

【機器の性能を裏付ける試験】

(1) 本品の合成性能に関する資料

<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及び本剤の品質規格（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。

(2) 機器の同一性を裏付ける資料

<提出された資料の概略>

本化合物は、新規の放射性医薬品として国際共同臨床試験が実施され、その有効性及び安全性が評価された。しかしながら、当該臨床試験で使用された合成装置（以下「治験機器」という。）は、GE healthcare 社製の合成装置（GE Tracerlab MX 又は GE Tracerlab FX）及び Eckert & Ziegler 社製の合成装置（modular lab）であり、本品は使用されていなかった。本品により製造された本剤の有効性及び安全性の評価に当たり、当該臨床試験成績を外挿することが妥当であることを示す試験として、本品により製造された本剤と治験機器により製造された本剤が同等の品質であることを評価する試験成績が提出された。

当該試験の結果、本品と同様に、治験機器が仕様に設定された本剤の品質規格（7 ページ、ロ項を参照）を満たす合成性能を有することが示された。

<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、本品により製造された本剤と治験機器により製造された本剤が同等の品質である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 合成アミロイド線維を用いた親和性試験（添付資料ホ-2-1-1）

非放射性のフロルベタベン（ ^{19}F ）（0.5～1,000 nmol/L）及び既知の $\text{A}\beta$ リガンド（4-(6-[^{125}I]iodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylaniline。以下「ZK6006755」という。）の ^{125}I 標識体（0.1 nmol/L）を合成アミロイド線維（ $\text{A}\beta_{1-42}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ ）に添加し、ZK6006755 の ^{125}I 標識体の $\text{A}\beta_{1-42}$ への結合に対するフロルベタベン（ ^{19}F ）の 50%阻害濃度（以下「 IC_{50} 」という。）を算出した。その結果、フロルベタベン（ ^{19}F ）の IC_{50} は、146 nmol/L であった。

また、AD 患者より得た脳組織ホモジネート (100 µg/mL) を用い、同様の方法で算出した結果、フロルベタベン (^{19}F) の IC_{50} は 24 nmol/L であった。

② フロルベタベン (^{19}F) のシス及びトランス異性体の親和性試験 (添付資料ホ-2-1-7)

脳組織ホモジネートを用いた ZK6006755 の ^{125}I 標識体との競合試験により、ZK6006755 の ^{125}I 標識体の $\text{A}\beta$ への結合に対するフロルベタベン (^{19}F) のシス異性体及びトランス異性体の IC_{50} を算出した。その結果、シス異性体の IC_{50} は 38.5 nmol/L で、トランス異性体の IC_{50} は 38.2 nmol/L であった。

③ ヒト脳部位ごとのホモジネートを用いた親和性試験 (添付資料ホ-2-1-8)

AD 患者及び健康成人より得た凍結脳組織ホモジネートに、 ^3H で標識されたフロルベタベン (以下「フロルベタベン (^3H)」という。) を添加したとき、フロルベタベン (^3H) の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、海馬及び尾状核ホモジネートへの特異的結合量は、AD 患者で健康成人より多かった。フロルベタベン (^3H) の特異的結合量は、前頭葉で最も多く、続いて頭頂葉、側頭葉であった。一方、小脳では AD 患者と健康成人との間に結合量の差はみられなかった。また、前頭葉、頭頂葉、側頭葉及び海馬におけるフロルベタベン (^3H) の結合量について、アポリポ蛋白 E (以下「ApoE」という。) の $\epsilon 4$ 対立遺伝子 (*ApoE* $\epsilon 4$) を保持している AD 患者と保持していない AD 患者の間に有意差は認められなかった。

④ 古典的老人斑、びまん性老人斑、血管周囲の $\text{A}\beta$ に対する親和性試験 (添付資料ホ-2-1-6)

フロルベタベンの $\text{A}\beta$ に対する結合性について、AD 患者の前頭葉及び側頭葉のパラフィン包埋切片を用い、フロルベタベン (^3H) のオートラジオグラフィー、フロルベタベン (^{19}F) の紫外線励起自己蛍光法、抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (1E8) による免疫組織化学染色、及び古典的老人斑の染色法として知られる Bielschowsky 銀染色法により検討した。その結果、古典的老人斑、びまん性老人斑及び脳血管に沈着した $\text{A}\beta$ のいずれにおいても、フロルベタベン (^3H) 及びフロルベタベン (^{19}F) の結合が認められた。フロルベタベン (^3H) とフロルベタベン (^{19}F) の陽性部位は、Bielschowsky 銀染色法及び抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (1E8) による染色領域と一致し、フロルベタベン (^{19}F) と抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (1E8) の陽性領域の一致率は、前頭葉で 94.4%、側頭葉で 92.7%であった。

⑤ *in vitro* でのフロルベタベンの結合特異性試験 (添付資料ホ-2-1-2~4)

AD 患者、前頭側頭型認知症 (以下「FTD」という。) 患者、並びにそれら AD 患者及び FTD 患者と同程度の年齢の健康成人より得られた前頭葉の凍結切片とパラフィン包埋切片を用い、本化合物のオートラジオグラフィー、フロルベタベン (^{19}F) の紫外線励起自己蛍光法並びに抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (11F6) 及び抗タウ抗体 (AT8) による免疫組織化学染色によってフロルベタベンの結合特異性を検討した。その結果、本化合物及びフロルベタベン (^{19}F) の結合部位は、AD 患者及び FTD 患者の抗タウ抗体陽性部位と一致しなかったが、AD 患者における抗 $\text{A}\beta$ 抗体陽性部位とは一致した。

AD 患者、FTD 患者、並びにそれら AD 患者及び FTD 患者と同程度の年齢の健康成人より得られた前頭葉の凍結切片を用い、フロルベタベン (^{19}F) の紫外線励起自己蛍光法及び抗タウ抗体 (AT8) による蛍光免疫染色によってフロルベタベンの結合特異性を検討した。その結果、AD 患者及び FTD 患者におけるタウ沈着部位にフロルベタベン (^{19}F) の結合は認められなかった。

AD 患者、レビー小体型認知症 (以下「DLB」という。) 患者、並びにそれら AD 患者及び DLB 患者と同程度の年齢の健康成人より得られた前頭葉の凍結切片又はパラフィン包埋切片を用い、フロルベタベン (^3H) のオートラジオグラフィー並びに抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (1E8)、抗タウ抗体 (AT8) 及び抗 α シヌクレイン抗体 (LB509) による免疫組織化学染色を同一の切片で実施し、フロルベタベンの結合特異性を検討した。その結果、フロルベタベン (^3H) の結合部位は、抗 $\text{A}\beta$ 抗体の陽性部位と一致したが、抗タウ抗体及び抗 α シヌクレイン抗体の陽性部位とは一致しなかった。

⑥ 神経変性疾患の組織マイクロアレイによる結合特異性試験 (添付資料ホ-2-1-5)

神経変性疾患 (AD、DLB、多系統萎縮症、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (以下「FTLD」という。)、典型的な病理所見のない認知症) 患者の脳組織から作成した組織マイクロアレイを用い、フロルベタベン (^3H) によるオートラジオグラフィー並びに抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (4G8)、抗リン酸化タウ抗体 (PHF1, 20)、抗 α シヌクレイン抗体 (Syn303, 21) 及び抗ユビキチン抗体 (1510) による免疫組織化学染色を実施し、フロルベタベンの結合特異性を検討した。その結果、フロルベタベン (^3H) の結合部位は、抗 $\text{A}\beta$ 抗体の陽性部位と一致した。一方、タウ陽性病変 (神経原線維変化、ピック体、コイル体及び球状タングル)、 α シヌクレイン陽性病変 (レビー小体、レビー神経突起及びグリア細胞質封入体) 及びユビキチン陽性封入体では、フロルベタベン (^3H) の結合は認められなかった。

⑦ アミロイド前駆体タンパクへの結合性 (添付資料ホ 2-1-9)

AD 患者の小脳のパラフィン包埋切片を用い、フロルベタベンのアミロイド前駆体タンパク (以下「APP」という。) に対する結合特異性について、フロルベタベン (^3H) のオートラジオグラフィー、フロルベタベン (^{19}F) の紫外線励起自己蛍光法、Bielschowsky 銀染色法並びに抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (6E10) 及び抗 APP 抗体 (MAB348) による免疫組織化学染色により検討した。その結果、フロルベタベン (^{19}F) 及びフロルベタベン (^3H) の結合部位は、抗 $\text{A}\beta$ 抗体 (6E10) の陽性部位及び Bielschowsky 染色法にて染色された領域と一致したが、抗 APP 抗体陽性部位とは一致しなかった。

2) 副次的薬理試験

① フロルベタベンの選択性確認試験 (添付資料ホ-2-1-10)

フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩を被験薬とし、動物及びヒトの各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターとそれぞれに対する放射性リガンドを用いて結合試験を実施した。そ

の結果、フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 1 $\mu\text{mol/L}$ (エストロゲン受容体については 10 $\mu\text{mol/L}$) では、各特異的リガンドの結合を 50%以上阻害しなかった ($n=2$)。

3) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に及ぼす影響

i) 機能観察総合評価 (添付資料ホ-2-1-12)

成熟雌雄 SD ラット (体重 232~390 g) にフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0、10、50 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与 (雌雄各 $n=10$) 又は陽性対照として 5-メトキシ-N-N-ジメチルトリプタミン 10 mg/kg を腹腔内投与 (雌雄各 $n=5$) した。フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩を投与したラットについては投与 15 分後に、陽性対照を投与したラットについては投与 30 分後に機能観察総合評価 (以下「FOB」という。) を用いて中枢神経系への影響を評価した。その結果、いずれの投与量においてもフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩投与による FOB への影響は認められなかった。なお、陽性対照群では行動変化が確認された。

ii) 行動及び体温 (添付資料ホ-2-1-14)

幼若雌雄 Wistar ラット (体重 80~95 g) に、フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0、60、150 及び 600 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与し、投与から 10 分、4 時間及び 24 時間後に中枢神経系及び体温への影響を評価した (雌雄各 $n=5$)。その結果、いずれの投与量においても、行動及び体温への影響は認められなかった。

iii) 運動協調性 (添付資料ホ-2-1-15)

幼若雄性 Wistar ラット (体重 91~114 g) に、フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0、60、150 及び 600 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与し、投与 10 分後にロータロッド試験を実施した ($n=12$)。その結果、いずれの投与量においても、フロルベタベン (^{19}F) は運動協調性に有意な影響を及ぼさなかった。

② 心血管系に及ぼす影響

i) hERG チャンネルに対する作用 (添付資料ホ-2-1-11、GLP 非準拠)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャンネルを発現させた CHO 細胞をフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で処置し、パッチクランプ法によって I_{Kr} 電流に対するフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩処置前の I_{Kr} 電流を 100%とした場合の 1 $\mu\text{mol/L}$ 処置後の I_{Kr} 電流は 108%であり、1 $\mu\text{mol/L}$ まで I_{Kr} 電流の抑制は認められなかった ($n=5$)。

ii) 麻酔イヌにおける心電図パラメータへの影響 (添付資料ホ-2-1-17)

