

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

放射性医薬品・脳疾患診断薬

# ビザミル<sup>®</sup> 静注

放射性医薬品基準フルテメタモル (<sup>18</sup>F) 注射液

VIZAMYL<sup>®</sup> Injection\*

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 剤形                           | 注射剤   |
| 製剤の規制区分                      | 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)  |
| 規格・含量                        | 2mL中, フルテメタモル ( <sup>18</sup> F) (検定日時において) 185MBq  |
| 一般名                          | 和名: フルテメタモル ( <sup>18</sup> F)<br>洋名: flutemetamol ( <sup>18</sup> F) (INN)   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日: 2017年9月27日<br>薬価基準収載年月日: 未収載<br>発売年月日: 2017年11月10日   |
| 開発・製造発売(輸入)・<br>提携・販売会社名     | 製造販売元 日本メジフィジックス株式会社  |
| 医薬情報担当者の<br>連絡先              | 日本メジフィジックス株式会社 担当 [ ]<br>TEL [ ]<br>FAX [ ]   |
| 問い合わせ窓口                      | 日本メジフィジックス株式会社 製品問い合わせ専用フリーダイヤル ☎ 0120-07-6941<br>医療関係者専用ホームページ <a href="https://www.nmp.co.jp/member/index.html">https://www.nmp.co.jp/member/index.html</a> |

® : 登録商標

本IFは2017年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回インタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

|                             |    |                                    |    |
|-----------------------------|----|------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                 | 1  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目           | 24 |
| 1. 開発の経緯                    | 1  | 1. 警告内容とその理由                       | 24 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性           | 2  | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）              | 24 |
| II. 名称に関する項目                | 3  | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由          | 24 |
| 1. 販売名                      | 3  | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由          | 24 |
| 2. 一般名                      | 3  | 5. 慎重投与内容とその理由                     | 24 |
| 3. 構造式又は示性式                 | 3  | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法             | 24 |
| 4. 分子式及び分子量                 | 3  | 7. 相互作用                            | 25 |
| 5. 化学名（命名法）                 | 3  | 8. 副作用                             | 25 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号           | 3  | 9. 高齢者への投与                         | 26 |
| 7. CAS登録番号                  | 3  | 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与                 | 26 |
| III. 有効成分に関する項目             | 4  | 11. 小児等への投与                        | 27 |
| 1. 物理化学的性質                  | 4  | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                   | 27 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性        | 4  | 13. 過量投与                           | 27 |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 4  | 14. 適用上の注意                         | 27 |
| 4. 有効成分の定量法                 | 4  | 15. その他の注意                         | 27 |
| IV. 製剤に関する項目                | 5  | 16. その他                            | 27 |
| 1. 剤形                       | 5  | IX. 非臨床試験に関する項目                    | 28 |
| 2. 製剤の組成                    | 5  | 1. 薬理試験                            | 28 |
| 3. 注射剤の調製法                  | 5  | 2. 毒性試験                            | 28 |
| 4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意         | 5  | X. 管理的事項に関する項目                     | 30 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性          | 6  | 1. 規制区分                            | 30 |
| 6. 溶解後の安定性                  | 6  | 2. 有効期間又は使用期限                      | 30 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）        | 6  | 3. 貯法・保存条件                         | 30 |
| 8. 生物学的試験法                  | 6  | 4. 薬剤取扱い上の注意点                      | 30 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 6  | 5. 承認条件等                           | 30 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 6  | 6. 包装                              | 30 |
| 11. 力価                      | 7  | 7. 容器の材質                           | 30 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 7  | 8. 同一成分・同効薬                        | 30 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 7  | 9. 国際誕生年月日                         | 30 |
| 14. その他                     | 7  | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 30 |
| V. 治療に関する項目                 | 8  | 11. 薬価基準収載年月日                      | 31 |
| 1. 効能又は効果                   | 8  | 12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 31 |
| 2. 用法及び用量                   | 8  | 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容         | 31 |
| 3. 臨床成績                     | 9  | 14. 再審査期間                          | 31 |
| VI. 薬効薬理に関する項目              | 14 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 31 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群       | 14 | 16. 各種コード                          | 31 |
| 2. 薬理作用                     | 14 | 17. 保険給付上の注意                       | 31 |
| VII. 薬物動態に関する項目             | 16 | XI. 文献                             | 32 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法              | 16 | 1. 引用文献                            | 32 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ              | 19 | 2. その他の参考文献                        | 32 |
| 3. 吸収                       | 19 | XII. 参考資料                          | 33 |
| 4. 分布                       | 19 | 1. 主な外国での発売状況                      | 33 |
| 5. 代謝                       | 21 | 2. 海外における臨床支援情報                    | 34 |
| 6. 排泄                       | 22 | XIII. 備考                           | 35 |
| 7. トランスポーターに関する情報           | 23 | その他の関連資料                           | 35 |
| 8. 透析等による除去率                | 23 |                                    |    |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビザミル静注（以下、本剤）は、1 バイアル（2mL）中に有効成分のフルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）を検定日時において 185MBq 含有する注射剤である。本剤は、脳内のアミロイド  $\beta$  沈着状況を評価するためのポジトロン断層撮影（以下、アミロイド PET）用の放射性医薬品として開発された。フルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）を合成するきっかけとなったのは、アミロイド PET 用薬剤として現在でも広く研究に用いられている、炭素 - 11 で標識された Pittsburgh Compound B（以下、 $^{11}\text{C}$ -PiB）である。 $^{11}\text{C}$ -PiB は、病理組織学的検査においてアミロイドの染色に使用されているチオフラビン T の構造に起原を有する。

GE Healthcare 社は、新規のアミロイド PET 用放射性医薬品の開発にあたり、 $^{11}\text{C}$ -PiB の基本骨格に着目し、チオフラビン T のアナログに関する特許を取得した。医薬品として医療現場に供給する上で、炭素 - 11 の物理的半減期約 20 分は短すぎることから、物理的半減期が約 110 分のフッ素 - 18 で標識したチオフラビン T アナログの研究開発を行った。当該研究によって見出されたのがフルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）である。フルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）、チオフラビン T 及び  $^{11}\text{C}$ -PiB の構造式を図 1 に示す。

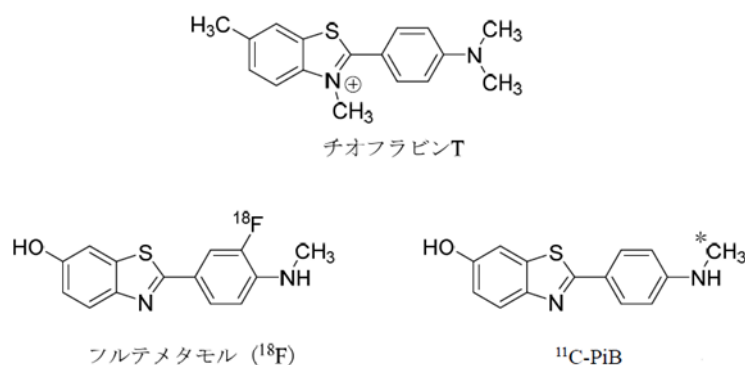


図 1 フルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）、チオフラビン T 及び  $^{11}\text{C}$ -PiB の構造

フルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）は  $^{11}\text{C}$ -PiB と同様に非イオン性であり、血液脳関門を通過して、高い親和性を持って脳内アミロイド  $\beta$  に結合すると共に、正常な脳組織からは速やかにクリアランスされるという特徴を有する。したがって、フルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）は脳内に沈着したアミロイド  $\beta$  に結合する一方で、アミロイド  $\beta$  が沈着していない大脳皮質からは速やかにクリアランスされる。上記の特性を踏まえて、フルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）のフッ素 - 18 が放出する陽電子から生じる消滅ガンマ線を専用の医療機器（核医学診断用ポジトロン CT 装置等）で検出し、フルテメタモル（ $^{18}\text{F}$ ）の分布を反映した画像を得ることで、脳内のアミロイド  $\beta$  の沈着状況を把握することができる。これにより、従来、死後の剖検で病理組織学的に把握するしかなかった脳内アミロイド  $\beta$  の異常沈着の有無を、侵襲性の低いポジトロン断層撮影（以下、PET）検査によって把握することができるようになった。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

脳内アミロイド $\beta$ の異常沈着を特徴とする疾患にアルツハイマー型認知症（以下、AD）が挙げられる。ADは認知症の原因として最も多いと考えられており、認知症全体の60～70%の原因がADである可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。

ADの確定診断には、アミロイド $\beta$ の異常沈着によるアミロイド斑の増加を確認する必要があることから、アミロイドPETによって脳内アミロイド $\beta$ の沈着の程度を評価することは、認知症の原因がADであるのかどうかを診断する上で重要である。AD診断におけるアミロイドPETの利用は、本邦の認知症疾患治療ガイドラインにも示されており、有用な技術であることが確認できる<sup>2)</sup>。

