

## 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／タウイメージング剤  
放射性医薬品基準フロルタウシピル（<sup>18</sup>F）注射液タウヴィッド® 静注  
TAUVID® 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、フロルタウシピル（ <sup>18</sup> F）放射能として370MBq/1～9mL含有（検定日時）
一般名	和名：フロルタウシピル（ <sup>18</sup> F） 洋名：flortaucipir（ <sup>18</sup> 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：2024年12月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2025年3月3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 〒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12月作成の電子添文の記載に基づき作成した。  
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。

タウヴィッド、TAUVIDはAvid Radiopharmaceuticals, Inc.の登録商標です。

## 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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	8. トランスポーターに関する情報 .....	32
1. 開発の経緯 .....	1	9. 透析等による除去率 .....	32
2. 製品の治療学的特性 .....	1	10. 特定の背景を有する患者 .....	32
3. 製品の製剤学的特性 .....	1	11. その他 .....	32
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>33</b>
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 .....	33
6. RMPの概要 .....	2	2. 禁忌内容とその理由 .....	33
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	33
1. 販売名 .....	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	33
2. 一般名 .....	3	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	33
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 .....	33
4. 分子式及び分子量 .....	3	7. 相互作用 .....	34
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	3	8. 副作用 .....	34
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 .....	36
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	10. 過量投与 .....	36
1. 物理化学的性質 .....	4	11. 適用上の注意 .....	36
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 .....	37
3. 有効成分の確認試験法，定量法 .....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>38</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	1. 薬理試験 .....	38
1. 剤形 .....	6	2. 毒性試験 .....	39
2. 製剤の組成 .....	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>41</b>
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	6	1. 規制区分 .....	41
4. 力価 .....	6	2. 有効期間 .....	41
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	3. 包装状態での貯法 .....	41
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 .....	41
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7	5. 患者向け資材 .....	41
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 .....	41
9. 溶出性 .....	7	7. 国際誕生年月日 .....	41
10. 容器・包装 .....	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準 収載年月日，販売開始年月日 .....	41
11. 別途提供される資材類 .....	7	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 .....	42
12. その他 .....	7	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその 内容 .....	42
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	11. 再審査期間 .....	42
1. 効能又は効果 .....	8	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	42
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	8	13. 各種コード .....	42
3. 用法及び用量 .....	8	14. 保険給付上の注意 .....	42
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	8	<b>XI. 文献</b> .....	<b>43</b>
5. 臨床成績 .....	9	1. 引用文献 .....	43
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>22</b>	2. その他の参考文献 .....	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	22	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>44</b>
2. 薬理作用 .....	22	1. 主な外国での発売状況 .....	44
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>25</b>	2. 海外における臨床支援情報 .....	45
1. 血中濃度の推移 .....	25	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>47</b>
2. 薬物速度論的パラメータ .....	26	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報 .....	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	27	2. その他の関連資料 .....	47
4. 吸収 .....	27		
5. 分布 .....	27		
6. 代謝 .....	30		
7. 排泄 .....	32		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
A $\beta$	Amyloid- $\beta$	アミロイドベータ
ABT	1-Aminobenzotriazole	—
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
AO	Aldehyde Oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
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
BM	Biomarker	バイオマーカー
CBD	Corticobasal Degeneration	大脳皮質基底核変性症
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Cognitively Impaired	認知機能障害
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL <sub>int</sub>	Intrinsic Clearance	固有クリアランス
CN	Cognitively Normal	認知機能正常
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTE	Chronic Traumatic Encephalopathy	慢性外傷性脳症
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P-450
DVR	Distribution Volume Ratio	総分布容積比
Dx	Diagnostic	診断
EES	Evaluable Efficacy Set	—
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EMCI	Early Mild Cognitive Impairment	早期軽度認知障害
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FTD	Frontotemporal Dementia	前頭側頭型認知症
hERG	Human Ether-a-go-go-related Gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HLM	Human Liver Microsome	ヒト肝ミクロソーム
iADRS	integrated Alzheimer's Disease Rating Scale	—
IC <sub>50</sub>	50% Inhibition Concentration	50%阻害濃度
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色
I <sub>max</sub>	Maximum Inhibitory Concentration	最大阻害濃度
I <sub>max, u</sub>	Maximum Inhibitory Concentration corrected for Human Plasma Fraction Unbound	ヒト血漿中非結合型分画により補正した最大阻害濃度
INN	International Nonproprietary Name	医薬品国際一般名称
K <sub>d</sub>	Dissociation Constant	解離定数
K <sub>i, u</sub>	Inhibition Constant corrected for Fraction Unbound in Human Liver Microsomes	ヒト肝ミクロソーム中非結合型分画により補正した阻害定数
LMCI	Late Mild Cognitive Impairment	後期軽度認知障害
MAO	Monoamine Oxidase	モノアミン酸化酵素
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	Madin-Darby イヌ腎細胞
MHD	Maximum Human Dose	最大臨床用量
MIRD	Medical Internal Radiation Dose	—
MMSE	Mini-Mental State Examination	—
MRI	Magnetic Resonance Imageing	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
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

NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
OCN	Older Cognitively Normal	高齢認知機能正常
ODD	Other Dementia Disorders	その他の認知障害
Pe	Apparent Permeability	見かけの透過性
PERSI	Parametric Estimate of Reference Signal Intensity	—
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PHF	Paired Helical Filaments	対らせんフィラメント
PiD	Pick's Disease	ピック病
PSP	Progressive Supranuclear Palsy	進行性核上性麻痺
QTc	corrected QT	補正 QT
rCYP	recombinant Cytochrome P450	遺伝子組換えチトクローム P450
SMC	Subjective Memory Complaints	主観的記憶障害
SUVr	Standardised Uptake Value ratio	標準取込比
VOI	Volume of Interest	—
WBD	Whole Body Distribution	全身体内分布
YCN	Younger Cognitively Normal	若年認知機能正常

—：該当する表記なし

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

タウヴィッド®静注（以下、本剤）は、放射性フッ素（<sup>18</sup>F）で標識されたフロルタウシピル（<sup>18</sup>F）（開発コード：<sup>18</sup>F-AV-1451, [F-18]T807, [<sup>18</sup>F]T807 又は LY3191748）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ある。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た。

本邦では、PDRファーマ株式会社と Eli Lilly and Company が本剤を共同で開発し、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（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 月に承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

#### (1) PET による NFT のイメージング

本剤は、放射性フッ素（<sup>18</sup>F）で標識されたフロルタウシピル（<sup>18</sup>F）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ある。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

#### (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 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（<sup>18</sup>F）PET 画像を定性的に読影し、診断能を検討した。

※ 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）

（「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

#### (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）が報告されている。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

フレキシブルドーズ™製剤

フレキシブルドーズ™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ある。

本剤は、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る。（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）

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材，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材	有	・取違え防止を目的とした手順書 ・医療従事者向け資材（適正使用に関する お願い）
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	無	(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 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。</p>
---

(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】
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 ・読影エラー	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
市販直後調査による情報提供
取違え防止を目的とした手順書の制定及び適切な運用
医師への読影トレーニングプログラムの実施
医療従事者向け資材（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

タウヴィッド®静注

#### (2) 洋名

TAUVID® Injection

#### (3) 名称の由来

イメージングの標的となるタウ蛋白 (TAU) と開発会社の Avid Radiopharmaceuticals 社 (ViD) に由来する海外での販売名「TAUVID®」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)

フロルタウシピル (<sup>18</sup>F)

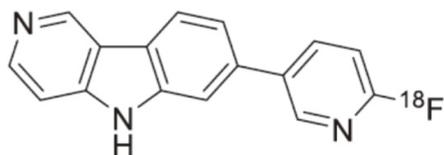
#### (2) 洋名 (命名法)

flortaucipir (<sup>18</sup>F) (INN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>[<sup>18</sup>F]N<sub>3</sub>

分子量 : 262.27

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

・USAN : flortaucipir (<sup>18</sup>F)

・会社または研究所コード : <sup>18</sup>F-AV-1451, [F-18]T807, [<sup>18</sup>F]T807, LY3191748

## 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

pKa 値：7.54（非放射性フロルタウシビル F19 [以下, LSN3182568]）

(6) 分配係数

LogP：3.38（フロルタウシビル (<sup>18</sup>F)）

LogP：3.79±0.01（LSN3182568）

(7) その他の主な示性値

<sup>18</sup>F の核物理学的特性

1) 物理的半減期 109.77 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	741.1	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

### 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)

本品について、放射性医薬品基準 一般試験法 ガンマ線測定法の 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)

本品を試料溶液とする。試料溶液及び標準溶液 25 $\mu$ Lにつき、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、フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 以外のピーク的面積はそれぞれ5%以下であり、フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 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

本品の適当量について、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とき、検定日時において、フッ素 18 の表示された放射能の90～110%を含む。

## 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：6.0～8.0

浸透圧比：約8（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	配合目的
有効成分	フロルタウシビル ( <sup>18</sup> F)	370MBq（検定日時）※	有効成分
添加剤	無水エタノール	78.9～710.1mg	溶解補助剤
	生理食塩液	0.9～8.1mL	等張化剤
	無水リン酸一水素ナトリウム	適量	pH調節剤
	希塩酸	適量	pH調節剤

※検定日時においてフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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

原薬中間体である AV-1622, 反応副生成物及び分解物が含まれる可能性がある。

#### 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

#### 長期保存試験

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あった。

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	

### 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

製品バイアルは、被ばく防止のため、不透明な遮蔽体（二次包装）の中に封入される。

本剤の取違え防止のため、製剤の鉛容器の天面に識別用ラベルを貼付し、PET 識別番号、検定時刻および検定時刻における放射エネルギーを記載している。

#### (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

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アルツハイマー病による軽度認知障害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

### 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

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。

<解説>

本剤を用いた PET 検査は、脳内タウ蓄積の有無に関する情報により、ドナネマブ（遺伝子組換え）の投与の可否の検討に有用な情報を与える。その一方で、現時点では、本邦の診療ガイドライン等において本検査の AD 診断に関わる記載はなく、明確な患者のベネフィットにつながるコンセンサスが形成されているとは言えないことから、AD の診断における有用性は確立していない旨を注意事項として設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 投与量及び撮像時間

臨床開発において、撮像時間は、概ね用量が 370MBq の場合は 20 分間、240MBq の場合は 30 分間と設定された。その結果、240MBq、30 分間の撮像においても、承認用量である 370MBq、20 分間の撮像と同程度の画質の画像が得られ、これらの用量で撮像した画像の解釈による臨床評価に影響を及ぼすような差異はなかったものと考えられた。一方で、認知症患者が長時間の撮像に耐えることは困難な場合があり、診断に適した画像を得るためには、撮像中の患者の体動を最小限にすることが望ましいことから、臨床使用においては投与量を「370MBq」とし「20 分間」の撮像とした。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

##### 撮像時期

参照部位に対する標的部位の標準取込比（SUVr）と組織及び血漿の 2 コンパートメントモデルを用いた総分布容積比（DVR）の関連を検討した結果、投与後 80～100 分の DVR 値が SUVr 値と最もよく一致していたことから「投与約 80 分後から撮像を開始する」とした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