成熟雌雄ビーグルイヌ (体重 9.7~17.8 kg) にフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0、15、40 及び 150 $\mu\text{g/kg}$ を 20 分間隔で漸増法にて静脈内持続投与し、心血管系への影響を評価した (雌雄各 $n=3$)。フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩投与後の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、平均肺動脈圧、左室拡張末期圧、左室圧最大上昇速度、心拍出量、中心静脈圧、心拍数、1

回拍出量、総末梢抵抗、肺血管抵抗及び心電図パラメータ（RR 間隔、PR 間隔、QRS 波及び QTc 間隔）の投与直前値に対する変化を 0 µg/kg 群と比較した。その結果、いずれの投与量においてもフロルベタベン（¹⁹F）塩酸塩の投与による影響は認められず、最高投与量の投与後 3 時間までの観察期間中においても、心血管機能に対する影響は認められなかった。また、動脈血ガス、酸塩基状態及び血清電解質濃度に対する影響も認められなかった。

③ 呼吸器系に及ぼす影響（添付資料ホ-2-1-16）

成熟雄性 SD ラット（体重 297～384 g）にフロルベタベン（¹⁹F）塩酸塩 0、60、150 及び 600 µg/kg を静脈内投与し、投与 5 時間後に全身プレチスモグラフィにより呼吸数、1 回換気量及び分時換気量を測定した（n=6～8）。その結果、いずれの投与量においても呼吸機能への影響は認められなかった。

④ 腎機能に及ぼす影響（添付資料ホ-2-1-13）

成熟雄性 Wistar ラット（体重 175～197 g）にフロルベタベン（¹⁹F）塩酸塩 0、60、150 及び 600 µg/kg を単回静脈内投与し、投与 5 時間後に腎機能評価を実施した（n=10）。腎機能は、尿量、尿中電解質（Na⁺、K⁺）排泄量、Na⁺/K⁺比、血清尿素濃度、血清・尿中クレアチニン濃度、クレアチニン排泄量、クレアチニンクリアランス、尿中排泄総タンパク量、尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ活性、血清・尿浸透圧及び浸透圧クリアランスにより評価した。その結果、いずれの投与量においてもフロルベタベン（¹⁹F）塩酸塩の投与による腎機能への影響は認められなかった。

4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、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、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、フロルベタベンが Aβ に高い選択性をもって結合することが示されていることから、ヒトに本化合物を投与した後、PET により脳内の Aβ の集積状況が検出できる可能性は示されているものと判断した。また、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判断した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本申請にあたり、本化合物の薬物動態を評価する目的で、分布及び代謝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±標準偏差で示されている。

1) 吸収（血中濃度）

① 単回投与（添付資料ホ-2-2-1～3）

雄性 Wistar ラット（n=3）にフロルベタベン（¹⁹F）0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、

血清中フロルベタベン (^{19}F) 濃度の分布相における半減期 (以下「 $t_{1/2\alpha}$ 」という。) は 0.15 ± 0 時間であり、消失相における半減期 (以下「 $t_{1/2\beta}$ 」という。) は 1.05 ± 0.07 時間であった。血清クリアランスは $3.10 \pm 0.45 \text{ L/h/kg}$ 、定常状態における分布容積 (V_{dss}) は $2.75 \pm 1.34 \text{ L/kg}$ 、投与開始から投与後無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (以下「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」という。) は $163.33 \pm 25.17 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ であった。

雌雄 Wistar ラット ($n=6$) にフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0.0025、0.045、0.175 及び 0.7 mg/kg を単回静脈内投与したとき、フロルベタベン (^{19}F) の最高血漿中濃度 (以下「 $C_{\max}$ 」という。) は、0.943、19.9、83.1 及び 399 $\mu\text{g/L}$ (フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0.0025、0.045、0.175 及び 0.7 mg/kg の順) であり、投与開始から投与 6 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下「 AUC_{0-6} 」という。) は、7.45、32.9 及び 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ (フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0.045、0.175 及び 0.7 mg/kg の順) であった。フロルベタベン (^{19}F) 0.0025 mg/kg を投与したときの AUC_{0-6} は、算出できなかった。

雌性 Wistar ラット ($n=3$) に本化合物 3.3~5.9 MBq を単回静脈内投与したとき、血液中放射能濃度の $t_{1/2\alpha}$ は 2.7 ± 1.0 分であった。

② 反復投与 (添付資料ホ-2-2-4)

本化合物を反復投与したときの薬物動態は、反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスにて評価された。雌雄ビーグルイヌにフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したときのフロルベタベン (^{19}F) の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3. フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩をイヌに 4 週間反復静脈内投与したときのフロルベタベン (^{19}F) の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

投与量 (mg/kg)	測定時点	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	AUC_{0-6} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)
0.0125	1 日目	6	9.73 ± 1.22	2.56 ± 1.12
	25 日目	6	7.68 ± 1.21	2.52 ± 1.11
0.05	1 日目	6	32.3 ± 1.18	9.27 ± 1.05
	25 日目	6	27.8 ± 1.31	10.5 ± 1.16
0.2	1 日目	10	148 ± 1.18	45.4 ± 1.11
	25 日目	10	121 ± 1.24	44.2 ± 1.15

2) 分布

① 単回投与

i) 臓器・組織内分布 (添付資料ホ-2-2-5)

雄性 NMRI マウスに本化合物 102.2~112.6 kBq を単回静脈内投与し、投与 2、5、15、30、60、120 及び 240 分後における摘出臓器・組織の放射能を測定した ($n=3$ /時点)。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、肺 ($13.35 \pm 5.18\%$ 投与量/g)、肝臓 ($9.15 \pm 2.17\%$ 投与量/g)、腎臓 ($6.01 \pm 0.22\%$ 投与量/g)、脳 ($4.77 \pm 0.15\%$ 投与量/g)、副腎 ($3.80 \pm 0.77\%$ 投与量/g)、尾 ($3.35 \pm 0.57\%$ 投与量/g)、心臓 ($3.28 \pm 0.20\%$ 投与量/g)、脾臓 ($2.90 \pm 0.17\%$ 投与量/g)、胃 ($2.85 \pm 0.69\%$ 投与量/g)、甲状腺 ($2.71 \pm 0.74\%$ 投与量/g)、筋肉 ($1.82 \pm$

0.05%投与量/g)、血液 ($1.81 \pm 0.28\%$ 投与量/g) の順に高かった。脳内放射能濃度は、投与 2 分後より急速に減少し、投与 240 分後には $0.95 \pm 0.13\%$ 投与量/g に低下した。

3) 代謝

① *in vitro* 代謝 (添付資料ホ-2-2-6~7)

ラット肝細胞にフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 $20 \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、 37°C でインキュベートしたとき、主にフロルベタベンの未変化体及びフロルベタベンの N-脱メチル化体 (以下「M-1」という。) の N-アセチル化体が検出され、総量 (未変化体及び代謝物) に対する割合はそれぞれ 57 及び 20%であった。

マウスの肝ミクロソームにフロルベタベン (^{14}C) 2 及び $10 \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、 37°C でインキュベートしたとき、主にフロルベタベンの未変化体、M-1 及び極性代謝物であるフルオロ酢酸が検出され、総放射能に対する割合はそれぞれ 5.2 及び 78.7% (フロルベタベン (^{14}C) 2 及び $10 \mu\text{mol/L}$ 、以下同順)、61.1 及び 16.3%、並びに 21.0 及び 1.1%であった。

② *in vivo* 代謝 (添付資料ホ-2-2-7)

雄性 NMRI マウスにフロルベタベン (^{14}C) 1 mg/kg を静脈内投与し、0.08、0.17、0.33、1、2、4 及び 6 時間後に採取した血漿及び脳組織において、本化合物の未変化体、フルオロ酢酸及び M-1 が検出された ($n=4/\text{時点}$)。AUC₀₋₆ は、939、885 及び $1,151 \mu\text{g eq}\cdot\text{h/L}$ (未変化体、極性代謝物及び M-1、以下同順) であり、血漿中総放射能の 26.8、25.3 及び 32.9%であった。投与開始から投与後 6 時間までの脳内濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-6, brain}) は、206、165 及び $93 \mu\text{g eq}\cdot\text{h/L}$ であり、脳内総放射能の 43.7、35.0 及び 19.8%であった。

4) 排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

<総合機構における審査の概要>

1) 本化合物投与後の排泄について

総合機構は、本化合物投与後の排泄に関する非臨床試験が提出されていないことから、本化合物の未変化体及び代謝物がどのような経路で排泄され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。 ^{18}F は速やかに減衰するため、試験での定量は投与後 12 時間までに限定されたことから、本化合物の排泄経路をモニタリングするには期間が短く、排泄について詳細には検討していないが、マウスにおける臓器・組織内分布を検討した試験では、静脈内投与後 4 時間までに 25.45%投与量が尿中、5.48%投与量が糞中に検出されたことから、本化合物が腎排泄だけでなく、胆汁排泄される可能性が考えられる。海外第 I 相試験 (試験 311722) 及び国内第 I 相試験 (試験 91790) においては、静脈内投与後 12 時間までに、投与放射エネルギーの約 30%が尿中に排泄された。尿中放射能は、ほぼすべて代謝物由来であり、本化合物の未変化体由来の放射能はわずかであった。

総合機構は、以下のように考える。本化合物の排泄について、各排泄経路での排泄率も含めた詳細な検討は行われていないが、マウスにおける臓器・組織内分布を検討した試験成績、及び国内外の第Ⅰ相試験成績に関する申請者の説明から、本化合物の排泄に胆汁排泄及び尿中排泄の寄与があることが推定可能であると判断した。

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>

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造所に関する資料並びに品質管理に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法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。

チ. 臨床試験成績に関する資料

本申請に当たり、評価資料として国内臨床試験 1 試験、国際共同試験 2 試験、海外臨床試験 6 試験及び非介入統合読影試験 1 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、血漿中及び尿中放射能は、ガンマカウンターにより測定された。血中及び尿中代謝物は HPLC 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 血漿たん白結合及び血球移行試験 (添付資料ホ-2-2-1)

ヒト血漿にフロルベタベン (^{19}F) を $0.3\ \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加したとき、たん白結合率

は 98.4%であった。

ヒト血液にフロルベタベン (^{19}F) を 0.3~3 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加したとき、血漿中に対する血液中のフロルベタベン (^{19}F) 濃度比は 0.44 であった。

② *in vitro* 代謝

i) 本化合物の代謝 (添付資料ホ-2-2-6、ホ-2-2-8)

ヒト肝細胞にフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩を 20 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加し、37°C でインキュベートしたとき、主にフロルベタベンの未変化体及び M-1 が検出され、総量 (未変化体及び代謝物) に対する割合は 83 及び 9.2%であった。

ヒト肝ミクロソームにフロルベタベン (^{14}C) を 2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加し、37°C でインキュベートしたとき、主にフロルベタベンの未変化体、M-1 及び極性代謝物が検出され、総放射能に対する割合は、未変化体が 7.0 及び 38.3% (フロルベタベン (^{14}C) 2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 、以下同順)、M-1 が 46.2 及び 27.6%、極性代謝物が 18.1 及び 8.7%であった。

ii) 本化合物の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (添付資料ホ-2-2-8)

