アミヴィッド静注

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

富士フイルム RI ファーマ株式会社

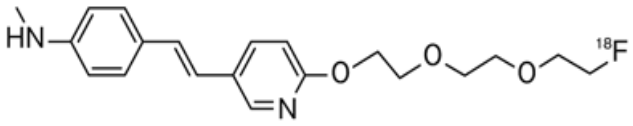
（空白ページ）

2.7.1 目次

化合物一覧 4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 分析法の概観 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

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）		4-[(1E)-2-[6-[2-[2-[2-(fluoro-^{18}F)ethoxy]ethoxy]ethoxy]-3-pyridinyl]ethenyl]-N-methylbenzamine

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

アミヴィッド静注（以下、本剤）は、Avid Radiopharmaceuticals 社（Eli Lilly and Company の完全子会社）によって、ヒト脳内のアミロイドベータ（Aβ）プラークの可視化を目的に開発された陽電子放出断層撮影（PET）診断用放射性医薬品である。有効成分は放射性フッ素-18（^{18}F）で標識されたフロルベタピル（^{18}F） であり、10%エタノール、0.45%アスコルビン酸ナトリウム及び 0.81%塩化ナトリウムを含む、無菌の発熱性物質陰性溶液の注射剤である。エタノールは有効成分のフロルベタピル（^{18}F） 及び担体のフロルベタピル（^{19}F）の溶解性を維持するため、アスコルビン酸ナトリウムはフロルベタピル（^{18}F） の放射線分解を防止するため、塩化ナトリウムはイオン強度を維持するために添加されている。溶液の pH は 5.5～7.5 であり、生理的範囲内にある。水性成分は等張に近いが、エタノールを含有しているため高張性である。臨床開発過程を通じて、本剤の成分は不変であった。

2016 年 4 月現在、米国及び欧州（EU28 ヶ国）、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー、スイスの世界 33 カ国で承認されており、AMYViD の商品名で販売されている。

富士フイルム RI ファーマ株式会社は、本剤の有効成分に標識されている放射性核種（^{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（放射能量）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、製造販売承認申請を行うことを計画した。本剤は、海外で販売されている AMYViD と同一製剤である。

2.7.1.1.1　分析法の概観

臨床薬理試験における試料中の放射能の測定方法を以下に示す。

1）血中及び尿中の放射能濃度

各時点で採取した血液又は蓄尿した尿の放射能はガンマカウンターにより測定した。

2）血中（血漿中）の放射性代謝物分析

血漿中の放射性化合物は、放射線検出-高速液体クロマトグラフィ（radio-HPLC）法により分析した。

3）尿中の放射性代謝物分析

尿中の放射性化合物は、radio-HPLC 法により分析した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与製剤であり、生物学的利用率は100%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。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず

2.7.1.4　付録

なし

（最終ページ）

アミヴィッド静注

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

富士フイルム RI ファーマ株式会社

2.7.2 目次

略号一覧 3

専門用語一覧 3

化合物一覧 5

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 7
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 38
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 38
2.7.2.3.2 薬物動態及び被ばく線量 38
2.7.2.3.3 日本人と米国人の薬物動態及び被ばく線量の類似性 43
2.7.2.3.4 投与量に関する情報 44
2.7.2.3.5 撮像時期に関する情報 45
2.7.2.4 特別な試験 46
2.7.2.5 付録 46

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
ADAS-Cog	Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale	アルツハイマー病評価尺度 －認知下位尺度
ARG	Autoradiography	オートラジオグラフィー
CI	Confidence Interval	信頼区間
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
HV	Healthy Volunteers	健康被験者
ICC	Intraclass Correlation Coefficient	級内相関係数
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィ
IHC	Immunohistochemical staining	免疫組織染色
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知機能障害
MMSE	Mini-Mental State Examination	－
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	－
OLINDA/EXM	Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling	－
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PD	PharmacoDynamics	薬力学
PK	PharmacoKinetic	薬物動態
ROI	Region Of Interest	関心領域
SD	Standard Deviation	標準偏差
YHV	Young Healthy Volunteers	若年健康被験者

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

専門用語一覧（続き）

専門用語	説明
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
Ki	阻害定数、inhibition 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

専門用語一覧（脳領域）

専門用語	説明
Anterior cingulate	前帯状回
Centrum semiovale	半卵円中心
Cerebellum	小脳
Frontal cortex	前頭皮質
Hippocampus	海馬
Left anterior putamen	左前被殻
Left caudate	左尾状核
Left posterior putamen	左後被殻
Occipital cortex	後頭皮質
Parietal cortex	頭頂皮質
Pons	橋
Posterior cingulate	後帯状回
Precuneus	楔前部
Right anterior putamen	右前被殻
Right caudate	右尾状核
Right posterior putamen	右後被殻
Temporal cortex	側頭皮質
cortical average、mean cortical、mean global cortical、global cortical average	皮質平均（前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回、楔前部の大脳皮質の 6 標的領域の平均を指す。ただし A01 試験においては、これら 6 標的領域に後頭皮質を加えた 7 領域の平均を指す。）

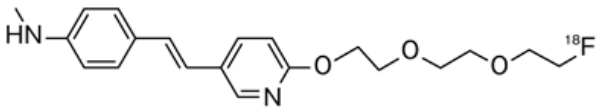
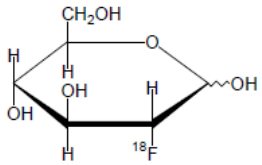
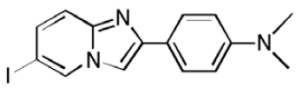
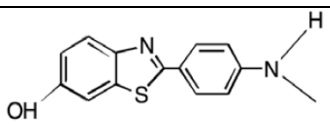
専門用語一覧（臓器）

専門用語	説明
Adrenals	副腎
Brain	脳
Breasts	乳房

専門用語一覧（臓器）（続き）

専門用語	説明
Gallbladder Wall	胆嚢壁
Heart Wall	心臓壁
Kidneys	腎臓
Liver	肝臓
LLI Wall	下部大腸壁
Lungs	肺
Muscle	筋肉
Osteogenic Cells	骨形成原細胞
Ovaries	卵巣
Pancreas	膵臓
Red Marrow	赤色骨髄
Skin	皮膚
Small Intestine	小腸
Spleen	脾臓
Stomach Wall	胃壁
Testes	精巣
Thymus	胸腺
Thyroid	甲状腺
ULI Wall	上部大腸壁
Urinary Bladder Wall	膀胱壁
Uterus	子宮

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) ^{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
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
IMPY		6-iodo-2-(4'-dimethylamino)-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine Aβ 選択的リガンド
PIB		Pittsburgh compound B Aβ 選択的リガンド

2.7.2 臨床薬理試験

本項には、国内外の臨床試験から得られたアミヴィッド静注（以下、本剤）の薬物動態及び被ばく線量測定に関する成績の概要を示した。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示す。これらの試験では、ヒト死後脳の組織を用いて Aβ に対するフロルベタピル（^{18}F）の結合特性が検討された。

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

試験の種類	生体試料	試験実施施設	添付資料番号
結合性試験	脳ホモジネート（AD患者）	[redacted]	4.2.1.1.1
オートラジオグラフィ試験	脳組織切片（AD患者、他の神経疾患患者及び健康成人）	[redacted]	4.2.1.1.2

AD：アルツハイマー病

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本剤の臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示す。臨床薬理試験として、国内で 1 つの第 I 相臨床試験（J02 試験）、米国で 5 つの第 I 相臨床試験（A01 試験、A02 試験、A03 試験、A04 試験及び A06 試験の計 5 試験）が実施された。

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧

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 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名及び認知機能が正常な被験者23名のPET画像	---	5.3.5.3.1 参考資料

日本人及び米国人健康被験者の薬物動態及び被ばく線量は J02 試験、A02 試験及び A03 試験で評価した。外国臨床データの日本人への外挿可能性を検討するため、日本人と米国人の薬物動態（全身体内分布 J02 試験と A02 試験、血中クリアランスは J02 試験と A03 試験）及び被ばく線量（J02 試験と A02 試験）を比較した。

アルツハイマー病（以下、AD）患者及び認知機能が正常な被験者の脳内分布と経時的推移は A01 試験、A03 試験及び A06 試験で評価し、本剤による PET 検査の撮像時期を検討した。

投与量（推奨用量）設定のための用量反応性は A03 試験で評価した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

1）脳ホモジネートを用いた結合性試験

添付資料 4.2.1.1.1

神経病理学的に AD と診断された患者の死後脳を用いて結合性試験を実施した。

^{19}F-AV-45 の AD 患者由来脳ホモジネートに対する結合性は、Aβ 選択的リガンドとして特性が明らかにされている ^{125}I-IMPY を用いた結合阻害実験により評価した。その結果、^{19}F-AV-45 の ^{125}I-IMPY に対する阻害定数（Ki）は 5.5 nM を示した。同様の試験系において Aβ に高い親和性をもつ Pittsburgh Compound B（PIB）の Ki は 2.8 nM と報告されており [1)]、^{19}F-AV-45 の Aβ に対する結合親和性は PIB と同等であると推察された。

次に ^{18}F-AV-45 と AD 患者由来脳ホモジネートを用いた結合阻害試験を実施した結果、^{19}F-AV-45 の Ki は 2.87 nM を示し、既報の Aβ 凝集体選択的リガンドである BAY94-9172 及び GE-067 の Ki はそれぞれ 2.22 nM 及び 0.74 nM であった。

さらに、AD 患者由来脳ホモジネートに ^{18}F-AV-45 を加えて Aβ に対する結合試験を実施した結果、^{18}F-AV-45 の解離定数（Kd）及び最大結合量（Bmax）はそれぞれ 3.72 nM 及び 8811 fmol/mg を示した。

^{18}F-AV-45 は Aβ に高い親和性で結合し、その結合部位は PIB、GE-067 及び BAY94-9172 を含む他の Aβ をターゲットとした標識薬剤の結合部位と少なくとも部分的に一致する可能性が示された。

2）脳切片を用いたオートラジオグラフィー試験

添付資料 4.2.1.1.2

^{18}F-AV-45 と Aβ の直接的な結合は、AD 患者の脳切片を用いたオートラジオグラフィー（以下、ARG）を用い、^{18}F-AV-45 の結合量と Aβ 沈着量並びに神経原線維変化数の相関性により評価した。死亡後の解剖で得られた、被験者（AD 患者、他の神経疾患患者及び健康成人）64 名の脳凍結切片及び脳ホルマリン固定パラフィン包埋切片を使用した。^{18}F-AV-45 結合量は ARG、Aβ の沈着量は 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染色（以下、IHC）、神経原線維変化数は modified Bielschowsky 銀染色及び Gallyas 銀染色を用いて測定した。

実施したいずれの試験においても、^{18}F-AV-45 結合量と銀染色、IHC 及びチオフラビン S 蛍光染色で検出した Aβ 沈着量との間に、統計学的に有意な高い相関性が認められ、相関係数は 0.66～0.95 であった。一方、^{18}F-AV-45 の結合量と銀染色で検出した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。

以上より、^{18}F-AV-45 の結合は 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いことが示された。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

国内で実施された 1 つの臨床薬理試験（J02 試験）及び米国で実施された 5 つの臨床薬理試験（A01 試験、A02 試験、A03 試験、A04 試験及び A06 試験）の要約を以下に示す。

2.7.2.2.2.1 J02 試験（国内第Ⅰ相臨床試験）

添付資料 5.3.3.1.1

認知機能が正常で健康な日本人被験者 7 名（男性 6 名、女性 1 名：45～62 歳）を対象として、本剤約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与し、薬物動態（全身生体内分布、血中クリアランス、代謝及び排泄）及び被ばく線量について評価した。

投与直後から約 6 時間にわたって頭頂から大腿までの撮像を周期的に反復し、体内の放射能分布を示す全身 PET 画像を得た。採血は、投与後 1～1.5 分以内（可能な場合のみ）、投与後約 5、20、45、90、120、230 及び 380 分に行ったが、投与後 90 分以降の採血は必須とはしなかった。被ばく線量は、全身 PET 画像から臓器ごとの放射能分布データを抽出し、Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling（以下、OLINDA/EXM）ソフトウエアを用いて計算した。臓器別（副腎、脳、乳房、胆嚢壁、下部大腸壁、小腸、胃壁、上部大腸壁、心臓壁、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、骨形成原細胞、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、膀胱壁、子宮及び全身など）の被ばく線量、及び全身実効線量を算出し、A02 試験（米国人被験者）の結果とともに提示した。採取した血液及び尿は、^{18}F の放射能測定及び radio-HPLC 分析を行った。評価可能集団は、適切な全身 PET 画像が得られなかった 1 名を除く 6 名であった。以下に結果の要約を示す。

登録された被験者（7 名）の特性を表 2.7.2.2.2.1-1 に示す。被験者 7 名の平均年齢は 54.4 歳で、6 名が男性であった。すべての被験者が日本人であり、平均身長及び体重は 168.03 cm 及び 65.14 kg であった。

表 2.7.2.2.2.1-1　被験者の特性（J02 試験）

Characteristic		(N=7)
Age (years)	Mean（SD）	54.4（5.71）
	Range	45 - 62
Sex	Male	6 (85.7%)
	Female	1 (14.3%)
Race	Asian (Japanese)	7 (100%)
Height (cm)	Mean（SD）	168.03（7.821）
	Range	152.5 - 177.5
Weight (kg)	Mean（SD）	65.14（12.978）
	Range	52.9 - 90.5
Highest level of education	High School	4 (57.1%)
	College/University	3 (42.9%)

Percentages based on the number of non-missing values.

1）全身体内分布

J02 試験（日本人）の代表的被験者の全身 PET 画像の経時推移を図 2.7.2.2.2.1-1 に、A02 試験（米国人）の代表的被験者の全身 PET 画像の経時推移を図 2.7.2.2.2.1-2 に示す。数字は本剤投与後の経過時間（分）である。

フロルベタピル（^{18}F）は投与後、短時間で急速に全身に分布することが示唆された。脳には急速に取り込まれ、速やかに排出された。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ることが認められた。膀胱で多少の蓄積、排泄がみられた。

全身体内分布と消失パターンは、J02 試験と A02 試験で類似していた。

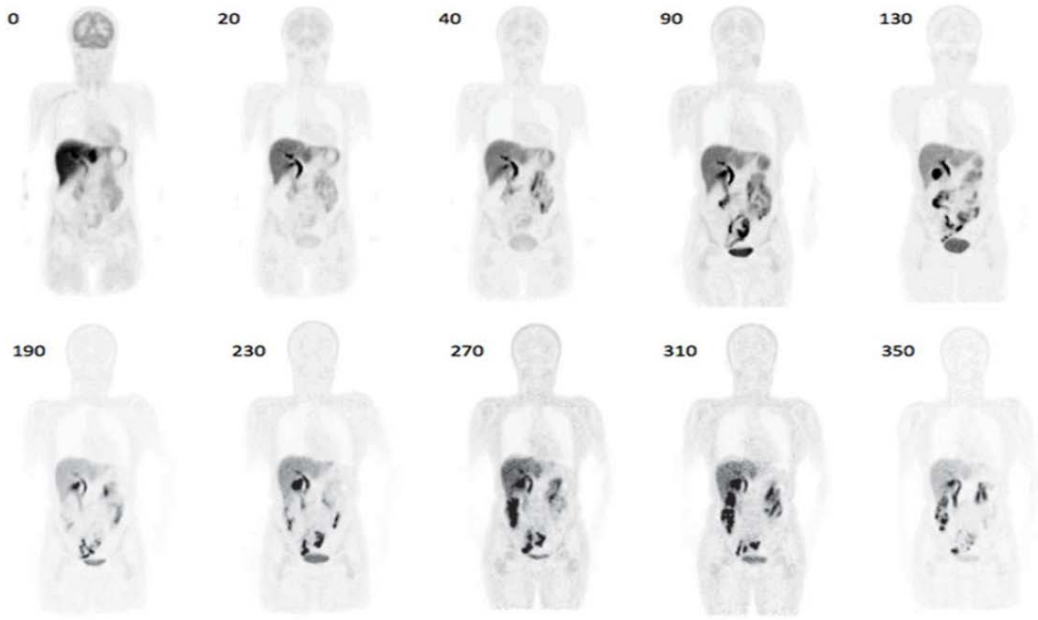


図 2.7.2.2.2.1-1　日本人の代表的被験者の全身 PET 画像の経時推移（J02 試験）

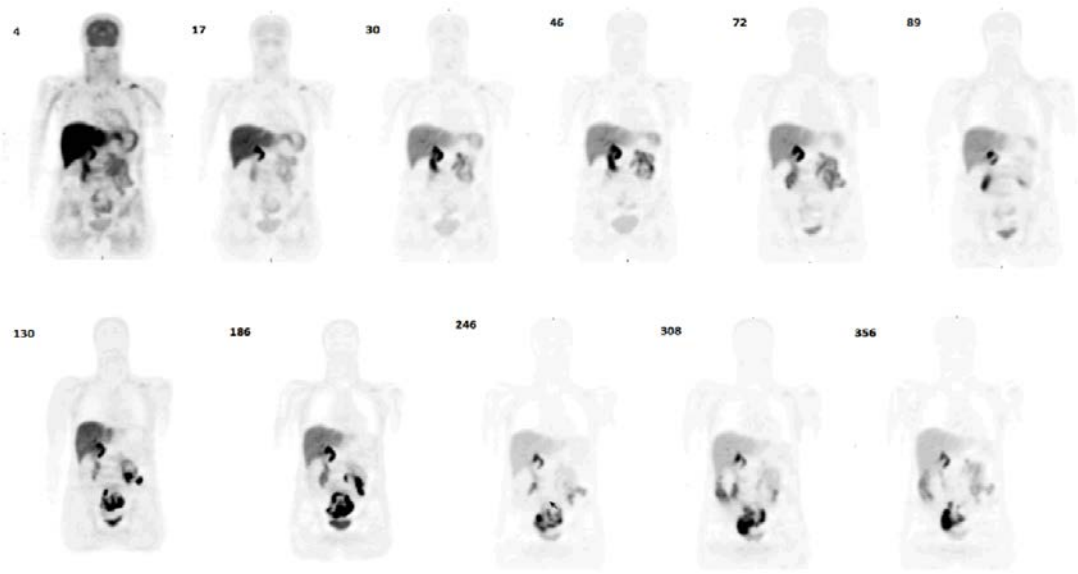


図 2.7.2.2.2.1-2 米国人の代表的被験者の全身 PET 画像の経時推移（A02 試験）

2）被ばく線量

J02 試験及び A02 試験における推定被ばく線量を比較した結果を、表 2.7.2.2.2.1-2 に示す。

J02 試験の全身実効線量（平均値±標準偏差）は、50 kg モデルで 0.0207±0.00266 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0149±0.00198 mSv/MBq であった。A02 試験の全身実効線量（平均値±標準偏差）は 50 kg モデルで 0.0237±0.0055 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0186±0.00426 mSv/MBq であった。J02 試験の全身実効線量の平均値は、あらかじめ類似性の基準として定めていた A02 試験の全身実効線量の平均値の 35%を超えて高くはなかった。日本人と米国人の全身実効線量の結果に臨床的に意義のある違いはないと考えられた。

J02 試験で被ばく線量が最も高い臓器は、A02 試験と同様、胆嚢壁であった。胆嚢壁の被ばく線量（平均値±標準偏差）は、J02 試験の 50 kg モデルで 0.310±0.192 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.268±0.167 mSv/MBq であり、A02 試験の 50 kg モデルで 0.165±0.0876 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.143±0.0802 mSv/MBq であった。

胆嚢壁以外で被ばく線量が高い臓器は、J02 試験では膀胱壁、骨形成原細胞及び肝臓であった。これらの臓器の被ばく線量は胆嚢壁の 5 分の 1 以下であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。一方、A02 試験ではモデルによって異なるが、概して、肝臓、上部大腸壁、小腸の被ばく線量が高かった。

表 2.7.2.2.2.1-2 J02 試験と A02 試験における推定被ばく線量（mSv/MBq）の比較

Organ	50-kg model				70-kg model			
	J02 (N =6)		A02 (N =9)		J02 (N =6)		A02 (N =9)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Adrenals	1.86E-02	9.90E-04	1.75E-02	1.65E-03	1.32-E02	6.85E-04	1.36E-02	1.30E-03
Brain	1.79E-02	2.34E-03	1.33E-02	2.51E-03	1.57-E02	2.07E-03	1.00E-02	1.86E-03
Breasts	1.08E-02	1.23E-03	8.17E-03	1.22E-03	7.59E-03	8.43E-04	6.23E-03	8.62E-04
Gallbladder wall	3.10E-01	1.92E-01	1.65E-01	8.76E-02	2.68E-01	1.67E-01	1.43E-01	8.02E-02
Heart wall	2.47E-02	4.53E-03	1.72E-02	2.06E-03	1.71E-02	3.16E-03	1.27E-02	1.86E-03
Kidneys	2.37E-02	3.93E-03	1.67E-02	1.45E-03	1.77E-02	2.91E-03	1.30E-02	1.11E-03
LLI wall	2.10E-02	2.45E-03	3.19E-02	1.09E-02	1.61E-02	1.78E-03	2.78E-02	1.02E-02
Liver	4.56E-02	2.49E-02	8.59E-02	2.94E-02	3.13E-02	1.69E-02	6.44E-02	2.21E-02
Lungs	1.27E-02	8.85E-04	1.10E-02	9.93E-04	8.44E-03	5.16E-04	8.52E-03	8.01E-04
Muscle	1.36E-02	9.89E-04	1.11E-02	1.06E-03	9.87E-03	7.23E-04	8.62E-03	7.59E-04
Osteogenic cells	4.93E-02	5.75E-03	4.01E-02	4.90E-03	3.27E-02	3.77E-03	2.76E-02	3.71E-03
Ovaries	1.94E-02	8.80E-04	2.20E-02	5.15E-03	1.39E-02	7.27E-04	1.76E-02	4.32E-03
Pancreas	2.05E-02	1.88E-03	1.90E-02	2.91E-03	1.50E-02	1.51E-03	1.44E-02	1.35E-03
Red marrow	2.21E-02	1.82E-03	1.96E-02	2.24E-03	1.55E-02	1.18E-03	1.43E-02	1.76E-03
Skin	9.93E-03	1.13E-03	7.75E-03	1.11E-03	7.30E-03	8.23E-04	5.92E-03	8.06E-04
Small intestine	3.64E-02	6.68E-03	7.10E-02	3.09E-02	2.69E-02	5.06E-03	6.55E-02	2.96E-02
Spleen	1.51E-02	1.34E-03	1.19E-02	2.21E-03	1.05E-02	1.05E-03	8.90E-03	9.80E-04
Stomach wall	1.65E-02	9.91E-04	2.24E-02	2.31E-02	1.20E-02	6.89E-04	1.17E-02	8.99E-04
Testes	1.28E-02	1.18E-03	8.84E-03	1.70E-03	9.13E-03	9.10E-04	6.81E-03	1.29E-03
Thymus	1.33E-02	1.76E-03	9.44E-03	1.64E-03	9.31E-03	1.25E-03	7.26E-03	1.21E-03
Thyroid	1.30E-02	2.03E-03	8.79E-03	1.90E-03	9.22E-03	1.43E-03	6.75E-03	1.43E-03
Total body	1.61E-02	4.68E-04	1.50E-02	1.14E-03	1.17E-02	3.20E-04	1.16E-02	9.43E-04
ULI wall	3.97E-02	8.05E-03	7.52E-02	3.99E-02	2.99E-02	6.11E-03	7.44E-02	3.42E-02
Urinary bladder wall	5.78E-02	3.64E-02	3.10E-02	1.25E-02	4.42E-02	2.76E-02	2.71E-02	1.17E-02
Uterus	1.99E-02	1.57E-03	1.97E-02	3.84E-03	1.46E-02	1.23E-03	1.56E-02	3.19E-03
Effective dose	**2.07E-02**	**2.66E-03**	**2.37E-02**	**5.50E-03**	**1.49E-02**	**1.98E-03**	**1.86E-02**	**4.26E-03**

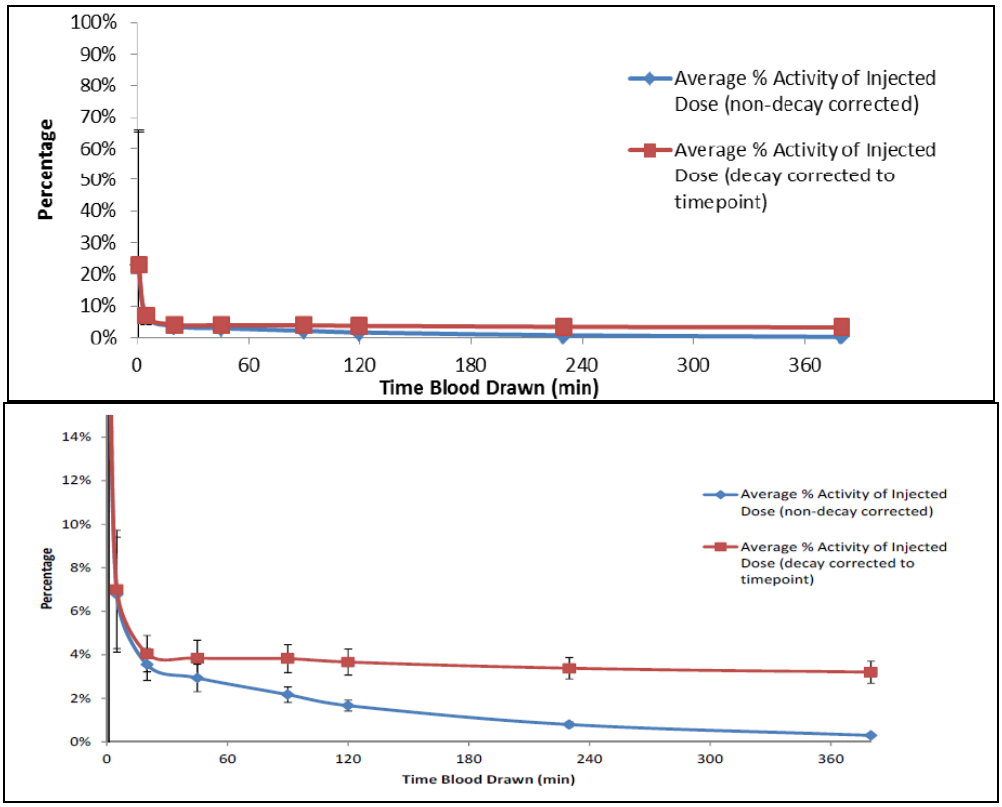
J02 = Study ^{18}F-AV-45-J02, A02 = Study ^{18}F-AV-45-A02, LLI = lower large intestine; ULI = upper large intestine
Radiation dose values measured in mSv/MBq.

3）クリアランス、代謝及び排泄

J02 試験の全血中放射能の経時的な推移を図 2.7.2.2.2.1-3 に、全血中の未変化体及び代謝物の経時的な推移を図 2.7.2.2.2.1-4 に示す。

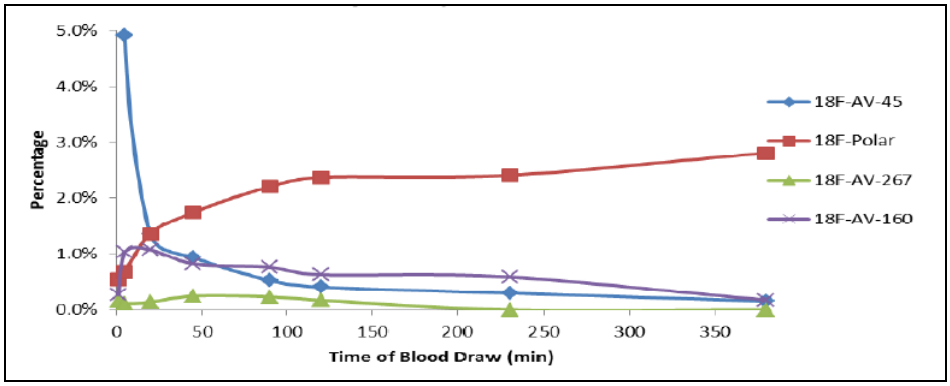
本剤投与後、総放射性活性物質は血中から速やかに消失し、投与 1 分後には投与量の約 20.0%が、投与 5 分後及び 20 分後にはそれぞれ約 6.7%及び約 3.9%が血中に残留していた。

投与 20 分後における主要な血中残留放射性標識化合物は未変化体（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体である ^{18}F-AV-160（1.1%）であった。7 名中 2 名の被験者で尿中代謝物を評価した結果、投与約 60 分後の尿中放射能の大部分（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。



[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 2.7.2.2.2.1-3　日本人の全血中放射能の経時的推移（J02 試験）



[Times are 1 min, 5 min, 20 min, 45 min, 90 min, 120 min, 230 min, 380 min post-administration (n=7)]

図 2.7.2.2.2.1-4　日本人の全血中の未変化体及び代謝物の経時的推移（J02 試験）

2.7.2.2.2.2　A01 試験（米国第Ⅰ相臨床試験）

添付資料 5.3.3.1.2

米国人被験者 32 名（AD 患者 16 名、認知機能が正常な被験者 16 名）を対象として、本剤約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与し、フロルベタピル（^{18}F）の脳内結合特性、薬物動態（血中クリアランス、代謝及び排泄）について予備的評価を行った。

脳内結合特性は本剤 PET 画像を定性的（視覚的）及び定量的に評価した。定量的評価では、前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回、楔前部及び後頭皮質（皮質 7 領域）及び皮質平均（皮質 7 領域の平均）の標準取り込み率（以下、SUV）を評価し、小脳及び半卵円中心に対する皮質領域の SUV の比（以下、SUVR）を計算した。評価可能集団は、同意撤回の 1 名、及び適切な PET 画像が得られなかった 5 名を除く 26 名（AD 患者 11 名及び認知機能が正常な被験者 15 名）であった。薬物動態は、5 名の被験者から採血（動脈血 3 名、静脈血 2 名）を行い、血中クリアランス及び高速液体クロマトグラフィ（以下、HPLC）を用いて代謝物を評価し、尿中の排泄率及び代謝物についても検討した。以下に結果の要約を示す。

登録された被験者（32 名）の特性を表 2.7.2.2.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2.2.2-1 被験者の特性（A01 試験）

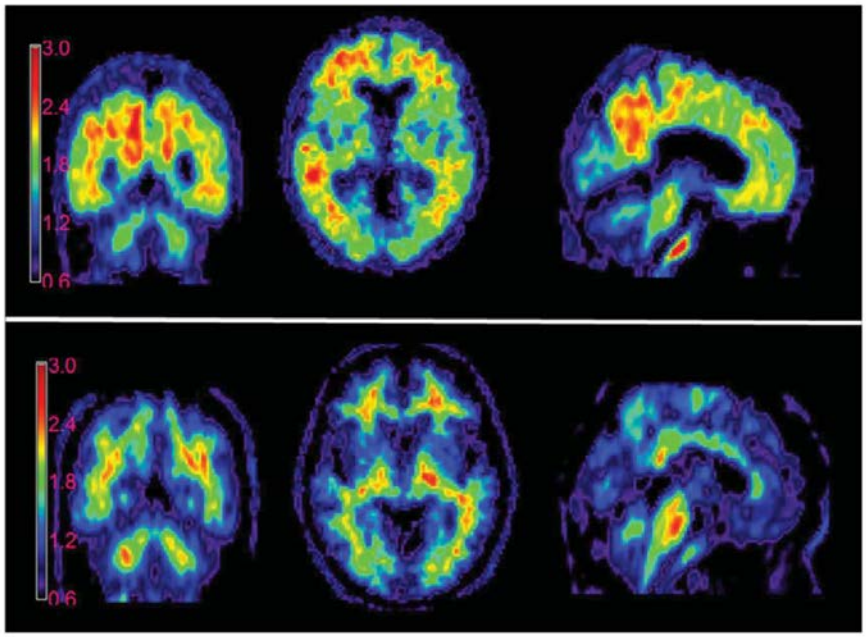
Characteristic		Subjects With AD (N=16)	Healthy Elderly Subjects (N=16)
Sex	Male	8 (50.0%)	10 (62.5%)
	Female	8 (50.0%)	6 (37.5%)
Age (years)	Mean（SD）	75.8（9.20）	72.5（11.56）
	Range	55 – 88	54 – 86
Race	Asian	1 (6.3%)	0
	Black	0	0
	Caucasian	15 (93.8%)	16 (100.0%)
	Native American	0	0
	Other	0	0
Ethnicity	Hispanic	0	0
	Non-Hispanic	16 (100.0%)	16 (100.0%)
Highest Level of Education	Elementary School	0	0
	Middle School	0	0
	High School	4 (25.0%)	4 (25.0%)
	College/University	11 (68.8%)	12 (75.0%)
	Other	1 (6.3%)	0
Height (cm)	Mean（SD）	164.86（10.678）	166.53（8.461）
	Range	149.9 – 182.9	147.3 – 177.8
Weight (kg)	Mean（SD）	75.38（19.847）	81.95（15.111）
	Range	36.3 – 109.3	63.1 – 117.0

Note: Percentages were based on the number of nonmissing values in each group.

1）PET 画像の定性的評価

本剤投与後 50～60 分に撮像した PET 画像を図 2.7.2.2.2.2-1 に示す（上段：軽度 AD 患者、下段：認知機能が正常な被験者）。

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）に集積が認められた。一方、認知機能が正常な被験者のこれらの領域への集積はわずかであった。この時点で、小脳（アミロイド沈着がないとされる領域）への集積は、AD 患者及び認知機能が正常な被験者ともほぼ消失していた。



Average of two consecutive 5-minute PET brain images (obtained 50 to 60 minutes post injection) from a 77-year-old, female, mild AD subject with an MMSE of 24 (012-013, top), and an 82-year-old, male, cognitively healthy control subject (012-002, bottom) following injection with 10 mCi ^{18}F-AV-45. Experimental conditions, imaging, and computational parameters were identical for the two subjects. Counts are shown as ratio to the average of the grey matter in cerebellum for each subject (SUVR).

図 2.7.2.2.2.2-1 投与後 50～60 分撮像の PET 画像（A01 試験）

2）PET 画像の定量的評価

本剤投与後 0～85 分における、AD 患者及び認知機能が正常な被験者の小脳、楔前部及び皮質平均の SUV の時間放射能曲線をそれぞれ図 2.7.2.2.2.2-2 及び図 2.7.2.2.2.2-3 に示す。

AD 患者の楔前部の SUV は皮質平均の SUV よりもわずかに高値であった。楔前部及び皮質平均の SUV は小脳の SUV よりも高値で推移し、その差は投与後 30 分以降で大きくなった。一方、認知機能が正常な被験者の楔前部及び皮質平均の SUV の時間放射能曲線は、いずれも小脳の SUV の平均時間放射能曲線と同様な推移であった。

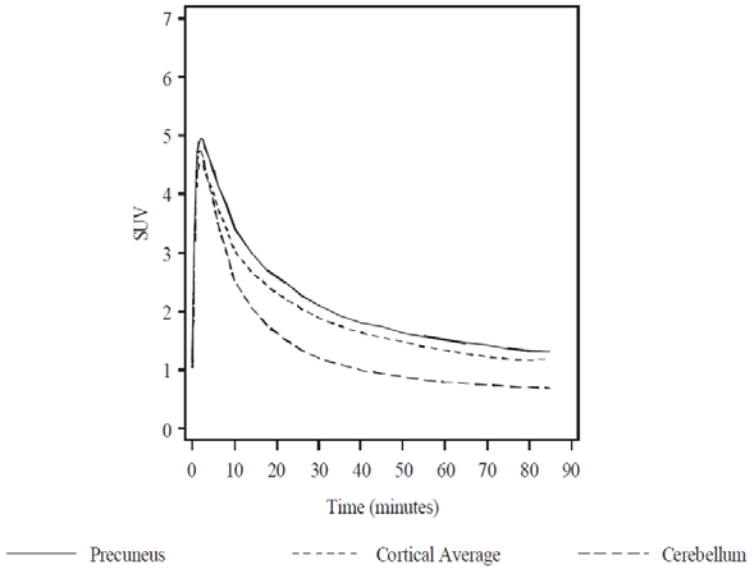


図2.7.2.2.2.2-2　AD患者における小脳､楔前部及び皮質平均SUVの平均時間放射能曲線（A01試験）

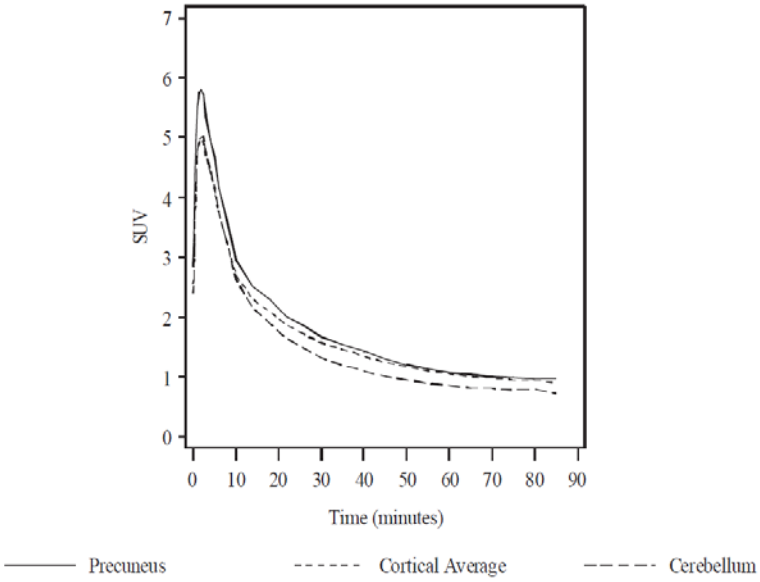


図 2.7.2.2.2.2-3　認知機能が正常な被験者における小脳、楔前部及び皮質平均 SUV の平均時間放射能曲線（A01 試験）

本剤投与後 50～60 分の皮質領域の SUV を表 2.7.2.2.2.2-2 に示す。

AD 患者の前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回、楔前部及び後頭皮質の SUV はいずれも、認知機能が正常な被験者と比較して高く、楔前部において最も大きな差が認められた。

表 2.7.2.2.2.2-2 投与後 50～60 分の皮質領域の SUV（A01 試験）

Region	50 to 60 Minutes		
Treatment Group	Mean ± SD	Range	Q1 – Q3
Cerebellum			
With AD (n=11)	0.864 ± 0.102	0.74 – 1.03	0.796 – 0.957
Control (n=15)	0.930 ± 0 .255	0.43 – 1.47	0.772 – 1.049
Centrum Semiovale			
With AD (n=11)	1.328 ± 0.286	0.93 – 1.79	1.086 – 1.610
Control (n=15)	1.692 ± 0.536	0.78 – 2.71	1.411 – 2.053
Frontal Cortex			
With AD (n=11)	1.456 ± 0.298	0.89 – 1.95	1.277 – 1.674
Control (n=15)	1.106 ± 0.363	0.35 – 1.86	0.889 – 1.303
Temporal Cortex			
With AD (n=11)	1.539 ± 0.312	1.13 – 2.02	1.268 – 1.922
Control (n=15)	1.201 ± 0.300	0.51 – 1.78	1.087 – 1.392
Parietal Cortex			
With AD (n=11)	1.366 ± 0.338	0.94 – 1.91	1.015 – 1.634
Control (n=15)	1.078 ± 0.295	0.52 – 1.71	0.884 – 1.250
Anterior Cingulate			
With AD (n=11)	1.557 ± 0.375	0.91 – 2.17	1.252 – 1.908
Control (n=15)	1.184 ± 0.306	0.43 – 1.79	1.004 – 1.328
Posterior Cingulate			
With AD (n=11)	1.431 ± 0.276	1.04 – 1.84	1.159 – 1.655
Control (n=15)	1.212 ± 0.353	0.57 – 1.90	0.976 – 1.310
Precuneus			
With AD (n=11)	1.607 ± 0.334	0.99 – 2.19	1.368 – 1.920
Control (n=15)	1.177 ± 0.281	0.66 – 1.70	1.006 – 1.429
Occipital Cortex			
With AD (n=11)	1.192 ± 0.363	0.84 – 1.97	0.941 – 1.317
Control (n=15)	1.041 ± 0.271	0.56 – 1.63	0.909 – 1.203
Cortical Average			
With AD (n=11)	1.450 ± 0.297	1.09 – 1.95	1.178 – 1.696
Control (n=15)	1.143 ± 0.277	0.51 – 1.66	1.022 – 1.265

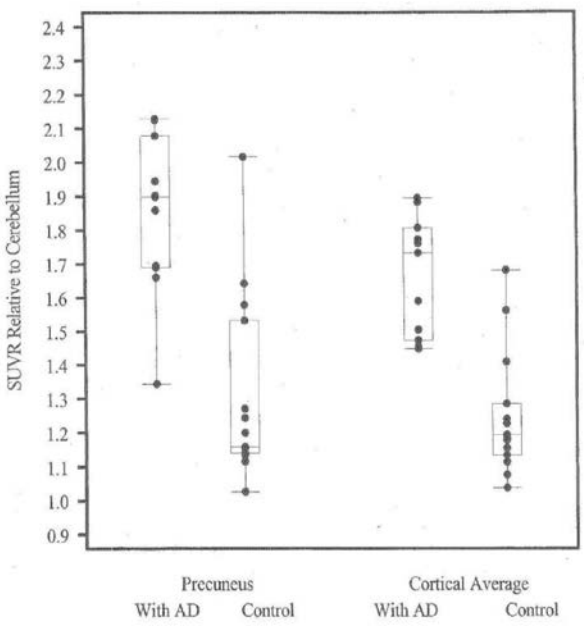
本剤投与後 50～60 分の小脳及び半卵円中心を対照領域としたときの皮質領域の SUVR を表 2.7.2.2.2.2-3 に示す。

対照領域によらず、AD 患者の皮質領域の SUVR は、認知機能が正常な被験者よりも一貫して高く、楔前部において最も大きな差が認められた。投与後 50～60 分の小脳に対する楔前部の SUVR（平均値±標準偏差）は、AD 患者及び認知機能が正常な被験者でそれぞれ 1.847±0.237 及び 1.300±0.271、皮質平均の SUVR（平均±標準偏差）はそれぞれ 1.665±0.175 及び 1.246±0.177 であった。また、半卵円中心に対する楔前部の SUVR（平均値±標準偏差）はそれぞれ 1.254±0.369 及び 0.741±0.231、皮質平均の SUVR（平均±標準偏差）はそれぞれ 1.119±0.262 及び 0.707±0.177 であった。

表 2.7.2.2.2.2-3　投与後 50～60 分の小脳及び半卵円中心に対する皮質領域の SUVR（A01 試験）

Region	50 to 60-Minute Block			
	Relative to Cerebellum		Relative to Centrum Semiovale	
	With AD n=11	Control n=15	With AD n=11	Control n=15
Frontal Cortex				
Mean ± SD	1.673 ± 0.212	1.196 ± 0.303	1.128 ± 0.294	0.683 ± 0.244
Temporal Cortex				
Mean ± SD	1.770 ± 0.201	1.308 ± 0.203	1.185 ± 0.246	0.743 ± 0.197
Parietal Cortex				
Mean ± SD	1.567 ± 0.266	1.173 ± 0.194	1.048 ± 0.258	0.666 ± 0.173
Anterior Cingulate				
Mean ± SD	1.788 ± 0.303	1.299 ± 0.310	1.191 ± 0.283	0.740 ± 0.255
Posterior Cingulate				
Mean ± SD	1.647 ± 0.185	1.314 ± 0.207	1.109 ± 0.271	0.736 ± 0.133
Precuneus				
Mean ± SD	1.847 ± 0.237	1.300 ± 0.271	1.254 ± 0.369	0.741 ± 0.231
Occipital Cortex				
Mean ± SD	1.358 ± 0.259	1.132 ± 0.127	0.916 ± 0.267	0.639 ± 0.125
Cortical Average				
Mean ± SD	1.665 ± 0.175	1.246 ± 0.177	1.119 ± 0.262	0.707 ± 0.177

本剤投与後 50～60 分の小脳に対する楔前部及び皮質平均の SUVR の箱ヒゲ図を、図 2.7.2.2.2.2-4 に示す。



Individual data points are displayed in the box plot above. The box covers the interquartile range (25th to 75th percentile). The median value is the horizontal line within the box and the whiskers cover the minimum and maximum values.

図 2.7.2.2.2.2-4　投与後 50～60 分の小脳に対する楔前部及び皮質平均の SUVR（A01 試験）

認知機能が正常な被験者の SUVR のほとんどは、AD 患者の SUVR を下回っていた。AD 患

者の 1 名で認知機能が正常な被験者と同様のパターンが認められた。この AD 患者のカルテには、AD の症状とは思われない突発性行動症状、歩行障害、軽度の歯車様固縮やパーキンソニズムに対する治療が記録されていた。このことは、当該患者には Aβ プラークが蓄積しておらず、本剤の PET 撮像により、AD を除外できた可能性を示唆していると考えられる。

3）クリアランス、代謝及び排泄

総放射能は血漿から急速に消失し、投与後 10 分以内に 80%減少した。血漿中放射能は、未変化体とその代謝物由来であり、未変化体は時間経過と共に減少し、3 種類の代謝物［フロルベタピル(^{18}F)の脱メチル体である ^{18}F-AV-160、^{18}F-AV-160 の N-アセチル体である ^{18}F-AV-267 及び極性代謝物（^{18}F-Polar）］を生成した。

尿中には、投与後 200 分時点で全投与量の 17%が排泄された。尿中の主要な代謝物は極性代謝物であり（95%）、未変化体及びその他の代謝物は 5%未満であった。

2.7.2.2.2.3 A02 試験（米国第Ⅰ相臨床試験）

添付資料 5.3.3.1.3

米国人の健康被験者 9 名を対象として、本剤約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与し、得られた PET 画像から全身生体内分布を評価し、被ばく線量を算出した。

本剤投与後、約 6 時間にわたって頭頂から大腿までの全身撮像を周期的に反復し、体内の放射能分布を示す全身 PET 画像を得た。被ばく線量は、全身 PET 画像上で十分な放射能が認められる臓器の外縁内側にマニュアルで設定した関心領域(ROI)から時間放射能曲線を得て、OLINDA/EXM ソフトウエアを用いて、臓器別の被ばく線量、及び全身実効線量を算出した。

評価可能集団は、9 名全員であった。

登録された被験者（9 名）の特性を表 2.7.2.2.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.2.2.3-1 被験者の特性（A02 試験）

Characteristic		(N=9)
Sex	Male	3 (33.3%)
	Female	6 (66.7%)
Age (years)	Mean（SD）	57.9（10.31）
	Range	45 -73
Race	Black	1 (11.1%)
	Caucasian	8 (88.9%)
Ethnicity	Non-Hispanic	9 (100.0%)
Highest Level of Education	High School	4 (44.4%)
	College/University	2 (22.2%)
	Other	3 (33.3%)
Height (cm)	Mean（SD）	168.35（6.417）
	Range	158.8 – 182.9
Weight (kg)	Mean（SD）	83.06（17.349）
	Range	59.4 – 117.0

Note: Percentages based on the number of nonmissing values in each group.

1）全身体内分布

代表的被験者における本剤投与後 4～356 分までの一連の全身 PET 画像を図 2.7.2.2.2.3-1 に示す。フロルベタピル（^{18}F）は、投与後速やかに全身に分布し、脳内に速やかに取り込まれ速やかに消失した。放射能は肝臓に速やかに蓄積し、胆汁、消化管を通して排泄された。曝露量の多い臓器は胆嚢壁、大腸、小腸、肝臓であり、フロルベタピル（^{18}F）の循環系からの主要推移経路と一致していた。

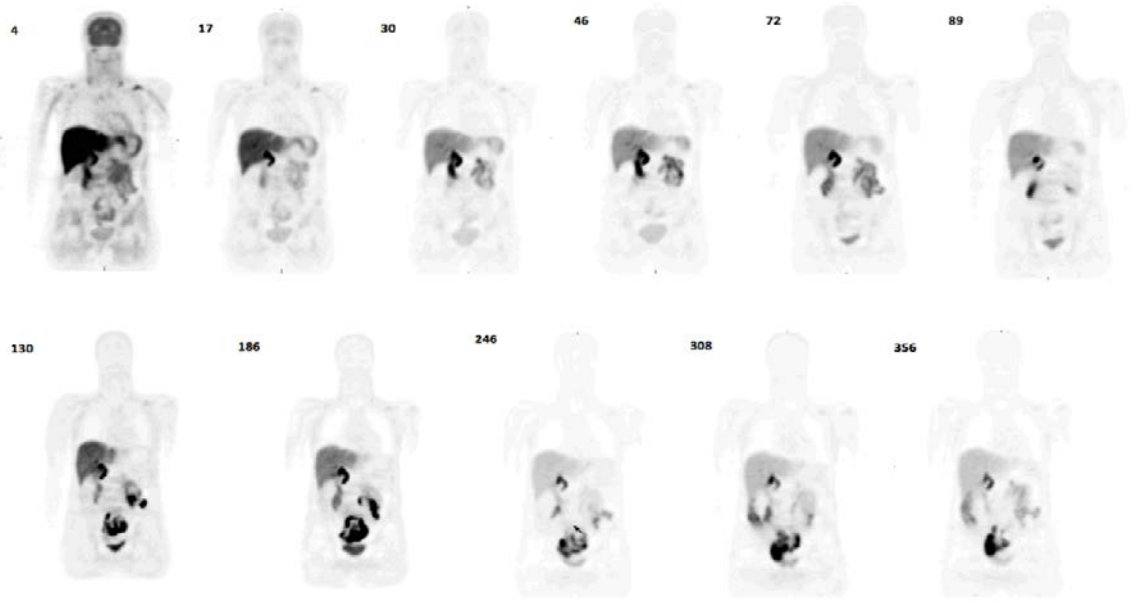


図 2.7.2.2.2.3-1　米国人の代表的被験者の投与後 4～356 分までの全身 PET 画像（A02 試験）

2）被ばく線量

健康被験者 9 名の推定被ばく線量（平均値及び標準偏差）を表 2.7.2.2.2.3-2 に示す。

線量測定の結果は 9 名の被験者間でおおむね一致した。大半の臓器の被ばく線量（平均値）は 0.005～0.03 mSv/MBq であったが、肝臓、胆嚢壁、小腸及び上部大腸壁の被ばく線量（平均値）は 0.06～0.14 mSv/MBq であった。臓器で最大の被ばく線量（平均値）は胆嚢壁の 0.14 mSv/MBq であった。

全身実効線量（平均値±標準偏差）は 0.019±0.004 mSv/MBq であった。

表 2.7.2.2.2.3-2 米国人の推定被ばく線量（mSv/MBq）（A02 試験）

Organ	Average	SD
Adrenals	1.36E-02	1.30E-03
Brain	1.00E-02	1.86E-03
Breasts	6.24E-03	8.65E-04
Gallbladder Wall	1.43E-01	8.02E-02
LLI Wall	2.78E-02	1.02E-02
Small Intestine	6.55E-02	2.96E-02
Stomach Wall	1.17E-02	9.06E-04
ULI Wall	7.45E-02	3.42E-02
Heart Wall	1.31E-02	1.59E-03
Kidneys	1.30E-02	1.11E-03
Liver	6.44E-02	2.21E-02
Lungs	8.52E-03	8.01E-04
Muscle	8.63E-03	7.62E-04
Ovaries	1.76E-02	4.34E-03
Pancreas	1.44E-02	1.34E-03
Red Marrow	1.43E-02	1.78E-03
Osteogenic Cells	2.76E-02	3.71E-03
Skin	5.93E-03	8.09E-04
Spleen	8.90E-03	9.86E-04
Testes	6.81E-03	1.29E-03
Thymus	7.27E-03	1.22E-03
Thyroid	6.75E-03	1.43E-03
Urinary Bladder Wall	2.71E-02	1.17E-02
Uterus	1.56E-02	3.19E-03
Total Body	1.16E-02	9.51E-04
Effective Dose	**1.86E-02**	**4.26E-03**

LLI: lower large intestine; ULI: upper large intestine.
Radiation dose values measured in mSv/MBq

2.7.2.2.2.4 A03 試験（米国第Ⅰ相臨床試験）

添付資料 5.3.4.1.1

米国人被験者 20 名（AD 患者 9 名、認知機能が正常な被験者 11 名）を対象として、本剤の適切な用量を検討するため、2 つの投与群［111 MBq（3 mCi）及び 370 MBq（10 mCi）］の PET 画像を比較し、各投与群におけるフロルベタピル（^{18}F）の脳への取り込みと分布を評価した。さらに、薬物動態（血中クリアランス、代謝）を評価するためのデータを得た。

被験者 9 名（AD 患者 5 名、認知機能が正常な被験者 4 名）に 111 MBq、11 名（AD 患者 4 名、認知機能が正常な被験者 7 名）に 370 MBq を単回静脈内投与した。直ちに 90 分間連続の PET 撮像を行い、全員が試験を完了した。370 MBq 投与群の AD 患者 1 名（被験者 322-003）は計画された撮像が完了しなかったが、使用可能なデータ（10 分間以上の撮像で Aβ 蓄積が評価可能な PET 画像）はすべて評価に含め、被験者全 20 名を評価可能集団とした。

PET画像の定性的評価として、放射線又は核医学の認定医が画像品質及びAβ蓄積のレベルについて盲検下で視覚的に判定した。定量的評価として、臨床診断群ごとに各投与群のSUVの時間放射能曲線及びSUVRを記述統計量で要約し、t検定を用いてAD患者及び認知機能が正常な被験者の投与後50～60分のSUVRを比較した。以下に結果の要約を示す。

111MBq投与群及び370MBq投与群の被験者の内訳を表2.7.2.2.2.4-1に示す。

表 2.7.2.2.2.4-1 各投与群の被験者の内訳（A03 試験）

	111 MBq (3 mCi)		370 MBq (10 mCi)	
	With AD	Control	With AD	Control
Safety Population[a]	5	4	4	7
Completed Study	5 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	7 (100.0%)

[a] Safety population included all subjects who received investigational product.

111MBq投与群及び370MBq投与群の被験者特性を表2.7.2.2.2.4-2に示す。

両投与群のAD患者及び認知機能が正常な被験者の人口統計学的特性に有意差はみられなかった。AD患者の平均年齢（370 MBq投与群：76.8歳、111 MBq投与群：74.8歳）は、認知機能が正常な被験者の平均年齢（370 MBq投与群：45.0歳、111 MBq投与群：48歳）よりも高かった。

表 2.7.2.2.2.4-2 各投与群の被験者特性（A03 試験）

Characteristic	111 MBq (3 mCi)		370 MBq (10 mCi)	
	With AD	Control	With AD	Control
	N=5	N=4	N=4	N=7
Sex				
Male	3 (60.0%)	3 (75.0%)	2 (50.0%)	6 (85.7%)
Female	2 (40.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (14.3%)
Age (years)				
Mean	74.8	48.0	76.8	45.0
SD	11.01	6.73	10.24	6.88
Range	58 - 88	38 - 52	65 - 90	35 - 54
Race				
Black	0	2 (50.0%)	0	5 (71.4%)
Caucasian	5 (100.0%)	1 (25.0%)	4 (100.0%)	1 (14.3%)
Other	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)
Ethnicity				
Hispanic	0	0	0	2 (28.6%)
Non-Hispanic	5 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (71.4%)
Highest level of education				
High School	3 (60.0%)	3 (75.0%)	3 (75.0%)	4 (57.1%)
College/University	2 (40.0%)	1 (25.0%)	0	3 (42.9%)
Other	0	0	1 (25.0%)	0
Height (cm)				
Mean	167.54	176.68	167.96	176.20
SD	5.641	8.296	15.040	8.995
Range	160.0 – 175.3	169.0 – 184.0	149.9 – 180.3	163.0 – 185.4
Weight (kg)				
Mean	70.13	88.87	72.58	89.29
SD	13.358	8.980	18.607	13.861
Range	49.4 – 85.7	78.5 – 97.4	50.8 – 92.5	71.7 – 103.9
BMI (kg/m^2)				
Mean	24.8	29.0	25.3	29.0
SD	3.42	2.94	2.06	3.70
Range	19 - 28	26 - 33	23 - 28	21 - 32

Note: Percentages were based on the number of non-missing values in each group.

表 2.7.2.2.2.4-2 各投与群の被験者特性（A03 試験）（続き）

Characteristic	111 MBq (3 mCi)		370 MBq (10 mCi)	
	With AD	Control	With AD	Control
	N=5	N=4	N=4	N=7
MMSE				
Mean	18.4	29.8	12.5	29.7
SD	2.70	0.50	2.65	0.49
Range	15 - 22	29 - 30	10 - 16	29 - 30
ADAS-Cog				
Mean	26.8	3.3	42.0	3.1
SD	8.81	1.71	8.60	1.77
Range	13 - 36	1 - 5	31 – 51	1 - 6

Note: Percentages were based on the number of non-missing values in each group.

1）PET 画像の定性的評価

盲検下読影により、PET 画像の品質及び Aβ 蓄積レベルを評価した。読影者は PET 画像の品質を 5 段階（5=優良、1=不良）で、脳内各領域の Aβ 蓄積レベルを 3 段階（High、Moderate、Low or None）で評価し、各被験者の PET 画像を Aβ 陽性又は Aβ 陰性に分類した。111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の PET 画像の評価結果を表 2.7.2.2.2.4-3 に示す。

PET 画像品質の 5 段階評価では、111 MBq 投与群の 9 名中 7 名（77.8%）、370 MBq 投与群の 11 名中 11 名（100%）が、3 以上と判定された。前頭皮質、側頭皮質及び楔前部の局所 Aβ 蓄積レベルの評価では、AD 患者の 111 MBq 投与群で Aβ 蓄積レベルが高いと判定されたのは前頭皮質で 5 名中 5 名（100%）、側頭皮質で 5 名中 3 名（60%）、楔前部で 5 名中 4 名（80%）、370 MBq 投与群では、それぞれ 4 名中 4 名（100%）、4 名中 2 名（50%）、4 名中 3 名（75%）であった。一方、認知機能が正常な被験者の 111 MBq 投与群で、Aβ 蓄積レベルが低い又はなしと判定されたのは前頭皮質で 4 名中 4 名（100%）、側頭皮質で 4 名中 3 名（75%）、楔前部で 4 名中 4 名（100%）、370 MBq 投与群では、それぞれ 7 名中 5 名（71.4%）、7 名中 7 名（100%）、7 名中 7 名（100%）であった。PET 画像の分類では、いずれの投与群も、AD 患者は全員が灰白質パターンを示し、Aβ 陽性に分類された。一方、認知機能が正常な被験者は全員が白質パターンを示し、Aβ 陰性に分類された。

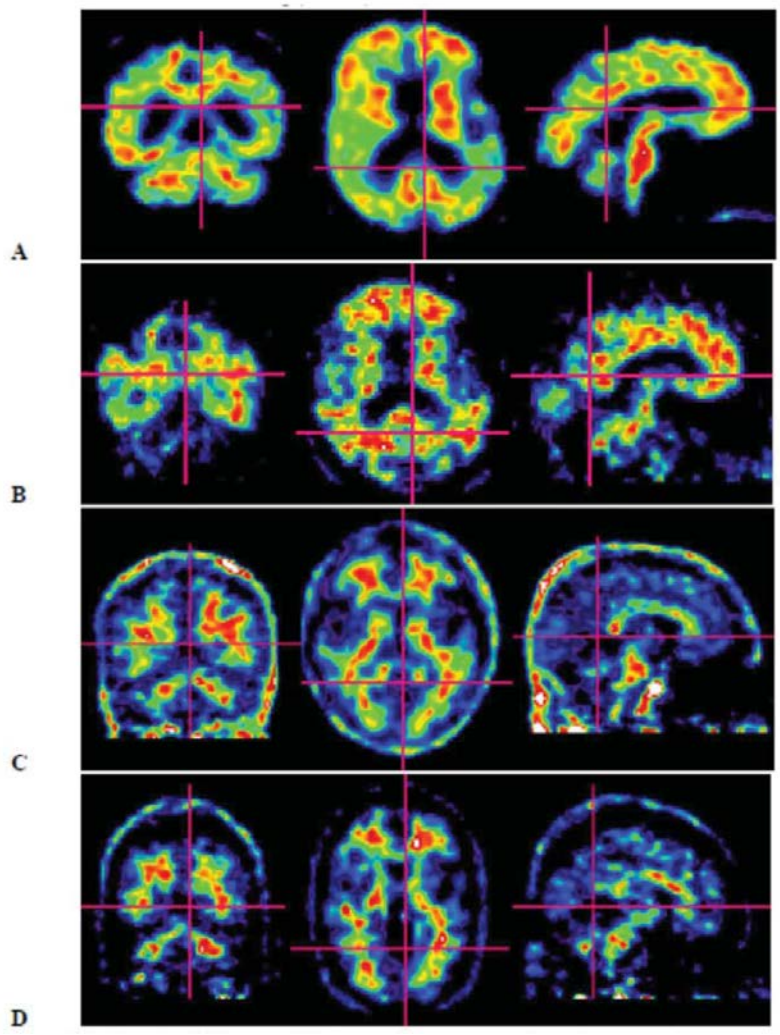
定性的評価において、PET 画像の品質スコアは、370 MBq 投与群の方が 111 MBq 投与群よりもやや良好な結果であった。両投与群の PET 画像分類（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）の結果は同等であり、画像品質の差は、Aβ 蓄積の評価に影響しなかった。

表 2.7.2.2.2.4-3 各投与群の PET 画像の定性的評価結果（A03 試験）

	111 MBq (3 mCi)		370 MBq (10 mCi)	
Assessment	With AD N=5	Control N=4	With AD N=4[a]	Control N=7
Evauable Quality Rating				
1 – Poor	0	0	0	0
2	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	0
3	1 (20.0%)	3 (75.0%)	2 (50.0%)	4 (57.1%)
4	3 (60.0%)	0	2 (50.0%)	3 (42.9%)
5 - Excellent	0	0	0	0
Regional Assessments				
Precuneus				
High	4 (80.0%)	0	3 (75.0%)	0
Moderate	1 (20.0%)	0	1 (25.0%)	0
Low or None	0	4 (100.0%)	0	7 (100.0%)
Frontal Cortex				
High	5 (100.0%)	0	4 (100.0%)	0
Moderate	0	0	0	2 (28.6%)
Low or None	0	4 (100.0%)	0	5 (71.4%)
Temporal Cortex				
High	3 (60.0%)	0	2 (50.0%)	0
Moderate	2 (40.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	0
Low or None	0	3 (75.0%)	0	7 (100.0%)
Gray vs. White Matter Pattern				
Gray	5 (100.0%)	0	4 (100.0%)	0
White	0	4 (100.0%)	0	7 (100.0%)
Final Global Rating				
Aβ+	5 (100.0%)	0	4 (100.0%)	0
Aβ-	0	4 (100.0%)	0	7 (100.0%)

[a] One subject(322-003) in this group did not complete all imaging time periods.

370 MBq 投与群及び 111 MBq 投与群の投与後 50～60 分の代表的な PET 画像（A, B : AD 患者、C, D : 認知機能が正常な被験者）を図 2.7.2.2.2.4-1 に示す。A 及び B の画像は、AD 患者の 370 MBq 投与群及び 111 MBq 投与群の PET 画像である（画像品質スコアはそれぞれ 4 及び 2）。C 及び D の画像は、認知機能が正常な被験者の 370 MBq 投与群及び 111 MBq 投与群の PET 画像である（画像品質スコアはそれぞれ 4 及び 2）。



Panel A: PET image (AD subject 226-005) obtained 50 to 60 minutes after injection of 370 MBq (10 mCi) ^{18}F-AV-45. Panel B: PET image (AD subject 322-004) obtained 50 to 60 minutes after injection of 111 MBq (3mCi) ^{18}F-AV-45. Panel C: PET image (control subject 124-015) obtained 50 to 60 minutes after injection of 370 MBq (10 mCi) ^{18}F-AV-45. Panel D: PET image (control subject 127-007) obtained 50 to 60 minutes after injection of 111 MBq (3mCi) ^{18}F-AV-45.

図 2.7.2.2.2.4-1　370 MBq 投与群及び 111 MBq 投与群の PET 画像（A03 試験）

2）PET 画像の定量的評価

111 MBq 投与群と 370 MBq 投与群の小脳、楔前部及び皮質平均の標準取り込み率（SUV）の平均時間放射能曲線を評価した。AD 患者及び認知機能が正常な被験者の 111 MBq 投与群と 370 MBq 投与群の時間放射能曲線を、それぞれ図 2.7.2.2.2.4-2 及び図 2.7.2.2.2.4-3 に示す。

111 MBq 投与群と 370 MBq 投与群の SUV の平均時間放射能曲線は類似していた。両投与群とも、AD 患者の楔前部及び皮質平均の SUV は、本剤投与後 15 分付近から、小脳の SUV よりも高値となった。一方、認知機能が正常な被験者の楔前部及び皮質平均の時間放射能曲線は、小脳と同様な推移を示した。AD 患者の皮質領域と小脳の時間放射能曲線には、投与後 15 分付近から明確な分離が認められたが、認知機能が正常な被験者ではみられなかった。

両投与群とも、AD 患者及び認知機能が正常な被験者の SUV の時間放射能曲線は投与後 30

分までに漸近線に近づき、皮質領域と小脳の SUV の比（SUVR）は、投与後 30～80 分の間、ほとんど変化しなかった。

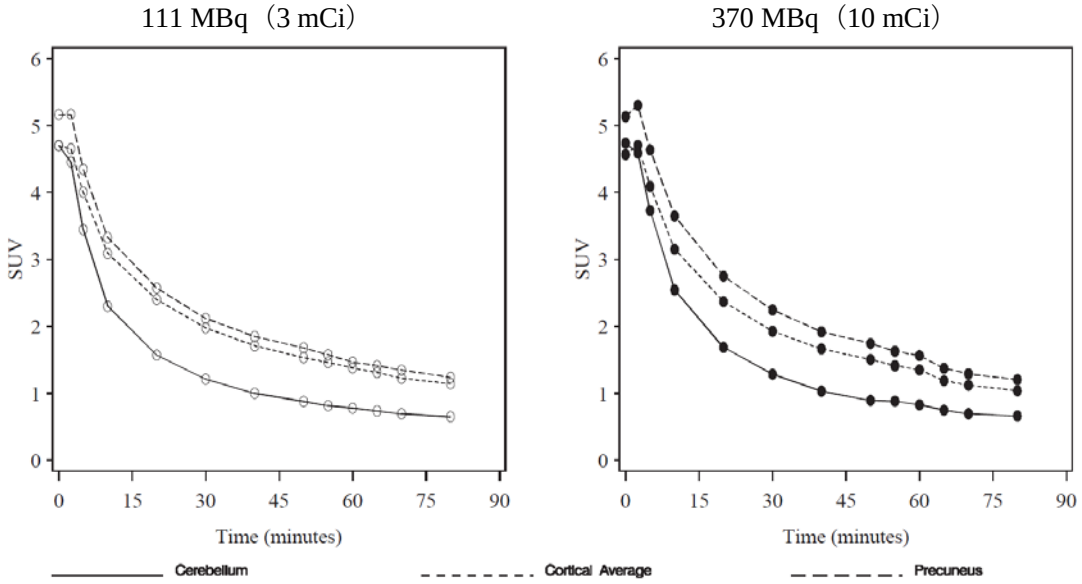


図 2.7.2.2.2.4-2　AD 患者における 111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の小脳、楔前部及び皮質平均の SUV の平均時間放射能曲線（A03 試験）

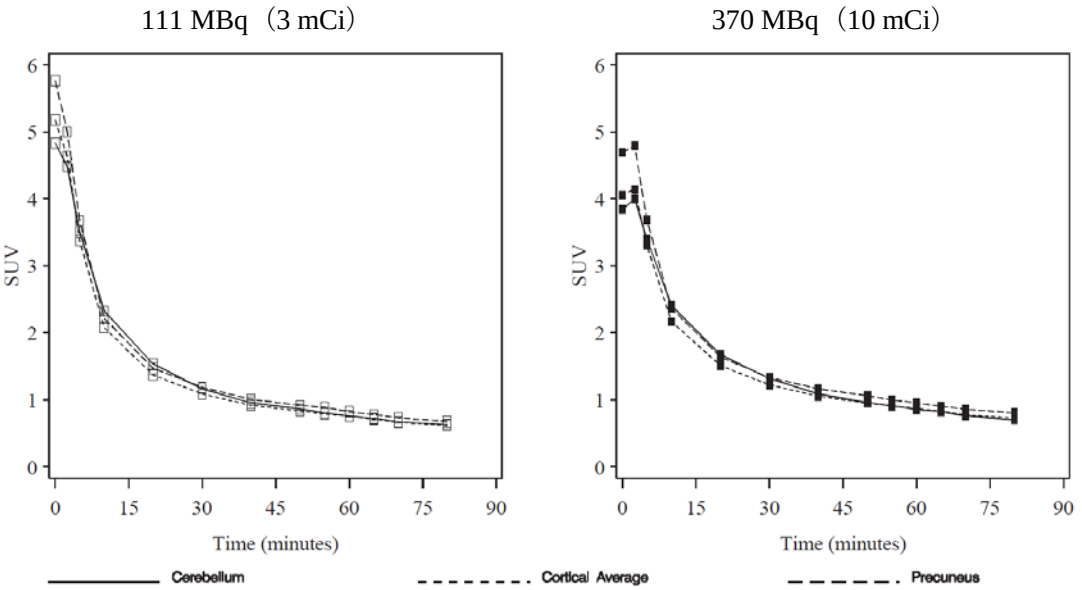


図 2.7.2.2.2.4-3　認知機能が正常な被験者における 111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の小脳、楔前部及び皮質平均の SUV の平均時間放射能曲線（A03 試験）

111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の本剤投与後 50～60 分の小脳に対する皮質領域の SUVR を表 2.7.2.2.2.4-4 に示す。AD 患者の小脳に対する皮質 3 部位平均（前頭皮質、側頭皮

質及び楔前部の 3 領域）の SUVR（平均値±標準偏差）は、111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群でそれぞれ 1.813±0.219 及び 1.644±0.253、皮質平均（前頭皮質、側頭皮質、楔前部、前帯状回、後帯状回及び頭頂皮質の 6 領域）の SUVR（平均値±標準偏差）はそれぞれ 1.781±0.217 及び 1.658±0.288 であった。一方、認知機能が正常な被験者の 111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の皮質 3 部位平均の SUVR（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.964±0.037 及び 0.958±0.096、皮質平均の SUVR（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.968±0.050 及び 0.988±0.093 であった。

定量的評価において、111 MBq 投与群と 370 MBq 投与群の PET 画像の評価結果は類似していた。皮質領域の SUVR 平均値は認知機能が正常な被験者よりも AD 患者の方が一貫して高く、111 MBq 投与群と 370 MBq 投与群の小脳に対する皮質領域の平均 SUVR はほぼ同等であった。

表 2.7.2.2.2.4-4 各投与群の投与後 50～60 分の小脳に対する皮質領域の SUVR（A03 試験）

	111 MBq (3 mCi)		370 MBq (10 mCi)	
Brain Region	With AD N=5	Control N=4	With AD N=4[a]	Control N=7
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Frontal Cortex	1.693±0.177	0.883±0.086	1.434±0.443	0.883±0.196
p-value		<0.0001		0.0211
Temporal Cortex	1.809±0.211	0.928±0.074	1.585±0.190	0.902±0.097
p-value		<0.0001		<0.0001
Precuneus	1.937±0.289	1.081±0.032	1.914±0.241	1.090±0.112
p-value		0.0025		<0.0001
Average Frontal and Temporal Cortex, and Precuneus	1.813±0.219	0.964±0.037	1.644±0.253	0.958±0.096
p-value		0.0008		0.0002
Posterior Cingulate	1.748±0.329	1.066±0.090	1.794±0.260	1.087±0.134
p-value		0.0053		0.0004
Anterior Cingulate	1.985±0.143	1.042±0.081	1.878±0.650	1.067±0.175
p-value		<0.0001		0.1598
Parietal Cortex	1.516±0.335	0.811±0.150	1.345±0.280	0.898±0.078
p-value		0.0061		0.1047
Occipital Cortex	1.467±0.207	0.827±0.136	1.344±0.310	0.838±0.069
p-value		0.0011		0.1023
Average Caudate	1.287±0.169	1.214±0.176	0.955±0.276	1.095±0.194
p-value		0.5485		0.3800
Right Caudate	1.351±0.192	1.261±0.189	1.050±0.283	1.144±0.207
p-value		0.5038		0.5669
Left Caudate	1.222±0.189	1.168±0.164	0.861±0.278	1.045±0.181
p-value		0.6605		0.2395
Average Anterior Putamen	1.849±0.080	1.311±0.057	1.643±0.299	1.270±0.146
p-value		<0.0001		0.0247

The p-value was calculated using a t-test comparing means between disease groups within a dose level.

[a] One subject(322-003) in this group did not complete all imaging time periods.

表 2.7.2.2.2.4-4 各投与群の投与後 50～60 分の小脳に対する皮質領域の SUVR（A03 試験）（続き）

Brain Region	111 MBq (3 mCi)		370 MBq (10 mCi)	
	With AD N=5	Control N=4	With AD N=4[a]	Control N=7
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Right Anterior Putamen	1.838±0.125	1.313±0.046	1.664±0.288	1.262±0.154
p-value		<0.0001		0.0181
Left Anterior Putamen	1.859±0.053	1.308±0.073	1.621±0.309	1.278±0.139
p-value		<0.0001		0.0347
Average Posterior Putamen	1.735±0.163	1.251±0.043	1.568±0.239	1.192±0.131
p-value		0.0007		0.0107
Right Posterior Putamen	1.699±0.173	1.233±0.045	1.529±0.245	1.156±0.137
p-value		0.0013		0.0132
Left Posterior Putamen	1.771±0.172	1.268±0.060	1.607±0.233	1.227±0.131
p-value		0.0009		0.0096
Average Putamen	1.792±0.118	1.280±0.018	1.605±0.263	1.231±0.130
p-value		0.0005		0.0139
Hippocampus	1.171±0.172	1.193±0.146	0.969±0.139	1.149±0.146
p-value		0.8448		0.1081
Pons	1.706±0.127	1.569±0.080	1.471±0.285	1.579±0.134
p-value		0.1031		0.4201
Centrum Semiovale	2.132±0.257	1.703±0.105	1.951±0.335	1.743±0.227
p-value		0.0172		0.2772
Cortical Average	1.781±0.217	0.968±0.050	1.658±0.288	0.988±0.093
p-value		0.0007		0.0508

The p-value was calculated using a t-test comparing means between disease groups within a dose level.

[a] One subject(322-003) in this group did not complete all imaging time periods.