アミロイドPETによる診断結果が陰性（正常）である場合、脳内アミロイド $\beta$ の異常沈着の可能性は低く、ADの病理組織学的所見と一致しないことから、認知症の原因がADでないという診断が可能であり、ADの診断に関して特異度の向上が期待できる。一方で、アミロイド斑の形成が加齢に伴って生じることや、AD以外の疾患においてもアミロイド斑増加の所見が認められるケースがあることから、アミロイドPETによる診断結果が陽性（異常）であることのみを以てADであるとの診断をすることはできない。ただし、アミロイドPETで陽性であるほか、臨床症状やその他の鑑別診断を加味して、総合的に判断したときに、ADであることの確信度が増すことが期待できる。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ビザミル<sup>®</sup>静注

#### (2) 洋名\*

VIZAMYL<sup>®</sup> Injection

#### (3) 名称の由来

洋名のVIZAMYLの“Viz”はvisually detect amyloid in the brainに由来し，“amyl”はamyloidに由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フルテメタモル (<sup>18</sup>F) , フルテメタモル (<sup>18</sup>F) 注射液 (放射性医薬品基準)

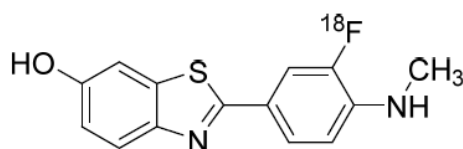
#### (2) 洋名 (命名法)

flutemetamol (<sup>18</sup>F) (INN)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>14</sub>H<sub>11</sub><sup>18</sup>FN<sub>2</sub>OS

分子量 : 273.32

※フルテメタモル (<sup>18</sup>F) の分子量を求めるに当たり、フッ素 - 18 の原子量はアイソトープ便覧 (改訂3版) の値 (18.000937) を、その他の元素の原子量は日局附録 原子量表 (2010) の値を用いた。

### 5. 化学名 (命名法)

2-[3-[<sup>18</sup>F]fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol (IUPAC 法)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

NMA67, [<sup>18</sup>F]AH110690, [<sup>18</sup>F]GE067, GE-067, [<sup>18</sup>F]flutemetamol

### 7. CAS登録番号

765922-62-1

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性
- (4) 融点（分解点），沸点，凝固点
- (5) 酸塩基解離定数
- (6) 分配係数

(1)～(6)：該当資料なし

### (7) その他の主な示性値

〔核物理学的特性〕

<sup>18</sup>Fとして

- 1. 物理的半減期：109.8分
- 2. 主γ線エネルギー：511keV（193.4%）
- 3. 減衰表

| 検定時間から(分) | MBq          | 検定時間から(分) | MBq   |
|-----------|--------------|-----------|-------|
| -110      | 370.5        | 10        | 173.7 |
| -100      | 347.8        | 20        | 163.1 |
| -90       | 326.5        | 30        | 153.1 |
| -80       | 306.6        | 40        | 143.7 |
| -70       | 287.8        | 50        | 134.9 |
| -60       | 270.2        | 60        | 126.7 |
| -50       | 253.7        | 70        | 118.9 |
| -40       | 238.1        | 80        | 111.6 |
| -30       | 223.6        | 90        | 104.8 |
| -20       | 209.9        | 100       | 98.4  |
| -10       | 197.1        | 110       | 92.4  |
| <u>0</u>  | <u>185.0</u> | 120       | 86.7  |
|           |              | 130       | 81.4  |
|           |              | 140       | 76.4  |

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

p. 6 〈Ⅳ. 製剤に関する項目〉－〈9. 製剤中の有効成分の確認試験法〉の項参照

### 4. 有効成分の定量法

p. 6 〈Ⅳ. 製剤に関する項目〉－〈10. 製剤中の有効成分の定量法〉の項参照



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

注射剤(溶液)

2 mL中, 185MBq (検定日時において)

ガラス製バイアル

無色～微黄色澄明の液

#### (2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

pH: 6.0～8.5

浸透圧比: 本剤はエタノールを含有するため正しい浸透圧比が得られない。

粘度, 比重, 安定な pH 域: 該当資料なし

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

本剤は, 水性の注射剤で, フッ素-18をフルテメタモルの形で含む。

2 mL中,

フルテメタモル(<sup>18</sup>F) (検定日時において) 185MBq

#### (2) 添加物

2 mL中, 日本薬局方無水エタノール0.14mL, 日本薬局方ポリソルベート80 10mg, 等張化剤,  
pH調整剤 2成分

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験     | 温度    | 保存形態                             | 保存期間                    | 結果 |
|--------|-------|----------------------------------|-------------------------|----|
| 長期保存試験 | 25±2℃ | 無色ガラス製バイアル，ゴム栓及びアルミキャップから構成される容器 | 検定日時の1時間前，<br>検定日時の2時間後 | 安定 |
| 加速試験   | 40±2℃ |                                  |                         |    |

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

## 1. フッ素18

放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法のGe半導体検出器による測定法により試験を行うとき，0.511MeVにピークを認める。また，定量法の項により適当な時間間隔をあけて2回試験を行い，測定時間間隔と2回の放射能の測定値から半減期を測定するとき，その値は105～115分である。

## 2. フルテメタモル

適当量の試料溶液及び標準溶液20μLにつき，液体クロマトグラフィーにより試験を行う。シンチレーション検出器を用いて試料溶液の各々のピーク面積（0.3%以上のピーク）を自動積分法により測定し，面積百分率法によりそれらの量を求めるとき，フルテメタモル（<sup>18</sup>F）以外のピークの量はそれぞれ3.0%以下である。また，フルテメタモル（<sup>18</sup>F）以外のピークの合計量は10.0%以下である。

なお，紫外吸光光度計を用いて標準溶液の測定を行うとき，フルテメタモルの保持時間と放射能の主ピークの保持時間が一致することを確認する。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

適当量について，放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法の放射能の定量により放射能を測定する。

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

特になし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。また、針は回転させず、ゆっくりとゴム栓に穿刺すること。

**14. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

無症候者に対するアルツハイマー型認知症の発症前診断を目的として本剤を用いたPET 検査を実施しないこと（アルツハイマー型認知症の発症予測に関する有用性は確立していない）。

### 2. 用法及び用量

通常、本剤1バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し、投与後60～120分に撮像を開始する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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等を考慮して決定すること。適切にバリデーションされたPET装置で撮像を行う場合、投与量185MBqにおける標準的な撮像時間は20分間である。

## 3. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

表 1 臨床データパッケージの構成の概要

| Phase | 試験番号      | 試験内容                  | 実施地域      | 投与回数                     | 対 象(投与量MBq)  |        |
|-------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------------|--|--------|
| 1     | ALZ103    | 安全性,<br>薬物動態,<br>被曝線量 | 欧州        | 単回                       | 22 [pAD : 8 HV : 14]<br>(100, 150, 185)                        | 評<br>価 |
|       | GE067-014 | 安全性,<br>薬物動態,<br>被曝線量 | 日本        | 単回                       | 22 [pAD : 8 HV : 14]<br>(100, 150, 185)                        | 評<br>価 |
| 2     | ALZ201    | POC<br>(外国人)          | 欧州        | 単回又は<br>2 回 <sup>a</sup> | 72 [pAD : 27<br>aMCI : 20 HV : 25]<br>(120 <sup>b</sup> , 185) | 評<br>価 |
|       | GE067-017 | POC<br>(日本人)          | 日本,<br>韓国 | 単回又は<br>2 回 <sup>c</sup> | 70 [pAD : 25<br>aMCI : 20 HV : 25]<br>(120 <sup>b</sup> , 185) | 評<br>価 |
| 3     | GE067-007 | 剖検試験                  | 欧州,<br>米国 | 単回                       | 180[EOL]<br>(185~370 <sup>d</sup> )                            | 評<br>価 |
|       | GE067-008 | 生検試験                  | 米国        | 単回                       | 7[NPH]<br>(185)  | 評<br>価 |
|       | GE067-009 | 生検試験                  | 米国        | 単回                       | 12[NPH]<br>(185)   | 評<br>価 |
|       | GE067-010 | 生検試験                  | 欧州        | 単回                       | 15[NPH]<br>(185)   | 評<br>価 |
|       | GE067-011 | 生検試験                  | 欧州        | 単回                       | 18[NPH]<br>(185)   | 評<br>価 |
|       | GE067-015 | HVを対象と<br>した特異度<br>試験 | 欧州,<br>米国 | 単回                       | 181[HV]<br>(185)   | 評<br>価 |
|       | GE067-026 | 剖検試験                  | 欧州,<br>米国 | -                        | 106 <sup>e</sup><br>-  | 評<br>価 |
|       | GE067-005 | 病態進行予<br>測試験          | 欧州,<br>米国 | 単回                       | 232[aMCI]<br>(185)   | 評<br>価 |
|       | GE067-021 | 電子プログラ<br>ム検証試験       | 米国        | -                        | 276 <sup>f</sup><br>-  | 参<br>考 |

