# アミヴィッド静注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、富士フイルムRIファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

富士フイルムRIファーマ株式会社

# 1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 目次

1.5.1　起原又は発見の経緯....2
1.5.2　開発の経緯....3
1.5.2.1　非臨床試験....3
1.5.2.1.1　薬理試験....3
1.5.2.1.2　薬物動態試験....5
1.5.2.1.3　毒性試験....6
1.5.2.2　臨床試験....8
1.5.2.2.1　海外での臨床開発....8
1.5.2.2.2　国内での臨床開発....12
1.5.2.3　製剤及び全国安定供給....14
1.5.2.3.1　製剤の特徴....14
1.5.2.3.2　製剤の製造及び供給....14
1.5.3　臨床データパッケージ....15
1.5.4　開発の経緯図....17

## 1.5.1　起原又は発見の経緯

アミヴィッド静注（以下、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、ヒト脳内のアミロイドベータ（以下、Aβ）プラークの可視化を目的に開発された、新規の陽電子放出断層撮影（以下、PET）診断用放射性薬剤である。本剤は、申請する用量370 MBqを適切に患者に投与できるよう、医師の処方に基づいて患者ごとに薬液の充填量を変えた製剤（以下、フレキシブルドーズ製剤）である。

アルツハイマー病（以下、AD）の病理学的特徴の一つはAβの凝集及び蓄積によって起こる老人斑であるため、AβをADのバイオマーカーとして診断を行う試みが世界で行われてきた。脳内Aβを血漿中又は脳脊髄液中のAβ濃度から間接的に推定する手法とは異なり、Aβプラークを構成するペプチドに結合する放射性核種標識PETトレーサーを用いる画像診断技術では、相対的な脳内Aβプラークの病態を直接評価できる可能性がある。

Aβに対し特異的に結合する蛍光色素チオフラビンT（図1.5.1-1）が、Aβ染色に用いられてきたため、チオフラビンTの基本骨格であるベンゾチアゾール環の誘導体がAβのイメージング剤として開発された。その代表的な化合物が米国のピッツバーグ大学で創製されたPittsburgh compound-Bであり、これをPET核種である放射性炭素$^{11}$Cで標識した[$^{11}$C]PiB（図1.5.1-2）がヒトに投与され、AD患者脳内のAβプラークを視覚化することに成功した[1)]。

後にEli Lilly and Companyの完全子会社となる米国のAvid Radiopharmaceuticals社は、新規Aβイメージング剤として、数種の候補化合物を評価した。探索的臨床試験を実施するために設けられた基準（結合能や選択性、in vivoにおける脳内取り込みとクリアランス、毒性等）をクリアした4つの化合物（AV-45、AV-138、AV-144、AV-19）は、半減期110分の放射性フッ素$^{18}$Fで標識され、AD患者及び認知機能が正常な被験者に投与された。この中では$^{18}$F-AV-138（図1.5.1-3）と$^{18}$F-AV-45（図1.5.1-4）の2化合物が、PET画像における良好なコントラストを示したが、$^{18}$F-AV-138の最適な撮像は投与90分後以降であったのに対し、$^{18}$F-AV-45は投与30分後以降で良好なPET画像が得られた。さらに$^{18}$F-AV-138は最適とされる撮像時点以降においても、大脳皮質以外の非特異的な集積が見られたことから、Avid Radiopharmaceuticals社は$^{18}$F-AV-45を最終的な候補化合物として選択した[2)]。

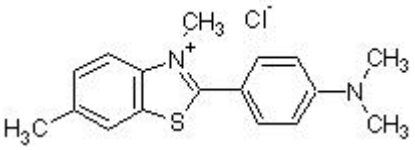



図1.5.1-1　チオフラビンT

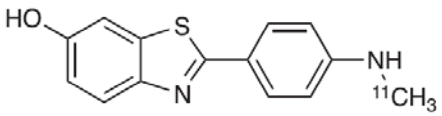



図1.5.1-2　[$^{11}$C]PiB

1) Mason NS, Mathis CA, Klunk WE.　J Labelled Comp Radiopharm. 2013;56(3-4):89-95.

2) Carpenter AP Jr, Pontecorvo MJ, Hefti FF, Skovronsky DM.　Q J Nucl Med Mol Imaging. 2009;53(4):387-93

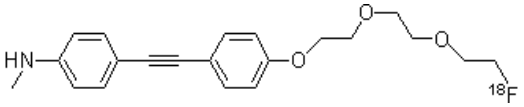



図1.5.1-3　$^{18}$F-AV-138

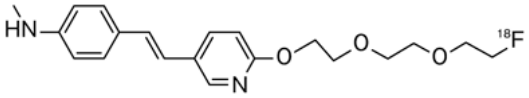



図1.5.1-4　フロルベタピル（$^{18}$F）（$^{18}$F-AV-45）

Avid Radiopharmaceuticals社は米国でフロルベタピル（$^{18}$F）の臨床試験を実施し、2012年4月6日に米国で最初の承認を取得した。2015年10月現在、欧州（EU諸国28ヶ国）、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー及びスイスを含む世界33ヶ国で承認され、AMYViDの商品名で販売されている。

## 1.5.2　開発の経緯

### 1.5.2.1　非臨床試験

フロルベタピル（$^{18}$F）又はフロルベタピル（$^{19}$F）（フロルベタピル（$^{18}$F）の非放射性同位体）の薬効薬理及び非臨床安全性プロファイルは、臨床試験や効能・効果の設定に利用した。効力を裏付ける試験では、フロルベタピル（$^{18}$F）又はフロルベタピル（$^{19}$F）とその分子ターゲットである脳内のAβとの結合選択性及び結合親和性について評価し、安全性薬理試験ではフロルベタピル（$^{19}$F）の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する安全性を評価した。

さらに、マウスを用いた体内分布試験の成績を基に、フロルベタピル（$^{18}$F）のヒトにおける放射線被ばくリスクを評価した。*In vivo* における薬力学的薬物相互作用試験では、フロルベタピル（$^{18}$F）と併用される可能性のある医薬品及び医薬品候補化合物について、フロルベタピル（$^{18}$F）とAβの結合に対する相互作用を評価した。

フロルベタピル（$^{18}$F）の薬物動態は、げっ歯類を用いた一般的な体内分布及びアカゲザルを用いたPETイメージングにより評価した。フロルベタピル（$^{18}$F）の推定代謝物は *in vitro* でラット及びヒトのミクロソームを用いて評価し、*in vivo* ではマウスを用いて行った。

フロルベタピル（$^{19}$F）の単回及び反復投与毒性は、ラット及びイヌを用いて評価した。投与用量はヒトにフロルベタピル（$^{18}$F）を単回静脈内投与した場合を想定した。最高用量は、単回投与毒性試験では予定最大臨床用量の100倍（ラット）、反復投与毒性試験では25倍（ラット及びイヌ）に設定した（体表面積換算によりヒト等価用量を算出（以下、アロメトリー補正））。フロルベタピル（$^{19}$F）の遺伝毒性は標準的な *in vitro*、*in vivo* 試験を実施した。なお、フロルベタピル（$^{18}$F）はヒトに単回静脈内投与され、投与後速やかに体内から消失すること、並びに予定対象患者集団は高齢者であることを考慮し、生殖発生毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。同様に、幼若ラットを用いた毒性試験は小児が対象とはならないために実施しなかった。

#### 1.5.2.1.1　薬理試験

##### 1.5.2.1.1.1　効力を裏付ける試験

ヒト死後脳を用いた試験は、米国国立老化研究所のReagan Institute Consensus Groupによる

基準に従い、神経病理学的に AD と診断された脳を用い、十分に確立された既報の手法に従って実施した[3)4)5)6)7)]。

フロルベタピル（$^{19}$F）の AD 患者由来脳ホモジネートに対する結合性は、Aβ 選択的リガンドとして特性が明らかにされている $^{125}$I-IMPY を用いた結合阻害実験により評価した。その結果、フロルベタピル（$^{19}$F）の Aβ に対する結合親和性は PiB と同等であると推察された。

次に、フロルベタピル（$^{18}$F）と AD 患者由来脳ホモジネートを用いた結合阻害試験を実施した結果、フロルベタピル（$^{18}$F）の $K_i$ は 2.87 nM を示し、既報の Aβ 凝集体選択的リガンドである BAY94-9172 及び GE-067 の $K_i$ はそれぞれ 2.22 nM 及び 0.74 nM であった。

以上より、フロルベタピル（$^{18}$F）は Aβ に高い親和性で結合し、その結合部位は PiB、GE-067 及び BAY94-9172 を含む他の Aβ をターゲットとした標識薬剤の結合部位と少なくとも部分的に一致する可能性が示された。

フロルベタピル（$^{18}$F）と Aβ の直接的な結合は、AD 患者の脳切片を用いたオートラジオグラフィー（以下、ARG）を用い、フロルベタピル（$^{18}$F）の結合量と Aβ 沈着量並びに神経原線維変化数の相関性により評価した。実施したいずれの試験においても、フロルベタピル（$^{18}$F）結合量と Aβ 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（$^{18}$F）の結合量と神経原線維変化数との間に相関性は認められなかった。

以上の効力を裏付ける試験から、フロルベタピル（$^{18}$F）はヒト脳組織中の Aβ に選択的かつ定量的に結合することが明らかとなった。これらは検死解剖を行った第Ⅲ相臨床試験でも直接的に確かめられた。

#### 1.5.2.1.1.2　副次的薬理試験

副次的薬理試験では、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（$^{19}$F）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（$^{19}$F）と Aβ 凝集体の $K_i$（5.5 nM）の 1000 倍以上であることから、フロルベタピル（$^{19}$F）が PBR や VMAT-2 と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。

#### 1.5.2.1.1.3　安全性薬理試験

非臨床安全性薬理試験ではフロルベタピル（$^{19}$F）を用いた中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び F-18 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。

---

3) Kung MP, Zhuang ZP, Hou C, et al.　J Mol Neurosci. 2004;24:49-53.

4) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, et al.　Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:1136-45.

5) Zhang W, Oya S, Kung MP, et al.　Nucl Med Biol. 2005;32:799-809.

6) Zhang W, Kung MP, Oya S, et al.　Nucl Med Biol. 2007;34:89-97.

7) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, et al.　Brain Res. 2002;956:202-10.

フロルベタピル（$^{19}$F）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（$^{18}$F）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* 及び *in vivo* 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 μM 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（$^{18}$F）を静脈内投与したときの推定最高血液中濃度である 28 nM 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（$^{18}$F）の投与により臨床上問題となる 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（$^{19}$F）の心血管系及び呼吸器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（$^{19}$F）の投与によりバイタルサインや一般状態、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（$^{18}$F）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。

フロルベタピル（$^{18}$F）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、ヒトにフロルベタピル（$^{18}$F）を投与したときの放射線被ばくを評価した。その結果、予定最大臨床用量の 370 MBq（10 mCi）をヒトに投与した場合、多くの組織が 1～10 mSv の放射線被ばくを受けると推定された。さらに、370 MBq のフロルベタピル（$^{18}$F）をヒトに投与した場合の実効線量は 8.24 mSv 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（$^{18}$F）（$^{18}$F-FDG）と同程度であった。

#### 1.5.2.1.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用は、フロルベタピル（$^{18}$F）と併用される可能性のある医薬品及び医薬品候補化合物について、AD 患者由来脳ホモジネート及び AD 患者由来脳切片を用いた *in vitro* 試験により、フロルベタピル（$^{18}$F）と Aβ 凝集体及び Aβ プラークの結合に対する相互作用を評価した。その結果、高濃度条件において 4 種類の薬剤で阻害作用が検出されたが、フロルベタピル（$^{18}$F）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。

#### 1.5.2.1.2　薬物動態試験

体内分布試験は、マウスにフロルベタピル（$^{18}$F）を静脈内投与後、摘出した各組織における放射能分布率及び放射能濃度（%dose/g）により評価した結果、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、その後速やかに洗い出されることが明らかとなった。アカゲザルにおける PET イメージング試験からは、フロルベタピル（$^{18}$F）投与直後から放射性

物質が脳内へ容易に移行し、投与後 90 分以内に脳から速やかに洗い出されることが確認された。

フロルベタピル（$^{18}$F）の代謝は肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験及びマウス *in vivo* 試験で評価した。これらの試験において、フロルベタピル（$^{18}$F） の代謝物として、*N*-脱メチル体である $^{18}$F-AV-160 とその *N*-アセチル体である $^{18}$F-AV-267 の 2 種類の主要代謝物を検出した。$^{125}$I-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、$^{19}$F-AV-160 及び $^{19}$F-AV-267 の結合阻害作用を評価したところ、フロルベタピル（$^{19}$F）と比べ明らかに弱い阻害作用を示した。同様な結果は *in vitro* 結合実験からも得られ、$^{18}$F-AV-160 及び $^{18}$F-AV-267 の Aβ に対する結合量は、フロルベタピル（$^{18}$F）と比べて明らかに少なかった。また、$^{18}$F-AV-160 及び $^{18}$F-AV-267 投与後のマウス体内分布実験において、放射性物質は投与直後より脳内へ移行し、その後、速やかに洗い出された。これらの結果から、$^{18}$F-AV-160 及び $^{18}$F-AV-267 の Aβ に対する結合親和性はフロルベタピル（$^{18}$F）と比べて弱く、また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（$^{18}$F）の薬効に影響を与えないと推察された。

以上より、フロルベタピル（$^{18}$F）は Aβ を検出する放射性化合物として、最適な薬物動態性能を有していることが示された。

#### 1.5.2.1.3　毒性試験

##### 1.5.2.1.3.1　単回投与毒性試験

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 448 μg/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、剖検及び病理組織学的検査とした。

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（$^{19}$F）の予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）の 100 倍相当であった。

##### 1.5.2.1.3.2　反復投与毒性試験

フロルベタピル（$^{19}$F）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、25 倍（0、24、56 及び 112 μg/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すべての観察に基づき、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（$^{19}$F）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、25 倍（0、7、16 及び 32 μg/kg/日）のフロルベタピル（$^{19}$F）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。無毒性量は 11.2 μg/kg/日（32 μg/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（$^{19}$F）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 32 μg/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。

#### 1.5.2.1.3.3　遺伝毒性試験

フロルベタピル（$^{19}$F）の復帰突然変異誘発性は、4 株のネズミチフス菌、1 株の大腸菌を用いて評価した。5 株中 3 株では復帰変異コロニー数の増加は認められなかったが、TA98 及び TA100 では、検討した最低用量（25 μg/plate）から復帰変異コロニー数の増加が認められた。25 μg/plate におけるフロルベタピル（$^{19}$F）濃度は 1.36 mM と見積もられ、これは予定最大臨床用量における推定最高血液中濃度（28 nM）の約 49000 倍に相当した。

*In vitro* におけるフロルベタピル（$^{19}$F）の染色体異常誘発性は培養ヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下において、短時間（3 時間）及び長時間（22 時間）の処理により評価した。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、溶媒対照群と比較して構造異常を有する細胞比率の統計学的に有意な増加が認められたが、本条件におけるフロルベタピル（$^{19}$F）濃度は 80.5 μM～1.29 mM に相当し、予定最大臨床用量における推定最高血液中濃度の約 2900～46000 倍であった。

一方、*in vivo* におけるフロルベタピル（$^{19}$F）の遺伝毒性を、ラット骨髄における小核を有する多染性赤血球（MPCE）の発現頻度で評価したところ、雌雄いずれも全ての用量において、対照群と比較して MPCE の出現数の有意な増加は認められなかった。

*In vivo* 試験ではフロルベタピル（$^{19}$F）は速やかに体内から消失するのに対し、*in vitro* 試験では試料が一定濃度のフロルベタピル（$^{19}$F）に持続的に曝露されることから、遺伝毒性に対する反応性が高いと考えられた。フロルベタピル（$^{18}$F）のヒトへの投与は単回であること、並びに非臨床及び臨床試験成績からフロルベタピル（$^{18}$F）の体内への蓄積及び持続的な曝露は起こらないことが示されていることを考慮すると、フロルベタピル（$^{18}$F）がヒトにおいて遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

### 1.5.2.2　臨床試験

#### 1.5.2.2.1　海外での臨床開発

海外での開発は、Eli Lilly and Company の完全子会社である Avid Radiopharmaceuticals 社が米国で臨床試験を実施し、2012 年 4 月に米国で最初の承認を取得した。2015 年 10 月現在、欧州（EU 諸国 28 ヶ国）、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー及びスイスを含む世界 33 ヶ国で承認され、AMYViD の商品名で販売されている。

米国及び欧州における本剤の承認適応を示す。

**1）米国の承認適応**

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は一致しない。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程度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 は、他の診断的評価を補助するものである。

**2）欧州の承認適応**

本医薬品は診断用にのみ使用される。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。

以下にAvid Radiopharmaceuticals社が米国で実施した臨床試験（5つの第Ⅰ相試験、1つの第Ⅱ相試験、2つの第Ⅲ相試験）の概略を示す。

##### 1.5.2.2.1.1　米国第Ⅰ相臨床試験（A01 試験）（2007 年 6 月 19 日～2008 年 1 月 14 日）

米国人被験者32名（AD患者16名、認知機能が正常な被験者16名）を対象に、本剤約370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与したときの脳内結合特性、薬物動態（血中クリアランス、代謝及び排泄）及び安全性の予備的評価が行われた。

AD患者の皮質では時間経過とともに認知機能が正常な被験者よりもフロルベタピル（$^{18}$F）の取り込みが高くなり、特に楔前部で大きく増加することが示された。投与された放射能は急速に血漿から消失し、投与後10分以内に約80%減少した。血漿中放射能はフロルベタピル（$^{18}$F）の未変化体とその代謝物であり、未変化体は時間経過とともに減少し3種類の代謝物を生成した。投与後200分時点の尿中排泄率は投与放射能の17%であった。

被験者32名中2名に2件の有害事象が発現した。2名とも認知機能が正常な被験者であり、1名は軽度の頭痛、1名は中等度の閉所恐怖症の訴えであった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.5.2.2.1.2　米国第Ⅰ相臨床試験（A02 試験）（2007 年 10 月 31 日～2008 年 1 月 4 日）

米国人健康被験者 9 名を対象に、本剤約 370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与したときの全身生体内分布、被ばく線量及び安全性が評価された。

フロルベタピル（$^{18}$F）は投与後速やかに全身に分布し、脳内には速やかに取り込まれ速やかに消失した。放射能は肝臓に速やかに蓄積し、胆汁、消化管を通して排泄された。曝露量が多い臓器は胆嚢壁、大腸、小腸、肝臓であった。最も被ばく線量（平均値）が高かった臓器は胆嚢壁の 0.14 mSv/MBq であり、全身実効線量（平均値±標準偏差）は 0.019±0.004 mSv/MBq（370 MBq 投与で約 7 mSv）と評価された。

被験者 9 名中 5 名に 9 件の有害事象が発現した。最も多く見られた有害事象は 3 名に発現した筋骨格痛であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、本剤投与との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.5.2.2.1.3　米国第Ⅰ相臨床試験（A03 試験）（2008 年 3 月 17 日～2008 年 8 月 1 日）

米国人被験者 20 名（AD 患者 9 名、認知機能が正常な被験者 11 名）を対象に、本剤の適切な投与量を確認するため、2 つの投与群［111 MBq（3 mCi）及び 370 MBq（10 mCi）］の PET 画像が比較され、薬物動態（血中クリアランス、代謝）及び安全性が評価された。

盲検下読影による定性的評価では、PET 画像の画質は 370 MBq 投与群の画像が 111 MBq 投与群よりもやや良好であると評価された。Aβ 集積に関する定性的評価（脳内局所評価、Aβ 陽性又は Aβ 陰性の画像分類）の結果は同等であり、画質の差は Aβ 集積の評価に影響しなかった。定量的評価では、皮質領域と小脳の時間放射能曲線は両投与群で類似しており、AD 患者では投与後 15 分付近から明確に分離したが、認知機能が正常な被験者ではこのような分離は見られなかった。投与後 30～80 分の間、小脳に対する皮質領域の標準取り込み率の比（SUVR）は、AD 患者及び認知機能が正常な被験者ともほとんど変化しなかった。皮質領域の SUVR 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く、両投与群でほぼ同等の値を示した。フロルベタピル（$^{18}$F）は静脈内投与後、循環血液中から速やかに消失した。投与後 20 分の血中残留放射能は投与量の約 5%まで減少し、そのほとんどはフロルベタピル（$^{18}$F）の代謝物であった。血中代謝物は Aβ 結合親和性が低く、低濃度（投与放射能の 2%未満）であることなどから、PET 画像にはほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

被験者 20 名中 2 名に 3 件の有害事象が発現した。2 名とも 370 MBq 投与群の認知機能が正常な被験者であり、1 名は軽度の注射部位刺激感、1 名は軽度の下痢及び嘔吐であった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.5.2.2.1.4　米国第Ⅰ相臨床試験（A04 試験）（2008 年 4 月 22 日～2009 年 4 月 3 日）

米国人被験者25名（AD患者15名、認知機能が正常な被験者10名）を対象に、本剤約370 MBq（10 mCi）の単回静脈内投与により、4週間以内に2回のPET撮像を行ったときの反復撮像間の再現性、投与速度の影響（SvFB群）及び安全性が評価された。

1回目のPET画像と2回目のPET画像は、定性的評価（Aβ陽性又はAβ陰性）及び半定量的評価（0～4の5段階評価）において良好な一致性（κ>0.85）が、定量的評価（SUVR）では高い級内相関係数（>0.95）及び小さな変動率（<5%）が認められ、非常に高い再現性を有することが示された。本剤の投与速度はPET画像の評価結果に影響を与えなかった。

被験者25名中2名に3件の有害事象が発現した。1名はAD患者で軽度の上室性期外収縮及び心室性期外収縮を発現し、本剤投与との因果関係は「ほとんどなし」と判断された。1名は認知機能が正常な被験者で軽度の味覚異常を発現し、本剤投与との因果関係は「否定できない」と判断された。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.5.2.2.1.5　米国第Ⅰ相臨床試験（A06 試験）（2010 年 7 月 30 日：報告書作成日）

A01試験及びA03試験から得られた41名（AD患者18名、認知機能が正常な被験者23名）のPET画像を用いて画像評価試験が実施され、本剤投与後30～40分のPET画像（30分画像）及び投与後50～60分のPET画像（50分画像）の一致性について評価された。

30分画像と50分画像は、無作為盲検下読影による定性的評価（一致率100%、κ係数1.00、級内相関係数は両画像とも0.816）及び半定量的評価（重み付きκ係数0.948、級内相関係数は両画像とも0.812）において高い一致性と良好な読影者間信頼性が、定量的評価においてSUVRの高い相関性が認められ、30分画像と50分画像は同様であることが確認された。AD患者の小脳に対する皮質平均SUVRは、投与直後から投与後30分まで継続的な増加傾向を示し、それ以降投与後90分までの変化はわずかであった。一方、認知機能が正常な被験者では投与直後からわずかな変化しか見られなかった。投与後30分から90分までの間、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ることが示された。

#### 1.5.2.2.1.6　米国第Ⅱ相臨床試験（A05 試験）（2008 年 6 月 12 日～2008 年 12 月 11 日）

米国人被験者184名（AD患者45名、軽度認知機能障害（以下、MCI）患者60名、認知機能が正常な被験者79名）を対象に、本剤約370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与し、投与後50分から10分間撮像により得られたPET画像の特性及び安全性が評価された。

PET画像を定性的に評価した結果、Aβ陽性と判定された被験者の割合（Aβ陽性率）はAD患者群、MCI患者群、認知機能が正常な被験者群の順で高く、AD患者群のAβ陽性率はMCI患者群及び認知機能が正常な被験者群と比較して統計学的に有意に高かった。定量的評価では、皮質平均SUVRの平均値はAD患者、MCI患者、認知機能が正常な被験者の順で高く、AD患者群の皮質平均SUVRの平均値はMCI患者群及び認知機能が正常な被験者群と比較して統計学的に有意に高かった。また、PET画像の評価結果は、脳内Aβ沈着に影響を及ぼすことが知られている既知の因子（臨床診断、年齢及びApoE遺伝子型）と相関することが示され、認知機能が正

常な被験者では認知機能の低下と関連することが示唆された。

被験者184名中17名に20件の軽度あるいは中等度の有害事象が発現した。16件の有害事象については本剤投与との因果関係は「ほとんどなし」と判断され、4件の有害事象（冷感、血尿、全身性そう痒症、潮紅）は本剤投与との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。AD患者1名で重篤な有害事象（上肢骨折）が発現し、重症度は中等度、本剤投与との因果関係は「ほとんどなし」と判断された。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.5.2.2.1.7　米国第Ⅲ相臨床試験（A07 試験）（2009 年 2 月 24 日～2010 年 3 月 19 日）

米国人の 1）剖検時に多様なAβ病理が期待される剖検コホート152名（AD患者56名、MCI患者25名、他の認知障害がある被験者21名、健康被験者50名）、及び 2）Aβ病理がないことが期待される特異度コホート74名（認知機能が正常で、ADの既知のリスクファクターがない若年健康被験者74名）を対象に、PET画像とAβ病理の相関と安全性について評価された。

有効性の主要評価項目は、1）PET画像の盲検下半定量的評価結果と剖検時に定量的免疫組織染色法で測定された皮質Aβ沈着との相関（仮説1：統計学的に有意な相関がある［有意水準片側5%、Speaman順位相関係数ρ>0］）、及び 2）PET画像の盲検下定性的評価による特異度（仮説2：特異度90％以上）であった。剖検コホートでは最終的に35名の被験者で剖検が実施され、相関解析の結果、1）PET画像の盲検下半定量的評価（5段階評価、スコア中央値）と剖検時のAβ沈着の測定結果には統計学的に有意な正の相関（ρ>0.78、P<0.0001）が認められた。特異度コホートでは、2）PET画像の盲検下定性的評価（Aβ陽性又はAβ陰性、多数決）による特異度は100%と算出された。

本治験の全被験者226名中19名で25件の有害事象が発現した。最も多く報告された有害事象は5名で発現した頭痛（剖検コホート3名、特異度コホート2名）であった。剖検コホートの被験者1名で重篤な有害事象（呼吸不全）が発現し死亡に至った。死因は急性呼吸不全であり、本剤投与との因果関係は「ほとんどなし」と判断された。その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。剖検コホートにおける有害事象発現率は、本治験で組入れられた健康被験者と比較しても高くはなく、本剤の高い忍容性が示された。

#### 1.5.2.2.1.8　米国第Ⅲ相臨床試験（A16 試験）（2009 年 2 月 24 日～2011 年 3 月 18 日）

本試験はA07試験の剖検コホートの剖検被験者数を増やすため、A07試験の追跡調査として実施された。

主要評価項目は、（1）剖検脳より得られたmodified Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease（CERAD）基準に基づく神経病理学的診断を真のスタンダードとしたときのPET画像の定性的評価による感度及び特異度（仮説：感度及び特異度とも80%以上）、及び（2）PET画像のAβ集積の半定量的評価結果と剖検時に定量的免疫組織染色法で測定したAβ沈着との相関［A07試験の再評価］であった。新たに24名の剖検被験者が追加され、A07試験の35名と合わせた合計59名を主要解析集団として解析が実施された。（1）PET画像の盲検下定性的評価（Aβ陽性又はAβ陰性、多数決）による感度及び特異度はそれぞれ92%（95%信頼区

間：78～98%）及び100%（95%信頼区間：80～100%）であり、仮説は検証された。（2）PET画像の盲検下半定量的評価結果と剖検時のAβ沈着の間には統計学に有意な正の相関が認められ、A07試験の結果が再確認された。

#### 1.5.2.2.2　国内での臨床開発

国内における臨床開発は、Avid Radiopharmaceuticals 社（Eli Lilly and Company の完全子会社）が、2012 年 8 月～2013 年 1 月に第Ⅰ相試験（J02 試験）、2012 年 10 月～2013 年 2 月に第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）の国内 2 試験を実施したものの、製造販売承認は取得していない。

本剤の医薬品としての国内承認はないものの、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）は、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 月に製造販売承認を取得している。

日本イーライリリー株式会社は、放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 の製造販売承認申請にあたり、米国の臨床試験成績を最大限に活用し国内開発を効率的に進めるため、既に実施されていた米国臨床データの日本人への外挿可能性を検討した。上述の国内試験の開始前に、米国臨床データを利用した国内臨床データパッケージの構築等に関し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と医薬品第Ⅰ相試験開始前相談（受付番号：# [redacted]、[redacted] 年 [redacted]月[redacted]日）を実施し助言を得た。 その後実施された国内第Ⅰ相試験（J02 試験）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の（J05試験）の結果から、外国人臨床データの日本人への外挿は可能と判断した日本イーライリリー株式会社は、国内 2 試験（J02 試験、J05 試験）に加え、米国第Ⅱ相試験（A05 試験）及び第Ⅲ相試験（A07 試験）とその追跡調査（A16 試験）を評価資料とし、米国第Ⅰ相試験（A01 試験、A02 試験、A03 試験、A04 試験及び A06 試験）を参考資料とする臨床データパッケージで承認申請を行い、「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・効果として 2014 年 7 月に製造販売承認を受けた。

[redacted]年[redacted]月、富士フイルム RI ファーマ株式会社（以下、当社）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た。当社は、本剤の放射性核種であるﾌｯ素-18（$^{18}$F）の物理的半減期が約 110 分と短いことから、決められた用量（放射能）を適切に患者に投与できるよう、医師の処方に基づき患者ごとに薬液の充填量を変えたフレキシブルドーズ製剤を開発し、放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 と同一の臨床データパッケージを用いて、本剤の製造販売承認申請を行うことを計画した。なお、本申請で予定する効能・効果は、放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 で製造されるフロルベタピル（$^{18}$F）注射液の効能・効果と同じである。

以下に、日本イーライリリー株式会社が行った治験相談の概略と国内2試験の概略を示す。

##### 1.5.2.2.2.1 医薬品第Ⅰ相試験開始前相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

国内臨床データパッケージの構築に関して、国内の第Ⅰ相試験（J02 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試

