ビザミル静注

CTD　第２部（モジュール２）

2.5　臨床に関する概括評価

日本メジフィジックス株式会社

2.5　臨床に関する概括評価

目次

2.5　臨床に関する概括評価 4
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.5　安全性の概括評価 36
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.7　参考文献 45

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
アミロイド PET	アミロイド斑の検出を目的とした放射性薬剤を用いたポジトロン断層撮影
一変申請	製造販売承認事項一部変更承認申請
過半数評価	試験に参加した読影医の過半数で一致した読影結果に基づく評価
認知症疾患治療ガイドライン	認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会の編集，日本神経学会の監修により作成された，認知症疾患治療ガイドライン 2010　コンパクト版 2012
本剤	ビザミル静注，フルテメタモル（^{18}F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMA67
AD	Alzheimer’s disease：アルツハイマー病
aMCI	Amnestic mild cognitive impairment：健忘型軽度認知障害
^{11}C-PiB	炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders 第 4 版：米国精神医学会が出版する精神障害／疾患の診断・統計マニュアルの第 4 版
FASTlab	放射性医薬品合成設備 FASTlab
FDA	Food and drug administration：米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
Inter-RA	Inter-reader agreement：読影医間一致率
Intra-RA	Intra-reader agreement：読影医内一致率
MCI	Mild cognitive impairment：軽度認知障害
NINCDS-ADRDA 診断基準	National institute of neurological and communicative disorders and stroke and Alzheimer’s disease and related disorders association の診断基準：米国国立神経疾患脳卒中研究所‐アルツハイマー病関連障害協会が作成した，アルツハイマー病の臨床診断基準
NPH	Normal pressure hydrocephalus：正常圧水頭症
pAD	Probable Alzheimer’s disease：臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病
PET	Positron emission tomography：ポジトロン断層撮影
S/N 比	Signal to noise ratio：信号雑音比
SOT	Standard of truth：真のスタンダード
SUVR	Standardized uptake value ratio：標準取込み値比（参照領域の標準取込み値に対する特定の関心体積における標準取込み値の比） SUVR＝特定の関心体積における標準取込み値／参照領域の標準取込み値
SUVR-CER	SUVR- using cerebellum as the reference region：小脳を参照領域とした SUVR
SUVR-PONS	SUVR- using pons as the reference region：脳橋を参照領域とした SUVR
β-NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form：β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　フルテメタモル（^{18}F）の薬理学的分類

アミロイドβを標的とする画像診断薬としては，炭素‐11で標識されたPittsburgh Compound B（以下，^{11}C-PiB）が広く研究に用いられている．^{11}C-PiBは病理組織学的検査においてアミロイドの染色に使用されているチオフラビンTの構造に起源を有する．NMA67（以下，本剤）の有効成分であるフルテメタモル（^{18}F）は，PiBをフッ素‐18で標識したものであり，GE Healthcare社により開発された．

フルテメタモル（^{18}F）は，アミロイドβに対して高い親和性を有する．アミロイドβに結合したフルテメタモル（^{18}F）のフッ素‐18から放出される陽電子が電子と結合する際に生じる消滅ガンマ線を，核医学診断用ポジトロンCT装置等のポジトロン断層撮影（以下，PET）用の医療機器にて検出し，脳内のアミロイドβ沈着状況を画像化することができる．

海外において，VIZAMYLの名称でマルチドーズバイアル製剤として，本剤と同一成分のフルテメタモル（^{18}F）注射液がGE Healthcare社により製造販売されている．また，本邦において，フルテメタモル（^{18}F）注射液を医療機関で調製するための放射性医薬品合成設備（販売名：放射性医薬品合成設備FASTlab，以下，FASTlab）が医療機器としてGEヘルスケア・ジャパン社から製造販売されている．

また，本邦では脳内のアミロイドβを検出するためのPET用放射性医薬品としてフロルベタピル（^{18}F）注射液（販売名：アミヴィッド静注）が富士フイルムRIファーマ社から製造販売されているほか，フロルベタピル（^{18}F）注射液を医療機関で調製するための放射性医薬品合成設備が日本イーライリリー社（販売名：放射性医薬品合成設備NEPTIS plug-01）及び住友重機械工業社（販売名：放射性医薬品合成設備MPS200Aβ）から，フロルベタベン（^{18}F）注射液を調製するための放射性医薬品合成設備がセティ社（販売名：Neuraceq自動合成装置Synthera）からそれぞれ製造販売されている．

2.5.1.2　本剤の適応症

本剤は脳内のアミロイドβの沈着状況を画像化するものであり，アルツハイマー型認知症の鑑別診断が必要な認知機能障害が適応症となる．

アミロイド前駆タンパク質が分解酵素であるβ‐及びγ‐セクレターゼの作用を受けて，39～43個のアミノ酸からなるアミロイドβが生成される．アミロイドは様々な組織や器官に沈着する不溶性の異常な線維状タンパク質であり，特有の染色性，電顕的形状，及びX線回折によるベータシート構造によって特徴付けられる[1),2)]．本剤の有効成分であるフルテメタモル（^{18}F）の作用機序（結合部位）は明らかとなっていないが，ベータシート構造に関連していると考えられており，アミロイドβに高い親和性を有している．アミロイド斑（別名，アミロイドβプラーク）はアミロイドβが凝集し，神経毒性を持つオリゴマーを含んだ線維性の沈着物である．アミロイド斑の形成を特徴とする代表的な疾患としてアルツハイマー病（以下，AD）が挙げられる．

ADの原因は現時点では明らかとなっておらず，神経原線維変化及びアミロイド斑といった病理組織学的特徴を以て確定診断される[3)]．神経原線維変化及びアミロイド斑は，病理組織学的な確認が必要であるが，AD診断の目的で脳の生検が実施されることはなく，通常，死後の剖検によってのみ明らかとなる．

現在，本邦における AD の診断は，日本神経学会等により作成された「認知症疾患治療ガイドライン 2010　コンパクト版 2012」[4]（以下，認知症疾患治療ガイドライン）に示されているとおり，National institute of neurological and communicative disorders and stroke and Alzheimer's disease and related disorders association が作成した診断基準（以下，NINCDS-ADRDA 診断基準）や米国精神医学会が作成した Diagnostic and statistical manual of mental disorders 改訂第 4 版（DSM-IV）の診断基準の使用が推奨されている．認知症疾患治療ガイドラインにあるとおり，NINCDS-ADRDA 診断基準は 2011 年に改訂され，AD の病態生理学的進行の証拠を有する probable AD（臨床的にほぼ確実に AD，以下，pAD）と診断するにあたり，バイオマーカー検査が取り入れられている．その 1 つにアミロイド斑の評価を目的とした PET 検査（以下，アミロイド PET）が挙げられている．

2.5.1.3　臨床開発計画

2.5.1.3.1　臨床データパッケージ

本剤の評価に用いた国内外における臨床試験は GE Healthcare 社が実施したものであり，当該臨床試験成績を用いて 2014 年 3 月に FASTlab にフルテメタモル（^{18}F）合成用カセットを追加する製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）が行われた．本剤の製造販売承認申請にあたっては，FASTlab の一変申請と同じ臨床試験成績を利用する．なお，本剤の製造販売承認申請では，FASTlab の一変申請後に試験報告書が作成された GE067-026 試験（GE067-007 試験終了後のフォローアップ試験）の結果を追加する．

本剤の有効性及び安全性を評価するために，国内外で 12 の臨床試験を実施した．日本人を対象とした試験は，第 I 相試験 1 試験（GE067-014 試験）及び第 II 相試験 1 試験（GE067-017 試験）の計 2 試験であった．外国人を対象とした試験は第 I 相試験 1 試験（ALZ103 試験），第 II 相試験 1 試験（ALZ201 試験）及び第 III 相試験 8 試験（GE067-005 試験，GE067-007 試験，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験，GE067-011 試験，GE067-015 試験及び GE067-026 試験）の計 10 試験であった．また，読影医等を教育するための電子トレーニングプログラム（英語版）の検証試験（GE067-021 試験）を実施した．当該試験では，上記 12 試験のうち GE067-017 試験，GE067-008 試験及び GE067-026 試験を除く全ての試験のデータを用いた．

海外第 III 相試験の GE067-007 試験では，剖検試料で病理組織学的に脳内アミロイド β の状態を確認するため，余命約 1 年以内と診断された終末期患者を組み入れた（GE067-026 試験の評価対象も同様）．また，海外第 III 相試験の GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験では，生検試料で病理組織学的に脳内アミロイド β の状態を確認するため，生検を実施済み又は試験組入れ後に生検を実施する予定の正常圧水頭症（以下，NPH）患者を組み入れた．その他の試験では，臨床症状に基づき pAD 患者，健忘型軽度認知障害（以下，aMCI）患者又は健康成人の鑑別を行い，試験に組み入れた．

評価資料の第 III 相試験のうち，病理組織学的評価の結果を真のスタンダード（以下，SOT）とし，診断能評価に十分な被験者数を組み入れることができた GE067-007 試験及び GE067-026 試験，並びに健康成人を対象に特異度評価を実施した GE067-015 試験をピボタル試験と位置付けた．GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験については，病理組織学的評価の結果を SOT としているものの，いずれの試験も十分な被験者数ではなかったことからサポーティブ試験と位置付けた．GE067-005 試験は臨床症状に基づく認知症の診断を SOT としてい

ることに加えて，病態進行予測の評価を目的とした試験であったことからサポーティブ試験と位置付けた．

なお，ピボタル試験である GE067-007 試験及び GE067-015 試験では，試験開始後に米国食品医薬品局（以下，FDA）との協議や先行する試験の状況，類薬の開発状況を踏まえて，それぞれ 2 回の計画変更を行っている．

GE067-007 試験は当初，認知機能が正常な 70 歳以上の者，又は認知症による終末期の 55 歳以上の者を対象として，剖検結果に基づくアミロイドβの定量データと PET 画像から得られる標準取込み値比（以下，SUVR）の相関を評価することを目的とするサポーティブ試験として計画した．しかし，FDA との協議，先行する試験の状況，及び類薬の開発状況を受けて，実臨床に即した診断能評価を目的とする試験に変更した．これに伴い，SOT をアミロイド斑の定量データから，CERAD 診断基準に即したビルショウスキー染色による評価結果とした．そして，アミロイドβの異常沈着がある脳試料とない脳試料のそれぞれを適切に確保できるようにより広い対象集団とするために 55 歳以上の終末期患者を対象とし，目標症例数を最大 100 例から最大 200 例に増やした．また，頑健な評価結果を得るために，読影医を 3 名から 5 名に増員するなどした．試験開始後に計画変更を行ったものの，データ収集等は当初の計画の範疇であり，さらには試験を通じて盲検下視覚的評価に関する盲検性は維持されていたこと等を踏まえて，計画変更は GE067-007 試験における有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼしていないと判断した．（2.7.3.2.2.3，2.7.4.1.1.3.2）

GE067-015 試験では当初，撮像時間 10 分の画像と撮像時間 30 分の画像での盲検下視覚的評価の比較を副次評価項目に設定していたが，先行する試験の状況から，185MBq 投与時に 10 分間の撮像で十分な画質が得られると考えられたので，当該評価項目を削除した．また，GE067-007 試験と同様に読影医を 3 名から 5 名に増員し，主要評価項目を過半数評価の結果ではなく，読影医個々の盲検下視覚的評価の結果とした．そのほか，類薬の開発状況を踏まえて，目標症例数を合計 300 例から最大 300 例に変更した．なお，GE067-015 試験では一部の施設において，被験者 25 例に対して被験薬を生理食塩液で希釈して投与していたことに伴い，画像の信号雑音比（以下，S/N 比）が低下していたことが明らかとなった．問題が明らかになる以前に，S/N 比が低い画像のまま 3 名の読影医が当該 25 例の画像を使って盲検下視覚的評価を行っていた．問題が明らかになった後，当該 25 例の画像再構成を見直し，平滑化処理を加えて再度再構成した最終画像を用いて，再度盲検下視覚的評価を実施した．計画変更で増員された 2 名の読影医は，当該 25 例の画像について再度再構成した画像のみを使って盲検下視覚的評価を行った．特異度の算出は最終画像での盲検下視覚的評価の結果を反映した．試験を通じて盲検下視覚的評価に関する盲検性は維持されており，一連の計画変更，及び S/N 比低下への対応は，診断能評価を目的とした本試験の有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼしていないと判断した．（2.7.3.2.2.5，2.7.4.1.1.3.7）

本剤の臨床試験一覧を表 2.5-1 に示す．

表 2.5-1　臨床試験一覧

相	試験番号	試験内容	実施地域	投与回数	用量，MBq	被験者数	評価／参考
1	ALZ103	安全性, 薬物動態，被曝線量	欧州	単回	100，150，185	22 pAD ：8 HV ：14	評価
	GE067-014	安全性, 薬物動態，被曝線量	日本	単回	100，150，185	22 pAD ：8 HV ：14	評価
2	ALZ201	POC（外国人）	欧州	単回又は 2 回 [a]	120 [b]，185	72 pAD ：27 aMCI：20 HV ：25	評価
	GE067-017	POC（日本人）	日本及び韓国	単回又は 2 回 [c]	120 [b]，185	70 pAD ：25 aMCI：20 HV ：25	評価
3	GE067-007	剖検試験	欧州及び米国	単回	185～370 [d]	180（EOL）	評価
	GE067-008	生検試験	米国	単回	185	7（NPH）	評価
	GE067-009	生検試験	米国	単回	185	12（NPH）	評価
	GE067-010	生検試験	欧州	単回	185	15（NPH）	評価
	GE067-011	生検試験	欧州	単回	185	18（NPH）	評価
	GE067-015	HV を対象とした特異度試験	欧州及び米国	単回	185	181（HV）	評価
	GE067-026	剖検試験	欧州及び米国	-	-	（106 [e]）	評価
	GE067-005	病態進行予測試験	欧州及び米国	単回	185	232（aMCI）	評価
	GE067-021	電子プログラム検証試験	米国	-	-	（276 [f]）	参考

HV＝健康成人，POC＝proof of concept（概念実証），aMCI＝健忘型軽度認知障害，EOL＝終末期患者，NPH＝正常圧水頭症

a. 2 回目は被験薬又は ^{11}C-PiB（370MBq）を投与.

b. 2 回投与時の被験薬の 1 回当たりの用量.

c. 被験薬を 2 回投与.

d. 30 分間の撮像が困難な被験者での用量を 370MBq とし，撮像時間を短縮できるようにした.

e. GE067-007 試験に組み入れた被験者の一部.

f. 先行して実施した試験の 276 例分の画像データを使用.

2.5.1.3.2　海外臨床データの利用計画

本剤の製造販売承認申請では，海外で実施した 11 試験の結果を利用する．海外試験では，ベルギー，デンマーク，フィンランド，スウェーデン，英国及び米国で被験者の組入れが行われた．評価資料として 739 例の外国人データを利用する．試験実施国と被験者数の内訳を表 2.5-2 に示す.

表 2.5-2　試験実施国及び被験者数

試験実施国	被験薬の投与を受けた被験者数
ベルギー	[redacted]
デンマーク	[redacted]
フィンランド	[redacted]
スウェーデン	[redacted]
英国	[redacted]
米国	[redacted]
合計	739

2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）に関する遵守状況

本剤の有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験は，いずれも，ヘルシンキ宣言に基づき，各国の規制要件及び試験実施時点における GCP を遵守して実施した.

2.5.1.5　規制当局からの助言への対応

本邦での本剤の開発に関連して，GE ヘルスケア・ジャパン社が 3 回の対面助言を実施した. 相談区分はそれぞれ，[redacted]相談（[redacted]），[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）及び[redacted]相談（[redacted]）である．このうち，試験デザインに関連した相談は，[redacted]相談（[redacted]）及び[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）であった.

2.5.1.5.1　[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]，[redacted]（[redacted]）[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]との助言を得た. さらに，[redacted]，[redacted]を検討するようにとの助言を得た.

助言を踏まえて，[redacted]（[redacted]）は[redacted]（[redacted]）[redacted]，助言のとおりの評価を行った．なお，[redacted]MBq[redacted]，[redacted]MBq であった.

また，[redacted]，[redacted]（[redacted]，[redacted]）[redacted]，[redacted]，[redacted]との助言を得た.

助言を踏まえて，[redacted]（[redacted]）は[redacted]（[redacted]）[redacted]実施した.