3）クリアランス、代謝及び排泄

AD 患者 4 名及び認知機能が正常な被験者 5 名の計 9 名で全血中薬物動態を評価し、このうち 7 名で代謝を評価した。

本剤投与後の AD 患者及び認知機能が正常な被験者の全血中からの放射能消失曲線（減衰補正なし）を図 2.7.2.2.2.4-4 に示す。

両被験者群共に血中からの消失は速やかであり、明らかな差はなかった。

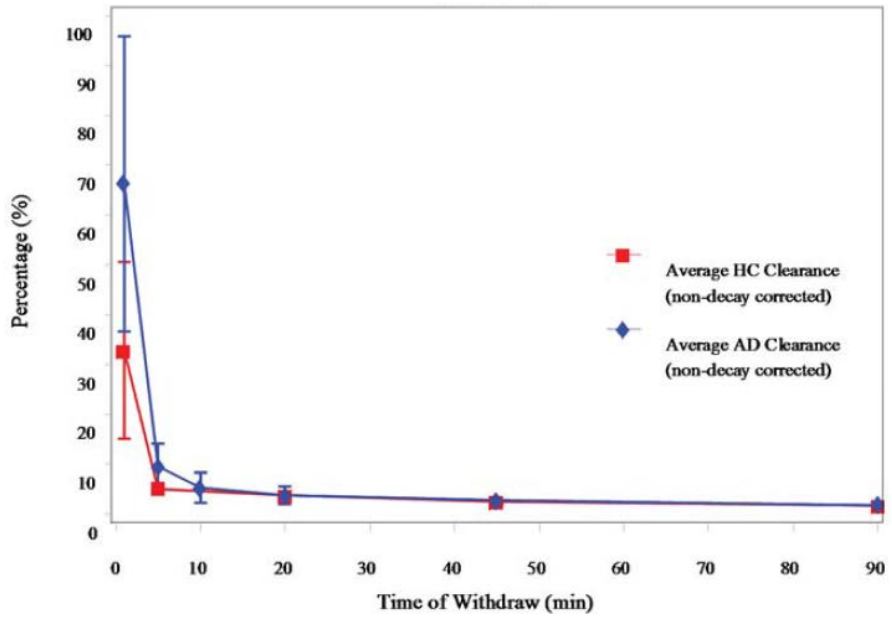


図 2.7.2.2.2.4-4　AD 患者及び認知機能が正常な被験者の全血中からの消失曲線（A03 試験）

本剤投与後の全血中放射能の経時的な推移を図 2.7.2.2.2.4-5 に示す。

本剤投与後の総放射性活性物質は循環血液中から速やかに消失し、投与後 1 分には投与量の約 50%が、投与後 5 分及び 20 分ではそれぞれ投与量の約 9%及び 4.6%が残留していた。

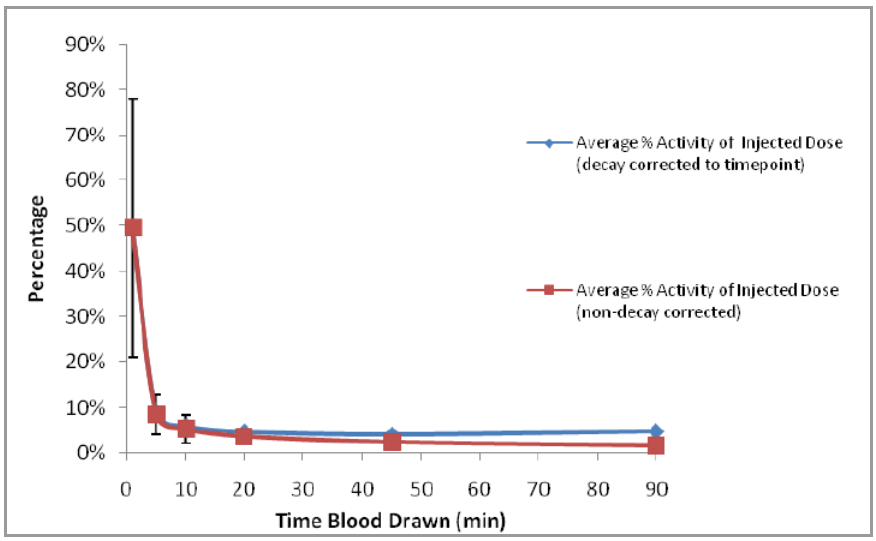


図 2.7.2.2.2.4-5　米国人の全血中放射能の経時的推移（A03 試験）

循環血中の未変化体及び代謝物の経時的な推移を図 2.7.2.2.2.4-6 に示す。

投与後 20 分の時点で、血中残留放射能は投与放射能の約 5%まで減少し、循環血中の残存放射能のほとんどは未変化体の代謝物に由来するものであった。投与後 5 分に認められた代謝物の濃度は、いずれも投与放射能と比較して低かった（2%未満）。投与後 20 分における主

要な血中残留放射性標識化合物は ^{18}F 極性代謝物（^{18}F-polar-1、投与放射能の約 1.5%）、未変化体（同約 1.2%）及び未変化体の脱メチル体（^{18}F-AV-160、同約 1.0%）であった。

投与後 90 分の尿中放射能の 86.4%は極性代謝物（^{18}F-polar-1）であった。未変化体及びその他の代謝物［極性代謝物（^{18}F-polar-2）、未変化体の脱メチル体である ^{18}F-AV-160 及び ^{18}F-AV-160 の N-アセチル体である ^{18}F-AV-267］はいずれも総放射能の 5%未満であった。

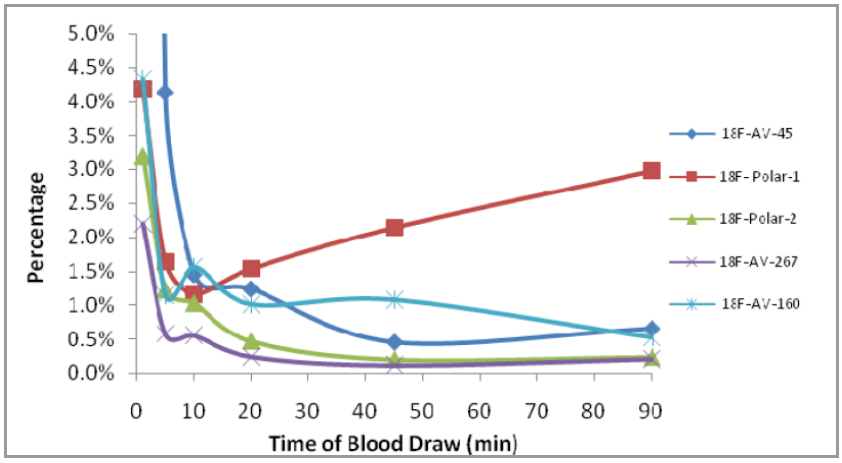


図 2.7.2.2.2.4-6　米国人の循環血中の未変化体及び代謝物の経時的推移（A03 試験）

2.7.2.2.2.5　A04 試験（米国第Ⅰ相臨床試験）

添付資料 5.3.4.1.2

米国人被験者 25 名（AD 患者 15 名、認知機能が正常な被験者 10 名）を対象として、本剤の PET 画像の反復撮像間の再現性及び投与速度の影響（SvFB 群）を評価した。本剤約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与し、約 50 分時点で連続 20 分間の撮像行った。

スキャナー不具合のため撮像されなかった AD 患者 1 名（被験者 222-011）を除く被験者 24 名（AD 患者 14 名、認知機能が正常な被験者 10 名）で 1 回目の撮像後、4 週間以内に 2 回目の撮像を行った。AD 患者 4 名（SvFB 群：遅い投与と速い投与）では、1 回目と 2 回目の投与速度を変更し、1 回目は急速投与（5 秒未満で投与、直ちにフラッシュ）、2 回目はゆっくりと投与（約 20～30 秒かけて投与、投与 10 秒後にフラッシュ）した。評価可能集団は 24 名としたが、2 回目の撮像時に評価可能な画像が得られなかった認知機能が正常な被験者 1 名（被験者 031-004）は定量的評価から除外した。PET 画像は定量的及び定性的に評価した。定量的評価では 2 回の撮像における SUVR の級内相関を評価した。定性的評価では反復撮像画像を盲検下で読影し、一致率をカッパ（κ）統計量で計算した。以下に結果の要約を示す。

登録された被験者（25 名）の被験者特性を表 2.7.2.2.2.5-1 に示す。

表 2.7.2.2.2.5-1 被験者の特性（A04 試験）

Characteristic	AD subjects N=11	SvFB AD Subjects N=4	All AD Subjects N=15	Control Subjects N=10
Sex				
Male	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)	6 (60.0%)
Female	9 (81.8%)	3 (75.0%)	12 (80.0%)	4 (40.0%)
Age (years)				
Mean（SD）	69.7（10.66）	79.0（3.56）	72.2（10.09）	44.4（5.64）
Range	56, 87	76, 84	56, 87	37, 52
Race				
Caucasian	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)	8 (80.0%)
Other	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)	2 (20.0%)
Black	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)	0
Ethnicity				
Non-Hispanic	7 (63.6%)	4 (100%)	11 (73.3%)	5 (50.0%)
Hispanic	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)	5 (50.0%)
Highest level of education				
High School	7 (63.6%)	2 (50.0%)	9 (60.0%)	5 (50.0%)
College/University	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)	4 (40.0%)
Other	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)	1 (10.0%)
MMSE				
Mean（SD）	20.4（4.97）	21.8（2.63）	20.7（4.42）	29.7（0.48）
Median	23.0	22.0	23.0	30.0
Min, Max	10, 24	19 , 24	10, 24	29, 30
ADAS-cog				
Mean（SD）	25.4（14.47）	23.0（6.48）	24.7（12.63）	5.4（3.10）
Median	19.0	23.5	21.0	5.5
Min, Max	9,55	15, 30	9, 55	1, 11

SvFB: slow vs. fast bolus

Note: Percentages were based on the number of non-missing values in each group.

1）PET 画像の定量的評価

投与後 50～70 分の小脳に対する皮質領域の SUVR を表 2.7.2.2.2.5-2 に示す。

PET 撮像の 1 回目及び 2 回目の小脳に対する皮質平均 SUVR（平均値±標準偏差）は、AD 患者でそれぞれ 1.42±0.25 及び 1.41±0.27、認知機能が正常な被験者でそれぞれ 1.00±0.06 及び 1.01±0.06 であり、撮像間で高い再現性が認められた。

AD 患者 4 名（SvFB 群）の皮質平均 SUVR（平均±標準偏差）は、速い投与速度で 1.58±0.31、遅い投与速度で 1.68±0.41 であり、本剤の投与速度は SUVR の結果に影響しなかった。

表 2.7.2.2.2.5-2　投与後 50～70 分の小脳に対する皮質領域の SUVR（A04 試験）

Brain Region	Test (mean±SD)			Retest (mean±SD)		
	AD N=10	Control N=9[a]	AD:SvFB[b] N=4	AD N=10	Control N=9[a]	AD:SvFB[b] N=4
Cortical average	1.416±0.245	1.005±0.055	1.583±0.313	1.407±0.269	1.007±0.061	1.680±0.414
Frontal cortex	1.245±0.255	0.938±0.086	1.418±0.320	1.237±0.278	0.943±0.094	1.522±0.411
Temporal cortex	1.409±0.223	0.972±0.052	1.526±0.387	1.409±0.256	0.958±0.051	1.600±0.458
Precuneus	1.626±0.336	1.085±0.071	1.800±0.278	1.616±0.350	1.083±0.082	1.906±0.414
Average Frontal cortex, temporal cortex, and precuneus	1.427±0.249	0.998±0.046	1.581±0.321	1.420±0.278	0.994±0.051	1.676±0.419
Posterior cingulate	1.508±0.277	1.023±0.103	1.691±0.261	1.491±0.285	1.023±0.118	1.782±0.415
Anterior cingulate	1.449±0.310	1.064±0.130	1.703±0.362	1.438±0.323	1.086±0.141	1.818±0.491
Parietal cortex	1.261±0.235	0.950±0.065	1.362±0.388	1.249±0.260	0.952±0.081	1.454±0.411
Occipital cortex	1.255±0.121	0.934±0.050	1.312±0.401	1.243±0.146	0.936±0.057	1.369±0.430
Average caudate	0.901±0.383	1.186±0.096	1.064±0.390	0.902±0.395	1.187±0.125	1.124±0.461
Right caudate	0.950±0.392	1.262±0.084	1.149±0.434	0.941±0.402	1.254±0.118	1.210±0.515
Left caudate	0.853±0.380	1.111±0.124	0.979±0.347	0.863±0.394	1.120±0.143	1.036±0.408
Average anterior putamen	1.343±0.242	1.179±0.078	1.636±0.319	1.362±0.271	1.178±0.102	1.733±0.370
Right anterior putamen	1.349±0.237	1.186±0.083	1.160±0.334	1.360±0.269	1.182±0.107	1.712±0.388
Left anterior putamen	1.336±0.254	1.172±0.075	1.661±0.308	1.365±0.280	1.174±0.101	1.754±0.354
Average posterior putamen	1.349±0.183	1.144±0.054	1.512±0.281	1.337±0.200	1.152±0.070	1.572±0.324
Right posterior putamen	1.331±0.184	1.121±0.053	1.472±0.300	1.314±0.204	1.126±0.075	1.536±0.346
Left posterior putamen	1.368±0.187	1.167±0.065	1.552±0.269	1.359±0.207	1.177±0.077	1.609±0.307
Average putamen	1.346±0.205	1.161±0.062	1.574±0.299	1.350±0.229	1.165±0.081	1.653±0.346
Hippocampus	0.984±0.136	1.064±0.103	1.126±0.170	0.953±0.166	1.107±0.124	1.164±0.242
Pons	1.502±0.061	1.460±0.058	1.599±0.244	1.507±0.102	1.424±0.099	1.590±0.208
Centrum semiovale	1.757±0.176	1.661±0.099	1.993±0.259	1.742±0.238	1.665±0.100	2.146±0.330

[a] Due to poor subject positioning that resulted in an incomplete brain image on the retest image day, accurate quantitative analysis for healthy control Subject 031-004 was not possible, and the subject was excluded from the SUVR-based analysis

[b] SvFB: slow vs. fast bolus

2）PET 画像の級内相関係数

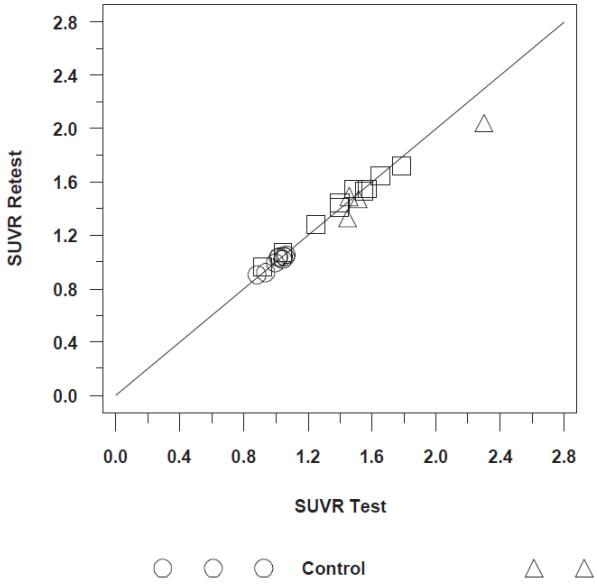
2 回の撮像における SUVR の級内相関係数（以下、ICC）について、投与後 50～70 分の小脳に対する皮質領域の SUVR の ICC を表 2.7.2.2.2.5-3、1 回目及び 2 回目の小脳に対する皮質平均の SUVR の散布図を図 2.7.2.2.2.5-1 に示す。

小脳に対する皮質平均の SUVR の ICC は、AD 患者が 0.99、認知機能が正常な被験者が 0.96 であった。小脳に対する個々の皮質領域の SUVR の ICC は、AD 患者が 0.98～0.99、認知機能が正常な被験者が 0.82～0.98 であった。

表 2.7.2.2.2.5-3　投与後 50～70 分の小脳に対する標的皮質領域の SUVR の ICC（A04 試験）

Brain Region	AD Subjects 50 to 70 minutes N=10	Control Subjects 50 to 70 minutes N=9[a]
Cortical average	0.9893	0.9574
Frotal cortex	0.9846	0.9813
Temporal cortex	0.9885	0.8205
Precuneus	0.9843	0.9016
Average frontal cortex, temporal cortex, and precuneus	0.9876	0.9125
Posterior cingulate	0.9846	0.9560
Anterior cingulate	0.9932	0.9560
Parietal cortex	0.9852	0.8827

[a] Due to poor subject positioning that resulted in an incomplete brain image on the retest image day, accurate quantitative analysis for healthy control Subject 031-004 was not possible, and the subject was excluded from the SUVR-based analyses.



The line test = retest is superimposed on the figure as a reference for agreement.
Due to poor subject positioning that resulted in an incomplete brain image on the retest image day, accurate quantitative analysis for healthy control Subject 031-004 was not possible, and the subject was excluded from the SUVR-based analyses.

図 2.7.2.2.2.5-1　1 回目及び 2 回目の小脳に対する皮質平均の SUVR の散布図（A04 試験）

3）SUVR の被験者内変動

被験者内変動は、以下の式を用いて 1 回目の SUVR（T）から 2 回目の SUVR（R）の変化率の絶対値（変動率）を用いて評価した。

変化率（%）= ((R-T) / T) ×100

投与後 50～70 分の小脳に対する皮質領域の SUVR の変動率の要約を表 2.7.2.2.2.5-4 に示す。

本剤投与後 50～70 分の撮像で、小脳に対する皮質平均の SUVR の変動率（平均値）は AD 患者が 2.4%、認知機能が正常な被験者が 1.5%であった。小脳に対する個々の皮質領域の SUVR の変動率（平均値）は AD 患者が 2.3%～3.3%、認知機能が正常な被験者が 1.4%～2.9%の範囲

であった。

表 2.7.2.2.2.5-4 投与後 50～70 分の小脳に対する皮質領域の SUVR の被験者内変動率（A04 試験）

Brain Region	AD Subjects % Difference 50 to 70 minutes N=10	Control Subjects % Difference 50 to 70 minutes N=9[a]
Cortical average	2.35 ± 1.413	1.49 ± 0.839
Frontal cortex	3.26 ± 2.196	1.38 ± 1.281
Temporal cortex	2.34 ± 1.408	2.85 ± 1.656
Precuneus	2.98 ± 2.088	2.23 ± 2.545
Average frontal cortex, temporal cortex, and precuneus	2.65 ± 1.225	1.59 ± 1.464
Posterior cingulate	2.61 ± 1.791	2.81 ± 1.813
Anterior cingulate	2.35 ± 1.452	2.89 ± 2.769
Parietal cortex	3.32 ± 1.894	2.87 ± 2.595

[a] Due to poor subject positioning that resulted in an incomplete brain image on the retest image day, accurate quantitative analysis for healthy control Subject 031-004 was not possible, and the subject was excluded from the SUVR-based analyses.

4）PET 画像の定性的評価及び半定量的評価における一致率

定性的評価として、1 回目及び 2 回目の PET 画像を盲検化で読影（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）し、解釈の一致率を κ 統計量で計算した。2 回の PET 画像の定性的評価に基づく κ 統計量の概要を表 2.7.2.2.2.5-5 に示す。

Aβ 陽性又は Aβ 陰性の分類の一致率に関する κ 統計量は、AD 患者 10 名で 0.74（95%信頼区間：0.26～1.00）、認知機能が正常な被験者 10 名で 1.00（95%信頼区間：1.00～1.00）であり、全被験者群 20 名（AD 患者 10 名、認知機能が正常な被験者 10 名）の κ 統計量は 0.89（95%信頼区間：0.69～1.00）であった。

また、盲検下でAβ集積を5段階（0～4）で評価した半定量的評価において、全被験者群20名の重み付きκ統計量は0.86（95%信頼区間：0.77～0.96）であった。

表 2.7.2.2.2.5-5　2 回の PET 画像の定性的評価に基づくκ統計量の概要（A04 試験）

Treatment Group: With AD (N=10)

Retest Brain Imaging Scan	Test Brain Imaging Scan		
	Aβ+	Aβ-	Total
Aβ+	7 (70.0%)	0	7 (70%)
Aβ-	1 (10.0%)	2 (20.0%)	3 (30%)
Total	8 (80.0%)	2 (20.0%)	10 (100.0%)
Kappa Statistic		0.7368	
95%CI		0.2648, 1.0000	

Treatment Group: Control (N=10)

Retest Brain Imaging Scan	Test Brain Imaging Scan		
	Aβ+	Aβ-	Total
Aβ+	0	0	0
Aβ-	0	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Total	0	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Kappa Statistic		1.0000	
95%CI		1.0000, 1.0000	

Treatment Group: Both With AD and Control (N=20)

Retest Brain Imaging Scan	Test Brain Imaging Scan		
	Aβ+	Aβ-	Total
Aβ+	7 (35.0%)	0	7 (35.0%)
Aβ-	1 (5.0%)	12 (60.0%)	13 (65.0%)
Total	8 (40.0%)	12 (60.0%)	20 (100.0%)
Kappa Statistic		0.8936	
95%CI		0.6915, 1.0000	

Note: The persentages are based on the number of subjects with a test and retest imaging scan.

2.7.2.2.2.6　A06 試験（米国第Ⅰ相臨床試験）

添付資料 5.3.5.3.1

A01 試験及び A03 試験から得られた PET 画像（AD 患者 18 名、認知機能が正常な被験者 23 名の計 41 名）を用いて、投与後 30～40 分（30 分画像）と投与後 50～60 分（50 分画像）の PET 画像を比較した。

各被験者の PET 画像は、臨床情報及び撮像時期を知らされていない施設とは独立した 3 名の読影者が、無作為盲検下で定性的及び半定量的に評価した。30 分画像と 50 分画像の定性的評価結果（Aβ 陽性又は Aβ 陰性、多数決ルール）及び半定量的評価結果（5 段階評価、中央値）が同様であることを確認し、各撮像時期の定性的評価及び定量的評価における読影者間信頼性（一致性）を評価した。さらに、定量的評価として、投与後 90 分までの時間放射能（SUVR）曲線を作成し、30 分画像と 50 分画像の SUVR の相関性を検討した。

30 分画像と 50 分画像の一致性について、定性的評価結果及び半定量的評価結果を要約し、κ統計量を計算した。各撮像時期の読影者間信頼性の評価には ICC を用いた。30 分画像と 50 分画像の SUVR の相関は Pearson の相関係数を用いて計算した。結果は、認知機能が正常な被験者 23 名全員（以下、Overall HV）を、50 歳未満の若年健康被験者 6 名（以下、YHV）と 50 歳以上の健康被験者 17 名（以下、HV）に分類して示した。以下に結果の要約を示す。

被験者の特性を表 2.7.2.2.2.6-1 に示す。PET 画像の定性的評価、半定量的評価及び定量的評価が実施された被験者は 41 名（AD 18 名、HV 17 名、YHV 6 名）であった。表中の Total は AD（AD 患者）と Overall HV（認知機能が正常なすべての被験者）の合計を示す。

表 2.7.2.2.2.6-1 被験者の特性（A06 試験）

	Total (N=41)	AD (N=18)	Overall HV (N=23)	HV (N=17)	YHV (N=6)
Age					
Mean	65.49	74.17	58.70	64.88	41.17
SD	15.302	9.205	15.824	13.462	4.792
Median	66.00	76.00	54.00	58.00	40.50
Min	35	55	35	50	35
Max	88	88	86	86	48
Gender					
Female	14(34.2%)	7(38.9%)	7(30.4%)	6(35.3%)	1(16.7%)
Male	27(65.9%)	11(61.1%)	16(69.6%)	11(64.7%)	5(83.3%)
MMSE					
Mean	24.49	17.78	29.74	29.76	29.67
SD	6.592	4.124	0.449	0.437	0.516
Median	29.00	18	30.00	30.00	30.00
Min	10	10	29	29	29
Max	30	24	30	30	30

1）PET 画像の定性的評価

PET 画像の定性的評価結果の要約を表 2.7.2.2.2.6-2 に示す。

3 名の読影者が盲検下で各被験者の Aβ 陽性又は Aβ 陰性を定性的に評価した結果、30 分画像と 50 分画像の評価結果は 100%一致した。κ 統計量は、いずれの臨床診断群においても 1.00 であった。

定性的評価における全被験者の ICC は、30 分画像及び 50 分画像のいずれも 0.816 であった。

表 2.7.2.2.2.6-2 PET 画像の定性的評価結果の要約（A06 試験）

	Total (N=41)	AD (N=18)	Overall HV (N=23)	HV (N=17)	YHV (N=6)
Aβ+(%)					
30 min	51.22	100.00	13.04	17.65	0.0
50 min	51.22	100.00	13.04	17.65	0.0
Agreement (%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Kappa	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Sensitivity(%)	100.00	100.00	100.00	100.00	NA
Specificity(%)	100.00	NA	100.00	100.00	100.00
Inter-Reader Reliability (ICC)[a]					
30 min	0.816	NA	0.580	0.561	NA
50 min	0.816	NA	0.730	0.792	NA

[a] Inter-reader reliability calculated using Shrout & Fleiss ICC(3,1)

NA: Not Applicable

2）PET 画像の半定量的評価

PET 画像の半定量的評価結果の要約を表 2.7.2.2.2.6-3 に示す。

3 名の読影者が盲検下で各被験者の Aβ 集積のレベルを 0～4 の 5 段階で評価し、その中央値を被験者のスコアとしたとき、全被験者の 30 分画像と 50 分画像の一致性に関する重み付き κ 統計量は 0.946 であった。半定量的評価の 30 分画像と 50 分画像の Pearson の相関係数は 0.948 であり、統計学的に有意であった（片側 P 値<0.0001）。

半定量的評価における全被験者のICCは、30分画像及び50分画像のいずれも0.812であった。

表 2.7.2.2.2.6-3　PET 画像の半定量的評価結果の要約（A06 試験）

	Total (N=41)	AD (N=18)	Overall HV (N=23)	HV (N=17)	YHV (N=6)
Weighted Kappa (30min vs. 50min)	0.946	0.268	0.958	0.978	NA
Correlation (30min vs. 50min)[a]	0.948 <0.0001	0.304 0.1120	0.961 <0.0001	0.979 <0.0001	NA
Inter-Reader Reliability(ICC)[b]					
30 min	0.812	0.436	0.528	0.560	NA
50 min	0.812	0.211	0.932	0.955	NA

[a] Results shown as Pearson Correlation Coefficient / (Prob > r under H0: Rho≤0)

[b] Inter-reader reliability calculated using Shrout & Fleiss ICC(3,1)

NA: Not Applicable

3）PET 画像の定量的評価

AD 患者及び認知機能が正常な被験者における、本剤投与後 90 分までの小脳に対する皮質平均 SUVR の経時的変化を図 2.7.2.2.2.6-1 に示す。

AD患者の皮質平均SUVRは、投与直後から投与後30分まで実質的かつ継続的な増加傾向を示した。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みられず、ほぼ一定の値で推移した。

投与後 30 分から 90 分までの間、AD 患者の皮質平均 SUVR 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。

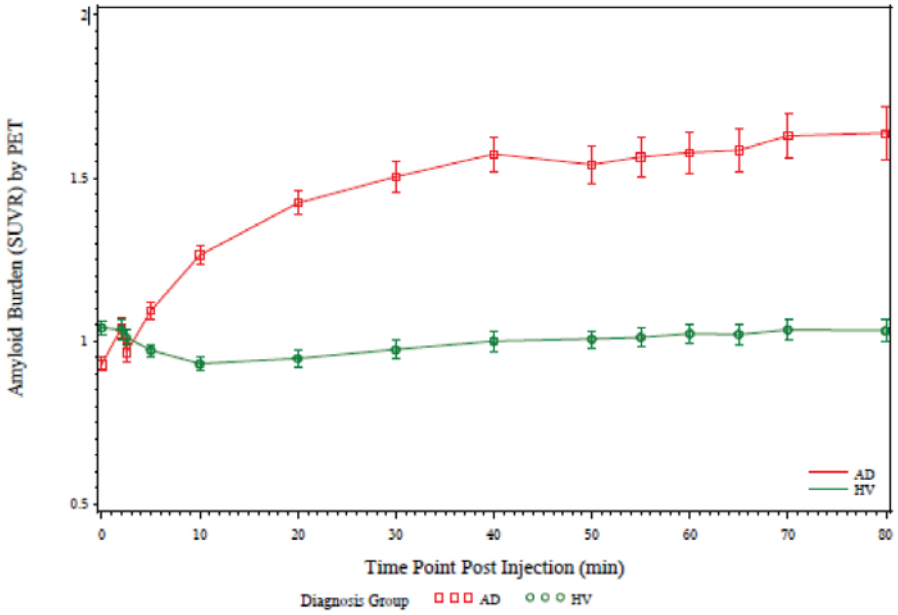


図 2.7.2.2.2.6-1　AD 患者及び認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の経時的変化（A06 試験）

30 分画像及び 50 分画像から得られた SUVR の要約を表 2.7.2.2.2.6-4 に、個々の被験者の SUVR の散布図を図 2.7.2.2.2.6-2 に示す。

全被験者、AD 患者及び全ての認知機能が正常な被験者の各群において、本剤投与後 30 分画像と 50 分画像の SUVR に統計学的に有意な相関が認められた。（Pearson の相関係数：全被験者 0.967、AD 患者 0.896、全ての認知機能が正常な被験者 0.923）

表 2.7.2.2.2.6-4　30 分画像及び 50 分画像の SUVR の要約（A06 試験）

	Total		AD		Overall HV		HV		YHV	
	30 min	50 min	30 min	50 min	30 min	50 min	30 min	50 min	30 min	50 min
SUVR										
N	41	41	18	18	23	23	17	17	6	6
Mean	1.21	1.25	1.50	1.55	0.97	1.01	0.99	1.02	0.92	0.97
SD	0.311	0.333	0.193	0.251	0.136	0.131	0.150	0.142	0.057	0.087
Median	1.08	1.09	1.52	1.52	0.94	0.97	0.94	0.97	0.93	0.99
Min	0.82	0.85	1.08	1.05	0.82	0.85	0.85	0.90	0.82	0.85
Max	1.88	2.10	1.88	2.10	1.45	1.42	1.45	1.42	0.98	1.06
Pearson	0.967		0.896		0.923		0.944		0.698	
Correction[a]	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.0674	

[a] Results shown as Pearson Correction Coefficient / (Prob > r under H0: Rho≤0)

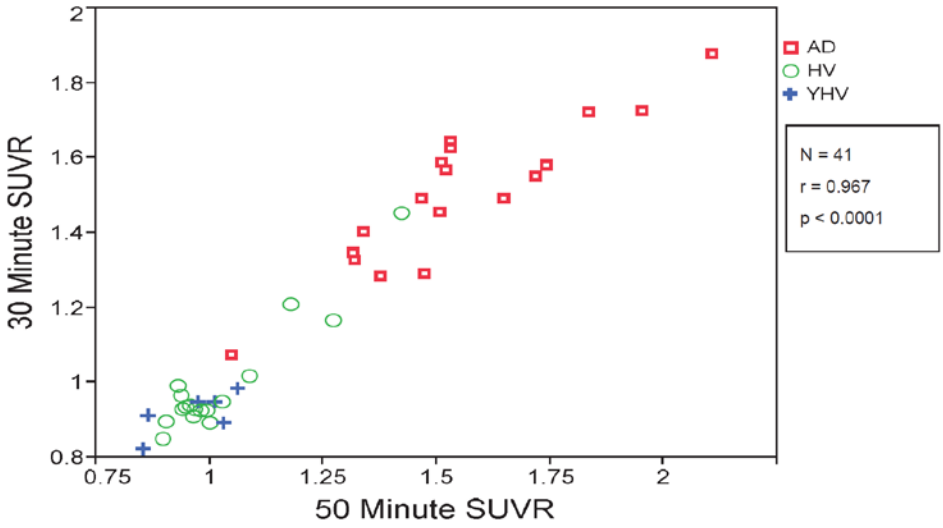


図 2.7.2.2.2.6-2　30 分画像及び 50 分間画像の SUVR の散布図（A06 試験）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト死後脳組織を用いて、Aβ に対するフロルベタピル（^{18}F）の結合特性を検討した結果、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、Aβ 凝集体に対する Kd は 3.72 nM であることが示された。さらにフロルベタピル（^{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いことが示された。

2.7.2.3.2　薬物動態及び被ばく線量

2.7.2.3.2.1　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の排泄が認められた。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 2.7.2.3.2.1-1）

米国人で実施された A02 試験の結果も同様であった。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示された。

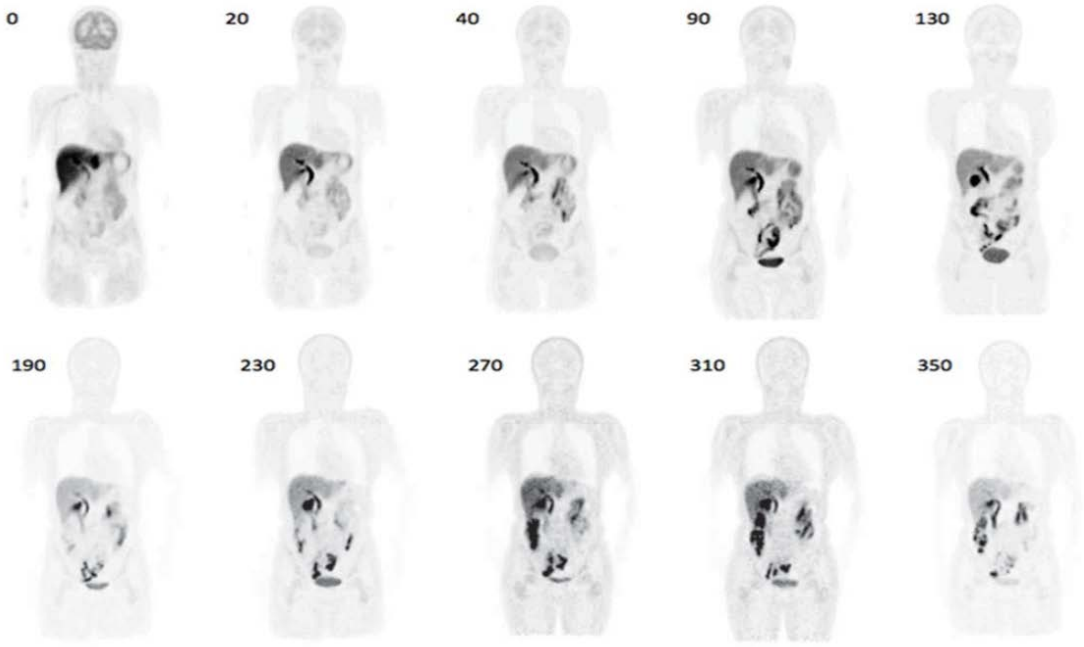


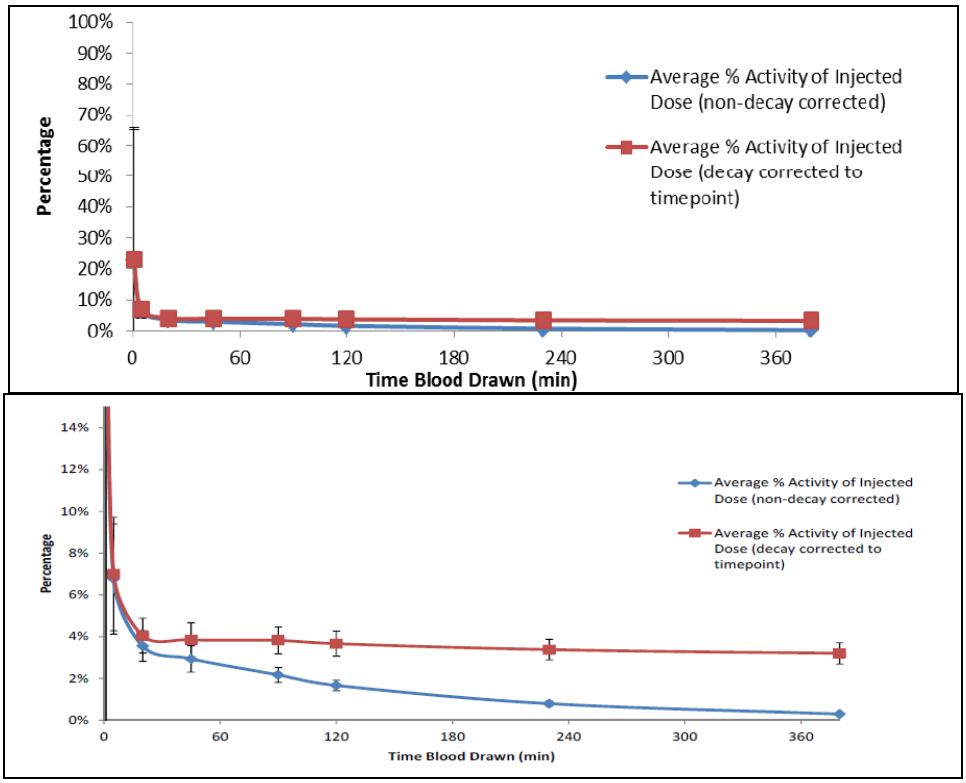
図 2.7.2.3.2.1-1 日本人の代表的被験者の全身 PET 画像（J02 試験）

2.7.2.3.2.2 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 2.7.2.3.2.2-1）。投与後 20 分の血中残留放射能の大部分は代謝物であり、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。

静脈内投与されたフロルベタピル（^{18}F）は、循環系からの迅速な除去と急速な代謝により、血中から速やかに消失した。この血中からの速やかな消失は、脳内への急速な取り込みと速やかな排出、投与後早期からの肝臓、胆嚢及び消化管への集積などと密接に関連していると考えられた。

血中に認められた放射性代謝物については、主要な放射性代謝物である極性の^{18}F代謝物は脳内に取り込まれにくいと考えられること、^{18}F-AV-160及び^{18}F-AV-267はAβに対する結合親和性が未変化体と比較して弱く、いずれの代謝物に血中放射能濃度が低かったこと（投与後20分で投与放射能の2%未満）、さらに投与直後に脳内に取り込まれた放射能は速やかに排出されていることを考慮すると、PET画像にはほとんど影響を及ぼさないものと考えられた。



[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 2.7.2.3.2.2-1　日本人の全血中放射能の経時的推移（J02 試験）

米国のA03試験では、認知機能が正常な被験者とAD患者の両被験者群とも血中からの消失は速やかで、明らかな差がないことが示された。静脈内投与された放射能は、血中から速やかに消失し、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50%、約9%及び4.6%であった。投与後20分の血中残留放射能のほとんどは代謝物であり、主要な放射性化合物は未変化体（投与放射能の約1.2%）、極性の^{18}F代謝物（約1.5%）及び未変化体の脱メチル体である^{18}F-AV-160（約1.0%）であった。投与後90分の尿中放射能の86.4%は極性代謝物（^{18}F-polar-1）であり、未変化体及びその他の代謝物はいずれも5%未満であった。

米国の A01 試験で測定された尿中排泄率は、投与後 200 分時点で投与放射能の 17%であり、その 95%は極性代謝物であった。

米国の 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、フロルベタピル（^{18}F）は血中から速やかに消失することが確認された。

2.7.2.3.2.3　被ばく線量

日本人健康被験者及び米国人健康被験者に本剤約 370 MBq を単回静脈内投与したときの被ばく線量の比較表を表 2.7.2.3.2.3-1 に示す。

日本の J02 試験において、被ばく線量が最も高い臓器は、米国の A02 試験と同様、胆嚢壁であった。J02 試験及び A02 試験の胆嚢壁の被ばく線量（平均±標準偏差）は、50 kg モデル

でそれぞれ 0.310±0.192 mSv/MBq 及び 0.165±0.0876 mSv/MBq、70 kg モデルでそれぞれ 0.268±0.167 mSv/MBq 及び 0.143±0.0802 mSv/MBq であり、A02 試験に比べ J02 試験の方がやや高かった。

J02 試験で、胆嚢壁以外で高い被ばく線量が認められた臓器は、膀胱壁、骨形成原細胞及び肝臓であったが、これらの臓器の被ばく線量は胆嚢壁の 5 分の 1 以下であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。一方、A02 試験では、モデルにより違いがあるものの、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、胆嚢壁及び膀胱壁の被ばく線量の平均値は J02 試験でやや高く、肝臓、上部大腸壁、下部大腸壁及び小腸は J02 試験でやや低いという結果であったが、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。

J02試験及びA02試験で算出された全身実効線量（平均±標準偏差）は、50 kgモデルでそれぞれ0.0207±0.00266 mSv/MBq及び0.0237±0.00550 mSv/MBq、70 kgモデルでそれぞれ0.0149±0.00198 mSv/MBq及び0.0186±0.00426 mSv/MBqであり、ほぼ同程度の値であった。

J02 試験及び A02 試験共に、被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であり、J02 試験の全身実効線量は A02 試験の全身実効線量平均値の 35%を超えて高くはなかった。一部の臓器（消化管、膀胱）で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示された。

表 2.7.2.3.2.3-1　日本人と米国人の推定被ばく線量（J02 試験、A02 試験）

Organ	50-kg model				70-kg model			
	J02 (N =6)		A02 (N =9)		J02 (N =6)		A02 (N =9)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Adrenals	1.86E-02	9.90E-04	1.75E-02	1.65E-03	1.32-E02	6.85E-04	1.36E-02	1.30E-03
Brain	1.79E-02	2.34E-03	1.33E-02	2.51E-03	1.57-E02	2.07E-03	1.00E-02	1.86E-03
Breasts	1.08E-02	1.23E-03	8.17E-03	1.22E-03	7.59E-03	8.43E-04	6.23E-03	8.62E-04
Gallbladder wall	3.10E-01	1.92E-01	1.65E-01	8.76E-02	2.68E-01	1.67E-01	1.43E-01	8.02E-02
Heart wall	2.47E-02	4.53E-03	1.72E-02	2.06E-03	1.71E-02	3.16E-03	1.27E-02	1.86E-03
Kidneys	2.37E-02	3.93E-03	1.67E-02	1.45E-03	1.77E-02	2.91E-03	1.30E-02	1.11E-03
LLI wall	2.10E-02	2.45E-03	3.19E-02	1.09E-02	1.61E-02	1.78E-03	2.78E-02	1.02E-02
Liver	4.56E-02	2.49E-02	8.59E-02	2.94E-02	3.13E-02	1.69E-02	6.44E-02	2.21E-02
Lungs	1.27E-02	8.85E-04	1.10E-02	9.93E-04	8.44E-03	5.16E-04	8.52E-03	8.01E-04
Muscle	1.36E-02	9.89E-04	1.11E-02	1.06E-03	9.87E-03	7.23E-04	8.62E-03	7.59E-04
Osteogenic cells	4.93E-02	5.75E-03	4.01E-02	4.90E-03	3.27E-02	3.77E-03	2.76E-02	3.71E-03
Ovaries	1.94E-02	8.80E-04	2.20E-02	5.15E-03	1.39E-02	7.27E-04	1.76E-02	4.32E-03
Pancreas	2.05E-02	1.88E-03	1.90E-02	2.91E-03	1.50E-02	1.51E-03	1.44E-02	1.35E-03
Red marrow	2.21E-02	1.82E-03	1.96E-02	2.24E-03	1.55E-02	1.18E-03	1.43E-02	1.76E-03
Skin	9.93E-03	1.13E-03	7.75E-03	1.11E-03	7.30E-03	8.23E-04	5.92E-03	8.06E-04
Small intestine	3.64E-02	6.68E-03	7.10E-02	3.09E-02	2.69E-02	5.06E-03	6.55E-02	2.96E-02
Spleen	1.51E-02	1.34E-03	1.19E-02	2.21E-03	1.05E-02	1.05E-03	8.90E-03	9.80E-04
Stomach wall	1.65E-02	9.91E-04	2.24E-02	2.31E-02	1.20E-02	6.89E-04	1.17E-02	8.99E-04
Testes	1.28E-02	1.18E-03	8.84E-03	1.70E-03	9.13E-03	9.10E-04	6.81E-03	1.29E-03
Thymus	1.33E-02	1.76E-03	9.44E-03	1.64E-03	9.31E-03	1.25E-03	7.26E-03	1.21E-03
Thyroid	1.30E-02	2.03E-03	8.79E-03	1.90E-03	9.22E-03	1.43E-03	6.75E-03	1.43E-03
Total body	1.61E-02	4.68E-04	1.50E-02	1.14E-03	1.17E-02	3.20E-04	1.16E-02	9.43E-04
ULI wall	3.97E-02	8.05E-03	7.52E-02	3.99E-02	2.99E-02	6.11E-03	7.44E-02	3.42E-02
Urinary bladder wall	5.78E-02	3.64E-02	3.10E-02	1.25E-02	4.42E-02	2.76E-02	2.71E-02	1.17E-02
Uterus	1.99E-02	1.57E-03	1.97E-02	3.84E-03	1.46E-02	1.23E-03	1.56E-02	3.19E-03
Effective dose	**2.07E-02**	**2.66E-03**	**2.37E-02**	**5.50E-03**	**1.49E-02**	**1.98E-03**	**1.86E-02**	**4.26E-03**

J02 = Study ^{18}F-AV-45-J02, A02 = Study ^{18}F-AV-45-A02, LLI = lower large intestine; ULI = upper large intestine
Radiation dose values measured in mSv/MBq.

2.7.2.3.2.4　脳内分布及び経時的推移

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。

A01試験において、AD患者の投与後50～60分のPET画像で、前頭皮質、側頭皮質及び楔前部領域（アミロイド沈着が高いと予測される領域）にフロルベタピル（^{18}F）の集積が見られた。一方、認知機能が正常な被験者ではこれらの領域の集積はわずかであった。この時点で、小脳（アミロイド沈着がないとされる領域）への集積は、AD患者及び認知機能が正常な被験者とも、ほぼ消失していた。AD患者の皮質領域の時間放射能曲線は、小脳の時間放射能曲線よりも高値で推移し、その差は投与後30分以降に大きくなった。一方、認知機能が正常な被験者では、皮質領域と小脳の放射能時間曲線は同様な推移を示した。投与後50～60分の小脳に対する皮質平均のSUVRは、AD患者で1.665 ± 0.175、認知機能が正常な被験者で1.246 ± 0.177

であった。

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 分付近から明確に分離したが、認知機能が正常な被験者ではこのような分離はみられなかった。投与後 30 分までに、皮質領域と小脳の時間放射能曲線は漸近線に接近し、投与後 30～80 分の間、皮質領域と小脳の SUV の比（SUVR）はほとんど変化しなかった。投与後 50～60 分の PET 画像から得られた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 試験において、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 分まで継続的に増加し、それ以降、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 2.7.2.2.2.6-1 参照）。投与後 30 分以降、視覚的にも定量的にも、AD 患者と認知機能が正常な被験者を明確に区別できるようになり、投与後 30～90 分の間、AD 患者と認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の比は安定し、ほぼ一定の値となった。さらに、投与 30～40 分後と投与 50～60 分後の PET 画像を比較した結果、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、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。

2.7.2.3.3 日本人と米国人の薬物動態及び被ばく線量の類似性

2.7.2.3.3.1 全身体内分布の類似性

本剤投与後の全身体内分布について、日本の J02 試験と米国の A02 試験の成績を比較した結果、両試験とも、一連の PET 画像から、フロルベタピル（^{18}F）は速やかに全身に分布し、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。放射能は胆嚢及び消化管を通じて排泄され、膀胱にもわずかな排泄が見られた。また、脳には急速に取り込まれ、速やかに排出された。

以上より、本剤の日本人と米国人の全身体内分布は類似しており、日本人においても脳に急速に分布し、早期に消失することが示された。

2.7.2.3.3.2 血中クリアランスの類似性

本剤投与後の血中クリアランスについて、日本の J02 試験と米国の A03 試験の成績を比較した結果、日本人及び米国人の投与後 5 分の血中残留放射能はそれぞれ投与量の 6.7%及び約 9%、投与後 20 分ではそれぞれ投与量の 3.9%及び 4.6%であった。投与後 20 分の血中放射能の大部分はフロルベタピル（^{18}F）の代謝物であり、フロルベタピル（^{18}F）は血中から速やかに消失した。

以上より、米国人と同様に日本人においても、投与後 20 分以内に投与放射能の 90%以上が血中から消失し、血中クリアランスは類似していることが示された。

2.7.2.3.3.3 被ばく線量の類似性

本剤 370MBq 投与時の被ばく線量について、日本の J02 試験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 であった。一方、米国の A02 試験の全身実効線量平均値は 50 kg モデルで 0.0237 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0186 mSv/MBq であった。

両試験とも被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であった。胆嚢壁以外で被ばく線量の高い臓器は、J02 試験では膀胱壁、骨形成原細胞、肝臓であったが、いずれも胆嚢壁の 5 分の 1 以下の線量であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。A02 試験ではモデルによって異なるが、概して、肝臓、上部大腸壁、小腸の被ばく線量が高かった。個々の臓器でみると、胆嚢及び膀胱壁の被ばく線量の平均値は日本人でやや高く、肝臓、上部大腸壁、下部大腸壁及び小腸は日本人でやや低いという結果であった。

以上より、日本人の全身実効線量平均値は米国人の全身実効線量平均値の 35%を超えて高くはなく、被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であることが示された。食事の有無や排尿の頻度・タイミングで影響を受けやすい一部臓器（消化管、膀胱）の被ばく線量に差が見られたものの、全体として臓器被ばくのパターンは類似しており、日本人と米国人の被ばく線量に、臨床的に意義のある違いはないと考えられた。

2.7.2.3.4 投与量に関する情報

2.7.2.3.4.1 用量反応試験（A03 試験）

米国の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、定性的（視覚的）評価において、PET画像の品質評価は、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。画像品質の5段階評価（5=優良、1=不良）で3以上と判定されたPET画像は、111 MBq投与群で9名中7名（77.8%）、370 MBq投与群では11名中11名（100%）であった。Aβ蓄積レベルの評価は、両投与群で同等の結果であった。脳内局所（前頭皮質、側頭皮質及び楔前部）の評価により、AD患者においてAβ蓄積レベルが高いと判定されたのは、111 MBq投与群で60～100%、370 MBq投与群で50～100%、認知機能が正常な被験者においてAβ蓄積レベルが低い又はなしと判定されたのは、111 MBq投与群で75～100%、370 MBq投与群で71～100%であった。被験者のAβ陽性又はAβ陰性の分類では、両投与群とも、AD患者は全てAβ陽性に分類され、認知機能が正常な被験者は全てAβ陰性に分類された。

定量的評価の 370 MBq 投与群と 111 MBq 投与群の結果は類似していた。AD 患者での皮質領域と小脳の時間放射能曲線は、いずれの投与群においても、投与後 15 分付近から明確な分離が見られたが、認知機能が正常な被験者では分離が認められなかった。投与後 50～60 分の PET 画像の小脳に対する皮質領域の平均 SUVR は、111 MBq 投与群と 370MBq 投与群でほぼ同等であり、認知機能が正常な被験者よりも AD 患者の方が一貫して高かった。111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の皮質平均 SUVR（平均±標準偏差）は、AD 患者がそれぞれ 1.781±0.217 及び 1.658±0.288、認知機能が正常な被験者がそれぞれ 0.968±0.050 及び 0.988±0.093 であった。

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、PET 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。

2.7.2.3.4.2 被ばく線量測定試験（J02 試験）

国内 J02 試験において、日本人の健康被験者で算出された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 であり、370 MBq 投与時ではそれぞれ約 7.7 mSv、約 5.5 mSv と評価された。

日本人で評価された全身実効線量は、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）（^{18}F-FDG）の 0.019 mSv/MBq（370 MBq 投与時で約 7.0 mSv）とほぼ同じレベルであり [2)]、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。

2.7.2.3.4.3 まとめ

米国 A03 試験で、111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の PET 画像を定性的及び定量的に評価した結果、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 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。

日本人に本剤 370MBq 投与したときの全身実効線量は、本邦既承認の PET 薬剤（^{18}F-FDG）とほぼ同じレベルであり、臨床使用において特段の懸念はないと判断された。

2.7.2.3.5 撮像時期に関する情報

2.7.2.3.5.1 脳内分布及び経時的推移（A01 試験、A03 試験、A06 試験）

米国の A01 試験、A03 試験及びそれらの画像評価試験である A06 試験において、AD 患者及び認知機能が正常な被験者のフロルベタピル（^{18}F）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、AD 患者の投与後 50～60 分の PET 画像では、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）にフロルベタピル（^{18}F）の集積が見られたが、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 患者及び認知機能が正常な被験者とも、ほぼ消失していた。AD 患者の小脳に対する皮質領域の比（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。

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 分の間、皮質領域と小脳の SUV の比（皮質領域の SUVR）はほぼ一定の値となった。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。

A06 試験において、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

者では、投与直後からわずかな変化しか見られなかった。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 2.7.2.2.2.6-1 参照)

2.7.2.3.5.2 30 分画像と 50 分画像の比較試験（A06 試験）

A06 試験において、本剤投与後 30 分から 10 分間撮像の PET 画像（30 分画像）と投与後 50 分から 10 分間撮像の PET 画像（50 分画像）の一致性について検討した結果、定性的評価では全被験者の評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）は 100%一致し、κ 統計量は 1.00 であった。半定量的評価（5 段階スコア、中央値）での全被験者の重み付き κ 統計量は 0.946、相関係数は 0.948 であった（片側 p 値<0.0001）。30 分画像及び 50 分画像の読影者間信頼性に関しては、定性的評価における全被験者対象の級内相関係数（ICC）はいずれも 0.816、半定量的評価における全被験者対象の ICC はいずれも 0.812 であった。さらに、定量的評価についても、30 分画像と 50 分画像の SUVR には高い相関が認められた（Pearson 相関係数：全被験者 0.967、AD 患者 0.896、全ての認知機能が正常な被験者 0.923、いずれも P<0.0001）。

2.7.2.3.5.3 まとめ

米国の A01 試験、A03 試験及びそれらの画像評価試験である A06 試験において、本剤の脳内分布とその経時的推移を検討した結果、AD 患者の皮質領域の時間放射能曲線は、投与後 15 分付近から小脳とは明確に分離し、その差は投与後 30 分以降に大きくなった。AD 患者の小脳に対する皮質平均の SUVR（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たが、認知機能が正常な被験者では投与直後からわずかな変化しか見られなかった。投与後 30 分から 90 分まで、AD 患者と認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の比は安定し、AD 患者と認知機能が正常な被験者を明確に区別できることが示された。

さらに A06 試験において、30 分画像（投与 30 分後から 10 分間撮像）と 50 分画像（投与 50 分後から 10 分間撮像）を比較した結果、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、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。

以上より、本剤の PET 撮像は、投与後 30～50 分からの 10 分間撮像が適切であると考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし

2.7.2.5 付録

なし

(最終ページ)

アミヴィッド静注

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

2.7.3 目次

略号一覧....4

専門用語一覧....5

化合物一覧....5

2.7.3 臨床的有効性の概要....6
2.7.3.1 背景及び概観....6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験....6
2.7.3.1.2 試験デザインの概略....7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....15
2.7.3.2.1 J05 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験）....15
2.7.3.2.2 A05 試験（米国第Ⅱ相臨床試験）....21
2.7.3.2.3 A07 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）....40
2.7.3.2.4 A16 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）....45
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....49
2.7.3.3.1 試験対象集団....49
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較....57
2.7.3.4 部分集団における結果の比較....67
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報....67
2.7.3.5.1 用法・用量....67
2.7.3.5.2 投与量....67
2.7.3.5.3 撮像時期....68
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性....69
2.7.3.7 付録....69

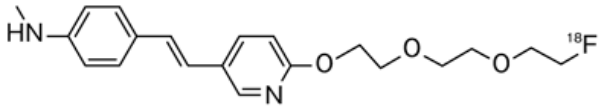
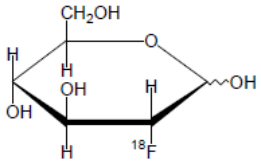
略号一覧

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
ADAS	Alzheimer’s Disease Assessment Scale	アルツハイマー病評価尺度
ADAS-Cog	Alzheimer’s Disease Assessment Scale -Cognitive Subscale	アルツハイマー病評価尺度 －認知下位尺度
ADCS-ADL	Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory	アルツハイマー病共同研究－ 日常生活動作目録
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポタンパク質 E
CDR	Clinical Dementia Rate	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
CN	cognitively normal	認知機能正常
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DSS	Digit-Symbol Substitution	―
GDS	Geriatric Depression Scale	高齢者用うつ尺度
HC	Healthy Controls	健康被験者（認知機能が正常な被験者）
HDS-R	―	改訂版長谷川式簡易知能評価スケール
IHC	Immunohistochemistry staining	免疫組織染色
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知機能障害
MMSE	Mini-Mental State Examination	―
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	陽電子放出断層撮影
PPV	Positive Predictive Value	陽性適中率
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差

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
Ki	阻害定数、inhibition 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) ^{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
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

2.7.3 臨床的有効性の概要

本項には、国内外の臨床試験から得られたアミヴィッド静注（以下、本剤）の有効性に関する成績の概要を示した。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 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 画像所見は類似しており、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 2.7.3.1.1-1 に示す。

国内で実施した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（J05 試験）、米国で実施した第Ⅱ相臨床試験（A05 試験）及び第Ⅲ相臨床試験（A07 試験）とその追跡調査試験（A16 試験：A07 試験の剖検コホートの追跡）を評価資料とした。

表 2.7.3.1.1-1 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アルツハイマー病（AD）患者、軽度認知機能障害（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。臨床診断群別の PET 画像所見を日本人と米国人で比較し、PET 画像の評価結果と Aβ 沈着の既知の危険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、本剤の有効性評価の主要な試験である。これらの試験の主要な評価項目は、本剤 PET 画像の剖検脳の組織病理で確認された真の Aβ レベルとの相関、及び Aβ 病理検出の診断能（感度、特異度）であり、次の仮説が評価された。

- 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（以下、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%、$\rho > 0$）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 試験で行われた。A07 試験の剖検コホートで、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、特異度コホート（Aβ 病理がないことが期待される若年健康被験者）で、特異度が評価された。最終的な診断能の評価は、A16 試験で、PET 画像の定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性の 2 値視覚読影）を用いて行われ、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。

2.7.3.1.2 試験デザインの概略

本剤の有効性評価のため、本剤の PET 画像は以下の 3 種類の方法により評価された。有効性評価試験において、これらの画像評価法は共通であり、評価された PET 画像は全て本剤 370 MBq を単回静脈内投与し投与 50 分後から 10 分間撮像により得られた画像であった。

（1） 定性的評価（視覚的読影）：Aβ 陽性又は Aβ 陰性
複数の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し、Aβ 陽性又は Aβ 陰性のいずれかに分類した。読影者の評価が不一致であった場合は、多数決による結果を被験者の最終評価とした。

（2）半定量的評価（視覚的読影）：0～4 の 5 段階評価
複数の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し、Aβ 集積のレベルを 0（Aβ なし）～4（高レベルの Aβ）の 5 段階で評価した。各読影者の評価スコアの中央値を被験者の最終評価とした。

（3） 定量的評価：皮質領域の標準取り込み率の比（SUVR）
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皮質 6 領域、並びに皮質平均（皮質 6 領域全体の平均）を標的皮質領域とし、これらの領域の標準取り込み率（SUV）と基準領域である小脳の標準取り込み率（SUV）の比として算出した。
標的皮質領域の SUVR = 標的皮質領域の SUV / 小脳の SUV

本剤の有効性評価に用いた国内の 1 試験（J05 試験）及び米国の 3 試験（A05 試験、A07 試験及び A16 試験）の試験デザインの概略を以下に示す。

2.7.3.1.2.1 J05 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験）

本試験は、日本の3施設で実施された第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検、並行群間比較試験である。日本人のAD患者、MCI患者及び認知機能が正常な被験者において、本剤投与後のPET画像の特性を評価することが目的であった。認知機能に障害のあるAD患者及びMCI患者に加え、認知機能が正常な被験者を対象に含めることにより、Aβ病理のスペクトル全体で本剤のバイオマーカーとしての評価が可能となる。

試験デザインは、米国で実施されたA05試験との比較を行うという観点から、総合機構のAV-45医薬品第 I 相試験開始前相談（受付番号：#[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を踏まえ、A05試験と同様のデザインとした。

AD患者、MCI患者及び認知機能が正常な被験者の主な選択基準を以下に示す。

- AD 患者： National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association（NINCDS/ADRDA）基準により Probable AD と判断され、スクリーニング時において Mini-Mental State Examination（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 Clinical Dementia Rate（CDR）が 0.5 かつ MMSE が 24 を超える 50 歳以上の患者
- 認知機能が正常な被験者： MMSE が 29 以上で病歴及びスクリーニング時点の心理検査バッテリーにより認知機能が正常である 50 歳以上の者

目標症例数の45名（AD患者15名、MCI患者15名、認知機能が正常な被験者15名）は、次のように設定した。本試験ではPET画像の定性的評価及び定量的評価の結果について、臨床診断群ごとの比較を計画していた。A05試験ではAD患者群の75.6%、及び認知機能が正常な被験者群の14.1%がAβ陽性と判定されており、本治験においてもそれぞれの群のAβ陽性の判定率がA05試験と同じであると仮定すると、有意水準両側5%で、Fisherの直接確率計算を用いて比較したとき、各群10名の場合は67%、15名の場合は89%の検出力で差が検出される。したがって、各群15名程度で、定性的評価及び定量的評価のいずれの群間比較も可能であると判断した。本剤の投与量は、米国臨床試験データに基づいて設定された370 MBq（10 mCi）を選択した。

日本人被験者 48 名（AD 患者 15 名、MCI 患者 15 名、認知機能が正常な被験者 18 名）

が登録された。本剤約 370MBq が単回静脈内投与され、投与後約 50 分から 10 分間の PET 撮像を行った。被験者の PET 画像は、訓練を受けた米国の 5 名の読影者（放射線又は核医学専門医）の盲検下読影による定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）、及び定量的評価（SUVR）により評価した。有効性の評価可能集団は 48 名（AD 患者 15 名、MCI 患者 15 名、認知機能が正常な被験者 18 名）であった。

有効性の主な評価項目は、PET 画像の臨床診断群別の定性的評価（Aβ 陽性の割合）及び定量的評価（皮質領域の SUVR）、PET 画像の定性的評価の読影者間一致性であった。PET 画像の定性的及び定量的評価について、年齢、性別及びアポリポタンパク質 E（ApoE）遺伝子型の分類に基づいてサブグループ解析を実施した。

2.7.3.1.2.2 A05 試験（米国第Ⅱ相臨床試験）

本試験は、米国の 24 施設で実施された第Ⅱ相、多施設共同、評価者盲検、並行群間比較試験である。米国人の AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者において、本剤投与後の PET 画像の特性を評価することが目的であった。

目標症例数は 180 名（AD 患者 40 名、MCI 患者 60 名、認知機能が正常な被験者 80 名）であった。主な選択基準を以下に示す。

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

米国人被験者 184 名（AD 患者 45 名、MCI 患者 60 名、認知機能が正常な被験者 79 名）が登録された。本剤約 370 MBq が単回静脈内投与され、投与後約 50 分から 10 分間の PET 撮像を行った。各被験者の PET 画像は、3 名の読影者の盲検下読影による定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）及び半定量的評価（0～4 の 5 段階評価）と、定量的評価（皮質領域の SUVR）により評価した。有効性の評価可能集団は、スキャナーに伴う技術的問題により PET 撮像が行われなかった 1 名を除く 183 名（AD 患者 45 名、MCI 患者 60 名、認知機能が正常な被験者 78 名）であった。

有効性の主な評価項目は、PET 画像の臨床診断群別の定性的評価（Aβ 陽性の割合）及び定量的評価（皮質領域の SUVR）、PET 画像の評価（3 種類の評価結果間の相関）であった。さらに PET 画像の評価結果と年齢、ApoE 遺伝子型、認知機能検査結果との関連を検討し、認知機能検査を目的変数とし年齢、教育、ApoE 遺伝子型及び PET 画像評価結果を説明変数とする多変量解析も実施した。

2.7.3.1.2.3 A07 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）

本試験は、米国の 25 施設で実施された第Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検試験であり、剖検コホートと特異度コホートの 2 つの試験から構成された。

それぞれの試験の主要評価項目は、1）剖検コホートにおける本剤 PET 画像の Aβ 蓄積の測定値と剖検時に測定した Aβ 沈着の真のレベルとの相関［相関解析］、2）特異度コホートで期待される Aβ 病理の欠如を正確に検出する本剤 PET 画像の特異度［特異度解析］であり、次の 2 つの仮説が評価された。

1）主要仮説 1：剖検コホートにおける相関解析
PET 画像による Aβ 集積の半定量的評価結果と剖検時に免疫染色法で定量的に測定した皮質の Aβ 沈着との間に統計学的に有意な相関（ρ>0）がある。
主要解析では Spearman の順位相関係数を算出し、相関の有意性の検定には、Spearman の順位相関係数（有意水準片側 5%、ρ> 0）を用いる。

2）主要仮説 2：特異度コホートにおける特異度解析
若年健康被験者における PET 画像の特異度が 90%以上である。つまり、特異度コホートの被験者の 90%以上で PET 画像が陰性と判定される。（被験者 40 名のときの 95%信頼区間は 80%から 98%と算出される）
主要解析では、PET 画像の定性的評価における Aβ 陰性の被験者数とその割合及び 95%信頼区間を求める。

以下に、それぞれのコホートの試験デザインの概略を示す。

1）主要仮説 1：剖検コホートにおける相関解析

剖検コホートは、剖検時に多様な Aβ 病理（Aβ 凝集体なしから高密度まで）が期待される被験者集団であり、正常な認知機能から高度の認知症まで様々な認知状態の被験者が登録された。

主な選択基準を以下に示す。目標症例数は評価可能被験者数として 29 名であった。

- 治験責任医師によって余命 6 ヵ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
- 登録される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者

米国人被験者 152 名（AD 患者 56 名、MCI 患者 25 名、他の認知障害がある被験者 21 名、健康被験者 50 名）が登録され、本剤約 370 MBq が単回静脈内投与された。投与後約 50 分から 10 分間の PET 撮像を行い、152 名中 147 名で評価可能な画像が得られた。試験終了時まで 110 名が生存し、37 名が死亡した。この 37 名のうち、同意を撤回した 2 名を除く 35 名で PET 撮像から 1 年以内に剖検が行われた。剖検を行った最初の 6 名をフロントランナーとして試験方法確定のための中間解析を実施した。その結果、主要仮説 1 を評価するにあたり、フロント

ランナーを除く 29 名で十分と判断されたため、この 29 名を相関解析の主要解析集団とした。フロントランナーを含めた 35 名を副次解析集団とした。

剖検コホートの PET 画像は、3 名の読影者の盲検下読影による半定量的評価（5 段階スコア）と定量的評価（SUVR）により評価した。剖検脳の Aβ 沈着レベルは、臨床情報、画像データ及び読影結果を盲検化された神経病理学者が、抗アミロイド抗体を用いた定量的免疫組織染色法により測定した。

2）主要仮説 2：特異度コホートにおける特異度解析

特異度コホートは、Aβ 病理がないことが期待される被験者集団であり、認知機能が正常で AD の既知のリスクファクターがない若年健康被験者が対象であった。

主な選択基準を以下に示す。目標症例数は評価可能被験者数として 40 名であった。

- 認知機能が正常で神経学的に健康な 18 歳以上 40 歳以下の者
- AD に関する既知のリスクファクターがない者
- ウェクスラー記憶検査の論理記憶Ⅰ及びⅡで年齢に適合した範囲の成績の者

米国人被験者 74 名（全て若年健康被験者）が登録され、本剤約 370 MBq が単回静脈内投与された。投与後約 50 分から 10 分間の PET 撮像を行い、74 名全員で評価可能な画像が得られた。この 74 名のうち、非 ApoEε-4 保因者であることが確認された 47 名を特異度解析の主要解析集団とし、74 名全員を副次解析集団とした。

特異度コホートの PET 画像は、剖検コホートで Aβ 陽性（半定量的評価スコア中央値が 2 以上）と判定された PET 画像と混合したうえで、剖検コホートの読影者とは別の 3 名の読影者の無作為盲検下読影による定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）と定量的評価（SUVR）により評価した。

A07 試験全体（剖検コホート及び特異度コホート）のフロー図を、図 2.7.3.1.2.3-1 に示す。

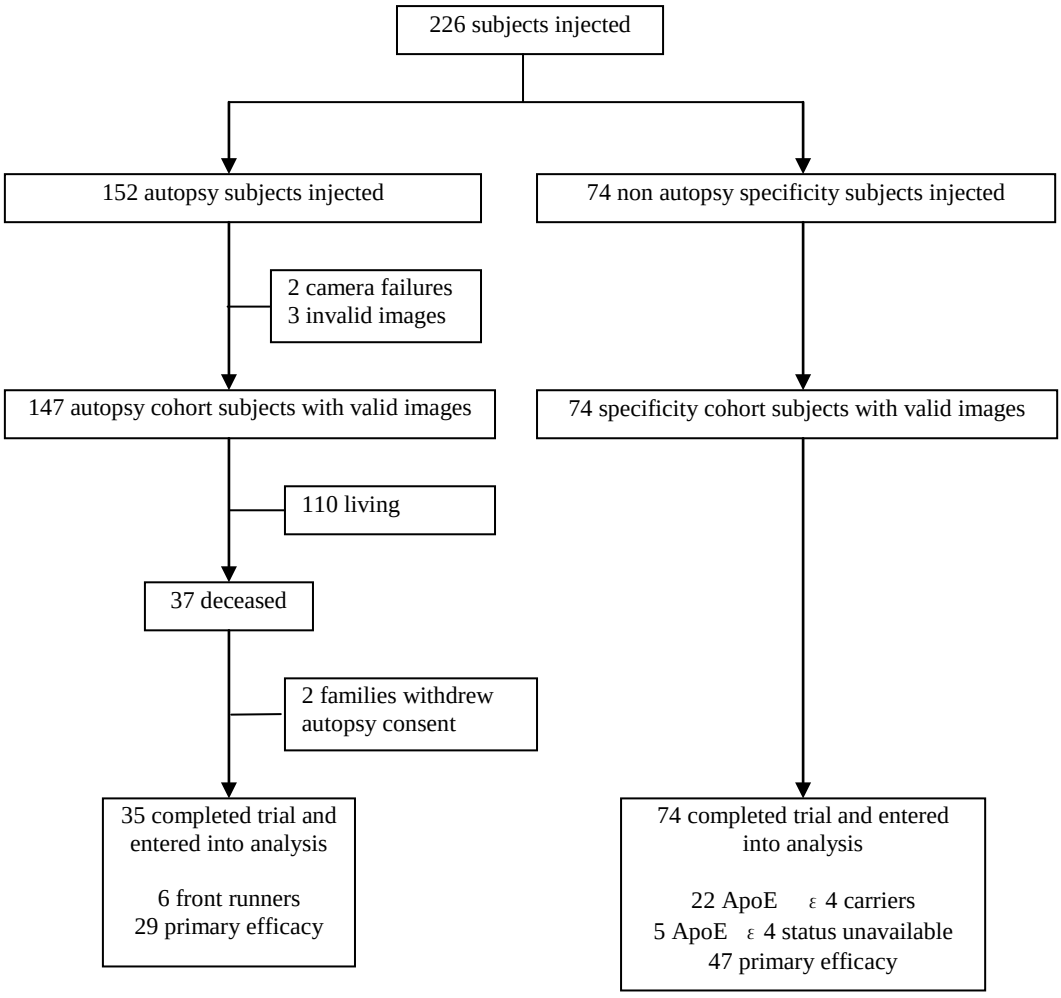


図 2.7.3.1.2.3-1 A07 試験全体のフロー図

2.7.3.1.2.4 A16 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）

本試験は、米国の 22 施設で実施された第Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検試験である。A07 試験の剖検コホートの剖検数を増やすため、A07 試験の追跡調査として実施された。

主要評価項目は、（1）剖検脳より得られた modified Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease（CERAD）基準（表 2.7.3.1.2.4-1）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本剤 PET 画像の定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性、多数決）の診断能［感度及び特異度］、及び（2）PET 画像の半定量的評価（5 段階評価、スコア中央値）と定量的免疫組織染色法で測定した剖検脳標本の皮質 Aβ 密度との相関［A07 試験の相関解析の再評価］であった。診断能の解析では、Aβ 検出の感度及び特異度とそれらの 95%信頼区間を算出し、次の仮説を評価した。

PET 画像による盲検下での定性的評価結果と剖検により得られた盲検下での神経病理学的診断結果を比較し、PET 画像の感度及び特異度を測定したとき、

① 感度（仮説 A）

PET 画像の感度は 80%以上である。（合計 50 名の被験者の剖検を行い、そのうち 50%が Aβ 陽性（感度解析、n=25）であった場合、観察された感度 80%の 95%信頼区間は 64%～96%である）

② 特異度（仮説 B）

PET 画像の特異度は 80%以上である。（合計 50 名の被験者の剖検を行い、そのうち 50%が Aβ 陰性（特異度解析、n=25）であった場合、観察された特異度 80%の 95%信頼区間は 64%～96%である）

表 2.7.3.1.2.4-1 modified CERAD 基準に基づく神経病理学的診断

Modified CERAD Scoring			
Neuritic Plaque Counts	Semi-quantitative CERAD Score (Rating)	Modified CERAD Diagnosis	Binary Neuropathological Diagnosis
< 1	0（none）	No AD	Negative
1 - 5	1（sparse）	Possible	
6 - 19	2（moderate）	Probable	Positive
20 +	3（frequent）	Definite	

本試験の主な選択基準を以下に示す。

- A07 試験の選択基準を満たし、登録され PET 撮像を実施した者
- 登録される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者
- A16 試験の参加に同意し、剖検への同意について再確認された者

A07 試験終了時に生存していた 110 名のうち、同意を取り下げた 2 名を除く 108 名について、12 ヶ月にわたり追跡調査を行った。その結果、試験終了までに 29 名が死亡し、剖検への同意を取り下げた 5 名を除く 24 名で新たに剖検が行われた。A07 試験の 35 名と A16 試験の 24 名の合計 59 名で有効性評価が可能なデータがあり、全員 PET 撮像から 24 ヶ月以内に剖検が行われていた。この 59 名を主要解析集団とし、内訳は AD 患者 29 名、他の認知機能障害患者 13 名、MCI 患者 5 名、認知機能障害又は認知症の既往歴がない被験者 12 名であった。主要解析集団のうち 46 名は、PET 撮像後 12 ヵ月以内に剖検されており、これを副次解析集団とした。副次解析集団に含まれなかった 13 名は、撮像と剖検の間に平均 16 ヶ月の期間があった。

剖検被験者 59 名の PET 画像は、5 名の読影者が盲検下で定性的（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）に評価し、（1）の診断能の解析に利用された。（2）の相関解析には、A07 試験で評価された、3 名の読影者の盲検下読影による半定量的評価（5 段階スコア）の結果が使用された。

被験者から採取された脳組織（皮質及び小脳）の神経病理標本は、標準的手法により、CERAD 基準に基づく神経病理学診断（Probable AD、Definite AD：positive 又は No AD、Possible AD：

Negative）と、皮質の Aβ 密度について評価された。神経病理学的診断は、盲検下された神経病理学者により老人斑密度を分類して決定され、（1）の診断能評価の真のスタンダードとして利用した。皮質の Aβ 密度は、別の神経病理学者が、定量的免疫組織染色法を用いて測定し、（2）の相関解析に用いた。

本試験のフロー図を、図 2.7.3.1.2.4-1 に示す。

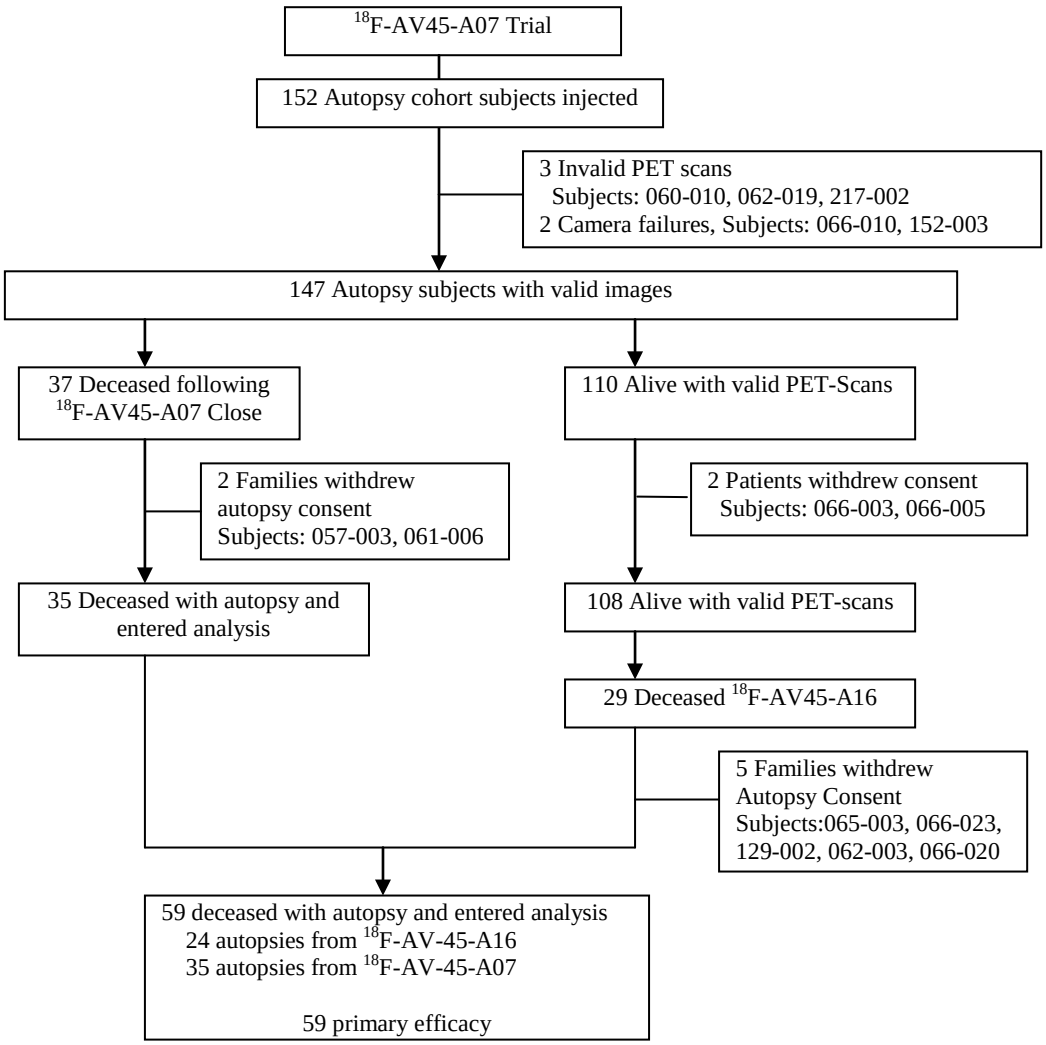


図 2.7.3.1.2.4-1　A16 試験のフロー図

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性を検討した個々の試験の要約を以下に示す。

2.7.3.2.1 J05 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験）

.....添付資料5.3.5.1.1

本試験は、日本の 3 施設で実施された第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検、並行群間比較試験であり、日本人の AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者において、本剤投与後の PET 画像の特性を評価することが目的であった。本剤 PET 画像の臨床診断群別の定性的評価（Aβ 陽性の割合）及び定量的評価（皮質領域の SUVR）の検討し、定性的評価の読影者間一致性を評価した。年齢、性別及びアポリポタンパク質 E（ApoE）遺伝子型の分類に基づくサブグループ解析も実施した。

被験者 48 名（AD 患者 15 名、MCI 患者 15 名、認知機能が正常な被験者 18 名）が登録された。有効性の評価対象は 48 名（AD 患者 15 名、MCI 患者 15 名、認知機能が正常な被験者 18 名）であった。以下に結果の要約を記載する。

2.7.3.2.1.1 臨床診断群別の PET 画像の定性的評価（J05 試験）

臨床診断群別の視覚的読影による PET 画像の定性的評価結果（Aβ 陽性又は Aβ 陰性、5 名の読影者による多数決ルール）を表 2.7.3.2.1.1-1 に示す。Aβ 陽性と評価された被験者の割合は、AD 患者群、MCI 患者群、認知機能が正常な被験者群でそれぞれ 80.0%（15 名中 12 名）、33.3%（15 名中 5 名）、16.7%（18 名中 3 名）であった。P 値について、診断群間全体での比較では P=0.0008、AD 患者群と MCI 患者群との比較では P=0.0253、AD 患者群と認知機能が正常な被験者群との比較では P=0.0004（Fisher の直接確率計算法）であった。

表 2.7.3.2.1.1-1 臨床診断群別の PET 画像の定性的評価結果

Majority Visual Read	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
Aβ+	12	5	3	20
Percentage	80.0%	33.3%	16.7%	41.7%
95% CI	[54.8%, 93.0%]	[15.2%, 58.3%]	[5.8%, 39.2%]	[28.8%, 55.7%]
Aβ-	3	10	15	28
Percentage	20.0%	66.7%	83.3%	58.3%
95% CI	[7.0%, 45.2%]	[41.7%, 84.8%]	[60.8%, 94.2%]	[44.3%,71.2%]
Overall p-value				0.0008
p-value (vs AD group)[a]		0.0253	0.0004	
p-value (vs MCI group)[b]			0.4184	

Note: 95% CIs were calculated using the Wilson score method. P-values were calculated using Fisher's exact test.

[a] p-value calculated using Fisher's exact test testing the equality of Aβ+ proportion between the diagnostic group and AD.

[b] p-value calculated using Fisher's exact test testing the equality of Aβ+ proportion between the diagnostic group and MCI.

