アミヴィッド静注

CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

2.5　目次

略号一覧.....5

専門用語一覧.....6

化合物一覧.....6

2.5.1　製品開発の根拠.....7
2.5.1.1　薬理学的分類.....7
2.5.1.2　適応症：アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）.....7
2.5.1.3　現状の診断法と課題.....8
2.5.1.4　臨床開発の概略.....10
2.5.1.4.1　外国における臨床開発.....10
2.5.1.4.2　国内における臨床開発.....10
2.5.1.5　外国臨床データの利用計画及び臨床データパッケージ.....12

2.5.2　生物製剤学に関する概括評価.....14

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....15
2.5.3.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験.....15
2.5.3.2　薬物動態.....15
2.5.3.2.1　全身体内分布.....15
2.5.3.2.2　血中クリアランス、代謝及び排泄.....16
2.5.3.3　被ばく線量.....17
2.5.3.4　脳内分布及び経時的変化.....17

2.5.4　有効性の概括評価.....19
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験.....19
2.5.4.2　全試験を通しての結果の比較と解析.....21
2.5.4.2.1　本剤 PET 画像の特性.....21
2.5.4.2.2　本剤 PET 画像と Aβ病理との相関（A07 試験、A16 試験）.....21
2.5.4.2.3　本剤 PET 画像の Aβ病理検出における診断能（A07 試験、A16 試験）.....23
2.5.4.2.4　本剤 PET 画像の定性的評価の読影者間再現性（J05 試験、A16 試験）.....24
2.5.4.3　申請する効能効果.....25
2.5.4.3.1　効能効果の設定根拠.....25
2.5.4.4　推奨する用法・用量.....26
2.5.4.4.1　投与量の設定根拠.....27
2.5.4.4.2　撮像時期の設定根拠.....27

2.5.5　安全性の概括評価.....29
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験.....29

2.5.5.2　安全性の評価方法.....29
2.5.5.3　曝露状況.....31
2.5.5.4　比較的よくみられる有害事象.....32
2.5.5.5　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象.....34
2.5.5.6　臨床検査値の評価.....35
2.5.5.7　バイタルサインの評価.....36
2.5.5.8　心電図の評価.....36
2.5.5.9　特別な被験者集団及び状況下における安全性.....37
2.5.5.9.1　内因性要因.....37
2.5.5.9.2　外因性要因.....39
2.5.5.9.3　薬物相互作用.....40
2.5.5.9.4　妊娠及び授乳時の使用.....40
2.5.5.9.5　過量投与.....40
2.5.5.9.6　薬物乱用.....40
2.5.5.9.7　離脱症状及び反跳現象.....40
2.5.5.9.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....41
2.5.5.10　海外の市販後の安全性報告.....41
2.5.5.11　安全性評価のまとめ.....42
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論.....45
2.5.6.1　ベネフィット.....45
2.5.6.2　リスク.....45
2.5.6.3　結論.....46
2.5.7　参考文献.....47

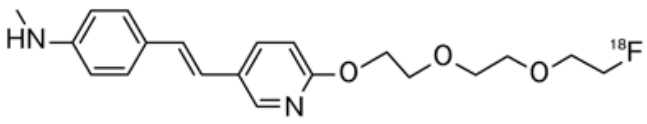
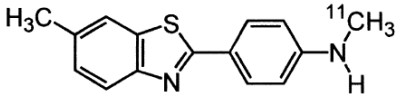
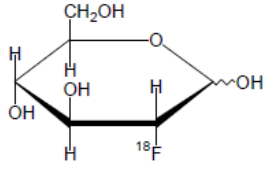
略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
^{18}F	Fluorine-18	フッ素-18
Aβ	Amyloid-β	アミロイドベータ、ベータアミロイド
Aβ＋	β-amyloid positive	Aβ 陽性
Aβ－	β-amyloid negative	Aβ 陰性
AD	Alzheimer’s Disease	アルツハイマー病
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポタンパク質 E
BMI	Body Mass Index	体格指数
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	認知症の行動・精神症状
CDR	Clinical Dementia Rating	臨床認知症評価法
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease	－
CI	Confidence Interval	信頼区間
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
DSM-IV	Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders the fourth edition	－
HC	Healthy Controls	健康被験者（認知機能が正常な被験者）
HEENT	Head, Eyes, Ears, Nose, and Throat	頭部、眼、耳、鼻、及び咽喉
IHC	ImmunoHistoChemical staining	免疫組織染色
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知機能障害
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMSE	Mini Mental State Examination	－
MRI	Magnetic Resonance Image	磁気共鳴画像
NIA	National Institute on Aging	－
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	－
NPV	Negative Predictive Value	陰性適中率
PET	Positron Emission Tomography	ポジトロン断層撮影
PPV	Positive Predictive Value	陽性適中率
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula	Bazett 法の補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 法の補正 QT 間隔
SD	Standard Deviation	標準偏差

専門用語一覧

専門用語	説明
吸収線量	物質の単位質量（kg）あたりに吸収された放射線のエネルギーを表す量 単位はグレイ（Gy）
等価線量	各臓器の局所的な被ばく線量を表す線量概念 各臓器の吸収線量に、放射線の種類によって異なる放射線荷重係数を乗じた値 単位はシーベルト（Sv）
実効線量	被ばくによる個人の健康への影響（確率的リスク）を表す線量概念 各臓器の等価線量に、その臓器の組織荷重係数を乗じた値の総和として定義 単位はシーベルト（Sv）
MBq	メガベクレル、1 MBq = 10^6 Bq
mSv	ミリシーベルト、1 mSv = 10^{-3} Sv
Bq	放射能の単位（ベクレル）。 1 秒間に 1 個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が 1 ベクレル。
Gy	吸収線量の単位（グレイ）。 放射線によって物質 1 キログラムあたり 1 ジュールのエネルギーが吸収されたときの吸収線量が 1 グレイ。
Kd	解離定数、dissociation constant for inhibitor binding
Sv	実効線量の単位（シーベルト）。 生体が放射線を受けたとき、その影響の度合いを測る物差しとして使われる単位で、吸収線量から放射線の種類や性質、器官・組織の種類を考慮して算出される。
SUV	standardized uptake value（標準取り込み率） ［計算式］SUV = activity concentration (Bq/cc) x subject weight (g)/injected dose (Bq)
SUVR	standardized uptake value ratio（標準取り込み率の比） ［計算式］ SUVR = 関心領域の SUV / 対照領域の SUV

化合物一覧

化合物名	構造式	化学名又は説明
Florbetapir(^{18}F) フロルベタピル（^{18}F） AV-45		4-[(1E)-2-[6-[2-[2-[2-(fluoro-^{18}F)ethoxy]ethoxy]ethoxy]-3-pyridinyl]ethenyl]-N-methylbenzamine 本剤の有効成分
6-Me-BTA		[N-methyl-^{11}C] 2-(3’-methyl-4’-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole
Fludeoxyglucose (^{18}F) フルデオキシグルコース（^{18}F） FDG(^{18}F)		2-deoxy-2-fluoro-^{18}F-D-glucopyranose

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

アミヴィッド静注（以下、本剤）は、放射性フッ素（^{18}F）で標識されたフロルベタピル（^{18}F）を有効成分とする、ヒト脳内のアミロイドベータ（以下、Aβ）プラークの可視化を目的に開発された、新規の陽電子放出断層撮影（以下、PET）診断用放射性薬剤である。本剤は、申請する用量370 MBqを適切に患者に投与できるよう、医師の処方に基づいて患者ごとに薬液の充填量を変えた製剤（以下、フレキシブルドーズ製剤）である。

アルツハイマー病（以下、AD）の病理学的特徴の一つはAβの凝集及び蓄積によって起こる老人斑であるため、AβをADのバイオマーカーとして診断を行う試みが世界で行われてきた。脳内Aβを血漿中又は脳脊髄液中のAβ濃度から間接的に推定する手法とは異なり、Aβプラークを構成するペプチドに結合する放射性核種標識PETトレーサーを用いる画像診断技術では、相対的な脳内Aβプラークの病態を直接評価できる可能性がある。^{11}Cで標識されたPETトレーサーである6-Me-BTA（[N-methyl-^{11}C] 2-(3’-methyl-4’-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole）を用いることにより、画像診断が可能であることが示されている[1)]が、^{11}Cの物理的半減期が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6-Me-BTAの利用は制限される。それに対して、Aβに結合する新規薬剤で半減期が110分の^{18}Fで標識したフロルベタピル（^{18}F）が開発された。

AD患者の脳組織のホモジネートを用いた平衡結合試験において、フロルベタピル（^{18}F）の解離定数はK_d = 3.7±0.3 nMと測定された。フロルベタピル（^{18}F）のAβ凝集体への結合は、オートラジオグラフィー法を用いて、AD病理が認められた被験者の脳切片において直接視覚化された。AD患者の死後の脳の灰白質に強陽性の染色が観察されたが、AD病理が認められない被験者の対照組織では観察されなかった。Bielschowsky銀染色、チオフラビンS染色、及び抗Aβ抗体による免疫組織染色などの従来の神経病理学的染色法を用いて、Aβ沈着を評価した。被験者全例で、*in vitro* フロルベタピル（^{18}F）結合とAβ凝集体沈着との間に強力かつ統計学的に有意な相関関係のあることが証明された。

オートラジオグラフィー試験によっても、フロルベタピル（^{18}F）はヒトの脳のAβ凝集体に選択的に結合し、神経原線維変化（タウ）病理が認められる被験者の組織切片には結合しなかった。Aβプラークと神経原線維変化病理が共に認められる被験者では、フロルベタピル（^{18}F）の結合は神経原線維変化ではなくAβプラーク密度と強く相関した。

これら*in vitro*薬効薬理試験の結果から、フロルベタピル（^{18}F）の結合がAβプラーク密度と強く相関することが示されたため、*in vivo*でもAβプラークの可視化が期待された。

本承認申請におけるアミヴィッド静注の効能・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。

2.5.1.2　適応症：アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）

認知症は、知的機能が徐々に低下することによって社会生活に支障をきたすようになった病態の総称であり、その病理学的な本質は不可逆的な進行性の神経変性疾患である。その中核症

状は、記憶障害に代表される認知機能障害（抽象思考の障害、判断障害、失行、失認、失語、実行機能障害）であり、さらに一部の患者には周辺症状として妄想、幻覚、不安、焦燥、せん妄、睡眠障害、多弁、多動、依存、異食、過食、徘徊、不潔、暴力、暴言などの精神症状や行動障害（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD）が見られ、臨床現場や介護において大きな負担となっている。

認知症の原因となる疾患には、AD以外にもレビー小体型認知症や血管性認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、老人性うつなどがあり、これらの鑑別が治療方針の決定には重要である。

ADは、高齢者の認知症の原因としては最も多く見られる疾患で、世界の認知症患者の50～75%を占めるとされ[2]、日本でも同じ傾向が見られる[3]。2020年における日本の認知症患者数はおよそ325万人と推定されていることから[4]、AD患者数は少なく見積もってもその半数の162万人と予測され、前述の予測を鑑みると2040年にはAD患者だけで300万人を超えると考えられる。2014年の日本における認知症の医療費は1.9兆円、介護費は6.4兆円と推計され、さらにインフォーマルケア（家族等が無償で実施する介護）による労働生産性損失も含めると、認知症の社会的費用は年間14.5兆円に上ると報告されている[5]。認知症の発症を2年遅らせることで医療や介護にかかる費用のうち、およそ5,000億円の削減が期待できるとの分析もあるため[6]、今後は特に認知症の主たる原因であるADの早期診断や治療法の確立が社会的に強く望まれている。

ADの臨床的診断基準の標準化が長い間試みられてきたが、未だに不完全のままである[7-12]。ADを早期かつ正確に診断することの臨床的意義は広く支持されてきたにも関わらず、診断の決定的証拠である剖検の組織病理学に代わる有効な代替法になり得る、信頼すべき非侵襲的なマーカーが存在しないため、その診断と治療は妨げられてきた。よって、医師がより確実に患者をADと診断でき、かつADに関連する神経病理学的な所見を有さない患者を排除できるようなバイオマーカーが望まれている。

2.5.1.3　現状の診断法と課題

AD の病理学的特徴は脳萎縮、老人斑、及び神経原線維変化であり、臨床における Definite AD の診断は剖検における神経病理学的証拠によってなされる [13]が、患者の生存中において AD の確定診断に至るには困難を伴う。AD の臨床診断は、日本と米国で同様の診断基準を用いている。具体的には、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA）又は Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders the fourth edition (DSM-IV）であり、日本では日本神経学会監修の認知症疾患治療ガイドライン、米国では米国神経学会が発表した evidence-based review において推奨されている [8, 14] 。

しかし、現在国際的に容認された臨床診断基準は、真のスタンダードである剖検に対し、Probable-AD 診断の特異度はわずか 70%程度であるため [8]、AD 病理に関連した信頼性の高いバイオマーカーが望まれてきた。National Institute on Aging や Alzheimer’s Association work

groups[15]のみならず、近年出された診断に関する提案[16]や Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition（DSM-5）診断基準にも、病理に関連したバイオマーカーが臨床における診断基準として含まれている。これらの提案は、診断における偽陽性頻度の低減、あるいは AD 診断の確実性の向上に対する臨床のニーズを反映したものと考えられる。

AD の診断上重要な画像検査は、日本及び欧米ともに、コンピュータ断層撮影（computed tomography : CT）及び磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image : MRI）が推奨されている[8, 14]。また FDG-PET を用いた AD 診断も臨床応用されるようになった。

しかし、これら推奨される画像検査においても、偽陽性を可能な限り排除できるモダリティは報告されていない。Knopman らは、CT と AD 病理所見との相関を調べたところ、感度は 95%と充分高かったが、特異度は 40%に留まったと報告している[8]。FDG-PET による AD 診断でも、感度 94%、特異度 73%であり[17]、偽陽性が最も少ないとされる MRI による内側側頭葉萎縮の評価においても、認知機能が正常な被験者との鑑別には有用だが、AD と非 AD の鑑別における信頼性は不十分であった[18]。

