# ビザミル静注

## CTD　第 2 部（モジュール 2）

## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本メジフィジックス株式会社

# 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

## 目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 4
2.7.1.1　背景及び概観 ..... 4
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
2.7.1.5　参考文献 ..... 6

**用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 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 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| PET | Positron emission tomography：ポジトロン断層撮影 |

## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1　背景及び概観

#### 2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

ビザミル静注（以下，本剤）は，1 バイアル（2mL）中に有効成分のフルテメタモル（$^{18}$F）を検定日時において 185MBq 含有する注射剤である．本剤は，脳内のアミロイドβ沈着を評価するためのポジトロン断層撮影（以下，PET）用の放射性医薬品として開発された．

フルテメタモル（$^{18}$F）は，病理組織学的検査においてアミロイドβの染色に用いるチオフラビン T の構造に起原を有する，脂溶性の低分子化合物である．本剤を静脈内投与した後，フルテメタモル（$^{18}$F）の約 8%が脳に分布する．フルテメタモル（$^{18}$F）のフッ素 - 18 が放出する陽電子から生じる消滅光子対を専用の医療機器（核医学診断用ポジトロン CT 装置等）で検出し，フルテメタモル（$^{18}$F）の分布を反映した画像を得る．フルテメタモル（$^{18}$F）は脳内に沈着したアミロイドβに結合する一方で，アミロイドβが沈着していない正常組織からは速やかにクリアランスされる．したがって，本剤を用いる PET によって，脳内のアミロイドβの沈着状況を画像化することができる．

本剤は GE Healthcare 社によって開発され，同社により，欧米において「VIZAMYL」の名称で製造販売されている．欧米では，複数の患者への分割使用を目的として，検定日時において 0.15～6.0GBq となるマルチドーズバイアル製剤として販売されている．本邦で製造販売するにあたり，同一組成で，検定日時において 185MBq となるシングルドーズバイアル製剤とした．なお，本邦では，本剤と同一組成のフルテメタモル（$^{18}$F）注射液を医療機関で調製するための医療機器，放射性医薬品合成設備 FASTlab が GE ヘルスケア・ジャパン社から製造販売されている．表 2.7.1-1 に本剤の処方を示す．

表 2.7.1-1　本剤の処方

| 成分 | | 分量 |
|---|---|---|
| 配合目的 | 品名 | （2mL 包装品） |
| 有効成分 | フルテメタモル（$^{18}$F）<br>（フッ素 - 18 として，検定日時において） | 185MBq |
| 溶解剤 | ポリソルベート 80 | 10mg |
| 溶解剤 | 無水エタノール | 0.14mL |
| pH 調節剤 | リン酸二水素ナトリウム | 0.98mg |
| pH 調節剤 | リン酸水素ナトリウム水和物 | 7.76mg |
| 等張化剤 | 塩化ナトリウム | 18mg |
| 溶剤 | 注射用水 | 適量 |

#### 2.7.1.1.2　分析法の概要

##### 2.7.1.1.2.1　血中，血漿中及び尿中の放射能の測定法

血中，血漿中及び尿中放射能の測定は，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）及び国内第 I 相試験（GE067-014 試験）で同様の方法により実施した．

#### 2.7.1.1.2.1.1　血中放射能の測定

各時間点において採取した血液について，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した．各試料の計数率にガンマカウンターの $^{18}F$ 計数効率による補正及び減衰補正を施し，各時間点における血液 1mL 当たりの放射能を求めた．

#### 2.7.1.1.2.1.2　血漿中放射能の測定

各時間点において採取した血液を遠心分離して得られた血漿について，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した．各試料の計数率にガンマカウンターの $^{18}F$ 計数効率による補正及び減衰補正を施し，各時間点における血漿 1mL 当たりの放射能を求めた．

#### 2.7.1.1.2.1.3　尿中放射能の測定

蓄尿時間ごとに尿の一部を採取し，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した．各試料の計数率にガンマカウンターの $^{18}F$ 計数効率による補正及び減衰補正を施し，各蓄尿時間点における尿中放射能濃度を求め，尿量を乗じて尿中の総放射能を算出した．

#### 2.7.1.1.2.2　血漿中未変化体の分析法

海外第 I 相試験（ALZ103 試験）及び国内第 I 相試験（GE067-014 試験）において，血漿中の放射化学的成分を放射能検出器及び紫外検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー（以下，HPLC）により分析した．未変化体（フルテメタモル（$^{18}F$））の割合を算出するにあたり，被験者の血漿試料に非放射性フルテメタモルを添加して分析した．非放射性フルテメタモルの保持時間を確認し，該当する放射能から血漿中総放射能に占める未変化体の割合を求めた．

ただし，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）と国内第 I 相試験（GE067-014 試験）の分析法は，僅かに異なっている．いずれも同じ固定相と移動相を使用しているものの，グラジエントの条件等に違いがある．それぞれの HPLC の条件を表 2.7.1-2 に示す．また，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）では，分画ごとに分取してガンマカウンターで計測して，未変化体の分画の放射能の割合を求めた．一方，国内第 I 相試験（GE067-014 試験）では，放射能検出器によって得たクロマトグラムから，面積百分率法により割合を求めた．

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）で用いた分析方法は，非臨床試験（B067071 試験）で未変化体及び代謝物（放射化学的成分）の分析能が検証されている．*In vitro* での代謝の検討（B067045 試験）において，ラットとヒトの代謝が類似していることが確認されており，国内外の第 I 相試験における日本人と外国人（白人）の被験薬投与後の血漿中の放射化学的成分のプロファイルが類似していたことからも，分析法の相違が評価に与える影響はなく，妥当な分析方法であったと判断した．

表 2.7.1-2　血漿中未変化体の分析における HPLC の条件

| 海外第 I 相試験（ALZ103 試験）[1] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| グラジエント条件 | 注入後の時間，分 | 移動相 1[a]，% | 移動相 2[b]，% | 流速，mL/min |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| カラム | [redacted] x [redacted] mm | | | |
| 検出器 | 紫外検出器（[redacted] nm）／放射能検出器 | | | |
| 国内第 I 相試験（GE067-014 試験）[2] | | | | |
| グラジエント条件 | 注入後の時間，分 | 移動相 1[a]，% | 移動相 2[b]，% | 流速，mL/min |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| カラム | [redacted] x [redacted] mm | | | |
| 検出器 | 紫外検出器（[redacted] nm）／放射能検出器 | | | |

a. [redacted] M [redacted]（pH [redacted]）
b. [redacted]

### 2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし．本剤は，静脈内投与されるため，生物薬剤学試験を実施していない．

### 2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし．

### 2.7.1.4　付録

なし．

### 2.7.1.5　参考文献

1) GE Healthcare (Amersham, UK). GE-067-Alzheimer's disease project. Study ALZ103 step 2 imaging technology preliminary report. 2008. Apr.

2) GE Healthare (Amersham, UK). GE-067-014 A phase 1, open-label study to assess a) safety of Flutemetamol ($^{18}$F) injection, biodistribution and internal radiation dosimetry and b) to optimize the imaging protocol of Flutemetamol ($^{18}$F) injection in Japanese healthy volunteers and Alzheimer's disease subjects - Sub-report on the analysis of subjects' plasma for content of parent [$^{18}$F]flutemetamol. 2011. Jun.

# ビザミル静注

# CTD　第 2 部（モジュール 2）

# 2.7.2　臨床薬理試験

日本メジフィジックス株式会社

# 2.7.2 臨床薬理試験

## 目次

2.7.2 臨床薬理試験 ..... 4
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.2.2 個々の試験の要約 ..... 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 7
2.7.2.4 特別な試験 ..... 22
2.7.2.5 付録 ..... 23
2.7.2.6 参考文献 ..... 23

**用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 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 |
| BMI | Body mass index：体格指数 |
| Gy | Gray：グレイ．吸収線量の単位. |
| hERG | Human *ether-à-go-go* related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| HPLC | High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー |
| HV | Healthy volunteer：健康成人 |
| MIRD | Medical internal radiation dose |
| m/z | Mass to charge ratio：質量電荷比 |
| 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 |
| ROI | Region of Interest：関心領域 |
| SUVR | Standardized uptake value ratio：標準取込み値比 |
| VOI | Volume of Interest：関心容積 |
| 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） |

## 2.7.2　臨床薬理試験

### 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 に示す.

表 2.7.2-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

| 試験番号 | 試験項目 | 試験内容 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|
| B067049 | 血漿タンパク結合 | ヒト血漿にフルテメタモル（$^{3}$H）を添加したときの血漿タンパク結合率を平衡透析法により検討した. | 4.2.2.3-2／評価 |
| B067023 | フルテメタモル（$^{14}$C）のヒト肝 S9 による代謝 | ヒト肝 S9 及びフルテメタモル（$^{14}$C）を添加した反応液を 37℃でインキュベーション後，高速液体クロマトグラフィーにより分析した. | 4.2.2.4-1／評価 |
| B067045 | フルテメタモルのヒト肝 S9 による代謝 | ヒト肝S9及びフルテメタモルを添加した反応液を37℃でインキュベーション後，高速液体クロマトグラフィー／質量分析法により分析した. | 4.2.2.4-2／評価 |

#### 2.7.2.1.2　臨床薬理試験

本剤の薬物動態学及び薬力学の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2-2 に示す．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，臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病（以下，pAD）と診断された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.

表 2.7.2-2　薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験

| 地域 | 試験番号 | 試験デザイン | 用法・用量（実投与量[a]） | 対象及び被験者数[b]（年齢[c]） | 主要目的 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | GE067-014（第 I 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | ステップ 1<br>100 又は 150MBq<br>（102.3-160.0MBq）<br>ステップ 2<br>185MBq<br>（185.2-191.2MBq）<br>ステップ 3<br>185MBq<br>（182.2-197.5MBq） | HV：14<br>（≧50 歳，ステップ 1 のみ 50～64 歳）<br>pAD 患者：8<br>（≧50 歳） | 日本人の HV 及び pAD 患者におけるフルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の安全性を評価する. | 5.3.3.1-2／評価 |
| 海外 | ALZ103（第 I 相） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | ステップ 1<br>100 又は 150MBq<br>（95.8-146.5MBq）<br>ステップ 2<br>185MBq<br>（171.5-184.7MBq）<br>ステップ 3<br>185MBq<br>（172.5-187.6MBq） | HV：14<br>（≧50 歳）<br>pAD 患者：8<br>（≧50 歳） | HV 及び pAD 患者におけるフルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の安全性を評価する. | 5.3.3.1-1／評価 |

HV＝健康成人，aMCI＝健忘型軽度認知障害

a. 有効性解析対象集団における実投与量の範囲.

b. 有効性解析対象集団.

c. 選択基準における年齢.

#### 2.7.2.1.2.1 評価方法

##### 2.7.2.1.2.1.1 血中及び血漿中放射能濃度：国内第 I 相試験（GE067-014 試験）及び海外第 I 相試験（ALZ103 試験）

被験薬投与後，所定の時間に静脈から採血し，ガンマカウンターを用いて血液及び血漿の放射能を測定した．血液及び血漿 1mL 当たりの放射能に投与時刻を基準とした減衰補正を施し，投与放射能で正規化した血中及び血漿中放射能濃度（$mL^{-1}$）を求めた．

##### 2.7.2.1.2.1.2 臓器及び組織への分布

（1）国内第 I 相試験（GE067-014 試験）

被験薬投与後，所定の時間に PET 装置で全身を撮像した．得られた画像の冠状断スライス全てを重ね合わせて再構成した統合冠状断画像について，脳，肺，心臓，肝臓，腸管，腎臓，及び膀胱に関心領域（Region of Interest ; 以下，ROI）を設定し，各 ROI の放射能を得た．なお，唾液腺，甲状腺，脾臓，膵臓及び胆嚢については，視覚的に集積が確認できた場合に ROI を設定した．各 ROI の放射能に投与時刻を基準とした減衰補正を施した後，投与放射能に対する割合を算出し，放射能分布率とした．

（2）海外第 I 相試験（ALZ103 試験）

被験薬投与後，所定の時間に PET 装置で全身を撮像した．得られた画像の個々の冠状断スライスについて，放射能の集積が認められた脳，甲状腺，肺，心臓，肝臓，胆嚢，脾臓，腎臓，腸管，赤色骨髄及び膀胱に ROI を設定し，各スライスの ROI を統合することで，関心容積（Volume of Interest ; 以下，VOI）を構成し，各 VOI の放射能を算出した．各 VOI の放射能に投与時刻を基準とした減衰補正を施した後，投与放射能に対する割合を算出し，放射能分布率とした．

##### 2.7.2.1.2.1.3 累積放射能及び内部被曝線量：国内第 I 相試験（GE067-014 試験）及び海外第 I 相試験（ALZ103 試験）

各臓器及び組織の放射能分布率を基に各臓器及び組織の累積放射能（投与放射能で正規化した放射能 - 時間曲線下面積）を算出し，MIRD（medical internal radiation dose）法によりフルテメタモル（$^{18}F$）を投与したときの内部被曝線量を推定した．

##### 2.7.2.1.2.1.4 尿中放射能排泄率：国内第 I 相試験（GE067-014 試験）及び海外第 I 相試験（ALZ103 試験）

蓄尿時間ごとに尿の一部を採取し，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した．単位容量当たりの放射能に尿量を乗じて尿中の全放射能を求め，投与時刻を基準とした減衰補正を施した後，投与放射能に対する割合を算出し，尿中放射能排泄率とした．

#### 2.7.2.1.2.1.5 脳内分布：国内第 I 相試験（GE067-014 試験），海外第 I 相試験（ALZ103 試験）

脳の各領域に VOI を設定し各 VOI の放射能濃度を求め，以下の式により小脳を参照領域とした標準取込み値比（以下，SUVR-CER）を算出した．

$$SUVR = \frac{\left(\dfrac{\text{各 VOI の } {}^{18}\text{F 放射能濃度}}{\text{投与放射能／被験者の体重}}\right)}{\left(\dfrac{\text{参照領域の VOI の } {}^{18}\text{F 放射能濃度}}{\text{投与放射能／被験者の体重}}\right)}$$

### 2.7.2.2 個々の試験の要約

### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合［B067049］：資料番号 4.2.2.3-2（評価）

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 1 時間の平衡透析をした場合の血漿タンパク結合率は 97.3±1.6%であり，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．

#### 2.7.2.2.1.2 フルテメタモル（$^{14}$C）のヒト肝 S9 による代謝［B067023］：資料番号 4.2.2.4-1（評価）

ヒト肝 S9 及びフルテメタモル（$^{14}$C）を添加した反応液を調製し，37℃で 4，20，60 及び 180 分間インキュベーションした後の反応液を放射能検出器及び蛍光検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー（以下，HPLC）により分析した．フルテメタモル（$^{14}$C）はヒト肝 S9 により代謝され，4 種（一部は複数ピークの集まり）の放射性代謝物の生成が認められた．インキュベーション 60 分では未変化体（フルテメタモル（$^{14}$C））が総放射能の 50%以上を占め，極性代謝物が 40%以上を占めた．インキュベーション後の反応液について蛍光検出器を用いた HPLC で分析したところ，新たに 1 種の $^{14}$C の脱離した非放射性代謝物が検出された．この代謝物は合成標品（化合物略号：AH111064）とクロマトグラムの保持時間が一致したことから，*N*-脱メチルフルテメタモルと推定した．このことから，上述の極性の高い放射性代謝物は *N*-脱メチル化反応により脱離したメチル基に由来するものであることが示唆された．なお，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）非存在下又は熱処理した肝 S9 添加では放射性代謝物の生成はみられなかった．

#### 2.7.2.2.1.3 フルテメタモルのヒト肝 S9 による代謝［B067045］：資料番号 4.2.2.4-2（評価）

ヒト肝 S9 及びフルテメタモルを添加した反応液を調製し，37℃でインキュベーションした後の反応液を高速液体クロマトグラフィー／質量分析法により分析した．フルテメタモルはヒト肝 S9 により代謝され，3 種の代謝物を生成した．これら代謝物の質量電荷比（以下，m/z）は 261，289 及び 547 であり，代謝物 m/z 261 は *N*-脱メチルフルテメタモルと推定した．代謝物 m/z 289 及び 547 は熱処理した肝 S9 の添加及び水中（肝 S9 を含まない）でインキュベーションした場合にも認められたことから，代謝物ではなく不純物又は分解生成物である可能性が示唆された．

#### 2.7.2.2.2 臨床薬理試験

##### 2.7.2.2.2.1 国内第 I 相試験［GE067-014 試験］：資料番号 5.3.3.1-2（評価）

日本人の pAD 患者 8 例及び健康成人 14 例が被験薬の投与を受け，試験を完了した．本試験は 3 つのステップで実施した．

ステップ 1 では，健康成人 6 例を対象に被験薬の体内分布，内部被曝線量及び安全性を評価した．最初の 3 例には，被験薬 100MBq を単回投与した．当該 3 例で安全性を確認した後，残り 3 例では 150MBq まで増量して評価した．ステップ 2 では，ステップ 1 の結果を踏まえて，pAD 患者 3 例及び健康成人 3 例を対象に，被験薬 185MBq を単回投与したときの脳内分布及び安全性を評価した．ステップ 3 では，pAD 患者 5 例及び健康成人 5 例を対象に，被験薬 185MBq を単回投与し，さらなる脳内分布及び安全性のデータを取得し，至適撮像条件を評価した．

消化管及び尿の放射能分布データを無限時間に外挿したときの総排泄量の推定値は 72.6%であり，被験薬投与後の放射能の主な排泄経路は腎尿路系であると推定された（平均値：40.3%，範囲:25～60%）. 平均吸収線量が高かった器官は, 膀胱壁（0.114mGy/MBq）, 腎臓（0.0751mGy/MBq）及び肝臓（0.0687mGy/MBq）であった．また，単位放射能量当たりの平均実効線量が 0.0255mSv/MBq（範囲：0.0226～0.0301mSv/MBq）であったことから，ステップ 2 及びステップ 3 の投与放射能量を, 実効線量 4.7mSv に相当する 185MBq まで増量可能であることが確認された．

また，ステップ 2 及びステップ 3 の検討の結果から，国内第 II 相試験（GE067-017 試験）の試験条件について，投与放射能を 185MBq とし，投与後約 75～90 分に約 30 分間の撮像を行うこととした．この結論は，海外第 I 相試験と同等のものであった．

##### 2.7.2.2.2.2 海外第 I 相試験［ALZ103 試験］：資料番号 5.3.3.1-1（評価）

白人の pAD 患者 8 例及び健康成人 14 例が被験薬の投与を受け，試験を完了した．本試験は 3 つのステップで実施した．

ステップ 1 では，健康成人 6 例を対象に被験薬の体内分布，内部被曝線量及び安全性を評価した．最初の 2 例には，被験薬 100MBq を単回投与した．当該 2 例で安全性を確認した後，残り 4 例では 150MBq まで増量して評価した．ステップ 2 では，ステップ 1 の結果を踏まえて，pAD 患者 3 例及び健康成人 3 例を対象に，被験薬 185MBq を単回投与したときの脳内分布及び安全性を評価した．ステップ 3 では，pAD 患者 5 例及び健康成人 5 例を対象に，被験薬 185MBq を単回投与し，さらなる脳内分布及び安全性のデータを取得し，至適撮像条件を評価した．

平均吸収線量が高かった器官は，胆嚢壁（0.287 ± 0.246mGy/MBq），膀胱壁（0.145 ± 0.050mGy/MBq）及び上部大腸壁（0.117±0.036mGy/MBq）であった．吸収線量の値から，腎尿路系に比べて，消化管から排泄される放射能が比較的多いことが示唆された．単位放射能量当たりの平均実効線量が 0.0324mSv/MBq であったことから, ステップ 2 及びステップ 3 の投与放射能量を，実効線量 5.9mSv に相当する 185MBq まで増量可能であることが確認された．

また，ステップ 2 及びステップ 3 の検討の結果から，海外第 II 相試験（ALZ201 試験）の試験条件について, 投与放射能を 185MBq とし, 投与後約 90 分に約 30 分間の撮像を行うこととした．

#### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

フルテメタモル（$^{18}$F）は，投与後徐々に血中から消失した．投与後初期では，放射能は本剤の標的臓器である脳のほか肝臓や肺などに分布し，投与後後期では，排泄経路にあたる腸内容物及

び膀胱に分布した．また，血漿タンパク結合率は 95%を超えると推定した．ヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝試験の結果から，フルテメタモル（$^{18}$F）の主な代謝経路は *N*-脱メチル化であり，主な代謝物は *N*-脱メチルフルテメタモル（$^{18}$F）と推定した．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ると考えられた．フルテメタモル（$^{18}$F）185MBq を投与したときの臓器及び組織の吸収線量は確定的影響を生じるしきい線量に比べて十分に低く，実効線量は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り，臨床使用において許容できると判断した．また，健康成人及び pAD 患者の脳内分布を比較した結果から，至適撮像開始時間は投与後約 90 分，至適撮像時間は約 30 分間であると判断した．

さらに，人種（日本人と白人）の違いによる薬物動態学的及び薬力学的な影響は認められなかった．

#### 2.7.2.3.1　国内試験成績と海外試験成績の比較可能性

##### 2.7.2.3.1.1　内因性民族的要因

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）では日本人のみを組み入れた．海外第 I 相試験（ALZ103 試験）では，人種に関する選択及び除外基準を設けなかったが，組み入れられた被験者は全て白人であった．国内の第 I 相試験は海外の第 I 相試験と同様のデザインとなるように計画した．年齢については 50 歳以上とし，性別，身長，体重及び体格指数（以下，BMI）については制限しなかった．第 I 相試験において薬物動態学的及び薬力学的評価の対象とした，健康成人及び pAD 患者の人口統計学的特性を表 2.7.2-3 に示す．

健康成人も pAD 患者も，日本人被験者に比べて白人被験者の方が，身長，体重及び BMI といった体格に関するパラメーターが総じて大きい傾向にあった．男女を問わず，日本人に比べて白人の体格が大きいことは知られており [1)]，同様の組入れ基準の下で組み入れられた被験者であることから，フルテメタモル（$^{18}$F）の薬物動態学的及び薬力学的評価の結果を日本人と白人で比較する上で，体格の違いは問題ないと判断した．

表 2.7.2-3　国内及び海外第 I 相試験の人口統計学的特性

| 項目 | 健康成人 | | pAD 患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | 日本人（N＝14） | 白人（N＝14） | 日本人（N＝8） | 白人（N＝8） |
| 年齢，歳 | 57.4（3.75） | 63.3（7.91） | 74.6（10.24） | 68.6（6.95） |
| 性別：女性の割合 | 21% | 29% | 63% | 25% |
| 身長，cm | 165.6（7.76） | 168.6（8.50） | 158.1（4.91） | 169.6（7.42） |
| 体重，kg | 66.2（13.30） | 74.1（13.74） | 59.0（8.50） | 71.3（7.01） |
| BMI，kg/m$^2$ | 24.03（3.78） | 25.98（3.86） | 23.51（2.16） | 24.83（2.79） |

注：性別以外の項目は平均値を示す．カッコ内は標準偏差を示す．
N＝対象被験者数
GE067-014 試験報告書　表 6，ALZ103 試験報告書　表 7

##### 2.7.2.3.1.2　外因性民族的要因

国内外の第 I 相試験における健康成人と pAD 患者の主な組入れ基準は，2.7.3（表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8）に示したとおりであり，各相の試験での健康成人と pAD 患者の定義に国内外の違いはなかった．また，2.7.1 に示したとおり，血中，血漿中及び尿中の放射能測定方法は国内外で同様で，血漿中未変化体の分析方法に若干の違いがあるものの，結果の比較に影響のない範囲での

違いであると考えられた.

そのほか，国内外の試験成績の比較に影響を及ぼす可能性があるものとして，臓器及び組織への分布評価における測定方法の違いが挙げられる．国内第 I 相試験（GE067-014 試験）では，全身画像データの冠状断スライスを全て重ね合わせた統合冠状断画像上に ROI を設定して，臓器及び組織における放射能分布率を算出し，被曝線量を評価した．一方で，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）では，個々のスライスに ROI を設定した後，それらを統合して VOI として，臓器及び組織における放射能分布率を算出し，被曝線量を評価した.

海外第 I 相試験の方法では，臓器の形状や，ほかの組織等との重なりが放射能分布率の算出に及ぼす影響が最小限であったと考えられる．国内第 I 相試験の方法では，全ての分布情報を 1 つのスライスに再構成しているため，前後で重なっている臓器及び組織は，一方が過大評価を受け，一方が過小評価を受けることになる．例えば，肝臓や腎臓では前後で重なっている消化管内容物の放射能が上乗せされて評価され，消化管内容物は少なく評価されることになる.

いずれの方法も，放射性同位体で標識した化合物の生体内分布を評価する方法としては一般的であり，分布や被曝線量の傾向を比較する上で，問題はないと判断した.

#### 2.7.2.3.2 薬物動態

##### 2.7.2.3.2.1 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．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 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 にそれぞれ示す．また，図 2.7.2-1 に両試験の血漿中放射能濃度の推移を示す.

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）では，健康成人を対象に評価した．血漿中総放射能に占める未変化体（フルテメタモル（$^{18}$F））の割合は被験薬投与後 5 分では 74.9%（被験者 801-0053 を除く 5 例の平均値）であったが，投与後 30 分で 8.3%，投与後 90 分で 1.7%と経時的に減少した[2)].

海外第 I 相試験（ALZ103 試験）では，健康成人及び pAD 患者を対象に評価した．国内第 I 相試験同様に，血漿中総放射能に占める未変化体の割合は被験薬投与後 2 分で 84.7%（健康成人）及び 77.5%（pAD 患者），投与後 20 分で 23.8%（健康成人）及び 27.0%（pAD 患者），投与後 60 分で 12.2%（健康成人）及び 15.3%（pAD 患者），投与後 180 分で 7.3%（健康成人）及び 13.4%（pAD 患者）と経時的に減少した[3)].

以上の結果から，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られた.

表 2.7.2-4　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 | $6.53\times10^{-5}$ | $6.42\times10^{-5}$ | $5.80\times10^{-5}$ | $8.46\times10^{-6}$ | $4.65\times10^{-6}$ | $6.32\times10^{-6}$ |
| 5 分 | $3.14\times10^{-5}$ | $2.06\times10^{-5}$ | $2.27\times10^{-5}$ | $1.40\times10^{-5}$ | $1.49\times10^{-5}$ | $2.84\times10^{-5}$ |
| 10 分 | $2.41\times10^{-5}$ | $1.63\times10^{-5}$ | $2.01\times10^{-5}$ | $1.42\times10^{-5}$ | $1.17\times10^{-5}$ | $2.01\times10^{-5}$ |
| 15 分 | $1.78\times10^{-5}$ | $1.50\times10^{-5}$ | $1.99\times10^{-5}$ | $1.69\times10^{-5}$ | $1.11\times10^{-5}$ | $1.63\times10^{-5}$ |
| 30 分 | $1.67\times10^{-5}$ | $1.53\times10^{-5}$ | $1.91\times10^{-5}$ | $1.82\times10^{-5}$ | $1.14\times10^{-5}$ | $1.75\times10^{-5}$ |
| 1 時間 | $1.31\times10^{-5}$ | $1.37\times10^{-5}$ | $1.59\times10^{-5}$ | $1.69\times10^{-5}$ | $1.09\times10^{-5}$ | $1.78\times10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $1.11\times10^{-5}$ | $1.20\times10^{-5}$ | $1.36\times10^{-5}$ | $1.52\times10^{-5}$ | $9.13\times10^{-6}$ | $1.68\times10^{-5}$ |
| 2 時間 | $8.56\times10^{-6}$ | $9.54\times10^{-6}$ | $1.05\times10^{-5}$ | $1.17\times10^{-5}$ | $7.58\times10^{-6}$ | $1.45\times10^{-5}$ |
| 4 時間 | $5.20\times10^{-6}$ | $6.49\times10^{-6}$ | $6.29\times10^{-6}$ | $7.94\times10^{-6}$ | $4.72\times10^{-6}$ | $1.04\times10^{-5}$ |
| 投与後時間 | 血漿（$[A(t)]^{Corr, Norm}$），$mL^{-1}$ | | | | | |
| 2 分 | $6.45\times10^{-5}$ | $6.01\times10^{-5}$ | $6.31\times10^{-5}$ | $9.79\times10^{-6}$ | $4.34\times10^{-6}$ | $5.86\times10^{-6}$ |
| 5 分 | $3.97\times10^{-5}$ | $2.53\times10^{-5}$ | $3.26\times10^{-5}$ | $1.67\times10^{-5}$ | $1.60\times10^{-5}$ | $2.88\times10^{-5}$ |
| 10 分 | $3.45\times10^{-5}$ | $2.25\times10^{-5}$ | $3.09\times10^{-5}$ | $1.70\times10^{-5}$ | $1.40\times10^{-5}$ | $2.23\times10^{-5}$ |
| 15 分 | $3.09\times10^{-5}$ | $2.36\times10^{-5}$ | $3.12\times10^{-5}$ | $2.24\times10^{-5}$ | $1.55\times10^{-5}$ | $2.13\times10^{-5}$ |
| 30 分 | $3.13\times10^{-5}$ | $2.48\times10^{-5}$ | $3.16\times10^{-5}$ | $2.49\times10^{-5}$ | $1.70\times10^{-5}$ | $2.47\times10^{-5}$ |
| 1 時間 | $2.58\times10^{-5}$ | $2.31\times10^{-5}$ | $2.64\times10^{-5}$ | $2.41\times10^{-5}$ | $1.72\times10^{-5}$ | $2.68\times10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $2.19\times10^{-5}$ | $1.99\times10^{-5}$ | $2.31\times10^{-5}$ | $2.25\times10^{-5}$ | $1.54\times10^{-5}$ | $2.61\times10^{-5}$ |
| 2 時間 | $1.70\times10^{-5}$ | $1.62\times10^{-5}$ | $1.77\times10^{-5}$ | $1.73\times10^{-5}$ | $1.24\times10^{-5}$ | $2.34\times10^{-5}$ |
| 4 時間 | $1.02\times10^{-5}$ | $1.14\times10^{-5}$ | $1.06\times10^{-5}$ | $1.22\times10^{-5}$ | $8.17\times10^{-6}$ | $2.37\times10^{-5}$ |

$[A(t)]^{Corr, Norm}$＝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

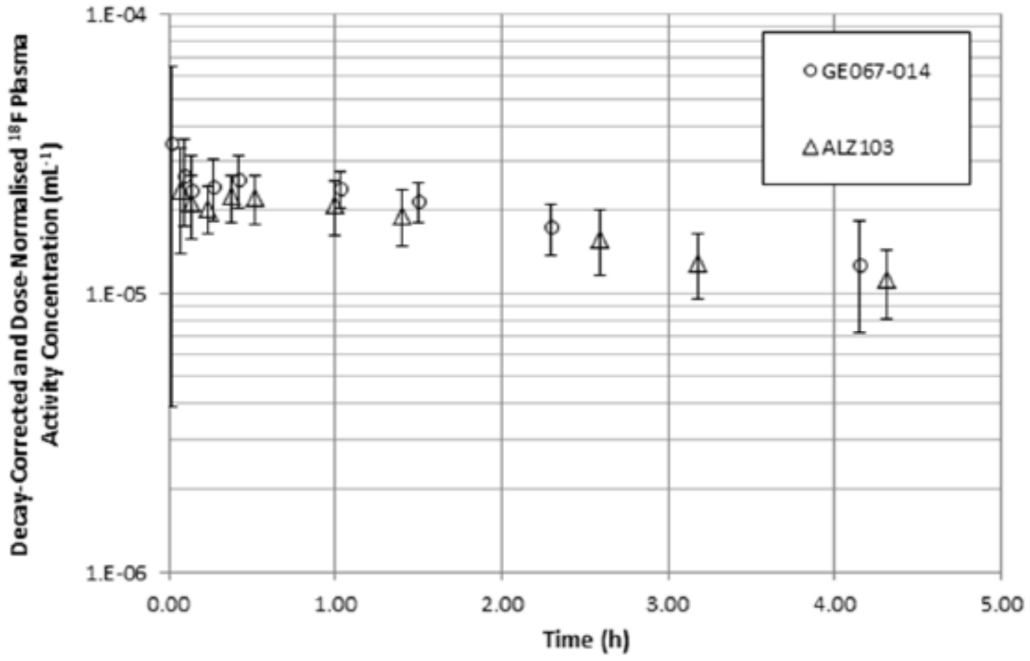
GE067-014 試験報告書 16.1.13　表 12～17（改変）

表 2.7.2-5　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 | $1.08\times10^{-5}$ | $1.73\times10^{-5}$ | $2.43\times10^{-5}$ | $1.96\times10^{-5}$ | $5.11\times10^{-6}$ | $4.37\times10^{-5}$ |
| 10 分 | $1.26\times10^{-5}$ | $2.04\times10^{-5}$ | $2.25\times10^{-5}$ | $1.60\times10^{-5}$ | $9.05\times10^{-6}$ | $3.34\times10^{-5}$ |
| 15 分 | $1.40\times10^{-5}$ | $2.07\times10^{-5}$ | $2.15\times10^{-5}$ | $1.53\times10^{-5}$ | $1.30\times10^{-5}$ | $2.64\times10^{-5}$ |
| 20 分 | $1.46\times10^{-5}$ | $2.03\times10^{-5}$ | $2.00\times10^{-5}$ | $1.52\times10^{-5}$ | $1.47\times10^{-5}$ | $2.49\times10^{-5}$ |
| 30 分 | $1.47\times10^{-5}$ | $1.94\times10^{-5}$ | $1.91\times10^{-5}$ | $1.49\times10^{-5}$ | $1.41\times10^{-5}$ | $2.44\times10^{-5}$ |
| 1 時間 | $1.40\times10^{-5}$ | $1.70\times10^{-5}$ | $1.68\times10^{-5}$ | $1.43\times10^{-5}$ | $1.17\times10^{-5}$ | $2.16\times10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $1.34\times10^{-5}$ | $1.56\times10^{-5}$ | $1.56\times10^{-5}$ | $1.33\times10^{-5}$ | $9.67\times10^{-6}$ | $1.97\times10^{-5}$ |
| 2.5 時間 | $1.12\times10^{-5}$ | $1.12\times10^{-5}$ | $1.19\times10^{-5}$ | $1.15\times10^{-5}$ | $6.13\times10^{-6}$ | $1.55\times10^{-5}$ |
| 3 時間 | $1.02\times10^{-5}$ | $9.47\times10^{-6}$ | $1.04\times10^{-5}$ | $1.08\times10^{-5}$ | $5.24\times10^{-6}$ | $1.35\times10^{-5}$ |
| 4.5 時間 | $8.78\times10^{-6}$ | $6.96\times10^{-6}$ | $7.81\times10^{-6}$ | $9.50\times10^{-6}$ | $3.15\times10^{-6}$ | $1.07\times10^{-5}$ |
| 投与後時間 | 血漿（$[A(t)]^{Corr, Norm}$），$mL^{-1}$ | | | | | |
| 5 分 | $1.14\times10^{-5}$ | $1.98\times10^{-5}$ | $2.71\times10^{-5}$ | $2.15\times10^{-5}$ | $5.38\times10^{-6}$ | $3.58\times10^{-5}$ |
| 10 分 | $1.45\times10^{-5}$ | $2.27\times10^{-5}$ | $2.61\times10^{-5}$ | $2.02\times10^{-5}$ | $1.03\times10^{-5}$ | $3.19\times10^{-5}$ |
| 15 分 | $1.70\times10^{-5}$ | $2.38\times10^{-5}$ | $2.54\times10^{-5}$ | $1.95\times10^{-5}$ | $1.56\times10^{-5}$ | $2.37\times10^{-5}$ |
| 20 分 | $1.83\times10^{-5}$ | $2.40\times10^{-5}$ | $2.42\times10^{-5}$ | $1.93\times10^{-5}$ | $1.90\times10^{-5}$ | $2.92\times10^{-5}$ |
| 30 分 | $1.87\times10^{-5}$ | $2.35\times10^{-5}$ | $2.33\times10^{-5}$ | $1.90\times10^{-5}$ | $1.86\times10^{-5}$ | $2.99\times10^{-5}$ |
| 1 時間 | $1.81\times10^{-5}$ | $2.11\times10^{-5}$ | $2.08\times10^{-5}$ | $1.86\times10^{-5}$ | $1.59\times10^{-5}$ | $2.81\times10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $1.74\times10^{-5}$ | $1.96\times10^{-5}$ | $1.95\times10^{-5}$ | $1.79\times10^{-5}$ | $1.36\times10^{-5}$ | $2.60\times10^{-5}$ |
| 2.5 時間 | $1.50\times10^{-5}$ | $1.47\times10^{-5}$ | $1.54\times10^{-5}$ | $1.67\times10^{-5}$ | $9.21\times10^{-6}$ | $2.11\times10^{-5}$ |
| 3 時間 | $1.37\times10^{-5}$ | $1.27\times10^{-5}$ | $1.37\times10^{-5}$ | $1.61\times10^{-5}$ | $8.07\times10^{-6}$ | $1.87\times10^{-5}$ |
| 4.5 時間 | $1.21\times10^{-5}$ | $9.70\times10^{-6}$ | $1.08\times10^{-5}$ | $1.51\times10^{-5}$ | $5.23\times10^{-6}$ | $1.53\times10^{-5}$ |

$[A(t)]^{Corr, Norm}$＝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 2.7.2-1　フルテメタモル（$^{18}F$）投与後の血漿中放射能濃度の推移

#### 2.7.2.3.2.2 分布

##### 2.7.2.3.2.2.1 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（平均値：7.7%，範囲：2.3～10.1%）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 時間程度まで上昇し（最大平均値：22.7%，範囲 21.6～25.1%），その後消失した．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（平均値：7.9%，範囲：5.3～9.2%）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（最大平均値：25.7%，範囲 23.7～27.2%），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．

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）及び海外第 I 相試験（ALZ103 試験）における各臓器及び組織の累積放射能を，それぞれ表 2.7.2-6 及び図 2.7.2-2 に示す．評価対象とした臓器及び組織のうち，累積放射能が高かった臓器及び組織は，両試験共に肝臓，膀胱及び尿並びに小腸であった．

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）では，肝臓が 0.520MBq·h/MBq（範囲：0.324～0.835MBq·h/MBq），膀胱及び尿が 0.223MBq· h/MBq（範囲：0.155～0.305MBq· h/MBq），小腸が 0.201MBq·h/MBq（範囲：0.178～0.227MBq·h/MBq）であり，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）では，肝臓が 0.399MBq·h/MBq（範囲：0.335～0.448MBq·h/MBq），膀胱及び尿が 0.287MBq·h/MBq（範囲：0.154～0.453MBq·h/MBq），小腸が 0.429MBq·h/MBq（範囲：0.328～0.723MBq·h/MBq）であった．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 2.7.2.3.1.2 に示した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．

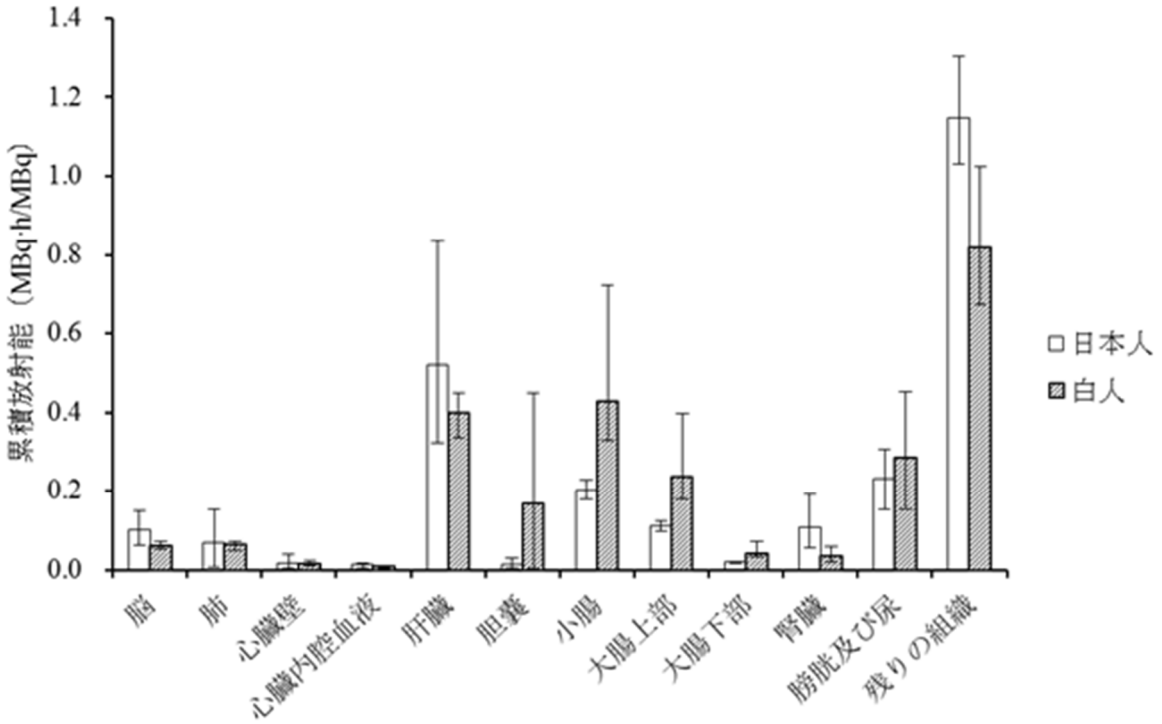
表 2.7.2-6　各臓器及び組織の累積放射能

| 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＝評価対象となった被験者数

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）




各値は 6 名の平均値，エラーバーは範囲を示す．

GE067-014 試験報告書 16.1.13　表 32 及び ALZ103 試験報告書 16.1.13　表 27 のデータから作図

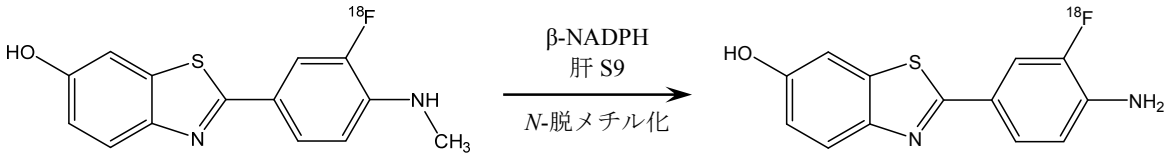
図 2.7.2-2　各臓器及び組織の累積放射能

#### 2.7.2.3.2.2.2　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．

#### 2.7.2.3.2.3　代謝

フルテメタモル（$^{14}C$）は 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．HPLC 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 2.7.2-3）．




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 2.7.2-3　フルテメタモル（$^{18}F$）の推定代謝経路

#### 2.7.2.3.2.4　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 2.7.2-7 に示す．日本人（GE067-014 試験）では腎尿路系を介して，白人（ALZ103 試験）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．

以上の結果から，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 2.7.2-7　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＝評価対象となった被験者数

#### 2.7.2.3.2.5 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）において，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 2.7.2-8 及び図 2.7.2-4 に示す.

日本人（GE067-014 試験），白人（ALZ103 試験）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，2.7.2.3.1.2 に示したとおり，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，消化管で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（平均値：0.114mGy/MBq，範囲：0.0823～0.152mGy/MBq）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が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 2.7.2-9）.

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.

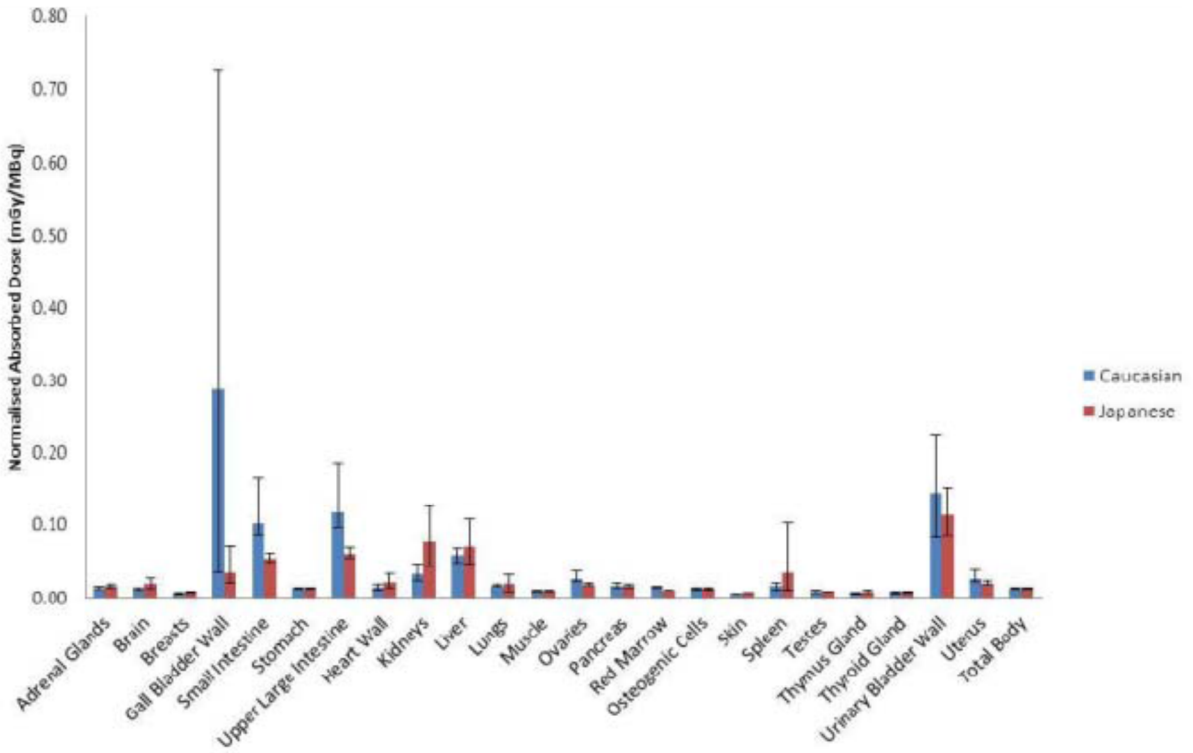
表 2.7.2-8　フルテメタモル（$^{18}$F）投与による内部被曝線量

| 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 | $1.53\times10^{-2}$ | $1.36\times10^{-2}$ | $1.82\times10^{-2}$ | $1.29\times10^{-2}$ | $1.08\times10^{-2}$ | $1.53\times10^{-2}$ |
| 脳 | $1.84\times10^{-2}$ | $1.20\times10^{-2}$ | $2.62\times10^{-2}$ | $1.13\times10^{-2}$ | $1.00\times10^{-2}$ | $1.28\times10^{-2}$ |
| 乳房 | $6.50\times10^{-3}$ | $5.82\times10^{-3}$ | $7.33\times10^{-3}$ | $5.19\times10^{-3}$ | $4.35\times10^{-3}$ | $5.79\times10^{-3}$ |
| 胆嚢壁 | **$3.28\times10^{-2}$** | $1.96\times10^{-2}$ | $6.95\times10^{-2}$ | **$2.87\times10^{-1}$** | $3.45\times10^{-2}$ | $7.27\times10^{-1}$ |
| 小腸壁 | **$5.33\times10^{-2}$** | $4.82\times10^{-2}$ | $5.99\times10^{-2}$ | **$1.02\times10^{-1}$** | $8.40\times10^{-2}$ | $1.64\times10^{-1}$ |
| 胃壁 | $1.18\times10^{-2}$ | $1.12\times10^{-2}$ | $1.28\times10^{-2}$ | $1.23\times10^{-2}$ | $1.11\times10^{-2}$ | $1.37\times10^{-2}$ |
| 大腸下部壁 | **$2.51\times10^{-2}$** | $2.27\times10^{-2}$ | $2.77\times10^{-2}$ | **$4.17\times10^{-2}$** | $3.47\times10^{-2}$ | $6.56\times10^{-2}$ |
| 大腸上部壁 | **$5.99\times10^{-2}$** | $5.43\times10^{-2}$ | $6.76\times10^{-2}$ | **$1.17\times10^{-1}$** | $9.62\times10^{-2}$ | $1.86\times10^{-1}$ |
| 心臓壁 | **$1.96\times10^{-2}$** | $1.33\times10^{-2}$ | $3.26\times10^{-2}$ | $1.45\times10^{-2}$ | $9.73\times10^{-3}$ | $1.84\times10^{-2}$ |
| 腎臓 | **$7.51\times10^{-2}$** | $4.44\times10^{-2}$ | $1.25\times10^{-1}$ | **$3.12\times10^{-2}$** | $2.29\times10^{-2}$ | $4.61\times10^{-2}$ |
| 肝臓 | **$6.87\times10^{-2}$** | $4.52\times10^{-2}$ | $1.07\times10^{-1}$ | **$5.72\times10^{-2}$** | $4.75\times10^{-2}$ | $6.73\times10^{-2}$ |
| 肺 | $1.79\times10^{-2}$ | $7.51\times10^{-3}$ | $3.15\times10^{-2}$ | **$1.57\times10^{-2}$** | $1.40\times10^{-2}$ | $1.80\times10^{-2}$ |
| 筋肉 | $8.86\times10^{-3}$ | $8.46\times10^{-3}$ | $9.51\times10^{-3}$ | $8.69\times10^{-3}$ | $7.76\times10^{-3}$ | $9.56\times10^{-3}$ |
| 卵巣 | $1.74\times10^{-2}$ | $1.62\times10^{-2}$ | $1.92\times10^{-2}$ | **$2.49\times10^{-2}$** | $2.13\times10^{-2}$ | $3.64\times10^{-2}$ |
| 膵臓 | $1.52\times10^{-2}$ | $1.36\times10^{-2}$ | $1.71\times10^{-2}$ | $1.50\times10^{-2}$ | $1.24\times10^{-2}$ | $2.00\times10^{-2}$ |
| 赤色骨髄 | $9.57\times10^{-3}$ | $8.99\times10^{-3}$ | $1.04\times10^{-2}$ | $1.34\times10^{-2}$ | $1.24\times10^{-2}$ | $1.45\times10^{-2}$ |
| 骨 | $1.13\times10^{-2}$ | $1.04\times10^{-2}$ | $1.23\times10^{-2}$ | $1.14\times10^{-2}$ | $1.03\times10^{-2}$ | $1.22\times10^{-2}$ |
| 皮膚 | $5.96\times10^{-3}$ | $5.58\times10^{-3}$ | $6.34\times10^{-3}$ | $5.07\times10^{-3}$ | $4.41\times10^{-3}$ | $5.47\times10^{-3}$ |
| 脾臓 | **$3.34\times10^{-2}$** | $1.01\times10^{-2}$ | $1.02\times10^{-1}$ | $1.46\times10^{-2}$ | $1.04\times10^{-2}$ | $1.91\times10^{-2}$ |
| 精巣 | $8.03\times10^{-3}$ | $7.64\times10^{-3}$ | $8.49\times10^{-3}$ | $7.52\times10^{-3}$ | $6.71\times10^{-3}$ | $9.06\times10^{-3}$ |
| 胸腺 | $7.65\times10^{-3}$ | $6.83\times10^{-3}$ | $9.06\times10^{-3}$ | $5.97\times10^{-3}$ | $4.94\times10^{-3}$ | $6.79\times10^{-3}$ |
| 甲状腺 | $6.58\times10^{-3}$ | $5.89\times10^{-3}$ | $7.55\times10^{-3}$ | $6.38\times10^{-3}$ | $4.15\times10^{-3}$ | $8.65\times10^{-3}$ |
| 膀胱壁 | **$1.14\times10^{-1}$** | $8.23\times10^{-2}$ | $1.52\times10^{-1}$ | **$1.45\times10^{-1}$** | $8.17\times10^{-2}$ | $2.25\times10^{-1}$ |
| 子宮 | **$1.92\times10^{-2}$** | $1.74\times10^{-2}$ | $2.19\times10^{-2}$ | **$2.54\times10^{-2}$** | $2.04\times10^{-2}$ | $3.68\times10^{-2}$ |
| 実効線量，mSv/MBq | $2.55\times10^{-2}$ | $2.26\times10^{-2}$ | $3.01\times10^{-2}$ | $3.24\times10^{-2}$ | $2.64\times10^{-2}$ | $4.49\times10^{-2}$ |

N＝評価対象となった被験者数

下線は吸収線量の高かった 10 個を示す.

GE067-014 試験報告書　16.1.13　表 34 及び 35（改変），ALZ103 試験報告書 16.1.13　表 32 及び 33（改変）




各値は 6 名の平均値，エラーバーは範囲を示す．

図 2.7.2-4　フルテメタモル（$^{18}$F）投与による臓器及び組織の吸収線量

表 2.7.2-9　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 [4)]
b. イオフルパン（$^{123}$I）注射液 [5)]
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 [6)]
d. エキサメタジムテクネチウム（$^{99m}$Tc）注射液 [7)]
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 [8)]

#### 2.7.2.3.3　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．

本剤はアルツハイマー病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．

2.7.2.3.2.2.2 に示したとおり，*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，検討の結果，シトクロム P450 の関与が示唆された．関与しているシトクロム P450 の分子種は不明であるが，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）[9]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[10]．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．

### 2.7.2.3.4 薬力学

#### 2.7.2.3.4.1 健康成人及び pAD 患者におけるフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内分布

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，脳の各領域の 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．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．領域別の SUVR-CER の中央値の比較を表 2.7.2-10 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）であると推察した．

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．また，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 2.7.2-11 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 2.7.2-12）．

表 2.7.2-10　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 2.7.2-11　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 2.7.2-11　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 |

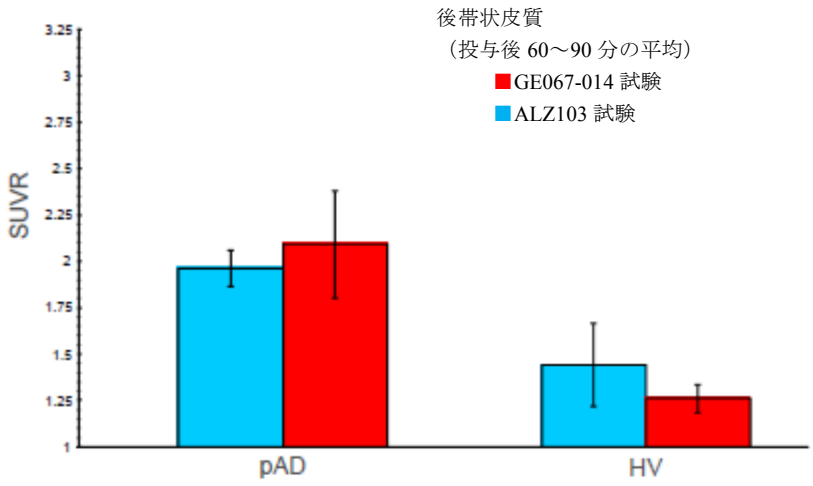
N＝該当データがある被験者の数
a.　*p* 値は厳密分布から算出した.
GE067-014 試験報告書　表 10（抜粋，改変）

表 2.7.2-12　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 |

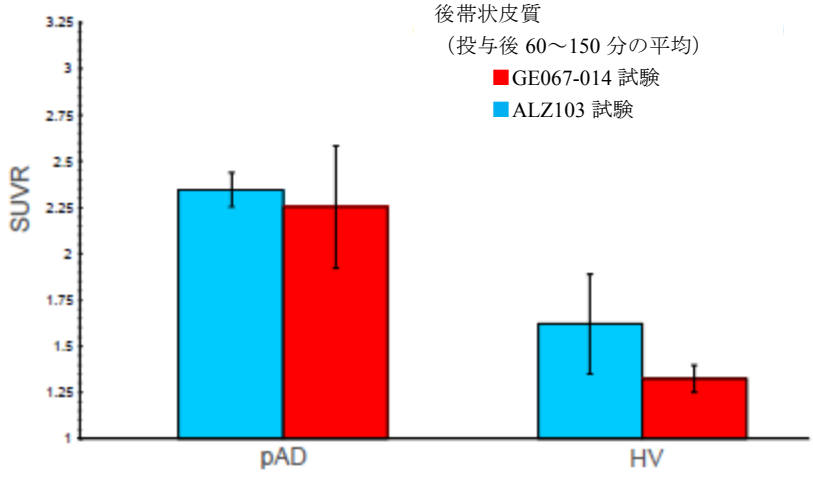
N＝該当データがある被験者の数
a.　*p* 値は厳密分布から算出した.
GE067-014 試験報告書　表 10（抜粋）

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 2.7.2-5 及び図 2.7.2-6 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 2.7.2-5　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 2.7.2-6　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）

### 2.7.2.4　特別な試験

実施していない．

#### 2.7.2.4.1　QT 延長及び催不整脈リスクの評価

##### 2.7.2.4.1.1　本剤による QT 延長のリスク

診断用放射性医薬品である本剤は薬理作用の発現を意図しておらず，さらに，以下のとおり，非臨床及び臨床試験の結果から本剤の用法及び用量の範囲において QT 延長リスク及び催不整脈

作用は示唆されていないことから，本剤投与により QT 延長及び不整脈が惹起される可能性は低いと判断した．

#### 2.7.2.4.1.1.1 非臨床試験

非臨床試験では，安全性薬理コアバッテリー試験として，hERG 導入細胞株を用いた *in vitro* 試験，及びイヌを用いた *in vivo* 試験（テレメトリー）により，QT 延長リスク及び催不整脈作用について評価した．

*in vitro* 試験の結果，フルテメタモル 0.4μg/mL（ヒト最高血漿中濃度の約 400 倍）の濃度において hERG 電流の抑制は認められなかった．また，*in vivo* 試験では，6.0μg/kg（ヒト最大用量の約 86 倍）までの投与において，血圧，心拍数及び心電図パラメーターに異常所見は認められなかった．

#### 2.7.2.4.1.1.2 臨床試験

臨床試験では，標準 12 誘導又は II 誘導心電図により，安静時の心臓の電気的活動を評価した．2.7.4.4.2 に示したとおり，心電図検査において臨床上の懸念を有する変化は認められなかった．心電図関連の有害事象は，海外第 II 相試験（ALZ201 試験）の 1 名（発作性不整脈），海外第 III 相試験（GE067-007 試験）の 1 名（心房細動），海外第 III 相試験（GE067-015 試験）の 1 名（不整脈）のみであった．

#### 2.7.2.4.1.2 Thorough QT/QTc 試験の実施が不要と判断した理由

本剤は，「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号別添）に基づき，QT 延長及び催不整脈リスクの評価が必要な薬剤に該当する．しかしながら，本剤は放射能を有する極微量の有効成分によって，脳内のアミロイド斑を検出することを目的とした診断用放射性医薬品であり，さらに上述の一連の臨床試験での 800 例を超える被験者の心電図検査において，本剤が QT 延長及び不整脈を惹起する明確なリスクは認められなかった．一連の臨床試験では，上記ガイドラインに示されるような 5ms という微細な変化は評価していないが，非臨床試験成績も踏まえて，本剤投与により QT 延長及び不整脈が惹起される可能性は低いと考えた．したがって，本剤の製造販売承認申請にあたって，上記ガイドラインに基づく thorough QT/QTc 試験を改めて実施して，日本人の QT/QTc 間隔に及ぼす本剤の影響を評価する意義は乏しいと考え，thorough QT/QTc 試験の実施は不要と判断した．

### 2.7.2.5 付録

なし．

### 2.7.2.6 参考文献

1) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, et al. Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. Int J Obes (Lond). 2005;29(2):228-35.

2) GE Healthare (Amersham, UK). GE-067-014 A phase 1, open-label study to assess a) safety of Flutemetamol ($^{18}$F) injection, biodistribution and internal radiation dosimetry and b) to optimize the imaging protocol of Flutemetamol ($^{18}$F) injection in Japanese healthy volunteers and Alzheimer's disease subjects - Sub-report on the analysis of subjects' plasma for content of parent [$^{18}$F]flutemetamol. 2011. Jun.

3) Nelissen N, Van Laere K, Thurfjell L, Owenius R, Vandenbulcke M, Koole M, et al. Phase 1 study of the Pittsburgh compound B derivative $^{18}$F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease. J Nucl Med. 2009;50(8):1251-9.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) GE Healthcare (Amersham, UK). Flutemetamol (AH110690) - in vitro pharmacology selectivity study. [redacted] ( [redacted], France); 20[redacted]. Study No. : [redacted]. Contract No. (Report No.): B067081.

# ビザミル静注

# CTD　第 2 部（モジュール 2）

# 2.7.3　臨床的有効性

日本メジフィジックス株式会社

# 2.7.3 臨床的有効性

## 目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 ..... 5
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 15
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 23
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 65
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 67
2.7.3.6 付録 ..... 68
2.7.3.7 参考文献 ..... 68

**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 |
| 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 |
| aMCI | Amnestic mild cognitive impairment：健忘型軽度認知障害 |
| CERAD 診断基準 | Consortium to establish a registry for Alzheimer’s disease の神経病理学的診断基準 |
| $^{11}$C-PiB | 炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B |
| DSM-III-R | Diagnostic and statistical manual of mental disorders 第 3 改訂版：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 3 版の改訂版 |
| 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 |
| FDA | Food and drug administration：米国食品医薬品局 |
| Inter-RA | Inter-reader agreement：読影医間一致率 |
| Intra-RA | Intra-reader agreement：読影医内一致率 |
| NIA-AA 診断基準 | National institute on aging-Alzheimer’s association guidelines の病理組織学的診断基準：米国国立老化研究所及びアルツハイマー病協会が 2012 年に発行したアルツハイマー病の病理組織学的診断基準 |
| NIA-Reagan 基準 | National institute on aging-Reagan institute ctiteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease の神経病理評価基準：米国国立老化研究所の神経病理評価基準 |
| 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 |
| SUV | Standardized uptake value：標準取込み値（単位体重当たりの投与放射能量に対する関心体積中の放射能濃度の割合）<br>SUV＝関心体積における放射能濃度／単位体重当たりの投与放射能量 |
| 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）<br>SUVR＝特定の関心体積における SUV／参照領域の SUV |

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 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 |
| VOI | Volume of interest：関心体積 |

## 2.7.3　臨床的有効性の概要

### 2.7.3.1　背景及び概観

NMA67（以下，本剤）は，有効成分であるフルテメタモル（$^{18}$F）を検定日時において 185MBq 含有する水性注射剤である．本剤は，脳においてアミロイド斑を構成するアミロイドβを検出するためのポジトロン断層撮影（以下，PET）に用いる診断用放射性医薬品である．

本剤の有効性は，国内第 II 相試験 1 試験，並びに海外第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 8 試験の結果に基づいて評価した．海外の試験成績を利用するにあたり，国内外の第 I 相試験において，健康成人及び臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病（以下，pAD）患者の体内分布及び被曝線量評価が，日本人被験者と白人被験者との間で同等であることを確認した．その後，国内外の第 II 相試験において，健康成人と pAD 患者を，本剤を用いる PET により日本人被験者と白人被験者で同様に鑑別ができることを確認した．

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 に示す．また，一連の試験で得られた画像を用いて，本剤を用いた PET 画像の読影にあたっての電子トレーニングプログラムの効果を検証した（GE067-021 試験）．当該試験において国内外の第 I 相試験の画像を含めて評価していることから，直接的に本剤の有効性を評価した試験ではないが，国内外の第 I 相試験に関する情報も併せて示す．

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験

| 地域 | 試験番号 | 試験デザイン | 用法・用量[a] | 対象及び被験者数[b] | 主要目的 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | GE067-014（第 I 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | ステップ 1<br>100MBq（102.3-109.7MBq）<br>150MBq（149.5-160.0MBq）<br>ステップ 2<br>185MBq（185.2-191.2MBq）<br>ステップ 3<br>185MBq（182.2-197.5MBq） | HV　：14（≧50 歳，ステップ 1 のみ 50～64 歳）<br>pAD　：8（≧50 歳） | 日本人の HV 及び pAD 患者における安全性，薬物動態，内部被曝線量及び忍容性を評価する． | 5.3.3.1-2／評価 |
| 国内及び海外 | GE067-017（第 II 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 120MBq×2 回投与（116.4-131.1MBq）<br>185MBq（172.8-215.2MBq） | HV　：25（≧25 歳）<br>pAD　：25（≧55 歳）<br>aMCI　：20（≧55 歳） | フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価と臨床診断との相関を検討することによる，日本人被験者における本剤の性能を評価する． | 5.3.5.2-2／評価 |

HV＝健康成人，aMCI＝健忘型軽度認知障害

a. カッコ内は有効性解析対象集団における実投与量の範囲を示す．

b. 有効性解析対象集団．カッコ内は選択基準における年齢を示す．

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験（続き）

| 地域 | 試験番号 | 試験デザイン | 用法・用量[a] | 対象及び被験者数[b] | 主要目的 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | ALZ103<br>（第 I 相） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | ステップ 1<br>100MBq<br>（95.8-97.2MBq）<br>150MBq<br>（105.1-146.5MBq）<br>ステップ 2<br>185MBq<br>（171.5-184.7MBq）<br>ステップ 3<br>185MBq<br>（172.5-187.6MBq） | HV　：14<br>（≧50 歳）<br>pAD　：8<br>（≧50 歳） | HV 及び pAD 患者における安全性，薬物動態，内部被曝線量及び忍容性を評価する． | 5.3.3.1-1<br>／評価 |
| | ALZ201<br>（第 II 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 120MBq×2 回投与<br>（116.0-125.1MBq）<br>185MBq<br>（93.4-187.2MBq） | HV　：25<br>（≧25 歳）<br>pAD　：25<br>（≧55 歳）<br>aMCI　：20<br>（≧55 歳） | HV と pAD 患者の鑑別におけるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の視覚的評価の有効性を検討する<br>aMCI 患者の HV 又は pAD への振分けにおけるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の視覚的評価の有効性を検討する． | 5.3.5.2-1<br>／評価 |
| | GE067-007<br>（第 III 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 185-370MBq<br>（181.9-403.3MBq） | EOL　：176<br>（≧55 歳） | 脳内のアミロイド β の検出について，解剖学的画像を参照せずに，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を盲検下で視覚的に評価した場合の感度を評価する． | 5.3.5.2-3<br>／評価 |
| | GE067-008<br>（第 III 相） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照 | 185MBq<br>（111.0-197.0MBq） | NPH　：7<br>（≧50 歳） | NPH 患者を対象に，大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）の取込みと，過去に前頭皮質から採取した生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルとの関連を評価する． | 5.3.5.2-4<br>／評価 |
| | GE067-009<br>（第 III 相） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照 | 185MBq<br>（177.6-199.8MBq） | NPH　：10<br>（≧50 歳） | NPH 患者を対象に，脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，シャント留置時に採取した生検試料における免疫組織化学に基づく定量的アミロイドβ沈着レベルの関連を評価する． | 5.3.5.2-5<br>／評価 |
| | GE067-010<br>（第 III 相） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照 | 185MBq<br>（174.0-185.0MBq） | NPH　：15<br>（≧50 歳） | NPH 患者を対象に，脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，頭蓋内圧測定時に採取した生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルとの関連を評価する． | 5.3.5.2-6<br>／評価 |

HV＝健康成人，aMCI＝健忘型軽度認知障害，EOL＝終末期患者，NPH＝正常圧水頭症

a. カッコ内は有効性解析対象集団における実投与量の範囲を示す．

b. 有効性解析対象集団．カッコ内は選択基準における年齢を示す．

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験（続き）

| 地域 | 試験番号 | 試験デザイン | 用法・用量[a] | 対象及び被験者数[b] | 主要目的 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | GE067-011（第 III 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 185MBq<br>（169.0-184.0MBq） | NPH　：17<br>（≧50 歳） | NPH が疑われた患者を対象に，脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，頭蓋内圧測定時又はシャント留置時に採取した生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルとの関連を評価する． | 5.3.5.2-7<br>／評価 |
| | GE067-015（第 III 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | 185MBq<br>（95.0-203.5MBq） | HV　：181<br>（18～40 歳） | 18～40 歳の若年健康成人を対象に，脳内アミロイドの存在の除外に関して，独立した読影医による被験薬を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価の特異度を評価する． | 5.3.5.2-8<br>／評価 |
| | GE067-026[c]（第 III 相） | － | － | － | 脳内のアミロイド β の検出について，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を盲検下で視覚的に評価した場合の感度及び特異度を評価する． | 5.3.5.2-9<br>／評価 |
| | GE067-005（第 III 相） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 185MBq<br>（123.0-210.9MBq） | aMCI　：232<br>（≧55 歳） | 被験薬投与によるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を独立した読影医が読影した結果により正常（アミロイドβ陰性）又は異常（アミロイドβ陽性）に分類された aMCI 患者について，pAD への進行に要する期間を比較する． | 5.3.5.4-1<br>／評価 |
| | GE067-021[d]（第 III 相） | － | － | － | フルテメタモル（$^{18}$F）の PET 画像の適切なスライス位置，及び盲検下視覚的評価を教育するための電子プログラムの効果を評価する． | 5.3.5.4-2<br>／参考 |

NPH＝正常圧水頭症，HV＝健康成人

a. カッコ内は有効性解析対象集団における実投与量の範囲を示す．

b. 有効性解析対象集団．カッコ内は選択基準における年齢を示す．

c. GE067-007 試験で得られたデータ，及び当該試験のフォローアップにより得られたデータを用いて評価した．

d. 先行する国内外の試験（ALZ103 試験，GE067-014 試験，ALZ201 試験，GE067-005 試験，GE067-007 試験，GE067-009 試験 GE067-010 試験，GE067-011 試験及び GE067-015 試験）における画像データを用いて評価した．

#### 2.7.3.1.1　試験デザイン及び比較対照の選択

電子トレーニングプログラムの効果を検証した海外第 III 相試験 1 試験（GE067-021 試験）では，当該試験の開始前に得られていたデータを基に評価したため，新たな被験者の組入れや被験薬の投与は行っていない．また，剖検試料の病理組織学的検査の結果を真のスタンダード（以下，SOT）とした海外第 III 相試験（GE067-007 試験）のフォローアップ試験である GE067-026 試験でも，新たな被験者の組入れや被験薬の投与は行っていない．本剤の有効性評価に用いた残りの臨床試験は，いずれも非盲検及び非対照で実施した．被験者の組入れ及び被験薬の投与を行った海外第 III 相試験のうち 3 試験は単一施設試験であり，残りの 4 試験は多施設共同試験であった．国内外の第 II 相試験では，単回投与群のほか，定量的指標の変動を評価するために，2 回投与群を設けた．初回投与と 2 回目投与の間隔は 1～4 週間とした．その他の試験では，いずれも単回投与であ

った．なお，海外第 II 相試験では，炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B（以下，$^{11}$C-PiB）のデータと比較するため，被験薬と $^{11}$C-PiB を各 1 回投与する群も設けた．

#### 2.7.3.1.2　用法及び用量

国内，海外共に，第 I 相試験において 100MBq，150MBq，185MBq と段階的に投与放射能を増量し，安全性，薬物動態及び忍容性を評価して，第 II 相試験以降における投与放射能量を 185MBq に設定した．また，撮像条件として，本剤の脳内取込みの検討から，投与後約 90 分に撮像開始，撮像時間約 30 分を併せて設定した．ただし，国内外の第 II 相試験（GE067-017 試験及び ALZ201 試験）では，2 回投与による定量的指標の再現性を評価するために 120MBq の用量も設定し，また，終末期患者を対象とした海外第 III 相試験（GE067-007 試験）では 30 分間の撮像に耐えられない被験者のことを考慮して，撮像時間短縮のために 185～370MBq の用量とした．

#### 2.7.3.1.3　有効性の評価方法

各試験の主要評価項目及び副次評価項目を，表 2.7.3-2 に示す．

表 2.7.3-2　各試験の主要評価項目及び副次評価項目

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次評価項目 |
|---|---|---|
| GE067-017 | ・ 各被験者の PET 画像を用いた，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みの正常又は異常（増加）に関する盲検下視覚的評価 | (1) フルテメタモル（$^{18}$F）の定量的脳内取込み量に基づく，VOI の演繹的分析による SUVR |
| ALZ201 | ・ フルテメタモル（$^{18}$F）の脳への集積に基づき，アミロイドβ沈着に関して，被験者の PET 画像を正常又は異常に分類する，盲検下での視覚的評価 | (1) PET データから算出したフルテメタモル（$^{18}$F）の定量的脳内取込み量に基づく，VOI の演繹的分析による SUVR<br>(2) PET データから算出した $^{11}$C-PiB の定量的脳内取込み量に基づく，VOI の演繹的分析による SUVR |
| GE067-007 | ・ 被験薬投与による脳 PET 画像を，解剖学的画像を参照せずに，正常又は異常に分類する盲検下での視覚的評価 | (1) 被験薬投与による脳 PET 画像を，解剖学的画像を参照して，正常又は異常に分類する盲検下での視覚的評価<br>(2) アミロイドβ沈着が少ない，又はないことが知られている領域（小脳及び脳橋）を参照領域とした，大脳皮質全体及び局所での SUVR の推定値 |
| GE067-008 | ・ 生検部位（過去に組織を採取した部位）に対応する対側の SUVR | (1) 生検部位と同側の SUVR<br>(2) 複合領域の SUVR<br>(3) 読影トレーニングを受けた，独立した 3 名の読影医による盲検下視覚的評価結果（正常又は異常） |
| GE067-009 | ・ 小脳を参照領域とした，生検部位の SUVR | (1) 小脳を参照領域とした，対側の生検部位に対応する部位の SUVR<br>(2) 小脳を参照領域とした，複合領域の SUVR<br>(3) 脳橋を参照領域とした，生検部位の SUVR<br>(4) 脳橋を参照領域とした，対側の生検部位に対応する部位の SUVR<br>(5) 脳橋を参照領域とした，複合領域の SUVR<br>(6) 読影トレーニングを受けた独立した 3 名の読影医による，PET 画像の盲検下視覚的評価の結果 |

VOI＝関心体積，SUVR＝標準取込み値比，$^{11}$C-PiB＝C-11 標識 Pittsburgh 化合物 B

表 2.7.3-2 各試験の主要評価項目及び副次評価項目（続き）

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次評価項目 |
|---|---|---|
| GE067-010 | ・ 小脳を参照領域とした，対側の生検部位に対応する部位の SUVR | (1) 小脳を参照領域とした，生検部位と同側の SUVR<br>(2) 小脳を対照領域とした，複合領域の SUVR<br>(3) 脳橋を参照領域とした，対側の生検部位に対応する部位の SUVR<br>(4) 脳橋を参照領域とした，生検部位と同側の SUVR<br>(5) 脳橋を参照領域とした，複合領域の SUVR<br>(6) 読影トレーニングを受けた独立した 3 名の読影医による，PET 画像の盲検下視覚的評価の結果 |
| GE067-011 | ・ 小脳を参照領域とした，生検部位の SUVR | (1) 小脳を参照領域とした，対側の SUVR，及び対側の生検部位に対応する部位の SUVR<br>(2) 小脳を参照領域とした，複合領域の SUVR<br>(3) 脳橋を参照領域とした，生検部位の SUVR<br>(4) 脳橋を参照領域とした，対側の SUVR，及び対側の生検部位に対応する部位の SUVR<br>(5) 脳橋を参照領域とした，複合領域の SUVR<br>(6) 読影トレーニングを受けた独立した 3 名の読影医による，PET 画像の盲検下視覚的評価の結果 |
| GE067-015 | ・ 脳内アミロイドの存在に関する，独立した 5 名の読影医による，被験薬を用いた PET 画像（最初の 10 分間の撮像データのみを用いた）の盲検下視覚的評価結果（正常又は異常） | (1) 被験薬による複合領域の SUVR |
| GE067-026 | ・ フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価（解剖学的画像の参照は任意とした）における陽性又は陰性の結果 | (1) NIA-AA 診断基準に基づく判定結果を SOT としたときの，盲検下視覚的評価の感度及び特異度<br>(2) CERAD 診断基準（改変）に基づく最低 3 箇所の新皮質領域の判定結果を SOT としたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度<br>(3) 盲検下視覚的評価の Inter-RA 及び Intra-RA |
| GE067-005 | ・ PET 画像の独立した盲検下視覚的評価に基づき，フルテメタモル（$^{18}$F）取込みについて正常か異常かの判定がなされた，aMCI 患者の病態が pAD へ進行するまでの期間 | (1) フルテメタモル（$^{18}$F）取込みについて，正常又は異常に分類された被験者において，病態が pAD へ進行した人数<br>(2) pAD へ進行した被験者において，フルテメタモル（$^{18}$F）取込みが事前に規定した閾値を超えていた人数，及び閾値を下回っていた人数<br>(3) SUVR が閾値を超えていた被験者，及び閾値を下回っていた被験者のそれぞれにおける，pAD への進行までの期間 |
| GE067-021 | ・ フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価結果 | |

SUVR＝標準取込み値比，aMCI＝健忘型軽度認知障害，NIA-AA 診断基準＝National institute on aging-Alzheimer's association guidelines の病理組織学的診断基準，CERAD 診断基準＝Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease の神経病理学的診断基準

#### 2.7.3.1.3.1 診断能評価

本剤の有効性を評価した試験のうち，健忘型軽度認知障害（以下，aMCI）から，pAD の状態への進行予測に関する有用性を評価した海外第 III 相試験（GE067-005 試験）を除く，全ての試験において，主要評価項目又は副次評価項目として，被験薬を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価

による診断能評価を実施した．それぞれ，臨床診断又は病理組織学的検査の結果を SOT とし，感度及び特異度等のパラメーターについて評価した．なお，海外第 III 相試験である GE067-021 試験は，盲検下視覚的評価の結果に基づき，電子トレーニングプログラムの妥当性を検証することを目的とした．

各試験における盲検下視覚的評価の位置付けを表 2.7.3-3 に示す．また，感度及び特異度等の算出にあたっての盲検下視覚的評価の判定結果の分類及び算出式を表 2.7.3-4 に示す．

表 2.7.3-3　盲検下視覚的評価の主要・副次の別

| 試験番号 | 主要・副次の別 | 試験番号 | 主要・副次の別 |
|---|---|---|---|
| GE067-017 | 主要評価項目 | GE067-026 | 主要評価項目<br>・ CERAD 診断基準（改変）に基づく判定結果を SOT としたときの感度及び特異度<br>副次評価項目<br>・ NIA-AA 診断基準に基づく判定結果を SOT としたときの感度及び特異度<br>・ CERAD 診断基準（1991 年版）に基づく判定結果を SOT としたときの感度及び特異度 |
| ALZ201 | 主要評価項目 | | |
| GE067-007 | 主要評価項目<br>・ 解剖学的画像非開示での感度<br>副次評価項目<br>・ 解剖学的画像非開示での特異度<br>・ 解剖学的画像開示での感度及び特異度 | | |
| GE067-008 | 副次評価項目 | | |
| GE067-009 | 副次評価項目 | | |
| GE067-010 | 副次評価項目 | | |
| GE067-011 | 副次評価項目 | GE067-021 | 主要評価項目 |
| GE067-015 | 主要評価項目 | | |

CERAD 診断基準＝Consortium to establish a registry for Alzheimer’s disease の神経病理学的診断基準，NIA-AA 診断基準＝National institute on aging-Alzheimer’s association guidelines の病理組織学的診断基準

表 2.7.3-4　盲検下視覚的評価の判定結果の分類及び算出式

| SOT | 盲検下視覚的評価の判定結果 | | |
|---|---|---|---|
| | 異常，n | 正常，n | |
| 異常<br>（アミロイドβの異常沈着あり） | A<br>（真陽性） | B<br>（偽陰性） | 感度（%）＝<br>A／（A＋B）×100 |
| 正常<br>（アミロイドβの異常沈着なし） | C<br>（偽陽性） | D<br>（真陰性） | 特異度（%）＝<br>D／（C＋D）×100 |
| | 陽性的中率（%）＝<br>A／（A＋C）×100 | 陰性的中率（%）＝<br>D／（B＋D）×100 | |

n＝該当被験者数

#### 2.7.3.1.3.1.1　盲検下視覚的評価

盲検下視覚的評価にあたって，横断像，矢状断像及び冠状断像をクロスヘアカーソルでリンクさせて表示できるワークステーションに PET 画像データを取り込んで画像を表示させた．レインボーカラーテーブル又は Sokolov カラーテーブルを用いたカラー表示を推奨した．レインボーカラーテーブルと Sokolov カラーテーブルは類似のカラーテーブルであるが，Sokolov カラーテーブルの場合は，最大信号強度の部分が白色で表示される．表示条件は，脳橋が表示スケールの 90%，小脳皮質が同 30%となるように設定した．前頭葉皮質，前帯状皮質，後帯状皮質及び楔前部について，小脳皮質よりも強い信号強度であるかどうかを視覚的に確認することとし，青色～緑色（小脳の灰白質程度の強度）の場合に正常（アミロイド β の異常沈着なし），橙色～ピンク色の場合

に異常（アミロイドβの異常沈着あり）と判定することとした．以上の前提の下での正常及び異常の画像の例を図 2.7.3-1 に示す．

具体的な評価手順は，次のとおりとした．

1. PET 画像データを医用画像処理ワークステーションに取り込み，脳橋の強度を表示スケールの 90%，小脳皮質を同 30%に設定する．表示には，Sokolov カラーテーブル又はレインボーカラーテーブルの使用を推奨した．
2. 矢状断像評価
   - 多断面再構成画像において，側脳室の中央，及び脳橋の前方の位置で，矢状断面が皮質をとらえるように正中から数 mm ずらした位置にクロスヘアカーソルを配置する．
   - 参照領域（小脳）が可視化されていることを確認する．（Sokolov カラーテーブルで，小脳が青色～緑色で表示される）
   - 内側前頭部～前帯状皮質，後帯状皮質～楔前部，及び後頭領域を評価する．
   - 各領域における本剤の取込みを，小脳と比較する．
   - 青色～緑色の皮質領域を正常と判定する．
   - 橙色～ピンク色の皮質領域を異常と判定する．
3. 2 項の手順を対側の大脳半球で実施する．
4. 横断像について，頭頂から脳底にかけて同様に評価する．
5. 前頭葉，頭頂葉，楔前部，帯状皮質，外側側頭葉，後頭葉，下前頭葉及び線条体を評価する．
   - 青色～緑色の皮質領域を正常と判定する．
   - 橙色～ピンク色の皮質領域を異常と判定する．
6. いずれかの領域で異常所見を認めた場合には，検査結果を異常と判定する．ただし，フルテメタモル（$^{18}$F）はミエリンが豊富な白質，特に脳橋や視床に対して非特異的に結合するので留意することとした．また，当該領域では本剤の集積が典型的に多くなるが，アミロイドの存在を示すものではないため，皮質の評価にあたって，これらの領域を除外した．

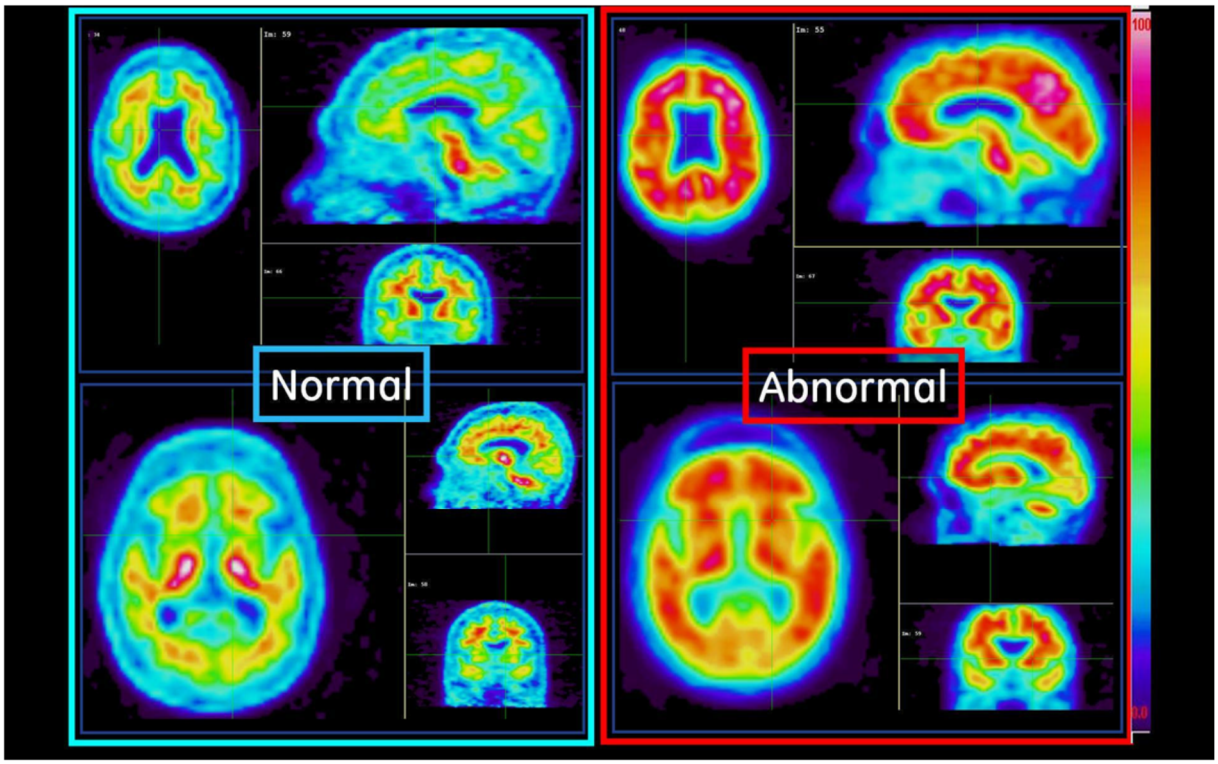



図 2.7.3-1　Sokolov カラーによる本剤を用いる PET 画像の正常及び異常の判定例

#### 2.7.3.1.3.1.2　SOT

各試験で盲検下視覚的評価に用いた SOT を表 2.7.3-5 に示す.

表 2.7.3-5　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診断結果 |
| 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，アミロイドβの異常沈着がないという仮定 |
| 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 |

（1）臨床診断

国内外の第 II 相試験では，組入れ時の臨床診断結果を SOT として，本剤を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価での診断能を評価した．当該試験では，次の 5 つの条件を全て満たす場合に，pAD と判定し，アミロイドβの異常沈着があると判断した.

- National institute of neurological and communicative disorders and stroke and Alzheimer's disease and related disorders association の診断基準（以下，NINCDS-ADRDA 診断基準）で pAD に該当する
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders 第 4 版（以下，DSM-IV）でアルツハイマー型認知症に該当する
- ミニメンタルステート検査のスコアが 15～26 点である
- CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかである
- Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下である

特異度の評価を目的とした GE067-015 試験では，18～40 歳の若年健康成人を組み入れた．健康状態及び年齢を踏まえ，当該被験者にはアミロイドβの異常沈着がないと仮定し，それを SOT とした．

（2）病理組織学的検査

生検又は剖検によって脳の組織検体が得られた試験では，当該組織の病理組織学的検査の結果を SOT とした．各試験で用いた染色法を表 2.7.3-6 に示す．

表 2.7.3-6　病理組織学的検査で用いた染色法

| 評価法 | | 試験番号 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 手法 | 染色法又は抗体 | GE067-007（剖検試験） | GE067-008（生検試験） | GE067-009（生検試験） | GE067-010（生検試験） | GE067-011（生検試験） | GE067-026（剖検試験） |
| 組織化学 | BSS [a] | ◎ | | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| | Th-S [b] | | ◎ | | | | |
| | Th-S [a] | | | ◎ | ◎ | ◎ | |
| 免疫組織化学 | NAB228 [b] | | ◎[c] | | | | |
| | 4G8 [b] | ○ | ◎[c] | ◎[c] | ◎[c] | ◎[c] | |

BSS＝ビルショウスキー染色，Th-S＝チオフラビン S 染色，◎＝盲検下視覚的評価の SOT，○＝その他の SOT（定量値の評価及び探索的評価でのみ使用）

a. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease の神経病理学的基準（改変）を用いて，アミロイド斑密度をスコア化して評価．

b. 染色された領域の割合（面積率，%）を算出した．

c. 単独の結果を SOT とはせず，組織化学の結果と合わせた総合病理評価を SOT とした．

ISE　表 7（一部改変）

1）ビルショウスキー染色

評価に際して，Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease の神経病理学的診断基準（以下，CERAD 診断基準）を改変して，アミロイド斑の量によって正常又は異常を判定した．各採取部位について，最低 2 つ（3mm 以上の間隔を空けて）のパラフィンブロックを作製し，各パラフィンブロックから最低 3 枚(100μm 以上の間隔を空けて)のスライドを作製して評価した．各スライドでは，100 倍の 1 視野におけるアミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った．1 スライドにつき最低 5 視野を評価し，平均値を算出した．得られたスコアの平均値が 1.5 を超える部位がある場合に異常と判定した．

GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験では，生検で得られた組織検体で評価した．剖検を実施した GE067-007 試験及び GE067-026 試験では，楔前部，中前頭部，上側頭部，中側頭部，下頭頂葉，前帯状皮質，後帯状皮質及び一次視覚皮質の計 8 箇所から組織を採取して評価した．GE067-026 試験では CERAD 診断基準 1991 年版で推奨されている最低 3 箇所の大脳皮質の評価結果を SOT とした場合の評価も行った．

2）チオフラビン S 染色

GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験では評価に際して，CERAD 診断基準を改変して，アミロイド斑の量によって正常又は異常を判定した．各被験者で最大 3 スライドを評価し，アミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った．スコア 2 又は 3 を認めた場合に異常と判定した．

3）免疫組織化学

盲検下視覚的評価の SOT として免疫組織化学の結果を単独で用いた試験はなかった．

GE067-008 試験では，NAB228 及び 4G8 による免疫組織化学の結果，並びにチオフラビン S 染色の結果を合わせた総合病理評価の結果を SOT とした．GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験では，4G8 による免疫組織化学の結果，並びにビルショウスキー染色及びチオフラビン S 染色の結果を合わせた総合病理評価の結果を SOT とした．

#### 2.7.3.1.3.2 画像読影の再現性評価

有効性を評価した試験のうち，海外第 II 相試験 1 試験（ALZ201 試験）及び海外第 III 相試験 1 試験（GE067-008 試験）を除く，9 試験の盲検下視覚的評価の結果について，読影医間一致率（以下，Inter-RA）及び読影医内一致率（以下，Intra-RA）を評価した．ALZ201 試験では，Inter-RA のみを評価した．Inter-RA の評価においては，各読影医間の一致性について κ 係数の算出も行った．κ 係数を算出した試験のうち，ALZ201 試験以外では，κ 係数が 0.7 を超え 0.8 以下の場合を良い，0.8 を超え 0.9 以下の場合を非常に良い，0.9 を超える場合を極めて良いと定義して評価した．

国内第 II 相試験（GE067-017 試験）では，日本人読影医 5 名及び外国人読影医 5 名により盲検下視覚的評価を行い，日本人読影医と外国人読影医間の同等性についても評価した．

#### 2.7.3.1.3.3 定量的指標の評価

MRI 画像又は CT 画像を基に，大脳皮質の各部位に関心体積（以下，VOI）を取り，当該 VOI における標準取込み値（以下, SUV）を参照領域における SUV との比で示した標準取込み値比（以下，SUVR）を，本剤の取込み量を評価する定量的指標として用いた．SUV 及び SUVR の算出式は次のとおりである．

SUV＝VOI における $^{18}$F 濃度／（投与放射能量／被験者体重）

SUVR＝対象となる VOI における SUV／参照領域における SUV

ALZ201 試験及び GE067-017 試験では，健康成人と pAD 患者における SUVR を比較した．GE067-007 試験，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験では，病理組織学的検査によって得られたアミロイドβ沈着レベルと SUVR の相関を評価した．また，GE067-015 試験では，健康成人における大脳皮質の複合領域の SUVR を評価した．各試験において，参照領域は小脳のみ，又は小脳及び脳橋を用いた．

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.2.1 国内試験

##### 2.7.3.2.1.1 第 I 相試験［GE067-014 試験］：資料番号 5.3.3.1-2（評価）

日本人の pAD 患者 8 例及び健康成人 14 例が被験薬の投与を受け，試験を完了した．本試験は 3 つのステップで実施した．

ステップ 1 では，健康成人 6 例を対象に被験薬の体内分布，内部被曝線量及び安全性を評価した．最初の 3 例には，被験薬 100MBq を単回投与した．当該 3 例で安全性を確認した後，残り 3 例では 150MBq まで増量して評価した．ステップ 2 では，ステップ 1 の結果を踏まえて，pAD 患者 3 例及び健康成人 3 例を対象に，被験薬 185MBq を単回投与したときの脳内分布及び安全性を評価した．ステップ 3 では，pAD 患者 5 例及び健康成人 5 例を対象に，被験薬 185MBq を単回投与し，さらなる脳内分布及び安全性のデータを取得し，至適撮像条件を評価した．

消化管及び尿の放射能分布データを無限時間に外挿したときの総排泄量の推定値は 72.6%であり，被験薬投与後の放射能の主な排泄経路は腎尿路系であると推定された（平均値：40.3%，範囲:25～60%）. 平均吸収線量が高かった器官は, 膀胱壁（0.114mGy/MBq）, 腎臓（0.0751mGy/MBq）及び肝臓（0.0687mGy/MBq）であった．また，単位放射能量当たりの平均実効線量が 0.0255mSv/MBq（範囲：0.0226～0.0301mSv/MBq）であったことから，ステップ 2 及びステップ 3 の投与放射能量を, 実効線量 4.7mSv に相当する 185MBq まで増量可能であることが確認された．

また，ステップ 2 及びステップ 3 の検討の結果から，国内第 II 相試験（GE067-017 試験）の試験条件について，投与放射能を 185MBq とし，投与後約 75～90 分に約 30 分間の撮像を行うこととした．この結論は，海外第 I 相試験と同等のものであった．

##### 2.7.3.2.1.2 第 II 相試験（国際共同治験）［GE067-017 試験］：資料番号 5.3.5.2-2（評価）

日本人の pAD 患者 25 例，aMCI 患者 20 例及び健康成人 25 例が被験薬の投与を受け，試験を完了した．pAD 患者 25 例のうち 5 例について，被験薬 120MBq を 2 回投与し，定量的指標の変動について評価した．残りの 65 例については，被験薬 185MBq を単回投与し，被験薬 120MBq の投与を受けた 5 例と併せて，本剤の有効性（本剤を用いる PET の診断能，再現性及び定量的指標）及び安全性の評価，並びに日本人読影医と外国人読影医による読影結果の比較を行った．

臨床診断を SOT としたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度は, 外国人読影医で 92.0%及び 100%，日本人読影医で 92.0%及び 96.0%であった．

外国人読影医及び日本人読影医における Inter-RA は良好で，外国人読影医の 1 名（読影医 B）と日本人読影医の 1 名（読影医 I）による組合せで，非常に良い（κ係数＝0.8756）に分類された以外は，全ての組合せで極めて良い（κ係数＞0.9）に分類された．Intra-RA についても良好で，7 例分の画像を 2 回読影した結果，外国人読影医の 1 名（読影医 B）及び日本人読影医の 1 名（読影医 F）で 1 例分の不一致を認めたものの，残りの読影医は 100%の一致率であった．

1回目投与と2回目投与によるPET画像から得られたSUVRの変動は小さく(2.3%未満),SUVRに基づき正常又は異常に分類した結果と，盲検下視覚的評価の結果の一致も良好であった.

日本人被験者において，臨床診断をSOTとしたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度は，海外第II相試験と同様に良好であった．また，盲検下視覚的評価の成績は日本人読影医と外国人読影医との間で明らかな差を認めなかった.

#### 2.7.3.2.2 海外試験

##### 2.7.3.2.2.1 第I相試験［ALZ103 試験］：資料番号 5.3.3.1-1（評価）

白人のpAD患者8例及び健康成人14例が被験薬の投与を受け，試験を完了した．本試験は3つのステップで実施した.

ステップ1では，健康成人6例を対象に被験薬の体内分布，内部被曝線量及び安全性を評価した．最初の2例には，被験薬100MBqを単回投与した．当該2例で安全性を確認した後，残り4例では150MBqまで増量して評価した．ステップ2では，ステップ1の結果を踏まえて，pAD患者3例及び健康成人3例を対象に，被験薬185MBqを単回投与したときの脳内分布及び安全性を評価した．ステップ3では，pAD患者5例及び健康成人5例を対象に，被験薬185MBqを単回投与し，さらなる脳内分布及び安全性のデータを取得し，至適撮像条件を評価した.

平均吸収線量が高かった器官は，胆嚢壁（0.287±0.246mGy/MBq），膀胱壁（0.145±0.050mGy/MBq）及び上部大腸壁（0.117±0.036mGy/MBq）であった．吸収線量の値から，腎尿路系に比べて，消化管から排泄される放射能が比較的多いことが示唆された．単位放射能量当たりの平均実効線量が0.0324mSv/MBqであったことから,ステップ2及びステップ3の投与放射能量を，実効線量5.9mSvに相当する185MBqまで増量可能であることが確認された.

また，ステップ2及びステップ3の検討の結果から，海外第II相試験（ALZ201試験）の試験条件について，投与放射能を185MBqとし，投与後約90分から約30分間の撮像を行うこととした.

##### 2.7.3.2.2.2 第II相試験［ALZ201 試験］：資料番号 5.3.5.2-1（評価）

白人のpAD患者27例，aMCI患者20例及び健康成人25例が被験薬の投与を受け，試験を完了した．pAD患者27例のうち7例が，被験薬120MBqの2回投与を受けた．そのうち，有効性の解析が可能であった5例を対象に，盲検下視覚的評価及び定量的指標の変動についての評価を行った．残りの65例については，被験薬185MBqを単回投与し，被験薬120MBqの2回投与を受けた5例と併せて，本剤の有効性（本剤を用いるPETの診断能，読影一致率及び定量的指標）の評価を行った.なお,安全性の評価は,被験薬の投与を受けた72例全例を対象に行った.また,被験薬の単回投与を受けたpAD患者20例及びaMCI患者20例については,$^{11}$C-PiB 333MBqを投与し，被験薬との比較を行った．さらに，本試験では2年間の追跡調査を行い，2年後の臨床診断結果との比較も実施した.

スクリーニング時の臨床診断をSOTとしたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度は,それぞれ92.0%及び96.0%であった．また，2年後の臨床診断をSOTとした場合の盲検下視覚的評価の感度及び特異度は，それぞれ87.1%及び95.8%であった.

単回投与を受けた 65 例の画像，2 回投与を受けた 7 例の 1 回目投与画像，及び 2 回投与を受けた 7 例中 2 例分の画像，延べ 74 例分の画像を用いて Inter-RA を評価した．読影医 5 名の一致率は 94.6%（74 例中 70 例）で，非常に良好な一致を認めた（κ 係数＝0.96）．

1 回目投与と 2 回目投与による PET 画像から得られた SUVR の変動は小さかった（対象全域の平均 2.1%）．また，小脳を参照領域とした SUVR（以下，SUVR-CER）について，SUVR-CER とそれに基づく診断結果（正常又は異常への分類）から，複合領域の SUVR-CER の閾値を 1.56 と設定した．

#### 2.7.3.2.2.3 終末期患者を対象として剖検を実施した第 III 相試験［GE067-007 試験］：資料番号 5.3.5.2-3（評価）

本試験は当初，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 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．そして，当初の目標症例数は最大 100 例としていた．しかし，米国食品医薬品局（以下，FDA）との協議，先行する試験の状況，及び類薬の開発状況を踏まえて，実臨床に即した診断能評価を目的とするピボタル試験となるように，試験開始後に 2 回の計画変更を行った．

1 回目の計画変更により，盲検下視覚的評価の診断能を評価することを試験目的として，主要評価項目を読影医 3 名における解剖学的画像の開示ありでの盲検下視覚的評価の感度とし，当初の主要評価項目を副次評価項目とした．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．さらに，アミロイドβの異常沈着がある脳試料とアミロイドβの異常沈着がない脳試料のそれぞれを適切に確保できるように，変更前の対象集団よりも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 200 例に増やし，加えて，アミロイドβの異常沈着を認める脳試料を 22 個確保した後，試験終了が可能となることを規定した．

2 回目の計画変更により，主要評価項目を読影医 5 名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とした．読影医の増員は，データの頑健性を向上させること，及び同時期に策定していた試験計画との整合を図ることを意図したものであった．また，先行する試験の結果を踏まえて，期待感度を下方修正し，試験終了が可能となる脳試料の数を 22 個から 31 個に変更した．

一連の計画変更により，撮像データ及び脳試料の評価方法に変更があったが，撮像及び脳試料採取については当初の計画の範疇であり，脳試料の評価方法の変更は評価開始前に行った．また，試験を通じて盲検下視覚的評価の手順に変更はなく，盲検下視覚的評価に関する盲検性は維持されており，一連の計画変更は診断能評価を目的とした本試験の有効性評価に影響を及ぼしていないと判断した．

一連の計画変更を経て，本試験では最終的に，臨床的に余命 1 年以下と推定された外国人患者を対象に，最低 31 例分の剖検結果を得るために，203 例を登録した．180 例に被験薬を投与し，試験期間中に死亡した 69 例で剖検を行った．被験薬の投与を受けた 180 例中 176 例で PET 画像の盲検下視覚的評価を実施し，剖検を行った 69 例中 68 例で剖検結果を SOT とする評価が可能であった．本試験では，解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の精度を評価することを主たる目的とし，被験薬 185MBq の単回投与により，本剤の有効性（本剤を用いる PET の診断能，

読影一致率及び定量的指標）及び安全性の評価を行った．なお，30 分間の撮像に耐えられない被験者については，最大 370MBq の投与により撮像時間の短縮を行った．

読影医 5 名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は，それぞれ 81.4～93.0%及び 44.0～92.0%であった. 解剖学的画像の開示ありでは, それぞれ 90.5～97.7%及び 56.0～92.0%であった．また，臨床診断の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率が 51%，68%，73%及び 45%であったのに対し，解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価（5 名中 3 名以上が一致した結果）はそれぞれ 86%，92%，95%及び 79%であった．追加解析で実施した National institute on aging-Reagan institute ctiteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease の神経病理評価基準（以下，NIA-Reagan 基準）による判定結果を SOT とした場合，臨床診断の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率は，それぞれ 45%，61%，61%及び 45%で，解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価では, それぞれ 84%, 79%, 84%及び 79%であった．

Inter-RA については，解剖学的情報の開示の有無にかかわらず良好な一致であった．5 名全体の κ 係数は, 解剖学的画像の開示なしで 0.72, 解剖学的画像の開示ありで 0.79 であった. ただし，読影医 3 の特異度が低かったため，2 名ごとの一致率の比較では，読影医 3 との組合せにおける一致率が低く，κ 係数は解剖学的画像の開示なしで 0.44～0.55，解剖学的画像の開示ありで 0.56～0.64 であった．

Intra-RA についても，解剖学的画像の開示の有無にかかわらず，読影医 3 を除いて高い一致率を認めた（17 例中 17 例又は 16 例）．読影医 3 については解剖学的画像の開示なしで 17 例中 15 例の一致，解剖学的画像の開示ありで 17 例中 14 例の一致であった．

また，SUVR と剖検試料のアミロイドβ沈着レベルとの間に高い関連性があることが明らかとなった．

#### 2.7.3.2.2.4 正常圧水頭症患者を対象として生検を実施した第 III 相試験［GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験，GE067-011 試験］

外国人の正常圧水頭症（以下，NPH）患者を対象に，前頭葉又は頭頂葉の生検試料を得て，本剤の有効性（本剤を用いる PET の診断能，読影一致率及び定量的指標）及び安全性の評価を行った．GE067-008 試験は 7 例，GE067-009 試験は 12 例，GE067-010 試験は 15 例，GE067-011 試験は 18 例で実施した．GE067-008 試験及び GE067-010 試験は既に生検を受けた患者を対象に生検後に PET を実施し, GE067-009 試験及び GE067-011 試験はシャント留置術及び生検が予定されている患者を対象に生検前に PET を実施した．いずれも被験薬 185MBq の単回投与で実施した．

##### 2.7.3.2.2.4.1 GE067-008 試験：資料番号 5.3.5.2-4（評価）

生検部位の対側について，SUVR-CER は生検試料のアミロイドβ沈着レベルと高い相関を示した（$R^2$＝0.834，$p$＝0.027）．また，生検部位及び複合領域の SUVR-CER についてもアミロイドβ沈着レベルとの高い相関が得られた（$R^2$＝0.721，$p$＝0.078，及び $R^2$＝0.794，$p$＝0.042）．

盲検下視覚的評価は，3 名中 2 名の読影医で感度，特異度共に 100%であった．残りの 1 名は，感度が 75%，特異度が 100%であった．

#### 2.7.3.2.2.4.2 GE067-009 試験：資料番号 5.3.5.2-5（評価）

生検部位の SUVR-CER は，生検試料のアミロイドβ沈着レベルと高い相関を示し（$R^2$＝0.64，$p$＝0.0174），ピアソン相関係数は 0.799（$p$＝0.0174）であった．また，生検部位の対側，及び複合領域の SUVR-CER についてもアミロイドβ沈着レベルとの高い相関が得られた（$R^2$＝0.69，$p$＝0.0107，及び $R^2$＝0.81，$p$＝0.0025）．脳橋を参照領域とした SUVR（以下，SUVR-PONS）についても評価を行い，SUVR-CER 同様にアミロイドβ沈着レベルとの高い相関を確認した（生検部位：$R^2$＝0.60，$p$＝0.0244，生検部位対側：$R^2$＝0.63，$p$＝0.0190，複合領域：$R^2$＝0.76，$p$＝0.0051）．

盲検下視覚的評価は，ビルショウスキー染色の結果，チオフラビン S 染色の結果，及び総合病理評価の結果のいずれを SOT とした場合も，3 名中 3 名の読影医で感度，特異度共に 100%であった．Inter-RA 及び Intra-RA についても 100%であった．

#### 2.7.3.2.2.4.3 GE067-010 試験：資料番号 5.3.5.2-6（評価）

生検部位の対側の SUVR-CER は，生検試料アミロイドβ沈着レベルとの高い相関を示し（$R^2$＝0.74，$p$＝0.0003），ピアソン相関係数は 0.858（$p$＜0.0001）であった．また，生検部位及び複合領域の SUVR-CER についてもアミロイドβ沈着レベルとの高い相関が得られた（$R^2$＝0.69，$p$＝0.0009，及び $R^2$＝0.72，$p$＝0.0004）．SUVR-PONS についても評価を行い，SUVR-CER 同様にアミロイドβ沈着レベルとの高い相関を確認した（生検部位対側：$R^2$＝0.70，$p$＝0.0007，生検部位：$R^2$＝0.66，$p$＝0.0016，複合領域：$R^2$＝0.67，$p$＝0.0014）．

盲検下視覚的評価は，総合病理評価の結果を SOT とした場合，読影医 1 及び 2 での感度は 100%（4/4）であった．読影医 3 での感度は 50%（2/4）であった．特異度は全読影医で 100%（11/11）であった．ビルショウスキー染色の結果を SOT とした場合，読影医 1 及び 2 での感度は 100%（3/3）であった．読影医 3 での感度は 33%（1/3）であった．特異度は全読影医で 91%（10/11）であった．チオフラビン S 染色の結果を SOT とした場合，読影医 1 及び 2 での感度は 67%（4/6）であった．読影医 3 での感度は 33%（2/6）であった．特異度は全読影医で 100%（9/9）であった．

Inter-RA について，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の読影医 3 名間における κ 係数は 0.74 であり，良好な一致を認めた．不一致を認めたのは 2 例分の画像で，読影医 1 及び 2 が異常と判定した画像を，読影医 3 は正常と判定した（総合病理評価：異常）．また，Intra-RA は 100%であった．なお，Intra-RA の評価にあたって，各読影医は 2 例分の PET 画像を 2 回読影した．

#### 2.7.3.2.2.4.4 GE067-011 試験：資料番号 5.3.5.2-7（評価）

生検部位の SUVR-CER は，生検試料アミロイドβ沈着レベルとの高い相関を示し（$R^2$＝0.45，$p$＝0.0064），ピアソン相関係数は 0.669（$p$＝0.0064）であった．また，生検部位の対側，及び複合領域の SUVR-CER についてもアミロイドβ沈着レベルとの高い相関が得られた（$R^2$＝0.45，$p$＝0.0063，及び $R^2$＝0.43，$p$＝0.0083）．SUVR-PONS についても評価を行い，SUVR-CER 同様にアミロイドβ沈着レベルとの高い相関を確認した（生検部位：$R^2$＝0.44，$p$＝0.0050，生検部位対側：$R^2$＝0.44，$p$＝0.0048，複合領域：$R^2$＝0.46，$p$＝0.0041）．

盲検下視覚的評価は，総合病理評価の結果を SOT とした場合，読影医 1 での感度は 100%（4/4）であった．読影医 2 及び 3 での感度は 75%（3/4）であった．特異度は全読影医で 100%（13/13）であった．ビルショウスキー染色の結果を SOT とした場合，全読影医で感度は 100%（3/3）であった．特異度は，読影医 1 が 93%（13/14），そのほかが 100%（14/14）であった．チオフラビン

S 染色の結果を SOT とした場合，読影医 1 での感度は 57%（4/7）であった．読影医 2 及び 3 での感度は 43%（3/7）であった．特異度は全読影医で 100%（10/10）であった．

Inter-RA について，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の読影医 3 名間における κ 係数は 0.88 であり，非常に良い一致を認めた．不一致を認めたのは 1 例分の画像で，読影医 1 が異常と判定した画像を，読影医 2 及び 3 は正常と判定した（総合病理評価：異常）．また，Intra-RA は 100%であった．なお，Intra-RA の評価にあたって，各読影医は 2 例分の PET 画像を 2 回読影した．

#### 2.7.3.2.2.5 若年健康成人を対象として特異度の評価を実施した第 III 相試験［GE067-015 試験］：資料番号 5.3.5.2-8（評価）

本試験は FDA との協議，GE067-007 試験の計画変更の状況，その他の先行する試験の状況，及び類薬の開発状況を踏まえて，試験開始後に 2 回の計画変更を行った．

1 回目の計画変更により，副次評価項目であった撮像時間 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削除した．この変更は，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の画像が得られると考えられ，当該検討は不要であると判断したためである．また，GE067-007 試験と同様に読影医を 3 名から 5 名に増員した．

2 回目の計画変更により，当初，100～300 例を対象とする評価について，保守的に合計 300 例としていた目標症例数を，類薬の開発状況を踏まえて，最大 300 例に変更した．また，GE067-007 試験と同様に，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．

また，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．主要評価項目である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．

一連の計画変更により，撮像データの評価方法に変更があったが，撮像については当初の計画の範疇であった．また，試験を通じて盲検下視覚的評価の手順に変更はなく，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に影響を及ぼしていないと判断した．

一連の計画変更等を経て，本試験は最終的に，18～40 歳の若年健康成人 181 例を対象に実施した．被験者の年齢及び健康状態を踏まえ，脳におけるアミロイド β の異常沈着がないという仮定を SOT とした．被験薬 185MBq を単回投与し，本剤の有効性（本剤を用いる PET の診断能，読影一致率及び定量的指標）及び安全性の評価を行った．なお，7%の被験者で投与放射能量が目標投与放射能量の 90%を下回っていたが，得られた画像が品質点検に合格したことから，試験結果に影響を及ぼすものではないと判断し，有効性の評価に用いた．

盲検下視覚的評価の特異度は，読影医 5 名中 4 名で 99～100%（読影医 1 が 100%，読影医 3，4 及び 5 が 99%）であった．しかし，残りの 1 名（読影医 2）では 68%であった．各読影医にお

ける特異度の 95%信頼区間の下限は，それぞれ 98%，61%，97%，97%及び 96%であり，5 名中 4 名が 95%を超えていた．また，盲検下視覚的評価の特異度について，性別，年齢，民族，人種，実施医療機関，居住地域及び PET 装置に基づき分類したが，いずれにおいても特筆すべき差は認められなかった．

読影医 5 名における Inter-RA は，読影医 2 との組合せ以外では，99%以上の一致率を認めた．読影医 2 との組合せでは，いずれも 68～69%の一致率であった．Intra-RA は，読影医 2 を除く 4 名で 100%であった．読影医 2 は 75%であった．

また，全画像から無作為に約 10%の画像を抽出し，各読影医が再読影した際の一致率を算出した．その結果，読影医 2 を除く 4 名で完全一致を認めた．読影医 2 では再読影した 16 画像中 12 画像（75%）で一致を認めた．

大脳皮質の各領域における SUVR-CER の平均値は 1.12（標準偏差：0.097）で，SUVR-PONS の平均値は 0.49（標準偏差：0.036）であった．全被験者の SUVR-CER は，海外第 II 相試験（ALZ201 試験）の結果から確立した複合領域の SUVR-CER の閾値（1.56）を下回っており，全て正常画像であると考えられた．

#### 2.7.3.2.2.6 剖検例を対象として再読影を実施した第 III 相試験［GE067-026 試験］：資料番号 5.3.5.2-9（評価）

GE067-007 試験内で死亡が確認された（2011 年 11 月 23 日以前に死亡した）被験者 69 例，及び 2011 年 11 月 24 日から本試験の治験実施計画書で規定した打切り日である 2013 年 6 月 10 日までに死亡したと報告された被験者 39 例の計 108 例を対象とし，このうち 106 例（それぞれ 68 例及び 38 例）が有効性解析対象となった．なお，死亡日の誤りにより打切り日後に死亡した 2 例が試験に組み入れられていたが，打切り日（2013 年 6 月 10 日）から死亡までの期間が短く（それぞれ 2013 年 6 月 19 日及び同 24 日に死亡），解析に重大な影響を及ぼさないと判断し，有効性解析対象集団に含めた．GE067-007 試験内で死亡が確認された被験者のうち評価可能であった 68 例での解析結果については，GE067-007 試験報告書にて報告している．

GE067-007 試験とは異なる読影医での，GE067-007 試験と同様の SOT を用いたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度の評価を主要目的とした（解剖学的画像を参照するかどうかは読影医に一任した）．また，副次目的として次の 5 つの評価を行った．1）PET 実施後 1 年以内に死亡した被験者を対象としたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度，2）主要評価と同じ対象集団及び SOT を用いたときの盲検下視覚的評価の陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比，3）盲検下視覚的評価の Inter-RA 及び Intra-RA，4）National institute on aging-Alzheimer's association guidelines の病理組織学的診断基準（以下，NIA-AA 診断基準）の Thal phase と盲検下視覚的評価の関連，5）NIA-AA 診断基準に基づく診断結果を SOT としたのときの，盲検下視覚的評価の感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比も評価した．

主要評価に関して，盲検下視覚的評価における過半数評価での感度及び特異度は，それぞれ 91%（95%信頼区間：82～96%）及び 90%（95%信頼区間：74～98%）であり，事前に設定した達成基準を満たした．読影医別での感度は 88.2～96.1%で，中央値は 89.5%であった．また，読影医別での特異度は 83.3～93.3%で，中央値は 86.7%であった．さらに，受信者操作特性（ROC）

曲線の曲線下面積は 0.9371 で，完全検査（perfect test）に対する曲線下面積 1.0 と比べて遜色のない結果であった．

人口統計学的パラメーターが診断能パラメーターに及ぼす影響を評価したところ，被験者の年齢，投与放射能量，性別，人種，及び PET 実施後から死亡までの期間は，いずれも盲検下視覚的評価の結果に影響するものではなかった．ただし，認知症既往歴の有無は真陽性率に影響するパラメーターであった．

陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比は，いずれも臨床使用上十分な性能であることが示された．

以上の結果は，Thal phase の評価を含め，そのほかの SOT を用いた場合にも同様の結果であった．

Inter-RA について，2 名間の一致率は 92～96%で，全読影医間の一致率は 85%であった．Intra-RA は 5 名全ての読影医で 100%であった．

#### 2.7.3.2.2.7 aMCI から pAD への進行の予測性に関する第 III 相試験［GE067-005 試験］：資料番号 5.3.5.4-1（評価）

aMCI 患者 232 例を対象に実施した．被験薬 185MBq を単回投与し，本剤の有効性（病態進行予測，読影一致率及び定量的指標）及び安全性を評価した．PET 実施後 3 年間の追跡調査を行い，定期的な臨床診断により aMCI から pAD への進行の有無を確認し，当該臨床診断の結果を SOT とした．

ベースライン時における過半数評価での PET 画像の読影結果は，232 例中 134 例（57.8%）が正常（陰性）で，98 例（42.2%）が異常（陽性）であった．初回の臨床診断の前に試験を中止した 8 例を除いた 224 例が，PET 実施後の臨床診断を少なくとも 1 回受けた．224 例中 127 例（56.7%）が，PET 検査で正常と判定された被験者で，97 例（43.3%）が PET 検査で異常と判定された被験者であった．フォローアップ期間終了時において，PET 実施後の臨床診断を受けた 224 例中 81 例（36.2%）で pAD への進行を認めた．143 例（63.8%）では，病態の進行は認められなかった．81 例の内訳は，29 例がベースライン時に過半数評価で PET 正常の被験者（127 例中 29 例，22.8%）で，52 例が過半数評価で PET 異常の被験者（97 例中 52 例，53.6%）であった．

病態進行に対する盲検下視覚的評価のハザード比は，読影医 5 名のいずれにおいても有意に高く（$p \leqq 0.0086$），年齢及び CDR スコアにより調整した，盲検下視覚的評価のハザード比は，1.962～3.418 であった．このことから，PET 検査で異常と判定された被験者が，正常と判定された被験者よりも早く pAD へ進行する確率は，66～77%（中央値：72%）であった．一方，PET 検査で正常と判定された被験者が，異常と判定された被験者よりも早く pAD へ進行する確率は，23～34%（中央値：28%）であった．また，pAD への進行を認めた被験者では，視覚的評価において異常であった割合が，正常であった被験者の割合よりも有意に高かった（$p \leqq 0.0004$）．

pAD への進行予測に関する盲検下視覚的評価（5 名中 3 名以上で一致した結果）の感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，陽性尤度比及び陰性尤度比は，それぞれ 64.2%，68.5%，53.6%，77.2%，2.04 及び 0.52 であった．

読影医 5 名における Inter-RA は，読影医 2 との組合せを除いて，90～98%（κ 係数＝0.76～0.96）と高い一致率であった．読影医 2 との組合せでは，77～85%（κ 係数＝0.56～0.71）であった．Intra-RA は，いずれの読影医においても良好で，86～100%であった．

また，海外第 II 相試験で設定した SUVR-CER を基に，正常又は異常に分類した結果について盲検下視覚的評価と同様の評価を行ったところ，盲検下視覚的評価と同様の結果が得られた．

#### 2.7.3.2.2.8 電子トレーニングプログラムの効果に関する第 III 相試験［GE067-021 試験］：資料番号 5.3.5.4-2（評価）

アミロイド画像の読影経験がない医師 5 名を対象に，先行する試験（ALZ103 試験，ALZ201 試験，GE067-005 試験，GE067-007 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験，GE067-011 試験，GE067-014 試験及び GE067-015 試験）で得られた 276 例分の PET 画像を用いて，本剤を用いた PET 画像の表示及び読影に関する電子トレーニングプログラムの効果を評価した．各試験では，185MBq 投与による 30 分間撮像を基本として画像を収集していたが，本試験では当該データから 185MBq 投与による 20 分間撮像に相当する画像を構成して用いた．また，Intra-RA の評価のために，約 10%に相当する 29 例分の画像を複製し，延べ 305 例分の画像を用いて一連の評価を行った．

評価の目的に応じて，7 つの解析集団に分類した．解析集団 1（n＝135）：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（n＝104）：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（n＝68）：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 4（n＝276）：様々な診断を受け，Inter-RA の評価に組み入れられた被験者．解析集団 5（n＝29）：複製画像が作製された被験者．解析集団 6（n＝80）：aMCI 患者．解析集団 7（n＝8）：aMCI 患者のうち複製画像が作製された被験者．

解析集団 1～3 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価（5 名中 3 名以上の一致した結果）の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率は，解析集団 1 で 94%，92%，87%及び 96%，解析集団 2 で 94%，87%，87%及び 94%，解析集団 3 で 93%，84%，91%及び 88%であった．解剖学的画像の開示ありでは，解析集団 1 で 94%，94%，91%及び 96%，解析集団 2 で 94%，91%，91%及び 94%，解析集団 3 で 93%，88%，93%及び 88%であり，盲検下視覚的評価において，解剖学的画像の有無は読影結果に有意な影響を及ぼさなかった．

解析集団 4 及び 6 を対象とした解剖学的画像の開示なしでの Inter-RA は，いずれの組合せ，5 名全体共に 81%以上の一致を認め，κ 係数は 0.75 以上であった．解析集団 5 及び 7 を対象とした解剖学的画像の開示なしでの Intra-RA は，解析集団 5 において 93%以上，解析集団 7 において 100%であった．

### 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

##### 2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準

各試験に組み入れた被験者の対象ごとの選択基準及び除外基準については，わずかな違いはあるものの，大きな差はないと考えられた．なお，剖検を実施した GE067-007 試験は，剖検試料を得ることを目的としており，特定の疾患の患者を組み入れた試験ではなかった．また，GE067-007 試験のフォローアップを行った GE067-026 試験，及び電子トレーニングプログラムの効果を評価した GE067-021 試験では，新たな被験者の組入れは行わなかった．

各試験における主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8 に示す．

表 2.7.3-7　各試験における主な選択基準及び除外基準（国内試験）

| GE067-014 試験（第 I 相） | GE067-017 試験（第 II 相） |
|---|---|
| 選択基準 | 選択基準 |
| 【全被験者共通】<br>(1) 日本人である者.<br>(2) 50 歳以上の者. ただし, ステップ 1 の被験者は 50～64 歳.<br>【健康成人】<br>(1) 病歴に認知障害の兆候がない者.<br>(2) MMSE スコアが 27 点以上の者.<br><br><br>【pAD 患者】<br>(1) NINCDS-ADRDA 診断基準で pAD に該当し，DSM-IV でアルツハイマー型認知症に該当する者.<br>(2) MMSE のスコアが 18～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.<br>(3) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者. | 【全被験者共通】<br>(1) 直系血族が日本人の者.<br>(2) 6 年以上の教育を受けている者.<br>【健康成人】<br>(1) 年齢が 25 歳以上の者.<br>(2) 病歴に認知障害の兆候がない者.<br>(3) MMSE のスコアが 27 点以上の者.<br>(4) CDR が 0 点の者.<br>【pAD 患者】<br>(1) 年齢が 55 歳以上の者.<br>(2) NINCDS-ADRDA 診断基準で臨床的に pAD に該当し，DSM-IV でアルツハイマー型認知症に該当する者.<br>(3) MMSE のスコアが 15～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.<br>(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.<br>【aMCI 患者】<br>(1) 年齢が 55 歳以上の者.<br>(2) Petersen の診断基準で aMCI に該当する者.<br>(3) MMSE のスコアが 27～30 点で，CDR が 0～0.5 点の者.<br>(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 以下の者. |
| 除外基準 | 除外基準 |
| | 【全被験者共通】<br>(1) 過去 3 箇月以内に，抗コリン作用を有することが知られている薬剤を常用していた者.<br>(2) 意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有する者. |
| 【健康成人】<br>AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.<br>【pAD 患者】<br>(1) AD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.<br>(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は大血管の多発性梗塞，重要部位（角回，視床，前脳基底部，後大脳動脈領域，前大脳動脈領域）の単発性梗塞，大脳基底核及び白質の多発性ラクナ梗塞，脳室に及ぶ広範な白質病変，若しくはこれらの合併を含む脳血管疾患の脳画像所見が認められた者.<br>(3) 過去 1 年以内に，抗コリン作用を有することが知られている薬剤を常用していた者.<br>(4) 意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有する者. | 【健康成人】<br>AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.<br>【pAD 患者及び aMCI 患者】<br>(1) pAD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.<br>(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は問題となる脳血管疾患の脳画像所見が認められた者. |

MMSE＝ミニメンタルステート検査, NINCDS-ADRDA 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，CDR＝認知症の重症度評価，DSM-IV＝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

表 2.7.3-8　各試験における主な選択基準及び除外基準（海外試験）

| ALZ103 試験（第 I 相） | ALZ201 試験（第 II 相） |
|---|---|
| 選択基準 | 選択基準 |
| 【全被験者共通】<br>(1) 50 歳以上の者.<br>(2) 6 年以上の教育を受けている者.<br>【健康成人】<br>(1) 病歴に認知障害の兆候がない者.<br>(2) MMSE のスコアが 27 点以上の者.<br>(3) CDR が 0 点の者.<br>【pAD 患者】<br>(1) NINCDS-ADRDA 診断基準で pAD に該当し，DSM-IV でアルツハイマー型認知症に該当する者.<br>(2) MMSE のスコアが 18～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.<br>(3) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者. | 【全被験者共通】<br>6 年以上の教育を受けている者.<br>【健康成人】<br>(1) 年齢が若年被験者（25～55 歳）又は高齢被験者（＞55 歳）のいずれかに該当する者.<br>(2) 病歴に認知障害の兆候がない者.<br>(3) MMSE のスコアが 27 点以上の者.<br>(4) CDR が 0 点の者.<br>【pAD 患者】<br>(1) 年齢が 55 歳以上の者.<br>(2) NINCDS-ADRDA 診断基準で臨床的に pAD に該当し，DSM-IV でアルツハイマー型認知症に該当する者.<br>(3) MMSE のスコアが 15～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.<br>(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.<br>【aMCI 患者】<br>(1) 年齢が 55 歳以上の者.<br>(2) Petersen の診断基準で aMCI に該当する者.<br>(3) MMSE のスコアが 27～30 点で，CDR が 0～0.5 点の者.<br>(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者. |
| 除外基準 | 除外基準 |
| 【健康成人】<br>AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.<br>【pAD 患者】<br>(1) AD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.<br>(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は大血管の多発性梗塞，重要部位（角回，視床，前脳基底部，後大脳動脈領域，前大脳動脈領域）の単発性梗塞，大脳基底核及び白質の多発性ラクナ梗塞，脳室に及ぶ広範な白質病変，若しくはこれらの合併を含む脳血管疾患の脳画像所見が認められた者.<br>(3) 過去 1 年以内に，抗コリン作用を有することが知られている薬剤を常用していた者.<br>(4) 意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有する者. | 【全被験者共通】<br>意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有する者.<br>【健康成人】<br>AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.<br>【pAD 患者及び aMCI 患者】<br>(1) AD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.<br>(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は大血管の多発性梗塞，重要部位（角回，視床，前脳基底部，後大脳動脈領域，前大脳動脈領域）の単発性梗塞，大脳基底核及び白質の多発性ラクナ梗塞，脳室に及ぶ広範な白質病変，若しくはこれらの合併を含む脳血管疾患の脳画像所見が認められた者.<br>(3) 過去 1 年以内に，抗コリン作用を有することが知られている（記憶に障害を与える可能性がある）薬剤を常用していた者. |

MMSE＝ミニメンタルステート検査，CDR＝認知症の重症度評価，NINCDS-ADRDA 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，DSM-IV＝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

表 2.7.3-8　各試験における主な選択基準及び除外基準（海外試験）（続き）

| GE067-007 試験（第 III 相） | GE067-008 試験（第 III 相） | GE067-009 試験（第 III 相） |
|---|---|---|
| 選択基準 | 選択基準 | 選択基準 |
| 【終末期患者】<br>(1) 治験責任医師により，余命が短い（約 1 年以内）と推定された者.<br>(2) 年齢が 55 歳以上で，末期の疾患であると診断された者. | 【NPH 患者】<br>(1) 年齢が 50 歳以上の者.<br>(2) アミロイドβの検出及び定量に十分な前頭皮質の生検試料が得られている者. | 【NPH 患者】<br>(1) 年齢が 50 歳以上の者.<br>(2) NPH の治療のため，シャント術を予定している者. |
| 除外基準 | 除外基準 | 除外基準 |
| 【終末期患者】<br>(1) 梗塞又は腫瘍など，PET 画像の読影に干渉する恐れのある，脳の構造異常が認められる，又は疑われる者.<br>(2) 同意書への署名前 30 日以内に，治験薬を用いたほかの臨床試験に参加していた者. | 【NPH 患者】<br>被験薬投与前 30 日以内に，治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者. | 【NPH 患者】<br>被験薬投与前 30 日以内に，治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者. |
| GE067-010 試験（第 III 相） | GE067-011 試験（第 III 相） | GE067-015 試験（第 III 相） |
| 選択基準 | 選択基準 | 選択基準 |
| 【NPH 患者】<br>(1) 年齢が 50 歳以上の者.<br>(2) アミロイドβの検出及び定量に十分な前頭葉皮質の生検試料が得られている者. | 【NPH 患者】<br>(1) 年齢が 50 歳以上の者.<br>(2) NPH の治療のため，シャント術又は頭蓋内圧測定が予定されている者. | 【健康成人】<br>(1) 年齢が 18 歳以上及び 40 歳以下の者.<br>(2) 病歴において，認知機能障害の兆候が認められない者.<br>(3) MMSE のスコアが 28 点以上で，認知機能が正常であると治験責任医師が判断した者.<br>(4) 6 年以上の教育を受けている者，又は精神遅滞を除外するのに十分良好な職歴を有する者. |
| 除外基準 | 除外基準 | 除外基準 |
| 【NPH 患者】<br>被験薬投与前 30 日以内に，$^{11}$C-PiB を除く治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者. | 【NPH 患者】<br>被験薬投与前 30 日以内に，$^{11}$C-PiB を除く治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者. | 【健康成人】<br>(1) 意識喪失を伴う頭部損傷の病歴を有する者.<br>(2) AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）. |

表 2.7.3-8 各試験における主な選択基準及び除外基準（海外試験）（続き）

| GE067-005 試験（第 III 相） |
|---|
| 選択基準 |
| 【aMCI 患者】<br>(1) 年齢が 55 歳以上の者.<br>(2) 6 年以上の教育を受けている，又は良好な職歴を有する者（精神遅滞を除外するのに十分であること）.<br>(3) Petersen の診断基準で aMCI に該当する者.<br>(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.<br>(5) MMSE のスコアが 24～30 点の者（ただし，教育年数が 8 年未満の被験者については，治験責任医師の裁量により例外を認める場合がある）.<br>(6) HAM-D17 のスコアが 12 点以下の者. |
| 除外基準 |
| 【aMCI 患者】<br>(1) aMCI 以外に，問題となる神経学的疾患が疑われる者；パーキンソン病，ハンチントン病，正常圧水頭症，脳腫瘍，核上性麻痺，発作性疾患，硬膜下血腫，多発性硬化症，深刻な頭部外傷後に発現した持続性の神経学的障害，又は構造異常を有するなど.<br>(2) 過去 1 年以内に，DSM-IV で規定された大うつ病又は双極性障害を生じた者.<br>(3) DSM-IV で規定された統合失調症の病歴を有する者.<br>(4) 過去 3 箇月以内に，抗コリン作用（記憶障害を起こす可能性がある）を有することが知られている薬剤を常用していた，又は認知機能障害を起こす可能性がある薬剤を服用していたと治験責任医師が判断した者．ただし，向精神薬，例えば，特定の抗うつ薬，神経遮断薬，長期抗不安薬又は催眠鎮静薬を服用している患者は除く．うつ症状がなく，過去 2 年以内に大うつ病エピソードがない場合，抗コリン性の副作用がない一定量の抗うつ薬の服用は可能とした. |

MMSE＝ミニメンタルステート検査，HAM-D17＝Hamilton うつ病評価尺度 17 項目版，DSM-IV＝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

#### 2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

各試験の被験者の内訳を表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に示す.

