

審査報告書の修正表

[販売名] アミヴィッド静注  
[一般名] フロルベタピル (<sup>18</sup>F)  
[申請者] PDR ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和5年4月27日

令和5年8月1日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3*	23	・スクリーニング期及び <u>ベースライン</u> 期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下である	・スクリーニング期及び <u>観察</u> 期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下 <sup>5)</sup> である
3*	注釈	<u>(削除)</u>	<u>5) 英国、スペイン、ドイツ、スウェーデン、フランス及びオランダでは 22 以上 28 以下。</u>

\*審査報告 (1)

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和5年8月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] アミヴィッド静注  
[一般名] フロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ )  
[申請者] PDR ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和5年4月27日  
[剤形・含量] 1バイアル (1~9 mL) 中、検定日時 (患者への投与日時) においてフロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ ) 370 MBq を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特記事項] 迅速審査 (令和5年5月15日付け薬生薬審発 0515 第2号)  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

アルツハイマー型病による軽度認知障害又は認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

(下線部追加、取消線部削除)

### [用法及び用量]

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

(変更なし)

## 審査報告(1)

令和5年7月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] アミヴィッド静注

[一般名] フロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ )

[申請者] PDR ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年4月27日

[剤形・含量] 1バイアル(1~9 mL)中、検定日時(患者への投与日時)においてフロルベタピル( $^{18}\text{F}$ ) 370 MBqを含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

軽度認知障害を含むアルツハイマー型認知症病が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

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

(変更なし)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	10
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	10

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、放射性フッ素 ( $^{18}\text{F}$ ) で標識されたフロルベタピルを有効成分とする、PET 画像検査用の放射性診断薬である。本邦において、本剤は 2016 年 12 月に「アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化」の効能・効果で承認されている。

MCI は、認知機能の低下があるものの認知症ではない状態であり、病理学的背景は様々である（認知症疾患診療ガイドライン 2017）。アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）は、アルツハイマー病による認知症（AD-D）に至る前段階の病期として定義され、MCI due to AD の診断においては、脳内 A $\beta$  の蓄積状況に関する情報が考慮される（認知症診療ガイドライン 2017、NIA-AA 診断基準 2011）。

今般、MCI due to AD 及び軽度 AD-D 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験、7.1 項参照）の成績等に基づき「レケンビ点滴静注 200 mg 及び同点滴静注 500 mg」（レカネマブ）の MCI due to AD 及び軽度 AD-D の進行抑制に係る医薬品製造販売承認申請がエーザイ株式会社によりなされた。これに伴い、申請者より、301 試験等の成績に基づき、本剤を用いた PET 検査の対象に MCI due to AD が疑われる患者を含めるための医薬品製造販売事項一部変更承認申請がなされた。なお、2023 年 6 月現在、米国、欧州等 33 カ国において、AD 又はそれ以外の原因による認知機能障害が疑われる患者における脳内 A $\beta$  プラークの可視化に係る効能・効果で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。MCI due to AD は、AD-D に至る前段階の病期として定義されており、AD-D 発症前から脳内に A $\beta$  が蓄積することが知られている（認知症疾患診療ガイドライン 2017、NIA-AA 診断基準）。また、本剤の初回承認時に提出された効力を裏付ける試験において、本薬の A $\beta$  に対する特異的結合が示されている（「アミヴィッド静注」初回承認時資料）。以上を踏まえると、本薬を用いた PET 検査により、MCI due to AD を含む AD が疑われる認知機能障害を有する患者において、脳内 A $\beta$  プラークの可視化が期待できると判断する。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 1 試験が提出された。

表 1 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	治験薬の用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	301 Core Study	III	MCI due to AD 患者及び軽度 AD-D 患者	1795 例	プラセボ又はレカネマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、18 カ月静脈内投与	有効性 安全性

### 7.1 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験（Core Study）、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2019 年 3 月～2022 年 8 月）

MCI due to AD 患者<sup>1)</sup> 及び軽度 AD-D 患者<sup>2)</sup> を対象とし、レカネマブの病態進行抑制作用について、プラセボに対する優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外 235 施設で実施された[目標症例数約 1766 例<sup>3)</sup>]。無作為化例全体<sup>4)</sup>のうち、MCI due to AD の患者集団の割合は 50%以上確保することとされた。本試験では、プラセボ又はレカネマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回 18 カ月間静脈内投与することとされ、主な選択基準は、以下を満たす 50～90 歳の MCI due to AD 患者及び軽度 AD-D 患者とされた。

