

総合製品情報概要

放射性医薬品/タウイメージング剤 処方箋医薬品^{注)} 薬価基準未収載

タウヴィット[®] 静注 TAUVID[®] Injection

放射性医薬品基準フロルタウシビル (¹⁸F) 注射液

^{注)} 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目 次

開発の経緯	3
特徴(特性)	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
臨床成績	7
1. 海外第Ⅲ相臨床試験(A16試験)(海外データ)	7
2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(AACI試験)	11
3. 安全性の統合解析	15
薬物動態	16
1. 全血及び血漿中放射能の推移(認知症患者、認知機能正常者：外国人データ)	16
2. 分布	17
3. 吸収線量(健常成人)	19
4. 排泄	19
5. 薬物相互作用	20
薬効薬理	21
1. 集積機序(<i>in vitro</i>)	21
2. 非臨床試験	22
安全性薬理試験及び毒性試験	25
1. 安全性薬理試験	25
2. 毒性試験	26
有効成分に関する理化学的知見	28
製剤学的事項	28
取扱い上の注意	29
承認条件	29
包装	29
関連情報	29
主要文献	30

開発の経緯

タウヴィッド®静注は、放射性フッ素(¹⁸F)で標識されたフロルタウシピル(¹⁸F)を有効成分とする、ヒト脳内における凝集したタウに由来する神経原線維変化(NFT)の画像化を目的に開発された陽電子放出断層撮影(PET)検査用放射性医薬品です。

海外では、Eli Lilly and Company及びその完全子会社であったAvid Radiopharmaceuticals社が臨床試験を実施し、2020年5月に米国で、2024年8月に欧州で、「アルツハイマー病(AD)が疑われる認知機能障害を有する成人患者の脳内NFTの密度と分布の推定」の効能又は効果にて承認を取得しました。

本邦では、PDRファーマ株式会社とEli Lilly and Companyがタウヴィッド®静注を共同で開発し、海外で実施された臨床試験に含まれた日本人被験者の結果と全被験者の結果から、本検査の日本人での有効性及び安全性を評価しました。またAD疾患修飾薬である日本イーライリリー株式会社が開発したドナネマブ(遺伝子組換え)の国際共同第Ⅲ相臨床試験(I5T-MC-AACI試験)において、本検査にて層別化された早期AD患者集団を対象としてドナネマブによるADの症状進行抑制が示されたことから、これらの結果に基づき製造販売承認申請を行い「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ(遺伝子組換え)の適切な投与の補助」を効能又は効果として2024年12月に承認を取得しました。

略語表

略語	英語(省略なし)	日本語
Aβ	Amyloid-β	アミロイドベータ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADNC	Alzheimer's Disease Neuropathologic Change	アルツハイマー病神経病理学的変化
ARG	Autoradiography	オートラジオグラフィ
ARIA-E	Amyloid related imaging abnormalities-edema/effusion	アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留
ARIA-H	Amyloid related imaging abnormalities-hemorrhage or superficial siderosis	アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着
CBD	Corticobasal Degeneration	大脳皮質基底核変性症
CI	Confidence Interval	信頼区間
CN	Cognitively Normal	認知機能正常
EES	Evaluable Efficacy Set	評価可能な有効性集団
FTD	Frontotemporal Dementia	前頭側頭型認知症
iADRS	integrated Alzheimer's Disease Rating Scale	-
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像診断
MUBADA	Multi-Block Barycentric Discriminate Analysis	マルチブロック重心判別分析
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCS2	Natural Cubic Spline Model with 2 Degrees of Freedom	自由度2の自然3次スプライン
NFT	Neurofibrillary Tangle	神経原線維変化
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association	米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会
OCN	Older Cognitively Normal	高齢認知機能正常者
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PHF	Paired Helical Filaments	対らせんフィラメント
PSP	Progressive Supranuclear Palsy	進行性核上性麻痺
SMC	Subjective Memory Complaint	主観的記憶障害
SUVr	Standardised Uptake Value Ratio	標準取込比

- : 該当する表記なし

1 PETによるNFTのイメージング

タウヴィッド®静注は、放射性フッ素(¹⁸F)で標識されたフロルタウシピル(¹⁸F)を有効成分とする、ヒト脳内のNFTの画像化を目的に開発されたPET検査用放射性医薬品です。(p21~24)

2 良好な診断能

●海外第Ⅲ相臨床試験(A16試験：64例[※])

剖検時のタウの病理学的所見(Braak病期分類のNFTスコア)及びNIA-AA診断基準に基づき判定されたアルツハイマー病神経病理学的変化(ADNC)を真のスタンダードとして、5名の読影者がフロルタウシピル(¹⁸F)PET画像を定性的に読影し、診断能を検討しました。(p8,9)

※ 50歳以上の終末期患者(認知症49例、軽度認知障害1例、認知機能正常14例)

1)B3 NFTスコア(有効性主要解析1、主要評価項目)

感度：92.3%(95%CI：79.7, 97.3)~100.0%(95%CI：91.0, 100.0)

特異度：52.0%(95%CI：33.5, 70.0)~92.0%(95%CI：75.0, 97.8)

2)高レベルのADNC(有効性主要解析2、主要評価項目)

感度：94.7%(95%CI：82.7, 98.5)~100.0%(95%CI：90.8, 100.0)

特異度：50.0%(95%CI：32.1, 67.9)~92.3%(95%CI：75.9, 97.9)

3 安全性

主な副作用として頭痛(0.1%未満)、味覚不全、注射部位疼痛、血圧上昇(いずれも頻度不明)が報告されています。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

4 フレキシブルドーズTM製剤

フレキシブルドーズTM製剤は、検査予定時刻に特定の放射エネルギーとなるように、製造時の放射能濃度及び液量を一定の範囲で可変とする製剤です。

タウヴィッド®静注は、患者への投与日時(検定日時)において1バイアル中に370MBqの放射エネルギーを含むように調整され、デリバリー供給されます。

2024年12月作成(第1版)の電子添文に基づき作成

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タウヴィッド静注	
	1バイアル中	1~9mL
有効成分	フロルタウシビル(¹⁸ F)	370MBq(検定日時)*
添加剤	無水エタノール	78.9~710.1mg
	生理食塩液	0.9~8.1mL
	無水リン酸一水素ナトリウム	適量
	希塩酸	適量

*検定日時においてフロルタウシビル(¹⁸F)を370MBq含有するように、製剤ごとに異なる放射エネルギーが充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	タウヴィッド静注
外観	無色澄明の液
pH	6.0~8.0
浸透圧比	約8(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ(遺伝子組換え)の適切な投与の補助

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を用いたPET検査は、ドナネマブ(遺伝子組換え)の投与の可否の検討において脳内タウ蓄積の有無に関する情報を得る目的でのみ実施すること。アルツハイマー病の診断における有用性は確立していない。

6. 用法及び用量

フロルタウシビル(¹⁸F)として370MBqを静脈内投与し、投与約80分後から撮像を開始する。撮像時間は20分間とする。

8. 重要な基本的注意

8.1 検査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。

8.2 本剤を用いて撮像した画像の読影は、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。

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、検査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

検査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。投与する場合は、投与後4時間は授乳を中止するよう指導すること。

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。

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。

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適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	味覚不全
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位疼痛
臨床検査		血圧上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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こと。

14.1.2 本剤は、患者ごとに適切な投与量となるように製造された製剤であることから、本剤の取違い防止のため、投与にあたっては、本剤の製剤ラベルの表示を確認し、意図した患者へ確実に投与すること。

14.2 検査上の注意

14.2.1 脳内タウ蓄積の有無の評価は大脳皮質における本剤の集積のみにより行うこと。本剤の非特異的集積が脈絡叢、線条体、脳幹部に見られることがある。また、大脳皮質の集積と連続性を持たない本剤の小さな集積は偽陽性所見である場合があるので注意すること。

14.2.2 本剤を用いたPET検査について脳内タウの定量に関する有用性は確立していない。

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培養チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験において、陽性の結果が報告されている。

1. 海外第Ⅲ相臨床試験(A16試験)(海外データ)¹⁾

1)社内資料：¹⁸F-AV-1451-A16試験の概要(承認時評価資料)

試験概要

デザイン	非盲検、多施設共同試験											
目的	剖検時のタウの病理学的所見(Braak病期分類 ²⁾ のNFTスコア)及びNIA-AA診断基準 ³⁾ に基づき判定されたADNCを真のスタンダードとして、生前のフルルタウシビル(¹⁸ F)の診断能との関係を評価する。											
対象	156例(認知症：103例、軽度認知障害：3例、認知機能正常：50例) 主要解析対象集団：64例(認知症：49例、軽度認知障害：1例、認知機能正常：14例) 補助的解析対象集団：82例(有効性の主要解析対象集団に加え、追加の終末期患者18例を含めた集団) 読影者間の信頼性解析対象集団：105例(剖検を受けたすべての被験者及び剖検までの追跡が可能な生存中の被験者) 安全性解析対象集団：フルルタウシビル(¹⁸ F)が投与された156例											
主な選択基準	推定余命が6ヵ月以内で、20分間のPET撮像に耐えられると治験責任医師により判断された50歳以上の男性又は女性											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・生命維持手段による積極的な治療がある ・PET撮像又は病理学的評価のいずれかを妨げる既知の構造的脳病変(広範な脳卒中、原発性又は転移性新生物、他の腫瘍又は嚢胞性病変又はアルコール依存症もしくは肝疾患による脳症)がある ・臨床的に重大な感染症がある ・Aβ又はタウ標的薬(免疫療法、セクレターゼ阻害薬^{*1)})を使用した臨床試験への参加歴がある ・適切な避妊を行っていないことによる妊娠又は出産の可能性がある ・QT延長を引き起こすことが知られている薬物の使用を含むTorsades de pointes^{*2)}のリスク因子がある ※1 本邦未承認 ※2 QT延長を呈し心電図上特徴的な多形成心室頻拍を示す不整脈の一種											
試験方法	フルルタウシビル(¹⁸ F)として370MBq(±10%)を静脈内投与し、投与約80分後から20分間の撮像により画像を得た。臨床及び神経病理の結果を盲検化された5名の読影者が、PET画像を定性的に読影し、τADパターン陽性又は陰性と判断した(参照：p7 評価項目 視覚読影基準)。											
評価項目	有効性： <ul style="list-style-type: none"> ・主要解析1(主要評価項目)：NFTの病期分類を真のスタンダードとした際の定性的評価の診断能の解析 剖検時のB3 NFTスコアに相当する新皮質のフルルタウシビル(¹⁸F)の集積パターン(τAD+/τAD++又はτAD-)を検出するための、生前の本検査画像に対する、独立した読影者5名による読影の診断能(感度及び特異度)を評価した。 ・主要解析2(主要評価項目)：ADNCを真のスタンダードとした際の定性的評価の診断能の解析 剖検時の高レベルのADNCに相当する新皮質のフルルタウシビル(¹⁸F)の集積パターン(τAD+/τAD++又はτAD-)を検出するための、生前の本検査画像に対する、独立した読影者5名による読影の診断能(感度及び特異度)を評価した。 ・副次解析：PET視覚読影の精度の評価 <ul style="list-style-type: none"> ・生前の本検査画像に対する独立した読影者5名の多数決の読影結果において、新皮質のフルルタウシビル(¹⁸F)の集積パターンが剖検時のB3 NFTスコア又は高レベルのADNCを検出する診断能を評価した。 ・本検査画像の読影結果に関して、読影者間の信頼性を評価した。 視覚読影基準 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">読影結果</th> <th>画像の特徴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">非τADパターン</td> <td>τAD-</td> <td>新皮質での集積増加がない、もしくは新皮質での集積増加が側頭葉内側、側頭葉前外側及び/又は前頭葉に限局</td> </tr> <tr> <td>τAD+</td> <td>いずれかの半球で、側頭葉後外側又は後頭葉の新皮質での集積増加</td> </tr> <tr> <td>τADパターン</td> <td>τAD++</td> <td>いずれかの半球で、頭頂/楔前部の新皮質での集積増加、もしくは前頭葉の新皮質での集積増加と側頭葉後外側、頭頂又は後頭葉での集積増加</td> </tr> </tbody> </table> 安全性： 有害事象及びバイタルサイン等	読影結果		画像の特徴	非τADパターン	τAD-	新皮質での集積増加がない、もしくは新皮質での集積増加が側頭葉内側、側頭葉前外側及び/又は前頭葉に限局	τAD+	いずれかの半球で、側頭葉後外側又は後頭葉の新皮質での集積増加	τADパターン	τAD++	いずれかの半球で、頭頂/楔前部の新皮質での集積増加、もしくは前頭葉の新皮質での集積増加と側頭葉後外側、頭頂又は後頭葉での集積増加
読影結果		画像の特徴										
非τADパターン	τAD-	新皮質での集積増加がない、もしくは新皮質での集積増加が側頭葉内側、側頭葉前外側及び/又は前頭葉に限局										
	τAD+	いずれかの半球で、側頭葉後外側又は後頭葉の新皮質での集積増加										
τADパターン	τAD++	いずれかの半球で、頭頂/楔前部の新皮質での集積増加、もしくは前頭葉の新皮質での集積増加と側頭葉後外側、頭頂又は後頭葉での集積増加										
解析計画	読影の診断能(感度及び特異度)の両側95%CIは、Wilsonスコア法を用いて算出した。読影者5名のうち同一の3名以上について、感度と特異度の両方の95%CIの下限が50%以上(両側有意水準 0.05で統計学的に有意)である場合に達成と判断した。有効性の主要解析2は有効性の主要解析1が達成した場合にのみ実施することとした。読影者間の信頼性の基準では、Fleiss κ係数が0.64以上で95%CIの下限値が0.55以上であることを達成基準とし、Fleiss κ係数と95%CIを算出した。さらに、各画像について、個々の読影者の読影結果を使用して、独立した読影者5名の多数決により評価した。すなわち、読影者5名中3名の多数決(中央値)の選択に従って、τAD(τAD+/τAD++)又は非τAD(τAD-)パターンのいずれかに分類した。この多数決による読影の診断能は、剖検時のNFTスコアの真の基準及び剖検時のADNCの真の基準と比較して評価された。											