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）では，被験薬の投与を受けた 22 例において，中止例はなかった．国内第 II 相試験（GE067-017 試験）においても，被験薬の投与を受けた 70 例において，中止例はなかった.

海外第 I 相試験（ALZ103 試験）では，被験薬の投与を受けた 22 例において，中止例はなかった．海外第 II 相試験（ALZ201 試験）においても，被験薬の投与を受けた 72 例において，中止例はなかった. 海外第 III 相試験 7 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 GE067-005 試験）では, GE067-007 試験及び GE067-005 試験において，中止例を認めた．GE067-007 試験では，被験薬の投与を受けた 180 例のうち，4 例が中止例となった．中止の理由は，追跡不能（1 例），死亡（1 例），プロトコル違反（1 例）及びその他（1 例）であった．また，GE067-005 試験では，被験薬の投与を受けた 232 例のうち，50 例が中止例となった．中止の理由は，被験者希望（31 例），追跡不能（7 例），プロトコル違反（1 例），医師判断（1 例），死亡（7 例）及びその他（3 例）であった．残りの 5 試験では，合計 233 例が被験薬の投与を受け，中止例はなかった.

表 2.7.3-9　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（51-56） | 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 2.7.3-10　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<br>死亡　：1<br>プロトコル違反　：1<br>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<br>追跡不能　：7<br>プロトコル違反　：1<br>医師判断　：1<br>死亡　：7<br>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．

#### 2.7.3.3.1.3 解析対象集団

全有効性試験の結果を比較検討するにあたり，目的に応じて，レベル 1～5 の 5 つのパターンでデータの併合を行った．各併合レベルの被験者の内訳を表 2.7.3-11 に示す．なお，併合レベル 4 及び 5 は GE067-021 試験内で併合されたものであるため，表 2.7.3-11 には再掲していない．併合レベル 4 は電子トレーニングプログラムの妥当性評価（感度及び特異度評価）の対象集団（表 2.7.6.13-1）であり，併合レベル 5 は読影再現性評価の対象集団（表 2.7.6.13-2）である．また，併合解析には GE067-017 試験（国内第 II 相試験）で得られたデータを含めていないことから，適宜，併合解析の結果と共に併記した．

併合レベル 1～3 の被験者において，有害事象による試験中止はなかった．

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，ALZ201 試験の 40 歳以下の健康成人，並びに GE067-007 試験及び GE067-015 試験の被験者を含めた．最大解析対象集団は 363 例であった．363 例中 327 例（90%）が白人で，25 例（7%）が黒人，11 例がそれ以外の人種であった．平均年齢は 53.5 歳（中央値 : 39 歳，範囲 : 18～98 歳）で，207 例（57%）が女性であった．

併合レベル 2 は脳内アミロイドβの状態を確認するための生検試料が得られている又は得ることができる NPH 患者を対象とし，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験の被験者を含めた．最大解析対象集団は 49 例であった．49 例中 47 例（96%）が白人で，2 例（4%）が黒人であった．平均年齢は 69.8 歳（中央値 : 71 歳，範囲 : 53～87 歳）で，32 例（65%）が男性であった．

併合レベル 3 は盲検下視覚的評価が実施された被験者を対象とし，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 試験の被験者を含めた．最大解析対象集団は 708 例であった．708 例中 663 例（94%）が白人で，32 例（5%）が黒人，13 例がその他の人種であった．平均年齢は 61.8 歳（中央値 : 69 歳，範囲 : 18～98 歳）で，376 例（53%）が女性であった．

表 2.7.3-11 各併合レベルでの被験者の内訳

| 併合レベル | | レベル 1 [a] | レベル 2 [b] | レベル 3 [c] |
|---|---|---|---|---|
| 登録数 | | 427 | 60 | 924 |
| 投与前中止・除外 | | 60 | 8 | 207 |
| 評価不能 PET 画像 | | 2 | 0 | 2 |
| 病理組織学的検査結果なし | | 0 | 3 | 3 |
| プロトコル違反 | | 2 | 0 | 4 |
| 最大解析対象集団被験者数 | | 363 | 49 | 708 |
| 試験完了 | | 361 | 49 | 493 |
| 試験中止 | | 2 | 0 | 12 |
| 試験中止理由 | | 追跡不能 : 1<br>死亡 : 1 | | 被験者希望 : 4<br>追跡不能 : 4<br>死亡 : 3<br>プロトコル違反 : 1 |
| 年齢 [d] 歳 | 平均値 | 53.5 | 69.8 | 61.8 |
| | 標準偏差 | 26.89 | 6.81 | 21.83 |
| | 中央値 | 39 | 71 | 69 |
| | 範囲 | 18-98 | 53-87 | 18-98 |
| | 95%信頼区間 | 50.7-56.3 | 67.9-71.8 | 60.0-63.4 |
| 性別 n（%） | 男性 | 156（43） | 32（65） | 332（47） |
| | 女性 | 207（57） | 17（35） | 376（53） |
| 人種 n（%） | アメリカ・アラスカ先住民 | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| | アジア人 | 4（1） | 0（0） | 5（1） |
| | 黒人 | 25（7） | 2（4） | 32（5） |
| | ハワイ・その他太平洋諸島原住民 | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| | 白人 | 327（90） | 47（96） | 663（94） |
| | その他 | 5（1） | 0（0） | 6（1） |
| 民族 n（%） | 非ヒスパニック・中南米系 | 247（68） | 49（100） | 548（77） |
| | ヒスパニック・中南米系 | 116（32） | 0（0） | 160（23） |

n＝該当被験者数

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 試験の被験者を含む.

b. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験の被験者を含む.

c. ALZ201 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 GE067-005 試験の被験者を含む.

d. 組入れ日から算出した.

ISE 表 25 及び表 26

#### 2.7.3.3.1.4 疾患特性

表 2.7.3-1 に示したとおり，有効性を評価した試験の被験者は，健康成人（若年及び高齢），NPH 患者，pAD 患者，aMCI 患者及び終末期患者（推定余命が約 1 年以内）であった．各試験における主な選択基準及び除外基準は，表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8 に示した.

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

#### 2.7.3.3.2.1 海外試験成績の外挿可能性

以下に示す内因性及び外因性民族的要因の状況から，2.7.3.3.2.2 以降に示す海外第 III 相試験を含む海外試験成績は，日本人に外挿が可能であると判断した.

#### 2.7.3.3.2.1.1 内因性民族的要因

国内第 I 相試験において，海外第 I 相試験と同様の試験デザインを適用し，日本人と外国人（白人）における薬物動態学的評価及び薬力学的評価（脳内分布）の結果を比較した．2.7.2.3.1 に示したとおり，各試験に組み入れた日本人と外国人の間にみられた人口統計学的特性の違いは，体格のみであった．被験者の組入れ基準における疾患の定義等は同様であり，さらに，用いた機器等も同様であったと考えられた．本剤が薬理作用の発現を意図した薬剤ではなく，アミロイド β に結合する特徴を踏まえて，本剤の大脳皮質における分布の差を以て，アミロイド斑形成の程度を評価する薬剤であることから，上記の試験実施状況において，日本人と外国人の薬物動態学的及び薬力学的評価の結果を比較することは可能であると考えた．

2.7.2 に示した薬物動態学的評価及び薬力学的評価の結果の比較を踏まえ，主に次に示す理由から，臨床評価に影響するほどの内因性民族的要因の差はなく，海外臨床試験成績を用いて本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性民族的要因の影響はないと判断した．

- 診断用放射性医薬品である本剤によって投与されるフルテメタモル（$^{18}$F）が極微量であることに加え，その脳内への分布は投与後早期に最大となることから，代謝の影響は小さいと考えられる．
- 本剤は静脈内投与で使用されるため，生物学的利用率は 100%であり，吸収の影響を受けない．
- フルテメタモル（$^{18}$F）の血漿タンパク結合率は 95%を超えると考えられるものの，脳に分布するフルテメタモル（$^{18}$F）は投与量の約 8%であることから，血漿タンパク結合率の高さが PET 画像の質を損なうことはないと考えられる．
- 臨床試験では分布の最初の評価時間点は投与後 5 分であり，当該時間点で脳への分布が平均約 8%で最大となった．非臨床試験での分布のデータを踏まえると，より早い段階（投与後 1～2 分程度）で最大に到達していると考えられ，フルテメタモル（$^{18}$F）の分布が薬物 - 薬物相互作用の影響を受ける可能性は小さいと考えられる．
- フルテメタモル（$^{18}$F）は，消化管（肝・胆道系）及び腎尿路系の双方から同程度排泄されると考えられ，腎尿路系を介した排泄は日本人，外国人（白人）共に 40%程度であった．したがって，腎機能障害又は肝機能障害によって，どちらか一方の排泄経路が影響を受けたとしても，分布が著しく影響を受ける可能性は低いと考えられる．
- 本剤によって投与されるフルテメタモルの量で，薬理作用は認められない．
- 国内外の第 I 相試験の結果から，日本人と外国人（白人）におけるフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内分布を含む薬物動態は類似しており，明らかな民族差は認められていない．

#### 2.7.3.3.2.1.2 外因性民族的要因

外因性民族的要因である，気候，日光（日照時間），環境汚染，文化，社会経済的要因，教育水準及び言語などの因子と，AD による認知症の発症及び進行との間の直接的な関連性を示したエビデンスは得られていない．AD の定義（分類）及び診断法については，国際疾病分類第 10 版（ICD-10），Diagnostic and statistical manual of mental disorders 第 3 改訂版（以下，DSM-III-R）及び DSM-IV の診断基準，並びに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，AD の臨床診断基準（NINCDS-ADRDA 診断基準）がよく知られており，海外同様

に日本の日常診療においても広く利用されている．さらに，アルツハイマー型認知症の治療薬についても国内外で違いはない（ドネペジル，ガランタミン，メマンチン及びリバスチグミン）．また，PET 装置は日本国内においても海外メーカーの装置が主流であり，国内外に差はない．さらに，国内第 II 相試験において，本剤 PET 画像の盲検下視覚的評価について，海外第 III 相試験と同様のトレーニングを行って，日本人読影医と外国人読影医の結果を比較した結果，両者は同等の診断成績を示したことから，読影に携わる医師による差もなかった．

以上のことから，臨床評価に影響するほどの外因性民族的要因の差はなく，海外臨床試験成績を用いて本剤の有効性及び安全性を評価する上で外因性民族的要因の影響はないと判断した．

#### 2.7.3.3.2.2　試験全体の有効性に関する結果

##### 2.7.3.3.2.2.1　感度

盲検下視覚的評価の感度は，ピボタル試験である GE067-007 試験及び GE067-026 試験（以上，剖検試験），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（以上，生検試験），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感度を表 2.7.3-12 に示す．

感度は 50～100%であった．27 名中 26 名の読影医において感度は 75%以上であり，各試験の感度の中央値は 75～100%，過半数評価の結果も 75～100%であった．

偽陰性が生じた理由については，GE067-007 試験，GE067-026 試験及び GE067-021 試験における考察から，大脳皮質の委縮によって灰白質への集積を白質での集積と判断した可能性や，SOT の結果が閾値付近のアミロイド斑密度によるものであった可能性があると考えた．

表 2.7.3-12　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<br>(67-92) | 100<br>(51-100) | 100<br>(16-100) | 100<br>(40-100) | 100<br>(40-100) | 96<br>(89-99) | 94<br>(84-99) |
| 読影医 2 | 88<br>(74-96) | 100<br>(51-100) | 100<br>(16-100) | 100<br>(40-100) | 75<br>(19-99) | 90<br>(80-95) | 92<br>(81-98) |
| 読影医 3 | 93<br>(81-99) | 75<br>(30-95) | 100<br>(16-100) | 50<br>(7-93) | 75<br>(19-99) | 88<br>(79-94) | 90<br>(79-97) |
| 読影医 4 | 93<br>(81-99) | | | | | 88<br>(79-94) | 94<br>(84-99) |
| 読影医 5 | 88<br>(75-96) | | | | | 95<br>(87-99) | 84<br>(71-93) |
| 中央値 | 88<br>(75-96) | 100<br>(51-100) | 100<br>(16-100) | 100<br>(40-100) | 75<br>(19-99) | 90<br>(80-95) | 92<br>(81-98) |
| 過半数評価 [c] | 86<br>(72-95) | 100<br>(51-100) | 100<br>(16-100) | 100<br>(40-100) | 75<br>(19-99) | 91<br>(82-96) | 94<br>(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（一部改変），GE067-007 試験報告書　表 22，GE067-026 試験報告書　表 23

#### 2.7.3.3.2.2.2　特異度

盲検下視覚的評価の特異度は，ピボタル試験である GE067-007 試験（剖検試験），GE067-015 試験（若年健康成人対象試験）及び GE067-026 試験（剖検試験），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（以上，生検試験），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特異度を表 2.7.3-13 に示す．

特異度は 44～100%であった．32 名中 28 名の読影医において特異度は 80%以上であり，各試験の特異度の中央値は 81～100%，過半数評価の結果は 90～100%であった．

偽陽性が生じた理由については，GE067-007 試験，GE067-026 試験及び GE067-021 試験における考察から，4G8 抗体を用いた免疫組織化学で検出されるが，ビルショウスキー染色で検出されないような，びまん性のアミロイドβ沈着を有する一部の被験者で，PET 画像の盲検下視覚的評価が陽性と判定された可能性があると考えた．また，一部の読影医では，大脳皮質の委縮や過度の画像平滑化処理によって白質での集積を灰白質での集積と判断したことや，軽微な集積変化を指摘して陽性と判断したことにより，偽陽性が生じた可能性が考えられた．

表 2.7.3-13　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（一部改変），GE067-007 試験報告書　表 23，GE067-021 試験報告書　表 9

#### 2.7.3.3.2.2.3　陽性的中率及び陰性的中率

盲検下視覚的評価の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（以上，剖検試験），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陽性的中率及び陰性的中率を表 2.7.3-14 に示す．GE067-007 試験及び GE067-021 試験については，解剖学的画像の参照なしでの盲検下視覚的評価に基づく結果を示す．

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，アルツハイマー病でない患者を適切に除外できることが示唆された．

表 2.7.3-14　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（一部改変），GE067-026 試験報告書　表 26

#### 2.7.3.3.2.2.4　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（剖検試験），GE067-015 試験（若年健康成人対象試験）及び GE067-026 試験（剖検試験），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（aMCI から pAD への進行予測試験），GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験（以上，生検試験），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 2.7.3-15 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 2.7.3-15 には含めなかった．また，GE067-017 試験の Inter-RA の結果を表 2.7.3-16 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．GE067-015 試験における読影結果はほとんどが陰性

（アミロイドβの異常沈着なし）であり，若年健康成人（40 歳以下）の集団について読影結果の不一致がほとんどなかったため，κ 係数を算出しなかった．ほとんどの画像の読影結果が陰性となる状況では，読影者間の読影結果の一致が偶然によるものである可能性も高いため，十分結果が得られないと判断した．しかし，併合解析においては，GE067-015 試験の結果も含めてκ係数を算出した．通常，アミロイドβの検出のための PET を受けないと考えられる 40 歳以下の集団を含んだデータであるため，併合解析の Inter-RA の結果は，その点を踏まえて解釈すべきである．

表 2.7.3-15　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 | | | | | | | |
| 1 - 2 | 0.59<br>(0.49-0.68) | 0.79<br>(0.69-0.89) | 1.00<br>(NE) | 1.00<br>(NE) | 0.82<br>(0.49-1.00) | 0.84<br>(0.73-0.95) | 0.80<br>(0.73-0.87) |
| 1 - 3 | 0.78<br>(0.70-0.87) | 0.47<br>(0.34-0.61) | 1.00<br>(NE) | 0.59<br>(0.12-1.00) | 0.82<br>(0.49-1.00) | 0.80<br>(0.68-0.92) | 0.86<br>(0.80-0.92) |
| 1 - 4 | 0.84<br>(0.77-0.91) | 0.85<br>(0.77-0.94) | | | | 0.82<br>(0.70-0.94) | 0.75<br>(0.68-0.83) |
| 1 - 5 | 0.85<br>(0.78-0.92) | 0.91<br>(0.84-0.98) | | | | 0.81<br>(0.68-0.94) | 0.82<br>(0.75-0.89) |
| 2 - 3 | 0.56<br>(0.47-0.66) | 0.55<br>(0.41-0.69) | 1.00<br>(NE) | 0.59<br>(0.12-1.00) | 1.00<br>(NE) | 0.92<br>(0.84-1.00) | 0.85<br>(0.79-0.91) |
| 2 - 4 | 0.71<br>(0.63-0.80) | 0.76<br>(0.65-0.87) | | | | 0.85<br>(0.74-0.96) | 0.81<br>(0.74-0.88) |
| 2 - 5 | 0.70<br>(0.62-0.79) | 0.84<br>(0.75-0.93) | | | | 0.85<br>(0.74-0.96) | 0.82<br>(0.75-0.89) |
| 3 - 4 | 0.83<br>(0.76-0.90) | 0.44<br>(0.29-0.59) | | | | 0.85<br>(0.75-0.96) | 0.83<br>(0.77-0.90) |
| 3 - 5 | 0.80<br>(0.72-0.88) | 0.52<br>(0.39-0.66) | | | | 0.85<br>(0.74-0.96) | 0.94<br>(0.90-0.98) |
| 4 - 5 | 0.96<br>(0.92-0.99) | 0.90<br>(0.84-0.97) | | | | 0.82<br>(0.70-0.94) | 0.78<br>(0.71-0.85) |

注：カッコ内は 95%信頼区間を示す.
NE＝推定不能
ISE　表 17（一部改変）

表 2.7.3-16　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

#### 2.7.3.3.2.2.5　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（剖検試験），GE067-015 試験（若年健康成人対象試験）及び GE067-026 試験（剖検試験），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（aMCI から pAD への進行予測試験），GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験（以上，生検試験），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 2.7.3-17 に示す．ただし，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 2.7.3-17 には含めなかった．また，GE067-017 試験の Intra-RA の結果を表 2.7.3-18 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．

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．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 2.7.3-17　各試験の Intra-RA の結果

| 試験番号 | GE067-005<br>（N＝21～29） | GE067-007<br>（N＝17） | GE067-009<br>（N＝1 又は 2） | GE067-010<br>（N＝2） | GE067-011<br>（N＝2） | GE067-015<br>（N＝13～21） | GE067-026<br>（N＝11） | GE067-021<br>（N＝29） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 | 一致率，%／κ 係数（95%信頼区間） | | | | | | | |
| 読影医 1 | 97／0.93<br>（0.79-1.00） | 94／0.85<br>（0.57-1.00） | 100／1.00<br>（NE） | 100／NC<br>（NC） | 100／1.00<br>（NE） | 100／NC<br>（NC） | 100／1.00<br>（NE） | 100／NC<br>（NC） |
| 読影医 2 | 92／0.85<br>（0.64-1.00） | 100／1.00<br>（NE） | 100／NC<br>（NC） | 100／NC<br>（NC） | 100／NC<br>（NC） | 75／0.47<br>（0.02-0.91） | 100／1.00<br>（NE） | 97／NC<br>（NC） |
| 読影医 3 | 86／0.70<br>（0.39-1.00） | 88／0.60<br>（0.09-1.00） | 100／NC<br>（NC） | 100／NC<br>（NC） | 100／1.00<br>（NE） | 100／NC<br>（NC） | 100／1.00<br>（NE） | 93／NC<br>（NC） |
| 読影医 4 | 100／1.00<br>（NE） | 100／1.00<br>（NE） | | | | 100／NC<br>（NC） | 100／1.00<br>（NE） | 97／NC<br>（NC） |
| 読影医 5 | 97／0.93<br>（0.80-1.00） | 100／1.00<br>（NE） | | | | 100／NC<br>（NC） | 100／1.00<br>（NE） | 93／NC<br>（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 2.7.3-18　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

#### 2.7.3.3.2.2.6　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，被験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，局所 SUVR-CER の結果を表 2.7.3-19 に，局所 SUVR-PONS の結果を表 2.7.3-20 に，複合領域 SUVR-CER の結果を表 2.7.3-21 に，複合領域 SUVR-PONS の結果を表 2.7.3-22 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 2.7.3-19　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 | 参照 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GE067-007 | 剖検 [b] | 副次 | 混合効果 | 0.8482 | 0.1452 | 試験報告書　表 29 |
| GE067-008 | 生検 [c] | 主要 | 回帰 | 0.631 | 0.011 | 試験報告書　表 9 |
| GE067-009 | 生検 [d] | 主要 | 回帰 | 1.04 | 0.0174 | 試験報告書　表 12 |
| GE067-010 | 生検 [c] | 主要 | 回帰 | 12.60 | 0.0003 | 試験報告書　表 12 |
| GE067-011 | 生検 [d] | 主要 | 回帰 | 1.30 | 0.0064 | 試験報告書　表 12 |

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

表 2.7.3-20　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 | 参照 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GE067-007 | 剖検 [b] | 副次 | 混合効果 | 3.3985 | 0.0580 | 試験報告書　表 29 |
| GE067-008 | 生検 [c] | （探索的） | 回帰 | 1.691 | 0.055 | 試験報告書　表 14.2.25 |
| GE067-009 | 生検 [d] | 副次 | 回帰 | 2.66 | 0.0244 | 試験報告書　表 13 |
| GE067-010 | 生検 [c] | 副次 | 回帰 | 39.80 | 0.0008 | 試験報告書　表 13 |
| GE067-011 | 生検 [d] | 副次 | 回帰 | 3.70 | 0.0050 | 試験報告書　表 13 |

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

表 2.7.3-21　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 | 参照 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GE067-007 | 剖検 | 副次 | 回帰 | 7.2547 | ＜0.0001 | 試験報告書　表 30 |
| GE067-008 | 生検 | 副次 | 回帰 | 0.528 | 0.017 | 試験報告書　表 14.2.3 |
| GE067-009 | 生検 | 副次 | 回帰 | 1.16 | 0.0025 | 試験報告書　表 13 |
| GE067-010 | 生検 | 副次 | 回帰 | 9.28 | 0.0005 | 試験報告書　表 13 |
| GE067-011 | 生検 | 副次 | 回帰 | 1.38 | 0.0083 | 試験報告書　表 13 |

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

表 2.7.3-22　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 | 参照 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GE067-007 | 剖検 | 副次 | 回帰 | 23.2666 | ＜0.0001 | 試験報告書　表 11.5.4.4 |
| GE067-008 | 生検 | 副次 | 回帰 | 1.239 | 0.065 | 試験報告書　表 14.2.27 |
| GE067-009 | 生検 | 副次 | 回帰 | 2.63 | 0.0051 | 試験報告書　表 13 |
| GE067-010 | 生検 | 副次 | 回帰 | 27.21 | 0.0017 | 試験報告書　表 13 |
| GE067-011 | 生検 | 副次 | 回帰 | 4.18 | 0.0041 | 試験報告書　表 13 |

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

#### 2.7.3.3.2.3　併合解析

##### 2.7.3.3.2.3.1　感度及び特異度

（1）併合レベル 1

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 2.7.3-23 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 2.7.3-23　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，% | | 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 | 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 | 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 | 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 | 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 | 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 | 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

（2）併合レベル 2

併合レベル 2 では，生検試験 4 試験（GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験）の被験者を対象に，各種病理組織学的検査の結果を SOT とした評価を行った.

3 種類の SOT について，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 2.7.3-24，表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-26 に示す．

ビルショウスキー染色標本を用いた病理組織学的評価の結果を SOT としたとき，読影医 3 名による盲検下視覚的評価の感度の点推定値（95%信頼区間）は，読影医 2 で 75%（35～97%），読影医 7 及び 8 で 100%（63～100%）であった．特異度の点推定値（95%信頼区間）は，読影医 2 及び 8 で 96%（82～100%），読影医 7 で 93%（77～99%）であった．

表 2.7.3-24　解剖学的画像非開示での盲検下視覚的評価（併合レベル 2，最大解析対象集団，ビルショウスキー染色）

| 併合レベル 2 [a] の被験者数：49 例 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 | 盲検下視覚的評価結果 | SOT | | 合計 | 感度，% | | 特異度，% | |
| | | 正常 [b] n（%） | 異常 [c] n（%） | | 感度 | 95%CI | 特異度 | 95%CI |
| 2 | 正常 | 27（96） | 2（25） | 29 | 75 | 35-97 | 96 | 82-100 |
| | 異常 | 1（4） | 6（75） | 7 | | | | |
| | 合計 | 28 | 8 | 36 | | | | |
| 7 | 正常 | 26（93） | 0（0） | 26 | 100 | 63-100 | 93 | 77-99 |
| | 異常 | 2（7） | 8（100） | 10 | | | | |
| | 合計 | 28 | 8 | 36 | | | | |
| 8 | 正常 | 27（96） | 0（0） | 27 | 100 | 63-100 | 96 | 82-100 |
| | 異常 | 1（4） | 8（100） | 9 | | | | |
| | 合計 | 28 | 8 | 36 | | | | |

n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む．

b. ビルショウスキー染色標本の観察による，アミロイドβ沈着レベルが閾値以下．

c. ビルショウスキー染色標本の観察による，アミロイドβ沈着レベルが閾値を超えている．

ISE　表 28

チオフラビン S 染色標本を用いた病理組織学的評価の結果を SOT としたとき，読影医 5 名による盲検下視覚的評価の感度の点推定値（95%信頼区間）は，読影医 1 及び 9 で 50%（1～99%），読影医 2 で 47%（21～73%），読影医 7 で 65%（38～86%），読影医 8 で 60%（32～84%）であった．過半数の画像を評価した読影医 3 名における特異度の点推定値（95%信頼区間）は，読影医 2 及び 8 で 100%（87～100%），読影医 7 で 94%（79～99%）であった．

表 2.7.3-25　解剖学的画像非開示での盲検下視覚的評価（併合レベル 2，最大解析対象集団，チオフラビン S 染色）

| 併合レベル 2 [a] の被験者数：49 例 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 | 盲検下視覚的評価結果 | SOT | | 合計 | 感度，% | | 特異度，% | |
| | | 正常 [b] n（%） | 異常 [c] n（%） | | 感度 | 95%CI | 特異度 | 95%CI |
| 1 | 正常 | 2（40） | 1（50） | 3 | 50 | 1-99 | 40 | 5-85 |
| | 異常 | 3（60） | 1（50） | 4 | | | | |
| | 合計 | 5 | 2 | 7 | | | | |
| 2 | 正常 | 27（100） | 8（53） | 35 | 47 | 21-73 | 100 | 87-100 |
| | 異常 | 0（0） | 7（47） | 7 | | | | |
| | 合計 | 27 | 15 | 42 | | | | |
| 7 | 正常 | 30（94） | 6（35） | 36 | 65 | 38-86 | 94 | 79-99 |
| | 異常 | 2（6） | 11（65） | 13 | | | | |
| | 合計 | 32 | 17 | 49 | | | | |
| 8 | 正常 | 27（100） | 6（40） | 33 | 60 | 32-84 | 100 | 87-100 |
| | 異常 | 0（0） | 9（60） | 9 | | | | |
| | 合計 | 27 | 15 | 42 | | | | |
| 9 | 正常 | 2（40） | 1（50） | 3 | 50 | 1-99 | 40 | 5-85 |
| | 異常 | 3（60） | 1（50） | 4 | | | | |
| | 合計 | 5 | 2 | 7 | | | | |

n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.

b. チオフラビン S 染色標本の観察による，アミロイドβ沈着レベルが閾値以下.

c. チオフラビン S 染色標本の観察による，アミロイドβ沈着レベルが閾値を超えている.

ISE　表 29

ビルショウスキー染色標本及びチオフラビン S 染色標本を用いた病理組織学的評価の結果を SOT としたとき，読影医 5 名による盲検下視覚的評価の感度の点推定値（95%信頼区間）は，読影医 1 及び 9 で 100%（40～100%），読影医 2 で 70%（35～93%），読影医 7 で 93%（66～100%），読影医 8 で 90%（56～100%）であった．過半数の画像を評価した読影医 3 名における特異度の点推定値(95%信頼区間)は，読影医 2 及び 8 で 100%(89～100%)，読影医 7 で 100%(90～100%)であった.

表 2.7.3-26　解剖学的画像非開示での盲検下視覚的評価（併合レベル 2，最大解析対象集団，ビルショウスキー染色及びチオフラビン S 染色）

| 併合レベル 2 [a] の被験者数：49 例 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 | 盲検下視覚的評価結果 | SOT | | 合計 | 感度，% | | 特異度，% | |
| | | 正常 [b] n（%） | 異常 [c] n（%） | | 感度 | 95%CI | 特異度 | 95%CI |
| 1 | 正常 | 3（100） | 0（0） | 3 | 100 | 40-100 | 100 | 29-100 |
| | 異常 | 0（0） | 4（100） | 4 | | | | |
| | 合計 | 3 | 4 | 7 | | | | |
| 2 | 正常 | 32（100） | 3（30） | 35 | 70 | 35-93 | 100 | 89-100 |
| | 異常 | 0（0） | 7（70） | 7 | | | | |
| | 合計 | 32 | 10 | 42 | | | | |
| 7 | 正常 | 35（100） | 1（7） | 36 | 93 | 66-100 | 100 | 90-100 |
| | 異常 | 0（0） | 13（93） | 13 | | | | |
| | 合計 | 35 | 14 | 49 | | | | |
| 8 | 正常 | 32（100） | 1（10） | 33 | 90 | 56-100 | 100 | 89-100 |
| | 異常 | 0（0） | 9（60） | 9 | | | | |
| | 合計 | 32 | 10 | 42 | | | | |
| 9 | 正常 | 3（100） | 0（0） | 3 | 100 | 40-100 | 100 | 29-100 |
| | 異常 | 0（0） | 4（100） | 4 | | | | |
| | 合計 | 3 | 4 | 7 | | | | |

n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.

b. ビルショウスキー染色標本及びチオフラビン S 染色標本の観察による，アミロイドβ沈着レベルが閾値以下.

c. ビルショウスキー染色標本及びチオフラビン S 染色標本の観察による，アミロイドβ沈着レベルが閾値を超えている.

ISE　表 30

#### 2.7.3.3.2.3.2　陽性的中率及び陰性的中率

陽性的中率及び陰性的中率に関する併合解析は，電子トレーニングプログラムの効果を検証した GE067-021 試験で実施した．結果は 2.7.3.2.2.8 に示した.

#### 2.7.3.3.2.3.3　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 2.7.3-27 に示す.

表 2.7.3-27　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%CI） | 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 2 - 読影医 10 | 0 | | | |
| 読影医 2 - 読影医 11 | 0 | | | |
| 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 3 - 読影医 7 | 0 | | | |
| 読影医 3 - 読影医 8 | 0 | | | |
| 読影医 3 - 読影医 9 | 0 | | | |
| 読影医 3 - 読影医 10 | 0 | | | |
| 読影医 3 - 読影医 11 | 0 | | | |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 413 | 303（73） | 0.44（0.37-0.52） | |
| 読影医 4 - 読影医 6 | 0 | | | |
| 読影医 4 - 読影医 7 | 0 | | | |
| 読影医 4 - 読影医 8 | 0 | | | |
| 読影医 4 - 読影医 9 | 0 | | | |
| 読影医 4 - 読影医 10 | 0 | | | |
| 読影医 4 - 読影医 11 | 0 | | | |
| 読影医 5 - 読影医 6 | 175 | 148（85） | 0.55（0.41-0.69） | |
| 読影医 5 - 読影医 7 | 0 | | | |
| 読影医 5 - 読影医 8 | 0 | | | |
| 読影医 5 - 読影医 9 | 0 | | | |
| 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 7 | 0 | | | |
| 読影医 6 - 読影医 8 | 0 | | | |
| 読影医 6 - 読影医 9 | 0 | | | |
| 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 |

N＝対象総被験者数，n＝読影医間の一致数，95%CI＝95%信頼区間

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.

表 2.7.3-27　Inter-RA のまとめ（続き）

| 併合レベル 3 [a] の被験者数：708 例 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 組合せ | N | n（%） | κ 係数（95%CI） | カテゴリー分類 [b] |
| 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 7 - 読影医 10 | 0 | | | |
| 読影医 7 - 読影医 11 | 0 | | | |
| 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 8 - 読影医 10 | 0 | | | |
| 読影医 8 - 読影医 11 | 0 | | | |
| 読影医 9 - 読影医 10 | 0 | | | |
| 読影医 9 - 読影医 11 | 0 | | | |
| 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，95%CI＝95%信頼区間

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

#### 2.7.3.3.2.3.4　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 2.7.3-28 に示す.

表 2.7.3-28　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%CI） | 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，95%CI＝95%信頼区間，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

#### 2.7.3.3.2.3.5 SUVR と生検試料のアミロイドβ沈着レベル

（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 2.7.3-29 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 2.7.3-30 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 2.7.3-31 に示す．

表 2.7.3-29　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 2.7.3-30　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 2.7.3-31　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）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 2.7.3-32，表 2.7.3-33 及び表 2.7.3-34 に示す．

表 2.7.3-32　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 2.7.3-33 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 2.7.3-34 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

#### 2.7.3.3.2.3.6 電子トレーニングプログラム

電子トレーニングプログラムの効果については，併合レベル 4 及び 5 で評価した．当該評価は GE067-021 試験内で行い，2.7.3.2.2.8 に結果を示した.

#### 2.7.3.3.2.4 結論

個々の試験結果，及び併合解析の結果から，大脳皮質（灰白質）でのフルテメタモル（$^{18}F$）取込み量は，組織のアミロイドβ沈着レベルと正比例していることが明らかとなった．感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，Inter-RA 及び Intra-RA の結果から，正確かつ再現性良く，脳内のアミロイドβ沈着レベルについて正常（陰性）又は異常（陽性）の判断が可能であることが示された.

#### 2.7.3.3.2.5 関連患者集団に対する適用可能性

健康成人，aMCI 患者及び pAD 患者など，様々な認知機能の状態にある被験者 831 例を対象として試験を行い，本剤を評価した．そのうち，本剤の有効性は，以下の被験者において評価した.

- 剖検により，複数の脳領域について，アミロイドβの沈着レベルを組織学的に確認できた終末期患者
- 生検により，脳の 1 箇所について，アミロイドβの沈着レベルを組織学的に確認できた NPH 患者
- 脳内のアミロイドβ沈着レベルが正常範囲（陰性）であると想定された，40 歳以下の若年健康成人

一方で，臨床診断において AD なのかどうかの判断が困難な状況で，本剤を用いる PET が施行されることが多いと考えられ，AD の前駆状態と考えられている aMCI の患者に本剤が用いられる可能性が高いと想定される．さらに，aMCI の段階で治療介入して，認知機能の低下を抑制又は遅延させることを目的として，多くの新薬開発が行われている．したがって，実臨床においては，aMCI 患者も，本剤が使用される対象集団となる可能性が高い．しかしながら，aMCI 患者は，日常診療において生検を受けることはなく，生存期間が長いことから，生検又は剖検によって脳内のアミロイドβ沈着レベルを確認するような臨床試験に当該患者を組み入れることは困難である．

以上のことから，上記の被験者集団を対象とした評価結果について，aMCI 患者への適用可能性を検討した．

まず，aMCI は正常認知機能の状態と AD の中間の状態であり，有効性を評価した被験者集団と関連する集団と考えられる．終末期患者を対象とした GE067-007 試験において，剖検試料のアミロイドβ沈着レベルを SOT とした評価により，本剤を用いる PET の感度及び特異度が高いことが示されており，また，若年健康成人を対象とした GE067-015 試験においても，本剤を用いる PET は，高い特異度を有することが示されている．さらに，Inter-RA 及び Intra-RA について，aMCI 患者を対象とした GE067-005 試験において，GE067-007 試験と同様の結果が得られた．これらのことから，終末期患者及び NPH 患者を対象とした臨床試験において認められた，本剤を用いる PET の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率は，aMCI 患者の脳内アミロイドβ沈着レベルの評価においても適用できると考えた．

#### 2.7.3.3.2.6 臨床的有用性

本剤を用いる PET（脳内アミロイドβの画像化）の臨床的有用性は，陰性（正常）の結果に基づき，脳内アミロイドβの異常沈着を否定し，AD でない患者を見出すことにある．当該臨床的有用性について，追加解析を実施した．

##### 2.7.3.3.2.6.1 臨床的有用性に関する追加解析

AD の臨床診断の診断能（感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率）と，本剤を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価による診断能を比較することとし，脳内アミロイドβの異常沈着，及び AD 患者の検出及び除外に関する感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率について評価した．臨床診断により AD と判定される場合，脳内アミロイドβの異常沈着があることを意味すると考えられる．AD と診断されない場合でも，脳内にアミロイドβの沈着を有する患者はいるが，その場合，高度の沈着を有する可能性は低いと考えられる．

本解析には，GE067-007 試験において剖検を受けた 68 例（死後解析対象集団）の結果を用いた．当該試験においては，AD かどうかの臨床診断を行っていないが，被験者の既往歴の記録において AD 又は pAD とあるかどうかを臨床診断の結果とした．その結果，68 例中 53 例（78%，ISE 表 3.15）で臨床的に認知症の既往が認められ，30 例（44%）が AD（又は pAD）との臨床診断を受けていた．既往歴に基づく臨床診断の結果を表 2.7.3-35 に示す．

表 2.7.3-35　GE067-007 試験の死後解析対象集団における臨床診断結果

| 臨床診断 [a] | n（%）（N＝68） |
|---|---|
| AD | 30（44） |
| その他の認知症 | 17（25） |
| 軽度認知障害（MCI） | 0（0） |
| 認知障害の既往歴なし | 21（31） |

n＝該当被験者数，N＝死後解析対象集団の被験者数
a.　報告された既往歴に基づく．
ISE　表 51

剖検試料のビルショウスキー染色標本を用いた病理組織学的検査の結果を SOT として，上記の臨床診断の診断能を算出した．結果を表 2.7.3-36 に示す．感度 51%，特異度 68%，陽性的中率 73%及び陰性的中率 45%であった．

一方，読影医 5 名における，本剤を用いる PET 画像の盲検下視覚的評価の結果は，表 2.7.3-37 に示すとおりであり，感度 81～93%，特異度 44～92%，陽性的中率 74～95%及び陰性的中率 73～87%であった．

感度は，臨床診断に比べて，本剤を用いる PET 画像の盲検下視覚的評価が有意に高かった．特異度及び陽性的中率は，有意な差がなかった．陰性的中率については，読影医 5 名中 3 名の結果（82～87%）を比較すると，本剤を用いる PET 画像の盲検下視覚的評価が有意に高かった．

表 2.7.3-36　アミロイドβ沈着レベルを SOT とした臨床診断の診断能

| GE067-007 試験における死後解析対象集団：68 例 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | PPV 及び NPV，% | |
| 臨床診断 [b] | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | PPV（95%CI） | NPV（95%CI） |
| 正常 | 17 | 21 | 38 | 51（36-67） | 68（47-85） | 73（54-88） | 45（29-62） |
| 異常 | 8 | 22 | 30 | | | | |
| 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |

PPV＝陽性的中率，NPV＝陰性的中率，95%CI＝95%信頼区間
a.　剖検試料のビルショウスキー染色標本を用いた病理組織学的検査結果．
b.　報告された既往歴に基づく．
ISE　表 52

表 2.7.3-37　アミロイドβ沈着レベルを SOT とした解剖学的画像なしでの盲検下視覚的評価の診断能

| GE067-007 試験における死後解析対象集団：68 例 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | PPV 及び NPV，% | |
| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | 正常 | 異常 | 合計 | 感度 (95%CI) | 特異度 (95%CI) | PPV (95%CI) | NVP (95%CI) |
| 1 | 正常 | 22 | 8 | 30 | 81 (67-92) | 88 (69-98) | 92 (79-98) | 73 (54-88) |
| | 異常 | 3 | 35 | 38 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 2 | 正常 | 23 | 5 | 28 | 88 (74-96) | 92 (74-99) | 95 (83-99) | 82 (63-94) |
| | 異常 | 2 | 37 | 39 | | | | |
| | 合計 | 25 | 42 | 67 | | | | |
| 3 | 正常 | 11 | 3 | 14 | 93 (81-99) | 44 (24-65) | 74 (60-85) | 79 (49-95) |
| | 異常 | 14 | 40 | 54 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 4 | 正常 | 20 | 3 | 23 | 93 (81-99) | 80 (59-93) | 89 (75-96) | 87 (66-97) |
| | 異常 | 5 | 39 | 44 | | | | |
| | 合計 | 25 | 42 | 67 | | | | |
| 5 | 正常 | 23 | 5 | 28 | 88 (75-96) | 92 (74-99) | 95 (83-99) | 82 (63-94) |
| | 異常 | 2 | 38 | 40 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 過半数 [b] | 正常 | 23 | 6 | 29 | 86 (72-95) | 92 (74-99) | 95 (83-99) | 79 (60-92) |
| | 異常 | 2 | 37 | 39 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |

PPV＝陽性的中率，NPV＝陰性的中率，95%CI＝95%信頼区間

a. 剖検試料のビルショウスキー染色標本を用いた病理組織学的検査結果.

b. 5 名中 3 名以上で一致した結果.

ISE　表 53

本剤を用いる PET は，脳内のアミロイドβを検出することを目的としており，直接的に AD かどうかを診断するものではない．しかし，脳におけるアミロイドβの異常沈着は AD の要件であることから，アミロイドβの異常沈着を否定できる場合には，当該患者は AD ではないと判断することができる．そこで，本剤を用いる PET の AD 診断に関する性能が確かなものであることを確認するために，CERAD 診断基準に Braak のステージング [1)]を加味した病理組織学的診断基準である NIA-Reagan 基準による判定結果を SOT として，解剖学的画像の開示なし及びありの場合のそれぞれについて，盲検下視覚的評価の結果を探索的に評価した．結果を表 2.7.3-38 及び表 2.7.3-39 に示す.

解剖学的画像の開示なしの場合の読影医 5 名における盲検下視覚的評価は，感度 79～92%，特異度 39～79%，陽性的中率 67～85%及び陰性的中率 72～86%であった．解剖学的画像の開示ありの場合，感度 89～97%，特異度 50～79%，陽性的中率 73～85%及び陰性的中率 83～93%であった.

また，臨床診断についても同様に診断能を評価した．結果を表 2.7.3-40 に示す．感度 45%，特異度 61%，陽性的中率 61%及び陰性的中率 45%であった.

感度は，臨床診断に比べて，本剤を用いる PET 画像の盲検下視覚的評価（解剖学的画像の開示なし）が有意に高かった．特異度及び陽性的中率は，有意な差がなかった．陰性的中率について

は，読影医 5 名中 2 名の結果（81%及び 86%）を比較すると，本剤を用いる PET 画像の盲検下視覚的評価（解剖学的画像の開示なし）が有意に高かった.

表 2.7.3-38　神経病理学的診断結果を SOT とした解剖学的画像なしでの盲検下視覚的評価の診断能

| GE067-007 試験における死後解析対象集団：68 例 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SOT | | | 感度及び特異度，% | | PPV 及び NPV，% | |
| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | 正常 [a] | 異常 [b] | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | PPV（95%CI） | NVP（95%CI） |
| 1 | 正常 | 21 | 8 | 29 | 79（63-90） | 75（55-89） | 81（65-92） | 72（53-87） |
| | 異常 | 7 | 30 | 37 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |
| 2 | 正常 | 21 | 6 | 27 | 84（68-94） | 75（55-89） | 82（66-92） | 78（58-91） |
| | 異常 | 7 | 31 | 38 | | | | |
| | 合計 | 28 | 37 | 65 | | | | |
| 3 | 正常 | 11 | 3 | 14 | 92（79-98） | 39（22-59） | 67（53-80） | 79（49-95） |
| | 異常 | 17 | 35 | 52 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |
| 4 | 正常 | 19 | 3 | 22 | 92（78-98） | 68（48-84） | 79（64-90） | 86（65-97） |
| | 異常 | 9 | 34 | 43 | | | | |
| | 合計 | 28 | 37 | 65 | | | | |
| 5 | 正常 | 22 | 5 | 27 | 87（72-96） | 79（59-92） | 85（70-94） | 81（62-94） |
| | 異常 | 6 | 33 | 39 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |
| 過半数 [c] | 正常 | 22 | 6 | 28 | 84（69-94） | 79（59-92） | 84（69-94） | 79（59-92） |
| | 異常 | 6 | 32 | 38 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |

PPV＝陽性的中率，NPV＝陰性的中率，95%CI＝95%信頼区間

a. NIA-Reagan 基準によって，「正常」又は AD の可能性が「低い」に分類される場合，神経病理学的に正常と判断した.

b. NIA-Reagan 基準によって，AD の可能性が「中等度」又は「高い」に分類される場合，神経病理学的に異常と判断した.

c. 5 名中 3 名以上で一致した結果.

ISE　表 54

表 2.7.3-39　神経病理学的診断結果を SOT とした解剖学的画像ありでの盲検下視覚的評価の診断能

| GE067-007 試験における死後解析対象集団：68 例 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SOT | | | 感度及び特異度，% | | PPV 及び NPV，% | |
| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | 正常 [a] | 異常 [b] | 合計 | 感度 (95%CI) | 特異度 (95%CI) | PPV (95%CI) | NVP (95%CI) |
| 1 | 正常 | 22 | 4 | 26 | 90 (75-97) | 79 (59-92) | 85 (70-94) | 85 (65-96) |
| | 異常 | 6 | 34 | 40 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |
| 2 | 正常 | 19 | 4 | 23 | 89 (75-97) | 68 (48-84) | 79 (63-90) | 83 (61-95) |
| | 異常 | 9 | 33 | 42 | | | | |
| | 合計 | 28 | 37 | 65 | | | | |
| 3 | 正常 | 14 | 1 | 15 | 97 (86-100) | 50 (31-69) | 73 (58-84) | 93 (68-100) |
| | 異常 | 14 | 37 | 51 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |
| 4 | 正常 | 21 | 4 | 25 | 90 (75-97) | 75 (55-89) | 83 (68-93) | 84 (64-96) |
| | 異常 | 7 | 34 | 41 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |
| 5 | 正常 | 22 | 4 | 26 | 89 (75-97) | 79 (59-92) | 85 (70-94) | 85 (65-96) |
| | 異常 | 6 | 33 | 39 | | | | |
| | 合計 | 28 | 37 | 65 | | | | |
| 過半数 [c] | 正常 | 22 | 4 | 26 | 90 (75-97) | 79 (59-92) | 85 (70-94) | 85 (65-96) |
| | 異常 | 6 | 34 | 40 | | | | |
| | 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |

PPV＝陽性的中率，NPV＝陰性的中率，95%CI＝95%信頼区間

a. NIA-Reagan 基準によって，「正常」又は AD の可能性が「低い」に分類される場合，神経病理学的に正常と判断した．

b. NIA-Reagan 基準によって，AD の可能性が「中等度」又は「高い」に分類される場合，神経病理学的に異常と判断した．

c. 5 名中 3 名以上で一致した結果．

ISE　表 55

表 2.7.3-40　神経病理学的診断結果を SOT とした臨床診断の診断能

| GE067-007 試験における死後解析対象集団：68 例 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SOT | | | 感度及び特異度，% | | PPV 及び NPV，% | |
| 臨床診断 [a] | 正常 [b] | 異常 [c] | 合計 | 感度 (95%CI) | 特異度 (95%CI) | PPV (95%CI) | NPV (95%CI) |
| 正常 | 17 | 21 | 38 | 45 (29-62) | 61 (41-79) | 61 (41-79) | 45 (29-62) |
| 異常 | 11 | 17 | 28 | | | | |
| 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |

PPV＝陽性的中率，NPV＝陰性的中率，95%CI＝95%信頼区間

a. 報告された既往歴に基づく．

b. NIA-Reagan 基準によって，「正常」又は AD の可能性が「低い」に分類される場合，神経病理学的に正常と判断した．

c. NIA-Reagan 基準によって，AD の可能性が「中等度」又は「高い」に分類される場合，神経病理学的に異常と判断した．

ISE　表 56

#### 2.7.3.3.2.6.2　臨床的有用性に関する考察及び結論

（1）認知症の特徴

DSM-IV によると，認知症は記憶障害のほか，表 2.7.3-41 に示す認知障害を 1 つ以上有している．そのため，認知症となった場合，社会的又は職業的な機能が障害され，認知機能は罹患前の機能水準から著しく低下することになる．表 2.7.3-42 に示すように，認知症は病因により多く種

類に分類できる．最も一般的な病因は AD であり，続いて，血管性認知症，複合病因による認知症が多数を占める．

表 2.7.3-41　認知症における記憶障害以外の認知障害

| 認知障害 | 定義 |
|---|---|
| 失語 | 言葉による伝達能力が障害されている． |
| 失行 | 理解力が障害されておらず，運動機能及び感覚機能が正常であるにもかかわらず，合目的な運動が障害されている． |
| 失認 | 感覚機能が正常であるにもかかわらず，感覚（聴覚，触覚又は視覚等）から得られる情報の認識，理解又は識別が障害されている． |
| 遂行機能障害 | 抽象的思考や，複雑な行動の遂行（計画，開始，継続，観察及び停止）が障害されている． |

ISE　表 57

表 2.7.3-42　病因別の認知症

| |
|---|
| 1.　アルツハイマー型認知症 |
| 2.　血管性認知症 |
| 3.　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症による認知症 |
| 4.　頭部外傷による認知症 |
| 5.　パーキンソン病による認知症 |
| 6.　ハンチントン病による認知症 |
| 7.　ピック病による認知症（前頭側型認知症） |
| 8.　クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症 |
| 9.　その他の全身性疾患による認知症 |
| 10.　物質誘発性持続性認知症 |
| 11.　複合病因による認知症 |
| 12.　正常圧水頭症 |
| 13.　レビー小体型認知症 |
| 14.　脳腫瘍による認知症 |
| 15.　無酸素症による認知症 |
| 16.　梅毒による認知症 |
| 17.　甲状腺機能低下症による認知症 |
| 18.　甲状腺機能亢進症による認知症 |
| 19.　副甲状腺機能亢進症による認知症 |
| 20.　低血糖症による認知症 |
| 21.　ビタミン（B12，ナイアシン，チアミン）欠乏症による認知症 |
| 22.　免疫疾患による認知症 |
| 23.　肝障害による認知症 |
| 24.　代謝障害による認知症 |
| 25.　多発性硬化症による認知症 |

ISE　表 58

（2）認知症の診断における有用性

AD の病理組織学的な特徴は，アミロイドβの細胞外沈着（アミロイド斑），及びタウタンパクの沈着を有する神経原線維変化である [2)]．剖検で脳内にアミロイドβの異常沈着が認められない場合は，AD の可能性が否定されることになる [3)]．しかし，認知症患者において日常診療で脳の生検を実施することはなく，生存中にアミロイドβの沈着レベルを評価する方法はない．その点に

おいて，生存中にアミロイドβを画像化でき，AD でない患者を適切に除外できる，本剤を用いる PET は有用である．

ただし，認知機能が正常な場合や，AD 以外を病因とする認知症の場合にも，脳内にアミロイドβの高度な沈着を認めることがあるため，本剤を用いる PET によって，アミロイドβの異常沈着を認めただけで，AD と診断することはできない．したがって，本剤を用いる PET によって，アミロイドβの異常沈着を認める場合には，以下に示す臨床診断も踏まえて，最終的な診断を行う必要がある．

臨床診断

米国神経学会の品質基準小委員会から，認知症診断について次の見解が示されている[4]．

- 認知症は，DSM-III-R の診断基準（DSM-IV の診断基準と同一）を用いて診断する．
- 公表されている診断基準が認知症のサブタイプの診断に有用な可能性がある．
  - アルツハイマー型認知症：NINCDS-ADRDA 診断基準及び DSM-III-R 診断基準
  - 認知症における脳血管疾患：Hachinski の虚血スコア
  - レビー小体型認知症：レビー小体型認知症国際ワークショップによる診断基準
  - 前頭側頭型認知症：前頭側頭型認知症のコンセンサス診断基準
  - クロイツフェルト・ヤコブ病：臨床診断基準（急速進行型認知症症候群）

また，同小委員会は臨床診断の精度について，1999 年までに公表されたデータを考察し，次のようにまとめている．

米国国立老化研究所（National institute on aging）は，初版（1984 年）の診断ガイドラインを改訂し，精密検査にバイオマーカーの検査を取り入れたガイドラインを発表した．認知症の診断において中核となる臨床検査はそのままとし，AD の病態生理学的な進行を反映したバイオマーカー検査を加えることで，診断はより確かなものとなる[5]．AD に起因する MCI の状態に関する診断についても，同様のガイドラインが提案されており，バイオマーカーの情報を追加することで，アルツハイマー型認知症による障害であることを確実に診断できることが示唆される[6]．また，MCI 患者においてアミロイドβの画像検査で異常を認める場合，AD へ進行するリスクが高いことが報告されている[7]．

Sperling らも，臨床症状発現前の AD の同定におけるバイオマーカーの有用性を記しているが，日常診療への導入に関しては，さらなるエビデンス構築が必要であると結論している[8]．

また，欧州神経学会（The European federation of the neurological sciences）も，認知症患者の精密検査におけるアミロイドβの画像検査の有用性を記したガイドラインを発行した[9]．当該ガイドラインは，日常診療でのアミロイドβの画像検査の利用を推奨するものではないが，欧州神経学会は，AD を病因とする MCI 患者の分類を目的とした将来的な利用と同様，非典型又は発病初期の症例においてアミロイドβの画像検査が有用であるとしている．

なお，サポーティブ試験である GE067-005 試験において，本剤を用いる PET の盲検下視覚的評価の結果が異常であった場合には，正常である場合に比べ，aMCI から pAD に進行するリスクが有意に高いことが示された（ハザード比：1.962～3.418）．

（3）AD の臨床診断に関する精度

NINCDS-ADRDA 基準及び DSM-III-R の基準は，感度が良好（平均値：81%，範囲：49～100%）で特異度が低い（平均値：70%，範囲：47～100%），又はその逆であった [4].

Beach らは，データベース内の約 1000 例の症例に関するデータから，米国国立老化研究所における臨床診断の診断精度を取りまとめ，臨床診断の感度は 82.7～87.3%で，特異度は 44.3～54.5%であることを報告した [10].

Beach らの報告したデータから陽性的中率及び陰性的中率を算出したところ，陽性的中率は 58～79%，陰性性的中率は 61～80%であった．電子トレーニングプログラムの効果を検証した GE067-21 試験では，盲検下視覚的評価の結果，陰性的中率は 91～96%であることが示されており，脳内のアミロイドβ異常沈着を否定することにより AD の可能性を除外するという目的において，本剤を用いる PET が従来の臨床診断の精度を約 10～30%改善する可能性が示唆された．また，2.7.3.2.2.3 に示したとおり，剖検試料の病理組織学的検査結果を SOT とした場合の陰性的中率についても，本剤を用いる PET の陰性的中率は臨床診断に比べて有意に高かった．

さらに，既存の文献情報から，現状の臨床診断によって誤って AD と診断される患者のうち，どの程度の患者が，本剤を用いる PET によって適切に AD 以外の原因による認知症であると診断できるかを推定した．病理組織学的診断を SOT としたときの NINCDS-ADRDA 基準の診断能は，表 2.7.3-43 に示すとおりであった．当該結果から，NINCDS-ADRDA 基準に基づく臨床診断の陽性的中率は 61～100%であり，0～39%の患者が誤って AD と診断されてしまう（偽陽性となる）可能性がある．本剤を用いる PET の特異度及び陰性的中率の高さを勘案すると，現状の臨床診断で AD と診断されている患者において，最大で約 40%の患者が適切に AD 以外の原因による認知症であると診断できる可能性があると考えた．

一方で，現状の臨床診断によって非 AD 型の認知症である可能性が高いと診断された患者に対して，本剤を用いる PET によって AD であると診断できるのかどうかについては，アミロイド斑の検出を目的とした放射性薬剤での PET（以下，アミロイド PET）の位置付けを考慮すると，その情報のみによって確定診断をすることは困難であると考えた．理由としては，現状の臨床診断によって AD 以外の病因が強く示唆されている場合，アミロイド PET が必要とされる状況ではないことが挙げられる．また，仮に当該状況でアミロイド PET を実施して陽性（アミロイドβの異常沈着あり）であった場合，次の 3 つの状況が想定される．臨床的に重要ではない所見（加齢性変化），複合型の認知症（AD と AD 以外の病因が重複している状態），及び臨床診断が偽陰性であった（実際に AD である状態）．しかしながら，アミロイド PET の情報のみで，直ちに AD であると診断されるわけではなく，臨床症状とその経過に基づいて診断されることになるため，非 AD 型の認知症である可能性が高いと診断された患者に対して，本剤を用いる PET の結果のみから，AD であると診断することは困難であると考えた．

表 2.7.3-43　NINCDS-ADRDA 基準による AD 診断の診断能

| 参考文献 | 臨床診断 | SOT | | 合計 | 診断能，% | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 陽性 | 陰性 | | 感度 | 特異度 | PPV | NPV | FPR [a] |
| Blacker 1994 [11] | AD | 51 | 6 | 57 | 64 | 85 | 89 | 54 | 11 |
| | 非 AD | 29 | 34 | 63 | | | | | |
| | 合計 | 80 | 40 | 120 | | | | | |
| Jobst 1998 [12] | AD | 39 | 0 | 39 | 49 | 100 | 100 | 48 | 0 |
| | 非 AD | 41 | 38 | 79 | | | | | |
| | 合計 | 80 | 38 | 118 | | | | | |
| Kazee 1993 [13] | AD | 83 | 11 | 94 | 98 | 71 | 88 | 93 | 12 |
| | 非 AD | 2 | 27 | 29 | | | | | |
| | 合計 | 85 | 38 | 123 | | | | | |
| Lim 1999 [14] | AD | 70 | 16 | 86 | 83 | 56 | 81 | 59 | 19 |
| | 非 AD | 14 | 20 | 34 | | | | | |
| | 合計 | 84 | 36 | 120 | | | | | |
| Lopez 1999 [b] [15] | AD | - | - | - | 80 | 82 | 61 | 94 | 39 |
| | 非 AD | - | - | - | | | | | |
| | 合計 | - | - | 40 | | | | | |
| Nagy 1998 [16] | AD | 19 | 0 | 19 | 41 | 100 | 100 | 50 | 0 |
| | 非 AD | 27 | 27 | 54 | | | | | |
| | 合計 | 46 | 27 | 73 | | | | | |
| 中央値 | | | | | 72 | 84 | 89 | 57 | 12 |

PPV＝陽性的中率，NPV＝陰性的中率，FPR＝偽陰性率

a.　偽陰性率＝100%－陽性的中率

b.　4 名の臨床医による診断成績の平均値.

（4）高齢健康成人，AD 患者，及び AD 以外による認知症の鑑別診断

アミロイド PET の陽性率を検討した 14 試験の内容を取りまとめた報告では，733 名の高齢健康成人において，0～47%であると報告されている [17]．また，レビー小体型認知症，前頭側頭型認知症，血管性認知症及び正常圧水頭症のように，AD 以外の原因で認知機能が低下する状況においても，アミロイド PET で陽性となるほか，剖検においてアミロイド斑が確認されている [18)-24)]．それらの疾患の中でも，レビー小体型認知症ではアミロイド斑の異常沈着を多く認めるという報告もある [25)]．

以上のことから，本剤を用いる PET の情報のみで，鑑別診断を行うことはできない．

（5）結論

追加解析の結果から，本剤を用いる PET による診断は，脳内アミロイドβの異常沈着がないこと，及び AD でないことを診断する上で，臨床診断に比べて有意に優れていることが示された．認知症の分類や診断の現状を踏まえ，本剤を用いる PET のアミロイド斑を画像化する能力は，認知障害の原因が AD であるのか，それ以外であるのかを診断する際の一助になると考えられる．

なお，本剤を用いる PET は脳内アミロイドβの沈着状況を評価する技術であり，その単独の情報を以て，認知症の種類や病因を特定するものではない．

#### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

##### 2.7.3.3.3.1 感度及び特異度

併合レベル 1 のデータを対象に，性別，年齢及び人種に基づいて構成した部分集団について，被験薬を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を比較した.

###### 2.7.3.3.3.1.1 性別

感度及び特異度の点推定値の 95%信頼区間の重なりから，いずれの読影医においても，被験者の性別による統計学的に意味のある差はなかった.

###### 2.7.3.3.3.1.2 年齢

40 歳未満と 40 歳以上，65 歳未満と 65 歳以上，75 歳未満と 75 歳以上の 3 種類の部分集団により比較を行った．一部の比較で，最大 2 名の読影医において，95%信頼区間の重ならない統計学的に意味のある差が認められた．しかしながら，比較的少数の被験者での比較の結果であり，結果の解釈について留意する必要がある.

（1）40 歳未満と 40 歳以上

40 歳未満の被験者については，SOT で異常と判定される被験者がいなかったため，感度の比較はできなかった．特異度については，読影医 11 名中 5 名で両群の結果が得られた．1 名の読影医を除き，両群における特異度の点推定値に関する 95%信頼区間は類似していた.

読影医 3 では，40 歳未満の被験者群を対象とした特異度（95%信頼区間）が 99%（97～100%，評価被験者数＝176），40 歳以上の被験者群が 53%（34～71%，評価被験者数＝30）であり，95%信頼区間の重なりは認められなかった.

（2）65 歳未満と 65 歳以上

読影医 1～5 において，両群の結果が得られた．読影医 1 及び 3 において，65 歳以上の被験者群を対象とした特異度が，65 歳未満の被験者群を対象としたときの特異度よりも有意に低かった.

読影医 1 における特異度（95%信頼区間）は，65 歳未満の被験者群，及び 65 歳以上の被験者群で，それぞれ 100%（98～100%，評価被験者数＝189）及び 87%（66～97%，評価被験者数＝23）であった．読影医 3 では，65 歳未満の被験者群，及び 65 歳以上の被験者群で，それぞれ 98%（95～100%，評価被験者数＝183）及び 48%（27～69%，評価被験者数＝23）であった．ただし，65 歳以上の被験者は，65 歳未満の被験者に比べて少数であるため，結果の解釈には留意する必要がある.

（3）75 歳未満と 75 歳以上

読影医 1～5 において，両群の結果が得られた．感度については，有意な差は認められなかった.

一方，特異度については，読影医 1 及び 3 において，75 歳以上の被験者群を対象とした特異度が，75 歳未満の被験者群を対象としたときの特異度よりも有意に低かった.

読影医 1 における特異度（95%信頼区間）は，75 歳未満の被験者群，及び 75 歳以上の被験者群で，それぞれ 100%（98～100%，評価被験者数＝195）及び 82%（57～96%，評価被験者数＝17）であった．読影医 3 では，75 歳未満の被験者群，及び 75 歳以上の被験者群で，それぞれ 97%

（94～99%，評価被験者数＝189）及び 41%（18～67%，評価被験者数＝17）であった．ただし，75 歳以上の被験者は，75 歳未満の被験者に比べて少数であるため，結果の解釈には留意する必要がある．

#### 2.7.3.3.3.1.3 人種

白人と非白人による比較を行った．感度及び特異度の点推定値の 95%信頼区間の重なりから，いずれの読影医においても，被験者が白人か非白人かによる統計学的に意味のある差はなかった．

#### 2.7.3.3.3.2 Inter-RA

併合レベル 3 のデータを対象に，性別，年齢及び人種に基づいて構成した部分集団について，本剤を用いる PET 画像の盲検下視覚的評価の Inter-RA に関する κ 係数を比較した．

#### 2.7.3.3.3.2.1 性別

読影医 11 名，55 通りの組合せで得られた κ 係数の点推定値の 95%信頼区間を比較した．1 通りの組合せを除き，95%信頼区間の重なりから，性別による統計学的に意味のある差はなかった．読影医 1 と読影医 2 の組合せにおいて，女性被験者群を対象とした κ 係数が，男性被験者群を対象としたときの κ 係数よりも有意に低かった．

読影医 1 と読影医 2 の組合せにおける κ 係数（95%信頼区間）は，男性被験者群及び女性被験者群で，それぞれ 0.92（0.83～1.00，評価被験者数＝75）及び 0.64（0.46～0.82，評価被験者数＝100）であった．

#### 2.7.3.3.3.2.2 年齢

40 歳未満と 40 歳以上，65 歳未満と 65 歳以上，75 歳未満と 75 歳以上の 3 種類の部分集団により比較を行った．一部の比較で，95%信頼区間の重ならない統計学的に意味のある差が認められた．いずれのケースも，読影医 6 との組合せであった．

（1）40 歳未満と 40 歳以上

40 歳未満の被験者について，読影医の組合せの双方が読影結果を有するケースは少なかった．該当被験者 0 例の組合せが 36 通り，該当被験者 6 例の組合せが 9 通りあった．さらに，40 歳未満の被験者の多くは，盲検化視覚的評価の特異度を評価した第 III 相試験（GE067-015 試験）の被験者であった．当該試験では，ほとんどの判定結果が正常であり，異常と判定されたケースはほとんど認められなかった．そのため，読影結果の一致が偶然である可能性もあり，当該試験では κ 係数を算出しなかった．したがって，40 歳未満の被験者群で，κ 係数を算出したのは 6 通りの読影医の組合せのみであった．

40 歳未満と 40 歳以上の被験者群を対象として，両群での κ 係数が得られている組合せのうち，3 通りの組合せで，40 歳未満の被験者群を対象とした κ 係数が，40 歳以上の被験者群を対象としたときの κ 係数よりも有意に低かった．該当する組合せの結果を表 2.7.3-44 に示す．

なお，40 歳未満の若年集団が本剤を用いる PET を受ける可能性は低く，結果の解釈には留意する必要がある．

表 2.7.3-44　年齢別の比較で有意な差を認めたκ係数の解析結果（閾値：40 歳）

| 組合せ | κ係数（95%信頼区間） | |
|---|---|---|
| | 40 歳未満（n＝176） | 40 歳以上（n＝237） |
| 読影医 3 - 読影医 6 | 0.02（−0.02-0.07） | 0.56（0.46-0.65） |
| 読影医 6 - 読影医 7 | 0.02（−0.02-0.07） | 0.70（0.62-0.79） |
| 読影医 6 - 読影医 8 | 0.05（−0.02-0.11） | 0.70（0.61-0.78） |

n＝評価被験者数

ISE　表 38

（2）65 歳未満と 65 歳以上

両群のκ係数が得られている 30 通りの読影医の組合せで比較した．そのうち，4 通りの組合せで，65 歳未満の被験者群を対象としたκ係数が，65 歳以上の被験者群を対象としたときのκ係数よりも有意に低かった．該当する組合せの結果を表 2.7.3-45 に示す．

表 2.7.3-45　年齢別の比較で有意な差を認めたκ係数の解析結果（閾値：65 歳）

| 組合せ | κ係数（95%信頼区間） | |
|---|---|---|
| | 65 歳未満（n＝239） | 65 歳以上（n＝174） |
| 読影医 1 - 読影医 6 | 0.20（0.10-0.29） | 0.58（0.48-0.69） |
| 読影医 3 - 読影医 6 | 0.18（0.09-0.27） | 0.57（0.47-0.68） |
| 読影医 6 - 読影医 7 | 0.21（0.11-0.31） | 0.75（0.65-0.84） |
| 読影医 6 - 読影医 8 | 0.22（0.13-0.32） | 0.74（0.64-0.83） |

n＝評価被験者数

ISE　表 39

（3）75 歳未満と 75 歳以上

両群のκ係数が得られている 30 通りの読影医の組合せで比較した．そのうち，3 通りの組合せで，75 歳未満の被験者群を対象としたκ係数が，75 歳以上の被験者群を対象としたときのκ係数よりも有意に低かった．該当する組合せの結果を表 2.7.3-46 に示す．

表 2.7.3-46　年齢別の比較で有意な差を認めたκ係数の解析結果（閾値：75 歳）

| 組合せ | κ係数（95%信頼区間） | |
|---|---|---|
| | 75 歳未満（n＝331） | 75 歳以上（n＝82） |
| 読影医 1 - 読影医 6 | 0.36（0.27-0.44） | 0.69（0.54-0.84） |
| 読影医 6 - 読影医 7 | 0.45（0.37-0.54） | 0.78（0.65-0.91） |
| 読影医 6 - 読影医 8 | 0.45（0.36-0.53） | 0.80（0.68-0.93） |

n＝評価被験者数

ISE　表 40

#### 2.7.3.3.3.2.3　人種

白人と非白人による比較を行った．κ係数の点推定値の 95%信頼区間の重なりから，いずれの読影医の組合せにおいても，被験者が白人か非白人かによる統計学的に意味のある差はなかった．ただし，非白人の被験者数は，いずれの組合せにおいても少数であり，43 例以下であった．

#### 2.7.3.3.3.3 Intra-RA

併合レベル 3 のデータを対象に，性別，年齢及び人種に基づいて構成した部分集団について，被験薬を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価の Intra-RA に関する κ 係数を比較した．

その結果，いずれの部分集団における解析でも，統計学的に意味のある差は認められなかった．

#### 2.7.3.3.3.4 SUVR と剖検試料のアミロイド β 沈着レベル

GE067-007 試験のデータを対象に，性別，年齢，人種及び民族に基づいて構成した部分集団について，被験薬を用いた PET 画像から得た複合領域の SUVR-CER（前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）と，剖検試料のアミロイド β 沈着レベル（免疫組織化学（4G8）の陽性面積率）との相関への影響を評価した．

その結果，性別，年齢及び民族については，SUVR-CER と剖検試料のアミロイド β 沈着レベルの相関に対して，統計学的に意味のある影響を及ぼしていなかった．なお，4G8 抗体を用いた免疫組織化学が実施された被験者が，全て白人であったため，人種に関するパラメーター推定値は得られなかった．それぞれの結果を表 2.7.3-47，表 2.7.3-48，表 2.7.3-49 及び表 2.7.3-50 に示す．

表 2.7.3-47 複合領域の SUVR-CER と剖検試料のアミロイド β 沈着レベルの相関（性別）

| 評価症例数：30 例（GE067-007 試験） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 変数 | パラメーター推定値 [a] | 標準誤差 | *p* 値 [b] | 95%信頼区間 | $R^2$ |
| 完全モデル [c] | 10.0925 | | 0.0005 | | 0.4278 |
| 切片 | −7.1806 | 3.66696 | 0.0606 | −14.705-0.343 | |
| SUVR 測定値 | 6.4927 | 1.44624 | 0.0001 | 3.525-9.460 | |
| 性別 | 1.1078 | 1.36572 | 0.4244 | −1.694-3.910 | |

a. 回帰モデル：従属変数＝剖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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝性別．

b. 有意差検定

c. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量．

ISE 表 41

表 2.7.3-48 複合領域の SUVR-CER と剖検試料のアミロイド β 沈着レベルの相関（年齢）

| 評価症例数：30 例（GE067-007 試験） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 変数 | パラメーター推定値 [a] | 標準誤差 | *p* 値 [b] | 95%信頼区間 | $R^2$ |
| 完全モデル [c] | 9.5318 | | 0.0007 | | 0.4139 |
| 切片 | −5.0407 | 8.84829 | 0.5736 | −23.196-13.115 | |
| SUVR 測定値 | 6.3271 | 1.44951 | 0.0002 | 3.353-9.301 | |
| 年齢 | −0.0025 | 0.10258 | 0.9810 | −0.213-0.208 | |

a. 回帰モデル：従属変数＝剖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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝年齢．

b. 有意差検定

c. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量．

ISE 表 42

表 2.7.3-49　複合領域の SUVR-CER と剖検試料のアミロイドβ沈着レベルの相関（人種）

| 評価症例数：30 例（GE067-007 試験） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 変数 | パラメーター推定値 [a] | 標準誤差 | *p* 値 [b] | 95%信頼区間 | $R^2$ |
| 完全モデル [c] | 19.7685 | | 0.0001 | | 0.4138 |
| 切片 | −5.2420 | 2.76411 | 0.0683 | −10.904-0.420 | |
| SUVR 測定値 | 6.3261 | 1.42283 | 0.0001 | 3.412-9.241 | |
| 人種 [d] | NE | | | | |

NE＝推定不能

a. 回帰モデル：従属変数＝剖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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝人種．

b. 有意差検定

c. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量．

d. 対象被験者が全て白人であったため，人種に関するパラメーター推定値が算出できなかった

ISE　表 43

表 2.7.3-50　複合領域の SUVR-CER と剖検試料のアミロイドβ沈着レベルの相関（民族）

| 評価症例数：30 例（GE067-007 試験） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 変数 | パラメーター推定値 [a] | 標準誤差 | *p* 値 [b] | 95%信頼区間 | $R^2$ |
| 完全モデル [c] | 9.7358 | | 0.0007 | | 0.4190 |
| 切片 | −6.0597 | 3.26219 | 0.0742 | −12.753-0.634 | |
| SUVR 測定値 | 6.1917 | 1.46842 | 0.0002 | 3.179-9.205 | |
| 民族 | 0.6837 | 1.39605 | 0.6283 | −2.181-3.548 | |

a. 回帰モデル：従属変数＝剖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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝民族．

b. 有意差検定

c. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量．

ISE　表 44

#### 2.7.3.3.3.5　SUVR と併用薬

GE067-007 試験の死後解析対象集団 68 例を対象に，認知症治療薬（リバスチグミン，ドネペジル，メマンチン及びガランタミン）の併用の有無に基づいて構成した部分集団について，被験薬を用いた PET 画像から得た複合領域の SUVR（前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR の単純平均値）を比較した．

SUVR-CER の平均値（95%信頼区間）は，併用群で 2.1509（1.844～2.457，評価被験者数＝10），非併用群で 1.8657（1.728～2.003，評価被験者数＝58）であった．また，SUVR-PONS の平均値（95%信頼区間）は，併用群で 0.7570（0.644～0.870，評価被験者数＝10），非併用群で 0.6390（0.592～0.686，評価被験者数＝58）であった．いずれも，95%信頼区間の重なりから判断して，認知症治療薬併用の有無による統計学的に意味のある差は認められなかった．

両群の SUVR を表 2.7.3-51 に示す．

表 2.7.3-51　認知症治療薬併用の有無による複合領域の SUVR

| 死後解析対象集団：68 例（GE067-007 試験） | | |
|---|---|---|
| | 認知症治療薬併用の有無 [a] | |
| | 併用 | 非併用 |
| 複合領域の SUVR-CER [b] | | |
| 被験者数 | 10 | 58 |
| 平均値 | 2.1509 | 1.8657 |
| 標準偏差 | 0.42852 | 0.52238 |
| 中央値 | 2.329 | 1.842 |
| 範囲 | 1.343-2.825 | 1.014-3.137 |
| 95%信頼区間 | 1.844-2.457 | 1.728-2.003 |
| 複合領域の SUVR-PONS [b] | | |
| 被験者数 | 10 | 58 |
| 平均値 | 0.7570 | 0.6390 |
| 標準偏差 | 0.15751 | 0.17971 |
| 中央値 | 0.772 | 0.639 |
| 範囲 | 0.409-0.990 | 0.339-0.958 |
| 95%信頼区間 | 0.644-0.870 | 0.592-0.686 |

a. リバスチグミン，ドネペジル，メマンチン及びガランタミンの併用有無により層別化した．
b. 前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR の単純平均値．
ISE　表 45

#### 2.7.3.3.3.6　SUVR と生検試料のアミロイドβ沈着レベル

併合レベル 2 のデータを対象に，性別，年齢，人種及び民族に基づいて構成した部分集団について，被験薬を用いた PET 画像から得た複合領域の SUVR-CER（前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）と，生検試料のアミロイドβ沈着レベル（免疫組織化学（4G8）の陽性面積率）との相関への影響を評価した．

その結果，性別，年齢及び人種については，SUVR-CER と生検試料のアミロイドβ沈着レベルの相関に対して，統計学的に意味のある影響を及ぼしていなかった．なお，4G8 抗体を用いた免疫組織化学が実施された被験者に，ヒスパニック／ラテン系の被験者が含まれていなかったため，民族に関するパラメーター推定値は得られなかった．それぞれの結果を表 2.7.3-52，表 2.7.3-53，表 2.7.3-54 及び表 2.7.3-55 に示す．

表 2.7.3-52　複合領域の SUVR-CER と生検試料のアミロイドβ沈着レベルの相関（性別）

| 評価症例数：45 例（併合レベル 2）[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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] | 5.4326 | | 0.0080 | | 0.2055 |
| 切片 | −4.0306 | 1.83877 | 0.0340 | −7.741-−0.320 | |
| SUVR 測定値 | 2.8772 | 0.92903 | 0.0035 | 1.002-4.752 | |
| 性別 | 1.1377 | 0.84671 | 0.1863 | −0.571-2.846 | |

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.

b. 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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝性別.

c. 有意差検定

d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量.

ISE　表 46

表 2.7.3-53　複合領域の SUVR-CER と生検試料のアミロイドβ沈着レベルの相関（年齢）

| 評価症例数：45 例（併合レベル 2）[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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] | 5.1738 | | 0.0098 | | 0.1977 |
| 切片 | −7.2602 | 4.36108 | 0.1034 | −16.061-1.541 | |
| SUVR 測定値 | 2.5707 | 0.94977 | 0.0098 | 0.654-4.487 | |
| 年齢 | 0.0746 | 0.06360 | 0.2473 | −0.054-0.203 | |

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.

b. 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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝年齢.

c. 有意差検定

d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量.

ISE　表 47

表 2.7.3-54　複合領域の SUVR-CER と生検試料のアミロイドβ沈着レベルの相関（人種）

| 評価症例数：45 例（併合レベル 2）[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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] | 4.6161 | | 0.0154 | | 0.1802 |
| 切片 | −5.5419 | 4.86200 | 0.2608 | −15.354-4.270 | |
| SUVR 測定値 | 2.7469 | 0.94350 | 0.0057 | 0.843-4.651 | |
| 性別 | 0.6496 | 0.96585 | 0.5049 | −1.300-2.599 | |

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.

b. 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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝人種.

c. 有意差検定

d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量.

ISE　表 48

表 2.7.3-55　複合領域の SUVR-CER と生検試料のアミロイドβ沈着レベルの相関（民族）

| 評価症例数：45 例（併合レベル 2）[a] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 | |
| 性別 | NE | | | | |

NE＝推定不能

a. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.

b. 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 画像から求めた複合領域の SUVR-CER（複合領域の SUVR-CER＝前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，並びに後帯状皮質及び楔前部から得た SUVR-CER の単純平均値）．共変量＝民族.

c. 有意差検定

d. パラメーター推定値に示した値は，本モデルにおける F 統計量.

ISE　表 49

#### 2.7.3.3.3.7　結論

一連の解析から，本剤の有効性は，患者の年齢，性別及び人種，民族並びに認知症治療薬併用の有無に影響を受けないことが確認された.

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

#### 2.7.3.4.1　被験薬及び投与放射能量

本剤は，フルテメタモル（$^{18}$F）を有効成分とする，アミロイドβの検出を目的とした PET 用の診断用放射性医薬品である．1 バイアル当たり最大で約 4μg のフルテメタモルを含有する.

多くの臨床試験では，用量を 185MBq に設定した．ただし，一部の試験（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）では，同一被験者に対して被験薬を用いる PET を 2 回行って，SUVR の変動を評価するために，1 回当たりの投与放射能量を 120MBq とし，被曝線量の低減を図った．また，終末期患者を対象とした試験（GE067-007 試験）では，患者の状態に応じて，370MBq まで投与可能とし，撮像時間の短縮を図った.

#### 2.7.3.4.2　実投与量

併合レベル 1～3 における被験薬の実投与量を，表 2.7.3-56 に示す．また，GE067-017 試験における被験薬の実投与量を，表 2.7.3-57 に示す.

各併合レベルの実投与量（平均値）は，併合レベル 1 で 262.69MBq，併合レベル 2 で 179.74MBq，併合レベル 3 で 222.01MBq であった．GE067-017 試験では，単回投与を受けた被験者における平均値が 189.8MBq，2 回投与を受けた被験者における 1 回目の平均値が 123.30MBq，同 2 回目が 125.96MBq であった.

表 2.7.3-56　併合レベルごとの実投与量

| | 併合レベル 1 [a]<br>（N＝383） | 併合レベル 2 [b]<br>（N＝49） | 併合レベル 3 [c]<br>（N＝708） |
|---|---|---|---|
| 投与放射能量，MBq [d] | | | |
| 平均値 | 262.69 | 179.74 | 222.01 |
| 標準偏差 | 88.980 | 16.252 | 76.829 |
| 中央値 | 199.80 | 179.00 | 183.55 |
| 範囲 | 95.0-403.3 | 111.0-199.8 | 93.4-403.3 |
| 95%信頼区間 | 253.5-271.9 | 175.1-184.4 | 216.3-227.7 |

N＝該当被験者数

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. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験を含む.

c. 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．ただし，ALZ201 試験の 2 回投与被験者については，1 回目投与の結果のみを含めた.

d. mCi 単位で報告された投与放射能量は，MBq 単位に換算した（1mCi＝37MBq）.

ISE　表 50

表 2.7.3-57　GE067-017 試験の実投与量

| | 単回投与群<br>（N＝65） | 2 回投与群（N＝5） | | 全体 [a]<br>（N＝70） |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 回目投与 | 2 回目投与 | |
| 投与放射能量，MBq | | | | |
| 平均値 | 189.8 | 123.30 | 125.96 | 194.05 |
| 標準偏差 | 6.7 | 5.687 | 4.241 | 16.853 |
| 中央値 | 190.6 | 124.60 | 128.10 | 191.15 |
| 範囲 | 172.8-215.2 | 116.4-131.1 | 118.5-128.4 | 172.8-259.2 |
| 95%信頼区間 | 188.13-191.48 | 116.24-130.36 | 120.69-131.23 | 190.03-198.07 |

N＝該当被験者数

a. 2 回投与群では，2 回投与の合計を投与放射能量とした.

GE067-017 試験報告書　表 9（改変）

#### 2.7.3.4.3　推奨投与放射能量及び用法の根拠

先行していた海外の開発では，第 I 相試験（ALZ103 試験）において，非臨床試験の結果に基づき，被験薬の 100MBq 投与及び CT による被曝線量（実効線量）を 6.7mSv と推定し，100MBq を初回投与放射能量に設定した．当該試験は健康成人及び pAD 患者を対象とした，3 つのステップで構成されており，ステップ 1 で健康成人 6 例を対象に体内分布及び被曝線量を評価した後，ステップ 2 及び 3 で健康成人及び pAD 患者各 8 例を対象に, 脳の動態モデリング及び撮像条件を検討した.

ステップ 1 の 2 例で被曝線量データを得た段階で，被験薬投与による被曝線量が想定よりも低く，32μSv/MBq であることが判明した．このことから，被験薬 100MBq 投与及び CT による被曝線量（実効線量）は 4.7mSv と算定された．この結果及び安全性が確認されたことを踏まえて，ステップ 1 の残りの 4 例では，投与放射能量を 150MBq に増量した.

ステップ 2 及び 3 では，当初想定した実効線量の範囲で，かつ，十分に読影可能な画質を得るために，投与放射能量を 185MBq とするように治験責任医師（核医学専門医）から要望があり，当該施設の倫理委員会の承認を受けて，増量を決定した．以降，第 II 相試験（ALZ201 試験）で 2 回投与による SUVR の変動を評価した症例や, 終末期患者を対象とした第 III 相試験（GE067-007 試験）を除いて，目標投与放射能量を 185MBq に設定した.

国内開発においては，第 I 相試験（GE067-014 試験）及び第 II 相試験（GE067-017 試験）で，海外第 I 相試験及び第 II 相試験のデザインを適用して評価し，日本人と外国人との間で本剤の薬物動態，有効性及び安全性に明らかな違いがないことを確認した．当該結果を踏まえて，2.7.3.3.2.1 に示したとおり，海外試験成績を日本人に外挿可能であると判断した．

GE067-007 試験では，370MBq までの投与を可能としていた．被験薬の投与を受けた 180 例中 154 例が 370MBq±10%の投与放射能量であったが，投与放射能量が多かったことに基づく安全性上の懸念は認められず，良好な忍容性が示されている．また，ALZ201 試験や GE067-017 試験において，120MBq の 2 回投与が行われ，185MBq の投与を受けた被験者のデータと合せて評価され，良好な画像が得られ，十分な診断能が得られることが確認されている．

以上を踏まえて，盲検下視覚的評価を実施した投与放射能量の範囲内である 120～370MBq を投与放射能量の範囲に設定する．

また，撮像条件の検討結果，及びその後のピボタル試験等での撮像条件を踏まえ，本剤投与後 90 分に撮像を開始することを基本とした．ただし，患者の状態によって，本剤投与後 90 分に撮像を開始することが困難なケースも想定されることから，許容範囲を設定する．

国内第 I 相試験（GE067-014 試験）で SUVR-CER を指標として被験薬投与後 60～150 分のフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内分布を評価したところ，被験薬投与後 60～150 分の 10 分間隔での皮質複合領域における SUVR-CER は常に健康成人よりも pAD 患者の方が高値を示し，投与後約 75～135 分で多くの大脳皮質領域において pAD 患者で健康成人よりも高い SUVR-CER を示した（2.7.2.3.4.1）．本剤を用いる PET 検査で画像作製時の輝度の基準となる脳橋では，概ね一定した SUVR-CER を示した．実臨床における撮像時間は，投与量や撮像機器によっても多少異なるが，電子トレーニングプログラムの検討で 185MBq 投与時の 20 分間撮像に相当する画像を用いたように，185MBq 投与時に 20 分間の撮像で適切な画像データが得られる．また，国内外の第 II 相試験で，本剤の投与放射能量の下限である 120MBq 投与時に 30 分間の撮像で十分な診断ができる画像が得られていたことから，撮像時間は最大 30 分間であると想定される．

以上のことを踏まえて，最大 30 分間の撮像で，本剤投与後 60～150 分の範囲で，約 75～135 分のデータを主体とする画像作製ができるように，さらには，米国で 185MBq 投与時に投与後 60～120 分に撮像を開始して 10～20 分間の撮像を行うことが規定されていることを踏まえて，本剤投与後 90 分を中央値とした 60～120 分に撮像を開始することとする．

したがって，本剤の用法及び用量を「通常，本剤 1 バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し，投与後 60～120 分に撮像を開始する．」とする．

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤は，薬理学的作用及び生理学的効果の発現は意図していない．本剤の効果は，有効成分であるフルテメタモル（$^{18}$F）がアミロイドβに結合し，フルテメタモル（$^{18}$F）のフッ素-18 から放出される陽電子（ポジトロン）が消滅する際の光子を PET 装置で検出することにより，生体内でのアミロイドβの存在を可視化することで得られる．

本剤の長期投与試験は実施しておらず，過去の本剤への曝露が，将来的な安全性及び有効性に影響を及ぼすかどうかは不明である．また，診断を目的とした複数回投与による忍容性は確認されていない．

#### 2.7.3.6 付録

なし.

#### 2.7.3.7 参考文献


1) Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59.
2) Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-7.
3) Hyman BT, Trojanowski JQ. Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1997;56(10):1095-7.
4) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56(9):1143-53.
5) McKhann GM, KnopmanDS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9.
6) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9.
7) Gelosa G, Brooks DJ. The prognostic value of amyloid imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(7):1207-19.
8) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280-92.
9) Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. Eur J Neurol. 2012;19(12):e131-40. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03859.x. Epub 2012 Aug 20.
10) 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.
11) Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. Arch Neurol. 1994;51(12):1198-204.
12) Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R

criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr. 1998;10(3):271-302.

13) Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1993;7(3):152-64.
14) Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc. 1999;47(5):564-9.
15) Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. Neurology. 1999;53(6):1292-9.
16) Nagy Z, Esiri MM, Hindley NJ, Joachim C, Morris JH, King EM, et al. Accuracy of clinical operational diagnostic criteria for Alzheimer's disease in relation to different pathological diagnostic protocols. Dement Geriatr Cogn Disord. 1998;9(4):219-26.
17) Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, de La Sayette V, Eustache F, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. Neuroimage Clin. 2013;2:356-65.
18) Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. Neurology. 2006;67(11):1931-4.
19) Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, Weigand SD, Senjem ML, Przybelski SA, et al. Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. Neurobiol Aging. 2012;33(9):2091-105.
20) Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA, Lemstra AW, van der Flier WM, Adriaanse SF, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. Alzheimers Dement. 2013;9(4):414-21.
21) Kim GH, Lee JH, Seo SW, Ye BS, Cho H, Kim HJ, et al. Seoul criteria for PiB(-) subcortical vascular dementia based on clinical and MRI variables. Neurology. 2014;82(17):1529-35.
22) Lewis H, Beher D, Cookson N, Oakley A, Piggott M, Morris CM, et al. Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta(42) peptide in vascular dementia. Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(2):103-18.
23) Leinonen V, Koivisto AM, Alafuzoff I, Pyykkö OT, Rummukainen J, von Und Zu Fraunberg M, et al. Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):166-9.
24) Kondo M, Tokuda T, Itsukage M, Kuriyama N, Matsushima S, Yamada K, et al. Distribution of amyloid burden differs between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. Neuroradiol J. 2013;26(1):41-6.
25) Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. Int J Geriatr Psychiatry. 2011;26(10):991-9.

# ビザミル静注

# CTD　第 2 部（モジュール 2）

# 2.7.4　臨床的安全性

日本メジフィジックス株式会社

# 2.7.4 臨床的安全性

## 目次

2.7.4 臨床的安全性 ..... 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 4
2.7.4.2 有害事象 ..... 13
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 28
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 ..... 43
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 51
2.7.4.6 市販後データ ..... 53
2.7.4.7 付録 ..... 54
2.7.4.8 参考文献 ..... 54

**用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 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 |
| ATC | Anatomical therapeutic chemical classification：解剖治療化学分類 |
| $^{11}$C-PiB | 炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B |
| 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 |
| PSUR | Periodic safety update report：定期的安全性最新報告書 |
| SOT | Standard of truth：真のスタンダード |
| WHO | World health organization：世界保健機関 |

## 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

2.7.3.3.2.1 に示したとおり，NMA67（以下，本剤）の臨床的安全性を評価するにあたって，海外試験成績を外挿可能であると判断した．したがって，本剤を用いる PET の脳内アミロイドβ検出に関する有効性及び安全性を評価した 11 の臨床試験（第 I 相試験 2 試験，第 II 相試験 2 試験及び第 III 相試験 7 試験）の安全性データから臨床的安全性を評価した．

全ての試験は，非盲検，非無作為化試験であった．安全性は，被験薬投与開始から投与後 24 時間までに得られた有害事象，バイタルサイン，心電図，身体検査所見及び臨床検査値のデータに基づいて評価した．

安全性データは，11 試験の安全性解析対象集団を統合した結果のほか，性別，人種，民族，年齢及び製造プラットフォーム別に示す．また，正常圧水頭症（以下，NPH）が疑われる患者について，部分集団として評価した．

本剤の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す．

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

| 試験 | 相 | 実施施設 | 投与 [a] | 被験者数 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | EOL 患者 | pAD 患者 | aMCI 患者 | NPH 患者 | 健康成人 | 合計 |
| ALZ103 | 1 | ベルギーの 1 施設 | ・100，150 又は 185MBq を 1 回 | | 8 | | | 14 | 22 |
| GE067-014 | 1 | 日本の 2 施設 | ・100，150 又は 185MBq を 1 回 | | 8 | | | 14 | 22 |
| ALZ201 | 2 | 欧州の 8 施設 | ・185MBq を 1 回<br>・120MBq を 2 回<br>・185MBq を 1 回及び $^{11}$C-PiB 333MBq を 1 回 | | 27 | 20 | | 25 | 72 |
| GE067-017 | 2 | 日本及び韓国の 6 施設 | ・185MBq を 1 回<br>・120MBq を 2 回 | | 25 | 20 | | 25 | 70 |
| GE067-005 | 3 | 米国及び欧州の 28 施設 | ・185MBq を 1 回 | | | 232 | | | 232 |
| GE067-007 | 3 | 米国及び欧州の 19 施設 | ・185～370MBq を 1 回 | 180 | | | | | 180 |
| GE067-008 | 3 | 米国の 1 施設 | ・185MBq を 1 回 | | | | 7 | | 7 |
| GE067-009 | 3 | 米国の 1 施設 | ・185MBq を 1 回 | | | | 12 | | 12 |
| GE067-010 | 3 | フィンランドの 1 施設 | ・185MBq を 1 回 | | | | 15 | | 15 |
| GE067-011 | 3 | フィンランドの 4 施設 | ・185MBq を 1 回 | | | | 18 | | 18 |
| GE067-015 | 3 | 米国及び欧州の 10 施設 | ・185MBq を 1 回 | | | | | 181 | 181 |
| 安全性解析対象集団の合計被験者数 | | | | 180 | 68 | 272 | 52 | 259 | 831 |

EOL＝終末期（余命 1 年未満），pAD＝臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病，aMCI＝健忘型軽度認知障害，$^{11}$C-PiB＝炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B

a.　特記していない場合は，フルテメタモル注射液の投与放射能量及び投与回数を示す．

GE067-ISS　表 2（一部改変）

#### 2.7.4.1.1.1 第 I 相試験

##### 2.7.4.1.1.1.1 ALZ103 試験

ALZ103 試験は，単一施設，単回投与，非盲検，非無作為化試験であり，フルテメタモル（$^{18}$F）注射液を被験薬とした最初の臨床試験であった．健康成人及び臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病（以下，pAD）の患者を対象に，本剤の安全性，体内分布及び内部被曝線量の評価，並びに撮像手順の最適化を目的に実施した．当該試験では，50 歳以上の外国人被験者 22 例（健康成人 14 例，及び pAD 患者 8 例）に被験薬を投与した．

##### 2.7.4.1.1.1.2 GE067-014 試験

GE067-014 試験は，多施設共同，単回投与，非盲検，非無作為化試験であった．日本人の健康成人及び pAD 患者を対象に，本剤の安全性，体内分布及び内部被曝線量の評価，並びに撮像手順の最適化を目的に実施した．当該試験では，50 歳以上の被験者 22 例（健康成人 14 例及び pAD 患者 8 例）に被験薬を投与した．

#### 2.7.4.1.1.2 第 II 相試験

##### 2.7.4.1.1.2.1 ALZ201 試験

ALZ201 試験は，多施設共同，非盲検，PoC（proof-of-concept）試験であった．pAD 患者及び健忘型軽度認知障害（以下，aMCI）患者でのアミロイドβ沈着の増加部位を検出すること，並びに患者（pAD 患者及び aMCI 患者）と健康成人とを鑑別することに関する，本剤を用いる PET の有効性及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 72 例（健康成人 25 例，pAD 患者 27 例及び aMCI 患者 20 例）に被験薬を投与した．

##### 2.7.4.1.1.2.2 GE067-017 試験

GE067-017 試験は，多施設共同，非盲検試験であった．日本人の被験者を対象に，本剤の脳における取込み，及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，被験者 70 例（健康成人 25 例，pAD 患者 25 例及び aMCI 患者 20 例）に被験薬を投与した．

#### 2.7.4.1.1.3 第 III 相試験

##### 2.7.4.1.1.3.1 GE067-005 試験

GE067-005 試験は，多施設共同，非盲検試験であった．aMCI 患者を対象に，aMCI から pAD への進行の予測に関する，本剤を用いる PET の有効性及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 232 例に被験薬を投与した．

##### 2.7.4.1.1.3.2 GE067-007 試験

GE067-007 試験は，多施設共同，非盲検，ピボタル試験であった．終末期の患者を対象に，剖検による病理組織学的診断を真のスタンダード（以下，SOT）とし，本剤を用いる PET の有効性（感度）及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 180 例に被験薬を投与した．

なお，当該試験では試験開始後に 2 回の計画変更を行っているが，安全性に関する情報収集と解析についての変更はなく，一連の計画変更は安全性評価に影響を及ぼしていないと判断した．

#### 2.7.4.1.1.3.3 GE067-008 試験

GE067-008 試験は，単一施設，非盲検試験であった．NPH が疑われる患者を対象に，生検による病理組織学的診断を SOT とし，本剤を用いる PET の有効性及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 7 例に被験薬を投与した．

#### 2.7.4.1.1.3.4 GE067-009 試験

GE067-009 試験は，単一施設，非盲検試験であった．NPH が疑われる患者を対象に，生検による病理組織学的診断を SOT とし，本剤を用いる PET の有効性及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 12 例に被験薬を投与した．

#### 2.7.4.1.1.3.5 GE067-010 試験

GE067-010 試験は，単一施設，非盲検試験であった．NPH が疑われる患者を対象に，生検による病理組織学的診断を SOT とし，本剤を用いる PET の有効性及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 15 例に被験薬を投与した．

#### 2.7.4.1.1.3.6 GE067-011 試験

GE067-011 試験は，多施設共同，非盲検試験であった．NPH が疑われる患者を対象に，生検による病理組織学的診断を SOT とし，本剤を用いる PET の有効性及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 18 例に被験薬を投与した．

#### 2.7.4.1.1.3.7 GE067-015 試験

GE067-015 試験は，多施設共同，非盲検試験であった．若年健康成人を対象に，病歴及び年齢に基づき，アミロイド β の異常沈着がない（陰性）という仮定を SOT とし，本剤を用いる PET の有効性（特異度）及び安全性の評価を目的として実施した．当該試験では，外国人被験者 181 例に被験薬を投与した．

なお，当該試験では試験開始後に 2 回の計画変更を行っているが，安全性に関する情報収集と解析についての変更はなく，一連の計画変更は安全性評価に影響を及ぼしていないと判断した．

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

11 の臨床試験で，合計 831 例の被験者に被験薬を投与した．本剤は通常，185MBq を静脈内に単回投与して用いる．本剤の臨床試験では，過半数の被験者に約 185MBq を投与した．5 試験（ALZ103 試験, GE067-014 試験, ALZ201 試験, GE067-017 試験及び GE067-007 試験）では, 185MBq 以外の投与量も用いた．また，2 試験（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）では，2 回投与の群も設定した．831 例中 819 例（99%）が被験薬の単回投与を受け，残りの 12 例（1%）が被験薬の 2 回投与を受けた．

第 I 相試験の ALZ103 試験及び GE067-014 試験では，投与放射能量を 100MBq から開始し，安全性を確認した後，185MBq に増量した．ALZ103 試験では，最初の健康成人 2 例で 100MBq とし，続く健康成人 4 例で 150MBq とした．その後の健康成人 8 例及び pAD 患者 8 例で 185MBq とした. 同様に，日本人被験者を対象とした GE067-014 試験では, 最初の健康成人 3 例で 100MBq

とし，続く健康成人 3 例で 150MBq とした．その後の健康成人 8 例及び pAD 患者 8 例で 185MBq とした．

第 II 相試験の ALZ201 試験及び GE067-017 試験では，一部の被験者（ALZ201 試験の pAD 患者 7 例，及び GE067-017 試験の pAD 患者 5 例）で定量的指標の再現性を確認するために，120MBq の 2 回投与を行なった．その他の被験者に対しては，投与放射能量を 185MBq とした．ALZ201 試験の pAD 患者 20 例及び aMCI 患者 20 例については，被験薬投与後に，333MBq の炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B（以下，$^{11}$C-PiB）を単回静脈内投与した．

第 III 相試験の GE067-005 試験，GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験，GE067-011 試験及び GE067-015 試験では，投与放射能量を 185MBq とした．GE067-007 試験では，適宜撮像時間を短縮するために，投与放射能量を 185～370MBq とした．

被験者 831 例の実投与放射能量は，93.4～403.3MBq で，平均値は 216.39MBq（標準偏差：73.76MBq），中央値は 184.90MBq であった．594 例の被験者（71%）で 185MBq±10%（166.5～203.5MBq），154 例（19%）で 370MBq±10%（333～407MBq），33 例（4%）で 203.5～333MBq，50 例（6%）で 166.5MBq 未満の用量であった．なお，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．

外国人被験者（ALZ103 試験）での単位投与放射能量当たりの平均実効線量は，0.032mSv/MBq（範囲：0.026～0.045mSv/MBq）で，185MBq 投与時の平均実効線量は 5.9mSv と推定された．日本人被験者（GE067-014 試験）での単位投与放射能当たりの平均実効線量は，0.0255mSv/MBq（範囲：0.0226～0.0301mSv/MBq）で，185MBq 投与時の平均実効線量は 4.7mSv と推定され，外国人被験者と同程度であった．

全試験を通した被験薬への曝露状況を表 2.7.4-2 に示す．また，試験別の投与放射能量を表 2.7.4-3 に示す．

表 2.7.4-2　全試験での被験薬への曝露状況

| | | 全被験者 [a] | NPH 患者のみ [b] |
|---|---|---|---|
| 投与放射能量 [c] MBq | n | 831 | 52 |
| | 平均値（標準偏差） | 216.4（73.7） | 181.7（19.0） |
| | 中央値 | 184.9 | 179.5 |
| | 範囲 | 93.4-403.3 | 111.0-251.6 |
| | 95%信頼区間 | 211.4-221.4 | 176.4-187.0 |
| 投与量 mL | n | 831 | 52 |
| | 平均値（標準偏差） | 4.1（2.5） | 3.5（1.9） |
| | 中央値 | 3.4 | 3.0 |
| | 範囲 | 0.4-15.0 | 1.1-9.0 |
| | 95%信頼区間 | 3.9-4.3 | 3.0-4.1 |
| 生理食塩液量 mL | n | 824 | 52 |
| | 平均値（標準偏差） | 10（4） | 14（3） |
| | 中央値 | 10 | 15 |
| | 範囲 | 0-30 | 10-30 |
| | 95%信頼区間 | 10.0-10.5 | 12.8-14.7 |

n＝該当項目における欠測値のない被験者数

a. 全 11 試験の安全性解析対象集団．ALZ201 試験及び GE067-017 試験の 2 回投与被験者については，1 回目投与の結果のみを含めた．

b. GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験．

c. mCi 単位で報告されたものについては，MBq 単位に換算した（1mCi＝37MBq）．

GE067-ISS　表 29

表 2.7.4-3　試験別の投与放射能の要約

| 相 | 試験 | 投与放射能量（MBq）別の被験者数 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ＜90 | ≧90～＜110 | ≧110～＜135 | ≧135～＜166.5 | ≧166.5～＜203.5 | ≧203.5～＜333 | ≧333～＜407 | ≧407 | 合計 |
| 1 | ALZ103 | 0 | 3 | 0 | 3 | 16 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| 1 | GE067-014 | 0 | 3 | 0 | 3 | 16 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| 2 | ALZ201 | 0 | 1 | 8 | 3 | 60 | 0 | 0 | 0 | 72 |
| 2 | GE067-017 | 0 | 0 | 5 | 0 | 64 | 1 | 0 | 0 | 70 |
| 3 | GE067-005 | 0 | 0 | 3 | 4 | 221 | 4 | 0 | 0 | 232 |
| 3 | GE067-007 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 22 | 154 | 0 | 180 |
| 3 | GE067-008 | 0 | 0 | 2 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| 3 | GE067-009 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 2 | 0 | 0 | 12 |
| 3 | GE067-010 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 3 | GE067-011 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| 3 | GE067-015 | 0 | 1 | 3 | 8 | 165 | 4 | 0 | 0 | 181 |
| 合計 | | 0 | 8 | 21 | 21 | 594 | 33 | 154 | 0 | 831 |

GE067-ISS　表 30

#### 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

被験者の人口統計学的特性及びその他の特性について，全 11 試験で安全性を評価した被験者 831 例を対象に解析した．

##### 2.7.4.1.3.1　被験者背景特性

被験者全体の平均年齢は，62.5 歳（標準偏差：20.61 歳）で，範囲は 18～98 歳であった．831 例中 401 例（48%）が男性で，430 例（52%）が女性であった．693 例（83%）が白人で，33 例

（4%）が黒人，97 例（12%）がアジア人であった．なお，日本人は 92 例（11%）であった．

NPH の被験者集団は，白人（50 例，96%）と黒人（2 例，4%）のみで構成されていたが，人種以外の特性値について，NPH の被験者集団と全体集団とで極端に異なる点はなかった．

身長，体重及び体格指数を含む被験者の背景特性を，全体と NPH の部分集団に分けて表 2.7.4-4 に示す．

表 2.7.4-4　被験者背景特性

| 特性 | 項目 | 全体 [a]<br>（N＝831） | NPH 患者 [b]<br>（N＝52） |
|---|---|---|---|
| 年齢 [c]<br>歳 | n | 831 | 52 |
| | 平均値（標準偏差） | 62.5（20.61） | 69.7（6.72） |
| | 中央値 | 69 | 70 |
| | 範囲 | 18-98 | 53-87 |
| | 95%信頼区間 | 61.1-63.9 | 67.8-71.5 |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 401（48） | 33（63） |
| | 女性 | 430（52） | 19（37） |
| 人種<br>n（%） | アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 1（＜0.5） | 0（0） |
| | アジア人 | 97（12） | 0（0） |
| | 黒人 | 33（4） | 2（4） |
| | ハワイ原住民／太平洋諸島原住民 | 1（＜0.5） | 0（0） |
| | 白人 | 693（83） | 50（96） |
| | その他 | 6（1） | 0（0） |
| 民族<br>n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 557（67） | 52（100） |
| | ヒスパニック／中南米系 | 160（19） | 0（0） |
| | 欠測 | 114（14） | 0（0） |
| 身長<br>cm | n | 796 | 52 |
| | 平均値（標準偏差） | 166.6（10.47） | 169.8（9.75） |
| | 中央値 | 166.5 | 168.5 |
| | 範囲 | 137.2-197.3 | 150.0-190.5 |
| | 95%信頼区間 | 165.9-167.3 | 167.1-172.5 |
| 体重<br>kg | n | 812 | 52 |
| | 平均値（標準偏差） | 71.74（17.50） | 81.9（15.74） |
| | 中央値 | 70.5 | 81.8 |
| | 範囲 | 26.8-156.0 | 54.0-128.0 |
| | 95%信頼区間 | 70.5-72.9 | 77.6-86.3 |
| 体格指数<br>$kg/m^2$ | n | 794 | 52 |
| | 平均値（標準偏差） | 25.74（5.26） | 28.3（4.46） |
| | 中央値 | 24.90 | 28.4 |
| | 範囲 | 11.9-58.0 | 20.7-41.8 |
| | 95%信頼区間 | 25.4-26.1 | 27.1-29.6 |

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数又は当該項目で欠測値のない被験者数

a.　全 11 試験の安全性解析対象集団の合計．

b.　GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験．

c.　生年月日及び組入れ年月日から算出した．

GE067-ISS　表 13 及び 14

### 2.7.4.1.3.2　疾患特性

被験者集団の疾患特性は次のとおりであった．

- 本剤を用いる PET の特異度を評価した海外第 III 相試験（GE067-015 試験），及び国内第 II 相試験（GE067-017 試験）に組み入れた若年健康成人については，病歴及び年齢から，脳内にアミロイドβの異常沈着がないと推定した．一方，ALZ201 試験及び GE067-017 試験に組み入れた高齢健康成人については，脳内にアミロイドβの異常沈着がないとは推定しなかった．
- 国内外の第 I 相試験（ALZ103 試験及び GE067-014 試験）及び第 II 相試験（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）では，健康成人のほか，アミロイドβの異常沈着が疑われる被験者（pAD 患者）を組み入れた．
- 剖検を実施した海外第 III 相試験（GE067-007 試験）では，各種認知症が認められる，又は認められない，終末期の患者を組み入れた．
- 生検を実施した，又は生検試料を用いた海外第 III 相試験（GE067-008 試験, GE067-009 試験, GE067-010 試験及び GE067-011 試験）では，NPH 患者又は NPH が疑われる患者を組み入れた．
- aMCI から pAD への進行に関する国内外の第 II 相試験（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）及び海外第 III 相試験（GE067-005 試験）では，aMCI 患者を組み入れた．

表 2.7.4-1 に示したとおり，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 患者又は NPH が疑われる患者，259 例（31%）が健康成人，180 例（22%）が終末期患者であった．なお，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（表 2.7.4-5）．

また，92 例の日本人被験者のうち，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．

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．

表 2.7.4-5　GE067-007 試験において認知症の分類が報告された 97 例の認知症分類

| 認知症の分類又は原因 | 該当被験者数（N＝97） | 組み入れた被験者 180 例に対する割合，% | 認知症が報告された 135 例に対する割合，% | 認知症の分類が報告された 97 例に対する割合，% |
|---|---|---|---|---|
| AD | 87 | 48 | 64 | 90 |
| FTD | 2 | 1 | 1.5 | 2 |
| NPH | 2 | 1 | 1.5 | 2 |
| DLB | 4 | 2 | 3 | 4 |
| PDD | 1 | 0.5 | 0.7 | 1 |
| VaD | 1 | 0.5 | 0.7 | 1 |

N＝認知症の分類が報告された被験者数，FTD＝前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia），DLB＝レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies），PDD＝認知症を伴うパーキンソン病（Parkinson's disease with dementia），VaD＝血管性認知症（vascular dementia）

ISS　表 18（一部改変）

#### 2.7.4.1.3.3 前治療薬及び併用薬

スクリーニングの 30 日前から被験薬による PET までに被験者が服用した全ての薬剤を，世界保健機関（以下，WHO）の DRUG dictionary に従った一般名又は商品名のいずれかで，その適応及び投与時刻と共に症例報告書に記録した．併用薬については，ほとんどの試験の安全性フォローアップ期間が 24 時間であったため，被験薬投与後短期間の情報のみを収集した．なお，3 年間の追跡調査を行った海外第 III 相試験（GE067-005 試験）では，aMCI から pAD への進行の判定の一助となることから，3 年間の追跡調査期間中，6 箇月ごとの来院時に併用薬の使用について情報収集したが，安全性評価に影響することがないと考えられることから，以下の併用薬一覧には含めなかった．

前治療薬について，831 例中 128 例（15%）の被験者が，少なくとも 1 剤の前治療薬を服用していた．WHO の解剖治療化学分類（以下，ATC）の第 1 レベルで分類した際に，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．

併用薬について，831 例中 556 例（67%）の被験者が，少なくとも 1 剤の併用薬を服用していた．WHO の ATC の第 1 レベルで分類した際に，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．

前治療薬又は併用薬として鎮静剤を使用した被験者は少なかった．前治療薬として使用された鎮静剤は，ロラゼパムが最も多かった（4 例，0.5%未満）．また，併用薬として使用された鎮静剤で多かったものは，ロラゼパム（50 例，6%），アルプラゾラム（24 例，3%），テマゼパム（20 例，2%）及びゾルピデム酒石酸塩（13 例，2%）であった．その他の鎮静剤を服用した被験者は，1%以下であった．

WHO の ATC 分類第 1 レベルで分類した，前治療薬及び併用薬の服用状況を表 2.7.4-6 に示す．また，鎮静剤の服用状況を表 2.7.4-7 に示す．

表 2.7.4-6　前治療薬及び併用薬の服用状況

| 分類 [a, b] | 安全性解析対象集団（N＝831）[c] | |
|---|---|---|
| | 前治療薬，n（%） | 併用薬，n（%） |
| 服用あり | 128（15） | 556（67） |
| 消化管と代謝作用 | 31（4） | 339（41） |
| 全身用抗感染薬 | 21（3） | 11（1） |
| 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬 | － | 5（1） |
| 抗寄生虫薬，殺虫剤と防虫剤 | － | 2（＜0.5） |
| 血液と造血器官 | 13（2） | 207（25） |
| 循環器系 | 15（2） | 325（39） |
| 皮膚科用薬 | 5（1） | 24（3） |
| 泌尿生殖器系と性ホルモン | 9（1） | 113（14） |
| 筋骨格系 | 28（3） | 117（14） |
| 神経系 | 56（7） | 375（45） |
| 呼吸器系 | 16（2） | 90（11） |
| 感覚器 | 2（＜0.5） | 39（5） |
| 全身ホルモン製剤，性ホルモンとインスリンを除く | 2（＜0.5） | 68（8） |
| その他 | 8（1） | 64（8） |

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数，－＝該当なし

a. 分類ごとに被験者を 1 回集計した．

b. 世界保健機関 Drug Dictionary：Ver. 201009（dynamic）

c. 全 11 試験の安全性解析対象集団の合計．

GE067-ISS　表 25 及び 26

表 2.7.4-7　鎮静剤の服用状況

| 薬剤名（一般名） | 安全性解析対象集団（N＝831）[a] | |
|---|---|---|
| | 前治療薬，n（%） | 併用薬，n（%） |
| アルプラゾラム | 1（＜0.5） | 24（3） |
| アプロナール | 1（＜0.5） | － |
| ブロマゼパム | － | 1（＜0.5） |
| ブロチゾラム | 2（＜0.5） | 4（＜0.5） |
| ブスピロン | － | 1（＜0.5） |
| 塩酸ブスピロン | － | 1（＜0.5） |
| クロルジアゼポキシド | － | 1（＜0.5） |
| ジアゼパム | － | 5（1） |
| エチゾラム | － | 3（＜0.5） |
| ロラゼパム | 4（＜0.5） | 50（6） |
| ロルメタゼパム | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| オキサゼパム | － | 3（＜0.5） |
| テマゼパム | － | 20（2） |
| テトラゼパム | 1（＜0.5） | － |
| ザレプロン | － | 1（＜0.5） |
| ゾルピデム | － | 5（1） |
| ゾルピデム酒石酸塩 | 1（＜0.5） | 13（2） |
| ゾピクロン | － | 10（1） |

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数，－＝該当なし

a. 全 11 試験の安全性解析対象集団の合計．

GE067-ISS　表 27 及び 28

#### 2.7.4.2 有害事象

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．臨床検査，バイタルサイン，心電図及び身体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．

##### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

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．

試験中止に至った有害事象は認められなかった．しかし，3 例（＜0.5%）で被験薬の投与中止に至った有害事象が報告された．いずれの症例も被験薬の投与を受け，試験を完了している．そのうちの 1 例（ALZ201 試験，被験者番号：002-0002）は，被験薬との関連がない，軽度の溢出により被験薬の投与を一時中止した．残りの 2 例は被験薬との関連が否定できない有害事象により，投与を中止した．報告された有害事象は，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．

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．

全 11 試験における有害事象の要約を表 2.7.4-8 に，当該有害事象の器官別大分類別及び重症度別の要約を表 2.7.4-9 に示す．また，因果関係が否定されなかった有害事象の要約を，表 2.7.4-10 に示す．

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 2.7.4-8　有害事象の要約

| 内容 [a] | 安全性解析対象集団 [b]（N＝831）<br>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. 1 例（ALZ201 試験，被験者番号：002-0002）は被験薬の投与を中断し，2 例（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，いずれも試験中止には至らなかった.

