

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／アミロイドイメージング剤
放射性医薬品基準フロルベタピル（¹⁸F）注射液

アミヴィッド[®] 静注

AMYViD[®] 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バイアル中、フロルベタピル（ ¹⁸ F）放射能として 370MBq/1～9mL 含有（検定日時）
一般名	和名：フロルベタピル（ ¹⁸ F） 洋名：florbetapir（ ¹⁸ F）（INN）
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：2016年12月19日 薬価基準収載年月日：2024年5月22日 販売開始年月日：2017年8月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：PDRファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	PDRファーマ株式会社 製品情報センター 電話番号 0120-383-624 [受付時間：9時～17時（土、日、祝日、当社の休業日を除く）] 〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング ホームページ： https://www.pdradiopharma.com

本 IF は 2024 年 11 月改訂の電子添文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。

アミヴィッド、AMYViD は Avid Radiopharmaceuticals, Inc. の登録商標である。

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－

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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

(<http://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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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だきたい。

(2020年4月改訂)

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.....	33
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率.....	33
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者.....	33
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..	2	1. 警告内容とその理由.....	34
6. RMPの概要	2	2. 禁忌内容とその理由.....	34
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由.....	34
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..	35
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	36
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	36
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	39
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	40
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	4	12. その他の注意	40
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	41
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	41
1. 剤形	6	2. 毒性試験	42
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	44
4. 力価	6	2. 有効期間	44
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法.....	44
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	44
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	7	6. 同一成分・同効薬.....	44
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	44
10. 容器・包装	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基	44
11. 別途提供される資材類	7	準収載年月日，販売開始年月日.....	44
12. その他	7	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追	45
V. 治療に関する項目	8	加等の年月日及びその内容.....	45
1. 効能又は効果	8	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びそ	45
2. 効能又は効果に関連する注意	8	の内容	45
3. 用法及び用量	8	11. 再審査期間	45
4. 用法及び用量に関連する注意	8	12. 投薬期間制限に関する情報.....	45
5. 臨床成績	9	13. 各種コード	45
VI. 薬効薬理に関する項目	25	14. 保険給付上の注意.....	45
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	X I . 文献	46
2. 薬理作用	25	1. 引用文献	46
VII. 薬物動態に関する項目	27	2. その他の参考文献.....	46
1. 血中濃度の推移	27	X II . 参考資料	47
2. 薬物速度論的パラメータ	28	1. 主な外国での発売状況.....	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28	2. 海外における臨床支援情報.....	48
4. 吸収	28	X III . 備考	50
5. 分布	28	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	50
6. 代謝	32	あたっての参考情報.....	50
7. 排泄	33	2. その他の関連資料.....	50

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
A β	amyloid- β	アミロイドベータ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー型認知症
ADAS-Cog-11	11-item Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale	11項目のアルツハイマー病評価尺度認知下位尺度
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポタンパク質E
ARG	autoradiography	オートラジオグラフィー
B _{max}	receptor binding site concentration	最大結合量
CDR	Clinical Dementia Rate	臨床認知症評価法
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GDS	Geriatric Depression Scale	高齢者用うつ尺度
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
INN	International Nonproprietary Name	医薬品国際一般名称
IMPY	6-iodo-2-(4'-dimethylamino)-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine	既報のA β 選択的リガンド
K _d	disassociation constant	解離定数
K _i	dissociation constant for inhibitor binding	阻害定数
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH(医薬品規制調和国际会議)国際医薬用語集
MIRD	Medical Internal Radiation Dose	—
modified CERAD	modified Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease	—
MMSE	Mini-Mental State Examination	—
MR	Medical Representatives	医薬情報担当者
MRI	Magnetic Resonance Image	磁気共鳴画像
NINCDS/ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	—
NMDA	N-methyl-D-aspartic Acid	N-メチル-D-アスパラギン酸
PBR	peripheral-type benzodiazepine receptor	末梢型ベンゾジアゼピン受容体
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SUV	standardized uptake value	標準取込み率
SUVR	standardized uptake value ratio	標準取込み比率
VMAT-2	vesicular monoamine transporter-2	2型小胞モノアミントランスポーター

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アミヴィッド®静注は、放射性フッ素 (^{18}F) で標識されたフロルベタピル (^{18}F) を有効成分とする、ヒト脳内のアミロイドベータ (以下、 $\text{A}\beta$) プラークの可視化を目的に開発された、陽電子放出断層撮影 (以下、PET) 診断用放射性薬剤である。

海外での開発は、Eli Lilly and Company の完全子会社である Avid Radiopharmaceuticals 社が行い、2012年4月に米国で最初の承認を取得した。2023年6月時点で、米国、欧州等33カ国で承認され、AMYVID™の商品名で販売されている。

国内においては、Avid Radiopharmaceuticals 社が第I相試験 (J02)¹⁾、並びに第II/III相試験 (J05)²⁾の国内2試験を実施し、日本イーライリリー株式会社 (Eli Lilly and Company の日本法人) が、国内2試験の臨床データを活用して、2014年7月に本剤の院内製造を可能とする放射性医薬品合成設備 NEPTIS® plug-01 (特定保守管理医療機器) の製造販売承認を取得した。

PDR ファーマ株式会社は、日本イーライリリー株式会社と国内における本剤の共同開発契約を締結し、2016年12月に NEPTIS® plug-01 で製造されるフロルベタピル (^{18}F) 注射液と同じ「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」を効能又は効果とするフレキシブルドーズ™製剤として最初の製造販売承認を取得した。

さらに、アルツハイマー病疾患修飾薬治療の対象となる軽度認知障害 (以下、MCI) への適応拡大を目的に、エーザイ株式会社が開発したレカネマブ (製品名: レケンビ点滴静注 200mg 及び同点滴静注 500mg) の国際共同第III相試験 (301 試験 (Clarity AD)) のデータを活用し、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ベータプラークの可視化」を効能又は効果として、2023年8月に承認を取得した。

その後、2024年8月に「抗アミロイドベータ抗体薬投与後の脳内アミロイドベータプラークの可視化」の効能又は効果を追加で承認取得した。

NEPTIS は、Optimized Radiochemical Applications SPRL 社の登録商標である。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、放射性フッ素 (^{18}F) で標識されたフロルベタピル (^{18}F) を有効成分とする、ヒト脳内の $\text{A}\beta$ プラークの可視化を目的に開発された PET 診断用放射性薬剤である (25 頁参照)。
- (2) 国内で実施された読影者盲検試験において、 $\text{A}\beta$ 陽性と判定された被験者の割合はアルツハイマー型認知症 (以下、AD) 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者でそれぞれ、80.0%、33.3%、16.7%であり、3つの診断群間全体、AD 患者と MCI 患者間、及び AD 患者と認知機能が正常な被験者間いずれにおいても統計学的に有意な差が認められた。外国で実施されたフロルベタピル (^{18}F) を用いた PET 画像と $\text{A}\beta$ 病理との相関を検討した読影者盲検試験において、PET 撮像から 24 ヶ月以内に剖検された 59 例について、多数決判定による PET 画像の定性的評価結果と神経病理学的評価における Probable/Definite AD の診断一致率は、感度 92%、特異度 100%、正確度 95%であった (14~16, 22, 23 頁参照)^{2)~4)}。
- (3) 国内臨床試験において、55 例中 1 例 (1.8%) に副作用 (倦怠感) が認められた。海外臨床試験においては、496 例中、副作用は 15 例 (3.0%) 19 件に認められ、主な副作用は頭痛 5 件 (1.0%) であった。その他は、注射部位反応 (刺激)、そう痒症、高血圧、悪心、便秘、血尿、味覚異常、潮紅、悪寒、冷感、四肢痛、頸部痛、嗅覚錯誤、不眠症 (いずれも 0.1~1%未満) であった (初回承認時)。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、患者の投与日時 (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る (6, 7 頁参照)。

I. 概要に関する項目

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（適正使用に関するお願い） ・取違え防止を目的とした手順書
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)

(2025年4月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。ただし，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

1.1. 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】
該当なし	偽陰性及び偽陽性	該当なし
	医療機関における放射エネルギーが異なる製剤の取違え	
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医師への読影トレーニングプログラムの実施
取違え防止を目的とした手順書の制定及び適切な運用
医療従事者向け資料（適正使用に関するお願い）の作成・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

アミヴィッド®静注

(2) 洋名

AMYViD® Injection

(3) 名称の由来

イメージングの標的となるアミロイド (AMY) と開発会社の Avid Radiopharmaceuticals 社 (ViD) に由来する海外での販売名「AMYViD™」に投与経路 (静注) を明示したものである。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フロルベタピル (¹⁸F)

(2) 洋名 (命名法)

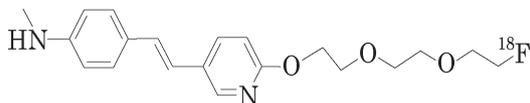
florbetapir (¹⁸F)

florbetapir (¹⁸F) (INN)

(3) ステム (s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₅[¹⁸F]N₂O₃

分子量 : 359.43

5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-[(1E)-2-[6-[2-[2-[2-(Fluoro-¹⁸F)ethoxy]ethoxy]ethoxy]-3-pyridinyl]ethenyl]-N-methyl-benzenamine

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

- USAN : florbetapir F 18
- 会社または研究所コード : ¹⁸F-AV-45
- その他の一般名 : florbetapir ¹⁸F, florporamine F18, フロルベタピル ¹⁸F, フロルベタピル (¹⁸F)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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

¹⁸F の核物理学的特性

1) 物理的半減期 109.739 分

2) 主なγ線エネルギー 0.511MeV

3) 減衰表

投与時間から (分)	MBq	投与時間から (分)	MBq
-110	741.2	20	326.1
-100	695.9	30	306.1
-90	653.3	40	287.4
-80	613.3	50	269.8
-70	575.7	60	253.3
-60	540.5	70	237.8
-50	507.4	80	223.2
-40	476.4	90	209.6
-30	447.2	100	196.7
-20	419.8	110	184.7
-10	394.1	120	173.4
0	370.0	130	162.8
10	347.4	140	152.8

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

確認試験法

(1) 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, 放射性医薬品基準ガンマ線測定法の電離箱による測定法により, 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

本剤を試料溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確に採り, 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, フロルベタピル (^{18}F) 以外のピーク面積はそれぞれ 5%以下であり, フロルベタピル (^{18}F) 以外のピークの総面積は 10%以下である. なお, 試料溶液の放射能の主ピークの位置が, 標準溶液を同様に測定したときの紫外吸光度計の主ピークの位置と一致することを確認する.

定量法

本剤の適当量について, 放射性医薬品基準 一般試験法 ガンマ線測定法の定量法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

剤形：注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～8.0

浸透圧比：約6（生理食塩液に対する比）

(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

<1バイアル中>

容量	1～9mL		
有効成分	フロルベタピル (¹⁸ F)		370MBq（検定日時）※
添加剤	アスコルビン酸ナトリウム	安定化剤	4.5～40.5mg
	無水エタノール	溶解補助剤	78.9～710.1mg
	生理食塩液	等張化剤	適量

※検定日時においてフロルベタピル (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。

(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

特になし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

表示液量 (mL)	温度 (°C)	保存期間	結果
1.0	25	8, 10.5 時間	規格の範囲内であった
9.0			

(2) 加速試験

表示液量 (mL)	温度 (°C)	保存期間	結果
2.0	40	10 時間	規格の範囲内であった

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 (物理化学的变化)

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

被曝軽減のため, バイアルは鉛容器に梱包されている。

(2) 包装

370MBq (1~9mL) [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

本剤は投与時 (検定日時) に全量が 370MBq となるよう, 1~9mL の間で表示液量が調整される。

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
- 抗アミロイドベータ抗体薬投与後の脳内アミロイドベータプラークの可視化

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〉

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〉

本剤の電子添文に記載されている効能又は効果以外の有効性は確認されていない。従って、効能外の患者への本剤の投与は避けること。

本剤を用いた PET 検査は、現在行われている臨床的診断及び検査等を実施してもアルツハイマー病による軽度認知障害及びアルツハイマー病による認知症の診断が不確実な認知機能障害を有する患者に対して実施すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

フロルベタピル (^{18}F) として 370MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法：本剤投与後 30～90 分まで皮質平均 SUVR は安定し、 $\text{A}\beta$ 沈着の信頼できる評価が可能であると考えられること、30 分画像と 50 分画像から得られる情報は同様であることが示されたことから「投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する」とした。

用量：111MBq と 370MBq の画像の品質を比較した結果、370MBq 投与の方が画像が良好であったこと、370MBq 投与時の日本人と米国人の画像所見が類似しておりかつ全身実効線量は既存の PET 薬剤と同等であったことから「370MBq」とした。

「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名 [試験コード]	実施国・対象被験者数	臨床薬理	有効性	安全性	試験デザイン
国内第 I 相臨床試験 [J02]	日本 認知機能正常で健康な男性又は女性 7 例	◎		◎	単施設, 評価者盲検試験
国内第 II / III 相臨床試験 [J05]	日本 AD 患者 15 例 MCI 患者 15 例 認知機能正常な被験者 18 例		◎	◎	多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験
米国第 II 相臨床試験 [A05]	米国 AD 患者 45 例 MCI 患者 60 例 認知機能正常な被験者 79 例		◎	◎	多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験
米国第 III 相臨床試験 [A07]	米国 剖検コホート 152 例 特異度コホート 74 例		◎	◎	多施設共同, 評価者盲検試験
米国第 III 相臨床試験 [A16]* ¹	米国 剖検コホート 152 例		◎		多施設共同, 評価者盲検試験
米国第 I 相臨床試験 [A01]	米国 AD 患者 16 例 認知機能正常な被験者 16 例	○		○	多施設共同, 評価者盲検試験
米国第 I 相臨床試験 [A02]	米国 健康被験者 9 例	○		○	単施設, 評価者盲検試験
米国第 I 相臨床試験 [A03]	米国 AD 患者 9 例 認知機能正常な被験者 11 例	○		○	多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験
米国第 I 相臨床試験 [A04]	米国 AD 患者 15 例 認知機能正常な被験者 10 例	○		○	多施設共同, 評価者盲検試験
米国第 I 相臨床試験 [A06]* ²	米国 AD 患者 18 例 認知機能正常な被験者 23 例	○			評価者盲検, 画像評価試験

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

*1 : 米国第 III 相臨床試験 (A07) の剖検コホートの追跡調査として実施された。このため、新たな被験者の組入れや治験薬の投与はない。

*2 : 米国第 I 相臨床試験 (A01 及び A03) で得られた PET 画像の画像評価試験 (盲検下読影) として実施された。このため、新たな被験者の組入れや治験薬の投与はない。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

忍容性 国内第 I 相臨床試験 (J02) ¹⁾

デザイン	単施設, 評価者盲検試験
目的	日本人被験者を対象に, フロルベタピル (¹⁸ F) 単回投与時の安全性及び忍容性を評価する.
対象	認知機能が正常で健康な日本人男性又は女性 7例
試験方法	フロルベタピル (¹⁸ F) 約 370MBq (10mCi) 相当量の静脈内投与を行い, その後生理食塩液でフラッシュした. フロルベタピル (¹⁸ F) 投与直後に撮像を開始した. 約 6 時間にわたって頭頂から大腿までのスキャンを周期的に反復し, 身体における放射能分布の PET 画像を得た. 投与前及び投与後約 380 分 (撮像完了後) に心電図及びバイタルサインを測定した. 撮像中も継続的に有害事象を観察し, 投与後 48 時間以降かつ, 2 もしくは 3 労働日以内にフォローアップを実施した.
評価項目	(1) 有害事象 (2) バイタルサイン (3) 心電図
結果	有害事象の発現割合は 14.3% (1/7 例) であり, 発現した有害事象は背部痛であった. バイタルサイン及び心電図の結果に, ベースラインからの著明な変化は見られなかった. 安全性の結果は, 本治験薬が十分な忍容性があることを示した.