2.5.1.5.2　[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）

[redacted]，[redacted]MBq[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]について相談し，いずれも受入れ可能であるとの見解が示された.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

市販予定製剤，治験用製剤共に水性注射剤であり，静脈内投与で用いるためバイオアベイラビリティは 100%である．市販予定製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすバイオアベイラビリティに関する問題点はない．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本剤の薬物動態学的評価及び薬力学的評価については，国内外の第 I 相試験（GE067-014 試験及び ALZ103 試験）を評価資料として検討した．なお，本剤は患者の脳内におけるアミロイド斑形成の程度を評価するための診断用放射性医薬品であり，薬理作用の発現を意図していない．そのため，定量的指標である SUVR を指標とした，pAD 患者と健康成人における本剤の脳内分布の評価を薬力学的評価と位置付けた．

2.7.2.3.1 に示したとおり，国内外の第 I 相試験について，被験者の人口統計学的特性及び試験手技に大きな違いはなく，各試験で得られた日本人及び外国人での臨床薬理に関する試験成績を比較することは可能であると判断した．

2.5.3.1　薬物動態学に関する概括評価

2.5.3.1.1　血中及び血漿中放射能濃度の推移

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）及び海外第 I 相試験（ALZ103 試験）における血中及び血漿中放射能の推移は類似しており，被験薬投与後，徐々に減少した．このことから，フルテメタモル（^{18}F）投与後の放射能及び未変化体の血中動態は，日本人と白人とで同様であると考えた．

各試験の被験者ごとの血中及び血漿中放射能濃度の推移を表 2.5-3 及び表 2.5-4 に，各試験における血漿中放射能濃度の推移を図 2.5-1 に示す．

表 2.5-3　血中及び血漿中放射能濃度の推移（GE067-014 試験）

被験者番号	801-0051	801-0052	801-0053	801-0054	801-0055	801-0056
投与後時間	全血（$[A(t)]^{Corr, Norm}$），mL^{-1}					
2 分	6.53×10^{-5}	6.42×10^{-5}	5.80×10^{-5}	8.46×10^{-6}	4.65×10^{-6}	6.32×10^{-6}
5 分	3.14×10^{-5}	2.06×10^{-5}	2.27×10^{-5}	1.40×10^{-5}	1.49×10^{-5}	2.84×10^{-5}
10 分	2.41×10^{-5}	1.63×10^{-5}	2.01×10^{-5}	1.42×10^{-5}	1.17×10^{-5}	2.01×10^{-5}
15 分	1.78×10^{-5}	1.50×10^{-5}	1.99×10^{-5}	1.69×10^{-5}	1.11×10^{-5}	1.63×10^{-5}
30 分	1.67×10^{-5}	1.53×10^{-5}	1.91×10^{-5}	1.82×10^{-5}	1.14×10^{-5}	1.75×10^{-5}
1 時間	1.31×10^{-5}	1.37×10^{-5}	1.59×10^{-5}	1.69×10^{-5}	1.09×10^{-5}	1.78×10^{-5}
1.5 時間	1.11×10^{-5}	1.20×10^{-5}	1.36×10^{-5}	1.52×10^{-5}	9.13×10^{-6}	1.68×10^{-5}
2 時間	8.56×10^{-6}	9.54×10^{-6}	1.05×10^{-5}	1.17×10^{-5}	7.58×10^{-6}	1.45×10^{-5}
4 時間	5.20×10^{-6}	6.49×10^{-6}	6.29×10^{-6}	7.94×10^{-6}	4.72×10^{-6}	1.04×10^{-5}
投与後時間	血漿（$[A(t)]^{Corr, Norm}$），mL^{-1}					
2 分	6.45×10^{-5}	6.01×10^{-5}	6.31×10^{-5}	9.79×10^{-6}	4.34×10^{-6}	5.86×10^{-6}
5 分	3.97×10^{-5}	2.53×10^{-5}	3.26×10^{-5}	1.67×10^{-5}	1.60×10^{-5}	2.88×10^{-5}
10 分	3.45×10^{-5}	2.25×10^{-5}	3.09×10^{-5}	1.70×10^{-5}	1.40×10^{-5}	2.23×10^{-5}
15 分	3.09×10^{-5}	2.36×10^{-5}	3.12×10^{-5}	2.24×10^{-5}	1.55×10^{-5}	2.13×10^{-5}
30 分	3.13×10^{-5}	2.48×10^{-5}	3.16×10^{-5}	2.49×10^{-5}	1.70×10^{-5}	2.47×10^{-5}
1 時間	2.58×10^{-5}	2.31×10^{-5}	2.64×10^{-5}	2.41×10^{-5}	1.72×10^{-5}	2.68×10^{-5}
1.5 時間	2.19×10^{-5}	1.99×10^{-5}	2.31×10^{-5}	2.25×10^{-5}	1.54×10^{-5}	2.61×10^{-5}
2 時間	1.70×10^{-5}	1.62×10^{-5}	1.77×10^{-5}	1.73×10^{-5}	1.24×10^{-5}	2.34×10^{-5}
4 時間	1.02×10^{-5}	1.14×10^{-5}	1.06×10^{-5}	1.22×10^{-5}	8.17×10^{-6}	2.37×10^{-5}

$[A(t)]^{Corr, Norm}$＝各時間点で得られた放射能の測定値を減衰補正し，投与量により標準化した値

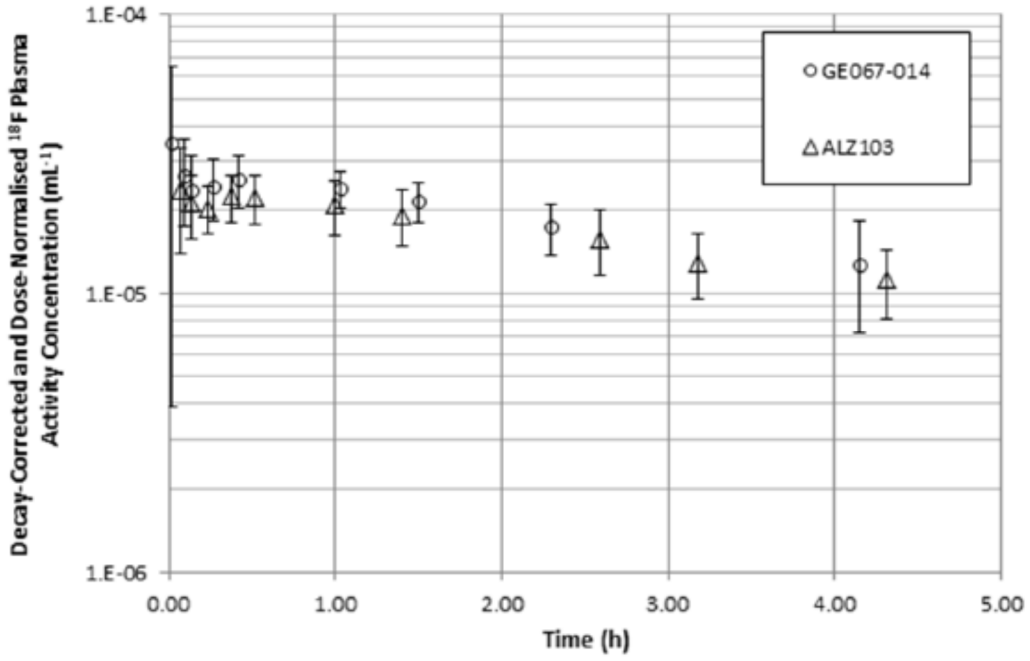
GE067-014 試験報告書 16.1.13　表 12～17（改変）

表 2.5-4　血中及び血漿中放射能濃度の推移（ALZ103 試験）

被験者番号	001-0021	001-0122	001-0023	001-0024	001-0025	001-0026
投与後時間	全血（$[A(t)]^{Corr, Norm}$），mL^{-1}					
5 分	1.08×10^{-5}	1.73×10^{-5}	2.43×10^{-5}	1.96×10^{-5}	5.11×10^{-6}	4.37×10^{-5}
10 分	1.26×10^{-5}	2.04×10^{-5}	2.25×10^{-5}	1.60×10^{-5}	9.05×10^{-6}	3.34×10^{-5}
15 分	1.40×10^{-5}	2.07×10^{-5}	2.15×10^{-5}	1.53×10^{-5}	1.30×10^{-5}	2.64×10^{-5}
20 分	1.46×10^{-5}	2.03×10^{-5}	2.00×10^{-5}	1.52×10^{-5}	1.47×10^{-5}	2.49×10^{-5}
30 分	1.47×10^{-5}	1.94×10^{-5}	1.91×10^{-5}	1.49×10^{-5}	1.41×10^{-5}	2.44×10^{-5}
1 時間	1.40×10^{-5}	1.70×10^{-5}	1.68×10^{-5}	1.43×10^{-5}	1.17×10^{-5}	2.16×10^{-5}
1.5 時間	1.34×10^{-5}	1.56×10^{-5}	1.56×10^{-5}	1.33×10^{-5}	9.67×10^{-6}	1.97×10^{-5}
2.5 時間	1.12×10^{-5}	1.12×10^{-5}	1.19×10^{-5}	1.15×10^{-5}	6.13×10^{-6}	1.55×10^{-5}
3 時間	1.02×10^{-5}	9.47×10^{-6}	1.04×10^{-5}	1.08×10^{-5}	5.24×10^{-6}	1.35×10^{-5}
4.5 時間	8.78×10^{-6}	6.96×10^{-6}	7.81×10^{-6}	9.50×10^{-6}	3.15×10^{-6}	1.07×10^{-5}
投与後時間	血漿（$[A(t)]^{Corr, Norm}$），mL^{-1}					
5 分	1.14×10^{-5}	1.98×10^{-5}	2.71×10^{-5}	2.15×10^{-5}	5.38×10^{-6}	3.58×10^{-5}
10 分	1.45×10^{-5}	2.27×10^{-5}	2.61×10^{-5}	2.02×10^{-5}	1.03×10^{-5}	3.19×10^{-5}
15 分	1.70×10^{-5}	2.38×10^{-5}	2.54×10^{-5}	1.95×10^{-5}	1.56×10^{-5}	2.37×10^{-5}
20 分	1.83×10^{-5}	2.40×10^{-5}	2.42×10^{-5}	1.93×10^{-5}	1.90×10^{-5}	2.92×10^{-5}
30 分	1.87×10^{-5}	2.35×10^{-5}	2.33×10^{-5}	1.90×10^{-5}	1.86×10^{-5}	2.99×10^{-5}
1 時間	1.81×10^{-5}	2.11×10^{-5}	2.08×10^{-5}	1.86×10^{-5}	1.59×10^{-5}	2.81×10^{-5}
1.5 時間	1.74×10^{-5}	1.96×10^{-5}	1.95×10^{-5}	1.79×10^{-5}	1.36×10^{-5}	2.60×10^{-5}
2.5 時間	1.50×10^{-5}	1.47×10^{-5}	1.54×10^{-5}	1.67×10^{-5}	9.21×10^{-6}	2.11×10^{-5}
3 時間	1.37×10^{-5}	1.27×10^{-5}	1.37×10^{-5}	1.61×10^{-5}	8.07×10^{-6}	1.87×10^{-5}
4.5 時間	1.21×10^{-5}	9.70×10^{-6}	1.08×10^{-5}	1.51×10^{-5}	5.23×10^{-6}	1.53×10^{-5}

$[A(t)]^{Corr, Norm}$＝各時間点で得られた放射能の測定値を減衰補正し，投与量により標準化した値

ALZ103 試験報告書 16.1.13　表 6～8（改変）



平均値±標準偏差を示す.

GE067-014 試験報告書 16.1.13　表 12～17 及び ALZ103 試験報告書 16.1.13　表 6～8 のデータから作成

図 2.5-1　フルテメタモル（^{18}F）投与後の血漿中放射能濃度の推移

2.5.3.1.2　分布

2.5.3.1.2.1　臓器及び組織への分布

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）において，被験薬投与後の放射能は，投与後 5 分までの投与後早期に，肝臓，脳及び肺へ比較的多く分布した．最初の評価時間点（投与後約 5 分）で，脳（平均値 : 8.4%，範囲 : 5.8～10.9%）及び肺への分布は最大となり，その後，速やかに消失した．肝臓では投与後 1 時間程度まで徐々に上昇し，その後，緩徐に消失した．また，投与後後期では，排泄経路にあたる消化管内容物，並びに膀胱及び尿の放射能分布率が高かった．

海外第 I 相試験（ALZ103 試験）においても，被験薬投与後の放射能は，投与後 2～4 分の投与後早期において，肝臓，脳及び肺に比較的多く分布した．最初の評価時間点（投与後約 2～4 分）で，脳（平均値：6.7%，範囲：5.9～8.1%）及び肺への分布は最大となり，その後，速やかに消失した．肝臓では投与後 1 時間程度まで徐々に上昇し，その後，緩徐に消失した．また，投与後後期では，排泄経路にあたる消化管内容物，並びに膀胱及び尿の放射能分布率が高かった．

また，累積放射能を比較して，日本人と白人の臓器及び組織への分布を比較したところ，多く分布を認めた臓器及び組織は，日本人，白人共に肝臓，膀胱及び尿並びに小腸であった．各臓器及び組織の累積放射能を表 2.5-5 に示す．なお，肝臓，消化管（小腸及び大腸）及び腎臓で，日本人と白人の間に比較的大きな差が認められているが，これは測定方法の違いに起因するものと考えた．すなわち，国内第 I 相試験（GE067-014 試験）では肝臓及び腎臓が過大評価され，消化管が過小評価された可能性がある．しかしながら，分布する臓器及び組織の傾向とその曝露の程度は，同様であると考えられた．

以上の結果から，フルテメタモル（^{18}F）の臓器及び組織への分布は，日本人と白人とで同様であると考えた．

表 2.5-5　各臓器及び組織の累積放射能

臓器及び組織	累積放射能，MBq·h/MBq					
	国内（GE067-014 試験）（N＝6）			海外（ALZ103 試験）（N＝6）		
	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値
脳	0.102	0.064	0.149	0.061	0.053	0.071
肺	0.070	0.008	0.153	0.063	0.051	0.074
心臓壁	0.017	0.005	0.040	0.016	0.010	0.023
心臓内腔血液	0.014	0.005	0.018	0.009	0.004	0.011
肝臓	0.520	0.324	0.835	0.399	0.335	0.448
胆嚢	0.013	0.004	0.030	0.169	0.005	0.450
小腸	0.201	0.178	0.227	0.429	0.328	0.723
大腸上部	0.111	0.098	0.125	0.236	0.180	0.398
大腸下部	0.020	0.017	0.022	0.042	0.032	0.071
腎臓	0.108	0.057	0.193	0.035	0.019	0.058
膀胱及び尿	0.223	0.155	0.305	0.287	0.154	0.453
残りの組織 [a]	1.147	1.030	1.304	0.817	0.673	1.023

N＝対象総被験者数

a. 掲載した臓器及び組織のほか，GE067-014 試験では脾臓を，ALZ103 試験では甲状腺及び赤色骨髄をそれぞれ除く．

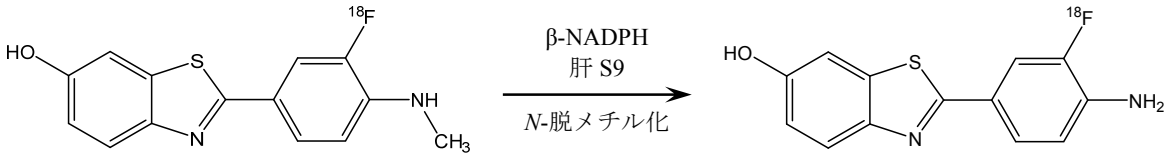
GE067-014 試験報告書 16.1.13　表 32（抜粋），ALZ103 試験報告書 16.1.13　表 27（抜粋）

2.5.3.1.2.2　血漿タンパク結合

ヒト血漿にフルテメタモル（^{3}H）を添加（最終濃度 183ng/mL）し，37℃で 3 時間の平衡透析をした場合の血漿タンパク結合率は 97.9±0.3%であった．

