図 1

VIZAMYL の PET 画像の陰性画像（左）及び陽性画像（右）の例．横断面（1 段目），矢状断面（2 段目）及び冠状断面（3 段目）を示す．

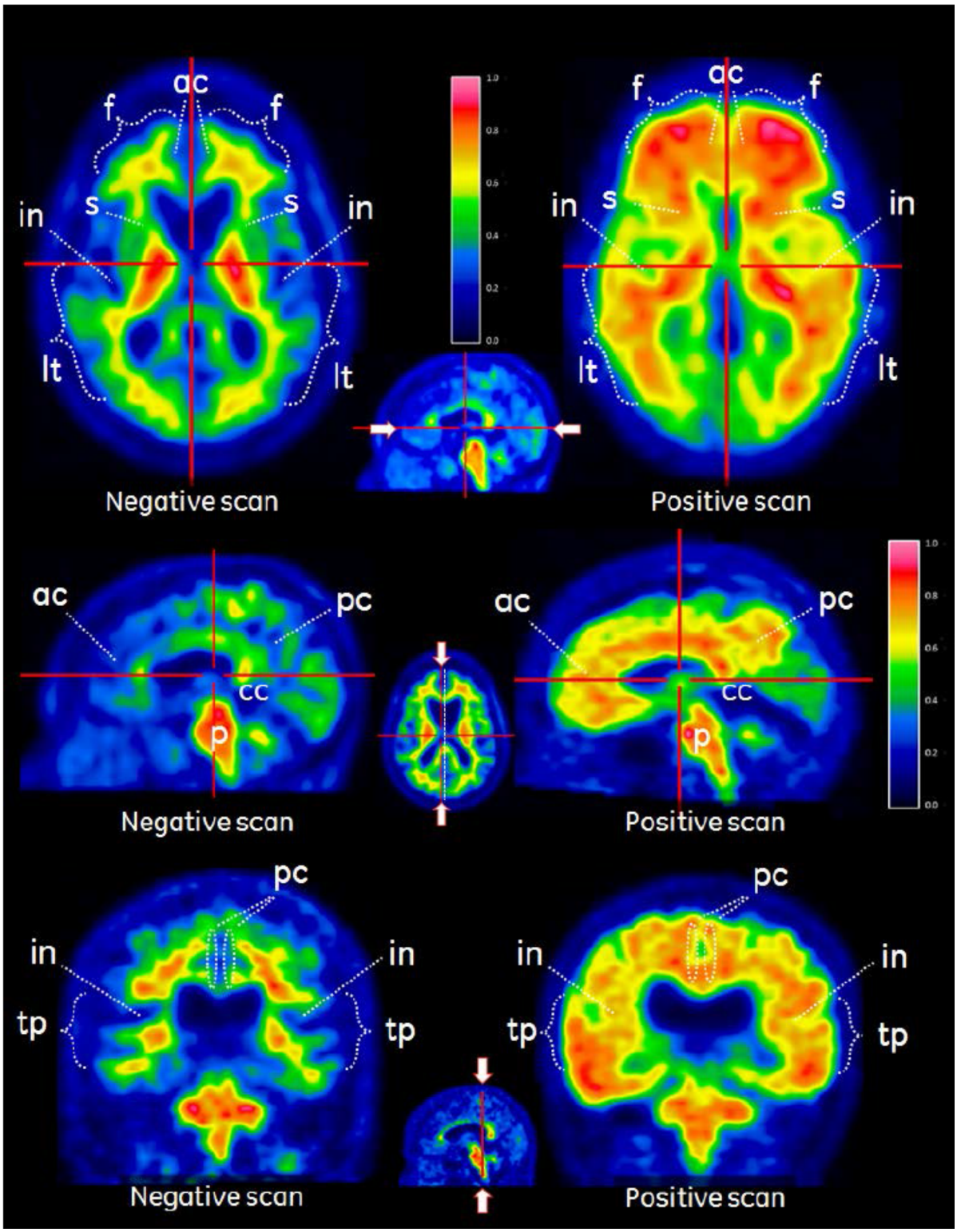


図 1．フルテメタモル（^{18}F）の陰性及び陽性（それぞれ，左及び右）の横断像（a），矢状断像（b），冠状断像（c）．陰性画像では，白質の溝状及び回状の形状が示される．溝状及び回状の形状は，右の陽性画像では識別できない．陰性画像と比べて，陽性画像の灰白質領域は信号強度が高く（最高信号強度の 60%より高い），外側面ではっきりとした凸状の辺縁を示している．陰性画像は，組織の辺縁部に向けて信号強度が徐々に低くなる．右の陽性画像では，灰白質より信号強度の高い内側領域も認められる．

用語：灰白質－**f** 前頭葉，**ac** 前帯状皮質，**pc** 後帯状皮質及び楔前部，**lt** 外側側頭葉，**tp** 側頭頭頂葉，**in** 島，**s** 線条体．白質－**p** 脳橋，**cc** 脳梁．

使用上の制限

灰白質におけるアミロイド斑の沈着は無症候の高齢者や神経変性性の認知症（アルツハイマー病のほか，レビー小体型認知症及びパーキンソン病による認知症）でも存在しうるため，陽性の結果だけを以て，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.