進行性認知障害の臨床徴候及び症状のある被験者に対して、Aβ 病理の存在を否定する検査を実施することで、診断としての AD が効果的に排除され、認知機能障害の別の原因（血管性認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病の認知症、老人性うつ、あるいは薬剤誘発性障害）について慎重に評価され、適切な治療が施されると思われる。さらに、認知機能障害の徴候及び症状のある被験者に対して、Aβ 異常集積の存在を確認する検査は AD の臨床診断により高い信頼性をもたらす。実際、近年得られたコンセンサスでは、脳脊髄液中の Aβ の存在を示すバイオマーカーの検査や進行性記憶障害の臨床的表現型の存在を示す PET 撮像によって診断の確信度を上げられることが示唆されている[15]。これらの手法は、より早期かつ特異度の高い診断を可能とし、さらに不可逆的な障害が進行し、効果的な治療が無効になる時点より前の AD 病理の確定をも可能にする[16]。

体内で Aβ の病理を非侵襲的に評価する診断法は未だ実現していないため、PET による撮像を可能とした放射性フッ素（^{18}F）結合の新規 Aβ 結合薬剤として、本剤が開発された[19, 20]。AD 患者の脳ホモジネート組織において、本剤の有効成分であるフロルベタピル（^{18}F）は高い親和性と特異性により結合し、病理学的に AD と確定診断された患者の脳切片の Aβ を標識した。このように本剤は AD に関連する主要な病理学的プロセスに対するマーカーであるため、AD の診断能を向上させる有益なツールとなり得る。PET は他の核医学的手法に比べ高い解像度と感度を有すること、及び文献において Aβ の PET 撮像が有望であることが報告されている[21, 22]ことから、Aβ を可視化するのに最も適したモダリティとして選択された。本剤は米国及び欧州など世界 33 ヶ国で既に承認され、脳内 Aβ プラークの PET 診断薬として臨床応用されている。本邦でも、海外で臨床応用されている本剤の画像診断を、AD による認知症が疑われる患者に提供し、より正確な治療方針の決定に寄与することが望ましいと考える。

2.5.1.4　臨床開発の概略

2.5.1.4.1　外国における臨床開発

海外での開発は、Eli Lilly and Company の完全子会社である Avid Radiopharmaceuticals 社が米国で臨床試験を実施し、2012 年 4 月に米国で最初の承認を取得した。2016 年 4 月現在、欧州（EU 諸国 28 ヶ国）、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー及びスイスを含む世界 33 ヶ国で承認され、AMYViD の商品名で販売されている。

米国及び欧州におけるアミヴィッド静注の承認適応を示す。

1）米国の承認適応

Amyvid は、アルツハイマー病（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は一致しない。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ということを意味する。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程度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。

2）欧州の承認適応

本医薬品は診断用にのみ使用される。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。

2.5.1.4.2　国内における臨床開発

国内における臨床開発は、Avid Radiopharmaceuticals 社（Eli Lilly and Company の完全子会社）が、2012 年 8 月～2013 年 1 月に第Ⅰ相試験（J02 試験）、2012 年 10 月～2013 年 2 月に第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）の国内 2 試験を実施したものの、製造販売承認は取得していない。

本剤の国内承認はないものの、本剤の院内製造を可能とする放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01（特定保守管理医療機器）は、日本イーライリリー株式会社が、国内 2 試験の臨床データを活用して、2014 年 7 月に製造販売承認を取得している。

2.5.1.4.2.1　国内開発計画の概略

日本イーライリリー株式会社は、放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 の製造販売承認申請にあたり、米国の臨床試験成績を最大限に活用し国内開発を効率的に進めるため、既に実施されていた米国臨床データの日本人への外挿可能性を検討した。上述の国内試験の開始前に、

米国臨床データを利用した国内臨床データパッケージの構築等に関し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と医薬品第Ⅰ相試験開始前相談（受付番号： #[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し助言を得た。その後実施された国内第Ⅰ相試験（J02 試験）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の（J05 試験）の結果から、外国人臨床データの日本人への外挿は可能と判断した日本イーライリリー株式会社は、国内 2 試験（J02 試験、J05 試験）に加え、米国第Ⅱ相試験（A05 試験）及び第Ⅲ相試験（A07 試験）とその追跡調査（A16 試験）を評価資料とし、米国第Ⅰ相試験（A01 試験、A02 試験、A03 試験、A04 試験及び A06 試験）を参考資料とする臨床データパッケージで承認申請を行い、「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」を効能・効果として2014 年 7 月に製造販売承認を受けた。

[redacted]年[redacted]月、富士フイルム RI ファーマ株式会社（以下、当社）は、日本イーライリリー株式会社（Eli Lilly and Companyの日本法人）と国内における本剤の共同開発契約を締結した。当社は、本剤の放射性核種であるフッ素-18（^{18}F）の物理的半減期が約110分と短いことから、決められた用量（放射能）を適切に患者に投与できるよう、医師の処方に基づき患者ごとに薬液の充填量を変えた製剤（以下、フレキシブルドーズ製剤）を開発し、放射性医薬品合成設備NEPTIS plug-01と同一の臨床データパッケージを用いて、本剤の製造販売承認申請を行うことを計画した。なお、本申請で予定する効能・効果は、放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01で製造されるフロルベタピル（^{18}F）注射液の効能・効果と同じである。

以下に、日本イーライリリー株式会社が行った治験相談の概略と国内 2 試験の成績の概略を示す。

2.5.1.4.2.2 医薬品第Ⅰ相試験開始前相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

国内臨床データパッケージの構築に関して、国内の第Ⅰ相試験（J02 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）と海外で実施された臨床試験（A02 試験、A03 試験及び A05 試験）の結果の類似性が示せれば、海外第Ⅲ相臨床試験の成績を評価資料として利用するとの方針は受け入れ可能であるが、類似性を示す判断基準を設定する必要があるとの助言を受け、最低限達成されるべき基準として次のような基準が設定された。

（1）国内第Ⅰ相試験（J02 試験）と米国第Ⅰ相試験（A02 試験及び A03 試験）の類似性の比較について

- J02 試験（日本人）の全身実効線量の平均値は、A02 試験（米国人）の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 0.027mSv/MBq を超えないこと）を示す。
- J02 試験においても A02 試験と同様に、被ばく線量が最も高い臓器が胆嚢壁、肝臓、腸であることを示す。また、本化合物が脳へ急速に分布し、早期に消失することを示す。
- J02 試験においても A03 試験（米国人） 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を示す。

（2）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）と米国第Ⅱ相試験（A05 試験）の類似性の比較について

- J05 試験（日本人）においても、A05 試験（米国人）と同様に標準取り込み率の比（SUVR）の値が AD 患者、軽度認知機能障害（MCI）患者、認知機能が正常な被験者（HC）の順に高いことを示す。
- J05 試験においても、A05 試験と同様に AD 群での SUVR が HC 群での SUVR に比して有意（両側有意水準 5%）に高いことを示す。

2.5.1.4.2.3　国内第Ⅰ相臨床試験（J02 試験）（2012 年 8 月～2013 年 1 月）

アミヴィッド静注約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び被ばく線量の評価を目的に、日本人の認知機能が正常で健康な被験者を対象に実施された。日本人の薬物動態及び被ばく線量の結果を米国試験（全身体内分布及び被ばく線量は A02 試験、血中クリアランスは A03 試験）と比較した結果、一部の臓器（消化管、膀胱）の被ばく線量に差がみられたものの、日本人と米国人の薬物動態及び被ばく線量は類似していた。

2.5.1.4.2.4　国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（J05 試験）（2012 年 10 月～2013 年 2 月）

アミヴィッド静注約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与したときの安全性及び脳 PET 画像の特性評価を目的に、日本人の AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者を対象に実施された。本剤投与後 50 分から 10 分撮像によって得られた PET 画像を定性的及び定量的に評価した結果、日本人の PET 画像の所見は、米国 A05 試験で得られた米国人の PET 所見と類似していた。

2.5.1.5　外国臨床データの利用計画及び臨床データパッケージ

本剤の外国臨床データの日本人への外挿可能性に関し、本剤の医薬品第 I 相試験開始前相談（受付番号： #[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を踏まえ、日本と米国の外因性民族的要因、日本人と米国人の薬物動態、全身実効線量、本剤 PET 画像の所見及び安全性について検討した結果、本剤の PET 画像検査の結果に影響を及ぼすような民族的要因は認められず、日本人と米国人の薬物動態、実効線量、本剤 PET 画像所見は類似し、安全性プロファイルも大きな違いがないと考えられたことから、外国臨床データを日本人に外挿することは可能と判断した（2.7.3.3.2.5 項）。

本承認申請で有効性及び安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.1.5-1 に示す。

放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 の申請臨床データパッケージと同一であり、国内で実施された第Ⅰ相臨床試験（J02 試験）と第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（J05 試験）に加え、米国で実施された第Ⅱ相臨床試験（A05 試験）、第Ⅲ相臨床試験（A07 試験）とその追跡調査試験（A16 試験）を評価資料とし、米国で実施された第Ⅰ相臨床試験（A01 試験、A02 試験、A03 試験、A04 試験及び A06 試験の 5 試験）を参考資料として用いた。

表 2.5.1.5-1　承認申請に用いる臨床試験の一覧

試験区分	試験コード	実施国	標題	被験者数	試験実施期間	添付資料番号 資料区分
第Ⅰ相	J02	日本	AV-45投与後のPETによる全身生体内分布	認知機能が正常で健康な日本人男性又は女性7名	2012年8月3日～2013年1月21日	5.3.3.1.1 評価資料
第Ⅱ/Ⅲ相	J05	日本	アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）患者、軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment：MCI）患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後のPET画像特性及び安全性の評価	AD患者15名、MCI患者15名、認知機能が正常な被験者18名	2012年10月5日～2013年2月5日	5.3.5.1.1 評価資料
第Ⅱ相	A05	米国	AD患者、MCI患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後のPET画像特性及び安全性の評価	AD患者45名、MCI患者60名、認知機能が正常な被験者79名	2008年6月12日～2008年12月11日	5.3.5.1.2 評価資料
第Ⅲ相	A07	米国	PET画像とAβ病理との相関	剖検コホート152名、特異度コホート74名	2009年2月24日～2010年3月19日	5.3.5.1.3 評価資料
第Ⅲ相	A16	米国	A07試験で撮像された剖検コホートに対する追跡調査	剖検コホート152名	2009年2月24日～2011年3月18日	5.3.5.1.4 評価資料
第Ⅰ相	A01	米国	AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45のAβ結合特性、薬物動態及び安全性の予備検討	AD患者16名、認知機能が正常な被験者16名	2007年6月19日～2008年1月14日	5.3.3.1.2 参考資料
第Ⅰ相	A02	米国	AV-45投与後のPETによる全身生体内分布	健康被験者9名	2007年10月31日～2008年1月4日	5.3.3.1.3 参考資料
第Ⅰ相	A03	米国	AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAβの撮像に用いるAV-45の111MBq（3mCi）及び370MBq（10mCi）投与後の撮像特性及び安全性の評価	AD患者9名、認知機能が正常な被験者11名	2008年3月17日～2008年8月1日	5.3.4.1.1 参考資料
第Ⅰ相	A04	米国	AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後のPET画像に関する反復撮像間の再現性	AD患者15名、認知機能が正常な被験者10名	2008年4月22日～2009年4月3日	5.3.4.1.2 参考資料
第Ⅰ相	A06	米国	AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後30分及び50分のPET画像の比較	AD患者18名、認知機能が正常な被験者23名	---	5.3.5.3.1 参考資料

2.5.2　生物製剤学に関する概括評価

アミヴィッド静注は静脈内投与製剤であるため、バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト死後脳組織のホモジネートを用いた結合性試験において、フロルベタピル（^{19}F）は既報の Aβ 凝集体選択的リガンドと同等の強い結合親和性を有し、フロルベタピル（^{18}F）の Aβ 凝集体に対する Kd は 3.72 nM であった。脳切片を用いた検討においては、フロルベタピル（^{18}F）の結合は、標準的な神経病理学的手法で測定した Aβ 沈着量と高い相関を示す一方、神経原線維変化とは相関しなかった。本剤の有効成分であるフロルベタピル（^{18}F）は、高い親和性及び選択性をもって Aβ に結合し、Aβ プラークを画像化するための放射性化合物として、適切な結合特性を有すると考えられた。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　全身体内分布

日本人の健康被験者に本剤約 370 MBq を単回静脈内投与したとき、フロルベタピル（^{18}F）は短時間で急速に全身に分布することが示唆された。循環系からの速やかな消失と肝臓及び胆嚢への分布が認められた。一連の全身 PET 画像からは、放射能は主に肝クリアランスにより消失し、胆嚢を通じ消化管から排泄された。膀胱でも多少の蓄積、排泄がみられた。脳内には急速に取り込まれ、認知機能が正常な被験者の脳からは早期に消失した（図 2.5.3.2.1-1）。

米国人で実施された A02 試験の結果も同様であり、フロルベタピル（^{18}F）の全身体内分布とその消失パターンは、日本人と米国人で類似していることが確認された。