該当しない

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]	対象被験者数	投与量	臨床 薬理	有効性	安全性	試験デザイン
海外第 I 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A01(A01)]	健康被験者及び認知障害 を有する患者 36 例	370MBq 単回 IV	◎			非盲検, 多施設共同試験
海外第 I 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A15(A15)]	A05 試験でフロルタウシ ピル ( <sup>18</sup> F) が投与され, A15 試験への参加を同意 した健康被験者 6 例	該当せず	◎			非盲検, 多施設共同試験
海外第 II 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A10(A10)]	AD 患者 11 例 CN 被験者 10 例	240MBq 単回 IV (一部 2 回投与)	◎			非盲検, 単施設試験
海外第 I 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A03(A03)]	AD 患者 10 例 MCI 患者 8 例 CN 被験者 6 例	370MBq 単回 IV	○			非盲検, 多施設共同試験
国際共同第 III 相臨床試験 [15T-MC-AACI(AACI)]	早期 AD 患者： ドナネマブ群 853 例 (うち日本人 45 例) プラセボ投与群 874 例 (うち日本人 43 例)	370MBq 単回 IV		◎	◎	二重盲検, 無作為 化, 並行群間, 多施設共同試験
海外第 II 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A04(A04)]	AD 患者 5 例 MCI 患者 10 例 ODD 患者 1 例 CN 被験者 21 例	370MBq 単回 IV		○		非盲検, 多施設共同試験
海外第 II 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A05 Exploratory Phase(A05E)]	AD 患者 51 例 MCI 患者 98 例 OCN 被験者 58 例 YCN 被験者 16 例	370MBq 単回 IV	○	○		非盲検, 多施設共同試験
海外第 III 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A05 Confirmatory Phase(A05C)]	AD 患者 62 例 MCI 患者 97 例	370MBq 単回 IV		○		盲検, 多施設共同試験
海外第 I 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A08(A08)]	AD 患者 5 例 MCI 患者 11 例 SMC 患者 45 例 CN 被験者 25 例	240MBq 単回 IV		○		非盲検, 単施設試験
海外第 III 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A16(A16)]	認知症患者 103 例 MCI 患者 3 例 CN 被験者 50 例	370MBq 単回 IV		◎		非盲検, 多施設共同試験
海外第 III 相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-FR01 (FR01)]	A16 試験から 83 例 A05 試験から 159 例	該当せず		◎		読影者盲検

## V. 治療に関する項目

試験名 [試験コード]	対象被験者数	投与量	臨床 薬理	有効性	安全性	試験デザイン
海外第Ⅲ相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-PX01 (PX01)]	AZES試験からAD患者141 例, MCI患者64例	該当せず		○		読影者盲検
海外第Ⅲ相臨床試験 [H8A-MC-LZAX タウ撮像 補遺(TZAX)]	H8A-MC-LZAX試験に参加 した被験者206例	240MBq 単回IV		○		非盲検, 継続投 与, 多施設共同試 験
海外第Ⅱa相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A07(A07)]	高リスクCTE患者28例 対照群11例	370MBq 単回IV		○		非盲検, 多施設共同試験
海外第Ⅰ相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A09(A09)]	PSP患者20例 CBD患者6例 CN被験者3例	370MBq 単回IV		○		非盲検, 多施設共同試験
海外第Ⅰ相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A11(A11)]	PFBH試験に登録された 現役及び引退した格闘家 35例	370MBq 単回IV		○		非盲検, 単施設試験
海外第Ⅰ相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-A19(A19)]	FTD患者14例	370MBq 単回IV		○		非盲検, 多施設共同試験
海外第Ⅰ相臨床試験 [ <sup>18</sup> F-AV-1451-20]	BIOCARD試験に登録され た23例	370MBq 単回IV		○		非盲検, 単施設試験
安全性統合解析※	本剤を1回以上投与され た4652例 (日本人214例)	240MBq 又は 370MBq 単回IV			◎	

◎：評価資料 ○：参考資料

略語：AD=アルツハイマー病, CBD=大脳皮質基底核変性症, CI=認知機能障害, CN=認知機能正常, CTE=慢性外傷性脳症,  
FTD=前頭側頭型認知症, MCI=軽度認知障害, OCN=高齢認知機能正常, ODD=その他の認知障害, PSP=進行性核上性麻痺,  
SMC=主観的記憶障害, YCN=若年認知機能正常

※ 安全性統合解析の対象となった臨床試験一覧は、「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目8.(2)その他の副作用 項目別副作用発  
現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

本剤の「効能又は効果」, 「用法及び用量」は以下のとおりである。

#### 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(<sup>18</sup>F)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) 臨床薬理試験

### a) 海外第Ⅰ相臨床試験(A01試験)<sup>1)</sup>

デザイン	非盲検, 多施設共同試験
目的	健康被験者及び認知障害を有する患者を対象にフロルタウシビル( <sup>18</sup> F)投与時のタウ蛋白の結 合特性, 全身体内分布及び安全性を評価。
対象	健康被験者及び認知障害を有する被験者※ <sup>1)</sup> 有効性解析対象集団: 30例 安全性解析対象集団: 28例

V. 治療に関する項目

	※1 日本人7例（コホート1：4例，コホート2：3例）を含む
主な選択基準	<p>コホート1（PET撮像コホート）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Group 1：健康被験者（20歳以上40歳以下）（若年認知機能正常〔YCN〕被験者）</li> <li>・Group 2：健康被験者（65歳以上）（高齢認知機能正常〔OCN〕被験者）</li> <li>・Group 3：アルツハイマー病を背景にした軽度認知障害（MCI）（50歳以上）</li> <li>・Group 4：possible/probableのADの被験者（50歳以上）</li> </ul> <p>コホート2（フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）のPET全身体内分布〔WBD〕測定コホート）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・健康被験者</li> </ul> <p>コホート3（MRI及びAβの拡大コホート）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・T807000試験<sup>※2</sup>でPET検査を問題なく完了した被験者</li> </ul> <p>※2フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）の安全性及び脳画像検査用薬剤としての可能性を評価した海外第0相臨床試験</p>
試験方法	<p>コホート1（PET撮像コホート）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）の脳イメージング 被験者にフロルタウシビル（<sup>18</sup>F）として約370MBqを静脈内投与し，投与60分後のダイナミック撮像と投与約80分後に20分間の撮像を実施した．追加で20分間の撮像に耐え得る被験者には，10分の間隔をおいて，投与後110～130分に3回目の撮像を任意で実施した．</li> <li>・フロルベタピル（<sup>18</sup>F）の脳イメージング フロルベタピル（<sup>18</sup>F）として約370MBqを静脈内投与し，投与約50分後に10分間の脳撮像を実施した．</li> </ul> <p>コホート2（PET WBD測定コホート）</p> <p>WBD撮像では静脈内カテーテルを留置後，全身トランスミッション（PET/CTを用いる場合はCT撮像）用の検査台に被験者を寝かせた．PET装置内に検査台が入った時点で，被験者にフロルタウシビル（<sup>18</sup>F）約370MBqを単回静脈内投与し，投与直後から約6時間までに頭頂から大腿部までの撮像を約10回実施し，体内の放射能分布を評価した．</p> <p>コホート3（MRI及びAβの拡大コホート）</p> <p>T807000試験で本検査を問題なく行った被験者に，フロルベタピル（<sup>18</sup>F）のPET及び/又はMRI撮像を実施した．以前に撮像したフロルベタピル（<sup>18</sup>F）のPET画像又は（12ヵ月以内に実施した）MRI画像が利用できる場合は，再撮像は実施しなかった．</p>
評価項目	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PET画像の主要解析：タウ蛋白の結合特性 脳PET画像の定量的評価として，全小脳に対する皮質の標的領域（前頭葉皮質，頭頂葉皮質，側頭葉皮質，海馬，後頭葉皮質，前帯状回，後帯状回及び楔前部）でのSUVrを算出した．フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）とフロルベタピル（<sup>18</sup>F）のSUVrを比較し，フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）のSUVrとAβ状態との関連を評価した．</li> <li>・PET WBD撮像：全身体内分布 全身領域でのVOIを算出した．臓器滞留時間をOLINDA/Exponential Modelingの被ばく線量コードに入力し，個々の被験者での臓器の推定被曝線量及び実効線量（主要評価項目）を得た．</li> </ul> <p>安全性：有害事象，バイタルサイン，臨床検査値及び心電図所見</p>
結果（有効性）	<p>全小脳に対する包括的複合SUVrについて定量的に評価した結果，フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）のSUVrの平均値（標準偏差）は，YCN被験者（n=4）で1.128(0.047)，OCN被験者（n=5）で1.107(0.175)，MCI患者（n=5）で1.317(0.161)及びAD患者（n=7）で1.780(0.857)であった．すべての被験者で，複合領域及び個々の領域のいずれでも，フロルベタピル（<sup>18</sup>F）及びフロルタウシビル（<sup>18</sup>F）のSUVrの間に有意な相関が認められた（Spearmanの順位相関係数（95%CI）：複合領域0.617（0.175，0.841），前頭葉皮質0.538（0.061，0.803），頭頂葉皮質0.598（0.147，0.832），側頭用皮質0.647（0.223，0.855））．診断別では，AD患者での前頭葉皮質以外で顕著な相関は認められなかった（Spearmanの順位相関係数（95%CI）：前頭葉皮質0.857（0.227，0.975），Pearsonの順位相関係数（95%CI）：頭頂葉皮質0.653（-0.248，0.936），側頭用皮質0.652（-0.250，0.936））．</p> <p>フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）の平均吸収線量が最も高かった臓器・組織は，上部大腸壁であり，その平均値（標準偏差）は標準成人男性モデル（73.7kg）で0.0962（0.0134）mGy/MBqであった．上部大腸以外に，平均被ばく線量が高かった臓器・組織は，小腸，肝臓及び腎臓であった．</p>

## V. 治療に関する項目

	<p>フロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) の実効線量の平均値 (標準偏差) は、標準成人男性モデル (73.7kg) で 0.0241 (0.0016) mSv/MBq であった。全身実効線量の平均値 (標準偏差) は、標準成人男性モデル (50kg, 60kg 及び 80kg) で、それぞれ 0.0311 (0.0021) mSv/MBq, 0.0275 (0.0019) mSv/MBq 及び 0.0229 (0.0016) mSv/MBq であった。</p>
結果 (安全性)	<p>フロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) の有害事象は、コホート 2 (PET WBD 測定コホート) の 3 例 (33.3%)、コホート 1 (PET 撮像コホート) の YCN 被験者で 1 例 (25.0%) に各 1 件認められた。その内訳は、コホート 2 (PET WBD 測定コホート) で頭痛 2 件、筋骨格不快感 1 件、コホート 1 (PET 撮像コホート) の YCN 被験者で下痢 1 件であった。これらの有害事象はいずれもフロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) との因果関係は否定されたが、筋骨格不快感は治験実施計画書に基づく手順と関連ありと判断された。本試験中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。</p>