2.5.3.1.3　代謝

フルテメタモル（^{14}C）は β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）（以下，β-NADPH）存在下でヒト肝 S9 により代謝され，極性の高い放射性代謝物と共に非放射性代謝物を生成した．高速液体クロマトグラフィーにおけるこの非放射性代謝物の保持時間は，合成した *N*-脱メチルフルテメタモルの保持時間と一致した．また，フルテメタモルはヒト肝 S9 により代謝されて *N*-脱メチルフルテメタモルに相当する代謝物が生成することが確認された．以上の結果から，フルテメタモル（^{18}F）の主な代謝経路は *N*-脱メチル化であると推定した（図 2.5-2）．



フルテメタモル（^{18}F）　　*N*-脱メチルフルテメタモル（^{18}F）

B067023 試験報告書及び B067045 試験報告書を参考に作成

図 2.5-2　フルテメタモル（^{18}F）の推定代謝経路

2.5.3.1.4　排泄

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）及び海外第 I 相試験（ALZ103 試験）において，腸管の放射能分布率及び尿中放射能排泄率のデータを無限時間へ外挿し，腎尿路系及び消化管を介して排泄される放射能の割合を求めた．その結果を表 2.5-6 に示す．日本人では腎尿路系を介して，白人では消化管を介して排泄される傾向が認められたが，いずれもばらつきが大きくその範囲は重なっており，腎尿路系及び消化管を介して排泄される放射能の割合は同程度であると考えた．したがって，フルテメタモル（^{18}F）投与後，放射能は腎尿路系及び消化管の双方を介して排泄され，その割合は同程度であり，日本人と白人とで同様であると考えられた．

表 2.5-6　腎尿路系及び消化管を介して排泄された放射能の割合

排泄経路	放射能排泄率，%			
	国内（GE067-014 試験）（N＝6）		海外（ALZ103 試験）（N＝6）	
	平均値	範囲	平均値	範囲
腎尿路系	40	25～60	37	28～45
消化管	32	18～57	52	40～65
合計	73	56～94	89	71～100

N＝対象総被験者数

2.5.3.1.5 被曝線量評価

国内及び海外の第 I 相試験（GE067-014 試験及び ALZ103 試験）の体内分布データに基づき，フルテメタモル（^{18}F）を投与したときの単位放射能当たりの吸収線量及び実効線量を算出した．その結果を表 2.5-7 に示す．

日本人，白人共に，代謝及び排泄に関与していると考えられる，肝臓，胆嚢壁，消化管壁（小腸壁，大腸上部壁及び大腸下部壁），腎臓及び膀胱壁において，単位放射能当たりの吸収線量が高かった．ただし，国内外で放射能分布率の測定法に違いがあったため，肝臓や腎臓など，消化管と重なっている臓器では，日本人の方が白人より高い傾向があり，消化管は白人の方が高い傾向があった．

日本人において，最も単位放射能当たりの吸収線量が高かったのは，膀胱壁であった．想定される最大投与放射能である 370MBq を投与した場合の吸収線量は約 42mGy であり，確定的影響が生じるしきい線量に比べて十分に低いものであった．

以上のとおり，日本人と白人とで吸収線量の高い臓器及び組織などに一部違いが見られたものの，吸収線量のプロファイルは概ね類似しており，いずれの臓器及び組織の吸収線量も確定的影響を生じるしきい線量に比べて十分に低かった．また，実効線量は日本人と白人とで同様であり，脳を標的とした既存の診断用放射性医薬品と同程度であった（表 2.5-8）．

以上の結果から，本剤の投与による被曝線量は，臨床使用において十分認容できるものと判断した．

表 2.5-7　フルテメタモル（^{18}F）投与による内部被曝線量

臓器及び組織	吸収線量，mGy/MBq					
	国内（GE067-014 試験）（N＝6）			海外（ALZ103 試験）（N＝6）		
	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値
副腎	1.53×10^{-2}	1.36×10^{-2}	1.82×10^{-2}	1.29×10^{-2}	1.08×10^{-2}	1.53×10^{-2}
脳	6.50×10^{-3}	5.82×10^{-3}	7.33×10^{-3}	1.13×10^{-2}	1.00×10^{-2}	1.28×10^{-2}
乳房	1.84×10^{-2}	1.20×10^{-2}	2.62×10^{-2}	5.19×10^{-3}	4.35×10^{-3}	5.79×10^{-3}
胆嚢壁	**3.28×10^{-2}**	1.96×10^{-2}	6.95×10^{-2}	**2.87×10^{-1}**	3.45×10^{-2}	7.27×10^{-1}
小腸壁	**5.33×10^{-2}**	4.82×10^{-2}	5.99×10^{-2}	**1.02×10^{-1}**	8.40×10^{-2}	1.64×10^{-1}
胃壁	1.18×10^{-2}	1.12×10^{-2}	1.28×10^{-2}	1.23×10^{-2}	1.11×10^{-2}	1.37×10^{-2}
大腸下部壁	**2.51×10^{-2}**	2.27×10^{-2}	2.77×10^{-2}	**4.17×10^{-2}**	3.47×10^{-2}	6.56×10^{-2}
大腸上部壁	**5.99×10^{-2}**	5.43×10^{-2}	6.76×10^{-2}	**1.17×10^{-1}**	9.62×10^{-2}	1.86×10^{-1}
心臓壁	**1.96×10^{-2}**	1.33×10^{-2}	3.26×10^{-2}	1.45×10^{-2}	9.73×10^{-3}	1.84×10^{-2}
腎臓	**7.51×10^{-2}**	4.44×10^{-2}	1.25×10^{-1}	**3.12×10^{-2}**	2.29×10^{-2}	4.61×10^{-2}
肝臓	**6.87×10^{-2}**	4.52×10^{-2}	1.07×10^{-1}	**5.72×10^{-2}**	4.75×10^{-2}	6.73×10^{-2}
肺	1.79×10^{-2}	7.51×10^{-3}	3.15×10^{-2}	**1.57×10^{-2}**	1.40×10^{-2}	1.80×10^{-2}
筋肉	8.86×10^{-3}	8.46×10^{-3}	9.51×10^{-3}	8.69×10^{-3}	7.76×10^{-3}	9.56×10^{-3}
卵巣	1.74×10^{-2}	1.62×10^{-2}	1.92×10^{-2}	**2.49×10^{-2}**	2.13×10^{-2}	3.64×10^{-2}
膵臓	1.52×10^{-2}	1.36×10^{-2}	1.71×10^{-2}	1.50×10^{-2}	1.24×10^{-2}	2.00×10^{-2}
赤色骨髄	9.57×10^{-3}	8.99×10^{-3}	1.04×10^{-2}	1.34×10^{-2}	1.24×10^{-2}	1.45×10^{-2}
骨	1.13×10^{-2}	1.04×10^{-2}	1.23×10^{-2}	1.14×10^{-2}	1.03×10^{-2}	1.22×10^{-2}
皮膚	5.96×10^{-3}	5.58×10^{-3}	6.34×10^{-3}	5.07×10^{-3}	4.41×10^{-3}	5.47×10^{-3}
脾臓	**3.34×10^{-2}**	1.01×10^{-2}	1.02×10^{-1}	1.46×10^{-2}	1.04×10^{-2}	1.91×10^{-2}
精巣	8.03×10^{-3}	7.64×10^{-3}	8.49×10^{-3}	7.52×10^{-3}	6.71×10^{-3}	9.06×10^{-3}
胸腺	7.65×10^{-3}	6.83×10^{-3}	9.06×10^{-3}	5.97×10^{-3}	4.94×10^{-3}	6.79×10^{-3}
甲状腺	6.58×10^{-3}	5.89×10^{-3}	7.55×10^{-3}	6.38×10^{-3}	4.15×10^{-3}	8.65×10^{-3}
膀胱壁	**1.14×10^{-1}**	8.23×10^{-2}	1.52×10^{-1}	**1.45×10^{-1}**	8.17×10^{-2}	2.25×10^{-1}
子宮	**1.92×10^{-2}**	1.74×10^{-2}	2.19×10^{-2}	**2.54×10^{-2}**	2.04×10^{-2}	3.68×10^{-2}
実効線量，mSv/MBq	2.55×10^{-2}	2.26×10^{-2}	3.01×10^{-2}	3.24×10^{-2}	2.64×10^{-2}	4.49×10^{-2}

N＝対象総被験者数

下線は吸収線量の高かった 10 個を示す.

GE067-014 試験報告書　表 14.2.1.3（抜粋），ALZ103 試験報告書 16.1.13　表 32 及び 33

表 2.5-8　フルテメタモル（^{18}F）及び既存の診断用放射性医薬品の実効線量

薬剤	最大臨床用量，MBq	実効線量，mSv
フルテメタモル（^{18}F）	370	9.4
^{18}F-FDG [a]	370	7.0
イオフルパン（^{123}I）[b]	185	4.2
^{123}I-IMP [c]	222	7.1
^{99m}Tc-HMPAO [d]	740	6.9
^{99m}Tc-ECD [e]	800	6.2

a. フルデオキシグルコース（^{18}F）注射液 [5)]

b. イオフルパン（^{123}I）注射液 [6)]

c. 塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン（^{123}I）注射液 [7)]

d. エキサメタジムテクネチウム（^{99m}Tc）注射液 [8)]

e. [N,N'-エチレンジ-L-システイネート(3-)]オキソテクネチウム（^{99m}Tc），ジエチルエステル注射液 [9)]

2.5.3.1.6　薬物相互作用

国内及び海外試験においてヒトでの薬物相互作用に関する検討は行っていない．以下に，薬物相互作用の可能性について考察する．

本剤は AD が疑われる認知症の患者を対象に，アミロイド斑の検出を目的とする診断用放射性医薬品であり，単回静脈内投与で使用される．含有される有効成分（フルテメタモル（^{18}F））は極微量で，かつ，経時的に減衰して消失する．

本剤は静脈内投与されるため，吸収に関する相互作用はない．

In vitro におけるフルテメタモルの血漿タンパク結合率は非常に高かったものの，非臨床試験（B067059 試験，B067056 試験及び B067040 試験）において投与後速やかに血中から消失することが示されており，その結合親和性は低く，容易に血漿タンパクから遊離するものと考えられた．したがって，血漿タンパク結合や分布，排泄に関して併用薬に影響する，又は併用薬の影響を受ける可能性は低いと考えた．

代謝については，β-NADPH 存在下でヒト肝 S9 により代謝されていることから，シトクロム P450 の関与が示唆されるが，その分子種は不明である．しかしながら，投与されるフルテメタモルは極微量であり，併用薬の代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えた．また，脳への分布のピークは投与直後と考えられ，併用薬によってフルテメタモルの代謝が影響されたとしても，有効性に対する影響（脳への分布の低下など）の可能性は低いと考えた．さらに，想定するフルテメタモルの最大投与量は 4μg であり，フルテメタモルの代謝が阻害されて曝露が延長されたとしても，単回投与される医薬品において摂取が許容される変異原性不純物の量（120μg/日）[10)]と比較しても大きく下回っており，非臨床試験においても十分な安全域が認められていることを踏まえると，安全性についても明確な懸念はないと考えた．

また，同種同効品，及び放射性医薬品合成設備によって調製される，本剤と同等の目的で使用される類似薬を除き，アミロイドβ又はアミロイド斑を標的とする医薬品は現在本邦になく，本剤が作用部位において競合する薬剤が存在する可能性は低いと考える．結合阻害試験によるフルテメタモルの各種受容体等に対する親和性の評価において，特異的リガンドの結合を強く阻害（50%以上）することはなかったが，P2Y 受容体に対する軽微な阻害（約 30%）を認めた[11)]．しかし，本剤投与によって投与されるフルテメタモルは極微量であり，P2Y 受容体作動薬の作用を阻害するものではないと考えた．

以上のことを踏まえ，臨床試験等において明確な相互作用の懸念が報告されていないことから，極微量のフルテメタモルによる相互作用の可能性は低いと考えた．

2.5.3.2　薬力学に関する概括評価

海外第 I 相試験（ALZ103 試験）において，被験薬 185MBq を投与したステップ 2 及びステップ 3 の被験者を対象に，脳の各領域について小脳を参照領域とした SUVR（以下，SUVR-CER）を算出し，健康成人と pAD 患者の比較を行った．なお，ステップ 2 のデータについては，全ての撮像データから投与後 85～170 分のデータを補間して評価した．領域別に比較した結果，脳橋を除く全ての領域で，大部分の pAD 患者の SUVR-CER は健康成人の SUVR-CER よりも高かった．また，撮像時間（5～40 分間）の違いが pAD 患者と健康成人の鑑別に及ぼす影響は無視できる程度のものであった．被験薬投与後 85 分に撮像を開始したとき，前帯状皮質を除く全ての脳皮質領域で pAD 患者の SUVR-CER は健康成人の SUVR-CER に比べて統計学的に有意に高かった（$p<$

0.05，Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）．撮像開始時間を更に遅くした場合（投与後 140 分），pAD 患者と健康成人の鑑別にわずかな改善が見られたが，白質への非特異的集積が高くなったことから，撮像開始時間はより早期（投与後 90～120 分など）が望ましいと考えられた．脳領域別の SUVR-CER の中央値の比較を表 2.5-9 に示す．

pAD 患者と健康成人との間で SUVR-CER の統計学的な差を認めたことは，フルテメタモル（^{18}F）の脳内分布の差によって両者を鑑別しうることを支持するものであり，以降の検討において被験薬 185MBq を投与するとき，至適撮像開始時間は投与後約 90 分，至適撮像時間は約 30 分間（5 分間×6 フレーム）であると判断した．

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）においても，被験薬 185MBq を投与したステップ 2 及びステップ 3 の被験者を対象に，脳の各領域の SUVR-CER を算出し，健康成人と pAD 患者の比較を行った．脳橋及び内側側頭葉皮質を除く全ての脳皮質領域で，大部分の pAD 患者の SUVR-CER は健康成人の SUVR-CER よりも高かった．投与後約 75～135 分では，pAD 患者の SUVR-CER は健康成人の SUVR-CER に比べて脳皮質の多くの領域で統計学的に有意に高かった（$p < 0.05$，Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）．領域別の SUVR-CER の中央値の比較を表 2.5-10 に示す．

pAD 患者と健康成人との間で SUVR-CER の統計学的な差を認めたことは，フルテメタモル（^{18}F）の脳内分布の差によって両者を鑑別しうることを支持するものであり，以降の検討において被験薬 185MBq を投与するとき，至適撮像開始時間は投与後 75～90 分，至適撮像時間は約 30 分間であると判断した．

なお，投与後 60～150 分での 10 分間隔の皮質複合領域の SUVR-CER を確認したところ，SUVR-CER は概ね一定しており，常に健康成人よりも pAD 患者の方が高値を示した（表 2.5-11）．

表 2.5-9　脳領域別 SUVR-CER（ALZ103 試験）

時間幅	脳領域	中央値		*p* 値
		健康成人 [a]（N＝8）	pAD 患者 [a]（N＝8）	
85～105 分	前頭葉皮質	1.119	1.543	0.0207*
	頭頂葉皮質	1.068	1.607	0.0207*
	後頭葉皮質	1.132	1.358	0.0148*
	外側側頭葉皮質	1.192	1.688	0.0148*
	内側側頭葉皮質	1.085	1.527	0.0148*
	感覚運動野	1.119	1.453	0.0104*
	前帯状皮質	1.221	1.792	0.1304
	後帯状皮質	1.408	2.100	0.0379*
	線条体	1.254	1.674	0.0379*
	脳橋	2.294	2.284	0.5737
	皮質下白質	1.768	2.005	0.2345
150～170 分	前頭葉皮質	1.191	1.754	0.0047*
	頭頂葉皮質	1.127	1.817	0.0030*
	後頭葉皮質	1.232	1.548	0.0030*
	外側側頭葉皮質	1.263	1.943	0.0104*
	内側側頭葉皮質	1.122	1.727	0.0104*
	感覚運動野	1.204	1.646	0.0047*
	前帯状皮質	1.327	2.101	0.0281*
	後帯状皮質	1.704	2.462	0.0379*
	線条体	1.405	1.810	0.0379*
	脳橋	2.307	2.343	0.5737
	皮質下白質	2.103	2.391	0.1049