GE067-ISS　表 32

表 2.7.4-9　器官別大分類別の有害事象の要約

| | 安全性解析対象集団[a]（N＝831）<br>n（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 重症度[b] | | | 合計 |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | |
| **有害事象を発現した被験者** | 68（8） | 10（1） | 5（1） | 83（10） |
| **血液およびリンパ系障害** | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| 貧血 | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| **心臓障害** | 4（1） | 1（＜0.5） | 0（0） | 5（1） |
| 不整脈 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 心房細動 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 動悸 | 3（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 3（＜0.5） |
| **耳および迷路障害** | 2（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 乗物酔い | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 回転性めまい | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **眼障害** | 3（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 3（＜0.5） |
| 眼部腫脹 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 眼充血 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 光視症 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **胃腸障害** | 12（1） | 4（＜0.5） | 0（0） | 16（2） |
| 腹部不快感 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 上腹部痛 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 下痢 | 2（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 消化不良 | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 心窩部不快感 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 悪心 | 7（1） | 1（＜0.5） | 0（0） | 8（1） |
| 口腔内不快感 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 嘔吐 | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 19（2） | 2（＜0.5） | 0（0） | 21（3） |
| 無力症 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 胸部不快感 | 6（1） | 1（＜0.5） | 0（0） | 7（1） |
| 溢出 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 疲労 | 4（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 4（＜0.5） |
| 異常感 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 冷感 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 熱感 | 2（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 注入部位血管外漏出 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 注入部位疼痛 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 注射部位漏出 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 浮腫 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 発熱 | 2（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 2（＜0.5） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，最も高い重症度の報告を 1 件のみ集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 重症度の記述がない有害事象は高度とした．

表 2.7.4-9　器官別大分類別の有害事象の要約（続き）

| | 安全性解析対象集団[a]（N＝831）<br>n（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 重症度[b] | | | 合計 |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | |
| **免疫系障害** | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| アナフィラキシー様反応 | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| **感染症および寄生虫症** | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| クロストリジウム感染 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **臨床検査** | 12（1） | 3（＜0.5） | 0（0） | 15（2） |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 杆状核好中球数増加 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 血中ブドウ糖減少 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 血圧上昇 | 9（1） | 2（＜0.5） | 0（0） | 11（1） |
| 国際標準比増加 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 肝機能検査異常 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 好中球数増加 | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 血小板数増加 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| プロトロンビン時間延長 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 呼吸数増加 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 白血球数増加 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 6（1） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） | 8（1） |
| 関節痛 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 背部痛 | 4（1） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） | 6（1） |
| 筋緊張 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 筋骨格痛 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **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（0） | 0（0） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| 前立腺癌 | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| **神経系障害** | 16（2） | 5（1） | 2（＜0.5） | 23（3） |
| 浮動性めまい | 6（1） | 2（＜0.5） | 0（0） | 8（1） |
| 味覚異常 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 頭痛 | 9（1） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） | 11（1） |
| 感覚鈍麻 | 2（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 筋緊張低下 | 0（0） | 2（＜0.5） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 老年認知症 | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |
| 振戦 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **精神障害** | 3（＜0.5） | 2（＜0.5） | 0（0） | 5（1） |
| 不安 | 2（＜0.5） | 1（＜0.5） | 0（0） | 3（＜0.5） |
| 不眠症 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 精神状態変化 | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，最も高い重症度の報告を 1 件のみ集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 重症度の記述がない有害事象は高度とした．

表 2.7.4-9　器官別大分類別の有害事象の要約（続き）

| | 安全性解析対象集団[a]（N＝831）<br>n（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 重症度[b] | | | 合計 |
| | 軽度 | 中等度 | 軽度 | |
| **生殖系および乳房障害** | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 勃起不全 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 6（1） | 1（＜0.5） | 0（0） | 7（1） |
| 呼吸困難 | 2（＜0.5） | 1（＜0.5） | 0（0） | 3（＜0.5） |
| 過換気 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 低音性連続性ラ音 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 咽喉刺激感 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 上気道の炎症 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **皮膚および皮下組織障害** | 7（1） | 0（0） | 0（0） | 7（1） |
| 顔面感覚鈍麻 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| そう痒症 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 発疹 | 2（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 2（＜0.5） |
| 斑状皮疹 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 皮膚のつっぱり感 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 顔面腫脹 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| **血管障害** | 18（2） | 4（＜0.5） | 0（0） | 22（3） |
| 潮紅 | 15（2） | 2（＜0.5） | 0（0） | 17（2） |
| 血腫 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| ほてり | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |
| 高血圧 | 2（＜0.5） | 2（＜0.5） | 0（0） | 4（＜0.5） |
| 蒼白 | 1（＜0.5） | 0（0） | 0（0） | 1（＜0.5） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，最も高い重症度の報告を 1 件のみ集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 重症度の記述がない有害事象は高度とした．

GE067-ISS　表 34 及び表 38

表 2.7.4-10　被験薬との関連が否定できない有害事象

| | 安全性解析対象集団[a]（N＝831）<br>n（%） |
|---|---|
| **被験薬との関連が否定できない有害事象が認められた被験者** | 46（6） |
| **心臓障害** | 4（＜0.5） |
| 不整脈 | 1（＜0.5） |
| 動悸 | 3（＜0.5） |
| **耳および迷路障害** | 1（＜0.5） |
| 回転性めまい | 1（＜0.5） |
| **眼障害** | 1（＜0.5） |
| 眼部腫脹 | 1（＜0.5） |
| **胃腸障害** | 12（1） |
| 腹部不快感 | 1（＜0.5） |
| 消化不良 | 2（＜0.5） |
| 心窩部不快感 | 1（＜0.5） |
| 悪心 | 8（1） |
| 口腔内不快感 | 1（＜0.5） |
| 嘔吐 | 1（＜0.5） |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 14（2） |
| 無力症 | 1（＜0.5） |
| 胸部不快感 | 7（1） |
| 疲労 | 1（＜0.5） |
| 異常感 | 1（＜0.5） |
| 冷感 | 1（＜0.5） |
| 熱感 | 2（＜0.5） |
| 注入部位疼痛 | 1（＜0.5） |
| 浮腫 | 1（＜0.5） |
| 発熱 | 1（＜0.5） |
| **免疫系障害** | 1（＜0.5） |
| アナフィラキシー様反応 | 1（＜0.5） |
| **臨床検査** | 9（1） |
| 血中ブドウ糖減少 | 1（＜0.5） |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1（＜0.5） |
| 血圧上昇 | 7（1） |
| 好中球数増加 | 1（＜0.5） |
| 呼吸数増加 | 1（＜0.5） |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 5（1） |
| 背部痛 | 4（＜0.5） |
| 筋緊張 | 1（＜0.5） |
| 筋骨格痛 | 1（＜0.5） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，最も高い重症度の報告を 1 件のみ集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

表 2.7.4-10 被験薬との関連が否定できない有害事象（続き）

| | 安全性解析対象集団[a]（N＝831）<br>n（%） |
|---|---|
| **神経系障害** | 15（2） |
| 浮動性めまい | 6（1） |
| 味覚異常 | 1（＜0.5） |
| 頭痛 | 6（1） |
| 感覚鈍麻 | 2（＜0.5） |
| 筋緊張低下 | 2（＜0.5） |
| 振戦 | 1（＜0.5） |
| **精神障害** | 3（＜0.5） |
| 不安 | 3（＜0.5） |
| **生殖系および乳房障害** | 1（＜0.5） |
| 勃起不全 | 1（＜0.5） |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 5（1） |
| 呼吸困難 | 3（＜0.5） |
| 過換気 | 1（＜0.5） |
| 咽喉刺激感 | 1（＜0.5） |
| **皮膚および皮下組織障害** | 5（1） |
| 顔面感覚鈍麻 | 1（＜0.5） |
| そう痒症 | 1（＜0.5） |
| 発疹 | 1（＜0.5） |
| 皮膚のつっぱり感 | 1（＜0.5） |
| 顔面腫脹 | 1（＜0.5） |
| **血管障害** | 18（2） |
| 潮紅 | 17（2） |
| 高血圧 | 2（＜0.5） |
| 蒼白 | 1（＜0.5） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，最も高い重症度の報告を 1 件のみ集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

GE067-ISS 表 37

#### 2.7.4.2.1.1 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%），悪心（8 例，1%），血圧上昇（7 例，1%），胸部不快感（7 例，1%），頭痛（6 例，1%）及び浮動性めまい（6 例，1%）であった．

以下に，全試験を通じて 8 例（1%）以上で報告された，潮紅，血圧上昇，頭痛，浮動性めまい及び悪心について，被験者背景，被験薬製造プラットフォーム，発現時期，鎮静剤使用の有無，ベースライン時の血清クレアチニン値別に関連を検討する．以下の検討では血圧の高値に関連した有害事象として，高血圧が報告された 4 例を血圧上昇に含めて 15 例を対象とした．高血圧は 4 例中 2 例で被験薬との関連が否定されず，2 例が軽度，2 例が中等度であった．ただし，いずれの有害事象も発現件数が少ないことから，解釈には注意が必要であると考えられた．

#### 2.7.4.2.1.1.1 年齢

40 歳未満／40 歳以上（183 例／648 例），65 歳未満／65 歳以上（341 例／490 例），及び 75 歳未満／75 歳以上（561 例／270 例）に層別して検討した．

潮紅は，全ての層別において，若い方の被験者群で多くみられた．

血圧上昇（高血圧含む）は，40 歳で層別した場合に差がなく，65 歳で層別した場合に 65 歳以上で多く，75 歳で層別した場合には 75 歳未満で多くみられた．

頭痛は，40 歳以上の被験者で多くみられ，65 歳未満及び 65 歳以上の比較では同程度であり，75 歳未満の被験者で多くみられた．

浮動性めまいは，年齢による発現率の差はなかった．

悪心は，全ての層別において，若い方の被験者群で多くみられた．

8 例（1%）以上に認められた有害事象の年齢別の要約を表 2.7.4-11 に示す．

表 2.7.4-11　8 例（1%）以上に認められた有害事象の年齢別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a] | ＜40 歳<br>（N＝183）<br>n（%） | ≧40 歳<br>（N＝648）<br>n（%） | ＜65 歳<br>（N＝341）<br>n（%） | ≧65 歳<br>（N＝490）<br>n（%） | ＜75 歳<br>（N＝561）<br>n（%） | ≧75 歳<br>（N＝270）<br>n（%） | 全体<br>（N＝831）<br>n（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全有害事象 | 26（14） | 57（9） | 34（10） | 49（10） | 66（12） | 17（6） | 83（10） |
| 頭痛 | 1（1） | 10（2） | 4（1） | 7（1） | 11（2） | 0（0） | 11（1） |
| 浮動性めまい | 1（1） | 7（1） | 4（1） | 4（1） | 5（1） | 3（1） | 8（1） |
| 潮紅 | 10（5） | 7（1） | 11（3） | 6（1） | 13（2） | 4（1） | 17（2） |
| 悪心 | 5（3） | 3（＜0.5） | 6（2） | 2（＜0.5） | 7（1） | 1（＜0.5） | 8（1） |
| 血圧上昇 [b] | 4（2） | 11（2） | 5（1） | 10（2） | 11（2） | 4（1） | 15（2） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，1 件として集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS　表 40

#### 2.7.4.2.1.1.2　性別

潮紅（男性 1%／女性 3%），悪心（男性＜0.5%／女性 2%），及び血圧上昇（高血圧含む，男性 1%／女性 2%）において，性別による発現率の差を認めた．頭痛及び浮動性めまいは，性別による発現率の差を認めなかった．

8 例（1%）以上に認められた有害事象の男女別の要約を表 2.7.4-12 に示す．

表 2.7.4-12　8 例（1%）以上に認められた有害事象の男女別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a] | 男性（N＝401）<br>n（%） | 女性（N＝430）<br>n（%） | 全体（N＝831）<br>n（%） |
|---|---|---|---|
| 全有害事象 | 35（9） | 48（11） | 83（10） |
| 頭痛 | 6（1） | 5（1） | 11（1） |
| 浮動性めまい | 5（1） | 3（1） | 8（1） |
| 潮紅 | 4（1） | 13（3） | 17（2） |
| 悪心 | 1（＜0.5） | 7（2） | 8（1） |
| 血圧上昇 [b] | 6（1） | 9（2） | 15（2） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，1 件として集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS　表 41

#### 2.7.4.2.1.1.3　人種

白人／非白人（693 例／138 例）に分けて検討した．

浮動性めまい（白人 1%／非白人 0%）において，人種による発現率の差を認めた．頭痛，潮紅，悪心及び血圧上昇（高血圧含む）では，人種による発現率の差を認めなかった．

8 例（1%）以上に認められた有害事象の人種別の要約を表 2.7.4-13 に示す．

表 2.7.4-13 8 例（1%）以上に認められた有害事象の人種別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a] | 白人（N＝693）<br>n（%） | 非白人（N＝138）<br>n（%） | 全体（N＝831）<br>n（%） |
|---|---|---|---|
| 全有害事象 | 69（10） | 14（10） | 83（10） |
| 頭痛 | 10（1） | 1（1） | 11（1） |
| 浮動性めまい | 8（1） | 0（0） | 8（1） |
| 潮紅 | 14（2） | 3（2） | 17（2） |
| 悪心 | 7（1） | 1（1） | 8（1） |
| 血圧上昇 [b] | 12（2） | 3（2） | 15（2） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，1 件として集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS 表 42

#### 2.7.4.2.1.1.4 民族

非ヒスパニック・中南米系／ヒスパニック・中南米系（557 例／160 例）に分けて検討した．

頭痛（非ヒスパニック・中南米系 2%／ヒスパニック・中南米系 1%），浮動性めまい（非ヒスパニック・中南米系 1%／ヒスパニック・中南米系 0%），及び血圧上昇（非ヒスパニック・中南米系 2%／ヒスパニック・中南米系 0%）において，民族による発現率の差を認めた．潮紅及び悪心では，民族による発現率の差を認めなかった．

8 例（1%）以上に認められた有害事象の民族別の要約を表 2.7.4-14 に示す．

表 2.7.4-14 8 例（1%）以上に認められた有害事象の民族別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a] | 非ヒスパニック・中南米系<br>（N＝557）<br>n（%） | ヒスパニック・中南米系<br>（N＝160）<br>n（%） | 全体<br>（N＝717）<br>n（%） |
|---|---|---|---|
| 全有害事象 | 62（11） | 11（7） | 73（10） |
| 頭痛 | 9（2） | 1（1） | 10（1） |
| 浮動性めまい | 8（1） | 0（0） | 8（1） |
| 潮紅 | 13（2） | 3（2） | 16（2） |
| 悪心 | 6（1） | 2（1） | 8（1） |
| 血圧上昇 [b] | 13（2） | 0（0） | 13（2） |

注：MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，1 件として集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 2 回投与の被験者（ALZ201 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS 表 43

#### 2.7.4.2.1.1.5 被験薬製造プラットフォーム

被験薬製造に用いた 3 つのプラットフォーム，FASTlab-[redacted]／FASTlab-SPE／Tracerlab（127 例／582 例／122 例）に分けて検討した．

血圧上昇（FASTlab-[redacted] 4%／FASTlab-SPE 2%／Tracerlab 1%）において，プラットフォームの違いによる発現率の差を認めた．頭痛，浮動性めまい，潮紅，悪心については，プラットフォームの違いによる発現率の差は 1%以下であった．

8 例（1%）以上に認められた有害事象の被験薬製造プラットフォーム別の要約を表 2.7.4-15 に示す．

なお，FASTlab 及び Tracerlab は本邦において，医療機器としての承認を取得している放射性医薬品合成設備である．FASTlab-[redacted] は，[redacted]により精製を行う製造方法であり，FASTlab-SPE は，固相抽出法により精製を行う製造方法である．本剤の製造は，FASTlab-SPE と同様の手法で行う．

表 2.7.4-15　8 例（1%）以上に認められた有害事象の被験薬製造プラットフォーム別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a] | FASTlab-[redacted]<br>（N＝127）<br>n（%） | FASTlab-SPE<br>（N＝582）<br>n（%） | Tracerlab<br>（N＝122）<br>n（%） | 全体<br>（N＝831）<br>n（%） |
|---|---|---|---|---|
| 全有害事象 | 9（7） | 64（11） | 10（8） | 83（10） |
| 頭痛 | 1（1） | 7（1） | 3（2） | 11（1） |
| 浮動性めまい | 1（1） | 7（1） | 0（0） | 8（1） |
| 潮紅 | 2（2） | 14（2） | 1（1） | 17（2） |
| 悪心 | 0（0） | 7（1） | 1（1） | 8（1） |
| 血圧上昇 [b] | 5（4） | 9（2） | 1（1） | 15（2） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，1 件として集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS　表 44

#### 2.7.4.2.1.1.6　発現時期

有害事象の発現時期を，被験薬の投与開始後 0～30 分，30～60 分，1～2 時間，2～6 時間，6～12 時間，12～24 時間，及び 1～30 日に分けて検討した．

全ての潮紅（100%），及び大半の悪心（75%）は，被験薬投与後 30 分以内に発現していた．浮動性めまい及び血圧上昇は，約半数が被験薬投与後 30 分以内に発現しており，以降，2～6 時間に発現のピークを認めた．頭痛は，2～6 時間及び 12～24 時間に発現のピークを認めた．

8 例（1%）以上に認められた有害事象の発現時期別の要約を表 2.7.4-16 に示す．

表 2.7.4-16　8 例（1%）以上に認められた有害事象の発現時期別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a]<br>(N) | 被験薬投与開始から有害事象発現までの時間 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0～30 分<br>n（%） | 30～60 分<br>n（%） | 1～2 時間<br>n（%） | 2～6 時間<br>n（%） | 6～12 時間<br>n（%） | 12～24 時間<br>n（%） | 1～30 日<br>n（%） |
| 頭痛（11） | 1（9） | 1（9） | 2（18） | 3（27） | 0（0） | 4（36） | 0（0） |
| 浮動性めまい（8） | 4（50） | 0（0） | 0（0） | 3（37.5） | 1（12.5） | 0（0） | 0（0） |
| 潮紅（17） | 17（100） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 悪心（8） | 6（75） | 0（0） | 0（0） | 2（25） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 血圧上昇 [b]（15） | 7（47） | 0（0） | 0（0） | 8（53） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，より発現時期の早いものを 1 件集計した．

N＝各有害事象を発現した被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS　表 45

#### 2.7.4.2.1.1.7　鎮静剤

前治療薬又は併用薬として，鎮静剤を服用したかどうかで分けて検討した．対象とした鎮静剤は，アルプラゾラム，アプロナール，ブロマゼパム，ブロチゾラム，ブスピロン，ブスピロン塩酸塩，クロルジアゼポキシド，クロラゼプ酸二カリウム，ジアゼパム，エチゾラム，ロラゼパム，ロルメタゼパム，オキサゼパム，テマゼパム，テトラゼパム，ザレプロン，ゾルピデム，ゾルピデム酒石酸塩及びゾピクロンであった

頭痛及び血圧上昇は，鎮静剤の服用の有無による違いがなかった．浮動性めまい（服用 0%／非服用 1%）及び潮紅（服用 1%／非服用 2%）は，鎮静剤を服用した被験者での発現率が低かった．悪心（服用 2%／非服用 1%）は，鎮静剤を服用した被験者での発現率が高かった．

8 例（1%）以上に認められた有害事象の鎮静剤服用別の要約を表 2.7.4-17 に示す．

表 2.7.4-17　8 例（1%）以上に認められた有害事象の鎮静剤服用別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a] | 鎮静剤服用あり（N＝126）<br>n（%） | 鎮静剤服用なし（N＝705）<br>n（%） | 全体（N＝831）<br>n（%） |
|---|---|---|---|
| 全有害事象 | 12（10） | 71（10） | 83（10） |
| 頭痛 | 1（1） | 10（1） | 11（1） |
| 浮動性めまい | 0（0） | 8（1） | 8（1） |
| 潮紅 | 1（1） | 16（2） | 17（2） |
| 悪心 | 2（2） | 6（1） | 8（1） |
| 血圧上昇 [b] | 3（2） | 12（2） | 15（2） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，1 件として集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS　表 47

#### 2.7.4.2.1.1.8　血清クレアチニン値

腎機能の指標として，ベースライン時の血清クレアチニン値を高値／正常／低値（19 例／738 例／38 例）に分けて，腎機能の影響を検討した．

悪心（高値 5%／正常 1%／低値 0%）のみが，ベースライン時の血清クレアチニン値の高い被験者で発現率が高かった．

8 例（1%）以上に認められた有害事象のベースラインの時血清クレアチニン値別の要約を表 2.7.4-18 に示す．

表 2.7.4-18　8 例（1%）以上に認められた有害事象のベースライン時の血清クレアチニン値別の要約（安全性解析対象集団）

| 有害事象 [a] | ベースライン時の血清クレアチニン値 | | | 全体（N＝795）<br>n（%） |
|---|---|---|---|---|
| | 高値（N＝19）<br>n（%） | 正常（N＝738）<br>n（%） | 低値（N＝38）<br>n（%） | |
| 全有害事象 | 4（21） | 70（9） | 3（8） | 77（10） |
| 頭痛 | 0（0） | 10（1） | 1（3） | 11（1） |
| 浮動性めまい | 0（0） | 8（1） | 0（0） | 8（1） |
| 潮紅 | 0（0） | 14（2） | 1（3） | 15（2） |
| 悪心 | 1（5） | 7（1） | 0（0） | 8（1） |
| 血圧上昇 [b] | 0（0） | 13（2） | 1（3） | 12（1） |

注：GE067-017 試験では MedDRA ver. 16.0，その他の試験では MedDRA ver. 13.1 を用いた．掲載にあたり，MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，同一被験者が同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上報告した場合は，1 件として集計した．

N＝対象総被験者数，n＝該当被験者数

a. 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．

b. 高血圧を含む

GE067-ISS　表 48

#### 2.7.4.2.1.2　死亡

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．死亡に至った 2 例について，以下に詳述する．

GE067-007 試験／被験者番号 109-0006

被験者背景：80 歳，白人男性．アルツハイマー病（以下，AD）及び肺塞栓症（多発性）を合併していた．また，登録時点（2011 年 5 月 9 日）において，末期の前立腺癌により，期待余命が 24 時間未満であった．併用薬は使用していなかった．検査時点において，悪液質状態にあり，自発運動はほとんどなく，深部痛にのみ反応が認められた．脳のコンピューター断層撮影（CT）検査では，AD の臨床診断に合致する高度の萎縮を認めた．

経過：投与前に頻脈，低血圧及び過呼吸を認めたが，発熱はしていなかった．13 時 41 分に 358.9MBq の被験薬投与を受けた．試験操作完了まで，状態に変化はなく，ポジトロン断層撮影（PET）

実施前後における明らかな変化は認められなかった．16 時 00 分頃，試験前と同じ状態で退室した．その後，19 時 00 分頃に死亡した．治験責任医師により，死因は前立腺癌で，被験薬との関連はないと判定された．

GE067-007 試験／被験者番号 122-0022

被験者背景：86 歳，白人男性．認知症（AD の可能性あり），精神病，激越，蜂巣炎，便秘及びそう痒症を合併していた．病歴には，最近，養護施設で転倒したことが含まれていた．フェンタニル，リスペリドン，セファレキシン（Keflex），ロラゼパム（Ativan），ポリエチレングリコール，オキシコドン塩酸塩及びジフェンヒドラミン（Benadryl）を併用していた．

経過：2011 年 5 月 25 日のスクリーニング時に脳の CT を実施した．スクリーニング時に心電図検査で異常所見を認めたが，臨床的に意味のあるものではなかった（心拍数：115 回／分）．反射は正常であったが，嗜眠状態にあり，指示に従えなかった．14 時 21 分に，325.6MBq の被験薬投与を受けた．15 時 57 分に撮像を開始した．撮像終了時の心電図，身体検査及び神経学検査の結果は，ベースライン時と変わらないものであった．翌日（2011 年 5 月 26 日）00 時 05 分，睡眠中に死亡した．転倒した経緯があるため，監察医の下で剖検が行われた．脳の CT では，脳出血や頭蓋骨折は認められなかった．暫定の病理検査報告でも脳出血は認められず，死因は AD（MedDRA の基本語で老年認知症）と判定された．治験責任医師により，死亡は被験薬と関連ないと判定された．

#### 2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

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 2.7.4-19 に示す．

表 2.7.4-19　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

#### 2.7.4.2.1.4　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．

#### 2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

NPH 患者と全被験者の有害事象の頻度について比較した．有害事象，及び被験薬との関連が否定されない有害事象の発現率は，NPH 患者の方が全被験者集団よりも高かった（NPH 患者／全被験者で 21%及び 12%／10%及び 6%）．しかし，少数例の NPH 患者のデータであるため，解釈には注意が必要である．なお，NPH 患者において，死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象，及び高度の有害事象は認められなかった．

NPH 患者において最も多く報告された有害事象は，血圧上昇（5 例，10%）であった．次に報告が多かった有害事象は，浮動性めまい（2 例，4%）であった．2 例以上で報告された有害事象は以上であった．これらの有害事象は，被験薬との関連が否定されなかった有害事象としても最も頻度が高かった．重症度については，血圧上昇の 1 例が中等度であったが，それ以外は軽度であった．

NPH 患者における有害事象の要約を表 2.7.4-20 に示す．

表 2.7.4-20　NPH 患者における有害事象の要約

| 内容 [a] | 安全性解析対象集団 [b]（N＝52）<br>n（%） |
|---|---|
| 有害事象 | 11（21） |
| 件数 | 14 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 | 6（12） |
| 重症度 [c] | |
| 軽度 | 10（19） |
| 中等度 | 1（2） |
| 高度 | 0（0） |
| 重篤な有害事象 | 0（0） |
| 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 | 0（0） |
| 投与中止に至った有害事象 | 0（0） |
| 死亡に至った有害事象 | 0（0） |
| 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.　GE067-008 試験，GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験の安全性解析対象集団の合計．

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

GE067-ISS　表 39

#### 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

被験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象であるアナフィラキシー様反応（アナフィラキシー反応と報告されたが，Ig E ではなく，ヒスタミン放出が関与していると考えられたため，治験依頼者はアナフィラキシー様反応と判断した）について，次のとおり考察した．なお，当該有害事象以外の重篤な有害事象は，被験薬との関連が否定された．

アナフィラキシー様反応（報告名：アナフィラキシー反応）

事象の詳細及び追跡：aMCI から pAD への進行の予測に関する被験薬の有効性及び安全性を評価した海外第 III 相試験（GE067-005 試験）において報告された．被験者は，62 歳の女性で，健康状態は良好であった．選択基準への適合が確認された後，2010 年 9 月 29 日 15 時 23 分に，181MBq の被験薬投与を受けた．投与後 1 分以内に違和感が生じ，顔面潮紅を認めた．その後，呼吸困難，胸部圧迫感及び一過性の高血圧（ベースライン時 144/75mmHg に対し，投与 3 分後の 15 時 26 分に 182/101mmHg）を認めた．当該被験者はエピネフリン 1mg の筋肉内投与を受け，5 分以内に血圧は正常化した（125/81mmHg）と報告されている．当該事象は被験薬投与後 53 分以内（16 時 30 分）に回復した．しかし，エピネフリンの投与時刻は不明であった．その他の時間点における血圧は，145/81mmHg（15 時 30 分），153/80mmHg（15 時 34 分），及び 149/74mmHg（15 時 48 分）であった．治験責任医師は当該有害事象をアナフィラキシー反応と判定し，被験薬との関連ありとして報告した．

当該被験者は，PET を受け，その後の安全性評価でも問題はなかった．身体検査，神経学的検査，バイタルサイン，心電図及び臨床検査は，いずれも正常で，スクリーニング時からの変動はなしと報告された．

当該被験者は，1993 年に悪心を伴う類似の血圧上昇の既往があった．当該血圧上昇は，フェンタニル，スコリン及びチオペンタールによる麻酔導入後 15 分に発現していた．

治験責任医師は，被験薬中のエタノール及びポリソルベート 80 がアナフィラキシー反応の原因と考察した．しかし，過去のエタノール摂取による問題がなかったことから，エタノールは有害事象と関連しないと判定された．別途実施された検査に関して，被験薬，ポリソルベート 80 及びエタノールの皮膚プリックテストは全て陰性であったが，ポリソルベート 80 の皮内テストは陽性であった．また，症状発現後 2.5 時間に採取された血清試料を用いてトリプターゼ（肥満細胞から放出される酵素）を測定したところ，わずかではあるものの，アナフィラキシー反応又はアナフィラキシー様反応を否定できないと判断された．さらに，症状発現後 4 週間に採取された血清試料を用いて Ig E 結合性を評価したところ，被験薬，フルテメタモル，及びポリソルベート 80 のいずれについても Ig E 結合性は認められなかった．以上のことから，被験薬に関連する物質に対する Ig E を介した反応の可能性は低く，アナフィラキシー様反応であると考えられた．

当該事象は，治験責任医師によりアナフィラキシー反応と報告されたが，Ig E 関与の可能性が低いこと，及びポリソルベート 80 とヒスタミン放出を関連付ける資料から，治験依頼者は，偽アレルギー反応の一種であるアナフィラキシー様反応とするのが妥当であると判断した [1)]．なお，臨床試験においては，被験薬中のいずれかの成分に対する過敏症が知られている，又は疑われる被験者を除外することで，当該リスクを回避した．

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査パラメータについて，測定値（スクリーニング，ベースライン及び撮像終了時）の記述統計量，ベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変化，及びカテゴリー変化を示した被験者数について検討した．

### 2.7.4.3.1　血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果のカテゴリー変化及びシフトテーブルを表 2.7.4-21 に示す.

表 2.7.4-21　臨床検査値のカテゴリー変化及びシフトテーブル（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）

| | N | n（%），カテゴリー変化 | | | | n，ベースラインからのシフト | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 減少 | | 増加 | | ベースライン | 撮像終了時 [a] | | | |
| | | ＞40%SNL | ＞80%SNL | ＞40%SNL | ＞80%SNL | | 低値 | 正常 | 高値 | 未実施 |
| アルブミン | 775 | 1（＜0.5） | 0（0） | 1（＜0.5） | 0（0） | 低値 | 21 | 2 | 0 | 3 |
| | | | | | | 正常 | 14 | 737 | 0 | 17 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| アルカリホスファターゼ | 773 | 4（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 低値 | 4 | 3 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 1 | 710 | 3 | 16 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 13 | 39 | 5 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 4 | 3 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ | 771 | 23（3） | 6（1） | 11（1） | 2（＜0.5） | 低値 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 2 | 690 | 9 | 19 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 17 | 51 | 2 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 7 | 0 | 2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ | 762 | 26（3） | 4（1） | 18（2） | 1（＜0.5） | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 1 | 667 | 19 | 25 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 40 | 35 | 3 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 7 | 2 | 1 |
| 直接ビリルビン | 772 | 22（3） | 0（0） | 9（1） | 0（0） | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 751 | 8 | 21 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 7 | 6 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| 総ビリルビン | 774 | 21（3） | 2（＜0.5） | 15（2） | 1（＜0.5） | 低値 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 3 | 738 | 13 | 20 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 8 | 9 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 間接ビリルビン | 93 | 0（0） | 0（0） | 1（1） | 0（0） | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 92 | 1 | 1 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素窒素 | 772 | 10（1） | 0（0） | 16（2） | 0（0） | 低値 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 3 | 659 | 16 | 15 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 14 | 79 | 6 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| カルシウム | 772 | 7（1） | 0（0） | 9（1） | 1（＜0.5） | 低値 | 23 | 19 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 32 | 697 | 0 | 22 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 4 | 0 | 3 |

N＝全 11 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数，SNL＝基準範囲

a.　2 回投与の被験者（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）については，1 回目の撮像終了後データを集計した.

表 2.7.4-21　臨床検査値のカテゴリー変化及びシフトテーブル（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

| | N | n（%），カテゴリー変化 | | | | n，ベースラインからのシフト | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 減少 | | 増加 | | ベースライン | 撮像終了時[a] | | | |
| | | ＞40%SNL | ＞80%SNL | ＞40%SNL | ＞80%SNL | | 低値 | 正常 | 高値 | 未実施 |
| クレアチンキナーゼ | 772 | 35 (5) | 5 (1) | 17 (2) | 6 (1) | 低値 | 20 | 2 | 0 | 2 |
| | | | | | | 正常 | 2 | 670 | 11 | 19 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 26 | 41 | 2 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| クロール | 775 | 4 (1) | 0 (0) | 3 (＜0.5) | 0 (0) | 低値 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | | | | | 正常 | 1 | 712 | 11 | 19 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 15 | 41 | 2 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| クレアチニン | 775 | 1 (＜0.5) | 0 (0) | 3 (＜0.5) | 1 (＜0.5) | 低値 | 29 | 6 | 0 | 3 |
| | | | | | | 正常 | 8 | 710 | 3 | 17 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 4 | 15 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ | 775 | 19 (2) | 5 (1) | 5 (1) | 0 (0) | 低値 | 8 | 2 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 3 | 652 | 4 | 15 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 15 | 91 | 5 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 4 | 2 | 0 |
| ブドウ糖 | 755 | 93 (12) | 45 (6) | 109 (14) | 39 (5) | 低値 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 1 | 549 | 73 | 31 |
| | | | | | | 高値 | 2 | 61 | 66 | 5 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 5 | 2 | 3 |
| カリウム | 738 | 38 (5) | 4 (1) | 34 (5) | 3 (＜0.5) | 低値 | 1 | 8 | 0 | 1 |
| | | | | | | 正常 | 4 | 691 | 16 | 46 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 15 | 3 | 3 |
| | | | | | | 未実施 | 1 | 8 | 0 | 3 |
| 乳酸脱水素酵素 | 736 | 54 (7) | 9 (1) | 50 (7) | 26 (4) | 低値 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 2 | 571 | 47 | 37 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 56 | 57 | 10 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 9 | 3 | 4 |
| タンパク質 | 774 | 45 (6) | 0 (0) | 7 (1) | 0 (0) | 低値 | 31 | 5 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 27 | 646 | 16 | 19 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 34 | 15 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| ナトリウム | 775 | 20 (3) | 0 (0) | 23 (3) | 0 (0) | 低値 | 5 | 4 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 1 | 723 | 14 | 19 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 18 | 10 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 1 | 4 | 0 | 1 |
| 尿酸 | 774 | 7 (1) | 0 (0) | 2 (＜0.5) | 0 (0) | 低値 | 20 | 7 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 10 | 697 | 3 | 17 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 11 | 26 | 3 |
| | | | | | | 未実施 | 1 | 5 | 1 | 0 |

N＝全 11 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数，SNL＝基準範囲

a. 2 回投与の被験者（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）については，1 回目の撮像終了後データを集計した．

GE067-ISS　表 49

#### 2.7.4.3.1.1 アルブミン（N＝775）

ベースラインからの変化の平均値は－1.5kg/m$^3$（－3.5%）であった．カテゴリー変化は，平均値の変化に一致するものであった．正常値から低値へ変化した被験者は 14 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 2 例であった．増加，減少共に各 1 例（0.1%）で基準範囲の 40%を超える変化を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.2 アルカリホスファターゼ（N＝773）

ベースラインからの変化の平均値は－1.9IU/L（－2.1%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 13 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 3 例であった．また，4 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認めた．基準範囲の 40%を超える増加や 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.3 アラニンアミノトランスフェラーゼ（N＝771）

ベースラインからの変化の平均値は－1.2IU/L（－5.0%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 17 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 9 例であった．23 例（3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，11 例（1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，6 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少がみられ，2 例（0.3%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.1.4 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（N＝762）

ベースラインからの変化の平均値は－0.7IU/L（－2.8%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 40 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 19 例であった．26 例（3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，18 例（2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，4 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，1 例（0.1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.1.5 直接ビリルビン（N＝772）

ベースラインからの変化の平均値は－0.08μmol/L（－4.2%）であった．シフトテーブルでの不均衡は認められなかった．22 例（3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，9 例（1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた. 基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.6 総ビリルビン（N＝774）

ベースラインからの変化の平均値は－0.3μmol/L（－3.8%）であった．正常値から高値へ変化した被験者は 13 例であり，高値から正常値へ変化した被験者は 8 例であった．21 例（3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，15 例（2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，2 例（0.3%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，1 例（0.1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.1.7 間接ビリルビン（N＝93）

ベースラインからの変化の平均値は－0.13μmol/L（－2.0%）であった．シフトテーブルでの不均衡は認められなかった．1 例（1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 40%を超える減少，及び基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.8 血中尿素窒素（N＝772）

ベースラインからの変化の平均値は 0.01mmol/L（0.2%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．10 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，16 例（2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた. 基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.9 カルシウム（N＝772）

ベースラインからの変化の平均値は－0.019mmol/L（－0.8%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 32 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 19 例であった．7 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，9 例で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，1 例（0.1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える減少を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.10 クレアチンキナーゼ（N＝772）

ベースラインからの変化の平均値は－8.2IU/L（－7.1%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 26 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 11 例であった．35 例（5%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，17 例（2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，5 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，6 例（1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.1.11 クロール（N＝775）

ベースラインからの変化の平均値は 0.4mmol/L（0.4%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．4 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，3 例（0.4%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた. 基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.12 クレアチニン（N＝775）

ベースラインからの変化の平均値は 1.0μmol/L（1.4%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．1 例（0.1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，3 例（0.4%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，1 例（0.1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える減少を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.13 γ-グルタミルトランスフェラーゼ（N＝775）

ベースラインからの変化の平均値は－1.3IU/L（－3.7%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 15 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 4 例であった．19 例（2%）で基準範

囲の 40%を超える減少を認め，5 例（1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，5 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認めた．基準範囲の 80%を超える増加を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.14 ブドウ糖（N＝755）

ベースラインからの変化の平均値は 0.011mmol/L（0.2%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 61 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 73 例であった．93 例（12%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，109 例（14%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，45 例（6%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，39 例（5%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.1.15 カリウム（N＝738）

ベースラインからの変化の平均値は－0.03mmol/L（－0.7%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．38 例（5%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，34 例（5%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，4 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，3 例（0.4%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.1.16 乳酸脱水素酵素（N＝736）

ベースラインからの変化の平均値は－3.1IU/L（－1.5%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 56 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 47 例であった．54 例（7%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，50 例（7%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，9 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，26 例（4%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.1.17 タンパク質（N＝774）

ベースラインからの変化の平均値は－2.3kg/m$^3$（－3.2%）であった．平均値の減少に一致して，正常値から低値へ変化した被験者は 27 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 5 例であった．また，高値から正常値へ変化した被験者は 34 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 16 例であった．45 例（6%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，7 例（1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.18 ナトリウム（N＝775）

ベースラインからの変化の平均値は 0.2mmol/L（0.1%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．20 例（3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，23 例（3%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.19 尿酸（N＝774）

ベースラインからの変化の平均値は－5.2μmol/L（－1.7%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 11 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 3 例であった．7 例（1%）で基準

範囲の 40%を超える減少を認め，2 例（0.3%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.1.20 血液生化学的検査に関する有害事象

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：905-0013）では，撮像終了時にアラニンアミノトランスフェラーゼが 75IU/L（スクリーニング時 60IU/L から増加，基準範囲：6～41IU/L）を示し，被験薬との関連がない軽度の肝機能検査異常として報告された．当該被験者では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼについても，基準値上限をわずかに上回る増加を認めた．それぞれ 34IU/L から 40IU/L（基準値：9～34IU/L）に増加，及び 39IU/L から 45IU/L（基準値：7～38IU/L）に増加であった．当該被験者は，アルカリホスファターゼ及び直接ビリルビンについてもわずかな増加を示したが，いずれも基準値上限を超えるものではなかった．

GE067-008 試験の 1 例（被験者番号：201-0006）で，軽度の血中ブドウ糖減少を認め，被験薬との関連があるかもしれないと判定された．当該事象は，被験薬投与後 2 時間 41 分に発現し，治療なしで消失し，回復した．臨床検査の試料採取時や撮像時には食事を制限していなかったことから，一連の変化の臨床的意義は不明である．

GE067-005 試験の 1 例（被験者番号：033-0008）で，中等度の血中乳酸脱水素酵素増加を認め，被験薬との関連があるかもしれないと判定された．当該事象は被験薬投与後 2 時間 30 分に発現し，消失日や消失時間は報告されなかった．なお，当該事象に対する治療は行われなかった．

#### 2.7.4.3.1.21 血液生化学的検査に関する結論

血液生化学的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．

### 2.7.4.3.2 血液学的検査

血液生化学的検査の結果のカテゴリー変化及びシフトテーブルを表 2.7.4-22 に示す．

表 2.7.4-22　臨床検査値のカテゴリー変化及びシフトテーブル（血液学的検査）（安全性解析対象集団）

| | N | n（%），カテゴリー変化 | | | | n，ベースラインからのシフト | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 減少 | | 増加 | | ベースライン | 撮像終了時[a] | | | |
| | | ＞40%SNL | ＞80%SNL | ＞40%SNL | ＞80%SNL | | 低値 | 正常 | 高値 | 未実施 |
| 赤血球数 | 764 | 14 (2) | 0 (0) | 1 (＜0.5) | 0 (0) | 低値 | 156 | 25 | 0 | 6 |
| | | | | | | 正常 | 74 | 506 | 0 | 19 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 6 | 4 | 0 | 0 |
| ヘマトクリット | 764 | 24 (3) | 0 (0) | 6 (1) | 0 (0) | 低値 | 101 | 16 | 0 | 4 |
| | | | | | | 正常 | 52 | 579 | 4 | 21 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 5 | 7 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 5 | 5 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン | 764 | 13 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 低値 | 141 | 17 | 0 | 7 |
| | | | | | | 正常 | 62 | 538 | 1 | 19 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 3 | 2 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 5 | 5 | 0 | 0 |
| 白血球数 | 764 | 12 (2) | 0 (0) | 31 (4) | 8 (1) | 低値 | 7 | 9 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 3 | 687 | 28 | 24 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 13 | 17 | 2 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 9 | 1 | 0 |
| 好中球数 | 542 | 5 (1) | 1 (＜0.5) | 15 (3) | 1 (＜0.5) | 低値 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 518 | 10 | 62 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 8 | 5 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 53 | 1 | 3 |
| 好中球／白血球比 | 641 | 10 (2) | 2 (＜0.5) | 15 (2) | 1 (＜0.5) | 低値 | 5 | 2 | 0 | 1 |
| | | | | | | 正常 | 5 | 605 | 5 | 61 |
| | | | | | | 高値 | 1 | 8 | 10 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 50 | 4 | 3 |
| 分葉核好中球数 | 30 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 21 | 1 | 55 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 2 | 6 | 9 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 31 | 11 | 1 |
| 分葉核好中球／白血球比 | 30 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) | 0 (0) | 低値 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 19 | 2 | 50 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 1 | 6 | 11 |
| | | | | | | 未実施 | 3 | 29 | 10 | 1 |
| 好塩基球数 | 659 | 2 (＜0.5) | 0 (0) | 3 (＜0.5) | 0 (0) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 659 | 0 | 30 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 9 | 0 | 3 |
| 好塩基球／白血球比 | 758 | 1 (＜0.5) | 0 (0) | 3 (＜0.5) | 1 (＜0.5) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 756 | 1 | 30 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 9 | 0 | 3 |

N＝全 11 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数，SNL＝基準範囲

a. 2 回投与の被験者（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）については，1 回目の撮像終了後データを集計した．

表 2.7.4-22　臨床検査値のカテゴリー変化及びシフトテーブル（血液学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

| | N | n（%），カテゴリー変化 | | | | n，ベースラインからのシフト | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 減少 | | 増加 | | ベースライン | 撮像終了時[a] | | | |
| | | ＞40%SNL | ＞80%SNL | ＞40%SNL | ＞80%SNL | | 低値 | 正常 | 高値 | 未実施 |
| 好酸球数 | 659 | 5 (1) | 2 (＜0.5) | 9 (1) | 0 (0) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 647 | 3 | 29 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 7 | 2 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 9 | 0 | 3 |
| 好酸球／白血球比 | 758 | 15 (2) | 4 (1) | 15 (2) | 2 (＜0.5) | 低値 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 739 | 6 | 30 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 6 | 5 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 9 | 0 | 3 |
| リンパ球数 | 659 | 4 (1) | 0 (0) | 1 (＜0.5) | 1 (＜0.5) | 低値 | 15 | 26 | 0 | 3 |
| | | | | | | 正常 | 12 | 602 | 0 | 27 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 2 | 7 | 0 | 3 |
| リンパ球／白血球比 | 758 | 32 (4) | 1 (＜0.5) | 21 (3) | 3 (＜0.5) | 低値 | 29 | 19 | 1 | 4 |
| | | | | | | 正常 | 19 | 656 | 14 | 25 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 13 | 7 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 3 | 6 | 0 | 3 |
| 単球数 | 659 | 6 (1) | 0 (0) | 13 (2) | 2 (＜0.5) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 645 | 9 | 29 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 3 | 2 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 8 | 1 | 3 |
| 単球／白血球比 | 758 | 23 (3) | 1 (＜0.5) | 21 (3) | 0 (0) | 低値 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 731 | 8 | 29 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 13 | 5 | 1 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 9 | 0 | 3 |
| 杆状核好中球数 | 3 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 2 | 4 | 0 |
| 杆状核好中球／白血球比 | 3 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 1 | 5 | 0 |
| 血小板数 | 753 | 3 (＜0.5) | 0 (0) | 3 (＜0.5) | 0 (0) | 低値 | 29 | 7 | 0 | 1 |
| | | | | | | 正常 | 16 | 686 | 4 | 27 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 3 | 8 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 3 | 12 | 0 | 3 |

N＝全 11 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数，SNL＝基準範囲

a. 2 回投与の被験者（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）については，1 回目の撮像終了後データを集計した．

GE067-ISS　表 51

#### 2.7.4.3.2.1 赤血球系検査

##### 2.7.4.3.2.1.1 赤血球数（N＝764）

ベースラインからの変化の平均値は－0.08×$10^{12}$/L（－1.9%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 74 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 25 例であった．14 例（2%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，1 例（0.1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

##### 2.7.4.3.2.1.2 ヘマトクリット（N＝764）

ベースラインからの変化の平均値は－0.64%（－1.6%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 52 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 16 例であった．24 例（3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，6 例（1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

##### 2.7.4.3.2.1.3 ヘモグロビン（N＝764）

ベースラインからの変化の平均値は－2.4kg/$m^3$（－1.8%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 62 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 17 例であった．13 例（2%）で基準範囲の 40%を超える減少を認めた．基準範囲の 40%を超える増加，及び基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

##### 2.7.4.3.2.1.4 赤血球系検査の有害事象

GE067-007 試験の 1 例（被験者番号：104-0004）で，重篤な有害事象として，高度の貧血を認め，被験薬との関連がないと判定された．当該事象は被験薬投与後 1 日 5 時間 27 分（29 時間 27 分）に発現し，輸血後に消失し，回復した．当該事象は 20 日と 20 時間継続した．

##### 2.7.4.3.2.1.5 赤血球系検査の結論

赤血球系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．

#### 2.7.4.3.2.2 白血球系検査

##### 2.7.4.3.2.2.1 白血球数（N＝764）

ベースラインからの変化の平均値は 0.31×$10^9$/L（4.7%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 13 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 28 例であった．12 例（2%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，31 例（4%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，8 例（1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える減少を示した被験者はいなかった．

##### 2.7.4.3.2.2.2 好中球数（N＝542）

ベースラインからの変化の平均値は 0.12×$10^9$/L（2.9%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．5 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，15 例（3%）で基

準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，1 例で（0.2%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，1 例（0.2%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.2.2.3 好中球／白血球比（N＝641）

ベースラインからの変化の平均値は－0.92%（－1.5%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．10 例（2%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，15 例（2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，2 例（0.3%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，1 例（0.2%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.2.2.4 分葉核好中球数（N＝30）

ベースラインからの変化の平均値は $0.1\times10^9$/L（1.8%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．基準範囲の 40%又は 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.5 分葉核好中球／白血球比（N＝30）

ベースラインからの変化の平均値は 0.2%（0.3%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．1 例（3%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 40%を超える減少，及び基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.6 好塩基球数（N＝659）

ベースラインからの変化の平均値は $0\times10^9$/L であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．2 例（0.3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，3 例（0.5%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.7 好塩基球／白血球比（N＝758）

ベースラインからの変化の平均値は－0.01%（－2.6%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．1 例（0.1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，3 例（0.4%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，1 例（0.1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える減少を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.8 好酸球数（N＝659）

ベースラインからの変化の平均値は $0\times10^9$/L であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．5 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，9 例（1%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，2 例（0.3%）で基準範囲の 80%を超える減少を認めた．基準範囲の 80%を超える増加を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.9 好酸球／白血球比（N＝758）

ベースラインからの変化の平均値は－0.04%（－1.6%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．15 例（2%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，15 例（2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，4 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，2 例（0.3%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.2.2.10 リンパ球数（N＝659）

ベースラインからの変化の平均値は 0.11×$10^9$/L（6.2%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 12 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 26 例であった．4 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，1 例（0.2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，1 例（0.2%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える減少を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.11 リンパ球／白血球比（N＝758）

ベースラインからの変化の平均値は 0.75%（2.7%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．32 例（4%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，21 例（3%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，1 例（0.1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，3 例（0.4%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.2.2.12 単球数（N＝659）

ベースラインからの変化の平均値は 0.02×$10^9$/L（4.5%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．6 例（1%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，13 例（2%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，2 例（0.3%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える減少を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.13 単球／白血球比（N＝758）

ベースラインからの変化の平均値は－0.11%（－1.7%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．23 例（3%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，21 例（3%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，1 例（0.1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認めた．基準範囲の 80%を超える増加を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.14 杆状核好中球数（N＝3）

ベースラインからの変化の平均値は－0.23×$10^9$/L（－24.5%）であった．投与前後におけるカテゴリー変化はなく，基準範囲の 40%又は 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.15 杆状核好中球／白血球比（N＝3）

ベースラインからの変化の平均値は 0.3%（4.3%）であった．投与前後におけるカテゴリー変化はなく，基準範囲の 40%又は 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.2.16 白血球系検査の有害事象

GE067-005 試験の 1 例（被験者番号：031-0007）で，中等度の白血球数増加を認め，被験薬との関連はおそらくなしと判定された．当該事象は被験薬投与後 2 時間 33 分に発現し，137 日間持続した後，消失し，回復した．当該被験者では，白血球数増加のほか，杆状核好中球数増加，好中球数増加，血小板数増加（以上 3 件は白血球数増加と同時期に認められた），血圧上昇，振戦，潮紅，背部痛，浮動性めまい及び呼吸数増加も認めた．

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：905-0011）では，軽度の好中球数増加を認め，被験薬との関連があるかもしれないと判定された．当該被験者では，好中球数増加のほか，悪心及び顔面腫脹も認めた．

#### 2.7.4.3.2.2.17 白血球系検査の結論

白血球系検査における変化は，いずれも臨床上の懸念を生じるものではなかった．

### 2.7.4.3.2.3 血小板検査

#### 2.7.4.3.2.3.1 血小板数（N＝753）

ベースラインからの変化の平均値は－5.1×$10^9$/L（－2.3%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 16 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 7 例であった．3 例（0.4%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，3 例（0.4%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.2.3.2 血小板検査の有害事象

GE067-005 試験の 1 例（被験者番号：031-0007）で，中等度の血小板数増加を認め，被験薬との関連はおそらくなしと判定された．当該事象は消失し，回復した．

#### 2.7.4.3.2.3.3 血小板検査の結論

血小板検査における変化は，いずれも臨床上の懸念を生じるものではなかった．

### 2.7.4.3.2.4 血液学的検査に関する結論

血液学的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．

### 2.7.4.3.3 血液凝固検査

血液凝固検査の結果のカテゴリー変化及びシフトテーブルを表 2.7.4-23 に示す．

表 2.7.4-23 臨床検査値のカテゴリー変化及びシフトテーブル（血液凝固検査）（安全性解析対象集団）

| | N | n（%），カテゴリー変化 | | | | n，ベースラインからのシフト | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 減少 | | 増加 | | ベースライン | 撮像終了時[a] | | | |
| | | ＞40%SNL | ＞80%SNL | ＞40%SNL | ＞80%SNL | | 低値 | 正常 | 高値 | 未実施 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間 | 500 | 19 (4) | 4 (1) | 20 (4) | 6 (1) | 低値 | 13 | 16 | 0 | 3 |
| | | | | | | 正常 | 22 | 420 | 10 | 42 |
| | | | | | | 高値 | 1 | 9 | 9 | 3 |
| | | | | | | 未実施 | 1 | 20 | 5 | 12 |
| プロトロンビン国際標準比 | 657 | 100 (15) | 14 (2) | 115 (18) | 24 (4) | 低値 | 32 | 3 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 6 | 564 | 13 | 47 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 17 | 22 | 6 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 20 | 7 | 12 |
| プロトロンビン時間 | 636 | 24 (4) | 12 (2) | 47 (7) | 19 (3) | 低値 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | | | | | 正常 | 1 | 542 | 29 | 45 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 26 | 36 | 10 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 17 | 9 | 12 |
| 部分トロンボプラスチン時間 | 206 | 5 (2) | 0 (0) | 8 (4) | 2 (1) | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | | 正常 | 3 | 198 | 1 | 8 |
| | | | | | | 高値 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| | | | | | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N＝全 11 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数，SNL＝基準範囲

a. 2 回投与の被験者（ALZ201 試験及び GE067-017 試験）については，1 回目の撮像終了後データを集計した．

GE067-ISS 表 53

#### 2.7.4.3.3.1 活性化部分トロンボプラスチン時間（N＝500）

ベースラインからの変化の平均値は－0.08 秒（0.3%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 22 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 16 例であった．19 例（4%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，20 例（4%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，4 例（1%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，6 例（1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.3.2 プロトロンビン国際標準比（N＝657）

ベースラインからの変化の平均値は 0.02（1.5%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．100 例（15%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，115 例（18%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，14 例（2%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，24 例（4%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.3.3 プロトロンビン時間（N＝636）

ベースラインからの変化の平均値は 0.19 秒（1.7%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．24 例（4%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，47 例（7%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，12 例（2%）で基準範囲の 80%を超える減少を認め，19 例（3%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．

#### 2.7.4.3.3.4 部分トロンボプラスチン時間（N＝206）

ベースラインからの変化の平均値は－0.07 秒（－0.3%）であった．シフトテーブルでは顕著な傾向は認められなかった．5 例（2%）で基準範囲の 40%を超える減少を認め，8 例（4%）で基準範囲の 40%を超える増加を認めた．また，2 例（1%）で基準範囲の 80%を超える増加を認めた．基準範囲の 80%の超える減少を示した被験者はいなかった．

#### 2.7.4.3.3.5 血液凝固検査の有害事象

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：908-0006）で，軽度のプロトロンビン時間延長，活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びプロトロンビン国際標準比増加を認め，いずれも被験薬との関連なしと判定された．全て消失し，回復した．

血栓塞栓症と関連する有害事象は認められなかった．

#### 2.7.4.3.3.6 血液凝固検査に関する結論

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．

### 2.7.4.3.4 NPH 患者における臨床検査値の評価

臨床検査値について，安全性対象集団全体と NPH 患者の比較を行った．なお，NPH 患者数が少ないことから，これらのデータの解釈には注意が必要である．

#### 2.7.4.3.4.1 血液生化学的検査

γ-グルタミルトランスフェラーゼ（減少），ブドウ糖（減少），及びクレアチニン（増加）において，基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者の割合が，安全性解析対象集団全体に比較して，NPH 患者で高かった．その他の項目では，基準範囲の 80%を超える変化を示した NPH 患者の割合は，安全性解析対象集団全体と比べて，同程度又は低かった．

γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びブドウ糖が，正常値から低値に変化した NPH 患者はいなかった．クレアチニンが正常から高値に変化した 3 例は，全て NPH 患者であった．

NPH 患者における γ-グルタミルトランスフェラーゼの変化の平均値の程度は，安全性解析対象集団全体のそれと同様であった．NPH 患者におけるブドウ糖の変化の平均値は－0.4mmol/L であり，安全性解析対象集団全体では 0.011mmol/L であった．また，NPH 患者におけるクレアチニンの変化の平均値は 33.9μmol/L であり，安全性解析対象集団では 1.0μmol/L であった．

#### 2.7.4.3.4.2 血液学的検査

リンパ球／白血球比（減少）において，基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者の割合が，安全性解析対象集団全体に比較して，NPH 患者で高かった．その他の項目では，基準範囲の 80%を超える変化を示した NPH 患者の割合は，安全性解析対象集団全体と比べて，同程度又は低かった．

リンパ球／白血球比が正常値から低値へ変化した NPH 患者は 1 例であった．

NPH 患者におけるリンパ球／白血球比の変化の平均値は－0.03%であり，安全性解析対象集団全体では 0.75%であった．

#### 2.7.4.3.4.3 血液凝固検査

活性化部分トロンボプラスチン時間（減少），プロトロンビン国際標準比（減少），プロトロンビン時間（増加及び減少），及び部分トロンボプラスチン時間（増加）において，基準範囲の 80%を超える変化を示した被験者の割合が，安全性解析対象集団全体に比較して，NPH 患者で高かった．その他の項目では，基準範囲の 80%を超える変化を示した NPH 患者の割合は，安全性解析対象集団全体と比べて，同程度又は低かった．

活性化部分トロンボプラスチン時間，プロトロンビン国際標準比及びプロトロンビン時間が，正常値から低値へ変化した NPH 患者はいなかった．プロトロンビン時間が正常値から高値へ変化した NPH 患者は 1 例で，部分トロンボプラスチン時間が正常値から高値へ変化した NPH 患者はいなかった．

NPH 患者における活性化部分トロンボプラスチン時間の変化の平均値は 0.41 秒であり，安全性解析対象集団全体では－0.08 秒であった．また，NPH 患者における部分トロンボプラスチン時間の変化の平均値は－0.34 秒であり，安全性解析対象集団全体では－0.07 秒であった．なお，プロトロンビン国際標準比及びプロトロンビン時間の変化の平均値は，NPH 患者と安全性解析対象集団全体で同じであった．

#### 2.7.4.3.4.4 NPH 患者における臨床検査値の評価の結論

NPH 患者の臨床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．

### 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，心電図，並びに身体検査及び神経学的検査について，測定値（スクリーニング，ベースライン及び撮像終了時）の統計記述量，ベースラインからの平均変化量及びカテゴリー変化，及びカテゴリー変化を示した被験者数について検討した．

#### 2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインのカテゴリー変化を表 2.7.4-24 に示す．

表 2.7.4-24　バイタルサインのカテゴリー変化（安全性解析対象集団）

| | カテゴリー変化基準 | N | n（%） |
|---|---|---|---|
| 収縮期血圧 | 低下：＞20mmHg | 829 | 28（3） |
| | 上昇：＞20mmHg | 829 | 85（10） |
| 拡張期血圧 | 低下：＞10mmHg | 829 | 50（6） |
| | 上昇：＞10mmHg | 829 | 116（14） |
| 心拍数 | 減少：＞10 回／分 | 828 | 134（16） |
| | 増加：＞10 回／分 | 828 | 44（5） |
| 呼吸数 | 減少：＞10 回／分 | 815 | 2（＜0.5） |
| | 増加：＞10 回／分 | 815 | 1（＜0.5） |
| 体温 | 低下：＞1.5℃ | 809 | 4（＜0.5） |
| | 上昇：＞1.5℃ | 809 | 4（＜0.5） |

N＝全 11 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数
GE067-ISS　表 56

#### 2.7.4.4.1.1　血圧

##### 2.7.4.4.1.1.1　収縮期血圧（N＝829）

ベースラインからの変化の平均値は 3.4mmHg（2.6%）であった．20mmHg を超える上昇を示した被験者（10%）の割合は，20mmHg を超える低下を示した被験者（3%）に比べて高かった．

##### 2.7.4.4.1.1.2　拡張期血圧（N＝829）

ベースラインからの変化の平均値は 2.3mmHg（3.1%）であった．10mmHg を超える上昇を示した被験者（14%）の割合は，10mmHg を超える低下を示した被験者（6%）に比べて高かった．

##### 2.7.4.4.1.1.3　血圧関連の有害事象

試験全体を通じて，15 例で血圧上昇又は高血圧の有害事象を認めた．性別は，15 例中 6 例が男性，9 例が女性であった．重症度は，15 例中 11 例が軽度，4 例が中等度であった．因果関係（被験薬との関連性）は，15 例中 5 例があり，4 例がおそらくあり，4 例がおそらくなし，2 例がなしであった．高血圧の既往については，15 例中 8 例で既往ありであった．なお，いずれの被験者でも本有害事象に対する治療は行われなかった．これら 15 例の要約を表 2.7.4-25 に示す．

表 2.7.4-25　血圧上昇又は高血圧の有害事象の要約

| 試験番号／被験者番号 | 年齢, 歳 | 性別 | 投与後発現時期 [a] | 持続時間 [a] | 重症度 | 因果関係 | 治療 | 高血圧の既往 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ALZ201／005-0103 | 70 | 男性 | 00：02：22 | 終了時継続中 | 軽度 | なし | なし | あり |
| GE067-005／014-0004 | 90 | 女性 | 00：02：10 | 06：NA：NA | 軽度 | おそらくなし | なし | あり |
| GE067-005／031-0002 | 76 | 男性 | 00：20：20 | 00：22：15 | 中等度 | おそらくなし | なし | あり |
| GE067-005／031-0007 | 81 | 女性 | 00：00：00 | 00：03：18 | 中等度 | おそらくあり | なし | あり |
| GE067-008／201-0002 [b] | 74 | 女性 | 00：02：35 | 00：01：15 | 中等度 | おそらくなし | なし | あり |
| GE067-008／201-0004 | 74 | 女性 | 00：02：31 | 00：00：41 | 軽度 | おそらくなし | なし | なし |
| GE067-008／201-0005 | 66 | 女性 | 00：02：16 | 00：00：28 | 軽度 | おそらくあり | なし | なし |
| GE067-008／201-0006 [c] | 55 | 男性 | 00：00：01 | 00：00：15 | 軽度 | あり | なし | なし |
| GE067-008／201-0007 | 66 | 男性 | 00：02：19 | 00：00：48 | 軽度 | おそらくあり | なし | あり |
| GE067-015／902-0004 [d] | 33 | 女性 | 00：00：01 | 00：00：06 | 軽度 | あり | なし | なし |
| GE067-015／902-0008 [e] | 38 | 女性 | 00：00：01 | 00：00：05 | 軽度 | あり | なし | なし |
| GE067-015／902-0013 | 30 | 女性 | 00：00：01 | 00：00：02 | 軽度 | あり | なし | なし |
| GE067-015／903-0026 | 26 | 男性 | 00：00：03 | 00：00：10 | 中等度 | あり | なし | あり |
| GE067-017／004-0051 | 69 | 女性 | 00：00：05 | 00：00：10 | 軽度 | おそらくあり | なし | なし |
| GE067-017／007-0103 | 75 | 男性 | 00：02：10 | 00：00：56 | 軽度 | なし | なし | あり |

NA＝記録なし

a. 日：時：分

b. 発現日に降圧剤を服用していなかったことを治験責任医師が確認.

c. 血圧上昇又は高血圧以外の有害事象：浮動性めまい，血中ブドウ糖減少，潮紅.

d. 血圧上昇又は高血圧以外の有害事象：皮膚のつっぱり感，胸部不快感，悪心.

e. 血圧上昇又は高血圧以外の有害事象：不安，潮紅，胸部不快感，動悸.

GE067-ISS　表 36

#### 2.7.4.4.1.2　心拍

##### 2.7.4.4.1.2.1　心拍数（N＝828）

ベースラインからの変化の平均値は－2.7 回／分（－3.8%）であった．10 回／分を超える減少を示した被験者（16%）の割合は，10 回／分を超える増加を示した被験者（5%）に比べて高かった.

#### 2.7.4.4.1.2.2 心拍関連の有害事象

GE067-005 試験の 1 例（被験者番号:035-0008），及び GE067-015 試験の 2 例（被験者番号:902-0008 及び 902-0009）で軽度の動悸を認め，いずれも被験薬との関連が否定されなかった．いずれも消失し，回復した．

#### 2.7.4.4.1.3 呼吸

#### 2.7.4.4.1.3.1 呼吸数（N＝815）

ベースラインからの変化の平均値は－0.1 回／分（0.6%）であった．10 回／分を超える減少を示した被験者は 2 例（0.2%）で，10 回／分を超える増加を示した被験者は 1 例（0.1%）であった．

#### 2.7.4.4.1.3.2 呼吸関連の有害事象

GE067-005 試験の 1 例（被験者番号：031-0007）で，中等度の呼吸数増加を認め，被験薬との関連があるかもしれないと判定された．当該事象は，被験薬投与直後に発現し，3 時間 18 分間継続した．治療することなく消失し，回復した．

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：907-0001）で，軽度の過換気を認め，被験薬との関連ありと判定された．当該事象は，被験薬投与後 1 分に発現し，1 分間継続した．また，当該被験者では有害事象として，熱感も報告された．

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：903-0035）で，軽度の呼吸困難を認め，被験薬との関連ありと判定された．当該事象は，被験薬投与開始時に発現し，1 分間継続した．治療することなく消失し，回復した．また，当該被験者では有害事象として，潮紅，胸部不快感及び悪心も報告された．

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：903-0038）で，軽度の呼吸困難を認め，被験薬との関連ありと判定された．当該事象は，被験薬投与後 1 分に発現し，1 分間継続した．治療することなく消失し，回復した．また，当該被験者では有害事象として，背部痛も報告された．

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：907-0022）で，中等度の呼吸困難を認め，被験薬との関連ありと判定された．当該事象は，被験薬投与後 2 分に発現し，10 分間の酸素吸入により消失し，回復した．

#### 2.7.4.4.1.4 体温

#### 2.7.4.4.1.4.1 体温（N＝809）

ベースラインからの変化の平均値は－0.03℃（0.1%）であった．1.5℃を超える低下を示した被験者は 4 例（0.5%）で，1.5℃を超える上昇を示した被験者も 4 例（0.5%）であった．

#### 2.7.4.4.1.4.2 体温関連の有害事象

GE067-007 試験の 1 例（被験者番号：109-0008）で，軽度の発熱を認め，被験薬との関連なしと判定された．当該事象は，被験薬投与後 1 日に発現し，試験終了時において継続中であった．また，当該被験者では有害事象として，心房細動も報告された．

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：906-0002）で，軽度の発熱を認め，被験薬との関連があるかもしれないと判定された．当該事象は，被験薬投与後 2 時間 56 分に発現し，被験薬投与翌日

まで継続した．治療することなく消失し，回復した．また，当該被験者では有害事象として，背部痛も報告された．

#### 2.7.4.4.1.5　バイタルサインに関する結論

バイタルサイン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．

### 2.7.4.4.2　心電図検査

心電図検査の結果のカテゴリー変化を表 2.7.4-26 に，シフトテーブルを表 2.7.4-27 に示す．

表 2.7.4-26　心電図検査のカテゴリー変化（安全性解析対象集団）

| | カテゴリー変化基準 | N | n（%） |
|---|---|---|---|
| PR 間隔 | 変化なし | 685 | 112（16） |
| | 短縮：＞20 ミリ秒 | 685 | 40（6） |
| | 短縮：＞10～20 ミリ秒 | 685 | 52（8） |
| | 短縮：＞0～10 ミリ秒 | 685 | 145（21） |
| | 延長：＞0～10 ミリ秒 | 685 | 223（33） |
| | 延長：＞10～20 ミリ秒 | 685 | 69（10） |
| | 延長：＞20 ミリ秒 | 685 | 44（6） |
| QRS 間隔 | 変化なし | 751 | 143（19） |
| | 短縮：＞20 ミリ秒 | 751 | 7（1） |
| | 短縮：＞10～20 ミリ秒 | 751 | 25（3） |
| | 短縮：＞0～10 ミリ秒 | 751 | 253（34） |
| | 延長：＞0～10 ミリ秒 | 751 | 292（39） |
| | 延長：＞10～20 ミリ秒 | 751 | 23（3） |
| | 延長：＞20 ミリ秒 | 751 | 8（1） |
| QTc 間隔（Bazett 法） | 15 ミリ秒以下の変化 | 743 | 536（72） |
| | 短縮：＞60 ミリ秒 | 743 | 7（1） |
| | 短縮：＞45～60 ミリ秒 | 743 | 7（1） |
| | 短縮：＞30～45 ミリ秒 | 743 | 13（2） |
| | 短縮：＞15～30 ミリ秒 | 743 | 58（8） |
| | 延長：＞15～30 ミリ秒 | 743 | 86（12） |
| | 延長：＞30～45 ミリ秒 | 743 | 21（3） |
| | 延長：＞45～60 ミリ秒 | 743 | 8（1） |
| | 延長：＞60 ミリ秒 | 743 | 7（1） |
| QTc 間隔（Fridericia 法） | 15 ミリ秒以下の変化 | 743 | 545（73） |
| | 短縮：＞60 ミリ秒 | 743 | 7（1） |
| | 短縮：＞45～60 ミリ秒 | 743 | 6（1） |
| | 短縮：＞30～45 ミリ秒 | 743 | 8（1） |
| | 短縮：＞15～30 ミリ秒 | 743 | 47（6） |
| | 延長：＞15～30 ミリ秒 | 743 | 98（13） |
| | 延長：＞30～45 ミリ秒 | 743 | 20（3） |
| | 延長：＞45～60 ミリ秒 | 743 | 4（1） |
| | 延長：＞60 ミリ秒 | 743 | 8（1） |

N＝GE067-017 試験を除く 10 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数

GE067-ISS　表 58

表 2.7.4-27 心電図検査のシフトテーブル（安全性解析対象集団）

| | 正常範囲 | N | n，ベースラインからのシフト | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ベースライン | 撮像終了時 | | | |
| | | | | 低値 | 正常値 | 高値 | 未実施 |
| 心拍数 | 60-100 回／分 | 751 | 低値 | 147 | 32 | 0 | 1 |
| | | | 正常値 | 94 | 459 | 8 | 5 |
| | | | 高値 | 0 | 3 | 8 | 0 |
| | | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR 間隔 | 120-200 ミリ秒 | 685 | 低値 | 12 | 11 | 0 | 1 |
| | | | 正常値 | 11 | 556 | 20 | 16 |
| | | | 高値 | 1 | 12 | 62 | 2 |
| | | | 未実施 | 0 | 13 | 4 | 28 |
| QRS 間隔 | 50-100 ミリ秒 | 751 | 低値 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | | 正常値 | 0 | 571 | 28 | 5 |
| | | | 高値 | 0 | 23 | 126 | 1 |
| | | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QT 間隔 | 0-440 ミリ秒 | 751 | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 正常値 | 0 | 592 | 57 | 3 |
| | | | 高値 | 0 | 22 | 80 | 3 |
| | | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTc 間隔（Bazett 法） | 0-440 ミリ秒 | 743 | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 正常値 | 0 | 552 | 69 | 4 |
| | | | 高値 | 0 | 41 | 81 | 2 |
| | | | 未実施 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| QTc 間隔（Fridericia 法） | 0-440 ミリ秒 | 743 | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 正常値 | 0 | 600 | 54 | 4 |
| | | | 高値 | 0 | 27 | 62 | 2 |
| | | | 未実施 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| RR 間隔 | 600-1000 ミリ秒 | 743 | 低値 | 8 | 5 | 1 | 0 |
| | | | 正常値 | 7 | 452 | 93 | 4 |
| | | | 高値 | 1 | 35 | 141 | 2 |
| | | | 未実施 | 0 | 1 | 0 | 6 |

N＝GE067-017 試験を除く 10 試験の安全性解析対象集団のうちベースラインと撮像終了時のデータがある合計被験者数，n＝該当被験者数
GE067-ISS 表 59

#### 2.7.4.4.2.1 心拍数（N＝751）

ベースラインからの変化の平均値は－2.3 回／分（3.3%）であった．正常値から低値へ変化した被験者は 94 例であり，低値から正常値へ変化した被験者は 32 例であった．なお，心拍数に関してカテゴリー変化の評価は実施しなかった．

#### 2.7.4.4.2.2 PR 間隔（N＝685）

ベースラインからの変化の平均値は 1.6 ミリ秒（1.0%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 12 例で，正常値から高値へ変化した被験者は 20 例であった．480 例（70%）では，変化なし又は 10 ミリ秒以下の変化であった．10～20 ミリ秒以下，及び 20 ミリ秒を超える変化を示した被験者の割合は，延長，短縮共に同程度であった．

#### 2.7.4.4.2.3 QRS 間隔（N＝751）

ベースラインからの変化の平均値は 0.1 ミリ秒（0.1%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 23 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 28 例であった．688 例（92%）では，変化なし又は 10 ミリ秒以下の変化であった．10～20 ミリ秒以下，及び 20 ミリ秒を超える変化を示した被験者の割合は，延長，短縮共に同程度であった．

#### 2.7.4.4.2.4 QT 間隔（N＝751）

ベースラインからの変化の平均値は 8.1 ミリ秒（2.0%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 22 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 57 例であった．なお，QT 間隔に関してカテゴリー変化の評価は実施しなかった．

#### 2.7.4.4.2.5 Bazett の補正式による QTc 間隔（N＝743）

ベースラインからの変化の平均値は 1.3 ミリ秒（0.3%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 41 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 69 例であった．680 例（92%）では，30 ミリ秒以下の変化であった．30～45 ミリ秒以下，45～60 ミリ秒以下，及び 60 ミリ秒を超える変化を示した被験者の割合は，延長，短縮共に同程度であった．

ベースラインからの変化の 95%信頼区間は－0.9～3.6 であり，被験薬投与により 3.6 ミリ秒を超える変化が生じる可能性が低いことが示唆された．

#### 2.7.4.4.2.6 Fridericia の補正式による QTc 間隔（N＝743）

ベースラインからの変化の平均値は 3.6 ミリ秒（0.9%）であった．正常値から高値へ変化した被験者は 54 例であり，高値から正常値へ変化した被験者は 27 例であった．690 例（93%）では，30 ミリ秒以下の変化であった．30～45 ミリ秒以下，45～60 ミリ秒以下，及び 60 ミリ秒を超える変化を示した被験者の割合は，延長，短縮共に同程度であった．

ベースラインからの変化の 95%信頼区間は 1.7～5.4 であり，被験薬投与により 5.4 ミリ秒を超える変化が生じる可能性が低いことが示唆された．

#### 2.7.4.4.2.7 RR 間隔（N＝743）

ベースラインからの変化の平均値は 30 ミリ秒（3.3%）であった．高値から正常値へ変化した被験者は 35 例であり，正常値から高値へ変化した被験者は 93 例でった．なお，RR 間隔に関してカテゴリー変化の評価は実施しなかった．

#### 2.7.4.4.2.8 心電図関連の有害事象

ALZ201 試験の 1 例（被験者番号：005-0057）で，軽度の発作性不整脈を認め，被験薬との関連なしと判定された．当該事象は Sotalol（160mg）を投与し，発現から 3 時間 10 分後に消失し，回復した．

GE067-007 試験の 1 例（被験者番号：109-0008）で，軽度の心房細動を認め，被験薬との関連なしと判定された. 当該事象は被験薬投与後 1 日に発現し, 試験終了時において継続中であった．また，当該被験者では有害事象として，発熱も報告された．

GE067-015 試験の 1 例（被験者番号：907-0013）で，中等度の不整脈を認め，被験薬との関連ありと判定された．当該事象は，被験薬投与後 1 分に発現し，治療なしで 1 分後に消失し，回復した．

#### 2.7.4.4.2.9 GE067-017 試験の心電図検査

##### 2.7.4.4.2.9.1 心拍数

単回投与を受けた被験者におけるベースラインからの変化の平均値は－3.8 回／分（5.5%）であった．なお，心拍数に関してカテゴリー変化の評価は実施しなかった．

##### 2.7.4.4.2.9.2 PR 間隔

単回投与を受けた被験者におけるベースラインからの変化の平均値は 14.8 ミリ秒（9.0%）であった．評価可能な被験者の 86%では，10 ミリ秒以下の変化であった．残りの被験者では，10～20 ミリ秒以下，又は 20 ミリ秒を超える延長を認めた．

##### 2.7.4.4.2.9.3 QRS 間隔

単回投与を受けた被験者におけるベースラインからの変化の平均値は 1.2 ミリ秒（1.3%）であった．評価可能な被験者の 99%では，10 ミリ秒以下の変化であった．1 例で 10～20 ミリ秒以下の延長を認めた．

##### 2.7.4.4.2.9.4 Bazett の補正式による QTc 間隔

単回投与を受けた被験者のベースラインからの変化の平均値は－4.19 ミリ秒（－0.97%）であった．評価可能な被験者の 96%では，30 ミリ秒以下の変化であった．3 例で 30～45 ミリ秒以下の短縮を認めた．ベースラインからの変化の 95%信頼区間は－7.55～－0.84 であり，被験薬投与により 7.55 ミリ秒を超える変化が生じる可能性が低いことが示唆された．

##### 2.7.4.4.2.9.5 Fridericia の補正式による QTc 間隔

単回投与を受けた被験者のベースラインからの変化の平均値は－0.16 ミリ秒（－0.03%）であった. 評価可能な全ての被験者で, 30 ミリ秒以下の変化であった. ベースラインからの変化の 95%信頼区間は－2.62～2.30 であり，被験薬投与により 2.62 ミリ秒を超える変化が生じる可能性が低いことが示唆された．また，95%信頼区間に 0 が含まれることから，変化の平均値は 0 と有意な差がないことが示唆された．

##### 2.7.4.4.2.9.6 RR 間隔

単回投与を受けた被験者におけるベースラインからの変化の平均値は 51.6 ミリ秒（5.8%）であった．なお，RR 間隔に関してカテゴリー変化の評価は実施しなかった．

#### 2.7.4.4.2.10 心電図検査の結論

心電図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．

#### 2.7.4.4.3 身体検査及び神経学的検査

##### 2.7.4.4.3.1 身体検査

身体検査について，ベースライン時及び被験薬投与後のデータが得られた被験者は，それぞれ831 例（100%）及び 818 例（98%）であった.

ベースライン時に最もよくみられた異常所見は, 外観に関するものであった（被験者の 16%）. ベースライン時から撮像終了までに変化を認めた被験者はわずかで，いずれの項目（一般状態，肺，心血管，腹部）においても 3 例以下であった.

##### 2.7.4.4.3.2 神経学的検査

神経学的検査について，ベースライン時及び被験薬投与後のデータが得られた被験者は，それぞれ 831 例（100%）及び 818 例（98%）であった.

ベースライン時に最もよくみられた異常所見は，運動機能に関するものであった（被験者の16%）. 1 例でベースライン時から撮像終了時までに，正常から異常への変化を認めた.

##### 2.7.4.4.3.3 身体検査及び神経学的検査の結論

身体検査及び神経学的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.

### 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 NPH 患者

全ての有害事象，及び因果関係が否定できない有害事象について，NPH 患者と安全性解析対象集団全体とで比較した結果を，2.7.4.2.1.5 に示した．また，臨床検査値について，NPH 患者と安全性解析対象集団全体とで比較した結果を 2.7.4.3.4 に示した.

その結果，NPH 患者と安全性解析対象集団全体との間でみられた安全性に関する相違点は，臨床上の懸念を生じるものではなかった.

##### 2.7.4.5.1.2 人口統計学的特性別の部分集団（年齢，性別，人種及び民族）

安全性解析対象集団全体において 8 例（1%）以上で報告された, 潮紅, 血圧上昇（高血圧含む），頭痛，浮動性めまい及び悪心について，被験者の人口統計学的特性（年齢，性別，人種及び民族）別に評価した結果を，2.7.4.2.1.1 に示した.

その結果，各種層別によりわずかな発現率の差を認めたものの，いずれの有害事象も発現件数が少なく，解釈には注意が必要である.

##### 2.7.4.5.1.3 ベースライン時血清クレアチニン値別の部分集団

安全性解析対象集団全体において 8 例（1%）以上で報告された, 潮紅, 血圧上昇（高血圧含む），頭痛，浮動性めまい及び悪心について，腎機能の指標としてベースライン時血清クレアチニン値別に評価した結果を，2.7.4.2.1.1.8 に示した.

その結果，ベースライン時の血清クレアチニン値が高い被験者で，悪心の発現率が高い傾向を認めた（高値 5%，正常値 1%，低値 0%）ものの，いずれの有害事象も発現件数が少なく，解釈には注意が必要である．

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

##### 2.7.4.5.2.1 鎮静剤服用の有無別の部分集団

安全性解析対象集団全体において 8 例（1%）以上で報告された，潮紅，血圧上昇（高血圧含む），頭痛，浮動性めまい及び悪心について，鎮静剤服用の有無別に評価した結果を，2.7.4.2.1.1.7 に示した．

その結果，層別によりわずかな発現率の差は認められたものの，いずれの有害事象も発現件数が少なく，解釈には注意が必要である．

##### 2.7.4.5.2.2 製造プラットフォーム別の部分集団

安全性解析対象集団全体において 8 例（1%）以上で報告された，潮紅，血圧上昇（高血圧含む），頭痛，浮動性めまい及び悪心について，製造プラットフォーム別に評価した結果を，2.7.4.2.1.1.5 に示した．

その結果，血圧上昇（高血圧含む）を除いて，製造プラットフォームの違いによる発現率の差は 1%以下であった．血圧上昇（高血圧含む）の発現率は，FASTlab-[redacted] では 4%であり，全体での発現率（2%）よりもやや高かったが，本剤の製造手法と同様である FASTlab-SPE では 2%であった．

#### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する試験は実施していない．

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．

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳婦を全ての臨床試験の除外基準としたため，臨床試験において妊娠及び授乳時の安全性に関する成績は得られていない．また，フルテメタモルの生殖発生毒性を評価する非臨床試験は行われていない．フルテメタモルのヒトでの乳汁移行についても明らかではない．

被験薬の投与を受けた被験者がその後に妊娠したのと報告はなく，本剤の使用が想定される女性は妊娠の可能性が低いと考えられた．また，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判断できる状況でのみ使用される．以上のことから，本剤が妊婦及び授乳婦に投与される可能性は極めて低いと考えられた．

#### 2.7.4.5.5 過量投与

該当しない．本剤は医師の管理下で，通常，1 バイアル 185MBq（範囲：120～370MBq）を単回投与されるため，過量投与の可能性はない．

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤は医師の管理下で単回投与される診断用放射性医薬品であり，服薬コンプライアンスは非常に高い．また，本剤中に含まれる量で薬理作用が発現することが知られている成分はない．以上のことから，本剤の薬物乱用の懸念はない．

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状や反跳作用に関する検討は実施していない．また，臨床試験において，それらの懸念は認められていない．

本剤は，診断を目的とし，単回投与で用いる放射性医薬品であるため，離脱症状及び反跳現象を生じる懸念はないと判断した．

#### 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に関する検討は実施していない．

報告されている有害事象のうち，自動車運転及び機械操作への影響や精神機能の障害に関連すると考えられる有害事象として，耳および迷路障害，眼障害，神経系障害，及び精神障害について検討した．その結果，回転性めまい（耳および迷路障害），浮動性めまい（神経系障害），及び不安（精神障害）などが被験薬との関連が否定できない有害事象として報告されていた．ただし，その発現率は，いずれも 1%以下であった．

### 2.7.4.6 市販後データ

2016 年 6 月現在において，フルテメタモル（$^{18}$F）注射液は 33 箇国で承認されている．本邦においてはフルテメタモル（$^{18}$F）注射液を合成するための放射性医薬品合成設備が承認されており，当該医療機器を介して医療現場に供給されている．2015 年 10 月 30 日までの市販後データを取りまとめた定期的安全性最新報告書（以下，PSUR）を添付する（資料番号：5.3.6-1）．

第 5 部に示した臨床試験以外に，医師主導研究及び AD 治療薬の企業治験でフルテメタモル（$^{18}$F）注射液が投与されており，PSUR では当該治験での安全性情報を含めて報告されている．PSUR に示されている臨床使用及びその他の臨床試験での使用のデータを以下に示す．

#### 2.7.4.6.1 臨床使用

2015 年 10 月 30 日までに，[redacted]件の臨床使用（named patient use を含む）がなされているが，副作用は報告されていない．臨床使用された地域は欧州連合で，いずれの患者についても性別及び年齢は報告されておらず，小児，妊産婦等の特殊患者集団に関する情報は得られていない．

#### 2.7.4.6.2 その他の臨床試験での使用

##### 2.7.4.6.2.1 医師主導研究

2015 年 10 月 30 日までに，[redacted]試験で[redacted]例の患者が少なくとも 1 回のフルテメタモル（$^{18}$F）注射液の投与を受けた．PSUR の調査期間であった 2015 年 5 月 1 日から 2015 年 10 月 30 日までの間では，[redacted]例の患者がフルテメタモル（$^{18}$F）注射液の投与を受けた．

PSUR の調査期間に 4 件の安全性報告があった．1 件が頭痛（重篤），2 件が過量投与及び血圧上昇（非重篤），1 件が血圧上昇（非重篤）であった．

いずれもフルテメタモル ($^{18}$F) 注射液の安全性上の懸念につながるものではないと判断された.

#### 2.7.4.6.2.2 AD 治療薬の治験

2015 年 10 月 30 日までに，AD 治療薬の治験において，[redacted] 件（欧州：[redacted] 件，北米：[redacted] 件，日本：[redacted] 件，その他アジア太平洋：[redacted] 件）の投与が行われた．PSUR の調査期間であった 2015 年 5 月 1 日から 2015 年 10 月 30 日までの間では，435 件の投与が行われた.

PSUR の調査期間に 3 件の安全性報告があった．3 件中 2 件は重篤と判断された．当該 2 件のうち 1 件は扁平上皮癌で，試験における無作為化以前にみられていたものであり，フルテメタモル（$^{18}$F）注射液との関連は否定された．もう 1 件は一過性の動脈性高血圧であった．残りの非重篤 1 件は，薬物過敏症，血圧上昇及び頭痛であった.

いずれもフルテメタモル ($^{18}$F) 注射液の安全性上の懸念につながるものではないと判断された．なお，添付した PSUR では扁平上皮癌と一過性の動脈性高血圧が症例 PET1-PR-1509S-0012 において報告されたとあるが，扁平上皮癌は症例 PET1-PR-1506S-0008 で報告された事象であることを PSUR 作成者に確認している.

### 2.7.4.7 付録

なし.

### 2.7.4.8 参考文献

1) Routledge PA. Adverse drug reactions and interactions: mechanisms, risk factors, detection, management and prevention. Chapter 2. In: Talbot J, Waller P, editors. Stephens' detection of new adverse drug reactions. 5th ed.: Jhon Wiley & Sons; 2004.p.103.

# ビザミル静注

# CTD　第 2 部（モジュール 2）

# 2.7.5　参考文献

日本メジフィジックス株式会社

## 2.7.5 参考文献

| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| 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．2013．1-16. | 有 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9. | 有 |
| Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. Neurology. 2006;67(11):1931-4. | 有 |
| 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. | 有 |
| Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. Arch Neurol. 1994;51(12):1198-204. | 有 |
| Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-7. | 有 |
| Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59. | 有 |
| Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, de La Sayette V, Eustache F, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. Neuroimage Clin. 2013;2:356-65. | 有 |

| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| 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. | 有 |
| Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. Eur J Neurol. 2012;19(12):e131-40. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03859.x. Epub 2012 Aug 20. | 有 |
| GE Healthcare (Amersham, UK). GE-067-Alzheimer's disease project. Study ALZ103 step 2 imaging technology preliminary report. 2008. Apr. | 有 |
| GE Healthcare (Amersham, UK). Flutemetamol (AH110690) - in vitro pharmacology selectivity study. [redacted] ([redacted], France); 20[redacted]. Study No. : [redacted]. Contract No. (Report No.): B067081. | 有 |
| GE Healthcare (Amersham, UK). GE-067-014 A phase 1, open-label study to assess a) safety of Flutemetamol ($^{18}$F) injection, biodistribution and internal radiation dosimetry and b) to optimize the imaging protocol of Flutemetamol ($^{18}$F) injection in Japanese healthy volunteers and Alzheimer's disease subjects - Sub-report on the analysis of subjects' plasma for content of parent [$^{18}$F]flutemetamol. 2011. Jun. | 有 |
| Gelosa G, Brooks DJ. The prognostic value of amyloid imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(7):1207-19. | 有 |
| Harrison RS, Sharpe PC, Singh Y, Fairlie DP. Amyloid peptides and proteins in review. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2007;159:1-77. | 有 |
| Hyman BT, Trojanowski JQ. Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1997;56(10):1095-7. | 有 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |

| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| 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. | 有 |
| Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, et al. Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. Int J Obes (Lond). 2005;29(2):228-35. | 有 |
| Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr. 1998;10(3):271-302. | 有 |
| Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, Weigand SD, Senjem ML, Przybelski SA, et al. Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. Neurobiol Aging. 2012;33(9):2091-105. | 有 |
| Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1993;7(3):152-64. | 有 |
| Kim GH, Lee JH, Seo SW, Ye BS, Cho H, Kim HJ, et al. Seoul criteria for PiB(-) subcortical vascular dementia based on clinical and MRI variables. Neurology. 2014;82(17):1529-35. | 有 |
| Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56(9):1143-53. | 有 |
| Kondo M, Tokuda T, Itsukage M, Kuriyama N, Matsushima S, Yamada K, et al. Distribution of amyloid burden differs between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. Neuroradiol J. 2013;26(1):41-6. | 有 |
| Leinonen V, Koivisto AM, Alafuzoff I, Pyykkö OT, Rummukainen J, von Und Zu Fraunberg M, et al. Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):166-9. | 有 |
| Lewis H, Beher D, Cookson N, Oakley A, Piggott M, Morris CM, et al. Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta(42) peptide in vascular dementia. Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(2):103-18. | 有 |

| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc. 1999;47(5):564-9. | 有 |
| Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. Neurology. 1999;53(6):1292-9. | 有 |
| McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9. | 有 |
| Nagy Z, Esiri MM, Hindley NJ, Joachim C, Morris JH, King EM, et al. Accuracy of clinical operational diagnostic criteria for Alzheimer's disease in relation to different pathological diagnostic protocols. Dement Geriatr Cogn Disord. 1998;9(4):219-26. | 有 |
| Nelissen N, Van Laere K, Thurfjell L, Owenius R, Vandenbulcke M, Koole M, et al. Phase 1 study of the Pittsburgh compound B derivative $^{18}$F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease. J Nucl Med. 2009;50(8):1251-9. | 有 |
| Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA, Lemstra AW, van der Flier WM, Adriaanse SF, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. Alzheimers Dement. 2013;9(4):414-21. | 有 |
| Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. Int J Geriatr Psychiatry. 2011;26(10):991-9. | 有 |
| Raji CA, Becker JT, Tsopelas ND, Price JC, Mathis CA, Saxton JA, et al. Characterizing regional correlation, laterality and symmetry of amyloid deposition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B. J Neurosci Methods. 2008;172(2):277-82. | 有 |
| Routledge PA. Adverse drug reactions and interactions: mechanisms, risk factors, detection, management and prevention. Chapter 2. In: Talbot J, Waller P, editors. Stephens' detection of new adverse drug reactions. 5th ed.: John Wiley & Sons; 2004.p.103. | 有 |
| Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280-92. | 有 |

# ビザミル静注

# CTD　第 2 部（モジュール 2）

# 2.7.6　個々の試験のまとめ

日本メジフィジックス株式会社

# 2.7.6　個々の試験のまとめ

## 目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1　海外第 I 相試験［ALZ103 試験］：資料番号 5.3.3.1-1（評価）.....10
2.7.6.2　国内第 I 相試験［GE067-014 試験］：資料番号 5.3.3.1-2（評価）.....26
2.7.6.3　海外第 II 相試験［ALZ201 試験］：資料番号 5.3.5.2-1（評価）.....42
2.7.6.4　国内第 II 相試験［GE067-017 試験］：資料番号 5.3.5.2-2（評価）.....77
2.7.6.5　海外第 III 相試験［GE067-007 試験］：資料番号 5.3.5.2-3（評価）.....105
2.7.6.6　海外第 III 相試験［GE067-008 試験］：資料番号 5.3.5.2-4（評価）.....124
2.7.6.7　海外第 III 相試験［GE067-009 試験］：資料番号 5.3.5.2-5（評価）.....135
2.7.6.8　海外第 III 相試験［GE067-010 試験］：資料番号 5.3.5.2-6（評価）.....147
2.7.6.9　海外第 III 相試験［GE067-011 試験］：資料番号 5.3.5.2-7（評価）.....161
2.7.6.10　海外第 III 相試験［GE067-015 試験］：資料番号 5.3.5.2-8（評価）.....175
2.7.6.11　海外第 III 相試験［GE067-026 試験］：資料番号 5.3.5.2-9（評価）.....188
2.7.6.12　海外第 III 相試験［GE067-005 試験］：資料番号 5.3.5.4-1（評価）.....208
2.7.6.13　海外第 III 相試験［GE067-021 試験］：資料番号 5.3.5.4-2（参考）.....237

**用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 本プログラム | フルテメタモル（$^{18}$F）の PET 画像の読影方法を医師等に教育するための電子プログラム |
| 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 |
| Apo E | Apolipoprotein E：アポリポタンパク質 E |
| CAC | Clinical adjudication committee：GE067-005 試験において，認知症診断を実施した独立した臨床診断判定委員会 |
| CDR | Clinical dementia rating：認知症の重症度評価 |
| CERAD 診断基準 | Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease の神経病理学的診断基準 |
| $^{11}$C-PiB | 炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B |
| CT | Computed tomography：コンピューター断層撮影 |
| 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 |
| HAM-D17 | ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton depression rating scale）17 項目版 |
| HR | Hazard ratio：ハザード比 |
| Inter-RA | Inter-reader agreement：読影医間一致率 |
| Intra-RA | Intra-reader agreement：読影医内一致率 |
| MIRD 法 | Medical internal radiation dose 法：放射性薬剤の投与を受けた被験者における被曝線量の計算方法 |
| MMSE | Mini-mental state examination：ミニメンタルステート検査 |
| MRI | Magnetic resonance imaging：磁気共鳴コンピューター断層撮影 |
| NIA-AA 診断基準 | National institute on aging-Alzheimer's association guidelines の病理組織学的診断基準：米国国立老化研究所及びアルツハイマー病協会が 2012 年に発行したアルツハイマー病の病理組織学的診断基準 |
| NIA-Reagan 基準 | National institute on aging-Reagan institute ctiteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease の神経病理評価基準：米国国立老化研究所の神経病理評価基準 |
| 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 |
| PET/CT | Positron emission tomography / computed tomography：ポジトロン断層・コンピューター断層複合撮影 |

| | |
|---|---|
| SOT | Standard of truth：真のスタンダード |
| SUV | Standardized uptake value：標準取込み値（単位体重当たりの投与放射能量に対する関心体積中の放射能濃度の割合）<br>SUV＝関心体積における放射能濃度／単位体重当たりの投与放射能量 |
| 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）<br>SUVR＝特定の関心体積における SUV／参照領域の SUV |
| SUVR-CER | SUVR- using cerebellum as the reference region：小脳を参照領域とした SUVR |
| SUVR-CER$^{OT}$ | SUVR-CER optimal threshold：SUVR-CER の最適な閾値 |
| SUVR-PONS | SUVR- using pons as the reference region：脳橋を参照領域とした SUVR |
| SUVR-PONS$^{OT}$ | SUVR-PONS optimal threshold：SUVR-PONS の最適な閾値 |
| VOI | Volume of interest：関心体積 |

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | ALZ103<br>（第 I 相） | 薬物動態<br>有効性<br>安全性<br>忍容性<br>（探索） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>ステップ 1<br>100 又は 150MBq（95.8-146.5MBq）<br>ステップ 2<br>185MBq（171.5-184.7MBq）<br>ステップ 3<br>185MBq（172.5-187.6MBq）<br>撮像：<br>ステップ 1<br>投与後 0-90 分, 150-180 分, 260-300 分（オプション：90-120 分）<br>ステップ 2<br>投与後 0-90 分，150-180 分，220-250 分<br>ステップ 3<br>投与後 80-140 分（オプション：140-170 分） | 22 例<br>ステップ 1<br>健康成人 6 例<br>ステップ 2<br>健康成人 3 例<br>pAD 患者 3 例<br>ステップ 3<br>健康成人 5 例<br>pAD 患者 5 例 | 2007 年 10 月～<br>2008 年 3 月 | 5.3.3.1-1<br>（評価） |

pAD＝臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | GE067-014<br>（第 I 相） | 薬物動態<br>有効性<br>安全性<br>忍容性<br>（探索） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>ステップ 1<br>100 又は 150MBq（102.3-160.0MBq）<br>ステップ 2<br>185MBq（185.2-191.2MBq）<br>ステップ 3<br>185MBq（182.2-197.5MBq）<br>撮像：<br>ステップ 1<br>投与後 0-91.5 分，120-164.5 分，200-244.5 分<br>ステップ 2<br>投与後 0-30 分，60-150 分<br>ステップ 3<br>投与後 75-135 分 | 22 例<br>ステップ 1<br>健康成人 6 例<br>ステップ 2<br>健康成人 3 例<br>pAD 患者 3 例<br>ステップ 3<br>健康成人 5 例<br>pAD 患者 5 例 | 2011 年 2 月～<br>2011 年 10 月 | 5.3.3.1-2<br>（評価） |

pAD＝臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | ALZ201<br>（第 II 相） | 有効性<br>安全性<br>（探索） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回又は 2 回<br>投与量（実投与量）：<br>被験薬単回投与<br>185MBq（128.2-187.2MBq）<br>被験薬単回投与＋$^{11}$C-PiB 単回投与<br>被験薬：185MBq（93.4-183.5MBq）<br>$^{11}$C-PiB：370MBq 以下（248.6-370.7MBq）<br>被験薬 2 回投与<br>120MBq（116.0-125.1MBq）×2 回<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 72 例<br>被験薬単回投与<br>健康成人 25 例<br>被験薬単回投与＋$^{11}$C-PiB 単回投与<br>pAD 患者 20 例<br>aMCI 患者 20 例<br>被験薬 2 回投与<br>pAD 患者 7 例 | 2008 年 9 月～<br>2011 年 3 月 | 5.3.5.2-1<br>（評価） |
| 国内<br>及び<br>海外 | GE067-017<br>（第 II 相） | 有効性<br>安全性<br>（探索） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回又は 2 回<br>投与量（実投与量）：<br>被験薬単回投与<br>185MBq（172.8-215.2MBq）<br>被験薬 2 回投与<br>120MBq（116.4-131.1MBq）×2 回<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 70 例<br>被験薬単回投与<br>健康成人 25 例<br>pAD 患者 20 例<br>aMCI 患者 20 例<br>被験薬 2 回投与<br>pAD 患者 5 例 | 2012 年 10 月～<br>2013 年 5 月 | 5.3.5.2-2<br>（評価） |
| 海外 | GE067-007<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185-370MBq（181.9-403.3MBq）<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 180 例<br>終末期患者 180 例 | 2010 年 6 月～<br>2011 年 11 月 | 5.3.5.2-3<br>（評価） |

pAD＝臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病，aMCI＝健忘型軽度認知障害

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | GE067-008<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq（111.0-197.0MBq）<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 7 例<br>NPH 患者 7 例 | 2009 年 12 月～<br>2010 年 7 月 | 5.3.5.2-4<br>（評価） |
| 海外 | GE067-009<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq（177.6-251.6MBq）<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 12 例<br>NPH 患者 12 例 | 2010 年 3 月～<br>2011 年 1 月 | 5.3.5.2-5<br>（評価） |
| 海外 | GE067-010<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 単一施設<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq（174.0-185.0MBq）<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 15 例<br>NPH 患者 15 例 | 2010 年 6 月～<br>2010 年 11 月 | 5.3.5.2-6<br>（評価） |
| 海外 | GE067-011<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq（169.0-184.0MBq）<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 18 例<br>NPH 患者 18 例 | 2010 年 5 月～<br>2010 年 12 月 | 5.3.5.2-7<br>（評価） |

NPH＝正常圧水頭症

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | GE067-015<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq（95.0-203.5MBq）<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 181 例<br>若年健康成人 181 例（18-40 歳） | 2010 年 12 月～<br>2011 年 3 月 | 5.3.5.2-8<br>（評価） |
| 海外 | GE067-026<br>（第 III 相） | 有効性<br>（検証） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | GE067-007 試験の被験者を対象としたフォローアップに基づく評価であるため，被験薬の投与は行っていない. | 106 例<br>終末期患者 106 例 [a] | 2010 年 7 月～<br>2014 年 2 月 | 5.3.5.2-9<br>（評価） |
| 海外 | GE067-005<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>非無作為化 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq（123.0-210.9MBq）<br>撮像：<br>投与後 90-120 分 | 232 例<br>aMCI 患者 232 例 | 2009 年 11 月～<br>2014 年 1 月 | 5.3.5.4-1<br>（評価） |
| 海外 | GE067-021<br>（第 III 相） | 電子トレーニングプログラムの有効性<br>（検証） | 該当しない | 終了した臨床試験の画像データを用いたため，被験薬の投与は行っていない. | 276 例<br>高齢健康成人 28 例（≧55 歳）<br>若年健康成人 31 例（18-40 歳）<br>pAD 患者 33 例<br>終末期患者 68 例<br>NPH 患者 36 例<br>aMCI 患者 80 例 | 2012 年 7 月～<br>2012 年 8 月 | 5.3.5.4-2<br>（参考） |

pAD＝臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病，NPH＝正常圧水頭症，aMCI＝健忘型軽度認知障害

a. GE067-007 試験のフォローアップの結果をまとめた試験であり，有効性の評価のみを行ったため，GE067-026 試験の被験者数は有効性解析集団の人数である.

### 2.7.6.1　海外第 I 相試験［ALZ103 試験］：資料番号 5.3.3.1-1（評価）

#### 2.7.6.1.1　試験の概略

| 治験依頼者名：<br>GE ヘルスケア社及び関連会社 | 被験薬：<br>フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | 有効成分：<br>フルテメタモル（$^{18}$F） |
|---|---|---|

**試験の表題：**

健康成人及び臨床的にほぼ確実なアルツハイマー病患者におけるフルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の安全性，体内分布及び内部被曝線量の評価，並びに撮像条件の最適化を目的とした第 I 相非盲検試験

**実施医療機関：**

欧州 1 施設

| 実施期間：2007 年 10 月 24 日～2008 年 3 月 5 日 | 開発のフェーズ：第 I 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

・ 健康成人，及び臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病（以下，pAD）と診断された患者を対象に，被験薬を単回投与したときの安全性を評価する．

**副次目的：**

・ 健康成人を対象に，被験薬を投与した際の体内分布及び被曝線量（吸収線量及び実効線量）を評価する．
・ 健康成人及び pAD 患者を対象に，ポジトロン断層撮影（以下，PET）の至適撮像条件を設定する．
・ 健康成人及び pAD 患者を対象に，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内動態モデルの解析を行う．
・ 健康成人及び pAD 患者を対象に，脳でのフルテメタモル（$^{18}$F）の保持を比較する．

**試験方法：**

本試験は，健康成人及び pAD 患者を対象として，被験薬の安全性，体内分布及び被曝線量を評価すること，並びにフルテメタモル（$^{18}$F）を用いた PET の撮像条件を最適化することを目的とした，第 I 相，単一施設，単回投与，非盲検，非無作為化試験であった．本試験では 23 例の被験者を組み入れた．そのうち，50 歳以上で，臨床的に pAD と診断された患者 8 例，及び健康成人 14 例の計 22 例が評価可能な被験者であった．pAD であること，及び健康成人であることは，一連の認知機能検査及び神経心理学的検査によって確認した．

本試験では，各被験者は最低 2 回来院することとした．各被験者は被験薬投与前 30 日以内にスクリーニングのために来院し，適合性確認及び安全性評価を受けた．PET 実施日に，各被験者に被験薬を単回静脈内投与（ボーラス投与）した．減衰補正のために，PET の撮像前にコンピューター断層撮影（以下，CT）を実施した．また，装置の寝台以外での休憩後や体位変更後に PET を実施する場合も，必要に応じて撮像前に CT を実施した．安全性評価については，試験期間を通じて継続的にモニタリングすると共に，電話による 24 時間体制のフォローアップを実施した．本試験への登録は，3 ステップ方式で進め，ステップごとに別の目的を設定した．また，ステップごとに異なる手順を用いた．

ステップ 1 では健康成人 6 例を対象に，体内分布，被曝線量，安全性及び放射性代謝物を評価した．本群の被験者には，全身 PET を実施した．各器官について時間放射能曲線を作成し，累積

放射能を求めて，Medical internal radiation dose 法（以下，MIRD 法）により，被曝線量を算出した．ステップ 1 での初期投与放射能量は 100MBq であった．最初の評価可能な被験者 2 例で安全性及び被曝線量を確認した後，残りの被験者 4 例への投与放射能量を 150MBq に増量した．

ステップ 1 において，健康成人 6 例に被験薬を投与した結果，安全性に関する懸念が認められなかったことから，ステップ 2 について pAD 患者 3 例と健康成人 3 例の組入れを開始した．

ステップ 2 では，pAD 患者 3 例と健康成人 3 例を対象に，被験薬の有効性，安全性，及び脳内分布の動態を評価した．各被験者に 185MBq の被験薬を投与し，PET で脳の撮像を行って関心体積（以下，VOI）分析を実施した．脳の時間放射能曲線を作成し，脳における被験薬の経時的な分布を pAD 患者と健康成人とで比較した．この比較は，フルテメタモル（$^{18}$F）の取込みに関するモデリングに有用であると考えた．被験薬投与直前に動脈ラインを確保し，撮像期間を通じて維持した．安全性評価及び放射能測定には，動脈血を用いた．また，放射性代謝物評価には動脈血及び静脈血を用いた．動脈血採取と並行して実施した撮像により得られたデータから，ステップ 3 での至適撮像時間を設定した．ステップ 2 及びステップ 3 では，スクリーニング期間中（PET 実施前）に磁気共鳴コンピューター断層撮影（以下，MRI）を行い，脳血管障害や器質性疾患の除外に用いたほか，VOI 分析のテンプレート作成に用いた．

ステップ 2 において，安全性に関する懸念が認められなかったことから，ステップ 3 について pAD 患者 5 例と健康成人 5 例の組入れを開始した．

ステップ 3 では，pAD 患者 5 例と健康成人 5 例を対象に，至適撮像条件の確立，並びに安全性及び有効性のさらなる評価を行った．185MBq の被験薬投与後に PET で脳の撮像を 1 回実施して，VOI 分析を行った．具体的な撮像開始時間は，ステップ 2 の結果を踏まえて決定した．脳の時間放射能曲線を作成し，脳における被験薬の経時的な分布を pAD 患者と健康成人とで比較した．この比較は，撮像開始時間，投与放射能量及び撮像時間の設定に有用であると考えた．また，第 II 相試験（ALZ201 試験）の撮像条件設定に，これらのデータを用いた．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

**全被験者共通の選択基準：**

(1) 50 歳以上の者．
(2) 6 年以上の教育を受けている者．
(3) 適切な視覚，聴覚及びコミュニケーション能力があり，同意書の提出が可能で，かつ，一連の標準的な認知機能検査を完了する意志及び能力がある者．
(4) 詳細な病歴の確認，及び被験薬投与前 30 日以内に実施したスクリーニング検査により，全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格であると判断された者．
(5) 指示を遵守し，試験を完了する可能性が高いと治験責任医師が判断した者（指示を遵守させられる介護者がいる場合を含む）．
(6) 女性に関しては，外科的に不妊である（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出してから 2 年以上経過していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 1 年を超えている）場合には，スクリーニング検査時に妊娠検査を実施せずに組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬投与日以前に実施）．

(7) 被験者又は合法的な代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること.

**健康成人のみの選択基準：**

(1) 病歴に認知障害の兆候がない者.
(2) ミニメンタルステート検査（以下，MMSE）のスコアが 27 点以上の者.
(3) Clinical Dementia Rating（以下，CDR）が 0 点の者.

**pAD 患者のみの選択基準：**

(1) National institute of neurological and communicative disorders and stroke and Alzheimer's disease and related disorders association の診断基準（以下，NINCDS-ADRDA 診断基準）で pAD に該当し，Diagnostic and statistical manual of mental disorders 第 4 版（以下，DSM-IV）でアルツハイマー型認知症に該当する者.
(2) MMSE のスコアが 18～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.
(3) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.
(4) 来院の際に常に付添いが可能な，適切な介護者がいる者.
(5) スクリーニング時の MRI で，pAD の診断に適合し，VOI の定義付け，及び部分容積効果補正を行うのに十分な画質が得られている者.

**除外基準：**

**全被験者共通の除外基準：**

(1) 治験責任医師が試験を完了できない可能性があると判断した者.
(2) 過去 12 箇月以内に，臨床試験若しくは診察により電離放射線に曝露された，又は本試験登録前 30 日以内にほかの臨床試験に参加していた者.
(3) フルテメタモル（$^{18}$F）又は被験薬の成分にアレルギーを有する者.
(4) 妊婦及び授乳婦.
(5) 過去 2 年以内に，アルコール依存又は薬物乱用の病歴を有する者.
(6) MRI が禁忌の者（ペースメーカーを装着している者，眼や脊髄周辺に金属片を有する，又は人工内耳を有する者など）．ステップ 2 及びステップ 3 の被験者にのみ適用.

**健康成人のみの除外基準：**

(1) 内科学的又は神経学的に問題となる異常を有する，又は身体検査，神経学的検査若しくは臨床検査で臨床的に問題となる異常を示した者.
(2) AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.
(3) 職業上，電離放射線曝露に関するモニタリングを受けている者.

**pAD 患者のみの除外基準：**

(1) AD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.
(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は大血管の多発性梗塞，重要部位（角回，視床，前脳基底部，後大脳動脈領域，前大脳動脈領域）の単発性梗塞，大脳基底核及び白質の多発性ラクナ梗塞，脳室に及ぶ広範な白質病変，若しくはこれらの合併を含む脳血管疾患の脳画像所見が認められた者.
(3) 過去 1 年以内に，抗コリン作用を有することが知られている薬剤を常用していた者.

(4) 意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有する者.

**被験者数（計画時及び解析時）：**

合計 23 例の被験者（健康成人 14 例及び pAD 患者 9 例）を組み入れた．pAD 患者の 1 例が技術的問題（被験者に無関係な事由）により被験薬投与前に試験を中止した．そのため，評価可能な被験者は 22 例（健康成人 14 例及び pAD 患者 8 例）であった．各ステップの内訳は，ステップ 1 で健康成人 6 例，ステップ 2 で pAD 患者 3 例及び健康成人 3 例，並びにステップ 3 で pAD 患者 5 例及び健康成人 5 例であった.

**処置方法：**

- **被験薬：**各被験者に被験薬（フルテメタモル（$^{18}$F）として最大 10μg）をボーラス（40 秒未満）で単回投与した．ステップ 1 での投与放射能量は，最初の 2 例で 100MBq，残りの 4 例で 150MBq とした. ステップ 2 及びステップ 3 での投与放射能量は, 全ての被験者で 185MBq とした．投与放射能量は 370MBq 以下とし，実際の投与放射能量は 200MBq 以下であった.
- **撮像：**ステップ 1 では，被験薬投与後 0～90 分，150～180 分及び 260～300 分（オプションで被験薬投与後 90～120 分）に全身撮像を行った．ステップ 2 では，被験薬投与後 0～90 分，150～180 分及び 220～250 分に脳の撮像を行った．ステップ 3 では，被験薬投与後 80～140 分（オプションで被験薬投与後 140～170 分）に脳の撮像を行った.
- **処置期間：**いずれの被験者も最低 2 回来院することとした．初回来院（スクリーニング）時に，同意を取得し，認知機能評価及び臨床検査を実施すると共に，選択基準及び除外基準への該当性を確認した．2 回目の来院時（試験日）に，被験薬を投与した後，PET を実施した（ステップ 1 では全身，ステップ 2 及びステップ 3 では脳）．PET の撮像時間は 360 分以内としており，その時間は登録されたステップごとに異なった.

**評価項目：**

**体内分布／被曝線量：**

- 健康成人における被験薬投与後の器官及び組織における放射能，全血及び血漿の放射能濃度，並びに尿中に排泄された放射能.

  放射能の尿中排泄は，各時点での尿中放射能濃度と尿量から算出した．ステップ 2 に組み入れた健康成人では，多時点で全血及び血漿を採取し，放射能濃度を測定した．評価対象とした器官及び組織のそれぞれについて，各時点で得た体内分布データの記述統計量を求めた．また，MIRD 法により評価対象の器官及び組織の被曝線量を算出し，記述統計量を求めた.

**薬物動態：**

- 動脈血データを用いた，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内動態モデルの検討.

**主要評価項目：**

- 以下の項目のモニタリングによる安全性評価.
  - 被験薬投与から投与 24 時間後までの有害事象.
  - 事前に規定した時間点における身体検査での異常所見.
  - 事前に規定した時間点における臨床検査（血清生化学検査，血液学的検査及び尿検査）での異常値.
  - 事前に規定した時間点におけるバイタルサイン（血圧，心拍数，体温，呼吸数及び酸素飽和度）の異常値.

**副次評価項目：**

- 小脳を参照領域としたフルテメタモル（$^{18}$F）の各脳領域における脳内取込み値比（以下，SUVR-CER）及び分布容積比の健康成人と pAD 患者の比較.
- 健康成人における投与後 6 時間までの各時間点での各器官，並びに全血，血漿及び尿を含む全身の被曝線量推定値及び累積放射能量.

**解析方法：**

要約統計量の表作成，グラフ表示及び統計解析は，SAS®ソフトウェアを用いて行った．投与直前の測定値をベースラインとして，投与後の変化量の算出を行った．別途指定しない限り，統計学的検定は，有意水準 0.05 の両側検定とした．また，個別の信頼区間及び同時信頼区間の信頼水準は 95%とした.

#### 2.7.6.1.2 試験スケジュール

ステップ 1 の試験スケジュールを表 2.7.6.1-1 に，ステップ 2 及びステップ 3 の試験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験スケジュール（ステップ 1）

| | 被験薬投与前 | | | | 被験薬投与（撮像開始） | 被験薬投与後 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日 | 時間 | 分 | | | 分 | | | | | 時間 | | | | |
| | ≦30 [a] | 24 [b] | 30～5 | 2 | | 2 | 5 | 10 | 15 | 30 | 1 | 1.5 | 2.5 | 4 及び 6 | 24 [c] |
| | PET 実施日 | | | | | | | | | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | | | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 前治療薬／併用薬調査 | ● | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | ● | ● | | | | | | | | | | | | ● |
| 認知症評価 | ● | | | | | | | | | | | | | | |
| 注射部位の観察 | | | | ● | | | ● | | | ● | | | | ● | ● |
| 妊娠検査（妊娠可能な女性のみ） | ● | | ● | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 [d] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | | ● | ● | ● |
| パルスオキシメトリ [e] | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | ● | | ● | ● | ● |
| バイタルサイン [e]（パルスオキシメトリを除く） | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 臨床検査 [f] | ● | ● | ● | | | | | | | ● | | | ● | ● | ● |
| 尿検査 [g] | ● | ● | ● | | | | | | | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 投与前事象 [h] | | ● | | ● | | | | | | | | | | | |
| 減衰補正撮影（CT） [i] | | | ● | | | | | | | | | | | | |
| 被験薬投与 | | | | | ● | | | | | | | | | | |
| 投与開始後事象 [j] | | | | | | | | | | | | | | | |
| PET [k] | | | | | | | | | | | | | | | |
| 放射能測定用尿採取 [g] | | | | | | | | | | | | | | | |
| 測定用血液・血漿採取 [f, l] | | | | | | | | | | | | | | | |

注：網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. スクリーニング検査

b. チェックイン

c. 全被験者について，被験薬投与 24 時間後に連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．最初の健康成人 2 例でのみ，安全性データを収集した.

d. 投与前 5 分～投与後 15 分の間，継続して心電図を測定した．第 II 誘導心電図による連続モニタリングを行った．所定の時間点で，12 誘導心電図を記録した．心電図の継続監視を行い，異常が認められた場合には，追加で心電図を記録した.

e. スクリーニング時及びベースライン時（チェックインから被験薬投与まで）に，バイタルサイン及びパルスオキシメトリの測定に先立ち，最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）.

f. 健康成人の血液試料は，全て静脈から採取した.

g. 所定の時間点が望ましいが，任意の排尿時に収集した．被験薬投与直前に，被験者に排尿（必要な場合には排便）を促した.

h. チェックイン及び投与前 2 分の時点で，前回の来院後に発現した事象について確認し，症例報告書に記録した.

i. PET の初回撮像前に実施した．その後，装置の寝台以外での休憩後や体位変更後の PET 実施前にも，必要に応じて CT を実施した.

j. 試験参加期間を通じて事象を収集した.

k. 被験薬投与直後から撮像を開始した．被験薬投与後 6 時間までの 3 時点で撮像し，各時点の間に休憩時間を設けた．撮像が 6 時間程度に及んだ場合には，6 時間点での安全性データ収集を実施した.

l. 放射能測定用の静脈血試料（3mL）は，被験薬投与直前と被験薬投与後約 1，5，10，20，30，40，50，60，70，80，90，100，110，120，150，180 及び 300 分の時点で採取した．追加の血液試料（2mL）は，被験薬投与後約 5，10，20，40，60 及び 180 分の時点で採取し，代謝物評価に用いた.

ALZ103 試験報告書　表 3

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール（ステップ 2 及びステップ 3）

| | 被験薬投与前 | | | 被験薬投与（撮像開始） | 被験薬投与後 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦30 日（スクリーニング） | ベースライン | 5 分 | | 5 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 撮像終了直後 | 24 時間 [a] |
| | | PET 実施日 | | | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | | | | | | | | | |
| 前治療薬／併用薬調査 | ● | | | | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | ● | | | | | | | ● | ● |
| 認知症評価 | ● | | | | | | | | | |
| 追加的神経心理学的検査 | ● | | | | | | | | | |
| 磁気共鳴画像（MRI）[b] | ● | | | | | | | | | |
| 注射部位の観察 | | | ● | | | | | ● | ● | ● |
| 妊娠検査（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | | | | | |
| 心電図 [c] | ● | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| パルスオキシメトリ [d] | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| バイタルサイン [d] | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 臨床検査 [e] | ● | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| 尿検査 [f] | ● | ● | | | | | | | ● | ● |
| 投与前事象 | ● | ● | | | | | | | | |
| 減衰補正撮影（CT）[g] | | | ● | | | | | | | |
| 被験薬投与 | | | | ● | | | | | | |
| 投与開始後事象 [h] | | | | | | | | | | |
| PET [i] | | | | | | | | | | |
| 測定用血液・血漿 [j] | | | | | | | | | | |

注：網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. 全被験者について，被験薬投与 24 時間後に連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．投与後に安全性に関する評価項目で異常を認めた場合のみ，24 時間時点での安全性データを収集した.

b. MRI は，スクリーニング時のほか，別途来院して実施することを可能とした．ただし，PET 前に実施することとした．MRI 禁忌の可能性を排除するために，X 線検査の実施を可能とした.

c. 投与前 5 分～投与後 15 分の間，継続して心電図を測定した．第 II 誘導心電図による連続モニタリングを行った．所定の時間点で，12 誘導心電図を記録した．心電図の継続監視を行い，異常が認められた場合には，追加で心電図を記録した.

d. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサイン及びパルスオキシメトリの測定に先立ち，最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）.

e. ステップ 2 の被験者では，ベースライン時から撮像開始直後までの血液試料を動脈から採取した．スクリーニング時及び 24 時間後のフォローアップ（必要な場合）での血液試料は静脈から採取した.

f. 所定の時間点が望ましいが，任意の排尿時に収集した．被験薬投与直前に，被験者に排尿（必要な場合には排便）を促した.

g. PET の初回撮像前に実施した．その後，装置の寝台以外での休憩後や体位変更後の PET 実施前にも，必要に応じて CT を実施した.

h. 試験参加期間を通じて事象を収集した.

i. 被験薬投与直後から撮像を開始した．被験薬投与後 250 分までの 1 又は 3 時点（ステップ 2 では 3 時点，ステップ 3 では 1 時点）で撮像し，各時点の間に休憩時間を設けた.

j. ステップ 2 のみ実施．放射能測定用の動脈血試料（3mL 及びブランク用試料 2mL）は，被験薬投与後約 10，20，30，40，50，60，75，90，105，120，135，150，165，180 及び 240 秒，並びに約 8，15，30，45，60，90，120，180 及び 240 分の時点で採取した．さらに，代謝物を評価するために，ステップ 1 での代謝物評価の結果に基づく 5 時点で静脈血試料（5×5mL）及び動脈血試料（5×2mL）を採取した.

ALZ103 試験報告書　表 4

#### 2.7.6.1.3　症例構成

本試験では，23 例の被験者を登録した．健康成人が 14 例，pAD 患者が 9 例であった．pAD 患者 1 例（被験者番号：001-0013）が，被験者との関連がない技術的な問題により，被験薬投与前に試験を中止した．したがって，全体で 22 例（健康成人 14 例及び pAD 患者 8 例）が被験薬の投与を受け，試験を完了した．

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示す．

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳

| | ステップ 1 | ステップ 2 | | ステップ 3 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 健康成人<br>n | 健康成人<br>n | pAD 患者<br>n | 健康成人<br>n | pAD 患者<br>n | 健康成人<br>n | pAD 患者<br>n |
| 登録被験者 [a] | 6 | 3 | 4 | 5 | 5 | 14 | 9 |
| 投与 | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| SAS の被験者 [b] | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| FAS の被験者 [c] | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| 試験完了被験者 | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| 中止被験者 | 0 | 0 | 1 [d] | 0 | 0 | 0 | 1 |

n＝該当被験者数，SAS＝安全性解析対象集団，FAS＝最大解析対象集団

a. 同意書に署名した全被験者

b. 被験薬の投与を受けた全被験者

c. 被験薬投与後に PET を受けた全被験者

d. 動脈ラインの確保ができなかったため，被験薬投与前に試験を中止

ALZ103 試験報告書　表 6

評価可能な全被験者 22 例が白人であった．健康成人，pAD 患者共に過半数が男性（71%及び 75%）であった．健康成人の平均年齢は 63.3 歳（範囲：51～73 歳）で，pAD 患者の平均年齢は 68.6 歳（範囲：55～77 歳）であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.1-4 に示す．

表 2.7.6.1-4　被験者背景及び身体測定結果

| | | ステップ 1 | ステップ 2 | | ステップ 3 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人 (N＝6) | 健康成人 (N＝3) | pAD 患者 (N＝3) | 健康成人 (N＝5) | pAD 患者 (N＝5) | 健康成人 (N＝14) | pAD 患者 (N＝8) |
| 年齢 歳 | 平均値 | 64.3 | 62.3 | 62.0 | 62.6 | 72.6 | 63.3 | 68.6 |
| | 標準偏差 | 9.46 | 7.77 | 6.56 | 7.64 | 3.21 | 7.91 | 6.95 |
| | 範囲 | 51-73 | 56-71 | 55-68 | 54-73 | 68-77 | 51-73 | 55-77 |
| 性別 n（%） | 男性 | 5（83） | 1（33） | 3（100） | 4（80） | 3（60） | 10（71） | 6（75） |
| | 女性 | 1（17） | 2（67） | 0（0） | 1（20） | 2（40） | 4（29） | 2（25） |
| 身長 cm | 平均値 | 168.7 | 168.0 | 175.7 | 169.0 | 166.0 | 168.6 | 169.6 |
| | 標準偏差 | 12.23 | 5.57 | 6.35 | 5.66 | 5.70 | 8.50 | 7.42 |
| | 範囲 | 153-188 | 163-174 | 172-183 | 159-172 | 157-171 | 153-188 | 157-183 |
| 体重 kg | 平均値 | 70.5 | 65.3 | 71.0 | 83.8 | 71.4 | 74.1 | 71.3 |
| | 標準偏差 | 9.09 | 10.02 | 5.57 | 16.30 | 8.38 | 13.74 | 7.01 |
| | 範囲 | 58-81 | 54-73 | 65-76 | 62-108 | 64-81 | 54-108 | 64-81 |
| BMI $kg/m^2$ | 平均値 | 24.78 | 23.06 | 23.00 | 29.17 | 25.93 | 25.98 | 24.83 |
| | 標準偏差 | 1.94 | 2.39 | 1.21 | 4.42 | 2.98 | 3.86 | 2.79 |
| | 範囲 | 22.92-27.73 | 20.32-24.74 | 21.97-24.34 | 24.52-36.51 | 23.03-30.12 | 20.32-36.51 | 21.97-30.12 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当被験者数，BMI＝体格指数
ALZ103 試験報告書　表 7

### 2.7.6.1.4　投与放射能

ステップ 1 での初回投与放射能量は 100MBq であった．最初の 2 例で被曝線量を評価した後，残りの 4 例の投与放射能量を 150MBq に増量した．ステップ 1 の最初の 2 例と残りの 4 例での実際の平均投与放射能量は，それぞれ 96.50（範囲：95.8～97.2MBq）及び 133.65MBq（範囲：105.1～146.5MBq）であった．ステップ 2 及びステップ 3 では，目標投与放射能量を 185MBq まで増量した．ステップ 2 及びステップ 3 の平均投与放射能量は，健康成人で 179.56MBq（範囲：172.5～184.7MBq）であり，pAD 患者で 180.89MBq（範囲：171.5～187.6MBq）であった．

投与放射能を表 2.7.6.1-5 に示す．

表 2.7.6.1-5　投与放射能

| | | ステップ 1 | | ステップ 2 | | ステップ 3 | | ステップ 2 及び ステップ 3 の合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人 | 健康成人 | 健康成人 | pAD 患者 | 健康成人 | pAD 患者 | 健康成人 | pAD 患者 |
| 放射能 MBq | n | 2 | 4 | 3 | 3 | 5 | 5 | 8 | 8 |
| | 平均値 | 96.50 | 133.65 | 179.83 | 176.07 | 179.40 | 183.78 | 179.56 | 180.89 |
| | 標準偏差 | 0.990 | 19.279 | 4.234 | 4.366 | 4.065 | 3.811 | 3.823 | 5.448 |
| | 範囲 | 95.8-97.2 | 105.1-146.5 | 177.0-184.7 | 171.5-180.2 | 172.5-183.2 | 177.7-187.6 | 172.5-184.7 | 171.5-187.6 |
| 投与量 mL | n | 2 | 4 | 3 | 3 | 5 | 5 | 8 | 8 |
| | 平均値 | 2.35 | 2.93 | 3.23 | 2.43 | 3.22 | 2.36 | 3.23 | 2.39 |
| | 標準偏差 | 1.202 | 1.387 | 1.258 | 0.321 | 1.169 | 0.838 | 1.111 | 0.658 |
| | 範囲 | 1.5-3.2 | 2.1-5.0 | 1.9-4.4 | 2.2-2.8 | 1.9-4.5 | 1.6-3.7 | 1.9-4.5 | 1.6-3.7 |

n＝該当項目における欠測値がない被験者数
ALZ103 試験報告書　表 10

#### 2.7.6.1.5 試験成績

##### 2.7.6.1.5.1 体内分布及び被曝線量

ステップ 1 の被験者を対象に体内分布及び被曝線量を評価した.