2.7.3.2.1.2 臨床診断群別の PET 画像の定量的評価（J05 試験）

臨床診断群別の PET 画像の定量的評価結果（前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回、楔前部のSUVR、及びこれら6領域の平均である皮質平均のSUVR）を表2.7.3.2.1.2-1、臨床診断群別の皮質平均 SUVR の箱ひげ図を図 2.7.3.2.1.2-1、臨床診断群別及び定性的評価結果別の皮質平均 SUVR の箱ひげ図を図 2.7.3.2.1.2-2 に示す。

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±標準偏差はそれぞれ1.271±0.182、1.112±0.197及び1.022±0.220であった。各皮質領域のSUVR及び皮質平均SUVRの平均値はいずれも、AD患者群が最も高値であり、認知機能が正常な被験者が最も低値であった。各皮質領域及び皮質平均のSUVRにおいて、診断群間全体での比較におけるP値は0.05未満（分散分析）であり、AD患者群と認知機能が正常な被験者群との比較のP値は0.01未満（t検定）であった。AD患者群とMCI患者群との比較でP値が0.05未満だったのは皮質平均及び側頭皮質、頭頂皮質、後部帯状回のSUVRであった。MCI患者群と認知機能が正常な被験者群との比較では、皮質平均及びいずれの領域のSUVRにおいてもP値に統計学的な有意差は生じなかった。

認知機能が正常な被験者の1名（被験者番号1079-004）は皮質平均SUVRが1.828であり、全被験者の中で最も高値であった。この被験者のPET画像の定性的評価結果はAβ陽性であり、皮質平均SUVR値はAβ陽性で認められたSUVR値と同程度のものであった。しかしながら、当該被験者には、CT上で認められる局所低吸収域に基づく右小脳梗塞の所見が存在していた。この小脳の異常により、小脳でのフロルベタピル（^{18}F）の取り込みが低下したため、その結果として、皮質SUVR値が増加した可能性が高いと考えられた。

表 2.7.3.2.1.2-1 臨床診断群別の PET 画像の定量的評価結果（J05 試験）

Region Statistic	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
Mean global cortical				
Mean (SD)	1.271 (0.182)	1.112 (0.197)	1.022 (0.220)	1.128 (0.223)
SE (95% CI)	0.052	0.052	0.048	0.029
	[1.166, 1.376]	[1.007, 1.216]	[0.927, 1.118]	[1.069, 1.187]
Min, max	0.842, 1.584	0.827, 1.435	0.882, 1.828	0.827, 1.828
Overall p-value				0.0039
p-value (vs AD group)[a]		0.0357	0.0010	
p-value (vs MCI group)[b]			0.2118	
Frontal cortex				
Mean (SD)	1.122 (0.184)	1.019 (0.172)	0.909 (0.154)	1.010 (0.188)
SE (95% CI)	0.044	0.044	0.040	0.024
	[1.034, 1.210]	[0.931, 1.107]	[0.829, 0.990]	[0.961, 1.059]
Min, max	0.726, 1.478	0.776, 1.230	0.719, 1.418	0.719, 1.478
Overall p-value				0.0034
p-value (vs AD group)[a]		0.1022	0.0008	
p-value (vs MCI group)[b]			0.0720	
Temporal cortex				
Mean (SD)	1.340 (0.189)	1.170 (0.198)	1.141 (0.215)	1.212 (0.216)
SE (95% CI)	0.052	0.052	0.048	0.029
	[1.235, 1.445]	[1.065, 1.275]	[1.045, 1.237]	[1.154, 1.271]
Min, max	0.899, 1.666	0.812, 1.503	0.947, 1.929	0.812, 1.929
Overall p-value				0.0172
p-value (vs AD group)[a]		0.0258	0.0071	
p-value (vs MCI group)[b]			0.6829	
Parietal cortex				
Mean (SD)	1.213 (0.197)	1.033 (0.192)	0.990 (0.228)	1.073 (0.225)
SE (95% CI)	0.054	0.054	0.049	0.030
	[1.105, 1.321]	[0.925, 1.141]	[0.891, 1.089]	[1.013, 1.134]
Min, max	0.841, 1.549	0.732, 1.334	0.710, 1.651	0.710, 1.651
Overall p-value				0.0098
p-value (vs AD group)[a]		0.0220	0.0036	
p-value (vs MCI group)[b]			0.5526	
Posterior cingulate				
Mean (SD)	1.248 (0.213)	1.067 (0.231)	0.966 (0.277)	1.086 (0.267)
SE (95% CI)	0.063	0.063	0.058	0.035
	[1.121, 1.375]	[0.940, 1.194]	[0.850, 1.082]	[1.015, 1.157]
Min, max	0.842, 1.569	0.686, 1.524	0.718, 2.004	0.686, 2.004
Overall p-value				0.0073
p-value (vs AD group)[a]		0.0494	0.0019	
p-value (vs MCI group)[b]			0.2415	
Anterior cingulate				
Mean (SD)	1.304 (0.214)	1.175 (0.222)	1.038 (0.227)	1.164 (0.244)
SE (95% CI)	0.057	0.057	0.052	0.032
	[1.188, 1.419]	[1.059, 1.290]	[0.933, 1.143]	[1.099, 1.228]
Min, max	0.807, 1.653	0.816, 1.462	0.849, 1.789	0.807, 1.789
Overall p-value				0.0053
p-value (vs AD group)[a]		0.1175	0.0013	
p-value (vs MCI group)[b]			0.0852	
Precuneus				
Mean (SD)	1.399 (0.232)	1.205 (0.266)	1.089 (0.311)	1.222 (0.298)
SE (95% CI)	0.071	0.071	0.065	0.040
	[1.256, 1.542]	[1.062, 1.348]	[0.959, 1.219]	[1.142, 1.302]
Min, max	0.940, 1.724	0.729, 1.648	0.857, 2.178	0.729, 2.178
Overall p-value				0.0089
p-value (vs AD group)[a]		0.0596	0.0023	
p-value (vs MCI group)[b]			0.2323	

SE, 95% CI and p-values were obtained from an ANOVA model with diagnostic group as a predictor.

[a] p-value based on the t distribution testing the equality of mean SUVR between the diagnostic group and AD.

[b] p-value based on the t distribution testing the equality of mean SUVR between the diagnostic group and MCI.

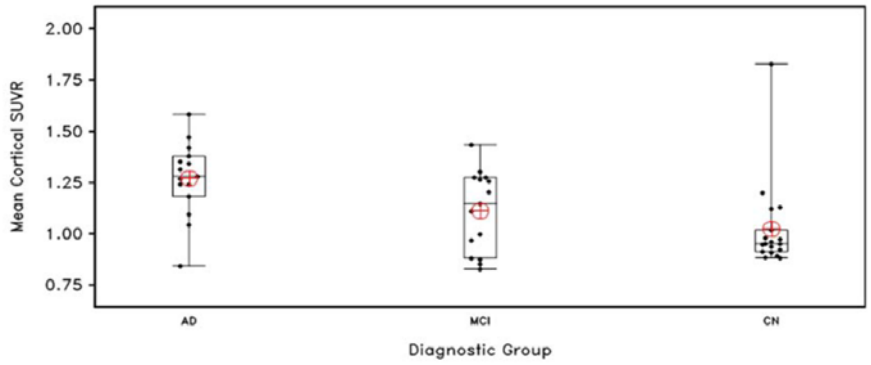


図 2.7.3.2.1.2-1　臨床診断群別の皮質平均 SUVR（J05 試験）

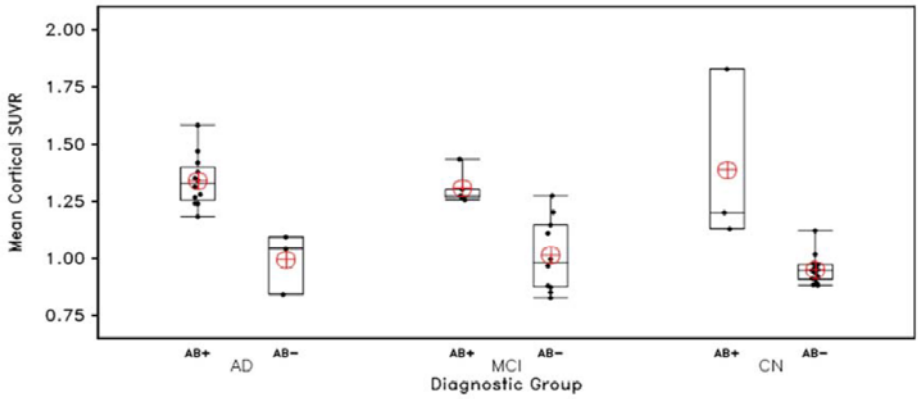


図 2.7.3.2.1.2-2　臨床診断群別及び定性的評価結果別の皮質平均 SUVR（J05 試験）

2.7.3.2.1.3　PET 画像の定性的評価における読影者間一致性

5 名の読影者（訓練を受けた米国人評価者）が盲検下で実施した定性的評価における読影者間一致率を表 2.7.3.2.1.3-1 に示す。読影者全体の全 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 であり、高い読影者間一致性が示された。

表 2.7.3.2.1.3-1 PET 画像の定性的評価による読影者間一致率（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 statistic	0.7931		0.7902		0.9155		0.9568	
95%CI	[0.6252, 0.9610]		[0.6176, 0.9629]		[0.8013, 1.0000]		[0.8732, 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 statistic			0.8336		0.7924		0.7522	
95%CI			[0.6781, 0.9892]		[0.6215, 0.9633]		[0.5724, 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 statistic					0.7073		0.7478	
95%CI					[0.5071, 0.9075]		[0.5618, 0.9338]	
4								
Aβ+							19 (39.6%)	3 (6.3%)
Aβ-							0	26 (54.2%)
Kappa statistic							0.8728	
95%CI							[0.7345, 1.0000]	
Overall[a]								
Kappa statistic							0.8151	
95%CI							[0.7257, 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.

2.7.3.2.1.4 PET 画像の定性的評価における、個々の読影者の評価と多数決による評価との一致率（J05 試験）

5 名の読影者（訓練を受けた米国人評価者）が盲検下で実施した定性的評価について、個々の読影者の評価結果と多数決による評価結果の一致率を表 2.7.3.2.1.4-1 に示す。各読影者の評価と多数決による評価の一致性に関する κ 統計量は 0.79～1.00 であり、高い読影者間一致性が示された。

表 2.7.3.2.1.4-1 個々の読影者と多数決による評価の一致率（J05 試験）

Reader Number Consensus Visual Read	_____ConsensusVisual Read____ Aβ+	 Aβ-	Kappa Statistic	95% Confidence Interval
1				
Aβ+	20 (41.7%)	0	1.000	[1.0000, 1.0000]
Aβ-	0	28 (58.3%)		
2				
Aβ+	20 (41.7%)	5 (10.4%)	0.7931	[0.6252, 0.9610]
Aβ-	0	23 (47.9%)		
3				
Aβ+	19 (39.6%)	4 (8.3%)	0.7902	[0.6176, 0.9629]
Aβ-	1 (2.1%)	24 (50.0%)		
4				
Aβ+	20 (41.7%)	2 (4.2%)	0.9155	[0.8013, 1.0000]
Aβ-	0	26 (54.2%)		
5				
Aβ+	19 (39.6%)	0	0.9568	[0.8732, 1.0000]
Aβ-	1 (2.1%)	28 (58.3%)		

Percentages based on the number of subjects read by each reader.

2.7.3.2.1.5 PET 画像の定性的評価によるサブグループ解析

年齢、性別及びApoE遺伝子型の区分ごとに、PET画像の定性的評価を要約した結果を以下に示す。

1）年齢

被験者48名中31名（64.6%）が65～79歳の年齢区分に該当し、10名（20.8%）が80歳以上、7名（14.6%）が50～64歳の年齢区分に該当した。認知機能が正常な被験者においてAβ陽性が認められた年齢区分は80歳以上の年齢区分のみであった（3名）。65～79歳のAD患者12名中10名（83.3%）がAβ陽性であった。65～79歳のMCI患者13名中4名（30.8%）がAβ陽性であった。

2）性別

AD患者15名中14名が女性であり、そのうち11名（78.6%）がAβ陽性であった。MCI患者は9名が男性、6名が女性であり、男女被験者の33.3%がAβ陽性であった。認知機能が正常な被験者は8名が男性、10名が女性であり、男性被験者2名、女性被験者1名がAβ陽性であった。

3）ApoE 遺伝子型

被験者48名中17名（35.4%）でApoEε-4陽性であった（AD患者10名、MCI患者7名）。認知機能が正常な被験者にApoEε-4陽性はいなかった。ApoEε-4陽性のAD患者の10名中8名（80%）がAβ陽性であり、ApoEε-4陽性のMCI患者の7名中3名（42.9%）がAβ陽性であった。

2.7.3.2.1.6 PET 画像の定量的評価によるサブグループ解析

年齢及び性別の区分ごとに、PET画像の定量的評価（SUVR）を要約した結果を以下に示す。

1）年齢

48名中31名（64.6 %）の被験者が65～79歳の年齢区分に該当したため、当該年齢区分における皮質平均のSUVRは全被験者のSUVR結果と類似していた。

2）性別

AD患者で男性被験者は1名のみであり、MCI患者及び認知機能が正常な被験者で皮質平均のSUVRは、女性被験者で若干高値であった。

2.7.3.2.2 A05 試験（米国第Ⅱ相臨床試験）

.....添付資料5.3.5.1.2

本試験は、米国の 24 施設で実施された第Ⅱ相、多施設共同、評価者盲検、並行群間比較試験であり、米国人の AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者において、本剤投与後の PET 画像の特性を評価することが目的であった。本剤 PET 画像の臨床診断群別の定性的評価（Aβ 陽性の割合）及び定量的評価（皮質領域の SUVR）、PET 画像の評価（3 種類の PET 画像評価結果間の相関）の結果を検討した。PET 画像と年齢、ApoE 遺伝子型、認知機能検査結果との関連を検討し、認知機能検査を目的変数とし年齢、教育、ApoE 遺伝子型及び PET 画像評価結果を説明変数とする多変量解析も実施した。

被験者 184 名（AD 患者 45 名、MCI 患者 60 名、認知機能が正常な被験者 79 名）が登録された。有効性の評価対象は、スキャナーに伴う技術的問題により PET 撮像が行われなかった 1 名を除く 183 名（AD 患者 45 名、MCI 患者 60 名、認知機能が正常な被験者 78 名）であった。以下に結果の要約を記載する。

2.7.3.2.2.1 臨床診断群別の定量的評価

臨床診断群別の PET 画像の定量的評価結果（皮質平均 SUVR）を表 2.7.3.2.2.1-1 及び図 2.7.3.2.2.1-1 に示す。皮質平均 SUVR の平均値は、AD 患者群が 1.404（95%信頼区間：1.324-1.484）、MCI 患者群が 1.199（95%信頼区間：1.127-1.270）、認知機能が正常な被験者群が 1.051（95%信頼区間：1.016-1.087）であり、この順番で高かった。AD 患者群は、認知機能が正常な被験者群及び MCI 患者群と比較して統計学的に有意に高く（いずれも P<0.0001）、MCI 患者群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（P=0.0003）。

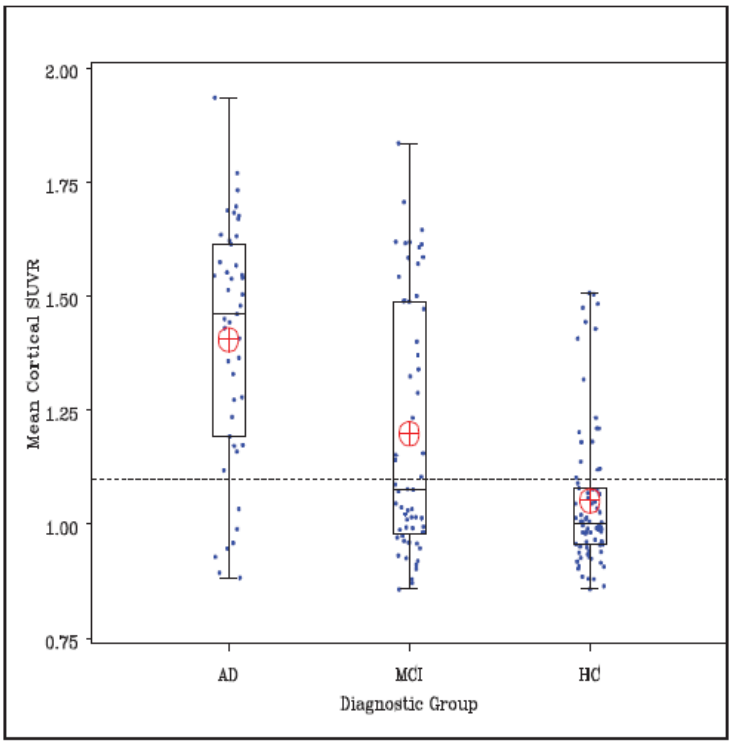
表 2.7.3.2.2.1-1　臨床診断群別の皮質平均 SUVR（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)	*P* value
Mean cortical SUVR					
No.	45	60	78	183	
Mean	1.404	1.199	1.051	1.186	
(SD)	(0.2670)	(0.2761)	(0.1585)	(0.2686)	<0.0001[a]
95% CI	(1.324,1.484)	(1.127,1.270)	(1.016,1.087)	(1.147,1.226)	
25th percentile	1.193	0.979	0.955	0.979	
Median	1.461	1.074	1.001	1.068	
75th percentile	1.614	1.489	1.079	1.444	
Minimum, maximum	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]
MCI vs HC					0.0003[b]

Percentages are based on the number of subjects in each clinical diagnostic group.

[a] Analysis of variance P value testing for an overall difference in the mean cortical SUVR between the clinical diagnostic groups.

[b] Analysis of variance contrast P value testing for difference in the mean cortical SUVR.



Note: Individual data points are displayed with a dot and equivalent values are offset.
The mean for each clinical diagnostic group is indicated by the circled plus sign, and t
he median is indicated by the horizontal solid line.
The dotted line represents a threshold for amyloid positivity of 1.10 that was determined based on the range of young healthy controls in a preceding study （^{18}F-AV-45-A04）

図 2.7.3.2.2.1-1　各臨床診断群の SUVR（A05 試験）

2.7.3.2.2.2 臨床診断群別の定性的評価

臨床診断群別の視覚的読影による定性的評価結果（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）を表 2.7.3.2.2.2-1 に示す。Aβ 陽性と判定された被験者の割合は、AD 患者群が 75.6%（45 名中 34 名）、MCI 患者群が 38.3%（60 名中 23 名）、認知機能が正常な被験者群が 14.1%（78 名中 11 名）であり、この順番で高かった。AD 患者群は 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く（それぞれ P=0.0002 及び P<0.0001）、MCI 患者群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（P=0.0014）。

表 2.7.3.2.2.2-1 臨床診断群別の定性的評価結果（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)	*P* value[a]
Image classification					
Aβ+(AD-like), No.(%)	34 (75.6%)	23 (38.3%)	11 (14.1%)	68 (37.2%)	
Aβ-(not AD-like), No.(%)	11 (24.4%)	37 (61.7%)	67 (85.9%)	115 (62.8%)	
95% CI[b]	(60.5%, 87.1%)	(26.1%, 51.8%)	(7.3%, 23.8%)	(30.1%, 44.6%)	
AD vs MCI					0.0002
AD vs HC					<0.0001
MCI vs HC					0.0014

Percentages are based on the number of subjects in each clinical diagnostic group.

[a] P value is from a Fisher exact test comparing the proportion of Aβ+ subjects.

[b] Exact 95% CI on the proportion of subjects classified as Aβ+.

2.7.3.2.2.3 PET 画像の評価

1）半定量的評価と定量的評価の相関

PET 画像の半定量的評価結果（視覚的読影、0～4 の 5 段階評価スコア中央値）と定量的評価結果（皮質平均 SUVR）の散布図を図 2.7.3.2.2.3-1 に示す。PET 画像による Aβ 集積の評価について、半定量的評価結果と定量的評価結果には高度な相関が認められた（相関係数=0.808、P<0.0001）。

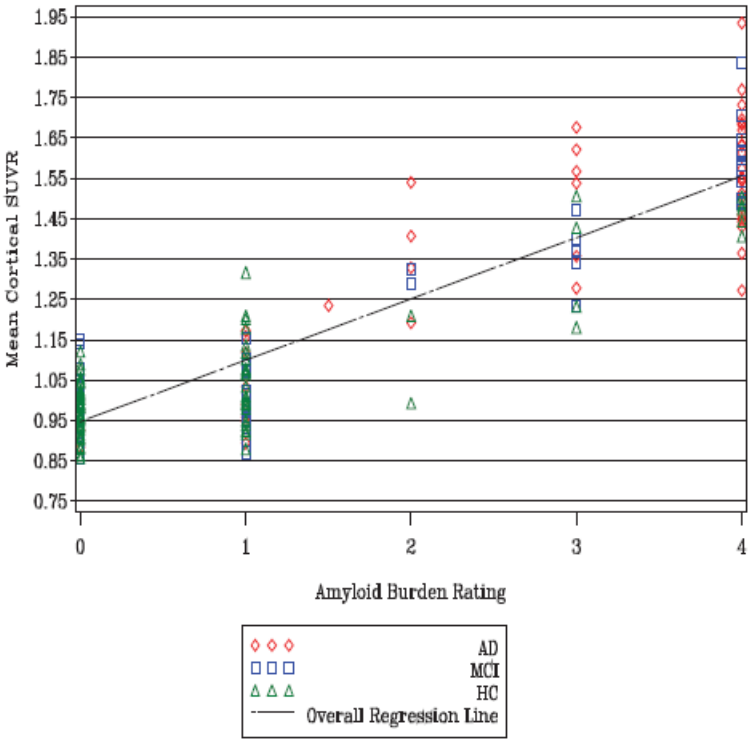


図 2.7.3.2.2.3-1　皮質平均 SUVR と半定量的評価結果の散布図（A05 試験）

2）定性的評価と半定量的評価の相関

PET 画像の定性的評価結果（視覚的読影、Aβ 陽性又は Aβ 陰性）と半定量的評価結果の相関を表 2.7.3.2.2.3-1 に示す。定性的評価結果（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）結果と半定量的評価（0～4 の 5 段階評価スコア中央値）結果には、統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。半定量的評価で 0 又は 1 と評価された 115 名の被験者全員では定性的評価でも Aβ 陰性と判定され、半定量的評価で 1 を超える評価がなされた 68 名の被験者全員で Aβ 陽性と判定された。

表 2.7.3.2.2.3-1　定性的評価結果と半定量的評価結果の相関（A05 試験）

	Median Amyloid Burden Rating					
	0	1	1.5	2	3	4
Qualitative assessment						
Aβ+, No. (%)	0	0	1 (100.0%)	8 (100.0%)	15 (100.0%)	44 (100.0%)
Aβ-, No. (%)	66 (100.0%)	49 (100.0%)	0	0	0	0
P value[a]	<0.0001					

Percentages are based on the number of subjects with each median amyloid burden rating.

Subject 037-701 had a median amyloid burden rating of 1.5 because one of the readers determined the image to be nonevaluable.

[a] *P* value is from the Cochran-Mantel-Haenszel testing for an association between median amyloid burden rating and qualitative assessment of image

3） 定性的評価と定量的評価の相関

PET 画像の定性的評価結果別（Aβ 陽性及び Aβ 陰性）の皮質平均 SUVR の要約統計量を表 2.7.3.2.2.3-2 に示し、定量的評価（皮質平均 SUVR）に基づく Aβ 陽性又は Aβ 陰性の二値分類の結果と定性的評価結果の一致率を表 2.7.3.2.2.3-3 に示す。なお。本試験で用いた皮質平均 SUVR における Aβ 陽性の閾値 1.10 は、A04 試験の若年健康被験者の皮質平均 SUVR の範囲を基に決定した。定量的評価結果（皮質平均 SUVR に基づく Aβ 陽性又は Aβ 陰性）と定性的評価結果（視覚的読影による Aβ 陽性又は Aβ 陰性）についても、高度な相関が示された（一致率=0.91、κ 係数=0.81）。

表 2.7.3.2.2.3-2 定性的評価結果別（Aβ陽性及びAβ陰性）の皮質平均 SUVR（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Mean Cortical SUVR				
Aβ+				
No.	34	23	11	68
Mean (SD)	1.527 (0.1647)	1.519 (0.1438)	1.351 (0.1698)	1.496 (0.1691)
95% CI	(1.470, 1.585)	(1.457, 1.581)	(1.237, 1.465)	(1.455, 1.537)
25th Percentile	1.430	1.400	1.210	1.403
Median	1.543	1.543	1.428	1.504
75th Percentile	1.635	1.616	1.483	1.615
Minimum, maximum	1.19, 1.93	1.23, 1.84	0.99, 1.51	0.99, 1.93
Aβ-				
No.	11	37	67	115
Mean (SD)	1.023 (0.1135)	0.999 (0.0757)	1.002 (0.0865)	1.003 (0.0855)
95% CI	(0.947, 1.100)	(0.974, 1.024)	(0.981, 1.023)	(0.987, 1.019)
25th Percentile	0.928	0.958	0.941	0.947
Median	0.990	0.993	0.990	0.992
75th Percentile	1.159	1.037	1.046	1.046
Minimum, maximum	0.88, 1.17	0.86, 1.16	0.86, 1.32	0.86, 1.32

表 2.7.3.2.2.3-3 定量的評価結果と定性的評価結果の一致率（A05 試験）

n	183
Observed agreement	0.91
Expected agreement	0.51
Kappa statistic	0.81
95% confidence interval	(0.72, 0.89)

2.7.3.2.2.4 年齢と PET 画像との相関

1）年齢と定量的評価結果の相関

各臨床診断群の年齢と皮質平均 SUVR との相関を表 2.7.3.2.2.4-1、散布図を図 2.7.3.2.2.4-1 に示す。認知機能が正常な被験者群のみに、年齢と皮質平均 SUVR との間に統計学的に有意な相関が認められた（P=0.0050）。この相関は、年齢とともに Aβ のベースラインレベルが全

体的に上昇することによって引き起こされるのではなく、高齢者における Aβ 陽性被験者の割合が増加していることによるものと考えられた。

表 2.7.3.2.2.4-1 年齢と皮質平均 SUVR との相関（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Mean cortical SUVR associated with:				
Age				
Correlation coefficient	0.007	0.163	0.315	0.253
P value	0.9654	0.2137	0.0050	0.0006

Note:The correlation coefficient and the P value were calculated using Pearson's correlation. The P value is based on the hypothesis that the correlation was nonzero.

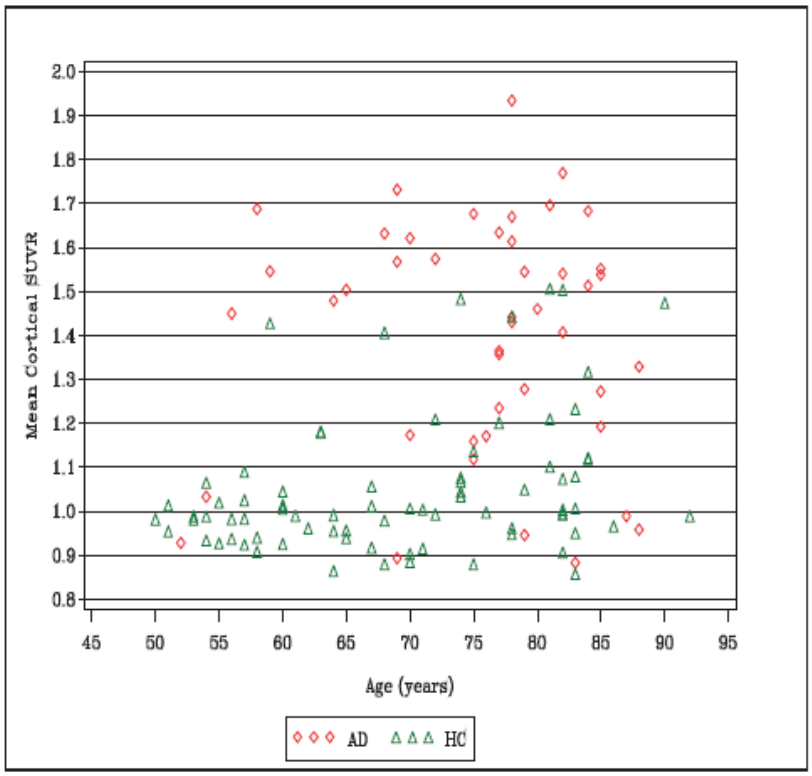


図 2.7.3.2.2.4-1 年齢と皮質平均 SUVR の散布図（A05 試験）

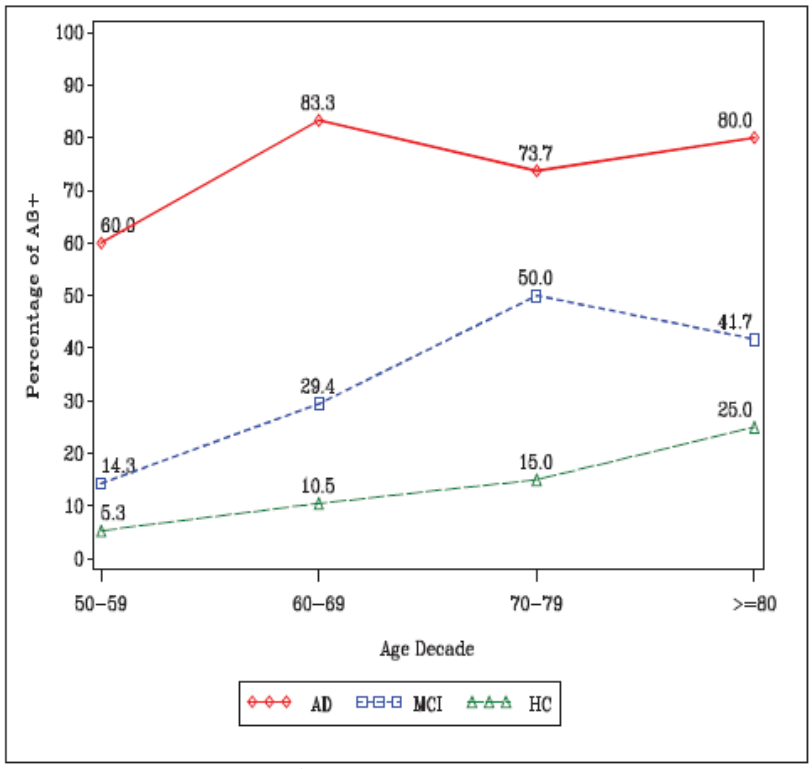
2）年齢と定性的評価結果の相関

各臨床診断群の年齢層別の定性的評価結果を表 2.7.3.2.2.4-2、年齢層別の Aβ 陽性割合を図 2.7.3.2.2.4-2 に示す。認知機能が正常な被験者群において、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳及び 80 歳以上の年齢層での Aβ 陽性割合はそれぞれ 5.3%、10.5%、15.0%及び 25.0%であり、Aβ 陽性の割合は年齢層とともに増加の傾向を示した。

表 2.7.3.2.2.4-2 年齢層別の定性的評価結果（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Age 50-59				
No.	5	7	19	31
Aβ+ (AD-like), No. (%)	3 (60.0%)	1 (14.3%)	1 (5.3%)	5 (16.1%)
Aβ-(not AD-like), No. (%)	2 (40.0%)	6 (85.7%)	18 (94.7%)	26 (83.9%)
Age 60-69				
No.	6	17	19	42
Aβ+ (AD-like), No. (%)	5 (83.3%)	5 (29.4%)	2 (10.5%)	12 (28.6%)
Aβ-(not AD-like), No. (%)	1 (16.7%)	12 (70.6%)	17 (89.5%)	30 (71.4%)
Age 70-79				
No.	19	24	20	63
Aβ+(AD-like), No. (%)	14 (73.7%)	12 (50.0%)	3 (15.0%)	29 (46.0%)
Aβ-(not AD-like), No. (%)	5 (26.3%)	12 (50.0%)	17 (85.0%)	34 (54.0%)
Age ≥80				
No.	15	12	20	47
Aβ+ (AD-like), No. (%)	12 (80.0%)	5 (41.7%)	5 (25.0%)	22 (46.8%)
Aβ-(not AD-like), No. (%)	3 (20.0%)	7 (58.3%)	15 (75.0%)	25 (53.2%)

Note: Percentages are based on the number of subjects in each clinical diagnostic group within each age decade.



Note: Percentages are based on the number of subjects in each clinical diagnostic group within each age decade.

図 2.7.3.2.2.4-2 年齢層別の定性的評価結果：Aβ陽性割合（A05 試験）

2.7.3.2.2.5 ApoE 遺伝子型と PET 画像との相関

1）ApoE 遺伝子型と定量的評価結果の相関

各臨床診断群の ApoE 遺伝子型別の皮質平均 SUVR を表 2.7.3.2.2.5-1 に示す。臨床診断群に関わらず、皮質平均 SUVR の平均値は、ApoE4 遺伝子型の被験者が最も高く、ApoE2 遺伝子型の被験者が最も低かった。ApoE2 遺伝子型の被験者と ApoE4 遺伝子型の被験者の皮質平均 SUVR の平均値の差は統計学的に有意であった（P=0.0025～0.0247）。また、AD 患者群及び MCI 患者群では、ApoE3 遺伝子型の被験者の皮質平均 SUVR の平均値は、ApoE4 遺伝子型の被験者よりも統計学的に有意に低かった（それぞれ P=0.0087 及び P<0.0001）。

AD 患者群、MCI 患者群及び認知機能が正常な被験者群の各臨床診断群について、皮質平均 SUVR の平均値の ApoE 遺伝子型（ApoE2 群、ApoE3 群、ApoE4 群）間での差を分散分析により比較した結果、AD 患者群及び MCI 患者群では統計学的に有意な差が認められた（それぞれ P=0.0017 及び P<0.0001）が、認知機能が正常な被験者群では統計学的に有意な差は認められなかった（P=0.0776）。

表 2.7.3.2.2.5-1 ApoE 遺伝子型別の皮質平均 SUVR（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Mean cortical SUVR				
ApoE2[a]				
No.	2	4	12	18
Mean (SD)	0.953 (0.0087)	1.009 (0.0199)	0.980 (0.0817)	0.983 (0.0683)
95% CI	(0.875,1.031)	(0.978,1.041)	(0.928,1.032)	(0.949,1.017)
25th Percentile	0.947	0.992	0.938	0.951
Median	0.953	1.008	0.956	0.963
75th Percentile	0.959	1.026	0.988	0.993
Minimum, maximum	0.95, 0.96	0.99, 1.03	0.90, 1.21	0.90, 1.21
ApoE3[a]				
No.	17	29	44	90
Mean (SD)	1.290 (0.2749)	1.059 (0.1819)	1.052 (0.1620)	1.099 (0.2127)
95% CI	(1.148, 1.431)	(0.990, 1.128)	(1.003, 1.101)	(1.055, 1.144)
25th Percentile	1.033	0.960	0.956	0.960
Median	1.357	1.010	1.006	1.015
75th Percentile	1.538	1.104	1.076	1.156
Minimum, maximum	0.88, 1.77	0.86, 1.49	0.86, 1.51	0.86, 1.77
ApoE4[a]				
No.	21	22	16	59
Mean (SD)	1.493 (0.1830)	1.387 (0.2726)	1.118 (0.1843)	1.352 (0.2647)
95% CI	(1.410, 1.577)	(1.267, 1.508)	(1.020, 1.216)	(1.283, 1.421)
25th Percentile	1.442	1.087	0.994	1.087
Median	1.545	1.450	1.036	1.407
75th Percentile	1.632	1.614	1.191	1.607
Minimum, maximum	1.16, 1.73	0.93, 1.84	0.93, 1.48	0.93, 1.84
P values for comparison of mean cortical SUVR between ApoE groups				
Overall ApoE group difference[b]	0.0017	<0.0001	0.0776	–
ApoE2 vs ApoE3[c]	0.0530	0.6708	0.1653	–
ApoE2 vs ApoE4[c]	0.0025	0.0025	0.0247	–
ApoE3 vs ApoE4[c]	0.0087	<0.0001	0.1545	–

[a] ApoE2 = ε2 and ε3 genotype, ApoE3 = ε3 and ε3 genotype, and ApoE4 = ε3 and ε4 genotype or ε4 and ε4 genotype.

[b] Analysis of variance P value testing for an overall difference in mean cortical SUVR between the ApoE groups within each clinical diagnostic group.

[c] Analysis of variance contrast P value testing for difference in mean cortical SUVR between the ApoE groups within each clinical diagnostic group.

2）ApoE 遺伝子型と定性的評価結果の相関

各臨床診断群の ApoE 遺伝子型別の定性的評価結果を表 2.7.3.2.2.5-2 に示す。臨床診断群に関わらず、ApoE2 遺伝子型の被験者で、Aβ 陽性と判断された被験者はいなかった。ApoE4 型の被験者は ApoE3 型の被験者よりも Aβ 陽性と診断された割合が高く、Aβ 陽性と判定された被験者の割合は、AD 患者群では ApoE4 遺伝子型の 90.5%（21 名中 19 名）、ApoE3 遺伝子型の 58.8%（17 名中 10 名）、MCI 患者群では ApoE4 型の 72.7%（22 名中 16 名）、ApoE3 遺伝

子型の 13.8%（29 名中 4 名）、認知機能が正常な被験者群では ApoE4 型の 18.8%（16 名中 3 名）、ApoE3 遺伝子型の 15.9%（44 名中 7 名）であった。

表 2.7.3.2.2.5-2　ApoE 遺伝子型別の定性的評価結果

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
ApoE2				
No.	2	4	12	18
Aβ+ (AD-like), No. (%)	0	0	0	0
Aβ-(not AD-like), No. (%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)	18 (100.0%)
ApoE3				
No.	17	29	44	90
Aβ+ (AD-like), No. (%)	10 (58.8%)	4 (13.8%)	7 (15.9%)	21 (23.3%)
Aβ-(not AD-like), No. (%)	7 (41.2%)	25 (86.2%)	37 (84.1%)	69 (76.7%)
ApoE4				
No.	21	22	16	59
Aβ+ (AD-like), No. (%)	19 (90.5%)	16 (72.7%)	3 (18.8%)	38 (64.4%)
Aβ-(not AD-like), No. (%)	2 (9.5%)	6 (27.3%)	13 (81.3%)	21 (35.6%)
ApoE genotype missing				
No.	5	5	6	16
Aβ+ (AD-like), No. (%)	5 (100.0%)	3 (60.0%)	1 (16.7%)	9 (56.3%)
Aβ-(not AD-like), No. (%)	0	2 (40.0%)	5 (83.3%)	7 (43.8%)

Note: Percentages are based on the number of subjects in each clinical diagnostic group within each ApoE group. ApoE2 = ε2 and ε3 genotype, ApoE3 = ε3 and ε3 genotype, and ApoE4 = ε3 and ε4 genotype or ε4 and ε4 genotype.

2.7.3.2.2.6　認知機能検査と PET 画像との相関

1）認知機能検査と定量的評価結果の相関

各臨床診断群の認知機能検査と皮質平均 SUVR との相関を表 2.7.3.2.2.6-1 に示す。全被験者で、認知機能検査のスコアと皮質平均 SUVR に統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。

AD患者においてウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ（即時パラグラフ再生）と皮質平均SUVRに統計学的に有意な負の相関がみられた（P=0.0299）。また、ウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅱ（遅延パラグラフ再生）及び精神運動機能（DSS）と皮質平均のSUVRにそれぞれ負の相関の傾向が認められたが、統計学的に有意でなかった（P=0.0732及びP=0.0610）。

MCI患者においてDSSと皮質平均SUVRに負の相関の傾向が認められたが、統計学的に有意でなかった（P=0.0681）。

認知機能が正常な被験者では、皮質平均SUVRと認知機能検査の大部分に統計学的に有意な相関が認められた。特にウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ（P=0.0016）、ウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅱ（P=0.0135）、DSS（P=0.0173）、ADCS-ADL Scale（P=0.0386）及びADAS-Cog-11（P=0.0052）と相関していた。

表 2.7.3.2.2.6-1 認知機能検査と皮質平均の SUVR との相関（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Mean cortical SUVR associated with:				
11-item ADAS Cognitive Subscale				
Correlation coefficient	0.125	0.075	0.288	0.459
P value	0.2068	0.2842	0.0052	<0.0001
Alzheimer's Disease Clinical Studies Consortium Activities of Daily Living Scale				
Correlation coefficient	0.061	–0.131	–0.201	–0.372
P value	0.6551	0.1596	0.0386	<0.0001
Category Verbal Fluency (Animals)				
Correlation coefficient	0.104	–0.140	–0.017	–0.360
P value	0.7494	0.1431	0.4413	<0.0001
Category Verbal Fluency (Vegetables)				
Correlation coefficient	0.037	–0.074	–0.002	–0.363
P value	0.5953	0.2864	0.4926	<0.0001
Clinical Dementia Rating Sum of Boxes				
Correlation coefficient	–0.115	0.030	0.035	0.411
P value	0.7748	0.4102	0.3818	<0.0001
Digit-Symbol Substitution				
Correlation coefficient	–0.234	–0.195	–0.240	–0.507
P value	0.0610	0.0681	0.0173	<0.0001
Geriatric Depression Scale				
Correlation coefficient	–0.228	–0.060	0.048	0.033
P value	0.1318	0.6466	0.6787	0.6565
Wechsler Logical Memory Scale I Story A (Immediate Recall)				
Correlation coefficient	–0.283	–0.066	–0.331	–0.498
P value	0.0299	0.3075	0.0016	<0.0001
Wechsler Logical Memory Scale II Story A (Delayed Recall)				
Correlation coefficient	–0.220	–0.069	–0.251	–0.474
P value	0.0732	0.3006	0.0135	<0.0001

Note: The correlation coefficient and the P value were calculated using Pearson's correlation. For the Geriatric Depression Scale, the P value was based on the hypothesis that the correlation was nonzero. For the ADAS and Clinical Dementia Rating, the P values were based on the hypothesis that the correlations were positive. For the other scales, the P values were based on the hypothesis that the correlations were negative.

2）認知機能検査と半定量的評価結果の相関

各臨床診断群の認知機能検査と半定量的評価結果（スコア中央値）との相関を表 2.7.3.2.2.6-2 に示す。全被験者で、認知機能検査のスコアと半定量的評価スコア中央値に統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。

AD 患者において DSS（P=0.0162）及び GDS（P=0.0310）と半定量的評価スコア中央値に統計学的に有意な負の相関が認められた。

MCI 患者において DSS と半定量的評価スコア中央値に統計学的に有意な負の相関が認められた（P=0.0239）。

認知機能が正常な被験者では、ウェクスラー記憶検査の論理的記憶 I （P=0.0398）、DSS（P=0.0133）及び ADAS-Cog-11（P=0.0413）と統計学的に有意な相関が認められた。

表 2.7.3.2.2.6-2 評価可能集団における認知機能検査と半定量的評価（スコア中央値）との相関（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Median Amyloid Burden Rating Associated With:				
11-item ADAS Cognitive Subscale				
Correlation coefficient	0.208	0.096	0.198	0.488
P value	0.0856	0.2327	0.0413	<0.0001
Alzheimer's Disease Clinical Studies Consortium Activities of Daily Living Scale				
Correlation coefficient	0.150	–0.117	–0.054	–0.423
P value	0.8368	0.1874	0.3204	<0.0001
Category Verbal Fluency (Animals)				
Correlation coefficient	0.021	–0.093	–0.016	–0.387
P value	0.5537	0.2397	0.4450	<0.0001
Category Verbal Fluency (Vegetables)				
Correlation coefficient	–0.045	–0.056	–0.134	–0.386
P value	0.3863	0.3344	0.1210	<0.0001
Clinical Dementia Rating Sum of Boxes				
Correlation coefficient	–0.129	–0.015	0.033	0.474
P value	0.8001	0.5449	0.3872	<0.0001
Digit-Symbol Substitution				
Correlation coefficient	–0.320	–0.257	–0.251	–0.539
P value	0.0162	0.0239	0.0133	<0.0001
Geriatric Depression Scale				
Correlation coefficient	–0.322	–0.031	0.014	0.094
P value	0.0310	0.8136	0.9006	0.2051
Wechsler Logical Memory Scale I Story A (Immediate Recall)				
Correlation coefficient	–0.203	–0.120	–0.200	–0.480
P value	0.0904	0.1808	0.0398	<0.0001
Wechsler Logical Memory Scale II Story A (Delayed Recall)				
Correlation coefficient	–0.203	–0.091	–0.121	–0.461
P value	0.0901	0.2437	0.1455	<0.0001

Note: The correlation coefficient and the P value were calculated using Spearman’s rank correlation. For the Geriatric Depression Scale, the P value was based on the hypothesis that the correlation was nonzero. For the ADAS and Clinical Dementia Rating, the P values were based on the hypothesis that the correlations were positive. For the other scales, the P values were based on the hypothesis that the correlations were negative.

2.7.3.2.2.7 認知機能検査に関する多変量解析

認知機能検査と皮質平均 SUVR の多変量解析結果を表 2.7.3.2.2.7-1、認知機能検査と定性的画像分類の多変量解析結果を表 2.7.3.2.2.7-2 に示す。

認知機能が正常な被験者のPET画像の高いAβシグナルはウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ及びⅡ、ADCS-ADL Scale及びADAS-Cog-11と関連した。

認知機能が正常な被験者において、定量的評価及び定性的評価によって測定される統計学的に有意なAβ集積の存在は、年齢及びApoE遺伝子型を含む他の変数よりも優れた認知機能の予測因子であった。定量的評価（SUVR）あるいは定性的評価をモデルに加えたときには、年齢及びApoE遺伝子型を含む他の変数は認知機能スコアの統計学的に有意な予測因子とはならなかった。

表 2.7.3.2.2.7-1　認知機能検査と皮質平均 SUVR の多変量解析結果（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)				MCI (n=60)				HC (n=78)			
	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]
11-item ADAS Cognitive Subscale	40				55				72			
Intercept		19.632	<0.0001	0.0566		NA	NA	NA		–2.131	0.3350	0.1192
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			0.045	0.0916	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		4.749	0.1394			Excl	Excl			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			3.488	0.0600	
ADCS ADL Scale	40				55				72			
Intercept		65.526	<0.0001	0.0630		75.485	<0.0001	0.0916		81.485	<0.0001	0.0750
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			–0.133	0.1204	
ApoE		–5.241	0.1183			–3.394	0.0247			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			–2.182	0.0812	
Category Verbal Fluency (Animals)	39				55				72			
Intercept		NA	NA	NA		NA	NA	NA		NA	NA	NA
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Category Verbal Fluency (Vegetables)	39				55				72			
Intercept		NA	NA	NA		14.577	<0.0001	0.0835		NA	NA	NA
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			2.566	0.0352			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			–3.281	0.1355			Excl	Excl	

表 2.7.3.2.2.7-1　認知機能検査と皮質平均 SUVR の多変量解析結果（A05 試験）（続き）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)				MCI (n=60)				HC (n=78)			
	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]
CDR Sum of Boxes	40				55				72			
Intercept		NA	NA	NA		3.895	<0.0001	0.1392		0.181	0.0359	0.0435
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			–0.002	0.0710	
Education		Excl	Excl			–0.157	0.0037			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Digit-Symbol Substitution	40				55				72			
Intercept		NA	NA	NA		59.964	<0.0001	0.0900		76.843	<0.0001	0.2480
Age		Excl	Excl			–0.294	0.0452			–0.407	<0.0001	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Geriatric Depression Scale	40				55				72			
Intercept		5.168	0.0032	0.0670		NA	NA	NA		NA	NA	NA
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		–0.202	0.0726			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Wechsler Logical Memory Scale I Story A（Immediate Recall）	40				55				72			
Intercept		10.031	0.0599	0.2635		–0.995	0.7141	0.2766		20.381	<0.0001	0.1093
Age		–0.114	0.0577			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		0.315	0.1113			0.781	<0.0001			Excl	Excl	
ApoE		–3.821	0.0032			Excl	Excl			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			–6.340	0.0060	

表 2.7.3.2.2.7-1　認知機能検査と皮質平均 SUVR の多変量解析結果（A05 試験）（続き）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)				MCI (n=60)				HC (n=78)			
	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]
Wechsler Logical Memory Scale II Story A（Delayed Recall）	40				55				72			
Intercept		6.802	0.0918	0.2408		6.027	0.2318	0.1732		18.331	<0.0001	0.0628
Age		–0.096	0.0365			–0.096	0.0979			Excl	Excl	
Education		0.230	0.1255			0.640	0.0099			Excl	Excl	
ApoE		–2.517	0.0095			Excl	Excl			Excl	Excl	
SUVR		Excl	Excl			Excl	Excl			–5.542	0.0470	

Note: The final linear regression model was developed using a stepwise selection process where variables were significant at the P=0.1500 level in order to be included in the model. The ApoE results were categorized as either having the ApoE4 gene（ApoE=1）or not having the ApoE4 gene（ApoE=0）. Age and education were in years. The SUVR represented the mean cortical SUVR.

[a] Number of observations used in the model selection process.

[b] The R-squared value is associated with the final model where all included explanatory values were nonmissing.

Excl: excluded from the final model

表 2.7.3.2.2.7-2　認知機能検査と定性的画像分類の多変量解析結果（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)				MCI (n=60)				HC (n=78)			
	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]
11-item ADAS Cognitive Subscale	40				55				72			
Intercept		16.636	<0.0001	0.1009		NA	NA	NA		0.900	0.6171	0.1000
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			0.052	0.0492	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		7.571	0.0323			Excl	Excl			1.261	0.1336	
ADCS ADL Scale	40				55				72			
Intercept		65.526	<0.0001	0.0630		75.486	<0.0001	0.0790		77.371	<0.0001	0.0994
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		–5.241	0.1183			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		Excl	Excl			–3.736	0.0148			–1.671	0.0035	
Category Verbal Fluency（Animals）	39				55				72			
Intercept		NA	NA	NA		NA	NA	NA		NA	NA	NA
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Category Verbal Fluency（Vegetables）	39				55				72			
Intercept		NA	NA	NA		11.397	<0.0001	0.1046		NA	NA	NA
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			2.850	0.0195			Excl	Excl	
Aβ+		Excl	Excl			–2.277	0.0642			Excl	Excl	

(page 1 of 3)

表 2.7.3.2.2.7-2　認知機能検査と定性的画像分類の多変量解析結果（A05 試験）（続き）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)				MCI (n=60)				HC (n=78)			
	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]
CDR Sum of Boxes	40				55				72			
Intercept		NA	NA	NA		3.895	<0.0001	0.1392		0.181	0.0359	0.0435
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			–0.002	0.0710	
Education		Excl	Excl			–0.157	0.0037			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Digit-Symbol Substitution	40				55				72			
Intercept		0.682	0.9658	0.1161		58.903	<0.0001	0.1361		74.786	<0.0001	0.2743
Age		0.322	0.1314			–0.249	0.0843			–0.366	0.0001	
Education		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		–7.504	0.0969			–5.777	0.0599			–5.336	0.0714	
Geriatric Depression Scale	40				55				72			
Intercept		5.611	0.0015	0.1368		NA	NA	NA		NA	NA	NA
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		–0.175	0.1166			Excl	Excl			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		–1.158	0.1343			Excl	Excl			Excl	Excl	
Wechsler Logical Memory Scale I Story A（Immediate Recall）	40				55				72			
Intercept		6.636	<0.0001	0.1783		–0.995	0.7141	0.2766		13.984	<0.0001	0.0543
Age		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Education		Excl	Excl			0.781	<0.0001			Excl	Excl	
ApoE		Excl	Excl			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		–3.464	0.0095			Excl	Excl			–2.084	0.0541	

表 2.7.3.2.2.7-2　認知機能検査と定性的画像分類の多変量解析結果（A05 試験）（続き）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)				MCI (n=60)				HC (n=78)			
	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]	n[a]	Parameter Estimate	P Value	R-Squared[b]
Wechsler Logical Memory Scale II Story A (Delayed Recall)	40				55				72			
Intercept		6.802	0.0918	0.2408		6.027	0.2318	0.1732		12.790	<0.0001	0.0454
Age		–0.096	0.0365			–0.096	0.0979			Excl	Excl	
Education		0.230	0.1255			0.640	0.0099			Excl	Excl	
ApoE		–2.517	0.0095			Excl	Excl			Excl	Excl	
Aβ+		Excl	Excl			Excl	Excl			–2.190	0.0910	

Note: The final linear regression model was developed using a stepwise selection process where variables were significant at the P=0.1500 level in order to be included in the model. The ApoE results were categorized as either having the ApoE4 gene（ApoE=1）or not having the ApoE4 gene（ApoE=0）. Age and education were in years.

[a] Number of records with nonmissing observations used in the model selection process.

[b] The R-squared value is associated with the final model where all included explanatory values were nonmissing.

Excl: excluded from the final model

2.7.3.2.3 A07 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）

.....添付資料5.3.5.1.3

本試験は、米国で実施された第Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検試験であった。主要評価項目は、1）剖検コホートにおける本剤 PET 画像の Aβ 集積の測定値と剖検時に測定した Aβ 沈着の真のレベルとの相関［主要相関解析で統計学的に有意な相関（ρ>0）があること］、及び 2）特異度コホートで期待される Aβ 病理の欠如を正確に検出する本剤 PET 画像の特異度［主要特異度解析で 90%以上であること］であり、事前に設定した仮説を評価した。

剖検コホートには被験者 152 名（AD 患者 56 名、MCI 患者 25 名、他の認知障害がある被験者 21 名、健康被験者 50 名）が登録され、35 名で評価可能なデータが得られた。相関解析の主要解析集団は、フロントランナー解析の 6 名を除く 29 名（AD 患者 13 名、MCI 患者 2 名、他の認知障害がある被験者 5 名及び認知機能が正常な被験者 9 名）であり、フロントランナー解析の 6 名を含む 35 名全員を副次解析集団とした。

特異度コホートには 74 名（全員が若年健康被験者）が登録され、全員で評価可能なデータが得られた。特異度解析の主要解析集団は、非 ApoEε-4 保因者であることが確認された 47 名とし、74 名全員を副次解析集団とした。以下に結果の要約を記載する。

2.7.3.2.3.1 主要相関解析（A07 試験、剖検コホート）

主要解析集団 29 名における、PET 画像の半定量的評価（スコア中央値）と定量的免疫組織染色法を用いて評価した剖検例の Aβ 沈着の散布図を図 2.7.3.2.3.1-1 に示す。

PET 画像の Aβ の半定量的スコアの中央値と、定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の皮質 Aβ 沈着との間に、Spearman の順位相関係数 ρ が 0.78（95%信頼区間：0.58～0.89）の統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。よって、本試験の主要仮説 1 は検証された。

フロントランナー解析の 6 名を加えた副次解析集団 35 名の解析においても、同様の結果が得られた（ρ=0.79、95%信頼区間：0.63～0.89、P<0.0001）。

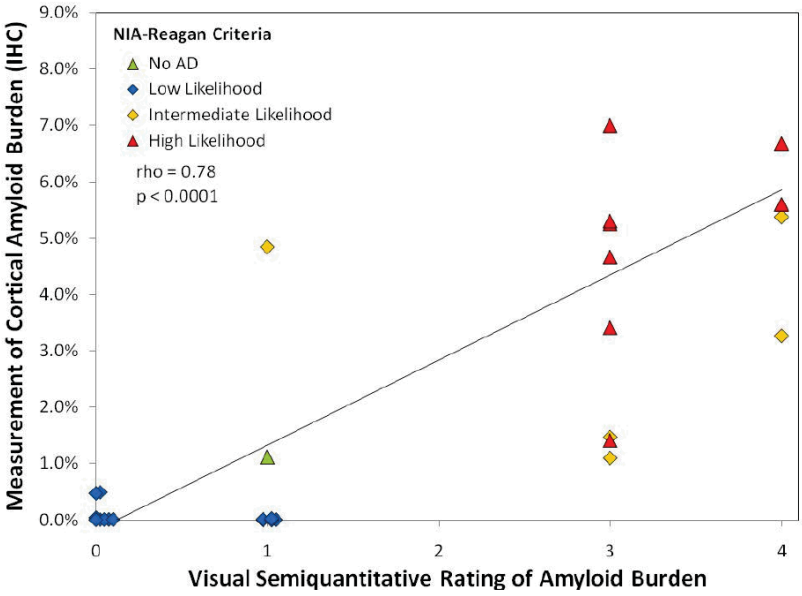


図 2.7.3.2.3.1-1　剖検コホートにおける PET 画像の半定量的スコア中央値と定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の Aβ 沈着の散布図（A07 試験）

2.7.3.2.3.2　主要特異度解析（A07 試験、特異度コホート）

主要解析集団 47 名（非 ApoEε-4 保因者）において、PET 画像の定性的評価（多数決ルール）の結果、47 名全員が Aβ 陰性（特異度 100%、95%信頼区間：91%～100%）であった。PET 画像の特異度が 90%以上であり、本試験の主要仮説 2 は検証された。

副次解析集団 74 名の解析においても、同様の結果であった（特異度 100%、95%信頼区間：94%～100%）。

2.7.3.2.3.3　皮質領域別の相関解析（A07 試験、剖検コホート）

各皮質領域（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 PET 画像の半定量的評価（スコア中央値）と定量的免疫組織染色法を用いて評価した剖検例の Aβ 沈着との相関を表 2.7.3.2.3.3-1 に示す。

主要解析集団29名において、全ての皮質領域で、PET画像のAβの半定量的スコア中央値と定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の皮質Aβレベルとの間に、統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。各皮質領域のSpearman順位相関係数ρは0.68～0.77（95%信頼区間：0.42～0.88）であった。

副次解析集団35名の解析においても、同様の結果であった。

表 2.7.3.2.3.3-1 各皮質領域の PET 画像の半定量的評価スコア中央値と定量的免疫組織染色法による剖検例の皮質 Aβ 沈着との相関（A07 試験）

Region	Efficacy Population		Efficacy Population plus Front-runners	
	Correlation (Spearman's ρ) N=29	95% Confidence Interval N=29	Correlation (Spearman's ρ) N=35	95% Confidence Interval N=35
Precuneus	0.75	0.53 to 0.88	0.77	0.58 to 0.88
Parietal cortex	0.77	0.56 to 0.88	0.78	0.60 to 0.88
Frontal cortex	0.69	0.44 to 0.84	0.71	0.50 to 0.85
Temporal cortex	0.68	0.42 to 0.84	0.70	0.48 to 0.84
Posterior Cingulate	0.70	0.44 to 0.85	0.71	0.50 to 0.85
Anterior Cingulate	0.74	0.51 to 0.87	0.76	0.57 to 0.87

2.7.3.2.3.4 主要相関解析で用いた指標以外の指標における相関（A07 試験、剖検コホート）

1）PET 画像の半定量的評価結果と modified CERAD スコアを用いた剖検例の老人斑密度の半定量的評価結果との相関

主要解析集団 29 名において、PET 画像の半定量的評価結果と modified CERAD スコアによる老人斑密度の半定量的評価結果との Spearman の順位相関係数 ρ は 0.71（95%信頼区間：0.47～0.86）であり、統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。フロントランナーを加えた 35 名の解析結果も同様であった（Spearman 順位相関係数 ρ=0.73、95%信頼区間：0.52～0.85、P<0.0001）。

2）PET 画像の定量的評価結果と定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の皮質 Aβ 沈着との相関

主要解析集団 29 名において、PET 画像の定量的評価結果と定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の皮質 Aβ 沈着との Spearman 順位相関係数 ρ は 0.75（95%信頼区間：0.53～0.88）であり、統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。フロントランナーを加えた 35 名の解析結果も同様であった（Spearman 順位相関係数 ρ=0.76、95%信頼区間：0.56～0.87、P<0.0001）。

3）PET 画像の定量的評価結果と modified CERAD スコアを用いた剖検例の老人斑密度の半定量的評価結果との相関

主要解析集団 29 名において、PET 画像の定量的評価結果と modified CERAD スコアを用いた老人斑密度の半定量的評価結果との Spearman 順位相関係数 ρ は 0.74（95%信頼区間：0.51～0.87）であり、統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。フロントランナーを加えた 35 名の解析結果も同様であった（Spearman 順位相関係数 ρ=0.74、95%信頼区間：0.54～0.86、P<0.0001）

4）PET 画像における Aβ 集積の半定量的評価結果と定量的評価結果の相関

主要解析集団 29 名において、PET 画像の半定量的評価結果と定量的評価結果の間の Spearman 順位相関係数 ρ は 0.82（95%信頼区間：0.64～0.91）であり、統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。フロントランナーを加えた 35 名の解析結果も同様であった（Spearman 順位相関係数 ρ=0.85、95%信頼区間：0.72～0.92、P<0.0001）。

2.7.3.2.3.5 PET 画像の Aβ 測定値と剖検時の真の Aβ 負荷レベルとの相関（A07 試験、剖検コホート）

代表的な PET 画像と剖検時に定量的免疫組織染色法による Aβ 沈着レベルの測定結果を図 2.7.3.2.3.5-1 に示す。

左側の画像（A、C、E）は、盲検化された読影者により、（A）Aβ の証拠なし、（C）低～中等度のレベルの Aβ、（E）高レベルの Aβ として評価された、被験者 3 名の PET 画像の矢状断面である。画像において、青色はフロルベタピル（^{18}F）の非特異的レベルの低い取込みを、黄色及び赤色は高レベルの取込みを示している。一方、右側の画像（B、D、F）は、これらの被験者の前頭皮質の脳切片を Aβ 抗体で定量的に免疫組織染色したものである。（B）の被験者では Aβ 病理は検出されなかったが、（D）及び（F）の被験者では中等度～高レベルの Aβ プラークが認められ、最終的に AD 患者と診断された。

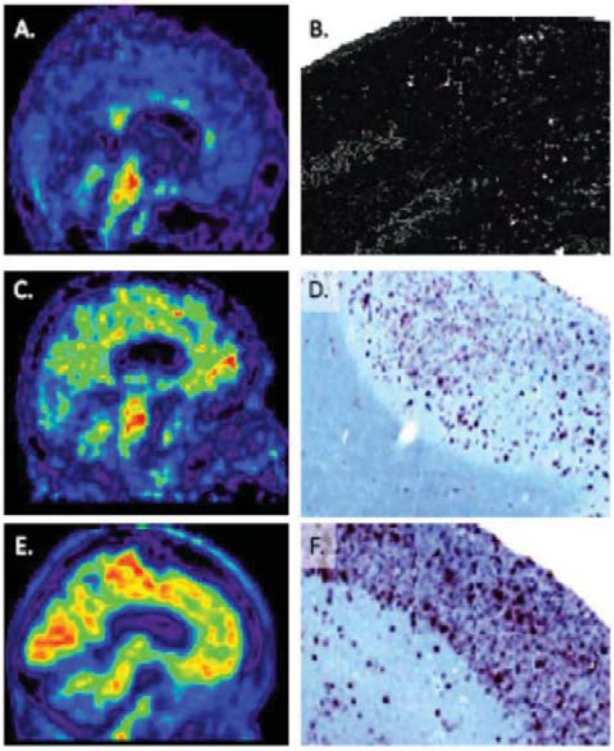


図 2.7.3.2.3.5-1 代表的な PET 画像と剖検時の定量的免疫組織染色の結果（A07 試験）

2.7.3.2.3.6 神経病理診断との一致率解析（A07 試験、剖検コホート）

剖検コホートの全ての剖検症例 35 名における PET 画像の半定量的評価及び定量的評価の結果と、神経病理学的診断基準（CERAD 及び NIA-Reagan）に基づく AD 診断との一致表を表 2.7.3.2.3.6-1 に示す。

剖検が実施された 35 名中 19 名は AD の神経病理学的診断基準に合致した。この 19 名中 18 名は PET 画像の半定量的評価で Aβ 陽性（評価スコア中央値 ≥2）と判定され、19 名全員が定量的評価で Aβ 陽性（SUVR ≥1.10）と判定された。半定量的評価及び定量的評価の感度はそれぞれ 95%（95%信頼区間：72%～98%）及び 100%（95%信頼区間：79%～100%）であった。

他の 16 名は剖検時の Aβ レベルが低く、AD の神経病理学的診断基準に合致しなかった。この 16 名は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 陰性であり、特異度は 100%（95%信頼区間：76%～100%）であった。

表 2.7.3.2.3.6-1 PET 画像評価と神経病理学的診断との一致表（A07 試験）

		Reference Standard: NIA-Reagan		
Florbetapir-PET Image Outcome:		Positive (Intermediate, High) (N=19)	Negative (No AD, Low) (N=16)	
Semi-quantitative Visual Blinded Read	Positive (2,3,4)	18	0	PPV= 100%
	Negative (0,1)	1	16	NPV= 94%
		Sensitivity = 95%	Specificity = 100%	Accuracy = 97%

		Reference Standard: NIA-Reagan		
Florbetapir-PET Image Outcome:		Positive (Intermediate, High) (N=19)	Negative (No AD, Low) (N=16)	
Quantitative SUVR	Positive (≥1.10)	19	0	PPV= 100%
	Negative (<1.10)	0	16	NPV= 100%
		Sensitivity = 100%	Specificity = 100%	Accuracy = 100%

2.7.3.2.3.7 特異度解析集団における推定 Aβ 病理との一致率解析（A07 試験）

特異度コホートの若年健康被験者 47 名（非 ApoEε-4 保因者）及び剖検コホートで Aβ 陽性画像（半定量評価スコア中央値 ≥2）と判定された被験者 40 名の PET 画像を混合し、無作為盲検下読影による定性的評価及び定量的評価を行ったときの、各被験者で推定される Aβ 病理と PET 画像の評価結果との一致表を表 2.7.3.2.3.7-1 に示す。

特異度コホートの若年健康被験者のPET画像は、定性的評価及び定量的評価のいずれにおいても、47名中47名がAβ陰性（特異度100%、95%信頼区間：91%～100%）と判定された。特異

度コホート全体（ApoEε-4保因者の被験者を含む74名）の解析においても同様の結果が得られ、74名中74名がAβ陰性（特異度100%、95%信頼区間：94%～100%）であった。

また、剖検コホートでAβ陽性（半定量評価スコア中央値 ≥2）と判定されたPET画像は、剖検コホートの読影者とは異なる、3名の独立した読影者によっても40名中38名（95%）がAβ陽性と判定されており、2組の独立した読影者グループ間の一致率が高いことが示された。

表 2.7.3.2.3.7-1 PET 画像（定性的評価及び定量的評価）と推定 Aβ 病理との一致表（A07 試験）

		Reference Standard: Presumed Amyloid Status		
Florbetapir-PET Image Outcome:		Positive (Autopsy Cohort [a]) (N=40)	Negative (Young, Healthy Controls[b]) (N=47)	
Qualitative Visual Blinded Read	Positive (Aβ+)	38	0	PPV= 100%
	Negative (Aβ-)	2	47	NPV= 96%
		Sensitivity = 95%	Specificity = 100%	Accuracy = 98%

		Reference Standard: Presumed Amyloid Status		
Florbetapir-PET Image Outcome:		Positive (Autopsy Cohort [a]) (N=40)	Negative (Young, Healthy Controls [b]) (N=47)	
Quantitative SUVR	Positive (≥1.10)	38	0	PPV= 100%
	Negative (<1.10)	2	47	NPV= 96%
		Sensitivity = 95%	Specificity = 100%	Accuracy = 98%

[a] These subjects were randomly selected cases previously read as positive, they were not autopsy-verified to be positive for amyloid.

[b] These subjects were all young healthy, cognitively intact individuals presumed to be amyloid negative

2.7.3.2.4 A16 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）

.....添付資料5.3.5.1.4

本試験は、A07 試験の剖検コホートの剖検数を増やすため、A07 試験の追跡調査として、米国で実施された第Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検試験であった。

主要評価項目は、（1）剖検脳より得られた 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本剤 PET 画像の定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性、多数決ルール）の診断能［感度及び特異度が共に 90%以上］、及び（2）PET 画像の半定量的評価（5 段階評価、スコア中央値）と定量的免疫組織染色法で測定した剖検脳標本の皮質 Aβ 密度との相関［A07 試験の相関解析の再評価］であった。

A07 試験の剖検コホート 35 名に 24 名が追加され、59 名で評価可能なデータ（全員が PET 撮

像から 24 ヶ月以内に剖検）が得られた。この 59 名全員（AD 患者 29 名、MCI 患者 5 名、他の認知機能障害患者 13 名、認知機能障害のない被験者 12 名）を、主要解析集団とし、PET 撮像から 12 ヵ月以内に剖検が行われていた 46 名（AD 患者 20 名、MCI 患者 4 名、他の認知機能障害患者 11 名、認知機能障害のない被験者 11 名）を副次解析集団とした。以下に結果の要約を記載する。

2.7.3.2.4.1 CERADの病理診断に対するPET画像の定性的評価の感度及び特異度（A16試験、診断能）

5 名の読影者の盲検下読影による定性的評価結果（多数決ルール）と、CERAD の病理診断との一致表を表 2.7.3.2.4.1-1 に示す。

主要解析集団59名（PET撮像から24ヶ月以内に剖検）において、PET画像の定性的評価におけるCERADの病理診断（Probable AD, definite AD又はNo AD, Possible AD）基準に基づくAβ病理検出の感度、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%）であった。剖検集団における陰性的中率（NPV）及び陽性的中率（PPV）はそれぞれ87%及び100%であった。よって、本試験の感度及び特異度の仮説（感度80%以上及び特異度80%以上）は検証された。

表 2.7.3.2.4.1-1 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.

2.7.3.2.4.2 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Aβレベルとの相関（A16試験、相関）

主要解析集団 59 名（PET 撮像から 24 ヶ月以内に剖検）における PET 画像の半定量的評価結果（評価スコア中央値）と定量的免疫組織染色法で測定した剖検例の皮質の Aβ 沈着の相関を図 2.7.3.2.4.2-1 に示す。

主要解析集団のPET画像の半定量的評価結果と定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の皮質のAβ沈着のSpearmanの順位相関係数ρは0.76（95%信頼区間：0.62～0.85）であり、統計学的に有意な相関が認められた（P<0.0001）。

副次解析集団46名（PET撮像から12ヵ月以内に剖検）でのSpearman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、主要解析集団（PET撮像から24ヶ月以内に剖

検）の結果と比較して若干高値であった。本試験の結果とA07試験のフロントランナーを含めた解析結果［Spearmanの順位相関係数ρ=0.79（95%信頼区間：0.63～0.89、p<0.0001）、N=35］は類似していた。

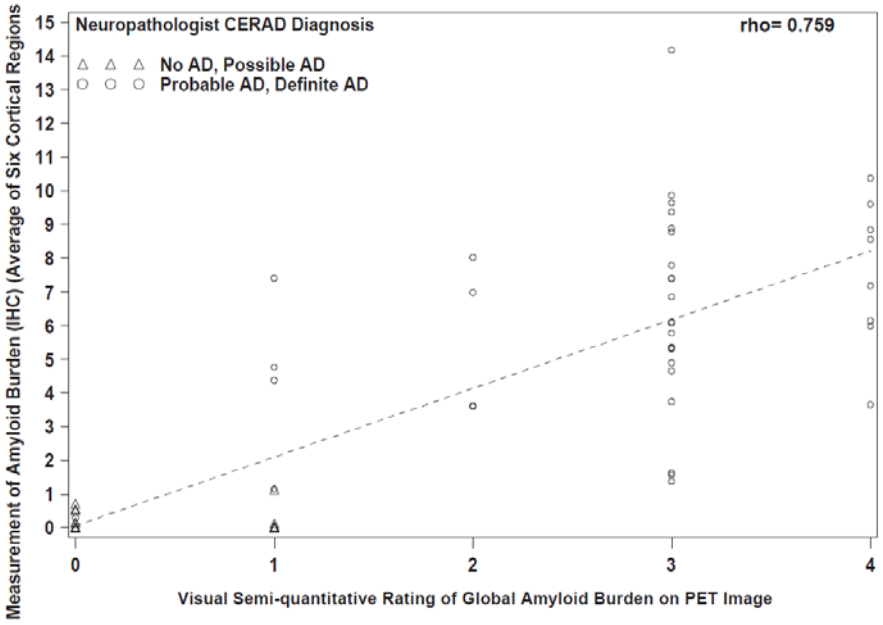


図 2.7.3.2.4.2-1　PET 画像の半定量的評価結果と定量的免疫組織染色法で測定した剖検例の皮質の Aβ 沈着（A16 試験）

2.7.3.2.4.3　個々の読影者の感度、特異度及び正確度（A16 試験、診断能）

5 名の読影者それぞれの、CERAD の病理診断に対する PET 画像の定性的評価の感度、特異度及び正確度を表 2.7.3.2.4.3-1 に示す。5 名の読影者の感度の中央値は 92%、特異度の中央値は 95%及び正確度の中央値は 93%であった。読影者の 1 名（読影者 5）は正確度が 90%未満であり、感度は 69%、特異度は 90%であった。

表 2.7.3.2.4.3-1　CERAD の病理診断に対する、個々の読影者の定性的評価の感度、特異度及び正確度（A16 試験）

Reader	Number of Images Read	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Reader 1	59	92% (78%, 98%)	95% (73%, 100%)	97% (84%, 100%)	86% (64%, 96%)	93% (83%, 98%)
Reader 2	59	95% (81%, 99%)	95% (73%, 100%)	97% (85%, 100%)	90% (68%, 98%)	95% (85%, 99%)
Reader 3	59	87% (72%, 95%)	95% (73%, 100%)	97% (83%, 100%)	79% (57%, 92%)	90% (79%, 96%)
Reader 4	59	92% (78%, 98%)	100% (80%, 100%)	100% (88%, 100%)	87% (65%, 97%)	95% (85%, 99%)
Reader 5	59	69% (52%, 83%)	90% (67%, 98%)	93% (76%, 99%)	60% (41%, 77%)	76% (63%, 86%)
Statistic						
Median		92%	95%	97%	86%	93%
Mean		87%	95%	97%	81%	90%
SD		10.4%	3.5%	2.5%	12.2%	7.9%
95% CI		74%, 100%	91%, 99%	94%, 100%	65%, 96%	80%, 100%

2.7.3.2.4.4 PET 画像の定性的評価における読影者間一致性（A16 試験、診断能）

5名の読影者によるPET画像の定性的評価における読影者間一致表を表2.7.3.2.4.4-1に示す。

5名の読影者全体の一致率は94%であり、各読影者の組み合わせの一致率は76～98%（読影者5を除いた一致率は92～98%）であった。読影者全体のκ統計量は0.75（95%信頼区間：0.67～0.83）で統計学的に有意（P<0.0001）であった。各読影者の組み合わせのκ統計量は0.53～0.96であった。

表 2.7.3.2.4.4-1 PET 画像の定性的評価における読影者間一致表（A16 試験）

	N [a]	Observed Agreement [b]	Kappa Statistic (95% CI)
Reader 1 vs. Reader 2	59	95%	0.89 (0.77, 1.00)
Reader 1 vs. Reader 3	59	93%	0.86 (0.72, 0.99)
Reader 1 vs. Reader 4	59	98%	0.96 (0.89, 1.00)
Reader 1 vs. Reader 5	59	76%	0.53 (0.32, 0.74)
Reader 2 vs. Reader 1	59	95%	0.89 (0.77, 1.00)
Reader 2 vs. Reader 3	59	92%	0.82 (0.67, 0.97)
Reader 2 vs. Reader 4	59	97%	0.93 (0.83, 1.00)
Reader 2 vs. Reader 5	59	81%	0.63 (0.44, 0.82)
Reader 3 vs. Reader 1	59	93%	0.86 (0.72, 0.99)
Reader 3 vs. Reader 2	59	92%	0.82 (0.67, 0.97)
Reader 3 vs. Reader 4	59	95%	0.89 (0.78, 1.00)
Reader 3 vs. Reader 5	59	76%	0.53 (0.32, 0.74)
Reader 4 vs. Reader 1	59	98%	0.96 (0.89, 1.00)
Reader 4 vs. Reader 2	59	97%	0.93 (0.83, 1.00)
Reader 4 vs. Reader 3	59	95%	0.89 (0.78, 1.00)
Reader 4 vs. Reader 5	59	78%	0.56 (0.36, 0.77)
Reader 5 vs. Reader 1	59	76%	0.53 (0.32, 0.74)
Reader 5 vs. Reader 2	59	81%	0.63 (0.44, 0.82)
Reader 5 vs. Reader 3	59	76%	0.53 (0.32, 0.74)
Reader 5 vs. Reader 4	59	78%	0.56 (0.36, 0.77)
All Readers (Fleiss Kappa Statistic)		94%	0.75 (0.67, 0.83)

Note: Agreement was performed using the simple kappa statistic.

[a] Number of subjects with imaging results for the paired readers.

[b] Agreement calculated using binary classification of visual rating.

2.7.3.2.4.5 個々の読影者の PET 画像の半定量的評価と定量的免疫組織染色法で測定した剖検例の皮質の Aβ 負荷との相関（A16 試験、相関）

3 名の読影者による PET 画像の半定量的評価において、個々の読影者の PET 画像の半定量的評価と定量的免疫組織染色法で測定した剖検例の皮質 Aβ 沈着との相関を表 2.7.3.2.4.5-1 に示す。

個々の読影者の評価においても、PET画像の盲検下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沈着との間には統計学的に有意な相関（Spearmanの順位相関係数ρ ≥0.62、P<0.0001）が認められた。Spearmanの順位相関係数ρは主要解析集団（PET撮像

から24ヶ月以内に剖検）よりも副次解析集団（12ヶ月以内に剖検）の方がやや高値であった。

表 2.7.3.2.4.5-1 個々の読影者の PET 画像の半定量的評価と定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の皮質の Aβ 沈着との相関（A16 試験）

Reader	All Autopsy Subjects (N = 59)		PET w/i 12 mo of Autopsy (N = 46)	
	Spearman Rank Correlation (95% CI)	*P* value	Spearman Rank Correlation (95% CI)	*P* value
Reader 1	ρ= 0.75 (0.61 to 0.84)	<0.0001	ρ= 0.77 (0.61 to 0.86)	<0.0001
Reader 2	ρ= 0.69 (0.52 to 0.80)	<0.0001	ρ= 0.71 (0.52 to 0.83)	<0.0001
Reader 3	ρ= 0.62 (0.44 to 0.76)	<0.0001	ρ= 0.71 (0.52 to 0.83)	<0.0001

PET w/i 12 mo of Autopsy: PET 撮像から 12 ヶ月以内に剖検した被験者

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

以下に、本剤の有効性評価に用いた国内の 1 試験（J05 試験）及び米国の 3 試験（A05 試験、A07 試験及び A16 試験）の被験者の人口統計学的特性を示す。

2.7.3.3.1.1 J05 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験）

本試験では、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本剤投与後の PET 画像の特性を評価した。

登録された被験者は 48 名（AD 患者 15 名、MCI 患者 15 名、認知機能が正常な被験者 18 名）であり、有効性の評価対象は 48 名全員（AD 患者 15 名、MCI 患者 15 名、認知機能が正常な被験者 18 名）であった。

登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1-1、教育歴を表 2.7.3.3.1-2、ApoE 遺伝子型を表 2.7.3.3.1-3、認知機能検査を表 2.7.3.3.1-4、病歴及び家族歴を表 2.7.3.3.1-5 に示す。

AD患者、MCI患者及び認知機能が正常な被験者それぞれの平均年齢は73.3歳、73.3歳及び70.0歳、平均体重は47.9 kg、60.2 kg及び56.5 kgであった。女性被験者の割合はAD患者の93.3%（15名中14名）、MCI患者の40.0%（15名中6名）、認知機能が正常な被験者の55.6%（18名中10名）であった。

AD患者の発症から試験登録までの期間は平均31.7ヵ月であり、診断から登録までの期間は平均12.6ヵ月であった。MCI患者は発症から試験登録まで平均21.2ヵ月であり、診断から登録の期間は平均3.7ヵ月であった。

表 2.7.3.3.1-1 人口統計学的特性（J05 試験）

Characteristic	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
Age (years)				
Mean (SD)	73.3 (7.80)	73.3 (5.09)	70.0 (11.15)	72.1 (8.57)
Min, max	51, 81	65, 84	53, 90	51, 90
Age category (years)				
50 -64	1 (6.7%)	0	6 (33.3%)	7 (14.6%)
65 -79	12 (80.0%)	13 (86.7%)	6 (33.3%)	31 (64.6%)
≥ 80	2 (13.3%)	2 (13.3%)	6 (33.3%)	10 (20.8%)
Gender				
Male	1 (6.7%)	9 (60.0%)	8 (44.4%)	18 (37.5%)
Female	14 (93.3%)	6 (40.0%)	10 (55.6%)	30 (62.5%)
Race				
Asian (Japanese)	15 (100.0%)	15 (100%)	18 (100%)	48 (100%)
Height (cm)				
Mean (SD)	150.2 (8.31)	159.9 (7.90)	157.0 (11.17)	155.8 (10.02)
Min, max	134, 167	147, 171	141, 181	134, 181
Weight (kg)				
Mean (SD)	47.9 (7.16)	60.2 (9.62)	56.5 (10.11)	55.0 (10.27)
Min, max	36, 64	40, 74	41, 79	36, 79
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	21.2 (2.50)	23.5 (3.01)	22.8 (2.06)	22.5 (2.64)
Min, max	16, 26	18, 28	18, 26	16, 28

Percentages based on the number of subjects in each diagnostic group.

