

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] タウヴィッド静注
[一 般 名] フロルタウシピル (^{18}F)
[申 請 者 名] PDRファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 9 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

審査報告書

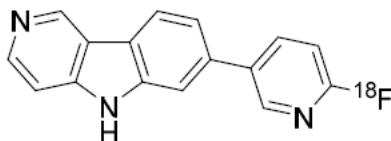
令和 6 年 11 月 13 日

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] タウヴィッド静注
[一 般 名] フロルタウシビル (^{18}F)
[申 請 者] PDR ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 9 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) においてフロルタウシビル (^{18}F) 370 MBq を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}[^{18}\text{F}]\text{N}_3$

分子量: 262.27

化学名:

(日 本 名) 7-(6- ^{18}F フルオロピリジン-3-イル)-5H-ピリド[4,3-*b*]インドール

(英 名) 7-(6- ^{18}F fluoropyridin-3-yl)-5H-pyrido[4,3-*b*]indole

[特 記 事 項] 迅速審査 (令和 6 年 9 月 26 日付け医薬薬審発 0926 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及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ (遺伝子組換え) の適切な投与の補助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、下記の承認条件を付した上で、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]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ（遺伝子組換え）の適切な投与の補助

[用法及び用量]

フロルタウシビル（ ^{18}F ）として 370 MBq を静脈内投与し、投与約 80 分後から撮像を開始する。撮像時間は 20 分間とする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

審査報告 (1)

令和 6 年 10 月 8 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] タウヴィッド静注
[一 般 名] フロルタウシピル (^{18}F)
[申 請 者] PDR ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 9 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) においてフロルタウシピル (^{18}F) 370 MBq を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

アルツハイマー病が疑われる認知機能障害を有する患者における脳内神経原線維変化の密度と分布の評価

[申請時の用法・用量]

フロルタウシピル (^{18}F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与約 80 分後から撮像を開始する。撮像時間は 20 分間とする。

[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.....	4
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.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
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.....	11
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.....	13
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.....	31
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	31

[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

AD では、神経細胞外で A β が凝集及び蓄積してアミロイドプラークが形成され、それに続いて神経細胞内でリン酸化されたタウが凝集及び蓄積して NFT が形成されることで神経細胞死に至り、認知機能の低下等の臨床症状が発現すると考えられている (Alzheimers Dement 2011; 7: 280-92)。

本薬は、米国 Siemens Molecular Imaging-Biomarker Research により創製された、タウに結合する低分子化合物であるフロルタウシビルを放射性フッ素 (^{18}F) で標識した PET 検査用の放射性診断薬である。本薬の臨床開発は、Siemens Molecular Imaging-Biomarker Research により 2012 年より開始された。本薬は、2020 年 5 月に米国で、2024 年 8 月に欧州で AD が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内 NFT の分布の評価に係る効能・効果で承認されている。

今般、申請者により、本剤を用いた PET 検査により軽度から高度の脳内タウ蓄積が認められた早期 AD 患者を対象としたドナネマブの国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験、7.1.2 項参照) の成績等に基づき、「アルツハイマー病が疑われる認知機能障害を有する患者における脳内神経原線維変化の密度と分布の評価」を申請効能・効果として、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

製造される本薬は微量であること、及び ^{18}F の物理学的半減期は約 110 分と短いことから、製造工程中では本薬を原薬として単離、管理、保管せずに製剤化される。そのため、原薬の品質を担保する上で重要な中間体である AV-1622 について規格及び試験方法が設定され、安定性に関するデータが提出されている。

2.1.1 特性

原薬の一般特性として、物理学的半減期、壊変形式、放出ガンマ線エネルギー、分配係数及び比放射能が検討されている。また、本薬の ^{18}F を安定同位体である ^{19}F に置き換えた化学構造を有するフロルタウシビル (^{19}F) を用いて、解離定数、分配係数及び溶解性が検討されている。

原薬の化学構造は、フロルタウシビル (^{19}F) の構造決定 [元素分析、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -)、二次元 NMR (^1H - ^1H COSY-、HSQC-、HMBC-)、MS、X 線結晶構造解析] により確認されている。また、AV-1622 の化学構造は、元素分析、IR、UV/VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -)、二次元 NMR (HSQC-、HMBC-)、MS 及び X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

■を出発物質として、■工程を経て AV-1622 が製造される。その後、放射性標識及び■、■等の■工程を経て本薬が製造される。

■の製造工程及び■の製造工程が重要工程とされ、出発物質 (■) から AV-1622 が製造されるまでの■工程のすべての工程で工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.3 AV-1622 の管理

AV-1622 の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (IR)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、無機不純物 (強熱残分試験法)、残留溶媒 (GC)]、水分、エンドトキシン (比色法) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 AV-1622 の安定性

AV-1622 で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、長期保存試験及び中間的試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、3 ロットすべてについて 6 カ月時点で含量の低下傾向、純度の低下及び類縁物質の増加が認められた。また、光安定性試験の結果、AV-1622 は光に安定であった。

表 1 AV-1622 の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ホウケイ酸褐色ガラスバイアル＋	42 カ月
中間的試験		30℃	65%RH	PTFE/シリコンセプタム付きポリ	12 カ月
加速試験		40℃	75%RH	プロピレンキャップ	6 カ月

以上より、AV-1622 の有効期間は、ホウケイ酸褐色ガラスバイアルに入れ、PTFE/シリコンセプタム付きポリプロピレンキャップで施栓して室温保存するとき、42 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、本薬を 800 又は 1900 MBq/mL (EOS 換算) 含有するバルク溶液が 1 バイアル中に表示量として 1～9 mL 充填されており、検定日時において 1 バイアル中に本薬を 370 MBq 含有する注射剤である。製剤には、無水エタノール、生理食塩液、無水リン酸一水素ナトリウム及び希塩酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、充てん・打栓、巻締・外観検査・表示、表示・包装及び試験工程を経て製造される。なお、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び充てん・打栓工程が重要工程とされ、重要工程並びに巻締・外観検査・表示及び表示・包装工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（ガンマ線測定法、HPLC）、pH、純度試験〔放射化学的異物（HPLC）、化学的不純物（HPLC）、残留溶媒（GC）、クリプトフィックス 222（比色法）、異核種（ガンマ線測定法）〕、不溶性異物、エンドトキシン¹⁾（XXXXXXXXXX）、フィルター完全性試験、無菌、定量法〔放射能（ガンマ線測定法）、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX〕、エタノール（GC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。長期保存試験ではブラケット法が適用されている。なお、製剤の加速試験及び光安定性試験は実施されていない。

1) 「GMP 省令第 12 条に規定する製品の製造所からの出荷の管理についての考え方」（平成 26 年 7 月 15 日付け事務連絡）に基づき、出荷の管理を実施

表 2 製剤の主な安定性試験

試験	放射能濃度 (MBq/mL)	表示液量 (mL)	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存 試験	800	1	実生産 3 ロット	25℃	成行き	シリカコートホウケイ酸ガラスバイアル+テフロンコート塩素化ブチルゴム栓+アルミ栓	8 時間
		9					10.5 時間
	1900	1					
		9					

以上より、製剤の有効期間は、シリカコートホウケイ酸ガラスバイアルに充填し、テフロンコート塩素化ブチルゴム栓及びアルミ栓で施栓して室温保存するとき、EOS より 7.75 時間（800 MBq/mL 製剤）又は 10.25 時間（1900 MBq/mL 製剤）と設定された。なお、製剤は、放射性物質であるため、鉛製の遮蔽容器で保存される。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、AV-1622 及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断する。ただし、 ^{18}F の物理学的半減期が極端に短いことを考慮し、製剤の規格及び試験方法の一部の試験の結果が得られる前に製品の出荷が行われることから（2.2.3 項参照）、「GMP 省令第 12 条に規定する製品の製造所からの出荷の管理についての考え方」（平成 26 年 7 月 15 日事務連絡）に基づき流通管理を行った上で、当該試験結果が不適合な場合には販売を中止する等の措置を講じる必要があると考える。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 タウに対する結合活性（CTD 4.2.1.1.2）

AD 患者の脳から単離したタウに本薬を添加したとき、タウに対する本薬の K_d は 0.57 nmol/L であった。

3.1.2 AD 患者の脳切片におけるタウに対する結合特異性（CTD 4.2.1.1.3（参考資料）、CTD 4.3.4 : Alzheimer's Dement 2013; 9: 666-76（参考資料））

AD 患者の脳切片を用いて本薬によるオートラジオグラフィーが実施された。その結果、タウ陽性²⁾かつ $\text{A}\beta$ 陽性³⁾ の脳切片では本薬のシグナルが検出された一方、タウ陰性²⁾かつ $\text{A}\beta$ 陽性³⁾ の脳切片では本薬のシグナルは検出されなかった。

3.1.3 AD 患者及び非 AD 患者の脳内タウに対する結合活性（CTD 4.2.1.2.7（参考資料））

脳内タウの蓄積が認められる AD 患者及び非 AD 患者（PiD 患者、PSP 患者及び CTE 患者（ステージ II～IV⁴⁾））の脳切片を用いて本薬によるオートラジオグラフィーが実施された。その結果、タウ陽性領域⁵⁾と本薬のシグナルが一致した脳切片の割合は、AD 患者、PiD 患者及び PSP 患者でそれぞれ 100%

2) 抗タウ抗体（AT100）による免疫組織化学染色により陽性又は陰性と判定した。

3) 抗 $\text{A}\beta$ 抗体による免疫組織化学染色により陽性又は陰性と判定した。

4) CTE 患者のステージ分類は以下のとおり（Brain 2013; 136: 43-64）。

ステージ II：大脳皮質（通常は前頭葉）に限局した NFT がある

ステージ III：広範な皮質領域と内側側頭葉に高密度に NFT が存在しパッチ状に不規則に分布している

ステージ IV：視床、視床下部、乳小体、脳幹に高密度の NFT が存在し、大脳基底核（特に側坐核）に中程度の NFT が認められ、白質路にタウ病理が認められる

5) 抗タウ抗体（AT8）による免疫組織化学染色により陽性又は陰性と判定した。

(13/13 切片)、0% (0/17 切片) 及び 9% (2/23 切片) であった。また、ステージⅣの CTE 患者の脳切片では著しく弱いシグナルが検出され、ステージⅡ及びⅢの CTE 患者の脳切片では、本薬のシグナルは検出されなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、チャネル、トランスポーター等に対する作用 (CTD 4.2.1.3.1 (参考資料))

72 のターゲット分子 (受容体、チャネル、トランスポーター等) 及び各ターゲット分子に対する放射性標識リガンド等を用いて、それぞれの結合に対するフロルタウシビル (^{19}F) の阻害作用が検討された。その結果、フロルタウシビル (^{19}F) 10 $\mu\text{mol/L}$ において 50%以上の阻害作用が認められたターゲット分子は、ノルエピネフリントランスポーター、モノアミントランスポーター、グルタミン酸受容体のポリアミン部位、 μ オピオイド受容体及びアセチルコリンエステラーゼであり、 IC_{50} はそれぞれ 2.2、0.4、2.7、1.0~10 及び 1.0~10 $\mu\text{mol/L}$ であった⁶⁾。

3.2.2 MAO-A に対する結合活性 (CTD 4.2.1.2.2、CTD 4.2.1.2.6 (参考資料)、CTD 4.2.1.2.3 (参考資料))

AD 患者の脳から単離したタウ及びヒト遺伝子組換え MAO-A に本薬又は MAO-A リガンド (FEH (^{18}F)) を添加したとき、タウ及び MAO-A に対する本薬の K_d はそれぞれ 0.57 及び 2.0 nmol/L であった。タウに対する FEH (^{18}F) の結合は認められず、MAO-A に対する FEH (^{18}F) の K_d は 1.2 nmol/L であった。

非認知症患者の脳切片を用いてフロルタウシビル (^{19}F)、FEH 又は MAO-A 阻害剤 (clorgyline) の存在下で本薬によるオートラジオグラフィーが実施され、MAO-A に対する本薬の結合活性が検討された。その結果、いずれの条件においても MAO-A に対する本薬の結合活性の低下が認められた。

ラット (SD) に MAO-A/B 阻害剤 (pargyline) 又は生理食塩水を投与後、本薬又は FEH (^{18}F) (200~400 μCi) を単回静脈内投与してダイナミック PET 撮像により得られた画像に基づき、脑中放射能濃度が算出された。その結果、本薬群において、pargyline 投与の有無によらず脑中放射能濃度は投与直後に最大値を示した後速やかに低下した。一方、FEH (^{18}F) 群のうち、pargyline が投与されたラットでは、生理食塩水が投与されたラットと比較して脑中放射能濃度は速やかに低下した。