験（J05 試験）と海外で実施された臨床試験（A02 試験、A03 試験及び A05 試験）の結果の類似性が示せれば、海外第Ⅲ相臨床試験の成績を評価資料として利用するとの方針は受け入れ可能であるが、類似性を示す判断基準を設定する必要があるとの助言を受けた。

#### 1.5.2.2.2.2　国内第Ⅰ相臨床試験（J02試験）（2012年8月～2013年1月）

日本人の認知機能が正常で健康な被験者7名を対象に、本剤約370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与したときの薬物動態（全身体内分布、血中クリアランス）、被ばく線量及び安全性が評価された。

フロルベタピル（$^{18}$F）は投与後、短時間で急速に全身に分布することが示唆された。脳には急速に取り込まれ、速やかに排出された。一連の全身PET画像から、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排泄されることが認められ、膀胱にも多少の蓄積、排泄がみられた。最も被ばく線量（平均値）が高かった臓器は胆嚢壁の0.27 mSv/MBq（70kgモデル）であり、全身実効線量（平均値±標準偏差）は0.015±0.002 mSv/MBq（70kgモデル：370 MBq投与で約5.5 mSv）と評価された。投与された放射能は血中から速やかに消失した。投与後20分後の血中残留放射能は投与量の約3.9%まで減少し、その大部分は代謝物であった。投与後60分の尿中放射能の97.5%は極性代謝物であった。本試験と米国A02試験（全身体内分布及び被ばく線量）及びA03試験（血中クリアランス）の結果から、日本人と米国人の薬物動態及び被ばく線量は類似していることが確認された。

被験者7名中1名に1件の有害事象が発現した。有害事象は6時間の撮像終了後に発現した軽度の背部痛であり、本剤投与との因果関係は「関連なし」、治験手順との因果関係は「関連あり」と判断された。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.5.2.2.2.3　国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（J05試験）（2012年10月～2013年2月）

日本人のAD患者15名、MCI患者15名及び認知機能が正常な被験者18名（計48名）を対象に、本剤約370 MBq（10 mCi）を単回静脈内投与し、投与後50分から10分間撮像により得られたPET画像の特性及び安全性が評価された。

PET画像の定性的評価によりAβ陽性と判定された被験者の割合（Aβ陽性率）はAD患者群、MCI患者群、認知機能が正常な被験者群の順で高く、AD患者群のAβ陽性率はMCI患者群及び認知機能が正常な被験者群と比較して統計学的に有意に高かった。定量的評価では、皮質平均SUVRの平均値はAD患者、MCI患者、認知機能が正常な被験者の順で高く、AD患者群の皮質平均SUVRの平均値はMCI患者群及び認知機能が正常な被験者群と比較して統計学的に有意に高かった。本試験と米国A05試験の結果から、日本人と米国人の本剤PET画像の評価結果は類似しており、核医学診断としての画像所見に差異はないことが示された。

被験者48名中6名に10件の有害事象が発現した（MCI患者1名に2件、認知機能が正常な被験者5名に8件、AD患者では発現なし）。すべての有害事象は軽度であり、予想される範囲内であった。最も多く見られた有害事象は2名（MCI患者1名、認知機能が正常な被験者1名）に発現した血圧上昇であった。本剤投与との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は、認

知機能が正常な被験者1名で認められた倦怠感の1件のみであった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 1.5.2.3　製剤及び全国安定供給

#### 1.5.2.3.1　製剤の特徴

アミヴィッド静注（以下、本剤）は、個々の患者のPET検査に必要な一定量の放射能を提供するフレキシブルドーズ製剤である。薬液の充填量を1.0mLから9.0mLの範囲で可変とすることで、患者の投与日時（検定日時）において1バイアル中に370MBq（予定される推奨投与量）の放射能を含むように調製される。

当該フレキシブルドーズ製剤は、京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区及び関西イノベーション国際戦略総合特区において認定された事業「PET検査用医薬品を一層効率的に供給するための制度の構築」及び「PET薬剤の臨床適用を迅速かつ効率的に実施するための措置」に対応して当社が開発した製剤であり、本承認申請において製造販売承認取得を目指しているものである。

既存のPET製剤は、一律の検定日時を基準に同一規格品が医薬品として供給されているのに対し、本製剤は患者ごとに医師の処方（注文）に基づいて製造され、投与日時に合わせて必要な放射能が提供される個別化医療対応型薬剤であり、医療機関において投与液量を調整することなく、PET検査に必要な放射能を過不足なく適切に投与できるため、臨床現場での検査体制の効率化が図られ、かつ、患者個々人に対して有効性及び安全性確保の観点からも最適化された製剤である。

本製剤は、従来のPET製剤における医療機関及び患者側に存在する問題を解決し、個々の患者が真に必要とするPET薬剤を、過不足なく提供できるようにするものであり、個別化医療に対応した理想的なPET診療体制を可能とするための製剤である。

#### 1.5.2.3.2　製剤の製造及び供給

現在、国内において実施されているPET検査には、院内製造製剤あるいはデリバリー製剤が使用されており、薬剤の製造設備を有しない医療機関においては、デリバリー製剤を使用している。

本製剤について、全国の医療機関からのデリバリー製剤の需要に応じた生産・供給体制を整備すべく、以下を計画している。

本剤の製造拠点は、羽田空港に近接する神奈川県川崎市川崎区殿町及び大阪府茨木市彩都に設置する2つの製造所である。これらの製造所から、1日に数回、航空輸送及び陸上輸送を利用して全国のPET検査実施医療機関に配送される。本製剤は、患者毎の検査時刻に全量を投与することで最適な用量となるように調製されるものであるが、出荷後の輸送時間として最大8時間を確保できるように製剤設計されている。

全国のPET検査実施医療機関への輸送時間をシミュレーションした結果、最大の輸送時間は6～7時間であると推定され、一部の医療機関において実地で確認した輸送時間もこの範囲内で

あったことから、全国の医療機関からの受注に対応することは可能であると判断している。

実際の供給にあたっては、「GMP 省令第12条に規定する製品の製造所からの出荷の管理についての考え方」（平成26年 7月 15日 監視指導・麻薬対策課，審査管理課事務連絡）に基づく条件付き出荷体制の構築、医療機関の検査開始時間に対応した生産・配送体制及び航空輸送を活用した輸送体制を整備するとともに、医療機関との事前協議（製造計画や航空便の発着時刻等に応じた供給可能日時の特定）による個別契約に基づく計画的供給とすることで、全国的な安定供給を図ることとしている。

### 1.5.3　臨床データパッケージ

当社は、予定する効能・効果及び用法・用量を放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 で製造されるフロルベタピル（$^{18}$F）注射液と同一とし、当該医療機器の承認申請時と同一の臨床データパッケージを用いて、本剤の製造販売承認申請を行うことを計画した。

本承認申請において、予定する効能・効果及び用法・用量を表 1.5.3-1 に、臨床データパッケージに含まれる臨床試験の一覧を表 1.5.3-2 に示す。

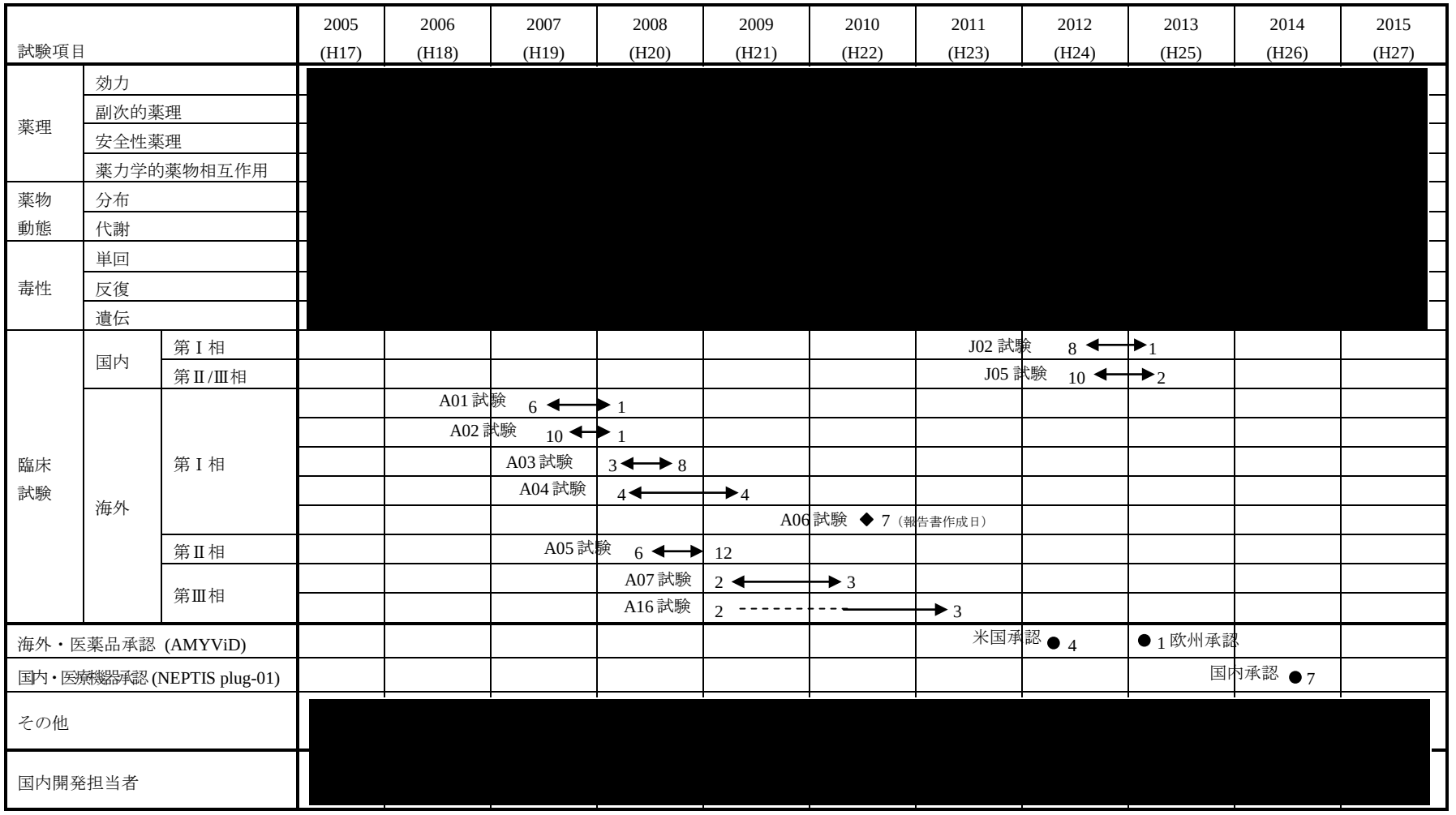
**表 1.5.3-1　予定する効能・効果及び用法・用量**

| | |
|---|---|
| 効能・効果 | アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化 |
| 用法・用量 | フロルベタピル（$^{18}$F）として 370 MBq 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。 |

## 表 1.5.3-2　承認申請に用いる臨床試験の一覧

| 試験区分 | 試験コード | 実施国 | 標題 | 被験者数 | 試験実施期間 | 添付資料番号<br>資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | J02 | 日本 | AV-45投与後のPETによる全身生体内分布 | 認知機能が正常で健康な日本人男性又は女性7名 | 2012年8月3日～2013年1月21日 | 5.3.3.1.1<br>評価資料 |
| 第Ⅱ/Ⅲ相 | J05 | 日本 | アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）患者、軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment：MCI）患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後のPET画像特性及び安全性の評価 | AD患者15名、MCI患者15名、認知機能が正常な被験者18名 | 2012年10月5日～2013年2月5日 | 5.3.5.1.1<br>評価資料 |
| 第Ⅱ相 | A05 | 米国 | 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AV-45投与後のPET画像特性及び安全性の評価 | AD患者45名、MCI患者60名、認知機能が正常な被験者79名 | 2008年6月12日～2008年12月11日 | 5.3.5.1.2<br>評価資料 |
| 第Ⅲ相 | A07 | 米国 | PET画像とAβ病理との相関 | 剖検コホート152名、特異度コホート74名 | 2009年2月24日～2010年3月19日 | 5.3.5.1.3<br>評価資料 |
| 第Ⅲ相 | A16 | 米国 | A07試験で撮像された剖検コホートに対する追跡調査 | 剖検コホート152名 | 2009年2月24日～2011年3月18日 | 5.3.5.1.4<br>評価資料 |
| 第Ⅰ相 | A01 | 米国 | AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45のAβ結合特性、薬物動態及び安全性の予備検討 | AD患者16名、認知機能が正常な被験者16名 | 2007年6月19日～2008年1月14日 | 5.3.3.1.2<br>参考資料 |
| 第Ⅰ相 | A02 | 米国 | AV-45投与後のPETによる全身生体内分布 | 健康被験者9名 | 2007年10月31日～2008年1月4日 | 5.3.3.1.3<br>参考資料 |
| 第Ⅰ相 | A03 | 米国 | AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAβの撮像に用いるAV-45の111MBq（3mCi）及び370MBq（10mCi）投与後の撮像特性及び安全性の評価 | AD患者9名、認知機能が正常な被験者11名 | 2008年3月17日～2008年8月1日 | 5.3.4.1.1<br>参考資料 |
| 第Ⅰ相 | A04 | 米国 | AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後のPET画像に関する反復撮像間の再現性 | AD患者15名、認知機能が正常な被験者10名 | 2008年4月22日～2009年4月3日 | 5.3.4.1.2<br>参考資料 |
| 第Ⅰ相 | A06 | 米国 | AD患者及び認知機能が正常な被験者を対象としたAV-45投与後30分及び50分のPET画像の比較 | AD患者18名、認知機能が正常な被験者23名 | --- | 5.3.5.3.1<br>参考資料 |

## 1.5.4　開発の経緯図




（最終ページ）

# 1.6　外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1　外国における許可及び使用状況

フロルベタピル（$^{18}$F）注射液は、2016年4月現在、EU 28ヶ国、及びアイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー、スイスを含む世界33ヶ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）注射液の包装単位と濃度を表1.6-1に示す。

**表1.6-1　米国及び欧州におけるフロルベタピル（$^{18}$F）注射液の包装単位と濃度**

| | 包装単位 | 濃度 |
|---|---|---|
| 米国 | 10 mL, 30 mL, 50 mL | 合成の最終段階（EOS）において、500～1900 MBq/mL |
| 欧州（EU諸国） | 検定時において、1バイアル当たり800～12000 MBq、あるいは1900～28500 MBq | 検定時において、800 MBq/mL、あるいは1900 MBq/mL |

米国及び欧州（EU諸国）における承認取得状況を表1.6-2に示す。また、各々の効能・効果及び用法・用量を表1.6-3に示す。

**表1.6-2　米国及び欧州における承認取得状況**

| 国名 | 販売名 | 承認日 | 承認番号 |
|---|---|---|---|
| 米国 | Amyvid™ (Florbetapir F18 Injection) | 2012年4月6日 | 202-008 |
| 欧州（EU諸国） | Amyvid™ (Florbetapir ($^{18}$F) Solution for Injection) | 2013年1月14日 | EU/1/12/805/001<br>EU/1/12/805/002<br>EU/1/12/805/003<br>EU/1/12/805/004 |

## 表1.6-3　米国及び欧州における適応及び効能・効果

| | 米国 | 欧州（EU諸国） |
|---|---|---|
| 効能効果 | 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は、他の診断的評価を補助するものである。 | 本医薬品は診断用にのみ使用される。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。 |
| 用法用量 | Amyvidの推奨投与量は370 MBq（10 mCi）、物質投与量として最大50 μgであり、総液量を10 mL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。<br>• 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。<br>• 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。<br>• 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。<br>• 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。<br>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。 | Amyvidの推奨投与量は、体重70 kgの成人に対し370 MBqであり、総液量は1～10 mL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。<br>静脈内へ急速単回投与後、9 mg/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。<br><br>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。 |

## 1.6.2　外国における添付文書

以下の添付文書を添付する。

①米国における添付文書（原文、邦訳）

②欧州における添付文書（原文、邦訳）

## ①米国における添付文書

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

**These highlights do not include all the information needed to use Amyvid safely and effectively. See full prescribing information for Amyvid.**

**Amyvid (Florbetapir F 18 Injection) for intravenous use**

**Initial U.S. Approval: 2012**

## INDICATIONS AND USAGE

Amyvid is a radioactive diagnostic agent for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the brain to estimate β-amyloid neuritic plaque density in adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's Disease (AD) and other causes of cognitive decline. A negative Amyvid scan indicates sparse to no neuritic plaques, and is inconsistent with a neuropathological diagnosis of AD at the time of image acquisition; a negative scan result reduces the likelihood that a patient's cognitive impairment is due to AD. A positive Amyvid scan indicates moderate to frequent amyloid neuritic plaques; neuropathological examination has shown this amount of amyloid neuritic plaque is present in patients with AD, but may also be present in patients with other types of neurologic conditions as well as older people with normal cognition. Amyvid is an adjunct to other diagnostic evaluations (1).

Limitations of Use

- A positive Amyvid scan does not establish a diagnosis of AD or other cognitive disorder (1).
- Safety and effectiveness of Amyvid have not been established for:
  - Predicting development of dementia or other neurologic condition;
  - Monitoring responses to therapies (1).

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

Use appropriate radiation safety handling measures (2.1).

- Administer 370 MBq (10 mCi) as a single intravenous bolus in a total volume of 10 mL or less (2.2).
- Obtain 10-minute PET images starting approximately 30 to 50 minutes after intravenous injection (2.3).
- Image interpretation: Refer to full prescribing information (2.4).
- The radiation absorbed dose from a 370 MBq (10 mCi) dose of Amyvid is 7 mSv in an adult (2.5).

## DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

10 mL, 30 mL, or 50 mL multidose vial containing a clear, colorless injectable solution at a strength of 500-1900 MBq/mL (13.5-51 mCi/mL) florbetapir F 18 at End of Synthesis (EOS) (3).

## CONTRAINDICATIONS

None (4).

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Image interpretation errors (especially false negatives) have been observed (5.1).
- Radiation risk: Amyvid, similar to all radiopharmaceuticals, contributes to a patient's long-term cumulative radiation exposure. Ensure safe handling to protect patients and health care workers from unintentional radiation exposure (2.1, 5.2).

## ADVERSE REACTIONS

The most common reported adverse reaction was headache, occurring in 2% of patients, followed by musculoskeletal pain, blood pressure increased, fatigue, nausea, and injection site reaction, all occurring in <1% of patients (6).

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch**

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION**

**Revised: 12/2013**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***


**1 INDICATIONS AND USAGE**

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
- 2.1 Radiation Safety - Drug Handling
- 2.2 Recommended Dosing and Administration Instructions
- 2.3 Image Acquisition Guidelines
- 2.4 Image Display and Interpretation
- 2.5 Radiation Dosimetry

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
- 5.1 Risk for Image Misinterpretation and other Errors
- 5.2 Radiation Risk

**6 ADVERSE REACTIONS**
- 6.1 Clinical Trials Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

**11 DESCRIPTION**
- 11.1 Physical Characteristics
- 11.2 External Radiation

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**


* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

# FULL PRESCRIBING INFORMATION

## 1 INDICATIONS AND USAGE

Amyvid is indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the brain to estimate β-amyloid neuritic plaque density in adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's Disease (AD) and other causes of cognitive decline. A negative Amyvid scan indicates sparse to no neuritic plaques and is inconsistent with a neuropathological diagnosis of AD at the time of image acquisition; a negative scan result reduces the likelihood that a patient's cognitive impairment is due to AD. A positive Amyvid scan indicates moderate to frequent amyloid neuritic plaques; neuropathological examination has shown this amount of amyloid neuritic plaque is present in patients with AD, but may also be present in patients with other types of neurologic conditions as well as older people with normal cognition. Amyvid is an adjunct to other diagnostic evaluations.

Limitations of Use:

- A positive Amyvid scan does not establish a diagnosis of AD or other cognitive disorder.
- Safety and effectiveness of Amyvid have not been established for:
  - Predicting development of dementia or other neurologic condition;
  - Monitoring responses to therapies.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Radiation Safety - Drug Handling

Amyvid is a radioactive drug and should be handled with appropriate safety measures to minimize radiation exposure during administration *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Use waterproof gloves and effective shielding, including syringe shields when handling Amyvid. Radiopharmaceuticals, including Amyvid, should only be used by or under the control of physicians who are qualified by specific training and experience in the safe use and handling of radioactive materials, and whose experience and training have been approved by the appropriate governmental agency authorized to license the use of radiopharmaceuticals.

### 2.2 Recommended Dosing and Administration Instructions

The recommended dose for Amyvid is 370 MBq (10 mCi), maximum 50 µg mass dose, administered as a single intravenous bolus in a total volume of 10 mL or less. Follow the injection with an intravenous flush of 0.9% sterile sodium chloride.

- Inspect the radiopharmaceutical dose solution prior to administration and do not use it if it contains particulate matter or is discolored.
- Use aseptic technique and radiation shielding to withdraw Amyvid solution.
- Assay the dose in a suitable dose calibrator prior to administration.
- Inject Amyvid through a short intravenous catheter (approximately 1.5 inches or less) to minimize the potential for adsorption of the drug to the catheter. Portions of the Amyvid dose may adhere to longer catheters.

### 2.3 Image Acquisition Guidelines

A 10-minute PET image should be acquired starting 30 to 50 minutes after Amyvid intravenous injection. The patient should be supine and the head positioned to center the brain, including the cerebellum, in the PET scanner field of view. Reducing head movement with tape or other flexible head restraints may be employed. Image reconstruction should include attenuation correction with resulting transaxial pixel sizes between 2 and 3 mm.

### 2.4 Image Display and Interpretation

Amyvid images should be interpreted only by readers who successfully complete a special training program *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Training is provided by the manufacturer using either an in-person tutorial or an electronic process.

The objective of Amyvid image interpretation is to provide an estimate of the brain β-amyloid neuritic plaque density, not to make a clinical diagnosis. Image interpretation is performed independently of a patient's clinical features and relies upon the recognition of unique image features.

*Image Display*

Images should be displayed in the transaxial orientation with access as needed to the sagittal and coronal planes. In reviewing the images, include all transaxial slices of the brain using a black-white scale with the maximum intensity of the scale set to the maximum intensity of all the brain pixels. Initially locate the brain slice with the highest levels of image contrast (highest radioactivity signals for Amyvid uptake) and adjust the contrast appropriately. Start image interpretation by displaying slices sequentially from the bottom of the brain to the top. Periodically refer to the sagittal and coronal plane image display, as needed to better define the radioactivity uptake and to ensure that the entire brain is displayed.

*Image Interpretation*

Image interpretation is based upon the distribution of radioactive signal within the brain; clinical information is not a component of the image assessment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Images are designated as positive or negative by comparing the radioactivity in cortical gray matter with activity in the adjacent white matter. This determination is made only in the cerebral cortex; the signal uptake in the cerebellum does not contribute to the scan interpretation (for example, a positive scan may show retained cerebellar gray-white contrast even when the cortical gray-white contrast is lost).

- *Negative scans* show more radioactivity in white matter than in gray matter, creating clear gray-white contrast.
- *Positive scans* show cortical areas with reduction or loss of the normally distinct gray-white contrast. These scans have one or more areas with increased cortical gray matter signal which results in reduced (or absent) gray-white contrast. Specifically, a positive scan will have either:
  a) Two or more brain areas (each larger than a single cortical gyrus) in which there is reduced or absent gray-white contrast. This is the most common appearance of a positive scan.

  *or*

  b) One or more areas in which gray matter radioactivity is intense and clearly exceeds radioactivity in adjacent white matter.

Some scans may be difficult to interpret due to image noise, atrophy with a thinned cortical ribbon, or image blur. For cases in which there is uncertainty as to the location or edge of gray matter on the PET scan and a co-registered computerized tomography (CT) image is available (as when the study is done on a PET/CT scanner) the interpreter should examine the CT image to clarify the relationship of the PET radioactivity and the gray matter anatomy.

Figures 1, 2, and 3 provide examples of negative and positive scans. Figure 1 demonstrates varying degrees of normal gray-white contrast (negative) and examples where gray-white contrast has been lost (positive). Figure 2 illustrates typical features of a negative scan, while Figure 3 shows the loss of gray-white contrast in different brain regions of a positive scan.

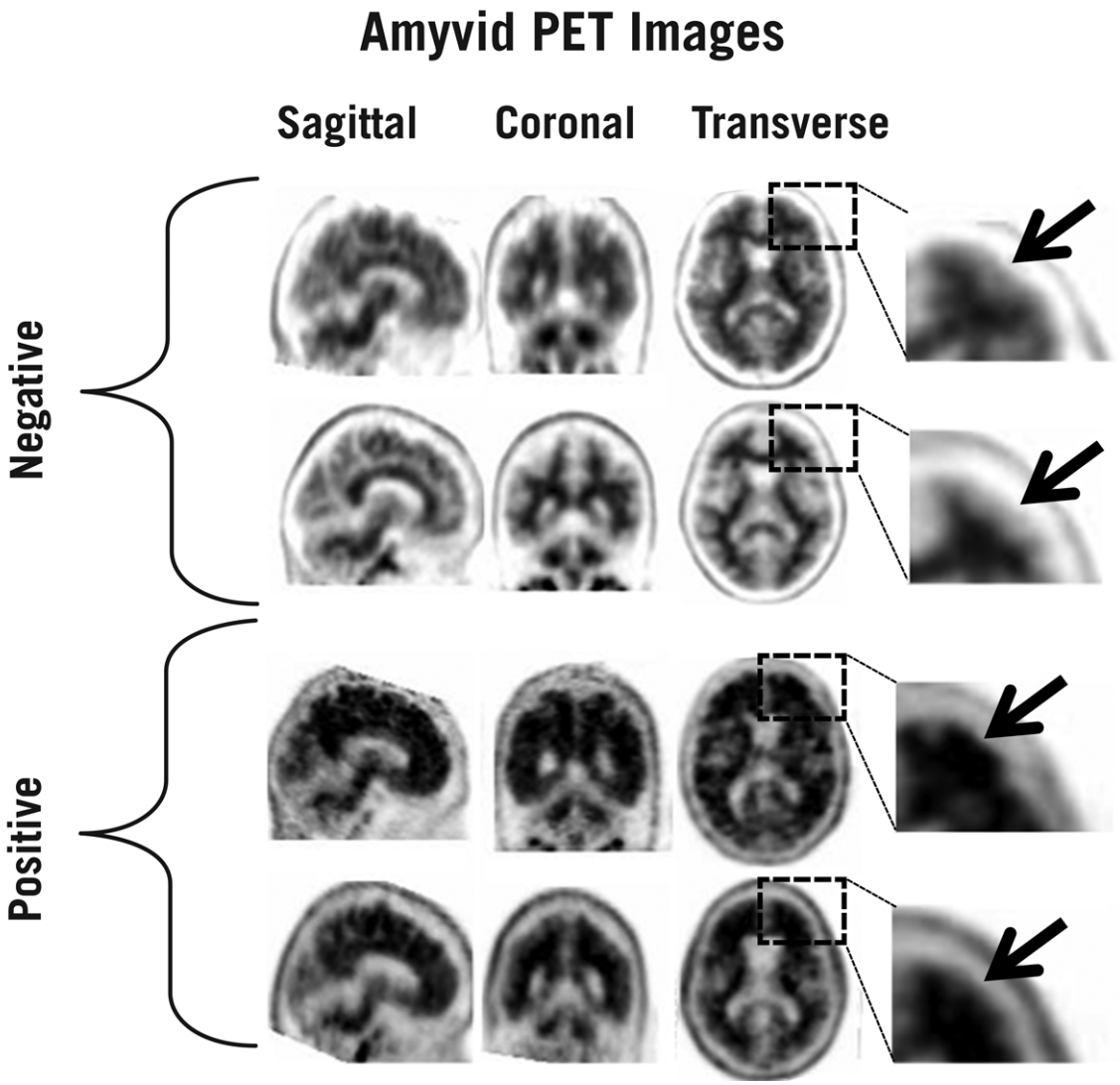



**Figure 1: Examples of Amyvid negative scans (top two rows) and positive scans (bottom two rows).** Left to right panels show sagittal, coronal, and transverse PET image slices. Final panel to right shows enlarged picture of the brain area under the box. The top two arrows are pointing to normal preserved gray-white contrast with the cortical radioactivity less than the adjacent white matter. The bottom two arrows indicate areas of decreased gray-white contrast with increased cortical radioactivity that is comparable to the radioactivity in the adjacent white matter.

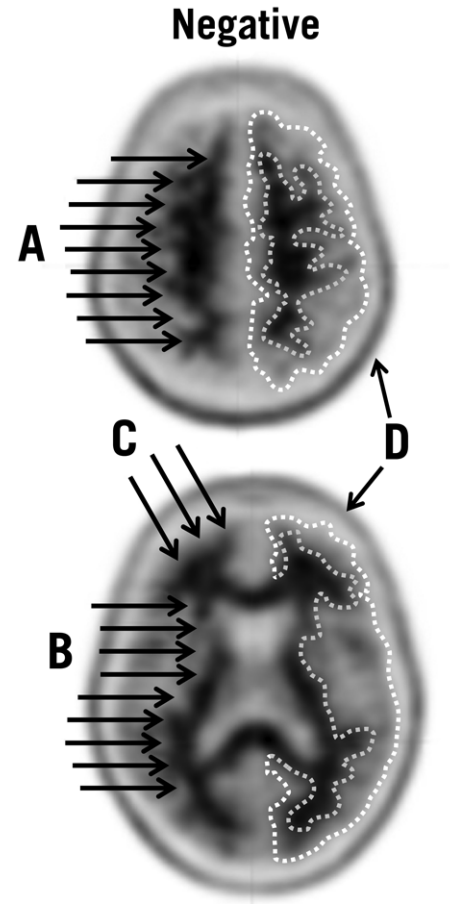



**Figure 2: Typical Negative Scan.** Images are displayed from a negative scan with upper (top) and lower (bottom) transverse slices both showing good gray-white matter contrast. On the right side of each slice, dotted lines have been used to illustrate the edge of the cortical gray matter (outer line) and the gray-white border (inner line). These dotted lines highlight contrast in uptake between the less intense uptake in the gray matter and the more intense uptake in the white matter. In addition, arrows illustrate the following points:

A) White matter tracts can be delineated from the frontal lobe to parietal lobe.