▶ 有効性

① NFTの病期分類を真のスタンダードとした際の定性的評価の診断能の解析

1) 主要解析対象集団 (64例) (主要解析1、主要評価項目)

B3 NFTスコアの被験者を検出するための感度の95%CIの下限は、読影者5名すべてで50%を超えていました。読影者全体の感度(95%CI)は92.3%(79.7, 97.3)~100.0%(91.0, 100.0)でした。特異度の95%CIの下限は読影者5名中3名で50.0%を超えていました。読影者全体の特異度(95%CI)は52.0%(33.5, 70.0)~92.0%(75.0, 97.8)でした。

2) 補助的解析対象集団 (82例)

主要解析対象集団の解析結果と同様の結果が得られ、感度及び特異度の95%CIの下限は、読影者5名すべてで50%を超えていました。読影者全体の感度(95%CI)は89.1%(77.0, 95.3)~93.5%(82.5, 97.8)、特異度(95%CI)は66.7%(50.3, 79.8)~94.4%(81.9, 98.5)でした。

3) PET視覚読影の精度：多数決による評価(副次解析)

読影者5名の多数決での評価で、診断上のAD病理を検出するためのPET視覚読影の精度を検討し、視覚読影結果と剖検時のB3 NFTスコアを比較しました。B3 NFTスコアに対する感度(95%CI)は92.3%(79.7, 97.3)、特異度(95%CI)は80.0%(60.9, 91.1)でした。

B3 NFTスコアにおける診断能(有効性の主要解析対象集団及び補助的解析対象集団)

	主要解析対象集団 (n=64) ^{※1}	補助的解析対象集団 (n=82) ^{※2}
	診断能 (%) (95%CI)	診断能 (%) (95%CI)
読影者 1	感 度：97.4(86.8, 99.5) 特異度：68.0(48.4, 82.8)	感 度：93.5(82.5, 97.8) 特異度：77.8(61.9, 88.3)
読影者 2	感 度：92.3(79.7, 97.3) 特異度：92.0(75.0, 97.8)	感 度：89.1(77.0, 95.3) 特異度：94.4(81.9, 98.5)
読影者 3	感 度：92.3(79.7, 97.3) 特異度：88.0(70.0, 95.8)	感 度：89.1(77.0, 95.3) 特異度：91.7(78.2, 97.1)
読影者 4	感 度：92.3(79.7, 97.3) 特異度：76.0(56.6, 88.5)	感 度：89.1(77.0, 95.3) 特異度：83.3(68.1, 92.1)
読影者 5	感 度：100.0(91.0, 100.0) 特異度：52.0(33.5, 70.0)	感 度：91.3(79.7, 96.6) 特異度：66.7(50.3, 79.8)
多数決	感 度：92.3(79.7, 97.3) 特異度：80.0(60.9, 91.1)	感 度：89.1(77.0, 95.3) 特異度：86.1(71.3, 93.9)

※1 病理診断における陽性(NFTスコアがB3)は39例、陰性(NFTスコアがB0~2)は25例

※2 病理診断における陽性は47例、陰性は35例

②ADNCを真のスタンダードとした際の定性的評価の診断能の解析

1) 主要解析対象集団 (64例) (主要解析2、主要評価項目)

高レベルのADNCの被験者を検出するための感度の95%CIの下限は、読影者5名すべてで50%を超えていました。読影者全体の感度(95%CI)は94.7%(82.7, 98.5)~100.0%(90.8, 100.0)でした。特異度の95%CIの下限は読影者5名中3名で50.0%を超えていました。読影者全体の特異度(95%CI)は50.0%(32.1, 67.9)~92.3%(95%CI : 75.9, 97.9)でした。

2) 補助的解析対象集団 (82例)

主要解析対象集団の解析結果と同様の結果が得られ、感度及び特異度の95%CIの下限は、読影者5名すべてで50%を超えていました。読影者全体の感度(95%CI)は95.1%(83.9, 98.7)~97.6%(87.4, 99.6)、特異度(95%CI)は65.9%(50.5, 78.4)~90.2%(77.5, 96.1)でした。

3) PET視覚読影の精度：多数決による評価(副次解析)

読影者5名の多数決での評価で、診断上のAD病理を検出するためのPET視覚読影の精度を検討し、視覚読影結果と剖検時の高レベルのADNCを比較しました。高レベルのADNCに対する感度(95%CI)は94.7%(82.7, 98.5)、特異度(95%CI)は80.8%(62.1, 91.5)でした。

高レベルのADNCにおける診断能(有効性の主要解析対象集団及び補助的解析対象集団)		
	主要解析対象集団 (n=64) ^{※1}	補助的解析対象集団 (n=82) ^{※2}
	診断能 (%) (95%CI)	診断能 (%) (95%CI)
読影者 1	感度 : 97.4(86.8, 99.5) 特異度 : 65.4(46.2, 80.6)	感度 : 97.6(87.4, 99.6) 特異度 : 73.2(58.1, 84.3)
読影者 2	感度 : 94.7(82.7, 98.5) 特異度 : 92.3(75.9, 97.9)	感度 : 95.1(83.9, 98.7) 特異度 : 90.2(77.5, 96.1)
読影者 3	感度 : 94.7(82.7, 98.5) 特異度 : 88.5(71.0, 96.0)	感度 : 95.1(83.9, 98.7) 特異度 : 87.8(74.5, 94.7)
読影者 4	感度 : 94.7(82.7, 98.5) 特異度 : 76.9(57.9, 89.0)	感度 : 95.1(83.9, 98.7) 特異度 : 80.5(66.0, 89.8)
読影者 5	感度 : 100.0(90.8, 100.0) 特異度 : 50.0(32.1, 67.9)	感度 : 97.6(87.4, 99.6) 特異度 : 65.9(50.5, 78.4)
多数決	感度 : 94.7(82.7, 98.5) 特異度 : 80.8(62.1, 91.5)	感度 : 95.1(83.9, 98.7) 特異度 : 82.9(68.7, 91.5)

※1 病理診断における陽性(ADNCが高レベル)は38例、陰性(ADNCがなし、低レベル又は中間レベル)は26例

※2 病理診断における陽性は41例、陰性は41例

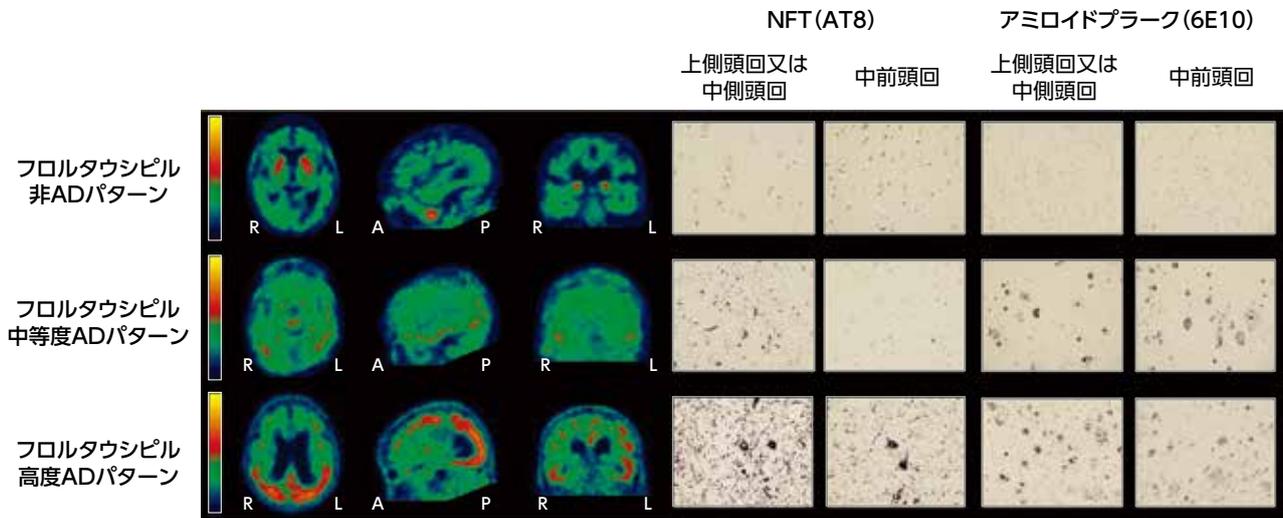
③読影者間の信頼性の評価(副次解析)

読影された全画像(n=105)について、読影者間全体の一致率は89.9%でした(Fleiss κ 係数 : 0.80 [95%CI : 0.74, 0.86]、名目上のp値<0.001)。

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

【参考】フロルタウシビル(¹⁸F)PET画像と、NFT及びアミロイドプラークの免疫組織染色像(代表例)

フロルタウシビル(¹⁸F)PETの視覚読影分類と組織構造の比較⁴⁾



視覚的読影3段階の代表例3例と、各々に対応する、AT8抗体で神経原線維変化(NFT)を6E10抗体でアミロイドプラークを染色した、上側頭回又は中側頭回(Braak region of interest [以下、ROI] 7)及び中前頭回(Braak ROI 6)の組織切片。

画像は青-緑-赤-黄色のカラースケールで表示され、皮質のカウントは小脳平均カウントの1.65倍にスケール化されている。

A, anterior; AD, Alzheimer disease; L, left; P, posterior; R, right

Reproduced with permission from JAMA Neurol. 2020; 77(7): 829-839. Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

4) Fleisher AS et al. JAMA Neurol. 2020; 77: 829-839.