3.2.3 MAO-B に対する結合活性 (CTD 4.2.1.2.4、CTD 4.2.1.2.6 (参考資料))

ヒト遺伝子組換え MAO-B に、フロルタウシビル (^{19}F)、FEH、MAO-A 阻害剤 (clorgyline) 又は MAO-B 阻害剤 (deprenyl) の存在下で MAO-B リガンド (safinamide) を添加したとき、フロルタウシビル (^{19}F)、FEH、clorgyline 及び deprenyl の IC_{50} は、それぞれ 1.3、10 超、3.3 及び 0.066 $\mu\text{mol/L}$ であった。

非認知症患者の脳切片を用いてフロルタウシビル (^{19}F)、deprenyl 又は safinamide の存在下で本薬によるオートラジオグラフィーが実施された。その結果、いずれの条件下においても MAO-B に対する本薬の結合は低下した。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 3 のとおりであった。

6) IC_{50} はいずれも、本薬の臨床最大投与量 (脚注 9 参照) をヒト (血液量約 5.2 L、Ann ICRP 2002; 32: 5-265、Blood Volume Regulation, Encyclopedia of Neuroscience, Springer Berlin Heidelberg; 2008. p430-5) に投与したときの最大脑中濃度 (4 nmol/L、脑中の最大量は投与量の 7.0%と仮定して算出) の少なくとも 100 倍以上の濃度である。

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 ^a	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (SD) (雄 1 群 8 例)	Irwin 法	0 ^b , 50, 100, 200 µg/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3.2
心血管系	hERG チャンネル安定 発現 HEK293 細胞	hERG 電流	0.1, 0.3, 1 µmol/L	<i>in vitro</i>	陽性 IC ₅₀ : 0.26 µmol/L ^c	4.2.1.3.5
	イヌ (ビーグル) (雌雄 1 群各 3 例)	心拍数、心電図 (テレ メトリー法) ^d	0 ^b , 5, 15, 30, 60 µg/kg	静脈内	影響なし	4.2.3.2.2
呼吸系	ラット (SD) (雄 1 群 8 例)	呼吸数、一回換気量、 分時換気量	0 ^b , 50, 100, 200 µg/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3.4

a : フロルタウシビル (¹⁹F) を用いた。

b : 9%エタノール及び 1% Kolliphor HS15 を含む 90%生理食塩水

c : IC₅₀ は、本薬の臨床最大投与量 (脚注 9 参照) をヒト (血液量約 5.2 L, Ann ICRP 2002; 32: 5-265, Blood Volume Regulation. Encyclopedia of Neuroscience. Springer Berlin Heidelberg; 2008. p430-5) に投与したときの最大血中濃度 (15 nmol/L、投与された本薬が血液中にのみ分布すると仮定して算出) の約 17 倍の濃度である。

d : 60 µg/kg 群では心電図のみ測定された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤を用いた PET 検査による脳内タウの検出能について

申請者は、以下の点を踏まえると、本剤を用いた PET 検査により、AD 患者におけるタウの高次構造を検出可能であると考えたと説明した。

- AD 患者の脳から得た試料を用いた検討において、本薬がタウに対して結合することが示されたこと (3.1.1 及び 3.1.2 項参照)。
- 脳内タウ蓄積が認められる患者では、疾患背景により脳内に蓄積するタウのアイソフォーム及び形状が異なる⁷⁾ことが知られているが (Neuropathol Appl Neurobiol 2015; 41: 3-23, Alzheimer's Res Ther 2014; 6: 1-13 等)、AD 患者の脳内に蓄積するタウに対する本薬の結合が認められた一方、非 AD 患者の脳切片に蓄積するタウに対する本薬の結合は認められなかったことから、AD 患者に認められる 3R 及び 4R アイソフォームで構成され、主に PHF として集積するタウの高次構造 (Biomolecules 2016; 6: 1-15) に選択的に結合すると考えられること (3.1.3 項参照)。
- MAO-A 及び MAO-B に対する本薬の結合活性が示唆されたものの (3.2.3 及び 3.2.4 項参照)、本薬を用いた PET 検査の結果に基づき健康成人と AD 患者の SUV_r を算出した結果が報告されており (J Nucl Med 2017; 58: 1124-31)、当該結果⁸⁾は健康成人及び AD 患者において知られている脳内タウ蓄積の傾向と一致することを踏まえると、MAO-A 及び MAO-B に対する本薬の結合が、本剤を用いた PET 検査における脳内タウの検出能に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

機構は、効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の結果、並びに申請者の説明を踏まえると、本剤を用いた PET 検査により AD 患者において脳内タウ蓄積の有無に関する情報が得られることが期待されると判断する。

7) タウオパチーで集積している主なタウ凝集体は以下のとおり (Biomolecules 2016; 6: 1-15, Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: E2039-47 等)。

PSP : 3R アイソフォームのみで構成された単一フィラメント

PiD : 4R アイソフォームのみで構成された単一フィラメント

AD 及び CTE : 3R 及び 4R アイソフォームで構成された PHF

8) 小脳皮質を参照領域とした前頭葉中皮質、後頭葉皮質、下側頭葉皮質、上側頭葉皮質及び後頭葉における SUV_r は、AD 患者では投与直後からいずれも 1 を上回り、その後も経時的に増加した一方、健康成人では本薬投与直後からいずれも 1 付近で推移した。

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

組織中放射能は、ガンマカウンター、PET 又は PET/CT により測定された。本薬の未変化体及び代謝物は、放射能測定器を備えた HPLC 又は LC/MS により測定された。組織中放射能濃度は、単位組織重量あたりの、投与放射能（減衰補正あり）に対する組織内放射能の割合（%ID/g）で示す。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収（CTD 4.2.2.3.1（参考資料））

マウス（各 2 例/時点）に本薬 9.25 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 5、15 及び 30 分後の血漿中放射能濃度は、0.89、0.68 及び 0.64%ID/g であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.2.3.1（参考資料）、CTD 4.2.2.3.2（参考資料））

マウス（2 例/時点）に本薬 9.25 MBq を単回静脈内投与し、投与 5、15 及び 30 分後に摘出臓器又は組織における放射能を測定した。放射能濃度は脳、肝臓及び腎臓において高値を示し、投与 5、15 及び 30 分後における放射能濃度はそれぞれ、脳で 4.43%ID/g、1.92%ID/g 及び 0.62%ID/g、肝臓で 4.44%ID/g、6.32%ID/g 及び 5.99%ID/g、腎臓で 14.99%ID/g、9.91%ID/g 及び 5.52%ID/g であった。

ラット（5 例）に本薬最大 14.8 MBq を単回静脈内投与したとき、脳放射能濃度は投与 5 分後以内に最大（0.5%ID/g）となり、投与 30 分後で 0.2%ID/g 未満にまで低下した。

サル（2 例）に本薬約 200 MBq を単回静脈内投与し、投与 90 分後までの大脳皮質、線条体、小脳及び白質における PET 画像に基づく SUV を測定した。いずれの部位においても SUV は投与 15 分後までに最大値を示した後緩やかに低下した。SUV の最大値は、大脳皮質、線条体及び小脳と比較して白質では低い傾向を示した。

サル（3 例）に本薬約 200 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 5、25 及び 120 分後における全身 PET/CT 画像から、本薬に由来する放射性物質は、投与 5 分後には主に肺及び腎臓に分布し、投与 25 分後には主に肝臓、膀胱及び小腸に分布した。

4.2.2 血漿タンパク結合（CTD 5.3.2.1.1）

マウス、ラット、イヌ及びサルの血漿にフロルタウシピル（¹⁹F）（最終濃度：1 µmol/L）を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 88.8%、90.9%、80.8%及び 90.1%であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝（CTD 5.3.2.2.1）

マウス、ラット、イヌ及びサルの凍結肝細胞にフロルタウシピル（¹⁹F）（最終濃度：2 µmol/L）を添加し、37°Cで最長 168 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物としてフロルタウシピル（¹⁹F）の酸化体及びグルクロン酸抱合体が認められた。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中及び脳中代謝物（CTD 4.2.2.4.1）

マウス（2 例/時点）に本薬 29.6 MBq（800 µCi）を単回静脈内投与したとき、本薬投与 2、15 及び 30

分後の血漿中には本薬の未変化体及び 3 種類の代謝物（代謝物 1、2 及び 3（いずれも構造未同定））が検出され、脳中には未変化体及び 1 種類の代謝物（代謝物 3）が検出された。血漿中及び脳中における未変化体又は代謝物の放射エネルギーは表 4 のとおりであった。

表 4 本薬を単回静脈内投与したときの血漿中及び脳中における未変化体及び代謝物の放射エネルギー

	測定時点 (分)	放射エネルギー (nCi) ^a	
		血漿	脳
未変化体	2	57.6, 102	411, 431
	15	41.5, 50.2	86.1, 112
	30	33.4, 55.5	45.9, 59.7
代謝物 1	2	0, 0	0, 0
	15	9.13, 9.48	0, 0
	30	0, 4.65	0, 0
代謝物 2	2	0, 0	0, 0
	15	4.03, 9.88	0, 0
	30	10.1, 18.7	0, 0
代謝物 3	2	4.56, 5.37	0, 7.01
	15	11.88, 17.99	0, 0
	30	6.82, 14.4	0, 0

a: 減衰補正あり

4.4 排泄

本薬の排泄について検討した非臨床薬物動態試験は実施されていないものの、申請者は、マウス及びサルを用いた組織分布試験（4.2.1 項参照）の結果、並びに臨床試験（6.2.2.1 項参照）の結果から、本薬は主に胆汁中排泄及び腎排泄により消失すると推察されると説明した。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及びその他の毒性試験（細胞毒性に関する試験）の成績が提出された。いずれの試験もフロルタウシプル（¹⁹F）を用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験及びイヌを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験における初回投与後の結果（表 5）から、本薬の急性毒性が評価された。申請者は、いずれの試験においても死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 300 µg/kg 超（ラット）及び 60 µg/kg 超（イヌ）と判断した。

表 5 単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験（初回投与時の所見）

試験系	投与経路	用量 ($\mu\text{g/kg}$)	主な所見	概略の致死量 ($\mu\text{g/kg}$)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	0 ^a 、75、150、300	なし	>300	4.2.3.1.1 (参考資料)
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0 ^b 、5、15、30、60 ^c	なし	>60	4.2.3.2.2

a：9%エタノール及び1%Solutol HS 15を含む生理食塩水

b：9%エタノール及び1%Kolliphor HS 15を含む生理食塩水

c：60 $\mu\text{g/kg}$ /日群は day 1 のみ投与し心電図検査のみを実施したことから、1 カ月反復静脈内投与時の毒性評価には使用されていない。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 1 カ月反復投与毒性試験が実施された（表 6）。投与部位における局所刺激性を示唆する変化を含め、被験薬投与に伴う毒性所見は認められなかった。ラット及びイヌを用いた 1 カ月反復投与毒性試験の無毒性量における投与量（それぞれ 100 及び 30 $\mu\text{g/kg}$ /日）は本薬の臨床最大投与量（20 μg ）⁹⁾ のいずれも約 50 倍（ヒト体重を 60 kg と想定した体表面積換算値に基づき算出）であった。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g/kg}$ /日)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g/kg}$ /日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	1 カ月 (1 日 1 回)	0 ^a 、20、50、100	なし	100	4.2.3.2.1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	1 カ月 (1 日 1 回)	0 ^a 、5、15、30	30：一過性の心拍数の軽度の増加（雌）	30 ^b	4.2.3.2.2

a：9%エタノール及び1%Kolliphor HS 15を含む生理食塩水

b：30 $\mu\text{g/kg}$ /日群の雌で認められた所見は軽度で一過性の変化であることから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施された（表 7）。細菌を用いた復帰突然変異試験において復帰変異コロニー数の有意な増加、CHO 細胞を用いた染色体異常試験において染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められた。ラットを用いた骨髄小核試験は陰性であった。

9) 本剤におけるフロルタウシビル（¹⁹F）の最大濃度及び最大投与液量に基づきフロルタウシビル（¹⁸F）及びフロルタウシビル（¹⁹F）の総量として概算した量。

表 7 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (µg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9 ^a -/+	0 ^b 、1.60、5.00、16.0、50.0、 160、500、1600、5000	陽性	4.2.3.3.1.1
	哺乳類培養細胞 を用いた in vitro 染色体異常試験	CHO 細胞	S9 ^a - (3 時間)	0 ^b 、5.34、10.9、22.2	陽性 (≥10.9)	4.2.3.3.1.2
			S9 ^a + (3 時間)	0 ^b 、10.9、22.2、31.8	陽性 (≥22.2)	
			S9 ^a - (20 時間)	0 ^b 、2.62、3.74、5.34、7.63	陽性 (≥3.74)	
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		0 ^c 、400、800、1600 1 日 2 回 2 日間、静脈内	陰性	4.2.3.3.2.1

a : Aroclor 1254 により代謝酵素を誘導したラット肝 S9 画分

b : DMSO

c : 9%エタノール及び 1%Kolliphor HS 15 を含む生理食塩水

5.4 その他の毒性試験

5.4.1 細胞毒性に関する試験 (CTD 4.2.3.7.7.1 (参考資料))