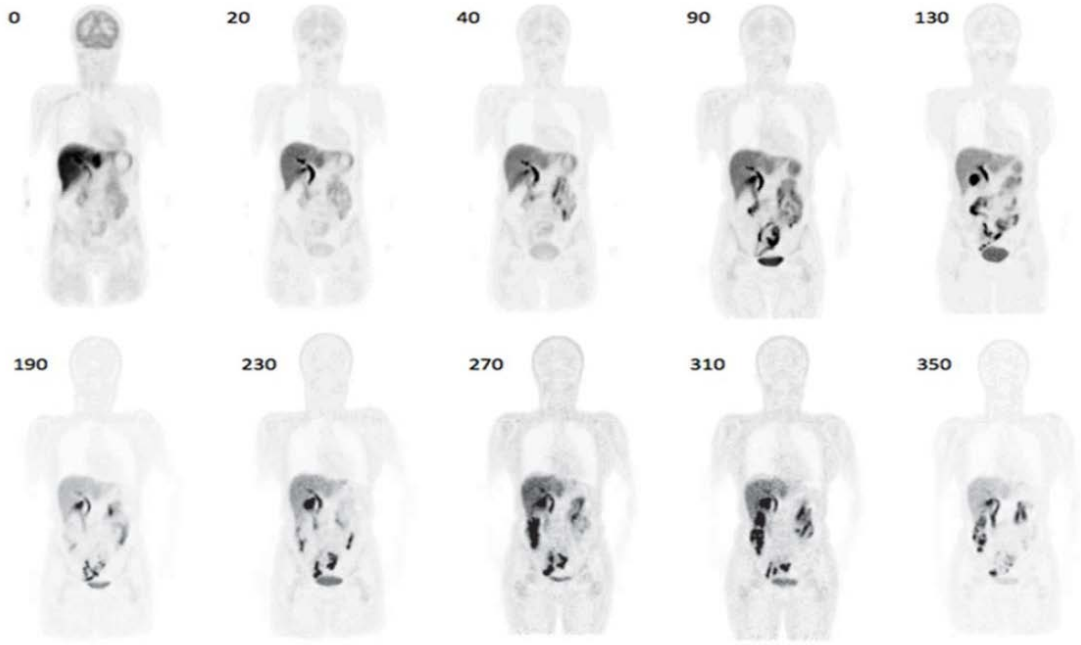


図 2.5.3.2.1-1　日本人の代表的被験者の全身 PET 画像（J02 試験）

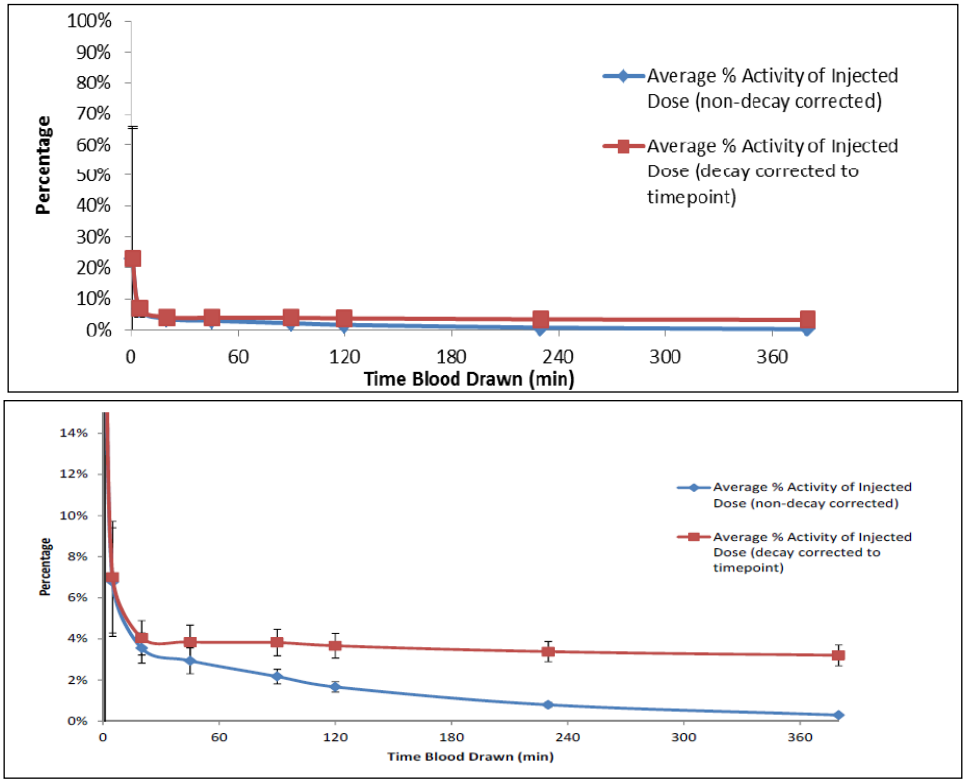
2.5.3.2.2　血中クリアランス、代謝及び排泄

日本人の健康被験者に本剤約 370 MBq を静脈内投与したとき、投与された放射能は、血中から速やかに消失した。投与後 1 分、5 分及び 20 分の血中残留放射能は投与放射能の約 20%、6.7%及び 3.9%であった（図 2.5.3.2.2-1）。

投与後 20 分の血中残留放射能の主要な放射性化合物は、未変化体（投与放射能の 1.4%）、極性代謝物（^{18}F-polar）（1.4%）及び未変化体の脱メチル誘導体である ^{18}F-AV-160（1.1%）であった。投与後約 60 分の尿中放射能の 97.5%は極性代謝物（^{18}F-Polar）であり、その他の採尿時点でも同様の結果であった。米国人被験者（A01 試験）で測定された尿中排泄率は、投与後 200 分の時点で投与放射能の 17%であった。

投与された放射能は血中から速やかに消失し、投与後 20 分の残存放射能は投与量の 5%未満であった。フロルベタピル（^{18}F）は血中で急速に代謝され、投与後 20 分の血中残存放射能のほとんどはフロルベタピル（^{18}F）の代謝物が占め、尿中放射能の大部分は極性代謝物であった。循環系からの迅速な除去と急速な代謝による、血中からの速やかな消失が示された。

米国人で実施された A03 試験の結果も同様であり、日本人においても米国人同様、血中からの速やかな消失が確認された。



[7 patients analyzed at 1 min, 5 min, 20 min, 45 min, 90 min, 120 min, 230 min, 380 min post injection. Upper panel is scaled in the y-axis to 100%. Lower panel is same data scaled to 15%]

図 2.5.3.2.2-1　日本人の全血中放射能の経時的推移（J02 試験）

2.5.3.3　被ばく線量

日本人健康被験者に本剤約 370 MBq を単回静脈内投与したとき、被ばく線量が最も高い臓器は、米国人被験者と同様、胆嚢壁であった。胆嚢壁の被ばく線量平均値は 50 kg モデルで 0.310 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.268 mSv/MBq（米国人はそれぞれ 0.165 mSv/MBq、0.143 mSv/MBq）であり、日本人の方がやや高かった。胆嚢壁以外で高い被ばく線量を示した臓器は、膀胱壁、骨形成原細胞及び肝臓であったが、いずれも胆嚢壁の 5 分の 1 以下の被ばく線量であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。一方、米国人では、モデルによって違いがあるものの、概して、肝臓、上部大腸壁、小腸の被ばく線量が高かった。個々の臓器の被ばく線量でみると、一部の臓器（消化管、膀胱）で差がみられたものの、これらの臓器は食事の有無や排尿の頻度、タイミングなどの影響を受けやすい臓器であるためと考えられた。

日本人の全身実効線量平均値は 50 kg モデルで 0.0207 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0149 mSv/MBq（米国人はそれぞれ 0.0237 mSv/MBq、0.0186mSv/MBq）であり、米国人の全身実効線量平均値とほぼ同程度であった。

日本人及び米国人共に被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であり、日本人の全身実効線量平均値は米国人の平均値の 35%を超えて高くはなかった。一部の臓器（消化管、膀胱）の被ばく線量に差がみられたものの、日本人と米国人の全身実効線量と臓器被ばくのパターンは類似していることが確認された。

日本人に 370 MBq 投与したときの全身実効線量は 50kg モデルで約 7.7 mSv、70kg モデルで約 5.5mSv と評価された。これらは、本邦既承認の PET 薬剤であるフルデオキシグルコース(^{18}F)の約 7.0 mSv（0.019 mSv/MBq）とほぼ同じレベルであり、核医学検査の被ばく線量として特段の懸念はないと判断された。（2.7.2.3.4.2 項）

2.5.3.4　脳内分布及び経時的変化

米国人の AD 患者及び認知機能が正常な被験者を対象に本剤の単回静脈内投与後の PET 画像の脳内分布とその経時的推移を検討した結果、A01 試験において、投与後 50～60 分の PET 画像で、AD 患者の前頭皮質、側頭皮質及び楔前部領域（Aβ 沈着が高いと予測される領域）に集積が見られたが、認知機能が正常な被験者ではこれらの領域での集積はわずかであった。この時点で、小脳（Aβ 沈着がないとされる領域）への集積は、AD 患者、認知機能が正常な被験者ともほぼ消失していた。

A03 試験において、AD 患者の皮質領域と小脳の時間放射能曲線は投与後 15 分付近から明確な分離を示したが、認知機能が正常な被験者では分離がみられなかった。投与後 50～60 分の小脳に対する皮質領域の SUVR は、AD 患者の方が、認知機能が正常な被験者よりも一貫して高かった。

A06 試験では、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 分まで継続的な増加傾向を示し、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。一方、認知機能が正常な被験者では増加傾向は認められず、投与直後からほぼ一定の値で推移した（図 2.5.3.4-1）。投与後 30～90 分の認知機能が正常な被験者と AD 患者の皮質平均の SUVR

の比は安定しほぼ一定となった。

フロルベタピル（^{18}F）は Aβ 沈着が高いと予測される AD 患者の前頭皮質、側頭皮質及び楔前部領域に選択的に保持される一方、認知機能が正常な被験者のこれらの領域からの洗い出しは速やかであった。投与後 30 分以降、AD 患者と認知機能が正常な被験者は明確に区別できるようになり、投与後 30～90 分までの間、認知機能が正常な被験者と AD 患者の皮質平均 SUVR の比はほぼ一定に保たれた。

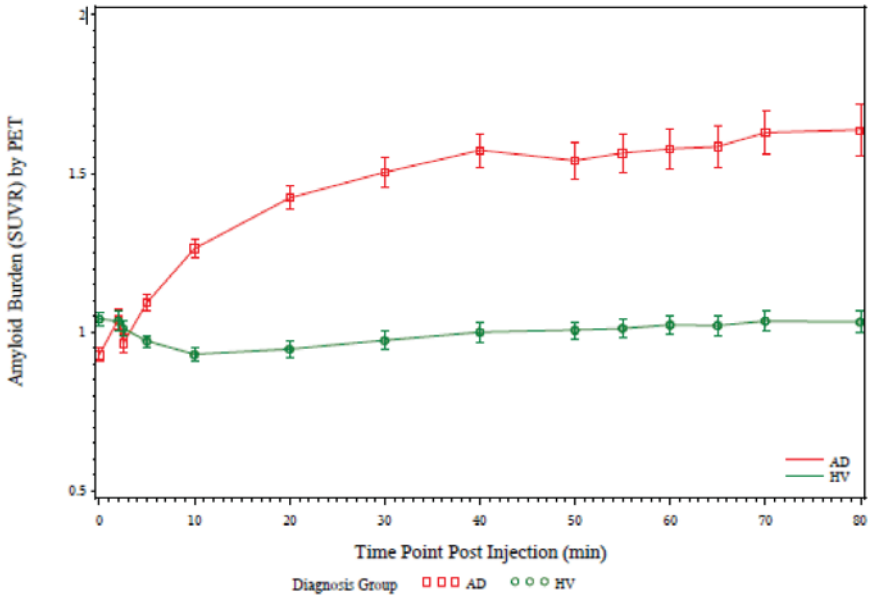


図 2.5.3.4-1　AD 患者及び認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の経時的変化（A06 試験）

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

本剤の外国臨床データの日本人への外挿可能性に関し、本剤の医薬品第Ⅰ相試験開始前相談（受付番号： #[redacted] 、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を踏まえ、日本と米国の外因性民族的要因、日本人と米国人の薬物動態、全身実効線量、本剤 PET 画像の所見及び安全性について検討した結果、本剤の PET 画像検査の結果に影響を及ぼすような外因性民族的要因は認められず、日本人と米国人の薬物動態、実効線量、本剤 PET 画像所見は類似し、安全性プロファイルも大きな違いがないと考えられたことから、外国臨床データを日本人に外挿することは可能と判断した（2.7.3.3.2.5 項）。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示す。

本剤 PET 画像の有効性は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）、米国第Ⅱ相試験（A05 試験）、米国第Ⅲ相試験（A07 試験）とその追跡調査試験（A16 試験）で評価した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験区分	試験コード	実施国	標題	被験者数	試験実施期間	添付資料番号 資料区分
第Ⅱ/Ⅲ相	J05	日本	アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）患者、軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment：MCI）患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後のPET画像特性及び安全性の評価	AD患者15名、MCI患者15名、認知機能が正常な被験者18名	2012年10月5日～2013年2月5日	評価資料
第Ⅱ相	A05	米国	AD患者、MCI患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後のPET画像特性及び安全性の評価	AD患者45名、MCI患者60名、認知機能が正常な被験者79名	2008年6月12日～2008年12月11日	評価資料
第Ⅲ相	A07	米国	PET画像とAβ病理との相関	剖検コホート152名、特異度コホート74名	2009年2月24日～2010年3月19日	評価資料
第Ⅲ相	A16	米国	A07試験で撮像された剖検コホートに対する追跡調査	剖検コホート152名	2009年2月24日～2011年3月18日	評価資料

国内 J05 試験及び米国 A05 試験は、日本人及び米国人の AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者で、本剤の PET 画像の特性を評価した試験である。外国人臨床データの日本人への外挿可能性を検討するため、日本人と米国人の臨床診断群別の PET 画像所見を比較し、PET 画像の評価結果と Aβ 沈着に影響を及ぼす既知因子との関係を検討した。

米国で実施された A07 試験とその追跡調査である A16 試験は、本剤の PET 画像の有効性を評価した主要な試験である。これらの試験では、本剤 PET 画像について、剖検脳の組織病理で確認された真の Aβ 病理との相関、及び Aβ 病理の検出における診断能（感度及び特異度）を主要評価項目として、次の仮説を評価した。

- 本剤 PET 画像による Aβ 集積の盲検下半定量的評価（5 段階評価、スコア中央値）と剖

検時に定量的免疫組織染色（IHC）で測定した皮質の Aβ レベルとの間に統計的に有意な正の相関（有意水準片側 5%、ρ＞0）がある。（A07 試験、A16 試験）

- Modified Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease（CERAD）基準に基づく神経病理学的診断を真のスタンダードとしたとき、本剤 PET 画像の盲検下定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性、多数決）の感度及び特異度がいずれも 80%以上である。（A16 試験）