軽度認知障害（MCI）患者での使用上の制限については，5.1 項を参照すること.

AD への進行予測，及び治療に対する反応のモニターに関する，フルテメタモル（^{18}F）の有効性は確立されていない（5.1 項参照）.

画像のノイズ，皮質リボン（cortical ribbon）の菲薄化を伴う萎縮，及び不鮮明な画像は，読影が困難になる場合があり，読影のエラーにつながる可能性がある．PET 画像において灰白質の位置や灰白質と白質の境界が不明瞭な場合で，記録された直近の CT 又は MRI 画像が利用可能な場合には，PET の放射能と灰白質の解剖の関係を明確にするために，PET-CT 又は PET-MRI のフュージョン画像を読影すべきである.

検査後

投与後最初の 24 時間は，幼児や妊婦との密接な接触を制限すること.

特別な警告

本剤はエタノール（アルコール）を含有（7vol%）している，すなわち，1 回投与当たり最大 552mg（約 0.7mL）となる．この量は，アルコール依存症の患者にとって有害な可能性がある．妊婦，授乳婦，及び肝疾患又はてんかんなどの高リスク集団に配慮すること.

本剤は 1 回投与当たり最大 1.8mmol（又は 41mg）のナトリウムを含有している；ナトリウム摂取制限をしている患者においては配慮が必要となる可能性がある.

環境危害に関する使用上の注意については，6.6 項を参照すること.

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

併用薬が VIZAMYL の PET 画像に変化をもたらす可能性はあるが，その程度を明らかにするための患者を対象とした薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない.

In vivo の相互作用試験は実施されていない.

In vitro での結合能の検討では，フルテメタモル（^{18}F）のアミロイドβプラークへの結合は，AD 患者に処方される一般的な医薬品によって干渉されなかった.

4.6　受胎能，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性に放射性医薬品を投与する場合，患者が妊娠しているかどうかを確認することが重要である．月経の停止がみられる女性は，妊娠していないことが証明されるまで，妊娠していると仮定すべきである．妊娠の可能性がある（月経が停止している，月経が不規則であるなど）場合，（もしあるなら）電離放射線を用いない代替検査を患者に提案すべきである．

妊娠

妊婦を対象とした試験は実施されていない．フルテメタモル（^{18}F）の生殖発生毒性試験は実施されていない（5.3 項参照）．

妊婦に対する核医学検査は，常に胎児の被曝を伴う．妊娠期間中は，期待されるベネフィットが，妊婦と胎児が被るリスクを十分に上回る場合に，必要最低限の検査が実施されなければならない．

授乳

フルテメタモル（^{18}F）がヒトの乳汁中へ排泄されるかどうかは不明である．放射性医薬品を授乳婦に投与する前に，授乳期間が終了するまで放射性核種の投与を延期できないか，及び母乳への分泌を念頭に置いた最適な放射性医薬品の選択を考慮すべきである．授乳婦への投与が必要だと考えられる場合，授乳を 24 時間中断し，中断中の母乳は廃棄すること．

投与後最初の 24 時間は，乳児との密接な接触を制限すること．

受胎能

受胎能に関する試験は実施されていない．

4.7　自動車の運転と機械操作能力への影響

VIZAMYL は自動車の運転と機械操作能力に対して，影響がない又はごくわずかである．

－　しかし，VIZAMYL は一過性の浮動性めまいや回転性めまいを引き起こす可能性がある．したがって，VIZAMYL の投与後，影響が完全になくなるまで，患者は自動車の運転，複雑な機械操作，及び潜在的に危険を有するその他の活動に従事しないことが勧められる．

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

VIZAMYL の全般的な安全性プロファイルは，761 例の被験者への投与データに基づいている．

副作用の一覧表

副作用の頻度は次のように定義する：

Very common（≧1/10），common（≧1/100～＜1/10），uncommon（≧1/1,000～＜1/100），rare（≧1/10,000～＜1/1,000），very rare（＜1/10,000）及び not known（これまでのデータからは推定できない）．発現頻度が同じ副作用は，重篤なものから順に示す．