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F3A、4F3B 又は 4F12) 発現細胞にフロルベタベン (^{14}C) 0.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C でインキュベートしたとき、M-1 を生成する速度は CYP4F2、1A1、2J2、4F12、4F3B の順に大きかった。極性代謝物を生成する速度は、CYP3A4、2J2 の順に大きかった。

ヒト肝ミクロソームにフロルベタベン (^{14}C) 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、各 CYP 分子種の阻害剤存在下 37°C でインキュベートし、M-1 の生成に対する各 CYP 阻害剤の影響を検討した。ケルセチン (10 $\mu\text{mol/L}$)、4-メチルピラゾール (200 $\mu\text{mol/L}$)、ジエチルジチオカルバミン酸 (50 $\mu\text{mol/L}$)、ケトコナゾール (10 $\mu\text{mol/L}$) 及び HET0016 (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で M-1 の生成は阻害され、CYP 阻害剤非存在下に対する各阻害剤存在下での M-1 の生成率は 57.6、57.6、72.3、31.7 及び 9.2%であった。フラフィリン (20 $\mu\text{mol/L}$)、フルボキサミン (3 $\mu\text{mol/L}$)、キニジン (5 $\mu\text{mol/L}$)、モンテルカスト (1 $\mu\text{mol/L}$)、スルファフェナゾール (10 $\mu\text{mol/L}$)、ベンジルフェノバルビタール (5 $\mu\text{mol/L}$) 及びアザムリン (1 $\mu\text{mol/L}$) は、M-1 の生成を阻害しなかった。

ヒト肝ミクロソームにフロルベタベン (^{14}C) 0.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、各 CYP 分子種の阻害剤存在下 37°C でインキュベートし、極性代謝物の生成に対する各 CYP 阻害剤の影響を検討した。アザムリン (1 $\mu\text{mol/L}$)、ケトコナゾール (1 $\mu\text{mol/L}$)、HET0016 (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で極性代謝物の生成は阻害され、CYP 阻害剤非存在下に対する各阻害剤存在下での極性代謝物の生成率は 83.6、72.2 及び 65.9%であった。4-メチルピラゾール (200 $\mu\text{mol/L}$) は極性代謝物の生成を阻害しなかった。

iii) 酵素阻害 (添付資料ホ-2-2-9)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2D6 及び 3A4) の基質を

用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対するフロルベタベン (^{19}F) 0.062~2.0 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の阻害作用を検討した。フロルベタベン (^{19}F) は、ミダゾラム 1'-水酸化 (CYP3A4) 活性及びテストステロン 6 β -水酸化 (CYP3A4) 活性に対する阻害作用を示し、 IC_{50} は 1.6 及び 1.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} 2 $\mu\text{mol/L}$ 超)。ヒト肝ミクロソームに CYP3A4 分子種の基質を添加する前に、NADPH を添加して 30 分間プレインキュベーションしたときのミダゾラム 1'-水酸化 (CYP3A4) 活性及びテストステロン 6 β -水酸化 (CYP3A4) 活性に対する IC_{50} は、1.0 及び 0.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2) 健康成人及び患者における薬物動態

① 国内第 I 相試験 (添付資料チ-1-4、試験番号 91790 試験)

日本人健康成人 18 例に、本化合物 (300 MBq) 5 μg 未満 (以下「低マスドーズ」という。) 及び 50 μg 以上 55 μg 未満 (以下「高マスドーズ」という。) を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、本化合物投与 13~24.5 分後の全身 PET スキャンでは投与放射エネルギーの 6.19% が脳へ分布した。血漿中総放射能の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。本化合物 (300 MBq) 投与による各臓器の等価線量 (幾何平均値) は、胆嚢壁で最も高く (44.094 及び 38.808 mSv/300 MBq (低マスドーズ群及び高マスドーズ群、以下同順))、次いで膀胱壁 (35.776 及び 35.531 mSv/300 MBq)、大腸上部壁 (18.774 及び 17.652 mSv/300 MBq)、大腸下部壁 (14.475 及び 15.046 mSv/300 MBq)、小腸 (14.219 及び 14.794 mSv/300 MBq)、肝臓 (15.278 及び 13.737 mSv/300 MBq) の順であった。投与 2.5 分後では血漿中総放射能の 80% が本化合物の未変化体であったが、投与 30 分後では本化合物の未変化体が占める割合は血漿中総放射能の約 10% に低下し、極性代謝物が血漿中総放射能の大部分を占めた。

表 4. 単回静脈内投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータ

	低マスドーズ (n=9)	高マスドーズ (n=9)
C_{max} (%投与量/mL) ^a	0.00674 (43.7)	0.00881 (45.8)
$\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$ (%投与量/mL $\cdot$ h) ^a	0.0109 (12.8)	0.0120 (12.6)
A_e (0-720 min) (%投与量)	33.1 $\pm$ 7.2 ^b	35.7 $\pm$ 5.1

C_{max} : 最高血漿中濃度、 $\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$: 投与 0 時間後から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 A_e : 投与後尿中排泄率

a: 幾何平均値 (幾何 CV%)

b: n=8

② 海外第 I 相試験 (添付資料チ-1-1、医師主導治験 (報告書番号: A42404))

外国人健康成人 4 例及び AD 患者 4 例に、本化合物 (300 MBq) を低マスドーズで単回静脈内投与したとき、 t_{max} (中央値) である投与 2 分後で血漿中総放射能は $0.006 \pm 0.0035\%$ 投与量/g であった。投与 10 分後には $0.0027 \pm 0.0008\%$ 投与量/g に低下し、投与 2 時間後まで一定であった。

③ 海外第 I 相試験（添付資料チ-1-2、試験番号 310863 試験）

外国人健康成人 11 例、AD 患者 10 例及び FTL D 患者 5 例に、本化合物（300 MBq）を低マスドーズで単回静脈内投与したとき、血漿中総放射能の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5. 単回静脈内投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータ

	健康成人 (n=11)	AD 患者 (n=10)	FTLD 患者 (n=3)
C _{max} (%投与量/mL)	0.0194 (24.8)	0.0176 (13.1)	0.0212 (27.6)
AUC _{0-tlast} (%投与量/mL・h)	0.00617 (31.7)	0.00568 (31.5)	0.00638 (31.5)

幾何平均値（幾何 CV%）

④ 海外第 I 相試験（添付資料チ-1-3、試験番号 311722 試験）

外国人健康成人 18 例に、本化合物（300 MBq）を低マスドーズ及び高マスドーズで単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、本化合物投与 13～24.5 分後の全身 PET スキャンでは投与放射エネルギーの 5.5%が脳へ分布した。血漿中総放射能の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。本化合物（300 MBq）投与による各臓器の等価線量は、胆嚢壁で最も高く（29.058 及び 48.085 mSv/300 MBq（低マスドーズ群及び高マスドーズ群、以下同順）、次いで膀胱壁（16.847 及び 24.009 mSv/300 MBq）、肝臓（11.139 及び 11.919 mSv/300 MBq）、大腸上部壁（10.717 及び 11.900 mSv/300 MBq）、大腸下部壁（9.5278 及び 10.638 mSv/300 MBq）、小腸（9.3798 及び 8.8694 mSv/300 MBq）の順であった。投与 2.5 分後では血漿中総放射能のほとんどが本化合物の未変化体であったが、投与 30 分後では本化合物の未変化体が占める割合は血漿中総放射能の約 10%に低下し、極性代謝物が血漿中総放射能の大部分を占めた。

表 6. 単回静脈内投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータ

	低マスドーズ (n=9)	高マスドーズ (n=9)
C _{max} (%投与量/mL) ^a	0.00348 (42.0) ^b	0.00600 (34.0)
AUC _{0-tlast} (%投与量/mL・h) ^a	0.0101 (21.3) ^b	0.0101 (37.8)
A _E (0-tlast) (%投与量)	28.5±5.81 ^c	

a：幾何平均値（幾何 CV%）

b：n=8、c：n=17

<総合機構における審査の概要>

1) 日本人と外国人の薬物動態の類似性について

申請者は、日本人と外国人の薬物動態の類似性について、以下のように説明した。国内第 I 相試験（91790 試験）及び海外第 I 相試験（311722 試験）で得られた、日本人及び白人に本化合物を低マスドーズ及び高マスドーズで投与したときの AUC_{0-tlast} を投与量で補正した AUC_{0-tlast}/投与量（幾何平均値（幾何 CV%））は、日本人で 0.0059 h/L（44.3%）及び 0.0075 h/L（41.4%）（低マスドーズ群及び高マスドーズ群、以下同順）、白人で 0.0064 h/L（32.0%）及び 0.0092 h/L（35.4%）であり、日本人及び白人との間で同様であった。

総合機構は、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、以下のように説明した。国内第 I 相試験（91790 試験）及び海外第 I 相試験（311722 試験）の成績をみると、本化合物を静脈内投与後、すべての被験者で血漿中放射能濃度は急激に上昇し、 C_{max} は白人で 0.00348 及び 0.00600%投与量/mL（低マスドーズ及び高マスドーズ、以下同順）、日本人で 0.00674 及び 0.00881%投与量/mL であった。その後、広範な組織への分布により血漿中放射能濃度は急激に低下し、投与 4 時間後には血漿中の放射能を定量することはできなかった。放射能取込み量の高い組織は、白人及び日本人ともに肝臓であり、本化合物投与 13～24.5 分後の放射能取込み量は白人で 17.1%投与量、日本人で 17.3%投与量であった。また、脳における本化合物投与 13～24.5 分後の放射能取込み量は白人で 5.5%投与量、日本人で 6.19%投与量であった。以上を踏まえると、日本人における本化合物の生体内分布は白人と同様であると考ええる。

総合機構は、以下のように考える。国内外第 I 相試験の結果から、日本人及び白人との間で血漿中放射能の AUC、放射能取込み量の多い肝臓での取込み量、及び脳における放射能取込み量は同様であったとの申請者の説明に加え、当該試験成績では、日本人及び白人との間で各組織の等価線量も同様であった。以上のことから、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判断した。したがって、薬物動態の観点からは、日本人で本化合物の有用性を評価するために国際共同試験の成績を参考とすることに関して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-1-4、試験番号 91790 試験、2008 年 8 月～2009 年 4 月）

日本人健康成人を対象とし、本化合物の生体内分布、安全性、忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験（目標症例数：計 24 例）が国内 1 施設で実施された。

本試験は、本化合物が単回静脈内投与される 2 ステップで構成された（1 ステップ当たり実薬 9 例、プラセボ 3 例）。まず、第 1 ステップで低マスドーズ群（マスドーズ 5 μ g 未満、300 MBq $\pm$ 20%）において安全性及び忍容性に問題がないことを確認した後、第 2 ステップの高マスドーズ群（マスドーズ 50 μ g 超 55 μ g 以下、300 MBq $\pm$ 20%）に移行した。

主な選択基準は、神経心理学的検査等において認知症の存在が確認されない 55 歳以上の男性及び女性とされた。

第 1 ステップ及び第 2 ステップに登録された計 25 例のうち、プラセボ群の 1 例を除く 24 例に本化合物が投与され、この 24 例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、本化合物投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event。以下「TEAE」という。）の発現割合は、プラセボ群 83.3%（5/6 例）、低マスドーズ群 100%（9/9 例）及び高マスドーズ群 88.9%（8/9 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE は、注射部位刺激感（プラセボ群 2 例、低マスドーズ群 5 例、高マスドーズ群 2 例、以下同順）、注射部位疼痛（1 例、3 例、5 例）、尿中血陽性（0 例、1 例、2 例）、背部痛（0 例、2 例、1 例）及び尿中ブドウ糖陽性（2 例、0 例、0 例）であった。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-1-3、試験番号 311722 試験、2008 年 6 月～2009 年 1 月）