組織病理との相関は、余命が 6 ヶ月以内で剖検時に多様な Aβ 病理（Aβ 凝集体なしから高密度まで）が期待される剖検コホートで評価された。A07 試験で 35 名、A16 試験で 24 名の剖検が実施され、最終的に 59 名が剖検された。A07 試験では中間解析が行われた 6 名を除く 29 名を主要解析集団、35 名全員を副次解析集団に設定し、A16 試験では PET 撮像から 2 年以内に剖検された 59 名全員を主要解析集団、1 年以内に剖検された 46 名を副次解析集団として、相関性が評価された。

診断能の初期評価は A07 試験の剖検コホートで行われ、本剤 PET 画像の評価結果と神経病理学的診断基準（CERAD 基準及び NIA-Reagan）との一致率が検討された。A07 試験の特異度コホートでは、Aβ 病理がないことが期待される若年健康被験者集団で特異度が評価された。最終的な診断能の評価は、A16 試験において、PET 画像の定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性の 2 値視覚読影）を用いて、modified CERAD 基準に基づく神経病理学的診断を真のスタンダードとしたときの感度及び特異度が評価された。

2.5.4.2　全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.2.1　本剤 PET 画像の特性

2.5.4.2.1.1　本剤 PET 画像の所見（J05 試験、A05 試験）

本剤 PET 画像所見について、日本人と米国人の臨床診断群別の定性的評価及び定量的評価の結果を検討した結果、視覚読影による定性的評価において、AD 患者群、MCI 患者群及び認知機能が正常な被験者群で Aβ 陽性と判定された被験者の割合（Aβ 陽性率）は、日本人でそれぞれ 80.0%、33.3%及び 16.7%、米国人で 75.6%、38.3%及び 14.1%であり、いずれもこの順番で高く、AD 患者群の Aβ 陽性率は、MCI 患者群及び認知機能が正常な被験者群と比較して、統計学的に有意に高かった（日本人：P=0.0253 及び P=0.0004、米国人：P=0.0002 及び P<0.0001）。定量的評価では、AD 患者群、MCI 患者群及び認知機能が正常な被験者群の皮質平均 SUVR の平均値は、日本人でそれぞれ 1.271、1.112 及び 1.022、米国人でそれぞれ 1.404、1.199 及び 1.051 であり、いずれもこの順番で高く、AD 患者群の皮質平均 SUVR の平均値 は、認知機能が正常な被験者群と比較して統計学的に有意に高かった（J05 試験：P=0.0357 及び P=0.0010、A05 試験：いずれも P<0.0001）。（2.7.3.3.2.1.1 項）

本剤 PET 画像の日本人と米国人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 画像所見に差異はないと考えられた。

2.5.4.2.1.2　本剤 PET 画像と脳内 Aβ 沈着に影響を及ぼす既知の因子の相関（A05 試験）

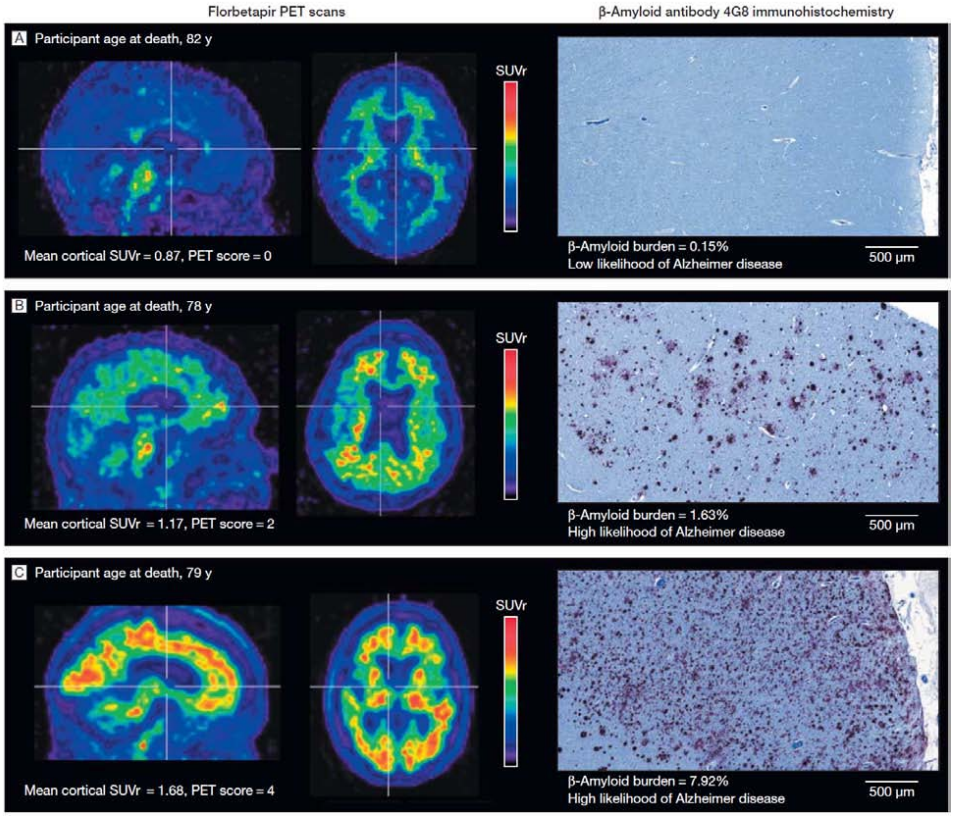
本剤 PET 画像と脳内 Aβ 沈着に影響を及ぼすことが知られている既知の因子との関係を検討した結果、本剤 PET 画像の評価結果は臨床診断、年齢及び ApoE 遺伝子型と相関することが示され、認知機能が正常な被験者では認知機能低下と関連することが示唆された。（2.7.3.3.2.1.2 項）

2.5.4.2.2　本剤 PET 画像と Aβ 病理との相関（A07 試験、A16 試験）

本剤 PET 画像の盲検下での半定量的評価（スコア中央値）と剖検時に定量的免疫組織染色により測定した皮質の真の Aβ 沈着レベルの相関について検討した結果、本剤 PET 画像で評価された Aβ のレベルと剖検時に組織病理学的に評価された Aβ との間には一貫して統計学的に有意な正の相関が認められ、本剤 PET 画像が脳内の真の Aβ レベルを正確に反映していると考えられた。

A07 試験の剖検コホートの主要解析集団（29 名）において、Spearman の順位相関係数 ρ が 0.78（P < 0.0001、95%信頼区間：0.58～0.89）の統計学的に有意な正の相関が認められ、本治験の相関解析の統計学的に有意な正の相関（有意水準片側 5%、ρ＞0）があるとの仮説は検証された。フロントランナーを加えた副次解析集団（35 名）の結果も同様であった（ρ=0.79、95%信頼区間：0.63～0.89、P<0.0001）（2.7.3.2.3.1 項）。統計学的に有意な正の相関は、皮質 6 領域（楔前部、頭頂皮質、前頭皮質、側頭皮質、後帯状回及び前帯状回）の全ての領域で認められ、各領域の Spearman 順位相関係数 ρ は 0.68～0.77（95%信頼区間：0.42～0.88、P<0.0001）であった（2.7.3.2.3.3 項）。さらに、主要解析で用いた指標以外の指標を用いた相関解析によ

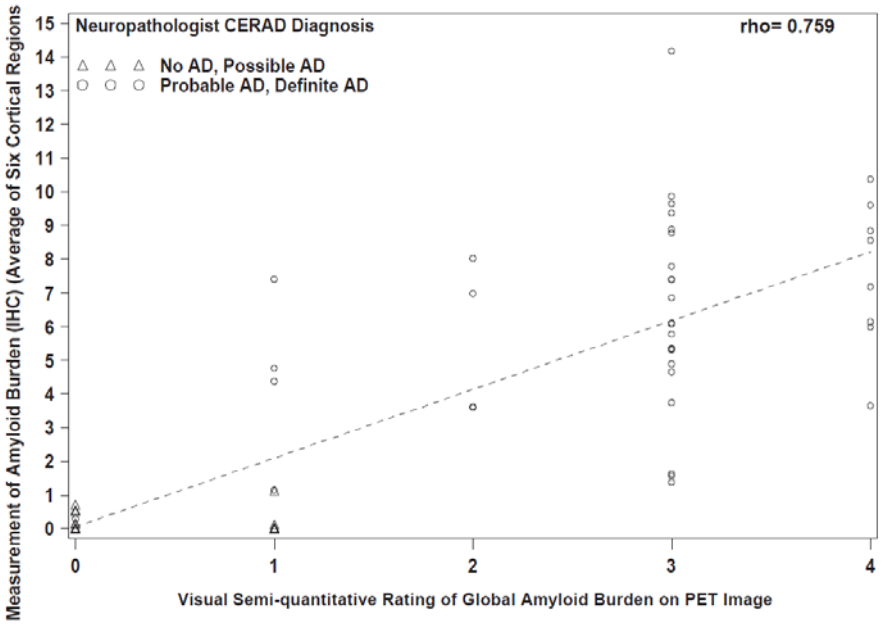
っても、同様の相関関係が認められた（2.7.3.2.3.4 項）。図 2.5.4.2.2-1 に、定量的 IHC により測定された Aβ が（A）低レベル、（B）中レベル又は（C）高レベルであった代表的被験者 3 名の本剤 PET 画像と定量的 IHC の結果を示す。



Clark CM. JAMA, 2011 [23)]

図 2.5.4.2.2-1　代表的な本剤 PET 画像と免疫組織染色の結果（A07 試験）

剖検被験者が追加された A16 試験では、PET 画像と Aβ 病理の相関の再評価が行われた。PET 撮像から 24 ヶ月以内に剖検された主要解析集団（59 名）の結果を図 2.5.4.2.2-2 に示す。主要解析集団の Spearman の順位相関係数 ρ は 0.76（95%信頼区間：0.62～0.85、P<0.0001）、12 ヶ月以内に剖検された副次解析集団（46 名）の順位相関係数 ρ は 0.79（95%信頼区間：0.65～0.88、P<0.0001）であり、A07 試験の主要解析集団と同じ結果であることが確認された（2.7.3.2.4.2 項）。PET 撮像から剖検までの期間が短い副次解析集団の相関係数が若干高かったが、剖検までの期間が短いほど脳内 Aβ 沈着の変化が少ない可能性が考えられた。A16 試験の相関解析の結果は、3 名の読影者の個々の結果を用いても同様であり、いずれの読影者についても統計学的に有意な相関が認められた（Spearman の順位相関係数 ρ ≥0.62、P<0.0001）（2.7.3.2.4.5 項）。



Source ： A16-CSR Fig.11-4

図 2.5.4.2.2-2　PET 画像の半定量的評価結果と定量的免疫組織染色法で測定した剖検例の皮質の Aβ 沈着の相関（A16 試験）

2.5.4.2.3　本剤 PET 画像の Aβ 病理検出における診断能（A07 試験、A16 試験）

本剤 PET 画像の定性的評価結果と、剖検脳から得られた modified CERAD 基準に基づく神経病理学的診断（Probable AD, Definite AD 又は No AD, Possible AD）を比較し、本剤 PET 画像の Aβ 病理検出における診断能を検討した結果、本剤 PET 画像の視覚的読影による定性的評価により、AD の神経病理を極めて高い感度及び特異度で検出できることが確認され、AD の特徴的な病理所見である Aβ プラークの有無を極めて高い精度で評価できると考えられた。

診断能の初期評価は、A07 試験の剖検コホートの主要解析集団（35 名）で行われ、PET 画像の評価結果と神経病理学的診断基準（CERAD 基準及び NIA-Reagan）との一致率が評価された。その結果、被験者 35 名中 19 名が AD の神経病理学的診断基準に合致し、このうち 18 名が PET 画像の半定量的評価で Aβ 陽性（評価スコア中央値 2 以上）、19 名全員が定量的評価で Aβ 陽性（SUVR 1.10 以上）と判定された（半定量的評価の感度 95%、定量的評価の感度 100%）。一方、AD の神経病理学的診断基準に合致しなかった 16 名は、PET 画像の半定量的評価及び定量的評価のいずれにおいても全員が Aβ 陰性と判定された（半定量的評価の特異度 100%、定量的評価の特異度 100%）。（2.7.3.2.3.6 項）

A07 試験の Aβ 病理がないことが期待される被験者集団（非 ApoEε-4 保因者の若年健康被験者）の特異度コホートでは、主要解析集団（47 名）の PET 画像を用いて、本剤 PET 画像の特異度が評価された。剖検コホートで Aβ 陽性（半定量評価スコア中央値 2 以上）と判定された被験者（40 名）の PET 画像と混合したうえで、定性的評価（剖検コホートの読影者とは異なる 3 名が読影）を行った結果、特異度コホートの 47 名全員が Aβ 陰性と判定された。特異度

が 100％（95%信頼区間：91%～100%）と評価されたことにより、本治験の特異度解析の特異度 90%以上との仮説は検証された。（2.7.3.2.3.2 項、2.7.3.2.3.7 項）

組織病理に対する診断能の最終的な評価は A16 試験で行われた。剖検脳から得られた modified CERAD 基準に基づく神経病理学的診断（Probable AD, Definite AD 又は No AD, Possible AD）を真のスタンダードとしたときの、本剤 PET 画像の定性的評価による Aβ 病理検出の診断能を評価した主要解析集団（59 名）の結果を表 2.5.4.2.3-1 に示す。感度、特異度及び正確度はそれぞれ 92%（95%信頼区間：78～98%）、100%（95%信頼区間：80～100%）、95%（95%信頼区間：85～99％）であり、感度及び特異度とも 80％以上とした事前の基準を超え、陰性的中率（NPV）及び陽性的中率（PPV）はそれぞれ 87%及び 100%であった（2.7.3.2.4.1 項）。5 名の読影者の個々の評価を用いた診断能も良好であり、5 名の読影者の感度中央値は 92%、特異度中央値は 95％、正確度中央値は 93％であった（2.7.3.2.4.3 項）。さらに、本剤 PET 画像の視覚読影による定性的評価は読影者間の高い一致性が認められ、読影者 5 名全体の κ 係数は 0.75 であった（2.7.3.2.4.4 項）。

表 2.5.4.2.3-1　PET 画像の定性的評価結果と CERAD の病理診断との一致表（A16 試験）

Florbetapir – PET Image Outcome		Neuropathologist CERAD Diagnosis Positive (Probable AD, Definite AD) N = 39	Neuropathologist CERAD Diagnosis Negative (No AD, Possible AD) N = 20	
Visual qualitative rating[a] of PET scan: Global amyloid burden	Positive (Aβ+)	36 (92.3 ％)	0	PPV = 100% (CI: 88% to 100%)
	Negative (Aβ-)	3 (7.7 ％)	20 (100 ％)	NPV = 87% (CI: 65% to 97%)
		Sensitivity = 92% (CI: 78% to 98%)	Specificity = 100% (CI: 80% to 100%)	Accuracy = 95% (CI: 85% to 99%).

