

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

放射性医薬品・脳疾患診断薬

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

VIZAMYL®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	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
一般名	和名：フルテメタモル(¹⁸ F)注射液 洋名：Flutemetamol (¹⁸ F) Injection
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2023年12月20日（使用医薬品として保険適用） 販売開始年月日：2017年11月10日
製造販売（輸入）・ 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 連絡先	日本メジフィジックス株式会社 担当〔 〕 TEL〔 〕
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 医療関係者専用ホームページ https://www.nmp.co.jp/member/index.html

®：登録商標

本IFは2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
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いただきたい。I F
は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品
適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、
有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コー
ド・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインで
は、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応
じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などによ
り、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。
製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使
用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていた
いただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	22
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	22
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	22
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	23
6. RMPの概要	3	2. 禁忌内容とその理由	23
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	23
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	25
5. 化学名(命名法)又は本質	4	8. 副作用	25
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	26
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	26
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	27
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	27
1. 剤形	7	2. 毒性試験	28
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	30
4. 力価	7	2. 有効期間	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	30
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	6. 同一成分・同効薬	30
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	30
10. 容器・包装	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準 収載年月日, 販売開始年月日	30
11. 別途提供される資材類	8	9. 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
12. その他	8	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	31
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	31
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	31
2. 効能又は効果に関連する注意	10	13. 各種コード	31
3. 用法及び用量	10	14. 保険給付上の注意	31
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文献	32
5. 臨床成績	12	1. 引用文献	32
VI. 薬効薬理に関する項目	17	2. その他の参考文献	32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	XII. 参考資料	33
2. 薬理作用	17	1. 主な外国での発売状況	33
VII. 薬物動態に関する項目	19	2. 海外における臨床支援情報	35
1. 血中濃度の推移	19	XIII. 備考	37
2. 薬物速度論的パラメータ	19	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	37
3. 母集団(ポピュレーション)解析	19	2. その他の関連資料	37
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
6. 代謝	22		
7. 排泄	22		

略 語 表

略語	英語	日本語
本剤		ビザミル [®] 静注
A β	Amyloid- β	アミロイドベータ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
AD-D	Alzheimer's disease dementia	アルツハイマー病による認知症
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
K _d	Dissociation constant	解離定数
MCI	Mild cognitive impairment	軽度認知障害
MCI due to AD	Mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	アルツハイマー病による軽度認知障害
pAD	Probable Alzheimer's disease	臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病
PET	Positron Emission Tomography	ポジトロン断層撮影
PiB	Pittsburgh compound B	—
ROI	Region of interest	関心領域
SoT	Standard of Truth	真のスタンダード
SUV	Standardized uptake value	標準取込み値（単位体重当たりの投与放射エネルギーに対する関心体積中の放射能濃度の割合） SUV＝関心体積における放射能濃度／単位体重当たりの投与放射エネルギー
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
VOI	Volume of interest	関心体積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、1 バイアル (2mL) 中に有効成分のフルテメタモル(¹⁸F)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 Aβ 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(¹⁸F)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 PiB である。¹¹C-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、¹¹C-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(¹⁸F)である。フルテメタモル(¹⁸F)、チオフラビン T 及び ¹¹C-PiB の構造式を図に示す。

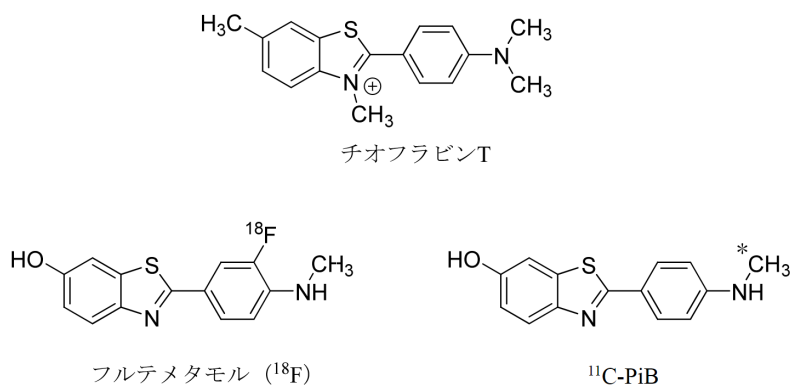


図 フルテメタモル (¹⁸F)、チオフラビン T 及び ¹¹C-PiB の構造

フルテメタモル(¹⁸F)は ¹¹C-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 Aβ 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(¹⁸F)は脳内に沈着した Aβ に結合する一方で、Aβ 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(¹⁸F)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(¹⁸F)の分布を反映した画像を得ることで、脳内の Aβ 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 Aβ の異常沈着の有無を、侵襲性の低い PET 検査によって把握することができるようになった。

国内におけるフルテメタモル(¹⁸F)注射液の開発は、GE HealthCare 社が行った。GE HealthCare 社は日本人を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験を実施し、外国人を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験の成績と比較して、海外第 III 相試験を外挿することで、フルテメタモル(¹⁸F)注射液の有効性及び安全性を評価し、フルテメタモル(¹⁸F)を医療機関で合成するための医療機器として、FASTlab (一般的名称: 放射性医薬品合成設備、製造販売業者: GE ヘルスケア・ジャパン株式会社) が、製造販売承認されている。