本試験はEli Lilly and Companyの傘下であるAvid Radiopharmaceuticalsの資金提供により行われた。

著者にEli Lilly and Company又はAvid Radiopharmaceuticalsの社員及び元社員、いずれかの企業から謝金等を受領している者が含まれる。

▶ 安全性

フロルタウシビル(¹⁸F)投与48時間後までの有害事象の発現割合は9.0%(14/156例)であり、認められた有害事象は激越3例(1.9%)、頭痛2例(1.3%)、急性腎障害、うっ血性心不全、下痢、体位性めまい、転倒、低マグネシウム血症、低酸素性虚血性脳症、注射部位内出血、精神障害、心筋梗塞、ミオパチー、悪心、悪性新生物、処置による嘔吐、落ち着きのなさ、振戦、回転性めまい各1件(0.6%)でした。フロルタウシビル(¹⁸F)投与から48時間以内に報告された副作用は、下痢、心筋梗塞、悪心、回転性めまいが各1例でした。死亡は2例(急性腎障害、悪性新生物)に認められましたが、いずれもフロルタウシビル(¹⁸F)との因果関係が否定されました。死亡以外の重篤な有害事象は1例(心筋梗塞)に認められ、治験担当医師の判定ではフロルタウシビル(¹⁸F)との因果関係は否定されませんでした。

2. 国際共同第Ⅳ相臨床試験(AACI試験)⁵⁻⁷⁾

5) 社内資料：IST-MC-AACI試験の概要(承認時評価資料)

6) Sims JR et al. JAMA. 2023; 330: 512-527.

本試験はEli Lilly and Companyの資金提供により行われた。

著者にEli Lilly and Companyの社員、株主、Eli Lilly and Companyから謝金等を受領している者が含まれる。

7) Sato S et al. Neurol Ther. 2024; 13: 677-695.

本試験はEli Lilly and Companyの資金提供により行われた。

著者にEli Lilly and Companyの社員、株主、Eli Lilly Japan K.Kの社員、Eli Lilly Japan K.Kから謝金等を受領している者が含まれる。

試験概要

デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
目的	フロルタウシビル(¹⁸ F)を用いたPET検査により軽度から高度の脳内タウ蓄積が認められた早期AD患者 ^{*1} を対象として、ドナネマブの有効性をプラセボと比較検討する。 ※1 ADによる軽度認知障害及び軽度の認知症患者
対象	PET検査により脳内にアミロイドベータ(Aβ) プラーク沈着及びタウ蓄積が認められた早期AD患者 ・無作為化例数 [タウ蓄積が軽度から中等度及び高度の全体集団(以降、全体集団) ^{*2}]：1736例(ドナネマブ群860例、プラセボ群876例) [うち日本人88例(ドナネマブ群45例、プラセボ群43例)] [タウ蓄積が軽度から中等度の集団(以降、軽度/中等度タウ蓄積集団) ^{*2}]：1182例(ドナネマブ群588例、プラセボ群594例) [うち日本人76例(ドナネマブ群40例、プラセボ群36例)] ・安全性解析対象集団 [全体集団]：1727例(ドナネマブ群853例、プラセボ群874例)[うち日本人88例(ドナネマブ群45例、プラセボ群43例)] ※2 軽度から中等度のタウ蓄積： ・標準取込比(SUVr) 1.10以上1.46以下でタウ蓄積パターンが中等度のτADパターン[τAD+]と一致する患者 ・SUVr 1.46以下でタウ蓄積パターンが進行したτADパターン[τAD++]と一致する患者 高度のタウ蓄積：SUVr 1.46超でタウ蓄積パターンが中等度のτADパターン[τAD+]又は進行したτADパターン[τAD++]と一致する患者
主な選択基準	・年齢が60歳以上85歳以下の早期AD患者 ・記憶障害が6ヵ月以上にわたって徐々に進行していることが本人又は情報提供者から報告されている ・スクリーニング時のMMSE ^{*3} スコアが20以上28以下である ・アミロイドPET検査[トレーサ：フロルベタビル(¹⁸ F)又はflorbetaben(¹⁸ F)]が陽性である ・タウPET検査[トレーサ：フロルタウシビル(¹⁸ F)]が陽性である ※3 認知機能を評価する簡易テスト。合計スコアは0から30の範囲をとり、スコア低値は障害の程度がより大きい。
主な除外基準	・MRI検査が禁忌である ・MRI検査でアミロイド関連画像異常—浮腫/滲出液貯留(ARIA-E)が認められた ・脳微小出血が5個以上 ・脳表ヘモジデリン沈着症が2ヵ所以上 ・脳出血又は重度の白質病変を示す

6. 用法及び用量

フロルタウシビル(¹⁸F)として370MBqを静脈内投与し、投与約80分後から撮像を開始する。撮像時間は20分間とする。

<p>試験方法</p>	<p>フルルタウシビル(¹⁸F)として370MBqを静脈内投与し、投与75分後から30分間の撮像により画像を得た。トレーニングを受け、実施医療機関から独立した読影者がPET画像を定性的及び定量的(軽度から中等度又は高度のタウ蓄積)に評価した。対象をドナネマブ群又はプラセボ群のいずれかに1:1の比で無作為に割り付けた。割り付けの層別因子には、実施医療機関及びタウ蓄積(軽度から中等度、高度)を用いた。ドナネマブ^{※4}群では、最初の3回はドナネマブ700mgを、4回目以降はドナネマブ1400mgを4週間ごとに最長72週間静脈内投与した。投与24、52、76、102、130週時のアミロイドPET検査により測定したAβプラークの除去がプラセボ切り替え基準^{※5}に該当した患者は、ドナネマブからプラセボへ二重盲検下で変更した。</p> <p>試験期間(週) 0 4 12 24 36 52 64 76 78~154 ~198</p> <p>二重盲検投与期間</p> <p>ドナネマブ群 n=860 700mg 1400mg(4回目以降)</p> <p>プラセボ群 n=876 プラセボ</p> <p>無作為化 1:1</p> <p>認知機能・ADL検査 アミロイドPET MRI</p> <p>注)承認時に評価された二重盲検投与期間の結果を示す</p> <p>※4 ドナネマブの用法及び用量 通常、成人にはドナネマブ(遺伝子組換え)として1回700mgを4週間隔で3回、その後は1回1400mgを4週間隔で、少なくとも30分かけて点滴静注する。</p> <p>※5 アミロイドPET検査により測定したAβプラーク蓄積が、いずれか1回の測定で11センチロイド未満、又は連続する2回の測定で11以上25センチロイド未満と定義した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性： 主要評価項目(検証的解析項目)：iADRS^{※6}スコアのベースラインから投与76週時までの変化量</p> <p>※6 認知機能+iADLのスコア：ADCS-iADL(手段的日常生活機能)とADAS-Cog₁₃(認知機能)を統合したスコアで、ADLによる軽度認知障害から中等度の認知症の進行と治療効果を評価できることが確認されている。合計スコアは0から144の範囲をとり、スコア低値は障害の程度が大きい。</p> <p>以下の集団を対象に評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 全体集団：ベースライン時に脳内Aβ病理を有し、無作為に割り付けられたすべての早期AD被験者(ベースライン時に脳内Aβ病理を有し、タウ蓄積が高度の被験者を含む) 軽度/中等度タウ蓄積集団：ベースライン時に脳内Aβ病理を有し、タウ蓄積が軽度から中等度である早期AD被験者 <p>フルルタウシビル(¹⁸F)に関する安全性： フルルタウシビル(¹⁸F)投与から投与後2日までに発現した有害事象(データカットオフ日まで)</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性： 有効性の解析はEES集団(ベースラインとその後1回以上の評価を完了したすべての患者)を対象に行った。</p> <p>主要解析として、全体集団及び軽度/中等度タウ蓄積集団を対象にiADRSスコアのベースラインから投与76週時までの変化量を評価するために、自由度2の自然3次スプライン(NCS2)解析を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 2群の差(vs プラセボ)(多重性の調整あり、全体集団の有意水準0.01(両側)、軽度/中等度タウ蓄積集団の有意水準0.04(両側)) <p>NCS2^{※7}(連続変数：評価時点(週)、従属変数：各評価時点のスコア、固定効果：NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)</p> <ul style="list-style-type: none"> 悪化抑制率=(変化量の群間差/プラセボ群の変化量)×100 <p>※7 欠測値のある経時測定データを解析する手法</p> <p>日本人集団におけるサブグループ解析を事前に計画した。</p>

▶ 有効性

① iADRSスコアのベースラインから投与76週時までの変化量(全体集団)(主要評価項目、検証的解析結果)

1) 全体集団(EES集団)

iADRSのベースラインから投与76週時の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、全体集団では、ドナネマブ群-10.19±0.53、プラセボ群-13.11±0.50でした。変化量の群間差(95%CI)は2.92(1.508, 4.331)であり、プラセボ群に対する優越性が検証されました(p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)。悪化抑制率は22.3%でした。

2) 軽度/中等度タウ蓄積集団(EES集団)

iADRSのベースラインから投与76週時の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、軽度/中等度タウ蓄積集団では、ドナネマブ群-6.02±0.50、プラセボ群-9.27±0.49でした。変化量の群間差(95%CI)は3.25(1.883, 4.618)であり、プラセボ群に対する優越性が検証されました(p<0.001、多重性の調整あり、NCS2)。悪化抑制率は35.1%でした。

iADRSスコアのベースラインから投与76週時までの変化量(全体集団・軽度/中等度タウ蓄積集団)				
	全体集団		軽度/中等度タウ蓄積集団	
	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
ベースライン ^{※1}	103.82±13.88 (824例)	104.55±13.90 (775例)	105.95±13.42 (560例)	105.92±13.72 (533例)
投与後76週 ^{※1}	93.82±20.38 (653例)	96.98±20.87 (583例)	98.88±17.95 (444例)	101.31±18.23 (418例)
ベースラインからの変化量(NCS2) ^{※2,3}	-13.11±0.50	-10.19±0.53	-9.27±0.49	-6.02±0.50
群間差[両側 95%CI] ^{※2}	-	2.92[1.508, 4.331]	-	3.25[1.883, 4.618]
群間比較のp値 ^{※2,4}	-	<0.001	-	<0.001

※1 平均値±標準偏差

※2 NCS2(固定効果: NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

※3 最小二乗平均値±標準誤差

※4 多重性の調整あり、全体集団の有意水準0.01(両側)、軽度/中等度タウ蓄積集団の有意水準0.04(両側)