[a] Visual qualitative rating of amyloid burden is the median of the five blinded readers' assessments.

2.5.4.2.4　本剤 PET 画像の定性的評価の読影者間再現性（J05 試験、A16 試験）

本剤 PET 画像の盲検下読影による定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性の 2 値読影）で示された高い読影者間の一致性から、視覚的 2 値読影法を用いることにより正確かつ一定の評価ができるものと考えられた。

国内の J05 試験において、訓練を受けた 5 名の米国人読影者の盲検下読影による定性的評価結果の一致性を評価した結果を表 2.5.4.2.4-1 に示す。読影者全体の κ 統計量は 0.82（95%信頼区間：0.73～0.90）、各読影者の組み合わせの κ 統計量は 0.71～0.96（2.7.3.2.1.3 項）、個々の読影者の評価と多数決による最終評価を比較したときの κ 統計量は 0.79～1.00 であり、高い読影者間の一致性が認められた。

米国 A16 試験の 5 名の読影者の結果は、読影者全体の全 κ 統計量が 0.75（95%信頼区間：0.67～0.83）、各読影者の組み合わせの κ 統計量が 0.53～0.96 であった（2.7.3.2.4.4 項）。

表 2.5.4.2.4-1　PET 画像の定性的評価による読影者間一致性（J05 試験）

Reader	2		3		4		5	
Number	Aβ+	Aβ-	Aβ+	Aβ-	Aβ+	Aβ-	Aβ+	Aβ-
1								
Aβ+	20 (41.7%)	0	19 (39.6%)	1 (2.1%)	20 (41.7%)	0	19 (39.6%)	1 (2.1%)
Aβ-	5 (10.4%)	23 (47.9%)	4 (8.3%)	24 (50.0%)	2 (4.2%)	26 (54.2%)	0	28 (58.3%)
Kappa	0.7931		0.7902		0.9155		0.9568	
statistic	[0.6252,		[0.6176,		[0.8013,		[0.8732,	
95%CI	0.9610]		0.9629]		1.0000]		1.0000]	
2								
Aβ+			22 (45.8%)	3 (6.3%)	21 (43.8%)	4 (8.3%)	19 (39.6%)	6 (12.5%)
Aβ-			1 (2.1%)	22 (45.8%)	1 (2.1%)	22 (45.8%)	0	23 (47.9%)
Kappa			0.8336		0.7924		0.7522	
statistic			[0.6781,		[0.6215,		[0.5724,	
95%CI			0.9892]		0.9633]		0.9319]	
3								
Aβ+					19 (39.6%)	4 (8.3%)	18 (37.5%)	5 (10.4%)
Aβ-					3 (6.3%)	22 (45.8%)	1 (2.1%)	24 (50.0%)
Kappa					0.7073		0.7478	
statistic					[0.5071,		[0.5618,	
95%CI					0.9075]		0.9338]	
4								
Aβ+							19 (39.6%)	3 (6.3%)
Aβ-							0	26 (54.2%)
Kappa							0.8728	
statistic							[0.7345,	
95%CI							1.0000]	
Overall[a]								
Kappa							0.8151	
statistic							[0.7257,	
95%CI							0.9046]	

Percentages are based on the number of subjects read by both readers. Subjects read by only one reader were excluded from analysis.
[a]Kappa statistic is derived using Fleiss' overall kappa.

2.5.4.3　申請する効能効果

以下に申請する効能・効果を示す。

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

なお、本剤の申請する効能・効果は、本邦既承認の医療機器 NEPTIS plug-01（承認番号：22600BZX00279000）によって製造されるフロルベタピル（^{18}F）注射液の効能・効果と同じである。

2.5.4.3.1　効能効果の設定根拠

本剤の PET 画像の有効性を確認するため、米国第Ⅲ相試験（A07 試験、A16 試験）におい

て、剖検脳の組織病理で確認された皮質の真の Aβ 病理との相関、及び神経病理学的診断を基準としたときの Aβ 病理検出の診断能が評価された。組織病理との相関の検討では、本剤 PET 画像の Aβ 集積に関する盲検下半定量的評価（スコア中央値）と剖検時に定量的免疫組織染色で測定した皮質の Aβ レベルの間に一貫して統計学的に有意な正の相関が認められ、本剤 PET 画像が皮質の Aβ レベルを正確に反映し、脳内 Aβ プラークを可視化できることが示された（2.5.4.2.2 項）。Aβ 病理検出の診断能は、modified CERAD 基準に基づく神経病理学的診断を真のスタンダードとして評価された。その結果、PET 画像の盲検下定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）による感度、特異度及び正確度がそれぞれ 92%（95%信頼区間：78～98%）、100%（95%信頼区間：80～100%）、95%（95%信頼区間：85～99%）であり、AD の特徴的な病理所見である Aβプラークの蓄積の有無を極めて高い精度で評価できることが示された（2.5.4.2.3 項）。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）と米国第Ⅱ相試験（A05 試験）では、日本人と米国人の PET 画像の評価結果は類似し、核医学診断としての画像所見に差異はないと考えられることから（2.5.4.2.1.1 項）、これら米国の試験成績を日本人に外挿することは可能と判断した。

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によってのみ確定診断が下され、患者の生存中に確定診断に至るのは困難を伴う。脳内 Aβ プラークの蓄積は、AD の特徴的な病理学的所見ではあるが、AD 以外の認知症や健康高齢者においても認められる場合があるため、この病理学的所見のみで確定診断につながるものではない。しかしながら、神経病理学的な Aβ 陰性所見は AD 診断と矛盾し、Aβ 陽性所見は AD 診断と合致するため、Aβ プラークの蓄積の有無を高い精度で評価できる本剤 PET 検査は AD 診断の補助検査として利用することができる。臨床徴候や症状から AD が疑われる認知機能障害を有する患者に対して、Aβ プラークの蓄積を否定する検査は患者の AD 診断を除外し、Aβ プラークの蓄積を確認する検査は AD 診断の裏づけとなることから、本剤の PET 検査を行うことで、臨床的な AD 診断の精度の向上が期待される。

以上より、本剤を用いた PET 検査により、皮質の Aβ プラークを可視化しその蓄積の有無を高い感度及び特異度で評価できること、Aβ プラークの蓄積の有無の情報が追加されることにより、認知機能障害があり AD が疑われる患者の診断精度の向上が期待できると考えられることから、本剤の申請する効能・効果として「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。

2.5.4.4　推奨する用法・用量

以下に推奨する用法・用量として、本剤の投与量及び PET 検査の撮像時期を示す。

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。

なお、本剤の推奨する用法・用量は、米国及び欧州で承認されているアミヴィッド静注、及び本邦既承認の医療機器 NEPTIS plug-01（承認番号：22600BZX00279000）から製造されるフロルベタピル（^{18}F）注射液の用法・用量と同じである。

2.5.4.4.1　投与量の設定根拠

米国 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、Aβ 蓄積レベルに関する定性的評価（脳内局所評価、Aβ 陽性又は Aβ 陰性の分類）及び定量的評価（皮質領域の平均 SUVR）の結果は両投与群で同等であったが、画像の品質評価では 370 MBq 投与群の方が 111 MBq 投与群よりも、やや良好な結果であった（2.7.2.3.4.1 項）。

国内 J05 試験と米国 A05 試験において、本剤 370 MBq 投与時の日本人と米国人の PET 画像所見を臨床診断群別に検討した結果、視覚読影による定性的評価（Aβ 陽性と判定された被験者の割合）及び定量的評価（皮質平均 SUVR）の結果は類似しており、核医学診断としての PET 画像所見に差異はないと考えられた。（2.7.3.3.2.1.1 項）

国内 J02 試験において、日本人に本剤 370 MBq 投与したときの全身実効線量は 50kg モデルで約 7.7 mSv（0.0207 mSv/MBq）、70kg モデルで約 5.5mSv（0.0149 mSv/MBq）と評価された。これらの全身実効線量は、本邦既承認の PET 薬剤であるフルデオキシグルコース（^{18}F）の約 7.0 mSv（0.019 mSv/MBq）とほぼ同じレベルであり、核医学検査の被ばく線量として特段の懸念はないと判断された（2.7.2.3.4.2 項）。

以上より、111 MBq 投与と 370 MBq 投与の PET 画像の品質を比較した結果、370 MBq 投与の方が良好であったこと、370 MBq 投与時の日本人と米国人の PET 画像所見は類似していたこと、日本人に本剤 370 MBq 投与したときの全身実効線量は既存の PET 薬剤と同等であり臨床使用において特に問題はないと考えられることから、本邦における推奨投与量として 370 MBq が適切であると判断した。

2.5.4.4.2　撮像時期の設定根拠

本剤投与後の脳内分布とその経時的推移を検討した結果、米国 A01 試験において、本剤 370 MBq 投与後 50～60 分の PET 画像で、AD 患者の Aβ 沈着が高いと予測される領域（前頭皮質、側頭皮質及び楔前部）で集積がみられたが、認知機能が正常な被験者の集積はわずかであった。この時点で Aβ 沈着がないとされる小脳への集積はほぼ消失しており、AD 患者の皮質領域の SUVR は、認知機能が正常な被験者と比較して一貫して高かった。米国 A03 試験では、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、投与後 30～80 分の SUVR はほぼ一定の値となった。A01 試験同様、投与後 50～60 分の皮質領域の SUVR は、AD 患者の方が、認知機能が正常な被験者よりも一貫して高かった。米国 A06 試験においては、AD 患者の皮質平均 SUVR は、投与直後から投与後 30 分まで継続的に増加し、それ以降投与後 90 分までの変化はわずかであった。一方、認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR は投与直後からわずかな変化しか見られなかったため、投与後 30 分以降、AD 患者と認知機能が正常な被験者は明確に区別できるようになり、投与後 90 分までの間、AD 患者と認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の比はほぼ一定に保たれた（図 2.5.4.4.2-1）（2.7.2.3.5.1 項）。

さらに米国 A06 試験において、本剤 370 MBq 投与後 30 分から 10 分間撮像した 30 分画像と、投与後 50 分から 10 分間撮像した 50 分画像の一致性を検討した結果、定性的評価及び半定量的評価では高い一致性と良好な読影者間信頼性が、定量的評価では高い相関性が認められ、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（2.7.2.3.5.2 項）。

以上より、本剤投与後 30 分から 90 分まで皮質平均 SUVR は安定し、Aβ 沈着の信頼できる評価が可能になると考えられること、30 分画像（投与後 30 分から 10 分間撮像）と 50 分画像（投与後 50 分から 10 分間撮像）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、本剤の PET 撮像は、投与 30～50 分後からの 10 分間撮像が適切であると判断した。

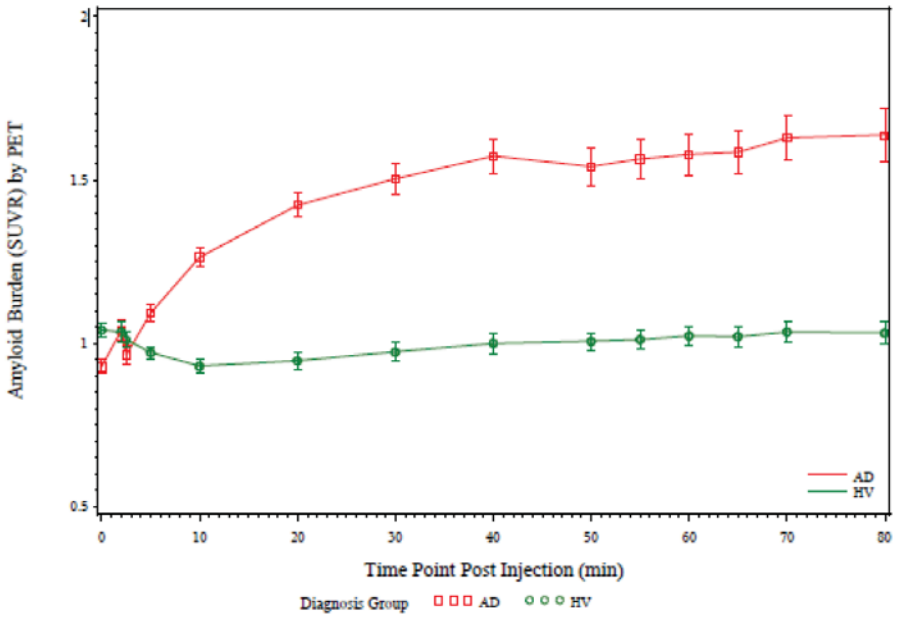


図 2.5.4.4.2-1　AD 患者及び認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の経時的変化（A06 試験）

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

アミヴィッド静注の臨床における安全性評価で用いた、国内で実施された2つの臨床試験（J02試験及びJ05試験）及び海外で実施された6つの臨床試験（A01試験、A02試験、A03試験、A04試験、A05試験及びA07試験）を表2.5.5.1-1に示した。なお、海外統合6試験については、欧州での新薬申請の際に安全性の統合解析が行われたため、統合された結果を評価に用いた。

アミヴィッド静注は米国では2012年、翌2013年には欧州で承認されAMYViDの商品名にて販売されているが、本邦においては医療機器（放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01）として2014年7月に承認されているものの、2015年10月時点で未だ販売実績がない。そのため、海外で収集された市販後の安全性情報を評価した。