B) White matter tracts are clearly identified throughout the occipital / temporal area.

C) Scalloped appearance is seen with “fingers” of white matter in the frontal cortex.

D) Low levels of tracer in scalp or skull that should be distinguished from gray matter uptake by its shape and position.

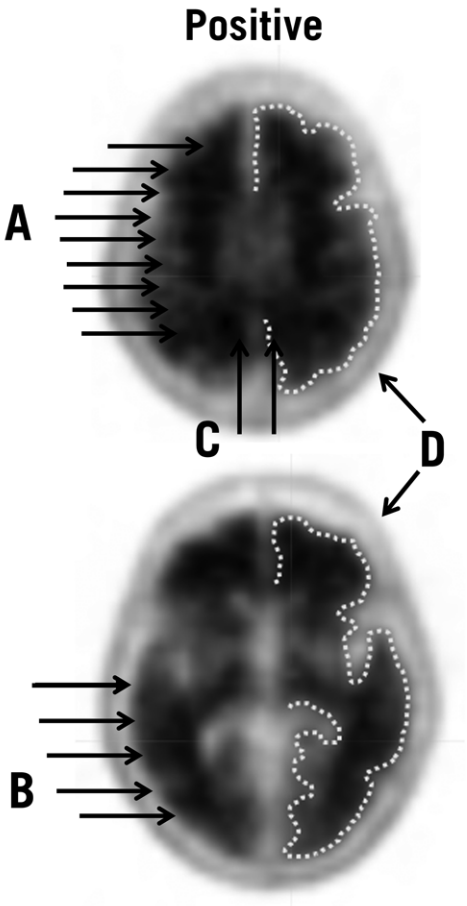



**Figure 3: Typical Positive Scan:** Images from a positive scan showing upper (top) and lower (bottom) transverse slices with loss of gray-white matter contrast in multiple brain regions. On the right side of each slice the edge of the cortical gray matter has been illustrated with a dotted line. Compared to the images from the negative case in Figure 2, the gray matter uptake is more similar to the white matter uptake and the gray-white matter border is more difficult to discern. In addition, arrows show the following points:

A) White matter tracts are difficult to fully identify as they travel from frontal to parietal lobe.

B) Borders of white matter tracts in occipital / temporal area are lost in places.

C) Gray matter in medial parietal cortex (precuneus) has increased uptake.

D) Low levels of tracer in scalp or skull that should be distinguished from gray matter uptake by its shape and position.

### 2.5 Radiation Dosimetry

The estimated radiation absorbed doses for adults from intravenous injection of Amyvid are shown in Table 1.

**Table 1: Estimated Radiation Absorbed Dose, Amyvid (Florbetapir F 18 Injection)**

| ORGAN/TISSUE | MEAN ABSORBED DOSE PER UNIT ADMINISTERED ACTIVITY(μGy/MBq) |
|---|---|
| Adrenal | 14 |
| Bone - Osteogenic Cells | 28 |
| Bone - Red Marrow | 14 |
| Brain | 10 |
| Breasts | 6 |
| Gallbladder Wall | 143 |
| GI[a] - Lower Large Intestine Wall | 28 |
| GI - Small Intestine | 66 |
| GI - Stomach Wall | 12 |
| GI - Upper Large Intestine Wall | 74 |
| Heart Wall | 13 |
| Kidneys | 14 |
| Liver | 64 |
| Lungs | 9 |
| Muscle | 9 |
| Ovaries | 18 |
| Pancreas | 14 |
| Skin | 6 |
| Spleen | 9 |
| Testes | 7 |
| Thymus | 7 |
| Thyroid | 7 |
| Urinary Bladder Wall | 27 |
| Uterus | 16 |
| Total Body | 12 |
| Effective Dose (μSv/MBq)[b] | 19 |

[a] Gastrointestinal

[b] Assumed radiation weighting factor, $w_r$, (formerly defined as quality factor, Q) of 1 for conversion of absorbed dose (Gray or rads) to dose equivalent (Sieverts or rem) for F 18. To obtain radiation absorbed dose in rad/mCi from above table, multiply the dose in μGy/MBq by 0.0037, (e.g., 14 μGy/MBq x 0.0037 = 0.0518 rad/mCi)

The effective dose resulting from a 370 MBq (10 mCi) dose of Amyvid is 7.0 mSv in an adult, (19 x 370 = 7030 μSv = 7.030 mSv). The use of a CT scan to calculate attenuation correction for reconstruction of Amyvid images (as done in PET/CT imaging) will add radiation exposure. Diagnostic head CT scans using helical scanners administer an average of 2.2 ± 1.3 mSv effective dose (CRCPD Publication E-07-2, 2007). The actual radiation dose is operator and scanner dependent. The total radiation exposure from Amyvid administration and subsequent scan on a PET/CT scanner is estimated to be 9 mSv.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Amyvid (Florbetapir F 18 Injection) is available in a 10 mL, 30 mL, and 50 mL multidose vial containing a clear, colorless solution at a strength of 500-1900 MBq/mL (13.5-51 mCi/mL) florbetapir F 18 at End of Synthesis (EOS).

## 4 CONTRAINDICATIONS

None

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Risk for Image Misinterpretation and other Errors

Errors may occur in the Amyvid estimation of brain neuritic plaque density during image interpretation *[see Clinical Studies (14)]*.

Image interpretation should be performed independently of the patient's clinical information. The use of clinical information in the interpretation of Amyvid images has not been evaluated and may lead to errors. Other errors may be due to extensive brain atrophy that limits the ability to distinguish gray and white matter on the Amyvid scan as well as motion artifacts that distort the image.

Amyvid scan results are indicative of the brain neuritic amyloid plaque content only at the time of image acquisition and a negative scan result does not preclude the development of brain amyloid in the future.

### 5.2 Radiation Risk

Amyvid, similar to other radiopharmaceuticals, contributes to a patient's overall long-term cumulative radiation exposure. Long-term cumulative radiation exposure is associated with an increased risk of cancer. Ensure safe handling to protect patients and health care workers from unintentional radiation exposure *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

In clinical studies, 555 patients were exposed to Amyvid. Amyvid caused no serious adverse reactions in the studies and the reported adverse reactions were predominantly mild to moderate in severity. The adverse reactions reported in more than one subject within the studies are shown in Table 2.

**Table 2: Adverse Reactions Reported in Clinical Trials (N=555 patients)**

| Adverse Reactions | N (Percent of patients) |
|---|---|
| Headache | 10 (1.8%) |
| Musculoskeletal pain | 4 (0.7%) |
| Blood pressure increased[a] | 4 (0.7%) |
| Nausea | 4 (0.7%) |
| Fatigue | 3 (0.5%) |
| Injection site reaction[b] | 3 (0.5%) |
| Anxiety | 2 (0.4%) |
| Back pain | 2 (0.4%) |
| Claustrophobia | 2 (0.4%) |
| Dizziness | 2 (0.4%) |
| Feeling cold[c] | 2 (0.4%) |
| Insomnia | 2 (0.4%) |
| Neck pain | 2 (0.4%) |

[a] Includes the terms blood pressure increased and hypertension.
[b] Includes the terms injection site haemorrhage, injection site irritation, and injection site pain.
[c] Includes the terms feeling cold and chills.

Other adverse reactions occurred at lower frequencies and included infusion site rash, dysgeusia, pruritis, urticaria, and flushing.

## 7 DRUG INTERACTIONS

Pharmacodynamic drug-drug interaction studies have not been performed in patients to establish the extent, if any, to which concomitant medications may alter Amyvid image results.

Within a clinical study of patients with a range of cognitive impairment, some patients with probable AD were receiving the following medications: donepezil, galantamine, memantine. Mean cortical Standardized Uptake Value (SUV) ratios did not differ between the patients taking or not taking these concomitant medications. In *in vitro* tests, none of the drugs tested, including the acetylcholinesterase inhibitors donepezil, galantamine, and tacrine, altered florbetapir F 18 binding to its target.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. It is not known whether Amyvid can affect reproductive capacity or cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Animal reproduction studies have not been conducted with Amyvid. Amyvid should be administered to a pregnant woman only if clearly needed.

All radiopharmaceuticals, including Amyvid, have a potential to cause fetal harm. The likelihood of fetal harm depends on the stage of fetal development and the magnitude of the radiopharmaceutical dose. Assess pregnancy status before administering Amyvid to a female of reproductive potential.

### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Amyvid is excreted in human milk. Because many drugs are excreted into human milk and because of the potential for radiation exposure to nursing infants from Amyvid, avoid use of the drug in a breastfeeding mother or have the mother temporarily interrupt breastfeeding for 24 hours (>10 half-lives of radioactive decay for the F 18 isotope) after exposure to Amyvid. If breastfeeding is interrupted, the patient should pump and discard her breast milk and use alternate infant nutrition sources (e.g., stored breast milk or infant formula) for 24 hours after administration of the drug.

### 8.4 Pediatric Use

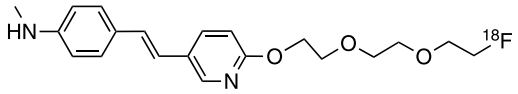
Amyvid is not indicated for use in pediatric patients.

### 8.5 Geriatric Use

Of 496 patients in completed clinical studies of Amyvid, 307 patients were ≥65 years old (203 patients were over 75 years of age). No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.

## 11 DESCRIPTION

Amyvid contains florbetapir F 18, a molecular imaging agent that binds to β-amyloid aggregates, and is intended for use with PET imaging of the brain. Chemically, florbetapir F 18 is described as (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2[$^{18}$F] fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridine-3-yl)vinyl)-N-methylbenzamine. The molecular weight is 359 and the structural formula is:




Amyvid is a sterile, non-pyrogenic radioactive diagnostic agent for intravenous injection. The clear, colorless solution is supplied ready to use and each milliliter contains 0.1 to 19 micrograms of florbetapir and 500 - 1900 MBq (13.5 - 51 mCi) florbetapir F 18 at EOS, 4.5 mg sodium ascorbate USP and 0.1 mL dehydrated alcohol USP in 0.9% sodium chloride injection USP. The pH of the solution is between 5.5 and 7.5.

### 11.1 Physical Characteristics

Amyvid is radiolabeled with [$^{18}$F] fluorine (F 18) that decays by positron ($\beta^+$) emission to O 18 and has a half-life of 109.77 minutes. The principal photons useful for diagnostic imaging are the coincident pair of 511 keV gamma photons, resulting from the interaction of the emitted positron with an electron (Table 3).

**Table 3: Principal Radiation Produced from Decay of Fluorine 18**

| Radiation | Energy Level (keV) | Abundance (%) |
|---|---|---|
| Positron | 249.8 | 96.9 |
| Gamma | 511 | 193.5 |

### 11.2 External Radiation

The point source air-kerma coefficient[a] for F-18 is 3.74E -17 Gy m$^2$/(Bq s); this coefficient was formerly defined as the specific gamma-ray constant of 5.7 R/hr/mCi at 1 cm. The first half-value thickness of lead (Pb) for F 18 gamma rays is approximately 6 mm[b]. The relative reduction of radiation emitted by F-18 that results from various thicknesses of lead shielding is shown in Table 4. The use of ~8 cm of Pb will decrease the radiation transmission (i.e., exposure) by a factor of about 10,000.

**Table 4: Radiation Attenuation of 511 keV Gamma Rays by Lead Shielding**

| Shield Thickness cm of lead (Pb) | Coefficient of Attenuation |
|---|---|
| 0.6 | 0.5 |
| 2 | 0.1 |
| 4 | 0.01 |
| 6 | 0.001 |
| 8 | 0.0001 |

[a] Eckerman KF and A Endo. MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, 2nd Edition, 2008.

[b] Derived from data in NCRP Report No. 49. 1998, Appendix C

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Florbetapir F 18 binds to β-amyloid plaques and the F 18 isotope produces a positron signal that is detected by a PET scanner. In *in vitro* binding studies using postmortem human brain homogenates containing β-amyloid plaques, the dissociation constant ($K_d$) for florbetapir was 3.7 ± 0.3 nM. The binding of florbetapir F 18 to β-amyloid aggregates was demonstrated in postmortem human brain sections using autoradiographic methods, thioflavin S and traditional silver staining correlation studies as well as monoclonal antibody β-amyloid-specific correlation studies. Florbetapir binding to tau protein and a battery of neuroreceptors was not detected in *in vitro* studies.

### 12.2 Pharmacodynamics

Following intravenous injection, florbetapir F 18 diffuses across the human blood-brain barrier and produces a radioactivity signal detectable throughout the brain. Subsequently, cerebral perfusion decreases the brain florbetapir F 18 content, with differential retention of the drug in areas that contain β-amyloid aggregates compared to areas that lack the aggregates. The time-activity curves for florbetapir F 18 in the brain of subjects with positive scans show continual signal increases from time zero through 30 minutes post-administration, with stable values thereafter up to at least 90 minutes post-injection. Differences in the signal intensity between portions of the brain that specifically retain florbetapir F 18 and the portions of the brain with nonspecific retention of the drug forms the image interpretation methods *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Clinical studies evaluated the test-retest distribution of florbetapir F 18 within the brains of 21 subjects (11 with probable AD and 10 healthy volunteers) who underwent two injections (with PET scans), separated by a time period of 2 to 30 days. Images were shown to maintain signal distribution reproducibility when evaluated qualitatively (by a reader masked to image time points) as well as quantitatively using an automated assessment of SUV in pre-specified brain regions. A comparison of a 10-minute image acquisition time versus a 20-minute acquisition time showed no difference in the mean cortical to cerebellar SUV ratio results obtained.

### 12.3 Pharmacokinetics

Following the intravenous administration of 370 MBq (10 mCi) of florbetapir F 18 to healthy volunteers, the drug was distributed throughout the body with less than 5% of the injected F 18 radioactivity present in the blood by 20 minutes following administration, and less than 2% present by 45 minutes after administration. The residual F 18 in circulation during the 30-90 minute imaging window was principally in the form of polar F 18 metabolites. Whole body scanning following the intravenous injection showed accumulation of radioactivity in the liver within four minutes post-injection, followed by elimination of the radioactivity predominantly through the biliary/gastrointestinal tract with much lower radioactivity detected in the bladder. Essentially all radioactivity collected in the urine was present as polar metabolites of florbetapir F 18.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies to assess the carcinogenicity or reproductive toxicity potentials of Amyvid have not been conducted.

In an *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames test), increases in the number of revertant colonies were observed in 2 of the 5 strains exposed to $^{19}$F-AV-45, the non-radioactive form of florbetapir F 18. In a chromosomal aberration *in vitro* study with cultured human peripheral lymphocytes, $^{19}$F-AV-45 did not increase the percentage of cells with structural aberrations with 3-hour exposure with or without activation; however, 22-hour exposure produced a statistically significant increase in structural aberrations at all tested concentrations. Potential *in vivo* genotoxicity of $^{19}$F-AV-45 was evaluated in a rat micronucleus study. In this assay, $^{19}$F-AV-45 did not increase the number of micronucleated polychromatic erythrocytes at the highest achievable dose level, 372 µg/kg/day, when given twice daily for 3 consecutive days.

## 14 CLINICAL STUDIES

Amyvid was evaluated in three clinical studies that examined images from healthy adult subjects as well as subjects with a range of cognitive disorders, including some terminally ill patients who had agreed to participate in a postmortem brain donation program. All the studies were single arm studies in which subjects underwent an Amyvid injection and scan and then had images interpreted by multiple independent readers who were masked to all clinical information. Image interpretations used co-registration with CT scans when PET scans were performed on dual PET-CT scanners.

In Study One, a semi-quantitative Amyvid image interpretation method, which is not intended for clinical use, was used by three readers to interpret images from 152 terminally ill patients, of whom 35 underwent autopsy (29 included in primary analysis). The median patient age was 85 years (range 55 to 103 years) and 14 of the patients were female. Eighteen of the patients had dementia, 9 had no cognitive impairment and 2 had mild cognitive impairment (MCI). The main study outcome was a comparison of premortem Amyvid images to the findings from a postmortem brain examination (truth standard). The semi-quantitative measures consisted of a five-point whole brain Amyvid uptake image scoring outcome that was compared to a global score of the percentage of the whole brain that contained amyloid, as determined by immunohistochemical microscopy. The percentage of postmortem cortical amyloid burden ranged from 0 to 9% and correlated with the median Amyvid scores (Spearman's rho=0.78; $p<0.0001$, 95% CI, 0.58 to 0.89).

Studies Two and Three used a clinically-applicable binary image interpretation method (positive/negative) to evaluate images from a range of patients who had participated in earlier studies. The studies assessed performance characteristics (sensitivity and specificity) among subjects with a postmortem amyloid neuritic plaque density truth standard. Additionally, inter-reader and intra-reader image interpretation reproducibility was assessed among all the subjects, including subjects who lacked a postmortem truth standard. Before image interpretation, all readers underwent special training: Study Two used an in-person tutoring type of training and Study Three used an electronic media-based training method. Five trained readers interpreted images independently within each study. The brain neuritic plaque density in both studies was determined using an algorithm in which microscopic measures of highest plaque density within a brain region were averaged to produce a global brain estimate of neuritic plaque density. The global neuritic plaque density was categorized in the same manner as that for a region (Table 5),

where plaques were counted on slides with modified Bielschowsky silver stained tissue sections. For purposes of determining the agreement between the in-vivo Amyvid image results and the post-mortem whole brain amyloid neuritic plaque density, Amyvid results (negative/positive) were pre-specified to correspond with specific plaque density scores, based upon a modification of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) criteria which use neuritic plaque counts as a necessary pathological feature of AD.

**Table 5: Global and Regional Neuritic Plaque Density[a] Correlates to Amyvid Image Results**

| Neuritic Plaque Counts | CERAD Score | Amyvid Image Result |
|---|---|---|
| <1 | none | Negative |
| 1 - 5 | sparse | |
| 6 - 19 | moderate | Positive |
| 20+ | frequent | |

[a] J of Neuropathology and Experimental Neurology 1997; 56(10):1095.

Study Two examined images only from terminally ill patients who had premortem Amyvid scans and postmortem brain examinations to determine a truth standard. Among the 59 patients, 35 of whom were also in Study One, the median age was 83 years (range 47 to 103 years), half were females and most were Caucasian (93%). Twenty-nine patients had an AD clinical diagnosis, 13 had another type of dementing disorder, 12 had no history of cognitive impairment and 5 had MCI. The time interval between the Amyvid scan and death was less than one year for 46 patients and between one and two years for 13 patients. Among the subset of patients who died within one year of Amyvid scanning (a prespecified outcome), the sensitivity using the majority interpretation of the readers was 96% (95% CI: 80% to 100%) and specificity was 100% (95% CI: 78% to 100%). With the entire dataset of 59 patients, the sensitivity using the majority interpretation of the readers was 92% (95% CI: 78% to 98%) and specificity was 100% (95% CI: 80% to 100%). At autopsy, the global brain neuritic plaque density category (CERAD score, as in Table 5) was: frequent n=30; moderate n=9; sparse n=5; and none n=15. Tables 6 and 7 show the Amyvid performance characteristics among all the patients. Among the subset of patients who died within one year of Amyvid scanning (n=46; 28 positive and 18 negative based on histopathology) the median (and range) of correct read results, false negatives, and false positives were 44 (37 to 45), 1 (0 to 7), and 1 (0 to 2), respectively, for In-Person Training (Study Two); and were 43 (38 to 44), 3 (0 to 7), and 1 (0 to 2), respectively, for Electronic Media Training (Study Three).

**Table 6: Amyvid Scan Results by Reader Training Method among Autopsied Patients (n = 59)**

| Test Performance | | In-Person Training (Study Two) | Electronic Media Training (Study Three) |
|---|---|---|---|
| Sensitivity (%) | Median | 92 | 82 |
| | Range among the 5 readers | (69 – 95) | (69 – 92) |
| Specificity (%) | Median | 95 | 95 |
| | Range among the 5 readers | (90 – 100) | (90 – 95) |

**Table 7: Amyvid Correct and Erroneous Scan Results by Reader Training Method among Autopsied Patients**

| Read Result | | In-Person Training (Study Two) | | | | | Electronic Media Training (Study Three) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Reader | | | | | Reader | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| All Scans with Autopsies (N=59[a]) | Correct | 55 | 56 | 53 | 56 | 45 | 49 | 54 | 46 | 53 | 51 |
| | False Negative | 3 | 2 | 5 | 3 | 12 | 8 | 3 | 12 | 5 | 7 |
| | False Positive | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

[a] 39 positive and 20 negative based on histopathology

Study Three included images from subjects who did not have a truth standard (20 healthy volunteers, 52 patients with mild cognitive impairment, 20 patients with AD) as well as all 59 of the patients who underwent an autopsy (same patients as in Study Two) and provided a truth standard. Duplicate images of 33 patients were included within the total pool of images in order to assess intra-reader image reproducibility. Among the 151 subjects, the median age was 76 years (range 47 to 103), half were females and most were Caucasian (93.4%). Performance characteristics for patients with a truth standard are shown above (Tables 6 and 7). The major reproducibility results are shown in Table 8 for various groups of subjects. Inter-reader reproducibility analyses for all images showed an overall Fleiss' kappa statistic of 0.83 (95% CI: 0.78 to 0.88); the lower bound of the 95% CI exceeded the pre-specified success criterion (95% CI lower bound >0.58). Intra-reader reproducibility analyses showed that, between the two readings for each of the 33 patients with duplicate images, one of the five readers had complete

agreement for all 33 patients, two readers had discrepant reads for a single patient, one reader had discrepant reads for two patients and another reader had discrepant reads for three patients.

**Table 8: Number of Positive Amyvid Scan Results within Study Three Subject Groups and Reproducibility of Scan Results Among Readers**

| Subject group by cognitive and truth standard (TS, autopsy) status | Positive Scans, n[a] | Kappa (95% CI) | Percent of Scans with Inter-reader Agreement | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 of 5 readers agree | 4 of 5 readers agree | 5 of 5 readers agree |
| All subjects with a TS, n=59 | 33 | 0.75 (0.67, 0.83) | 14 | 10 | 76 |
| All subjects without a TS, n=92 | 33 | 0.88 (0.82, 0.94) | 2 | 11 | 87 |
| AD, n=49 (29 with TS; 20 no TS) | 38 | 0.67 (0.58, 0.76) | 10 | 14 | 76 |
| MCI, n=57 (5 with TS; 52 no TS) | 17 | 0.91 (0.83, 0.99) | 2 | 7 | 91 |
| Cognitively normal without TS, n=20 | 4 | 0.83 (0.69, 0.97) | 5 | 5 | 90 |
| Cognitively normal with TS, n=12 | 1 | 0.73 (0.55, 0.87) | 0 | 8 | 92 |
| Other (non-AD) dementia with TS, n=13 | 7 | 0.52 (0.35, 0.69) | 23 | 23 | 54 |

[a] Shown is the median number of scans interpreted as positive across the 5 readers for each subgroup of patients listed in the first column.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

Amyvid is supplied in 10 mL, 30 mL, or 50 mL vials containing 10 mL, 10-30 mL, or 10-50 mL, respectively, of a clear, colorless solution at a strength of 500 - 1900 MBq/mL (13.5 - 51 mCi/mL) florbetapir F 18 at EOS. Each vial contains multiple doses and is enclosed in a shielded container to minimize external radiation exposure.

| | |
|---|---|
| 10 mL | NDC 0002-1200-10 (IC1200) |
| 30 mL | NDC 0002-1200-30 (IC1200) |
| 50 mL | NDC 0002-1200-50 (IC1200) |

### 16.2 Storage and Handling

Store Amyvid at 25ºC (77°F); excursions permitted to 15ºC to 30ºC (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. The product does not contain a preservative. Store Amyvid within the original container or equivalent radiation shielding. Amyvid must not be diluted.

This preparation is approved for use by persons under license by the Nuclear Regulatory Commission or the relevant regulatory authority of an Agreement State.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Instruct patients to inform their physician or healthcare provider if they are pregnant or breastfeeding.
- Inform patients who are breastfeeding to use alternate infant nutrition sources (e.g., stored breast milk or infant formula) for 24 hours (>10 half-lives of radioactive decay for the F 18 isotope) after administration of the drug or avoid use of the drug.

**Marketed by Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA**

Copyright © 2012, 2013, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

## 添付文書のハイライト

**このハイライトは Amyvid を安全かつ有効に使用するにあたっての全ての情報を含んでいるわけではありません。Amyvid の全添付文書を読むこと。**

## Amyvid (Florbetapir F 18 Injection) 静脈内注射剤

**米国初回承認:2012**

**---効能・効果---**

Amyvid は、アルツハイマー病及びその他の認知機能低下の原因の評価を受けている、認知機能障害がある成人患者の、βアミロイド老人斑の密度を推測する、脳ポジトロン放出断層撮影法(PET)画像用の放射性診断薬である。Amyvid スキャン陰性は、老人斑が殆どないか全くないことを示し、画像収集時においては AD であるという神経病理学的診断と矛盾する;画像が陰性という結果により、その患者の認知機能障害が AD によるものである可能性が低くなる。Amyvid スキャン陽性は、中程度から高度に老人斑があることを示す;神経病理学的検査によってこの程度の量のアミロイド老人斑が AD 患者に存在することが既に明らかになっているが、認知機能が正常な高齢者だけでなく他のタイプの神経学的疾患のある人についても老人斑がある可能性がある。Amyvid は他の診断評価の補助として用いるものである(1)。

使用上の制限

- Amyvid スキャンの陽性が AD 又はその他の認知機能障害の診断を確定するわけではない(1)。
- 次に関することについて、Amyvid の安全性および有効性は確立されていない。
  - 認知症又はその他の神経学的状況への進行の予想
  - 治療効果のモニタリング(1)

**---用法・用量---**

適正な放射線安全取扱法に従って使用すること(2.1)。

- 全液量が 10mL以下になるようにして、1 回の静脈内投与で 370MBq(10mCi)投与すること(2.2)。
- 静脈内投与からおよそ 30～50 分の間に 10 分間の PET 画像を収集すること(2.3)。
- 画像解釈:医療従事者向け添付文書(2.4)を参照。
- Amyvid を 370MBq 投与した際の成人の吸収線量は 7mSv である(2.5)。

**---包装単位と濃度---**

合成の最終段階(EOS)で、Florbetapir F 18 の放射能濃度が 500-1900MBq/mL(13.5-51mCi/mL)の無色澄明な注射溶液を含む 10mL, 30mL, 50mLのマルチドーズのバイアル(3)

---禁忌---

なし(4)

---警告・使用上の注意---

- 画像解釈の誤り(特に偽陰性)が観察されている(5.1)。
- 被爆の危険性:他の全ての放射性医薬品と同様に、Amyvid は、患者の長期間にわたる累積被曝の一因となる。患者及び医療従事者の不慮の被爆から保護する為にも、安全な取扱いをすること(2.1, 5.2)。

**---副作用---**

最も多く見られた副作用:頭痛(2%), 筋骨格痛(1%), 倦怠感(1%), 吐き気(1%)(6)

**副作用と疑われる報告については、Eli Lilly and company 1-800-LillyRx(1-800-545-5979)又は FDA 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch まで連絡して下さい。**

**患者のカウンセリング情報については、17 を参照のこと**

12/2013 改訂

添付文書:目次


**1. 効能・効果**
**2. 用法・用量**
2.1. 放射線医薬品の安全な取扱い
2.2. 推奨される用量及び投与方法
2.3. 画像収集ガイドライン
2.4. 画像表示と解釈
2.5. 放射線量測定
**3. 包装単位・濃度**
**4. 禁忌**
**5. 警告・使用上の注意**
5.1. 画像の誤解釈及びその他の誤りのリスク
5.2. 被ばくのリスク
**6. 副作用**
6.1. 臨床試験で認められた副作用
**7. 相互作用**
**8. 特定の集団への使用**
8.1. 妊婦
8.3. 授乳婦
8.4. 小児への使用
8.5. 高齢者への使用
**11. 組成・性状**
11.1. 物理的性状
11.2. 外部放射線
**12. 臨床薬理**
12.1. 作用機序
12.2. 薬力学
12.3. 薬物動態
**13. 非臨床試験**
13.1. 発がん性、変異原性、生殖毒性
**14. 臨床試験**
**16. 供給方法/貯蔵と取扱い**
16.1. 供給方法
16.2. 貯法と取扱い
**17. 患者カウンセリング情報**


*添付文書から削除されている章・項目は、載せていない。

**添付文書**

**1. 効能・効果**

Amyvid は、アルツハイマー病及び認知機能低下のその他の原因の評価を受けている、認知機能障害のある成人患者の、βアミロイド老人斑の密度を推測する、脳ポジトロン放出断層撮影法（PET）画像用の放射性診断薬である。Amyvid スキャン陰性は、老人斑が殆どないか全くないことを示し、画像収集時においてはAD であるという神経病理学的診断と矛盾する；画像が陰性という結果により、その患者の認知機能障害がADによるものである可能性が低くなる。Amyvid スキャン陽性であれば、中程度から高度に老人斑があることを示す；神経病理学的検査によってこの程度の量のアミロイド老人斑がAD 患者に存在することが既に明らかになっているが、認知機能が正常な高齢者だけでなく他のタイプの神経学的疾患のある人についても老人斑がある可能性がある。Amyvid は他の診断評価の補助として用いるものである（1）。

使用上の制限

- Amyvid スキャンの陽性が AD 又はその他の認知性疾患の診断を確定するのではない（1）。
- 次に関することについて、Amyvid の安全性および有効性は確立されていない。
  - 認知症又はそのたの神経学的状況への進行の予想
  - 治療効果のモニタリング（1）

**2. 用法・用量**

**2.1. 放射線医薬品の安全な取扱い**

Amyvid は放射性医薬品であり、投与の際の被曝を最小限にするため、適切に安全な方法で取り扱うこと*[警告と使用上の注意（5.1）を参照]*。Amyvid を取り扱う際には、防水手袋と鉛ガラスシリンジシールド等の有効なシールドを使用すること。Amyvid を含む放射性医薬品は、放射性医薬品の安全な取扱いについての特定の訓練を受け、使用経験のある医師自身又はその監督のもとでのみ使用すること、さらにその経験及び訓練は放射性医薬品の取扱いを許可する権限のある適切な政府機関からの承認されていること。