pAD=ADの病態生理学的進行の証拠を有するprobable AD（臨床的にはほぼ確実にAD），HV=健康成人，

POC=proof of concept（概念実証），aMCI=健忘型軽度認知障害，EOL=終末期患者，NPH=正常圧水頭症

a. 2 回目は被験薬又は<sup>11</sup>C-PiB（370MBq）を投与。

b. 2 回投与時の被験薬の1回当たりの用量。

c. 被験薬を2 回投与。

d. 30 分間の撮像が困難な被験者での用量を370MBqとし，撮像時間を短縮できるようにした。

e. GE067-007試験に組み入れた被験者の一部。

f. 先行して実施した試験の276例分の画像データを使用。

注) 本剤の承認されている用法・用量は120~370MBqを静脈内投与である。

## (2) 臨床効果

読影トレーニングを受けた5名の独立した読影医の解剖学的画像がない盲検下で行ったPET画像の視覚的読影（正常：アミロイドβ陰性，異常：アミロイドβ陽性）の感度及び特異度を評価した。感度は真のスタンダード（SoT）で異常と判断された症例のうち，視覚的読影で異常と判断された症例の割合とし，特異度はSoTで正常と判断された症例のうち，視覚的読影で正常と判断された症例の割合とした。

### 1) 海外試験成績

#### 1.1 第Ⅲ相試験（GE067-007 試験）

剖検に同意した外国人終末期患者 180 例を対象とした臨床試験において，剖検が実施された 68 例を対象とした。剖検脳における神経病理学的診断（modified CERAD 基準）を SoT とした場合，視覚的読影の感度は 81～93%（中央値：88%），特異度は 44～92%（中央値：88%）であった。事前に規定された評価基準である「各読影医による感度の 95% CI の下限値 について読影医 5 名中 3 名以上で 70%を上回ることを達成した<sup>3)</sup>。

#### 1.2 第Ⅲ相試験（GE067-015 試験）

外国人健康成人を対象とした臨床試験において，本剤が投与された 181 例を対象とした。各被験者をアミロイド陰性（正常）と仮定し，これを SoT とした場合，視覚的読影の過半数評価（読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義）における特異度は 99.4%（95%信頼区間：97.0～100.0%）であった。事前に規定された評価基準である「過半数評価による特異度の 95%CI の下限値が 80%を上回ることを達成した<sup>4)</sup>。

### 2) 国際共同試験成績 第Ⅱ相試験（GE067-017試験）

日本人の健康成人 25 例，健忘性軽度認知障害（aMCI）患者 20 例，及び NINCDS-ADRDA 診断基準で臨床的に probable AD（pAD）に該当する患者 25 例，計 70 例を対象とした。各被験者のベースライン時の診断（pAD 又は認知機能正常）を SoT とした場合，視覚的読影の過半数評価（読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義）における感度は 92%（95%信頼区間：74～99%），特異度は 100%（95%信頼区間：86～100%）であった<sup>5)</sup>。

## (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

海外第Ⅰ相試験（ALZ103試験）で健康成人14名およびpAD患者8名に100，150又は185MBqを単回投与した。本試験において，被験薬は良好な安全性プロファイル及び忍容性を示した。試験期間中に死亡，重篤な有害事象，又は有害事象による中止は認められず，特異的な有害事象プロファイルも認められなかった。試験期間中に発現した有害事象は2件であった。当該有害事象は，いずれも軽度で試験期間中に回復し，被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。試験終了後に，健康成人1例で，重篤な有害事象が1件（非ホジキンB細胞性リンパ腫）報告されたが，「被験薬とはおそらく関連なし」と判定された。臨床検査値（血液学的検査，血液凝固検査，血清生化学検査，尿検査），バイタルサイン及び心電図の評価において，臨床的に重要な傾向及び安全性シグナルは認められなかった。

国内第Ⅰ相試験（GE067-014試験）で健康成人14名およびpAD患者8名に100，150又は185MBqを単回投与した。日本人の健康成人及びpAD患者において，被験薬は良好な安全性プロファイル及び忍容性を示した。試験期間中に死亡，重篤な有害事象，又は有害事象による中止は認められず，

特異的な有害事象プロファイルも認められなかった。試験期間中に発現した有害事象は1件であり、軽度で試験期間中に回復し、被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査、血清生化学検査、尿検査）、バイタルサイン及び心電図の評価において、臨床的に重要な傾向及び安全性シグナルは認められなかった。

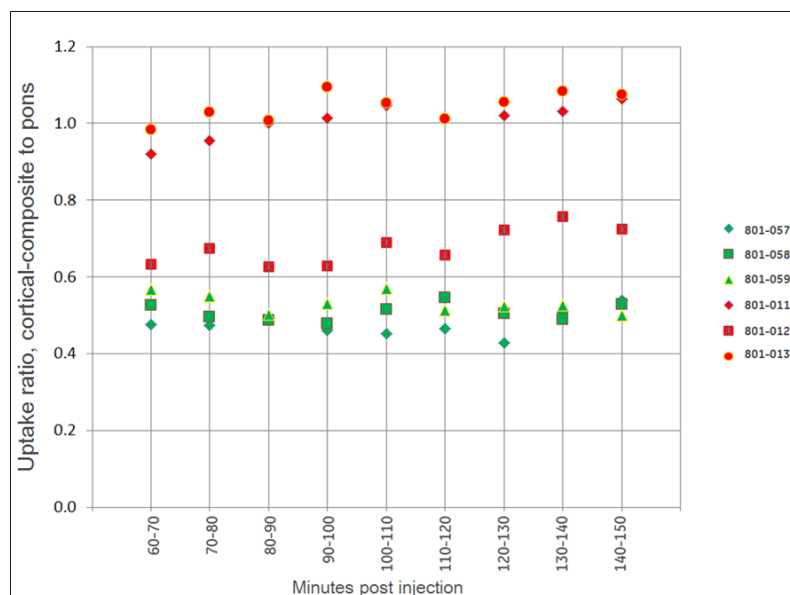
注) 本剤の承認されている用法・用量は120～370MBqを静脈内投与である。

#### (4) 探索的試験

投与量について、海外で実施された複数の臨床試験において、投与量185 MBq、撮像時間30分間で良好な画像データが得られることが確認された。また、読影トレーニングプログラムの有用性を検討したGE067-021試験において、様々なPET装置を用いて複数の用量及び撮像時間で収集された画像データに基づき185 MBq投与による20分間撮像に相当する画像を用いたところ、撮像時間を20分間に短縮しても読影結果における感度、特異度及び読影医間一致度は良好であった。国際共同試験成績 第Ⅱ相試験(GE067-017)試験及び海外第Ⅱ相試験(ALZ201)試験では、一部の被験者で1回あたりの投与量を120 MBqとし、90～120分後に30分間の撮像を1～4週間の間隔をあけて2回実施したところ、185MBq投与時と同様に良好な画像が得られた。海外第Ⅲ相試験(GE067-007試験)では、30分間の撮像に耐えられない被験者における撮像時間の短縮のため最大370 MBqを投与されたが、投与放射エネルギーが多かったことに起因する安全性の懸念は認められず良好な画像が得られた。不要な被ばくを避けるといった観点や患者を長時間拘束することが困難な場合を想定し、本剤の投与量を患者の状態に応じて120～370MBqの範囲とし、撮像時間を投与量や各施設のPET装置のバリデーションの状況等に基づき最大30分間の範囲で調節することとした。

撮像開始時間については、国内第Ⅰ相試験(GE067-014試験)においてSUVR-PONS(脳橋を参照領域としたSUVR)を指標として本剤投与後の放射能の脳内分布を評価した。その結果、本剤投与後60～150分における被験者内でのSUVR-PONSの経時的変動は健康成人とAD患者との間で認められる差に比べて十分に小さかった(図1)。また、投与後約75～135分では、pAD患者のSUVR-CER(小脳を参照領域としたSUVR)は健康成人のSUVR-CERに比べて脳皮質の多くの領域で統計学的に有意に高かった。海外第Ⅰ相試験(ALZ103試験)では、185MBqを投与後85分に撮像を開始したとき、前帯状皮質を除く全ての脳皮質領域でpAD患者のSUVR-CERは健康成人のSUVR-CERに比べて統計学的に有意に高かった(表2)。撮像開始時間を更に遅くした場合(投与後140分)、pAD患者と健康成人の鑑別にわずかな改善が見られたが、白質への非特異的集積が高くなった。国内第Ⅰ相試験(GE067-014試験)及び海外第Ⅰ相試験(ALZ103試験)の脳内動態の情報等に基づき、平成29年2月に米国では撮像開始時間が「本剤投与60～120分後」に変更されたこと、及び日常診療下で実施可能な撮像時間は最大でも30分間程度と想定されることを踏まえ、撮像開始時間は本剤投与60～120分後と設定した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は120～370MBqを静脈内投与である。