表2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

実施計画書番号（試験名）	実施国	相	対象被験者数	治験薬投与量
^{18}F-AV-45-J02（J02 試験）	日本	第Ⅰ相	7 例	370 MBq、静脈内単回投与
^{18}F-AV-45-J05（J05 試験）	日本	第Ⅱ/Ⅲ相	48 例	370 MBq、静脈内単回投与
【海外統合解析】				
^{18}F-AV-45-A01（A01 試験）	米国	第Ⅰ相	32 例	370 MBq、静脈内単回投与
^{18}F-AV-45-A02（A02 試験）	米国	第Ⅰ相	9 例	370 MBq、静脈内単回投与
^{18}F-AV-45-A03（A03 試験）	米国	第Ⅰ相	20 例	111 MBq 又は 370 MBq、静脈内単回投与
^{18}F-AV-45-A04（A04 試験）	米国	第Ⅰ相	25 例	370 MBq、静脈内単回を 4 週間隔で 2 回投与
^{18}F-AV-45-A05（A05 試験）	米国	第Ⅱ相	184 例	370 MBq、静脈内単回投与
^{18}F-AV-45-A07（A07 試験）	米国	第Ⅲ相	226 例	370 MBq、静脈内単回投与

2.5.5.2　安全性の評価方法

(1) 安全性の評価項目、有害事象の定義等

国内外における臨床試験の安全性の評価方法を表 2.5.5.2-1 に示す。

有害事象の定義は国内外で共通しており、治験薬投与前に発現した有害事象（Trial-emergent Adverse Events）については、治験薬ではなく治験手順に関連する有害事象とみなされた。治験薬投与後に発現した有害事象（Treatment-emergent Adverse Events）は治験薬及び治験手順のいずれにも関連する可能性があるため、有害事象の因果関係については、得られたあらゆる情報から治験担当医師の臨床的判断に基づき決定された。

一方、重篤な有害事象の定義についても国内外では共通しているが、日本特有の医療事情（入院の必要がないにも関わらず引き取り拒否により入院延長を余儀なくされる「社会的入院」が存在する）に鑑み、医療上必要のない入院は含まないとする但し書きを定義に加えた。

表 2.5.5.2-1　安全性の評価方法

	国内第Ⅰ相臨床試験 （J02）	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 （J05）	海外統合 6 試験 （A01, A02, A03, A04, A05, A07）
安全性評価項目	有害事象 バイタルサイン 心電図 （臨床検査はスクリーニング時のみ実施）	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図	有害事象 臨床検査（A07 剖検コホートを除く） バイタルサイン（A07 剖検コホートを除く） 心電図（A07 被験者全てを除く）
有害事象の定義	臨床試験の間、被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 さらに、発現の時期により以下 2 つの有害事象を定義した。 1.　治験薬投与前に発現した有害事象（Trial-emergent Adverse Events） 2.　治験薬投与後に発現した有害事象（Treatment-emergent Adverse Events）		
重篤な有害事象の定義	・ 致死的又は生命を脅かすもの ・ 治療のための入院又は入院延長が必要なもの ・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ・ 先天異常をきたすもの ・ その他医学的に重大と医師が判断したもの ただし“社会的入院”や医学的理由によらない入院は重篤な有害事象に含まない。		・ 致死的又は生命を脅かすもの ・ 治療のための入院又は入院延長が必要なもの ・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ・ 先天異常をきたすもの ・ その他医学的に重大と医師が判断したもの
有害事象の観察期間	1.　治験薬投与前に発現した有害事象： スクリーニングのための来院以降、撮像日における治験薬投与前まで 2.　治験薬投与後に発現した有害事象： 治験薬投与から、投与後 48 時間以降かつ 2 あるいは 3 業務日以内にフォローアップの電話確認により被験者の安全性と有害事象の有無を確認。		1.　治験薬投与前に発現した有害事象： 試験登録以降、治験薬投与前まで 2.　治験薬投与後に発現した有害事象： 治験薬投与から、投与 7 日後（±1 日）にフォローアップの電話確認により被験者の安全性と有害事象の有無を確認。
有害事象の因果関係判定	eCRF が完成した時点で得られるあらゆる情報に基づいた臨床的判断により、関連あり、あるいは関連なしの 2 つに区分される。		eCRF が完成した時点で得られるあらゆる情報に基づいた臨床的判断により、おそらく関連あり(Probable)、関連の可能性あり(Possible)、関連なし(Remote)の 3 つに区分される。 もし医師が因果関係を評価できない場合は“関連なし”ではなく、“関連の可能性あり”と判断される。
臨床検査結果の扱い	治験実施施設の基準の他、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準を設定した。 （付表 2.7.4-5）		

(2) 有害事象の読み替え

有害事象名は、全てMedDRA/J（ver. 18.0）に従い読み替えた。

(3) 安全性解析対象

安全性解析対象となった被験者数を表2.5.5.2-2に示す。国内外共に、治験薬が一度でも投与された被験者集団を安全性解析対象集団（Safety Population）と定義した。各臨床試験の安全性解析対象集団は、J02試験7例、J05試験48例、海外統合6試験496例である。しかし、海外A07

試験の剖検コホートの被験者は、余命6ヶ月以内という末期状態で登録されるため、海外統合6試験の解析対象に含めることで他試験の臨床検査値及びバイタルサインのデータの解釈を難しくしてしまう可能性があった。よって、海外統合6試験の安全性解析に関しては、有害事象の解析対象を安全性解析対象集団の496例とした一方で、臨床検査値やバイタルサインの解析対象を治験薬が投与された496例から剖検コホート152例を除いた344例とし、この被験者集団を一部修飾した安全性解析対象集団（Modified Safety Population）と定義した。さらに、心電図の解析については、A07試験において心電図は安全性評価項目に含まないことから、A07試験の被験者226例を除いた270例を解析対象とした。また、国内J02試験においては、臨床検査がスクリーニング時のみに実施され、安全性評価項目に含まないため、臨床検査値の解析対象からJ02試験の被験者7例を除いた。

表 2.5.5.2-2　安全性解析対象被験者数

	国内 J02 試験（N = 7） 国内 J05 試験（N = 48）	海外統合 6 試験（A01, A02, A03, A04, A05, A07）			被験者数合計
		A01~A05 試験（N = 270）	A07 試験（N = 226）		
			A07 特異度コホート（N = 74）	A07 剖検コホート（N = 152）	
有害事象	55	270	74	152	551
臨床検査値	48	270	74	0	392
バイタルサイン	55	270	74	0	399
心電図	55	270	0	0	325

2.5.5.3　曝露状況

治験薬の曝露状況を表2.5.5.3-1～表2.5.5.3-3に示した。

国内J02試験におけるアミヴィッド静注の投与量の平均（標準偏差、以下同様）は、全体（認知機能が正常な被験者）で374.75 (14.555) MBq、投与量の範囲は358.83～394.44 MBqであった。国内J05試験におけるアミヴィッド静注の投与量の平均は、全体で364.91 (18.582) MBq、AD患者で360.13 (21.762) MBq、MCI患者で365.20 (19.498) MBq、認知機能が正常な被験者で368.66 (14.712) MBqであった。投与量の範囲は、全体で321.22～397.36MBq、AD患者で321.22～397.36 MBq、MCI患者で326.50～391.34 MBq、認知機能が正常な被験者で340.19～394.94 MBqであった。国内2試験（J02及びJ05試験）において、認知機能障害を有する被験者（AD患者及びMCI患者）と認知機能が正常な被験者における投与量の平均は同様であった。

海外統合6試験におけるアミヴィッド静注の投与量の平均は、安全性解析対象集団全体では366.97 (49.251) MBq、一部修飾した安全性解析対象集団全体では363.93 (56.378) MBqであった。投与量の範囲は、いずれの解析対象集団も認知機能障害を有する被験者で96.20～462.50 MBq、認知機能が正常な被験者で103.60～533.17 MBqであった。いずれの解析対象集団も、認知機能障害を有する被験者と認知機能が正常な被験者における投与量の平均は同様であった。

表 2.5.5.3-1　治験薬の曝露状況（国内：J02 試験）

投与量 (MBq)	N = 7
平均値 (標準偏差)	374.75 (14.555)
中央値	366.87
最小値, 最大値	358.83, 394.44

表 2.5.5.3-2　治験薬の曝露状況（国内：J05 試験）

	認知機能障害を有する被験者（N = 30）		認知機能が正常な被験者（N = 18）	全被験者（N = 48）
投与量 (MBq)	AD 患者（N = 15）	MCI 患者（N = 15）		
平均値 (標準偏差)	360.13 (21.762)	365.20 (19.498)	368.66 (14.712)	364.91 (18.582)
中央値	359.44	368.20	365.30	367.58
最小値, 最大値	321.22, 397.36	326.50, 391.34	340.19, 394.94	321.22, 397.36

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害

表 2.5.5.3-3　認知機能状態及び解析対象集団別の治験薬の曝露状況（海外：統合 6 試験）

	安全性解析対象集団			一部修飾した安全性解析対象集団		
投与量（MBq）	認知機能障害を有する被験者（N = 247）	認知機能が正常な被験者（N = 249）	全被験者（N = 496）	認知機能障害を有する被験者（N = 145）	認知機能が正常な被験者（N = 199）	全被験者（N = 344）
平均値（標準偏差）	366.02 (48.516)	367.90 (50.050)	366.97 (49.251)	360.64 (57.892)	366.33 (55.272)	363.93 (56.378)
中央値	373.70	377.40	374.81	373.70	380.36	376.66
最小値	96.20	103.60	96.20	96.20	103.60	96.20
最大値	462.50	533.17	533.17	462.50	533.17	533.17

2.5.5.4　比較的よくみられる有害事象

(1) 認知機能が正常な被験者

認知機能が正常な被験者のみを対象とした国内 J02 試験では、被験者 7 例中 1 例（14.3%）で 1 件の有害事象が発現した。有害事象は投与後 6 時間の撮像終了時に発現した軽度の背部痛であり、治験担当医師は治験薬投与との因果関係は「関連なし」、治験手順との因果関係は「関係あり」と判断した。症状はその日のうちに回復した。

国内 J05 試験では、認知機能が正常な被験者 18 例中 5 例（27.8%）に 8 件の有害事象が発現した。有害事象の内訳は、血圧上昇、疲労、倦怠感、血管穿刺部位疼痛、霧視、悪心、おむつ皮膚炎及び頭痛であり、このうち治験薬投与との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は倦怠感の 1 件のみ、治験手順との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は、疲労、

倦怠感、血管穿刺部位疼痛、霧視、悪心、おむつ皮膚炎及び頭痛の 7 件で全て軽度であった。

海外統合 6 試験の安全性解析対象集団では、治験薬投与後に発現した有害事象として、被験者 496 例中 47 例（9.5%）で 62 件の有害事象が発現した。そのうち認知機能が正常な被験者 249 例で最も頻度が高かった有害事象は、頭痛、筋骨格痛、悪心で各 3 件（1.2%）、次いで疲労、不安、閉所恐怖症が各 2 件（0.8%）、背部痛、血圧上昇、不眠症、胸痛、下痢、浮動性めまい、味覚異常、冷感、放屁、潮紅、血尿、注入部位発疹、注射部位出血、注射部位刺激感、四肢痛、動悸、嗅覚錯誤、全身性そう痒症、副鼻腔炎に伴う頭痛、蕁麻疹、血管穿刺部位血腫、嘔吐、白血球数増加が各 1 件（0.4%）であったが、このうち治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 2 件、及び悪心、味覚異常、冷感、潮紅、血尿、注射部位刺激感、四肢痛、嗅覚錯誤、全身性そう痒症、副鼻腔炎に伴う頭痛が各 1 件であり、いずれも軽度あるいは中等度であった（表 2.5.5.4-1）。

(2) 国内の認知機能障害を有する被験者

国内 J05 試験では、認知機能障害を有する被験者 30 例中 1 例（3.3%）で 2 件の有害事象が発現した。診断群別では、MCI 患者 15 例中 1 例（6.7%）で 2 件発現し、AD 患者では有害事象は発現しなかった。有害事象の内訳は、血圧上昇 1 件、背部痛 1 件であり、いずれも治験手順に関連した有害事象と治験担当医師によって判断され、治験薬投与との因果関係は否定された。

(3) 海外の認知機能障害を有する被験者

海外統合 6 試験において、認知機能障害を有する被験者 247 例中 25 例（10.1%）で 33 件の有害事象が発現した。このうち、治験薬投与前に発現した有害事象は 9 件で、その内訳は尿路感染 3 件、及び眼出血、白血球数増加、リンパ球数増加、単球数増加、関節痛、高血圧が各 1 件であった。これらは全て治験薬投与前に発現したため、治験薬との因果関係は否定された。

一方、治験薬投与後に発現した有害事象は 24 件で、内訳は頭痛が 5 件、頚部痛が 2 件、及び上室性期外収縮、心室性期外収縮、腹部膨満、便秘、疲労、悪寒、注入部位血管外漏出、末梢性浮腫、上肢骨折、血圧上昇、着色尿、筋骨格痛、背部痛、筋骨格硬直、不眠症、呼吸不全、高血圧が各 1 件であった。このうち治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 2 件、及び不眠症、悪寒、便秘、高血圧、頚部痛が各 1 件であり、いずれも軽度あるいは中等度であった（表 2.5.5.4-1）。

表 2.5.5.4-1　海外統合 6 試験における因果関係が否定できない有害事象発現数

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象件数（%）*1, 2 認知機能障害を有する被験者 （N = 247）	 認知機能が正常な被験者 （N = 249）	 全被験者 （N = 496）
胃腸障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**
悪心	0	1 (0.4)	1 (0.2)
便秘	1 (0.4)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.4)**	**2 (0.8)**	**3 (0.6)**
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.2)
冷感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**
四肢痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚部痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
神経系障害	**2 (0.8)**	**5 (2.0)**	**7 (1.4)**
頭痛	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
味覚異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**
不眠症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**
血尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**
潮紅	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.2)

*1: 各々の集計においては、同一被験者に 2 回以上発現した同一事象は 1 件として集計している。
*2: パーセンテージは各々の認知機能状態別の被験者数に対する割合として算出している。
MedDRA Version 18.0

