

ビザミル静注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、日本メジフィジックス株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本メジフィジックス株式会社

ビザミル静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本メジフィジックス株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 認知症診断におけるアミロイド PET.....	5
1.5.3 開発の経緯.....	6
1.5.4 開発の経緯図.....	16
1.5.5 申請に用いる臨床データパッケージ.....	19
1.5.6 申請区分.....	19
1.5.7 参考文献.....	19

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
アミロイド PET	アミロイド斑の検出を目的とした放射性薬剤を用いたポジトロン断層撮影
新オレンジプラン	認知症施策推進総合戦略の通称
本剤	ビザミル静注, フルテメタモル (^{18}F) を有効成分とする診断用放射性医薬品, 開発コード: NMA67
AD	Alzheimer's disease: アルツハイマー病
aMCI	Amnesic mild cognitive impairment: 健忘型軽度認知障害
Apo E	Apolipoprotein E: アポリポタンパク質 E
^{11}C -PiB	炭素 - 11 標識 Pittsburgh compound B
CT	Computed tomography: コンピューター断層撮影
FASTlab	放射性医薬品合成設備 FASTlab
GLP	Good laboratory practice: 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Inter-RA	Inter-reader agreement: 読影医間一致率
Intra-RA	Intra-reader agreement: 読影医内一致率
MCI	Mild cognitive impairment: 軽度認知障害
MRI	Magnetic resonance imaging: 磁気共鳴コンピューター断層撮影
NPH	Normal pressure hydrocephalus: 正常圧水頭症
pAD	Probable Alzheimer's disease: 臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病
PET	Positron emission tomography: ポジトロン断層撮影
SOT	Standard of truth: 真のスタンダード
SUV _R	Standardized uptake value ratio: 標準取込み値比 (参照領域の標準取込み値に対する特定の関心体積における標準取込み値の比) SUV _R = 特定の関心体積における標準取込み値 / 参照領域の標準取込み値

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ビザミル静注（以下、本剤）は、1 バイアル（2mL）中に有効成分のフルテメタモル（ ^{18}F ）を検定日時において 185MBq 含有する注射剤である。本剤は、脳内のアミロイド β 沈着状況を評価するためのポジトロン断層撮影（以下、アミロイド PET）用の放射性医薬品として開発された。

フルテメタモル（ ^{18}F ）を合成するきっかけとなったのは、アミロイド PET 用薬剤として現在でも広く研究に用いられている、炭素 - 11 で標識された Pittsburgh Compound B（以下、 ^{11}C -PiB）である。 ^{11}C -PiB は、病理組織学的検査においてアミロイドの染色に使用されているチオフラビン T の構造に起原を有する。

GE Healthcare 社は、新規のアミロイド PET 用放射性医薬品の開発にあたり、 ^{11}C -PiB の基本骨格に着目し、チオフラビン T のアナログに関する特許を 20 年に取得した。医薬品として医療現場に供給する上で、炭素 - 11 の物理的半減期約 20 分は短すぎることから、物理的半減期が約 110 分のフッ素 - 18 で標識したチオフラビン T アナログの研究開発を行った。当該研究によって見出されたのがフルテメタモル（ ^{18}F ）である。フルテメタモル（ ^{18}F ）、チオフラビン T 及び ^{11}C -PiB の構造式を図 1.5-1 に示す。

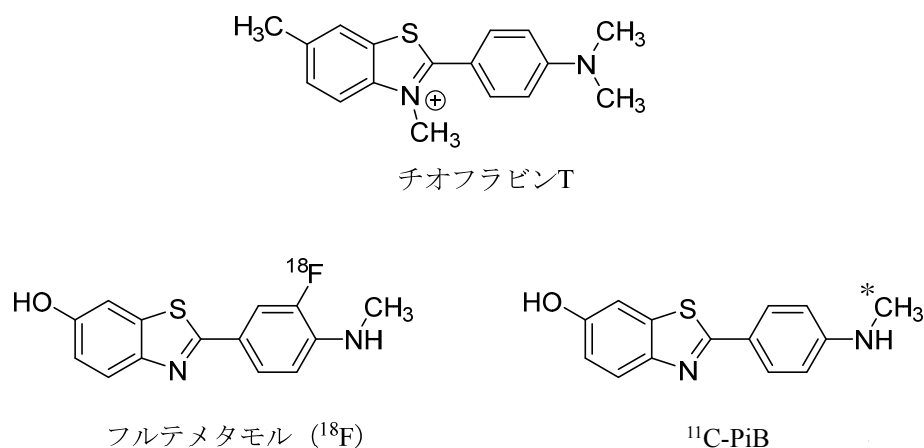


図 1.5-1 フルテメタモル（ ^{18}F ）、チオフラビン T 及び ^{11}C -PiB の構造

フルテメタモル（ ^{18}F ）は ^{11}C -PiB と同様に非イオン性であり、血液脳関門を通過して、高い親和性を持って脳内アミロイド β に結合すると共に、正常な脳組織からは速やかにクリアランスされるという特徴を有する。したがって、フルテメタモル（ ^{18}F ）は脳内に沈着したアミロイド β に結合する一方で、アミロイド β が沈着していない大脳皮質からは速やかにクリアランスされる。

上記の特性を踏まえて、フルテメタモル（ ^{18}F ）のフッ素 - 18 が放出する陽電子から生じる消滅ガンマ線を専用の医療機器（核医学診断用ポジトロン CT 装置等）で検出し、フルテメタモル（ ^{18}F ）の分布を反映した画像を得ることで、脳内のアミロイド β の沈着状況を把握することができる。これにより、従来、死後の剖検で病理組織学的に把握するしかなかった脳内アミロイド β の異常沈着の有無を、侵襲性の低いポジトロン断層撮影（以下、PET）検査によって生前に把握することができるようになった。

1.5.2 認知症診断におけるアミロイド PET

脳内アミロイド β の異常沈着を特徴とする疾患にアルツハイマー病(以下, AD)が挙げられる。AD は認知症の原因として最も多いと考えられており、認知症全体の 60~70%の原因が AD である可能性が指摘されている¹⁾。

AD の確定診断には、アミロイド β の異常沈着によるアミロイド斑の増加を確認する必要があることから、アミロイド PET によって脳内アミロイド β の沈着の程度を評価することは、認知症の原因が AD であるのかどうかを診断する上で重要である。AD 診断におけるアミロイド PET の利用は、本邦の認知症疾患治療ガイドラインにも示されており、有用な技術であることが確認できる²⁾。

アミロイド PET による診断結果が陰性(正常)である場合、脳内アミロイド β の異常沈着の可能性は低く、AD の病理組織学的所見と一致しないことから、認知症の原因が AD でないという診断が可能であり、AD の診断に関して特異度の向上が期待できる。一方で、アミロイド斑の形成が加齢に伴って生じることや、AD 以外の疾患においてもアミロイド斑増加の所見が認められるケースがあることから、アミロイド PET による診断結果が陽性(異常)であることのみを以て AD であるとの診断をすることはできない。ただし、アミロイド PET で陽性であるほか、臨床症状やその他の鑑別診断を加味して、総合的に判断したときに、AD であることの確信度が増すことが期待できる。

現在本邦には、アミロイド PET 用の放射性医薬品としてフロルベタピル注射液が製造販売されている。また、医療機関で PET 用の薬剤を調製する医療機器である放射性医薬品合成設備に関して、アミロイド PET 用の薬剤を調製できる放射性医薬品合成設備が 4 品目製造販売されている。アミロイド PET 用の薬剤を調製できる放射性医薬品合成設備 4 品目は、フロルベタピル (^{18}F) 注射液を調製するものが 2 品目、フルテメタモル (^{18}F) 注射液を調製するものが 1 品目、及びフロルベタベン (^{18}F) 注射液を調製するものが 1 品目である。フルテメタモル (^{18}F) 注射液を調製する放射性医薬品合成設備 FASTlab (以下、FASTlab) は、GE ヘルスケア・ジャパン社によって製造販売されており、本剤と同等の組成を有するフルテメタモル (^{18}F) 注射液を調製する医療機器である。

既に同種同効の医薬品が存在するものの、PET 用の放射性医薬品の有効期間は短く、既承認の医薬品の供給可能範囲は限定的であると考えられる。

放射性医薬品合成設備によるアミロイド PET 用薬剤を利用可能な施設に関しては、日本核医学会 PET 核医学分科会によると、2015 年 9 月時点における推計で、PET 装置を有する施設が 367 施設、そのうち研究用も含め、サイクロトロン等の加速器を有し、PET 用薬剤の製造を行い、PET を行っている施設は 149 施設とのことである³⁾。しかし、サイクロトロン等を有する全ての施設に上記の放射性医薬品合成設備が配備されているわけではない。日本核医学会による PET 薬剤製造施設認証及び PET 撮像施設認証の状況をみると、2016 年 3 月 10 日時点において、フルテメタモル (^{18}F) 注射液の製造認証を受けているのが 2 施設、アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET の撮像認証を受けているのが 9 施設であり、広く国内で実施できる状況でないことがわかる⁴⁾。

一方、新オレンジプランでは、適切に鑑別診断等ができる拠点機能を担う施設である認知症疾患医療センターを 2017 年度末までに約 500 箇所整備することが掲げられている⁵⁾。当該医療機関の全てでアミロイド PET を実施できる必要はないが、必要に応じて PET の情報を取得できる状

況になることが望ましいと考える。その点において、フルテメタモル (^{18}F) 注射液を医薬品として全国の製造拠点から供給することは、既承認の医薬品が利用できない地域の医療機関や、サイクロトロン等を保有しない医療機関でのアミロイド PET を可能とする。また、サイクロトロン等を有する施設においても加速器の状態や、ほかの薬剤調製のスケジュールに左右されることなくアミロイド PET が実施できることになる。以上のように本剤を供給することによりアミロイド PET に関する患者アクセスを向上させることができると考える。

さらに、適切に鑑別診断することにより AD 治療薬の臨床試験における被験者選択の充実及び適正化を可能とし、AD 治療薬開発への貢献もできると考える。

以上のことを踏まえ、本剤を本邦の医療現場に供給する意義は高いと判断した。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 海外での使用状況

本剤は、海外では「VIZAMYL」の名称で GE Healthcare 社により製造販売されている。ただし、検定日時において 6.0GBq 以下のマルチドーズバイアル製剤である。

海外での本剤の開発は GE Healthcare 社が行い、米国で 2013 年 10 月に、欧州（欧州連合加盟 28 箇国、並びにノルウェー、アイスランド及びリヒテンシュタイン）で 2014 年 8 月に、韓国で 2015 年 8 月に、それぞれ承認を取得している。いずれも、認知機能障害を有する成人患者を対象に、AD とそれ以外の原因による認知症を鑑別する目的で、アミロイド斑の程度を評価することを効能として承認されている。

また、米国核医学・分子イメージング学会及びアルツハイマー学会のアミロイドイメージング特別委員会において、アミロイド PET の適正使用に関する基準が作成されている⁶⁾。当該基準によると、アミロイド PET を実施することが適切と考えられる状況は、客観的に認知機能障害が確認でき、AD である可能性があるものの、認知症専門医による評価によっても確定できず、さらに、アミロイド β に関する情報が診断確度を上昇させ、患者管理に変更をもたらす状況であるとされている。そして、具体的な症例として、持続性又は進行性の原因不明の軽度認知障害を示す患者、非典型的な経過又は複合的な病因により possible AD と診断される患者、及び進行性で若年性（65 歳以下）の発症を認める患者が挙げられている。

1.5.3.2 本邦における承認申請の経緯

本邦におけるフルテメタモル (^{18}F) 注射液の開発は、GE Healthcare 社が行った。GE Healthcare 社は日本人を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験を実施し、外国人を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験の成績と比較して、海外第 III 相試験を外挿することで、フルテメタモル (^{18}F) 注射液の有効性及び安全性を評価した。しかし、本邦でフルテメタモル (^{18}F) 注射液を供給するにあたり、GE Healthcare 社は医療機器（放射性医薬品合成設備）としての開発を選択し、日本法人である GE ヘルスケア・ジャパン社が製造販売承認を取得した。

当社は、1.5.2 項に示したとおり、フルテメタモル (^{18}F) 注射液を医薬品として医療機関に供給する意義が高いと判断し、GE Healthcare 社による医療機器の開発と並行して、医薬品として供給するために、品質の検討に着手した。

FASTlab によって調製されるフルテメタモル (^{18}F) 注射液と同等の品質で、医薬品としての供給が可能な製造収量を得る製法を確立したことから、FASTlab の開発において得られた非臨床及び臨床データパッケージを用いて、本剤を製造販売承認申請するに至った。