当社は、フルテメタモル(¹⁸F)注射液を医薬品として医療機関に供給する意義が高いと判断し、GE HealthCare 社による医療機器の開発と並行して、医薬品としての供給が可能な製造収量を得る製法を

確立し、「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」の効能・効果で、2017年9月に本剤の医薬品製造販売承認を取得した。

2023年1月、Aβを標的とする新しいAD治療薬（一般名：レカネマブ（遺伝子組換え）、以下、レカネマブ）が、アミロイドPETによる脳内へのPET薬剤の取込み又はCSF中t-tau/Aβのいずれかの評価によりアミロイド陽性を示唆する所見が確認されたMCI due to AD患者及び軽度AD-D患者を対象に実施された試験結果に基づき、国内において医薬品製造販売承認申請された。MCIは、認知機能の低下があるものの認知症ではない状態であり、病理学的背景は様々である（認知症疾患診療ガイドライン2017¹⁾）。MCI due to ADは、アルツハイマー病による認知症に至る前段階の病期として定義され、MCI due to ADの診断においては、脳内Aβの蓄積状況に関する情報が考慮される（認知症疾患診療ガイドライン2017¹⁾、NIA-AA診断基準²⁾）。Aβを標的とするAD治療薬が医薬品製造販売承認された場合、アミロイドPETを用いて、ADが疑われる認知機能障害を有するMCI患者への当該治療薬の投与適格性を判断する必要が生じることを踏まえ、当社は本剤の適応を拡大することを目指して、新効能医薬品として医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、「アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドペータプラークの可視化」の効能・効果で2023年8月に承認を得た。なお、フルテメタモル(¹⁸F)注射液は米国、欧州を含む36カ国において、AD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ける脳内Aβプラークの可視化に係る効能・効果で承認されている（2023年6月時点）。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、脳内Aβ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。（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」、**「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」**及び「VII. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照）
2. 本剤を用いたアミロイドPETにより、アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内Aβプラークの可視化が可能となる。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
3. 本剤を用いたアミロイドPETは、アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症予測に関する有用性は確立していないため、無症候者に発症前診断目的で実施することはできない。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
4. 重大な副作用としてアナフィラキシーが報告されている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は陽電子放出核種であるフッ素18(¹⁸F)を有するPET用の放射性診断薬である。（「III. 1. (7)その他の主な示性値」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料， 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用情報 読影eトレーニングプログラムについて 適正使用に関する情報 (「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2023年12月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

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。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項														
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】												
ショック，アナフィラキシー	偽陰性及び偽陽性	該当なし												
有効性に関する検討事項														
使用実態下における有効性について														
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化ための活動												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>・一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>一般使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	・一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画	一般使用成績調査	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>・医療従事者向け資料及び読影者向けトレーニングプログラムの作成と提供</td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td></td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	・医療従事者向け資料及び読影者向けトレーニングプログラムの作成と提供		
医薬品安全性監視計画														
通常の医薬品安全性監視活動														
追加の医薬品安全性監視活動														
・一般使用成績調査														
有効性に関する調査・試験の計画														
一般使用成績調査														
リスク最小化計画														
通常のリスク最小化活動														
追加のリスク最小化活動														
・医療従事者向け資料及び読影者向けトレーニングプログラムの作成と提供														

※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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビザミル[®]静注

(2) 洋名

VIZAMYL[®]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(¹⁸F)注射液 (放射性医薬品基準)

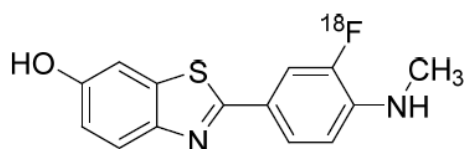
(2) 洋名 (命名法)

Flutemetamol (¹⁸F) Injection

(3) ステム (stem)

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: C₁₄H₁₁¹⁸FN₂OS

分子量: 273.32

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

フルテメタモル(¹⁸F), NMA67, [¹⁸F]AH110690, [¹⁸F]GE067, GE-067, [¹⁸F]flutemetamol, 2-[3-(¹⁸F)fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol (IUPAC), CAS-765922-62-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

本項目は、フルテメタモル(^{18}F)について記載する。

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本項目は ^{18}F の核物理学的特性について記載する。

[^{18}F の核物理学的特性]

1. 物理的半減期³⁾ : 109.739 分
2. 主 γ 線エネルギー : 511keV (放出率 : 193.4%)

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，定量法

確認試験

(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) 放射化学的異物

適当量の試料溶液及び標準溶液 20 μL につき、次の条件で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(^{18}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(¹⁸F)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。

標準溶液の調製：フルテメタモル約 5mg を精密に量り、エタノール(99.5)を加えて正確に 250mL とした後、この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とする。