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

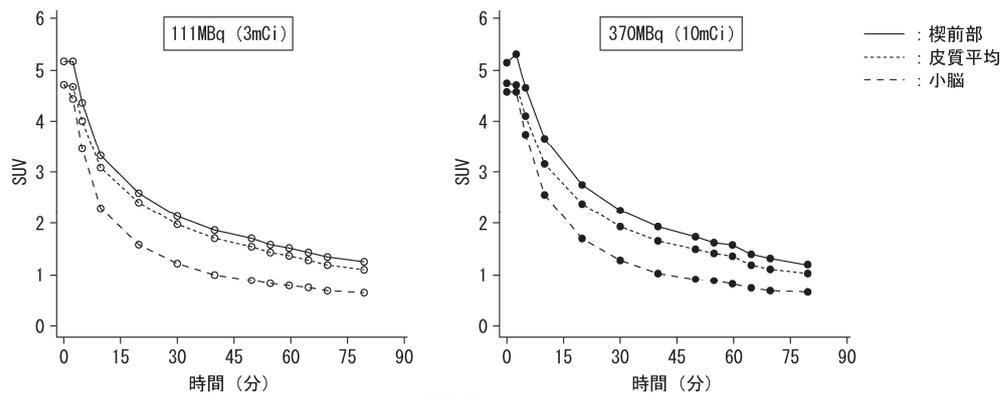
a) 米国第 I 相臨床試験 (A03)⁵⁾ (用量設定に関する資料)

デザイン	多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験
目的	AD 患者及び認知機能が正常な被験者でフロルベタピル (¹⁸ F) の 2 用量 [111MBq 及び 370MBq] を比較し, 適切な用量を確認し, 安全性を評価する.
対象	AD 患者及び認知機能が正常な被験者 20 例 (AD 患者 9 例, 認知機能が正常な被験者 11 例)
対象の主な 選択基準	(1) AD 患者 1) 50 歳超で National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (以下, NINCDS/ADRDA) 基準により Probable AD と判断される患者 2) スクリーニング検査時において Mini-Mental State Examination (以下, MMSE) が 10~24 である軽度/中等度の認知症患者 3) 少なくとも 6 ヶ月間, 認知機能の低下が緩徐に発現し, 進行が認められる患者 (2) 認知機能が正常な被験者 1) 神経心理学的テスト及び既往による重大な認知機能障害の所見のない 35 歳以上 55 歳以下の健康な者 2) MMSE が 29 以上の者
対象の主な 除外基準	(1) AD 以外の神経変性疾患がある患者 (2) 他の認知症/神経変性疾患と診断されている患者 (3) 混合型認知症と診断された患者 (4) AD 患者の場合, スクリーニング時の MRI, CT 又は他のバイオマーカー検査によって, Probable AD 以外の認知症の所見が認められる患者. 認知機能が正常な者の場合, スクリーニング時の MRI, CT 又は他のバイオマーカー検査によって AD 病理学的所見が認められる者
試験方法	被験者 9 例 (AD 患者 5 例, 認知機能が正常な被験者 4 例) に 111MBq, 11 例 (AD 患者 4 例, 認知機能が正常な被験者 7 例) に 370MBq を単回静脈内投与し, 直ちに 90 分間連続の PET 撮像を行った.
評価項目	用量設定 (①PET 画像画質, ②局所 Aβ集積程度, ③PET 画像分類, ④皮質領域の標準取込み率 (以下, SUV) と標準取込み比率 (以下, SUVR)) 及び安全性 定性的評価は, 有資格の放射線科医又は核医学医が盲検下で行った. ①PET 画像画質は 5 段階 (5=優良~1=不良), ②局所 Aβ集積程度は 3 段階 (高い, 低い, なし), ③PET 画像分類は, 2 分類 (Aβ陽性もしくは Aβ陰性) で評価した. ④の定量的評価では, 皮質領域の SUV は, 小脳, 楔前部, 及び皮質平均における各群, 各用量群の時間放射能曲線を作成した. また, 小脳に対する皮質領域の平均 SUVR は, 皮質 3 領域 (前頭皮質, 側頭皮質及び楔前部) の SUV と小脳 SUV との平均として算出し, 皮質領域の平均 SUVR は, 皮質領域平均 (前頭皮質, 側頭皮質, 楔前部, 前帯状回, 後帯状回及び頂頭皮質全体の平均) の SUV と小脳の SUV の比として算出し, 各群, 各用量群で比較した.
結果 (用量設定)	①PET 画像画質 全ての画像は「評価可能」と判断され, 111MBq 投与群の 9 例中 7 例 (78%), 370MBq 投与群の 11 例中 11 例 (100%) が画質に関する 5 段階評価で 3 以上と判定された. ②局所 Aβ集積程度 前頭皮質, 側頭皮質及び楔前部の局所評価により, AD 患者において Aβ集積レベルが高いと判定されたのは, 111MBq 投与群で 60~100%, 370MBq 投与群で 50~100%であった. 認知機能が正常な被験者において Aβ集積程度が低い又はなしと判定されたのは, 111MBq 投与群で 75~100%, 370MBq 投与群で 71~100%であった. ③PET 画像分類 いずれの投与群も, AD 患者が全員灰白質パターンを示し, Aβ陽性に分類された. 一方, 認知機能が正常な被験者は全員が白質パターンを示し, Aβ陰性に分類された.

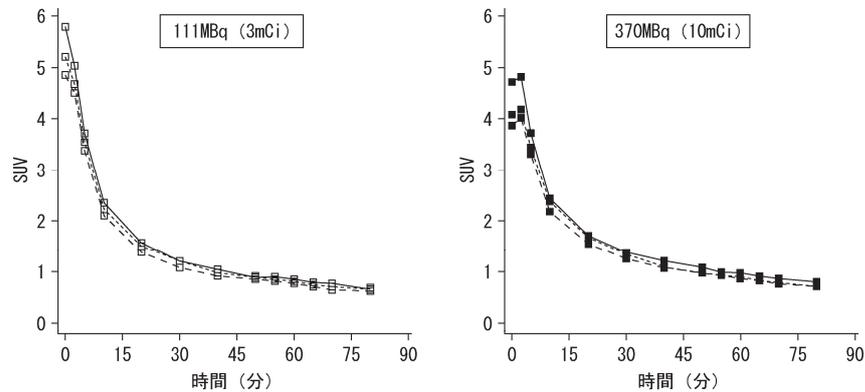
V. 治療に関する項目

④-1. 皮質領域の SUV

111MBq 投与群と 370MBq 投与群の SUV の平均時間放射能曲線は類似していた。



〈AD患者群〉



〈認知機能が正常な被験者群〉

111MBq 投与群及び 370MBq 投与群の小脳、楔前部及び皮質平均の SUV の平均時間放射能曲線

④-2. 皮質領域の SUVR

111MBq 投与群と 370MBq 投与群の小脳に対する皮質領域の平均 SUVR はほぼ同等であり、各皮質領域の SUVR 平均値は認知機能が正常な被験者よりも AD 患者の方が一貫して高かった。

	111MBq		370MBq	
	AD 患者群 (n=5)	認知機能が正常な被験者群 (n=4)	AD 患者群 (n=4)	認知機能が正常な被験者群 (n=7)
小脳に対する皮質領域の平均 SUVR (平均値±標準偏差)	1.813±0.219	0.964±0.037	1.644±0.253	0.958±0.096
p 値 (t 検定)		0.0008		0.0002
皮質領域の平均 SUVR (平均値±標準偏差)	1.781±0.217	0.968±0.050	1.658±0.288	0.988±0.093
p 値 (t 検定)		0.0007		0.0508

結果
(安全性)

死亡、重篤は有害事象及び試験中止に至った有害事象を発現した被験者は認められなかった。被験者 20 例中、370MBq 投与群の認知機能が正常な被験者 2 例において治験薬投与後に有害事象が発現した。1 例で軽度の注射部位刺激感を発現し、フロルベタピル (¹⁸F) 投与との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。もう 1 例は軽度の下痢及び嘔吐であり、因果関係は「ほとんどなし」と判断された。

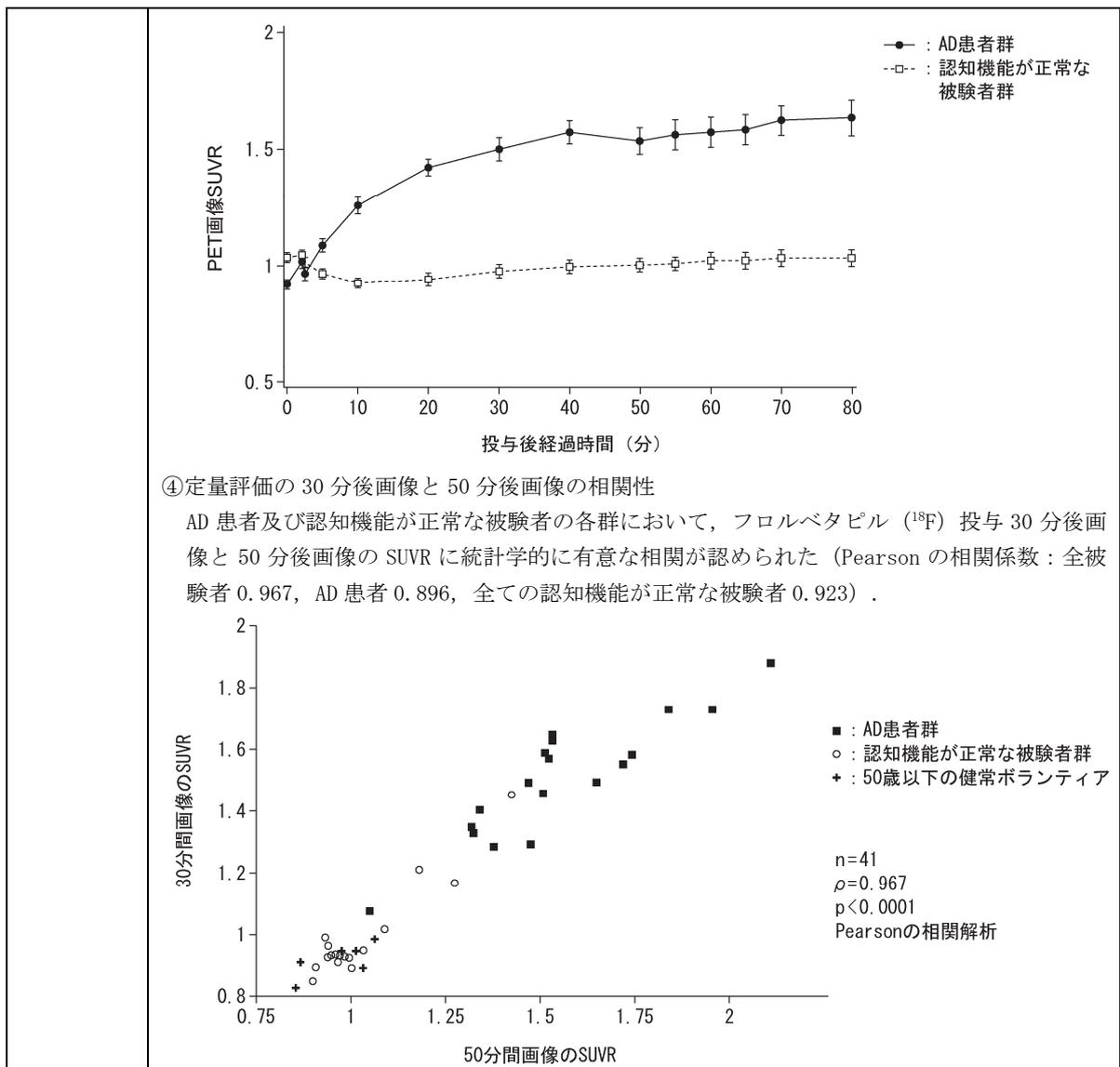
注) 国内で承認された本剤の用法及び用量：フロルベタピル (¹⁸F) として 370MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。

V. 治療に関する項目

b) 米国第 I 相臨床試験 (A06)⁶⁾ (撮像時期に関する資料)

デザイン	評価者盲検, 画像評価試験
目的	AD 患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたフロルベタピル (¹⁸ F) 投与の 30 分後及び 50 分後の PET 画像を比較する.
対象	米国第 I 相試験 (A01, A03) で得られた PET 画像 41 例 (AD 患者 18 例, 認知機能が正常な被験者 23 例)
対象の主な登録基準	(1) AD 患者 1) NINCDS/ADRDA 基準により Probable AD と判断される者 2) スクリーニング時において MMSE が 10~24 である軽度/中等度の認知症患者 (2) 認知機能正常な被験者 MMSE が 29 以上で, 病歴及びスクリーニング時点の心理検査バッテリーにより認知機能が正常な者
試験方法	A01, A03 で得られた PET 画像について, 各被験者のフロルベタピル (¹⁸ F) 投与 30 分後画像及び 50 分後画像を以下の方法で盲検下で評価した. (1) 定性的評価 (視覚的読影) : Aβ陽性又は Aβ陰性 3 名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し, Aβ陽性又は Aβ陰性のいずれかに分類した. 読影者の評価が不一致であった場合は, 多数決による結果を被験者の最終評価とした. (2) 半定量的評価 (視覚的読影) : 0~4 の 5 段階評価 3 名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し, Aβ集積の程度を 0 (Aβ集積なし) ~4 (高度の Aβ集積) の 5 段階で評価した. 各読影者の評価スコアの中央値を被験者の最終評価とした. (3) 定量的評価 : SUVR 皮質平均 (前頭皮質, 側頭皮質, 頭頂皮質, 前帯状回, 後帯状回及び楔前部皮質 6 領域全体の平均) の SUV と基準領域である小脳の SUV の比として算出した.
評価項目	撮像時期 (①定性的評価結果の一致性, ②半定量的評価結果の一致性, ③PET 画像の定量的評価, ④30 分後画像と 50 分後画像の相関性 ①定性的評価結果の一致性及び②半定量的評価結果の一致性では, 30 分画像と 50 分画像の一致性について κ 統計量を計算した. 各撮像時期の読影者間信頼性の評価には, 級内相関係数 (以下, ICC) を用いた. ③PET 画像の定量的評価では, 各群のフロルベタピル (¹⁸ F) 投与 90 分後までの小脳に対する皮質 SUVR の経時的变化を評価した. ④30 分後画像と 50 分後画像の相関性では, Pearson 相関係数を用いて評価し, 散布図を作成した.
結果	①定性的評価結果の一致性 3 名の読影者による定性的評価の一致率は 100% であり, 同様に各臨床診断群で κ 統計量は 1 であった. 定性的評価の全体での評価者間信頼性は, 投与 30 分後及び 50 分後のいずれも ICC は 0.816 であった. ②半定量的評価結果の一致性 3 名の読影者による半定量的評価の一致性で, Fleiss-Cohen の κ 統計量は 0.946 であった. 半定量的評価の中央値の相関係数は 0.948 であり, 統計学的に高度に有意であった (片側 p 値<0.0001). 半定量的評価を用いた全体的な評価者間信頼性は, 投与後 30 分及び 50 分画像においていずれも ICC は 0.812 であった. ③PET 画像の定量的評価 フロルベタピル (¹⁸ F) 投与 30 分後以降, AD 患者と認知機能が正常な被験者は明確に区別できるようになり, 投与 30~90 分後までの間, 認知機能が正常な被験者と AD 患者の皮質平均 SUVR の比はほぼ一定に保たれた.