健康成人 (801-057, 801-058, 801-059) 及びアルツハイマー型認知症患者 (801-011, 801-012, 801-013)  
皮質複合領域のSUVRは前頭葉皮質, 外側側頭葉皮質, 前帯状皮質, 後帯状皮質及び頭頂葉皮質の平均

図1 被験者ごとの皮質複合領域のSUVR-PONSの推移 国内第I相試験 (GE067-014試験)

表2 脳領域別SUVR-CER 海外第I相試験 (ALZ103試験)

| 時間幅            | 脳領域     | 中央値                     |                           | p 値                  |
|----------------|---------|-------------------------|---------------------------|----------------------|
|                |         | 健康成人 <sup>a</sup> (N=8) | pAD 患者 <sup>a</sup> (N=8) |                      |
| 85 ~ 105<br>分  | 前頭葉皮質   | 1.119                   | 1.543                     | 0.0207 <sup>**</sup> |
|                | 頭頂葉皮質   | 1.068                   | 1.607                     | 0.0207 <sup>**</sup> |
|                | 後頭葉皮質   | 1.132                   | 1.358                     | 0.0148 <sup>**</sup> |
|                | 外側側頭葉皮質 | 1.192                   | 1.688                     | 0.0148 <sup>**</sup> |
|                | 内側側頭葉皮質 | 1.085                   | 1.527                     | 0.0148 <sup>**</sup> |
|                | 感覚運動野   | 1.119                   | 1.453                     | 0.0104 <sup>**</sup> |
|                | 前帯状皮質   | 1.221                   | 1.792                     | 0.1304               |
|                | 後帯状皮質   | 1.408                   | 2.100                     | 0.0379 <sup>**</sup> |
|                | 線条体     | 1.254                   | 1.674                     | 0.0379 <sup>**</sup> |
|                | 脳橋      | 2.294                   | 2.284                     | 0.5737               |
| 皮質下白質          | 1.768   | 2.005                   | 0.2345                    |                      |
| 150 ~ 170<br>分 | 前頭葉皮質   | 1.191                   | 1.754                     | 0.0047 <sup>**</sup> |
|                | 頭頂葉皮質   | 1.127                   | 1.817                     | 0.0030 <sup>**</sup> |
|                | 後頭葉皮質   | 1.232                   | 1.548                     | 0.0030 <sup>**</sup> |
|                | 外側側頭葉皮質 | 1.263                   | 1.943                     | 0.0104 <sup>**</sup> |
|                | 内側側頭葉皮質 | 1.122                   | 1.727                     | 0.0104 <sup>**</sup> |
|                | 感覚運動野   | 1.204                   | 1.646                     | 0.0047 <sup>**</sup> |
|                | 前帯状皮質   | 1.327                   | 2.101                     | 0.0281 <sup>**</sup> |
|                | 後帯状皮質   | 1.704                   | 2.462                     | 0.0379 <sup>**</sup> |
|                | 線条体     | 1.405                   | 1.810                     | 0.0379 <sup>**</sup> |
|                | 脳橋      | 2.307                   | 2.343                     | 0.5737               |
| 皮質下白質          | 2.103   | 2.391                   | 0.1049                    |                      |

N=該当データのある被験者の数, \*\*=Wilcoxon-Mann-Whitney 検定 ( $p < 0.05$ ), a. ステップ2 及びステップ3 の合計



(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし(再審査期間中)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ),  $^{11}\text{C}$ -PiB

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用（集積）部位・作用（集積）機序

$^3\text{H}$  フルテメタモルは *in vitro* でのヒト脳ホジネートアッセイにおいて線維性アミロイド  $\beta$  と結合することが示された。さらに *in vitro* にてインキュベートしたアルツハイマー病患者の脳組織切片において、 $^3\text{H}$  フルテメタモルは隣接する白質と比較して側頭皮質の灰白質に優先的に結合した。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) フルテメタモルの線維性アミロイド $\beta$ への結合性

合成線維性アミロイド  $\beta$  ( $A\beta_{1-40}$ ) を用いた *in vitro* 飽和結合試験において、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) の  $^3\text{H}$  標識体の  $K_d$  は 6.7 nmol/L であり、既知のアミロイド  $\beta$  リガンドである TZDM の  $^{125}\text{I}$  標識体の  $K_d$  は 3.4 nmol/L であった。また、合成線維性アミロイド  $\beta$  ( $A\beta_{1-40}$ ) を用いた TZDM の  $^{125}\text{I}$  標識体の結合阻害試験において、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) 及び TZDM の  $EC_{50}$  はそれぞれ 118 及び 14 nmol/L であった。

##### 2) ヒト死後脳組織切片を用いた *in vitro* オートラジオグラフィ

AD 患者、AD 以外の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て、抗アミロイド  $\beta$  モノクローナル抗体による免疫組織化学染色、並びにフルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) の  $^3\text{H}$  標識体及び既知のアミロイド  $\beta$  リガンドである PiB の  $^3\text{H}$  標識体によるオートラジオグラフィを行った。側頭葉及び海馬において、AD 患者以外の被験者と比較して AD 患者ではフルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) 及び PiB の結合が多かった。また、側頭葉を用いた検討において両被験物質の結合の分布は抗アミロイド  $\beta$  モノクローナル抗体による免疫組織化学染色の結果と類似していた。小脳においては、AD 患者と AD 患者以外の被験者で両被験物質の結合に差は認められなかった。

##### 3) ヒト脳内アミロイド斑に対する本薬の結合能

PiB ( $^{11}\text{C}$ ) を用いた PET を行った被験者より得られた脳の剖検組織サンプルを用いて、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) 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 ( $^{19}\text{F}$ ) 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 ( $^{19}\text{F}$ ) 及び 6-CN-PiB) , 並びにフルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) の  $^3\text{H}$  標識体及び PiB の  $^3\text{H}$  標識体を用いられた。

脳切片において、6-CN-フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) と 6-CN-PiB で標識パターンは類似しており、蛍光強度も同程度であった。6-CN-フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) の結合割合 (染色されるアミロイド斑が存在する領域の割合, 以下同様) は、6-CN-PiB の結合割合と相関し ( $r^2=0.93$ ) , 抗アミロイド  $\beta$  モノクローナル抗体による免疫組織化学染色の結合割合とも相関していた ( $r^2=0.88$ ) 。

また、6-CN-フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) の結合割合と、生前の PiB ( $^{11}\text{C}$ ) を用いた PET 画像上の集積量 (萎縮を補正した分布容積比, 以下同様) との相関は、6-CN-PiB の結合割合と、生前の PiB ( $^{11}\text{C}$ ) を用いた PET 画像上の集積量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 ( $^{19}\text{F}$ ) の $^3\text{H}$ 標識体及びPiBの $^3\text{H}$ 標識体の結合量を検討した結果、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) により検出されたアミロイド $\beta$ 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 ( $r^2=0.98$ )。

### (3)作用発現時間・持続時間

該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) を 100~185MBq 静脈内に投与した国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) 及び海外第 I 相試験 (ALZ103 試験) における血中及び血漿中放射能の推移は類似しており、フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後、徐々に減少した。各試験の被験者ごとの血中及び血漿中放射能濃度の推移を表 1 及び表 2 にそれぞれ示す。また、図 1 に両試験の血漿中放射能濃度の推移を示す。

国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) では、健康成人を対象に評価した。血漿中総放射能に占める未変化体 (フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ )) の割合はフルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後 5 分では 74.9% (被験者 801-0053 を除く 5 例の平均値) であったが、投与後 30 分で 8.3%、投与後 90 分で 1.7% と経時的に減少した<sup>6)</sup>。

海外第 I 相試験 (ALZ103 試験) では、健康成人及び pAD 患者を対象に評価した。国内第 I 相試験 (GE067-014 試験) 同様に、血漿中総放射能に占める未変化体の割合はフルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後 2 分で 84.7% (健康成人) 及び 77.5% (pAD 患者)、投与後 20 分で 23.8% (健康成人) 及び 27.0% (pAD 患者)、投与後 60 分で 12.2% (健康成人) 及び 15.3% (pAD 患者)、投与後 180 分で 7.3% (健康成人) 及び 13.4% (pAD 患者) と経時的に減少した<sup>7)</sup>。

以上の結果から、フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後の放射能及び未変化体の血中動態は、日本人と白人とで同様であると考えられた。

表 1 血中及び血漿中放射能濃度の推移 国内第 I 相試験 (GE067-014 試験)