試験条件

検出器：シンチレーション検出器，紫外吸光光度計(測定波長：330nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム 15.4g を水に溶かし，200mL とする。この液 20mL を水 900mL に加え，ギ酸を加えて pH6.0 に調整した後，更に水を加えて正確に 1000mL とする。

移動相 B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間(分)	移動相 A(vo1%)	移動相 B(vo1%)
0~9.0	62→40	38→60
9.0~10.0	40→10	60→90
10.0~20.0	10	90

流量：毎分 1.0mL

面積測定範囲：試料溶液注入後 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とする。この液 20 μ L から得たフルテメタモルのピーク面積が，標準溶液のフルテメタモルのピーク面積の 0.7~1.3%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，フルテメタモルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 20000 段以上，0.7~1.5 である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき，フルテメタモルのピーク面積の相対標準偏差は 0.95%以下である。

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定量により放射能を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.0～8.5

浸透圧比：該当資料なし^注

注：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。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビザミル [®] 静注
有効成分	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
添加剤	1バイアル（2mL）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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存期間	結果
	温度	容器		
長期保存試験	25±2℃	放射線遮蔽用鉛容器に収納された無色ガラス製バイアル、ゴム栓、アルミキャップから構成される容器	検定日時から2時間	規格内
加速試験	40±2℃			

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

ガラス製バイアルは，放射線遮蔽用鉛容器に収められている。

放射線遮蔽用鉛容器は重量があるため（約2.5kg），取り扱いには十分注意すること。

(2) 包装

185MBq（2mL） [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われ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%であった（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Aβ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%であった（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Aβ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た。

一方で、現状において、脳内Aβ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た。つまり、脳内Aβプラークの異常沈着を特徴とする疾患として、ADが挙げられるが、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。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 (Aβ 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 (Aβ 陰性) と判定された被験者

2023年4月の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり、本剤の医薬品製造販売承認時に提出した5試験の臨床成績を用いて、MCI患者における診断性能を評価した。

GE067-007試験、GE067-026試験及びGE067-015試験では、本剤を用いたアミロイドPETは、認知機能障害の程度によらず、脳内Aβの蓄積状態を評価できる診断手法であることが示された。このことから、海外のMCI患者において、本剤を用いたアミロイドPETにより脳内Aβの異常蓄積を確認できると考えた。また、pADによる認知症、MCI患者及び健康成人を対象としたALZ201試験（被験者：外国人）及びGE067-017試験（被験者：日本人）では、本剤を用いたアミロイドPETでAβ陽性と判定された被験者の割合及びSUVRは、いずれも日本人と外国人で同程度の値であることが示され、国内のMCI患者においても同様に、脳内Aβの異常蓄積を確認できると考えた。

現在、本邦ではADの診断においてNIA-AA診断基準の使用が一般的に推奨されており¹⁾、MCI due to ADを含むADの、脳内Aβの蓄積状態を把握するためのバイオマーカー検査の一つとして、アミロイドPETが推奨されている²⁾。

以上のことから、MCI患者を対象とした診断を追加し、本剤の効能・効果を「アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症前診断を目的として無症候者に対して本剤を用いたPET検査を実施しないこと。アルツハイマー病による軽度認知障害又は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)

MCI due to ADが疑われる患者も含め、無症候者において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、Aβ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た。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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あった。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Aβプラークを可視化できることが確認できた。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たが、読影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る。

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(¹⁸F)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・用量とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの構成の概要

新規承認

Phase	試験番号	試験内容	実施地域	投与回数	対象(投与量MBq)	資料区分
1	ALZ103	安全性, 薬物動態, 被曝線量	欧州	単回	22 [pAD : 8 HV : 14] (100, 150, 185)	評価
	GE067-014	安全性, 薬物動態, 被曝線量	日本	単回	22 [pAD : 8 HV : 14] (100, 150, 185)	評価
2	ALZ201	POC (外国人)	欧州	単回又は 2回 ^a	72 [pAD : 27 aMCI : 20 HV : 25] (120 ^b , 185)	評価
	GE067-017	POC (日本人)	日本, 韓国	単回又は 2回 ^c	70 [pAD : 25 aMCI : 20 HV : 25] (120 ^b , 185)	評価
3	GE067-007	剖検試験	欧州, 米国	単回	180[EOL] (185~370 ^d)	評価
	GE067-008	生検試験	米国	単回	7[NPH] (185)	評価
	GE067-009	生検試験	米国	単回	12[NPH] (185)	評価
	GE067-010	生検試験	欧州	単回	15[NPH] (185)	評価
	GE067-011	生検試験	欧州	単回	18[NPH] (185)	評価
	GE067-015	HVを対象と した特異度 試験	欧州, 米国	単回	181[HV] (185)	評価
	GE067-026	剖検試験	欧州, 米国	-	106 ^e -	評価
	GE067-005	病態進行予 測試験	欧州, 米国	単回	232[aMCI] (185)	評価
	GE067-021	読影トレー ニングプロ グラム検 証試験	米国	-	276 ^f -	参考