N＝該当データのある被験者の数，＊＝Wilcoxon-Mann-Whitney 検定（$p<0.05$）

a. ステップ 2 及びステップ 3 の合計

ALZ103 試験報告書　表 12

表 2.5-10　脳領域別 SUVR-CER（GE067-014 試験）

時間幅	脳領域	中央値				*p* 値 [a]
		N	健康成人	N	pAD 患者	
60～90 分	前帯状皮質	3	1.254	3	2.005	0.1000
	皮質複合領域	3	1.141	3	1.900	0.1000
	前頭葉皮質	3	0.934	3	1.765	0.1000
	外側側頭葉皮質	3	1.110	3	1.795	0.1000
	内側側頭葉皮質	3	1.395	3	1.414	0.7000
	後頭葉皮質	3	1.291	3	1.634	0.1000
	脳橋	3	2.313	3	2.120	1.0000
	頭頂葉皮質	3	1.119	3	1.826	0.1000
	後帯状皮質	3	1.279	3	2.111	0.1000
	感覚運動野	3	1.089	3	1.370	0.1000
	線条体	3	1.416	3	1.999	0.1000
	皮質下白質	3	1.955	3	1.951	1.0000
60～150 分	前帯状皮質	3	1.368	3	2.181	0.1000
	皮質複合領域	3	1.191	3	2.052	0.1000
	前頭葉皮質	3	0.981	3	1.902	0.1000
	外側側頭葉皮質	3	1.168	3	1.909	0.1000
	内側側頭葉皮質	3	1.425	3	1.444	0.5000
	後頭葉皮質	3	1.398	3	1.691	0.1000
	脳橋	3	2.451	3	2.232	1.0000
	頭頂葉皮質	3	1.180	3	1.975	0.1000
	後帯状皮質	3	1.356	3	2.293	0.1000
	感覚運動野	3	1.160	3	1.444	0.1000
	線条体	3	1.507	3	2.103	0.1000
	皮質下白質	3	2.338	3	2.252	1.0000
75～135 分	前帯状皮質	5	1.370	5	1.511	0.0556
	皮質複合領域	5	1.130	5	1.348	0.0556
	前頭葉皮質	5	1.020	5	1.129	0.2222
	外側側頭葉皮質	5	1.021	5	1.165	0.0159*
	内側側頭葉皮質	5	1.396	5	1.293	0.8413
	後頭葉皮質	5	1.174	5	1.608	0.2222
	脳橋	5	2.489	5	2.537	0.5476
	頭頂葉皮質	5	1.181	5	1.288	0.0635
	後帯状皮質	5	1.221	5	1.650	0.0159*
	感覚運動野	5	1.140	5	1.424	0.2222
	線条体	5	1.533	5	1.608	0.2222
	皮質下白質	5	2.231	5	2.439	0.4603
85～95 分	前帯状皮質	3	1.318	3	2.093	0.1000
	皮質複合領域	3	1.195	3	2.002	0.1000
	前頭葉皮質	3	1.010	3	1.864	0.1000
	外側側頭葉皮質	3	1.172	3	1.881	0.1000
	内側側頭葉皮質	3	1.352	3	1.369	0.5000
	後頭葉皮質	3	1.415	3	1.673	0.1000
	脳橋	3	2.540	3	2.276	1.0000

N＝該当データがある被験者の数，＊＝Wilcoxon-Mann-Whitney 検定（p＜0.05）

a. *p* 値は厳密分布から算出した.

表 2.5-10　脳領域別 SUVR-CER（GE067-014 試験）（続き）

時間幅	脳領域	中央値				*p* 値 [a]
		N	健康成人	N	pAD 患者	
85～95 分	頭頂葉皮質	3	1.197	3	1.928	0.1000
	後帯状皮質	3	1.369	3	2.243	0.1000
	感覚運動野	3	1.187	3	1.405	0.1000
	線条体	3	1.461	3	2.199	0.1000
	皮質下白質	3	2.319	3	2.250	1.0000
85～115 分	前帯状皮質	8	1.388	8	1.995	0.0070*
	皮質複合領域	8	1.202	8	1.832	0.0042*
	前頭葉皮質	8	1.028	8	1.630	0.0499*
	外側側頭葉皮質	8	1.056	8	1.770	0.0104*
	内側側頭葉皮質	8	1.393	8	1.400	0.8785
	後頭葉皮質	8	1.253	8	1.665	0.0379*
	脳橋	8	2.510	8	2.498	0.7984
	頭頂葉皮質	8	1.182	8	1.726	0.0104*
	後帯状皮質	8	1.265	8	1.989	0.0011*
	感覚運動野	8	1.168	8	1.458	0.0379*
	線条体	8	1.511	8	2.052	0.0104*
	皮質下白質	8	2.229	8	2.404	0.2903

N＝該当データがある被験者の数，＊＝Wilcoxon-Mann-Whitney 検定（p＜0.05）

a.　*p* 値は厳密分布から算出した．

GE067-014 試験報告書　表 10（抜粋，改変）

表 2.5-11　皮質複合領域の SUVR-CER の推移（GE067-014 試験）

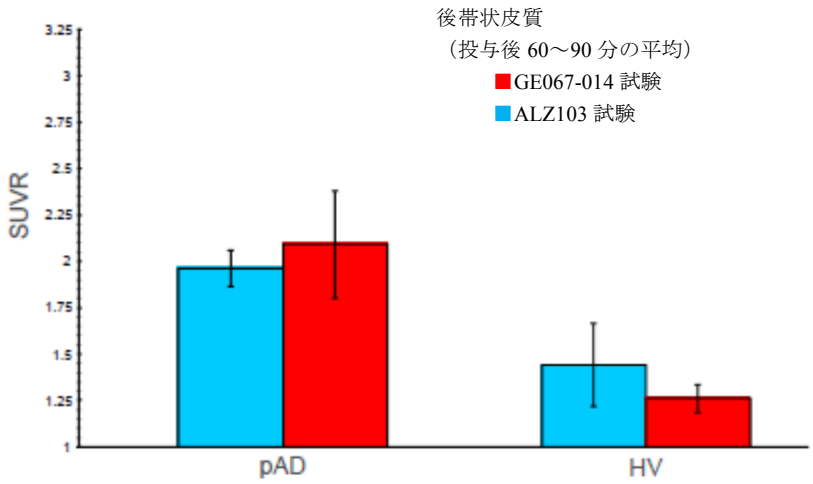
時間幅	中央値				*p* 値 [a]
	N	健康成人	N	pAD 患者	
60～70 分	3	1.091	3	1.802	0.1000
70～80 分	3	1.153	3	1.911	0.1000
80～90 分	8	1.148	8	1.749	0.0070
90～100 分	8	1.187	8	1.810	0.0047
100～110 分	8	1.204	8	1.850	0.0047
110～120 分	8	1.225	8	1.956	0.0047
120～130 分	8	1.221	8	2.053	0.0019
130～140 分	3	1.361	3	2.295	0.1000
140～150 分	3	1.338	3	2.372	0.1000

N＝該当データがある被験者の数

a.　*p* 値は厳密分布から算出した．

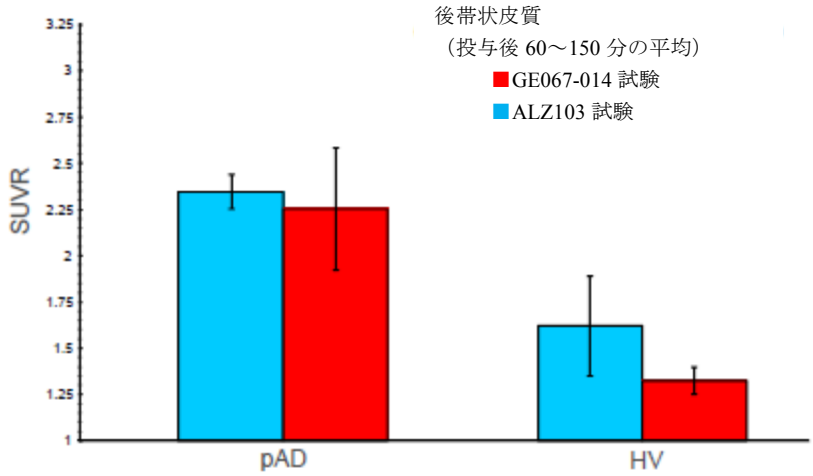
GE067-014 試験報告書　表 10（抜粋）

さらに，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）及び国内第 I 相試験（GE067-014 試験）のステップ 2 で得られたデータを用いて，両試験における pAD 患者及び健康成人の SUVR-CER を比較した．比較には脳皮質の中で放射能の取込みが最も高い後帯状皮質の SUVR-CER を用いた．結果を図 2.5-3 及び図 2.5-4 に示す．pAD 患者及び健康成人における SUVR は日本人と白人とで類似しており，臨床的に意味のある差は認められなかった．



3 名の平均値±標準偏差を示す．HV＝健康成人
GE067-014 試験報告書　図 2

図 2.5-3　国内外の第 I 相試験のステップ 2 における pAD 患者及び健康成人の後帯状皮質での SUVR-CER（投与後 60～90 分）



3 名の平均値±標準偏差を示す．HV＝健康成人
GE067-014 試験報告書　図 3

図 2.5-4　国内外の第 I 相試験のステップ 2 における pAD 患者及び健康成人の後帯状皮質での SUVR-CER（投与後 60～150 分）

2.5.3.3　臨床薬理に関する結論

安全性及び有効性の観点から，標的器官並びにその他の臓器及び組織に素早く分布し，遅滞なく排泄されることが診断用放射性医薬品として好ましい特徴である．フルテメタモル（^{18}F）は非臨床の *in vitro* 及び *in vivo* 試験から，診断用放射性医薬品として好ましい特徴を有することが示された．臨床試験における体内分布及び被曝線量評価の結果からも，同様の特徴が確認できた．

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）のデータに基づく日本人での放射能排泄率の平均値は 73%（範囲：56～94%）であった．40%（範囲：25～60%）が腎尿路系を介した排泄で，32%（範囲：18～57%）が消化管を介した排泄であった．

以上の薬物動態学的及び薬力学的特徴は，日本人と白人で同様であった．

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性を評価するために，フルテメタモル（^{18}F）PET 画像の盲検下視覚的評価の各種診断能パラメーター（感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率），読影再現性（読影医間一致率（以下，Inter-RA）及び読影医内一致率（以下，Intra-RA））及び定量的指標とアミロイドβ沈着レベルの相関を評価した．

試験ごとの評価のほか，盲検下視覚的評価を行った 10 試験のデータを併合して，各種診断能パラメーターを評価した．各試験で有効性解析対象集団となった被験者のデータを用いて，目的に応じた 5 つの併合レベルで解析した．

併合レベル 1 は脳内アミロイドβの状態が既知又は試験において確認された被験者を対象とした．併合レベル 2 は NPH 患者を対象とした．併合レベル 3 は盲検下視覚的評価を実施した海外試験の被験者を対象とした．併合レベル 4 は電子トレーニングプログラムの検証試験（GE067-021 試験）で感度及び特異度の評価に用いた対象集団とした．併合レベル 5 は電子トレーニングプログラムの検証試験（GE067-021 試験）で読影再現性の評価に用いた対象集団とした．したがって，併合レベル 4 及び 5 は GE067-021 試験の結果として示すこととする．

各試験の盲検下視覚的評価に用いた SOT を表 2.5-12 に示す．

表 2.5-12　盲検下視覚的評価に用いた SOT

試験番号	SOT
GE067-017	ベースライン時の臨床診断結果
ALZ201	ベースライン時の臨床評価結果
GE067-007	剖検で得られた脳組織についての，特殊染色（ビルショウスキー染色）による評価結果
GE067-008	生検で得られた脳組織についての，特殊染色（チオフラビン S 染色）による評価結果，及び免疫組織化学（NAB228 及び 4G8）の結果を含めた総合病理評価の結果
GE067-009	生検で得られた脳組織についての，特殊染色（チオフラビン S 染色及びビルショウスキー染色）による評価結果，及び免疫組織化学（4G8）の結果を含めた総合病理評価の結果
GE067-010	生検で得られた脳組織についての，特殊染色（チオフラビン S 染色及びビルショウスキー染色）による評価結果，及び免疫組織化学（4G8）の結果を含めた総合病理評価の結果
GE067-011	生検で得られた脳組織についての，特殊染色（チオフラビン S 染色及びビルショウスキー染色）による評価結果，及び免疫組織化学（4G8）の結果を含めた総合病理評価の結果
GE067-015	被験者の健康状態及び年齢（18～40 歳の若年健康成人）に基づく仮定
GE067-026	剖検で得られた脳組織についての，特殊染色（ビルショウスキー染色）による評価結果
GE067-021	各試験で用いた SOT

2.5.4.1　感度及び特異度

2.5.4.1.1　試験ごとの感度及び特異度

フルテメタモル（^{18}F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度について，電子トレーニングプログラムの検証を行った 1 試験を含め，それぞれ 7 試験及び 8 試験で評価した．なお，解剖学的画像の参照を任意とした GE067-026 試験を除いて，解剖学的画像の参照なしでの感度及び特異度を評価した．

感度は，ピボタル試験である GE067-007 試験及び GE067-026 試験，サポーティブ試験である GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験，並びに電子トレーニン

グプログラムを検証した GE067-021 試験で評価した．全体の感度の範囲は 50～100%であった．27 名中 26 名の読影医で感度が 75%以上であり，各試験における感度の中央値は 75～100%，過半数の読影医で一致した読影結果に基づく評価（以下，過半数評価）による感度も 75～100%であった．

各試験の盲検下視覚的評価の感度を表 2.5-13 に示す．

なお，日本人の pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人を対象に実施した第 II 相試験（GE067-017 試験）における盲検下視覚的評価では，日本人読影医 5 名の感度は 1 名（88%）を除く 4 名で 92%，外国人読影医 5 名の感度は全員 92%であった．

表 2.5-13　各試験の読影医ごとの盲検下視覚的評価の感度

試験番号	GE067-007	GE067-008	GE067-009	GE067-010	GE067-011	GE067-026	GE067-021[a]
主要／副次	主要	副次	副次	副次	副次	主要	主要
被験者数[b]	43	4	2	4	4	76	51
感度, % (95%CI)							
読影医 1	81 (67-92)	100 (51-100)	100 (16-100)	100 (40-100)	100 (40-100)	96 (89-99)	94 (84-99)
読影医 2	88 (74-96)	100 (51-100)	100 (16-100)	100 (40-100)	75 (19-99)	90 (80-95)	92 (81-98)
読影医 3	93 (81-99)	75 (30-95)	100 (16-100)	50 (7-93)	75 (19-99)	88 (79-94)	90 (79-97)
読影医 4	93 (81-99)					88 (79-94)	94 (84-99)
読影医 5	88 (75-96)					95 (87-99)	84 (71-93)
中央値	88 (75-96)	100 (51-100)	100 (16-100)	100 (40-100)	75 (19-99)	90 (80-95)	92 (81-98)
過半数評価[c]	86 (72-95)	100 (51-100)	100 (16-100)	100 (40-100)	75 (19-99)	91 (82-96)	94 (84-99)

95%CI＝95%信頼区間

a. 剖検又は生検試料の病理組織学的検査に基づく SOT を有する被験者.

b. 各試験における SOT に基づき，異常（アミロイドβ陽性）と判定された被験者.

c. 各試験において読影者の過半数で一致した結果に基づく評価.

ISE　表 13（改変）

特異度は，ピボタル試験である GE067-007 試験，GE067-015 試験及び GE067-026 試験，並びにサポーティブ試験である GE067-008 試験, GE067-009 試験, GE067-010 試験及び GE067-011 試験，さらには電子トレーニングプログラムを検証した GE067-021 試験で評価した．全体の特異度の範囲は 44～100%であった．32 名中 28 名の読影医で特異度は 80%以上であり，各試験における特異度の中央値は 81～100%，過半数評価による特異度は 90～100%であった．各試験の盲検下視覚的評価の特異度を表 2.5-14 に示す．

なお，日本人の pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人を対象に実施した第 II 相試験（GE067-017 試験）における盲検下視覚的評価では，日本人読影医 5 名の特異度は 2 名で 100%，3 名で 96%，外国人読影医 5 名の特異度は 1 名（96%）を除く 4 名で 100%であった．

表 2.5-14　各試験の読影医ごとの盲検下視覚的評価の特異度

試験番号	GE067-007	GE067-008	GE067-009	GE067-010	GE067-011	GE067-015	GE067-026	GE067-021 [a]
主要／副次	副次	副次	副次	副次	副次	副次	主要	主要
被験者数 [b]	25	3	8	11	13	181	30	84
特異度，% (95%CI)								
読影医 1	88 (69-98)	100 (44-100)	100 (63-100)	100 (72-100)	100 (75-100)	100 (98-100)	83 (65-94)	79 (68-87)
読影医 2	92 (74-99)	100 (44-100)	100 (63-100)	100 (72-100)	100 (75-100)	68 (61-75)	90 (74-98)	81 (71-89)
読影医 3	44 (24-65)	100 (44-100)	100 (63-100)	100 (72-100)	100 (75-100)	99 (97-100)	93 (78-99)	93 (85-97)
読影医 4	80 (59-93)					99 (97-100)	83 (65-94)	77 (67-86)
読影医 5	92 (74-99)					99 (96-100)	87 (69-96)	96 (90-99)
中央値	88 (69-98)	100 (44-100)	100 (63-100)	100 (72-100)	100 (75-100)	99 (97-100)	87 (69-96)	81 (71-89)
過半数評価 [c]	92 (74-99)	100 (44-100)	100 (63-100)	100 (72-100)	100 (75-100)	99 (97-100)	90 (74-98)	92 (84-97)

95%CI＝95%信頼区間

a. 剖検又は生検試料の病理組織学的検査に基づく SOT を有する，又は 40 歳以下の健康成人であることに基づく SOT を有する被験者.

b. 各試験における SOT に基づき，正常（アミロイドβ陰性）と判定された被験者.

c. 各試験において読影者の過半数で一致した結果に基づく評価.