外国人健康成人を対象とし、本化合物の生体内分布、安全性、忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験（目標症例数：計 24 例）が海外（ドイツ）1 施設で実施された。

本試験は、本化合物が単回静脈内投与される 2 ステップで構成された（1 ステップ当たり実薬 9 例、プラセボ 3 例）。まず、第 1 ステップで低マスドーズ群（本化合物 5 μ g 未満、300 MBq $\pm$ 20%）において安全性及び忍容性に問題がないことを確認した後、第 2 ステップの高マスドーズ群（本化合物 50 μ g 超 55 μ g 以下、300 MBq $\pm$ 20%）に移行した。

主な選択基準は、神経心理学的検査等で認知症の存在が確認できない 55 歳以上の男性及び女性とされた。

第 1 ステップ及び第 2 ステップに登録された計 24 例全例に本化合物が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、TEAE の発現割合は、プラセボ群 83.3%（5/6 例）、低マスドーズ群 77.8%（7/9 例）及び高マスドーズ群 44.4%（4/9 例）であった。いずれかの群で 2 例以上発現した TEAE は、注射部位刺激感（プラセボ群 2 例、低マスドーズ群 2 例、高マスドーズ群 1 例、以下同順）、注射部位疼痛（1 例、3 例、2 例）及び皮下血腫（2 例、1 例、0 例）であった。有害事象による中止例及び死亡例は認められなかったが、本化合物投与前の高マスドーズ群 1 例で重篤な有害事象（悪性新生物）が認められた。

2) 第 II 相試験

① 国際共同第 II 相試験 Part A（添付資料チ-1-6、試験番号 311741 試験、2008 年 8 月～2009 年 3 月）

外国人 AD 患者及び健康成人を対象とし、本化合物の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検試験（目標症例数：AD 患者 83 例及び健康成人 83 例の計 166 例）が海外（ドイツ、オーストラリア、米国及びスイス）17 施設で実施された。

本化合物 300 MBq $\pm$ 20%（マスドーズ 5 μ g 以下）が単回静脈内投与され、投与 45～60 分後、90～110 分後及び 110～130 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：臨床的認知症尺度（以下「CDR」という。）のスコアが0であり、かつ、ミニメンタルステート検査（以下「MMSE」という。）のスコアが28以上であり、認知障害の徴候がない55歳以上の者

AD患者：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision（以下「DSM-IV-TR」という。）に基づくADであり、かつ、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に該当する者で、MMSEのスコアが18～26であり、CDRのスコアが0.5、1又は2のいずれかである55歳以上の患者

登録された151例（AD患者82例、健康成人69例、以下同順）のうち、本化合物投与前の有害事象により投与が中止された1例を除く150例（81例、69例）に本化合物が投与された。本化合物が投与された150例全例が安全性解析対象集団及びFull Analysis Set（以下「FAS」という。）とされた。そのうち、治験実施計画書からの逸脱が認められた4例（3例、1例）を除く146例（78例、68例）がPer Protocol Set（以下「PPS」という。）とされ、PPSが有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、治験担当医師による臨床診断をStandard of Truth（以下「SOT」という。）とした場合の、読影医による本化合物投与90～110分後に得られたPET画像の視覚的評価の感度及び特異度とされた。PET画像は、独立した読影医3名が盲検下で正常（陰性）又は異常（陽性）と視覚的に判定したときの平均に基づき評価された。判定基準は、Brain beta-amyloid plaque load（以下「BAPL」という。）スコアが1又は2の脳PET画像は正常（陰性）、3の画像は異常（陽性）とされた。

各盲検下読影医によるPET画像の視覚的評価の感度及び特異度は、表7のとおりであった。

表 7. PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度（PPS）

盲検下視覚的読影	臨床診断		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	AD (n=78)	健康成人 (n=68)		
読影医の平均				
陽性	58.33	2.67	74.79%	96.08%
陰性	19.67	65.33	[65.69%, 83.88%]	[91.85%, 100%]
読影医 1				
陽性	57	2	73.08%	97.06%
陰性	21	66	[63.17%, 82.98%]	[93.01%, 100%]
読影医 2				
陽性	59	4	75.64%	94.12%
陰性	19	64	[66.05%, 85.23%]	[88.48%, 99.75%]
読影医 3				
陽性	59	2	75.64%	97.06%
陰性	19	66	[66.05%, 85.23%]	[93.01%, 100%]

安全性について、TEAE の発現割合は 15.3% (23/150 例) であった。いずれかの群で 2 例以上発現した TEAE は、適用部位紅斑 (1 例、3 例)、頭痛 (0 例、4 例) 及び紅斑 (1 例、2 例) であった。有害事象による中止例及び死亡例は認められなかったが、本化合物投与前の健康成人 1 例で重篤な有害事象 (前腕骨折及び失神) が認められた。

② 国際共同第 II 相試験 Part B (添付資料チ-1-6、試験番号 311741 試験、2009 年 10 月～2010 年 11 月)

日本人及び外国人の AD 患者及び健康成人を対象とし、本化合物の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検試験 (目標症例数: AD 患者 149 例及び健康成人 123 例の計 272 例) が国内 3 施設及び海外 (ドイツ、米国、オーストラリア及びスイス) 19 施設で実施された。

本化合物 300 MBq $\pm$ 20% (マスドーズ 50 μ g 以下) が単回静脈内投与され、投与 45～60 分後、90～110 分後及び 110～130 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: CDR のスコアが 0 であり、かつ、MMSE のスコアが 28 以上であり、認知機能障害の徴候がない 55 歳以上の者

AD 患者: DSM-IV-TR に基づく AD であり、かつ、NINCDS-ADRDA に基づく probable AD に該当する者で、MMSE のスコアが 18～26 であり、CDR のスコアが 0.5、1 又は 2 のいずれかである 55 歳以上の患者

i) 全集団の成績

登録された 274 例 (AD 患者 148 例、健康成人 126 例、以下同順) のうち、同意撤回により投与が中止された 2 例を除く 272 例 (147 例、125 例) に本化合物が投与された。本化合物が投与された 272 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。そのうち、治験実施計画書からの逸脱が認められた 15 例 (8 例、7 例) を除く 257 例 (139 例、118 例) が PPS とされ、PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、認知症の専門家により構成される独立評価委員会による臨床診断を SOT とした場合の、読影医による本化合物投与 90～110 分後に得られた PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度とされた。PET 画像は、独立した読影医 3 名が盲検下で正常 (陰性) 又は異常 (陽性) と視覚的に判定したときの majority read (読影結果の多数決による判定) に基づいて評価された。判定基準は、BAPL スコアが 1 の脳 PET 画像は正常 (陰性)、2 又は 3 の画像は異常 (陽性) とされた。

盲検下読影医による PET 画像の視覚的評価 (majority read) の感度及び特異度は、表 8 のとおりであった。特異度の 95%信頼区間の下限値は 93.34%であり、事前に設定された評価の達成基準 (75%) を上回ったが、感度の 95%信頼区間の下限値は 58.70%であり、事前に設定された評価の達成基準 (65%) を下回った。

表 8. PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度 (PPS)

盲検下視覚的読影	臨床診断		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	Probable AD (n=116 ^a)	健康成人 (n=118)		
Majority read				
陽性	78	4	67.24%	96.61%
陰性	38	114	[58.70%, 75.78%]	[93.34%, 99.88%]
読影医 1				
陽性	83	6	71.55%	94.92%
陰性	33	112	[63.34%, 79.76%]	[90.95%, 98.88%]
読影医 2				
陽性	73	3	62.93%	97.46%
陰性	43	115	[54.14%, 71.72%]	[94.62%, 100%]
読影医 3				
陽性	83	6	71.55%	94.92%
陰性	33	112	[63.34%, 79.76%]	[90.95%, 98.88%]

a: 投与 90～110 分後の撮像ウィンドウで majority read による評価結果が得られている被験者

安全性について、TEAE の発現割合は 24.3% (66/272 例) であった。いずれかの群で 3 例以上発現した TEAE は、注射部位紅斑 (6 例、1 例)、注射部位血腫 (8 例、2 例)、注射部位刺激感 (1 例、4 例)、注射部位疼痛 (3 例、2 例) 及び血腫 (4 例、7 例) であった。有害事象による中止例及び死亡例は認められなかったが、本化合物投与前の健康成人 1 例に重篤な有害事象 (中等度の胸痛) が認められた。

ii) 日本人部分集団の成績

本化合物が投与された 57 例 (AD 患者 28 例、健康成人 29 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。そのうち、治験実施計画書からの逸脱が認められた 6 例 (5 例、1 例) を除く 51 例 (23 例、28 例) が PPS とされた。

日本人部分集団について、主要評価項目である独立評価委員会による臨床診断を SOT とした場合の、読影医による本化合物投与 90～110 分後に得られた PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度は、表 9 のとおりであった。

表 9. 日本人部分集団における PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度 (PPS)

盲検下視覚的読影	臨床診断		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	Probable AD (n=23)	健康成人 (n=28)		
Majority read				
陽性	13	1	56.52%	96.43%
陰性	10	27	[36.26%, 76.78%]	[89.55%, 100%]
読影医 1				
陽性	15	2	65.22%	92.86%
陰性	8	26	[45.77%, 84.68%]	[83.32%, 100%]
読影医 2				
陽性	11	0	47.83%	100%
陰性	12	28	[27.41%, 68.24%]	[100%, 100%]
読影医 3				
陽性	13	1	56.52%	96.43%
陰性	10	27	[36.26%, 76.78%]	[89.55%, 100%]

安全性について、日本人部分集団における TEAE の発現割合は 21.1% (12/57 例) であった。発現した TEAE は、注射部位刺激感 (1 例、4 例)、注射部位疼痛 (2 例、1 例)、注射部位熱感 (1 例、0 例)、異常感 (1 例、0 例)、白血球減少 (1 例、0 例) 及び尿中ブドウ糖陽性 (0 例、1 例) であった。

3) 第 III 相試験

① 国際共同第 III 相試験 (添付資料チ-1-5、試験番号 14595 試験、2009 年 11 月～2013 年 12 月、データカットオフ日：2011 年 11 月 8 日及び 2014 年 5 月 8 日)

脳内 A β の沈着の可能性が高い認知症患者 (AD 患者、DLB 患者及びその他の認知症患者)、脳内 A β の沈着の可能性が低い非認知症志願者、及び認知機能が正常な健康成人を対象に、本化合物の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検試験 (目標症例数：200 例) が国内 3 施設及び海外 (オーストラリア、フランス、ドイツ及び米国) 12 施設で実施された。

本化合物約 300 MBq $\pm$ 20% (マスドーズ 50 μ g 以下) が単回静脈内投与され、投与 90～110 分後に脳 PET スキャンが行われた。