GE067-014 試験報告書 16.1.13 表 12~17 (改変)

| 被験者番号  | 801-0051  | 801-0052              | 801-0053              | 801-0054              | 801-0055              | 801-0056              |
|--------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 投与後時間  | 全血 ( $[A(t)]^{\text{Corr, Norm}}$ ), mL <sup>-1</sup> |                       |                       |                       |                       |                       |
| 2 分    | $6.53 \times 10^{-5}$                                 | $6.42 \times 10^{-5}$ | $5.80 \times 10^{-5}$ | $8.46 \times 10^{-6}$ | $4.65 \times 10^{-6}$ | $6.32 \times 10^{-6}$ |
| 5 分    | $3.14 \times 10^{-5}$                                 | $2.06 \times 10^{-5}$ | $2.27 \times 10^{-5}$ | $1.40 \times 10^{-5}$ | $1.49 \times 10^{-5}$ | $2.84 \times 10^{-5}$ |
| 10 分   | $2.41 \times 10^{-5}$                                 | $1.63 \times 10^{-5}$ | $2.01 \times 10^{-5}$ | $1.42 \times 10^{-5}$ | $1.17 \times 10^{-5}$ | $2.01 \times 10^{-5}$ |
| 15 分   | $1.78 \times 10^{-5}$                                 | $1.50 \times 10^{-5}$ | $1.99 \times 10^{-5}$ | $1.69 \times 10^{-5}$ | $1.11 \times 10^{-5}$ | $1.63 \times 10^{-5}$ |
| 30 分   | $1.67 \times 10^{-5}$                                 | $1.53 \times 10^{-5}$ | $1.91 \times 10^{-5}$ | $1.82 \times 10^{-5}$ | $1.14 \times 10^{-5}$ | $1.75 \times 10^{-5}$ |
| 1 時間   | $1.31 \times 10^{-5}$                                 | $1.37 \times 10^{-5}$ | $1.59 \times 10^{-5}$ | $1.69 \times 10^{-5}$ | $1.09 \times 10^{-5}$ | $1.78 \times 10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $1.11 \times 10^{-5}$                                 | $1.20 \times 10^{-5}$ | $1.36 \times 10^{-5}$ | $1.52 \times 10^{-5}$ | $9.13 \times 10^{-6}$ | $1.68 \times 10^{-5}$ |
| 2 時間   | $8.56 \times 10^{-6}$                                 | $9.54 \times 10^{-6}$ | $1.05 \times 10^{-5}$ | $1.17 \times 10^{-5}$ | $7.58 \times 10^{-6}$ | $1.45 \times 10^{-5}$ |
| 4 時間   | $5.20 \times 10^{-6}$                                 | $6.49 \times 10^{-6}$ | $6.29 \times 10^{-6}$ | $7.94 \times 10^{-6}$ | $4.72 \times 10^{-6}$ | $1.04 \times 10^{-5}$ |
| 投与後時間  | 血漿 ( $[A(t)]^{\text{Corr, Norm}}$ ), mL <sup>-1</sup> |                       |                       |                       |                       |                       |
| 2 分    | $6.45 \times 10^{-5}$                                 | $6.01 \times 10^{-5}$ | $6.31 \times 10^{-5}$ | $9.79 \times 10^{-6}$ | $4.34 \times 10^{-6}$ | $5.86 \times 10^{-6}$ |
| 5 分    | $3.97 \times 10^{-5}$                                 | $2.53 \times 10^{-5}$ | $3.26 \times 10^{-5}$ | $1.67 \times 10^{-5}$ | $1.60 \times 10^{-5}$ | $2.88 \times 10^{-5}$ |
| 10 分   | $3.45 \times 10^{-5}$                                 | $2.25 \times 10^{-5}$ | $3.09 \times 10^{-5}$ | $1.70 \times 10^{-5}$ | $1.40 \times 10^{-5}$ | $2.23 \times 10^{-5}$ |
| 15 分   | $3.09 \times 10^{-5}$                                 | $2.36 \times 10^{-5}$ | $3.12 \times 10^{-5}$ | $2.24 \times 10^{-5}$ | $1.55 \times 10^{-5}$ | $2.13 \times 10^{-5}$ |
| 30 分   | $3.13 \times 10^{-5}$                                 | $2.48 \times 10^{-5}$ | $3.16 \times 10^{-5}$ | $2.49 \times 10^{-5}$ | $1.70 \times 10^{-5}$ | $2.47 \times 10^{-5}$ |
| 1 時間   | $2.58 \times 10^{-5}$                                 | $2.31 \times 10^{-5}$ | $2.64 \times 10^{-5}$ | $2.41 \times 10^{-5}$ | $1.72 \times 10^{-5}$ | $2.68 \times 10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $2.19 \times 10^{-5}$                                 | $1.99 \times 10^{-5}$ | $2.31 \times 10^{-5}$ | $2.25 \times 10^{-5}$ | $1.54 \times 10^{-5}$ | $2.61 \times 10^{-5}$ |
| 2 時間   | $1.70 \times 10^{-5}$                                 | $1.62 \times 10^{-5}$ | $1.77 \times 10^{-5}$ | $1.73 \times 10^{-5}$ | $1.24 \times 10^{-5}$ | $2.34 \times 10^{-5}$ |
| 4 時間   | $1.02 \times 10^{-5}$                                 | $1.14 \times 10^{-5}$ | $1.06 \times 10^{-5}$ | $1.22 \times 10^{-5}$ | $8.17 \times 10^{-6}$ | $2.37 \times 10^{-5}$ |

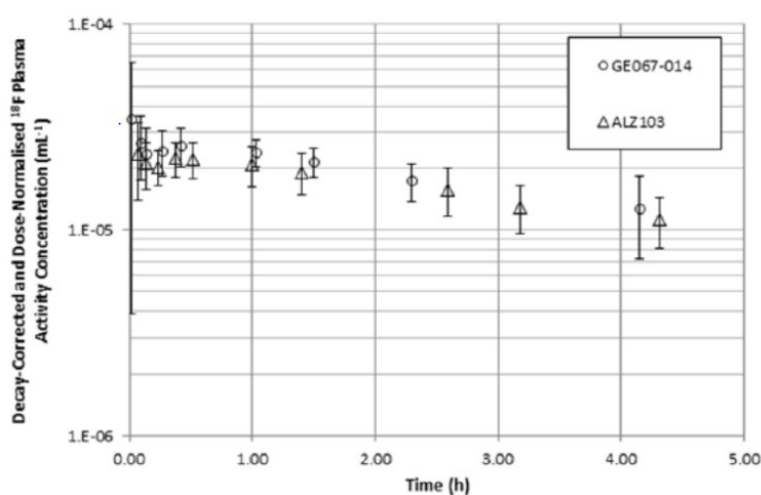
$[A(t)]^{\text{Corr, Norm}}$  = 各時間点で得られた放射能の測定値を減衰補正し、投与量により標準化した値

表 2 血中及び血漿中放射能濃度の推移 海外第 I 相試験 (ALZ103 試験)

ALZ103 試験報告書 16.1.13 表 6~8 (改変)