ISE　表 14（改変）

2.5.4.1.2　併合解析による感度及び特異度

併合レベル 1 における解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の感度及び特異度を表 2.5-15 に示す.

アミロイドβの異常沈着を認める被験者の画像を読影した 5 名の読影医において，感度の点推定値は 81～93%であった．95%信頼区間の下限は，5 名中 4 名の読影医で 70%を超えており，達成基準を満たした．特異度の点推定値は，68～100%で，11 名中 9 名の読影医で 90%を超えていた.

表 2.5-15　解剖学的画像非開示での盲検下視覚的評価（併合レベル 1，最大解析対象集団）

併合レベル 1 [a] の被験者数：363 例						
読影医	盲検下視覚的評価結果	SOT [b]		合計	感度及び特異度，%	
		正常 [c] n（%）	異常 [d] n（%）		感度（95%CI）	特異度（95%CI）
1	正常	209（99）	8（19）	217	81（67-92）	99（96-100）
	異常	3（1）	35（81）	38		
	合計	212	43	255		
2	正常	23（92）	5（12）	28	88（74-96）	92（74-99）
	異常	2（8）	37（88）	39		
	合計	25	42	67		
3	正常	191（93）	3（7）	194	93（81-99）	93（88-96）
	異常	15（7）	40（93）	55		
	合計	206	43	249		
4	正常	20（80）	3（7）	23	93（81-99）	80（59-93）
	異常	5（20）	39（93）	44		
	合計	25	42	67		
5	正常	23（92）	5（12）	28	88（75-96）	92（74-99）
	異常	2（8）	38（88）	40		
	合計	25	43	68		
6	正常	123（68）	0（0）	123	N/A	68（61-75）
	異常	58（32）	0（0）	58		
	合計	181	0	181		
7	正常	186（99）	0（0）	186	N/A	100（97-100）
	異常	1（1）	0（0）	1		
	合計	187	0	187		
8	正常	179（99）	0（0）	179	N/A	99（96-100）
	異常	2（1）	0（0）	2		
	合計	181	0	181		
9	正常	6（100）	0（0）	6	N/A	100（54-100）
	異常	0（0）	0（0）	0		
	合計	6	0	6		
10	正常	6（100）	0（0）	6	N/A	100（54-100）
	異常	0（0）	0（0）	0		
	合計	6	0	6		
11	正常	6（100）	0（0）	6	N/A	100（54-100）
	異常	0（0）	0（0）	0		
	合計	6	0	6		

n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間，N/A＝該当なし

a. ALZ201 試験の 40 歳以下の健康成人，並びに GE067-007 試験及び GE067-015 試験の被験者.

b. GE067-007 試験では剖検試料の病理組織学的検査結果に基づく．40 歳以下の健康成人（GE067-015 試験及び ALZ201 試験からの被験者）は，アミロイドβの異常沈着がないと仮定した.

c. アミロイドβ沈着レベルが閾値以下，又は登録時年齢が 40 歳以下.

d. アミロイドβ沈着レベルが閾値を超えている.

ISE　表 27

併合レベル 2 における，解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の成績は，併合レベル 1 と同様であった．ただし，サンプルサイズが小さいため，信頼区間がより広い結果となった.

2.5.4.2　陽性的中率及び陰性的中率

2.5.4.2.1　試験ごとの陽性的中率及び陰性的中率

陽性的中率及び陰性的中率は，ピボタル試験である GE067-007 試験及び GE067-026 試験，並びに電子トレーニングプログラムを検証した GE067-021 試験で評価した．各試験の陽性的中率及び陰性的中率を表 2.5-16 に示す．

陽性的中率は 73～97%であった. 15 名中 11 名の読影医において陽性的中率は 89%以上であり，各試験の陽性的中率の中央値は 75～95%，過半数評価の結果は 87～96%であった．

陰性的中率は 73～96%であった. 15 名中 10 名の読影医において陰性的中率は 82%以上であり，各試験の陰性的中率の中央値は 77～94%，過半数評価の結果は 79～96%であった．陰性的中率が高いことから，読影結果が陰性の場合，当該患者の脳内に異常なアミロイド β 沈着はなく，AD でない患者を適切に除外できることが示唆された．

表 2.5-16　各試験の読影医ごとの盲検下視覚的評価の陽性的中率及び陰性的中率

試験番号	GE067-007		GE067-026		GE067-021 [a]	
	陽性的中率	陰性的中率	陽性的中率	陰性的中率	陽性的中率	陰性的中率
主要／副次	副次	副次	副次	副次	副次	副次
被験者数 [b]	43	25	76	30	51	84
的中率，%（95%CI）						
読影医 1	92（79-98）	73（54-88）	94（86-98）	89（72-98）	73（60-83）	96（88-99）
読影医 2	95（83-99）	82（63-94）	96（88-99）	77（60-90）	75（62-85）	94（86-99）
読影医 3	74（60-85）	79（49-95）	97（90-100）	76（59-88）	89（77-96）	94（87-98）
読影医 4	89（75-96）	87（66-97）	93（85-98）	74（56-87）	72（59-82）	96（88-99）
読影医 5	95（83-99）	82（63-94）	95（87-99）	87（69-96）	94（82-99）	91（83-96）
中央値	92（79-98）	82（63-94）	95（87-99）	77（60-90）	75（62-85）	94（86-99）
過半数評価 [c]	95（83-99）	79（60-92）	96（88-99）	79（62-91）	87（76-95）	96（89-99）

95%CI＝95%信頼区間

a. 剖検又は生検試料の病理組織学的検査に基づく SOT を有する，又は 40 歳以下の健康成人であることに基づく SOT を有する被験者．

b. 各試験における SOT に基づき，異常（アミロイドβ陽性）又は正常（アミロイドβ陰性）と判定された被験者．

c. 各試験において読影者の過半数で一致した結果に基づく評価．

ISE　表 15 及び表 16（改変）

2.5.4.2.2　併合解析による陽性的中率及び陰性的中率

併合解析による陽性的中率及び陰性的中率の評価は，GE067-021 試験の解析集団 1～3 で行った．各解析集団は次のとおりである．解析集団 1（評価被験者数＝135 例）：剖検又は生検試料の病理組織学的検査に基づく SOT を有する被験者，並びに 40 歳以下の健康成人であることに基づく SOT を有する被験者．解析集団 2（評価被験者数＝104 例）：剖検又は生検試料の病理組織学的検査に基づく SOT を有する被験者．解析集団 3（評価被験者数＝68 例）：剖検試料の病理組織学的検査に基づく SOT を有する被験者．

解析集団 1～3 における解剖学的画像の開示なしでの過半数評価の陽性的中率は，87%，87%及び 91%であった．解剖学的画像の開示ありでは，91%，91%及び 93%であった．また，解析集団 1～3 における解剖学的画像の開示なしでの過半数評価の陰性的中率は，96%，94%及び 88%であった．解剖学的画像の開示ありでは，96%，94%及び 88%であった．このことから，解剖学的画像の有無は盲検下視覚的評価の結果に有意な影響を及ぼさないと判断した．

2.5.4.3　Inter-RA

2.5.4.3.1　試験ごとの Inter-RA

盲検下視覚的評価の Inter-RA は，ピボタル試験である GE067-007 試験，GE067-015 試験及び GE067-026 試験，国内第 II 相試験である GE067-017 試験，サポーティブ試験である GE067-005 試験，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験，並びに電子トレーニングプログラムを検証した GE067-021 試験のデータから評価した．各試験における盲検下視覚的評価の Inter-RA の κ 係数を表 2.5-17 に示す．ただし，GE067-008 試験については，当該試験内で Inter-RA の評価を実施していないため，また，GE067-015 試験については，κ 係数を算出していなかったため，表 2.5-17 には含めなかった．また，GE067-017 試験の Inter-RA の結果を表 2.5-18 に示す．

各試験の Inter-RA の κ 係数は 0.44～1.00 であった．94 通り中 83 通りの読影医の組合せで，κ 係数は 0.76 以上であった．

なお，GE067-015 試験では一致率のみ算出した．その結果は，68～100%であり，10 通り中 6 通りの読影医の組合せで 99%以上であった．

表 2.5-17　各試験の Inter-RA の κ 係数

試験番号	GE067-005	GE067-007	GE067-009	GE067-010	GE067-011	GE067-026	GE067-021
読影医組合せ	κ 係数（95%信頼区間）						
1 - 2	0.59 (0.49-0.68)	0.79 (0.69-0.89)	1.00 (NE)	1.00 (NE)	0.82 (0.49-1.00)	0.84 (0.73-0.95)	0.80 (0.73-0.87)
1 - 3	0.78 (0.70-0.87)	0.47 (0.34-0.61)	1.00 (NE)	0.59 (0.12-1.00)	0.82 (0.49-1.00)	0.80 (0.68-0.92)	0.86 (0.80-0.92)
1 - 4	0.84 (0.77-0.91)	0.85 (0.77-0.94)				0.82 (0.70-0.94)	0.75 (0.68-0.83)
1 - 5	0.85 (0.78-0.92)	0.91 (0.84-0.98)				0.81 (0.68-0.94)	0.82 (0.75-0.89)
2 - 3	0.56 (0.47-0.66)	0.55 (0.41-0.69)	1.00 (NE)	0.59 (0.12-1.00)	1.00 (NE)	0.92 (0.84-1.00)	0.85 (0.79-0.91)
2 - 4	0.71 (0.63-0.80)	0.76 (0.65-0.87)				0.85 (0.74-0.96)	0.81 (0.74-0.88)
2 - 5	0.70 (0.62-0.79)	0.84 (0.75-0.93)				0.85 (0.74-0.96)	0.82 (0.75-0.89)
3 - 4	0.83 (0.76-0.90)	0.44 (0.29-0.59)				0.85 (0.75-0.96)	0.83 (0.77-0.90)
3 - 5	0.80 (0.72-0.88)	0.52 (0.39-0.66)				0.85 (0.74-0.96)	0.94 (0.90-0.98)
4 - 5	0.96 (0.92-0.99)	0.90 (0.84-0.97)				0.82 (0.70-0.94)	0.78 (0.71-0.85)

NE＝推定不能

ISE　表 17（改変）

表 2.5-18　GE067-017 試験の Inter-RA の結果（有効性解析対象集団）

組合せ[a]	N	n（%）	κ 係数[b]（95%信頼区間）	カテゴリー分類[c]
読影医 A - 読影医 B	65	64（99）	0.9685（0.9072-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 C	65	65（100）	1.0000（1.0000-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 D	65	65（100）	1.0000（1.0000-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 E	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 F	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 G	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 H	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 I	65	62（95）	0.9065（0.8036-1.0000）	極めて良い
読影医 A - 読影医 J	65	62（95）	0.9065（0.8036-1.0000）	極めて良い
読影医 B - 読影医 C	65	64（99）	0.9685（0.9072-1.0000）	極めて良い
読影医 B - 読影医 D	65	64（99）	0.9685（0.9072-1.0000）	極めて良い
読影医 B - 読影医 E	65	62（95）	0.9063（0.8028-1.0000）	極めて良い
読影医 B - 読影医 F	65	62（95）	0.9063（0.8028-1.0000）	極めて良い
読影医 B - 読影医 G	65	62（95）	0.9063（0.8028-1.0000）	極めて良い
読影医 B - 読影医 H	65	62（95）	0.9063（0.8028-1.0000）	極めて良い
読影医 B - 読影医 I	65	61（94）	0.8756（0.7577-0.9935）	非常に良い
読影医 B - 読影医 J	65	63（97）	0.9378（0.8531-1.0000）	極めて良い
読影医 C - 読影医 D	65	65（100）	1.0000（1.0000-1.0000）	極めて良い
読影医 C - 読影医 E	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 C - 読影医 F	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 C - 読影医 G	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 C - 読影医 H	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 C - 読影医 I	65	62（95）	0.9065（0.8036-1.0000）	極めて良い
読影医 C - 読影医 J	65	62（95）	0.9065（0.8036-1.0000）	極めて良い
読影医 D - 読影医 E	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 D - 読影医 F	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 D - 読影医 G	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 D - 読影医 H	65	63（97）	0.9373（0.8520-1.0000）	極めて良い
読影医 D - 読影医 I	65	62（95）	0.9065（0.8036-1.0000）	極めて良い
読影医 D - 読影医 J	65	62（95）	0.9065（0.8036-1.0000）	極めて良い
読影医 E - 読影医 F	65	63（97）	0.9377（0.8528-1.0000）	極めて良い
読影医 E - 読影医 G	65	65（100）	1.0000（1.0000-1.0000）	極めて良い
読影医 E - 読影医 H	65	63（97）	0.9377（0.8528-1.0000）	極めて良い
読影医 E - 読影医 I	65	64（99）	0.9690（0.9087-1.0000）	極めて良い
読影医 E - 読影医 J	65	64（99）	0.9690（0.9087-1.0000）	極めて良い
読影医 F - 読影医 G	65	63（97）	0.9377（0.8528-1.0000）	極めて良い
読影医 F - 読影医 H	65	63（97）	0.9377（0.8528-1.0000）	極めて良い
読影医 F - 読影医 I	65	62（95）	0.9069（0.8041-1.0000）	極めて良い
読影医 F - 読影医 J	65	62（95）	0.9069（0.8041-1.0000）	極めて良い
読影医 G - 読影医 H	65	63（97）	0.9377（0.8528-1.0000）	極めて良い
読影医 G - 読影医 I	65	64（99）	0.9690（0.9087-1.0000）	極めて良い
読影医 G - 読影医 J	65	64（99）	0.9690（0.9087-1.0000）	極めて良い
読影医 H - 読影医 I	65	64（99）	0.9690（0.9087-1.0000）	極めて良い
読影医 H - 読影医 J	65	62（95）	0.9069（0.8041-1.0000）	極めて良い
読影医 I - 読影医 J	65	63（97）	0.9381（0.8536-1.0000）	極めて良い
日本人読影医 5 名	65	61（94）	0.9379（0.8610-1.0000）	極めて良い
外国人読影医 5 名	65	62（95）	0.9622（0.8853-1.0000）	極めて良い

N＝対象総被験者数，n＝読影医間の一致数

a. 読影医 A から E は外国人読影医．読影医 F から J は日本人読影医．

b. 読影医 2 名間の一致係数は Cohen の κ 係数，5 名間の一致係数は Fleiss の κ 係数に基づく．

c. カテゴリー：κ 係数により，＞0.7～≦0.8＝良い，＞0.8～≦0.9＝非常に良い，＞0.9＝極めて良い．

ISE　表 18

2.5.4.3.2　併合解析による Inter-RA

Inter-RA は，併合レベル 3 において評価した．2 名の読影医間の判定一致度に関するκ係数を，＞0.7＝良い，＞0.8＝非常に良い，及び＞0.9＝極めて良いとしたとき，読影医 11 名において盲検下視覚的評価の Inter-RA を評価できた 30 組のうち 23 組の結果が「良い」～「極めて良い」（κ係数：0.76～0.97）であった．読影医 4 との組合せでは，κ係数は低かった（κ係数：0.44～0.54）．読影医 5 との組合せでも，κ係数が低いことがあった．