主な選択基準は、以下のとおりとされた。なお、AD、DLB 等の診断は、国際的に受け入れられている臨床基準 (DSM-IV、NINCDS-ADRDA、DLB の臨床診断基準改訂版⁶⁾ 等) に基づいて行なわれた。

健康成人：CDR のスコアが 0 かつ MMSE のスコアが 28 以上であり、認知機能障害の徴候がない 21～40 歳の者

それ以外の被験者：死亡時に死後検査用に献脳することに同意する 21 歳以上の者

i) 全集団の成績

本化合物が投与された 216 例 (AD 患者 137 例、DLB 患者 5 例、その他の認知症患者 31 例、非認知症志願者 32 例及び健康成人 11 例) が安全性解析対象集団とされた。2011 年 11 月 8 日時点までに死亡した 34 例のうち病理組織学的評価に適切な脳組織標本が得られた 31 例 (AD 患者 22 例、DLB 患者 1 例、その他の認知症患者 2 例及び非認知症志願者 6 例) 及び健康成人 10 例の計 41 例が FAS 及び PPS とされ、PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、病理中央判定委員会による死後脳標本の病理組織学的評価 (脳内 A β の有無) を SOT とした場合の、読影医による PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度とされ、病理組織学的評価に適切な脳組織標本が少なくとも 30 例 (健康成人を除く。) 得られた時点で事前に特定された 6 領域 (前頭皮質、後頭皮質、海馬、前帯状皮質、後帯状皮質及び小脳皮質) において評価された。PET 画像は、独立した読影医 3 名が盲検下で正常 (陰性) 又は異常 (陽性) と視覚的に判定したときの majority read (読影結果の多数決による判定) に基づいて評価された。健康成人では、病理組織学的評価は実施されず、6 領域すべてで A β の沈着は「なし」とされた。また、被験者ごとに 6 領域の評価を集約した

全脳に対する評価（以下「領域集約的全脳評価」という。）が実施され、病理中央判定委員会による病理組織学的な領域集約的全脳評価を Standard of Reference（以下「SoR」という。）とした場合の、読影医による PET 画像の視覚的な領域集約的全脳評価の感度及び特異度が副次評価項目とされた。

主要評価項目である事前に特定された 6 領域における PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度は、2011 年 11 月 8 日時点までに得られた 41 例 244 領域において評価され、その結果は表 10 のとおりであった。感度及び特異度の 95%信頼区間の下限値はそれぞれ 65.35% 及び 88.57%であり、事前に設定された評価の達成基準（60%及び 80%）を上回った。

表 10. 6 領域における PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度（PPS）

（データカットオフ日：2011 年 11 月 8 日）

盲検下視覚的読影	病理組織学的評価		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	異常 (n=106)	正常 (n=138)		
Majority read				
陽性	82	8	77.36%	94.20%
陰性	24	130	[65.35%, 89.37%]	[88.57%, 99.84%]
読影医 1				
陽性	85	13	80.19%	90.58%
陰性	21	125	[67.39%, 92.99%]	[83.60%, 97.55%]
読影医 2				
陽性	86	12	81.13%	91.30%
陰性	20	126	[72.14%, 90.12%]	[84.58%, 98.03%]
読影医 3				
陽性	63	11	59.43%	92.03%
陰性	43	127	[46.81%, 72.06%]	[85.36%, 98.70%]

副次評価項目である被験者ごとの病理組織学的な領域集約的全脳評価を SoR とした場合の読影医による PET 画像の視覚的な領域集約的全脳評価の感度及び特異度は、表 11 のとおりであった。

表 11. 被験者ごとの PET 画像の視覚的な領域集約的全脳評価の感度及び特異度（PPS）

（データカットオフ日：2011 年 11 月 8 日）

盲検下視覚的読影	病理組織学的評価		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	異常 (n=23)	正常 (n=18)		
Majority read				
陽性	20	2	86.96%	88.89%
陰性	3	16	[73.19%, 100%]	[74.37%, 100%]
読影医 1				
陽性	20	5	86.96%	72.22%
陰性	3	13	[73.19%, 100%]	[51.53%, 92.91%]
読影医 2				
陽性	22	4	95.65%	77.78%
陰性	1	14	[87.32%, 100%]	[58.57%, 96.98%]
読影医 3				
陽性	20	2	86.96%	88.89%
陰性	3	16	[73.19%, 100%]	[74.37%, 100%]

なお、2011 年 11 月 8 日以降も追跡調査が継続され、2014 年 5 月 8 日時点までの 94 例（AD 患者 61 例、DLB 患者 4 例、その他の認知症患者 10 例、非認知症志願者 9 例及び健康成人 10 例）での結果は、表 12 のとおりであった。

表 12. 被験者ごとの PET 画像の視覚的な領域集約的全脳評価の感度及び特異度（PPS）
（データカットオフ日：2014 年 5 月 8 日）

盲検下視覚的読影	病理組織学的評価		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	異常 (n=54)	正常 (n=40)		
Majority read				
陽性	52	6	96.30 [91.26, 100]	85.00 [73.93, 96.07]
陰性	2	34		
読影医 1				
陽性	51	6	94.44 [88.33, 100]	85.00 [73.93, 96.07]
陰性	3	34		
読影医 2				
陽性	53	7	98.15 [94.55, 100]	82.50 [70.72, 94.28]
陰性	1	33		
読影医 3				
陽性	52	8	96.30 [91.26, 100]	80.00 [67.60, 92.40]
陰性	2	32		

安全性について、TEAE の発現割合は 29.6%（64/216 例）であった。2 例以上に発現した TEAE は、注射部位血腫 6.9%（15/216 例）、穿刺部位反応 3.2%（7/216 例）、発熱 3.2%（7/216 例）、注射部位紅斑 1.9%（4/216 例）、注射部位疼痛 1.9%（4/216 例）、血圧上昇 1.4%（3/216 例）、頭痛 1.4%（3/216 例）、高血圧 1.4%（3/216 例）、便秘 0.9%（2/216 例）、鼻咽頭炎 0.9%（2/216 例）、発疹 0.9%（2/216 例）及び低血圧 0.9%（2/216 例）であった。死亡に至った TEAE は呼吸不全 1 例であり、本化合物投与後 7 日目に発現し、本化合物との関連なしとされた。

ii) 日本人部分集団の成績

本化合物が投与された 53 例（AD 患者 33 例、DLB 患者 1 例、その他の認知症患者 6 例、非認知症志願者 13 例及び健康成人 0 例）が安全性解析対象集団とされた。2011 年 11 月 8 日時点までに死亡した 15 例全例から病理組織学的評価に適切な脳組織標本が得られ（AD 患者 8 例、DLB 患者 1 例、その他の認知症患者 2 例及び非認知症志願者 4 例）、FAS 及び PPS とされた。

日本人部分集団について、主要評価項目である事前に特定された 6 領域における読影医による PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度は、表 13 のとおりであった。

表 13. 日本人部分集団の 6 領域における PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度 (PPS)

(データカットオフ日：2011 年 11 月 8 日)

盲検下視覚的読影	病理組織学的評価		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	異常 (n=46)	正常 (n=43)		
Majority read				
陽性	35	7	76.09%	83.72%
陰性	11	36	[58.18%, 94.00%]	[68.72%, 98.72%]
読影医 1				
陽性	37	9	80.43%	79.07%
陰性	9	34	[60.18%, 100%]	[61.98%, 96.16%]
読影医 2				
陽性	36	7	78.26%	83.72%
陰性	10	36	[59.83%, 96.69%]	[70.85%, 96.60%]
読影医 3				
陽性	28	7	60.87%	83.72%
陰性	18	36	[39.77%, 81.97%]	[70.85%, 96.60%]

副次評価項目である被験者ごとの病理組織学的な領域集約的全脳評価を SoR とした場合の読影医による PET 画像の視覚的な領域集約的全脳評価の感度及び特異度は、表 14 のとおりであった。

表 14. 日本人部分集団の被験者ごとの PET 画像の視覚的な領域集約的全脳評価の感度及び特異度 (PPS)

(データカットオフ日：2011 年 11 月 8 日)

盲検下視覚的読影	病理組織学的評価		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	異常 (n=7)	正常 (n=8)		
Majority read				
陽性	7	2	100	75.00
陰性	0	6	[100, 100]	[53.09, 96.91]
読影医 1				
陽性	7	2	100	75.00
陰性	0	6	[100, 100]	[53.09, 96.91]
読影医 2				
陽性	7	2	100	75.00
陰性	0	6	[100, 100]	[53.09, 96.91]
読影医 3				
陽性	7	1	100	87.50
陰性	0	7	[100, 100]	[70.76, 100]

なお、2011 年 11 月 8 日以降も追跡調査が継続され、2014 年 5 月 8 日時点までの 28 例 (AD 患者 17 例、DLB 患者 1 例、その他の認知症患者 5 例及び非認知症志願者 5 例) の結果は、表 15 のとおりであった。

表 15. 日本人部分集団の被験者ごとの PET 画像の視覚的な領域集約的全脳評価の感度及び特異度 (PPS)

(データカットオフ日：2014 年 5 月 8 日)

盲検下視覚的読影	病理組織学的評価		感度 [95%信頼区間]	特異度 [95%信頼区間]
	異常 (n=16)	正常 (n=12)		
Majority read				
陽性	16	3	100	75.00
陰性	0	9	[100, 100]	[50.50, 99.50]
読影医 1				
陽性	16	2	100	83.33
陰性	0	10	[100, 100]	[62.24, 100]
読影医 2				
陽性	16	4	100	66.67
陰性	0	8	[100, 100]	[40.00, 93.33]
読影医 3				
陽性	16	2	100	83.33
陰性	0	10	[100, 100]	[62.24, 100]

安全性について、日本人部分集団における TEAE の発現割合は 30.2% (16/53 例) であった。2 例以上に発現した TEAE は、発熱 13.2% (7/53 例) 及び穿刺部位反応 11.3% (6/53 例) であった。死亡に至った TEAE は呼吸不全 1 例であり、本化合物投与後 7 日目に発現し、本化合物との関連なしとされた。

<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

総合機構は、健康高齢者、AD 患者及び AD 以外の認知症患者のそれぞれの集団における脳内 Aβ の蓄積状況を示した上で、本化合物により AD が鑑別可能であ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。国際共同第 III 相試験 (14595 試験) の対象集団について、臨床診断別の脳内 Aβ 沈着の有無に関する本化合物投与時の PET 画像の視覚的評価及び病理組織学的検査の結果は、表 16 に示したとおりであり、AD 以外の臨床診断を受けた被験者でも脳内 Aβ 沈着を認める症例が含まれていた。

表 16. 臨床診断別の脳内 Aβ 沈着状況 (PPS)

(データカットオフ日：2014 年 5 月 8 日)

臨床診断	病理組織学的評価	PET 画像の盲検下視覚的評価	
		異常	正常
非認知症志願者 (n=9)	Aβ 陽性 (n=2)	2	0
	Aβ 陰性 (n=7)	1	6
AD (n=61)	Aβ 陽性 (n=47)	46	1
	Aβ 陰性 (n=14)	3	11
DLB (n=4)	Aβ 陽性 (n=2)	2	0
	Aβ 陰性 (n=2)	0	2
その他の認知症 (n=10)	Aβ 陽性 (n=3)	2	1
	Aβ 陰性 (n=7)	2	5