**2.2. 推奨される用量及び投与方法**

Amyvidの推奨投与量は370MBq（10mCi）、物質投与量として最大50μg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、無菌生理食塩水でフラッシュする。

- 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、変色したり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。

**2.3. 画像収集ガイドライン**

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。頭部の動きを減らすために、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となるようにする。

**2.4. 画像表示と解釈**

Amyvid の画像は、特別なトレーニングプログラムを完了した読影医のみが読影を行い解釈すること*[警告と使用上の注意（5.1）を参照]*。トレーニングは製造者が、個別指導または電子的な方法で行う。

Amyvid の画像解釈の目的は、臨床的な診断を行うことではなく、βアミロイドの老人斑の密度を推測することにある。画像解釈は、患者の臨床症状とは独立して行われ、特有の画像所見を認識することに基づいている。

*画像表示*

画像は transaxial 像（体軸横断面）で表示し、必要な場合には sagittal 像（矢状断）と cornal 像（冠状断）にもアクセスできるようにしておくのが望ましい。画像読影の際には、脳全体で最もカウントが高いピクセルを、スケールの最大値に設定した白黒のスケールを用いて表示した全ての transaxial 面のスライスを読影すること。最初に最もコントラストが高い（Amyvid の取り込みによる放射線量が最も高い）スライスを特定し、コントラストを適切に調整する。そして、脳の下方から上方へ向って順番に画像読影を始めていく。放射活性の取込を特定しやすくするため、また脳全体が表示されていることを確認するため、必要に応じて、定期的に sagital 像と coronal 像も参照すること。

*画像解釈*

画像解釈は脳内の放射線のシグナルの分布に基づき行われる;臨床的な情報は画像の評価をする上で考慮に入れない*[警告と使用上の注意(5.1)を参照]*。画像は、皮質灰白質の放射活性と隣接する白質の放射活性を比較して陽性か陰性に判定する。この判定は、大脳皮質のみで決定する;小脳へのシグナルの取込みは、画像解釈には全く寄与しない(例えば、陽性画像では、皮質の灰白質-白質のコントラストが失われているような場合でも、小脳の灰白質-白質のコントラストは保持されている場合がある。)

- 陰性画像は、灰白質より白質の方が、放射活性が高く、はっきりとした灰白質-白質のコントラストがわかる。
- 陽性画像では、皮質領域に、通常際立っている灰白質-白質のコントラストが減少・または消失した部分が見られる。こういった画像では、1 箇所又はそれ以上の部分について、皮質灰白質のシグナルが上昇しており、結果的に灰白質-白質のコントラストが低下(又は消失)している。特に、陽性画像では、次のどちらかの特徴が当てはまる。
  a) 2 箇所もしくはそれ以上の箇所(それぞれ 1 つの皮質回よりも大きい)で、灰白質-白質のコントラストが小さくまたはなくなっている。ほとんどの陽性画像はこれに当てはまる。又は
  b) 1 箇所またはそれ以上の箇所で、灰白質の放射活性が高く明らかに隣接する白質の放射活性を上回っている。

画像のノイズや、皮質部分が薄くなった萎縮や、画像が不明瞭であること等により解釈が困難な画像もあるだろう。そういった、PET 画像での位置や灰白質の縁について不確かで、位置あわせを行った CT 画像が利用可能な場合(PET/CT を用いて検査を行った場合)、PET 画像の放射活性と灰白質の解剖学的関係を明らかにするために、読影者は CT 画像も読影するべきである。

図 1,2,3 では陽性と陰性画像の見本を示している。図 1 では通常の灰白質-白質のコントラストの程度(陰性)と、灰白質--白質のコントラストが消失した例(陽性)を示している。図 2 では典型的な陰性画像の特徴を示しているのに対し、図 3 では、陽性画像で異なる脳の領域で灰白質-白質のコントラストが失われている例を示している。

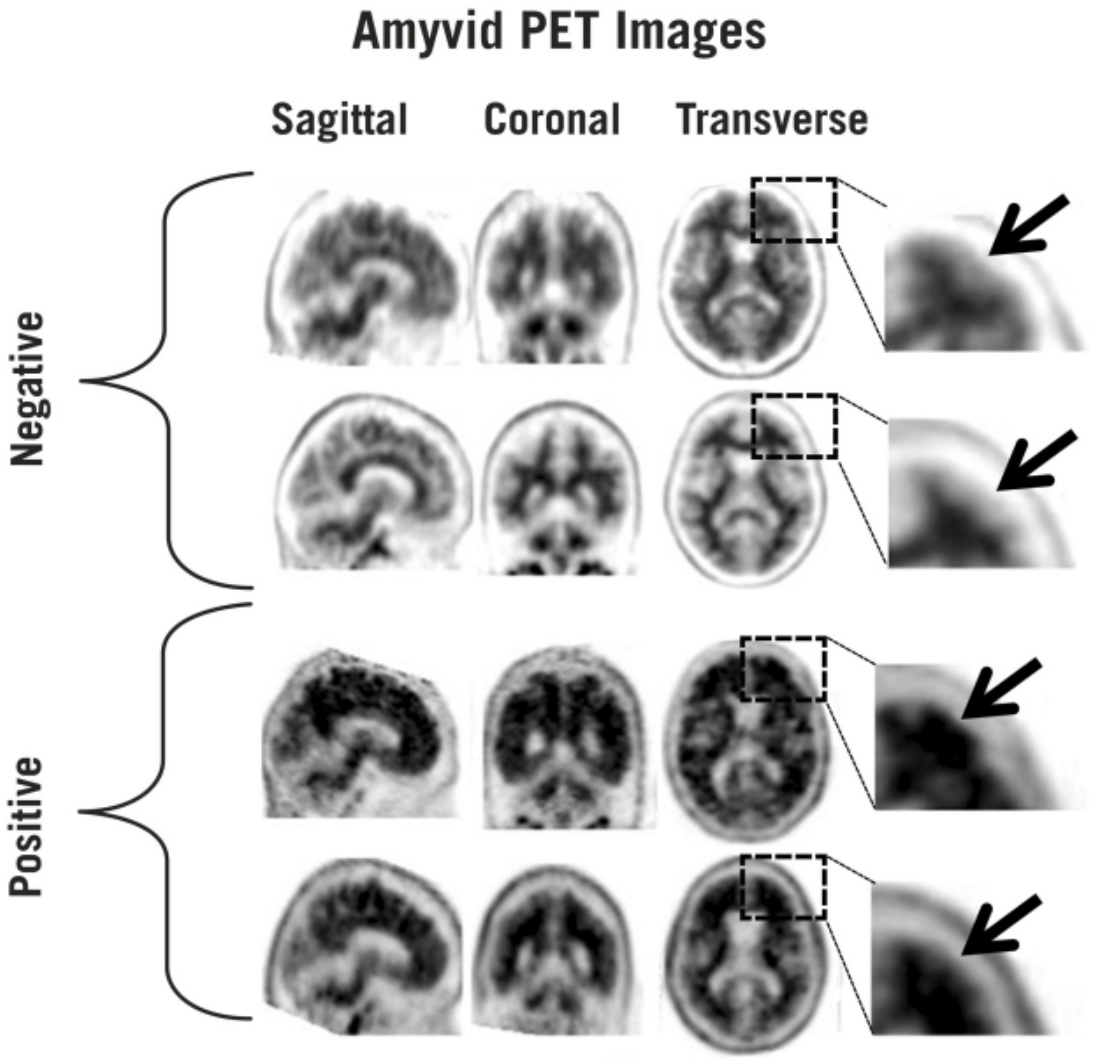



**図 1:Amyvid の陰性画像(上の 2 段)と陽性画像(下の 2 段)**

左から右へ順に、Sagittal、Coronal、Transverse の断面の PET 画像である。一番右のパネルは点線の四角で囲った部分の拡大画像である。上の２つの矢印は、通常保持されている灰白質-白質とコントラストを示し、隣接する白質よりも皮質の方が放射活性が低い。下の 2 つの矢印は、低下した灰白質-皮質のコントラストを示し、皮質の放射活性が隣接する白質の放射活性と同程度に増加している。

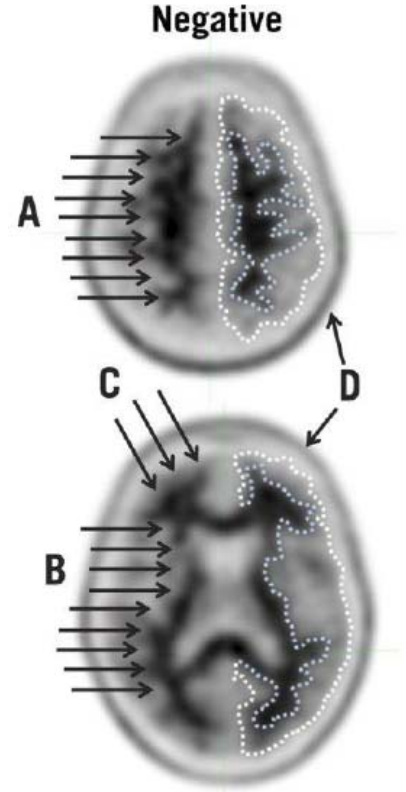



**図 2：典型的な陰性画像**

陰性スキャンの横断像の頭頂部（上段）と基底部（下段）の画像を表示した。どちらも良好な灰白質-白質のコントラストを示している。

それぞれのスライスの右側では、点線で皮質灰白質の縁（外側の線）と、灰白質-白質の境界線（内側の線）で示した。これらの点線は、取込みが小さい灰白質の低下した取り込みと白質の増加した取り込みとのコントラストを強調している。さらに、表示されている矢印は以下のことを示している。

A） 白質の構造が前頭葉から頭頂葉にかけて描出されている
B） 白質の構造が後頭葉／側頭葉領域全般でもはっきりと特定できる
C） 前頭葉では白質の"指状"の構造がホタテガイのような形を呈している
D） 頭皮または頭蓋骨のトレーサーの取込みレベルは低く、灰白質の取込みとはその形や位置から区別できる。

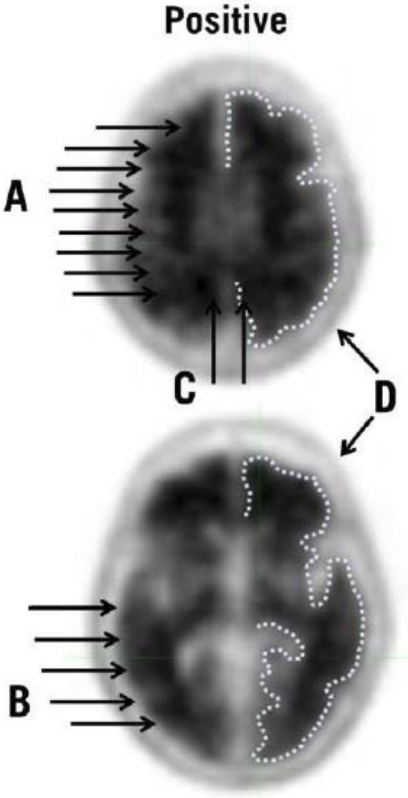



**図 3：典型的な陽性画像**

陽性スキャンの横断像の頭頂部（上段）と基底部（下段）の画像を表示した。多くの脳の領域で灰白質-白質のコントラストが消失している。それぞれのスライスの脳画像の右側に、皮質灰白質の縁を点線で表示した。図２の陰性画像と比較すると、灰白質への取込みは白質への取込みと似ており、灰白質-白質の境界を見つけるのは困難である。さらに、表示されている矢印は以下のことを示している。

A） 前頭葉から頭頂葉にかけて、白質の構造を完全に特定するのは困難である。
B） 後頭葉／側頭葉領域において白質の構造の境界が消失している
C） 内側頭頂葉皮質（楔前部）の灰白質の取込み増加が認められる
D） 頭皮または頭蓋骨のトレーサーの取込みレベルは低く、灰白質の取込みとはその形や位置から区別できる。

**2.5. 放射線量測定**

Amyvid を静注した際の成人の推定吸収線量は、表 1 に示す通り。

**表 1：Amyvid（Florbrtapir F 18 Injection）の推定吸収線量**

| 臓器/組織 | 単位放射能当りの<br>吸収線量の中央値（μGy/MBq） |
|---|---|
| 副腎 | 14 |
| 骨－骨形成細胞 | 28 |
| 骨－赤色骨髄 | 14 |
| 脳 | 10 |
| 乳房 | 6 |
| 胆嚢壁 | 143 |
| 胃腸 [a]－下部大腸壁 | 28 |
| 胃腸－小腸 | 66 |
| 胃腸－胃壁 | 12 |
| 胃腸－上部大腸壁 | 74 |
| 心臓壁 | 13 |
| 腎臓 | 14 |
| 肝臓 | 64 |
| 肺 | 9 |
| 筋肉 | 9 |
| 卵巣 | 18 |
| 膵臓 | 14 |
| 皮膚 | 6 |
| 脾臓 | 9 |
| 精巣 | 7 |
| 胸腺 | 7 |
| 甲状腺 | 7 |
| 膀胱壁 | 27 |
| 子宮 | 16 |
| 全身 | 12 |
| 実効線量（μSv/MBq） [b] | 19 |

[a] Gastrointestinal

[b] F18 の吸収線量（グレイまたはラド）を線量当量（シーベルトまたはレム）に変換するための推定放射線荷重係数：$w_r$（かつては線質係数：Q と定義された）は 1 である。上記の表から放射線吸収線量：rad/mCi を求めるには、μGy/MBq に 0.0037 を乗ずる。（例：14μGy/MBq × 0.0037 = 0.0518 rad/mCi）

Amyvid を 370MBq（10mCi）投与した場合、成人の実効線量は 7.0mSv となる（19 × 370 ＝ 7030μSv ＝ 7.030mSv）。Amyvid の画像再構成のための減衰補正を計算するために CT スキャンを使用する場合は（PET/CT 装置で撮像する場合）、さらに被曝が増える。ヘリカルスキャナーを使用して頭部 CT スキャンを実施した場合、平均で 2.2±1.3mSv程度被曝する（CRCPD Publication E-07-2, 2007）。実際の被曝線量は実施者や撮像機械によって異なる。Amyvid 投与及びそれに伴う PET/CT の撮像による被曝は、合計で 9mSv 程度になると推測される。

**3. 包装単位・濃度**

Amyvid（Florbetapir F 18 Injection）は、Florbetapir F 18 合成の最終段階での濃度が 500-1900MBq/mL（13.5－51 mCi/ mL）の無色澄明な溶液で、10mL、30mL、50mL のマルチドーズのバイアルで供給される。

**4. 禁忌**

なし

**5. 警告・使用上の注意**

**5.1. 画像の誤解釈及びその他の誤りが発生する危険**

画像解釈の際の Amyvid の老人斑への集積の推定において、誤解釈が起こる可能性がある*[臨床試験（14）を参照]*。

画像解釈は患者の臨床情報とは独立して実施すること。Amyvid の画像解釈において患者の臨床情報を用いることは、をこれまでに検討されておらず、誤った解釈を招く可能性がある。その他のエラーとしては、患

者の脳萎縮が大きい場合が考えられる。脳萎縮が大きいと、Amyvid スキャンでの灰白質と白質を区別する性能が制限される。さらに、画像を歪めるモーションアーチファクトによるエラーが想定される。

Amyvid スキャンの結果は、画像収集時点のみでの脳の老人斑の量の指標であり、陰性の結果は、将来脳アミロイド斑が出現する可能性を排除するわけではない。

**5.2. 放射線リスク**

他の放射性医薬品と同様に、Amyvid は患者の長期間での累積被曝に寄与する。長期間の累積被曝は発ガンのリスクに関連がある。患者及び医療従事者を不慮の被曝から保護する為に、安全な取扱いを行うこと。

## 6. 副作用

### 6.1. 臨床試験で認められた副作用

臨床試験は広く多様な条件で行われたため、ある薬剤の治験で発生した副作用の割合を、他の薬剤の治験の治験で発生した副作用の割合と直接比べることはできない。また、臨床で使用する際に観察される割合を反映するわけではないだろう。

治験では、555 名の患者が Amyvid を投与された。試験中に、Amyvid による重篤な副作用は認められず、治験で報告された副作用は主に軽度から中等度の重症度のものであった。治験中に 1 名以上において認められた副作用を表 2 に示す。

**表 2:治験中に認められた副作用(N=555 名)**

| 副作用 | N(%) |
|---|---|
| 頭痛 | 10(1.8%) |
| 筋骨格痛 | 4(0.7%) |
| 血圧上昇 [a] | 4(0.7%) |
| 吐気 | 4(0.7%) |
| 倦怠感 | 3(0.5%) |
| 注射部位反応 [b] | 3(0.5%) |
| 不安感 | 2(0.4%) |
| 背部痛 | 2(0.4%) |
| 閉所恐怖症 | 2(0.4%) |
| めまい | 2(0.4%) |
| 寒気 [c] | 2(0.4%) |
| 不眠症 | 2(0.4%) |
| 頸部痛 | 2(0.4%) |

[a] blood pressure, hypertension を含む
[b] injection site haemorrhage, injection site irritation, injection site pain を含む
[c] feelimg cold, chills を含む

他の副作用は発現が低頻度で、注射部位の発疹、味覚障害、かゆみ、蕁麻疹、顔面紅潮であった。

## 7. 相互作用

併用薬がどの程度 Amyvid の画像結果を変化させる(可能性がある)かどうかを検討するための、患者における薬力学的な薬物間相互作用の試験は行われていない。

様々の程度の認知機能障害がある患者での臨床試験では、probable AD の患者にはドネペジル、ガランタミン、メマンチンの投薬治療を受けている者もいた。皮質の標準取込み割合(SUV)比の平均値は、これらの併用薬を使用しているか否かで違いは認められなかった。In vitro 試験においても、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のドネペジル、ガランタミン、タクリンを含む、評価した薬剤のいずれも、Florbetapir F 18 の標的への結合は変化させなかった。

## 8. 特定の集団への使用

### 8.1. 妊婦

胎児危険度分類 C に該当する。Amyvid が妊婦に投与された場合に、生殖能力に影響を及ぼしたり、胎児へ害をもたらしたりするかどうかは不明である。Amyvid について、動物を用いた生殖毒性試験は行われていない。Amyvid の妊婦への投与は必要性が明らかな時のみに使用すること。

Amyvid を含む全ての放射性医薬品は、胎児への害が発生する可能性がある。胎児への害の可能性は、胎児の成長段階や、放射性医薬品の投与量の強度に依存する。妊娠の可能性がある女性へ Amyvid を投与する前に、妊娠しているかどうか確認を行うこと。

**8.3. 授乳婦**

Amyvid が乳汁中に分泌されるかどうか不明である。多くの薬物は乳汁中に分泌され、Amyvid によって乳児への放射線暴露の可能性があることから、授乳中の母親の薬剤の使用を避ける、若しくは Amyvid の投与から 24 時間（F 18 核種の半減期の 10 回分よりも長い時間）一時的に授乳を中断すること。もし、授乳を中断する場合、その間の患者の母乳は搾乳・廃棄し、乳児には代替の栄養源（あらかじめ搾取しておいた母乳や、粉ミルク）を与えること。

**8.4. 小児への使用**

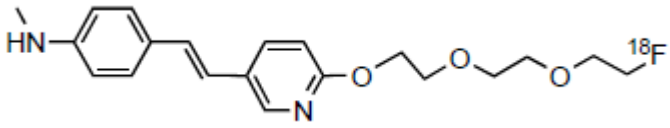
Amyvid は小児の患者への適用はない

**8.5. 高齢者への使用**

終了した Amyvid の治験に参加した 496 人の患者のうち、307 人が 65 歳以上である（75 歳以上は 203 人）。安全性及び有効性について、若年の被験者と高齢の被験者に全体として違いは認められなかった。

**11. 組成・性状**

Amyvid はβアミロイド凝集に結合する分子イメージング剤である Florbetapir F 18 が含まれており、脳の PET イメージング剤としての使用を目的とする。Florbetapir F 18 の化学名は(E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-(2[$^{18}$F] fluoroethoxy) ethoxy) ethoxy) pyridine3-yl) vinyl) -N-methylbenzamine である。分子量は 359 であり、構造式は以下の通り:




Amyvid は無菌、発熱物質を含まない静脈内投与の放射性診断薬である。無色澄明な溶液は、1mL につき、Florbetapir 0.1-19μg、かつ合成の最終段階で 500-1900MBq（13.5-51mCi）の Florbetapir F18、アメリカ薬局方アスコルビン酸ナトリウム 4.5mg、アメリカ薬局方無水アルコール 0.1mL、をアメリカ薬局方 0.9%塩化ナトリウム溶液中に含む。溶液のpH は 5.5～7.5 である。

**11.1. 物理的性状**

Amyvid は陽電子（$\beta^+$）崩壊して $^{18}$O となる、半減期が 109.77 分の[$^{18}$F]で標識されている。画像診断に有用な主要な光子はポジトロンと電子が対消滅する際に放出される 1 対の 511keV のγ光子である（表 3）。

**表 3：18F の減衰の際に放出される主要な放射線**

| 放射線 | エネルギー（keV） | 存在量（%） |
|---|---|---|
| 陽電子 | 249.8 | 96.9 |
| ガンマ | 511 | 193.5 |

**11.2. 外部放射線**

F18 の点線源空気カーマ係数 [a]は 3.74E-17Gym$^2$/（Bq s）；かつて、この定数は 1cm あたり 5.7R/hr/mCi の比ガンマ線放射係数として定義された。18F のガンマ線の鉛の第一半価層はおよそ 6mm [b]である。様々な厚さの鉛シールドによる 18F から放出される放射線量の相対的な減少について、表 4 に示した。～8cmの鉛を用いることで、放射線透過（暴露）は約 1/10,000 に減少する。

**表 4：鉛の遮蔽による 511keV放射線の減衰**

| 鉛シールドの厚さ（cm） | 減衰係数 |
|---|---|
| 0.6 | 0.5 |
| 2 | 0.1 |
| 4 | 0.01 |
| 6 | 0.001 |
| 8 | 0.0001 |

[a] Eckerman KF and A Endo. MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, 2nd Edition, 2008
b NCRP Report No.49, 1998, Appendix C のデータから得られる

**12. 臨床薬理**

**12.1. 作用機序**

Florbetapir F 18 はβアミロイド斑に結合し、18F 核種は PET スキャナーで検出される消滅放射線を放出する。βアミロイド斑を含むヒトの死後脳ホモジネートを用いた in vitro の試験での florbetapir 乖離定数($K_d$)は 3.7±0.3nM であった。βアミロイド凝集体への結合については、ヒト剖検脳におけるオートラジオグラフィ、チオフラビンS及び古典的な銀染色との対比試験、さらにβアミロイド特異的なモノクローナル抗体との対比試験において明らかとなった。in vitro 試験で、タウ及び一連の神経受容体への florbetapir の結合は見られなかった。

**12.2. 薬力学**

静脈注射の後、Florbetapir F 18 はヒト脳血液関門を通過して拡散し、脳全体から放射線を発する。その後、脳血流によって脳内の Florbetapir F 18 は減少し、βアミロイド斑がある領域と無い領域の間で薬剤の滞留に差が出る。陽性スキャンを示す患者の Florbetapir F 18 の脳内の時間—放射能曲線は、投与後 0-30 分にかけて継続的に増加し、少なくとも 90 分後までは安定した放射能が維持される。Florbetapir F 18 が特異的に保持される部分と、非特異的に保持される部分のシグナル強度の違いが画像解釈法の要素である*[用法・用量(2.4)を参照]*。

臨床試験では、2-30 日間の間隔で 2 回の投与を受けた 21 人(11 人の probable AD と 10 人の健康人)の被験者において、検査-再検査における Florbetapir F 18 の脳内分布を評価した。画像を定性的に(読影者には撮像のタイミングをマスキングして)評価した場合、予め特定した脳領域の SUV を自動算出して定量的に評価した場合と同様に、画像のシグナルの分布に再現性が維持されることが示された。10 分間の収集時間の画像と、20 分間の画像を比較した場合、小脳に対する皮質の SUV 比の平均値に差は認められなかった。

**12.3. 薬物動態**

健康人にFlorbetapir を370MBq(10mCi)静脈内投与した後、Florbetapir F 18の放射活性は全身に分布し、投与後 20 分までに血中の放射活性は投与した F18 の 5%以下となり、45 分後には 2%以下となった。投与後 30-90 分に血中に残存する 18F は、主に F18 の極性代謝物の形態であった。投与後の全身撮像では、投与 4 分以内に肝に放射活性が集積し、その後主に胆嚢／消化管を介して排泄され、膀胱で検出された放射活性は遥かに少なかった。基本的に、尿から検出された放射活性は、Florbetapir F 18 の極性代謝物によるものだった。

**13. 非臨床試験**

**13.1. 癌原性、変異原性、生殖毒性**

Amyvid の癌原性または生殖毒性について、動物実験は実施していない。

*In vitro* で実施した細菌の復帰突然変異試験(Ames 試験)では、Florbetapir F 18 の非放射活性体の $^{19}$F-AV-45 に曝露した 2/5 の株で復帰突然変異コロニーが観察された。培養したヒトの抹消リンパ球を用いた *In vitro* 染色体異常試験では、$^{19}$F-AV-45 は 3 時間の曝露では活性化の有無に関わらず形態異常を伴う細胞数の割合は増加しなかったが、22 時間の曝露では全ての濃度において統計学的に有意な形態異常がの増加が認められた。$^{19}$F-AV-45 の In vivo での遺伝毒性の可能性は、マウスの小核試験で評価した。このアッセイでは、$^{19}$F-AV-45 は、最高用量の 372μg/kg/day を 1 日に 2 回、3 日連続で与えても、小核のある多染性赤血球数を増加させなかった。

**14. 臨床試験**

Amyvid は 3 本の治験で評価した、これらの試験では、健康成人、さらに死後の献脳プログラムへの参加に同意した終末期の患者も含めた認知障害のある患者でのイメージを評価した。全ての試験は単群で行われ、被験者に Amyvid を投与して撮像を行い、患者の臨床情報をマスクした状態で複数の読影者によって読影が実施された。画像解釈は PET-CT を使用して PET 撮像を行った場合、CT 画像と位置合わせをしてから行った。

試験 1 では、Amyvid の画像解釈は、臨床での使用は意図されていない、半定量的手法で実施した。3 人の読影者により 152 人の終末期患者の画像を読影し、そのうち 35 人では剖検を実施した(29 人が主要解析に含まれた)。患者年齢の中央値は 85 歳であり(範囲 55～103 歳)、14 名が女性の患者であった。18 人が認知症、9 人が認知機能正常、2 人が軽度認知障害(MCI)であった。主要アウトカムは、死後剖検の結果と(真のスタンダード)と、生前の Amyvid の画像の比較であった。半定量的方法は、免疫組織学的顕微鏡検査によって決めた脳全体でアミロイドを有する割合の総スコアと、5 段階の脳全体の Amyvid の取込みスコアを比較するというものであった。死後剖検での皮質のアミロイド蓄積の割合は 0～9%であり、Amyvid スコアの中央値と相関を示していた(Spearman's rho=0.78; p<0.0001, 95%CI, 0.58-0.89)。

試験 2 及び 3 では、以前の試験に参加した様々な患者の画像を判定するために、臨床に適用できる 2 値判定(陽性/陰性)の評価方法で行った。試験では、死後剖検のアミロイド老人斑の密度が真のスタンダードとして得られた被験者間で、診断性能(感度と特異度)を評価した。加えて、読影者間及び読影者内の画像評価の再現性については、死後剖検を真のスタンダードとすることができなかった患者を含む全ての被験者に

ついて査定した。画像評価の前に、全ての読影者は特別なトレーニングを受けた。試験 2 では、直接的な個別指導によるトレーニングを、試験 3 では電子メディアによるトレーニングを行った。トレーニングを受けた 5 名の読影者が、それぞれの試験で独立して画像評価を行った。両試験の脳老人斑の密度は、脳領域の老人斑の顕微鏡学的な最高密度の平均を脳全体の老人斑の指標とするアルゴリズムを用いて決定した。脳全体の老人斑の密度のカテゴリー分類は、各領域のカテゴリー分類と同様に行った（表 5）。老人斑密度は、、modified Bielschowsky 銀染色組織切片のスライド上で老人斑をカウントして求めた。In-vivo の Amyvid 画像の結果と、剖検の脳全体の老人斑密度の間の一致性を決める目的で、老人斑の数を AD の必須の病理学的特長として採用している、Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease（CERAD）の基準に基づいて、Amyvid の結果（陽性/陰性）が特定の老人斑密度と対応するように予め規定した。

**表 5：全体及び部分老人斑密度は、Amyvid の画像結果と相関が見られる**

| 老人斑の数 | CERAD Score | Amyvid 画像結果 |
|---|---|---|
| ＜1 | 全くない | 陰性 |
| 1-5 | わずかにある | |
| 6-19 | 中程度にある | 陽性 |
| 20+ | 頻繁に見られる | |