| 被験者番号  | 001-0021  | 001-0122              | 001-0023              | 001-0024              | 001-0025              | 001-0026              |
|--------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 投与後時間  | 全血 ( $[A(t)]^{\text{Corr, Norm}}$ ), $\text{mL}^{-1}$ |                       |                       |                       |                       |                       |
| 5 分    | $1.08 \times 10^{-5}$                                 | $1.73 \times 10^{-5}$ | $2.43 \times 10^{-5}$ | $1.96 \times 10^{-5}$ | $5.11 \times 10^{-6}$ | $4.37 \times 10^{-5}$ |
| 10 分   | $1.26 \times 10^{-5}$                                 | $2.04 \times 10^{-5}$ | $2.25 \times 10^{-5}$ | $1.60 \times 10^{-5}$ | $9.05 \times 10^{-6}$ | $3.34 \times 10^{-5}$ |
| 15 分   | $1.40 \times 10^{-5}$                                 | $2.07 \times 10^{-5}$ | $2.15 \times 10^{-5}$ | $1.53 \times 10^{-5}$ | $1.30 \times 10^{-5}$ | $2.64 \times 10^{-5}$ |
| 20 分   | $1.46 \times 10^{-5}$                                 | $2.03 \times 10^{-5}$ | $2.00 \times 10^{-5}$ | $1.52 \times 10^{-5}$ | $1.47 \times 10^{-5}$ | $2.49 \times 10^{-5}$ |
| 30 分   | $1.47 \times 10^{-5}$                                 | $1.94 \times 10^{-5}$ | $1.91 \times 10^{-5}$ | $1.49 \times 10^{-5}$ | $1.41 \times 10^{-5}$ | $2.44 \times 10^{-5}$ |
| 1 時間   | $1.40 \times 10^{-5}$                                 | $1.70 \times 10^{-5}$ | $1.68 \times 10^{-5}$ | $1.43 \times 10^{-5}$ | $1.17 \times 10^{-5}$ | $2.16 \times 10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $1.34 \times 10^{-5}$                                 | $1.56 \times 10^{-5}$ | $1.56 \times 10^{-5}$ | $1.33 \times 10^{-5}$ | $9.67 \times 10^{-6}$ | $1.97 \times 10^{-5}$ |
| 2.5 時間 | $1.12 \times 10^{-5}$                                 | $1.12 \times 10^{-5}$ | $1.19 \times 10^{-5}$ | $1.15 \times 10^{-5}$ | $6.13 \times 10^{-6}$ | $1.55 \times 10^{-5}$ |
| 3 時間   | $1.02 \times 10^{-5}$                                 | $9.47 \times 10^{-6}$ | $1.04 \times 10^{-5}$ | $1.08 \times 10^{-5}$ | $5.24 \times 10^{-6}$ | $1.35 \times 10^{-5}$ |
| 4.5 時間 | $8.78 \times 10^{-6}$                                 | $6.96 \times 10^{-6}$ | $7.81 \times 10^{-6}$ | $9.50 \times 10^{-6}$ | $3.15 \times 10^{-6}$ | $1.07 \times 10^{-5}$ |
| 投与後時間  | 血漿 ( $[A(t)]^{\text{Corr, Norm}}$ ), $\text{mL}^{-1}$ |                       |                       |                       |                       |                       |
| 5 分    | $1.14 \times 10^{-5}$                                 | $1.98 \times 10^{-5}$ | $2.71 \times 10^{-5}$ | $2.15 \times 10^{-5}$ | $5.38 \times 10^{-6}$ | $3.58 \times 10^{-5}$ |
| 10 分   | $1.45 \times 10^{-5}$                                 | $2.27 \times 10^{-5}$ | $2.61 \times 10^{-5}$ | $2.02 \times 10^{-5}$ | $1.03 \times 10^{-5}$ | $3.19 \times 10^{-5}$ |
| 15 分   | $1.70 \times 10^{-5}$                                 | $2.38 \times 10^{-5}$ | $2.54 \times 10^{-5}$ | $1.95 \times 10^{-5}$ | $1.56 \times 10^{-5}$ | $2.37 \times 10^{-5}$ |
| 20 分   | $1.83 \times 10^{-5}$                                 | $2.40 \times 10^{-5}$ | $2.42 \times 10^{-5}$ | $1.93 \times 10^{-5}$ | $1.90 \times 10^{-5}$ | $2.92 \times 10^{-5}$ |
| 30 分   | $1.87 \times 10^{-5}$                                 | $2.35 \times 10^{-5}$ | $2.33 \times 10^{-5}$ | $1.90 \times 10^{-5}$ | $1.86 \times 10^{-5}$ | $2.99 \times 10^{-5}$ |
| 1 時間   | $1.81 \times 10^{-5}$                                 | $2.11 \times 10^{-5}$ | $2.08 \times 10^{-5}$ | $1.86 \times 10^{-5}$ | $1.59 \times 10^{-5}$ | $2.81 \times 10^{-5}$ |
| 1.5 時間 | $1.74 \times 10^{-5}$                                 | $1.96 \times 10^{-5}$ | $1.95 \times 10^{-5}$ | $1.79 \times 10^{-5}$ | $1.36 \times 10^{-5}$ | $2.60 \times 10^{-5}$ |
| 2.5 時間 | $1.50 \times 10^{-5}$                                 | $1.47 \times 10^{-5}$ | $1.54 \times 10^{-5}$ | $1.67 \times 10^{-5}$ | $9.21 \times 10^{-6}$ | $2.11 \times 10^{-5}$ |
| 3 時間   | $1.37 \times 10^{-5}$                                 | $1.27 \times 10^{-5}$ | $1.37 \times 10^{-5}$ | $1.61 \times 10^{-5}$ | $8.07 \times 10^{-6}$ | $1.87 \times 10^{-5}$ |
| 4.5 時間 | $1.21 \times 10^{-5}$                                 | $9.70 \times 10^{-6}$ | $1.08 \times 10^{-5}$ | $1.51 \times 10^{-5}$ | $5.23 \times 10^{-6}$ | $1.53 \times 10^{-5}$ |

$[A(t)]^{\text{Corr, Norm}}$  = 各時間点で得られた放射能の測定値を減衰補正し、投与量により標準化した値



GE067-014 試験報告書 16.1.13 表 12~17 及び ALZ103 試験報告書 16.1.13 表 6~8 のデータから作成  
図 1 フルメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後の血漿中放射能濃度の推移 (平均値 ± 標準偏差を示す)

注) 本剤の承認されている用法・用量は120~370MBqを静脈内投与である。

**(4) 中毒域**

該当資料なし

**(5) 食事・併用薬の影響**

該当資料なし

**(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ****(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当しない

**(3) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

**(4) 消失速度定数**

該当資料なし

**(5) クリアランス**

該当資料なし

**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率**

ヒト生体資料を用いたin vitro (B067049試験)において、ヒト血漿にフルテメタモル (<sup>3</sup>H) を添加（最終濃度183ng/mL）し、37℃で1時間の平衡透析をした場合の血漿蛋白結合率は97.3±1.6%であり、3時間の平衡透析をした場合の血漿蛋白結合率は97.9±0.3%であった。

**3. 吸収**

該当しない

**4. 分布****(1) 血液—脳関門通過性**

次項〈(5)その他の組織への移行性〉を参照

**(2) 血液—胎盤関門通過性**

該当資料なし

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

健常成人にフルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) を100~185MBq静脈内に投与した国内第I相試験(GE067-014試験)及び海外第I相試験(ALZ103試験)における各臓器及び組織の累積放射能を、それぞれ表3に示す。国内第I相試験(GE067-014試験)では投与後4時間までの累積放射能、海外第I相試験(ALZ103試験)では投与後6時間までの累積放射能を評価した。評価対象とした臓器及び組織のうち、累積放射能が高かった臓器及び組織は、両試験共に肝臓、膀胱及び尿並びに小腸であった。国内第I相試験(GE067-014試験)において、フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後の放射能は、投与後5分までの早期に、肝臓、脳及び肺へ比較的多く分布した。最初の評価時間点(投与後約5分)で、脳(平均値:8.4%、範囲:5.8~10.9%)及び肺(平均値:7.7%、範囲:2.3~10.1%)への分布は最大となり、その後、速やかに消失した。肝臓では投与後1時間程度まで上昇し(最大平均値:22.7%、範囲21.6~25.1%)、その後消失した。また、投与後後期では、排泄経路にあたる消化管内容物、並びに膀胱及び尿の放射能分布率が高かった。

海外第I相試験(ALZ103試験)においても、フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後の放射能は、投与後2~4分の投与後早期において、肝臓、脳及び肺に比較的多く分布した。最初の評価時間点(投与後約2~4分)で、脳(平均値:6.7%、範囲:5.9~8.1%)及び肺(平均値:7.9%、範囲:5.3~9.2%)への分布は最大となり、その後、速やかに消失した。肝臓では投与後1時間程度まで徐々に上昇し(最大平均値:25.7%、範囲23.7~27.2%)、その後、緩徐に消失した。また、投与後後期では、排泄経路にあたる消化管内容物、並びに膀胱及び尿の放射能分布率が高かった。

なお、肝臓、消化管(小腸及び大腸)及び腎臓で、日本人と白人の間に比較的大きな差が認められているが、当該差異は、各臓器及び組織における放射能分布率を、国内第I相試験(GE067-014試験)では得られた画像の冠状断スライスを全て重ね合わせて再構成した画像を基に設定したROIから算出したのに対し、海外第I相試験(ALZ103試験)では得られた画像の各冠状断スライスを基に設定したROIを統合することで得たVOIから算出したことに起因すると考えた。なお、国内第I相試験(GE067-014試験)の結果をVOIで再解析したところ、放射能の生体内分布及び被ばく線量のプロファイルについて、日本人と外国人で臨床的に意義のある差はなかったことが示されている<sup>8)</sup>。

以上の結果から、フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) の臓器及び組織への分布は、日本人と白人とで同様であると考えた。





## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

健常成人にフルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) を100～185MBq静脈内に投与した国内第I相試験(GE067-014試験)及び海外第I相試験(ALZ103試験)において、腸管の放射能分布率及び尿中放射能排泄率のデータを無限時間へ外挿し、腎尿路系及び消化管を介して排泄される放射能の割合を求めた。その結果を表4に示す。日本人(GE067-014試験)では腎尿路系を介して、白人(ALZ103試験)では消化管を介して排泄される傾向が認められたが、いずれもばらつきが大きくその範囲は重なっており、腎尿路系及び消化管を介して排泄される放射能の割合は同程度であると考えた。以上の結果から、フルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後、放射能は腎尿路系及び消化管の双方を介して排泄され、その割合は同程度であり、日本人と白人とで同様であると考えられた。