2.5.5.5　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

(1) 死亡

国内 J02、及び J05 試験において死亡例は認められなかったが、海外統合 6 試験のうち A07 試験において、1 例の死亡が確認された。

A07試験の剖検コホートであった被験者057-0002はホスピス住まいの78歳の白人男性であり、投与後48時間の安全性観察期間に高度の呼吸不全で死亡した。本被験者は、治験登録の5年前からパーキンソン病、並びに進行性の記憶及び思考力の減退を伴う認知症の既往歴があった。パーキンソン病の症状は2002年から認められ、2005年に診断された。また、関連する既往歴として、代謝性アシドーシス、鉄欠乏症、ビタミンB_{12}欠乏症及び胃瘻管留置による虚弱が認められた。試験登録時、被験者は栄養不良、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、寝たきりで傾眠がみられた。

被験者は 2009 年 6 月 17 日にアミヴィッド静注が投与され、脳の PET イメージング画像を得た。PET 撮像中に合併症はなく、被験者に苦痛を与えているような兆しもなかった。その後はホスピスに戻り、翌日まで通常の治療を受けており、特に臨床状態の変化も認められなかった。被験者はアミヴィッド静注投与から約 29 時間後に無反応となり、呼吸不全による死亡とされた。本有害事象は重症度が高度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 重篤な有害事象

国内 J02、及び J05 試験において重篤な有害事象は認められなかったが、海外統合 6 試験のうち前述の死亡例以外に、A05 試験の被験者 1 例で重篤な有害事象が確認された。

被験者 037-0004 は臨床的に AD と診断された 87 歳の女性で、上肢骨折により入院した。本被験者は 2008 年 7 月 16 日に撮像を終えた。PET 撮像中及び PET 施設から退院後 48 時間以内に合併症はなかった。撮像 4 日後の 2008 年 7 月 20 日、被験者は自宅のラグの上で滑り右腕を怪我した。当初、本事象は重篤ではないと考えられたが、翌日 7 月 21 日に実施した検査により右上腕の不安定骨折が明らかになり、同日に入院となった。2008 年 7 月 21 日、骨折部位は手術によってピンで固定され安定した。被験者は手術に伴う輸液及び抗生物質の静脈内投与を受けた。また、痛みに対してプロポキシフェン（Darvon）が処方された。2008 年 7 月 25 日に退院後リハビリテーションセンターに移り、その後はさらなる理学療法やリハビリを受けるため、被験者の家族が住む場所にほど近い高度看護施設に入所した。2008 年 7 月 24 日、治験責任医師は治験依頼者に本件を報告した。本有害事象は重症度が中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。

(3) その他の重要な有害事象

国内外のいずれの臨床試験においても、特に注目すべき有害事象は認められなかった。

2.5.5.6　臨床検査値の評価

国内J02試験において、臨床検査はスクリーニング来院のみで実施したため評価しなかった。国内J05試験では臨床検査値の評価において、臨床的に重要と考えられる臨床検査基準値を満たす項目がいくつか認められたが、治験担当医師によって有害事象と判定された項目はなかった。

海外統合6試験では、一部修飾した安全性解析対象集団の認知機能状態別の臨床検査値の評価において、治験薬投与前後でいずれの項目も臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。2.7.4.3.1項～2.7.4.3.3項に記載した、治験薬投与前後の統計学的に有意な変化（$P < 0.05$）の多くは特に問題のない変化であった（例：肝酵素の減少）。臨床的に意義のある臓器毒性又は器官毒性の存在を示唆する臨床検査値の変化のパターンを示すような例はなかった。安全性解析対象集団496例のうち1例のみが、有害事象と考えられる臨床検査値の変化を示したと、治験担当医師によって判定された（2.7.4.2.1.4項参照）。

臨床的に重要と考えられる臨床検査値の多くは、投与前又はスクリーニングの時点から認められた。また、多くの臨床検査項目では、臨床的に重要と考えられる臨床検査値が投与前から認められた場合と、投与後で認められた場合では、その発現率は同様であった。

特筆すべきは、血液学的検査値及び血液生化学検査値で認められた統計学的に有意な平均値の変化は小さく、治験薬投与前後で採血手順が異なったことに起因する可能性があった。特に、多くの施設において、投与前の採血は小口径の翼状針が用いられた一方、投与後の採血は治験薬投与用に確保した静脈ラインを通じて実施された。このような手順の違いによって検査結果が影響を受けることは立証されている。従って、小口径の針で採血をするような微量の溶血を引き起こす可能性がある手順は、血液成分（例えば、血小板）や蛋白が静脈チューブに付着する現象と同様に、投与前から投与後の小さな平均値の変化を説明できる可能性がある。治験手順の一般的なストレス（採血、心電図）や撮像手順そのもの（手順及び検査結果に対する不安）も、臨床検査値の変化に影響すると考えられた。

このため、臨床検査項目における大部分の稀で軽微な変化からは、アミヴィッド静注投与の結果として臨床的に問題となる毒性は存在しないことが示唆された。

2.5.5.7　バイタルサインの評価

国内 J02 試験では、バイタルサインにおいてベースラインからの著明な変化は認められず、臨床的に重要と考えられる項目はなかった。一方、J05 試験では、バイタルサインにおいて投与後の観察時点におけるベースラインからの変化量の平均値は統計学的に有意な差がいくつか認められたものの、臨床的に意味があるとはみなされなかった。また、臨床的に重要と考えられる項目はなかった。

海外統合 6 試験では、血圧に関して治験薬投与前であるスクリーニングからベースラインまでの期間、及びベースラインから投与直後及び投与 75 分後までの期間で統計学的に有意な上昇が認められた。これらの変化は臨床的に重要と考えられる変化の基準値を満たしたものもあり、その多くは治験薬投与 75 分後での変化であった。しかしながら、この観察時点は被験者が PET 撮像を終え検査台から降りるタイミングであるため、この変化は撮像手順によるものと考えられた。一般に、臨床的に重要と考えられる変化の基準値を満たした被験者は、スクリーニングに比べてベースラインの血圧が大幅に高くなる兆候が認められた。これらの被験者の治験薬投与後の血圧変化は治験担当医師によって臨床的に重要ではないと判定され、すべて無治療で回復した。重要な点は、血圧の変化は治験薬の投与量と関連がなかったことであった。この他、統合解析においてバイタルサインに目立った変化は認められなかった。

2.5.5.8　心電図の評価

国内 J02 試験では、心電図においてベースラインからの著明な変化は認められなかった。また J05 試験においても、最終観察時点まで臨床的に重要と考えられる所見は認められず、ベースラインからの著明な変化は認められなかった。

A07 試験を除く海外で実施された 5 試験では、認知機能障害を有する被験者及び認知機能が

正常な被験者ともに、投与後 0 分、75 分及び 110 分以降の全ての心電図パラメータにおいてベースラインからのわずかな変化が認められた。投与 75 分後の Fridericia 法の補正 QT 間隔（QTcF）において、小さいが統計学的に有意な増加（しかし臨床的に重要ではない）が認められた。この QTcF 平均値の変化は、実際の生理的変化よりはむしろ、心拍数減少の補正に用いられる算出法の結果であると考えられる。その理由としては、本算出法は心拍数が低い場合に修正を行うことで補正 QT 間隔（QTc）の値が誤って高くなる傾向があるためである。これは、Bazett 法の補正 QT 間隔（QTcB）の平均値がベースラインからいずれの投与時点においても統計学的に有意な変化がなかったことからも支持される。

2.5.5.9　特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1　内因性要因

2.5.5.9.1.1　性別

海外統合6試験では、治験薬投与後に発現した有害事象は男性6.0%（250例中15例）よりも女性13.0%（246例中32例）で頻度が高かった。この差は主に認知機能が正常な被験者に由来しており、認知機能が正常な被験者の有害事象の発現率は女性で19.8%、男性で5.1%であった。アミヴィッド静注の対象となる、認知機能障害を有する被験者の有害事象の発現率は女性で7.4%、男性で7.1%であった。男女別の頻度が高い有害事象の一覧を表2.5.5.9.1.1-1に示した。その他に男女で1例を超える被験者数の差がある有害事象は認められなかった。これらの有害事象はいずれも頻度が低いことから、有害事象のパターンに男女差はないと考えられた。

表 2.5.5.9.1.1-1　頻度が高い有害事象一覧（男女別）（海外：統合 6 試験）

MedDRA 基本語	女性 （N = 246）	男性 （N = 250）
被験者数（%）		
頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)
悪心	3 (1.2)	0
疲労	3 (1.2)	0
筋骨格痛	3 (1.2)	1 (0.4)
背部痛	0	2 (0.8)
高血圧／血圧上昇	2 (0.8)	1 (0.4)

MedDRA Version 18.0

2.5.5.9.1.2　年齢

(1) 年齢層による治験薬投与後に発現した有害事象

海外統合 6 試験では、安全性解析対象集団（N = 496）における治験薬投与後に発現した有害事象を高齢者（65 歳以上、N = 307）と非高齢者（65 歳未満、N = 189）に分けて解析した。有害事象を 1 件以上発現した被験者数及び被験者の割合は、高齢者（22 例、7.2%）よりも非高齢者（25 例、13.2%）で高かった。年齢層別及び MedDRA の器官別大分類の評価では、高

齢者又は非高齢者において特異的な有害事象は特定できなかった。全体として、年齢層によって忍容性や有害事象が異なっている傾向は認められなかった。

(2) 年齢層による臨床検査結果

海外統合 6 試験では、一部修飾した安全性解析対象集団における血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を高齢者（65 歳以上、N = 180）及び非高齢者（65 歳未満、N = 164）に分けて解析した。いずれの集団においても、変化の大きさや傾向はほぼ同様であった。唯一、血中リン酸塩については高齢者及び非高齢者で統計学的に有意な変化が認められた。高齢者ではベースラインから治験薬投与後に 0.021（標準偏差 0.1238）mmol/L 減少したが（P = 0.0306）、非高齢者では 0.017（標準偏差 0.1293）mmol/L 増加した（有意差なし）。

治験薬投与後の臨床検査値及び各年齢層との間には、臨床的に重要な関連は認められなかった。

(3) 年齢層によるバイタルサイン

海外統合6試験では、投与直後の血圧において、変化は小さいものの統計学的に有意な上昇が認められ、治験手順によるものと考えられた。高齢者と非高齢者で同様の変化であった。しかしながら、投与後75分では高齢者のみ、投与後110分では非高齢者のみで変化が認められた。

(4) 年齢層による心電図結果

A07 試験を除く海外で実施された 5 試験では、投与 75 分後の QTcF において、変化は小さいものの統計学的に有意な延長が認められ、高齢者と非高齢者で同様の変化であった（脈拍数の減少に関連すると考えられた）。

2.5.5.9.1.3　人種

海外統合 6 試験では全体として、有害事象は白人で 9.2%（433 例中 40 例）、非白人で 11.1%（63 例中 7 例）に認められ、重要な違いは認められなかった。白人と非白人で 1 例を超える被験者数の差がある有害事象は認められなかった。

2.5.5.9.1.4　心律動障害

(1) 心律動障害による心電図結果

A07試験を除く海外で実施された5試験では被験者33例が心律動障害とされた。これらの被験者において、臨床的に重要な心電図所見は認められず、治験薬投与後のいずれの測定時期においても心電図の重要な変化は認められなかった。

(2) 心律動障害による治験薬投与後に発現した有害事象

前述の通り、A07 試験を除く海外で実施された 5 試験では被験者 33 例が心律動障害とされた。これらの被験者において、5 例に 8 件の治験薬投与後に発現した有害事象が報告された。

全体として、これらの被験者では有害事象の発現率が高かった。しかしながら、心臓に関連した有害事象（期外収縮及び高血圧）は被験者 2 例のみであった。その他、心律動障害に関連した事象は認められなかった。

2.5.5.9.2　外因性要因

2.5.5.9.2.1　アルツハイマー病の治療薬を服用している被験者

海外統合 6 試験では、AD 治療薬として抗コリンエステラーゼ薬であるドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン及びメマンチンが含められた。全体として、AD 治療薬を服用した被験者の有害事象の発現頻度（7.0%）と服用していない被験者の発現頻度（10.2%）で重要な違いは認められなかった。

(1) アルツハイマー病治療薬の服用有無による臨床検査結果

海外統合 6 試験では一部修飾した安全性解析対象集団における血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査に、AD 治療薬を服用した被験者（N = 78）と服用していない被験者（N = 266）で治験薬投与後にわずかな変化が認められた。いずれの集団においても、変化の大きさや傾向はほぼ同様であった。表 2.5.5.9.2.1-1 に示す 6 項目に関しては、AD 治療薬を服用した被験者では統計学的に有意な変化は認められなかったが、AD 治療薬を服用していない被験者では統計学的に有意な変化が認められた。いずれの項目でも平均変化量の差は小さく、臨床的に意味があるとはみなされなかった。

表 2.5.5.9.2.1-1　AD 治療薬の服用の有無による臨床検査値の平均変化量（海外：統合 6 試験）

	ベースラインからの平均変化量（標準偏差）	
臨床検査パラメータ（単位）	AD 治療歴あり（N = 78）	AD 治療歴なし（N = 266）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）	0.1 (1.75)	-0.5 (2.44)[*1]
血中アルブミン（g/dL）	0.3 (2.55)	-0.8 (2.30) [*1]
アルカリフォスファターゼ（U/L）	0.5 (5.66)	-1.3 (5.62) [*1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	0.1 (2.06)	-0.4 (2.28) [*1]
血中コレステロール（mg/dL）	0.42 (0.398)	-0.48 (0.345) [*1]
好酸球数（x 10^{-3} /μL）	-0.003 (0.0737)	0.013 (0.0496) [*1]

*1: ベースラインからの変化量の P 値 ＜0.01

MedDRA Version 18.0

2.5.5.9.2.2　QT 延長に影響を及ぼす薬剤を服用している被験者

(1) QT間隔に影響する薬剤による心電図結果

A07 試験を除く海外で実施された 5 試験では、被験者 13 例が QT 間隔に影響する可能性がある薬剤を服用していた。これらの被験者において、臨床的に重要な心電図所見は認められず、治験薬投与後のいずれの測定時期においても心電図の重要な変化は認められなかった。