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

- 2回目は被験薬又は¹¹C-PiB (370MBq)を投与。
- 2回投与時の被験薬の1回当たりの用量。
- 被験薬を2回投与。
- 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。
- GE067-007試験に組み入れた被験者の一部。
- 先行して実施した試験の276例分の画像データを使用。

効能追加

Phase	試験名	主な評価項目	実施地域	治験薬の用法・用量の概略	対象患者	登録例数	資料区分
3	301 Core Study	有効性 安全性	国際共同	プラセボ又はレカネマブ 10mg/kgを2週間に1回、 18カ月間静脈内投与	MCI due to AD 患 者及び 軽度 AD-D 患者	1795 例	評価

(2) 臨床薬理試験

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。

注意：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。

(3) 用量反応探索試験

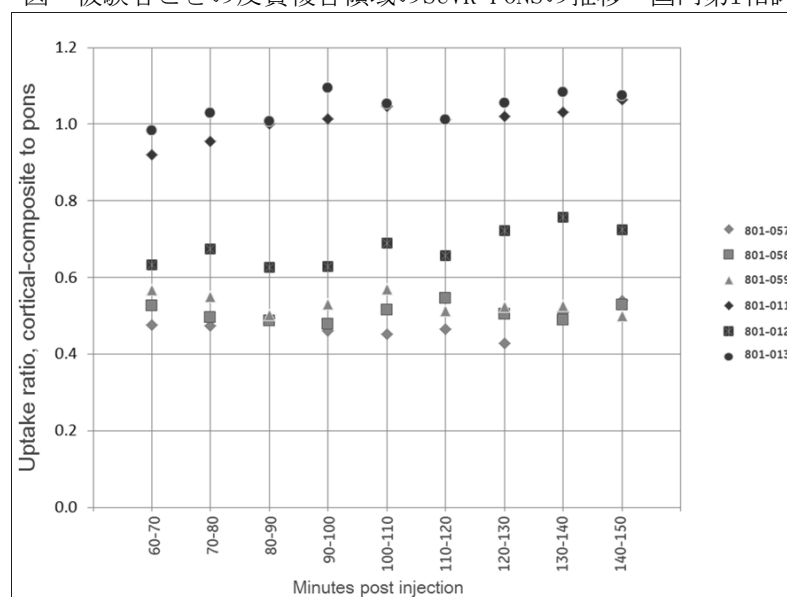
投与量について、海外で実施された複数の臨床試験において、投与量 185MBq, 撮像時間 30 分間で良好な画像データが得られることが確認された。また、読影トレーニングプログラムの有用性を検討した GE067-021 試験において、様々な PET 装置を用いて複数の用量及び撮像時間で収集された画像データに基づき 185MBq 投与による 20 分間撮像に相当する画像を用いたところ、撮像時間を 20 分間に短縮しても読影結果における感度、特異度及び読影医間一致度は良好であった。国際共同試験成績 第 II 相試験 (GE067-017 試験) 及び海外第 II 相試験 (ALZ201 試験) では、一部の被験者で 1 回あたりの投与量を 120MBq 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 370MBq 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)。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)。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、2017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。

注意：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。

図 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)



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

表 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 ^a (N=8)	pAD 患者 ^a (N=8)	
85～105 分	前頭葉皮質	1.119	1.543	0.0207 ^{**}
	頭頂葉皮質	1.068	1.607	0.0207 ^{**}
	後頭葉皮質	1.132	1.358	0.0148 ^{**}
	外側側頭葉皮質	1.192	1.688	0.0148 ^{**}
	内側側頭葉皮質	1.085	1.527	0.0148 ^{**}
	感覚運動野	1.119	1.453	0.0104 ^{**}
	前帯状皮質	1.221	1.792	0.1304
	後帯状皮質	1.408	2.100	0.0379 ^{**}
	線条体	1.254	1.674	0.0379 ^{**}
	脳橋	2.294	2.284	0.5737
	皮質下白質	1.768	2.005	0.2345
150～170 分	前頭葉皮質	1.191	1.754	0.0047 ^{**}
	頭頂葉皮質	1.127	1.817	0.0030 ^{**}
	後頭葉皮質	1.232	1.548	0.0030 ^{**}
	外側側頭葉皮質	1.263	1.943	0.0104 ^{**}
	内側側頭葉皮質	1.122	1.727	0.0104 ^{**}
	感覚運動野	1.204	1.646	0.0047 ^{**}
	前帯状皮質	1.327	2.101	0.0281 ^{**}
	後帯状皮質	1.704	2.462	0.0379 ^{**}
	線条体	1.405	1.810	0.0379 ^{**}
	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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同試験 (GE067-017 試験)

健康成人 25 例, 健忘性軽度認知障害 (aMCI) 患者 20 例, 及び NINCDS-ADRDA (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 (^{18}F) 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⁴⁾。

副作用発現頻度は 3% (2/70 例) であり, 心窩部不快感, 頭痛, 潮紅及び高血圧が各 1 例であった。

海外第 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, 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SoTとして算出した。特異度は44～92%（中央値：88%）であった⁵⁾。
副作用発現頻度は1%（2/180例）であり、いずれも潮紅であった。

