

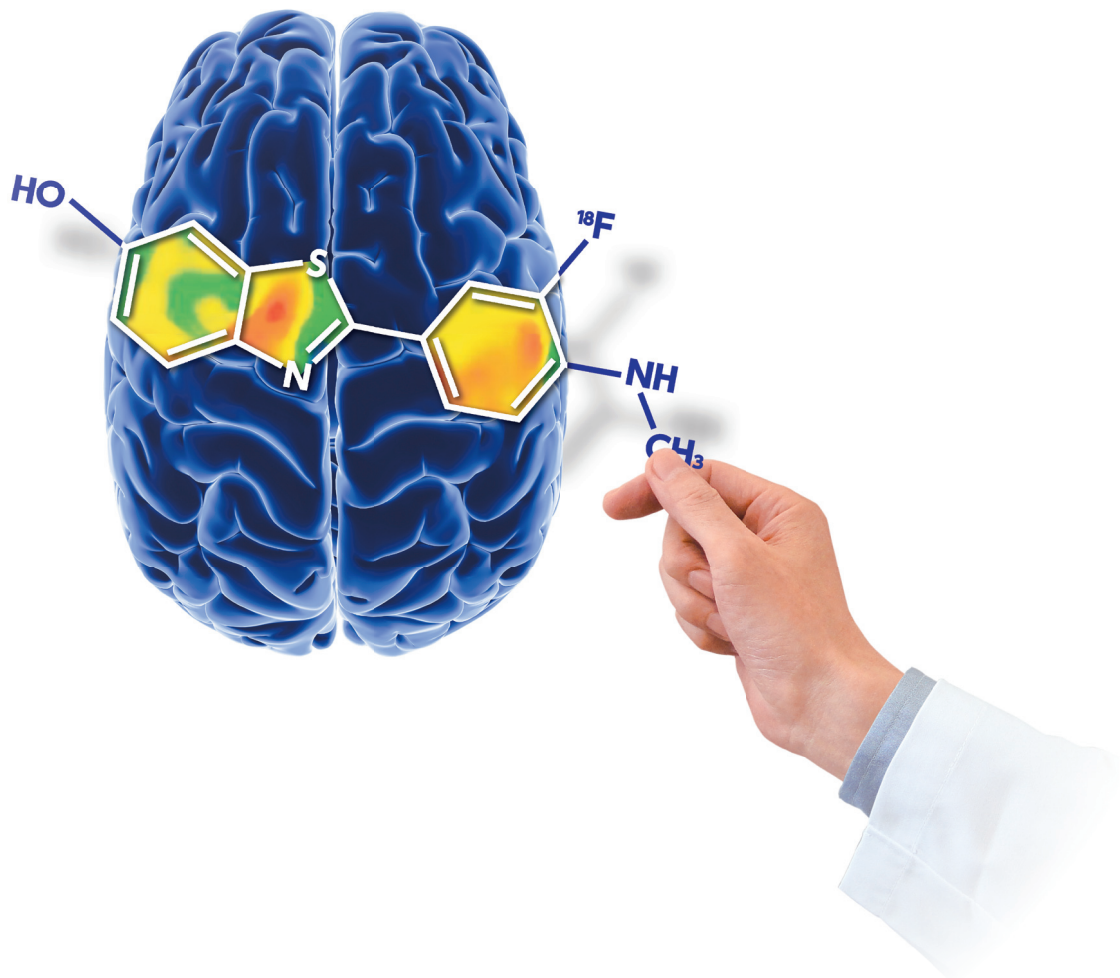
製品情報概要

放射性医薬品・脳疾患診断薬

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

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

開発の経緯	2
特徴(特性)	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
禁忌	
組成・性状	
有効成分に関する理化学的知見	
効能又は効果	
用法及び用量	
使用上の注意	
臨床成績	8
症例紹介	
日本人のアミロイドβ陰性及び陽性の典型画像	
薬物動態	12
血中濃度	
分布	
代謝	
排泄	
吸収線量	
薬効薬理	16
一般薬理試験及び毒性試験	16
製剤学的事項	18
取扱い上の注意	18
有効期間又は使用期限	
貯法・保存条件	
包装	18
関連情報	18
承認番号	
承認年月日	
販売開始年月日	
承認条件	
再審査期間満了年月日	
薬価基準収載年月日	
主要文献	18