- WMS-IV LM II の点数が年齢調整平均値を少なくとも 1 標準偏差下回る（50～64 歳：15 以下、65～69 歳：12 以下、70～74 歳：11 以下、75～79 歳：9 以下、80～90 歳：7 以下）
- エピソード記憶障害が客観的に示される
- アミロイド PET 検査による脳内への PET 薬剤の取込み又は CSF 中 t-tau/Aβ (1-42) 比のいずれかの評価によりアミロイド陽性を示唆する所見が確認されている
- スクリーニング期及び観察期の MMSE スコアが 22 以上 30 以下<sup>5)</sup> である
- スクリーニング期の GDS スコアが 8 未満である
- スクリーニング期の脳 MRI 検査において、以下に示すような臨床的意義のある所見が認められていない
  - 5 カ所以上の脳微小出血（最大径 10 mm 以下）

<sup>1)</sup> NIA-AA による MCI due to AD の中核となる臨床基準を満たし、その可能性が中等度に区分され、スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5 かつ Memory Box スコアが 0.5 以上であり、主観的記憶障害が潜行性に発症し、スクリーニング開始前 1 年の間に緩徐に進行しているとの自覚症状を有する患者。

<sup>2)</sup> NIA-AA による AD-D（臨床的確定）の中核となる臨床基準を満たし、スクリーニング期及びベースライン期の CDR スコアが 0.5～1.0 かつ Memory Box スコアが 0.5 以上である患者。

<sup>3)</sup> 主要評価項目について、MCI due to AD 患者及び軽度 AD-D 患者を対象として実施されたレカネマブの用量探索試験である 201 試験の成績より、本薬群とプラセボ群の群間差を -0.373、標準偏差を 2.031 と想定し、脱落割合を 20%と仮定すると、有意水準両側 0.05 のもと優越性検定における検出力を 90%確保するために必要な目標症例数は各群 783 例（計 1566 例）となった。試験実施中に COVID-19 パンデミックにより 3 回以上連続して治験薬を投与できなかった症例が約 200 例存在していることが判明したため、無作為化例数は FDA との合意に基づき、90%の検出力を保持するために約 200 例を追加し、合計約 1766 例に変更された（2020 年 12 月）。

<sup>4)</sup> ApoE ε4 キャリアは約 70%となるよう組入れが行われた。

<sup>5)</sup> 英国、スペイン、ドイツ、スウェーデン、フランス及びオランダでは 22 以上 28 以下。

- 最大径 10 mm 超の脳出血
- 脳表ヘモジデリン沈着症
- 血管原性脳浮腫
- 脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形又は感染病巣
- 多発性ラクナ梗塞、大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患
- 占拠性病変又は脳腫瘍（ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1 cm 未満であれば除外する必要はないこととした）

アミロイド PET 検査には、フロルベタベン ( $^{18}\text{F}$ )、フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 又は本薬が使用された。本薬の用法・用量は、370 MBq を単回静脈内投与し、投与 50 分後に 20 分間撮像することとされた。

#### <全体集団>

無作為化された<sup>6)</sup> 1795 例（プラセボ群 897 例、レカネマブ群 898 例、以下同順）全例に治験薬（プラセボ又はレカネマブ）が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、評価可能な有効性主要評価項目のデータがベースライン及び治験薬投与後の 1 点以上にある 1734 例（875 例、859 例）が FAS+ とされ、FAS+ が本邦でのレカネマブの申請における有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 309 例（140 例、169 例）であり、主な中止理由は同意撤回 136 例（67 例、69 例）及び有害事象 79 例（28 例、51 例）であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後 18 カ月における CDR-SB<sup>7)</sup> のベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、CDR-SB の悪化抑制効果についてレカネマブ群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 2 CDR-SB のベースラインからの変化量 (FAS+)

