

平成 27 年 4 月 28 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 10 放射性物質診療用器具
[一般的名称] 放射性医薬品合成設備
[販 売 名] 放射性医薬品合成設備 FASTlab
[申 請 者] GE ヘルスケア・ジャパン株式会社
[申 請 日] 平成 26 年 3 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

平成 27 年 4 月 28 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

使用成績評価の対象に指定し、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 3 年とすることが適当とされ、部会の審議において委員より別添の意見が示された。

1. 本品で合成される化合物を用いたアミロイド PET 検査については、臨床的に必要な患者に示すと共に、コストパフォーマンスも考慮適切な患者に対し行うべきではないか。
2. 本品で合成される化合物は、本邦において承認前例のない新規の成分であり、本品の使用成績評価において、当該化合物を合成する本品の合成性能についても適切に評価すべきである。

審査報告書

平成 27 年 4 月 2 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療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具

[一 般 的 名 称] : 放射性医薬品合成設備

[販 売 名] : 放射性医薬品合成設備 FASTlab

[申 請 者] : GE ヘルスケア・ジャパン株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 3 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 27 年 4 月 2 日

[類 別] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具

[一 般 的 名 称] : 放射性医薬品合成設備

[販 売 名] : 放射性医薬品合成設備 FASTlab

[申 請 者] : GE ヘルスケア・ジャパン株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 3 月 20 日 (製造販売承認事項一部変更承認申請)

審査結果

「放射性医薬品合成設備 FASTlab」(以下「本品」という。)は、陽電子放射断層撮影(以下「PET」という。)検査において使用される放射性標識化合物の注射剤を、遠隔操作により自動的に製造する放射性医薬品合成設備である。本品は、放射性標識化合物の前駆体物質及び合成試薬があらかじめ充填された専用のディスポーザブルカセットを装着し、医療施設に設置されたサイクロトロンから放射性物質を導入して放射性標識化合物の注射剤の製造を行う。本品は、2-デオキシ-2-[^{18}F]フルオロ-D-グルコース(以下「 ^{18}F FDG」という。)の注射剤を製造する医療機器として平成 23 年 12 月 1 日付で承認されている(承認番号: 22300BZX00445000)。本製造販売承認事項一部変更承認申請は、本品が製造できる放射性標識化合物として新規の PET 用トレーサである ^{18}F フルテメタモル(以下「本化合物」という。)を追加することを目的とし、フルテメタモル合成用カセット及びその付属品を構成品に追加する申請である。本化合物は、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に対して、脳内アミロイド β (以下「 $\text{A}\beta$ 」という。)プラークの可視化を目的に投与される。

本品により製造された本化合物に関する評価資料として、臨床上の有効性及び安全性を検証する臨床試験成績が提出された。海外において第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の臨床試験が実施され、本邦においては第Ⅰ相及び第Ⅱ相の臨床試験が実施された。本化合物の有効性及び安全性の評価にあたっては、以下の戦略がとられた。①国内第Ⅰ相試験(GE067-014 試験)及び海外第Ⅰ相試験(ALZ103 試験)の結果から日本人と外国人での本化合物の生体内分布及び内部被ばく線量について比較し、②第Ⅱ相国際共同試験(GE067-017 試験)及び海外第Ⅱ相試験(ALZ201 試験)の結果から本化合物投与後の皮質平均の標準取込み値比及び $\text{A}\beta$ 陽性の割合について比較を行った。③以上の①及び②の結果が類似していたことから、神経病理学的所見と PET 画像所見の一致性を評価した海外第Ⅲ相試験(GE067-007 試験及び GE067-015 試験)を利用し、本化合物の有効性及び安全性が評価された。海外第Ⅲ相試験

(GE067-007 試験)の結果、病理診断を真のスタンダードとした場合の PET 画像の盲検下視覚的読影の診断能は、感度 86% (37/43 例、95%信頼区間:[72%, 95%])、特異度 92% (23/25 例、95%信頼区間:[74%, 99%])、陽性的中率 95% (37/39 例、95%信頼区間:[83%, 99%])及び陰性的中率 79% (23/29 例、95%信頼区間:[60%, 92%])であり、感度は事前に設定された達成基準値 70%を上回る結果となった。本化合物の安全性について、第Ⅱ相国際共同試験 (GE067-017 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (GE067-007 試験) で確認された有害事象の発現率は、それぞれ 10.0% (7/70 例) 及び 5.0% (9/180 例) であり、本化合物との因果関係が否定できない死亡例及び重篤な有害事象は確認されなかった。

合成装置本体及びフルテメタモル合成用カセットに関する非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性、生物学的安全性並びに機器の性能を裏付ける試験の成績が提出された。また、本化合物に関する非臨床試験の評価資料として、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関する試験の成績が提出された。これらの試験結果について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品及び本化合物の有効性及び安全性は担保できると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物の注射剤を製造するために用いる。

● $[^{18}\text{F}]$ FDG の効能・効果は、以下のとおりである。

- ① 悪性腫瘍の診断におけるグルコース代謝異常の評価
- ② 心筋のグルコース代謝能の評価
- ③ てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認

● $[^{18}\text{F}]$ フルテメタモルの効能・効果は、以下のとおりである。

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

(下線部追加)

審査報告

平成 27 年 4 月 2 日

1. 審議品目

[類 別] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具

[一 般 的 名 称] : 放射性医薬品合成設備

[販 売 名] : 放射性医薬品合成設備 FASTlab

[申 請 者] : GE ヘルスケア・ジャパン株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 3 月 20 日 (製造販売承認事項一部変更承認申請)

[申請時の使用目的] : 本申請品の使用目的は、放射性同位元素標識化合物の合成において、操作者の被曝を避け、遠隔・自動的に放射性同位元素標識化合物を製造するために用いることである。

本申請品の合成用カセットにより以下の放射性同位元素標識化合物を製造できる。

● [^{18}F] FDG

(本装置が製造する [^{18}F] FDG の効能・効果)

- ① 悪性腫瘍の診断におけるグルコース代謝異常の評価
- ② 心筋のグルコース代謝能の評価
- ③ てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認

● [^{18}F]フルテメタモル

(本装置が製造する [^{18}F]フルテメタモルの効能・効果)

認知機能障害の診断における脳内アミロイド β 沈着の評価

(下線部追加)

2. 審議品目の概要

放射性医薬品合成設備 FASTlab (以下「本品」という。)は、陽電子放射断層撮影 (以下「PET」という。)検査において使用される放射性標識化合物の注射剤を、遠隔操作により自動的に製造する放射性医薬品合成設備である。本品は、放射性標識化合物の前駆体物質及び合成試薬があらかじめ充填された専用のディスプレイカセットを装着し、医療施設に設置されたサイクロトロンから放射性物質を導入して放射性標識化合物の注射剤の製造を行う。本品は、合成装置本体、合成装置アクセサリ (各種接続チューブ、コネクタ類、ボトル等)、管理用コンピュータ、合成用カセット及び付属品から構成される。合成用カセットは、放射性標識化合物を合成、精製するために用いる単回使用の合成回路である。本品は、2-デオキシ-2- ^{18}F フルオロ-D-グルコース (以下「 ^{18}F FDG」という。)の注射剤を製造する

医療機器として平成 23 年 12 月 1 日付で承認されている（承認番号：22300BZX00445000）。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。）は、本品が製造できる放射性標識化合物として新規の PET 用トレーサである $[^{18}\text{F}]$ フルテメタモル（以下「本化合物」という。）を追加することを目的とし、フルテメタモル合成用カセット（溶離液バイアル、前駆体溶液バイアル、塩酸バイアル、ナトリウムメトキシドバイアル、エタノールバイアル、カートリッジ（カラム）及びシリコンチューブから構成）及びその付属品（ウォーターバッグ、ガスフィルタ、40%アセトニトリルバイアル、100%アセトニトリルバイアル、バッファバイアル、ニードル（ロング）、空気針及びフィルタ）を構成品に追加する申請である。

本化合物は、アミロイド β （以下「 $\text{A}\beta$ 」という。）を標的とする画像診断において、研究目的で用いられている Pittsburgh Compound B (2-[4-methylamino phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol、以下「PiB」という。）（本邦未承認）と類似した構造を有しており、認知機能障害の診断における脳内 $\text{A}\beta$ 沈着の評価を目的とした PET 用トレーサとして静脈内投与される。

本品の外観図及び本化合物に関する一般情報は、図 1 及び表 1 のとおりである。

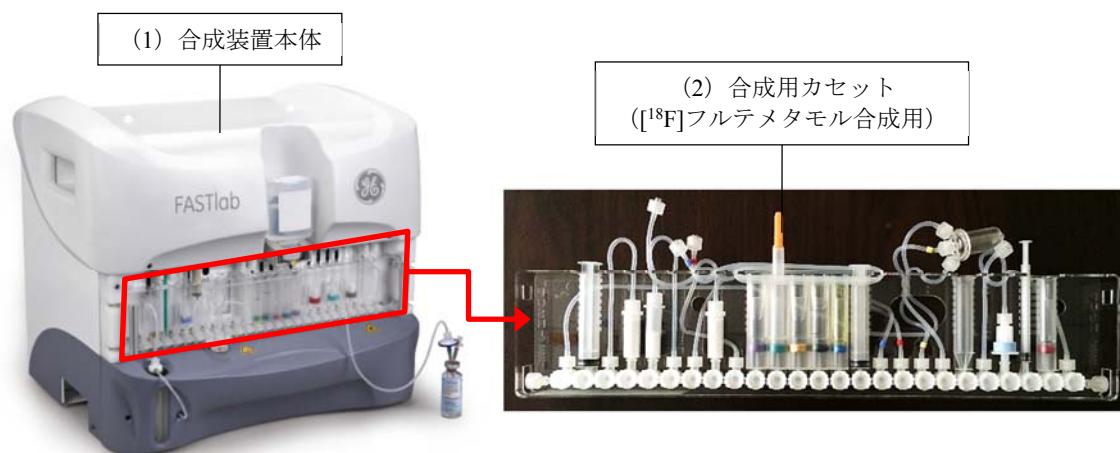
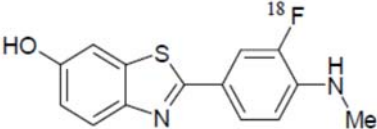


図 1. 本品の外観図（左：合成装置本体 右：フルテメタモル合成用カセット）

表 1. 本化合物に関する一般情報

分子式	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}[^{18}\text{F}]\text{N}_2\text{OS}$
分子量	273.32
化学名	6-Benzothiazolol, 2-[3- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-4-(methylamino)phenyl]
構造式	
物理的半減期 (^{18}F)	109.77 分

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本一変申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

認知機能障害の主な原因である認知症は、脳の進行性変性を特徴とし、記憶、思考、行動及び感情に影響を及ぼす。厚生労働省研究班の報告¹によれば、本邦の認知症患者は平成 24 年で約 462 万人、65 歳以上の 7 人に 1 人と推計されている。認知症の主な原因は、アルツハイマー型認知症（以下「AD」という。）であり、認知症患者の 50～75%を占めると言われている²。

AD は、A β 斑と神経原線維変化を病理学的所見とし、本邦において脳血管性認知症及びレビー小体型認知症とともに、認知症の最も一般的な形態の一つである。AD の初期の段階で最も一般的に認められる症状は記憶喪失であり、疾患が進行すると、精神錯乱、短気や攻撃性、気分の変動、言語障害、長期記憶喪失、感覚の衰えに起因する引きこもりといった症状が現れる。AD の診断は、通常、患者の病歴、傍系親族の病歴及び臨床所見から行われている。X 線コンピュータ断層撮影（以下「CT」という。）や磁気共鳴画像撮影法（以下「MRI」という。）を用いた画像診断により、その他の脳機能障害や認知症サブタイプの排除、記憶テストなどの知的機能の評価を行うことにより疾患の状態をより明らかにすることができる。しかしながら、AD の診断においては脳組織を入手して組織学的検査ができる死後までは確定的な診断ができないのが現状である。したがって、別の認知症であるにもかかわらず、AD と誤診される患者も少なくない。

現在、A β を含むアミロイド斑を検出する主な方法は、脳生検又は剖検時に採取した脳組織の病理組織分析であり、免疫組織化学的試薬又は線維性アミロイドに特異的な組織化学的染色が用いられている。

現在、分子イメージングで線維性アミロイドを検出することを目的とする造影剤は、組織学的染色に用いられる色素の類似体である。チオフラビン T 色素は、線維性アミロイドを検出する目的で使用される試薬の一つで、脳切片中の線維性 A β に選択的に結合し、死後のアミロイド斑の特徴的なパターンを標識する蛍光を生じる。しかし、チオフラビン T は血液脳関門を通過しないため、脳内の分子イメージング用の静脈投与剤としては不向きであった。そこで血液脳関門を通過するチオフラビン T 誘導体として PiB が開発された。これを炭素同位体の ¹¹C で標識した [¹¹C] PiB は、死後に測定した脳組織内の線維性アミロイド濃

度と相関することが報告されている³。しかし、¹¹C の物理的半減期は約 20 分と短いため、PET 撮像に用いる造影剤として製造し、流通するには限界があった。そこで、申請者は、物理的半減期が約 110 分の ¹⁸F で標識した PiB の類似体である本化合物を開発した。また、本品を用いて本化合物を合成するために使用するフルテメタモル合成用カセットを開発した。

【外国における使用状況】

本品は、外国において医療機器としては規制されておらず、本品により製造された本化合物の注射剤が医薬品（海外販売名：VIZAMYL）として承認されている。

米国では、平成 25 年 10 月 25 日に承認され、その適応は以下のとおりである。

「VIZAMYL は AD や他の認知障害が疑われる成人患者の脳内における老人斑である Aβ の沈着を検出、画像化する PET 検査用の放射性医薬品である。撮像により陰性となった場合は、老人斑の沈着が認められない又はわずかであることを示し、撮像時点での AD の診断とは一致しない。したがって、陰性の場合、AD による認知障害である可能性が減少する。陽性の場合、老人斑の沈着が中程度から高頻度に存在することを示す。これと同程度の老人斑の蓄積が AD 患者に認められるが、他の神経学的疾患を有する患者や正常な高齢者でも認められる場合があるため、VIZAMYL は他の診断手法を補完する役割を果たす。」

欧州では、平成 26 年 8 月 22 日に承認され、その適応は以下のとおりである。

「本医薬品は診断にのみ使用される。VIZAMYL は、AD 及び他の認知障害と判定された成人の認知障害患者の脳内の Aβ 老人斑の沈着を評価する PET 検査用の放射性医薬品である。VIZAMYL は臨床評価と併せて使用すること。撮像により陰性となった場合は、老人斑の沈着が認められない又はわずかであることを示し、AD の診断とは一致しない。」

【不具合発生状況】

本品は、外国において医療機器として規制されていない。本化合物の薬剤としての副作用については、平成 27 年 3 月 18 日時点で、米国の製造販売後における副作用の報告はない。欧州では平成 27 年 3 月 18 日時点でまだ発売されていないため、副作用の報告はない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

＜提出された資料の概略＞

フルテメタモル合成用カセットの追加に伴い、本化合物の製造に関する合成装置本体の性能に関する仕様、本化合物の注射剤の品質規格に関する仕様、及び本化合物の安全性に関する仕様がそれぞれ設定された。

合成装置本体の性能に関する仕様は、合成性能及び合成工程パラメータが設定された。

本化合物の注射剤の品質規格は、ロットあたりの容量、半減期、性状、エンドトキシン試験、pH、[¹⁸F]フルテメタモルの確認、放射能濃度（合成終了時）、エタノール含有量、残留アセトニトリル、残留メタノール、フルテメタモル（GEH121015ⁱ含む。）、フルテメタモル及

ⁱ GEH121015 は、構造的にフルテメタモルと類似したフルテメタモルの類縁物質。

び類縁物質の総量、放射化学的純度（合成終了時）、放射化学的純度（有効期間終了時）、不特定の放射化学的不純物の最大単一ピーク並びに放射性異核種が設定された。

本化合物の安全性に関する仕様は、平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発 0219 第 4 号「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」（ICHⁱⁱガイドライン M3（R2））に基づく生成物の安全性が担保されていることとされた。