正常ヒト肺線維芽細胞株 (MRC5)、マウス肝細胞株 (AML12)、ヒト大腸腺癌細胞株 (LS174T) 及びヒト膠芽腫細胞株 (A172) に対して、フロルタウシビル (¹⁹F) (100~10000 nmol/L) を 24 時間処置した結果、いずれの細胞株においても細胞毒性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の遺伝毒性について

申請者は、細菌を用いた復帰突然変異試験において復帰変異コロニー数の有意な増加が認められ、CHO 細胞を用いた染色体異常試験において染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められたものの、以下の点を踏まえ、本剤の投与による遺伝毒性の懸念は低いと考えられる旨を説明した。

- 細菌を用いた復帰突然変異試験において復帰変異コロニー数の有意な増加が認められたことについて、本剤は単回投与される製剤であり、本薬の臨床最大投与量 (20 µg)⁹⁾ は、ICH M7(R2)ガイドラインにおいて TTC に基づき薬剤の投与期間ごとに定められた許容摂取量 (120 µg/日) を下回ること。
- CHO 細胞を用いた染色体異常試験において染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められたことについて、本薬の臨床最大投与量 (20 µg)⁹⁾ を大きく上回る用量 (1600 µg/kg) を投与した場合も含め、ラットを用いた骨髄小核試験において陰性であったことを踏まえると、ヒトにおいて染色体異常を誘発する可能性は低いと考えられること。

また、本薬の臨床最大投与量 (20 µg)⁹⁾ が TTC を下回ることを、本剤の投与による遺伝毒性の懸念が低いと考える根拠の一つとすることは、以下の点より妥当であると考えられる。

- 本薬及び本薬のヒトにおける推定代謝物は、ICH M7(R2)ガイドラインにおいて TTC に基づく許容 1 日摂取量を下回る許容 1 日摂取量を設定する必要があるとされている化学構造 (アフラトキシン様構造、N-ニトロソ構造、アルキルアゾキシ構造等) を有しないこと。

- 本薬と化学構造が類似する化合物のがん原性情報に関する網羅的なデータベース調査¹⁰⁾で確認された 9 種類の化合物に関する以下の情報から、本薬と化学構造が類似する化合物について TTC に基づく許容 1 日摂取量を下回る許容 1 日摂取量を設定する必要性は認められないこと。
 - 本薬と同様に Carbazoline 構造を有する 2 種類の化合物 (Carbazoline 及び 2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole) : Carbazoline は非発がん性である。また、2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole は発がん性を有することが知られているものの、2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole のマウスを用いたがん原性試験成績 (Carcinogenesis 1984; 5: 815-9) に基づく TD₅₀ (35.6 mg/kg/日) から許容 1 日摂取量は 42.7 µg/日¹¹⁾ と算出された。
 - 上記 2 化合物と比較して、本薬との化学構造の類似性は低いものの、ヘテロサイクリックアミン類である 7 種類の化合物 (5-Fluoroquinoline、2-Amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole、1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indol-3-amine、1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indol-3-amine、7H-benzo[c]pyrido[2,3-g]carbazole、13H-benzo[g]pyrido[3,2-a]carbazole 及び Fluvastatin) : 発がん性に関するデータが報告されている化合物は Fluvastatin のみであるが、Fluvastatin のがん原性試験成績 (Fundam Appl Toxicol 1994; 23: 9-20) に基づく TD₅₀ (125 mg/kg/日) から許容 1 日摂取量は 150 µg/日¹¹⁾ と算出された。なお、5-Fluoroquinoline の TD₅₀ は上記のデータベースに登録されていないが、類似化合物である Quinoline については、がん原性試験成績 (J Toxicol Sci 2018; 43: 113-27) に基づく TD₅₀ (4.75 mg/kg/日) から許容 1 日摂取量は 5.7 µg/日¹¹⁾ と算出された。

なお、細菌を用いた復帰突然変異試験において復帰変異コロニー数の有意な増加が認められ、CHO 細胞を用いた染色体異常試験において染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められたことについては、添付文書において情報提供する。

機構は、本薬の遺伝毒性に係る申請者の評価及び対応は妥当と判断する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

血液中放射能は、ガンマカウンターにより測定された。本薬の代謝物は、放射能測定器を備えた HPLC により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD 5.3.2.1.1 (参考資料))

ヒトの血漿、血清アルブミン溶液 (4%)、 α -1 酸性糖タンパク質溶液 (0.05%及び 0.2%)、及び肝ミクロソームにフロルタウシピル (¹⁹F) (最終濃度: 1 µmol/L) を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 94.7%、88.8%、31.9%~58.7%、及び 33.9%であった。

10) Leadscape Advanced Software Version 2024-0.0-15 LSML 3.0.37 (The Lhasa Carcinogenicity Database を用いて 2024 年 6 月 14 日に検索、又は The Carcinogenicity Potency Database 及び The Lhasa Carcinogenicity Database を用いて 2024 年 9 月 1 日に検索)。

11) ヒトの体重を 60 kg と想定。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝 (CTD 5.3.2.2.1 (参考資料))

ヒト凍結肝細胞にフロルタウシピル (^{19}F) (最終濃度: $2\ \mu\text{mol/L}$) を添加し、 37°C で最長 168 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物としてフロルタウシピル (^{19}F) の酸化体及びグルクロン酸抱合体が認められた。

申請者は、フロルタウシピル (^{19}F) (最終濃度: $2\ \mu\text{mol/L}$) の CL_{int} は CYP 分子種の非特異的な阻害剤 (1-aminobenzotriazole) 又はアルデヒドオキシダーゼ阻害剤 (hydralazine) の添加によりそれぞれ 16% 及び 59% 減少したことから、本薬の肝代謝に関与する主な酵素はアルデヒドオキシダーゼであると説明した。

6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2.3 (参考資料))

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するフロルタウシピル (^{19}F) ($0.08\sim 80\ \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。フロルタウシピル (^{19}F) は評価したいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

6.2.1.4 酵素誘導

酵素誘導に関する試験は実施されていない。申請者は、本薬の臨床用量は微量であり用法は単回投与であること、及び本薬は血漿中から速やかに消失すること (6.2.2.2 項参照) から、本薬が酵素誘導を介した薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと説明した。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.2.2 (参考資料))

P-gp を発現させた MDCK 細胞にフロルタウシピル (^{19}F) $5\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、 $\text{P}_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$ は $15 \times 10^{-6}\ \text{cm/s}$ 、 $\text{P}_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A}$ は $16 \times 10^{-6}\ \text{cm/s}$ 、排出比 ($\text{P}_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A} / \text{P}_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$) は 1.0 であった。

P-gp を発現させた MDCK 細胞を用いて、P-gp の基質の輸送に対するフロルタウシピル (^{19}F) (5 及び $25\ \mu\text{mol}$) の阻害作用を検討した結果、フロルタウシピル (^{19}F) は阻害作用を示さなかった。

なお、本薬が P-gp 以外のトランスポーター (BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K) の基質及び阻害薬となる可能性を評価する *in vitro* 試験を実施中である。

6.2.2 健康被験者及び患者における検討

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (A15 試験、CTD 5.3.3.1.2、実施期間 2015 年 1 月～6 月)

外国人健康被験者 6 例を対象に、本薬 370 MBq の単回静脈内投与 60、150 及び 360 分後における尿検体を採取し、本剤投与後の放射能尿中排泄に関するデータを得た。当該データを用いて、海外第 I 相試験 (A01 試験)¹²⁾ で得られた本剤投与後の被曝線量に関するデータを補正し、全身実効線量並びに日本人及び外国人の各臓器・組織における吸収線量を推定した。

その結果、標準成人男性 (体重 73.7 kg) のモデルを用いて推定した全身実効線量は $8.70\ \text{mSv}/370\ \text{MBq}$ であった。各臓器・組織における吸収線量は日本人と外国人で同様であった。全身 PET 画像の経時的な変化から、本剤は投与後速やかに胆汁中排泄されることが示唆された。

12) 健康被験者 9 例 (日本人 3 例、外国人 6 例) に本剤 370 MBq を単回静脈内投与し、投与後 6 時間までに全身 PET 撮像を 10 回実施した。

6.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（A10 試験、CTD 5.3.3.2.2、実施期間 2015 年 8 月～2017 年 4 月）

外国人被験者 20 例（健康被験者 10 例、AD 患者 10 例）に本薬 240 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 130 分後までの血漿中放射能濃度、放射能の血液／血漿比、並びに血漿中放射能に対する本薬の未変化体及び代謝物の割合の経時推移（減衰補正あり）は表 8 のとおりであった。

表 8 血漿中放射能濃度、放射能の血液／血漿比、並びに血漿中放射能に対する本薬の未変化体の及び代謝物の放射能の割合の経時推移（減衰補正あり）

評価時点 (分)	血漿中放射能濃度 (MBq/g)	血液／血漿比	血漿中放射能に対する割合 (%)	
			未変化体	代謝物
5	0.0024±0.00078	0.98±0.057	86.4±10.0	4.78±6.18
10	0.0016±0.00075	0.96±0.062	75.0±22.6	7.51±8.32
15	0.0013±0.00076	0.95±0.062	69.7±15.4	11.4±7.99
20	0.0012±0.00078	0.95±0.062	58.9±21.1	16.0±9.49
40	0.0013±0.00077	0.96±0.074	42.5±17.1	23.2±9.72
60	0.0013±0.00069	0.96±0.085	37.4±14.5	25.6±8.60
80	0.0014±0.00064	0.94±0.098	34.0±10.5	30.5±6.87
105	0.0013±0.00053	0.95±0.099	28.2±9.1	32.2±6.77
130	0.0013±0.00046	0.94±0.095	22.6±8.2	34.8±7.38

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬の臨床使用においてトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性については、実施中の非臨床試験（6.2.1.5 項参照）の結果を踏まえ、審査報告（2）において最終的に判断する必要があると考える。

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主な臨床試験として、表 9 に示す 2 試験が提出された。

表 9 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	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	A16 試験	Ⅲ	50 歳以上で余命 6 カ月以内と診断された被験者	156 例 (剖検例 67 例)	本剤 370 MBq (10 mCi) を単回静脈内投与	有効性 安全性
評価	国際共同	AACI 試験	Ⅲ ^a	本剤を用いた PET 検査により軽度から高度の脳内タウ蓄積を認めた早期 AD 患者	1736 例 (ドナネマブ群：860 例、 プラセボ群：876 例)	本剤 370 MBq (10 mCi) を単回静脈内投与	有効性 安全性

a：治験実施計画書（b）への改訂（2021 年 2 月 17 日）により、第Ⅱ相試験からドナネマブの検証的試験（第Ⅲ相試験）に変更された。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 海外第Ⅲ相試験（A16 試験、CTD 5.3.5.2.4、2015 年 10 月～2018 年 6 月）

本剤を用いた PET 検査の診断能を評価する目的で、治験責任医師により余命 6 カ月以内と診断された 50 歳以上の外国人被験者を対象とした非盲検非対照試験が海外 28 施設で実施された（目標被験者数：

約 200 例¹³⁾)。

本剤 370 MBq (10 mCi) が単回静脈内投与され、投与約 80 分後から 20 分間、脳 PET 撮像が実施された。

登録された 156 例 (認知症 103 例、MCI 3 例、CN 50 例) 全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。試験期間中に死亡が確認され剖検を受けた 67 例¹⁴⁾ のうち最初に剖検を受けた 3 例¹⁵⁾ を除いた 64 例 (認知症 49 例、MCI 1 例、CN 14 例) について、Braak 病期及び NIA-AA 診断基準に基づく ADNC を評価可能な剖検標本を有する集団がそれぞれ有効性の主要な解析対象集団 (EFF1 及び EFF2) とされた。中止例は 86 例 (認知症 48 例、MCI 2 例、CN 36 例) であり、主な中止理由は、PET 検査実施後の 9 カ月以上の生存 39 例 (認知症 36 例、MCI 2 例、CN 1 例) 及び治験依頼者による中止 35 例 (認知症 5 例、MCI 0 例、CN 30 例) であった。