1.5.3.3 品質

1.5.3.3.1 原薬

本剤の製造工程において生成するフルテメタモル (^{18}F) は微量であり、かつ、約 110 分というフッ素 - 18 の短い物理的半減期のため、速やかに製剤化を行う必要があることから、原薬としてフルテメタモル (^{18}F) を単離して保管、管理することはできない。したがって、原薬についての規格及び試験方法は設定しない。ただし、原薬の品質を担保するために重要な中間体である AH111907 について規格及び試験方法を設定すると共に、安定性を評価し、貯蔵方法「遮光して室温に保存」及び有効期間「12 箇月」を設定した。

1.5.3.3.2 製剤

本剤は GE Healthcare 社のフルテメタモル (^{18}F) 注射液と同等の品質であるため、本剤の規格及び試験方法は、GE Healthcare 社での検討結果並びに設定された規格及び試験方法を参考に、本剤の製造方法における特徴、及び本剤の品質を考慮して設定した。

本剤の安定性については、市販予定の包装形態である放射線遮蔽用の鉛容器中で遮光された状態で長期保存試験 ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) 及び加速試験 ($40 \pm 2^\circ\text{C}$) を実施した。実施したいずれの試験項目においても検定日時の 2 時間後まで顕著な変化は認められず、安定であった。これら安定性試験の結果及び有効性の観点から、本剤の貯蔵方法は「遮光して室温に保存」、有効期間は「検定日時から 68 分」と設定した。

1.5.3.4 非臨床試験

1.5.3.4.1 薬理試験

薬理試験は、20 年～20 年に GE Healthcare 社が実施した。

本剤の効力を裏付ける試験として、水素 - 3 で標識したフルテメタモル、及び蛍光誘導体 (6-CN-フルテメタモル) を用いて各種 *in vitro* 試験を実施した。評価内容としては、合成アミロイド β_{1-40} を用いたフルテメタモルのアミロイド β への結合性、健康高齢者及び AD 患者の脳組織切片を用いたフルテメタモルのアミロイド β への結合性、健康高齢者及び AD 患者の脳組織切片及び脳組織ホモジネートを用いたアミロイド β への結合能の ^{11}C -PiB との優劣について、それぞれ検討した。

副次的薬理試験については、特定の試験は実施しなかった。

安全性薬理試験として、フルテメタモルのラットを用いた Irwin 変法試験による行動及び臨床症状に対する影響、*in vitro* hERG チャネルに対する影響、及びイヌを用いた心血管系及び呼吸器系に対する影響について、それぞれ GLP に準拠して検討した。

効力を裏付ける試験では、フルテメタモルのアミロイド β に対する親和性が高く、 K_d 値が 6.7nmol/L であることを確認したほか、アミロイド β への結合能が既存薬剤である ^{11}C -PiB と同程度であることが推定できた。

安全性薬理試験では、コアバッテリー試験を通じて、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響は認められず、安全に臨床利用可能であることを確認した。

1.5.3.4.2 薬物動態試験

薬物動態試験は、20 年～20 年に GE Healthcare 社が実施した。

In vivo 及び *in vitro* 試験系を用いて、被験物質の体内動態（分布、代謝及び排泄）を検討した。その結果、フルテメタモルは投与後速やかに脳に分布し、数種類に代謝された後、アミロイド β を含まない正常組織から速やかに排泄された。脳以外の組織への分布及び排泄も速やかであり、主に消化管経路で排泄された。

1.5.3.4.3 毒性試験

毒性試験は、20 年～20 年に GE Healthcare 社が実施した。

単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験では、ラットとイヌを用いて試験を実施した。単回投与毒性試験と反復投与毒性試験のいずれの試験においても、フルテメタモル投与に関連する有害作用は認められなかった。

遺伝毒性試験では、*in vitro*（細菌及び培養細胞）又は *in vivo* 試験系（ラット）を用いてフルテメタモルの遺伝子突然変異誘発性の有無を評価した。フルテメタモルは *in vitro* 試験で代謝活性化系存在下において遺伝毒性の可能性を示したが、*in vivo* 試験では遺伝毒性を示唆する結果が得られておらず、遺伝毒性のエビデンスは認められなかった。

ウサギを用いて局所刺激性試験を実施した結果、静脈内、動脈内、筋肉内及び静脈周囲への投与では、フルテメタモルが刺激性を有する可能性又は局所忍容性の不良を示すエビデンスは認められず、良好な忍容性を有すると判断した。また、フルテメタモルはウサギの皮膚及び眼に対して明確又は不可逆的な損傷を引き起こさず、刺激性はないと判断した。

以上のことから、フルテメタモル (^{18}F) の臨床使用において、重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.3.5 臨床試験

1.5.3.5.1 国内臨床試験及び治験相談

相談（オーファン以外）（20 年 月 日、）以外の治験相談及び国内臨床試験は、GE Healthcare 社及び GE ヘルスケア・ジャパン社によって実施された。

1.5.3.5.1.1 相談（20 年 月 日、）

、（）
、
（、）
、及び
との助言を得た。さらに、
を検討するようにとの助言を得た。

助言を踏まえて、[] ([]) は [] ([]) []
[]、助言のとおりの評価を行った。なお、[]
[] MBq []、[] MBq であった。
また、[] []、[] ([], []) []
[]、[]
[]、[] [] との助言を得た。
助言を踏まえて、[] ([]) は [] ([]) []
[] ([], []) [] 実施した。

1.5.3.5.1.2 第Ⅰ相試験【GE067-014 試験】(2011 年 2 月～2011 年 10 月)

日本人健康成人及び日本人 pAD 患者を対象に、被験薬の安全性、体内分布及び被曝線量を評価すること、並びにフルテメタモル (^{18}F) を用いた PET の撮像条件を最適化することを目的として、第Ⅰ相試験を実施した。

被験薬投与後の放射能は、投与後 5 分までの投与後早期に、肝臓、脳及び肺へ比較的多く分布した。その時点で、脳(平均値: 8.4%, 範囲: 5.8~10.9%)及び肺(平均値: 7.7%, 範囲: 2.3~10.1%)への分布は最大となり、その後、速やかに消失した。肝臓では投与後 1 時間程度まで徐々に上昇し(最大平均値: 22.7%, 範囲 21.6~25.1%), その後、緩徐に消失した。また、投与後後期では、排泄経路にあたる消化管内容物、並びに膀胱及び尿の放射能分布率が高かった。

消化管及び尿での分布データを無限時間に外挿したとき、総排泄量の推定値は 72.6% (範囲: 56.3~94.0%) であった。主な排泄経路は腎尿路系で、平均値が 40.3% (範囲: 25~60%) であった。消化管内容物に認められた放射能は平均値が 32.4% (範囲: 18.3~57%) であった。

被曝線量を算出したところ、平均吸収線量が高かった器官は膀胱壁 (0.114mGy/MBq)、腎臓 (0.0751mGy/MBq) 及び肝臓 (0.0687mGy/MBq) であった。また、単位放射エネルギー当たりの平均実効線量は 0.0255mSv/MBq (範囲: 0.0226~0.0301mSv/MBq) であった。

安全性に関して、試験中止又は死亡に至った重篤な有害事象はなかった。pAD 患者 1 例で有害事象が認められたが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

薬物動態及び安全性の結果から、良好な安全性プロファイル及び忍容性を有すると判断した。

また、フルテメタモル (^{18}F) の標準取込み値比(以下、SUV_R)を算出し、健康成人と pAD 患者の領域別比較を行った結果、脳橋及び内側側頭葉皮質を除く全ての脳皮質領域で、大部分の pAD 患者が健康成人よりも高い SUV_R を示した。このことから、pAD かどうかを鑑別できるものと考えられた。

被曝線量及び至適撮像条件に関する検討から、国内第Ⅱ相試験の用法及び用量を、投与放射エネルギー=約 185MBq、撮像開始時間=投与後約 75~90 分、撮像時間=約 30 分間とした。

1.5.3.5.1.3 [] [] 相談(オフアン以外)(20[] 年 [] 月 [] 日、[])

[]、[] MBq []、[]
[]、[]、[] について相談し、
いずれも受入れ可能であるとの見解が示された。

日本人被験者（健康成人，aMCI 患者及び pAD 患者）を対象に，フルテメタモル（ ^{18}F ）の脳内
取込み及び安全性を評価することを目的として，第 II 相試験を実施した．併せて，日本人読影医
と外国人読影医での盲検下視覚的評価の同等性を評価した．

被験薬を2回投与した際の1回目と2回目のSUV_Rの変動は小さく(2.3%未満)、視覚的評価の再現性も良好であった。また、定量評価(SUV_Rに基づく判定)による正常又は異常に分類した結果と盲検下視覚的評価の結果も非常に良好な一致を認めた。

試験結果は、被験薬が脳内のアミロイドβ沈着の増加を高い再現性を以て、生体で検出できる可能性があることを示すものであった。

当該相談では、本剤の開発に直接的に影響する議論はなかった。

[redacted], [redacted]
 [redacted]につ
 いて相談した。

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED],
[REDACTED] [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]であるとの見解を得た。また、 [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]を行うことは受入れ可能であるとの見解が示された。

海外臨床試験は、全て GE Healthcare 社が実施した。

健康成人及び pAD 患者を対象に、被験薬の安全性、体内分布及び被曝線量を評価すること、並びにフルメタモル (^{18}F) を用いた PET の撮像条件を最適化することを目的として、第 I 相試験を実施した。

被験薬は良好な安全性プロファイル及び忍容性を示した。試験期間中に死亡、重篤な有害事象、又は有害事象による中止は認められず、特異的な有害事象プロファイルも認められなかった。試験期間中に発現した有害事象は2件であった。当該有害事象は、いずれも軽度で試験期間中に回復し、被験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。試験終了後に、健康成人1例で、重篤な有害事象が1件（非ホジキン B 細胞性リンパ腫）報告されたが、「被験薬とはおそらく関連なし」と判定された。臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査、血清生化学検査、尿検査）、バイタルサイン及び心電図の評価において、臨床的に重要な傾向及び安全性シグナルは認められなかった。

フルテメタモル (^{18}F) を用いる脳内イメージングにおいて、SUV_R を指標とすることで、pAD 患者と健康成人を鑑別できることが示された。

脳領域ごとの SUV_R の評価では、脳橋を除く全ての領域で、大部分の pAD 患者の SUV_R は健康成人よりも高かった。被験薬投与後 85 分に撮像を開始した画像では、前帯状皮質を除く全ての脳皮質領域で pAD 患者の SUV_R が健康成人よりも有意な高値を示した ($p < 0.05$)。

SUV_R を被験者ごとに検討した結果、pAD 患者 8 例中 6 例の脳皮質領域で、健康成人に比較して明らかな SUV_R の高値を認めた。しかし、pAD 患者 2 例では、いくつかの領域の SUV_R が低く、健康成人で観察された SUV_R の範囲内であった。最も可能性の高い原因として、当該被験者の臨床診断が誤っていたことが挙げられるが、フルテメタモル (^{18}F) の感度が不十分であった、又はアミロイド病変を欠いていたという可能性も考えられた。一方、健康成人では、8 例中 7 例の脳皮質領域における SUV_R は一貫して低かった。しかし、健康成人 1 例では、いくつかの領域の SUV_R が高く、pAD 患者で観察された SUV_R の範囲内であった。

被曝線量及び至適撮像条件に関する検討の結果から、海外第 II 相試験の用法及び用量を、投与放射能量＝約 185MBq、撮像開始時間＝投与後約 90 分、撮像時間＝約 30 分、データ収集間隔＝5 分とした。

1.5.3.5.2.2 第 II 相試験 [ALZ201 試験] (2008 年 9 月～2011 年 3 月)

健康成人、aMCI 患者及び pAD 患者を対象に、フルテメタモル (^{18}F) の脳内取込み及び安全性を評価することを目的として、第 II 相試験を実施した。併せて、 ^{11}C -PiB の脳内取込みとの比較を行った。

被験薬投与後に得られた PET 画像により、pAD 患者と健康成人を鑑別することが可能であった。スクリーニング時の臨床診断を SOT としたときの、盲検下視覚的評価の結果（読影医 5 名中 3 名以上の一致した結果）から、フルテメタモル (^{18}F) PET 画像による診断の感度及び特異度は、92.0%及び 96.0%であることが示された。定量評価（SUV_R に基づく判定）と視覚的評価の結果の一致は良好であった。また、2 年後の臨床診断を SOT とした場合の視覚的評価でも同様の結果が得られ、感度及び特異度は、87.1%及び 95.8%であった。

読影医間一致率（以下、Inter-RA）の Fleiss κ 係数は 0.96 であり、視覚的評価において読影医間での高い一致率が示された。

pAD 患者 5 例を対象に実施した SUV_R の再現性評価では、被験薬 2 回投与による SUV_R の変動の平均値は 2.1%であり、変動が小さい（再現性が高い）ことが示された。