なお、本一変申請では、 $[^{18}\text{F}]$ FDG 注射剤の製造に関する仕様（合成装置本体の性能及び注射剤の品質規格）及び安全性に関する仕様（電気的安全性、電磁両立性及び FDG 合成用カセットに関する生物学的安全性）に変更はない。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、臨床試験で確認された本化合物の注射剤の有効性及び安全性を担保する品質を確保するために、本品を設置する医療施設において求められる品質管理、及び製造販売業者として必要な措置及び情報提供について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本化合物は、本品を用いて合成され、本品以外の合成装置で合成されることはない。また、本品は試薬充填型のカセット式合成方式を採用した自動合成装置であるため、操作者の介入を最大限に排除することで品質を確保するよう設計されている。

本品は、院内製剤を製造する医療機器であり、製造及び品質検定は医療施設で実施される。申請者は、添付文書及び取扱説明書を用いて医療施設に対する注意喚起や情報提供を行うとともに、日本核医学会と協力し、学会ガイドラインの作成及び改訂並びに普及活動に努める予定である。本品を設置する医療施設がとるべき方策及び本品の製造販売業者として必要な措置又は情報提供は以下のとおりである。

1) 医療施設がとるべき方策

- ① 添付文書に規定する注意喚起及び本品の操作方法の遵守
- ② 「日本核医学会 院内製造 PET 薬剤基準」（日本核医学会）の遵守

2) 製造販売業者として必要な措置又は情報提供

- ① 本品の初回使用前における動作確認試験の実施
- ② ^{18}F 存在下の試験製造
- ③ 添付文書及び取扱説明書を用いた情報提供活動
- ④ 製造及び品質検定のトレーニングサービスの提供
- ⑤ 「日本核医学会 院内製造 PET 薬剤基準」（日本核医学会）の策定及び普及への協力
- ⑥ 学会による PET 薬剤製造施設認証ⁱⁱⁱの取得推奨

ⁱⁱ 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）

ⁱⁱⁱ 「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」の「I. 製造基準」（日本核医学会）に医療施設が適合していることを日本核医学会が認証する制度。施設認証は、PET 薬剤毎に与えられる。

総合機構は、以下のように考える。本品を用いた本化合物の注射剤の製造にあたって、無菌性の担保、異物混入の防止、及び放射線防護の観点から、医療法、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律等の関連法規に基づき、適切な作業環境を構築する必要があると考える。また、国内外の臨床試験で確認された有効性及び安全性を確保するため、本化合物の注射剤を製造する毎に品質検定を行い、品質規格（7 ページ ロ項を参照）に適合した注射剤のみを患者に投与するよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。以上を踏まえ、総合機構は、本化合物の注射剤の製造にあたって適切な作業環境を構築するための方策について、申請者の対応は妥当であると判断した。一方、本化合物の注射剤の品質の確保に関しては、申請者が承認申請時に提出した添付文書（案）では、①品質検定時に参照する品質規格が、本化合物の注射剤の品質規格（7 ページ ロ項）であることが不明確であったこと、及び②作業環境の要件について、日本核医学会が定めたガイドラインについての情報提供が不足していたことから、添付文書（案）の改訂を指示した。

総合機構は、申請者の改訂した添付文書（案）を確認した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

フルテメタモル合成用カセット及びバッファースバイアルについて、それぞれの有効期間及び保存条件を設定するために実施した安定性試験に関する資料が提出された。実施されたフルテメタモル合成用カセット及びバッファースバイアルの安定性試験は、表 2 及び表 3 のとおりである。

表 2. フルテメタモル合成用カセット及びその付属品*の安定性試験

試験名	試験検体	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	3 バッチ	■°C/■%RH **	ガラス製バイアル	■ カ月 (1 バッチ) ■ カ月 (2 バッチ)
加速試験	3 バッチ	■°C/■%RH (1 バッチ) ■°C/■%RH (2 バッチ)		■ カ月

* 付属品（40%アセトニトリル、100%アセトニトリル及びウオータバッグ）は、いずれも■°C/■%RH の条件下で保存された。

** RH：相対湿度

表 3. バッファースバイアルの安定性試験

試験名	試験検体	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	3 ロット	-20°C/周囲湿度	ガラス製バイアル	■ カ月 (1 ロット) ■ カ月 (2 ロット)
加速試験	3 ロット	■°C/■%RH		6 カ月

以上の試験から、フルテメタモル合成用カセットは、■°C/■%RH において■カ月、■°C/■%RH において■カ月までの安定性が確認された。ただし、フルテメタモル合成用

カセットの構成品である前駆体溶液バイアルにおいて ■℃ の温度下で 18 ヶ月を超えると ■の増加が認められたため、フルテメタモル合成用カセットの有効期間は、15～30℃ の温度下で 18 ヶ月と設定された。また、光安定性について、フルテメタモルの前駆体 (AH111907) 及びナトリウムメトキシドは光感受性があるため、フルテメタモル合成用カセットの保管方法は遮光して保存することと設定された。

バッファバイアルは、-20℃/周囲湿度において ■ ヶ月、■℃/■において 6 ヶ月までの安定性が確認された。この結果から、バッファバイアルの有効期間は、-25℃～-10℃ の温度下で 24 ヶ月と設定された。また、光安定性について、平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(ICH ガイドライン Q1B) で要求される総近紫外エネルギー (200 Wh/m²) に到達しなかったため、バッファバイアルの保管方法は遮光して保存することと設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、最終的な残留リスクの開示について定めた第 2 条第 4 号に対する適合性については、ロ項（仕様の設定に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞（8 ページ）及びチ項（臨床試験成績に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞、「4) 安全性について」の項（41～42 ページ）で述べるように、当初申請者が記載した添付文書（案）における情報提供の記載内容は不十分であると判断した。そのため、総合機構は、添付文書（案）の記載内容について修正を指示し、申請者の修正した添付文書（案）について再度内容を確認した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 性能に関する資料

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本一変申請において変更はないため、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性】

(1) フルテメタモル合成用カセットに関する資料

＜提出された資料の概略＞

フルテメタモル合成用カセットに関する生物学的安全性の評価として、申請者は以下のように説明した。合成装置本体とフルテメタモル合成用カセットにより合成される最終製剤には、フルテメタモル合成用カセットの構成部品からの溶出物、本化合物の合成における中間反応物、分解物、残留溶媒等が含有される可能性がある。各構成部品は、放射性医薬品の合成過程における加熱、分離、化学反応等によってそれぞれ異なる影響を受ける。そのため、各部品において、平成 24 年 3 月 1 日付 薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」に示される試験項目を実施することは、必ずしも放射性医薬品の安全性を担保することを意味せず、臨床使用上の安全性を評価するのに十分ではないと考えた。そこで、本品の生物学的安全性の評価にあたっては、ICH により作成された非臨床安全性試験のためのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発 0219 第 4 号「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」）に従って、本化合物について実施された試験結果（12 ページ「(2) 生成物の毒性に関する資料」の項を参照）をもとに安全性を総合的に確認することが妥当と考えた。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ICH のガイドラインに基づき実施された非臨床安全性試験の結果からフルテメタモル合成用カセットの生物学的安全性を評価することについて、非臨床安全性試験で使用された、それぞれの被験物質が本品により合成されたものなのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本化合物の毒性試験として実施された単回投与毒性試験（添付資料ホ-1-29）において、本品により製造された本化合物の放射能を減衰させた製剤が使用された。また、不純物の種類及び量を増加させるため、被験物質は██████や██████を██████に変更するなど様々な条件で合成された。当該試験の結果、投与可能な最大用量においても被験物質に関連した所見は認められなかった。

総合機構は、後述する本化合物の毒性に関する試験結果及び申請者の回答を踏まえ、フルテメタモル合成用カセットに関する生物学的安全性の評価について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 生成物の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

本化合物の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性評価）が実施された。なお、これらの試験は1試験（単回投与毒性試験）を除き、非放射性化合物であるフルテメタモルを用いて実施されたが、上記1試験（単回投与毒性試験）では、放射能を減衰させた製剤を用いて実施された。

1) 単回投与毒性試験（添付資料ホ-1-28、29、31）

げっ歯類の単回投与毒性試験として、ラット拡張型単回静脈内投与毒性試験 2 試験が実施された。雌雄 SD ラットにフルテメタモル 0（溶媒：7%エタノール含有リン酸緩衝生理食塩水、以下同様）及び 120 µg/kg 又は生理食塩液を単回静脈内投与した結果、いずれの群においても死亡及びフルテメタモルの投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 n=6）。また、雌雄 Wistar ラットに、放射能を減衰させた製剤 38 及び 192 µg/kg 又は合成用滅菌精製水を単回静脈内投与した結果、いずれの群においても死亡及びフルテメタモルの投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 n=5）。

非げっ歯類の単回投与毒性試験は実施されなかったが、イヌ 7 日間反復投与毒性試験で単回投与毒性が評価され、雌雄ビーグルイヌにフルテメタモル 15 µg/kg を静脈内投与した1日後には、死亡及び当該被験薬の投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 n=1）。

2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された。ラット及びイヌにおいてフルテメタモルの投与に関連した所見は認められなかった。ラット及びイヌでの 2 週間反復投与時の無毒性量（27 及び 14 µg/kg/日）を体表面積に基づいて換算したヒト等価用量は、最高臨床投与用量（体重 60 kg で換算した場合、0.33 µg/kg/日）のそれぞれ 13 及び 23 倍であった。

① ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料ホ-1-32）

雌雄 Wistar ラットに、フルテメタモル 0、15、30 及び 60 µg/kg/日又は生理食塩液を 2 週間反復静脈内投与した結果、いずれの群においてもフルテメタモルの投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 n=10）。吸着試験で得られたフルテメタモルの投与器具への吸着率を考慮して 60 µg/kg/日を補正した結果に基づき、無毒性量は 27 µg/kg/日と申請者は判断した。

② イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（添付資料ホ-1-33）

雌雄ビーグルイヌに、フルテメタモル 0、7.5 及び 15 µg/kg/日又は生理食塩液を 2 週間反復静脈内投与した結果、いずれの群においてもフルテメタモルの投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 n=4）。吸着試験で得られたフルテメタモルの投与器具への吸着率

を考慮して 15 µg/kg/日を補正した結果に基づき、無毒性量は 14 µg/kg/日と申請者は判断した。

3) 遺伝毒性試験（添付資料ホ-1-32、34～37）

フルテメタモルを用いた、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞 L5178Y 細胞）を用いる遺伝子突然変異試験、ラット骨髓細胞を用いる小核試験及びラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験が実施された。その結果、細菌を用いる復帰突然変異試験では、TA98 の菌株において、代謝活性化系（以下「S9」という。）の存在下で陽性反応が認められた。ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験では、S9 存在下の短時間処理で突然変異頻度の上昇が認められた。ラット骨髓細胞を用いる小核試験及びラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験では、遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。以上のように、復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験においてフルテメタモルの遺伝毒性が示唆された。

4) 局所刺激性試験

① ウサギ静脈内、動脈内、筋肉内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験（添付資料ホ-1-39）

雌雄 NZW ウサギにフルテメタモル 3 µg/mL を右耳又は右大腿に 0.3 mL 単回投与したとき、フルテメタモルに局所刺激性は認められなかった（雌雄各 n = 1～2）。

② ウサギ皮膚一次刺激性試験（添付資料ホ-1-40）

雌雄 NZW ウサギの皮膚の正常部位に、フルテメタモル 3 µg/mL を 0.5 mL 半閉塞塗布（4 時間）したとき、投与開始 1、24、48 及び 72 時間後にフルテメタモルに皮膚一次刺激性は認められなかった（雌雄各 n = 1～2）。

③ ウサギ眼刺激性試験（添付資料ホ-1-41）

雌雄 NZW ウサギの眼に、フルテメタモル 3 µg/mL を 0.1 mL 点眼したとき、投与 1、24、48 及び 72 時間後にフルテメタモルに眼刺激性は認められなかった（雌雄各 n = 1～2）。

5) その他の毒性試験

① 不純物の毒性評価

臨床用製剤に含まれる 5 種類の既知のフルテメタモルの類縁物質（GEH121132、GEH121133、GEH121015、GEH111832 及び GEH121280）及び複数の未同定の不純物の安全性について、申請者は、放射能が減衰した臨床用製剤を用いたラット拡張型単回投与毒性試験により安全性は確認されていると説明した。

<総合機構における審査の概要>

1) 反復投与毒性について

放射性診断薬の毒性評価として、平成 24 年 6 月 11 日付 薬食審査発 0611 第 1 号「診断用

放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」では 1 ヶ月間反復投与毒性試験の実施が必要とされているが、2 週間反復投与毒性試験により本化合物の毒性評価を行った理由について、申請者は以下のように説明した。

ラット及びイヌ 2 週間反復投与毒性試験では、体表面積に基づいて換算したヒト等価用量が最高臨床投与用量の 13 倍及び 23 倍に相当する投与量においても有害性を示す所見は認められていない。また、フルテメタモルは消失半減期が極めて短く（ラット及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験における最高投与量で、それぞれ 19 分及び 9.1 分）、迅速に排泄され、投与後 24 時間経過時点で全身性蓄積を示すエビデンスは認められず、また特定臓器にも残留しないことが示されている。以上から、ラット及びイヌを用いた 1 ヶ月の反復投与試験を追加実施しても他に有益なデータは得られないと考える。なお、フルテメタモルの臨床での推奨最高用量（20 µg）は、投与期間に応じて段階的に規定されている「遺伝毒性物質の段階的な毒性学的懸念閾値（TTC⁴）」の概念に基づき、単回投与される遺伝毒性物質の 1 日摂取許容量とされている 120 µg/日を大きく下回り、本化合物の個人への曝露は生涯に一度又は十分な投与間隔を空けて数回に制限されるものと推定され、管理が行き届かない状況での繰り返しの曝露や過剰な曝露が起こるリスクはないものとする。

2) 遺伝毒性について

総合機構は、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験においてフルテメタモルの遺伝毒性が示唆されたことを踏まえ、ヒトへのフルテメタモル及びフルテメタモルの類縁物質投与時の遺伝毒性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本化合物の注射剤の品質規格ではフルテメタモル及び類縁物質の総量を 6 µg/mL 以下と定めており、また、添付文書（案）【使用上の注意】では患者への投与量は 10 mL を超えないことと定めているため、フルテメタモル及び類縁物質の 1 回最大投与量は 60 µg/body となり、これは単回投与される複数の変異原性物質における TTC に基づく 1 日摂取総許容量である 120 µg/日を下回る。また、*in vivo* 試験であるラット骨髓細胞を用いる小核試験及びラット肝臓を用いる不定期 DNA 合成試験において陰性結果が得られている。以上より、臨床での用法・用量における遺伝毒性のリスクは低いと考えた。

総合機構は、以上の申請者の回答について了承し、本化合物の毒性に関して特段の問題はないと判断した。

【放射線に関する安全性】

<提出された資料の概略>

本品は、放射性物質を扱うものであるが、それ自体から放射線を発生する装置ではない。放射線に対する直接的な安全性対策については、取り扱う物質の放射線を十分に遮蔽するために、ホットセルと呼ばれる防護設備（本申請外）によって行われる。また、放射線障害

を防止するために求められる施設の基準については「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行規則」（昭和 35 年総理府令第 56 号）で規定されている。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、放射線に関する申請者の安全対策を妥当なものであると判断した。ただし、本品が取扱う放射性物質による操作者の放射線障害の防止は、ホットセル等の防護設備によるものであり、本品が操作者の被ばくを低減させるものではない。したがって、本品の使用目的から、操作者の被ばくを避ける旨の記載を削除するように申請者に指示した。

総合機構は、使用目的の記載を修正した申請者の回答を了承した。

【機械的安全性】

<提出された資料の概略>

本一変申請において変更はないため、機械的安全性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

【機器の性能を裏付ける試験】

<提出された資料の概略>

本品の性能を裏付ける試験として、仕様に設定された合成性能、合成工程パラメータ及び本化合物の注射剤の品質規格（7 ページ ロ項を参照）を満たすことを評価する試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料について審査した結果、本品の品目仕様として設定された各項目の仕様を満たすことが確認されたため、特段の問題はないと判断した。

【効能を裏付ける試験】

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* での親和性試験（添付資料ホ-1-6）

合成線維性アミロイドβ（Aβ₁₋₄₀）を用いた*in vitro*飽和結合試験において、フルテメタモルの³H標識体の解離定数（以下「K_d値」という。）は6.7 nMであり、既知のAβリガンドの¹²⁵Iで標識体（2-(4'-Dimethylaminophenyl)-6-iodobenzothiazole。以下「TZDM」という。）のK_d値は3.4 nMであった。合成線維性アミロイドβ（Aβ₁₋₄₀）を用いて、TZDMの¹²⁵I標識体の結合阻害試験を実施した結果、フルテメタモルの50%効果濃度（以下「EC₅₀」という。）は118 nMであり、TZDMのEC₅₀は14 nMであった。