海外第Ⅲ相試験（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⁶⁾。
副作用発現頻度は13%（24/181例）であり、中等度の副作用は4例で、筋緊張低下が2件、不整脈、腹部不快感、消化不良、口腔内不快感、嘔吐、胸部不快感、浮動性めまい、味覚異常、不安、呼吸困難及び高血圧が各1件であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
一般使用成績調査実施中
製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性の情報を把握する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国際共同第Ⅲ相試験（301試験（Core Study））

MCI due to AD患者及び軽度AD-D患者を対象とし、レカネマブの病態進行抑制作用について、プラセボに対する優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外235施設で実施された。無作為化された1795例（プラセボ群897例、レカネマブ群898例、以下、同順）全例に治験薬（プラセボ又はレカネマブ）が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、1734例（875例、859例）が本邦でのレカネマブの申請における有効性の主要な解析対象集団（全体集団）とされた。有効性について、主要評価項目である治験薬投与後18カ月におけるClinical Dementia Rating Sum of Boxes（CDR-SB）のベースラインからの変化量より、全体集団において、CDR-SBの悪化抑制効果についてレカネマブ群のプラセボ群に対する優越性が示された⁷⁾。フルテメタモル(¹⁸F)が投与されたMCI due to AD患者（有効性解析対象35例）では、全体集団の結果と矛盾のない結果が得られた。フルテメタモル(¹⁸F)が投与されたMCI due to AD患者（安全性解析対象38例）で認められたいづれの有害事象も本剤との因果関係は否定された。

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

測定法

本剤の有効成分に含まれる放射性核種から放出される放射線（ガンマ線）が核医学検査装置により画像化される。

集積機序

[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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) フルテメタモルの線維性Aβへの結合性

合成線維性Aβ (Aβ₁₋₄₀) を用いた *in vitro* 飽和結合試験において、フルテメタモル(¹⁹F)の³H標識体のK_dは6.7nmol/Lであり、既知のAβリガンドであるTZDM (2-(4'-Dimethylaminophenyl)-6-iodobenzothiazole) の¹²⁵I標識体のK_dは3.4nmol/Lであった。また、合成線維性Aβ (Aβ₁₋₄₀) を用いたTZDMの¹²⁵I標識体の結合阻害試験において、フルテメタモル(¹⁹F)及びTZDMのEC₅₀はそれぞれ118及び14nmol/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ー

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Aβ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(¹⁹F)の³H標識体及び既知のAβリガンドであるPiBの³H標識体によるオートラジオグラフィーを行った。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(¹⁹F)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Aβ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フルテメタモル(¹⁸F)の結合能

¹¹C-PiB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(¹⁹F)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(¹⁹F)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(¹⁹F)及び6-CN-PiB) , 並びにフルテメタモル(¹⁹F)の³H標識体及びPiBの³H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(¹⁹F)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(¹⁹F)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(r²=0.93)、抗Aβ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(r²=0.88)。また、6-CN-フルテメタモル(¹⁹F)の結合割合と、生前の¹¹C-PiB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¹¹C-PiB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(¹⁹F)の³H標識体及びPiBの³H標識体の結合量を検討した結果、フルテメタモル(¹⁹F)により検出されたAβ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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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⁸⁾。海外第 I 相試験(ALZ103 試験)では、国内第 I 相試験(GE067-014 試験)と同様に経時的に減少した⁹⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(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

健康成人にフルテメタモル(¹⁸F)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(¹⁸F)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⁵⁾。

海外第 I 相試験(ALZ103 試験)においても、フルテメタモル(¹⁸F)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

て、日本人と外国人で臨的に意義のある差はなかったことが示されている¹⁰⁾。

以上の結果から、フルテメタモル(¹⁸F)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 各臓器及び組織の累積放射能

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	0.223	0.155	0.305	0.287	0.154	0.453
残りの組織*	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

※：掲載した臓器及び組織のほか、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。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

[吸収線量]

MIRD法により算出した吸収線量は次のとおりである。実効線量は0.026mSv/MBqである¹¹⁾。

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

3.5時間ごとに排尿した場合

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にフルテメタモル(³H)を添加(最終濃度183ng/mL)し、37°Cで3時間の平衡透析をした場合の血漿タンパク結合率は97.9±0.3%であった⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フルテメタモル(^{14}C)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(^{18}F)の主な代謝経路はN-脱メチル化であると推定した(図)⁸⁾。

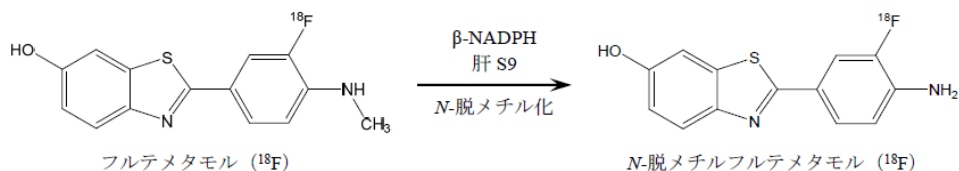


図 フルテメタモル(^{18}F)の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

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活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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。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¹¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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、過敏症反応を示す可能性があるため設定した。