本剤の「効能又は効果」は以下のとおりである。

### 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

### b) 海外第 II 相臨床試験 (A10 試験) <sup>2)</sup>

デザイン	非盲検, 単施設試験
目的	AD 患者及び認知機能正常な高齢被験者 (認知機能正常 [CN] 被験者) を対象にフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の動態モデルを評価。
対象	AD 患者 (11 例) 及び CN 被験者 (10 例)
主な選択基準	<p>CN 被験者は、認知神経科医により認知機能の所見が認められなかった 50 歳以上の男性又は女性とした。</p> <p>AD の可能性がある患者は、NIA-AA 診断基準 <sup>3)</sup> で probable AD と診断され、Amsterdam Dementia Cohort に参加していた 50 歳以上の男性又は女性とした。</p>
試験方法	<p>ベースライン時、すべての被験者にフロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) として 240MBq を静脈内投与し、その後、投与直後 60 分間のダイナミック PET 撮像を実施し、20 分の間隔をおいて、さらに 50 分間のダイナミック PET 撮像を実施した。</p> <p>フロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) 及び代謝物の血漿中濃度を測定するために動脈採血を行った。具体的には、代謝物補正血漿入力関数を得るために、継続的にライン確保での採血及び手動採血を行った。被験者の一部は、1 年後に再来院し、同一の PET 撮像を再度実施した。フロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) の脳 PET の単純な推定値 (SUV<sub>r</sub>) と動態モデルの推定値とを比較した。脳動態を理解するため、最適なモデル評価を実施した。</p> <p>有効性パラメータには、投与後 80~100 分の画像について Avid 社が実施した定量分析 (SUV<sub>r</sub>) 及び定性分析 (視覚読影) の結果を含め、診断別に要約した。Avid 社の解析でフロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) のさまざまな動態推定値を算出した。</p>
評価項目	<p>有効性 (主要評価項目) : 動態モデル (2 コンパートメントモデル), Logan graphical analysis 及び SUV<sub>r</sub> より得られた定量的推定値</p> <p>安全性 : 有害事象</p> <p>薬物動態 : フロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) 及び代謝物の濃度</p>
結果 (有効性)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2 コンパートメントの動態モデルを用いて推定したパラメータはデータに良好に適合し、CN 被験者と AD 患者とが適切に判別された。CN 被験者からの AD 患者の判別は、Avid 社の標準化 SUV<sub>r</sub> を用いた場合でも同様に得られた。視覚読影でフロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) 集積の AD 様パターンとして特定された被験者は、AD 患者では 10 例すべて、CN 被験者では 10 例のうち 1 例のみであった。</li> <li>・Avid 社の解析では、投与後 80~100 分の SUV<sub>r</sub> は、PERSI を参照領域として用いた場合に 2 コンパートメントの DVR (<math>r^2</math> 及び勾配法 1) で良好な適合が認められたが、小脳を参照領域として用いた場合は結合を過大評価する傾向にあった。投与後 110~130 分の場合、AD 患者の SUV<sub>r</sub>-1 値は、皮質のフロルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) 集積が 2 コンパートメントの動態モデルでの結合能 (BP<sub>ND</sub>) と比較して、PERSI を参照領域とした場合わずかに、また小脳脚を参照領域とした場合顕著に過大評価した。実施医療機関での解析の結果、小脳を参照領域として用いた場合 (PERSI の参照領域は用いなかった)、DVR/STRM-BP<sub>ND</sub> の結果と比較したところ、SUV<sub>r</sub> により同様の過大評価が認められた。</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

	・ベースラインの SUVr の平均値は、CN 被験者 1.0351±0.0346、AD 患者 1.5252±0.3939 であった。1 年後に追跡調査の撮像のため再来院した CN 被験者 5 例で、SUVr の増加は認められなかった。なお、AD 患者では、ベースラインの SUVr を有する被験者 10 例のうち 1 年後に SUVr を認めた被験者は 2 例のみであったため、長期的変化に関する結論を得るには被験者数が少なかった。
結果 (安全性)	AD 患者では 1 例 (9.1%) に筋肉痛、CN 被験者では 2 例 (20.0%) に頭痛、1 例 (10.0%) に便習慣変化の計 4 件の有害事象が発現した。重篤な有害事象、死亡又は中止に至った有害事象は認められなかった。
結果 (薬物動態)	「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

### 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 (<sup>18</sup>F) 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。

### c) 海外第 I 相臨床試験 (A15 試験)<sup>4)</sup>

デザイン	非盲検、多施設共同試験
目的	A05 試験でフロルタウシビル ( <sup>18</sup> F) を投与された被験者の尿中排泄データを得て、A01 試験の被験者での推定被ばく線量を補正。
対象	A05 試験でフロルタウシビル ( <sup>18</sup> F) が投与された健康被験者 6 例
診断及び主要な組入れ基準	A05 試験でフロルタウシビル ( <sup>18</sup> F) が投与され、本試験への同意を得た健康被験者
試験方法	フロルタウシビル ( <sup>18</sup> F) として 370MBq を静脈内投与後、被験者の排尿ごとに尿を採取した。また、これらの被験者には、可能であれば、投与後約 60 分、投与後約 150 分及び約 360 分の尿検体を提出するよう依頼した。排尿時間、尿量及び放射能/mL を記録し、A01 試験で推定された被ばく線量を、本試験での放射能の尿中排泄データに基づき再度算出した。
評価項目	有効性（主要評価項目）：370MBq 投与での補正推定被ばく線量によって求めた実効線量とした。 安全性：本試験では安全性を評価しなかった。
結果 (有効性)	本試験で推定された実効線量は、修正した臓器のデータを用いると 0.0235±0.0016mSv/MBq であり、A01 試験で推定された実効線量である 0.0241±0.0016mSv/MBq に比べて約 2.5% 少なかった。以上の結果、370MBq 投与での推定実効線量は 8.70mSv であった。 フロルタウシビル ( <sup>18</sup> F) の推定平均吸収線量が最も高かった臓器・組織は上部腸壁の 0.0955 (0.0134) mSv/MBq であった。

本剤の「効能又は効果」は以下のとおりである。

### 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

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

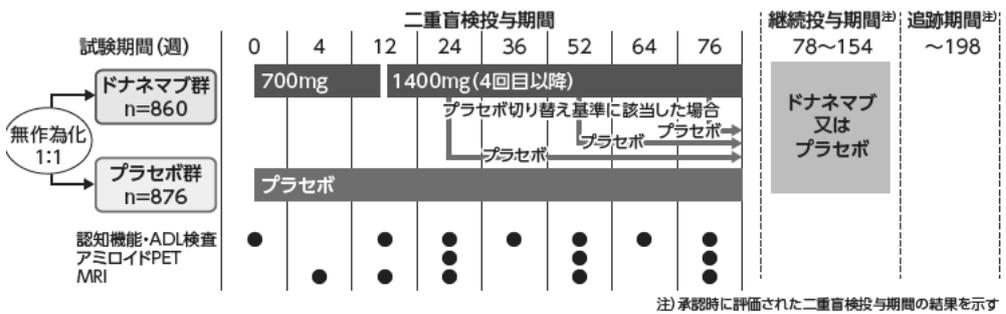
### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

#### 国際共同第 III 相臨床試験 (AACI 試験)<sup>5-7)</sup>

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 ( <sup>18</sup> 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 <sup>※1</sup> 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。 <sup>※1</sup> 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) <sup>※2</sup> ] : 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)]

V. 治療に関する項目

	<p>[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)<sup>※2</sup>] : 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)]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象集団</li> </ul> <p>[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)]</p> <p>※2 軽度から中等度のタウ蓄積 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SUVr 1.10 以上 1.46 以下でタウ蓄積パターンが中等度の <math>\tau</math>AD パターン [<math>\tau</math>AD+] と一致する患者</li> <li>SUVr 1.46 以下でタウ蓄積パターンが進行した <math>\tau</math>AD パターン [<math>\tau</math>AD++] と一致する患者</li> </ul> <p>高度のタウ蓄積 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SUVr 1.46 超でタウ蓄積パターンが中等度の <math>\tau</math>AD パターン [<math>\tau</math>AD+] 又は進行した <math>\tau</math>AD パターン [<math>\tau</math>AD++] と一致する患者</li> </ul>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢が 60 歳以上 85 歳以下の早期 AD 患者</li> <li>記憶障害が 6 ヶ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</li> <li>スクリーニング時の MMSE<sup>※3</sup> スコアが 20 以上 28 以下である</li> <li>アミロイド PET 検査 [トレーサ : フロルベタピル (<sup>18</sup>F) 又は florbetaben (<sup>18</sup>F)] が陽性である</li> <li>タウ PET 検査 [トレーサ : フロルタウシビル (<sup>18</sup>F)] が陽性である</li> </ul> <p>※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.</p>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MRI 検査が禁忌である</li> <li>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</li> <li>脳微小出血が 5 個以上</li> <li>脳表へモジデリン沈着症が 2 ヶ所以上</li> <li>脳出血又は重度の白質病変を示す</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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.</p> <p>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<sup>※4</sup> 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 A<math>\beta</math> プラークの除去がプラセボ切り替え基準<sup>※5</sup> 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>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 A<math>\beta</math> 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 :</p> <p>主要評価項目 (検証的解析項目) : iADRS<sup>※6</sup> 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 (手段の日常生活機能) と ADAS-Cog<sub>13</sub> (認知機能) を統合したスコアで, AD 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より大きい.</p> <p>以下の集団を対象に評価した.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全体集団 : ベースライン時に脳内 A<math>\beta</math> 病理を有し, 無作為割り付けされたすべての早期 AD 被験者 (ベースライン時に脳内 A<math>\beta</math> 病理を有し, タウ蓄積が高度の被験者を含む)</li> <li>軽度/中等度タウ蓄積集団 : ベースライン時に脳内 A<math>\beta</math> 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</li> </ul> <p>フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) に関する安全性 :</p>

V. 治療に関する項目

	<p>フルルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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>																																		
解析計画	<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。 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"> <li>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))</li> </ul> <p>NCS2<sup>※7</sup> (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"> <li>悪化抑制の程度 = (変化量の群間差/プラセボ群の変化量) ×100</li> </ul> <p>※7 欠測値のある経時測定データを解析する手法 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>																																		
結果 (有効性)	<p>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)</p> <p>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 であった。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た (p&lt;0.001, 多重性の調整あり, NCS2)。悪化抑制の程度は 22.3%であった。</p> <p>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 であった。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た (p&lt;0.001, 多重性の調整あり, NCS2)。悪化抑制の程度は 35.1%であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>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)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">軽度/中等度タウ蓄積集団</th> </tr> <tr> <th>プラセボ群</th> <th>ドナネマブ群</th> <th>プラセボ群</th> <th>ドナネマブ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン<sup>※8</sup></td> <td>103.82±13.88 (824 例)</td> <td>104.55±13.90 (775 例)</td> <td>105.95±13.42 (560 例)</td> <td>105.92±13.72 (533 例)</td> </tr> <tr> <td>投与後 76 週<sup>※8</sup></td> <td>93.82±20.38 (653 例)</td> <td>96.98±20.87 (583 例)</td> <td>98.88±17.95 (444 例)</td> <td>101.31±18.23 (418 例)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの 変化量 (NCS2) <sup>※9, 10</sup></td> <td>-13.11±0.50</td> <td>-10.19±0.53</td> <td>-9.27±0.49</td> <td>-6.02±0.50</td> </tr> <tr> <td>群間差 [両側 95%CI] <sup>※9</sup></td> <td>-</td> <td>2.92 [1.508, 4.331]</td> <td>-</td> <td>3.25 [1.883, 4.618]</td> </tr> <tr> <td>群間比較の p 値<sup>※9, 11</sup></td> <td>-</td> <td>&lt;0.001</td> <td>-</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※8 平均値±標準偏差 ※9 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) ※10 最小二乗平均値±標準誤差 ※11 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> <p>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)</p> <p>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 であった。変化量の群間差 (95%CI) は 4.43 (-0.173, 9.031), 悪化抑制の程度は 38.8%であった。</p> <p>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 であった。変化量の群間差 (95%CI) は 3.99 (-0.978, 8.966), 悪化抑制の程</p>		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 <sup>※8</sup>	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 <sup>※8</sup>	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) <sup>※9, 10</sup>	-13.11±0.50	-10.19±0.53	-9.27±0.49	-6.02±0.50	群間差 [両側 95%CI] <sup>※9</sup>	-	2.92 [1.508, 4.331]	-	3.25 [1.883, 4.618]	群間比較の p 値 <sup>※9, 11</sup>	-	<0.001	-	<0.001
	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 <sup>※8</sup>	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 <sup>※8</sup>	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) <sup>※9, 10</sup>	-13.11±0.50	-10.19±0.53	-9.27±0.49	-6.02±0.50																															
群間差 [両側 95%CI] <sup>※9</sup>	-	2.92 [1.508, 4.331]	-	3.25 [1.883, 4.618]																															
群間比較の p 値 <sup>※9, 11</sup>	-	<0.001	-	<0.001																															