② *in vitro* でのヒト脳のオートラジオグラフィー試験 (添付資料ホ-1-7)

AD患者、ADとは関連しない認知症患者及び認知症の臨床症状を示さない被験者より得られた脳切片を用い、抗Aβモノクローナル抗体による免疫組織化学染色と、フルテメタモルの³H標識体及びTZDMの³H標識体によるオートラジオグラフィーを行った。両被験物質について、AD患者の側頭葉及び海馬において、AD患者以外の被験者に比較して被験物質の結合が多く、被験物質の結合の分布は抗Aβモノクローナル抗体による免疫組織化学染色と類似していた。小脳においては、いずれの患者においても両被験物質の結合は認められず、免疫組織化学染色によっても染色されなかった。

③ 剖検脳でのフルテメタモル及び PiB の結合 (添付資料ホ-1-8)

PiBによるPETを行った被験者での脳の剖検組織サンプルを用い、フルテメタモル及びPiBの脳組織への結合が検討された。本検討においては、フルテメタモル及びPiBそれぞれの蛍光性を高めた誘導体 (6-CN-フルテメタモル及び6-CN-PiB)、並びにフルテメタモルの³H標識体及びPiBの³H標識体が用いられた。脳切片において、6-CN-フルテメタモルと6-CN-PiBの標識のパターンは類似しており、蛍光強度は同程度で、6-CN-フルテメタモルの標識される領域の割合 (以下「斑存在量」という。)は6-CN-PiBの斑存在量と相関していた ($R^2=0.93$)。6-CN-フルテメタモルの斑存在量は、抗Aβモノクローナル抗体による免疫組織化学染色の斑存在量とも相関していた ($R^2=0.88$)。また、6-CN-フルテメタモルの斑存在量と、生前のPiBの¹¹C標識体によるPETのDVR (分布容積比) との相関は、6-CN-PiBの斑存在量と、生前のPiBの¹¹C標識体によるPETのDVRとの相関と同程度であった (ともに $R^2=0.31$)。脳ホモジネートを用いて、フルテメタモルの³H標識体及びPiBの³H標識体の結合量を検討した結果、フルテメタモルにより死後検出されたAβの凝集体の量はPiBを用いて検出された量と相関していた ($R^2=0.98$)。

2) 副次的薬理試験

本一変申請にあたり、試験は実施されていない。

3) 安全性薬理試験

① 心血管系に対する影響 (添付資料ホ-1-9)

雄ビーグルイヌ (14~20ヵ月齢) に、陰性対照 (生理食塩水) を試験1日目に、溶媒を試験4日目に、フルテメタモル0.9、2.9及び9.3 µg/kgをそれぞれ試験7、11及び14日目に、陽性対照 (ノルアドレナリン5 µg/kg) を試験18日目に静脈内投与し、心血管系に対する影響を評価した (n=4)。その結果、溶媒及び被験物質投与後、すべてのイヌに口唇舐め行動が認められ、フルテメタモル0.9 µg/kgの投与後、1匹のイヌで興奮行動が、フルテメタモル2.9及び9.3 µg/kgの投与後に1匹のイヌで鎮静等の一般状態の変化が認められたが、申請者はいずれも溶媒中に含有されるエタノールに関連していると考えた。陰性対照に比較し、動脈圧に有意な変化は認められなかった。心拍数の増加、RR間隔及びPR間隔の減少が0.9及び9.3 µg/kg群の投与240分後に認められたが、投与240分後にのみ認められた変化であり用量依存性は

ないことから、申請者は、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、0.9 µg/kg群で投与3分後にPR間隔の有意な増加が認められたが、投与前及び対照と比較して増加の規模は小さかったことから（それぞれ4.0及び6.5 ms）、申請者は被験物質投与との関連性はないと判断した。QT間隔の増加が2.9 µg/kgの投与10分後及び9.3 µg/kgの投与5～10分後に、QTcF間隔の増加が0.9、2.9及び9.3 µg/kgの投与それぞれ5、10及び5分後に、QTcQ間隔の増加が0.9及び2.9 µg/kgの投与5～10分後並びに9.3 µg/kgの投与1～2分後及び5～10分後に認められたが、用量依存性はなく、QT、QTcF及びQTcQ間隔の各パラメータについて、対照との比較による変化率も小さいことから（対照と比較して2.9～7.3%）、申請者は被験物質投与との関連性はないと判断した。以上より、申請者は、血圧、心拍数又は心電図パラメータに投与に関連する重大な影響は認められなかったと判断した。

② hERG チャネルに対する作用（添付資料ホ-1-11）

hERGチャネルを発現させたHEK293細胞を用い、フルテメタモル0.7 µg/mL及び陽性対照（E-4031 100 nM）を適用してhERG電流に対するフルテメタモルの影響を評価した（n=4）。フルテメタモルは、hERG電流を $7.7 \pm 3.2\%$ （平均値±標準誤差）阻害し、陽性対照であるE-4031は、hERG電流を $92.0 \pm 1.7\%$ 阻害した。

③ 中枢神経系に対する影響（添付資料ホ-1-10）

雄 SD ラット（約 6～7 週齢）に、陰性対照（生理食塩水）、溶媒、フルテメタモル 1.5、5 及び 16 µg/kg、並びに陽性対照（クロロプロマジン 2 mg/kg）を単回静脈内投与し、Irwin 変法により行動及び生理的状态を評価した（n=6）。その結果、フルテメタモル 1.5 µg/kg 以上の群で異常歩行（あひる歩行）、立毛及び受動性が、並びに 16 µg/kg 群で眼球突出及び協調運動の異常が認められたが、陰性対照群でも眼球突出、異常歩行（あひる歩行）、立毛及び受動性等が認められており、申請者は、フルテメタモルによる行動及び生理的パラメータへの重大な影響は認められなかったと判断した。

④ 呼吸器系に対する影響（添付資料ホ-1-33）

雌雄ビーグルイヌ（9ヵ月齢）の14日間反復投与毒性試験において、フルテメタモルが呼吸機能に及ぼす影響が評価された（雌雄各n = 4）。当該試験で、フルテメタモル7.5及び15 µg/kg又は溶媒を10日間静脈内投与した結果、7.5 µg/kg群の雄で毎分換気量の減少が認められたが、用量依存性はなく、関連する呼吸機能の検査項目である1回換気量及び呼吸数には影響はみられなかったことから、呼吸機能検査項目に、フルテメタモルの投与に関連する重大な変化は認められなかったと申請者は判断した。

4) 薬力学的薬物相互作用試験

本一変申請にあたり、試験は実施されていない。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、効力を裏付ける試験において、フルテメタモルがAβと特異的に結合するこ

とが示されていることから、フルテメタモル投与後のPET撮像により、ヒトでA β の集積状況が検出できる可能性は示されており、安全性薬理試験において特段問題となる結果は得られていないものとする。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本一変申請にあたり、本化合物の薬物動態を評価する目的で、分布、代謝及び排泄に関する試験が実施された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示す。

1) 吸収

本一変申請にあたり、試験は実施されていない。

2) 分布

① 臓器及び組織への分布 (添付資料ホ-1-13)

白色雌雄ラットに本化合物 0.4~2.7 MBq を単回静脈内投与し、投与 2、20、60、90、120 及び 240 分後に摘出臓器・組織の放射能を測定した (雌雄各 n=5~6/時点)。放射能の全体的な生体内分布は雌ラットと雄ラットで類似していた。大部分の組織で投与 2 分後に放射能 (%投与量) が最高値に達し、放射能は筋肉 (30.6 $\pm$ 10.8%投与量)、肝臓 (23.0 $\pm$ 5.3%投与量)、小腸壁 (8.1 $\pm$ 1.7%投与量)、皮膚 (5.6 $\pm$ 0.9%投与量)、脳 (4.4 $\pm$ 1.7%投与量)、腎臓 (4.3 $\pm$ 0.9%投与量)、小腸内容物 (3.5 $\pm$ 1.0%投与量)、血液 (3.3 $\pm$ 0.2%投与量) の順に高かった。脳内放射能については、投与 240 分後には定量下限未満に低下した。

② 血漿蛋白結合 (添付資料ホ-1-23)

ラット血漿にフルテメタモルの ^3H 標識体を 183 ng/mL (最終濃度) 添加し、37°C で 1 及び 3 時間インキュベートしたとき、フルテメタモルの血漿蛋白結合率は、97.0%及び 97.3%であった。 ^{18}F 標識体である本化合物について、ラット血漿における血漿蛋白結合率を同様のプロトコルで検討した結果、1 及び 3 時間インキュベートしたときの血漿蛋白結合率は 94.5%及び 95.3%であった。

3) 代謝

① *In vitro* 代謝 (添付資料ホ-1-18~19)

ラット由来肝 S9 画分にフルテメタモルの ^{14}C 標識体を 2.4 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) 添加し、37°C でインキュベートしたとき、フルテメタモルは速やかに代謝され、インキュベート開始 4 分後に採取した試料中には主にフルテメタモルの N-脱メチル化体が認められた。

マウス、イヌ及び Aroclor1254 誘発ラットの肝 S9 画分に、フルテメタモル 16 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、マウス肝 S9 では計 3 種、イヌ肝 S9 では計 3 種、ラット肝 S9 では計 4 種の代謝物が認められ、いずれの動物種においても主な代謝物はフルテメタモルの N-脱メチル化体であった。

② *In vivo* 代謝 (添付資料ホ-1-27)

雄ラットに本化合物約 20 MBq を単回静脈内投与し、投与 2、20 及び 60 分後に採取した血漿及び脳組織において、血漿中では本化合物の未変化体及び本化合物の 3 種類の代謝物 (代謝物 1、2 及び 3)、脳内では本化合物の未変化体及び本化合物の 2 種類の代謝物 (代謝物 2 及び 3) が検出された。血漿中における本化合物投与 2、20 及び 60 分後での血漿中全放射能に対する本化合物又は各代謝物由来の放射能の割合は、未変化体で 58、21 及び 13%、代謝物 1 で 0.3%未満、3 及び 3%、代謝物 2 で 15、46 及び 59%、代謝物 3 で 27、30 及び 25%であった (n=3)。脳内における本化合物投与 2、20 及び 60 分後での脳内全放射能に対する本化合物又は各代謝物由来の放射能の割合は、未変化体で 97、85 及び 75%、代謝物 2 で検出限界未満、2 及び 4%、代謝物 3 で 3、13 及び 21%であった (n=3)。

4) 排泄 (添付資料ホ-1-13)

雄ラットに本化合物 0.4~2.7 MBq を単回静脈内投与したとき、放射能は本化合物投与 240 分後に約 80%が糞中、小腸内容物又は大腸内容物中に存在し、本化合物投与 240 分後までに約 10%が尿中に排泄され、放射能排泄は主に消化管経路で行われた。

<総合機構における審査の概要>

1) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本化合物に関する薬物動態学的相互作用のリスクについて、以下のように説明した。

本化合物は静脈内に投与されるため、薬物相互作用による本化合物の吸収への影響を考慮する必要はないと考える。また、*in vitro* において本化合物のヒトにおける血漿蛋白結合率は 97.9%と高値であるが、本化合物はラット及びイヌへの静脈内投与後速やかに血液の中から消失することから、本化合物は血漿蛋白との結合の親和性は低く、容易に血漿蛋白の結合部位から遊離することが推察される。このため、血漿蛋白と高度に結合した併用薬の分布に対する本化合物の影響、又は本化合物の分布及び排泄に対する併用薬の影響は低いと考える。代謝過程における相互作用に関して、本化合物の代謝を担う酵素は特定されていないが、肝 S9 画分を使用した *in vitro* 試験の結果からシトクロム P450 (以下「CYP」という。) が本化合物の代謝に関与している可能性が示唆されている。しかしながら、本化合物の投与量は極めて微量であることから、本化合物が併用薬の CYP 等による代謝を阻害する可能性は低いと考えられる。加えて、併用薬による本化合物の代謝への影響については、本化合物投与 2 分後に血液中に存在する放射エネルギーは投与放射エネルギーの約 3%のみであり、本化合物の脳内への取り込みのピークが生じる時期は活発な代謝が起こる前であると考えられることから、仮に併用薬の投与が本化合物の代謝に影響を及ぼしたとしても、併用薬の投与が本化合物の脳内へのトレーサの取り込み量を低下させる可能性は低いと考える。また、本化合物の臨床投与量は約 2 µg 以下であるが、TTC は 120 µg であり、さらに、フルテメタモルの毒性については、非臨床試験で検討されており、ヒトにおける曝露量 (AUC) の 10~20 倍までの

安全域が認められている。

以上を踏まえると、本化合物投与時に、薬物動態学的相互作用による安全性及び有効性上の特段の問題が生じる可能性は極めて低いと考えられる。

総合機構は、以下のように考える。提出された非臨床薬物動態試験及び臨床薬物動態試験の結果から、本化合物は代謝により体内から消失することが示唆されているにもかかわらず、本化合物の代謝に関する酵素が特定されていない。また、本化合物の CYP 等の代謝酵素に対する影響も検討されていない。しかしながら、本化合物は微かな量が単回投与されるものであること、本化合物の代謝が阻害されたとしても本化合物の血中濃度が無毒性量よりも十分に低い濃度までしか上昇しないと考えられることから、本化合物の薬物動態学的な相互作用により安全性及び有効性上、特段の問題が生じる可能性は低いものとする。

へ. リスク分析に関する資料

<提出された資料の概略>

ISO 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に基づき、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ト. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本一変申請においては、製造方法の変更はない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料の提出を省略するとの申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

本一変申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 1 試験、国際共同試験 1 試験及び海外臨床試験 10 試験の成績が提出された。主な臨床試験成績は以下のとおりである。

(1) 提出された臨床試験における生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

血中及び尿中放射能は、ガンマカウンターを用いて測定された。血中及び尿中代謝物は高速液体クロマトグラフィー法により測定され、ガンマカウンターにより代謝物の放射能が

測定された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(2) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

① 血漿蛋白結合 (添付資料ホ-1-22)

ヒト血漿にフルテメタモルの ^3H 標識体を 183 ng/mL (最終濃度) 添加し、37°C で 1 時間及び 3 時間インキュベートした後のフルテメタモルの血漿蛋白結合率は、97.3 及び 97.9% であった。

② ヒト肝 S9 を用いた *in vitro* 代謝 (添付資料ホ-1-19)

ヒト肝 S9 画分に、本化合物 16 µg/mL (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、計 3 種の代謝物が検出され、主な代謝物はフルテメタモルの N-脱メチル化体であった。

2) 健康成人及び AD 患者における薬物動態

① 国内第 I 相試験 (GE067-014 試験、添付資料チ-2)

日本人健康成人 3 例に本化合物 100 MBq、3 例に本化合物 150 MBq を単回静脈内投与したとき、放射能は投与後速やかに全身に分布し、投与放射エネルギーの 8.4% が脳へ分布した。本化合物の排泄を本化合物投与 4.5 時間後まで平均放射能に基づき算出したとき、本化合物の投与放射エネルギーの 40.3% が尿中に、32.4% が腸内容物中に排泄された。投与放射エネルギーの単位あたりの平均実効線量は 0.0255 mSv/MBq であった。投与放射エネルギーの単位あたりの標準化平均累積線量は、肝臓 (0.520 MBq・h/MBq) で最も高く、次いで膀胱と排泄尿の複合内容物 (0.398 MBq・h/MBq)、小腸内容物 (0.201 MBq・h/MBq) の順であった。投与放射エネルギーの単位あたりの吸収線量は、膀胱壁 (0.114 mGy/MBq) で最も高く、次いで腎臓 (0.0751 mGy/MBq)、肝臓 (0.0687 mGy/MBq) の順であった。

また、日本人 AD 患者 3 例及び健康成人 3 例に本化合物 185 MBq を単回静脈内投与し、本化合物の脳内取り込みを測定して脳の領域別の時間放射能曲線を作成し、各被験者での標準取り込み値比 (Standardized uptake values ratio、以下「SUV_R」という。) を算出したところ、AD 患者では検査した脳領域 (前帯状皮質、複合皮質領域、前頭皮質、外側側頭皮質、内側側頭皮質、後頭皮質、脳橋、頭頂葉皮質、後帯状皮質、感覚運動皮質、線条体及び皮質下白質) のうち、脳橋及び内側側頭皮質を除く全ての脳皮質領域で健康成人よりも高い SUV_R を示した。

② 海外第 I 相試験 (ALZ103 試験、添付資料チ-1)