②日本人集団におけるiADRSスコアのベースラインから投与76週時までの変化量(サブグループ解析)

1)日本人集団での全体集団(EES集団)

iADRSのベースラインから投与76週時の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、日本人集団での全体集団では、ドナネマブ群-6.99±1.62、プラセボ群-11.42±1.62でした。変化量の群間差(95%CI)は4.43(-0.173, 9.031)、悪化抑制率は38.8%でした。

2)日本人集団での軽度/中等度タウ蓄積集団(EES集団)

iADRSのベースラインから投与76週時の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、日本人集団での軽度/中等度タウ蓄積集団では、ドナネマブ群-5.94±1.71、プラセボ群-9.94±1.78でした。変化量の群間差(95%CI)は3.99(-0.978, 8.966)、悪化抑制率は40.2%でした。

日本人集団におけるiADRSスコアのベースラインから投与76週時までの変化量
(全体集団・軽度/中等度タウ蓄積集団)

	全体集団		軽度/中等度タウ蓄積集団	
	プラセボ群	ドナネマブ群	プラセボ群	ドナネマブ群
ベースライン ^{※1}	100.52±12.84 (42例)	103.09±10.77 (43例)	102.17±13.03 (35例)	102.47±10.86 (38例)
投与後76週 ^{※1}	90.94±14.10 (36例)	98.80±14.22 (35例)	93.27±14.02 (30例)	98.75±14.66 (32例)
ベースラインからの変化量(NCS2) ^{※2,3}	-11.42±1.62	-6.99±1.62	-9.94±1.78	-5.94±1.71
群間差[両側 95%CI]	-	4.43 [-0.173, 9.031]	-	3.99 [-0.978, 8.966]

※1 平均値±標準偏差

※2 NCS2(固定効果：NCSの基底展開項、基底展開項×投与群の交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時のAChE阻害薬/メマンチンの併用、医療機関、全体集団ではベースライン時のタウ蓄積)

※3 最小二乗平均値±標準誤差

▶ フロルタウシピル(¹⁸F)投与時の安全性

全体集団では、フロルタウシピル(¹⁸F)投与から投与2日後までに39例(2.3%)に48件の有害事象が発現しました。2件以上報告された有害事象は、発現件数が高い順にARIA-H(アミロイド関連画像異常-微小出血及びヘモジデリン沈着)5例(0.3%)5件、脳表ヘモジデリン沈着症3例(0.2%)3件、転倒2例(0.1%)3件、ARIA-E(アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留)2例(0.1%)2件及び脳微小出血2例(0.1%)2件でした。重症度はすべて軽度又は中等度でした。フロルタウシピル(¹⁸F)と因果関係ありと判断された有害事象は3例4件(頭痛、浮動性めまい、多汗症及び発疹)でした。死亡を含む重篤な有害事象は認められませんでした。日本人集団では、2例(2.3%)2件の有害事象が発現し、その内訳は腹部不快感1例(1.1%)、口腔ヘルペス1例(1.1%)でした。重症度はいずれも軽度でした。フロルタウシピル(¹⁸F)と因果関係ありと判断された有害事象は認められませんでした。死亡を含む重篤な有害事象は認められませんでした。

3. 安全性の統合解析⁸⁾

8) 社内資料：安全性統合解析(承認時評価資料)

28の臨床試験においてフルルタウシビル(¹⁸F)が投与された被験者における安全性を検討しました。臨床試験に組み入れられた5985例のうち、フルルタウシビル(¹⁸F)が1回以上投与された4652例(日本人214例)を安全性解析対象集団として、統合解析を行いました。

統合解析の対象となった臨床試験一覧

試験名	対象患者	登録例数(例)	用量(MBq) ^a
Dx試験 ^b			
T807000試験	55歳以上のhigh probable AD又はlow probable ADの被験者	16	370
A01試験	20歳以上40歳以下又は65歳以上の健常被験者、50歳以上のMCI due to AD又はpossible/probable ADの被験者 T807000試験において本剤を用いたPET検査が実施された被験者	36	370
A03試験	50歳以上のprobable AD、MCI、CNの被験者	24	370
A04試験	以前に本剤を用いたPET検査が実施された50歳以上の被験者	44	370
A05試験	A05E試験：AD、MCI、CNの被験者 A05C試験：MCI又はpossible/probable ADの被験者	A05E試験：223 A05C試験：160	370
A07試験	治験実施医療機関の随伴プロトコールに同意が得られ登録された被験者	41	370
A08試験	AIBL試験の診断分類基準に該当した60歳超の被験者	86	240
A09試験	50～85歳のPSP、CBD、CNの被験者	29	370
A10試験	50歳以上のprobable AD、CNの被験者	22	240
A11試験	プロの格闘試合に10回以上参加したことがある被験者	35	370
A13試験	余命が6カ月以内と診断された60～89歳の被験者	3	370
A14試験	18歳以上の認知機能障害又はCNの被験者	179	370
A16試験	50歳以上で余命6カ月以内と診断された被験者	156	370
A18試験	A05C試験を完了した被験者	79	370
A19試験	FTD患者	14	370
A20試験	BIOCARD試験に登録された被験者	23	370
BM試験 ^c			
TZAX試験	LZAX試験で本剤の投与を受けた早期AD患者	224	240
LZBE試験 ^d	Probable AD患者	9	240
AZET試験 ^d	早期AD患者	139	240
AZES試験 ^d	早期AD患者	424	240
AZFD試験 ^d	早期AD患者		240
LLCF試験 ^d	早期AD患者	307	370
AACG試験	早期AD患者	936	370
LMDC試験	早期AD患者	931	370
A23試験	AD患者	155	370
A24試験	AD患者	161	370
ADNI2試験	MCI、SMC、CNの被験者	107	370
ADNI-DOD試験	MCI、CNの被験者	132	370

a：用法はいずれも単回静脈内投与

b：フルルタウシビル(¹⁸F)を用いたPET検査の診断能の評価を主要目的とした試験

c：試験組入れ時又は追跡調査時においてフルルタウシビル(¹⁸F)を用いたPET検査をバイオマーカーとして用いた試験

d：早期中止された。

CBD：大脳皮質基底核変性症 MCI：軽度認知障害

CN：認知機能正常

FTD：前頭側頭型認知症 PSP：進行性核上性麻痺

SMC：主観的記憶障害

フルルタウシビル(¹⁸F)投与48時間後まで(有害事象の発現時間が不明の場合は2日後まで)に、全体集団で303例(6.5%、303/4652例)421件の有害事象が認められました。0.2%以上に発現が認められた有害事象は、右表のとおりでした。死亡を含む重篤な有害事象は、フルルタウシビル(¹⁸F)との因果関係は認められないと判断されました。

日本人集団では、4例(1.9%、4/214例)5件(血圧上昇・悪心、不眠症、咽頭炎、皮膚剥脱)の有害事象が認められました。死亡を含む重篤な有害事象は認められませんでした。

有害事象(0.2%以上に発現、安全性解析対象集団)

	全体集団(4652例) %(例)
頭痛	0.9(40)
注射部位疼痛	0.6(29)
下痢	0.3(13)
血圧上昇	0.3(12)
浮動性めまい	0.2(10)
高血圧	0.2(8)
悪心	0.2(7)

上表に示す28の臨床試験を統合

4. 効能又は効果

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ(遺伝子組換え)の適切な投与の補助

6. 用法及び用量

フルルタウシビル(¹⁸F)として370MBqを静脈内投与し、投与約80分後から撮像を開始する。撮像時間は20分間とする。

1. 全血及び血漿中放射能の推移 (認知症患者、認知機能正常者：外国人データ)^{9,10)}

50歳以上の認知機能正常被験者及びNIA-AA診断基準で定義されたProbable AD患者20例に、フルルタウシビル (¹⁸F) 240MBqを単回静脈内投与し、投与後5、10、15、20、40、60、80、105及び130分に採血を行い、全血及び血漿中放射能を測定しました。血漿中放射能(フルルタウシビル(¹⁸F)の未変化体及び全ての代謝物を含む)は投与5分後までに理論上の最高濃度の10%未満に低下しました。血漿中放射能に対する未変化体の割合は投与後5分、80分及び130分それぞれの時点で約86%、34%及び23%でした。極性(水溶性)代謝物(分画1及び2)及びSep-Pakカートリッジに保持された残留物の放射能等は、下表のとおりです。

フルルタウシビル (¹⁸ F) 240MBqを単回静脈内投与したときの 血漿中放射能、放射能の血液/血漿比、未変化体の割合及び代謝物の血漿中放射能に対する割合							
投与後 時間 (分)	Sample Midtime (秒)	血漿中放射能 (MBq/g)	放射能の 血液/血漿比	未変化体の 割合(%)	代謝物の 血漿中放射能に 対する割合 (%)	極性代謝物 (分画1及び2) の放射能 (%)	Sep-Pak カートリッジに 保持された 残留物の放射能 (%)
5	299	0.0024 (0.00078)	0.9756 (0.05711)	86.382 (9.99891)	4.7790 (6.18264)	1.6395 (1.28906)	7.1995 (4.10784)
10	601	0.0016 (0.00075)	0.9639 (0.06206)	75.002 (22.5878)	7.5090 (8.31828)	2.9165 (2.24816)	9.5735 (5.52834)
15	901.5	0.0013 (0.00076)	0.9528 (0.06221)	69.714 (15.4116)	11.419 (7.99213)	3.7085 (1.91444)	15.159 (6.71544)
20	1202	0.0012 (0.00078)	0.9481 (0.06189)	58.889 (21.1189)	16.026 (9.49099)	5.4130 (3.65497)	16.082 (5.94973)
40	2399.5	0.0013 (0.00077)	0.9565 (0.07381)	42.475 (17.0517)	23.175 (9.71695)	6.1240 (3.95465)	24.784 (6.39313)
60	3544.5	0.0013 (0.00069)	0.9564 (0.08485)	37.400 (14.5244)	25.604 (8.60290)	6.8165 (3.93286)	27.031 (6.49202)
80	4856	0.0014 (0.00064)	0.9399 (0.09781)	34.015 (10.4724)	30.490 (6.87099)	9.3730 (5.38691)	26.124 (5.75330)
105	6296.5	0.0013 (0.00053)	0.9487 (0.09860)	28.188 (9.06488)	32.204 (6.76850)	10.564 (6.41674)	29.045 (6.41494)
130	7774	0.0013 (0.00046)	0.9446 (0.09486)	22.572 (8.22796)	34.795 (7.38443)	11.704 (6.55141)	30.929 (6.90971)

平均値(標準偏差)

4. 効能又は効果

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ(遺伝子組換え)の適切な投与の補助

6. 用法及び用量

フルルタウシビル(¹⁸F)として370MBqを静脈内投与し、投与約80分後から撮像を開始する。撮像時間は20分間とする。

2. 分布^{9,11)}

(1) 体組織への分布 (健常成人、外国人データを含む)

健常成人9例(日本人3例を含む)を対象に、フルルタウシビル(¹⁸F)370MBqを単回静脈内投与後、約6時間かけて全身のPET撮像を実施しました。フルルタウシビル(¹⁸F)は投与後、速やかに脳に移行し10分以内に脳内の放射能がピークに達し、胃腸管及び肝臓に比較的高い放射能と長い滞留時間が認められました。フルルタウシビル(¹⁸F)の体内分布は外国人及び日本人ともに被験者間で一貫した傾向を示しました。日本人における各臓器の放射能の滞留時間に、外国人との明らかな差は認められませんでした。