健康高齢者における脳内 A β 陽性者の割合は、年齢及び遺伝的背景 (ApoE の遺伝子多型、プレセニリン 1 又は 2 遺伝子の変異等) に依存するが、一般的に、高齢者の約 20~40% は明確な臨床症状がない脳アミロイドーシスであると推定されている⁷⁾。

AD 以外の認知症患者については、以下のとおりである。

DLB は、新皮質領域、辺縁領域及び傍辺縁領域における α シヌクレイン含有のレビー小体の存在を病理学的特徴とする疾患である。DLB と臨床診断された剖検例 70 例の病理組織学的検討では、その 34% (24/70 例) で脳内 A β の沈着が認められている⁸⁾。

血管性認知症 (以下「VaD」という。) は、1 回又は複数回の臨床的脳卒中の発現後に出現する認知症で、段階的に進行することが知られている。臨床的に VaD と診断された患者のうち、約半数が剖検時に併発的な AD 病変を有するとの報告がある⁹⁾。

一方、人格及び社会的行為の著しい変化を特徴とした臨床的症候群である FTD では、AD と識別する上で、アミロイド PET による鑑別の精度は高いことが報告されており¹⁰⁾、病理組織学的に FTD と診断された患者では脳内 A β の沈着は認められていない¹¹⁾。

以上のように、脳内 A β 沈着は、FTD 患者の大半では認められないが、健康高齢者、DLB 等の AD 以外の認知症患者においても認められることから、脳内 A β 沈着の有無に基づく評価では FTD 患者と AD 患者についてのみしか明確に識別できない。

総合機構は、以上の議論も踏まえ、本化合物を用いた PET 検査の具体的な目的、対象となる患者及び臨床的なメリットを説明した上で、AD 診断における本化合物による PET 検査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。国際共同第 III 相試験 (14595 試験) において、国際的な臨床基準に基づいてほぼ確実に AD であると臨床診断された被験者の 20~30% では剖検時に脳内 A β 沈着がみられなかったことから、医師が臨床症状から AD を疑う認知障害患者に対して、AD の臨床診断の精度を向上させる目的で、本化合物を用いた PET 検査を実施することは、臨床的に有用と考える。International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD のガイドライン¹²⁾ 及び NINCDS-ADRDA のガイドライン¹³⁾ では、AD の診断を確立するため、臨床的な所見に加えて脳内 A β 沈着の程度に関する情報を得ることは重要であると概説されている。

また、国際共同第 III 相試験 (14595 試験) の被験者ベースの解析結果 (データカットオフ日: 2014 年 5 月 8 日) では、本化合物を用いた視覚的評価の陰性的中率は 94.4% (34/36 例) であった。したがって、本化合物を用いた PET 検査で脳内 A β が陰性であるという結果が得られた場合、患者の認知障害は AD に起因した可能性は低いことを意味するため、臨床的に有用な情報と考える。一方、脳内 A β 沈着は、AD 患者だけでなく、健康高齢者及び AD 以外の認知症患者 (DLB、VaD 等) でも認められるため、本化合物を用いた PET 検査において脳内 A β が陽性であることのみでは、AD であるのか又はその他の認知障害であるのかを判断することはできない。しかしながら、既往歴 (患者及びその家族)、理学的検査、脳構造画像、神経心理学又は血液検査に基づき、認知症専門医によって AD である可能性が高

いと判断された場合においては、本化合物を用いた PET 検査によって陽性であるという結果が得られれば、その患者が AD であるとの診断の確度が高まる。

なお、本化合物と同種同効の化合物としてフロルベタピル(^{18}F)及びフルテメタモル(^{18}F)があるが、施設にとっては3種類の化合物があることで、合成設備、品質試験方法、撮像条件等を比較した上で、最も適切なものを選ぶことが可能となると考える。

総合機構は、以下のように考える。臨床症状等の既存の判断材料から確実に AD の診断を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（「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編, 2012）において、AD の診断基準の一つとしてアミロイド PET が陽性であることが記載されていることを踏まえると、脳内 A β 沈着に関する情報は臨床で AD と診断する際の判断材料の一つになるものと判断できる。国内外の臨床試験成績より、本化合物を用いた PET 検査は脳内 A β 沈着の有無という情報を医療現場に与え得ること（38 ページ、「3）有効性について」の項参照）、及び安全性についても臨床的に許容可能と判断できること（41 ページ、「4）安全性について」の項参照）から、本化合物を用いた PET 検査は AD の診断精度を向上させ、それにより適切な治療が選択される患者が増えることが期待される。また、既承認の医療機器「放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01」（承認番号：22600BZX00279000）、「放射性医薬品合成設備 MPS200A β 」（承認番号：22700BZX00277000）及び「放射性医薬品合成設備 FASTlab」（承認番号：22300BZX00445000）（以下、これらの既承認医療機器を「類似医療機器」という。）で合成される同種同効の化合物（フロルベタピル (^{18}F) 及びフルテメタモル (^{18}F)）と本化合物の有効性及び安全性を同一試験内で直接比較した臨床試験は実施されておらず、厳密な比較は困難であるが、国際共同第 III 相試験（14595 試験）（データカットオフ日：2014 年 5 月 8 日）における病理組織学的評価をスタンダードとした場合の被験者ごとの診断能（感度：96.30% [91.26%, 100%]、特異度：85.00% [73.93%, 96.07%]）は、フロルベタピル (^{18}F) の海外第 III 相試験（感度：92% [78%, 98%]、特異度：100% [80%, 100%]）及びフルテメタモル (^{18}F) の海外第 III 相試験（感度：86% [72%, 95%]、特異度：92% [74%, 99%]）の成績と同程度であり、これら 3 種類の化合物で有効性に大きな差異はないと判断できる。本化合物の安全性については、国際共同第 III 相試験（14595 試験）における TEAE の発現割合（29.6%（64/216 例））は、フロルベタピル (^{18}F) 及びフルテメタモル (^{18}F) の海外第 III 相試験成績（8.4%（19/226 例）及び 5.0%（9/180 例））と比較して高かったものの、呼吸不全 1 例を除いて軽度又は中等度であり、その大半が注射部位に関連する事象であったことから、同種同効の化合物と比較して大きく劣るものではないと判断できる。以上から、本邦において既承認の医療機器と同様、アミロイド PET を除く既存の診断方法を基に包括的に検討しても AD か否かの診断が不確実な患者において、脳内 A β の集積状況を示す画像診断ツールの選択肢の一つとして、本品を本邦の医療現場に提供することは可能である。ただし、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 沈着が認められることから、本化合物を用いた PET 検査の結果が得られたとして

も、基本的には現在行われている検査等を判断材料とし、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 を診断する必要がある。

また、脳内 A β 沈着が認められたとしても将来的に AD を発症するか否かは不明であることを踏まえると、既存の同種同効の化合物と同様に、認知症症状を有しておらず、かつ、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 検査の意義は不明確であり、単に脳内 A β 沈着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。

2) 臨床データパッケージについて

申請者は、本化合物の臨床データパッケージについて、以下のように説明した。本化合物の臨床開発においては、「脳内 A β の検出を適応とし、成人患者において、AD と認知機能低下の原因となるその他の疾患との鑑別診断の補助に用いる」ことを想定して、本化合物を用いた PET 検査により脳内 A β 沈着の有無を正確に判別できることを病理組織学的に検証する方針をとった。AD の確定診断には病理組織学的検査が重要であることから、国際共同第 III 相試験（14595 試験）では、本品の承認取得後に本化合物の投与対象となる患者とは異なるが、死後の脳提供に同意した終末期患者を被験者として組み入れることとした。

総合機構は、国際共同第 II 相試験（311741 試験）及び国際共同第 III 相試験（14595 試験）に参加した各地域間の内因性民族的要因及び外因性民族的要因の異同を示した上で、上記の 2 試験を国際共同治験として実施したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。World Alzheimer Report による推定では、2015 年現在世界中で 4,680 万人が認知症に罹患している。外因性民族的要因について、AD の発症率及び有病率は生活習慣、社会的、医学的なリスク因子等の要因により地域間で異なるが、AD の臨床診断及び病理診断の国際的なガイドラインは日本でも用いられている。また、AD 治療薬としてドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン及びメマンチンが日本を含め世界的に承認されている。内因性民族的要因について、アジア人と白人の間で脳内 A β 沈着の過程に関する民族差は報告されておらず、また、ApoE の ϵ 4 対立遺伝子が AD に対する重要なリスク因子となることは日本人を含む全民族で共通している¹⁴⁾。白人及び日本人被験者を対象として第 I 相試験（311722 試験及び 91790 試験）を実施した結果、白人と日本人で薬物動態プロファイルの違いは認められなかった（24 ページ、「(2) 臨床薬理試験の概要 <総合機構における審査の概略>」の項参照）。以上より、本化合物の臨床評価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存在しないことから、国際共同第 II 相試験（311741 試験）及び国際共同第 III 相試験（14595 試験）を国際共同治験として実施したことは妥当と考える。

総合機構は、国際共同第 II 相試験（311741 試験）及び国際共同第 III 相試験（14595 試験）で示された有効性について、日本人部分集団と全集団の結果の一貫性及び試験全体の成績

を日本人に外挿することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国際共同第 II 相試験（311741 試験 Part B）における Majority read の感度及び特異度は、全集団（234 例）では 67.24%及び 96.61%、日本人部分集団（51 例）では 56.52%及び 96.43%であった。日本人部分集団における感度は、全集団と比較してわずかに低い値であったが、同程度の感度及び特異度が得られた。当該試験において SOT とみなされた臨床診断の限界も考慮すると、有効性の評価において、両集団間で一貫した結果が得られており、国際共同第 III 相試験（14595 試験）の計画段階で参照する上で有用な結果であった。

国際共同第 III 相試験（14595 試験）において領域ごとで評価された Majority read の感度及び特異度は、全集団（244 領域）では 77.36%及び 94.20%、日本人部分集団（89 領域）では 76.09%及び 83.72%であり、日本人部分集団と全集団において同様の結果が得られた。また、2014 年 5 月 8 日をデータカットオフ日とした場合の、被験者ごとで評価された Majority read の感度及び特異度は、全集団（94 例）では 96.30%及び 85.00%、日本人部分集団（28 例）では 100%及び 75.00%であり、両集団間で一貫した結果が得られた。以上より、試験全体の成績を日本人に外挿することは妥当と考える。

総合機構は、以下のように考える。第 I 相試験（311722 試験及び 91790 試験）における日本人及び白人における本化合物の生体内分布の比較の結果、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認められず、国際共同第 II 相試験（311741 試験）及び国際共同第 III 相試験（14595 試験）に日本が参加したことは妥当と判断した。また、国際共同第 II 相試験（311741 試験）及び国際共同第 III 相試験（14595 試験）の結果から、全集団と日本人部分集団で感度及び特異度に大きな差は認められておらず、日本人部分集団を含む全集団をひとまとめに評価することは可能と考える。以上のことから、これらの国際共同試験の結果に基づき本化合物の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