有効性の主要評価項目¹⁶⁾ は、EFF1 及び EFF2 について、それぞれ剖検時の NFT スコア及び ADNC を SOT としたときの生前の PET 画像に基づく読影結果の感度及び特異度とされた。それぞれの SOT の判定基準は、表 10 のとおりである。

表 10 SOT の判定基準

対象集団	SOT	判定基準
EFF1	陽性	剖検時の NFT スコアが B3 の場合 ^a
	陰性	剖検時の NFT スコアが B0～2 の場合 ^a
EFF2	陽性	剖検時の ADNC が高レベルの場合 ^b
	陰性	剖検時の ADNC がなし、低レベル又は中間レベルの場合 ^b

a : Braak 病期の病期 V/VI が B3、病期 IV 以下が B0～2 に相当する (Acta Neuropathol 2006; 112: 389-404)。

b : NIA-AA 診断基準 (Alzheimers Dement 2012; 8: 1-13) に基づき判定された。

PET 画像の読影評価は、独立した核医学専門医 5 名により表 11 の読影基準に基づいて盲検下で実施された。

表 11 PET 画像の読影基準

	読影基準
陽性	- いずれかの半球において、側頭葉後外側又は後頭葉の新皮質での本剤の集積増加が認められた場合 - いずれかの半球において、頭頂／楔前部の新皮質、又は前頭葉の新皮質と側頭葉後外側、頭頂若しくは後頭葉での本剤の集積増加が認められた場合
陰性	- 新皮質での本剤の集積増加が認められない場合 - 新皮質での本剤集積増加が側頭葉内側、側頭葉前外側及び／又は前頭葉に限局して認められた場合

主要評価項目について、EFF1 及び EFF2 における本剤を用いた PET 検査の感度及び特異度は表 12 のとおりであり、いずれも事前に設定された評価基準 (感度及び特異度の 95%CI の下限値がいずれも 50%

13) 主要評価項目である本剤を用いた PET 検査の感度及び特異度のいずれについても、閾値を 50%、期待値を 80%と仮定した。感度及び特異度のいずれについても 95%CI の下限値が閾値を上回るために必要な病理診断における陽性例及び陰性例は、それぞれ 14 例以上であったことから、目標とする剖検例を 80 例、目標被験者数を 200 例と設定した。

14) 試験期間中に死亡が確認された 70 例のうち 3 例は剖検を受けなかった。

15) 当該症例の病理結果については盲検化されず、当該症例の結果を踏まえて以降の試験方法を変更することとした。当該症例は有効性の主要な解析対象集団には含まないこととした。

16) 治験実施計画書初版 (2015 年 6 月 4 日付) では、主要評価項目である剖検時の NFT スコアが B2 及び B3 を SOT 陽性、B0 及び B1 を SOT 陰性とした場合の、5 名の読影者の多数決判定に基づく本剤の感度及び特異度 (EFF1 集団) について、95%CI の下限値が閾値 55%を上回ることが A16 試験の成功基準とされた。本剤の臨床成績 (A05 試験の探索パート等の結果) を参考に、治験実施計画書改訂第 2 版 (2017 年 12 月 18 日付) において最終的な主要評価項目が設定され、2 つの主要評価項目のいずれについても評価基準を達成することが A16 試験の成功基準とされた。

以上を達成した読影者が5名のうち3名以上)を満たした。

表 12 本剤を用いた PET 検査の感度及び特異度 (EFF1 及び EFF2)

	EFF1 (64 例) ^a		EFF2 (64 例) ^b	
	感度 (%)	特異度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
読影者 1	97.4 [86.8, 99.5]	68.0 [48.4, 82.8]	97.4 [86.8, 99.5]	65.4 [46.2, 80.6]
読影者 2	92.3 [79.7, 97.3]	92.0 [75.0, 97.8]	94.7 [82.7, 98.5]	92.3 [75.9, 97.9]
読影者 3	92.3 [79.7, 97.3]	88.0 [70.0, 95.8]	94.7 [82.7, 98.5]	88.5 [71.0, 96.0]
読影者 4	92.3 [79.7, 97.3]	76.0 [56.6, 88.5]	94.7 [82.7, 98.5]	76.9 [57.9, 89.0]
読影者 5	100.0 [91.0, 100.0]	52.0 [33.5, 70.0]	100.0 [90.8, 100.0]	50.0 [32.1, 67.9]

点推定値 [95%CI]、95%CI は Wilson スコア法により算出

a : 病理診断における陽性 (NFT スコアが B3) は 39 例、陰性 (NFT スコアが B0~2) は 25 例

b : 病理診断における陽性 (ADNC が高レベル) は 38 例、陰性 (ADNC がなし、低レベル又は中間レベル) は 26 例

安全性について、本剤投与 48 時間後までの有害事象の発現割合は 9.0% (14/156 例) であり、認められた有害事象は激越 3 例、頭痛 2 例、急性腎障害、うっ血性心不全、下痢、体位性めまい、転倒、低マグネシウム血症、低酸素性虚血性脳症、注射部位内出血、精神障害、心筋梗塞、ミオパチー、悪心、悪性新生物、処置による嘔吐、落ち着きのなさ、振戦、回転性めまい各 1 例であった。

死亡は 2 例 (急性腎障害、悪性新生物) に認められたが、いずれも本剤との因果関係が否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 1 例 (心筋梗塞) に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (AACI 試験、CTD 5.3.5.1.1、2020 年 6 月～2023 年 4 月)

ドナネマブの有効性についてプラセボに対する優越性を検証する目的で、本剤を用いた PET 検査により軽度から高度の脳内タウ蓄積が認められた日本人及び外国人早期 AD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内外 277 施設で実施された (目標被験者数 : 約 1800 例 (プラセボ群及びドナネマブ群、各 900 例) ¹⁷⁾)。

本試験の主要な試験計画変更内容は表 13 のとおりであった。

17) 治験実施計画書 (c) において規定された脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団の目標症例数は、ドナネマブの海外第Ⅱ相試験 (AACG 試験) の結果に基づき、プラセボ群及びドナネマブ群における投与 18 カ月後の iADRS のベースラインからの変化量について、平均値をそれぞれ -10.06 及び -6.86、共通の標準偏差を 11.06、脱落割合を 30%と仮定し、有意水準 0.05 (両側) のもと、NCS2 モデルを用いてプラセボ群とドナネマブ群の間に統計学的な有意差が認められる検出力が 95%超となる被験者数として約 1000 例と設定された。

表 13 AACI 試験の主要な試験計画変更内容

治験実施計画書	主要な変更内容
a 版 (2020 年 12 月 14 日)	投与 3 回目までは 700 mg を投与する計画に変更された。
b 版 (2021 年 2 月 17 日)	- 試験開始時は第Ⅱ相試験として計画されたが、AACG 試験^{a)} で得られた結果の再現性を確認することを目的とした検証的試験 (第Ⅲ相試験) として実施することとされた。 - 主要評価項目が CDR-SB から iADRS^{b)} に、主要解析モデルが MMRM から Bayesian DPM に変更された。 - AACG 試験^{a)} の結果を受け、主要解析対象集団が「全体集団又はタウタンパク蓄積量が軽～中等度であることが PET で確認されている部分集団」から、「タウタンパク蓄積量が軽～中等度であることが PET で確認されている部分集団」に変更された。 - 主要評価項目等の変更に伴い、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団の目標被験者数が約 1000 例 (全体集団で約 1500 例) に変更された。
c 版 (2021 年 9 月 3 日)	ドナネマブの米国申請時に二重盲検群の一部を安全性データとして提出するため、二重盲検期の登録被験者数が 300 例追加された。
d 版 (2021 年 10 月 5 日)	- 長期継続投与期間が追加された。 - 主要解析対象集団が、「全体集団及びタウタンパク蓄積量が軽～中等度であることが PET で確認されている部分集団」に再変更された。 - ARIA の発生とその重症度をより早い時期に把握できるよう、治験薬投与開始 4 週間後に MRI 検査を実施し、2 回目の治験薬投与前に結果を確認する手順が追加された。
e 版 (2022 年 11 月 10 日)	主要解析モデルが、DPM から NCS2 解析に変更された。

a : ドナネマブの有効性及び安全性の検討を目的とした、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の早期 AD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

b : 脚注 22 参照

本試験は導入期間 (詳細なスクリーニング期間の前に随時)、詳細なスクリーニング期間 (最長 7 週間)、76 週間の二重盲検投与期間、78 週間の継続投与期間、最長 44 週間の追跡調査期間から構成された。被験者は、実施医療機関及び脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度) を層別因子として、プラセボ群又はドナネマブ群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。二重盲検投与期間中は、プラセボ又はドナネマブ 1400 mg (ただし、投与 3 回目までは 700 mg¹⁸⁾) を 4 週間に 1 回静脈内投与することとされた。継続投与期間中は、二重盲検投与期間におけるプラセボ群からの移行例は全例がドナネマブ群に割り付けられ、ドナネマブ群からの移行例は治験薬投与 76 週時までのアミロイド PET 検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準¹⁹⁾ を満たした被験者はプラセボ群に、未達の被験者はドナネマブ群に二重盲検下で割り付けられた。継続投与期間におけるドナネマブの用法・用量は、1400 mg (ただし、二重盲検投与期間におけるプラセボ群からの移行例は投与 3 回目までは 700 mg¹⁸⁾) を 4 週間に 1 回静脈内投与することとされ、二重盲検投与期間中にドナネマブ 700 mg¹⁸⁾ で投与を継続していた被験者は、Visit 25 以降に 1400 mg に増量することが可能とされた。治験薬投与 24、52、76、102 及び 130 週時のフロルベタピル (¹⁸F) 又は florbetaben (¹⁸F) を用いたアミロイド PET 検査においてアミロイドプラークの減少が投与完了の基準¹⁹⁾ を満たした場合、二重盲検下でプラセボへ切り替えることとされた (図 1)。本項では、二重盲検投与期間終了時までの成績を記載する。

18) 投与 3 回目までの間に ARIA が発現した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、それ以降も 700 mg で投与を継続することが可能とされた。

19) いずれか 1 回の測定で 11 センチロイド未満、又は連続する 2 回の測定で 11 以上 25 センチロイド未満。

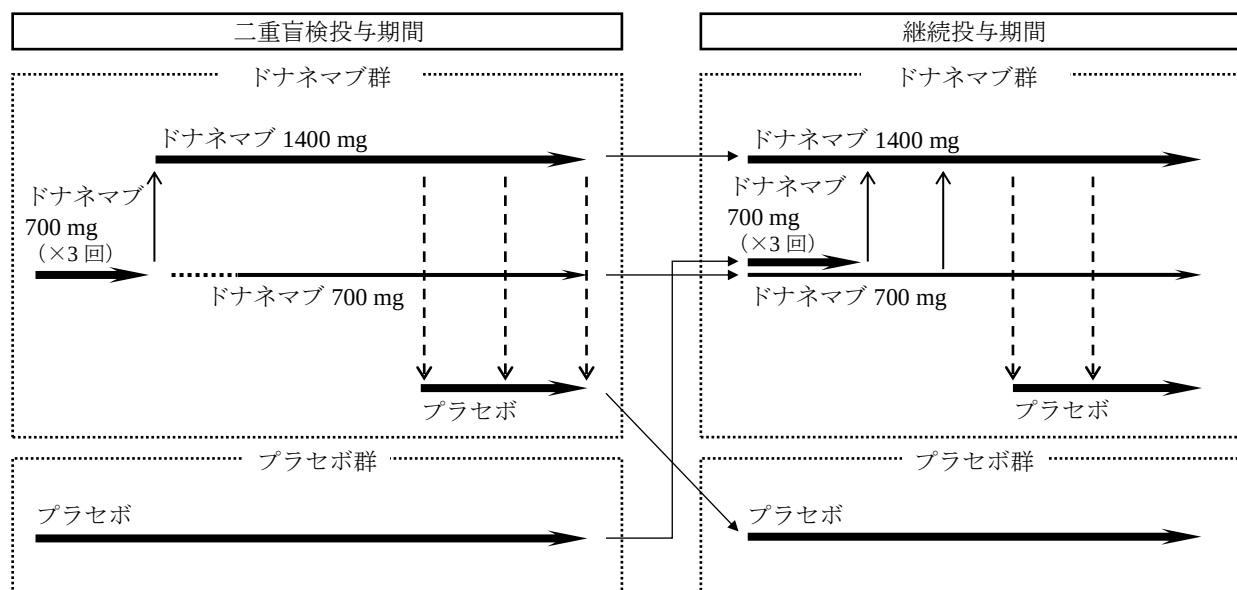


図1 AACI試験の試験デザインの概略

なお、脳内タウ蓄積を評価する目的で、スクリーニング時並びに治験薬投与 76 及び 154 週時において、本剤 370 MBq (10 mCi) が単回静脈内投与され、投与約 75 分後から 30 分間、脳 PET 撮像が実施された。PET 画像の評価は、トレーニングを受けた、実施医療機関から独立した読影者により行われた。