被験薬投与時と ^{11}C -PiB 投与時の SUV_R には、高い相関が認められた ($R^2 = 0.82$)。

2年後の臨床診断で pAD への進行を認めた aMCI 患者の 78%は、被験薬による PET でアミロイド β 陽性に分類されていた。また、pAD への進行が認められなかった aMCI 患者の 80.0%は、被験薬による PET でアミロイド β 陰性に分類されていた。このことから、aMCI 患者の pAD への進行を予測するのに役立つ可能性が示された。同様の結果が ^{11}C -PiB でも得られた。

被験薬の忍容性は概ね良好であり、 ^{11}C -PiB 同様、軽度な有害事象プロファイルを示した。

1.5.3.5.2.3 第 III 相試験 [GE067-007 試験] (2010 年 6 月～2011 年 11 月)

55 歳以上の終末期患者を対象に、フルテメタモル (^{18}F) の脳内取込みと、剖検例のアミロイド β 沈着の病理組織学的評価の相関を評価することを目的として、第 III 相試験を実施した。併せて、読影時の解剖学的画像の有無の影響を評価した。

PET 画像の盲検下視覚的評価では、解剖学的画像の開示なしに、臨床的に有用な感度及び特異度が得られた。解剖学的画像の有無は、盲検下視覚的評価の結果に有意な影響を及ぼさなかった。また、被験薬の単回投与は、55 歳以上の終末期患者に対して良好な忍容性を認めた。

1.5.3.5.2.4 第 III 相試験 [GE067-008 試験] (2009 年 12 月～2010 年 7 月)

事前に生検を受けた正常圧水頭症（以下、NPH）患者を対象に、本剤を用いた大脳皮質アミロイドの検出の検証を目的として、第 III 相試験を実施した。

大脳皮質におけるフルテメタモル (^{18}F) の取込みは、生検試料のアミロイド β 領域の割合と相関がある。いずれの染色法によって求めたアミロイド β 沈着レベルも、SUV_R との間に正の相関を認めた。なかでも、チオフラビン S 染色の結果と最も強い相関を示した。このことは、チオフラビン S がフルテメタモルに類似した化学構造を有してアミロイド β に結合していることに関係していると考えられた。

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価（過半数評価）は、感度 100%（ $n=4$ ）及び特異度 100%（ $n=3$ ）という顕著なものであった。また、独立した 3 名の読影医の成績は、2 名が完全一致で、1 名で偽陰性 1 件を認めるものであった。少数例ではあるが、本試験は、フルテメタモル (^{18}F) が生体内における脳内アミロイド β の沈着を、高い感度及び特異度で検出できることを初めて実証した。

NPH 患者に被験薬を単回投与したところ、安全で忍容性は良好であった。軽度から中等度の血圧上昇が認められ、そのうち 3 例の被験者では被験薬との関連が否定できないものであったが、いずれも加療なしで回復した。本試験では、死亡、重篤な有害事象、及び有害事象による中止は認められなかった。また、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の異常、及び心電図の変化は認められなかった。

1.5.3.5.2.5 第 III 相試験 [GE067-009 試験] (2010 年 3 月～2011 年 1 月)

シャント術の施行を予定している NPH 患者を対象に、本剤を用いた大脳皮質アミロイドの検出の検証を目的として、第 III 相試験を実施した。

大脳皮質におけるフルテメタモル (^{18}F) の取込みの指標である SUV_R と、生検試料におけるアミロイド β 沈着レベル（4G8 により染色された領域の面積率）との間には、相関関係が認められた。

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価は、いずれの SOT（ビルショウスキー染色，チオフラビン S 染色及び総合病理評価）を用いた場合も、感度及び特異度が 100%であった。読影医 3 名における Inter-RA は、完全に一致していた。少数例ではあるものの、被験薬を用いる PET により、NPH 患者における生体中の脳内アミロイド β の沈着を、100%の感度及び特異度で検出できることが示された。

NPH 患者に被験薬を単回投与したところ、忍容性は良好だった。臨床検査，身体検査及び神経学的検査において、臨床的に問題となる異常は認められなかった。また、心電図においても臨床的に問題となる変化は認められなかった。

1.5.3.5.2.6 第 III 相試験 [GE067-010 試験] (2010 年 6 月～2010 年 11 月)

事前に生検を受けた NPH 患者を対象に、本剤を用いた大脳皮質アミロイドの検出の検証を目的として、第 III 相試験を実施した。

大脳皮質におけるフルテメタモル (^{18}F) の取込みの指標である SUVR と、生検試料におけるアミロイド β 沈着レベル (4G8 により染色された領域の面積率) との間には、有意な相関が認められた。

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の読影医別での感度は 33～100%であった。過半数評価での感度は 67～100%であった。特異度は、いずれも 91～100%であった。読影医 3 名における Inter-RA は、良好 (κ 係数=0.74) で、読影医 3 名中 2 名で完全に一致していた。読影医内一致率 (以下、Intra-RA) は 100%であった。少数例ではあるものの、被験薬を用いる PET により、NPH 患者における生体中の脳内アミロイド β の沈着を、中程度から高い感度、及び高い特異度で検出できることが示された。これらの結果は、被験薬による PET と病理組織学的所見が一致することを裏付け、NPH 患者における生体中の脳内アミロイド β の検出に関する、被験薬による PET の感度を支持するものであった。

NPH 患者に被験薬を単回投与したところ、良好な忍容性を認めた。臨床検査，身体検査及び神経学的検査において、臨床的に問題となる異常は認められなかった。また、心電図においても臨床的に問題となる変化は認められなかった。

1.5.3.5.2.7 第 III 相試験 [GE067-011 試験] (2010 年 5 月～2010 年 12 月)

シャント術又は頭蓋内圧測定の実施を予定している NPH 患者を対象に、本剤を用いた大脳皮質アミロイドの検出の検証を目的として、第 III 相試験を実施した。

大脳皮質におけるフルテメタモル (^{18}F) の取込みの指標である SUVR と、生検試料におけるアミロイド β 沈着レベル (4G8 により染色された領域の面積率) との間には、有意な相関が認められた。

被験薬による PET 画像の盲検下視覚的評価の感度は 42.9～100%であり、特異度は 92.9～100%であった。重要な点として、ビルショウスキー染色の結果を SOT とした場合に、全読影医の感度が 100%で、特異度が 92.9～100%であったことが挙げられる。読影医 3 名における Inter-RA は、非常に良く (κ 係数=0.88)，読影医 3 名中 2 名で完全に一致していた。Intra-RA は 100%であった。被験薬を用いた PET 画像と病理組織学的所見の一致性が高いことが明らかとなった。このことは、NPH 疑いの患者における生体中の脳内アミロイド β の検出に関する、被験薬による PET の感度を支持するものであった。

NPH 患者に被験薬を単回投与したところ、良好な忍容性を認めた。臨床検査、身体検査及び神経学的検査において、臨床的に問題となる異常は認められなかった。また、心電図においても臨床的に問題となる変化は認められなかった。

1.5.3.5.2.8 第 III 相試験 [GE067-015 試験] (2010 年 12 月～2011 年 3 月)

18～40 歳の若年健康成人を対象に、本剤による脳内アミロイドの存在の除外についての特異度を評価することを目的として、第 III 相試験を実施した。

独立した 5 名の読影医が被験薬による PET 画像を盲検下で視覚的評価した結果、特異度は 100%、68%、99%、99%及び 99%であり、95%信頼区間の下限は 5 名中 4 名で 95%を超えていた。3 名以上の読影医において、特異度の 95%信頼区間の下限が 80%を超えており、事前に規定した本試験の主目的の達成基準を満たした。

読影医 5 名中 4 名間の Inter-RA は高く、99～100%であった。しかし、1 名の読影医に関する Inter-RA は 68～69%であり、明らかな外れ値であった。読影医 5 名中 4 名の Intra-RA は 100%であった。1 名では 75%（再読影 16 枚中 12 枚で一致）であった。

人口統計学的パラメーター（性別、年齢、民族及び人種）、実施医療機関、居住地域及び PET 装置の違いによる、特異度への影響は認められなかった。

複合領域における SUVR は、小脳を参照領域とした場合に 1.12（標準偏差：0.097）であり、脳橋を参照領域とした場合に 0.49（標準偏差：0.036）であった。各被験者の小脳を参照領域とした複合領域の SUVR は、第 II 相試験で確立した閾値（1.56）よりも低かった。

181 例中 27 例（15%）の被験者で有害事象を認めた。高頻度に認められた有害事象は、潮紅（6%）、胸部不快感（4%）及び悪心（3%）であった。ほとんどの有害事象は一過性で軽度であった。試験期間中に、死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に問題となる、被験薬との関連がある変化は認められなかった。身体検査及び神経学的検査では、スクリーニングから撮像終了までの間に変化は認められなかった。18～40 歳の若年健康成人に被験薬を単回投与したところ、良好な忍容性を認めた。

1.5.3.5.2.9 第 III 相試験 [GE067-026 試験] (2010 年 7 月～2014 年 2 月)

GE067-007 試験の被験者を対象に追跡調査を行い、新たに得られた剖検データと GE067-007 試験のデータを用いて、フルテメタモル (^{18}F) PET 画像の盲検下視覚的評価の診断能を評価することを目的に、第 III 相試験を実施した。GE067-007 試験終了時点における 68 例の結果に、その後死亡した 38 例の結果を加えて計 106 例のデータを評価した。

GE067-007 試験で得た画像を、電子トレーニングプログラムによって訓練を受けた新たな 5 名の読影医が盲検下で視覚的に評価した。盲検下視覚的評価の結果と SOT を比較し、各種診断能パラメーター（感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率、陽性尤度比及び陰性尤度比）を算出した。

その結果、過半数評価における感度及び特異度は、それぞれ 91%（95%信頼区間：82～96%）及び 90%（95%信頼区間：74～98%）であり、それぞれの 95%信頼区間の下限値は事前に規定した本試験の達成基準を満たしていた（達成基準：感度の 95%信頼区間下限値＞75%、特異度の 95%信頼区間下限値＞60%）。

種々の SOT を用いて診断能を評価したところ、いずれの SOT の場合でも同様の結果が得られた。さらに、Inter-RA 及び Intra-RA も良好で、高い読影再現性が示された。

フルテメタモル (^{18}F) を用いた PET 画像の視覚的評価は、脳内アミロイドの検出に関して、高い信頼性と再現性を有するものであった。臨床現場において、フルテメタモル (^{18}F) を用いる PET 検査は、AD が疑われる認知症患者の鑑別診断の一助になると考えられた。

1.5.3.5.2.10 第 III 相試験 [GE067-005 試験] (2009 年 11 月～2014 年 1 月)

aMCI 患者を対象に、pAD 状態への移行の有無を予測することについてのフルテメタモル (^{18}F) PET の有用性を評価することを目的として、第 III 相試験を実施した。

フルテメタモル (^{18}F) を用いる PET 検査において異常（陽性）であった被験者は、正常（陰性）であった被験者に比べて、36 箇月間のフォローアップ期間中に、より多く pAD に進行する傾向を認めた（読影医 5 名の判定結果ごとのハザード比は 1.962～3.418 で、中央値は 2.580）。読影医 1 名を除く 4 名の判定結果に基づくハザード比が 2.5 を超えていた。PET 検査で異常（陽性）であった被験者が、正常（陰性）であった被験者よりも速く pAD へ進行する可能性は、読影医 5 名全体で 66～77%であり、過半数評価の結果でも 71%であった。全ての読影医でハザード比は統計学的に有意に高く、本試験における主要評価項目を達成した。

Apo E 遺伝子型について有意な結果が得られなかったものの、年齢及び aMCI 病期が、視覚的評価結果と同様に、pAD への進行に関する予測因子として有意な結果であった。

5 名全ての読影医の結果、及び過半数評価の結果、いずれの場合もハザード比が示すとおり、PET 検査で異常（陽性）であった被験者で、正常（陰性）であった被験者よりも、経時的に急速に pAD への非進行率が低下した。PET 検査で異常（陽性）であった被験者の 3 年間のフォローアップ終了時における pAD 非進行率は、読影医 5 名全体で 14～42%であった。一方、正常（陰性）であった被験者の pAD 非進行率は、71～75%であった。進行率は「1－非進行率」であることから、当該データは、PET 検査で異常（陽性）となった被験者において、進行率が上昇していることが示された。36 箇月間のフォローアップ期間中に pAD へ進行した被験者の比率は、5 名の読影医いずれにおいても、正常（陰性）と判定された被験者群よりも、異常（陽性）と判定された被験者群の方が有意に高かった。また、過半数評価の結果は、異常（陽性）と判定された被験者群で 64%、正常（陰性）と判定された被験者群で 36%であった ($p < 0.0001$)。Inter-RA、Intra-RA 共に良好な結果を認めた。定量評価 (SUVR に基づく判定) の結果は、視覚的評価結果に一致するものであった。