J of Neuropathology and Experimental Neurology 1997; 56(10):1095

試験 2 では、生前に Amyvid スキャンを受け、死後に脳の剖検を行い、真のスタンダードを得た終末期患者のみで評価を実施した。59 名の患者のうち、35 人は試験 1 にも参加し、年齢の中央値は 83 歳（範囲 47-103 歳）であり、半数が女性で、ほとんどが白人（93%）であった。臨床診断で 29 人が AD と診断され、13 人がその他タイプの認知症、12 人が認知障害なし、5 人が MCI であると診断されていた。Amyvid 撮像から死亡までの期間は、46 名の患者が 1 年未満、13 名が 1 年から 2 年の間であった。Amyvid 撮像から 1 年以内に死亡した患者群（事前に規定したアウトカム）では、読影者の解釈の多数決によって求めた感度は 96%（95%CI：80-100%）、特異度は 100%（95%CI：78-100%）であった。全体のデータセットである 59 名の患者では、読影者の画像解釈の多数決によって求めた感度は 92%（95%CI：78-98%）、特異度は 100%（95%CI：80-100%）であった。剖検をした結果、全体の脳老人斑密度分類（table 5 に示した CERAD スコア）は、頻繁に見られる n=30，中等度に見られる n=9，わずかにある n=5，全くない n=15 であった。表 6 及び表 7 では全ての患者における Amyvid の診断性能を示した。Amyvid スキャンから 1 年以内に死亡した患者群（n=46；病理組織診で 28 人が陽性，18 人が陰性）では、直接的な読影指導をした場合（試験 2）では正しく診断した患者数の中央値は 44（範囲が 37-45）、偽陰性では 1（0-7）、偽陽性 1（0-2）であった。電子メディアを用いてトレーニングした場合（試験 3）では、正しい診断が 49（38-44）、偽陰性 3（0-7）、偽陽性 1（0-2）となった。

**表 6：剖検を実施した患者群での、読影者のトレーニング方法別の Amyvid 読影結果（n=59）**

| 試験成績 | | 個別指導訓練（試験 2） | 電子メディア訓練（試験 3） |
|---|---|---|---|
| 感度（%） | 中央値 | 92 | 82 |
| | 5 人の読影者間の範囲 | （69-95） | （69-92） |
| 特異度（%） | 中央値 | 95 | 95 |
| | 5 人の読影者間の範囲 | （90-100） | （90-95） |

**表 7：剖検を実施した患者群での、読影者のトレーニング方法別の Amyvid の正診数と誤診数**

| 読影結果 | | 個別指導訓練（試験 2） | | | | | 電子メディア訓練（試験 3） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 読影者 | | | | | 読影者 | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 剖検を行った人の全画像（n=59*） | 正診 | 55 | 56 | 53 | 56 | 45 | 49 | 54 | 46 | 53 | 51 |
| | 偽陰性 | 3 | 2 | 5 | 3 | 12 | 8 | 3 | 12 | 5 | 7 |
| | 偽陽性 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

*病理組織診の結果：陽性 39 人，陰性 20 人

試験 3 では、真のスタンダードがない被験者（健康者 20 人，MCI52 人，AD20 人）、さらに剖検を実施して真のスタンダードがある 59 人の患者（試験 2 と同じ患者）の画像を用いた。読影者内の読影の再現性を確認する為に、33 人の患者の繰返し画像が全画像プールの中に含まれていた。151 人の被験者について、年齢の中央値は 76 歳（範囲 47-103 歳）、半数が女性で、ほとんどが白人（93.4%）であった。真のスタンダードがある患者の試験成績は、表 6 及び表 7 の通り。様々な被験者群での、主要な再現性の結果は表 8 の通りである。全画像の読影者間の再現性については、全体の Fleiss のκ係数が 0.83（95%CI：0.78-0.88）となった。

95%CI の下限は予め規定した、成功基準（95%CI の下限>0.58）を超える結果となった。33 人の繰返し画像に対する 2 回の読影間で評価した読影者内の再現性の解析では、5 人のうち、1 人の読影者は 33 人全てを完全に一致し、2 人の読影者は 1 人の画像について乖離があり、1 人は 2 人の画像について乖離があり、もう一人は 3 人の画像について乖離がある結果となった。

**表 8：試験 3 の被験者群の Amyvid 陽性者数と、読影者間の再現性**

| 認知症状、真のスタンダード（TS）別の患者群 | 陽性数 n [a] | κ（95%CI） | 読影者間で一致した画像の割合 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3/5 人が一致 | 4/5 人が一致 | 5/5 人が一致 |
| 全被験者, n=59<br>TS あり | 33 | 0.75<br>（0.67-0.83） | 14 | 10 | 76 |
| 全被験者, n=92<br>TS なし | 33 | 0.88<br>（0.82-0.94） | 2 | 11 | 87 |
| AD, n=49<br>（TS あり=29, なし=20） | 38 | 0.67<br>（0.58-0.76） | 10 | 14 | 76 |
| MCI, n=57<br>（TS あり=5, なし=52） | 17 | 0.91<br>（0.83-0.99） | 2 | 7 | 91 |
| 健康者 n=20<br>TS なし | 4 | 0.83<br>（0.69-0.97） | 5 | 5 | 90 |
| 健康者 n=12<br>TS あり | 1 | 0.73<br>（0.55-0.87） | 0 | 8 | 92 |
| AD 以外の認知症 n=13<br>TS あり | 7 | 0.52<br>（0.35-0.69） | 23 | 23 | 54 |

[a] 5 人の読影者が陽性と判定した画像数の中央値

## 16. 供給方法/貯蔵と取扱い

### 16.1. 供給方法

Amyvid は 10mL, 30mL, 50mL のバイアルに、それぞれ 10mL, 10-30mL, 10-50mL の、合成の最終段階で 500-1900MBq/mL（13.5-51mCi/mL）の濃度の無色澄明な florbetapir F 18 溶液が入っている。それぞれのバイアルはマルチドーズのバイアルであり、外部への放射線曝露が最小限になるように遮蔽されている。

| | |
|---|---|
| 10mL | NDC 0002-1200-10 (IC1200) |
| 30mL | NDC 0002-1200-30 (IC1200) |
| 50mL | NDC 0002-1200-50 (IC1200) |

### 16.2. 貯法と取扱い

Amyvid は 25℃（77℉）で保存すること；例外として 15℃～30℃（59～86℉）も許容する[アメリカ薬局方の室温の管理の項を参照]。本品は防腐剤を含まない。Amyvid はオリジナルの容器に入れるか、同程度に放射線を遮蔽できるもので保存すること。Amyvid は希釈しないこと。

本品の調製は核規制委員会の許可またはそれに相当する団体から使用許可を得ている人物のみ行うことができる。

## 17. 患者カウンセリング情報

- 被験者が妊娠又は授乳中の場合は、医師または医療従事者に知らせるように指導すること
- 授乳中の人は、投与から 24 時間（18F の半減期の 10 回分よりも長い時間）は乳児の栄養源を母乳から人工乳へと切り替えを行うか、本品を使用しないこと。

バイアルラベル

*NDC Code 0002-1200-30*[1]
Amyvid™
Florbetapir F 18 Injection

Sterile
Rx Only

CAUTION: RADIOACTIVE MATERIAL

Batch No:_____Date:_____

**For Intravenous Use.**

Contains 0.1 to 19 micrograms of florbetapir and 500 – 1900 MBq (13.5 - 51 mCi) florbetapir F 18 at end of synthesis (EOS), 4.5 mg sodium ascorbate USP and 0.1 mL dehydrated alcohol USP in 0.9% sodium chloride injection USP per milliliter of solution. Store at USP controlled room temperature 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

Manufactured by "Contract Manufacturing Organization"[2] for Avid Radiopharmaceuticals, a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company, Philadelphia, PA 19104

[1]Other vial sizes will have NDC Codes: 0002-1200-10 or 0002-1200-50

[2]PETNET Solutions, Inc. Knoxville, TN 37932 or Cardinal Health 414, LLC, Dublin, OH 43017 depending on manufacturing facility.

シールドラベル

*NDC Code 0002-1200-30*[1]
Amyvid™
Florbetapir F 18 Injection

Sterile
Rx Only

CAUTION: RADIOACTIVE MATERIAL

_____MBq (_____mCi) in _____ mL at ____:____ on _____

Batch No._____

**For Intravenous Use.**

Contains 0.1 to 19 micrograms of florbetapir, 4.5 mg sodium ascorbate USP and 0.1 mL dehydrated alcohol USP in 0.9% sodium chloride injection USP per milliliter of solution.

Store at USP controlled room temperature 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

Expires at ____:____ on _____

Manufactured by "Contract Manufacturing Organization"[2] for Avid Radiopharmaceuticals, a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company, Philadelphia, PA 19104

[1]Other vial sizes will have NDC Codes: 0002-1200-10 or 0002-1200-50

[2]PETNET Solutions, Inc. Knoxville, TN 37932 or Cardinal Health 414, LLC, Dublin, OH 43017 depending on manufacturing facility.

【参考資料】

Pregnancy category **アメリカ合衆国 FDA 胎児危険度分類**

| | |
|---|---|
| **カテゴリーA** | 適切な、かつ対照のある研究で、妊娠第一期（first trimester）の胎児に対するリスクがあることが証明されておらず、かつそれ以降についてもリスクの証拠が無いもの。 |
| | Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters). |
| **カテゴリーB** | 動物実験では胎児に対するリスクが確認されていないが、妊婦に対する適切な、対照のある研究が存在しないもの。または、動物実験で有害な作用が確認されているが、妊婦による対照のある研究では、リスクの存在が確認されていないもの。 |
| | Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester. |
| **カテゴリーC** | 動物実験では胎児への有害作用が証明されていて、適切で対照のある妊婦への研究が存在しないもの。しかし、その薬物の潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。 |
| | Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks. |
| **カテゴリーD** | 使用・市販後の調査、あるいは人間を用いた研究によってヒト胎児のリスクを示唆する明らかなエビデンスがあるが、潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。 |
| | There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks. |
| **カテゴリーX** | 動物・人間による研究で明らかに胎児奇形を発生させる、かつ/または使用・市販による副作用の明らかなエビデンスがあり、いかなる場合でもその潜在的なリスクは、その薬物の妊婦に対する利用に伴う、潜在的な利益よりも大きい。（事実上の**禁忌**である） |
| | Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits. |

## ②欧州における添付文書

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Amyvid 800 MBq/mL solution for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution for injection contains 800 MBq of florbetapir ($^{18}$F) at the date and time of calibration (ToC).

The activity per vial ranges from 800 MBq to 12000 MBq at the date and time of calibration.

Fluorine ($^{18}$F) decays to stable oxygen ($^{18}$O) with a half-life of approximately 110 minutes by emitting a positron radiation of 634 keV, followed by photonic annihilation radiation of 511 keV.

Excipient(s) with known effect:
This medicinal product contains 79 mg/mL of ethanol and up to 37 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
Clear, colourless solution.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

This medicinal product is for diagnostic use only.
Amyvid is a radiopharmaceutical indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of β-amyloid neuritic plaque density in the brains of adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's disease (AD) and other causes of cognitive impairment. Amyvid should be used in conjunction with a clinical evaluation.

A negative scan indicates sparse or no plaques, which is not consistent with a diagnosis of AD. For the limitations in the interpretation of a positive scan, see sections 4.4 and 5.1.

### 4.2 Posology and method of administration

A PET scan with florbetapir ($^{18}$F) should be requested by physicians skilled in the clinical management of neurodegenerative disorders.

Amyvid images should only be interpreted by readers trained in the interpretation of PET images with florbetapir ($^{18}$F). A recent co-registered computed tomography (CT) scan or magnetic resonance (MR) imaging of the patient to get a fused PET-CT or PET-MR image is recommended in cases of uncertainty about the location of grey matter and of the grey/white matter border in the PET scan (see section 4.4. Image interpretation).

Posology
The recommended activity for an adult weighing 70 kg is 370 MBq florbetapir ($^{18}$F). The volume of the injection should not be less than 1 mL and not exceed 10 mL.

Special populations

*Older people*
No dose adjustment is recommended based on age.

*Renal and hepatic impairment*
Careful consideration of the activity to be administered is required since an increased radiation exposure is possible in these patients. See section 4.4.

Extensive dose-range and adjustment studies with the medicinal product in normal and special populations have not been performed. The pharmacokinetics of florbetapir ($^{18}$F) in patients with renal or hepatic impairment have not been characterised.

*Paediatric population*
There is no relevant use of Amyvid in the paediatric population.

Method of administration
For intravenous use.

For multidose use.

The activity of florbetapir ($^{18}$F) has to be measured with an activimeter (dose calibrator) immediately prior to injection.

The dose is administered by intravenous bolus injection, followed by a flush of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to ensure full delivery of the dose.

Injection of Amyvid through a short intravenous catheter (approximately 4 cm or less) minimizes the potential for adsorption of the active substance to the catheter.

The injection of florbetapir ($^{18}$F) must be intravenous in order to avoid irradiation as a result of local extravasation, as well as imaging artefacts.

*Image acquisition*
A 10 minute PET image should be acquired starting approximately 30 to 50 minutes after intravenous injection of Amyvid. Patients should be supine with the head positioned to centre the brain, including the cerebellum, in the PET scanner field of view. Reducing head movement with tape or other flexible head restraints may be employed. Reconstruction should include attenuation correction with resulting transaxial pixel sizes between 2.0 and 3.0 mm.

## 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

Individual benefit/risk justification
For each patient, the radiation exposure must be justifiable by the likely benefit. The activity administered should, in every case, be as low as reasonably achievable to obtain the required diagnostic information.

Renal impairment and hepatic impairment
Careful consideration of the benefit risk ratio in these patients is required since an increased radiation exposure is possible. Florbetapir ($^{18}$F) is excreted primarily through the hepatobiliary system and patients with hepatic impairment have the potential of increased radiation exposure. See section 4.2.

Paediatric population
For information on the use in the paediatric population, see sections 4.2 or 5.1.

Interpretation of Amyvid images
Amyvid images should only be interpreted by readers trained in the interpretation of PET images with florbetapir ($^{18}$F). A negative scan indicates sparse or no density of cortical β-amyloid plaques. A positive scan indicates moderate to frequent density. Image interpretation errors in the estimation of brain β-amyloid neuritic plaque density, including false negatives, have been observed.

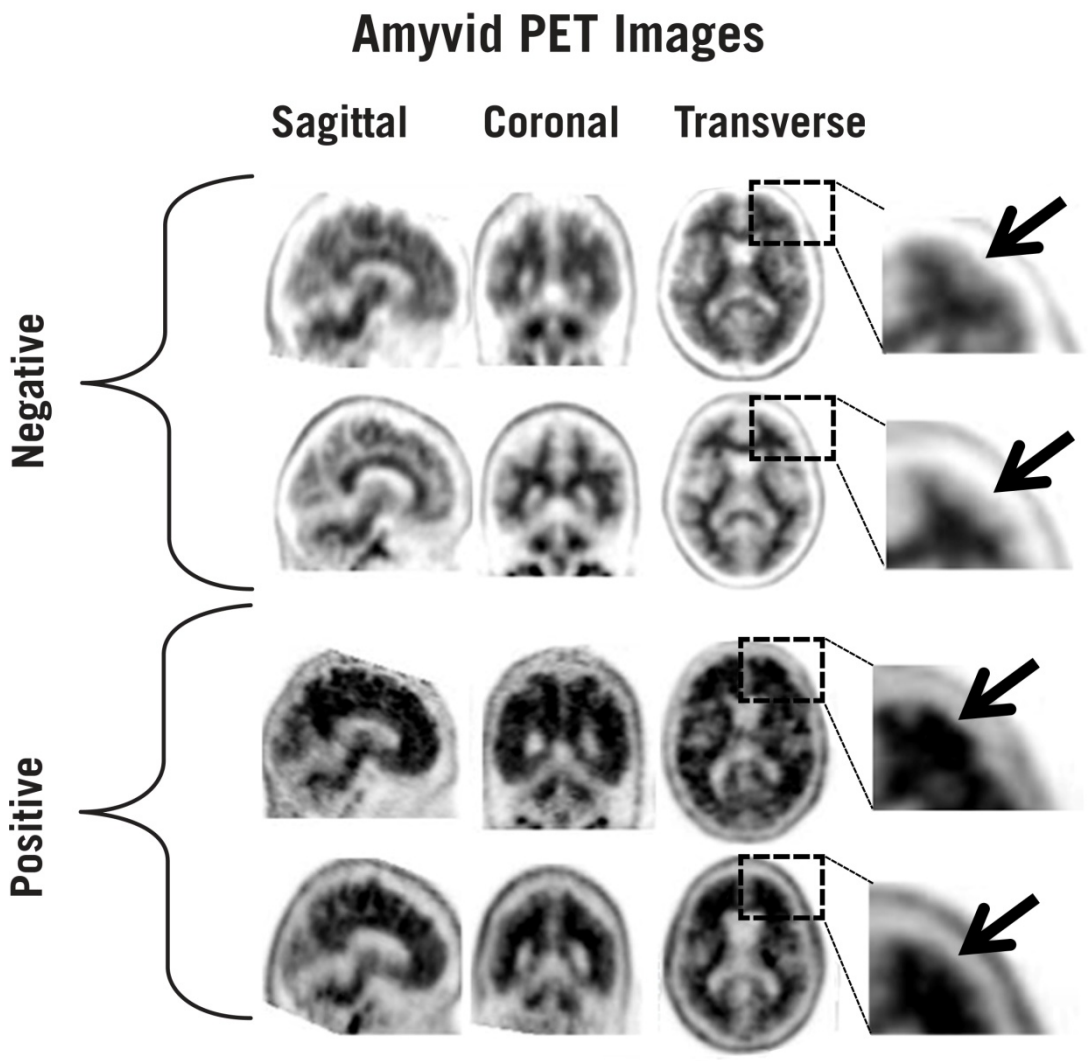
Review of images should be primarily in the transaxial orientation with access as needed to the sagittal and coronal planes. It is recommended that review of images include all transaxial slices of the brain using a black-white scale with the maximum intensity of the scale set to the maximum intensity of all brain pixels.

Interpretation of the image as negative or positive is made by visually comparing the activity in cortical grey matter with activity in adjacent cortical white matter (see Figure 1).

Negative scans have more activity in white matter than in grey matter, creating clear grey-white contrast. Positive scans will have either:

a) Two or more brain areas (each larger than a single cortical gyrus) in which there is reduced or absent grey-white contrast. This is the most common appearance of a positive scan;
b) One or more areas in which grey matter activity is intense and clearly exceeds activity in adjacent white matter.

**Figure 1: Amyvid PET cases showing examples of negative scans (top two rows) and positive scans (bottom two rows). Left to right panels show sagittal, coronal, and transverse PET image slices. Final panel to right shows enlarged picture of the brain area in the box. The top two arrows are pointing to normal preserved grey-white contrast with the cortical activity less than the adjacent white matter. The bottom two arrows indicate areas of decreased grey-white contrast with increased cortical activity that is comparable to the activity in the adjacent white matter.**




Limitations of use

A positive scan does not independently establish a diagnosis of AD or other cognitive disorder since neuritic plaque deposition in grey matter may be present in asymptomatic elderly and some neurodegenerative dementias (Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Parkinson's disease dementia).

For the limitations of use in patients with mild cognitive impairment (MCI), see section 5.1.

The efficacy of Amyvid for predicting development of AD or monitoring response to therapy has not been established (see section 5.1).

Some scans may be difficult to interpret due to image noise, atrophy with a thinned cortical ribbon, or image blur, which could lead to interpretation errors. For cases in which there is uncertainty about the location of grey matter and of the grey/white matter border on the PET scan, and a co-registered recent

CT or MR image is available, the interpreter should examine the fused PET-CT or PET-MR image to clarify the relationship of the PET radioactivity and the grey matter anatomy.

Increased uptake has been identified in extracerebral structures such as salivary glands, skin, muscles and bone in some cases (see section 5.2). Examination of sagittal images and co-registered CT or MR images could help to distinguish occipital bone from occipital grey matter.

After the procedure
Close contact with infants and pregnant women should be restricted during the initial 24 hours following the injection.

Specific warnings
The content of sodium is greater than 1 mmol (up to 37 mg per dose). This should be taken into account in patients on a low sodium diet.

This medicinal product contains 10 vol % ethanol (alcohol), i.e. up to 790 mg per dose, equivalent to 20 mL beer or 8 mL wine per dose.
This amount may be harmful for those suffering from alcoholism, and should be taken into account in pregnant and breast-feeding women and high-risk groups such as patients with liver disease or epilepsy.

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No *in vivo* interaction studies have been performed.

*In vitro* binding studies have not shown interference of florbetapir ($^{18}$F) binding to β-amyloid plaques in the presence of other common medicinal products taken by AD patients.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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 ($^{18}$F) (see section 5.3).

Breast-feeding
It is not known whether florbetapir ($^{18}$F) 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.

Fertility
No studies on fertility have been performed.

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

## 4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Adverse reactions have been collected in clinical studies involving 555 subjects and 665 administrations of Amyvid solution for injection. No serious adverse reactions related to Amyvid administration have been reported.

List of adverse reactions
Frequencies are defined as very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). While they may in reality occur at lower frequencies than indicated below, the size of the source database did not allow for the assignment of frequency categories lower than the category "uncommon" (≥1/1,000 to <1/100).

*Nervous system disorders*
Common: headache
Uncommon: dysgeusia

*Vascular disorders*
Uncommon: flushing

*Gastrointestinal disorders*
Uncommon: nausea

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
Uncommon: pruritus, urticaria

*General disorders and administration site conditions*
Uncommon: infusion site rash, injection site reaction (including injection site haemorrhage, injection site irritation, and injection site pain)

Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. As the effective dose is 7 mSv when the recommended activity of 370 MBq of florbetapir ($^{18}$F) is administered, these adverse reactions are expected to occur with low probability.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

## 4.9 Overdose

Due to the small quantity of florbetapir ($^{18}$F) in each dose, overdose is not expected to result in pharmacological effects. In the event of administration of a radiation overdose, the absorbed dose to the patient should be reduced where possible by increasing the elimination of the radionuclide from the body by frequent micturition and defaecation. It might be helpful to estimate the effective dose that was applied.

# 5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

## 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: diagnostic radiopharmaceutical, central nervous system, ATC code: V09AX05

Mechanism of action
Florbetapir ($^{18}$F) binds to β-amyloid neuritic plaques. Binding studies using traditional neuropathological staining methods in post-mortem AD brains demonstrated statistically significant ($p < 0.0001$) correlations between *in vitro* florbetapir ($^{18}$F) binding and β-amyloid aggregate deposition. *In vivo*, correlation was assessed in end-of-life patients between florbetapir ($^{18}$F) uptake in cortical grey matter and the total β-amyloid burden using 4G8 anti-amyloid antibody that stains β-amyloid found in both neuritic and diffuse plaques. The *in vivo* binding of florbetapir ($^{18}$F) to other β-amyloid structures or other brain structures or receptors remains unknown.

Pharmacodynamic effects
At the low chemical concentrations present in Amyvid, florbetapir ($^{18}$F) does not have any detectable pharmacological activity.

In completed clinical trials, uptake of florbetapir ($^{18}$F) in 6 predefined cortical areas of the brain (precuneus, frontal, anterior cingulate, posterior cingulate, parietal and temporal) was measured quantitatively using standardised uptake values (SUV). Cortical average SUV ratios (SUVRs, relative to cerebellum) are higher in AD patients compared with those of healthy volunteer subjects. The average cortical to cerebellar SUVR values in AD patients show continual substantial increases from time zero through 30 minutes post-administration, with only small changes thereafter up to 90 minutes post-injection. No differences in SUVR results were noted in subjects taking common AD treatments relative to those not taking AD treatments.

Clinical efficacy
A pivotal study in 59 end-of-life patients was aimed at establishing the diagnostic performance of Amyvid to detect the cortical neuritic plaque density (no or sparse vs. moderate or frequent). The PET results were compared with the maximal neuritic plaque density measured on sections of frontal, temporal or parietal cortex at the patient's autopsy within 24 months of PET scan. The cognitive status of the subjects could not be reliably measured. In all 59 subjects, a blinded PET reading by 5 nuclear medicine physicians resulted in a majority read sensitivity of 92% (95% CI: 78-98%) and specificity of 100% (95% CI: 80-100%). In a study of 47 young (<40 years) healthy volunteers, presumed to be free of β-amyloid, all Amyvid PET scans were negative.

Sensitivity and specificity to detect the cortical neuritic plaque density of Amyvid was further investigated in two additional studies, in which different sets of readers interpreted images from some subjects followed to autopsy in the pivotal study. Their results closely paralleled the results obtained in the pivotal trial. Inter-rater agreement using Fleiss' kappa values ranged from 0.75 to 0.85.

In a longitudinal study, 142 subjects (clinically diagnosed as MCI, AD or cognitively normal) underwent baseline florbetapir ($^{18}$F) PET scans, and were followed for 3 years to evaluate the relationship between Amyvid imaging and changes in diagnostic status.

Diagnostic performance values of florbetapir ($^{18}$F) PET are tabulated below:

| | *Agreement with baseline diagnosis of MCI* N=51 | *Agreement with baseline diagnosis of clinical AD* N=31 |
|---|---|---|
| Sensitivity | 19/51 = 37.3% (95% CI: 24.1-51.9%) | 21/31 = 67.7% (95% CI: 51.3-84.2%) |
| Specificity | *Using non-MCI cases (cognitively normal & clinical AD)* 69/100 = 69.0% (95% CI: 59.9-78.1%) | *Using non-AD cases (cognitively normal & MCI)* 91/120 = 75.8% (95% CI: 68.2-83.5%) |
| Positive likelihood ratio | 1.20 (95% CI: 0.76-1.91) | 2.80 (95% CI: 1.88-4.18) |

Of the patients who had been clinically diagnosed with MCI at study entry, 9 (19%) converted to clinical AD 36 months later. Of the 17 MCI patients who had a positive PET scan, 6 (35%) were diagnosed with clinical probable AD 36 months later compared to 3 (10%) of 30 who had a negative scan. Sensitivity of Amyvid scan to show the MCI conversion rate to AD in 9 converters was 66.7% (95% CI: 35-88%), specificity in 38 non-converters was 71.0% (95% CI: 55-83%) and positive likelihood ratio was 2.31 (95% CI: 1.2-4.5). The design of this study does not allow estimating the risk of MCI progression to clinical AD.

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.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution
Florbetapir ($^{18}$F) is distributed throughout the body within several minutes of injection, and then is rapidly metabolised.

Organ uptake
Maximal brain uptake of florbetapir ($^{18}$F) occurs within several minutes of injection, followed by rapid brain clearance during the first 30 minutes following injection. The organs of greatest exposure are organs of elimination, mainly the gallbladder, liver, and intestines.

Healthy controls show relatively low levels of florbetapir ($^{18}$F) retention in cortex and cerebellum. Regional analyses show slightly higher levels of retention in the caudate, putamen and hippocampus. The highest level of uptake is in regions mainly composed of white matter (pons and centrum semiovale). In AD subjects, cortical regions and putamen show significantly greater uptake compared to controls. In AD subjects, as in controls, there is low retention in cerebellum and hippocampus and high retention in pons and centrum semiovale.

The biophysical basis of the white matter retention of florbetapir ($^{18}$F) in the living human brain cannot be definitively explained. It is hypothesized that slower clearance of the radiopharmaceutical may contribute to white matter retention since regional cerebral blood flow in white matter is less than half of that of cortex. Uptake has also been identified in some cases in extracerebral structures such as scalp, salivary glands, muscles and cranial bone. The reason for this uptake is unknown, but may be due to accumulation of florbetapir ($^{18}$F) or to any of its radioactive metabolites or to blood radioactivity.

Elimination
Elimination occurs primarily by clearance through the liver and excretion into the gallbladder and the intestines. Some accumulation/excretion is also observed in the urinary bladder. Radioactivity in urine is present as polar metabolites of florbetapir ($^{18}$F).

Half-life
Florbetapir ($^{18}$F) is very rapidly cleared from circulation post-intravenous injection. Less than 5% of the injected $^{18}$F radioactivity remains in blood 20 minutes following administration, and less than 2% is present 45 minutes after administration. The residual $^{18}$F in circulation during the 30-90 minute imaging window is principally in the form of polar $^{18}$F species. The radioactive half-life of $^{18}$F is 110 minutes.

Renal/hepatic impairment
The pharmacokinetics in patients with renal or hepatic impairment have not been characterised.

### 5.3 Preclinical safety data

Animal toxicology and safety pharmacology
Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and single and repeated dose toxicity, in which florbetapir [the non-radioactive form of florbetapir ($^{18}$F)] was used. An acute dose study was conducted in rats, and the NOAEL (no observable adverse effect level) was determined to be at least 100 times maximum human dose. The potential toxicity of 28 days of repeated intravenous injections of florbetapir was tested in rats and dogs, and the NOAEL was found to be at least 25 times the maximum human dose.

In an *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames test), increases in the number of revertant colonies were observed in 2 of the 5 strains exposed to florbetapir. In a chromosomal aberration *in vitro* study with cultured human peripheral lymphocyte cells, florbetapir did not increase the percent of cells with structural aberrations with 3 hour exposure with or without activation; however, 22 hour exposure produced an increase in structural aberrations at all tested concentrations. Potential *in vivo* genotoxicity of florbetapir was evaluated in a rat micronucleus study. In this assay, florbetapir did not increase the number of micronucleated polychromatic erythrocytes at the highest achievable dose level, 372 µg/kg/day, when given twice daily for 3 consecutive days. This dose is approximately 500 times the maximum human dose, and showed no evidence of mutagenicity.

No studies have been conducted in animals to investigate the potential long term carcinogenicity, fertility, or reproductive effects of florbetapir ($^{18}$F).

No animal toxicology and safety pharmacology studies have been performed with florbetapir ($^{18}$F).

## 6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Ethanol, absolute
Sodium ascorbate
Sodium chloride
Water for injections

### 6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### 6.3 Shelf life

7.5 hours from the time of calibration

### 6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

For the storage precautions after first opening, see section 6.3.
Storage of radiopharmaceuticals should be in accordance with national regulation on radioactive materials.

### 6.5 Nature and contents of container

Amyvid is supplied in 10 mL or 15 mL clear Type I borosilicate glass vials with FluroTec-coated chlorobutyl elastomeric stoppers and aluminium seals.

One multidose vial of 10 mL capacity contains 1 to 10 mL of solution, corresponding to 800 to 8000 MBq at date and time of calibration.
One multidose vial of 15 mL capacity contains 1 to 15 mL of solution, corresponding to 800 to 12000 MBq at date and time of calibration.

As a result of differences in the manufacturing process, it is possible that vials of some product batches are distributed with punctured rubber stoppers.

Each vial is enclosed in a shielded container of appropriate thickness to minimise external radiation exposure.

Pack size: 1 vial.

### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

General warning
Radiopharmaceuticals should be received, used and administered only by authorised persons in designated clinical settings. Their receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licences of the competent official organisation.