表4 腎尿路系及び消化管を介して排泄された放射能の割合

| 排泄経路 | 放射能排泄率, %              |       |                     |        |
|------|------------------------|-------|---------------------|--------|
|      | 国内 (GE067-014試験) (N=6) |       | 海外 (ALZ103試験) (N=6) |        |
|      | 平均値                    | 範囲    | 平均値                 | 範囲     |
| 腎尿路系 | 40                     | 25～60 | 37                  | 28～ 45 |
| 消化管  | 32                     | 18～57 | 52                  | 40～ 65 |
| 合計   | 73                     | 56～94 | 89                  | 71～100 |

N=評価対象となった被験者数

GE067-014 試験での排泄量は、投与後約4.5時間までの消化管内容物、膀胱及び排泄尿の放射能の合計から算出し、投与後3.9時間までの消化管及び尿への平均排泄量は、41.0%（範囲：31.5～48.8%）であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は120～370MBqを静脈内投与である。

## (2) 排泄率

前項〈(1)排泄部位及び経路〉を参照

## (3) 排泄速度

前項〈(1)排泄部位及び経路〉を参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者

海外臨床試験において被験薬との関連が否定できない有害事象としてアナフィラキシー様反応が1件報告されており、本剤の成分に対して過敏症の既往歴を有する患者では、過敏症反応を示す可能性があるため記載した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

無症候者に対するアルツハイマー型認知症の発症前診断を目的として本剤を用いた PET 検査を実施しないこと（アルツハイマー型認知症の発症予測に関する有用性は確立していない）。

AD の病態進行予測等に対する本剤の有効性は確認されていない。そのような状況に加えて、アミロイドベータの沈着状況を評価するための PET に関する国内ガイドライン、及び同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

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等を考慮して決定すること。適切にバリデーションされた PET 装置で撮像を行う場合、投与量 185MBq における標準的な撮像時間は 20 分間である。

臨床試験での撮像条件から、本剤 185MBq を投与した後、60～120 分間に撮像を開始し、20 分間のデータ収集で、適切な画像が得られると考えられるが、撮像時間の詳細は投与量や機器の条件によって調整する必要があるため注意喚起を記載した。

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- (2) アルツハイマー型認知症の診断は、認知症に関する十分な知識と経験を有する医師が、本剤を用いた PET 検査所見に加えて、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。
- (3) 本剤を用いて撮像した PET 画像の読影は、本剤を用いた PET 検査に関する読影訓練を受けた医師が行うこと。

- (1) 本剤は放射性医薬品であり、本剤を用いる PET 検査では常に被曝による不利益を伴うものであることから設定した。
- (2) 本剤を用いる PET 検査は、アミロイドベータプラークを可視化して、その沈着状況を評価するものである。アミロイドベータの異常沈着がないことを以てアルツハイマー型認知症の可能性は低いと判断できるが、アミロイドベータの異常沈着があることだけを理由にアルツハイマー型認知症と診断することは適切ではない。そのような状況に加えて、同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した。
- (3) 本剤の有効性は、対面又は電子トレーニングプログラムでの教育を受けた読影医による試験成績を基に評価しており、同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内臨床試験及び日本人を対象とした国際共同臨床試験において、92 例中 2 例（2％）に 4 件の副作用が認められた。副作用は 1 例で心窩部不快感、潮紅及び高血圧、もう 1 例で頭痛であった。

また、海外臨床試験においては、739 例中 44 例（6％）で 92 件の副作用が認められた。主な副作用は、潮紅 16 件（2％）及び悪心 8 件（1％）であった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

**アナフィラキシー（0.1％）**：アナフィラキシーを起こすことがあるので問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、顔面潮紅、呼吸困難及び胸部圧迫感等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。

本剤については日本人を対象とした第Ⅲ相試験を実施していない。日本人被験者が少数であったこと、及び外国人被験者の成績を外挿可能であると判断したことから、国内外の臨床試験の結果から副作用を記載した。また、831 例中 1 例に認められたアナフィラキシー様反応が、被験薬との関連が否定できない重篤な有害事象であると報告されたことを踏まえて、重大な副作用としてアナフィラキシーを記載した。当該有害事象は製剤に含まれるポリソルベート 80 に起因した反応と考えられ、アドレナリンの投与により回復した。

なお、海外における市販後の使用経験においては、臨床試験の結果から記載した副作用に追加して注意喚起すべき副作用は確認されていない。

**(3) その他の副作用**

以下の症状が認められる場合がある。以下の症状が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|       | 1～5%未満 | 0.5～1%未満    |
|-------|--------|-------------|
| 循環器   | 潮紅※    | 血圧上昇        |
| 消化器   | —      | 悪心          |
| 精神神経系 | —      | 頭痛※, 浮動性めまい |
| その他   | —      | 胸部不快感       |

国内外の臨床試験に基づいて頻度を算出した。

※日本人被験者 92 例中で認められた副作用

**(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**

副作用発現頻度：前項〈(1)副作用の概要, (2)重大な副作用と初期症状, (3)その他の副作用〉を参照。

臨床検査異常値：血液生化学的検査, 血液学的検査及び血液凝固検査で観察されたベースラインからの変化は, いずれも臨床上の懸念を生じるものではなかった。また, バイタルサイン, 心電図, 身体検査及び神経学的検査のベースラインからの変化も, 臨床上の懸念を生じるものではなかった。

**(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度**

該当資料なし

**(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法**

前項〈2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）〉, 〈8. 副作用 - (2) 重大な副作用と初期症状〉を参照

**9. 高齢者への投与**

高齢者では生理機能が低下していることが多く, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

国内外の臨床試験では, 年齢が増すごとに懸念が増加する有害事象等は確認されていない。したがって, 高齢者において特筆すべき安全性上の懸念はないが, 高齢者では生理機能が低下していることも多く, 同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した。

**10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与**

妊婦, 妊娠している可能性がある婦人又は授乳婦には投与しないことが望ましい。

妊産婦等における臨床成績は得られておらず, 当該患者に対する本剤の安全性は確立していない。同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

小児等における臨床成績は得られておらず，当該患者に対する本剤の安全性は確立していない。同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

本剤の投与ルート内の残留を防ぐため，本剤の投与に引き続いて日局生理食塩液を急速静注する。

投与ルート内での本剤の残留を防止するため記載した。

## 15. その他の注意

- (1) 本剤は，医療法その他の放射線防護に関する法令，関連する告示及び通知等を遵守し，適正に使用すること。
- (2) 遺伝毒性試験のうち，細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ Tk 試験において，代謝活性化系の存在下で陽性の結果であった。

- (1) 本剤は放射性医薬品であり，医療現場における適正使用にあたって，医療法のほか，放射線防護に関する法令等による規制も受けるため記載した。
- (2) 遺伝毒性試験で陽性の結果が報告されているものがあるため記載した。

## 16. その他

〔吸収線量〕

吸収線量の高い臓器についてMIRD法で算出した値を以下に示す。

実効線量は0.026mSv/MBqである。

吸収線量(mGy/MBq)

|       |       |
|-------|-------|
| 膀胱壁   | 0.114 |
| 腎臓    | 0.075 |
| 肝臓    | 0.069 |
| 大腸上部壁 | 0.060 |
| 小腸壁   | 0.053 |

(3.5時間ごとに排尿した場合)

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

ラットを用いた Irwin 変法試験において、フルテメタモルの投与に関連した行動及び臨床症状への影響は認められなかった。イヌの血圧、心拍数及び心電図パラメーター並びに呼吸器系パラメーターに対して、フルテメタモルの投与に関連した影響は認められなかった。また、フルテメタモルは *in vitro* で hERG チャンネルを抑制せず、テレメトリー法による覚醒イヌを用いた試験では QT 間隔延長作用の可能性を示さなかった。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

ラットを用いて、拡張型単回静脈内投与毒性試験が 2 試験実施された。SD ラット雌雄各群 6 例に、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) 0 (溶媒のみ: 7%エタノール含有 PBS, 以下同様) 及び  $120 \mu\text{g}/\text{kg}$  又は生理食塩液を単回静脈内投与したとき、いずれの群においても死亡及び投与に関連した所見は認められなかった。また、Wistar ラット雌雄各群 5 例に、放射能を減衰させた製剤 40 及び  $200 \mu\text{g}/\text{kg}$  (フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) としてそれぞれ  $38.4$  及び  $192 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又は溶媒を単回静脈内投与し、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が評価された。その結果、いずれの群においても死亡及び投与に関連した所見は認められなかった。