副作用の一覧を表 1 に示す：

表 1　副作用の一覧表

器官別大分類	**Common**	**Uncommon**
免疫系障害		アナフィラキシー様反応
精神障害		不安
神経系障害		浮動性めまい 頭痛 感覚鈍麻 筋緊張低下 味覚異常 振戦
眼障害		眼部腫脹
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		動悸
血管障害	潮紅	蒼白
呼吸器，胸郭および縦隔障害		呼吸困難 過換気 咽喉刺激感
胃腸障害	悪心	消化不良 腹部不快感 口腔内不快感 嘔吐
皮膚および皮下組織障害		顔面感覚鈍麻 そう痒症 発疹 皮膚のつっぱり感 顔面腫脹
筋骨格系および結合組織障害		背部痛 筋緊張 筋骨格痛
生殖系および乳房障害		勃起不全
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	熱感 無力症 疲労 異常感 冷感 注入部位疼痛 浮腫 発熱
臨床検査	血圧上昇	血中ブドウ糖減少 血中乳酸脱水素酵素増加 好中球増加 呼吸数増加

電離放射線への曝露は，がん誘発と関連があり，遺伝的欠損をもたらす恐れもある．最大推奨用量である 185MBq のフルテメタモル（^{18}F）を投与する場合，実効線量は約 5.9mSv である．これらの副作用が生じる可能性は低いと考えられる．

特定の副作用の説明

VIZAMYL 又はいずれかの添加物（6.1 項参照）に対する過敏症反応の症状及び兆候として，以下の副作用が生じる可能性がある：眼部／顔面腫脹，蒼白，呼吸困難，咽喉刺激感，嘔吐，発疹，そう痒症，皮膚のつっぱり感，胸部絞扼感（4.4 項も参照）．

副作用の疑いの報告

本剤の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である．それにより，本剤のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる．医療従事者は Appendix V に記載された国の報告制度を通じて，副作用の疑いを全て報告することが求められる．

4.9　過量投与

1 回当たりのフルテメタモル（^{18}F）の投与量は少量であるため，薬理作用をもたらすような過量投与が生じることは想定されない．放射能を過剰投与した場合は，可能であれば，排尿と排便の促進により放射性核種の体外への排出を増加させることで，患者の吸収線量を減らさなければならない．このことは，実際の実効線量の推定に役立つことがある．

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：診断用放射性医薬品，中枢神経系，
ATC コード：V09AX04

作用機序

フルテメタモル（^{18}F）は，脳内のアミロイドβプラークに結合する．
In vitro では，フルテメタモル（^{18}F）は脳内のアミロイドβプラークに結合し，その神経原線維変化への結合は無視しうる．このデータは，フルテメタモル（^{18}F）がアミロイド斑及びびまん性アミロイド斑を標識できることを示している．なお，フルテメタモル（^{18}F）が可溶性のアミロイドβに結合するというエビデンスはない．

In vivo では，終末期患者を対象に，大脳皮質（灰白質）でのフルテメタモル（^{18}F）の取込みと，アミロイド斑及びびまん性アミロイド斑を検出する 4G8 抗アミロイド抗体を使って求めた剖検試料でのアミロイドβ沈着量との定量的な相関関係を評価した．びまん性アミロイド斑が多数存在する場合，*in vivo* において，フルテメタモル（^{18}F）はびまん性アミロイド斑の検出が可能である．フルテメタモル（^{18}F）の *in vivo* における，その他のアミロイドβ構造物や脳内の構造物，受容体への結合能は不明である．

薬力学的効果

VIZAMYL 中に存在するフルテメタモル（^{18}F）は低濃度のため，薬力学的活性は現れない．

薬力学的評価を目的とした試験による，フルテメタモル（^{18}F）の脳内への取込み及び分布は評価されていない．類似する 2 つの臨床試験，薬物動態試験と第 II 相臨床試験において，PET 画像における定量値の平均は，評価した脳領域のほとんどで，pAD 被験者と HV 被験者の間に違いがあった．

臨床的有用性

終末期患者 68 例を対象としたピボタル試験は，皮質のアミロイド斑密度の検知に関する，フルテメタモル（^{18}F）の診断能を確立することを目的とした．事前に規定した脳の 8 領域の剖検試料から作製した病理切片においてアミロイド斑密度を測定し，PET 画像の結果と比較した．病理組織学的評価を行った領域には CERAD 基準の領域を含めたが，それに限定しなかった．患者の認知機能状態は評価しなかった．患者 68 例の PET 画像について，読影医 5 名による患者レベルでの盲検下視覚的評価の過半数で一致した結果は，感度 86%（95%信頼区間 : 72～95%），特異度 92%（95%信頼区間：74～99%）であった．

ピボタル試験で剖検が実施された 68 例の画像を，読影に関する電子トレーニングを受けた別の 5 名の読影医が盲検下で読影した更なる試験で，アミロイドβ沈着の推定に関するフルテメタモル（^{18}F）の感度と特異度を調査した．ピボタル試験で得られた病理組織学的検査結果を利用した．過半数で一致した読影の感度及び特異度は，それぞれ 93%（95%信頼区間 : 81～99%）及び 84%（95%信頼区間：64～96%）であった．