表 2.7.3.3.1-2 被験者特性-教育歴（J05 試験）

Characteristic	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
Highest level of education completed				
Elementary school	1 (6.7%)	0	0	1 (2.1%)
Middle school	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (5.6%)	5 (10.4%)
High school	5 (33.3%)	6 (40.0%)	9 (50.0%)	20 (41.7%)
College/university	4 (26.7%)	5 (33.3%)	6 (33.3%)	15 (31.3%)
Post-graduate school	1 (6.7%)	0	0	1 (2.1%)
Other	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (11.1%)	6 (12.5%)
Years of education				
Mean (SD)	12.9 (3.53)	13.3 (2.89)	13.6 (2.43)	13.3 (2.90)

Percentages based on the number of subjects in each diagnostic group.

表 2.7.3.3.1-3 被験者特性-ApoE 遺伝子型（J05 試験）

ApoE Genotype	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
ApoE genotype obtained	15 (100%)	15 (100%)	18 (100%)	48 (100%)
ApoE Results				
e2/e3	0	1 (6.7%)	1 (5.6%)	2 (4.2%)
e3/e3	5 (33.3%)	7 (46.7%)	17 (94.4%)	29 (60.4%)
e3/e4	8 (53.3%)	5 (33.3%)	0	13 (27.1%)
e4/e4	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	4 (8.3%)

Percentages based on the number of subjects in each diagnostic group for ApoE genotype was obtained.

A subject was considered ApoE e4 positive if at least one of their two ApoE alleles was an e4 allele.

表 2.7.3.3.1-4 被験者特性-認知機能検査（J05 試験）

Psychometric Test	AD (N = 15)	MCI (N = 15)	CN (N = 18)	Total (N = 48)
Eleven-item ADAS Cognitive Subscale				
Mean (SD)	21.9 (6.35)	13.1 (5.35)	8.8 (5.70)	14.3 (7.93)
Min, max	11, 33	4, 22	2, 22	2, 33
MMSE				
Mean (SD)	20.5 (3.27)	26.8 (1.08)	29.4 (0.50)	25.8 (4.24)
Min, max	13, 24	25, 29	29, 30	13, 30
CDR – sum of boxes				
Mean (SD)	5.9 (2.27)	2.1 (1.07)	0.2 (0.34)	2.6 (2.77)
Min, max	2, 10	1, 4	0, 1	0, 10
CDR global				
0	0	0	17 (94.4%)	17 (35.4%)
0.5	4 (26.7%)	15 (100%)	1 (5.6%)	20 (41.7%)
1	9 (60.0%)	0	0	9 (18.8%)
2	2 (13.3%)	0	0	2 (4.2%)
3	0	0	0	0
WLMS (delayed recall)				
Mean (SD)	0.7 (1.91)	4.7 (5.55)	11.7 (7.96)	6.0 (7.43)
Min, max	0, 7	0, 18	0, 33	0, 33
WLMS (immediate recall)				
Mean (SD)	3.7 (3.56)	8.1 (5.58)	13.6 (8.43)	8.8 (7.49)
Min, max	0, 11	2, 23	3, 35	0, 35
Category Verbal Fluency (Animals)				
Mean (SD)	11.4 (4.32)	14.3 (5.08)	18.1 (5.70)	14.8 (5.74)
Min, max	6, 22	5, 24	10, 29	5, 29
Category Verbal Fluency (Vegetables)				
Mean (SD)	8.9 (3.77)	12.8 (3.93)	16.1 (4.87)	12.8 (5.12)
Min, max	4, 18	5, 22	8, 23	4, 23

Percentages based on the number of subjects in each diagnostic group with a CDR global score.

表 2.7.3.3.1-5 被験者特性-病歴及び家族歴（J05 試験）

	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
Months since symptom onset				
n	15	15	0	30
Mean (SD)	31.7 (13.19)	21.2 (13.37)	NA	26.5 (14.11)
Min , max	3, 53	4, 46	NA	3, 53
Months since diagnosis				
n	15	15	0	30
Mean (SD)	12.6 (11.39)	3.7 (3.69)	NA	8.2 (9.47)
Min , max	0, 36	0, 12	NA	0, 36
Family history of AD	2	5	2	9
Relationship[a]				
Mother	1 (50.0%)	3 (60.0%)	1 (50.0%)	5 (55.6%)
Father	1 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)	3 (33.3%)
Sister	0	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)
Maternal grandparent	1 (50.0%)	0	0	1 (11.1%)
Family history of stroke	3	2	1	6
Relationship[a]				
Father	2 (66.7%)	1 (50.0%)	1 (100%)	4 (66.7%)
Paternal grandparent	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0	2 (33.3%)
Family history of other dementing disease	3	3	2	8
Relationship[a]				
Mother	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	3 (37.5%)
Father	0	1 (33.3%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)
Daughter	1 (33.3%)	0	0	1 (12.5%)
Brother	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
Sister	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	2 (25.0%)

Percentages based on the number of subjects in each diagnostic group.

[a] Percentages based on the number of subjects with a history of the specified disease.

2.7.3.3.1.2 A05 試験（米国第Ⅱ相臨床試験）

本試験では、米国人 の AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者を対象に本剤投与後の PET 画像特性を評価した。

登録された被験者は 184 名（AD 患者 45 名、MCI 患者 60 名、認知機能が正常な被験者 79 名）であり、有効性の評価対象は 183 名（AD 患者 45 名、MCI 患者 60 名、認知機能が正常な被験者 78 名）であった。

登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.3.1.2-1 被験者特性-人口統計学的特性（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=79)	Total (N=184)
Age (years)				
No.	45	60	79	184
Mean (SD)	75.4 (9.21)	71.7 (10.23)	69.4 (11.04)	71.6 (10.57)
Median	78.0	73.0	70.0	74.0
Minimum, maximum	52, 88	50, 90	50, 92	50, 92
Age category, No. (%)				
50-59 years	5 (11.1%)	7 (11.7%)	19 (24.1%)	31 (16.8%)
60-69 years	6 (13.3%)	17 (28.3%)	19 (24.1%)	42 (22.8%)
70-79 years	19 (42.2%)	24 (40.0%)	21 (26.6%)	64 (34.8%)
≥80 years	15 (33.3%)	12 (20.0%)	20 (25.3%)	47 (25.5%)
Gender, No. (%)				
Male	26 (57.8%)	27 (45.0%)	34 (43.0%)	87 (47.3%)
Female	19 (42.2%)	33 (55.0%)	45 (57.0%)	97 (52.7%)
Race, No. (%)				
Asian	0	0	1 (1.3%)	1 (0.5%)
Black or African-American	1 (2.2%)	2 (3.3%)	4 (5.1%)	7 (3.8%)
Caucasian	41 (91.1%)	58 (96.7%)	72 (91.1%)	171 (92.9%)
Native American/Alaskan Native	0	0	0	0
Other	3 (6.7%)	0	2 (2.5%)	5 (2.7%)
Ethnicity, No. (%)				
Hispanic or Latino	5 (11.1%)	13 (21.7%)	7 (8.9%)	25 (13.6%)
Not Hispanic or Latino	40 (88.9%)	47 (78.3%)	72 (91.1%)	159 (86.4%)
Highest level of education completed,No. (%)				
Elementary school	0	0	0	0
Middle school	1 (2.2%)	0	0	1 (0.5%)
High school	15 (33.3%)	20 (33.3%)	21 (26.6%)	56 (30.4%)
College/university	14 (31.1%)	28 (46.7%)	41 (51.9%)	83 (45.1%)
Other	15 (33.3%)	12 (20.0%)	17 (21.5%)	44 (23.9%)
Alcohol use, No. (%)				
Never	13 (28.9%)	23 (38.3%)	12 (15.2%)	48 (26.1%)
Not current user	6 (13.3%)	7 (11.7%)	9 (11.4%)	22 (12.0%)
Occasional	15 (33.3%)	21 (35.0%)	37 (46.8%)	73 (39.7%)
Moderate	10 (22.2%)	9 (15.0%)	21 (26.6%)	40 (21.7%)
Frequent	1 (2.2%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on the number of subjects in each clinical diagnostic group.

2.7.3.3.1.3 A07 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）

本試験では、1）剖検コホートにおいて本剤 PET 画像と剖検脳の Aβ 病理との相関が評価され、2）Aβ 病理がないことが期待される認知機能が正常な若年健康被験者が登録された特異度コホートにおいて本剤 PET 画像の特異度が評価された。

剖検コホートに登録された被験者は 152 名（AD 患者 16 名、MCI 患者 25 名、他の認知障害がある被験者 21 名、健康被験者 50 名）で、35 名で剖検が実施され、評価可能なデータが得

られた。相関解析の主要解析集団は、フロントランナーを除く 29 名（AD 患者 13 名、MCI 患者 2 名、他の認知障害がある被験者 5 名及び認知機能が正常な被験者 9 名）であり、副次解析集団は 35 名全員であった。

特異度コホートには被験者 74 名（全員が若年健康被験者）が登録され、全員で評価可能なデータが得られた。特異度解析の主要解析集団は非 ApoEε-4 保因者であることが確認された 47 名であり、副次解析集団は 74 名全員であった。

剖検コホート及び特異度コホートの人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.3-1、被験者特性を表 2.7.3.3.1.3-2 に示す。

表 2.7.3.3.1.3-1 人口統計学的特性：剖検コホート及び特異度コホート（A07 試験）

Characteristic	Autopsy Cohort		Specificity Cohort	
	Subjects Imaged N=152[a]	Subjects with Autopsy N=29[b]	Subjects Imaged N=74[a]	Non-ApoE ε4 Carriers N=47[b]
Age (years)				
Mean ± SD	78.1 ± 13.35	80.0 ± 13.19	26.6 ± 6.50	26.3 ± 7.17
Median	81.5	85.0	25.5	24.0
Range	38 to 103	55 to 103	18 to 50	18 to 50
Gender				
Male	71 (46.7%)	15 (51.7%)	48 (64.9%)	32 (68.1%)
Female	81 (53.3%)	14 (48.3%)	26 (35.1%)	15 (31.9%)
Race				
Caucasian	134 (88.2%)	26 (89.7%)	57 (77.0%)	36 (76.6%)
Black or African-American	10 (6.6%)	2 (6.9%)	6 (8.1%)	4 (8.5%)
Other	4 (2.6%)	1 (3.4%)	7 (9.5%)	4 (8.5%)
Asian	2 (1.3%)	0	4 (5.4%)	3 (6.4%)
Native American / Alaskan Native	2 (1.3%)	0	0	0
Ethnicity				
Non-Hispanic or Latino	139 (91.4%)	28 (96.6%)	69 (93.2%)	44 (93.6%)
Hispanic or Latino	13 (8.6%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)	3 (6.4%)

Percentages were calculated using the number of non-missing values in each cohort.

[a] Safety population

[b] Primary efficacy population

表 2.7.3.3.1.3-2 被験者特性：剖検コホート及び特異度コホート（A07 試験）

Characteristic	Autopsy Cohort		Specificity Cohort	
	Subjects Imaged N=152[a]	Subjects with Autopsy N=29[b]	Subjects Imaged N=74[a]	Non-ApoE ε4 Carriers N=47[b]
Diagnosis				
Alzheimer's disease	56 (36.8%)	13 (44.8%)	0	0
Mild cognitive impairment	25 (16.4%)	2 (6.9%)	0	0
Other dementing disorder	21 (13.8%)	5 (17.2%)	0	0
No cognitive impairment	50 (32.9%)	9 (31.0%)	74 (100.0%)	47 (100.0%)
MMSE				
N	115	21	74	47
Mean ± SD	21.2 ± 9.34	19.9 ± 9.96	29.7 ± 0.57	29.8 ± 0.40
Median	25.0	23.0	30.0	30.0
Range	0 to 30	0 to 30	27 to 30	29 to 30
Wechsler memory scale –immediate recall				
N	107	19	74	47
Mean ± SD	6.3 ± 5.03	5.9 ± 5.18	16.1 ± 3.34	16.3 ± 2.64
Median	6.0	6.0	16.0	16.0
Range	0 to 19	0 to 17	6 to 23	12 to 22
Wechsler memory scale – delayed recall				
N	107	19	74	47
Mean ± SD	5.1 ± 4.82	3.8 ± 4.50	15.4 ± 3.46	15.4 ± 2.84
Median	5.0	1.0	15.0	15.0
Range	0 to 23	0 to 13	5 to 22	8 to 21
Interval between PET scan and death (months)				
Mean ± SD	--	3.2 ± 2.57	--	--
Interval between death and autopsy (hours)				
Mean ± SD	--	10.7 ± 7.95	--	--

[a] Safety population

[b] Primary efficacy population

2.7.3.3.1.4 A16 試験（米国第Ⅲ相臨床試験）

本試験は、A07 試験の剖検コホートの追跡調査試験であり、新たな被験者の組入れはなかった。A07 試験で剖検された被験者 35 名に本試験で剖検された 24 名が追加され、(1) 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本剤 PET 画像の診断能［感度及び特異度が共に 90%以上］、及び（2）本剤 PET 画像と定量的免疫組織染色法で測定された Aβ レベルとの相関［A07 試験の相関解析の再評価］が評価された。

本試験の被験者（A07試験の剖検コホートで追跡された被験者）の内訳は表2.7.3.3.1.3-1に示した。主要解析集団は、剖検が実施され、有効性評価が可能な59名（AD患者29名、MCI患者5

名、他の認知機能障害患者13名、認知機能が正常な被験者12名）であり、全員がPET撮像から24ヶ月以内に剖検が行われていた。副次解析集団は、PET撮像から12ヵ月以内に剖検が行われていた46名（AD患者20名、MCI患者4名、他の認知機能障害患者11名、認知機能が正常な被験者11名）であった。

本試験の有効性解析集団（主要解析集団、副次解析集団）の人口統計学的特性を表2.7.3.3.1.4-1、被験者特性を表2.7.3.3.1.4-2に示す。

表 2.7.3.3.1.4-1 人口統計学的特性：主要解析集団及び副次解析集団（A16 試験）

Characteristic	Secondary Analysis Population N=46	Primary Analysis Population N=59
Age (years)		
Mean ± SD	79.0 ± 12.38	79.4 ± 12.64
Median	82.5	83.0
Range	47 to 103	47 to 103
Gender		
Male	25 (54.3%)	29 (49.2%)
Female	21 (45.7%)	30 (50.8%)
Race		
Caucasian	42 (91.3%)	55 (93.2%)
Black or African-American	3 (6.5%)	3 (5.1%)
Other	1 (2.2%)	1 (1.7%)
Asian	0	0
Native American / Alaskan Native	0	0
Ethnicity		
Non-Hispanic or Latino	42 (91.3%)	54 (91.5%)
Hispanic or Latino	4 (8.7%)	5 (8.5%)

Percentages were calculated using the number of non-missing values in each cohort.

表 2.7.3.3.1.4-2 被験者特性：主要解析集団及び副次解析集団（A16 試験）

Characteristic	Secondary Analysis Population N=46	Primary Analysis Population N=59
Diagnosis		
Alzheimer's disease	20 (43.5%)	29 (49.2%)
Mild cognitive impairment	4 (8.7%)	5 (8.5%)
Other dementing disorder	11 (23.9%)	13 (22.0%)
No cognitive impairment	11 (23.9%)	12 (20.3%)
MMSE		
N	30	36
Mean ± SD	17.2 ± 10.18	17.3 ± 9.71
Median	18.5	17.5
Range	0 to 30	0 to 30
Wechsler memory scale –immediate recall		
N	27	31
Mean ± SD	5.0 ± 5.16	5.0 ± 4.88
Median	5.0	5.0
Range	0 to 17	0 to 17
Wechsler memory scale – delayed recall		
N	27	31
Mean ± SD	3.6 ± 4.58	3.6 ± 4.35
Median	0	1.0
Range	0 to 14	0 to 14
Interval between PET scan and death (months)		
Mean ± SD	3.8 ± 3.03	6.6 ± 5.99
Median	3.5	4.0
Range	0 to 11	0 to 22
Interval between death and autopsy (hours)		
Mean ± SD	10.6 ± 7.4	10.1 ± 7.0

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較

2.7.3.3.2.1 本剤 PET 画像の特性

2.7.3.3.2.1.1 PET 画像所見（J05 試験、A05 試験）

本剤の PET 画像所見について、日本人の臨床診断群別の定性的評価（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）の結果を表 2.7.3.3.2.1.1-1 及び表 2.7.3.3.2.1.1-2、米国人での結果を表 2.7.3.3.2.1.1-3 及び表 2.7.3.3.2.1.1-4 に示す。

1）日本人における PET 画像所見（J05 試験）

視覚読影による定性的評価の結果、Aβ陽性と判定された被験者の割合（Aβ陽性率）は、AD

患者群が80.0%、MCI患者群が33.3%、認知機能が正常な被験者群が16.7%であり、この順番で高かった。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いずれも統計学的に有意であった（それぞれP=0.0253及びP=0.0004 : Fisherの直接確率計算法）。定量的評価では、皮質平均SUVRの平均値はAD患者群が1.271、MCI患者群が1.112、認知機能が正常な被験者群が1.022であり、この順番で高かった。AD患者群の皮質平均SUVRの平均値は、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（それぞれP=0.0357及びP=0.0010：t検定）。

表 2.7.3.3.2.1.1-1　日本人 PET 画像の定性的評価：Aβ陽性率（J05 試験）

Majority Visual Read Statistic	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
Aβ+	12	5	3	20
Percentage	80.0%	33.3%	16.7%	41.7%
95% CI	[54.8%, 93.0%]	[15.2%, 58.3%]	[5.8%, 39.2%]	[28.8%, 55.7%]
p-value				
AD vs MCI	0.0253			
AD vs CN	0.0004			
MCI vs CN	0.4184			

表 2.7.3.3.2.1.1-2　日本人 PET 画像の定量的評価：皮質平均 SUVR（J05 試験）

Mean global cortical Statistic	AD (N= 15)	MCI (N= 15)	CN (N= 18)	Total (N= 48)
Mean (SD)	1.271 (0.182)	1.112 (0.197)	1.022 (0.220)	1.128 (0.223)
95%CI	[1.166, 1.376]	[1.007, 1.216]	[0.927, 1.118]	[1.069, 1.187]
Min, max	0.842, 1.584	0.827, 1.435	0.882, 1.828	0.827, 1.828
p-value				
AD vs MCI	0.0357			
AD vs CN	0.0010			
MCI vs CN	0.2118			

2）米国人における PET 画像所見（A05 試験）

定性的評価の結果、Aβ 陽性率は、AD 患者群が 75.6%、MCI 患者群が 38.3%、認知機能が正常な被験者群が 14.1%であった。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いずれも統計学的に有意であった（それぞれ P=0.0002 及び P<0.0001）。定量的評価の皮質平均 SUVR の平均値は AD 患者群が 1.404、MCI 患者群が 1.199、認知機能が正常な被験者群が 1.051 であった。定量的評価では、AD 患者群の皮質平均 SUVR 平均値は、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（いずれも P<0.0001）。

表 2.7.3.3.2.1.1-3 米国人 PET 画像の定性的評価：Aβ 陽性率（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Aβ+	34	23	11	68
Percentage	75.6%	38.3%	14.1%	37.2%
95% CI	[60.5%, 87.1%]	[26.1%, 51.8%]	[7.3%, 23.8%]	[30.1%, 44.6%]
p-value				
AD vs MCI	0.0002			
AD vs HC	<0.0001			
MCI vs HC	0.0014			

表 2.7.3.3.2.1.1-4 米国人 PET 画像の定量的評価：皮質平均 SUVR（A05 試験）

Clinical Diagnostic Group	AD (n=45)	MCI (n=60)	HC (n=78)	Total (N=183)
Mean cortical SUVR				
Mean(SD)	1.404 (0.2670)	1.199 (0.2761)	1.051 (0.1585)	1.186 (0.2686)
95% CI	[1.324,1.484]	[1.127,1.270]	[1.016,1.087]	[1.147,1.226]
Min, max	0.88, 1.93	0.86, 1.84	0.86, 1.51	0.86, 1.93
P value				
AD vs MCI	<0.0001			
AD vs HC	<0.0001			
MCI vs HC	0.0003			

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の 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、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（J05 試験：P=0.0357 及び P=0.0010、A05 試験：いずれも P<0.0001）。

以上より、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。

2.7.3.3.2.1.2 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、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。

以下に各項目の検討結果を示す。

1）臨床診断群

国内 J05 試験及び米国 A05 試験において、PET 画像の定性的評価での Aβ 陽性率及び定量的評価での皮質平均 SUVR 平均値とも、AD 患者群が最も高く、認知機能が正常な被験者で最も低く、AD 患者群は MCI 群、認知機能が正常な被験者と比較して統計学的に有意に高かった。これらの結果は、臨床診断から予想される結果と一致した。

国内 J05 試験及び米国 A05 試験の AD 患者群において、Aβ 陰性と判定された被験者の割合（Aβ 陰性率）はそれぞれ 20.0%及び 24.4%であった。この Aβ 陰性率は剖検報告から予測される臨床的 Probable AD 患者の Aβ 病変の陰性率と一致した[1-4]。同様に、MCI 患者群の Aβ 陽性率（J05 試験及び A05 試験でそれぞれ 33.3%及び 38.3%）は、MCI 患者の 33～62%が Aβ 病変を有するとの報告と一致した[5, 6]。

2）年齢

米国 A05 試験の認知機能が正常な被験者群において、PET 画像の定性的評価での Aβ 陽性率は年齢とともに上昇した（50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳及び 80 歳以上の被験者でそれぞれ 5.3%、10.5%、15.0%及び 25.0%）。定量的評価においても、認知機能が正常な被験者群のみに、年齢と皮質平均 SUVR との間に統計学的に有意な相関が認められた（P=0.0050）。認知機能が正常な被験者で、PET 画像の Aβ 陽性率が、年齢とともに上昇する傾向は、認知機能が正常な高齢者の剖検報告における Aβ 病変の有病率の傾向と一致した[3, 7]。

3）ApoE 遺伝子

米国 A05 試験の PET 画像の定性的評価において、臨床診断群に関わらず、ApoE2 遺伝子型の被験者で Aβ 陽性と評価された被験者はおらず、ApoE4 遺伝子型の被験者は ApoE3 遺伝子型の被験者よりも Aβ 陽性率が高かった。定量的評価においても、臨床診断群に関わらず、皮質平均 SUVR の平均値は、ApoE2 遺伝子型の被験者が最も低く、ApoE4 遺伝子型の被験者が最も高く、両遺伝子型間の皮質平均 SUVR の平均値は統計学的に有意であった（P=0.0025～0.0247）。これらの結果は、ε4 対立遺伝子が Aβ 沈着の重要なリスク因子であることと一致した。

4）認知機能検査

米国A05試験において、PET画像の定量的評価と各認知機能検査結果との相関を検討した結果、認知機能の正常な被験者において、PET画像の評価結果とウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ（即時パラグラフ再生）及びⅡ（遅延パラグラフ再生）、ADCS-ADL Scale及び11項目のアルツハイマー病評価尺度認知下位尺度（11-item Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale：ADAS-Cog-11）と関連した。

多変量解析では、認知機能が正常な被験者において、PET画像の定性的及び定量的評価により測定される有意なAβ沈着の存在は、年齢及びApoE遺伝子型を含む他の変数よりも優れた認知機能の予測因子であった。

2.7.3.3.2.2 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 Aβ 沈着の真のレベルの相関について、A07 試験の剖検コホートの主要解析集団（29 名）で検討した結果、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）。

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 2.7.3.3.2.2-2 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様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）。

以上より、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ことが示された。

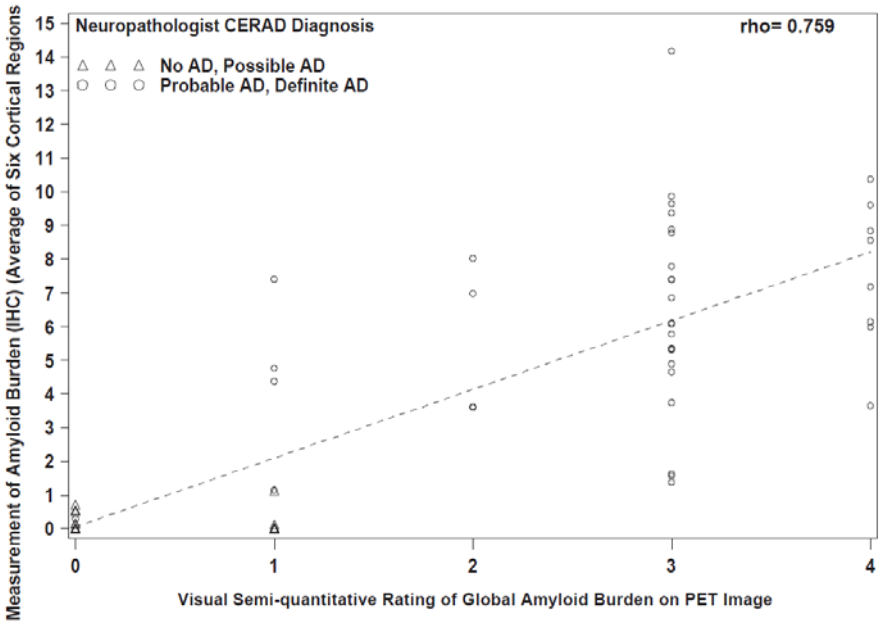


図 2.7.3.3.2.2-1　PET 画像の半定量的評価結果と定量的免疫組織染色法で測定した剖検例の皮質の Aβ 沈着の相関（A16 試験）

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

A07 試験の剖検コホートの主要解析集団（35 名）において、本剤 PET 画像の診断能の初期評価が行われ、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 2.7.3.2.4.1-1 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）。

表 2.7.3.2.4.1-1　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	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.

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に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（95%信頼区間：0.67～0.83）であった（2.7.3.2.4.4 項）。

以上より、本剤 PET 画像の視覚的読影による定性的評価により、 modified CERAD 基準に基づく 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ことが示された。

2.7.3.3.2.4　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の読影者間の評価結果の一致性について、国内 J05 試験において、訓練を受けた 5 名の米国人読影者を対象に評価した結果を表 2.7.3.3.2.4-1 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）。

以上より、本剤 PET 画像の定性的評価（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。

表 2.7.3.3.2.4-1 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 statistic 95%CI	0.7931 [0.6252, 0.9610]		0.7902 [0.6176, 0.9629]		0.9155 [0.8013, 1.0000]		0.9568 [0.8732, 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 statistic 95%CI			0.8336 [0.6781, 0.9892]		0.7924 [0.6215, 0.9633]		0.7522 [0.5724, 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 statistic 95%CI					0.7073 [0.5071, 0.9075]		0.7478 [0.5618, 0.9338]	
4								
Aβ+							19 (39.6%)	3 (6.3%)
Aβ-							0	26 (54.2%)
Kappa statistic 95%CI							0.8728 [0.7345, 1.0000]	
Overall[a]								
Kappa statistic 95%CI							0.8151 [0.7257, 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.

2.7.3.3.2.5 外国臨床データの外挿可能性の検討

本剤に関する外国臨床データの日本人への外挿可能性について、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。

その結果、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 画像所見は類似しており、安全性プロファイルも大きな違いがないと考えられた。これらのことから、本剤は民族的影響を受けにくい薬剤であり、外国臨床データの日本人への外挿は可能と判断した。

以下に、各項目の検討結果を示す。

2.7.3.3.2.5.1 外因性要因の類似性

本剤の PET 画像検査の結果に影響を及ぼす外因性の民族的要因に関して、日本と米国におけるアルツハイマー型認知症の臨床診断基準、診断ツール（スクリーニング検査及び画像検査）、薬物療法及び最終病理診断について示す。

アルツハイマー型認知症の臨床診断は、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 [8,9]。

診断上重要なスクリーニング検査及び画像検査は、日本と米国で同様のものが推奨されている [8,9]。スクリーニング検査では、Mini-Mental State Examination（MMSE）が推奨されている。日本では改訂版長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）も使用されることが多いが、HDS-R と MMSE ではいくつかの検査項目を共有しており、互いの相関も高い [8]。画像検査では、日本及び米国ともに、コンピュータ連動断層撮影（computed tomography：CT）及び磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image : MRI）が推奨されている [8]。

アルツハイマー型認知症の薬物療法においては、日本と米国で同様の薬剤（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン）が承認されており、ガイドライン中でも推奨されている [8]。

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とされ、その病理診断基準としては Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD）及び National Institutes on Aging Reagan (NIA-Reagan）が国際的に用いられている [8]。

以上より、アルツハイマー型認知症の医療環境の根幹をなす臨床診断基準、診断ツール、薬物療法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られた。

2.7.3.3.2.5.2 薬物動態の類似性

1）全身体内分布

本剤 370 MBq 投与時の全身体内分布について、日本の J02 試験と米国の A02 試験の成績を比較した結果、両試験とも、一連の PET 画像から、フロルベタピル（^{18}F）は速やかに全身に分布し、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。放射能は胆嚢及び消化管を通じて排泄され、膀胱にもわずかな排泄が見られた。また、脳には急速に取り込まれ、速やかに排出された。

以上より、本剤の日本人と米国人の全身体内分布は類似しており、日本人においても脳に急速に分布し、早期に消失することが示された（2.7.2.3.3.1 項）。

2）血中クリアランスの類似性

本剤 370 MBq 投与時の血中クリアランスについて、日本の J02 試験と米国の A03 試験の成績を比較した結果、日本人及び米国人の投与後 5 分の血中残留放射能はそれぞれ投与量の 6.7%及び約 9%、投与後 20 分ではそれぞれ投与量の 3.9%及び 4.6%であった。投与後 20 分の血中放射能の大部分はフロルベタピル（^{18}F）の代謝物であり、フロルベタピル（^{18}F）は血中から速やかに消失した。

以上より、米国人と同様に日本人においても、投与後 20 分以内に投与放射能の 90%以上が血中から消失し、血中クリアランスは類似していることが示された（2.7.2.3.3.2 項）。

2.7.3.3.2.5.3 被ばく線量の類似性

本剤 370 MBq 投与時の被ばく線量について、日本の J02 試験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 であった。一方、米国の A02 試験の全身実効線量平均値は 50 kg モデルで 0.0237 mSv/MBq、70 kg モデルで 0.0186 mSv/MBq であった。

両試験とも被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であった。胆嚢壁以外で被ばく線量の高い臓器は、J02 試験では膀胱壁、骨形成原細胞、肝臓であったが、いずれも胆嚢壁の 5 分の 1 以下の線量であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。A02 試験ではモデルによって異なるが、概して、肝臓、上部大腸壁、小腸の被ばく線量が高かった。個々の臓器でみると、胆嚢及び膀胱壁の被ばく線量の平均値は日本人でやや高く、肝臓、上部大腸壁、下部大腸壁及び小腸は日本人でやや低いという結果であった。

以上より、日本人の全身実効線量平均値は米国人の全身実効線量平均値の 35%を超えて高くはなく、被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であることが示された。食事の有無や排尿の頻度・タイミングで影響を受けやすい一部臓器（消化管、膀胱）の被ばく線量に差が見られたものの、全体として臓器被ばくのパターンは類似しており、日本人と米国人の被ばく線量に、臨床的に意義のある違いはないと考えられた。（2.7.2.3.3.3 項）

2.7.3.3.2.5.4 PET 画像所見の類似性

本剤 370 MBq 投与時の PET 画像所見について、日本の J05 試験と米国の A05 試験の成績を比較した結果、視覚読影による定性的評価において、Aβ 陽性と判定された AD 患者、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者の割合（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）。

以上より、日本人の PET 画像においても、米国人と同様、皮質平均 SUVR の平均値は AD 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者の順に高く、AD 患者の皮質平均 SUVR は認知機能が正常な被験者と比較して統計学的に有意に高いことが示された。日本人と米国人の 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 画像所見に差異はないと考えられた（2.7.3.3.2.1.1 項）。

2.7.3.3.2.4.5 安全性プロファイルの類似性

国内の 2 試験及び米国の 6 試験で本剤の安全性を評価した結果、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。

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（2.7.4.7 項）。

2.7.3.4 部分集団における結果の比較

PET 画像と Aβ 沈着に影響を及ぼす既知の因子との相関について、2.7.3.3.2.1.2 項に示した。

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報

2.7.3.5.1 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。

2.7.3.5.2 投与量

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。

なお、投与量 370 MBq は、米国及び欧州で承認されているアミヴィッド静注、及び本邦で承認されている医療機器 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）注射液の推奨用量である。

2.7.3.5.3　撮像時期

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（SUV）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 2.7.3.5.3-1）（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。

なお、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）注射液に規定

されている撮像時期は「投与 30～50 分後に 10 分間撮像する」である。

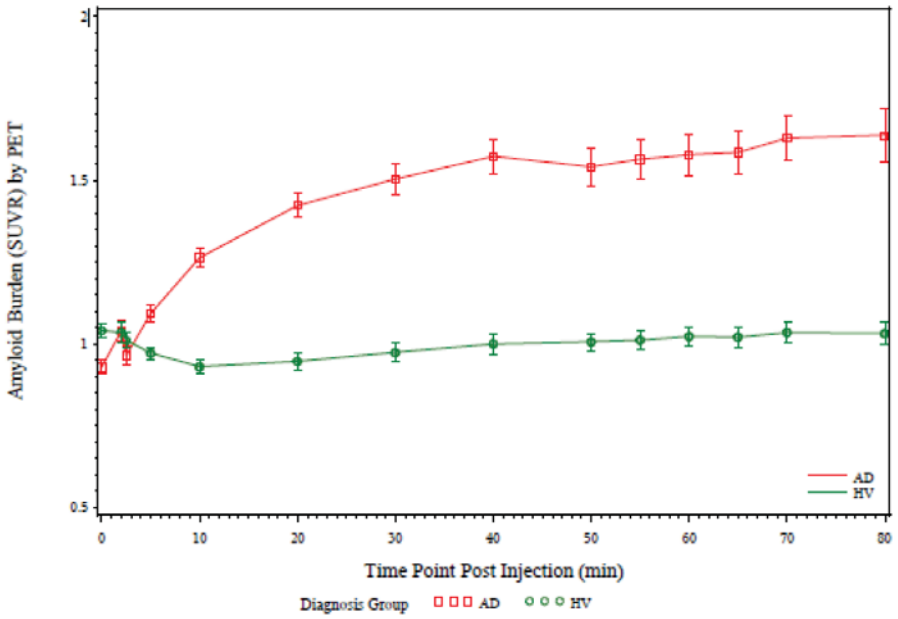


図 2.7.3.5.3-1　AD 患者及び認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の経時的変化（A06 試験）

2.7.3.6　効果の持続、耐薬性

アミヴィッド静注は画像診断用の単回投与製剤であり、該当しない。

2.7.3.7　付録

なし

（最終ページ）

アミヴィッド静注

CTD第2部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

富士フイルムRIファーマ株式会社

（空白ページ）

2.7.4 目次

略号一覧....4

専門用語一覧....4

化合物一覧....5

2.7.4 臨床的安全性....6
2.7.4.1 医薬品への曝露....6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況....16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....21
2.7.4.2 有害事象....33
2.7.4.2.1 有害事象の解析....33
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明....54
2.7.4.3 臨床検査値の評価....55
2.7.4.3.1 検査ごとの全体の傾向....55
2.7.4.3.2 検査値異常を有する個々の被験者....57
2.7.4.3.3 臨床的に重要と考えられる臨床検査項目....58
2.7.4.3.4 臨床検査値の要約及び説明....60
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....61
2.7.4.4.1 バイタルサイン....61
2.7.4.4.2 心電図所見....69
2.7.4.4.3 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目の要約....75
2.7.4.4.4 認知機能障害の有無における安全性の要約....76
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....76
2.7.4.5.1 内因性要因....76
2.7.4.5.2 外因性要因....78
2.7.4.5.3 薬物相互作用....79
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用....80
2.7.4.5.5 過量投与....80
2.7.4.5.6 薬物乱用....80
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象....80
2.7.4.5.8 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....80
2.7.4.6 市販後データ....80
2.7.4.7 安全性の結論....81
2.7.4.8 付録....83

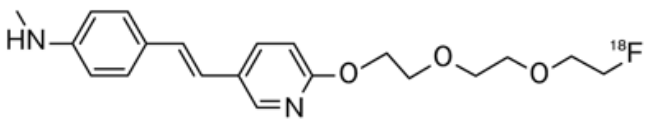
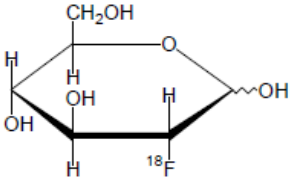
略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー病
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Aβ	Amyloid-β	ベータアミロイド
BMI	Body Mass Index	体格指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CDR	Clinical Dementia Rating	－
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
HC	Healthy Controls	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
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	－
ODD	Other Dementing Disorders	他の認知症疾患
PET	Positron Emission Tomography	ポジトロン断層撮影
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
YHC	Young Healthy Controls	認知機能が正常な若年被験者

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。
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。

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) ^{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
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

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価計画

アルツハイマー病（AD）は高齢者における認知症の主な原因疾患で、本邦において2010年では116万人が罹患しており、2025年には220万人まで増加すると予測されている[1)]。しかしながら、基礎病理のための非侵襲的マーカーの信頼性が欠如しているため、ADの診断と治療の開発は阻まれている。アミヴィッド静注は、ヒトの脳におけるアミロイドベータ（Aβ）プラークのPETイメージングのためにデザインされた分子イメージング剤であり、ADの病理を決定付ける2つ（老人斑、神経原線維変化）のうちの1つのバイオマーカーとなる可能性がある。アミヴィッド静注の非標識体における非臨床の毒性試験及び安全性薬理試験から、安全性に配慮すべき目立った結果は認められなかった。非臨床の安全性の詳細は2.4項に記載した。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2.7.4.1.1.1-1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。

表2.7.4.1.1.1-1　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

国内J02試験及びJ05試験は、以下の2つの集団を定義して安全性を評価した。

1. 登録された被験者集団：選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者、かつ治験参加の同意が得られ、治験に登録された全ての被験者。治験薬投与の有無は問わない。この集団は、被験者の内訳のみで使用した。

2. 安全性解析対象集団：登録された集団のうち、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者。人口統計学的特性、ベースライン、治験薬の曝露状況、有害事象、臨床検査（J02 試験は除く）、バイタルサイン及び心電図のデータの要約に用いた。J02 試験及び J05 試験のいずれも、登録された全ての被験者で治験薬が投与されたため、

「1. 登録された被験者集団」と「2. 安全性解析対象集団」は同一である。

国内臨床試験における安全性解析対象集団の詳細を図2.7.4.1.1.1-1に示した。

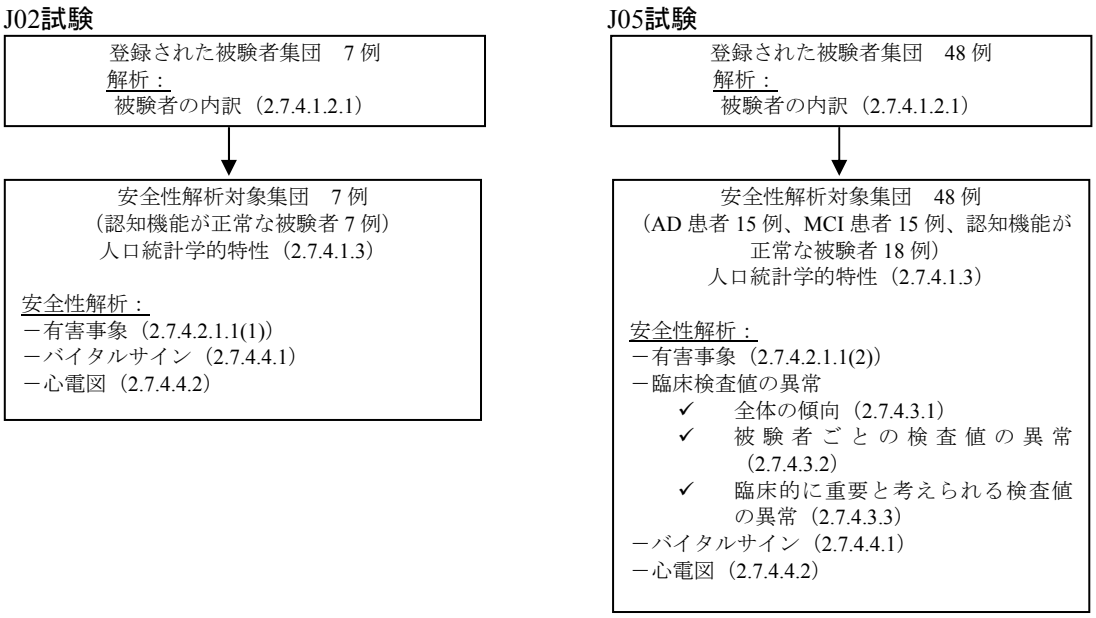


図 2.7.4.1.1.1-1　国内で実施された J02 試験及び J05 試験の安全性解析対象集団

海外統合6試験は、以下の4つの集団を定義して安全性を評価した。

1. 登録された被験者集団：選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者、かつ治験参加の同意が得られ、治験に登録された全ての被験者。治験薬投与の有無は問わない。この集団は、被験者の内訳のみで使用した。

2. 安全性解析対象集団：登録された集団のうち、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者。この集団は、人口統計学的特性、ベースライン、治験薬の曝露状況、有害事象のデータの要約に用いたが、臨床検査、バイタルサイン及び心電図のデータでは使用しなかった。登録された集団の全ての被験者で治験薬が投与されたため、「1. 登録された被験者集団」と「2. 安全性解析対象集団」は同一である。

3. 一部修飾した安全性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、A07 試験の剖検コホートを除いた全ての被験者。この集団は、人口統計学的特性、ベースライン、治験薬の曝露状況、有害事象、臨床検査、バイタルサインのデータで使用した。

4. 心電図を用いた安全性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、A07 試験の全ての被験者を除いた被験者集団。この集団は心電図のデータで使用した。

一部修飾した安全性解析対象集団において、A07試験の剖検コホートの被験者は末期の状態（余命6ヶ月以内）で登録されるため、臨床検査及びバイタルサインのデータの解釈が難しく、臨床試験の母集団から得られるあらゆる徴候を隠してしまう可能性があるために除外した。し

かしながら、2.7.4.3項及び2.7.4.4項においては臨床検査及びバイタルサインについて、一部修飾した安全性解析対象集団及びA07試験の剖検コホートの解析結果を比較して記載した。

アミヴィッド静注はADが疑われる認知機能障害を有する患者への投与が想定されるため、ベースラインの認知機能に由来する潜在的な安全性の違いを評価すべく、安全性解析対象集団及び一部修飾した安全性解析対象集団における部分集団解析を実施した。加えて、部分集団解析として、性別、年齢、人種、AD治療薬の併用、心律動障害の有無及びQT間隔に影響を及ぼす可能性がある薬剤の使用による有害事象の頻度を評価した。海外統合6試験における安全性解析対象集団の詳細を図2.7.4.1.1.1-2に示した。

また、アミヴィッド静注は既に海外で承認されており、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。しかしながら、本邦においては2015年10月時点で販売実績がない。そのため、海外での販売状況に関する安全性情報について評価した。

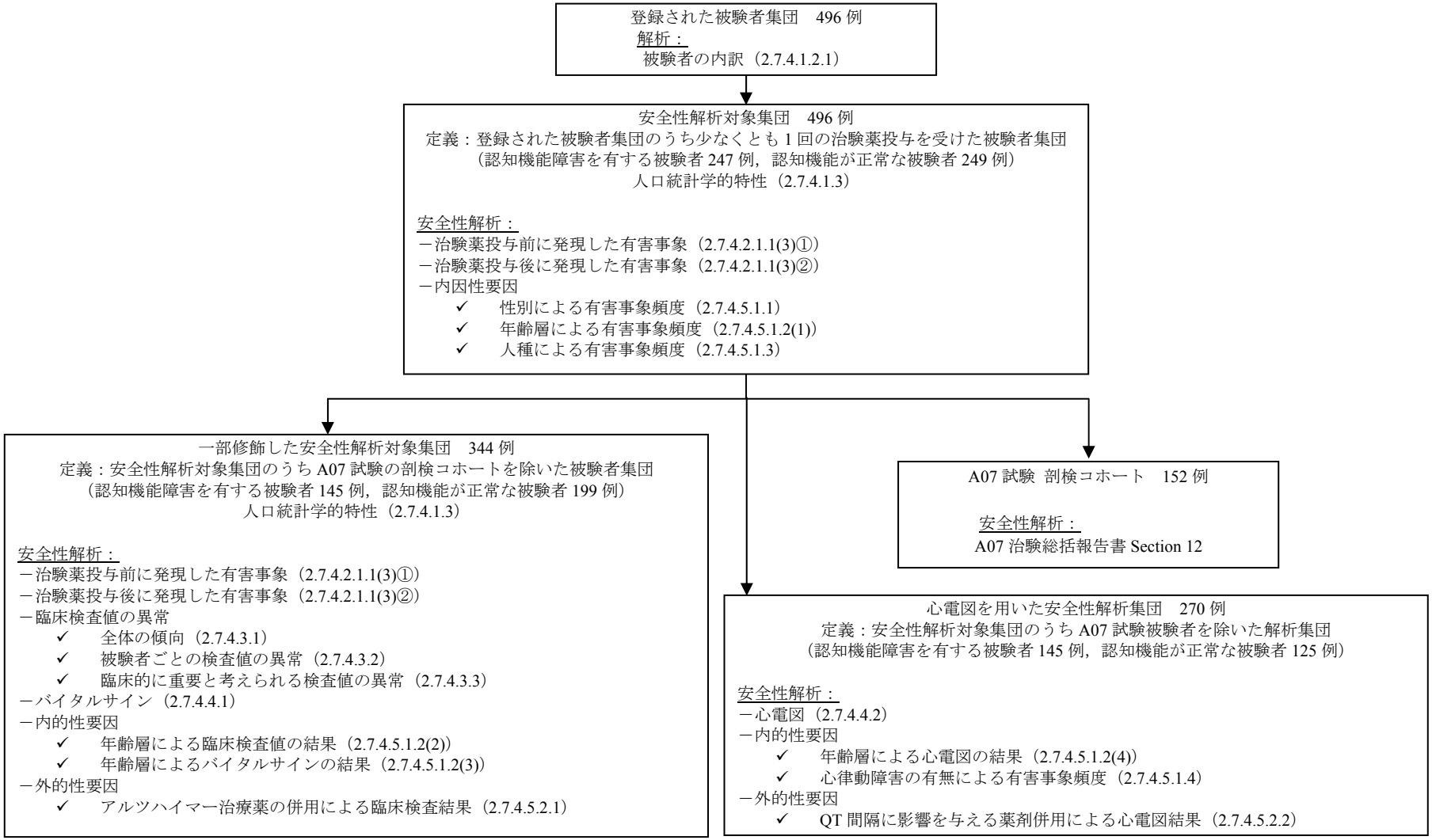


図 2.7.4.1.1.1-2　海外統合 6 試験の安全性解析対象集団

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性試験の一覧

国内で実施された2試験及び海外統合6試験の概要を表2.7.4.1.1.2-1に示した。

表2.7.4.1.1.2-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験名（相） 施設数/実施国	治験期間 （最初の被験者の登録日～ 最終被験者の最終来院日）	治験薬投与量 投与経路、頻度	目的	被験者数	性別：男性/女性 年齢：範囲 人種：白人/非白人	選択基準	安全性評価項目
J02試験（第Ⅰ相） 1施設／日本	2012.8.3～2013.1.21	370 MBq 静脈内単回	薬物動態， 安全性， 忍容性	HC：7例	6例/1例 45-62歳 0例/7例（日本人）	年齢：45歳以上 横臥で1時間の撮像に耐えられる	有害事象 バイタルサイン 心電図
J05試験（第Ⅱ/Ⅲ相） 3施設／日本	2012.10.5～2013.2.5	370 MBq 静脈内単回	AD患者， MCI患者， HCにおけるPET画像特性評価， 安全性	AD患者：15例 MCI患者：15例 HC：18例	AD患者：1例/14例、 51-81歳、 0例/15例（日本人） MCI患者：9例/6例、 65-84歳、 0例/15例（日本人） HC：8例/10例、 53-90歳、 0例/18例（日本人）	AD患者 年齢：50歳以上 MMSE：10-24 MCI患者 年齢：50歳以上 CDR：= 0.5 HC 年齢：50歳以上 MMSE：29以上	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図
A01試験（第Ⅰ相） 3施設／米国	2007.6.19～2008.1.14	370 MBq 静脈内単回	薬物動態， 被ばく線量評価， 安全性	AD患者：16例 HC：16例	AD患者：8例/8例、 55-88歳、15例/1例 HC：10例/6例、 54-86歳、16例/0例	AD患者 年齢：> 50歳 MMSE：10-24 HC 年齢：> 50歳 MMSE：29以上	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図
A02試験（第Ⅰ相） 1施設／米国	2007.10.31～2008.1.4	370 MBq 静脈内単回	被ばく線量評価	HC：9例	3例/6例 45-73歳 8例/1例	年齢：18-85歳 最長1時間静止して撮像テーブルに横臥できる者	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図

AD：アルツハイマー病、MCI：軽度認知機能障害、HC：認知機能が正常な被験者

表2.7.4.1.1.2-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験名（相） 施設数/実施国	治験期間 （最初の被験者の登録日～ 最終被験者の最終来院日）	治験薬投与量 投与経路、頻度	目的	被験者数	性別：男性/女性 年齢：範囲 人種：白人/非白人	選択基準	安全性評価項目
A03試験（第Ⅰ相） 3施設／米国	2008.3.17～2008.8.1	111 MBq / 370 MBq 静脈内単回	用量探索， 安全性， 薬物動態， 代謝	AD患者：9例 HC：11例	AD患者：5例/4例、 58-90歳、9例/0例 HC：9例/2例、 35-54歳、2例/9例	AD患者 年齢：＞50歳 MMSE：10-24 HC 年齢：35-55歳 MMSE：29以上	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図
A04試験（第Ⅰ相） 4施設／米国	2008.4.22～2009.4.3	370 MBq 静脈内単回を 4週間隔で2回投与	反復撮像間の再現性確認、投与速度の比較評価及び安全性	AD患者：15例 HC：10例	AD患者：3例/12例、 56-87歳、13例/2例 HC：6例/4例、 37-52歳、8例/2例	AD患者 年齢：＞50歳 MMSE：10-24 HC 年齢：35-55歳 MMSE：29以上	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図
A05試験（第Ⅱ相） 24施設／米国	2008.6.12～2008.12.11	370 MBq 静脈内単回	AD患者， MCI患者， HCにおけるPET画像特性評価， 及び安全性	AD患者：45例 MCI患者：60例 HC：79例	AD患者：26例/19例、 52-88歳、41例/4例 MCI患者：27例/33例、 50-90歳、58例/2例 HC：34例/45例、 50-92歳、72例/7例	AD患者 年齢：50歳以上 MMSE：10-24 MCI患者 年齢：50歳以上 CDR：= 0.5 HC 年齢：50歳以上 MMSE：29以上	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図

AD：アルツハイマー病、MCI：軽度認知機能障害、HC：認知機能が正常な被験者　（Page 2 of 3）

表 2.7.4.1.1.2-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験名（相） 施設数/実施国	治験期間 （最初の被験者の登録日～ 最終被験者の最終来院日）	治験薬投与量 投与経路、頻度	目的	被験者数	性別：男性/女性 年齢：範囲 人種：白人/非白人	選択基準	安全性評価項目
A07試験（第Ⅲ相） 34施設／米国	2009.2.24～2010.3.19	370 MBq 静脈内単回	PET画像とAβ病理との相関，特異度解析，安全性	＜安全性解析対象集団：226例＞ YHC：74例 HC: 50例 AD患者：56例 MCI患者：25例 ODD患者：21例 ＜剖検コホート：152例＞ HC：50例 AD患者：56例 MCI患者：25例 ODD患者：21例 ＜特異度コホート（=一部修飾した安全性解析対象集団）：74例＞ YHC：74例	＜剖検コホート＞ 71例/81例、38-103歳、 134例/18例 ＜特異度コホート＞ 48例/26例、18-50歳、 57例/17例	剖検コホート 年齢：18歳以上 余命6ヶ月以内 特異度コホート 年齢：18-40歳 ADに関するリスクファクターがない	有害事象 臨床検査 バイタルサイン

AD：アルツハイマー病、MCI：軽度認知機能障害、ODD：他の認知症疾患　（Page 3 of 3）

HC：認知機能が正常な被験者、YHC：認知機能が正常な若年被験者（HC のうち 40 歳以下の被験者）

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性試験の概要の記述

安全性解析に用いられた試験の概要は2.7.6項に示した。

国内で実施された2つの臨床試験は、2012年8月から2013年2月まで実施された。その内訳は、第Ⅰ相臨床試験が1試験（J02試験）、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験が1試験（J05試験）であり、2試験とも非盲検試験であった。J02試験では健康被験者のみ、J05試験では健康被験者及び臨床的にAD又は軽度認知機能障害（MCI）と診断された患者が登録された。これら2試験の安全性は、有害事象、臨床検査（J05試験のみ）、バイタルサイン、及び心電図で評価した。

海外で実施された6つの臨床試験は、2007年6月から2010年3月まで米国で実施された。その内訳は、第Ⅰ相臨床試験が4試験（A01試験、A02試験、A03試験及びA04試験）、第Ⅱ相臨床試験が1試験（A05試験）、第Ⅲ相臨床試験が1試験（A07試験）であり、6試験全てが非盲検試験であった。A02試験では健康被験者のみ；A01、A03及びA04試験では健康被験者及び臨床的にADと診断された患者；A05及びA07試験では健康被験者、及び臨床的にAD又はMCI、他の認知症疾患と診断された患者（A05試験を除く）が登録された。これら6試験の安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図（A07試験を除く）で評価した。

2.7.4.1.1.4 安全性の評価方法

国内外の臨床試験における安全性の評価方法を表 2.7.4.1.1.4-1 に示す。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図の 4 項目であるが、海外の A07 試験では心電図測定を実施しなかった。

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、国内の臨床試験においては、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 2.7.4.1.1.4-1　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）		

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳の概要を表2.7.4.1.2.1-1～表2.7.4.1.2.1-3に示した。

国内で実施されたJ02試験では、認知機能が正常な被験者7例に治験薬が単回投与され、7例全員が試験を完了した。安全性解析対象集団は7例であった。

国内で実施されたJ05試験では全体で48例に治験薬が単回投与され、48例全てが試験を完了した。そのうち30例は認知機能障害を有する被験者（臨床的にAD又はMCIと診断された被験者）、18例は認知機能が正常な被験者であった。安全性解析対象集団は48例であった。

海外統合6試験では、全体で496例に治験薬が投与され、97.8%（496例中485例）が試験を完了した。247例は認知機能障害を有する被験者（臨床的にAD又はMCI、他の認知症疾患と診断された被験者）、249例は認知機能が正常な被験者であった。2.2%（496例中11例）の被験者が試験中止となったが、全員撮像日の安全性評価を完了していたため、安全性解析対象集団に含めた。

以下に被験者の試験中止理由を要約した。

- A07 試験の被験者 0057-0002 は A07 試験の終末期の剖検コホートであり、投与後 48 時間のフォローアップの電話の前に死亡した（付表 2.7.4-1）。
- A05 試験の被験者 131-0004 はフォローアップの電話連絡が取れなかった。
- 下記の 3 例の被験者は同意撤回となった。
  - A01 試験の被験者 023-0006 は撮像 5 分後に同意撤回した。
  - A07 試験の被験者 066-0003 及び 066-0005 については、撮像は完了したが、被験者の家族が剖検への同意を撤回した。
- 6 例の被験者（A04 試験 222-0011、A07 試験 060-0010、062-0019、066-0010、152-0003、217-0002）は治験依頼者の判断によって中止とされた。

安全性解析対象集団は496例、一部修飾した安全性解析対象集団は344例（A07試験の剖検コホートを除く）であり、被験者496例に520回の治験薬が投与された。472例の被験者はアミヴィッド静注が単回投与され、A04試験における24例の被験者はアミヴィッド静注が2回投与された（A04試験の被験者1例は、2回目のアミヴィッド静注が投与される前に中止となった）。本要約においては、これら被験者24例の2回目投与後のパラメータ（心電図、バイタルサイン、及び臨床検査値）を含み、平均値の変化及び臨床的に重要と考えられる値の評価には、正常範囲の限界を示す上限値あるいは下限値を用いた。また有害事象については、2回の投与のうち、いずれかの投与日でのみ発現した事象も解析対象とした。

表 2.7.4.1.2.1-1 被験者内訳（国内：J02 試験）

	被験者数 (%)
全被験者	8
登録された被験者集団	7
スクリーニングアウト	1
安全性解析対象集団[*1]	7
有効性解析対象集団[*2]	6 (85.7%)
試験完了	7 (100%)

*1: 安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者とした。
*2: 有効性解析対象集団は、全身の実効線量の評価が可能であった全ての被験者とした。

表 2.7.4.1.2.1-2 被験者内訳（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）
	AD 患者（N = 15）	MCI 患者（N = 15）		
登録された被験者集団	15 (100%)	15 (100%)	18 (100%)	48 (100%)
安全性解析対象集団[*1]	15 (100%)	15 (100%)	18 (100%)	48 (100%)
有効性解析対象集団[*2]	15 (100%)	15 (100%)	18 (100%)	48 (100%)
フォローアップの電話まで完了	15 (100%)	15 (100%)	18 (100%)	48 (100%)
早期の打ち切り	0	0	0	0

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害
*1: 安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者とした。
*2: 有効性解析対象集団は、画像データが入手可能であった全ての被験者とした。

表 2.7.4.1.2.1-3　認知機能状態別の被験者内訳－登録された被験者集団（海外：統合 6 試験）

パラメータ	認知機能障害を有する被験者（N = 247）[*1]	認知機能が正常な被験者（N = 249）	全被験者（N = 496）
登録された被験者集団，被験者数（%）			
未投与	0	0	0
治験薬投与（安全性解析対象集団）	247 (100.0)	249 (100.0)	496 (100.0)
試験完了[*2]	242 (98.0)	243 (97.6)	485 (97.8)
試験中止	5 (2.0)	6 (2.4)	11 (2.2)
試験中止理由の内訳，被験者数（%）			
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
有害事象	0	0	0
患者の同意撤回	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
治験依頼者の判断	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)
追跡不能	0	1 (0.4)	1 (0.2)
死亡	1 (0.4)	0	1 (0.2)
解析対象集団，被験者数（%）			
登録された被験者集団	247 (100.0)	249 (100.0)	496 (100.0)
安全性解析対象集団	247 (100.0)	249 (100.0)	496 (100.0)
一部修飾した安全性解析対象集団[*3]	145 (58.7)	199 (79.9)	344 (69.4)
部分集団			
性別，被験者数（%）			
安全性解析対象集団			
男性	112 (45.3)	138 (55.4)	250 (50.4)
女性	135 (54.7)	111 (44.6)	246 (49.6)
一部修飾した安全性解析対象集団			
男性	69 (47.6)	110 (55.3)	179 (52.0)
女性	76 (52.4)	89 (44.7)	165 (48.0)
年齢層，被験者数（%）			
安全性解析対象集団			
65 歳以上	209 (84.6)	98 (39.4)	307 (61.9)
65 歳未満	38 (15.4)	151 (60.6)	189 (38.1)
一部修飾した安全性解析対象集団			
65 歳以上	117 (80.7)	63 (31.7)	180 (52.3)
65 歳未満	28 (19.3)	136 (68.3)	164 (47.7)

（Page 1 of 2）

*1: 軽度認知機能障害、アルツハイマー病、あるいは他の認知症疾患と診断された被験者を含む。

*2: 試験から脱落した被験者以外は、安全性のフォローアップを完了した。

*3: 臨床検査値やバイタルサインを評価するための一部修飾した安全性解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち A07 試験の剖検コホートを除く全ての被験者を含む。

表 2.7.4.1.2.1-3　認知機能状態別の被験者内訳－登録された被験者集団（海外：統合 6 試験）（続き）

パラメータ	認知機能障害を有する被験者（N = 247）[*1]	認知機能が正常な被験者（N = 249）	全被験者（N = 496）
人種，被験者数（%）			
安全性解析対象集団			
白人	226 (91.5)	207 (83.1)	433 (87.3)
非白人	21 (8.5)	42 (16.9)	63 (12.7)
一部修飾した安全性解析対象集団			
白人	136 (93.8)	163 (81.9)	299 (86.9)
非白人	9 (6.2)	36 (18.1)	45 (13.1)
心律動障害，被験者数[*4]			
安全性解析対象集団[*5]			
異常なし	130	105	235
異常あり	14	19	33
AD 薬物療法の有無，被験者数[*6]			
安全性解析対象集団			
AD 薬物療法なし	133	248	381
AD 薬物療法あり	114	1[*7]	115
一部修飾した安全性解析対象集団			
AD 薬物療法なし	67	199	266
AD 薬物療法あり	78	0	78

（Page 2 of 2）

*1: 軽度認知機能障害、アルツハイマー病、あるいは他の認知症疾患と診断された被験者を含む。

*4: ベースラインの心電図において律動の異常がある場合と定義され、心電図検査を受けた被験者のみが対象となる。

*5: A07 試験は心電図検査を含まないため、安全性解析対象集団と一部修飾した安全性解析対象集団は同一となる。

*6: AD 薬物療法の有無は、全ての被験者の薬物療法、およびドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、あるいはメマンチンの投薬を受けていた被験者全てを対象とする。

*7 紹介医師が下した AD 診断に責任医師が同意せず、被験者の精神状態の変化は末期の慢性閉塞性肺疾患によるものと判断したため、A07 試験の被験者 054-0012 はベースラインで認知機能が正常な被験者として登録された。その後の剖検によってその被験者は AD と判断された。

2.7.4.1.2.2　用量

治験薬の曝露状況を表2.7.4.1.2.2-1～表2.7.4.1.2.2-3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。国内で実施された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321.22～397.36 MBq、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 2.7.4.1.2.2-1　治験薬の曝露状況（国内：J02 試験）

投与量 (MBq)	認知機能が正常な被験者（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 2.7.4.1.2.2-2　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 2.7.4.1.2.2-3　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

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価における被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1.3-1～表 2.7.4.1.3-3 に示した。

国内 J02 試験では、45 歳以上の認知機能が正常で健康な日本人男性又は女性を対象としたため、平均年齢が低く、男性の割合が高かった。国内 J05 試験では、AD 患者で女性の割合が高かったが、その他に目立った人口統計学的特性の違いは認められなかった。

海外統合 6 試験では、安全性解析に影響を及ぼすような目立った人口統計学的特性の違いは、いずれの安全性解析対象集団でも認められなかった。安全性解析対象集団では A07 試験の終末期の剖検被験者が含まれているため、一部修飾した安全性解析対象集団に比べ、平均年齢が高かった。

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（国内：J02 試験）

特性	認知機能が正常な被験者 （N = 7）
年齢 (歳)	
平均値 (標準偏差)	54.4 (5.71)
最小値, 最大値	45, 62
性別	
男性	6 (85.7%)
女性	1 (14.3%)
人種	
アジア人 (日本人)	7 (100%)
身長 (cm)	
平均値 (標準偏差)	168.03 (7.821)
最小値, 最大値	152.5, 177.5
体重 (kg)	
平均値 (標準偏差)	65.14 (12.978)
最小値, 最大値	52.9, 90.5
最終学歴	
高校	4 (57.1%)
大学	3 (42.9%)

表 2.7.4.1.3-2 人口統計学的特性及びベースライン特性（国内：J05 試験）

特性	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）
	AD 患者（N = 15）	MCI 患者（N = 15）		
年齢 (歳)				
平均値 (標準偏差)	73.3 (7.80)	73.3 (5.09)	70.0 (11.15)	72.1 (8.57)
最小値, 最大値	51, 81	65, 84	53, 90	51, 90
年齢分類（歳）				
50-64	1 (6.7%)	0	6 (33.3%)	7 (14.6%)
65-79	12 (80.0%)	13 (86.7%)	6 (33.3%)	31(64.6%)
≧80	2 (13.3%)	2 (13.3%)	6 (33.3%)	10 (20.8%)
性別				
男性	1 (6.7%)	9 (60.0%)	8 (44.4%)	18 (37.5%)
女性	14 (93.3%)	6 (40.0%)	10 (55.6%)	30 (62.5%)
人種				
アジア人 (日本人)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	18 (100.0%)	48 (100.0%)
身長 (cm)				
平均値 (標準偏差)	150.2 (8.31)	159.9 (7.90)	157.0 (11.17)	155.8 (10.02)
最小値, 最大値	134, 167	147, 171	141, 181	134, 181
体重 (kg)				
平均値 (標準偏差)	47.9 (7.16)	60.2 (9.62)	56.5 (10.11)	55.0 (10.27)
最小値, 最大値	36, 64	40, 74	41, 79	36, 79
BMI (kg/m^2)				
平均値（標準偏差）	21.2 (2.50)	23.5 (3.01)	22.8 (2.06)	22.5 (2.64)
最小値、 最大値	16, 26	18, 28	18, 26	16, 28
最終学歴				
小学校	1 (6.7%)	0	0	1 (2.1%)
中学校	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (5.6%)	5 (10.4%)
高校	5 (33.3%)	6 (40.0%)	9 (50.0%)	20 (41.7%)
大学	4 (26.7%)	5 (33.3%)	6 (33.3%)	15 (31.3%)
大学院	1 (6.7%)	0	0	1 (2.1%)
その他	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (11.1%)	6 (12.5%)
教育年数				
平均値（標準偏差）	12.9 (3.53)	13.3 (2.89)	13.6 (2.43)	13.3 (2.90)
MMSE				
平均値（標準偏差）	20.5 (3.27)	26.8 (1.08)	29.4 (0.50)	25.8 (4.24)
最小値, 最大値	13, 24	25, 29	29, 30	13, 30

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害

表 2.7.4.1.3-3　認知機能状態及び解析対象集団別の人口統計学的特性並びにベースライン特性
（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		
パラメータ*1	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）
年齢（歳）						
例数	247	249	496	145	199	344
平均値（標準偏差）	76.3 (10.87)	55.5 (23.01)	65.9 (20.78)	73.6 (9.82)	50.8 (21.98)	60.4 (21.15)
中央値	78.0	58.0	71.0	75.0	52.0	66.0
最小値, 最大値	47, 104	18, 99	18, 104	50, 90	18, 92	18, 92
年齢層，被験者数（%）						
65 歳以上	209 (84.6)	98 (39.4)	307 (61.9)	117 (80.7)	63 (31.7)	180 (52.3)
65 歳未満	38 (15.4)	151 (60.6)	189 (38.1)	28 (19.3)	136 (68.3)	164 (47.7)
性別，被験者数（%）						
男性	112 (45.3)	138 (55.4)	250 (50.4)	69 (47.6)	110 (55.3)	179 (52.0)
女性	135 (54.7)	111 (44.6)	246 (49.6)	76 (52.4)	89 (44.7)	165 (48.0)
人種，被験者数（%）						
白人	226 (91.5)	207 (83.1)	433 (87.3)	136 (93.8)	163 (81.9)	299 (86.9)
非白人	21 (8.5)	42 (16.9)	63 (12.7)	9 (6.2)	36 (18.1)	45 (13.1)
民族，被験者数（%）						
ヒスパニック系及びラテン系でない	214 (86.6)	228 (91.6)	442 (89.1)	123 (84.8)	180 (90.5)	303 (88.1)
ヒスパニック系またはラテン系	33 (13.4)	21 (8.4)	54 (10.9)	22 (15.2)	19 (9.5)	41 (11.9)
身長 (cm)						
例数	230	245	475	145	199	344
平均値	166.13	169.04	167.64	166.25	169.96	168.40
（標準偏差）	(11.184)	(11.632)	(11.498)	(11.789)	(11.139)	(11.547)
中央値	166.25	170.20	167.60	167.60	170.20	168.90
最小値, 最大値	142.2, 208.0	127.0, 200.7	127.0, 208.0	142.2, 208.0	137.2, 200.7	137.2, 208.0
体重 (kg)						
例数	244	249	493	145	199	344
平均値	72.42	77.43	74.95	75.48	79.80	77.97
（標準偏差）	(18.601)	(18.776)	(18.838)	(17.699)	(17.622)	(17.757)
中央値	69.90	77.20	73.10	74.90	78.50	76.70
最小値, 最大値	34.1, 138.0	32.7, 138.0	32.7, 138.0	36.3, 138.0	40.0, 138.0	36.3, 138.0
BMI (kg/m^2)						
例数	230	245	475	145	199	344
平均値	26.33	26.98	26.66	27.22	27.58	27.43
（標準偏差）	(5.738)	(5.800)	(5.773)	(5.426)	(5.423)	(5.420)
中央値	25.40	26.20	25.80	26.60	26.60	26.60
最小値, 最大値	11.1, 46.2	14.6, 47.6	11.1, 47.6	15.6, 44.5	16.1, 47.6	15.6, 47.6

*1: 一部試験では全てのデータを収集できなかった。

表 2.7.4.1.3-3　認知機能状態及び解析対象集団別の人口統計学的特性並びにベースライン特性
（海外：統合 6 試験）（続き）

	安全性解析対象集団			一部修飾した安全性解析対象集団		
パラメータ[*1]	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）
教育歴，被験者数（%）						
小学校	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)	—	—	—
中学校	13 (5.3)	4 (1.6)	17 (3.4)	3 (2.1)	1 (0.5)	4 (1.2)
高等学校	108 (43.7)	102 (41.0)	210 (42.3)	57 (39.3)	77 (38.7)	134 (39.0)
専門学校	10 (4.0)	2 (0.8)	12 (2.4)	6 (4.1)	1 (0.5)	7 (2.0)
大学	91 (36.8)	123 (49.4)	214 (43.1)	62 (42.8)	104 (52.3)	166 (48.3)
大学院	21 (8.5)	17 (6.8)	38 (7.7)	17 (11.7)	16 (8.0)	33 (9.6)
MMSE[*2]						
例数	212	238	450	145	190	335
平均値（標準偏差）	20.9 (7.35)	29.3 (1.67)	25.3 (6.64)	23.0 (4.97)	29.6 (0.52)	26.8 (4.66)
中央値	23.0	30.0	29.0	24.0	30.0	29.0
最小値, 最大値	0, 30	15, 30	0, 30	10, 30	27, 30	10, 30

*1: 一部試験では全てのデータを収集できなかった。　（Page 2 of 2）
*2: A02 試験では MMSE データを取得できなかった。

2.7.4.1.3.1　既往歴

既往歴／手術歴及び合併症の概要を表 2.7.4.1.3.1-1～表 2.7.4.1.3.1-3 に示した。

(1) 一般的な既往歴

国内で実施されたJ02試験において、一つ以上の合併症又は既往歴、手術歴があった被験者は14.3%（7例中1例）であった。国内で実施されたJ05試験ではAD患者で80.0%（15例中12例）、MCI患者で86.7%（15例中13例）、認知機能が正常な被験者で72.2%（18例中13例）であった。

海外統合6試験では、安全性解析対象集団で93.8%（496例中465例）、一部修飾した安全性解析対象集団で91.0%（344例中313例）であった。表に挙げられた器官分類で最も頻度が高かった疾患は、安全性解析対象集団及び一部修飾した安全性解析対象集団とも、心血管系（62.9%及び52.6%）で、以下筋骨格系（59.7%及び55.2%）、消化器系（48.4%及び39.0%）、HEENT（頭部、眼、耳、鼻、及び咽喉）（46.4%及び48.0%）であった。安全性解析対象集団では認知機能が正常な被験者の60.6%が65歳未満、一部修飾した安全性解析対象集団では認知機能が正常な被験者の68.3%が65歳未満で若いコホートであったことから、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を比較すると認知機能が正常な被験者で合併症の割合が低い傾向にあった。

表 2.7.4.1.3.1-1　既往歴／手術歴及び合併症（国内：J02 試験）

MedDRA 器官別大分類	認知機能が正常な被験者（N = 7）
総数	1 (14.3%)
感染症および寄生虫症	1 (14.3%)
代謝および栄養障害	1 (14.3%)

MedDRA Version.18.0

表 2.7.4.1.3.1-2　既往歴／手術歴及び合併症（国内：J05 試験）

MedDRA 器官別大分類	認知機能障害を有する被験者（N = 30） AD 患者（N = 15）	MCI 患者（N = 15）	認知機能が正常な被験者（N = 18）	全被験者（N = 48）
総数	12 (80.0%)	13 (86.7%)	13 (72.2%)	38 (79.2%)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	2 (4.2%)
心臓障害	0	1 (6.7%)	0	1 (2.1%)
耳および迷路障害	0	1 (6.7%)	2 (11.1%)	3 (6.3%)
眼障害	1 (6.7%)	6 (40.0%)	2 (11.1%)	9 (18.8%)
胃腸障害	1 (6.7%)	6 (40.0%)	4 (22.2%)	11 (22.9%)
肝胆道系障害	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
免疫系障害	0	1 (6.7%)	0	1 (2.1%)
感染症および寄生虫症	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (22.2%)	8 (16.7%)
代謝および栄養障害	7 (46.7%)	6 (40.0%)	3 (16.7%)	16 (33.3%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (33.3%)	4 (26.7%)	3 (16.7%)	12 (25.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (20.0%)	1 (5.6%)	4 (8.3%)
神経系障害	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (11.1%)	5 (10.4%)
精神障害	3 (20.0%)	5 (33.3%)	2 (11.1%)	10 (20.8%)
腎および尿路障害	1 (6.7%)	4 (26.7%)	1 (5.6%)	6 (12.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.7%)	1 (5.6%)	2 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7%)	0	0	1 (2.1%)
外科および内科処置	1 (6.7%)	0	1 (5.6%)	2 (4.2%)
血管障害	7 (46.7%)	5 (33.3%)	2 (11.1%)	14 (29.2%)

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害
MedDRA Version.18.0

表 2.7.4.1.3.1-3　認知機能状態及び解析対象集団別の既往歴／手術歴並びに合併症（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		
	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）
全体系統[*1]	被験者数(%)					
総数	246 (99.6)	219 (88.0)	465 (93.8)	144 (99.3)	169 (84.9)	313 (91.0)
アレルギー・免疫系	66 (26.7)	66 (26.5)	132 (26.6)	37 (25.5)	54 (27.1)	91 (26.5)
皮膚系	57 (23.1)	55 (22.1)	112 (22.6)	27 (18.6)	48 (24.1)	75 (21.8)
HEENT	128 (51.8)	102 (41.0)	230 (46.4)	83 (57.2)	82 (41.2)	165 (48.0)
呼吸器系	69 (27.9)	55 (22.1)	124 (25.0)	24 (16.6)	27 (13.6)	51 (14.8)
心血管系	192 (77.7)	120 (48.2)	312 (62.9)	106 (73.1)	75 (37.7)	181 (52.6)
消化器系	149 (60.3)	91 (36.5)	240 (48.4)	72 (49.7)	62 (31.2)	134 (39.0)
泌尿器系	26 (10.5)	16 (6.4)	42 (8.5)	26 (17.9)	16 (8.0)	42 (12.2)
中枢神経系	76 (30.8)	44 (17.7)	120 (24.2)	27 (18.6)	27 (13.6)	54 (15.7)
筋骨格系	163 (66.0)	133 (53.4)	296 (59.7)	90 (62.1)	100 (50.3)	190 (55.2)
精神系	126 (51.0)	48 (19.3)	174 (35.1)	53 (36.6)	24 (12.1)	77 (22.4)
内分泌系	99 (40.1)	57 (22.9)	156 (31.5)	51 (35.2)	35 (17.6)	86 (25.0)
その他	181 (73.3)	120 (48.2)	301 (60.7)	90 (62.1)	86 (43.2)	176 (51.2)

HEENT: 頭部、眼、耳、鼻、及び咽喉

*1: 同一被験者に 2 回以上確認された同一既往歴は 1 件として集計している。

(2) アルツハイマー病、軽度認知障害及び他の認知症疾患

認知機能障害を有する被験者である、AD患者、MCI患者及び他の認知症患者の、認知機能障害に係る既往歴及び家族歴を表2.7.4.1.3.1-4～表2.7.4.1.3.1-6に示した。本情報は安全性解析対象集団及び一部修飾した安全性解析対象集団の特性を示すものであり、被験者の既往歴や家族歴を用いた追加解析は実施しなかった。

表 2.7.4.1.3.1-4 被験者の認知機能障害の既往歴及び家族歴（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）
	AD 患者（N = 15）	MCI 患者（N = 15）		
症状発現後の期間（月）				
被験者数	15	15	0	30
平均値（標準偏差）	31.7 (13.19)	21.2 (13.37)	NA	26.5 (14.11)
最小値, 最大値	3, 53	4, 46	NA	3, 53
診断後の期間（月）				
被験者数	15	15	0	30
平均値（標準偏差）	12.6 (11.39)	3.7 (3.69)	NA	8.2 (9.47)
最小値, 最大値	0, 36	0, 12	NA	0, 36
AD の家族歴	2	5	2	9
続柄				
母	1 (50.0%)	3 (60.0%)	1 (50.0%)	5 (55.6%)
父	1 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)	3 (33.3%)
姉妹	0	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)
母方の祖父母	1 (50.0%)	0	0	1 (11.1%)
脳卒中の家族歴	3	2	1	6
続柄				
父	2 (66.7%)	1 (50.0%)	1 (100%)	4 (66.7%)
父方の祖父母	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0	2 (33.3%)
他の認知症疾患の家族歴	3	3	2	8
続柄				
母	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	3 (37.5%)
父	0	1 (33.3%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)
娘	1 (33.3%)	0	0	1 (12.5%)
兄弟	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
姉妹	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	2 (25.0%)