	プラセボ群	レカネマブ群
ベースライン <sup>a</sup>	875 例 3.22±1.34	859 例 3.17±1.34
投与後 18 カ月 <sup>a</sup>	757 例 4.64±2.70	714 例 4.22±2.49
ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b, c</sup>	1.66±0.08	1.21±0.08
調整平均値の群間差	—	−0.45
群間比較の p 値 <sup>b</sup>	—	0.00005

a : 平均値±標準偏差

b : MMRM には、ベースライン値を共変量として、投与群、評価時期、無作為化時の層別因子（臨床サブグループ (MCI due to AD/軽度 AD-D)、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4 保因状況 (キャリア/ノンキャリア)、地域)、ベースライン値と評価時期及び投与群と評価時期の交互作用項を固定効果として含めた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 調整平均値±標準誤差

<sup>6)</sup> 臨床サブグループ (MCI due to AD/軽度 AD-D) 別に、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4 の保因状況 (キャリア/ノンキャリア)、地域を層とした層別無作為化が実施された。

<sup>7)</sup> CDR は、認知ドメイン 3 項目 (記憶、見当識、判断力と問題解決能力)、機能ドメイン 3 項目 (地域社会の活動、家庭及び趣味、身の回りの世話) の合計 6 項目について、それぞれの障害の程度を 0 (なし)、0.5 (疑わしい)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (重度) の 5 段階で示す臨床評価指標である。各項目のスコアの合計が CDR-SB として算出される。

安全性について、有害事象の発現状況は表3のとおりであった。

表3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (897例)	レカネマブ群 (898例)
全有害事象	81.9 (735)	88.9 (798)
主な事象 <sup>a</sup>		
注入に伴う反応	7.1 (64)	26.3 (236)
アミロイド関連画像異常－微小出血およびヘモジデリン沈着	7.7 (69)	14.0 (126)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1.7 (15)	12.6 (113)
頭痛	8.1 (73)	11.1 (100)
転倒	9.6 (86)	10.4 (93)
尿路感染	9.1 (82)	8.7 (78)
COVID-19	6.7 (60)	7.1 (64)
背部痛	5.8 (52)	6.7 (60)
関節痛	6.9 (62)	5.9 (53)
脳表ヘモジデリン沈着症	2.5 (22)	5.6 (50)
浮動性めまい	5.1 (46)	5.5 (49)
下痢	6.5 (58)	5.3 (48)
不安	4.2 (38)	5.0 (45)

% (例数)

a: いずれかの群で5%以上に発現した事象

死亡は、プラセボ群で7例（死亡、急性呼吸不全、心筋梗塞、骨転移、頭蓋内出血、COVID-19、膵癌各1例）、レカネマブ群で6例（死亡、脳血管発作、心筋梗塞、呼吸不全、髄膜転移、COVID-19各1例）に認められた。それ以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で94例、レカネマブ群で120例に認められ、いずれの群においても複数例に発現した事象は、心房細動（プラセボ群3例、レカネマブ群6例、以下同順）、肺炎（3例、3例）、硬膜下血腫（3例、3例）、変形性関節症（3例、2例）、急性呼吸不全（3例、2例）、単径ヘルニア（2例、3例）、股関節部骨折（2例、3例）、一過性脳虚血発作（2例、3例）、COVID-19（2例、2例）、脱水（2例、2例）であった。

#### <MCI due to AD 患者集団及び本薬集団>

安全性解析対象集団のうちMCI due to AD患者集団は1107例（555例、552例）であり、本薬が投与されたMCI due to AD患者集団は154例（67例、87例）であった。また、有効性の主要な解析対象集団（FAS+）のうちMCI due to AD患者集団は1072例（544例、528例）であり、本薬が投与されたMCI due to AD患者集団は150例（66例、84例）であった。

有効性について、MCI due to AD患者集団及び本薬が投与されたMCI due to AD患者集団（本薬集団）における、主要評価項目である治験薬投与後18カ月のCDR-SB<sup>7)</sup>のベースラインからの変化量は表4のとおりであった。

表4 MCI due to AD 患者集団及び本薬が投与された MCI due to AD 患者集団の  
CDR-SB のベースラインからの変化量 (FAS+)