放射性医薬品・脳疾患診断薬

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ビザミル® 静注

放射性医薬品基準

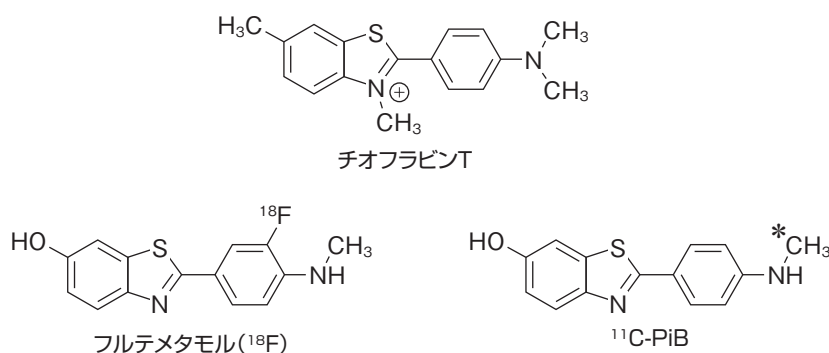
フルテメタモル (^{18}F) 注射液

■ 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}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 β 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}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}C -PiB）である。 ^{11}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。

GEHealthcare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}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分は短いことから、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}F) である。フルテメタモル (^{18}F)、チオフラビンT及び ^{11}C -PiBの構造式を図1に示す。

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

フルテメタモル (^{18}F) は ^{11}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 β に結合すると共に、正常な脳組織（灰白質）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}F) は脳内に沈着したアミロイド β に結合する一方で、アミロイド β 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}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}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 β の沈着状況を把握することができる。

これにより、従来、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 β 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）検査によって把握できるようになった。

「臨床成績」については、p8をご参照下さい。

■ 特徴(特性)

1 ¹¹C-PiB(Pittsburgh Compound B)の基本骨格に着目し開発されたビザミル®静注
¹¹C-PiB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。本剤は¹¹C-PiBの基本骨格であるPiB*のフッ素-18標識化合物です。

※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の構造に起源を有する化合物

2 脳内アミロイドβの有無をPET検査で可視化できます。

剖検でしか得られなかった病理学的情報が把握できます。

3 現行のアルツハイマー型認知症(AD)診断に本剤のPET検査が加わることで、AD診断精度向上に寄与することが期待されます。

アミロイドPET診断結果が陰性

認知症の原因疾患がアルツハイマー病である可能性が低いと判断されます¹⁾。

アミロイドPET診断結果が陽性

アミロイドβはAD以外の認知症でも認められるため、認知症の原因疾患の判断は、臨床症状や他の検査所見と合わせて行う必要があります。しかしこれらを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ます¹⁾。

4 用法・用量に幅があります。

患者様の状態やPET装置のデータ収集条件および画像再構成条件に応じて「投与量」「撮像開始時間」「撮像時間」を以下の範囲で調節できます。

有効期間:検定日時から68分

投与量:本剤1バイアル*(120~370MBq)

撮像開始時間:投与後60~120分

撮像時間:120MBq投与時30分

185MBq投与時20分

370MBq投与時10分

※検定日時において185MBq

用法及び用量に関する使用上の注意(p5)を参照

5 カラー画像による読影が推奨されています。

橋(pons)を最高輝度の約90%に調整したカラー画像(Sokoloff又はrainbow)で読影・判定します。

6 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>

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。

<海外臨床試験>

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。

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。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意下さい。

■ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

1. 禁忌

【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

【設定理由】

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。

2. 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。

3. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

和名:フルテメタモル(¹⁸F),フルテメタモル(¹⁸F)注射液(放射性医薬品基準)

洋名:flutemetamol(¹⁸F)(INN)