Radiopharmaceuticals should be prepared in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken.

If the integrity of the vial is compromised it should not be used.

Administration procedures should be carried out in a way to minimise risk of contamination of the medicinal product and irradiation of the operators. Adequate shielding is mandatory.

The administration of radiopharmaceuticals creates risks for other persons (including pregnant healthcare professionals) from external radiation or contamination from spill of urine, vomiting etc. Radiation protection precautions in accordance with national regulations must therefore be taken.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands

## 8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/805/001
EU/1/12/805/002

## 9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

14 January 2013

## 10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

## 11 DOSIMETRY

The estimated absorbed radiation doses to organs and tissues of an average adult patient (70 kg) per 370 MBq of florbetapir ($^{18}$F) using standard methods for dosimetry calculations (ICRP Volume 30) is tabulated below. No assumptions were made regarding urinary bladder voiding.

| | **Dose absorbed per activity administered (µGy/MBq)** |
|---|---|
| **Organ/tissue** | **Average** |
| Adrenal | 13.6 |
| Brain | 10.0 |
| Breasts | 6.2 |
| Gallbladder wall | 143.0 |
| Lower large intestine wall | 27.8 |
| Small intestine | 65.5 |
| Stomach wall | 11.7 |
| Upper large intestine wall | 74.4 |
| Heart wall | 12.7 |
| Kidneys | 13.0 |
| Liver | 64.4 |
| Lungs | 8.5 |
| Muscle | 8.6 |
| Ovaries | 17.6 |
| Pancreas | 14.4 |
| Red marrow | 14.3 |
| Osteogenic cells | 27.6 |
| Skin | 5.9 |
| Spleen | 8.9 |
| Testes | 6.8 |
| Thymus | 7.3 |
| Thyroid | 6.8 |
| Urinary bladder wall | 27.1 |
| Uterus | 15.6 |
| Total body | 11.6 |
| **Effective Dose *[µSv/MBq]*[a]** | **18.6** |

[a] Assumed quality factor (Q) of 1 for conversion of absorbed dose to effective dose for $^{18}$F.

The effective dose resulting from the administration of a 370 MBq dose for an adult weighing 70 kg is about 7 mSv. If a CT scan is simultaneously performed as part of the PET procedure, exposure to ionising radiation will increase in an amount dependent on the settings used in the CT acquisition. For an administered activity of 370 MBq the typical radiation dose to the target organ (brain) is 3.7 mGy.

For an administered activity of 370 MBq the typical radiation doses delivered to the critical organs, gallbladder, upper large intestine wall, lower large intestine wall, small intestine and liver are 53 mGy, 27.5 mGy, 10.3 mGy, 24.2 mGy and 23.8 mGy, respectively.

## 12 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Method of preparation
The package must be checked before use and the activity measured using an activimeter.

Withdrawals should be performed under aseptic conditions. The vials must not be opened before disinfecting the stopper, the solution should be withdrawn via the stopper using a single dose syringe fitted with suitable protective shielding and a disposable sterile needle or using an authorised automated application system. Only polypropylene/HDPE syringes should be used. If the integrity of the vial is compromised, the product should not be used.

Amyvid may be diluted aseptically with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to a maximum dilution of 1:5. Diluted product must be used within 4 hours of dilution.

Quality control
The solution should be inspected visually prior to use. Only clear solutions, free of visible particles should be used.

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/.

▼ Amyvid は、最新の安全性情報を迅速に確認するため、追跡調査の対象となっています。医療関係者は副作用と疑わしきいかなる事例も報告するよう求められています。副作用報告の詳細は 4.8 項を参照して下さい。

## 1. 医薬品名

Amyvid 800 MBq/mL solution for injection

## 2. 定性的・定量的組成

検定時において、フロルベタピル（$^{18}$F）の放射能濃度が 800 MBq/mL の無色澄明な注射溶液を含む、1 バイアル当たり 800～12000 MBq のマルチドーズ製剤である。

フッ素-18（$^{18}$F）は 634 keV の陽電子線を放出し、約 110 分の半減期により安定核種である酸素-18（$^{18}$O）に変化する。放出された陽電子線からは、さらに 511 keV の消滅放射線が出される。

効果が既知の添加剤：

本剤は、79 mg/mL のエタノールと、最大 37mg のナトリウムを含む。

他の添加剤については、6.1 項を参照。

## 3. 剤形

無色澄明な注射溶液

## 4. 臨床上の特記事項

### 4.1 効能・効果

Amyvid は診断用にのみ使用される。Amyvid 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。

### 4.2 用法・用量

Amyvid による PET スキャンは、臨床上神経変性疾患の管理に長けた医師によって実施を要求されるべきである。

Amyvid による撮像は、Amyvid による PET 画像の読影トレーニングを受講した読影医のみによって解釈されること。灰白質の場所あるいは灰白質と白質の境界が PET 画像上不明瞭な場合（4.4 項参照）は、コンピュータ断層撮影（CT）あるいは磁気共鳴撮影（MRI）を施行することにより、PET-CT や PET-MR などの融合画像を得ることが推奨される。

（用量）

推奨投与量は、体重 70 kg の成人の場合 370 MBq である。総投与液量は、1～10 mL の範囲内とする。

<u>特定の集団への使用</u>

*高齢者*

年齢により投与量を調整する必要はない。

*肝機能あるいは腎機能に障害を有する者*

被ばく量が増大する恐れがあるため、投与放射能量には注意を要する（4.4 項参照）。

通常もしくは特殊な集団において、本剤投与量の範囲を広げたり、調整するような臨床試験は実施されていない。また肝機能あるいは腎機能に障害を有する患者におけるフロルベタピル（$^{18}$F）の薬物動態は明らかとなっていない。

*小児*

Amyvid は小児の患者への適用はない。

（用法）

本剤は、静脈内投与されるマルチドーズ製剤である。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、9 mg/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。

局所での漏出によって起こる無用な被ばくや撮像上のアーティファクトを避けるため、フロルベタピル（$^{18}$F）の投与ルートは静脈内でなければならない。

*画像収集*

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、transverse のピクセルサイズは 2.0～3.0 mm とする。

**4.3 禁忌**

本剤の有効成分あるいは 6.1 項に挙げられた添加剤に対する過敏症を有する者

**4.4 警告・使用上の注意**

（個々の患者におけるリスクとベネフィット）

各々の患者において与え得るベネフィットは、放射線被ばくによるリスクを上回らなくてはならない。全ての場合において投与放射能量は、診断に必要な情報を得るため必要かつ最小限であるべきとされる。

（肝機能あるいは腎機能障害）

被ばく量が増大する恐れがあるため、これらの患者におけるリスク・ベネフィットには注意を要する。フロルベタピル（$^{18}$F）は主に肝胆道系によって排出されるため、肝機能に障害を有する患者においては被ばく量が増える可能性がある。4.2 項を参照のこと。

（小児への使用）

小児への使用に関する情報は、4.2 項又は 5.1 項を参照のこと。

（Amyvid スキャンによる画像解釈）

Amyvid による撮像は、Amyvid による PET 画像の読影トレーニングを受講した読影医のみによって解釈されるべきである。撮像による陰性結果は、皮質のアミロイドベータプラークが全く無いか又はわずかであることを示す。陽性結果は、プラーク密度が中程度から高度であることを示している。脳内アミロイドベータプラーク密度の評価において、偽陰性のような画像解釈の誤りが観察されている。

画像は主に transverse 像（体軸横断面）で表示し、必要な場合には sagittal 像（矢状断）と

coronal 像（冠状断）にもアクセスできるようにしておくのが望ましい。画像読影の際には、脳全体で最もカウントが高いピクセルを、スケールの最大値に設定した白黒のスケールを用いて表示した全ての transverse 面のスライスを読影することが推奨される。

画像は、皮質灰白質の放射活性と隣接する白質の放射活性を比較して、陽性か陰性に判定する（図 1 参照）。

陰性画像では、灰白質より白質における放射活性の方が高く、はっきりとした灰白質－白質のコントラストが得られる。陽性画像では、次のどちらかの特徴が当てはまる。

a) 2 箇所もしくはそれ以上の箇所（それぞれ 1 つの皮質回よりも大きい）で、灰白質－白質のコントラストが小さく又はなくなっている。ほとんどの陽性画像はこれに当てはまる。
b) 1 箇所またはそれ以上の箇所で、灰白質の放射活性が高く、明らかに隣接する白質の放射活性を上回る。

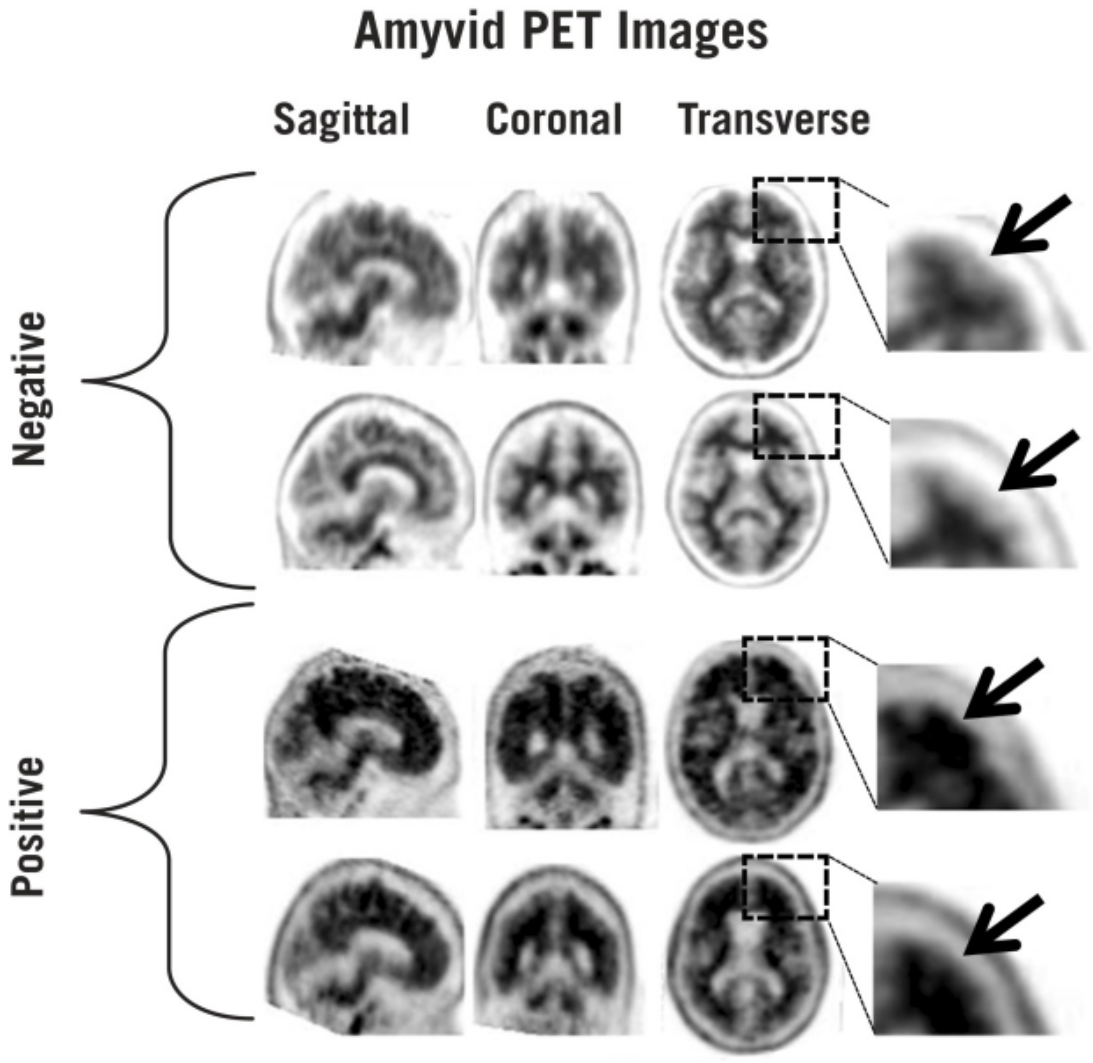



**図 1：Amyvid の陰性画像（上の 2 段）と陽性画像（下の 2 段）**

左から右へ順に、Sagittal、Coronal、Transverse の断面の PET 画像である。一番右のパネルは点線の四角で囲った部分の拡大画像である。上の 2 つの矢印は、通常保持されている灰白質－白質のコントラストを示し、隣接する白質よりも皮質の放射活性が低い。下の 2 つの矢印は、低下した灰白質－白質のコントラストを示し、皮質の放射活性が隣接する白質の放射活性と同程度に増加している。

（使用上の制限）

灰白質におけるプラーク沈着は、無症候性の老齢者又は神経変性疾患（アルツハイマー病、レビー小体認知症、パーキンソン病による認知症）においても起こるため、本剤による陽性結果のみでは、AD 又は他の認知機能疾患の診断を確定することはできない。

軽度認知機能障害（MCI）患者に対する使用上の制限については、5.1 項参照のこと。

また、ADの進行の予測や治療効果のモニタリングにおけるAmyvidの効能は、確立されていない（5.1 項参照）。

画像のノイズや、皮質部分が薄くなった萎縮や、画像が不明瞭であること等により解釈が困難な画像もあり得る。そういった、PET 画像上における灰白質の位置や灰白質と白質の境界について不確かで、位置合わせを行った CT 画像や MR 画像が利用可能な場合（PET/CT 又は PET/MR を用いて検査を行った場合）、PET 画像の放射活性と灰白質の解剖学的関係を明らかにするために、読影者は CT 画像や MR 画像も読影するべきである。

（投与後について）

投与後 24 時間が経過するまでは、幼児や妊婦との接触は制限されるべきである。

（その他の注意事項）

ナトリウムの含有量は 1 mmol を超える（最大 37 mg）。低ナトリウム食を実施している患者においては、本剤の含有量を考慮すべきである。

本剤には 10 vol %のエタノールが含まれており、1 回の投与で最大 790 mg となるため、ビール 20 mL 又はワイン 8 mL に相当する。よってアルコール中毒症の患者に投与された場合は害をもたらす可能性がある。また妊婦や授乳婦、肝疾患又はてんかん患者のような高リスクの集団においては、充分考慮する必要がある。

**4.5 薬物相互作用**

*In vivo* 試験における、薬物相互作用は検討されていない。*In vitro* においては、AD 患者が服用する医薬品の存在下において、アミロイドベータプラークに対するフロルベタピル（$^{18}$F）の結合は阻害されないことが示されている。

**4.6 生殖能・妊婦・授乳婦への影響**

（妊娠が可能な女性への影響）

妊娠が可能な女性に対し放射性医薬品の投与が予定されている場合、その女性が妊娠しているかどうかを確認することが重要である。他の方法により証明されるまで、月経がない状態の女性は妊娠しているとみなすべきである。もし患者に妊娠の疑いがある場合（月経がない、又は月経周期が非常にイレギュラー）、当該患者には電離放射線を用いない別の手法を提案すべきである。

（妊婦への影響）

妊婦に放射性同位体を投与することにより、胎児も被ばくする。よって妊娠期間においては、妊婦と胎児にとってリスクよりもベネフィットがはるかに上回ると予想される場合にのみ、必要最低限の検査が実施されるべきである。なお妊婦に投与する試験は実施されていない。また生殖能に対するフロルベタピル（$^{18}$F）の影響を調べるような動物試験は実施されていない（5.3 項参照）。

（授乳婦への影響）

フロルベタピル（$^{18}$F）が乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。授乳中の母親に放射性医薬品を投与される場合には、放射性医薬品の放射活性が乳汁中に分泌される可能性があるため、母

親が授乳を止めるまで放射性同位体の投与を延期することを考慮すべきである。もし投与が必要と判断された場合は、投与から 24 時間は一時的に授乳を中断し、その間の患者の母乳は搾乳及び廃棄すること。

投与後 24 時間が経過するまでは、乳児との接触は制限されるべきである。

（生殖能への影響）

生殖能への影響を確認する試験は実施されていない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討されていない。

4.8 副作用

（安全性プロファイルの概要）

副作用情報は、555 名の被験者による臨床試験及び665 名の Amyvid の投与例より収集された。Amyvid に関連する重篤な副作用は報告されていない。

（副作用一覧）

発現率は次のように定義された。very common（10%以上）、common（1%以上かつ 10%未満）、uncommon（0.1%以上かつ 1%未満）、rare（0.01%以上かつ 0.1%未満）、very rare（0.01%未満）、not known（利用可能なデータからは推定不可能）。これらの副作用が実際には下記に示された発現率より低い頻度で起こった場合でも、元となるデータベースが小さいため、uncommon（0.1%以上かつ 1%未満）よりも低くカテゴリーを設定するべきではない。

*神経系障害*

Common： 頭痛

Uncommon： 味覚異常

*血管障害*

Uncommon： 潮紅

*胃腸障害*

Uncommon： 悪心

*皮膚および皮下組織障害*

Uncommon： そう痒症、蕁麻疹

*一般・全身障害および投与部位の状態*

Uncommon： 注入部位発疹、注射部位反応（注射部位出血、注射部位刺激感、注射部位疼痛含む）

電離放射線への曝露により、発がんや遺伝子障害をもたらす可能性があるが、フロルベタピル（$^{18}$F）の推奨投与量 370 MBq が投与された場合の実効線量は 7 mSv であり、こういった副作用が起こる可能性は低い。

（副作用の疑いの報告）

本剤の製造販売承認後における副作用疑いの報告は重要である。これにより、本剤のリスク・ベ

ネフィットの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は Appendix V.に挙げられた National reporting system を通じて、副作用と疑わしきいかなる事例も報告するよう求められている。

4.9 過量投与

臨床投与量におけるフロルベタピル（$^{18}$F）の量は非常に少ないため、薬理学的効果をもたらし得る過量投与は想定されていない。放射能量が過剰に投与された場合、排尿や排便を頻回に行うことで体内からの放射性核種の排泄を可能な限り促し、患者への吸収線量を減少させるべきである。

5. 臨床薬理

5.1 薬力学

Pharmacotherapeutic group： 放射性診断薬、中枢神経系

ATC code： V09AX05

（作用機序）

フロルベタピル（$^{18}$F）はアミロイドベータプラークに結合する。AD 患者の死後脳における古典的な神経病理学的染色法を用いた結合試験では、*in vitro* でのフロルベタピル（$^{18}$F）結合量とアミロイドベータ沈着との間に有意な相関が確認された（$P < 0.0001$）。*In vivo* において、末期状態の患者における皮質灰白質へのフロルベタピル（$^{18}$F）の取り込みと、抗アミロイド抗体 4G8 を用いて染色したトータルのアミロイドベータとの相関が示された。*In vivo* においては、他のアミロイドベータ構造又は他の脳内組織や受容体に対するフロルベタピル（$^{18}$F）の結合は評価されていない。

（薬力学的効果）

Amyvid の化学的濃度が低い状態では、フロルベタピル（$^{18}$F）は検出し得る薬理学的活性をもたらさない。

すでに終了した臨床試験において、あらかじめ定義した 6 ヶ所の脳内皮質領域（楔前部、前頭皮質、前帯状回、後帯状回、頭頂皮質、側頭皮質）におけるフロルベタピル（$^{18}$F）の取り込みが、標準取り込み率（SUV）を用いて定量的に評価された。皮質における平均 SUV 比（小脳を対照部位とした SUVR）は、認知機能が正常な被験者に比べ、AD 患者では高かった。AD 患者における皮質の平均 SUVR は、投与直後から 30 分後まで持続的に増加し、それ以降は投与 90 分後までわずかな変化しか示さなかった。AD 治療薬を服用している患者としていない患者との間で、SUVR の結果に違いは認められなかった。

（臨床上の有効性）

皮質におけるアミロイドプラーク密度（全く無い又はまばら vs. 中程度又は高密度）を検出する Amyvid の診断能を確立するために、59 例の末期患者を登録したピボタル試験が実施された。PET 撮像から 24 ヶ月以内に剖検された患者の前頭皮質、側頭皮質、又は頭頂皮質の各部位において染色されたアミロイドプラークの最大密度と、撮像された PET 画像が比較された。全 59 例において、5 名の核医学医が盲検下で読影した結果では、感度が 92%（95%信頼区間：78～98%）、特異度は 100%（95%信頼区間：80～100%）であった。一方、47 例のアミロイドベータが無いと想定される若年健常者（40 歳未満）の試験においては、Amyvid による PET 撮像結果は全て陰性であった。

Amyvid による皮質プラーク密度検出の感度と特異度は、さらに 2 つの追加試験により検証され、異なる組合せの読影者によって画像が解釈され、続いて剖検が実施された。これらの結果は、ピボタル試験で得られた結果と非常に類似していた。Fleiss のκ値を用いた読影者間の一致性は、0.75～0.85 であった。

長期的な試験において、142 例の被験者（臨床的に MCI、AD、又は認知機能が正常と診断）がベースラインとしてのフロルベタピル（$^{18}$F）による PET スキャンを受け、以降 3 年間に渡って Amyvid

による撮像と認知機能状態の診断の関連を評価すべく、フォローアップを受けた。フロルベタピル（$^{18}$F）による診断能の値は、以下の表に示した通りである。

| | ベースラインとの一致<br>（MCI 患者）<br>N = 51 | ベースラインとの一致<br>（AD 患者）<br>N = 31 |
|---|---|---|
| 感度（Sensitivity） | 19/51 = 37.3%<br>(95% CI: 24.1 – 51.9%) | 21/31 = 67.7%<br>(95% CI: 51.3 – 84.2%) |
| 特異度（Specificity） | MCI 以外の症例<br>（認知機能が正常又は AD）<br>69/100 = 69.0%<br>(95% CI: 59.9 – 78.1%) | AD 以外の症例<br>（認知機能が正常又は MCI）<br>91/120 = 75.8%<br>(95% CI: 68.2 – 83.5%) |
| 陽性尤度比<br>（Positive likelihood ratio） | 1.20 (95% CI: 0.76 – 1.91) | 2.80 (95% CI: 1.88 – 4.18) |

試験開始時に MCI と診断された患者のうち 9 例（19%）は、36 ヶ月後に AD へと進行した。PET スキャンにおいて陽性であった 17 例の MCI 患者のうち、6 例（35%）は臨床的に Probable AD と診断された。一方、PET で陰性であった MCI 患者では、30 例中 3 例（10%）が Probable AD であった。MCI から AD に移行した 9 例の患者における、Amyvid による感度は 66.7%（95%信頼区間：35～88%）、AD に移行しなかった残り 38 例における特異度は 71.0%（95%信頼区間：55～83%）であり、陽性尤度比は 2.31（95%信頼区間：1.2～4.5）となった。しかし、この試験のデザインによって、MCI が AD に移行するリスクを推定することはできない。

（小児への使用）

小児への適用は想定されていないため、欧州医薬品庁（EMA）は小児が含まれる亜集団における Amyvid の治験結果の申請を認めていない。

5.2 薬物動態

（分布）

フロルベタピル（$^{18}$F）は投与後数分以内に全身に分布し、急速に代謝される。

（臓器への取り込み）

フロルベタピル（$^{18}$F）の取り込みは投与後数分以内に最大となり、投与 30 分後までに脳内から急速に排出される。被ばくが大きい臓器は排泄に関与する臓器であり、主に胆嚢、肝臓、小腸である。

認知機能が正常な被験者においては、脳内皮質及び小脳におけるフロルベタピル（$^{18}$F）の残留は比較的低かったが、尾状核、被殻、海馬においては若干高かった。部位別で最も高いレベルが確認されたのは白質（橋、及び半卵円中心）であった。AD 患者においては、認知機能が正常な被験者に比べ皮質部位及び被殻が有意に高いレベルを示したが、小脳や海馬における低いレベル、及び橋や半卵円中心における高いレベルは、AD 患者も健常者も同等であった。

生存中のヒト脳内白質にフロルベタピル（$^{18}$F）が残留する生物物理学的な根拠は、完全には説明できない。白質における局所血流量が皮質の半分よりも少ないため、白質からの放射性医薬品のクリアランスが遅いという仮説が提唱されている。いくつかのケースでは、頭皮や唾液腺、筋肉や頭

蓋骨などの脳外組織に取り込みが確認されている。この脳外への取り込みの理由は不明であるが、おそらくフロルベタピル（$^{18}$F）又は放射性代謝物の集積か、あるいは血中の放射能によるものとされている。

（排出）

フロルベタピル（$^{18}$F）の体内からの排出は、主に肝臓から胆嚢あるいは小腸への排出による。ある程度の集積や排泄は膀胱においても確認されている。尿中の放射能は、フロルベタピル（$^{18}$F）の極性化合物として存在する。

（半減期）

フロルベタピル（$^{18}$F）は投与後、極めて急速に体循環から排出される。投与 20 分後においては、投与されたフロルベタピル（$^{18}$F）の放射能のうち 5%未満しか血中には残っておらず、45 分後では 2%未満となる。

5.3 非臨床安全性データ

（動物における毒性及び安全性薬理）

フロルベタピル（= フロルベタピル（$^{18}$F）の非放射活性体）を用いて実施された安全性薬理試験や単回及び反復投与毒性試験などの従来の試験結果に基づき、非臨床試験のデータからは、ヒトへの害はもたらさないことが示された。ラットを用いた急性毒性試験において、無毒性量である NOAEL はヒトでの最大投与量の 100 倍以上であるとされた。さらにラットやイヌを用いた 28 日間反復投与試験において潜在的毒性が評価され、その NOAEL はヒト最大投与量の 25 倍以上であることが示された。

In vitro で実施された細菌の復帰突然変異試験（Ames 試験）では、フロルベタピル（非放射活性体）に曝露した 5 つの株のうち 2 つで復帰突然変異コロニーが観察された。培養したヒトの末梢リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験では、フロルベタピルは 3 時間の曝露では活性化の有無に関わらず形態異常を伴う細胞数の割合は増加しなかったが、22 時間の曝露では全ての濃度において統計学的に有意な形態異常の増加が認められた。フロルベタピルの in vivo での遺伝毒性の可能性は、マウスの小核試験で評価した。このアッセイでは、フロルベタピルは最高用量の 372μg/kg/day を 1 日に 2 回、3 日連続で与えても、小核のある多染性赤血球数を増加させなかった。この用量はヒト最大投与量のおよそ 500 倍に相当し、変異原性を示すエビデンスは得られなかった。

フロルベタピル（$^{18}$F）の癌原性及び生殖毒性について、動物実験は実施していない。またフロルベタピル（$^{18}$F）を用いた安全性薬理試験及び毒性試験は実施していない。

6. 薬剤学的特記事項

6.1 添加剤

無水エタノール、アスコルビン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、注射用水

6.2 配合禁忌

併用を検討する試験は実施していないため、本剤は他の薬剤と混合して使うべきではない。

6.3 有効期限

検定時より 10 時間以内

6.4 保存上の注意

本剤は特に保存温度について定めてはいない。

放射性医薬品の保存については、国が定める放射性物質に関する規制に従うこと。

6.5 供給方法

Amyvid は、10mL あるいは 15mL の透明なタイプⅠのホウケイ酸ガラス製バイアル中に入れられ、FluroTec コーティングの塩化ブチル製エラストマーキャップとアルミ栓で封入されている。

10mL のバイアルには、1～10mL の溶液が入っており、検定時において 1900～19000 MBq の放射能が含まれる。

15mL のバイアルには、1～15mL の溶液が入っており、検定時において 1900～28500 MBq の放射能が含まれる。

製造工程の違いにより、ある製品のバイアルのゴム栓には穴が空いた状態で出荷される可能性がある。

被ばくを最小化するために、各バイアルは適切な厚さの遮蔽体に入れられている。

6.6 廃棄及び取扱い上の注意

（一般的な注意事項）

放射性医薬品の受領、使用、及び投与は、臨床現場において指定・承認されている人物によってなされるべきである。本剤の受領、保管、使用、運搬、及び廃棄は当局の規制に従って実施されなければならない。

放射性医薬品の調製は、薬剤の品質及び放射線防護の両方を満たす状況で実施されなければならない。適切な無菌的処置が取られるべきである。

バイアルが完全な状態に保たれていない場合は、その溶液を用いるべきではない。

放射性医薬品の投与は、薬剤のコンタミ及び医療従事者の被ばくが最小化されるように実施されなければならない。適切な遮蔽が義務化されている。

放射性医薬品の投与によって、外部被ばくや放射性物質を含んだ尿や吐瀉物によって、他の人物（妊娠中の医療従事者含む）にリスクをもたらす可能性がある。国の規制に従って放射線被ばくを防ぐ処置が取られなければならない。

未使用の本剤あるいは本剤の使用によって生じた廃棄物は、各々の規制に従って廃棄されなければならない。

7. 製造販売承認取得者

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands

8. 製造販売承認番号

EU/1/12/805/003
EU/1/12/805/004

9. 承認取得年月日

2013 年 1 月 14 日

10. 改訂年月日

改訂なし

11. 吸収線量

平均的な成人患者（70kg）に 370 MBq のフロルベタピル（$^{18}$F）を投与した際の、組織や臓器における推定吸収線量を線量算出の標準的手法（ICRP Volume 30）で評価した結果を以下に示す。

| 臓器又は組織 | 単位投与量当たりの吸収線量（μGy/MBq）<br>平均値 |
|---|---|
| 副腎 | 13.6 |
| 脳 | 10.0 |
| 乳房 | 6.2 |
| 胆嚢壁 | 143.0 |
| 下部大腸壁 | 27.8 |
| 小腸 | 65.5 |
| 胃壁 | 11.7 |
| 上部大腸壁 | 74.4 |
| 心臓壁 | 12.7 |
| 腎臓 | 13.0 |
| 肝臓 | 64.4 |
| 肺 | 8.5 |
| 筋肉 | 8.6 |
| 卵巣 | 17.6 |
| 膵臓 | 14.4 |
| 赤色骨髄 | 14.3 |
| 骨原細胞 | 27.6 |
| 皮膚 | 5.9 |
| 脾臓 | 8.9 |
| 精巣 | 6.8 |
| 胸腺 | 7.3 |
| 甲状腺 | 6.8 |
| 膀胱壁 | 27.1 |
| 子宮 | 15.6 |
| 全身 | 11.6 |
| **実効線量（μSv/MBq）[a]** | **18.6** |