Inter-RA の結果を表 2.5-19 に示す．

表 2.5-19　Inter-RA のまとめ

併合レベル 3 [a] の被験者数：708 例				
組合せ	N	n（%）	κ係数（95%信頼区間）	カテゴリー分類 [b]
読影医 1 - 読影医 2	490	470（96）	0.89（0.85-0.94）	非常に良い
読影医 1 - 読影医 3	413	394（95）	0.87（0.81-0.92）	非常に良い
読影医 1 - 読影医 4	413	305（74）	0.45（0.38-0.53）	
読影医 1 - 読影医 5	589	529（90）	0.78（0.73-0.83）	良い
読影医 1 - 読影医 6	175	159（91）	0.79（0.69-0.89）	良い
読影医 1 - 読影医 7	77	76（99）	0.97（0.92-1.00）	極めて良い
読影医 1 - 読影医 8	70	68（97）	0.94（0.86-1.00）	極めて良い
読影医 1 - 読影医 9	70	69（99）	0.97（0.92-1.00）	極めて良い
読影医 1 - 読影医 10	175	164（94）	0.85（0.77-0.94）	非常に良い
読影医 1 - 読影医 11	176	169（96）	0.91（0.84-0.98）	極めて良い
読影医 2 - 読影医 3	455	448（98）	0.96（0.93-0.99）	極めて良い
読影医 2 - 読影医 4	413	322（78）	0.54（0.47-0.62）	
読影医 2 - 読影医 5	413	394（95）	0.87（0.81-0.92）	非常に良い
読影医 2 - 読影医 6	42	39（93）	0.78（0.55-1.00）	良い
読影医 2 - 読影医 7	77	75（97）	0.95（0.88-1.00）	極めて良い
読影医 2 - 読影医 8	70	68（97）	0.94（0.86-1.00）	極めて良い
読影医 2 - 読影医 9	70	69（99）	0.97（0.92-1.00）	極めて良い
読影医 3 - 読影医 4	413	322（78）	0.54（0.47-0.62）	
読影医 3 - 読影医 5	413	390（94）	0.84（0.77-0.90）	非常に良い
読影医 3 - 読影医 6	42	40（95）	0.85（0.64-1.00）	非常に良い
読影医 4 - 読影医 5	413	303（73）	0.44（0.37-0.52）	
読影医 5 - 読影医 6	175	148（85）	0.55（0.41-0.69）	
読影医 5 - 読影医 10	175	141（81）	0.44（0.29-0.59）	
読影医 5 - 読影医 11	176	145（82）	0.52（0.39-0.66）	
読影医 6 - 読影医 10	175	158（90）	0.76（0.65-0.87）	良い
読影医 6 - 読影医 11	175	163（93）	0.84（0.75-0.93）	非常に良い
読影医 7 - 読影医 8	70	67（96）	0.91（0.82-1.00）	極めて良い
読影医 7 - 読影医 9	70	68（97）	0.94（0.86-1.00）	極めて良い
読影医 8 - 読影医 9	70	67（96）	0.91（0.82-1.00）	極めて良い
読影医 10 - 読影医 11	175	168（96）	0.90（0.84-0.97）	非常に良い

N＝対象総被験者数，n＝読影医間の一致数

a. ALZ201 試験，GE067-005 試験，GE067-007 試験，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験，GE067-011 試験及び GE067-015 試験を含む．

b. カテゴリー：κ係数により，＞0.7～≦0.8＝良い，＞0.8～≦0.9＝非常に良い，＞0.9＝極めて良い．

ISE　表 66（一致率を評価できた組合せのみを抜粋）

2.5.4.4　Intra-RA

2.5.4.4.1　試験ごとの Intra-RA

盲検下視覚的評価の Intra-RA は，ピボタル試験である GE067-007 試験，GE067-015 試験及び GE067-026 試験，国内第 II 相試験である GE067-017 試験，サポーティブ試験である GE067-005

試験，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験，並びに電子トレーニングプログラムを検証した GE067-021 試験のデータから評価した．各試験における盲検下視覚的評価の Intra-RA の結果を表 2.5-20 に示す．再読影を行った画像枚数が少なく，一致率が高かったことから，多くの場合はκ係数を算出しなかった．なお，GE067-008 試験については，当該試験内で Intra-RA の評価を実施していないため，表 2.5-20 には含めなかった．また，GE067-017 試験の Intra-RA の結果を表 2.5-21 に示すが，当該試験ではκ係数は算出しておらず，一致率のみを算出した．

κ係数を算出したケースについて，κ係数は 0.47～1.00 であった．κ係数を算出しなかった 25 名の読影医の再読影結果について，19 名の読影医で再読影の一致率が 100%であり，当該読影医の Intra-RA のκ係数は 1.00 であると考えられた．再読影を行った全読影医における再読影の一致率の範囲は 75～100%であり，44 名中 39 名の読影医で 90%以上であった．

表 2.5-20　各試験の Intra-RA の結果

試験番号	GE067-005 （N＝21～29）	GE067-007 （N＝17）	GE067-009 （N＝1 又は 2）	GE067-010 （N＝2）	GE067-011 （N＝2）	GE067-015 （N＝13～21）	GE067-026 （N＝11）	GE067-021 （N＝29）
読影医	一致率，%／κ係数（95%信頼区間）							
読影医 1	97／0.93 （0.79-1.00）	94／0.85 （0.57-1.00）	100／1.00 （NE）	100／NC （NC）	100／1.00 （NE）	100／NC （NC）	100／1.00 （NE）	100／NC （NC）
読影医 2	92／0.85 （0.64-1.00）	100／1.00 （NE）	100／NC （NC）	100／NC （NC）	100／NC （NC）	75／0.47 （0.02-0.91）	100／1.00 （NE）	97／NC （NC）
読影医 3	86／0.70 （0.39-1.00）	88／0.60 （0.09-1.00）	100／NC （NC）	100／NC （NC）	100／1.00 （NE）	100／NC （NC）	100／1.00 （NE）	93／NC （NC）
読影医 4	100／1.00 （NE）	100／1.00 （NE）				100／NC （NC）	100／1.00 （NE）	97／NC （NC）
読影医 5	97／0.93 （0.80-1.00）	100／1.00 （NE）				100／NC （NC）	100／1.00 （NE）	93／NC （NC）

N＝各試験における再読影数，NC＝未算出，NE＝推定不能
ISE　表 19，GE067-005 試験報告書　表 35，GE067-007 試験報告書　表 27，GE067-009 試験報告書　14.2.12，GE067-010 試験報告書　14.2.12，GE067-011 試験報告書　14.2.12，GE067-015 試験報告書　14.2.4.2，GE067-026 試験報告書　14.2.6，GE067-021 試験報告書　表 29

表 2.5-21　GE067-017 試験の Intra-RA の結果

N＝7	読影医 A	読影医 B	読影医 C	読影医 D	読影医 E	読影医 F	読影医 G	読影医 H	読影医 I	読影医 J
一致率，%	100	86	100	100	100	86	100	100	100	100

読影医 A から E は外国人読影医，読影医 F から J は日本人読影医．
N＝再読影数
ISE　表 20

2.5.4.4.2　併合解析による Intra-RA

Intra-RA は，併合レベル 3 において評価した．各読影医による再読影の判定一致度に関するκ係数を，＞0.7＝良い，＞0.8＝非常に良い，及び＞0.9＝極めて良いとしたとき，読影医 11 名の盲検下視覚的評価の Intra-RA は，8 名で「極めて良い」（κ係数：0.94～1.00）であった．残る 3 名についても結果は良好であり，1 名が「非常に良い」（κ係数：0.82），2 名が「良い」（κ係数：0.71 及び 0.75）であった．

Intra-RA の結果を表 2.5-22 に示す．

表 2.5-22　Intra-RA のまとめ

併合レベル 3 [a] の被験者数：708 例				
読影医	N	n（%）	κ 係数（95%信頼区間）	カテゴリー分類 [b]
読影医 1	68	66（97）	0.94（0.86-1.00）	極めて良い
読影医 2	23	23（100）	1.00（NE）	極めて良い
読影医 3	59	54（92）	0.82（0.67-0.97）	非常に良い
読影医 4	17	17（100）	1.00（NE）	極めて良い
読影医 5	17	17（100）	1.00（NE）	極めて良い
読影医 6	42	36（86）	0.71（0.50-0.93）	良い
読影医 7	57	57（100）	1.00（NE）	極めて良い
読影医 8	47	46（98）	0.96（0.87-1.00）	極めて良い
読影医 9	8	7（88）	0.75（0.31-1.00）	良い
読影医 10	7	7（100）	1.00（NE）	極めて良い
読影医 11	8	8（100）	1.00（NE）	極めて良い

N＝再読影数，n＝再読影の一致数，NE＝推定不能

a. ALZ201 試験，GE067-005 試験，GE067-007 試験，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験，GE067-011 試験及び GE067-015 試験を含む．

b. カテゴリー：κ 係数により，＞0.7～≦0.8＝良い，＞0.8～≦0.9＝非常に良い，＞0.9＝極めて良い．

ISE　表 31

2.5.4.5　SUVR とアミロイドβ沈着レベルの相関

2.5.4.5.1　試験ごとの SUVR とアミロイドβ沈着レベルの相関

SUVR とアミロイドβ沈着レベルの相関は，ピボタル試験である GE067-007 試験（剖検試験）と，サポーティブ試験である GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験（以上，生検試験）のデータから評価した．

SUVR は，小脳及び脳橋を参照領域として，領域ごとに求めた．複合領域の SUVR は，前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，後帯状皮質及び楔前部の合計を求めた．生検試験の 4 試験では，アミロイドβ沈着レベルを従属変数とする回帰分析を行った．GE067-009 試験及び GE067-011 試験では SUVR の測定値を独立変数に，GE067-008 試験及び GE067-010 試験では SUVR の測定値，及び組織採取から PET までの時間を独立変数として，それぞれ回帰分析を行った．また，剖検試験（GE067-007 試験）では，患者ごとの試料採取部位に対応した SUVR の測定値，及び被験者と脳領域の特定因子を固定効果とした混合効果モデルを用いた解析，並びに複合領域の SUVR についてのアミロイドβ沈着レベルを従属変数とする回帰分析を行った．

アミロイドβ沈着レベルとの相関について，各脳領域の SUVR-CER の結果を表 2.5-23 に，各脳領域の脳橋を参照領域とした SUVR（以下，SUVR-PONS）の結果を表 2.5-24 に，複合領域 SUVR-CER の結果を表 2.5-25 に，複合領域 SUVR-PONS の結果を表 2.5-26 にそれぞれ示す．

生検試験 4 試験での局所 SUVR とアミロイドβ沈着レベルの相関は，GE067-008 試験における SUVR-PONS を除いて，全て有意であった．GE067-008 試験の SUVR-PONS についても，有意ではないものの，一定の相関が認められた．剖検試験（GE067-007 試験）では，SUVR-CER，SUVR-PONS 共に有意ではなく，SUVR の傾きが対象とした脳領域全般にわたって一定ではないことが示唆された．

複合領域については，GE067-008 試験の SUVR-PONS を除く全てで有意であった．GE067-008 試験の SUVR-PONS についても，有意ではないものの，一定の相関が認められた．

以上のことから，大脳皮質（灰白質）におけるフルテメタモル（^{18}F）の取込み量は，組織のアミロイドβ沈着レベルと有意かつ直接的な関連があることが示された．

表 2.5-23　局所 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

試験番号	試料 [a]	主要／副次	モデル	傾き	*p* 値
GE067-007	剖検 [b]	副次	混合効果	0.8482	0.1452
GE067-008	生検 [c]	主要	回帰	0.631	0.011
GE067-009	生検 [d]	主要	回帰	1.04	0.0174
GE067-010	生検 [c]	主要	回帰	12.60	0.0003
GE067-011	生検 [d]	主要	回帰	1.30	0.0064

a. 4G8 又は NAB228（GE067-008 試験のみ）を用いた免疫組織化学による陽性面積率を従属変数とした．
b. 最大 8 つの脳領域の SUVR-CER を独立変数とした．被験者内の回帰分析結果のクラスター化，及び一定の脳領域からの試料採取に対応するため当該モデルを適用した．
c. 生検部位の対側領域の SUVR-CER を独立変数とした．
d. 生検部位の SUVR-CER を独立変数とした．
ISE　表 21（改変）

表 2.5-24　局所 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

試験番号	試料 [a]	主要／副次	モデル	傾き	*p* 値
GE067-007	剖検 [b]	副次	混合効果	3.3985	0.0580
GE067-008	生検 [c]	（探索的）	回帰	1.691	0.055
GE067-009	生検 [d]	副次	回帰	2.66	0.0244
GE067-010	生検 [c]	副次	回帰	39.80	0.0008
GE067-011	生検 [d]	副次	回帰	3.70	0.0050

a. 4G8 又は NAB228（GE067-008 試験のみ）を用いた免疫組織化学による陽性面積率を従属変数とした．
b. 最大 8 つの脳領域の SUVR-PONS を独立変数とした．被験者内の回帰分析結果のクラスター化，及び一定の脳領域からの試料採取に対応するため当該モデルを適用した．
c. 生検部位の対側領域の SUVR-PONS を独立変数とした．
d. 生検部位の SUVR-PONS を独立変数とした．
ISE　表 22（改変）

表 2.5-25　複合領域 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

試験番号	試料 [a, b]	主要／副次	モデル	傾き	*p* 値
GE067-007	剖検	副次	回帰	7.2547	＜0.0001
GE067-008	生検	副次	回帰	0.528	0.017
GE067-009	生検	副次	回帰	1.16	0.0025
GE067-010	生検	副次	回帰	9.28	0.0005
GE067-011	生検	副次	回帰	1.38	0.0083

a. 4G8 又は NAB228（GE067-008 試験のみ）を用いた免疫組織化学による陽性面積率を従属変数とした．
b. 5 つの皮質領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質並びに後帯状皮質及び楔前部）の SUVR-CER の単純平均値を独立変数とした．
ISE　表 23（改変）

表 2.5-26　複合領域 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

試験番号	試料 [a, b]	主要／副次	モデル	傾き	*p* 値
GE067-007	剖検	副次	回帰	23.2666	＜0.0001
GE067-008	生検	副次	回帰	1.239	0.065
GE067-009	生検	副次	回帰	2.63	0.0051
GE067-010	生検	副次	回帰	27.21	0.0017
GE067-011	生検	副次	回帰	4.18	0.0041

a. 4G8 又は NAB228（GE067-008 試験のみ）を用いた免疫組織化学による陽性面積率を従属変数とした.
b. 5 つの皮質領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質並びに後帯状皮質及び楔前部）の SUVR-PONS の単純平均値を独立変数とした.
ISE　表 24（改変）

2.5.4.5.2　併合解析による SUVR とアミロイドβ沈着レベルの相関

2.5.4.5.2.1　SUVR-CER

NPH 患者の生検試料を用いた，抗 4G8 抗体による免疫組織化学の陽性面積率をアミロイドβ沈着レベルの指標として，SUVR-CER との相関について，併合レベル 2 において評価した.

完全モデルにおいて，生検部位の SUVR-CER と，アミロイドβ沈着レベルは有意な相関を認めた（R^2＝0.1714, p＝0.0047）. 生検部位の SUVR-CER はモデル因子として有意であり, 傾きは 2.7894（p＝0.0047）であった．解析結果を表 2.5-27 に示す.

生検部位の対側の SUVR-CER と, アミロイドβ沈着レベルは有意な相関を認めた（R^2＝0.1745, p＝0.0043）．生検部位の対側の SUVR-CER はモデル因子として有意であり，傾きは 2.6763（p＝0.0043）であった．解析結果を表 2.5-28 に示す.

複合領域の SUVR-CER と，アミロイドβ沈着レベルは有意な相関を認めた（R^2＝0.1956，p＝0.0024）．複合領域の SUVR-CER はモデル因子として有意であり，傾きは 2.4989（p＝0.0024）であった．解析結果を表 2.5-29 に示す.