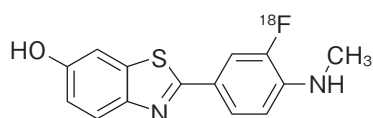
化学名

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

分子式

分子式:C₁₄H₁₁¹⁸FN₂OS

化学構造式



核物理学的特性

¹⁸Fとして

1. 物理的半減期: 109.8 分
2. 主γ線エネルギー: 511keV
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
0	185.0	120	86.7
		130	81.4
		140	76.4

注) 検定時間:規格単位を定める時間

4. 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)。

5. 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。

6. 使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- (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。

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>

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。

<海外臨床試験>

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。

(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。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はp4を参照下さい。

■ 臨床成績

読影トレーニングを受けた5名の独立した読影医が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(海外データ)

(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の下限值について読影医5名中3名以上で70%を上回ることを達成した²⁾。

(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β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³⁾。

2. 国際共同試験成績

(1) 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probableAD(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⁴⁾。

2) 社内資料:フルテメタモル(¹⁸F)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

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) Takami Miki, et al: Ann Nucl Med 31(3):260-272, 2017

<副作用>

本剤に関する国内外で行われた全11試験を通じて、831例中83例(10%)で合計160件の有害事象が報告された。被験薬との因果関係について、関連が否定されなかった有害事象は46例(6%)で報告された。

N=対象総被験者数, n=該当被験者数

a.本剤に関する国内外で行われた全11試験の安全性解析対象集団の合計

2回投与の被験者(ALZ201試験及びGE067-017試験)については、いずれかの投与後24時間以内に発現した事象を対象とした。

	安全性解析対象集団 ^a (N=831) n(%)
被験薬との関連が否定できない有害事象が認められた被験者	46(6)
心臓障害	4(<0.5)
不整脈	1(<0.5)
動悸	3(<0.5)
耳および迷路障害	1(<0.5)
回転性めまい	1(<0.5)
眼障害	1(<0.5)
眼部腫脹	1(<0.5)
胃腸障害	12(1)
腹部不快感	1(<0.5)
消化不良	2(<0.5)
心窩部不快感	1(<0.5)
悪心	8(1)
口腔内不快感	1(<0.5)
嘔吐	1(<0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	14(2)
無力症	1(<0.5)
胸部不快感	7(1)
疲労	1(<0.5)
異常感	1(<0.5)
冷感	1(<0.5)
熱感	2(<0.5)
注入部位疼痛	1(<0.5)
浮腫	1(<0.5)
発熱	1(<0.5)
免疫系障害	1(<0.5)
アナフィラキシー様反応	1(<0.5)

(集計時期:申請時)

＜副作用＞

	安全性解析対象集団 ^a (N=831) n(%)
臨床検査	9(1)
血中ブドウ糖減少	1(<0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(<0.5)
血圧上昇	7(1)
好中球数増加	1(<0.5)
呼吸数増加	1(<0.5)
筋骨格系および結合組織障害	5(1)
背部痛	4(<0.5)
筋緊張	1(<0.5)
筋骨格痛	1(<0.5)
神経系障害	15(2)
浮動性めまい	6(1)
味覚異常	1(<0.5)
頭痛	6(1)
感覚鈍麻	2(<0.5)
筋緊張低下	2(<0.5)
振戦	1(<0.5)
精神障害	3(<0.5)
不安	3(<0.5)
生殖系および乳房障害	1(<0.5)
勃起不全	1(<0.5)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	5(1)
呼吸困難	3(<0.5)
過換気	1(<0.5)
咽喉刺激感	1(<0.5)
皮膚および皮下組織障害	5(1)
顔面感覚鈍麻	1(<0.5)
そう痒症	1(<0.5)
発疹	1(<0.5)
皮膚のつっぱり感	1(<0.5)
顔面腫脹	1(<0.5)
血管障害	18(2)
潮紅	17(2)
高血圧	2(<0.5)
蒼白	1(<0.5)

(集計時期:申請時)