[a] $^{18}$F の吸収線量を実効線量に換算する際の Q 値を 1 と仮定

70kg の成人に 370 MBq を投与した際の実効線量は、およそ 7 mSv である。PET 撮像と同時に CT の撮像を行った場合、CT 画像を得るためのセッティングに依存して被ばく線量が増大する。370 MBq 投与時の標的臓器（脳）に対する吸収線量は、3.7 mGy である。

また 370 MBq 投与時の吸収線量が多い臓器は、胆嚢壁が 53 mGy、上部大腸壁が 27.5 mGy、下部大腸壁が 10.3 mGy、小腸が 24.2 mGy、肝臓が 23.8 mGy であった。

12. 放射性医薬品の調製について

（調製方法）

調製前にパッケージをチェックし、放射能量を測定すること。

バイアルからの吸引は無菌的に実施すること。ゴム栓を滅菌する前にバイアルを開けてはならない。また溶液は、遮蔽体を付けたシリンジにディスポーザブルの針を付けて、ゴム栓に穿刺して吸引する。ポリプロピレン/HDPE 製のシリンジのみ用いること。バイアルが完全な状態に保たれていない場合は、その溶液を用いるべきではない。

Amyvid は無菌的操作によって、9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム溶液により、最大 5 倍まで希釈して用いてよい。希釈した本剤は希釈後 4 時間以内に使用すること。

（QC）

使用前に溶液を目視で確認すること。無色透明で、かつ目に見える浮遊物や微粒子がないものを使用すること。

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイトで入手可能である。

EMA website: http://www.ema.europa.eu/

## 1.7　同種同効品一覧表

該当なし。

# 1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

1.8.2　「効能・効果（案）」の設定根拠

1.8.3　「用法・用量（案）」の設定根拠

1.8.4　「使用上の注意（案）」の設定根拠

※最新の添付文書を参照すること

### 1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示した。

※最新の添付文書を参照すること

20161014

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 874300 |

201〇年〇月作成（第１版）
貯法：(1)遮光・室温
　　(2)放射線を安全に遮蔽できる
　　貯蔵設備（貯蔵箱）に保存
有効期間：検定日時まで

規制区分：処方箋医薬品[注)]

| | |
|---|---|
| 承認番号 | 〇〇〇〇〇 |
| 保険適用 | 201〇年〇月 |
| **販売開始** | **201〇年〇月** |
| 国際誕生 | 2012 年 4 月 |

放射性医薬品/アミロイドイメージング剤

# アミヴィッド静注

Florbetapir($^{18}$F) Injection

放射性医薬品基準　フロルベタピル（$^{18}$F）注射液

**【禁忌（次の患者に投与しないこと）】**
**本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**

## 【組成・性状】

〈１バイアル中〉

| | | |
|---|---|---|
| 容量 | | 1～9mL |
| フロルベタピル（$^{18}$F） | | 370MBq（検定日時）※ |
| 添加物 | アスコルビン酸ナトリウム | 4.5～40.5mg |
| | 無水エタノール | 78.9～710.1mg |
| | 生理食塩液 | 適量 |
| 外観 | | 無色澄明の液体 |
| ｐＨ | | 5.5～8.0 |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | | 約６ |

※検定日時においてフロルベタピル（$^{18}$F）を 370MBq 含有するように、製剤ごとに異なる放射能量が充填されている。

## 【効能又は効果】

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
無症候者に対するアルツハイマー型認知症の発症前診断を目的として本剤を用いた PET 検査を実施しないこと（アルツハイマー型認知症の発症予測に関する有用性は確立していない）。

## 【用法及び用量】

フロルベタピル（$^{18}$F）として 370 MBq 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。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与

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。〕

### 2. 重要な基本的注意

(1)診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
(2)アルツハイマー型認知症の診断は、認知症に関する十分な知識と経験を有する医師が、本剤を用いた PET 検査所見に加えて、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。
(3)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。

### 3. 副作用

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。

これらの症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 1～10%未満 | 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、頚部痛、臭覚錯誤、副鼻腔炎に伴う頭痛、不眠症 | |

**国内外の臨床試験に基づいて頻度を算出した。**
**※国内臨床試験（55 例中）で認められた副作用**

### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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のみ投与すること[使用経験がない]。

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、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。

**6.小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

**7.適用上の注意**

(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。

(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、本剤の取違え防止のため、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。

**8.その他の注意**

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。[1)]

## 【薬物動態】

**1.分布**

フロルベタピル（$^{18}$F）は投与後、短時間で急速に全身に分布することが示唆された。フロルベタピル（$^{18}$F）は脳へ急速に取り込まれ、速やかに排出された。また、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。被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であった（【吸収線量】の項参照）。

**2.代謝**

フロルベタピル（$^{18}$F）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（$^{18}$F）（1.4%）、極性代謝物（$^{18}$F-Polar）（1.4%）及びフロルベタピル（$^{18}$F）の脱メチル代謝物（1.1%）であった。

**3.排泄**

フロルベタピル（$^{18}$F）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。膀胱にわずかの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。

**【吸収線量】**

MIRD 法により算出した吸収線量は次のとおりである。

| 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 | 6.6 | 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 |

## 【臨床成績】

1）海外第Ⅲ相試験 [2)]

神経病理学的評価（modified CERAD 基準）を真のスタンダードとして、フロルベタピル（$^{18}$F）を用いた PET 画像の診断能を評価する目的で、PET 撮像から 24 ヵ月以内に剖検された 59 例を対象に非盲検非対照試験を実施した。PET 画像を盲検下読影で定性的（アミロイドベータ（Aβ）陽性/陰性）に評価し多数決判定を行った結果、Probable/definite AD の感度及び特異度はそれぞれ 92%（95%信頼区間：78～98%）及び 100%（95%信頼区間：80～100%）であった。

2） 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 [3)]

日本人のフロルベタピル（$^{18}$F）を用いた PET 画像の特性を評価する目的で、アルツハイマー型認知症（AD）患者 15 例、軽度認知機能障害（MCI）患者 15 例、認知機能が正常な被験者 18 例を対象に非盲検非対照試験を実施した。PET 画像を盲検下読影で定性的に評価し多数決判定を行った結果、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%であった。

## 【薬効薬理】

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（$^{18}$F）はAβ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ー試験において、フロルベタピル（$^{18}$F）はAβに選択的かつ定量的に結合することが示された。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

1.

一般名： florbetapir ($^{18}$F) (INN)

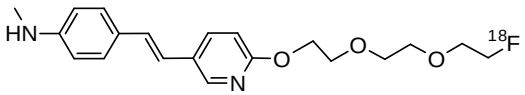
化学名：

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

分子式：$C_{20}H_{25}[^{18}F]N_2O_3$

分子量：359.43

化学構造式：




**2. $^{18}$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：511 keV

(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 | 20 | 326.1 |
| -90 | 653.1 | 30 | 306.1 |
| -80 | 613.2 | 40 | 287.4 |
| -70 | 575.7 | 50 | 269.8 |
| -60 | 540.4 | 60 | 253.3 |
| -50 | 507.4 | 70 | 237.8 |
| -40 | 476.3 | 80 | 223.3 |
| -30 | 447.2 | 90 | 209.6 |
| -20 | 419.8 | 100 | 196.8 |
| -10 | 394.1 | 110 | 184.7 |
| 0 | 370.0 | 120 | 173.4 |
| | | 130 | 162.8 |
| | | 140 | 152.9 |

## 【包装】

370MBq/1～9mL/バイアル

## 【主要文献】

1）**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

2）Clark, C. M. et al.：Lancet Neurol., 11, 669 (2012)

3）社内資料：アルツハイマー型認知症患者、軽度認知機能障害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、非盲検、並行群間比較試験

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

富士フイルム RI ファーマ株式会社　製品情報センター

電話番号　0120-50-2620

〒104-0031　東京都中央区京橋 2-14-1　兼松ビル

製造販売元

富士フイルム RI ファーマ株式会社

〒104-0031　東京都中央区京橋 2-14-1　兼松ビル

## 1.8.2　「効能・効果（案）」の設定根拠

効能・効果（案）
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

アミヴィッド静注（以下、本剤）による PET 画像の有効性を確認するため、米国第Ⅲ相試験（A07 試験、A16 試験）において、剖検脳の組織病理で確認された皮質の真の Aβ 病理との相関、及び神経病理学的診断を基準としたときの Aβ 病理検出の診断能が評価された。組織病理との相関の検討では、本剤 PET 画像の Aβ 集積に関する盲検下半定量的評価（スコア中央値）と剖検時に定量的免疫組織染色で測定した皮質の Aβ レベルの間に一貫して統計学的に有意な正の相関が認められ、本剤 PET 画像が皮質の Aβ レベルを正確に反映し、脳内 Aβ プラークを可視化できることが示された（2.5.4.2.2 項）。Aβ 病理検出の診断能は、modified CERAD 基準に基づく神経病理学的診断を真のスタンダードとして評価された。その結果、PET 画像の盲検下定性的評価（Aβ 陽性又は Aβ 陰性）による感度、特異度及び正確度がそれぞれ 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、AD の特徴的な病理所見である Aβ プラークの蓄積の有無を極めて高い精度で評価できることが示された（2.5.4.2.3 項）。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（J05 試験）と米国第Ⅱ相試験（A05 試験）では、日本人と米国人の PET 画像の評価結果は類似し、核医学診断としての画像所見に差異はないと考えられることから（2.5.4.2.1.1 項）、これら米国の試験成績を日本人に外挿することは可能と判断した。

現在の AD の診療においては、剖検脳を用いた神経病理学的検査によってのみ確定診断が下され、患者の生存中に確定診断に至るのは困難を伴う。脳内 Aβ プラークの蓄積は、AD の特徴的な病理学的所見ではあるが、AD 以外の認知症や健康高齢者においても認められる場合があるため、この病理学的所見のみで確定診断につながるものではない。しかしながら、神経病理学的な Aβ 陰性所見は AD 診断と矛盾し、Aβ 陽性所見は AD 診断と合致するため、Aβ プラークの蓄積の有無を高い精度で評価できる本剤 PET 検査は AD 診断の補助検査として利用することができる。臨床徴候や症状から AD が疑われる認知機能障害を有する患者に対して、Aβ プラークの蓄積を否定する検査は患者の AD 診断を除外し、Aβ プラークの蓄積を確認する検査は AD 診断の裏づけとなることから、本剤の PET 検査を行うことで、臨床的な AD 診断の精度の向上が期待される。

以上より、本剤を用いた PET 検査により、皮質の Aβ プラークを可視化しその蓄積の有無を高い感度及び特異度で評価できること、Aβ プラークの蓄積の有無の情報が追加されることにより、認知機能障害があり AD が疑われる患者の診断精度の向上が期待できると考えられることから、本剤の申請する効能・効果として「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」が妥当であると判断した。

## 1.8.3　「用法・用量（案）」の設定根拠

用法・用量（案）
フロルベタピル（$^{18}$F）として 370 MBq 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。

### 1.8.3.1　投与量

米国 A03 試験において、111 MBq 投与群及び 370 MBq 投与群の PET 画像を比較した結果、Aβ 蓄積レベルに関する定性的評価（脳内局所評価、Aβ 陽性又は Aβ 陰性の分類）及び定量的評価（皮質領域の平均 SUVR）の結果は両投与群で同等であったが、画像の品質評価では 370 MBq 投与群の方が 111 MBq 投与群よりも、やや良好な結果であった（2.7.2.3.4.1 項）。

国内 J05 試験と米国 A05 試験において、本剤 370 MBq 投与時の日本人と米国人の PET 画像所見を臨床診断群別に検討した結果、視覚読影による定性的評価（Aβ 陽性と判定された被験者の割合）及び定量的評価（皮質平均 SUVR）の結果は類似しており、核医学診断としての PET 画像所見に差異はないと考えられた。（2.7.3.3.2.1.1 項）

国内 J02 試験において、日本人に本剤 370 MBq 投与したときの全身実効線量は 50kg モデルで約 7.7 mSv（0.0207 mSv/MBq）、70kg モデルで約 5.5mSv（0.0149 mSv/MBq）と評価された。これらの全身実効線量は、本邦既承認の PET 薬剤であるフルデオキシグルコース（$^{18}$F）の約 7.0 mSv（0.019 mSv/MBq）とほぼ同じレベルであり、核医学検査の被ばく線量として特段の懸念はないと判断された（2.7.2.3.4.2 項）。

以上より、111 MBq投与と370 MBq投与のPET画像の品質を比較した結果、370 MBq投与の方が良好であったこと、370 MBq投与時の日本人と米国人のPET画像所見は類似していたこと、日本人に本剤370 MBq投与したときの全身実効線量は既存のPET薬剤と同等であり臨床使用において特に問題はないと考えられることから、本邦における推奨投与量として370 MBqが適切であると判断した。

### 1.8.3.2　撮像時期

本剤投与後の脳内分布とその経時的推移を検討した結果、米国 A01 試験において、本剤 370 MBq 投与後 50～60 分の PET 画像で、AD 患者の Aβ 沈着が高いと予測される領域（前頭皮質、側頭皮質及び楔前部）で集積がみられたが、認知機能が正常な被験者の集積はわずかであった。この時点で Aβ 沈着がないとされる小脳への集積はほぼ消失しており、AD 患者の皮質領域の SUVR は、認知機能が正常な被験者と比較して一貫して高かった。米国 A03 試験では、AD 患者の皮質領域と小脳の時間放射能曲線は、投与後 15 分付近から明確に分離し、投与後 30～80 分の SUVR はほぼ一定の値となった。A01 試験同様、投与後 50～60 分の皮質領域の SUVR は、AD 患者の方が、認知機能が正常な被験者よりも一貫して高かった。米国 A06 試験においては、AD 患者の皮質平均 SUVR は、投与直後から投与後 30 分まで継続的に増加し、それ以降投与後 90 分までの変化はわずかであった。一方、認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR は投

与直後からわずかな変化しか見られなかったため、投与後 30 分以降、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、投与後 90 分までの間、AD 患者と認知機能が正常な被験者の皮質平均 SUVR の比はほぼ一定に保たれた（図 2.5.4.4.2-1）（2.7.2.3.5.1 項）。

さらに米国 A06 試験において、本剤 370 MBq 投与後 30 分から 10 分間撮像した 30 分画像と、投与後 50 分から 10 分間撮像した 50 分画像の一致性を検討した結果、定性的評価及び半定量的評価では高い一致性と良好な読影者間信頼性が、定量的評価では高い相関性が認められ、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（2.7.2.3.5.2 項）。

以上より、本剤投与後30分から90分まで皮質平均SUVRは安定し、Aβ沈着の信頼できる評価が可能になると考えられること、30分画像（投与後30分から10分間撮像）と50分画像（投与後50分から10分間撮像）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、本剤のPET撮像は、投与30～50分後からの10分間撮像が適切であると判断した。

## 1.8.4　「使用上の注意（案）」の設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 【禁忌（次の患者に投与しないこと）】<br>本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 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記載した。 |
| ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞<br>無症候者に対するアルツハイマー型認知症の発症前診断を目的として本剤を用いたPET検査を実施しないこと（アルツハイマー型認知症の発症予測に関する有用性は確立していない）。 | 本剤の【効能又は効果】に記載されている「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」以外の有効性は確認されていない。効能外の患者への本剤の投与は誤った解釈につながる可能性があるため、記載した。 |
| 1. 慎重投与<br>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。〕 | 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する注意喚起を設定した。 |
| 2.重要な基本的注意<br>(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。 | 放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した。 |
| (2) アルツハイマー型認知症の診断は、認知症に関する十分な知識と経験を有する医師が、本剤を用いたPET検査所見に加えて、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。 | 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、記載した。 |
| (3) 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。 | 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。 |

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>3.副作用<br>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。<br><br>これらの症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。<br><br>
<table>
<tr><th></th><th>1～10%<br>未満</th><th>0.1～1%<br>未満</th><th>頻度<br>不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>注射部位反応(刺激）、そう痒症</td><td>注入部位発疹、注射部位反応（出血、疼痛）、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、便秘、血尿</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感※、頭痛</td><td>味覚異常、潮紅、悪寒、冷感、四肢痛、頚部痛、臭覚錯誤、副鼻腔炎に伴う頭痛、不眠症</td><td></td></tr>
</table>
国内外の臨床試験に基づいて頻度を算出した。<br>※国内臨床試験（55 例中）で認められた副作用</td><td>国内外臨床試験で報告された副作用に基づき、その事象と発現率を記載した。<br>また、企業中核データシート（Company Core Data Sheet、以下 CCDS）において、注意喚起されている事象についても一覧表に記載し、それらの事象の頻度については「頻度不明」と記載した。</td></tr>
<tr><td>4.高齢者への投与<br>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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のみ投与すること[使用経験がない]。<br>(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、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。</td><td>(1)妊婦に対する使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。<br><br>(2)放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した。本剤のヒト母乳中への移行は不明である。</td></tr>
<tr><td>6.小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>小児等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。</td></tr>
</table>

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 7.適用上の注意<br>(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。<br><br>(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、本剤の取違え防止のため、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。 | (1)投与ルート内の残留を防ぐために記載した。<br><br>(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を記載した。 |
| 8.その他の注意<br>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。[1)] | 参考情報として、非放射体であるフロベタピル（$^{19}F$）遺伝毒性試験の結果を記載した。 |

# 1.9 一般的名称に係る文書

## 1.9.1 JAN

登録なし

## 1.9.2 INN

Proposed INN List 103, WHO Drug Information Vol.24, No.2, 2010（p.141）に以下の名称で収載されている。当該文書の写しを添付した。

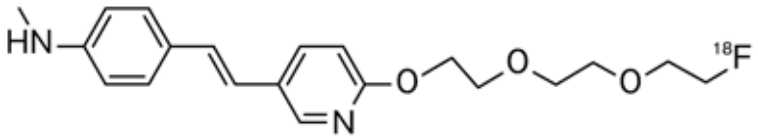
INN：florbetapir（$^{18}$F）

## 1.9.3 放射性医薬品基準収載名

放射性医薬品基準（以下、放薬基）では、放薬基に掲載されている医薬品各条の名称を基準名といい、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第 50 条の適用については、これを一般的名称とみなすとしている。本剤の放薬基（案）における基準名は「フロルベタピル（$^{18}$F）注射液」を予定している。放薬基（案）は 1.13.2 項に添付した。

放射性医薬品基準収載名（予定）：フロルベタピル（$^{18}$F）注射液

# 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[$^{18}$F]fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methylaniline（別名　INN：florbetapir（$^{18}$F））及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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（予定）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>本品 370MBq を静脈内投与し、投与 30～50 分後に 10 分間撮像する（予定）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び<br>有効成分・分量</td><td>原体：フロルベタピル（$^{18}$F）<br>製剤：アミヴィッド注射液（予定）<br>（1 バイアル中、フロルベタピル（$^{18}$F）370MBq 含有（投与日時において））</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性<br><table><tr><td>概略の致死量（μg/kg）</td><td>静脈内</td></tr><tr><td>ラット　♂<br>♀</td><td>＞448<br>＞448</td></tr></table><br>亜急性毒性<br><table><tr><td>動物種</td><td>投与<br>期間</td><td>投与<br>経路</td><td>投与量<br>（μg/kg/日）</td><td>無毒性量<br>（μg/kg/日）</td><td>主な<br>所見</td></tr><tr><td>ラット<br>（♂、♀）</td><td>4 週間</td><td>静脈内</td><td>0、24、56、112</td><td>112</td><td>なし</td></tr><tr><td>ビーグル犬<br>（♂、♀）</td><td>4 週間</td><td>静脈内</td><td>0、11.2、32</td><td>32</td><td>なし</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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。<br>国内外の臨床試験における副作用は以下の通りであった。<br><table><tr><td></td><td>1～10%未満</td><td>0. 1～1%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>注射部位反応（刺激）、そう痒症</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、便秘、血尿</td></tr><tr><td>その他</td><td>倦怠感、頭痛</td><td>味覚異常、潮紅、悪寒、冷感、四肢痛、頚部痛、臭覚錯誤、副鼻腔炎に伴う頭痛、不眠症</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>富士フイルム RI ファーマ株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

# 1.12　添付資料一覧

# 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

## 3.2.S　DRUG SUBSTANCE（AV-105, [redacted]）

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.1　一般情報 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.1　名称 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | S11 | Nomenclature | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.2　構造 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.2 | S12 | Structure | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3　一般特性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.3 | S13 | General Properties | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | TR-AV-45-070 | Solubility of AV-105 in Acetonitrile and DMSO | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2　製造 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.1　製造業者 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | S21 | Manufacturer(s) | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.2 | S22 | Description of manufacturing process and process controls | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | TR-AV-45-059 | Summary Report: Synthesis of AV-105 (Lot 09-056-08-A) | [redacted] | [redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | AV-105-S1-1 | Compound: 3 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | AV-105-2 | Compound: 5 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | AV-105-S3-2 | Compound: 6 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | AV-105-S4-6 | Compound: 7 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | AV-105-S5-6 | Compound: AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.3　原材料の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.3 | S23 | Control of Materials | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.4 | S24 | Controls of Critical Steps and Intermediates | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TR-AV-45-077 | Development Report: Process Definition Report for the Manufacture of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.2.4 | TR-AV-45-078 | Development Report: Proven Acceptable Range and Hold Time Studies Report for the Manufacture of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0051 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 1 Conversion to Compound 3 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0046 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 4 Conversion to Compound 5 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0048 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 5 Conversion to Compound 6 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0053 | Test Instruction: In-Process Check of Cmpd 3 and Cmpd 6 Conversion to Cmpd 7 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0055 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 7 Conversion to AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0050 | Test Instruction: Analysis of Compound 1 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0045 | Test Instruction: Analysis of Compound 4 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0047 | Test Instruction: Analysis of Compound 5 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0052 | Test Instruction: Analysis of Compound 3 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0049 | Test Instruction: Analysis of Compound 6 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TI-09-0054 | Test Instruction: Analysis of Compound 7 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | qr-hplc-meth-purity-analy-comp-1 | Qualification Report for the HPLC Method Used for Purity Analysis of Compound 1 | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | qr-hplc-meth-purity-analy-comp-4 | Qualification Report for the HPLC Method Used for Purity Analysis of Compound 4 | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | qr-hplc-meth-purity-analy-comp-5 | Qualification Report for the HPLC Method Used for Purity Analysis of Compound 5 | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | vr-hplc-meth-purity-analy-comp-3 | Validation Report for the HPLC Method Used for Purity Analysis of Compound 3 | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.2.4 | vr-hplc-meth-purity-analy-comp-6 | Validation Report for the HPLC Method Used for Purity Analysis of Compound 6 | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | vr-hplc-meth-purity-analy-comp-7 | Validation Report for the HPLC Method Used for Purity Analysis of Compound 7 | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.5 | S25 | Process Validation and/or Evaluation | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | PVR-AV-105-001-1 | Process Validation Report for the Manufacture of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.6 | S26 | Manufacturing Process Development | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | TR-AV-45-001 | Preparation and characterization of (E)-2-(2-(2-(5-(4-(tert-butoxycarbonyle-(methyl)amino)styryl)pyridin-2-yloxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (AV-105) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | TR-AV-45-058 | Development Report: Process Evaluation, Demonstration, and cGMP Synthesis of AV-105 | [redacted]／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | TR-AV-45-059 | Summary Report: Synthesis of AV-105 (Lot 09-056-08-A) | [redacted]／[redacted] | [redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | TR-AV-45-077 | Development Report: Process Definition Report for the Manufacture of AV-105 | [redacted]／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3　特性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明 | | | | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | S31 | Elucidation of Structure and other Characteristics | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | TR-AV-45-088 | Synthesis and Characterization of AV-105 Primary Reference Standard Lot 09-056-08-A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2　不純物 | | | | | | | | |
| 3.2.S.3.2 | S32 | Impurities | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | TI-09-0051 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 1 Conversion to Compound 3 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | TI-09-0046 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 4 Conversion to Compound 5 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.3.2 | TI-09-0048 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 5 Conversion to Compound 6 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | TI-09-0053 | Test Instruction: In-Process Check of Cmpd 3 and Cmpd 6 Conversion to Cmpd 7 of AV-105 Synthesis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | TI-09-0055 | Test Instruction: In-Process Check of Compound 7 Conversion to AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4　原薬の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.1　規格及び試験方法 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | S41 | Specification | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2　試験方法（分析方法） | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.2 | S42 | Analytical Procedures | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | TI-05-0012 | Test Instruction: Documentation of Appearance | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | TI-10-0035 | Test Instruction: AV-105 FTIR Analysis Using an ATR Accessory | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | TI-05-0008 | Test Instruction: Karl Fischer Analysis of Methanol Soluble Compounds | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | TI-09-0065 | Test Instruction: Residual Solvent Analysis of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.3 | S43 | Validation of Analytical Procedures | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | vr-gc-meth-residual-solvent | Validation Report for the GC Method Used for Residual Solvent Analysis of AV-105 | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | ll-meth-val-deter-potency-hplc | Final Report for the Method Validation for the Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | TI-09-0065 | Test Instruction: Residual Solvent Analysis of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.4　ロット分析 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.4 | S44 | Batch Analyses | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.4.4 | PVR-AV-105-001-1 | Process Validation Report for the Manufacture of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.5 | S45 | Justification of Specification | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | TI-05-0012 | Test Instruction: Documentation of Appearance | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | TI-10-0035 | Test Instruction: AV-105 FTIR Analysis Using an ATR Accessory | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | TI-05-0008 | Test Instruction: Karl Fischer Analysis of Methanol Soluble Compounds | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | TI-09-0065 | Test Instruction: Residual Solvent Analysis of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5　標準品又は標準物質 | | | | | | | | |
| 3.2.S.5 | S5 | Reference Standards or Materials | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-05-0012 | Test Instruction: Documentation of Appearance | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-08-0043 | Test Instruction: DSC Analysis of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-10-0036 | Test Instruction: 1H NMR Analysis of AV-105 for Identification | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-12-0011 | Test Instruction: 13C NMR Analysis of AV-105 for Identification | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-10-0035 | Test Instruction: AV-105 FTIR Analysis Using an ATR Accessory | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | ME-11 | [redacted] Method Summary: Carbon, Hydrogen, and Nitrogen Determination Using the [redacted] | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | E16-2 | [redacted] Method Summary: Sulfur Determination Using the [redacted] (Trace E16-2A) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-08-0027 | Test Instruction: LC/MS Analysis of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-05-0008 | Test Instruction: Karl Fischer Analysis of Methanol Soluble Compounds | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-09-0065 | Test Instruction: Residual Solvent Analysis of AV-105 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.6　容器及び施栓系 | | | | | | | | |
| 3.2.S.6 | S6 | Container Closure System | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7　安定性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論 | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | S71 | Stability Summary and Conclusions | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | TR-AV-45-065 | Exaggerated Stress Study of AV-105 in DMSO | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | 08-012421-1371 | Stability Protocol for AV-105 lot A358-003A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | 09-012421-1651 | Stability Protocol for AV-105 lot GAI-08-040-S4A-B1-6.40A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | 09-012421-2050 | Stability Protocol for AV-105 lot 09-056-08-A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | 10-012421-2167 | Stability Protocol for AV-105 Lot 10-008-01-A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | 10-012421-2294 | Stability Protocol for AV-105 Lot 10-014-01-A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | LL-0637 | Chromatographic Purity Determination of AV-105 by HPLC | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | LL-0700 | AV-105 Water Content by Coulometric Karl Fischer Titration | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.2 | S72 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | LL-0700 | AV-105 Water Content by Coulometric Karl Fischer Titration | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3　安定性データ | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.3 | S73 | Stability Data | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 08-012421-1371 | Stability Protocol for AV-105 lot A358-003A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 09-012421-1651 | Stability Protocol for AV-105 lot GAI-08-040-S4A-B1-6.40A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 09-012421-2050 | Stability Protocol for AV-105 lot 09-056-08-A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 10-012421-2167 | Stability Protocol for AV-105 Lot 10-008-01-A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 10-012421-2294 | Stability Protocol for AV-105 Lot 10-014-01-A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.7.3 | LL-0637 | Chromatographic Purity Determination of AV-105 by HPLC | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | LL-0727 | Determination of Potency for AV-105 by High Performance Liquid Chromatography | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | LL-0700 | AV-105 Water Content by Coulometric Karl Fischer Titration | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