表 2.5-27　生検部位の SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

併合レベル 2 [a] の被験者数：45 例					
変数	パラメーター推定値 [b]	標準誤差	*p* 値 [c]	95%信頼区間	R^2
完全モデル [d]	8.8930		0.0047		0.1714
切片	−2.4126	1.40261	0.0926	−5.241-0.416	
SUVR 測定値	2.7894	0.93537	0.0047	0.903-4.676	

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む．GE067-008 試験及び GE067-010 試験については，生検部位そのものではなく，生検部位と同側の評価結果を用いた.
b. 単純線形回帰モデル：従属変数＝生検試料における免疫組織化学（4G8）の陽性面積率（%），独立変数＝PET 画像から求めた SUVR 測定値.
c. 有意差検定.
d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルの F 統計量.
ISE　表 32

表 2.5-28　生検部位の対側の SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

併合レベル 2 [a] の被験者数：45 例					
変数	パラメーター推定値 [b]	標準誤差	*p* 値 [c]	95%信頼区間	R^2
完全モデル [d]	9.0884		0.0043		0.1745
切片	−2.1897	1.31772	0.1038	−4.847-0.468	
SUVR 測定値	2.6763	0.88774	0.0043	0.886-4.467	

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.
b. 単純線形回帰モデル：従属変数＝生検試料における免疫組織化学（4G8）の陽性面積率（%），独立変数＝PET 画像から求めた SUVR 測定値.
c. 有意差検定.
d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルの F 統計量.
ISE　表 33

表 2.5-29　複合領域の SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

併合レベル 2 [a] の被験者数：45 例					
変数	パラメーター推定値 [b]	標準誤差	*p* 値 [c]	95%信頼区間	R^2
完全モデル [d]	10.4541		0.0024		0.1956
切片	−2.2255	1.24577	0.0811	−4.738-0.287	
SUVR 測定値	2.4989	0.77286	0.0024	0.940-4.058	

複合領域の SUVR-CER は，5 つの皮質領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部）の SUVR-CER の単純平均値とした.
a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.
b. 単純線形回帰モデル：従属変数＝生検試料における免疫組織化学（4G8）の陽性面積率（%），独立変数＝PET 画像から求めた SUVR 測定値.
c. 有意差検定.
d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルの F 統計量.
ISE　表 34

2.5.4.5.2.2　SUVR-PONS

NPH 患者の生検試料を用いた，抗 4G8 抗体による免疫組織化学の陽性面積率をアミロイドβ沈着レベルの指標として，SUVR-PONS との相関について，併合レベル 2 において評価した.

完全モデルにおいて，生検部位及び対側の SUVR-PONS と，アミロイドβ沈着レベルの相関は，いずれも有意ではなかった（生検部位：p＝0.0797，対側：p＝0.0590）．しかし，複合領域の SUVR-PONS と，アミロイドβ沈着レベルは有意な相関を認めた（R^2＝0.1199，p＝0.0184）．複合領域の SUVR-PONS はモデル因子として有意であり，傾きは 5.6142（p＝0.0184）であった.

それぞれの解析結果を表 2.5-30，表 2.5-31 及び表 2.5-32 に示す.

表 2.5-30　生検部位の SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

併合レベル 2 [a] の被験者数：46 例					
変数	パラメーター推定値 [b]	標準誤差	*p* 値 [c]	95%信頼区間	R^2
完全モデル [d]	3.2192		0.0797		0.0682
切片	−0.8743	1.43091	0.5443	−3.758-2.010	
SUVR 測定値	4.8917	2.72637	0.0797	−0.603-10.386	

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む．GE067-008 試験及び GE067-010 試験については，生検部位そのものではなく，生検部位と同側の評価結果を用いた．
b. 単純線形回帰モデル：従属変数＝生検試料における免疫組織化学（4G8）の陽性面積率（%），独立変数＝PET 画像から求めた SUVR 測定値．
c. 有意差検定．
d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルの F 統計量．
ISE　表 35

表 2.5-31　生検部位の対側の SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

併合レベル 2 [a] の被験者数：46 例					
変数	パラメーター推定値 [b]	標準誤差	*p* 値 [c]	95%信頼区間	R^2
完全モデル [d]	3.7575		0.0590		0.0787
切片	−0.9287	1.35955	0.4981	−3.669-1.811	
SUVR 測定値	5.0864	2.62396	0.0590	−0.202-10.375	

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む．
b. 単純線形回帰モデル：従属変数＝生検試料における免疫組織化学（4G8）の陽性面積率（%），独立変数＝PET 画像から求めた SUVR 測定値．
c. 有意差検定．
d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルの F 統計量．
ISE　表 36

表 2.5-32　複合領域の SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

併合レベル 2 [a] の被験者数：46 例					
変数	パラメーター推定値 [b]	標準誤差	*p* 値 [c]	95%信頼区間	R^2
完全モデル [d]	5.9946		0.0184		0.1199
切片	−1.3663	1.26966	0.2878	−3.925-1.193	
SUVR 測定値	5.6142	2.29302	0.0184	0.993-10.235	

複合領域の SUVR-PONS は，5 つの皮質領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部）の SUVR-PONS の単純平均値とした．
a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む．
b. 単純線形回帰モデル：従属変数＝生検試料における免疫組織化学（4G8）の陽性面積率（%），独立変数＝PET 画像から求めた SUVR 測定値．
c. 有意差検定．
d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルの F 統計量．
ISE　表 37

2.5.4.6　有効性の結論

- 本剤投与後，約 8%のフルテメタモル（^{18}F）が脳に分布する．（2.5.3.1.2.1）
- 大脳皮質（灰白質）でのフルテメタモル（^{18}F）の取込み量は，灰白質のアミロイドβ沈着レベルに比例する．
- 本剤を用いる PET は，脳内の線維性アミロイドβ（アミロイド斑）を可視化する．
- 本剤を評価するために，18～71 歳の健康成人，aMCI 患者，NPH 及び AD を含む認知症患者，及び AD などの認知症患者を含む終末期患者を対象に臨床試験を行った．その結果，本剤を

用いる PET 画像の視覚的評価（読影）は，脳内アミロイドβの評価について，臨床的に有用な診断性能（感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率）を有する診断手法であることが適切な SOT の下で示された．また，視覚的評価（読影）の再現性（Inter-RA 及び Intra-RA）に関しても，臨床的に有用な水準であった．さらに，年齢，性別及び人種に基づく部分集団で解析した場合も，多くの読影医の読影成績に差はなかった（2.7.3.3.3）．

・ 臨床症状に基づく診断（臨床診断）と比較したとき，本剤を用いる PET 画像の視覚的評価は，陽性的中率に大きな違いは見られないものの，陰性的中率が概して高値を示した（2.7.3.3.2.6）．つまり，本剤を用いる PET は，臨床診断よりも高い精度で AD を除外診断できる．

2.5.5　安全性の概括評価

本剤の安全性は，被験薬の投与を行った 11 試験から評価した．国内外の第 II 相試験（GE067-017 試験及び ALZ201 試験）で一部の被験者（12 例，1%）が被験薬の 2 回投与を受けたほか，多くの被験者（819 例，99%）は被験薬の単回投与を受けた．被験薬の 2 回投与を受けた 12 例に関しては，1 回目投与に関連した安全性情報を概括評価の対象とした．なお，2 回目投与に関連した安全性情報は各試験の試験報告書に示した．

全ての被験者について，被験薬の投与開始から投与後約 24 時間までを観察期間として，自発報告に基づく有害事象の頻度，並びにバイタルサイン，心電図，身体検査及び臨床検査の変化の頻度とその程度を観察した．有害事象は，被験薬との因果関係にかかわらず，被験薬の投与に伴ってみられた好ましくない又は意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾病と定義した．処置期間中の有害事象をその概要と共に，症例報告書に記録した．処置期間中の有害事象は被験薬の投与開始から投与後 24 時間（重篤な有害事象については投与後 30 日間）に発生又は悪化した有害事象と定義した．バイタルサイン，心電図，身体検査及び臨床検査の結果について，被験者の管理（診断又は治療）に変更が生じたベースラインからの変化を有害事象として記録した．

2.5.5.1　人口統計学的特性，疾患特性及び併用治療の特性

全試験を通じて，831 例の被験者が被験薬の投与を受け，安全性解析対象集団に含まれた．被験者の内訳を表 2.5-33 及び表 2.5-34 に示す．

被験者の年齢について，範囲は 18～98 歳，平均値は 62.5 歳であった．被験者の 59%（490 例）は 65 歳以上，32%（270 例）は 75 歳以上であった．性別については，52%（430 例）が女性であった．また，人種については，83%（693 例）が白人で，4%（33 例）が黒人，12%（97 例）がアジア人，1%（8 例）がその他の人種であった．

各試験の目的に応じて，若年健康成人（アミロイドβの異常沈着がないと推定された被験者），pAD 患者（臨床的にアミロイドβの異常沈着が疑われた被験者），終末期患者（種々の疾患により余命が約 1 年以内と診断された被験者），NPH 患者，aMCI 患者及び高齢健康成人を組み入れた．安全性解析対象集団 831 例のうち，68 例（8%）が pAD 患者，272 例（33%）が aMCI 患者，52 例（6%）が NPH 患者，259 例（31%）が健康成人，180 例（22%）が終末期患者であった．GE067-007 試験に組み入れられた終末期患者 180 例の病歴確認において，135 例（75%）で認知症が報告されていた．さらに，当該 135 例中 97 例で認知症の分類が報告されており，135 例の過半数（87 例）が AD による認知症であった．

日本人被験者は 92 例で，全体の 11%であった．92 例のうち，39 例（日本人被験者の 42%，全体の 5%）が健康成人，20 例（日本人被験者の 22%，全体の 2%）が aMCI 患者，33 例（日本人被験者の 36%，全体の 4%）が pAD 患者であった．

いずれの試験にも，妊婦及び授乳婦は含めなかった．

831 例中 18 例（2.2%）において腎障害の病歴が報告された．また，血清クレアチニンのベースライン値が得られた 795 例のうち 19 例（2.4%）で，ベースライン値が高値であった．なお，日本人被験者 92 例において腎障害の病歴の報告はなかった．

831 例中 128 例（15%）の被験者が前治療薬を服用していた．多く認められた前治療薬は，神経系薬剤（56 例，7%），消化管と代謝作用薬剤（31 例，4%），及び筋骨格系薬剤（28 例，3%）であった．また，831 例中 556 例（67%）の被験者が併用薬を服用していた．多く認められた併用薬は，神経系薬剤（375 例，45%），消化管と代謝作用薬剤（339 例，41%），及び循環器系薬剤（325 例，39%）であった．

表 2.5-33　被験者の内訳（国内試験）

試験番号	GE067-014		GE067-017		
	健康成人	pAD 患者	健康成人	pAD 患者	aMCI 患者
登録数	14	9	36	28	23
投与前中止・除外	0	1	11	3	3
被験薬投与	14	8	25	25	20
平均年齢，歳（範囲）	57.4（51-62）	74.6（62-90）	57.4（27-71）	74.8（56-83）	71.2（58-84）
性別／男性：女性	11：3	3：5	14：11	9：16	11：9
人種	日本人	日本人	日本人	日本人	日本人
試験完了	14	8	25	25	20
中止	0	0	0	0	0

表 2.5-34　被験者の内訳（海外試験）

試験番号	ALZ103		ALZ201			GE067-007 [a]
	健康成人	pAD 患者	健康成人	pAD 患者	aMCI 患者	終末期患者
登録数	14	9	26	32	20	203
投与前中止・除外	0	1	1	5	0	23
被験薬投与	14	8	25	27	20	180（68）
平均年齢, 歳（範囲）	63.3 (51-73)	68.6 (55-77)	56.4 (25-78)	69.6 (56-82)	72.7 (57-83)	79.9 (47-98)（80.8 (60-95)）
性別／男性：女性	10：4	6：2	12：13	12：15	11：9	77：103（33：35）
人種／W：B：A：O	14：0：0：0	8：0：0：0	25：0：0：0	27：0：0：0	20：0：0：0	168：7：1：4（64：2：0：2）
試験完了	14	8	25	27 [b]	20	176（68）
中止	0	0	0	0	0	4（0）
中止理由						追跡不能　：1 死亡　：1 プロトコル違反　：1 その他　：1

試験番号	GE067-008	GE067-009	GE067-010	GE067-011	GE067-015	GE067-005
	NPH 患者	NPH 患者	NPH 患者	NPH 患者	健康成人	aMCI 患者
登録数	7	16	16	21	218	365
投与前中止・除外	0	4	1	3	37	133
被験薬投与	7	12	15	18	181	232
平均年齢, 歳（範囲）	70（55-81）	71（61-87）	70（61-75）	68（53-76）	29（18-40）	71.1（53-91）
性別／男性：女性	4：3	7：5	11：4	11：7	78：103	114：118
人種／W：B：A：O	7：0：0：0	10：2：0：0	15：0：0：0	18：0：0：0	156：19：3：3	225：5：1：1
試験完了	7	12 [c]	15	18 [d]	181	182
中止	0	0	0	0	0	50
中止理由						被験者希望　：31 追跡不能　：7 プロトコル違反　：1 医師判断　：1 死亡　：7 その他　：3

W＝白人，B＝黒人，A＝アジア人，O＝その他

a. 被験薬を投与した 180 例中 68 例で評価可能な剖検試料が得られ，病理組織学的診断を SOT とする評価を行った．当該 68 例に関する情報をカッコ内に記載した．

b. 27 例中 2 例は 2 回投与の 2 回目の PET 画像が評価不能であったため，有効性評価のうち，SUVR 変動評価から除外した．

c. 12 例中 2 例は生検試料の採取不良により SOT が得られなかったため，有効性の評価から除外した．

d. 18 例中 3 例について，1 例は PET が適切にできず生検も実施されなったため，有効性の評価から除外した．1 例は生検試料の採取不良により SOT が得られなったため，主要解析から除外した．さらに別の 1 例は PET 画像に小脳が含まれていなかったため，小脳を参照領域とする解析から除外した．

2.5.5.2　被験薬への曝露状況

本剤は，通常，1 バイアル 2mL を静脈内に単回投与する予定である．本剤 1 バイアル中のフルテメタモル（放射性及び非放射性）含量は最大で約 4μg である．放射性医薬品の用量は，一般的に放射能量で規定されるため，被験薬への曝露に関しても放射能量で示す．なお，本剤の予定臨床用量は，120～370MBq である．

一連の試験における実投与放射能量は 93～403MBq（平均値：216MBq，中央値：185MBq，投与量：0.4～15.0mL）であった．日本人被験者 92 例における実投与放射能量は 102～215MBq であった．

2.5.5.3 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.5-35 に示す．全 11 試験を通じて，831 例中 83 例（10%）で合計 160 件の有害事象が報告された．被験薬との因果関係について，関連が否定されなかった有害事象は 46 例（6%）で報告された．非重篤の有害事象のほとんどは，軽度から中等度で，治療することなく回復した．

高度の有害事象は，5 例（1%）で認められた．当該有害事象は，貧血（GE067-007 試験，被験者番号：104-0004），アナフィラキシー様反応（GE067-005 試験，被験者番号：013-0021），背部痛及び頭痛（GE067-005 試験，被験者番号：035-0030），前立腺癌（GE067-007 試験，被験者番号：109-0006），並びに老年認知症（GE067-007 試験，被験者番号：122-0022）が各 1 例であった．アナフィラキシー様反応，背部痛及び頭痛は，被験薬との関連が否定されなかった．前立腺癌及び老年認知症の転帰は死亡であったが，その他の高度の有害事象は消失し，回復した．

重篤な有害事象は，5 例（1%）で認められた．5 例中 1 例（＜0.5%）の重篤な有害事象は被験薬との関連が否定されなかった．当該有害事象は，アナフィラキシー様反応（GE067-005 試験，被験者番号：013-0021）で，被験薬中のポリソルベート 80 に起因した反応であると考えられた．

被験薬の投与中止に至る有害事象は，3 例（＜0.5%）で認められた．1 例（ALZ201 試験，被験者番号：002-0002）では被験薬との関連が否定された軽度の溢出であった．残りの 2 例では被験薬との関連が否定できない有害事象で，1 例（GE067-015 試験，被験者番号：907-0013）では胸部不快感，腹部不快感，不整脈及び筋緊張低下，別の 1 例（GE067-015 試験，被験者番号：907-0022）では消化不良，呼吸困難及び筋緊張低下であった．いずれの症例も被験薬の投与を受けた後，試験を完了している．

死亡に至った有害事象は，終末期患者を組み入れた GE067-007 試験の 2 例（＜0.5%）で認められた．いずれも被験薬との関連はないと判断された．当該試験では，期待余命が 1 年以下の被験者を組み入れており，試験期間中に死亡することは想定されていたが，上記 2 例の被験者のみが，投与後 24 時間以内に死亡し，重篤な有害事象として報告された．