V. 治療に関する項目



注) 国内で承認された本剤の用法及び用量：フロルベタピル (^{18}F) として 370MBq を静脈内投与し、投与30分後から50分後までに撮像を開始する。撮像時間は10分間とする。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

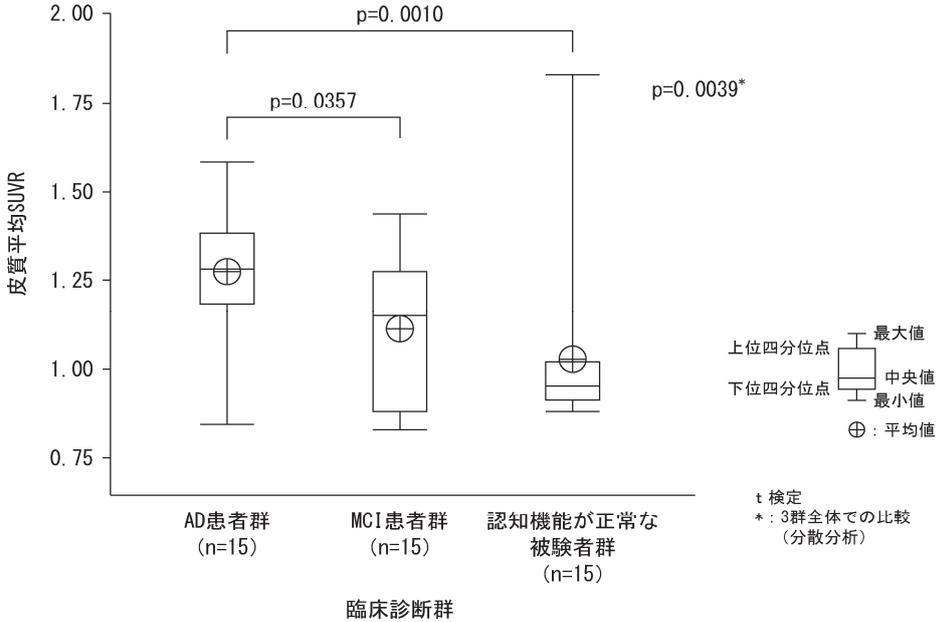
a) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (J05)²⁾

デザイン	多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験
目的	AD患者, MCI患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたフロルベタピル (^{18}F) 投与後のアミロイドPET画像特性及び安全性を評価する。
対象	AD患者, MCI患者及び認知機能が正常な日本人男性又は女性 48例 (AD患者15例, MCI患者15例, 認知機能が正常な被験者18例)
対象の主な登録基準	(1) AD患者 1) NINCDS/ADRDA基準でProbable ADと判断される50歳以上の日本人男性又は女性 2) スクリーニング時においてMMSEが10~24である軽度/中等度の認知症患者 3) 少なくとも過去6ヵ月間, 認知機能の低下が緩和に発生し, 進行が認められる患者

V. 治療に関する項目

	<p>(2) MCI 患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 50 歳以上の日本人男性又は女性 2) 記憶力又は認知機能低下を訴え、それが情報提供者に確認されている患者 3) 臨床認知症評価法（以下、CDR）が 0.5 4) MMSE スコアが 24 を超える患者 <p>(3) 認知機能が正常な被験者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 50 歳以上の日本人男性又は女性 2) MMSE が 29 以上で、病歴及びスクリーニング時点の心理検査バッテリーにより認知機能が正常な者 																				
対象の主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 1 年以上前から MCI の診断を受けている患者 (2) AD 以外の神経変性疾患がある患者 (3) 現在までに、他の認知症/神経変性疾患と診断された患者 (4) 過去又は現在、混合型認知症と診断された患者 (5) AD 患者の場合、スクリーニング時の MRI, CT 又は他のバイオマーカー試験によって、AD 以外の認知機能障害の別の所見が認められる。認知機能が正常な被験者の場合、スクリーニング時の MRI, CT 又は他のバイオマーカー試験によってアルツハイマー病の病理の所見が認められる者 																				
試験方法	<p>フルロベタピル (^{18}F) 注射液 370MBq 相当量の単回静脈内投与を行い、投与から約 50 分後に 10 分間の撮像を行った。PET 画像は以下の方法で評価した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 定性的評価（視覚的読影）：Aβ陽性又は Aβ陰性 5 名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し、Aβ陽性又は Aβ陰性のいずれかに分類した。読影者の評価が不一致であった場合は、多数決による結果を被験者の最終評価とした。 (2) 定量的評価：SUVR 前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回及び楔前部の皮質 6 領域、並びに皮質平均（皮質 6 領域全体の平均）を標的皮質領域とし、これらの領域の SUV と基準領域である小脳の SUV の比として算出した。 																				
評価項目	<p>有効性（①臨床診断群別の PET 画像の定性的評価、②副次的パラメータ（読影者間一致率）、③臨床診断群別の皮質平均 SUVR）及び安全性</p> <p>①臨床診断群別の PET 画像の定性的評価では、各診断群の Aβ陽性判定の割合を算出し、Fisher の直接確率計算法により、Aβ陽性の割合の診断群間全体での比較と対比較を行った。</p> <p>②副次的パラメータでは、5 名の読影者の視覚的読影の結果について、読影者全体の一致率、各読影者の組合せによる読影者間一致率、各読影者の評価と多数決評価との一致率を κ 統計量を用いて評価した。</p> <p>③臨床診断群別の皮質平均 SUVR では、各群の皮質 6 領域全体の平均 SUVR の平均値を比較し、診断群間全体での比較を分散分析により行い、対比較については t 検定を実施した。</p>																				
結果 (有効性)	<p>①臨床診断群別の PET 画像の定性的評価</p> <p>Aβ陽性と判定された被験者の割合は、AD 患者、MCI 患者、認知機能が正常な被験者でそれぞれ 80.0%、33.3%、16.7%であり、3つの診断群間全体、AD 患者と MCI 患者群間及び AD 患者と認知機能が正常な被験者間いずれにおいても統計学的に有意な差が認められた (p=0.0008, 0.0253, 0.0004)。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>AD 患者群 (n=15)</th> <th>MCI 患者群 (n=15)</th> <th>認知機能が 正常な被験者群 (n=18)</th> <th>合計 (n=48)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aβ陽性</td> <td>12 (80.0%)</td> <td>5 (33.3%)</td> <td>3 (16.7%)</td> <td>20 (41.7%)</td> </tr> <tr> <td>Aβ陰性</td> <td>3 (20.0%)</td> <td>10 (66.7%)</td> <td>15 (83.3%)</td> <td>28 (58.3%)</td> </tr> <tr> <td>p 値*1</td> <td></td> <td>0.0253*2</td> <td>0.0004*2</td> <td>0.0008*3</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1：Fisher の直接確率計算 *2：AD 患者群との比較 *3：3 群全体での比較</p>		AD 患者群 (n=15)	MCI 患者群 (n=15)	認知機能が 正常な被験者群 (n=18)	合計 (n=48)	A β 陽性	12 (80.0%)	5 (33.3%)	3 (16.7%)	20 (41.7%)	A β 陰性	3 (20.0%)	10 (66.7%)	15 (83.3%)	28 (58.3%)	p 値*1		0.0253*2	0.0004*2	0.0008*3
	AD 患者群 (n=15)	MCI 患者群 (n=15)	認知機能が 正常な被験者群 (n=18)	合計 (n=48)																	
A β 陽性	12 (80.0%)	5 (33.3%)	3 (16.7%)	20 (41.7%)																	
A β 陰性	3 (20.0%)	10 (66.7%)	15 (83.3%)	28 (58.3%)																	
p 値*1		0.0253*2	0.0004*2	0.0008*3																	

V. 治療に関する項目

	<p>②副次的パラメータ（読影者間一致率） 読影者全体の全 κ 統計量は 0.82（95%信頼区間：0.73～0.90），各読影者の組合せの κ 統計量は 0.71～0.96 であり，高い読影者間一致率を示した．各読影者の評価と多数決による評価の一致性に関する κ 統計量は 0.79～1.00 であり，高い読影者間一致性が示された．</p> <p>③臨床診断群別の皮質平均 SUVR AD 患者群，MCI 患者群及び認知機能が正常な被験者群の皮質平均 SUVR の平均値±標準偏差はそれぞれ 1.271±0.182，1.112±0.197 及び 1.022±0.220 であった．各皮質領域の SUVR 及び皮質平均 SUVR の平均値はいずれも，AD 患者群が最も高値であり，認知機能が正常な被験者が最も低値であった．診断群間全体の比較における p 値は 0.0039（分散分析）であり，AD 患者群と認知機能が正常な被験者群との比較の p 値及び AD 患者群と MCI 患者群との比較の p 値はそれぞれ 0.0010 及び 0.0357（t 検定）であった．</p>  <p style="text-align: center;">臨床診断群</p>
結果 (安全性)	<p>本試験において，全被験者の中で死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現は認められなかった．48 例中 6 例（12.5%，内 5 例は認知機能が正常な被験者群，1 例は MCI 患者群）で，治験薬投与後に発現した有害事象が見られた．MCI 患者群の 1 例では，治験薬投与後に発現した有害事象が 2 件（血圧上昇，背部痛）確認され，AD 患者群で有害事象は認められなかった．全ての有害事象は軽度であった．</p>

b) 米国第 II 相臨床試験（A05）⁷⁾

デザイン	多施設共同，評価者盲検，並行群間比較試験
目的	AD 患者，MCI 患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたフルルベタピル（ ¹⁸ F）投与後のアミロイド PET 画像特性及び安全性を評価する．
対象	AD 患者，MCI 患者及び認知機能が正常な被験者 184 例（AD 患者 45 例，MCI 患者 60 例，認知機能が正常な被験者 79 例） 有効性解析対象集団 183 例（AD 患者 45 例，MCI 患者 60 例，認知機能が正常な被験者 78 例） 安全性解析対象集団 184 例（AD 患者 45 例，MCI 患者 60 例，認知機能が正常な被験者 79 例）
対象の主な登録基準	<p>(1) AD 患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 50 歳以上で，NINCDS/ADRDA 基準により Probable AD と判断される患者 2) スクリーニング時において MMSE が 10～24 である軽度/中等度の認知症患者 3) 少なくとも 6 ヶ月間，認知機能の低下が緩除に発生し，進行が認められる患者 <p>(2) MCI 患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 50 歳以上の患者 2) 記憶力又は認知機能低下を訴え，それが情報提供者に確認されている患者 3) 臨床認知症評価法（CDR）が 0.5 4) MMSE スコアが 24 を超える患者

V. 治療に関する項目

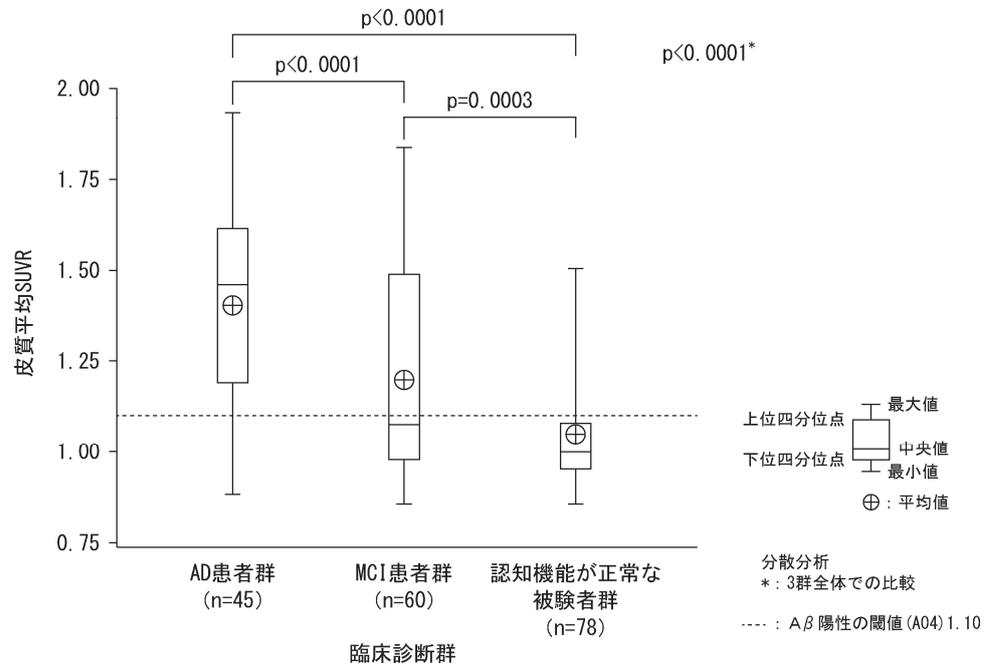
	<p>(3) 認知機能が正常な被験者</p> <p>1) 50 歳以上</p> <p>2) MMSE が 29 以上で、病歴及びスクリーニング時点の心理検査バッテリーにより認知機能が正常な者</p>
対象の主な除外基準	<p>(1) 1 年以上前から MCI の診断を受けている患者</p> <p>(2) AD 以外の神経変性疾患がある患者</p> <p>(3) 他の認知症/神経変性疾患と診断された患者</p> <p>(4) 混合型認知症と診断された患者</p> <p>(5) AD 患者の場合、スクリーニング時の MRI, CT 又は他のバイオマーカー試験によって、AD 以外の認知機能障害の別の所見が認められる、認知機能が正常な被験者の場合、スクリーニング時の MRI, CT 又は他のバイオマーカー試験によってアルツハイマー病の病理の所見が認められる者</p>
試験方法	<p>フルルベタピル (^{18}F) 注射液 370MBq 相当量を単回静脈内投与し、投与から約 50 分後に 10 分間の撮像を行った。PET 画像は以下の方法で評価した。</p> <p>(1) 定性的評価（視覚的読影）：Aβ陽性又は Aβ陰性 3 名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し、Aβ陽性又は Aβ陰性のいずれかに分類した。読影者の評価が不一致であった場合は、多数決による結果を被験者の最終評価とした。</p> <p>(2) 半定量的評価（視覚的読影）：0~4 の 5 段階評価 3 名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し、Aβ集積の程度を 0（Aβ集積なし）~4（高度の Aβ集積）の 5 段階で評価した。各読影者の評価スコアの中央値を被験者の最終評価とした。</p> <p>(3) 定量的評価：SUVR 皮質平均（前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回及び楔前部の平均）SUV と基準領域である小脳の SUV の比として算出した。</p>
評価項目	<p>有効性（①臨床診断群別の定量的評価、②臨床診断群別の定性的及び半定量的評価、③半定量的評価と定量的評価の相関、④定性的評価と半定量的評価の相関、⑤定性的評価と定量的評価の相関、⑥年齢と PET 画像の評価、⑦ApoE 遺伝子型と PET 画像との相関、⑧認知機能検査と PET 画像との相関、⑨認知機能検査に関する多変量解析）及び安全性</p> <p>①臨床診断群別の定量的評価では、各臨床診断群の平均 SUVR の記述統計量を算出した。臨床診断の平均 SUVR を比較するために対比を含めた分散分析を行った。</p> <p>②臨床診断群別の定性的評価では、Aβ陽性及び Aβ陰性の判定を行い、各臨床診断群の Aβ陽性割合を比較するために対比を含めた分散分析を行った。</p> <p>③半定量的評価と定量的評価の相関、④定性的評価と半定量的評価、⑤定性的評価と定量的評価の相関では、各評価指標間における相関性を評価した。</p> <p>⑥年齢と PET 画像の評価、⑦ApoE 遺伝子型と PET 画像との相関では、皮質の平均 SUVR と年齢及び ApoE 遺伝子型の関連性を相関係数の算出及びサブグループ解析により評価した。また、PET 画像の定性評価を年齢及び ApoE 遺伝子型の各分類に基づき編度集計を実施した。</p> <p>⑧認知機能検査と PET 画像との相関では、皮質の平均 SUVR と認知機能検査との関連性について相関係数の算出及びサブグループ解析により評価した。 半定量的評価スコアの中央値と認知機能検査スコアの相関を、Spearman の順位相関係数により評価した。</p> <p>⑨認知機能に関する多変量解析では、様々な認知機能検査を目的変数、皮質の平均 SUVR、臨床診断群、年齢、ApoE 遺伝子型及び教育を説明変数とした多変量解析（変数選択：ステップワイズ法）を臨床診断群別に行った。</p>

V. 治療に関する項目

結果
(有効性)

①臨床診断群別の定量的評価

フルルベタピル (¹⁸F) による PET 画像の皮質平均 SUVR は AD 患者群で最も高く (1.404, 95% 信頼区間: 1.324~1.484), 認知機能が正常な被験者群で最も低かった (1.051, 95% 信頼区間: 1.016~1.087). MCI 患者群はその中間であった (1.199, 95% 信頼区間: 1.127~1.270). AD 患者群は認知機能が正常な被験者群及び MCI 患者群と比較して統計的に有意に高く (いずれも $p < 0.0001$), MCI 患者群は認知機能が正常な被験者群と比較して有意に高かった ($p = 0.0003$).



