、海外の製造販売後（2015 年 4 月時点）では、重篤副作用症例は 2 例（血圧上昇及び低血圧各 1 件）報告されている。

以上より、国内外臨床試験において有害事象の発現状況に特段の違いは認められず、HC と認知機能障害を有する被験者との間で安全性の傾向に差異は示されていないことから、本剤投与により臨床的に懸念される安全性の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、国内外の臨床試験で発現した有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり管理可能と考えること、並びに海外では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、得られるベネフィット（7.R.1 及び 7.R.3 参照）に対して、本剤を用いた 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 プラーク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

申請者は、本剤の用法・用量及びその設定根拠について、以下のように説明した。

A03 試験において、111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の PET 画像を比較した結果、画像の品質評価では 111 MBq 投与群よりも 370 MBq 投与群で良好な結果が得られたこと、J05 試験及び A05 試験成績から本剤 370 MBq 投与時の日本人と外国人の PET 画像所見を臨床診断群別に検討した結果、読影による定性的評価（A β 陽性の割合）及び定量的評価（SUVR）の結果は類似しており、核医学診断としての PET 画像所見に国内外差はないと考えたこと、並びに J02 試験における本剤 370 MBq 投与時の全身実効線量（50 kg モデルで約 7.7 mSv（0.0207 mSv/MBq）、70 kg モデルで約 5.5 mSv（0.0149 mSv/MBq））は、本邦で既に承認されている PET 薬剤であるフルデオキシグルコース（¹⁸F）の全身実効線量（約 7.0 mSv（0.019 mSv/MBq））と同程度であり、臨床使用において特に問題はないと考えたことから、本邦における推奨投与量は、本剤 370 MBq とすることが適切であると判断した。

また、撮像時期について、A03 試験における AD 患者の皮質領域と小脳の時間放射能曲線は、投与後 15 分付近から明確に分離し、投与 30 分後から 80 分後までの SUVR はほぼ一定の値となった。AD 患者及び HC を対象に本剤投与 30 分後及び 50 分後の PET 画像を比較することを目的とした A06 試験においても、AD 患者の SUVR は投与直後から投与 30 分後まで継続的に増加した後、90 分後までの変化はわずかであったのに対して、HC の SUVR は投与直後からわずかな変化しか認められず、投与 30 分後以降、AD 患者と HC を明確に区別できるようになり、投与 90 分後までの間、AD 患者と HC の SUVR の比はほぼ一定に保たれた。また、本剤 370 MBq 投与 30 分後から 10 分間撮像した画像（30 分画像）と、投与 50 分後から 10 分間撮像した画像（50 分画像）の定性的評価、半定量的評価、及び定量的評価結果の一致性を検討した結果、30 分画像と 50 分画像から得られる情報は同様であることが示された。したがって、本剤投与 30 分後から 90 分後まで SUVR は安定し、A β 蓄積の評価が可能であると考え、及び A06 試験の結果、30 分画像と 50 分画像から得られる情報は同様であることが示されたことから、本剤投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始し、10 分間撮像することが適切と考えた。

以上より、本剤の用法・用量としては、「本品 370 MBq を静脈内投与し、投与 30～50 分後に 10 分間撮像する。」が妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（A07 試験及び A16 試験）において、本剤を 370 MBq 投与し、投与 50 分後から 10 分間撮像した際の PET 画像検査により一定の精度で脳内 A β プラークの有無という情報が得られ（7.R.3 参照）、得られるベネフィットに対して安全性は許容可能であったこと（7.R.4 参照）、及び A06 試験において、本剤投与 30 分後から 10 分間撮像した画像と、本剤投与 50 分後から 10 分間撮像した画像で得られる情報は同様であったことから、本剤 370 MBq を静脈内投与し、

投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始し、10 分間撮像することが適切と判断した。なお、用法・用量は、申請時から以下のように記載を整備することが妥当である。

[用法・用量]

フロルベタピル (^{18}F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。

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、本剤の投与状況、有害事象の発現状況、本剤を用いた PET 画像検査における A β 陽性の割合等とする。観察期間は本剤投与後 3 日間、調査期間は 2 年とする。目標症例数については、海外 6 試験で最も多く発現した頭痛の発現割合が 1.6% (8/496 例) であったことを踏まえ、頭痛の発現割合を一定の精度で確認可能な症例数として 500 例とした。