ピボタル試験に 38 例の剖検例を追加して（すなわち，合計 106 例で）実施した再読影試験では，主要解析において実施した，中等度から高度の密度のアミロイドβプラークの検出に関する感度及び特異度は，過半数評価（すなわち，電子トレーニングを受けた読影医 5 名中少なくとも 3 名で一致）において感度 91%（95%信頼区間 : 82～96%）及び特異度 90%（95%信頼区間 : 74～98%）であった．CERAD 基準で推奨される 3 つの新皮質領域のうち，アミロイド斑の含有が最大の領域の結果を真のスタンダードとした副次解析では，感度 92%（95%信頼区間：83～97%）及び特異度 88%（95%信頼区間：71～97%）であった．

縦断的試験において，臨床的に健忘型軽度認知障害（aMCI）と診断された 232 例を対象に，ベースラインとなるフルテメタモル（^{18}F）の PET 検査を実施し，フルテメタモル（^{18}F）の画像と診断変化の関係を評価するために 36 箇月間の経過観察を行った．232 例中 98 例（42%）において，フルテメタモル（^{18}F）による PET 検査で異常（陽性）であった．試験に組み入れた 232 例のうち，撮像後に少なくとも 1 回，第三者委員会による評価を受けた 224 例を解析に組み入れた．36 箇月時点で，81 例（35%）が臨床的に AD へ進行していた．第三者委員会による評価を少なくとも 1 回受けた PET 検査陽性の aMCI 患者 97 例では，36 箇月後に臨床的に AD に進行していた患者が 52 例（54%）であったのに対して，第三者委員会による評価を少なくとも 1 回受けた PET 検査陰性の aMCI 患者 127 例では 29 例（23%）であった．36 箇月時点において，aMCI から AD

への進行予測に関して，病態進行のあった 81 例でのフルテメタモル（^{18}F）の感度は 64%（95%信頼区間：54～75%）であり，病態進行のなかった 143 例での特異度は 69%（95%信頼区間：60～76%）であった．過半数評価に基づく陽性尤度比及び陰性尤度比は，それぞれ 2.04 及び 0.52 であった．なお，本試験のデザインは，MCI から臨床的な AD に進行するリスクを評価したものではない．

小児

欧州医薬品庁は，成人のみに発生する疾患又は病態を適応とする特定の医薬品であるとして，フルテメタモル（^{18}F）の小児を対象とした試験成績の提出を免除している（4.2 項小児への使用について参照）．

5.2　薬物動態学的特性

分布

フルテメタモル（^{18}F）は，投与後数分以内に全身に分布する．投与後 20 分において，活性物質であるフルテメタモル（^{18}F）の約 20%が血液循環中に留まり，投与後 180 分には 10%に低下する．

器官での取込み

投与量の約 7%になる，脳でのフルテメタモル（^{18}F）の最大の取込みは，投与後 2 分以内に生じる．最初の 90 分（推奨される撮像開始時間）のうちに脳からの速やかなクリアランスが起こり，その後は徐々にクリアランスが進む．累積放射能の高かった上位 5 つの器官／組織は，小腸壁，肝臓，膀胱壁，大腸上部壁及び胆嚢壁であった．

健康対照者における大脳皮質でのフルテメタモル（^{18}F）の保持レベルは低かった．最も高い取込みを示すのは，脳橋及び白質領域である．AD 患者では，皮質領域と線条体領域で，健康対照者の皮質領域と比較して顕著に高い取込みを示す．AD 患者では，健康対照者でもみられるように，脳橋及び白質領域において高い保持を示す．

フルテメタモル（^{18}F）が生体において白質に保持される生物物理学的な原理は明らかになっていない．仮説として，脳組織の脂質成分への放射性医薬品の溶解性が，白質における保持の一因となる可能性がある．

排泄及び半減期

フルテメタモル（^{18}F）は，血液循環から（腸管及び尿路を通じて）速やかに排泄される．投与後 20 分点で，血漿中の放射能の 75%が極性の高い代謝物として存在していた．投与後 180 分点では，放射能の 90%が極性の高い代謝物の形で血漿中に存在していた．フルテメタモル（^{18}F）は約 37%が腎尿路系を通じて，約 52%が肝胆道系を通じて排泄される．フルテメタモル（^{18}F）の物理的半減期は 110 分であるのに対し，見かけの消失半減期は 4.5 時間である．

腎／肝機能障害患者

腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物動態は明らかになっていない.

5.3　非臨床安全性データ

標準的な安全性薬理試験及び反復投与毒性試験の非臨床データは，ヒトに対する特別な危険性がないことを明らかにしている.