②臨床診断群別の定性的及び半定量的評価

フルルベタピル (¹⁸F) による PET 画像での皮質集積は AD 群で最も高く, 認知機能が正常な被験者群で最も低かった. MCI 群はその中間であった. 定量的評価, 半定量的評価, 定性的評価にかかわらず, 測定された臨床診断群全体での違いは統計学的に有意であった. AD 群の 75.6%, MCI 群の 38.3% 及び認知機能が正常な被験者群の 14.1% が Aβ陽性として評価された. Probable AD と臨床的に診断された被験者のうち, 24.4% が PET 画像の定性的評価において Aβ陰性であった.

この結果は, 臨床的に AD と診断された患者の剖検から得た偽陽性率に関する文献報告に基づき予測された Aβ陰性率と厳密に一致した^{8)~11)}. 同様に, MCI 群の 38.3% が PET 画像から Aβ陽性と判断されたが, この結果は MCI の患者の 33~62% がアミロイド病変を有するという剖検の報告と一致した^{12), 13)}. 認知機能が正常な被験者群の 14.1% が Aβ陽性と判断された.

③半定量的評価と定量的評価の相関

半定量的評価結果と定量的評価結果には高度な相関が認められた (相関係数 0.808, $p < 0.0001$).

④定性的評価と半定量的評価の相関

定性的評価結果と半定量的評価結果には統計学的に有意な相関が認められた ($p < 0.0001$).

⑤定性的評価と定量的評価の相関

定性的評価による Aβ陽性, Aβ陰性分類と, A04 試験より求めた Aβ陽性の閾値 SUVR=1.10 において評価した定量的評価結果との一致率は 0.91, κ 統計量は 0.81 であり, 高度な相関が認められた.

例数	183
観測値	0.91
期待値	0.51
κ 統計量	0.81
95% 信頼区間	0.72~0.89

V. 治療に関する項目

	<p>⑥年齢と PET 画像の評価 認知機能正常な被験者群において、$A\beta$陽性の割合は年齢とともに上昇した（50～59 歳，60～69 歳，70～79 歳及び 80 歳以上の被験者でそれぞれ 5.3%，10.5%，15.0%及び 25.0%）。この結果は，認知機能が正常な高齢者の剖検により報告されたアミロイド病変の有病率に一致した^{10),14)}。</p> <p>⑦ApoE 遺伝子型と PET 画像との相関 ApoE2 の被験者群では臨床診断群にかかわらず，ApoE4 の被験者群よりも皮質の平均 SUVR は有意に低く，また $A\beta$陽性と診断された被験者はいなかった。ApoE3 の被験者群は，ApoE4 の AD 群及び MCI 群よりも皮質の平均 SUVR は有意に低かった。さらに，ApoE4 の被験者群は ApoE3 の被験者群よりも $A\beta$陽性と診断された割合が高く，この差は特に AD 群及び MCI 群で大きかった。この結果は認知症とそうでない被験者の剖検結果に一致しており，$\epsilon 4$ 対立遺伝子が $A\beta$沈着の重要なリスク因子であること，$\epsilon 4$ 対立遺伝子を有する認知機能が正常な被験者は剖検において $A\beta$の沈着レベルが高い傾向にあること，さらに $\epsilon 2$ 対立遺伝子を有する被験者は認知症であるかにかかわらず，$A\beta$プラークが少ないか又はゼロであることを示している。</p> <p>⑧認知機能検査と PET 画像との相関 定量的，半定量的，定性的評価にかかわらず，フロルベタピル (^{18}F) の高い皮質集積のあった被験者は，低い皮質集積の被験者より，GDS を除く全ての認知機能検査におけるスコアが低かった。認知機能の正常な被験者について，フロルベタピル (^{18}F) の高い皮質集積はウェクスラー記憶検査の論理的記憶 I（即時パラグラフ再生）及び II（遅延パラグラフ再生），ADCS-ADL Scale 及び 11 項目のアルツハイマー病評価尺度認知下位尺度（11-item Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale: ADAS-Cog-11）と関連した。この結果から，フロルベタピル (^{18}F) の皮質集積により評価される $A\beta$集積と認知機能の低下レベルは関連することが示された。</p> <p>⑨認知機能に関する多変量解析 認知機能が正常な被験者におけるフロルベタピル (^{18}F) の高い $A\beta$集積はウェクスラー記憶検査の論理的記憶 I 及び II，ADCS-ADL Scale 及び ADAS-Cog-11 と関連した。 認知機能が正常な被験者において，定量的評価及び定性的評価によって測定される統計学的に有意な $A\beta$集積の存在は，年齢及び ApoE 遺伝子型を含む他の変数よりも優れた認知機能の予測因子であった。定量的評価あるいは定性的評価をモデルに加えたときには，年齢及び ApoE 遺伝子型を含む他の変数は認知機能スコアの統計学的に有意な予測因子とはならなかった。</p>
<p>結 果 (安全性)</p>	<p>本試験において死亡は生じず，試験中止に至った有害事象はなかった。安全性解析対象集団の被験者 184 例中 17 例 (9.2%) で治験薬投与後に発現した有害事象が 20 件確認された。大多数の有害事象は軽度であり，フロルベタピル (^{18}F) 投与との因果関係が「ほとんどなし」とみなされた。1 例に重篤な有害事象（上肢骨折）が発現した。重症度は中等度であり，フロルベタピル (^{18}F) 投与との因果関係は「ほとんどなし」とみなされた。</p>

c) 米国第Ⅲ相臨床試験 (A07)^{15),16)}

<p>デザイン</p>	<p>多施設共同，評価者盲検試験</p>
<p>目 的</p>	<p>フロルベタピル (^{18}F) 投与後の PET 画像を用いた $A\beta$集積の測定値と剖検時に測定した $A\beta$沈着の真のレベルとの相関について評価する。また，$A\beta$病理の欠如を正確に検出する PET 画像の特異度についても検討する。</p>
<p>対 象</p>	<p>226 例（剖検コホート 152 例，特異度コホート 74 例）</p>
<p>対象の主な 選択基準</p>	<p>(1) 剖検コホート 1) 18 歳以上の者 2) 治験責任医師によって余命 6 ヶ月以内と診断されている患者（例えば終末期のうっ血性心不全や慢性閉塞性肺疾患，腎疾患，がんなど末期の臨床所見），又は剖検を伴う加齢縦断研究に登録済みで治験依頼者の承認を得ている者 3) 各被験者の評価に基づいて，治験責任医師が 10 分間の撮像に耐容できると判断した者</p>

V. 治療に関する項目

	<p>(2) 特異度コホート</p> <p>1) 認知機能が正常で神経学的に健康な 18~40 歳の者</p> <p>2) AD に関する既知のリスクファクターがない者</p> <p>(3) ウェクスラー記憶検査の論理的記憶 I 及び II で年齢に適合した範囲の成績を示す者</p> <p>(4) 10 分間の撮像に耐容できる者</p>
対象の主な除外基準	<p>(1) 原発性脳腫瘍がある, 脳転移が認められる又は中枢神経系リンパ腫がある患者</p> <p>(2) 脳実質に大きな局所性構造欠損がある患者</p>
試験方法	<p>フルルベタピル (¹⁸F) 注射液 370MBq 相当量の単回静脈内投与を行い, 投与から約 50 分後に 10 分間の撮像を行った. PET 画像は以下の方法で評価した.</p> <p>(1) 定性的評価 (視覚的読影): Aβ陽性又は Aβ陰性 3名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し, Aβ陽性又は Aβ陰性のいずれかに分類した. 読影者の評価が不一致であった場合は, 多数決による結果を被験者の最終評価とした (多数決ルール).</p> <p>(2) 半定量的評価 (視覚的読影): 0~4 の 5 段階評価 3名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し, Aβ集積の程度を 0 (Aβ集積なし) ~4 (高度の Aβ集積) の 5 段階で評価した. 各読影者の評価スコアの中央値を被験者の最終評価とした.</p> <p>(3) 定量的評価: SUVR 前頭皮質, 側頭皮質, 頭頂皮質, 前帯状回, 後帯状回及び楔前部の皮質 6 領域, 並びに皮質平均 (皮質 6 領域全体の平均) を標的皮質領域とし, これらの領域の SUV と基準領域である小脳の SUV の比として算出した.</p>
評価項目	<p>有効性 (①主要相関解析 (主要評価項目), ②主要特異度解析 (主要評価項目), ③皮質領域別相関解析, ④一致率解析) 及び安全性</p> <p>①主要相関解析では, 剖検コホートの主要解析集団におけるアミロイド PET 画像の半定量的スコアの中央値と定量的免疫染色法を用いた剖検例の皮質 Aβ沈着について Spearman の順位相関係数による相関性の評価を行った.</p> <p>②主要特異度解析では, 独立した 3名の読影者の多数決による特異度コホートの PET 画像の定性的評価において Aβ陰性の被験者数と割合及び 95%信頼区間を評価した.</p> <p>③皮質領域別相関解析では, 剖検コホートの主要解析集団における PET 画像の半定量的評価と定量的免疫組織染色法による Aβ沈着について, 各皮質領域ごとに Spearman の順位相関係数による相関性の評価を行った.</p> <p>④一致率解析は剖検コホートを対象に行い, ④-1. アミロイド PET 画像による Aβ集積の測定値と剖検時に測定した Aβ沈着の真のレベルとの相関を評価した. また④-2. 神経病理診断との一致率解析では, 盲検化された半定量的な読影による評価及び定量的評価と modified CERAD 基準による Probable /Definite AD との診断一致率について評価した (陽性: Probable AD, Definite AD, 陰性: No AD, Possible AD).</p>
結果 (有効性)	<p><主要評価項目></p> <p>①主要相関解析 アミロイド PET 画像における Aβの半定量的スコアの中央値と, 定量的免疫染色法を用いた剖検例の皮質 Aβ沈着との間に, Spearman の順位相関係数が 0.78 の統計学的に有意な相関が認められた (p<0.0001, 95%信頼区間: 0.58~0.89).</p> <p>②主要特異度解析 特異度コホートの評価可能集団において, PET 画像の定性的評価 (多数決ルール) の結果, 47 例中全 47 例 (100%) が Aβ陰性であり, 特異度は 100%であった (95%信頼区間: 91~100).</p> <p><その他の評価項目></p> <p>③皮質領域別相関解析 主要解析集団において, 全ての皮質領域で, フルルベタピル (¹⁸F) PET 画像における Aβの半定量的スコアの中央値と定量的免疫染色法を用いた剖検例の皮質の Aβ沈着レベルとの間に, 統計学的に有意な相関が認められた. 各皮質領域の Spearman の順位相関係数は 0.68~0.77</p>

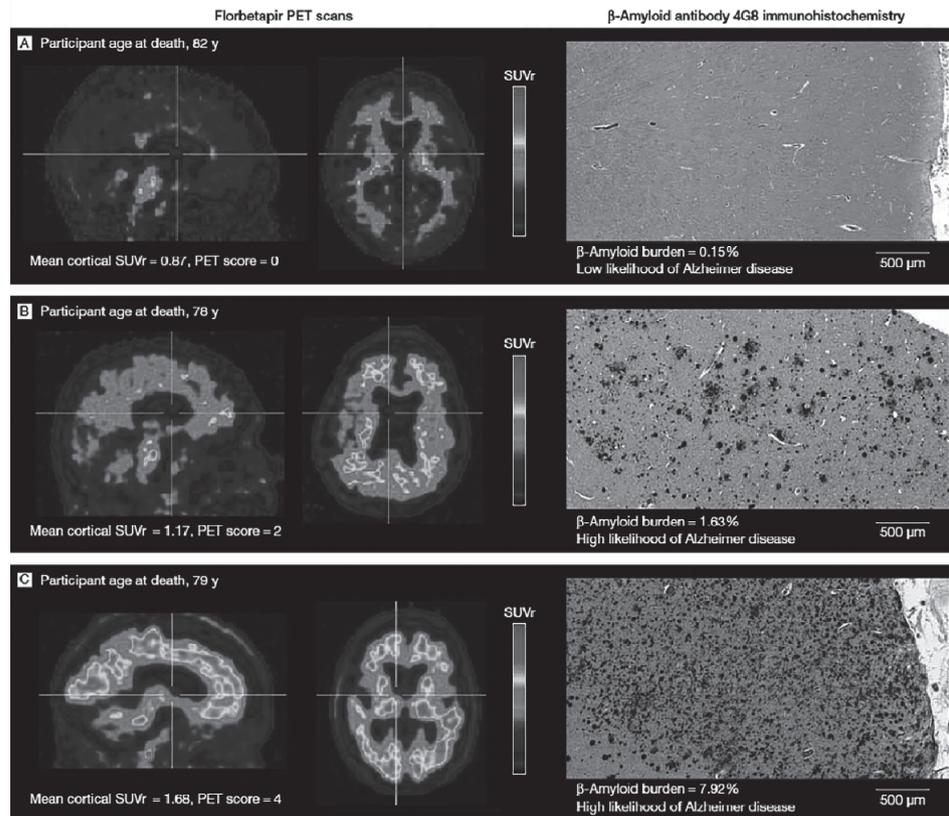
V. 治療に関する項目

であった ($p < 0.0001$, 95%信頼区間: 0.42~0.88).