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害、NA: 評価不能

表 2.7.4.1.3.1-5　解析対象集団別の認知機能障害の既往歴（海外：統合 6 試験）

	認知機能障害を有する被験者	
既往歴パラメータ[*1]	安全性解析対象集団（N = 247）	一部修飾した安全性解析対象集団（N = 145）
AD 徴候が始まった日からの期間（月）[*2]		
例数	140	84
平均値（標準偏差）	80.8 (52.10)	63.6 (31.57)
中央値	69.5	58.0
最小値，最大値	7, 384	7, 153
AD 診断日からの期間（月）[*2]		
例数	141	85
平均値（標準偏差）	51.8 (47.82)	36.0 (27.70)
中央値	43.0	36.0
最小値，最大値	0, 359	0, 129
MCI 徴候が始まった日からの期間（月）[*2]		
例数	81	60
平均値（標準偏差）	32.1 (22.41)	31.1 (20.64)
中央値	29.0	29.5
最小値，最大値	1, 114	3, 106
MCI 診断日からの期間（月）[*2]		
例数	85	60
平均値（標準偏差）	8.1 (15.98)	2.4 (4.24)
中央値	1.0	1.0
最小値，最大値	-3, 73	0, 20
ODD 徴候が始まった日からの期間（月）[*2]		
例数	21	—
平均値（標準偏差）	71.7 (48.88)	—
中央値	65.0	—
最小値，最大値	22, 236	—
ODD 診断日からの期間（月）[*2]		
例数	21	—
平均値（標準偏差）	48.9 (51.24)	—
中央値	29.0	—
最小値，最大値	6, 236	—

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害、ODD: 他の認知症疾患

*1: 一部試験では全てのデータを収集できなかった。

*2: 期間は（同意取得日－徴候開始日あるいは診断日+1）を 30 で割った値を ROUND 関数により四捨五入して算出した。また一部の徴候開始日あるいは診断日については、月や日が不明で年が判明している場合はその年の 1 月 1 日とし、日が不明で年や月が判明している場合はその月の最初の日とした。

表 2.7.4.1.3.1-6　認知機能状態及び解析対象集団別の神経疾患に関する家族歴（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		
家族歴パラメータ[*1]	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）
神経疾患の家族歴，被験者数（%）						
あり	113 (45.7)	76 (30.5)	189 (38.1)	80 (55.2)	66 (33.2)	146 (42.4)
なし	134 (54.3)	173 (69.5)	307 (61.9)	65 (44.8)	133 (66.8)	198 (57.6)
AD	20 (8.1)	10 (4.0)	30 (6.0)	20 (13.8)	10 (5.0)	30 (8.7)
第 1 度近親者[*2]	17 (6.9)	7 (2.8)	24 (4.8)	17 (11.7)	7 (3.5)	24 (7.0)
その他	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)	3 (2.1)	3 (1.5)	6 (1.7)
脳卒中	26 (10.5)	28 (11.2)	54 (10.9)	14 (9.7)	25 (12.6)	39 (11.3)
第 1 度近親者[*2]	23 (9.3)	10 (4.0)	33 (6.7)	13 (9.0)	8 (4.0)	21 (6.1)
その他	3 (1.2)	18 (7.2)	21 (4.2)	1 (0.7)	17 (8.5)	18 (5.2)
ODD	24 (9.7)	23 (9.2)	47 (9.5)	18 (12.4)	19 (9.5)	37 (10.8)
第 1 度近親者[*2]	22 (8.9)	19 (7.6)	41 (8.3)	16 (11.0)	16 (8.0)	32 (9.3)
その他	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)	2 (1.4)	3 (1.5)	5 (1.5)

AD: アルツハイマー病、ODD: 他の認知症疾患

*1: 一部試験では全てのデータを収集できなかった。

*2: 第 1 度近親者は、母親、父親、兄弟、あるいは姉妹を含む。
各々の集計においては、複数の家族歴があった場合でも 1 件として集計しており、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。

2.7.4.1.3.2　併用薬

国内で実施されたJ02試験では、全ての被験者において併用薬は使用されなかった。

国内で実施されたJ05試験では、少なくとも一つ以上の併用薬が使用された被験者の割合は、AD患者で100%（15例中15例）、MCI患者では86.7%（15例中13例）、認知機能が正常な被験者で50.0%（18例中9例）であった。AD患者で使用頻度が高かった併用薬は、ガランタミン臭化水素酸塩（33.3%）、ドネペジル塩酸塩（26.7%）、不特定の漢方薬（26.7%）、メマンチン（20.0%）、アムロジピンベシル酸塩（20.0%）、ロスバスタチンカルシウム（20.0%）であった。MCI患者では、アムロジピンベシル酸塩（20.0%）、プラバスタチンナトリウム（20.0%）であった。認知機能が正常な被験者で使用頻度が20%以上の併用薬はなく、AD治療薬の使用もなかった。

海外臨床試験における併用薬使用状況の概要を表2.7.4.1.3.2-1及び表2.7.4.1.3.2-2に示した。海外統合6試験の安全性解析対象集団では、認知機能障害を有する被験者のうち239例（96.8%）が少なくとも一つ以上の併用薬を使用していた。そのうち114例（47.7%）がAD治療薬を使用していた。一方、認知機能が正常な被験者では191例（76.7%）が少なくとも一つ以上の併用薬を使用しており、そのうち1例がAD治療薬である抗コリンエステラーゼ薬を使用していた。A07試験の被験者054-0012について、紹介医師が下したAD診断に治験担当医師が同意せず、患者の精神状態の変化は末期の慢性閉塞性肺疾患によるものと判断したため、本被験者はベースラインで認知機能が正常な被験者として登録された。しかしながらこの被験者は、剖検によっ

てADであることが判明した。一部修飾した安全性解析対象集団では、認知機能障害を有する被験者のうち138例（95.2%）が少なくとも一つ以上の併用薬を使用していた。そのうち78例（56.5%）がAD治療薬を使用していた。一方、認知機能が正常な被験者では143例（71.9%）が少なくとも一つ以上の併用薬を使用していたが、AD治療薬の使用はなかった。

安全性解析対象集団のうち認知機能障害を有する被験者の44.1%が抗コリンエステラーゼ薬、26.7%がメマンチンを使用しており、一部修飾した安全性解析対象集団のうち認知機能障害を有する被験者の52.4%が抗コリンエステラーゼ薬、30.3%がメマンチンを使用していた。これらメマンチンを服用していた被験者のうち、5例以外は抗コリンエステラーゼ薬も併用していた。安全性解析対象集団で抗コリンエステラーゼ薬を使用していた被験者109例中70例はドネペジルを服用していた。残りの被験者は、24例がリバスチグミン、15例はガランタミンを使用していた。一部修飾した安全性解析対象集団で抗コリンエステラーゼ薬を使用していた被験者76例中48例がドネペジルを服用していた。残りの被験者は、16例がリバスチグミン、12例はガランタミンを使用していた。

いずれの被験者集団においても、少数の併用薬（AD治療薬以外）が10%以上の被験者によって服用されていた。最も報告の頻度が高かった併用薬は、アスピリン及びアセトアミノフェンであった。安全性解析対象集団において、どちらの薬剤も、認知機能障害を有する被験者（アスピリン：41.7%、アセトアミノフェン：20.6%）は、認知機能が正常な被験者（アスピリン：24.1%、アセトアミノフェン：4.4%）よりも多く併用していた。同様に、一部修飾した安全性解析対象集団において、両薬剤とも、認知機能障害を有する被験者（アスピリン：44.8%、アセトアミノフェン：8.3%）は、認知機能が正常な被験者（アスピリン：21.6%、アセトアミノフェン：3.0%）よりも多く併用していた。これらの違いは、認知機能が正常な被験者に若年健康被験者（A07試験の特異度コホート）が含まれていることが反映されたようである。

表 2.7.4.1.3.2-1　認知機能状態及び解析対象集団別の AD 治療薬使用状況（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		
併用薬[*1]	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）
全ての薬物療法						
1 種類以上の薬物を併用している被験者数（%）[*2]						
	239 (96.8)	191 (76.7)	430 (86.7)	138 (95.2)	143 (71.9)	281 (81.7)
全ての AD 薬物療法						
1 種類以上の AD 治療薬を併用している被験者数（%）[*2]						
	114 (46.1)	1 (0.4)	115 (23.2)	78 (53.8)	0	78 (22.7)
抗コリンエステラーゼ薬，被験者数（%）[*2]						
総数	109 (44.1)	1 (0.4)	110 (22.2)	76 (52.4)	0	76 (22.1)
ドネペジル塩酸塩	68 (27.5)	0	68 (13.7)	46 (31.7)	0	46 (13.4)
リバスチグミン	24 (9.7)	1 (0.4)	25 (5.0)	16 (11.0)	0	16 (4.7)
ガランタミン臭化水素酸塩	13 (5.3)	0	13 (2.6)	11 (7.6)	0	11 (3.2)
ドネペジル	2 (0.8)	0	2 (0.4)	2 (1.4)	0	2 (0.6)
ガランタミン	2 (0.8)	0	2 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
他の認知症治療薬，被験者数（%）[*2]						
総数	66 (26.7)	0	66 (13.3)	44 (30.3)	0	44 (12.8)
メマンチン塩酸塩	63 (25.5)	0	63 (12.7)	41 (28.3)	0	41 (11.9)
メマンチン	3 (1.2)	0	3 (0.6)	3 (2.1)	0	3 (0.9)

AD: アルツハイマー病

*1: 各々の集計においては、1 種類以上の薬物を服用している場合でも 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。

表 2.7.4.1.3.2-2　認知機能状態及び解析対象集団別の最も使用頻度が高い併用薬（10%超の被験者が使用，ただし AD 治療薬を除く）の使用状況（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		
併用薬[*1]	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）
ACE 阻害剤，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
リシノプリル	26 (10.5)	20 (8.0)	46 (9.3)	16 (11.0)	12 (6.0)	28 (8.1)
アニリド類，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
アセトアミノフェン	51 (20.6)	11 (4.4)	62 (12.5)	12 (8.3)	6 (3.0)	18 (5.2)
アスコルビン酸（ビタミン C），1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
アスコルビン酸	22 (8.9)	27 (10.8)	49 (9.9)	12 (8.3)	21 (10.6)	33 (9.6)
ベンゾジアゼピン誘導体，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
ロラゼパム	29 (11.7)	8 (3.2)	37 (7.5)	2 (1.4)	0	2 (0.6)
カルシウム，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
カルシウム	17 (6.9)	23 (9.2)	40 (8.1)	10 (6.9)	22 (11.1)	32 (9.3)
HMG-CoA 還元酵素阻害剤，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
シンバスタチン	29 (11.7)	25 (10.0)	54 (10.9)	20 (13.8)	12 (6.0)	32 (9.3)
アトルバスタチンカルシウム水和物	26 (10.5)	14 (5.6)	40 (8.1)	20 (13.8)	12 (6.0)	32 (9.3)
マルチビタミン，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
マルチビタミン	41 (16.6)	43 (17.3)	84 (16.9)	26 (17.9)	40 (20.1)	66 (19.2)
他の脂質改善剤，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
魚油	25 (10.1)	26 (10.4)	51 (10.3)	22 (15.2)	22 (11.1)	44 (12.8)
ヘパリン以外の抗凝固薬，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
アスピリン	103 (41.7)	60 (24.1)	163 (32.9)	65 (44.8)	43 (21.6)	108 (31.4)
プロトンポンプ阻害剤，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
オメプラゾール	28 (11.3)	26 (10.4)	54 (10.9)	9 (6.2)	11 (5.5)	20 (5.8)
皮膚軟化剤，1 種類以上の併用薬を服用していた被験者数（%）[*2]						
ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム	25 (10.1)	9 (3.6)	34 (6.9)	4 (2.8)	0	4 (1.2)
スルホン酸アミド，被験者数（%）[*2]						
フロセミド	25 (10.1)	14 (5.6)	39 (7.9)	3 (2.1)	1 (0.5)	4 (1.2)

AD: アルツハイマー病、ACE: アンジオテンシン変換酵素、HMG-CoA: ヒドロキシメチルグルタリル-CoA

*1: 各々の集計においては、1 種類以上の薬物を服用している場合でも 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。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-2 及び表 2.7.4.2.1-3 に示した。

国内で実施された 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。

国内で実施された J05 試験では、被験者 48 例中 6 例（12.5%）で 10 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、認知機能が正常な被験者 18 例中 5 例（27.8%）で 8 件の有害事象が発現し、AD 患者では有害事象は発現しなかった。全体で 2 例以上に発現した有害事象は血圧上昇のみであり、MCI 患者及び認知機能が正常な被験者の各 1 例で発現した。認知機能が正常な被験者で発現したその他の有害事象は疲労、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であった。MCI 患者 1 例で背部痛が認められた。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、認知機能が正常な被験者 1 例で認められた倦怠感の 1 件のみであった。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 5 例に 8 件認められ、内訳は MCI 患者 1 例に発現した背部痛、認知機能が正常な被験者 4 例に発現した疲労、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った。全ての有害事象は軽度であった。

海外統合 6 試験では、安全性解析対象集団及び一部修飾した安全性解析対象集団ともに、治験薬投与前に発現した有害事象（定義：試験登録から治験薬投与前までに見られた有害事象）として、それぞれの被験者 20 例に 25 件の有害事象が発現した。発現割合としては、安全性解析対象集団 4.0%、一部修飾した安全性解析対象集団 5.8%であった。

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。その重症度は高度と評価された 1 件を除き、62 件中 61 件が軽度又は中等度と評価され、62 件中 43 件は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。一部修飾した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 344 例中 36 例（10.5%）で 47 件の有害事象が発現し、その重症度は全て軽度又は中等度と評価され、47 件中 35 件は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。これら治験薬投与後の有害事象の多くは治験手順によるものであった。これには【筋骨格系および結合組織障害】（背部痛 1 例及び筋骨格痛 3 例）の有害事象 4 件が含まれており、初期の臨床試験において長時間にわたる撮像手順の間、被験者が横たわったままでいたことに起因する可能性が考えられた。

安全性解析対象集団及び一部修飾した安全性解析対象集団ともに、認知機能障害を有する被験者における治験薬投与後に発現した有害事象の割合は低かった。治験薬投与後に発現した有害事象として、いずれの解析集団においても臨床的に重要と考えられる有害事象は認められなかった。

安全性解析対象集団における治験薬投与後に発現した有害事象として、2 件の重篤な有害事象が含まれた。そのうち 1 件は、A07 試験の剖検コホートにおける呼吸不全による死亡であった（詳細は 2.7.4.2.1.2 項に記載した）。もう 1 件は、A05 試験における治験薬投与の 4 日後にラグの上で滑り転倒したことによる上肢骨折であり、重症度は中等度と判定された（詳細は 2.7.4.2.1.3 項に記載した）。一部修飾した安全性解析対象集団では、1 件の重篤な有害事象（上記に記載した上肢骨折）が認められた。いずれも治験薬との因果関係及び治験手順との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1-2　有害事象の要約（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）
	AD 患者（N = 15）	MCI 患者（N = 15）		
1 件以上の有害事象を発現した被験者数	0	1 (6.7%)	5 (27.8%)	6 (12.5%)
有害事象の総数	0	2	8	10
治験薬投与に関連した有害事象を発現した被験者数	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
有害事象の総数	0	0	1	1
治験手順に関連した有害事象を発現した被験者数	0	1 (6.7%)	4 (22.2%)	5 (10.4%)
有害事象の総数	0	1	7	8
1 件以上の中等度又は高度な有害事象を発現した被験者数	0	0	0	0
重篤な有害事象を発現した被験者	0	0	0	0
致死的な有害事象を発現した被験者	0	0	0	0

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害

表 2.7.4.2.1-3　認知機能状態及び解析対象集団別の有害事象の要約（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		
	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）
治験薬投与前に発現した有害事象[*1]						
有害事象の総数						
	9	16	25	9	16	25
1 件以上の有害事象を発現した被験者数（%）						
	7 (2.8)	13 (5.2)	20 (4.0)	7 (4.8)	13 (6.5)	20 (5.8)
治験薬投与後に発現した有害事象						
有害事象の総数						
	24	38	62	10	37	47
1 件以上の有害事象を発現した被験者数（%）						
	18 (7.3)	29 (11.6)	47 (9.5)	8 (5.5)	28 (14.1)	36 (10.5)
治験薬投与後に発現した有害事象の重症度						
有害事象の総数						
軽度	13	30	43	8	29	37
中等度	10	8	18	2	8	10
高度	1	0	1	0	0	0
1 件以上の有害事象を発現した被験者数（%）						
軽度	11 (4.5)	23 (9.2)	34 (6.9)	6 (4.1)	22 (11.1)	28 (8.1)
中等度	6 (2.4)	6 (2.4)	12 (2.4)	2 (1.4)	6 (3.0)	8 (2.3)
高度	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
治験薬投与後に発現した有害事象の治験薬との関連						
有害事象の総数						
関連なし	17	26	43	10	25	35
関連あり	7	12	19	0	12	12
1 件以上の有害事象を発現した被験者数（%）						
関連なし	15 (6.1)	17 (6.8)	32 (6.5)	8 (5.5)	16 (8.0)	24 (7.0)
関連あり	3 (1.2)	12 (4.8)	15 (3.0)	0	12 (6.0)	12 (3.5)

*1 治験薬投与前に発現した有害事象とは、スクリーニング開始から治験薬投与までの期間に、初めて発現する、あるいは状態が悪くなる、あるいは発現頻度が高くなった好ましくない兆しや徴候を指す。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された J02 試験における有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。

有害事象は、器官別大分類【筋骨格系および結合組織障害】の背部痛（7 例中 1 例）のみであり、その他に有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象の発現被験者数及び割合（国内：J02 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	認知機能が正常な被験者 (N = 7)
1 件以上の有害事象[*1] を発現した被験者数 有害事象の総数	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (14.3%)**
背部痛	1 (14.3%)

*1: 有害事象は、治験薬投与後から治験薬投与後 48 時間の治験終了までに起こった好ましくない事象、徴候及び症状、投与前の状態と比較して悪化した事象と定義した。

MedDRA Version.18.0

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験における有害事象の一覧を表2.7.4.2.1.1-4に示した。

器官別大分類において最も頻度が高かった有害事象は【一般・全身障害および投与部位の状態】（全体で48例中3例、6.3%）、次いで【臨床検査】（全体で48例中2例、4.2%）であった。個別の有害事象で最も多く見られたのは血圧上昇であり、全体として被験者2例で報告された。2例以上で報告されたその他の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.1-4　有害事象の発現被験者数及び割合（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	全被験者
MedDRA 器官別大分類 基本語	AD 患者 （N = 15）	MCI 患者 （N = 15）	正常な被験者 （N = 18）	（N = 48）
1 件以上の有害事象[*1] を発現した被験者数	0	1 (6.7%)	5 (27.8%)	6 (12.5%)
有害事象の総数	0	2	8	10
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**3 (16.7%)**	**3 (6.3%)**
疲労	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
倦怠感	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
臨床検査	**0**	**1 (6.7%)**	**1 (5.6%)**	**2 (4.2%)**
血圧上昇	0	1 (6.7%)	1 (5.6%)	2 (4.2%)
眼障害	**0**	**0**	**1 (5.6%)**	**1 (2.1%)**
霧視	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (5.6%)**	**1 (2.1%)**
悪心	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (6.7%)**	**0**	**1 (2.1%)**
背部痛	0	1 (6.7%)	0	1 (2.1%)
神経系障害	**0**	**0**	**1 (5.6%)**	**1 (2.1%)**
頭痛	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1 (5.6%)**	**1 (2.1%)**
おむつ皮膚炎	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害

*1: 有害事象は、治験薬投与後から治験薬投与後 48 時間の治験終了までに起こった好ましくない事象、徴候及び症状、投与前の状態と比較して悪化した事象と定義した。また、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。

MedDRA Version 18.0

(3) 海外統合 6 試験

海外統合 6 試験における、治験薬投与前に発現した有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.1-5、治験薬投与後に発現した有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.1-6 に示した。また、安全性解析対象集団における発現頻度順の有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.1-7 に示した。さらに、試験ごとの有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.1-8 に示した。

① 治験薬投与前に発現した有害事象

治験薬投与前に発現した有害事象は、試験登録から治験薬投与前までの期間に起こった有害事象と定義した。器官別大分類において最も頻度が高い有害事象は、安全性解析対象集団及び一部修飾した安全性解析対象集団ともに、【感染症および寄生虫症】（496 例中 8 例、1.6%及び 344 例中 8 例、2.3%）及び【臨床検査】（496 例中 4 例、0.8%及び 344 例中 4 例、1.2%）であった。個別の有害事象で最も多く見られたのは尿路感染であり、全体として被験者 5 例で報告された。2 例以上で報告されたその他の有害事象は、白血球数増加が 2 例、血圧上昇と高血圧が 1 例ずつの計 2 例、喉頭痛が 2 例であった。治験薬投与前に発現した有害事象の割合は、認知機能が正常な被験者（一部修飾した安全性解析対象集団の 6.5%）に比べ認知機能障害を有する被験者（一部修飾した安全性解析対象集団の 4.8%）が低かった。

表 2.7.4.2.1.1-5　認知機能状態及び解析対象集団別の治験薬投与前に発現した有害事象一覧（海外：統合 6 試験）

	安全性解析対象集団 被験者数（%）[*1,*2]			一部修飾した安全性解析対象集団 被験者数（%）[*1,*2]		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）
眼障害	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.7)**	**0**	**1 (0.3)**
眼出血	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
胃腸障害	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**
下痢	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	**3 (1.2)**	**5 (2.0)**	**8 (1.6)**	**3 (2.1)**	**5 (2.5)**	**8 (2.3)**
尿路感染	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)	3 (2.1)	2 (1.0)	5 (1.5)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
臨床検査	**2 (0.8)**	**2 (0.8)**	**4 (0.8)**	**2 (1.4)**	**2 (1.0)**	**4 (1.2)**
白血球数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
血圧上昇	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
好中球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)

*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

表 2.7.4.2.1.1-5　認知機能状態及び解析対象集団別の治験薬投与前に発現した有害事象一覧（海外：統合 6 試験）（続き）

	安全性解析対象集団 被験者数（%）[*1,*2]			一部修飾した安全性解析対象集団 被験者数（%）[*1,*2]		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**	**1 (0.7)**	**1 (0.5)**	**2 (0.6)**
関節痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
背部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**2 (0.8)**	**2 (0.4)**	**0**	**2 (1.0)**	**2 (0.6)**
喉頭痛	0	2 (0.8)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**
皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血管障害	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.7)**	**0**	**1 (0.3)**
高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)

*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 治験薬投与後に発現した有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象は、治験薬投与から治験薬投与 7 日後までに起こった有害事象と定義した。安全性解析対象集団では、被験者 496 例中 47 例に 62 件の有害事象が発現した。器官別大分類において最も頻度が高い有害事象は【神経系障害】（496 例中 12 例、2.4%）、【一般・全身障害および投与部位の状態】（496 例中 10 例、2.0%）、【筋骨格系および結合組織障害】（496 例中 9 例、1.8%）、【胃腸障害】（496 例中 7 例、1.4%）【精神障害】（496 例中 5 例、1.0%）及び【臨床検査】（496 例中 4 例、0.8%）であった。その他の器官別大分類の項目で、3 例を超える有害事象は報告されなかった。

個別の有害事象では、496 例中 9 例に頭痛（1.8%、副鼻腔炎による頭痛 1 例含む）、4 例に筋骨格痛（0.8%）、3 例に疲労（0.6%）及び悪心（0.6%）が認められた。安全性解析対象集団の治験薬投与手順に関連した有害事象では、4 例に 5 件の有害事象が認められ、内訳は注入部位血管外漏出 1 例、注入部位発疹 1 例、注射部位出血 1 例、注射部位刺激感 1 例（投与中の灼熱感）及び血管穿刺部位血腫 1 例（自然に消失した静脈注射部位の軽度発疹に付随したもの）であった。

安全性解析対象集団では、認知機能が正常な被験者に比べ、認知機能障害を有する被験者では有害事象が少なかった。認知機能が正常な被験者で有害事象の発現頻度が高かった原因として、A02 試験では被ばく線量を測定するために長時間撮像が必要だったことから、治験手順に関連する有害事象の発現頻度が高かったものと考えられる（2.7.4.2.1.1(3)③項参照）。65 歳以上の被験者集団で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を比較すると、有害事象の頻度の差は 2.0%未満であった（2.7.4.5.1.2(1)項参照）。

表 2.7.4.2.1.1-6　認知機能状態及び解析対象集団別の治験薬投与後に発現した有害事象一覧（海外：統合 6 試験）

	安全性解析対象集団 被験者数（%）*1,*2			一部修飾した安全性解析対象集団 被験者数（%）*1,*2		
MedDRA 器官別大分類 基本語	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）
心臓障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**	**1 (0.7)**	**1 (0.5)**	**2 (0.6)**
動悸	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
胃腸障害	**2 (0.8)**	**5 (2.0)**	**7 (1.4)**	**1 (0.7)**	**5 (2.5)**	**6 (1.7)**
悪心	0	3 (1.2)	3 (0.6)	0	3 (1.5)	3 (0.9)
腹部膨満	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
便秘	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
下痢	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
放屁	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
嘔吐	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (1.6)**	**6 (2.4)**	**10 (2.0)**	**0**	**6 (3.0)**	**6 (1.7)**
疲労	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
胸痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
冷感	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
注入部位発疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注射部位出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注射部位刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0

*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

表 2.7.4.2.1.1-6　認知機能状態及び解析対象集団別の治験薬投与後に発現した有害事象一覧（海外：統合 6 試験）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 被験者数（%）[*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）	一部修飾した安全性解析対象集団 被験者数（%）[*1,*2] 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）
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (0.7)**	**0**	**1 (0.3)**
上肢骨折	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
臨床検査	**2 (0.8)**	**2 (0.8)**	**4 (0.8)**	**0**	**2 (1.0)**	**2 (0.6)**
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
着色尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
白血球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (2.0)**	**4 (1.6)**	**9 (1.8)**	**4 (2.8)**	**4 (2.0)**	**8 (2.3)**
四肢痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)	1 (0.7)	3 (1.5)	4 (1.2)
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
頚部痛	2 (0.8)	0	2 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
神経系障害	**5 (2.0)**	**7 (2.8)**	**12 (2.4)**	**2 (1.4)**	**7 (3.5)**	**9 (2.6)**
頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)	5 (1.5)
浮動性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
味覚異常[*3]	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)

*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。

*3: A04 試験の被験者 1 例が、評価日及び再評価日の両方において味覚異常を訴えた。63 事例の治験薬投与後に発現した有害事象のリストには 2 件として挙げられているが、この表中では 1 件として集計している。

MedDRA Version 18.0

表 2.7.4.2.1.1-6　認知機能状態及び解析対象集団別の治験薬投与後に発現した有害事象一覧（海外：統合 6 試験）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 被験者数（%）[*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）	一部修飾した安全性解析対象集団 被験者数（%）[*1,*2] 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）
神経系障害（続き）						
嗅覚錯誤	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
精神障害	**1 (0.4)**	**4 (1.6)**	**5 (1.0)**	**0**	**4 (2.0)**	**4 (1.2)**
不安	0	2 (0.8)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
閉所恐怖症	0	2 (0.8)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (0.6)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎および尿路障害	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**
血尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**	**0**
呼吸不全	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**2 (0.8)**	**2 (0.4)**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**
高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
潮紅	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)

*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

表 2.7.4.2.1.1-7 認知機能状態別の治験薬投与後に発現した有害事象一覧（安全性解析対象集団，発現頻度順）（海外：統合 6 試験）

MedDRA 基本語	被験者数（%）[*1] 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）
有害事象を 1 件以上発現した被験者数	18 (7.3)	29 (11.6)	47 (9.5)
頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)
筋骨格痛	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
疲労	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
悪心	0	3 (1.2)	3 (0.6)
不安	0	2 (0.8)	2 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
閉所恐怖症	0	2 (0.8)	2 (0.4)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
頚部痛	2 (0.8)	0	2 (0.4)
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
腹部膨満	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.2)
便秘	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下痢	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浮動性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
味覚異常[*2]	0	1 (0.4)	1 (0.2)
冷感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
放屁	0	1 (0.4)	1 (0.2)
潮紅	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	0	1 (0.2)
注入部位発疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
動悸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.4)	0	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上肢骨折	1 (0.4)	0	1 (0.2)
着色尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)

*1: 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。

*2: A04 試験の被験者 1 例が、評価日及び再評価日の両方において味覚異常を訴えた。63 事例の治験薬投与後に発現した有害事象のリストには 2 件として挙げられているが、この表中では 1 件として集計している。
MedDRA Version 18.0

③ 試験ごとの有害事象

A02 試験を除き、有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は 10%以下であった。A02 試験では、被験者 9 例中 5 例（55.6%）で治験薬投与後に有害事象が認められた。これらの有害事象の大部分は器官別大分類【筋骨格系および結合組織障害】（背部痛 1 件及び筋骨格痛 3 件）の有害事象 4 件であった。このように有害事象の頻度が高かった理由として、A02 試験は被ばく線量を求めるデータを得るために、長時間にわたり PET 撮像を行ったことが関連していると考えられた。撮像は治験薬投与 6 時間後まで実施された。この撮像手順は、後の第Ⅱ相臨床試験（A05 試験）や第Ⅲ相臨床試験（A07 試験）と異なっており、後の試験では治験薬投与後 50 分に 1 回のみ、10 分間の PET 撮像を行った。A05 試験及び A07 試験における被験者 410 例のうち、器官別大分類【筋骨格系および結合組織障害】の有害事象は 6 例（1.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-8　各臨床試験の安全性解析対象集団における治験薬投与後に発現した有害事象一覧（海外：6 試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	試験コード 被験者数（%） A01 （N = 32）	A02 （N = 9）	A03 （N = 20）	A04 （N = 25）	A05 （N = 184）	A07 （N = 226）	全被験者 （N = 496）
有害事象を 1 件以上発現した被験者数	2 (6.3%)	5 (55.6%)	2 (10.0%)	2 (8.0%)	17 (9.2%)	19 (8.4%)	47 (9.5%)
心臓障害	**0**	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (4.0%)**	**0**	**0**	**2 (0.4%)**
動悸	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (0.2%)
胃腸障害	**0**	**2 (22.2%)**	**1 (5.0%)**	**0**	**2 (1.1%)**	**2 (0.9%)**	**7 (1.4%)**
悪心	0	2 (22.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	3 (0.6%)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
便秘	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
下痢	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
放屁	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
嘔吐	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (11.1%)**	**1 (5.0%)**	**0**	**3 (1.6%)**	**5 (2.2%)**	**10 (2.0%)**
疲労	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)
胸痛	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
悪寒	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
冷感	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注入部位発疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
注射部位刺激感	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (0.2%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)

(Page 1 of 3)

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。また、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

表 2.7.4.2.1.1-8　各臨床試験の安全性解析対象集団における治験薬投与後に発現した有害事象一覧（海外：6 試験）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	試験コード 被験者数（%） A01 （N = 32）	A02 （N = 9）	A03 （N = 20）	A04 （N = 25）	A05 （N = 184）	A07 （N = 226）	全被験者 （N = 496）
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5%)**	**0**	**1 (0.2%)**
上肢骨折	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.1%)**	**2 (0.9%)**	**4 (0.8%)**
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
着色尿	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**3 (33.3%)**	**0**	**0**	**4 (2.2%)**	**2 (0.9%)**	**9 (1.8%)**
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	3 (33.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	4 (0.8%)
背部痛	0	1 (11.1%)	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.4%)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
神経系障害	**1 (3.1%)**	**0**	**0**	**1 (4.0%)**	**2 (1.1%)**	**8 (3.5%)**	**12 (2.4%)**
頭痛	1 (3.1%)	0	0	0	2 (1.1%)	5 (2.2%)	8 (1.6%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
味覚異常[*1]	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (0.2%)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
精神障害	**1 (3.1%)**	**1 (11.1%)**	**0**	**0**	**1 (0.5%)**	**2 (0.9%)**	**5 (1.0%)**
不安	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.4%)
閉所恐怖症	1 (3.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (0.4%)
不眠症	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)

*1: A04 試験の被験者 1 例が、評価日及び再評価日の両方において味覚異常を訴えた。63 事例の被験薬投与後に発現した有害事象のリストには 2 件として挙げられているが、この表中では 1 件として集計している。

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。また、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

表 2.7.4.2.1.1-8　各臨床試験の安全性解析対象集団における治験薬投与後に発現した有害事象一覧（海外：6 試験）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	試験コード 被験者数（%） A01 （N = 32）	A02 （N = 9）	A03 （N = 20）	A04 （N = 25）	A05 （N = 184）	A07 （N = 226）	全被験者 （N = 496）
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5%)**	**0**	**1 (0.2%)**
血尿	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4%)**	**1 (0.2%)**
呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5%)**	**1 (0.4%)**	**2 (0.4%)**
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5%)**	**1 (0.4%)**	**2 (0.4%)**
潮紅	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

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。また、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

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された J02 試験において、死亡例は認められなかった。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施された J05 試験において、死亡例は認められなかった。

(3) 海外統合6試験

海外統合6試験において、死亡は1例で認められた。

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。

2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された J02 試験において、死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施された J05 試験において、死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 海外統合6試験

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認められた。

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、実施医療機関の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。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

(1) 特に注目すべき有害事象

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) 中止に至った有害事象

国内外のいずれの臨床試験においても、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。A07試験の剖検コホートの被験者1例の死亡例については、2.7.4.2.1.2(3)項に記載した。

(3) 臨床検査、バイタルサイン、心電図の検査結果又は治験担当医師の判断による有害事象

① 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された J02 試験において、バイタルサイン、心電図の検査結果又は治験担当医師の判断による有害事象は認められなかった。

② 国内で実施されたJ05試験

国内で実施された J05 試験において、被験者 2 例でバイタルサインに関する有害事象が認められた。いずれの有害事象も血圧上昇で重症度は軽度と判定され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。そのうちの 1 例で収縮期血圧の絶対値が 180 mmHg 以上であり、ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇が認められ、臨床的に重要と考えられるバイタルサインの基準値を満たした。

その他、臨床検査、心電図の検査結果又は治験担当医師の判断による有害事象は認められなかった。

③ 海外統合6試験

海外統合 6 試験において、安全性解析対象集団のうち A05 試験の被験者 1 例（044-0007）で臨床検査に関する有害事象が認められた。本被験者は認知機能が正常な 57 歳の女性であり、治験薬投与日の2008 年8 月 8 日に白血球数が投与前の9.88×10^3/μL（正常値:3.8-10.7$\times10^3$/μL）から投与 1 時間 45 分後には 11.21×10^3/μL に増加した。18 日後の追跡調査による血液検査では白血球数 12.79×10^3/μL であり、高値のままであった。後の医療情報から、被験者は 2008 年から 2009 年に遊走性肺炎、2009 年に子宮腫瘤による子宮摘出、2009 年にコクシジオイデス症、2010 年にループスと診断された。本有害事象は重症度が中等度として記録され、治験薬

との因果関係は否定された。

安全性解析対象集団のうち被験者 3 例のバイタルサイン測定結果にて血圧変化に関連する有害事象が確認された。A07 試験の被験者 522-0004 は、血圧が治験薬投与前の 150/90 mmHg から投与 90 分後の 160/120 mmHg に上昇した。本有害事象は自然に回復し（続く 2 時間後の測定では 126/70 mmHg であった）、重症度は中等度、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。A07 試験の被験者 066-0019 は、不安症及び高血圧症（3 種類の降圧剤を服用していた）の既往歴があり、血圧が治験薬投与前の 120/60 mmHg から投与 90 分後の 160/100 mmHg に上昇した。本有害事象は自然に回復し（続く 25 分後の測定では 140/85 mmHg であった）、重症度は中等度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。A05 試験の被験者 045-0004 は、血圧が治験薬投与前の 143/58 mmHg から投与 100 分後の 151/66 mmHg に上昇した。本有害事象は自然に回復し、重症度は軽度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

A07 試験の被験者 1 例（217-0004）で尿色調に関する有害事象が認められた。本被験者は腎不全のために透析をしており、尿-腹膜カテーテルを留置していた。治験薬投与 1 日後、被験者の尿色調が黄-琥珀色から黄-緑色に変化したが、12 時間以内に通常の尿色へ自然に回復した。本有害事象は重症度が軽度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

治験薬投与後に発現した有害事象である白血球数増加（1 例）、高血圧（1 例）及び血圧上昇（2 例）と、治験薬投与前に発現した有害事象である白血球数増加（2 例）、高血圧（1 例）及び血圧上昇（1 例）を比較すると、それぞれの発現被験者数はほぼ同様であった。

安全性解析対象集団のうち被験者 2 例で心電図の結果から器官別大分類【心臓障害】に分類される有害事象が認められた。認知機能が正常な被験者 1 例で重症度が中等度の動悸、認知機能障害を有する被験者 1 例で重症度が軽度の上室性期外収縮及び心室性期外収縮が認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された J02 試験において、最も頻度が高い有害事象は器官別大分類【筋骨格系および結合組織障害】の 1 例で、その他の器官別大分類の項目で有害事象は認められなかった。

【筋骨格系および結合組織障害】の中で最も頻度が高い有害事象は背部痛の 1 例で、その他に有害事象は認められなかった。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施された J05 試験において、最も頻度が高い有害事象は器官別大分類【一般・全身障害および投与部位の状態】の 3 例、及び【臨床検査】の 2 例であった。その他の器官別大分類の項目で 1 例を超える有害事象は報告されなかった。

【一般・全身障害および投与部位の状態】の中で最も頻度が高い有害事象は疲労 1 例、倦怠感 1 例、血管穿刺部位疼痛 1 例であり、【臨床検査】では血圧上昇 2 例であった。

(3) 海外統合6試験

海外統合6試験において、安全性解析対象集団で最も頻度が高い有害事象は、器官別大分類【神経系障害】12例、【一般・全身障害および投与部位の状態】10例、【筋骨格系および結合組織障害】9例、【胃腸障害】7例、【精神障害】5例及び【臨床検査】4例であった。その他の器官別大分類の項目で、3例を超える有害事象は報告されなかった。

個別の有害事象の中で最も頻度が高いものは、【神経系障害】で頭痛8例、【一般・全身障害および投与部位の状態】で疲労3例、【筋骨格系および結合組織障害】で筋骨格痛4例、次いで背部痛2例及び頚部痛2例、【胃腸障害】で悪心3例、【臨床検査】で血圧上昇2例、【精神障害】で不安、閉所恐怖症、不眠症が各2例であった。その他、これら器官別大分類の中で1例を越える有害事象は報告されなかった。一般に、器官毒性又は組織毒性の症状は同時には発現しない。2箇所以上の痛み（例えば、肩の痛みと背部痛）を含む筋骨格痛を除いては、同じ分類中の別の事象を伴う唯一の有害事象は、【精神障害】の不眠症を伴う不安の1例であった。

2.7.4.2.1.6　有害事象の要約

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された 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。本有害事象は背部痛であり、重症度は軽度、治験薬との因果関係は否定された。

死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、被験者48例中6例（12.5%）で10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、認知機能が正常な被験者18例中5例（27.8%）で8件の有害事象が発現し、AD患者では有害事象は発現しなかった。全体で2例以上に発現した有害事象は血圧上昇のみであり、MCI患者及び認知機能が正常な被験者の各1例で発現した。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、認知機能が正常な被験者1例で認められた倦怠感1件のみであった。全ての有害事象は軽度であった。

死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 海外統合6試験

海外統合6試験において、安全性解析対象集団で被験者496例中47例（9.5%）に62件の治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。治験薬投与前に発現した有害事象は被験者496例中21例（4.2%）であり、治験薬投与後に発現した有害事象の方が5.3%高かった。治験薬投与後に発現した有害事象の多くは軽度であり、かつ治験薬投与との因果関係は「関連なし」と判定された。最も頻度が高い有害事象は頭痛（1.6%）、次いで筋骨格痛（0.8%）であった。

重篤な有害事象は、安全性解析対象集団で被験者496例中2例に認められた。重篤な有害事象の2例中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。もう一方の重篤な有害事象は治験薬投与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「関連なし」と判定された。

試験ごと及び認知機能状態ごとのいずれの有害事象の解析からも、臨床的に重要と考えられる傾向は認められなかった。他の5試験に比べA02試験では有害事象を発現した被験者の割合が高かったが（9例中5例、55.6%）、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、A02試験が被ばく線量を求めるデータを得るために、長時間（投与6時間後まで）のPET撮像を行ったことが関連していると考えられた。後の第Ⅱ相臨床試験や第Ⅲ相臨床試験の撮像手順では、治験薬投与後1時間以内に10分間のPET撮像を実施するのみであった。これらの試験では、器官別大分類【筋骨格系および結合組織障害】の有害事象の発現率は低かった。

有害事象の解析結果から、有害事象を発現した被験者の割合は低く、そのほとんどは軽度であった。重篤な有害事象については、治験薬との因果関係は否定され、頻度は稀であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象に関する被験者の個別症例報告書を付表2.7.4-1に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内で実施された 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。

臨床検査値の評価については、国内で実施された J05 試験及び海外統合 6 試験（一部修飾した安全性解析対象集団のみ）を記載した。

2.7.4.3.1 検査ごとの全体の傾向

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験において、以下の血液学的検査値の変化量の平均値は統計学的に有意であったが、臨床的に意味のある変化ではないと判定された。

- 平均赤血球ヘモグロビン量（0.333 pg の減少）及び平均赤血球容積（0.333 fL の減少）
- 赤血球数（$0.077\times10^{6}/\mu L$ の減少）
- ヘマトクリット（0.792%の減少）
- ヘモグロビン量（0.263 g/dL の減少）

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）において、いくつかの血液学的検査値の変化量の平均値は統計学的に有意であったが、これらの変化は小さく、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。ベースラインから治験薬投与後の平均値で統計学的に有意な変化が認められた血液学的検査の項目を以下に示す。

- 好酸球数（$0.010\times10^{-3}/\mu L$ の増加）及び白血球分画（好酸球）（0.15%の増加）
- リンパ球数（$0.079\times10^{-3}/\mu L$ の増加）及び白血球分画（リンパ球）（0.89%の増加）
- 好中球数（$0.080\ \times10^{-3}/\mu L$ の減少）及び白血球分画（好中球）（1.18%の減少）
- 血小板数（$7.3\times10^{-3}/\mu L$ の減少）

A07試験の剖検コホートでも同様の変化が認められたが、変化は小さく、統計学的に有意な差ではなかった。また、一部修飾した安全性解析対象集団では好酸球数が増加した一方、A07試験の剖検コホートでは好酸球数が減少した。

血液学的検査結果の変化量の平均値は、いずれも臨床的に意味のあるものではなかった。また全ての項目における変化の程度は小さく、正常範囲内の変化であった。その多くは明らかに問題をもたらすような変化ではなく、毒性を示唆するような共通した傾向を示すこともなかった。詳細な血液学的検査項目の平均変化量については、付表2.7.4-2に記載した。

2.7.4.3.1.2 血液生化学検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験において、いくつかの血液生化学検査の変化量の平均値は統計学的に有意であったが、これらの変化は小さく、臨床的に重要とはみなされなかった。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）において、いくつかの血液生化学検査の変化量の平均値は統計学的に有意であったが、これらの変化は小さく、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。ベースラインから治験薬投与後の平均値で統計学的に有意な変化が認められた血液生化学検査値の項目を表2.7.4.3.1.2-1に示した。

詳細な血液生化学検査項目の平均変化量については、付表2.7.4-3に記載した。

表 2.7.4.3.1.2-1 臨床検査値におけるベースラインからの平均変化量（統計学的に有意な変化が認められた項目）（海外：統合 6 試験）

変化 血液生化学検査項目	平均変化量
増加	
Cl	0.7 mEq/L
Mg	0.007 mg/dL
K	0.06 mEq/L
Na	0.4 mEq/L
減少	
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	0.3 U/L
血中アルブミン	0.5 g/dL
血中アルカリフォスファターゼ	0.9 U/L
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	0.3 U/L
血中ビリルビン	0.2 mg/dL
血中尿素窒素（BUN）	0.13 mg/dL
血中クレアチニン	1.3 mg/dL
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	0.3 U/L
蛋白	1.2 g/dL
尿酸	5.9 mg/dL

2.7.4.3.1.3 尿検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験において、尿検査値で臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）において、統計的に有意な変化があった尿検査値はpH（0.07増加）及び比重（0.0041 g/mL減少）であった。A07試験の剖検

コホートでは、pHの項目でベースラインから治験薬投与後にかけて、統計学的に有意な平均値の変化が認められた（0.10増加）。しかしながら、尿検査項目で臨床的に意味のある変化は認められず、いずれの項目も変化は小さかった。概して被験者は飲水を推奨されるため、水分補給が少し促進されたことが尿検査値の変化に反映されていると考えられた。

2.7.4.3.2 検査値異常を有する個々の被験者

2.7.4.3.2.1 血液学的検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の基準値を満たした被験者が赤血球数で2例、ヘマトクリットで2例及びヘモグロビン量で1例認められたが、有害事象として報告された被験者はいなかった。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）では、全体として臨床的に重要と考えられる変化は、血液学的検査値では認められなかった。ほとんどの検査項目で、血液学的パラメータに異常が認められた被験者は少なかった。主なパラメータの被験者ごとの変化の頻度は、増加と減少が同程度であるか、または問題の無い変化の方向性であった。被験者1例については、治験薬投与後の白血球数増加が有害事象と治験担当医師に判定された（2.7.4.2.1.4(3)③項参照）。各々の被験者に認められた、臨床的に重要な血液学的検査値の変化に関する考察については2.7.4.3.3.1(2)項に記載した。

2.7.4.3.2.2 血液生化学検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の基準値を満たした被験者がカリウムで1例認められたが、有害事象として報告された被験者はいなかった。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）では、全体として臨床的に重要と考えられる変化は、血液生化学的検査値では認められなかった。ほとんどの検査項目で、ベースラインから投与後にかけて生化学的パラメータに異常な変化が認められた被験者は少なかった。主なパラメータの被験者ごとの変化の頻度は、増加と減少が同程度であるか、または問題の無い変化の方向性であった（例：投与後にコレステロールが上昇する頻度よりも、投与後に低下する頻度の方が高い）。血液生化学検査において、治験担当医師によって有害事象と判定された変化はなかった。

2.7.4.3.2.3 尿検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、臨床的に重要と考えられる尿検査値の基準値を満たした被験者が尿比重で1例認められたが、有害事象として報告された被験者はいなかった。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）では、尿検査値で臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。認知機能障害を有する被験者では、3例を超える被験者が尿比重の異常変化（低値又は高値）を示した（低値：被験者145例中17例、11.7%）。同様に、認知機能が正常な被験者でも、3例を超える被験者が尿比重の異常変化を示した（低値：被験者199例中7例、3.5%）が、臨床的に重要とはみなされなかった（付表2.7.4-4）。

2.7.4.3.3 臨床的に重要と考えられる臨床検査項目

国内で実施された J05 試験及び海外統合 6 試験において、投与前後の臨床検査で治験担当医師により臨床的に重要であると判断された変化は認められなかった。しかしながら、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を用い、治験薬投与後の臨床検査値の変化を評価した。

2.7.4.3.3.1 血液学的検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、臨床的に重要と考えられる血液学的検査値の基準値を満たした被験者が赤血球数で2例、ヘマトクリットで2例及びヘモグロビン量で1例認められたが、有害事象として報告された被験者はいなかった。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）で、治験薬投与後に認められた、臨床的に重要と考えられる所見のうち頻度が高かったのは、低ヘマトクリット（20例）、低ヘモグロビン量（7例）及び低赤血球数（5例）であった。スクリーニング検査では満たしていないが、ベースライン以降で臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たした被験者は、ヘマトクリット6例、ヘモグロビン量3例、及び赤血球数2例であった。スクリーニング検査に関係無く投与前から投与後の間で臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たした被験者はヘマトクリット5例、ヘモグロビン量3例、及び赤血球数3例であり、さらにこのうちスクリーニング検査及び投与前の両方で基準値を満たしていない被験者はヘマトクリット、ヘモグロビン量、及び赤血球数で各3例が確認された。これらの詳細なデータは付表2.7.4-7に記載した。

さらに、投与後で臨床的に重要な臨床検査値の変化を示した被験者においても、その変化量は概して小さいものであった。被験者2例でヘマトクリットが3%減少（これ以上の減少は認められなかった）、被験者1例でヘモグロビン量が1 g/Lを超える減少（実際の値は-1.3 g/L）が認

められた。

その他、A05試験の被験者044-0010でリンパ球数が1.03 GI/Lから0.39 GI/Lに減少した。7日後の追跡調査の血液検査でリンパ球数が0.84 GI/Lとなり、正常値に回復した。

血液学的検査において臨床的に重要と考えられる臨床検査項目で、有害事象として報告されたものはなかった。被験者1例で血液学的検査の有害事象が認められたが（白血球数増加、2.7.4.2.1.4(3)③項参照）、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値外であった。

2.7.4.3.3.2 血液生化学検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、被験者1例でカリウムの投与後の値が5.8 mEq/L以上であり、臨床的に重要と考えられる血液生化学検査値の基準値を満たした。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）で、治験薬投与後に認められた、臨床的に重要と考えられる所見のうち頻度が高かったのは、中性脂肪増加（17例）、低血糖（4例）及び高コレステロール値（5例）であった。スクリーニング検査及びベースラインでは満たしていないが、投与後に臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たした被験者は、中性脂肪増加9例、低血糖4例及び高コレステロール値0例であった。中性脂肪増加において、スクリーニング検査から投与前で臨床的に重要な臨床検査値の基準値を満たした被験者は6例、スクリーニング検査では臨床的に重要な臨床検査値の基準値を満たしたが、投与前は満たさなかった被験者は1例で（合計被験者7例で臨床的に重要な臨床検査値の基準値を跨ぐ日内変化があった）、被験者内変化が大きいことを示した。これらの詳細なデータは付表2.7.4-8に記載した。

中性脂肪について、被験者6例は治験薬投与後に+1.0 mmol/Lを超えたが（A04試験の被験者031-0006、222-0001、222-0006、A05試験の被験者221-0006、A07試験の被験者062-0013、217-0018）、いずれの場合も、異常値を示す関連の臨床検査項目はなかった。また、他の血液生化学検査項目として、治験薬投与前から投与後に重要な変化を示したものはなかった。

血糖値について、被験者4例は治験薬投与後に減少した（A04試験の被験者031-0003、031-0004、A05試験の被験者040-0004、040-0010）。いずれも治験薬投与前は正常値であった。被験者031-0003、031-0004及び040-0004については、異常値を示す関連の臨床検査項目はなかった（K値及びHCO_3^-値は正常であった）ことから、代謝障害が原因ではないと考えられた。A05試験の被験者040-0010については、投与後のK値が僅かに低く（3.0 mmol/L）、Na値が僅かに上昇（148 mmol/L）、HCO_3^-値は正常であった（20.1 mmol/L）。低血糖の臨床的徴候は認められず、投与後に血糖値が低くなることに関して明確な解釈は存在しなかった。

いずれの臨床試験においても、スクリーニング検査や投与前、検査前、あるいは治験薬投与から撮像までの間において食事制限は設けられていなかった。そのため、摂食状態の違いも上記の中性脂肪増加、低血糖、及び高コレステロール値に影響していた可能性が考えられた。

結論として、血液生化学検査では臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たす項目がいくつか散見されたものの、他の臓器や器官に関連する臨床検査値の変化はなかった。そのため、アミヴィッド静注の投与によって、特定の臓器や器官にもたらされる臨床的に意義のある毒性の存在を示唆するような、投与後の変化は認められなかった。

2.7.4.3.3.3 尿検査

(1) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、被験者1例で尿比重が1.005以下であり、臨床的に重要と考えられる尿検査値の基準値を満たした。

(2) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）で、治験薬投与後に認められた、臨床的に重要と考えられる所見のうち頻度が高かったのは、尿沈渣赤血球高値（5例）及び尿沈渣白血球高値（7例）であった。スクリーニング検査及びベースラインでは満たしていないが、投与後に臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たした被験者は、尿沈渣赤血球高値3例及び尿沈渣白血球高値2例であった。尿沈渣赤血球高値において、スクリーニング検査から投与前までの間で、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たした被験者は3例であった。一方、尿沈渣白血球高値では1例であった。投与前のデータが入手できなかった被験者1例では、スクリーニング検査と比較して投与後の高値が認められ、スクリーニング検査のデータが入手できなかった被験者1例で投与前及び投与後に高値が認められた。これらをまとめると、一部修飾した安全性解析対象集団において、スクリーニング検査から投与前までの間に臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たした被験者数（5例）と、投与前から投与後にかけて臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準値を満たした被験者数（5例）は同様の人数であった。これらの詳細なデータは付表2.7.4-9に記載した。

尿検査における変化で、有害事象として報告されたものはなかった。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の間で、臨床的に重要と考えられる臨床検査項目の頻度に明らかな差は認められなかった。

これらの結果に加え、治験薬投与後の異常変化の頻度の低さから、アミヴィッド静注の投与により臨床的に意義のある変化は尿検査において起こり得ないと考えられた。

2.7.4.3.4 臨床検査値の要約及び説明

2.7.4.3.4.1 国内で実施された J02 試験

国内で実施された 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。

2.7.4.3.4.2 国内で実施された J05 試験

国内で実施された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。

2.7.4.3.4.3　海外統合 6 試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）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ような臨床検査値の変化のパターンを示す例はなかった。さらに、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(3)③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が立証されている[2, 3]。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。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについては、国内で実施された J02 試験及び J05 試験、並びに海外統合 6 試験（一部修飾した安全性解析対象集団のみ）を記載した。心電図については、国内で実施された J02 試験及び J05 試験、海外統合 6 試験から A07 試験を除いた 5 試験を記載した。

2.7.4.4.1　バイタルサイン

(1) 国内で実施されたJ02試験

試験終了時点（投与 380 分後）におけるベースラインからのバイタルサインの平均変化量を表 2.7.4.4.1-1 に示した。

国内で実施された 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なかった。

表 2.7.4.4.1-1　試験終了時点（投与後 380 分）のベースラインからの変化量（国内：J02 試験）

バイタルサイン（単位）	平均変化量（標準偏差）
収縮期血圧（mmHg）	1.4 (11.59)
拡張期血圧（mmHg）	-0.1 (9.19)
脈拍数（beats/分）	-1.7 (9.60)
呼吸数（breaths/分）	-1.3 (4.11)
体温（℃）	0.27 (0.472)

(2) 国内で実施されたJ05試験

投与後におけるベースラインからのバイタルサインの平均変化量を表2.7.4.4.1-2に示した。

国内で実施された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に統計学的に有意な差がいくつか認められたものの、臨床的に関連があるとはみなされなかった。血圧のベースラインからの変化量の平均値は小さく、投与後0～5分で平均収縮期血圧は2.8 mmHg上昇し（P = 0.0099）、平均拡張期血圧は1.4 mmHg上昇した（P = 0.0402）。撮像終了時の観察時点での収縮期血圧、拡張期血圧の平均値はベースラインの平均値を下回った。全体として、ベースラインからの著明な変化は認められなかった。

表 2.7.4.4.1-2　各観察時点のベースラインからの変化量（国内：J05 試験）

バイタルサイン（単位）	観察時点	平均変化量（標準偏差）			
		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）
		AD 患者（N = 15）	MCI 患者（N = 15）		
収縮期血圧（mmHg）	投与後 0-5 分	0.7 (9.47)	2.7 (5.34)	4.4 (5.92)	2.8 (7.09)
	撮像終了時	-3.8 (10.61)	-1.2 (11.42)	2.4 (14.19)	-0.7 (12.33)
拡張期血圧（mmHg）	投与後 0-5 分	0.1 (4.59)	0.7 (4.73)	3.1 (4.14)	1.4 (4.58)
	撮像終了時	-2.1 (7.11)	-3.2 (8.08)	-0.5 (9.09)	-1.9 (8.11)
脈拍数（beats／分）	投与後 0-5 分	-1.3 (2.61)	-2.1 (2.66)	-2.0 (3.66)	-1.8 (3.02)
	撮像終了時	-1.5 (5.41)	-1.2 (12.55)	-3.8 (8.71)	-2.3 (9.20)
呼吸数（breaths／分）	投与後 0-5 分	0.1 (2.33)	0.4 (1.92)	0.1 (2.00)	0.2 (2.04)
	撮像終了時	-0.7 (3.79)	-0.1 (3.34)	-0.2 (2.24)	-0.3 (3.08)
体温（℃）	投与後 0-5 分	－	－	－	－
	撮像終了時	0.11 (0.385)	-0.06 (0.376)	0.04 (0.324)	0.03 (0.359)

AD: アルツハイマー病、MCI: 軽度認知機能障害、－: データなし

(3) 海外統合6試験

一部修飾した安全性解析対象集団で測定されたバイタルサインにおける、ベースラインから投与直後、75分後、及び110分以降の平均変化量を表2.7.4.4.1-9に示した。

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）において、バイタルサインでベースラインと比較して、小さいものの統計学的に有意な変化がいくつか認められたが、臨床

的に意味があるとはみなされなかった。これらの変化は治験薬の投与量とは相関がなく、また治験薬とも関連はないが、PET撮像手順と測定のタイミングに関係しているようであった。

統計学的に有意な血圧上昇は、治験薬投与直後（収縮期血圧は 2.6 mmHg、拡張期血圧は 1.3 mmHg 上昇）及び投与 75 分後（収縮期血圧は 2.4 mmHg、拡張期血圧は 2.0 mmHg 上昇）で認められた。最終観察時点（投与 110 分以降）では、統計学的に有意な血圧上昇は認められなかった（収縮期血圧は 2.0 mmHg、拡張期血圧は 1.2 mmHg 上昇）。脈拍数は治験薬投与直後（1.0 beats／分低下）及び投与 75 分後（2.1 beats／分低下）に統計学的に有意な変化が認められたが、最終観察時点では有意な脈拍数の変化は認められなかった。呼吸数では統計学的に有意な変化は認められなかった。体温については、治験薬投与直後に非常に小さいが統計学的に有意な変化（0.05℃の低下）が認められたものの、最終観察時点ではこのような変化は認められなかった。表 2.7.4.4.1-9 に示したとおり、A07 試験の剖検コホートでも、一部修飾した安全性解析対象集団と同様の血圧の変化が認められた。しかしながら、治験薬投与 75 分後においてわずかではあるが統計学的に有意な脈拍数の上昇（1.2 beats／分）が認められ、一部修飾した安全性解析対象集団とは逆方向の変化となった。また、剖検コホートでは、治験薬投与 75 分後において統計学的に有意な呼吸数の増加（0.5 breaths／分）も認められた。

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分けた場合、上述した一部修飾した安全性解析対象集団全体と同様、いずれの集団もベースラインからの小さなバイタルサインの変化が認められた。

試験中のいくつかのバイタルサインの平均値の変化は、統計学的に有意であったものの、変化が小さすぎるため臨床的に重要ではないと考えられた。個々の被験者における臨床的に重要と考えられる変化は 2.7.4.4.1.1 項に記載した。安全性解析対象集団において、治験薬の投与前であっても同様の統計学的に有意な血圧の上昇が認められたため、血圧における小さな平均値の変化は、治験薬よりも治験手順に関連している可能性があった。具体例としては、スクリーニング検査からベースライン測定にかけて平均収縮期血圧が 1.9 mmHg（P = 0.01）上昇した事例が挙げられる。加えて、これらの平均値の変化は一過性のものであった。A01 及び A03 試験では、バイタルサインは撮像終了時（投与 75 分後）及び退院前（投与後 120 分から 180 分）に測定した。いずれの試験も、撮像直後（投与 75 分後）の血圧は上昇傾向にあったが、退院前（投与 110 分以降）ではそのような傾向は認められなかった。

表 2.7.4.4.1-9　投与後のバイタルサインにおけるベースラインからの平均変化量の要約（海外：統合 6 試験）

パラメータ 投与後時間（分）	統計量	一部修飾した安全性解析対象集団，被験者数（%） 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）	被験者数（%） A07 試験剖検被験者数（N = 152）
収縮期血圧（mmHg）					
0	被験者数	145	115	260	—
	平均値（標準偏差）	2.2 (9.03)	3.1 (10.43)	2.6 (9.67)	—
	95%信頼区間	0.74, 3.70	1.13, 4.98	1.41, 3.77	—
	中央値	2.0	2.0	2.0	—
	最小値，最大値	-27, 34	-24, 58	-27, 58	—
	P 値	0.0036	0.0021	< 0.0001	—
75	被験者数	140	185	325	151
	平均値（標準偏差）	4.6 (12.85)	0.8 (11.31)	2.4 (12.13)	3.8 (15.17)
	95%信頼区間	2.43, 6.73	-0.86, 2.42	1.09, 3.74	—
	中央値	4.0	0.0	2.0	2.0
	最小値，最大値	-47, 66	-30, 44	-47, 66	-41, 47
	P 値	< 0.0001	0.3521	0.0004	0.0023
> 110	被験者数	24	39	63	—
	平均値（標準偏差）	-2.4 (13.78)	4.7 (13.77)	2.0 (14.09)	—
	95%信頼区間	-8.19, 3.44	0.23, 9.15	-1.55, 5.55	—
	中央値	-1.5	7.0	3.0	—
	最小値，最大値	-28, 26	-30, 46	-30, 46	—
	P 値	0.4071	0.0398	0.2642	—
拡張期血圧（mmHg）					
0	被験者数	145	115	260	—
	平均値（標準偏差）	1.8 (5.94)	0.6 (5.55)	1.3 (5.79)	—
	95%信頼区間	0.81, 2.76	-0.41, 1.64	0.56, 1.97	—
	中央値	2.0	0.0	1.0	—
	最小値，最大値	-23, 19	-25, 18	-25, 19	—
	P 値	0.0004	0.2388	0.0005	—
75	被験者数	140	185	325	151
	平均値（標準偏差）	3.2 (7.25)	1.0 (6.74)	2.0 (7.04)	3.4 (10.44)
	95%信頼区間	2.00, 4.43	0.07, 2.02	1.21, 2.75	—
	中央値	3.0	0.0	2.0	2.0
	最小値，最大値	-21, 26	-28, 21	-28, 26	-26, 40
	P 値	< 0.0001	0.0367	< 0.0001	< 0.0001
> 110	被験者数	24	39	63	—
	平均値（標準偏差）	1.7 (9.27)	0.9 (7.69)	1.2 (8.27)	—
	95%信頼区間	-2.21, 5.62	-1.57, 3.42	-0.86, 3.30	—
	中央値	0.0	1.0	1.0	—
	最小値，最大値	-17, 28	-21, 16	-21, 28	—
	P 値	0.3761	0.4583	0.2450	—

ー: データなし　　(Page 1 of 3)

A07 試験の P 値は、撮像最終日とベースラインの結果を比較した、対応のある t 検定から得られたものである。

また、投与後時間（分）は以下の時間帯を示す。

0：0～37.5 分、75：37.5 分を超え 110 分以内、> 110：110 分を超え 24 時間以内。

表 2.7.4.4.1-9　投与後のバイタルサインにおけるベースラインからの平均変化量の要約（海外：統合 6 試験）（続き）

パラメータ 投与後時間（分）	統計量	一部修飾した安全性解析対象集団，被験者数（%） 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）	被験者数（%） A07 試験剖検被験者数（N = 152）
脈拍数（beats／分）					
0	被験者数	145	115	260	—
	平均値（標準偏差）	-0.4 (4.79)	-1.8 (5.37)	-1.0 (5.09)	—
	95%信頼区間	-1.18, 0.40	-2.75, -0.76	-1.62, -0.37	—
	中央値	0.0	-2.0	-1.0	—
	最小値，最大値	-18, 18	-25, 26	-25, 26	—
	P 値	0.3290	0.0006	0.0018	—
75	被験者数	140	185	325	151
	平均値（標準偏差）	-1.5 (5.67)	-2.7 (7.41)	-2.1 (6.73)	1.2 (8.62)
	95%信頼区間	-2.43, -0.54	-3.73, -1.58	-2.88, -1.42	—
	中央値	-2.0	-2.5	-2.0	0.0
	最小値，最大値	-16, 21	-31, 22	-31, 22	-28, 34
	P 値	0.0023	< 0.0001	< 0.0001	0.0844
> 110	被験者数	23	39	62	—
	平均値（標準偏差）	0.6 (8.51)	-2.4 (9.70)	-1.3 (9.32)	—
	95%信頼区間	-3.11, 4.24	-5.58, 0.71	-3.69, 1.04	—
	中央値	0.0	-1.0	0.0	—
	最小値，最大値	-16, 26	-28, 18	-28, 26	—
	P 値	0.7530	0.1252	0.2683	—
呼吸数（breaths／分）					
0	被験者数	142	114	256	—
	平均値（標準偏差）	0.2 (1.61)	-0.2 (1.67)	0.0 (1.64)	—
	95%信頼区間	-0.08, 0.45	-0.52, 0.10	-0.19, 0.21	—
	中央値	0.0	0.0	0.0	—
	最小値，最大値	-4, 6	-6, 4	-6, 6	—
	P 値	0.1774	0.1809	0.9395	—
75	被験者数	137	185	322	149
	平均値（標準偏差）	-0.1 (1.80)	-0.2 (2.25)	-0.2 (2.07)	0.5 (1.91)
	95%信頼区間	-0.41, 0.20	-0.58, 0.08	-0.41, 0.04	—
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値，最大値	-8, 5	-8, 6	-8, 6	-4, 8
	P 値	0.5065	0.1352	0.1071	0.0014
> 110	被験者数	21	39	60	—
	平均値（標準偏差）	0.4 (1.91)	0.0 (1.99)	0.2 (1.96)	—
	95%信頼区間	-0.44, 1.30	-0.62, 0.67	-0.34, 0.67	—
	中央値	0.0	0.0	0.0	—
	最小値，最大値	-2, 4	-4, 4	-4, 4	—
	P 値	0.3167	0.9364	0.5124	—

ー: データなし　　(Page 2 of 3)

A07 試験の P 値は、撮像最終日とベースラインの結果を比較した、対応のある t 検定から得られたものである。

また、投与後時間（分）は以下の時間帯を示す。

0：0～37.5 分、75：37.5 分を超え 110 分以内、> 110：110 分を超え 24 時間以内。

表 2.7.4.4.1-9　投与後のバイタルサインにおけるベースラインからの平均変化量の要約（海外：統合 6 試験）（続き）

パラメータ 投与後時間（分）	統計量	一部修飾した安全性解析対象集団，被験者数（%） 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）	被験者数（%） A07 試験剖検被験者数（N = 152）
体温（℃）					
75	被験者数	115	160	275	—
	平均値（標準偏差）	-0.05 (0.330)	-0.05 (0.371)	-0.05 (0.354)	—
	95%信頼区間	-0.108, 0.014	-0.111, 0.004	-0.093, -0.009	—
	中央値	0.00	0.00	0.00	—
	最小値，最大値	-1.5, 0.8	-1.2, 1.1	-1.5, 1.1	—
	P 値	0.1337	0.0703	0.0186	—
> 110	被験者数	21	38	59	146
	平均値（標準偏差）	0.09 (0.298)	0.00 (0.345)	0.03 (0.329)	-0.05 (0.553)
	95%信頼区間	-0.045, 0.226	-0.111, 0.116	-0.052, 0.120	—
	中央値	0.10	0.00	0.00	0.00
	最小値，最大値	-0.3, 0.9	-0.9, 0.9	-0.9, 0.9	-1.7, 4.3
	P 値	0.1796	0.9628	0.4324	0.3077

ー: データなし　　(Page 3 of 3)

A07 試験の P 値は、撮像最終日とベースラインの結果を比較した、対応のある t 検定から得られたものである。
また、投与後時間（分）は以下の時間帯を示す。
0：0～37.5 分、75：37.5 分を超え 110 分以内、> 110：110 分を超え 24 時間以内。

2.7.4.4.1.1　臨床的に重要なバイタルサイン項目

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された J02 試験では、バイタルサインにおいて臨床的に重要と考えられる項目はなかった。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、バイタルサインにおいて臨床的に重要と考えられる項目はなかった。

(3) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）では、バイタルサインにおいて被験者149例で臨床的に重要と考えられる変化が認められた。これらの被験者では、いくつかの観察時点で臨床的に重要と考えられる変化が認められたが、全体を通じて臨床的に重要と考えられる変化が確認された被験者はほとんどいなかった。多くの場合、撮像終了後に検査台から被験者が降りるタイミングである治験薬投与75分後の測定で変化が認められた。これは観察された変化が、事実上検査手順によるとする結論を支持するものであった。

一部修飾した安全性解析対象集団の一部の被験者において、臨床的に重要と考えられる変化は血圧と脈拍数に認められた。被験者54例が収縮期血圧、29例が拡張期血圧、47例が脈拍数で

あった（付表2.7.4-10、付表2.7.4-11、付表2.7.4-13）。これらの変化を評価するために、心血管系の変化や試験当時の被験者自身の環境を知ることは重要である。重要な点は、血圧や脈拍数は交感神経や副交感神経の変化に基づく内在性の変化があり、測定機器の精度や信頼性には依存しないことである[4)]。よく知られるものの一つに“白衣高血圧”があり、患者が医療機関にいるときに血圧が大幅に上がる現象である[4, 5)]。一般的には予測に伴う不安に起因するとされ、このような状況下での血圧上昇は被験者間で非常に変化しやすいものであることが報告されており、なかには医師が現れたことにより収縮期血圧が55 mmHg上昇した患者もいた[5)]。さらには、血圧や脈拍数の変化は測定時刻に影響することも知られている。

結論として、白衣高血圧に感受性が高い被験者がアミヴィッド静注によるPET撮像の治験において、似たような心血管系の反応を示すことは理にかなっていると考えられる。実際に、治験薬の安全性を評価する試験に組み込まれたボランティアの被験者は、臨床研究の本質としてさらなるストレスや不安が与えられている可能性があった。

血圧において大きな変化が認められた被験者について以下に纏めた。A03試験の被験者322-0003は治験薬投与75分後で、スクリーニング時に比べ66 mmHg上昇した。しかしながらこの被験者の場合、アミヴィッド静注投与後すぐに停電が起こり投与65分後まで続いたことが、治験担当医師により報告された。そのため、投与75分後の血圧測定時には通常よりも大きなストレスがかかっていた可能性がある。

収縮期血圧に臨床的に重要と考えられる変化が認められた54例のうち、ベースラインから変化したのは22例で、さらに血圧が上昇したのは16例であったが、上述の停電を経験した被験者を除いた残り15例のうち9例は降圧剤を服用しており、その他は甲状腺機能低下症やうつ病の薬剤を併用していた。

呼吸数の臨床的に重要と考えられる変化は被験者18例で認められた。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の多くは、下限値が8～10 breaths/分を示した。ベースラインから2 breaths/分を超える変化を示した被験者はほとんどいなかった。最も大きな変化を示したA05試験の被験者117-0008では、治験薬投与75分後において呼吸数がベースラインよりも8 breaths/分低下したが、ベースラインの呼吸数も18 breaths/分と高かった。

表2.7.4.4.1.1-1　投与後の血圧変化が臨床的に重要と考えられる被験者数（海外：統合6試験）（認知機能状態別）

臨床的に意義のある値	投与後時間（分）	一部修飾した安全性解析対象集団，被験者数 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）	被験者数 A07 試験剖検被験者数（N = 152）
収縮期血圧（mmHg）					
ベースラインに対し	0	9	7	16	-
上限が 20 mmHg 以上上昇	75	17	9	26	23
	> 110	1	4	5	-
	0	3	3	6	-
上限が 180 mmHg 以上	75	5	4	9	8
	> 110	0	0	0	-
ベースラインに対し	0	3	2	5	1
下限が 20 mmHg 以上下降	75	4	7	11	9
	> 110	4	1	5	-
	0	0	0	0	-
下限が 90 mmHg 以下	75	0	1	1	3
	> 110	1	0	1	-
拡張期血圧（mmHg）					
ベースラインに対し	0	5	1	6	-
上限が 15 mmHg 以上上昇	75	11	6	17	14
	> 110	3	1	4	-
	0	0	0	0	-
上限が 105 mmHg 以上	75	1	1	2	2
	> 110	0	0	0	-
ベースラインに対し	0	1	1	2	1
下限が 15 mmHg 以上下降	75	1	1	2	4
	> 110	1	2	3	1
	0	0	0	0	-
下限が 50 mmHg 以下	75	1	3	4	0
	> 110	2	0	2	-
脈拍数（beats／分）					
ベースラインに対し	0	2	1	3	-
上限が 15 beats／分以上上昇	75	2	3	5	7
	> 110	1	2	3	-
	0	0	0	0	-
上限が 120 beats／分以上	75	0	0	0	1
	> 110	0	0	0	-
ベースラインに対し	0	1	3	4	1
下限が 15 beats／分以上下降	75	3	11	14	3
	> 110	2	5	7	-
	0	6	9	15	-
下限が 50 beats／分以下	75	13	12	25	3
	> 110	0	1	1	-
呼吸数（breaths／分）					
	0	2	5	7	-
下限が 10 breaths／分以下	75	6	10	16	0
	> 110	0	0	0	-

2.7.4.4.1.2　バイタルサインの要約

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された 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。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施された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。

(3) 海外統合6試験

海外統合6試験の一部修飾した安全性解析対象集団（N = 344）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。

2.7.4.4.2　心電図所見

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された 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。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、心電図において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。

(3) A07試験を除く海外で実施された5試験

心電図を用いた安全性解析対象集団で投与後の心電図パラメータにおけるベースラインからの平均変化量を表2.7.4.4.2-1に示した。

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た。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[6)]。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。

表 2.7.4.4.2-1　投与後の心電図パラメータにおけるベースラインからの平均変化量の要約（海外：A07 試験を除く統合 5 試験）

パラメータ 投与後時間（分）	統計量	心電図を用いた安全性解析対象集団，被験者数 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 = 125）	全被験者 （N = 270）
心拍数（beats／分）				
0	被験者数	142	112	254
	平均値（標準偏差）	-1.0 (4.70)	-1.9 (4.76)	-1.4 (4.74)
	95%信頼区間	-1.82, -0.26	-2.82, -1.04	-2.02, -0.85
	中央値	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値，最大値	-17, 14	-19, 18	-19, 18
	P 値	0.0092	< 0.0001	< 0.0001
75	被験者数	139	110	249
	平均値（標準偏差）	-2.2 (5.28)	-2.8 (6.48)	-2.5 (5.83)
	95%信頼区間	-3.13, -1.36	-4.04, -1.60	-3.23, -1.77
	中央値	-2.0	-2.8	-2.0
	最小値，最大値	-20, 18	-24, 13	-24, 18
	P 値	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
> 110	被験者数	25	33	58
	平均値（標準偏差）	2.6 (6.16)	-0.2 (5.84)	1.0 (6.09)
	95%信頼区間	0.03, 5.12	-2.24, 1.90	-0.59, 2.61
	中央値	2.0	-1.0	0.0
	最小値，最大値	-10, 18	-9, 15	-10, 18
	P 値	0.0474	0.8670	0.2102
PR 間隔（msec）				
0	被験者数	142	112	254
	平均値（標準偏差）	0.5 (10.03)	0.6 (9.00)	0.5 (9.57)
	95%信頼区間	-1.14, 2.19	-1.12, 2.25	-0.64, 1.73
	中央値	1.8	0.3	1.0
	最小値，最大値	-37, 29	-49, 21	-49, 29
	P 値	0.5329	0.5092	0.3672
75	被験者数	138	110	248
	平均値（標準偏差）	1.3 (11.52)	1.7 (10.92)	1.5 (11.24)
	95%信頼区間	-0.69, 3.19	-0.36, 3.77	0.05, 2.86
	中央値	2.8	1.8	2.2
	最小値，最大値	-52, 31	-32, 32	-52, 32
	P 値	0.2032	0.1037	0.0424
> 110	被験者数	24	33	57
	平均値（標準偏差）	0.3 (12.79)	-0.0 (5.87)	0.1 (9.32)
	95%信頼区間	-5.13, 5.67	-2.08, 2.07	-2.36, 2.58
	中央値	1.0	0.5	0.5
	最小値，最大値	-21, 25	-14, 11	-21, 25
	P 値	0.9193	0.9961	0.9295

投与後時間（分）は以下の時間帯を示す。　(Page 1 of 3)

0：0～37.5 分、75：37.5 分を超え 110 分以内、> 110：110 分を超え 24 時間以内。

表 2.7.4.4.2-1　投与後の心電図パラメータにおけるベースラインからの平均変化量の要約（海外：A07 試験を除く統合 5 試験）（続き）

		心電図を用いた安全性解析対象集団，被験者数		
パラメータ 投与後時間（分）	統計量	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 = 125）	全被験者（N = 270）
QRS 間隔（msec）				
0	被験者数	142	112	254
	平均値（標準偏差）	0.2 (5.69)	0.4 (6.37)	0.3 (5.99)
	95%信頼区間	-0.75, 1.14	-0.82, 1.57	-0.46, 1.01
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値，最大値	-18, 23	-18, 23	-18, 23
	P 値	0.6811	0.5353	0.4649
75	被験者数	139	110	249
	平均値（標準偏差）	0.3 (6.02)	0.2 (6.08)	0.2 (6.04)
	95%信頼区間	-0.74, 1.28	-1.00, 1.30	-0.54, 0.97
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値，最大値	-14, 15	-15, 21	-15, 21
	P 値	0.6008	0.7922	0.5707
> 110	被験者数	25	33	58
	平均値（標準偏差）	0.9 (6.91)	-0.9 (4.64)	-0.1 (5.75)
	95%信頼区間	-1.93, 3.78	-2.59, 0.70	-1.65, 1.37
	中央値	-1.5	-0.5	-0.7
	最小値，最大値	-9, 23	-14, 6	-14, 23
	P 値	0.5090	0.2509	0.8557
QT 間隔（msec）				
0	被験者数	142	112	254
	平均値（標準偏差）	2.4 (11.24)	4.5 (8.86)	3.3 (10.29)
	95%信頼区間	0.55, 4.28	2.82, 6.14	2.05, 4.60
	中央値	2.0	4.5	3.0
	最小値，最大値	-33, 52	-13, 29	-33, 52
	P 値	0.0116	< 0.0001	< 0.0001
75	被験者数	139	110	249
	平均値（標準偏差）	7.3 (14.33)	8.6 (17.64)	7.9 (15.85)
	95%信頼区間	4.93, 9.73	5.23, 11.90	5.90, 9.85
	中央値	7.0	7.7	7.0
	最小値，最大値	-37, 51	-105, 44	-105, 51
	P 値	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
> 110	被験者数	25	33	58
	平均値（標準偏差）	-5.8 (18.28)	1.4 (15.75)	-1.7 (17.12)
	95%信頼区間	-13.38, 1.71	-4.16, 7.01	-6.20, 2.80
	中央値	-4.0	4.3	1.5
	最小値，最大値	-52, 31	-35, 28	-52, 31
	P 値	0.1236	0.6069	0.4515