	MCI due to AD 患者集団		本薬が投与された MCI due to AD 患者集団	
	プラセボ群	レカネマブ群	プラセボ群	レカネマブ群
ベースライン <sup>a</sup>	544 例 2.75±1.08	528 例 2.67±1.03	66 例 2.76±1.23	84 例 2.55±0.98
投与後 18 カ月 <sup>a</sup>	487 例 3.93±2.28	460 例 3.49±1.98	60 例 3.38±1.68	78 例 3.27±1.52
ベースラインからの変化量 (MMRM) <sup>b,c</sup>	1.27±0.09	0.92±0.09	0.72±0.18	0.75±0.16

a : 平均値±標準偏差

b : MMRM には、ベースライン値を共変量として、投与群、評価時期、無作為化時の層別因子 (臨床サブグループ (MCI due to AD/軽度 AD-D)、AD 症状改善薬の使用の有無、ApoE ε4 の保因状況 (キャリア/ノンキャリア)、地域)、ベースライン値と評価時期及び投与群と評価時期の交互作用項を固定効果として含めた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 調整平均値±標準誤差

安全性について、MCI due to AD 患者集団及び本薬が投与された MCI due to AD 患者集団 (本薬集団) における有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表5 MCI due to AD 患者集団及び本薬が投与された MCI due to AD 患者集団の  
有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	MCI due to AD 患者集団		本薬が投与された MCI due to AD 患者集団	
	プラセボ群 (555 例)	レカネマブ群 (552 例)	プラセボ群 (67 例)	レカネマブ群 (87 例)
全有害事象	82.2 (456)	88.2 (487)	88.1 (59)	88.5 (77)
主な事象				
注入に伴う反応	7.2 (40)	26.1 (144)	3.0 (2)	21.8 (19)
アミロイド関連画像異常—微小出血およびヘモジデリン沈着	7.0 (39)	13.8 (76)	14.9 (10)	10.3 (9)
アミロイド関連画像異常—浮腫/滲出液貯留	1.4 (8)	12.7 (70)	3.0 (2)	5.7 (5)
頭痛	8.3 (46)	11.8 (65)	6.0 (4)	8.0 (7)

% (例数)

a : いずれかの群で 10% 以上に発現した事象

MCI due to AD 患者集団において、死亡は、プラセボ群で 4 例 (心筋梗塞、骨転移、頭蓋内出血、COVID-19 各 1 例)、レカネマブ群で 1 例 (髄膜転移) に認められた。それ以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で 62 例、レカネマブ群で 78 例に認められ、いずれの群においても複数例に発現した事象は、心房細動 (プラセボ群 2 例、レカネマブ群 4 例、以下同順)、脱水 (2 例、2 例) であった。本薬が投与された MCI due to AD 患者集団において、死亡は認められなかった。それ以外の重篤な有害事象はプラセボ群で 7 例 (白内障、挫傷、損傷、脊椎圧迫骨折、乳管内増殖性病変、洞結節機能不全・リードの位置ずれ、膀胱癌・膀胱結石各 1 例)、レカネマブ群で 14 例 (狭心症、下痢、単径ヘルニア、非心臓性胸痛、上肢骨折、変形性関節症、膀胱癌、一過性脳虚血発作、末梢動脈瘤、狭心症・単径ヘルニア、狭心症・注入に伴う反応、挫傷・創傷、硬膜下血腫・意識変容状態、胆管炎・注入に伴う反応・失神各 1 例) に認められた。本薬が投与された MCI due to AD 患者集団で認められた有害事象のうち、プラセボ群の血管痛は本薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性及び臨床的位置付けについて

申請者は、MCI due to AD の診断における本薬の有効性及び MCI due to AD が疑われる患者における本薬を用いた PET 検査の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦では、AD の診断では NIA-AA 診断基準の使用が一般的に推奨されており（認知症疾患診療ガイドライン 2017）、NIA-AA 診断基準では、MCI due to AD の診断において脳内 A $\beta$  の蓄積状況を把握するためのバイオマーカー検査の一つとしてアミロイド PET 検査が推奨されている（Alzheimers Dement 2011; 7: 270-9）。

本薬の脳内 A $\beta$  の可視化に関する有効性について、本剤の初回承認時に提出した試験成績（J05 試験、A05 試験、A07 試験及び A16 試験、「アミヴィッド静注」初回承認時資料）に基づく以下の検討から、日本人 MCI due to AD 患者において、本薬を用いた PET 検査により脳内 A $\beta$  の蓄積の有無を確認できると考える。