被験薬の単回投与について、全般的に良好な忍容性が認められた。232 例中 20 例 (9%) で有害事象を認めた。そのうち、11 例 (5%) で認めた有害事象は被験薬との関連が否定できないものであった。また、1 例で重篤な有害事象（アナフィラキシー様反応）を認めた。最も多く認められた有害事象は、浮動性めまい (2%) と頭痛 (2%) であった。本試験期間中に、死亡又はその他の重要な有害事象は報告されなかった。臨床検査、心電図、身体検査及び神経学的検査において、臨床的に重要な異常は認められなかった。被験薬の安全性プロファイルは、pAD への進行リスクを予測することを目的とした使用において、良好なものであった。

1.5.3.5.2.11 第 III 相試験 [GE067-021 試験] (2012 年 7 月～2012 年 8 月)

核医学専門医及び放射線専門医を対象に、フルテメタモル (^{18}F) PET 画像の表示及び読影に関する電子トレーニングプログラムの効果を評価することを目的に、第 III 相試験を実施した。評価には、実施済みの臨床試験で得られた画像データを用いた。

アミロイド PET 画像の読影経験がない医師を対象に、フルテメタモル (^{18}F) PET 画像の表示及び読影に関する電子トレーニングプログラムを用いてトレーニングしたところ、フルテメタモル (^{18}F) PET 画像の読影において、高い感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率、並びに高い Inter-RA 及び Intra-RA を認めた。3 名以上の読影医において、感度及び特異度の 95%信頼区間の下限が 70%を超えており、事前に規定した本試験の主目的の達成基準を満たした。各読影医間及び読影医 5 名全体における κ 係数の両側 95%信頼区間の下限は、全て 0.6 を超えており、Inter-RA に関する副次目的を達成した。

フルテメタモル (^{18}F) PET 画像の盲検下視覚的評価において、解剖学的画像 (CT, MRI) の有無は、読影結果に有意な影響を及ぼさなかった。

フルテメタモル (^{18}F) を用いる PET は、陰性的中率が高く、陰性の結果であった場合に、脳内アミロイドの異常沈着の可能性を確実に除外できる。

トレーニング方法 (電子トレーニングプログラム又は対面トレーニング) の違いによる影響を検討した追加解析では、意味のある差は認められなかったものの、電子トレーニングプログラムを用いたトレーニングにより特異度がいくらか改善した。

1.5.4 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5-2～図 1.5-4 に示す。

品質に関する試験等	
構造及びその他の特性	
製造方法	
規格及び試験方法	
ロット分析	
安定性試験	

図 1.5-2 開発の経緯（品質）

非臨床試験		
薬理	効力を裏付ける試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態	分布・排泄	
	代謝	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	局所刺激性試験	
	その他の毒性試験	

図 1.5-3 開発の経緯（非臨床）

図 1.5-4 開発の経緯（臨床）

1.5.5 申請に用いる臨床データパッケージ

本申請に用いる臨床データパッケージの構成を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 臨床データパッケージの構成の概要

相	日本人データ		外国人データ	評価内容
第 I 相	GE067-014 試験	比較	ALZ103 試験	- 健康成人における薬物動態及び被曝線量 - pAD 患者及び健康成人における安全性、忍容性及び脳内動態 - 撮像条件
第 II 相	GE067-017 試験	比較	ALZ201 試験	- 健康成人及び pAD 患者を対象とした、有効性及び安全性 - 定量評価 - 読影再現性
第 III 相	該当なし	外挿	GE067-007 試験 (ピボタル試験)	- 終末期患者を対象とした、有効性及び安全性 - 読影再現性
			GE067-026 試験 (ピボタル試験)	- GE067-007 試験をフォローアップした有効性 - 読影再現性
			GE067-015 試験 (ピボタル試験)	- 健康成人を対象とした、有効性（特異度のみ）及び安全性 - 定量評価 - 読影再現性
			GE067-008 試験 GE067-009 試験 GE067-010 試験 GE067-011 試験	- NPH 患者を対象とした、有効性及び安全性 - 定量評価 - 読影再現性（GE067-008 試験を除く）
			GE067-005 試験	- aMCI 患者を対象とした、pAD への進行予測に関する有効性 - 読影再現性
			GE067-021 試験	電子トレーニングプログラムの検証

pAD＝臨床的にはほぼ確実にアルツハイマー病，aMCI＝健忘型軽度認知障害

1.5.6 申請区分

認知機能障害の診断における脳内アミロイド β 沈着の評価に対して本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，その効能・効果及び用法・用量を設定して新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.7 参考文献

- World health organization and Alzheimer's disease international. Dementia: a public health priority. [Internet]. World health organization; 2012 [cited 2016 Apr 27]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1

- 2) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会. Alzheimer 病. 認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012 第 V 章 [Internet]. 日本神経学会 ; 2012 [cited 2016 Apr 27].
Available from: http://www.neurology-jp.org/guidelinem/degl/sinkei_degl_c_2012_06.pdf
- 3) 日本核医学会 PET 核医学分科会. PET 施設一覧 [updated 2016 Apr 21; cited 2016 Apr 27].
Available from: <http://www.jcpet.jp/1-3-4-1>
- 4) 日本核医学会分子イメージング戦略会議. 日本核医学会による PET 施設認証を受けている PET 施設一覧. [updated 2016 Mar 10; cited 2016 Apr 27].
Available from:
<http://www.jsnm.org/system/files/PET%E6%96%BD%E8%A8%AD%E8%AA%8D%E8%A8%BC%E3%82%92%E5%8F%97%E3%81%91%E3%81%A6%E3%81%84%E3%82%8B%E6%96%BD%E8%A8%AD%E4%B8%80%E8%A6%A7.pdf>
- 5) 厚生労働省. 認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～. 2015 年 1 月 27 日報道発表別添資料 2. 2015 年 1 月. [cited 2016 Apr 27].
Available from:
http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304500-Roukenkyoku-Ninchishougyakutaiboushitaisakusuishinshitsu/02_1.pdf
- 6) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. JHAppropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer Association. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):e-1-16. [cited 2016 Apr 27].
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733252/pdf/nihms-487427.pdf>

ビザミル静注

CTD 第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する 資料

日本メジフィジックス株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	4
1.6.1 外国における承認状況.....	4
1.6.2 外国の添付文書.....	4

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
本剤	フルテメタモル (^{18}F) を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMA67
EU	European union：欧州連合

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

ビザミル静注（開発コード：NMA67；以下、本剤）は、脳内のアミロイド β を視覚的に検出する診断用放射性医薬品である。海外での本剤の開発は GE Healthcare 社が行い、現在、米国及び欧州連合（28 箇国、以下、EU）を含む 33 箇国で承認されている。海外における本剤の承認状況を表 1.6-1 に、主要国である米国と EU における本剤の承認内容の概略を表 1.6-2 に示した。

表 1.6-1 海外における承認状況（2017 年 3 月現在）

国名	許可年月日
米国	2013 年 10 月 25 日
EU（28 箇国） ^a	2014 年 8 月 22 日
アイスランド	2014 年 8 月 22 日
ノルウェー	2014 年 8 月 22 日
リヒテンシュタイン	2014 年 8 月 22 日
韓国	2015 年 8 月 25 日

a. 中央審査方式による承認申請

表 1.6-2 米国及び EU における承認内容の概略（2017 年 3 月現在）

国名	米国	EU（28 箇国）
販売名	VIZAMYL (flutemetamol F 18 injection)	VIZAMYL 400MBq/mL solution for injection
剤型、含量	注射剤、検定日時において 150MBq/mL で 1～30mL（150～4500MBq）	注射剤、検定日時において 400MBq/mL で 1～15mL（400～6000MBq）
効能又は効果	アルツハイマー病又はそれ以外の原因による認知機能障害が疑われる成人患者において、脳のアミロイド β プラークの密度を推定するためのポジトロン断層撮影検査に適應される。	アルツハイマー病又はそれ以外の原因による認知機能障害が疑われる成人患者において、脳のアミロイド β プラークの密度を推定するためのポジトロン断層撮影用放射性医薬品である。
用法及び用量	推奨用量は 185MBq であり、投与液量は最大 10mL で、40 秒以内に静脈内にボース投与する。 投与後 60～120 分に、10～20 分間の撮像を行う。	推奨用量は 185MBq であり、投与液量は 1mL 以上 10mL 未満で、約 40 秒以内に静脈内にボース投与する。 投与後 90 分に、20 分間の撮像を行う。

1.6.2 外国の添付文書

米国及び EU の添付文書を記載する。なお、EU の添付文書の原文は英語版の添付文書を示す。

1.6.2.1 米国の添付文書

1.6.2.1.1 米国の添付文書の原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

VIZAMYL (flutemetamol F 18 injection) for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2013

-----INDICATIONS AND USAGE-----

Vizamyl is a radioactive diagnostic agent 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) or other causes of cognitive decline. A negative Vizamyl scan indicates sparse to no neuritic plaques, and is inconsistent with a neuropathological diagnosis of AD at the time of image acquisition; a negative scan result reduces the likelihood that a patient's cognitive impairment is due to AD. A positive Vizamyl scan indicates moderate to frequent amyloid neuritic plaques; neuropathological examination has shown this amount of 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. Vizamyl is an adjunct to other diagnostic evaluations (1).

Limitations of Use:

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

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- Use appropriate radiation safety handling measures (2.1)
- Administer 185 megabecquerels (MBq) [5 millicuries (mCi)] within 40 seconds as a single intravenous bolus in a total volume of 10 mL or less (2.2)
- Follow injection with an intravenous flush of 5 to 15 mL of 0.9% sterile sodium chloride injection (2.2)

- Obtain 10 to 20-minute PET images starting approximately 60 to 120 minutes after intravenous injection (2.3)
- Image interpretation: Refer to full prescribing information (2.4, 2.5)
- The radiation dose absorbed from a 185-MBq (5-mCi) dose of Vizamyl is 5.92 mSv in an adult (2.6)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Injection: 150 MBq/mL (4.05 mCi/mL) at reference date and time in 10 or 30 mL multi-dose vials (3).

-----CONTRAINDICATIONS-----

Known hypersensitivity to Vizamyl or any excipient, including polysorbate 80 (4).

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Hypersensitivity reactions: Ask patients about prior reactions to Vizamyl. Observe for hypersensitivity signs and symptoms following Vizamyl administration. Have resuscitation equipment and trained personnel available at time of Vizamyl administration (5.1)
- Image interpretation errors (especially false positives) have been observed (5.2)
- Radiation risk: Vizamyl, 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, 5.3)

-----ADVERSE REACTIONS-----

Most commonly reported adverse reactions were flushing (2%), headache (1%), increased blood pressure (2%), nausea (1%), and dizziness (1%).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GE Healthcare at 1-800-654-0118 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Radiation Safety - Drug Handling
- 2.2 Recommended Dosing and Administration Procedures
- 2.3 Imaging Acquisition Guidelines
- 2.4 Image Orientation and Display
- 2.5 Image Interpretation
- 2.6 Radiation Dosimetry

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Risk for Image Misinterpretation and Other Errors
- 5.3 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

10 OVERDOSAGE

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

16.3 Handling

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**FULL PRESCRIBING INFORMATION****1 INDICATIONS AND USAGE**

Vizamyl is indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the brain to estimate β amyloid neuritic plaque density in adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's Disease (AD) and other causes of cognitive decline.

A negative Vizamyl scan indicates sparse to no neuritic plaques and is inconsistent with a neuropathological diagnosis of AD at the time of image acquisition; a negative scan result reduces the likelihood that a patient's cognitive impairment is due to AD. A positive Vizamyl scan indicates moderate to frequent amyloid neuritic plaques; neuropathological examination has shown this amount of amyloid neuritic plaque is present in patients with AD, but may also be present in patients with other types of neurologic conditions as well as in older people with normal cognition. Vizamyl is an adjunct to other diagnostic evaluations.

Limitations of Use:

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Radiation Safety - Drug Handling**

Vizamyl is a radioactive drug and should be handled with safety measures to minimize radiation exposure during administration [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. Use waterproof gloves and effective shielding, including lead-glass syringe shields when handling and administering Vizamyl. To minimize radiation dose to the bladder, encourage patients to hydrate before and after Vizamyl administration in order to permit frequent voiding. Encourage patients to void before and after imaging with Vizamyl and frequently thereafter for 24 hours following Vizamyl administration.