紹介した症例は臨床例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

日本人のアミロイドβ陰性及び陽性の典型画像

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (GE067-017試験) で得られた日本人被験者の本剤による正常像 (アミロイドβ陰性画像) と異常像 (アミロイドβ陽性画像) を示す⁴⁾。

投与量: 185MBq

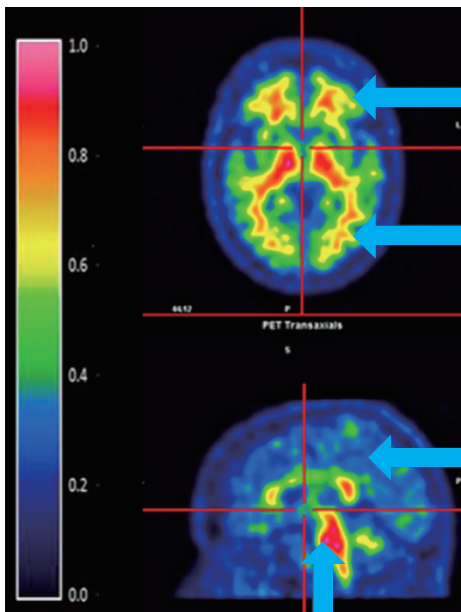
収集開始: 本剤投与90分後

収集時間: 30分間

再構成: 逐次近似再構成

画像解析: MNI (モントリオール神経学研究所) 座標系に一致するようICBM-152 (International Consortium for Brain Mapping) テンプレートを用いた解剖学的標準化

アミロイドβ 陰性画像 (健康成人)



画像所見

前頭葉

皮質への取り込みが低いとき典型的な脳溝/脳回白質パターンのみが認められる

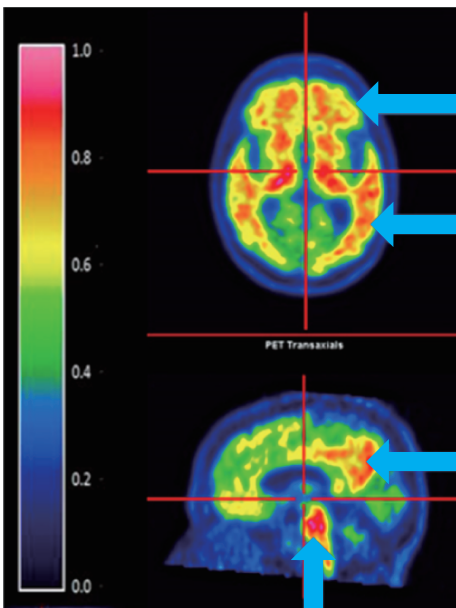
側頭葉

後部帯状回
楔前部

皮質への取り込みが低い場合に青/緑色となる

画像評価の前に、橋の集積を最大値の90%にスケールリング

アミロイドβ 陽性画像 (probable AD)



画像所見

前頭葉

皮質への取り込みが高い場合、脳の辺縁まで広範囲に薬剤が集積している

側頭葉

後部帯状回
楔前部

皮質への取り込みが高い場合に黄/赤色となる

画像評価の前に、橋の集積を最大値の90%にスケールリング

■薬物動態

血中濃度

フルテメタモル(^{18}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}F)投与後、徐々に減少した。図1に両試験の血漿中放射能濃度の推移を示す。