フルルタウシビル(¹⁸F)370MBqを単回静脈内投与したときの放射能の体内分布を示す全身PET画像(代表例)

外国人被験者

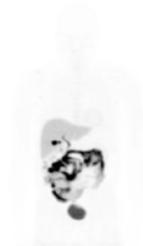
8分

28分

46分

101分

143分



202分

236分

276分

311分

349分



日本人被験者

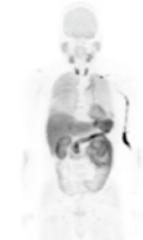
11分

32分

51分

105分

139分



194分

229分

265分

300分

335分



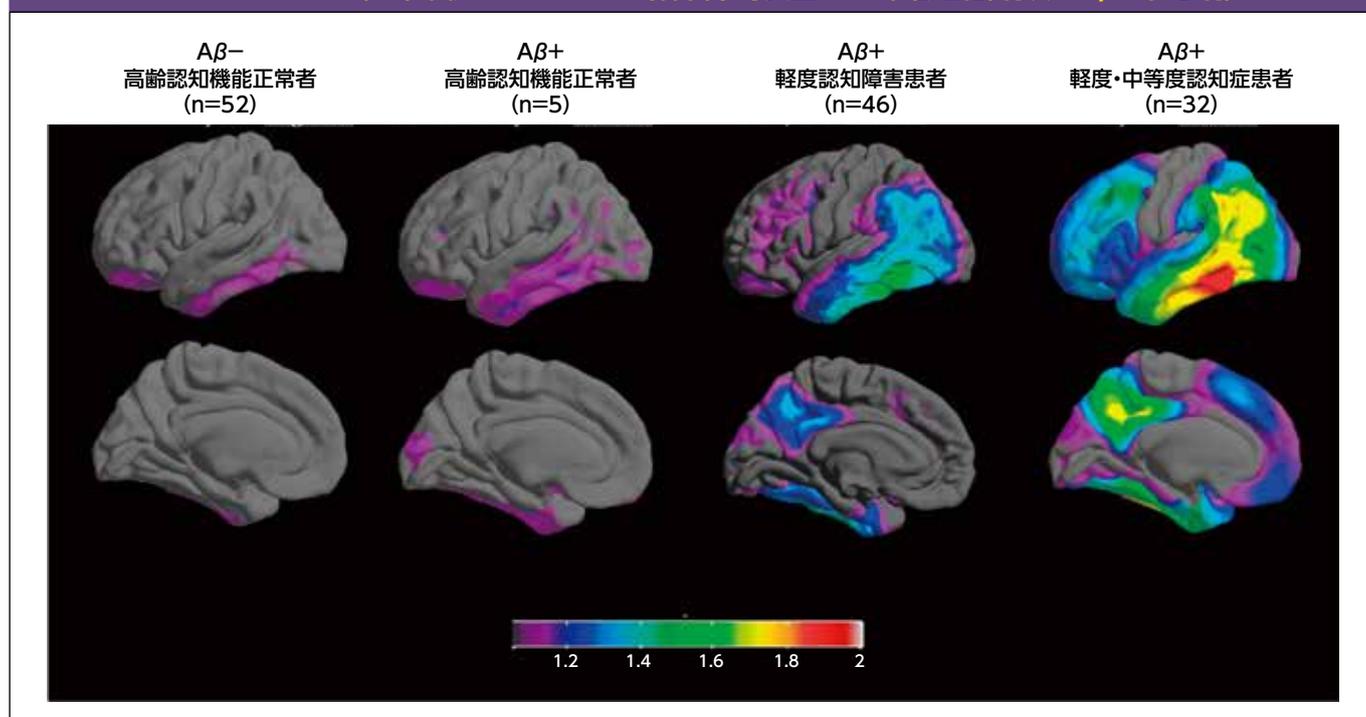
外国人及び日本人被験者の各臓器における放射能の滞留時間 (MBq·hr/MBq administered)

臓器	外国人 (n=6)		日本人 (n=3)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
脳	4.10×10^{-2}	7.61×10^{-3}	4.50×10^{-2}	7.42×10^{-3}
胆嚢 (内容物を含む)	1.18×10^{-2}	1.34×10^{-2}	5.29×10^{-3}	6.95×10^{-3}
下部大腸	3.63×10^{-2}	6.85×10^{-3}	3.31×10^{-2}	4.58×10^{-4}
小腸	3.62×10^{-1}	6.83×10^{-2}	3.29×10^{-1}	5.03×10^{-3}
上部大腸	1.99×10^{-1}	3.72×10^{-2}	1.81×10^{-1}	2.52×10^{-3}
心臓壁	3.64×10^{-2}	3.60×10^{-3}	4.41×10^{-2}	7.83×10^{-3}
腎臓	5.29×10^{-2}	2.03×10^{-2}	4.33×10^{-2}	8.77×10^{-3}
肝臓	3.95×10^{-1}	6.60×10^{-2}	4.63×10^{-1}	4.60×10^{-2}
肺	1.68×10^{-1}	3.69×10^{-2}	1.63×10^{-1}	3.76×10^{-2}
膀胱 (内容物を含む)	5.51×10^{-2}	2.13×10^{-2}	6.81×10^{-2}	2.93×10^{-2}
上記以外の臓器	1.19	1.26×10^{-1}	1.18	1.53×10^{-2}

(2) 脳内への分布 (認知症患者、軽度認知障害患者、認知機能正常者) (外国人データ)

認知症患者 (50歳以上)、軽度認知障害患者 (50歳以上)、若年認知機能正常者 (20~40歳) 及び高齢認知機能正常者 (50歳以上) を対象として、フロルタウシビル (^{18}F) のヒト脳内での分布を検討しました。診断群別及び $\text{A}\beta$ の状態別のフロルタウシビル (^{18}F) 集積の voxel-wise 解析は以下のとおりでした。AD患者の病理に対するフロルタウシビル (^{18}F) の特徴的な集積パターンは、 $\text{A}\beta$ 陰性の被験者では通常フロルタウシビル (^{18}F) 集積は認められず、 $\text{A}\beta$ 陽性の被験者では疾病の重症度とともにフロルタウシビル (^{18}F) 集積の強度及び範囲が増加しました。

フロルタウシビル (^{18}F) 集積の voxel-wise 解析 (平均表面マップ) (診断群別及び $\text{A}\beta$ の状態別)



4. 効能又は効果

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ (遺伝子組換え) の適切な投与の補助

6. 用法及び用量

フロルタウシビル (^{18}F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与約 80 分後から撮像を開始する。撮像時間は 20 分間とする。

3. 吸収線量(健常成人)⁹⁾

健常成人9例(日本人3例を含む)を対象に、MIRD法により算出した吸収線量は下表のとおりでした。

臓器	吸収線量(mGy/370MBq)(n=9)	
	平均	標準偏差
副腎	5.3	0.3
脳	3.1	0.4
乳房	2.6	0.1
胆嚢壁	14.1	6.9
下部大腸壁	12.9	1.5
小腸	31.3	4.4
胃壁	4.7	0.1
上部大腸壁	35.3	5.0
心臓壁	11.0	1.3
腎臓	14.8	3.9
肝臓	21.2	3.0
肺	12.5	2.1
筋肉	3.3	0.1
卵巣	7.7	0.6
脾臓	5.3	0.2
赤色骨髄	3.7	0.1
骨形成細胞	4.3	0.2
皮膚	2.2	0.1
脾臓	3.8	0.2
精巣	2.6	0.2
胸腺	3.2	0.1
甲状腺	2.5	0.2
膀胱壁	13.9	4.0
子宮	6.7	0.5
全身	4.4	0.1
実効線量	8.7mSv/370MBq	0.6mSv/370MBq

4. 排泄¹¹⁾

健常成人9例(日本人3例を含む)を対象に、フロルタウシビル(¹⁸F)370MBqを単回静脈内投与後、約6時間かけて全身のPET撮像を実施し、体内分布を評価したところ、フロルタウシビル(¹⁸F)は主に肝胆汁中排泄及び腎排泄により体内から消失しました。

5. 薬物相互作用

フロルタウシピル (^{18}F) の薬物相互作用は、非放射性同位体である ^{19}F で置換した有効成分 (フロルタウシピル) である LSN3182568 を用いて検討しました。

(1) フロルタウシピル (^{18}F) が他の薬剤に影響を及ぼす可能性¹²⁾

チトクロームP450 (CYP) に対する阻害能 (*in vitro*)

CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A) によるマーカの代謝 (触媒活性) に対する LSN3182568 の阻害能をヒト肝ミクロソーム (HLM) を用いて検討しました (LSN3182568 の濃度: 最大 $80\mu\text{M}$)。いずれの CYP においても、LSN3182568 による時間依存的及び NADPH 依存的阻害は認められませんでした。

さらに、これらの CYP を介した薬物相互作用の臨床上の可能性を評価するため、FDA ガイダンスに従い R_1 値 ($R_1 = 1 + [I_{\text{max,u}}/K_{i,u}]$) 及び EMA ガイダンスに従い $I_{\text{max,u}}/K_{i,u}$ 比を求めました。これら阻害の基礎的モデルにおいて $I_{\text{max,u}}$ はフロルタウシピルの化学量として $20\mu\text{g}^*$ を静脈内投与したときのフロルタウシピルの血漿中非結合型濃度の最大値を示します。ヒト血漿中の非結合型分画 u は 0.053、ヒトでの I_{max} は $0.00077\mu\text{M}$ 、HLM 中の非結合型分画 u は 0.661 を $K_{i,u}$ の算出に用いました。その結果、いずれの CYP においても R_1 値は 1.02 未満、 $I_{\text{max,u}}/K_{i,u}$ 比は 0.02 未満でした。

* 実際には、製品の製造と臨床現場での投与との間の時間経過により、患者にはフロルタウシピルの化学量として $20\mu\text{g}$ 未満の投与量が投与されると考えられます。

P-糖蛋白質 (P-gp) の阻害能 (*in vitro*)

LSN3182568 が P-gp を阻害する可能性を P-gp 輸送のプローブとしてカルセイン AM を使い、Madin-Darby イヌ腎細胞 (MDCK) -MDR1 細胞を用いて評価しました (LSN3182568 の濃度: 5 及び $25\mu\text{M}$)。その結果、カルセイン AM の両方向の efflux に対して LSN3182568 は阻害を示しませんでした。

(2) 他の薬剤がフロルタウシピル (^{18}F) に影響を及ぼす可能性¹³⁾

LSN3182568 の代謝に関与する CYP 評価 (*in vitro*)

LSN3182568 を代謝することが可能なヒト遺伝子組換え CYP (rCYP) を確認するため、ヒト rCYP (0.25mg/mL) を含むスーパーソーム (rCYP1A2, rCYP2B6, rCYP2C8, rCYP2C9, rCYP2C19, rCYP2D6, rCYP2J2, rCYP3A4 及び rCYP3A5) を用いて代謝試験を実施しました (LSN3182568 濃度: 100nM)。試験では、インキュベーション後、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて検体中 LSN3182568 の消失 (残存率) を分析しました。