#### (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 ( $^{19}\text{F}$ ) の投与に関連した所見は認められず、ラット及びイヌでの 2 週間反復投与時の無毒性量 (それぞれ  $27$  及び  $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 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 (フルテメタモルとして  $4 \mu\text{g}$ ) のそれぞれ  $62$  及び  $111$  倍であった (想定ヒト体重  $60 \text{ kg}$  で算出)。

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

##### (i) 遺伝毒性試験

フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) を被験物質として、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ *Tk* 試験、ラット骨髄細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験が実施された。

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 (Aroclor 1254 により代謝酵素を誘導したラット肝 S9 画分, 以下同様) の存在下で陽性反応が認められた。



マウスリンフォーマ Tk 試験では、代謝活性化系の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。ラット骨髄細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 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。以上の復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ Tk 試験の結果から、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) 及びその代謝物について遺伝毒性が示唆された。

(ii) 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

NZW ウサギ雌 2 例及び雄 1 例で、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ )  $3 \mu\text{g}/\text{mL}$  を右耳（静脈内、動脈内及び静脈周囲）又は右大腿（筋肉内）に  $0.3 \text{ mL}$  単回投与したとき、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) に局所刺激性は認められなかった。

②ウサギ皮膚一次刺激性試験

NZW ウサギ雌 2 例及び雄 1 例で、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ )  $3 \mu\text{g}/\text{mL}$  を左側腹部皮膚に  $0.5 \text{ mL}/$  部位で 4 時間半閉塞塗布した後、塗布部位を洗浄したとき、塗布部位の洗浄 1, 24, 48 及び 72 時間後においてフルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) に皮膚一次刺激性は認められなかった。

③ウサギ眼刺激性試験

NZW ウサギ雌 2 例及び雄 1 例で、フルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ )  $3 \mu\text{g}/\text{mL}$  を  $0.1 \text{ mL}$  点眼したとき、投与 1, 24, 48 及び 72 時間後においてフルテメタモル ( $^{19}\text{F}$ ) に眼刺激性は認められなかった。

(iii) 溶血性試験

ヒト血液を用いた溶血性試験では臨床使用溶媒の溶血性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定日時から68分

### 3. 貯法・保存条件

室温，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない（本剤は放射性医薬品につき管理区域内でのみ使用すること）

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

### 6. 包装

185MBq(2mL) 1バイアル

### 7. 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル  
放射線遮へい用鉛容器

### 8. 同一成分・同効薬

国内に同一有効成分の製剤はない。

ただし，医療現場において同種同効の薬剤を調製するための医療機器（放射性医薬品合成設備）として，ビザミル静注同様のフルテメタモル ( $^{18}\text{F}$ ) 注射液を調製する FASTlab, florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) 注射液を調製する NEPTIS plug-01 がある。

### 9. 国際誕生年月日

2013年10月25日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2017年9月27日

承認番号：22900AMX00957000

## 11. 薬価基準収載年月日

## 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中

## 14. 再審査期間

8年間：2017年9月27日～2025年9月26日

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

| 販売名     | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------|-----------|-----------------------|-----------|
| ビザミル®静注 | 187775501 | —                     | —         |

## 17. 保険給付上の注意

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) World health organization and Alzheimer's disease international. Dementia: a public health priority. [Internet]. World health organization; 2012 [cited 2016 Apr 27]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1)
- 2) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会. Alzheimer 病. 認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版2012 第V章 [Internet] . 日本神経学会 ; 2012 [cited 2016 Apr 27] . Available from: [http://www.neurology-jp.org/guidelinem/degl/sinkei\\_degl\\_c\\_2012\\_06.pdf](http://www.neurology-jp.org/guidelinem/degl/sinkei_degl_c_2012_06.pdf)
- 3) 社内資料：フルテメタモル (<sup>18</sup>F) 脳内取込みと死後脳の線維性アミロイドβレベルを比較する非盲検主要試験
- 4) 社内資料：18歳から40歳の若年健康成人を対象にフルテメタモル (<sup>18</sup>F) 注射剤による脳内アミロイドの存在の除外についての特異度を評価するための単一群非盲検多施設試験. Available from: [http://www.neurology-jp.org/guidelinem/degl/sinkei\\_degl\\_c\\_2012\\_06.pdf](http://www.neurology-jp.org/guidelinem/degl/sinkei_degl_c_2012_06.pdf)
- 5) 社内資料：アルツハイマー病の可能性が高い患者，健忘型軽度認知障害患者および健康成人を対象としたフルテメタモル (<sup>18</sup>F) 注射剤の脳内取り込みおよび安全性を評価するオープンラベル試験
- 6) GE Healthcare (Amersham, UK). GE-067-014 A phase 1, open-label study to assess a) safety of Flutemetamol (<sup>18</sup>F) injection, biodistribution and internal radiation dosimetry and b) to optimize the imaging protocol of Flutemetamol (<sup>18</sup>F) injection in Japanese healthy volunteers and Alzheimer's disease subjects - Sub-report on the analysis of subjects' plasma for content of parent [<sup>18</sup>F]flutemetamol. 2011. Jun.
- 7) Nelissen N, et al : J Nucl Med 50(8):1251-1259, 2009
- 8) Senda M, et al : Ann Nucl Med 29(7):627-635, 2015

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での本剤の開発はGE Healthcare 社が行い、現在、米国及び欧州連合（28 箇国、以下、EU）を含む 33 箇国で承認されている。海外における本剤の承認状況を表 1 に、主要国である米国と EU における本剤の承認内容の概略を表 2 に示す。

表 1 海外における承認状況（2017年3月10日現在）

| 国名           | 許可年月日            |
|--------------|------------------|
| 米国           | 2013 年 10 月 25 日 |
| EU (28 箇国) ※ | 2014 年 8 月 22 日  |
| アイスランド       | 2014 年 8 月 22 日  |
| ノルウェー        | 2014 年 8 月 22 日  |
| リヒテンシュタイン    | 2014 年 8 月 22 日  |
| 韓国           | 2015 年 8 月 25 日  |

※ 中央審査方式による承認申請

表 2 米国及び EU における承認内容の概略（2017年3月10日現在）

| 国名     | 米国   | EU (28 箇国)   |
|--------|--|--|
| 販売名    | VIZAMYL (flutemetamol F 18 injection)  | VIZAMYL 400MBq/mL solution for injection   |
| 剤型, 含量 | 注射剤, 検定日時において 150MBq/mL で 1~30mL (150~4500MBq)   | 注射剤, 検定日時において 400MBq/mL で 1~15mL (400~6000MBq)   |
| 効能又は効果 | アルツハイマー病又はそれ以外の原因による 認知機能障害が疑われる成人患者において, 脳のアミロイドβ プラークの密度を推定するためのポジトロン断層撮影検査に適応される。     | アルツハイマー病又はそれ以外の原因による 認知機能障害が疑われる成人患者において, 脳のアミロイドβ プラークの密度を推定するためのポジトロン断層撮影用放射性医薬品である。 |
| 用法及び用量 | 推奨用量は 185MBq であり, 投与液量は最大 10mL で, 40秒以内に静脈内にボラス投与する。<br>投与後 60 ~ 90 分に, 10 ~ 20分間の撮像を行う。 | 推奨用量は 185MBq であり, 投与液量は 1mL 以上 10mL 未満で, 約40秒以内に静脈内にボラス投与する。<br>投与後 90分に, 20分間の撮像を行う。  |

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能又は効果】

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β プラークの可視化

## 【用法及び用量】

通常、本剤 1 バイアル (120～370MBq) を静脈内投与し、投与後 60～120 分に撮像を開始する。

## 2. 海外における臨床支援情報

## (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。

## 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦、妊娠している可能性がある婦人又は授乳婦には投与しないことが望ましい。

|                          | 分類             |
|--------------------------|----------------|
| FDA : Pregnancy Category | C (2017 年 2 月) |

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

C : It is not known whether Vizamyl can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or if it can affect reproduction capacity. Animal reproduction studies have not been conducted with Vizamyl. All radiopharmaceuticals, including Vizamyl, have the potential to cause fetal harm. The likelihood of fetal harm depends on the stage of fetal development, and the magnitude of the radiopharmaceutical dose. Vizamyl should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Assess pregnancy status before administering Vizamyl to a female of reproductive potential.

## (2) 小児に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

## 【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

| 出典                   | 記載内容  |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2017 年 2 月) | Vizamyl is not indicated for use in pediatric patients. |

## XIII. 備考

その他の関連資料

nihon  
**medi+physics**

---

 **日本メジフィックス株式会社**

〒136-0075 東京都江東区新砂三丁目4番10号 TEL (03) 5634-7006 (代)

<http://www.nmp.co.jp/>

2017. 10 作成  
(TA-1710-G03)