外国人健康成人 2 例に本化合物 100 MBq、4 例に本化合物 150 MBq を単回静脈内投与したとき、投与後速やかに全身に分布し、投与放射エネルギーの 6.7% が脳へ分布した。本化合物の

排泄を本化合物投与 6 時間後まで平均放射能に基づき算出したとき、本化合物の投与放射エネルギーの 37.3%が腎臓、51.7%が消化管を経由して排泄された。投与放射エネルギーの単位あたりの平均実効線量は 0.0324 mSv/MBq であった。投与放射エネルギーの単位あたりの標準化平均累積線量は、小腸内容物 (0.429 MBq・h/MBq) で最も高く、次いで肝臓 (0.399 MBq・h/MBq)、膀胱と排泄尿複合内容物 (0.287 MBq・h/MBq) の順であった。投与放射エネルギーの単位あたりの吸収線量は、胆嚢壁 (0.287 mGy/MBq) で最も高く、次いで膀胱壁 (0.145 mGy/MBq)、上部大腸壁 (0.117 mGy/MBq) の順であった。

また、外国人 AD 患者 3 例及び健康成人 3 例に本化合物 185 MBq を単回静脈内投与したときの本化合物の脳内取り込みを測定して脳の領域別の時間放射能曲線を作成し、各被験者での SUVR を求めたところ、AD 患者では検査した脳領域（前帯状皮質、複合皮質領域、前頭皮質、外側側頭皮質、内側側頭皮質、後頭皮質、脳橋、頭頂葉皮質、後帯状皮質、感覚運動皮質、線条体及び皮質下白質）のうち、前帯状皮質を除いた全ての脳皮質領域で健康成人よりも高い SUVR を示した。

<総合機構における審査の概要>

1) 本化合物の薬物動態の国内外差について

申請者は、本化合物の薬物動態の国内外差について、海外第 I 相試験（ALZ103 試験）と国内第 I 相試験（GE067-014 試験）の結果から、以下のように説明した。

日本人では、投与 5 分後に投与放射エネルギーの 74.9%が未変化体として血中に存在するが、投与 30 及び 90 分後では 8.3%及び 1.7%に減少した。本化合物の親水性代謝物は、本化合物投与 5 分後に 21.7%が血中に存在するが、投与 30 及び 90 分後にそれぞれ 89.7%及び 95.9%となった。白人では、投与 2 分後に投与放射エネルギーの 84.7%が未変化体として血中に存在するが、投与 20 及び 60 分後では 23.8%及び 12.0%に減少し、残存する ^{18}F 血漿中放射能は日本人と同様に本化合物の親水性代謝物由来であった。以上のように、本化合物投与後における血中未変化体及び親水性代謝物の推移は日本人と白人で類似していた。

また、本化合物投与後の平均実効線量は、ALZ103 試験では 0.0324 mSv/MBq、GE067-014 試験では 0.0255 mSv/MBq であり、両集団間で臨床的に問題となるような違いはないと考えた。生体内分布及び内部被ばく線量については、ALZ103 試験と GE067-014 試験における標準化平均累積線量は日本人及び白人健康成人で臓器によっては異なる値を示すものも存在するが、平均吸収線量は概ね異なっておらず、全体的に日本人と白人健康成人コホートの線量プロファイルは類似していた。

本化合物の脳内蓄積について、本化合物の取り込みが最も高い後帯状皮質における SUVR を GE067-014 試験と ALZ103 試験で比較した結果、健康成人及び AD 患者にそれぞれ本化合物投与 60～90 分後における平均 SUVR は、図 2 に示すとおり、日本人及び白人の間で類似していた。

以上より、日本人と白人の間で本化合物の薬物動態の差はないと考えた。

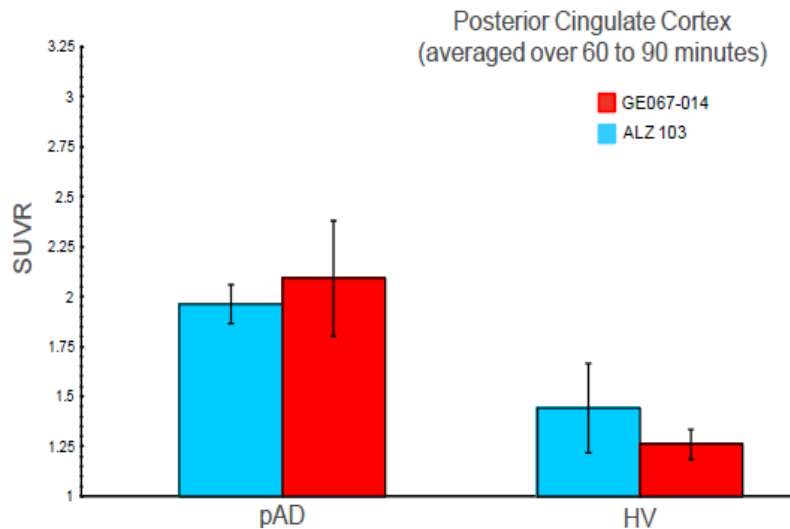


図 2. GE067-014 試験及び ALZ103 試験における、AD 患者及び健康成人被験者の後帯状皮質での平均 SUVR (60～90 分) (平均値±標準偏差、pAD は AD 患者、HV は健康成人を示す。)

総合機構は、海外第 I 相試験 (ALZ103 試験) と国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) では被ばく線量が多かった器官の順に差異が認められた理由を考察した上で、日本人における本化合物の生体内分布が白人と類似していると言えるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。臓器の吸収線量に差異が認められた理由として海外及び国内試験での試験法の差に起因する可能性が考えられた。主な違いは、投与後からの経時的な線源臓器内のトレーサ取り込み量の測定法にある。国内試験では、全身 3 次元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像に基づいて、関心領域 (以下「ROI」という。) を設定する圧縮スライス法を用い、海外試験では 3 次元画像の個々のスライスに基づいて領域を設定し、各スライスの統計値を合わせて、関心体積 (以下「VOI」という。) の統計値を算出する VOI 法を用いたが、これら 2 つの方法により結果に相違が生じる場合もあるとされている⁵。海外試験で使用した VOI 法と比較すると、国内試験で使用した圧縮スライス法では、前後方向の局在が非対称な臓器の取り込みの過大評価、並びに ROI の設定法に起因する、腸管、赤色骨髄及び骨形成原細胞の取り込みの過小評価と当該過小評価に起因する腎臓及び肝臓における取り込みの過大評価といった問題が生じ、さらに、胆嚢と肝臓のように重なり合う臓器内の放射エネルギーを分離して定量する必要が生じる。各臓器の取り込み量を推定する場合には、設定した ROI に均一な取り込み量を示す重複及び非重複領域が含まれていることを想定しなければならない。一方、VOI 法ではこういった臓器の重なり合いの問題を避けることが可能である。以上のように、両試験の試験方法には違いがあったが、国内において吸収線量が高かった 10 臓器のうち 8 臓器 (膀胱壁、腎臓、肝臓、大腸上部、小腸、胆嚢壁、大腸下部及び子宮) は、白人群での吸収線量が高かった 10 臓器に含まれており、日本人と白人で吸収線量が多い臓器は類似していた。白人被験者での全身標準化吸収

線量の平均値は 0.012 mGy/MBq であり、日本人被験者でも 0.012 mGy/MBq であった。白人被験者での平均実効線量は 0.032 mSv/MBq (範囲: 0.026~0.045) で、日本人被験者では 0.026 mSv/MBq (範囲: 0.023~0.030) であった。以上より、白人及び日本人健康成人群間において、本化合物の生体内分布は類似していることが示されたと判断した。

総合機構は、本化合物の薬物動態の国内外差について、血中放射能の推移の観点からも説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。図 3 のとおり、海外第 I 相試験 (ALZ103 試験) で得られた白人での血中放射能の経時的推移と国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) で得られた日本人での血中放射能の経時的推移は非常に類似しており、血中放射能の推移の観点からも本化合物の薬物動態について国内外差は示唆されていない。

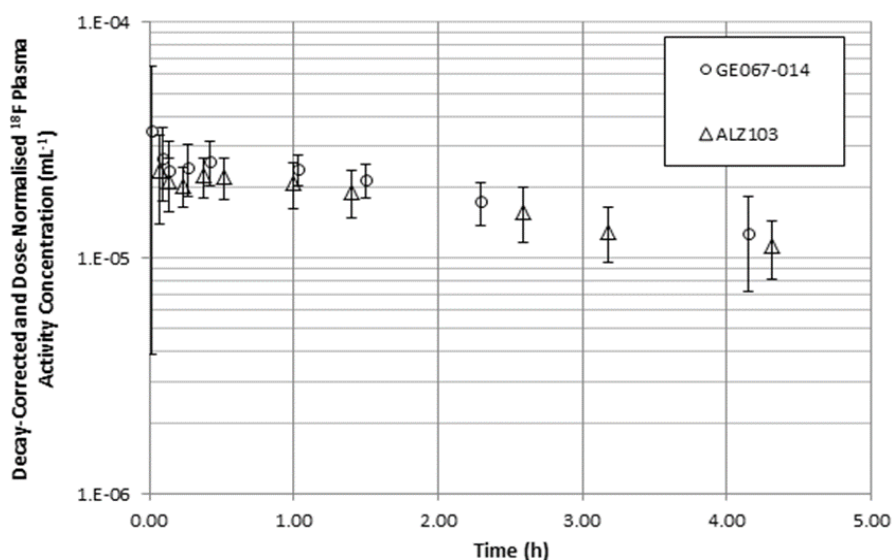


図 3. ALZ103 試験及び GE067-014 試験の被験者における平均減衰補正、用量標準化した血漿中の ^{18}F 放射能濃度 (平均値±標準偏差)

総合機構は、以下のように考える。提出された国内外の第 I 相試験の結果から、白人及び日本人ともに本化合物の投与後、経時的に推移する本化合物の親化合物及び親水性代謝物の比率は類似していたこと、吸収線量の多い主な臓器の種類は同様であったこと、及び白人及び日本人ともに脳へは速やかに分布した後、A β が蓄積していないと想定される健康成人の脳では早期に消失することが確認できることから、日本人での本化合物の有用性を評価するために海外臨床試験成績を参考とするにあたり、薬物動態の観点からは明確な問題点はないと判断した。

(3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) 第 I 相試験

① 国内第 I 相試験 (添付資料チ-2、試験番号 GE067-014 試験、2011 年 2 月～2011 年 10 月)

日本人健康成人及び AD 患者を対象とし、本化合物投与後の安全性、生体内分布及び内部被ばく線量の評価、並びに撮像条件の最適化を目的とした非盲検試験 (目標症例数: 22 例) が国内 2 施設で実施された。

本試験は 3 ステップで構成された。ステップ 1 では、健康成人男性 3 例に本化合物 100 MBq、3 例に 150 MBq が単回静脈内投与され、投与直後から 245 分間、全身 PET/CT が実施された。ステップ 2 では、AD 患者及び健康成人各 3 例に本化合物 185 MBq が単回静脈内投与され、投与 0～30 分後及び投与 60～150 分後に、脳 PET スキャン及びダイナミック PET スキャンが実施された。ステップ 3 では、AD 患者及び健康成人各 5 例に本化合物 185 MBq が単回静脈内投与され、投与 75 分後から 1 時間、脳ダイナミック PET スキャンが実施された。

主な選択基準は、以下のとおりとされた。

健康成人 : 病歴に認知機能障害を示す所見が認められず、ミニメンタルステート検査 (以下「MMSE」という。) のスコアが 27 以上である 50 歳以上の者

AD 患者 : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (以下「NINCDS-ADRDA」という。) に基づく probable AD であり、かつ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (以下「DSM-IV」という。) に基づく AD に該当し、MMSE のスコアが 18～26 であり、Clinical Dementia Rating (以下「CDR」という。) が 0.5、1、2 のいずれかである 50 歳以上の患者

ステップ 1 からステップ 3 に登録された健康成人 14 例及び AD 患者 8 例の 22 例全例に本化合物が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現率は 4.5% (1/22 例) であり、ステップ 2 で AD 患者に下痢が 1 例発現した。有害事象による中止例、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

② 海外第 I 相試験 (添付資料チ-1、試験番号 ALZ103 試験、2007 年 10 月～2008 年 3 月)

海外健康成人及び AD 患者を対象とし、本化合物投与後の安全性、生体内分布及び内部被ばく線量の評価、並びに撮像条件の最適化を目的とした非盲検試験 (目標症例数: 22 例) が海外 (ベルギー) 1 施設で実施された。

本試験は 3 ステップで構成された。ステップ 1 では、健康成人 2 例に本化合物 100 MBq、4 例に本化合物 150 MBq が単回静脈内投与され、投与直後から 6 時間、全身 PET/CT を実施された。ステップ 2 では、AD 患者及び健康成人各 3 例に本化合物 185 MBq が単回静脈内

投与され、投与直後から 250 分間、ダイナミック PET スキャンが実施された。ステップ 3 では、AD 患者及び健康成人各 5 例に本化合物 185 MBq が単回静脈内投与され、投与直後から 250 分間、ダイナミック PET スキャンが実施された。

主な選択基準は、以下のとおりとされた。

健康成人 : 病歴に認知障害を示す所見が認められず、MMSE のスコアが 27 以上である 50 歳以上の者

AD 患者 : NINCDS-ADRDA に基づく probable AD であり、かつ、DSM-IV に基づく AD に該当しているもので、MMSE のスコアが 18~26 であり、CDR が 0.5、1、2 のいずれかである 50 歳以上の患者

ステップ 1 からステップ 3 に登録された健康成人 14 例及び AD 患者 8 例の 22 例全例に本化合物が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現率は 9.1% (2/22 例) であり、ステップ 3 で AD 患者に下痢 1 例及び背部痛 1 例が発現した。有害事象による中止例、死亡例及び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 (非ホジキンリンパ腫) 報告され、本化合物との関連は「おそらく関連なし」と判断された。

2) 第Ⅱ相試験

① 第Ⅱ相国際共同試験 (添付資料チ-4、試験番号 GE067-017 試験、20 年 月~20 年 月)

日本人の AD 患者、健忘性軽度認知障害 (以下「aMCI」という。) 患者、及び健康成人を対象とし、本化合物投与後の脳内取り込み及び安全性の評価を目的とした非盲検試験 (目標症例数: 計 70 例 (AD 患者 25 例、aMCI 患者 20 例、及び健康成人 25 例)) が国内 5 施設及び海外 1 施設で実施された。

本化合物 185 MBq が単回静脈内投与され、投与 90~120 分後に脳 PET スキャンが実施された。また、AD 患者 5 例においては、初回投与 1~4 週間後に本化合物 120 MBq が単回静脈内投与され、同一被験者における画像の再現性評価が行われた。投与 90~120 分後に脳 PET スキャンが実施された。

主な選択基準は、以下のとおりとされた。

健康成人 : 病歴に認知障害を示す所見が認められず、MMSE のスコアが 27 以上、CDR のスコアが 0 である 25 歳以上の者

aMCI 患者 : Petersen らの診断基準に基づく aMCI であり、MMSE スコアが 27~30、かつ CDR スコアが 0~0.5 である 55 歳以上の患者

AD 患者 : NINCDS-ADRDA に基づく probable AD であり、かつ DSM-IV に基づく AD に該当しているもので、MMSE のスコアが 15~26 であり、CDR スコアが 0.5、1、2 のいずれかである 55 歳以上の患者

登録された 87 例のうち 17 例を除く 70 例（AD 患者：25 例、aMCI 患者：20 例、健康成人：25 例）に本化合物が投与された。本化合物が投与された 70 例全例が、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は臨床診断を真のスタンダード（以下「SoT」という。）とした場合の PET 画像の視覚的画像読影評価の感度（臨床診断で陽性と判断された症例のうち、視覚的画像読影評価でも陽性と判断された症例の割合）及び特異度（臨床診断で陰性と判断された症例のうち、視覚的画像読影評価でも陰性と判断された症例の割合）とされた。PET 画像の視覚的画像読影評価においては、トレーニングを受けた独立した日本人及び外国人核医学専門医各 5 名により、盲検下において、正常（陰性）又は異常（陽性）と判断された。副次評価項目として、読影医間の視覚的画像読影評価の一致度、同一被験者における再現性の評価、小脳を参照領域として計算した SUVR による定量的画像解析結果等が評価された。