皮質領域	主要解析集団 (n=29)	
	Spearman の順位相関係数	95%信頼区間
楔前部	0.75	0.53~0.88
頭頂皮質	0.77	0.56~0.88
前頭皮質	0.69	0.44~0.84
側頭皮質	0.68	0.42~0.84
後帯状回	0.70	0.44~0.85
前帯状回	0.74	0.51~0.87

④一貫性の解析

④-1. アミロイドPET 画像による $A\beta$ 集積の測定値と剖検時に測定した $A\beta$ 沈着の真のレベルとの相関代表的な PET 画像と剖検時に定量的免疫組織染色法による $A\beta$ 沈着レベルの測定結果を示す。左側の画像 (A, B, C) は、盲検化された読影者により、(A) $A\beta$ の証拠なし、(B) 低~中等度の $A\beta$ 集積、(C) 高度の $A\beta$ 集積として評価された、被験者 3 例の PET 画像の矢状断面である。一方、右側の画像 (A, B, C) は、これらの被験者の前頭皮質の脳切片を $A\beta$ 抗体で定量的に免疫組織染色したものである。(A) の被験者では $A\beta$ 病理は検出されなかったが、(B) 及び (C) の被験者では中等度~高度の $A\beta$ プラークが認められ、最終的に AD 患者と診断された。



④-2. 神経病理診断との一致率解析

剖検が実施された 35 例中 19 例は modified CERAD 基準における Probable/Definite AD と合致した。この 19 例中 18 例は PET 画像の半定量的評価で $A\beta$ 陽性 (評価スコア中央値 ≥ 2) と判定され、19 例全員が定量的評価で $A\beta$ 陽性 ($SUVr \geq 1.10$) と判定された。半定量的評価及び定量的評価の感度はそれぞれ 95% (95%信頼区間: 72~98) 及び 100% (95%信頼区間: 79~100) であった。

他の 16 例は剖検時の $A\beta$ 沈着レベルが低く、modified CERAD 基準における Probable/Definite AD に合致しなかった。この 16 例は半定量的評価及び定量的評価のいずれにおいても全員が $A\beta$ 陰性であり、特異度は 100% (95%信頼区間: 76~100) であった。

V. 治療に関する項目

結 果 (安全性)	本試験において、投与後 48 時間の観察期間中、剖検コホートの被験者 1 例に重篤な有害事象(呼吸不全)が発現し死亡するに至ったが、フロルベタピル (¹⁸ F) 投与との因果関係は「ほとんどなし」とみなされた。また、その他の重篤な有害事象は報告されなかった。被験者 226 例中 19 例で 25 件の有害事象が発現し、フロルベタピル (¹⁸ F) 投与との因果関係が「おそらく関連あり」もしくは「否定できない」と判断された。
--------------	---

d) 米国第Ⅲ相臨床試験 (A16)^{3), 4)}

デザイン	多施設共同、評価者盲検試験
目 的	A07 試験の剖検コホートに対する追跡調査として、アミロイド PET 画像による Aβ測定値と病理組織学的評価による Aβ測定値の関連性について評価する。
対 象	米国第Ⅲ相臨床試験 (試験コード: A07) 剖検コホート 152 例
対象の主な 選択基準	(1) A07 試験の選択基準を満たし、登録され、撮像を実施した被験者 (2) A07 試験における同意説明文書に同意し、登録される州及び死亡した州の法的要件に準じた献脳について同意している被験者 (3) A16 試験の参加に同意した被験者 (4) 剖検への同意について再確認された被験者
対象の主な 除外基準	(1) 同意を取り下げた被験者 (2) 治験担当医師又は治験依頼者により本試験に不適格と判断された被験者
試験方法	(1) 定性的評価 (視覚的読影): Aβ陽性又は Aβ陰性 5名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し、Aβ陽性又は Aβ陰性のいずれかに分類した。読影者の評価が不一致であった場合は、多数決による結果を被験者の最終評価とした。 (2) 半定量的評価 (視覚的読影): 0~4 の 5 段階評価 5名の読影者が盲検下で PET 画像を視覚的に検討し、Aβ集積の程度を 0 (Aβ集積なし) ~4 (高度の Aβ集積) の 5 段階で評価した。各読影者の評価スコアの中央値を被験者の最終評価とした。
評価項目	有効性 (①神経病理学的診断をスタンダードとした際の定性的評価の診断能の解析, ②半定量的評価と剖検例の皮質 Aβ沈着との相関) ①神経病理学的診断をスタンダードとした際の定性的評価の診断能の解析では、5名の読影者による PET 画像の定性的評価結果と盲検下での modified CERAD 基準の病理診断 (陽性: Probable AD, Definite AD, 陰性: No AD, Possible AD) の病理診断結果を比較し、PET 画像の感度及び特異度を測定した。 (判定基準) PET 画像の感度及び特異度が 80%以上である。 ②半定量的評価と剖検例の皮質 Aβ沈着との相関では、3名の読影者の盲検下読影による半定量的評価結果と、modified CERAD 基準による神経病理学的診断と、別の神経病理学者による定量的免疫組織染色法により測定された皮質の Aβ沈着について Spearman の順位相関係数による相関性の評価を行った。

V. 治療に関する項目

結 果	①modified CERAD 基準の病理診断に対する PET 画像の定性的評価の感度及び特異度																				
	<p>主要解析集団 59 名 (PET 撮像から 24 ヶ月以内に剖検) において, PET 画像の定性的評価による Aβ病理検出の感度, 特異度及び正確度はそれぞれ 92% (95%信頼区間:78~98), 100% (95%信頼区間: 80~100), 95% (95%信頼区間: 85~99) であり, 感度及び特異度はともに判定基準である 80%を上回った. 剖検集団における陰性的中率及び陽性的中率はそれぞれ 87%及び 100%であった.</p>																				
	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">modified CERAD 基準の病理診断</th> <th></th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Aβ陽性 (Probable AD, Definite AD) (n=39)</th> <th>Aβ陰性 (No AD, Possible AD) (n=20)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="2">PET 画像の 定性的評価</th> <th>Aβ陽性</th> <td>36 (92.3%)</td> <td>0</td> <td>陽性的中率=100% (95%CI: 88~100)</td> </tr> <tr> <th>Aβ陰性</th> <td>3 (7.7%)</td> <td>20 (100%)</td> <td>陰性的中率=87% (95%CI: 65~97)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"> 感度=92% (95%CI:78~98) 特異度=100% (95%CI:80~100) 正確度=95% (95%CI: 85~99) </p>				modified CERAD 基準の病理診断					Aβ陽性 (Probable AD, Definite AD) (n=39)	Aβ陰性 (No AD, Possible AD) (n=20)		PET 画像の 定性的評価	Aβ陽性	36 (92.3%)	0	陽性的中率=100% (95%CI: 88~100)	Aβ陰性	3 (7.7%)	20 (100%)	陰性的中率=87% (95%CI: 65~97)
		modified CERAD 基準の病理診断																			
		Aβ陽性 (Probable AD, Definite AD) (n=39)	Aβ陰性 (No AD, Possible AD) (n=20)																		
PET 画像の 定性的評価	Aβ陽性	36 (92.3%)	0	陽性的中率=100% (95%CI: 88~100)																	
	Aβ陰性	3 (7.7%)	20 (100%)	陰性的中率=87% (95%CI: 65~97)																	
	②PET 画像の半定量的評価結果と剖検例の皮質 Aβ沈着																				
	<p>主要解析集団の PET 画像の半定量的評価結果と定量的免疫組織染色法を用いた剖検例の皮質 Aβ沈着との Spearman の順位相関係数 ρ は 0.76 (95%信頼区間: 0.62~0.85) であり, 統計学的に有意な相関が認められた ($p < 0.0001$).</p>																				
	<p style="text-align: right;"> ○ : 陽性 △ : 陰性 $\rho=0.76$ $p < 0.0001$ Spearmanの 相関解析 </p>																				

V. 治療に関する項目

(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

目 的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集 以下の事項等を把握することを主な目的とする。 ・ 未知の副作用（特に重要な副作用） ・ 安全性，有効性等に影響を与えられとされる要因 ・ 医薬品の使用実態下における副作用発生状況
期 間	実施期間：2020年1月～2024年6月（4.5年） 登録期間：2020年1月～2023年12月（4年） 観察期間：3日間
調査予定症例数	500例
方 法	連続調査方式
主な調査項目	患者背景，本剤の投与状況，有害事象，本剤によるアミロイドベータ陽性率等
重点調査項目	なし

- 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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁷⁾

作用部位：A β プラーク

作用機序：ヒト脳組織ホモジネートを用いた *in vitro* 結合試験において、フロルベタピル (¹⁸F) は A β に高い親和性で結合することが示された。また、ヒト脳組織切片を用いたオートラジオグラフィ試験において、フロルベタピル (¹⁸F) は A β に選択的かつ定量的に結合することが示された。

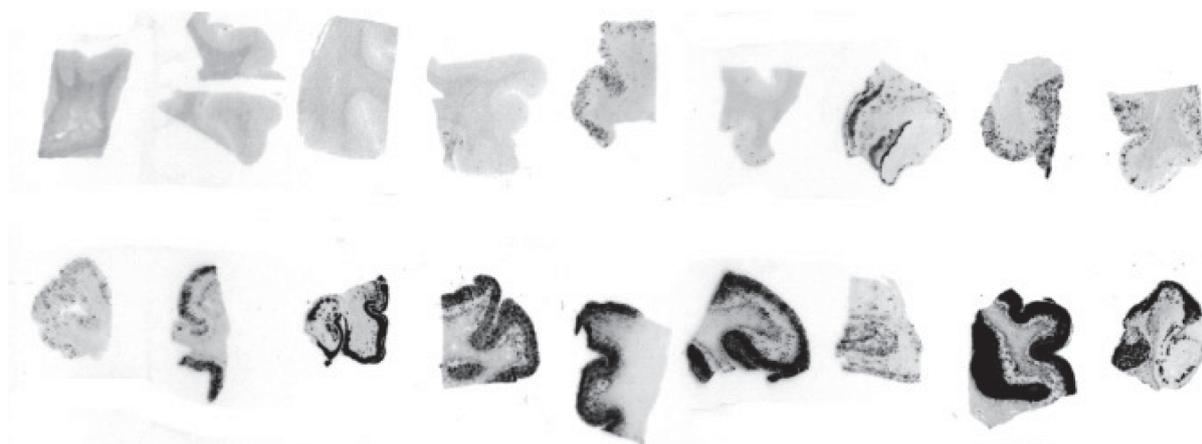
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) A β 凝集体に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁷⁾

A β 凝集体選択的リガンドである ¹²⁵I-IMPY と AD 患者由来脳ホモジネートの結合に対する結合阻害試験において、フロルベタピル (¹⁹F) (フロルベタピル (¹⁸F) の非放射体) の阻害定数 (K_i) は 5.5 nmol/L を示した。A β 凝集体に高い親和性をもつ Pittsburgh compound B (以下, PiB) の K_i は、同様の試験系で 2.8 nmol/L¹⁸⁾ と報告されており、フロルベタピル (¹⁹F) の A β 凝集体に対する結合親和性は PiB と同等であると推察された。また、フロルベタピル (¹⁸F) の解離定数 (K_d) は 3.72 nmol/L, 最大結合量 (B_{max}) は 8,811 fmol/mg であった。

2) A β プラークに対する結合選択性 (*in vitro*)¹⁹⁾

フロルベタピル (¹⁸F) の結合量と A β 沈着量及び神経原線維変化との関係をヒト脳切片を用いて評価したオートラジオグラフィ (以下, ARG) では、フロルベタピル (¹⁸F) は大脳皮質に結合し、その結合部位はチオフラビン S の結合部位とよく一致した。フロルベタピル (¹⁸F) 結合量と A β 沈着量との間に、統計学的に有意な高い相関性が認められ、相関係数は 0.66~0.95 であった。一方、フロルベタピル (¹⁸F) の結合量と銀染色で検出した神経原線維変化数との間には相関性は認められなかった。

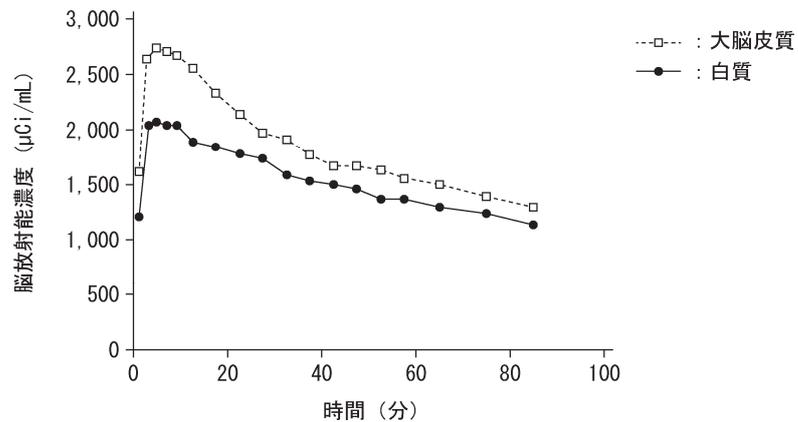


ヒト脳切片に対するフロルベタピル (¹⁸F) の代表的 ARG 像
黒色斑は、フロルベタピル (¹⁸F) 結合領域を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) PET イメージング (アカゲザル)²⁰⁾

投与直前に麻酔した雌性アカゲザルにフロルベタピル (^{18}F) を単回静脈内投与し、投与直後から投与後 90 分まで、脳の放射能を測定した。フロルベタピル (^{18}F) 投与直後より放射性物質は脳内へ移行し、投与後 90 分以内に脳から速やかに洗い出された。



アカゲザルにフロルベタピル (^{18}F) を単回静脈内投与したときの時間放射能曲線

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

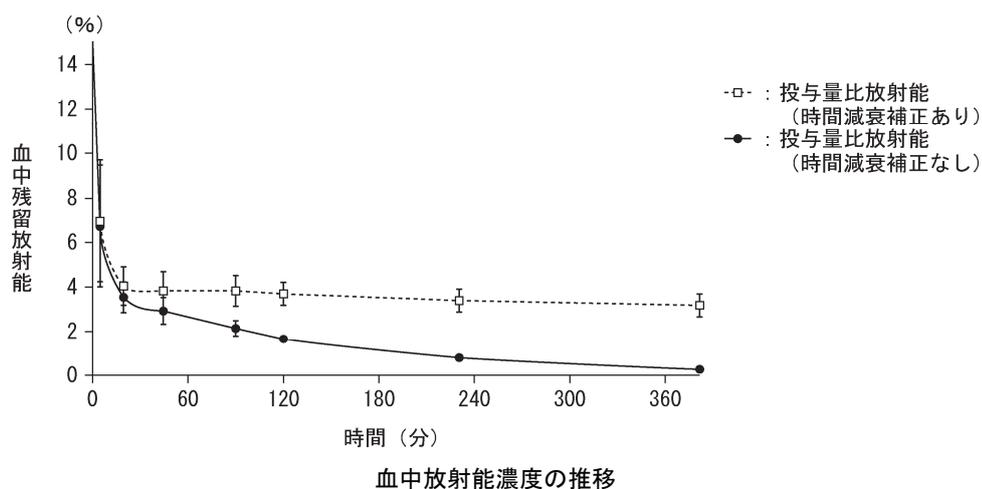
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾

日本人の健康被験者 7 例 (男性 6 例, 女性 1 例) に本剤約 370MBq を静脈内投与したとき, 投与された放射能は, 血中から速やかに消失した. 投与後 1 分, 5 分及び 20 分の血中残留放射能は投与放射能の約 20%, 約 6.7% 及び約 3.9% であった.