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ること。また、問診等により本剤の投与が適切かどうかを判断すること。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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た。

8.2 アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の診断は、軽度認知障害及び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、A β 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。A β の異常沈着がないことを以て AD の可能性は低いと判断できるが、A β の異常沈着があることだけを理由に AD による軽度認知障害又は認知症と診断することは適切ではないことから設定した。

8.3 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、正しい診断に必要なことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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にのみ投与すること。

(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た。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

授乳中の婦人は、国内及び海外試験のいずれにおいても組入れから除外したため、授乳時における安全性についての成績は得られていない。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等における臨床成績は得られておらず本剤の安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(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いことから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (0.2%)

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。

(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、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った。

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あったが、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、フルテメタモル (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た。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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	—

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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た。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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ため記載した。

(「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照)

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験結果

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
中枢神経系	SD ラット (雄6例/群)	Irwin 変法	フルテメタモル(¹⁹ F) ^a 0, 1.5, 5, 16 μg/kg	静脈内	1.5及び16 μg/kg 群で異常歩行, 1.5 μg/kg以上の群で立毛及び受動性, 16 μg/kg 群で眼球突出及び協調運動不全が認められた。
心血管系	hERG チャンネルを発現させた HEK293 細胞	hERG 電流	フルテメタモル(¹⁹ F) 0.7 μg/mL	in vitro	hERG 電流がフルテメタモル(¹⁹ F) 添加前と比較して 7.7%阻害された。
	ビーグルイヌ (雄 4 例)	血圧, 心拍数, 心電図, 一般状態	フルテメタモル(¹⁹ F) ^b 0, 0.9, 2.9, 9.3 μg/kg 単回投与	静脈内	血圧に影響は認められなかった。心拍数について, 0.9 及び 9.3 μg/kg 投与時に心拍数の増加が認められた。心電図について, 0.9 μg/kg 投与時に RR 間隔及び QT 間隔の短縮, 並びに PR 間隔, QTcF 間隔及び QTcQ 間隔の延長及び短縮, 2.9 μg/kg 投与時に QTcF 間隔及び QTcQ 間隔の延長, 並びに QT 間隔の延長及び短縮, 9.3 μg/kg 投与時に RR 間隔及び PR 間隔の短縮, 並びに QT 間隔, QTcF 間隔及び QTcQ 間隔の延長及び短縮が認められた。一般状態について, 0.9 μg/kg 以上を投与時に舌なめずり行動及び流涎, 0.9 μg/kg 投与時に振戦及び興奮行動, 2.9 μg/kg 投与時に鎮静, 9.3 μg/kg 投与時に振戦及び鎮静が認められた。
呼吸系	ビーグルイヌ (雌雄各 4 例/群)	呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量	フルテメタモル(¹⁹ F) ^c 0, 7.5, 15 μg/kg/日 10 日間反復投与	静脈内	7.5 μg/kg 群の雄で分時換気量の減少が認められた。

a: 投与器具への吸着により, 実際の投与量は名目値の 92%であった可能性がある。

b: 投与器具への吸着により, 実際の投与量は名目値の 64%であった可能性がある。

c: 投与器具への吸着により, 実際の投与量は名目値の 91%であった可能性がある。

中枢神経系の所見については, 対照群 (生理食塩液群及び溶媒群) においても眼球突出, 異常歩行, 立毛及び受動性が認められた。心血管系の所見については, hERG 電流の阻害は溶媒群 (添加前と比較して 4.7%阻害) と比較して有意差はなかった。また, イヌで認められた心拍数及び心電図の所見に用量依存性はなく, 溶媒群と比較して有意差が認められた所見 (心拍数の増加, QT 間隔及び QTcQ 間隔

の短縮)はいずれも本剤の消失半減期の 26 倍以上である投与 240 分後に認められた。イヌで認められた一般状態の所見については、興奮行動及び鎮静に用量依存性はなく、舌なめずり行動、流涎及び振戦は溶媒群においても認められた。呼吸系の所見については、分時換気量の減少に用量依存性はなく、呼吸数及び 1 回換気量には影響は認められなかった。

以上の対照群の結果、事象の発現時期及び用量毎の発現状況を踏まえると、ヒトに本剤を投与した際に臨床上問題となる可能性は低いと考えた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

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(¹⁹F)0 (溶媒のみ:7%エタノール含有 PBS, 以下同様)及び 120 μ g/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 μ g/kg (フルテメタモル(¹⁹F)としてそれぞれ 38.4 及び 192 μ g/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(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 14 μ g/kg/日)を体表面積に基づいて換算したヒト等価用量は、臨床最大用量(フルテメタモルとして 4 μ g)のそれぞれ 62 及び 111 倍であった(想定ヒト体重 60kg で算出)。

ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験

Wistar ラット雌雄各 10 例/群に、フルテメタモル(¹⁹F)0, 15, 30 及び 60 μ g/kg/日又は生理食塩液を 2 週間反復静脈内投与したとき、いずれの群においてもフルテメタモル(¹⁹F)の投与に関連した所見は認められなかった。吸着試験で得られたフルテメタモルの投与器具への吸着率及び投与液濃度の実測値を考慮して 60 μ g/kg/日を補正した結果に基づき、申請者は無毒性量を 27 μ g/kg/日と判断した。

イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験

ビーグルイヌ雌雄各群 4 例に、フルテメタモル(¹⁹F)0, 7.5 及び 15 μ g/kg/日又は生理食塩液を 2 週間反復静脈内投与したとき、いずれの群においてもフルテメタモル(¹⁹F)の投与に関連した所見は認められなかった。吸着試験で得られたフルテメタモルの投与器具への吸着率を考慮して 15 μ g/kg/日を補正した結果に基づき、申請者は無毒性量を 14 μ g/kg/日と判断した。

(3) 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(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}F) 及びその代謝物について遺伝毒性が示唆された。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 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}F) $3\mu\text{g/mL}$ 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 (^{19}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}F) $3\mu\text{g/mL}$ を左側腹部皮膚に 0.5mL/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}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}F) $3\mu\text{g/mL}$ を 0.1mL 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}F) に眼刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ビザミル[®] 静注 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

検定日時から 68 分

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

放射性医薬品を診療使用する際には、医療法（第 7 条）に基づく許可及び医療法施行規則（第 28 条）に基づく届出を行うこと。

放射性医薬品であるため管理区域内で使用すること。

使用に際しては放射線を適切に遮蔽すること。

放射線遮蔽用鉛容器は重量があるため（約 2.5kg），取り扱いには十分注意すること。（「IV. 10. (1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フロルベタピル(¹⁸F)注射液

7. 国際誕生年月日

2013 年 10 月 25 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2017 年 9 月 27 日	22900AMX00957000	2023 年 12 月 20 日 [*]	2017 年 11 月 10 日

^{*}使用医薬品として保険適用（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

9. 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

効能又は効果の追加 2023年8月31日

追加された効能・効果

アルツハイマー型病による軽度認知障害又は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

(下線部追加，取消線部削除)

10. 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

11. 再審査期間

8年：2017年9月27日～2025年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード※	個別医薬品コード (YJ (暫定)コード) ※	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード※
ビザミル®静注	—	4300454A1022	1877755010101	—

※本剤は薬価基準未収載の医薬品である。

14. 保険給付上の注意

本剤は，令和5年12月19日付厚生労働省告示第333号により，保険医及び保険薬剤師が使用することができる医薬品（使用医薬品）に追加され，令和5年12月20日より保険適用されている。本剤は，レカネマブ（遺伝子組換え）製剤の投与の要否を判断する目的でアミロイドβ病理を示唆する所見を確認する場合に限り，保険適用される。医療保険給付は，令和4年3月4日付厚生労働省告示第54号（令和4年4月1日施行）「診療報酬の算定方法の一部を改正する件」及び令和5年12月19日付保医発1219第5号「検査料の点数の取扱いについて」により算定する。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本神経学会 監修：認知症疾患診療ガイドライン 2017, 医学書院（東京）, 2017
- 2) Albert MS, et al. : Alzheimers Dement, 2011 ; 7 : 270-279 (PMID : 21514249)
- 3) 日本アイソトープ協会編集：アイソトープ手帳 12 版, 丸善出版（東京）, 2020
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ相試験〔GE067-017 試験〕（2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6.4)
- 5) Curtis C, et al. : JAMA Neurol, 2015 ; 72 : 287-294 (PMID : 25622185)
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験〔GE067-015 試験〕（2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6.10)
- 7) van Dyck C H, et al. : N Engl J Med. 2023 ; 388 : 9-21 (PMID : 36449413)
- 8) 社内資料：薬物動態（2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.2.3)
- 9) Nelissen N, et al. : J Nucl Med, 2009 ; 50 : 1251-1259 (PMID : 19617318)
- 10) Senda M, et al. : Ann Nucl Med, 2015 ; 29 : 627-635 (PMID : 26044876)
- 11) 社内資料：国内第Ⅰ相試験〔GE067-014 試験〕（2017 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 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、英国及び欧州連合等で承認されている。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欧州連合における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（2023年4月時点）

国名	許可年月日
米国	2013年10月25日
欧州連合（27カ国） [※]	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
スイス	2017年 4月12日
シンガポール	2018年 3月 6日
トルコ	2019年10月14日
英国	2021年 1月 1日

※ 中央審査方式による承認申請

表 2 海外における VIZAMYL の承認内容の概略（2023 年 12 月時点）

国名	米国	欧州連合
販売名	VIZAMYL (flutemetamol F18 injection)	VIZAMYL 400MBq/mL solution for injection
承認年月日	2013 年 10 月 25 日	2014 年 8 月 22 日
剤形, 含量	Injection: 150 MBq/mL (4.05 mCi/mL) at reference date and time in 30 mL multi-dose vials	Each mL of solution for injection contains 400MBq of flutemetamol (¹⁸ F) at reference date and time.