主要評価項目とされた PET 画像の視覚的画像読影評価について、日本人読影医の読影医別の感度は 88% (22/25 例) ～92% (23/25 例)（過半数の読影での感度は 92%）、外国人読影医の読影医別の感度はいずれの読影医でも 92% (23/25 例)（過半数の読影での感度は 92%）であった。また、日本人読影医及び外国人読影医の読影医別の特異度はともに 96% (24/25 例) ～100% (25/25 例)（過半数の読影での特異度は 100%）であった。副次評価項目とされた読影医間一致度について、日本人読影医の間では、完全に評価が一致した症例が 61/65 例 (94%)、全ての日本人読影医間では Fleiss の κ 係数は 0.9379（各読影医間の Cohen の κ 係数は 0.8756～1.0000）、外国人読影医の間では、完全に評価が一致した症例が 62/65 例 (95%) であり、全外国人読影医間では Fleiss の κ 係数は 0.9622（各読影医間の Cohen の κ 係数は 0.9069～1.0000）であった。同一被験者における再現性の評価について、本化合物の投与を 2 回受けた 5 例の AD 患者における盲検下視覚的評価の初回投与時の評価と 2 回目投与時の評価の一致度は、10 名の日本人及び外国人読影医全員で 100%であった。aMCI と臨床診断された被験者における PET 画像の視覚的画像読影評価について、外国人読影医では、5 名のうち 3 名が被験者 9 例 (45%) を陽性、11 例 (55%) を陰性と分類し、2 名が被験者 10 例 (50%) を陽性、10 例 (50%) を陰性と分類した。日本人読影医では、5 名のうち 4 名が被験者 11 例 (55%) を陽性、9 例 (45%) を陰性と分類し、1 名が被験者 10 例 (50%) を陽性、10 例 (50%) を陰性と分類した。

定量的画像解析結果について、小脳を参照領域とした場合の SUVR（以下「SUVR-CER」という。）値の分布においては、AD 患者、aMCI 患者及び健康成人の間に差異が認められ、前帯状皮質、前頭皮質、頭頂葉皮質及び楔前部と後帯状皮質を含む皮質領域を統合した領域（以下「複合関心領域」という。）における SUVR-CER 値（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、AD 患者では 2.07 ± 0.39 、aMCI 患者では 1.61 ± 0.30 、及び健康成人では 1.20 ± 0.09 であった。

安全性について、有害事象の発現率は 10.0% (7/70 例) であり、発現した事象は AD 患者に部位反応、上気道炎（各 1 例）、aMCI 患者に部位反応、血圧上昇（各 1 例）、健康成人に

心窩部不快、潮紅及び高血圧各 1 例、頭痛 1 例、発疹 1 例であった。重篤な有害事象として AD 患者に幻覚が 1 例、aMCI 患者に腰椎圧迫骨折 1 例が発現したが、いずれも本化合物投与前に発現しており、本化合物との関連はないと判断された。有害事象による中止、死亡は認められなかった。

② 海外第Ⅱ相試験（添付資料チ-3、試験番号 ALZ201 試験、2008 年 9 月～2011 年 3 月）

海外 AD 患者、aMCI 患者、及び健康成人を対象とし、本化合物及び ^{11}C PiB 投与後の有効性及び安全性の評価を目的とした非盲検試験（目標症例数：計 70 例（AD 患者 25 例、aMCI 患者 20 例、及び健康成人 25 例））が欧州 8 施設で実施された。

本化合物 185 MBq が単回静脈内投与され、投与 90～120 分後に脳 PET スキャンが実施された。AD 患者 7 例においては、被験者内での変動性の評価のために初回投与 1～4 週間後に本化合物 120 MBq が単回静脈内投与され、投与 90～120 分後に脳 PET スキャンが実施された。また、本化合物が 2 回投与されない AD 患者及び aMCI 患者は、 ^{11}C PiB が本化合物の投与後約 1 ヶ月以内に 370 MBq を超えない範囲で単回静脈内投与され、投与 40～70 分後に脳 PET スキャンが実施された。

主な選択基準は、以下のとおりとされた。

健康成人：病歴に認知障害を示す所見が認められず、MMSE のスコアが 27 以上、CDR のスコアが 0 である 25 歳以上の者

aMCI 患者：Petersen らの診断基準に基づく aMCI 患者であり、MMSE のスコアが 27～30、かつ、CDR のスコアが 0～0.5 である 55 歳以上の患者

AD 患者：NINCDS-ADRDA に基づく probable AD であり、かつ、DSM-IV に基づく AD に該当しているもので、MMSE のスコアが 15～26 であり、CDR のスコアが 0.5、1、2 のいずれかである 55 歳以上の患者

登録された 78 例のうち、投与前に中止された 6 例を除く 72 例（AD 患者：27 例、aMCI 患者：20 例、健康成人：25 例）に本化合物が投与され安全性解析対象集団とされた。本化合物の 2 回投与を受けた AD 患者 7 例のうち 2 例は 2 回目投与後の PET 画像が評価不能であったため、当該 2 例を除く 70 例（AD 患者：25 例、aMCI 患者：20 例、健康成人：25 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は本化合物を用いた PET 画像の視覚的画像読影評価とされ、トレーニングを受けた独立した外国人核医学専門医 5 名により盲検下で行われた PET 画像の視覚的評価（「A β 量の増加」（陽性）又は「A β なし」（陰性））の、臨床診断を SoT としたときの感度及び特異度が評価された。副次評価項目として本化合物を用いた PET 画像の SUVR-CER 値等を用いた PET 画像の定量的評価、及び ^{11}C PiB を用いた PET 画像の比較検討がなされた。

本化合物を用いた PET 画像の盲検下視覚的画像読影評価とスクリーニング時の臨床診断との比較結果は表 4 のとおりであり、IRA 評価（過半数評価、5 名中 3 名の読影医で一致し

た割合)における感度は92%、特異度は96%であった。また、副次評価項目とされた本化合物の盲検下視覚評価における読影医間一致度について、全5名の読影医間で評価が完全に一致した症例は70/74例(94.6%)であり、Fleissのκ係数は0.96であった。

表 4. 本化合物の盲検下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
(有効性解析対象集団)

盲検下視覚的画像 読影評価結果	スクリーニング時の臨床診断				
	AD (n = 25)	aMCI (n = 20)	健康成人		
			≤55 歳 (n = 10)	>55 歳 (n = 15)	合計 (n = 25)
読影医 A					
異常 (positive)	23 (92%)	9 (45%)	0	1 (7%)	1 (4%)
正常 (negative)	2 (8%)	11 (55%)	10 (100%)	14 (93%)	24 (96%)
合計	25 (100%)	20 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	25 (100%)
読影医 B					
異常 (positive)	23 (92%)	9 (45%)	0	1 (7%)	1 (4%)
正常 (negative)	2 (8%)	11 (55%)	10 (100%)	14 (93%)	24 (96%)
合計	25 (100%)	20 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	25 (100%)
読影医 C					
異常 (positive)	22 (88%)	9 (45%)	0	1 (7%)	1 (4%)
正常 (negative)	3 (12%)	11 (55%)	10 (100%)	14 (93%)	24 (96%)
合計	25 (100%)	20 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	25 (100%)
読影医 D					
異常 (positive)	23 (92%)	9 (45%)	1 (10%)	1 (7%)	2 (8%)
正常 (negative)	2 (8%)	11 (55%)	9 (90%)	14 (93%)	23 (92%)
合計	25 (100%)	20 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	25 (100%)
読影医 E					
異常 (positive)	23 (92%)	8 (40%)	1 (10%)	1 (7%)	2 (8%)
正常 (negative)	2 (8%)	12 (60%)	9 (90%)	14 (93%)	23 (92%)
合計	25 (100%)	20 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	25 (100%)
IRA (過半数) 評価					
異常 (陽性)	23 (92%)	9 (45%)	0	1 (7%)	1 (4%)
正常 (陰性)	2 (8%)	11 (55%)	10 (100%)	14 (93%)	24 (96%)
合計	25 (100%)	20 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	25 (100%)

IRA (過半数評価) : 5 名中 3 名の読影医で一致した割合

PET 画像の定量的画像解析では、複合関心領域における SUVR-CER 値 (平均±標準偏差) は、AD 患者では 2.24 ± 0.38 、aMCI 患者では 1.70 ± 0.48 、及び健康成人では 1.28 ± 0.20 であった。また、本化合物及び ^{11}C PiB を用いた PET 画像における、複合関心領域における SUVR-CER 値の相関は図 4 のとおりであった ($R^2 = 0.82$)。

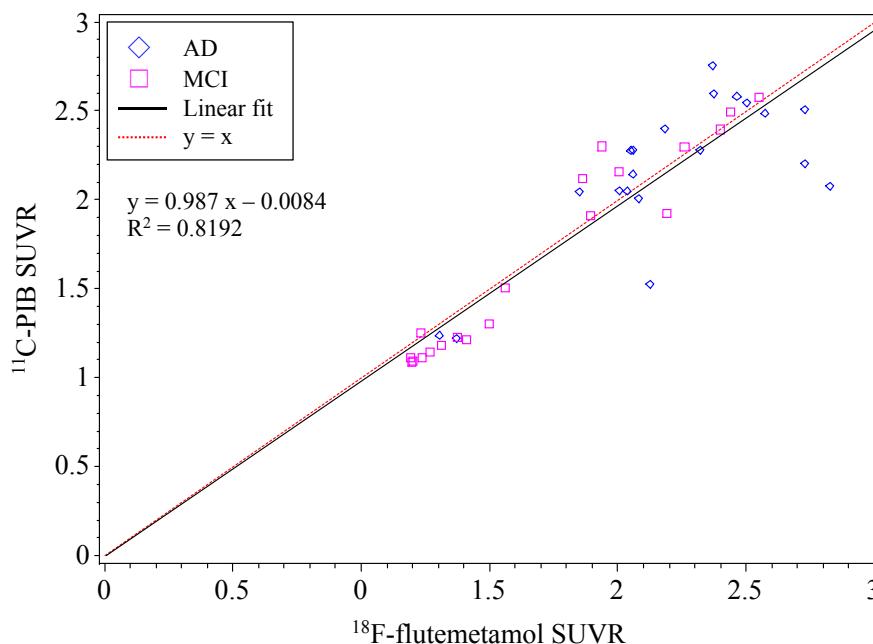


図 4. 本化合物と ^{11}C PiB の複合関心体積における SUVR-CER 値の相関（有効性解析対象集団）

安全性について、本化合物初回投与後に発現した有害事象の発現率は 9.7% (7/72 例) で、2 例以上に発現した有害事象とその発現率は頭痛 4.2% (3/72 例) であり、いずれも AD 群で発現した。重篤な有害事象として心房細動が 1 例に発現したが、本化合物投与前に発現しており、本化合物との関連はないと判断された。有害事象による中止、死亡は認められなかった。

3) 第Ⅲ相試験

① 海外第Ⅲ相試験（添付資料チ-6、試験番号 GE067-007 試験、2010 年 6 月～2011 年 11 月）

治験責任医師によって余命が短い（約 1 年以内）と推定された患者又は末期疾患と診断された患者を対象として、本化合物投与後の脳 PET 画像と死後脳内線維性 A β レベルの比較を目的とした非盲検試験（目標症例数：200 例）が海外 19 施設（米国及び英国）で実施された。

本化合物約 185～370 MBq が静脈内投与され、投与 90 分～120 分後に脳 PET スキャンが実施された。死亡又は試験終了のいずれか早い時点まで追跡調査を行い、被験者が試験中に死亡した場合は、脳内の死後脳内線維性 A β レベルを解析した。

主な選択基準は、治験責任医師によって余命が短い（約 1 年以内）と推定された患者、又は末期疾患と診断された 55 歳以上の患者とされた。

登録された 203 例のうち、投与前に中止された 23 例を除く 180 例に本化合物が投与され安全性解析対象集団とされ、そのうち評価可能な PET 画像が得られた 176 例が FAS (Full Analysis Set) とされた。FAS のうち、107 例が試験終了時に生存し 69 例が死亡した。69 例

のうち 1 例は検死により脳の標準剖検が実施されたため評価不能症例とされ、当該 1 例を除く 68 例が死後解析集団（PAS：Post-mortem Analysis Set）とされた。

有効性の主要評価項目は、剖検脳における老人斑密度スコアについて、あらかじめ定義された閾値（Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease（CERAD）スケール（修正版）を用い、灰白質を観察したときの平均領域スコアである 1.5）に基づき正常か異常かを分類した結果を SoT としたときの、本化合物による PET 画像の盲検下視覚的読影評価結果の感度とされた。なお、本化合物による PET 画像は、トレーニングを受けた 5 名の独立した外国人核医学専門医により盲検下で読影され、正常（A β 陰性）又は異常（A β 陽性）に分類された。副次評価項目は、盲検下視覚的読影を行ったときの特異度とされた。

主要評価項目である本化合物による PET 画像の盲検下視覚的読影を行ったときの感度及び特異度の結果は表 5 のとおりであった。本試験では読影医 5 名のうち 3 名以上の評価において感度の 95%信頼区間の下限値が 70%を超えた場合に、主目的が達成されたと判断することとされた。感度の 95%信頼区間の下限値は、読影医 5 名中 4 名で 70%を超え、あらかじめ規定した達成基準を満たしており、有効性の主要目的は達成された。

表 5. 視覚的画像読影の感度及び特異度（PAS）

盲検下視覚的読影	SoT		合計	感度 [95%CI]	特異度 [95%CI]
	異常 (N = 43)	正常 (N = 25)			
読影医 1					
正常、n (%)	8 (19)	22 (88)	30	81% [67%, 92%]	88% [69%, 98%]
異常、n (%)	35 (81)	3 (12)	38		
合計	43	25	68		
読影医 2					
正常、n (%)	5 (12)	23 (92)	28	88% [74%, 96%]	92% [74%, 99%]
異常、n (%)	37 (88)	2 (8)	39		
合計	42	25	67		
読影医 3					
正常、n (%)	3 (7)	11 (44)	14	93% [81%, 99%]	44% [24%, 65%]
異常、n (%)	40 (93)	14 (56)	54		
合計	43	25	68		
読影医 4					
正常、n (%)	3 (7)	20 (80)	23	93% [81%, 99%]	80% [59%, 93%]
異常、n (%)	39 (93)	5 (20)	44		
合計	42	25	67		
読影医 5					
正常、n (%)	5 (12)	23 (92)	28	88% [75%, 96%]	92% [74%, 99%]
異常、n (%)	38 (88)	2 (8)	40		
合計	43	25	68		

N：有効性解析対象集団、n：各カテゴリーの被験者数、CI：信頼区間

また、PET 画像の視覚的読影の各読影医間一致度について、 κ 係数は 0.44～0.91 の範囲であり、5 名の全読影医における κ 係数は 0.72 であった。

なお、事後解析として実施された臨床診断と SoT との関係を表 6 に、本化合物による PET 画像の盲検下視覚的読影と SoT との関係を表 7 に示す。

表 6. 臨床診断と SoT の関係 (N = 68, PAS)

臨床診断	SoT (BSS による病理学的読影)			感度 [95% CI]	特異度 [95% CI]	陽性的中率 [95% CI]	陰性的中率 [95% CI]
	正常	異常	合計				
非 AD	17	21	38	51% [36%, 67%]	68% [47%, 85%]	73% [53%, 88%]	45% [29%, 62%]
AD	8	22	30				
合計	25	43	68				

BSS：ビールシュウスキー銀染色、CI：信頼区間

表 7. 本化合物による PET 画像の盲検下視覚的読影と SoT の関係 (N = 68, PAS)

盲検下視覚的 読影の結果 ^a	SoT (BSS による病理学的読影)			感度 [95% CI]	特異度 [95% CI]	陽性的中率 [95% CI]	陰性的中率 [95% CI]
	正常	異常	合計				
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				

a：過半数の読影医による読影結果

BSS：ビールシュウスキー銀染色、CI：信頼区間

安全性について、本化合物初回投与後に発現した有害事象の発現率は 5.0% (9/180 例) で、2 例以上に発現した有害事象とその発現率は潮紅 1.1% (2/180 例) であった。試験中に死亡した被験者は 69 例であり、うち 2 例（前立腺がん及び老年性認知症各 1 例）が重篤な有害事象の転帰として報告された。いずれの有害事象も本化合物との因果関係はないと判断された。その他の重篤な有害事象として、貧血及び精神状態変化が各 1 例に認められ、いずれの有害事象も本化合物との因果関係はないと判断された。

② 海外第Ⅲ相試験 (添付資料チ-11、試験番号 GE067-015 試験、2010 年 12 月～2011 年 3 月)