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．その時点で，脳（平均値：6.7%，範囲：5.9～8.1%）及び肺（平均値：7.9%，範囲：5.3～9.2%）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（最大平均値：25.7%，範囲 23.7～27.2%），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.

被験薬投与後の総排泄量の推定値は 89%（範囲：71～100%）で，消化管及び尿への平均排泄量は，それぞれ 52%（範囲：40～65%）及び 37%（範囲：28～45%）であり，主に消化管を経由して放射能は排泄された．補正した累積放射能の多い（正規化した各器官の時間放射能曲線下面積の大きい）器官等は，小腸内容物（0.43±0.15MBq·h/MBq），肝臓（0.40±0.05MBq·h/MBq）及び膀胱内容物と排泄尿の合計（0.29±0.10MBq·h/MBq）であった.

被曝線量の算出は，3.5 時間ごとに膀胱が空になるという想定で行った．吸収線量が高かった器官等は胆嚢壁（0.287±0.246mGy/MBq），膀胱壁（0.145±0.050mGy/MBq）及び上部大腸壁（0.117±0.036mGy/MBq）であった．吸収線量の値は，投与された放射能が腎尿路系に比べて比較的多く消化管から排泄されていることを示唆するものであった．また，平均実効線量は 32.4±6.5μSv/MBq であった．線量推定値から，ステップ 2 及びステップ 3 の投与放射能量を，実効線量 5.9mSv に相当する 185MBq まで増量可能であることを確認した.

各器官の吸収線量，及び実効線量を表 2.7.6.1-6 に示す.

表 2.7.6.1-6　吸収線量及び実効線量

| | | 吸収線量，mGy/MBq | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 被験者番号 | | | | | | 平均値 | 標準偏差 |
| | | 001-0021 | 001-0122 | 001-0023 | 001-0024 | 001-0025 | 001-0026 | | |
| 副腎 | | 1.33E-02 | 1.13E-02 | 1.30E-02 | 1.36E-02 | 1.08E-02 | 1.53E-02 | 1.29E-02 | 1.64E-03 |
| 脳 | | 1.28E-02 | 1.10E-02 | 1.13E-02 | 1.00E-02 | 1.11E-02 | 1.13E-02 | 1.13E-02 | 9.01E-04 |
| 胸部 | | 4.93E-03 | 4.68E-03 | 5.79E-03 | 5.58E-03 | 4.35E-03 | 5.79E-03 | 5.19E-03 | 6.17E-04 |
| 胆嚢壁 | | 3.78E-01 | 3.45E-02 | 1.57E-01 | 2.81E-01 | 1.45E-01 | 7.27E-01 | 2.87E-01 | 2.46E-01 |
| 消化管壁 | 小腸 | 8.53E-02 | 1.64E-01 | 8.46E-02 | 8.41E-02 | 1.11E-01 | 8.40E-02 | 1.02E-01 | 3.21E-02 |
| | 胃 | 1.17E-02 | 1.33E-02 | 1.19E-02 | 1.20E-02 | 1.11E-02 | 1.37E-02 | 1.23E-02 | 1.00E-03 |
| | 下部大腸 | 3.57E-02 | 6.56E-02 | 3.47E-02 | 3.48E-02 | 4.44E-02 | 3.51E-02 | 4.17E-02 | 1.23E-02 |
| | 上部大腸 | 9.77E-02 | 1.86E-01 | 9.62E-02 | 9.64E-02 | 1.27E-01 | 9.76E-02 | 1.17E-01 | 3.60E-02 |
| 心臓壁 | | 1.55E-02 | 1.35E-02 | 1.45E-02 | 1.52E-02 | 9.73E-03 | 1.84E-02 | 1.45E-02 | 2.84E-03 |
| 腎臓 | | 4.61E-02 | 2.29E-02 | 3.31E-02 | 3.39E-02 | 2.38E-02 | 2.75E-02 | 3.12E-02 | 8.61E-03 |
| 肝臓 | | 6.11E-02 | 4.76E-02 | 5.68E-02 | 6.29E-02 | 4.75E-02 | 6.73E-02 | 5.72E-02 | 8.20E-03 |
| 肺 | | 1.64E-02 | 1.43E-02 | 1.40E-02 | 1.80E-02 | 1.49E-02 | 1.64E-02 | 1.57E-02 | 1.53E-03 |
| 筋肉 | | 8.29E-03 | 9.56E-03 | 8.55E-03 | 8.46E-03 | 7.76E-03 | 9.49E-03 | 8.69E-03 | 7.06E-04 |
| 卵巣 | | 2.22E-02 | 3.64E-02 | 2.13E-02 | 2.13E-02 | 2.53E-02 | 2.27E-02 | 2.49E-02 | 5.84E-03 |
| 膵臓 | | 1.56E-02 | 1.28E-02 | 1.41E-02 | 1.53E-02 | 1.24E-02 | 2.00E-02 | 1.50E-02 | 2.75E-03 |
| 赤色骨髄 | | 1.24E-02 | 1.45E-02 | 1.27E-02 | 1.34E-02 | 1.29E-02 | 1.42E-02 | 1.34E-02 | 8.46E-04 |
| 骨原性細胞 | | 1.05E-02 | 1.12E-02 | 1.21E-02 | 1.18E-02 | 1.03E-02 | 1.22E-02 | 1.14E-02 | 8.17E-04 |
| 皮膚 | | 4.76E-03 | 5.15E-03 | 5.47E-03 | 5.16E-03 | 4.41E-03 | 5.46E-03 | 5.07E-03 | 4.14E-04 |
| 脾臓 | | 1.36E-02 | 1.28E-02 | 1.04E-02 | 1.36E-02 | 1.79E-02 | 1.91E-02 | 1.46E-02 | 3.29E-03 |
| 精巣 | | 7.31E-03 | 9.06E-03 | 7.14E+03 | 6.97E-03 | 6.71E-03 | 7.94E-03 | 7.52E-03 | 8.60E-04 |
| 胸腺 | | 5.60E-03 | 5.43E-03 | 6.79E-03 | 6.43E-03 | 4.94E-03 | 6.61E-03 | 5.97E-03 | 7.46E-04 |
| 甲状腺 | | 6.68E-03 | 7.37E-03 | 5.88E-03 | 5.57E-03 | 4.15E-03 | 8.65E-03 | 6.38E-03 | 1.56E-03 |
| 膀胱壁 | | 1.63E-01 | 2.25E-01 | 8.17E-02 | 1.06E-01 | 1.36E-01 | 1.56E-01 | 1.45E-01 | 4.99E-02 |
| 子宮 | | 2.42E-02 | 3.68E-02 | 2.04E-02 | 2.13E-02 | 2.50E-02 | 2.48E-02 | 2.54E-02 | 5.89E-03 |

| | 実効線量，mSv/MBq | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者番号 | | | | | | 平均値 | 最小値 | 最大値 |
| | 001-0021 | 001-0122 | 001-0023 | 001-0024 | 001-0025 | 001-0026 | | | |
| | 3.11E-02 | 4.49E-02 | 2.64E-02 | 2.84E-02 | 3.20E-02 | 3.18E-02 | 3.24E-02 | 2.64E-02 | 4.49E-02 |

ALZ103 試験報告書　表 14 及び 16-1-13 の表 33

#### 2.7.6.1.5.2　脳内取込み値比

ステップ 2 及びステップ 3 の被験者を対象に，フルテメタモル（$^{18}$F）の 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．

領域別の比較の結果，脳橋を除く全ての領域で，大部分の pAD 患者が健康成人よりも高い SUVR-CER を示した．統計学的に pAD 患者の SUVR-CER を健康成人と比較した結果，投与後 85 分に撮像を開始したときの前帯状皮質を除く全ての大脳皮質領域で有意な差を認めた（Wilcoxon-Mann-Whitney 検定，$p<0.05$）．撮像時間が pAD 患者と健康成人の鑑別に及ぼす影響を Wilcoxon の統計学的検定を用いて解析した結果，撮像時間（5～40 分）が鑑別に及ぼす影響はごくわずかなものであった．また，被験薬投与後から撮像開始までの時間が及ぼす影響についても同様に解析した．撮像開始までの時間もわずかな影響しか及ぼさなかったが，撮像開始時間を

遅くした場合に，若干良好な結果が得られた．ただし，更に遅い撮像開始時間（投与後 140 分）の場合には，白質へのより高い集積を認めた．

ステップ 2 及びステップ 3 の解析の結果，第 II 相試験の推奨パラメーターを，投与放射能量＝約 185MBq，撮像開始時間＝投与後約 90 分，撮像時間＝約 30 分，データ収集間隔＝5 分とした．

ステップ 2 及びステップ 3 の領域別の SUVR-CER を表 2.7.6.1-7 に示す．

表 2.7.6.1-7　脳領域別 SUVR-CER

| 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

#### 2.7.6.1.5.3　安全性

##### 2.7.6.1.5.3.1　有害事象

試験中止又は死亡に至った重篤な有害事象はなかった．試験期間中に発現した有害事象は 2 件のみで，pAD 患者 2 例（ステップ 3，被験者番号：001-0015 及び 001-0018）に認められたが，いずれも重症度は軽度であり，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．いずれの事象も被験薬投与の数時間後に発現し，試験期間中に回復した．1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合を表 2.7.6.1-8 に示す．また，有害事象の詳細を表 2.7.6.1-9 に示す．

表 2.7.6.1-8 有害事象の要約

| | ステップ 1 | ステップ 2 | | ステップ 3 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 健康成人 (N＝6) n（%） | 健康成人 (N＝3) n（%） | pAD 患者 (N＝3) n（%） | 健康成人 (N＝5) n（%） | pAD 患者 (N＝5) n（%） | 健康成人 (N＝14) n（%） | pAD 患者 (N＝8) n（%） |
| **有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 2（40） | 0（0） | 2（25） |
| **因果関係** | | | | | | | |
| おそらく関連あり | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 関連なし | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 2（40） | 0（0） | 2（25） |
| **重症度** | | | | | | | |
| 軽度 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 2（40） | 0（0） | 2（25） |
| 中等度 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 高度 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **重篤な有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
ALZ103 試験報告書 表 14.2.1.1 から作成

表 2.7.6.1-9 器官別大分類別の有害事象の発現期間，重症度，被験薬との因果関係，及び転帰の要約

| 有害事象 | 被験者番号 | 被験薬投与から発現までの時間 [a] | 持続時間 [a] | 重症度 | 被験薬との因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 下痢 | 001-0015 | 00：04：47 | 00：02：30 | 軽度 | 関連なし | 回復 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | | | | | | |
| 背部痛 | 001-0018 | 00：03：17 | 00：16：00 | 軽度 | 関連なし | 回復 |

注：MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．
a. 日：時：分
ALZ103 試験報告書 表 15

#### 2.7.6.1.5.3.2 被験薬との関連が否定できない有害事象

本試験において，被験薬との関連が否定できない有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.1.5.3.3 重篤な有害事象

本試験において，試験期間中に死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった．

なお，試験終了から約 23.5 週間後に，健康成人 1 例で，重篤な有害事象が 1 件報告された（非ホジキン B 細胞性リンパ腫）．治験責任医師は，当該事象と被験薬との因果関係について「関連なし」と判定した専門家と協議し，当該事象を「被験薬とはおそらく関連なし」と判定した．

#### 2.7.6.1.5.3.4 高度の有害事象

本試験において，高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.1.5.3.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.1.5.3.6 臨床検査値異常変動

本試験において，臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動は認められなかった.

#### 2.7.6.1.5.3.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン及び心電図等，全てのパラメーターで，臨床的に重要な傾向や安全性シグナルは認められなかった.

心電図に関して，被験薬投与後に 20ms を超える PR 間隔の延長を示した被験者はいなかった. 健康成人 2 例が被験薬投与後に 20ms を超える PR 間隔の短縮を示した. 1 例（被験者番号:001-0024）は被験薬投与後 2 時間 30 分に, 28ms の PR 間隔の短縮を示した. もう 1 例（被験者番号:001-0029）は撮像終了直後に 21ms の PR 間隔の短縮を示した. いずれの変化量も安全性シグナルとは考えられず，有害事象としては報告されなかった．PR 間隔のベースラインからの変化量分布を表 2.7.6.1-10 に示す.

表 2.7.6.1-10 PR 間隔のベースラインからの変化量分布

| 被験者群 | 投与後時間 | N | 短縮 ＞20ms | | 短縮 >10～≦20ms | | 変動 ≦10ms | | 延長 ＞10～≦20ms | | 延長 ＞20ms | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 健康成人 | 2 分 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 5 | 83.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 分 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 4 | 66.7 | 1 | 16.7 | 0 | 0 |
| | 15 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 分 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 92.9 | 1 | 7.1 | 0 | 0 |
| | 1 時間 | 5 | 0 | 0 | 1 | 20.0 | 4 | 80.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2.5 時間 | 5 | 1 | 20.0 | 0 | 0 | 4 | 80.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 6 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 5 | 83.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 時間 | 5 | 0 | 0 | 1 | 20.0 | 2 | 40.0 | 2 | 40.0 | 0 | 0 |
| | 6 時間 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| pAD 患者 | 30 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 66.7 | 2 | 33.3 | 0 | 0 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
ALZ103 試験報告書 表 21

健康成人の 1 例（被験者番号：001-0021）において，Bazett 法で補正した際に，60ms を超える QTc 間隔の延長が投与後 6 時間の時点で認められた（実測値は，Bazett 法で 64ms）. 当該事象は，有害事象としては報告されなかった．Fridericia 法で補正した際には，60ms を超える変動は認められなかった. いずれの QTc 間隔についても, 30ms を超える延長を示した被験者は少なく, Bazett 法及び Fridericia 法で補正した QTc 間隔について，臨床的に問題となる被験薬の影響は認められなかった．Bazett 法で補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量分布を表 2.7.6.1-11 に，Fridericia 法で補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量分布を表 2.7.6.1-12 にそれぞれ示す.

表 2.7.6.1-11　QTc 間隔（Bazett 法）のベースラインからの変化量分布

| 被験者群 | 投与後時間 | N | ＜30ms 短縮～≦15ms 延長 | | 延長 ＞15～≦30ms | | 延長 ＞30～≦45ms | | 延長 ＞45～≦60ms | | 延長 ＞60ms | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 健康成人 | 2 分 | 6 | 6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 分 | 6 | 5 | 83.3 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 15 分 | 6 | 6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 分 | 14 | 10 | 71.4 | 2 | 14.3 | 1 | 7.1 | 1 | 7.1 | 0 | 0 |
| | 1 時間 | 5 | 4 | 80.0 | 1 | 20.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2.5 時間 | 5 | 4 | 80.0 | 1 | 20.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 6 | 3 | 50.0 | 2 | 33.3 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 0 | 0 |
| | 4 時間 | 5 | 5 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 時間 | 5 | 3 | 60.0 | 1 | 20.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 20.0 |
| pAD 患者 | 30 分 | 7 | 6 | 85.7 | 0 | 0 | 1 | 14.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 7 | 4 | 57.1 | 1 | 14.3 | 1 | 14.3 | 1 | 14.3 | 0 | 0 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
ALZ103 試験報告書　表 22

表 2.7.6.1-12　QTc 間隔（Fridericia 法）のベースラインからの変化量分布

| 被験者群 | 投与後時間 | N | ＜30ms 短縮～≦15ms 延長 | | 延長 ＞15～≦30ms | | 延長 ＞30～≦45 | | 延長 ＞45～≦60ms | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 健康成人 | 2 分 | 6 | 5 | 83.3 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 分 | 6 | 5 | 83.3 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 15 分 | 6 | 6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 分 | 14 | 11 | 78.6 | 1 | 7.1 | 2 | 14.3 | 0 | 0 |
| | 1 時間 | 5 | 5 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2.5 時間 | 5 | 4 | 80.0 | 1 | 20.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 6 | 3 | 50.0 | 2 | 33.3 | 1 | 16.7 | 0 | 0 |
| | 4 時間 | 5 | 5 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 時間 | 5 | 2 | 40.0 | 2 | 40.0 | 0 | 0 | 1 | 20.0 |
| pAD 患者 | 30 分 | 7 | 2 | 28.6 | 4 | 57.1 | 1 | 14.3 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 7 | 2 | 28.6 | 4 | 57.1 | 0 | 0 | 1 | 14.3 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
ALZ103 試験報告書　表 23

#### 2.7.6.1.6　結論

本試験は，健康成人及び pAD 患者を対象として，被験薬の安全性，体内分布及び被曝線量を評価すること，並びにフルテメタモル（$^{18}$F）を用いた PET の撮像条件を最適化することを目的とした，第 I 相，単回投与，非盲検，非無作為化試験であった.

本試験において, 被験薬は良好な安全性プロファイル及び忍容性を示した. 試験期間中に死亡，重篤な有害事象，又は有害事象による中止は認められず，特異的な有害事象プロファイルも認められなかった．試験期間中に発現した有害事象は 2 件であった．当該有害事象は，いずれも軽度で試験期間中に回復し，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．試験終了後に，健康成人 1 例で，重篤な有害事象が 1 件（非ホジキン B 細胞性リンパ腫）報告されたが，「被験薬とはおそらく関連なし」と判定された．臨床検査値（血液学的検査，血液凝固検査，血清生化学検

査，尿検査），バイタルサイン及び心電図の評価において，臨床的に重要な傾向及び安全性シグナルは認められなかった．

フルテメタモル（$^{18}$F）を用いる脳内イメージングにおいて，SUVR-CER を指標とすることで，pAD 患者と健康成人を鑑別できることが示された．

脳領域ごとの SUVR-CER の評価では，脳橋を除く全ての領域で，大部分の pAD 患者の SUVR-CER は健康成人よりも高かった．被験薬投与後 85 分に撮像を開始した画像では，前帯状皮質を除く全ての大脳皮質領域で pAD 患者の SUVR-CER が健康成人よりも有意な高値を示した（$p<0.05$）．

SUVR-CER を被験者ごとに検討した結果，pAD 患者 8 例中 6 例の大脳皮質領域で，健康成人に比較して明らかな SUVR-CER の高値を認めた．しかし，pAD 患者 2 例（被験者番号：001-0016 及び 001-0017）では，いくつかの領域の SUVR-CER が低く，健康成人で観察された SUVR-CER の範囲内であった．最も可能性の高い原因として，当該被験者の臨床診断が誤っていたことが挙げられるが，フルテメタモル（$^{18}$F）の感度が不十分であった，又はアミロイド病変を欠いていたという可能性も考えられた．一方，健康成人では，8 例中 7 例の大脳皮質領域における SUVR-CER は一貫して低かった．しかし，健康成人 1 例（被験者番号：001-0027）では，いくつかの領域の SUVR-CER が高く，pAD 患者で観察された SUVR-CER の範囲内であった．

被曝線量及び至適撮像条件に関する検討の結果から，第 II 相試験（ALZ201 試験）の推奨パラメーターを，投与放射能量＝約 185MBq，撮像開始時間＝投与後約 90 分，撮像時間＝約 30 分，データ収集間隔＝5 分とした．

### 2.7.6.2　国内第 I 相試験［GE067-014 試験］：資料番号 5.3.3.1-2（評価）

#### 2.7.6.2.1　試験の概略

| 治験依頼者名： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

日本人の健康成人及びアルツハイマー病患者を対象とした，a）フルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の安全性，薬物動態及び内部被曝線量の評価，並びに b）フルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の撮像条件の最適化のための第 I 相非盲検試験

**実施医療機関：**

日本 2 施設

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー）

[redacted]（[redacted]；[redacted]，英国）

| 実施期間：2011 年 2 月 21 日～2011 年 10 月 11 日 | 開発のフェーズ：第 I 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

- 日本人健康成人，及び日本人 pAD 患者を対象に，被験薬を単回投与したときの安全性を評価する．

**副次目的：**

- 日本人健康成人を対象に，被験薬を投与した際の体内分布及び被曝線量（吸収線量及び実効線量）を評価する．
- 日本人健康成人及び日本人 pAD 患者を対象に，PET の至適撮像条件を設定する．
- 日本人健康成人及び日本人 pAD 患者の脳でのフルテメタモル（$^{18}$F）の保持を比較する．

**試験方法：**

本試験は，日本人健康成人及び日本人 pAD 患者を対象として，被験薬の安全性，体内分布及び被曝線量を評価すること，並びにフルテメタモル（$^{18}$F）を用いた PET の撮像条件を最適化することを目的とした，第 I 相，多施設共同，単回投与，非盲検，非無作為化試験であった．本試験では 23 例の被験者を組み入れた．そのうち，50 歳以上で，臨床的に pAD と診断された患者 8 例，及び健康成人 14 例（ステップ 1 の 6 例は 50～64 歳）の計 22 例が評価可能な被験者であった．pAD であること，及び健康成人であることは，一連の認知機能検査及び神経心理学的検査によって確認した．

本試験では，各被験者は最低 2 回来院することとした（プロトコルに従い，被験薬投与後 24 時間の入院中に安全性のフォローアップを実施した）．各被験者は，被験薬投与前 45 日以内にスクリーニングのために来院し，試験参加の適格性確認と安全性評価を受けた．PET 実施日に，各被験者に被験薬を単回静脈内投与（ボーラス投与）した．投与開始から投与 24 時間後まで，安全性を継続的に観察した．本試験への登録は 3 ステップ方式で進め，ステップごとに別の目的を設定した．また，ステップごとに異なる手順を用いた．

ステップ 1 では健康成人 6 例を対象に，被験薬の体内分布，被曝線量及び安全性を評価した．また，当該被験者に対して，約 245 分にわたって，複数回の全身ポジトロン断層・コンピュータ

一断層複合撮影（以下，PET/CT）を実施した．各撮像時間点で，減衰補正を行うために，事前にCT を実施した．ステップ 1 では，まず 3 例に 100MBq の被験薬を投与し，安全性を確認して，継続可能と判断した後，残りの 3 例に対して投与放射能を 150MBq に増加して，被験薬を投与した．6 例の各データから時間放射能曲線を作成し，累積放射能を求めて，MIRD 法により被曝線量を算出した．体内分布及び被曝線量の評価の一環として，投与前の 1 時点，及び投与後の 9 時点（投与後約 2，5，10，15，30 分，及び 1，1.5，2，4 時間）において，血液及び血漿をそれぞれ 2mL 採取した．また，放射能を測定するために，投与 4 時間後までに排泄された尿を全て採取した．さらに，放射性代謝物のプロファイリングのために，投与後約 5，30 分及び 1.5 時間に尿を 3mL 採取した．なお，ステップ 1 の健康成人 6 例において，被験薬投与後の安全性に関する懸念事項は認められなかった．

ステップ 2 では pAD 患者 3 例，及びステップ 1 とは別の健康成人 3 例を対象に，有効性，安全性，及び脳内分布の動態を評価した．脳血管病変及び器質的病変を除外して，PET 画像での VOI 分析を行うために，ベースラインとなる脳の MRI を実施した．その後，185MBq の被験薬を静脈内投与し，PET で脳の撮像を 2 回実施して，各被験者の VOI 分析を実施した．撮像データは 5 分間隔で収集した．減衰補正には，トランスミッション線源を用いた．また，脳についての時間放射能曲線を作成し，pAD 患者及び健康成人での経時的分布を比較した．なお，ステップ 2 の実施後に，安全性に関する懸念事項は認められなかった．

ステップ 3 では，ステップ 2 とは別の pAD 患者 5 例，及びステップ 1，2 とは別の健康成人 5 例を対象に，至適撮像条件の確立，並びに安全性及び有効性のさらなる評価を行った．ベースラインとなる脳の MRI を実施した後, 185MBq の被験薬の投与後, PET で脳の撮像を 1 回実施して，各被験者の VOI 分析を実施した．減衰補正には，トランスミッション線源を用いた．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

**全被験者共通の選択基準：**

(1) 日本人である者.

(2) 50 歳以上の者．ただし，ステップ 1 の被験者は 50～64 歳の健康成人男性.

(3) 良好な職歴を有する者（知的障害の除外に十分と考えられる職歴）.

(4) 適切な視覚，聴覚及びコミュニケーション能力を有し，本人（又は代諾者）による同意書の提出が可能で，かつ，一連の標準的な認知機能検査を完了する意志及び能力がある者.

(5) 詳細な病歴の確認，及び被験薬投与前 45 日以内に実施したスクリーニング検査により，全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格であると判断された者.

(6) 指示を遵守し，試験を完了する可能性が高いと治験責任医師が判断した者（指示を遵守させられる介護者がいる場合を含む）.

(7) 被験者又は合法的な代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること.

**健康成人のみの選択基準：**

(1) 病歴に認知障害の兆候がない者.

(2) MMSE のスコアが 27 点以上の者.

**pAD 患者のみの選択基準：**

(1) NINCDS-ADRDA 診断基準で pAD に該当し，DSM-IV でアルツハイマー型認知症に該当する者.
(2) MMSE のスコアが 18～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.
(3) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.
(4) 来院の際に常に付添いが可能な，適切な介護者がいる者.
(5) MRI で，pAD の診断に適合し，VOI の定義付け，及び部分容積効果補正を行うのに十分な画質（詳細は撮影マニュアル参照）が得られている者.

**除外基準：**

**全被験者共通の除外基準：**

(1) 治験責任医師が試験を完了できない可能性があると判断した者.
(2) 過去 12 箇月以内に，医療用電離放射線により 1mSv を超える被曝（頭部 CT を除く）を受けた，又は本試験登録前 45 日以内にほかの臨床試験に参加していた者.
(3) 問診の結果，上記(2)に該当しない放射線曝露の経験があり（介護中の曝露も含む），被験者保護の観点から，治験責任医師が不適格であると判断した者.
(4) フルテメタモル（$^{18}$F）又は被験薬の成分にアレルギーを有する者.
(5) 妊娠可能な者.
(6) 過去 2 年以内に，アルコール依存又は薬物乱用の病歴を有する者.
(7) MRI が禁忌の者（ペースメーカーを装着している者，眼や脊髄周辺に金属片を有する，又は人工内耳を有する者など）．ステップ 2 及びステップ 3 の被験者にのみ適用.
(8) 被験薬投与前 16 週以内に新規治験薬の第 I 相試験に参加, 又は 8 週以内にその他の臨床試験に参加し，何らかの投薬を受けた者.
(9) 何らかの理由により，被験薬投与前 12 週以内に 400mL 以上の全血，4 週以内に 200mL 以上の全血，又は 2 週以内に特定の血液成分（例えば，血漿や血小板）を提供した者.
(10) HB 抗原，HCV 抗体及び HIV 抗体に関する血清検査，又は梅毒血清反応で陽性を示した者.
(11) 閉所恐怖症の者.
(12) 職業上，電離放射線曝露に関するモニタリングを受けている者.

**健康成人のみの除外基準：**

(1) 内科学的又は神経学的に問題となる異常を有する，又は身体検査，神経学的検査若しくは臨床検査で臨床的に問題となる異常を示した者.
(2) AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.

**pAD 患者のみの除外基準：**

(1) AD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.
(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は大血管の多発性梗塞，重要部位（角回，視床，前脳基底部，後大脳動脈領域，前大脳動脈領域）の単発性梗塞，大脳基底核及び白質の多発性ラクナ梗塞，脳室に及ぶ広範な白質病変，若しくはこれらの合併を含む脳血管疾患の脳画像所見が認められた者.
(3) 過去 1 年以内に，抗コリン作用を有することが知られている薬剤を常用していた者.
(4) 意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有する者.

**被験者数（計画時及び解析時）：**

合計 23 例の被験者（健康成人 14 例及び pAD 患者 9 例）を組み入れた．pAD 患者の 1 例がスクリーニング検査により除外された．そのため，評価可能な被験者は 22 例（健康成人 14 例及び pAD 患者 8 例）であった．各ステップでの内訳は，ステップ 1 で健康成人 6 例，ステップ 2 で pAD 患者 3 例及び健康成人 3 例，並びにステップ 3 で pAD 患者 5 例及び健康成人 5 例であった．

**処置方法：**

- **被験薬：**各被験者に被験薬をボーラス（40 秒未満）で単回投与した．ステップ 1 での投与放射能量は，最初の 3 例で 100MBq（±10MBq），残りの 3 例で 150MBq（±15MBq）とした．ステップ 2 及びステップ 3 での投与放射能量は，全ての被験者で 185MBq（±20MBq）とした．
- **撮像：**ステップ 1 では，被験薬投与後約 245 分にわたって，複数回の全身撮像を行った．ステップ 2 では，被験薬投与後 0～30 分及び 60～150 分に脳の撮像を行った．ステップ 3 では，被験薬投与後 75～135 分に脳の撮像を行った．
- **処置期間：**各被験者について，最低 2 回来院することとした．初回来院（スクリーニング）時に，同意を取得し，認知機能評価及び臨床検査を実施すると共に，選択基準及び除外基準への該当性を確認した．2 回目の来院時に，被験薬を投与した後，PET を実施した．（ステップ 1 では全身（PET/CT），ステップ 2 及びステップ 3 では脳）．ステップ 1，2 及び 3 での PET の撮像時期は，それぞれ被験薬投与後 245 分，150 分及び 135 分を超えないこととした．また，被験薬投与後 24 時間に，全被験者について安全性を評価した．

**評価項目：**

**主要評価項目：**

- 以下の項目のモニタリングによる安全性評価．
  - 被験薬投与時から投与 24 時間後までの有害事象
  - 事前に規定した時間点における身体検査での異常所見
  - 事前に規定した時間点における臨床検査（血清生化学検査，血液学的検査及び尿検査）での異常値
  - 事前に規定した時間点における心電図検査での異常所見
  - 事前に規定した時間点におけるバイタルサイン（血圧，心拍数，体温，呼吸数及び酸素飽和度）の異常値

**副次評価項目：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）の各脳領域における SUVR-CER の健康成人と pAD 患者の比較．
- 健康成人における投与後 4 時間までの各時間点での各器官，並びに全血，血漿及び尿を含む全身の被曝線量推定値及び累積放射能量．

**体内分布／被曝線量：**

- 健康成人における被験薬投与後の各時間点での器官及び組織，並びに全血，血漿及び尿の試料中の放射能量を算出した．健康成人における尿中排泄放射能量は，単位体積当たりの放射能量と総尿量の積として算出した．また，MIRD 法に従って，各器官及び組織の吸収線量を算出した．

**Standard of truth：**

・ 実施医療機関での pAD の臨床診断及び MRI の結果（器質的病変及び問題となる脳血管病変の除外）を組み合わせて，有効性解析の真のスタンダード（以下，SOT）とした．

**解析方法：**

要約統計量の表作成，グラフ表示及び統計解析は，SAS®ソフトウェアを用いて行った．投与直前の測定値をベースラインとして，投与後の変化量の算出を行った．別途指定しない限り，統計学的検定は，有意水準 0.05 の両側検定とした．また，個別の信頼区間及び同時信頼区間の信頼水準は 95%とした．

#### 2.7.6.2.2 試験スケジュール

ステップ 1 の試験スケジュールを表 2.7.6.2-1 に，ステップ 2 及びステップ 3 の試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す．

表 2.7.6.2-1　試験スケジュール（ステップ 1）

| | 被験薬投与前 | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 分 | | | | | 時間 | | | | | |
| | ≦45 日 | 5 分まで | （撮像開始） | 2 | 5 | 10 | 15 | 30 | 1 | 1.5 | 2 | 2.5 | 4 | 24 |
| | （スクリーニング） | （ベースライン） | | ±0.4 | ±1 | ±2 | ±3 | ±6 | ±0.2 | ±0.3 | ±0.4 | ±0.5 | ±0.8 | ±1 |
| | | | | PET 実施日 | | | | | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 前治療薬／併用薬調査 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | ● | | | | | | | | | | | | ● |
| 認知症評価 | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 注射部位の観察 | | ● | | | ● | | | ● | | | | | ● | ● |
| 心電図 [a] | ● | ● | ● | | ● | | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● |
| パルスオキシメトリ [b] | ● | ● | | | ● | | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● |
| バイタルサイン [b]（パルスオキシメトリを除く） | ● | ● | | | ● | | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● |
| 臨床検査 [c] | ● | ● | | | | | | ● | | | | ● | ● | ● |
| 尿検査 [d] | ● | ● | | | | | | ● | ● | | | ● | ● | ● |
| 減衰補正撮影（CT） [e] | | ● | | | | | | | | | | | | |
| 被験薬投与 | | | ● | | | | | | | | | | | |
| 投与開始後事象 [f, g] | | | | | | | | | | | | | | |
| PET | | | | | | | | | | | | | | |
| 測定用血液・血漿／HPLC プロファイリング | | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | |
| 放射能測定用尿採取 [d] | | | | | | | | | | | | | | |

注：網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. 投与前 5 分～投与後 15 分の間，継続して心電図を測定した．第 II 誘導心電図による連続モニタリングを行った．所定の時間点で，12 誘導心電図を記録した．心電図の継続監視を行い，異常が認められた場合には，追加で心電図を記録した.

b. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数，体温，呼吸数，及びパルスオキシメトリ）の測定に先立ち，最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）.

c. 血液試料は，全て静脈から採取した.

d. 所定の時間点が望ましいが，所定の時間点の±20%まで許容した（5 分点の場合は 4～6 分の間，10 分点の場合は 8～12 分の間など）．尿は排尿時に採取することとし，測定時間点を症例報告書の適切な箇所に記録した．被験薬投与直前に，被験者に排尿（必要な場合には排便）を促した.

e. 撮影マニュアルに従って，減衰補正用のトランスミッション撮影（CT）を行った.

f. 被験者の試験参加中に発現した事象を収集した.

g. 全被験者について，被験薬投与 24 時間後の来院時に，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．投与後に安全性に関する評価項目で異常を認めた場合のみ，24 時間時点での安全性データを収集した.

GE067-014 試験報告書　表 2

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（ステップ 2 及びステップ 3）

| | 被験薬投与前 | | 被験薬投与（撮像開始） | 被験薬投与後 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 分 | | | | | 時間 |
| | ≦45 日（スクリーニング） | 5 分まで（ベースライン） | | 5±1 | 10±2 | 15±3 | 30±6 | 撮像終了直後 | 24±1 |
| | | PET 実施日 | | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | | | | | | | | |
| 前治療薬／併用薬調査 | ● | | | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | ● | | | | | | ● | ● |
| 認知症評価 | ● | | | | | | | | |
| 追加的神経心理学的検査 | ● | | | | | | | | |
| 磁気共鳴画像（MRI）[a] | ● | | | | | | | | |
| 注射部位の観察 | | ● | | | | | ● | ● | ● |
| 心電図[b] | ● | ● | | | | | ● | ● | ● |
| パルスオキシメトリ[c] | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| バイタルサイン[c]（パルスオキシメトリを除く） | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 臨床検査[d] | ● | ● | | | | | ● | ● | ● |
| 尿検査[e] | ● | ● | | | | | | ● | ● |
| 投与前事象 | ● | ● | | | | | | | |
| 減衰補正撮影（CT）[f] | | ● | | | | | | | |
| 被験薬投与 | | | ● | | | | | | |
| 投与開始後事象[g, h] | | | | | | | | | |
| PET[f] | | | | | | | | | |

注：網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. MRI は，スクリーニング時のほか，別途来院して実施することを可能とした．ただし，PET 前に実施することとした．MRI 禁忌の可能性を排除するために，X 線検査の実施を可能とした.

b. 投与前 5 分～投与後 15 分の間，継続して心電図を測定した．第 II 誘導心電図による連続モニタリングを行った．所定の時間点で，12 誘導心電図を記録した．心電図の継続監視を行い，異常が認められた場合には，追加で心電図を記録した.

c. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数，体温，呼吸数，及びパルスオキシメトリ）の測定に先立ち，最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）.

d. ステップ 2 の被験者では，血液試料は，全て静脈から採取した.

e. 表示した時間点は推奨時間とし，任意の排尿時に採取した．被験薬投与直前に，被験者に排尿（必要な場合には排便）を促した.

f. 撮影マニュアルに従って，減衰補正用のトランスミッション撮影（CT），及び PET を行った.

g. 被験者の試験参加中に発現した事象を収集した.

h. 全被験者について，被験薬投与 24 時間後の来院時に，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．投与後に安全性に関する評価項目で異常を認めた場合のみ，24 時間時点での安全性データを収集した.

GE067-014 試験報告書　表 3

### 2.7.6.2.3　症例構成

本試験では，23 例の被験者を登録した．健康成人が 14 例（ステップ 1 で 6 例，ステップ 2 で 3 例，ステップ 3 で 5 例），pAD 患者が 9 例（ステップ 2 で 3 例，ステップ 3 で 6 例）であった．pAD 患者の 1 例（被験者番号：0016）が除外基準（pAD 患者のみの除外基準(2)）に該当したため，スクリーニング検査を履行せず，被験薬の投与も行わなかった．全体で 22 例（健康成人 14 例及び pAD 患者 8 例）が被験薬の投与を受け，試験を完了した.

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す.

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳

| | ステップ 1 | ステップ 2 | | ステップ 3 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 健康成人<br>n（%） | 健康成人<br>n（%） | pAD 患者<br>n（%） | 健康成人<br>n（%） | pAD 患者<br>n（%） | 健康成人<br>n（%） | pAD 患者<br>n（%） |
| 登録被験者 [a] | 6 | 3 | 3 | 5 | 6 | 14 | 9 |
| スクリーニング時不適格者 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（16.7） | 0（0） | 1（11.1） |
| SAS の被験者 [b] | 6（100） | 3（100） | 3（100） | 5（100） | 5（83.3） | 14（100） | 8（88.9） |
| FAS の被験者 [c] | 6（100） | 3（100） | 3（100） | 5（100） | 5（83.3） | 14（100） | 8（88.9） |
| 試験完了被験者 | 6（100） | 3（100） | 3（100） | 5（100） | 5（83.3） | 14（100） | 8（88.9） |

n＝該当被験者数，SAS＝安全性解析対象集団，FAS＝最大解析対象集団

a.　同意書に署名した全被験者

b.　被験薬の投与を受けた全被験者

c.　被験薬投与後に PET を受けた全被験者

GE067-014 試験報告書　表 5

評価可能な全被験者 22 例が日本人であった．健康成人の過半数が男性（78.6%）で，pAD 患者の過半数が女性（62.5%）であった．健康成人の平均年齢は 57.4 歳（範囲：51～62 歳）で，pAD 患者の平均年齢は 74.6 歳（範囲：62～90 歳）であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.2-4 に示す．

表 2.7.6.2-4　被験者背景及び身体測定結果

| | | ステップ 1 | ステップ 2 | | ステップ 3 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人<br>（N＝6） | 健康成人<br>（N＝3） | pAD 患者<br>（N＝3） | 健康成人<br>（N＝5） | pAD 患者<br>（N＝5） | 健康成人<br>（N＝14） | pAD 患者<br>（N＝8） |
| 年齢<br>歳 | n | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| | 平均値 | 55.3 | 60.7 | 71.3 | 57.8 | 76.6 | 57.4 | 74.6 |
| | 標準偏差 | 3.56 | 1.53 | 6.43 | 3.77 | 12.24 | 3.75 | 10.24 |
| | 範囲 | 51-61 | 59-62 | 64-76 | 54-62 | 62-90 | 51-62 | 62-90 |
| 年齢層<br>n（%） | ＜65 歳 | 6（100） | 3（100） | 1（33.3） | 5（100） | 1（20.0） | 14（100） | 2（25.0） |
| | ≧65 歳 | 0（0） | 0（0） | 2（66.7） | 0（0） | 4（80.0） | 0（0） | 6（75.0） |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 6（100） | 2（66.7） | 0（0） | 3（60.0） | 3（60.0） | 11（78.6） | 3（37.5） |
| | 女性 | 0（0） | 1（33.3） | 3（100） | 2（40.0） | 2（40.0） | 3（21.4） | 5（62.5） |
| 身長<br>cm | n | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| | 平均値 | 172.5 | 162.0 | 155.3 | 159.6 | 159.8 | 165.6 | 158.1 |
| | 標準偏差 | 5.09 | 6.56 | 4.51 | 3.97 | 4.76 | 7.76 | 4.91 |
| | 範囲 | 168-182 | 155-168 | 151-160 | 154-163 | 153-166 | 154-182 | 151-166 |
| 体重<br>kg | n | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| | 平均値 | 72.7 | 62.7 | 54.3 | 60.6 | 61.8 | 66.2 | 59.0 |
| | 標準偏差 | 15.74 | 3.51 | 3.21 | 12.14 | 9.76 | 13.30 | 8.50 |
| | 範囲 | 56-95 | 59-66 | 52-58 | 46-73 | 56-79 | 46-95 | 52-79 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 14 | 8 |
| | 平均値 | 24.38 | 23.94 | 22.51 | 23.66 | 24.11 | 24.03 | 23.51 |
| | 標準偏差 | 4.841 | 2.065 | 0.394 | 3.840 | 2.626 | 3.784 | 2.161 |
| | 範囲 | 18.5-29.8 | 22.2-26.2 | 22.1-22.8 | 19.4-27.8 | 22.2-28.7 | 18.5-29.8 | 22.1-28.7 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数

GE067-014 試験報告書　表 6 及び表 14.1.2

#### 2.7.6.2.4　投与放射能

ステップ 1 での初回投与放射能量は 100MBq であった．ステップ 1 の最後の 3 例（健康成人）では，投与放射能量を 150MBq に増量した．ステップ 1 の全例の平均投与放射能量は 130.17MBq（範囲:102.3～160.0MBq）であった. ステップ 2 及びステップ 3 では, 目標投与放射能量を 185MBq まで増量した．ステップ 2 及びステップ 3 の健康成人での平均投与放射能量は，それぞれ 190.40 及び 191.04MBq であった．また，ステップ 2 及びステップ 3 の pAD 患者での平均投与放射能量は，それぞれ 186.53 及び 185.72MBq であった．

投与放射能を表 2.7.6.2-5 に示す.

表 2.7.6.2-5　投与放射能

| | | ステップ 1 | ステップ 2 | | ステップ 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人 | 健康成人 | pAD 患者 | 健康成人 | pAD 患者 |
| 放射能 MBq | n | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 |
| | 平均値 | 130.17 | 190.40 | 186.53 | 191.04 | 185.72 |
| | 標準偏差 | 25.933 | 1.386 | 1.193 | 3.953 | 3.051 |
| | 範囲 | 102.3-160.0 | 188.8-191.2 | 185.2-187.5 | 186.9-197.5 | 182.2-189.6 |
| 投与量 mL | n | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 |
| | 平均値 | 1.5 | 2.3 | 2.0 | 2.4 | 1.8 |
| | 標準偏差 | 0.55 | 0.58 | 0.0 | 0.55 | 0.84 |
| | 範囲 | 1-2 | 2-3 | 2-2 | 2-3 | 1-3 |

n＝該当項目における欠測値がない被験者数
GE067-014 試験報告書　表 9

#### 2.7.6.2.5　試験成績

##### 2.7.6.2.5.1　体内分布及び被曝線量

ステップ 1 の被験者を対象に，体内分布及び被曝線量を評価した．

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．その時点で，脳（平均値：8.4%，範囲：5.8～10.9%）及び肺（平均値：7.7%，範囲：2.3～10.1%）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（最大平均値：22.7%，範囲 21.6～25.1%），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．

被験薬投与後の排泄量は，投与後約 4.5 時間までの消化管内容物，膀胱及び排泄尿の放射能の合計から算出した．投与後 3.9 時間までの消化管及び尿への平均排泄量は，41.0%（範囲：31.5～48.8%）であった．消化管及び尿のデータを無限時間に外挿したとき，総排泄量の推定値は 72.6%（範囲：56.3～94.0%）であった．主な排泄経路は腎尿路系で，平均値が 40.3%（範囲：25～60%）であった．消化管内容物に認められた放射能は平均値が 32.4%（範囲：18.3～57%）であった．

被曝線量の算出は，3.5 時間ごとに膀胱が空になるという想定で行った．平均吸収線量が高かった器官は，膀胱壁（0.114mGy/MBq），腎臓（0.0751mGy/MBq）及び肝臓（0.0687mGy/MBq）であった．また，単位放射能量当たりの平均実効線量は 0.0255mSv/MBq（範囲：0.0226～0.0301mSv/MBq）であった．線量推定値から，ステップ 2 及びステップ 3 の投与放射能量を，実効線量 4.7mSv に相当する 185MBq まで増量可能であることを確認した．

Cristy-Eckerman の成人男性ファントムを用いて正規化した，各器官の吸収線量，及び実効線量を表 2.7.6.2-6 に示す.

表 2.7.6.2-6　吸収線量及び実効線量

| | | 吸収線量，mGy/MBq | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 被験者番号 | | | | | | 平均値 | 最小値 | 最大値 |
| | | 0051 | 0052 | 0053 | 0054 | 0055 | 0056 | | | |
| 副腎 | | 1.82E-02 | 1.48E-02 | 1.51E-02 | 1.36E-02 | 1.45E-02 | 1.54E-02 | 1.53E-02 | 1.36E-02 | 1.82E-02 |
| 脳 | | 1.83E-02 | 1.20E-02 | 1.45E-02 | 2.07E-02 | 1.86E-02 | 2.62E-02 | 1.84E-02 | 1.20E-02 | 2.62E-02 |
| 胸部 | | 6.78E-03 | 6.55E-03 | 5.82E-03 | 7.33E-03 | 6.00E-03 | 6.49E-03 | 6.50E-03 | 5.82E-03 | 7.33E-03 |
| 胆嚢壁 | | 3.48E-02 | 2.19E-02 | 2.95E-02 | 1.96E-02 | 6.95E-02 | 2.14E-02 | 3.28E-02 | 1.96E-02 | 6.95E-02 |
| 消化管壁 | 小腸 | 5.99E-02 | 4.92E-02 | 5.28E-02 | 5.84E-02 | 4.82E-02 | 5.12E-02 | 5.33E-02 | 4.82E-02 | 5.99E-02 |
| | 胃 | 1.26E-02 | 1.12E-02 | 1.12E-02 | 1.18E-02 | 1.14E-02 | 1.28E-02 | 1.18E-02 | 1.12E-02 | 1.28E-02 |
| | 下部大腸 | 2.77E-02 | 2.36E-02 | 2.58E-02 | 2.66E-02 | 2.27E-02 | 2.39E-02 | 2.51E-02 | 2.27E-02 | 2.77E-02 |
| | 上部大腸 | 6.76E-02 | 5.52E-02 | 5.92E-02 | 6.55E-02 | 5.43E-02 | 5.74E-02 | 5.99E-02 | 5.43E-02 | 6.76E-02 |
| 心臓壁 | | 1.45E-02 | 2.26E-02 | 1.33E-02 | 3.26E-02 | 1.33E-02 | 2.13E-02 | 1.96E-02 | 1.33E-02 | 3.26E-02 |
| 腎臓 | | 8.12E-02 | 7.18E-02 | 1.25E-01 | 4.95E-02 | 4.44E-02 | 7.85E-02 | 7.51E-02 | 4.44E-02 | 1.25E-01 |
| 肝臓 | | 1.07E-01 | 6.61E-02 | 5.77E-02 | 4.52E-02 | 7.59E-02 | 6.02E-02 | 6.87E-02 | 4.52E-02 | 1.07E-01 |
| 肺 | | 1.73E-02 | 2.06E-02 | 1.64E-02 | 3.15E-02 | 7.51E-03 | 1.43E-02 | 1.79E-02 | 7.51E-03 | 3.15E-02 |
| 筋肉 | | 9.51E-03 | 8.66E-03 | 8.57E-03 | 9.16E-03 | 8.46E-03 | 8.81E-03 | 8.86E-03 | 8.46E-03 | 9.51E-03 |
| 卵巣 | | 1.92E-02 | 1.66E-02 | 1.78E-02 | 1.80E-02 | 1.62E-02 | 1.65E-02 | 1.74E-02 | 1.62E-02 | 1.92E-02 |
| 膵臓 | | 1.71E-02 | 1.41E-02 | 1.45E-02 | 1.36E-02 | 1.51E-02 | 1.68E-02 | 1.52E-02 | 1.36E-02 | 1.71E-02 |
| 赤色骨髄 | | 1.04E-02 | 9.26E-03 | 9.29E-03 | 9.90E-03 | 8.99E-03 | 9.60E-03 | 9.57E-03 | 8.99E-03 | 1.04E-02 |
| 骨原性細胞 | | 1.15E-02 | 1.11E-02 | 1.04E-02 | 1.23E-02 | 1.09E-02 | 1.16E-02 | 1.13E-02 | 1.04E-02 | 1.23E-02 |
| 皮膚 | | 6.19E-03 | 5.85E-03 | 5.58E-03 | 6.34E-03 | 5.74E-03 | 6.05E-03 | 5.96E-03 | 5.58E-03 | 6.34E-03 |
| 脾臓 | | 1.07E-02 | 1.01E-02 | 2.55E-02 | 1.04E-02 | 4.16E-02 | 1.02E-01 | 3.34E-02 | 1.01E-02 | 1.02E-01 |
| 精巣 | | 8.49E-03 | 7.94E-03 | 8.24E-03 | 8.17E-03 | 7.71E-03 | 7.64E-03 | 8.03E-03 | 7.64E-03 | 8.49E-03 |
| 胸腺 | | 7.62E-03 | 7.80E-03 | 6.83E-03 | 9.06E-03 | 6.83E-03 | 7.74E-03 | 7.65E-03 | 6.83E-03 | 9.06E-03 |
| 甲状腺 | | 6.37E-03 | 6.47E-03 | 5.89E-03 | 7.55E-03 | 6.29E-03 | 6.89E-03 | 6.58E-03 | 5.89E-03 | 7.55E-03 |
| 膀胱壁 | | 1.47E-01 | 1.10E-01 | 1.52E-01 | 8.23E-02 | 1.06E-01 | 8.53E-02 | 1.14E-01 | 8.23E-02 | 1.52E-01 |
| 子宮 | | 2.19E-02 | 1.85E-02 | 2.10E-02 | 1.84E-02 | 1.80E-02 | 1.74E-02 | 1.92E-02 | 1.74E-02 | 2.19E-02 |
| 全身 | | 1.33E-02 | 1.13E-02 | 1.12E-02 | 1.17E-02 | 1.12E-02 | 1.18E-02 | 1.18E-02 | 1.12E-02 | 1.33E-02 |
| | | 実効線量，mSv/MBq | | | | | | | | |
| | | 被験者番号 | | | | | | 平均値 | 最小値 | 最大値 |
| | | 0051 | 0052 | 0053 | 0054 | 0055 | 0056 | | | |
| | | 3.01E-02 | 2.76E-02 | 2.45E-02 | 2.26E-02 | 2.46E-02 | 2.37E-02 | 2.55E-02 | 2.26E-02 | 3.01E-02 |

GE067-014 試験報告書　16.1.13　表 34 及び 35

#### 2.7.6.2.5.2　脳内取込み値比

ステップ 2 及びステップ 3 の被験者を対象に，フルテメタモル（$^{18}$F）の SUVR-CER を算出し，健康成人と pAD 患者の比較を行った.

領域別の比較の結果，脳橋及び内側側頭葉皮質を除く全ての大脳皮質領域で，大部分の pAD 患者が健康成人よりも高い SUVR-CER を示した.

ステップ 2 及びステップ 3 の解析の結果，第 II 相試験の推奨パラメーターを，投与放射能量＝約 185MBq，撮像開始時間＝投与後約 75～90 分，撮像時間＝約 30 分とした.

ステップ 2 及びステップ 3 の領域別の SUVR-CER を表 2.7.6.2-7 に，ステップ 2 の皮質複合領域の SUVR-CER を図 2.7.6.2-1 にそれぞれ示す.

表 2.7.6.2-7　脳領域別 SUVR-CER

| 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 |

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.

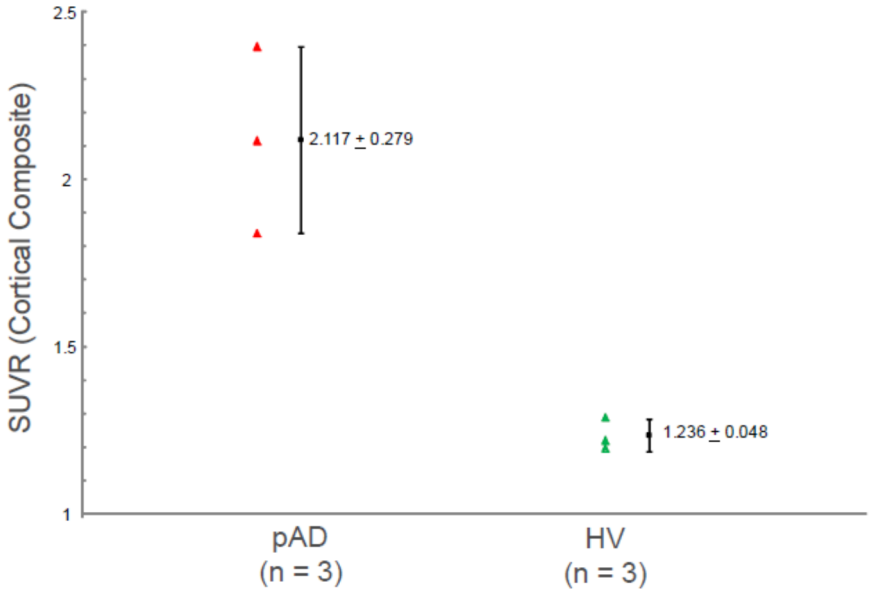
表 2.7.6.2-7　脳領域別 SUVR-CER（続き）

| 時間幅 | 脳領域 | 中央値 | | | | *p* 値 [a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | 健康成人 | N | pAD 患者 | |
| 85～95 分 | 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 |
| | 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（改変）




投与後 85～115 分の合計値．数値は平均値±標準偏差

GE067-014 試験報告書　16.1.14　図 10

図 2.7.6.2-1　ステップ 2 の被験者の皮質複合領域の SUVR-CER

#### 2.7.6.2.5.3　安全性

##### 2.7.6.2.5.3.1　有害事象

試験中止又は死亡に至った重篤な有害事象はなかった．pAD 患者 1 例（ステップ 2，被験者番号：0013）で有害事象が認められたが，重症度は軽度であり，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．有害事象の要約を表 2.7.6.2-8 に示す．また，有害事象の詳細を表 2.7.6.2-9 に示す．

表 2.7.6.2-8　有害事象の要約

| | ステップ 1 | ステップ 2 | | ステップ 3 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 健康成人 (N＝6) n（%） | 健康成人 (N＝3) n（%） | pAD 患者 (N＝3) n（%） | 健康成人 (N＝5) n（%） | pAD 患者 (N＝5) n（%） | 健康成人 (N＝14) n（%） | pAD 患者 (N＝8) n（%） |
| **有害事象** | 0（0） | 0（0） | 1（33.3） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（12.5） |
| **因果関係** | | | | | | | |
| おそらく関連あり | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 関連なし | 0（0） | 0（0） | 1（33.3） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（12.5） |
| **重症度** | | | | | | | |
| 軽度 | 0（0） | 0（0） | 1（33.3） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（12.5） |
| 中等度 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 高度 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **重篤な有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
GE067-014 試験報告書　表 11

表 2.7.6.2-9　器官別大分類別の有害事象の発現期間，重症度，被験薬との因果関係，及び転帰の要約

| 有害事象 | 被験者番号 | 被験薬投与から発現までの時間 [a] | 持続期間 [a] | 重症度 | 被験薬との因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 下痢 | 0013 | 00：22：30 | 00：02：50 | 軽度 | 関連なし | 回復 |

注：MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．
a.　日：時：分
GE067-014 試験報告書　表 12

##### 2.7.6.2.5.3.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

本試験において，被験薬との関連が否定できない有害事象は認められなかった．

##### 2.7.6.2.5.3.3　重篤な有害事象

本試験において，重篤な有害事象は認められなかった．

##### 2.7.6.2.5.3.4　高度の有害事象

本試験において，高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.2.5.3.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.2.5.3.6 臨床検査値異常変動

本試験において，臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動は認められなかった．

#### 2.7.6.2.5.3.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン及び心電図等，全てのパラメーターで，臨床的に重要な傾向や安全性シグナルは認められなかった．

心電図に関して，被験薬投与後に 20ms を超える PR 間隔の変動を示した被験者はいなかった．いずれの変化量も安全性シグナルとは考えられず，有害事象としては報告されなかった．PR 間隔のベースラインからの変化量分布を表 2.7.6.2-10 に示す．

表 2.7.6.2-10 PR 間隔のベースラインからの変化量分布

| 被験者群 | 投与後時間 | N | 短縮 ＞10～≦20ms | | 短縮 ≦10ms | | 延長 ≦10ms | | 延長 ＞10～≦20ms | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 健康成人 | 0 分 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 2 | 33.3 | 2 | 33.3 |
| | 5 分 | 6 | 0 | 0 | 2 | 33.3 | 4 | 66.7 | 0 | 0 |
| | 15 分 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 2 | 33.3 | 2 | 33.3 |
| | 30 分 | 14 | 0 | 0 | 4 | 28.6 | 6 | 42.9 | 1 | 7.1 |
| | 1 時間 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 4 | 66.7 | 1 | 16.7 |
| | 2.5 時間 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 3 | 50.0 | 1 | 16.7 |
| | 4 時間 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 4 | 66.7 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 8 | 0 | 0 | 4 | 50.0 | 3 | 37.5 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 14 | 0 | 0 | 5 | 35.7 | 8 | 57.1 | 0 | 0 |
| pAD 患者 | 30 分 | 8 | 0 | 0 | 2 | 25.0 | 4 | 50.0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 8 | 0 | 0 | 5 | 62.5 | 3 | 37.5 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 8 | 1 | 12.5 | 4 | 50.0 | 2 | 25.0 | 0 | 0 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
GE067-014 試験報告書 表 18

健康成人 1 例（被験者番号：0051）において，60ms を超える QTc 間隔の短縮が投与後 24 時間のフォローアップ時点で認められた（実測値は，Bazett 法で 66ms，Fridericia 法で 67ms）．なお，60ms を超える QTc 間隔の延長は認められなかった．Bazett 法で補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量分布を表 2.7.6.2-11 に，Fridericia 法で補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量分布を表 2.7.6.2-12 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.2-11　QTc 間隔（Bazett 法）のベースラインからの変化量分布

| 被験者群 | 投与後時間 | N | 短縮 >60ms | | 短縮 >30～≦60ms | | 短縮 ≦30ms | | 延長 ≦15ms | | 延長 >15～≦30ms | | 延長 >60ms | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 健康成人 | 0 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 83.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 66.7 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 15 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 50.0 | 3 | 50.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 分 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 35.7 | 6 | 42.9 | 1 | 7.1 | 0 | 0 |
| | 1 時間 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 33.3 | 4 | 66.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2.5 時間 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 33.3 | 4 | 66.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 時間 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 3 | 50.0 | 2 | 33.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 37.5 | 4 | 50.0 | 1 | 12.5 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 14 | 1 | 7.1 | 0 | 0 | 9 | 64.3 | 4 | 28.6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| pAD 患者 | 30 分 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 25.0 | 4 | 50.0 | 2 | 25.0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 37.5 | 2 | 25.0 | 2 | 25.0 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 62.5 | 2 | 25.0 | 1 | 12.5 | 0 | 0 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
GE067-014 試験報告書　表 19

表 2.7.6.2-12　QTc 間隔（Fridericia 法）のベースラインからの変化量分布

| 被験者群 | 投与後時間 | N | 短縮 >60ms | | 短縮 >30～≦60ms | | 短縮 ≦30ms | | 延長 ≦15ms | | 延長 >15～≦30ms | | 延長 >60ms | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 健康成人 | 0 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 66.7 | 1 | 16.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 15 分 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 50.0 | 3 | 50.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 分 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 28.6 | 8 | 57.1 | 1 | 7.1 | 0 | 0 |
| | 1 時間 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 50.0 | 3 | 50.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2.5 時間 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 33.3 | 4 | 66.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 時間 | 6 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 2 | 33.3 | 3 | 50.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 50.0 | 4 | 50.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 14 | 1 | 7.1 | 0 | 0 | 11 | 78.6 | 2 | 14.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| pAD 患者 | 30 分 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 12.5 | 6 | 75.0 | 1 | 12.5 | 0 | 0 |
| | 撮像終了時 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 50.0 | 3 | 37.5 | 1 | 12.5 | 0 | 0 |
| | 24 時間 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 62.5 | 3 | 37.5 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
GE067-014 試験報告書　表 20

### 2.7.6.2.6　結論

本試験は，日本人健康成人及び日本人 pAD 患者を対象として，被験薬の安全性，体内分布及び被曝線量を評価すること，並びにフルテメタモル（$^{18}$F）を用いた PET の撮像条件を最適化することを目的とした，第 I 相，単回投与，非盲検，非無作為化試験であった．

日本人の健康成人及び pAD 患者において，被験薬は良好な安全性プロファイル及び忍容性を示した．試験期間中に死亡，重篤な有害事象，又は有害事象による中止は認められず，特異的な有害事象プロファイルも認められなかった．試験期間中に発現した有害事象は 1 件であった．当該有害事象は，軽度で試験期間中に回復し，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．臨

床検査値（血液学的検査，血液凝固検査，血清生化学検査，尿検査），バイタルサイン及び心電図の評価において，臨床的に重要な傾向及び安全性シグナルは認められなかった．

フルテメタモル（$^{18}$F）を用いる脳内イメージングにおいて，SUVR-CER を指標とすることで，pAD 患者と健康成人を鑑別できることが示された．

脳領域ごとの SUVR-CER の評価では，脳橋及び内側側頭葉皮質を除く全ての領域で，大部分の pAD 患者の SUVR-CER は健康成人よりも高かった．

SUVR-CER を被験者ごとに検討した結果，pAD 患者 8 例中 5 例で，健康成人の範囲を超える顕著な SUVR-CER の高値を認めた．この pAD 患者 5 例における大脳皮質の SUVR-CER の高値は，線維性アミロイドβの存在を示すものであると考えられる．残りの pAD 患者 3 例の画像データは，健康成人と同程度であった．当該症例では，認知症に合致する兆候や症状が認められたものの，PET ではアミロイドは検出されなかった．8 例の健康成人については，大脳皮質での取込みは一貫して低かった．

被曝線量及び至適撮像条件に関する検討の結果から，第 II 相試験（GE067-017 試験）の推奨パラメーターを，投与放射能量＝約 185MBq，撮像開始時間＝投与後約 75～90 分，撮像時間＝約 30 分間とした．

日本人に対する被験薬の良好な安全性及び有効性が確認された．

### 2.7.6.3 海外第 II 相試験［ALZ201 試験］：資料番号 5.3.5.2-1（評価）

#### 2.7.6.3.1 試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

ほぼ確実なアルツハイマー病患者，健忘型軽度認知障害患者及び健康成人における，フルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の脳内取込み及び安全性の評価を目的とした非盲検試験

**実施医療機関：**

欧州 8 施設

**試験期間：**2008 年 9 月 3 日～2011 年 3 月 23 日　**開発のフェーズ：**第 II 相

**試験目的：**

**主目的：**

- pAD 患者及び健康成人を対象に，両者の鑑別に，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みの増加を視覚的に評価することの有効性を検討する．
- 健忘型軽度認知障害（以下，aMCI）患者を対象に，pAD 患者又は健康成人への振分けに，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みの増加を視覚的に評価することの有効性を検討する．

評価指標は各被験者の画像を視覚的に評価した結果（正常又は異常）とし，pAD 患者における感度の算出，健康成人における特異度の算出，及び aMCI 患者の pAD 患者又は健康成人への振分けに用いた．

**副次目的：**

- pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人を対象に，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みを比較する．比較には各脳領域での SUVR-CER を用いる．
- 炭素‐11 標識 Pittsburgh compound B（以下，$^{11}$C-PiB）を用いた PET を受けた pAD 患者及び aMCI 患者を対象に，盲検下での画像読影結果と臨床診断結果を比較する．
- フルテメタモル（$^{18}$F）を用いた PET を pAD 患者 5 例に対してそれぞれ 2 回実施し，当該患者を対象に，被験者内での SUVR-CER の変動，及び全対象被験者での各領域の SUVR-CER 平均値の変動を評価する．
- PET 画像におけるフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込み量に基づいて，アミロイド沈着に関しての正常又は異常を判定するための SUVR-CER の閾値を設定する．
- pAD 患者 20 例及び aMCI 患者 20 例を対象に，$^{11}$C-PiB とフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みについて，被験者内での相関を検討する．
- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像について，盲検下での視覚的評価の読影医間一致率（以下，Inter-RA）を確認する．
- 初回の盲検下での画像読影結果と SUVR-CER を対象に，2 年間のフォローアップ後の臨床診断と比較する．
- pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人を対象に，被験薬を単回投与した際の安全性を評価する．また，2 回目の被験薬投与を受けた被験者では，被験薬を反復投与した際の安全性を評価する．さらに，2 回目に $^{11}$C-PiB の投与を受けた被験者の安全性を評価する．

**試験方法：**

本試験は，pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人を対象として，pAD 患者及び aMCI 患者での脳内線維性アミロイドβの増加（アミロイドβ陽性）部位を PET で特定すること，及び健康成人と鑑別することにおける，被験薬の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 II 相，多施設共同，非盲検試験であった．$^{11}$C-PiB の有効性及び安全性についても，併せて評価した．本試験では 78 例の被験者を組み入れた．そのうち，pAD 患者 27 例，aMCI 患者 20 例及び健康成人 25 例の計 72 例が評価可能な被験者であった．

pAD 患者（27 例）には，治験薬を 2 回投与した．このうち 20 例には，被験薬投与同日又は被験薬投与後約 30 日以内に $^{11}$C-PiB を投与した．残りの 7 例には，被験薬投与後 1～4 週間に，2 回目の被験薬投与を行った．なお，被験薬を 2 回投与した 7 例中 2 例で，2 回目投与後の PET 画像が評価不能であった．aMCI 患者（20 例）には，被験薬及び $^{11}$C-PiB を各 1 回投与した．また，健康成人（25 例）には，被験薬を単回投与した．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

**全被験者共通の選択基準：**

(1) 6 年以上の教育を受けている者.

(2) 適切な視覚，聴覚及びコミュニケーション能力があり，同意書の提出が可能で，かつ，一連の標準的な認知機能検査を完了する意志及び能力がある者.

(3) 詳細な病歴の確認，及び被験薬初回投与前 35 日以内に実施したスクリーニング検査により，全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格であると判断された者.

(4) 指示を遵守し，試験を完了する可能性が高いと治験責任医師が判断した者（指示を遵守させられる介護者がいる場合を含む）.

(5) 女性に関しては，外科的に不妊である（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出してから 2 年以上経過していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 1 年を超えている）場合には，スクリーニング検査時に妊娠検査を実施せずに組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，スクリーニング時及び PET 実施日の血清又は尿のヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）.

(6) 被験者又は合法的な代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること.

**健康成人のみの選択基準：**

(1) 年齢が若年被験者（25～55 歳）又は高齢被験者（＞55 歳）のいずれかに該当する者.

(2) 病歴に認知障害の兆候がない者.

(3) MMSE のスコアが 27 点以上の者.

(4) CDR が 0 点の者.

(5) スクリーニング時の MRI で，診断に十分な画質が得られ，正常な脳機能の所見に合致している者.

**pAD 患者のみの選択基準：**

(1) 年齢が 55 歳以上の者.

(2) NINCDS-ADRDA 診断基準で臨床的に pAD に該当し，DSM-IV でアルツハイマー型認知症に該当する者.

(3) MMSE のスコアが 15～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.
(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.
(5) 来院の際に常に付添いが可能な，適切な介護者がいる者.
(6) スクリーニング時の MRI で，pAD の診断に適合し，VOI の定義付け，及び部分容積効果補正を行うのに十分な画質（詳細は撮像マニュアル参照）が得られている者.

**aMCI 患者のみの選択基準：**

(1) 年齢が 55 歳以上の者.
(2) Petersen の診断基準で aMCI に該当する者.
(3) MMSE のスコアが 27～30 点で，CDR が 0～0.5 点の者.
(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.
(5) 全ての来院に付添いが可能な，適切な介護者又は同伴者がいる者（必要かつ実施地域の規定で適用可能な場合）.
(6) スクリーニング時の MRI で，aMCI の診断に適合し，VOI の定義付け，及び部分容積効果補正を行うのに十分な画質（詳細は撮像マニュアル参照）が得られている者.

**除外基準：**

**全被験者共通の除外基準：**

(1) 治験責任医師が試験を完了できない可能性があると判断した者.
(2) 過去 12 箇月以内に，臨床試験で電離放射線に曝露された，又は本試験登録前 30 日以内にほかの臨床試験に参加していた者.
(3) フルテメタモル（$^{18}$F），$^{11}$C-PiB 又は治験薬の成分にアレルギーを有する者.
(4) 妊婦及び授乳婦.
(5) 過去 2 年以内に，アルコール依存又は薬物乱用の病歴を有する者.
(6) MRI が禁忌の者（閉所恐怖症の者，ペースメーカーを装着している者，眼や脊髄周辺に金属片を有する，又は人工内耳を有する者など）.
(7) 意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有する者.

**健康成人のみの除外基準：**

(1) 内科学的又は神経学的に問題となる異常を有する，又は身体検査，神経学的検査若しくは臨床検査で臨床的に問題となる異常を示した者.
(2) AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.
(3) 職業上，電離放射線曝露に関するモニタリングを受けている者.

**pAD 患者及び aMCI 患者のみの除外基準：**

(1) AD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.
(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は大血管の多発性梗塞，重要部位（角回，視床，前脳基底部，後大脳動脈領域，前大脳動脈領域）の単発性梗塞，大脳基底核及び白質の多発性ラクナ梗塞，脳室に及ぶ広範な白質病変，若しくはこれらの合併を含む脳血管疾患の脳画像所見が認められた者.
(3) 過去 1 年以内に，抗コリン作用を有することが知られている（記憶に障害を与える可能性がある）薬剤を常用していた者.

**被験者数（計画時及び解析時）：**

| | |
|---|---|
| 登録症例 | ：78 例 |
| 被験薬投与症例 | ：72 例（1 回目：72 例，2 回目：7 例） |
| 対照薬投与症例 | ：40 例 |
| 有効性評価対象症例 | ：70 例（2 例で，画像が評価不能であった） |
| 安全性評価対象症例 | ：72 例 |
| 盲検下読影実施症例 | ：74 例（読影一致率評価における κ 係数の信頼度を高めるために，2 回投与症例を 2 例追加した） |
| 被験薬未投与症例 | ：6 例（技術的な問題：1 例，同意撤回：2 例，選択／除外基準による不適格：3 例） |
| 完了症例 | ：72 例 |

**処置方法：**

- **被験薬：**72 例の被験者に被験薬を静脈内投与した．被験薬を 1 回投与する被験者に対しては，目標投与放射能量を 185MBq（約 6mSv の実効線量に相当）とした．被験薬の最大投与液量を 5mL（未希釈）とし，ボーラス投与（40 秒未満）とした．被験薬を 2 回投与する pAD 患者に対しては，1 回当たりの目標投与放射能量を約 120MBq（約 4mSv の実効線量に相当）とした．
- **撮像：**被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った．
- **対照薬：**pAD 患者 20 例及び aMCI 患者 20 例に対して，被験薬のほか，$^{11}$C-PiB を静脈内投与した．$^{11}$C-PiB の投与放射能量は 370MBq（約 1.75mSv の実効線量に相当）を超えないこととした．$^{11}$C-PiB はボーラス投与とした．
- **盲検下読影：**独立した 5 名の読影医が，被験者を「アミロイド β 増加」（陽性）又は「アミロイド β なし」（陰性）のいずれかに分類した．プロトコルでは，合計 3 名の読影医と規定したが，より頑健な読影結果を得るために，2 名の読影医を追加した．pAD の臨床診断を受けた患者と健康成人との比較における「アミロイド β 増加」は，5 名中 3 名以上が一致した読影結果を採用した．
- **処置期間：**全被験者が被験薬の初回投与前 35 日以内に，スクリーニング検査のために来院した．pAD 患者 7 例に対しては，被験薬の初回投与後 1～4 週間に 2 回目の投与を行った．技術的な問題のため，当該 pAD 患者 7 例のうち 5 例でのみ 2 回目の PET を実施した．別の pAD 患者 20 例，及び aMCI 患者 20 例に対しては，被験薬投与の同日又は投与後 30 日以内に $^{11}$C-PiB を投与した．安全性については全被験者を対象に，PET 実施日の試験操作中に連続的にモニターした後，投与 24 時間後に電話聞取りによるフォローアップを実施した．投与 24 時間後の電話聞取りによるフォローアップは，被験薬の初回投与後及び 2 回目投与後，並びに $^{11}$C-PiB 投与後に行った．各被験者は，被験薬投与及び PET 実施の 2 年後に，再度臨床診断（pAD，aMCI 又は正常）を行うために実施医療機関に再来院した．

**評価項目：**

**主要評価項目：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）の脳への集積に基づき，アミロイド β 沈着に関して，被験者の PET 画像を正常又は異常に分類する，盲検下での視覚的評価．

**副次評価項目：**

- PET データから算出したフルテメタモル（$^{18}$F）の定量的脳内取込み量に基づく，VOI の演繹的分析による SUVR-CER.
- PET データから算出した $^{11}$C-PiB の定量的脳内取込み量に基づく，VOI の演繹的分析による SUVR-CER.

**SOT：**

- ベースライン時の初回診断を行った臨床評価結果を SOT とした．ただし，ベースライン時の aMCI という診断は，SOT とはしなかった．2 年間のフォローアップを実施した被験者では，参照基準として被験薬投与の 2 年後に pAD，aMCI 又は正常かを臨床診断した．

**解析方法：**

要約統計量の表作成，グラフ表示及び統計解析は，SAS®ソフトウェア（Version 9.1）を用いて行った．全ての要約表及びデータ一覧は，被験者群ごとに分けて作成した．

記述統計量には，観察回数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値などの連続変数を含めた．カテゴリー変数の要約には計数及び割合を用いた．

有害事象及び重篤な有害事象については，最大重症度及び被験薬との因果関係ごとに要約した．臨床検査値，身体検査，12 誘導心電図及びバイタルサインのベースラインからの有意な変動の要約には，件数と割合を用いた．

**有効性解析：**

**主要解析：**

- 独立した読影医によるフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みに関する読影結果（陽性又は陰性）を，ベースライン時の臨床診断ごとに被験者数とその割合を要約して示した．盲検下での読影により，5 名中 3 名以上の一致を認めた判定を，読影結果とした．pAD 患者における陽性の割合から，SOT である臨床診断に基づく，感度を評価した．同様に，健康成人における陰性の割合から，特異度を評価した．各実施医療機関での画質評価結果についても示した．

**副次解析：**

- 被験薬投与を受けた被験者，$^{11}$C-PiB 投与を受けた被験者，及び 2 回目の被験薬投与を受けた全ての被験者について，各領域及び皮質複合領域の測定値の記述統計量を示した．SUVR-CER について，健康成人と pAD 患者を比較した，ウィルコクソン順位和検定の結果も示した．
- 独立した読影医による $^{11}$C-PiB の脳内取込みに関する読影結果（陽性又は陰性）を，ベースライン時の臨床診断ごとに被験者数とその割合を要約して示した．2 回目の被験薬投与後に PET を実施した被験者に関しては，1 回目の PET からの変動についても示した．変動については，1 回目と 2 回目の差を，1 回目と 2 回目の SUVR-CER 平均値で除して，100 を乗じて変動割合としたものを標準偏差と共に示した．
- 前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質，前帯状皮質，後帯状皮質及び皮質複合領域について，SUVR-CER の最適な閾値を設定した．SUVR-CER を指標としたときに，pAD と判定される pAD 患者の例数及び割合，正常と判定される健康成人の例数及び割合，並びに pAD 又は正常と判定される aMCI 患者の例数及び割合を評価するにあたって，皮質複合領域の SUVR-CER 閾値を用いた．

- $^{11}$C-PiB 及びフルテメタモル（$^{18}$F）の皮質複合領域の SUVR-CER の相関について，線形回帰モデルと散布図で示した．
- Inter-RA については，一致した割合（%）と Fleiss κ 係数を示した．

**2 年フォローアップデータの解析：**

- 2 年後に臨床診断の変化の有無について確認した．
- 被験薬による PET 画像の盲検下での読影結果を 2 年後の臨床診断結果と比較し，pAD 患者における感度，及び健康成人における特異度を確認した．感度及び特異度は，両側 95%信頼区間と共に示した．また，感度及び特異度がそれぞれ 70%以下であるという帰無仮説に，感度及び特異度がそれぞれ 70%を超えるという対立仮説を立てて，有意水準 α＝0.025 で片側正確確率検定を行った．
- $^{11}$C-PiB による PET 画像の盲検下での読影結果を，2 年後の臨床診断と比較した． 2 年後に aMCI から pAD に進行した例数，及び aMCI から変化していない例数を示し，$^{11}$C-PiB による PET 画像の盲検下での読影結果と比較した．2 年後の臨床診断別に，領域ごとの SUVR-CER の記述統計量を要約し，被験薬で規定した閾値に対しての上下に分類した．画像読影について，pAD と判定された被験者で感度を，正常と判定された被験者で特異度を求めた．感度及び特異度は，両側 95%信頼区間と共に示した．また，感度及び特異度がそれぞれ 70%以下であるという帰無仮説に，感度及び特異度がそれぞれ 70%を超えるという対立仮説を立てて，有意水準 α＝0.025 で片側正確確率検定を行った．

**安全性解析：**

- バイタルサイン，臨床検査値，心電図，身体検査所見，神経学的検査所見及び有害事象をモニターして評価した．

#### 2.7.6.3.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示す．

表 2.7.6.3-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦35 日 (スクリーニング) | ベースライン | 5 分 | | 40 分 | 90 分 (撮像開始) | 撮像終了直後 | 24 時間 [a] | 2 年 |
| | PET 実施日 | | | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | | | | |
| 前治療薬／併用薬調査 | ● | ● | | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | ● | | | | | ● | ● | |
| 認知症評価 | ● | | | | | | | | |
| 追加的神経心理学的検査 | ● | | | | | | | | |
| 磁気共鳴画像（MRI）[b] | ● | | | | | | | | |
| 注射部位の観察 | | | ● | | | | ● | ● | |
| 妊娠検査（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | | | | |
| 心電図 [c] | ● | ● | | | | | ● | ● | |
| バイタルサイン [d] | ● | ● | | | | | ● | ● | |
| 臨床検査用採血 [e] | ●[f] | ● | | | | | ● | ● | |
| 投与前事象 | ● | ● | | | | | | | |
| 減衰補正撮影（CT）[g] | | | ● | | | | | | |
| 被験薬投与 | | | | ● | | | | | |
| 投与開始後事象 [h] | | | | | | | | | |
| PET [i] | | | | | | ● | | | |
| 被験薬 2 回目投与＋PET [i, j] | | | | ● | | ● | | | |
| $^{11}$C-PiB 投与＋PET [k] | | | | ● | ● | | | | |
| 追跡診断 [l] | | | | | | | | | ● |

注：網掛部分は測定又はモニタリング継続期間を示す.

a. 全被験者について，被験薬又は対照薬投与 24 時間後に連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．投与後に安全性に関する評価項目で異常を認めた場合のみ，24 時間時点での安全性データを収集した.

b. MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．MRI 禁忌の可能性を排除するために，X 線検査の実施を可能とした.

c. 第 II 誘導心電図による連続モニタリングを投与前 5 分～投与後 15 分に行った. 所定の時間点で, 12 誘導心電図を記録した．心電図の継続監視を行い，異常が認められた場合には，追加で心電図を記録した．検査前に被験者を 5 分間安静にさせ，その間に心拍数を安定させた.

d. スクリーニング時及びベースライン時に, バイタルサインの測定に先立ち, 最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）.

e. スクリーニング時，ベースライン時，撮像終了時及び 24 時間点（必要な場合）の血液試料は，全て静脈から採取した.

f. 白血球数及び白血球分画のみ実施.

g. 初回撮像前に CT 又はトランスミッションスキャンによる減衰補正撮影を被験者ごとに実施した．撮影方法は，PET 装置により異なった．実施施設 002 では，PET 実施後にトランスミッションスキャンを実施した.

h. 試験参加中に発現した事象を収集した.

i. 被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した．投与後約 85～115 分の画像を収集した.

j. 1 回目投与と同様に，全ての安全性項目のデータを収集した.

k. 有害事象及び重篤な有害事象のみ収集した.

l. 全ての被験者は，初回診断の再評価（pAD，aMCI 又は正常）のために再来院した.

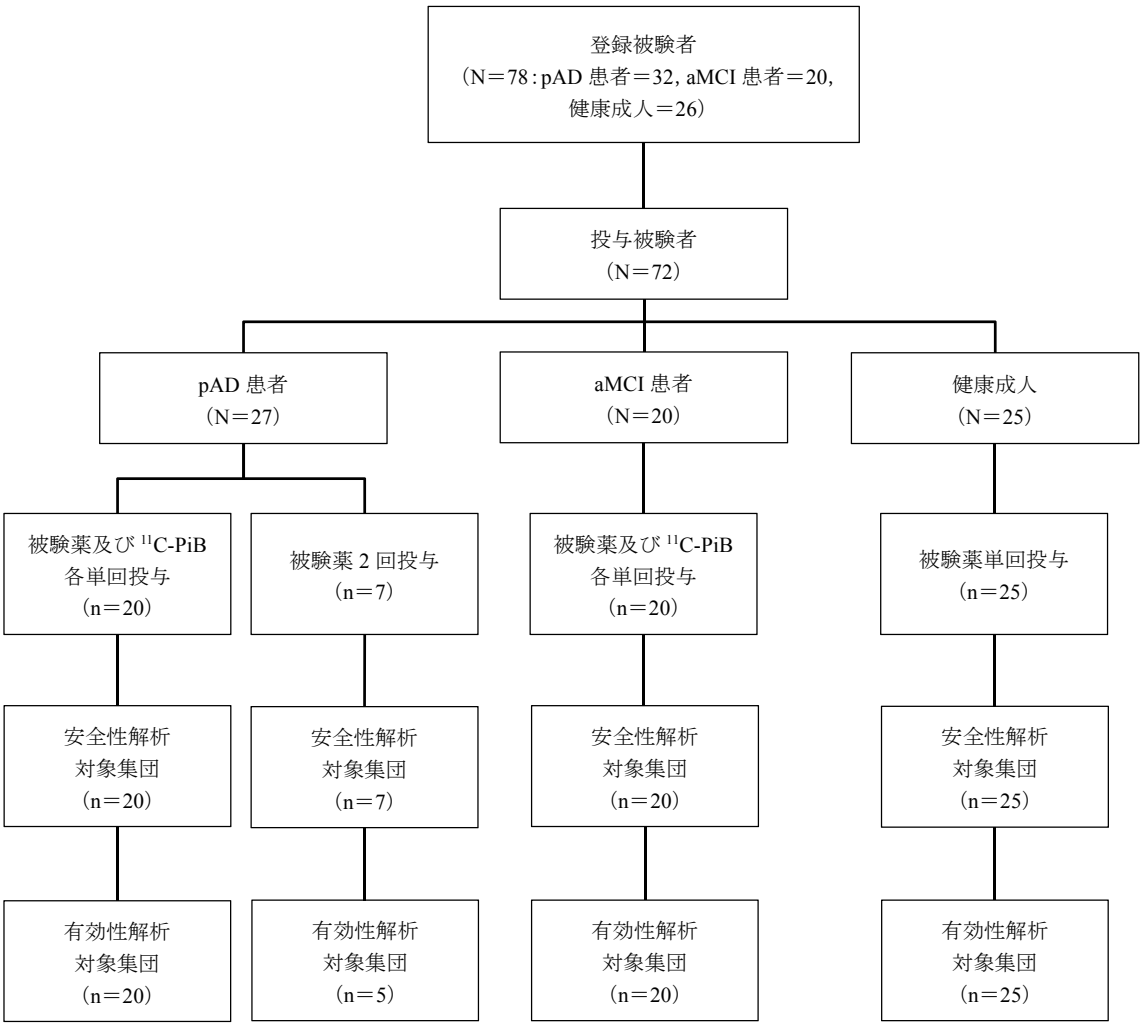
ALZ201 試験報告書　表 1

### 2.7.6.3.3　症例構成

本試験では, 78 例の被験者を登録した. 78 例中 72 例が被験薬の投与を受け, 試験を完了した. 72 例の全例が安全性解析対象となったが，被験薬を 2 回投与した pAD 患者 7 例中 2 例で，2 回目

投与後の PET 画像が評価不能であったため，当該患者を SUVR-CER 変動評価の有効性解析集団から除外した．

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示す．




N＝登録被験者数，n＝該当被験者数
ALZ201 試験報告書　図 2

図 2.7.6.3-1　被験者の内訳

評価可能な全被験者 72 例が白人であった．pAD 患者及び aMCI 患者の平均年齢は，それぞれ 69.6 歳（範囲：56～82 歳）及び 72.7 歳（範囲：57～83 歳）であり，群間で類似していた．健康成人の平均年齢は 56.4 歳（範囲：25～78 歳）で，15 例（60%）が 55 歳を超えていた．また，いずれの群についても，男女比に差は認められなかった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.3-2 に示す．

表 2.7.6.3-2　被験者背景及び身体測定結果（安全性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝72) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝27) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 年齢[a] 歳 | n | 27 | 20 | 10 | 15 | 25 | 72 |
| | 平均値（標準偏差） | 69.6（7.03） | 72.7（7.09） | 37.9（11.49） | 68.7（7.61） | 56.4（17.89） | 65.9（13.78） |
| | 中央値 | 71.0 | 70.5 | 35.5 | 70.0 | 58.0 | 70.0 |
| | 範囲 | 56-82 | 57-83 | 25-53 | 56-78 | 25-78 | 25-83 |
| | ≦55 歳，n（%） | 0（0） | 0（0） | 10（100） | 0（0） | 10（40） | 10（14） |
| | ＞55 歳，n（%） | 27（100） | 20（100） | 0（0） | 15（100） | 15（60） | 62（86） |
| 性別 n（%） | 男性 | 12（44） | 11（55） | 3（30） | 9（60） | 12（48） | 35（49） |
| | 女性 | 15（56） | 9（45） | 7（70） | 6（40） | 13（52） | 37（51） |
| 人種 n（%） | アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | アジア系 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | 黒人 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | ハワイ原住民／太平洋諸島原住民 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | 白人 | 27（100） | 20（100） | 10（100） | 15（100） | 25（100） | 72（100） |
| | その他 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 民族 n（%） | ヒスパニック／中南米系 | 1（4） | 2（10） | 1（10） | 0（0） | 1（4） | 4（6） |
| | 非ヒスパニック／非中南米系 | 26（96） | 18（90） | 9（90） | 15（100） | 24（96） | 68（94） |
| 身長 cm | n | 22 | 18 | 10 | 14 | 24 | 64 |
| | 平均値（標準偏差） | 170.36（10.437） | 167.64（5.930） | 171.10（9.994） | 167.29（7.151） | 168.88（8.466） | 169.04（8.553） |
| | 中央値 | 167.00 | 166.00 | 169.00 | 168.00 | 168.00 | 168.00 |
| | 範囲 | 155.00-189.00 | 160.00-184.00 | 154.00-185.00 | 153.00-179.00 | 153.00-185.00 | 153.00-189.00 |
| 体重 kg | n | 27 | 20 | 10 | 15 | 25 | 72 |
| | 平均値（標準偏差） | 71.40（12.008） | 69.74（10.389） | 74.56（14.222） | 80.86（11.215） | 78.34（12.615） | 73.35（12.222） |
| | 中央値 | 74.00 | 72.25 | 72.15 | 80.20 | 76.80 | 73.00 |
| | 範囲 | 52.70-93.50 | 48.80-88.20 | 52.50-94.00 | 62.10-95.50 | 52.50-95.50 | 48.80-95.50 |
| BMI $kg/m^2$ | n | 22 | 18 | 10 | 14 | 24 | 64 |
| | 平均値（標準偏差） | 24.55（2.651） | 25.02（2.946） | 25.40（3.710） | 28.69（3.967） | 27.32（4.125） | 25.72（3.534） |
| | 中央値 | 24.50 | 25.85 | 26.10 | 28.35 | 27.15 | 26.05 |
| | 範囲 | 20.20-28.80 | 19.60-28.70 | 18.60-31.90 | 23.10-36.80 | 18.60-36.80 | 18.60-36.80 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数

a. 生年月日及び組入れ日から算出した．

ALZ201 試験報告書　表 4

### 2.7.6.3.4　認知症評価

pAD 患者（27 例）について，MMSE 平均スコアは 23.3 点（範囲：19～26 点）であり，全例が NINCDS-ADRDA 診断基準及び DSM-IV の基準を満たした．Hachinski 虚血スコア（改訂版）の平均値は，0.7 点（範囲：0～2 点）であった．また，CDR 平均スコアは，0.81 点（範囲：0.5～1.0 点）であった．

aMCI 患者（20 例）について，MMSE 平均スコアは 28.0 点（範囲：27～30 点）であり，14 例（70%）が NINCDS-ADRDA 診断基準及び DSM-IV の基準を満たさず，6 例（30%）が未評価であった．Hachinski 虚血スコア（改訂版）の平均値は，0.6 点（範囲：0～2 点）であった．また，CDR 平均スコアは 0.48 点（範囲：0.0～0.5 点）であった．

健康成人（25 例）について，MMSE 平均スコアは 29.0 点（範囲：27～30 点）であり，11 例（44%）が NINCDS-ADRDA 診断基準及び DSM-IV の基準を満たさず，14 例（56%）が未評価であった．Hachinski 虚血スコア（改訂版）の平均値は，0.1 点（範囲：0～1 点）であった．また，CDR 平均スコアは 0 点であった．

安全性解析対象集団のスクリーニング時の認知症評価結果を表 2.7.6.3-3 に示す．

表 2.7.6.3-3　スクリーニング時の認知症評価結果（安全性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 | aMCI 患者 | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 | ＞55 歳 | 合計 | |
| | | （N＝27） | （N＝20） | （N＝10） | （N＝15） | （N＝25） | （N＝72） |
| MMSE | n | 27 | 20 | 10 | 15 | 25 | 72 |
| | 平均値（SD） | 23.3（2.18） | 28.0（0.94） | 29.4（0.97） | 28.8（1.01） | 29.0（1.02） | 26.6（3.03） |
| | 中央値 | 23.0 | 28.0 | 30.0 | 29.0 | 29.0 | 27.5 |
| | 範囲 | 19-26 | 27-30 | 28-30 | 27-30 | 27-30 | 19-30 |
| NINCDS-ADRDA 診断基準 n（%） | 該当 | 27（100） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 27（38） |
| | 非該当 | 0（0） | 14（70） | 7（70） | 4（27） | 11（44） | 25（35） |
| | 未実施 | 0（0） | 6（30） | 3（30） | 11（73） | 14（56） | 20（28） |
| DSM-IV n（%） | 該当 | 27（100） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 27（38） |
| | 非該当 | 0（0） | 14（70） | 7（70） | 4（27） | 11（44） | 25（35） |
| | 未実施 | 0（0） | 6（30） | 3（30） | 11（73） | 14（56） | 20（28） |
| Hachinski 虚血スコア（改訂版） | n | 27 | 20 | 10 | 15 | 25 | 72 |
| | 平均値（SD） | 0.7（0.61） | 0.6（0.76） | 0.0（0.00） | 0.2（0.41） | 0.1（0.33） | 0.5（0.63） |
| | 中央値 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 範囲 | 0-2 | 0-2 | 0-0 | 0-1 | 0-1 | 0-2 |
| CDR | n | 27 | 20 | 10 | 15 | 25 | 72 |
| | 平均値（SD） | 0.81（0.246） | 0.48（0.112） | 0.00（0.000） | 0.00（0.000） | 0.00（0.000） | 0.44（0.384） |
| | 中央値 | 1.00 | 0.50 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.50 |
| | 範囲 | 0.5-1.0 | 0.0-0.5 | 0.0-0.0 | 0.0-0.0 | 0.0-0.0 | 0.0-1.0 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当項目における欠測値がない被験者数，SD＝標準偏差
ALZ201 試験報告書　表 5

### 2.7.6.3.5　投与放射能

#### 2.7.6.3.5.1　被験薬

72 例に被験薬を投与した．被験薬を単回投与した pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人における投与放射能量の平均値は同程度であり，それぞれ 176.28MBq（範囲：164.9～183.5MBq），171.20MBq（範囲：93.4～183.1MBq）及び 174.98MBq（範囲：128.2～187.2MBq）であった．また，被験薬を 2 回投与した pAD 患者における 1 回目及び 2 回目の投与放射能量の平均値は，それぞれ 121.07MBq（範囲：116.0～124.5MBq）及び 121.33MBq（範囲：117.3～125.1MBq）であった．

被験薬を単回投与した pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人における被験薬投与量（液量）の平均値は，それぞれ 2.13mL（範囲：1.0～5.0mL），2.27mL（範囲：1.1～5.0mL）及び 2.5mL（範囲：

1.1～5.0mL）であった．被験薬を 2 回投与した pAD 患者における 1 回目及び 2 回目の被験薬投与量（液量）の平均値は，1.51mL（範囲：0.6～3.0mL）及び 1.00mL（範囲：0.6～1.5mL）であった．pAD 患者の全投与（34 回）の平均値は 1.77mL（範囲：0.6～5.0mL）であった．

なお，被験薬を単回投与した症例では，被験薬投与後に生理食塩液 10mL でフラッシュした．被験薬を2回投与した実施医療機関1箇所では，生理食塩液によるフラッシュを実施しなかった．

被験薬の投与放射能を表 2.7.6.3-4 に示す．

表 2.7.6.3-4　投与放射能（被験薬）

| | | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝72) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | pAD 患者 (N＝27) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 単回投与（被験薬を 2 回投与した被験者を除く） | 放射能量 MBq | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | | 平均値 (SD) | 176.28 (4.855) | 171.20 (20.614) | 173.48 (16.269) | 175.97 (7.565) | 174.98 (11.584) | 174.21 (13.707) |
| | | 中央値 | 176.50 | 176.30 | 178.75 | 177.60 | 177.90 | 176.50 |
| | | 範囲 | 164.9-183.5 | 93.4-183.1 | 128.2-182.9 | 152.4-187.2 | 128.2-187.2 | 93.4-187.2 |
| | 投与量 mL | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | | 平均値 (SD) | 2.13 (1.074) | 2.27 (1.140) | 2.87 (1.451) | 2.25 (1.291) | 2.50 (1.364) | 2.31 (1.204) |
| | | 中央値 | 1.80 | 2.05 | 3.05 | 1.60 | 1.70 | 1.90 |
| | | 範囲 | 1.0-5.0 | 1.1-5.0 | 1.1-5.0 | 1.1-5.0 | 1.1-5.0 | 1.0-5.0 |
| | 生理食塩液フラッシュ mL | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | | 平均値 (SD) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) |
| | | 中央値 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | | 範囲 | 10-10 | 10-10 | 10-10 | 10-10 | 10-10 | 10-10 |
| 1 回目投与[a]（被験薬を 2 回投与した被験者） | 放射能量 MBq | n | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | 平均値 (SD) | 121.07 (3.005) | － | － | － | － | 121.07 (3.005) |
| | | 中央値 | 121.50 | － | － | － | － | 121.50 |
| | | 範囲 | 116.0-124.5 | － | － | － | － | 116.0-124.5 |
| | 投与量 mL | n | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | 平均値 (SD) | 1.51 (0.878) | － | － | － | － | 1.51 (0.878) |
| | | 中央値 | 1.40 | － | － | － | － | 1.40 |
| | | 範囲 | 0.6-3.0 | － | － | － | － | 0.6-3.0 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当被験者数，SD＝標準偏差，－＝該当なし
a.　生理食塩液によるフラッシュは実施していない．

表 2.7.6.3-4　投与放射能（被験薬）（続き）

| | | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝72) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | pAD 患者 (N＝27) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 2 回目投与[a]（被験薬を 2 回投与した被験者） | 放射能量 MBq | n | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | 平均値 (SD) | 121.33 (2.892) | － | － | － | － | 121.33 (2.892) |
| | | 中央値 | 122.20 | － | － | － | － | 122.20 |
| | | 範囲 | 117.3-125.1 | － | － | － | － | 117.3-125.1 |
| | 投与量 mL | n | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | 平均値[b] | 1.00 (0.346) | － | － | － | － | 1.00 (0.346) |
| | | 中央値 | 0.90 | － | － | － | － | 0.90 |
| | | 範囲 | 0.6-1.5 | － | － | － | － | 0.6-1.5 |
| 全体 | 投与量 mL | n[b] | 34 | 20 | 10 | 15 | 25 | 79 |
| | | 平均値 (SD) | 1.77 (1.022) | 2.27 (1.140) | 2.87 (1.451) | 2.25 (1.291) | 2.50 (1.364) | 2.13 (1.198) |
| | | 中央値 | 1.55 | 2.05 | 3.05 | 1.60 | 1.70 | 1.70 |
| | | 範囲 | 0.6-5.0 | 1.1-5.0 | 1.1-5.0 | 1.1-5.0 | 1.1-5.0 | 0.6-5.0 |
| | 生理食塩液フラッシュ mL | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | | 平均値 (SD) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) | 10.0 (0.00) |
| | | 中央値 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | | 範囲 | 10-10 | 10-10 | 10-10 | 10-10 | 10-10 | 10-10 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当被験者数，SD＝標準偏差，－＝該当なし
a. 生理食塩液によるフラッシュは実施していない.
b. 延べ人数.
ALZ201 試験報告書　表 6

### 2.7.6.3.5.2　$^{11}$C-PiB（対照薬）

40 例に $^{11}$C-PiB を投与した．pAD 患者及び aMCI 患者における $^{11}$C-PiB の投与放射能量の平均値は同程度であり，それぞれ 318.63MBq（範囲：248.6～356.9MBq）及び 333.65MBq（範囲：284.5～370.7MBq）であった.

pAD 患者及び aMCI 患者における $^{11}$C-PiB 投与量（液量）の平均値は，それぞれ 5.70mL（範囲：1.5～12.0mL）及び 6.01mL（範囲：0.9～13.0mL）であった.

なお，$^{11}$C-PiB 投与後に生理食塩液 10mL でフラッシュした.

$^{11}$C-PiB の投与放射能を表 2.7.6.3-5 に示す.

表 2.7.6.3-5　投与放射能（$^{11}$C-PiB）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | 全体（N＝40） |
|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者（N＝20） | aMCI 患者（N＝20） | |
| 放射能量 MBq | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 318.63（40.045） | 333.65（22.331） | 326.14（32.895） |
| | 中央値 | 335.40 | 337.05 | 337.05 |
| | 範囲 | 248.6-356.9 | 284.5-370.7 | 248.6-370.7 |
| 投与量 mL | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 5.70（3.688） | 6.01（4.105） | 5.86（3.855） |
| | 中央値 | 4.80 | 6.05 | 5.25 |
| | 範囲 | 1.5-12.0 | 0.9-13.0 | 0.9-13.0 |
| 生理食塩液フラッシュ mL | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 10.0（0.00） | 10.0（0.00） | 10.0（0.00） |
| | 中央値 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | 範囲 | 10-10 | 10-10 | 10-10 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当被験者数
ALZ201 試験報告書　表 7

### 2.7.6.3.6　試験成績

#### 2.7.6.3.6.1　有効性

##### 2.7.6.3.6.1.1　主目的

（1）pAD 患者及び健康成人の鑑別におけるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の視覚的評価の有効性

被験薬投与後の PET 画像の盲検下での視覚的評価により，アミロイドβの増加（アミロイドβ陽性）の有無を評価すると共に，画質について評価した．

全読影医が aMCI 患者及び健康成人に比較して，より多くの pAD 患者でアミロイドβ陽性と判定した．読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果に基づく判定によるアミロイドβ陽性は，pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人で，それぞれ 92%，45%及び 4%であり，スクリーニング時の臨床診断を SOT としたとき，pAD 患者及び健康成人の鑑別におけるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度は，92%及び 96%であった．

併せて実施した画質評価では，被験薬 1 回投与の pAD 患者 21 例（84%），aMCI 患者 20 例（100%）及び健康成人 25 例（100%）の画像が極めて良いと判定され，pAD 患者 4 例（16%）の画像が良いと判定された．また，被験薬の 2 回投与を受けた pAD 患者のうち有効性解析対象集団に含まれた 5 例における 2 回目投与の画像は全て，良いと判定された．

被験薬投与後の PET 画像の盲検下での視覚的評価結果とスクリーニング時の臨床診断結果との比較を表 2.7.6.3-6 に，画質評価結果を表 2.7.6.3-7 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.3-6　フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価と臨床診断の結果比較（有効性解析対象集団）

| 被験薬 1 回目投与 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 盲検下視覚的評価結果 n（%） | スクリーニング時の臨床診断 | | | | |
| | pAD 患者（N＝25） | aMCI 患者（N＝20） | 健康成人 | | |
| | | | ≦55 歳（N＝10） | ＞55 歳（N＝15） | 合計（N＝25） |
| 読影医 A | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 9（45） | 0（0） | 1（7） | 1（4） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 11（55） | 10（100） | 14（93） | 24（96） |
| 読影医 B | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 9（45） | 0（0） | 1（7） | 1（4） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 11（55） | 10（100） | 14（93） | 24（96） |
| 読影医 C | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 22（88） | 9（45） | 0（0） | 1（7） | 1（4） |
| アミロイドβ陰性 | 3（12） | 11（55） | 10（100） | 14（93） | 24（96） |
| 読影医 D | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 9（45） | 1（10） | 1（7） | 2（8） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 11（55） | 9（90） | 14（93） | 23（92） |
| 読影医 E | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 8（40） | 1（10） | 1（7） | 2（8） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 12（60） | 9（90） | 14（93） | 23（92） |
| 過半数評価 [a] | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 9（45） | 0（0） | 1（7） | 1（4） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 11（55） | 10（100） | 14（93） | 24（96） |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

ALZ201 試験報告書　表 8

表 2.7.6.3-7　画質評価結果（有効性解析対象集団）

| | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体（N＝70） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者（N＝25） | aMCI 患者（N＝20） | 健康成人 | | | |
| | | | ≦55 歳（N＝10） | ＞55 歳（N＝15） | 合計（N＝25） | |
| 被験薬 1 回目投与 | | | | | | |
| n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| 極めて良い, n(%) | 21（84） | 20（100） | 10（100） | 15（100） | 25（100） | 66（94） |
| 良い，n（%） | 4（16） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 4（6） |
| 普通，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 不良，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 被験薬 2 回目投与 | | | | | | |
| n | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 極めて良い, n(%) | 0（0） | － | － | － | － | 0（0） |
| 良い，n（%） | 5（100） | － | － | － | － | 5（100） |
| 普通，n（%） | 0（0） | － | － | － | － | 0（0） |
| 不良，n（%） | 0（0） | － | － | － | － | 0（0） |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数，－＝該当なし

ALZ201 試験報告書　表 9

（2）aMCI 患者の pAD 患者又は健康成人への振分けにおけるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の視覚的評価の有効性

表 2.7.6.3-6 に示したとおり，読影医 5 名中 4 名が aMCI 患者 9 例（45%）をアミロイドβ陽性，11 例（55%）をアミロイドβ陰性と判定した．また，読影医 1 名が aMCI 患者 8 例（40%）をアミロイドβ陽性，12 例（60%）をアミロイドβ陰性と判定した．

#### 2.7.6.3.6.1.2　副次目的

（1）フルテメタモル（$^{18}$F）及び $^{11}$C-PiB の脳内取込み

各脳領域の SUVR-CER を算出した．

被験薬投与による pAD 患者（2 回投与を受けた被験者では 1 回目の結果）及び健康成人における各領域（大脳皮質及び線条体）の SUVR-CER 平均値は 1.663～2.698 及び 1.168～1.530 であり，SUVR-CER に基づき pAD 患者と健康成人を明確に区別することができた．pAD 患者の大脳皮質領域及び線条体における SUVR-CER は，健康成人に比較して，有意に高値を示した（$p<0.001$）．皮質複合領域でも SUVR-CER に統計学的有意差を認めた（$p<0.001$）ことから，各領域の結果に基づき，pAD 患者又は健康成人の区別が可能であることがわかった．pAD 患者では，皮質下白質においても有意に SUVR-CER が高かった（$p=0.030$）．しかし，脳橋では有意な差は認められなかった（$p=0.279$）

一方，aMCI 患者における各領域（大脳皮質及び線条体）の SUVR-CER 平均値は 1.429～1.984 であり，pAD 患者との明確な区別はできなかった．しかし，aMCI 患者の SUVR-CER は，pAD 又は正常に区別できるような二項分布を示した．また，全ての大脳皮質領域において，pAD 患者の SUVR-CER 平均値は aMCI 患者の SUVR-CER 平均値よりも高かった．

被験薬の 2 回投与を受けた pAD 患者のうち，有効性解析対象集団に含まれた 5 例における 2 回目投与の SUVR-CER 平均値（大脳皮質及び線条体）は 1 回目投与時と同様で，1.618～2.856 であった．

$^{11}$C-PiB 投与における SUVR-CER も同様の所見を認めた．pAD 患者及び aMCI 患者における各脳領域の SUVR-CER 平均値（大脳皮質及び線条体）は，1.505～2.615 及び 1.341～1.951 であった．

各脳領域の SUVR-CER について，被験薬 1 回目投与，被験薬 2 回目投与及び $^{11}$C-PiB 投与の結果を，表 2.7.6.3-8，表 2.7.6.3-9 及び表 2.7.6.3-10 にそれぞれ示す．また，pAD 患者と健康成人の各脳領域における SUVR-CER を比較した，統計解析結果を表 2.7.6.3-11 に示す．

表 2.7.6.3-8　被験薬 1 回目投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝25) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 前頭葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.068 (0.3784) | 1.584 (0.4949) | 1.048 (0.0807) | 1.249 (0.2187) | 1.168 (0.2010) | 1.608 (0.5273) |
| | 中央値 | 2.150 | 1.415 | 1.025 | 1.230 | 1.140 | 1.405 |
| | 範囲 | 1.14-2.74 | 1.02-2.59 | 0.95-1.17 | 0.93-1.91 | 0.93-1.91 | 0.93-2.74 |
| | 90%CI | 1.938-2.197 | 1.393-1.775 | 1.001-1.095 | 1.149-1.348 | 1.100-1.237 | 1.503-1.713 |
| 内側側頭葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 1.663 (0.2358) | 1.429 (0.2495) | 1.252 (0.0673) | 1.373 (0.0828) | 1.324 (0.0967) | 1.475 (0.2477) |
| | 中央値 | 1.690 | 1.405 | 1.235 | 1.370 | 1.330 | 1.405 |
| | 範囲 | 1.32-2.10 | 0.83-1.93 | 1.15-1.38 | 1.23-1.52 | 1.15-1.52 | 0.83-2.10 |
| | 90%CI | 1.582-1.743 | 1.333-1.525 | 1.213-1.291 | 1.335-1.410 | 1.291-1.357 | 1.426-1.524 |
| 外側側頭葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.096 (0.3255) | 1.614 (0.4045) | 1.139 (0.1161) | 1.348 (0.1998) | 1.264 (0.1981) | 1.661 (0.4709) |
| | 中央値 | 2.130 | 1.520 | 1.095 | 1.310 | 1.250 | 1.475 |
| | 範囲 | 1.30-2.80 | 1.08-2.49 | 1.02-1.42 | 1.13-2.02 | 1.02-2.02 | 1.02-2.80 |
| | 90%CI | 1.985-2.207 | 1.457-1.770 | 1.072-1.206 | 1.257-1.439 | 1.197-1.332 | 1.567-1.755 |
| 頭頂葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 1.955 (0.3338) | 1.526 (0.4058) | 1.086 (0.0965) | 1.251 (0.1933) | 1.185 (0.1793) | 1.557 (0.4505) |
| | 中央値 | 1.990 | 1.405 | 1.070 | 1.210 | 1.180 | 1.360 |
| | 範囲 | 1.11-2.44 | 1.03-2.39 | 0.95-1.27 | 1.09-1.90 | 0.95-1.90 | 0.95-2.44 |
| | 90%CI | 1.841-2.069 | 1.369-1.683 | 1.030-1.142 | 1.163-1.339 | 1.124-1.247 | 1.468-1.647 |
| 後頭葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 1.692 (0.2304) | 1.470 (0.2891) | 1.136 (0.1276) | 1.301 (0.1624) | 1.235 (0.1683) | 1.465 (0.2984) |
| | 中央値 | 1.680 | 1.435 | 1.115 | 1.270 | 1.240 | 1.400 |
| | 範囲 | 1.24-2.21 | 1.16-2.09 | 1.00-1.40 | 1.12-1.84 | 1.00-1.84 | 1.00-2.21 |
| | 90%CI | 1.613-1.770 | 1.358-1.581 | 1.062-1.210 | 1.227-1.375 | 1.178-1.293 | 1.406-1.525 |
| 線条体 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.353 (0.3654) | 1.890 (0.4193) | 1.436 (0.0804) | 1.592 (0.1254) | 1.530 (0.1330) | 1.926 (0.4736) |
| | 中央値 | 2.370 | 1.775 | 1.415 | 1.600 | 1.530 | 1.730 |
| | 範囲 | 1.54-3.08 | 1.19-2.74 | 1.34-1.58 | 1.34-1.82 | 1.34-1.82 | 1.19-3.08 |
| | 90%CI | 2.228-2.478 | 1.727-2.052 | 1.389-1.483 | 1.535-1.649 | 1.484-1.575 | 1.832-2.021 |
| 感覚運動野 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.056 (0.3000) | 1.727 (0.3702) | 1.300 (0.0842) | 1.463 (0.1249) | 1.398 (0.1358) | 1.727 (0.3924) |
| | 中央値 | 2.140 | 1.655 | 1.290 | 1.430 | 1.380 | 1.630 |
| | 範囲 | 1.38-2.46 | 1.27-2.45 | 1.20-1.49 | 1.29-1.80 | 1.20-1.80 | 1.20-2.46 |
| | 90%CI | 1.954-2.159 | 1.584-1.870 | 1.251-1.349 | 1.407-1.520 | 1.352-1.444 | 1.649-1.805 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数，SD＝標準偏差，90%CI＝90%信頼区間

表 2.7.6.3-8　被験薬 1 回目投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）（続き）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝25) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 前帯状皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.366 (0.4448) | 1.808 (0.5184) | 1.280 (0.0886) | 1.433 (0.2607) | 1.372 (0.2202) | 1.851 (0.5825) |
| | 中央値 | 2.360 | 1.660 | 1.240 | 1.390 | 1.360 | 1.645 |
| | 範囲 | 1.46-3.28 | 1.14-2.67 | 1.19-1.43 | 1.01-2.10 | 1.01-2.10 | 1.01-3.28 |
| | 90%CI | 2.213-2.518 | 1.607-2.008 | 1.229-1.331 | 1.315-1.552 | 1.297-1.447 | 1.735-1.967 |
| 後帯状皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.698 (0.4716) | 1.984 (0.6070) | 1.322 (0.0827) | 1.583 (0.3049) | 1.479 (0.2718) | 2.058 (0.6898) |
| | 中央値 | 2.640 | 1.700 | 1.330 | 1.470 | 1.430 | 1.700 |
| | 範囲 | 1.52-3.33 | 1.24-3.00 | 1.20-1.46 | 1.39-2.60 | 1.20-2.60 | 1.20-3.33 |
| | 90%CI | 2.536-2.859 | 1.749-2.218 | 1.274-1.370 | 1.445-1.722 | 1.386-1.572 | 1.921-2.196 |
| 脳橋 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.656 (0.2888) | 2.724 (0.3304) | 2.400 (0.0668) | 2.717 (0.2718) | 2.590 (0.2643) | 2.652 (0.2937) |
| | 中央値 | 2.660 | 2.730 | 2.410 | 2.740 | 2.470 | 2.655 |
| | 範囲 | 2.11-3.17 | 1.89-3.34 | 2.28-2.49 | 2.31-3.23 | 2.28-3.23 | 1.89-3.34 |
| | 90%CI | 2.557-2.754 | 2.596-2.851 | 2.361-2.439 | 2.593-2.840 | 2.500-2.680 | 2.593-2.710 |
| 皮質下白質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.668 (0.3963) | 2.666 (0.3616) | 2.326 (0.1685) | 2.529 (0.2737) | 2.448 (0.2543) | 2.589 (0.3526) |
| | 中央値 | 2.590 | 2.665 | 2.355 | 2.450 | 2.440 | 2.495 |
| | 範囲 | 2.11-3.55 | 2.24-3.56 | 2.07-2.55 | 2.19-3.24 | 2.07-3.24 | 2.07-3.56 |
| | 90%CI | 2.532-2.804 | 2.526-2.805 | 2.228-2.424 | 2.405-2.654 | 2.361-2.535 | 2.518-2.659 |
| 皮質複合領域[a] | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.236 (0.3751) | 1.702 (0.4754) | 1.175 (0.0785) | 1.373 (0.2260) | 1.294 (0.2048) | 1.747 (0.5359) |
| | 中央値 | 2.270 | 1.530 | 1.155 | 1.330 | 1.280 | 1.495 |
| | 範囲 | 1.30-2.83 | 1.20-2.55 | 1.10-1.33 | 1.11-2.11 | 1.10-2.11 | 1.10-2.83 |
| | 90%CI | 2.107-2.364 | 1.518-1.886 | 1.129-1.221 | 1.271-1.476 | 1.224-1.364 | 1.640-1.854 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数，SD＝標準偏差，90%CI＝90%信頼区間

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び後帯状皮質の SUVR-CER の平均値とした．また，算出にあたって，各領域の大きさによる補正はしなかった．

ALZ201 試験報告書　表 10（抜粋）

表 2.7.6.3-9　被験薬 2 回目投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）

| スクリーニング時の臨床診断：pAD 患者（N＝25） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | 平均値（標準偏差） | 中央値 | 範囲 | 90%信頼区間 |
| 前頭葉皮質 | 5 | 2.186（0.1343） | 2.130 | 2.06-2.39 | 2.058-2.314 |
| 内側側頭葉皮質 | 5 | 1.768（0.1392） | 1.770 | 1.64-1.99 | 1.635-1.901 |
| 外側側頭葉皮質 | 5 | 2.212（0.1420） | 2.240 | 2.06-2.37 | 2.077-2.347 |
| 頭頂葉皮質 | 5 | 2.028（0.1886） | 2.060 | 1.74-2.25 | 1.848-2.208 |
| 後頭葉皮質 | 5 | 1.618（0.1591） | 1.590 | 1.48-1.86 | 1.466-1.770 |
| 線条体 | 5 | 2.600（0.1946） | 2.600 | 2.33-2.79 | 2.415-2.785 |
| 感覚運動野 | 5 | 2.246（0.1511） | 2.270 | 2.05-2.42 | 2.102-2.390 |
| 前帯状皮質 | 5 | 2.518（0.3552） | 2.430 | 2.17-3.10 | 2.179-2.857 |
| 後帯状皮質 | 5 | 2.856（0.3390） | 2.890 | 2.43-3.28 | 2.533-3.179 |
| 脳橋 | 5 | 2.638（0.2849） | 2.750 | 2.17-2.89 | 2.366-2.910 |
| 皮質下白質 | 5 | 2.630（0.2864） | 2.500 | 2.34-3.06 | 2.357-2.903 |
| 皮質複合領域 [a] | 5 | 2.358（0.2027） | 2.370 | 2.09-2.61 | 2.165-2.551 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び後帯状皮質の SUVR-CER の平均値とした．また，算出にあたって，各領域の大きさによる補正はしなかった．

ALZ201 試験報告書　表 10（抜粋）

表 2.7.6.3-10　$^{11}$C-PiB 投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | 全体（N＝70） |
|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者（N＝25） | aMCI 患者（N＝20） | |
| 前頭葉皮質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.036（0.4359） | 1.585（0.5680） | 1.810（0.5493） |
| | 中央値 | 2.095 | 1.355 | 1.955 |
| | 範囲 | 1.04-2.56 | 0.95-2.65 | 0.95-2.65 |
| | 90%信頼区間 | 1.867-2.204 | 1.365-1.805 | 1.664-1.957 |
| 内側側頭葉皮質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.505（0.1799） | 1.341（0.2526） | 1.423（0.2319） |
| | 中央値 | 1.550 | 1.255 | 1.415 |
| | 範囲 | 1.22-1.87 | 0.79-1.86 | 0.79-1.87 |
| | 90%信頼区間 | 1.435-1.575 | 1.243-1.438 | 1.361-1.485 |
| 外側側頭葉皮質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.014（0.3771） | 1.572（0.4684） | 1.793（0.4756） |
| | 中央値 | 2.050 | 1.380 | 1.930 |
| | 範囲 | 1.21-2.58 | 1.01-2.52 | 1.01-2.58 |
| | 90%信頼区間 | 1.868-2.159 | 1.391-1.753 | 1.666-1.919 |
| 頭頂葉皮質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.917（0.3972） | 1.510（0.4735） | 1.713（0.4781） |
| | 中央値 | 1.955 | 1.295 | 1.830 |
| | 範囲 | 1.09-2.49 | 0.96-2.41 | 0.96-2.49 |
| | 90%信頼区間 | 1.763-2.070 | 1.326-1.693 | 1.586-1.840 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数

表 2.7.6.3-10　$^{11}$C-PiB 投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）（続き）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 | aMCI 患者 | |
| | | （N＝25） | （N＝20） | （N＝70） |
| 後頭葉皮質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.696（0.2892） | 1.429（0.3298） | 1.562（0.3346） |
| | 中央値 | 1.730 | 1.300 | 1.570 |
| | 範囲 | 1.18-2.27 | 1.08-2.10 | 1.08-2.27 |
| | 90%信頼区間 | 1.584-1.807 | 1.301-1.557 | 1.473-1.651 |
| 線条体 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.126（0.3716） | 1.752（0.4773） | 1.939（0.4627） |
| | 中央値 | 2.135 | 1.620 | 2.035 |
| | 範囲 | 1.38-2.73 | 1.04-2.62 | 1.04-2.73 |
| | 90%信頼区間 | 1.982-2.270 | 1.567-1.937 | 1.816-2.062 |
| 感覚運動野 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.882（0.3355） | 1.619（0.4170） | 1.750（0.3966） |
| | 中央値 | 1.880 | 1.485 | 1.780 |
| | 範囲 | 1.23-2.44 | 1.13-2.37 | 1.13-2.44 |
| | 90%信頼区間 | 1.752-2.011 | 1.457-1.780 | 1.644-1.856 |
| 前帯状皮質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.245（0.4132） | 1.742（0.5973） | 1.993（0.5672） |
| | 中央値 | 2.300 | 1.520 | 2.140 |
| | 範囲 | 1.30-2.73 | 1.06-2.66 | 1.06-2.73 |
| | 90%信頼区間 | 2.085-2.404 | 1.511-1.973 | 1.842-2.144 |
| 後帯状皮質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.615（0.5411） | 1.951（0.7300） | 2.283（0.7177） |
| | 中央値 | 2.690 | 1.530 | 2.550 |
| | 範囲 | 1.37-3.43 | 1.13-3.11 | 1.13-3.43 |
| | 90%信頼区間 | 2.405-2.824 | 1.669-2.233 | 2.092-2.474 |
| 脳橋 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.896（0.2438） | 2.059（0.2280） | 1.978（0.2472） |
| | 中央値 | 1.890 | 2.105 | 1.965 |
| | 範囲 | 1.44-2.28 | 1.50-2.42 | 1.44-2.42 |
| | 90%信頼区間 | 1.802-1.990 | 1.971-2.147 | 1.912-2.043 |
| 皮質下白質 | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.016（0.2289） | 2.079（0.2273） | 2.047（0.2274） |
| | 中央値 | 2.070 | 2.095 | 2.070 |
| | 範囲 | 1.51-2.40 | 1.66-2.45 | 1.51-2.45 |
| | 90%信頼区間 | 1.928-2.104 | 1.991-2.166 | 1.987-2.108 |
| 皮質複合領域 [a] | n | 20 | 20 | 40 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.166（0.4228） | 1.672（0.5580） | 1.919（0.5488） |
| | 中央値 | 2.245 | 1.410 | 2.065 |
| | 範囲 | 1.22-2.75 | 1.09-2.58 | 1.09-2.75 |
| | 90%信頼区間 | 2.002-2.329 | 1.456-1.888 | 1.773-2.065 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び後帯状皮質の SUVR-CER の平均値とした．また，算出にあたって，各領域の大きさによる補正はしなかった．

ALZ201 試験報告書　表 10（抜粋）

表 2.7.6.3-11　pAD 患者及び健康成人における SUVR-CER の統計解析結果

| | スクリーニング時臨床診断 | | U 統計量 [b] | *p* 値 [c] |
|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者（n＝27）[a] | 健康成人（n＝25）[a] | | |
| 前帯状皮質 | 1038 | 340 | 660 | ＜0.001 |
| 前頭葉皮質 | 1018 | 360 | 640 | ＜0.001 |
| 外側側頭葉皮質 | 1027.5 | 350.5 | 649.5 | ＜0.001 |
| 内側側頭葉皮質 | 967.5 | 410.5 | 589.5 | ＜0.001 |
| 後頭葉皮質 | 991 | 387 | 613 | ＜0.001 |
| 頭頂葉皮質 | 1022 | 356 | 644 | ＜0.001 |
| 脳橋 | 748 | 630 | 370 | 0.279 |
| 後帯状皮質 | 1035 | 343 | 657 | ＜0.001 |
| 感覚運動野 | 1033 | 345 | 655 | ＜0.001 |
| 線条体 | 1038 | 340 | 660 | ＜0.001 |
| 皮質下白質 | 818.5 | 559.5 | 440.5 | 0.030 |
| 皮質複合領域 | 1029 | 349 | 651 | ＜0.001 |

n＝該当データがある被験者数

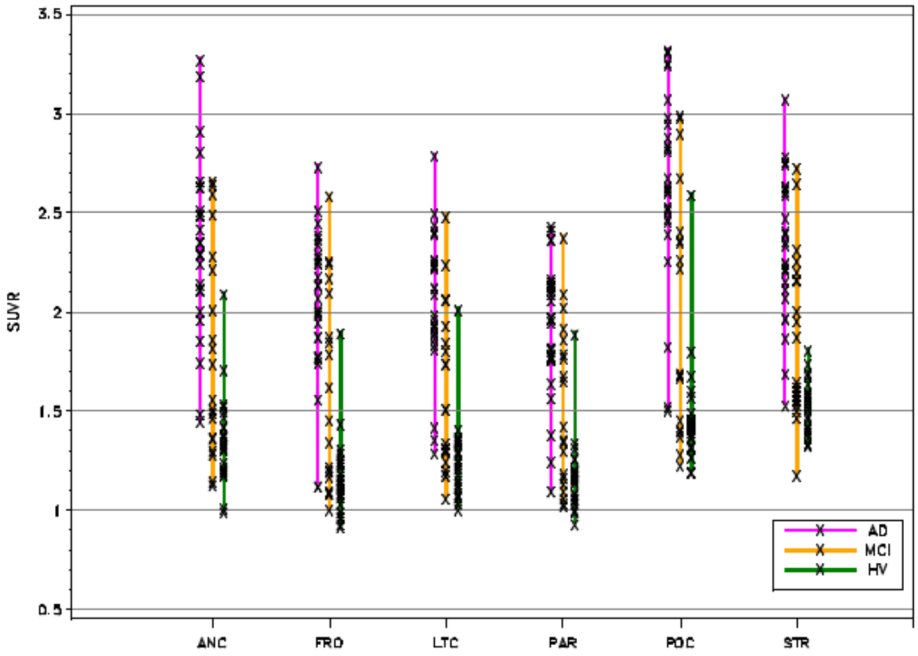
a.　pAD 患者及び健康成人について，SUVR が小さい順に順位を付け，その順位の和を示す.

b.　マン・ホイットニー・ウィルコクソン.

c.　ウィルコクソン順位和検定による．$p<0.05$ の場合に有意とした.