フルテメタモル（^{18}F）は，細菌及びほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* の遺伝毒性試験で陽性であったが，3 つの異なる *in vivo* 試験において十分に高い用量で陰性であった．したがって，臨床的に変異原性を有する可能性は非常に低いと考えられる.

フルテメタモル（^{18}F）に関するがん原性試験及び生殖発生毒性試験は，実施されていない.

6.　製剤学的特性

6.1　添加剤リスト

塩化ナトリウム
無水エタノール
ポリソルベート 80
リン酸二水素ナトリウム二水和物
リン酸水素二ナトリウム十二水和物
注射用水

6.2　配合禁忌

適合性試験が実施されていないことから，本剤はほかの医薬品と混合してはならない.

6.3　有効期限

検定日時から 8 時間.

6.4　保管上の特別な注意

本剤は，特別な保管条件を必要としない.
放射性医薬品の保管は，放射性物質に関する国の規制に従うべきである.

6.5　容器の性質及び内容

VIZAMYL は，ハロブチルゴム栓及びアルミニウムキャップ付きの 10mL 又は 15mL のタイプ I ガラスバイアルで供給される.

包装単位

10mL 容量のマルチドーズバイアルは，検定日時において 400～4000MBq に相当する 1～10mL の溶液を有する.

15mL 容量のマルチドーズバイアルは，検定日時において 400～6000MBq に相当する 1～15mL の溶液を有する．

全包装単位が販売されるわけではない．

製造工程の都合により，穿刺孔を有するゴム栓が付いたバイアルで供給されることがある．

6.6　廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意

本剤の抜取りは無菌条件下で実施しなければならない．ゴム栓を殺菌する前にバイアルを開けてはならない．次に，適切な遮蔽用シールド及び使い捨ての滅菌針を装着した単回投与用シリンジや，認可された自動分注装置を使用し，ゴム栓を通じて注射剤を抜き取らなければならない．バイアルの完全性が損なわれている場合，当該医薬品を使用してはならない．

全体的な警告

放射性医薬品は，指定された医療機関において，許可を受けた者によってのみ受入れ，使用及び投与が行わなければならない．放射性医薬品の受領，保存，使用，譲渡及び廃棄は，当該事象を所管する公的機関の規制下での実施，及び／又は適切な認可が必要となる．

放射性医薬品は，放射線安全と医薬品としての品質の両方の要件を満たす必要がある．また，微生物汚染に対する適切な予防策が取られるべきである．

VIZAMYL は，電子と対消滅してガンマ線を発する陽電子を放出する放射性医薬品であり，医療従事者及び患者の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．VIZAMYL は，特定の訓練を受け，放射能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ず，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．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．

本剤の準備中にバイアルの完全性が損なわれた場合，使用してはならない．

本剤による汚染,及び作業者の被曝のリスクを最小限にする投与方法が執られなければならない．適切な防護器具を必ず用いること．

放射性医薬品の投与は，部外者に対する外部被曝，又は尿，嘔吐物等による汚染のリスクを引き起こす．法令を遵守した放射線防護策を講じなければならない．

廃棄

未使用の医薬品や廃棄物は，現地の要件に従って廃棄しなければならない．

7. 製造販売業者

GE Healthcare Limited
Amersham Place
Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA
United Kingdom

8. 製造販売承認番号

EU/1/14/941/001
EU/1/14/941/002

9. 初回承認日／承認更新日

2014 年 8 月 22 日

10. 本文改訂日

<{MM/YYYY}>

11. 被曝線量

OLINDA/EXM（**O**rgan **L**evel **IN**ternal **D**ose **A**ssessment/**E**xponential **M**odeling）を用いて算出した被曝線量を表 2 に示す. VIZAMYL を静脈内投与した際の成人における推定吸収線量を表 2 に示す. 3.5 時間ごとに膀胱内の尿がなくなると仮定し，ヒトの生体内分布データから線量を算出した.

表 2　VIZAMYL の静脈内投与による推定吸収線量（成人）

器官／組織	単位投与放射能当たりの吸収線量［mGy/MBq］
副腎	0.013
脳	0.011
乳房	0.005
胆嚢	0.287
心臓	0.014
腎臓	0.031
肝臓	0.057
大腸下部壁	0.042
肺	0.016
筋肉	0.009
骨	0.011
卵巣	0.025
膵臓	0.015
赤色骨髄	0.013
皮膚	0.005
小腸	0.102
脾臓	0.015
胃	0.012
精巣	0.008
胸腺	0.006
甲状腺	0.006
大腸上部壁	0.117
膀胱	0.145
子宮	0.025
残りの器官	0.012
実効線量（mSv/MBq）	**0.032**

体重 70kg の成人に最大推奨用量である 185MBq の放射能を投与する場合の実効線量は, 約 5.9mSv である．185MBq 投与による標的器官（脳）における標準的な被曝線量は，約 2.0mGy である．PET 検査の一環として CT 撮像も行う場合, CT の設定に依存して電離放射線への曝露が増加することになる．

185MBq 投与によって生じる，主な臓器での標準的な被曝線量は，胆嚢，膀胱壁，大腸上部壁，大腸下部壁，小腸及び肝臓でそれぞれ，53.1mGy，26.8mGy，21.6mGy，7.8mGy，18.9mGy 及び 10.5mGy である．

12.　放射性医薬品の調製方法

調製方法

使用前に包装を確認し，ドーズキャリブレーターを用いて放射能量を測定しなければならない．

6.6 項の取扱い上の特別な注意を参照すること．

フルテメタモル（^{18}F）は希釈してはならない.