V. 治療に関する項目

	度は 40.2%であった。				
	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 <sup>※8</sup>		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 <sup>※8</sup>		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) <sup>※9, 10</sup>		-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]
	<sup>※8</sup> 平均値±標準偏差 <sup>※9</sup> 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) <sup>※10</sup> 最小二乗平均値±標準誤差				
結 果 (フロルタ ウシピル ( <sup>18</sup> F) 投与 時の安全 性)	フロルタウシピル ( <sup>18</sup> F) 投与 2 日後までに、全体集団では 39 例 (2.3%) に 48 件の有害事象が発現した。2 件以上報告された有害事象は、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 (ARIA-H) 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 及び脳微小出血 2 例 (0.1%) 2 件であった。フロルタウシピル ( <sup>18</sup> F) 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) であった。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。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, 口腔ヘルペス 1 例であった。フロルタウシピル ( <sup>18</sup> F) と因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。				

本剤の「用法及び用量」は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

フロルタウシピル (<sup>18</sup>F) 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) 安全性試験

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. (2) その他の副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

a) 海外第Ⅲ相臨床試験 (A16 試験)<sup>8)</sup>

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 <sup>9)</sup> の NFT スコア) 及び NIA-AA 診断基準に基づき判定された ADNC を真のスタンダードとして、生前のフロルタウシピル ( <sup>18</sup> F) の診断能との関係を評価する
対 象	安全性解析対象集団: フロルタウシピル ( <sup>18</sup> F) が投与された 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)
主な選択基準	推定余命が 6 ヶ月以内で、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"> <li>生命維持手段による積極的な治療のある患者</li> <li>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) のある患者</li> <li>臨床的に重大な感染症のある患者</li> <li>Aβ 又はタウ標的薬 (免疫療法, セクレターゼ阻害薬<sup>※1)</sup>) を使用した臨床試験への参加歴のある患者</li> <li>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のある患者</li> <li>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<sup>※2)</sup> のリスク因子のある患者</li> </ul>

V. 治療に関する項目

	<p>※1 本邦未承認                  ※2 QT延長を呈し心電図上特徴的な多形性心室頻拍を示す不整脈の一種</p>											
試験方法	<p>フルルタウシビル (<math>^{18}\text{F}</math>) として 370MBq (<math>\pm 10\%</math>) 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、<math>\tau</math>AD パターン陽性又は陰性と判断した (評価項目 視覚読影基準を参照)。</p>											
評価項目	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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 (<math>^{18}\text{F}</math>) の集積パターン (<math>\tau</math>AD+/<math>\tau</math>AD++又は <math>\tau</math>AD-) 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。</li> <li>・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 (<math>^{18}\text{F}</math>) の集積パターン (<math>\tau</math>AD+/<math>\tau</math>AD++又は <math>\tau</math>AD-) 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。</li> <li>・副次解析：PET 視覚読影の精度の評価                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・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 (<math>^{18}\text{F}</math>) 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。</li> <li>・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。</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>視覚読影基準</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">読影結果</th> <th>画像の特徴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非 <math>\tau</math>AD パターン</td> <td><math>\tau</math>AD-</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/又は前頭葉に局限</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><math>\tau</math>AD パターン</td> <td><math>\tau</math>AD+</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><math>\tau</math>AD++</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> <p>安全性：                  有害事象及びバイタルサイン等</p>	読影結果		画像の特徴	非 $\tau$ AD パターン	$\tau$ AD-	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/又は前頭葉に局限	$\tau$ AD パターン	$\tau$ AD+	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	$\tau$ AD++	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 $\tau$ AD パターン	$\tau$ AD-	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/又は前頭葉に局限										
$\tau$ AD パターン	$\tau$ AD+	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										
	$\tau$ AD++	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	<p>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 <math>\kappa</math> 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 <math>\kappa</math> 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、<math>\tau</math>AD (<math>\tau</math>AD+/<math>\tau</math>AD++) 又は非 <math>\tau</math>AD (<math>\tau</math>AD-) 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。</p>											
結果 (有効性)	<p>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</p> <p>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) であった。                  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) であった。</p> <p>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) であった。</p> <p>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</p>											

V. 治療に関する項目

検討し、視覚読影結果と剖検時の B3 NFT スコアを比較した。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) であった。

**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)**

読影者	主要解析対象集団 (n=64) ※3	補助的解析対象集団 (n=82) ※4
	診断能 (%) (95% CI)	診断能 (%) (95% CI)
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)
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)
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)
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)
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)

※3 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

※4 病理診断における陽性は 47 例, 陰性は 35 例

② 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

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) であった。

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) であった。

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) であった。

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) であった。

**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)**

読影者	主要解析対象集団 (n=64) ※5	補助的解析対象集団 (n=82) ※6
	診断能 (%) (95% CI)	診断能 (%) (95% CI)
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)
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)
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)
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)
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)

※5 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

※6 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%であった (Fleiss  $\kappa$  係数 : 0.80 [95%CI : 0.74, 0.86], 名目上の p 値 < 0.001)。

結 果

フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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、

## V. 治療に関する項目

(安全性)	その内訳は激越 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, 回転性めまいが各 1 例 (0.6%) であった. フロルタウシビル ( <sup>18</sup> F) 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 件であった. 死亡は 2 例 (急性腎障害, 悪性新生物) に認められたが, いずれもフロルタウシビル ( <sup>18</sup> F) との因果関係が否定された. 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 ( <sup>18</sup> F) との因果関係は否定されなかった.
-------	---

### b) 海外第Ⅲ相臨床試験 (FR01 試験) <sup>10)</sup>

デザイン	読影者盲検
目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ A16 試験の主要評価項目の再現性を評価 (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 ADNC を真のスタンダードとして, 生前のフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) PET 画像の密度及び分布のパターンとの関係性を評価)</li> <li>・ フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) PET 画像に対する読影者間での評価の一致精度を評価</li> </ul>
対象	<p>本試験では新たな被験者の登録は行わなかった.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性解析対象集団: 241 例 (A16 試験の補助的解析対象集団 82 例, A05 試験*において臨床診断が軽度認知障害 (MMSE スコアが 24 点以上) 又は probable/possible AD (MMSE スコアが 10 点超) の患者 159 例)</li> </ul> <p>※ 認知機能正常, 軽度認知障害及び AD におけるフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の安全性及び画像特性を評価した海外第Ⅱ相臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要解析対象集団: 82 例 (A16 試験の補助的解析対象集団)</li> <li>・ 補助的解析対象集団: 64 例 (A16 試験の主要解析対象患者 64 例)</li> </ul>
主な選択基準	A16 試験及び A05 試験を完了した 50 歳以上の男性及び女性から, 本検査画像を選択した. A05 試験の Confirmatory Phase (A05C 試験) からは軽度認知障害及び AD と臨床診断された被験者の画像を選択した.
試験方法	A16 試験とは異なる 5 名の読影者は, 241 例から得られた PET 画像を盲検下で独立して定性的に読影し, $\tau$ AD パターン陽性又は陰性と判断した (「V. (5). a) 海外第Ⅲ相試験 (A16 試験) 評価項目 視覚読影基準」を参照).
評価項目	<p>有効性:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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 B3 NFT スコアに相当する新皮質でのフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の集積パターン (<math>\tau</math>AD+/ <math>\tau</math>AD++ 又は <math>\tau</math>AD-) 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.</li> <li>・ 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 高レベルの ADNC に相当する新皮質のフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の集積パターン (<math>\tau</math>AD+/ <math>\tau</math>AD++ 又は <math>\tau</math>AD-) 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.</li> <li>・ 主要解析 3 (主要評価項目): 読影者間及び読影者内の一致性的評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性解析対象集団における読影者間の一致性を評価した.</li> <li>・ A05 試験での画像読影結果に対して, 読影者間の一致性を評価した.</li> <li>・ 各読影者 2 回の画像読影に対して, 読影者内の一致性を評価した.</li> </ul> </li> <li>・ 副次解析: PET 視覚読影の精度の評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 側頭葉/後頭葉を超えた集積の拡大を伴う <math>\tau</math>AD パターン (<math>\tau</math>AD++) と読影された生前の本検査画像と, B3 NFT スコア及び高レベルの ADNC との関係を検討した.</li> <li>・ 側頭葉/後頭葉を超えた集積の拡大を伴う <math>\tau</math>AD パターン (<math>\tau</math>AD++) と読影された画像について, 読影者間の信頼性を評価した.</li> </ul> </li> </ul> <p>安全性: 本試験では安全性を評価しなかった.</p>
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. 読影者間の一致性的の基準は, Fleiss $\kappa$ 係数の 95%CI の下限が 0.55 以上であることを達成基準とし, Fleiss $\kappa$ 係数と 95%CI を算出した. 本検査画像の読影者 2 名間の一致性は, Cohen $\kappa$ 統計量を用いたペアワイズ法で

