

市販直後調査
2017年11月～2018年5月

2017年 10月作成

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

処方箋医薬品^{注)}

放射性医薬品・脳疾患診断薬

ビザミル[®] 静注

VIZAMYL[®] Injectable

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

製造販売元

日本メジフィジックス株式会社

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

はじめに

ビザミル®静注（以下、本剤）は有効成分フルテメタモル（¹⁸F）を含有する製剤で、PET 検査用の放射性医薬品です。2017 年 9 月に「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」を効能又は効果とした製造販売承認を取得しました。

脳内におけるアミロイドベータプラークの高度の蓄積は、アルツハイマー病の特徴的な病理所見の一つとして知られています。アミロイド PET 検査は、脳内に蓄積したアミロイドベータプラーク（老人斑）を可視化する PET を用いた画像検査です。脳内にアルツハイマー病の病理所見に相当する程度の老人斑を有するかどうかを確認し、認知症の原因疾患がアルツハイマー病であるかどうかを判断する際の一助として利用されます。

「フルテメタモル（¹⁸F）」は海外において「Vizamy1™」の名称で、本邦と同じくアミロイドベータプラークの可視化を効能として、GE Healthcare 社が米国、EU、スイス及び韓国等で既に承認を取得し、医療現場で使用されています。このたび、本剤が医薬品として承認され弊社が全国に保有する製造拠点からの供給が可能となることで、PET 検査を実施しているより多くの医療現場で本剤を使用したアミロイド PET 検査が行えるようになります。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助としてご活用願えれば幸甚に存じます。

お願い

本剤の使用において副作用等を経験された場合には、弊社までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

目 次

効能又は効果	1
用法及び用量	2
禁忌（次の患者には投与しないこと）	3
効能又は効果に関連する使用上の注意	3
用法及び用量に関連する使用上の注意	4
使用上の注意	4
1. 重要な基本的注意	4
2. 副作用	5
3. 高齢者への投与	7
4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	7
5. 小児等への投与	8
6. 適用上の注意	8
7. その他の注意	8

本資料で用いた用語及び略号一覧

用語及び略号	内 容
フルテメタモル	本剤の有効成分の非標識体, 2-{3-fluoro-4-(methylamino)phenyl}-1,3-benzothiazol-6-ol
フルテメタモル (¹⁸ F)	本剤の有効成分, 2-{3-[¹⁸ F]fluoro-4-(methylamino)phenyl}-1,3-benzothiazol-6-ol
AD	Alzheimer's disease : アルツハイマー病
Bq	Becquerel : ベクレル. 放射能を表す単位. 1Bq は, 1秒間に1個の原子核が崩壊して放射線を放出する放射能.
¹⁸ F	放射性フッ素-18, 元素記号 ¹⁸ Fで示される元素 (半減期 109.8分)
PET	Positron Emission Tomography : 陽電子放射断層撮影
SOT	Standard of truth : 真のスタンダード
SPECT	Single photon emission computed tomography : 単一光子放射断層撮影
SUVR	Standardized uptake value ratio : 標準取込み値比 (参照領域の標準取込み値に対する特定の関心体積における標準取込み値の比) SUVR = 特定の関心体積におけるSUV / 参照領域のSUV
SUVR-CER	SUVR- using cerebellum as the reference region : 小脳を参照領域としたSUVR
Tk	Toxicokinetics : トキシコキネティクス

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

解 説

本剤の開発にあたっては、日本人を対象とした第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験の結果等を踏まえて、海外第Ⅲ相試験の外挿可能性を評価し、その成績を日本人に外挿しました。剖検の実施に同意した終末期患者を対象とした二つの試験において、病理組織学的診断の結果を真のスタンダード（以下、SOT）に用いて、本剤を用いる陽電子放射断層撮影（以下、PET）検査の診断性能を評価したところ読影医 5 名による診断の感度及び特異度は、GE067-007 試験で 81～93%及び 44～92%、GE067-026 試験で 88～96%及び 83～93%でした（下表）。また、若年健康成人を対象とした試験において、若年健康成人にはアミロイドベータの異常沈着がないという仮定を SOT に用いて、本剤を用いる PET 検査の診断性能を評価したところ、読影医 5 名による診断の特異度は、68～100%でした（下表；GE067-015 試験）。以上の試験結果から、本剤を用いる PET 検査により、適切に脳内アミロイドベータプラークを可視化でき、沈着の程度を把握できることが確認されました。