CYP を介した LSN3182568 の肝全体の固有クリアランス (CL_{int}) に対し、rCYP1A2 が実質的な寄与を示し (CYP 代謝の割合: 0.976)、CYP2D6 もわずかながら寄与していました (CYP 代謝の割合: 0.024)。

一方、肝代謝に関与する主な酵素はアルデヒドオキシダーゼ (AO) であり、ウリジンニリン酸-グルクロニルトランスフェラーゼも関与しました。

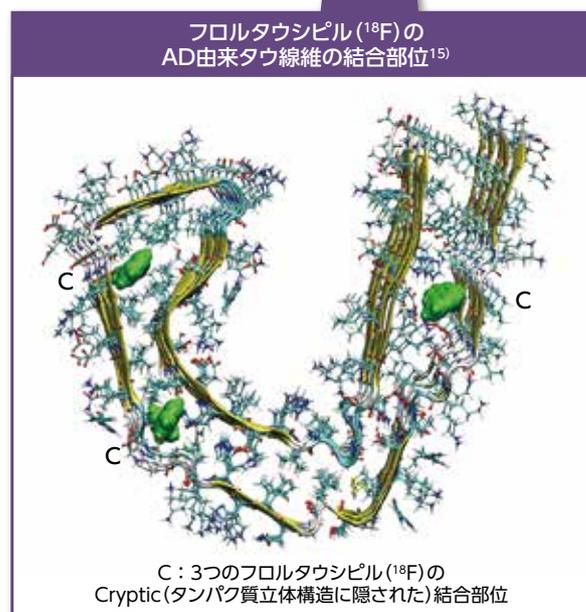
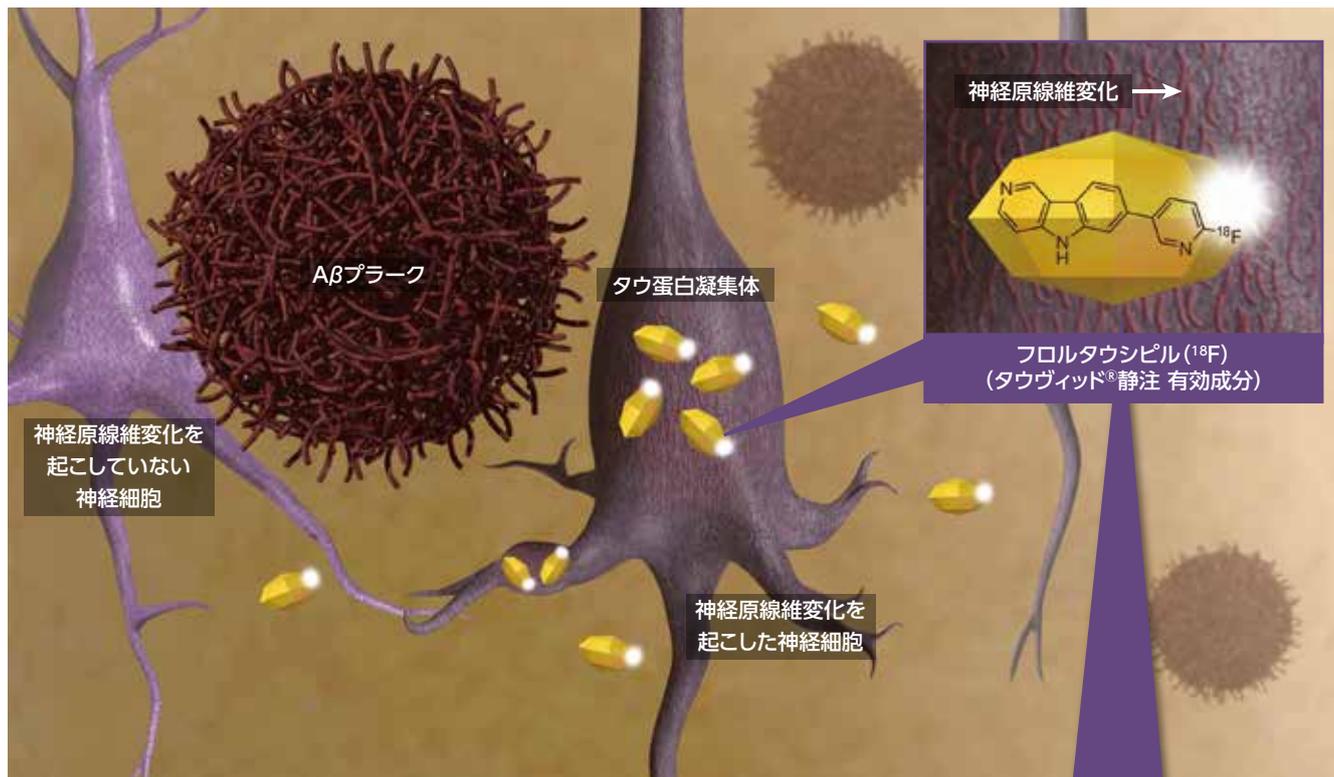
LSN3182568 の透過性の評価、P-gp の関与 (*in vitro*)

LSN3182568 の見かけの透過性 (Pe) 及び P-gp の基質となる可能性について、ヒト MDR1 (P-gp) が遺伝子導入された MDCK を用いて検討しました。LSN3182568 の基底膜側から頂端膜側への透過 (B) の頂端膜側から基底膜側への透過 (A) に対する比 ($Pe_{B/A}$) の両方向の輸送を評価しました (LSN3182568 濃度: $5\mu\text{M}$)。

LSN3182568 は速やかな透過性 (Pe 係数が 15 超として定義される) を示しました (A-B $Pe = 15 \pm 0.4 \times 10^{-6}\text{cm/s}$ 、B-A $Pe = 16 \pm 0.0 \times 10^{-6}\text{cm/s}$)。既知の P-gp 阻害薬である LY335984 ($2.5\mu\text{M}$) の存在下でインキュベーションしたときにも、MDCK A-B 及び B-A はそれぞれ $21 \pm 1.3 \times 10^{-6}\text{cm/s}$ 、 $15 \pm 0.8 \times 10^{-6}\text{cm/s}$ ($Pe_{B/A}$ 比は 0.7) と算出され、両方向で LSN3182568 は速やかな受動的透過性を示しました。阻害薬の非存在下では Pe_{B-A} と Pe_{A-B} の比は 1.0 でした。これらの比は P-gp 阻害薬の存在下及び非存在下で同程度であり、その結果として正味の efflux ratio (コントロールの阻害状態に対する比) $Pe_{C/I}$ は 1.4 であり、このことから LSN3182568 は P-gp の基質ではないことが示唆されました。

1. 集積機序 (*in vitro*)¹⁴⁾

精製ヒトタウ蛋白凝集体を用いた*in vitro*結合試験において、フロルタウシピル(¹⁸F)は精製ヒトタウ蛋白凝集体に高い親和性で結合することが示されました。また、ヒト脳組織切片を用いたオートラジオグラフィ(ARG)試験において、フロルタウシピル(¹⁸F)はヒトタウ蛋白凝集体に選択的に結合することが示されました。



Murugan NA et al. ACS Chem Neurosci. 2021; 12: 2437-2447.¹⁵⁾ (Fig5)より改変

15)Murugan NA et al. ACS Chem Neurosci. 2021; 12: 2437-2447
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

2. 非臨床試験¹⁴⁾

(1) 対らせんフィラメント(PHF^{*})に対する親和性(*in vitro*)

※ タウ蛋白凝集体の主要な病理学的形態であり、ADのNFTを構成している

対象：AD患者由来脳

方法：AD患者の脳から抽出したPHFに対するフルルタウシビル(¹⁸F)の解離定数(Kd)を、競合的結合試験及び飽和結合試験で測定

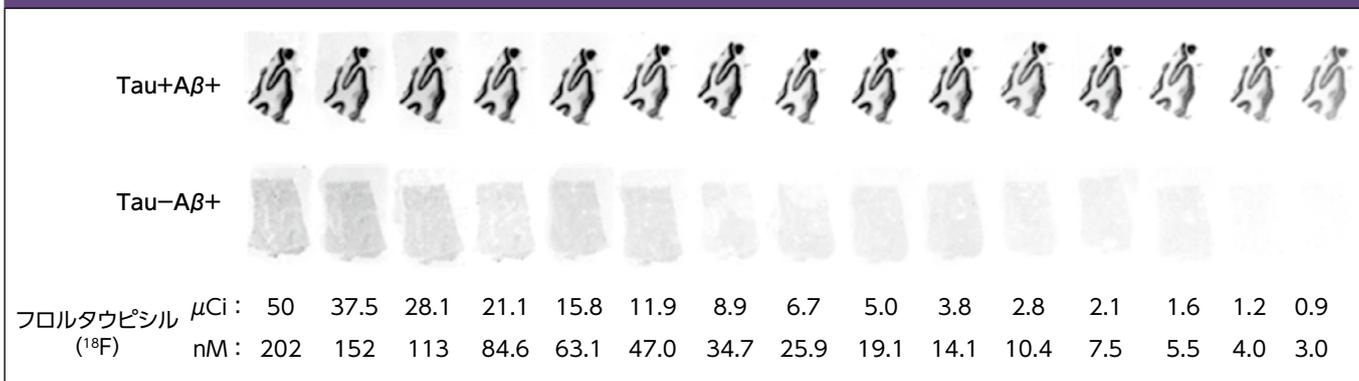
競合的結合試験によりフルルタウシビル(¹⁸F)と非放射性化合物であるLSN3182568を競合させた結果、PHFのタウ蛋白凝集体(PHF-タウ蛋白)に対するフルルタウシビル(¹⁸F)のKdは0.68nMと算出されました。また、飽和結合試験においてもフルルタウシビル(¹⁸F)のKdは0.57nMと算出されました。

対象：免疫組織化学染色(IHC)によりPHF-タウ蛋白及びAβの沈着が特徴付けられるAD患者の脳組織

方法：AD患者の脳内に生成したPHF-タウ蛋白に対するフルルタウシビル(¹⁸F)の結合親和性を、ARG試験により評価

PHF-タウ蛋白陽性かつAβ凝集体陽性(Tau+Aβ+)の脳切片では灰白質領域に、ARGでフルルタウシビル(¹⁸F)の強いシグナルが検出されました。このシグナル強度は、フルルタウシビル(¹⁸F)の濃度が増加するとともに増加しました。一方、PHF-タウ蛋白陰性かつAβ凝集体陽性(Tau-Aβ+)の脳切片では、皮質領域にフルルタウシビル(¹⁸F)のシグナルは検出されませんでした。PHF-タウ蛋白が豊富なAD患者脳切片に対するフルルタウシビル(¹⁸F)のKdは、飽和結合曲線の非線形回帰分析により、4.5nM(SE=0.3, n=3)と算出されました。