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<参考: *in vitro* データ>²¹⁾

フロルベタピル (¹⁸F) と併用される可能性がある医薬品及び医薬品候補化合物である非ステロイド系抗炎症薬 (イブプロフェン, ナプロキセン及びセレコキシブ), アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル, ガランタミン, tacrine 及び physostigmine), NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体拮抗薬 (メマンチン), コレステロール降下薬 (シンバスタチン), 糖尿病薬 (troglitazone), 抗精神病薬 (ハロペリドール), 抗不安薬 (ジアゼパム) 及び抗うつ薬 (citalopram, fluoxetine, パロキセチン及び nisoxetine), 抗 Aβ抗体及び 4 つの γセクレターゼ阻害剤 (L-685458, S1288, Compound W 及び DAPT) についてフロルベタピル (¹⁸F) と Aβとの結合に対する相互作用を評価した. これらの併用薬の検討に際し, 最高濃度はヒト最高血漿中濃度よりも高い 45~97 μmol/L の範囲で設定した. AD 患者の脳ホモジネートを用いた *in vitro* 結合試験及び脳組織切片を用いた *in vitro* ARG を実施した結果, 高濃度条件において 4 種類の薬剤 (セレコキシブ, トログリタゾン, ガランタミン及び L-385458) で阻害作用が検出されたが, フロルベタピル (¹⁸F) の臨床使用を想定した場合, これらの薬剤との相互作用が問題となる可能性は低いと考えられた.

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

該当資料なし

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

1) マウス²²⁾

雌雄マウスにフロルベタピル (^{18}F) を静脈内投与した際の放射活性の器官への分布を調べる試験を実施した。脳内放射能濃度は投与 2 分後以内にピーク [7.33 (雄) 及び 6.23 (雌) %投与量/g] に達し、1 時間後には 1.88 (雄) 及び 1.84 (雌) (%投与量/g) に低下した。

2) アカゲザル²⁰⁾

雌性アカゲザルにフロルベタピル (^{18}F) 173.9MBq (4.7mCi) を静脈内投与した際の脳内への移行と消失を検討する試験を行った。フロルベタピル (^{18}F) 投与直後より放射性物質は、脳内へ移行し、皮質においては投与 7 分後にピークに達し、その後速やかに消失することが示された。

(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

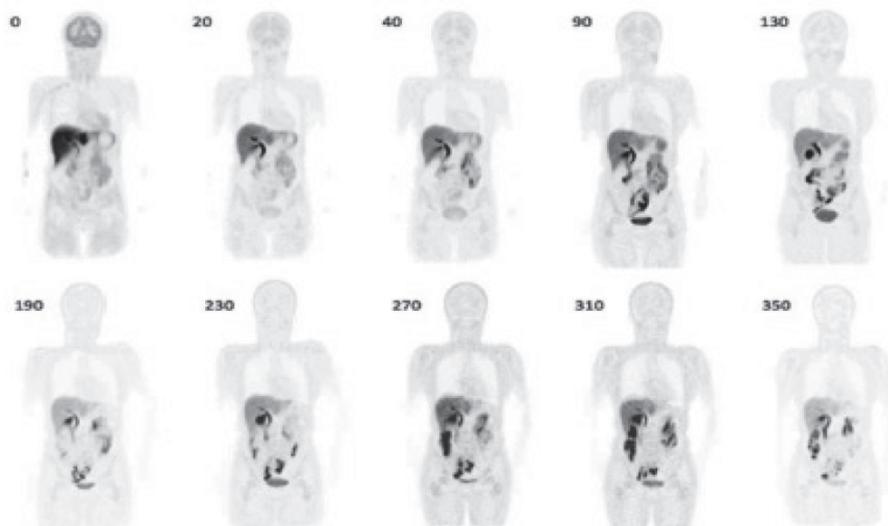
VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

1) 体内分布（健康成人）¹⁾

日本人の健康被験者に本剤約 370MBq を単回静脈内投与したとき、フルルベタピル (¹⁸F) は短時間で急速に全身に分布することが示唆された。循環系からの速やかな消失と肝臓及び胆嚢への分布が認められた。一連の全身 PET 画像からは、放射能は主に肝クリアランスにより消失し、胆嚢を通じ消化管からの排泄が認められた。膀胱でも多少の蓄積、排泄が見られた。脳内には急速に取り込まれ、早期に消失した。

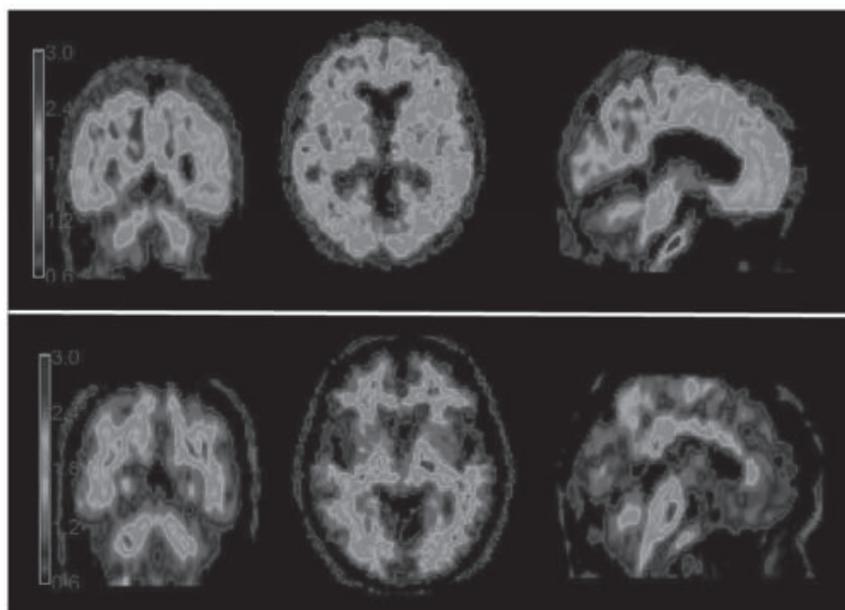
「VII. 薬物動態に関する項目」の「5. (5) 4) 吸収線量」参照。



日本人の代表的被験者の全身 PET 画像の経時推移
(認知機能が正常で健康な日本人被験者、時間単位 (分))

2) PET 画像の定性的評価（海外データ）²³⁾

本剤投与後 50~60 分に撮像した PET 画像では AD 患者の前頭皮質、側頭皮質及び楔前部領域 (Aβ沈着が高いと予測される領域) に集積が認められた。一方、認知機能が正常な被験者のこれらの領域への集積はわずかであった。この時点で、小脳 (アミロイド沈着がないとされる領域) への集積は、AD 患者及び認知機能が正常な被験者ともほぼ消失していた。

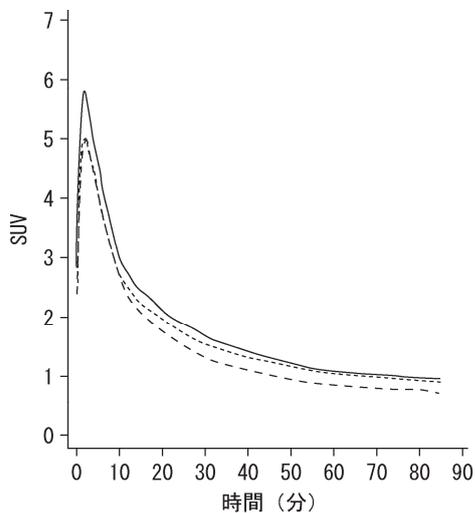


投与後 50~60 分後の PET 画像（海外データ）
(上段：AD 患者、下段：認知機能が正常な被験者)

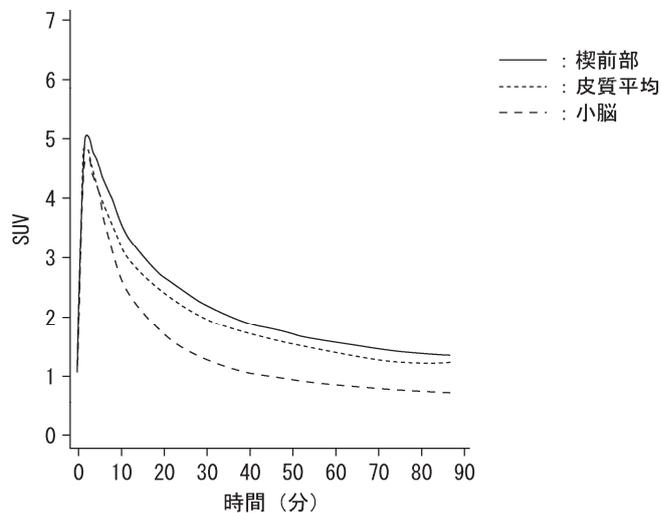
VII. 薬物動態に関する項目

3) PET 画像の定量的評価（海外データ）²³⁾

フロルベタピル (^{18}F) 投与後 0~85 分における, AD 患者及び認知機能が正常な被験者の小脳, 楔前部及び皮質平均の SUV は, AD 患者の楔前部の SUV は皮質平均の SUV よりもわずかに高値であった. 楔前部及び皮質平均の SUV は小脳の SUV よりも高値で推移し, その差は投与後 30 分以降で大きくなった. 一方, 認知機能が正常な被験者の楔前部及び皮質平均の SUV の時間放射能曲線は, いずれも小脳の SUV の平均時間放射能曲線と同様な推移であった.



〈AD患者〉



〈認知機能が正常な被験者〉

小脳, 楔前部及び皮質平均 SUV の平均時間放射能曲線（海外データ）

VII. 薬物動態に関する項目

4) 吸収線量²⁴⁾

MIRD 法により算出した吸収線量は次のとおりである。

臓器	吸収線量 (mGy/370MBq)	
	平均	標準偏差
副腎	4.9	0.3
脳	5.8	0.8
乳房	2.8	0.3
胆嚢壁	99.2	61.8
下部大腸壁	6.0	0.7
小腸	10.0	1.9
胃壁	4.4	0.3
上部大腸壁	11.1	2.3
心臓壁	6.3	1.2
腎臓	6.5	1.1
肝臓	11.6	6.3
肺	3.1	0.2
筋肉	3.7	0.3
卵巣	5.1	0.3
膵臓	5.6	0.6
赤色骨髄	5.7	0.4
骨形成原細胞	12.1	1.4
皮膚	2.7	0.3
脾臓	3.9	0.4
精巣	3.4	0.3
胸腺	3.4	0.5
甲状腺	3.4	0.5
膀胱壁	16.4	10.2
子宮	5.4	0.5
全身	4.3	0.1
実効線量	5.5mSv/370MBq	0.7mSv/370MBq

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 日本人健康被験者¹⁾

フロルベタピル (¹⁸F) の総放射性活性物質は血中から速やかに消失し、投与 1 分後には投与量の約 20.0%が、投与 5 分後及び 20 分後にはそれぞれ約 6.7%及び約 3.9%が血中に残留していた。投与 20 分後における主要な血中残留放射性標識化合物はフロルベタピル (¹⁸F) (1.4%)、極性代謝物 (¹⁸F-Polar) (1.4%) 及びフロルベタピル (¹⁸F) の脱メチル代謝物 (1.1%) であった。

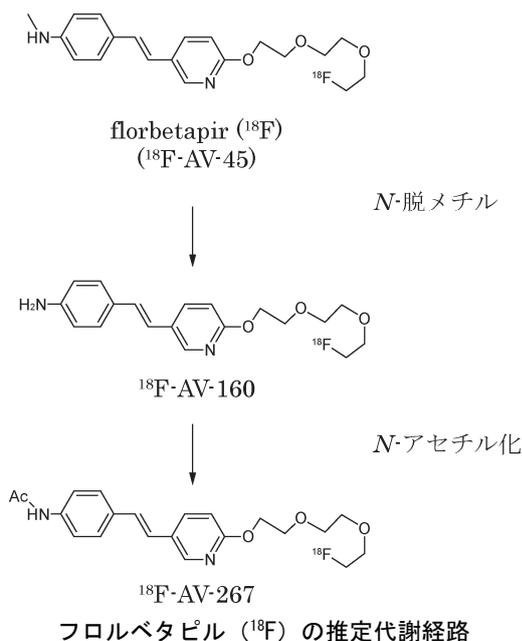
2) *in vitro* 薬物代謝試験<参考: *in vitro*>²⁵⁾

ラット及びヒト肝マイクロソームにおいて、フロルベタピル (¹⁸F) は速やかに代謝された。両マイクロソームで代謝反応に著しい差は観察されなかった。60 分間のインキュベートで、全放射能に対する未変化体の存在率は 4%に低下し、主要放射性代謝物として ¹⁸F-AV-160 (フロルベタピル (¹⁸F) の *N*-脱メチル体) を、71%の存在率で検出した。フロルベタピル (¹⁸F) の生物学的半減期は、5 分未満と推定された。

3) *in vivo* 薬物代謝試験<参考: マウス>²⁶⁾

雄性マウスにフロルベタピル (¹⁸F) を単回静脈内投与し、投与 2~60 分後における血漿、脳及び肝臓を回収し、未変化体及び放射性代謝物を HPLC にて分析した。

フロルベタピル (¹⁸F) 投与 10 分後の血漿において、試料中全放射能に対する未変化体の存在率は 50%であり、主要放射性代謝物として ¹⁸F-AV-160 を検出した。さらに、¹⁸F-AV-267 (¹⁸F-AV-160 の *N*-アセチル体) 及び少量の未同定極性代謝物を 1 つ以上検出した。脳及び肝臓からも、血漿と同様、¹⁸F-AV-160、¹⁸F-AV-267 及び未同定極性代謝物を検出した。



(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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率²⁷⁾

¹²⁵I-IMPY とアルツハイマー病患者由来脳ホモジネートの結合に対する ¹⁹F-AV-160 及び ¹⁹F-AV-267 の結合阻害作用を評価したところ，¹⁹F-AV-45 と比べ明らかに弱い阻害作用を示した．同様な結果は，脳ホモジネート及び脳切片を用いたオートラジオグラフィーによる *in vitro* 結合実験からも得られ，¹⁸F-AV-160 及び ¹⁸F-AV-267 の Aβ凝集体に対する結合量は，フロルベタピル (¹⁸F) と比べて明らかに少なかった．

主要放射性代謝物である ¹⁸F-AV-160 及び ¹⁸F-AV-267 の Aβ凝集体に対する結合親和性は，フロルベタピル (¹⁸F) と比べて弱く，またマウス体内分布実験において，¹⁸F-AV-160 及び ¹⁸F-AV-267 を静脈内投与したときの放射性物質は，脳内から速やかに洗い出されたことから，これらの代謝物はフロルベタピル (¹⁸F) の薬効に影響を与えないと推察された．

7. 排泄²³⁾

フロルベタピル (¹⁸F) は主に肝クリアランス及び胆嚢や腸への排泄により体内から消失する．膀胱にわずかな蓄積と排泄が認められた．尿中の放射活性は極性代謝物によるものであった．