若年健康成人を対象として、本化合物による脳内 Aβ の存在の特異度を評価することを目的とした評価者盲検試験（目標症例数：300 例）が海外 10 施設（米国及び欧州）で実施された。

本化合物約 185 MBq が単回静脈内投与され、投与 90 分～120 分後に脳 PET スキャンが実施された。

主な選択基準は、認知機能障害の既往がない 18 歳以上及び 40 歳以下の健康成人で、MMSE のスコアが 28 以上であり、頭部 MRI 画像で脳機能が正常であることと矛盾しない結果が得られている者とされた。本試験で得られた PET 画像は、aMCI 患者を対象とした GE067-005^{iv} 試験で得られた PET 画像をおおよそ同数混合した上で、5 名の独立した読影医により盲検下で視覚的評価が実施された。

登録された 218 例のうち 181 例に本化合物が投与され、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、5 名の独立したトレーニングを受けた外国人核医学専門医により PET 画像の盲検下での視覚的評価が行われ、正常（Aβ 陰性）又は異常（Aβ 陽性）に分類された。

^{iv} aMCI 患者を対象として AD への移行を予測する目的で実施された海外第Ⅲ相臨床試験。

本試験では読影医 5 名中 3 名以上の評価において特異度の 95%信頼区間の下限値が 80%を超えた場合に、主目的が達成されたと判断することとされた。各読影医による特異度は表 8 のとおりであり、5 名中 4 名における特異度の 95%信頼区間の下限値が 80%を超え、あらかじめ規定した達成基準を満たしており、有効性の主要目的は達成された。

表 8. 盲検下視覚的評価結果と SoT の関係（有効性解析対象集団）

読影医	盲検下視覚的 評価結果	SoT			特異度% [95%CI]
		異常	正常	合計	
読影医 1	異常	0 (0)	0	0	100.0% [98.0%, 100.0%]
	正常	0 (0)	181 (100)	181	—
読影医 2	異常	0 (0)	58 (32)	58	68.0% [60.6%, 74.7%]
	正常	0 (0)	123 (68)	123	—
読影医 3	異常	0 (0)	1 (1)	1	99.4% [97.0%, 100.0%]
	正常	0 (0)	180 (99)	180	—
読影医 4	異常	0 (0)	1 (1)	1	99.4% [97.0%, 100.0%]
	正常	0 (0)	180 (99)	180	—
読影医 5	異常	0 (0)	2 (1)	2	98.9% [96.1%, 99.9%]
	正常	0 (0)	179 (99)	179	—
過半数による読影評価	異常	0 (0)	1 (1)	1	99.4% [97.0%, 100.0%]
	正常	0 (0)	180 (99)	180	—

SoT：18～40 歳若年健康成人をアミロイド陰性（正常）と仮定した。CI：信頼区間

PET 画像の定量的画像解析において、複合関心体積における SUVR-CER 値（平均値±標準偏差）は 1.12 ± 0.097 であった。

安全性について、本化合物初回投与後に発現した有害事象の発現率は 14.9%（27/181 例）で、5 例以上に発現した有害事象とその発現率は潮紅 5.5%（10/181 例）、胸部不快感 3.9%（7/181 例）、および悪心 3.3%（6/181 例）であった。有害事象による中止、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

1) 本化合物の臨床的位置付けについて

申請者は、本化合物の開発の経緯について、以下のように説明した。AD 患者では、アミロイド前駆タンパク質が分解酵素で開裂されて生じる 39 個から 43 個のアミノ酸からなるペプチド（Aβ）が凝集した神経毒性を持つオリゴマーを含む Aβ プラークが形成される。現在、脳組織に Aβ プラークが存在することが、AD の顕微鏡的証明の一つとなっているが、この Aβ プラークを検出する方法は、脳生検又は剖検時に採取した脳組織の病理組織分析である。申請者は、非侵襲的に線維性アミロイドを検出することにより、生存患者で有用な診断情報や予後情報が得られると考え、繊維性 Aβ に選択的に結合する化合物を ^{18}F で標識した PET トレーサである本化合物を開発した。なお、 ^{18}F の物理的半減期は約 110 分であり、医療現場で用いる PET トレーサとして適していると考ええる。

総合機構は、健康高齢者や AD 以外の認知症患者における脳内 Aβ の蓄積状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康高齢者や AD 以外の認知症患者における脳内 A β の蓄積状況に関して、認知機能が正常の健康高齢者では、脳内アミロイド発生率を検討した 14 試験（733 例）の結果から 0～47%に脳内アミロイドが蓄積していることが報告されている⁶。また、AD 以外の認知症患者（レビー小体型認知症、血管性認知症、前頭側頭型認知症等）においても、PET 撮像又は剖検にて脳内 A β の蓄積が検出され、特にレビー小体型認知症では蓄積割合が最も高いという結果が報告されている。以上のように、健康高齢者や AD 以外の認知症患者においても脳内には A β は蓄積し得る。

総合機構は、本化合物による画像診断以外の方法により AD と診断される患者の中で、本化合物を用いた PET 画像検査により適切に AD 以外の認知症と診断される患者の割合はどの程度であると想定できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AD と臨床診断されたが実際には AD ではなかった認知症患者の割合は臨床診断の偽陽性率（以下「FPR」という。）によって得られるが、NINCDS-ADRDA 基準に基づく臨床診断の、病理学的診断を SoT とした場合の FPR は 0%～41%、中央値 11%と報告されている^{7,8,9,10,11,12}。以上から、他の診断結果から AD の可能性が高いと判断された患者のうち最大約 41%が、本化合物の画像診断結果から AD 以外の認知症であると診断される可能性があると考ええる。

総合機構は、本化合物を用いた画像診断以外の方法により AD 以外の認知症の可能性が高いと診断された患者に対し、本化合物を用いることによって AD と診断することができるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AD の確定診断にはアミロイドとタウタンパク質（神経原線維変化）の両方が脳内に存在している必要があるため、PET アミロイドイメージングの読影結果によりアミロイドが存在するというだけでは、必ずしも AD とは言えず、臨床徴候や、その他の診断検査結果に基づき、医師によって診断される必要がある。したがって、脳内アミロイドの存在の有無を判断する PET アミロイドイメージングは、既存の診断方法を補完する手段であり、それ自体確定診断を行うものではない。なお、本化合物による PET 画像が陽性の場合、①現在、臨床的に重要ではなく、認知症に関連のない偶発的なアミロイド沈着（特にアミロイドの発現率が高い高齢者の場合）、②複合型認知症（例：AD 以外の認知症を伴う AD）、又は③AD、のいずれかであることを念頭に、医師が患者の臨床症状及び経過に基づいて判断することとなるものと考ええる。

総合機構は、以上の議論も踏まえ、本化合物を用いた PET 画像検査の具体的な目的、対象となる患者、臨床的なメリット、及び AD 診断における本化合物による画像診断の臨床的位置付けについて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本化合物を用いた PET 画像検査の具体的な使用方法は、以下のようになると考えられる。まず、脳 MRI 又は CT 等の画像検査を用いて血管障害に起因する認知症を除外した後、本化合物を用いた PET スキャンを行う。陰性（正常）

の場合は AD である可能性が否定され、陽性（異常）の場合には AD が疑われることとなる。本化合物を用いた PET アミロイドイメージングによって、認知症の診断の精度が高まり、その結果、医師が AD 治療薬を含む適切な治療法の選択に役立つことが期待でき、また、患者と家族が認知障害を受け入れ対処していく助けになると考える。なお、上記で説明した本化合物の臨床的位置づけは、米国及び欧州でも同様であると考え。同種・同効の化合物と本化合物の間には、大きな臨床的位置付けの相違はないと考える。一方、製造上の観点からは、本品は自動合成装置であるため、製造工程で生じる操作者への被ばくが最小限に抑えられる。また、本化合物による PET 画像はカラーで、既承認の類似医療機器「放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01」（承認番号：22600BZX00279000）（以下「類似医療機器」という。）から合成される ^{18}F florbetapir は白黒画像で読影されるため、核医学専門医又は担当医が、カラー画像を希望する場合、本化合物の使用が検討される。本邦で複数のトレーサが市販されることで広範にアミロイドイメージングを提供することが可能となり、医師は患者に最適なトレーサを選択することが可能となる。以上から、本化合物は、本邦でのアミロイドイメージングに対して十分な臨床的有用性を有すると考える。

総合機構は、以下のように考える。類似医療機器から合成される ^{18}F florbetapir を用いた PET 検査以外の、臨床症状からの診断等の既存の診断方法により AD であることをすべての患者で確実に診断することは容易ではなく、「認知症疾患治療ガイドライン 2010 追補版」（2012 年、日本神経学会）において、AD の診断基準の一つに脳内 A β の蓄積のバイオマーカーとして「アミロイド PET 陽性」であることが記載されている。以上のことを踏まえると、脳内 A β の蓄積に関する情報は、臨床で AD と診断する際の根拠の一つになるものと考え。国内外の臨床試験成績から、本化合物を用いた PET 画像検査は、脳内 A β 蓄積の有無という情報を医療現場に与え得ることが示されており（38 ページ「3）有効性について」の項を参照）、本化合物を用いた PET 画像検査により AD の診断精度の向上が期待でき、それにより適切な治療が選択される患者が増える可能性が示唆されている。また、同種・同効の化合物である ^{18}F florbetapir を合成する類似医療機器が既に承認されていることについて、申請者は、医師が患者に最適なトレーサを選択することが可能となる旨を説明している。しかしながら、各化合物による PET 画像取得前にどちらの化合物が各患者に対して適切であるかを判断することは困難であること、及び本化合物及び ^{18}F florbetapir の臨床試験で認められた有効性及び安全性は大きく変わるものではないと考えられることを踏まえると、基本的には本化合物と ^{18}F florbetapir の臨床的な位置付けは同じであると考え。以上を踏まえると、既存の診断方法を基に包括的に検討しても AD か否かの診断がなお不確実な患者において、脳内 A β プラークの有無を可視化できる画像診断ツールの一つとしては、本化合物を本邦の臨床現場に提供すること自体は可能と考える。

一方で、一部の健康高齢者及び AD 以外の認知症患者においても脳内 A β の蓄積が認められること、及び現時点では、既存の診断方法の一部が本化合物を用いた PET 画像検査によ

り置き換えられることが可能であることのエビデンスは得られていないことから、本化合物を用いた PET 画像検査の結果を得たとしても、基本的には現在行われている検査等も判断材料とする必要はあり、それらの情報に脳内 A β の蓄積状況も加味して総合的に AD の診断をする必要がある。また、上述のとおり脳内 A β の蓄積が認められたとしても、AD ではない場合があることや、将来的に AD を発症するか否かは不明であることを踏まえると、既存の脳内 A β プラークを可視化する薬剤と同様に、認知症症状を有しておらず臨床的に AD が疑われていない人における本化合物を用いた PET 画像検査の意義は不明確であり、単に A β の蓄積の有無を確認するためだけのスクリーニング検査としては用いるべきではないと考える。

2) 臨床データパッケージについて

申請者は、本化合物の開発方針について以下のように説明した。

①国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) 及び海外第 I 相試験 (ALZ103 試験) の結果から日本人と外国人での本化合物の生体内分布及び内部被ばく線量を比較する、②第 II 相国際共同試験 (GE067-017 試験) 及び海外第 II 相試験 (ALZ201 試験) の結果から本化合物投与後の皮質平均の SUVR 及び A β 陽性の割合を比較する、③以上の①及び②の結果が類似していた場合、神経病理学的所見と PET 画像所見の一致性を評価した海外第 III 相試験 (GE067-007 試験及び GE067-015 試験) を利用して国内臨床データパッケージを構成する。

以上の方針に関して、本一変申請において海外第 III 相試験を利用することの妥当性について、申請者は、以下の①及び②のとおり説明した。

① 内因性及び外因性民族的要因の異同について

本化合物の有効性及び安全性の評価に対する内因性民族的要因の影響を推定するため、申請者は平成 10 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号「外国臨床データを受入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に従って本化合物の特性を検討し、以下の理由から本化合物の臨床評価に影響するほどの内因性民族的要因の差異は見られないと判断した。

- ・ 本化合物は診断用放射性薬剤で、投与量は微量であり、本化合物の脳内取り込みの大半は投与直後にみられ、そのため代謝の影響は小さいと考えられること。
- ・ 静脈内投与されるため生物学的利用率は 100%であり薬物吸収の影響を受けにくいこと。
- ・ [^3H]フルテメタモルのヒト血漿中タンパク質に対する結合率は平衡透析法では 95%超とタンパク結合が高いが、脳に取り込まれる割合は投与線量の 7%超であり、それにより PET 撮像の視覚化能が損なわれることはないこと。
- ・ 本化合物の脳内取り込みの大半は静脈内投与直後にみられ、投与 1~2 分後に最大約 7%に到達するため、生体内分布が薬物-薬物相互作用に影響を受ける可能性は小さいこと。
- ・ 本化合物は胃腸経路及び腎から排泄されるが、肝・胆道系経路を主経路とし、胃腸経路から排泄されるため、腎障害により生体内分布に影響を受ける可能性は低いこと。

- ・フルテメタモルには全身性作用又は薬理学的作用はないこと。
- ・国内第Ⅰ相 GE067-014 試験と欧州第Ⅰ相 ALZ103 試験の比較から日本人被験者と外国人被験者での全身への $[^{18}\text{F}]$ 放射能の体内分布は類似しており民族差は認められていないこと。

外因性民族的要因について、AD の発症及び進行と、気候・日照・汚染及び文化・社会経済学的因子・学歴・言語といった因子と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 の定義及び診断、DSM-III-R、DSM-IV、NINCDS-ADRDA の診断基準、国際疾病分類第 10 版（ICD-10）はよく知られており幅広く用いられている。また、AD の治療については、本邦の認知症疾患治療ガイドラインは米国精神医学会の AD 治療ガイドラインを参照しているように、その治療原則は AD の病態生理であるアセチルコリン神経細胞の変性に対するもので、米国と同様であり、本邦で承認されている AD 治療薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤又は N-メチル-D-アスパラギン酸受容体阻害剤等、米国で承認されている治療薬と同じである。以上のことから、本化合物の臨床評価に影響するほどの外因性民族的要因の差異も見られないと考えられる。

② 画像評価と臨床診断との相関、SUVR、及び最適 SUVR 閾値の異同について

GE067-017 試験と ALZ201 試験の成績を事後的に比較し、両試験の類似性を評価した。その結果は表 9 に示すとおりであり、申請者は、画像評価と臨床診断との相関に関しては、白人と日本人での感度及び特異度は同様の結果であったことから、SUVR に関しては、白人と日本人の、健康成人、aMCI 患者又は AD 患者のそれぞれにおいて分布に差異は認められていないことから、臨床的に意義のある差は認められないと判断した。

表 9. ALZ201 試験と GE067-017 試験成績の比較

目的	評価項目	ALZ201 試験	GE067-017 試験
盲検下視覚的画像評価と臨床診断との相関	感度 (n = 25)	88～92%	外国人読影医：92% 日本人読影医：92%
	特異度 (n = 25)	92～96%	外国人読影医：100% 日本人読影医：96%
定量的画像評価	小脳を参照領域とした複合領域の SUVR (平均値 (標準偏差))		
	Probable AD (n = 25)	2.236 (0.3751)	2.0662 (0.38999)
	aMCI (n = 20)	1.702 (0.4754)	1.6119 (0.29747)
	健康成人 (年齢 ≤55) (n = 10)	1.175 (0.0785)	1.1348 (0.05652)
	健康成人 (年齢 >55) (n = 15)	1.373 (0.2260)	1.2379 (0.08248)
	すべての健康成人 (n = 25)	1.294 (0.2048)	1.1967 (0.08846)

上記①及び②の結果を踏まえ、本化合物投与時の所見に核医学診断としての国内外差は認められず、神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験）の成績は、日本人における有効性及び安全性を説明する上で利用可能と申請者は判断した。

総合機構は、以下のように考える。GE067-014 試験と ALZ103 試験との比較結果、及び AD

の診断体系等の医療環境に関する申請者の説明を踏まえると、国内外の試験実施地域において、本化合物の臨床評価の結果に影響するほどの内因性及び外因性民族的要因の差異は見られないとする申請者の説明は妥当である。また、GE067-017 試験と ALZ201 試験の比較結果から、画像評価と臨床診断との相関については、日本人と白人とで感度及び特異度がそれぞれほぼ同じ値を示していること、及び SUVR についても、特に若年健康成人及び AD 患者の SUVR の分布について、日本人と白人の間で差異は認められておらず、日本人及び白人共に健康成人と AD 患者との間に国内外で同様の差が認められていることから、神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験）の成績を日本人における本化合物の有効性及び安全性の説明に利用することは可能と判断した。