V. 治療に関する項目

<p>結 果 (有効性)</p>	<p>評価した.</p> <p>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</p> <p>1) 主要解析対象集団 (82 例) (主要解析 1, 主要評価項目)</p> <p>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% 以上であった. 読影者全体の感度 (95%CI) は 87.2% (74.8, 94.0) ~93.6% (82.8, 97.8) であった.</p> <p>特異度の 95%CI の下限は読影者 5 名中 4 名で 50%以上であった. 読影者全体の特異度 (95%CI) は 62.9% (46.3, 76.8) ~91.4% (77.6, 97.0) であった.</p> <p>2) 補助的解析対象集団 (64 例)</p> <p>主要解析対象集団の解析結果と同様の結果が得られ, 感度の 95%CI の下限は読影者 5 名すべてで 50%以上であった. 読影者全体の感度 (95%CI) は 92.3% (79.7, 97.3) ~97.4% (86.8, 99.5) であった.</p> <p>特異度の 95%CI の下限は読影者 5 名中 4 名で 50%以上であった. 読影者全体の特異度 (95%CI) は 52.0% (33.5, 70.0) ~88.0% (70.0, 95.8) であった.</p> <p>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</p> <p>1) 主要解析対象集団 (82 例) (主要解析 2, 主要評価項目)</p> <p>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% 以上であった. 読影者全体の感度 (95%CI) は 95.1% (83.9, 98.7) ~97.6% (87.4, 99.6) であった.</p> <p>特異度の 95%CI の下限は読影者 5 名中 4 名で 50%以上であった. 読影者全体の特異度 (95%CI) は 58.5% (43.4, 72.2) ~85.4% (71.6, 93.1) であった.</p> <p>2) 補助的解析対象集団 (64 例)</p> <p>主要解析対象集団の解析結果と同様の結果が得られ, 感度の 95%CI の下限は読影者 5 名すべてで 50%以上であった. 読影者全体の感度 (95%CI) は 94.7% (82.7, 98.5) ~97.4% (86.5, 99.5) であった.</p> <p>特異度の 95%CI の下限は読影者 5 名中 4 名で 50%以上であった. 読影者全体の特異度 (95%CI) は 50.0% (32.1, 67.9) ~88.5% (71.0, 96.0) であった.</p> <p>③読影者間の一致性の評価</p> <p>1) 有効性解析対象集団 (241 例) (主要解析 3, 主要評価項目)</p> <p>読影者全体の一致率は 90%を超え, Fleiss <math>\kappa</math> 係数は 0.87 (95%CI : 0.83, 0.91) であった.</p> <p>2) A05 試験において有効な画像を有する患者集団 (159 例)</p> <p>Fleiss <math>\kappa</math> 係数は 0.90 (95%CI : 0.85, 0.95) であった.</p> <p>④読影者内の一致性の評価 (20 例)</p> <p>A16 試験及び A05 試験から無作為に選択した 20 名における, 同一の読影者での 2 回の読影間の一致率は, すべての読影者で 80%~95%であった.</p> <p>⑤PET 視覚読影の精度の評価</p> <p>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</p> <p>1)-1 主要解析対象集団 (82 例)</p> <p><math>\tau</math> AD パターン (<math>\tau</math> AD++) と読影された本検査画像について, B3 NFT スコアの被験者を検出するための感度及び特異度の 95%CI の下限は, 5 名の読影者すべてで 50%を超えていた. 読影者全体の感度 (95%CI) は 76.6% (62.8, 86.4) ~89.4% (77.4, 95.4), 特異度 (95%CI) は 82.9% (67.3, 91.9)~100% (90.1, 100)であった.</p> <p>1)-2 補助的解析対象集団 (64 例)</p> <p>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%以上であった. 読影者全体の感度 (95%CI) は 84.6% (70.3, 92.8) ~94.9% (83.1, 98.6), 特異度 (95%CI) は 76.0% (56.6, 88.5)~100% (86.7, 100)であった.</p> <p>2) 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</p> <p>2)-1 主要解析対象集団 (82 例)</p> <p><math>\tau</math> AD パターン (<math>\tau</math> AD++) と読影された本検査画像について, 高レベルの ADNC の被験者を検出するための感度及び特異度の 95%CI の下限は, 5 名の読影者すべてで 50%を超えていた. 読影者全体の感度 (95%CI) は 85.4% (71.6, 93.1)~92.7% (80.6, 97.5), 特異度 (95%CI) は 75.6% (60.7, 86.2)~92.7% (80.6, 97.5)であった.</p>
----------------------	---

## V. 治療に関する項目

	<p>2)-2 補助的解析対象集団 (64 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%以上であった。読影者全体の感度 (95%CI) は 86.8% (72.7, 94.2) ~ 94.7% (82.7, 98.5), 特異度 (95%CI) は 73.1% (53.9, 86.3) ~ 100% (87.1, 100)であった。</p> <p>⑥ <math>\tau</math> AD パターン (<math>\tau</math> AD++) 画像における、読影者間の一致性の評価 (241 例) 有効性解析対象集団 241 例において <math>\tau</math> AD パターン (<math>\tau</math> AD++) と読影された本検査画像における、読影者間の一致率は 90%を超え、Fleiss <math>\kappa</math> 係数は 0.84 (95%CI : 0.80, 0.88) であった。</p>
--	--

### (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

該当しない

- 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

設定されていない

### (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<sup>11)</sup>

作用部位：タウ蛋白凝集体

作用機序：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、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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た。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>11)</sup>

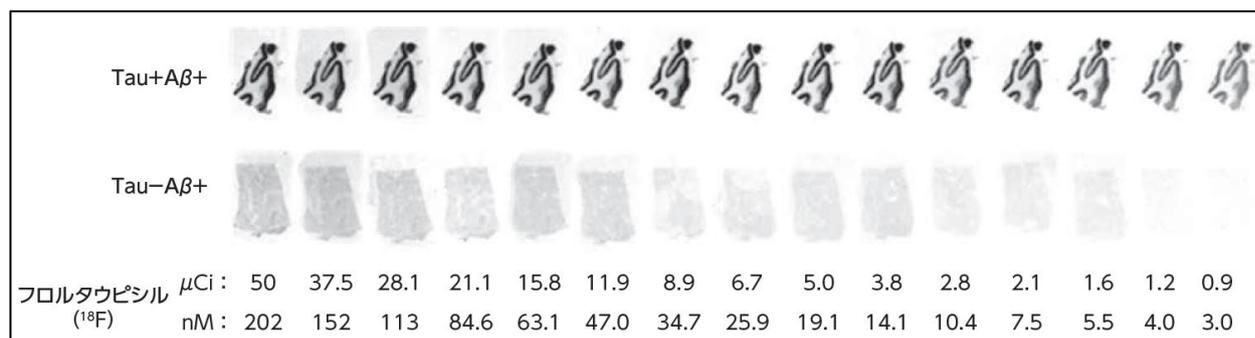
##### 1) 対らせんフィラメント (PHF\*) に対する親和性 (*in vitro*)

※ 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

AD 患者の脳から抽出した PHF に対するフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の解離定数 ( $K_d$ ) を、競合的結合試験及び飽和結合試験で測定した。競合的結合試験によりフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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) に対するフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の  $K_d$  は 0.68nM と算出された。また、飽和結合試験においてもフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の  $K_d$  は 0.57nM と算出された。

AD 患者の脳内に生成した PHF-タウ蛋白に対するフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の結合親和性を、ARG 試験により評価した。本試験では免疫組織化学染色 (IHC) により PHF-タウ蛋白及び  $A\beta$  の沈着が特徴付けられる AD 患者の脳組織を用いた。PHF-タウ蛋白陽性かつ  $A\beta$  凝集体陽性 (Tau+A $\beta$ +) の脳切片では灰白質領域に、ARG でフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の強いシグナルが検出された。このシグナル強度は、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の濃度が増加するとともに増加した。一方、PHF-タウ蛋白陰性かつ  $A\beta$  凝集体陽性 (Tau-A $\beta$ +) の脳切片では、皮質領域にフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) のシグナルは検出されなかった。PHF-タウ蛋白が豊富な AD 患者脳切片に対するフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の  $K_d$  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) と算出された。

AD 患者脳切片におけるフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の ARG 像

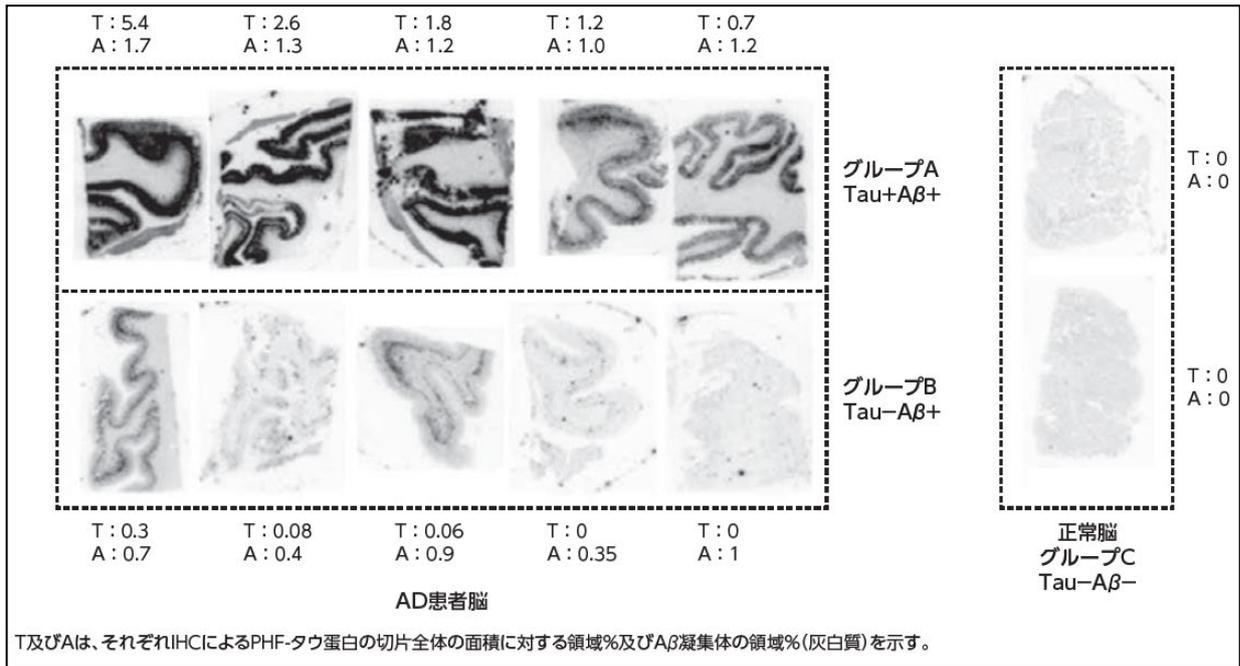


## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) PHF-タウ蛋白に対する結合選択性 (*in vitro*)

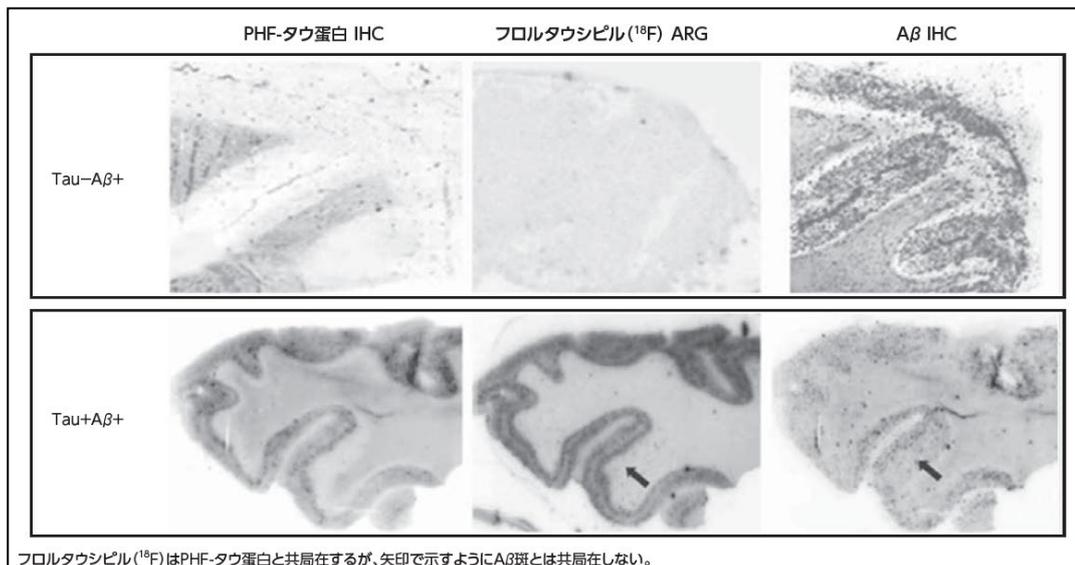
ヒト脳切片のパネルを PHF-タウ蛋白及び A $\beta$  凝集体を豊富に含むヒト脳切片 (グループ A), ほとんどが A $\beta$  凝集体のみのヒト脳切片 (グループ B), PHF-タウ蛋白及び A $\beta$  凝集体をいずれも含まないヒト正常脳切片 (グループ C) に分類し, PHF-タウ蛋白に対するフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の結合選択性を, ARG 試験により評価した. ヒト脳切片に対するフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の ARG を下図に示す. グループ A (Tau+A $\beta$ +) では, 切片の灰白質 (皮質領域) に強いシグナルが認められた. グループ B (Tau-A $\beta$ +) 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なかった. グループ C (Tau-A $\beta$ -) の正常脳の切片では, ARG でシグナルを検出しなかった. これらの結果は, フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 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, A $\beta$  凝集体との結合は弱い又は結合しないことを示している.