主な選択基準は、以下を満たす 60 歳以上 85 歳以下の早期 AD 患者とされた。

- 記憶障害が 6 カ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又はスタディパートナー²⁰⁾から報告されている。
- フロルベタピル (¹⁸F) 又は florbetaben (¹⁸F)²¹⁾ を用いたアミロイド PET 検査が陽性である。
- 導入期間又はスクリーニング時の MMSE スコアが 20 以上 28 以下である。
- 本剤を用いたタウ PET 検査の結果が以下の基準を満たす。
 - 脳内タウ蓄積が軽度又は中等度：視覚読影による蓄積部位のパターンが中等度の AD (JAMA Neurol 2020; 77: 829-39) に相当し SUVR 1.10 以上 1.46 以下、又は視覚読影による蓄積部位のパターンが高度の AD に相当し SUVR 1.46 以下
 - 脳内タウ蓄積が高度：視覚読影による蓄積部位のパターンが中等度の AD 又は高度の AD に相当し SUVR 1.46 超
- スクリーニング時の MRI 検査において、ARIA-E、5 カ所以上の脳微小出血、2 カ所以上の脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血又は重度の白質病変が認められていない。

<全体集団>

無作為化された 1736 例（プラセボ群 876 例、ドナネマブ群 860 例、以下同順）のうち治験薬が投与された 1727 例（874 例、853 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン及びベースライン後の 1 点以上に有効性評価項目の結果を有する集団が EES²²⁾ とされた。中止例は 404 例（173 例、

20) 治験参加のために同意説明文書を提出し、患者と 1 週間に 10 時間以上連絡を取れる状態にあり、患者の試験来院に付き添うことができる又は指定した時間に電話で連絡が取れる者とされた。

21) 日本ではフロルベタピル (¹⁸F) のみが用いられた。

22) EES に含まれる例数は評価項目毎に異なる。

231 例)であり、主な中止理由は、被験者による中止 205 例 (94 例、111 例) 及び有害事象 71 例 (21 例、50 例)であった。ドナネマブ群について、投与 76 週時までにプラセボへの切替え基準を満たした被験者は 69.2% (429/620 例)であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS²³⁾ の変化量は、表 14 のとおりであり、主要評価項目の主要な解析対象とされた全体集団 (EES) 及び脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団 (EES) の両集団いずれでも iADRS の悪化抑制効果についてドナネマブ群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 14 ベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量 (EES)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
ベースライン ^a	103.82±13.88 (824 例)	104.55±13.90 (775 例)	105.95±13.42 (560 例)	105.92±13.72 (533 例)
投与後 76 週 ^a	93.82±20.38 (653 例)	96.98±20.87 (583 例)	98.88±17.95 (444 例)	101.31±18.23 (418 例)
ベースラインからの変化量 (NCS2) ^{b,c}	-13.11±0.50	-10.19±0.53	-9.27±0.49	-6.02±0.50
群間差 [両側 95%CI] ^b	—	2.92 [1.508, 4.331]	—	3.25 [1.883, 4.618]
群間比較の p 値 ^{b,d}	—	<0.001	—	<0.001

a : 平均値±標準偏差

b : NCS の基底展開項 (2 項目)、NCS の基底展開項と投与群の交互作用 (2 項目)、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び/又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

d : 2 つの集団での評価を実施することによる検定の多重性を考慮して、全体集団の群間比較における有意水準を 0.01 (両側)、脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団の群間比較における有意水準を 0.04 (両側) と設定した。

副次評価項目とされたベースラインから治験薬投与後 76 週までの CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE 及びアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の変化量は、それぞれ表 15 及び 16 のとおりであった。

23) iADRS score = $[-1 (\text{ADAS-Cog}_{13}) + 85] + \text{ADCS-iADL}$ (J Prev Alzheimers Dis. 2015; 2: 227-41)。ADAS-Cog13 と ADCS-iADL のいずれかが欠測の場合、iADRS は欠測となる。

表 15 ベースラインから治験薬投与後 76 週までの
CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL 及び MMSE の変化量 (EES)

		全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
		プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
CDR-SB ^e	ベースライン ^a	3.89±2.034 (838 例)	3.92±2.055 (794 例)	3.64±1.986 (569 例)	3.72±2.088 (546 例)
	投与後 76 週 ^a	5.80±3.223 (672 例)	5.25±3.207 (598 例)	5.13±2.929 (459 例)	4.64±2.903 (424 例)
	ベースラインからの 変化量 (MMRM) ^{b, c}	2.42±0.092	1.72±0.096	1.88±0.102	1.20±0.105
	群間差 [両側 95%CI]	—	−0.70 [−0.95, −0.45]	—	−0.67 [−0.95, −0.40]
ADAS-Cog13 ^e	ベースライン ^a	29.16±8.85 (841 例)	28.53±8.78 (797 例)	27.60±8.21 (570 例)	27.41±8.44 (550 例)
	投与後 76 週 ^a	34.53±12.00 (677 例)	32.72±12.44 (607 例)	31.17±10.37 (460 例)	29.77±10.65 (431 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) ^{c, d}	6.79±0.27	5.46±0.28	4.69±0.26	3.17±0.27
	群間差 [両側 95%CI]	—	−1.33 [−2.086, −0.565]	—	−1.52 [−2.250, −0.794]
ADCS-iADL ^e	ベースライン ^a	47.98±7.70 (826 例)	47.96±7.85 (780 例)	48.56±7.70 (562 例)	48.20±7.88 (535 例)
	投与後 76 週 ^a	43.30±10.61 (661 例)	44.53±11.06 (591 例)	45.10±9.82 (451 例)	46.12±10.26 (420 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) ^{c, d}	−6.13±0.30	−4.42±0.32	−4.59±0.32	−2.76±0.34
	群間差 [両側 95%CI]	—	1.70 [0.840, 2.566]	—	1.83 [0.913, 2.748]
MMSE ^e	ベースライン ^a	22.20±3.90 (841 例)	22.52±3.84 (796 例)	22.88±3.74 (573 例)	23.11±3.64 (549 例)
	投与後 76 週 ^a	19.79±5.51 (679 例)	20.71±5.52 (600 例)	21.30±4.82 (465 例)	22.00±4.90 (429 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) ^{c, d}	−2.94±0.13	−2.47±0.14	−2.09±0.14	−1.61±0.14
	群間差 [両側 95%CI]	—	0.47 [0.104, 0.841]	—	0.48 [0.089, 0.868]

a : 平均値±標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

d : NCS の基底展開項（2 項目）、NCS の基底展開項（2 項目）と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

e : CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE の下位項目の欠測は次のとおりに取り扱うこととされた。

CDR-SB について、6 項目のうち 1 項目が欠測の場合は欠測していない 5 項目の合計スコアが最大満点となるように重みづけがなされ、2 項目以上が欠測の場合は CDR-SB は欠測となる。ADAS-Cog13 について、13 項目のうち 4 個以下の項目が欠測の場合は欠測していない項目の合計スコアが最大 85 点満点となるよう重みづけがなされ、5 個以上の項目が欠測の場合は ADAS-Cog13 は欠測となる。ADCS-iADL について、30%未満の項目が欠測した場合は、上記と同様に、欠測していない項目の合計スコアが最大満点となるよう重みづけがなされ、30%超の項目が欠測の場合は、ADCS-iADL は欠測となる。MMSE については、いずれかの項目が欠測している場合、MMSE は欠測となる。

表 16 ベースラインから治験薬投与後 76 週までの
アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 A β 蓄積量の変化量 (EES)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
ベースライン ^a	101.75 $\pm$ 34.371 (812 例)	104.02 $\pm$ 34.417 (765 例)	100.94 $\pm$ 35.264 (556 例)	103.00 $\pm$ 34.800 (525 例)
投与後 76 週 ^a	101.78 $\pm$ 35.710 (690 例)	14.95 $\pm$ 22.820 (614 例)	101.58 $\pm$ 36.548 (470 例)	13.36 $\pm$ 22.375 (433 例)
ベースラインからの変化量 (MMRM) ^{b, c}	-0.67 $\pm$ 0.909	-87.03 $\pm$ 0.950	0.18 $\pm$ 1.065	-88.03 $\pm$ 1.104
群間差 [両側 95%CI]	—	-86.37 [-88.87, -83.87]	—	-88.21 [-91.22, -85.20]

a : 平均値 $\pm$ 標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 82.2% (718/874 例)、ドナネマブ群 89.0% (759/853 例) であり、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、全体集団）

	プラセボ群 (874 例)	ドナネマブ群 (853 例)
アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留	1.9 (17)	24.0 (205)
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	7.4 (65)	19.7 (168)
COVID-19	17.6 (154)	15.9 (136)
頭痛	9.8 (86)	14.0 (119)
転倒	12.6 (110)	13.4 (114)
注入に伴う反応	0.5 (4)	8.7 (74)
脳表ヘモジデリン沈着症	1.1 (10)	6.8 (58)
浮動性めまい	5.5 (48)	6.2 (53)
関節痛	4.8 (42)	5.7 (49)
尿路感染	6.8 (59)	5.3 (45)
下痢	5.7 (50)	5.0 (43)
疲労	5.1 (45)	4.9 (42)

% (例数)

死亡は、プラセボ群で 1.1% (10/874 例) (肺炎 2 例、心筋梗塞、呼吸不全、敗血症、自殺既遂・一酸化炭素中毒、死亡、フェーム吸引性呼吸障害、アルツハイマー型認知症、動脈硬化症、各 1 例)、ドナネマブ群で 1.9% (16/853 例) (死亡 3 例、肺塞栓症、自殺既遂、各 2 例、後腹膜出血、COVID-19、くも膜下出血、アルツハイマー型認知症、COVID-19 肺炎、呼吸停止、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、脱水、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留、各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の動脈硬化症、並びにドナネマブ群 1 例の死亡、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及びアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留は治験薬との因果関係ありと判断された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 15.8% (138/874 例)、ドナネマブ群で 17.4% (148/853 例) に認められ、いずれか群において 1%以上に発現した事象は、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留 (プラセボ群 0%、ドナネマブ群 1.5%、以下同順)、失神 (1.5%、1.1%)、COVID-19 (0.5%、1.1%)

であり、このうち全てのアミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留及びドナネマブ群 1 例の失神は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 4.3% (38/874 例)、ドナネマブ群で 13.1% (112/853 例) に認められた。いずれかの群において 0.5% 以上に発現した事象は、注入に伴う反応 (0%、3.6%)、アミロイド関連画像異常－浮腫／滲出液貯留 (0.3%、2.5%)、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 (0.2%、0.8%)、過敏症 (0%、0.5%) であり、このうちドナネマブ群 1 例の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を除きいずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

<日本人集団>

無作為化され、治験薬が投与された日本人患者 88 例 (プラセボ群 43 例、ドナネマブ群 45 例、以下同順) のうち、中止例は 14 例 (7 例、7 例) であり、主な中止理由は、被験者による中止 7 例 (2 例、5 例)、有害事象 4 例 (3 例、1 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量は、表 18 のとおりであった。

表 18 ベースラインから治験薬投与後 76 週までの iADRS の変化量 (EES、日本人集団)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
ベースライン ^a	100.52 ± 12.84 (42 例)	103.09 ± 10.77 (43 例)	102.17 ± 13.03 (35 例)	102.47 ± 10.86 (38 名)
投与後 76 週 ^a	90.94 ± 14.10 (36 例)	98.80 ± 14.22 (35 例)	93.27 ± 14.02 (30 例)	98.75 ± 14.66 (32 名)
ベースラインからの変化量 (NCS2) b, c	-11.42 ± 1.62	-6.99 ± 1.62	-9.94 ± 1.78	-5.94 ± 1.71
群間差 [両側 95%CI]	—	4.43 [-0.173, 9.031]	—	3.99 [-0.978, 8.966]

a: 平均値 ± 標準偏差

b: NCS の基底展開項 (2 項目)、NCS の基底展開項 (2 項目) と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度)、ベースライン時の AD 症状改善薬 (ChE 阻害薬及び／又はメマンチン) の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c: 最小二乗平均値 ± 標準誤差