- ・ 認知機能障害の有無を問わない 18 歳以上の終末期疾患患者における、本薬を用いた PET 検査で評価された A $\beta$  の蓄積状況の半定量的スコアと剖検脳における A $\beta$  負荷の相関、並びに剖検脳の定性的病理診断を SOT とした場合の本薬を用いた PET 検査の感度及び特異度の結果（海外第Ⅲ相試験（A07 試験）及び海外第Ⅲ相試験（A16 試験））や、18～40 歳の健康成人における本薬を用いた PET 検査の特異度の結果（海外第Ⅲ相試験（A07 試験））から、本薬を用いた PET 検査により認知機能障害の程度によらず、脳内 A $\beta$  の蓄積の有無を確認できることが示されていること。
- ・ AD-D 患者、MCI 患者及び健康成人を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）及び海外第Ⅱ相試験（A05 試験）の結果から、各集団における本薬を用いた PET 検査で A $\beta$  陽性と評価された被験者の割合及び SUVR<sup>8)</sup> は、いずれも日本人と外国人で同程度の値であることが示されていることを踏まえると、上記の海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、日本人における有効性を評価することは可能と考えること。

MCI due to AD 患者及び軽度 AD-D 患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）において、治験薬投与後 18 カ月における CDR-SB のベースラインからの変化量に基づき、CDR-SB の悪化抑制効果についてレカネマブ群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 2）。また、301 試験の対象患者のうち、MCI due to AD 患者集団では全体集団と同様にプラセボ群と比較してレカネマブ群で CDR-SB の悪化抑制傾向が認められた。一方、本薬集団では、プラセボ群と比較してレカネマブ群で CDR-SB の悪化抑制傾向は認められなかった（表 4）。

上記の結果については、以下のように考える。MCI due to AD 患者集団と本薬集団の被験者背景は、地域、民族及び人種を除き概ね同様であり、301 試験の部分集団解析の結果、地域間、民族間及び人種間でレカネマブの有効性に明確な差異は認められなかった。301 試験における本薬集団の症例数は限定的であり、検討には限界があるものの、MCI due to AD 患者集団のプラセボ群及び本薬集団のプラセボ群の治験薬投与後 18 カ月の CDR-SB のベースラインからの変化量（それぞれ  $1.27 \pm 0.09$  及び  $0.72 \pm 0.18$ ）を踏まえると、症例数が少ないことが影響して本薬集団のプラセボ群は、MCI due to AD 患者集団のプ

<sup>8)</sup> 小脳の標準取り込み率に対する、前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回及び楔前部の標準取り込み率の平均値（皮質平均）の比

ラセボ群とは異なる CDR-SB の推移を示す患者集団になり、CDR-SB の悪化が緩やかであったことによる可能性があると考ええる。

加えて、以下の点を踏まえると、MCI due to AD 患者集団のうち、本薬を用いた PET 検査においてのみレカネマブの有効性に影響を及ぼし得る背景を有する患者が選択される可能性は低いと考えられ、本薬を用いた PET 検査で A $\beta$  陽性と判断された MCI due to AD 患者においてもレカネマブの有効性が期待できるものと考ええる。

- ・ MCI due to AD 患者及び軽度 AD-D 患者を対象として実施されたレカネマブの用量探索試験である 201 試験 (Core Study) において、MCI due to AD 患者集団及び本薬が投与された MCI due to AD 患者集団における治験薬投与後 18 カ月の CDR-SB のベースラインからの変化量 (調整平均値 $\pm$ 標準誤差) は、プラセボ群ではそれぞれ  $1.17\pm 0.16$  及び  $1.12\pm 0.17$ 、レカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群 (301 試験の用法・用量と同一) ではそれぞれ  $1.01\pm 0.23$  及び  $0.81\pm 0.24$  であり、MCI due to AD 患者集団及び本薬が投与された MCI due to AD 患者集団においてプラセボ群と比較してレカネマブ 10 mg/kg 隔週投与群で CDR-SB の悪化抑制傾向が認められたこと。
- ・ 本薬、フロルベタベン ( $^{18}\text{F}$ ) 及びフルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) を用いた PET 検査について A $\beta$  陽性所見に基づく AD の診断に関する感度及び特異度に差異はない旨の報告があること (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 374-85)。