3) 有効性について

① 国際共同第 III 相試験における有効性の評価について

申請者は、病理組織学的所見と PET 画像所見との一致性を検討した国際共同第 III 相試験（14595 試験）の成績について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（14595 試験）は、PET 画像上の脳の各領域において、病理組織学的検査で脳内 A β 沈着がみられる領域に本化合物の集積が確認できることを示した臨床試験である。主要評価項目とされた、本化合物を用いた PET 画像による領域ごとの視覚的評価（Majority read）の感度及び特異度について、95%信頼区間の下限值が事前に設定された評価の達成基準を上回った。また、3 名の読影医間の一致性は高く（ κ 係数：0.66）、読影結

果の頑健性が示された。

小脳皮質では視覚的評価の感度が低く、評価した 41 例のうち、4 例が偽陰性であったが、これらの 4 例における A β 沈着は、いずれもびまん性であり、SOT とされた病理組織学的検査の陽性の判定基準を、変性神経突起を有する老人斑に限定すれば、4 例共に陰性と判定されていたと考える。また、盲検下読影医が、一般的に定量化の参照領域として用いられる小脳皮質が PET 検査陽性になり得ることを予測していなかったことも、偽陰性が生じた原因と考える。海馬と海馬傍回の一部からなる領域でも視覚的評価の感度は低く、他の皮質や灰白質領域での感度が 80%を超えていたのに対して 57%であったが、当該領域では小さい容積中に灰白質と白質が蛇行状に混在するために、部分容積効果が生じた結果、盲検下読影医による正確な視覚的評価が困難になったと推測する。

実際の医療現場においては被験者ごとの視覚的評価が行われるが、副次評価項目とされた被験者ごとの感度及び特異度についても、主要評価項目である領域ごとの評価と同様の値であった。

総合機構は、主要評価項目である領域ごとの視覚的評価 (Majority read) の感度及び特異度について、評価の達成基準をそれぞれ 60%及び 80%とした根拠及びその妥当性を説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。国際共同第 III 相試験 (14595 試験) の SOT 及び画像の評価方法 (領域ごと及び被験者ごと) は第 II 相試験とは異なるため、評価の達成基準の閾値を第 II 相試験の結果から直接導くことはできない。国際共同第 III 相試験 (14595 試験) の主要評価項目である領域ごとの視覚的評価 (Majority read) の感度及び特異度をいずれも 0.9、剖検例を 30 例、若年健康成人を 10 例と想定した場合、約 90%の確率で、感度の両側 95%信頼区間の下限が 0.6 より大きいこと、及び特異度の両側 95%信頼区間の下限値が 0.8 より大きいことが示されると推定されたことから、感度及び特異度の評価の達成基準をそれぞれ 60%及び 80%とした。

国際共同第 III 相試験 (14595 試験) において、実際の医療現場で行われることが想定される被験者ごとの評価を行った結果 (94 例)、Majority read における感度は 96.30%、特異度は 85.00% (読影者別では、感度 94.44~98.15%、特異度 80.00~85.00%) であった。病理組織学的所見と臨床診断を比較した文献報告では、臨床診断の感度は 70.9~87.3%、特異度は 44.3~70.8%であり¹⁵⁾、国際共同第 III 相試験 (14595 試験) の結果は当該文献中に示されている臨床診断の感度及び特異度よりも高い。以上のことから、臨床診療における本化合物を用いた PET 検査の診断の有効性は、臨床的所見に基づく診断の有効性よりも優れていると想定される。

総合機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験 (14595 試験) においては、被験者ごとではなく領域ごとの評価を主たる解析に用いている。しかしながら、本化合物が医療現場に提供された場合、患者単位で脳内 A β 沈着が陽性又は陰性かを判断することとなる

ため、基本的には、本化合物の有効性の評価では患者単位での評価の重要性を考慮すべきである。また、事前に設定された感度及び特異度の閾値は、実施可能性の観点から設定されているものと考えられ、現在の AD の診断体系において本化合物を用いた PET 検査に求められる有効性の観点から設定されていなかった。このことを踏まえると、領域ごとの感度及び特異度が事前に設定された閾値を上回っていたことのみをもって、本化合物に十分な有効性があるとまでは判断できない。一方で、国際共同第 III 相試験（14595 試験）開始時には、本化合物の臨床的な有用性を示す上で求められる感度及び特異度に関する情報は不十分であったと考えられ、臨床的な意義も考慮した適切な閾値の設定が困難であったことは理解できる。以上の状況に加え、国際共同第 III 相試験（14595 試験）で得られた、被験者ごとの感度及び特異度と領域ごとの感度及び特異度は同程度の値であり、文献で示された臨床診断の感度及び特異度よりも高いとの申請者の説明を踏まえると、本化合物は臨床的に有用と考えられる程度の有効性を有するものと推定することは妥当である。また、国際共同第 III 相試験（14595 試験）で得られた被験者ごとの感度及び特異度の値は、本邦で既承認の類似医療機器により合成される同種同効の化合物の臨床試験で得られた成績と遜色ないと考えられる。以上より、本品を本邦の医療現場に提供する意義は示されていると判断した。

② 製造販売後における読影方法について

国際共同第 II 相試験（311741 試験 Part B）における感度（67.24%）が先に実施した国際共同第 II 相試験（311741 試験 Part A）の感度（74.79%）と比較して低値となったことを受け、申請者は新たなトレーニングプログラムを開発している。国際共同第 II 相試験（311741 試験）とは別の読影医 5 名に当該トレーニングプログラムを行い、国際共同第 II 相試験（311741 試験 Part B）で得られた全画像を読影した結果、感度は 79.31%に向上した。これを踏まえると、総合機構は本品の製造販売後に医療現場に提供する読影トレーニングプログラムの重要性は高いと考える。国際共同第 III 相試験（14595 試験）で実施されたトレーニングプログラムは英語版であることから、総合機構は申請者に対して、本邦の医師が日本語版のトレーニングプログラムを用いても国内外の臨床試験で得られた結果と同程度の評価が可能であることを検討する試験を実施し、その結果を提出するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。トレーニングプログラムは、本化合物が PET 検査用診断薬として承認されている欧州及び米国を含む 10 か国において既に提供されており、本邦における本品の製造販売後にも同様のトレーニングプログラムが提供される。国際共同第 III 相試験（14595 試験）では、上記のトレーニングプログラムの英語版を用いて、読影のトレーニングが行われていたことから、新たに 5 名の独立した日本人核医学専門医又は PET 核医学認定医に対して、本邦において製造販売後に実施する予定である日本語版のトレーニングを実施した。当該トレーニングを完了した医師が、実施済みの臨床試験で得られている AD 患者、軽度認知症患者及び健康成人の本化合物を用いた PET 画像 50 枚を盲検下で読影した結果、各医師において各試験の Majority read の結果との一致率は 86.0～100%であった。また、5 名の読影医間の一致率を示す κ 係数は 0.87、各読影医ペア（10 組）の κ 係

数は 0.72～1.00 であった。以上より、日本語版のトレーニングを実施した日本人読影医と臨床試験における読影者の間で非常に高い一致が得られ、かつ、日本語版のトレーニングを実施した読影医の間においても良好な一致が認められたことから、日本語版のトレーニングは临床上使用可能であることが示された。

総合機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、申請者が構築したトレーニングプログラムを完了した医師であれば、本化合物を用いた PET 画像を適切に読影することが可能になると判断できる。したがって、本邦の医療現場においても、上記の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。

4) 安全性について

申請者は、国内外の臨床試験において示された本化合物の安全性について、以下のように説明した。

本化合物を延べ 978 回投与した 872 例（日本人被験者で延べ 130 回投与した 128 例を含む。）について解析を行った結果、TEAE は 25.5%（249/978 例）で認められた。1%以上発現した TEAE は、注射部位疼痛 3.8%（37/978 例）、注射部位血腫 3.2%（31/978 例）、頭痛 2.4%（23/978 例）、血腫 1.9%（19/978 例）、注射部位紅斑 1.2%（12/978 例）及び注射部位刺激感 1.2%（12/978 例）であり、注射部位に関連する事象が大半であった。注射部位疼痛に関しては、高マスドーズ群 17.4%（8/46 例）、低マスドーズ群 3.1%（29/932 例）であり、本化合物による一過性の局所刺激性の兆候と考えられた。なお、血管外漏出が 1 例認められたが、軽度であった。報告された TEAE の大半（94.7%）は、軽度又は中等度であった。さらに、重度の TEAE が 3 例（注射部位疼痛 2 例及び呼吸不全 1 例）認められたが、呼吸不全 1 例は本化合物との関連なしとされ、注射部位疼痛 2 例の転帰はいずれも回復であった。以上を踏まえると、報告された TEAE は临床上問題になるものではなかった。血液・尿検査及びバイタルサインに関する各パラメータについて、临床上問題となるような長期間の変動や徴候は認められなかった。心電図検査において、本化合物投与による PR、RR、QRS 及び QTc 間隔への有意な影響は確認されなかった。性別、年齢、地理的地域及び推算糸球体濾過量による部分集団解析においても、临床上の問題を示唆する徴候又は傾向は認められなかった。

本化合物が投与された日本人被験者においては、36.2%（47/130 例）に TEAE が認められた。主な事象は、注射部位刺激感 9.2%（12/130 例）、注射部位疼痛 8.5%（11/130 例）、発熱 6.2%（8/130 例）及び穿刺部位反応 5.4%（7/130 例）であった。また、報告された事象のほとんどが軽度又は中等度であったことも踏まえると、日本人被験者での安全性プロファイルは試験全体でみられたものと同様であった。

以上のように、本化合物に関する臨床試験において、現在までに、临床上、特段懸念される事象は確認されず、放射エネルギーとして 300 MBq $\pm$ 20%、マスドーズとして最高 55 μ g 投与し

たときに、本化合物は良好な安全性プロファイルを有する忍容性の高い放射性化合物であると考える。

総合機構は、以下のように考える。臨床試験における特徴的な有害事象であった注射部位での反応は、本化合物の一過性の局所刺激性によるものであるとの申請者の考察は妥当なものであり、本化合物の投与時は、血管外漏出が生じないように、投与手技に十分留意する必要があるものと判断する。報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、臨床上問題となるものはなかったとの申請者の考察も踏まえると、適切に合成された本化合物を本邦の医療現場で使用する際に大きな安全性上の問題が生じることは想定されず、本化合物により得られるベネフィットを考慮すると（38 ページ、「3）有効性について」の項参照）、本化合物を用いた PET 検査の安全性は臨床的に許容されるものと判断する。

5) 本化合物の効能・効果について

総合機構は、国内外の臨床試験の結果から、本化合物を用いた PET 検査により脳内 A β 沈着に関する情報が得られ、本化合物投与時の安全性も臨床的に許容可能と判断できることから、本化合物を用いた PET 検査により AD の診断精度の向上が期待できること（34 ページ、「1）本化合物の臨床的位置付けについて」の項参照）を踏まえ、本化合物の効能・効果を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) 本化合物の用法・用量について

総合機構は、本化合物に関する適切な用法・用量を設定するよう求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