一方で、現状において、脳内アミロイドベータプラークの沈着の程度を把握すべき患者は限定的であると考えられました。つまり、脳内アミロイドベータプラークの異常沈着を特徴とする疾患として、アルツハイマー病（以下、AD）が挙げられますが、臨床症状等から明らかに AD である、又は明らかに AD ではない患者に対して、本剤を用いる PET 検査の必要性は乏しいです。したがって、対象患者は、AD が原因の認知症であるアルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を呈していて、ほかの原因による認知症との鑑別を要する患者であると考えました。

以上のことから、「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」を本剤の効能又は効果としました。

各試験の読影医ごとの盲検下視覚的評価の感度・特異度

試験番号	感度		特異度		
	GE067-007	GE067-026	GE067-007	GE067-026	GE067-015
被験者数	43 ^{※1}	76 ^{※1}	25 ^{※2}	30 ^{※2}	181 ^{※2}
% (95%信頼区間)					
読影医 1	81 (67-92)	96 (89-99)	88 (69-98)	83 (65-94)	100 (98-100)
読影医 2	88 (74-96)	90 (80-95)	92 (74-99)	90 (74-98)	68 (61-75)
読影医 3	93 (81-99)	88 (79-94)	44 (24-65)	93 (78-99)	99 (97-100)
読影医 4	93 (81-99)	88 (79-94)	80 (59-93)	83 (65-94)	99 (97-100)
読影医 5	88 (75-96)	95 (87-99)	92 (74-99)	87 (69-96)	96 (97-100)

※1 各試験における SOT に基づき、異常（アミロイドベータ陽性）と判定された被験者

※2 各試験における SOT に基づき、正常（アミロイドベータ陰性）と判定された被験者

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。

解説

1) 用量

本剤の診断性能を評価した画像データは、120~370MBq (実投与量：116.0~403.3MBq) の本剤を静脈内投与して得られたものでした。当該範囲において、安全性に関する懸念がなく、適切な診断性能を持って脳内アミロイドベータプラークを可視化できることが確認できました。当該投与放射能の範囲で実施した試験では、30 分間の撮像を行っていましたが、電子トレーニングプログラムの検討において、185MBq 投与後 60~120 分に撮像を開始した 20 分間撮像に相当する画像で十分に診断ができることが確認されています。

2) 撮像時期

撮像開始時期について、海外第 I 相試験の結果から投与後約 90 分に撮像を開始することを設定し、その後、本剤投与後 90 分に撮像を開始することを規定して第 II 相以降で得られたデータに基づいて有効性を評価したこと、及び日本人でも同様の条件であることを国内第 I 相試験で確認したことから、基本的な撮像開始時期は本剤投与後 90 分であると判断しました。ただし、患者の状態によって、本剤投与後 90 分に撮像を開始することが困難なケースも想定されることから、撮像開始時期の許容範囲を設定すべきと考えました。国内第 I 相試験で、小脳を参照領域とした標準取込み値比 (以下、SUVR-CER) を指標とした、本剤投与後 60~150 分のフルテメタモル (^{18}F) の脳内分布を評価したところ、本剤投与後 60~150 分の 10 分間隔での皮質複合領域における SUVR-CER は常に健康成人よりも臨床的にほぼ確実に AD の患者の方が高値を示し、投与後約 75~135 分で多くの大脳皮質領域において臨床的にほぼ確実に AD の患者で健康成人よりも高い SUVR-CER を示しました。また、本剤を用いる PET 検査で画像作製時の輝度の基準となる脳橋では、概ね一定した SUVR-CER を示しました。以上の結果、及び本剤の投与放射能の下限である 120MBq 投与時に 30 分間の撮像で十分な診断ができる画像が得られていたことを踏まえて、最大 30 分間の撮像で投与後約 75~135 分のデータを主体とする画像作製ができるように、本剤投与後 90 分を中央値とする本剤投与後 60~120 分に撮像を開始することとしました。