副次評価項目とされたベースラインから治験薬投与後 76 週までの CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE 及びアミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の変化量は、それぞれ表 19 及び 20 のとおりであった。

表 19 ベースラインから治験薬投与後 76 週までの

CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL 及び MMSE の変化量 (EES、日本人集団)

		全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
		プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
CDR-SB ^e	ベースライン ^a	3.80±2.223 (42 例)	3.59±1.695 (43 例)	3.51±2.215 (35 例)	3.59±1.720 (38 例)
	投与後 76 週 ^a	5.49±3.190 (36 例)	4.76±2.840 (36 例)	4.78±2.824 (30 例)	4.52±2.690 (32 例)
	ベースラインからの 変化量 (MMRM) ^{b, c}	1.64±0.422	1.40±0.430	1.14±0.407	1.23±0.394
	群間差 [両側 95%CI]	—	−0.23 [−1.33, 0.87]	—	0.08 [−1.03, 1.20]
ADAS-Cog13 ^e	ベースライン ^a	29.98±7.43 (43 例)	29.75±6.21 (44 例)	29.03±7.40 (36 例)	29.85±6.15 (39 例)
	投与後 76 週 ^a	35.25±8.77 (36 例)	31.78±6.92 (36 例)	33.43±8.45 (30 例)	31.42±6.95 (33 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) ^{c, d}	5.40±0.80	2.68±0.80	3.90±0.80	2.38±0.76
	群間差 [両側 95%CI]	—	−2.71 [−4.969, −0.458]	—	−1.52 [−3.716, 0.673]
ADCS-iADL ^e	ベースライン ^a	45.57±7.90 (42 例)	47.91±6.76 (43 例)	46.26±7.36 (35 例)	47.39±6.93 (38 例)
	投与後 76 週 ^a	41.19±8.21 (36 例)	45.14±10.57 (36 例)	41.70±8.45 (30 例)	45.16±10.73 (32 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) ^{c, d}	−4.60±1.32	−3.37±1.31	−4.67±1.47	−3.12±1.42
	群間差 [両側 95%CI]	—	1.24 [−2.442, 4.913]	—	1.54 [−2.545, 5.631]
MMSE ^e	ベースライン ^a	22.60±3.01 (43 例)	22.86±2.83 (44 例)	22.92±3.04 (36 例)	22.90±2.89 (39 例)
	投与後 76 週 ^a	20.36±3.79 (36 例)	21.47±3.05 (36 例)	21.37±3.17 (30 例)	21.76±2.93 (33 例)
	ベースラインからの 変化量 (NCS2) ^{c, d}	−2.84±0.45	−1.76±0.45	−2.11±0.48	−1.56±0.46
	群間差 [両側 95%CI]	—	1.08 [−0.184, 2.350]	—	0.55 [−0.773, 1.872]

a : 平均値±標準偏差

b : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c : 最小二乗平均値±標準誤差

d : NCS の基底展開項（2 項目）、NCS の基底展開項（2 項目）と投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、プールされた施設、ベースラインの脳内タウ蓄積（軽度又は中等度、高度）、ベースライン時の AD 症状改善薬（ChE 阻害薬及び／又はメマンチン）の使用の有無を固定効果として含めた NCS2 モデル。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

e : CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-iADL、MMSE の下位項目の欠測は次のとおりに取り扱うこととされた。

CDR-SB について、6 項目のうち 1 項目が欠測の場合は欠測していない 5 項目の合計スコアが最大満点となるように重みづけがなされ、2 項目以上が欠測の場合は CDR-SB は欠測となる。ADAS-Cog13 について、13 項目のうち 4 個以下の項目が欠測の場合は欠測していない項目の合計スコアが最大 85 点満点となるよう重みづけがなされ、5 個以上の項目が欠測の場合は ADAS-Cog13 は欠測となる。ADCS-iADL について、30%未満の項目が欠測した場合は、上記と同様に、欠測していない項目の合計スコアが最大満点となるよう重みづけがなされ、30%超の項目が欠測の場合は、ADCS-iADL は欠測となる。MMSE については、いずれかの項目が欠測している場合、MMSE は欠測となる。

表 20 ベースラインから治験薬投与後 76 週までの

アミロイド PET センチロイドスケールを指標とした脳内 Aβ 蓄積量の変化量 (EES、日本人集団)

	全体集団		脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団	
	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
ベースライン ^a	85.14±27.868 (40 例)	82.76±30.770 (43 例)	87.31±29.802 (33 例)	82.33±29.680 (38 例)
投与後 76 週 ^a	91.68±33.767 (36 例)	9.49±22.294 (36 例)	93.31±35.558 (30 例)	7.70±22.072 (32 例)
ベースラインからの変化量 (MMRM) ^{b,c}	6.49±3.621	-72.27±3.924	5.07±3.506	-74.91±3.364
群間差 [両側 95%CI]	—	-78.76 [-87.54, -69.98]	—	-79.98 [-89.76, -70.20]

a: 平均値±標準偏差

b: 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースラインの脳内タウ蓄積 (軽度又は中等度、高度) を固定効果として含めた MMRM。脳内タウ蓄積が軽度又は中等度の集団を対象とした解析ではモデルからベースラインの脳内タウ蓄積を除いた。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。

c: 最小二乗平均値±標準誤差

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 76.7% (33/43 例)、ドナネマブ群 91.1% (41/45 例) であり、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人集団)

	プラセボ群 (43 例)	ドナネマブ群 (45 例)
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 (3)	26.7 (12)
アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留	2.3 (1)	22.2 (10)
COVID-19	4.7 (2)	13.3 (6)
関節痛	0 (0)	11.1 (5)
上咽頭炎	2.3 (1)	6.7 (3)
背部痛	2.3 (1)	6.7 (3)
注入に伴う反応	0 (0)	6.7 (3)
挫傷	7.0 (3)	4.4 (2)
譫妄	9.3 (4)	2.2 (1)
足部白癬	7.0 (3)	2.2 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 18.6% (8/43 例)、ドナネマブ群で 15.6% (7/45 例) に認められ、いずれかの群において複数例に発現した事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 7.0% (3/43 例: アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留、心電図 QT 延長、直腸癌、各 1 例)、ドナネマブ群で 8.9% (4/45 例: アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留、注入に伴う反応、各 2 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

<本剤投与時の安全性プロファイル>

安全性解析対象集団について、本剤投与 2 日後までの有害事象の発現割合は、全体集団 2.3% (39/1727 例)、日本人集団 2.3% (2/88 例) であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象は、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 (全体集団 5 例、日本人集団 0 例、以下同順)、脳表ヘモジデリン沈着症 (3 例、0 例)、アミロイド関連画像異常—浮腫／滲出液貯留 (2 例、0 例)、

脳微小出血（2例、0例）、転倒（2例、0例）であった。いずれの集団においても、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

スクリーニング脱落症例（全体集団 2195 例、日本人集団 65 例）について、本剤投与後に認められた有害事象の発現割合は、全体集団 0.2%（4/2195 例）、日本人集団 0%（0/65 例）であった。いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい（全体集団 2 例、日本人集団 0 例）であった。いずれの集団においても、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤を用いた PET 検査について、早期 AD 患者に対し、ドナネマブの投与可否の検討に有用な情報を提供する上での有効性は示されたと判断する。

7.R.1.1 有効性の評価結果について

申請者は、早期 AD 患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（A16 試験）の EFF1 及び EFF2 の被験者は認知症 49 例、MCI 1 例、CN 14 例であり、Braak 病期の全範囲を含んでいた。当該集団で検討された本剤を用いた PET 検査の診断能について、NFT スコアが B3 の被験者を検出するための感度及び特異度、並びに ADNC レベルが高度の被験者を検出するための感度及び特異度は表 12 のとおりであり、いずれも事前に設定された有効性の評価基準（感度及び特異度の 95%CI の下限値がいずれも 50%以上を達成した読影者が 5 名のうち 3 名以上）を満たした。なお、有効性の評価基準は、感度及び特異度の 95%CI の下限値が無作為に判定した結果（50%）より大きくなるよう設定したものであるが、実際の剖検例（67 例）で当該基準を満たすためには感度及び特異度の点推定値がそれぞれ 70%以上である必要があることを踏まえると、診断能を評価する上でも妥当な基準であったと考える。

また、以下の点を踏まえると、本剤を用いた PET 検査の画像及びその読影結果に国内外差はないと考える。

- 海外第Ⅰ相試験（A01 試験）¹²⁾において、健康被験者（日本人 3 例、外国人 6 例）に本薬 370 MBq を単回静脈内投与したときの全身 PET 画像での放射能の体内分布の経時推移や各臓器における放射能の滞留時間は日本人と外国人で同様であり、海外第Ⅰ相試験（A15 試験）において、各臓器及び組織の吸収線量は日本人と外国人で同様であったこと（6.2.2.1 項参照）。
- AD 治療薬の第Ⅲ相試験（AZES 試験、TZAX 試験（LZAX 試験）及び LMDC 試験）に組み入れられた早期 AD 患者のうち、本剤を用いた PET 検査を実施した日本人 88 例及び外国人 662 例について、PET 画像から算出した SUV_r に基づき四分位に層別化したところ、いずれの層でも集団間で脳内タウ蓄積の進展パターンに相違は認められなかったこと。
- 国内臨床試験（A27 試験）²⁴⁾において、トレーニングプログラムを受けた 5 名の日本人読影者が、海外第Ⅲ相試験（FR01 試験）²⁵⁾と同一の画像を盲検下で読影したところ、FR01 試験で得られた外

24) FR01 試験（脚注 24 参照）の画像データから無作為に抽出された 60 例の画像データを用いて、読影トレーニングプログラムを受けた 5 名の日本人読影者により、表 11 の読影基準に基づき読影を行い、FR01 試験での外国人読影者による読影結果との一致性、及び日本人読影者間の一致性が評価された。

25) A16 試験における剖検例を含む計 262 例の画像データを用いて、A16 試験と異なる 5 名の読影者により、表 11 の読影基準に基づき読影を行い、表 10 の判定基準に基づく本剤を用いた PET 検査の診断能、及び読影者間の読影結果の一致性が評価された。

国人読影者による読影結果との一致率は高く、日本人読影者間での結果の一致率も高かったこと。

以上のことから、早期 AD 患者を含め、日本人患者において、本剤を用いた PET 検査により、一定の精度で脳内タウ蓄積の有無を検出できると考える。

また、本剤を用いた PET 検査により軽度から高度の脳内タウ蓄積が認められた早期 AD 患者を対象としたドナネマブの国際共同第Ⅲ相試験（AACI 試験）において、主要評価項目とされたベースラインから治験薬投与 76 週までの iADRS の変化量について、ドナネマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な悪化抑制が認められ（表 14）、CDR-SB を含む副次評価項目についても、ドナネマブ群でプラセボ群と比較して一貫した悪化抑制傾向が認められた（表 15）。以上の結果等に基づき、AACI 試験の対象患者において臨床的有用性が示されたと判断され、ドナネマブは本邦において「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制」を効能・効果として承認されている。

以上を踏まえると、本剤を用いた PET 検査について、早期 AD 患者に対し、ドナネマブの投与可否の検討に有用な情報を提供する上での有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。A16 試験の結果を踏まえると、本剤を用いた PET 検査により、一定の精度で脳内タウ蓄積の有無を検出できると判断する。また、現在の国内外のガイドライン等における脳内 NFT の局在に関する情報の位置付け（7.R.3 項参照）を踏まえると、本申請で示されたデータからは、本剤を用いた PET 検査について、AD の診断や進行の評価に用いることが妥当と判断できる有効性が示されたと判断できないものの、以下の点を踏まえると、早期 AD 患者に対し、ドナネマブの投与可否の検討に有用な情報を提供する上での有効性は示されていると判断する。

- A01 試験¹²⁾、A15 試験、A27 試験²⁴⁾の結果等を踏まえると、本剤を用いた PET 検査による脳内タウ蓄積の有無の評価において、問題となるような内因性・外因性の民族的要因はないと考えられ、本剤を用いた PET 検査の結果も踏まえて患者を組み入れた AACI 試験において、ドナネマブの認知機能の悪化抑制効果が、日本人集団においても全体集団と同様の傾向で認められたこと。
- ドナネマブの審査において、ドナネマブの投与が推奨されるのは、臨床試験成績に基づきリスク・ベネフィットバランスが明らかとなっている AACI 試験の対象患者と同等の患者集団であり、ドナネマブの投与前に本剤を用いた PET 検査を実施し、脳内タウ蓄積が認められた早期 AD 患者にドナネマブを投与することが望ましいとする判断がなされていること（令和 6 年 9 月 3 日付け「ケサンラ点滴静注液 350 mg」審査報告書）。