撮像の時間帯については、以下のように考える。撮像時には患者の体動による画質の劣化を抑える必要があり、本化合物の主な投与対象が認知機能障害を有する高齢者であることを踏まえると、撮像時間は 20 分間までが許容範囲である。医師主導治験（報告書番号：A42404）では、AD 患者 9 例及び健康成人 7 例において本化合物投与後 0～60 分、90～120 分及び 135～165 分の間に 1 フレーム 5 分間で撮像を行い、本化合物投与後 45～60 分、90～110 分及び 135～155 分に得られた PET 画像を比較検討した。その結果、投与後 45～60 分の PET 画像はそれ以降の時間帯の PET 画像に比べ、視床及び脳幹への本化合物の集積が多く、かつ、正常な皮質部分への本化合物の集積が若干認められたものの、AD 群と健康成人群の区分に影響するほどではなかった。135～155 分の PET 画像は、脳内カウント値が低く画像ノイズが多かった。90～110 分の PET 画像では、正常な皮質部分に本化合物の集積はほとんど認められず、良好な画質を得るために十分な収集カウントが示された。以上より、本

化合物投与後 90～110 分前後の時間帯での撮像が至適であるが、健康成人群に対する AD 群での前頭葉 SUV（標準取込値）の増加率が 45～60 分で 16%、90～120 分で 18%、135～155 分で 25%であることも踏まえると、AD の診断補助を目的とした画像の撮影は、本化合物投与後 45～60 分から開始可能と考える。また、311741 試験 Part A 及び B についても、撮像の時間帯を本化合物投与後 45～60 分、90～110 分、110～130 分の 3 段階とし、盲検下で 3 名の読影医が PET 画像を評価した。それぞれの時間帯の間での有効性（脳内 A β 沈着の検出）の差を、感度でのペアワイズ差及び特異度でのペアワイズ差に基づいて評価したところ、3 つの撮像の時間帯の間に認められた差はごくわずかであった。

以上の検討結果より、本化合物投与後 45 分から 110 分までに撮像を開始し、撮像時間は 15～20 分間とすることが妥当と考える。

本化合物の臨床試験における放射エネルギーは、以下の検討より選択した。医師主導治験（報告書番号：A42404）において本化合物 300 MBq 投与時に得られた画像の視覚的及び定量的評価より、本化合物を用いた検査が AD 患者と健康成人を鑑別する上で有効である可能性が示唆された。同試験に登録された AD 患者、DLB 患者及び健康成人 23 例に対して、本化合物 300 MBq 投与後 90～120 分の間に撮影した画像について、画質は収集カウントに伴って増加すること及び収集カウントはスキャン時間や薬剤の投与放射エネルギーに比例することを前提として、複数の放射エネルギーを投与した場合のシミュレーションを実施した。その結果、20 分間のスキャン時間において、150 MBq では診断に使用可能な画像は得られず、450 MBq では、300 MBq で得られる画像と比較して画質や診断性能に大きな差異はなかった。

検討結果を踏まえ、300 MBq $\pm$ 20%を用いて実施した初期の第 I 相試験における本化合物の診断性能等の所見並びに第 II 相試験及び第 III 相試験の成績からは、300 MBq $\pm$ 20%の放射エネルギーが適切であることが示された。なお、放射エネルギー測定試験の結果から、300 MBq $\pm$ 20%投与時の各臓器における吸収線量は許容範囲内に十分収まっていた。

以上を踏まえ、本化合物の用法・用量について、成人に対して推奨される本化合物の放射エネルギーは 300 MBq、最大放射エネルギーは 360 MBq、最小放射エネルギーは 240 MBq とすることが適切と考えた。また、撮像は本化合物投与 45 分後から 110 分後までに開始し、撮像時間は 15～20 分間とすることが適切と考えた。

総合機構は、以下のように考える。撮像時間帯及び投与放射エネルギーについての申請者の考察は妥当なものであること、並びに AD 患者を対象とした国内外の臨床試験において、本化合物を約 300 MBq 相当量投与し、投与 45 分後から 110 分後までに撮像を開始した際に、臨床的に意義のある有効性（診断性能）が示され、安全性は許容可能であったことから、本化合物の用法・用量は、以下のとおりとすることが適切と判断した。

[用法・用量]

フルルベタベン（ ^{18}F ）300 MBq を静脈内投与し、投与 45 分後から 110 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 15～20 分間とする。

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係る効能・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、合成装置だけでなく医薬品に相当する最終生成物の注射剤も併せて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、類似医療機器が再審査又は使用成績評価の調査期間中であることを踏まえると、本邦の医療現場におけるアミロイド PET 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、以下のように説明した。

① 調査項目について

本調査の目的は、本邦の医療現場において、本化合物に関する有害事象の発現割合を調査し、本化合物の安全性及び忍容性を調査することである。また、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、副作用、日常診療における検査目的、本化合物を用いた PET 検査実施後の診断結果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、上述の本調査の目的を考慮し、本邦の医療現場における有害事象の発現割合が、国際共同第 III 相試験（14595 試験）の日本人被験者に認められた有害事象の発現割合と同程度であることを示せるように設定した。国際共同第 III 相試験（14595 試験）の日本人被験者における有害事象の発現割合は 7.8%（7/90 例）であったため、本調査において想定される有害事象の発現割合を 8% と仮定した。調査の精度として 95%信頼区間の半値幅 7%が確保される目標症例数は、71 例と算出される。

③ 使用成績評価期間について

本調査の販売準備期間は、承認取得後 1 年を予定する。症例登録期間は、準備期間の終了後 1 年を予定する。症例追跡期間は、本剤投与後 1 週間を予定する。解析期間は、最終患者への本剤投与後 6 か月を予定する。

以上の販売準備期間（1 年）、症例登録期間（1 年）、症例追跡期間（1 週間）及び解析期間（6 か月）を合計し、本調査の使用成績評価期間は 3 年 6 か月と設定する。

総合機構は、本品の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

本邦の医療現場における本剤の製造及び患者への投与の経験は限られているため、既に使用成績評価の対象として指定されている類似医療機器と同様に、製造販売後の使用実態下において、本化合物を適切な品質で合成できることの評価を調査項目として加える必要があると判断した。また、本化合物の使用に当たっては、「3) 有効性について」の項で述べたように、読影医のトレーニングが重要であることから、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 目標症例数について

総合機構は、申請者の説明した症例数の設定根拠に基づき算出された症例数によって本調査の目的が達成できるかは不明確であると考ええる。しかしながら、本調査においては以下のような実現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、かつ、口項（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ⁱⁱⁱあるが、平成 28 年 8 月時点で PET 薬剤製造施設認証を取得した施設は 9 施設、PET 撮像施設認証を取得した施設は 15 施設である¹⁶⁾。このような現状を踏まえると、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であると予想される。

以上のことから、申請者の説明、既に使用成績評価の対象として指定されている同種同効の化合物を合成する既承認医療機器の状況、医療現場で想定される実現可能性に関する状況等を考慮すると、本調査の目標症例数を 71 例と設定することはやむを得ないと考ええる。ただし、本化合物は本邦で承認前例のない新規の成分であり、本化合物を投与した経験は限られてい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 71 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。

③ 使用成績評価期間について

総合機構は、既に使用成績評価の対象として指定されている既承認医療機器では 3 年間の使用成績評価期間が設定されていることも考慮し、それらと同様の考え方にに基づき、申請者が設定した使用成績評価期間に対して特段の問題はないと判断した。

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申請者に指示した。申請者は、これに対応した。

ⁱⁱⁱ 日本核医学会 PET 核医学分科会登録施設数（平成 28 年 7 月時点）。

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
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。

5. 総合評価

本品は、AD が疑われる認知機能障害を有する患者に対して、脳内 A β 沈着の評価を目的とする PET 検査用放射性標識化合物の注射剤を製造する放射性医薬品合成設備である。

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づけについて、(2) 医療現場における本剤の適正使用について、(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づけについて

本化合物を用いた PET 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 と診断する際の判断材料の一つとなる脳内 A β 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。したがって、本化合物を用いた PET 検査によって脳内 A β の沈着の有無が明らかになることで、AD の診断精度が向上し、適切な治療が選択される患者が増える可能性がある。また、本化合物の有効性（診断能）及び安全性は、類似医療機器から合成されるフロルベタピル (^{18}F) 及びフルテメタモル (^{18}F) と比較し大きな差異はないと考える。以上を踏まえると、類似医療機器から合成される同種同効の化合物と同様、アミロイド PET を除く既存の診断方法を包括的に検討しても AD か否かの診断が不確実な患者に対して、脳内 A β の集積状況を示す画像診断ツールの臨床的位置付けで、本邦の医療現場に本化合物を提供する意義はあると判断した。

また、脳内 A β の沈着が認められたとしても将来的に AD を発症するか否かは現時点では不明であることから、認知症症状を有しておらず、かつ、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 検査の意義は不明確である。したがって、既存の同種同効の化合物と同様に、単に脳内 A β 沈着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判断した。

(2) 医療現場における本剤の適正使用について

国際共同第 II 相試験（311741 試験 Part A 及び Part B）の結果を受けて新たに開発された読影トレーニングプログラムの有用性を検討した試験結果を踏まえ、読影トレーニングプログラムを完了した医師であれば、本化合物を用いた PET 画像を適切に読影することが可能になると判断できる。したがって、海外と同様に本邦の医療現場においても読影トレーニングプログラムを提供するとともに、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剤の品質規格（7 ページ、

ロ項)に適合した注射剤のみを患者に投与すること、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。また、類似医療機器が再審査又は使用成績評価の調査期間中であることを踏まえると、本邦の医療現場におけるアミロイド PET 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、総合機構は本品及び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。

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て、製造販売後の使用実態下においても本化合物を適切な品質で合成できること及び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を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、既に使用成績評価の対象として指定されている類似医療機器の状況、医療現場で想定される実現可能性に関する状況等も踏まえ、目標症例数は 71 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 6 か月（販売準備期間●年、症例登録期間●年、症例追跡期間 1 週間及び解析期間●か月）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、本剤を製造する本品を医療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であるフロルベタベン (^{18}F) の注射剤を製造するために用いる。

フロルベタベン (^{18}F) の効能・効果は、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の脳内アミロイドベータプラークの可視化である。

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 6 か月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) Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>, (accessed August 17, 2016).
- 2) 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.
- 3) Braak, H. *et al.* Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997, **18** (4), 351-7.
- 4) Klunk, W.E. *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004, **55** (3), 306-19.
- 5) Braak, H. *et al.* Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991, **82** (4), 239-59.
- 6) McKeith, I.G. *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005, **65** (12), 1863-72.
- 7) Rowe, C.C. *et al.* Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*. 2010, **31** (8), 1275-83.
- 8) Jellinger, K.A. *et al.* Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2003, **106** (2), 188-9.
- 9) Attems, J. *et al.* The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med*. 2014, **12**, 206.
- 10) Villemagne, V.L. *et al.* Amyloid imaging with ¹⁸F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med*. 2011, **52** (8), 1210-7.
- 11) Rabinovici, G.D. *et al.* Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology*. 2011, **77** (23), 2034-42.
- 12) Cummings, J.L. *et al.* International Work Group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am*. 2013, **97** (3), 363-8.
- 13) McKhann, G.M. *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011, **7** (3), 263-9.
- 14) Lindsay, A.F. *et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997, **278** (16), 1349-56.
- 15) Beach, T.G. *et al.* Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012, **71** (4), 266-273.
- 16) 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 (2016 年 7 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](http://www.jsnm.org/system/files/PET%20施設認証を受けている施設一覧.pdf), (accessed August 1, 2016).