<国内成績>

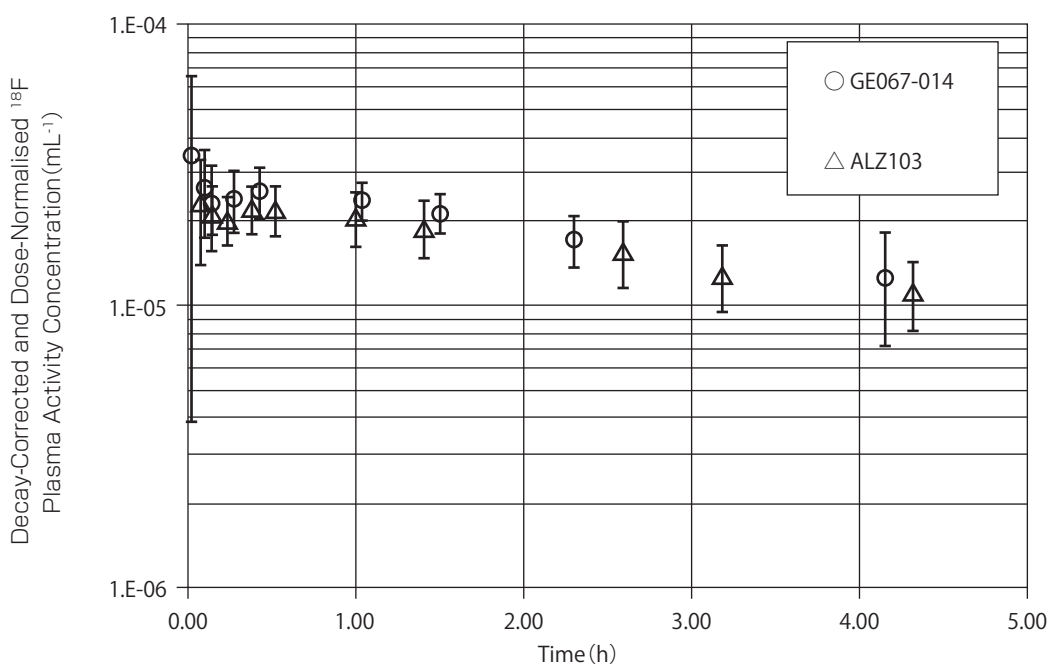
国内第I相試験(GE067-014試験)では、健康成人を対象に評価した。血漿中総放射能に占める未変化体(フルテメタモル(^{18}F))の割合はフルテメタモル(^{18}F)投与後5分では74.9%(被験者801-0053を除く5例の平均値)であったが、投与後30分で8.3%,投与後90分で1.7%と経時的に減少した⁵⁾。

<海外成績>(外国人データ)

海外第I相試験(ALZ103試験)では、健康成人及びprobableAD(pAD)患者を対象に評価した。国内第I相試験同様に、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}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⁶⁾。

以上の結果から、フルテメタモル(^{18}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。

図1 フルテメタモル (^{18}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)



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
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。

分布

健常成人にフルテタモル(^{18}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1に示す。

国内第I相試験では投与後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。

<国内成績>

国内第I相試験(GE067-014試験)において、フルテタモル(^{18}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。

<海外成績>(外国人データ)

海外第I相試験(ALZ103試験)において、フルテタモル(^{18}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⁷⁾。

以上の結果から、フルテタモル(^{18}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。

表1 各臓器及び組織の累積放射能

GE067-014試験報告書 16.1.13 表32(抜粋), ALZ103 試験報告書 16.1.13 表27(抜粋)

臓器及び組織	累積放射能, MBq・h/MBq					
	国内(GE067-014試験)(N=6)			海外(ALZ103試験)(N=6)		
	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値
脳	0.102	0.064	0.149	0.061	0.053	0.071
肺	0.070	0.008	0.153	0.063	0.051	0.074
心臓壁	0.017	0.005	0.040	0.016	0.010	0.023
心臓内腔血液	0.014	0.005	0.018	0.009	0.004	0.011
肝臓	0.520	0.324	0.835	0.399	0.335	0.448
胆嚢	0.013	0.004	0.030	0.169	0.005	0.450
小腸	0.201	0.178	0.227	0.429	0.328	0.723
大腸上部	0.111	0.098	0.125	0.236	0.180	0.398
大腸下部	0.020	0.017	0.022	0.042	0.032	0.071
腎臓	0.108	0.057	0.193	0.035	0.019	0.058
膀胱及び尿	0.398	0.284	0.551	0.461	0.264	0.615
残りの組織 ^a	1.147	1.030	1.304	0.817	0.673	1.023