機構は、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。

7.R.8 医療現場への本剤の供給体制について

既承認の PET 画像検査用の放射性医薬品は、単一規格(薬液濃度及び充填量)の製剤であるのに対し、本剤は 1 バイアル中の薬液充填量又は薬液濃度を一定範囲内で調整する計画であると申請者は説明している。機構は、既承認の製剤が単一規格の製剤として流通していること、及び本剤は患者等の状況に応じて投与放射能量を増減する用法・用量ではないことも踏まえ、薬液充填量等を可変とする製剤として本剤を医療現場に供給する必要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。本剤は複数の製造所で製造し、1 日に数回、航空及び陸上輸送を利用して全国の医療機関に配送する計画であるが、最長 6~7 時間の輸送時間を要すると推定される。本剤の放射性核種である ^{18}F の物理学的半減期は約 110 分であることを踏まえると、単一規格の製剤とした場合、最長の輸送時間経過後でも必要な投与放射能を担保するためには、EOS における放射能濃度が高く、かつ液量が多い規格に固定せざるを得ない。このような製剤を製造所からの距離が近い医療機関で使用する場合、医療従事者に不必要な被曝を与える可能性、放射性廃棄物となる残液が生じる等の問題があり、また充填量に対して使用液量が少なく利便性が低いと考えられる。これらの問題は、1 バイアル全量を投与する製剤として供給することで解決可能であるが、そのためには、EOS における放射能濃度及び 1 バイアル中の液量を一定の範囲内で可変とする必要がある。薬液充填量等を可変とする製剤とした場合、充填量が異なる製剤を同時刻に単一の医療機関に納入する可能性があることから、誤配送及び誤投与を防止するために、受注時に医療機関と申請者間で、医療機関名、患者への投与日時及び識別番号を共有するとともに、医療機関名、受注時に医療機関と共有した識別番号、投与日時及び放射能量等を製剤のラベルに表示する。したがって、医療機関に当該手順の周知徹底を依頼するとともに、本剤投与にあたっては、誤投与を避けるために、製剤ラベルにて患者への投与日時等を確認するよう注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。薬液充填量等を可変とする製剤を医療現場に供給する必要性に関する申

請者の説明は理解でき、薬液充填量等を一定の範囲内で可変とする製剤として本剤を医療現場に供給する意義はあるものと判断した。また、このような形態とすることにより、含有する放射エネルギーが異なる製剤が医療機関内に混在することによる取違えが発生する潜在的なリスクはあることから、申請者が説明した手順で本剤が医療機関に納入されること、及び本剤投与前に、製剤ラベルの情報から取違えがないことを必ず確認することが徹底される必要があると判断した。

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 5.3.3.1.1、CTD 5.3.5.1.1）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、特定の設備を有さず、既承認の医療機器を使用できない医療機関においても、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 28 年 10 月 19 日

申請品目

〔販 売 名〕 アミヴィッド静注
〔一 般 名〕 フロルベタピル（¹⁸F）
〔申 請 者〕 富士フイルム RI ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 1 月 28 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、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 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	連続調査方式
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 3 日間
予定症例数	500 例
主な調査項目	- 患者背景 - 本剤の投与状況 - 有害事象 - 本剤を用いた PET 画像検査実施例に対する Aβ 陽性例の割合 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
なし	- 偽陰性及び偽陽性 - 医療機関における放射エネルギーが異なる製剤の取違い	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
- 市販直後調査 - 使用成績調査	- 市販直後調査による情報提供 - 医師への読影トレーニングプログラムの実施 - 取違え防止を目的とした手順書の制定及び適切な運用 - 医療従事者向け資材の作成・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
8	24		
8	10	EOS より 7.5 (800 MBq/mL 製剤) 又は 10 時間 (1900 MBq/mL 製剤) と設定	検定日時まで (EOS より <u>2.0~7.8</u> (800 MBq/mL 製剤) 又は <u>4.3~10.1</u> 時間 (1900 MBq/mL 製剤)) と設定
19	表 4	[28.8%, <u>39.2%</u>]	[28.8%, <u>55.7%</u>]
29	26	全ての読影者	多くの読影者
29	27-28	両症例とも白質と灰白質のコントラストが明白に消失している領域が特殊な領域であったことが、不一致の原因になり得ると考えた。	被験者 D は神経病理学的評価において Aβ プラークの蓄積レベルが境界域と判定されたこと、被験者 E は CT 画像で皮質の萎縮が認められていたことから、評価が難しい症例であったと考えた。

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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、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]

フロルベタピル (¹⁸F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。

(下線部：申請時からの変更部分)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関

する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

以上