投与後時間（分）は以下の時間帯を示す。

0：0～37.5 分、75：37.5 分を超え 110 分以内、> 110：110 分を超え 24 時間以内。

表 2.7.4.4.2-1 投与後の心電図パラメータにおけるベースラインからの平均変化量の要約（海外：A07 試験を除く統合 5 試験）（続き）

		心電図を用いた安全性解析対象集団，被験者数		
パラメータ		認知機能障害を有する被験者	認知機能が正常な被験者	全被験者
投与後時間（分）	統計量	（N = 145）	（N = 125）	（N = 270）
Bazett 法の補正 QT 間隔（msec）				
0	被験者数	142	112	254
	平均値（標準偏差）	-0.9 (11.63)	-1.4 (10.49)	-1.1 (11.12)
	95%信頼区間	-2.84, 1.02	-3.35, 0.58	-2.49, 0.25
	中央値	-0.5	-1.0	-1.0
	最小値，最大値	-53, 30	-37, 37	-53, 37
	P 値	0.3524	0.1644	0.1095
75	被験者数	139	110	249
	平均値（標準偏差）	0.4 (12.90)	0.8 (17.19)	0.5 (14.92)
	95%信頼区間	-1.81, 2.52	-2.46, 4.03	-1.32, 2.41
	中央値	0.0	2.0	1.0
	最小値，最大値	-45, 46	-107, 39	-107, 46
	P 値	0.7449	0.6328	0.5640
> 110	被験者数	25	33	58
	平均値（標準偏差）	-1.1 (9.93)	0.9 (10.21)	0.1 (10.05)
	95%信頼区間	-5.16, 3.03	-2.72, 4.52	-2.59, 2.69
	中央値	1.0	0.5	0.6
	最小値，最大値	-28, 15	-32, 24	-32, 24
	P 値	0.5961	0.6166	0.9689
Fridericia 法の補正 QT 間隔（msec）				
0	被験者数	142	112	254
	平均値（標準偏差）	0.2 (8.91)	0.7 (7.56)	0.4 (8.33)
	95%信頼区間	-1.24, 1.72	-0.75, 2.08	-0.60, 1.46
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値，最大値	-46, 21	-16, 23	-46, 23
	P 値	0.7493	0.3528	0.4138
75	被験者数	139	110	249
	平均値（標準偏差）	2.7 (10.95)	3.5 (14.76)	3.0 (12.75)
	95%信頼区間	0.83, 4.50	0.70, 6.27	1.44, 4.62
	中央値	2.0	4.0	3.0
	最小値，最大値	-28, 42	-106, 28	-106, 42
	P 値	0.0048	0.0148	0.0002
> 110	被験者数	25	33	58
	平均値（標準偏差）	-1.1 (9.93)	0.9 (10.21)	0.1 (10.05)
	95%信頼区間	-5.16, 3.03	-2.72, 4.52	-2.59, 2.69
	中央値	1.0	0.5	0.6
	最小値，最大値	-28, 15	-32, 24	-32, 24
	P 値	0.5961	0.6166	0.9689

投与後時間（分）は以下の時間帯を示す。 (Page 3 of 3)

0：0～37.5 分、75：37.5 分を超え 110 分以内、> 110：110 分を超え 24 時間以内。

2.7.4.4.2.1 臨床的に重要と考えられる異常値

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された 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。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施されたJ05試験では、心電図において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。

(3) A07試験を除く海外で実施された5試験

心電図において臨床的に重要と考えられる変化を示した被験者数（認知機能状態別）を表2.7.4.4.2.1-1に示した。

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のいずれにおいても、頻度は低いものの同程度に、投与後0分、75分及び110分以降の時点で、QTcBの臨床的に重要と考えられるわずかな増加が認められた。これら臨床的に重要と考えられる増加はいずれも、治験薬投与に関連する有害事象としては報告されなかった。QTcの値は、一日を通して30 msec程度の変化があり、30 msecの増加は第 I 相臨床試験のプラセボ対照群でも珍しいものではない。QTcがベースラインから60 msec増加した場合は、治験薬のQTc延長効果を示すとされる。重要な点は、QTcF及びQTcBともに60 msecを超える増加を示した被験者は認められず、QTc値が500 msecを超える被験者も認められなかった点である。さらに、血漿中の治験薬濃度が最高値を示す時間（すなわち投与直後である投与0分後）における臨床的に重要と考えられる変化の頻度は非常に低く（1%未満）、臨床的に重要と考えられる変化と治験薬投与の関連はほとんどないと考えられた。

表 2.7.4.4.2.1-1　投与後の心電図の変化が臨床的に重要と考えられる被験者数（認知機能状態別）（海外：A07 試験を除く統合 5 試験）

		心電図を用いた安全性解析対象集団，被験者数		
	投与後時間（分）	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 = 125）	全被験者（N = 270）
Bazett 法の補正 QT 間隔（QTcB）				
> 30 msec	0	0	1	1
	75	3	4	7
	> 110	0	1	1
> 60 msec	0	0	0	0
	75	0	0	0
	> 110	0	0	0
> 500 msec	0	0	0	0
	75	0	0	0
	> 110	0	0	0
Fridericia 法の補正 QT 間隔（QTcF）				
> 30 msec	0	0	0	0
	75	3	1	4
	> 110	0	1	1
> 60 msec	0	0	0	0
	75	0	0	0
	> 110	0	0	0
> 500 msec	0	0	0	0
	75	0	0	0
	> 110	0	0	0

投与後時間（分）は以下の時間帯を示す。
0：0～37.5 分、75：37.5 を超え 110 分以内、> 110：110 分を超え 24 時間以内。

2.7.4.4.3　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目の要約

(1) 国内で実施されたJ02試験

国内で実施された J02 試験では、バイタルサイン、身体所見、心電図及び他の安全性に関連する項目において、目立った変化は認められなかった。

(2) 国内で実施されたJ05試験

国内で実施された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に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。血圧のベースラインからの変化量の平均値は小さく、投与後0～5分で平均収縮期血圧は2.8 mmHg上昇し（P = 0.0099）、平均拡張期血圧は1.4 mmHg上昇した（P = 0.0402）。撮像終了時の観察時点までに収縮期血圧、拡張期血圧の平均値はベースラインの平均値を下回った。その他、バイタルサイン、身体所見、心電図及び他の安全性に関連する項目において、目立った変化は認められなかった。

(3) 海外統合6試験

海外統合6試験では、変化は小さいが統計学的に有意な平均血圧の上昇が認められ、個々の被験者ではそれらが臨床的に重要と考えられる変化であり、多くがPET撮像の終了時点である治験薬投与75分後に認められた。血圧の上昇は治験薬投与前においても有意であり、投与後の血圧上昇と投与量との関連はなかったことから、これらの変化は本質的には治験手順に由来するものと考えられた。またA07試験を除く5試験において、変化は小さいが統計学的に有意なQTcFの増加が治験薬投与75分後に認められた。この測定時点において心拍数が低かったこと、及びQTcBはベースラインからいずれの投与後時点においても有意な差が認められなかったことから、この変化は心拍数低下の補正方法に由来したものと考えられた。その他、バイタルサイン、身体所見、心電図及び他の安全性に関連する項目において、目立った変化は認められなかった。

2.7.4.4.4 認知機能障害の有無における安全性の要約

海外統合6試験において、最も頻度が高い有害事象は発現頻度2%未満の頭痛であり、治験薬は良好な忍容性を示した。その他、目立った有害事象は静脈内投与に関連したもの（発現頻度1%未満の注射部位出血、注射部位刺激感）あるいはPET撮像手順に関するもの（発現頻度0.8%の筋骨格痛）であった。治験手順に伴う有害事象の頻度は、被ばく線量を測定するために長時間撮像が必要であった試験において最も高かった。

臨床検査値及びバイタルサインにおいて、変化は小さいが統計学的に有意な変化が認められたが、多くは問題にはならない項目であり、本質的には治験手順によるもの（例えば、PET撮像終了時である投与75分後に測定した脈拍数及び血圧の変化）、あるいは人為的なもの（例えば、カテーテルと翼状針のような採血方法の系統的差異により、微量の溶血が起こったことによる差異）であった。安全性に関する臨床検査値又はバイタルサインにおいて、治験薬による毒性を示唆するような変化は認められなかった。

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、あるいは安全性解析対象集団全体を比較しても、毒性を示唆する兆候は認められなかった。加えて、重症の合併症を有していた群であるA07試験の剖検コホートにおいても、治験薬アミヴィッド静注は良好な忍容性を示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 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。男女別の最も頻度が高い有害事象の一覧を表2.7.4.5.1.1-1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 2.7.4.5.1.1-1　最も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

2.7.4.5.1.2　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の特定はできなかった。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と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）。

アミヴィッド静注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増加が認められ、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）。

2.7.4.5.1.3 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。

2.7.4.5.1.4 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。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 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まれた。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 2.7.4.5.2.1-1 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 2.7.4.5.2.1-1　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

2.7.4.5.2.2　QT 間隔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。

2.7.4.5.2.3　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（2.7.2.3.4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、評価した結果は50 kgモデルで0.0207 mSv/MBq（370 MBq投与時で約7.7 mSv）、70 kgモデルで0.0149 mSv/MBq（370 MBq投与時で約5.5 mSv）であり、基準内であった。

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）（^{18}F-FDG）の0.019 mSv/MBq（370 MBq投与時で約7.0 mSv）とほぼ同じレベルであり[7)]、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。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用は知られていない。AD治療薬を服用した被験者及び服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。

2.7.4.5.4　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。

2.7.4.5.5　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。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　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。

2.7.4.6　市販後データ

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箇国、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箇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2.7.4.6-1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 2.7.4.6-1　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

2.7.4.7　安全性の結論

(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。

2.7.4.8　付録

付表 2.7.4-1　死亡例あるいは重篤な有害事象の個別症例報告書（CIOMS）

付表 2.7.4-2　投与 90 分後までの血液学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-3　投与 90 分後までの生化学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-4　投与 90 分後までの尿検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-5　臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準

付表 2.7.4-6　臨床的に重要と考えられるバイタルサインの基準

付表 2.7.4-7　臨床的に重要と考えられる血液学的検査値一覧（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-8　臨床的に重要と考えられる生化学的検査値一覧（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-9　臨床的に重要と考えられる尿検査値一覧（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-10　臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（収縮期血圧）一覧（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-11　臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（拡張期血圧）一覧（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-12　臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（呼吸数）一覧（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-13　臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（脈拍数）一覧（海外：統合 6 試験）

付表 2.7.4-14　臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（心電図）一覧（海外：A07 試験を除いた統合 5 試験）

付表 2.7.4-15　QT 延長をもたらす可能性のある薬剤一覧

付表 2.7.4-1　死亡例あるいは重篤な有害事象の個別症例報告書（CIOMS）

（1 例目）患者 ID: AV-45-A07-057-002

副作用疑いの症例報告	

1. 有害反応に関する情報

1. 患者イニシャル	1a. 国籍	2. 誕生日			2a. 年齢	3. 性別	4-6 副作用の発現			8-12 チェック欄
		年	月	日			年	月	日	
[redacted]	米国	19[redacted]	[redacted]	[redacted]	7[redacted]	男性	20[redacted]	6	18	該当する項目にチェック

7 + 13 副作用に関する記述（関連する検査項目や臨床検査値含む）

7[redacted]歳、ホスピスにて療養中の本被験者は末期の痴呆症及びパーキンソン症候群を患っており、同年6 月6 日にA07 試験に登録された。被験者は試験登録の5 年前より、進行性の記憶力及び思考力低下の既往歴を有していた。パーキンソン病の徴候は7 年前に見られ、4 年前に診断を受けている。登録時、被験者は自立した日常生活は不可能であり、認知機能検査においてMMSE スコアは5 であった。重度の精神状態の障害により、追加の認知機能検査を実施することは不可能であった。

登録時、他の医学的所見としては代謝性アシドーシス、鉄及びビタミン B_{12} 欠乏症、高血圧、高コレステロール血症、低ナトリウム血症であった。同年 4 月 15 日からホスピスに入所するに先立って、経管栄養のための胃管が挿入された。登録時に処方されていた薬剤は、シンバスタチン、ロペラミド、パンクレリパーゼ、ロラタジン、エノキサパリンであった。その他身体所見は以下の通り。身長 69 インチ（175cm）、体重 141 ポンド（64kg）、脈拍数 84、仰臥位血圧 150/84、呼吸数 20 回／分。被験者は寝たきりで傾眠傾向にあり、全身性硬直とパーキンソン症候群による振戦が見られた。

20[redacted]年6 月17 日に^{18}F-AV45 投与後の撮像を実施した。撮像前のバイタルサインは、体温36.4℃、仰臥位血圧104/72、脈拍数64、呼吸数16回／分であった。治験薬投与前に測定した臨床検査値で正常範囲外であったものは、軽度のアルブミン値減少（正常範囲3.3～4.6g/dLに対し2.8g/dL）、血清コレステロール値減少（正常範囲177～300mg/dLに対し117mg/dL）である。被験者は313.0MBq（8.5mCi）の^{18}F-AV45　を静脈内投与され、治験実施計画書に従ってPET 撮像を受けた。撮像後のバイタルサインでは、臨床的に重要と思われる変化は認められなかった（体温36.9℃、仰臥位血圧100/68、呼吸数16 回／分）。投与後の血液及び尿サンプルは採取できなかった。

被験者はホスピスに再入所となり、翌日（同年 6 月 18 日）まで加療が続けられたが、状態は変化しなかったことが看護スタッフにより報告されている。Florbetapir 投与後およそ 29 時間後に被験者は無反応となった。施設の治験担当医師は、本被験者の死は前日の撮像とは関連がないと考えている。症例報告書に記載された死因は呼吸不全であった。死後 24 時間以内に被験者の脳は摘出され、剖検用に処置された。

■　死亡

□　治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの

□　永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

□　生命を脅かすもの

□　先天異常をきたすもの

□　その他医学的に重大な状態

付表 2.7.4-1　死亡例あるいは重篤な有害事象の個別症例報告書（CIOMS）
（1 例目）患者 ID: AV-45-A07-057-002（続き）

2. 疑いのある薬剤に関する情報

14. 疑いのある薬剤名 アミヴィッド静注		20. 投与中止後に副作用は緩和されたか？ □はい　□いいえ　■不明
15. 1 日の投与量 8.89 mCi	16. 投与経路 静脈内投与	21. 再投与後に副作用は再び発現したか？ □はい　□いいえ　■不明
17. 効能・効果 β アミロイドのイメージング		
18. 投与日（開始／終了） 同年 6 月 17 日	19. 投与期間	

3. 併用薬と薬歴

22. 併用薬と投与（服用）時期 死亡時に処方されていた薬剤は以下の通り： シンバスタチン　10mg（就寝前）、ロペラミド　1/5 ml（必要時）、炭酸水素ナトリウム　325mg（必要時に 6 時間ごと）、パンクレリパーゼ 1 錠（必要時に 6 時間ごと）、アセトアミノフェン　325mg（発熱時に 4 時間ごと）、ロラタジン　10mg（必要時）、炭酸カルシウム　2 ml（毎日）、鉄剤　6.8 ml（毎日）、葉酸　1mg（毎日）、エソメプラゾール　40mg（毎日）、ビタミン B12　500mcg とリスペリドン　0.25mg（1 日 2 回ずつ）
23. その他関連する医療情報（例：診断、アレルギー歴、妊娠前の最終月経時期等）

4. 製造者情報

24a. 製造者名称及び所在地 [redacted]		26-26a. 報告者氏名及び連絡先（郵便番号含む） [redacted]
報告書原本の番号	24b. 製造者管理番号 AV45-2	
24c. 製造者からの受領日 20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	24d. 報告の情報源 ■ 臨床試験 □ 文献 □ 医療関係者 □ 規制当局 □ その他	
本報告書の発行日 20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	25a. 報告書の様式 ■ 初回　□ フォローアップ	

付表 2.7.4-1　死亡例あるいは重篤な有害事象の個別症例報告書（CIOMS）

（2 例目）患者 ID: AV-45-A05-037-0004

副作用疑いの症例報告	

1. 有害反応に関する情報

1. 患者イニシャル	1a. 国籍	2. 誕生日			2a. 年齢	3. 性別	4-6 副作用の発現			8-12 チェック欄
		年	月	日			年	月	日	
[redacted]	米国	19[redacted]	[redacted]	[redacted]	8[redacted]	女性	20[redacted]	7	20	該当する項目にチェック

7 + 13 副作用に関する記述（関連する検査項目や臨床検査値含む）

被験者はアルツハイマー病と診断された8[redacted] 歳の女性。同年6 月30 日に A05 試験の被験者として登録された。アルツハイマー病の徴候が2005 年に確認され、同年に診断を受けた。登録時の他の臨床的所見としては、甲状腺疾患、高血圧、関節炎、黄斑変性症、白内障、高脂血症、静脈瘤が挙げられる。登録時に処方されていた薬剤はシタロプラム、ベラパミル、レボチロキシン、アトルバスタチン、フロセミド、メマンチン、そしてドネペジルである。

^{18}F-AV45 投与後、20[redacted]年7 月16 日に撮像が実施された。7.18 mCi の^{18}F-AV45 投与後、治験実施計画書の規定に従ってPET 撮像が行われた。撮像中あるいはPET 撮像施設からの退出後48 時間以内において、特に問題は起こらなかった。

同年 7 月 20 日、被験者は自宅のラグ上で転倒し右腕を怪我した。当初は重篤と考えられていなかったが、翌日の検査によって上腕骨の不安定骨折と判明し、ベイフロント医療センターに入院となった。同日に手術が行われ、ピンの挿入によって骨折部位は固定された。処方された薬剤の投与はもちろんのこと、手術に関連して輸液や抗生物質の投与が続けられた。痛み止めとしてプロポキシフェンが処方された。同年 7 月 25 日に退院後、被験者は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とリハビリを受けるために、被験者の家族が住む所にほど近い高度看護施設に入所した。施設の治験担当医師は、同年 7 月 24 日に治験依頼者に本件について報告した。

- ☐ 死亡
- ■ 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの
- ☐ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ☐ 生命を脅かすもの
- ☐ 先天異常をきたすもの
- ☐ その他医学的に重大な状態

付表 2.7.4-1　死亡例あるいは重篤な有害事象の個別症例報告書（CIOMS）
（2 例目）患者 ID: AV-45-A05-037-0004（続き）

2. 疑いのある薬剤に関する情報

14. 疑いのある薬剤名 ^{18}F-AV-45		20. 投与中止後に副作用は緩和されたか？ □はい　□いいえ　■不明
15. 1 日の投与量 7.18 mCi	16. 投与経路 静脈内投与	21. 再投与後に副作用は再び発現したか？ □はい　□いいえ　■不明
17. 効能・効果 β アミロイドのイメージング		
18. 投与日（開始／終了） 同年 7 月 16 日	19. 投与期間	

3. 併用薬と薬歴

22. 併用薬と投与（服用）時期 シタロプラム　（2006.7.20 より開始） ベラパミル　（1996 年より開始） レボチロキシン　（1996 年より開始） アトルバスタチン　（2005.11 より開始） フロセミド　（2006.6.20 より開始） メマンチン　（2006.7 より開始） ドネペジル　（2006.7 より開始）
23. その他関連する医療情報（例：診断、アレルギー歴、妊娠前の最終月経時期等） アルツハイマー病　2005 年～ 閉経　1976 年 うつ病　2006 年 6 月～ 甲状腺疾患　1996 年～ 高血圧　1996 年～ 体液貯留　2006 年 6 月～ 関節炎　2005 年 11 月～ 黄斑変性症　2001 年～ 白内障（右）　2006 年 7 月～ 高脂血症　2005 年 11 月～ 静脈瘤　2008 年 6 月 30 日～

付表 2.7.4-1　死亡例あるいは重篤な有害事象の個別症例報告書（CIOMS）
（2 例目）患者 ID: AV-45-A05-037-0004（続き）

4. 製造者情報

24a. 製造者名称及び所在地 [redacted]		26-26a. 報告者氏名及び連絡先（郵便番号含む） [redacted]
報告書原本の番号	24b. 製造者管理番号 AV45-1	
24c. 製造者からの受領日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	24d. 報告の情報源 ■ 臨床試験 ☐ 文献 ☐ 医療関係者 ☐ 規制当局 ☐ その他	
本報告書の発行日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	25a. 報告書の様式 ■ 初回　　☐ フォローアップ	

付表2.7.4-2　投与90分後までの血液学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%)			End of Imaging Day No. (%)
		Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	A07 AC Subjects (N = 152)
好塩基球数, x 10^{-3}/μL	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0 (0.0255)	–0.002 (0.0182)	–0.001 (0.0216)	0.001 (0.025)
	95% CI	0, 0	0, 0	0, 0	—
	Median	0	0	0	0
	Min, Max	–0.20, 0.07	–0.06, 0.06	–0.20, 0.07	–0.14, 0.07
	P value[b]	0.8684	0.1355	0.2844	0.8026
白血球百分率（好塩基球）, %	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0 (0.323)	–0.03 (0.267)	–0.02 (0.293)	0.01 (0.335)
	95% CI	–0.05, 0.05	–0.07, 0	–0.05, 0.01	—
	Median	0	0	0	0
	Min, Max	–2.0, 1.1	–0.9, 1.0	–2.0, 1.1	–0.8, 1.2
	P value[b]	1.0000	0.0786	0.2244	0.8306
好酸球数, x 10^{-3}/μL	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0.003 (0.0665)	0.014 (0.0470)	0.010 (0.0564)	–0.002 (0.052)
	95% CI	–0.01, 0.01	0.01, 0.02	0, 0.02	—
	Median	0.010	0.010	0.010	0
	Min, Max	–0.40, 0.18	–0.08, 0.29	–0.40, 0.29	–0.17, 0.22
	P value[b]	0.5754	0.0001	0.0025	0.7426
白血球百分率（好酸球）, %	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0.04 (1.066)	0.23 (0.822)	0.15 (0.938)	–0.05 (0.686)
	95% CI	–0.13, 0.22	0.11, 0.35	0.05, 0.25	—
	Median	0.10	0.10	0.10	0
	Min, Max	–9.2, 2.1	–1.1, 5.2	–9.2, 5.2	–2.0, 3.0
	P value[b]	0.6281	0.0002	0.0038	0.3750

Abbreviations: AC, Autopsy cohort　SD, standard deviation.　—, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-2 投与90分後までの血液学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%) Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	End of Imaging Day No. (%) A07 AC Subjects (N = 152)
赤血球数 x 10^{-6}/μL	N	126	174	300	124
	Mean (SD)	0.02 (0.212)	–0.02.(0.196)	0 (0.203)	–0.01 (0.183)
	95% CI	–0.02 (0.05)	–0.05, 0.01	–0.03, 0.02	—
	Median	0	0	0	0
	Min, Max	–0.6, 0.9	–0.5, 0.5	–0.6, 0.9	–0.7, 0.4
	P value[b]	0.3572	0.2483	0.8206	0.4638
ヘマトクリット	N	138	180	318	123
	Mean (SD)	0.001 (0.0239)	–0.002 (0.0193)	–0.001 (0.0214)	0, (1.97)
	95% CI	0.00, 0.03	–0.01, 0	0, 0	—
	Median	0.010	0.1148	0	0
	Min, Max	–0.03, 0.08	–0.05, 0.05	–0.06, 0.08	–6, 6
	P value[b]	0.8037	0.1148	0.3744	0.7841
ヘモグロビン量, g/dL	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0.2 (6.05)	–0.4 (5.53)	–0.2 (5.76)	0.02 (0.568)
	95% CI	–0.81, 1.22	–1.23, 0.37	–0.79, 0.47	—
	Median	1.0	–0.5	0	0
	Min, Max	–13, 22	–13, 13	–13, 22	–2.1, 1.5
	P value[b]	0.6952	0.2936	0.6225	0.6818
白血球数, x 10^{-3}/μL	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0.065 (0.7807)	0.0009 (1.0219)	0.033 (0.9249)	0.084 (0.912)
	95% CI	–0.07, 0.20	–0.14, 0.16	–0.07, 0.13	—
	Median	–0.020	–0.025	–0.020	–0.030
	Min, Max	–2.28, 3.24	–4.52, 4.88	–4.52, 4.88	–3.27, 3.07
	P value[b]	0.3288	0.9037	0.5202	0.3050

Abbreviations: AC, Autopsy cohort SD, standard deviation. —, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-2　投与90分後までの血液学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%) Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	End of Imaging Day No. (%) A07 AC Subjects (N = 152)
リンパ球数, x 10^{-3}/μL	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0.148 (0.4133)	0.027 (0.3373)	0.079 (0.3761)	0.082 (0.398)
	95% CI	0.08, 0.22	–0.02, 0.08	0.04, 0.12	—
	Median	0.120	0.040	0.070	0.060
	Min, Max	–0.95, 2.75	–0.85, 0.94	–0.95, 2.75	–1.55, 1.38
	P value[b]	< 0.0001	0.2731	0.0002	0.0238
白血球百分率（リンパ球）, %	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	1.56 (4.699)	0.38 (4.940)	0.89 (4.866)	0.76 (4.516)
	95% CI	0.77, 2.35	–0.33, 1.10	0.36, 1.42	—
	Median	1.90	0.80	1.10	1.10
	Min, Max	–19.6, 27.8	–25.7, 34.3	–25.7, 34.3	–14.3, 13.1
	P value[b]	0.0001	0.2928	0.0011	0.0620
平均赤血球ヘモグロビン量, pg	N	126	174	300	124
	Mean (SD)	0 (0.59)	0.1 (0.71)	0.1 (0.67)	0.1 (0.79)
	95% CI	0.12, 0.09	0, 0.21	–0.02, 0.13	—
	Median	0	0	0	0
	Min, Max	–1, 1	–1,20	–1, 2	–2, 3
	P value[b]	0.7644	0.0579	0.1673	0.2113
平均赤血球ヘモグロビン濃度, g/dL	N	125	170	295	123
	Mean (SD)	–1.2 (9.12)	0 (9.97)	–0.5 (9.62)	0.1 (0.98)
	95% CI	–2.82, 0.42	–1.51, 1.51	–1.61, 0.59	—
	Median	0	0	0	0
	Min, Max	–30, 20	–40, 30	–40, 30	–4, 2
	P value[b]	0.1439	1.0000	0.3648	0.4116

Abbreviations: AC, Autopsy cohort　SD, standard deviation.　—, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-2 投与90分後までの血液学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%) Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	End of Imaging Day No. (%) A07 AC Subjects (N = 152)
平均赤血球容積, fL	N	125	170	295	123
	Mean (SD)	0.2 (2.02)	0.1.(1.94)	0.1 (1.97)	0 (2.01)
	95% CI	–0.21 (0.51)	–0.20, 0.38	–0.11, 0.34	—
	Median	0	0	0	0
	Min, Max	–4, 8	–4, 9	–4, 9	–3, 9
	P value[b]	0.4028	0.5532	0.3160	0.9287
単球数, x 10^{-3}/μL	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0.0007 (0.1599)	–0.003 (0.1092)	0.001 (0.1332)	0 (0.172)
	95% CI	–0.02, 0.03	–0.02, 0.01	–0.01, 0.02	—
	Median	0.010	0	0	0
	Min, Max	–0.52, 0.53	–0.38, 0.44	–0.52, 0.53	–0.94, 0.97
	P value[b]	0.6040	0.7108	0.8576	0.9875
白血球百分率（単球）, %	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	0.12 (2.128)	–0.05 (1.657)	0.03 (1.873)	–0.12 (2.001)
	95% CI	–0.23, 0.48	–0.29, 0.19	–0.18, 0.23	—
	Median	0.10	–0.05	0	–0.10
	Min, Max	–7.0, 10.2	–5.2, 11.2	–7.0, 11.2	–13.0, 8.0
	P value[b]	0.4942	0.6893	0.8077	0.5194
好中球数, x 10^{-3}/μL	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	–0.139 (0.6954)	–0.036 (0.9144)	–0.080 (0.8277)	0.003 (0.844)
	95% CI	–0.26, –0.02	–0.17, 0.10	–0.17, 0.01	—
	Median	–0.150	–0.095	–0.120	–0.055
	Min, Max	–5.40, 2.91	–5.83, 5.30	–5.83, 5.30	–3.95, 2.99
	P value[b]	0.0198	0.5942	0.0820	0.9703

Abbreviations: AC, Autopsy cohort SD, standard deviation. —, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-2　投与90分後までの血液学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a]			End of Imaging Day
		Modified Safety Population, No. (%)			No. (%)
		Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	A07 AC Subjects (N = 152)
白血球百分率（好中球）, %	N	139	184	323	124
	Mean (SD)	–1.95 (5.234)	–0.60 (5.727)	–1.18 (5.552)	–0.61 (5.170)
	95% CI	–2.82, 1.07	–1.43, 0.24	–1.78, –0.57	—
	Median	–1.80	–1.05	–1.30	–0.80
	Min, Max	–25.6, 20.5	–41.9, 28.5	–6.8, 7.4	–15.9, 19.2
	P value[b]	< 0.0001	0.1596	0.0002	0.1892
血小板数, x 10^{-3}/μL	N	134	181	315	114
	Mean (SD)	–5.8, (25.81)	–8.4 (33.68)	–7.3 (30.56)	–2.2 (26.68)
	95% CI	–10.19, –1.37	–13.33, –3.45	–10.67, –3.89	—
	Median	–5.0	–8.0	–5.0	–3.0
	Min, Max	–91, 91	104, 485	–313, 91	–101, 151
	P value[b]	0.0105	0.0010	< 0.0001	0.3821

Abbreviations: AC, Autopsy cohort　SD, standard deviation.　—, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-3　投与90分後までの生化学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%)			End of Imaging Day No. (%)
		Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	A07 AC Subjects (N = 152)
アラニンアミノトランスフェラーゼ, U/L	N	137	174	311	113
	Mean (SD)	–0.0 (1.83)	–0.6 (2.61)	–0.3 (2.31)	–0.2 (2.01)
	95% CI	–0.35, 0.27	–0.94, –0.16	–0.58, –0.07	—
	Median	0.0	0.0	0.0	0
	Min, Max	–7, 6	–13, 10	–13, 10	–13, 4
	P value[b]	0.8157	0.0058	0.0136	0.3050
アルブミン, g/dL	N	138	184	322	124
	Mean (SD)	–0.0 (2.31)	–0.9 (2.39)	–0.5 (2.39)	–0.01 (0.175)
	95% CI	–0.42, 0.36	–1.24, –0.55	–0.79, –0.26	—
	Median	0.0	–1.0	0.0	0
	Min, Max	–8, 7	–8, 5	–8, 7	–0.4, 0.6
	P value[b]	0.8833	< 0.0001	0.0001	0.5065
アルカリフォスファターゼ, U/L	N	140	183	323	124
	Mean (SD)	–0.1 (5.52)	–1.5 (5.68)	–0.9 (5.64)	0 (6.34)
	95% CI	–1.04, 0.80	–2.29, –0.63	–1.50, –0.26	—
	Median	0.0	–1.0	–1.0	0
	Min, Max	–23, 18	–27, 27	–27, 27	–32, 23
	P value[b]	0.7949	0.0006	0.0054	0.9549
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, U/L	N	137	169	306	102
	Mean (SD)	–0.1 (2.01)	–0.5 (2.39)	–0.3 (2.23)	0.1 (2.15)
	95% CI	–0.43, 0.25	–0.82, –0.10	–0.55, –0.04	—
	Median	0.0	–1.0	0.0	0
	Min, Max	–5, 6	–8, 8	–8, 8	–6, 6
	P value[b]	0.6113	0.0130	0.0219	0.6469

Abbreviations: AC, Autopsy cohort　SD, standard deviation.　—, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-3　投与90分後までの生化学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%) Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	End of Imaging Day No. (%) A07 AC Subjects (N = 152)
重炭酸イオン,mEq/L	N	124	173	297	123
	Mean (SD)	–0.20 (2.096)	0.10 (2.092)	–0.03 (2.096)	0.06 (2.373)
	95% CI	–0.58, 0.17	–0.21, 0.42	–0.27, 0.21	—
	Median	0.10	0.20	0.10	0
	Min, Max	–5.9, 6.5	–6.2, 6.8	–6.2, 6.8	–14.9, 6.4
	P value[b]	0.2805	0.5257	0.8292	0.7848
総ビリルビン, mg/dL	N	138	184	322	124
	Mean (SD)	–0.1 (1.63)	–0.3 (1.53)	–0.2 (1.57)	–0.01 (0.08)
	95% CI	–0.40, 0.15	–0.56, –0.12	–0.42, –0.07	—
	Median	0.0	0.0	0.0	0
	Min, Max	–5, 4	–4, 3	–5, 4	–0.3, 0.2
	P value[b]	0.3699	0.0031	0.0053	0.1179
血中尿素窒素, mg/dL	N	141	187	328	127
	Mean (SD)	–0.14 (0.510)	–0.12 (0.463)	–0.13 (0.483)	0.3 (1.59)
	95% CI	–0.22, –0.05	–0.19, –0.06	–0.18, –0.08	—
	Median	–0.30	0.00	0.00	0
	Min, Max	–1.4, 2.9	–3.3, 1.1	–3.3, 2.9	–2, 8
	P value[b]	0.0018	0.0004	< 0.0001	0.0315
カルシウム, mg/dL	N	141	187	328	127
	Mean (SD)	0.004 (0.0986)	–0.013 (0.0952)	–0.006 (0.0969)	0.01 (0.303)
	95% CI	–0.01, 0.02	–0.03, 0.00	–0.02, 0.00	—
	Median	0.000	0.000	0.000	0
	Min, Max	–0.45, 0.43	–0.55, 0.24	–0.55, 0.43	–0.9, 1.4
	P value[b]	0.6515	0.0728	0.3004	0.6194

Abbreviations: AC, Autopsy cohort　SD, standard deviation.　—, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-3 投与90分後までの生化学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%) Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	End of Imaging Day No. (%) A07 AC Subjects (N = 152)
クロール, mEq/L	N	127	178	305	126
	Mean (SD)	0.6 (1.88)	0.7 (1.90)	0.7 (1.89)	0.2 (1.67)
	95% CI	0.27, 0.93	0.44, 1.01	0.46, 0.89	—
	Median	0.0	1.0	1.0	0
	Min, Max	–3, 8	–4, 7	–4, 8	–7, 5
	P value[b]	0.0005	< 0.0001	< 0.0001	0.2033
総コレステロール, mg/dL	N	141	186	327	126
	Mean (SD)	0.004 (0.3687)	–0.050 (0.3519)	–0.027 (0.3597)	–0.4 (10.64)
	95% CI	–0.06, 0.07	–0.10, 0.00	–0.07, 0.01	—
	Median	0.030	–0.030	0.000	–1.0
	Min, Max	–1.78, 0.83	–1.16, 1.52	–1.78, 1.52	–27, 29
	P value[b]	0.8948	0.0529	0.1785	0.6946
クレアチニン, mg/dL	N	141	187	328	127
	Mean (SD)	–0.6 (8.99)	–1.8 (8.52)	–1.3 (8.73)	0.02 (0.175)
	95% CI	–2.12, 0.87	–3.07, –0.61	–2.27, –0.37	—
	Median	0.0	0.0	0.0	0
	Min, Max	–18, 71	–80, 18	–80, 71	–0.1, 1.4
	P value[b]	0.4110	0.0035	0.0066	0.1302
γ-グルタミルトランスフェラーゼ, U/L	N	126	174	300	124
	Mean (SD)	–0.2 (2.05)	–0.4 (3.39)	–0.3 (2.90)	–0.2 (4.05)
	95% CI	–0.57, 0.15	–0.93, 0.09	–0.66, –0.00	—
	Median	0.0	0.0	0.0	0
	Min, Max	–7, 6	–20, 23	–20, 23	–23, 17
	P value[b]	0.2604	0.1049	0.0500	0.5359

Abbreviations: AC, Autopsy cohort SD, standard deviation. —, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-3　投与90分後までの生化学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%) Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	End of Imaging Day No. (%) A07 AC Subjects (N = 152)
グルコース, mg/dL	N	133	184	317	122
	Mean (SD)	–0.09 (1.535)	–0.10 (1.216)	–0.10 (1.357)	–6.8 (27.82)
	95% CI	–0.35, 0.17	–0.28, 0.08	–0.25, 0.05	—
	Median	0.00	–0.10	–0.10	–3.5
	Min, Max	–4.7, 6.4	–5.0, 7.0	–5.0, 7.0	–79, 166
	P value[b]	0.5027	0.2688	0.2122	0.0076
マグネシウム, mg/dL	N	127	177	304	126
	Mean (SD)	0.006 (0.0623)	0.008 (0.0451)	0.007 (0.0529)	0.01 (0.104)
	95% CI	–0.01, 0.02	0.00, 0.01	0.00, 0.01	—
	Median	0.000	0.000	0.000	0
	Min, Max	–0.29, 0.17	–0.16, 0.12	–0.29, 0.17	–0.3, 0.3
	P value[b]	0.3067	0.0247	0.0248	0.2684
リン, mg/dL	N	139	183	322	124
	Mean (SD)	–0.018 (0.1312)	0.009 (0.1240)	–0.003 (0.1277)	–0.01 (0.358)
	95% CI	–0.04, 0.00	–0.01, 0.03	–0.02, 0.01	—
	Median	0.000	0.000	0.000	0
	Min, Max	–0.42, 0.42	–0.36, 0.45	–0.42, 0.45	–1.7, 1.2
	P value[b]	0.0989	0.3179	0.6980	0.7848
カリウム, mEq/L	N	138	177	315	114
	Mean (SD)	0.01 (0.420)	0.11 (0.370)	0.06 (0.395)	–0.01 (0.330)
	95% CI	–0.06, 0.08	0.05, 0.16	0.02, 0.11	—
	Median	0.00	0.10	0.10	0
	Min, Max	–1.2, 1.2	–1.2, 1.3	–1.2, 1.3	–1.8, 1.0
	P value[b]	0.8713	0.0002	0.0050	0.7339

Abbreviations: AC, Autopsy cohort　SD, standard deviation.　—, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-3　投与90分後までの生化学的検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）（続き）

Analyte	Statistic	Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a] Modified Safety Population, No. (%) Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	End of Imaging Day No. (%) A07 AC Subjects (N = 152)
総蛋白, g/dL	N	141	186	327	126
	Mean (SD)	–0.6 (4.11)	–1.6 (4.09)	–1.2 (4.12)	–0.04 (0.335)
	95% CI	–1.29, 0.08	–2.19, –1.01	–1.62, –0.72	—
	Median	–1.0	–2.0	–1.0	3.0
	Min, Max	–16, 13	–13, 10	–16, 13	–0.8, 0.7
	P value[b]	0.0839	< 0.0001	< 0.0001	0.2040
ナトリウム, mEq/L	N	141	187	328	126
	Mean (SD)	0.6 (2.12)	0.2 (2.07)	0.4 (2.10)	0.1 (2.16)
	95% CI	0.27, 0.98	–0.07, 0.53	0.17, 0.63	—
	Median	1.0	0.0	0.0	0
	Min, Max	–4, 11	–6, 6	–6, 11	–10, 6
	P value[b]	0.0006	0.1300	0.0006	0.7421
中性脂肪, mg/dL	N	141	185	326	126
	Mean (SD)	–0.047 (0.4112)	–0.010 (0.5633)	–0.026 (0.5028)	4.3 (46.98)
	95% CI	–0.12, 0.02	–0.09, 0.07	–0.08, 0.03	—
	Median	–0.030	–0.050	–0.040	3.0
	Min, Max	–1.67, 1.27	–1.82, 2.77	–1.82, 2.77	–171, 226
	P value[b]	0.1793	0.8034	0.3498	0.3096
尿酸, mg/dL	N	141	187	328	127
	Mean (SD)	–4.7 (15.74)	–6.8 (17.52)	–5.9 (16.79)	–0.06 (0.240)
	95% CI	–7.32, –2.07	–9.32, –4.26	–7.71, –4.07	—
	Median	–6.0	–6.0	–6.0	–0.10
	Min, Max	–48, 66	–101, 77	–101, 77	–0.7, 1.0
	P value[b]	0.0005	< 0.0001	< 0.0001	0.0087

Abbreviations: AC, Autopsy cohort　SD, standard deviation.　—, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-4 投与90分後までの尿検査におけるベースラインからの変化量要約（海外：統合6試験）

		Change from Baseline to ~90 Minutes Postdose[a]			A07 Autopsy Cohort
		Modified Safety Population			
Analyte	Statistic	Cognitively Impaired (N = 145)	Cognitively Normal (N = 199)	Overall (N = 344)	Subjects (N = 152)
pH	N	140	184	324	56
	Mean (SD)	0.01 (0.540)	0.11 (0.508)	0.07 (0.523)	0.10 (0.322)
	95% CI	–0.08, 0.10	0.03, 0.18	0.01, 0.12	—
	Median	0.00	0.00	0.00	0
	Min, Max	–1.5, 1.5	–1.0, 2.0	–1.5, 2.0	–0.5, 1.0
	P value[b]	0.7546	0.0052	0.0230	0.0264
尿比重	N	140	184	324	56
	Mean (SD)	–0.0047 (0.00622)	–0.0036 (0.00578)	–0.0041 (0.00599)	–0.002 (0.005)
	95% CI	–0.01, –0.00	–0.00, –0.00	–0.00, –0.00	—
	Median	–0.0040	–0.0030	–0.0030	0
	Min, Max	–0.024, 0.014	–0.024, 0.010	–0.024, 0.014	–0.013, 0.009
	P value[b]	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0113

Abbreviations: AC, Autopsy cohort SD, standard deviation. —, not provided.

[a] Baseline is defined as the last nonmissing evaluation performed prior to the start of florbetapir (^{18}F) injection.

[b] P value from Paired t test comparing end of imaging day result and baseline result.

付表2.7.4-5 臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準

Parameter (Full Names)	Reporting Unit	Low	High	SI Unit	SI Low	SI High
血液学的検査						
ヘマトクリット	%	Male ≤ 37% Female ≤ 32%	NA	L/L	Male ≤ 0.37 Female ≤ 0.32	NA
ヘモグロビン量	g/dL	Male ≤ 11.5 Female ≤ 9.5	NA	g/L	Male ≤ 115 Female ≤ 95	NA
白血球数	$10^3/mm^3$	≤2.8	≥16.0	GI/L	≤2.8	≥16.0
血小板数	$10^3/mm^3$	≤ 75	≥ 700	GI/L	≤ 75	≥ 700
平均赤血球ヘモグロビン量	pg/cell	NA	NA	pg/cell	NA	NA
平均赤血球ヘモグロビン濃度	g/dL	NA	NA	g/L	NA	NA
平均赤血球容積	fl	NA	NA	fl	NA	NA
赤血球数	$10^6/mm^3$	≤ 3.5	NA	TI/L	≤ 3.5	NA
白血球分画						
白血球百分率 (桿状核好中球)	%	NA	≥ 10%	%	NA	≥ 10%
絶対好塩基球数	$10^3/mm^3$	NA	≥ 0.4	GI/L	NA	≥ 0.4
白血球百分率 (好塩基球)	%	NA	≥ 5%	%	NA	≥ 5%
絶対リンパ球数	$10^3/mm^3$	≤ 0.5	≥ 4.5	GI/L	≤ 0.5	≥ 4.5
白血球百分率 (リンパ球)	%	≤ 10%	≥ 80%	%	≤ 10%	≥ 80%
絶対単球数	$10^3/mm^3$	NA	≥ 1.5	GI/L	NA	≥ 1.5
白血球百分率 (単球)	%	NA	≥ 20%	%	NA	≥ 20%
絶対好中球数	$10^3/mm^3$	≤ 1.0	NA	GI/L	≤ 1.0	NA
白血球百分率 (好中球)	%	≤ 15%	≥ 90%	%	≤ 15%	≥ 90%
絶対好酸球数	$10^3/mm^3$	NA	≥0.7	GI/L	NA	≥0.7
白血球百分率 (好酸球)	%	NA	≥ 10%	%	NA	≥ 10%

Abbreviation: NA, not applicable; SI, international system of units; ULN, upper limit of normal

付表2.7.4-5 臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準（続き）

Parameter (Full Names)	Reporting Unit	Low	High	SI Unit	SI Low	SI High
生化学検査						
心機能						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	IU/L	NA	≥3 x ULN	U/L	NA	≥3 x ULN
乳酸脱水素酵素	U/L	NA	≥3 x ULN	U/L	NA	≥3 x ULN
肝機能						
アルカリフォスファターゼ	IU/L	NA	≥ 3 x ULN	U/L	NA	≥ 3 x ULN
アラニンアミノトランスフェラーゼ	IU/L	NA	≥3 x ULN	U/L	NA	≥3 x ULN
総ビリルビン	mg/dL	NA	≥ 2.0	umol/L	NA	≥34.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	IU/L	NA	≥ 3 x ULN	U/L	NA	≥ 3 x ULN
総蛋白	g/dL	≤ 4.5	≥ 9.0	g/L	≤ 45	≥ 90
アルブミン	g/dL	≤ 2.5	≥ 6.5	g/L	≤ 25	≥ 65
腎機能						
血液尿素窒素	mg/dL	NA	≥ 30	mmol/L	NA	≥ 10.7
クレアチニン	mg/dL	NA	≥ 2.0	μmol/L	NA	≥ 176.8
肝機能						
総コレステロール	mg/dL	NA	≥ 300	mmol/L	NA	≥ 7.77
中性脂肪	mg/dL	NA	≥ 300	mmol/L	NA	≥ 3.39
電解質						
クロール	MEq/L	≤ 90	≥ 112	mmol/L	≤ 90	≥ 112
カリウム	MEq/L	≤ 3.0	≥ 5.8	mmol/L	≤ 3.0	≥ 5.8
ナトリウム	MEq/L	≤ 130	≥ 150	mmol/L	≤ 130	≥ 150
重炭酸イオン	MEq/L	NA	NA	mmol/L	NA	NA
マグネシウム	mg/dL	< 1.0	> 4.4	mmol/L	< 0.41	> 1.81
代謝						
カルシウム	mg/dL	≤ 7.0	≥ 15.5	mmol/L	≤ 1.75	≥ 3.88
リン	mg/dL	< 1.0	> 10.0	mmol/L	< 0.32	> 3.23
血中グルコース	mg/dL	≤ 50 (fasting)*	≥ 180	mmol/L	≤ 2.8	≥10.0
尿酸	mg/dL	NA	Male ≥ 10.5 Female ≥ 8.5	μmol/L	NA	Male ≥ 624 Female ≥ 505

Abbreviation: NA, not applicable; SI, international system of units; ULN, upper limit of normal

付表2.7.4-5 臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準（続き）

Parameter (Full Names)	Reporting Unit	Low	High	SI Unit	SI Low	SI High
尿検査						
尿蛋白	0 to 3+	NA	Change ≥ 2	0 to 3+	NA	Change ≥ 2
尿ブドウ糖	0 to 3+	NA	Change ≥ 2	0 to 3+	NA	Change ≥ 2
尿ヘモグロビン	0 to 3+	NA	Change ≥ 2	0 to 3+	NA	Change ≥ 2
白血球	0 to 3+	NA	Change ≥ 2	0 to 3+	NA	Change ≥ 2
尿沈渣（白血球）	WBC/hpf	NA	≥ 20	WBC/hpf	NA	≥ 20
赤血球	0 to 3+	NA	Change ≥ 2	0 to 3+	NA	Change ≥ 2
尿沈渣（赤血球）	RBC/hpf	NA	≥ 10	RBC/hpf	NA	≥ 10
尿比重	0 to 3+	NA	NA	0 to 3+	NA	NA
尿比重 (顕微鏡法)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviation: NA, not applicable; SI, international system of units; ULN, upper limit of normal

付表2.7.4-6 臨床的に重要と考えられるバイタルサインの基準

Parameter (Full names)	Parameter (Short names)	Reporting Unit	Reporting Format	Potentially Clinically Significant Criteria	
				Low	High
バイタルサイン					
収縮期血圧	SBP	mmHg	3.0	≤ 90 and ≥ 20 decrease	≥ 180 or ≥ 20 increase
拡張期血圧	DBP	mmHg	3.0	≤ 50 and ≥ 15 decrease	≥105 or ≥ 15 increase
脈拍数	PULSE	bpm	3.0	≤ 50 and ≥ 15 decrease	≥ 120 or ≥ 15 increase
心拍数	HR	bpm	3.0	< 50	> 110 or ≥ 20 increase
体温	TEMP	C°	3.1	NA	≥ 1.11 C° increase, or ≥ 2 F ° increase
呼吸数	RESP	#/min	3.1	≤ 10	—
体重	WEIGHT	kg	4.1	≥ 7% decrease	≥ 7% increase

Abbreviation: NA, not applicable

付表2.7.4-7 臨床的に重要と考えられる血液学的検査値一覧（海外：統合6試験）

Parameter[a]	Subject ID	Screening Value	Pre-dose Value	Post-dose Value	PCS Criteria
好塩基球数 (GI/L)	AV45-A07-144-0026	-	0.80	0.82	≥ 0.7 GI/L
赤血球数 (TI/L)	AV45-A01-012-0013	4.0	3.5	3.5	≤ 3.5 TI/L
	AV45-A05-037-0009	**3.6**	**3.6**	**3.5**	**≤ 3.5 TI/L**
	AV45-A05-112-0002	**3.8**	**3.6**	**3.4**	**≤ 3.5 TI/L**
	AV45-A05-117-0006	**3.8**	**3.6**	**3.4**	**≤ 3.5 TI/L**
	AV45-A05-117-0009	3.6	3.2	3.2	≤ 3.5 TI/L
ヘマトクリット	AV45-A01-012-0006	0.39	0.36	0.36	≤ 0.37
	AV45-A01-023-0005	0.44	0.36	0.37	≤ 0.37
	AV45-A01-026-0003	0.42	0.35	0.37	≤ 0.37
	AV45-A01-026-0010	0.35	0.35	0.37	≤ 0.37
	AV45-A03-226-0004	0.37	0.35	0.34	≤ 0.37
	AV45-A03-226-0012	**0.45**	**0.38**	**0.37**	**≤ 0.37**
	AV45-A04-031-0004	0.37	0.39	0.37	≤ 0.37
	AV45-A04-031-0009	**0.40**	**0.40**	**0.37**	**≤ 0.37**
	AV45-A05-029-0004	0.36	0.34	0.34	≤ 0.37
	AV45-A05-036-0011	0.37	0.37	0.37	≤ 0.37
	AV45-A05-037-0009	0.36	0.38	0.37	≤ 0.37
	AV45-A05-038-0027	0.37	0.36	0.37	≤ 0.37
	AV45-A05-038-0036	0.38	0.36	0.37	≤ 0.37
	AV45-A05-044-0016	0.36	0.33	0.33	≤ 0.37
	AV45-A05-047-0009	**0.41**	**0.40**	**0.37**	**≤ 0.37**
	AV45-A05-117-0006	0.37	0.34	0.32	≤ 0.37
	AV45-A05-117-0009	0.36	0.32	0.32	≤ 0.37
	AV45-A05-121-0001	0.42	0.37	0.37	≤ 0.37
	AV45-A05-121-0002	0.35	0.33	0.34	≤ 0.37
	AV45-A05-130-0003	0.38	0.34	0.34	≤ 0.37
ヘモグロビン量 (g/L)	**AV45-A01-012-0006**	**134**	**127**	**114**	**≤ 115 g/L**
	AV45-A03-226-0004	**123**	**116**	**113**	**≤ 115 g/L**
	AV45-A05-029-0004	111	107	108	≤ 115 g/L
	AV45-A05-044-0016	116	110	110	≤ 115 g/L
	AV45-A05-117-0006	**126**	**119**	**112**	**≤ 115 g/L**
	AV45-A05-117-0009	117	102	101	≤ 115 g/L
	AV45-A05-121-0002	117	110	115	≤ 115 g/L
白血球数 (GI/L)	AV45-A05-037-0021	2.96	2.51	2.24	≤ 2.8 GI/L
リンパ球数 (GI/L)	**AV45-A05-044-0010**	**1.66**	**1.03**	**0.39**	**≤ 0.5 GI/L**
白血球百分率（リンパ球） (%)	AV45-A05-044-0010	21.5	7.0	3.0	≤ 10 %

[a] Treatment-Emergent PCS events are in **bold**.

付表2.7.4-8 臨床的に重要と考えられる生化学的検査値一覧（海外：統合6試験）

Parameter[a]	Subject ID	Screening Value	Pre-dose Value	Post-dose Value	PCS Criteria
血中尿素窒素 (mmol/L)	AV45-A01-012-0003	11.8	13.2	12.9	≥ 10.7 mmol/L
	AV45-A05-029-0004	16.1	15.0	14.3	≥ 10.7 mmol/L
	AV45-A05-036-0011	12.5	12.9	12.9	≥ 10.7 mmol/L
	AV45-A05-037-0027	**6.8**	**10.4**	**10.7**	**≥ 10.7 mmol/L**
	AV45-A05-038-0037	13.9	16.8	16.4	≥ 10.7 mmol/L
	AV45-A05-117-0009	10.0	11.1	11.1	≥ 10.7 mmol/L
総コレステロール (mmol/L)	AV45-A01-026-0011	-	9.31	9.39	≥ 7.77 mmol/L
	AV45-A04-138-0004	7.37	8.12	8.12	≥ 7.77 mmol/L
	AV45-A04-222-0005	**8.20**	**7.21**	**7.78**	**≥ 7.77 mmol/L**
	AV45-A05-036-0018	**8.12**	**7.55**	**7.91**	**≥ 7.77 mmol/L**
	AV45-A05-422-0002	**8.61**	**7.50**	**7.91**	**≥ 7.77 mmol/L**
γ-グルタミル トランスフェラーゼ	AV45-A05-131-0005	223	251	241	≥ 3 x ULN
グルコース (mmol/L)	**AV45-A04-031-0003**	**6.0**	**4.9**	**2.3**	**≤ 2.8 mmol/L**
	AV45-A04-031-0004	**5.2**	**4.9**	**2.4**	**≤ 2.8 mmol/L**
	AV45-A05-040-0004	**4.4**	**3.8**	**2.4**	**≤ 2.8 mmol/L**
	AV45-A05-040-0010	**6.6**	**-**	**2.3**	**≤ 2.8 mmol/L**
カリウム (mmol/L)	**AV45-A05-040-0010**	**4.0**	**3.2**	**3.0**	**≤3.0 mmol/L**
ナトリウム (mmol/L)	**AV45-A05-034-0001**	**131**	**133**	**130**	**≤130 mmol/L**
	AV45-A05-036-0020	131	130	129	≤ 130 mmol/L
	AV45-A05-044-0010	**136**	**131**	**130**	**≤ 130 mmol/L**
	AV45-A05-047-0008	128	130	129	≤ 130 mmol/L
中性脂肪 (mmol/L)	AV45-A01-026-0004	1.35	3.83	4.70	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A01-026-0007	3.00	4.05	4.65	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A01-026-0011	-	4.78	4.39	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A03-124-0006	3.48	4.52	3.69	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A03-124-0020	3.45	6.19	5.65	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A03-322-0005	5.75	4.81	3.49	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A04-031-0006	1.42	1.66	1.59	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A04-031-0006	**1.42**	**-**	**3.56**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A04-222-0001	**2.65**	**2.04**	**4.03**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A04-222-0005	5.35	3.23	3.27	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A04-222-0005	5.35	-	3.62	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A04-222-0006	**1.57**	**2.55**	**3.68**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A04-222-0006	**1.57**	**-**	**3.82**	**≥ 3.39 mmol/L**

[a] Treatment-Emergent PCS events are in **bold**.

付表2.7.4-8 臨床的に重要と考えられる生化学的検査値一覧（海外：統合6試験）（続き）

Parameter[a]	Subject ID	Screening Value	Pre-dose Value	Post-dose Value	PCS Criteria
中性脂肪 (mmol/L)（続き）	**AV45-A05-036-0006**	**2.82**	**2.96**	**3.67**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A05-036-0017	4.71	4.83	5.44	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-036-0018	3.96	3.83	4.00	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-036-0030	5.18	4.22	4.53	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-037-0025	**2.00**	**3.42**	**3.43**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A05-038-0017	2.38	3.95	3.69	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-038-0033	8.59	9.99	8.17	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-038-0041	3.39	3.78	3.80	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-044-0007	**3.01**	**3.31**	**4.11**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A05-047-0004	3.84	3.97	3.40	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-131-0006	3.30	2.80	3.47	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-221-0006	2.48	4.12	5.39	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A05-225-0005	2.64	4.25	4.05	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A07-062-0013	**-**	**1.11**	**3.88**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A07-145-0010	-	5.02	5.41	≥ 3.39 mmol/L
	AV45-A07-217-0018	**-**	**3.10**	**4.73**	**≥ 3.39 mmol/L**
	AV45-A07-217-0027	-	6.97	7.82	≥ 3.39 mmol/L
尿酸 (mmol/L)	AV45-A05-221-0008	470	512	506	≥ 505 mmol/L

[a] Treatment-Emergent PCS events are in **bold**.

付表2.7.4-9 臨床的に重要と考えられる尿検査値一覧（海外：統合6試験）

Parameter[a]	Subject ID	Screening Value	Pre-dose Value	Post-dose Value	PCS Criteria
尿沈渣赤血球 (HPF)	AV45-A03-124-0008	2	149	59	≥ 10 HPF
	AV45-A04-426-0002	2	15	12	≥ 10 HPF
	AV45-A04-426-0002	2	15	42	≥ 10 HPF
	AV45-A05-038-0014	**-**	**7**	**13**	**≥ 10 HPF**
	AV45-A05-042-0005	**3**	**4**	**> 150**	**≥ 10 HPF**
	AV45-A07-144-0016	**-**	**2**	**43**	**≥ 10 HPF**
尿沈渣白血球 (HPF)	AV45-A01-023-0003	24	-	> 150	≥ 20 HPF
	AV45-A01-026-0013	21	22	24	≥ 20 HPF
	AV45-A04-138-0001	**9**	**9**	**22**	**≥ 20 HPF**
	AV45-A04-426-0001	**1**	**-**	**65**	**≥ 20 HPF**
	AV45-A04-426-0002	3	> 150	> 150	≥ 20 HPF
	AV45-A05-038-0001	72	26	29	≥ 20 HPF
	AV45-A05-042-0009	36	47	42	≥ 20 HPF
	AV45-A07-144-0003	-	24	31	≥ 20 HPF

[a] Treatment-Emergent PCS events are in **bold**.

付表2.7.4-10 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（収縮期血圧）一覧（海外：統合6試験）

Subject ID	Screen	Pre-dose	Post-dose 0 min	Post-dose 75 min	Post-dose >110 min	Maximum Increase	Maximum Decrease
AV45-A01-012-0004	110	140	156	171	140	31	
AV45-A01-012-0005	128	113	116	133	139	26	
AV45-A01-012-0012	138	168	162	186	138	18	30
AV45-A01-023-0001	110	114	152	115	128	38	
AV45-A01-023-0002	100	106	119	138	84	32	22
AV45-A01-023-0003	118	151	138	104	123		47
AV45-A01-023-0008	110	157	135	152	134		23
AV45-A02-024-0002	124	107	-	-	127	20	
AV45-A02-024-0007	150	131	-	-	177	46	
AV45-A02-024-0009	140	146	-	-	169	23	
AV45-A03-124-0006	121	132	162	148	142	30	
AV45-A03-124-0011	117	127	131	144	148	21	
AV45-A03-226-0012	116	144	138	155	118	11	26
AV45-A03-322-0002	130	-	150	148	-	20	
AV45-A03-322-0003	120	-	154	186	-	66	
AV45-A03-322-0005	126	129	143	151	143	22	
AV45-A05-029-0004	130	120	118	144	-	24	2
AV45-A05-034-0001	120	118	135	151	-	33	
AV45-A05-034-0004	150	179	174	203	-	24	5
AV45-A05-035-0002	100	100	100	120	-	20	
AV45-A05-036-0006	140	142	162	150	-	20	
AV45-A05-036-0012	128	144	148	120	-	4	24
AV45-A05-036-0017	138	124	142	168	-	44	
AV45-A05-036-0024	130	202	200	192	-		10
AV45-A05-036-0031	135	152	144	132	-		20
AV45-A05-037-0007	125	118	94	102	-		24
AV45-A05-037-0009	128	100	120	112	-	20	

PCS High Criteria > 180 mmHg, Low Criteria < 90 mmHg.

PCS Change Criteria Increase > 20 mmHg, Low Criteria Decrease > 20 mmHg.

付表2.7.4-10 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（収縮期血圧）一覧（海外：統合6試験）（続き）

Subject ID	Screen	Pre-dose	Post-dose 0 min	Post-dose 75 min	Post-dose >110 min	Maximum Increase	Maximum Decrease
AV45-A05-037-0010	152	120	132	146	-	26	
AV45-A05-037-0012	122	130	110	122	-		20
AV45-A05-037-0021	138	140	134	160	-	20	6
AV45-A05-037-0031	132	137	157	163	-	26	
AV45-A05-041-0002	133	134	158	138	-	24	
AV45-A05-042-0004	130	146	178	181	-	35	
AV45-A05-042-0005	138	188	191	164	-	3	24
AV45-A05-042-0007	150	175	178	190	-	15	
AV45-A05-042-0008	160	187	188	216	-	29	
AV45-A05-042-0009	146	138	196	168	-	58	
AV45-A05-042-0011	140	147	171	165	-	24	
AV45-A05-042-0015	160	144	147	178	-	34	
AV45-A05-045-0001	130	119	122	147	-	28	
AV45-A05-045-0006	158	149	149	172	-	23	
AV45-A05-112-0002	134	151	174	171	-	23	
AV45-A05-117-0008	139	128	149	142	-	21	
AV45-A05-121-0001	153	167	140	176	-	9	27
AV45-A05-131-0005	114	105	126	102	-	21	3
AV45-A05-224-0002	130	122	108	143	-	21	14
AV45-A05-224-0003	180	189	191	207	-	18	
AV45-A07-062-0014	118	110	-	90	-		20
AV45-A07-144-0002	118	144	-	120	-		24
AV45-A07-144-0015	130	165	-	137	-		28
AV45-A07-144-0026	120	126	-	147	-	21	
AV45-A07-145-0010	130	122	-	100	-		22
AV45-A07-145-0011	98	120	-	100	-		20
AV45-A07-321-0006	120	168	-	138	-		30

PCS High Criteria > 180 mmHg, Low Criteria < 90 mmHg.

PCS Change Criteria Increase > 20 mmHg, Low Criteria Decrease > 20 mmHg.

付表2.7.4-11 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（拡張期血圧）一覧（海外：統合6試験）

Subject ID	Screen	Pre-dose	Post-dose 0 min	Post-dose 75 min	Post-dose >110 min	Maximum Increase	Maximum Decrease
AV45-A01-012-0003	60	89	64	61	68		28
AV45-A01-012-0005	70	58	67	83	77	25	
AV45-A01-012-0013	68	50	56	59	48	9	2
AV45-A01-012-0015	70	60	66	78	65	18	
AV45-A01-012-0018	68	69	67	71	54	2	15
AV45-A01-012-0021	72	64	66	68	92	28	
AV45-A01-023-0002	60	58	71	68	44	13	14
AV45-A01-023-0003	72	91	68	70	74		23
AV45-A01-023-0005	84	64	62	72	80	16	2
AV45-A02-024-0002	73	62	-	-	78	16	
AV45-A03-124-0011	75	70	74	85	72	15	
AV45-A03-322-0003	70	-	86	88	70	88	
AV45-A05-034-0004	100	88	85	107	-	19	3
AV45-A05-036-0023	88	58	58	50	-		8
AV45-A05-037-0022	77	62	64	78	-	16	
AV45-A05-037-0029	71	70	78	88	-	18	
AV45-A05-037-0031	74	65	84	84	-	19	
AV45-A05-039-0003	74	71	72	86	-	15	
AV45-A05-040-0006	80	77	79	94	-	17	
AV45-A05-040-0010	64	54	69	63	-	15	
AV45-A05-042-0003	60	86	83	107	-	21	3
AV45-A05-042-0009	60	73	91	87	-	18	
AV45-A05-042-0014	83	56	58	82	-	26	
AV45-A05-044-0019	76	62	66	77	-	15	
AV45-A05-225-0001	69	62	68	78	-	16	
AV45-A07-144-0003	86	68	-	89	-	21	
AV45-A07-144-0007	68	56	-	46	-		10
AV45-A07-145-0018	70	59	-	50	-		9
AV45-A07-145-0020	60	57	-	50	-		7

PCS High Criteria ≥ 105 mmHg, Low Criteria < 50 mmHg.

PCS change criteria increase ≥ 15 mmHg, low criteria decrease ≥ 15 mmHg.

付表2.7.4-12 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（呼吸数）一覧（海外：統合6試験）

Subject ID	Screen	Pre-dose	Post-dose 0 min	Post-dose 75 min	Maximum Increase	Maximum Decrease
AV45-A05-036-0010	16	8	10	8	2	
AV45-A05-036-0011	12	10	8	12	2	2
AV45-A05-036-0012	12	12	10	10		2
AV45-A05-036-0013	12	10	8	12	2	2
AV45-A05-036-0017	16	10	10	10		
AV45-A05-036-0018	12	10	8	8		2
AV45-A05-036-0020	12	10	12	10	2	
AV45-A05-036-0025	12	12	8	8		4
AV45-A05-117-0004	17	12	10	8		4
AV45-A05-117-0007	14	10	14	10	4	
AV45-A05-117-0008	16	18	14	10		8
AV45-A05-117-0009	10	12	12	9		3
AV45-A07-217-0011	14	13	-	10		3
AV45-A07-217-0014	7	11	-	7		4
AV45-A07-217-0021	8	10	-	10		
AV45-A07-321-0008	9	10	-	9		1
AV45-A07-321-0014	13	14	-	10		4
AV45-A07-321-0015	10	9	-	10	1	

PCS low criteria < 10 breaths/minute.

付表2.7.4-13 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（脈拍数）一覧（海外：統合6試験）

Subject ID	Screen	Pre-dose	Post-dose 0 min	Post-dose 75 min	Post-dose >110 min	Maximum Increase	Maximum Decrease
AV45-A01-012-0002	64	47	45	45	44		3
AV45-A01-012-0008	68	54		53	53		1
AV45-A01-012-0018	60	72	60	58	56		16
AV45-A01-012-0019	60	97	72	66	69		31
AV45-A01-012-0021	68	68	68	89	94	26	
AV45-A01-023-0002	72	62	80	68	68	18	
AV45-A01-023-0003	86	84	66	68	90	6	18
AV45-A01-023-0008	72	90	84	84	74		16
AV45-A01-026-0002	68	68	68	90	86	22	
AV45-A01-026-0007	62	88	78	72	88		16
AV45-A02-024-0001	79	94	-	-	73		21
AV45-A02-024-0008	69	85	-	-	67		18
AV45-A02-024-0009	71	77	-	-	93	16	
AV45-A04-031-0006	73	74	67		49		25
AV45-A05-035-0002	50	54	52	50	-		4
AV45-A05-035-0004	54	48	48	48	-		
AV45-A05-036-0011	64	48	46	52	-	4	2
AV45-A05-036-0017	78	80	76	64	-		16
AV45-A05-036-0025	80	80	76	64	-		16
AV45-A05-037-0008	50	60	53	50	-		10
AV45-A05-037-0009	55	56	50	51	-		6
AV45-A05-037-0012	65	54	80	63	-	26	
AV45-A05-037-0019	52	54	55	48	-	1	6
AV45-A05-038-0020	50	56	54	50	-		6
AV45-A05-038-0021	50	48	48	46	-		2
AV45-A05-038-0023	42	48	46	40	-		8
AV45-A05-038-0025	50	46	52	46	-	6	
AV45-A05-038-0027	50	52	54	50	-	2	2
AV45-A05-042-0004	60	54	49	57	-	3	5
AV45-A05-042-0011	60	99	117	113	-	18	

PCS high criteria ≥ 120 beats/min, low criteria < 50 beats/min.

PCS change criteria: increase ≥ 15 beats/min, low criteria decrease ≥ 15 beats/min.

付表2.7.4-13 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（脈拍数）一覧（海外：統合6試験）（続き）

Subject ID	Screen	Pre-dose	Post-dose 0 min	Post-dose 75 min	Post-dose >110 min	Maximum Increase	Maximum Decrease
AV45-A05-044-0012	50	45	46	43	-	1	2
AV45-A05-044-0023	64	57	51	49	-		8
AV45-A05-045-0001	64	52	50	51	-		2
AV45-A05-045-0004	58	42	45	47	-	5	
AV45-A05-117-0003	45	50	49	49	-		1
AV45-A05-117-0007	45	58	49	56	-		9
AV45-A05-130-0003	51	52	56	49	-	4	3
AV45-A05-221-0002	50	48	50	48	-	2	
AV45-A07-062-0011	76	78	-	60	-		18
AV45-A07-144-0010	64	66	-	51	-		15
AV45-A07-145-0020	60	74	-	58	-		16
AV45-A07-217-0013	38	40	-	42	-	2	
AV45-A07-217-0016	61	67	-	88	-	21	
AV45-A07-217-0021	55	51	-	45	-		6
AV45-A07-217-0028	64	79	-	61	-		18
AV45-A07-321-0001	64	62	-	50	-		12
AV45-A07-321-0003	74	68	-	84	-	16	
AV45-A07-321-0005	68	72		56	-		16

PCS high criteria ≥ 120 beats/min, low criteria < 50 beats/min.

PCS change criteria: increase ≥ 15 beats/min, low criteria decrease ≥ 15 beats/min.

付表2.7.4-14 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（心電図）一覧（海外：A07試験を除いた統合5試験）

Parameter	Subject ID	Time Point	Day	Relative Time (min)	QTc Value (msec)	Average QTc (msec)	Change from Baseline (msec)
QTcB	AV45-A05-037-0031	Screen	Day 1	–8959	406		
		Pre-dose	Day 1	1	380		
		0 min	Day 1	2	384		4
		75 min	Day 1	79	426		46
	AV45-A05-044-0019	Screen	Day 1	–4303	421		
		Pre-dose	Day 1	-2	423		
		0 min	Day 1	1	453		30
		75 min	Day 1	73	454		31
	AV45-A05-131-0001	Screen	Day 1	–21871	403		
		Pre-dose	Day 1	–10	386		
		0 min	Day 1	4	392		6
	AV45-A01-012-0003	Screen	Day 1	–121131	384		
		Pre-dose	Day 1	–9	427	417	
			Day 1	–5	407		－1
		0 min	Day 1	2	416		38
		75 min	Day 1	91	455		3
		>110	Day 1	111	420		
	AV45-A05-037-0031	Screen	Day 1	–8959	406		
		Pre-dose	Day 1	1	380		
		0 min	Day 1	2	384		4
		75 min	Day 1	79	426		46
	AV45-A03-124-0015	Screen	Day 1	–10123	421		
		Pre-dose	Day 1	–8	389		
			Day 1	–7	393		
			Day 1	–7	388	390	
		0 min	Day 1	3	384		
			Day 1	4	398		
			Day 1	5	381	388	－2
		75 min	Day 1	96	422		
			Day 1	97	420		
			Day 1	98	415	419	29
		> 110	Day 1	121	408		
			Day 1	123	413		
			Day 1	124	454	425	35

付表2.7.4-14 臨床的に重要と考えられるバイタルサイン（心電図）一覧（海外：A07試験を除いた統合5試験）（続き）

Parameter	Subject ID	Time Point	Day	Relative Time (min)	QTc Value (msec)	Average QTc (msec)	Change from Baseline (msec)
QTcB（続き）	AV45-A05-036-0011	Screen	Day1	–60756	382		
		Pre-dose	Day1	–4	397		
		0 min	Day1	3	395		−2
		75 min	Day1	68	433		36
	AV45-A05-038-0018	Screen	Day1	–30243	405		
		Pre-dose	Day1	–3	402		
		0 min	Day1	1	439		37
		75 min	Day1	70	405		3
	AV45-A05-042-0001	Screen	Day1	–38904	467		
		Pre-dose	Day1	–10	445		
		0 min	Day1	1	458		13
		75 min	Day1	74	484		39
	AV45-A05-042-0007	Screen	Day1	–57573	436		
		Pre-dose	Day1	–5	415		
		0 min	Day1	1	435		20
		75 min	Day1	69	453		38
QTcF	AV45-A05-037-0031	Screen	Day1	–8959	404		
		Pre-dose	Day1	1	381		
		0 min	Day1	2	388		7
		75 min	Day1	79	423		42
	AV45-A05-131-0001	Screen	Day1	–21871	390		
		Pre-dose	Day1	–10	382		
		0 min	Day1	4	390		8
		75 min	Day1	75	416		34

[a] PCS high criteria > 30 msec.

付表2.7.4-15 QT延長をもたらす可能性のある薬剤一覧

GENERIC NAMES			
ALBUTEROL	DOMPERIDONE	LITHIUM	QUETIAPINE
ALFUZOSIN	DOPAMINE	MAPROTILINE	QUINIDINE
AMANTADINE	DOXEPIN	MEFLOQUINE	QUININE
AMIODARONE	DROPERIDOL	MESORIDAZINE	RANOLAZINE
AMITRIPTYLINE	EPHEDRINE	METAPROTERENOL	RISPERIDONE
AMPHETAMINE	EPINEPHRINE	METHADONE	RITODRINE
ARSENIC TRIOXIDE	ERYTHROMYCIN	METHYLPHENIDATE	ROXITHROMYCIN
ASTEMIZOLE	FELBAMATE	MIDODRINE	SALMETEROL
ATAZANAVIR	FENFLURAMINE	MOEXIPRIL/HCTZ	SERTINDOLE
ATOMOXETINE	FLECAINIDE	MOXIFLOXACIN	SIBUTRAMINE
AZITHROMYCIN	FOSCARNET	NICARDIPINE	SOLIFENACIN
BEPRIDIL	FOSPHENYTOIN	NILOTINIB	SOTALOL
BRETTLIUM	GATIFLOXACIN	NOREPINEPHRINE	SPARFLOXACIN
BRETYLIUM	GEMIFLOXACIN	OCTREOTIDE	SUNITINIB
CHLORAL HYDRATE	GRANISETRON	OFLOXACIN	TACROLIMUS
CHLOROQUINE	HALOFANTRINE	ONDANSETRON	TAMOXIFEN
CHLORPROMAZINE	HALOPERIDOL	OXYTOCIN	TELITHROMYCIN
CISAPRIDE	IBUTILIDE	PALIPERIDONE	TERBUTALINE
CLARITHROMYCIN	IMIPRAMINE	PENTAMIDINE	TERFENADINE
CLOZAPINE	INDAPAMIDE	PERFLUTREN LIPID MICROSPHERES	THIORIDAZINE
COCAINE	ISOPROTERENOL	PHENTERMINE	TIZANIDINE
DESIPRAMINE	ISRADIPINE	PHENYLEPHRINE	TOLTERODINE
DEXMETHYLPHENIDATE	LAPATINIB	PHENYLPROPANOLAMINE	VARDENAFIL
DISOPYRAMIDE	LEVALBUTEROL	PIMOZIDE	VENLAFAXINE
DOBUTAMINE	LEVOFLOXACIN	PROBUCOL	VORICONAZOLE
DOFETILIDE	LEVOMETHADYL	PROCAINAMIDE	ZIPRASIDONE
DOLASETRON	LISDEXAMFETAMINE	PSEUDOEPHEDRINE	

（最終ページ）

アミヴィッド静注

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

2.7.5 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。

参考文献
2.7.2 臨床薬理試験 1. Zhang W, Oya S, Kung MP, Hou C, Maier DL, Kung HF. F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting Aβ aggregates in the brain. Nucl Med Biol. 2005;32(8):799-809. 2. Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 106, Annals of the ICRP. 2008;38:85-87.
2.7.3 臨床的有効性 1. Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG et al. Neuropathological and neuropsychological changes in “normal” aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. J Neuropathol Exp Neurol. 1998;57(12):1168-1174. 2. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. J Neuropathol Exp Neurol. 2003;62(11):1087-1095. 3. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer’s disease. Ann Neurol. 1999;45(3):385-368. 4. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, et al. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. Neurology. 2000;55(3):370-376. 5. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. Neurology. 2005;64(5):834-841. 6. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnestic mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2006;63(5):665-672. 7 Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-357. 8. 「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. 9. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001 ;56(9) :1143-1153
2.7.4. 臨床的安全性 1. Takeda M, Tanaka T, Okochi M. New drugs for Alzheimer’s disease in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2011;65(5):399-404. 2. Bowen RA, Hortin GL, Csako G, et al. Impact of blood collection devices on clinical chemistry assays. Clin Biochem. 2010;43(1-2):4-25. 3. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, et al. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. Clin Chem Lab Med. 2006;44(3):311-316 4. Madsen LB, Rasmussen JK, Moller DS, et al. Heart rate variability in white-coat hypertension. Blood Press Monit. 2008;13(2):65-71. 5. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. Hypertension. 1993;21(4):510-524 6. Patterson S, Agin M, Anziano R, et al. Investigating drug-induced QT and QTc prolongation in the clinic: a review of statistical design and analysis considerations. Drug Inf J. 2005;39(3):243-266.

参考文献

2.7.6 個々の試験のまとめ

1. Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG et al. Neuropathological and neuropsychological changes in “normal” aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. J Neuropathol Exp Neurol. 1998;57(12):1168-1174.
2. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. J Neuropathol Exp Neurol. 2003;62(11):1087-1095.
3. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer’s disease. Ann Neurol. 1999;45(3):385-368.
4. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, et al. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. Neurology. 2000;55(3):370-376.
5. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. Neurology. 2005;64(5):834-841.
6. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnestic mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2006;63(5):665-672.
7. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-357.
8. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, et al. Amyloid mediates the association of apolipoprotein E e4 allele to cognitive function in older people. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(9):1194-1199.