N=評価対象となった被験者数

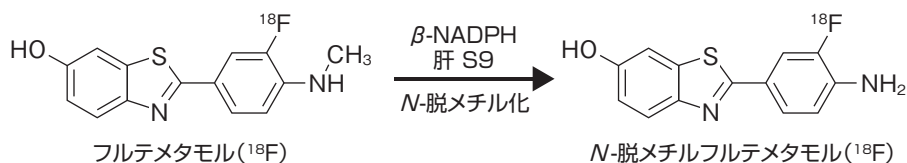
a. 掲載した臓器及び組織の他, GE067-014試験では脾臓を, ALZ103試験では甲状腺及び赤色骨髄をそれぞれ除く。

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。

代謝

フルテメタモル(¹⁴C)はβ-NADPH存在下でヒト肝S9により代謝され, 極性の高い放射性代謝物と共に非放射性代謝物を生成した。HPLCにおけるこの非放射性代謝物の保持時間は, 合成したN-脱メチルフルテメタモルの保持時間と一致した。

また, フルテメタモルはヒト肝S9により代謝されてN-脱メチルフルテメタモルに相当する代謝物が生成することが確認された。以上の結果から, フルテメタモル(¹⁸F)の主な代謝経路はN-脱メチル化であると推定した。



B067023試験報告書及びB067045試験報告書を参考に作成

図2 フルテメタモル(¹⁸F)の推定代謝経路

排泄(外国人データ含む)

健常成人にフルテメタモル(^{18}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2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}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2 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。

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)

■ 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⁸⁾。

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⁹⁾。

■ 一般薬理試験及び毒性試験

一般薬理試験

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。

毒性試験

<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(¹⁹F)0(溶媒のみ: 7%エタノール含有PBS、以下同様)及び120μg/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200μg/kg(フルテメタモル(¹⁹F)としてそれぞれ38.4及び192μg/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。

<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(¹⁹F)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14μg/kg/日)を体表面積に基づいて換算したヒト等価用量は, 最高臨床投与用量(フルテメタモルとして4μg)のそれぞれ62及び111倍であった(想定ヒト体重60kgで算出)。

<その他の特殊毒性>

(i) 遺伝毒性試験

フルテメタモル(¹⁹F)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、ラット骨髓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(Aroclor1254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。ラット骨髓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(¹⁹F)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(¹⁹F)3 μ g/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0.3mL単回投与したとき、フルテメタモル(¹⁹F)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(¹⁹F)3 μ g/mLを左側腹部皮膚に0.5 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(¹⁹F)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(¹⁹F)3 μ g/mLを0.1 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(¹⁹F)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。

■ 製剤学的事項

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、 検定日時の2時間後	安定
加速試験	40±2℃			

■ 取扱い上の注意

有効期間又は使用期限
検定日時から68分

貯法・保存条件
室温, 遮光保存

■ 包装

185MBq(2mL)/バイアル

■ 関連情報

承認番号	22900AMX00957000
承認年月日	2017年9月27日
発売開始年月日	2017年11月10日
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施する事
再審査期間満了年月日	2025年9月26日
薬価基準収載年月日	薬価基準未収載

■ 主要文献

- 1)承認時評価資料
- 2)社内資料:フルテメタモル(¹⁸F)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
- 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)Takami Miki, et al: Ann Nucl Med 31(3):260-272, 2017
- 5)GE Healthcare (Amersham, UK). GE-067-014 A phase 1, open-label study to assess a) safety of Flutemetamol (¹⁸F) injection, biodistribution and internal radiation dosimetry and b) to optimize the imaging protocol of Flutemetamol (¹⁸F) injection in Japanese healthy volunteers and Alzheimer's disease subjects - Sub-report on the analysis of subjects' plasma for content of parent [¹⁸F]flutemetamol. 2011. Jun.
- 6)Nelissen N, et al: J Nucl Med 50(8):1251-1259, 2009
- 7)Senda M, et al: Ann Nucl Med 29(7):627-35, 2015
- 8)社内資料:フルテメタモルの線維性アミロイドβへの結合性
- 9)社内資料: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

nihon
medi+physics



製造販売元

日本メジフィジックス株式会社

〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号

電話03-5634-7006(代表)

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

資料請求先

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

フリーダイヤル 0120-07-6941

2017.10 作成
(SJG-1710-G01)