## 3.2.S　DRUG SUBSTANCE（FLORBETAPIR ($^{18}$F), FUJIFILM RI PHARMA）

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.1　一般情報 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.1　名称 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | S11 | Nomenclature | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.2　構造 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.2 | S12 | Structure | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3　一般特性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.1.3 | S13 | General Properties | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | TR-AV-45-045 | AV-45 Solubility, pKa and LogP Determination | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | TR-AV-45-009 | Solubility of Florbetapir F 19 (AV-45) in Drug Product Formulation | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | TR-AV-45-024 | Partition coefficient (PC) measurement of 18F-AV-45 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2　製造 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.1　製造業者 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | S21 | Manufacturer(s) | 富士フイルム RI ファーマ | － | － | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.2 | S22 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.3　原材料の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.3 | S23 | Control of Materials | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.4 | S24 | Controls of Critical Steps and Intermediates | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | TR-AV-45-165 | Development of a Florbetapir F 18 Injection Manufacturing Process on the [redacted] Radiosynthesizer | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.5 | S25 | Process Validation and/or Evaluation | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | TR-AV-45-093 | Antimicrobial Effectiveness Study for Acetonitrile / Water Solution (70:30) | [redacted]／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯 | | | | | | | | |
| 3.2.S.2.6 | S26 | Manufacturing Process Development | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | TR-AV-45-165 | Development of a Florbetapir F 18 Injection Manufacturing Process on the [redacted] Radiosynthesizer | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3　特性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明 | | | | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | S31 | Elucidation of Structure and other Characteristics | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | TR-AV-45-023 | Synthesis and characterization of Florbetapir F 19 Reference Standard Lot A358-121A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2　不純物 | | | | | | | | |
| 3.2.S.3.2 | S32 | Impurities | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4　原薬の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.1　規格及び試験方法 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | S41 | Specification | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2　試験方法（分析方法） | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.2 | S42 | Analytical Procedures | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.3 | S43 | Validation of Analytical Procedures | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.4　ロット分析 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.4 | S44 | Batch Analyses | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.4.5 | S45 | Justification of Specification | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5　標準品又は標準物質 | | | | | | | | |
| 3.2.S.5 | S5 | Reference Standards or Materials | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | LL-0694 | Client Specific - Chromatographic Purity Determination of AV-45 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) , ([redacted]) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | LL-0701 | AV-45 Water Content by Coulometric Karl Fischer Titration | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-045 | AV-45 Solubility, pKa and LogP Determination | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-009 | Solubility of Florbetapir F 19 (AV-45) in Drug Product Formulation | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-023 | Synthesis and characterization of Florbetapir F 19 Reference Standard Lot A358-121A | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-012 | Synthesis and characterization of (E)-4-(2-(6-(2-fluoroethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methyl aniline (AV-45) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-002 | Preparation and characterization of (E)-4-(4-(2-(2-(2-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)styryl)-N-methylaniline dihydrochloride (AV-45) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-064 | Final Report for the Characterization of AV-45; Batch TBI-06-311 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-095 | Synthesis and Characterization of Substances Related to Florbetapir which are Potential Chemical Impurities in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-031 | Final Report for the Validation of the Method for the Chromatographic Purity Determination of AV-45 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-055 | Characterization of AV-45 (Lot WZI-07-207) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-039 | Characterization of AV-45 (Lot WZII-07-26) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-038 | Characterization of AV-45 (Lot WZII-09-108) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-036 | Characterization of AV-45 analytical reference materials (Lot A358-121A) | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-05-0012 | Test Instruction: Documentation of Appearance | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-10-0041 | Test Instruction: DSC Analysis of AV-45 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-11-0018 | Test Instruction: AV-45 1H and 13C NMR Analysis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TI-11-0017 | Test Instruction: AV-45 FTIR Analysis | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | ME-14 | [redacted] Method Summary: Carbon, Hydrogen, and Nitrogen Determination Using the [redacted] Analyzer | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | E9-3 | [redacted] Method Summary: Determination of Total Fluorine by Oxygen Flask Combustion and Ion-Selective Electrode | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.5 | TI-10-0039 | Test Instruction: LC/MS Analysis of AV-45 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | PN-12-012421 | Stability Protocol for Florbetapir F 19 Reference Standard | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | 1665-07623 | AV-45-008: A Single and 28 Day Repeated Dose Intravenous Study in Sprague-Dawley Rats with a Functional Observational Battery | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | 1665-07738 | AV-45-009: A 14 Day Repeat-Dose Intravenous Toxicity Study in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | 08-3354 | AV-45: 28-Day Intravenous Toxicity Study in Dogs with a 14 Day Recovery Period | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | MBR07-379 | Salmonella-E.Coli / Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | AC10HR.125.BTL | Rat Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Intravenous Administration of AV-45 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | TR-AV-45-004 (MDS-1083089) | CNS and Cardiovascular Receptor Binding of AV-45 | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | 1665-07667 | Effects of AV-45 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | 1665-07887 | AV-45: A cardiovascular Safety Pharmacology and Respiratory Function Study in Beagle Dogs | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.6　容器及び施栓系 | | | | | | | | |
| 3.2.S.6 | S6 | Container Closure System | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7　安定性 | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論 | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | S71 | Stability Summary and Conclusions | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.2 | S72 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3　安定性データ | | | | | | | | |
| 3.2.S.7.3 | S73 | Stability Data | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |

## 3.2.P　DRUG PRODUCT（AMYVID INJECTION, INJECTION）

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.1　製剤及び処方 | | | | | | | | |
| 3.2.P.1 | P1 | Description and Composition of the Drug Product | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2　製剤開発の経緯 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.1　製剤成分 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.1 | P21 | Components of the Drug Product | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.1 | TR-AV-45-045 | AV-45 Solubility, pKa and LogP Determination | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.1 | TR-AV-45-009 | Solubility of Florbetapir F 19 (AV-45) in Drug Product Formulation | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2　製剤 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.2 | P22 | Drug Product | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2 | TR-AV-45-045 | AV-45 Solubility, pKa and LogP Determination | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2 | TR-AV-45-009 | Solubility of Florbetapir F 19 (AV-45) in Drug Product Formulation | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2 | TR-AV-45-165 | Development of a Florbetapir F 18 Injection Manufacturing Process on the [redacted] Radiosynthesizer | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2 | TR-AV-45-014 | Florpiramine F 18 (18F-AV-45) Injection Sterile Filter Compatibility Study | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2 | TR-AV-45-005 | An Evaluation of the Stability and Strength of 18F-AV-45 (florpiramine F 18) Injection in Vials with [redacted] Closures | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.3 | P23 | Manufacturing Process Development | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.3 | TR-AV-45-057 | Microbial Retention Validation Study Report for [redacted] Florbetapir F 18 (18F-AV-45) Injection with [redacted] | [redacted]／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.3 | TR-AV-45-072 | Physical and Chemical Stability of Florbetapir F 19 and Sodium Ascorbate in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.2.3 | TR-AV-45-170 | Effect of Simulated Terminal Sterilization Conditions on the Physical and Chemical Properties of Florbetapir (18F) Solution for Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.4　容器及び施栓系 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.4 | P24 | Container Closure System | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.4 | TR-AV-45-067 | Leachables Screening Study for Packaging of Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.5 | P25 | Microbiological Attributes | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | TR-AV-45-049 | Product Bubble Point Ratio Determination Report | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | TR-AV-45-057 | Microbial Retention Validation Study Report for [redacted] Florbetapir F 18 (18F-AV-45) Injection with [redacted] | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | TR-AV-45-072 | Physical and Chemical Stability of Florbetapir F 19 and Sodium Ascorbate in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | TR-AV-45-170 | Effect of Simulated Terminal Sterilization Conditions on the Physical and Chemical Properties of Florbetapir (18F) Solution for Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | TR-AV-45-094 | Hold Time Study Validation Report for Florbetapir F 18 Injection Product Diluent | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | TR-AV-45-169 | Florbetapir F 18 Injection Drug Product Multi-Dose Vial Closure Self-Sealing and Fragmentation Study | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性 | | | | | | | | |
| 3.2.P.2.6 | P26 | Compatibility | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.6 | TR-AV-45-210 | The Physical and Chemical Stability of Florbetapir 18F Solution for Injection Diluted with 0.9% Sodium Chloride for Injection and Water for Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.6 | TR-AV-45-085 | Compatibility of Florbetapir F 18 Injection with IV Administration Devices | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.3　製造 | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.1　製造者 | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | P31 | Manufacturer(s) | 富士フイルム RI ファーマ | － | － | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.2　製造処方 | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.2 | P32 | Batch Formula | [redacted]<br>／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.3 | P33 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | [redacted]<br>／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.4 | P34 | Controls of Critical Steps and Intermediates | [redacted]<br>／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | TR-AV-45-049 | Product Bubble Point Ratio Determination Report | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価 | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.5 | P35 | Process Validation and/or Evaluation | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | TR-AV-45-057 | Microbial Retention Validation Study Report for [redacted] Florbetapir F 18 (18F-AV-45) Injection with [redacted] | [redacted]<br>／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | TR-AV-45-072 | Physical and Chemical Stability of Florbetapir F 19 and Sodium Ascorbate in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | TR-AV-45-170 | Effect of Simulated Terminal Sterilization Conditions on the Physical and Chemical Properties of Florbetapir (18F) Solution for Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | TR-AV-45-034 | Extractable Substances Test Report: [redacted] Filter Unit | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | TR-AV-45-050 | Particulate Matter Testing of Decayed Florbetapir F 18 Injection | [redacted]<br>／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4　添加剤の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.P.4.1　規格及び試験方法 | | | | | | | | |
| 3.2.P.4.1 | P41 | Specifications | [redacted]<br>／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.4.2　試験方法（分析方法） | | | | | | | | |
| 3.2.P.4.2 | P42 | Analytical Procedures | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション | | | | | | | | |
| 3.2.P.4.3 | P43 | Validation of Analytical Procedures | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性 | | | | | | | | |
| 3.2.P.4.4 | P44 | Justification of Specifications | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤 | | | | | | | | |
| 3.2.P.4.5 | P45 | Excipients of Human or Animal Origin | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.6　新規添加剤 | | | | | | | | |
| 3.2.P.4.6 | P46 | Novel Excipients | 富士フイルム RI ファーマ | － | － | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5　製剤の管理 | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.1　規格及び試験方法 | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | P51 | Specification(s) | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.2　試験方法（分析方法） | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.2 | P52 | Analytical Procedures | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.3 | P53 | Validation of Analytical Procedures | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-015 | QC HPLC Method Validation Report for Determining Identity, Chemical Purity, Radiochemical Purity and Specific Activity of Florbetapir F 18 in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-157 | Validation Report for a Gas Chromatographic Method to Quantify Ethanol and Residual Solvents (Acetonitrile and DMSO) in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-019 | Validation Report: A visual limit test for Cryptand 222 (Kryptofix) in Florbetapir F 18 Injection using potassium iodoplatinate testing solutions | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-091 | Protocol for Gel-Clot and [redacted] Product Validation, Florpiramine F 18 (18F-AV-45) Injection | [redacted] ／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-152 | Validation Report: A [redacted] Method to Quantify Sodium Ascorbate in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-483 | Intermediate Precision for Analytical Test Method, ATM QC030, A [redacted] Method for Determining the Concentration of Sodium Ascorbate in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-100 | Evaluation of pH Strips and Paper for Measuring pH of Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-049 | Product Bubble Point Ratio Determination Report | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-030 | Final Report for the Bacteriostasis / Fungistasis Testing by Direct Transfer of 19F-AV-45 Injection (15 µg/mL) in 10% Ethanol, 90% Saline (0.9%), 0.45% Sodium Ascorbate | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | TR-AV-45-144 | Final Report for the Bacteriostasis / Fungistasis Testing by Direct Transfer of Non-Radioactive Florbetapir F 18 Inejction with Two Hour Hold Time at Ambient Temperature and 20 Hour Hold Time at 2 - 8 °C | [redacted] ／[redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4　ロット分析 | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.4 | P54 | Batch Analyses | [redacted] ／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | D0012784 | FRI, Stability Validation Report of Florbetapir (18F) Injection Manufactured using the [redacted] Radiosynthesizer and stored in 10 mL vials at 25 ±2 degC | [redacted] | [redacted] ～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | TR-AV-45-272 | Process Validation of the Manufacture of Florbetapir (18F) Solution for Injecton using the [redacted] Radiosynthesizer at [redacted] | [redacted] ／[redacted] | － | フランス | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.5　不純物の特性 | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.5 | P55 | Characterisation of Impurities | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.5 | TR-AV-45-095 | Synthesis and Characterization of Substances Related to Florbetapir which are Potential Chemical Impurities in Florbetapir F 18 Injection | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性 | | | | | | | | |
| 3.2.P.5.6 | P56 | Justification of Specification(s) | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.6　標準品又は標準物質 | | | | | | | | |
| 3.2.P.6 | P6 | Reference Standards or Materials | [redacted] | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7　容器及び施栓系 | | | | | | | | |
| 3.2.P.7 | P7 | Container Closure System | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8　安定性 | | | | | | | | |
| 3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論 | | | | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | P81 | Stability Summary and Conclusion | [redacted]／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | D0012784 | FRI, Stability Validation Report of Florbetapir (18F) Injection Manufactured using the [redacted] Radiosynthesizer and stored in 10 mL vials at 25 ±2 degC | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | D0012764 | FRI, Stability of Florbetapir (18F) Injection Manufactured using the [redacted] Radiosynthesizer and stored in 10 mL vials at 50 ± 2 degrees C | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | TR-AV-45-069 | Florbetapir F18 Injection Exaggerated Stress Stability Study | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | TR-AV-45-062 | The Stability of Florbetapir F 18 Injection Stored in Sterile Vials with [redacted] Closures | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | TR-AV-45-332 | The Stability of Florbetapir (18F) Solution for Injection Manufactured Using the [redacted] Radiosynthesizer and Dispensed and Stored in 10 mL Multi-Dose Vials at [redacted] | [redacted]／[redacted] | － | フランス | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | TR-AV-45-206 | The Stability of Florbetapir (18F) Solution for Injection at 800 MBq/mL Manufactured Using the [redacted] Radiosynthesizer and Stored in Multi-Dose Vials | [redacted]／[redacted] | － | フランス | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | TR-AV-45-080 | Florbetapir F 18 Injection Shipping Study | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | | | | | | | | |
| 3.2.P.8.2 | P82 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | [redacted]<br>富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3　安定性データ | | | | | | | | |
| 3.2.P.8.3 | P83 | Stability Data | [redacted]<br>／富士フイルム RI ファーマ | － | － | 海外<br>国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | D0012784 | FRI, Stability Validation Report of Florbetapir (18F) Injection Manufactured using the [redacted] Radiosynthesizer and stored in 10 mL vials at 25 ±2 degC | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | D0012764 | FRI, Stability of Florbetapir (18F) Injection Manufactured using the [redacted] Radiosynthesizer and stored in 10 mL vials at 50 ± 2 degrees C | [redacted] | [redacted]～[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | TR-AV-45-062 | The Stability of Florbetapir F 18 Injection Stored in Sterile Vials with [redacted] Closures | [redacted] | － | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | TR-AV-45-332 | The Stability of Florbetapir (18F) Solution for Injection Manufactured Using the [redacted] Radiosynthesizer and Dispensed and Stored in 10 mL Multi-Dose Vials at [redacted] | [redacted]<br>／[redacted] | － | フランス | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | TR-AV-45-206 | The Stability of Florbetapir (18F) Solution for Injection at 800 MBq/mL Manufactured Using the [redacted] Radiosynthesizer and Stored in Multi-Dose Vials | [redacted]／<br>[redacted] | － | フランス | 海外 | 社内資料 | 評価 |

## 3.2.A　APPENDICES

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.1　製造施設及び設備 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 3.2.A.3　添加剤 | | | | | | | | |
| 3.2.A.3 | A3 | Excipients | 富士フイルム RI ファーマ | － | － | 国内 | 社内資料 | 評価 |

## 3.2.R　REGIONAL INFORMATION

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | （該当なし） | | | | | | |

## 3.3　LITERATURE REFERENCES

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | （該当なし） | | | | | | |

# 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

## 4.2　試験報告書

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1　薬理試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.1　効力を裏付ける試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.1.1 | － | Preclinical Properties of $^{18}$F-AV-45：A PET Agent for Aβ Plaques in the brain | Choi SR et al. | － | － | － | J Nucl Med 2009; 50: 1887-94. | 参考 |
| 4.2.1.1.2 | [redacted]-45-020 | Postmortem correlation of $^{18}$F-AV-45 binding to β-amyloid plaque burden in postmortem human brain tissue | [redacted] | 20[redacted] | 米国<br>カナダ | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2　副次的薬理試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.2.1 | [redacted]-45-004<br>([redacted]-1083089) | CNS and cardiovascular receptor binding of AV-45 | [redacted] | 20[redacted]～20[redacted] | 台湾 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3　安全性薬理試験 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| 4.2.1.3.1 | 071019[redacted] | Effects of AV-45 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3.2 | [redacted]-45-012 | Human radiation dosimetry estimates based on biodistribution of $^{18}$F-AV-45 for injection in normal mice | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3.3 | 1665-07623 | AV-45-008: A single and 28-day repeated dose intravenous study in Sprague-Dawley rats with a functional observational battery | [redacted] | 20[redacted]～20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3.4 | 1665-07887 | AV-45: A cardiovascular safety pharmacology and respiratory function study in beagle dogs | [redacted] | 20[redacted]～20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | | | |
| 4.2.1.4.1 | [redacted]-45-081 | Potential drug-drug interactions at the $^{18}$F-AV-45 binding site | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2　薬物動態試験 | | | | | | | | |
| 4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.2.2　吸収 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.2.3　分布 | | | | | | | | |
| 4.2.2.3.1 | [redacted]-45-011 | Biodistribution of $^{18}$F-AV-45 for Injection in normal mice | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| | | （4.2.1.1.1 に添付） | | | | | | |
| 4.2.2.4　代謝 | | | | | | | | |
| 4.2.2.4.1 | [redacted]-45-007 | In vitro metabolism of $^{18}$F-AV-19 and $^{18}$F-AV-45 with human and rat liver microsomes | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4.2 | [redacted]-45-010 | In vivo metabolism of $^{18}$F-AV-45 in normal mice and characterization of its metabolites | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.5　排泄 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.2.7　その他の薬物動態試験 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.3　毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.1　単回投与毒性試験 | | | | | | | | |
| | | （4.2.1.3.3 に添付） | | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2　反復投与毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.2.1 | 1665-07738 | AV-45-009: A 14-day repeat-dose intravenous toxicity study in beagle dogs with a 2-week recovery | [redacted] | 20[redacted]～20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2.2 | 08-3354 | AV-45: 28-day intravenous toxicity study in dogs with a 14-day recovery period | [redacted] | 20[redacted]～20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| | | （4.2.1.3.3 に添付） | | | | | | |
| 4.2.3.3　遺伝毒性試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1　In Vitro 試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1.1 | [redacted]-07-379 | AV-45 *Salmonella-E.coli* / mammalian microsome reverse mutation assay | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.1.2 | [redacted]-07-380 | AV-45 In vitro chromosome aberration study with human peripheral lymphocytes (HPL) | [redacted] | 20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2　In Vivo 試験 | | | | | | | | |
| 4.2.3.3.2.1 | [redacted]10[redacted].125 [redacted] | Rat bone marrow erythrocyte micronucleus test following intravenous administration of AV-45 | [redacted] | 20[redacted]～20[redacted] | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4　がん原性試験 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.3.5　生殖発生毒性試験 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.3.6　局所刺激性試験 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 4.2.3.7　その他の毒性試験 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |

## 4.3　参考文献

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.1 | | Development and evaluation of iodinated tracers targeting amyloid plaques for SPECT imaging. | Kung MP et al. | － | － | － | J Mol Neurosci. 2004;24:49-53. | 参考 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.2 | － | Characterization of IMPY as a potential imaging agent for β-amyloid plaques in double transgenic PSAPP mice. | Kung MP et al. | － | － | － | Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:1136-45. | 参考 |
| 4.3.3 | － | F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting Aβ aggregates in the brain. | Zhang W et al. | － | － | － | Nucl Med Biol. 2005;32:799-809. | 参考 |
| 4.3.4 | － | $^{18}$F-labeled styrylpyridines as PET agents for amyloid plaque imaging. | Zhang W et al. | － | － | － | Nucl Med Biol. 2007;34:89-97. | 参考 |
| 4.3.5 | － | IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of β-amyloid plaques. | Kung MP et al. | － | － | － | Brain Res. 2002;956:202-10. | 参考 |
| 4.3.6 | － | Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. | Redfern WS et al. | － | － | － | Cardiovasc Res. 2003;58:32-45. | 参考 |
| 4.3.7 | － | Alzheimer's disease. | Querfurth HW et al. | － | － | － | N Engl J Med. 2010;362:329-44. | 参考 |
| 4.3.8 | － | 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. | Roberson ED et al. | － | － | － | Science. 2006;314:781-4. | 参考 |
| 4.3.9 | － | Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. | Selkoe DJ et al. | － | － | － | Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:545-84. | 参考 |
| 4.3.10 | － | An evaluation of current methods for the diagnostic histochemistry of amyloid. | Cooper JH. | － | － | － | J Clin Path. 1969;22: 410-3. | 参考 |
| 4.3.11 | － | Imaging brain amyloid in Alzheimer’s disease with Pittsburgh compound-B. | Klunk WE et al. | － | － | － | Ann Neurol. 2004;55:306–19. | 参考 |
| 4.3.12 | － | Impact of amyloid imaging on drug development in Alzheimer's disease. | Mathis CA et al. | － | － | － | Nucl Med Biol. 2007;34:809-22. | 参考 |
| 4.3.13 | － | Synthesis and evaluation of $^{11}$C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. | Mathis CA et al. | － | － | － | J Med Chem. 2003;46:2740-54. | 参考 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.14 | － | Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F18（$^{18}$F-AV-45） binding with β-amyloid aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. | Choi SR et al. | － | － | － | Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012;26:8-16. | 参考 |
| 4.3.15 | － | OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. | Stabin MG et al. | － | － | － | J Nucl Med. 2005;46:1023-7. | 参考 |
| 4.3.16 | － | Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: addendum 3 to ICRP Publication 53 – ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. | International Commission on Radiological Protection（ICRP） | － | － | － | Ann ICRP. 2008;38:1-197. | 参考 |
| 4.3.17 | － | 医薬品インタビューフォーム．レミニール錠. 2014 年 11 月改訂 | ヤンセンファーマ株式会社 | － | － | － | － | 参考 |
| 4.3.18 | － | 医薬品インタビューフォーム．セレコックス錠. 2015 年 2 月改訂 | アステラス製薬株式会社 | － | － | － | － | 参考 |
| 4.3.19 | － | Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. | Dembo G et al. | － | － | － | Anesthesiology. 2005;102:409-15. | 参考 |
| 4.3.20 | － | OECD guideline for testing of chemicals No.471: Bacterial reverse mutation test. 1997 July 21. | Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) | － | － | － | － | 参考 |
| 4.3.21 | － | OECD guideline for testing of chemicals No.473: In vitro mammalian chromosome aberration test. 1997 July 21. | Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) | － | － | － | － | 参考 |

# 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 5.3　試験報告書及び関連情報

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1　生物薬剤学試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.3.1.1 | $^{18}$F-AV-45-J02（J02試験） | 国内第Ⅰ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2012.8～2013.1 | 日本（1施設） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.1.2 | $^{18}$F-AV-45-A01（A01試験） | 米国第Ⅰ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2007.6～2008.1 | 米国（3施設） | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.3.1.3 | $^{18}$F-AV-45-A02（A02試験） | 米国第Ⅰ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2007.10～2008.1 | 米国（1施設） | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.4.1.1 | $^{18}$F-AV-45-A03（A03試験） | 米国第Ⅰ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2008.3～2008.8 | 米国（3施設） | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.4.1.2 | $^{18}$F-AV-45-A04（A04試験） | 米国第Ⅰ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2008.4～2009.4 | 米国（4施設） | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5　有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.5.1.1 | $^{18}$F-AV-45-J05（J05試験） | 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2012.10～2013.2 | 日本（3施設） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1.2 | $^{18}$F-AV-45-A05（A05試験） | 米国第Ⅱ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2008.6～2008.12 | 米国（24施設） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1.3 | $^{18}$F-AV-45-A07（A07試験） | 米国第Ⅲ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2009.2～2010.3 | 米国（25施設*）<br>*被験者の組入れあり | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1.4 | $^{18}$F-AV-45-A16（A16試験） | 米国第Ⅲ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2009.2～2011.3 | 米国（22施設） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.2　非対照試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.5.3.1 | $^{18}$F-AV-45-A06（A06試験） | 米国第Ⅰ相臨床試験 | Avid Radiopharmaceuticals | 2010.7（報告書作成日） | － | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5.4　その他の臨床試験報告書 | | | | | | | | |
| | | （該当なし） | | | | | | |
| 5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | | | |
| 5.3.6.1 | － | Periodic Safety Update Report | | | | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | | | |
| 5.3.7.1 | － | J02試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2 | － | J05試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3 | － | A01試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.7.4 | － | A02試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.7.5 | － | A03試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.7.6 | | A04試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.7.7 | | A05試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.8 | | A07試験 有害事象症例一覧 | Avid Radiopharmaceuticals | － | － | 海外 | 社内資料 | 評価 |

## 5.4　参考文献

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.1 | － | Unchanged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. | Klunk WE, Wang Y, Huang GF, et al. | － | － | － | Life Sci. 2001;69(13):1471-1484 | 参考 |
| 5.4.2 | － | World Alzheimer Report 2009 | Alzheimer’s Disease International. | － | － | － | － | 参考 |
| 5.4.3 | － | Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. | Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al. | － | － | － | Neuroepidemiology. 2009;32(2):101-106. | 参考 |
| 5.4.4 | － | 我が国の疫学統計 | 下方浩史 | － | － | － | 日本臨牀62巻 増刊号4（2004）:121-125 | 参考 |
| 5.4.5 | － | 認知症の社会的費用を推計 | 慶応義塾大学プレスリリース | － | － | － | 2015年5月29日[インターネット]. [cited 2015 Nov]. Available from: http://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2015/osa3qr000000wfwb-att/20150529_02.pdf. | 参考 |
| 5.4.6 | － | 特集アルツハイマー病研究の最前線 認知症による社会負担 | 下方浩史 | － | － | － | 最新医学61巻12号（2006）:2368-2373 | 参考 |
| 5.4.7 | － | Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. | McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. | － | － | － | Neurology. 1984;34(7):939-944 | 参考 |
| 5.4.8 | － | Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. | Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. | － | － | － | Neurology. 2001;56(9):1143-1153. | 参考 |
| 5.4.9 | － | Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer’s disease in a community-based case series. | Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. | － | － | － | J Am Geriatr Soc. 1999;47(5):564-569. | 参考 |
| 5.4.10 | － | Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer’s disease. Alzheimer’s Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer’s Disease. | Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. | － | － | － | N Engl J Med. 1998;338(8):506-511. | 参考 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.11 | － | Clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: still good after all these years. | Ranginwala NA, Hynan LS, Weiner MF, White CL. III. | － | － | － | Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(5):384-388. | 参考 |
| 5.4.12 | － | Identifying dementia in the primary care practice. Int Psychogeriatr. | Solomon PR, Brush M, Calvo V, et al. | － | － | － | Int Psychogeriatr. 2000;12:483-493. | 参考 |
| 5.4.13 | － | Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care – a more active approach is needed. | Lopponen M, Raiha I, Isoaho R, et al. | － | － | － | Age Ageing. 2003;32(6):606-612. | 参考 |
| 5.4.14 | － | 認知症疾患治療ガイドライン2010. | 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編 | － | － | － | 東京 :医学書院; 2010 | 参考 |
| 5.4.15 | － | The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. | McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. | － | － | － | Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-269. | 参考 |
| 5.4.16 | － | esearch criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. | Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. | － | － | － | Lancet Neurol. 2007;6:734-746. | 参考 |
| 5.4.17 | － | Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. | Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. | － | － | － | JAMA 2001:286(17):2120-2127. | 参考 |
| 5.4.18 | － | Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. | Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. | － | － | － | Lancet Neurol. 2002;1(1):13-21. | 参考 |
| 5.4.19 | － | Preclinical properties of $^{18}$F-AV-45: a PET agent for Aβ plaques in the brain. | Choi SR, Golding G, Zhuang Z, et al. | － | － | － | J Nucl Med. 2009;50(11):1887-1894. | 参考 |
| 5.4.20 | － | F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting Aβ aggregates in the brain. | Zhang W, Oya S, Kung MP, Hou C, Maier DL, Kung HF. | － | － | － | Nucl Med Biol. 2005;32(8):799-809. | 参考 |
| 5.4.21 | － | Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. | Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. | － | － | － | Ann Neurol. 2004;55(3):306-309. | 参考 |
| 5.4.22 | － | PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. | Nordberg A. | － | － | － | Lancet Neurol. 2004 Sep;3(9):519-527. | 参考 |
| 5.4.23 | － | Use of Florbetapir-PET for Imaging β-Amyloid Pathology. | Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. | － | － | － | JAMA. 2011;305(3):275-283. | 参考 |
| 5.4.24 | － | Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. | － | － | － | － | ICRP Publication 106, Annals of the ICRP. 2008;38:85-87. | 参考 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.25 | － | Neuropathological and neuropsychological changes in “normal” aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. | Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, Mclntyre LM. | － | － | － | J Neuropathol Exp Neurol. 1998;57(12):1168-1174. | 参考 |
| 5.4.26 | － | Neuropathology of cognitively normal elderly. | Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. | － | － | － | J Neuropathol Exp Neurol. 2003;62(11):1087-1095. | 参考 |
| 5.4.27 | － | Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer’s disease. | Price JL, Morris JC. | － | － | － | Ann Neurol. 1999;45(3):385-368. | 参考 |
| 5.4.28 | － | "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. | Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. | － | － | － | Neurology. 2000;55(3):370-376. | 参考 |
| 5.4.29 | － | Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. | Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. | － | － | － | Neurology. 2005;64(5):834-841. | 参考 |
| 5.4.30 | － | Neuropathologic features of amnestic mild cognitive impairment. | Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, et al. | － | － | － | Arch Neurol. 2006;63(5):665-672. | 参考 |
| 5.4.31 | － | Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. | Braak H, Braak E. | － | － | － | Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-357. | 参考 |
| 5.4.32 | － | New drugs for Alzheimer’s disease in Japan. | Takeda M, Tanaka T, Okochi M. | － | － | － | Psychiatry Clin Neurosci. 2011;65(5):399-404. | 参考 |
| 5.4.33 | － | Impact of blood collection devices on clinical chemistry assays. | Bowen RA, Hortin GL, Csako G, Otanez OH, Remaley AT. | － | － | － | Clin Biochem. 2010;43(1-2):4-25. | 参考 |
| 5.4.34 | － | Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. | Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. | － | － | － | Clin Chem Lab Med. 2006;44(3):311-316. | 参考 |

| 添付資料番号 | 試験番号 | 表題 | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.35 | － | Heart rate variability in white-coat hypertension. | Madsen LB, Rasmussen JK, Moller DS, Nyvad O, Pedersen EB. | － | － | － | Blood Press Monit. 2008;13(2):65-71. | 参考 |
| 5.4.36 | － | Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. | Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. | － | － | － | Hypertension. 1993;21(4):510-524. | 参考 |
| 5.4.37 | － | Investigating drug-induced QT and QTc prolongation in the clinic: a review of statistical design and analysis considerations. | Patterson S, Agin M, Anziano R, et al. | － | － | － | Drug Inf J. 2005;39(3):243-266. | 参考 |
| 5.4.38 | － | Amyloid mediates the association of apolipoprotein E e4 allele to cognitive function in older people | Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, et al. | － | － | － | J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(9):1194-99. | 参考 |