<p>効能・効果</p>	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Vizamyl is indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the brain to estimate β-amyloid neuritic plaque density in adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's Disease (AD) and other causes of cognitive decline. A negative Vizamyl scan indicates sparse to no neuritic plaques and is inconsistent with a neuropathological diagnosis of AD at the time of image acquisition; a negative scan result reduces the likelihood that a patient's cognitive impairment is due to AD. A positive Vizamyl scan indicates moderate to frequent amyloid neuritic plaques; neuropathological examination has shown this amount of amyloid neuritic plaque is present in patients with AD, but may also be present in patients with other types of neurologic conditions as well as in older people with normal cognition. Vizamyl is an adjunct to other diagnostic evaluations.</p> <p>Limitations of Use:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A positive Vizamyl scan does not establish a diagnosis of AD or other cognitive disorder. • Safety and effectiveness of Vizamyl have not been established for: <ul style="list-style-type: none"> ○ Predicting development of dementia or other neurologic condition. ○ Monitoring responses to therapies. 	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>This medicinal product is for diagnostic use only.</p> <p>VIZAMYL is a radiopharmaceutical medicinal product indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of β-amyloid neuritic plaque density in the brains of adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's disease (AD) and other causes of cognitive impairment. VIZAMYL should be used in conjunction with a clinical evaluation. A negative scan indicates sparse or no plaques, which is not consistent with a diagnosis of AD. For the limitations in the interpretation of a positive scan, see sections 4.4 and 5.1.</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Recommended Dosing and Administration Procedures</p> <p>The recommended dose for Vizamyl is 185 megabecquerels (MBq) [5 millicuries (mCi)] in a maximum dose volume of 10 mL, administered as a single intravenous bolus within 40 seconds. The maximum mass dose is 20 micrograms. Follow the injection with an intravenous flush of 5 to 15 mL of 0.9% sterile sodium chloride injection.</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Adults</p> <p>The recommended activity for an adult is 185 MBq of flutemetamol (^{18}F) administered intravenously (as a bolus within approximately 40 seconds). The volume of the injection should be not less than 1 mL and not more than 10 mL.</p>

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、海外での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

【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

妊婦に関する海外情報（米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：以下、米国FDA）、欧州）
本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA、欧州とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年12月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no available data on Vizamyl use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. All radiopharmaceuticals, including Vizamyl, have the potential to cause fetal harm depending on the stage of fetal development, and the magnitude of the radiopharmaceutical dose. If considering Vizamyl administration to a pregnant woman, inform the patient about the potential for adverse pregnancy outcomes based on the radiation dose from Vizamyl and the gestational timing of exposure. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of Flutemetamol (F 18) or metabolites in human milk or its effects on the breastfed infant or milk production. Exposure of Vizamyl to a breastfed infant can be minimized by temporary discontinuation of breastfeeding [see Clinical Considerations]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Vizamyl and any potential adverse effects on the breastfed child from Vizamyl or from the underlying maternal condition. <u>Clinical Considerations</u> To decrease radiation exposure to the breastfed infant, advise a lactating woman to interrupt breastfeeding, and pump and discard breast milk for 24 hours after administration of Vizamyl.

<p>Vizamyl:EPAR- Product Information (2019年7月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If in doubt about her potential pregnancy (if the woman has missed a period, if the period is irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient.</p> <p><u>Pregnancy</u> No studies have been conducted in pregnant women. No animal studies have been conducted to investigate the reproductive effects of flutemetamol (¹⁸F) (see section 5.3). Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation dose to the foetus. Only essential investigations should therefore be carried out during pregnancy, when the likely benefit far exceeds the risk incurred by the mother and foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether flutemetamol (¹⁸F) is excreted in human milk during breast-feeding. Before administering radiopharmaceuticals to a mother who is breast-feeding, consideration should be given to the possibility of delaying the administration of radionuclide until the mother has ceased breastfeeding, and to the most appropriate choice of radiopharmaceuticals, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, breast-feeding should be interrupted for 24 hours and the expressed feeds discarded. Close contact with infants should be restricted during the initial 24 hours following injection.</p> <p><u>Fertility</u> No studies on fertility have been performed.</p>
--	---

小児等に関する記載（米国 FDA，欧州）

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり，米国 FDA，欧州とは異なる。
本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2019年12月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Vizamyl is not indicated for use in pediatric patients.</p>
<p>Vizamyl:EPAR- Product Information (2019年7月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration Paediatric population There is no relevant use of VIZAMYL in the paediatric population.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・安全性情報 <https://www.nmp.co.jp/member/vizamyl/safety/index.html>
(リスク管理計画書, 適正使用に関する情報)
- ・読影のポイント
(日本メジフィジックス株式会社ホームページ
<https://www.nmp.co.jp/member/vizamyl/inpre/index.html>)
- ・症例アトラス
(日本メジフィジックス株式会社ホームページ
<https://www.nmp.co.jp/member/vizamyl/atlus/index.html>
<https://www.nmp.co.jp/member/vizamyl/atlus/atlus02.html>)

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)

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