機構は、以下のように考える。本剤の初回承認時に提出された脳内 A $\beta$  プラークの可視化に関する評価を行った臨床試験の結果から、本薬を用いた PET 検査を MCI due to AD が疑われる患者に行った場合に、脳内 A $\beta$  の蓄積状況に関する情報を得られることが示されていると判断する。また、申請者が提示した 301 試験及び 201 試験 (Core Study) の解析結果、並びにアミロイド PET トレーサーの間で A $\beta$  陽性所見に基づく AD の診断に関する感度・特異度に差異はない旨の報告 (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 374-85) を踏まえると、本薬を用いた PET 検査で A $\beta$  陽性と判断された MCI due to AD 患者においてもレカネマブの有効性が期待できるとした申請者の主張には一定の妥当性があると判断する。したがって、承認審査中のレカネマブが、MCI due to AD 患者を投与対象に含む治療薬として承認される場合には、本薬を用いた PET 検査が、当該患者において臨床的有用性が期待される治療薬の投与対象の選択に寄与することになることから、MCI due to AD が疑われる患者に対する本薬を用いた PET 検査の実施について、臨床的に意義は認められると判断する。

MCI due to AD が疑われる患者における本薬を用いた PET 検査の臨床的位置付けは、治療薬の投与の可否を判断するために、脳内 A $\beta$  の蓄積状況に関する情報が必要な場合に実施されるものと判断する。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、本薬の MCI due to AD 患者における安全性について、以下のように説明した。本剤の初回承認時に試験結果を提出した国内第 II/III 相試験 (J05 試験) の MCI 患者における有害事象の発現割合は 6.7% (1/15 例) で血圧上昇及び背部痛が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。また、301 試験で、本薬集団において本薬に関連する有害事象として血管痛 1 例が認められたが、初回承認時に試験結果を提出した海外臨床試験で認められた既知の有害事象である注入部位刺激感と類似した事象であったことから、初回承認時の安全性プロファイルと異なる傾向は認められなかった。

以上より、MCI due to AD が疑われる患者における本薬の安全性に特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、MCI due to AD 患者における本薬の安全性プロファイルは初回承認時に評価した本薬の安全性プロファイルと大きく異なることから、既承認の適応と同様の注意のもとで使用されるのであれば、本薬の MCI due to AD が疑われる患者における安全性は許容されるものと判断する。

### 7.R.3 効能・効果について

機構は、有効性及び臨床的位置付け並びに安全性に関する検討を踏まえると（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、MCI due to AD が疑われる患者における脳内 A $\beta$  プラークの可視化を本剤の効能・効果に追加することは可能であり、効能・効果は、以下のように整備することが適切と判断する。

[効能・効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、MCI due to AD が疑われる患者に本剤を用いた PET 検査を行う際の用法・用量について、以下のように説明した。301 試験の本薬の用法・用量について、用量は本剤の既承認の用法・用量と同一の 370 MBq の単回静脈内投与、撮像開始時期は本剤の既承認の用法の範囲内である投与 50 分後であった。一方、撮像時間は 20 分間とされ、本剤の既承認の用法である 10 分間と異なる条件であったが、以下の理由から、MCI due to AD が疑われる患者に本剤を用いた PET 検査を行う際の用法・用量は既承認の AD-D が疑われる患者に本剤を用いた PET 検査を行う際の用法・用量と同一の「フロルベタピル (<sup>18</sup>F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。」とすることが適切と考える。

- 初回承認時に提出した臨床試験成績に基づき設定した本剤の既承認の用法・用量で、本剤を用いた PET 検査により AD-D が疑われる患者だけでなく、MCI due to AD が疑われる患者及び認知機能正常者においても A $\beta$  プラークが可視化できることが示されていること（7.R.1 参照）。
- 初回承認時に試験成績を提出した海外第 I 相試験（A04 試験）において、AD-D 患者及び認知機能が正常な被験者ともに、本剤投与 50 分後から 10 分間撮像した画像と 20 分間撮像した画像で SUVR<sup>8</sup> の平均値に大きな差異はなかったこと。また、認知機能が正常な被験者及び AD-D が疑われる患者等に本剤投与後 10 分間撮像した場合と 20 分間撮像した場合の PET 画像について、A $\beta$  陽性又は陰性の判定結果及び SUVR<sup>8</sup> に撮像時間による差異はなかった旨の報告があること（Radiol Phys Technol 2022; 15: 116-24）。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の MCI due to AD が疑われる患者に本剤を用いた PET 検査を行う際の本剤の用法・用量を、既承認の用法・用量と同一とすることは妥当と判断する。