ALZ201 試験報告書　表 11

また，一般的に pAD 患者でアミロイド β 沈着が知られている大脳皮質領域及び線条体で SUVR-CER の上昇を認めた．当該領域における SUVR-CER の分布を図 2.7.6.3-2 に示す.




ANC＝前帯状皮質，FRO＝前頭葉皮質，LTC＝外側側頭葉皮質，PAR＝頭頂葉皮質，POC＝後帯状皮質，STR＝線条体，AD＝pAD 患者，MCI＝aMCI 患者，HV＝健康成人

ALZ201 試験報告書　図 3

図 2.7.6.3-2　pAD 患者でアミロイドβ沈着が知られている領域での SUVR-CER 分布

（2）pAD 患者及び aMCI 患者における $^{11}$C-PiB PET 画像の視覚的評価

$^{11}$C-PiB 投与後の PET 画像の盲検下での視覚的評価により，アミロイドβの増加（アミロイドβ陽性）の有無を評価した．

全読影医が aMCI 患者に比較して，より多くの pAD 患者でアミロイドβ陽性と判定した．読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果に基づく判定によるアミロイドβ陽性は，pAD 患者及び aMCI 患者で，それぞれ 90%及び 45%であった．

$^{11}$C-PiB 投与後の PET 画像の盲検下での視覚的評価結果とスクリーニング時の臨床診断結果との比較を表 2.7.6.3-12 に示す．

表 2.7.6.3-12　$^{11}$C-PiB PET 画像の盲検下視覚的評価と臨床診断の結果比較（有効性解析対象集団）

| 盲検下視覚的評価結果<br>n（%） | スクリーニング時の臨床診断 | |
|---|---|---|
| | pAD 患者<br>（N＝20） | aMCI 患者<br>（N＝20） |
| 読影医 A | | |
| アミロイドβ陽性 | 18（90） | 8（40） |
| アミロイドβ陰性 | 2（10） | 12（60） |
| 読影医 B | | |
| アミロイドβ陽性 | 18（90） | 9（45） |
| アミロイドβ陰性 | 2（10） | 11（55） |
| 読影医 C | | |
| アミロイドβ陽性 | 18（90） | 9（45） |
| アミロイドβ陰性 | 2（10） | 11（55） |
| 読影医 D | | |
| アミロイドβ陽性 | 18（90） | 9（45） |
| アミロイドβ陰性 | 2（10） | 11（55） |
| 読影医 E | | |
| アミロイドβ陽性 | 18（90） | 11（55） |
| アミロイドβ陰性 | 2（10） | 9（45） |
| 過半数評価 [a] | | |
| アミロイドβ陽性 | 18（90） | 9（45） |
| アミロイドβ陰性 | 2（10） | 11（55） |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

ALZ201 試験報告書　表 12

（3）SUVR-CER の再現性

被験薬を 2 回投与した pAD 患者のうち有効性解析対象集団に含めた 5 例を対象に，SUVR-CER の再現性を評価した．

1 回目投与時と 2 回目投与時における各領域の SUVR-CER の変動は約 1～4%であり，被験者間の変動は小さかった．SUVR-CER の変動は，後頭葉皮質，線条体，後帯状皮質及び前頭葉皮質で比較的小さく，内側側頭葉皮質，皮質下白質及び脳橋で比較的大きかった．2 回投与による SUVR-CER の変動の平均値は，全ての被験者の全ての領域で小さく，良好であった．

表 2.7.6.3-13 に各脳領域における SUVR-CER の変動の平均値を示す．

表 2.7.6.3-13　各脳領域における SUVR-CER の変動の平均値

| 領域 | SUVR-CER 変動平均値，% | 領域 | SUVR-CER 変動平均値，% |
|---|---|---|---|
| 前帯状皮質 | 2.0±0.9 | 脳橋 | 3.1±2.7 |
| 前頭葉皮質 | 1.4±0.4 | 後帯状皮質 | 1.2±0.5 |
| 外側側頭葉皮質 | 1.8±0.8 | 感覚運動野 | 2.2±1.8 |
| 内側側頭葉皮質 | 3.8±2.4 | 線条体 | 0.9±0.5 |
| 後頭葉皮質 | 0.9±0.5 | 皮質下白質 | 3.2±2.1 |
| 頭頂葉皮質 | 2.1±1.8 | 対象全域の平均 | 2.1±1.0 |

ALZ201 試験報告書　表 14

（4）SUVR-CER の閾値の設定

pAD 患者と健康成人を最も鑑別することのできる境界を SUVR-CER の閾値とし，大脳皮質領域 5 箇所（前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び後帯状皮質）及びそれらの皮質複合領域での SUVR-CER を基に，各領域における SUVR-CER の閾値を設定した．設定した閾値を用いると，pAD 患者と高齢健康成人を最も明確に鑑別することができた．

設定した閾値に基づき，皮質複合領域の SUVR-CER より，pAD 患者及び健康成人を AD 又は正常に分類した．pAD 患者 27 名中 25 例が AD に，健康成人 25 例中 24 例が正常に分類され，スクリーニング時の臨床診断を SOT としたとき，設定した SUVR-CER の閾値に基づく分類の感度及び特異度は，93%及び 96%であった．

また，同様に aMCI 患者を分類した結果，20 例中 10 例（50%）が AD と判定された．この結果は，aMCI 患者 1 例の SUVR-CER が閾値付近の値であったことによるものであった．

各領域に設定した閾値を表 2.7.6.3-14 に示す．また，設定した閾値に基づき pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人を分類した際の結果を表 2.7.6.3-15 に示す．

表 2.7.6.3-14　各領域に設定した SUVR-CER の閾値

| | 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 | 皮質複合領域 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SUVR-CER 閾値 | 1.73 | 1.48 | 1.47 | 1.37 | 1.82 | 1.56 |

ALZ201 試験報告書　表 15

表 2.7.6.3-15　設定閾値に基づく皮質複合領域の SUVR-CER を用いた分類

| | pAD 患者（n＝27）<br>→AD | 健康成人（n＝25）<br>→正常 | aMCI 患者（n＝20）<br>→AD | aMCI 患者（n＝20）<br>→正常 |
|---|---|---|---|---|
| 被験者数（%） | 25（93） | 24（96） | 10（50） | 10（50） |

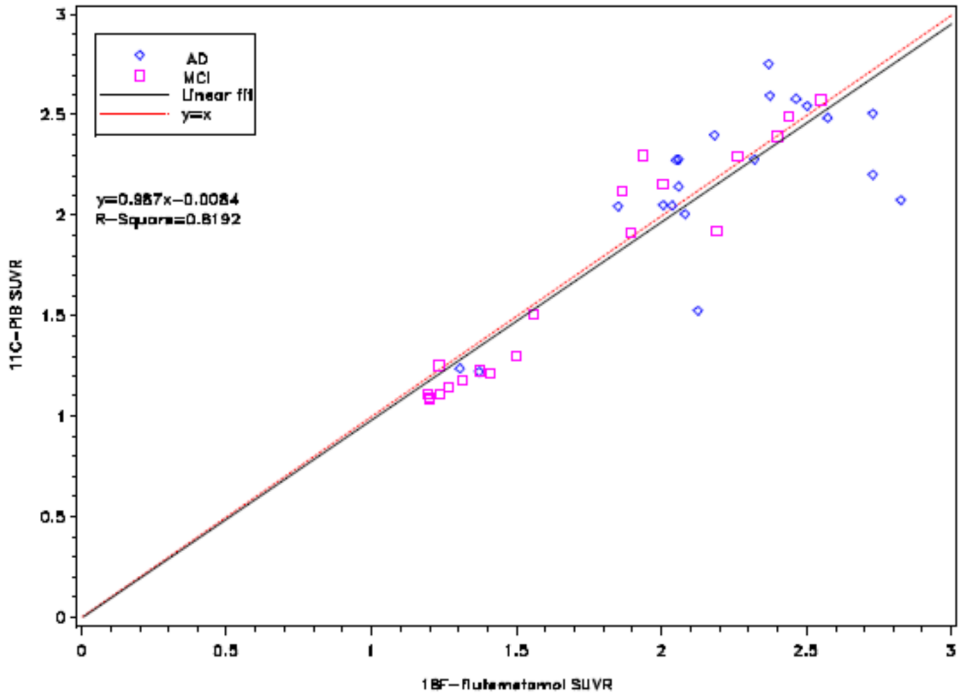
n＝該当データがある被験者数

ALZ201 試験報告書　表 16

（5）フルテメタモル（$^{18}$F）と $^{11}$C-PiB の脳内取込みの相関性

pAD 患者 27 例のうち被験薬と $^{11}$C-PiB を投与した 20 例，及び aMCI 患者 20 例の皮質複合領域の被験薬投与時と $^{11}$C-PiB 投与時の SUVR-CER について，相関性を評価した．両者は高い相関を示した（$R^2$＝0.82）．

フルテメタモル（$^{18}$F）と $^{11}$C-PiB の皮質複合領域における SUVR-CER の散布図を図 2.7.6.3-3 に示す．




AD＝pAD 患者，MCI＝aMCI 患者

ALZ201 試験報告書　図 4

図 2.7.6.3-3　皮質複合領域におけるフルテメタモル（$^{18}$F）と $^{11}$C-PiB 脳内取込み

（6）視覚的評価に関する読影医間一致率

一致率評価の信頼性を向上させるために，安全性解析対象 72 例の被験薬 1 回目投与による PET 画像に，再現性評価のための被験薬 2 回目投与による PET 画像 2 例分を加え，延べ 74 例の PET 画像を 5 名の読影医が盲検下で読影した．

74 例中 70 例（94.6%）について，読影医全 5 名の読影結果が一致し，Fleiss κ 係数は 0.96 であった．残りの 4 例分の読影では，5 名中 4 名の読影医で結果が一致していた．

Inter-RA 評価の結果を表 2.7.6.3-16 に示す．

表 2.7.6.3-16　被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価における Inter-RA（安全性解析対象集団）

| 評価対象被験者数 [a] | 読影医全 5 名の一致数（%） | Fleiss κ 係数 |
|---|---|---|
| 74 | 70（94.6） | 0.96 |

a.　延べ人数

ALZ201 試験報告書　表 17

（7）フォローアップ解析

1）2 年後の臨床診断

67 例の被験者が被験薬投与 2 年後に再来院し，臨床診断による認知症評価を受けた．スクリーニング時の臨床診断に基づく内訳は，pAD 患者 24 例，aMCI 患者 19 例，及び健康成人 24 例であった．

pAD 患者 24 例（100%）及び健康成人 24 例（100%）は，スクリーニング時の診断から変化がなかった．aMCI 患者 19 例中 9 例（47%）で pAD への進行を認め，10 例（53%）が aMCI

のままであった．pAD への進行を認めた 9 例中 7 例（78%）は，2 年前の被験薬及び $^{11}$C-PiB による PET で，アミロイドβ陽性に分類されていた．aMCI のままであった 10 例中 8 例（80%）は，被験薬による PET でアミロイドβ陰性に分類されていた．

なお，スクリーニング時の臨床診断が pAD で，再来院した 24 例中 2 例は，PET の画質不良により解析除外となっていた症例であったことから，以降の有効性解析対象集団からも除外した．よって，フォローアップ解析における pAD 患者は，スクリーニング時に pAD と診断された 22 例に，aMCI から pAD への進行を認めた 9 例の計 31 例とした．

2）フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の視覚的評価と 2 年後の臨床診断の比較

被験薬投与 2 年後の再来院時の臨床診断に基づき，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の結果を再評価した．その結果，pAD 患者 31 例中 27 例（87%）について，2 年前の時点で読影医全 5 名がアミロイドβ陽性と判定していた．また，健康成人 24 例中 1 例（4%）について，3 名の読影医がアミロイドβ陽性と判定しており，2 例について別の 2 名の読影医がアミロイドβ陽性と判定していた．以上のことから，2 年後の臨床診断に基づく，被験薬による PET の感度及び特異度は，87.1%及び 95.8%であった．

フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価と 2 年後の臨床診断の結果を表 2.7.6.3-17 に示す．

表 2.7.6.3-17　フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価と 2 年後の臨床診断の結果比較（有効性解析対象集団）

| 盲検下視覚的評価結果 n（%） | 2 年後の臨床診断 | | | | 全体 (N＝55) | 感度 | | 特異度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 (N＝31) | 健康成人 | | | | 感度，% (95%CI) | *p* 値 [a] | 特異度，% (95%CI) | *p* 値 [a] |
| | | ≦55 歳 (N＝9) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝24) | | | | | |
| 読影医 A | | | | | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 27（87） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 28（51） | 87.1 (70.2-96.4) | 0.0239 | 95.8 (78.9-99.9) | 0.0022 |
| アミロイドβ陰性 | 4（13） | 9（100） | 14（93） | 23（96） | 27（49） | | | | |
| 読影医 B | | | | | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 27（87） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 28（51） | 87.1 (70.2-96.4) | 0.0239 | 95.8 (78.9-99.9) | 0.0022 |
| アミロイドβ陰性 | 4（13） | 9（100） | 14（93） | 23（96） | 27（49） | | | | |
| 読影医 C | | | | | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 27（87） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 28（51） | 87.1 (70.2-96.4) | 0.0239 | 95.8 (78.9-99.9) | 0.0022 |
| アミロイドβ陰性 | 4（13） | 9（100） | 14（93） | 23（96） | 27（49） | | | | |
| 読影医 D | | | | | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 27（87） | 1（11） | 1（7） | 2（8） | 29（53） | 87.1 (70.2-96.4) | 0.0239 | 91.7 (73.0-99.0) | 0.0119 |
| アミロイドβ陰性 | 4（13） | 8（89） | 14（93） | 22（92） | 26（47） | | | | |
| 読影医 E | | | | | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 27（87） | 1（11） | 1（7） | 2（8） | 29（53） | 87.1 (70.2-96.4) | 0.0239 | 91.7 (73.0-99.0) | 0.0119 |
| アミロイドβ陰性 | 4（13） | 8（89） | 14（93） | 22（92） | 26（47） | | | | |
| 過半数評価 [b] | | | | | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 27（87） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 28（51） | 87.1 (70.2-96.4) | 0.0239 | 95.8 (78.9-99.9) | 0.0022 |
| アミロイドβ陰性 | 4（13） | 9（100） | 14（93） | 23（96） | 27（49） | | | | |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 70%を閾値とした片側二項検定（有意水準 α＝0.025）

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

ALZ201 試験報告書　表 18

3）$^{11}$C-PiB PET 画像の視覚的評価と 2 年後の臨床診断の比較

2 年後に再来院した被験者のうち，$^{11}$C-PiB による PET を実施していた被験者を対象に，$^{11}$C-PiB PET 画像の視覚的評価と 2 年後の臨床診断を比較した．該当する被験者は，pAD 患者 26 例（スクリーニング時臨床診断：pAD 患者 17 例，aMCI 患者 9 例）及び aMCI 患者 10 例であった.

pAD 患者 26 例中 22 例（85%）について，2 年前の時点で読影医 4 名がアミロイドβ陽性と判定していた．別の読影医 1 名は 23 例をアミロイドβ陽性と判定していた．また，aMCI 患者 10 例については，1～3 例（10～30%）がアミロイドβ陽性と判定されていた.

$^{11}$C-PiB PET 画像の盲検下視覚的評価と 2 年後の臨床診断の結果を表 2.7.6.3-18 に示す.

表 2.7.6.3-18　$^{11}$C-PiB PET 画像の盲検下視覚的評価と 2 年後の臨床診断の結果比較（有効性解析対象集団）

| 盲検下視覚的評価結果<br>n（%） | 2 年後の臨床診断 | | |
|---|---|---|---|
| | pAD 患者 | | aMCI 患者<br>（N＝10） |
| | スクリーニング時の臨床診断<br>aMCI 患者<br>（N＝9） | 全体<br>（N＝26） | |
| 読影医 A | | | |
| アミロイドβ陽性 | 7（78） | 22（85） | 1（10） |
| アミロイドβ陰性 | 2（22） | 4（15） | 9（90） |
| 読影医 B | | | |
| アミロイドβ陽性 | 7（78） | 22（85） | 2（20） |
| アミロイドβ陰性 | 2（22） | 4（15） | 8（80） |
| 読影医 C | | | |
| アミロイドβ陽性 | 7（78） | 22（85） | 2（20） |
| アミロイドβ陰性 | 2（22） | 4（15） | 8（80） |
| 読影医 D | | | |
| アミロイドβ陽性 | 7（78） | 22（85） | 2（20） |
| アミロイドβ陰性 | 2（22） | 4（15） | 8（80） |
| 読影医 E | | | |
| アミロイドβ陽性 | 8（89） | 23（88） | 3（30） |
| アミロイドβ陰性 | 1（11） | 3（12） | 7（70） |
| 過半数評価 [a] | | | |
| アミロイドβ陽性 | 7（78） | 22（85） | 2（20） |
| アミロイドβ陰性 | 2（22） | 4（15） | 8（80） |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

ALZ201 試験報告書　表 19 及び 20

4）フルテメタモル（$^{18}$F）及び $^{11}$C-PiB の脳内取込みと 2 年後の臨床診断の比較

2 年後の臨床診断で pAD 患者又は健康成人と診断された被験者について，被験薬投与による SUVR-CER は，全ての大脳皮質領域及び線条体で明確に両者を区別できた．pAD 患者及び健康成人における各領域（大脳皮質及び線条体）の SUVR-CER 平均値は 1.608～2.582 及び 1.169～1.536 であった．aMCI 患者における各領域（大脳皮質及び線条体）の SUVR-CER 平均値は，1.337～1.690 であり，pAD 患者との明確な区別はできなかった．しかし，全ての大脳皮質領域及び線条体において，pAD 患者の SUVR-CER は aMCI 患者の SUVR-CER を上回っていた．

$^{11}$C-PiB による SUVR-CER についても，同様の所見を認めた．pAD 患者及び aMCI 患者における各領域（大脳皮質及び線条体）の SUVR-CER 平均値は，1.507～2.583 及び 1.201～1.546 であった．

なお，スクリーニング時に pAD と判定され，被験薬の 2 回投与を受けた患者については，2 年後の臨床診断に変更がなかった．

被験薬 1 回目投与及び $^{11}$C-PiB 投与の各脳領域の SUVR-CER と 2 年後の臨床診断の結果との比較を表 2.7.6.3-19 及び表 2.7.6.3-20 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.3-19　2 年後の臨床診断結果に基づく被験薬 1 回目投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）

| | | 2 年後の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝65) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝31) | aMCI 患者 (N＝10) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝9) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝24) | |
| 前頭葉皮質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値（SD） | 1.995 (0.4064) | 1.371 (0.4184) | 1.036 (0.0747) | 1.249 (0.2187) | 1.169 (0.2053) | 1.594 (0.5201) |
| | 中央値 | 2.020 | 1.210 | 1.000 | 1.230 | 1.140 | 1.360 |
| | 範囲 | 1.11-2.74 | 1.02-2.18 | 0.95-1.17 | 0.93-1.91 | 0.93-1.91 | 0.93-2.74 |
| | 90%CI | 1.871-2.118 | 1.128-1.614 | 0.989-1.082 | 1.149-1.348 | 1.097-1.241 | 1.486-1.701 |
| 内側側頭葉皮質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値（SD） | 1.608 (0.2193) | 1.337 (0.2764) | 1.251 (0.0713) | 1.373 (0.0828) | 1.327 (0.0978) | 1.462 (0.2372) |
| | 中央値 | 1.610 | 1.290 | 1.230 | 1.370 | 1.340 | 1.400 |
| | 範囲 | 1.30-2.09 | 0.83-1.75 | 1.15-1.38 | 1.23-1.52 | 1.15-1.52 | 0.83-2.09 |
| | 90%CI | 1.541-1.675 | 1.177-1.497 | 1.207-1.295 | 1.335-1.410 | 1.293-1.361 | 1.413-1.512 |
| 外側側頭葉皮質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値（SD） | 2.009 (0.3260) | 1.416 (0.3331) | 1.136 (0.1226) | 1.348 (0.1998) | 1.268 (0.2014) | 1.644 (0.4534) |
| | 中央値 | 2.000 | 1.315 | 1.090 | 1.310 | 1.260 | 1.430 |
| | 範囲 | 1.30-2.51 | 1.08-2.07 | 1.02-1.42 | 1.13-2.02 | 1.02-2.02 | 1.02-2.51 |
| | 90%CI | 1.910-2.108 | 1.223-1.609 | 1.060-1.212 | 1.257-1.439 | 1.198-1.339 | 1.550-1.738 |
| 頭頂葉皮質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値（SD） | 1.885 (0.3402) | 1.351 (0.3163) | 1.077 (0.0975) | 1.251 (0.1933) | 1.186 (0.1831) | 1.545 (0.4366) |
| | 中央値 | 1.830 | 1.255 | 1.070 | 1.210 | 1.185 | 1.350 |
| | 範囲 | 1.11-2.44 | 1.03-1.93 | 0.95-1.27 | 1.09-1.90 | 0.95-1.90 | 0.95-2.44 |
| | 90%CI | 1.781-1.989 | 1.168-1.534 | 1.016-1.137 | 1.163-1.339 | 1.122-1.250 | 1.454-1.635 |
| 後頭葉皮質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値（SD） | 1.641 (0.2352) | 1.389 (0.2663) | 1.130 (0.1339) | 1.301 (0.1624) | 1.237 (0.1717) | 1.453 (0.2860) |
| | 中央値 | 1.580 | 1.300 | 1.080 | 1.270 | 1.250 | 1.400 |
| | 範囲 | 1.22-2.09 | 1.16-1.98 | 1.00-1.40 | 1.12-1.84 | 1.00-1.84 | 1.00-2.09 |
| | 90%CI | 1.570-1.713 | 1.235-1.543 | 1.047-1.213 | 1.227-1.375 | 1.177-1.297 | 1.394-1.512 |
| 線条体 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値（SD） | 2.282 (0.3857) | 1.686 (0.3497) | 1.442 (0.0827) | 1.592 (0.1254) | 1.536 (0.1320) | 1.915 (0.4695) |
| | 中央値 | 2.230 | 1.595 | 1.420 | 1.600 | 1.540 | 1.710 |
| | 範囲 | 1.52-3.08 | 1.19-2.33 | 1.34-1.58 | 1.34-1.82 | 1.34-1.82 | 1.19-3.08 |
| | 90%CI | 2.164-2.399 | 1.483-1.889 | 1.391-1.494 | 1.535-1.649 | 1.490-1.582 | 1.817-2.012 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数，SD＝標準偏差，90%CI＝90%信頼区間

表 2.7.6.3-19　2 年後の臨床診断結果に基づく被験薬 1 回目投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）（続き）

| | | 2 年後の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝65) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝31) | aMCI 患者 (N＝10) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝9) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝24) | |
| 感覚運動野 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値(SD) | 2.022 (0.2985) | 1.549 (0.2825) | 1.301 (0.0892) | 1.463 (0.1249) | 1.403 (0.1368) | 1.720 (0.3824) |
| | 中央値 | 2.070 | 1.425 | 1.290 | 1.430 | 1.385 | 1.640 |
| | 範囲 | 1.38-2.46 | 1.27-2.07 | 1.20-1.49 | 1.29-1.80 | 1.20-1.80 | 1.20-2.46 |
| | 90%CI | 1.931-2.113 | 1.385-1.713 | 1.246-1.356 | 1.407-1.520 | 1.355-1.450 | 1.641-1.800 |
| 前帯状皮質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値(SD) | 2.258 (0.4476) | 1.617 (0.5059) | 1.283 (0.0933) | 1.433 (0.2607) | 1.377 (0.2234) | 1.834 (0.5662) |
| | 中央値 | 2.290 | 1.430 | 1.230 | 1.390 | 1.370 | 1.570 |
| | 範囲 | 1.46-3.28 | 1.16-2.60 | 1.19-1.43 | 1.01-2.10 | 1.01-2.10 | 1.01-3.28 |
| | 90%CI | 2.122-2.395 | 1.324-1.910 | 1.226-1.341 | 1.315-1.552 | 1.299-1.455 | 1.717-1.951 |
| 後帯状皮質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値(SD) | 2.582 (0.5124) | 1.690 (0.4808) | 1.321 (0.0877) | 1.583 (0.3049) | 1.485 (0.2758) | 2.040 (0.6782) |
| | 中央値 | 2.610 | 1.550 | 1.330 | 1.470 | 1.435 | 1.700 |
| | 範囲 | 1.47-3.33 | 1.24-2.69 | 1.20-1.46 | 1.39-2.60 | 1.20-2.60 | 1.20-3.33 |
| | 90%CI | 2.426-2.738 | 1.411-1.969 | 1.267-1.375 | 1.445-1.722 | 1.388-1.582 | 1.899-2.180 |
| 脳橋 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値(SD) | 2.689 (0.2829) | 2.797 (0.2421) | 2.397 (0.0700) | 2.717 (0.2718) | 2.597 (0.2678) | 2.671 (0.2761) |
| | 中央値 | 2.690 | 2.775 | 2.400 | 2.740 | 2.480 | 2.690 |
| | 範囲 | 2.17-3.34 | 2.36-3.19 | 2.28-2.49 | 2.31-3.23 | 2.28-3.23 | 2.17-3.34 |
| | 90%CI | 2.602-2.775 | 2.657-2.937 | 2.353-2.440 | 2.593-2.840 | 2.503-2.690 | 2.614-2.729 |
| 皮質下白質 | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値(SD) | 2.652 (0.3757) | 2.690 (0.4006) | 2.303 (0.1617) | 2.529 (0.2737) | 2.445 (0.2592) | 2.581 (0.3523) |
| | 中央値 | 2.590 | 2.610 | 2.350 | 2.450 | 2.420 | 2.460 |
| | 範囲 | 2.11-3.55 | 2.27-3.56 | 2.07-2.55 | 2.19-3.24 | 2.07-3.24 | 2.07-3.56 |
| | 90%CI | 2.537-2.766 | 2.458-2.922 | 2.203-2.404 | 2.405-2.654 | 2.354-2.535 | 2.508-2.654 |
| 皮質複合領域[a] | n | 31 | 10 | 9 | 15 | 24 | 65 |
| | 平均値(SD) | 2.145 (0.3948) | 1.488 (0.4011) | 1.170 (0.0815) | 1.373 (0.2260) | 1.297 (0.2086) | 1.731 (0.5235) |
| | 中央値 | 2.110 | 1.325 | 1.140 | 1.330 | 1.280 | 1.490 |
| | 範囲 | 1.30-2.83 | 1.20-2.26 | 1.10-1.33 | 1.11-2.11 | 1.10-2.11 | 1.10-2.83 |
| | 90%CI | 2.025-2.265 | 1.255-1.721 | 1.119-1.221 | 1.271-1.476 | 1.224-1.370 | 1.622-1.839 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数，SD＝標準偏差，90%CI＝90%信頼区間

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び後帯状皮質の SUVR-CER の平均値とした．また，算出にあたって，各領域の大きさによる補正はしなかった．

ALZ201 試験報告書　表 21（抜粋）

表 2.7.6.3-20　2 年後の臨床診断結果に基づく $^{11}$C-PiB 投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）

| | | 2 年後の臨床診断 | | 全体 (N＝65) |
|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝31) | aMCI 患者 (N＝10) | |
| 前頭葉皮質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.022（0.4441） | 1.288（0.4286） | 1.818（0.5472） |
| | 中央値 | 2.095 | 1.120 | 1.975 |
| | 範囲 | 1.04-2.65 | 0.95-2.18 | 0.95-2.65 |
| | 90%信頼区間 | 1.874-2.171 | 1.040-1.536 | 1.664-1.972 |
| 内側側頭葉皮質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.507（0.1923） | 1.201（0.2148） | 1.422（0.2400） |
| | 中央値 | 1.540 | 1.185 | 1.415 |
| | 範囲 | 1.19-1.87 | 0.79-1.61 | 0.79-1.87 |
| | 90%信頼区間 | 1.442-1.571 | 1.076-1.326 | 1.354-1.490 |
| 外側側頭葉皮質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.980（0.3771） | 1.310（0.3383） | 1.794（0.4730） |
| | 中央値 | 1.995 | 1.185 | 1.930 |
| | 範囲 | 1.21-2.58 | 1.01-2.12 | 1.01-2.58 |
| | 90%信頼区間 | 1.854-2.107 | 1.114-1.506 | 1.661-1.927 |
| 頭頂葉皮質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.896（0.3851） | 1.258（0.3137） | 1.719（0.4640） |
| | 中央値 | 1.975 | 1.175 | 1.830 |
| | 範囲 | 1.03-2.48 | 0.96-1.97 | 0.96-2.48 |
| | 90%信頼区間 | 1.767-2.025 | 1.076-1.440 | 1.588-1.850 |
| 後頭葉皮質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.668（0.2994） | 1.288（0.2346） | 1.562（0.3286） |
| | 中央値 | 1.685 | 1.250 | 1.570 |
| | 範囲 | 1.11-2.27 | 1.08-1.73 | 1.08-2.27 |
| | 90%信頼区間 | 1.568-1.768 | 1.152-1.424 | 1.470-1.655 |
| 線条体 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.135（0.3758） | 1.474（0.3331） | 1.952（0.4687） |
| | 中央値 | 2.130 | 1.375 | 2.065 |
| | 範囲 | 1.33-2.73 | 1.04-2.20 | 1.04-2.73 |
| | 90%信頼区間 | 2.009-2.261 | 1.281-1.667 | 1.820-2.084 |
| 感覚運動野 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.909（0.3210） | 1.372（0.2619） | 1.760（0.3883） |
| | 中央値 | 1.945 | 1.295 | 1.780 |
| | 範囲 | 1.29-2.44 | 1.13-1.94 | 1.13-2.44 |
| | 90%信頼区間 | 1.802-2.017 | 1.220-1.524 | 1.651-1.869 |
| 前帯状皮質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.223（0.4229） | 1.436（0.5084） | 2.004（0.5674） |
| | 中央値 | 2.300 | 1.225 | 2.140 |
| | 範囲 | 1.30-2.73 | 1.06-2.47 | 1.06-2.73 |
| | 90%信頼区間 | 2.081-2.364 | 1.141-1.731 | 1.844-2.164 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数

表 2.7.6.3-20　2 年後の臨床診断結果に基づく $^{11}$C-PiB 投与時の SUVR-CER の要約（有効性解析対象集団）（続き）

| | | 2 年後の臨床診断 | | 全体 (N＝65) |
|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝31) | aMCI 患者 (N＝10) | |
| 後帯状皮質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.583（0.5786） | 1.546（0.4963） | 2.295（0.7240） |
| | 中央値 | 2.745 | 1.430 | 2.550 |
| | 範囲 | 1.31-3.43 | 1.13-2.77 | 1.13-3.43 |
| | 90%信頼区間 | 2.389-2.777 | 1.258-1.834 | 2.091-2.499 |
| 脳橋 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.020（0.2169） | 2.053（0.1551） | 2.029（0.2000） |
| | 中央値 | 1.980 | 2.075 | 2.015 |
| | 範囲 | 1.64-2.42 | 1.83-2.32 | 1.64-2.42 |
| | 90%信頼区間 | 1.948-2.093 | 1.963-2.143 | 1.973-2.086 |
| 皮質下白質 | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.116（0.1934） | 1.977（0.2248） | 2.078（0.2091） |
| | 中央値 | 2.155 | 1.940 | 2.140 |
| | 範囲 | 1.74-2.45 | 1.66-2.40 | 1.66-2.45 |
| | 90%信頼区間 | 2.051-2.181 | 1.847-2.107 | 2.019-2.136 |
| 皮質複合領域 [a] | n | 26 | 10 | 36 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.142（0.4302） | 1.367（0.4080） | 1.926（0.5466） |
| | 中央値 | 2.220 | 1.220 | 2.065 |
| | 範囲 | 1.19-2.75 | 1.09-2.30 | 1.09-2.75 |
| | 90%信頼区間 | 1.997-2.286 | 1.131-1.603 | 1.772-2.080 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び後帯状皮質の SUVR-CER の平均値とした．また，算出にあたって，各領域の大きさによる補正はしなかった．

ALZ201 試験報告書　表 21（抜粋）

また，被験薬 1 回目投与時の SUVR-CER に関する上昇又は正常に基づく分類と，2 年後の臨床診断を比較した．その結果，内側側頭葉皮質を除く全ての大脳皮質領域，及び線条体において，感度及び特異度が 87%を超えていた．

各脳領域での SUVR-CER の上昇の有無による分類と 2 年後の臨床診断の比較を，表 2.7.6.3-21 に示す．

表 2.7.6.3-21　SUVR-CER による分類と 2 年後の臨床診断の比較（有効性解析対象集団）

| SUVR の上昇に基づく分類 n（%） | 2 年後の臨床診断 | | 全体 | 感度 | | 特異度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 | 健康成人 | | 感度，% | | 特異度，% | |
| | （N＝31） | （N＝24） | （N＝55） | （95%CI） | *p* 値 [a] | （95%CI） | *p* 値 [a] |
| 前頭葉皮質 | | | | | | | |
| 陽性 | 27（87） | 2（8） | 29（53） | 87.1 | 0.0239 | 91.7 | 0.0119 |
| 陰性 | 4（13） | 22（92） | 26（47） | （70.2-96.4） | | （73.0-99.0） | |
| 内側側頭葉皮質 | | | | | | | |
| 陽性 | 22（71） | 4（17） | 26（47） | 71.0 | 0.5000 | 83.3 | 0.1111 |
| 陰性 | 9（29） | 20（83） | 29（53） | （52.0-85.8） | | （62.6-95.3） | |
| 外側側頭葉皮質 | | | | | | | |
| 陽性 | 28（90） | 1（4） | 29（53） | 90.3 | 0.0072 | 95.8 | 0.0022 |
| 陰性 | 3（10） | 23（96） | 26（47） | （74.2-98.0） | | （78.9-99.9） | |
| 頭頂葉皮質 | | | | | | | |
| 陽性 | 27（87） | 1（4） | 28（51） | 87.1 | 0.0239 | 95.8 | 0.0022 |
| 陰性 | 4（13） | 23（96） | 27（49） | （70.2-96.4） | | （78.9-99.9） | |
| 後頭葉皮質 | | | | | | | |
| 陽性 | 27（87） | 3（13） | 30（55） | 87.1 | 0.0239 | 87.5 | 0.0424 |
| 陰性 | 4（13） | 21（88） | 25（45） | （70.2-96.4） | | （67.6-97.3） | |
| 線条体 | | | | | | | |
| 陽性 | 28（90） | 1（4） | 29（53） | 90.3 | 0.0072 | 95.8 | 0.0022 |
| 陰性 | 3（10） | 23（96） | 26（47） | （74.2-98.0） | | （78.9-99.9） | |
| 感覚運動野 | | | | | | | |
| 陽性 | 29（94） | 2（8） | 31（56） | 93.5 | 0.0016 | 91.7 | 0.0119 |
| 陰性 | 2（6） | 22（92） | 24（44） | （78.6-99.2） | | （73.0-99.0） | |
| 前帯状皮質 | | | | | | | |
| 陽性 | 28（90） | 2（8） | 30（55） | 90.3 | 0.0072 | 91.7 | 0.0119 |
| 陰性 | 3（10） | 22（92） | 25（45） | （74.2-98.0） | | （73.0-99.0） | |
| 後帯状皮質 | | | | | | | |
| 陽性 | 27（87） | 2（8） | 29（53） | 87.1 | 0.0239 | 91.7 | 0.0119 |
| 陰性 | 4（13） | 22（92） | 26（47） | （70.2-96.4） | | （73.0-99.0） | |
| 脳橋 | | | | | | | |
| 陽性 | 16（52） | 10（42） | 26（47） | 51.6 | 0.0239 | 58.3 | 0.1528 |
| 陰性 | 15（48） | 14（58） | 29（53） | （33.1-69.8） | | （36.6-77.9） | |
| 皮質下白質 | | | | | | | |
| 陽性 | 16（52） | 5（21） | 21（38） | 51.6 | 0.0239 | 79.2 | 0.2288 |
| 陰性 | 15（48） | 19（79） | 34（62） | （33.1-69.8） | | （57.8-92.9） | |
| 皮質複合領域 [b] | | | | | | | |
| 陽性 | 28（90） | 1（4） | 29（53） | 90.3 | 0.0072 | 95.8 | 0.0022 |
| 陰性 | 3（10） | 23（96） | 26（47） | （74.2-98.0） | | （78.9-99.9） | |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 70%を閾値とした片側二項検定（有意水準 α＝0.025）

b. 前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び後帯状皮質の SUVR-CER の平均値とした．また，算出にあたって，各領域の大きさによる補正はしなかった．

ALZ201 試験報告書　表 22

#### 2.7.6.3.6.2　安全性

##### 2.7.6.3.6.2.1　有害事象

被験薬の初回投与後に，試験中止又は死亡に至った重篤な有害事象はなかった．pAD 患者 27 例中 6 例（22%）及び aMCI 患者 20 例中 1 例（5%）で各 1 件の有害事象を認めた．

pAD 患者における有害事象の重症度は，4 例（15%）が軽度，2 例（7%）が中等度であった．pAD 患者で報告された有害事象は，頭痛 3 例（11%），気管支炎 1 例（4%），血尿 1 例（4%）及び血腫 1 例（4%）であった．気管支炎及び血尿の重症度は中等度と判断された．頭痛 1 件について，被験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された．それ以外の有害事象は全て，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．

aMCI 患者 1 例における有害事象は高血圧で，重症度は軽度，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．

被験薬初回投与後の有害事象の要約を表 2.7.6.3-22 に示す．

表 2.7.6.3-22　被験薬初回投与後の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | | 全体（N＝72） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者（N＝27） | | aMCI 患者（N＝20） | | 健康成人（N＝25） | | | |
| | n（%） | 件数 | n（%） | 件数 | n（%） | 件数 | n（%） | 件数 |
| **有害事象** | 6（22） | 6 | 1（5） | 1 | 0（0） | 0 | 7（10） | 7 |
| **因果関係** | | | | | | | | |
| 関連があるかもしれない | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| **重症度** | | | | | | | | |
| 軽度 | 4（15） | 4 | 1（5） | 1 | 0（0） | 0 | 5（7） | 5 |
| 中等度 | 2（7） | 2 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 2（3） | 2 |
| 高度 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| **重篤な有害事象** | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |

注：被験薬投与後に発現又は重症度悪化を認めた事象を有害事象とした．同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数

ALZ201 試験報告書　表 23

被験薬の 2 回投与を受けた pAD 患者 7 例中 1 例（14%）で有害事象を認めた．当該有害事象は溢出で，重症度は軽度，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．当該有害事象のために，被験薬投与を一時中止したが，試験中止には至らなかった．ただし，有効性の評価からは除外した．

被験薬 2 回目投与後の有害事象の要約を表 2.7.6.3-23 に示す．

表 2.7.6.3-23　被験薬 2 回目投与後の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | スクリーニング時の臨床診断 | |
|---|---|---|
| | pAD 患者<br>（N＝7） | |
| | n（%） | 件数 |
| **有害事象** | 1（14） | 1 |
| **因果関係** | | |
| 関連があるかもしれない | 0（0） | 0 |
| **重症度** | | |
| 軽度 | 1（14） | 1 |
| 中等度 | 0（0） | 0 |
| 高度 | 0（0） | 0 |
| **重篤な有害事象** | 0（0） | 0 |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） | 0 |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） | 0 |

注：被験薬投与後に発現又は重症度悪化を認めた事象を有害事象とした．同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．
N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
ALZ201 試験報告書　表 24

また，$^{11}$C-PiB 投与後に，pAD 患者 20 例中 1 例（5%）で有害事象を認めた．当該有害事象はインフルエンザで，重症度は軽度，$^{11}$C-PiB 投与との因果関係は「関連なし」と判定された．

$^{11}$C-PiB 投与後の有害事象の要約を表 2.7.6.3-24 に示す．

表 2.7.6.3-24　$^{11}$C-PiB 投与後の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | スクリーニング時の臨床診断 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者<br>（N＝20） | | aMCI 患者<br>（N＝20） | |
| | n（%） | 件数 | n（%） | 件数 |
| **有害事象** | 1（5） | 1 | 0（0） | 0 |
| **因果関係** | | | | |
| 関連があるかもしれない | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| **重症度** | | | | |
| 軽度 | 1（5） | 1 | 0（0） | 0 |
| 中等度 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| 高度 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| **重篤な有害事象** | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 |

注：被験薬投与後に発現又は重症度悪化を認めた事象を有害事象とした．同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．
N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数
ALZ201 試験報告書　表 25

有害事象を器官別大分類別に，表 2.7.6.3-25 に示す．

表 2.7.6.3-25　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | | 全体（N＝72） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者（N＝27） | | aMCI 患者（N＝20） | | 健康成人（N＝25） | | | |
| | n（%） | 件数 | n（%） | 件数 | n（%） | 件数 | n（%） | 件数 |
| **全有害事象** | 8（30） | 8 | 1（5） | 1 | 0（0） | 0 | 9（13） | 9 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | | | | | | | | |
| 該当有害事象 | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| 　溢出 | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| **感染症および寄生虫症** | | | | | | | | |
| 該当有害事象 | 2（7） | 2 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 2（3） | 2 |
| 　気管支炎 | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| 　インフルエンザ[a] | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| **神経系障害** | | | | | | | | |
| 該当有害事象 | 3（11） | 3 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 3（4） | 3 |
| 　頭痛 | 3（11） | 3 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 3（4） | 3 |
| **腎および尿路障害** | | | | | | | | |
| 該当有害事象 | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| 　血尿 | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| **血管障害** | | | | | | | | |
| 該当有害事象 | 1（4） | 1 | 1（5） | 1 | 0（0） | 0 | 2（3） | 2 |
| 　血腫 | 1（4） | 1 | 0（0） | 0 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |
| 　高血圧 | 0（0） | 0 | 1（5） | 1 | 0（0） | 0 | 1（1） | 1 |

注：被験薬投与後に発現又は重症度悪化を認めた事象を有害事象とした．同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数

a. $^{11}$C-PiB 投与後の有害事象．

ALZ201 試験報告書　表 26

#### 2.7.6.3.6.2.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬投与後の有害事象のうち，被験薬との関連が否定できない有害事象は 1 件（1 例，1%）のみで，軽度の頭痛であった．

#### 2.7.6.3.6.2.3　重篤な有害事象

本試験において，死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった．

なお，被験薬投与前に aMCI 患者の 1 例（被験者番号：003-0101）で重篤な有害事象（心房細動）を認めたが，被験薬投与による悪化等は認められず，試験を完了した．

#### 2.7.6.3.6.2.4　高度の有害事象

本試験において，高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.3.6.2.5　その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.3.6.2.6　臨床検査値異常変動

本試験において，臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動は認められなかった．

#### 2.7.6.3.6.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった．

#### 2.7.6.3.7 結論

- 被験薬投与後に得られた PET 画像により，pAD 患者と健康成人を鑑別することが可能であった．スクリーニング時の臨床診断を SOT としたときの，盲検下視覚的評価の結果（読影医 5 名中 3 名以上の一致した結果）から，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像による診断の感度及び特異度は，92.0%及び 96.0%であることが示された．定量評価（SUVR-CER に基づく判定）と視覚的評価の結果の一致は良好であった．また，2 年後の臨床診断を SOT とした場合の視覚的評価でも同様の結果が得られ，感度及び特異度は，87.1%及び 95.8%であった．
- Inter-RA の Fleiss κ 係数は 0.96 であり，視覚的評価において読影医間での高い一致率が示された．
- pAD 患者 5 例を対象に実施した SUVR-CER の再現性評価では，被験薬 2 回投与による SUVR-CER の変動の平均値は 2.1%であり，変動が小さい（再現性が高い）ことが示された．
- 被験薬投与時と $^{11}$C-PiB 投与時の SUVR-CER には，高い相関が認められた（$R^2$＝0.82）．
- 2 年後の臨床診断で pAD への進行を認めた aMCI 患者の 78%は，被験薬による PET でアミロイド β 陽性に分類されていた．また，pAD への進行が認められなかった aMCI 患者の 80.0%は，被験薬による PET でアミロイド β 陰性に分類されていた．このことから，aMCI 患者の pAD への進行を予測するのに役立つ可能性が示された．同様の結果が $^{11}$C-PiB でも得られた．
- 被験薬の忍容性は概ね良好であり，$^{11}$C-PiB 同様，軽度な有害事象プロファイルを示した．

### 2.7.6.4　国内第 II 相試験［GE067-017 試験］：資料番号 5.3.5.2-2（評価）

#### 2.7.6.4.1　試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

日本人のほぼ確実なアルツハイマー病患者，健忘型軽度認知障害患者及び健康成人における，フルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の脳内取込み及び安全性の評価を目的とした非盲検試験

**実施医療機関：**

日本 5 施設，韓国 1 施設

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，英国）

**試験期間：**2012 年 10 月 3 日～2013 年 5 月 30 日　　**開発のフェーズ：**第 II 相

**試験目的：**

**主目的：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価と臨床診断との相関を検討することにより，日本人被験者における被験薬の性能を評価する．

**副次目的：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価について，日本人読影医と外国人読影医の結果を比較する．なお，日本人読影医は現在日本で診療に従事する医師のうち，核医学画像の読影経験があり，日本での専門医資格を有し，訓練を受けた者とした．また，外国人読影医は現在日本以外で診療に従事する医師のうち，核医学画像の読影経験があり，日本以外での専門医資格を有し，訓練を受けた者とした．
- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の Inter-RA を評価する．
- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の読影医内一致率（以下，Intra-RA）を評価する．
- pAD 患者を対象として，盲検下視覚的評価の被験者内での変動（再現性）を評価する．
- 被験薬投与による SUVR の被験者群ごとの分布及び平均値を算出する．
- pAD 患者を対象として，皮質複合領域の SUVR を用いて，SUVR の被験者内での変動（再現性）を評価する．
- 健康成人における皮質複合領域の SUVR と年齢の相関を検討する．
- 日本人被験者での被験薬の安全性を評価する．

**試験方法：**

本試験は，日本人の pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人を対象として，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みに関する程度，様式及び再現性，並びに画像読影の再現性を評価することを目的とした，第 II 相，多施設共同，非盲検試験であった．

試験登録時の主たる臨床診断に基づき，pAD 患者群，aMCI 患者群及び健康成人群を構成した．各被験者に対し，脳の MRI を実施した後，被験薬を単回静脈内投与して PET を実施した．盲検下視覚的評価は，日本人読影医 5 名及び外国人読影医 5 名が独立して行った．盲検下視覚的評価の結果について，被験者の臨床診断結果と比較すると共に，SUVR との比較も行った．また，盲

検下視覚的評価の結果について，日本人読影医と外国人読影医の一致率，並びに読影医間及び読影医内の一致率についても評価した．さらに，pAD 患者 5 例を対象として，被験薬投与後 1～4 週間に 2 回目の被験薬投与を行い，盲検下視覚的評価及び SUVR の変動（再現性）を評価した．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

**全被験者共通の選択基準：**

(1) 6 年以上の教育を受けている者.
(2) 直系血族が日本人である者.
(3) 適切な視覚，聴覚及びコミュニケーション能力があり，標準的な認知機能検査を完了する意志及び能力がある者.
(4) 被験薬初回投与前 45 日以内に実施したスクリーニング検査での病歴確認，臨床検査及び身体検査により，全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格であると判断された者.
(5) 指示を遵守し，試験を完了する可能性が高いと治験責任医師が判断した者（指示を遵守させられる介護者がいる場合を含む）.
(6) 女性に関しては，外科的に不妊である（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出をしていることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 2 年を超えている）こと.
(7) 被験者又は合法的な代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること.

**健康成人のみの選択基準：**

(1) 年齢が 25 歳以上の者.
(2) 病歴に認知障害の兆候がない者.
(3) MMSE のスコアが 27 点以上の者.
(4) CDR が 0 点の者.
(5) スクリーニング時の MRI で，正常な脳機能の所見に合致し，VOI の定義付け，及び部分容積効果補正を行うのに十分な画質が得られている者.

**pAD 患者のみの選択基準：**

(1) 年齢が 55 歳以上の者.
(2) NINCDS-ADRDA 診断基準で臨床的に pAD に該当し，DSM-IV でアルツハイマー型認知症に該当する者.
(3) MMSE のスコアが 15～26 点で，CDR が 0.5，1 又は 2 点のいずれかの者.
(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.
(5) 来院の際に常に付添いが可能な，適切な介護者がいる者.
(6) スクリーニング時の MRI で，pAD の診断に適合し，VOI の定義付け，及び部分容積効果補正を行うのに十分な画質が得られている者.

**aMCI 患者のみの選択基準：**

(1) 年齢が 55 歳以上の者.
(2) Petersen の診断基準で aMCI に該当する者.
(3) MMSE のスコアが 27～30 点で，CDR が 0～0.5 点の者.
(4) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者.

(5) 全ての来院に付添いが可能な，適切な介護者又は同伴者がいる者（必要かつ実施地域の規定で適用可能な場合）.
(6) スクリーニング時の MRI で，aMCI の診断に適合し，VOI の定義付け，及び部分容積効果補正を行うのに十分な画質が得られている者.

**除外基準：**

**全被験者共通の除外基準：**

(1) 治験責任医師が試験を完了できない可能性があると判断した者.
(2) 過去 12 箇月以内に 1mSv を超えて電離放射線に曝露された（頭部 CT による被曝を除く），又は過去の電離放射線への曝露状況から治験責任医師が不適格と判断した者.
(3) フルテメタモル（$^{18}$F）又は被験薬の成分にアレルギーを有する，又はその疑いがある者.
(4) 妊娠している可能性がある女性，妊婦及び授乳婦.
(5) 過去 2 年以内に，アルコール依存又は薬物乱用の病歴を有する者.
(6) MRI 又は PET が禁忌の者（閉所恐怖症の者，ペースメーカーを装着している者，金属片を有する，又は人工内耳を有する者など）.
(7) 被験薬投与前 30 日以内にほかの臨床試験に参加していた者.
(8) HB 抗原，HCV 抗体及び HIV 抗体に関する血清検査，又は梅毒血清反応で陽性を示した者.
(9) 過去 3 箇月以内に，抗コリン作用を有することが知られている薬剤を常用していた者.
(10) 意識消失を伴う頭部損傷の病歴を有し，当該事象が PET 画像の評価を妨げると治験責任医師が考える者.

**健康成人のみの除外基準：**

(1) 内科学的又は神経学的に問題となる異常を有する，又は身体検査，神経学的検査若しくは臨床検査で臨床的に問題となる異常を示した者.
(2) AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.

**pAD 患者及び aMCI 患者のみの除外基準：**

(1) pAD 以外に，認知機能に影響を及ぼす恐れのある神経学的障害又は精神障害（大うつ病，統合失調症，躁病など）を有する者.
(2) 臨床的に明らかな脳卒中の病歴を有する，又は問題となる脳血管疾患の脳画像所見が認められた者.

**被験者数（計画時及び解析時）：**

pAD 患者 25 例，aMCI 患者 20 例及び健康成人 25 例（25～55 歳の若年健康成人 10 例，及び 55 歳を超える高齢健康成人 15 例）を対象に撮像することとし，最大 75 例の被験者を登録する予定であった.

本試験では，合計 87 例の被験者が登録された．17 例が被験薬投与前に試験を中止した．70 例が被験薬の投与を受け，試験を完了した.

**処置方法：**

- **被験薬：**全ての被験者に被験薬を静脈内投与（40 秒未満）した．被験薬を 1 回投与する被験者に対しては，目標投与放射能量を 185MBq とした．被験薬を 2 回投与する pAD 患者に対しては，1 回当たりの目標投与放射能量を 120MBq とした.
- **撮像：**被験薬投与後 90～120 分に脳の撮像を行った.

・ **処置期間：**各被験者について，最低 2 回来院することとした．各被験者は被験薬投与前 45 日以内に，スクリーニング検査のために来院した．pAD 患者 5 例に対しては，被験薬の初回投与後 1～4 週間に 2 回目の投与を行った．PET 実施日に被験薬を投与し，撮像を行った．安全性については全被験者を対象に，PET 実施日の試験操作中に連続的にモニターした後，投与 24 時間後に電話聞取りによるフォローアップを実施した．被験薬の 2 回投与を受けた被験者については，2 回目投与の 24 時間後にも電話聞取りによるフォローアップを行った．

**評価項目：**

**主要評価項目：**

・ 各被験者の PET 画像を用いた，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みの正常又は異常（増加）に関する盲検下視覚的評価.

**副次評価項目：**

・ フルテメタモル（$^{18}$F）の定量的脳内取込み量に基づく，VOI の演繹的分析による SUVR.

**SOT：**

・ ベースライン時の臨床診断の結果を SOT とした.

**解析方法：**

要約統計量の表作成，グラフ表示及び統計解析は，SAS®ソフトウェア（Version 9.2 以上）を用いて行った．記述統計量を用いて，被験者群ごとに分けて提示した.

**有効性解析：**

**主要解析：**

・ **視覚的評価：**臨床診断を SOT とし，視覚的評価の感度及び特異度を算出した．主要解析の対象は，pAD 患者及び健康成人とし，外国人読影医 5 名の個別の読影結果，及び 5 名中 3 名以上の一致した結果について，感度及び特異度を 95%信頼区間と共に示した.

**副次解析：**

・ **視覚的評価：**独立した 5 名の日本人読影医による読影結果を，外国人読影医同様に示した.
・ **Inter-RA：**日本人読影医 5 名及び外国人読影医 5 名の全ての Inter-RA を，Fleiss κ 係数を用いて評価した.
・ **Intra-RA：**被験薬の単回投与を受けた 65 例の被験者の画像から，7 例（約 10%）を任意抽出し，複写画像を作成して，各読影医の画像セットに任意に挿入した．当該 7 例分の画像について，各読影医の 1 回目と 2 回目の読影結果が一致した割合として評価した.
・ **定量的評価 - SUVR：**被験者群ごとに，各領域及び皮質複合領域の SUVR について，記述統計量を要約した．皮質複合領域の SUVR は，前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質, 並びに楔前部及び後帯状皮質を含む VOI から算出した. SUVR の算出にあたって，小脳又は脳橋を参照領域とした（脳橋を参照領域としたものを以下，SUVR-PONS）．また，pAD 患者と健康成人の分類に最適な境界となる（正しく分類される pAD 患者及び健康成人の比率が最大となる）ように, 最適な SUVR の閾値（以下, SUVR-CER$^{OT}$ 及び SUVR-PONS$^{OT}$）を設定した．この閾値は，pAD 患者群と健康成人群の SUVR 平均値の間に，標準偏差で表される正確な中点を設定することで算出された. なお, 外れ値の可能性がある数値は除外した.
・ **被験者内の変動性：**被験薬の 2 回投与を受けた被験者を対象に評価した．変動については，1 回目と 2 回目の差を，1 回目と 2 回目の SUVR 平均値で除して，100 を乗じて変動割合を算

出した.

- **健康成人における皮質複合領域の SUVR と年齢の相関：**健康成人の皮質複合領域の SUVR と年齢との相関は，ピアソンの相関係数により，SUVR の回帰モデルを従属変数とし，被験者の年齢を独立変数として決定した.
- **aMCI 患者の正常又は異常の判定：**aMCI 患者の正常又は異常の判定は，皮質複合領域の SUVR の閾値との比較，及び視覚的評価に基づいて行った.

**安全性解析：**

- バイタルサイン，臨床検査値，心電図，身体検査所見，神経学的検査所見及び有害事象をモニターして評価した.

#### 2.7.6.4.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦45 日（スクリーニング） | ベースライン | 約 5 分 | | 5 分（2～5 分） | 90 分（±18 分） | 撮像終了直後 | 24 時間（±3 時間）[a] |
| | | PET 実施日 | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ●[b] | | | | | | |
| 前治療薬／併用薬調査 | | | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | (●) | | | | | ● | |
| 認知症評価 | ● | | | | | | | |
| 追加的神経心理学的検査 | ● | | | | | | | |
| 注射部位の観察 | | | ● | ● | ● | ● | ● | |
| MRI[c] | ● | | | | | | | |
| 心電図（12 誘導）[d] | | ● | | | ● | | | |
| バイタルサイン[e] | ● | ● | | | | | ● | |
| 臨床検査用採血[f] | ● | (●) | | | | | ● | |
| 感染症検査 | ● | | | | | | | |
| 尿検査[g] | ● | (●) | | | | | ● | |
| 投与前事象 | | | | | | | | |
| 減衰補正撮影[h] | | | | | | ● | | |
| 被験薬投与 | | | | ● | | | | |
| 投与開始後事象[i] | | | | | | | | |
| Apo E 検査[j] | ● | | | | | | | |
| PET[k] | | | | | | ● | | |
| 被験薬 2 回目投与＋PET[k, l] | | | | ● | | ● | | |

Apo E＝アポリポタンパク質 E

注：網掛部分は測定又はモニタリング継続期間を示す．括弧書きで示した項目は，必要に応じて実施することとした．

a. 全被験者について，被験薬投与 24 時間後に連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．pAD 患者及び aMCI 患者については，代諾者がいる場合，代諾者にも連絡を取り，同様の確認を行った．当該確認により安全性に関する懸念が生じた場合には，経過観察のため，可能な限り早く来院させた．また，投与後に安全性に関する評価項目で異常を認めた場合のみ，24 時間時点での安全性データを収集した．

b. スクリーニング時からの変更を記録した．

c. MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．

d. 所定の時間点で，12 誘導心電図を記録した．検査前に被験者を 5 分間安静にさせ，検査期間中は心拍数が安定していることが望ましいとした．

e. スクリーニング時，ベースライン時及び撮像終了直後のバイタルサインの測定に先立ち，最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）．

f. 24 時間点（必要な場合）を含め，所定の時点での血液試料は，全て静脈から採取した．

g. 撮像前に排尿（必要な場合は排便）するよう，被験者に依頼した．

h. 撮像前に CT 又はトランスミッションスキャンによる減衰補正撮影を被験者ごとに実施した．

i. 被験薬投与時からフォローアップ終了までに発現した事象を収集した．

j. 被験者の同意が得られた場合，スクリーニング時に Apo E の測定を行った．

k. 被験薬投与後 90±18 分に撮像を開始し，投与後約 90～120 分の画像を収集した．

l. 1 回目投与と同様に，全ての安全性項目のデータを収集した．

GE067-017 試験報告書　表 1

### 2.7.6.4.3　症例構成

本試験では，87 例の被験者を登録した．健康成人が 36 例，pAD 患者が 28 例，aMCI 患者が 23 例であった．87 例の登録被験者のうち，17 例が被験薬投与前に中止した．中止の理由の多くは，

スクリーニング検査での不適格であった（17 例中 13 例，76.5%，全体の 14.9%）．全体で 70 例が被験薬の投与を受け，試験を完了した．試験を完了した 70 例全例を，有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とした．

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示す．

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳

| | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 n（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 n（%） | aMCI 患者 n（%） | 健康成人，n（%） | | | |
| | | | ≦55 歳 | ＞55 歳 | 合計 | |
| 登録 [a] | 28 | 23 | 10 | 26 | 36 | 87 |
| 中止（被験薬投与前） | 3 | 3 | 0 | 11 | 11 | 17 |
| 安全性解析対象集団 [b] | 25（89.3） | 20（87.0） | 10（100） | 15（57.7） | 25（69.4） | 70（80.5） |
| 最大解析対象集団 [c] | 25（89.3） | 20（87.0） | 10（100） | 15（57.7） | 25（69.4） | 70（80.5） |
| 試験完了 | 25（89.3） | 20（87.0） | 10（100） | 15（57.7） | 25（69.4） | 70（80.5） |
| 試験中止 | 3（10.7） | 3（13.0） | 0（0） | 11（42.3） | 11（30.6） | 17（19.5） |
| 中止理由 | | | | | | |
| 有害事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 被験者希望 | 0（0） | 1（4.3） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1.1） |
| 追跡不能 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 技術的問題 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 医師の判断 | 1（3.6） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1.1） |
| 死亡 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| スクリーニング不適格 | 2（7.1） | 2（8.7） | 0（0） | 9（34.6） | 9（25.0） | 13（14.9） |
| プロトコル違反 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 治験依頼者の判断 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| その他 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 2（7.7） | 2（5.6） | 2（2.3） |

n＝該当被験者数

a. 同意書に署名した全被験者

b. 被験薬の投与を受けた全被験者

c. PET の信号の解剖学的位置を把握するための評価可能な MRI が得られていて，被験薬の投与を受け，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価を受けた全被験者

GE067-017 試験報告書　表 4 及び表 14.1.1

評価可能な全被験者 70 例が日本人であった．pAD 患者及び aMCI 患者の平均年齢は，それぞれ 74.8 歳（範囲：56～83 歳）及び 71.2 歳（範囲：58～84 歳）であり，群間で類似していた．健康成人の平均年齢は 57.4 歳（範囲：27～71 歳）で，15 例（60%）が 55 歳を超えていた．また，全体の男女比はおよそ 1：1 であった．年齢以外の特性は，各群類似していた．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.4-3 に示す．

表 2.7.6.4-3　被験者背景及び身体測定結果（安全性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝25) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 年齢[a] 歳 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（標準偏差） | 74.8（6.04） | 71.2（7.28） | 49.7（8.33） | 62.5（5.64） | 57.4（9.24） | 67.5（10.82） |
| | 中央値 | 76 | 71 | 53 | 62 | 57 | 70 |
| | 範囲 | 56-83 | 58-84 | 27-55 | 56-71 | 27-71 | 27-84 |
| | ≦55 歳，n（%） | 0（0） | 0（0） | 10（100） | 0（0） | 10（40.0） | 10（14.3） |
| | ＞55 歳，n（%） | 25（100） | 20（100） | 0（0） | 15（100） | 15（60.0） | 60（85.7） |
| 性別 n（%） | 男性 | 9（36.0） | 11（55.0） | 6（60.0） | 8（53.3） | 14（56.0） | 34（48.6） |
| | 女性 | 16（64.0） | 9（45.0） | 4（40.0） | 7（46.7） | 11（44.0） | 36（51.4） |
| 人種 n（%） | 日本人 | 25（100） | 20（100） | 10（100） | 15（100） | 25（100） | 70（100） |
| 身長 cm | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（標準偏差） | 156.0（7.1） | 157.8（10.3） | 164.5（6.7） | 162.5（10.3） | 163.3（8.9） | 159.1（9.2） |
| | 中央値 | 155.4 | 156.5 | 165.2 | 164.5 | 164.5 | 157.4 |
| | 範囲 | 142.4-172.5 | 141.4-177.6 | 148.7-172.7 | 145.0-176.8 | 145.0-176.8 | 141.4-177.6 |
| 体重 kg | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（標準偏差） | 52.6（10.3） | 56.2（8.9） | 66.1（11.2） | 59.4（9.8） | 62.1（10.7） | 57.0（10.7） |
| | 中央値 | 50.6 | 54.0 | 68.6 | 57.6 | 60.6 | 56.1 |
| | 範囲 | 38.3-82.5 | 41.0-75.2 | 48.5-82.3 | 45.3-76.3 | 45.3-82.3 | 38.3-82.5 |
| BMI $kg/m^2$ | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（標準偏差） | 21.5（3.3） | 22.6（3.0） | 24.5（4.3） | 22.4（2.6） | 23.3（3.4） | 22.5（3.3） |
| | 中央値 | 21.5 | 23.3 | 25.3 | 22.7 | 23.3 | 22.9 |
| | 範囲 | 16.2-29.3 | 16.2-28.8 | 17.6-31.4 | 18.7-26.0 | 17.6-31.4 | 16.2-31.4 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者，BMI＝体格指数
a. 生年月日及び組入れ日から算出した．
GE067-017 試験報告書　表 5 及び表 14.1.2a

### 2.7.6.4.4　認知症評価

pAD 患者（25 例）について，MMSE 平均スコアは 21.1 点（範囲：15～26 点）であり，全例が NINCDS-ADRDA 診断基準及び DSM-IV の基準を満たした．Hachinski 虚血スコア（改訂版）の平均値は，0.7 点（範囲：0～2 点）であった．また，CDR 平均スコアは，0.94 点（範囲：0.5～2.0 点）であった．

aMCI 患者（20 例）について，MMSE 平均スコアは 28.4 点（範囲：27～30 点）であった．Hachinski 虚血スコア（改訂版）の平均値は，0.8 点（範囲：0～2 点）であった．また，CDR 平均スコアは 0.38 点（範囲：0.0～0.5 点）であった．

健康成人（25 例）について，MMSE 平均スコアは 29.9 点（範囲：29～30 点）であった．また，CDR 平均スコアは 0 点であった．

安全性解析対象集団のスクリーニング時の認知症評価結果を表 2.7.6.4-4 に示す．

表 2.7.6.4-4　スクリーニング時の認知症評価結果（安全性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝25) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| MMSE | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値(SD) | 21.1（3.07） | 28.4（0.81） | 30.0（0.00） | 29.9（0.35） | 29.9（0.28） | 26.3（4.40） |
| | 中央値 | 21.0 | 28.0 | 30.0 | 30.0 | 30.0 | 28.0 |
| | 範囲 | 15-26 | 27-30 | 30-30 | 29-30 | 29-30 | 15-30 |
| | 95%CI | 19.8-22.3 | 28.0-28.7 | NC | 29.7-30.1 | 29.8-30.0 | 25.3-27.4 |
| NINCDS-ADRDA 診断基準 n（%） | 該当 | 25（100） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 25（35.7） |
| | 非該当 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | 未実施 | 0（0） | 20（100） | 10（100） | 15（100） | 25（100） | 45（64.3） |
| DSM-IV n（%） | 該当 | 25（100） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 25（35.7） |
| | 非該当 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | 未実施 | 0（0） | 20（100） | 10（100） | 15（100） | 25（100） | 45（64.3） |
| Hachinski 虚血スコア（改訂版） | n | 25 | 20 | NA | NA | NA | 45 |
| | 平均値(SD) | 0.7（0.69） | 0.8（0.70） | － | － | － | 0.7（0.69） |
| | 中央値 | 1.0 | 1.0 | － | － | － | 1.0 |
| | 範囲 | 0-2 | 0-2 | － | － | － | 0-2 |
| | 95%CI | 0.4-1.0 | 0.5-1.1 | － | － | － | 0.5-0.9 |
| CDR | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値(SD) | 0.94（0.391） | 0.38（0.222） | 0.00（0.000） | 0.00（0.000） | 0.00（0.000） | 0.44（0.478） |
| | 中央値 | 1.00 | 0.50 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.50 |
| | 範囲 | 0.5-2.0 | 0.0-0.5 | 0.0-0.0 | 0.0-0.0 | 0.0-0.0 | 0.0-2.0 |
| | 95%CI | 0.78-1.10 | 0.27-0.48 | NC | NC | NC | 0.33-0.56 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当項目における欠測値がない被験者数，SD＝標準偏差，95%CI＝95%信頼区間，NA＝非該当，－＝該当なし， NC＝算出不能
GE067-017 試験報告書　表 6

### 2.7.6.4.5　投与放射能

70 例に被験薬を投与した．被験薬を単回投与した pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人における投与放射能量の平均値は同程度であり，それぞれ 191.38MBq（範囲：177.3～215.2MBq），192.10MBq（範囲：184.3～199.6MBq）及び 186.71MBq（範囲：172.8～198.6MBq）であった．また，被験薬を 2 回投与した pAD 患者における 1 回目及び 2 回目の投与放射能量の平均値は，それぞれ 123.30MBq（範囲：116.4～131.1MBq）及び 125.96MBq（範囲：118.5～128.4MBq）であった．

被験薬を単回投与した pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人における被験薬投与量（液量）の平均値は，それぞれ 3.06mL（範囲：1.6～6.0mL），2.64mL（範囲：1.8～3.5mL）及び 2.32mL（範囲：1.2～4.0mL）であった．また，被験薬を 2 回投与した pAD 患者における 1 回目及び 2 回目の被験薬投与量（液量）の平均値は，それぞれ 2.22mL（範囲：1.4～3.0mL）及び 2.46mL（範囲：2.0～2.8mL）であった．

なお，いずれの被験者においても，被験薬投与後に 5～15mL の生理食塩液でフラッシュした．

投与放射能を表 2.7.6.4-5 に示す．

表 2.7.6.4-5　投与放射能（安全性解析対象集団）

| | | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | pAD 患者 (N＝25) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 単回投与（被験薬を 2 回投与した被験者を除く） | 放射能量 MBq | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | | 平均値（SD） | 191.4（7.8） | 192.1（4.3） | 186.8（9.0） | 186.6（4.5） | 186.7（6.5） | 189.8（6.7） |
| | | 中央値 | 191.0 | 192.6 | 185.8 | 187.3 | 187.3 | 190.6 |
| | | 範囲 | 177.3-215.2 | 184.3-199.6 | 172.8-198.6 | 178.2-191.2 | 172.8-198.6 | 172.8-215.2 |
| | | 95%CI | 187.74-195.02 | 190.07-194.13 | 180.39-193.25 | 184.12-189.16 | 184.03-189.40 | 188.13-191.48 |
| | 投与量 mL | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | | 平均値（SD） | 3.06（1.088） | 2.64（0.542） | 2.01（0.381） | 2.52（0.857） | 2.32（0.740） | 2.64（0.860） |
| | | 中央値 | 2.90 | 2.60 | 2.00 | 2.10 | 2.10 | 2.50 |
| | | 範囲 | 1.6-6.0 | 1.8-3.5 | 1.4-2.5 | 1.2-4.0 | 1.2-4.0 | 1.2-6.0 |
| | | 95%CI | 2.55-3.56 | 2.39-2.89 | 1.74-2.28 | 2.05-2.99 | 2.01-2.62 | 2.43-2.86 |
| | 生理食塩液フラッシュ mL | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | | 平均値（SD） | 13.4（2.33） | 11.7（3.28） | 6.9（0.57） | 14.5（2.07） | 11.4（4.11） | 12.1（3.45） |
| | | 中央値 | 15.0 | 10.0 | 7.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| | | 範囲 | 10-15 | 5-15 | 6-8 | 7-15 | 6-15 | 5-15 |
| | | 95%CI | 12.3-14.5 | 10.1-13.2 | 6.5-7.3 | 13.3-15.6 | 9.7-13.1 | 11.3-13.0 |
| 1 回目投与（被験薬を 2 回投与した被験者） | 放射能量 MBq | n | 5 | NA | NA | NA | NA | 5 |
| | | 平均値（SD） | 123.30（5.687） | － | － | － | － | 123.30（5.687） |
| | | 中央値 | 124.60 | － | － | － | － | 124.60 |
| | | 範囲 | 116.4-131.1 | － | － | － | － | 116.4-131.1 |
| | | 95%CI | 116.24-130.36 | － | － | － | － | 116.24-130.36 |
| | 投与量 mL | n | 5 | NA | NA | NA | NA | 5 |
| | | 平均値（SD） | 2.22（0.618） | － | － | － | － | 2.22（0.618） |
| | | 中央値 | 2.20 | － | － | － | － | 2.20 |
| | | 範囲 | 1.4-3.0 | － | － | － | － | 1.4-3.0 |
| | | 95%CI | 1.45-2.99 | － | － | － | － | 1.45-2.99 |
| | 生理食塩液フラッシュ mL | n | 5 | NA | NA | NA | NA | 5 |
| | | 平均値（SD） | 9.0（2.24） | － | － | － | － | 9.0（2.24） |
| | | 中央値 | 10.0 | － | － | － | － | 10.0 |
| | | 範囲 | 5-10 | － | － | － | － | 5-10 |
| | | 95%CI | 6.2-11.8 | － | － | － | － | 6.2-11.8 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当被験者数，SD＝標準偏差，95%CI＝95%信頼区間，NA＝非該当，－＝該当なし

表 2.7.6.4-5　投与放射能（安全性解析対象集団）（続き）

| | | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | pAD 患者 (N＝25) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 2 回目投与（被験薬を 2 回投与した被験者） | 放射能量 MBq | n | 5 | NA | NA | NA | NA | 5 |
| | | 平均値 (SD) | 125.96 (4.241) | － | － | － | － | 125.96 (4.241) |
| | | 中央値 | 128.10 | － | － | － | － | 128.10 |
| | | 範囲 | 118.5-128.4 | － | － | － | － | 118.5-128.4 |
| | | 95%CI | 120.69-131.23 | － | － | － | － | 120.69-131.23 |
| | 投与量 mL | n | 5 | NA | NA | NA | NA | 5 |
| | | 平均値 (SD) | 2.46 (0.321) | － | － | － | － | 2.46 (0.321) |
| | | 中央値 | 2.50 | － | － | － | － | 2.50 |
| | | 範囲 | 2.0-2.8 | － | － | － | － | 2.0-2.8 |
| | | 95%CI | 2.06-2.86 | － | － | － | － | 2.06-2.86 |
| | 生理食塩液フラッシュ mL | n | 5 | NA | NA | NA | NA | 5 |
| | | 平均値 (SD) | 10.0 (0.00) | － | － | － | － | 10.0 (0.00) |
| | | 中央値 | 10.0 | － | － | － | － | 10.0 |
| | | 範囲 | 10-10 | － | － | － | － | 10-10 |
| | | 95%CI | NE | － | － | － | － | NE |
| 全体 [a] | 放射能量 MBq | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | | 平均値 (SD) | 202.96 (24.850) | 192.10 (4.335) | 186.82 (8.985) | 186.64 (4.542) | 186.71 (6.505) | 194.05 (16.853) |
| | | 中央値 | 194.00 | 192.55 | 185.75 | 187.30 | 187.30 | 191.15 |
| | | 範囲 | 177.3-259.2 | 184.3-199.6 | 172.8-198.6 | 178.2-191.2 | 172.8-198.6 | 172.8-259.2 |
| | | 95%CI | 192.70-213.21 | 190.07-194.13 | 180.39-193.25 | 184.12-189.16 | 184.03-189.40 | 190.03-198.07 |
| | 投与量 mL | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | | 平均値 (SD) | 3.38 (1.219) | 2.64 (0.542) | 2.01 (0.381) | 2.52 (0.857) | 2.32 (0.740) | 2.79 (1.001) |
| | | 中央値 | 3.20 | 2.60 | 2.00 | 2.10 | 2.10 | 2.60 |
| | | 範囲 | 1.6-6.0 | 1.8-3.5 | 1.4-2.5 | 1.2-4.0 | 1.2-4.0 | 1.2-6.0 |
| | | 95%CI | 2.88-3.88 | 2.39-2.89 | 1.74-2.28 | 2.05-2.99 | 2.01-2.62 | 2.55-3.03 |
| | 生理食塩液フラッシュ mL | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | | 平均値 (SD) | 14.5 (3.22) | 11.7 (3.28) | 6.9 (0.57) | 14.5 (2.07) | 11.4 (4.11) | 12.6 (3.81) |
| | | 中央値 | 15.0 | 10.0 | 7.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| | | 範囲 | 10-20 | 5-15 | 6-8 | 7-15 | 6-15 | 5-20 |
| | | 95%CI | 13.2-15.8 | 10.1-13.2 | 6.5-7.3 | 13.3-15.6 | 9.7-13.1 | 11.7-13.5 |

N＝各群の合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当被験者数，SD＝標準偏差，95%CI＝95%信頼区間，NA＝非該当，－＝該当なし，NE＝推定不能

a. 被験薬 2 回投与被験者では，2 回の合計.

GE067-017 試験報告書　表 9

### 2.7.6.4.6　試験成績

### 2.7.6.4.6.1　有効性

#### 2.7.6.4.6.1.1　主目的

（1）フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価

pAD 患者及び健康成人を対象に, 被験薬投与後の PET 画像の外国人読影医による盲検下での視覚的評価について，スクリーニング時の臨床診断を SOT として，感度及び特異度を評価した.

いずれの読影医においても，高い感度及び特異度を認めた．5 名中 3 名以上の一致した結果に基づく過半数評価における感度及び特異度は，92%（95%信頼区間：74～99%）及び 100%（95%信頼区間：86～100%）であった．

被験薬投与後の PET 画像の外国人読影医による盲検下での視覚的評価結果とスクリーニング時の臨床診断結果との比較を表 2.7.6.4-6 に示す．

表 2.7.6.4-6　外国人読影医による盲検下視覚的評価と臨床診断の結果比較（有効性解析対象集団）

| 盲検下視覚的評価結果 n（%） | スクリーニング時の臨床診断 | | 合計 | 感度，% | 特異度，% |
|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 | 健康成人 | | | |
| | （N＝25） | （N＝25） | （N＝50） | （95%CI） | （95%CI） |
| 読影医 A | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） | 92（74-99） | 100（86-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） | | |
| 読影医 B | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） | 92（74-99） | 100（86-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） | | |
| 読影医 C | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） | 92（74-99） | 100（86-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） | | |
| 読影医 D | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） | 92（74-99） | 100（86-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） | | |
| 読影医 E | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） | 92（74-99） | 96（80-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） | | |
| 過半数評価 [a] | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） | 92（74-99） | 100（86-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） | | |
| 中央値評価 [b] | | | | | |
| | | | | 92 | 100 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

b. 5 名の読影医の中央値．

GE067-017 試験報告書　表 10

#### 2.7.6.4.6.1.2　副次目的

（1）日本人読影医と外国人読影医の盲検下視覚的評価の比較

外国人読影医同様に，被験薬投与後の PET 画像の日本人読影医による盲検下での視覚的評価について，スクリーニング時の臨床診断を SOT として，感度及び特異度を評価した．

外国人読影医同様に，いずれの読影医においても，高い感度及び特異度を認めた．5 名中 3 名以上の一致した結果に基づく過半数評価における感度及び特異度は，92%（95%信頼区間：74～99%）及び 96%（95%信頼区間：80～100%）であった．

被験薬投与後の PET 画像の日本人読影医による盲検下での視覚的評価結果とスクリーニング時の臨床診断結果との比較を表 2.7.6.4-7 に示す．また，日本人読影医及び外国人読影医の感度及び特異度を図 2.7.6.4-1 に示す．

表 2.7.6.4-7　日本人読影医による盲検下視覚的評価と臨床診断の結果比較（有効性解析対象集団）

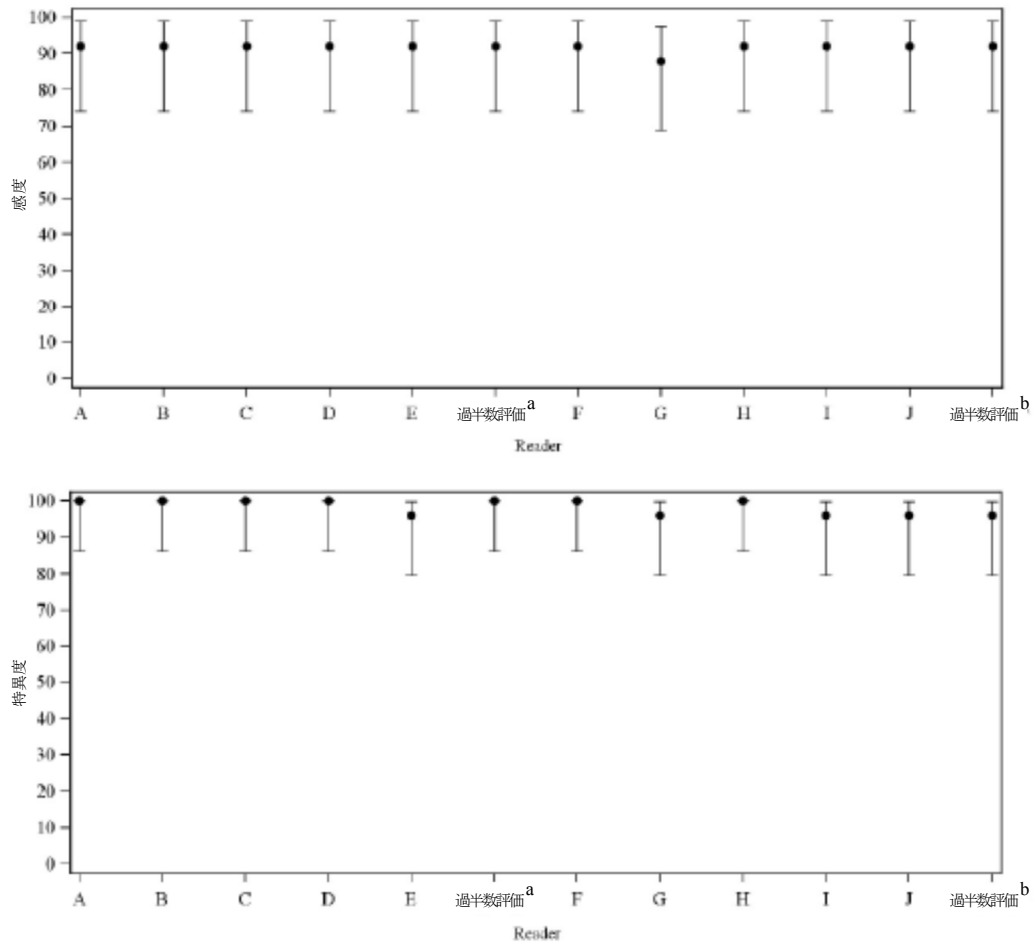
| 盲検下視覚的評価結果 n（%） | スクリーニング時の臨床診断 | | 合計 （N＝50） | 感度，% （95%CI） | 特異度，% （95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 （N＝25） | 健康成人 （N＝25） | | | |
| 読影医 F | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） | 92（74-99） | 100（86-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） | | |
| 読影医 G | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 22（88） | 1（4） | 23（46） | 88（69-98） | 96（80-100） |
| アミロイドβ陰性 | 3（12） | 24（96） | 27（54） | | |
| 読影医 H | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） | 92（74-99） | 100（86-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） | | |
| 読影医 I | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） | 92（74-99） | 96（80-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） | | |
| 読影医 J | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） | 92（74-99） | 96（80-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） | | |
| 過半数評価 [a] | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） | 92（74-99） | 96（80-100） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） | | |
| 中央値評価 [b] | | | | | |
| | | | | 92 | 96 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

b. 5 名の読影医の中央値.

GE067-017 試験報告書　表 11




注：1 回目投与後の画像の盲検下視覚的評価に基づく．縦線は 95%信頼区間を示す．
a. 外国人読影医（読影医 A，B，C，D 及び E）による過半数評価の結果
b. 日本人読影医（読影医 F，G，H，I 及び J）による過半数評価の結果

GE067-017 試験報告書　図 4

図 2.7.6.4-1　日本人読影医及び外国人読影医の感度及び特異度

（2）盲検下視覚的評価の Inter-RA

日本人読影医間，外国人読影医間及び全読影医間のいずれも高い一致率を認めた．κ 係数による一致率評価では，1 組の読影医間（読影医 B と読影医 I）を除いて，全て「極めて良い」に分類された．

日本人読影医 5 名において，65 画像中 61 画像（94%）の読影結果が一致した．日本人読影医 5 名の Fleiss κ 係数は，完全係数 1.0 に対して，0.9379（95%信頼区間：0.8610-1.0000）であった．また，外国人読影医 5 名では，65 画像中 62 画像（95%）の読影結果が一致した．外国人読影 5 名の Fleiss κ 係数は，0.9622（95%信頼区間：0.8853-1.0000）であった．

Inter-RA の結果を表 2.7.6.4-8 に示す．

表 2.7.6.4-8　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．

GE067-017 試験報告書　表 12

（3）盲検下視覚的評価の Intra-RA

7 例分の画像について各読影医が 2 回の盲検下視覚的評価を行った結果，読影医 10 名中 8 名において，7 例分全ての画像で 1 回目と 2 回目の盲検下視覚的評価の結果が一致した（100%）．また，残りの読影医 2 名（日本人読影医 1 名及び外国人読影医 1 名）は，6 例分の画像で 1 回目と 2 回目の盲検下視覚的評価の結果が一致した（86%）．

表 2.7.6.4-9 に各読影医の Intra-RA の結果を示す．

表 2.7.6.4-9 Intra-RA の結果（有効性解析対象集団）

| | Intra-RA の対象被験者数 | 1 回目と 2 回目の結果の一致数（%） |
|---|---|---|
| 読影医 A | 7 | 7（100） |
| 読影医 B | 7 | 6（86） |
| 読影医 C | 7 | 7（100） |
| 読影医 D | 7 | 7（100） |
| 読影医 E | 7 | 7（100） |
| 読影医 F | 7 | 6（86） |
| 読影医 G | 7 | 7（100） |
| 読影医 H | 7 | 7（100） |
| 読影医 I | 7 | 7（100） |
| 読影医 J | 7 | 7（100） |

GE067-017 試験報告書 表 13

（4）定量的評価 - SUVR

全ての大脳皮質領域，及び皮質複合領域において，pAD 患者と健康成人との間で，SUVR-CER の明らかな差異を認めた．1 回投与被験者と 2 回投与被験者の 1 回目投与の結果において，各領域の SUVR-CER の平均値±標準偏差は，pAD 患者で 1.90±0.35～2.28±0.45，健康成人で 1.11±0.08～1.26±0.13 であった．また，aMCI 患者における各領域の SUVR-CER の平均値±標準偏差は，1.51±0.28～1.76±0.37 であり，pAD 患者との差異はより少なかった．pAD 患者と健康成人の差異ほどではないものの，pAD 患者と aMCI 患者の各領域の SUVR-CER は，95%信頼区間の重複がないことから，統計学的に有意な差がある可能性が示唆されている（仮説検定は実施していない）．SUVR-CER 平均値は，調査した全ての皮質領域において，aMCI 患者よりも pAD 患者の方が高かった．

被験薬の 2 回投与を受けた pAD 患者 5 例の 1 回目投与と 2 回目投与の SUVR-CER は類似しており，一連の平均値±標準偏差は 1.99±0.22～2.33±0.33 であった．

以上の結果は，SUVR-PONS についても同様であった．各領域の SUVR-CER について，1 回投与被験者のみの結果，1 回投与被験者と 2 回投与被験者の 1 回目投与の結果を合わせた結果，及び 2 回投与被験者の 1 回目と 2 回目の結果を，表 2.7.6.4-10，表 2.7.6.4-11 及び表 2.7.6.4-12 に示す．

表 2.7.6.4-10　1 回投与被験者の各領域における SUVR-CER（有効性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝65) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝20) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 前帯状皮質 | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | 平均値（SD） | 2.1917 (0.51782) | 1.7128 (0.33164) | 1.1509 (0.08425) | 1.2867 (0.13377) | 1.2324 (0.13309) | 1.6754 (0.52847) |
| | 中央値 | 2.2730 | 1.7220 | 1.1345 | 1.2760 | 1.2150 | 1.4350 |
| | 範囲 | 1.127-3.013 | 1.266-2.299 | 1.036-1.320 | 1.075-1.554 | 1.036-1.554 | 1.036-3.013 |
| | 95%CI | 1.949-2.434 | 1.558-1.868 | 1.091-1.211 | 1.213-1.361 | 1.177-1.287 | 1.544-1.806 |
| 前頭葉皮質 | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | 平均値（SD） | 1.9501 (0.42948) | 1.5171 (0.30115) | 1.0837 (0.06640) | 1.1330 (0.08892) | 1.1133 (0.08290) | 1.4950 (0.45392) |
| | 中央値 | 1.9340 | 1.4900 | 1.0955 | 1.1290 | 1.1210 | 1.2980 |
| | 範囲 | 1.131-2.664 | 1.119-2.057 | 0.998-1.223 | 0.978-1.304 | 0.978-1.304 | 0.978-2.664 |
| | 95%CI | 1.749-2.151 | 1.376-1.658 | 1.036-1.131 | 1.084-1.182 | 1.079-1.148 | 1.383-1.607 |
| 外側側頭葉皮質 | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | 平均値（SD） | 1.9806 (0.37040) | 1.5606 (0.24973) | 1.1682 (0.06823) | 1.2669 (0.07268) | 1.2274 (0.08523) | 1.5617 (0.40056) |
| | 中央値 | 1.9385 | 1.5160 | 1.1800 | 1.2840 | 1.2160 | 1.4000 |
| | 範囲 | 1.178-2.619 | 1.229-2.058 | 1.058-1.284 | 1.148-1.382 | 1.058-1.382 | 1.058-2.619 |
| | 95%CI | 1.807-2.154 | 1.444-1.677 | 1.119-1.217 | 1.227-1.307 | 1.192-1.263 | 1.462-1.661 |
| 頭頂葉皮質 | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | 平均値（SD） | 1.8772 (0.36646) | 1.5123 (0.28188) | 1.0932 (0.03937) | 1.1844 (0.09372) | 1.1479 (0.08823) | 1.4844 (0.39882) |
| | 中央値 | 1.8635 | 1.4675 | 1.0820 | 1.1650 | 1.1400 | 1.3550 |
| | 範囲 | 1.186-2.622 | 1.107-2.016 | 1.031-1.151 | 1.037-1.382 | 1.031-1.382 | 1.031-2.622 |
| | 95%CI | 1.706-2.049 | 1.380-1.644 | 1.065-1.121 | 1.133-1.236 | 1.112-1.184 | 1.386-1.583 |
| 後帯状皮質 | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | 平均値（SD） | 2.2702 (0.48651) | 1.7564 (0.37028) | 1.1788 (0.07893) | 1.3190 (0.12194) | 1.2629 (0.12619) | 1.7247 (0.54178) |
| | 中央値 | 2.1790 | 1.6795 | 1.1830 | 1.3290 | 1.2350 | 1.4690 |
| | 範囲 | 1.344-2.995 | 1.244-2.480 | 1.048-1.288 | 1.090-1.564 | 1.048-1.564 | 1.048-2.995 |
| | 95%CI | 2.042-2.498 | 1.583-1.930 | 1.122-1.235 | 1.251-1.387 | 1.211-1.315 | 1.590-1.859 |
| 皮質複合領域 [a] | n | 20 | 20 | 10 | 15 | 25 | 65 |
| | 平均値（SD） | 2.0540 (0.42409) | 1.6119 (0.29747) | 1.1348 (0.05652) | 1.2379 (0.08248) | 1.1967 (0.08846) | 1.5882 (0.45874) |
| | 中央値 | 2.0275 | 1.5610 | 1.1440 | 1.2140 | 1.1870 | 1.3680 |
| | 範囲 | 1.193-2.770 | 1.220-2.135 | 1.066-1.240 | 1.119-1.388 | 1.066-1.388 | 1.066-2.770 |
| | 95%CI | 1.855-2.252 | 1.473-1.751 | 1.094-1.175 | 1.192-1.284 | 1.160-1.233 | 1.475-1.702 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数，SD＝標準偏差，95%CI＝95%信頼区間

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，及び楔前部を含む後帯状皮質から算出.

GE067-017 試験報告書　表 14（抜粋）

表2.7.6.4-11　1回投与被験者と2回投与被験者の1回目を合わせた各領域におけるSUVR-CER（有効性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pAD 患者 (N＝25) | aMCI 患者 (N＝20) | 健康成人 | | | |
| | | | | ≦55 歳 (N＝10) | ＞55 歳 (N＝15) | 合計 (N＝25) | |
| 前帯状皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.1994 (0.46582) | 1.7128 (0.33164) | 1.1509 (0.08425) | 1.2867 (0.13377) | 1.2324 (0.13309) | 1.7150 (0.53039) |
| | 中央値 | 2.2800 | 1.7220 | 1.1345 | 1.2760 | 1.2150 | 1.5510 |
| | 範囲 | 1.127-3.013 | 1.266-2.299 | 1.036-1.320 | 1.075-1.554 | 1.036-1.554 | 1.036-3.013 |
| | 95%CI | 2.007-2.392 | 1.558-1.868 | 1.091-1.211 | 1.213-1.361 | 1.177-1.287 | 1.589-1.841 |
| 前頭葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 1.9582 (0.39283) | 1.5171 (0.30115) | 1.0837 (0.06640) | 1.1330 (0.08892) | 1.1133 (0.08290) | 1.5304 (0.45873) |
| | 中央値 | 1.9640 | 1.4900 | 1.0955 | 1.1290 | 1.1210 | 1.3810 |
| | 範囲 | 1.131-2.664 | 1.119-2.057 | 0.998-1.223 | 0.978-1.304 | 0.978-1.304 | 0.978-2.664 |
| | 95%CI | 1.796-2.120 | 1.376-1.658 | 1.036-1.131 | 1.084-1.182 | 1.079-1.148 | 1.421-1.640 |
| 外側側頭葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 1.9971 (0.34844) | 1.5606 (0.24973) | 1.1682 (0.06823) | 1.2669 (0.07268) | 1.2274 (0.08523) | 1.5975 (0.41206) |
| | 中央値 | 1.9390 | 1.5160 | 1.1800 | 1.2840 | 1.2160 | 1.4370 |
| | 範囲 | 1.178-2.619 | 1.229-2.058 | 1.058-1.284 | 1.148-1.382 | 1.058-1.382 | 1.058-2.619 |
| | 95%CI | 1.853-2.141 | 1.444-1.677 | 1.119-1.217 | 1.227-1.307 | 1.192-1.263 | 1.499-1.696 |
| 頭頂葉皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 1.9012 (0.34753) | 1.5123 (0.28188) | 1.0932 (0.03937) | 1.1844 (0.09372) | 1.1479 (0.08823) | 1.5210 (0.41161) |
| | 中央値 | 1.8650 | 1.4675 | 1.0820 | 1.1650 | 1.1400 | 1.3860 |
| | 範囲 | 1.186-2.622 | 1.107-2.016 | 1.031-1.151 | 1.037-1.382 | 1.031-1.382 | 1.031-2.622 |
| | 95%CI | 1.758-2.045 | 1.380-1.644 | 1.065-1.121 | 1.133-1.236 | 1.112-1.184 | 1.423-1.619 |
| 後帯状皮質 | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.2754 (0.45126) | 1.7564 (0.37028) | 1.1788 (0.07893) | 1.3190 (0.12194) | 1.2629 (0.12619) | 1.7655 (0.54760) |
| | 中央値 | 2.2020 | 1.6795 | 1.1830 | 1.3290 | 1.2350 | 1.5995 |
| | 範囲 | 1.344-2.995 | 1.244-2.480 | 1.048-1.288 | 1.090-1.564 | 1.048-1.564 | 1.048-2.995 |
| | 95%CI | 2.089-2.462 | 1.583-1.930 | 1.122-1.235 | 1.251-1.387 | 1.211-1.315 | 1.635-1.896 |
| 皮質複合領域[a] | n | 25 | 20 | 10 | 15 | 25 | 70 |
| | 平均値（SD） | 2.0662 (0.38999) | 1.6119 (0.29747) | 1.1348 (0.05652) | 1.2379 (0.08248) | 1.1967 (0.08846) | 1.6258 (0.46587) |
| | 中央値 | 2.0500 | 1.5610 | 1.1440 | 1.2140 | 1.1870 | 1.4705 |
| | 範囲 | 1.193-2.770 | 1.220-2.135 | 1.066-1.240 | 1.119-1.388 | 1.066-1.388 | 1.066-2.770 |
| | 95%CI | 1.905-2.227 | 1.473-1.751 | 1.094-1.175 | 1.192-1.284 | 1.160-1.233 | 1.515-1.737 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数，SD＝標準偏差，95%CI＝95%信頼区間

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，及び楔前部を含む後帯状皮質から算出.

GE067-017 試験報告書　表 14（抜粋）

表 2.7.6.4-12　2 回投与被験者（pAD 患者）の各領域における SUVR-CER（有効性解析対象集団）

| | | スクリーニング時の臨床診断 | |
|---|---|---|---|
| | | pAD 患者（N＝5） | |
| | | 1 回目投与 | 2 回目投与 |
| 前帯状皮質 | n | 5 | 5 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.2302（0.16364） | 2.2382（0.16461） |
| | 中央値 | 2.2800 | 2.2810 |
| | 範囲 | 1.964-2.377 | 2.017-2.445 |
| | 95%信頼区間 | 2.027-2.433 | 2.034-2.443 |
| 前頭葉皮質 | n | 5 | 5 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.9908（0.21921） | 1.9968（0.21870） |
| | 中央値 | 2.0460 | 2.0300 |
| | 範囲 | 1.683-2.232 | 1.744-2.298 |
| | 95%信頼区間 | 1.719-2.263 | 1.725-2.268 |
| 外側側頭葉皮質 | n | 5 | 5 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.0630（0.26454） | 2.0836（0.27959） |
| | 中央値 | 2.0140 | 1.9890 |
| | 範囲 | 1.789-2.366 | 1.769-2.385 |
| | 95%信頼区間 | 1.735-2.391 | 1.736-2.431 |
| 頭頂葉皮質 | n | 5 | 5 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.9972（0.26896） | 2.0202（0.29857） |
| | 中央値 | 1.9490 | 1.9240 |
| | 範囲 | 1.711-2.349 | 1.695-2.444 |
| | 95%信頼区間 | 1.663-2.331 | 1.649-2.391 |
| 後帯状皮質 | n | 5 | 5 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.2964（0.31122） | 2.3262（0.32835） |
| | 中央値 | 2.2080 | 2.1780 |
| | 範囲 | 1.945-2.637 | 2.032-2.753 |
| | 95%信頼区間 | 1.910-2.683 | 1.919-2.734 |
| 皮質複合領域 [a] | n | 5 | 5 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.1152（0.23343） | 2.1330（0.24531） |
| | 中央値 | 2.0820 | 2.0520 |
| | 範囲 | 1.843-2.380 | 1.908-2.465 |
| | 95%信頼区間 | 1.825-2.405 | 1.828-2.438 |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当データがある被験者数

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，及び楔前部を含む後帯状皮質から算出.

GE067-017 試験報告書　表 15

pAD 患者と健康成人を正しく鑑別できる割合が最も高くなる SUVR の閾値を各領域で算出したところ，皮質複合領域の閾値は，SUVR-CER$^{OT}$ が 1.357，SUVR-PONS$^{OT}$ が 0.596 となった．皮質複合領域の SUVR の閾値に基づいて，pAD 患者及び健康成人の画像を陽性（異常）又は陰性（正常）に分類した場合の感度及び特異度は，SUVR-CER では 96%及び 88%，SUVR-PONS では 92%及び 92%となった．また，同様に aMCI 患者で画像を分類すると，SUVR-CER では 20 例中 13 例（65%）が陽性で，7 例（35%）が陰性となり，SUVR-PONS では 20 例中 10 例（50%）が陽性で，10 例（50%）が陰性となった．

各領域の SUVR の閾値を表 2.7.6.4-13 に，皮質複合領域を対象に，設定した閾値に基づく判定結果を表 2.7.6.4-14 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.4-13　各領域における SUVR の閾値（有効性解析対象集団）

| | 閾値 [a] | |
|---|---|---|
| | SUVR-CER$^{OT}$ | SUVR-PONS$^{OT}$ |
| 前帯状皮質 | 1.4473 | 0.6198 |
| 前頭葉皮質 | 1.2605 | 0.5607 |
| 外側側頭葉皮質 | 1.3787 | 0.5972 |
| 頭頂葉皮質 | 1.3004 | 0.5792 |
| 後帯状皮質 | 1.4842 | 0.6406 |
| 皮質複合領域 [b] | 1.3574 | 0.5961 |

a. 各 SUVR の閾値は，次の算出式を用いて算出.
SUVR$^{OT}$＝pAD 患者の平均値－係数×pAD 患者の標準偏差
係数＝（pAD 患者の平均値－健康成人の平均値）／（pAD 患者の標準偏差＋健康成人の標準偏差）
b. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，及び楔前部を含む後帯状皮質から算出.
GE067-017 試験報告書　表 16

表 2.7.6.4-14　皮質複合領域における SUVR の閾値に基づく判定（有効性解析対象集団）

| 皮質複合領域[a] SUVR の閾値に基づく分類 n（%） | スクリーニング時の臨床診断 | | 全体 | 感度，% | 特異度，% |
|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 | 健康成人 | | | |
| | （N＝25） | （N＝25） | （N＝50） | （95%信頼区間） | （95%信頼区間） |
| SUVR-CER [b] | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 24（96） | 3（12） | 27（54） | 96（80-100） | 88（69-98） |
| アミロイドβ陰性 | 1（4） | 22（88） | 23（46） | | |
| SUVR-PONS [c] | | | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 2（8） | 25（50） | 92（74-99） | 92（74-99） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 23（92） | 25（50） | | |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数
a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，及び楔前部を含む後帯状皮質から算出.
b. 皮質複合領域の SUVR-CER が 1.357 を超える場合を陽性とした.
c. 皮質複合領域の SUVR-PONS が 0.596 を超える場合を陽性とした.
GE067-017 試験報告書　表 17

皮質複合領域の SUVR を用いた閾値に基づく分類結果と，盲検下視覚的評価の結果とは高い一致を示していた．pAD 患者及び健康成人を対象に，被験薬 1 回目投与の SUVR を閾値に基づき分類した結果と，各読影医の盲検下視覚的評価の結果について，SUVR-CER を用いた場合を表 2.7.6.4-15 に，SUVR-PONS を用いた場合を表 2.7.6.4-16 にそれぞれ示す.

表 2.7.6.4-15　SUVR-CER による分類と読影医ごとの盲検下視覚的評価の結果（有効性解析対象集団）

| 盲検下視覚的評価結果[a] n（%） | SUVR-CER$^{OT}$ に基づく分類[b] | | 合計 (N＝50) |
|---|---|---|---|
| | アミロイドβ陽性 (N＝27) | アミロイドβ陰性 (N＝23) | |
| 読影医 A | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 23（100） | 27（54） |
| 読影医 B | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 23（100） | 27（54） |
| 読影医 C | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 23（100） | 27（54） |
| 読影医 D | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 23（100） | 27（54） |
| 読影医 E | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 22（96） | 26（52） |
| 外国人読影医過半数評価[c] | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 23（100） | 27（54） |
| 読影医 F | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 23（100） | 27（54） |
| 読影医 G | | | |
| アミロイドβ陽性 | 22（81） | 1（4） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 5（19） | 22（96） | 27（54） |
| 読影医 H | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 23（100） | 27（54） |
| 読影医 I | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 22（96） | 26（52） |
| 読影医 J | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 22（96） | 26（52） |
| 日本人読影医過半数評価[d] | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（85） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 4（15） | 22（96） | 26（52） |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数

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. 皮質複合領域の SUVR-CER が 1.357 を超える場合を陽性とした．

c. 外国人読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

d. 日本人読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-017 試験報告書　表 18

表 2.7.6.4-16　SUVR-PONS による分類と読影医ごとの盲検下視覚的評価の結果（有効性解析対象集団）

| 盲検下視覚的評価結果 [a] n（%） | SUVR-PONS$^{OT}$ に基づく分類 [b] | | 合計 (N＝50) |
|---|---|---|---|
| | アミロイドβ陽性 (N＝25) | アミロイドβ陰性 (N＝25) | |
| 読影医 A | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） |
| 読影医 B | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） |
| 読影医 C | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） |
| 読影医 D | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） |
| 読影医 E | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） |
| 外国人読影医過半数評価 [c] | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） |
| 読影医 F | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） |
| 読影医 G | | | |
| アミロイドβ陽性 | 22（88） | 1（4） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 3（12） | 24（96） | 27（54） |
| 読影医 H | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 0（0） | 23（46） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 25（100） | 27（54） |
| 読影医 I | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） |
| 読影医 J | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） |
| 日本人読影医過半数評価 [d] | | | |
| アミロイドβ陽性 | 23（92） | 1（4） | 24（48） |
| アミロイドβ陰性 | 2（8） | 24（96） | 26（52） |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数

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. 皮質複合領域の SUVR-PONS が 0.596 を超える場合を陽性とした．

c. 外国人読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

d. 日本人読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-017 試験報告書　表 19

（5）SUVR の被験者内変動

被験薬の 2 回投与を行った，pAD 患者 5 例を対象に 1 回目と 2 回目の被験薬投与による SUVR の再現性を評価した．1 回目と 2 回目の SUVR の変動は小さく，全皮質領域の SUVR-CER 及び SUVR-PONS の変動率の平均値は，1.14～2.27%であった．

被験薬の 2 回投与による各領域の SUVR の変動を，表 2.7.6.4-17 に示す．

表 2.7.6.4-17　被験薬 2 回投与による SUVR の変動

| | SUVR 変動率 [a] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | 平均値（標準偏差） | 中央値 | 範囲 | 95%信頼区間 |
| SUVR-CER | | | | | |
| 前帯状皮質 | 5 | 1.8462（1.21825） | 2.5842 | 0.044-2.820 | 0.334-3.359 |
| 前頭葉皮質 | 5 | 2.2650（1.06251） | 2.2781 | 0.785-3.560 | 0.946-3.584 |
| 外側側頭葉皮質 | 5 | 1.8807（1.47913） | 1.2491 | 0.169-3.580 | 0.044-3.717 |
| 頭頂葉皮質 | 5 | 1.9016（1.56161） | 1.2910 | 0.228-3.964 | 0.000-3.841 |
| 後帯状皮質 | 5 | 2.2269（1.96760） | 1.3680 | 0.269-4.375 | 0.000-4.670 |
| 皮質複合領域 [b] | 5 | 1.9815（1.40829） | 1.4514 | 0.604-3.509 | 0.233-3.730 |
| SUVR-PONS | | | | | |
| 前帯状皮質 | 5 | 1.3389（1.27714） | 0.9693 | 0.114-2.844 | 0.000-2.925 |
| 前頭葉皮質 | 5 | 2.1056（1.11419） | 1.8375 | 0.917-3.944 | 0.722-3.489 |
| 外側側頭葉皮質 | 5 | 1.3784（0.46871） | 1.5488 | 0.553-1.681 | 0.796-1.960 |
| 頭頂葉皮質 | 5 | 1.2733（0.70846） | 1.4501 | 0.217-2.157 | 0.394-2.153 |
| 後帯状皮質 | 5 | 1.1441（0.57205） | 1.0050 | 0.482-1.973 | 0.434-1.854 |
| 皮質複合領域 [b] | 5 | 1.3502（0.76785） | 1.3776 | 0.322-2.321 | 0.397-2.304 |

N＝各群の合計被験者数（2 回投与被験者）

a. 変動率＝（｜1 回目 SUVR－2 回目 SUVR｜）／｛(1 回目 SUVR＋2 回目 SUVR）／2｝×100

b. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，及び楔前部を含む後帯状皮質から算出.

GE067-017 試験報告書　表 20

（6）盲検下視覚的評価の被験者内変動

被験薬の 2 回投与を行った，pAD 患者 5 例を対象に 1 回目と 2 回目の被験薬投与によるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の再現性を評価した．その結果，外国人読影医 5 名及び日本人読影医 5 名のいずれにおいても，1 回目と 2 回目の盲検下視覚的評価の結果は一致していた（100%）.

（7）健康成人における皮質複合領域の SUVR と年齢の相関

健康成人を対象に，皮質複合領域の SUVR について，年齢との相関を評価した．健康成人の皮質複合領域の SUVR-CER と年齢は，統計学的に有意な相関を認め，ピアソン相関係数は R＝0.5527（$p$＝0.0042，$R^2$＝0.3055）であった．健康成人の皮質複合領域の SUVR-PONS と年齢は，統計学的に有意な相関ではなかったものの，低い相関を認め，ピアソン相関係数は R＝0.3731（$p$＝0.0662，$R^2$＝0.1392）であった.

（8）aMCI 患者に関する正常又は異常の判定

aMCI 患者を対象に，被験薬投与によるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価，及び複合皮質領域の SUVR に基づく分類を行った.

その結果，正常と異常にそれぞれおよそ半数の被験者が分類され，盲検下視覚的評価による分類も SUVR による分類も同様であった．

aMCI 患者での盲検下視覚的評価と SUVR による分類の結果を表 2.7.6.4-18 に示す．

表 2.7.6.4-18　aMCI 患者の評価結果（有効性解析対象集団）

| | aMCI 患者<br>（N＝20） | |
|---|---|---|
| | アミロイドβ陽性<br>n（%） | アミロイドβ陰性<br>n（%） |
| 盲検下視覚的評価（外国人読影医） | | |
| 読影医 A | 9（45） | 11（55） |
| 読影医 B | 10（50） | 10（50） |
| 読影医 C | 9（45） | 11（55） |
| 読影医 D | 9（45） | 11（55） |
| 読影医 E | 10（50） | 10（50） |
| 盲検下視覚的評価（日本人読影医） | | |
| 読影医 F | 11（55） | 9（45） |
| 読影医 G | 10（50） | 10（50） |
| 読影医 H | 11（55） | 9（45） |
| 読影医 I | 11（55） | 9（45） |
| 読影医 J | 11（55） | 9（45） |
| SUVR-CER の閾値に基づく分類 [a] | 13（65） | 7（35） |
| SUVR-PONS の閾値に基づく分類 [b] | 10（50） | 10（50） |

N＝各群の合計被験者数（有効性解析対象集団），n＝該当被験者数

a. 皮質複合領域の SUVR-CER が 1.357 を超える場合を陽性とした．

b. 皮質複合領域の SUVR-PONS が 0.596 を超える場合を陽性とした．

GE067-017 試験報告書　表 23

### 2.7.6.4.6.2　安全性

#### 2.7.6.4.6.2.1　有害事象

被験薬投与後に，試験中止又は死亡に至った重篤な有害事象はなかった．pAD 患者 25 例中 2 例（8%），及び aMCI 患者 20 例中 2 例（10%）で各 1 件の有害事象を認め，健康成人 25 例中 3 例（12%）で計 5 件の有害事象を認めた．全体では，被験者 70 例中 7 例（10%）に 9 件の有害事象を認めた．

全ての有害事象の重症度は軽度であり，全ての有害事象が回復した．健康成人（＞55 歳）の 2 例で，被験薬との関連があるかもしれない有害事象が報告された．当該被験者の有害事象は，1 例が心窩部不快感，潮紅及び高血圧で，もう 1 例が頭痛であった．

有害事象の要約を表 2.7.6.4-19 に示す．また，有害事象を器官別大分類別に，表 2.7.6.4-20 に示す．なお，重篤な有害事象が 2 件報告されたが，いずれも被験薬投与前の事象であり，被験薬との関連はないと判断されたため，要約には含めなかった．

表 2.7.6.4-19　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) n（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 (N＝25) n（%） | aMCI 患者 (N＝20) n（%） | 健康成人 | | | |
| | | | ≦55 歳 (N＝10) n（%） | ＞55 歳 (N＝15) n（%） | 合計 (N＝25) n（%） | |
| **有害事象** | | | | | | |
| 件数 | 2 | 2 | 0 | 5 | 5 | 9 |
| 被験者数 | 2（8） | 2（10） | 0（0） | 3（20） | 3（12） | 7（10） |
| **因果関係** | | | | | | |
| 関連があるかもしれない | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 2（13） | 2（8） | 2（3） |
| **重症度** [a] | | | | | | |
| 軽度 | 2（8） | 2（10） | 0（0） | 3（20） | 3（12） | 7（10） |
| 中等度 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 高度 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **重篤な有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

注：同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した.

N＝各群の合計被験者数，n＝該当データがある被験者数

a. 2 件以上の有害事象を発現した被験者では，最も重症度が高い有害事象に基づいて分類した.

GE067-017 試験報告書　表 25

表 2.7.6.4-20　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | スクリーニング時の臨床診断 | | | | | 全体 (N＝70) n（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | pAD 患者 (N＝25) n（%） | aMCI 患者 (N＝20) n（%） | 健康成人 | | | |
| | | | ≦55 歳 (N＝10) n（%） | ＞55 歳 (N＝15) n（%） | 合計 (N＝25) n（%） | |
| **有害事象を認めた被験者** | 2（8） | 2（10） | 0（0） | 3（20） | 3（12） | 7（10） |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 該当有害事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| 心窩部不快感 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | | | | | | |
| 該当有害事象 | 1（4） | 1（5） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 2（3） |
| 注入部位血管外漏出 | 0（0） | 1（5） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1） |
| 注射部位漏出 | 1（4）[a] | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1）[a] |
| **臨床検査** | | | | | | |
| 該当有害事象 | 0（0） | 1（5） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1） |
| 血圧上昇 | 0（0） | 1（5） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1） |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 該当有害事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| 頭痛 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | | | | | | |
| 該当有害事象 | 1（4） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1） |
| 上気道の炎症 | 1（4） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1） |
| **皮膚および皮下組織障害** | | | | | | |
| 該当有害事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| 発疹 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| **血管障害** | | | | | | |
| 該当有害事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| 潮紅 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |
| 高血圧 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（7） | 1（4） | 1（1） |

注：同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．被験薬投与後 24 時間に発現した有害事象を収集した（ただし，注射部位血管外漏出の 1 件を除く）．MedDRA/J ver.17.1 で読み替えた．

a. 注射部位漏出（被験者番号：006-0009；報告者の用語「Injection site leaking [left arm]」）は，1 回目投与後 1 週間で，2 回目投与の数分前に生じた．当該有害事象の特性から，実施医療機関において，有害事象として症例報告書へ記載されたため，本解析の対象とした．

GE067-017 試験報告書　表 26

### 2.7.6.4.6.2.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬投与後の有害事象のうち，被験薬との関連が否定できない有害事象は 4 件（2 例，3%）であった．健康成人（＞55 歳）の 2 例で，1 例が心窩部不快感，潮紅及び高血圧で，もう 1 例が頭痛であった．

心窩部不快感及び潮紅は，被験薬投与時に発現し，それぞれ約 10 分間及び約 1 時間継続した．高血圧は被験薬投与後 5 分に発現し，約 10 分間継続した．当該被験者に発現した有害事象は，いずれも軽度で，被験薬に関連した処置（試験中止など）は行わなかった．別の 1 例で発現した頭痛も，重症度は軽度であった．当該有害事象は被験薬投与後 1 時間 25 分に発現し，約 35 分間継続した．

#### 2.7.6.4.6.2.3 重篤な有害事象

本試験において，死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった.

なお, 被験薬投与前に登録被験者 2 例で重篤な有害事象を認めた. 1 例（被験者番号 : 007-0101）の重篤な有害事象はせん妄であり，スクリーニング不適格であったため，試験から除外した．また，もう 1 例（被験者番号 : 006-0009）の重篤な有害事象は，腰椎（L1）圧迫骨折であった．当該被験者は試験を完了した．いずれの重篤な有害事象も被験薬投与前に発現したものであり，被験薬との関連はないと判断された.

#### 2.7.6.4.6.2.4 高度の有害事象

本試験において，高度の有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.4.6.2.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.4.6.2.6 臨床検査値異常変動

本試験において，臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動は認められなかった.

#### 2.7.6.4.6.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった.

バイタルサインに関して, 各群の平均値では臨床的に重要な所見は認められなかったものの, 2 例で臨床的に問題となる所見を認めた.

1 例は aMCI 患者（被験者番号 : 007-0103）であった. 認められた所見は軽度の血圧上昇であり，被験薬投与後約 2 時間 10 分に発現し，約 56 分後に回復した．当該事象は，被験薬との関連がないと判断された．また，別の 1 例は健康成人（＞55 歳，被験者番号 : 004-0051）であった．認められた有害事象は軽度の高血圧で，被験薬投与開始後 5 分に発現し，約 10 分間継続した．当該事象は，被験薬との関連があると考えられた.

#### 2.7.6.4.7 結論

本試験は，日本人被験者（健康成人，aMCI 患者及び pAD 患者）を対象として，被験薬によるフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込み及び安全性を評価することを目的とした，第 II 相，単回又は 2 回投与，非盲検，非無作為化試験であった.

日本人読影医及び外国人読影医による盲検下視覚的評価の結果は，スクリーニング時の臨床診断と高い相関を示し，pAD 患者と健康成人の鑑別が可能であった．スクリーニング時の臨床診断を SOT としたときの，盲検下視覚的評価の結果（読影医 5 名中 3 名以上の一致した結果）から，フルテメタモル($^{18}$F)PET 画像による診断の感度及び特異度は, 日本人読影医で 92.0%及び 96.0%, 外国人読影医で 92.0%及び 100%であった.

被験薬を 2 回投与した際の 1 回目と 2 回目の変動について, SUVR の変動は小さく（2.3%未満）, 視覚的評価の再現性も良好であった．また，定量評価（SUVR）による分類と盲検下視覚的評価の結果も非常に良好な一致を認めた.

試験中止に至った有害事象がないこと，被験薬投与に関連した重要な有害事象がないこと，さらには被験薬投与に関連した有害事象の内容から，被験薬は日本人の pAD 患者，aMCI 患者及び健康成人に対して安全であり，忍容性が良好であることが示唆された.

本試験の結果は，被験薬が脳内のアミロイドβ沈着の増加を高い再現性を以て，生体で検出できる可能性があることを示すものである.

