

貯法：室温，遮光保存
有効期間：検定日時から68分
（ラベルにも記載）

放射性医薬品・脳疾患診断薬

処方箋医薬品^注**ビザミル[®]静注**放射性医薬品基準フルテメタモル（¹⁸F）注射液**【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

【組成・性状】

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。

1バイアル（2mL）中

フルテメタモル（ ¹⁸ F）（検定日時において）	185MBq
添加物	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
外観	無色～微黄色澄明の液
pH	6.0～8.5
浸透圧比	—※ ※ 本剤の浸透圧はエタノールを含有することにより測定できない。

【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）。

【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。

【使用上の注意】**1. 重要な基本的注意**

- 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。
- 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。
- 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。

2. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

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。

(2) 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

3. 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。

4. 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。

5. 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)

6. 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。

7. 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。

【薬物動態】¹⁾

1. 血中濃度

健康成人に本剤 102.3~160.0MBq を単回静脈内投与したとき、フルテメタモル (¹⁸F) は投与後徐々に血中及び血漿中から消失し、血漿中総放射能に占めるフルテメタモル (¹⁸F) の割合は、投与後5分には74.9%、投与後30分には8.3%、投与後90分には1.7%であった。

2. 分布

投与後約5分までの脳及び肺の平均放射エネルギーは、それぞれ投与放射エネルギーの8.4% (範囲:5.8~10.9%) 及び7.7% (範囲:2.3~10.1%) と最大に達した後、速やかに消失した。肝臓の平均放射エネルギーは、投与後1時間程度まで上昇し、最大で投与放射エネルギーの22.7% (範囲:21.6~25.1%) に達した後、消失した。投与後後期では、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。また、血漿タンパク結合率は95%を超えると推定した。

3. 代謝

本剤の主な代謝経路は *N*-脱メチル化であり、主な代謝物は *N*-脱メチルフルテメタモル (¹⁸F) と推定した。

4. 排泄

投与後3.9時間までの腸管及び尿の平均放射エネルギーは投与放射エネルギーの41.0% (範囲:31.5~48.8%) であった。腸管及び尿データを無限時間に外挿すると排泄放射エネルギーの推定値は投与放射エネルギーの72.6% (範囲:56.3~94.0%) であった。排泄経路は主に腎臓 (平均:40.3%、範囲:25~60%) で残りの放射エネルギーは腸内容物 (平均:32.4%、範囲:18.3~57%) に存在した。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相試験

1.1 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、参照用のX線コンピュータ断層撮影法 (CT) による解剖学的画像がない状況でPET画像の盲検下での視覚的読影を行ったところ、感度は81~93% (中央値:88%) であった。この値は、剖検例68例の病理診断を真の基準 (SoT) として算出した。特異度は44~92% (中央値:88%) であった。²⁾

1.2 GE067-015 試験

外国人健康成人181例を対象に撮像を実施し、そのすべての被験者から読影可能な画像を取得した。過半数での盲検化されたフルテメタモル (¹⁸F) 画像の視覚的読影結果 (盲検化画像の読影医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。³⁾

2. 第Ⅱ相試験⁴⁾

健康成人25例、健忘性軽度認知障害 (aMCI) 患者20例、及びNINCDS-ADDA (米国国立神経疾患脳卒中研究所-アルツハイマー病関連障害協会) 診断基準で臨床的にprobable ADに該当する患者25例、計70例の日本人を対象とした。各被験者のベースライン時の診断 (probable AD又は認知機能正常) をSoTとして用いると、過半数での盲検化されたフルテメタモル (¹⁸F) 画像の視覚的読影結果 (盲検化画像の読影医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。

【薬効薬理】

[³H] フルテメタモルは in vitro でのヒト脳ホモジネートアッセイにおいて線維性アミロイドβ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、 [³H] 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

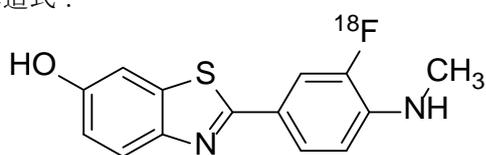
1. フルテメタモル (¹⁸F)

化学名：2-[3-[¹⁸F]フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール

分子式：C₁₄H₁₁¹⁸FN₂O₂

分子量：273.32

構造式：



2. 放射性核種の特性 (¹⁸F として)

物理的半減期：109.8分

主ガンマ線エネルギー：511keV (放出率：193.4%)

【吸収線量】¹⁾

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 (3.5 時間ごとに排尿した場合)。実効線量は 0.026mSv/MBq である。

臓器	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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

185MBq (2mL) 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内資料：日本人健康成人及びアルツハイマー病患者を対象とし、a) フルテメタモル (¹⁸F) 注射剤の安全性、生体内分布、及び内部被曝線量の評価、b) フルテメタモル (¹⁸F) 注射剤の撮像条件の最適化を目的とした第 I 相非盲検試験
- 2) Curtis C. et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA Neurol. 2015 Mar; 72(3): 287-94
- 3) 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 (¹⁸F) 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
- 4) 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 (¹⁸F) 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

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本メジフィジックス株式会社 営業業務部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江 1 丁目 2 番 6 号
0120-07-6941 (フリーダイヤル)

製造販売元
日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号