アミヴィッド静注

CTD第2部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

富士フイルムRIファーマ株式会社

（空白ページ）

2.7.6 目次

略号一覧....4

専門用語一覧....5

化合物一覧....5

2.7.6 個々の試験のまとめ....6

2.7.6.1 国内第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-J02：J02 試験）［評価資料］....7

2.7.6.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（^{18}F-AV-45-J05：J05 試験）［評価資料］....14

2.7.6.3 米国第Ⅱ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A05：A05 試験）［評価資料］....24

2.7.6.4 米国第Ⅲ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A07：A07 試験）［評価資料］....35

2.7.6.5 米国第Ⅲ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A16：A16 試験）［評価資料］....43

2.7.6.6 米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A01：A01 試験）［参考資料］....48

2.7.6.7 米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A02：A02 試験）［参考資料］....58

2.7.6.8 米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A03：A03 試験）［参考資料］....64

2.7.6.9 米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A04：A04 試験）［参考資料］....74

2.7.6.10 米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A06：A06 試験）［参考資料］....84

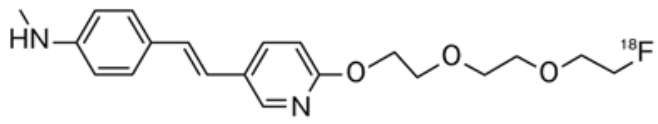
略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
Aβ	Amyloid-β	ベータアミロイド
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー病
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale	アルツハイマー病評価尺度
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale -Cognitive Subscale	アルツハイマー病評価尺度 ー認知下位尺度
ADCL-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory	アルツハイマー病共同研究ー 日常生活動作目録
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	後天性免疫不全症候群
AVOVA	Analysis of Variance	一元配置分散分析
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポタンパク質E
β-hCG	Beta-human Chorionic Gonadotropin	ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン
CDR	Clinical Dementia Rating	臨床認知症評価法
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease	―
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
ECG	Electrocardiogram	心電図
GDS	Geriatric Depression Scale	高齢者用うつ尺度
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICC	Intraclass Correlation Coefficient	級内相関係数
IV	Intravenous injection	静脈内投与
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知機能障害
MMSE	Mini-Mental State Examination	―
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴断層撮影
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	―
PET	Positron Emission Tomography	ポジトロン断層撮影
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
ROI	Region of Interest	関心領域
SE	Standard Error	標準誤差
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単光子放出コンピュータ断層撮影
SUVR	Standardized Uptake Values Ratio	標準取り込み比率
SvFB	Slow vs. Fast Bolus	―

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。
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) ^{18}F-AV-45		4-[(1E)-2-[6-[2-[2-[2-(fluoro-^{18}F)ethoxy]ethoxy]ethoxy]-3-pyridinyl]ethenyl]-N-methylbenzamine

2.7.6　個々の試験のまとめ

承認申請に用いた臨床試験を表2.7.6-1に示す。

表2.7.6-1　承認申請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

2.7.6.1 国内第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-J02：J02試験）［評価資料］

.....添付資料5.3.3.1.1

治験の標題：

AV-45投与後の陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）による全身生体内分布

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-J02

治験実施施設：

国内1施設

治験期間：

2012年8月3日～2013年1月21日

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

(1) 主要目的

日本人被験者におけるAβを標的とするフロルベタピル（^{18}F）の生体内分布、血中クリアランス、全身実効線量を測定する。

(2) 副次目的

日本人被験者を対象に、フロルベタピル（^{18}F）単回投与時の安全性及び忍容性について検討する。

試験デザイン：

単施設、非盲検試験

被験者数：

計画被験者数：6名

登録被験者数：7名

対象：

認知機能が正常で健康な日本人男性又は女性

主な選択基準：

(1) 45歳以上の認知機能が正常で健康な日本人男性又は女性

(2) 本試験への参加に同意している者

(3) 最長1時間、静止して撮像テーブルに横臥することができる者

主な除外基準：

(1) 1年以内に研究目的で放射線に被ばくした［PET、単光子放出コンピュータ断層撮影（Single Photon Emission Computed Tomography：SPECT）又はCTスキャン］者

(2) 閉所恐怖症又はその他の理由により撮像手順に耐えられない者

(3) 正しい線量測定の評価が妨げられる病状又は手術歴がある（例、肝疾患、結腸切除術など）者

(4) 現在、臨床的に重大な心血管疾患がある患者。臨床的に重大な心血管疾患とは以下に挙げたうちの1つ以上を含む。

a. 6ヶ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
b. 不安定狭心症
c. 過去3ヶ月以内に薬剤の変更を要した冠動脈疾患
d. 非代償性うっ血性心不全
e. 重大な心不整脈又は伝導障害。特に、心房細動や心室細動のあるもの又は失神、失神前状態もしくは精神状態のその他の変化を引き起こすもの。
f. 僧帽弁又は大動脈弁の高度な疾患
g. コントロール不良の高血圧
h. 先天性心疾患
i. 臨床的に重大な心電図異常。補正QT間隔が450 msecを超える場合も含むが、これに限定されない。

(5) 現在、既往歴、医師の診察又は臨床検査により臨床的に重大な以下の疾患が示唆される患者

- 安全性のリスクを引き起こす可能性がある。
- 薬剤の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性がある。
- 試験結果の解釈を困難にする可能性のある疾患がある。

(6) 1年以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴がある又は過去に長期的な乱用歴がある者

(7) 小児期の熱性痙攣以外のてんかん又は痙攣の既往歴がある者

(8) 後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染者もしくはB型、C型肝炎ウイルス、HIV-1又はHIV-2検査陽性歴がある者を含む臨床的に重大な感染症に罹患している患者

(9) 本試験のPET 撮像前7日以内に他の放射性医薬品の撮像又は投与を受けた者

（10）　不妊手術を受けておらず、性交渉を控えない又は適切な避妊法を用いない、妊娠する可能性のある女性。妊娠する可能性のある女性は、スクリーニング時点で妊娠していてはならず（スクリーニング時点で血清β-hCG陰性）、授乳中であってもならない。女性は妊娠を避けなければならず、フロルベタピル（^{18}F）投与後24時間は、性交渉を控えるか、処方された避妊薬又は子宮内避妊器具などの信頼できる避妊方法を使用することに同意しなければならない。
（11）　高度の薬物アレルギー又は過敏症の既往歴がある者
（12）　過去30日以内に、治験薬の投与を受けているか治験薬による試験に参加している。また、以前の治験薬最終投与から本試験への登録（スクリーニング評価の完了）までの期間が、以前の治験薬の消失半減期の5倍以上でなければならない。
（13）　アルコールに対する過敏症を有することが確認されている者
（14）　その他の理由で、治験担当医師により本試験に適さないと判断された者

用法・用量：
投与量：370 MBq
投与方法：単回静脈内投与
併用療法：スクリーニング前に開始されたすべての薬剤は、治験期間中も継続できる。

治験方法：
本試験では、認知機能が正常で健康な日本人男性又は女性を対象として、フロルベタピル（^{18}F）投与後のPET 画像による全身生体内分布、血中クリアランス及び全身実効線量を評価した。

スクリーニング評価では、人口統計学的情報、医師の診察、安全性評価及び血清β-hCG検査（妊娠する可能性のある女性）を行った。試験に適格な被験者は、後日（スクリーニング来院後約30日以内）再度来院した。コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）による全身透過スキャンを行った。スキャン後、フロルベタピル（^{18}F）約370 MBq（10 mCi）相当量の静脈内投与を行い、その後生理食塩水でフラッシュした。フロルベタピル（^{18}F）投与直後に撮像を開始した。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し、身体における放射能分布のPET画像を得た。血液及び尿を採取し、放射能をカウントし、代謝物の分析を行った。投与後1～1.5分以内（被験者の体位に基づいて可能な場合）、投与後約5、20、45、90、120、230及び380分に採血を行った。実施可能性により、投与後90分以降の採血は実施しなくても良いこととした。休憩中に採尿を行い、投与前及び投与後約380分（撮像完了後）に心電図及びバイタルサインを測定した。撮像中も継続的に有害事象を観察した。有害事象が発現した被験者は、当該事象が消失又は安定するまで退院できなかった。被験者の安全性と有害事象の発現の有無の確認のため、被験者へのフォローアップの電話確認を投与後48時間以降かつ、2もしくは3労働日以内に実施した。

観察・検査項目及び実施時期を表2.7.6.1-1に示した。

表 2.7.6.1-1　観察・検査項目及び実施時期

	Day 0	Imaging Day 1												
		Pre-Dose			Minutes Post Injction									
Evaluations	Screen	-10	-5	Dose	0-20	20-40	40-60	70-100	120-140	180-200	240-260	360-380	380	Follow-up[a]
Signed informed consent	●													
Medical history	●													
Concomitant medication	●													
Physical examination	●													
Resting 12-Lead ECG	●	●	●										●[b]	
Vital signs	●		●[c]										●[c]	
Height and weight[d]	●		●											
Clinical laboratory tests	●[e]													
Physician visit	●		●										●	
Florbetapir [^{18}F] administration				●										
PET imging					●	●	●	●	●	●	●	●		
Blood collection for analysis					Collected blood within 1-1.5, 10, 20, 45, 90, 120, 240 & 360 minutes post-injection									
Urine collection for analysis					Colledted all urine									
Discharge													●	
AE assessment	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

[a] The follow-up phone call occurred 2 or 3 days post-injection but not before 48 hours post-injection. If both of these days were not business days, the follow-up phone call could occur the following business day.

[b] ECGs were collected twice (5 minutes apart) after completion of PET imaging (first ECG should have occurred approximately 380 minutes after florbetapir [^{18}F] administration, after completion of imaging and after obtaining vital signs).

[c] Vital signs included blood pressure, pulse rate and respiratory rate. Temperature was taken prior to florbetapir [^{18}F] administration and after completion of PET imaging

[d] At both the screening and imaging visits (prior to florbetapir [^{18}F] administration) body weight were measured with the subject lightly clothed. Height was only measured at screening.

[e] Females of childbearing potential had a serum β-hCG test during screening.

評価項目：

＜有効性＞

(1)　フロルベタピル（^{18}F）を用いたPET画像による全身生体内分布

標準アルゴリズムを用いて、全身画像を再構成する。PET画像を評価して、生体内分布を得る。このデータから副腎、脳、乳房、胆嚢壁、下部大腸壁、小腸、胃壁、上部大腸壁、心臓壁、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、骨形成原細胞、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、膀胱壁、子宮及び全身を含む、標的臓器の放射線量（mSv/MBq）を算出する。

＜クリアランス、代謝及び排泄＞

血中放射能測定及び代謝物の解析を行う。累積尿中放射能測定値を用いて、尿中排泄を検討する。

＜安全性＞

(1)　有害事象

(2)　バイタルサイン

(3)　心電図

統計手法：

人口統計学特性及びベースライン特性は記述統計量（平均値、標準偏差（SD）、最小値、最大値）の算出及び頻度集計を行うことで要約した。J02試験とA02試験における各標的臓器の吸収線量及び全身実効線量について、記述統計量（平均値、SD、標準誤差（SE）、最小値、最大値、変動係数）を算出した。また、J02試験の全身実効線量の平均値がA02試験の全身実効線量の平均値の35%を超えて高くないことを評価した。なお、A02試験（n=9）における全身実効線量の平均値（SD）は、A02の総括報告書及びその補遺に記載されている値として、70 kgモデルでは 0.0186 (0.00426) mSv/MBq、50 kgモデルでは 0.0237 (0.00550) mSv/MBqを利用した。

安全性の解析は、フロルベタピル（^{18}F）の投与を受けた全ての被験者を対象として実施した。曝露量、バイタルサイン及び心電図は記述統計量を算出した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

日本人健康被験者7名が登録され、全被験者が治験薬の投与を受け（安全性解析対象集団）、かつ試験を完了した。7名のうち1名（被験者番号1076-001）はフロルベタピル（^{18}F）の投与を受けたが、適切なPET画像が得られなかったため有効性評価対象から除外し、6名の被験者について有効性を評価した。

本試験において、1名で治験実施計画書からの逸脱（撮像時期の規定に関する逸脱）が報告されたが、被験者の安全性及び有効性データに影響するものではないと判断した。

＜有効性＞

被験者6名で被ばく線量の分析に必要な画像データが得られた。

被ばく線量は、70 kgモデル及び50 kgモデルで求めた。

J02試験（日本人被験者）での平均全身実効線量は、A02試験（大部分が白人）での平均全身実効線量の35%を超えて高くはなかった。

J02試験及びA02試験ともに、被ばく線量の最も高い臓器は胆嚢壁であり、その線量はA02試験に比べJ02試験の方がより高かった。J02試験及びA02試験での胆嚢壁の被ばく線量の平均値（SD）は、50 kgモデルでそれぞれ0.310 (0.192) mSv/MBq、0.165 (0.0876) mSv/MBq、70 kgモデルでそれぞれ0.268 (0.167) mSv/MBq、0.143 (0.0802) mSv/MBqであった。J02試験において、胆嚢壁以外で高い被ばく線量が認められた臓器は、膀胱壁、骨形成原細胞及び肝臓であったが、これらの臓器における被ばく線量は胆嚢壁の5分の1以下であり、臨床的に重要と考えられる範囲には含まれなかった。

＜クリアランス、代謝及び排泄＞

J02試験で組み入れられた被験者におけるフロルベタピル（^{18}F）の薬物動態及び代謝を評価した。血液中の^{18}Fの総放射能の測定及び血漿中のradio-HPLC分析の結果、フロルベタピル（^{18}F）は静脈内に急速静注された後、血中から速やかに消失した。投与後20分で投与した^{18}F用量の3.9%が血中に残留していた。その大部分は、フロルベタピル（^{18}F）の代謝物であり、主要な放射性物質は、極性のある^{18}F代謝物（投与用量の1.4%まで）、親化合物であるフロルベタピル（^{18}F）（1.4%）及び脱メチル誘導体（^{18}F-AV-160、1.1%まで）であった。本試験結果は、^{18}F-AV-45-A03試験でのヒト薬物動態の結果と同様である。

＜安全性＞

治験薬投与後に発現した有害事象（軽度の背部痛：治験薬と関連なし、治験手順と関連あり、発現日に後遺症ありで回復）が1件認められた。バイタルサイン及び心電図の結果に、ベースラインからの著明な変化は見られなかった。安全性の結果は、本治験薬が十分な忍容性があることを示している。

＜結論＞

認知機能が正常な健康である日本人被験者6名を対象に、フロルベタピル（^{18}F）の薬物動態、血液クリアランス及び全身の実効線量を検討した。安全性については、7名の被験者で検討した。

J02試験（日本人被験者）で認められた平均の全身全身実効線量は、A02試験（大部分が白人）での平均全身実効線量の35%を超えて高くはなかった。J02試験及びA02試験での全身実効線量の平均値は、50 kgモデルでそれぞれ0.0207 mSv/MBq及び0.0237 mSv/MBqであり、70 kgモデルでそれぞれ0.0149 mSv/MBq及び0.0186 mSv/MBqであった。これらの結果から、J02試験

とA02試験の全身実効線量に臨床的に意味のある差は認められないと考えられた。

J02試験で最も高い被ばく線量を受けた臓器は胆嚢壁であり、A02試験と同様であった。

胆嚢壁以外でJ02試験で高い被ばく線量を受けた臓器は、膀胱壁、骨形成原細胞及び肝臓であった。A02試験では、胆嚢壁以外で被ばく線量が高い臓器はモデルで異なるが、概して、肝臓、上部大腸壁及び小腸で被ばく線量が高かった。

薬物動態及び代謝の結果は、^{18}F-AV-45-A03試験の結果と同様で、放射活性のあるフロルベタピル（^{18}F）は血液から速やかに消失し、全身のPET画像で見られた急速な脳への取り込みと矛盾のない結果である。さらに、血液からの早い段階での速やかな消失は、J02試験による全身PET画像で見られたフロルベタピル（^{18}F）の中レベルから高レベルの肝消化管への取り込みとも矛盾しない。さらに、本試験で見られたフロルベタピル（^{18}F）の速やかな血液クリアランスは、健康被験者の全身PET画像での脳からの速やかな洗い出しと密接に対応している。

フロルベタピル（^{18}F）は、健康な日本人被験者の集団において良好な忍容性を示した。

2.7.6.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（^{18}F-AV-45-J05：J05試験）［評価資料］

.....添付資料5.3.3.1.1

治験の標題：

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投与後の陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）画像特性及び安全性の評価

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-J05

治験実施施設：

国内3施設

治験期間：

2012年10月5日～2013年2月5日

開発のフェーズ：

第Ⅱ/Ⅲ相

目的：

(1) 日本人AD患者、MCI患者及び認知機能が正常な被験者のPETによるフロルベタピル（^{18}F）投与後の画像特性を評価する。

(2) 日本人におけるフロルベタピル（^{18}F）の安全性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同、非盲検、並行群間比較試験

被験者数：

計画被験者数：45名（AD患者15名、MCI患者15名、認知機能が正常な被験者15名）

登録被験者数：48名（AD患者15名、MCI患者15名、認知機能が正常な被験者18名）

対象：

AD患者、MCI患者及び認知機能が正常な日本人男性又は女性

主な選択基準：

＜AD患者＞

(1) National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer’s

Disease and Related Disorders Association（NINCDS/ADRDA）基準によりProbable ADと判断される50歳以上の日本人男性又は女性

(2) スクリーニング時においてMMSEが10～24である軽度/中等度の認知症患者

(3) 少なくとも過去6ヵ月間、認知機能の低下が緩徐に発生し、進行が認められる患者

(4) 被験者の認知状態に関する情報を提供することのできる介護者と同居しているか、定期的な訪問を受けている患者

(5) 試験実施前に、同意説明文書への同意能力を有する患者。患者が署名する能力のない場合、被験者本人から賛意の確認をした介護者が代諾する。

＜MCI患者＞

(1) 50歳以上の日本人男性又は女性

(2) 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いる患者

(3) CDRが0.5の患者

(4) 過去に高い認知能力が実証された人で、他覚的認知障害があるか又は認知機能が辛うじて正常な患者

(5) 認知障害の明らかな原因がない患者

(6) 一般的認知機能や機能的遂行力を十分維持し、スクリーニング来院時点でADの診断を下すことができない患者

(7) 本質的に日常生活動作が正常な患者

(8) 認知症でない患者

(9) MMSEが24を超える患者

(10) 現在又は過去1年以内に認知機能障害の初期診断のために受診している患者

(11) 認知状態に関する情報を提供することのできる介護者と同居しているか、定期的な訪問を受けている患者

(12) 試験実施前に、同意説明文書への同意能力を有する患者

＜認知機能が正常な被験者＞

(1) 50歳以上の日本人男性又は女性

(2) 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な者

(3) 被験者の認知状態を証明できる人物と同居しているか、そのような人物がいる者

(4) 試験実施前に、同意説明文書に同意した者

主な除外基準：

(1) 1年以上前からMCIの診断を受けている患者

(2) AD以外の神経変性疾患がある患者。これらの疾患には、パーキンソン病、ピック病、前頭側頭型認知症、ハンチントン舞踏病、ダウン症候群、クロイツフェルト-ヤコブ病、

正常脳圧水頭症、進行性核上麻痺も含まれるが、これらに限定されない。

(3)　現在までに、他の認知症/神経変性疾患と診断された患者（例：パーキンソン病、レビー小体型認知症、レビー小体変異型ADなど）

(4)　過去又は現在、混合型認知症と診断された患者

(5)　以下から生じる認知機能障害を有する。

- 急性の脳外傷又は外傷後の脳損傷、硬膜下血腫もしくは慢性外傷（ボクシングの後遺症など）に続発する損傷
- 原因を問わない低酸素脳傷害
- 葉酸、ビタミンB12及びその他のビタミンB複合体の不足など、病歴によって実証されるビタミン欠乏状態（注：普段からビタミンB12や葉酸を服用している被験者は必ずしも除外されるわけではない）
- 脳感染症
- 原発性又は転移性の脳新生物
- 重大な内分泌又は代謝の疾患（例：甲状腺や副甲状腺、脳下垂体の疾患、クッシング　　症候群、又は重篤な腎不全
- 精神遅滞

上に挙げた所見を現在有する、もしくは過去に有していた被験者を登録する前に、治験担当医師は、これらの所見が認知機能障害に寄与しているか否かを、治験依頼者と議論する。

(6)　NINCDS基準によって定義される、臨床的に重大な梗塞又は多発脳梗塞性認知症の疑いのある患者。以下の患者も含まれる。

a.　被験者の知的機能評価を困難にさせるような身体的あるいは神経学的な欠陥をもたらす、重篤な脳血管疾患の既往歴

b.　多発性虚血性発作の神経学的検査における多巣性の徴候

c.　MRI画像における下記の所見

- 多巣性（2ヶ所以上）の梗塞、又は白質のラクナ梗塞
- 単一の大梗塞、又は角回、視床、大脳基底部、後大脳動脈（PCA）あるいは前大脳動脈（ACA）の領域に、診療の一環として作られた梗塞
- 広範囲にわたる脳室周囲白質の疾患。白質の希薄化（脳室周囲白質、低吸収）は多巣性梗塞と区別されるべきである。白質希薄化は健常人にもAD患者にも一般的に見られる。異常で広範囲に広がるのでなければ、白質の低下は除外基準には相当しない。

(7)　スクリーニング時のMRI、コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）又は他のバイオマーカー試験によって、（AD患者ではADの可能性以外に）認知機能障害の別の所見が認められる、あるいは、認知機能が正常な被験者の場合、スクリーニング時のMRI、CT又は他のバイオマーカー試験によってAD病理の所見が認められる者

(8)　現在、臨床的に重大な精神障害、特に大うつ病又は統合失調症に罹患していると判断さ

れた患者。向精神性の薬物療法が必要な行動障害を有する認知症の被験者は、討議後に治験依頼者の承認を得てからのみ登録される。治験担当医師と治験依頼者は、行動障害を有する被験者が撮像を終了できるか否かを、慎重に検討しなくてはならない。

(9) 小児期の熱性痙攣を除くてんかん又は痙攣の既往歴がある者

(10) 臨床的に重大な肝、腎、肺、代謝又は内分泌の障害を有している患者

(11) 現在、臨床的に重大な心血管疾患がある患者。臨床的に重大な心血管疾患とは、通常、以下のうち1つ以上に該当する。

- 6ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
- 不安定狭心症
- 3ヵ月以内に薬剤の増量が必要となった冠動脈疾患
- 非代償性うっ血性心不全
- 重大な心不整脈又は伝導障害。特に、心房細動や心室細動のあるもの又は失神、失神前状態もしくは精神状態のその他の変化を引き起こすもの。
- 僧帽弁又は動脈弁の高度な疾患
- コントロール不良の高血圧
- 先天性心疾患
- 臨床的に重大な心電図の異常。補正QT間隔が450 msecを超える場合も含むが、これに限定されない。

(12) 1年以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴がある又は過去に長期的な乱用歴がある者

(13) 後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human ImmunodeficiencyVirus：HIV）感染もしくは肝炎ウイルス検査陽性歴を含め、臨床的に重大な感染症に罹患している患者

(14) 不妊手術を受けていない、性行為を控えない、信頼できる避妊法を用いていない妊娠する可能性のある女性である。妊娠する可能性のある女性は、スクリーニング時に妊娠していてはならず（スクリーニング時に血清β-hCG陰性及び撮像当日に尿中β-hCG陰性）、授乳中であってもならない。女性は妊娠を避けねばならず、フロルベタピル（^{18}F）投与後24時間は、性交渉を控えるか、処方された避妊薬又は子宮内避妊器具などの信頼できる避妊方法を使用することに同意しなければならない。

(15) その他の理由で、治験担当医師により本試験に不適格と判断された者

(16) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の既往歴がある者

(17) 過去30日以内に治験薬の投与を受けている。また、以前の治験薬最終投与から登録（スクリーニング評価の完了）までの期間が、以前投与を受けた治験薬の消失半減期の5倍以上でなければならない。アミロイド標的療法（例えば、免疫療法、セクレターゼ阻害剤など）を行う治験に参加したことのある被験者は、治験期間中にプラセボのみを投与されたことを実証できない限り、本試験に登録することができない。

(18) 現在、既往歴、医師の診察、心電図又は臨床検査により、臨床的に重大な以下の併存疾患が示唆される患者

・ 安全性上のリスクを引き起こす可能性がある。
・ 薬剤の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性がある。
・ 治験結果の解釈を困難にする可能性のある併存疾患がある。

(19) アルコールに対する過敏症を有することが確認されている者
(20) 本試験の撮像前7日以内に放射性医薬品を用いた撮像又は放射性医薬品を投与された患者

用法・用量：
投与量：370 MBq
投与方法：単回静脈内投与
併用療法：以下に示すものを除いて、スクリーニング前に開始されたすべての薬剤（処方薬及び一般薬）は、治験期間中も継続できる。

- AD患者は、撮像時に、安定用量の抗コリンエステラーゼ薬及び/又はメマンチン及びビタミンEの投与を受けていてもよい。
- 本試験期間中における向精神薬の投与は推奨されない。向精神薬には、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣薬及び催眠鎮静薬が含まれるが、これらに限定されない。治験担当医師は、向精神薬が必要な被験者が撮像を完了できるかどうか、治験依頼者と話し合い、慎重に検討しなければならない。
- ジフェンヒドラミンを含むものなど、鎮咳薬及び感冒薬は推奨されない。
- 認知症に対するその他の承認済みの薬又は一般用医薬品は推奨されない。

禁止薬：

- アミロイド標的療法を行う試験に参加したことのある被験者は、試験期間中にプラセボのみを投与されたことを実証できない限り、登録してはならない。
- テオフィリン、ワーファリン、ヘパリンを投与されているか、その他の抗凝固療法を受けている被験者は除外される。試験期間中（スクリーニングから撮像終了まで）は、これらの薬剤を処方しないこと。

治験方法：

本試験では、計48名（AD患者15名、MCI患者15名、認知機能が正常な被験者18名）を対象として、フロルベタピル（^{18}F）投与後のPET画像特性及び安全性を評価した。認知機能が正常な被験者は、50～64歳、65～79歳、80歳以上の年齢区分で分布させた。

全ての被験者が、試験手順の実施前に本試験への参加に同意した。スクリーニング評価は数日間に渡り、人口統計学的情報の収集、認知機能検査、安全性評価及び磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image：MRI）スキャン等を行った。

スクリーニングでの認知機能検査/心理検査バッテリーには、臨床認知症評価法（Clinical Dementia Rate：CDR）、Mini-Mental State Examination（MMSE）、アルツハイマー病評価尺度（Alzheimer’s Disease Assessment Scale：ADAS）、ウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ及び

Ⅱ、言語流暢性検査（動物と野菜）を含んだ。

試験に適格な被験者は、後日（スクリーニング来院後約30日以内）再度来院し、フロルベタピル（^{18}F）約370 MBq（10 mCi）相当量の単回静脈内投与を受けた。投与から約50分後に10分間の撮像を行った。フロルベタピル（^{18}F）の投与前、投与直後及び撮像完了時にバイタルサイン及び心電図を測定し、投与前及び撮像完了時に臨床検査用の血液及び尿の検体を採取した。撮像中は、継続的に有害事象を観察した。何らかの有害事象が発現した被験者は、当該事象が消失又は安定するまで退院できなかった。被験者の安全性と有害事象の発現の有無の確認のため、被験者へのフォローアップの電話確認を投与後48時間以降かつ、2もしくは3労働日以内に実施した。

本試験の検査・観察項目及び実施時期を表2.7.6.2-1に示す。

表 2.7.6.2-1　検査・観察項目及び実施時期（J05 試験）

Evaluations	Screen	Pre-dose	Dose	Immediately (0 to 5 minutes) after dosing	Injection circulation (0 to50 minutes)	10 minute continuous PET imaging	End of imaging	Follow-up[a]
Signed informed consent	●							
Medical / AD history	●							
Concomitant medication	●							
Physical / neurological examination	●							
ECG	●	●		●			●	
Vital signs	●	●[c]		●			●[c]	
Height and weight[b]	●	●						
Clinical laboratory tests	●[d]	●					●	
MMSE	●							
ADAS	●							
Psychometric battery	●[e]							
MRI[f]	●							
Physician visit	●	●						
Florbetapir (^{18}F) administration			●					
PET imaging						● Approx. 50 minutes after dosing		
Discharge							●	
AE assessment	●	●	●	●	●	●	●	●

[a] The follow-up phone call occurred 2 or 3 days post-injection but not before 48 hours post-injection. If both of these days were not business days the follow-up phone call could occur the following business day.

[b] At both the screening and imaging visits (prior to florbetapir [^{18}F] administration) body weight were measured with the subject lightly clothed. Height was only measured at screening.

[c] Vital signs included blood pressure, pulse rate and respiratory rate. Temperature was taken prior to florbetapir (^{18}F) administration and after completion of PET imaging.

[d] Apo E genotyping was performed at screening.

[e] Psychometric battery includes CDR, Wechsler Logical Memory I and II (immediate and delayed paragraph recall) and verbal fluency (categories animals and vegetables; number generated in 60 seconds).

[f] The MRI did not have to be repeated if a comparable MRI had been performed within the last 6 months and results were available for possible use in normalizing regions of interest from the PET scan.

評価項目：

＜有効性＞

(1)　PET画像の定性的評価

読影者（訓練を受けた米国の放射線科医又は核医学専門医）が盲検下でPET画像を視覚的に評価し、アミロイドベータタンパク質（Aβ）陽性（AD患者）又はAβ陰性（非AD患者）のいずれかを判定した。

(2)　PET画像の定量的評価

前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回及び楔前部の各皮質標的領域並びにこれら標的領域全体の平均（皮質平均）の小脳に対する標準取り込み率の比（Standardized uptake values ratio：SUVR）を算出した。

＜安全性＞

(1)　有害事象

(2)　バイタルサイン

(3)　心電図

(4)　臨床検査値

統計手法：

人口統計学的項目及び認知機能尺度は、診断群：AD患者群（AD群）、MCI患者群（MCI群）及び認知機能が正常な被験者の群（CN群）ごとに記述統計量（平均値、標準偏差（SD）、最小値、最大値）の算出及び頻度集計を行うことで要約した。

画像は定量的及び定性的に評価した。

画像の定性的評価（Aβ陽性/Aβ陰性）

定性的評価のために、5名の読影者がそれぞれ盲検下でPET画像をAβ陽性又は陰性に分類した。5名の読影者の多数決評価に基づき、各診断群のAβ陽性判定の割合及びWilsonのスコア法による両側95%信頼区間を診断群別に算出した。さらに、Fisherの直接確率計算法により、Aβ陽性の割合の診断群間全体での比較、並びに対比較を実施した。

画像の定量的評価

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6つの皮質標的領域、並びに6領域全体の平均（皮質平均）のSUVRについて、記述統計量及び標準誤差と両側95%信頼区間を診断群別に算出した。さらに、各皮質領域及び皮質平均のSUVRの診断群間全体での比較については分散分析、対比較についてはt検定を実施した。

副次的パラメータ

5名の読影者による視覚的読影の結果について、各組み合わせにおける一致性を評価する

ためにκ統計量と両側95%信頼区間を求めた。さらに、5名の読影者による視覚的読影結果の全体での一致性を評価するために、Fleissの多評価者κ統計量と両側95%信頼区間を求めた。

5名の読影者による視覚的読影の結果と多数決による読影結果の一致性を評価するために、κ統計量と両側95%信頼区間を求めた。

部分集団

画像の定性的評価及び定量的評価について、年齢、ApoE及び性別の各分類に基づき、サブグループ解析を実施した。

治験薬投与後48時間以内に発現した有害事象について、有害事象の種類、発現被験者数及び発現率を診断群別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図については記述統計量を診断群別及び採血時期又は測定時期別に算出した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

被験者48名（AD群15名、MCI群15名、CN群18名）が試験に登録され、全員が試験を完了した。従って、48名全員を有効性及び安全性の解析対象集団とした。

治験実施計画書からの逸脱について、被験者の安全性及び有効性データに影響する逸脱はみられなかった。

＜有効性＞

Aβ陽性と判定された被験者の割合は、AD群、MCI群及びCN群でそれぞれ80.0%、33.3%及び16.7%であり、診断群間全体での比較では $p = 0.0008$、CN群とAD群との比較では $p = 0.0004$（Fisherの直接確率計算法）であった。

皮質標的領域別及び皮質標的領域全体において、SUVRの平均値はCN群に比べてAD群で高値であり、診断群間全体での比較におけるp値は0.05未満（分散分析）、CN群とAD群との比較におけるp値は0.01未満（t検定）であった。

5名の読影者による視覚的読影の結果について、各組み合わせのκ統計量は0.71～0.96、多評価者κ統計量は0.82であり、高い読影者間一致性が認められた。

被験者48名中17名（35.4%）がe4陽性であった（AD群10名、MCI群7名）。なおCN群にe4陽性の被験者は認められなかった。AD群では、e4陽性の10名中8名（80%）でAβも陽性であった。MCI群では、e4陽性の7名中3名（42.9%）でAβ陽性であった。

＜安全性＞

48名中6名（12.5%、内5名はCN群）で、治験薬投与後に発現した有害事象が少なくとも1件見られた。MCI群の1名では、治験薬投与後に発現した有害事象が2件確認された。AD群で有害事象が発現した被験者はいなかった。

2名以上で見られた有害事象は軽度の血圧上昇のみで、MCI群及びCN群でそれぞれ1名に認められた。本事象の治験薬との因果関係は否定された。

CN群で1名に発現した有害事象（倦怠感）について、治験薬との因果関係がありとされた。5名の被験者（MCI群1名、CN群4名）で発現した有害事象について、治験手順との因果関係がありとされた。CN群で治験手順と因果関係ありと判定された有害事象は、疲労、血管穿刺部位疼痛、霧視、悪心、おむつ皮膚炎、倦怠感及び頭痛であった。MCI群で治験手順と因果関係ありと判定された有害事象は、背部痛であった。

すべての有害事象は、軽度であった。

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。また、重篤な有害事象も発現しなかった。有害事象により治験を中止した被験者もいなかった。

認められた有害事象はすべて予想される範囲内であった。

臨床検査値、バイタルサインおよび心電図所見に著明な変化は認められなかった。

＜結論＞

皮質標的領域別及び皮質標的領域全体で、SUVRの平均値はCN群に比べてAD群で高値であった。定性的及び定量的な結果は、日本人被験者集団において、フロルベタピル（^{18}F）によるPET画像が有効であることを支持した。MCI群の33.3%、CN群の16.7%がAβ陽性であったのに対し、AD群では80%がAβ陽性であった。これらの結果は、以前のフロルベタピル（^{18}F）の試験結果、並びにMCI及びADの患者におけるアミロイド陽性率に関する現在の神経病理学の文献と概ね一致している。5名の読影者による視覚的読影の結果については、読影者間で高い一致性が認められた。

治験薬投与後に発現した有害事象の発現率は低く、またすべて軽度であり、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見で著明な変化は見られなかった。フロルベタピル（^{18}F）の投与及び関連する治験手順は、十分な忍容性が示された。

2.7.6.3 米国第Ⅱ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A05：A05試験）［評価資料］

.....添付資料5.3.5.1.2

治験の標題：

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投与後の陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）画像特性及び安全性の評価

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-A05

治験実施施設：

海外24施設

治験期間：

2008年6月12日～2008年12月11日

開発のフェーズ：

第Ⅱ相

目的：

(1) フロルベタピル（^{18}F）のPET画像の安全性データベースを拡大する。
(2) 以下のために、認知機能が正常な被験者のPET画像のデータベースを拡大する。
1) 陰性スキャンの定義の精緻化
2) 認知機能が正常な被験者のPET画像におけるアミロイドベータタンパク質（Aβ）陽性率を年齢の関数として測定する。
(3) 以下のために、AD患者におけるPET画像のデータベースを拡大する。
1) AD患者における陽性スキャンの定義の精緻化
2) AD患者のPET画像におけるAβ陽性率が、文献上の剖検データと同等であるかを評価する。
3) AD患者のPET画像におけるAβ領域分布パターンが、文献上の剖検データと同等であるかを評価する。
(4) 以下のために、MCI患者における撮像の結果を評価する。
1) MCI患者のPET画像におけるAβ陽性率はAD患者における陽性率と比較し、どの程度かを評価する。
2) MCI患者におけるサブセット（健忘型MCIと非健忘型MCIなど）によるPET画像特性及びAβ陽性率の違いを評価する。

試験デザイン：
多施設共同、非盲検、並行群間比較試験

被験者数：
登録被験者数：184名（AD患者45名、MCI患者60名、認知機能が正常な被験者79名）

対象：
AD患者、MCI患者及び認知機能が正常な被験者

主な選択基準：
＜AD患者＞
(1) 50歳以上で、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS/ADRDA）基準によりprobable ADと判断される患者
(2) スクリーニング検査時においてMMSEが10～24である軽度/中等度の認知症患者
(3) 少なくとも6ヵ月間、認知機能の低下が緩徐に発現し、進行が認められる患者
(4) 患者の認知状態に関する情報を提供することのできる介護者と同居しているか、定期的な訪問を受けている患者
(5) 試験実施前に、同意説明文書への同意能力を有する患者。患者が署名する能力のない場合、被験者本人から賛意の確認をした介護者が代諾する。

＜MCI患者＞
(1) 50歳以上の患者
(2) 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いる患者
(3) CDRが0.5の患者
(4) 過去に高い認知能力が実証された患者で、他覚的認知機能障害があるか又は辛うじて認知機能が正常な患者
(5) 認知機能障害の明らかな原因がない患者
(6) 一般的認知機能や機能的遂行力を十分維持し、スクリーニング来院時点でADの診断を下すことができない患者
(7) 本質的にADCS-ADLが正常な患者
(8) 認知症でない患者
(9) MMSEが24を超える患者
(10) 現在又は過去1年以内に認知機能障害の初期診断のために受診している患者
(11) 患者の認知状態に関する情報を提供することのできる介護者と同居しているか、定期的な訪問を受けている患者
(12) 試験実施前に同意説明文書への同意能力を有する患者。患者が署名する能力のない場合、

被験者本人から賛意の確認をした介護者が代諾する。

＜認知機能が正常な被験者＞

(1)　50歳以上の者

(2)　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な者

(3)　被験者の認知状態を証明できる人物と同居しているか、そのような人物がいる者

(4)　試験実施前に、同意説明文書に同意した者

主な除外基準：

(1)　1年以上前からMCIの診断を受けている患者

(2)　AD以外の神経変性疾患がある患者。これらの疾患には、パーキンソン病、ピック病、前頭側頭型認知症、ハンチントン舞踏病、ダウン症候群、クロイツフェルト-ヤコブ病、正常脳圧水頭症、進行性核上麻痺も含まれるが、これらに限定されない。

(3)　現在までに他の認知症/神経変性疾患と診断されている患者（例：パーキンソン病、レビー小体型認知症、レビー小体変異型ADなど）

(4)　過去又は現在、混合型認知症と診断された患者

(5)　以下に由来する認知機能障害を有する患者

- 急性の脳外傷又は外傷後の脳損傷、硬膜下血腫もしくは慢性外傷（ボクシングの後遺症など）に続発する損傷
- 原因を問わない低酸素脳傷害
- 葉酸、ビタミンB_{12}及びその他のビタミンB複合体の不足など、病歴によるビタミン欠乏状態（注：普段からビタミンB_{12}や葉酸を服用している被験者は必ずしも除外されるわけではない）
- 膿瘍、梅毒、髄膜炎、脳炎、またはAIDSを含む脳感染症
- 原発性又は転移性の脳新生物
- 重大な内分泌又は代謝の疾患（例：甲状腺や副甲状腺、脳下垂体の疾患、クッシング症候群、又は重篤な腎不全
- 精神遅滞

上に挙げた所見を現在有する、もしくは過去に有していた被験者を登録する前に、治験担当医師は、これらの所見が認知機能障害に寄与しているか否かを、治験依頼者と議論する。

(6)　NINCDS/ADRDA基準で定義される、臨床的に重大な梗塞又は多発脳梗塞性認知症の疑いのある患者。以下の患者も含まれる。

a.　被験者の知的機能評価を困難にさせるような身体的あるいは神経学的な欠陥をもたらす、重篤な脳血管疾患の既往歴

b.　多発性虚血性発作の神経学的検査における多巣性の徴候

c. MRI画像における下記の所見

・ 多巣性（2ヶ所以上）の梗塞、又は白質のラクナ梗塞
・ 単一の大梗塞、又は角回、視床、大脳基底部、後大脳動脈（PCA）あるいは前大脳動脈（ACA）の領域に、診療の一環として作られた梗塞
・ 広範囲にわたる脳室周囲白質の疾患。白質の希薄化（脳室周囲白質、低吸収）は多巣性梗塞と区別されるべきである。白質希薄化は健常人にもAD患者にも一般的に見られる。異常で広範囲に広がるのでなければ、白質の低下は除外基準には相当しない。

(7) AD患者の場合、スクリーニング時のMRI、コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）又は他のバイオマーカー検査によって、Probable AD 以外の認知症の所見が認められる患者。もしくは、認知機能が正常な者の場合、スクリーニング時のMRI、CT又は他のバイオマーカー検査によってAD病理学的所見が認められる者

(8) 現在、臨床的に重大な精神障害、特に大うつ病又は統合失調症に罹患していると判断された患者。向精神性の薬物療法が必要な行動障害を有する認知症の被験者は、討議後に治験依頼者の承認を得てからのみ登録される。治験担当医師と治験依頼者は、行動障害を有する被験者が撮像を終了できるか否かを、慎重に検討しなくてはならない。

(9) 小児期の熱性痙攣を除くてんかん又は痙攣の既往歴がある者。

(10) 臨床的に重大な肝、腎、肺、代謝又は内分泌の障害を有している患者

(11) 現在、臨床的に重大な心血管疾患がある患者。臨床的に重大な心血管疾患とは、以下のうち1つ以上に該当する。

・ 6ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
・ 不安定狭心症
・ 3ヵ月以内に薬剤の変更が必要となった冠動脈疾患
・ 非代償性うっ血性心不全
・ 重大な心不整脈又は伝導障害。特に、心房細動や心室細動又は失神、失神前状態もしくは精神状態のその他の変化を引き起こすもの。
・ 僧帽弁又は大動脈弁の高度な疾患
・ コントロール不良の高血圧
・ 先天性心疾患
・ 臨床的に重大な心電図異常。補正QT間隔が450 msecを超える場合も含むが、これに限定されない。

(12) 1年以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴がある又は過去に長期的な乱用歴がある者

(13) 後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染者もしくは肝炎ウイルス検査陽性歴がある者を含む臨床的に重大な感染症に罹患している患者

(14) 妊娠が可能な者のうち、以下のいずれかに該当する者

・ 外科的不妊治療を受けていない。

・ 性行為を控えない。
・ 適切な避妊方法を取らない。

(15) その他の理由で、治験担当医師により本試験に不適格と判断された者
(16) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の既往歴がある者
(17) 30日以内に他の治験薬の投与を受けている者。また、以前の治験薬最終投与から登録(スクリーニング評価の完了)までの期間が、以前投与を受けた治験薬の消失半減期の5倍以上でなければならない。アミロイド標的療法(例えば、免疫療法、セクレターゼ阻害剤など)を行う治験に参加したことのある被験者は、治験期間中にプラセボのみを投与されたことを実証できない限り、本試験に登録することができない。
(18) 現在、既往歴、医師の診察、心電図又は臨床検査により、臨床的に重大な以下の併存疾患が示唆される患者
・ 安全性上のリスクを引き起こす可能性がある。
・ 薬剤の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性がある。
・ 試験結果の解釈を困難にする可能性のある併存疾患がある。
(19) 本試験の撮像前7日以内に放射性医薬品を用いた撮像又は放射性医薬品を投与された患者

用法・用量:
投与量:370 MBq
投与方法:単回静脈内投与

治験方法:
本試験では、計184名(AD患者45名、MCI患者60名、認知機能が正常な被験者79名)を対象として、フロルベタピル(^{18}F)投与後のPET画像特性及び安全性を評価した。登録前のスクリーニング検査として、インフォームド・コンセント、人口統計学的評価、認知機能検査、安全性評価、磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Image : MRI)スキャンを行い、被験者としての適格性を判断した。スクリーニングでの認知機能検査/心理検査バッテリーには、臨床認知症評価法(Clinical Dementia Rate : CDR)、Mini-Mental State Examination(MMSE)、アルツハイマー病評価尺度(Alzheimer's Disease Assessment Scale : ADAS)、ウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ及びⅡ、数字/符号置き換え試験、言語流暢性検査(動物と野菜)、Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Inventory(ADCS-ADL)Scaleを含み、スクリーニング時にはGeriatric Depression Scale(GDS)を評価した。

試験に適格な被験者は後日再来院し、フロルベタピル(^{18}F)の単回静脈内投与を受けた。フロルベタピル(^{18}F)投与後約50分時点で、10分間の撮像を受けた。フロルベタピル(^{18}F)投与前、投与直後及び撮像終了時に、バイタルサイン及び心電図を測定した。また、投与前及び撮像終了時に採血及び採尿を行った。試験中は継続的に有害事象を観察した。何らかの有害事象が発現した被験者は、その事象が消失又は安定した後に退院した。被験者の健康状態と有

害事象の発現の有無を確認するため、被験者へのフォローアップの電話確認を撮像後約7(±1)日目に実施した。

本試験の検査・観察項目及び実施時期を表2.7.6.3-1に示す。

表 2.7.6.3-1　検査・観察項目及び実施時期（A05 試験）

Evaluations	Screening Visit (Day 0)	Imaging Visit (Day 1)						Follow-Up (Day7±1)
		Before Dosing	Dosing	Immediately After Dosing (0-1 minute)	Injection Circulation (0-50 minutes)	Continuous PET Imaging	End of Imaging	
Signed informed consent document	●							
Medical and Alzheimer's disease history	●							
Concomitant medications	●	●						
Physical and neurological examinations	●							
ECG	●	●		●			●	
Vital signs	●	●[a]		●			●[a]	
Height and weight	●	●						
Clinical laboratory tests	●	●[c]					●	
MMSE	●							
ADAS (11-item cognitive subscale)	●							
Psychometric battery[d]	●							
MRI	●							
Physician visit	●		●					
Florbetapir(^{18}F) administration			●					
PET Imaging[e]						Continuous 10-minute scan		
Discharge from study site (by physician)							●	
Follow-up phone call								●
Adverse event assessment	●	●	●	●	●	●	●	●

[a] Temperature was only required before imaging and again before discharge.

[b] Height was recorded at the screening visit only.

[c] Samples for before dosing clinical laboratory tests were drawn before injection.

[d] Psychometric battery included Clinical Dementia Rating, Wechsler Logical Memory I and II Story A (immediate and delayed paragraph recall), Digit-Symbol Substitution, Geriatric Depression Scale, Alzheimer's Disease Clinical Studies Consortium Activities of Daily Living scale, and Category Verbal Fluency (animals and vegetables; number generated in 60 seconds).

[e] Positron emission tomography imaging started approximately 50 minutes after injection of florbetapir(^{18}F).

評価項目：

＜有効性＞

(1) 臨床診断群による定量的評価及び定性的評価

(2) PET画像の評価

＜安全性＞

(1) 有害事象

(2) バイタルサイン

(3) 心電図

(4) 臨床検査値

統計手法：

人口統計学的特性及びベースライン特性における頻度集計並びに記述統計量（平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値）の算出は、安全性解析対象集団のすべての被験者について臨床診断群別に実施した。定量的評価は、皮質の平均SUVR（小脳に対する皮質標的6領域の平均）の記述統計量（平均値、SD、両側95%信頼区間、25%点、中央値、75%点、最小値、最大値）を臨床診断群別に算出した。臨床診断群の平均SUVRを比較するために対比を含めた分散分析を行った。また、皮質の平均SUVRと年齢、ApoE遺伝子型、及び認知機能検査との関連性を、相関係数の算出及びサブグループ解析により評価した。さらに、様々な認知機能検査を目的変数、皮質の平均SUVR、臨床診断群、年齢、ApoE遺伝子型及び教育を説明変数とした多変量解析（変数選択：ステップワイズ法）を臨床診断群別に行った。

3名の読影者の多数決による画像の定性的分類(Aß+ 又はAß-)を、年齢及びApoE遺伝子型の各分類に基づき頻度集計を実施した。また、各認知機能検査を目的変数、年齢、教育、ApoE4遺伝子の有無、及び画像の定性的分類を説明変数とした重回帰分析を実施した。さらに、3名の読影者により評価された半定量的スコア（0～4の5段階スコア）の中央値別に画像の定性的分類の頻度集計を実施し、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて半定量的スコアと定性的分類との関連性を評価した。アミロイド集積に関する半定量的スコアの中央値と認知機能検査スコアの相関を、Spearmanの順位相関係数により評価した。

曝露状況、治験薬投与後に発現した有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図を安全性の変数とした。被験薬投与時または投与後に生じた、又は強さ又は頻度において悪化した望ましくない体験や兆候、及び症状を治験薬投与後に発現した有害事象とした。臨床診断群別及び全体で、治験薬投与後に有害事象を発現した被験者数及び割合を示し、治験薬との因果関係、症状の強さ及び重症度についても要約した。臨床検査値については、臨床診断別に測定時期ごとに要約するとともに、シフトテーブルとして要約した。バイタルサイン及び心電図の結果はベースラインからの変化と併せて要約した。投与後に臨床的に重要と考えられる臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を有するすべての被験者の表及びリストを作成した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

本試験に登録された被験者184名（AD患者（AD群）45名、MCI患者（MCI群）60名、認知機能が正常な被験者（CN群）79名）にフロルベタピル（^{18}F）を投与した。全被験者を安全性解析対象集団に含めた。スキャナーに伴う技術的問題で撮像されなかった1名（422-102）は有効性解析対象集団から除いた。撮像完了後に追跡不能となった1名（132-102）を除き、すべての被験者が試験を完了した。

＜有効性＞

PET 画像の評価：

アミロイド集積に関する半定量的なスコアの中央値は、定量的な皮質の平均SUVRと高い相関が認められた。（相関係数=0.808、P < 0.0001）。定性的評価結果と半定量的評価結果及び定性的評価結果と皮質の平均SUVRについても高い相関関係が示された（一致率はそれぞれ100%及び91%）。

臨床診断群：

フロルベタピル（^{18}F）によるPET画像の皮質脳シグナルはAD群で最も高く、CN群で最も低かった。MCI群はその中間であった。定量的評価（SUVR）、半定量的評価（アミロイド集積に係るスコアの中央値）、定性的評価（Aß陽性またはAß陰性）にかかわらず、測定された臨床診断群全体での違いは統計学的に有意であった。AD群の75.6%、MCI群の38.3%及びCN群の14.1%がAβ陽性として評価された。Probable ADと臨床的に診断された被験者のうち、24.4%がPET画像の定性的評価においてAß陰性であった。

この結果は、臨床的にADと診断された患者の剖検から得た偽陽性率に関する文献報告に基づき予測されたAß陰性率と厳密に一致した[1-4]。同様に、MCI群の38.3%がPET画像からAß陽性と判断されたが、この結果はMCIの患者の33～62%がアミロイド病変を有するという剖検の報告と一致した[5, 6]。CN群の14.1%がAß陽性と判断された。

年齢：

CN群において、Aβ陽性の割合は年齢とともに上昇した（50～59歳、60～69歳、70～79歳及び80歳以上の被験者でそれぞれ5.3%、10.5%、15.0%及び25.0%）。この結果は、認知機能が正常な高齢者の剖検により報告されたアミロイド病変の有病率に一致した[3, 7]。

ApoE 遺伝子型：

ApoE2の被験者群では臨床診断群にかかわらず、ApoE4の被験者群よりも皮質の平均SUVRは有意に低く、またAβ陽性と診断された被験者はいなかった。ApoE3の被験者群は、ApoE4のAD群及びMCI群よりも皮質の平均SUVRは有意に低かった。さらに、ApoE4の被験者群はApoE3の被験者群よりもAβ陽性と診断された割合が高く、この差は特にAD群及びMCI群で大きかった。この結果は認知症とそうでない被験者の剖検結果に一致しており、ε4対立遺伝子がアミロイド集積の重要なリスク因子であること、ε4対立遺伝子を有する認知機能が正常な被験者は剖検においてアミロイドレベルが高い傾向にあること、さらにε2対立遺伝子を有する被験

者は認知症であるかにかかわらず､アミロイド斑が少ないかまたはゼロであることを示している。

認知機能検査：

定量的、半定量的、定性的評価にかかわらず、フロルベタピル（^{18}F）の高いPETシグナルのあった被験者は、低いシグナルの被験者より、GDSを除くすべての認知機能検査におけるスコアが低かった。認知機能の正常な被験者について、高いPETシグナルはウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ（即時パラグラフ再生）及びⅡ（遅延パラグラフ再生）、ADCS-ADL Scale及び11項目のアルツハイマー病評価尺度認知下位尺度（11-item Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale：ADAS-Cog-11）と関連した。この結果から、フロルベタピル（^{18}F）のPETシグナルにより評価されるアミロイド集積と認知機能の低下レベルは関連することが示された。

多変量解析（変数選択：ステップワイズ法）：

CN群で、高いPETシグナルはウェクスラー記憶検査の論理的記憶（即時パラグラフ再生）及び（遅延パラグラフ再生）、ADCS-ADL Scale及び11項目のアルツハイマー病評価尺度認知下位尺度（11-item Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale：ADAS-Cog-11）と関連した。CN群において、フロルベタピル（^{18}F）により定量的及び定性的に測定された有意なAβ集積の存在は、年齢及びApoE遺伝子型を含む他の変数よりも優れた認知機能の予測因子であり、SUVR又は定性的な評価のどちらかをモデルに加えたとき、年齢及びApoE遺伝子型は認知機能テストのスコアに対して統計学的に有意な予測因子とはならなかった。

＜安全性＞

安全性解析対象集団の被験者184名中17名（9.2%）で治験薬投与後に発現した有害事象が20件確認された。大多数の有害事象は軽度であり、フロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係が「ほとんどなし」とみなされた。

1名に重篤な有害事象（上肢骨折）が発現した。重症度は中等度であり、フロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係は「ほとんどなし」とみなされた。本試験において死亡は生じず、試験中止に至った有害事象はなかった。

すべての臨床診断群で､いくつかの血液学的検査値及び血清生化学検査値の変化量の平均値は統計学的に有意であったが、これらの変化は小さく、臨床的意義を有するとはみなされなかった。フロルベタピル（^{18}F）投与後に血液学的検査値及び血清生化学検査値に明らかなパターンの変化は認められなかった。臨床的に重要と考えられる血液学的検査値及び血清生化学検査値のほとんどは、投与前に臨床的に重要と考えられる異常値を有した被験者で認められた。認知機能が正常な被験者で発現した1件の白血球数増加（投与前：9.88×10^3 /μL、投与後：11.21×10^3 /μL）は治験担当医師によって有害事象として報告された。

いくつかのバイタルサイン及び心電図所見で統計学的に有意な平均値の変化が観察されたものの、これらの変化が臨床的意義を有するとはみなされなかった。被験者18名において収縮

期血圧の20 mmHg以上の増加が認められたが、1件の血圧上昇のみ治験担当医師によって有害事象として報告された（投与前：143/58 mmHg、投与直後：144/58 mmHg、投与70分後：151/66 mmHg）。これ以外に、有害事象として報告されたバイタルサインや心電図所見において臨床的に問題となる所見はなかった。

＜結論＞

本試験の結果からフロルベタピル（^{18}F）の静脈内投与は安全で十分な忍容性があり、フロルベタピル（^{18}F）は脳内Aβ凝集体のPET画像化バイオマーカーとして有効であることが明らかとなった。フロルベタピル（^{18}F）のPETシグナルは、脳内アミロイド病変のレベルに関連すると知られている因子（臨床診断、年齢、及びApoE遺伝子型）に応じて変化した。さらに、本試験から、認知機能が正常な高齢の被験者において、PETでの高い皮質シグナルは認知機能低下と相関することが示された。このことは、明らかに認知機能が正常な被験者であってもAβの過度の蓄積は病的な意義があるかもしれないことが示唆された。

2.7.6.4 米国第Ⅲ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A07：A07試験）［評価資料］

.....添付資料5.3.5.1.3

治験の標題：

陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）画像とアミロイドベータタンパク質（Aβ）病理との相関

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-A07

治験実施施設：

海外34施設（この内25施設は、少なくとも1名の被験者が組入れられた）

治験期間：

2009年2月24日～2010年3月19日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

PET画像を用いたAβ集積の測定値と剖検時に測定したAβ沈着の真のレベルとの相関について評価する。また、Aβ病理の欠如を正確に検出するPET画像の特異度についても検討する。本試験では、次の2つの仮説を評価する。

＜主要仮説1：相関解析＞

PET画像によるAβ集積の半定量的評価結果と剖検時に免疫染色を数値化（定量化）して評価した（以下、定量的免疫染色法という）皮質のAβ沈着との間に統計学的に有意な相関（$\rho>0$）がある。有意な相関を評価するため、Spearmanの順位相関係数（有意水準片側5%、$\rho> 0$）が用いられた。

＜主要仮説2：特異度解析＞

若年健常者におけるフロルベタピル-PET画像の特異度が90%以上である。（特異度コホートの被験者の90%以上でフロルベタピル-PET画像が陰性と判定される。n=40のときの95%信頼区間は80%から98%と算出される。）

試験デザイン：

多施設共同、非盲検試験

被験者数：

登録被験者数：226名（剖検コホート152名、特異度コホート74名）

対象：

主な選択基準：

＜剖検コホート＞

(1)　18歳以上の者

(2)　治験責任医師によって余命6ヵ月以内と診断されている患者（例えば終末期のうっ血性心不全や慢性閉塞性肺疾患、腎疾患、がんなど末期の臨床所見）、又は剖検を伴う加齢縦断研究に登録済みで治験依頼者の承認を得ている者

(3)　各被験者の評価に基づいて、治験責任医師が10分間の撮像に耐容できると判断した者

(4)　試験実施前に同意説明文書への同意能力を有し、登録される州及び死亡した州の法的要件に準じた献脳について同意している者

＜特異度コホート＞

(1)　認知機能が正常で神経学的に健康な18～40歳の者

(2)　以下のようなADに関する既知のリスクファクターがない者

- アポリポタンパク質E（Apolipoprotein E：ApoE）ε-4などのアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）に関する既知の遺伝的リスクファクターを有する。
- 第一度近親者に進行性認知症性疾患を有する。
- 認知機能低下の既往症がある。
- 神経性、神経変性又は精神医学的疾患の既往症がある。
- 頭部外傷の既往症がある。
- 磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image：MRI）スキャンで脳異常所見が認められる。

(3)　ウェクスラー記憶検査の論理的記憶Ⅰ及びⅡで年齢に適合した範囲の成績を示す者

(4)　10分間の撮像に耐容できる者

(5)　試験実施前に同意説明文書への同意能力を有する者

主な除外基準：

(1)　原発性脳腫瘍がある、脳転移が認められる又は中枢神経系リンパ腫がある患者

(2)　脳実質に大きな局所性構造欠損がある患者

(3)　積極的な生命維持療法（例えば人工呼吸器や高用量化学療法など）を受けている患者。ただし化学療法で低用量の維持療法を受けている、あるいは休薬期にあたる被験者については、治験依頼者であるAvid社との協議を経て登録の是非を決定する。

(4)　後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiencyvirus：HIV）感染者、肝炎ウイルス検査又はHIV検査陽性歴がある者もしくはクロイツフェルト･ヤコブ病と診断されたことがある患者

(5)　登録前30日以内に他の治験薬の投与を受けている又は登録前30日以内に他の医薬品の

臨床試験に参加した者

(6)　Aβ標的薬剤（抗Aβ免疫療法、セクレターゼ阻害剤）を用いた実験的試験に参加したことがある者

(7)　本試験の撮像前7日以内に放射性医薬品を用いた撮像又は放射性医薬品を投与された患者

(8)　妊娠可能で、妊娠中又は適切な避妊方法を取らない者

用法・用量：

投与量：370 MBq

投与方法：単回静脈内投与

治験方法：

本試験では、計226名（剖検コホート152名、特異度コホート74名）を対象として、フロルベタピル（^{18}F）投与後のPET画像を用いたAβ測定値及び剖検時の病理組織学的分析によって測定したAβレベルの相関を評価した。登録前のスクリーニング検査として、人口統計学的評価、既往歴、認知機能検査、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image：MRI）スキャン（登録前6ヶ月以内に脳のMRI又はCT撮像が実施されていない場合）、問診、安全性評価を行い被験者としての適格性を判断した。必要に応じ、剖検コホートの被験者からは献脳の同意を得た。

試験に適格な被験者にフロルベタピル（^{18}F）約370 MBq（10 mCi）相当量を単回静脈内投与した。

フロルベタピル (^{18}F) 投与後約50分時点で10分間の連続撮像を受けた。フロルベタピル (^{18}F) 投与前及び撮像終了時にバイタルサイン及び安全性に関する検査を行った。被験者へのフォローアップの電話を撮像後24～48時間に実施した。撮像時に有害事象を継続的に観察し、何らかの有害事象が発現した被験者は、その事象が消失又は安定した後に退院した。

剖検コホートに対して、種々の寿命末期及び晩年（加齢縦断研究）の集団から152名を登録し、撮像後1年以内に35名の剖検を行った。剖検を行った最初の6名をフロントランナーとし、試験方法を確定するために被験者のデータの中間解析を行った。フロントランナーのレビュー後は、治験実施計画書、Independent Review Charter又は神経病理学的解析計画書に大幅な変更はなかった。中間解析結果より剖検集団29名は本試験の主要仮説1を評価するに当たり十分であると判断された。3名の読影者がそれぞれPET画像を無作為盲検下で評価した。半定量的評価はAβへの集積を0～4の5段階で評価した。神経病理学的分析は、いかなる臨床情報、画像データ又は読影結果も知らされていない神経病理学者により行われた。PET画像の特異度を解析するために、追加的に特異度コホートとして若年健康被験者を登録した。独立した読影者3名を追加し、剖検コホートの半定量的評価によりAβ陽性（中央値が2、3又は4）と判定されたPET画像と対照PET画像を無作為に混合し、盲検下で読影して特異度を評価した。

本試験の検査・観察項目及び実施時期を表2.7.6.4-1に示す。

表 2.7.6.4-1　検査・観察項目及び実施時期（A07 試験）

Evaluations	Screening[a]	Pre-dose	Dose	Immediately After Dose Administration(0 to 1 minute)	Injection Circulation (0 to50 minutes)	Continuous PET Imaging (10 minutes)	End of Imaging	24 to 48 hours
Signed informed consent	●							
Medical and AD history	●							
Concomitant medication	●							
Physical and Neurologic Exam	●							
Vital signs	●	●[b]					●[b]	
Height[c] and weight	●	●						
Clinical Laboratory Tests / ApoE	●	●[d]					●	
Congnitive Assessment	●							
Physician visit	●		●					
Study Treatment Administrtation			●					
MRI[e]	●							
PET imaging[f]						Continuous 10-minute scan (50 minutes after dose injection)		
Discharge							●	
Follow-up Phone Call								●
Adverse Event Assessment	●	●	●	●	●	●	●	●

[a] For the autopsy cohort, all screening assessments could be completed on imaging day except for informed consent.

[b] Temperature was required prior to imaging and discharge.

[c] Height was recorded at the screening visit only.

[d] Pre-dose clinical laboratory tests were drawn prior to injection.

[e] MRI was required for subjects in the specificity cohort only. If MRI or diagnostic CT of the brain had been acquired in the previous 6 months it could be used for this study.

[f] PET imaging began 50 minutes after injection of the tracer.

評価項目：

＜有効性＞

画像評価

(1) 脳PET画像の半定量的及び定性的評価

(2) 脳PET画像の定量的評価

剖検

(1) 免疫組織化学染色（IHC）

(2) 修正Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)スコア

＜安全性＞

(1) 有害事象

(2) バイタルサイン

(3) 臨床検査値

統計手法：

相関係数の検定では片側、他の統計的仮説検定では両側の有意水準 $\alpha = 0.05$を設定した。統計解析にはSASシステムのバージョン9.0以上を使用した。データは記述統計学を用いて要約した。

主要相関解析及び副次解析ではSpearmanの順位相関係数を算出した。なお、相関係数の漸近的標準誤差及び95%信頼区間を算出する際はFisherのz変換を利用した。主要特異度解析では、フロルベタピル（^{18}F） PET撮像によるAβ陰性の被験者数とその割合及び95%信頼区間を求めた。探索的な有効性の解析も実施した。

すべての有害事象は、治験治療下で発現した有害事象のみを要約した。治験治療下で発現した有害事象はすべての被験者、剖検コホート及び非剖検の特異度コホートに分けて要約した。臨床検査値及びバイタルサイン測定値におけるベースラインからの変化は投与群内で解析した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

本試験に226名の被験者が組入れられた。その内訳は、剖検コホートが152名（AD患者56名、MCI患者25名、他の認知障害のある被験者21名及び認知機能が正常な被験者50名）、特異度コホートが74名（すべて認知機能が正常な被験者）であった。試験終了時、剖検コホートで110名の被験者が生存しており有効な画像が得られたが、37名の被験者は死亡した。死亡した37名中2名で家族により剖検に対する同意撤回があった。従って、35名で試験が完了し、有効性評価のために利用できるデータが得られた。剖検を行った最初の6名はフロントランナー解析に用い、残る29名を剖検コホートの主要な有効性解析集団とした。特異度コホートの74名中非ApoEε4保因者として識別された47名を主要特異度解析に含めた。フロルベタピル（^{18}F）を投

与された226名すべて、安全性の解析対象とした。

＜有効性＞

すべての利用可能な有効性の結果に対して、PET画像と病理との相関をSpearmanの順位相関係数を用いて評価した。Spearmanの相関係数ρを剖検における各テストとの相関係数として記載した。

主要相関解析：

独立した3名の読影者によって評価されたPET画像におけるアミロイドの半定量的スコアの中央値と、定量的免疫染色で評価された皮質のアミロイドのレベルとの間で、Spearmanの順位相関係数ρが0.78の統計学的に有意な相関が認められた（P＜0.0001、95%信頼区間：0.58～0.89）。

主要特異度解析：

特異度コホートにおいて、独立した3名の読影者の多数決による定性的視覚評価の結果、PET画像の特異度は100%であった（95%信頼区間：91%～100%）。

副次解析：

PET画像におけるアミロイドの6領域の半定量的スコアと定量的免疫染色で評価した領域の皮質アミロイドレベルとの間には、統計的に有意な関係が認められた。PET画像による6つの領域のスコア値と免疫染色の領域での値の相関係数は0.68～0.77であった（P＜0.0001、95%信頼区間：0.42～0.88）。

フロントランナーの被験者を含めた探索的解析：

PET画像の定量的SUVR値と定量的免疫染色で評価した皮質アミロイドとの間の相関係数は、0.76 (P＜0.0001, 95%信頼区間: 0.56 - 0.87)であった。

PET画像のアミロイドの半定量的スコアと盲検化での神経病理学者の診断による修正CERADスコアとの間の相関係数は、0.77 (P＜0.0001, 95%信頼区間: 0.59 - 0.89)であった。

PET画像のアミロイドの半定量的スコアと修正CERADスコアを用いた最も高い老人斑密度の半定量値との間の相関係数は、0.73 (P＜0.0001, 95%信頼区間: 0.52 - 0.85)であった。

PET画像の定量的SUVR値と修正CERADスコアを用いた最も高い老人斑密度の半定量値との間の相関係数は、0.74 (P＜0.0001, 95%信頼区間: 0.54 -0.86.)であった。

病理に関する2つの測定値、すなわち定量的免疫染色で評価された皮質のアミロイドのレベルと修正CERADスコアを用いた最も高い老人斑密度の半定量値との間の相関係数は、0.86 (P＜0.0001, 95%信頼区間: 0.75 - 0.93)であった。

PETに関する2つの測定値、すなわち半定量的スコアと定量的なSUVR値との間の相関係数は、0.85(P＜0.0001, 95%信頼区間: 0.72 - 0.92)であった。

フロントランナーの被験者の有無に係わらず、相関係数は大きく変わらなかった。

一致性の解析（剖検コホート、n=35）：

剖検を実施した被験者中19名は、ADのための神経病理学的基準（CERAD及びNIA-Reagan）に合致した。19名中18名は、PET画像が陽性（スコアの中央値が2以上）と判定され、また19名全員が定量的解析（皮質の平均SUVRが1.10以上）で陽性と判定された。その他の16名は、剖検でβアミロイド凝集のレベルが低く、ADのための病理基準（CERAD及びNIA-Reagan）に合致しなかった。この16名全員で、視覚的読影及び定量解析ともにフロルベタピル（^{18}F）-PETは陰性であった。剖検コホートの結果に基づくと、フロルベタピル（^{18}F）-PETの感度は、視覚的読影で95%（95%信頼区間：72～98 %）、定量解析で100%（95%信頼区間：79～100 %）であった。特異度は、視覚的読影及び定量解析ともに100%（95 %信頼区間：76～100 %）であった。剖検コホートでは、PET画像の視覚的評価は、35名中34名で剖検結果と一致し、正確度は97%（95%信頼区間：83～100 %）であった。

臨床診断との比較：

探索的に、臨床診断と最終的な剖検結果を比較した。認知症（AD又は他の認知症）と診断されている剖検コホートの被験者23名中3名（13%）は、臨床診断と剖検結果が一致しなかった。1名はprobable ADと診断されたが、剖検でADは否定された。2名の被験者は臨床診断で他の認知症疾患（1名はパーキンソン病に伴う認知症、もう1名はレビー小体認知症）と診断されたが、剖検でADと診断された。この3名のPET画像の盲検化読影の結果は、剖検の結果と一致した。

＜安全性＞

投与後48時間の観察期間中に剖検コホートの被験者1名で重篤な有害事象（呼吸不全）が発現し、死亡した。医師は、フロルベタピル（^{18}F）の投与に関連なしの事象と判断した。試験期間中、他の重篤な有害事象はなかった。

治験薬投与後に発現した有害事象のうち最も多かったのは頭痛で、5名（2.2%）に発現した（剖検コホートで3名（2.0%）、特異度コホートで2名（2.7%））。疲労及び不眠症が2名（剖検コホート1名、特異度コホート1名）で発現した。他の有害事象はいずれも2名以上に生じることはなく、コホート又はフロルベタピル（^{18}F）投与のいずれかに帰すことができる明確なパターンは明らかにならなかった。

t-検定から、いずれのコホートにおいても、種々の血液学的検査値、生化学検査値、尿検査値及びバイタルサイン測定値に統計学的に有意な平均値の変化が明らかになったが、これらの変化は小さく、臨床的意義があるとはみなされなかった。

本試験の一部の被験者に臨床的に重要と考えられる臨床検査値が認められた。これらの被験者では、一般的にベースライン値が正常値限界に近く、そのため、投与後の変化量は一般的に小さく、臨床的帰結はなく、症状や有害事象を生じることもなかった。

1名の被験者（217-004）で認められた尿色調の変化が治験薬投与後に発現した有害事象とし

て報告された。この被験者はフロルベタピル（^{18}F）投与後約28.5時間後に尿色調異常が認められ、翌日消失した。この事象はフロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係は「関係なし」とされた。

2名の被験者(066-019、522-004)で血圧上昇が治験薬投与後に発現した有害事象として報告された。1名は血圧が120/60 mmHgから160/100 mmHgに上昇し、もう1名は150/90 mmHgから160/120 mmHgまでの中等度の高血圧であった。いずれの事象も速やかに消失した。1名はフロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係は「おそらくあり」とされた。

＜結論＞

本試験の結果から、フロルベタピル（^{18}F）-PETがβアミロイド凝集体の存在及び密度を正確に検出できることが示された。視覚的な盲検下での読影評価及びコンピュータでのSUVR値ともにフロルベタピル（^{18}F）-PETとβアミロイドの病理組織学的な所見には、強い正の相関が認められた。フロルベタピル（^{18}F）-PETの盲検下での読影の特異度は100%であった。

本試験で主要エンドポイントのいずれも満たした。

(1) PET画像における視覚的な半定量的スコアと剖検での免疫染色によるアミロイドの測定結果との間には、有意な相関が認められた。

(2) 特異度コホートで求めた特異度は90%を超えていた。さらに、本試験では、定量的なSUVR値で陽性、すなわち異常とする閾値を1.10以上としたとき、病理的に重要なβアミロイドレベルを非常に正確に検出できることを示した。

フロルベタピル（^{18}F）は、本試験で高い忍容性が示された。1件の重篤な有害事象（死亡）が剖検コホートで観察期間中に発現したが、因果関係はなしとされた。剖検コホートにおける有害事象の発現率は、本試験で組入れた健康被験者と比較しても高くはなかった。35名の剖検コホートの被験者は、病理所見の多様性（凝集体なしから高密度まで）と関連して認知機能障害の程度が様々（正常な認知機能から高度の認知症まで）であり、そのためにフロルベタピル（^{18}F）-PETとβアミロイドの病理組織学的な値との相関は広いダイナミックレンジとなった。

2.7.6.5 米国第Ⅲ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A16：A16試験）［評価資料］

.....添付資料5.3.5.1.4

治験の標題：

A07試験で撮像された剖検コホートに対する追跡調査

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-A16

治験実施施設：

海外22施設

治験期間：

2009年2月24日～2011年3月18日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

PET画像によるAβ測定値と病理組織学的評価によるAβ測定値の関連性について評価する。A07試験での病理学的比較剖検標本を増やし、以下の2項目を評価する。

- PET画像による盲検下での定性的評価結果（Aβ陽性又はAβ陰性）と剖検により得られた盲検下での神経病理学的診断結果を比較し、PET画像の感度及び特異度を測定する。
- PET画像の独立した読影者による盲検下でのAβ集積の半定量的評価結果と定量的免疫染色法を用いた剖検標本の皮質のAβ沈着との相関を再評価する。

試験デザイン：

多施設共同、非盲検試験

被験者数：

解析被験者数：59名（A07試験35名、A16試験24名）

対象：

主な選択基準：

本試験の選択基準は下記のとおり。

(1) A07試験の選択基準を満たし、登録され、撮像を実施した被験者

(2) A07試験における同意説明文書に同意し、登録される州及び死亡した州の法的要件に準じた献脳について同意している被験者

(3) A16試験の参加に同意した被験者
(4) 剖検への同意について再確認された被験者
なお、除外基準は設けなかった。
また、以下の被験者を本試験から脱落した被験者とした。
(1) 同意を取り下げた被験者
(2) 治験担当医師又は治験依頼者により本試験に不適格と判断された被験者

主な除外基準:
なし

用法・用量:
投与量:370 MBq
投与方法:単回静脈内投与

治験方法:
本試験では、A07試験で登録された剖検コホートについて、A07試験終了後12ヵ月にわたり追跡調査を行った。

A07試験及びA16試験の治験実施計画書に従い剖検を実施した検体を本試験の解析に用いた。剖検結果が得られた全59名のPET画像について、盲検下で5名の読影者がそれぞれAβ陽性又はAβ陰性かを判定し(定性的評価)、^{18}F-AV-45-A16 PET Image Independent Review Charterに基づいて主要解析(感度及び特異度の算出)を行った。

さらに、^{18}F-AV-45-A07 PET Image Independent Review Charterに基づいて収集したPET画像を、半定量的評価(盲検下で3名の読影者がそれぞれAβ集積を0～4の5段階で評価)及び定量的評価[標準取り込み率の比(Standardized uptake values ratio:SUVR)]により分析した。本試験で剖検が行われた被験者から採取した皮質及び小脳部の選択領域の神経病理学的検体を^{18}F-AV-45-A16 Neuropathology Analysis Protocolに記載された標準的手法により評価した。

盲検下で神経病理学者が、modified Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)基準に基づいて老人斑密度の分類及び神経病理学的診断を行った。

別の神経病理学者が選択した皮質及び小脳の組織の標本スライドについて定量的免疫染色によりAβの割合を求めた。

評価項目:
＜有効性＞
画像評価
(1) 脳PET画像の定性的評価
(2) 脳PET画像の半定量的評価
(3) 脳PET画像の定量的評価

剖検

(1) 免疫組織化学染色（IHC）

(2) Modified Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)スコア

統計手法：

相関解析の検定ではすべて有意水準片側 $\alpha = 0.05$を設定した。診断の統計指標（感度、特異度）については両側95%信頼区間を算出した。統計解析にはSASシステムのバージョン9.0以上を使用した。データは、記述統計量を用いて要約した。定性的なPET画像読影の性能評価では、リファレンススタンダードとして神経病理所見を用いた。追加解析として、脳全体及び脳領域におけるPET画像スコアと神経病理的測定値との関係を、Spearmanの順位相関係数で評価した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

^{18}F-AV-45-A07試験終了時、35名の被験者を剖検の有効性解析対象集団とした。また有効な画像データがある108名の被験者が生存しており、^{18}F-AV-45-A16の追跡試験に組入れた。^{18}F-AV-45-A16試験終了時、79名の被験者が生存していたが、29名の被験者が死亡した。29名中5名で剖検に対する同意撤回があったため、24名を有効性解析対象集団に追加した。最終的には、59名の被験者が脳の剖検の神経病理検査を終了した。59名全員で有効な画像があり、フロルベタピル（^{18}F）-PETスキャンの24ヶ月以内に剖検が行われた。29名が臨床的にADと診断され、13名が臨床的に他のタイプの認知機能障害と診断され、12名が認知機能障害又は認知症の既往歴がなく、5名が臨床的にMCIと診断された。この59名を主要解析集団とした。59名中46名では有効な画像があり、フロルベタピル（^{18}F）-PETスキャンの12ヶ月以内に剖検が行われており、これらを副次解析集団とした。他の13名は、画像と剖検との間に平均16ヶ月の期間があった。

＜有効性＞

主要解析：

5名の読影者によるprobable/definite AD検出のフロルベタピル（^{18}F）-PETの感度、特異度及び正確度は次のとおりであった。

感度：92%（95%信頼区間：78～98 %）

特異度：100%（95%信頼区間：80～100 %）

正確度：95%（95%信頼区間：85～99%）

皮質全体のアミロイドの蓄積に関するフロルベタピル（^{18}F）-PETの視覚的半定量値と免疫染色によるアミロイドの蓄積には、有意な正の相関関係があった（Spearman's ρ値 0.76; 95%信頼区間: 0.62～0.85, $P < 0.0001$）。

副次解析：

副次解析は、フロルベタピル（^{18}F）-PETスキャンの12ヶ月以内に剖検を実施した46名の被験者で行った。5名の読影者によるβアミロイド検出に係る感度、特異度及び正確度は次のとおりであった。

感度：96%（95%信頼区間：80～100%）

特異度：100%（95%信頼区間：78～100%）

正確度：98%（95%信頼区間：87～100%）

PETスキャンと剖検との期間が短いほど感度が高くなったことに関して、PETスキャンと死亡との期間が12ヶ月を超えると脳内のβアミロイドの蓄積が進行することが影響しているのかもしれない。

探索的解析：

読影者間信頼性：定性的（2値）読影を用いた読影者間の一致性の解析では、Fleissのκ統計量は0.75となった。個々の読影者の結果と多数決の読影の結果が異なったのは、すべての画像読影の僅か6%のみであった。

SUVRを用いた診断一致性：

SUVR解析を用いたprobable/definite ADの神経病理の決定に関する診断能は次のとおりであった。

感度：97%（95%信頼区間：85～100%）

特異度：100%（95%信頼区間：80～100%）

相関解析：

Spearmanの順位相関を用い、フロルベタピル（^{18}F）-PETによる皮質のシグナルの値とβアミロイドの病理組織学的な値の相関関係を検討した。Spearmanのρは、剖検における各テストとの相関係数として報告した。脳の6領域（前帯状、前頭皮質、頭頂葉皮質、後帯状、楔前部及び側頭皮質）に対するフロルベタピル（^{18}F）-PETスキャンの盲検下での視覚的読影における中央値と各領域に対する定量的な免疫染色によって評価したβアミロイド密度との関係は、統計的に有意であり、Spearmanのρは0.65を超えた（各領域で$P < 0.0001$)。

臨床的な病理との比較：

探索的に、臨床診断結果を最終的な剖検での診断結果と比較した。生前、認知症（AD又は他の認知症）と診断された剖検コホートの被験者42名中、生前probable ADの診断であった1名の被験者は、剖検でAD陰性であった。また生前ADではなかった8名の被験者は、剖検で神経病理学的にはADの所見を有すると診断された。さらに、登録時、臨床的に正常な認知機能であるとされた剖検コホートの被験者12名中1名で、剖検でdefinite ADと診断された。フロルベタピル（^{18}F）-PETの盲検下での読影結果は、臨床と剖検との間で不一致があった被験者すべてにおいて、剖検の診断と一致した。