3) 有効性について

① 主要評価項目に関する有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。神経病理学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験及び GE067-015 試験）を実施し、GE067-007 試験において、5 名の独立した読影医が個々に盲検下で本化合物による PET 画像を読影した際の感度及び特異度が事前に定めた達成基準を満たしたこと、及び GE067-015 試験において、5 名の独立した読影医が個々に盲検下で本化合物による PET 画像を読影した際の特異度が事前に定めた達成基準を満たしたことをもって、本化合物の有効性が示された。

総合機構は、GE067-007 試験における主要評価項目による評価の達成基準について、感度の両側 95%信頼区間の下限が、読影医 5 名のうち少なくとも 3 名で閾値の 70%より高いこと、及び GE067-015 試験における主要評価項目による評価の達成基準について、特異度における両側 95%信頼区間の下限が、読影医 5 名のうち少なくとも 3 名で閾値の 80%より高いことを、満たすべき基準として事前に設定した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GE067-007 試験で感度の閾値とした 70%については、本化合物による PET 検査を受ける集団において真に AD である割合が 0.5 であると、診断の不確実性が高く、本化合物を用いた PET 検査が有用となる可能性が高いことから、当該割合を 0.5 と仮定し、感度と特異度については同じ値と仮定した場合、PET 検査で陽性であった時に $A\beta$ が存在する確率が PET 検査で陰性であった場合と比べて 2 倍以上になる値として設定した。なお、PET 用のアミロイドプローブが開発されるまでは、医療現場では Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 等の臨床的な AD 診断基準に基づき診断されており、既存の文献に基づき、DSM の診断基準に基づく臨床診断の感度を求めると、平均 54%であり^{8,12,13,14}、GE067-007 試験の感度の閾値は DSM の AD 診断基準の感度を上回る設定であった。以上より、GE067-007 試験において、本化合物の感度が閾値とした 70%を超えれば、臨床的意義があると判断できる。

GE067-015 試験で特異度の閾値とした 80%については、感度と同様の仮定の下、PET 検査で陰性であった時に A β が存在しない確率が PET 検査で陽性であった場合と比べて 2 倍以上となる値は 70%と算出され、GE067-015 試験では対象集団（若年健康成人）が GE067-007 試験よりも均質であり、アミロイド蓄積だけでなく交絡因子となり得る併存疾患が認められないことから、GE067-007 試験で採用した下限値 70%ではなく、より高い閾値（80%）を選択した。なお、既存の文献^{8,12,13,14}に基づき、DSM の臨床基準に基づく臨床診断の特異度を求めると、平均 80%であり、本化合物の特異度が閾値とした 80%を超えれば臨床的意義があると判断できる。

総合機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（GE067-015 試験及び GE067-007 試験）における感度及び特異度の達成基準の値については、現在の AD の診断体系において、本化合物を用いた PET 検査に求められる感度及び特異度から設定されているわけではないことから、海外第Ⅲ相試験（GE067-015 試験及び GE067-007 試験）において、事前に規定された評価基準を満たしたことのみに基づいて本化合物を用いた PET 検査は臨床的に意義があると判断することは困難である。一方で、第Ⅲ相試験開始時においては A β プラークを可視化する薬剤に関する情報は不十分であったと考えられ、臨床的な意義の観点も含めた適切な閾値を設定することが困難であったことも理解できる。感度について申請者は、既存の文献^{8,12,13,14} から臨床診断の感度との比較を基に、設定した閾値の妥当性を説明しているが、海外臨床試験においては、認知症の有無に関わらない集団を対象に脳内 A β 蓄積の有無を評価しており、申請者が示した専門医による臨床診断の診断能に関する文献報告の集団とは患者背景が異なることが想定される。したがって、専門医による臨床診断の診断能と本化合物による PET 画像検査の診断能を単純に比較することは困難と考えられるが、申請者が示した既存の文献に比較しても、海外臨床試験で得られた感度は高く、臨床的に AD と診断された患者から AD 以外の認知症患者を除外するという本化合物に期待される有用性の一つを支持する結果であると考ええる。また、特異度に関しても、評価基準の事前の設定根拠は感度と同様に十分とまでは言えないが、臨床試験では過半数による読影結果では特異度が 99.4%と十分に高いと考えられることから、本化合物を医療現場に提供する意義は示されているものと考ええる。

② 偽陽性及び偽陰性について

総合機構は、解剖学的画像なしでの盲検下視覚的画像読影における特異度について、GE067-007 試験で読影医 3 の特異度が 44%と低かった理由、及び GE067-015 試験で読影医 2 の特異度が 68%と低かった理由を考察した上で、医療現場において偽陽性及び偽陰性を減らすための方策や注意喚起を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。特異度が低いことは偽陽性が多いことを示すが、GE067-007 試験において、読影医 3 の特異度が 44%と低かったことについて、患者に強い大脳皮質萎縮が認められる場合、灰白質と白質間の区別が難しくなることが一因として考え

られる。これは読影医 3 の特異度が脳 CT 画像を参照時には 44%から 56%に上昇したことからも示唆される。トレーニングプログラムに読影が難しい症例を含めることで、曖昧な症例に対する読影医 3 の読影精度を改善できた可能性もある。また、読影医 3 の読影時間は他の読影医の半分以下であり、読影医 3 は、画像を適切に評価するために必要な時間を使っていなかったと考える。以上を踏まえ、電子的読影医トレーニングプログラムを改訂し、萎縮を検出する方法及び強い萎縮がある場合に灰白質と白質を区別し、画像を読影する方法を変更した。さらに、電子的読影医トレーニングプログラムを検証した GE067-021 試験では、読影医（5 名の読影医は、新しい電子的読影医トレーニングプログラムでトレーニングを行い、PET アミロイドイメージングを初めて行った。）をモニタリングし、一定の読影時間をとるようデザインした。その結果、GE067-021 試験の読影医 5 名すべてで一貫して高い成績を示した。

次に、GE067-015 試験において、読影医 2 の特異度が 68%と低かった原因を検討した。読影医 2 も他の読影医と同じように読影経験の豊富な核医学専門医によるトレーニングを受け、トレーニングの最終テストに合格している。読影医 2 が偽陽性の判断をした PET 画像の特徴に系統立てたパターンを見いだすことはできなかった。以上から、読影医 2 は PET 画像にどのような特徴を見ればよいのか確信が得られず、トレーニングプログラムの内容に沿わない方法で画像を読影したものと推察された。本試験実施後、臨床使用を目的として電子的読影医トレーニングプログラムを改訂し、特に灰白質の取り込みに関して判断に迷う画像を含めるなど難易度の高い症例をトレーニング及び最終テストに追加した。改訂した電子的トレーニングプログラムを用いた GE067-021 試験では、読影医の読影能力に関して外れ値は認められなかった。

GE067-021 試験で、改訂版トレーニングプログラムのテストにはあいまいな症例と萎縮がみられる症例を含め、このプログラムでトレーニングを受けたすべての読影医で良好な成績を示し外れ値はなかったことから、添付文書の【使用上の注意】に「PET 画像の読影はフルテメタモルの読影者向けトレーニングプログラムを修了した医師により行うこと。」を追記し、フルテメタモルによる PET 画像の読影前に、読影医向けトレーニングプログラムを受講しなければならないことを注意喚起する。なお、第Ⅱ相国際共同試験（GE067-017 試験）においては、外国人読影医及び日本人読影医が英語版のトレーニングプログラムを実施し読影した結果、外国人読影医と日本人読影医の盲検下視覚的評価の結果は類似していた。また、日本語版のトレーニングプログラムの有用性を検討するために、本化合物の読影経験のない日本人医師 10 名を対象とし、日本語版のトレーニングプログラムを実施し、トレーニングでは用いられていない 30 画像（GE067-005 試験及び GE067-017 試験から得られた各 15 画像）の読影を行った。10 名中 9 名の読影医は、事前に規定していた基準である 28 画像以上で画像の判定が gold standard^vと一致し、残り 1 名は追加で別の 30 画像の読影を行った結

^v GE067-005 試験で得られた画像については、GE067-021 試験で実施された読影医による判断が、GE067-017 試験においては、日本人及び外国人読影医 10 名による多数決の判断が gold standard とされた。

果、28 画像以上で画像の判定が gold standard と一致したことから、日本語版のトレーニングプログラムは有用であると考えられた。

総合機構は、以下のように考える。GE067-007 試験及び GE067-015 試験においては、他の読影医より特異度が低く、偽陽性となった症例が多かった読影医が認められた。しかしながら、臨床試験で用いられた電子的トレーニングプログラムを改訂し、改訂後の電子的トレーニングプログラムの有用性を検討した試験（GE067-021 試験）においては、全ての読影医で一致した読影が可能であったことを踏まえると、GE067-007 試験及び GE067-015 試験において特異度が低かった読影医が存在した理由はトレーニングが不十分であった可能性はあると考える。したがって、GE067-007 試験及び GE067-015 試験において他の読影医より特異度が低く、偽陽性となった症例が多かった読影医が認められたこと自体は本化合物の有効性を否定する結果ではなく、申請者も説明するとおり、本化合物を医療現場に提供するにあたり、海外と同様に本邦でも適切なトレーニングプログラムを提供し、当該プログラムを修了した医師のみが読影を行うことを注意喚起する必要があるものとする。

4) 安全性について

申請者は、国内外の臨床試験において発現した有害事象について、以下のように説明した。

安全性解析対象集団は臨床試験 11 試験（第Ⅰ相試験 2 試験、第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 7 試験）で本化合物を投与した被験者計 831 例であり、健康成人及び認知症患者を含む。年齢は 18～98 歳（平均 62.5 歳、中央値 69 歳）、83%が白人で、12%がアジア人（アジアのうち 94%が日本人）、男女比は同程度であった。本化合物と関連ありと判定された死亡例はなかったが、aMCI 患者を対象とした GE067-005 試験において 1 件の重篤な有害事象（製剤に含まれるポリソルベート 80 が原因と判定されたアナフィラキシー様反応）が認められた。ポリソルベート 80 に関しては、ポリソルベート 80 に対して過敏症のある患者を禁忌とし、添付文書上で注意喚起する予定である。

有害事象は 83/831 例（10%）で報告され、そのほとんど（94%）が軽度から中等度であり治療なしで消失した。比較的良好にみられた有害事象は、潮紅 2%（17/831 例）、頭痛 1%（11/831 例）、血圧上昇 1%（11/831 例）、悪心 1%（8/831 例）及び浮動性めまい 1%（8/831 例）であり、これらの有害事象の背景発現率に関する公表データ^{15,16,17}と比較したところ、観察された有害事象の発現率は、健康成人及び臨床試験のプラセボ群で算出された背景発現率より低かった。

本化合物との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者は 46/831 例（6%）であり、主に潮紅 2%（17/831 例）、悪心 1%（8/831 例）が認められた。潮紅が認められた被験者は、ほとんどが投与後 1 分以内、いずれも投与後 30 分以内に発現し、すべて本化合物との関連ありと判定された。なお、潮紅は、いずれも軽度から中等度であり、女性、若年被験者、白人以外の被験者、SPE 精製の本品で調製した本化合物の注射剤を投与した被験者で多

くみられた。年齢、人種又は民族ごとのサブグループで、安全性について臨床的に意義のある差は認められなかった。アナフィラキシー様反応を除き、本化合物に関連ありと判定された有害事象については警告、使用上の注意又は禁忌としての注意喚起を要するものではないと考える。

以上のように、安全性解析対象集団 831 例において本化合物は安全であり忍容性は良好であった。

総合機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験における有害事象等の発現状況は、同種・同効の薬剤投与時に認められる有害事象の種類及び発現率と大きく異なるものではないことから、本化合物を用いた PET 画像検査における安全性は臨床的に許容されるものとする。なお、提出された添付文書（案）においては、臨床試験における副作用の発現状況は記載されていないが、当該情報は記載する必要があるものと判断した。

5) 効能・効果について

総合機構は、本化合物に関する効能・効果について、以下のように考える。「3) 有効性について」の項（38 ページ）で述べたように、国内外の臨床試験において、本化合物（注射剤）を用いることにより脳内 A β プラークに関する情報が得られ診断精度の向上が期待できることが確認されたことから、本化合物の効能・効果は、脳内 A β プラークの可視化に関するものとするのが適切と考える。また、本化合物は、「1) 本化合物の臨床的位置付けについて」の項（33 ページ）で述べたように、認知機能障害を有する患者のうち、特に AD が疑われる患者に使用されることが適切と考えることから、本化合物の効能・効果は以下のとおりとすることが適切と考える。

〔効能・効果〕

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

6) 用法・用量について

総合機構は、本化合物に関する用法・用量の設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。185 MBq は、第 I 相試験（ALZ103 試験）で用いた投与量である。臨床現場で許容可能な最長時間と考えられる撮像時間 30 分で診断可能な画質が得られ、第 I 相試験の治験実施医療機関において当該撮像条件が許容可能であり、安全であると判断した。また、画質は非常に良好であり、当該施設の撮像装置では撮像時間の短縮も可能と考えた。しかしながら、すべての撮像装置で当該施設と同様の良質な画像が得られるわけではないため、第 II 相試験では目標投与量を 185 MBq とする最長 30 分間のダイナミック PET スキャンを採用した。第 II 相及び第 III 相臨床試験で、多数の撮像装置で得られた画像を評価した結果、投与量を 185 MBq、撮像時間を 20 分とした場合の信号強度であれば

臨床試験で使用するすべての PET カメラで診断可能な画質が得られることが明らかとなった。GE067-021 試験においては、いくつかの試験で得られた画像を、投与量に応じて画像再構成時間を調節することにより、投与量 185 MBq、撮像時間 20 分とした場合と同程度の信号強度の画像を再構成し、読影医に提示し、上記結論の妥当性を検証した結果、この信号強度によっても良好な有効性が得られ、読影医間一致度も極めて良好であることが示された。画質は使用する装置や画像再構成の方法により変化し、撮像中に被験者が体動を抑えられる時間にも依存する。以上の結果より、通常、投与放射エネルギーを 185 MBq 撮像時間を 20 分間と規定した。

また、患者や装置の特性を踏まえて、診断可能な画質を得るための最適な撮像条件となるようパラメータを調整する必要がある。投与量の下限については、ALZ201 試験及び GE067-017 試験で実施した試験一再試験間での患者内での読影の再現性を検討するために、撮像した被験者のみに対して、放射エネルギー 120 MBq を投与した。これらの被験者において、1~4 週間の間隔で 2 回の撮像を実施し、それぞれ 120 MBq を投与した。低用量で実施した目的は、撮像 2 回の総実効線量を 10 mSv 未満とするためである。これらの被験者を対象とした評価項目は定量分析であったが、被験者の画像は両試験の盲検下での画像評価にも使用した。本試験において、非常に良好な読影医間一致度が示され、120 MBq においても 185 MBq と同様の良好な診断能があると判断されたため、120 MBq を投与量の下限とした。投与量の上限については、GE067-007 試験では可能な限り画質を維持しながら、短い撮像時間で終末期患者の撮像を行う必要があったため、撮像時間を最短にするため、大部分の被験者で投与量 370 MBq、撮像時間を 10 分間とした。その結果、投与量 370 MBq を用いた対象においても、低用量投与群と同様に安全性の懸念は認められず、370 MBq を投与量の上限とした。撮像時間については、一般に高用量又は低用量を投与する場合、用量に従って撮像時間を調整する必要があり、本化合物を投与する際の適切な撮像時間として、370 MBq を投与する場合には 10 分とし、120 MBq を投与する場合には 30 分とした。撮像開始時間に関して、脳橋では、A β の有無にかかわらず信号対ノイズ比が高く、動態が安定しており、また、形状が単純であるため容易に確認できることから、視覚的評価では、脳橋を最大輝度の 90% に設定し、これを参照領域として皮質灰白質の輝度を評価することとしている。日本人を対象とした GE067-014 試験において、投与 60 分~150 分後の本化合物の脳内動態を検討した結果、皮質の輝度自体は本化合物 60~150 分で緩やかに変化しているが、脳橋での取り込みに対する皮質での取り込みの比率の変動はわずかであった。また、投与 70~90 分後、90~110 分後及び 110~130 分後での脳橋での取り込みに対する皮質での取り込みの比率は、健康成人及び AD 患者共に差はわずかであり、増加又は減少の一定の傾向は認められず、健康成人及び AD 患者での脳橋での取り込みに対する皮質での取り込みの比率の差に比較してごくわずかであった。以上より、撮像開始時間は、本化合物投与 90 分後からを基本とし、撮像開始範囲は本化合物投与 70~110 分後とした。