## 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。現在、既承認の効能・効果である「アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化」に対する追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（調査予定症例数：500例、実施方法：連続調査方式、観察期間：3日間）を実施中である。本申請で追加する効能・効果において、本剤の用法・用量は既承認の用法・用量と同一であること、及び本剤を使用する診療科に変更がないことを踏まえると、効能・効果の追加による本剤の臨床使用状況の変更は生じないと考える。したがって、本申請で追加する効能・効果での本剤の使用について、製造販売後に検討すべき安全性検討事項は既承認効能・効果での使用と同様と考えることから、本申請で追加する効能・効果についても、実施中の一般使用成績調査の中で、使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集及び検討を行うことは可能と考える。また、既承認効能・効果に対する追加のリスク最小化活動として実施している、医療従事者向け資材の作成・提供、医師への読影トレーニングプログラムの実施、及び「取違え防止を目的とした手順書」の制定と適切な運用についても、同様に実施する。

機構は、本剤を MCI due to AD が疑われる患者に使用するにあたっての製造販売後の検討事項について、申請者の方針は妥当と判断する。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

該当なし

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MCI due to AD が疑われる患者の脳内 A $\beta$  プラークの可視化に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和5年7月31日

### 申請品目

[販売名] アミヴィッド静注  
[一般名] フロルベタピル (<sup>18</sup>F)  
[申請者] PDR ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和5年4月27日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 1.1 有効性及び臨床的位置付けについて

301試験で本薬が投与された MCI due to AD 患者集団(本薬集団)では全体集団の結果と異なりプラセボ群と比較してレカネマブ群で CDR-SB の悪化抑制傾向は認められなかったものの、限られた症例数における検討であり、既承認のアミロイド PET トレーサーの間で A $\beta$  陽性所見に基づく AD の診断に関する感度・特異度に差異はない旨の報告等も考慮すると、本薬の臨床的な意義は認められるとの意見が出された。その上で、審査報告(1)に記載した本剤の有効性及び臨床的位置付けに関する機構の判断は、いずれも支持された。

### 2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	15	・本薬、フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) 及びフルテメタモル ( <sup>18</sup> F) を用いた PET 検査について	・既承認の本薬、フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) 及びフルテメタモル ( <sup>18</sup> F) を用いた PET 検査について
8	22	並びにアミロイド PET トレーサーの間で A $\beta$ 陽性所見に基づく AD の診断に関する感度・特異度に差異はない旨の報告	並びに既承認のアミロイド PET トレーサーの間で A $\beta$ 陽性所見に基づく AD の診断に関する感度・特異度に差異はない旨の報告

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。  
なお、再審査期間は残余期間（令和6年12月18日まで）と設定する。

#### [効能・効果]

アルツハイマー型病による軽度認知障害又は認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

(下線部追加、取消線部削除)

#### [用法・用量]

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

(変更なし)

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A $\beta$	Amyloid $\beta$	アミロイド $\beta$
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー病
AD-D	Alzheimer's Disease dementia	アルツハイマー病による認知症
ApoE $\epsilon$ 4	Apolipoprotein E $\epsilon$ 4 variant	アポリポタンパク E $\epsilon$ 4
CDR	Clinical Dementia Rating	－
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes	－
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	United States Food and Drugs Administration	米国食品医薬品局
GDS	Geriatric depression scale	老年期うつ病評価尺度
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
MCI due to AD	Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease	アルツハイマー病による軽度認知障害
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MMSE	Mini-mental state examination	ミニメンタルステート検査
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NIA-AA	National Institute of Aging-Alzheimer's Association	米国国立老化研究所の老化研究所及びアルツハイマー病協会
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
SOT	Standard of truth	真のスタンダード
SUVr	Standardized uptake values ratio	標準取込み値の比
WMS-IV LM II	Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory (subscale) II	－
機構	－	医薬品医療機器総合機構
本剤	－	アミヴィッド静注
本薬	Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ )	フロルベタピル ( $^{18}\text{F}$ )
本薬集団	－	301 試験において本薬が投与された MCI due to AD 患者集団
レカネマブ	Lecanemab	レカネマブ (遺伝子組換え)