以上のことを踏まえて、「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こと」を本剤の用法・用量としました。

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

解説

海外臨床試験において本剤との関連が否定できない重篤な有害事象としてアナフィラキシーが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がある患者は、本剤の投与により過敏症反応を示す可能性があります。報告のあったアナフィラキシーは、本剤に添加されているポリソルベート 80 に起因した反応であると考えられました。

本剤の投与にあたっては、問診等により本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けてください。また、問診等により本剤の投与が適切かどうか判断してください。

（6頁：2. 副作用（1）重大な副作用の項参照）

〈参考〉ビザミル静注の組成

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（¹⁸F）（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

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）。

解説

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ません。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設定しました。

■ 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。

解説

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ますが、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設定しました。

(2 頁：用法及び用量の項参照)

■ 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。

解説

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ました。

(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。

解説

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す。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ますが、アミロイドベータの異常沈着があることだけを理由に AD と診断することは適切ではありません。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設定しました。

(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。

解説

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設定しました。

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いき、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	0.1～1％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

解説

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ません。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ました。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ません。

(1) 重大な副作用

本剤の投与によりアナフィラキシーを示すことがありますので、投与に際しては必ず救急処置の準備を行ってください。

(3頁：禁忌の項参照)

〈参考〉重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー（平成20年3月厚労省）〈<https://www.pmda.go.jp/files/000144285.pdf>〉

〔症例〕

副作用名	性/ 年齢	発現時期 [※] / 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰	備考
アナフィラキシー	女/ 60代	0分後 1時間7分以内	高度 関連あり	回復	治療；アドレナリン

※ 本剤投与後の時間

国内外の臨床試験の結果から831例中1例に認められたアナフィラキシーが、本剤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ました。本例は60代の女性被験者に、本剤181MBqを投与したところ、投与後1分以内に違和感を生じ、顔面潮紅を認め、その後、呼吸困難、胸部圧迫感及び一過性の高血圧（ベースライン時144/75mmHgに対し、投与3分後182/101mmHg）を認めました。アドレナリン1mgの筋肉内投与により、5分以内に血圧は正常化し（125/81mmHg）、本剤投与後1時間7分以内に回復しました。当該被験者は、フェンタニル、スコリン及びチオペンタールによる麻酔導入後15分に発現した悪心を伴う類似の血圧上昇の既往がありました。

本剤、ポリソルベート80及びエタノールの皮膚プリックテストは全て陰性でしたが、ポリソルベート80の皮内テストは陽性であったことから、フルテタモル（¹⁸F）の投与器具への吸着を防止するため本剤に添加されているポリソルベート80に起因した反応であると考えられました。

(2) その他の副作用

国内及び日本人を対象とした国際共同臨床試験（92例）海外（739例）の臨床試験の結果から831例中5例（1%）以上報告された副作用は、潮紅（17例，2%），血圧上昇（7例，1%），悪心（8例，1%），頭痛（6例，1%），浮動性めまい（6例，1%）及び胸部不快感（7例，1%）でした。

「その他の副作用」に記載した副作用の発現例数とその頻度は下表のとおりです。

分類	副作用名 ^{※1}	臨床試験（831例）中 発現例数（%）
循環器	潮紅 ^{※2}	17（2）
	血圧上昇	7（1）
消化器	悪心	8（1）
精神神経系	頭痛 ^{※2}	6（1）
	浮動性めまい	6（1）
その他	胸部不快感	7（1）

※1 MedDRA/J Ver. 17.1 基本語

※2 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。

解説

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ません。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ありませんが、高齢者では生理機能が低下していることも多いことから設定しました。

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。

解説

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ことから設定しました。

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）

解 説

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ことから設定しました。

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。

解 説

投与ルート内での本剤の残留を防止するために設定しました。

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。

解 説

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設定しました。

(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。

解 説

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ことから記載しました。

なお，ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験，及びラットを用いた 2 つの小核試験（いずれも in vivo 試験）ではいずれも陰性であり，遺伝毒性は認められませんでした。

nihon
medi+physics

 **日本メジフィジックス株式会社**

〒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/>

フリーダイヤル 0120-07-6941