AD 患者脳切片及び正常脳切片におけるフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の ARG 像



ARG におけるフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 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た. フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 及び A $\beta$  (抗 A $\beta$  1-42 抗体による IHC で検出) が強く共局在する様子は認められなかった. A $\beta$  の沈着が豊富で PHF-タウ蛋白に乏しい組織では, ARG でのフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) のシグナルはバックグラウンドを超えなかった.

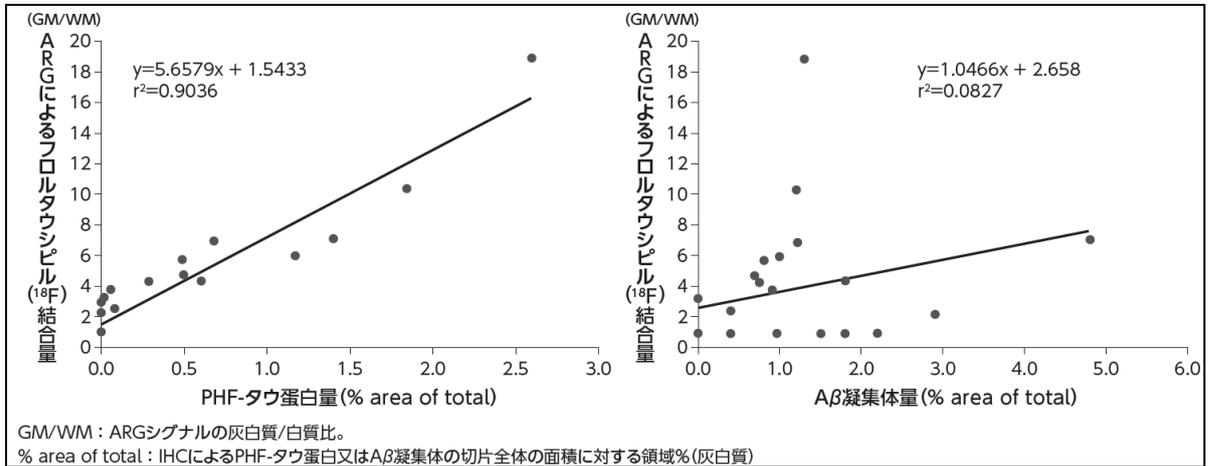
AD 患者脳切片におけるフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の ARG 像及び IHC 像



## VI. 薬効薬理に関する項目

26例のヒト脳の隣接切片を用いて ARG 及び IHC を実施し、PHF-タウ蛋白量及び A $\beta$  量とフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 結合量 (シグナル強度) との相関性を評価した。「ARG によるフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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 (<sup>18</sup>F) 結合量と IHC での A $\beta$  凝集体量との相関性」を下図に示す。フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 結合量と PHF-タウ蛋白量との相関が高く (決定係数  $r^2=0.90$ )、A $\beta$  凝集体量との相関は低かった (決定係数  $r^2=0.08$ )。

### ARG によるフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 結合量と IHC での PHF-タウ蛋白量又は A $\beta$ 凝集体量との相関性



### (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（認知症患者，認知機能正常者：外国人データ）<sup>2, 12)</sup>

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，フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）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た．血漿中放射能（フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）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，下表のとおりである．

フロルタウシビル（<sup>18</sup>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）

本剤の「効能又は効果」，「用法及び用量」は以下のとおりである．

#### 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（<sup>18</sup>F）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．

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）の薬物相互作用は，非放射性同位体である<sup>19</sup>Fで置換した有効成分（フロルタウシビル）であるLSN3182568を用いて検討した．

##### 1) フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）が他の薬剤に影響を及ぼす可能性<sup>13)</sup>

##### 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) によるマーカーの代謝（触媒活性）に対するLSN3182568の阻害能をヒト肝ミクロソーム (HLM) を用いて検討した (LSN3182568の濃度：最大80 μM)．いずれのCYPにおいても，LSN3182568による時間依存的及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸依存的阻害は認められなかった．

さらに，これらのCYPを介した薬物相互作用の臨床上的の可能性を評価するため，FDAガイダンスに従いR<sub>1</sub>値

## VII. 薬物動態に関する項目

( $R_1=1+[I_{\max,u}/K_{i,u}]$ ) 及び EMA ガイダンスに従い  $I_{\max,u}/K_{i,u}$  比を求めた。これら阻害の基礎的モデルにおいて  $I_{\max,u}$  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  $K_{i,u}$  の算出に用いた。その結果, いずれの CYP においても  $R_1$  値は 1.02 未満,  $I_{\max,u}/K_{i,u}$  比は 0.02 未満であった。

※: 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る。

### 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 輸送のプロープとしてカルセイン AM を用い, Madin-Darby イヌ腎細胞 (MDCK) -MDR1 細胞を用いて評価した (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 は阻害を示さなかった。

### 2) 他の薬剤がフロルタウシピル ( $^{18}\text{F}$ ) に影響を及ぼす可能性<sup>14)</sup>

#### 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 ( $0.25\text{mg/mL}$ ) 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た (LSN3182568 濃度:  $100\text{nM}$ )。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) を分析した。

CYP を介した LSN3182568 の肝全体の固有クリアランス ( $CL_{\text{int}}$ ) 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, ウリジン二リン酸-グルクロニルトランスフェラーゼも関与した。

#### 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た。阻害薬の非存在下では  $Pe_{B-A}$  と  $Pe_{A-B}$  の比は 1.0 であった。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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (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<sup>15)</sup>

静脈内投与時におけるフロルタウシビル（<sup>18</sup>F）のバイオアベイラビリティは100%である。他の投与経路による単回投与薬物動態試験は実施していない。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性<sup>16)</sup>

フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）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する。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性<sup>12, 16)</sup>

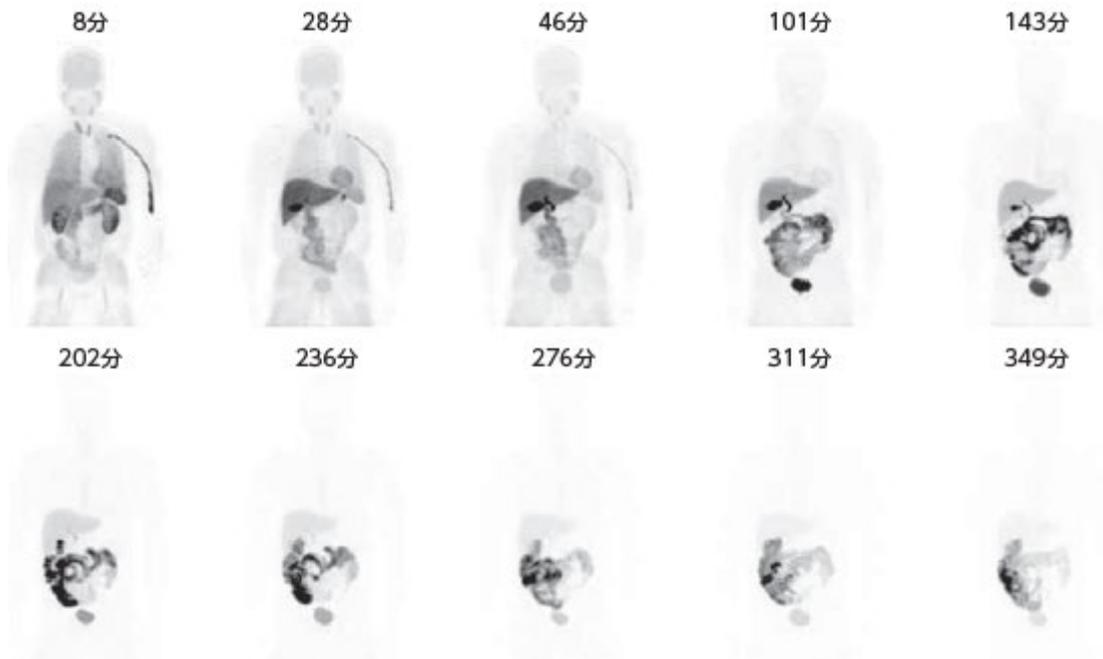
#### 1) 体組織への分布（健康成人，外国人データを含む）

健康成人9例（日本人3例を含む）を対象に、フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）370MBqを単回静脈内投与後、全身のPET撮像を実施した。フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）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た。フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）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なかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 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



日本人被験者



## VII. 薬物動態に関する項目

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

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

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 ( $^{18}\text{F}$ ) 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) 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 ( $^{18}\text{F}$ ) のヒト脳内での分布を検討した。

AD 患者の病理に対するフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の特徴的な集積パターンは, A $\beta$  陰性の被験者では通常フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 集積は認められず, 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 ( $^{18}\text{F}$ ) 集積の強度及び範囲が増加した。

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

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 ( $^{18}\text{F}$ ) 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。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) 吸収線量（健康成人）

健康成人 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ある。

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
膵臓	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

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

#### 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 (<sup>18</sup>F) 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。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>17)</sup>

LSN3182568 のマウス、ラット、イヌ及びサル血漿中での蛋白結合を平衡透析法で測定した。LSN3182568 濃度 1 μM における蛋白結合率はマウス、ラット、イヌ及びサル血漿中で 88.8%、90.9%、80.8%及び 90.1%であり、評価した動物種すべてで低（結合率：<90%）～中程度（結合率：≥90%及び≤98%）であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 1) 認知症患者、認知機能正常者（外国人データ）<sup>2, 12)</sup>

フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) は血中から速やかに消失し、血漿中放射能（フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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%であった。

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は、投与 5 分後の検体では血漿中放射能の 10%未満であったが、最終採取時点（130 分後）の検体では 40%超であった。

さらに、メタノール溶出（分画 3）には 2 つの代謝物が検出され、投与後 80 分以降の検体での放射能は血漿中放射能の 30%～35%であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

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 ( $^{18}\text{F}$ ) 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) 肝代謝評価<sup>18, 19)</sup>