Radiopharmaceuticals, including Vizamyl, should be used by or under the control of physicians who are qualified by specific training and experienced 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 Procedures

The recommended dose for Vizamyl is 185 megabecquerels (MBq) [5 millicuries (mCi)] in a maximum dose volume of 10 mL, administered as a single intravenous bolus within 40 seconds. The maximum mass dose is 20 micrograms. Follow the injection with an intravenous flush of 5 to 15 mL of 0.9% sterile sodium chloride injection.

- Use aseptic technique and radiation shielding to withdraw and administer Vizamyl solution.
- Calculate the necessary volume to administer based on calibration time and dose using a suitably calibrated instrument.
- Visually inspect Vizamyl for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not administer Vizamyl if it contains particulate matter or is discolored [see *Description* (11)].
- Do not dilute Vizamyl.
- Dispose of unused product in a safe manner in compliance with applicable regulations [see *How Supplied/Storage and Handling* (16)].

2.3 Imaging Acquisition Guidelines

The recommended PET scan start time is 60 to 120 minutes after Vizamyl injection, using a PET scanner in 3-D mode with appropriate data corrections. A scan duration of 10 to 20 minutes is recommended. The time of initiation and the duration of the scan may vary depending on dose, imaging acquisition, and reconstruction parameters. Position the patient supine with the brain (including the cerebellum) within a single field of view. The patient's head should be tilted so that the anterior commissure-posterior commissure (AC-PC) plane is at right angles to the bore-axis of the PET scanner, with the head positioned in a suitable head support. Reducing head movement with tape or other flexible head restraints may be employed. Iterative or filtered back-projection reconstruction is recommended with a slice thickness of 2 to 4 mm, matrix size of 128 x

128 with pixel sizes of approximately 2 mm. Where a post-smoothing filter is applied, a full width half maximum (FWHM) of not more than 5 mm is recommended; filter FWHM should be chosen to optimize the signal-to-noise ratio while preserving the sharpness of the reconstructed image.

2.4 Image Orientation and Display

Image Orientation

Orient axial and coronal images to show symmetry of brain structures, with equal heights of structures bilaterally. Orient sagittal images so that the head and neck are neither flexed nor extended; the anterior and posterior aspects of the corpus callosum should be parallel to the AC-PC line as shown in Figure 2.

Image Display

- Display images with all planes (axial, sagittal and coronal planes) linked by crosshairs.
- Select a color scale that provides a progression of low through high intensity (e.g., rainbow or Sokoloff). The selected color scale should (1) provide colors that allow the reader to discriminate intensity levels above and below the intensity level of the pons, (2) provide a color for regions with little or no amyloid binding such as the cerebellar cortex, and (3) provide a range of at least five distinct colors above 50 to 60% of the peak intensity.
- Display the reference scale. Adjust the color scale to set the pons to approximately 90% maximum intensity. The cerebellar cortex should represent approximately 20-30% of peak intensity on both negative and positive Vizamyl scans.
- Briefly display axial brain slices from bottom to top and look for signs of atrophy.
- Systematically review the following brain regions (recommended plane) for flutemetamol F18 uptake as described in *Image Interpretation* below:

Image Interpretation below:

- Frontal lobes (axial, with optional sagittal plane view)
- Posterior cingulate and precuneus (sagittal, with optional coronal plane view)
- Lateral temporal lobes (axial, with optional coronal plane view)
- Inferolateral parietal lobes (coronal, with optional axial plane view)
- Striatum (axial, with optional sagittal plane view)

2.5 Image Interpretation

Vizamyl images should be interpreted only by readers who successfully complete the electronic training program provided by the manufacturer [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. The objective of Vizamyl 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 recognition of image features in certain brain regions.

Image interpretation is based upon the distribution of radioactive signal within the brain; clinical information is not a component of image assessment [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Images are designated as positive or negative either by comparing radioactivity in cortical grey matter with activity in adjacent white matter, or based on the intensity in the five regions mentioned above. Signal uptake in the cerebellum does not contribute to scan interpretation (for example, a positive scan may show retained cerebellar grey-white contrast even when the cortical grey-white contrast is lost). Images should be viewed with the minimum image intensity set to zero and the maximum set such that the signal level in the easily identifiable pons is at 90% of maximum.

Negative scans show more radioactivity in white matter than in grey matter, creating clear grey-white matter contrast. Specifically, a negative scan would have the following characteristics:

frontal, lateral temporal, inferolateral parietal lobes: gradual gradient from bright intensity of the white matter to lower intensity at the periphery of the brain; distinct sulci with concave surfaces (white matter sulcal pattern),

and

posterior cingulate and precuneus: grey matter uptake below 50-60% of peak intensity; gap of lower intensity separates two hemispheres on coronal view,

and

striatum: approximately 50% of peak intensity or lower in the region between the higher intensities of the thalamus and frontal white matter (striatal “gap”)

Positive scans show at least one cortical region with reduction or loss of the normally distinct grey-white matter contrast. These scans have one or more regions with increased cortical grey matter signal (above 50-60% peak intensity) and/or reduced (or absent) grey-white matter contrast (white matter sulcal pattern is less distinct). A positive scan may have one or more regions in which grey matter radioactivity is as intense or exceeds the intensity in adjacent white matter.

Specifically, a positive scan would have the following characteristics:

frontal, lateral temporal, or inferolateral parietal lobes: high intensity seen to the periphery of the brain, with sharp reduction of intensity at the brain margin; sulci not distinct due to fill-in by high intensity grey matter resulting in a convex surface at the edge of the brain,

or

posterior cingulate and precuneus: grey matter uptake above 50-60% of peak intensity; high grey matter intensity that closes the gap between the two hemispheres on coronal view,

or

striatum: intensity above 50-60% of peak intensity; gap between thalamus and frontal white matter not distinct

If any one of the brain regions systematically reviewed for flutemetamol F18 uptake (see *Image Orientation and Display* above) is positive in either hemisphere, then the scan is considered positive. Otherwise, the scan is considered negative.

Among patients with clinically important β -amyloid neuritic plaques in the brain, the temporal lobes, parietal lobes, and striatum may not be as affected compared to other brain regions. Therefore, in some images, flutemetamol F18 signal in these regions may not be as intense as in the frontal lobes or the posterior cingulate and precuneus regions.

Atrophy may affect the interpretability of scans, particularly in the frontal, temporal and parietal lobes [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. For cases in which atrophy is apparent or suspected and there is uncertainty as to the location of the grey matter on the PET scan, examine the striatum for flutemetamol F18 signal as it is less affected by atrophy than other regions of the brain.

If the patient's MRI or CT brain images are available the interpreter should examine the CT or MRI images to clarify the relationship between PET flutemetamol F18 uptake and grey matter anatomy.

Other factors that may affect the ability to interpret Vizamyl images include patient factors such as brain pathology, surgical changes, post-radiation therapy changes, and implants. Some scans may be difficult to interpret due to image noise, suboptimal patient positioning, or over-smoothing of the reconstructed image.

Figure 1: Axial view of negative (left) and positive (right) Vizamyl scans. The axial slices which cut through the frontal pole and inferior aspect of the splenium are shown using a rainbow color scale. The left image shows a white matter sulcal pattern at the frontal (f) and lateral temporal (lt) regions with a color intensity that tapers to the periphery, as well as less radioactivity in the striatal region(s). The right image shows absence of the white matter sulcal pattern with intensity radiating to a sharply defined convex edge, as well as more radioactivity in the striatum. In both the frontal and lateral temporal regions, the intensity is higher in the grey matter regions of the right image compared to those of the left image.

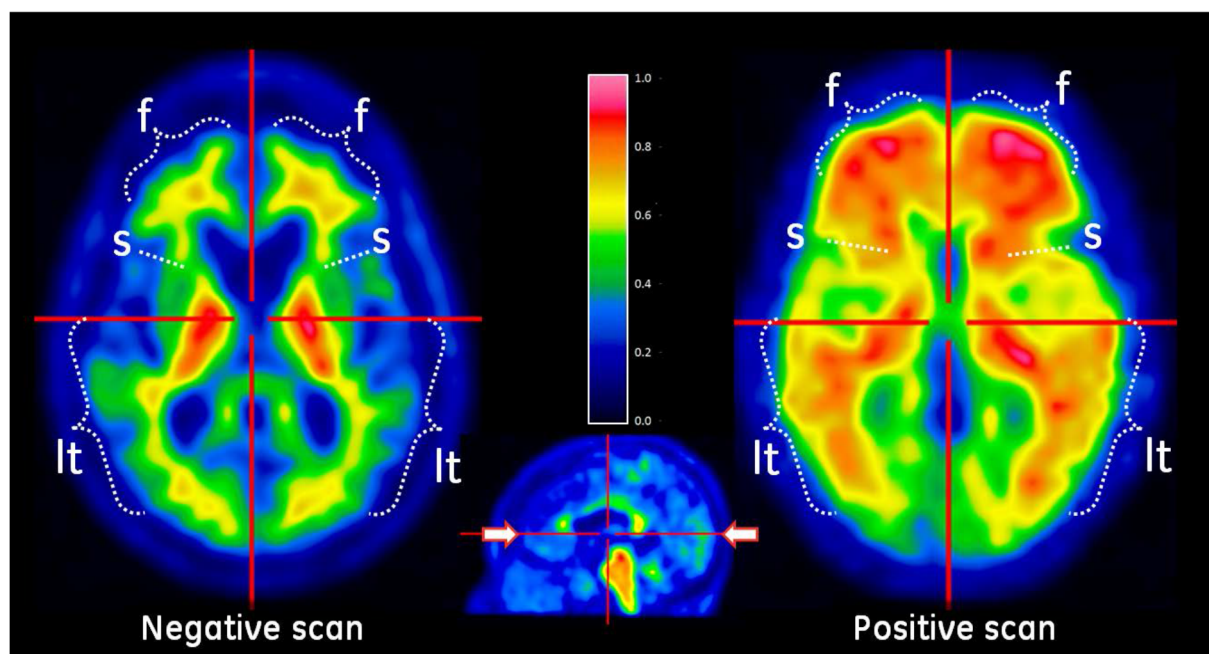


Figure 2: Sagittal view of negative (left) and positive (right) Vizamyl scans. The sagittal slices are slightly off midline in one hemisphere and shown using a rainbow color scale. In the posterior cingulate (pc) region, which is superior and posterior to the corpus callosum (cc), the left image shows intensity below 50% of peak intensity whereas the right image shows intensity above 60% of peak intensity. The pons (p) is set to approximately 90% of the maximum intensity.

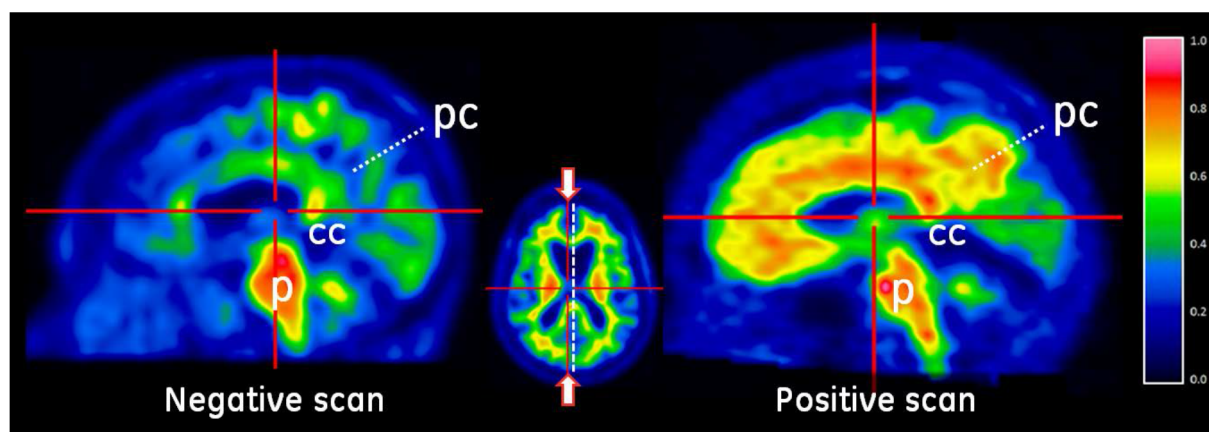
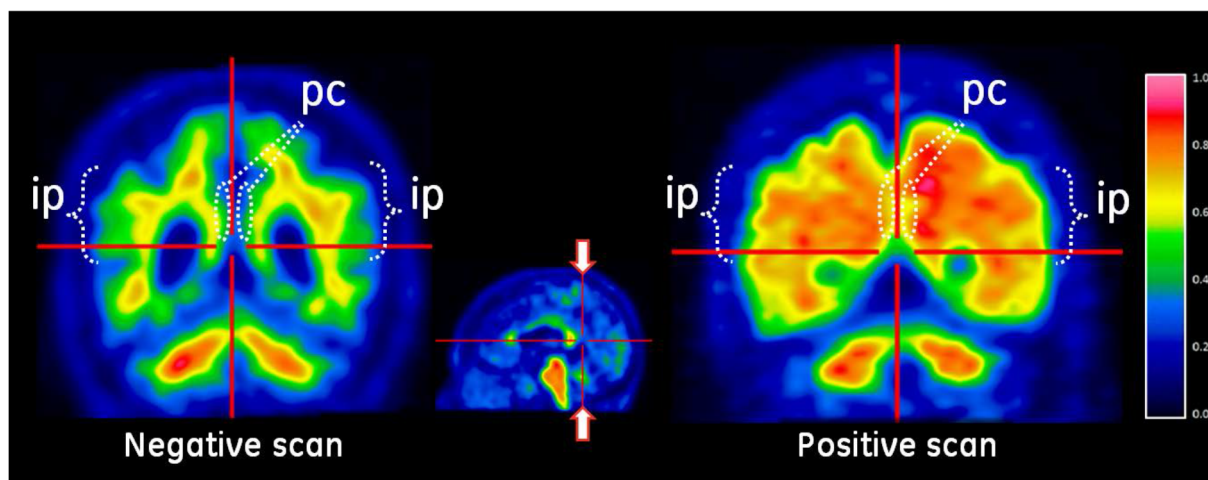


Figure 3: Coronal view of negative (left) and positive (right) Vizamyl scans. The coronal slices are located posterior to the corpus callosum. The left image shows a white matter sulcal pattern in the inferior parietal (ip) regions that is not evident in the right image. Relative to the left image, the right image shows increased intensity in the posterior cinguli (pc) and increased radial extent of high intensity to the lateral surfaces of the parietal lobes particularly evident in the inferior parietal regions.