米国人被験者 (A01 試験) で測定された尿中排泄率は投与後 200 分の時点で投与放射能の 17%であった．

8. トランスポーターに関する情報²⁸⁾

放射性リガンド結合実験により，中枢神経系及び心血管系に発現する 46 種類の G タンパク質共役型受容体，イオンチャンネル及びトランスポーターに対する ¹⁹F-AV-45 の阻害作用を評価した．末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) 及び 2 型小胞モノアミントランスポーター (VMAT-2) においては，¹⁹F-AV-45 による弱い阻害が認められたが，臨床上問題となる相互作用を示す可能性は低いと考えられた．

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

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照．

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）

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

過去に本剤の成分に対し、過敏症を発現したことがある患者においては、本剤を投与することにより同様あるいはより重篤な過敏症状が発現する可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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。
〈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〉

8.3 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>

8.1 放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した。

8.2 海外臨床試験では偽陰性及び偽陽性が認められており、また現時点では本邦の医療現場において本剤を用いたアミロイド PET 検査及びその読影方法が広く定着している状況ではないため、注意事項として記載した。
本剤を用いた PET 画像を初めて読影する場合は、読影トレーニングを受講する必要がある。受講にあたっての詳細な手続きについては当社 MR もしくは当社提供の資料『「アミヴィッド®静注」適正使用に関するお願い』を確認すること。

8.3 本剤を用いた PET 検査所見は診断情報の一部であり、他の関連する検査結果や臨床症状等と併せて総合的に判断する必要があるため、注意事項として記載した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アルコールに対し強い反応を示す患者

本剤はエタノールを含有する。

<解説>

本剤はエタノールを含有することから、飲酒に対し強い反応を示す患者に対しての注意事項として記載した。

(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>

非臨床試験等のデータがなく、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であるため記載した。

<参考>

「Ⅺ. 参考資料」の「2. 海外における臨床支援情報（1）」参照。

(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。投与する場合は、本剤の体内動態を考慮し、投与後 24 時間は授乳を中止するよう指導すること。

<解説>

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため記載した。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータは得られていない。本剤を授乳婦に投与した場合は、本剤の体内動態及びプロロールベタピル (^{18}F) の半減期を考慮し、投与後 24 時間は授乳を控えるよう指導すること。

<参考>

「Ⅺ. 参考資料」の「2. 海外における臨床支援情報（1）」参照。

(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>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していない。

<参考>

日本核医学会 小児核医学検査適正施行検討委員会：小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドライン 2020 第 1 部：小児核医学検査の適正投与量。

<https://jsnm.org/archives/4675/>（2025 年 4 月閲覧）

仏国、独国においては欧州核医学会 小児作業班の勧告に従うことができる（「Ⅺ. 参考資料」の「1. 主な外国での発売状況」及び「2. 海外における臨床支援情報（2）」参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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>

高齢者へ投与する際の一般的な注意事項として記載した。

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適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚	注射部位反応（刺激）、そう痒症	注入部位発疹、注射部位反応（出血、疼痛）、蕁麻疹
循環器	高血圧	
消化器	悪心、便秘、血尿	
その他	倦怠感、頭痛、味覚異常、潮紅、悪寒、冷感、四肢痛、頸部痛、嗅覚錯誤、不眠症	

<解説>

国内外臨床試験で報告された本剤との因果関係が否定できない有害事象とその発現率を記載した。最新の米国添付文書において注意喚起が行われている事象について「頻度不明」として記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国内臨床試験成績

国内で実施された J02 及び J05 における有害事象の一覧を示す。

MedDRA 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	第 I 相試験 (J02) (n=7)	第 II/III 相試験 (J05) (n=48)			
		認知機能障害を有する 被験者 (n=30)		認知機能が 正常な被験者 (n=18)	全被験者 (n=48)
		AD 患者 (n=15)	MCI 患者 (n=15)		
1 件以上の有害事象 ^{*1} を発現した被験者数 有害事象の総数	1 (14.3%) 1	0 0	1 (6.7%) 2	5 (27.8%) 8	6 (12.5%) 10
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	0	0	3 (16.7%)	3 (6.3%)
疲労	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
倦怠感	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
臨床検査	0	0	1 (6.7%)	1 (5.6%)	2 (4.2%)
血圧上昇	0	0	1 (6.7%)	1 (5.6%)	2 (4.2%)
眼障害	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
霧視	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
胃腸障害	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
悪心	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (14.3%)	0	1 (6.7%)	0	1 (2.1%)
背部痛	1 (14.3%)	0	1 (6.7%)	0	1 (2.1%)
神経系障害	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
頭痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)
おむつ皮膚炎	0	0	0	1 (5.6%)	1 (2.1%)

MedDRA Version 18.0

*1：有害事象は、治験薬投与～治験薬投与後の 48 時間の観察期間終了までに起こった好ましくない事象、徴候及び症状、投与前の状態と比較して悪化した事象と定義した。また、同一被験者に 2 回以上発現した同一事象は 1 件として集計している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 海外臨床試験成績（海外：統合 6 試験）

海外で実施された 6 試験における有害事象の一覧を示す。

安全性解析対象集団，発現頻度順

MedDRA 基本語 (PT)	被験者数 (%) *1		
	認知機能障害を有する被験者 (n=247)	認知機能が正常な被験者 (n=249)	全被験者 (n=496)
有害事象*2を1件以上発現した被験者数	18 (7.3)	29 (11.6)	47 (9.5)
頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)
筋骨格痛	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
疲労	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
悪心	0	3 (1.2)	3 (0.6)
不安	0	2 (0.8)	2 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
閉所恐怖症	0	2 (0.8)	2 (0.4)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
頸部痛	2 (0.8)	0	2 (0.4)
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
腹部膨満	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.2)
便秘	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下痢	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浮動性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
味覚異常*3	0	1 (0.4)	1 (0.2)
冷感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
放屁	0	1 (0.4)	1 (0.2)
潮紅	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	0	1 (0.2)
注入部位発疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
動悸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.4)	0	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上肢骨折	1 (0.4)	0	1 (0.2)
着色尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA Version 18.0

*1：パーセンテージは各々の認知機能状態別の被験者数に対する割合として算出している。

*2：有害事象は，治験薬投与～治験薬投与後の 48 時間の観察期間終了までに起こった好ましくない事象，徴候及び症状，投与前の状態と比較して悪化した事象と定義した。また，同一被験者に 2 回以上発現した同一事象は 1 件として集計している。

*3：A04 の被験者 1 例が，評価日及び再評価日の両方において味覚異常を訴えた。63 事例の治験薬投与後に発現した有害事象のリストには 2 件として挙げられているが，この表中では 1 件として集計している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度（初回承認時）

1) 性別

海外統合6試験（A01試験、A02試験、A03試験、A04試験、A05試験、A07試験）では、治験薬投与後に発現した有害事象は男性6.0%（250例中15例）よりも女性13.0%（246例中32例）で頻度が高かった。この差は主に認知機能が正常な被験者に由来しており、認知機能が正常な被験者の有害事象の発現率は女性で19.8%、男性で5.1%であった。アミヴィッド®静注の対象となる、認知機能障害を有する被験者の有害事象の発現率は女性7.4%、男性で7.1%であった。男女別の頻度が高い有害事象の一覧を示すが、男女で1例を超える被験者数の差がある有害事象は認められなかった。これらの有害事象はいずれも頻度が低いことから、有害事象のパターンに男女差はないと考えられた。

頻度が高い有害事象一覧（男女別）（海外：統合6試験）

MedDRA 基本語 (PT)	被験者数 (%)	
	女性 (n=246)	男性 (n=250)
頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)
悪心	3 (1.2)	0
疲労	3 (1.2)	0
筋骨格痛	3 (1.2)	1 (0.4)
背部痛	0	2 (0.8)
高血圧/血圧上昇	2 (0.8)	1 (0.4)

MedDRA Version 18.0

2) 年齢

海外統合6試験（A01試験、A02試験、A03試験、A04試験、A05試験、A07試験）では、安全性解析対象集団（n=496）における治験薬投与後に発現した有害事象を高年齢者（65歳以上、n=307）と非高年齢者（65歳未満、n=189）に分けて解析した。有害事象を1件以上発現した被験者数及び被験者の割合は、高年齢者（22例、7.2%）よりも非高年齢者（25例、13.2%）で高かった。年齢別及びMedDRAの器官別大分類の評価では、高年齢者又は非高年齢者において特異的な有害事象の特定はできなかった。全体として、年齢層によって忍容性や有害事象が異なっている傾向は認められなかった。

3) 人種

海外統合6試験（A01試験、A02試験、A03試験、A04試験、A05試験、A07試験）では全体として、有害事象は白人で9.2%（433例中40例）、非白人で11.1%（63例中7例）に認められ、重要な違いは認められなかった。白人と非白人で1例を超える被験者数の差がある有害事象は認められなかった。

4) 心律動障害

A07試験を除く海外で実施された5試験（A01試験、A02試験、A03試験、A04試験、A05試験）では被験者33例が心律動障害とされた。これらの被験者において、5例に8件の治験薬投与後に発現した有害事象が報告された。全体として、これらの被験者では有害事象の発現率が高かった。しかしながら、心臓に関連した有害事象（期外収縮及び高血圧）は被験者2例のみであった。その他、心律動障害に関連した事象は認められなかった。

5) アルツハイマー病の治療薬を服用している被験者

海外統合6試験（A01試験、A02試験、A03試験、A04試験、A05試験、A07試験）では、AD治療薬として抗コリンエステラーゼ薬であるドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン及びメマンチンが含まれた。全体として、AD治療薬を服用した被験者の有害事象の発現頻度（7.0%）と服用していない被験者の発現頻度（10.2%）で重要な違いは認められなかった。

6) QT間隔に影響を及ぼす薬剤を服用している被験者

A07試験を除く海外で実施された5試験（A01試験、A02試験、A03試験、A04試験、A05試験）では、被験者13例がQT間隔に影響する可能性がある薬剤を服用していた。これらの被験者において、臨床的に重要な心電図所見は認められず、治験薬投与後のいずれの測定時期においても心電図の重要な変化は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

過量投与された症例は報告されていない。アミヴィッド®静注は放射性薬剤であることから、医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ医療機関にて医療従事者により投与されるため、過量投与される可能性は想定されない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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。

<解説>

14.1.1 本剤は投与経路として使用したチューブの内壁等に吸着しやすい性質があり、投与ルート内の残留を防ぐために記載した。

14.1.2 本剤は、検査施設及び検査日時に応じて個別に製造される製剤であり、放射能の異なる製剤が同一時刻に納品されることもあるため、医療機関での本剤の使用にあたっては、本剤の取違い防止のための注意が必要である。

本剤取違い防止にあたっての具体的な手順については、当社 MR もしくは当社提供の資料『「アミヴィッド®静注」適正使用に関するお願い』を確認すること。

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

15.2 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ヒト末梢血リンパ球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²⁹⁾。

<解説>

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において、フロルベタピル (¹⁹F) (フロルベタピル (¹⁸F) の非放射体) の遺伝毒性を評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) では、5 種の試験菌株のうち 2 種で復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では、3 時間の処理では代謝活性化系の存在にかかわらず構造異常を有する細胞比率の増加は認められなかった。一方、代謝活性化系の非存在下 22 時間の処理では、検討した全ての濃度で構造異常を有する細胞比率の増加が認められた。*in vivo* 小核試験では、ラットにフロルベタピル (¹⁹F) を 1 日 2 回、3 日間反復投与した。その結果、投与可能最大量の 372µg/kg/日において、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。フロルベタピル (¹⁸F) のがん原性並びに受胎能及び生殖発生に対する影響について、動物での評価は実施されていない。

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」参照

(2) 安全性薬理試験^{30)~32)}

非臨床安全性薬理試験ではフロルベタピル (¹⁹F) を用いた中枢神経系, 心血管系, 呼吸器系及びフロルベタピル (¹⁸F) の崩壊による放射線毒性に対する安全性について評価した。

フロルベタピル (¹⁹F) の中枢神経系に対する安全性を評価するため, ラットの拡張型単回静脈内投与及び28日間反復静脈内投与毒性試験の中で機能観察総合評価法(以下, FOB)を実施した。その結果, 単回投与時及び28日間反復投与時のいずれにおいても, 全ての投与群で FOB に関して生物学的, 毒性学的に意義のある所見は認められなかったことから, フロルベタピル (¹⁸F) の投与は中枢神経系の機能に関して安全性上の懸念を有さないと判断した。

心血管系における安全性については, *in vitro* 試験によって hERG 電流に対する影響を評価した。その結果, 実施可能な最高濃度である 12.4 μ mol/L において, hERG 電流が 17%阻害されたが, 予定最大臨床用量のフロルベタピル (¹⁸F) を静脈内投与したときの推定最高血液中濃度である 28nmol/L と比較して, 本検討における最高濃度は 400 倍以上の曝露量比があることから, フロルベタピル (¹⁸F) の投与により臨床問題となる hERG 電流の阻害が起こる可能性は低いと考えられた。

フロルベタピル (¹⁹F) の心血管系及び呼吸系に対する安全性を評価するため, ビーグル犬を用いた試験を実施した。ビーグル犬にはアロメトリー補正に基づいて予定最大臨床用量の 100 倍まで静脈内投与した。その結果, フロルベタピル (¹⁹F) の投与によりバイタルサイン, 呼吸機能, 一般状態, 体重及び死亡の有無に, 意義のある変化は認められなかった。これらの結果から, フロルベタピル (¹⁸F) の投与は心血管系及び呼吸器系の機能に関して安全性上の懸念を有さないと判断した。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験²⁸⁾

中枢神経系及び心血管系に発現する 46 種類の G タンパク質共役型受容体, イオンチャネル及びトランスポーターに対するフロルベタピル (¹⁹F) の阻害作用を評価した。その結果, 末梢型ベンゾジアゼピン受容体(以下, PBR) 及び 2 型小胞モノアミントランスポーター(以下, VMAT-2) では軽微な阻害作用を示したが, その K_i は, フロルベタピル (¹⁹F) と A β 凝集体の K_i (5.5nmol/L) の 1,000 倍以上であることから, フロルベタピル (¹⁹F) が PBR や VMAT-2 と臨床問題となる相互作用を示す可能性は低いと考えられた。

その他の薬理試験³³⁾

フロルベタピル (¹⁸F) のヒトへの被ばくリスクはマウスにおける体内分布試験の成績を基に評価した。その結果, 予定最大臨床用量の 370MBq (10mCi) をヒトに投与した場合, 多くの組織が 1~10mSv の放射線被ばくを受けると推定された。さらに, 370MBq のフロルベタピル (¹⁸F) をヒトに投与した場合の実効線量は 8.24mSv と算出され, 既承認の放射性医薬品であるフルデオキシグルコース (¹⁸F) (¹⁸F-FDG) と同程度であった。

2. 毒性試験

フロルベタピル (¹⁸F) の毒性プロファイルを評価するため、フロルベタピル (¹⁸F) と同一の化学構造を有する非放射性化合物であるフロルベタピル (¹⁹F) のラットを用いた拡張型単回投与毒性試験及び 28 日間反復投与毒性試験 (FOB を含む)、イヌを用いた 14 日間及び 28 日間反復投与毒性試験並びに一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。