以上を踏まえ、通常、投与放射エネルギーを 185 MBq、撮像時間を 20 分間とし、120 MBq~370

MBq の範囲で投与することを許容し、添付文書（案）【使用上の注意】2.（9）適用上の注意、3）撮像条件において「撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータなどに依存する」旨を規定した。

総合機構は、以下のように考える。AD 患者を対象とした国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験においては、基本的には投与量は 185 MBq、撮像時間は最長 30 分間とした結果から、本化合物の有用性が示されている。ただし、上記の試験で得られたデータから投与量を 185 MBq、撮像時間を 20 分間とした場合の画像を再構成し、再度読影を行った結果、上記の臨床試験と同程度の有効性が認められたことを踏まえると、通常の投与放射エネルギーを 185 MBq、撮像時間を 20 分間とすることは可能と考える。また、病理学的所見と本化合物の PET 画像を比較した GE067-007 試験においては、大部分の被験者において投与量を 370 MBq、撮像時間を 10 分間として実施したところ、本化合物に期待される有用性を支持する結果が得られており、不要な被ばくを避けるといった観点や、長時間患者を拘束することが困難な場合も想定できることから 120 MBq～370 MBq の範囲で投与し、撮像時間を調節することには意義があり、安全性についても、臨床試験成績を踏まえると投与量により有害事象の発現状況に明確な差は認められないことから許容可能と考えられる。撮像開始時間については、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においては、本化合物投与 90 分後から撮像することが規定されており、その結果、本化合物の有効性は示されていることから、撮像開始時間は本化合物投与 90 分後を基本とすることが適切と考える。また、本化合物を用いた PET 画像の視覚的評価を行う際は、脳橋での輝度として画像を作成し、皮質灰白質での蓄積の有無を検討する方法が申請者により検討されており、国内外の臨床試験で用いられている。そのような画像の作成及び読影方法を踏まえると、脳橋での取り込みに対する皮質での取り込みの比率が同じであれば、同様の画像及び読影結果が得られることが期待でき、投与 70～90 分後、90～110 分後及び 110～130 分後における脳橋での取り込みに対する皮質での取り込みの比率はほぼ一定であることを踏まえると、撮像時間は 70～110 分までの範囲を許容することが適切と考える。

以上を踏まえると、本化合物の「用法・用量」及び「撮像条件」は以下のとおりとすることが適切と考える。

〔用法・用量〕

[¹⁸F]フルテメタモル注射液では、通常、185 MBq を静脈内に投与する。投与量（放射能）は最小 120 MBq、最大 370 MBq までとする。

〔撮像条件〕

[¹⁸F]フルテメタモル注射液では、投与後 90 分から撮像を開始する。撮像開始範囲は 70～110 分とする。投与量 185 MBq における撮像時間は 20 分間とする。なお、撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータなどに依存する。

7) 使用成績評価の指定の要否について

総合機構は、本品の使用成績評価の指定の要否について以下のように考える。

放射性医薬品合成設備の医療機器としての医療上の有用性は、合成装置により製造される最終生成物が有する疾病の診断にかかる効能・効果によるものである。最終生成物が注射剤として患者に投与されることを踏まえると、合成装置本体の合成性能よりはむしろ医薬品に相当する最終生成物の注射剤を使用成績の評価対象とする必要がある。

本品が製造する本化合物は、本邦において承認前例のない新規の成分であり、本化合物を投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られている。さらに、類似医療機器が承認されてから間もないことを踏まえると、本邦の臨床現場におけるアミロイド PET 検査の使用経験は十分とはいえないものとする。以上を踏まえ、総合機構は本化合物に関して使用成績評価により有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要があると判断し、本品の使用成績評価（以下「本調査」という。）の計画概要について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① 調査項目について

本調査は、本化合物投与後の有害事象の発現率を明らかにすること、並びに本化合物を用いた PET 検査が認知機能障害の診断、診断の確信度及び患者の管理計画に及ぼす影響等を明らかにすることを目的とする。本調査の調査項目として、患者背景、本化合物の投与量及び撮像時間、有害事象、本化合物を用いた PET 検査実施前後の認知機能障害の診断結果、診断の確信度、患者の管理計画等を設定し情報収集を行う。

② 目標症例数について

症例数については、本邦の実臨床における有害事象の発現率が国内外の臨床試験で観察された値よりも有意に高くないことを妥当な信頼水準をもって示せるように設定した。国内外の臨床試験成績等に基づくと、実臨床における日本人集団での有害事象の発現率は約 10%となると想定されるが、実臨床での有害事象の発現率が臨床試験での発現率の ■ 倍となれば、安全性に関して何らかの懸念すべき事態が生じていると判断できるものとする。症例数を ■ 例とすると、両側 95%信頼区間の幅は ■ %となり、本調査での有害事象の発現率が 10%であった場合、95%信頼区間の上限は ■ %未満となることから、使用成績評価を ■ 例で実施することは妥当と考える。

③ 使用成績評価期間について

本調査の販売準備期間として、承認から販売開始まで、本品の受注から医療施設に設置されるまで、医療施設での PET 施設認証（PET 薬剤製造施設認証及び PET 撮像施設認証^{vi}）の取得、読影医向けトレーニングの受講等に必要の期間を考慮し ■ ～ ■ カ月を予定する。

^{vi} 「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」の「追補 1. PET イメージングにおける撮像法の標準化とデータの品質管理および撮像施設認証に関するガイドライン」（日本核医学会）に基づいて医療施設が高い品質と信頼性で PET 撮像ができることを日本核医学会が認証する制度。

症例登録期間は、現時点でアミロイドトレーサを用いた PET 検査に対して診療報酬が設定されておらず、PET 検査の患者負担が高額になる可能性も考慮し、実施施設数を 1 ～ 施設、年間 1 施設当たり 1 例の登録を見込み、目標症例数 1 例を登録するために 1 カ月を予定する。

症例追跡期間について、本調査では本化合物の投与開始から PET 検査終了後、被験者が検査室を退室するまでの有害事象の発現率を評価するため、長期の症例追跡期間は設けない。

以上の販売準備期間（1 年）及び症例登録期間（1 年）を合計し、本調査の使用成績評価期間は 3 年間と設定する。

総合機構は、本使用成績評価の実施計画（調査項目、目標症例数及び使用成績評価期間）について以下のように考える。

① 調査項目について

本化合物の使用に当たっては、「3）有効性について」の項（38 ページ）で述べたように読影医のトレーニングが重要であることから、申請者が提示した項目に加え、本化合物に係る読影医トレーニングを受講していることも調査項目に含める必要があると判断した。

② 目標症例数及び使用成績評価期間について

本品の臨床上的有用性は、製造する薬剤の効能・効果によるものであり、その注射剤が患者に投与されることを踏まえると、使用成績評価においては本化合物の注射剤について医薬品に準じた評価を行っていく必要があると考える。本化合物は、本邦において承認前例のない新規の成分であるため、使用実態下での安全性に関する情報を把握することが必要である。総合機構は、申請者が本調査の目標症例数を 1 例としていることに関しては、実臨床における本化合物の安全性プロファイル（有害事象の発現率、重篤性等）が国内外の臨床試験成績と同様であることを評価する上で妥当な症例数であるとする設定根拠が不明確であると考えられる。しかしながら、本調査には以下のような実施可能性に関する状況が想定される。本品を設置する医療施設はサイクロترون設備を有している必要があり、ロ項（仕様の設定に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞（8 ページ）で述べた各種関連法規に基づき適切な作業環境を構築しなければならない。本邦においてサイクロترون設備を有する PET 施設は約 150 施設^{vii}あるが、平成 27 年 2 月時点で PET 薬剤製造施設認証を取得した施設は 7 施設（うち、本化合物に係る認証を取得した施設は 2 施設）、PET 撮像施設認証を取得した施設は 8 施設（うち、アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像に係る認証を取得した施設は 7 施設）である¹⁸。このような現状を踏まえると、ロ項（仕様の設定に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞（8 ページ）で述べたように、サイクロترون設備を有し、かつ、日本核医学会が定めたガイドラインに準拠する医療施設は限定的

^{vii} 日本核医学会 PET 核医学科会登録施設数（平成 27 年 2 月時点）。

であると予想される。

以上のことから、申請者の説明、類似医療機器の状況、臨床現場で想定される実施可能性に関する状況等を考慮すると、本調査における症例数の目標として■例と設定することはやむを得ないと考えるが、本化合物は承認前例のない新規の成分であり、本邦において本化合物を投与した経験は限られることを踏まえると、使用成績評価期間内において可能な限りの情報収集を行うことが適当であると判断した。したがって、本調査においては■例を下限として可能な限り全例を調査対象とすることが妥当と判断した。また、使用成績評価期間は、販売準備期間■年及び症例登録期間■年を合計した3年間と設定することは妥当と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に係る使用成績評価の計画を修正するように申請者に指示した。申請者は、これを了承した。

4. 総合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総合機構の判断 ＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

＜GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断＞

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して 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総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、放射性標識化合物の前駆体及び合成試薬があらかじめ充填されたディスプレイホルダーを装置本体に装着し、放射性標識化合物の注射剤の製造を行う放射性医薬品合成設備である。本一変申請は、本品が製造できる放射性標識化合物として、既承認の^[18F]FDGに加えて、新たに本化合物を追加することを目的とした申請である。本化合物は、ADが疑われる認知機能障害を有する患者に対して、脳内 Aβ プラークの可視化を目的として投与される。

本品の審査における主な論点は、(1) 本化合物の臨床的位置付けについて、(2) 医療現場における本化合物の注射剤の適正使用について、及び (3) 使用成績評価について、であった。

(1) 本化合物の臨床的位置付けについて

本化合物を用いた PET 画像検査は、国内外の臨床試験成績から臨床的に有用と考えられる診断能をもって、AD の診断根拠となる脳内 Aβ の蓄積状況に関する情報を与え得ること

が示されているものとする。類似医療機器から合成される ^{18}F florbetapir と同様に、本化合物を用いた PET 画像検査により AD の診断精度の向上が期待できる。臨床的に AD か否かの診断がなお不確実な患者においては、本化合物を用いた PET 画像検査により、脳内 A β の蓄積があると判断されれば、有効性が検証されている AD 治療薬の投与を含む治療計画の開始や継続の判断に寄与する可能性がある。一方、脳内 A β の蓄積がないと判断されれば、AD 以外の原疾患の再検索を経た適切な治療計画への修正に寄与する可能性がある。本化合物又は ^{18}F florbetapir による PET 画像取得前にいずれの化合物が患者に対して適しているかを判断することは困難であること、並びに本化合物及び ^{18}F florbetapir の臨床試験で認められた有効性及び安全性が大きく変わるものではないと考えられることを踏まえると、基本的には本化合物と ^{18}F florbetapir の臨床的な位置付けは同じであると判断した。以上のことも踏まえ、本化合物を、既存の診断方法を包括的行っても AD か否かの診断がなお不確実な患者における脳内 A β の集積状況を示す画像診断ツールの一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断した。一方で、脳内 A β の蓄積が認められたとしても、AD ではない場合があることや、将来的に AD を発症するか否かは、現時点では不明であることを踏まえると、臨床的に AD が疑われていない人における本化合物を用いた PET 画像検査の意義は不明確であり、スクリーニング検査としては用いるべきではないと判断した。

(2) 医療現場における本化合物の注射剤の適正使用について

海外第Ⅲ相試験（GE067-007 試験及び GE067-015 試験）において、他の読影医より特異度が低く、偽陽性となった症例が多かった読影医が認められたが、改訂後の電子的トレーニングプログラムの有用性を検討した試験（GE067-021 試験）の結果からトレーニングが不十分であったことによる可能性が考えられた。したがって、GE067-007 試験及び GE067-015 試験において他の読影医より特異度が低く、偽陽性となった症例が多かった読影医が認められたこと自体は本化合物の有用性を否定する結果ではないと考え、本化合物を医療現場に提供するにあたり、海外と同様に本邦でも適切なトレーニングプログラムを提供し、当該プログラムを修了した医師のみが読影を行うことを注意喚起する必要があるものと判断した。

また、本化合物の注射剤の有効性及び安全性を担保する観点から、注射剤を製造する上で求められる品質管理については、①本化合物の合成後に行う品質検定において本化合物の注射剤の品質規格（7 ページ ロ項）に適合することを確認すること、及び②本品を設置する医療施設における作業環境の要件として、日本核医学会の作成した「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」の「I. 製造基準」への準拠を求めること、以上を添付文書にて注意喚起することは妥当であると判断した。

(3) 使用成績評価について

本品が製造する本化合物は、本邦において承認前例のない新規の成分である。さらに、類似医療機器が承認されてから間もないことを踏まえると、総合機構は、本邦の臨床現場におけるアミロイド PET 検査の使用経験は十分とはいえないものとする。以上を踏まえ、総

合機構は本化合物に関して使用成績評価により有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要があると判断した。

総合機構は、申請者が提示した使用成績評価の調査項目について、申請者が提示した項目に加え、本化合物に係る読影医トレーニングを受講していることも調査項目に含める必要があると判断した。また、目標症例数及び使用成績評価期間については、申請者の説明、類似医療機器の状況、臨床現場で想定される実施可能性に関する状況等も踏まえ、目標症例数は■例を下限として可能な限り全例を調査対象とし、使用成績評価期間を3年（販売準備期間■年及び症例登録期間■年）と設定することは妥当と判断した。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、本化合物の注射剤は、AD 診断における画像診断ツールの一つとして有用であると考えられるため、本化合物の注射剤を製造する本品を臨床現場に提供することは有益であると判断した。よって、本品の使用目的を以下に示すように整備し、承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物の注射剤を製造するために用いる。

● $[^{18}\text{F}]$ FDG の効能・効果は、以下のとおりである。

- ① 悪性腫瘍の診断におけるグルコース代謝異常の評価
- ② 心筋のグルコース代謝能の評価
- ③ てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認

● $[^{18}\text{F}]$ フルテメタモルの効能・効果は、以下のとおりである。

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

（下線部追加）

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は3年とすることが妥当と判断した。

本件は、医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

参考文献

- ¹ 朝田隆 (研究代表者). 「厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業 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 平成 23 年度～平成 24 年度 総合研究報告書」, 平成 25 年 3 月報告.
- ² Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>, (accessed September 30, 2009).
- ³ Ikonomic, M.D. *et al.* Post-mortem correlates of *in vivo* PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008, **131**, 1630-45.
- ⁴ ICH M7 「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: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk
- ⁵ Sprague, D.R. *et al.* Human biodistribution and radiation dosimetry of the tachykinin NK1 antagonist radioligand [¹⁸F] SPA-RQ: comparison of thin-slice, bisected, and 2-dimensional planar image analysis. *J Nucl Med*. 2007, **48** (1), 100-7.
- ⁶ Chételat, G. *et al.* Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013, **2**, 356-65.
- ⁷ Blacker, D. *et al.* 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.
- ⁸ Jobst, K.A. *et al.* 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.
- ⁹ Kazee, A.M. *et al.* Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1993, **7** (3), 152-64.
- ¹⁰ Lim, A. *et al.* Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc*. **47** (5), 564-9.
- ¹¹ Lopez, O.L. *et al.* Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology*. 1999, **53** (6), 1292-9.
- ¹² Nagy, Z. *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), 219-6.
- ¹³ Hogervorst, E. *et al.* The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003, **16** (3), 170-80.
- ¹⁴ Kukull, W.A. *et al.* The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology*. 1990, **40** (9), 1364-9.
- ¹⁵ Bo, M. *et al.* White-coat effect among older patients with suspected cognitive impairment: prevalence and clinical implications. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009, **24** (5), 509-17.
- ¹⁶ Eder, A.F. *et al.* Donor survey to assess facial flushing during automated red cell collections and medication use. *J Clin Apher*. 2011, **26** (3), 116-22.
- ¹⁷ Stephens, M. "Chapter 1. Introduction", in Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions. 5th ed. (eds Talbot, J. and Waller, P.), John Wiley & Sons, Ltd, 2004, p. 63-9.
- ¹⁸ 日本核医学会. 「日本核医学会による PET 施設認証を受けている PET 施設一覧 (2015 年 2 月 18 日現在)」. <http://www.jsnm.org/system/files/PET施設認証を受けている施設一覧.pdf>, (accessed March 31, 2015)