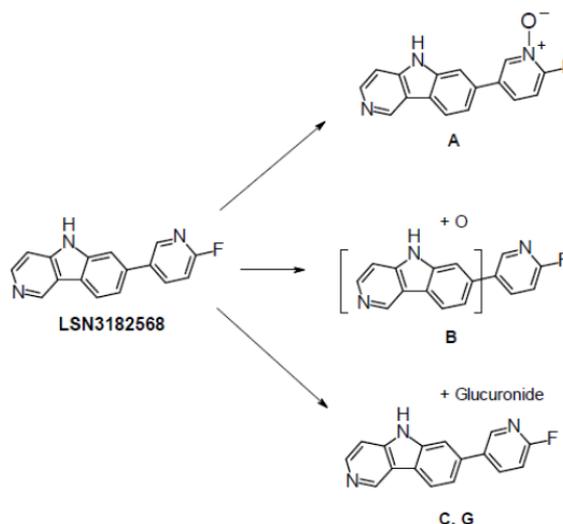
凍結肝細胞懸濁液及び H $\mu$  REL 肝細胞を用いた LSN3182568 の *in vitro* 代謝試験では、主要な酸化代謝物 A 及び B、並びに主要な抱合代謝物 C 及び G の生成が認められた。

代謝物 A は N-oxide 体であり、その生成量が全ての CYP の阻害剤である 1-Aminobenzotriazole (ABT) との共培養で減少しなかったことから、CYP 以外の酵素により生成したものと判断された。代謝物 B は水酸化体であり、A0 阻害剤である hydralazine により肝細胞中での生成量が減少したことから、A0 により生成したものと判断された。代謝物 C 及び G はグルクロン酸抱合体の 2 つのアイソマーであり、未変化体の 2 つの異なる部位が N-グルクロン酸化されたことにより生成した可能性が高い。この他に、いくつかの副次代謝物も認められた。

以上、*in vitro* により検討した LSN3182568 の推定主要代謝経路は、CYP 及び CYP 以外の酵素を介した酸化及び未変化体のグルクロン酸抱合に一致する。また、ヒトで認められた代謝物は、検討したヒト以外の動物種でも存在が認められた。

フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の *in vivo* 代謝を CD-1 マウスで検討したところ、未変化体に加えて、3 種の代謝物が検出され、放射能ピークの強度から、それらの代謝物は未変化体より量が少ないことが示された。また、脳内に分布した成分は未変化体のみであり、代謝物は PET シグナルに寄与しないことが示唆された。なお、本試験では代謝物の同定は試験目的に含まれていなかったため代謝物の構造は同定しておらず、また、本試験で検出された *in vivo* 代謝物が上記に記載の *in vitro* 試験で同定された代謝物のいずれに相当するか、いずれにも相当しないかは不明であった。

ヒト肝細胞中 *in vitro* で認められた LSN3182568 の推定主要代謝経路図



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排泄<sup>16)</sup>

健康成人9例（日本人3例を含む）を対象に、フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）370MBqを単回静脈内投与後、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（<sup>18</sup>F）は主に肝胆汁中排泄及び腎排泄により体内から消失した。

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

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（<sup>18</sup>F）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. トランスポーターに関する情報

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照。

### 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. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照。

### 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の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ことを考慮し設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照。

### 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

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。

<解説>

8.1 放射性医薬品の一般的な注意事項として設定した。

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含むタウ 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、注意事項として設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

<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、注意事項として設定した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 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。

#### <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、設定した。投与する場合の授乳中止期間は、米国の添付文書を参考にした。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

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

#### <解説>

高齢者へ投与する際の一般的な注意事項として設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には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

### (2) その他の副作用

#### 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

#### <解説>

副作用の発現頻度は、効能又は効果や用法及び用量の範囲であって、有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験(海外第Ⅲ相臨床試験 (A16 試験) (海外データ), 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (AACI 試験))を統合した結果に基づき集計した。また、上記統合した結果に含まれない事象は頻度不明とした。海外の添付文書において臨床試験における副作用として記載されている事象を記載した。

#### Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

##### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>20)</sup>

28 の臨床試験においてフロルタウシビル (<sup>18</sup>F) が投与された被験者における安全性を検討した。臨床試験に組み入れられた 5985 例のうち、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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、統合解析を行った。統合解析に含まれない国際共同第Ⅲ相臨床試験（AACI 試験）の安全性については「V. 5.

(4) 1) 有効性検証試験 国際共同第Ⅲ相臨床試験（AACI 試験）」の項参照。

##### 安全性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	用量 <sup>a</sup>
Dx 試験 <sup>b</sup>			
T807000 試験	55 歳以上の high probable AD 又は low probable AD の被験者	16 例	370 MBq
A01 試験	20 歳以上 40 歳以下又は 65 歳以上の健康被験者、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 例	370 MBq
A03 試験	50 歳以上の probable AD, MCI, CN の被験者	24 例	370 MBq
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 例	370 MBq
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 例 A05C 試験：160 例	370 MBq
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 例	370 MBq
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 例	240 MBq
A09 試験	50～85 歳の PSP, CBD, CN の被験者	29 例	370 MBq
A10 試験	50 歳以上の probable AD, CN の被験者	22 例	240 MBq
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 例	370 MBq
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 例	370 MBq
A14 試験	18 歳以上の認知機能障害又は CN の被験者	179 例	370 MBq
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 例	370 MBq
A18 試験	A05C 試験を完了した被験者	79 例	370 MBq
A19 試験	FTD 患者	14 例	370 MBq
A20 試験	BIOCARD 試験に登録された被験者	23 例	370 MBq
BM 試験 <sup>c</sup>			
TZAX 試験	LZAX 試験で本剤の投与を受けた早期 AD 患者	224 例	240 MBq
LZBE 試験 <sup>d</sup>	Probable AD 患者	9 例	240 MBq
AZET 試験 <sup>d</sup>	早期 AD 患者	139 例	240 MBq
AZES 試験 <sup>d</sup>	早期 AD 患者	424 例	240 MBq
AZFD 試験 <sup>d</sup>	早期 AD 患者		240 MBq
LLCF 試験 <sup>d</sup>	早期 AD 患者	307 例	370 MBq
AACG 試験	早期 AD 患者	936 例	370 MBq
LMDC 試験	早期 AD 患者	931 例	370 MBq
A23 試験	AD 患者	155 例	370 MBq
A24 試験	AD 患者	161 例	370 MBq
ADNI2 試験	MCI, SMC, CN の被験者	107 例	370 MBq
ADNI-DOD 試験	MCI, CN の被験者	132 例	370 MBq

a 用法はいずれも単回静脈内投与

b フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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ロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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

AD：アルツハイマー病 CBD：大脳皮質基底核変性症 CN：認知機能正常 FTD：前頭側頭型認知症 MCI：軽度認知障害 PSP：進行性核上性麻痺 SMC：主観的記憶障害

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 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た。0.2%以上に発現が認められた有害事象は、下表のとおりである。死亡\*を含む重篤な有害事象は、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) との因果関係は認められないと判断された。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た。死亡\*を含む重篤な有害事象は認められなかった。

※：フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) 投与 7 日後までに認められた事象と定義した

### 有害事象（0.2%以上に発現、安全性解析対象集団）

基本語	Dx 試験			BM 試験			全体 (4652 例)
	CI (730 例)	CN (408 例)	合計 (1138 例)	CI (3364 例)	CN (150 例)	合計 (3514 例)	
頭痛	14 (1.9%)	13 (3.2%)	27 (2.4%)	12 (0.4%)	1 (0.7%)	13 (0.4%)	40 (0.9%)
注射部位疼痛	19 (2.6%)	6 (1.5%)	25 (2.2%)	4 (0.1%)	0	4 (0.1%)	29 (0.6%)
下痢	3 (0.4%)	3 (0.7%)	6 (0.5%)	7 (0.2%)	0	7 (0.2%)	13 (0.3%)
血圧上昇	5 (0.7%)	4 (1.0%)	9 (0.8%)	3 (0.1%)	0	3 (0.1%)	12 (0.3%)
浮動性めまい	3 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.4%)	4 (0.1%)	1 (0.7%)	5 (0.1%)	10 (0.2%)
高血圧	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)	2 (0.1%)	1 (0.7%)	3 (0.1%)	8 (0.2%)
悪心	1 (0.1%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)	3 (0.1%)	1 (0.7%)	4 (0.1%)	7 (0.2%)
味覚不全 <sup>a</sup>	0	4 (1.0%)	4 (0.4%)	1 (0.0%)	0	1 (0.0%)	5 (0.1%)

例数 (%)

a 味覚不全は、本剤投与との時間的關係から本剤の副作用であると判定されたため、発現頻度が 0.2%未満であるが本一覧に含めた

CI：認知機能障害 CN：認知機能正常

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

#### 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 (<sup>18</sup>F) 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。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

<参考>

過量投与された症例は報告されていない。本剤は放射性医薬品であることから、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。

#### 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。

<解説>

14.1.1 投与ルート内の残留を防ぐために設定した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- 14.1.2 本剤の取違えを防止するため、医療機関における投与にあたっての注意事項として設定した。
- 14.2.1 本剤を用いた PET 検査の画像読影上の注意事項として設定した。
- 14.2.2 本剤を用いた PET 検査の標準的な定量評価法は現時点では確立していないため、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 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。

<解説>

参考として、LSN3182568 の遺伝毒性試験の結果を記載した。（「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照）

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験<sup>21)</sup>

*in vitro* 安全性薬理試験は、LSN3182568 の中枢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 (hERG) チャネルに対する作用を評価した。*in vivo* 安全性薬理試験は、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する LSN3182568 の影響を評価した。

試験項目	試験系	動物種等 (性別/例数)	投与量	試験成績
中枢神経系	競合結合試験 機能的試験 ( <i>in vitro</i> )	中枢神経系に発現する 72 のターゲットパネル	10 $\mu$ 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, $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ M	陽性 IC <sub>50</sub> 0.26 $\mu$ 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 ヲ月間連日投与) : 0, 5, 15, 30 $\mu$ g/kg  単回投与 : 60 $\mu$ g/kg	LSN3182568 は 30 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

## (3) その他の薬理試験

副次的薬理試験<sup>22)</sup>1)  $\alpha$ -シヌクレインへの結合選択性

病的な  $\alpha$ -シヌクレインは豊富だが病的なタウ蛋白を有さない組織では、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) のシグナルは検出されなかった。AT8 を用いた IHC により病的なタウ蛋白を含むことが確認された組織では、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の強固なシグナルが認められた。

## 2) モノアミン酸化酵素 (MAO) -A 及び MAO-B への結合選択性

フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) は MAO-A に高い親和性で結合したが、PHF-タウ蛋白からの解離よりも MAO-A からの解離の方が著しく速かった。同様に、MAO-A リガンドの <sup>18</sup>F-FEH と比較して、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) の MAO-A からの解離は著しく速かった。さらに、ラットを用いた *in vivo* PET 試験では、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) は MAO-A には結合しなかった。フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) は MAO-B に対して著しく弱い相互作用 (IC<sub>50</sub> は約 1  $\mu$  M) を示すのみであった。

## 3) 進行性核上性麻痺 (PSP), ピック病 (PiD) 及び慢性外傷性脳症 (CTE) の非 AD 型のタウオパチーで集積したタウ蛋白

それぞれの患者の死後脳を用いた比較より、フロルタウシビル (<sup>18</sup>F) は、PiD 患者、PSP 患者及び CTE 患者に比べ、AD 患者の脳に集積したタウ蛋白に対して選択的に結合することが明らかとなった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