品質管理

使用前に注射液を目視で確認すること．目に見える粒子がなく，澄明な注射液を使用しなければならない.

未使用の医薬品や廃棄物は，現地の要件に従って廃棄しなければならない（6.6 項参照）.

本剤の詳細な情報は, 欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で得ることができる.

ビザミル静注

CTD　第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

日本メジフィジックス株式会社

1.7　同種同効品一覧表

目次

1.7　同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品としてフロルベタピル（^{18}F）注射液（アミヴィッド静注，富士フイルム RI ファーマ株式会社）がある．そのほか，医療現場において同種同効の薬剤を調製するための医療機器（放射性医薬品合成設備）が 4 品目承認されている．その内訳は，ビザミル静注同様のフルテメタモル（^{18}F）注射液を調製する放射性医薬品合成設備が 1 品目，フロルベタピル（^{18}F）注射液を調製する放射性医薬品合成設備が 2 品目，及びフロルベタベン（^{18}F）注射液を調製する放射性医薬品合成設備が 1 品目である．

本項ではアミヴィッド静注の添付文書情報を，ビザミル静注の情報と共に表 1.7-1 に示す．

表 1.7-1　同種同効品一覧表

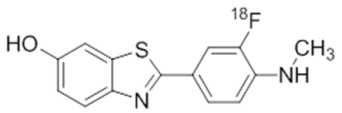
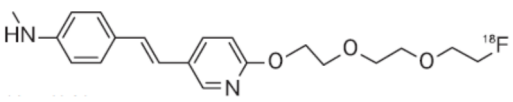
一般的名称 （有効成分）	フルテメタモル（^{18}F）注射液 （フルテメタモル（^{18}F））	フロルベタピル（^{18}F）注射液 （フロルベタピル（^{18}F））
販売名	ビザミル静注	アミヴィッド静注
会社名	日本メジフィジックス株式会社	富士フイルム RI ファーマ株式会社
承認年月日	-	2016 年 12 月 19 日
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	水性注射剤・検定日時において 185MBq	注射剤・検定日時において 370MBq
効能・効果	アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化 ＜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）。	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・用量	通常，本剤 1 バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し，投与後 60～120 分に撮像を開始する。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 撮像時間は，投与量，撮像機器，データ収集条件，画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定すること。適切にバリデーションされた PET 装置で撮像を行う場合，投与量 185MBq における標準的な撮像時間は 20 分間である。	フロルベタピル（^{18}F）として 370MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。
警告	（該当なし）	（該当なし）
禁忌	本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者	本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
慎重投与	（該当なし）	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。〕

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称
（有効成分）</td><td>フルテメタモル（^{18}F）注射液
（フルテメタモル（^{18}F））</td><td>フロルベタピル（^{18}F）注射液
（フロルベタピル（^{18}F））</td></tr>
<tr><td>重要な基本的注意</td><td>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 PET 画像の読影は，本剤を用いた PET 検査に関する読影訓練を受けた医師が行うこと。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>相互作用</td><td>（該当なし）</td><td>（該当なし）</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内臨床試験及び日本人を対象とした国際共同臨床試験において，92 例中 2 例（2%）に 4 件の副作用が認められた。副作用は 1 例で心窩部不快感，潮紅及び高血圧，もう 1 例で頭痛であった。また，海外臨床試験においては，739 例中 44 例（6%）で 92 件の副作用が認められた。主な副作用は，潮紅 16 件（2%）及び悪心 8 件（1%）であった。
1. 重大な副作用
アナフィラキシー（0.1%）：アナフィラキシーを起こすことがあるので問診を十分に行い，投与後は十分に観察し，顔面潮紅，呼吸困難及び胸部圧迫感等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。
2. その他の副作用
以下の症状が認められる場合がある。以下の症状が現れた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table><tr><td></td><td>1～5%未満</td><td>0.5～1%未満</td></tr><tr><td>循環器</td><td>潮紅※</td><td>血圧上昇</td></tr><tr><td>消化器</td><td>－</td><td>悪心</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>－</td><td>頭痛※，浮動性めまい</td></tr><tr><td>その他</td><td>－</td><td>胸部不快感</td></tr></table>国内外の臨床試験に基づいて頻度を算出した。
※日本人被験者 92 例中で認められた副作用</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。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。
以下のような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。
<table><tr><td></td><td>1～10%未満</td><td>0.1～1%未満</td><td>頻度不明</td></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、嗅覚錯誤、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。
※国内臨床試験（55 例中）で認められた副作用</td></tr>
<tr><td>高齢者への投与</td><td>高齢者では生理機能が低下していることが多く，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>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></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称 （有効成分）	フルテメタモル（^{18}F）注射液 （フルテメタモル（^{18}F））	フロルベタピル（^{18}F）注射液 （フロルベタピル（^{18}F））
妊婦，産婦，授乳婦等への投与	妊婦，妊娠している可能性がある婦人又は授乳婦には投与しないことが望ましい。	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。
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）	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］。
適用上の注意	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。	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。
その他の注意	1. 本剤は，医療法その他の放射線防護に関する法令，関連する告示及び通知等を遵守し，適正に使用すること。 2. 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マウスリンフォーマ *Tk* 試験において，代謝活性化系の存在下で陽性の結果であった。	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)]。
添付文書作成年月（版）		2016 年 12 月（第 1 版）