AD患者脳切片におけるフルルタウシビル(¹⁸F)のARG像

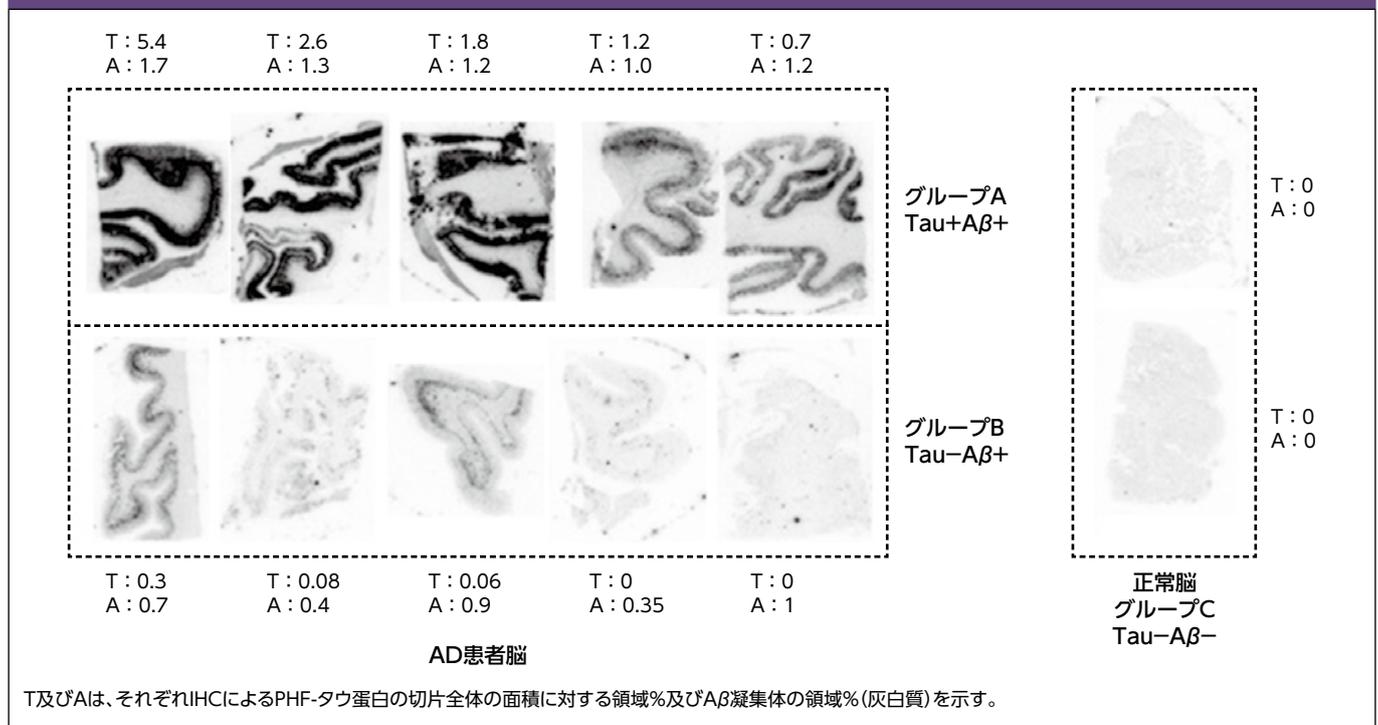


(2) PHF-タウ蛋白に対する結合選択性 (*in vitro*)

対象：(グループA) PHF-タウ蛋白及びAβ凝集体を豊富に含むヒト脳切片
 (グループB) ほとんどがAβ凝集体のみのヒト脳切片
 (グループC) PHF-タウ蛋白及びAβ凝集体をいずれも含まないヒト正常脳切片
 方法：PHF-タウ蛋白に対するフルルタウシビル (¹⁸F) の結合選択性を、ARG試験により評価

ヒト脳切片に対するフルルタウシビル (¹⁸F) のARGを下図に示しました。グループA (Tau+Aβ+) では、切片の灰白質 (皮質領域) に強いシグナルが認められました。グループB (Tau-Aβ+) では、切片の皮質領域から弱いシグナルを検出したか又はシグナルを検出しませんでした。グループC (Tau-Aβ-) の正常脳の切片では、ARGでシグナルを検出しませんでした。これらの結果は、フルルタウシビル (¹⁸F) がAD患者の脳内に生成したPHF-タウ蛋白に特異的に結合し、Aβ凝集体との結合は弱いか又は結合しないことを示しています。

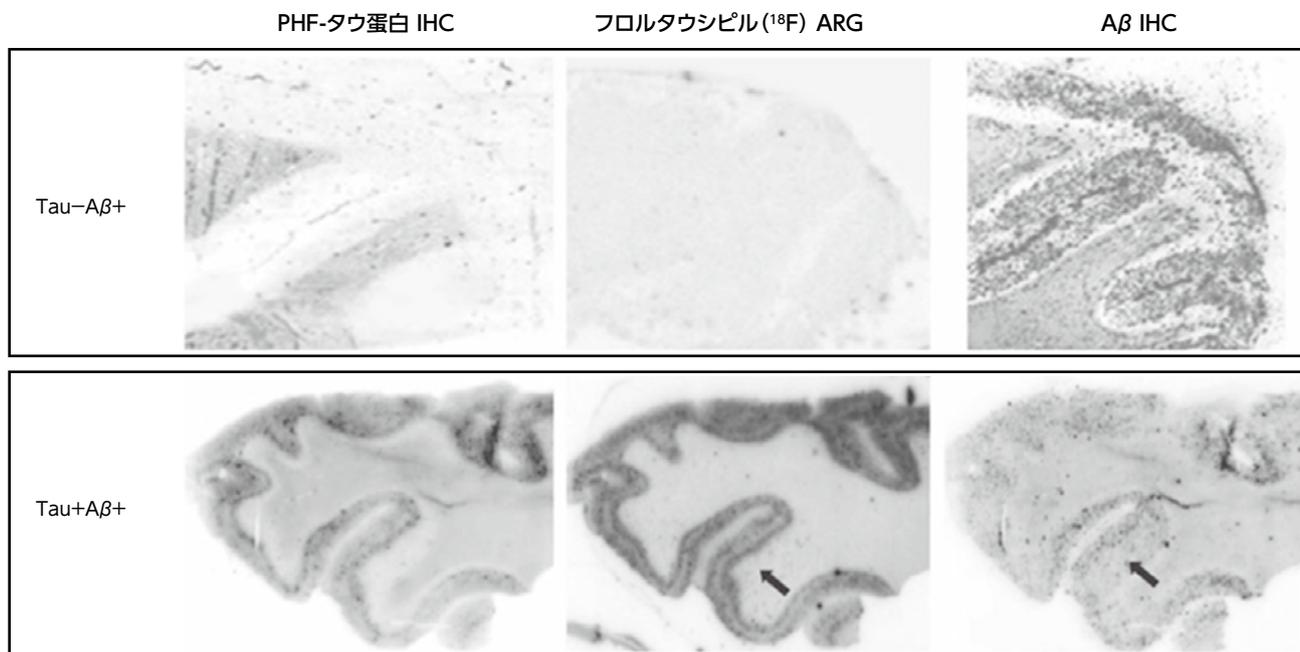
AD患者脳切片及び正常脳切片におけるフルルタウシビル (¹⁸F) のARG像



対象：PHF-タウ蛋白及びAβ凝集体を豊富に含むヒト脳切片、ほとんどがAβ凝集体のみのヒト脳切片
 方法：ARGとIHC (抗リン酸化タウ抗体及び抗Aβ1-42抗体) を実施して、PHF-タウ蛋白に対するフルルタウシビル (¹⁸F) の結合選択性を評価

ARGにおけるフルルタウシビル (¹⁸F) シグナルの領域は、抗リン酸化タウ抗体 (AT8) を用いたIHCが示すPHF-タウ蛋白の領域とよく重なっていました。フルルタウシビル (¹⁸F) 及びAβ (抗Aβ1-42抗体によるIHCで検出) が強く共局在する様子は認められませんでした。Aβの沈着が豊富でPHF-タウ蛋白に乏しい組織では、ARGでのフルルタウシビル (¹⁸F) のシグナルはバックグラウンドを超えませんでした。

AD患者脳切片におけるフロルタウシビル(¹⁸F)のARG像及びIHC像



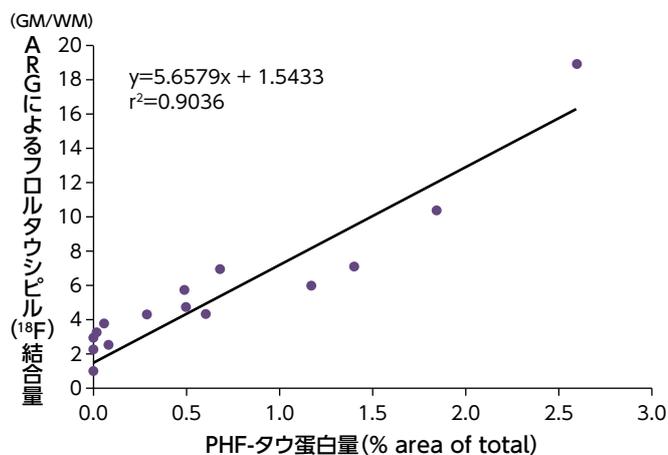
フロルタウシビル(¹⁸F)はPHF-タウ蛋白と共局在するが、矢印で示すようにAβ斑とは共局在しない。

対象：ヒト脳の隣接切片 26例

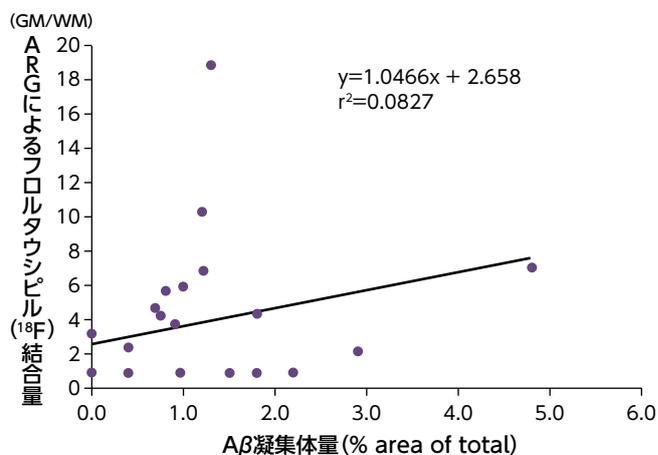
方法：ARG及びIHCを実施して、PHF-タウ蛋白量及びAβ量とフロルタウシビル(¹⁸F)結合量(シグナル強度)との相関性を評価

「ARGによるフロルタウシビル(¹⁸F)結合量とIHCでのPHF-タウ蛋白量との相関性」及び「ARGによるフロルタウシビル(¹⁸F)結合量とIHCでのAβ凝集体量との相関性」を下図に示しました。フロルタウシビル(¹⁸F)結合量とPHF-タウ蛋白量との相関が高く(決定係数 $r^2=0.90$)、Aβ凝集体量との相関は低い(決定係数 $r^2=0.08$)結果でした。

ARGによるフロルタウシビル(¹⁸F)結合量とIHCでのPHF-タウ蛋白量との相関性



ARGによるフロルタウシビル(¹⁸F)結合量とIHCでのAβ凝集体量との相関性



GM/WM：ARGシグナルの灰白質/白質比。

% area of total：IHCによるPHF-タウ蛋白又はAβ凝集体の切片全体の面積に対する領域%(灰白質)

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験¹⁶⁾

*in vitro*安全性薬理試験は、LSN3182568の中樞神経系に発現する一般的な受容体に対する結合及びヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子(以下、hERG)チャネルに対する作用を評価しました。*in vivo*安全性薬理試験は、中樞神経系、心血管系及び呼吸系に対するLSN3182568の影響を評価しました。