2.5.5.9.2.3　放射線被ばく線量

放射線被ばく線量については、臨床薬理試験（2.7.2.3.2.項、2.7.2.3.4.1項）に記載した。

国内では日本人被験者を対象に、アミヴィッド静注の全身実効線量を測定するJ02試験が実施され、その結果からA02試験と同様に最も被ばく線量の多い器官は胆嚢壁であることが確認された。また、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%（70 kgの男性モデルで0.027 mSv/MBq、50 kgの男性モデルで0.033 mSv/MBq）を超えないという基準を設定したが、J02試験における全身実効線量は70 kgの男性モデルで0.0149 mSv/MBq、50 kgの男性モデルで0.0207 mSv/MBqであり、その基準内であった。

日本人に本剤 370 MBq 投与したときの全身実効線量は 50kg モデルで約 7.7 mSv（0.0207 mSv/MBq）、70kg モデルで約 5.5mSv（0.0149 mSv/MBq）と評価された。これは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（^{18}F）（^{18}F-FDG）の約 7.0 mSv（0.019 mSv/MBq）と同じレベルであり、核医学検査の被ばく線量として特段の懸念はないと判断された。

2.5.5.9.3　薬物相互作用

薬物相互作用は知られていない。AD 治療薬を併用した被験者及び併用していない被験者は同様に、アミヴィッド静注に対して良好な忍容性を示した。

2.5.5.9.4　妊娠及び授乳時の使用

本剤は、妊娠の可能性がある女性の使用は想定されない。

2.5.5.9.5　過量投与

過量投与された症例は報告されていない。アミヴィッド静注は放射性薬剤であることから、医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ医療機関にて医療従事者により投与されるため、過量投与される可能性は想定されない。

2.5.5.9.6　薬物乱用

アミヴィッド静注は画像診断薬であり、単回投与されるため、依存性が生じる可能性はない。またアミヴィッド静注は放射性薬剤であることから、医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ医療機関にて医療従事者により投与されるため、乱用の危険性はない。

2.5.5.9.7　離脱症状及び反跳現象

アミヴィッド静注は放射性薬剤であることから、医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ医療機関にて医療従事者により投与されるため、離脱症状及び反跳現象の可能性は想定されない。

2.5.5.9.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害については検討していない。

2.5.5.10　海外の市販後の安全性報告

アミヴィッド静注は、2012年4月6日に米国で最初の承認を取得し、2016年4月現在、EU 28ヶ国、及びアイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー、スイスを含む世界33ヶ国で承認を取得している。また、放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01が、アミヴィッド静注の院内製造用医療機器として、2014年7月に日本で承認された。

国際誕生日（2012 年4 月6 日）から2016 年4 月6 日まで、[redacted]例の患者にアミヴィッド静注が投与されている（米国：[redacted]例、欧州：[redacted]例）。Eli Lilly and Company に報告された市販後の副作用を、MedDRA/J（ver.18.0）に従って読み替えて、器官別大分類ごとに集計した結果を表2.5.5.10-2 に示した。2016 年4 月6 日までに発現した重篤副作用症例は 3 例（血圧上昇、暴力関連症状及び低血圧）であった。

表 2.5.5.10-2　海外の市販後の副作用（収集期間：2012 年 4 月 6 日～2016 年 4 月 6 日）

MedDRA 器官別大分類 基本語	重篤	非重篤	計
胃腸障害	**0**	**2**	**2**
悪心	0	1	1
嘔吐	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**8**	**8**
薬効欠如	0	1	1
疲労	0	1	1
注入部位疼痛	0	1	1
注射部位不快感	0	1	1
注射部位腫瘤	0	1	1
注射部位疼痛	0	2	2
注射部位反応	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**3**	**3**
過少量投与	0	2	2
誤薬投与	0	1	1
臨床検査	**1**	**2**	**3**
血圧上昇	1	1	2
体重増加	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**4**	**4**
筋痙縮	0	1	1
筋骨格障害	0	1	1
筋骨格痛	0	1	1
四肢痛	0	1	1
神経系障害	**0**	**6**	**6**
大脳障害	0	1	1
構語障害	0	1	1
頭痛	0	3	3
感覚障害	0	1	1
精神障害	**1**	**0**	**1**
暴力関連症状	1	0	1
生殖系および乳房障害	**0**	**1**	**1**
閉経期障害	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	**0**	**2**	**2**
発疹	0	1	1
皮膚障害	0	1	1
血管障害	**1**	**0**	**1**
低血圧	1	0	1
計	3	27	30

MedDRA Version 18.0

2.5.5.11　安全性評価のまとめ

(1) アミヴィッド静注の忍容性

- 国内健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（J02 試験）では、治験薬投与との因果関係

が否定できない有害事象は認められなかった。

- 国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（J05 試験）では、被験者 18 例中 1 例（5.6%）に、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象（倦怠感）が 1 件認められたが、軽度であった。
- 海外統合 6 試験（A01、A02、A03、A04、A05 及び A07 試験）では、被験者 496 例中 47 例（9.5%）に、治験薬投与後に発現した有害事象が 62 件認められ、このうち治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象が 19 件（頭痛 4 件、悪心、便秘、悪寒、冷感、注射部位刺激感、四肢痛、頚部痛、味覚異常、嗅覚錯誤、副鼻腔炎に伴う頭痛、不眠症、血尿、全身性そう痒症、潮紅、高血圧が各 1 件）認められたが、いずれも軽度あるいは中等度であった。
- 国内の臨床試験において、死亡例、重篤な有害事象、あるいは試験の中止に至った有害事象は認められなかった。
- 海外統合 6 試験において、死亡例及び重篤な有害事象が各 1 件、被験者 496 例中 2 例に認められた。うち 1 例は A07 試験の剖検コホートとして登録された被験者で、予測できない死亡であった。もう 1 例に認められた重篤な有害事象は、A05 試験において治験薬投与 4 日後に起こった転倒による上肢骨折であり、重症度は中等度と評価された。いずれも、治験薬との因果関係は否定された。
- 海外統合 6 試験のうち他の 5 試験に比べ A02 試験では有害事象発現率が高かったが、これらの有害事象は半数が器官別大分類【筋骨格系および結合組織障害】であり、長時間の PET 撮像を行ったことが関連していると考えられた。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において、アミヴィッド静注の毒性を示唆する変化は、国内外のいずれの臨床試験でも認められなかった。

(2) 安全性プロファイルの類似性

- 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%を超えなかったことから、国内試験における実効線量は海外試験の実効線量に比して臨床的に差異はないと考えられた。
- 国内外でアミヴィッド静注投与による有害事象の発現率は総じて低く、国内外における安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられた。
- 国内試験における認知機能状態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。

(3) 海外の市販後安全性報告

- 国際誕生日（2012 年 4 月6 日）から 2016 年 4 月 6 日までの、海外の市販後投与患者数は[redacted]例であり、そのうち重篤副作用症例は3 例のみ（血圧上昇、暴力関連症状及び

低血圧、各 1 件）であった。

以上(1)～(3)より、国内試験と海外試験、あるいは認知機能が正常な被験者と認知機能障害を有する被験者とで比較した場合、アミヴィッド静注の安全性プロファイルは類似しており、忍容性の高い薬剤であるため、米国第Ⅲ相臨床試験である A07 試験を国内試験の評価資料として外挿することは妥当である。加えて海外の市販後安全性報告から、結論としてアミヴィッド静注は安全性の高い薬剤であると考える。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

世界の中でも特に高齢化が進む本邦において、認知症患者数は今後増加の一途を辿るため、認知症の診療や介護にかかる社会的費用は莫大なものになると予測されている。認知症の原因としてはADがおよそ半数を占めるものの、他にもレビー小体型認知症や血管性認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、老人性うつなど多岐に渡るため、認知症治療の方針決定にはこれら原因となる疾患の鑑別が重要である。また、今後は特に認知症の主たる原因疾患であるADの早期診断や治療法の確立が社会的に強く望まれている。

しかし現在のところADの診療においては、剖検脳を用いた神経病理学的検査によってのみ確定診断が下され、患者の生存中に確定診断に至るには困難を伴う。本邦ではAD診断に用いられる画像診断としてCTやMRIが推奨されているが、これらのモダリティはADの偽陽性を充分排除できる特異度は有していないため、ADと非ADの鑑別が可能で、かつ非侵襲的に診断できる方法は臨床的に有用と考えられる（2.5.1.3項）。

米国で実施された第Ⅲ相試験（A07試験、A16試験）では、本剤のPET画像が皮質のAβレベルを正確に反映し、脳内Aβプラークの蓄積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。Aβプラークの蓄積はADの特徴的な病理学的所見ではあるが、AD以外の認知症や健康高齢者においても認められる場合があるため、本剤のPET検査が単独で確定診断のために使用されることは想定していない。しかしながら、神経病理学的なAβ陰性所見はAD診断と矛盾し、Aβ陽性所見はAD診断と合致するため、Aβプラークの蓄積の有無を高い精度で評価できる検査は臨床的AD診断の補助検査として利用することができる。

本剤のPET検査の対象としては、客観的に認知機能障害が認められADが疑われるが、認知症の専門医が包括的な検査を行ってもなお診断が不確実な患者であり、当該患者の脳内Aβプラークの蓄積の有無を確認す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のある患者が想定される。このような患者において、Aβプラークの蓄積が確認されなければ、臨床診断からADが除外され、認知機能障害の他の原因の評価に繋がり、Aβプラークの蓄積が確認されれば、ADの臨床診断に高い信頼度をもたらすと考えられる。その結果として、治療方針が変わりより適切な治療を受ける可能性が高まること、診療計画の変更によってより効率的に診療や検査を受けられる可能性があがること、患者本人あるいはその介護者が患者の病状を把握できることなどが、患者のベネフィットとして期待される。

国内J05試験及び米国A05試験のAD患者群において、臨床的にProbable ADと診断されているAD患者のうち、それぞれ15名中3名（20.0%）及び45名中11名（24.4%）がPET検査で陰性と判定された結果を踏まえると、実臨床ではさらに高い割合の患者が非ADと診断される可能性もあり、本邦においても本検査を臨床に提供する意義は高いと判断した。

2.5.6.2　リスク

国内及び海外の臨床試験において本剤の忍容性は良好であった。国内J05試験では被験者18例中1例に、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象（倦怠感）が1件認められ

たが、軽度であった。海外統合 6 試験では被験者 496 例中 15 例に、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象が 19 件認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。A02 試験のみ他の試験に比べ有害事象発現率が高かったが、これらの有害事象は長時間の PET 撮像を実施したことが原因と考えられた。

認知機能障害のある被験者における本剤の安全性プロファイルは、認知機能が正常な被験者あるいは安全性解析対象集団全体と比べても差はなかった。さらに、多くの高度の併発疾患を有する A07 試験の剖検コホートの終末期集団であっても、本剤の忍容性は良好であった。

本剤は放射性薬剤であるため、本剤による検査は被ばくを伴う。しかしながら、日本人の健康被験者で評価された本剤 370 MBq 投与時の全身実効線量（50 kg モデルで約 7.7 mSv、70 kg モデルで約 5.5 mSv）は、本邦既承認の PET 薬剤フルデオキシグルコース（^{18}F）（^{18}F-FDG）の全身実効線量（370MBq 投与で約 7.0 mSv）とほぼ同じレベルであり、核医学検査の被ばく線量として特段の懸念はないと判断された。

2.5.6.3　結論

AD が疑われる認知機能障害を有する患者において、本剤の PET 検査を既存の臨床診断法に追加することで、より早期に診断が確定し、より適切な治療や診療計画に繋がることが期待される。本剤の安全性評価からは、安全性の懸念は示されなかった。本剤による PET 検査の臨床的ベネフィットは、本剤投与に伴うリスクを明らかに上回ると判断した。本邦においても、海外で臨床応用されている本剤の PET 検査を AD が疑われる認知機能障害を有する患者に提供し、より正確な治療方針の決定に寄与することが望ましいと考える。

2.5.7　参考文献

以下の参考文献はすべて「5.4 参考文献」項にコピーを添付した。

1. Klunk WE, Wang Y, Huang GF, et al. Unchanged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. Life Sci. 2001;69(13):1471-1484
2. World Alzheimer Report 2009, Alzheimer's Disease International.
3. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. Neuroepidemiology. 2009;32(2):101-106.
4. 下方浩史 我が国の疫学統計　日本臨牀62巻 増刊号4（2004）:121-125
5. 慶応義塾大学プレスリリース　認知症の社会的費用を推計 2015 年 5 月 29 日 [インターネット]. [cited 2015 Nov]. Available from: http://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2015/osa3qr000000wfwb-att/20150529_02.pdf.
6. 下方浩史 特集アルツハイマー病研究の最前線 認知症による社会負担 最新医学61巻12号（2006）: 2368-2373
7. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984;34(7):939-944
8. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56(9):1143-1153.
9. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series, J Am Geriatr Soc. 1999;47(5):564-569.
10. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 1998;338(8):506-511.
11. Ranginwala NA, Hynan LS, Weiner MF, White CL. III. Clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: still good after all these years. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(5):384-388.
12. Solomon PR, Brush M, Calvo V, et al. Identifying dementia in the primary care practice. Int Psychogeriatr. 2000;12:483-493.
13. Lopponen M, Raiha I, Isoaho R, et al. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care – a more active approach is needed. Age Ageing. 2003;32(6):606-612.
14. 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編　認知症疾患治療ガイドライン2010. 東京: 医学書院; 2010
15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-269.
16. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease:

revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007;6:734-746.

17. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 2001:286(17):2120-2127.
18. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. Lancet Neurol. 2002;1(1):13-21.
19. Choi SR, Golding G, Zhuang Z, et al. Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. J Nucl Med. 2009;50(11):1887-1894.
20. Zhang W, Oya S, Kung MP, et al. F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting Aβ aggregates in the brain. Nucl Med Biol. 2005;32(8):799-809.
21. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol. 2004;55(3):306-309.
22. Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2004 Sep;3(9):519-527.
23. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of Florbetapir-PET for Imaging β-Amyloid Pathology. JAMA. 2011;305(3):275-283.

（最終ページ）