ビザミル静注

CTD　第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

日本メジフィジックス株式会社

1.8 添付文書（案）

目次

1.8 添付文書（案） 4
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠 4
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠 4
1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠 5

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
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
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
SUVR-CER	Standardized uptake value ratio - using cerebellum as the reference region：小脳を参照領域とした標準取込み値比

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1　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

1.8.1.2　効能・効果の設定根拠

ビザミル静注（以下，本剤）の開発にあたっては，日本人を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験の結果等を踏まえて，海外第 III 相試験の外挿可能性を評価し，その成績を日本人に外挿した（2.7.3.3.2.1 参照）.

剖検の実施に同意した終末期患者を対象とした試験（GE067-007 試験及び GE067-026 試験）において，病理組織学的診断の結果を真のスタンダード（以下，SOT）に用いて，本剤を用いるポジトロン断層撮影（以下，PET）検査の診断性能を評価したところ，読影医 5 名による診断の感度及び特異度は，GE067-007 試験で 81～93%及び 44～92%，GE067-026 試験で 88～96%及び 83～93%であった．また，若年健康成人を対象とした試験（GE067-015 試験）において，若年健康成人にはアミロイドベータの異常沈着がないという仮定を SOT に用いて，本剤を用いる PET 検査の診断能を評価したところ，読影医 5 名による診断の特異度は，68～100%であった．以上の試験結果から，本剤を用いる PET 検査により，適切に脳内アミロイドベータプラークを可視化でき，沈着の程度を把握できることが確認された.

一方で，現状において，脳内アミロイドベータプラークの沈着の程度を把握すべき患者は限定的であると考えられた．つまり，脳内アミロイドベータプラークの異常沈着を特徴とする疾患として，アルツハイマー病（以下，AD）が挙げられるが，臨床症状等から明らかに AD である，又は明らかに AD ではない患者に対して，本剤を用いる PET 検査の必要性は乏しい．したがって，対象患者は，AD が原因の認知症であるアルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を呈していて，ほかの原因による認知症との鑑別を要する患者であると考えた.

以上のことと，同種同効品，及びフルテメタモル（^{18}F）注射液を調製する医療機器（放射性医薬品合成設備）での薬剤の効能・効果を踏まえて，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を本剤の効能・効果とした.

1.8.2　用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量

通常，本剤 1 バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し，投与後 60～120 分に撮像を開始する。

1.8.2.2　用法・用量の設定根拠

本剤の診断性能を評価した画像データは，120～370MBq（実投与量：116.0～403.3MBq）の被験薬を静脈内投与して得られたものであった．当該範囲において，安全性に関する懸念がなく，適切な診断性能を持って脳内アミロイドベータプラークを可視化できることが確認できた．当該投与放射能の範囲で実施した試験では，30 分間の撮像を行っていたが，電子トレーニングプログラムの検討（GE067-021 試験）において，185MBq 投与時の 20 分間撮像に相当する画像で十分に診断ができることが確認されている.