PiD 患者及び PSP 患者の脳組織では、フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) のシグナル及び AT8 のシグナルが共存することは少なく、検討した PiD 患者及び PSP 患者の脳組織のうち各々 41% 及び 74% において、2 つのシグナルが一致しなかった。

CTE 患者の脳組織において、AT8 によりタウ蛋白凝集体量が同程度であった AD 患者の脳組織と比較して、フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の結合は著しく弱いものであった。

タウ蛋白が集積している CTE 患者の脳組織（ステージ IV の CTE 患者の側頭皮質）に対するフロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) の結合は、タウ蛋白が豊富な AD 患者の脳組織（前頭皮質）に対する結合と同じ結合親和性 ( $K_d$ ) であったが、AT8 のシグナル強度が類似する脳組織において、フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) のシグナルは、CTE 患者の脳組織と比較して AD 患者の脳組織で約 15 倍高かった。

## 2. 毒性試験

フロルタウシビル ( $^{18}\text{F}$ ) 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ビル ( $^{18}\text{F}$ ) の毒性プロファイルを評価した。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 ヶ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た。

### (1) 単回投与毒性試験（ラット）<sup>23)</sup>

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、病理学的検査及び剖検を評価した。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なかった。本試験において死亡は認められなかった。本試験条件下における無毒性量 (NOEL) は、 $0.300\text{mg}/\text{kg}$ （アロメトリックスケールで MHD の 150 倍）と考えられた。

### (2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）<sup>24)</sup>

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 ヶ月間反復静脈内投与した。本試験では被験物質に関連した死亡は認められなかった。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なかった。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なかった。以上のとおり、LSN3182568 をラットに 1 日 1 回、1 ヶ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 (NOEL) 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 ヶ月間反復静脈内投与した。 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$  群の動物は Day1 のみに投与し、心電図検査に使用した。本試験では死亡は認められなかった。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なかった。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なかった。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 ( $9\sim 30\text{bpm}$ ) が認められたが、生物学的懸念のない変化と考えられた。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なかった。以上のとおり、LSN3182568 をイヌに 1 日 1 回、1 ヶ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なかった。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 NOEL 及び雌の NOEL と考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験（*in vitro*, ラット）<sup>25)</sup>

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 WP2uvrA 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た。TA98, TA100, TA1537 及び WP2uvrA 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た。

チャイニーズハムスター卵巣 (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

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

における 20 時間処理で陽性であると判断された。

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 日間静脈内投与した。いずれの LSN3182568 投与群においても死亡は認められなかった。

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なかった (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なかった。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 倍を超えた。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

*In vitro* 細胞毒性<sup>26)</sup>

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た。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：タウヴィッド®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：フロルタウシビル（<sup>18</sup>F）

### 2. 有効期間

有効期間：検定日時から 15 分

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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：タウヴィッドによるタウ PET 検査を受けられる方へ（PDRファーマ株式会社ホームページ <https://www.pdradiopharma.com/hcw/medsupport/imagedb/download/>を参照）

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2020 年 5 月 28 日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024 年 12 月 27 日

承認番号：30600AMX00297000

薬価基準収載年月日：薬価基準未収載

販売開始年月日：2025 年 3 月 3 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

該当しない

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年間 (2024年12月27日～2032年12月26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
タウヴィッド®静注	1879087010101	—	—	—

14. 保険給付上の注意

25. 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)。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：<sup>18</sup>F-AV-1451-A01 試験の概要（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.6.2）
- 2) 社内資料：<sup>18</sup>F-AV-1451-A10 試験の概要（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.6.5）
- 3) Hyman BT et al. *Alzheimers Dement.* 2012; 8: 1-13. (PMID: 22265587)
- 4) 社内資料：<sup>18</sup>F-AV-1451-A15 試験の概要（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.6.3）
- 5) 社内資料：I5T-MC-AACI 試験の概要（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.6.7）
- 6) Sims JR et al. *JAMA.* 2023; 330: 512-527. (PMID: 37459141)
- 7) Sato S et al. *Neurol Ther.* 2024; 13: 677-695. (PMID: 38581616)
- 8) 社内資料：<sup>18</sup>F-AV-1451-A16 試験の概要（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.6.11）
- 9) Braak H et al. *Acta Neuropathol.* 2006; 112: 389-404. (PMID: 16906426)
- 10) 社内資料：<sup>18</sup>F-AV-1451-FR01 試験の概要（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.6.13）
- 11) 社内資料：効力を裏付ける試験（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.2.2）
- 12) 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）（2024年12月27日承認，CTD2.7.2.2.2）
- 13) 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）  
（2024年12月27日承認，CTD2.7.2.2.1.4）
- 14) 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）  
（2024年12月27日承認，CTD2.7.2.2.1.3）
- 15) 社内資料：非臨床薬物動態試験－吸収（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.4.3）
- 16) 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）（2024年12月27日承認，CTD2.7.2.3）
- 17) 社内資料：LSN3182568 のたん白結合（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.4.4.4）
- 18) 社内資料：LSN3182568-*in vitro*-adme（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.2.2.1.2）
- 19) 社内資料：非臨床薬物動態試験－代謝（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.4.5）
- 20) 社内資料：安全性統合解析（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.7.4.2）
- 21) 社内資料：安全性薬理試験（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.2.4）
- 22) 社内資料：副次的薬理試験（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.2.3）
- 23) 社内資料：単回投与毒性試験（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.6.2）
- 24) 社内資料：反復投与毒性試験（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.6.3）
- 25) 社内資料：遺伝毒性試験（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.6.4）
- 26) 社内資料：*in vitro*細胞毒性試験（承認時評価資料）（2024年12月27日承認，CTD2.6.6.8.1）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

本剤は、「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、2020 年 5 月に米国で、2024 年 8 月に欧州で承認を取得した。

米国及び欧州における本剤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	TAUVID™ (flortaucipir F18 Injection)
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2020 年 5 月 28 日
剤形	注射剤
包装単位*	30mL, 50mL
放射能濃度*	合成終了時刻（EOS）において、300～1,900MBq/mL
承認番号	212123
効能又は効果	TAUVID は、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タウ蛋白による神経原線維変化（NFT）の密度と分布を推定するための、脳の陽電子放出断層撮影（PET）イメージングに適応される。
用法及び用量	<p><u>推奨用量</u></p> <p>PET イメージングで投与する放射能の推奨量は 370MBq（10mCi）で、総液量を 10mL 以下にして静脈内へ急速投与される。</p> <p><u>調製及び投与</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・TAUVID を投与する前に、生殖能力のある女性では妊娠状態の評価が推奨される。</li> <li>・TAUVID の調製及び投与中は、無菌操作及び放射線シールドを使用すること。</li> <li>・投与前に放射性医薬品溶液を視覚的に検査すること。粒子状物質が混入している又は変色している場合は使用しないこと。</li> <li>・TAUVID は、エンドユーザーが 0.9%塩化ナトリウム注射液で無菌的に希釈して、最大希釈倍率 1:5 にすることができる。希釈した製品は、希釈後 3 時間以内で、製品の有効期間内に使用すること。</li> <li>・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。</li> </ul> <p><u>投与後の指示</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・TAUVID の静脈内投与後、0.9% Sodium Chloride injection（USP）でフラッシュすること。</li> <li>・未使用の TAUVID は、該当する規制に従って廃棄すること。</li> </ul> <p><u>撮像方法</u></p> <p>TAUVID の静脈内投与後、約 80 分後より、患者を仰臥位にして 20 分間の PET 画像を撮影する。脳（小脳を含む）が PET スキャナーの視野の中心にくるように頭部を配置する。頭部の動きを抑えるためにテープやその他の柔軟な頭部固定具を使用してもよい。</p>

※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。

国名	欧州
販売名	Tauvid 800 MBq/mL solution for injection Tauvid 1900 MBq/mL solution for injection
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2024 年 8 月 22 日

## X II. 参考資料

剤形	注射剤
包装単位*	1.0 mL～15 mL
放射能濃度*	検定時 (TOC) において, 800 MBq/mL 又は 1,900 MBq/L
承認番号	EU/1/24/1799/001 EU/1/24/1799/002
効能又は効果	本医薬品は診断用のみ使用される。Flortaucipir ( <sup>18</sup> F) は, アルツハイマー病 (AD) の診断を受けている認知障害のある成人患者の脳における凝集タウ神経原線維変化 (NFT) の大脳新皮質での密度と分布を推定するための陽電子放射断層撮影 (PET) イメージング用の放射性医薬品である。Flortaucipir ( <sup>18</sup> F) は, 臨床評価又はその他の診断評価の補助的検査薬である。
用法及び用量	<p><u>推奨用量</u></p> <p>Flortaucipir (<sup>18</sup>F) の単回静脈内投与量として, 体重 70 kg の成人に対して Flortausipir (<sup>18</sup>F) 370 MBq を 10 mL 以下の液量で投与することが推奨される。</p> <p><u>調製及び投与</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Flortaucipir (<sup>18</sup>F) の受領, 保管, 希釈及び投与は, トレーニングと経験により適格と認められた担当者のみが行う。Flortaucipir (<sup>18</sup>F) は, 指定された核医学施設でのみ使用する。</li> <li>Flortaucipir (<sup>18</sup>F) は静脈内投与用である。</li> <li>Flortaucipir (<sup>18</sup>F) はマルチドーズバイアルで提供される。</li> <li>静脈内に急速投与され, その後, 投与量を確実に送達するために, 最大約 10 mL の注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9 %) 溶液でフラッシュする。</li> </ul> <p><u>撮像方法</u></p> <p>Flortaucipir (<sup>18</sup>F) の静脈内投与後, 約 80 分後から 20 分間の PET 画像を取得する。患者は仰臥位で, 小脳を含む脳が PET スキャナーの視野の中央になるように頭部を配置する。テープやその他の柔軟な頭部固定具を使用して頭部の動きを抑えることも可能である。再構成には減弱補正を含める。解剖学的局在を特定するには, PET-CT 又は PET-MR 融合画像を得るために, 直近で撮像した患者の CT 画像又は MR 画像を併用することが推奨される。</p>

\*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><b>9.5 妊婦</b></p> <p>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。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>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。</p>
--

#### 米国 : Pregnancy

##### Risk Summary

All radiopharmaceuticals, including TAUVID, have the potential to cause fetal harm depending on the fetal stage of development and the magnitude of radiation dose. Advise a pregnant woman of the potential risks of fetal exposure to radiation doses with administration of TAUVID. TAUVID is not likely to be used in females of reproductive age.

There are no available data on TAUVID use in pregnant women. No animal reproduction studies using flortaucipir F 18 have been conducted to evaluate its effect on female reproduction and embryo-fetal development.

## X II. 参考資料

---

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

### **Lactation**

#### Risk Summary

There are no data on the presence of flortaucipir F 18 in human milk, or its effects on the breastfed infant or milk production. Lactation studies have not been conducted in animals. Advise a lactating woman to avoid breastfeeding for 4 hours after TAUVID administration in order to minimize radiation exposure to a breastfed infant.

米国添付文書 Revised: 02/2024

## (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**

The safety and effectiveness of TAUVID in pediatric patients have not been established.

米国添付文書 Revised: 02/2024

## 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

該当資料なし



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

22503005FI

TAU-2-001