被験者におけるβアミロイドの範囲と分布：

本剖検試験の集団で観察されたβアミロイドの組織は、老人斑がないものから多いものまであり、免疫染色では0～14 %のβアミロイドであった。CERAD診断では、30名（51%）が神経病理学的にdefinite AD、9名（15%）がprobable AD、5名（8%）がpossible AD、15名（25%）がno ADに分類された。本試験で見られた老人斑の病理（及び関連するCERAD診断）の範囲及び分布は、文献でMCI及びADの集団で報告されているアミロイドの病理の範囲及び分布と同様であった[5)]。さらに、免疫染色で測定したアミロイドの病理のレベルは、認知症の集団で文献に報告されたものと同等であった[8)]。

＜安全性＞

本試験では安全性の評価は行わなかった。フロルベタピル（^{18}F）投与後48時間までの有害事象は、^{18}F-AV-45-A07試験で報告した。臨床検査値及びバイタルサインの測定が、フロルベタピル（^{18}F）の投与前後で行われた。これら安全性の結果は、^{18}F-AV-45-A07試験の総括報告書に要約した。

＜結論＞

主要解析からの結果は、事前に規定していた試験目的を達成した。剖検でprobable/definite ADの病理を検出する多数決での視覚的読影スコアの感度（92%、95%信頼区間：78～98%）及び特異度（100%、95%信頼区間：80～100%）は、目標値である80%を超えた。さらに、皮質全体のアミロイドの蓄積に関するフロルベタピル（^{18}F）-PETの視覚的半定量値と免疫染色によるアミロイドの蓄積には、有意な正の相関関係があった（Spearman's ρ値 0.76; 95% 信頼区間: 0.62～0.85, P < 0.0001）。副次的エンドポイントでは、スキャンの1年以内で死亡した被験者の集団で、フロルベタピル（^{18}F）-PETの感度及び正確度がより高くなった。Fleissのκ統計量から、定性解析における5名の盲検下読影者間の一致性は非常に高かった。本試験で得られたβアミロイド老人斑の病理組織学的な結果の範囲及び分布は、臨床的にMCI又はADと診断された患者の神経病理学の文献報告と類似していた。従って、認知機能が低下した一般集団において予想されるβアミロイド斑レベルの範囲及び分布を表していることが明らかになった。

2.7.6.6 米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A01：A01試験）［参考資料］

.....添付資料5.3.3.1.2

治験の標題：

アルツハイマー病（Alzheimer’s Disease：AD）患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45のアミロイドベータタンパク質（Aβ）結合特性、薬物動態（pharmacokinetics：PK）及び安全性の予備的評価

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-A01

治験実施施設：

海外3施設

治験期間：

2007年6月19日～2008年1月14日

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

(1) AD患者及び認知機能が正常な被験者の両者で、フロルベタピル（^{18}F）の脳内への取り込み及び分布を比較し評価する。
(2) AD患者及び認知機能が正常な被験者におけるフロルベタピル（^{18}F）のPKの予備的評価を行う。
(3) AD患者及び認知機能が正常な被験者におけるフロルベタピル（^{18}F）の安全性の予備的評価を行う。
(4) 認知機能が正常な被験者におけるフロルベタピル（^{18}F）の線量測定に関する予備的評価を行う。

試験デザイン：

多施設共同、非盲検試験

被験者数（計画時及び解析時）：

計画被験者数：30名（AD患者15名、認知機能が正常な被験者15名）
登録被験者数：32名（AD患者16名、認知機能が正常な被験者16名）

対象：

AD患者及び認知機能が正常な被験者

主な選択基準：

＜AD患者＞

(1)　50歳超でNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS/ADRDA）基準によりprobable ADと判断される患者

(2)　スクリーニング時においてMini-Mental State Examination（MMSE）が10～24である軽度/中等度の認知症患者

(3)　少なくとも6ヵ月間、認知機能の低下が緩徐に発現し、進行が認められる患者

(4)　患者の認知状態に関する情報を提供することのできる介護者と同居しているか、定期的な訪問を受けている患者

(5)　試験登録前に、同意説明文書への同意能力を有する患者。患者が署名する能力のない場合、被験者本人から賛意の確認をした介護者が代諾する。

＜認知機能が正常な被験者＞

(1)　神経心理学的テスト及び既往による重大な認知機能障害の所見のない50歳超の健康な者

(2)　MMSEが29以上の者

(3)　同意説明文書に同意した者

主な除外基準：

(1)　AD以外の神経変性疾患がある患者。これらの疾患には、パーキンソン病、ピック病、前頭側頭型認知症、ハンチントン舞踏病、ダウン症候群、クロイツフェルト-ヤコブ病、正常脳圧水頭症、進行性核上麻痺も含まれるが、これらに限定されない。

(2)　以下に由来する認知機能障害を有する患者

- 急性の脳外傷又は外傷後の脳損傷、硬膜下血腫もしくは慢性外傷（ボクシングの後遺症など）に続発する損傷
- 原因を問わない低酸素脳傷害
- 葉酸、ビタミンB_{12}及びその他のビタミンB複合体の不足などのビタミン欠乏状態（注：普段からビタミンB_{12}や葉酸を服用している被験者は必ずしも除外されるわけではない）
- 膿瘍、梅毒、髄膜炎、脳炎、またはAIDSを含む脳感染症
- 原発性又は転移性の脳新生物
- 重大な内分泌又は代謝の疾患（例：甲状腺や副甲状腺、脳下垂体の疾患、クッシング症候群、又は重篤な腎不全
- 精神遅滞

上に挙げた所見を現在有する、もしくは過去に有していた被験者を登録する前に、治験担当医師は、これらの所見が認知機能障害に寄与しているか否かを、治験依頼者と議論する。

(3)　NINCDS基準で定義される臨床的に重大な梗塞又は多発性脳梗塞性認知症の疑いがある患者。以下の患者も含まれる。

a.　被験者の知的機能評価を困難にさせるような身体的あるいは神経学的な欠陥をもたらす、重篤な脳血管疾患の既往歴

b.　多発性虚血性発作の神経学的検査における多巣性の徴候

c.　MRI画像における下記の所見

・ 多巣性（2ヶ所以上）の梗塞、又は白質のラクナ梗塞

・ 単一の大梗塞、又は角回、視床、大脳基底部、後大脳動脈（PCA）あるいは前大脳動脈（ACA）の領域に、診療の一環として作られた梗塞

・ 広範囲にわたる脳室周囲白質の疾患。白質の希薄化（脳室周囲白質、低吸収）は多巣性梗塞と区別されるべきである。白質希薄化は健常人にもAD患者にも一般的に見られる。異常で広範囲に広がるのでなければ、白質の低下は除外基準には相当しない。

(4)　AD患者の場合、スクリーニング時のMRI又は他のバイオマーカー検査によって、probable AD以外の認知症の所見が認められる患者。もしくは、認知機能が正常な者の場合、スクリーニング時のMRI又は他のバイオマーカー検査によってAD病理学的所見が認められる患者

(5)　現在、臨床的に重大な精神障害、特に大うつ病又は統合失調症に罹患していると判断された患者。向精神性の薬物療法が必要な行動障害を有する認知症の被験者は、討議後に治験依頼者の承認を得てからのみ登録される。治験担当医師と治験依頼者は、行動障害を有する被験者が撮像を終了できるか否かを、慎重に検討しなくてはならない。

(6)　小児期の熱性痙攣を除くてんかん又は痙攣の既往歴がある者

(7)　臨床的に重大な肝、腎、肺、代謝又は内分泌の障害を有している患者

(8)　現在、臨床的に重大な心血管疾患がある患者。臨床的に重大な心血管疾患とは通常、以下のうち1つ以上に該当する。

・ 6ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞

・ 不安定狭心症

・ 3ヵ月以内に薬剤の変更が必要となった冠動脈疾患

・ 非代償性うっ血性心不全

・ 重大な心不整脈又は伝導障害。特に、心房細動や心室細動又は失神、失神前状態もしくは精神状態のその他の変化を引き起こすもの。

・ 僧帽弁又は大動脈弁の高度な疾患

・ コントロール不良の高血圧

・ 先天性心疾患

・ 臨床的に重大な心電図異常。補正QT間隔が450 msecを超える場合も含むが、これに限定されない。

(9) 1年以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴がある又は過去に長期的な乱用歴がある者

(10) 後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human ImmunodeficiencyVirus：HIV）感染者もしくはB型、C型肝炎ウイルス、HIV-1又はHIV-2検査陽性歴がある者を含む臨床的に重大な感染症に罹患している患者

(11) 妊娠中又は授乳中の者。又は、妊娠が可能な女性のうち、以下のいずれかに該当する者

・ 外科的不妊治療を受けていない。
・ 性行為を控えない。
・ 適切な避妊方法を取らない。

(12) その他の理由で、治験担当医師により本試験に不適格と判断された者

(13) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の既往歴がある者

(14) 30日以内に他の治験薬の投与を受けている又は30日以内に他の医薬品の臨床試験に参加した者。また、以前の治験薬最終投与から本試験への登録（スクリーニング評価の完了）までの期間が、以前の治験薬の消失半減期の5倍以上でなければならない。アミロイド標的療法（例えば、免疫療法、セクレターゼ阻害剤など）を行う治験に参加したことのある被験者は、治験期間中にプラセボのみを投与されたことを実証できない限り、本試験に登録することができない。

(15) 現在、既往歴、医師の診察、心電図又は臨床検査により臨床的に重大な以下の併存疾患が示唆される患者

・ 安全性上のリスクを引き起こす可能性がある。
・ 薬剤の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性がある。
・ 試験結果の解釈を困難にする可能性のある併存疾患がある。

用法・用量：

投与量：370 MBq

投与方法：単回静脈内投与

治験方法：

本試験では、計32名（AD患者16名、認知機能が正常な被験者16名）を対象として、フロルベタピル（^{18}F）の脳への取り込みと分布、PK、代謝、線量測定及び安全性を評価した。

登録前のスクリーニング検査として、人口統計学的評価、認知機能検査、安全性評価、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image：MRI）スキャンを行い、被験者としての適格性を判断した。

試験登録後、再来院した被験者に対し、バイタルサイン及び心電図を測定し、採血した。両被験者群に静脈内カテーテルを留置し、単回静脈内投与を行った。フロルベタピル（^{18}F）投

与後、直ちに撮像した。

認知機能が正常な被験者4名で全身スキャンを実施し、分布及び予備的線量測定値を得た。20分間の脳撮影及び15～25分間の全身撮影を行い、再度40～55分間の脳撮影を行った（合計90分）。スキャナーの外で20分間休憩した後、120分時点で20分間の脳撮影を再開し、休憩時間を挟み、更に15～25分間の全身撮影及び20分間の脳撮影を行った。約200分で観察期間を終了した。

その他の被験者は、90分間連続的に脳撮影を行った後、スキャナーの外で30分間休憩した。120分時点で20分間の脳撮影を再開し、スキャナーの外で約40分間休憩した後、180分時点で20分間の脳撮影を再開した。

治験実施計画書では、撮像の後半で重要な情報が得られなかった場合には撮像時間を短縮してもよいと定められていたため、最初にフロルベタピル（^{18}F）の投与を受けた3名の被験者以降、120分時点及び180分時点のスキャンは実施されなかった。PK及び代謝の評価を行うため、複数の時点で、被験者5名から動脈血又は静脈血の採血並びに採尿を行った。フロルベタピル（^{18}F）投与前、投与直後（0分）、投与後90分及び観察期間終了時（投与後約200分）にバイタルサイン及び心電図の測定を行った。試験中は継続的に有害事象及び重篤な有害事象を観察した。何らかの有害事象が発現した被験者は、その事象が消失又は安定した後に退院した。

本試験の検査・観察項目及び実施時期を表2.7.6.6-1に示す。

表 2.7.6.6-1　検査・観察項目及び実施時期（A01 試験）

Evaluations	Screening	-10	-5	Dose	+0	2	3	4	5	7.5	10	15	20	30	35	45	60	90	120	130	140	165	180	190	200[a]
		----------Minutes After florbetapir(^{18}F) 5 Dose Administration----------																							
Signed Informed Consent	●																								
Medical and AD history	●																								
Concomitant Medication	●																								
Physical and Neurologic Exam	●																								
AEs and SAEs	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Resting 12-Lead ECG	●	●	●		●													●							●
Vital signs	●		●		●													●							●
Clinical Laboratory Tests	●		●																						●
MMSE	●																								
ADAS-cog	●																								
Psychometric Battery	●																								
MRI and Facemask	●																								
Physician Visit	●			●																					●
Florbetapir(^{18}F) Administration				●																					
Venous Blood for Radioactivity Analysis					●[b]				●[b]		●[c]	●[b]		●[c]			●[b]	●[c]		●[b]				●[b]	
Arterial Blood for Radioactivity Analysis					●[d]		●[b]	●[b]	●[b]	●[b]	●[c]	●[b]	●[b]	●[c]		●[b]	●[b]	●[c]		●[b]				●[b]	
Urine for Metabolite Analysis																		●		●				●	
Group A PET Imaging					Brain ES 0 to 20										Brain ES 35 to 90				Brain ES 120-140				Brain ES 180-200		
Group A Biodistribution													Body ES 20-35									Body ES 165-180			
Group B PET Imaging					Brain ES 0-90														Brain ES 120-140				Brain ES 180-200		
Discharge																									●

[a] End of study (defined as approximately 200 minutes after florbetapir(^{18}F) was administered, PET scanning was completed, vital signs were obtained, ECG was performed, and a urine sample was collected for metabolite analysis).
[b] A 1-mL sample was used to count total radioactivity, with the parent-to-metabolite ratio determined from TLC.
[c] A 2-mL sample was used to determine the parent-to-metabolite ratio via HPLC and TLC.
[d] One (1)-mL samples were collected continuously (approximately 10 seconds each) during the first 2-minute postinjection. The final 2-minute postinjection, 2-mL sample in this series allowed for parallel HPLC/TLC analyses.

評価項目：

(1)　有効性

1)　陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）画像の定性的評価

2)　PET画像の定量的評価

(2)　クリアランス、代謝及び排泄

(3)　安全性

1)　有害事象

2)　放射線量測定

3)　バイタルサイン

4)　心電図

5)　臨床検査値

統計手法：

記述統計量を用いて、AD患者及び認知機能が正常な被験者の人口統計学的項目及び認知機能尺度を要約した。安全性項目には生体内分布、有害事象数、臨床検査値、バイタルサイン、心電図を含めた。必要に応じて、基準値との比較を行った。記述統計量は異なるグループ間の変化を検出するために用いた。有害事象については、発現した被験者の数及び割合を要約した。有害事象の要約のため、フロルベタピル（^{18}F）の投与3日以内に生じたと自発的に報告があったものだけをまとめた。重篤な有害事象は、フロルベタピル（^{18}F）の投与30日以内に生じたと自発的に報告があったものをまとめた。

前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回、楔前部及び後頭皮質の7つの皮質標的VOI、また同様に皮質平均（7領域の平均として算出）のSUVを評価した。さらに、小脳及び半卵円中心に対するSUVの比（SUVR）を計算した。これらのデータは、AD患者及び健康で高齢な被験者で、各撮像時間ごとに要約するとともに、時間放射能の傾向を検討するために30～90分間を5, 10, 15分に区切って要約した。平均値、標準偏差、中央値、最小・最大値は項目ごとに計算し提示した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

認知機能が正常な被験者16名、及びAD患者16名が試験に適格とされ、フロルベタピル（^{18}F）の投与とPETイメージングを受けた。MMSEの平均は認知機能が正常な被験者において29.8、AD患者において19.3であった。全被験者を安全性解析対象集団に含めた。技術的な問題のため、認知機能が正常な被験者1名、AD患者5名の画像データを有効性解析対象から除外した。したがって、認知機能が正常な被験者15名及びAD患者11名の適切な画像データを有効性の解析に使用した。

＜有効性＞

認知機能が正常な被験者16名及びAD患者16名がフロルベタピル（^{18}F）を投与された。AD患者1名（023-006）は、スキャナー内に入り5分後に同意を撤回したため、評価可能な画像データは得られなかった。被験者5名で画像化における技術的な問題が生じた。5件の技術的な問題のうち4件はAD患者（023-002, 023-008, 026-006, 026-011）で発生し、撮像中に過剰に動いたために適切な減衰補正及び定量化が困難となった。残り1名（012-001）は認知機能が正常な被験者で、全身生体内分布を予定されていた最初の被験者であった。スキャナー操作上の問題から適切な減衰補正とデータの再構築が困難となり、評価可能な画像が得られなかった。したがって、認知機能が正常な被験者15名及びAD患者11名の画像データを評価可能とした。

AD患者において、投与50分以内に前頭皮質、側頭皮質、及び楔前部領域（アミロイド沈着が高いと予測される領域）にフロルベタピル（^{18}F）の集積が見られた。一方、認知機能が正常な被験者ではこれらの領域でのトレーサー集積はわずかであった。この時点でAD患者及び認知機能が正常な被験者ともに、フロルベタピル（^{18}F）は小脳（アミロイドプラークがないと知られる領域）からほぼ消失していた。この相違は、小脳に対する皮質領域のSUVRから明らかである。フロルベタピル（^{18}F）投与後50～60分の皮質の平均SUVRの平均値（標準偏差（SD））は、AD患者で1.665 (0.175)、認知機能が正常な被験者で1.246 (0.177)であった。

＜クリアランス、代謝、排泄＞

フロルベタピル（^{18}F）の血漿クリアランスは、10 mCi（370 MBq）投与後、さまざまな時点で静脈（被験者3名）または動脈（被験者2名）から1 mLのサンプルを採取することで評価した。血漿分画0.2 mLの総放射能をガンマカウンタで計測し、減衰補正後、時間に対する計測値をプロットした。放射性の血漿サンプルの高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を実施した。総放射能は血漿中から速やかに消失し、投与10分以内に80%減少した。血漿放射能は非代謝型のフロルベタピル（^{18}F）及びその代謝物に由来しており、非代謝型は時間とともに減少し、3種類の代謝物を生成した。

被験者2名（012-004, 012-005）の動脈血サンプルについて、フロルベタピル（^{18}F）の代謝物を明らかにするため、さらなる解析を実施した。クロマトグラフィー解析により、フロルベタピル（^{18}F）は血中から速やかに代謝され消失することが明らかになった。非代謝型のフロルベタピル（^{18}F）に加えて、脱メチル体である^{18}F-AV-160、^{18}F-AV-160のN-アセチル体である^{18}F-AV-267、及び^{18}F極性代謝物がみられた。観察された代謝物のうち^{18}F-AV-160及び^{18}F-AV-267は前臨床試験で明らかにされていた。^{18}F代謝物は同定されていなかったが、フロルベタピル（^{18}F）のポリエチレングリコール鎖の切断により生成されたと考えられる。この極性代謝物は速やかに消失し、尿中に排泄される放射能の大部分を占めると思われる。

＜安全性＞

重篤な有害事象は発現しなかった。2名の被験者に治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。被験者023-001に発現した軽度の頭痛について、治験担当医師は治験薬と「おそらく

関連あり」と判断した。被験者026-001にスキャナー内で発現した中等度の閉所恐怖症について、治験担当医師は治験薬との因果関係を「ほとんどなし」と判断した。試験中止に至った有害事象は発現しなかった。AD患者1名023-006において、治験薬投与およそ5分後、PET撮像開始時に同意の撤回がされたが、治験担当医師により有害事象として記録されなかった。

試験中、バイタルサインまたは心電図において臨床的に意義のある一貫した変化はみられなかった。対照群においてベースラインから90分時点までにおいて収縮期血圧が6.0 (9.79) mmHg増加したが、同群の投与後0分または最終時点において有意な変化はなかった。また、どの時点においてもAD患者群における収縮期血圧の有意な変化はみられなかった。Bazett法またはFridericia法により算出したQTcについて、試験中どの時点においてもベースラインから60 msec以上増加した被験者はいなかった。QTc値は試験中どの時点でも500 msecを超えることはなかった。ベースラインからの増加の平均値は、どの時点においても10 msecを超えなかった。最大血漿濃度（投与直後）時または最終時点において、統計学的または臨床的に意味のあるQTcの変化はなかった。しかしながら、小さいが統計学的に有意なQTcの増加（Bazett法4.2 msec, Fridericia法 5.8 msec）が投与90分後に認められた。

臨床検査値に変化のあった被験者2名は、臨床的に重要と考えられる基準値に該当した。被験者012-006は試験終了時点のヘモグロビンが11.4 g/dLであり、ベースライン時の12.7 g/dLから低下した（ヘマトクリットはベースライン及び試験終了時点で36%）。被験者012-021は試験終了時点の尿比重が1.005であり、ベースライン時の1.025から低下した。どちらの測定値もかろうじて臨床的に重要と考えられる閾値は超えておらず、治験担当医師はどちらも臨床的に重要ではないと判断した。

対照群及びAD患者群において統計学的に有意な変化はなかったが、臨床検査値においていくつか統計学的に有意な変化がみられた。AD患者群における血清グルコースの増加（投与前103.1 mg/dL、投与後130.6 mg/dL）が最も大きな変化で（P = 0.0271）、投与後採血前の食事が原因であると考えられる。同群の投与後における、それ以外の統計学的有意な変化の多くは（赤血球指数及び電解液における小さな変化）、グルコースの増加に起因しうるものであった。さらに、投与後採血前に水を飲むよう促した被験者（排尿促進のため）において、尿pH、尿比重、血中尿素窒素、及び血清尿酸の小さいが有意な変化がみられた。これらすべての変化は、水分補給の増加に関連していると思われる。また、AD患者群のみアルカリフォスファターゼ（投与前76.6 U/L、投与後77.6 U/L、P = 0.0373）、対照群のみ白血球百分率（約2%の好中球減少）において、ごくわずかだが有意な変化がみられた。どちらも臨床的に重要と考えられる変化ではなく、臨床検査値の正常範囲外とはみなされなかった。

＜放射線線量測定＞

グループAの被験者（012-004, 012-012, 012-019）において実施された線量評価は、マウスにおける体内分布による推定値と一致した。ヒト実効線量は370 MBq (10 mCi)で、約0.013 mSv/MBq、または4.81 mSv (481 mrem)であった。ヒト実効線量当量（EDE）は370 MBq (10 mCi)につき、約0.019 mSv/MBq、または6.9 mSv (0.69 rem)であった。

＜結論＞

有効性評価に基づき、AD患者の皮質では認知機能が正常な被験者の脳領域よりも時間経過とともにフロルベタピル（^{18}F）が高く取り込まれることが示された。AD患者の楔前部では、認知機能が正常な被験者と比較して最も大きく増加した。フロルベタピル（^{18}F）に関して、忍容性は良好であり、高い安全性が示された。

2.7.6.7　米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A02：A02試験）［参考資料］

.....添付資料5.3.3.1.3

治験の標題：

AV-45投与後の陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）による全身生体内分布

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-A02

治験実施施設：

海外単施設

治験期間：

2007年10月31日～2008年1月4日

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

健康被験者を対象に、Aβを標的とする放射性医薬品フロルベタピル（^{18}F）の全身放射線量を測定する。

試験デザイン：

単施設、非盲検試験

被験者数：

計画被験者数：10名

登録被験者数：9名

対象：

健康被験者

主な選択基準：

(1)　18～85歳の健康な者

(2)　同意説明文書に同意した者

(3)　最長1時間、静止してイメージングテーブルに横臥することができる者

主な除外基準：

(1)　1年以内に研究目的で放射線に被ばくした［PET、単光子放出コンピュータ断層撮影（Single Photon Emission Computed Tomography：SPECT）又はCTスキャン］者

(2)　閉所恐怖症又はその他の理由によりイメージング手順に耐えられない者

(3)　正しい線量測定の評価が妨げられる病状又は手術歴がある（例、肝疾患、結腸切除術など）者

(4)　現在、臨床的に重大な心血管疾患がある患者。臨床的に重大な心血管疾患とは通常、以下のうち1つ以上に該当する。

- 6ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
- 不安定狭心症
- 3ヵ月以内に薬剤の変更が必要となった冠動脈疾患
- 非代償性うっ血性心不全
- 重大な心不整脈又は伝導障害。特に、心房細動や心室細動又は失神、失神前状態もしくは精神状態のその他の変化を引き起こすもの。
- 僧帽弁又は大動脈弁の高度な疾患
- コントロール不良の高血圧
- 先天性心疾患
- 臨床的に重大な心電図異常。補正QT間隔が450 msecを超える場合も含むが、これに限定されない。

(5)　現在、既往歴、医師の診察、心電図又は臨床検査により、臨床的に重大な以下の疾患が示唆される患者

- 安全性上のリスクを引き起こす可能性がある。
- 薬剤の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性がある。
- 試験結果の解釈を困難にする可能性のある疾患がある。

(6)　1年以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴がある又は過去に長期的な乱用歴がある者

(7)　てんかん又は痙攣の既往歴がある者

(8)　後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染者もしくはB型、C型肝炎ウイルス、HIV-1又はHIV-2検査陽性歴がある者を含む臨床的に重大な感染症に罹患している患者

(9)　妊娠中又は授乳中の者。又は閉経期から2年以上経過しており、以下のいずれかに該当する者

- 外科的不妊治療を受けていない。
- 適切な避妊方法を取らない。

(10)　高度の薬物アレルギー又は過敏症の既往歴がある者

(11)　30日以内に他の治験薬の投与を受けている又は他の医薬品の臨床試験に参加した者。ま

た、以前の治験薬最終投与から登録（スクリーニング評価の完了）までの期間が、以前投与を受けた治験薬の消失半減期の5倍以上でなければならない。

（12）　その他の理由で、治験担当医師により本試験に不適格と判断された者

用法・用量：

投与量：370 MBq

投与方法：単回静脈内投与

治験方法：

本試験では、健康被験者9名を対象として、フロルベタピル（^{18}F）投与後のPET画像による全身生体内分布を評価した。

0日目にスクリーニング検査を行い、インフォームド・コンセント、人口統計学的情報、既往歴、併用薬、身体及び神経学的検査、臨床検査並びに安全性評価（心電図、バイタルサイン及び医師の診察）を行った。試験に適格な被験者は、フロルベタピル（^{18}F）の静脈内投与のための静脈内カテーテル留置後、コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）による全身透過スキャンを行った。スキャン後、フロルベタピル（^{18}F）の単回静脈内投与を行い、その後生理食塩水でフラッシュした。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し、身体における放射能分布のPET画像を得た。試験の開始時と終了時に心電図及びバイタルサインを測定した。撮像中は継続的に有害事象を観察した。

本試験の検査・観察項目及び実施時期を表2.7.6.7-1に示す。

表 2.7.6.7-1　検査・観察項目及び実施時期（A02 試験）

	Day 0	Imaging Day 1											
		Pre-Dose			----------Minutes Post Injection----------								
Evaluations	Screen	-10	-5	Dose	0-20	20-40	40-60	70-100	120-140	180-200	240-260	360-380	380
Signed Informed Consent	●												
Medical History	●												
Adverse Events	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Concomitant medication	●												
Physical / Neurologic Exam	●												
Resting 12-Lead ECG	●	●	●										●
Vital signs	●		●										●
Clinical Laboratory Tests	●												
Physician visit	●		●										●
Florbetapir(^{18}F) Administrtation				●									
PET imaging					●	●	●	●	●	●	●	●	
Urine Collection					Collect urine								
Discharge													●

評価項目：

＜有効性＞

(1) フロルベタピル（^{18}F）を用いたPET画像による全身生体内分布

＜安全性＞

(1) 有害事象

(2) バイタルサイン

(3) 心電図

(4) 臨床検査値

統計手法：

被験者の内訳、人口統計、基本特性は記述統計量を用いて要約した。全身PETスキャンはフロルベタピル（^{18}F）を投与したすべての被験者から得られた。全身像は標準アルゴリズムを用いて再構成した。関心領域（ROI）は、画像上で十分な放射能が明瞭に見られる器官の外縁の内側にマニュアルで描画した。ROIから得た時間放射能曲線を残留時間関数にフィッティングさせ、標準方法による被ばく線量評価の計算に用いるために残留時間関数を積分した。被ばく線量の推定値は記述統計量を用いて要約した。安全性評価は治験薬を投与された被験者すべてを対象とした。曝露の程度、治験薬投与後に発現した有害事象、バイタルサイン及び心電図の結果は記述統計量を用いて要約した。

要約－結論：

＜被ばく線量＞

被ばく線量は9名の被験者間でおおむね一致した。大半の臓器の被ばく線量は0.005～0.03 mSv/MBqであったが、肝臓、胆嚢壁、小腸及び上部大腸壁の被ばく線量は0.06～0.14 mSv/MBqであった。実効線量は0.019 ± 0.004 mSv/MBqであった。投与後90分の排尿膀胱モデルでは線量測定の有意な変化はみられなかった。

＜安全性＞

試験中、被験者5名に9件の治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。治験薬投与後に発現した有害事象のうち最も多かったのは筋骨格痛であり3名（33.3%）で発現した。有害事象はいずれも軽度または中等度であり、フロルベタピル（^{18}F）との因果関係は「関連なし」とみなされた。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。バイタルサイン及び心電図の結果においてベースラインからの顕著な変化は観察されなかった。

＜結論＞

健康被験者を対象にフロルベタピル（^{18}F）の安全性及び被ばく線量を評価した。370 MBq

（10 mCi）を静脈内単回投与したときのフロルベタピル（^{18}F）は安全で、良好な忍容性を示した。本試験で観察された最大の被ばく線量は胆嚢壁の0.14 mSv/MBqであった。実効線量は0.019 ± 0.004 mSv/MBqであった（370 MBqの投与で約7 mSv）。投与後90分の排尿膀胱モデルでは線量測定の有意な変化はみられなかった。

2.7.6.8　米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A03：A03試験）［参考資料］

.....添付資料5.3.4.1.1

治験の標題：

アルツハイマー病（Alzheimer’s disease：AD）患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたアミロイドベータタンパク質（Aβ）の撮像に用いるAV-45の111 MBq（3 mCi）及び370 MBq（10 mCi）投与後の陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）画像特性及び安全性の評価

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-A03

治験実施施設：

海外3施設

治験期間：

2008年3月17日～2008年8月1日

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

(1)　AD患者及び認知機能が正常な被験者の両者でフロルベタピル（^{18}F）の2つの用量［111 MBq（3 mCi）及び370 MBq（10 mCi）］を比較し、適切な用量を確認する。

(2)　フロルベタピル（^{18}F）のPK及び代謝を評価するための追加データを得る。

(3)　AD患者及び認知機能が正常な被験者において、フロルベタピル（^{18}F）の安全性の追加情報を入手する。

試験デザイン：

多施設共同、非盲検、並行群間比較試験

被験者数：

計画被験者数：16名（AD患者8名、認知機能が正常な被験者8名）

登録被験者数：20名（AD患者9名、認知機能が正常な被験者11名）

対象：

AD患者及び認知機能が正常な被験者

主な選択基準：

＜AD患者＞

(1)　50歳超でNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS/ADRDA）基準によりprobable ADと判断される患者

(2)　スクリーニング検査時においてMini-Mental State Examination（MMSE）が10～24である軽度/中等度の認知症患者

(3)　少なくとも6ヵ月間、認知機能の低下が緩徐に発現し、進行が認められる患者

(4)　患者の認知状態に関する情報を提供することのできる介護者と同居しているか、定期的な訪問を受けている患者

(5)　試験実施前に、同意説明文書への同意能力を有する患者。患者が署名する能力のない場合は、被験者本人から賛意の確認をした介護者が代諾する。

＜認知機能が正常な被験者＞

(1)　神経心理学的テスト及び既往による重大な認知機能障害の所見のない35歳以上55歳以下の健康な者

(2)　MMSEが29以上の者

(3)　試験実施前に、同意説明文書への同意能力を有する者

主な除外基準：

(1)　AD以外の神経変性疾患がある患者。これらの疾患には、パーキンソン病、ピック病、前頭側頭型認知症、ハンチントン舞踏病、ダウン症候群、クロイツフェルト-ヤコブ病、正常脳圧水頭症、進行性核上麻痺も含まれるが、これらに限定されない

(2)　現在までに、他の認知症/神経変性疾患と診断されている患者（例：パーキンソン病、レビー小体型認知症、レビー小体変異型ADなど）

(3)　混合型認知症と診断された患者

(4)　以下に由来する認知機能障害を有する患者

- 急性の脳外傷又は外傷後の脳損傷、硬膜下血腫もしくは慢性外傷（ボクシングの後遺症など）に続発する損傷
- 原因を問わない低酸素脳障害
- 葉酸、ビタミンB_{12}及びその他のビタミンB複合体の不足など、病歴によるビタミン欠乏状態（注：普段からビタミンB_{12}や葉酸を服用している被験者は必ずしも除外されるわけではない）
- 膿瘍、梅毒、髄膜炎、脳炎、またはAIDSを含む脳感染症
- 原発性又は転移性の脳新生物
- 重大な内分泌又は代謝の疾患（例：甲状腺や副甲状腺、脳下垂体の疾患、クッシング症候群、又は重篤な腎不全

・ 精神遅滞

上に挙げた所見を現在有する、もしくは過去に有していた被験者を登録する前に、治験担当医師は、これらの所見が認知機能障害に寄与しているか否かを、治験依頼者と議論する。

(5) NINCDSによって定義される、臨床的に重大な梗塞又は多発性脳梗塞性認知症の疑いがある患者。以下の患者も含まれる。

a. 被験者の知的機能評価を困難にさせるような身体的あるいは神経学的な欠陥をもたらす、重篤な脳血管疾患の既往歴

b. 多発性虚血性発作の神経学的検査における多巣性の徴候

c. MRI画像における下記の所見

・ 多巣性（2ヶ所以上）の梗塞、又は白質のラクナ梗塞

・ 単一の大梗塞、又は角回、視床、大脳基底部、後大脳動脈（PCA）あるいは前大脳動脈（ACA）の領域に、診療の一環として作られた梗塞

・ 広範囲にわたる脳室周囲白質の疾患。白質の希薄化（脳室周囲白質、低吸収）は多巣性梗塞と区別されるべきである。白質希薄化は健常人にもAD患者にも一般的に見られる。異常で広範囲に広がるのでなければ、白質の低下は除外基準には相当しない。

(6) AD患者の場合、スクリーニング時のMRI、コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）又は他のバイオマーカー検査によって、probable AD以外の認知症の所見が認められる患者。もしくは、認知機能が正常な者の場合、スクリーニング時のMRI、CT又は他のバイオマーカー検査によってAD病理学的所見が認められる者

(7) 現在、臨床的に重大な精神障害、特に大うつ病又は統合失調症に罹患していると判断された患者。向精神性の薬物療法が必要な行動障害を有する認知症の被験者は、討議後に治験依頼者の承認を得てからのみ登録される。治験担当医師と治験依頼者は、行動障害を有する被験者が撮像を終了できるか否かを、慎重に検討しなくてはならない。

(8) 小児期の熱性痙攣を除くてんかん又は痙攣の既往歴がある者

(9) 臨床的に重大な肝、腎、肺、代謝又は内分泌の障害を有している患者

(10) 現在、臨床的に重大な心血管疾患がある患者。臨床的に重大な心血管疾患とは、通常、以下のうち1つ以上に該当する。

・ 登録前6ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞

・ 不安定狭心症

・ 登録前3ヵ月以内に薬剤の変更が必要となった冠動脈疾患

・ 非代償性うっ血性心不全

・ 重大な心不整脈又は伝導障害。特に、心房細動や心室細動又は失神、失神前状態もしくは精神状態のその他の変化を引き起こすもの。

・ 僧帽弁又は動脈弁の高度な疾患

・ コントロール不良の高血圧

・ 先天性心疾患
・ 臨床的に重大な心電図異常。補正QT間隔が450 msecを超える場合も含むが、これに限定されない。

（11） 登録前1年以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴がある又は過去に長期的な乱用歴がある者
（12） QT延長を起こすと考えられている薬剤を服用している患者
（13） 後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染者もしくはB型、C型肝炎ウイルス又はHIV検査陽性歴がある者を含む臨床的に重大な感染症に罹患している患者
（14） 妊娠中又は授乳中の者。又は、妊娠が可能な女性のうち、以下のいずれかに該当する者
・ 外科的不妊治療を受けていない。
・ 性行為を控えない。
・ 適切な避妊方法を取らない。
（15） その他の理由で、治験担当医師により本試験に不適格と判断された者
（16） 高度の薬物アレルギー又は過敏症の既往歴がある者
（17） 登録前30日以内に他の治験薬の投与を受けている又は登録前30日以内に他の医薬品の臨床試験に参加した者。また、以前の治験薬最終投与から登録（スクリーニング評価の完了）までの期間が、以前投与を受けた治験薬の消失半減期の5倍以上でなければならない。アミロイド標的療法（例えば、免疫療法、セクレターゼ阻害剤など）を行う治験に参加したことのある被験者は、治験期間中にプラセボのみを投与されたことを実証できない限り、本試験に登録することができない。
（18） 現在、既往歴、医師の診察、心電図又は臨床検査により臨床的に重大な以下の併存疾患が示唆される患者
・ 安全性上のリスクを引き起こす可能性がある。
・ 薬剤の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性がある。
・ 治験結果の解釈を困難にする可能性のある併存疾患がある。
（19） 本試験の撮像前7日以内に放射性医薬品を用いた撮像又は放射性医薬品を投与された患者
（20） BMIが19未満又は32超の者

用法・用量：
投与量：370 MBq
投与方法：単回静脈内投与

治験方法：
本試験では、計20名（AD患者9名、認知機能が正常な被験者11名）を対象として、適切なフロルベタピル（^{18}F）の用量を確認するため、2つの用量［111 MBq（3 mCi）及び370 MBq（10

mCi）］を比較し、各投与群におけるフロルベタピル（^{18}F）の脳への取り込みと分布を評価した。

登録前のスクリーニング検査として、人口統計学的評価、認知機能検査、肥満度指数（body mass index：BMI）、安全性評価、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image：MRI）スキャンを行い、被験者としての適格性を判断した。

試験に適格な被験者はスクリーニング検査後、再来院しバイタルサイン及び心電図を測定し、採血した。111 MBq（3 mCi）投与群の9名（AD患者5名、認知機能が正常な被験者4名）及び370 MBq（10 mCi）投与群の11名（AD患者4名、認知機能が正常な被験者7名）に単回静脈内投与を行った。フロルベタピル（^{18}F）を投与後、直ちに90分間連続して撮像した。

フロルベタピル（^{18}F）の投与前、直後（1分以内）、90分後、120分後（試験終了時点）にバイタルサイン及び心電図を測定した。試験中は継続的に有害事象及び重篤な有害事象を観察した。何らかの有害事象が発現した被験者は、その事象が消失又は安定した後に退院した。被験者へのフォローアップの電話を撮像後約7日目に実施し、被験者の健康状態と有害事象の発現の有無を確認した。

本試験の検査・観察項目及び実施時期を表2.7.6.8-1に示す。

表 2.7.6.8-1　検査・観察項目及び実施時期（A03 試験）

Evaluations	Screening	Pre-dose	Dose	Immediately After Dose Administration	Continuous PET Imaging (0-90 min)	Post Imaging (～90min)	120 min	Day 7
Signed Informaed Consent	●							
Medical and AD History	●							
Concomitant Medication	●							
Physical and Neurologic Exam	●							
Adverse Events and Serious Adverse Events	●	●	●	●	●	●	●	●
Resting 12-Lead ECG	●	●●●		●●●		●●●	●●●	
Vital Signs[a]	●	●		●		●	●	
Clinical Laboratory Tests[b]	●	●					●	
MMSE	●							
ADAS-cog	●							
Psychometric Battery	●							
MRI	●							
Physician Visit	●		●				●	
Florbetapir(^{18}F) Administration			●					
Blood for Metabolite Analysis[c]				●	●	●		
Urine for Metabolite Analysis[d]						●	●	
PET Imaging					Continuous 90 min scan			
Discharge							●	
Follow-up Phone Call								●

[a] Vital signs could be taken in parallel with the third pre-dose ECG of florbetapir(^{18}F).

[b] Samples for pre-dose clinical laboratory tests were drawn before injection of florbetapir(^{18}F).

[c] In a subset of subjects, blood samples were taken approximately 0, 20, 45, and 90 minutes post-injection in order to evaluate the pharmacokinetics and metabolism of florbetapir(^{18}F).

[d] In a subset of subjects, urine samples were collected, subjects were encouraged to void at 90 minutes and 120 minutes post-injection. Urine samples were counted for total radioactivity at the site and then sent to Avid for metabolite analysis.

評価項目：

(1) 有効性の評価項目
  1) PET画像の定性的評価
  2) PET画像の定量的評価
(2) クリアランス、代謝及び排泄
(3) 安全性の評価項目
  1) 有害事象
  2) バイタルサイン
  3) 心電図
  4) 臨床検査値

統計手法：

記述統計量を用いて、AD患者及び認知機能が正常な被験者の人口統計学的項目及び認知機能尺度を要約した。安全性項目には有害事象数、臨床検査値、バイタルサイン、心電図を含めた。有害事象については、発現した被験者の数及び割合で要約した。有害事象の要約のために、フロルベタピル（^{18}F）の投与7日以内に生じたと自発的に報告があったものだけをまとめた。重篤な有害事象は、フロルベタピル（^{18}F）の投与30日以内に生じたと自発的に報告があったものをまとめた。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図は記述統計量を用いて要約した。試験最終時点の結果は対応のあるt検定を用いてベースラインと比較した。

画質については、試験を完了したすべての被験者を対象として、有資格の放射線科医または核医学医が盲検下で評価を行った。各領域における時間放射能曲線及びSUV/SUVRは、各群及び各用量における投与後時間の関数として、記述統計量を用いて要約した。t検定を用いて、投与後50～60分におけるAD患者及び認知機能が正常な被験者の局所SUVRを比較した。2つの用量の比較では、平均値、領域内及び領域間の分散、並びに時点についても考慮した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

被験者20名が本試験に登録された。このうち9名（AD患者5名、認知機能が正常な被験者4名）に111 MBq (3mCi)、11名（AD患者4名、認知機能が正常な被験者7名）に370 MBq (10 mCi)のフロルベタピル（^{18}F）を投与し、PETによる撮像を行った。370 MBqを投与したAD患者1名（322-003）はすべての時点で計画された撮像を完了しなかった。この被験者の使用可能なデータはすべて評価に含めた。AD患者の平均年齢（370 MBq投与群：76.8歳、111 MBq投与群：74.8歳）は、認知機能が正常な被験者の平均年齢（370 MBq投与群：45.0歳、111 MBq投与群：48歳）よりも高かった。AD患者のうち370 MBq及び111 MBq投与群、または認知機能が正常な被験者のうち370 MBq及び111 MBq投与群の間で人口統計学的に有意差はみられなかった。AD症状の発現からの期間は370 MBq投与群（25ヶ月）に比べて111 MBq投与群（44ヶ月）の方がより長かった。

＜有効性＞

適切なPET画像の得られた全被験者20名を有効性解析集団に含めた。皮質脳領域におけるSUV及びSUVRは、認知機能が正常な被験者よりもAD患者の方が高かった。AD患者及び認知機能が正常な被験者の相違点は、いずれの投与量（111 MBq及び370 MBq）でも同じであった。AD患者群のいずれの投与量においても、時間放射能曲線は皮質領域と小脳（または半卵円中心）の投与後15分あたり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みられなかった。AD患者及び認知機能が正常な被験者におけるどの投与群でも、ウォッシュアウトにより投与後30分付近で漸近線に近づき、投与後30～80分ではほとんど変化しなかった。

投与後40～70分の間に数値的な最適条件が観察されたが、AD患者及び認知機能が正常な被験者におけるどの投与群でも、投与後30～90分の間に得られた画像からのSUVRに臨床的に有意な相違はなかった。全体的に、視覚的評価におけるPET画像の画質は111 MBqよりも370 MBq投与群の方がやや良好であった。すべての画像は「評価可能」と判断されたが、111 MBq投与群の9名中7名（80%）、370 MBq投与群の11名中11名（100%）がPET画像の画質に関する5段階評価（5=優良、1=不良）で3以上と判定された。画質の相違はアミロイド集積の高低を識別するのに影響を与えなかった。前頭皮質、側頭皮質及び楔前部の局所評価により、AD患者においてアミロイド集積レベルが高いと判定されたのは、111 MBq投与群で60～100%、370 MBq投与群で50～100%であった。一方、認知機能が正常な被験者においてアミロイド集積レベルが低いまたはなしと判定されたのは、111 MBq投与群で75～100%、370 MBq投与群で71～100%であった。

全体的に、PET画像におけるSUVRの定量的評価は111 MBq投与群と370 MBq投与群とで類似していた。小脳に対する皮質領域の平均SUVRは認知機能が正常な被験者よりもAD患者の方が一貫して高く、111 MBq投与群と370 MBq投与群における平均SUVRはほぼ同等であった。AD患者における皮質平均（前頭皮質、側頭皮質、楔前部、前帯状領域、後帯状領域及び頭頂領域）の平均SUVRは、111 MBq投与群及び370 MBq投与群でそれぞれ1.78 ± 0.22、1.66 ± 0.29であった。認知機能が正常な被験者では、平均SUVRは111 MBq投与群及び370 MBq投与群でそれぞれ0.97 ± 0.05、0.99 ± 0.09であった。111 MBq投与群及び370 MBq投与群で有意差はなかった。

＜クリアランス、代謝、及び排泄＞

本試験に登録された被験者9名のフロルベタピル（^{18}F）の薬物動態及び代謝を評価した。血中^{18}Fの総放射能の測定及び高圧液体クロマトグラフィー（放射能検出）による血漿の解析により、フロルベタピル（^{18}F）は静脈投与後に速やかに血中から消失することが示された。血中における初期クリアランス半減期は投与20分までに放射能の95%が消失したことから約1分であり、後期クリアランス半減期は^{18}Fのわずかな割合（約5%）から20～90分であった。

認知機能が正常な被験者及びAD患者において血液中の薬物動態に有意差はみられなかった。投与20分後までに^{18}Fの約5%が血中に残留しており、そのほとんどはフロルベタピル（^{18}F）の

代謝物であった。投与5分後におけるそれぞれの代謝物の濃度は、投与した^{18}F放射能と比較して低かった（< 2%）。投与20分後における主要な血中残留放射性標識化合物は^{18}F極性代謝物（投与した放射能の約1.5%）、フロルベタピル（^{18}F）（1.2%）及びフロルベタピル（^{18}F）の脱メチル体である^{18}F-AV-160（約1.0%）であった。循環血液中の^{18}F代謝物は低濃度であり、PET画像に及ぼす代謝物の影響は無視できると考えられた。

本試験ではフロルベタピル（^{18}F）投与30～90分後の脳のSUVRは非常に安定しており、この期間中の脳の撮像に対する代謝物の影響はないと考えられた。尿中の放射能はすべてフロルベタピル（^{18}F）の極性代謝物であった。本試験の結果は、フロルベタピル（^{18}F）が循環血液中から速やかに消失し、投与10分後には循環血液中の代謝物が少量になることを示したA01試験で得られたPK結果と一致していた。

＜安全性＞

死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至る有害事象の報告はなかった。370 MBq投与群の認知機能が正常な被験者2名において治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。被験者124-004は投与時に軽度の注射部位刺激感を発現した。本事象は投与中止後にすぐに消失し、フロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。被験者124-008は投与の約4時間後に軽度の下痢及び嘔吐を発現した。これらの事象はフロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係は「ほとんどなし」と判断され、発現から1日以内で回復した。

血液学的、血液生化学的及び尿検査パラメータに散発的な変化がみられたが、明らかな傾向は認められなかった。投与前後でいくつかの異常な変化がみられた。これらは、111 MBq投与群のAD患者1名（226-012）におけるヘマトクリット値、370 MBq投与群のAD患者1名（226-004）におけるヘモグロビン値、370 MBq投与群の認知機能が正常な被験者1名（124-015）における尿比重であった。しかし、いずれも基準をわずかに超えた値であり、臨床的に問題であるとみなされなかった。

370 MBq投与群において、投与後90分（被験者が撮像手順を終えた直後）に平均拡張期血圧の統計学的に有意な増加がみられたが、投与後120分では増加はみられなかった。収縮期血圧、心拍数、及び呼吸数を含める他のバイタルサインにおいては、111 MBqまたは370 MBq投与群ともに有意な変化はなかった。370 MBq投与群のAD患者1名（322-003）の収縮期血圧が、フロルベタピル（^{18}F）投与後90分に臨床的に重要と考えられる値を示した。投与前の血圧測定は実施されていなかった。収縮期血圧は投与直後が154 mmHg、90分後では186 mmHgであった。120分時点でバイタルサインの測定は実施されなかった。被験者の拡張期血圧（86～88 mmHg）又は脈拍数（53～59回/分）には臨床的に重要な変化はみられなかった。この被験者の撮像中に停電が起こり、この停電によるストレスのため、収縮期血圧が上昇した可能性が考えられた。被験者のスクリーニング時の血圧及び脈拍数は正常範囲内で、120/70 mmHg及び55回/分であった。

統計学的に有意と考えられるBazett法の補正QT間隔（QT interval using Bazett's correction : QTcB）変化量の平均値が、フロルベタピル（^{18}F）投与後90分に、370 MBq投与群のAD患者（6.0

ms）及び認知機能が正常な被験者（8.1 ms）で認められた。しかし、投与直後及び120分時点では、同群のQTcBには統計学的に有意と考えられる変化はみられなかった。フロルベタピル（^{18}F）投与後における他の心電図パラメータの平均値には有意な変化はみられなかった。認知機能が正常な被験者1名（124-015）のみで30 msecを超える変化があった。本事象は、投与後120分のみでQTcBがベースライン390.0 msecから425.0 msecまで増加した。投与直後に変化はみられなかったことから、この所見のフロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係はおそらく関連なしと判断された。Fridericia法の補正QT間隔（QT interval using Fridericia's correction：QTcF）の投与後120分でのベースラインからの変化は24.0 msであった。収縮期血圧（114～124 mmHg）、拡張期血圧（60～70 mmHg）又は脈拍数（53～63回/分）には臨床的に重要な変化はみられなかった。

試験中、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に変動がみられたが、治験担当医師はこれらの変化を安全性上の問題があるとみなさなかった。

＜結論＞

SUVRの定量的評価において、111 MBq（3 mCi）投与群と370 MBq（10 mCi）投与群は類似していた。定性的評価では、いずれの投与群でも、Aβ陽性、Aβ陰性分類は同等であった。盲検下での読影者による視覚的評価では、370 MBq（10 mCi）投与群のPET画像の画質は、111 MBq（3 mCi）投与群よりもやや良好であった。フロルベタピル（^{18}F）は静脈内投与後、循環血液中から速やかに消失し、投与後20分までに血中に残留していた放射能は5%未満で、基本的に^{18}F放射能はフロルベタピル（^{18}F）の極性代謝物がほとんどであった。定量的評価結果が安定していたことから、投与後30～90分までの撮像中の循環系の代謝物レベルは非常に低く、結果に影響しないことが示された。尿中の総放射能の大部分はフロルベタピル（^{18}F）の極性代謝物であった。いずれの投与群でも、AD患者及び認知機能が正常な被験者におけるフロルベタピル（^{18}F）の忍容性は良好であった。

2.7.6.9　米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A04：A04試験）［参考資料］

.....添付資料5.3.4.1.2

治験の標題：

アルツハイマー病（Alzheimer’s disease：AD）患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後の陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）画像に関する反復撮像間の再現性

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45-A04

治験実施施設：

海外4施設

治験期間：

2008年4月22日～2009年4月3日

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

(1)　AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたPET画像に関する反復撮像間の再現性を評価する。

(2)　フロルベタピル（^{18}F）投与時の安全性を評価する。

(3)　AD患者におけるフロルベタピル（^{18}F）の低速静脈内投与と、急速静脈内投与の影響を評価する（低速 vs. 急速静注 [SvFB]群）。

試験デザイン：

多施設共同、非盲検試験

被験者数（計画時及び解析時）：

登録被験者数：25名（AD患者15名（内4名SvFB群）、認知機能が正常な被験者10名）

対象：

AD患者、及び認知機能が正常な被験者

主な選択基準：

＜AD患者＞

(1)　50歳超でNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS/ADRDA）基準によりprobable ADと判断される患者
(2)　スクリーニング検査時においてMini-Mental State Examination（MMSE）が10～24である軽度/中等度の認知症患者
(3)　少なくとも6ヵ月間、認知機能の低下が緩徐に発現し、進行が認められる患者
(4)　患者の認知状態に関する情報を提供することのできる介護者と同居しているか、定期的な訪問を受けている患者
(5)　試験実施前に同意説明文書への同意能力を有する患者。患者が署名する能力のない場合、被験者本人から賛意の確認をした介護者が代諾する。

＜認知機能が正常な被験者＞
(1)　神経心理学的テスト及び既往による重大な認知機能障害の所見のない35歳以上55歳以下の健康な者
(2)　MMSEが29以上の者
(3)　同意説明文書に同意した者

主な除外基準：
(1)　AD以外の神経変性疾患がある患者。これらの疾患には、パーキンソン病、ピック病、前頭側頭型認知症、ハンチントン舞踏病、ダウン症候群、クロイツフェルト-ヤコブ病、正常脳圧水頭症、進行性核上麻痺も含まれるが、これらに限定されない。
(2)　現在までに他の認知症/神経変性疾患と診断されている患者（例：パーキンソン病、レビー小体型認知症、レビー小体変異型ADなど）
(3)　混合型認知症と診断された患者
(4)　以下に由来する認知機能障害を有する患者
- 急性の脳外傷又は外傷後の脳損傷、硬膜下血腫もしくは慢性外傷（ボクシングの後遺症など）に続発する損傷
- 原因を問わない低酸素脳傷害
- 葉酸、ビタミンB12及びその他のビタミンB複合体の不足など、病歴によるビタミン欠乏状態（注：普段からビタミンB12や葉酸を服用している被験者は必ずしも除外されるわけではない）
- 膿瘍、梅毒、髄膜炎、脳炎、またはAIDSを含む脳感染症
- 原発性又は転移性の脳新生物
- 重大な内分泌又は代謝の疾患（例：甲状腺や副甲状腺、脳下垂体の疾患、クッシング症候群、又は重篤な腎不全
- 精神遅滞

上に挙げた所見を現在有する、もしくは過去に有していた被験者を登録する前に、治験

担当医師は、これらの所見が認知機能障害に寄与しているか否かを、治験依頼者と議論する。

(5)　NINCDS基準で定義される、臨床的に重大な梗塞又は多発脳梗塞性認知症の疑いがある患者。以下の患者も含まれる。

a.　被験者の知的機能評価を困難にさせるような身体的あるいは神経学的な欠陥をもたらす、重篤な脳血管疾患の既往歴

b.　多発性虚血性発作の神経学的検査における多巣性の徴候

c.　MRI画像における下記の所見

・　多巣性（2ヶ所以上）の梗塞、又は白質のラクナ梗塞

・　単一の大梗塞、又は角回、視床、大脳基底部、後大脳動脈（PCA）あるいは前大脳動脈（ACA）の領域に、診療の一環として作られた梗塞

・　広範囲にわたる脳室周囲白質の疾患。白質の希薄化（脳室周囲白質、低吸収）は多巣性梗塞と区別されるべきである。白質希薄化は健常人にもAD患者にも一般的に見られる。異常で広範囲に広がるのでなければ、白質の低下は除外基準には相当しない。

(6)　AD患者の場合、スクリーニング時のMRI、コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）又は他のバイオマーカー検査によって、Probable AD以外の認知症の所見が認められる患者。もしくは、認知機能が正常な者の場合、スクリーニング時のMRI、CT又は他のバイオマーカー検査によってAD病理学的所見が認められる者

(7)　現在、臨床的に重大な精神障害、特に大うつ病又は統合失調症に罹患していると判断された患者。向精神性の薬物療法が必要な行動障害を有する認知症の被験者は、討議後に治験依頼者の承認を得てからのみ登録される。治験担当医師と治験依頼者は、行動障害を有する被験者が撮像を終了できるか否かを、慎重に検討しなくてはならない。

(8)　小児期の熱性痙攣を除くてんかん又は痙攣の既往歴がある者

(9)　臨床的に重大な肝、腎、肺、代謝又は内分泌の障害を有している患者

(10)　現在、臨床的に重大な心血管疾患がある患者。臨床的に重大な心血管疾患とは通常、以下のうち1つ以上に該当する。

・　スクリーニング前6ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞

・　不安定狭心症

・　スクリーニング前3ヵ月以内に薬剤の変更が必要となった冠動脈疾患

・　非代償性うっ血性心不全

・　重大な心不整脈又は伝導障害。特に、心房細動や心室細動又は失神、失神前状態もしくは精神状態のその他の変化を引き起こすもの。

・　僧帽弁又は大動脈弁の高度な疾患

・　コントロール不良の高血圧

・　先天性心疾患

・　臨床的に重大な心電図異常。補正QT間隔が450 msecを超える場合も含むが、これに

限定されない。

（11） スクリーニング前1年以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴がある又は過去に長期的な乱用歴がある者

（12） QT延長を起こすと考えられている薬剤を服用している患者

（13） 後天性免疫不全症候群（Acquired Immune Deficiency Syndrome：AIDS）又はヒト免疫不全ウイルス（Human ImmunodeficiencyVirus：HIV）感染者もしくは肝炎ウイルス検査陽性歴がある者を含む臨床的に重大な感染症に罹患している患者

（14） 妊娠中又は授乳中の者。又は、妊娠が可能な者のうち、以下のいずれかに該当する者

- 外科的不妊治療を受けていない。
- 性行為を控えない。
- 適切な避妊方法を取らない。

（15） その他の理由で、治験担当医師により本試験に不適格と判断された者

（16） 高度の薬物アレルギー又は過敏症の既往歴がある者

（17） 登録前30日以内に他の治験薬の投与を受けている又は登録前30日以内に他の医薬品の臨床試験に参加した者。また、以前の治験薬最終投与から登録（スクリーニング評価の完了）までの期間が、以前投与を受けた治験薬の消失半減期の5倍以上でなければならない。アミロイド標的療法（例えば、免疫療法、セクレターゼ阻害剤など）を行う治験に参加したことのある被験者は､治験期間中にプラセボのみを投与されたことを実証できない限り、本試験に登録することができない。

（18） 現在、既往歴、医師の診察、心電図又は臨床検査により、臨床的に重大な以下の併存疾患が示唆される患者

- 安全性上のリスクを引き起こす可能性がある。
- 薬剤の吸収や代謝に影響を及ぼす可能性がある。
- 試験結果の解釈を困難にする可能性のある併存疾患がある。

（19） 本試験の撮像前7日以内に放射性医薬品を用いた撮像又は放射性医薬品を投与された患者

用法・用量：

投与量：370 MBq

投与方法：単回静脈内投与

治験方法：

本試験では、計25名（AD患者15名、認知機能が正常な被験者10名）を対象として、フロルベタピル（^{18}F）投与後のPET画像に関する反復撮像間の再現性を評価した。

登録前のスクリーニング検査として、人口統計学的評価、認知機能検査、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Image：MRI）スキャン、安全性評価を行い、被験者としての適格性を判断した。

試験に適格な被験者は、スクリーニング検査後再来院し、1回目の撮像を行い、2回目の撮像を4週間以内に行った。各撮像時、被験者にフロルベタピル（^{18}F）約370 MBq（10 mCi）相当量を単回静脈内投与した。

フロルベタピル（^{18}F）投与後、約50分時点で連続20分間の撮像を行った。

フロルベタピル（^{18}F）投与直前、投与直後及び撮像終了時にバイタルサイン及び心電図を測定した。また、投与前及び各撮像終了時に、採血及び採尿を行った。試験中は継続的に有害事象及び重篤な有害事象を観察した。1回目と2回目の撮像における有害事象の有無は、2回目の撮像時に確認した。何らかの有害事象が発現した被験者は、その事象が消失又は安定した後に退院した。被験者へのフォローアップの電話を2回目の撮像後約7日目に実施し、被験者の健康状態と有害事象の発現の有無を確認した。AD患者4名（SvFB群）では、1回目と2回目の投与速度を変更した。1回目は急速に投与（5秒未満で投与、直ちにフラッシュ）を行い、2回目は低速で投与（約20～30秒かけて投与、投与10秒後にフラッシュ）を行い、PET画像を定量的及び定性的に評価した。定量的評価では、2回の撮像における標準取り込み率の比（Standardized uptake values ratio : SUVR）の級内相関を評価した。定性的評価では、盲検下で読影した反復撮像画像の一致性を評価するためにカッパ（κ）統計量を算出した。

本試験の検査・観察項目及び実施時期を表2.7.6.9-1に示す。

表 2.7.6.9-1　検査・観察項目及び実施時期（A04 試験）

ASSESSMENTS	SCREENING	IMAGING DAY 1 AND 2 PROCEDURES						
Evaluations	Screening	Pre-dose	Dose	Immediately After Dose Administration (1-2 min)	Injection Circulation (0-50 min)	Continuous PET Imaging (50-70 min)	End of Study (～90 min)	Day 7
Signed Informaed Consent	●							
Medical and AD History	●							
Concomitant Medication	●							
Physical and Neurologic Exam	●							
Resting 12-Lead ECG	●●	●●		●●			●●	
Vital Signs	●	●[a]		●			●	
Clinical Laboratory Tests	●	●[b]					●	
MMSE	●							
ADAS-cog	●							
Psychometric Battery	●							
MRI	●							
Physician Visit	●		●					
Florbetapir(^{18}F) Administration			●					
PET Imaging						Continuous 20 min scan		
Discharge (Physician)							●	
Follow-up Phone Call								●
Adverse Event Assessment	●	●	●	●	●	●	●	●

[a] Vital signs could be taken in parallel with the second pre-dose ECG of florbetapir(^{18}F).

[b] Samples for pre-dose clinical laboratory tests were drawn before injection of florbetapir(^{18}F). A urine dipstick pregnancy test was performed for all female subjects who were of childbearing potential and not surgically sterite.

評価項目：

＜有効性＞

(1)　PET画像の定性的評価

(2)　PET画像の定量的評価

＜安全性＞

(1)　有害事象

(2)　バイタルサイン

(3)　心電図

(4)　臨床検査値

統計手法：

記述統計量を用いて、AD患者及び認知機能が正常な被験者の人口統計学的項目及び認知機能尺度を要約した。安全性項目には有害事象数、臨床検査値、バイタルサイン、心電図を含めた。一般的に、比較はベースラインに対して適切に行った。コホート内の変化及びコホート間の差を検出するために記述統計量を用いた。有害事象については、発現した被験者の数及び割合で要約した。有害事象の要約のため、フロルベタピル（^{18}F）の投与7日以内に生じたと自発的に報告があったものだけをまとめた。重篤な有害事象は、フロルベタピル (^{18}F) の投与30日以内に生じたと自発的に報告があったものをまとめた。

1回目及び2回目のPET画像について、定性的評価（Aβ陽性またはAβ陰性の分類）、及び半定量的評価（アミロイド集積に関する5段階評価）の一致性についてはκ統計量を用いて定性的に評価した。また、2つのPET画像における局所のSUV/SUVRに関しては級内相関係数を用いて定量的に評価した。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

AD患者15名、認知機能が正常な被験者10名が本試験に適格とされた。登録された25名のうち、24名（AD患者14名、認知機能が正常な被験者10名）を4週間以内に2回に分けて撮像した。各撮像時、被験者に370 MBq（10 mCi）のフロルベタピル（^{18}F）を単回静脈内投与した。AD患者1名が試験中止となった。この被験者は投与されたが、スキャナーの技術的な問題により撮像されなかったため、安全性のみ評価対象となった。ベースラインとなる画像がなく再撮像の必要がないため、試験中止となった。したがってこの被験者は安全性解析対象集団に含めたが、有効性解析対象集団からは除外した。AD患者4名（SvFB群）では、1回目の撮像時は急速に投与し（5秒未満で投与し直ちにフラッシュ）、2回目は低速で投与した（約20～30秒かけて投与し、10秒後にフラッシュ）。認知機能が正常な被験者及びAD患者において、MMSEの平均スコアはそれぞれ29.7と20.7であった。

＜有効性＞

有効性の評価は、被験者24名（AD患者10名、認知機能が正常な被験者10名、SvFB群AD患者4名）を対象に行った。ただし、認知機能が正常な被験者のうち1名（被験者番号031-004）に関しては、2回目の撮像時に位置決めの不良により完全な画像が得られず、正確な定量解析ができなかった。この被験者はSUVRに基づく2回の撮像の解析から除外したが、定性的評価には含めた。AD患者及び認知機能が正常な被験者における10分（投与後50～60分）または20分（投与後50～70分）の撮像の比較で、2回の撮像におけるSUV及びSUVRは高い再現性が示された。20分撮像での小脳に対する皮質平均の比であるSUVRについて、2回のPET画像を比較した場合、AD患者での平均値（標準偏差: SD）はそれぞれ1.42 (0.25)、1.41 (0.27)、認知機能が正常な被験者ではそれぞれ1.00 (0.06)、1.01 (0.06)であった。小脳の代わりに半卵円中心を参照として用いた場合も同様の再現性が示された。

AD患者4名（SvFB群）で、投与速度はSUVRの結果に影響しなかった（低速投与のSUVR：1.58 (0.31)、急速投与のSUVR：1.68 (0.41)。皮質の平均SUVRは良好な級内相関係数を示した。小脳または半卵円中心を参照とした皮質の平均SUVRの級内相関係数は、AD患者が0.99、認知機能が正常な被験者が0.96であった。また、多くの領域で高い再現性が示された。投与後50～70分の期間で、小脳を参照とした個々の皮質領域のSUVRの2回の撮像間での級内相関係数は、AD患者が0.98～0.99、認知機能が正常な被験者で0.82～0.98であった。AD患者及び認知機能が正常な被験者において、級内相関係数は50～70分及び50～60分時点で同等であった。

投与後50～70分の検査で、小脳を参照とした皮質の平均SUVRの被験者内変動はAD患者が2.4%、認知機能が正常な被験者が1.5%であった。個々の皮質領域の変動率は、AD患者が2.3%～3.3%、認知機能が正常な被験者が1.4%～2.9%の範囲であった。投与後50～60分時点でも同等の結果が得られた。認知機能が正常な被験者における皮質の平均SUVRの2回の撮像での変動は、投与後50～70分及び50～60分時点でそれぞれ1.5%、1.4%であった。AD患者における2回の撮像での変動は投与後50～70分及び50～60分時点でそれぞれ1.5%、1.9%であった。よって、アミロイド集積の定量化のための撮像時間として、投与後50～60分は非常に信頼できる時間であり、撮像時間を長くしても信頼性や再現性においてさらなる利点はないことが支持された。

PET画像の定性的評価において、盲検下で読影したAβ陽性又はAβ陰性の分類に関する2回の撮像の画像間での一致性に対するκ統計量は、AD患者及び認知機能が正常な被験者を合わせた20名で0.89（95%信頼区間：0.69、1.00）であった。認知機能が正常な被験者10名のκ統計量は、1.00（95%信頼区間：1.00、1.00）であった。認知機能が正常な被験者10名のPET画像は、1回目及び2回目ともに全てAβ陰性であった。AD患者10名（SvFB群の4名を除く）のκ統計量は0.74（95%信頼区間：0.26、1.00）であった。AD患者1名の1回目のPET画像はAβ陽性であったが、2回目ではAβ陰性であった。その他のAD患者（10名中9名）では、1回目及び2回目のPET画像の読影結果は一致した。また、盲検下で読影したアミロイド集積の半定量評価での重み付きκ統計量は、AD患者及び認知機能が正常な被験者を合わせた20名で0.86

（95%信頼区間：0.77、0.96）であった。

＜安全性＞

本試験において死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。被験者2名（AD患者1名、認知機能が正常な被験者1名）に治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。AD患者（031-003）は上室性期外収縮及び心室性期外収縮の有害事象を発現したが、いずれも軽度で治験担当医師はフロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係は「ほとんどなし」と判断した。認知機能が正常な被験者1名（222-006）は、1回目及び2回目の検査日ともに投与後直ちに味覚異常が発現した。本事象は軽度で、フロルベタピル（^{18}F）投与との因果関係は「おそらく関係あり」とされた。

臨床検査項目のうち、基準値の上限又は下限を超える変化が認められた項目もあったが、投与との明らかな関連性は認められなかった。所定基準から臨床的に問題となる可能性があると考えられる検査値が認められた被験者がいた。認知機能が正常な被験者2名（031-004, 031-009）において、ヘマトクリット値が臨床的に問題となる可能性が考えられた（所定基準：37 %以下）。被験者031-004では、ベースラインのヘマトクリット値39 %が2回目の検査日の投与後に37 %に減少した（スクリーニング時：37 %、1回目の検査日の投与前：39 %、投与後：39 %）。被験者031-009では、ベースラインのヘマトクリット値41 %が2回目の検査日の投与後に37 %に減少した（スクリーニング時：40 %、1回目の検査日の投与前：40 %、投与後：39 %）。AD患者1名（138-004）及び認知機能が正常な被験者1名（222-005）において、コレステロール値が臨床的に問題となる可能性が考えられた（所定基準：300 mg/dL以上）。被験者138-004では、ベースラインのコレステロール値288 mg/dLが2回目の検査日の投与後に310 mg/dLに増加した（スクリーニング時：285 mg/dL、1回目の検査日の投与前：314 mg/dL、投与後：314 mg/dL）。被験者222-005では、ベースラインのコレステロール値294 mg/dLが2回目の検査日の投与後に301 mg/dLに増加した（スクリーニング時：317 mg/dL、1回目の検査日の投与前：270 mg/dL、投与後：298 mg/dL）。AD患者5名（031-003, 031-011, 138-002, 222-007, 426-005）及び認知機能が正常な被験者3名（031-004, 031-006, 031-007）においては、尿比重の低値が臨床的に問題となる可能性が考えられた（所定基準：≤1.005）。投与後の尿比重の低値が、1名の被験者で1.003、2名の被験者で1.004、残り5名の被験者で1.005となった。これらの臨床検査値のほとんどが臨床的に重要となる可能性のある基準値付近であり、フロルベタピル（^{18}F）投与との関連はなしと判断された。

収縮期血圧及び拡張期血圧では、ベースラインから投与後において有意な変化はみられなかった。AD患者1名（031-003）において、投与後の収縮期血圧が臨床的に問題となる可能性が考えられた。被験者031-003は、ベースラインの収縮期血圧150 mmHgが2回目の検査日の投与後90分で199 mmHgまで増加した。しかし、このAD患者の収縮期血圧はスクリーニング時及び1回目の投与前においてそれぞれ151 mmHg、172 mmHgであったことから、収縮期血圧の増加とフロルベタピル（^{18}F）投与との関連性はないと判断された。

ベースラインからの心電図パラメータの変化について、臨床的に重要と考えられる変化は

認められなかった。いずれの群でも各撮像時の血漿濃度ピーク時点（投与直後）において、Bazett法の補正QT間隔（QT interval using Bazett's correction : QTcB）またはFridericia法の補正QT間隔（QT interval using Fridericia's correction : QTcF）の統計学的に有意な増加はみられなかった。AD患者群で、1回目の投与後約90分のQTcFにおいて、6.0 msecの統計学的に有意な増加がみられたが、2回目の撮像時には有意な増加はみられなかった（平均変化1.9 msec）。認知機能が正常な被験者群では、2回目の投与後90分～95分時点のQTcFにおいて、7.1 msecの統計学的に有意な増加がみられたが、1回目の撮像時にはみられなかった（2.4 msec）。QTcBでは有意な変化はみられなかった。いかなる時点でもQTcBまたはQTcFが30 msを超えた被験者、絶対値が500 msを超えた被験者はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図における変動や、臨床的に問題となる可能性がある値がいくつかみられたが、これらの値は検査日のうちの1回でのみ観察されるか、またはベースラインと同等であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図における変動については、フロルベタピル（^{18}F）投与と関連ないと判断された。

＜結論＞

フロルベタピル（^{18}F）によるPETスキャンは、投与後50～60分及び50～70分のいずれの時点においても非常に高い再現性が認められた。定性的な視覚読影（Aβ+/Aβ-）及び半定量的なアミロイド集積に関するスコア（0-4）では、1回目のPET画像と2回目のPET画像で非常に良好な一致性（$\kappa > 0.85$）が認められた。定量的な画像評価であるSUVRのすべてで、非常に高い級内相関（> 0.95）が認められ、1回目の画像と2回目の画像での変動は小さく（$< 5\%$）、特に皮質の平均SUVRではすべての被験者において非常に高い再現性が認められた（$< 2.5\%$）。AD患者及び認知機能が正常な被験者のSUV及びSUVRは、1回目のPET画像と2回目のPET画像で非常に高い再現性が得られた。フロルベタピル（^{18}F）の投与速度はPETスキャンの結果に影響を与えなかった。フロルベタピル（^{18}F）投与に伴う、臨床的に重要な安全上の問題は認められなかった。

2.7.6.10　米国第Ⅰ相臨床試験（^{18}F-AV-45-A06：A06試験）［参考資料］

.....添付資料5.3.5.3.1

治験の標題：

アルツハイマー病（Alzheimer’s disease：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分の陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）画像の比較

治験実施計画書番号：

^{18}F-AV-45

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

A01試験及びA03試験から得られたフロルベタピル（^{18}F）投与後30～40分及び50～60分のPET画像について盲検下で評価する。

(1)　フロルベタピル（^{18}F）投与後30～40分のPET画像（30分画像）の定性的評価結果が、投与後50～60分のPET画像（50分画像）と同様の結果である事を確認する。

(2)　フロルベタピル（^{18}F）投与後30～40分のPET画像（30分画像）の半定量的評価結果が、投与後50～60分のPET画像（50分画像）と同様の結果である事を確認する。

(2)　30分画像及び50分画像の定性的評価結果及び半定量的評価結果における読影者間の信頼性（級内相関係数）について評価する。

(3)　30分画像及び50分画像から得られた標準取り込み率の比（Standardized uptake values ratio：SUVR）を評価する。

試験デザイン：

本試験には、A01試験における22名の被験者の画像及びA03試験における19名の被験者の画像を用いた。被験者ごとに30分画像及び50分画像を、臨床情報及び撮像時期を知らされていない施設とは独立した3名の読影者に無作為に提供された。読影者は、定性的に及び半定量的にPET画像を評価した。また投与後30～40分及び50～60分に収集した画像について、小脳に対する皮質のSUVRを求め定量分析を行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

被験者数：41名（AD患者18名、認知機能が正常な被験者23名）（A01試験22名、A03試験19名）

対象：
AD患者、及び認知機能が正常な被験者

主な選択・除外基準：
A01試験では、認知機能が正常な被験者の年齢をAD患者の年齢とほぼ一致させた（50歳以上）。A03試験では、アミロイドベータタンパク質（Aβ）蓄積のない被験者を登録したため、認知機能が正常な被験者の年齢は35～55歳の間であった。

AD患者は、A01試験及びA03試験ともにNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS/ADRDA）基準を満たし、スクリーニング時のMini-Mental State Examination（MMSE）が10～24であった。認知機能が正常な被験者はスクリーニング時の計量的心理テストバッテリーで認知機能が正常であり、MMSEが29以上の被験者であった。

なお、本試験では、各試験間で被験者の年齢が異なる。よって、認知機能が正常な被験者を50歳未満の場合は若年健康被験者、50歳以上の場合は健康被験者（A01及びA03試験のAD患者の年齢と同等）に分類した。

用法・用量：
投与量：370 MBq
投与方法：単回静脈内投与

治験方法：
本試験では、計41名（A01試験の被験者22名、A03試験の被験者19名）から得られたPET画像を用いて評価した。各被験者のフロルベタピル（^{18}F）投与後30分画像及び50分画像を盲検下で3名の読影者に無作為に提示した。読影者は、PET画像を定性的及び半定量的に評価した。また、定量的評価では、30分画像及び50分画像から得られた小脳に対する皮質平均のSUVRを評価した。

評価項目：
(1)　PET画像の定性的評価
(2)　PET画像の半定量的評価
(3)　PET画像の定量的評価

統計手法：
臨床評価に基づいて、次の診断群のひとつに被験者を割り当てた（AD：アルツハイマー病、HVまたはHC：認知機能が正常な被験者、YHVまたはYHC：50歳未満の認知機能が正常な被験者）。

30分画像と50分画像の間の一致性について、定性的評価及び半定量的評価で要約した。κ統

計量を用いて、定性的なスコア及び半定量的なスコアにおける偶然の一致を補正した上での一致性を要約した。さらに、30分画像と50分画像のスコアにおける相関を検討し、散布図を作成した。各撮像時期における画像の読影者間信頼性は級内相関係数を用いて評価した（読影者間の一致について各時点でそれぞれ計算した）。2つの画像間における読影者の信頼性（級内相関係数）についても要約し、比較した。

SUVR解析については、2つの画像の相関をPearsonの相関係数を用いて評価し、散布図を作成した。さらに、SUVRの相違についてBland Altman plotで示した。

＜主要解析＞

30分画像及び50分画像の盲検下における定性的評価の一致性：

2時点で撮像された画像の一致の程度を一致統計量により評価した。50分画像の多数決評価を参照基準として設定し、30分画像の多数決評価が参照基準に対して少なくとも85% (0.85) 一致することを検定の仮説とした。

また、2時点での画像の一致性を示すためにκ統計量を計算した。さらに、各撮像時点における評価者間信頼性を示すために級内相関係数を計算した。

要約－結論：

＜結果＞

3名の読影者が30分画像と50分画像の定性的評価を行った結果、一致率は100%であった（各臨床診断群内では100%の一致率）。同様に、κ統計量は各臨床診断群で1であった。

定性的評価の全体での評価者間信頼性（級内相関係数）は、投与後30分及び50分のいずれも0.816であった。

3名の読影者による半定量評価の中央値に基づいた、全有効性解析対象集団における30分と50分画像の一致性について、Fleiss-Cohenの（二次の重み付き）κ統計量は0.946であった。また、30分と50分画像における半定量評価の中央値の相関係数は0.948であり、統計学的に高度に有意であった（片側P値 ＜0.0001）。

半定量的評価を用いた全体的な級内相関係数（ICC）は、投与後30分及び50分画像においていずれも0.812であった。

AD患者の小脳に対する皮質の平均SUVRは、投与直後から投与後30分に継続的かつ相当な増加傾向を示し、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、増加傾向はみられなかった。50歳未満の認知機能が正常な被験者における時間放射能曲線は認知機能が正常な被験者と同等であった。投与後30分及び90分において、50歳未満の認知機能が正常な被験者での皮質の平均SUVRに対するAD患者の皮質の平均SUVRの割合は相対的に一定であり、投与後30分及び50分では、Cohen’s dを用いた効果量は同等であった（それぞれ3.25、2.84）。投与後30分及び50分におけるAD患者と50歳未満の認知機能が正常な被験者を比較しても同等の結果が得られた。全被験者について2時点の相関を解析したところ0.988であり、統計学的に高度に有意であった（片側P値 ＜0.0001）。

＜結論＞

本試験の結果から、盲検下での読影者による視覚的評価又はSUVRによる定量的評価に関して、フロルベタピル（^{18}F）投与後30分画像及び50分画像は同様であることが示された。

（最終ページ）