2.6 Radiation Dosimetry

The estimated absorbed radiation doses for adult patients following intravenous injection of Vizamyl are shown in Table 1. Values were calculated from human biodistribution data using OLINDA/EXM software and assuming emptying of the urinary bladder at 3.5-hour intervals.

The adult effective dose resulting from a 185-MBq (5-mCi) Vizamyl administration is 5.92 mSv. The use of a CT scan to calculate attenuation correction for reconstruction of Vizamyl images (as done in PET/CT imaging) will add radiation exposure at the level of approximately 0.1 mSv effective dose. Diagnostic head CT scans using helical scanners administer an average of 2.2 ± 1.3 mSv effective dose. The actual radiation dose is operator and scanner dependent.

Table 1: Adult Estimated Radiation Absorbed Vizamyl Doses in Organs/Tissues

Organ/Tissue	Absorbed Radiation Dose Per Unit Administered Activity microGy/MBq
Adrenals	13
Brain	11
Breasts	5
Gallbladder wall	287
Heart wall	14
Kidneys	31
Liver	57
Lower large intestine wall	42
Lungs	16
Muscle	9
Osteogenic cells	11
Ovaries	25
Pancreas	15
Red marrow	13
Skin	5
Small intestine wall	102
Spleen	15
Stomach wall	12
Testes	8
Thymus	6
Thyroid	6
Upper large intestine wall	117
Urinary bladder wall	145
Uterus	25
Total body	12
Effective Dose	32 (microSv/MBq)

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Vizamyl injection is available in a 10-mL or 30-mL multi-dose vial containing a clear, colorless to slightly yellow solution at a strength of 150 MBq/mL [4.05 mCi/mL] of flutemetamol F 18 at reference date and time.

4 CONTRAINDICATIONS

Vizamyl is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity reaction to Vizamyl, polysorbate 80, or any other inactive ingredient in Vizamyl [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions such as flushing and dyspnea have been observed within minutes following Vizamyl administration. These reactions may occur in patients with no history of prior exposure to Vizamyl.

Before administering Vizamyl, ask patients about prior reactions to drugs, especially those containing polysorbate 80.

Have resuscitation equipment and trained personnel immediately available at the time of Vizamyl administration [*see Contraindications (4)*].

5.2 Risk for Image Misinterpretation and Other Errors

Errors may occur while using Vizamyl PET images to estimate brain neuritic plaque density [*see Clinical Studies (14)*].

Image interpretation is performed independently of the patient's clinical information. The use of clinical information in the interpretation of Vizamyl images has not been evaluated and may lead to errors. Extensive brain atrophy may limit the ability to distinguish grey and white matter on a Vizamyl scan [*see Dosage and Administration (2.5)*]. Motion artifacts may distort the image [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Vizamyl 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.

5.3 Radiation Risk

Vizamyl, 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

Clinical trials are conducted under widely varying conditions and adverse reaction rates observed in the clinical trials of Vizamyl 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 trials, 761 adults (367 men and 394 women, 91% Caucasian) with a mean age of 62 years (range 18-93 years) received Vizamyl. Most subjects (530, 70%) received a dose of 185 MBq (5 mCi).

One subject out of 761 administered Vizamyl experienced a serious hypersensitivity reaction with flushing, dyspnea and chest pressure within minutes following Vizamyl administration and recovered with treatment.

Most adverse reactions were mild to moderate in intensity and resolved spontaneously. The most commonly reported adverse reactions (occurring in at least 1% of subjects) in Vizamyl-treated subjects are shown in Table 2.

Table 2: Adverse Reactions Reported in Clinical Trials of Vizamyl (N = 761 subjects)

Adverse Reaction	N (percent of patients)
Flushing	16 (2%)
Increased blood pressure	13 (2%)
Headache	10 (1%)
Nausea	8 (1%)
Dizziness	8 (1%)

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 Vizamyl image results.

Within a clinical study of patients with a range of cognitive impairment, some patients were receiving the following medications: donepezil, galantamine, memantine, rivastigmine. Mean cortical Standardized Uptake Value (SUV) ratios did not differ between the patients taking or not taking these concomitant medications.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: It is not known whether Vizamyl can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or if it can affect reproduction capacity. Animal reproduction studies have not been conducted with Vizamyl. All radiopharmaceuticals, including Vizamyl, have the potential to cause fetal harm. The likelihood of fetal harm depends on the stage of fetal development, and the magnitude of the radiopharmaceutical dose. Vizamyl should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Assess pregnancy status before administering Vizamyl to a female of reproductive potential.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether flutemetamol is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for radiation exposure to nursing infants from Vizamyl, avoid use of the drug in a breastfeeding mother or have the mother temporarily interrupt breastfeeding for 24 hours (greater than 10 half-lives of radioactive decay for the F 18 isotope) after exposure to Vizamyl. 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

Vizamyl is not indicated for use in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

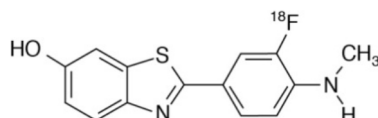
Of the 761 subjects in clinical studies of Vizamyl, 447 (59%) were 65 years or over, while 246 (32%) were 75 years or over. No overall differences in safety were observed between these subjects and younger subjects.

10 OVERDOSAGE

The clinical consequence of overdose with Vizamyl has not been reported. It is unknown whether or not flutemetamol is dialyzable. The major risks of overdose relate predominantly to increased radiation exposure, with long-term risks for neoplasia. In case of overdose of radioactivity, hydration and frequent urination should be encouraged to minimize radiation exposure to the patient; care should be taken to avoid contamination from the radioactivity eliminated by the patient.

11 DESCRIPTION

Vizamyl contains flutemetamol F 18, a molecular imaging agent that binds to β -amyloid aggregates, and is intended for use with PET imaging of the brain. Chemically, flutemetamol F 18, is described as 2-[3- ^{18}F]fluoro-4-(methylamino)phenyl]-6-benzothiazolol. It has the molecular formula $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{18}\text{FN}_2\text{OS}$, molecular weight 273.32, and the following structural formula:



Vizamyl is a sterile, non-pyrogenic, clear, colorless to slightly yellow radioactive solution for intravenous injection. Each milliliter (mL) of the no-carrier added Vizamyl product solution contains 150 MBq (4.05 mCi) of flutemetamol F 18 at reference date and time and up to 2 micrograms of flutemetamol. Each mL of the Vizamyl solution also contains 70 microliters ethanol, 9.0 mg sodium chloride and 4.98 mg polysorbate 80 (w/v) in 0.014 M aqueous phosphate buffer. The pH of the solution is between 6.0 and 8.5.

11.1 Physical Characteristics

Fluorine-18 (F 18) is a cyclotron-produced radionuclide that decays by positron emission (β^+ decay, 96.7%) and orbital electron capture (3.3%) to stable oxygen-18 with a physical half-life of 109.8 minutes. The positron can undergo annihilation with an electron to produce two gamma rays; the energy of each gamma ray is 511 keV (Table 3).

Table 3: Principal Radiation Emission Data – Fluorine-18

Radiation	Energy (keV)	Abundance (%)
Gamma	511	193.4
Positron	249.8	96.7

11.2 External Radiation

The point source air-kerma rate constant for F-18 is $3.74\text{E}-17 \text{ Gy m}^2/(\text{Bq s})$; 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. 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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Flutemetamol F 18 binds to β -amyloid plaques in the brain 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 fibrillar β -amyloid, the dissociation constant (K_d) for flutemetamol was 6.7 nM.

Selectivity of [^3H]flutemetamol binding in post-mortem human brain sections was demonstrated using autoradiography, silver-stained protein, and immunohistochemistry (monoclonal antibody to β -amyloid) correlation studies.

12.2 Pharmacodynamics

Following intravenous injection, flutemetamol F 18 diffuses across the human blood-brain barrier and produces a radioactivity signal detectable throughout the brain. Subsequently, cerebral perfusion decreases the brain flutemetamol F 18 content, with differential retention of the drug in cortical areas that contain β -amyloid aggregates compared to areas that lack the aggregates. The time-activity curves for flutemetamol F 18 in the brain of subjects with positive scans shows continual signal increases from time zero through 30 minutes post administration, with stable values thereafter up to at least 120 minutes post-injection. Differences in signal intensity between brain regions that specifically retain flutemetamol F 18 and brain regions with nonspecific retention of the drug form the basis of image interpretation methods [see *Dosage and Administration* (2.5)].

The test-retest distribution of flutemetamol F 18 was evaluated in 5 subjects with probable AD who underwent two administrations of flutemetamol F 18 (followed by PET scans) separated by a time period of 1 to 4 weeks. Images were reproducible when evaluated semi-quantitatively using an automated assessment of SUV in pre-specified cortical regions of brain.

12.3 Pharmacokinetics

Following intravenous injection of 185 MBq (5 mCi) of Vizamyl in humans, flutemetamol F 18 plasma concentrations declined by approximately 75% in the first 20 minutes post-injection, and by approximately 90% in the first 180 minutes. The F 18 in circulation during the 30-120 minutes imaging window in plasma was principally associated with flutemetamol metabolites. Excretion was approximately 37% renal (28-45%; n=6) and 52% hepatobiliary (40-65%; n=6).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been performed to evaluate the carcinogenicity potential of flutemetamol. Flutemetamol was positive for mutagenicity in two *in vitro* assays: the bacterial reverse mutation assay (Ames test) and the mouse lymphoma assay.

Flutemetamol was negative for genotoxicity after *in vivo* exposure in rats to flutemetamol at the highest cumulative dose level tested, as measured in bone marrow micronucleus assays (157 and 27 microgram/kg/day for 2 and 14 days respectively) and an unscheduled DNA synthesis assay in rat hepatocytes (39 microgram/kg/day).

14 CLINICAL STUDIES

Vizamyl was evaluated in two clinical studies (Study One and Study Two) in adult subjects with a range of cognitive function, including some terminally ill patients who had agreed to participate in a post-mortem brain donation program. Both studies were single-arm and subjects underwent Vizamyl injection and scan. The images were interpreted by five independent readers masked to all clinical information; readers in Study Two were naïve to all forms of amyloid PET imaging. PET images were reviewed first without, and subsequently with, brain CT or MRI images.

Study One evaluated pre-mortem Vizamyl PET images from terminally ill patients and compared the results to postmortem truth standard assessments of cerebral cortical neuritic plaque density in patients who died during the study. Readers evaluated images using a clinically applicable binary image interpretation method (positive/negative) that involved evaluating regional Vizamyl brain uptake to yield a final overall image assessment that was compared to the truth standard. Before image interpretation, all readers underwent in-person tutoring on image interpretation. To determine the agreement between the *in vivo* Vizamyl image results and the post-mortem whole brain amyloid neuritic plaque density, Vizamyl results (negative/positive) were pre-specified to correspond with specific global histopathology plaque density scores, based upon a modification of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) criteria (Table 5), which use neuritic plaque counts as a necessary pathological feature of AD. Plaques were counted on microscope slides with modified Bielschowsky silver-stained tissue sections. The global brain neuritic plaque density score for each subject was determined by averaging across the scores (0-3) for five grey matter fields per slide and then across the six slides for each of eight regions; if any one region had a regional score of greater than 1.5, the subject's brain was classified as positive for amyloid.