### 2.7.6.5　海外第 III 相試験［GE067-007 試験］：資料番号 5.3.5.2-3（評価）

#### 2.7.6.5.1　試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

フルテメタモル（$^{18}$F）脳内取込みと死後脳の線維性アミロイドβレベルを比較する非盲検主要試験

**実施医療機関：**

米国 15 施設，英国 4 施設

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー）

[redacted]（[redacted]；[redacted]，英国）

| 試験期間：2010 年 6 月 22 日～2011 年 11 月 23 日 | 開発のフェーズ：第 III 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

- 脳内のアミロイドβの検出について，解剖学的画像を開示せずに，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を盲検下で視覚的に評価した場合の感度を評価する．

**副次目的：**

- 脳内のアミロイドβの検出について，解剖学的画像を開示せずに，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を盲検下で視覚的に評価した場合の特異度を評価する．
- 脳内のアミロイドβの検出について，解剖学的画像（CT 画像）を開示して，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を盲検下で視覚的に評価した場合の感度及び特異度を評価する．
- 脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込み（SUVR）について，全体と局所の関連性を評価する．また，剖検によるアミロイドβ沈着レベルとの相関性を評価する．

**試験方法：**

本試験は，大脳皮質におけるアミロイドβの検出に関して，被験薬の単回投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 III 相，多施設共同，非盲検試験であった．

被験者は，解剖学的画像（通常，CT）を収集した後，非盲検下で約 185～370MBq の被験薬の静脈内投与を受け，PET による脳の撮像を受けた．撮像終了後，死亡又は試験終了のいずれか早い方まで被験者をフォローアップした．被験者が試験期間中に死亡した場合，当該被験者のアミロイド斑密度を解析した．

最大 3 回の来院日を設定した．1）被験薬投与前 35 日以内のスクリーニングための来院，2）1 回目の来院で解剖学的画像の収集及び臨床評価が完了しなかった場合の来院，3）PET 実施のための来院．

PET 実施日に，各被験者に対して，約 40 秒以内で被験薬を単回静脈内投与した．被験薬投与後 90 分に撮像を開始し，30 分間の画像収集を行った．PET 装置の寝台で，姿勢を 30 分間維持できない被験者については，投与放射能量を多くして，撮像時間を短縮することを可能とした（最大 370MBq）．試験期間中，被験者及びその家族に対して，撮像結果を非開示とした．

各被験者の PET 画像は，読影トレーニングを受けた 5 名の独立した読影医によって，対応する

解剖学的画像，SOT 及びその他の被験者情報を盲検化して，視覚的に評価された．視覚的評価により，画像は正常（アミロイドβ陰性）又は異常（アミロイドβ陽性）に分類された．解剖学的画像を含まない PET 画像の視覚的評価について，次の画像セットの評価を開始する前に，前の画像セットの評価を完了し，結果を記録しなければいけないこととした．PET 画像のみでの視覚的評価が全て終了した後，画像の順番を再び無作為化し，対応する解剖学的画像と共に読影医に提示した．なお，画像提示及び読影進行の担当者に対して，被験者の剖検結果及び臨床情報は全て非開示とした．

安全性の評価項目は，有害事象並びに身体検査，神経学的検査，心電図，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固系検査）及びバイタルサイン（血圧，心拍数，体温及び呼吸数）の変化とした．撮像中を含む処置期間中の調査，及び 24 時間後の電話でのフォローアップによりモニタリングした．

アミロイドの組織学的評価を行う担当者に対して，被験者の PET 画像及び臨床に関する全ての情報を非開示とした．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

(1) 治験責任医師により，余命が短い（約 1 年以内）と推定された者．
(2) 年齢が 55 歳以上で，末期の疾患であると診断された者．
(3) 被験者又は合法的な代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること．
(4) 治験責任医師が必要と判断した場合に，信頼でき，被験者のプロトコル遵守を保証できる介護者がいる者．
(5) 全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格である者．
(6) 女性に関して，外科的に不妊（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 2 年を超えている）場合は，スクリーニング時の妊娠検査を実施することなく試験に組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，血清妊娠検査及びヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）．
(7) 診断に使用可能な質の解剖学的画像収集（通常，CT）に耐えられる者．

**除外基準：**

(1) 梗塞又は腫瘍など，PET 画像の読影に干渉する恐れのある，脳の構造異常が認められる，又は疑われる者．
(2) PET が禁忌の者．
(3) 妊婦及び授乳婦．
(4) 被験薬又はその成分に対して，過敏症／アレルギーが認められる，又は疑われる者．
(5) 試験手技に耐えられない，又は協力できない者．
(6) 同意書への署名前 30 日以内に，治験薬を用いたほかの臨床試験に参加していた者．

**被験者数（計画時及び解析時）：**

最大 200 例の登録を計画し，203 例が登録された．203 例中 23 例が被験薬投与前に試験を中止し，180 例が被験薬の投与を受けた．

| | |
|---|---|
| 安全性評価対象症例 | : 180 例 |
| 有効性評価対象症例 | : 176 例（盲検下での読影が行われた症例） |
| 脳の剖検が行われた症例 | : 69 例 |
| 剖検結果を用いる評価が可能であった症例 | : 68 例 |
| 未完了 | : 4 例 |

**処置方法：**

- **被験薬：**全ての被験者に被験薬を非盲検で，単回静脈内投与（約 40 秒以内）した．投与放射能量は 185～370MBq であった．PET 装置の寝台で，姿勢を 30 分間維持できない被験者については，投与放射能量を多くして，撮像時間を短縮することを可能とした（最大 370MBq）．
- **撮像：**被験者の脳の解剖学的画像（通常，CT（多くの場合は，PET/CT 装置の CT 機能を使用した））を撮った後，被験薬を投与し，被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った．
- **補助薬：**激越の治療が必要な場合，被験者に対して，実施施設の日常診療に倣って，PET 実施時に鎮静剤投与を行うこと（例えば，ロラゼパムを最大 2.5mg 投与するなど）を可能とした．
- **処置期間：**被験薬は単回投与であったことから，被験者の安全性に関するフォローアップ期間を，被験薬の消失半減期の約 5.3 倍に相当する 24 時間とした．

**評価項目：**

**有効性：**

**主要評価項目：**

- 被験薬投与による脳 PET 画像を，解剖学的画像を参照せずに，正常又は異常に分類する盲検下での視覚的評価

**副次評価項目：**

- 被験薬投与による脳 PET 画像を，解剖学的画像を参照して，正常又は異常に分類する盲検下での視覚的評価
- アミロイドβ沈着が少ない，又はないことが知られている領域（小脳及び脳橋）を参照領域とした，大脳皮質全体及び局所での SUVR の推定値

**SOT：**

- 試験中に死亡し，脳の剖検が行われた被験者について SOT を得た．事前に規定した，ビルショウスキー染色切片でのアミロイド斑密度スコアの閾値（1.5）に基づき，各被験者の脳におけるアミロイド斑密度を正常又は異常に分類した結果を，画像読影の正否を判定するための SOT とした．

  左大脳半球の大脳皮質 8 箇所（楔前部，中前頭部，上側頭部，中側頭部，下頭頂葉，前帯状皮質，後帯状皮質及び一次視覚野）から，検体を採取した．各領域の前部及び後部について各 1 個の組織片を採取し，各組織片につき 3 枚のスライドを作成した（被験者当たり 48 枚）．各スライドの灰白質を 100 倍で最低 5 視野観察し，Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease の神経病理学的診断基準（以下，CERAD 診断基準）（改変）を用いて，視野ごとに 0～3 のアミロイド斑密度スコアを付ける．アミロイド斑密度は，0＝0 個／視野，1＝1～5 個／視野，2＝6～19 個／視野，及び 3＝20 個以上／視野である．5 視野のスコアを平均してスライドスコアを求め，1 領域につき 6 枚（前部 3 枚及び後部 3 枚）のスライドス

コアを平均して領域スコアとした．領域スコアが 1.5 以下の場合は正常とし，1.5 を超える場合は異常とした．1 領域でも異常に分類された場合には，当該被験者の脳におけるアミロイド斑密度を異常と分類した．

**その他の参照基準：**

・ 抗アミロイドβモノクローナル抗体（clone 4G8）を用いた免疫組織化学により，大脳皮質における染色部位の割合（%）を求め，大脳皮質のアミロイドβレベルを定量的に測定した．

**その他の評価項目：**

・ アミロイド斑の数（1mm$^2$ 当たりの 4G8 陽性プラーク数）を測定した．アミロイドβの評価に用いた 8 箇所の新皮質領域に加えて，11 箇所の皮質下領域を採取し，各種認知症の有無を評価した．なお，本評価項目については，解析を行わなかった．

**安全性：**

・ 有害事象の評価を行った．有害事象は，身体検査，神経学的検査，心電図，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査）及びバイタルサイン（血圧，心拍数，体温，呼吸数）のベースラインからの変化とした．

**解析方法：**

最大解析対象集団は，被験薬投与及び PET を受けた被験者のうち，得られたデータが PET 画像の視覚的評価又は SUVR 評価のいずれかに利用可能であった全ての被験者とした．死後解析対象集団は，最大解析対象集団のうち，死後に脳のアミロイド評価を受けた被験者とした．安全性解析対象集団は，被験薬投与を受けた全ての被験者とした．

被験者集団の各種情報を要約すると共に，盲検下での視覚的評価の結果を SOT と比較し，真陽性，真陰性，偽陽性及び偽陰性に分類した．

**主要解析：**

・ 独立した 5 名の読影医について，解剖学的画像の開示なしに，PET 画像を盲検下で視覚的に評価した際の感度を，点推定値，及び二項分布による正確な 95%信頼区間により評価した．感度の正確な 95%信頼区間の下限が，読影医 5 名中 3 名以上で 70%を上回ることを本試験の目的達成基準とした．当該達成基準は海外第 II 相試験及び生検試料を得た試験の結果に基づき，感度の真値が 92%であるという仮定に基づくものであり，アミロイドβの異常沈着がある場合に 92%の確率で適切に指摘できることは，臨床的に十分な意義があると判断した．また, 病理組織学的評価の結果を SOT としたときの点推定値の 95%信頼区間の下限値は 70%が許容限界であると考えた. なお, 当該事象を検出力約 0.90 以上で検証しようとすると, SOT で異常と診断される被験者が 31 例以上必要となる．

**副次解析：**

・ 独立した 5 名の読影医について，解剖学的画像の開示なしに，PET 画像を盲検下で視覚的に評価した際の特異度を, 点推定値, 及び二項分布による正確な 95%信頼区間により評価した．
・ 独立した 5 名の読影医について，解剖学的画像の開示を受けて，PET 画像を盲検下で視覚的に評価した際の感度及び特異度を，点推定値，及び二項分布による正確な 95%信頼区間により評価した．
・ 脳の剖検を実施する最初の 30 検体について，フルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みの定量推定値（SUVR）と剖検によるアミロイド推定値の相関を，散布図で示し，脳全体及び局所で

評価した．SUVR の参照領域は小脳皮質及び脳橋とした．免疫組織化学（抗アミロイド β）及び特殊染色（ビルショウスキー染色）標本を用いて，脳のアミロイドを測定した．統計解析モデルでは，SUVR を独立変数とし，アミロイド測定値を従属変数とした．パラメーターの推定値，標準誤差，95%信頼区間，及び対応する *p* 値を求めた．さらに，回帰分析により，全モデルの F 統計量，*p* 値及び決定係数を求めた．

### 2.7.6.5.2　試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.5-1 に示す．

表 2.7.6.5-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | 死後（脳剖検） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦35 日（スクリーニング） | ベースライン | | 90 分 | 撮像終了 4 時間以内 | 24 時間 [a] | |
| | | PET 実施日 | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | ● | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | | |
| 前治療／併用薬調査 | ● | ● | ● | ● | ● | | |
| MMSE | ● | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | | ● | | | ● | | |
| 心電図（12 誘導） | | ● | | | ● | | |
| バイタルサイン [b] | ● | ● | | | ● | | |
| 妊娠検査 [c]（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | | |
| 臨床検査 [d] | | ● | | | ● | | |
| Apo E4 ゲノタイピング（同意が得られた場合のみ） | | ● | | | | | |
| CT 又は MRI [e] | ● | | | | | | |
| 有害事象 [f] | | | ● | ● | ● | ● | |
| 被験薬投与 | | | ● | | | | |
| PET [g] | | | | ● | | | |
| 減衰補正撮影 [h] | | | | ● | | | |
| 脳試料採取／神経病理学的診断 | | | | | | | ● |

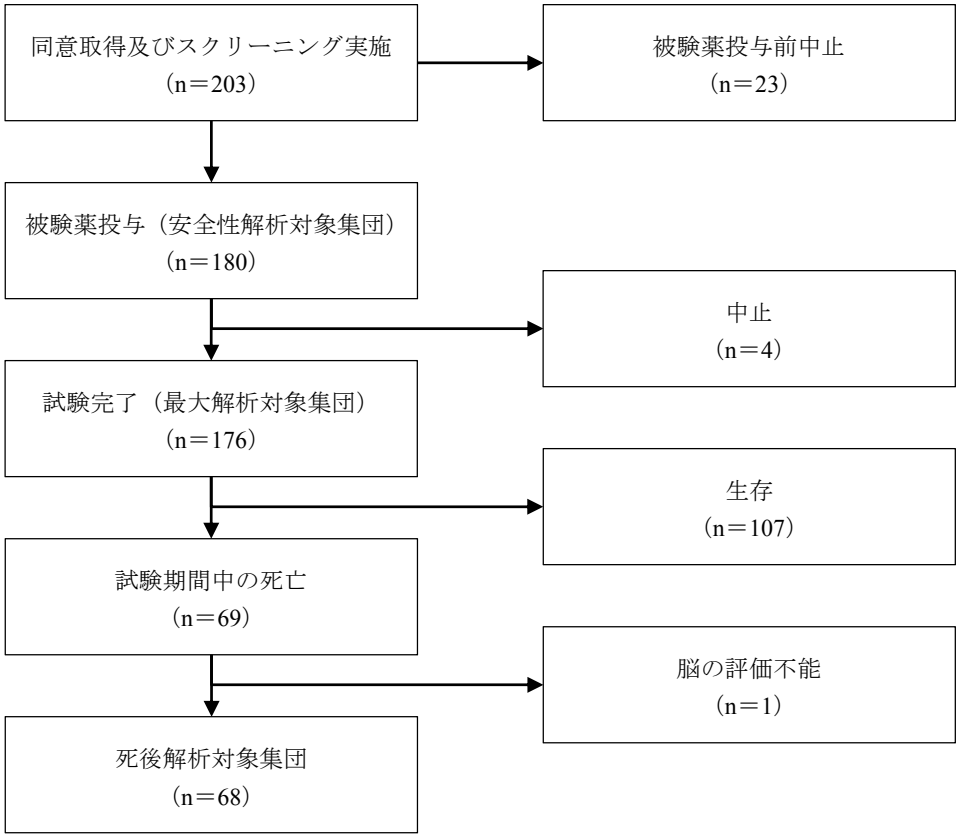
a. 全被験者について，被験者及び介護者（該当する場合）に，被験薬投与 24 時間後に電話で連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．
b. 検査前に被験者を，少なくとも 5 分間安静にさせた．
c. 該当する場合には，血清検査を実施し，ベースライン時には結果が判明していた．尿検査はベースライン時に実施した．
d. 血液検体は静脈から採取した．
e. 診断用 CT 又は MRI（忍容できる場合）は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．スクリーニング検査前 12 箇月以内に CT 又は MRI を実施していて，当該データが試験に使用できる品質で，入手可能なものである場合には，再度実施しなくても良いこととした．
f. 被験薬投与から投与約 24 時間後までの有害事象を収集した．
g. 被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した．
h. 被験者ごとに減衰補正撮影（CT 又はトランスミッションスキャン）を実施した．PET/CT 装置の場合は CT を行い，PET 単独装置の場合は，トランスミッションスキャンを実施した．

GE067-007 試験報告書　表 1

#### 2.7.6.5.3　症例構成

本試験では，203 例の被験者を登録した．203 例中 180 例が被験薬の投与を受け，安全性解析対象集団に含まれた．被験薬の投与を受けた 180 例のうち，4 例は試験を完了しなかったため，盲検下視覚的評価から除外された．被験薬の投与を受けた 180 例のうち，69 例（38%）が試験期間中に死亡し，脳の剖検を受けた．そのうち，1 例は剖検の方法が本試験の目的に合致しないことから，評価不能と判断された．

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 及び表 2.7.6.5-2 に示す．




n＝該当被験者数
GE067-007 試験報告書　図 1

図 2.7.6.5-1　被験者の内訳

表 2.7.6.5-2　被験者内訳の要約

| | | n（%） |
|---|---|---|
| 登録被験者（同意取得被験者） | | 203（100） |
| 被験薬投与前中止 | | 23（11） |
| 中止理由 | 有害事象 | 0（0） |
| | 家族又は代理人による中止 | 1（＜0.5） |
| | 被験者自身による中止 | 0（0） |
| | 追跡不能 | 0（0） |
| | 技術的問題 | 0（0） |
| | 医師判断 | 0（0） |
| | 死亡 | 0（0） |
| | スクリーニング不適格 | 21（10） |
| | プロトコル違反 | 0（0） |
| | 治験依頼者による中止 | 0（0） |
| | その他 | 1（＜0.5） |
| 安全性解析対象集団 [a] | | 180（89） |
| 最大解析対象集団 [b] | | 176（87） |
| 最大解析対象集団のうち死亡した被験者 | | 69（34） |
| 最大解析対象集団のうち死後解析対象集団 [c] | | 68（33） |
| 試験を完了した被験者 | | 176（87） |
| 被験薬投与後中止 | | 4（2） |
| 中止理由 | 有害事象 | 0（0） |
| | 家族又は代理人による中止 | 0（0） |
| | 被験者自身による中止 | 0（0） |
| | 追跡不能 | 1（＜0.5） |
| | 技術的問題 | 0（0） |
| | 医師判断 | 0（0） |
| | 死亡 [d] | 1（＜0.5） |
| | スクリーニング不適格 | 0（0） |
| | プロトコル違反 | 1（＜0.5） |
| | 治験依頼者による中止 | 0（0） |
| | その他 | 1（＜0.5） |

a. 被験薬の投与を受けた全ての被験者.
b. 被験薬の投与を受け，撮像された PET 画像が視覚的評価又は SUVR 評価のいずれかに利用可能な全ての被験者.
c. 最大解析対象集団のうち，死後のアミロイドβ評価を受けた全ての被験者.
d. 当該症例（被験者番号：123-0002）は試験終了後（投与後 65 日）に死亡した．症例報告書の記載に従い，試験中止例とした.
GE067-007 試験報告書　表 10

被験者の人口統計学的特性は，いずれの解析対象集団も同様であり，ベースライン時の身体検査についても有意な差は認められなかった．なお，病歴調査の結果，安全性解析対象集団 180 例のうち 135 例（75%）で，認知症を示唆する病歴を認めた．最も報告が多かった認知症は AD で，87 例(48%)であった．また，死後解析対象集団の剖検時における既往歴では，68 例中 53 例(78%)で，臨床的認知症が報告されていた．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.5-3 に示す.

表 2.7.6.5-3　被験者背景及び身体測定結果

| | | 安全性解析対象集団（N＝180） | 最大解析対象集団（N＝176） | 死後解析対象集団（N＝68） |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 [a] 歳 | n | 180 | 176 | 68 |
| | 平均値（標準偏差） | 79.9（9.61） | 80.0（9.59） | 80.8（8.19） |
| | 範囲 | 47-98 | 47-98 | 60-95 |
| | ＜65 歳，n（%） | 15（8） | 15（9） | 3（4） |
| | ≧65 歳，n（%） | 165（92） | 161（91） | 65（96） |
| 性別 n（%） | 男性 | 77（43） | 75（43） | 33（49） |
| | 女性 | 103（57） | 101（57） | 35（51） |
| 人種 n（%） | アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | アジア人 | 1（1） | 1（1） | 0（0） |
| | 黒人 | 7（4） | 6（3） | 2（3） |
| | ハワイ原住民／その他太平洋諸島原住民 | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | 白人 | 168（93） | 165（94） | 64（94） |
| | その他 | 4（2） | 4（2） | 2（3） |
| 民族 n（%） | 非ヒスパニック／非中南米 | 139（77） | 135（77） | 46（68） |
| | ヒスパニック／中南米 | 41（23） | 41（23） | 22（32） |
| 認知症に関連する病歴 [b] n（%） | AD | 87（48） | 84（48） | 30（44） |
| | ほかの認知症疾患 [c] | 48（27） | 47（27） | 17（25） |
| | MCI | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| | 認知障害の既往歴なし | 44（24） | 44（25） | 21（31） |
| | 原因不明の記憶喪失 | 1（1） | 1（1） | 0（0） |
| 身長 cm | n | 158 | 154 | 63 |
| | 平均値（標準偏差） | 163.9（11.0） | 163.7（10.9） | 163.9（11.9） |
| | 範囲 | 137.2-190.5 | 137.2-190.5 | 137.2-188.0 |
| 体重 kg | n | 164 | 161 | 64 |
| | 平均値（標準偏差） | 62.8（15.9） | 62.7（15.9） | 62.5（20.1） |
| | 範囲 | 26.8-156.0 | 26.8-156.0 | 26.8-156.0 |
| BMI $kg/m^2$ | n | 157 | 154 | 63 |
| | 平均値（標準偏差） | 23.4（5.1） | 23.4（5.1） | 23.1（5.8） |
| | 範囲 | 11.9-46.6 | 11.9-46.6 | 11.9-46.6 |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当被験者数又は当該項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数

a. 生年月日及び組入れ日（同意取得日）から算出した．

b. 報告されている既往歴に基づき，臨床診断名を決定した．

c. 病型の詳細が不明な認知症を含む．

GE067-007 試験報告書　表 12，13 及び 15

### 2.7.6.5.4　投与放射能

各群の投与放射能量の平均値は，348.2～349.3MBq であった．5 例（3%）に 185MBq±10%，154 例（86%）に 370MBq±10%，21 例（12%）にその 2 用量の間の量を，それぞれ投与した．各群の間で，投与放射能量，投与量及び生理食塩液量に有意な差はなかった．

投与放射能を表 2.7.6.5-4 に示す．

表 2.7.6.5-4　投与放射能

| | | 安全性解析対象集団（N＝180） | 最大解析対象集団（N＝176） | 死後解析対象集団（N＝68） |
|---|---|---|---|---|
| 投与放射能量 MBq | 平均値（標準偏差） | 349.2（38.358） | 349.3（38.713） | 348.2（44.496） |
| | 中央値 | 358.9 | 358.9 | 358.9 |
| | 範囲 | 181.9-403.3 | 181.9-403.3 | 185.0-388.5 |
| 投与量 mL | 平均値（標準偏差） | 6.8（2.244） | 6.9（2.228） | 7.0（2.208） |
| | 中央値 | 6.8 | 6.9 | 7.0 |
| | 範囲 | 0.5-15.0 | 0.5-15.0 | 0.5-11.4 |
| 生理食塩液量 mL | 平均値（標準偏差） | 10（2.75） | 10（2.76） | 10（2.38） |
| | 中央値 | 10 | 10 | 10 |
| | 範囲 | 0-20 | 0-20 | 5-20 |

N＝各群の合計被験者数
GE067-007 試験報告書　表 16

### 2.7.6.5.5　試験成績

#### 2.7.6.5.5.1　有効性

被験薬の投与を受けた 180 例のうち，69 例が試験期間中に死亡し，脳の剖検を受けた．69 例中 68 例の脳が本試験で評価可能であり，SOT を得ることができた．

ビルショウスキー染色による領域スコアの閾値(1.5)に基づく判定の結果, 68 例中 43 例(63%)でアミロイドの異常沈着を認めた. 死後解析対象集団 68 例における領域スコアの平均値は, 1.355（95%信頼区間：1.134～1.576）であった.

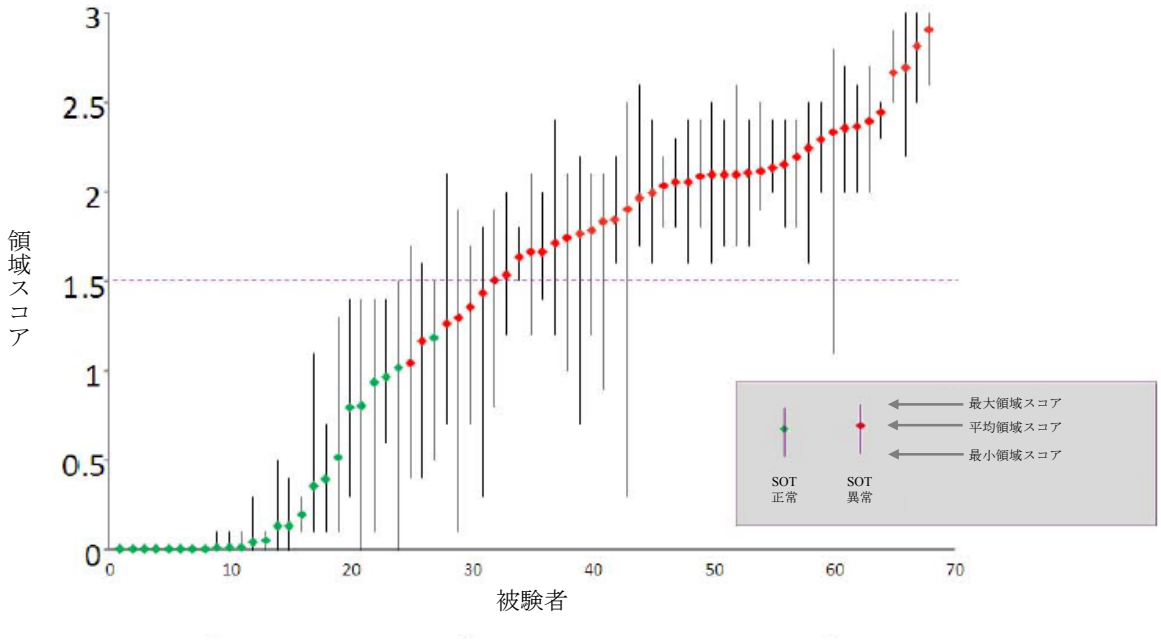
なお，死後解析対象集団の最初の 30 例を対象に実施した，抗アミロイドβ抗体を用いる免疫組織化学の結果，アミロイドβ陽性面積率の平均値は，6.6809%（95%信頼区間：4.921～8.440）であった.

病理学的評価結果の要約を表 2.7.6.5-5 に示す．また，症例ごとの SOT 結果及び領域スコア，並びに領域スコアの閾値を図 2.7.6.5-2 に示す.

表 2.7.6.5-5　病理学的評価の要約（死後解析対象集団）

| 病理学的評価 [a] | 項目 | 統計量 |
|---|---|---|
| 領域スコア [b]（ビルショウスキー染色） | n | 68 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.355（0.9123） |
| | 中央値 | 1.645 |
| | 範囲 | 0.00-2.90 |
| | 95%信頼区間 | 1.134-1.576 |
| アミロイドβ陽性面積率，%（抗アミロイドβ免疫組織化学） | n | 30 |
| | 平均値（標準偏差） | 6.6809（4.7121） |
| | 中央値 | 7.6755 |
| | 範囲 | 0.017-17.625 |
| | 95%信頼区間 | 4.921-8.440 |

n＝該当被験者数
a.　平均値は全領域を平均した.
b.　スコアは次のとおり．0＝ない，1＝わずか，2＝中等度，3＝多い
GE067-007 試験報告書　表 18




GE067-007 試験報告書　図 2

図 2.7.6.5-2　症例ごとの SOT 結果及び領域スコア，並びに領域スコアの閾値

#### 2.7.6.6.5.1.1　主目的

解剖学的画像の開示を受けずに，独立した 5 名の読影医が PET 画像を盲検下で視覚的に評価した結果，感度は 81～93%であった．95%信頼区間の下限は，読影医 5 名中 4 名で 70%を超えており，本試験の主要評価項目を達成した．

解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価による感度を表 2.7.6.5-6 に示す．

表 2.7.6.5-6　解剖学的画像なしでの盲検下視覚的評価の感度（死後解析対象集団）

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT：異常<br>(N=43) | 合計 | 感度<br>% | 95%信頼区間 [a]<br>% |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 正常，n（%） | 8（19） | 30 | 81 | 67-92 |
| | 異常，n（%） | 35（81） | 38 | | |
| | 合計 | 43 | 68 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 5（12） | 28 | 88 | 74-96* |
| | 異常，n（%） | 37（88） | 39 | | |
| | 合計 | 42 | 67 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 3（7） | 14 | 93 | 81-99* |
| | 異常，n（%） | 40（93） | 54 | | |
| | 合計 | 43 | 68 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 3（7） | 23 | 93 | 81-99* |
| | 異常，n（%） | 39（93） | 44 | | |
| | 合計 | 42 | 67 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 5（12） | 28 | 88 | 75-96* |
| | 異常，n（%） | 38（88） | 40 | | |
| | 合計 | 43 | 68 | | |

n＝該当被験者数，＊＝下限値が 70%を超える

a.　二項分布に基づく正確な信頼区間

GE067-007 試験報告書　表 22

#### 2.7.6.5.5.1.2　副次目的

（1）解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の特異度

解剖学的画像の開示を受けずに，独立した 5 名の読影医が PET 画像を盲検下で視覚的に評価した結果，特異度は 44～92%であった．読影医 5 名中 4 名で，80%以上の特異度を認めた．

解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価による特異度を表 2.7.6.5-7 に示す．

表 2.7.6.5-7　解剖学的画像なしでの盲検下視覚的評価の特異度（死後解析対象集団）

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT：正常<br>（N＝25） | 合計 | 特異度<br>% | 95%信頼区間 [a]<br>% |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 正常，n（%） | 22（88） | 30 | 88 | 69-98 |
| | 異常，n（%） | 3（12） | 38 | | |
| | 合計 | 25 | 68 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 23（92） | 28 | 92 | 74-99 |
| | 異常，n（%） | 2（8） | 39 | | |
| | 合計 | 25 | 67 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 11（44） | 14 | 44 | 24-65 |
| | 異常，n（%） | 14（56） | 54 | | |
| | 合計 | 25 | 68 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 20（80） | 23 | 80 | 59-93 |
| | 異常，n（%） | 5（20） | 44 | | |
| | 合計 | 25 | 67 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 23（92） | 28 | 92 | 74-99 |
| | 異常，n（%） | 2（8） | 40 | | |
| | 合計 | 25 | 68 | | |

n＝該当被験者数

a.　二項分布に基づく正確な信頼区間

GE067-007 試験報告書　表 23

読影医 3 における特異度は 44%であり，ほかの 4 名の読影医に比べて明らかに低かった．当該読影医における解剖学的画像の開示ありでの特異度が 56%（表 2.7.6.5-8）に向上していることを踏まえると，大脳皮質の高度の萎縮を認める症例において解剖学的画像の開示なしの状態で白質と灰白質の区別が十分にできなかったことによって，偽陽性の診断（灰白質への集積があると診断）をした可能性が考えられた．また，原因調査の結果，読影医 3 の読影時間はほかの読影医の半分以下であったことが判明しており，読影時間の短さも特異度に影響していた可能性が考えられた．

（2）解剖学的画像の開示ありでの盲検下視覚的評価の感度及び特異度

解剖学的画像の開示を受けて，独立した 5 名の読影医が PET 画像を盲検下で視覚的に評価した結果，感度及び特異度は 91～98%及び 56～92%であった．なお，特異度は読影医 5 名中 4 名で 88%以上であった．

感度及び特異度について，いずれの読影医においても，解剖学的画像の開示がある場合とない場合とで，95%信頼区間に重複区間があることから，統計学的解析を実施していないものの，解剖学的画像の有無による有意な差はないと考えられた．

解剖学的画像ありでの盲検下視覚的評価結果を表 2.7.6.5-8 に示す.

表 2.7.6.5-8　解剖学的画像ありでの盲検下視覚的評価結果（死後解析対象集団）

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT | | 合計 | 感度，%（95%信頼区間 a) | 特異度，%（95%信頼区間 a) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 23（92） | 4（9） | 27 | 91（78-97） | 92（74-99） |
| | 異常，n（%） | 2（8） | 39（91） | 41 | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 22（88） | 2（5） | 24 | 95（84-99） | 88（69-98） |
| | 異常，n（%） | 3（12） | 40（95） | 43 | | |
| | 合計 | 25 | 42 | 67 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 14（56） | 1（2） | 15 | 98（88-100） | 56（35-76） |
| | 異常，n（%） | 11（44） | 42（98） | 53 | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 22（88） | 4（9） | 26 | 91（78-97） | 88（69-98） |
| | 異常，n（%） | 3（12） | 39（91） | 42 | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 23（92） | 4（10） | 27 | 91（77-97） | 92（74-99） |
| | 異常，n（%） | 2（8） | 38（90） | 40 | | |
| | 合計 | 25 | 42 | 67 | | |

n＝該当被験者数

a.　二項分布に基づく正確な信頼区間

GE067-007 試験報告書　表 24

（3）SUVR の相関性評価

死後解析対象集団のうち最初の 30 例を対象に，剖検によるアミロイドβ沈着レベル（抗アミロイドβ抗体を用いた免疫組織化学に基づく）と SUVR の相関性を評価した．脳全体及び局所の SUVR がアミロイドβ沈着レベルと直接的に関連することが明らかとなった．混合効果モデルによる分析の結果，局所のアミロイドβ沈着レベルにとって，脳の領域が重要な因子であった．PET 実施から死亡に至るまでの時間は，ほとんどのモデルにおいて重要な因子ではなかった．

局所の SUVR 及びアミロイドβ沈着レベルを評価した混合効果モデルの固定効果を表 2.7.6.5-9 に示す.

表 2.7.6.5-9　局所 SUVR 及びアミロイドβ沈着レベルの比較に用いた混合効果モデルの固定効果

| 固定効果 | SUVR-CER | | SUVR-PONS | |
|---|---|---|---|---|
| | 推定値（95%CI） | *p* 値 | 推定値（95%CI） | *p* 値 |
| SUVR 測定値 | 0.8482（−0.295-1.992） | 0.1452 | 3.3985（−0.117-6.914） | 0.0580 |
| 脳の領域 | | ＜0.0001 | | ＜0.0001 |
| PET 実施から死亡までの時間 | 0.0447（−1.013-1.102） | 0.9318 | 0.0861（−0.938-1.110） | 0.8646 |

95%CI＝95%信頼区間

アミロイドβ沈着レベルの混合効果モデルの固定効果（組織標本中のアミロイド含有率）＝PET による SUVR の測定値＋脳領域＋PET 実施から死亡までの経過月数［（死亡日－PET スキャン日）／30］，モデルにおける被験者数＝30 例，被験者ごとの観察の最大回数＝8 回

GE067-007 試験報告書　表 29

#### 2.7.6.5.5.1.3 その他の検討

（1）Inter-RA

読影医 5 名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読影医 2 名間の一致率(κ係数）は，0.44～0.91 であった．5 名全体での κ 係数は 0.72 であった．解剖学的画像の開示ありでは，2 名間の κ 係数は 0.56～0.97，5 名全体での κ 係数は 0.79 であった．解剖学的画像の開示の有無によって，読影一致率の有意な差は認められなかった．

盲検下視覚的評価の Inter-RA を表 2.7.6.5-10 に示す．

表 2.7.6.5-10 盲検下視覚的評価の Inter-RA（最大解析対象集団）

| 組合せ | N | n（%） | κ 係数 | 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 解剖学的画像の開示なし | | | | |
| 読影医 1 - 読影医 2 | 175 | 159（91） | 0.79 | 0.69-0.89 |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 176 | 140（80） | 0.47 | 0.34-0.61 |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 175 | 164（94） | 0.85 | 0.77-0.94 |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 176 | 169（96） | 0.91 | 0.84-0.98 |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 175 | 148（85） | 0.55 | 0.41-0.69 |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 175 | 158（90） | 0.76 | 0.65-0.87 |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 175 | 163（93） | 0.84 | 0.75-0.93 |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 175 | 141（81） | 0.44 | 0.29-0.59 |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 176 | 145（82） | 0.52 | 0.39-0.66 |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 175 | 168（96） | 0.90 | 0.84-0.97 |
| 5 名全体 [a] | 175 | 131（75） | 0.72 | 0.67-0.76 |
| 解剖学的画像の開示あり | | | | |
| 読影医 1 - 読影医 2 | 175 | 166（95） | 0.87 | 0.79-0.95 |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 176 | 148（84） | 0.56 | 0.43-0.70 |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 176 | 171（97） | 0.93 | 0.87-0.99 |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 175 | 173（99） | 0.97 | 0.94-1.00 |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 175 | 154（88） | 0.64 | 0.50-0.77 |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 175 | 165（94） | 0.86 | 0.77-0.94 |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 174 | 167（96） | 0.90 | 0.83-0.97 |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 176 | 149（85） | 0.56 | 0.43-0.70 |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 175 | 149（85） | 0.58 | 0.45-0.72 |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 175 | 172（98） | 0.96 | 0.91-1.00 |
| 5 名全体 [a] | 174 | 143（82） | 0.79 | 0.75-0.84 |

N＝各組合せで欠測値のない被験者数，n＝各組合せで評価結果が一致した被験者数

a. 全読影医に対する多重係数.

GE067-007 表 25 及び表 26

（2）Intra-RA

読影医 5 名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読影医内の一致率は，88～100%（κ 係数＝0.60～1.00）であった．一方，解剖学的画像の開示ありでの一致率は，82～100%（κ 係数＝0.30～1.00）であった．解剖学的画像の開示の有無によって，読影一致率の有意な差は認められなかった．

盲検下視覚的評価の Intra-RA を表 2.7.6.5-11 に示す．

表 2.7.6.5-11　盲検下視覚的評価の Intra-RA（最大解析対象集団）

| 読影医 | N | n（%） | κ 係数 | 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 解剖学的画像の開示なし | | | | |
| 読影医 1 | 17 | 16（94） | 0.85 | 0.57-1.00 |
| 読影医 2 | 17 | 17（100） | 1.00 | NE |
| 読影医 3 | 17 | 15（88） | 0.60 | 0.09-1.00 |
| 読影医 4 | 17 | 17（100） | 1.00 | NE |
| 読影医 5 | 17 | 17（100） | 1.00 | NE |
| 解剖学的画像の開示あり | | | | |
| 読影医 1 | 17 | 16（94） | 0.85 | 0.57-1.00 |
| 読影医 2 | 17 | 17（100） | 1.00 | NE |
| 読影医 3 | 17 | 14（82） | 0.30 | −0.29-0.90 |
| 読影医 4 | 17 | 16（94） | 0.85 | 0.57-1.00 |
| 読影医 5 | 17 | 17（100） | 1.00 | NE |

N＝各読影医で再読影に選択した被験者数，n＝再読影結果が一致した被験者数，NE＝推定不能

GE067-007 試験報告書　表 27 及び表 28

（3）診断能評価

臨床診断及び解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の診断能に関するパラメーターを算出した．その結果，AD に関する臨床診断の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率は，それぞれ 51%，68%，73%及び 45%であり，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価（過半数評価）では，それぞれ 86%，92%，95%及び 79%であった．AD でない患者を除外するのに最も重要な基準となる陰性的中率については，被験薬による PET 画像で得られた値（79%）が，臨床診断により得られた値（45%）を上回っていた．

臨床診断, 及び解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の診断能を表 2.7.6.5-12 に示す．

表 2.7.6.5-12　臨床診断及び解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の診断能（死後解析対象集団）

| 診断結果 [a] | SOT [b] | | | 診断能，% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | 陽性的中率（95%CI） | 陰性的中率（95%CI） |
| 臨床診断 | | | | | | | |
| 正常，n | 17 | 21 | 38 | 51（36-67） | 68（47-85） | 73（54-88） | 45（29-62） |
| 異常，n | 8 | 22 | 30 | | | | |
| 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価（過半数評価 [c]） | | | | | | | |
| 正常，n | 23 | 6 | 29 | 86（72-95） | 92（74-99） | 95（83-99） | 79（60-92） |
| 異常，n | 2 | 37 | 39 | | | | |
| 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |

n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 臨床診断では，正常＝非 AD，異常＝AD．被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価では，正常＝アミロイドなし，異常＝アミロイドあり．

b. ビルショウスキー染色による領域スコアが閾値（1.5）以下の場合は正常，閾値を超えている場合は異常．

c. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-007 試験報告書　表 35 及び表 36

また，National institute on aging-Reagan institute ctiteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease の神経病理評価基準（以下，NIA-Reagan 基準）による判定結果を SOT とした場合の臨床診断，及び解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の診断能について追加解析を行った．結果を表 2.7.6.5-13 に示す．

表 2.7.6.5-13　NIA-Reagan 基準に基づく判定結果を SOT としたときの臨床診断及び解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の診断能（死後解析対象集団）

| 診断結果 [a] | SOT [b] | | | 診断能，% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 正常 | 異常 | 合計 [c] | 感度 (95%CI) | 特異度 (95%CI) | 陽性的中率 (95%CI) | 陰性的中率 (95%CI) |
| 臨床診断 | | | | | | | |
| 正常，n | 17 | 21 | 38 | 45 (29-62) | 61 (41-79) | 61 (41-79) | 45 (29-62) |
| 異常，n | 11 | 17 | 28 | | | | |
| 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |
| 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価（過半数評価 [d]） | | | | | | | |
| 正常，n | 22 | 6 | 28 | 84 (69-94) | 79 (59-92) | 84 (69-94) | 79 (59-92) |
| 異常，n | 6 | 32 | 38 | | | | |
| 合計 | 28 | 38 | 66 | | | | |

n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 臨床診断では，正常＝非 AD，異常＝AD．被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価では，正常＝アミロイドなし，異常＝アミロイドあり．

b. NIA-Reagan 基準に基づく判定．

c. 1 例（被験者番号：117-0001）では，NIA-Reagan 基準に基づく神経病理組織学的データがデータベースにされなかった．また，別の 1 例（被験者番号：124-0002）では，評価不能であった．以上のことから，評価対象は 66 例となった．

d. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-007 試験報告書　表 37 及び表 38

### 2.7.6.5.5.2　安全性

#### 2.7.6.5.5.2.1　有害事象

本試験では，180 例の被験者が被験薬の投与を受けた．69 例（38%）が試験期間中に死亡した．69 例中 67 例の死亡は，余命 1 年以下という選択基準から想定されるものであり，重篤な有害事象とは判定されなかった．2 例については，被験薬投与後 24 時間以内に発生しており，重篤な有害事象（前立腺癌 1 例，老年認知症 1 例）の転帰と報告されたが，被験薬との関連はないと判定された．試験中止に至った有害事象はなかった．9 例（5%）の被験者で 1 件以上の有害事象を認めた．

最も多く認められた有害事象は，2 例に認められた軽度の潮紅（1%）で，いずれも被験薬との関連が否定できないと判定された．高度の有害事象は 3 例で認められ，前立腺癌，老年認知症及び貧血が各 1 例であった．残る 6 例の有害事象は軽度又は中等度であった．

上記の死亡に至った 2 例を含め，重篤な有害事象は 4 例で認められた．上記の 2 例以外の 2 例で認められた重篤な有害事象は，貧血及び精神状態変化（各 1 例）であり，いずれも被験薬との関連はないと判定され，試験を継続した．

有害事象の要約を表 2.7.6.5-14 に示す．また，有害事象を器官別大分類別に，表 2.7.6.5-15 に示す．

表 2.7.6.5-14　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝180）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象** | 9（5） |
| **因果関係** | |
| 関連があるかもしれない | 2（1） |
| **重症度** [a] | |
| 軽度 | 5（3） |
| 中等度 | 1（1） |
| 高度 | 3（2） |
| **重篤な有害事象** | 4（2） |
| 因果関係：関連があるかもしれない | 0（0） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 2（1） |
| 因果関係：関連があるかもしれない | 0（0） |

注：同一被験者で，同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上発現した場合は，1 件として集計した．被験薬投与開始から投与後 24 時間までに発現又は悪化した事象を投与期間有害事象とした．また，被験薬投与開始から投与後 30 日までに発現又は悪化した重篤な有害事象を，試験処置下での重篤な有害事象とした．なお，重症度の記録がない有害事象は，最悪の場合を想定して高度に分類した．

a. 2 件以上の有害事象を発現した被験者では，最も重症度の高い有害事象に基づいて分類した．

GE067-007 試験報告書　表 41

表 2.7.6.5-15　器官別大分類別の投与期間有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝180）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象を認めた被験者** | 9（5） |
| **95%信頼区間（正確な二項分布）** | 2-9% |
| **血液およびリンパ系障害** | 1（1） |
| 貧血 | 1（1） |
| **心臓障害** | 1（1） |
| 心房細動 | 1（1） |
| **胃腸障害** | 1（1） |
| 嘔吐 | 1（1） |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 1（1） |
| 発熱 | 1（1） |
| **感染症および寄生虫症** | 1（1） |
| クロストリジウム感染 | 1（1） |
| **神経系障害** | 1（1） |
| 老年認知症 | 1（1） |
| **精神障害** | 1（1） |
| 精神状態変化 | 1（1） |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 1（1） |
| 低音性連続性ラ音 | 1（1） |
| **血管障害** | 2（1） |
| 潮紅 | 2（1） |

注：同一被験者で，同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は，1 件として集計した．被験薬投与開始から投与後 24 時間までに発現又は悪化した事象を投与期間有害事象とした．MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．

GE067-007 試験報告書　表 42

#### 2.7.6.5.5.2.2 被験薬との関連が否定できない有害事象

180 例中 2 例で，被験薬との関連が否定できない有害事象を認めた．いずれも血管障害で，非重篤で，軽度の潮紅であった．1 例では投与直後に発現し，1 分後に回復した．別の 1 例では投与後 15 分に発現し，15 分後に回復した．

#### 2.7.6.5.5.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 4 例（各 1 件）で認められ，4 例中 2 例は死亡に至った．いずれも被験薬との関連はないと判定された．

死亡に至らなかった重篤な有害事象は，貧血及び精神状態変化（各 1 例）であった．死亡に至った有害事象は，前立腺癌及び老年認知症（各 1 例）であった．

#### 2.7.6.5.5.2.4 高度の有害事象

高度の有害事象は 3 例（各 1 件）で認められた．いずれも重篤な有害事象と重複するもので，前立腺癌，老年認知症及び貧血であった．いずれも被験薬との関連はないと判定された．

#### 2.7.6.5.5.2.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.5.5.2.6 臨床検査値異常変動

血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固系の検査において，臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった．

#### 2.7.6.5.5.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった．

心電図のベースライン時から PET 終了時の変動について，7 例が異常から正常に変化し，6 例が正常から異常に変化した．認められた変動及び変動量の要約を表 2.7.6.5-16 及び表 2.7.6.5-17 に示す．

表 2.7.6.5-16　心電図パラメーターの変動の要約（安全性解析対象集団）

| パラメーター | N | ベースライン時 | n，PET 終了時 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ＜正常 | 正常 | ＞正常 | 未実施 |
| 心拍数 | 172 | ＜正常 | 22 | 9 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 5 | 118 | 8 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 2 | 8 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR 間隔 | 128 | ＜正常 | 5 | 6 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 6 | 83 | 2 | 7 |
| | | ＞正常 | 1 | 5 | 20 | 1 |
| | | 未実施 | 0 | 9 | 3 | 22 |
| QRS 間隔 | 172 | ＜正常 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 115 | 8 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 9 | 39 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QT 間隔 | 172 | ＜正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 133 | 9 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 7 | 23 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTc 間隔（Bazett 法） | 164 | ＜正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 99 | 19 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 13 | 33 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| QTc 間隔（Fridericia 法） | 164 | ＜正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 121 | 14 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 10 | 19 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| RR 間隔 | 164 | ＜正常 | 7 | 4 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 5 | 111 | 8 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 10 | 19 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 1 | 0 | 6 |

N＝ベースライン時のデータがある被験者数，n＝該当被験者数

GE067-007 試験報告書　表 53

表 2.7.6.5-17　心電図パラメーターの変動量の要約（安全性解析対象集団）

| パラメーター | N | 変動量，ms | | n（%），PET 終了時 |
|---|---|---|---|---|
| PR 間隔 | 128 | 変化なし | | 11（9） |
| | | 短縮 | ＞20 | 22（17） |
| | | | ＞10～20 | 18（14） |
| | | | ＞0～10 | 26（20） |
| | | 延長 | ＞0～10 | 29（23） |
| | | | ＞10～20 | 11（9） |
| | | | ＞20 | 11（9） |
| QRS 間隔 | 172 | 変化なし | | 24（14） |
| | | 短縮 | ＞20 | 5（3） |
| | | | ＞10～20 | 10（6） |
| | | | ＞0～10 | 60（35） |
| | | 延長 | ＞0～10 | 55（32） |
| | | | ＞10～20 | 14（8） |
| | | | ＞20 | 4（2） |
| QTc 間隔（Bazett 法） | 164 | 15ms 以下の変化 | | 110（67） |
| | | 短縮 | ＞60 | 4（2） |
| | | | ＞45～60 | 2（1） |
| | | | ＞30～45 | 5（3） |
| | | | ＞15～30 | 15（9） |
| | | 延長 | ＞15～30 | 13（8） |
| | | | ＞30～45 | 7（4） |
| | | | ＞45～60 | 5（3） |
| | | | ＞60 | 3（2） |
| QTc 間隔（Fridericia 法） | 164 | 15ms 以下の変化 | | 110（67） |
| | | 短縮 | ＞60 | 3（2） |
| | | | ＞45～60 | 4（2） |
| | | | ＞30～45 | 2（1） |
| | | | ＞15～30 | 19（12） |
| | | 延長 | ＞15～30 | 13（8） |
| | | | ＞30～45 | 7（4） |
| | | | ＞45～60 | 2（1） |
| | | | ＞60 | 4（2） |

N＝ベースライン時のデータがある被験者数，ms＝ミリ秒，　n＝該当被験者数
GE067-007 試験報告書　表 52

### 2.7.6.5.6　結論

#### 2.7.6.5.6.1　有効性

55 歳以上の終末期患者を対象に，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価を行った結果，解剖学的画像の開示なしに，臨床的に有用な感度及び特異度が得られた．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かった．

#### 2.7.6.5.6.2　安全性

55 歳以上の終末期患者を対象に，被験薬を単回投与した結果，良好な忍容性を認めた．

### 2.7.6.6　海外第 III 相試験［GE067-008 試験］：資料番号 5.3.5.2-4（評価）

#### 2.7.6.6.1　試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

過去に生検を受けた被験者を対象にフルテメタモル（$^{18}$F）注射液を用いた大脳皮質アミロイドの検出を検証する非盲検単一施設主要試験

**実施医療機関：**

米国 1 施設

| 試験期間：2009 年 12 月 21 日～2010 年 7 月 2 日 | 開発のフェーズ：第 III 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

・ 正常圧水頭症（以下，NPH）患者を対象に，大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）の取込みと，過去に前頭葉皮質から採取した生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルとの関連を評価する．

フルテメタモル（$^{18}$F）の取込み量は，生検を行った対側の大脳半球における生検部位に対応する部位の SUVR を指標とした．また，アミロイドβの沈着レベルは，抗アミロイドβモノクローナル抗体（clone NAB228）を用いた免疫組織化学によって染色された領域（アミロイドβ領域）の割合を指標とした．

**副次目的：**

・ 大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）の取込み（対側，同側及び複合領域の SUVR）と，小脳を参照領域としたときの免疫組織化学及び特殊染色に基づくアミロイドβ沈着レベルとの関連を評価する．

アミロイドβ及びアミロイド斑の量の推定について，免疫組織化学では，NAB228 及び 4G8 を用いて求めた．特殊染色ではチオフラビン S 染色を用いて求めた．複合領域の SUVR は，前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び楔前部を含む後帯状皮質の SUVR の平均値とした．複合領域の対象とした 5 つの部位は大きさが非常に異なるため，SUVR の平均値は体積補正を行わずに算出した．そのため，複合領域の SUVR は，複合領域全体が同等の重要度を有すると仮定した場合の取込み量の指標であり，複合領域全体の取込み量を反映するものではない．

・ 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価（アミロイドβ沈着の正常又は異常）と，免疫組織化学及び特殊染色に基づくアミロイドβ沈着レベル（正常又は異常）との関連を評価する．

**探索的目的：**

・ SUVR-PONS と免疫組織化学及び特殊染色に基づくアミロイドβ沈着レベルとの関連を評価する．

・ NAB228 を用いて求めたアミロイドβ沈着レベルと，4G8 を用いて求めたアミロイドβ沈着レベルの関連を評価する．アミロイド斑の量と，アミロイドβ陽性面積率を比較した．

**試験方法：**

本試験は，大脳皮質におけるアミロイドβの検出に関して，被験薬の単回投与の有効性及び安

全性を評価することを目的とした，第 III 相，単一施設，非盲検試験であった．

過去の NPH 治療でシャントを留置した際に前頭葉の生検試料が得られている患者約 60 名を対象とした．生検試料が得られている患者のうち，本試験から除外すべき既知の理由がない者に対して，電話連絡により試験参加の意思を確認した．参加意思を示した患者から同意を取得し，本試験に組み入れて，MRI（6 箇月以内に 1 回も実施されていない場合），被験薬投与及び PET を実施した．被験薬投与は無作為化せずに実施した．過去に得られた生検試料を用いて，免疫組織化学及び特殊染色により定量的にアミロイドβ沈着レベルを求めた．画像処理，PET 画像の視覚的評価，及び SUVR 算出は，免疫組織化学及び特殊染色の結果を盲検化して実施した．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

(1) 被験者又は代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること．
(2) 年齢が 50 歳以上の者．
(3) 全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格である者．
(4) アミロイドβの検出及び定量に十分な前頭葉皮質の生検生検試料が得られている者．
(5) 女性に関して，外科的に不妊（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 2 年を超えている）場合は，スクリーニング時の妊娠検査を実施することなく試験に組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，血清妊娠検査及びヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）．

**除外基準：**

(1) MRI 又は PET が禁忌の者．
(2) 妊婦及び授乳婦．
(3) 被験薬投与前 30 日以内に，治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者．
(4) フルテメタモル（$^{18}$F）又は含有するその他の成分に対して，過敏症／アレルギーが認められる，又は疑われる者．

**被験者数（計画時及び解析時）：**

[redacted] で生検を受けた NPH 患者 59 例を登録対象とした．7 例から同意を得て登録し，試験を完了した．

有効性評価対象症例　：7 例
安全性評価対象症例　：7 例
未完了　　：0 例

**処置方法：**

- **被験薬：**全ての被験者に，約 185MBq の被験薬を 40 秒以内で単回静脈内投与した．
- **撮像：**被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った．
- **処置期間：**被験者は，最大 3 回来院した．各被験者のスクリーニング来院時に同意書に署名を得た．過去 6 箇月以内に撮影した高品質の MRI 画像が得られる場合を除いて，適格性確認後に，スクリーニング来院時又は別途来院して MRI を行った．3 回目の来院時に被験薬投与及び PET を実施した．約 24 時間後に電話連絡により有害事象の情報を収集した．

**評価項目：**

**有効性：**

**主要評価項目：**

・　生検部位（過去に組織を採取した部位）に対応する対側の SUVR.
　生検部位において正確な SUVR を得ることができるかどうかが不確かであったため，生検部位に対応する対側の SUVR を主要評価項目とした．対側を評価対象とすることの妥当性について，$^{11}$C-PiB に関する文献で，大脳半球間で PET 信号強度の極めて高い相関性が報告されている [1)]．SUVR は，参照領域における非特異的な取込みによって標準化した，特異的な取込みを示す定量的指標である．SUVR は $SUV_{VOI}/SUV_{REF}$ により算出した．各 SUV は VOI（$SUV_{VOI}$）及び参照領域（$SUV_{REF}$）における一定時間の放射能の積算値とした．本試験では，アミロイドβの沈着がほとんどないことが知られている，小脳皮質を参照領域とした．

**副次評価項目：**

・　生検部位と同側の SUVR.
・　複合領域の SUVR.
・　読影トレーニングを受けた，独立した 3 名の読影医による盲検下視覚的評価結果（正常又は異常）.

**探索的評価項目：**

・　生検部位と同側及び対側の SUVR-PONS，並びに複合領域の SUVR-PONS.

**SOT：**

・　NAB228 を用いた免疫組織化学におけるアミロイドβ沈着レベルを主たる SOT とし，標本中の染色された領域の面積率で表した．また，以下の結果も SOT として用いた.
　・　4G8 を用いた免疫組織化学，及びチオフラビン S を用いた特殊染色における染色された領域の面積率.
　・　免疫組織化学（NAB228 及び 4G8）及び特殊染色（チオフラビン S 染色）で求めたアミロイド斑の量.

**安全性：**

・　有害事象，身体検査，神経学的検査，心電図，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査）及びバイタルサインをモニターして評価した.

**解析方法：**

**主要解析：**

・　生検部位の対側の SUVR と，生検試料における NAB228 を用いた免疫組織化学によるアミロイドβ沈着レベルを比較した．解析には回帰モデルを用いた．SUVR，及び生検から PET 実施までの時間を独立変数とし，生検試料のアミロイドβ沈着レベルを従属変数とした.

**副次解析：**

・　主要解析と同様の回帰モデルを用いて，各種 SUVR と SOT との関連性を評価した.
・　病理学者による生検標本のアミロイドβ沈着レベルの判定（正常又は異常）を SOT とし，盲検下視覚的評価の感度及び特異度を算出した．感度及び特異度は，読影医ごとの結果，及び過半数評価の結果（読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果）について算出した.

**探索的解析：**

・　SUVR-PONS について，主要解析と同様の回帰モデルを用いて，SOT との関連性を評価した．

### 2.7.6.6.2　試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.6-1 に示す．

表 2.7.6.6-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦35 日<br>(スクリーニング) | ベースライン | | 90 分 | 撮像終了<br>4 時間以内 | 24 時間 [a] |
| | | PET 実施日 | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | ● | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | |
| 前治療／併用薬調査 | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | | | | ● | |
| MRI [b] | ● | | | | | |
| 妊娠検査<br>（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | |
| バイタルサイン [c] | ● | ● | | | ● | |
| 心電図 | | ● | | | ● | |
| 臨床検査 | ● | | | | ● | |
| 減衰補正撮影 | | | | | ● | |
| 被験薬投与 | | | ● | | | |
| 有害事象 [d] | | | ● | ● | ● | ● |
| PET [e] | | | | ● | | |

a.　全被験者に被験薬投与 24 時間後に電話で連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．
b.　MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．スクリーニング検査前 6 箇月以内に MRI を実施していて，当該データが試験に使用できる品質で，入手可能なものである場合には，再度実施しなくても良いこととした．
c.　検査前に被験者を，少なくとも 5 分間安静にさせた．
d.　被験薬投与から約 24 時間後まで収集した．
e.　被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した．
GE067-008 試験報告書　表 1

### 2.7.6.6.3　症例構成

本試験では，7 例の被験者を登録した．7 例の全被験者が被験薬の投与を受け，安全性及び有効性の解析対象となった．

7 例の全被験者が白人であった．被験者の平均年齢は 70 歳（範囲 : 55～81 歳）であった．また，7 例中 3 例は女性であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.6-2 に示す．

表 2.7.6.6-2　被験者背景及び身体測定結果

| | | 合計（N＝7） |
|---|---|---|
| 年齢<br>歳 | n | 7 |
| | 平均値（標準偏差） | 70（8.7） |
| | 中央値 | 74 |
| | 範囲 | 55-81 |
| | ≦55 歳，n（%） | 1（14） |
| | ＞55 歳，n（%） | 6（86） |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 4（57） |
| | 女性 | 3（43） |
| 人種，n（%） | 白人 | 7（100） |
| 民族，n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 7（100） |
| 身長<br>cm | n | 7 |
| | 平均値（標準偏差） | 163（5.8） |
| | 中央値 | 163 |
| | 範囲 | 154-173 |
| 体重<br>kg | n | 7 |
| | 平均値（標準偏差） | 79（10.2） |
| | 中央値 | 80 |
| | 範囲 | 67-100 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 7 |
| | 平均値（標準偏差） | 30（3.3） |
| | 中央値 | 29 |
| | 範囲 | 27-37 |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数
GE067-008 試験報告書　表 7

#### 2.7.6.6.4　投与放射能

約 185MBq の被験薬を投与することとした．被験者 7 例中 5 例（71%）では，185MBq をやや上回り，2 例では 185MBq を下回っていた．投与放射能のばらつきは，試験結果に影響を及ぼすほどのものではないと考えられた．

投与放射能を表 2.7.6.6-3 に示す．

表 2.7.6.6-3　投与放射能

| | 被験者番号 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 201-0001 | 201-0002 | 201-0003 | 201-0004 | 201-0005 | 201-0006 | 201-0007 |
| 投与放射能量[a]，MBq | 197.0 | 122.1 | 111.0 | 196.1 | 196.1 | 196.1 | 196.1 |
| 投与量，mL | 8.9 | 9.0 | 7.4 | 5.5 | 5.0 | 3.4 | 5.0 |
| 生理食塩液量，mL | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |

a.　mCi 単位で記録されているものについては，MBq 単位に換算した（1mCi＝37MBq）．
GE067-008 試験報告書　16.2.4.4

#### 2.7.6.6.5 試験成績

#### 2.7.6.6.5.1 有効性

##### 2.7.6.6.5.1.1 SUVR 及び SOT

各被験者における SUVR と，NAB228 を用いた免疫組織化学におけるアミロイドβ沈着レベルを表 2.7.6.6-4 に示す．7 例中 4 例の組織検体がアミロイド陽性と判定された．

表 2.7.6.6-4 SUVR 及びアミロイドβ沈着レベル

| SUVR | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者番号 | 201-0001 | 201-0002 | 201-0003 | 201-0004 | 201-0005 | 201-0006 | 201-0007 |
| 参照領域：小脳 | | | | | | | |
| 生検部位周囲の VOI | 1.59 | 1.56 | 1.25 | 2.17 | 2.07 | 1.39 | 1.00 |
| 生検部位対側の VOI | 1.77 | 1.93 | 1.16 | 2.32 | 2.08 | 1.18 | 0.86 |
| 前帯状皮質 | 2.19 | 2.36 | 1.44 | 2.81 | 2.65 | 1.26 | 1.27 |
| 前頭葉皮質 | 2.24 | 2.78 | 1.32 | 2.71 | 2.74 | 1.28 | 1.19 |
| 外側側頭葉皮質 | 2.08 | 2.35 | 1.45 | 2.56 | 2.63 | 1.52 | 1.32 |
| 頭頂葉皮質 | 1.99 | 2.38 | 1.38 | 2.84 | 2.27 | 1.36 | 1.35 |
| 後帯状皮質 | 2.11 | 2.33 | 1.40 | 2.86 | 2.73 | 1.17 | 1.73 |
| 複合領域 | 2.13 | 2.48 | 1.39 | 2.74 | 2.62 | 1.34 | 1.34 |
| 参照領域：脳橋 | | | | | | | |
| 生検部位周囲の VOI | 0.56 | 0.52 | 0.47 | 0.70 | 0.80 | 0.57 | 0.33 |
| 生検部位対側の VOI | 0.62 | 0.64 | 0.44 | 0.75 | 0.80 | 0.48 | 0.29 |
| 前帯状皮質 | 0.71 | 0.71 | 0.46 | 0.92 | 1.03 | 0.48 | 0.37 |
| 前頭葉皮質 | 0.73 | 0.84 | 0.43 | 0.88 | 1.07 | 0.48 | 0.35 |
| 外側側頭葉皮質 | 0.67 | 0.71 | 0.47 | 0.84 | 1.03 | 0.58 | 0.39 |
| 頭頂葉皮質 | 0.65 | 0.72 | 0.44 | 0.93 | 0.89 | 0.52 | 0.39 |
| 後帯状皮質 | 0.69 | 0.71 | 0.45 | 0.94 | 1.06 | 0.44 | 0.51 |
| 複合領域 | 0.69 | 0.75 | 0.45 | 0.89 | 1.02 | 0.51 | 0.39 |
| アミロイドβ陽性面積率，% | | | | | | | |
| 被験者番号 | 201-0001 | 201-0002 | 201-0003 | 201-0004 | 201-0005 | 201-0006 | 201-0007 |
| 免疫組織化学：NMB228 | 0.127 | 0.447 | 0 | 1.007 | 0.4 | 0 | 0 |

GE067-008 試験報告書 表 8

##### 2.7.6.6.5.1.2 主目的

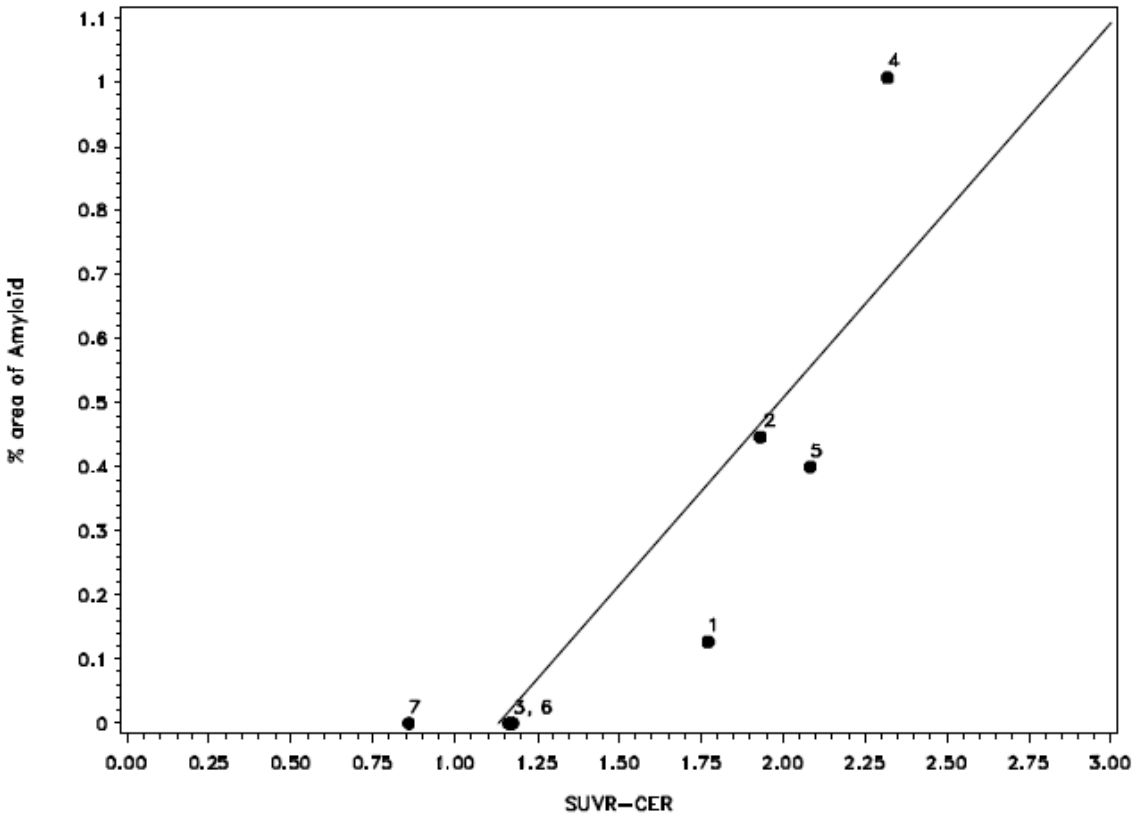
生検部位の対側における SUVR-CER と，NAB228 を用いた免疫組織化学によるアミロイドβ沈着レベル（アミロイドβ陽性面積率）には強い関連が認められた．完全モデルで有意性が認められ（$p$＝0.027），SUVR-CER は有意な因子であった（$p$＝0.011）．生検から PET 実施までの時間は有意な因子ではなく，生検から PET 実施までの間にアミロイドβ沈着レベルがほとんど変化していないことが示唆された．

SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.6-5 及び図 2.7.6.6-1 に示す．

表 2.7.6.6-5　SUVR-CER（対側）とアミロイドβ沈着レベル（NAB228）の相関（最大解析対象集団）

| 変数 | パラメーター推定値 | F 統計量 | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） |
|---|---|---|---|---|
| 完全モデル | | 10.083 | 0.027 | 0.834 |
| 切片 | −0.537 | | 0.097 | |
| SUVR-CER | 0.631 | | 0.011 | |
| 生検から PET 実施までの時間 | −0.007 | | 0.219 | |

GE067-008 試験報告書　表 9




GE067-008 試験報告書　図 1

図 2.7.6.6-1　SUVR-CER（対側）とアミロイドβ沈着レベル（NAB228）の相関

#### 2.7.6.6.5.1.3　副次目的

（1）SUVR-CER と各種 SOT の関連

主目的である生検部位の対側と NAB228 によるアミロイドβ陽性面積率の組合せ以外の, SUVR とアミロイドβ陽性面積率の組合せについて，関連を評価した．その結果，8 通り中 7 通りの組合せで有意な関連を認めた．決定係数（$R^2$，相関係数の二乗）は 0.783～0.890 であった．

一方，SUVR-CER とアミロイド斑の量については，いずれの組合せにおいても有意な関連は認められなかった．決定係数は 0.428～0.748 であった．

SUVR-CER と各種 SOT との相関を表 2.7.6.6-6 に示す．

表 2.7.6.6-6　SUVR-CER と各種 SOT との相関

| SOT | SUVR-CER | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 生検部位の対側 | | 生検部位の同側 | | 複合領域 | |
| 免疫組織化学（NAB228） | アミロイドβ陽性面積率 [a] | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ |
| | 0.027* | 0.834 | 0.078 | 0.721 | 0.042* | 0.794 |
| | アミロイド斑の量 | | アミロイド斑の量 | | アミロイド斑の量 | |
| | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ |
| | 0.098 | 0.688 | 0.268 | 0.482 | 0.099 | 0.685 |
| 免疫組織化学（4G8） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ |
| | 0.028* | 0.834 | 0.045* | 0.788 | 0.023* | 0.847 |
| | アミロイド斑の量 | | アミロイド斑の量 | | アミロイド斑の量 | |
| | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ |
| | 0.109 | 0.669 | 0.246 | 0.504 | 0.064 | 0.748 |
| 特殊染色（チオフラビンS） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ |
| | 0.013* | 0.886 | 0.047* | 0.783 | 0.012* | 0.890 |
| | アミロイド斑の量 | | アミロイド斑の量 | | アミロイド斑の量 | |
| | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ | *p* 値 | $R^2$ |
| | 0.163 | 0.596 | 0.327 | 0.428 | 0.090 | 0.700 |

＊＝統計学的に有意（$p \leqq 0.05$）

a. 表 2.7.6.6-5 の再掲

GE067-008 試験報告書　表 9 及び表 10

（2）盲検下視覚的評価とアミロイドβ沈着レベルの関連

病理学者によるアミロイドβ沈着レベルの判定を SOT として，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を求めた．読影医 3 名中 2 名で完全一致し，1 名で偽陰性 1 件を認めた．過半数評価の結果も完全一致であった．

盲検下視覚的評価の感度及び特異度を表 2.7.6.6-7 に示す．

表 2.7.6.6-7　盲検下視覚的評価の感度及び特異度（最大解析対象集団）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | 感度，％（95%信頼区間） | 特異度，％（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 異常（N＝4） | 正常（N＝3） | | |
| 読影医 1 | 異常，n（%） | 4（100） | 0（0） | 100（51.0-100） | 100（43.9-100） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 3（100） | | |
| 読影医 2 | 異常，n（%） | 4（100） | 0（0） | 100（51.0-100） | 100（43.9-100） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 3（100） | | |
| 読影医 3 | 異常，n（%） | 3（75） | 0（0） | 75（30.1-95.4） | 100（43.9-100） |
| | 正常，n（%） | 1（25） | 3（100） | | |
| 過半数評価 [b] | 異常，n（%） | 4（100） | 0（0） | 100（51.0-100） | 100（43.9-100） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 3（100） | | |

N＝SOT の判定に基づく該当被験者，n＝該当被験者数

a. 病理学者によるアミロイドβ沈着レベルの判定結果．

b. 読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果．

GE067-008 試験報告書　表 11

#### 2.7.6.6.5.1.4　探索的目的

（1）SUVR-PONS とアミロイドβ陽性面積率の関連

脳橋を参照領域とすることで，より高い相関が認められるかどうかを探索的に評価した．しかし，アミロイドβ陽性面積率との相関について，有意な改善は認められなかった．

（2）NAB228 と 4G8 の関連

NAB228 及び 4G8 による免疫組織化学の結果を比較した．アミロイドβ陽性面積率について，高い相関が得られ，決定係数は 0.89 であった．アミロイド斑の量についても同様であった（$R^2$＝0.824）．

### 2.7.6.6.5.2　安全性

#### 2.7.6.6.5.2.1　有害事象

本試験では，7 例の被験者が被験薬の投与を受けた．試験中止又は死亡に至った有害事象はなかった．5 例（71%）の被験者で計 8 件の有害事象を認めた．

最も多く認められた有害事象は，血圧上昇（5 例，71%）であった．残り 3 件の有害事象は浮動性めまい，血中ブドウ糖減少及び潮紅で，1 例の被験者に認められた．

大部分の有害事象は軽度で，4 例（7 件，57%）の有害事象が該当した．また，8 件中 6 件の有害事象は，被験薬との因果関係について，関連があるかもしれない又は関連ありと判定された．6 件中 3 件は軽度又は中等度の血圧上昇で，いずれも加療なしで回復した．重篤な有害事象は認められなかった．

有害事象の要約を表 2.7.6.6-8 に，器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6.6-9 にそれぞれ示す．また，各有害事象の詳細について表 2.7.6.6-10 に示す．

表 2.7.6.6-8　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝7） | |
|---|---|---|
| | n（%） | 件数 |
| **有害事象** [a] | 5（71） | 8 |
| **因果関係** | | |
| おそらく関連なし | 2（29） | 2 |
| 関連があるかもしれない | 3（43） | 3 |
| 関連あり | 1（14） | 3 |
| **重症度** | | |
| 軽度 | 4（57） | 7 |
| 中等度 | 1（14） | 1 |
| 高度 | 0（0） | 0 |
| **重篤な有害事象** | 0（0） | 0 |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） | 0 |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） | 0 |

N＝安全性解析対象集団被験者数，n＝該当被験者数

a.　1 件以上の有害事象を発現した被験者．

GE067-008 試験報告書　表 12

表 2.7.6.6-9 器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝7） | |
|---|---|---|
| | n（%） | 件数 |
| **有害事象を認めた被験者** | 5（71） | 8 |
| **臨床検査** | | |
| 血圧上昇 | 5（71） | 5 |
| 血中ブドウ糖減少 | 1（14） | 1 |
| **神経系障害** | | |
| 浮動性めまい | 1（14） | 1 |
| **血管障害** | | |
| 潮紅 | 1（14） | 1 |

N＝安全性解析対象集団被験者数，n＝該当被験者数
GE067-008 試験報告書 表 13

表 2.7.6.6-10 各有害事象の持続時間，重症度，被験薬との因果関係及び転帰

| 有害事象 | 被験者番号 | 投与から発現までの時間 [a] | 持続時間 [a] | 重症度 | 被験薬との因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **臨床検査** | | | | | | |
| 血圧上昇 | 201-0002 | 00：02：35 | 00：01：15 | 中等度 | おそらく関連なし | 回復 |
| | 201-0004 | 00：02：31 | 00：00：41 | 軽度 | おそらく関連なし | 回復 |
| | 201-0005 | 00：02：16 | 00：00：28 | 軽度 | 関連があるかもしれない | 回復 |
| | 201-0006 | 00：00：01 | 00：00：15 | 軽度 | 関連あり | 回復 |
| | 201-0007 | 00：02：19 | 00：00：48 | 軽度 | 関連があるかもしれない | 回復 |
| 血中ブドウ糖減少 | 201-0006 | 00：02：41 | 00：21：05 | 軽度 | 関連があるかもしれない | 回復 |
| **神経障害** | | | | | | |
| 浮動性めまい | 201-0006 | 00：00：01 | 00：00：15 | 軽度 | 関連あり | 回復 |
| **血管障害** | | | | | | |
| 潮紅 | 201-0006 | 00：00：01 | 00：00：15 | 軽度 | 関連あり | 回復 |

a. 日：時：分
GE067-008 試験報告書 表 14

### 2.7.6.6.6 結論

#### 2.7.6.6.6.1 有効性

- 大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みは，生検試料のアミロイドβ陽性面積率と相関がある．いずれの染色法によって求めたアミロイドβ沈着レベルも，SUVR との間に正の相関を認めた．なかでも，チオフラビン S 染色の結果と最も強い相関を示した．このことは，チオフラビン S がフルテメタモルに類似した化学構造を有してアミロイドβに結合していることに関係していると考えられる．
- 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価（過半数評価）は，感度 100%（n＝4）及び特異度 100%（n＝3）という顕著なものであった．また，独立した 3 名の読影医の成績は，2 名が完全一致で，1 名で偽陰性 1 件を認めるものであった．
- 少数例ではあるが，本試験は，フルテメタモル（$^{18}$F）が生体内における脳内アミロイドβの沈着を，高い感度及び特異度で検出できることを初めて実証した．

#### 2.7.6.6.6.2 安全性

- NPH 患者に被験薬を単回投与したところ，安全で，良好な忍容性を認めた．

・ 軽度から中等度の血圧上昇が認められ，そのうち 3 例の被験者では被験薬との関連が否定できないものであったが，いずれも加療なしで回復した．
・ 本試験では，死亡，重篤な有害事象，及び有害事象による中止は認められなかった．また，臨床的に重要と考えられる臨床検査値の異常，及び心電図の変化は認められなかった．

#### 2.7.6.6.7 参考文献

1) Raji CA, Becker JT, Tsopelas ND, Price JC, Mathis CA, Saxton JA, et al. Characterizing regional correlation, laterality and symmetry of amyloid deposition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B. J Neurosci Methods. 2008;172(2):277-82.

### 2.7.6.7　海外第 III 相試験［GE067-009 試験］：資料番号 5.3.5.2-5（評価）

#### 2.7.6.7.1　試験の概略

| 治験依頼者：<br>GE ヘルスケア社及び関連会社 | 被験薬：<br>フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | 有効成分：<br>フルテメタモル（$^{18}$F） |
|---|---|---|
| **試験の表題：**<br>NPH 患者を対象にフルテメタモル（$^{18}$F）注射液を用いた大脳皮質アミロイドの検出を検証する生検による非盲検前向き主要試験 | | |
| **実施医療機関：**<br>米国 1 施設 | | |
| **画像評価機関：**<br>[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー） | | |
| **試験期間：**2010 年 3 月 11 日～2011 年 1 月 5 日 | | **開発のフェーズ：**第 III 相 |

**試験目的：**

**主目的：**

- NPH 患者を対象に，脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，シャント留置時に採取した生検試料における免疫組織化学に基づく定量的アミロイド β 沈着レベルの関連を評価する．

  生検部位におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みは，SUVR-CER を指標とした．また，生検試料の免疫組織化学に基づく定量的アミロイドβ沈着レベルを SOT とし，抗アミロイドβモノクローナル抗体（clone 4G8）を用いて求めた．

**副次目的：**

- 以下の領域の SUVR-CER と，定量的アミロイドβ沈着レベル（面積率）の関連を評価する．
  - 対側の生検部位に対応する部位
  - 複合領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，外側側頭葉皮質，頭頂葉皮質及び楔前部を含む後帯状皮質）
- 以下の領域の SUVR-PONS と，定量的アミロイドβ沈着レベル（面積率）の関連を評価する．
  - 生検部位
  - 対側の生検部位に対応する部位
  - 複合領域
- 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価（アミロイドβ沈着の正常又は異常）と，生検試料における特殊染色及び免疫組織化学評価（正常又は異常）との関連を評価する．

  PET 画像の盲検下視覚的評価は，読影トレーニングを受けた 3 名の独立した読影医が行うこととした．
- 盲検下視覚的評価について，Inter-RA を Fleiss の κ 係数により評価する（＞0.7～≦0.8＝良い，＞0.8～≦0.9＝非常に良い，＞0.9＝極めて良い）．
- 盲検下視覚的評価について，Intra-RA を再読影での一致率により評価する．

**試験方法：**

本試験は，大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルの関連を評価する，単一施設，非盲検，非対照試験であった．

シャント術を予定している患者のうち，本試験への参加の意思がある者に，同意書への署名を求め，適格性を確認し，MRI，被験薬投与及び PET を実施した．被験薬投与後 24 時間に電話連絡により有害事象の確認を行った．PET 実施後 8 週間以内にシャント術と生検を実施した後，実施医療機関の標準的手順に従い，CT を行った．試験計画に基づくと，前頭葉から試料を採取することが望ましいが，被験者 11 例については，実施医療機関で承認された NPH の標準的治療手順に基づき，シャント留置時に頭頂葉から試料を採取した．各生検試料のアミロイドβ沈着レベルは，免疫組織化学及び特殊染色の結果から定量化した．被験者の被験薬への割付けは無作為化せず，全ての被験者に被験薬を投与した．画像処理及び SUVR 測定時は，免疫組織化学及び特殊染色の結果を盲検化した．また，生検を行う神経外科医に対して，PET 画像を盲検化した．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

(1) 被験者又は代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること．
(2) 年齢が 50 歳以上の者．
(3) 全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格である者．
(4) NPH の治療のため，シャント術を予定している者．
(5) 女性に関して，外科的に不妊（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 2 年を超えている）場合は，スクリーニング時の妊娠検査を実施することなく試験に組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，血清妊娠検査及びヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）．

**除外基準：**

(1) MRI 又は PET が禁忌の者．
(2) 妊婦及び授乳婦．
(3) 被験薬投与前 30 日以内に，治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者．
(4) フルテメタモル（$^{18}$F）又は含有するその他の成分に対して，過敏症／アレルギーが認められる，又は疑われる者．

**被験者数（計画時及び解析時）：**

16 例が登録され，このうち 4 例が被験薬投与前に試験を中止した．

有効性評価対象症例　：10 例

安全性評価対象症例　：12 例

**処置方法：**

- **被験薬：**全ての被験者に，約 185MBq（実効線量約 6mSv 相当）の被験薬を 40 秒以内で単回静脈内投与した．
- **撮像：**被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った．
- **処置期間：**被験者は最大 4 回来院した．全ての被験者から同意書に署名を得て，3D-MRI 実施後，被験薬による PET を行い，予定されていたシャント術（術中に生検試料を採取）を実施した．その後，CT を実施した．被験薬投与約 24 時間後に電話連絡により，有害事象について確認した．シャント術，生検及び CT は，PET 実施後 8 週間以内に実施した．

**評価項目：**

**有効性：**

**主要評価項目：**

・ 生検部位の SUVR-CER

**副次評価項目：**

・ 生検部位に対応した対側 SUVR-CER
・ 複合領域の SUVR-CER
・ 生検部位の SUVR-PONS
・ 対側の生検部位に対応した対側の SUVR-PONS
・ 複合領域の SUVR-PONS
・ 読影トレーニングを受けた独立した 3 名の読影医による，PET 画像の盲検下視覚的評価の結果

**SOT：**

生検試料における免疫組織化学及び特殊染色について，次のとおり評価し，各評価項目における SOT とした.

・ **免疫組織化学（4G8）：**染色された領域の面積率（%）を，被験者のアミロイドβ沈着レベルの SOT とした．スライド自動読取りにより，染色された領域の面積率を求めた．被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを評価し，その平均値を採用した.
・ **特殊染色（チオフラビン S 染色）**：神経病理医が被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを観察し，各スライドのアミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った（CERAD 診断基準（改変））．スコア 2 又は 3 を認める場合に異常と判定した.
・ **特殊染色（ビルショウスキー染色）：**神経病理医が被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを観察し，各スライドについて最大 5 視野を評価した．各視野のアミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った（CERAD 診断基準（改変））．5 視野の平均値を算出し，各スライドのスコアとし，被験者ごとのスライド（最大 3 枚）スコアの平均値を当該被験者のスコアとした．当該スコアが 1.5 を超える場合は異常，1.5 以下の場合は正常と判定した.
・ **総合病理評価：**免疫組織化学及び特殊染色の結果に基づき，生検試料のアミロイドβ沈着レベルの正常又は異常を 1 回判定した．上述の評価で 1 つでも異常と判定された場合，総合病理評価も異常と判定した．免疫組織化学及び特殊染色の全ての評価で正常であった場合のみ正常と判定した.

**安全性：**

・ 有害事象，身体検査，神経学的検査，心電図，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査）及びバイタルサインを評価した.

**解析方法：**

**主要解析：**

・ 生検部位の SUVR と，生検試料における免疫組織化学（4G8）により染色された領域の面積率を比較した．ピアソン相関係数を算出した．両者の間に相関性はないという帰無仮説を立

て，有意水準 0.05 で検定した．解析にあたり，SUVR を独立変数，生検試料のアミロイドβ沈着レベルを従属変数とした回帰モデルを用いた．

**副次解析：**

- 主要解析と同様の回帰モデルを用いて，各種 SUVR と，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルの関連を評価した．
- 独立した 3 名の読影医による盲検下視覚的評価の結果と SOT に基づく判定結果の 2×2 分割表を，当該結果から算出した盲検下視覚的評価の感度及び特異度，並びにその 95%信頼区間と共に示した．
- Inter-RA について，読影医 2 名間の一致率，及び過半数評価との一致率についてκ係数及び 95%信頼区間を算出すると共に，全ての読影医についての多重係数によるκ係数と 95%信頼区間を算出した．Intra-RA については，κ係数を算出した．

#### 2.7.6.7.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示す．

表 2.7.6.7-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦35 日 (スクリーニング) | ベースライン | | 90 分 | 撮像終了 4 時間以内 | 24 時間 [a] | 8 週以内 |
| | | PET 実施日 | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | ● | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | | |
| 前治療／併用薬調査 | ● | ● | ● | ● | ● | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | | | | ● | | |
| MRI [b] | ● | | | | | | |
| 妊娠検査 [c]（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | | |
| バイタルサイン [d] | ● | ● | | | ● | | |
| 心電図 | | ● | | | ● | | |
| 臨床検査 [e] | ● | | | | ● | | |
| Apo E 検査（同意が得られた場合） | ● | | | | | | |
| 減衰補正撮影 [f] | | | | | ● | | |
| 被験薬投与 | | | ● | | | | |
| 有害事象 [g] | | | ● | ● | ● | ● | |
| PET [h] | | | | ● | | | |
| シャント術，生検及び CT | | | | | | | ● |

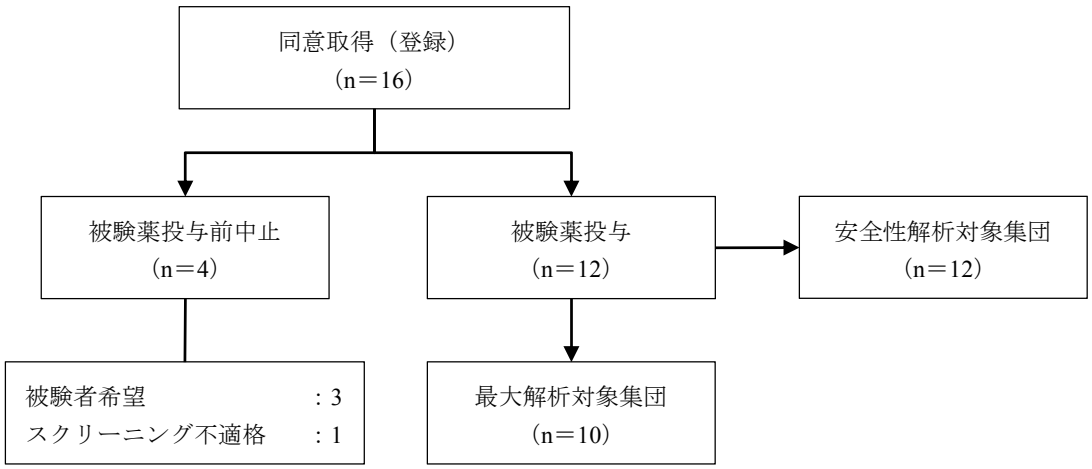
a. 全被験者に被験薬投与約 24 時間後に電話で連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．
b. MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．スクリーニング検査前 6 箇月以内に MRI を実施していて，当該データが試験に使用できる品質で，入手可能なものである場合には，再度実施しなくても良いこととした．
c. 血清妊娠検査を実施し，ベースライン時に結果が判明していることとした．また，尿検査はベースライン時に実施した．いずれも PET 前に実施することとした．
d. 検査前に被験者を，少なくとも 5 分間安静にさせた．
e. 血液試料は全て静脈から採取した．
f. 各被験者について，減衰補正撮影を行った．PET/CT 装置の場合には，投与前に CT を行った．PET 単体装置の場合には，撮像終了後にトランスミッションスキャンを行った．
g. 被験薬投与から約 24 時間後まで収集した．
h. 被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した．

GE067-009 試験報告書　表 1

### 2.7.6.7.3　症例構成

本試験では，16 例の被験者を登録した．このうち 12 例の被験者が被験薬の投与を受け，投与後 24 時間のフォローアップを完了し，安全性解析対象となった．12 例のうち 2 例（症例番号 301-0002 及び 301-0013）では，生検試料の採取不良により，病理学的評価が実施できなかったため，最大解析対象集団から除外した．別の 2 例（症例番号 301-0006 及び 301-0010）において，免疫組織化学における面積率の算出を行わなかったため，当該指標を用いる有効性解析から除外した．よって，8 例の被験者を免疫組織化学によるアミロイド β 沈着レベルを用いる有効性解析の対象とした．また，生検試料のビルショウスキー染色による評価が実施できた被験者 5 例を，関連する有効性解析の対象とした．

被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に示す．




n＝該当被験者数
GE067-009 試験報告書　図 1

図 2.7.6.7-1　被験者の内訳

安全性解析対象集団 12 例のうち，2 例（17%）が黒人で，10 例（83%）が白人であった．平均年齢は 71 歳（範囲：61～87 歳）であった．また，7 例（58%）が男性で，5 例（42%）が女性であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.7-2 に示す．

表 2.7.6.7-2　被験者背景及び身体測定結果

| | | 安全性解析対象集団<br>（N＝12） | 最大解析対象集団<br>（N＝10） |
|---|---|---|---|
| 年齢<br>歳 | n | 12 | 10 |
| | 平均値（標準偏差） | 71（8.1） | 73（8.1） |
| | 中央値 | 71 | 73 |
| | 範囲 | 61-87 | 61-87 |
| | ＜65 歳，n（%） | 3（25） | 2（20） |
| | ≧65 歳，n（%） | 9（75） | 8（80） |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 7（58） | 7（70） |
| | 女性 | 5（42） | 3（30） |
| 人種<br>n（%） | 黒人 | 2（17） | 2（20） |
| | 白人 | 10（83） | 8（80） |
| 民族，n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 12（100） | 10（100） |
| 身長<br>cm | n | 12 | 10 |
| | 平均値（標準偏差） | 171（11.3） | 174（9.4） |
| | 中央値 | 170 | 173 |
| | 範囲 | 152-191 | 158-191 |
| 体重<br>kg | n | 12 | 10 |
| | 平均値（標準偏差） | 80（12.6） | 79（13.1） |
| | 中央値 | 82 | 81 |
| | 範囲 | 59-105 | 59-105 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 12 | 10 |
| | 平均値（標準偏差） | 28（4.9） | 26（3.1） |
| | 中央値 | 27 | 26 |
| | 範囲 | 21-38 | 21-30 |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数
GE067-009 試験報告書　表 11

### 2.7.6.7.4　投与放射能

約 185MBq の被験薬を投与することとした．投与放射能量は，11 例（92%）では 185MBq をやや上回り，1 例（8%）では 185MBq を下回っていた．また，被験薬投与後に 5～15mL の生理食塩液でフラッシュすることとしていたが，2 例で 15mL を超える量の生理食塩液でフラッシュした．生理食塩液の量を含む投与放射能のばらつきは，試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた．

投与放射能を表 2.7.6.7-3 に示す．

表 2.7.6.7-3　投与放射能

| | | 安全性解析対象集団（N＝12） | 最大解析対象集団（N＝10） |
|---|---|---|---|
| 投与放射能量[a] MBq | n | 12 | 10 |
| | 平均値（標準偏差） | 199.80（17.849） | 193.88（6.800） |
| | 中央値 | 196.10 | 196.10 |
| | 範囲 | 177.6-251.6 | 177.6-199.8 |
| | 95%信頼区間 | 188.5-211.1 | 189.0-198.7 |
| 投与量 mL | n | 12 | 10 |
| | 平均値（標準偏差） | 4.29（1.892） | 4.52（1.933） |
| | 中央値 | 4.20 | 4.25 |
| | 範囲 | 2.0-8.3 | 2.0-8.3 |
| | 95%信頼区間 | 3.1-5.5 | 3.1-5.9 |
| 生理食塩液量 mL | n | 12 | 10 |
| | 平均値（標準偏差） | 12.5（6.22） | 13.0（6.75） |
| | 中央値 | 10.0 | 10.0 |
| | 範囲 | 10-30 | 10-30 |
| | 95%信頼区間 | 8.6-16.4 | 8.2-17.8 |

a.　mCi 単位で記録されたものを，MBq 単位に換算した（1mCi＝37MBq）.

GE067-009 試験報告書　14.2.1

### 2.7.6.7.5　試験成績

#### 2.7.6.7.5.1　有効性

##### 2.7.6.7.5.1.1　主目的

生検部位の SUVR-CER と，生検試料のアミロイドβ沈着レベル（免疫組織化学で染色された領域の面積率）の間には，有意な相関が認められた．ピアソンの相関係数は 0.799（$p$＝0.0174）であった．完全モデルで有意性が認められ（$p$＝0.0174），SUVR-CER は有意な因子であった（$p$＝0.0174）.

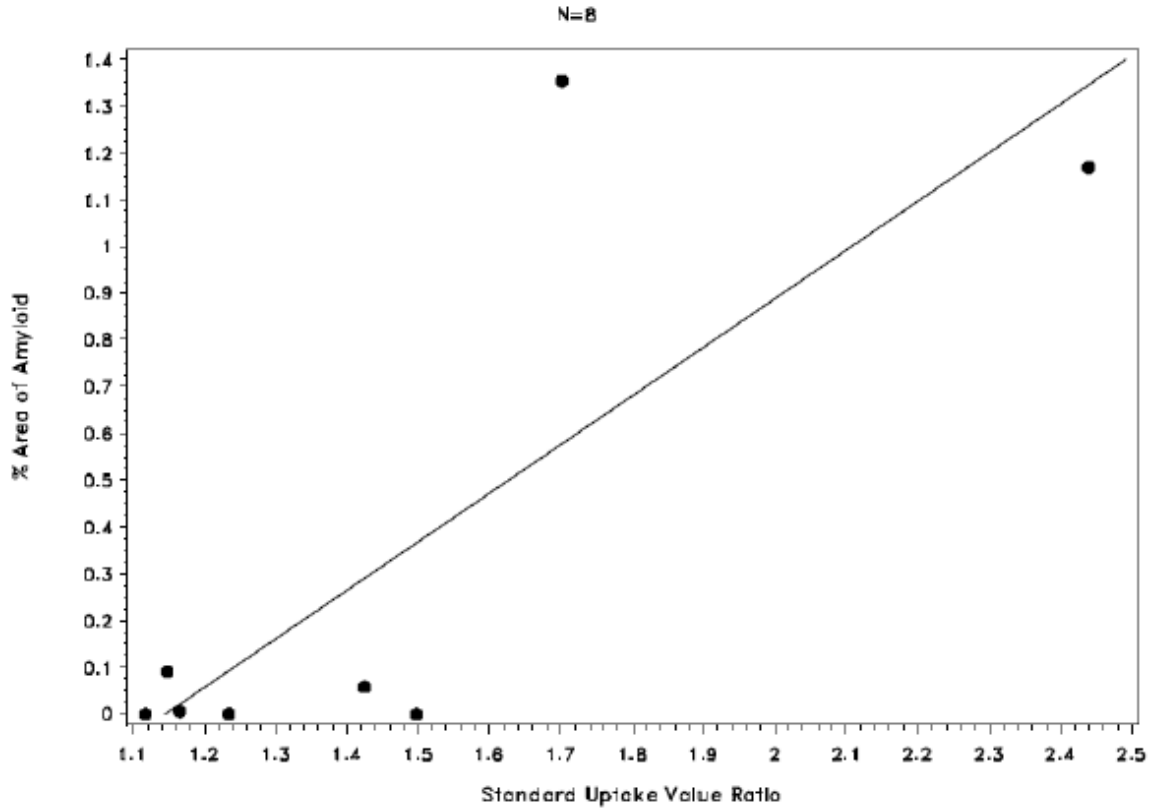
SUVR-CER とアミロイドβ領域の面積率の相関を表 2.7.6.7-4 及び図 2.7.6.7-2 に示す.

表 2.7.6.7-4　SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関（最大解析対象集団）

| 変数 | パラメーター推定値 | 標準誤差 | $p$ 値 | 95%信頼区間 | 決定係数（$R^2$） |
|---|---|---|---|---|---|
| ピアソン相関係数 | 0.799 | | 0.0174 | | |
| 完全モデル | | | 0.0174 | | 0.64 |
| 切片 | −1.19 | 0.487 | 0.0504 | −2.38-0.00 | |
| SUVR-CER 測定値 | 1.04 | 0.319 | 0.0174 | 0.26-1.82 | |

注：免疫組織化学を実施した 8 例を対象とした.

GE067-009 試験報告書　表 12




GE067-009 試験報告書　図 2

図 2.7.6.7-2　SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

#### 2.7.6.7.5.1.2　副次目的

（1）各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの関連

生検部位の SUVR-CER と同様，対側及び複合領域の SUVR-CER についても，生検試料のアミロイドβ沈着レベル（免疫組織化学で染色された領域の面積率）との間に，有意な相関が認められた.

各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.7-5 に示す.

表 2.7.6.7-5　各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

| SOT | SUVR-CER | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 生検部位 [a] | | 生検部位の対側 | | 複合領域 | |
| 免疫組織化学（4G8） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） |
| | 0.0174 | 0.64 | 0.0107 | 0.69 | 0.0025 | 0.81 |
| | SUVR-CER 測定値 | | SUVR-CER 測定値 | | SUVR-CER 測定値 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 1.04 | 0.0174 | 1.04 | 0.0107 | 1.16 | 0.0025 |
| | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.799 | 0.0174 | 0.831 | 0.0107 | 0.898 | 0.0025 |

a.　表 2.7.6.7-4 の再掲

GE067-009 試験報告書　表 12 及び表 13

（2）各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの関連

SUVR-PONS も SUVR-CER と同様，各領域でアミロイドβ沈着レベルと有意な相関が認められた．

各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.7-6 に示す．

表 2.7.6.7-6　各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

| SOT | SUVR-PONS | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 生検部位 | | 生検部位の対側 | | 複合領域 | |
| 免疫組織化学（4G8） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） |
| | 0.0244 | 0.60 | 0.0190 | 0.63 | 0.0051 | 0.76 |
| | SUVR-PONS 測定値 | | SUVR-PONS 測定値 | | SUVR-PONS 測定値 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 2.66 | 0.0244 | 2.58 | 0.0190 | 2.63 | 0.0051 |
| | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.773 | 0.0244 | 0.793 | 0.0190 | 0.869 | 0.0051 |

GE067-009 試験報告書　表 13

（3）盲検下視覚的評価と病理学的評価の関連

特殊染色及び総合病理評価の結果を SOT としたときの，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を算出した．読影医 3 名いずれにおいても，感度 100%，特異度 100%であった．

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を表 2.7.6.7-7 に示す．

表 2.7.6.7-7　盲検下視覚的評価の感度及び特異度

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ビルショウスキー染色 | | チオフラビン S 染色 | | 総合病理評価 | |
| | | 異常 (N＝2) | 正常 (N＝3) | 異常 (N＝2) | 正常 (N＝8) | 異常 (N＝2) | 正常 (N＝8) |
| 読影医 1 | 異常，n（%） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 3（100） | 0（0） | 8（100） | 0（0） | 8（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（16-100） | | 100（16-100） | | 100（16-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 100（63-100） | | 100（63-100） | |
| 読影医 2 | 異常，n（%） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 3（100） | 0（0） | 8（100） | 0（0） | 8（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（16-100） | | 100（16-100） | | 100（16-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 100（63-100） | | 100（63-100） | |
| 読影医 3 | 異常，n（%） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 3（100） | 0（0） | 8（100） | 0（0） | 8（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（16-100） | | 100（16-100） | | 100（16-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 100（63-100） | | 100（63-100） | |
| 過半数評価 [a] | 異常，n（%） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） | 2（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 3（100） | 0（0） | 8（100） | 0（0） | 8（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（16-100） | | 100（16-100） | | 100（16-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 100（63-100） | | 100（63-100） | |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果.

GE067-009 試験報告書　表 14

（4）Inter-RA 及び Intra-RA

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の Inter-RA 及び Intra-RA は，どちらも 100%であった．なお，Intra-RA の評価にあたって，各読影医は 2 例分の PET 画像を 2 回読影した.

盲検下視覚的評価の結果を表 2.7.6.7-8 に示す.

表 2.7.6.7-8　盲検下視覚的評価の結果

| 被験者番号 | 読影医 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 読影医 1 | 読影医 2 | 読影医 3 | 過半数評価 [a] |
| 301-0002 | 正常 | 正常（正常） | 正常 | 正常 |
| 301-0003 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 301-0004 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 301-0005 | 正常（正常） | 正常 | 正常 | 正常 |
| 301-0006 | 正常 | 正常（正常） | 正常 | 正常 |
| 301-0008 | 異常（異常） | 異常 | 異常 | 異常 |
| 301-0010 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 301-0011 | 正常 | 正常 | 正常（正常） | 正常 |
| 301-0012 | 正常 | 正常 | 正常（正常） | 正常 |
| 301-0013 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 301-0014 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 301-0015 | 異常 | 異常 | 異常 | 異常 |

注：カッコ内は 2 回目の読影結果.

a. 読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果.

GE067-009 試験報告書　16.2.6.4

#### 2.7.6.7.5.2 安全性

本試験において，有害事象は報告されなかった．身体検査，神経学的検査，心電図，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固検査）及びバイタルサイン（血圧，心拍数，体温及び呼吸数）のベースラインからの変化について，臨床的に問題となるものはなかった．いずれの検査においても，顕著な傾向や安全性シグナルを示唆する異常は認められなかった．

### 2.7.6.7.6 結論

#### 2.7.6.7.6.1 有効性

- 大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みの指標である SUVR と，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベル（4G8 により染色された領域の面積率）との間には，相関関係が認められた．
- 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価は，いずれの SOT（ビルショウスキー染色，チオフラビン S 染色及び総合病理評価）を用いた場合も，感度及び特異度が 100%であった．
- 読影医 3 名における Inter-RA は，完全に一致していた．
- 少数例ではあるものの，被験薬を用いる PET により，NPH 患者における生体中の脳内アミロイドβの沈着を，100%の感度及び特異度で検出できることが示された．

#### 2.7.6.7.6.2 安全性

- NPH 患者に被験薬を単回投与したところ，良好な忍容性を認めた．
- 臨床検査，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に問題となる異常は認められなかった．また，心電図においても臨床的に問題となる変化は認められなかった．

### 2.7.6.8　海外第 III 相試験［GE067-010 試験］：資料番号 5.3.5.2-6（評価）

#### 2.7.6.8.1　試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

事前に生検を行った患者を対象にフルテメタモル（$^{18}$F）注射液投与による大脳皮質アミロイドの検出を検証することを目的とした単一施設非盲検主要試験

**実施医療機関：**

欧州 1 施設

登録施設 1 施設，撮像施設 1 施設

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー）

| 試験期間：2010 年 6 月 15 日～2010 年 11 月 17 日 | 開発のフェーズ：第 III 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

- NPH 患者を対象に，脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，頭蓋内圧測定時に採取した生検試料におけるアミロイドβ沈着レベル（SOT）との関連を評価する．
  脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みは，SUVR-CER を指標とし，生検部位の対側の対応する部位を対象とした．生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルは，抗アミロイドβモノクローナル抗体（clone 4G8）を用いた免疫組織化学の結果から，定量的に求めた（面積率）．

**副次目的：**

- 以下の領域の SUVR-CER と，アミロイドβ沈着レベル（面積率）の関連を評価する．
  - 生検部位と同側
  - 複合領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質）
- 以下の領域の SUVR-PONS と，アミロイドβ沈着レベル（面積率）の関連を評価する．
  - 生検部位の対側
  - 生検部位と同側
  - 複合領域
- 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の結果（正常又は異常）と，免疫組織化学及び特殊染色に基づくアミロイドβ沈着レベル（正常又は異常）との関連を評価する．
  盲検下視覚的評価は，読影トレーニングを受けた 3 名の独立した読影医が行うこととした．
- 盲検下視覚的評価について，Inter-RA を Fleiss の κ 係数により評価する（＞0.7～≦0.8＝良い，＞0.8～≦0.9＝非常に良い，＞0.9＝極めて良い）．
- 盲検下視覚的評価について，Intra-RA を再読影での一致率により評価する．

**試験方法：**

本試験は，大脳皮質におけるアミロイドβ検出について，被験薬を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価する，単一施設，非盲検試験であった．

本試験への登録の前に前頭葉から生検試料を採取した NPH 疑いの患者に連絡を取り，本試験

への参加の意思を確認した．本試験への参加の意思がある者に，同意書への署名を求め，MRI，被験薬投与及び PET を実施した．また，事前に採取していた生検試料を用いて，免疫組織化学及び特殊染色を実施し，アミロイドβ沈着レベルを定量化した．

被験者の被験薬への割付けは無作為化せず，全ての被験者に被験薬を投与した．画像処理及び SUVR 測定時は，免疫組織化学及び特殊染色の結果を盲検化した．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

(1) 被験者又は代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること．
(2) 年齢が 50 歳以上の者．
(3) 全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格である者．
(4) アミロイドβの検出及び定量に十分な前頭葉皮質の生検試料が得られている者．
(5) 女性に関して，外科的に不妊（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 2 年を超えている）場合は，スクリーニング時の妊娠検査を実施することなく試験に組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，血清妊娠検査及びヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）．

除外基準：

(1) MRI 又は PET が禁忌の者．
(2) 妊婦及び授乳婦．
(3) 被験薬投与前 30 日以内に，$^{11}$C-PiB を除く治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者．
(4) フルテメタモル（$^{18}$F）又は含有するその他の成分に対して，過敏症／アレルギーが認められる，又は疑われる者．

**被験者数（計画時及び解析時）：**

[redacted] で生検を受けた NPH 患者 16 例が対象であった．このうち，15 例が試験参加に同意し，試験に登録され，試験を完了した．

**処置方法：**

- **被験薬：**全ての被験者に，約 185MBq（実効線量約 6mSv 相当）の被験薬を約 40 秒以内で単回静脈内投与した．
- **撮像：**被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った．
- **処置期間：**被験者は最大 3 回来院した．全ての被験者から，スクリーニング来院時に同意書に署名を得た．適格性の確認の後，2 回目の来院時に MRI を実施した．3 回目の来院時に被験薬を投与し，PET を実施した．約 24 時間後に被験者に連絡を取り，有害事象について確認した．被験薬との関連が否定できない重篤な有害事象については，被験薬投与後 30 日まで報告を受け付けた．

**評価項目：**

**有効性：**

**主要評価項目：**

- 生検部位に対応した対側の SUVR-CER

**副次評価項目：**

- 生検部位と同側の SUVR-CER
- 複合領域の SUVR-CER
- 生検部位に対応した対側の SUVR-PONS
- 生検部位と同側の SUVR-PONS
- 複合領域の SUVR-PONS
- 読影トレーニングを受けた独立した 3 名の読影医による，PET 画像の盲検下視覚的評価の結果

**SOT：**

生検試料における免疫組織化学及び特殊染色について，次のとおり評価し，各評価項目における SOT とした．

- **免疫組織化学（4G8）：**染色された領域の面積率（%）を，被験者のアミロイドβ沈着レベルの SOT とした．スライド自動読取りにより，染色された領域の面積率を求めた．被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを評価し，その平均値を採用した．
- **特殊染色（チオフラビン S 染色）：**神経病理医が被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを観察し，各スライドのアミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った（CERAD 診断基準（改変））．スコア 2 又は 3 を認める場合に異常と判定した．
- **特殊染色（ビルショウスキー染色）：**神経病理医が被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを観察し，各スライドについて最大 5 視野を評価した．各視野のアミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った（CERAD 診断基準（改変））．5 視野の平均値を算出し，各スライドのスコアとし，被験者ごとのスライド（最大 3 枚）スコアの平均値を当該被験者のスコアとした．当該スコアが 1.5 を超える場合は異常，1.5 以下の場合は正常と判定した．
- **総合病理評価：**免疫組織化学及び特殊染色の結果に基づき，生検試料のアミロイドβ沈着レベルの正常又は異常を 1 回判定した．上述の評価で 1 つでも異常と判定された場合，総合病理評価も異常と判定した．免疫組織化学及び特殊染色の全ての評価で正常であった場合のみ正常と判定した．

**安全性：**

- バイタルサイン，臨床検査，心電図，身体検査，神経学的検査及び有害事象の観察及び評価を行った．

**解析方法：**

**主要解析：**

- 生検部位に対応した対側の SUVR-CER と，生検試料における免疫組織化学により染色された領域の面積率を比較した．ピアソン相関係数を算出した．両者の間に相関性はないという帰無仮説を立て，有意水準 0.05 で検定した．解析にあたり，SUVR-CER を独立変数，生検試料のアミロイドβ沈着レベルを従属変数とした回帰モデルを用いた．また，生検から PET 実施までの時間を因子として加えた．

**副次解析：**

- 主要解析と同様の回帰モデルを用いて，各種 SUVR と，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルの関連を評価した．
- 独立した 3 名の読影医による盲検下視覚的評価の結果と SOT に基づく判定結果の 2×2 分割表を，当該結果から算出した盲検下視覚的評価の感度及び特異度，並びにその 95%信頼区間と共に示した．
- Inter-RA について，読影医 2 名間及び過半数評価による κ 係数及び 95%信頼区間を算出して比較した．Intra-RA については，κ 係数を算出した．
- 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）及び総合病理評価の結果を比較した．

### 2.7.6.8.2　試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示す．

表 2.7.6.8-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦35 日（スクリーニング） | ベースライン | | 90 分 | 撮像終了 4 時間以内 | 24 時間 [a] |
| | | PET 実施日 | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | |
| 適格性確認 | ● | ● | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | |
| 前治療／併用薬調査 | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | | | | ● | |
| MRI [b] | ● | | | | | |
| 妊娠検査（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | |
| バイタルサイン [c] | ● | ● | | | ● | |
| 心電図 | | ● | | | ● | |
| 臨床検査 [d] | ● | | | | ● | |
| Apo E 検査（同意が得られた場合） | | | | | ● | |
| 減衰補正撮影 | | | | | ● | |
| 被験薬投与 | | | ● | | | |
| 有害事象 [e] | | | ● | ● | ● | ● |
| PET [f] | | | | ● | | |

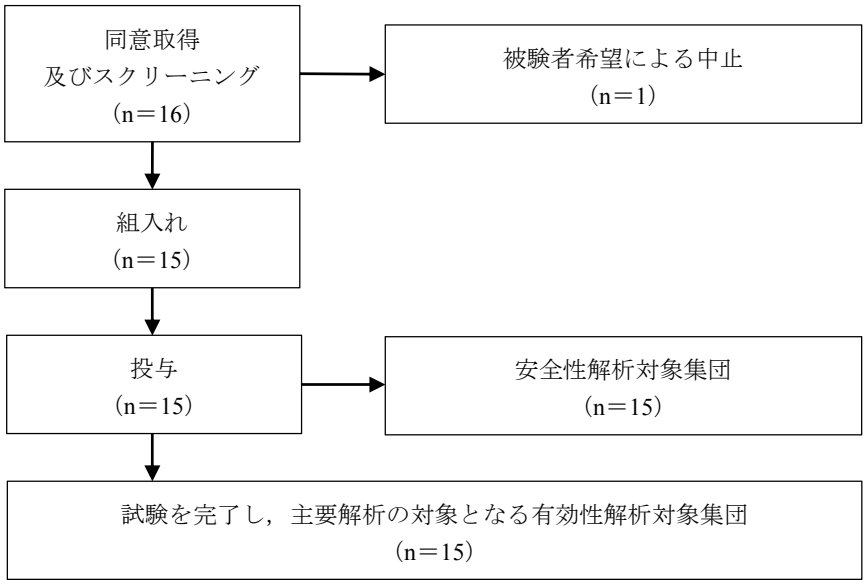
a. 全被験者について，被験薬投与約 24（±12）時間後に連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．
b. MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．スクリーニング検査前 6 箇月以内に MRI を実施していて，当該データが試験に使用できる品質で，入手可能なものである場合には，再度実施しなくても良いこととした．
c. 検査前に被験者を，少なくとも 5 分間安静にさせた．
d. 血液試料は全て静脈から採取した．
e. 被験薬投与から約 24 時間後まで収集した．
f. 被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した．

GE067-010 試験報告書　表 1

#### 2.7.6.8.3　症例構成

本試験では，16 例の被験者が参加に同意し，スクリーニング検査を受けた．16 例中 15 例が被験薬の投与を受け，試験を完了し，有効性及び安全性の解析対象となった．生検試料におけるビルショウスキー染色が実施されたのは 14 例であった．

被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示す．




n＝該当被験者数
GE067-010 試験報告書　図 1

図 2.7.6.8-1　被験者の内訳

評価可能な被験者 15 例全てが白人であった．平均年齢は 70 歳（範囲：61～75 歳）であった．また，11 例（73%）が男性で，4 例（27%）が女性であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.8-2 に示す．

表 2.7.6.8-2　被験者背景及び身体測定結果

| | | 全体（N＝15） |
|---|---|---|
| 年齢[a]<br>歳 | n | 15 |
| | 平均値（標準偏差） | 70（4.6） |
| | 中央値 | 70 |
| | 範囲 | 61-75 |
| | ＜65 歳，n（%） | 2（13） |
| | ≧65 歳，n（%） | 13（87） |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 11（73） |
| | 女性 | 4（27） |
| 人種，n（%） | 白人 | 15（100） |
| 民族，n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 15（100） |
| 身長<br>cm | n | 15 |
| | 平均値（標準偏差） | 173（11.1） |
| | 中央値 | 178 |
| | 範囲 | 150-190 |
| 体重<br>kg | n | 15 |
| | 平均値（標準偏差） | 86（17.8） |
| | 中央値 | 86 |
| | 範囲 | 55-116 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 15 |
| | 平均値（標準偏差） | 28（3.9） |
| | 中央値 | 27 |
| | 範囲 | 21-37 |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数
a. 生年月日及び同意取得日から算出した．
GE067-010 試験報告書　表 11

#### 2.7.6.8.4　投与放射能

約 185MBq の被験薬を投与することとした．投与放射能量の平均値は 178MBq（範囲：174～185MBq）であった．投与放射能のばらつきは，試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた．

投与放射能を表 2.7.6.8-3 に示す．

表 2.7.6.8-3　投与放射能

| | | 安全性解析対象集団（N＝15） |
|---|---|---|
| 投与放射能量<br>MBq | n | 15 |
| | 平均値（標準偏差） | 178.20（3.364） |
| | 中央値 | 178.00 |
| | 範囲 | 174.0-185.0 |
| | 95%信頼区間 | 176.3-180.1 |
| 投与量<br>mL | n | 15 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.39（1.168） |
| | 中央値 | 2.00 |
| | 範囲 | 1.1-6.0 |
| | 95%信頼区間 | 1.7-3.0 |
| 生理食塩液量<br>mL | n | 15 |
| | 平均値（標準偏差） | 15.0（0.00） |
| | 中央値 | 15.0 |
| | 範囲 | 15-15 |
| | 95%信頼区間 | NE |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数，NE＝推定不能
GE067-010 試験報告書　14.2.1

### 2.7.6.8.5　試験成績

#### 2.7.6.8.5.1　有効性

##### 2.7.6.8.5.1.1　主目的

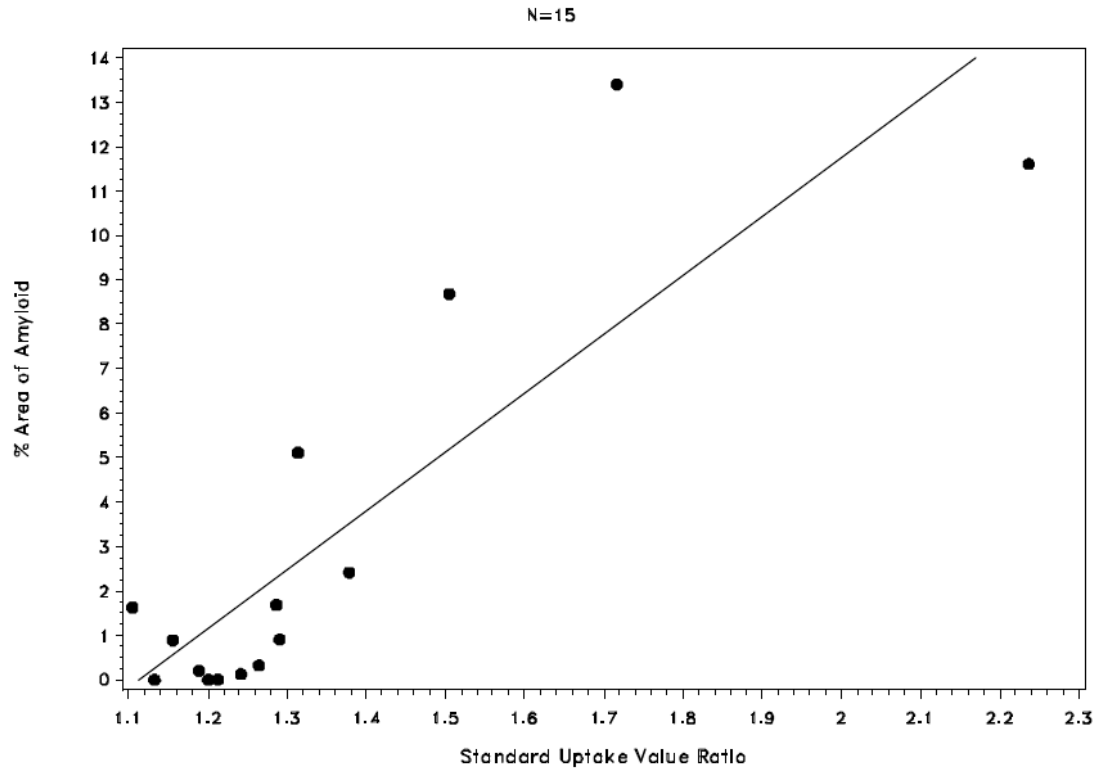
生検部位の対側における SUVR-CER と，生検試料の免疫組織化学によるアミロイドβ沈着レベル（アミロイドβ陽性面積率）の間には，有意な相関がみられた．ピアソン相関係数は 0.858（$p$＜0.0001）であった．完全モデルで有意性が認められ（決定係数＝0.74，$p$＝0.0003），SUVR-CER は有意な因子であった（$p$＝0.0003）．生検から PET 実施までの時間は有意な因子ではなく，生検から PET 実施までの間にアミロイドβ沈着レベルがほとんど変化していないことが示唆された．

SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.8-4 及び図 2.7.6.8-2 に示す．

表 2.7.6.8-4　SUVR-CER（対側）とアミロイドβ沈着レベルの相関（最大解析対象集団）

| 変数 | パラメーター推定値 | 標準誤差 | $p$ 値 | 95%信頼区間 | 決定係数（$R^2$） |
|---|---|---|---|---|---|
| ピアソン相関係数 | 0.858 | | ＜0.0001 | | |
| 完全モデル | | | 0.0003 | | 0.74 |
| 切片 | －14.52 | 3.130 | 0.0006 | －21.34-－7.70 | |
| SUVR-CER | 12.60 | 2.536 | 0.0003 | 7.70-18.13 | |
| 生検から PET 実施までの時間 | 0.04 | 0.067 | 0.5903 | －0.11-0.18 | |

GE067-010 試験報告書　表 12




GE067-010 試験報告書　図 2

図 2.7.6.8-2　SUVR-CER（対側）とアミロイドβ沈着レベルの相関

#### 2.7.6.8.5.1.2　副次目的

（1）各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの関連

生検部位の対側の SUVR-CER と同様，同側及び複合領域の SUVR-CER についても，生検試料のアミロイドβ沈着レベル（免疫組織化学で染色された領域の面積率）との間に，有意な相関が認められた.

各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.8-5 に示す.

表 2.7.6.8-5　各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

| SOT | SUVR-CER | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 生検部位の対側 [a] | | 生検部位の同側 | | 複合領域 [b] | |
| 免疫組織化学（4G8） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） |
| | 0.0003 | 0.74 | 0.0009 | 0.69 | 0.0004 | 0.72 |
| | SUVR-CER 測定値 | | SUVR-CER 測定値 | | SUVR-CER 測定値 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 12.60 | 0.0003 | 11.23 | 0.0011 | 9.28 | 0.0005 |
| | 生検から PET 実施までの時間 | | 生検から PET 実施までの時間 | | 生検から PET 実施までの時間 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.04 | 0.5903 | 0.05 | 0.5407 | 0.01 | 0.8599 |
| | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.858 | ＜0.0001 | 0.824 | 0.0002 | 0.851 | ＜0.0001 |

a. 表 2.7.6.8-4 の再掲

b. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質

GE067-010 試験報告書　表 12 及び表 13

（2）各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの関連

SUVR-PONS も SUVR-CER と同様，各領域でアミロイドβ沈着レベルと有意な相関が認められた．

各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.8-6 に示す．

表 2.7.6.8-6　各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

| SOT | SUVR-PONS | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 生検部位の対側 | | 生検部位の同側 | | 複合領域 [a] | |
| 免疫組織化学（4G8） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） |
| | 0.0007 | 0.70 | 0.0016 | 0.66 | 0.0014 | 0.67 |
| | SUVR-PONS 測定値 | | SUVR-PONS 測定値 | | SUVR-PONS 測定値 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 39.80 | 0.0008 | 36.04 | 0.0020 | 27.21 | 0.0017 |
| | 生検から PET 実施までの時間 | | 生検から PET 実施までの時間 | | 生検から PET 実施までの時間 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.12 | 0.0852 | 0.12 | 0.1136 | 0.09 | 0.2494 |
| | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.785 | 0.0005 | 0.758 | 0.0011 | 0.790 | 0.0005 |

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質

GE067-010 試験報告書　表 13

（3）盲検下視覚的評価と病理学的評価の関連

特殊染色及び総合病理評価の結果を SOT としたときの，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を算出した．

総合病理評価の結果を SOT とした場合，読影医 1 及び 2 並びに過半数評価の感度は 100%（4/4）であった．読影医 3 の感度は 50%（2/4）であった．特異度は全読影医で 100%（11/11）であった．

ビルショウスキー染色の結果を SOT とした場合，読影医 1 及び 2 並びに過半数評価の感度は 100%（3/3）であった．読影医 3 の感度は 33%（1/3）であった．特異度は全読影医で 91%（10/11）であった．

チオフラビン S 染色の結果を SOT とした場合，読影医 1 及び 2 並びに過半数評価の感度は 67%（4/6）であった．読影医 3 の感度は 33%（2/6）であった．特異度は全読影医で 100%（9/9）であった．

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を表 2.7.6.8-7 に示す．

表 2.7.6.8-7　盲検下視覚的評価の感度及び特異度

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ビルショウスキー染色 | | チオフラビン S 染色 | | 総合病理評価 | |
| | | 異常（N=3） | 正常（N=11） | 異常（N=6） | 正常（N=9） | 異常（N=4） | 正常（N=11） |
| 読影医 1 | 異常，n（%） | 3（100） | 1（9） | 4（67） | 0（0） | 4（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 10（91） | 2（23） | 9（100） | 0（0） | 11（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 67（22-96） | | 100（40-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 91（59-100） | | 100（66-100） | | 100（72-100） | |
| 読影医 2 | 異常，n（%） | 3（100） | 1（9） | 4（67） | 0（0） | 4（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 10（91） | 2（33） | 9（100） | 0（0） | 11（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 67（22-96） | | 100（40-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 91（59-100） | | 100（66-100） | | 100（72-100） | |
| 読影医 3 | 異常，n（%） | 1（33） | 1（9） | 2（33） | 0（0） | 2（50） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 2（67） | 10（91） | 4（67） | 9（100） | 2（50） | 11（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 33（1-91） | | 33（4-78） | | 50（7-93） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 91（59-100） | | 100（66-100） | | 100（72-100） | |
| 過半数評価 [a] | 異常，n（%） | 3（100） | 1（9） | 4（67） | 0（0） | 4（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 10（91） | 2（33） | 9（100） | 0（0） | 11（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 67（22-96） | | 100（40-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 91（59-100） | | 100（66-100） | | 100（72-100） | |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果．

GE067-010 試験報告書　表 14

（4）Inter-RA 及び Intra-RA

Inter-RA について，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の読影医 3 名間における κ 係数は 0.74 であり，良好な一致を認めた．不一致を認めたのは 2 例分の画像で，読影医 1 及び 2 が異常と判定した画像を，読影医 3 は正常と判定した（総合病理評価：異常）．また，Intra-RA は 100%であった．なお，Intra-RA の評価にあたって，各読影医は 2 例分の PET 画像を 2 回読影した．

盲検下視覚的評価結果及び Inter-RA 評価結果を，表 2.7.6.8-8 及び表 2.7.6.8-9 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.8-8　盲検下視覚的評価の結果

| 被験者番号 | 読影医 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 読影医 1 | 読影医 2 | 読影医 3 | 過半数評価 [a] |
| 402-0001 | 正常（正常） | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0002 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0003 | 異常 | 異常（異常） | 異常 | 異常 |
| 402-0004 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0005 | 異常 | 異常 | 正常 | 異常 |
| 402-0006 | 正常 | 正常 | 正常（正常） | 正常 |
| 402-0007 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0008 | 正常 | 正常 | 正常（正常） | 正常 |
| 402-0009 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0010 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0011 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0012 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0013 | 異常 | 異常 | 正常 | 異常 |
| 402-0014 | 正常（正常） | 正常 | 正常 | 正常 |
| 402-0015 | 異常 | 異常（異常） | 異常 | 異常 |

注：カッコ内は 2 回目の読影結果.

a.　読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果.

GE067-010 試験報告書　16.2.6.4

表 2.7.6.8-9　Inter-RA 評価結果

| 組合せ | N | κ 係数（95%信頼区間） |
|---|---|---|
| 読影医 1 - 読影医 2 | 15 | 1.00（NE） |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 15 | 0.59（0.12-1.00） |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 15 | 0.59（0.12-1.00） |
| 3 名全体 [a] | 15 | 0.74（0.45-1.00） |
| 読影医 1 - 過半数評価 [b] | 15 | 1.00（NE） |
| 読影医 2 - 過半数評価 [b] | 15 | 1.00（NE） |
| 読影医 3 - 過半数評価 [b] | 15 | 0.59（0.12-1.00） |

N＝対象被験者数，NE＝推定不能

a.　全読影医に対する多重係数.

b.　読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果.