試験項目	試験系	動物種等 (性別/例数)	投与量	試験成績
中樞神経系	競合結合試験 機能的試験 (<i>in vitro</i>)	中樞神経系に発現する 72のターゲットパネル	10 μ M	ヒトノルエピネフリントランスポーター1、モノアミントランスポーター(2型小胞モノアミントランスポーター)、グルタミン酸受容体のポリアミン部位、 μ オピオイド受容体、アセチルコリンエステラーゼにおいて、50%以上の阻害効果が認められた。
	単回静脈内投与試験	ラット (雄/各8匹)	0、50、100、200 μ g/kg	いずれの用量においても、LSN3182568に関連した影響は認められなかった。
心血管系	hERGアッセイ (<i>in vitro</i>)	hERGチャネル安定発現 HEK293細胞	0.1、0.3、1 μ M	陽性 IC ₅₀ 0.26 μ M
	単回及び反復静脈内 投与試験	イヌ (雌雄/各3匹)	反復投与(1日1回、1ヵ月 間連日投与)：0、5、15、 30 μ g/kg 単回投与：60 μ g/kg	LSN3182568は30 μ g/kgの投与量で、Day29(投与開始日をDay1として)に雌性ビーグル犬の心拍数を増加させた。しかしながら、この増加は症状からみて問題となるものではなく、生物学的懸念のない変化と考えられた。LSN3182568に関連した他のECG変化は認められなかった。
呼吸系	単回静脈内投与試験	ラット (雄/各8匹)	0、50、100、200 μ g/kg	いずれの用量においても、LSN3182568に関連した影響は認められなかった。

2. 毒性試験

フロルタウシピル (^{18}F) は物理的半減期が短いため、毒性試験ではLSN3182568を用いてフロルタウシピル (^{18}F) の毒性プロファイルを評価しました。ラットを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験、一連の*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験並びに*in vitro*細胞毒性試験を実施しました。

(1) 単回投与毒性試験(ラット)¹⁷⁾

雌雄Sprague-Dawleyラットを用いた14日間の観察を含む単回静脈内投与試験において、 $20\mu\text{g}/60\text{kg}$ に設定したヒト最大臨床用量(MHD)の150倍(体表面積によるアロメトリックスケール)に相当する $0.300\text{mg}/\text{kg}$ までの用量をラットに投与しました。本試験ではエンドポイントとして、死亡状況、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、臨床検査、器官重量、病理的検査及び剖検を評価しました。LSN3182568を $0.300\text{mg}/\text{kg}$ までの用量で単回静脈内投与した結果、14日間の観察期間において、LSN3182568に関連した影響は認められませんでした。本試験において死亡は認められませんでした。本試験条件下における無毒性量は、 $0.300\text{mg}/\text{kg}$ (アロメトリックスケールでMHDの150倍)と考えられました。

(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)¹⁸⁾

雌雄Sprague-DawleyラットにLSN3182568を、 20 、 50 又は $100\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で1日1回、1ヵ月間反復静脈内投与しました。本試験では被験物質に関連した死亡は認められませんでした。被験物質に関連した一般状態、眼科学的検査、体重及び摂餌量への影響は認められませんでした。臨床検査及び病理学的検査において、被験物質に関連した変化は認められませんでした。

以上のとおり、LSN3182568をラットに1日1回、1ヵ月間反復静脈内投与した結果、 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ までの用量で良好な忍容性が認められ、本試験条件下において無作用量は $100\mu\text{g}/\text{kg}$ (アロメトリックスケールでMHDの50倍)と考えられました。

雌雄ビーグル犬にLSN3182568を 5 、 15 、 30 又は $60\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で1日1回、1ヵ月間反復静脈内投与しました。 $60\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の動物はDay1のみに投与し、心電図検査に使用しました。

本試験では死亡は認められませんでした。一般状態、眼科学的検査、体重及び摂餌量に被験物質に関連した影響は認められませんでした。臨床検査、器官重量測定、剖検又は病理組織学的検査では、被験物質に関連した変化は認められませんでした。Day29の投与1~2.5時間後に、 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌で一過性の心拍数の軽度の増加($9\sim 30\text{bpm}$)が認められましたが、生物学的懸念のない変化と考えられました。いずれの測定時点においても、LSN3182568に関連したQTc間隔の変化は認められませんでした。

以上のとおり、LSN3182568をイヌに1日1回、1ヵ月間反復静脈内投与した結果、雄では $30\mu\text{g}/\text{kg}$ まで、雌では $15\mu\text{g}/\text{kg}$ までの用量で被験物質に関連した影響は認められませんでした。投与期間中のDay29に、 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌で一過性の心拍数の軽度の増加が認められました。本試験の試験条件下において、 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ (アロメトリックスケールでMHDの50倍)が雄の無作用量及び雌の無毒性量と考えられました。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)¹⁹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験として、ヒスチジン要求性のネズミチフス菌株TA98、TA100、TA1535及びTA1537、並びにトリプトファン要求性の大腸菌WP2*uvrA*株を用いて、LSN3182568の突然変異誘発性を、ミクロソーム酵素を含む代謝活性化系存在下又は非存在下で評価しました。TA98、TA100、TA1537及びWP2*uvrA*の代謝活性化系存在下、並びにTA1535及びTA1537の代謝活性化系非存在下において、LSN3182568の陽性反応が認められました。

チャイニーズハムスター卵巣(以下、CHO)細胞を用いた染色体異常試験として、培養CHO細胞を用いてLSN3182568の染色体異常誘発性を検討しました。代謝活性化系非存在下で3及び20時間処理、並びに代謝活性化系存在下で3時間処理を実施しました。すべての培養細胞は、いずれの試験条件下においても処理開始約20時間後に回収しました。本試験条件下では、LSN3182568は代謝活性化系存在下及び非存在下における3時間処理、並びに代謝活性化系非存在下における20時間処理で陽性であると判断されました。

ラット骨髄を用いた*in vivo*小核試験として、Sprague-Dawleyラットの骨髄における多染性赤血球の小核を検出することにより、LSN3182568の*in vivo*染色体異常誘発性及び分裂装置障害性を評価しました。

雌雄ラットにLSN3182568を媒体、400、800又は1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量を、約2時間間隔で1日2回、2日間静脈内投与しました。いずれのLSN3182568投与群においても死亡は認められませんでした。

媒体対照群と比較して、LSN3182568投与群の多染性赤血球：正染性赤血球比に統計学的に有意な低下はみられず(Dunnett's t-test)、LSN3182568投与に関連した骨髄細胞毒性がないことが示唆されました。いずれのLSN3182568投与群においても、小核を有する多染性赤血球の統計学的に有意な増加は認められませんでした(Dunnett's t-test)。本試験条件下において、LSN3182568の投与可能な最高用量である1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を1日2回、2日間、静脈内投与した結果、雌雄ラットの骨髄で小核誘発性は認められませんでした。本試験における安全域は、アロメトリックスケールでMHDの750倍を超えました。

(4) その他の毒性試験

*In vitro*細胞毒性²⁰⁾

LSN3182568の潜在的細胞毒性について、2種類の正常細胞株及び2種類の癌細胞株を用いて評価しました。本試験では、正常ヒト肺線維芽細胞株(MRC5)及びマウス肝細胞株(AML12)、並びにヒト大腸腺癌細胞株(LS174T)及びヒト膠芽腫細胞株(A172)を選択しました。

LSN3182568(100~10000nM)を24時間曝露した結果、4種類のいずれの細胞株においても明らかな細胞毒性は認められず、細胞生存率に対してLSN3182568は影響を及ぼさないことが確認されました。

有効成分に関する理化学的知見

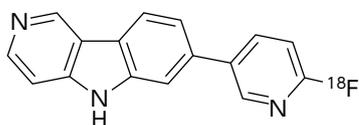
一般名：flortaucipir (^{18}F) (INN)

化学名：7-(6-[F-18]fluoropyridin-3-yl)-5H-pyrido[4,3-b]indole

分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{10}[^{18}\text{F}]\text{N}_3$

分子量：262.27

化学構造式：



核物理学的特性 (^{18}F として)

・物理的半減期：109.77分

・主な γ 線エネルギー：0.511MeV

・減衰表：

投与時間から(分)	MBq	投与時間から(分)	MBq
-110	741.1	10	347.4
-100	695.7	15	336.6
-90	653.2	20	326.1
-80	613.2	30	306.1
-70	575.7	40	287.4
-60	540.4	50	269.8
-50	507.4	60	253.3
-40	476.3	70	237.8
-30	447.2	80	223.2
-20	419.8	90	209.6
-10	394.1	100	196.8
0	370.0	110	184.7

製剤学的事項

長期保存試験²¹⁾

実生産スケールで製造された本品について、長期保存試験を放射能濃度800及び1900MBq/mL、容量1及び9mLの各3ロットにて以下の試験条件、試験項目で実施した結果、本品は製造8及び10.5時間後まで規格の範囲内でした。

製剤	温度(°C)	保存期間	結果
800MBq/mL	25	8時間	規格の範囲内であった
1900MBq/mL		10.5時間	

取扱い上の注意

放射線を安全に遮蔽できる貯蔵設備(貯蔵箱)に保存すること。

貯 法：室温保存

有効期間：検定日時から15分

承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

包装

370MBq(1~9mL) [1バイアル]



関連情報

承認番号：30600AMX00297000

承認年月：2024年12月

国際誕生年月：2020年5月(米国)

薬価基準収載年月：薬価基準未収載

販売開始年月：2025年3月

保険給付上の注意：本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

再審査期間満了年月：8年間(2024年12月27日~2032年12月26日)

- 1) 社内資料：¹⁸F-AV-1451-A16試験の概要(承認時評価資料)
- 2) Braak H et al. Acta Neuropathol. 2006; 112: 389-404.
- 3) Hyman BT et al. Alzheimers Dement. 2012; 8: 1-13.
- 4) Fleisher AS et al. JAMA Neurol. 2020; 77: 829-839.
- 5) 社内資料：I5T-MC-AACI試験の概要(承認時評価資料)
- 6) Sims JR et al. JAMA. 2023; 330: 512-527.
- 7) Sato S et al. Neurol Ther. 2024; 13: 677-695.
- 8) 社内資料：安全性統合解析(承認時評価資料)
- 9) 社内資料：臨床薬理：個々の試験結果の要約(承認時評価資料)
- 10) 社内資料：¹⁸F-AV-1451-A10試験の概要
- 11) 社内資料：臨床薬理：全試験を通しての結果の比較と解析(承認時評価資料)
- 12) 社内資料：他剤の薬物動態に及ぼすLSN3182568の影響(承認時評価資料)
- 13) 社内資料：LSN3182568の薬物動態に及ぼす他剤の影響(承認時評価資料)
- 14) 社内資料：効力を裏付ける試験(承認時評価資料)
- 15) Murugan NA et al. ACS Chem Neurosci. 2021; 12: 2437-2447.
- 16) 社内資料：安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 17) 社内資料：単回投与毒性試験(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 19) 社内資料：遺伝毒性試験(承認時評価資料)
- 20) 社内資料：*in vitro*細胞毒性試験(承認時評価資料)
- 21) 社内資料：安定性試験(承認時評価資料)



製造販売元

PDRファーマ株式会社

文献請求先及び問い合わせ先

TEL 03-3538-3624

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング

2025年12月改訂
22512005FI
TAU-2-003