Table 5: Global and Regional Neuritic Plaque Score Correlates to Vizamyl Image Results

Vizamyl Image Result	CERAD Classification (Score)	Neuritic Plaque Counts
Negative	None (0)	0
	Sparse (1)	1 to 5
Positive	Moderate (2)	6 to 19
	Frequent (3)	≥20

In Study One, one hundred eighty patients were dosed with Vizamyl and 176 were imaged. The median patient age was 82 years (range 47 to 98 years) and 57% of the patients were female. By medical history 44 patients had no cognitive impairment, 135 had dementia, no patients had mild cognitive impairment (MCI), and one patient had memory loss of unspecified nature. Sixty-nine patients died during the study; 68 had cerebral cortical amyloid status determined (43 positive and 25 negative) and were included in the primary analysis. The time interval between the Vizamyl scan and death ranged from 0 to 13 months, with a median of 2.6 months, and was less than one year for 66 patients and between 12 to 13 months for 2 patients. At autopsy, the global brain neuritic plaque density category (CERAD classification as in Table 5) was available for 67/68 subjects: frequent (n = 19); moderate (n = 22); sparse (n = 14); and none (n = 12).

In Study Two, the effectiveness of an electronic training program for Vizamyl image orientation and interpretation was evaluated using Vizamyl PET images from across subjects with different cognitive abilities who had participated in earlier studies. Inter-reader reproducibility of image interpretation was assessed using images from subjects with a truth standard (68 patients who underwent an autopsy and 36 known or suspected normal pressure hydrocephalus patients with in vivo brain biopsy) and without a truth standard (28 cognitively normal volunteers 55 years or above, 80 patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), 33 patients with probable AD (pAD)), and 31 young healthy volunteers. Additionally, intra-reader reproducibility was assessed from 29 images (10%). Among the 276 subjects, the median age was 72 years (range 20 to 95), 136 were females, and 251 were Caucasian.

Vizamyl performance characteristics for Study One and Study Two patients with an autopsy-based truth standard are shown in Table 6 and Table 7. Among patients who underwent autopsy (n=68; 43 positive and 25 negative based on histopathology), the median (and range) of correct read results, false negatives, and false positives were 59 (51, 61), 5 (3, 8), 3 (2, 14), respectively, for in-person training (Study One); and were 60 (55 to 61), 3 (3 to 6), 4 (2 to 10), respectively, for electronic media training (Study Two). Image reproducibility for various subject groups in Study Two is presented in Table 8. Inter-reader reproducibility analysis showed an overall Fleiss' kappa statistic of 0.83 (95% CI 0.79 to 0.86) which met the pre-specified success criterion (95% CI lower bound > 0.60). Intra-reader reproducibility analysis showed that, between the two readings for each of the 29 duplicate patient images, one of the five readers had complete agreement for all 29 images, two readers had discordant reads for a single image, and two readers had discordant reads for two images. Intra-reader reproducibility for a subgroup of 8 images from aMCI patients showed that all five readers had complete agreement for all duplicate images.

Table 6. Vizamyl Scan Results by Reader Training Method among Patients with Autopsy (n = 68)

Test Performance		In-Person Training (Study One)	Electronic Media Training (Study Two)
Sensitivity (%)	Median	88	93
	Range among the 5 readers	81 - 93	86 - 93
Specificity (%)	Median	88	84
	Range among the 5 readers	44 - 92	60 - 92

Table 7: Vizamyl Scan Interpretations by Reader Training Method among Autopsied Patients (n = 68)

		In-Person Training (Study One)					Electronic Media Training (Study Two)				
		Reader					Reader				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
All scans with autopsies (n = 68 ^a)	Correct	57	60	51	59	61	58	61	61	55	60
	False Negative	8	5	3	3	5	3	3	4	3	6
	False Positive	3	2	14	5	2	7	4	3	10	2

^a 43 positive and 25 negative based on histopathology

Table 8 (Study Two): Median Number of Positive Vizamyl Scans and Reproducibility of Scan Results

Subject Group by Cognitive and Truth Standard (TS)	Positive Scans N ^a	Kappa (95% CI)	Percent of Scans with Inter-reader Agreement		
			3 of 5 readers agreed	4 of 5 readers agreed	5 of 5 readers agreed
All 276 subjects	139	0.83 (0.79, 0.86)	5	14	81
All subjects with a TS, n=104 (68 autopsy; 36 biopsy)	58	0.74 (0.68, 0.80)	6	24	70
All subjects without a TS, n = 172	76	0.88 (0.83, 0.92)	5	8	87
pAD, n = 63 (30 with TS ^b ; 33 no TS)	47	0.88 (0.80, 0.96)	3	6	90
aMCI, n = 80 (0 with TS)	45	0.89 (0.82, 0.96)	4	7	89
Elderly cognitively normal without TS, n = 28	2	0.46 (0.34, 0.57)	4	14	82
Cognitively normal with TS ^c , (n=21)	10	0.64 (0.5, 0.77)	5	38	57
Other (non-AD) dementia with TS, n=53 ^d	27	0.71 (0.63, 0.80)	8	25	68

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

^b 30 with TS from autopsy

^c 21 with TS from autopsy, 0 with TS from biopsy

^d 17 from autopsy, 5 of 36 with TS from biopsy were not definitively classified as pAD based on clinical diagnosis

pAD: probable AD; aMCI: amnesic MCI; Elderly: 55 years or above

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Vizamyl is supplied in a 10-mL or a 30-mL multi-dose glass vial with 1-10 mL and 1-30 mL fill volume respectively. Each vial is enclosed in an appropriate radiation shield. The total concentration is 150 MBq/mL (4.05 mCi/mL) of flutemetamol F 18 at reference date and time.

10-mL sterile multidose vial with variable fill volume: NDC 17156-067-10

30-mL sterile multidose vial with variable fill volume: NDC 17156-067-30

16.2 Storage

Store Vizamyl at 2° to 30°C (36° to 86°F). The product does not contain a preservative. Store Vizamyl within radiation shielding. Do not use Vizamyl after the expiry date and time stated on the label.

16.3 Handling

Vizamyl must not be diluted. This preparation is for use by persons licensed by the Nuclear Regulatory Commission or the relevant regulatory authority of an Agreement State.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Instruct patients to inform their healthcare provider if they:

- are pregnant or breast feeding, or
- have had prior reactions to Vizamyl or any component, including polysorbate 80, or
- have reduced renal or hepatic function

Instruct patients to increase their level of hydration before and after receiving Vizamyl (Flutemetamol F 18 Injection) and to void frequently for the first 24 hours following Vizamyl administration.

Manufactured for GE Healthcare, Medi-Physics, Inc., Arlington Heights, IL 60004 U.S.A.

Vizamyl is a trademark of General Electric Company or one of its subsidiaries.

GE and the GE Monogram are trademarks of General Electric Company.

© 2016 General Electric Company - All rights reserved.

43-1067C

Revised February 2017

1.6.2.1.2 米国の添付文書の和訳

ハイライト

以下のハイライトは、VIZAMYL を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報は含まれていない。VIZAMYL の添付文書全文を参照すること。

静脈内投与用 VIZAMYL (フルテメタモル (^{18}F) 注射液)

米国での最初の承認：2013 年

効能又は効果

Vizamyl は、アルツハイマー病 (AD) 又はそれ以外の原因による認知機能障害が疑われる成人患者において、脳のアミロイド β プラークの密度を推定するためのポジトロン断層撮影 (PET) 検査用の診断用放射性医薬品である。本検査の陰性の結果は、アミロイド斑がない、又はわずかに存在することを意味し、検査時点において神経病理学的に AD と診断することが相応しくない；つまり、本検査で陰性であれば、患者の認知機能障害の原因が AD である可能性は低い。一方、本検査の陽性の結果は、アミロイド斑が中等度から高度に存在することを示す；神経病理学的に AD 患者に認められる程度のアミロイド斑が示されることになるが、AD 以外の神経疾患患者や正常な認知機能の高齢者でも認められる可能性がある。Vizamyl は補助診断である (1)。

使用上の制限：

- 本検査で陽性であっても、AD 型の認知機能障害か、ほかの認知機能障害かの鑑別はできない (1)
- 以下の安全性及び有効性は確立していない：
 - 認知症又はほかの神経学的状態への進行を予測すること (1)
 - 治療への反応を観察すること (1)

用法及び用量

- 放射線安全に即して適切に取り扱うこと (2.1)
- 185 メガベクレル (MBq) [5 ミリキュリー (mCi)] を 10mL 以下の投与液量で、ボーラス投与となるように 40 秒以内に単回静脈内投与すること (2.2)
- 投与後に 5～15mL の滅菌済み 0.9% 塩化ナトリウム注射液で静脈内にフラッシュすること (2.2)
- 静脈内投与後約 60～120 分に撮像を開始して、PET 画像を 10～20 分間収集すること (2.3)
- 読影：添付文書全文を参照すること (2.4, 2.5)
- Vizamyl を 185MBq (5mCi) 投与した場合の成人における吸収線量は 5.92mSv である (2.6)

剤型及び含量

注射剤：検定日時において 150MBq/mL (4.05mCi/mL) の注射液を 10mL 又は 30mL のマルチドーズバイアルで供給する (3)。

禁忌

Vizamyl, 又はポリソルベート 80 を含むいずれかの添加剤に対する過敏症が知られている患者 (4).

警告及び使用上の注意

- 過敏症反応：過去の Vizamyl 投与に対する反応について患者に確認すること。Vizamyl 投与後に過敏症の兆候や症状の有無を観察すること。Vizamyl 投与時には蘇生装置と訓練された職員を配備すること。(5.1)
- 画像読影の誤り（特に偽陽性）が観察されている。(5.2)
- 放射線のリスク：Vizamyl は全ての放射性医薬品と同様に、患者の累積被曝の一因となる。意図しない放射線被曝から患者と医療従事者を保護するために、安全な取扱いを順守すること。(2.1, 5.3)

副作用

最もよくみられた副作用は、潮紅（2%）、頭痛（1%）、血圧上昇（2%）、悪心（1%）、浮動性めまい（1%）であった。

副作用が疑われる症例を報告する際は、GE Healthcare (1-800-654-0118) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

患者カウンセリング情報は 17 項を参照すること。

改訂：2014 年 12 月

添付文書全文：目次*

1 効能又は効果

2 用法及び用量

- 2.1 放射線安全 - 薬剤の取扱い
- 2.2 推奨用量及び推奨投与方法
- 2.3 撮像ガイドライン
- 2.4 画像方向と表示
- 2.5 画像読影
- 2.6 被曝線量

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 過敏症反応
- 5.2 誤読リスク及びその他のエラーのリスク
- 5.3 放射線のリスク

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績

- 7 薬物相互作用
- 8 特別な集団における使用
 - 8.1 妊婦
 - 8.3 授乳婦
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与
- 10 過量投与
- 11 組成・性状
 - 11.1 物理的特性
 - 11.2 外部被曝
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性, 変異原性, 受胎能に及ぼす影響
- 14 臨床試験
- 16 包装／貯法及び取扱い
 - 16.1 包装方法
 - 16.2 貯法
 - 16.3 取扱い
- 17 患者カウンセリング情報

＊添付文書全文で省略されたセクション又はサブセクションは掲示していない。

添付文書全文

1 効能又は効果

Vizamyl は、アルツハイマー病（AD）又はそれ以外の原因による認知機能障害が疑われる成人患者において、脳のアミロイド β プラークの密度を推定するためのポジトロン断層撮影（PET）検査に適応される。

本検査の陰性の結果は、アミロイド斑がない、又はわずかに存在することを意味し、検査時点において神経病理学的に AD と診断することが相応しくない；つまり、本検査で陰性であれば、患者の認知機能障害の原因が AD である可能性は低い。一方、本検査の陽性の結果は、アミロイド斑が中等度から高度に存在することを意味する；神経病理学的に AD 患者に認められる程度のアミロイド斑が存在することになるが、AD 以外の神経疾患患者や正常な認知機能の高齢者でも認められる可能性がある。Vizamyl は補助診断である。

使用上の制限：

- 本検査で陽性であっても、AD 型の認知機能障害か、ほかの認知機能障害かの鑑別はできない。
- 以下の安全性及び有効性は確立していない：
 - 認知症又はほかの神経学的状態への進行を予測すること。
 - 治療への反応を観察すること。