7.R.1.2 適正な読影評価を行うための方策について

機構は、本剤を用いた PET 画像の読影評価において読影エラーにつながる要因について臨床試験成績に基づき説明した上で、ドナネマブの適切な投与対象の選択に際し、読影を適正に実施するための方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（A16 試験）の副次評価項目として、本剤を用いた PET 検査の 5 名の読影者における多数決に基づく読影結果の神経病理学的所見との一致率が検討された。当該検討において読影結果が神経病理学的所見と不一致となった症例の情報を踏まえると、読影エラーにつながる主要な要因は、本剤の集積が視認される小さな孤発領域をタウ蓄積と評価したことであり、特に、孤発性の集積領域が主に側頭皮質にある場合に多く生じる傾向が認められた。したがって、読影が適正に実施されるよう、本剤を用いた PET 検査の読影評価においては、孤発性の集積は偽陽性所

見である場合があることに注意した上で、大脳皮質における本剤の集積のみに基づき判断する必要があることについて注意喚起していくことが重要と考える。

以上の検討を踏まえ、本剤を用いた PET 検査の読影評価が医療現場において適正に行われるようにするための方策として、上記の注意喚起を含む読影方法のトレーニングプログラムを提供し、本剤を用いて撮像した PET 画像の読影は当該トレーニングプログラムを受けた医師が行う必要があることについて添付文書にて注意喚起する。

トレーニングプログラムは、既に米国において使用されているトレーニングプログラムを邦訳して提供することを予定している。AACI 試験に際し読影者に対し実施したトレーニングプログラムと同様の内容であり、A27 試験²⁴⁾において、当該トレーニングプログラムを受けた日本人読影者による読影結果は、外国人読影者による読影結果との高い一致率を示すことが確認されていること（7.R.1.1 項参照）を踏まえると、提供するトレーニングプログラムの内容は妥当と考える。

機構は、A16 試験の結果を踏まえると、読影時における脳内タウ蓄積の有無に係る評価を適正に行うための方策を講じることが必要であり、読影方法に関するトレーニングプログラムを提供し、当該トレーニングプログラムを受けた医師が読影を行う必要がある旨を添付文書で注意喚起することで、本剤を用いて撮像した画像に基づく適切な読影が可能となると判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。表 22 に示す 28 の臨床試験において本剤が投与された被験者における安全性を検討した。

表 22 統合解析の対象となった臨床試験一覧

試験名	対象患者	登録例数	用量 ^a
Dx 試験 ^b			
T807000 試験	55 歳以上の high probable AD 又は low probable AD の被験者	16 例	370 MBq
A01 試験	20 歳以上 40 歳以下又は 65 歳以上の健康被験者、50 歳以上の MCI due to AD 又は possible/probable AD の被験者 T807000 試験において本剤を用いた PET 検査が実施された被験者	36 例	370 MBq
A03 試験	50 歳以上の probable AD、MCI、CN の被験者	24 例	370 MBq
A04 試験	以前に本剤を用いた PET 検査が実施された 50 歳以上の被験者	44 例	370 MBq
A05 試験	A05E 試験：AD、MCI、CN の被験者 A05C 試験：MCI 又は possible/probable AD の被験者	A05E 試験：223 例 A05C 試験：160 例	370 MBq
A07 試験	治験実施医療機関の随伴プロトコールに同意が得られ登録された被験者	41 例	370 MBq
A08 試験	AIBL 試験の診断分類基準に該当した 60 歳超の被験者	86 例	240 MBq
A09 試験	50～85 歳の PSP、CBD、CN の被験者	29 例	370 MBq
A10 試験	50 歳以上の probable AD、CN の被験者	22 例	240 MBq
A11 試験	プロの格闘試合に 10 回以上参加したことがある被験者	35 例	370 MBq
A13 試験	余命が 6 カ月以内と診断された 60～89 歳の被験者	3 例	370 MBq
A14 試験	18 歳以上の認知機能障害又は CN の被験者	179 例	370 MBq
A16 試験	50 歳以上で余命 6 カ月以内と診断された被験者	156 例	370 MBq
A18 試験	A05C 試験を完了した被験者	79 例	370 MBq
A19 試験	FTD 患者	14 例	370 MBq
A20 試験	BIOCARD 試験に登録された被験者	23 例	370 MBq
BM 試験 ^c			
TZAX 試験	LZAX 試験で本剤の投与を受けた早期 AD 患者	224 例	240 MBq
LZBE 試験 ^d	Probable AD 患者	9 例	240 MBq
AZET 試験 ^d	早期 AD 患者	139 例	240 MBq
AZES 試験 ^d	早期 AD 患者	424 例	240 MBq
AZFD 試験 ^d	早期 AD 患者		240 MBq
LLCF 試験 ^d	早期 AD 患者	307 例	370 MBq
AACG 試験	早期 AD 患者	936 例	370 MBq
LMDC 試験	早期 AD 患者	931 例	370 MBq
A23 試験	AD 患者	155 例	370 MBq
A24 試験	AD 患者	161 例	370 MBq
ADNI2 試験	MCI、SMC、CN の被験者	107 例	370 MBq
ADNI-DOD 試験	MCI、CN の被験者	132 例	370 MBq

a：用法はいずれも単回静脈内投与

b：本剤を用いた PET 検査の診断能の評価を主要目的とした試験

c：試験組入れ時又は追跡調査時において本剤を用いた PET 検査をバイオマーカーとして用いた試験

d：早期中止された。

臨床試験に組み入れられた 5985 例のうち、本剤が 1 回以上投与された 4652 例（日本人 214 例）を安全性解析対象集団とした。本剤投与 48 時間後まで（有害事象の発現時間が不明の場合は 2 日後まで）に、全体集団で 303 例（6.5%、303/4652 例）421 件、日本人集団で 4 例（1.9%、4/214 例）5 件の有害事象が認められた。全体集団で 0.2%以上に認められた有害事象は、表 23 のとおりであった。日本人集団で認められた有害事象は 4 例 5 件（血圧上昇・悪心、不眠症、咽頭炎、皮膚剥脱）であった。重症度は、全体集団では、軽度 78.6%（331/421 件）、中等度 18.5%（78/421 件）、重度 2.9%（12/421 件）であり、日本人集団では、5 件のいずれも軽度であった。

表 23 0.2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団 (4652 例)
頭痛	0.9 (40)
注射部位疼痛	0.6 (29)
下痢	0.3 (13)
血圧上昇	0.3 (12)
浮動性めまい	0.2 (10)
高血圧	0.2 (8)
悪心	0.2 (7)

%（例数）、表 22 に示す試験を統合

全体集団において、死亡²⁶⁾は2例（急性腎障害、悪性新生物各1例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は7例（一過性脳虚血発作2例、狭心症、心筋梗塞、手骨折、激越、高血糖各1例）²⁷⁾に認められ、このうち一過性脳虚血発作、心筋梗塞（各1例）は本剤との因果関係が否定されなかったが、治験依頼者は、それぞれ以下のとおり、本剤との因果関係は認められないと判断している。

- 一過性脳虚血発作（LLCF 試験）：患者の年齢（75 歳前後）、合併症（高血圧、高脂血症、糖尿病等）、喫煙歴に関連する可能性がある。
- 心筋梗塞（A16 試験）：終末期患者を対象とした試験の被験者であり、合併症（高血圧、高コレステロール血症及び冠動脈疾患）に関連する可能性がある。

日本人集団において、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

また、ドナネマブの国際共同第Ⅲ相試験（AACI 試験）において本剤が投与された被験者における安全性を検討した。安全性解析対象集団（全体集団 1727 例、日本人集団 88 例）について、本剤投与 2 日後までの有害事象の発現割合は、全体集団 2.3%（39/1727 例）、日本人集団 2.3%（2/88 例）であり、スクリーニング脱落症例（全体集団 2195 例、日本人集団 65 例）について、本剤投与後に認められた有害事象の発現割合は、全体集団 0.2%（4/2195 例）、日本人集団 0%（0/65 例）であった（7.1.2 項参照）。安全性解析対象集団における本剤投与 2 日後までの有害事象発現例のうち、本剤と関連ありと判断された有害事象は全体集団で 3 例 4 件（浮動性めまい・多汗症、頭痛、発疹）に認められたが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。日本人集団では、本剤と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。スクリーニング脱落症例における本剤投与後の有害事象発現例のうち、本剤と関連ありと判断された有害事象は全体集団で 4 例 8 件（悪心・浮動性めまい・嘔吐、悪寒・浮動性めまい・冷感、下痢、錯感覚）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。日本人集団では、本剤と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。

以上より、表 22 に示す 28 の臨床試験及び AACI 試験において、日本人と外国人で有害事象の発現状況に特段の違いは認められず、また、認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象の多くは軽度又は中等度であり、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象についても患者背景が影響した可能性が高いと考えられることを踏まえると、本剤投与により臨床的に懸念される安全性の問題が生じる可能性は低いと考える。

26) 本剤投与 7 日後までに発現した死亡を治験下で発現した死亡として扱った。

27) 手骨折、激越及び高血糖（各 1 例）については、治験責任医師又は治験分担医師による重篤又は非重篤の報告はなかったが、情報不足のため重篤な事象として扱った。

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤を用いた PET 検査の臨床的位置付けについて、以下のとおり説明した。海外第Ⅲ相試験（A16 試験）の結果等（7.R.1.1 項参照）から、本剤を用いた PET 検査により、一定の精度で脳内タウ蓄積の有無を検出可能であることが示された。タウ PET 検査について、海外では AD の診療における有用性及び適切な使用方法に関する提言がなされ（Alzheimer's Dement 2023; 19: e078912）、タウ PET 検査を実施すべき対象等について議論されている状況である（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49: 895-904）。また、本邦の診療ガイドライン等では、脳内 NFT の局在に関する情報が AD の確定診断に寄与するとは位置付けられていない。したがって、AD の診療体系に関する既存の情報からは、脳内 NFT の局在に関する情報を得ることで、より適切な治療の選択が可能になる等の患者の明確なベネフィットにつながるという医学的なコンセンサスが形成されている状況とは言えない。しかしながら、脳内タウ蓄積を検出する上での本剤の有効性及び安全性（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）に加え、ドナネマブの国際共同第Ⅲ相試験（AACI 試験）において本剤を用いた PET 検査により軽度から高度の脳内タウ蓄積が認められた早期 AD 患者においてドナネマブの臨床的有用性が示されたこと（7.R.1.1 項参照）を踏まえると、本剤を用いた PET 検査は、早期 AD 患者に対し、ドナネマブの投与可否の検討に有用な情報を得る目的で実施されるものとする。

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.4 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「アルツハイマー病が疑われる認知機能障害を有する患者における脳内神経原線維変化の密度と分布の評価」とされたが、機構は、7.R.3 項における検討を踏まえ、当該効能・効果は本剤の臨床的位置付けを適切に反映したものではないと判断し、申請者に本剤の効能・効果を再検討するよう求めた。

申請者は、本剤の臨床的位置付けを踏まえ、本剤の効能・効果は、「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ（遺伝子組換え）の適切な投与の補助」に変更した上で、効能・効果に関連する注意において、「本剤は脳内神経原線維変化の密度と分布の評価をするための PET 検査用イメージング剤であるが、アルツハイマー病の診断における有用性は確立されていない」と注意喚起する旨を説明した。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床的位置付けを踏まえると、提示された本剤の効能・効果は妥当と判断する。また、効能・効果に関連する注意は、本剤はドナネマブの投与可否の検討のために脳内タウ蓄積の有無に関する情報を得る目的で使用されるものであることを踏まえ、「本剤を用いた PET 検査は、ドナネマブ（遺伝子組換え）の投与の可否の検討において脳内タウ蓄積の有無に関する情報を得る目的でのみ実施すること。アルツハイマー病の診断における有用性は確立していない。」と整備して設定することが適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明した。本剤の投与量について、本剤を用いて実施された 28 試験のうち 21 試験で 370 MBq が投与量として設定されていたこと（表 22）を踏まえ、370 MBq とした。PET の撮像開始時期について、海外第Ⅱ相試験（A10 試験）²⁸⁾ では、PET 画像から算出された SUV_r と 2-コンパートメントモデルを用いて推定された DVR が本剤投与 80～100 分後に最もよく相関し、本薬の標的部位への結合が平衡状態に近いと考えられたことから、本剤投与約 80 分後とした。PET の撮像時間については、370 MBq を投与量として実施された臨床試験における設定に従い、20 分間と設定した。