GE067-010 試験報告書　表 16

#### 2.7.6.8.5.2　安全性

##### 2.7.6.8.5.2.1　有害事象

本試験では，15 例の被験者が被験薬の投与を受けた．試験中止又は死亡に至った有害事象，及び重篤な有害事象はなかった．4 例（27%）で各 1 件の有害事象を認めた．

有害事象は，いずれも軽度であった．4 件中 2 件が被験薬投与との関連が否定できない有害事象であった．

有害事象の要約を表 2.7.6.8-10 に，器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6.8-11 にそれぞれ示す．また，各有害事象詳細について，表 2.7.6.8-12 に示す．

表 2.7.6.8-10　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝15）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象** | 4（27） |
| **因果関係** | |
| 関連なし | 1（7） |
| おそらく関連なし | 1（7） |
| 関連があるかもしれない | 2（13） |
| **重症度** | |
| 軽度 | 4（27） |
| 中等度 | 0（0） |
| 高度 | 0（0） |
| **重篤な有害事象** | 0（0） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） |

N＝安全性解析対象集団被験者数，n＝該当被験者数
GE067-010 試験報告書　表 19

表 2.7.6.8-11　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝15）<br>n（%） |
|---|---|
| **胃腸障害** | 1（7） |
| 上腹部痛 | 1（7） |
| **神経系障害** | 2（13） |
| 浮動性めまい | 1（7） |
| 頭痛 | 1（7） |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 1（7） |
| 咽喉刺激感 | 1（7） |

注：用語は MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．
N＝安全性解析対象集団被験者数，n＝該当被験者数
GE067-010 試験報告書　表 20

表 2.7.6.8-12　器官別大分類別の有害事象の持続時間，重症度，因果関係及び転帰の要約

| 有害事象 | 被験者番号 | 投与から発現までの時間 [a] | 有害事象の持続時間 [a] | 重症度 | 被験薬との因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 上腹部痛 | 402-0004 | 00：06：57 | 00：01：00 | 軽度 | おそらく関連なし | 回復 |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 浮動性めまい | 402-0007 | 00：02：06 | 00：12：35 | 軽度 | 関連があるかもしれない | 回復 |
| 頭痛 | 402-0014 | 00：15：28 | 00：02：00 | 軽度 | 関連なし | 回復 |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | | | | | | |
| 咽喉刺激感 | 402-0002 | 00：00：01 | 00：00：02 | 軽度 | 関連があるかもしれない | 回復 |

a.　日：時：分
GE067-010 試験報告書　表 21

#### 2.7.6.8.5.2.2 被験薬との関連が否定できない有害事象

15 例中 2 例で，被験薬との関連が否定できない有害事象を認めた．神経系障害（浮動性めまい 1 件）1 件及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（咽喉刺激感 1 件）1 件であった．いずれも軽度で，試験期間中に回復した．

#### 2.7.6.8.5.2.3 重篤な有害事象

本試験において，重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.8.5.2.4 高度の有害事象

本試験において，高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.8.5.2.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.8.5.2.6 臨床検査値異常変動

血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固検査において，臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった．

#### 2.7.6.8.5.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった．

### 2.7.6.8.6 結論

#### 2.7.6.8.6.1 有効性

- 大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みの指標である SUVR と，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベル（4G8 により染色された領域の面積率）との間には，有意な相関が認められた．
- 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の読影医別での感度は 33～100%であった．過半数評価での感度は 67～100%であった．特異度は，いずれも 91～100%であった．
- 読影医 3 名における Inter-RA は，良好（κ 係数＝0.74）で，読影医 3 名中 2 名で完全に一致していた．Intra-RA は 100%であった．
- 少数例ではあるものの，被験薬を用いる PET により，NPH 患者における生体中の脳内アミロイドβの沈着を，中程度から高い感度，及び高い特異度で検出できることが示された．
- 本試験の結果は，被験薬による PET と病理組織学的所見が一致することを裏付けており，NPH 患者における生体中の脳内アミロイドβの検出に関する，被験薬による PET の感度を支持するものである．

#### 2.7.6.8.6.2 安全性

- NPH 患者に被験薬を単回投与したところ，良好な忍容性を認めた．

・ 臨床検査，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に問題となる異常は認められなかった．また，心電図においても臨床的に問題となる変化は認められなかった．

### 2.7.6.9　海外第 III 相試験［GE067-011 試験］：資料番号 5.3.5.2-7（評価）

#### 2.7.6.9.1　試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

NPH 患者を対象にフルテメタモル（$^{18}$F）注射液投与による大脳皮質アミロイドの検出を検証することを目的とした前向き非盲検主要試験

**実施医療機関：**

欧州 1 施設

登録施設 4 施設，撮像施設 1 施設

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー）

| 試験期間：2010 年 5 月 31 日～2010 年 12 月 16 日 | 開発のフェーズ：第 III 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

- NPH が疑われた患者を対象に，脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，頭蓋内圧測定時又はシャント留置時に採取した生検試料におけるアミロイドβ沈着レベル（SOT）との関連を評価する．
  脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みは，SUVR-CER を指標とし，生検部位を対象とした．生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルは，抗アミロイドβモノクローナル抗体（clone 4G8）を用いた免疫組織化学の結果から，定量的に求めた（面積率）．

**副次目的：**

- 以下の領域の SUVR-CER と，アミロイドβ沈着レベル（面積率）の関連を評価する．
  - 生検部位の対側
  - 複合領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質）
- 以下の領域の SUVR-PONS と，アミロイドβ沈着レベル（面積率）の関連を評価する．
  - 生検部位
  - 生検部位の対側
  - 複合領域
- 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の結果（正常又は異常）と，免疫組織化学及び特殊染色に基づくアミロイドβ沈着レベル（正常又は異常）との関連を評価する．
  盲検下視覚的評価は，読影トレーニングを受けた 3 名の独立した読影医が行うこととした．
- 盲検下視覚的評価について，Inter-RA を Fleiss の κ 係数により評価する（＞0.7～≦0.8＝良い，＞0.8～≦0.9＝非常に良い，＞0.9＝極めて良い）．
- 盲検下視覚的評価について，Intra-RA を再読影での一致率により評価する．

**試験方法：**

本試験は，大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みと，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルの関連を評価する，多施設共同，非盲検，非対照試験であった．

シャント術を予定している患者に連絡を取り，本試験への参加の意思を確認した．本試験への参加の意思がある者に，同意書への署名を求め，適格性を確認し，MRI，被験薬投与及び PET を実施した．被験薬投与後に電話連絡し，有害事象の確認を行った．PET 実施後 8 週間以内にシャント術と生検を実施した後，実施医療機関の標準的手順に従い，CT を行った．各生検試料のアミロイドβ沈着レベルは，免疫組織化学及び特殊染色の結果から定量化した．被験者の被験薬への割付けは無作為化せず，全ての被験者に被験薬を投与した．画像処理及び SUVR 測定時は，免疫組織化学及び特殊染色の結果を盲検化した．また，生検を行う神経外科医に対して，PET 画像を盲検化した．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

(1) 被験者又は代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること．
(2) 年齢が 50 歳以上の者．
(3) 全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格である者．
(4) NPH の治療のため，シャント術又は頭蓋内圧測定が予定されている者．
(5) 女性に関して，外科的に不妊（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 2 年を超えている）場合は，スクリーニング時の妊娠検査を実施することなく試験に組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，血清妊娠検査及びヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）．

**除外基準：**

(1) MRI 又は PET が禁忌の者．
(2) 妊婦及び授乳婦．
(3) 被験薬投与前 30 日以内に，$^{11}$C-PiB を除く治験薬を用いたほかの臨床試験に参加した者．
(4) フルテメタモル（$^{18}$F）又は含有するその他の成分に対して，過敏症／アレルギーが認められる，又は疑われる者．

**被験者数（計画時及び解析時）：**

30 例まで登録することを計画した．しかし，行政判断により，21 例を登録した時点で試験を中止した．18 例が試験を完了し，17 例が有効性解析の対象となった．

**処置方法：**

- **被験薬：**全ての被験者に，約 185MBq（実効線量約 6mSv 相当）の被験薬を 40 秒以内で単回静脈内投与した．
- **撮像：**被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った．
- **処置期間：**被験者は最大 4 回来院した．全ての被験者から同意書に署名を得て，3D-MRI 実施後，被験薬による PET を行い，予定されていたシャント術（術中に生検試料を採取）を実施した．その後，CT を実施した．被験薬投与約 24 時間後に電話連絡により，有害事象について確認した．シャント術，生検及び CT は，PET 実施後 8 週間以内に実施した．被験薬との関連が否定できない重篤な有害事象は，被験薬投与後 30 日まで報告を受け付けた．

**評価項目：**

**有効性：**

**主要評価項目：**

・ 生検部位の SUVR-CER

**副次評価項目：**

・ 対側の SUVR-CER，及び生検部位に対応した対側の SUVR-CER
・ 複合領域の SUVR-CER
・ 生検部位の SUVR-PONS
・ 対側の SUVR-PONS，及び生検部位に対応した対側の SUVR-PONS
・ 複合領域の SUVR-PONS
・ 読影トレーニングを受けた独立した 3 名の読影医による，PET 画像の盲検下視覚的評価の結果

**SOT：**

生検試料における免疫組織化学及び特殊染色について，次のとおり評価し，各評価項目における SOT とした．

・ **免疫組織化学（4G8）：**染色された領域の面積率（%）を，被験者のアミロイドβ沈着レベルの SOT とした．スライド自動読取りにより，染色された領域の面積率を求めた．被験者 1 人につき 3 枚のスライドを評価し，その平均値を採用した．当初，抗体は NAB228 を用いる予定であったが，GE067-007 試験に合わせて，4G8 に変更した．
・ **特殊染色（チオフラビン S 染色）：**神経病理医が被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを観察し，各スライドのアミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った（CERAD 診断基準（改変））．スコア 2 又は 3 を認める場合に異常と判定した．
・ **特殊染色（ビルショウスキー染色）：**神経病理医が被験者 1 人につき最大 3 枚のスライドを観察し，各スライドについて最大 5 視野を評価した．各視野のアミロイド斑の量について，ない（スコア 0），わずか（スコア 1），中等度（スコア 2）又は多い（スコア 3）の判定を行った（CERAD 診断基準（改変））．5 視野の平均値を算出し，各スライドのスコアとし，被験者ごとのスライド（最大 3 枚）スコアの平均値を当該被験者のスコアとした．当該スコアが 1.5 を超える場合は異常，1.5 以下の場合は正常と判定した．
・ **総合病理評価：**免疫組織化学及び特殊染色の結果に基づき，生検試料のアミロイドβ沈着レベルの正常又は異常を 1 回判定した．上述の評価で 1 つでも異常と判定された場合，総合病理評価も異常と判定した．免疫組織化学及び特殊染色の全ての評価で正常であった場合のみ正常と判定した．

**安全性：**

・ 有害事象，身体検査，神経学的検査，心電図，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査）及びバイタルサイン（血圧，心拍数，体温，呼吸数）．

**解析方法：**

**主要解析：**

・ 生検部位の SUVR と，生検試料における免疫組織化学（4G8）により染色された領域の面積率を比較した．ピアソン相関係数を算出した．両者の間に相関性はないという帰無仮説を立

て，有意水準 0.05 で検定した．解析にあたり，SUVR を独立変数，生検試料のアミロイドβ沈着レベルを従属変数とした回帰モデルを用いた．

**副次解析：**

- 主要解析と同様の回帰モデルを用いて，各種 SUVR と，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベルの関連を評価した．
- 独立した 3 名の読影医による盲検下視覚的評価の結果と SOT に基づく判定結果の 2×2 分割表を，当該結果から算出した盲検下視覚的評価の感度及び特異度，並びにその 95%信頼区間と共に示した．
- Inter-RA について，読影医 2 名間の一致率，及び過半数評価との一致率についてκ係数及び 95%信頼区間を算出すると共に，全ての読影医についての多重係数によるκ係数と 95%信頼区間を算出した．Intra-RA については，κ係数を算出した．

#### 2.7.6.9.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.9-1 に示す．

表 2.7.6.9-1　試験スケジュール

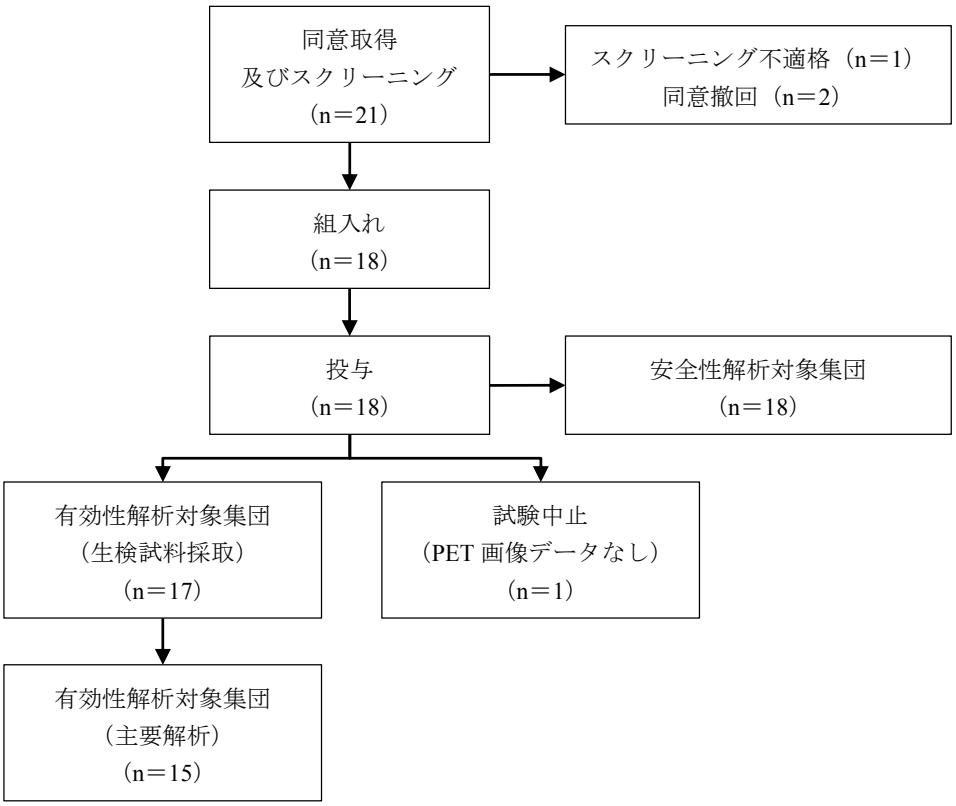
| | 被験薬投与前 | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦35（±10）日（スクリーニング） | ベースライン | | 90 分 | 撮像終了 4 時間以内 | 24 時間 [a] | 8 週以内 |
| | | PET 実施日 | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | ● | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | | |
| 前治療／併用薬調査 | ● | ● | ● | ● | ● | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | | | | ● | | |
| MRI [b] | ● | | | | | | |
| 妊娠検査 [c]（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | | |
| バイタルサイン [d] | ● | ● | | | ● | | |
| 心電図 | | ● | | | ● | | |
| 臨床検査 [e] | ● | | | | ● | | |
| Apo E 検査（同意が得られた場合） | ● | | | | | | |
| 減衰補正撮影 [f] | | | | | ● | | |
| 被験薬投与 | | | ● | | | | |
| 有害事象 [g] | | | ● | ● | ● | ● | |
| PET [h] | | | | ● | | | |
| シャント術，生検及び CT（選択） | | | | | | | ● |

a. 全被験者に被験薬投与約 24（±12）時間後に電話で連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した．
b. MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．
c. 血清妊娠検査を実施し，ベースライン検査前に結果が判明していることとした．また，尿検査は PET 前に結果が判明していることとした．
d. 検査前に被験者を，少なくとも 5 分間安静にさせた．
e. 血液試料は全て静脈から採取した．
f. 各被験者について，減衰補正撮影を行った．PET/CT 装置の場合には，投与前に CT を行った．PET 単体装置の場合には，撮像終了後にトランスミッションスキャンを行った．
g. 被験薬投与から約 24 時間後まで収集した．
h. 被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した．
GE067-011 試験報告書　表 1

### 2.7.6.9.3　症例構成

本試験では，21 例の被験者を登録した．21 例中 18 例が被験薬の投与を受け，試験を完了し，安全性解析対象となった．18 例中 1 例で PET が適切に実施できず，生検も実施されなかったことから，17 例を有効性解析対象集団とした．しかし，17 例中 1 例の免疫組織化学の標本が白質のみであったため，主要解析から除外した．また別の 1 例の PET 画像では，小脳が含まれていなかったことから，小脳を参照領域とする解析から除外した．

被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示す．




n＝該当被験者数
GE067-011 試験報告書　図 1

図 2.7.6.9-1　被験者の内訳

評価可能な被験者 18 例全てが白人であった．平均年齢は 68 歳（範囲：53～76 歳）であった．また，11 例（61%）が男性で，7 例（39%）が女性であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.9-2 に示す．

表 2.7.6.9-2　被験者背景及び身体測定結果

| | | 安全性解析対象集団<br>（N＝18） | 最大解析対象集団<br>（N＝17） |
|---|---|---|---|
| 年齢 [a]<br>歳 | n | 18 | 17 |
| | 平均値（標準偏差） | 68（6.7） | 68（6.9） |
| | 中央値 | 70 | 70 |
| | 範囲 | 53-76 | 53-76 |
| | ＜65 歳，n（%） | 4（22） | 4（24） |
| | ≧65 歳，n（%） | 14（78） | 13（76） |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 11（61） | 10（59） |
| | 女性 | 7（39） | 7（41） |
| 人種，n（%） | 白人 | 18（100） | 17（100） |
| 民族，n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 18（100） | 17（100） |
| 身長<br>cm | n | 18 | 17 |
| | 平均値（標準偏差） | 169（7.8） | 169（8.0） |
| | 中央値 | 170 | 169 |
| | 範囲 | 158-184 | 158-184 |
| 体重<br>kg | n | 18 | 17 |
| | 平均値（標準偏差） | 81（18.0） | 78（14.0） |
| | 中央値 | 79 | 74 |
| | 範囲 | 54-128 | 54-100 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 18 | 17 |
| | 平均値（標準偏差） | 28（5.1） | 27（3.9） |
| | 中央値 | 28 | 28 |
| | 範囲 | 21-42 | 21-34 |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数

a. 生年月日及び同意取得日から算出した．

GE067-011 試験報告書　表 11

### 2.7.6.9.4　投与放射能

約 185MBq の被験薬を投与することとした．投与放射能量の平均値は 176MBq（範囲：169～184MBq）であった．投与放射能のばらつきは，試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた．

投与放射能を表 2.7.6.9-3 に示す．

表 2.7.6.9-3　投与放射能

| | | 安全性解析対象集団（N＝18） | 最大解析対象集団（N＝17） |
|---|---|---|---|
| 投与放射能量 MBq | n | 18 | 17 |
| | 平均値（標準偏差） | 175.67（4.576） | 175.35（4.513） |
| | 中央値 | 175.00 | 175.00 |
| | 範囲 | 169.0-184.0 | 169.0-184.0 |
| | 95%信頼区間 | 173.4-177.9 | 173.0-177.7 |
| 投与量 mL | n | 18 | 17 |
| | 平均値（標準偏差） | 2.84（0.939） | 2.90（0.931） |
| | 中央値 | 2.80 | 2.80 |
| | 範囲 | 1.6-5.6 | 1.6-5.6 |
| | 95%信頼区間 | 2.4-3.3 | 2.4-3.4 |
| 生理食塩液量 mL | n | 18 | 17 |
| | 平均値（標準偏差） | 15.0（0.00） | 15.0（0.00） |
| | 中央値 | 15.0 | 15.0 |
| | 範囲 | 15-15 | 15-15 |
| | 95%信頼区間 | NE | NE |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数，NE＝推定不能
GE067-011 試験報告書　14.2.1

### 2.7.6.9.5　試験成績

#### 2.7.6.9.5.1　有効性

##### 2.7.6.9.5.1.1　主目的

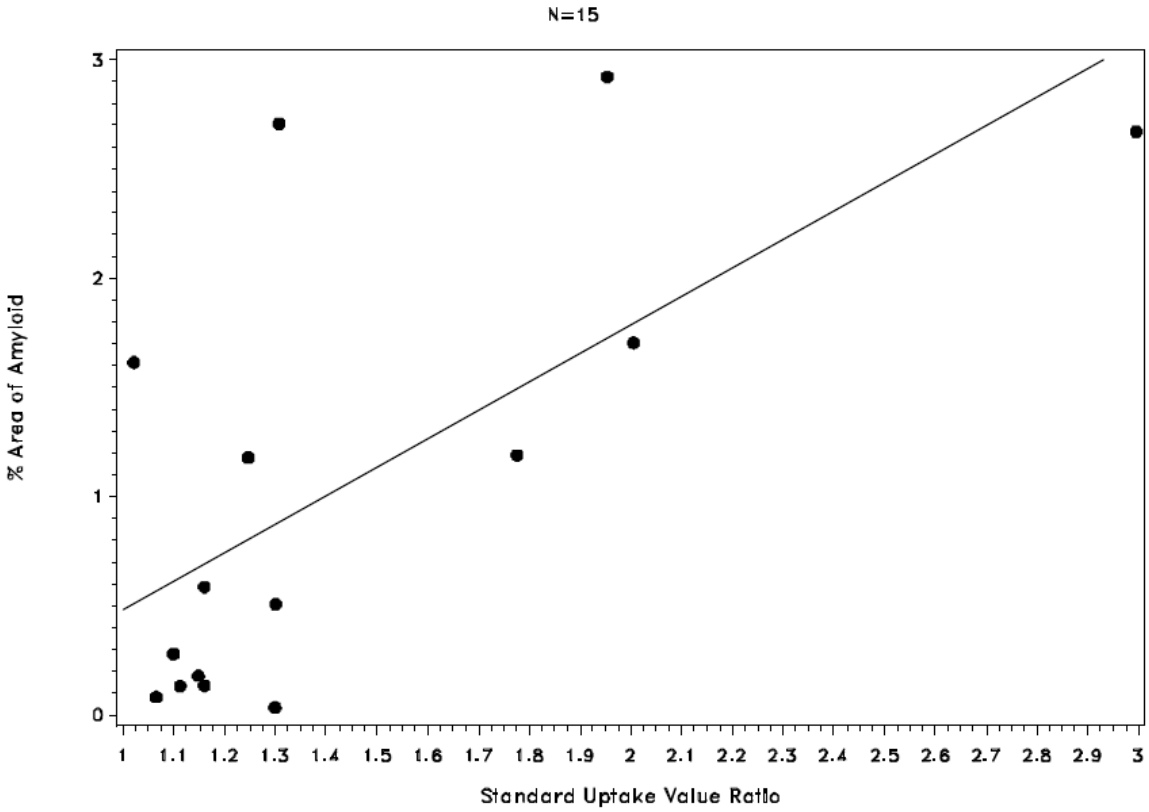
生検部位の SUVR-CER と，4G8 を用いた免疫組織化学によるアミロイドβ沈着レベル（アミロイドβ陽性面積率）には有意な相関がみられた．ピアソン相関係数は 0.669（$p$＝0.0064）であった．完全モデルで有意性が認められ（決定係数＝0.45，$p$＝0.0064），SUVR-CER は有意な因子であった（$p$＝0.0064）．

生検部位の SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.9-4 及び図 2.7.6.9-2 に示す．

表 2.7.6.9-4　SUVR-CER（生検部位）とアミロイドβ沈着レベル（4G8）の相関（最大解析対象集団）

| 変数 | パラメーター推定値 | 標準誤差 | $p$ 値 | 95%信頼区間 | 決定係数 |
|---|---|---|---|---|---|
| ピアソン相関係数 | 0.669 | | 0.0064 | | |
| 完全モデル | | | 0.0064 | | 0.45 |
| 切片 | −0.82 | 0.617 | 0.2065 | −2.15-0.51 | |
| SUVR-CER | 1.30 | 0.402 | 0.0064 | 0.43-2.17 | |

GE067-011 試験報告書　表 12




GE067-011 試験報告書　図 2

図 2.7.6.9-2　SUVR-CER（生検部位）とアミロイドβ沈着レベル（4G8）の相関

#### 2.7.6.9.5.1.2　副次目的

（1）各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの関連

生検部位の SUVR-CER と同様，対側及び複合領域の SUVR-CER についても，生検試料のアミロイドβ沈着レベル（免疫組織化学で染色された領域の面積率）との間に，有意な相関が認められた．

各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.9-5 に示す．

表 2.7.6.9-5　各 SUVR-CER とアミロイドβ沈着レベルの相関

| SOT | SUVR-CER | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 生検部位 [a] | | 生検部位の対側 | | 複合領域 [b] | |
| 免疫組織化学（4G8） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） |
| | 0.0064 | 0.45 | 0.0063 | 0.45 | 0.0083 | 0.43 |
| | SUVR-CER 測定値 | | SUVR-CER 測定値 | | SUVR-CER 測定値 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 1.30 | 0.0064 | 1.30 | 0.0063 | 1.38 | 0.0083 |
| | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.669 | 0.0064 | 0.670 | 0.0063 | 0.653 | 0.0083 |

a. 表 2.7.6.9-4 の再掲
b. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質
GE067-011 試験報告書　表 12 及び表 13

（2）各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの関連

SUVR-PONS も SUVR-CER と同様，各領域でアミロイドβ沈着レベルと有意な相関が認められた．

各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関を表 2.7.6.9-6 に示す．

表 2.7.6.9-6　各 SUVR-PONS とアミロイドβ沈着レベルの相関

| SOT | SUVR-PONS | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 生検部位 | | 生検部位の対側 | | 複合領域 [a] | |
| 免疫組織化学（4G8） | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | | アミロイドβ陽性面積率 | |
| | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） | *p* 値 | 決定係数（$R^2$） |
| | 0.0050 | 0.44 | 0.0048 | 0.44 | 0.0041 | 0.46 |
| | SUVR-PONS 測定値 | | SUVR-PONS 測定値 | | SUVR-PONS 測定値 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 3.70 | 0.0050 | 3.69 | 0.0048 | 4.18 | 0.0041 |
| | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | | ピアソン相関係数 | |
| | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 | パラメーター推定値 | *p* 値 |
| | 0.665 | 0.0050 | 0.667 | 0.0048 | 0.676 | 0.0041 |

a. 前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質
GE067-011 試験報告書　表 13

（3）盲検下視覚的評価と病理学的評価の関連

特殊染色及び総合病理評価の結果を SOT としたときの，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を算出した．

総合病理評価の結果を SOT とした場合，読影医 1 の感度は 100%（4/4）であった．読影医 2 及び 3，並びに過半数評価の感度は 75%（3/4）であった．特異度は全読影医で 100%（13/13）であった．

ビルショウスキー染色の結果を SOT とした場合，全読影医の感度は 100%（3/3）であった．特異度は，読影医 1 が 93%（13/14），そのほかが 100%（14/14）であった．

チオフラビン S 染色の結果を SOT とした場合，読影医 1 の感度は 57.1%（4/7）であった．読影医 2 及び 3 並びに過半数評価の感度は 43%（3/7）であった．特異度は全読影医で 100%（10/10）であった．

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を表 2.7.6.9-7 に示す．

表 2.7.6.9-7　盲検下視覚的評価の感度及び特異度（最大解析対象集団）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ビルショウスキー染色 | | チオフラビン S 染色 | | 総合病理評価 | |
| | | 異常（N=3） | 正常（N=14） | 異常（N=7） | 正常（N=10） | 異常（N=4） | 正常（N=13） |
| 読影医 1 | 異常，n（%） | 3（100） | 1（7） | 4（57） | 0（0） | 4（100） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 13（93） | 3（43） | 10（100） | 0（0） | 13（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 57（18-90） | | 100（40-100） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 93（66-100） | | 100（69-100） | | 100（75-100） | |
| 読影医 2 | 異常，n（%） | 3（100） | 0（0） | 3（43） | 0（0） | 3（75） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 14（100） | 4（57） | 10（100） | 1（25） | 13（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 43（10-82） | | 75（19-99） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 100（77-100） | | 100（69-100） | | 100（75-100） | |
| 読影医 3 | 異常，n（%） | 3（100） | 0（0） | 3（43） | 0（0） | 3（75） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 14（100） | 4（57） | 10（100） | 1（25） | 13（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 43（10-82） | | 75（19-99） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 100（77-100） | | 100（69-100） | | 100（75-100） | |
| 過半数評価 [a] | 異常，n（%） | 3（100） | 0（0） | 3（43） | 0（0） | 3（75） | 0（0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 14（100） | 4（57） | 10（100） | 1（25） | 13（100） |
| | 感度，%（95%CI） | 100（29-100） | | 43（10-82） | | 75（19-99） | |
| | 特異度，%（95%CI） | 100（77-100） | | 100（69-100） | | 100（75-100） | |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果．

GE067-011 試験報告書　表 14

（4）Inter-RA 及び Intra-RA

Inter-RA について，被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の読影医 3 名間における κ 係数は 0.88 であり，非常に良い一致を認めた．不一致を認めたのは 1 例分の画像で，読影医 1 が異常と判定した画像を，読影医 2 及び 3 は正常と判定した（総合病理評価：異常）．また，Intra-RA は 100%であった．なお，Intra-RA の評価にあたって，各読影医は 2 例分の PET 画像を 2 回読影した．

盲検下視覚的評価結果及び Inter-RA 評価結果を，表 2.7.6.9-8 及び表 2.7.6.9-9 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.9-8　盲検下視覚的評価の結果

| 被験者番号 | 読影医 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 読影医 1 | 読影医 2 | 読影医 3 | 過半数評価 [a] |
| 502-0002 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 502-0003 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 502-0004 | 異常（異常） | 異常 | 異常 | 異常 |
| 502-0005 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 503-0001 | 正常（正常） | 正常 | 正常 | 正常 |
| 503-0002 | 異常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 503-0003 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 503-0004 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 503-0005 | 正常 | 正常（正常） | 正常 | 正常 |
| 503-0006 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 503-0007 | 異常 | 異常 | 異常 | 異常 |
| 504-0001 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 504-0002 | 異常 | 異常 | 異常（異常） | 異常 |
| 504-0003 | 正常 | 正常（正常） | 正常（正常） | 正常 |
| 505-0002 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 505-0004 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 505-0005 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |

注：カッコ内は 2 回目の読影結果.

a.　読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果.

GE067-011 試験報告書　16.2.6.4

表 2.7.6.9-9　Inter-RA 評価結果

| 組合せ | N | κ 係数（95%信頼区間） |
|---|---|---|
| 読影医 1 - 読影医 2 | 17 | 0.82（0.49-1.00） |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 17 | 0.82（0.49-1.00） |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 17 | 1.00（NE） |
| 3 名全体 [a] | 17 | 0.88（0.60-1.00） |
| 読影医 1 - 過半数評価 [b] | 17 | 0.82（0.49-1.00） |
| 読影医 2 - 過半数評価 [b] | 17 | 1.00（NE） |
| 読影医 3 - 過半数評価 [b] | 17 | 1.00（NE） |

N＝対象被験者数，NE＝推定不能

a.　全読影医に対する多重係数.

b.　読影医 3 名中 2 名以上で一致した結果.

GE067-011 試験報告書　表 16

#### 2.7.6.9.5.2　安全性

##### 2.7.6.9.5.2.1　有害事象

本試験では，18 例の被験者が被験薬の投与を受けた．試験中止又は死亡に至った有害事象はなかった．2 例（11%）の被験者で各 1 件の有害事象を認めた．

いずれの有害事象も軽度で，2 件中 1 件は被験薬との関連があるかもしれないと判定された．いずれの有害事象も試験期間中に回復した．

有害事象の要約を表 2.7.6.9-10 に，器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6.9-11 にそれぞれ示す．また，各有害事象の詳細について表 2.7.6.9-12 に示す．

表 2.7.6.9-10　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝18）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象** | 2（11） |
| **因果関係** | |
| 関連があるかもしれない | 1（6） |
| **重症度** | |
| 軽度 | 2（11） |
| 中等度 | 0（0） |
| 高度 | 0（0） |
| **重篤な有害事象** | 0（0） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） |

GE067-011 試験報告書　表 19

表 2.7.6.9-11　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝18）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象を認めた被験者** | 2（11） |
| **耳および迷路障害** | |
| 乗物酔い | 1（6） |
| **胃腸障害** | |
| 悪心 | 1（6） |

注：MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた.
GE067-011 試験報告書　表 20

表 2.7.6.9-12　器官別大分類別の有害事象の持続時間，重症度，因果関係及び転帰の要約

| 有害事象 | 被験者番号 | 投与から発現までの時間 [a] | 有害事象の持続時間 [a] | 重症度 | 被験薬との因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **耳および迷路障害** | | | | | | |
| 乗物酔い | 505-0003 | 00：04：24 | 00：01：00 | 軽度 | 関連なし | 回復 |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 悪心 | 504-0003 | 00：05：50 | 00：11：00 | 軽度 | 関連があるかもしれない | 回復 |

a. 日：時：分
GE067-011 試験報告書　表 21

#### 2.7.6.9.5.2.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

18 例中 1 例で，被験薬との関連が否定できない有害事象を認めた．胃腸障害（悪心）1 件で，試験期間中に回復した．

#### 2.7.6.9.5.2.3　重篤な有害事象

本試験において，重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.9.5.2.4　高度の有害事象

本試験において，高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.9.5.2.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.9.5.2.6 臨床検査値異常変動

血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固検査において，臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった．

#### 2.7.6.9.5.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった．

### 2.7.6.9.6 結論

#### 2.7.6.9.6.1 有効性

- 大脳皮質におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みの指標である SUVR と，生検試料におけるアミロイドβ沈着レベル（4G8 により染色された領域の面積率）との間には，有意な相関が認められた．
- 被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は 42.9～100%であり，特異度は 92.9～100%であった．重要な点として，ビルショウスキー染色の結果を SOT とした場合に，全読影医の感度が 100%で，特異度が 92.9～100%であったことが挙げられる．
- 読影医 3 名における Inter-RA は，非常に良く（κ係数＝0.88），読影医 3 名中 2 名で完全に一致していた．Intra-RA は 100%であった．
- 被験薬を用いた PET 画像と病理組織学的所見の一致性が高いことが明らかとなった．このことは，NPH 疑いの患者における生体中の脳内アミロイド β の検出に関する，被験薬による PET の感度を支持するものである．

#### 2.7.6.9.6.2 安全性

- NPH 患者に被験薬を単回投与したところ，良好な忍容性を認めた．
- 臨床検査，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に問題となる異常は認められなかった．また，心電図においても臨床的に問題となる変化は認められなかった．

### 2.7.6.10 海外第 III 相試験［GE067-015 試験］：資料番号 5.3.5.2-8（評価）

#### 2.7.6.10.1 試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

18 歳から 40 歳の若年健康成人を対象にフルテメタモル（$^{18}$F）注射液による脳内アミロイドの存在の除外についての特異度を評価するための単一群非盲検多施設試験

**実施医療機関：**

米国 6 施設，欧州 4 施設

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー）

| 試験期間：2010 年 12 月 2 日～2011 年 3 月 18 日 | 開発のフェーズ：第 III 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

- 18～40 歳の若年健康成人を対象に，脳内アミロイドの存在の除外に関して，独立した読影医による被験薬を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価の特異度を評価する．

**副次目的：**

- 被験薬の単回投与における安全性プロファイルを評価する．
- 18～40 歳の若年健康成人を対象に，被験薬投与による複合領域（前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質）の SUVR を評価する．
- 人口統計学的パラメーター（性別，年齢（18～30 歳，31～40 歳），民族，人種）別，実施医療機関別，居住地域別及び PET 装置別に，被験薬投与による複合領域の SUVR を評価する．
- 人口統計学的パラメーター（性別，年齢（18～30 歳，31～40 歳），民族，人種）別，実施医療機関別，居住地域別及び PET 装置別に，脳内アミロイドの存在の除外に関して，独立した読影医による被験薬を用いた PET 画像の盲検下視覚的評価の特異度を評価する．

**試験方法：**

本試験は，18～40 歳の若年健康成人を対象に，脳内アミロイドの存在の除外に関する被験薬の特異度を評価する，多施設共同，非盲検試験であった．

各被験者は被験薬投与前 45 日以内に，スクリーニングのために来院した．スクリーニング来院時に被験者に同意書への署名を求め，適格性を確認し，バイタルサイン，心電図，臨床検査用採血（血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固検査），身体検査，神経学的検査及び MRI を実施した．PET 実施日に被験薬を投与し，30 分間の撮像を行った．有害事象は，試験中の観察，及び被験薬投与 24 時間後の電話でのフォローアップにより収集した．また，被験薬投与後 30 日以内に，被験薬と関連があるかもしれない重篤な有害事象が発現した場合には，報告するように被験者に指示した．被験者の被験薬への割付けは無作為化せず，全ての被験者に被験薬を投与した．PET 画像の盲検下視覚的評価及び定量評価に関しては無作為化した．

PET 画像の盲検下視覚的評価は，読影トレーニングを受けた独立した 5 名の読影医が行った．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

(1) 年齢が 18 歳以上及び 40 歳以下の者.
(2) 病歴において，認知機能障害の兆候が認められない者.
(3) MMSE のスコアが 28 点以上で，認知機能が正常であると治験責任医師が判断した者.
(4) スクリーニング時の MRI で診断に十分な質の画像が得られ, 正常な脳機能であることと矛盾しない者.
(5) 6 年以上の教育を受けている者，又は精神遅滞を除外するのに十分良好な職歴を有する者.
(6) 病歴確認，並びに被験薬投与前 45 日以内に実施した臨床検査及び身体検査により，全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格である者.
(7) 女性に関して，外科的に不妊（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 3 年を超えている）場合は，スクリーニング時の妊娠検査を実施することなく試験に組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，血清妊娠検査及びヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）.
(8) 実施地域の規定に従って，同意書に日付が記入され，署名されていること.
(9) 全ての試験手順に参加可能であり，その意思がある者.

**除外基準：**

(1) 過去 12 箇月以内に医療被曝（単純 X 線及び頭部 CT を除く）を受けた者，又は本試験登録前 30 日以内にほかの臨床試験に参加していた者.
(2) 被験薬又は含有するその他の成分に対し，アレルギーを有する者.
(3) 妊婦及び授乳婦.
(4) 過去 2 年以内に，アルコール依存又は薬物乱用の病歴を有する者.
(5) MRI が禁忌の者（ペースメーカーを装着している者，眼や脊髄周辺に金属片を有する，又は人工内耳を有する者など）.
(6) 意識喪失を伴う頭部損傷の病歴を有する者.
(7) 内科的，精神医学的若しくは神経学的状態に臨床的問題がある，又は身体検査，神経学的検査若しくは臨床検査において臨床的に問題となる異常があり，脳の病理に関連する可能性があると治験責任医師が判断した者.
(8) AD の家族歴がある者（一等親血縁者に AD と診断された者が複数いる）.
(9) 職業上，電離放射線曝露に関するモニタリングを受けている者.
(10) HIV 感染又は肝炎の病歴を有する者.

**被験者数（計画時及び解析時）：**

最大 300 例の登録を計画した．被験者数を再考するため，218 例を登録した時点で，早期に試験を中止した．181 例が被験薬の投与を受け，試験を完了した.

**処置方法：**

- **被験薬：**全ての被験者に，約 185MBq（実効線量約 6mSv 相当）の被験薬を 40 秒以内で単回静脈内投与した.
- **撮像：**被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った.
- **処置期間：**被験者は最低 2 回来院した．スクリーニング来院時に全ての被験者から同意書に署名を得た．適格性を確認した後，1 回目又は 2 回目のスクリーニング来院時に MRI を実施

した．ベースライン来院日（PET 実施日）に，被験薬を投与し，PET を実施した．PET 実施日に安全性評価を行ったほか，約 24 時間後に被験者に電話連絡し，有害事象の情報を収集した．

**評価項目：**

**有効性：**

**主要評価項目：**

・ 脳内アミロイドの存在に関する，独立した 5 名の読影医による，被験薬を用いた PET 画像（最初の 10 分間の撮像データのみを用いた）の盲検下視覚的評価結果（正常又は異常）．
正常画像のみを読影することによるバイアスを避けるために，本試験で得た PET 画像に加え，MCI 患者を対象とした GE067-005 試験（異常画像を含むことが想定される）から，およそ同数の PET 画像を盲検下で無作為に含めた．FDA のガイダンス，GE67-005 Imaging Review Charter，及び関連する Imagie Review Training Manual に従って，視覚的評価を盲検化した．

**副次評価項目：**

・ 被験薬による複合領域の SUVR

**SOT：**

・ 本試験で評価した被験者は，18～40 歳の若年健康成人であるため，アミロイドβの異常沈着がないと推定され，この仮定を本試験の SOT とした．

**安全性：**

・ 有害事象，身体検査，神経学的検査，心電図，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査）及びバイタルサイン（血圧，心拍数，体温，呼吸数）．

**解析方法：**

**主要解析：**

・ 独立した 5 名の読影医が被験薬による PET 画像を，フルテメタモル（$^{18}$F）の取込みパターンに基づき，正常又は異常に分類した盲検下視覚的評価の結果について，一覧表で示し，特異度を 95%信頼区間と共に示した．また，特異度の下限閾値を 80%に設定し，得られた結果と比較した．5 名の読影医それぞれについて，有効性解析対象集団での解析を行った．なお，主要目的の達成基準は，5 名中 3 名以上における特異度の 95%信頼区間の下限が 80%を上回ることとした．

**副次解析：**

・ 特異度の二項分布に基づく正確な 95%信頼区間を，人口統計学的パラメーター，実施医療機関及び撮像装置等，以下の要因に基づくサブグループ別に算出した．
  - 性別
  - 年齢（18～30 歳，31～40 歳）
  - 民族
  - 人種
  - 実施医療機関
  - 居住地域
  - PET 装置
・ 以下の要因に基づくサブグループ及び全体にける SUVR の単変量解析を行った．

- 性別
- 年齢（18～30 歳，31～40 歳）
- 民族
- 人種
- 実施医療機関
- 居住地域
- PET 装置

・ Inter-RA に関して，読影医 2 名間及び全読影医での一致数及び一致率を示した．Intra-RA に関して，再読影時の一致数及び一致率を示した．
・ 臨床検査，バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査について，ベースラインからの変化を要約した．また，処置期間中に発現した有害事象の件数及び割合を要約した．さらに，処置期間中の有害事象及び重篤な有害事象について，報告されたもののうち，重症度及び被験薬との関連性が最も高い事象を要約した．

#### 2.7.6.10.2　試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.10-1 に示す．

表 2.7.6.10-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦45 日<br>(スクリーニング) | ベースライン | 事前撮影<br>(CT) | | 90 分 | 撮像終了<br>4 時間以内 | 24 時間 [a] |
| | | PET 実施日 | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | |
| 適格性確認 | ● | ● | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | | |
| 前治療／併用薬調査 | ● | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | | | | | ● | |
| MMSE | ● | | | | | | |
| MRI [b] | ● | | | | | | |
| 妊娠検査 [c]<br>（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | | |
| バイタルサイン [d] | ● | ● | | | | ● | |
| 心電図 | | ● | | | | ● | |
| 臨床検査 [e] | ● | | | | | ● | |
| 減衰補正撮影（CT） | | | ● | | | | |
| 減衰補正撮影（PET） | | | | | | ● | |
| 被験薬投与 | | | | ● | | | |
| 有害事象 [f] | | | | ● | | | ● |
| PET [g] | | | | | ● | | |

注：網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. 全被験者に被験薬投与約 24 時間後に電話で連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した.

b. MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した.

c. 血清妊娠検査を実施し，ベースライン時に結果が判明していることとした．また，尿検査の場合はベースライン時にヒト絨毛性ゴナドトロピン測定を実施した.

d. 検査前に被験者を，少なくとも 5 分間安静にさせた.

e. 血液試料は全て静脈から採取した.

f. 被験薬投与から約 24 時間後まで収集した.

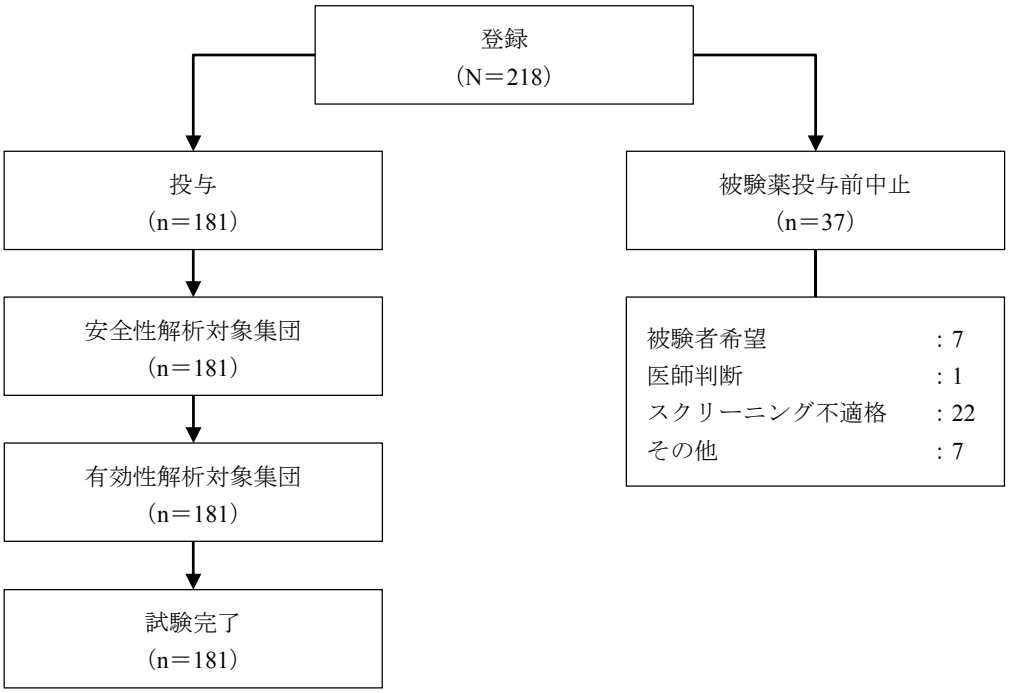
g. 被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した.

GE067-015 試験報告書　表 1

### 2.7.6.10.3　症例構成

本試験では，218 例の被験者を登録した．218 例中 181 例が被験薬の投与を受け，試験を完了し，有効性及び安全性の解析対象となった.

被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す.




N＝合計被験者数，n＝該当被験者数
GE067-015 試験報告書　図 1

図 2.7.6.10-1　被験者の内訳

評価可能な被験者 181 例の大部分が白人（86%）であった．平均年齢は 29 歳（範囲：18～40 歳）であった．また，78 例（43%）が男性で，103 例（57%）が女性であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.10-2 に示す．

表 2.7.6.10-2　被験者背景及び身体測定結果

| | | 安全性解析対象集団及び最大解析対象集団<br>（N＝181） |
|---|---|---|
| 年齢 [a]<br>歳 | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 29（5.9） |
| | 中央値 | 28 |
| | 範囲 | 18-40 |
| | 18～30 歳，n（%） | 116（64） |
| | 31～40 歳，n（%） | 65（36） |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 78（43） |
| | 女性 | 103（57） |
| 人種<br>n（%） | アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 1（1） |
| | アジア人 | 3（2） |
| | 黒人 | 19（10） |
| | ハワイ原住民／その他太平洋諸島原住民 | 1（1） |
| | 白人 | 156（86） |
| | その他 | 1（1） |
| 民族<br>n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 107（59） |
| | ヒスパニック／中南米系 | 74（41） |
| 身長<br>cm | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 170（9.3） |
| | 中央値 | 170 |
| | 範囲 | 150-197 |
| 体重<br>kg | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 79（19.7） |
| | 中央値 | 76 |
| | 範囲 | 50-156 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 27（6.6） |
| | 中央値 | 26 |
| | 範囲 | 17-58 |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数又は該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数
a.　生年月日及び同意取得日から算出した．
GE067-015 試験報告書　表 8

### 2.7.6.10.4　投与放射能

約 185MBq の被験薬を投与することとした．投与放射能量の平均値は 181MBq（範囲：95～204MBq）であった．7%の被験者で投与放射能量が目標投与放射能量の 90%を下回っていた．当該被験者の PET 画像は，要求レベルを下回る S/N 比であったが，画像の品質点検に合格したことから，試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた．

投与放射能を表 2.7.6.10-3 に示す．

表 2.7.6.10-3　投与放射能

| | | 安全性解析対象集団及び最大解析対象集団<br>（N＝181） |
|---|---|---|
| 投与放射能量<br>MBq | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 181.29（15.256） |
| | 中央値 | 181.30 |
| | 範囲 | 95.0-203.5 |
| | 95%信頼区間 | 179.1-183.5 |
| 投与量<br>mL | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 4.27（2.419） |
| | 中央値 | 4.00 |
| | 範囲 | 0.4-12.0 |
| | 95%信頼区間 | 3.9-4.6 |
| 生理食塩液量<br>mL | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 11.1（4.54） |
| | 中央値 | 10.0 |
| | 範囲 | 0-30 |
| | 95%信頼区間 | 10.5-11.8 |

N＝合計被験者数，n＝当該項目における欠測値がない被験者数
GE067-015 試験報告書　14.2.1

### 2.7.6.10.5　試験成績

#### 2.7.6.10.5.1　有効性

##### 2.7.6.10.5.1.1　主目的

被験薬の投与を受けた 181 例全被験者の PET 画像を，独立した 5 名の読影医が盲検下で読影した．読影医 5 名中 4 名は 99～100%の画像を正常であると判定した（読影医 1 が 100%，読影医 3 及び 4 が 99.4%，さらに読影医 5 が 98.9%）．しかし，残りの 1 名（読影医 2）が正常と判定した画像は 68%であった．各読影医における特異度の 95%信頼区間の下限は 98%，61%，97%，97%及び 96%であった．また，過半数評価における特異度は 99.4%で，特異度の 95%信頼区間の下限は 97.0%であった．

5 名中 4 名における特異度の 95%信頼区間の下限が 80%を超えており，事前に設定した目標を達成していた．

盲検下視覚的評価の結果を表 2.7.6.10-4 に示す．

表 2.7.6.10-4　盲検下視覚的評価結果

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | | 特異度，%（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 異常 | 正常 | 合計 | |
| 過半数評価 [b] | 異常，n（%） | 0（0） | 1（1） | 1 | 99.4（97.0-100.0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 180（99） | 180 | |
| 読影医 1 | 異常，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0 | 100.0（98.0-100.0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 181（100） | 181 | |
| 読影医 2 | 異常，n（%） | 0（0） | 58（32） | 58 | 68.0（60.6-74.7） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 123（68） | 123 | |
| 読影医 3 | 異常，n（%） | 0（0） | 1（1） | 1 | 99.4（97.0-100.0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 180（99） | 180 | |
| 読影医 4 | 異常，n（%） | 0（0） | 1（1） | 1 | 99.4（97.0-100.0） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 180（99） | 180 | |
| 読影医 5 | 異常，n（%） | 0（0） | 2（1） | 2 | 98.9（96.1-99.9） |
| | 正常，n（%） | 0（0） | 179（99） | 179 | |

n＝該当被験者数

a.　18～40 歳の若齢健康成人について，アミロイドβの異常沈着がない（正常）と仮定した．

b.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-015 試験報告書　表 9

### 2.7.6.10.5.1.2　副次目的

（1）複合領域の SUVR

前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質を複合領域と規定し，全被験者の SUVR-CER 及び SUVR-PONS を算出した．

SUVR-CER の平均値は 1.12（標準偏差：0.097）で，SUVR-PONS の平均値は 0.49（標準偏差：0.036）であった．全被験者の SUVR-CER は，第 II 相試験（ALZ201 試験）の結果から確立した複合領域の SUVR-CER の閾値（1.56）を下回っており，全て正常画像であると考えられた．

複合領域の SUVR の要約を表 2.7.6.10-5 に示す．

表 2.7.6.10-5　複合領域の SUVR の要約

| 参照領域 | 項目 | 最大解析対象集団（N＝181） |
|---|---|---|
| 小脳（SUVR-CER） | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 1.12（0.097） |
| | 中央値 | 1.12 |
| | 範囲 | 0.922-1.413 |
| | 95%信頼区間 | 1.108-1.136 |
| 脳橋（SUVR-PONS） | n | 181 |
| | 平均値（標準偏差） | 0.49（0.036） |
| | 中央値 | 0.49 |
| | 範囲 | 0.386-0.608 |
| | 95%信頼区間 | 0.487-0.498 |

N＝合計被験者数，n＝当該項目における欠測値のない被験者数

GE067-015 試験報告書　表 11

（2）サブグループ解析

独立した読影医 5 名の盲検下視覚的評価による特異度について，性別，年齢，民族，人種，実施医療機関，居住地域及び PET 装置に基づき集計したが，いずれの分類においても特筆すべき差は認められなかった．

（3）その他（Inter-RA 及び Intra-RA）

独立した読影医 5 名の盲検下視覚的評価の結果について，各読影医間及び全体の一致率を算出した．その結果，読影医 2 との比較以外では，98%以上の一致率を認めた．

また，全画像から無作為に約 10%の画像を抽出し，各読影医が再読影した際の一致率を算出した．その結果，読影医 2 を除く 4 名で完全一致を認めた．読影医 2 では再読影した 16 画像中 12 画像（75%）で一致を認めた．

Inter-RA 及び Intra-RA の評価結果を表 2.7.6.10-6 及び表 2.7.6.10-7 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.10-6　Inter-RA 評価結果

| 組合せ | N | 一致数（%） |
|---|---|---|
| 読影医 1 - 読影医 2 | 181 | 123（68.0） |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 181 | 180（99.4） |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 181 | 180（99.4） |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 181 | 179（98.9） |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 181 | 124（68.5） |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 181 | 124（68.5） |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 181 | 125（69.1） |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 181 | 181（100） |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 181 | 180（99.4） |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 181 | 180（99.4） |
| 全読影医 | 181 | 123（68.0） |

N＝各組合せにおける欠測値がない画像数
GE067-015 試験報告書　表 12（一部改変）

表 2.7.6.10-7　Intra-RA 評価結果

| 読影医 | N | 一致数（%） |
|---|---|---|
| 読影医 1 | 13 | 13（100） |
| 読影医 2 | 16 | 12（75） |
| 読影医 3 | 21 | 21（100） |
| 読影医 4 | 13 | 13（100） |
| 読影医 5 | 13 | 13（100） |

N＝再読影を行った画像数
GE067-015 試験報告書　表 13

### 2.7.6.10.5.2　安全性

#### 2.7.6.10.5.2.1　有害事象

本試験では，181 例の被験者が被験薬の投与を受けた．試験中止又は死亡に至った有害事象はなかった．27 例（15%）の被験者で 1 件以上の有害事象を認めた．

高頻度に認められた有害事象は潮紅（6%），胸部不快感（4%）及び悪心（3%）であった．大部分の有害事象は軽度であった（23 例，13%）．4 例（2%）では，中等度の有害事象を認めた．高度又は重篤な有害事象は認められなかった．

有害事象の要約を表 2.7.6.10-8 に示す．また，器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6.10-9 に示す．

表 2.7.6.10-8　有害事象の要約

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝181）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象** | 27（15） |
| **因果関係** | |
| 関連が否定できない | 24（13） |
| **重症度** | |
| 軽度 | 23（13） |
| 中等度 | 4（2） |
| 高度 | 0（0） |
| **重篤な有害事象** | 0（0） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） |

注：同一被験者で，同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．また，有害事象は，被験薬投与から投与後 24 時間の間に発現した事象とした．

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数

GE067-015 試験報告書　表 14

表 2.7.6.10-9　器官別大分類別の有害事象の要約

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝181）<br>n（%） |
|---|---|
| **心臓障害** | 3（2） |
| 動悸 | 2（1） |
| **耳および迷路障害** | 1（1） |
| **眼障害** | 1（1） |
| **胃腸障害** | 9（5） |
| 消化不良 | 2（1） |
| 悪心 | 6（3） |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 12（7） |
| 胸部不快感 | 7（4） |
| **臨床検査** | 6（3） |
| 血圧上昇 | 3（2） |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 3（2） |
| 背部痛 | 2（1） |
| **神経系障害** | 6（3） |
| 感覚鈍麻 | 2（1） |
| 筋緊張低下 | 2（1） |
| **精神障害** | 4（2） |
| 不安 | 3（2） |
| **生殖系および乳房障害** | 1（1） |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 4（2） |
| 呼吸困難 | 3（2） |
| **皮膚および皮下組織障害** | 5（3） |
| **血管障害** | 11（6） |
| 潮紅 | 10（6） |

注：同一被験者で，同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は，1 件として集計した．MedDRA/J ver. 17.1 で読み替えた．また，2 例以上で認められた有害事象については，PT（基本語）での分類を示した．
N＝合計被験者数，n＝該当被験者数
GE067-015 試験報告書　表 15

#### 2.7.6.10.5.2.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

181 例中 24 例で，被験薬との関連が否定できない有害事象を認めた．4 例で認めた中等度の有害事象も被験薬との関連があると判定された．その内訳は，不安及び高血圧の 1 例（被験者番号：903-0026），嘔吐，味覚障害，浮動性めまい及び口腔内不快感の 1 例（被験者番号：907-0009），胸部不快感，腹部不快感，不整脈及び筋緊張低下の 1 例（被験者番号：907-0013），消化不良，呼吸困難及び筋緊張低下の 1 例（被験者番号：907-0022）であった．

4 例中 2 例（被験者番号：907-0013 及び 907-0022）は，当該有害事象の発現により被験薬投与を中止しており，それぞれの投与量は 95MBq 及び 130MBq であった．ただし，その後撮像を受けて，試験を完了しており，試験中止には至らなかった．

#### 2.7.6.10.5.2.3　重篤な有害事象

本試験において，重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.10.5.2.4 高度の有害事象

本試験において，高度の有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.10.5.2.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.10.5.2.6 臨床検査値異常変動

本試験において，臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動は認められなかった.

#### 2.7.6.10.5.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった.

### 2.7.6.10.6 結論

#### 2.7.6.10.6.1 有効性

- 独立した 5 名の読影医が被験薬による PET 画像を盲検下で視覚的評価した結果，特異度は 100%，68%，99%，99%及び 99%であり，95%信頼区間の下限は 5 名中 4 名で 95%を超えていた．3 名以上の読影医において，特異度の 95%信頼区間の下限が 80%を超えており，事前に規定した本試験の主目的の達成基準を満たした.
- 読影医 5 名中 4 名間の Inter-RA は高く，99～100%であった．しかし，1 名の読影医に関する Inter-RA は 68～69%であり，明らかな外れ値であった.
- 読影医 5 名中 4 名の Intra-RA は 100%であった. 1 名では 75%（再読影 16 枚中 12 枚で一致）であった.
- 人口統計学的パラメーター（性別，年齢，民族及び人種），実施医療機関，居住地域及び PET 装置の違いによる，特異度への影響は認められなかった.
- 複合領域における SUVR は，SUVR-CER が 1.12（標準偏差 : 0.097）であり，SUVR-PONS が 0.49（標準偏差 : 0.036）であった．各被験者の複合領域の SUVR-CER は，第 II 相試験で確立した閾値（1.56）よりも低かった.

#### 2.7.6.10.6.2 安全性

- 181 例中 27 例（15%）の被験者で有害事象を認めた．高頻度に認められた有害事象は，潮紅（6%），胸部不快感（4%）及び悪心（3%）であった．ほとんどの有害事象は一過性で軽度であった．試験期間中に，死亡，重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象は認められなかった.
- 臨床検査，バイタルサイン及び心電図では，臨床的に問題となる，被験薬との関連がある変化は認められなかった.
- 身体検査及び神経学的検査では，スクリーニングから撮像終了までの間に変化は認められなかった.
- 18～40 歳の若年健康成人に被験薬を単回投与したところ，良好な忍容性を認めた.

### 2.7.6.11　海外第 III 相試験［GE067-026 試験］：資料番号 5.3.5.2-9（評価）

#### 2.7.6.11.1　試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

剖検例でのアミロイド斑密度とフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みの比較に関する再読影試験

**実施医療機関：**

欧州及び米国の 16 施設（GE067-007 試験の実施医療機関の一部）

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー）

[redacted]（[redacted]；[redacted]，英国）

| 試験期間：2010 年 7 月 27 日～2014 年 2 月 28 日 | 開発のフェーズ：第 III 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

- ビルショウスキー染色切片でのアミロイド斑密度に基づく判定を SOT としたときの，アミロイドの異常沈着の検出に関するフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を求める．なお，盲検下視覚的評価に際して解剖学的画像を参照するかどうかは，読影医に一任した．

**副次目的：**

- PET 実施後 1 年以内に死亡した被験者を対象として，盲検下視覚的評価の感度及び特異度を求める．
- 主目的と同じ SOT を用いたときの盲検下視覚的評価の陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比を求める．
- 盲検下視覚的評価の Inter-RA 及び Intra-RA を求める．
- 米国国立老化研究所及びアルツハイマー病協会が 2012 年に発行した AD の病理組織学的診断基準（以下，NIA-AA 診断基準）に基づくアミロイド斑のクラス（Thal phase）ごとに，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像が異常（陽性）と読影される確率を求める．
- NIA-AA 診断基準に基づく診断結果を SOT に加えたときの，盲検下視覚的評価の感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比を求める．

**試験方法：**

本試験は，GE067-007 試験において被験薬の投与を受けて PET を実施した被験者を対象に，打切り日である 2013 年 6 月 10 日以前に死亡した被験者のデータを用いて実施することとした．GE067-007 試験で得た PET 画像を無作為化し，被験者情報を盲検化して 5 名の独立した読影医に視覚的評価に基づいて異常（アミロイドの異常沈着あり）又は正常（アミロイドの異常沈着なし）の判定をさせた．いずれの読影医も，GE067-007 試験とは異なる読影医とし，評価に際して解剖学的画像を参照するかどうかは，読影医に一任した．その後，盲検下視覚的評価の結果を SOT と比較して，真陽性，真陰性，偽陽性又は偽陰性に分類した．当該分類結果に基づき，感度及び特異度を算出した．

**画像（被験者）の選択：**

**選択基準：**

(1) GE067-007 試験に組み入れられた者.

(2) 2013 年 6 月 10 日以前に死亡した者.

(3) 解析に必要な全ての領域が含まれ，解析に適切な脳試料であると判定された者.

上記の全ての基準を満たせなかった被験者は解析から除外した.

**被験者数（計画時及び解析時）：**

計画時は，GE067-007 試験内で死亡が確認された（2011 年 11 月 23 日以前に死亡した）被験者，及び 2011 年 11 月 24 日から本試験の治験実施計画書で規定した打切り日である 2013 年 6 月 10 日までに死亡したと報告された被験者の計 108 例（それぞれ 69 例及び 39 例）を対象とした.

解析時は，108 例のうち 106 例（それぞれ 68 例及び 38 例）を有効性解析対象とした．なお，死亡日の誤りにより本試験の打切り日後に死亡した 2 例が試験に組み入れられていたが，打切り日（2013 年 6 月 10 日）から死亡までの期間が短く（それぞれ 2013 年 6 月 19 日及び同 24 日に死亡），解析に重大な影響を及ぼさないと判断し，有効性解析対象集団に含めた.

GE067-007 試験内で死亡が確認された被験者のうち評価可能であった 68 例での解析結果については，GE067-007 試験報告書にて報告している.

**処置方法：**

該当なし．本試験では，被験者に対する投与は行わなかった．いずれの被験者も GE067-007 試験において被験薬の単回静脈内投与を受けて，PET を実施した.

**評価項目：**

**主要評価項目：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価（解剖学的画像の参照は任意とした）における陽性又は陰性の結果.

**副次評価項目：**

- NIA-AA 診断基準に基づく判定結果を SOT としたときの，盲検下視覚的評価の感度及び特異度.
- CERAD 診断基準（1991 年版）に基づく最低 3 箇所の新皮質領域の判定結果を SOT としたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度.
- 盲検下視覚的評価の Inter-RA 及び Intra-RA.

**SOT：**

- CERAD 診断基準（改変）に基づき神経病理学者がアミロイド斑密度を正常又は異常に分類した結果を SOT とした. 各被験者のアミロイド斑密度の正常又は異常はビルショウスキー染色切片を用いて判定した．判定基準は GE067-026 Pathology Manual Part 2 and 3 に示した（GE067-007 試験と同様）．試料は CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている 3 箇所の新皮質領域（中前頭部，上及び中側頭部，及び下頭頂葉），現行の CERAD 診断基準（1995 年版）で推奨されている 4 つ目の新皮質領域（前帯状皮質），及び医学論文等でアミロイドβの沈着部位として知られている領域（楔前部，後帯状皮質及び一次視覚野）から得た.

  SOT の一部ではないが，脳の剖検試料で AD かどうかに注目して神経病理学的診断が行われた.

  2011 年 11 月 23 日以前に死亡した 68 例については，GE067-007 試験において評価を終えて

いたことから，2011 年 11 月 24 日から 2013 年 6 月 24 日の間に死亡した 39 例について本試験で病理組織学的評価を実施した．
また，全ての脳について NIA-Reagan 基準同様の NIA-AA 診断基準による評価も行った．
副次解析では，CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている 3 箇所の新皮質領域での評価結果を SOT としたときの感度等も評価した．

**解析方法：**

GE067-007 試験で被験薬の投与を受け，評価可能な PET 画像が得られており，本試験の選択基準を満たしている被験者を有効性解析対象集団とした．試験対象集団における変数（被験者内訳，被験者背景，ベースライン時の特徴，既往歴，身体測定及び被験薬への曝露状況）をまとめた．PET 画像の盲検下視覚的評価の結果を SOT と比較し，真陽性，真陰性，偽陽性及び偽陰性に分類し，感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比を算出した．

<u>主要解析：</u>

- **診断能評価（感度及び特異度）：**PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度について，点推定値及び正確な両側 95%信頼区間を求めた．主要解析は過半数評価（読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果）について実施した．感度及び特異度の正確な両側 95%信頼区間の下限が，それぞれ 75%及び 60%を超えていることを達成基準とした．

<u>副次解析：</u>

- **診断能評価（主要解析以外）：**PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比について，読影医ごと及び過半数評価の点推定値及び 95%信頼区間を求めた．読影医ごとの感度及び特異度についても点推定値と 95%信頼区間を求めた．副次解析の感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比の算出には副次解析用 SOT を用いた．
  - NIA-AA 診断基準でアミロイド斑のスコアとなっている Thal phase.
  - ビルショウスキー染色切片に基づくアミロイド斑のスコア，及び Thal phase.
  - CERAD 診断基準に基づくアミロイド斑のスコア，及び Thal phase.
  - CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている 3 箇所の新皮質領域におけるアミロイド斑のスコアの最頻値及び平均値のそれぞれの最大値.
- **Inter-RA 及び Intra-RA の評価：**盲検下視覚的評価の一致率及びκ係数を示した．

#### 2.7.6.11.2 試験スケジュール

本試験は GE067-007 試験の被験者のデータ（当該試験のデータカットオフ以降の剖検例のデータを含む）を用いてフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の有効性を解析したものであり，試験スケジュールは 2.7.6.5.2 に示したとおりである．

#### 2.7.6.11.3 症例構成

本試験では，GE067-007 試験に組み入れた被験者のうち，2013 年 6 月 24 日までに死亡した 108 例を組み入れた．当該被験者のうち，評価可能な PET 画像及び脳試料が得られた 106 例を有効性解析対象集団とした．

有効性解析対象集団の大部分が白人（93.4%）であった．平均年齢は 80.8 歳（範囲 : 59～95 歳）であった．また，48 例（45.3%）が男性で，58 例（54.7%）が女性であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.11-1 に示す.

表 2.7.6.11-1　被験者背景及び身体測定結果（有効性解析対象集団）

| | | 全体（N＝106） |
|---|---|---|
| 年齢 [a]<br>歳 | n | 106 |
| | 平均値（標準偏差） | 80.8（8.87） |
| | 中央値 | 83.0 |
| | 範囲 | 59-95 |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 48（45.3） |
| | 女性 | 58（54.7） |
| 人種<br>n（%） | アジア人 | 0（0） |
| | 黒人 | 4（3.8） |
| | 白人 | 99（93.4） |
| | その他 | 3（2.8） |
| 民族<br>n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 79（74.5） |
| | ヒスパニック／中南米系 | 27（25.5） |
| PET から死亡までの期間 [b]<br>箇月 | n | 106 |
| | 平均値（標準偏差） | 7.53（6.948） |
| | 中央値 | 5.45 |
| | 範囲 | 0.0-28.2 |
| PET から死亡までの期間による分類<br>n（%） | ≦1 年 | 82（77.4） |
| | ＞1 年～≦2 年 | 19（17.9） |
| | ＞2 年～≦3 年 | 5（4.7） |
| 認知症既往歴<br>n（%） | あり | 87（82.1） |
| | なし | 19（17.9） |
| 認知症に関連する病歴 [c]<br>n（%） | AD | 53（50.0） |
| | ほかの認知症疾患 [d] | 25（23.6） |
| | MCI | 0（0） |
| | 認知障害の既往歴なし | 27（25.5） |
| | 原因不明の記憶喪失 | 1（0.9） |
| 身長<br>cm | n | 95 |
| | 平均値（標準偏差） | 163.87（11.565） |
| | 中央値 | 162.60 |
| | 範囲 | 137.2-188.0 |
| 体重<br>kg | n | 97 |
| | 平均値（標準偏差） | 62.09（17.837） |
| | 中央値 | 60.00 |
| | 範囲 | 26.8-156.0 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 95 |
| | 平均値（標準偏差） | 23.07（5.318） |
| | 中央値 | 22.00 |
| | 範囲 | 11.9-46.6 |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数又は該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数

a. 生年月日及び同意取得日から算出した.

b. 死亡日及び PET 実施日から算出した.

c. 報告されている既往歴に基づき，臨床診断名を決定した.

d. 病型の詳細が不明な認知症を含む.

GE067-026 試験報告書　表 11，12 及び 13

### 2.7.6.11.4　投与放射能

投与放射能量の平均値は，351.66MBq であった．3 例（2.8%）に 185MBq±10%，91 例（85.8%）に 370MBq±10%，12 例（11.3%）にその 2 用量の間の量を，それぞれ投与した．投与放射能量，投与量及び生理食塩液量に顕著な差はなかった．

投与放射能を表 2.7.6.11-2 に示す．

表 2.7.6.11-2　投与放射能

| | | 全体（N＝106） |
|---|---|---|
| 投与放射能量 [a] MBq | n | 106 |
| | 平均値（標準偏差） | 351.66（41.535） |
| | 中央値 | 362.60 |
| | 範囲 | 185.0-403.3 |
| 投与量 mL | n | 106 |
| | 平均値（標準偏差） | 6.90（2.242） |
| | 中央値 | 7.00 |
| | 範囲 | 0.5-15.0 |
| 生理食塩液量 mL | n | 106 |
| | 平均値（標準偏差） | 10.2（3.09） |
| | 中央値 | 10.0 |
| | 範囲 | 0-20 |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数

a.　mCi 単位で記録されていたものは，MBq 単位に換算した．1mCi＝37MBq.

GE067-026 試験報告書　表 14

### 2.7.6.11.5　試験成績

106 例の画像が評価されたが，そのうちの 1 例について，解剖学的画像の参照に関する情報がなかったため，解剖学的画像の参照状況別の結果には含めなかった．読影医 5 名がそれぞれ 105 例の画像を評価して判定を行った，延べ 525 例分の盲検下視覚的評価において，約 13%で解剖学的画像が参照された．

解剖学的画像の参照状況を表 2.7.6.11-3 に示す．

表 2.7.6.11-3　解剖学的画像の参照状況

| 全体 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 参照画像 | 盲検下視覚的評価の結果 | | | | 合計，n（%） |
| | 偽陰性，n | 偽陽性，n | 真陰性，n | 真陽性，n | |
| CT | 4 | 3 | 16 | 44 | 67（12.8） |
| MRI [a] | 0 | 0 | 0 | 2 | 2（0.4） |
| なし | 29 | 11 | 115 | 301 | 456（86.9） |
| 合計 | 33 | 14 | 131 | 347 | 525（100） |

| 読影医別 | | | |
|---|---|---|---|
| 読影医 | 参照画像 | | |
| | CT，n（%） | MRI [a]，n（%） | なし，n（%） |
| 1 | 23（21.9） | 1（1.0） | 81（77.1） |
| 2 | 8（7.6） | 0（0） | 97（92.4） |
| 3 | 12（11.4） | 0（0） | 93（88.6） |
| 4 | 5（4.8） | 0（0） | 100（95.2） |
| 5 | 19（18.1） | 1（1.0） | 85（81.0） |

注：1 例で解剖学的画像の参照に関する情報がなかったため，当該被験者の結果は本表に含めなった．
n＝該当被験者数（画像セット）
a.　MRI 又は MRI＋CT
GE067-026 試験報告書　表 15，16 及び 17

#### 2.7.6.11.5.1　主目的

過半数評価における感度及び特異度は，それぞれ 90.8%（95%信頼区間：81.9～96.2%）及び 90.0%（95%信頼区間：73.5～97.9%）であった．95%信頼区間の下限値に関して，いずれも事前に設定した達成基準（感度：75%を超える，特異度：60%を超える）を満たしていた．

読影医別の評価について，感度は 88.2～96.1%（中央値：89.5%），特異度は 83.3～93.3%（中央値：86.7%）であった．

盲検下視覚的評価の感度及び特異度を表 2.7.6.11-4 に示す．

表 2.7.6.11-4　盲検下視覚的評価の感度及び特異度

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT [a] | | 合計 | 感度，%（95%信頼区間） | 特異度，%（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 25（83.3） | 3（3.9） | 28 | 96.1（88.9-99.2） | 83.3（65.3-94.4） |
| | 異常，n（%） | 5（16.7） | 73（96.1） | 78 | | |
| | 合計 | 30 | 76 | 106 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 27（90.0） | 8（10.5） | 35 | 89.5（80.3-95.3） | 90.0（73.5-97.9） |
| | 異常，n（%） | 3（10.0） | 68（89.5） | 71 | | |
| | 合計 | 30 | 76 | 106 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 28（93.3） | 9（11.8） | 37 | 88.2（78.7-94.4） | 93.3（77.9-99.2） |
| | 異常，n（%） | 2（6.7） | 67（88.2） | 69 | | |
| | 合計 | 30 | 76 | 106 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 25（83.3） | 9（11.8） | 34 | 88.2（78.7-94.4） | 83.3（65.3-94.4） |
| | 異常，n（%） | 5（16.7） | 67（88.2） | 72 | | |
| | 合計 | 30 | 76 | 106 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 26（86.7） | 4（5.3） | 30 | 94.7（87.1-98.5） | 86.7（69.3-96.2） |
| | 異常，n（%） | 4（13.3） | 72（94.7） | 76 | | |
| | 合計 | 30 | 76 | 106 | | |
| 過半数評価 [b] | 正常，n（%） | 27（90.0） | 7（9.2） | 34 | 90.8（81.9-96.2） | 90.0（73.5-97.9） |
| | 異常，n（%） | 3（10.0） | 69（90.8） | 72 | | |
| | 合計 | 30 | 76 | 106 | | |

n＝該当被験者数

a. ビルショウスキー染色切片を用いた CERAD 診断基準（改変）に基づく．アミロイド斑の量がない又は僅かの場合に正常，アミロイド斑の量が中等度又は多いの場合に異常とした．

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-026 試験報告書　表 23 及び 24

### 2.7.6.11.5.2　副次目的

#### 2.7.6.11.5.2.1　PET 実施後 1 年以内に死亡した被験者における盲検下視覚的評価の感度及び特異度

主目的と同じ SOT を用いて，PET 実施後 1 年以内に死亡した被験者を対象として盲検下視覚的評価の感度及び特異度を算出した．その結果，読影医別の感度及び特異度は 85.7～96.4%及び 80.8～92.3%であった．また，過半数評価における感度及び特異度は 89.3%及び 88.5%であった．以上の結果は，主目的の解析と類似するものであった．

PET 実施後 1 年以内に死亡した被験者における盲検下視覚的評価の感度及び特異度を表 2.7.6.11-5 に示す．

表 2.7.6.11-5　PET 実施後 1 年以内に死亡した被験者における盲検下視覚的評価の感度及び特異度

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT [a] | | 合計 | 感度，%（95%信頼区間 [b]） | 特異度，%（95%信頼区間 [b]） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 21（80.8） | 2（3.6） | 23 | 96.4（87.7-99.6） | 80.8（60.6-93.4） |
| | 異常，n（%） | 5（19.2） | 54（96.4） | 59 | | |
| | 合計 | 26 | 56 | 82 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 23（88.5） | 7（12.5） | 30 | 87.5（75.9-94.8） | 88.5（69.8-97.6） |
| | 異常，n（%） | 3（11.5） | 49（87.5） | 52 | | |
| | 合計 | 26 | 56 | 82 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 24（92.3） | 8（14.3） | 32 | 85.7（73.8-93.6） | 92.3（74.9-99.1） |
| | 異常，n（%） | 2（7.7） | 48（85.7） | 50 | | |
| | 合計 | 26 | 56 | 82 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 21（80.8） | 8（14.3） | 29 | 85.7（73.8-93.6） | 80.8（60.6-93.4） |
| | 異常，n（%） | 5（19.2） | 48（85.7） | 53 | | |
| | 合計 | 26 | 56 | 82 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 22（84.6） | 4（7.1） | 26 | 92.9（82.7-98.0） | 84.6（65.1-95.6） |
| | 異常，n（%） | 4（15.4） | 52（92.9） | 56 | | |
| | 合計 | 26 | 56 | 82 | | |
| 過半数評価 [c] | 正常，n（%） | 23（88.5） | 6（10.7） | 29 | 89.3（78.1-96.0） | 88.5（69.8-97.6） |
| | 異常，n（%） | 3（11.5） | 50（89.3） | 53 | | |
| | 合計 | 26 | 56 | 82 | | |

n＝該当被験者数

a. ビルショウスキー染色切片を用いた CERAD 診断基準（改変）に基づく．アミロイド斑の量がない又は僅かの場合に正常，アミロイド斑の量が中等度又は多いの場合に異常とした．

b. 正確な両側 95%信頼区間．

c. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-026 試験報告書　表 25

#### 2.7.6.11.5.2.2　盲検下視覚的評価の感度及び特異度以外の診断能パラメーター

陽性的中率は読影医別が 93.1～97.1%，過半数評価が 95.8%であった．陰性的中率は読影医別が 73.5～89.3%，過半数評価が 79.4%であった．正診率は読影医別が 86.8～92.5%，過半数評価が 90.6%であった．陽性尤度比は読影医別が 5.29～13.22 で，いずれも 1 を超えており，過半数評価でも 9.08 であった．陰性尤度比は読影医別が 0.05～0.14 で，いずれも 1 未満であり，過半数評価でも 0.10 であった．さらに，感度（真陽性率）を縦軸にとり，1－特異度（偽陽性率）を横軸にとって，各読影医の盲検下視覚的評価の結果をプロットしたときの曲線下面積は 0.9371 であった（完全検査によって得られる面積は 1.00）．

盲検下視覚的評価の陽性的中率, 陰性的中率, 正診率, 陽性尤度比及び陰性尤度比を表 2.7.6.11-6 に示す．

表 2.7.6.11-6　盲検下視覚的評価の診断能パラメーター（感度及び特異度以外）

| 読影医 | 評価数 | 診断能パラメーター，%（95%信頼区間） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 陽性的中率 | 陰性的中率 | 正診率 | 陽性尤度比 | 陰性尤度比 |
| 1 | 106 | 93.6<br>（85.7-97.9） | 89.3<br>（71.8-97.7） | 92.5<br>（85.7-96.7） | 5.76<br>（0.86-10.66） | 0.05<br>（−0.01-0.10） |
| 2 | 106 | 95.8<br>（88.1-99.1） | 77.1<br>（59.9-89.6） | 89.6<br>（82.2-94.7） | 8.95<br>（−1.27-19.17） | 0.12<br>（0.03-0.20） |
| 3 | 106 | 97.1<br>（89.9-99.6） | 75.7<br>（58.8-88.2） | 89.6<br>（82.2-94.7） | 13.22<br>（−5.60-32.05） | 0.13<br>（0.04-0.21） |
| 4 | 106 | 93.1<br>（84.5-97.7） | 73.5<br>（55.6-87.1） | 86.8<br>（78.8-92.6） | 5.29<br>（0.77-9.80） | 0.14<br>（0.05-0.24） |
| 5 | 106 | 94.7<br>（87.1-98.5） | 86.7<br>（69.3-96.2） | 92.5<br>（85.7-96.7） | 7.11<br>（0.22-13.99） | 0.06<br>（−0.00-0.12） |
| 過半数評価 [a] | 106 | 95.8<br>（88.3-99.1） | 79.4<br>（62.1-91.3） | 90.6<br>（83.3-95.4） | 9.08<br>（−1.29-19.44） | 0.10<br>（0.02-0.18） |

a.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

GE067-026 試験報告書　表 26

### 2.7.6.11.5.2.3　盲検下視覚的評価の再現性

盲検下視覚的評価の Inter-RA は非常に高く，いずれの読影医の組合せにおいても 90%を超えていた．各組合せの κ 係数は 0.8020～0.9159 で判定結果も非常に良い，又は極めて良いであった．読影医 5 名全体での一致率は 84.9%で，κ 係数は 0.8411 であった．

盲検下視覚的評価の Intra-RA は全読影医で完全一致し，κ 係数は 1 であった．

Inter-RA 及び Intra-RA の評価結果を表 2.7.6.11-7 及び表 2.7.6.11-8 に示す．

表 2.7.6.11-7　Inter-RA 評価結果

| 組合せ | N | 一致数（%） | κ 係数 [a]（95%信頼区間） | カテゴリー分類 [b] |
|---|---|---|---|---|
| 読影医 1 - 読影医 2 | 106 | 99（93.4） | 0.8427（0.7315-0.9539） | 非常に良い |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 106 | 97（91.5） | 0.8020（0.6807-0.9233） | 非常に良い |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 106 | 98（92.5） | 0.8183（0.6986-0.9381） | 非常に良い |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 106 | 98（92.5） | 0.8102（0.6844-0.9360） | 非常に良い |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 106 | 102（96.2） | 0.9159（0.8352-0.9967） | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 106 | 99（93.4） | 0.8496（0.7421-0.9571） | 非常に良い |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 106 | 99（93.4） | 0.8451（0.7350-0.9552） | 非常に良い |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 106 | 99（93.4） | 0.8519（0.7462-0.9576） | 非常に良い |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 106 | 99（93.4） | 0.8480（0.7405-0.9556） | 非常に良い |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 106 | 98（92.5） | 0.8212（0.7029-0.9396） | 非常に良い |
| 全読影医 | 106 | 90（84.9） | 0.8411（0.7809-0.9013） | 非常に良い |

N＝対象症例数

a.　読影医 2 名の比較では Cohen の κ 係数．全読影医による比較では Fleiss の κ 係数．カッコ内は 95%信頼区間を示す.

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.

GE067-026 試験報告書　表 27

表 2.7.6.11-8　Intra-RA 評価結果

| 読影医 | N | 一致数（%） | κ 係数 |
|---|---|---|---|
| 1 | 11 | 11（100） | 1 |
| 2 | 11 | 11（100） | 1 |
| 3 | 11 | 11（100） | 1 |
| 4 | 11 | 11（100） | 1 |
| 5 | 11 | 11（100） | 1 |

N＝対象症例数
GE067-026 試験報告書　表 28

#### 2.7.6.11.5.2.4　Thal phase ごとの診断確率

盲検下視覚的評価の過半数評価の結果について，NIA-AA 診断基準によるアミロイド斑のクラス（Thal phase）ごとでの発生確率を，ロジスティック回帰モデルで評価した．過半数評価で正常（陰性）と判定されたのは 34 例，異常（陽性）と判定されたのは 72 例であった．ロジスティック回帰モデルでの最尤推定では最尤推定値に収束しなかった．なお，Thal phase 0～2 は正常であり，3～5 は異常と考えられる．

Thal phase と盲検下視覚的評価の結果を比較したところ，盲検下視覚的評価で陽性の場合 Thal phase が 4 又は 5 である可能性が高く，脳の広範にわたってアミロイド斑が形成されている可能性が示された．一方で，陰性であった場合には Thal phase が 4 又は 5 である可能性が低く，脳の広範でアミロイド斑が形成されている可能性が乏しいことが示された．

Thal phase 別の盲検下視覚的評価の結果を表 2.7.6.11-9 に示す．

表 2.7.6.11-9　Thal phase 別の盲検下視覚的評価の結果

| 過半数評価 [a] | Thal phase | n | 発生確率 | 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 陰性（N＝34） | 0 | 7 | 0.21 | 0.07-0.34 |
| | 1 | 10 | 0.29 | 0.14-0.45 |
| | 2 | 5 | 0.15 | 0.03-0.27 |
| | 3 | 7 | 0.21 | 0.07-0.34 |
| | 4 | 5 | 0.15 | 0.03-0.27 |
| | 5 | 0 | 0.00 | 0.00-0.00 |
| 陽性（N＝72） | 0 | 0 | 0.00 | 0.00-0.00 |
| | 1 | 0 | 0.00 | 0.00-0.00 |
| | 2 | 0 | 0.00 | 0.00-0.00 |
| | 3 | 7 | 0.10 | 0.03-0.17 |
| | 4 | 19 | 0.26 | 0.16-0.37 |
| | 5 | 46 | 0.64 | 0.53-0.75 |

N＝対象症例数，n＝該当被験者数
a.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．
GE067-026 試験報告書　表 29（一部改変）

#### 2.7.6.11.5.2.5　Thal phase を SOT としたときの診断能

Thal phase が 0～2 を正常，3～5 を異常として，盲検下視覚的評価による診断能パラメーターを算出した．その結果，読影医別の感度及び特異度は，それぞれ 82.1～91.7%及び 95.5～100%であった．また，過半数評価における感度及び特異度は，それぞれ 85.7%及び 100%であった．陽性的中率は読影医別が 98.6～100%，過半数評価が 100%であった．陰性的中率は読影医別が 59.5

～75.0%，過半数評価が 64.7%であった．正診率は読影医別が 85.8～92.5%，過半数評価が 88.7%であった．陽性尤度比は読影医 1 が 20.17 で，読影医 4 が 18.60 であった．そのほかの読影医（過半数評価を含む）は特異度が 100%であったため，陽性尤度比を算出できなかった．陰性尤度比は読影医別が 0.09～0.18 で，いずれも 1 未満であり，過半数評価でも 0.14 であった．

以上の結果から，Thal phase を利用した神経病理学的な診断基準との関連においても，盲検下視覚的評価の結果が陰性である場合には Thal phase が正常（0～2）である可能性が高く，陽性である場合には Thal phase も異常（3～5）である可能性が高いことが示された．

感度及び特異度の結果を表 2.7.6.11-10 に，そのほかの診断能パラメーターの結果を表 2.7.6.11-11 に示す．

表 2.7.6.11-10　Thal phase での分類を SOT とした盲検下視覚的評価の感度及び特異度

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT [a] | | 合計 | 感度，%（95%信頼区間） | 特異度，%（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 21（95.5） | 7（8.3） | 28 | 91.7（83.6-96.6） | 95.5（77.2-99.9） |
| | 異常，n（%） | 1（4.5） | 77（91.7） | 78 | | |
| | 合計 | 22 | 84 | 106 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 22（100） | 13（15.5） | 35 | 84.5（75.0-91.5） | 100（84.6-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 71（84.5） | 71 | | |
| | 合計 | 22 | 84 | 106 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 22（100） | 15（17.9） | 37 | 82.1（72.3-89.6） | 100（84.6-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 69（82.1） | 69 | | |
| | 合計 | 22 | 84 | 106 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 21（95.5） | 13（15.5） | 34 | 84.5（75.0-91.5） | 95.5（77.2-99.9） |
| | 異常，n（%） | 1（4.5） | 71（84.5） | 72 | | |
| | 合計 | 22 | 84 | 106 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 22（100） | 8（9.5） | 30 | 90.5（82.1-95.8） | 100（84.6-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 76（90.5） | 76 | | |
| | 合計 | 22 | 84 | 106 | | |
| 過半数評価 [b] | 正常，n（%） | 22（100） | 12（14.3） | 34 | 85.7（76.4-92.4） | 100（84.6-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 72（85.7） | 72 | | |
| | 合計 | 22 | 84 | 106 | | |

n＝該当被験者数

a.　アミロイド斑の量を Thal phase で分類し，0～2 を正常，3～5 を異常と判定した．

b.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-026 試験報告書　表 30

表 2.7.6.11-11　Thal phase での分類を SOT とした盲検下視覚的評価の診断能パラメーター（感度及び特異度以外）

| 読影医 | 評価数 | 診断能パラメーター，％（95%信頼区間） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 陽性的中率 | 陰性的中率 | 正診率 | 陽性尤度比 | 陰性尤度比 |
| 1 | 106 | 98.7<br>（93.1-100） | 75.0<br>（55.1-89.3） | 92.5<br>（85.7-96.7） | 20.17<br>（−20.83-61.16） | 0.09<br>（0.02-0.15） |
| 2 | 106 | 100<br>（94.9-100） | 62.9<br>（44.9-78.5） | 87.7<br>（79.9-93.3） | NC | 0.16 |
| 3 | 106 | 100<br>（94.8-100） | 59.5<br>（42.1-75.2） | 85.8<br>（77.7-91.9） | NC | 0.18 |
| 4 | 106 | 98.6<br>（92.5-100） | 61.8<br>（43.6-77.8） | 86.8<br>（78.8-92.6） | 18.60<br>（−19.23-56.42） | 0.16<br>（0.07-0.25） |
| 5 | 106 | 100<br>（95.3-100） | 73.3<br>（54.1-87.7） | 92.5<br>（85.7-96.7） | NC | 0.10 |
| 過半数評価 [a] | 106 | 100<br>（95.0-100） | 64.7<br>（46.5-80.3） | 88.7<br>（81.1-94.0） | NC | 0.14 |

NC＝算出不能

a.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

GE067-026 試験報告書　表 31

#### 2.7.6.11.5.2.6　ビルショウスキー染色切片での評価及び Thal phase による総合評価を SOT とした診断能

ビルショウスキー染色切片及び Thal phase による評価において，いずれか一方又は両方で異常と判定された場合に異常と判断し，両方で正常と判定された場合に正常と判断することとし，当該結果を SOT とした.

いずれの診断能パラメーターも，Thal phase による評価を SOT としたときと同じ結果であった（表 2.7.6.11-10 及び表 2.7.6.11-11）．主要目的での SOT（ビルショウスキー染色切片によるアミロイド斑密度の評価）では 76 例が異常と判断され，そのうち 69 例が盲検下視覚的評価（過半数評価）において陽性と判定された（感度：90.8%）．本評価の SOT では 84 例が異常と判断されており，SOT に基づく異常例が 8 例増えることとなった．本評価の SOT で異常と判断された 84 例のうち，72 例が盲検下視覚的評価（過半数評価）において陽性と判定された（感度：85.7%）．したがって，SOT を変更することにより感度が約 5 ポイント低下する結果となった.

主な要因として，顕微鏡的にとらえることができ，Thal phase 3 に分類することができたアミロイド斑の中には，PET で検出するには十分な密度でなかったものが含まれていたということが考えられる．PET の閾値（異常と判定できる限界）が Thal phase で 3 又は 4 に分類されるところに存在すると考えられ，結果として感度が低く見積もられることになった．一方で，Thal phase で 1 又は 2 に分類される程度のアミロイド斑は閾値に到達していないことから，特異度の上昇につながったと考えられた.

#### 2.7.6.11.5.2.7　CERAD 診断基準及び Thal phase による総合評価を SOT とした診断能

CERAD 診断基準及び Thal phase による評価において，いずれか一方又は両方で異常と判定された場合に異常と判断し，両方で正常と判定された場合に正常と判断することとし，当該結果を SOT とした.

いずれの診断能パラメーターも，Thal phase による評価を SOT としたときと同じ結果であり（表 2.7.6.11-10 及び表 2.7.6.11-11），2.7.6.11.5.2.6 と同様の結果であった．

#### 2.7.6.11.5.2.8　CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている新皮質領域 3 箇所の評価を SOT としたときの診断能

CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている最低 3 箇所の新皮質領域におけるアミロイド斑密度の最頻値又は平均値の最大値に基づいた正常又は異常の判定を SOT とし，診断能パラメーターを算出した．

最頻値，平均値のいずれを SOT とした場合も，診断能パラメーターは同様であった．本評価で得られた感度及び特異度は，主要評価項目の感度に比べてわずかに高値を示し，同特異度に比べてわずかに低値を示した．しかしながら，臨床的に意味のある違いは生じていないと考えられた．

最頻値を SOT としたときの感度及び特異度を表 2.7.6.11-12 に，平均値を SOT としたときの感度及び特異度を表 2.7.6.11-13 に，各 SOT での感度と特異度以外の診断能パラメーターを表 2.7.6.11-14 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.11-12　CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている新皮質領域 3 箇所でのアミロイド斑密度の最頻値を SOT としたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度の結果

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT [a] | | 合計 | 感度，%（95%信頼区間） | 特異度，%（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 25（78.1） | 3（4.1） | 28 | 95.9（88.6-99.2） | 78.1（60.0-90.7） |
| | 異常，n（%） | 7（21.9） | 71（95.9） | 78 | | |
| | 合計 | 32 | 74 | 106 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 28（87.5） | 7（9.5） | 35 | 90.5（81.5-96.1） | 87.5（71.0-96.5） |
| | 異常，n（%） | 4（12.5） | 67（90.5） | 71 | | |
| | 合計 | 32 | 74 | 106 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 28（87.5） | 9（12.2） | 37 | 87.8（78.2-94.3） | 87.5（71.0-96.5） |
| | 異常，n（%） | 4（12.5） | 65（87.8） | 69 | | |
| | 合計 | 32 | 74 | 106 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 26（81.3） | 8（10.8） | 34 | 89.2（79.8-95.2） | 81.3（63.6-92.8） |
| | 異常，n（%） | 6（18.8） | 66（89.2） | 72 | | |
| | 合計 | 32 | 74 | 106 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 27（84.4） | 3（4.1） | 30 | 95.9（88.6-99.2） | 84.4（67.2-94.7） |
| | 異常，n（%） | 5（15.6） | 71（95.9） | 76 | | |
| | 合計 | 32 | 74 | 106 | | |
| 過半数評価 [b] | 正常，n（%） | 28（87.5） | 6（8.1） | 34 | 91.9（83.2-97.0） | 87.5（71.0-96.5） |
| | 異常，n（%） | 4（12.5） | 68（91.9） | 72 | | |
| | 合計 | 32 | 74 | 106 | | |

n＝該当被験者数

a.　新皮質領域 3 箇所（中前頭部，上及び中側頭部，及び下頭頂葉）のビルショウスキー染色切片による評価の最頻値の最大値で判定した評価．

b.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-026 試験報告書　表 32

表 2.7.6.11-13　CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている新皮質領域 3 箇所でのアミロイド斑密度の平均値を SOT としたときの盲検下視覚的評価の感度及び特異度の結果

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT [a] | | 合計 | 感度，%（95%信頼区間） | 特異度，%（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 25（73.5） | 3（4.2） | 28 | 95.8（88.3-99.1） | 73.5（55.6-87.1） |
| | 異常，n（%） | 9（26.5） | 69（95.8） | 78 | | |
| | 合計 | 34 | 72 | 106 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 28（82.4） | 7（9.7） | 35 | 90.3（81.0-96.0） | 82.4（65.5-93.2） |
| | 異常，n（%） | 6（17.6） | 65（90.3） | 71 | | |
| | 合計 | 34 | 72 | 106 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 29（85.3） | 8（11.1） | 37 | 88.9（79.3-95.1） | 85.3（68.9-95.0） |
| | 異常，n（%） | 5（14.7） | 64（88.9） | 69 | | |
| | 合計 | 34 | 72 | 106 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 26（76.5） | 8（11.1） | 34 | 88.9（79.3-95.1） | 76.5（58.8-89.3） |
| | 異常，n（%） | 8（23.5） | 64（88.9） | 72 | | |
| | 合計 | 34 | 72 | 106 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 27（79.4） | 3（4.2） | 30 | 95.8（88.3-99.1） | 79.4（62.1-91.3） |
| | 異常，n（%） | 7（20.6） | 69（95.8） | 76 | | |
| | 合計 | 34 | 72 | 106 | | |
| 過半数評価 [b] | 正常，n（%） | 28（82.4） | 6（8.3） | 34 | 91.7（82.7-96.9） | 82.4（65.5-93.2） |
| | 異常，n（%） | 6（17.6） | 66（91.7） | 72 | | |
| | 合計 | 34 | 72 | 106 | | |

n＝該当被験者数

a. 新皮質領域 3 箇所（中前頭部，上及び中側頭部，及び下頭頂葉）のビルショウスキー染色切片による評価の平均値の最大値で判定した評価.

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

GE067-026 試験報告書　表 33

表 2.7.6.11-14　CERAD 診断基準（1991 年版）で推奨されている新皮質領域 3 箇所でのアミロイド斑密度の最頻値又は平均値を SOT とした盲検下視覚的評価の診断能パラメーター（感度及び特異度以外）

| SOT [a]：最頻値 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 | 評価数 | 診断能パラメーター，％（95%信頼区間） | | | | |
| | | 陽性的中率 | 陰性的中率 | 正診率 | 陽性尤度比 | 陰性尤度比 |
| 1 | 106 | 91.0<br>（82.4-96.3） | 89.3<br>（71.8-97.7） | 90.6<br>（83.3-95.4） | 4.39<br>（1.33-7.44） | 0.05<br>（−0.01-0.11） |
| 2 | 106 | 94.4<br>（86.2-98.4） | 80.0<br>（63.1-91.6） | 89.6<br>（82.2-94.7） | 7.24<br>（0.18-14.31） | 0.11<br>（0.03-0.19） |
| 3 | 106 | 94.2<br>（85.8-98.4） | 75.7<br>（58.8-88.2） | 87.7<br>（79.9-93.3） | 7.03<br>（0.16-13.89） | 0.14<br>（0.05-0.23） |
| 4 | 106 | 91.7<br>（82.7-96.9） | 76.5<br>（58.8-89.3） | 86.8<br>（78.8-92.6） | 4.76<br>（1.09-8.42） | 0.13<br>（0.04-0.23） |
| 5 | 106 | 93.4<br>（85.3-97.8） | 90.0<br>（73.5-97.9） | 92.5<br>（85.7-96.7） | 6.14<br>（0.89-11.40） | 0.05<br>（−0.01-0.11） |
| 過半数評価 [b] | 106 | 94.4<br>（86.4-98.5） | 82.4<br>（65.5-93.2） | 90.6<br>（83.3-95.4） | 7.35<br>（0.18-14.52） | 0.09<br>（0.02-0.17） |
| SOT [a]：平均値 | | | | | | |
| 読影医 | 評価数 | 診断能パラメーター，％（95%信頼区間） | | | | |
| | | 陽性的中率 | 陰性的中率 | 正診率 | 陽性尤度比 | 陰性尤度比 |
| 1 | 106 | 88.5<br>（79.2-94.6） | 89.3<br>（71.8-97.7） | 88.7<br>（81.1-94.0） | 3.62<br>（1.46-5.78） | 0.06<br>（−0.01-0.12） |
| 2 | 106 | 91.5<br>（82.5-96.8） | 80.0<br>（63.1-91.6） | 87.7<br>（79.9-93.3） | 5.12<br>（1.15-9.08） | 0.12<br>（0.03-0.21） |
| 3 | 106 | 92.8<br>（83.9-97.6） | 78.4<br>（61.8-90.2） | 87.7<br>（79.9-93.3） | 6.04<br>（0.83-11.26） | 0.13<br>（0.04-0.22） |
| 4 | 106 | 88.9<br>（79.3-95.1） | 76.5<br>（58.8-89.3） | 84.9<br>（76.6-91.1） | 3.78<br>（1.33-6.23） | 0.15<br>（0.04-0.25） |
| 5 | 106 | 90.8<br>（81.9-96.2） | 90.0<br>（73.5-97.9） | 90.6<br>（83.3-95.4） | 4.65<br>（1.39-7.92） | 0.05<br>（−0.01-0.11） |
| 過半数評価 [b] | 106 | 91.7<br>（82.7-96.9） | 82.4<br>（65.5-93.2） | 88.7<br>（81.1-94.0） | 5.19<br>（1.17-9.21） | 0.10<br>（0.02-0.19） |

a. 新皮質領域 3 箇所（中前頭部，上及び中側頭部，及び下頭頂葉）のビルショウスキー染色切片による評価.
b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.
GE067-026 試験報告書　表 34

#### 2.7.6.11.5.3　部分集団解析

##### 2.7.6.11.5.3.1　PET 実施から死亡までの期間別の盲検下視覚的評価の診断能

一部の被験者では PET 実施から死亡までにかなりの時間が経過していた．そのため，PET 実施時点において真陰性であったにもかかわらず，SOT を得るまでの間に脳内でのアミロイド斑形成が進行し，偽陰性となってしまっている可能性がある．したがって，PET 実施から死亡までの期間別に盲検下視覚的評価の診断能を評価した.

その結果，PET 実施から死亡までの期間が長くなっても偽陰性が増加する傾向は認められなかった．ロジスティック回帰分析においても PET 実施から死亡までの期間は偽陰性の有意な関連因子ではなかった（$p$＝0.1751）．そのほかの診断能パラメーター（特異度，陽性的中率，陰性的中

率，正診率及び尤度比）においても，PET 実施から死亡までの期間が負の影響を及ぼす可能性は示唆されなかった．

PET 実施から死亡までの期間別の感度及び特異度を表 2.7.6.11-15 及び表 2.7.6.11-16 に，そのほかの診断能パラメーターを表 2.7.6.11-17 にそれぞれ示す．なお，PET 実施後 1 年以内に死亡した被験者における感度及び特異度は表 2.7.6.11-5 に示した．

表 2.7.6.11-15　PET 実施後 1 から 2 年（＞1 年～≦2 年）に死亡した被験者における盲検下視覚的評価の感度及び特異度

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT [a] | | 合計 | 感度，％（95%信頼区間） | 特異度，％（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 4（100） | 1（6.7） | 5 | 93.3（68.1-99.8） | 100（39.8-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 14（93.3） | 14 | | |
| | 合計 | 4 | 15 | 19 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 4（100） | 1（6.7） | 5 | 93.3（68.1-99.8） | 100（39.8-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 14（93.3） | 14 | | |
| | 合計 | 4 | 15 | 19 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 4（100） | 1（6.7） | 5 | 93.3（68.1-99.8） | 100（39.8-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 14（93.3） | 14 | | |
| | 合計 | 4 | 15 | 19 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 4（100） | 1（6.7） | 5 | 93.3（68.1-99.8） | 100（39.8-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 14（93.3） | 14 | | |
| | 合計 | 4 | 15 | 19 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 4（100） | 0（0） | 4 | 100（78.2-100） | 100（39.8-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 15（100） | 15 | | |
| | 合計 | 4 | 15 | 19 | | |
| 過半数評価 [b] | 正常，n（%） | 4（100） | 1（6.7） | 5 | 93.3（68.1-99.8） | 100（39.8-100） |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 14（93.3） | 14 | | |
| | 合計 | 4 | 15 | 19 | | |

n＝該当被験者数

a. ビルショウスキー染色切片を用いた CERAD 診断基準（改変）に基づく．アミロイド斑の量がない又は僅かの場合に正常，アミロイド斑の量が中等度又は多いの場合に異常とした．

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-026 試験報告書　表 35

表 2.7.6.11-16　PET 実施後 2 から 3 年（＞2 年～≦3 年）に死亡した被験者における盲検下視覚的評価の感度及び特異度

| 読影医 | 視覚的評価結果 | SOT [a] | | 合計 | 感度，%（95%信頼区間） | 特異度，%（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | | | |
| 1 | 正常，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0 | 100（47.8-100） | - |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 5（100） | 5 | | |
| | 合計 | 0 | 5 | 5 | | |
| 2 | 正常，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0 | 100（47.8-100） | - |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 5（100） | 5 | | |
| | 合計 | 0 | 5 | 5 | | |
| 3 | 正常，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0 | 100（47.8-100） | - |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 5（100） | 5 | | |
| | 合計 | 0 | 5 | 5 | | |
| 4 | 正常，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0 | 100（47.8-100） | - |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 5（100） | 5 | | |
| | 合計 | 0 | 5 | 5 | | |
| 5 | 正常，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0 | 100（47.8-100） | - |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 5（100） | 5 | | |
| | 合計 | 0 | 5 | 5 | | |
| 過半数評価 [b] | 正常，n（%） | 0（0） | 0（0） | 0 | 100（47.8-100） | - |
| | 異常，n（%） | 0（0） | 5（100） | 5 | | |
| | 合計 | 0 | 5 | 5 | | |

n＝該当被験者数，－＝該当なし

a. ビルショウスキー染色切片を用いた CERAD 診断基準（改変）に基づく．アミロイド斑の量がない又は僅かの場合に正常，アミロイド斑の量が中等度又は多いの場合に異常とした．

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-026 試験報告書　表 36

表 2.7.6.11-17　PET 実施から死亡までの期間別の盲検下視覚的評価の診断能パラメーター（感度及び特異度以外）

| 被験者死亡時期：PET 実施後 1 年以内 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 | 評価数 | 診断能パラメーター，％（95%信頼区間） | | | | |
| | | 陽性的中率 | 陰性的中率 | 正診率 | 陽性尤度比 | 陰性尤度比 |
| 1 | 82 | 91.5<br>（81.3-97.2） | 91.3<br>（72.0-98.9） | 91.5<br>（83.2-96.5） | 5.01<br>（0.81-9.21） | 0.04<br>（−0.02-0.11） |
| 2 | 82 | 94.2<br>（84.1-98.8） | 76.7<br>（57.7-90.1） | 87.8<br>（78.7-94.0） | 7.58<br>（−1.02-16.18） | 0.14<br>（0.04-0.25） |
| 3 | 82 | 96.0<br>（86.3-99.5） | 75.0<br>（56.6-88.5） | 87.8<br>（78.7-94.0） | 11.14<br>（−4.65-26.94） | 0.15<br>（0.05-0.26） |
| 4 | 82 | 90.6<br>（79.3-96.9） | 72.4<br>（52.8-87.3） | 84.1<br>（74.4-91.3） | 4.46<br>（0.70-8.22） | 0.18<br>（0.05-0.30） |
| 5 | 82 | 92.9<br>（82.7-98.0） | 84.6<br>（65.1-95.6） | 90.2<br>（81.7-95.7） | 6.04<br>（0.24-11.83） | 0.08<br>（−0.00-0.17） |
| 過半数評価 [a] | 82 | 94.3<br>（84.3-98.8） | 79.3<br>（60.3-92.0） | 89.0<br>（80.2-94.9） | 7.74<br>（−1.03-16.51） | 0.12<br>（0.02-0.22） |
| 被験者死亡時期：PET 実施後 1～2 年（＞1 年～≦2 年） | | | | | | |
| 読影医 | 評価数 | 診断能パラメーター，％（95%信頼区間） | | | | |
| | | 陽性的中率 | 陰性的中率 | 正診率 | 陽性尤度比 | 陰性尤度比 |
| 1 | 19 | 100<br>（76.8-100） | 80.0<br>（28.4-99.5） | 94.7<br>（74.0-99.9） | NC | 0.07 |
| 2 | 19 | 100<br>（76.8-100） | 80.0<br>（28.4-99.5） | 94.7<br>（74.0-99.9） | NC | 0.07 |
| 3 | 19 | 100<br>（76.8-100） | 80.0<br>（28.4-99.5） | 94.7<br>（74.0-99.9） | NC | 0.07 |
| 4 | 19 | 100<br>（76.8-100） | 80.0<br>（28.4-99.5） | 94.7<br>（74.0-99.9） | NC | 0.07 |
| 5 | 19 | 100<br>（78.2-100） | 100<br>（39.8-100） | 100<br>（82.4-100） | NC | 0.00 |
| 過半数評価 [a] | 19 | 100<br>（76.8-100） | 80.0<br>（28.4-99.5） | 94.7<br>（74.0-99.9） | NC | 0.07 |
| 被験者死亡時期：PET 実施後 2～3 年（＞2 年～≦3 年） | | | | | | |
| 読影医 | 評価数 | 診断能パラメーター，％（95%信頼区間） | | | | |
| | | 陽性的中率 | 陰性的中率 | 正診率 | 陽性尤度比 | 陰性尤度比 |
| 1 | 5 | 100<br>（47.8-100） | - | 100<br>（47.8-100） | NC | NC |
| 2 | 5 | 100<br>（47.8-100） | - | 100<br>（47.8-100） | NC | NC |
| 3 | 5 | 100<br>（47.8-100） | - | 100<br>（47.8-100） | NC | NC |
| 4 | 5 | 100<br>（47.8-100） | - | 100<br>（47.8-100） | NC | NC |
| 5 | 5 | 100<br>（47.8-100） | - | 100<br>（47.8-100） | NC | NC |
| 過半数評価 [a] | 5 | 100<br>（47.8-100） | - | 100<br>（47.8-100） | NC | NC |

NC＝算出不能，－＝該当なし

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

GE067-026 試験報告書　表 37，38 及び 39

#### 2.7.6.11.5.3.2　因子分析

ロジスティック回帰分析により，人口統計学的パラメーターと診断能パラメーター（主に感度及び特異度）の関連を評価した．

感度に関する評価では，SOT で異常と判定された 76 例を対象とし，真陽性の割合を従属変数とした．盲検下視覚的評価の過半数評価による結果は，真陽性 69 例，偽陰性 7 例であった．

特異度に関する評価では，SOT で正常と判定された 30 例を対象とし，真陰性の割合を従属変数とした．盲検下視覚的評価の過半数評価による結果は，真陰性 27 例，偽陽性 3 例であった．

独立変数には，年齢，被験薬投与量，性別（男性対女性），人種（白人対非白人），認知症既往歴（あり対なし），CERAD 診断基準によるアミロイド斑密度（多い，中等度及び僅か対なし）を用いた．

その結果，感度については認知症既往歴のみが有意な因子であった（$p$＝0.0337）．認知症既往歴を有する被験者では，認知症既往歴のない被験者に比べて真陽性率が 7.2 倍高かった．感度の評価において，アミロイド斑密度がなしに分類される被験者がいなかったため解析できなかった．また，特異度については，統計学的に有意な因子はなかった．感度及び特異度に関する縮約モデル及び個別ロジスティック回帰モデルを用いた解析結果を表 2.7.6.11-18 及び表 2.7.6.11-19 に示す．

表 2.7.6.11-18　過半数評価における感度のロジスティック回帰分析の結果

| N：76<br>偽陰性：7（9.2%）<br>真陽性：69（90.8%） | 全変数によるロジスティック回帰 | | | 個別ロジスティック回帰 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $p$ 値 [a] | オッズ比 | 95%CI | $p$ 値 | オッズ比 | 95%CI |
| 年齢 | | | | 0.9545 | 1.003 | 0.909-1.106 |
| 被験薬投与量 | | | | 0.8324 | 1.002 | 0.981-1.025 |
| 性別 [b] | 0.2964 | 0.381 | 0.062-2.330 | 0.1367 | 0.273 | 0.049-1.509 |
| 人種 [c] | | | | 0.9759 [f] | ＜0.001 [f] | ＜0.001-＞999 |
| 認知症既往歴 [d] | 0.0337 | 7.173 | 1.164-44.185 | 0.0114 | 9.601 | 1.665-55.354 |
| アミロイド斑密度 [e] | | | | | | |

N＝合計被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a. 年齢，被験薬投与量，性別，人種及び認知症既往歴を独立変数として，追加基準 0.30，除去基準 0.35 によるステップワイズ変数選択法を用いたロジスティック回帰モデルにより求めた．

b. 男性対女性．

c. 白人対非白人．

d. 認知症既往歴あり対なし．

e. 多い，中等度及び僅か対なし．ただし，なしに分類された被験者がいなかったため，解析できなかった．

f. 収束基準に合致しないことを示す．

GE067-026 試験報告書　表 40

表 2.7.6.11-19　過半数評価における特異度のロジスティック回帰分析の結果

| N：30<br>偽陽性：3（10.0%）<br>真陰性：27（90.0%） | 個別ロジスティック回帰 | | |
|---|---|---|---|
| | *p* 値 | オッズ比 | 95%信頼区間 |
| 年齢 | 0.2958 | 0.921 | 0.790-1.074 |
| 被験薬投与量 | 0.7416 | 0.996 | 0.970-1.022 |
| 性別 [a] | 0.5501 | 2.154 | 0.174-26.672 |
| 人種 [b] | 0.1074 | 13.000 | 0.572-295.206 |
| 認知症既往歴 [c] | 0.9416 [e] | ＜0.001 [e] | ＜0.001-＞999.999 [e] |
| アミロイド斑密度 [d] | 0.9499 [e] | ＜0.001 [e] | ＜0.001-＞999.999 [e] |

注：全変数を対象としたステップワイズ変数選択法による回帰分析では，有意な影響は認められなかった．
N＝合計被験者数
a. 男性対女性.
b. 白人対非白人.
c. 認知症既往歴あり対なし.
d. 多い，中等度及び僅か対なし．ただし，なしに分類された被験者がいなかったため，解析できなかった.
e. 収束基準に合致しないことを示す.
GE067-026 試験報告書　表 41

### 2.7.6.11.6　結論

本試験では GE067-007 試験終了時点における 68 例の結果に，その後死亡した 38 例の結果を加えて計 106 例のデータを評価した．GE067-007 試験で得た画像を，電子トレーニングプログラムによって訓練を受けた新たな 5 名の読影医が盲検下で視覚的に評価した．盲検下視覚的評価の結果と SOT を比較し，各種診断能パラメーター（感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，正診率，陽性尤度比及び陰性尤度比）を算出した．

その結果，過半数評価における感度及び特異度は，それぞれ 91%（95%信頼区間：82～96%）及び 90%（95%信頼区間：74～98%）であり，それぞれの 95%信頼区間の下限値は事前に規定した本試験の達成基準を満たしていた（達成基準:感度の 95%信頼区間下限値＞75%，特異度の 95%信頼区間下限値＞60%）．

種々の SOT を用いて診断能を評価したところ，いずれの SOT の場合でも同様の結果が得られた．さらに，Inter-RA 及び Intra-RA も良好で，高い読影再現性が示された．

フルテメタモル（$^{18}$F）を用いた PET 画像の視覚的評価は，脳内アミロイドの検出に関して，高い信頼性と再現性を有するものであった．臨床現場において，フルテメタモル（$^{18}$F）を用いる PET 検査は，AD が疑われる認知症患者の鑑別診断の一助になると考えられた．

### 2.7.6.12　海外第 III 相試験［GE067-005 試験］：資料番号 5.3.5.4-1（評価）

#### 2.7.6.12.1　試験の概略

| 治験依頼者： | 被験薬： | 有効成分： |
|---|---|---|
| GE ヘルスケア社及び関連会社 | フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | フルテメタモル（$^{18}$F） |

**試験の表題：**

健忘型軽度認知障害を有する被験者を対象に，ほぼ確実なアルツハイマー病（pAD）状態への移行の有無を判定する目的で用いたフルテメタモル（$^{18}$F）注射剤の予後予測における有用性を評価する非盲検試験

**実施医療機関：**

欧州及び米国の 28 施設

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]；[redacted]，ノルウェー）

**試験期間：**2009 年 11 月 11 日～2014 年 1 月 16 日　**開発のフェーズ：**第 III 相

**試験目的：**

**主目的：**

- 被験薬投与によるフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を独立した読影医が読影した結果により正常（アミロイドβ陰性）又は異常（アミロイドβ陽性）に分類された aMCI 患者について，pAD への進行に要する期間を比較する．

**副次目的：**

- PET 画像の読影結果で正常又は異常に分類された患者について，フォローアップ期間中に pAD へ進行する確率を比較する．
- フルテメタモル（$^{18}$F）PET の定量評価で，あらかじめ規定した閾値を超える又は超えないに分類された aMCI 患者について，pAD への進行に要する期間を比較する．
- 試験期間中の臨床検査によって pAD へ進行したかどうかを判断し，フルテメタモル（$^{18}$F）の取込みによる疾患の進行予測について，感度及び特異度を求める．なお，感度及び特異度は，視覚的評価と定量評価のそれぞれについて求める．
- 盲検下視覚的評価について，Fleiss の κ 統計量を算出し，Inter-RA を求める．κ 係数により，＞0.7～≦0.8 を良い，＞0.8～≦0.9 を非常に良い，及び＞0.9 を極めて良いと分類した．
- 盲検下視覚的評価について，Intra-RA を求める．

**試験方法：**

本試験は，PET 画像の視覚的評価によりフルテメタモル（$^{18}$F）の脳内取込みが正常（アミロイドβ陰性）又は異常（アミロイドβ陽性）に分類された aMCI 患者を対象に，pAD への早期進行の予測性について，被験薬の単回静脈内投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 III 相，多施設共同，非盲検試験であった．全ての被験者が被験薬の投与を受けるため，被験者の割付けは非無作為とした．また，盲検下視覚的評価の順序は，無作為とした．被験薬による脳の PET 画像の視覚的評価は，アミロイド PET 画像の評価に関するトレーニングを受けた 5 名の独立した読影医が行った．読影医に対して，被験者の病歴及び臨床診断結果を盲検化した．被験者は，pAD へ進行（独立した臨床診断判定委員会（以下，CAC）が判定；SOT の項を参照）するまで，又は 36 箇月のフォローアップ期間終了までのいずれか短い期間で，6 箇月ごとに実施医

療機関で臨床診断を受けた．臨床診断は，一連の検査結果，NINCDS-ADRDA 診断基準，及び臨床的評価に基づいて，実施医療機関の臨床医が行った．当該臨床医に対して，試験終了まで，被験者の PET 画像及び画像読影結果を盲検化した．被験者が pAD へ進行した場合は pAD へ進行するまでの時間を，pAD への進行を認めない場合には進行していないことを確認した最終日までの時間（打切り時間）を，進行時間解析に含めた．主要解析では，Cox 比例ハザードモデルを用いて，各読影医の読影結果について，被験者の pAD 進行に関するハザード比（以下，HR）を求めた．

**被験者の選択：**

**選択基準：**

(1) 6 年以上の教育を受けている，又は良好な職歴を有する者（精神遅滞を除外するのに十分であること）．

(2) スクリーニング時の病歴確認及び身体検査により，全般的健康状態が試験手技を受けるのに適格であると判断された者．

(3) 女性に関しては，外科的に不妊である（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出していることが実証されている），又は閉経している（月経停止後 2 年を超えている）場合は，スクリーニング時の妊娠検査を実施することなく試験に組入れ可能とした．妊娠可能な女性に関しては，血清妊娠検査及びヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性であること（被験薬の投与前に結果が得られていること）．

(4) 被験者又は合法的な代諾者（実施地域の規定で適用可能であり，該当する場合）が同意書に日付を記入し，署名していること．

(5) 年齢が 55 歳以上の者．

(6) Petersen の診断基準で aMCI に該当する者．

(7) Hachinski の虚血スコア（改訂版）が 4 点以下の者．

(8) MMSE のスコアが 24～30 点の者（ただし，教育年数が 8 年未満の被験者については，治験責任医師の裁量により例外を認める場合がある）．

(9) 神経心理学的検査を受けるのに十分な視覚及び聴覚を有する者．

(10) スクリーニング時又は過去 6 箇月以内の MRI 検査により，構造的要因（例えば，血管疾患，水頭症）による aMCI が否定され，VOI の定義付けに十分な画質が得られている者．

(11) 少なくとも 3 年間の試験参加が可能であり，その意思がある者．

(12) ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版（以下，HAM-D17）のスコアが 12 点以下の者．

**除外基準：**

(1) 本試験への登録前 30 日以内に，治験薬を使用したほかの臨床試験に参加した者．

(2) 妊婦及び授乳婦．

(3) 過去 2 年以内に，アルコール依存又は薬物乱用の病歴を有する者．

(4) aMCI 以外に，問題となる神経学的疾患が疑われる者；パーキンソン病，ハンチントン病，正常圧水頭症，脳腫瘍，核上性麻痺，発作性疾患，硬膜下血腫，多発性硬化症，深刻な頭部外傷後に発現した持続性の神経学的障害，又は構造異常を有するなど．

(5) MRI 検査時にリスクとなる，動脈瘤クリップ，人工心臓弁，金属インプラント，埋植金属片又はペースメーカーを 1 つ以上有する者．

(6) 過去 1 年以内に，DSM-IV で規定された大うつ病又は双極性障害に罹患した者.
(7) DSM-IV で規定された統合失調症の病歴を有する者.
(8) 過去 3 箇月以内に，治験計画遵守に抵触する可能性のある，精神病性特徴，激越又は行動障害を生じた者.
(9) フルテメタモル（$^{18}$F）又は添加剤に対して過敏症／アレルギーを有する，又はその疑いがある者.
(10) 試験に影響を及ぼす可能性のある，臨床的に問題となる血清ビタミン B12，葉酸又は甲状腺機能の異常が認められた者.
(11) 過去 3 箇月以内に，抗コリン作用（記憶障害を起こす可能性がある）を有することが知られている薬剤を常用していた，又は認知機能障害を起こす可能性がある薬剤を服用していたと治験責任医師が判断した者．ただし，向精神薬，例えば，特定の抗うつ薬，神経遮断薬，長期抗不安薬又は催眠鎮静薬を服用している患者は除く．うつ症状がなく，過去 2 年以内に大うつ病エピソードがない場合，抗コリン性の副作用がない一定量の抗うつ薬の服用は可能とした.

**被験者数（計画時及び解析時）：**

| | |
|---|---|
| 有効性評価目標症例 | : 230 例 |
| 登録症例 | : 365 例 |
| 被験薬投与症例 | : 232 例 |
| 安全性評価対象症例 | : 232 例 |
| 有効性評価対象症例 | : 232 例 |

**処置方法：**

- **被験薬：**各被験者に対して，185MBq の被験薬（フルテメタモルの総量は 10μg 以下）を 40 秒以内で単回静脈内投与した．185MBq 投与による実効線量は 5.92mSv である.
- **撮像：**被験薬投与後約 90～120 分に脳の撮像を行った.
- **読影：**5 名の独立した読影医による盲検下での視覚的評価，及び治験依頼者による定量的評価を行った．盲検下での視覚的評価により，5 名の独立した読影医が，それぞれ，各被験者のフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像のパターンに基づき，脳内取込みを正常（アミロイドβ陰性）又は異常（アミロイドβ陽性）に分類した．盲検下での読影は，GE67-005 Imaging Review Charter 及び関連する Imagie Review Training Manual に従って実施した.
- **処置期間：**各被験者は，最低 3 回，最大で 10 回来院した．各被験者の試験参加期間は，36 箇月間のフォローアップ完了まで，又は pAD への進行が確認される（又は途中で中止する）までとした.

**評価項目：**

**有効性：**

**主要評価項目：**

- 主要評価項目は，PET 画像の独立した盲検下視覚的評価に基づき，フルテメタモル（$^{18}$F）取込みについて正常か異常かの判定がなされた aMCI 患者の病態が，pAD へ進行するまでの期間とした．PET 実施日を起算日とし，被験者が pAD と診断された時点を pAD への進行のイベント発生日とした．試験終了まで pAD と診断されなかった被験者，及び早期に試験を中

止した被験者の場合は，最終の完了したフォローアップ来院日を打切り日とした．被験者の病態が pAD へ進行したかどうかの最終判断は，CAC によって独立して行われた．

**副次評価項目：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）取込みについて，正常又は異常に分類された被験者において，病態が pAD へ進行した人数．
- pAD へ進行した被験者において，フルテメタモル（$^{18}$F）取込みが事前に規定した閾値を超えていた人数，及び閾値を下回っていた人数．フルテメタモル（$^{18}$F）取込みは，SUVR-CER を用いて決定した．SUVR-CER は VOI における取込み量から算出した定量値で，参照領域における非特異的取込み量の平均値により正規化している．また，複数の対象領域からなる複合領域の SUVR-CER を用いることとし，複合領域の SUVR は前帯状皮質，前頭葉皮質，頭頂葉皮質，外側側頭葉皮質，並びに楔前部及び後帯状皮質を含む VOI から算出した．SUVR-CER は，特定期間の放射能の総和である SUV を用いて，$SUV_{VOI}/SUV_{REF}$ により算出した．なお，事前に規定した SUVR-CER の閾値は，1.56 であった．
- SUVR-CER が閾値を超えていた被験者，及び閾値を下回っていた被験者のそれぞれにおける，pAD へ進行するまでの期間．

**SOT**（pAD への進行の基準）：

- 各被験者が pAD へ進行したかどうかの判断は，フルテメタモル（$^{18}$F）による PET 後 3 年まで，6 箇月ごとに収集した長期の臨床データの評価に基づき CAC が行った．CAC は記憶障害の診断に関する専門家 4 名からなる．CAC は，治験責任医師による病態進行の評価，及びフルテメタモルほかのアミロイド画像データを除く，全ての試験データを評価し，各被験者が pAD へ進行したかどうかの判定を行った．pAD への進行を決定する判定手順は，被験者のデータを評価する前に，CAC において確立した．

**安全性：**

- 被験薬の安全性について，有害事象の発現率，並びに臨床検査値（血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固検査），バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査の変動を評価した．

**解析方法：**

要約統計量の表作成，グラフ表示及び統計解析は，SAS®ソフトウェアを用いて行った．投与前の最終所見をベースラインとし，被験薬投与後の所見を用いてベースラインからの変動を求めた．統計解析の計画及び報告は，治験依頼者の臨床試験管理に関する標準操作手順書に従って行われた．

**有効性解析：**

**主要解析：**

- **視覚的評価結果の pAD 進行リスク評価：**PET 画像の視覚的評価において異常（陽性）であった被験者，及び正常（陰性）であった被験者のそれぞれについて，病態進行までの期間，又は打切り時間から，Cox 比例ハザードモデルを用いて，pAD への進行リスクに関する HR を推定した．推定にあたって，それぞれの被験者群における潜在的な差異を調整するためのリスク因子を含めた．主要解析における Cox モデルには，被験者の年齢，及びベースライン時の CDR スコア（sum of boxes）に基づく認知レベルを調整因子に含めた．本解析は，有効

性解析対象集団について，読影医ごとに行うこととし，5 名の読影医のうち少なくとも 3 名で統計学的に有意な結果が認められることを主標評価項目の達成基準とした．

副次解析：

- **視覚的評価結果別の pAD 進行の推定及び進行に要する期間：**PET 画像の視覚的評価において異常（陽性）であった被験者群，及び正常（陰性）であった被験者群のそれぞれについて，Kaplan-Meier 曲線を作成し，各評価時間点での非進行割合を推定し，95%信頼区間と共に示した．また，pAD への進行を認めた被験者における進行に要した期間を視覚的評価結果別に要約し，その中央値の比（PET 正常群／PET 異常群）を求めた．
- **pAD 進行被験者での視覚的評価結果の割合：**フォローアップ期間中に pAD への進行を認めた被験者，及び進行を認めなかった被験者について，PET 画像の視覚的評価において異常（陽性）であった割合，及び正常（陰性）であった割合を算出した．pAD への進行を認めた被験者において，視覚的評価結果の割合が異なっているかどうかについて，Fisher の正確確率検定（両側検定）を行った．過半数評価の結果，及び読影医 5 名の個々の結果について，*p* 値及び 95%信頼区間を算出した．過半数評価は，5 名の読影医による独立した読影結果において，過半数の一致を認めた判定結果（5 名のうち，少なくとも 3 名で一致した判定結果）とした．
- **定量評価結果別の pAD 進行リスク評価：**SUVR-CER をリスク因子として，イベント発生までの期間の解析を行った．事前に規定した閾値（1.56）を基準に，SUVR-CER の値で被験者を分類して，主要解析と同様に Cox 比例ハザードモデルを用いて 2 つの被験者群を比較した．
- **リスク因子の評価：**AD のリスク因子として知られているアポリポタンパク質 E（以下，Apo E）遺伝子型をリスク因子として，画像の視覚的評価及び定量的評価において，被験者をサブグループ化して，Cox 比例ハザードモデルを用いて 2 つの被験者群を比較した．Apo E 遺伝子型に関するサブグループ化は，Apo E 検査に同意した被験者のみを対象とした．初期 aMCI 被験者と後期 aMCI 被験者とに分けた，サブグループ解析も実施した．
- **感度及び特異度の評価：**フルテメタモル（$^{18}$F）画像の盲検下視覚的評価に関する感度及び特異度を，読影医ごとに求めた．SOT は，CAC による各被験者の最終評価結果（pAD 又は非 pAD）とした．また，フルテメタモル（$^{18}$F）画像の定量的評価に関する感度及び特異度を，盲検下視覚的評価と同様に求めた．SUVR-CER による分類は，閾値（1.56）を超えているかどうかで判定した．
- **読影一致率及び読影再現性：**Inter-RA に関して，2 名間の一致については Cohen の κ 係数を，全読影医間の一致については Fleiss の κ 係数を，それぞれ 95%信頼区間と共に示した．また，無作為に抽出した画像を再読影した結果に基づき，Intra-RA を求め，Cohen の κ 係数を示した．

安全性解析：

- バイタルサイン，臨床検査値，心電図，身体検査所見，神経学的検査所見及び有害事象をモニターして評価した．

### 2.7.6.12.2　試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.12-1 に示す．

表 2.7.6.12-1　試験スケジュール

| | 被験薬投与前 | | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦35 日 (スクリーニング) | ベースライン | 撮像前 | | 90 分 | 撮像終了 4 時間以内 | 24 時間 [a] | 6 箇月ごと（3 年間） |
| | | PET 実施日 | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | |
| 適格性の確認 | ● | ● | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | |
| 病歴調査 | ● | ● | | | | | | |
| 前治療／併用薬調査 | ● | | | | | | | |
| 身体検査／神経学的検査 | ● | | | | | ● | | |
| Hamilton うつ病評価 | ● | | | | | | | |
| CDR 評価 | ● | | | | | | | ● |
| MMSE／日常生活動作評価 | ● | ● | | | | | | ● |
| Logical Memory II（記憶検査） | ● | | | | | | | ● |
| 改訂版 Hachinski 虚血スコア | ● | | | | | | | |
| MRI [b] | ● | | | | | | | |
| 数唱，想起，符号化及び語彙に関する検査，トレイルメイキングテスト A 及び B，ADAS-Cog [c] | | ● | | | | | | ● |
| 妊娠検査 [d]（妊娠可能な女性のみ） | ● | ● | | | | | | |
| バイタルサイン [e] | ● | ● | | | | ● | | |
| 心電図 | | ● | | | | ● | | |
| 臨床検査用採血 [f] | ● | | | | | ● | | |
| ビタミン B12，葉酸，甲状腺機能検査用採血 | ● | | | | | | | |
| Apo E 遺伝子型及びプロテオーム検査 [g] | | | | | | ● | | |
| 減衰補正撮影 [h] | | | ● | | | | | |
| 被験薬投与 | | | | ● | | | | |
| 有害事象 [i] | | | | ● | | | ● | |
| PET [j] | | | | | ● | | | |
| フォローアップ時 pAD 診断 [k] | | | | | | | | ● |

注：網掛部分は測定又はモニタリング継続期間を示す.