2 用法及び用量

2.1 放射線安全 - 薬剤の取扱い

Vizamyl は放射性医薬品であり、使用中に放射線被曝を最小限にするよう安全策を講じて取り扱わなければいけない [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。Vizamyl を取り扱う際は、防水手袋を使用したり、鉛ガラス製のシリンジシールドなどの効果的な防護器具を使用したりすること。また、膀胱への被曝線量を最小限にするために、頻繁に排尿できるように、Vizamyl 投与の前後に飲水を勧めること。撮像の前後と Vizamyl 投与後 24 時間は頻繁な排尿を勧めること。

Vizamyl を含む放射性医薬品は、特定の訓練を受け、放射性物質の安全な使用と取扱いの経験がある適格な医師、又は当該医師の管理下で使用されなければならない、当該医師の経験と訓練は、放射性医薬品使用の認可権限を持つ適切な政府機関によって承認されている必要がある。

2.2 推奨用量及び推奨投与方法

Vizamyl の推奨用量は 185 メガベクレル (MBq) [5 ミリキュリー (mCi)] であり、最大 10mL の投与液量で、ボーラス投与となるように 40 秒以内に単回静脈内投与する。質量は最大で 20µg である。投与後、5～15mL の滅菌済み 0.9% 塩化ナトリウム注射液でフラッシュすること。

- Vizamyl の分取と投与は、放射線防護を行い、無菌的に実施すること。
- 検定日時を基に必要な投与液量を算出し、適切に構成された機器を用いて投与すること。
- 投与前に Vizamyl の不溶性微粒子と変色の有無を目視で確認すること。不溶性微粒子又は変色を認めた場合は投与しないこと [組成・性状 (11) 参照]。
- Vizamyl を希釈しないこと。
- 未使用の製品の廃棄は、適用法令を遵守し、安全な方法で行うこと [包装/貯法及び取扱い (16) 参照]。

2.3 撮像ガイドライン

推奨される撮像開始時間は Vizamyl 投与後 60～120 分であり、適切な補正方法を設定した 3-D モードで、PET 装置を用いること。撮像時間として 10～20 分間が推奨される。撮像開始時間と撮像時間は用量、画像収集及び画像再構成パラメーターに依存して変化する。一視野に脳 (小脳を含む) が収まるように、患者を仰臥位にセッティングすること。前交連と後交連を結ぶ面 (AC-PC) が PET 装置のボア軸に直交するように、適宜、ヘッドサポートを用いて頭の角度を調整すること。テープ又はほかの柔らかなヘッドレストを用いて、頭の動きを軽減させてもよい。

スライス厚 2～4mm, ピクセルサイズ約 2mm の 128×128 のマトリクスサイズによる逐次再構成法又はフィルター補正逆投影法での画像再構成が推奨される。平滑化フィルター (post-smoothig filter) を適用する場合, 5mm 以下の半値幅 (FWHM) が推奨される; フィルターの FWHM は再構成画像の鮮明さを保ちつつ, S/N 比の最適なものを選択しなければならない。

2.4 画像方向と表示

画像方向

横断像と冠状断像は, 左右対称の構造が同じ高さになり, 脳の構造の対称性がわかるように方向を合わせる。矢状断像は, 頭と首は曲がったり伸びたりしないように, 図 2 に示すように脳梁の前後面が AC-PC ラインと平行になるように方向を合わせる。

画像表示

- 照準線でリンクした全ての断面像 (横断, 矢状断, 冠状断) を表示すること。
- 信号強度の高低変化がわかるカラースケールを選択すること (例えば rainbow 又は Sokoloff)。選択したカラースケールは, (1) 読影医が脳橋の信号強度に対する高低を区別できる色, (2) 小脳皮質のようにアミロイド沈着がほとんど又は全くない領域の色, (3) 最高信号強度の 50～60% 以上の信号強度の範囲で少なくとも 5 段階の色階調を備えているべきである。
- 参照スケールを表示すること。脳橋の表示が最高信号強度の約 90% になるようにカラースケールを調整すること。本検査の陰性画像, 陽性画像共に, 小脳皮質の信号強度は最高信号強度の約 20～30% で示されなければいけない。
- 萎縮の兆候を検索するために, 脳底から頭頂の横断像を簡易表示すること。
- 以下の画像読影の項で示したように, フルテメタモル (^{18}F) の取込みに関して, 以下の脳領域 (推奨断面) を体系的に確認すること:
 - 前頭葉 (横断面と任意で矢状断面)
 - 後帯状皮質と楔前部 (矢状断面と任意で冠状断面)
 - 外側側頭葉 (横断面と任意で冠状断面)
 - 頭頂葉下外側 (冠状断面と任意で横断面)
 - 線条体 (横断面と任意で矢状断面)

2.5 画像読影

Vizamyl の画像は, 製造業者が供給する電子トレーニングプログラムを完了して合格した読影医によってのみ読影されなければいけない [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。Vizamyl の画像を読影する目的は脳のアミロイド β プラークの密度を推定することであり, 臨床診断をするためではない。読影は患者の臨床所見を考慮せず, 脳の特定の領域における画像所見を頼りに実施される。

読影は脳内の放射能分布に基づいている; 臨床情報は画像評価の要素とはならない [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。大脳皮質 (灰白質) と隣接する白質の放射能の比較, 又は上述の 5 領域の信号強度に基づいて, 画像は陽性又は陰性と判定される。小脳における信号は画像の判定に寄与しない (例えば, 本検査で陽性のとき, 大脳の灰白質と白質のコントラストが消失している

ような場合でも、小脳の灰白質と白質のコントラストは保持されていることがある)。最低信号強度をゼロに設定し、脳橋が最高信号強度の90%で容易に識別できるように最高信号強度を設定して、画像を見るべきである。

陰性画像では、灰白質よりも白質で高信号を示し、灰白質と白質の間に明瞭なコントラストを形成する。

特に、陰性画像には次のような特徴がある：

前頭葉，外側側頭葉，頭頂葉下外側：白質の明瞭な高信号から辺縁に向かっての段階的な低信号；陥凹面を持つ脳溝が明瞭（白質の溝状の形状），

及び

後帯状皮質と楔前部：最高信号強度の50～60%未満の灰白質での取込み；冠状断面において、2つの大脳半球を隔てる低信号領域のギャップ，

及び

線条体：より高い信号強度の視床と前頭葉白質の間に見られる最高信号強度の約50%以下の信号強度（線条体ギャップ）

陽性画像の場合、少なくとも1箇所の皮質領域で、本来認められる明瞭な灰白質と白質のコントラストが低下又は消失している。陽性画像には、灰白質の信号強度が上昇している（最高信号強度の50～60%を超える）領域及び／又は灰白質と白質のコントラストが低下（又は消失）している（白質の溝状の形状が不明瞭となる）領域が1箇所以上存在する。陽性画像では、灰白質の信号強度が非常に高かったり、隣接する白質の信号強度を超えていたりする領域が1箇所以上あることがある。

特に、陽性画像には次のような特徴がある：

前頭葉，外側側頭葉，頭頂葉下外側：辺縁での急激な信号低下を伴う辺縁周囲での高信号；脳辺縁の凸面を構成する灰白質での高信号によって埋められ、脳溝は不明瞭，

又は

後帯状皮質と楔前部：灰白質で最高信号強度の50～60%を超える取込み；冠状断像において、2つの大脳半球を隔てていたギャップを小さくする灰白質の高信号，

又は

線条体：最高信号強度の 50～60%を超える信号強度；視床と前頭葉白質間のギャップは不明瞭

体系的にフルテメタモル (^{18}F) の取込みを評価し（上記の画像方向と表示を参照），いずれかの大脳半球脳で 1 領域でも陽性所見がある場合，当該画像は陽性と考えられる．それ以外の場合は，当該画像は陰性と考えられる．

臨床的に重要なアミロイド β プラークを脳内に有する患者であっても，側頭葉，頭頂葉及び線条体では，ほかの脳領域ほどアミロイド β プラークが存在していないことがある．そのため，一部の画像では，それらの領域におけるフルテメタモル (^{18}F) の信号が，前頭葉や後帯状皮質，楔前部領域ほど強くないことがある．

萎縮は画像読影に影響を及ぼすことがあり，特に前頭葉，側頭葉及び頭頂葉で影響する可能性がある〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕．萎縮が明らか又は疑われ，PET 画像で灰白質の位置が不明瞭な場合は，ほかの脳領域よりも萎縮の影響が少ない線条体のフルテメタモル (^{18}F) の信号を調べること．

患者の MRI 又は CT の脳画像が利用可能な場合，読影医は PET 検査のフルテメタモル (^{18}F) の取込みと灰白質の解剖学的状態の関係を明らかにするために，CT 又は MRI 画像を分析すべきである．

Vizamyl の画像読影に影響を及ぼしうるほかの要因には，脳病変，外科的処置に伴う変化，放射線治療後の変化，及びインプラントのような患者に起因する要因が含まれる．また，画像ノイズ，患者のポジショニング不良，及び再構成時の過剰な平滑化処理によって，読影が困難になる画像がある．

図 1 : Vizamyl の陰性横断像 (左) 及び陽性横断像 (右). 前頭極と脳梁膨大部の下面を通過する横断面を rainbow カラースケールで表示. 左の画像では, 前頭葉 (f) と外側側頭葉 (lt) における色の強度が辺縁に向けて徐々に低下し, 白質の溝状の形状が示されており, さらに線条体 (s) での放射能分布の低下が示されている. 一方, 右の画像では, 高い信号強度が広がり, はっきりとした凸状の辺縁を示し, 白質の溝状の形状が消失しており, また, 線条体での信号強度が上昇している. 前頭葉と外側側頭葉の両方で, 左の画像に比べて, 右の画像の方が灰白質領域での信号強度が高い.

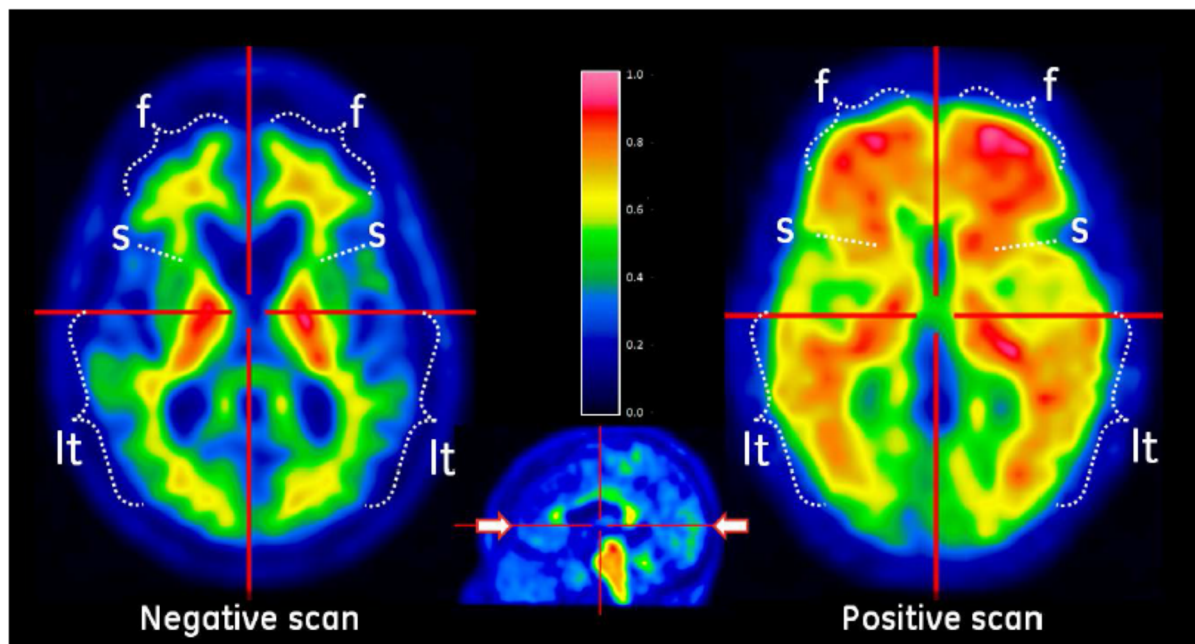


図 2 : Vizamyl の陰性矢状断像 (左) 及び陽性矢状断像 (右). わずかに正中線からずれた片方の大脳半球の矢状断面を rainbow カラースケールで表示. 脳梁 (cc) の上後部にある後帯状皮質 (pc) は, 右の画像では最高信号強度の 60% を上回る一方で, 左の画像では最高信号強度の 50% 未満の信号強度を示している. 脳橋 (p) は最高信号強度の約 90% となるように設定している.