なお、ドナネマブの国際共同第Ⅲ相試験（AACI 試験）におけるタウ PET 検査では、動きのあるフレーム等の欠損データ等が生じる可能性を考慮し、収集データの質の向上の観点から申請用法・用量よりも長い撮像時間（本剤投与約 75 分後から 30 分間）が設定されたが、AACI 試験におけるタウ PET 検査の撮像は、本剤投与 90 分後を中心に実施されるという点で申請用法・用量と同じであり、申請用法・用量で PET 検査を実施することで AACI 試験で得られた画像と同等の画像が得られると考える。

以上より、本剤の用法・用量は、「フロルタウシビル (¹⁸F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与約 80 分後から撮像を開始する。撮像時間は 20 分間とする。」とすることが妥当であると考ええる。

機構は、本剤の有効性及び安全性に関する検討（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、並びに申請者の説明を踏まえると、提示された本剤の用法・用量は妥当と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。本剤の安全性検討事項として、申請時点では「偽陰性及び偽陽性」を重要な潜在的リスクに設定していたが、本剤を用いた PET 検査をドナネマブの投与可否の検討に有用な情報を得る目的で実施する場合、患者ごとに脳内タウ蓄積に関する陽性又は陰性の判定をドナネマブの国際共同第Ⅲ相試験（AACI 試験）と同様に行うことが重要であり、検出されたシグナルがタウの局在と必ずしも一致しないことは臨床的に大きな問題とはならないと考えたことから、「偽陰性及び偽陽性」は重要な潜在的リスクには該当しないと考えた。

また、本剤は、使用時に目的とする放射エネルギーが得られるよう輸送期間等を考慮して薬液量等を一定の範囲内で調整し充填される製剤であり、含有する放射エネルギーが異なる製剤が医療機関内に混在した場合には、取違いによる誤投与が生じる可能性があることを踏まえ「医療機関における放射線量が異なる製剤の取違い」を重要な潜在的リスクに設定し、当該リスクに対する追加のリスク最小化活動として取違い防止のための手順書を作成する。一方で、「医療機関における放射線量が異なる製剤の取違い」について、製造販売後調査等によって検討すべき事項はないと考える。

以上の検討を踏まえ、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施は必要ないと判断する。

機構は、以下のように考える。本剤投与症例における安全性の検討（7.R.2 項参照）からは製造販売後に調査を実施して明らかにすべき懸念事項は示唆されていないと判断する。

「偽陰性及び偽陽性」について、適正な読影評価を行うための方策に関する検討（7.R.1.2 項参照）を

28) PET は本剤投与 40～60 分後、80～100 分後又は 110～130 分後に撮像された。

踏まえると、読影エラーによりドナネマブの投与対象が適切に選択されない状況を招く懸念があり、読影方法に関するトレーニングプログラムが確実に遂行される必要があると考える。したがって、安全性検討事項の重要な潜在的リスクとして読影エラーに関する事項を設定した上で、読影方法に関するトレーニングプログラムを追加のリスク最小化活動として実施することが適切と判断する。

重要な潜在的リスクに設定された「医療機関における放射線量が異なる製剤の取違い」について、提示されたリスク最小化活動は妥当と判断する。

以上より、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施は必要ないとする申請者の説明は妥当と判断する。

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

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（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ（遺伝子組換え）の適切な投与の補助」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。本品目は、早期 AD 患者に対し、ドナネマブの投与可否の検討に有用な情報を与える医薬品として医療現場に提供する意義があると考ええる。

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 6 年 11 月 12 日

申請品目

[販 売 名] タウヴィッド静注
[一 般 名] フロルタウシピル (^{18}F)
[申 請 者] PDR ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 9 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) に記載した本剤の臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

専門協議において、本剤を用いた PET 検査について、早期 AD 患者に対し、ドナネマブの投与可否の検討に有用な情報を提供する上での有効性は示されたとする機構の判断、及び適正な読影評価のためのトレーニングプログラムを受けた医師が読影を行う必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、本剤の臨床使用にあたって、読影トレーニングプログラムの策定及び撮像条件の標準化については関連学会と連携して進めることが望ましいとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、読影トレーニングプログラムの策定等にあたり、必要に応じて関連学会と連携して進めるよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.2 安全性について

専門協議において、本剤投与により臨床的に懸念される安全性の問題が生じる可能性は低いとする機構の判断は、専門委員に支持された。その上で、専門委員より、実臨床においては、アミロイド PET 検査の実施後に本剤を用いた PET 検査が実施されると考えられることを踏まえ、放射線被曝の観点から、これらの検査を一定の間隔を空けて実施する必要性について検討が必要であるとの意見が示された。

機構は、上記の意見を踏まえ、アミロイド PET 検査と本剤を用いた PET 検査の実施間隔について注意喚起を行う必要性について申請者に確認した。

申請者は、以下のように説明した。既承認のアミロイド PET 検査薬 (フロルベタピル (^{18}F) 及びフルテメタモル (^{18}F)) を用いた PET/CT 検査を実施後、本剤を用いた PET/CT 検査を実施した際の実効線

量は、それぞれ 16.88 及び 21.00 mSv と想定²⁹⁾ され、計画被曝状況における職業被曝の特定の 1 年の限度値 (50 mSv、国際放射線防護委員会の 2007 年勧告、公益社団法人日本アイソトープ協会; 2009. p59-60 等) を下回る。したがって、アミロイド PET/CT 検査を実施後に本剤を用いた PET/CT 検査を実施した場合においても被曝線量として許容可能な範囲であると考ええる。

AACI 試験では、スクリーニング時及びドナネマブの投与 76 週時にアミロイド PET/CT 検査及び本剤を用いた PET/CT 検査が実施され、その際、先行して投与された PET 検査薬が、後に実施する PET/CT 検査で得られる画像に影響しないよう検査の実施間隔を 16 時間以上とすることが規定されたが、当該試験において、本剤投与により臨床上問題となる有害事象は認められなかった。また、実臨床においては、アミロイド PET 検査の結果が陽性であることを確認した後に本剤を発注し、本剤を用いた PET 検査を実施することになることから、アミロイド PET 検査の実施から 16 時間以内に本剤を用いた PET 検査が実施されることは想定されない。

以上より、アミロイド PET 検査と本剤を用いた PET 検査の実施間隔について注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、アミロイド PET 検査と本剤を用いた PET 検査の実施間隔について注意喚起を行う必要はないと判断し、機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 1 に示す安全性検討事項等を設定すること、並びに表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 1 医薬品リスク管理計画書（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	- 読影エラー - 医療機関における放射線量が異なる製剤の取違い	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2 医薬品リスク管理計画書（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	- 市販直後調査による情報提供 - 医師への読影トレーニングプログラムの実施 - 取違い防止を目的とした手順書の制定及び適切な運用 - 医療従事者向け資材（適正使用に関するお願い）の作成、提供

29) フロルベタピル (^{18}F)、フルテメタモル (^{18}F) 及び本剤の投与量は 370 MBq を想定

1.4 トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、審査報告（1）の「6.2.1.5 トランスポーターに関する検討」の項に示す検討結果、及び審査報告（1）作成後に得られた以下の検討結果、並びに臨床で想定される本薬の血漿中非結合形濃度³⁰⁾等を踏まえ、本薬の臨床使用においてトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い旨を説明している。

- BCRP を発現させた MDCK 細胞に本薬 0.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの排出比は、BCRP 阻害剤 (Ko143) 非存在下と存在下で同程度であったことから、本薬は BCRP の基質ではないと考えられること。
- OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞及びそのコントロール細胞に、本薬 0.5、1 又は 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、各種トランスポーター発現細胞における本薬の細胞内取込みは、コントロール細胞と同程度であったことから、本薬はこれらのトランスポーターの基質ではないと考えられること。
- BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に各トランスポーターの基質³¹⁾ 及び本薬³²⁾ を添加したとき、 IC_{50} はそれぞれ 0.288 $\mu\text{mol/L}$ 、12.0 $\mu\text{mol/L}$ 超、12.0 $\mu\text{mol/L}$ 超、9.64 $\mu\text{mol/L}$ 超、12.0 $\mu\text{mol/L}$ 超、4.62 $\mu\text{mol/L}$ 、2.07 $\mu\text{mol/L}$ 、0.437 $\mu\text{mol/L}$ であったこと。

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
3	5	AV-1622 は光に不安定であった。	AV-1622 は光に安定であった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ（遺伝子組換え）の適切な投与の補助

30) 臨床で想定される本薬の C_{max} (0.015 $\mu\text{mol/L}$) 及び血漿中非結合形分率 (0.053) に基づき、0.00080 $\mu\text{mol/L}$ と推定された。

31) 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。BCRP：ロスバスタチン、OATP1B1、OATP1B3：アトルバスタチン、OAT1：para-aminohippurate、OAT3：フロセミド、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミン

32) 各検討における本薬の検討濃度は次のとおりである。BCRP：0.03～20.00 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2：0.0203～12.0 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1、MATE2-K：0.0248～11.8 $\mu\text{mol/L}$

[用法・用量]

フロルタウシビル (^{18}F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与約 80 分後から撮像を開始する。撮像時間は 20 分間とする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A β	Amyloid β	アミロイド β
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADAS-Cog13	Alzheimer's disease assessment scale-13-item cognitive subscale	ー
ADCS-iADL	Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living inventory, instrumental items	ー
ADNC	Alzheimer's disease neuropathologic change	アルツハイマー病神経病理学的変化
AML12	Alpha mouse liver 12	ー
ARIA	Amyloid-related imaging abnormalities	アミロイド関連画像異常
ARIA-E	Amyloid related imaging abnormalities-edema/effusion	アミロイド関連画像異常ー浮腫／滲出液貯留
α SYN	α -synuclein	α -シヌクレイン
AV-1622	5-[5-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-5 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>] indol-7-yl]-N,N,N-trimethylpyridin-2-aminium 4-methylbenzenesulfonate	5-[5-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-5 <i>H</i> -ピリド[4,3- <i>b</i>]インドール-7-イル]-N,N,N-トリメチルピリジン-2-アミニウム 4-メチルベンゼンスルホン酸塩
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CBD	Corticobasal degeneration	大脳皮質基底核変性症
CDR-SB	Clinical dementia rating-sum of boxes	ー
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CN	Cognitively normal	認知機能正常
COSY	Correlation spectroscopy	ー
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTE	Chronic traumatic encephalopathy	慢性外傷性脳症
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DLB	Dementia with lewy bodies	レビー小体型認知症
DPM	Disease progression model	疾患進行モデル
DVR	Distribution volume ratio	総分布容積比
EES	Evaluable efficacy set	有効性評価可能集団
EFF	Efficacy analysis set	有効性解析対象集団
EOS	End of synthesis	合成終了時刻
FEH	fluoroethyl harmol	フルオロエチルハルモール
FTD	Frontotemporal dementia	前頭側頭型認知症
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK293	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HMBC	Heteronuclear multiple bond coherence	ー

略語	英語	日本語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation	—
iADRS	Integrated Alzheimer's disease rating scale	—
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH M7(R2)ガイドライン	—	「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ガイドラインについて」 (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _d	Dissociation constant	解離定数
LC/MC	Liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LS174T	Laboratory of surgery 174T	—
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	Multidrug and toxic compound	多剤・毒性化合物排出輸送体
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
MDCK	Madin-Darby canine kidney	マディン-ダービーイヌ腎
MMRM	Mixed model for repeated measures	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MMSE	Mini-mental state examination	ミニメンタルステート検査
MRC5	Medical research council cell strain 5	—
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MSA	Multiple system atrophy	多系統萎縮症
NCS	Natural cubic spline	自然 3 次スプライン
NCS2	Natural cubic spline model with 2 degrees of freedom	自由度 2 の自然 3 次スプラインモデル
NFT	Neurofibrillary tangle	神経原線維変化
NIA-AA	National institute on aging-Alzheimer's association	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PE	—	ポリエチレン
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PHF	Paired helical filament	対らせん状フィラメント
PiD	Pick's disease	ピック病
PSP	Progressive supranuclear palsy	進行性核上性麻痺
■	■	■
SD	Sprague-Dawley	—
SMC	Subjective memory complain	主観的記憶障害
SOT	Standard of truth	真のスタンダード
SUV	Standardized uptake value	標準取込み値
SUV _r	Standardized uptake value ratio	標準取込み値の比
TDP43	TAR DNA-binding protein 43	—
TD ₅₀	Median toxic dose	50%中毒量
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性学的懸念の閾値

略語	英語	日本語
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
早期 AD	—	アルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による軽度の認知症
ドナネマブ	—	ドナネマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	タウヴィッド静注
本薬	—	フロルタウシビル（ ¹⁸ F）
メマンチン	—	メマンチン塩酸塩