(1) 単回投与毒性試験³⁴⁾

拡張型単回静脈内投与毒性試験は、ラットにアロメトリー補正に基づいて予定最大臨床用量の 0, 51 及び 100 倍 (0, 224 及び 448µg/kg) の用量を投与し、投与 2 日後及び 14 日後に剖検した。評価項目は、一般状態観察、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、摂餌量、体重、剖検、病理組織学的検査及び FOB とした。その結果、いずれの群においても死亡及び異常所見は認められなかった。病理組織学的検査を含む全ての結果から、無毒性量は、フロルベタピル (¹⁹F) の予定最大臨床用量 (50µg/ヒト) の 100 倍相当であった。

(2) 反復投与毒性試験³⁵⁾

フロルベタピル (¹⁹F) の 4 週間反復静脈内投与毒性試験は、ラットにアロメトリー補正に基づいて予定最大臨床用量の 0, 5.4, 13 及び 25 倍 (0, 24, 56 及び 112µg/kg/日) を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与し、初回投与 28 日後及び 14 日間の回復期間後 (初回投与 42 日後) に剖検した。投与期間中及び回復期間中には、死亡の有無の確認、一般状態観察、体重測定及び体重推移、摂餌量測定、FOB、外観検査、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、血液凝固検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査を実施したが、いずれの群においても投与に関連した毒性所見は認められなかった。病理組織学的検査を含む全ての観察に基づき、ラットの無毒性量は予定最大臨床用量の 25 倍と判断した。

フロルベタピル (¹⁹F) の 14 日間反復静脈内投与毒性試験は、ビーグル犬にアロメトリー補正に基づいて予定最大臨床用量の 0, 5.4, 12 及び 25 倍 (0, 7, 16 及び 32µg/kg/日) のフロルベタピル (¹⁹F) を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与し、初回投与 14 日後及び 14 日間の回復期間後 (初回投与 28 日後) に剖検した。投与期間中及び回復期間中には、死亡の有無の確認、一般状態観察、眼科学的検査、心電図検査、体重測定、摂餌量測定、臨床検査、組織重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施し、いずれの群でも投与に関連した毒性所見は認められなかった。本試験では投与液中のフロルベタピル (¹⁹F) 濃度が投与量比 35%まで低下したことから、無毒性量は 11.2µg/kg/日 (32µg/kg/日×0.35) 以上とするのが適切と考えられた。この無毒性量は、予定最大臨床用量の 8.7 倍に相当する。

フロルベタピル (¹⁹F) の 28 日間反復静脈内投与毒性試験は、ビーグル犬にアロメトリー補正に基づいて予定最大臨床用量の 0, 8.7 及び 25 倍 (0, 11.2 及び 32µg/kg/日) を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与し、初回投与 28 日後及び 14 日間の回復期間後 (初回投与 42 日後) に剖検した。投与期間中及び回復期間中には、死亡の有無の確認、一般状態観察、眼科学的検査、体重測定、摂餌量測定、臨床検査、組織重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施し、いずれの群でも投与に関連した毒性所見は認められなかった。無毒性量は予定最大臨床用量の 25 倍と判断した。

(3) 遺伝毒性試験^{29), 36)}

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において、フロルベタピル (¹⁹F) の遺伝毒性を評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) では、5 種の試験菌株のうち 2 種で復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では、3 時間の処理では代謝活性化系の存在にかかわらず構造異常を有する細胞比率の増加は認められなかった。一方、代謝活性化系の非存在下 22 時間の処理では、検討した全ての濃度で構造異常を有する細胞比率の増加が認められた。*in vivo* 小核試験では、ラットにフロルベタピル (¹⁹F) を 1 日 2 回、3 日間反復静脈内投与した。その結果、投与可能最大量の 372µg/kg/日において、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。以上より、*in vitro* 遺伝毒性の結果が臨床問題となる可能性は低いと考えられた。

(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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(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：アミヴィッド®静注 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：フロルベタピル（¹⁸F） 放射性医薬品

2. 有効期間

有効期間：検定日時まで

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

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。

放射性医薬品につき管理区域内でのみ使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：核医学検査を受ける方へ、アミヴィッドによる脳アミロイドPET検査を受ける方へ

6. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分

該当しない

(2) 同効薬

ビザミル静注

7. 国際誕生年月日

2012年4月

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：2016年12月19日

承認番号：22800AMX00725000

薬価基準収載年月日：2024年5月22日

販売開始年月日：2017年8月21日

X. 管理的事項に関する項目

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

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

2024年8月29日

抗アミロイドベータ抗体薬投与後の脳内アミロイドベータプラークの可視化

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年(2016年12月19日~2024年12月18日)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	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コード)	レセプト電算処理 システム用コード
アミヴィッド®静注	1877670020101	4300453A1028	4300453A1028	628776702

14. 保険給付上の注意

本剤は、効能又は効果として「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の進行抑制」を有する医薬品に係る厚生労働省の定める最適使用推進ガイドラインに沿って実施される、アミロイドPET検査に使用される場合に限り、保険適用される。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料. 認知機能が正常で健康な被験者を対象とした単施設, 評価者盲検試験 (J02). (承認時評価資料)
- 2) 社内資料. AD 患者, MCI 患者及び認知機能が正常な被験者を対象とした多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験 (J05). (承認時評価資料)
- 3) 社内資料. 剖検コホートを対象とした多施設共同, 評価者盲検試験 (A16).
- 4) Clark CM et al. Lancet Neurol. 2012; 11: 669-678. (PMID: 22749065)
- 5) 社内資料. AD 患者及び認知機能が正常な被験者を対象とした多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験 (A03).
- 6) 社内資料. AD 患者及び認知機能が正常な被験者の PET 画像を対象とした評価者盲検, 画像評価試験 (A06).
- 7) 社内資料. AD 患者, MCI 患者及び認知機能が正常な被験者を対象とした多施設共同, 評価者盲検, 並行群間比較試験 (A05). (承認時評価資料)
- 8) Hulette CM et al. J Neuropathol Exp Neurol. 1998; 57: 1168-1174. (PMID: 9862640)
- 9) Knopman DS et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62: 1087-1095. (PMID: 14656067)
- 10) Price JL et al. Ann Neurol. 1999; 45: 358-368. (PMID: 10072051)
- 11) Schmitt FA et al. Neurology. 2000; 55: 370-376. (PMID: 10932270)
- 12) Bennett DA et al. Neurology. 2005; 64: 834-841. (PMID: 15753419)
- 13) Petersen RC et al. Arch Neurol. 2006; 63: 665-672. (PMID: 16682536)
- 14) Braak H et al. Neurobiol Aging. 1997; 18: 351-357. (PMID: 9330961)
- 15) 社内資料. 剖検コホート及び特異度コホートを対象とした多施設共同, 評価者盲検試験 (A07).
- 16) Clark CM et al. JAMA. 2011; 305: 275-283. (PMID: 21245183)
- 17) 社内資料. ヒト試料を用いる *in vitro* 結合試験.
- 18) Zhang W et al. Nucl Med Biol. 2005; 32: 799-809. (PMID: 16253804)
- 19) 社内資料. ヒト脳切片を用いる *in vitro* 結合試験.
- 20) 社内資料. アカゲザルを用いる *in vivo* PET イメージング試験.
- 21) 社内資料. ヒト生体試料を用いる *in vitro* 薬力学的薬物相互作用試験.
- 22) 社内資料. マウスを用いる *in vivo* 体内分布試験.
- 23) 社内資料. AD 患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたフルルベタビル(¹⁸F)の結合特性, 薬物動態及び安全性の予備検討 (A01).
- 24) アミヴィッド®静注電子化された添付文書 2024 年 11 月改訂 (第 6 版).
- 25) 社内資料. ラット及びヒト肝ミクロソームを用いる *in vitro* 薬物代謝試験.
- 26) 社内資料. マウスを用いる *in vivo* 薬物代謝試験.
- 27) 社内資料. *in vitro* 結合実験及び結合阻害実験, マウスを用いる体内分布試験.
- 28) 社内資料. 受容体パネルを用いる *in vitro* 結合選択性試験.
- 29) 社内資料. 細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験.
- 30) 社内資料. ラットを用いる *in vivo* 単回及び反復投与試験及び FOB 試験.
- 31) 社内資料. *in vitro* hERG 試験.
- 32) 社内資料. ビーグル犬を用いる呼吸機能及び心血管系に対する *in vivo* 安全性薬理試験.
- 33) 社内資料. マウスを用いる *in vivo* 安全性薬理試験.
- 34) 社内資料. ラットを用いる *in vivo* 単回投与毒性試験.
- 35) 社内資料. ラット及びビーグル犬を用いる *in vivo* 反復投与毒性試験.
- 36) 社内資料. ラット骨髄を用いる小核試験.

2. その他の参考文献

- 1) 放射性医薬品基準. 厚生労働省告示 424 号 (平成 28 年 12 月 19 日)
- 2) (社)日本アイソトープ協会編集. アイソトープ手帳, 丸善 東京, 2020.
- 3) 米国添付文書
- 4) 欧州添付文書

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フロルベタピル (^{18}F) 注射液は、2023 年 6 月現在、米国、欧州等 33 カ国で承認を得ており、脳内アミロイドベータプラークの密度を評価するための、PET イメージング用の診断用放射性医薬品として販売されている。米国及び欧州におけるフロルベタピル (^{18}F) 注射液の承認状況並びに効能又は効果、用法及び用量と、包装単位と濃度を示す。

国名	米国
販売名	AMYVID™ (Florbetapir F ¹⁸ Injection)
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2012 年 4 月 6 日
剤形	注射剤
包装単位*	10mL, 30mL, 50mL
放射能濃度*	合成の最終段階 (EOS) において、500~1,900MBq/mL
承認番号	202-008
効能又は効果	Amyvid 注射液は、アルツハイマー病 (AD) 及び他の原因について評価を要する認知機能障害を有する成人患者における、 β アミロイドプラークの密度を評価するための、脳の PET イメージング用の診断用放射性医薬品である。撮像による陰性結果は、老人斑が全くないか又はわずかであることを示し、撮像時点で AD の神経病理学的診断と一致しない。撮像による陰性結果は、患者の認知機能障害が AD に起因する可能性が低いということを意味する。撮像による陽性結果は、中等度又は高度のアミロイドプラークが存在することを示している。神経病理学的検査から、AD 患者においてもこの量のアミロイドプラークが見られることが示されているが、他の種類の神経学的疾患を有する患者や認知機能が正常な高齢者でも見られる場合がある。Amyvid 注射液は、他の診断的評価を補助するものである。
用法及び用量	Amyvid の推奨投与量は 370MBq (10mCi)、物質投与量として最大 50 μg であり、総液量を 10mL 以下にして静脈内へ急速単回投与する。静脈内への投与後、無菌生理食塩液でフラッシュする。 <ul style="list-style-type: none"> 投与前に放射性医薬品の注射溶液を観察し、微粒子が見られたり、変色していた場合は使用しないこと。 Amyvid 溶液をバイアルから取り出す際には無菌操作を行い、放射線の遮蔽を行うこと。 投与前に適切なドーズキャリブレーターを使用して投与量を確認すること。 カテーテルへの吸着を最小限に抑えるため、短い静注用のカテーテル (およそ 1.5 インチ以下) を使用して注射すること。長いカテーテルでは Amyvid が吸着する可能性がある。 Amyvid の静注後 30~50 分の間に、10 分間の PET 画像の収集を開始すること。患者は背臥位になり、小脳を含む脳が PET カメラの視野の中心にくるように位置を合わせる。頭部の動きを制限するために、テープ又はその他適当な方法で頭を固定する場合もある。画像再構成では、減衰補正を実施し、transaxial のピクセルサイズは 2~3mm とする。

※包装単位及び放射能濃度については、日本の承認事項である『検定日時において 370MBq/1~9mL/バイアル』と異なる。

X II. 参考資料

国名	欧州 (EU 諸国)
販売名	AMYVID™ (Florbetapir (¹⁸ F) Solution for Injection)
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2013 年 1 月 14 日
包装単位*	検定時において、1 バイアル当たり 800~12,000MBq, あるいは 1,900~28,500MBq
放射能濃度*	検定時において、800MBq/mL, あるいは 1,900MBq/mL
効能又は効果	本医薬品は診断用のみ使用される。Amyvid は、AD 及び他の原因について評価を要する認知機能障害を有する成人患者におけるアミロイドプラークの密度の評価を目的とする、脳の PET イメージング用の放射性医薬品である。Amyvid は、臨床評価と併せて使用すること。撮像による陰性結果は、老人斑が全くないか又はわずかであることを示し、AD の診断とは一致しない。
用法及び用量	Amyvid の推奨投与量は、体重 70kg の成人に対し 370MBq であり、総液量は 1~10mL である。投与直前に、Amyvid の放射能をドーズキャリブレーターで測定すること。 静脈内へ急速単回投与後、9mg/mL (0.9%) の生理食塩液でフラッシュする。Amyvid のカテーテルへの吸着を最小限にするため、投与に用いるカテーテルは短いもの (およそ 4cm 以下) を使用すること。 Amyvid の静注後 30~50 分の間に、10 分間の PET 画像の収集を開始する。患者は背臥位になり、小脳を含む脳が PET カメラの視野の中心にくるように位置を合わせる。頭部の動きを制限するために、テープ又はその他適当な方法で頭を固定する場合もある。画像再構成では、減衰補正を実施し、transaxial のピクセルサイズは 2~3mm とする。

※包装単位及び放射能濃度については、日本の承認事項である『検定日時において 370MBq/1~9mL/バイアル』と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

<p>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。</p> <p>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。投与する場合は、本剤の体内動態を考慮し、投与後 24 時間は授乳を中止するよう指導すること。</p>
--

米国 : Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Amyvid use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction studies have not been conducted with Amyvid to evaluate its effect on female reproduction and embryo-fetal development. All radiopharmaceuticals, including Amyvid, have a potential to cause fetal harm depending on the stage of fetal development and the magnitude of the radiopharmaceutical dose. If considering Amyvid administration to a pregnant woman, inform the patient about the potential for adverse pregnancy outcomes based on the radiation dose from the drug and the gestational timing of exposure.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of adverse outcomes. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of Florbetapir F 18 Injection in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of Florbetapir F 18 Injection on milk production. Lactation studies have not been conducted in animals. Exposure of Amyvid 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 Amyvid and any potential adverse effects on the breastfed child from Amyvid or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

To decrease radiation exposure to the breastfed infant, advise a lactating woman to pump and discard breast milk for 24 hours (>10 half-lives of radioactive decay for the F 18 isotope) following administration of Amyvid.

米国添付文書 REVISED : 10/2023

英国 : **Women of childbearing potential**

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 very irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient.

Pregnancy

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.

No studies have been conducted in pregnant women. No animal studies have been conducted to investigate the reproductive effects of florbetapir (¹⁸F).

Breast-feeding

It is not known whether florbetapir (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 breast-feeding, and to what is 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.

欧州添付文書 DATE OF REVISION OF THE TEXT : 31/03/2021

(2) 小児等への投与に関する海外情報

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。

米国 : **Pediatric Use**

Amyvid is not indicated for use in pediatric patients.

米国添付文書 REVISED : 10/2023

英国 : **Paediatric population**

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Amyvid in all subsets of the paediatric population as there is no intended use in the paediatric population.

欧州添付文書 DATE OF REVISION OF THE TEXT : 31/03/2021

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

- ・医療従事者向け資材（適正使用に関するお願い）
- ・取違え防止を目的とした手順書
- ・PDR ファーマ株式会社ホームページ <https://www.pdradiopharma.com/hcw/medsupport/imagedb/download/>



製造販売元

PDRファーマ株式会社

東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング

92504000Q

AMY-9-001