ADAS-Cog＝アルツハイマー病評価尺度認知機能検査

a. 全被験者について，被験薬投与 24 時間後に連絡を取り，非誘導的質問により，有害事象発現の有無を確認した.

b. MRI は，スクリーニング時又は別途来院（PET 実施日前）して実施した．スクリーニング検査前 6 箇月以内に MRI を実施していて，当該データが試験に使用できる品質で，入手可能なものである場合には，再度 MRI を実施しなくても良いこととした.

c. PET 実施日の約 7 日前に実施した.

d. 該当する場合には，血清検査を実施し，ベースライン時には結果が判明していた．尿検査はベースライン時に実施した.

e. 検査前に被験者を，少なくとも 5 分間安静にさせた.

f. 静脈から採取した.

g. 当該検査に同意が得られた場合のみ実施した.

h. 被験者ごとに減衰補正撮影を実施した．PET/CT 装置の場合は被験薬投与前に CT を実施し，PET 単独装置の場合は撮像後にトランスミッションスキャンを実施した.

i. 被験薬投与から投与 24 時間後までの有害事象を収集した.

j. 被験薬投与後約 90 分に撮像を開始した.

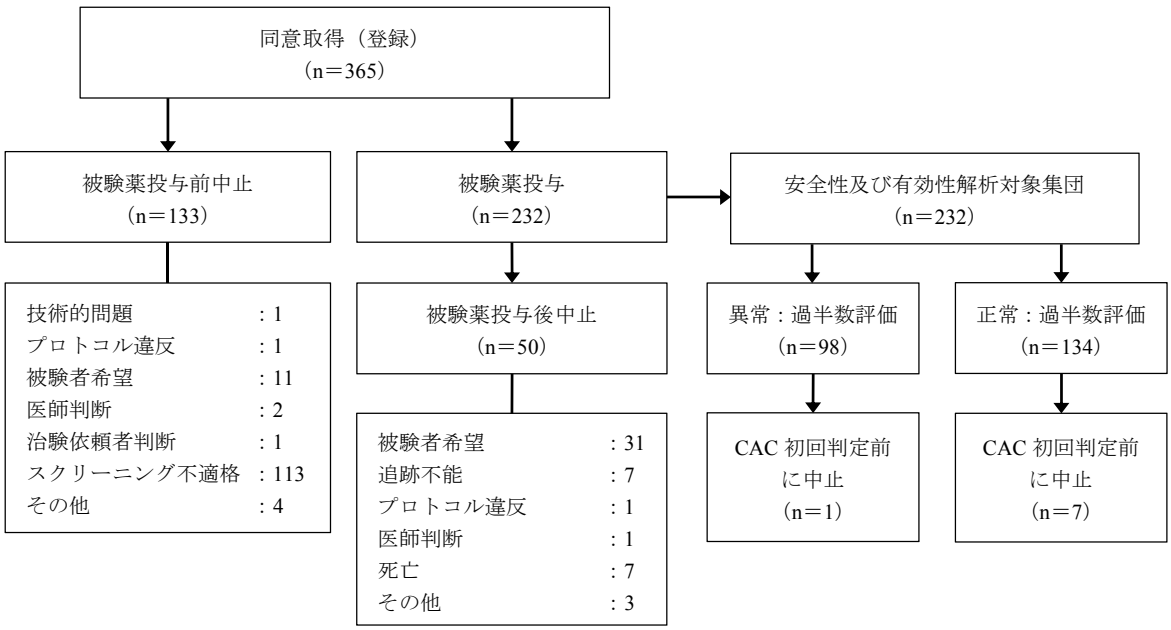
k. 全ての被験者は，実施医療機関を訪問し，臨床診断の再評価を受けた．CAC により pAD と診断されるか，最低 3 年間のフォローアップを終えた場合に，各被験者の試験が完了することとした.

GE067-005 試験報告書　表 3

### 2.7.6.12.3　症例構成

本試験では，365 例の被験者を登録した．365 例中 232 例が被験薬の投与を受け，撮像終了後 24 時間のフォローアップを完了し，安全性及び有効性の解析対象となった．なお，232 例中 50 例は，被験薬投与後に試験を中止した．そのうち 8 例は，CAC による初回判定の前に試験を中止したため，一部の解析から除外した．

被験者の内訳を図 2.7.6.12-1 に示す．




n＝該当被験者数
GE067-005 試験報告書　図 2

図 2.7.6.12-1　被験者の内訳

評価可能な被験者 232 例の大部分が白人（97%）であった．平均年齢は 71.1 歳（範囲：53～91 歳）であった．また，114 例（49%）が男性で，118 例（51%）が女性であった．

被験者背景及び身体測定結果を表 2.7.6.12-2 に示す．

表 2.7.6.12-2　被験者背景及び身体測定結果（安全性及び最大解析対象集団）

| | | 全体（N＝232） |
|---|---|---|
| 年齢 [a]<br>歳 | n | 232 |
| | 平均値（標準偏差） | 71.1（8.62） |
| | 中央値 | 71.0 |
| | 範囲 | 53-91 |
| | ＜65 歳，n（%） | 58（25） |
| | ≧65 歳，n（%） | 174（75） |
| 性別<br>n（%） | 男性 | 114（49） |
| | 女性 | 118（51） |
| 人種<br>n（%） | アジア人 | 1（＜0.5） |
| | 黒人 | 5（2） |
| | 白人 | 225（97） |
| | その他 | 1（＜0.5） |
| 民族<br>n（%） | 非ヒスパニック／中南米系 | 191（82） |
| | ヒスパニック／中南米系 | 41（18） |
| 身長<br>cm | n | 227 |
| | 平均値（標準偏差） | 167（10.7） |
| | 中央値 | 167 |
| | 範囲 | 140-194 |
| 体重<br>kg | n | 229 |
| | 平均値（標準偏差） | 74.6（15.28） |
| | 中央値 | 73.5 |
| | 範囲 | 37.5-139.0 |
| BMI<br>$kg/m^2$ | n | 226 |
| | 平均値（標準偏差） | 27（4.3） |
| | 中央値 | 26 |
| | 範囲 | 18-48 |

N＝合計被験者数（安全性解析対象集団），n＝該当項目における欠測値がない被験者数又は該当被験者数，BMI＝体格指数
a. 生年月日及び組入れ日から算出した．
GE067-005 試験報告書　表 11

### 2.7.6.12.4　神経学的検査

スクリーニング時の神経学的検査の結果は，被験薬による PET で異常であった被験者群と，正常であった被験者群で同様であった．また，pAD へ進行した被験者群と，進行を認めなかった被験者群の間においても同様であった．

安全性解析対象集団におけるスクリーニング時の神経学的検査の結果を表 2.7.6.12-3 に示す．

表 2.7.6.12-3　スクリーニング時の神経学的検査の結果（安全性解析対象集団）

| | | 全体 | 異常画像被験者 | 正常画像被験者 | pAD 進行被験者 [a] | pAD 非進行被験者 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MMSE | n | 232 | 98 | 134 | 81 | 151 |
| | 平均値（SD） | 27.1（2.15） | 26.8（2.11） | 27.3（2.17） | 26.1（2.10） | 27.6（2.01） |
| | 中央値 | 27.0 | 27.0 | 28.0 | 26.0 | 28.0 |
| | 範囲 | 18-30 | 22-30 | 18-30 | 18-29 | 18-30 |
| | 95%信頼区間 | 26.8-27.4 | 26.4-27.2 | 26.9-27.7 | 25.7-26.6 | 27.3-27.9 |
| HAM-D17 | n | 231 | 97 | 134 | 80 | 151 |
| | 平均値（SD） | 2.0（2.23） | 1.9（1.83） | 2.1（2.49） | 2.2（2.24） | 1.9（2.23） |
| | 中央値 | 1.0 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 1.0 |
| | 範囲 | 0-11 | 0-7 | 0-11 | 0-11 | 0-8 |
| | 95%信頼区間 | 1.7-2.3 | 1.5-2.2 | 1.7-2.5 | 1.7-2.7 | 1.5-2.2 |
| 日常生活動作評価 | n | 232 | 98 | 134 | 81 | 151 |
| | 平均値（SD） | 73.8（4.15） | 74.3（3.76） | 73.4（4.39） | 72.3（4.81） | 74.6（3.51） |
| | 中央値 | 75.0 | 75.5 | 75.0 | 73.0 | 76.0 |
| | 範囲 | 57-78 | 61-78 | 57-78 | 57-78 | 61-78 |
| | 95%信頼区間 | 73.2-74.3 | 73.5-75.0 | 72.6-74.1 | 71.2-73.3 | 74.0-75.1 |
| Logical Memory II（直後再生） | n | 232 | 98 | 134 | 81 | 151 |
| | 平均値（SD） | 9.0（3.55） | 7.9（3.78） | 9.9（3.14） | 7.5（3.59） | 9.9（3.25） |
| | 中央値 | 9.0 | 8.0 | 10.0 | 8.0 | 10.0 |
| | 範囲 | 0-20 | 0-17 | 1-20 | 0-17 | 1-20 |
| | 95%信頼区間 | 8.6-9.5 | 7.1-8.7 | 9.3-10.4 | 6.7-8.3 | 9.4-10.4 |
| Logical Memory II（遅延再生） | n | 231 | 97 | 134 | 81 | 150 |
| | 平均値（SD） | 5.8（3.30） | 4.3（3.33） | 6.9（2.79） | 4.5（3.32） | 6.5（3.06） |
| | 中央値 | 6.0 | 4.0 | 7.0 | 5.0 | 7.0 |
| | 範囲 | 0-13 | 0-11 | 0-13 | 0-11 | 0-13 |
| | 95%信頼区間 | 5.4-6.2 | 3.6-4.9 | 6.4-7.4 | 3.7-5.2 | 6.0-7.0 |
| CDR | n | 232 | 98 | 134 | 81 | 151 |
| | 平均値（SD） | 0.50（0.000） | 0.50（0.000） | 0.50（0.000） | 0.50（0.000） | 0.50（0.000） |
| | 中央値 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| | 範囲 | 0.5-0.5 | 0.5-0.5 | 0.5-0.5 | 0.5-0.5 | 0.5-0.5 |
| | 95%信頼区間 | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hachinski 虚血スコア（改訂版） | n | 231 | 97 | 134 | 80 | 151 |
| | 平均値（SD） | 0.6（0.74） | 0.6（0.85） | 0.5（0.63） | 0.6（0.76） | 0.5（0.73） |
| | 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 範囲 | 0-4 | 0-4 | 0-3 | 0-3 | 0-4 |
| | 95%信頼区間 | 0.5-0.7 | 0.5-0.8 | 0.4-0.6 | 0.4-0.8 | 0.4-0.7 |

n＝該当項目における欠測値がない被験者，SD＝標準偏差，NE＝推定不能

a. 試験期間中に pAD へ進行したと CAC が判断した被験者.

b. 試験期間中に pAD へ進行したと CAC が判断しなかった被験者, 及び初回の CAC による評価の前に試験を中止した被験者.

GE067-005 試験報告書　表 12

### 2.7.6.12.5　投与放射能

約 185MBq の被験薬を投与した後，5～15mL の生理食塩液でフラッシュすることとした．事前に規定した投与放射能の許容範囲は，185MBq±10%（166.5～203.5MBq）であった．

232 例に被験薬を投与した．投与放射能量の平均値は 182MBq（範囲：123～211MBq）であった．許容範囲外の投与放射能量は，プロトコルからの逸脱として取り扱った．

投与放射能を表 2.7.6.12-4 に示す.

表 2.7.6.12-4　投与放射能（安全性及び最大解析対象集団）

| | | 全体（N＝232） |
|---|---|---|
| 投与放射能量 [a] MBq | n | 232 |
| | 平均値（標準偏差） | 181.73（11.089） |
| | 中央値 | 181.30 |
| | 範囲 | 123.0-210.9 |
| | 95%信頼区間 | 180.3-183.2 |
| 投与量 mL | n | 232 |
| | 平均値（標準偏差） | 3.31（2.058） |
| | 中央値 | 3.00 |
| | 範囲 | 0.5-10.0 |
| | 95%信頼区間 | 3.0-3.6 |
| 生理食塩液量 mL | n | 232 |
| | 平均値（標準偏差） | 9.0（2.93） |
| | 中央値 | 10.0 |
| | 範囲 | 3-20 |
| | 95%信頼区間 | 8.7-9.4 |

N＝合計被験者数，n＝該当項目における欠測値がない被験者数

a.　mCi 単位で記録されているものについては，MBq 単位に換算した（1mCi＝37MBq）.

GE067-005 試験報告書　14.2.1

### 2.7.6.12.6　試験成績

#### 2.7.6.12.6.1　有効性

ベースライン時における過半数評価での PET 画像の読影結果は，232 例中 134 例（58%）が正常（陰性）で，98 例（42%）が異常（陽性）であった．初回の CAC による評価の前に試験を中止した 8 例を除いた 224 例が，CAC による評価を少なくとも 1 回受けた．224 例中 127 例（57%）が，PET 検査で正常と判定された被験者で，97 例（43%）が PET 検査で異常と判定された被験者であった.

フォローアップ期間終了時において，CAC による評価を受けた 224 例中 81 例（36%）で pAD への進行を認めた．143 例（64%）では，病態の進行は認められなかった．81 例の内訳は，29 例がベースライン時に過半数評価で PET 正常の被験者（127 例中 29 例，23%）で，52 例が過半数評価で PET 異常の被験者（97 例中 52 例，54%）であった.

フォローアップ期間における過半数評価結果別の pAD 進行の要約を表 2.7.6.12-5 に示す.

表 2.7.6.12-5　フォローアップ期間における過半数評価結果別の pAD 進行の要約

| 時点，箇月 | 過半数評価 [a] | 臨床診断 | | 被験者数 [b] | pAD 進行累積人数 n（%）[c] |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 非 pAD n（%） | pAD n（%） | | |
| 6 | 異常（陽性） | 81（83.5） | 16（16.5） | 97 | 16（16） |
| | 正常（陰性） | 124（97.6） | 3（2.4） | 127 | 3（2） |
| 12 | 異常（陽性） | 72（90.0） | 8（10.0） | 80 | 24（25） |
| | 正常（陰性） | 109（90.1） | 12（9.9） | 121 | 15（12） |
| 18 | 異常（陽性） | 63（94.0） | 4（6.0） | 67 | 28（29） |
| | 正常（陰性） | 98（95.1） | 5（4.9） | 103 | 20（16） |
| 24 | 異常（陽性） | 53（86.9） | 8（13.1） | 61 | 36（37） |
| | 正常（陰性） | 91（94.8） | 5（5.2） | 96 | 25（20） |
| 30 | 異常（陽性） | 36（78.3） | 10（21.7） | 46 | 46（47） |
| | 正常（陰性） | 77（96.3） | 3（3.8） | 80 | 28（22） |
| 36 | 異常（陽性） | 26（81.3） | 6（18.8） | 32 | 52（54） |
| | 正常（陰性） | 74（98.7） | 1（1.3） | 75 | 29（23） |
| 累積 | 異常（陽性） | 45（46.4） | 52（53.6） | 97 | 52（54） |
| | 正常（陰性） | 98（77.2） | 29（22.8） | 127 | 29（23） |

n＝該当被験者数

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

b. 各時点で臨床診断を受けた被験者数.

c. それぞれ，過半数評価で異常であった 97 例，及び正常であった 127 例に対する割合.

GE067-005 試験報告書　表 13

#### 2.7.6.12.6.1.1　主目的

（1）視覚的評価結果の pAD 進行リスク評価

読影医ごとに，被験薬による PET 画像の視覚的評価の判定に基づき，被験者を PET 正常群と異常群に分類し，pAD への進行リスクについての HR を求めた．なお，年齢及びベースライン時認知機能（CDR スコア）を調整因子に含めた.

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の HR は，いずれの読影医による分類においても有意に高く（$p \leqq 0.0086$），少なくとも 3 名以上で有意（$p < 0.05$）であるとした，達成基準を満たした．なお，年齢及び CDR スコアにより調整した，PET 画像の盲検下視覚的評価の HR は，1.962～3.418 であった．このことから，PET 検査で異常と判定された被験者が，正常と判定された被験者よりも速く pAD へ進行する確率は，66～77%（中央値：72%）であった．一方，PET 検査で正常と判定された被験者が，異常と判定された被験者よりも速く pAD へ進行する確率は，23～34%（中央値：28%）であった.

年齢の HR は，1.048～1.056 であり，5 名の読影医いずれによる分類においても有意に高かった（$p < 0.0012$）．一方，ベースライン時の CDR スコアは，全ての被験者で 0.5 であったため，HR，$p$ 値共に算出できなかった.

過半数評価の結果も，読影医ごとの視覚的評価結果と類似の傾向であり，視覚的評価の HR は 2.505 で有意に高かった（$p = 0.0001$）．異常と判定された被験者が，正常と判定された被験者よりも速く pAD に進行する確率は 71%であった．また，年齢の HR は 1.051 で，有意に高かった（$p = 0.0008$）．CDR の HR 及び $p$ 値に関しては，読影医ごとの結果と同様，算出できなかった.

読影医ごとの視覚的評価結果について，pAD への進行に関する HR を表 2.7.6.12-6 に示す.

表 2.7.6.12-6　視覚的評価の pAD 進行に関する HR（N＝224）

| 読影医 | パラメーター | *p* 値 | HR |
|---|---|---|---|
| 1 | 視覚的評価結果 | ＜0.0001 | 3.418 |
| | 年齢 | 0.0012 | 1.048 |
| | CDR スコア | NC | NC |
| 2 | 視覚的評価結果 | 0.0086 | 1.962 |
| | 年齢 | 0.0001 | 1.056 |
| | CDR スコア | NC | NC |
| 3 | 視覚的評価結果 | ＜0.0001 | 2.561 |
| | 年齢 | 0.0007 | 1.051 |
| | CDR スコア | NC | NC |
| 4 | 視覚的評価結果 | 0.0001 | 2.633 |
| | 年齢 | 0.0010 | 1.051 |
| | CDR スコア | NC | NC |
| 5 | 視覚的評価結果 | 0.0001 | 2.580 |
| | 年齢 | 0.0009 | 1.051 |
| | CDR スコア | NC | NC |
| 過半数評価 [a] | 視覚的評価結果 | 0.0001 | 2.505 |
| | 年齢 | 0.0008 | 1.051 |
| | CDR スコア | NC | NC |

NC＝算出不能

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

GE067-005 試験報告書　表 14 及び 17

### 2.7.6.12.6.1.2　副次目的

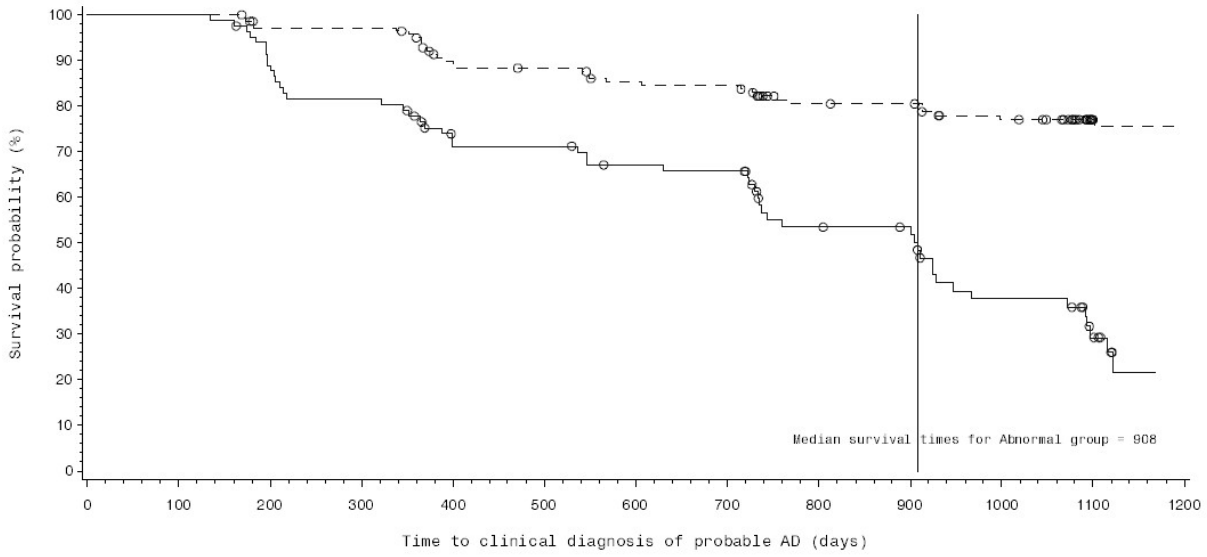
（1）視覚的評価結果別の pAD 進行の推定及び進行に要する期間

視覚的評価において異常であった被験者群の 50%が, pAD へ進行したと判断されるまでの期間を，読影医ごとに算出すると，908～1115 日（2.49～3.05 年）であった．一方，視覚的評価において正常であった被験者群では，pAD へ進行したと判断された被験者の割合は試験期間を通じて 50%未満であった．

経時的な pAD への非進行割合は，5 名の読影医のいずれの判定結果においても，PET 異常の被験者群で，PET 正常の被験者群よりも急速に低下しており，PET 異常の被験者群で pAD への進行速度がより速いことが示された．

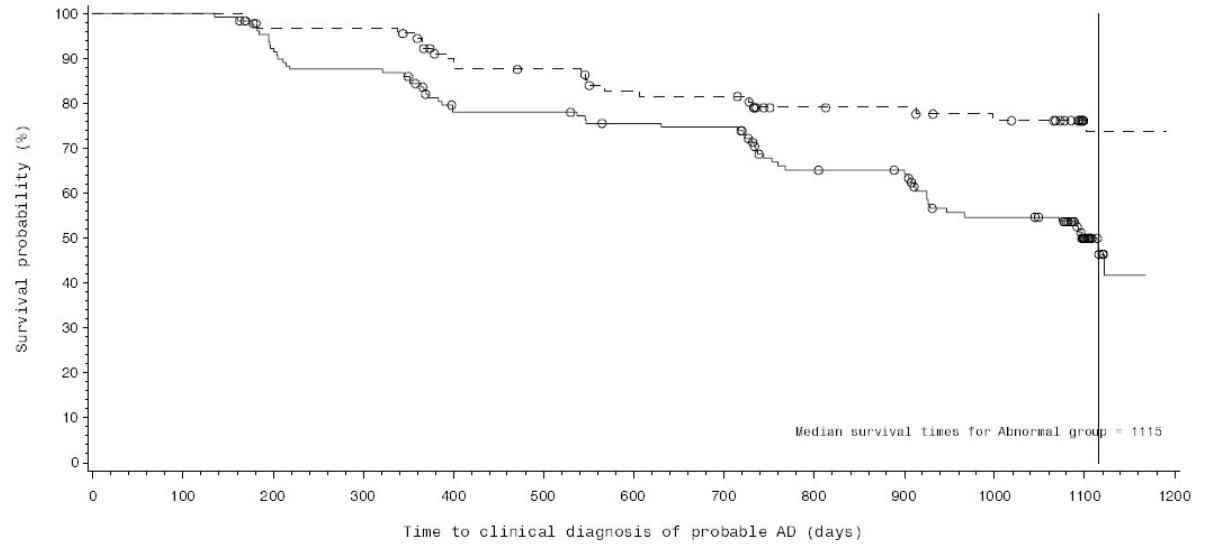
過半数評価では，視覚的評価において異常であった被験者群の 50%が，pAD へ進行したと判断されるまでの期間は，928 日（2.54 年）であった．

視覚的評価結果に基づく各被験者群の Kaplan-Meier 曲線を読影医ごとに，図 2.7.6.12-2～図 2.7.6.12-7 に示す．また，Kaplan-Meier 曲線から求めた，経時的な pAD への進行を表 2.7.6.12-7 に示す．



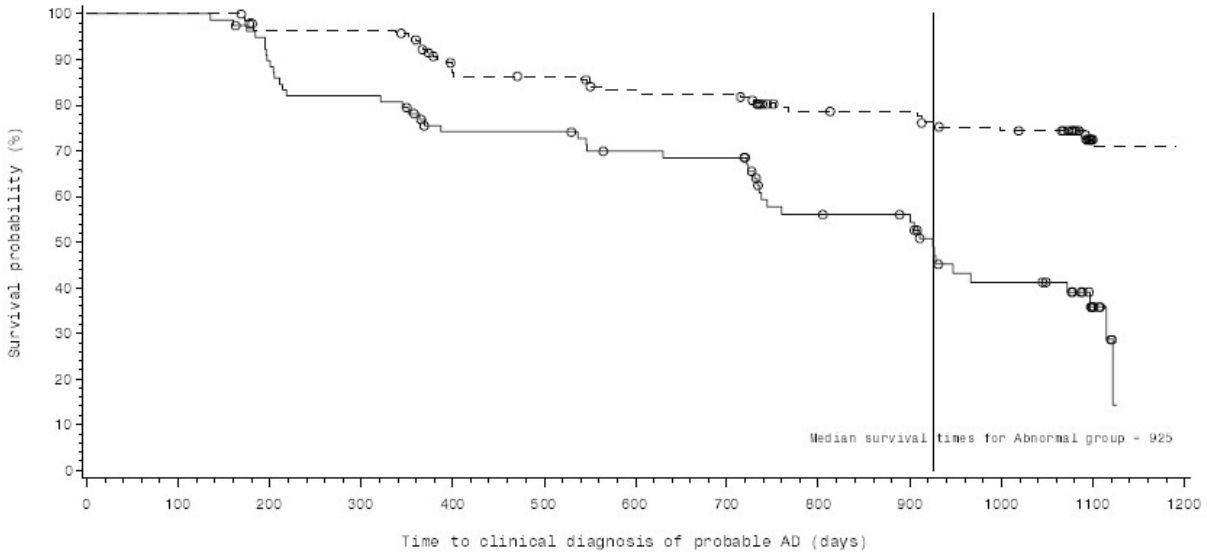

実線＝PET 異常の被験者群，破線＝PET 正常の被験者群，Survival probability＝pAD へ進行していない被験者の割合
GE067-005 試験報告書　図 3

図 2.7.6.12-2　視覚的評価結果別の pAD 進行に関する Kaplan-Meier 曲線（読影医 1）



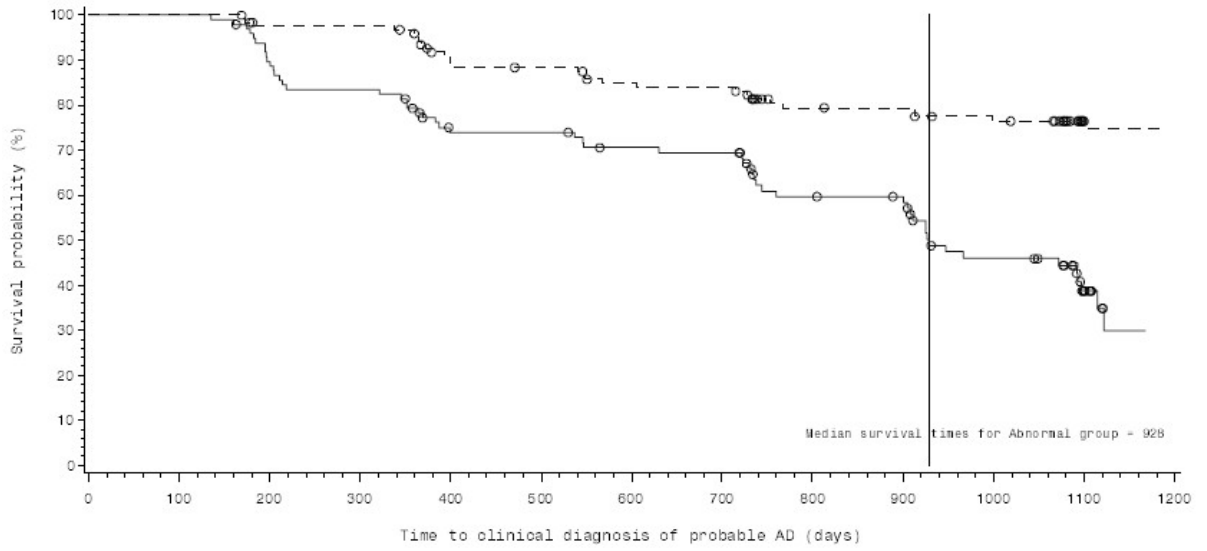

実線＝PET 異常の被験者群，破線＝PET 正常の被験者群，Survival probability＝pAD へ進行していない被験者の割合
GE067-005 試験報告書　図 4

図 2.7.6.12-3　視覚的評価結果別の pAD 進行に関する Kaplan-Meier 曲線（読影医 2）



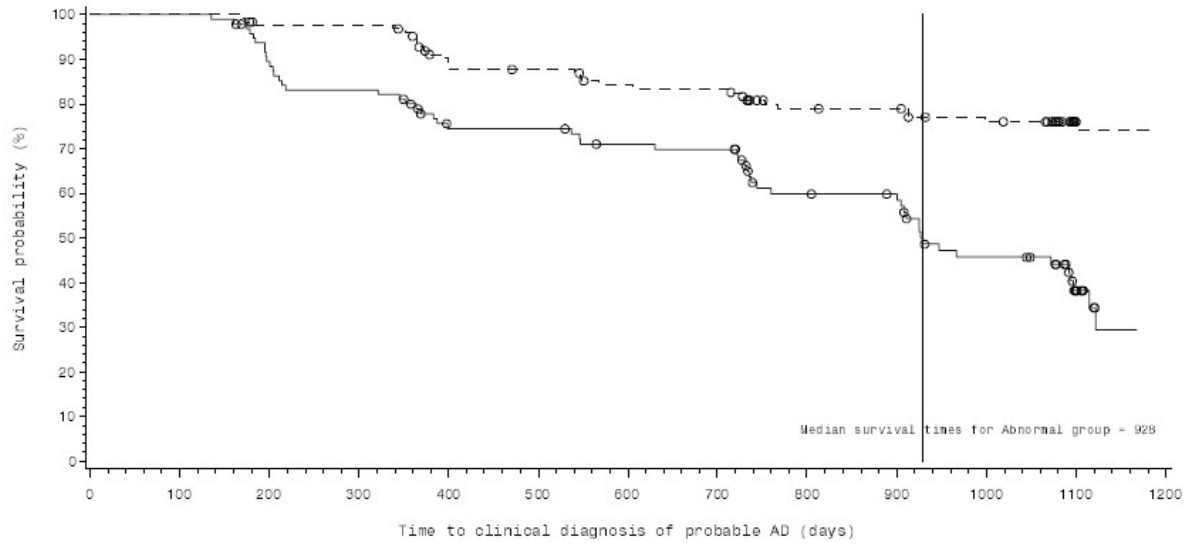

実線＝PET 異常の被験者群，破線＝PET 正常の被験者群，Survival probability＝pAD へ進行していない被験者の割合
GE067-005 試験報告書　図 5

図 2.7.6.12-4　視覚的評価結果別の pAD 進行に関する Kaplan-Meier 曲線（読影医 3）



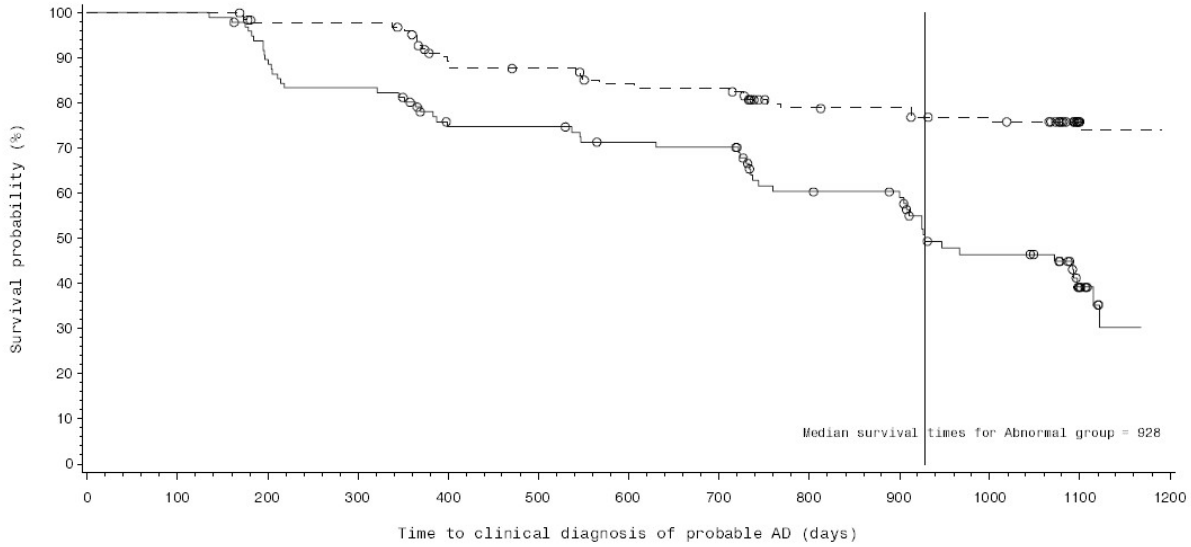

実線＝PET 異常の被験者群，破線＝PET 正常の被験者群，Survival probability＝pAD へ進行していない被験者の割合
GE067-005 試験報告書　図 6

図 2.7.6.12-5　視覚的評価結果別の pAD 進行に関する Kaplan-Meier 曲線（読影医 4）




実線＝PET 異常の被験者群，破線＝PET 正常の被験者群，Survival probability＝pAD へ進行していない被験者の割合
GE067-005 試験報告書　図 7

図 2.7.6.12-6　視覚的評価結果別の pAD 進行に関する Kaplan-Meier 曲線（読影医 5）




実線＝PET 異常の被験者群，破線＝PET 正常の被験者群，Survival probability＝pAD へ進行していない被験者の割合
GE067-005 試験報告書　図 8

図 2.7.6.12-7　視覚的評価結果別の pAD 進行に関する Kaplan-Meier 曲線（過半数評価）

表 2.7.6.12-7　各読影医の判定結果に基づく被験者群の経時的な pAD への進行

| 読影医 | 経過期間，箇月 | 非進行割合（95%信頼区間） | |
|---|---|---|---|
| | | 視覚的評価：異常 | 視覚的評価：正常 |
| 1 | 6 | 0.951（0.874-0.981） | 0.971（0.926-0.989） |
| | 12 | 0.765（0.657-0.843） | 0.935（0.879-0.966） |
| | 18 | 0.671（0.555-0.763） | 0.868（0.799-0.915） |
| | 24 | 0.613（0.494-0.712） | 0.830（0.755-0.883） |
| | 30 | 0.467（0.346-0.579） | 0.805（0.727-0.863） |
| | 36 | 0.217（0.106-0.353） | 0.754（0.666-0.822） |
| 2 | 6 | 0.961（0.910-0.984） | 0.968（0.903-0.989） |
| | 12 | 0.837（0.761-0.891） | 0.923（0.845-0.962） |
| | 18 | 0.756（0.671-0.822） | 0.852（0.759-0.912） |
| | 24 | 0.714（0.626-0.785） | 0.804（0.703-0.873） |
| | 30 | 0.615（0.521-0.695） | 0.791（0.689-0.863） |
| | 36 | 0.418（0.286-0.544） | 0.739（0.622-0.824） |
| 3 | 6 | 0.962（0.886-0.988） | 0.965（0.918-0.985） |
| | 12 | 0.769（0.658-0.848） | 0.930（0.873-0.961） |
| | 18 | 0.700（0.583-0.789） | 0.849（0.777-0.899） |
| | 24 | 0.640（0.520-0.738） | 0.811（0.735-0.867） |
| | 30 | 0.508（0.384-0.620） | 0.778（0.698-0.840） |
| | 36 | 0.143（0.015-0.407） | 0.711（0.621-0.783） |
| 4 | 6 | 0.949（0.881-0.978） | 0.976（0.927-0.992） |
| | 12 | 0.783（0.687-0.853） | 0.943（0.884-0.972） |
| | 18 | 0.706（0.603-0.787） | 0.867（0.792-0.916） |
| | 24 | 0.659（0.553-0.746） | 0.823（0.741-0.881） |
| | 30 | 0.544（0.434-0.642） | 0.795（0.709-0.858） |
| | 36 | 0.299（0.169-0.441） | 0.748（0.652-0.820） |
| 5 | 6 | 0.948（0.879-0.978） | 0.976（0.928-0.992） |
| | 12 | 0.789（0.693-0.859） | 0.936（0.876-0.967） |
| | 18 | 0.711（0.607-0.792） | 0.861（0.786-0.911） |
| | 24 | 0.663（0.555-0.750） | 0.818（0.736-0.876） |
| | 30 | 0.544（0.432-0.643） | 0.790（0.705-0.853） |
| | 36 | 0.295（0.166-0.436） | 0.744（0.649-0.816） |
| 過半数評価 [a] | 6 | 0.948（0.880-0.978） | 0.976（0.928-0.992） |
| | 12 | 0.791（0.696-0.860） | 0.935（0.875-0.967） |
| | 18 | 0.713（0.610-0.794） | 0.860（0.784-0.910） |
| | 24 | 0.666（0.560-0.752） | 0.816（0.734-0.875） |
| | 30 | 0.550（0.439-0.648） | 0.788（0.702-0.852） |
| | 36 | 0.302（0.171-0.445） | 0.741（0.647-0.814） |

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

GE067-005 試験報告書　表 15 及び 18

また，pAD への進行を認めた被験者について，視覚的評価結果別の平均値，中央値及び範囲を読影医ごとに要約し，その中央値の比（PET 正常群／PET 異常群）を求めた.

その結果，PET 異常群における pAD 進行に要した期間の中央値の中央値は，563.3 日間であった．一方，PET 正常群では，514.6 日間であり，pAD へ進行した被験者における pAD 進行に要する期間は，PET 正常群の方が短かった．なお，読影医ごとの中央値の比は，4 名で 0.7，残る 1 名で 0.9 であった.

過半数評価の結果も同様であり，pAD へ進行した被験者における pAD 進行に要する期間は，PET 正常群の方が短く，中央値の比は 0.7 であった．

視覚的評価結果別の pAD 進行に要する期間の要約を表 2.7.6.12-8 に示す．

表 2.7.6.12-8　視覚的評価結果別の pAD 進行に要する期間

| 読影医 | 統計量 | 視覚的評価：異常 | 視覚的評価：正常 | 中央値の比 [a] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | n | 50 | 31 | 0.7 |
| | 平均値，日（SD） | 577.1（335.88） | 533.5（259.62） | |
| | 中央値，日 | 546.5 | 401.0 | |
| | 範囲，日 | 135-1122 | 171-1101 | |
| 2 | n | 60 | 21 | 0.7 |
| | 平均値，日（SD） | 576.4（323.64） | 514.6（259.53） | |
| | 中央値，日 | 546.5 | 401.0 | |
| | 範囲，日 | 135-1122 | 171-1101 | |
| 3 | n | 44 | 37 | 0.7 |
| | 平均値，日（SD） | 563.3（329.08） | 556.9（285.23） | |
| | 中央値，日 | 546.5 | 401.0 | |
| | 範囲，日 | 135-1122 | 171-1101 | |
| 4 | n | 53 | 28 | 0.9 |
| | 平均値，日（SD） | 571.6（335.73） | 539.1（251.35） | |
| | 中央値，日 | 546.0 | 471.0 | |
| | 範囲，日 | 135-1122 | 171-1101 | |
| 5 | n | 52 | 29 | 0.7 |
| | 平均値，日（SD） | 575.9（337.57） | 532.6（249.28） | |
| | 中央値，日 | 546.5 | 401.0 | |
| | 範囲，日 | 135-1122 | 171-1101 | |
| 過半数評価 [b] | n | 52 | 29 | 0.7 |
| | 平均値，日（SD） | 575.9（337.57） | 532.6（249.28） | |
| | 中央値，日 | 546.5 | 401.0 | |
| | 範囲，日 | 135-1122 | 171-1101 | |

n＝該当被験者数，SD＝標準偏差

a. 視覚的評価：正常の中央値／視覚的評価：異常の中央値

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-005 試験報告書　表 16 及び 19

（2）pAD 進行被験者での視覚的評価結果の割合

36 箇月のフォローアップ期間中に pAD に進行した被験者，及び進行しなかった被験者のそれぞれについて，視覚的評価結果別に人数及び割合を読影医ごとに要約した．また，pAD への進行を認めた被験者における，視覚的評価結果の割合が異なっているかどうかについて，Fisher の正確確率検定（両側検定）を行った．

pAD への進行を認めた被験者では，視覚的評価において異常であった被験者の割合が，正常であった被験者の割合よりも有意に高かった（$p \leqq 0.0004$）．

過半数評価の結果についても，同様に，視覚的評価で異常を認めた被験者で，正常であった被験者よりも有意に高い割合を示した（$p < 0.0001$）．

視覚的評価結果と最終臨床診断の関係を表 2.7.6.12-9 に示す．

表 2.7.6.12-9　読影医別の視覚的評価結果と最終臨床診断（N＝224）

| 読影医 | 視覚的評価結果 | 最終臨床診断 | | *p* 値 [a] |
|---|---|---|---|---|
| | | 非 pAD<br>n（%） | pAD<br>n（%） | |
| 1 | 正常 | 111（77.6） | 31（38.3） | ＜0.0001 |
| | 異常 | 32（22.4） | 50（61.7） | |
| 2 | 正常 | 72（50.3） | 21（25.9） | 0.0004 |
| | 異常 | 71（49.7） | 60（74.1） | |
| 3 | 正常 | 108（75.5） | 37（45.7） | ＜0.0001 |
| | 異常 | 35（24.5） | 44（54.3） | |
| 4 | 正常 | 98（68.5） | 28（34.6） | ＜0.0001 |
| | 異常 | 45（31.5） | 53（65.4） | |
| 5 | 正常 | 98（68.5） | 29（35.8） | ＜0.0001 |
| | 異常 | 45（31.5） | 52（64.2） | |
| 過半数評価 [b] | 正常 | 98（68.5） | 29（35.8） | ＜0.0001 |
| | 異常 | 45（31.5） | 52（64.2） | |

注：CAC による初回判定の前に試験を中止した 8 例を除いた結果.
n＝該当被験者数
a. Fisher の正確確率検定（両側検定）による，最終臨床診断が pAD であった被験者における視覚的評価結果の割合の比較.
b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.
GE067-005 試験報告書　表 20

（3）定量評価結果別の pAD 進行リスク評価

事前に規定した，皮質複合領域における SUVR の閾値（1.56）を超えるかどうかに基づき，被験者を分類し，Cox 比例ハザードモデルを用いて比較した．比較にあたって，年齢及び CDR スコアで調整した．なお，SUVR 算出における参照領域は小脳皮質とした．

その結果，閾値を超える場合の HR は 2.495 で，閾値を超えない場合に比べて有意に高かった（$p$＝0.0001）．このことから，より速く pAD へ進行する確率は，閾値を超える場合で 71%，閾値を超えない場合で 29%であった．

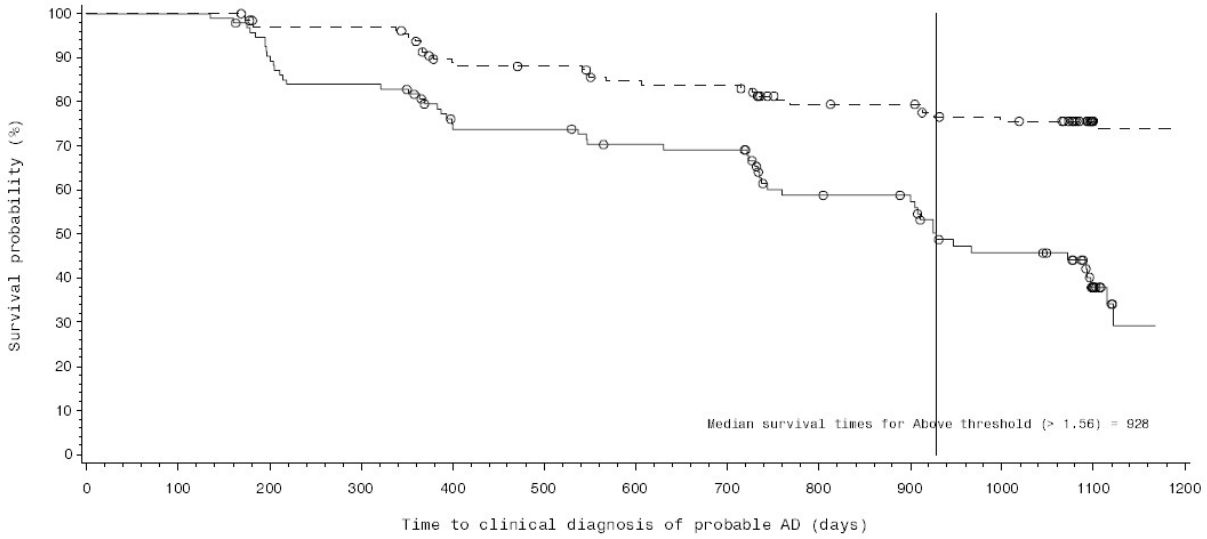
年齢に関する HR は 1.049 であり，有意に高かった（p＝0.0015）．また，主要解析同様に，CDR に関する HR 及び p 値は算出できなかった．

視覚的評価結果と同様に Kaplan-Meier 曲線を作成したところ，SUVR が閾値を超えた被験者の 50%が pAD へ進行するのに要した期間は，928 日（2.54 年）であった．経時的な pAD 進行の比較では，視覚的評価結果と同様，異常を認めた（閾値を超えていた）群で，より速い進行を認めた．

pAD への進行を認めた被験者において，pAD 進行に要した期間を定量評価別にみたところ，閾値を超えていた被験者と，超えていなかった被験者とで，同程度であった．

36 箇月のフォローアップ期間中に pAD へ進行した被験者，及び pAD へ進行しなかった被験者について，人数及び割合を要約し，pAD へ進行した被験者における定量評価結果の割合が異なるかどうかを評価した．その結果，定量評価において閾値を超えていた被験者の割合が有意に高かった（$p$＜0.0001）．

SUVR の閾値に基づき被験者を分類した際の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12-8 に，経時的な pAD への進行を表 2.7.6.12-10 に，定量評価結果別の pAD 進行に要する期間を表 2.7.6.12-11 に，定量評価結果と最終臨床診断の関係を表 2.7.6.12-12 にそれぞれ示す．




実線＝閾値を超えていた被験者（＞1.56），破線＝閾値を超えなかった被験者（≦1.56），Survival probability＝pAD へ進行していない被験者の割合
GE067-005 試験報告書　図 9

図 2.7.6.12-8　定量評価結果別の pAD 進行に関する Kaplan-Meier 曲線（過半数評価）

表 2.7.6.12-10　定量評価結果別の経時的な pAD への進行（N＝224）

| 経過期間，箇月 | 非進行割合（95%信頼区間） | |
|---|---|---|
| | SUVR＞閾値（1.56）（n＝94） | SUVR≦閾値（1.56）（n＝130） |
| 6 | 0.957（0.890-0.984） | 0.969（0.919-0.988） |
| 12 | 0.806（0.710-0.873） | 0.921（0.858-0.957） |
| 18 | 0.703（0.597-0.786） | 0.864（0.790-0.913） |
| 24 | 0.654（0.545-0.743） | 0.821（0.741-0.879） |
| 30 | 0.532（0.418-0.633） | 0.794（0.710-0.856） |
| 36 | 0.292（0.163-0.434） | 0.739（0.646-0.812） |

n＝該当被験者数
GE067-005 試験報告書　表 22

表 2.7.6.12-11　定量評価結果別の pAD 進行に要する期間

| | SUVR＞閾値（1.56） | SUVR≦閾値（1.56） | 中央値の比 [a] |
|---|---|---|---|
| n | 51 | 30 | 0.9 |
| 平均値，日（標準偏差） | 574.2（333.01） | 536.8（263.01） | |
| 中央値，日 | 546.0 | 471.0 | |
| 範囲，日 | 135-1122 | 171-1101 | |

n＝該当被験者数
a.　SUVR≦閾値の中央値／SUVR＞閾値の中央値
GE067-005 試験報告書　表 23

表 2.7.6.12-12　定量評価結果と最終臨床診断（N＝224）

| 定量評価結果 | 最終臨床診断 | | *p* 値 [a] |
|---|---|---|---|
| | 非 pAD<br>n（%） | pAD<br>n（%） | |
| SUVR＞閾値（1.56） | 43（30.1） | 51（63.0） | ＜0.0001 |
| SUVR≦閾値（1.56） | 100（69.9） | 30（37.0） | |

n＝該当被験者数

a. Fisher の正確確率検定（両側検定）による，最終臨床診断が pAD であった被験者における SUVR 判定結果の割合の比較.

GE067-005 試験報告書　表 24

（4）リスク因子の評価

1）Apo E 遺伝子型の影響

232 例の登録被験者のうち，Apo E 検査に同意した 193 例（83%）を対象に，視覚的評価結果（過半数評価）及び pAD 進行に関して，Apo E 遺伝子型の関係を評価した.

PET 検査結果別に見ると，ε4 アレルを有していたのは，PET 検査で正常であった被験者で 112 例中 25 例（22%），PET 検査で異常を認めた被験者で 81 例中 51 例（63%）であった．また，pAD へ進行したかどうかで分けると，pAD へ進行した被験者で 62 例中 32 例（52%），pAD へ進行しなかった被験者で 131 例中 44 例（34%）であった.

Apo E 遺伝子型を調整因子に含めて，主目的同様に HR を求めた場合，Apo E 遺伝子型はほかの変数（視覚的評価及び年齢）の統計学的有意に影響を及ぼすことはなく，Apo E 遺伝子型は重要な因子ではなかった．また，定量評価結果に対しても視覚的評価結果への影響と同様に，重要な因子ではなかった.

Apo E 遺伝子型頻度と視覚的評価結果及び pAD 進行の関係を表 2.7.6.12-13 に示す.

表 2.7.6.12-13　視覚的評価結果別及び pAD 進行別の ApoE 遺伝子型頻度

| n（%） [a] | 全体<br>（N＝232） | PET＋<br>（N＝98） | PET－<br>（N＝134） | pAD<br>（N＝81） | 非 pAD<br>（N＝151） | PET＋<br>／pAD<br>（N＝52） | PET－<br>／pAD<br>（N＝29） | PET＋<br>／非 pAD<br>（N＝46） | PET－<br>／非 pAD<br>（N＝105） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 検査実施 | 193（83） | 81 | 112 | 62 | 131 | 40 | 22 | 41 | 90 |
| 遺伝子型 | | | | | | | | | |
| ε2/ε2 | 1（1） | 0（0） | 1（1） | 0（0） | 1（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（1） |
| ε2/ε3 | 17（9） | 3（4） | 14（13） | 5（8） | 12（9） | 2（5） | 3（14） | 1（2） | 11（12） |
| ε2/ε4 | 1（1） | 0（0） | 1（1） | 1（2） | 0（0） | 0（0） | 1（5） | 0（0） | 0（0） |
| ε3/ε3 | 99（51） | 27（33） | 72（64） | 25（40） | 74（57） | 12（30） | 13（59） | 15（37） | 59（66） |
| ε3/ε4 | 62（32） | 40（49） | 22（20） | 23（37） | 39（30） | 19（48） | 4（18） | 21（51） | 18（20） |
| ε4/ε4 | 13（7） | 11（14） | 2（2） | 8（13） | 5（4） | 7（18） | 1（5） | 4（10） | 1（1） |

N＝各群の合計被験者数，n＝該当被験者数，PET＋＝PET 画像の視覚的評価における過半数評価で異常（陽性），PET－＝PET 画像の視覚的評価における過半数評価で正常（陰性），pAD＝フォローアップ期間中に pAD への進行を認めた，非 pAD＝フォローアップ期間中に pAD への進行を認めなかった

a. 検査実施における割合は検査実施者数／N．遺伝子型における割合は n／各群の検査実施者数.

GE067-005 試験報告書　表 31

2）aMCI 病期

初期 aMCI と後期 aMCI に分類し，aMCI の病期を調整因子に含めて，主目的同様に HR を求めた．aMCI 病期分類の基準を表 2.7.6.12-14 に示す.

読影医個別評価及び過半数評価の全てで，aMCI 病期が pAD 進行に関して有意に高い HR を有していた（$p$≦0.0102）．読影医個別評価の HR の中央値は 2.199（範囲：1.928～2.558）であり，過半数評価の HR は 2.257 であった．年齢，CDR スコア及び aMCI 病期で調整した視覚的評価の HR も，読影医別評価及び過半数評価の全てで，pAD 進行に関して有意な高値を示した．

また，定量評価についても，aMCI 病期が影響するかどうかを評価したところ，aMCI 病期の pAD 進行に関する HR は 2.248 で，有意な高値を示した（$p$＝0.0012）．pAD 年齢，CDR スコア及び aMCI 病期で調整した定量評価の HR でも，有意な高値を示した（HR＝2.074，$p$＝0.0030）．

視覚的評価結果の pAD 進行リスクに対する aMCI の影響に関する HR を表 2.7.6.12-15 に示す．

表 2.7.6.12-14　aMCI 病期分類の基準

| CDR スコア | 教育期間，年 | | |
|---|---|---|---|
| | 0～7 | 8～15 | 16≦ |
| 初期 aMCI | 2＜～≦6 | 4＜～≦9 | 8＜～≦11 |
| 後期 aMCI | ≦2 | ≦4 | ≦8 |

GE067-005 試験報告書　9.7.1.4 (d)から作成．

表 2.7.6.12-15　aMCI 病期を含む視覚的評価の pAD 進行に関する HR（N＝223）

| 読影医 | パラメーター | *p* 値 | HR |
|---|---|---|---|
| 1 | 視覚的評価結果 | ＜0.0001 | 2.819 |
| | 年齢 | 0.0040 | 1.042 |
| | CDR スコア | NE | NE |
| | aMCI 病期 | 0.0102 | 1.928 |
| 2 | 視覚的評価結果 | 0.0201 | 1.818 |
| | 年齢 | 0.0011 | 1.048 |
| | CDR スコア | NE | NE |
| | aMCI 病期 | 0.0001 | 2.558 |
| 3 | 視覚的評価結果 | 0.0054 | 1.963 |
| | 年齢 | 0.0015 | 1.047 |
| | CDR スコア | NE | NE |
| | aMCI 病期 | 0.0027 | 2.153 |
| 4 | 視覚的評価結果 | 0.0013 | 2.208 |
| | 年齢 | 0.0030 | 1.045 |
| | CDR スコア | NE | NE |
| | aMCI 病期 | 0.0013 | 2.226 |
| 5 | 視覚的評価結果 | 0.0022 | 2.122 |
| | 年齢 | 0.0027 | 1.045 |
| | CDR スコア | NE | NE |
| | aMCI 病期 | 0.0016 | 2.199 |
| 過半数評価 [a] | 視覚的評価結果 | 0.0023 | 2.100 |
| | 年齢 | 0.0025 | 1.045 |
| | CDR スコア | NE | NE |
| | aMCI 病期 | 0.0010 | 2.257 |
| 定量評価 [b] | SUVR 閾値 | 0.0030 | 2.074 |
| | 年齢 | 0.0043 | 1.043 |
| | CDR スコア | NE | NE |
| | aMCI 病期 | 0.0012 | 2.248 |

NE＝推定不能

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

b. 皮質複合領域における小脳皮質を参照領域とする SUVR が，閾値（1.56）以上かどうかの結果.

GE067-005 試験報告書　表 32 及び表 33

（5）感度及び特異度の評価

36 箇月間のフォローアップ期間における，CAC による最終臨床診断を SOT として，視覚的評価及び定量評価に関する感度及び特異度を求めた．また，併せて，陽性的中率，陰性的中率，陽性尤度比及び陰性尤度比も算出した．

感度及び特異度等の診断性能指標を表 2.7.6.12-16 に示す.

表 2.7.6.12-16　pAD 進行の予測に関する感度，特異度，的中率及び尤度比

| 読影医 | 感度<br>% （95%CI） | 特異度<br>% （95%CI） | 陽性的中率<br>% （95%CI） | 陰性的中率<br>% （95%CI） | 陽性<br>尤度比 | 陰性<br>尤度比 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 61.7（50.3-72.3） | 77.6（69.9-84.2） | 61.0（49.6-71.6） | 78.2（70.5-84.7） | 2.76 | 0.49 |
| 2 | 74.1（63.1-83.2） | 50.3（41.9-58.8） | 45.8（37.1-54.7） | 77.4（67.6-85.4） | 1.49 | 0.51 |
| 3 | 54.3（42.9-65.4） | 75.5（67.6-82.3） | 55.7（44.1-66.9） | 74.5（66.6-81.4） | 2.22 | 0.60 |
| 4 | 65.4（54.0-75.7） | 68.5（60.2-76.0） | 54.1（43.7-64.2） | 77.8（69.5-84.7） | 2.08 | 0.50 |
| 5 | 64.2（52.8-74.6） | 68.5（60.2-76.0） | 53.6（43.2-63.8） | 77.2（68.9-84.1） | 2.04 | 0.52 |
| 過半数評価 [a] | 64.2（52.8-74.6） | 68.5（60.2-76.0） | 53.6（43.2-63.8） | 77.2（68.9-84.1） | 2.04 | 0.52 |
| 定量評価 [b] | 63.0（51.5-73.4） | 69.9（61.7-77.3） | 54.3（43.7-64.6） | 76.9（68.7-83.9） | 2.09 | 0.53 |

95%CI＝95%信頼区間

a. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果.

b. 皮質複合領域における小脳皮質を参照領域とする SUVR が，閾値（1.56）を超えたかどうかの結果.

GE067-005 試験報告書　表 25 及び 29

（6）読影一致率及び読影再現性

Inter-RA については，232 例分の画像を盲検下で視覚的に評価した結果を用いて評価した．Intra-RA については，読影医ごとに全画像から 10%相当（21～29 例分）の画像を無作為に抽出し，GE067-015 試験（若年健康成人）の画像と混ぜ，再読影を行って一致率を評価した．

Inter-RA は 77～98%（κ＝0.56～0.96）であった．読影医 1，3，4 及び 5 の間での一致率は，90～98%であった．しかし，読影医 2 と残り 4 名との一致率はより低く，77～85%であった．

Intra-RA は，読影医 5 名いずれにおいても良好であり，86～100%であった．

Inter-RA 及び Intra-RA の結果を表 2.7.6.12-17 に示す．

表 2.7.6.12-17　Inter-RA 及び Intra-RA のまとめ（最大の解析対象集団）

| 読影医 | N | 一致数（%） | κ 係数（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|
| Inter-RA | | | |
| 読影医 1 - 読影医 2 | 232 | 182（78） | 0.59（0.49-0.68） |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 232 | 209（90） | 0.78（0.70-0.87） |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 232 | 214（92） | 0.84（0.77-0.91） |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 232 | 215（93） | 0.85（0.78-0.92） |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 232 | 179（77） | 0.56（0.47-0.66） |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 232 | 198（85） | 0.71（0.63-0.80） |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 232 | 197（85） | 0.70（0.62-0.79） |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 232 | 213（92） | 0.83（0.76-0.90） |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 232 | 210（91） | 0.80（0.72-0.88） |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 232 | 227（98） | 0.96（0.92-0.99） |
| 全読影医 | 232 | 169（73） | 0.76（0.72-0.80） |
| Intra-RA | | | |
| 読影医 1 | 29 | 28（97） | 0.93（0.79-1.00） |
| 読影医 2 | 26 | 24（92） | 0.85（0.64-1.00） |
| 読影医 3 | 21 | 18（86） | 0.70（0.39-1.00） |
| 読影医 4 | 29 | 29（100） | 1.00（NE） |
| 読影医 5 | 29 | 28（97） | 0.93（0.80-1.00） |

N＝対象画像数，NE＝推定不能

GE067-005 試験報告書　表 34 及び 35

### 2.7.6.12.6.2 安全性

#### 2.7.6.12.6.2.1 有害事象

本試験では，232 例の被験者が被験薬の投与を受けた．試験中止又は死亡に至った有害事象はなかった．20 例（9%）の被験者で 1 件以上の有害事象を認めた．

最も多く認められた有害事象は，神経系障害に分類される浮動性めまい及び頭痛（いずれも 5 例，2%）であった．5 件の浮動性めまいの重症度は，4 件が軽度で，1 件が中等度であった．そして，浮動性めまい 5 件中 3 件は被験薬との関連が否定できない有害事象であった．5 件の頭痛の重症度は，3 件が軽度で，中等度と高度が各 1 件であった．頭痛 5 件中 3 件は被験薬との関連が否定できない有害事象であった．

大部分の有害事象は軽度であった（14 例，6%）．しかしながら，有害事象を認めた被験者のうち，およそ半数の被験者の有害事象は被験薬との関連が否定できないものであった（11 例，5%）．また，1 例において，被験薬との関連が否定できない，重篤な有害事象を認めた（アナフィラキシー様反応，症例番号：013-0021）．

有害事象の要約を表 2.7.6.12-18 に示す．また，有害事象を器官別大分類別に，表 2.7.6.12-19 に示す．

表 2.7.6.12-18 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝232）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象** | 20（9） |
| **因果関係** | |
| 関連があるかもしれない | 11（5） |
| **重症度** [a] | |
| 軽度 | 14（6） |
| 中等度 | 4（2） |
| 高度 | 2（1） |
| **重篤な有害事象** | 1（＜0.5） |
| 因果関係：関連があるかもしれない | 1（＜0.5） |
| **試験中止に至った有害事象** | 0（0） |
| **死亡に至った有害事象** | 0（0） |

注：同一被験者で，同一カテゴリーの有害事象を 2 件以上発現した場合は，1 件として集計した．
N＝安全性解析対象集団被験者数，n＝該当被験者数
a. 2 件以上の有害事象を発現した被験者では，最も重症度が高い有害事象に基づいて分類した．
GE067-005 試験報告書 表 36

表 2.7.6.12-19　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 安全性解析対象集団<br>（N＝232）<br>n（%） |
|---|---|
| **有害事象を認めた被験者** | 20（9） |
| **95%信頼区間（二項分布）** | 5-13% |
| **心臓障害** | 1（＜0.5） |
| **眼障害** | 2（1） |
| **胃腸障害** | 1（＜0.5） |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 5（2） |
| 疲労 | 3（1） |
| **免疫系障害** | 1（＜0.5） |
| **臨床検査** | 3（1） |
| 血圧上昇 | 2（1） |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 4（2） |
| 背部痛 | 3（1） |
| **神経系障害** | 9（4） |
| 浮動性めまい | 5（2） |
| 頭痛 | 5（2） |
| **皮膚および皮下組織障害** | 1（＜0.5） |
| **血管障害** | 5（2） |
| 潮紅 | 3（1） |

注：同一被験者で，同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は，1 件として集計した．MedDRA/J ver.17.1 で読み替えた．また，2 例以上で認められた有害事象については，PT（基本語）での分類を示した．

GE067-005 試験報告書　表 37

#### 2.7.6.12.6.2.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

232 例中 11 例で，被験薬との関連が否定できない有害事象を認めた．神経系障害 5 例（浮動性めまい 3 例，頭痛 3 例及び振戦 1 例），筋骨格系および結合組織障害 3 例（背部痛 3 例及び筋骨格痛 1 例），血管障害 3 例（潮紅 3 例），臨床検査 2 例（血中乳酸脱水素酵素増加 1 例，血圧上昇 1 例及び呼吸数増加 1 例），一般・全身障害および投与部位の異常 2 例（異常感 1 例及び熱感 1 例），免疫系障害 1 例（アナフィラキシー様反応 1 例），心臓障害 1 例（動悸 1 例）及び胃腸障害 1 例（悪心 1 例）であった．

血中乳酸脱水素酵素増加（被験者番号：033-0008）を除く，全ての有害事象は，試験期間中に回復した．

#### 2.7.6.12.6.2.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 1 例（1 件）に認められた．62 歳の女性被験者（被験者番号：013-0021）で認められた，アナフィラキシー様反応で，被験薬との関連ありと判断された．当該被験者は，2010 年 9 月 29 日 15 時 23 分に 181MBq の被験薬投与を受けた．投与後 1 分以内に違和感を訴え，顔面潮紅を示した．その後，呼吸困難，胸部圧迫感及び短時間の血圧上昇（ベースラインの 144/75mm Hg から 182/101mm Hg に上昇）を認めた．アドレナリン 1mg の筋肉内投与を受け，5 分後に血圧が正常値（145/81mm Hg）に戻った．16 時 30 分に全ての症状が回復したので，16 時 53 分に撮像を開始した．身体検査や心電図，臨床検査において著変を認めることなく，PET 検査を完了した．

その後の調査において，被験薬中のポリソルベート 80 が直接的にヒスタミンを放出させ，アナフィラキシー様反応を誘発した可能性が高いと結論された．

また，本試験期間中に 7 例の死亡が報告された．1 例（被験者番号：007-0001）は，2011 年 4 月 24 日に狭心症及び心不全のために入院した．その後，当該被験者は退院したが，心臓の状態が悪化し，2011 年 4 月 30 日に緊急搬送され，2011 年 5 月 1 日に死亡した．別の 1 例（被験者番号：019-0009）は，2011 年 5 月 1 日に，心臓発作のため死亡した．残りの 5 例（被験者番号：013-0004，013-0022，029-0013，030-0001 及び 037-0019）については，詳細な情報が得られなかった．しかし，いずれの事象も，被験薬投与後 30 日を超えて発現したものであったことから，重篤な有害事象としては報告されなかった．

#### 2.7.6.12.6.2.4 高度の有害事象

高度の有害事象は，2 例の被験者で認められた．1 例（被験者番号：013-0021）では，重篤な有害事象に該当する，上述のアナフィラキシー様反応が認められた．もう 1 例（被験者番号：035-0030）では，頭痛及び背部痛（腰痛）が，被験薬との関連が否定できない高度の有害事象として報告された．

#### 2.7.6.12.6.2.5 その他の重要な有害事象

本試験において，その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.12.6.2.6 臨床検査値異常変動

血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固系の検査結果は，概ね正常値の範囲であり，いずれにおいても臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった．

1 例（被験者番号：033-0008）で血中乳酸脱水素酵素増加が有害事象として報告され，被験薬との関連が否定できないと判断された．当該被験者のベースライン時の血中乳酸脱水素酵素は 229IU/L であったが，撮像終了時点において 423IU/L に増加していた（正常範囲：113～226IU/L）．当該事象は，フォローアップ期間中に回復することはなかった．

#### 2.7.6.12.6.2.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン，心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な所見は認められなかった．

なお，心電図について，5%を超える被験者で認められた変動及び変動量の要約を，表 2.7.6.12-20 及び表 2.7.6.12-21 に示す．

表 2.7.6.12-20　5%を超える被験者で変動を認めた心電図パラメーターの変動の要約

| パラメーター | N | ベースライン時 | n，PET 終了時 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ＜正常 | 正常 | ＞正常 | 未実施 |
| 心拍数 | 231 | ＜正常 | 63 | 12 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 35 | 121 | 0 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR 間隔 | 223 | ＜正常 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 2 | 182 | 13 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 3 | 22 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| QRS 間隔 | 231 | ＜正常 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 167 | 12 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 5 | 45 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QT 間隔 | 231 | ＜正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 166 | 26 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 8 | 31 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTc 間隔（Bazett 法） | 231 | ＜正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 173 | 21 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 15 | 22 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTc 間隔（Fridericia 法） | 231 | ＜正常 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 178 | 20 | 0 |
| | | ＞正常 | 0 | 11 | 22 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RR 間隔 | 231 | ＜正常 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 正常 | 0 | 123 | 34 | 0 |
| | | ＞正常 | 1 | 13 | 58 | 0 |
| | | 未実施 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N＝該当データのある被験者数，n＝該当被験者数

GE067-005 試験報告書　表 41

表 2.7.6.12-21　5%を超える被験者で変動を認めた心電図パラメーターの変動量の要約

| パラメーター | n（%），PET 終了時 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 変化なし | 短縮 | | | 延長 | | | | |
| | | ＞20ms | ＞10-20ms | ＞0-10ms | ＞0-10ms | ＞10-20ms | ＞20ms | | |
| PR 間隔（N＝223） | 26（12） | 7（3） | 13（6） | 33（15） | 96（43） | 28（13） | 20（9） | | |
| QRS 間隔（N＝231） | 48（21） | 2（1） | 9（4） | 66（29） | 97（42） | 5（2） | 4（2） | | |
| | 15ms 以下の変化 | 短縮 | | | | 延長 | | | |
| | | ＞60ms | ＞45-60ms | ＞30-45ms | ＞15-30ms | ＞15-30ms | ＞30-45ms | ＞45-60ms | ＞60ms |
| QTc/B 間隔（N＝231） | 174（75） | 3（1） | 1（＜0.5） | 3（1） | 11（5） | 31（13） | 5（2） | 2（1） | 1（＜0.5） |
| QTc/F 間隔（N＝231） | 167（72） | 4（2） | 0（0） | 3（1） | 11（5） | 40（17） | 4（2） | 1（＜0.5） | 1（＜0.5） |

N＝該当データのある被験者数，n＝該当被験者数，QTc/B 間隔＝Bazett 法で補正した QTc 間隔，QTc/F 間隔＝Fridericia 法で補正した QTc 間隔

GE067-005 試験報告書　表 42

### 2.7.6.12.7　結論

#### 2.7.6.12.7.1　有効性

本試験の主要な目的は，aMCI 患者が pAD へ進行するリスクを，フルテメタモル（$^{18}$F）を用いる PET 検査で予見することができるかどうかについて，36 箇月のフォローアップにより評価することであった．有効性の解析では，視覚的評価結果が pAD 進行のリスク因子となるかどうかに関して，Cox 比例ハザードモデルを用いた解析により，有意水準 0.05 で，読影医 5 名中 3 名以上で有意な結果が得られるを達成基準とした．

- フルテメタモル（$^{18}$F）を用いる PET 検査において異常（陽性）であった被験者は，正常（陰性）であった被験者に比べて，36 箇月間のフォローアップ期間中に，より多く pAD に進行する傾向を認めた（読影医 5 名の判定結果ごとの HR は 1.962～3.418 で，中央値は 2.580）．読影医 1 名を除く 4 名の判定結果に基づく HR が 2.5 を超えていた．PET 検査で異常（陽性）であった被験者が，正常（陰性）であった被験者よりも速く pAD へ進行する可能性は，読影医 5 名全体で 66～77%であり，過半数評価の結果でも 71%であった．全ての読影医で HR は統計学的に有意に高く，本試験における主要評価項目を達成した．
- Apo E 遺伝子型について有意な結果が得られなかったものの，年齢及び aMCI 病期が，視覚的評価結果と同様に，pAD への進行に関する予測因子として有意な結果であった．
- 5 名全ての読影医の結果，及び過半数評価の結果，いずれの場合も HR が示すとおり，PET 検査で異常（陽性）であった被験者で，正常（陰性）であった被験者よりも，経時的に急速に pAD への非進行率が低下した．PET 検査で異常（陽性）であった被験者の 3 年間のフォローアップ終了時における pAD 非進行率は，読影医 5 名全体で 14～42%であった．一方，正常（陰性）であった被験者の pAD 非進行率は，71～75%であった．進行率は「1－非進行率」であることから，当該データは，PET 検査で異常（陽性）となった被験者において，進行率が上昇していることを示している．
- 36 箇月間のフォローアップ期間中に pAD へ進行した被験者の比率は，5 名の読影医いずれにおいても，正常（陰性）と判定された被験者群よりも，異常（陽性）と判定された被験者群の

方が有意に高かった．また，過半数評価の結果は，異常と判定された被験者群で 64%，正常と判定された被験者群で 36%であった（$p<0.0001$）．

- Inter-RA，Intra-RA 共に良好な結果を認めた．
- 定量評価（SUVR）に基づく結果は，視覚的評価結果に一致するものであった．

#### 2.7.6.12.7.2 安全性

- 被験薬の単回投与について，全般的に良好な忍容性が認められた．
- 232 例中 20 例（9%）で有害事象を認めた．そのうち，11 例（5%）で認めた有害事象は被験薬との関連が否定できないものであった．また，1 例で重篤な有害事象（アナフィラキシー様反応）を認めた．最も多く認められた有害事象は，浮動性めまい（2%）と頭痛（2%）であった．本試験期間中に，死亡又はその他の重要な有害事象は報告されなかった．
- 臨床検査，心電図，身体検査及び神経学的検査において，臨床的に重要な異常は認められなかった．
- 被験薬の安全性プロファイルは，pAD への進行リスクを予測することを目的とした使用において，良好なものである．

### 2.7.6.13　海外第 III 相試験［GE067-021 試験］：資料番号 5.3.5.4-2（参考）

#### 2.7.6.13.1　試験の概略

| 治験依頼者：<br>GE ヘルスケア社及び関連会社 | 被験薬：<br>フルテメタモル（$^{18}$F）注射液 | 有効成分：<br>フルテメタモル（$^{18}$F） |
|---|---|---|

**試験の表題：**

フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の表示及び読影を教育するための電子トレーニングプログラムの効果を評価する試験

**実施医療機関及び責任医師：**該当なし

**画像評価機関：**

[redacted]（[redacted]，[redacted]，米国）

先行試験で入手し，処理した画像を開発業務受託機関に送付し，盲検下視覚的評価を行った．

| 試験期間：2012 年 7 月 9 日（トレーニング開始）～<br>2012 年 8 月 23 日（データベースロック） | 開発のフェーズ：第 III 相 |
|---|---|

**試験目的：**

**主目的：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）の PET 画像の適切なスライス位置，及び盲検下視覚的評価を教育するための電子プログラム（以下，本プログラム）の効果を評価する．
  本プログラムを使用してトレーニングを受けた 5 名の独立した読影医（核医学専門医又は放射線専門医）が，解剖学的画像（CT 又は MRI）の開示を受けずに，盲検下で視覚的に画像を評価（正常又は異常の判定）した際の感度及び特異度から，本プログラムの有効性を評価した．読影医による盲検下視覚的評価の前に，本プログラムの画像表示に関するモジュールを修了した 5 名の核医学専門技師が画像のスライス位置を確認し，必要に応じて修正した．

**副次目的：**

- 解剖学的画像の開示ありで，本プログラムを修了した 5 名の独立した読影医が PET 画像の盲検下視覚的評価を行った際の感度及び特異度を評価する．
- 解剖学的画像の開示がある場合及びない場合のそれぞれにおける，PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率及び陰性的中率を評価する．
- 解剖学的画像の開示なしでの PET 画像の盲検下視覚的評価の Inter-RA 及び Intra-RA を評価する．
- 剖検データがある被験者（GE067-007 試験の被験者）の PET 画像を対象に，解剖学的画像の開示がある場合及びない場合のそれぞれにおける，PET 画像の盲検下視覚的評価の有効性を評価する．

**試験方法：**

本試験では，先行試験で得たフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の結果から，技師及び読影医のトレーニングのための本プログラムの有効性を評価した．本試験で用いる画像は，様々な認知機能レベルの被験者のものを選択した．また，本試験では 185MBq 投与による 20 分間の画像収集に相当する画像を用いた（370MBq 投与時の 10 分間の画像収集に相当）．本プログラムの画像表示のモジュールを修了した核医学専門技師が標準的なスライス位置に画像を合わせた後，画像を無作為化し，本プログラムの全課程を修了した医師が盲検下で視覚的評価を行

った．

アミロイド画像の表示及び読影の経験がなく，トレーニングを受講したことがない 5 名の医師（核医学専門医 3 名及び放射線専門医 2 名）に，本プログラムを受講させた．本プログラムは，読影医がフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像のスライス位置の適切性を確認し，必要に応じて修正し，さらに，正確かつ再現性良く，画像を正常又は異常に分類できるように，読影医をトレーニングするために設計された．本プログラムは，PET 画像の評価に焦点を当てているが，解剖学的画像（CT 又は MRI）を参照できる場合のフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の解釈に関するモジュールも含んでいる．

また，本プログラムのモジュールの 1 つは，画像の適切なスライス位置の確認方法，及び必要な場合の修正方法について，核医学専門技師を訓練するために設計された．本試験の一環として，アミロイド画像の表示経験がなく，トレーニングを受講したことがない 5 名の核医学専門技師に本プログラムの画像表示に関するモジュールを受講させた．当該モジュールを修了した 5 名中 2 名の核医学専門技師を，盲検下視覚的評価の実施中に待機させておき，要請に応じてスライス位置の修正をさせた．核医学専門技師の日程調整が困難な場合は，最初にトレーニングを修了した 5 名以外の核医学専門技師を採用しても良いこととした．そのため，追加で核医学専門技師をスクリーニングし，試験を行い，本試験における核医学専門技師として採用することを可能とした．

読影医及び核医学専門技師のスクリーニング，選定及びトレーニングは，開発業務受託機関（[redacted]）の監督下で実施した．

本試験の核医学専門技師として採用するにあたり，候補者に対して，本プログラムの画像表示に関するモジュールの視聴，本プログラムに含まれるテスト画像を用いた復習，及び他者の協力なしに各テスト画像のスライス位置を適正化することを求めた．

本プログラムによるトレーニングを修了し，本試験に採用した最初の核医学専門技師 5 名に，先行試験のフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像 305 枚から，それぞれ 61 枚（20%）ずつ評価させ，必要に応じてスライス位置を修正させた．

305 枚のフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像は，276 例の被験者によるもので，276 例中 29 例分（約 10%）の画像を複製し，276 枚の画像の中に，無作為に加えることで 305 枚とし，Intra-RA の評価を行った．被験者の内訳は，病理組織学的に脳内アミロイドの状態が確認されている被験者（n＝104），若年健康成人（n＝31），高齢健康成人（n＝28），pAD 患者（n＝33）及び aMCI 患者（n＝80）であった．被験者は，正常，aMCI 及び認知症（AD を含む）の全ての認知機能段階が含まれるように選択した．

本試験の読影医として採用するにあたり，候補者に対して，本プログラムの視聴，本プログラムに含まれる復習テストへの正答，及び他者の協力なしに本プログラム終了時のテスト画像を正確に読影することを求めた．読影医のトレーニング完了及び採用の基準は，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の読影に熟練した顧問医師が事前にテスト画像を読影した結果と，90%以上の一致を認めることとした．

本プログラムを修了し，試験に合格し，選択基準を満たす最初の読影医 5 名により，305 枚のフルテメタモル（$^{18}$F）画像の盲検下視覚的評価が行われた．本プログラムに含まれている画像は，盲検下視覚的評価の対象にはしなかった．各画像の盲検下視覚的評価の結果（正常又は異常）は，評価結果に対する読影医自身による確信度の判定結果と共に，症例報告書に記録することとし

た．読影医は読影結果について正常又は異常のいずれかを必ず選択することとし，全ての画像を読影することとした．盲検下視覚的評価時に，読影医がスライス位置の修正が必要であると判断した場合には，読影医自身，又は待機している核医学専門技師によってスライス位置を修正できることにした．

盲検下視覚的評価の結果を，読影医に対する本プログラムの有効性の評価基準とし，妥当性（感度及び特異度）及び再現性（Inter-RA 及び Intra-RA）の評価に用いた．

**画像（被験者）の選択：**

先行試験から，以下の選択基準に基づき，276 例分のフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を選択した．

**選択基準：**

(1) 被験薬に関する先行試験に同意し，登録された者．

(2) 約 185～約 370MBq の被験薬の投与を受けた者．

(3) 以下のいずれかに該当する者．

- 終末期の被験者で，死後に剖検を受けていて，ビルショウスキー染色を用いた特殊染色により脳内アミロイドの状態が確認された者．（GE067-007 試験）
- NPH，又は NPH が疑われる被験者で，脳の生検を受けていて，ビルショウスキー染色を用いた特殊染色により脳内アミロイドの状態が確認された者．（GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験）
- 高齢健康成人（≧55 歳）．（ALZ103 試験，GE067-014 試験及び ALZ201 試験）
- 若年健康成人（≦40 歳）．（GE067-015 試験）
- pAD の被験者．（ALZ103 試験，GE067-014 試験及び ALZ201 試験）
- aMCI の被験者．（ALZ201 試験及び GE067-005 試験）

試験目的の内容に合わせて，7 つの解析集団を規定した．

解析集団 1（n＝135）は，何らかの SOT（病理組織学的に脳内アミロイドの状態が確認されている，又は年齢及び健康状態に基づき正常である）を有する被験者とした．当該集団の内訳は，脳の剖検を行った第 III 相試験（GE067-007 試験）の 68 例，脳の生検を行った第 III 相試験（GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験）の 36 例，及び若年健康成人を対象に特異度を評価した第 III 相試験（GE067-015 試験）の 31 例であった．当該集団での成績は，本プログラムの妥当性の評価における主要解析（解剖学的画像の開示なしでの感度及び特異度）及び副次解析（解剖学的画像の開示ありでの感度及び特異度，並びに解剖学的画像の開示あり及びなしでの陽性的中率及び陰性的中率）に用いた．

解析集団 2（n＝104）は，病理組織学的な SOT を有する被験者とした．当該集団の内訳は，脳の剖検を行った第 III 相試験（GE067-007 試験）の 68 例，及び脳の生検を行った第 III 相試験（GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験）の 36 例であった．当該集団での成績は，本プログラムの妥当性の評価における副次解析（解剖学的画像の開示あり及びなしでの感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率）に用いた．

解析集団 3（n＝68）は，剖検による病理組織学的な SOT を有する被験者とした．当該集団は脳の剖検を行った第 III 相試験（GE067-007 試験）の 68 例であった．

解析集団 4（n＝276）は，様々な診断を受け，Inter-RA の評価に組み入れられた被験者とした．当該集団の内訳は，解析集団 1 の 135 例，aMCI から AD への移行を評価した第 III 相試験（GE067-005 試験）の 60 例，海外第 II 相試験（ALZ201 試験）の 55 例，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）の 10 例，及び日本第 I 相試験（GE067-014 試験）の 16 例であった．当該集団での成績は，副次解析（Inter-RA）に用いた．

解析集団 5（n＝29）は，解析集団 4 のうち，無作為に選択され，画像を複製された被験者とした．当該集団での成績は，副次解析（Intra-RA）に用いた．

解析集団 6（n＝80）は，aMCI 患者を被験者とした．当該集団での成績は，副次解析（aMCI 患者における Inter-RA）に用いた．

解析集団 7（n＝8）は，解析集団 5 に選択された aMCI 患者を被験者とした．当該集団での成績は，副次解析（aMCI 患者における Intra-RA）に用いた．

**核医学専門技師及び読影医の選択：**

**核医学専門技師の選択基準：**

(1) 米国において，現役で勤務する者.

(2) 米国放射線技師資格認定協会（American Registry of Radiologic Technologists）又は米国核医学技術認定委員会（Nuclear Medicine Technology Ceritification Board）のいずれかの認定を受けた者.

(3) 脳の核医学画像を読影するための, 画像収集, 処理及び画像表示について熟練している者（研究よりもむしろ，主に臨床現場での経験）

(4) 本プログラムの画像表示に関するモジュールの試験に合格した者.

**核医学専門技師の除外基準：**

(1) 何らかのアミロイド画像検査に熟練している者.

(2) 米国食品医薬品局（FDA）又はその他の規制当局から，臨床研究への参加を禁止されたことがある者.

(3) 利益相反の可能性を開示する意思がない者.

**読影医の選択基準：**

(1) 米国において，現役で勤務する核医学認定専門医又は放射線認定専門医で，臨床核医学のトレーニングを受け，主に臨床現場での経験を有する者.

(2) 本プログラムの試験に合格した者.

(3) 読影医認定（Reader Qualifications Attestation）を受けた者.

(4) 臨床現場（研究を除く）での核医学画像の読影経験が豊富にある者.

(5) 盲検下視覚的評価の範囲，時間及び責任について同意し，休息の必要性を理解し，モニタリング計画を遵守して読影を行うことに同意した者.

**読影医の除外基準：**

(1) FDA 又はその他の規制当局から，試験への参加を禁止されたことがある者.

(2) 利益相反の可能性を開示する意思がない者.

(3) 何らかのアミロイド画像の読影経験がある者.

**被験者（画像）数：**

**計画時：**

先行試験から重複しない 276 枚の画像を選択した．Intra-RA 評価のために，276 枚のうち 29 枚を無作為に選択し，複製して追加し，合計 305 枚の画像を評価画像とした．

**解析時：**

計画していた全 305 枚の画像を評価した．

**処置方法：**

該当なし．本試験では，被験者に対する投与は行わなかった．

**評価項目：**

**主要評価項目：**

- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価結果．
  読影医 5 名がそれぞれ盲検下で読影を行い，脳におけるフルテメタモル（$^{18}$F）取込みを正常又は異常と判定した．Intra-RA 評価のために 2 回読影された 29 例分の画像は，1 回目の読影結果を有効性解析に用いた．

**解析方法：**

**主要解析：**

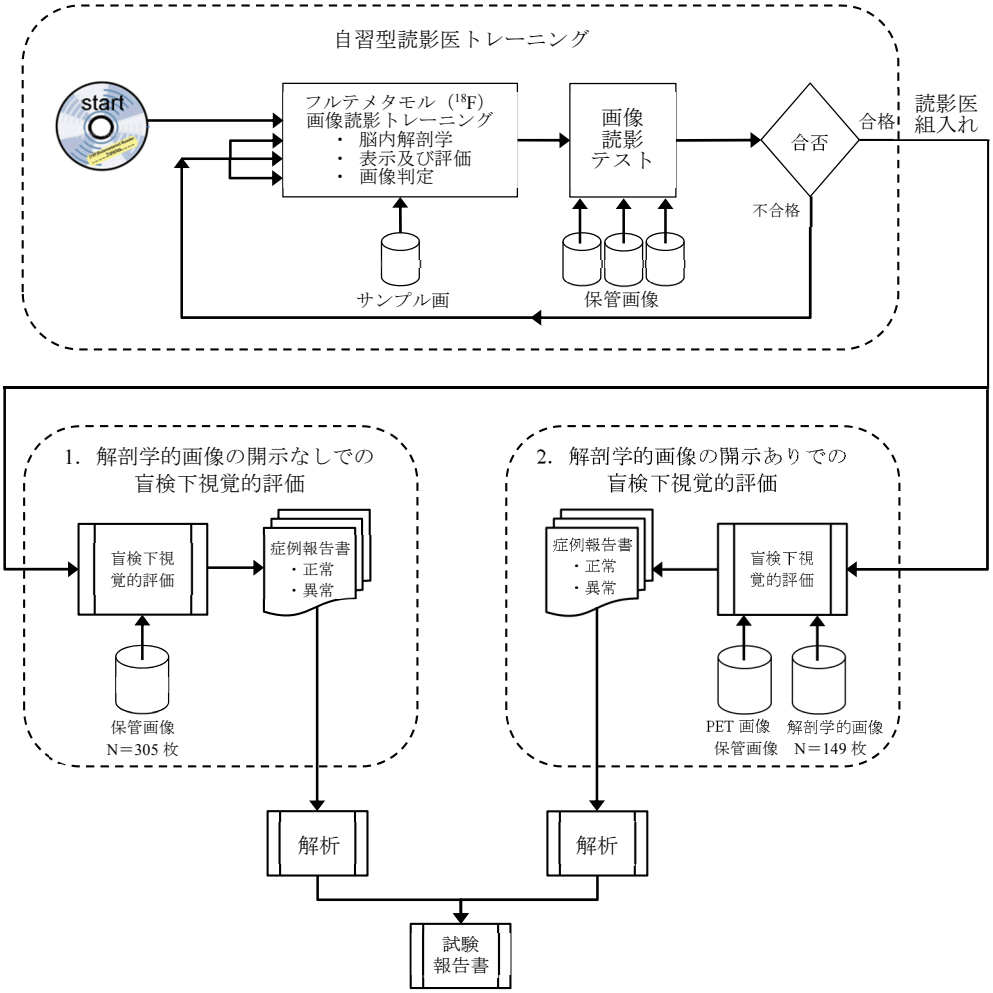
- 解析集団 1 を対象に，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度及び特異度を算出した．読影医ごとに読影し，過半数評価の結果（読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果）を以て，感度及び特異度を算出した．過半数評価の感度及び特異度について，感度若しくは特異度，又はその両方で，二項分布に基づく正確な両側 95%信頼区間が 70%以下の値を含むという帰無仮説を立て，当該仮説が棄却された場合に，本試験の目的が達成されることとした．

**副次解析：**

- 解析集団 1 を対象に，解剖学的画像の開示ありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率を算出した．
- 解析集団 2 を対象に，解剖学的画像の開示なし及びありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率を算出した．
- 解析集団 3 を対象に，解剖学的画像の開示なし及びありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率を算出した．
- Inter-RA：解析集団 4 を対象に，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価における，各読影医間及び全読影医の一致率，κ 係数，95%信頼区間及び $p$ 値を算出した．κ 係数により，＞0.6～≦0.7＝良い，＞0.7～≦0.8＝非常に良い，＞0.8＝極めて良いと分類した．κ 係数の両側 95%信頼区間の下限が 0.6 を超えている場合に，Inter-RA に関する副次目的が達成されたものとした．また，解析集団 6 についても κ 値を検討した．
- Intra-RA：解析集団 5 を対象に，2 回読影を行った 29 枚（276 枚の約 10%）の 1 回目と 2 回目の読影結果の一致率及び95%信頼区間を算出した．解析集団 7 についても同様に検討した．

### 2.7.6.13.2 試験スケジュール

本試験の構成を図 2.7.6.13-1 に示す．




保管画像 305 枚は，Intra-RA 評価用の画像 29 枚を含む.
GE067-021 試験報告書　図 1（改編）

図 2.7.6.13-1　試験構成

### 2.7.6.13.3　症例構成

本試験では，先行試験に組み入れた 276 例の被験者の PET 画像を用いた．276 例中 29 例について，画像を複製し，一連の評価において合計 305 枚の画像を用いた．いずれも 185MBq 投与による 20 分間撮像に相当する画像とした（370MBq 投与時の 10 分間撮像に相当）.

本プログラムの妥当性（感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率）の評価に用いた画像（被験者）の構成を表 2.7.6.13-1 に，読影再現性（Inter-RA 及び Intra-RA）の評価に用いた画像（被験者）の構成を表 2.7.6.13-2 にそれぞれ示す.

表 2.7.6.13-1　本プログラムの妥当性（感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率）の評価に用いた画像（被験者）

| 試験 | 被験者数 | 選択方法 | SOT | SOT 陽性 | SOT 陰性 |
|---|---|---|---|---|---|
| GE067-007 | 68 | 評価可能な全被験者（EOL） | 特殊染色（ビルショウスキー染色） | 43 | 25 |
| GE067-009<br>GE067-010<br>CE067-011 | 36 | 評価可能な全被験者（NPH） | 特殊染色（ビルショウスキー染色） | 8 | 28 |
| GE067-015 | 31 | 評価可能な 181 例から無作為に選択（YHV） | 病歴及び年齢 [a] | 0 | 31 |
| 合計 | 135 | | | 51 [b] | 84 [c] |

EOL＝終末期患者，YHV＝若年健康成人

a. 病歴及び年齢から，脳内アミロイドβの異常沈着がない（陰性）と考えた．

b. 51 例全例が病理組織学的に陽性であった．

c. 84 例中 53 例が病理組織学的に陰性であった．

GE067-021 試験報告書　SYNOPSIS 表 1

表 2.7.6.13-2　読影再現性（Inter-RA 及び Intra-RA）の評価に用いた画像（被験者）

| 試験 | 開発相 | 被験者数 | 集団 | 選択方法 |
|---|---|---|---|---|
| GE067-007 | 3 | 68 | EOL | 評価可能な全被験者 |
| GE067-009<br>GE067-010<br>GE067-011 | 3 | 36 | NPH | 評価可能な全被験者 |
| GE067-015 | 3 | 31 | YHV | 評価可能な全被験者（181 例）から無作為に選択 |
| GE067-005 | 3 | 60 | aMCI | 評価可能な全被験者（232 例）から無作為に選択 |
| ALZ201 | 2 | 55 | 20 aMCI，15 EHV，20 pAD | aMCI 患者全 20 例，及び EHV 全 15 例を選択．pAD 患者 27 例のうち，約 185MBq の被験薬が投与された 20 例を選択． |
| ALZ103 | 1 | 10 | 5 EHV，5 pAD | 健康成人 14 例のうち，約 185MBq の被験薬が投与された EHV 5 例を選択．pAD 患者 8 例のうち，約 185MBq の被験薬が投与された 5 例を選択． |
| GE067-014 | 1 | 16 | 8 EHV，8 pAD | 健康成人 14 例のうち，約 185MBq の被験薬が投与された EHV 8 例を選択．pAD 患者全 8 例を選択． |
| 合計 | | 276 | 68 EOL，36 NPH，31 YHV，80 aMCI，28 EHV，33 pAD | |

EOL＝終末期患者，YHV＝若年健康成人，EHV＝高齢健康成人

GE067-021 試験報告書　SYNOPSIS 表 2

また，解析の目的に応じて，7 つの解析集団を構成した．解析集団の内訳を表 2.7.6.13-3 に，解析集団ごとの被験者背景を表 2.7.6.13-4 にそれぞれ示す．

表 2.7.6.13-3　解析集団の内訳

| 解析集団 | 解析目的 | 試験 | 合計被験者数 |
|---|---|---|---|
| 1 | 主要解析<br>解剖学的画像非開示での盲検下視覚的評価の感度及び特異度 | GE067-007，GE067-009，GE067-010，GE067-011，GE067-015 | 135 |
| 2 | 副次解析<br>解剖学的画像開示／非開示での盲検下視覚的評価の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率 | GE067-007，GE067-009，GE067-010，GE067-011 | 104 |
| 3 | 副次解析<br>解剖学的画像開示／非開示での盲検下視覚的評価の感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率 | GE067-007 | 68 |
| 4 | 副次解析<br>Inter-RA | GE067-007，GE067-009，GE067-010，GE067-011，GE067-015，GE067-005，GE067-014，ALZ103，ALZ201 | 276 |
| 5 | 副次解析<br>Intra-RA | （解析集団 4 から，無作為に選択） | 29 |
| 6 | 副次解析<br>aMCI 患者の画像での Inter-RA | GE067-005，ALZ201 | 80 |
| 7 | 副次解析<br>aMCI 患者の画像での Intra-RA | （解析集団 5 に選択された aMCI 患者） | 8 |

GE067-021 試験報告書　表 4

表 2.7.6.13-4　被験者背景

| | 解析集団 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 合計被験者数，N | 135 | 104 | 68 | 276 | 29 | 80 | 8 |
| 年齢[a]，歳 | | | | | | | |
| n | 135 | 104 | 68 | 276 | 29 | 80 | 8 |
| 平均値 | 65.3 | 76.7 | 80.8 | 68.2 | 72.3 | 73.2 | 72.8 |
| 標準偏差 | 22.56 | 9.39 | 8.19 | 17.13 | 13.27 | 8.17 | 7.09 |
| 中央値 | 73.0 | 76.0 | 82.0 | 72.0 | 73.0 | 73.5 | 70.5 |
| 範囲 | 20-95 | 53-95 | 60-95 | 20-95 | 25-94 | 56-91 | 64-83 |
| 95%信頼区間 | 61.5-69.2 | 74.8-78.5 | 78.8-82.8 | 66.2-70.2 | 67.3-77.4 | 71.4-75.0 | 66.8-78.7 |
| 性別，n（%） | | | | | | | |
| 男性 | 70（52） | 57（55） | 33（49） | 140（51） | 21（72） | 40（50） | 4（50） |
| 女性 | 65（48） | 47（45） | 35（51） | 136（49） | 8（28） | 40（50） | 4（50） |
| 人種，n（%） | | | | | | | |
| アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| アジア人 | 1（1） | 0（0） | 0（0） | 17（6） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 黒人 | 4（3） | 2（2） | 2（3） | 5（2） | 1（3） | 1（1） | 0（0） |
| ハワイ島原住民／その他太平洋諸島原住民 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 白人 | 127（94） | 100（96） | 64（94） | 251（91） | 28（97） | 79（99） | 8（100） |
| その他 | 3（2） | 2（2） | 2（3） | 3（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

N＝合計被験者数，n＝該当項目の欠測値がない被験者数又は該当被験者数

GE067-021 試験報告書　表 5

#### 2.7.6.13.4 投与放射能

本試験では，先行試験で得られたフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像を用いて本プログラムの効果を評価したため，被験者への被験薬の投与は行っていない．各解析集団の先行試験での投与放射能量の平均値は 177～348MBq であった．各被験者が先行試験で投与された被験薬に関して，投与放射能を表 2.7.6.13-5 に示す．

表 2.7.6.13-5 投与放射能

| 投与放射能量 | 解析集団 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MBq | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N | 135 | 104 | 68 | 276 | 29 | 80 | 8 |
| 平均値 | 264.41 | 289.60 | 348.18 | 221.03 | 239.67 | 178.92 | 177.11 |
| 標準偏差 | 90.686 | 88.612 | 44.496 | 76.733 | 87.285 | 14.484 | 17.683 |
| 中央値 | 203.50 | 345.95 | 358.90 | 182.30 | 182.20 | 181.00 | 181.30 |
| 範囲 | 144.8-388.5 | 169.0-388.5 | 185.0-388.5 | 93.4-388.5 | 137.4-388.5 | 93.4-199.8 | 137.4-199.8 |
| 95%信頼区間 | 248.97-279.85 | 272.37-306.83 | 337.41-358.95 | 211.94-230.12 | 206.47-272.87 | 175.70-182.15 | 162.33-191.90 |

注：mCi 単位で記録されていたものは，MBq 単位に換算した．1mCi＝37MBq.
N＝合計被験者数
GE067-021 試験報告書 表 6

#### 2.7.6.13.5 試験成績

##### 2.7.6.13.5.1 主目的

解析集団 1 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は，各読影医 84～94%で，中央値は 92%であった．過半数評価における感度は 94%であった．また，特異度は，各読影医 77～96%で，中央値が 81%であった．過半数評価における特異度は 92%であった．

感度及び特異度の二項分布に基づく正確な両側 95%信頼区間の下限が, 読影医 3 名以上で 70%を超えていたことから，本試験の主目的を達成した．

解析集団 2 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は，各読影医 84～94%で，中央値は 92%であった．過半数評価における感度は 94%であった．また，特異度は，各読影医 68～94%で，中央値が 79%であった．過半数評価における特異度は 87%であった．

解析集団 3 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は，各読影医 86～93%で，中央値は 93%であった．過半数評価における感度は 93%であった．また，特異度は，各読影医 60～92%で，中央値が 84%であった．過半数評価における特異度は 84%であった．

解析集団 1，解析集団 2 及び解析集団 3 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結果を，それぞれ表 2.7.6.13-6，表 2.7.6.13-7 及び表 2.7.6.13-8 に示す．

表 2.7.6.13-6　解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の結果（解析集団 1）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | 的中率，% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | 陽性的中率（95%CI） | 陰性的中率（95%CI） |
| 1 | 正常 | 66 | 3 | 69 | 94（84-99） | 79（68-87） | 73（60-83） | 96（88-99） |
| | 異常 | 18 | 48 | 66 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 2 | 正常 | 68 | 4 | 72 | 92（81-98） | 81（71-89） | 75（62-85） | 94（86-99） |
| | 異常 | 16 | 47 | 63 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 3 | 正常 | 78 | 5 | 83 | 90（79-97） | 93（85-97） | 89（77-96） | 94（87-98） |
| | 異常 | 6 | 46 | 52 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 4 | 正常 | 65 | 3 | 68 | 94（84-99） | 77（67-86） | 72（59-82） | 96（88-99） |
| | 異常 | 19 | 48 | 67 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 5 | 正常 | 81 | 8 | 89 | 84（71-93） | 96（90-99） | 94（82-99） | 91（83-96） |
| | 異常 | 3 | 43 | 46 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 過半数評価 [b] | 正常 | 77 | 3 | 80 | 94（84-99） | 92（84-97） | 87（76-95） | 96（89-99） |
| | 異常 | 7 | 48 | 55 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |

95%CI＝95%信頼区間

a. GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験の被験者は，生検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．GE067-007 試験の被験者は，剖検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．また，GE067-015 試験の被験者は，健康状態及び年齢からアミロイドβの異常沈着がないという仮定を SOT とした．

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-021 試験報告書　表 9

表 2.7.6.13-7　解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の結果（解析集団 2）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | 的中率，% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | 陽性的中率（95%CI） | 陰性的中率（95%CI） |
| 1 | 正常 | 36 | 3 | 39 | 94（84-99） | 68（54-80） | 74（62-84） | 92（79-98） |
| | 異常 | 17 | 48 | 65 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 2 | 正常 | 42 | 4 | 46 | 92（81-98） | 79（66-89） | 81（69-90） | 91（79-98） |
| | 異常 | 11 | 47 | 58 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 3 | 正常 | 47 | 5 | 52 | 90（79-97） | 89（77-96） | 89（77-96） | 90（79-97） |
| | 異常 | 6 | 46 | 52 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 4 | 正常 | 38 | 3 | 41 | 94（84-99） | 72（58-83） | 76（64-86） | 93（80-99） |
| | 異常 | 15 | 48 | 63 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 5 | 正常 | 50 | 8 | 58 | 84（71-93） | 94（84-99） | 94（82-99） | 86（75-94） |
| | 異常 | 3 | 43 | 46 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 過半数評価 [b] | 正常 | 46 | 3 | 49 | 94（84-99） | 87（75-95） | 87（76-95） | 94（83-99） |
| | 異常 | 7 | 48 | 55 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |

95%CI＝95%信頼区間

a. GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験の被験者は，生検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．GE067-007 試験の被験者は，剖検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-021 試験報告書　表 15

表 2.7.6.13-8　解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の結果（解析集団 3）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | 的中率，% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | 陽性的中率（95%CI） | 陰性的中率（95%CI） |
| 1 | 正常 | 18 | 3 | 21 | 93（81-99） | 72（51-88） | 85（72-94） | 86（64-97） |
| | 異常 | 7 | 40 | 47 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 2 | 正常 | 21 | 3 | 24 | 93（81-99） | 84（64-96） | 91（78-98） | 88（68-97） |
| | 異常 | 4 | 40 | 44 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 3 | 正常 | 22 | 4 | 26 | 91（78-97） | 88（69-98） | 93（81-99） | 85（65-96） |
| | 異常 | 3 | 39 | 42 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 4 | 正常 | 15 | 3 | 18 | 93（81-99） | 60（39-79） | 80（66-90） | 83（59-96） |
| | 異常 | 10 | 40 | 50 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 5 | 正常 | 23 | 6 | 29 | 86（72-95） | 92（74-99） | 95（83-99） | 79（60-92） |
| | 異常 | 2 | 37 | 39 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 過半数評価 [b] | 正常 | 21 | 3 | 24 | 93（81-99） | 84（64-96） | 91（78-98） | 88（68-97） |
| | 異常 | 4 | 40 | 44 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |

95%CI＝95%信頼区間

a.　剖検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．

b.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-021 試験報告書　表 21

### 2.7.6.13.5.2　副次目的

#### 2.7.6.13.5.2.1　解剖学的画像の開示ありでの盲検下視覚的評価の感度及び特異度

解析集団 1 を対象とした，解剖学的画像の開示ありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は，各読影医 86～98%で，中央値は 92%であった．過半数評価における感度は 94%であった．また，特異度は，各読影医 80～94%で，中央値が 85%であった．過半数評価における特異度は 94%であった．

解析集団 2 を対象とした，解剖学的画像の開示ありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は，各読影医 86～98%で，中央値は 92%であった．過半数評価における感度は 94%であった．また，特異度は，各読影医 72～91%で，中央値が 77%であった．過半数評価における特異度は 91%であった．

解析集団 3 を対象とした，解剖学的画像の開示ありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は，各読影医 88～98%で，中央値は 91%であった．過半数評価における感度は 93%であった．また，特異度は，各読影医 60～88%で，中央値が 76%であった．過半数評価における特異度は 88%であった．

解析集団 1，解析集団 2 及び解析集団 3 における，解剖学的画像の開示ありでの盲検下視覚的評価の結果を，それぞれ表 2.7.6.13-9，表 2.7.6.13-10 及び表 2.7.6.13-11 に示す．

表 2.7.6.13-9　解剖学的画像の開示ありでの盲検下視覚的評価の結果（解析集団 1）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | 的中率，% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | 陽性的中率（95%CI） | 陰性的中率（95%CI） |
| 1 | 正常 | 70 | 2 | 72 | 96（87-100） | 83（74-91） | 78（66-87） | 97（90-100） |
| | 異常 | 14 | 49 | 63 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 2 | 正常 | 71 | 4 | 75 | 92（81-98） | 85（75-92） | 78（66-88） | 95（87-99） |
| | 異常 | 13 | 47 | 60 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 3 | 正常 | 79 | 5 | 84 | 90（79-97） | 94（87-98） | 90（79-97） | 94（87-98） |
| | 異常 | 5 | 46 | 51 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 4 | 正常 | 67 | 1 | 68 | 98（90-100） | 80（70-88） | 75（63-85） | 99（92-100） |
| | 異常 | 17 | 50 | 67 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 5 | 正常 | 78 | 7 | 85 | 86（74-94） | 93（85-97） | 88（76-96） | 92（84-97） |
| | 異常 | 6 | 44 | 50 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |
| 過半数評価 [b] | 正常 | 79 | 3 | 82 | 94（84-99） | 94（87-98） | 91（79-97） | 96（90-99） |
| | 異常 | 5 | 48 | 53 | | | | |
| | 合計 | 84 | 51 | 135 | | | | |

95%CI＝95%信頼区間

a. GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験の被験者は，生検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．GE067-007 試験の被験者は，剖検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．また，GE067-015 試験の被験者は，健康状態及び年齢からアミロイドβの異常沈着がないという仮定を SOT とした．

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-021 試験報告書　表 12

表 2.7.6.13-10　解剖学的画像の開示ありでの盲検下視覚的評価の結果（解析集団 2）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | 的中率，% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | 陽性的中率（95%CI） | 陰性的中率（95%CI） |
| 1 | 正常 | 40 | 2 | 42 | 96（87-100） | 76（62-86） | 79（67-88） | 95（84-99） |
| | 異常 | 13 | 49 | 62 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 2 | 正常 | 41 | 4 | 45 | 92（81-98） | 77（64-88） | 80（67-89） | 91（79-98） |
| | 異常 | 12 | 47 | 59 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 3 | 正常 | 48 | 5 | 53 | 90（79-97） | 91（79-97） | 90（79-97） | 91（79-97） |
| | 異常 | 5 | 46 | 51 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 4 | 正常 | 38 | 1 | 39 | 98（90-100） | 72（58-83） | 77（65-87） | 97（87-100） |
| | 異常 | 15 | 50 | 65 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 5 | 正常 | 48 | 7 | 55 | 86（74-94） | 91（79-97） | 90（78-97） | 87（76-95） |
| | 異常 | 5 | 44 | 49 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |
| 過半数評価 [b] | 正常 | 48 | 3 | 51 | 94（84-99） | 91（79-97） | 91（79-97） | 94（84-99） |
| | 異常 | 5 | 48 | 53 | | | | |
| | 合計 | 53 | 51 | 104 | | | | |

95%CI＝95%信頼区間

a. GE067-009 試験，GE067-010 試験及び GE067-011 試験の被験者は，生検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．GE067-007 試験の被験者は，剖検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．

b. 読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-021 試験報告書　表 18

表 2.7.6.13-11　解剖学的画像の開示ありでの盲検下視覚的評価の結果（解析集団 3）

| 読影医 | 盲検下視覚的評価 | SOT [a] | | | 感度及び特異度，% | | 的中率，% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常 | 異常 | 合計 | 感度（95%CI） | 特異度（95%CI） | 陽性的中率（95%CI） | 陰性的中率（95%CI） |
| 1 | 正常 | 17 | 2 | 19 | 95（84-99） | 68（47-85） | 84（70-93） | 90（67-99） |
| | 異常 | 8 | 41 | 49 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 2 | 正常 | 19 | 4 | 23 | 91（78-97） | 76（55-91） | 87（73-95） | 83（61-95） |
| | 異常 | 6 | 39 | 45 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 3 | 正常 | 22 | 5 | 27 | 88（75-96） | 88（69-98） | 93（80-99） | 82（62-94） |
| | 異常 | 3 | 38 | 41 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 4 | 正常 | 15 | 1 | 16 | 98（88-100） | 60（39-79） | 81（68-90） | 94（70-100） |
| | 異常 | 10 | 42 | 52 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 5 | 正常 | 21 | 5 | 26 | 88（75-96） | 84（64-96） | 91（77-97） | 81（61-93） |
| | 異常 | 4 | 38 | 42 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |
| 過半数評価 [b] | 正常 | 22 | 3 | 25 | 93（81-99） | 88（69-98） | 93（81-99） | 88（69-98） |
| | 異常 | 3 | 40 | 43 | | | | |
| | 合計 | 25 | 43 | 68 | | | | |

95%CI＝95%信頼区間

a.　剖検試料の病理組織学的検査の結果を SOT とした．

b.　読影医 5 名中 3 名以上で一致した結果．

GE067-021 試験報告書　表 24

### 2.7.6.13.5.2.2　盲検下視覚的評価の的中率

（1）解剖学的画像の開示なしでの的中率

解析集団 1 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率は，各読影医 72～94%で，中央値は 75%であった．過半数評価における陽性的中率は 87%であった．また，陰性的中率は，各読影医 91～96%で，中央値が 94%であった．過半数評価における陰性的中率は 96%であった．

解析集団 2 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率は，各読影医 74～94%で，中央値は 81%であった．過半数評価における陽性的中率は 87%であった．また，陰性的中率は，各読影医 86～93%で，中央値が 91%であった．過半数評価における陰性的中率は 94%であった．

解析集団 3 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率は，各読影医 80～95%で，中央値は 91%であった．過半数評価における陽性的中率は 91%であった．また，陰性的中率は，各読影医 79～88%で，中央値が 85%であった．過半数評価における陰性的中率は 88%であった．

各解析集団における解剖学的画像の開示なしでの陽性的中率及び陰性的中率は，表 2.7.6.13-6，表 2.7.6.13-7 及び表 2.7.6.13-8 にそれぞれ示した．

（2）解剖学的画像の開示ありでの的中率

解析集団 1 を対象とした，解剖学的画像の開示ありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率は，各読影医 75～90%で，中央値は 78%であった．過半数評価における陽性的中率は 91%であった．また，陰性的中率は，各読影医 92～99%で，中央値が 95%であった．過半数評価における陰性的中率は 96%であった．

解析集団 2 を対象とした，解剖学的画像の開示ありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率は，各読影医 77～90%で，中央値は 80%であった．過半数評価における陽性的中率は 91%であった．また，陰性的中率は，各読影医 87～97%で，中央値が 91%であった．過半数評価における陰性的中率は 94%であった．

解析集団 3 を対象とした，解剖学的画像の開示ありでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の陽性的中率は，各読影医 81～93%で，中央値は 87%であった．過半数評価における陽性的中率は 93%であった．また，陰性的中率は，各読影医 81～94%で，中央値が 83%であった．過半数評価における陰性的中率は 88%であった．

各解析集団における解剖学的画像の開示なしでの陽性的中率及び陰性的中率は，表 2.7.6.13-9，表 2.7.6.13-10 及び表 2.7.6.13-11 にそれぞれ示した．

#### 2.7.6.13.5.2.3 解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の再現性

（1）Inter-RA

解析集団 4 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価結果に基づく，読影医 5 名全体での読影一致率は 81%で，κ 係数は 0.83 であった．各読影医間及び読影医 5 名全体における κ 係数の両側 95%信頼区間の下限は，全て 0.6 を超えており，Inter-RA に関する副次目的を達成した．

解析集団 6 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価結果に基づく，読影医 5 名全体での読影一致率は 89%で，κ 係数は 0.89 であった．各読影医間の読影一致率は 91～98%で，κ 係数は 0.82～0.95 であった．読影医 4 との組合せでは，一致率が 91～94%で，κ 係数が 0.82～0.87 と，ほかの組合せに比べてやや低かった．

解剖学的画像の開示なしでの Inter-RA の評価結果を表 2.7.6.13-12 及び表 2.7.6.13-13 に示す．

表 2.7.6.13-12　解剖学的画像の開示なしでの Inter-RA（解析集団 4）

| 組合せ | N | 一致数（%） | κ 係数（95%信頼区間） | *p* 値 | カテゴリー分類 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 1 - 読影医 2 | 276 | 248（90） | 0.80（0.73-0.87） | ＜0.0001 | 非常に良い |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 276 | 257（93） | 0.86（0.80-0.92） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 276 | 242（88） | 0.75（0.68-0.83） | ＜0.0001 | 非常に良い |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 276 | 251（91） | 0.82（0.75-0.89） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 276 | 255（92） | 0.85（0.79-0.91） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 276 | 250（91） | 0.81（0.74-0.88） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 276 | 251（91） | 0.82（0.75-0.89） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 276 | 253（92） | 0.83（0.77-0.90） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 276 | 268（97） | 0.94（0.90-0.98） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 276 | 245（89） | 0.78（0.71-0.85） | ＜0.0001 | 非常に良い |
| 全読影医 [b] | 276 | 233（81） | 0.83（0.79-0.86） | ＜0.0001 | 極めて良い |

N＝対象症例数

a. カテゴリー：κ 係数により，＞0.6～≦0.7＝良い，＞0.7～≦0.8＝非常に良い，＞0.8＝極めて良い.

b. 全読影医に対する多重係数.

GE067-021 試験報告書　表 27

表 2.7.6.13-13　解剖学的画像の開示なしでの Inter-RA（解析集団 6）

| 組合せ | N | 一致数（%） | κ 係数（95%信頼区間） | *p* 値 | カテゴリー分類 [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 読影医 1 - 読影医 2 | 80 | 76（95） | 0.90（0.80-1.00） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 80 | 78（98） | 0.95（0.88-1.00） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 80 | 73（91） | 0.82（0.69-0.95） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 80 | 78（98） | 0.95（0.88-1.00） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 80 | 76（95） | 0.90（0.80-1.00） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 80 | 75（94） | 0.87（0.76-0.98） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 80 | 76（95） | 0.90（0.80-0.99） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 80 | 75（94） | 0.87（0.76-0.98） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 80 | 78（98） | 0.95（0.88-1.00） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 80 | 73（91） | 0.82（0.70-0.95） | ＜0.0001 | 極めて良い |
| 全読影医 [b] | 80 | 71（89） | 0.89（0.82-0.96） | ＜0.0001 | 極めて良い |

N＝対象症例数

a. カテゴリー：κ 係数により，＞0.6～≦0.7＝良い，＞0.7～≦0.8＝非常に良い，＞0.8＝極めて良い.

b. 全読影医に対する多重係数.

GE067-021 試験報告書　表 28

（2）Intra-RA

解析集団 5 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価結果に基づく，読影医 5 名それぞれでの再読影の一致率は，読影医 1 が 100%，読影医 2 及び 4 が 97%，読影医 3 及び 5 が 93%であった.

解析集団 7 を対象とした，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価結果に基づく，読影医 5 名の再読影の一致率は，全ての読影医で 100%であった.

#### 2.7.6.13.5.3　追加解析

##### 2.7.6.13.5.3.1　Inter-RA

（1）SOT の有無，及び認知機能の状態別の Inter-RA

SOT の有無，及び認知機能の状態に基づき被験者を再分類し，解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の結果及び Inter-RA を評価した．

全体的に Inter-RA は良好で，大部分は読影医 5 名で評価結果が一致していた（61～92%）．κ 係数は，認知機能が正常の被験者集団以外で良好であった．SOT を有する認知機能正常の被験者集団（若年健康成人）では，κ 係数よりもむしろ，SOT との一致に注目すべきである．SOT を有する認知機能正常の被験者を対象とした，各読影医間の一致率は 84%以上であり，全読影医の一致は 77%であった．さらに，中央値として，31 例中 30 例を正常と判定していた．

SOT の有無，及び認知機能の状態別の被験者群における，解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の結果及び Inter-RA を表 2.7.6.13-14 に示す．

表 2.7.6.13-14　SOT の有無，及び認知機能の状態別の解剖学的画像の開示なしでの盲検下視覚的評価の結果及び Inter-RA

| 被験者集団 | 盲検下視覚的評価 [a] | | κ 係数 [b] (95%CI) | 一致の割合，% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 異常，n | 正常，n | | 3/5 名で一致 | 4/5 名で一致 | 5/5 名で一致 |
| SOT を有する全被験者 N＝135 | 63 | 72 | 0.74 (0.69-0.80) | 7 | 21 | 72 |
| SOT がない全被験者 N＝141 | 75 | 66 | 0.90 (0.85-0.95) | 4 | 7 | 89 |
| pAD 患者 N＝71（SOT あり 38 例，SOT なし 33 例） | 60 | 11 | 0.85 (0.78-0.92) | 3 | 6 | 92 |
| SOT がない aMCI 患者 N＝80 | 45 | 35 | 0.89 (0.82-0.96) | 4 | 8 | 89 |
| SOT がない認知機能正常の被験者 N＝28 | 2 | 26 | 0.46 (0.34-0.57) | 4 | 14 | 82 |
| SOT を有する認知機能正常の被験者 N＝31 | 1 | 30 | 0.09 (0.00-0.20) | 10 | 13 | 77 |
| SOT を有する AD 以外の認知症患者 N＝56 | 21 | 35 | 0.62 (0.54-0.70) | 9 | 30 | 61 |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a.　読影医 5 名における中央値．

b.　全読影医に対する多重係数．

GE067-021 試験報告書　表 35

（2）解析集団 2 における Inter-RA

健康成人を除いて，SOT がある被験者を対象に解剖学的画像の開示なしでのフルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価の Inter-RA を評価するため，解析集団 2 を対象として評価した．

Inter-RA に関する κ 係数は 0.63～0.88 で，読影医 5 名全体での κ 係数は 0.74 であった．

解析集団 2 における Inter-RA の評価結果を表 2.7.6.13-15 に示す．

表 2.7.6.13-15　解剖学的画像の開示なしでの Inter-RA（解析集団 2）

| 組合せ | N | 一致数（%） | κ 係数（95%信頼区間） | カテゴリー分類 [a] |
|---|---|---|---|---|
| 読影医 1 - 読影医 2 | 104 | 89（86） | 0.70（0.57-0.84） | 良い |
| 読影医 1 - 読影医 3 | 104 | 91（88） | 0.75（0.63-0.87） | 非常に良い |
| 読影医 1 - 読影医 4 | 104 | 86（83） | 0.63（0.48-0.79） | 良い |
| 読影医 1 - 読影医 5 | 104 | 85（82） | 0.64（0.51-0.78） | 良い |
| 読影医 2 - 読影医 3 | 104 | 94（90） | 0.81（0.70-0.92） | 極めて良い |
| 読影医 2 - 読影医 4 | 104 | 91（88） | 0.74（0.61-0.87） | 非常に良い |
| 読影医 2 - 読影医 5 | 104 | 90（87） | 0.73（0.61-0.86） | 非常に良い |
| 読影医 3 - 読影医 4 | 104 | 93（89） | 0.79（0.67-0.90） | 非常に良い |
| 読影医 3 - 読影医 5 | 104 | 98（94） | 0.88（0.80-0.97） | 極めて良い |
| 読影医 4 - 読影医 5 | 104 | 87（84） | 0.68（0.55-0.81） | 良い |
| 全読影医 [b] | 104 | 73（70） | 0.74（0.68-0.80） | 非常に良い |

N＝対象症例数

a.　カテゴリー：κ 係数により，＞0.6～≦0.7＝良い，＞0.7～≦0.8＝非常に良い，＞0.8＝極めて良い.

b.　全読影医に対する多重係数.

GE067-021 試験報告書　表 36

（3）電子トレーニングプログラムと対面トレーニングの比較

同じ被験者集団を対象として，本プログラムによるトレーニングを受けた読影医での診断能と，対面でのトレーニングを受けた読影医での診断能を比較した．対象は解析集団 3 とし，解剖学的画像の開示なしでの本試験の結果と GE067-007 試験の結果を比較した.

本試験と GE067-007 試験における感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率に，大きな違いは認められなかった.

解析集団 3 における本試験の結果と GE067-007 試験の結果を表 2.7.6.13-16 に示す.

表 2.7.6.13-16　本試験と GE067-007 試験における感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率（解析集団 3）

| | | GE067-021 | GE067-007 |
|---|---|---|---|
| トレーニング方法 | | 本プログラム | 対面 |
| 感度，% | 範囲 | 86-93 | 81-93 |
| | 中央値 | 93 | 88 |
| | 過半数評価 | 93 | 86 |
| 特異度，% | 範囲 | 60-92 | 44-92 |
| | 中央値 | 84 | 88 |
| | 過半数評価 | 84 | 92 |
| 陽性的中率，% | 範囲 | 80-95 | 74-95 |
| | 中央値 | 91 | 92 |
| | 過半数評価 | 91 | 95 |
| 陰性的中率，% | 範囲 | 79-88 | 73-87 |
| | 中央値 | 85 | 82 |
| | 過半数評価 | 88 | 79 |

GE067-021 試験報告書　表 37 及び 38

#### 2.7.6.13.6 結論

- アミロイド画像の読影経験がない医師を対象に，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の表示及び読影に関する電子トレーニングプログラムを用いてトレーニングしたところ，フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の読影において，高い感度，特異度，陽性的中率及び陰性的中率，並びに高い Inter-RA 及び Intra-RA を認めた．
- 3 名以上の読影医において，感度及び特異度の 95%信頼区間の下限が 70%を超えており，事前に規定した本試験の主目的の達成基準を満たした．
- フルテメタモル（$^{18}$F）PET 画像の盲検下視覚的評価において，解剖学的画像（CT，MRI）の有無は，読影結果に有意な影響を及ぼさなかった．
- 被験薬を用いる PET は，陰性的中率が高く，陰性の結果であった場合に，脳内アミロイドの異常沈着（AD）の可能性を確実に除外できる．
- 各読影医間及び読影医 5 名全体における κ 係数の両側 95%信頼区間の下限は，全て 0.6 を超えており，Inter-RA に関する副次目的を達成した．
- トレーニング方法（本プログラム又は対面トレーニング）の違いによる影響を検討した追加解析では，意味のある差は認められなかったものの，本プログラムを用いたトレーニングにより特異度がいくらか改善した．