なお，日本人被験者では 92 例中 8 例（9%）で 10 件の有害事象が報告された．有害事象の内容は，下痢，心窩部不快感，注入部位血管外漏出，注射部位漏出，血圧上昇，頭痛，上気道の炎症，発疹，潮紅及び高血圧が各 1 件で，特定の傾向はなく，全て非重篤かつ軽度であった．被験薬との関連が否定されなかった有害事象は 2 例（2%）で報告された（1 例で心窩部不快感，潮紅及び高血圧，1 例で頭痛）．

表 2.5-35　有害事象の要約

内容[a]	安全性解析対象集団[b]（N＝831） n（%）
有害事象	83（10）
件数	160 件
因果関係が少なくとも「関連があるかもしれない」の有害事象	46（6）
重症度[c]	
軽度	68（8）
中等度	10（1）
高度	5（1）
重篤な有害事象	5（1）
因果関係が少なくとも「関連があるかもしれない」の重篤な有害事象	1（＜0.5）
投与中断又は中止に至った有害事象	3（＜0.5）[d]
死亡に至った有害事象	2（＜0.5）
因果関係が少なくとも「関連があるかもしれない」の死亡に至った有害事象	0（0）

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 各項について，同一被験者が 2 回以上報告された場合には，1 回だけ集計した．

b. 全 11 試験の安全性解析対象集団の合計．2 回投与の被験者（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）については，いずれかの投与後 24 時間以内に発現した事象を対象とした．

c. 有害事象を 2 件以上報告した被験者については，最も高い重症度の事象を 1 件のみ集計した．

d. 3 例（ALZ201 試験，被験者番号：002-0002，GE067-015 試験，被験者番号：907-0013 及び 907-0022）は被験薬の投与中止となったが，試験中止には至らなかった．

GE067-ISS　表 32

2.5.5.3.1　比較的よく見られる有害事象

全試験を通じて，器官別大分類別の神経系障害（23 例，3%），血管障害（22 例，3%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（21 例，3%）において，比較的高頻度に有害事象が認められた．

8 例（1%）以上で報告された有害事象は，潮紅（17 例，2%），血圧上昇（11 例，1%），頭痛（11 例，1%），浮動性めまい（8 例，1%），及び悪心（8 例，1%）であった．

潮紅は，17 例全例で被験薬との関連が否定されず，15 例が軽度，2 例が中等度であった．

血圧上昇は，11 例中 7 例で被験薬との関連が否定されず，9 例が軽度，2 例が中等度であった．

頭痛は，11 例中 6 例で被験薬との関連が否定されず，9 例が軽度，1 例が中等度，1 例が高度であった．

浮動性めまいは，8 例中 6 例で被験薬との関連が否定されず，6 例が軽度，2 例が中等度であった．

悪心は，8 例全例で被験薬との関連が否定されず，7 例が軽度，1 例が中等度であった．

被験薬との関連が否定できない有害事象についても，全ての有害事象と同様に，器官別大分類別の血管障害（18 例，2%），神経系障害（15 例，2%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（14 例，2%）において，比較的高頻度に有害事象が認められた．

被験薬との関連が否定できない有害事象のうち，5 例（1%）以上で報告された有害事象は，潮紅（17 例，2%），血圧上昇（7 例，1%），頭痛（6 例，1%），浮動性めまい（6 例，1%），悪心（8 例，1%）及び胸部不快感（7 例，1%）であった．

2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は 831 例中 2 例（0.24%）で報告された．当該被験者は，脳の剖検を行った，海外第 III 相試験（GE067-007 試験）に組み入れられていた．当該試験では期待余命 1 年以内の患者を組み入れていたことから，180 例中 69 例（38%）が試験期間中に死亡したが，いずれも被験薬に関連するものではなかった．69 例のうち，上記の 2 例のみが安全性評価期間である被験薬投与後 24 時間以内に死亡したため，死亡に至った有害事象として報告された．

1 例は前立腺癌で高度と判断された．もう 1 例は老年認知症で，重症度が評価されていなかったことから，事前の規定に従い高度とした．

その他の重篤な有害事象は，3 例で報告された．3 例中 1 例で認められたアナフィラキシー様反応（医師が記載した名称は，アナフィラキシー反応）については，被験薬との関連ありと判定された．残りの 2 例の重篤な有害事象は，被験薬との関連が否定された．いずれも治療後に消失し，被験者は回復した．

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.5-36 に示す．

表 2.5-36　その他の重篤な有害事象の一覧

試験番号／被験者番号／性別／年齢	医師が記載した用語／MedDRA SOC／PT	発現時期 [a, b]／持続期間 [b]	重症度／因果関係	治療／転帰
GE067-005／013-0021／女性／62 歳	アナフィラキシー反応／免疫系障害／アナフィラキシー反応 [c]	00：00：00／00：01：07	高度／関連あり	アドレナリン／回復
GE067-007／104-0004／女性／72 歳	貧血／血液およびリンパ系障害／貧血	01：05：27／20：20：00	高度／関連なし	輸血／回復
GE067-007／123-0001／男性／84 歳	精神状態変化／精神障害／精神状態変化	02：00：00／09：NA：NA	中等度／関連なし	Exelon Patch／回復

注：MedDRA ver. 13.0 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．
SOC＝器官別大分類，PT＝基本語，NA＝記録なし
a.　被験薬投与開始後の時間
b.　日：時：分
c.　後日，治験依頼者によりアナフィラキシー様反応と判断された．
GE067-ISS　表 33

2.5.5.3.3　その他の重要な有害事象

一連の試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

2.5.5.4　臨床検査値の評価

血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固検査で観察されたベースラインからの変化は，いずれも臨床上の懸念を生じるものではなかった．また，バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査のベースラインからの変化も，臨床上の懸念を生じるものではなかった．

2.5.5.5 相互作用

2.5.5.5.1 薬物-薬物間の相互作用

併用薬及び前治療薬が安全性に影響を及ぼすかどうかを評価するための臨床試験は実施していない．2.5.3.1.6 に示したとおり，薬物動態学的な薬物相互作用の懸念は少なく，一連の臨床試験においても併用薬及び前治療薬に関連した安全性上の懸念は報告されていない．また，安全性解析集団全体の 8 例（1%）以上で報告された有害事象を対象に，鎮静剤の服用の有無による発現率の違いを評価したところ，わずかな発現率の相違が認められたものの，有害事象の発現件数が少なく，明らかな傾向は認められなかった．

診断用放射性医薬品である本剤に含まれるフルテメタモル（^{18}F）は極微量であり，安全性に影響を及ぼす薬物相互作用はないと判断した．

2.5.5.5.2 薬物-疾病間の相互作用

一連の臨床試験を通じて，健康成人，pAD 患者，aMCI 患者，NPH 患者及び終末期患者に対して被験薬が投与された．NPH 患者を対象に有害事象を解析したところ，当該被験者で報告された有害事象に臨床上の懸念を生じるものはなかった．その他の疾病群については特段の解析は実施していないが，いずれかの疾患に特徴的に認められる有害事象は示唆されていない．

2.5.5.5.3 薬物-被験者背景間の相互作用

年齢別，性別，人種別及び民族別の部分集団で有害事象発現頻度の比較を行ったところ，被験者背景の違いによる臨床上の懸念は認められなかった．

2.5.5.6 安全性の結論

- 被験薬（範囲 : 93～403MBq（0.4～15.0mL））の投与を受けた被験者 831 例中 83 例（10%）で合計 160 件の有害事象が報告されたが，その多くの重症度は軽度から中等度であり，治療せずに回復した．
- 有害事象の多くは，1 例のみで報告された．
- 比較的よくみられた有害事象は，潮紅，血圧上昇，頭痛，浮動性めまい及び悪心であった．
- 被験薬との関連が否定できない有害事象は 46 例（6%）で報告された．0.5%以上の頻度で認められた，被験薬との関連が否定できない有害事象は潮紅，血圧上昇，頭痛，浮動性めまい，悪心及び胸部不快感であった．
- 被験薬との関連が否定できない重篤な有害事象は，アナフィラキシー様反応 1 件であり，本剤の成分であるポリソルベート 80 が原因と考えられた．
- 被験薬投与前後における臨床検査値の変化は，臨床上の懸念を生じるものではなかった．
- 年齢等の患者背景が安全性に影響することはなかった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 診断の背景

2.5.6.1.1 疾患または症状

本剤を用いる PET の対象となる患者は，AD の鑑別診断が必要となる認知機能障害を有する患者である．

例えば，本邦における認知症有病者数は，「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」（厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業））[12]の報告によると，2012年時点で462万人と推定されている．しかし，その全例が本剤を用いるPETの対象となるわけではない．年齢，臨床症状及び病態進行等が典型的なADと異なっている場合で，鑑別診断が患者利益となる場合に実施される．

なお，アミロイド斑は加齢性に生じるほか，AD以外に起因する認知症患者においても高度に形成されていることがある（2.7.3.3.2.6.2）．

2.5.6.1.2　現行の診断

これまで，ADの診断は多くの場合，臨床症状に基づいて行われてきた．米国国立老化研究所の調査によると，臨床症状に基づく診断の精度は，感度が82.7～87.3%，特異度が44.3～54.5%とのことであった[13]．この調査結果は，特異度が低いことに伴い，AD以外の原因による認知症をアルツハイマー型認知症であると誤診しているケースがしばしばあることを示唆している．また，公表論文からの推計でも，臨床症状に基づく診断は最大で約40%の偽陽性が生じる恐れがあると考えられた（2.7.3.3.2.6）．

現在では，国内外のADの診断に関するガイドラインに臨床症状での診断に加えて，病態生理学的にADの進行を確認するためのバイオマーカー検査が示されている．アミロイドβの沈着状況を把握するためのバイオマーカー検査としては，脳脊髄液を用いたアミロイドβ_{42}の測定と，アミロイドPETが示されている．

現在，同種同効品1品目のほか，医療機関でアミロイドPET用の薬剤を調製するための医療機器，放射性医薬品合成設備が4品目承認されている．

なお，同種同効品の供給範囲は現時点では限定的であると考えられる．また，放射性医薬品合成設備を利用するには，フッ素‐18を製造する，又は供給を受ける必要があるため，当該医療機器を用いてアミロイドPETを実施できる医療機関は限定される．

2.5.6.2　ベネフィット

本剤を用いるPETは，脳内アミロイドβの評価について，高い診断性能が示されている．特に，従来の診断で大きな問題となっていた特異度が低いという点について，大幅な改善をもたらすことが期待でき，本剤を用いるPETで陰性（アミロイドβの異常沈着なし）と判定された場合には，ADに起因した認知症である可能性は乏しいと判断できる．

さらに，医薬品としてより広い範囲の医療機関に供給することにより，核医学診断用ポジトロンCT装置等を有する多くの医療機関でのアミロイドPETの実施可能性が増え，多くの患者が国内ガイドラインに即した適切なAD診断を受けられるようになる．

なお，アミロイド斑はAD以外の原因による認知症においても高度に形成されることがあるため，本剤を用いるPETで陽性（アミロイドβの異常沈着あり）と判定された場合には，その他の認知症診断に関連する検査の結果や臨床症状を基に，総合的に認知症の原因を判断する必要がある．

2.5.6.3　リスク

被験者 831 例中 83 例（10%）で有害事象が報告されたが，その多くの重症度は軽度から中等度であり，治療せずに回復した．比較的よくみられた有害事象は，潮紅，血圧上昇，頭痛，浮動性めまい及び悪心であった．主な副作用は，潮紅，血圧上昇，頭痛，浮動性めまい，悪心及び胸部不快感であり比較的よくみられた有害事象と類似の傾向であった．被験薬との関連が否定できない重篤な有害事象は，アナフィラキシー様反応 1 件であり，本剤の成分であるポリソルベート 80 が原因と考えられた．当該有害事象はアドレナリンの投与により回復した．

本剤について，臨床薬物相互作用試験や QT/QTc 評価試験のようなリスクを評価する特別な試験は実施していない．しかしながら，一連の臨床試験において，薬物相互作用や QT/QTc 延長に関連するリスクは示唆されていない．また，臨床試験に妊婦や授乳婦は組み入れておらず，当該患者へのリスクは明確になっていない．しかしながら，放射性医薬品は通常，妊婦，妊娠している可能性がある女性，及び授乳婦に対して，原則として投与しないことが望ましいとされ，診断の有益性が被曝による不利益を上回ると判断できる状況でのみ使用されることから，本剤が妊婦や授乳婦に投与される可能性は極めて低いと考えられる．さらに，本剤は PET 用の放射性医薬品であり，医療機関において医師の管理下で使用されるため，誤用及び乱用のリスクは低い．

以上のことから，本剤の主要なリスクはアナフィラキシー様反応であると考えた．本剤を用いるにあたって，事前に十分な問診を行い，本剤成分に対する過敏症を有する又はその可能性がある患者に投与しないことで予防することが可能である．また，本剤投与後にアナフィラキシー様反応が認められた場合にも適切な治療により回復することが示されている．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

AD を代表とする変性疾患に起因する認知症は，現時点において根治療法がない．しかし，早期に診断を受け，適切な医療及び介護等を受けることにより患者本位の生き方を全うすることが可能である．アルツハイマー型認知症では，ドネペジル塩酸塩やメマンチン塩酸塩など，認知症症状の進行を抑制する薬剤が本邦で承認されており，早期診断により症状が進行した段階に至る前に治療を開始できるという利点がある．したがって，AD に起因する認知症であるかどうかを早期に鑑別することは，患者の生活の質を向上又は維持する上で，非常に重要である．

認知症の原因が AD によるものであるかどうかの鑑別診断が必要となる患者を，適切に選択し，本剤を用いる PET により脳内アミロイドβの沈着状況を把握することは，医師が適切な治療法を選択する際の有益な情報となるほか，AD 以外の原因による認知症患者が誤って AD の治療を受ける不利益を回避できるなど，現時点において高いベネフィットを有すると考える．また，本剤を用いる PET の実施に関連するリスクは臨床現場において適切に管理ができると考えられる．したがって，主要なベネフィットとリスクに関して，許容可能なバランスを有している，又はベネフィットが上回っていると判断した．さらに，医薬品として供給することに伴い，放射性医薬品合成設備の利用が困難な医療機関においてもアミロイド PET の実施が可能となり，AD 診断の環境改善にも貢献しえるものと考える．

2.5.6.5　補遺

該当なし．

2.5.7 参考文献

1) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Amyloidosis. In: Diseases of immunity. Chapter 5. In: Robbins pathologic basis of disease. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989. p.163-237.
2) Harrison RS, Sharpe PC, Singh Y, Fairlie DP. Amyloid peptides and proteins in review. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2007;159:1-77.
3) Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-7.
4) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会編集．Alzheimer 病．認知症疾患治療ガイドライン 2010　コンパクト版 2012．第 5 章．医学書院．2012．125-42.
5) International commission on radiological protection. C.9.4 Absorbed doses for ^{18}F-FDG. In: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP publication 53. ICRP publication 106. Amsterdam: Elsevier; 2008. p.87.
6) 日本メジフィジックス株式会社．申請資料概要．ダットスキャン静注 CTD 第 2 部 - M2.7.2 臨床薬理試験.
7) International commission on radiological protection. Biokinetic models and data. Iodine-labelled amphetamine. In: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP publication 53. Oxford: Pergamon press; 1988. p.280.
8) International commission on radiological protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ^{99m}Tc HM-PAO (Ceretec). In: Radiological protection in biomedical research. ICRP publication 62. Oxford: Pergamon press; 1992. p.13.
9) International commission on radiological protection. C.14.4 Absorbed doses for ^{99m}Tc-ECD. In: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP publication 53. ICRP publication 106. Amsterdam: Elsevier; 2008. p.107.
10) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長．潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理．平成 27 年 11 月 10 日薬生審査発 1110 第 3 号別添.
11) GE Healthcare (Amersham, UK). Flutemetamol (AH110690) - in vitro pharmacology selectivity study. [redacted] ([redacted], France); 20[redacted] [redacted]. Study No. : [redacted]. Contract No. (Report No.): B067081.
12) 朝田隆．都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応．厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業，平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書．第 I 章．研究要旨．2013．1-16.
13) Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol. 2012;71(4):266-73.