撮像開始時期について，海外第 I 相試験（ALZ103 試験）の結果から投与後約 90 分に撮像を開始することを設定し，その後，被験薬投与後 90 分に撮像を開始することを規定して第 II 相以降で得られたデータに基づいて有効性を評価したこと，及び日本人でも同様の条件であることを国内第 I 相試験（GE067-014 試験）で確認したことから，基本的な撮像開始時期は本剤投与後 90 分であると判断した．ただし，患者の状態によって，本剤投与後 90 分に撮像を開始することが困難なケースも想定されることから，撮像開始時期の許容範囲を設定すべきと考えた．国内第 I 相試験（GE067-014 試験）で，小脳を参照領域とした標準取込み値比（以下，SUVR-CER）を指標とした，被験薬投与後 60～150 分のフルテメタモル（^{18}F）の脳内分布を評価したところ，被験薬投与後 60～150 分の 10 分間隔での皮質複合領域における SUVR-CER は常に健康成人よりも pAD 患者の方が高値を示し，投与後約 75～135 分で多くの大脳皮質領域において pAD 患者で健康成人よりも高い SUVR-CER を示した．また，本剤を用いる PET 検査で画像作製時の輝度の基準となる脳橋では，概ね一定した SUVR-CER を示した．以上の結果，及び本剤の投与放射能の下限である 120MBq 投与時に 30 分間の撮像で十分な診断ができる画像が得られていたことを踏まえて，最大 30 分間の撮像で投与後約 75～135 分のデータを主体とする画像作製ができるように，本剤投与後 90 分を中央値とする本剤投与後 60～120 分に撮像を開始することとした．

以上のことを踏まえて，通常，本剤 1 バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し，投与後 60～120 分に撮像を開始することを本剤の用法・用量とした．

1.8.3　使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意及びその設定根拠を表 1.8-1 に示す．

表 1.8-1　使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者	海外臨床試験において被験薬との関連が否定できない有害事象としてアナフィラキシー様反応が 1 件報告されており，本剤の成分に対して過敏症の既往歴を有する患者では，過敏症反応を示す可能性があるため記載した．
＜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）。	AD の病態進行予測等に対する本剤の有効性は確認されていない．そのような状況に加えて，アミロイドベータの沈着状況を評価するための PET に関する国内ガイドライン，及び同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した．
＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 撮像時間は，投与量，撮像機器，データ収集条件，画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定すること。適切にバリデーションされた PET 装置で撮像を行う場合，投与量 185MBq における標準的な撮像時間は 20 分間である。	臨床試験での撮像条件から，本剤 185MBq を投与した後，60～120 分の間に撮像を開始し，20 分間のデータ収集で，適切な画像が得られると考えられるが，撮像時間の詳細は投与量や機器の条件によって調整する必要があるため注意喚起を記載した．

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1．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 PET 画像の読影は，本剤を用いた PET 検査に関する読影訓練を受けた医師が行うこと。</td><td>
(1) 本剤は放射性医薬品であり，本剤を用いる PET 検査では常に被曝による不利益を伴うものであることから設定した．
(2) 本剤を用いる PET 検査は，アミロイドベータプラークを可視化して，その沈着状況を評価するものである．アミロイドベータの異常沈着がないことを以てアルツハイマー型認知症を否定することはできるが，アミロイドベータの異常沈着があることだけを理由にアルツハイマー型認知症と診断することは適切ではない．そのような状況に加えて，同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した．
(3) 本剤の有効性は，対面又は電子トレーニングプログラムでの教育を受けた読影医による試験成績を基に評価しており，同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した．</td></tr>
<tr><td>2．副作用
国内臨床試験及び日本人を対象とした国際共同臨床試験において，92 例中 2 例（2%）に 4 件の副作用が認められた。副作用は 1 例で心窩部不快感，潮紅及び高血圧，もう 1 例で頭痛であった。また，海外臨床試験においては，739 例中 44 例（6%）で 92 件の副作用が認められた。主な副作用は，潮紅 16 件（2%）及び悪心 8 件（1%）であった。
(1) 重大な副作用
アナフィラキシー（0.1%）：アナフィラキシーを起こすことがあるので問診を十分に行い，投与後は十分に観察し，顔面潮紅，呼吸困難及び胸部圧迫感等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
以下の症状が認められる場合がある。以下の症状が現れた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>1～5%未満</th><th>0.5～1%未満</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td>潮紅※</td><td>血圧上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>－</td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>－</td><td>頭痛※，浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>－</td><td>胸部不快感</td></tr>
</table>
国内外の臨床試験に基づいて頻度を算出した。
※ 日本人被験者 92 例中で認められた副作用</td><td>本剤については日本人を対象とした第 III 相試験を実施していない．日本人被験者が少数であったこと，及び外国人被験者の成績を外挿可能であると判断したことから，国内外の臨床試験の結果から副作用を記載した．また，831 例中 1 例に認められたアナフィラキシー様反応が，被験薬との関連が否定できない重篤な有害事象であると報告されたことを踏まえて，重大な副作用としてアナフィラキシーを記載した．
なお，海外における市販後の使用経験においては，臨床試験の結果から記載した副作用に追加して注意喚起すべき副作用は確認されていない．</td></tr>
<tr><td>3．高齢者への投与
高齢者では生理機能が低下していることが多く，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>国内外の臨床試験では，年齢が増すごとに懸念が増加する有害事象等は確認されていない．したがって，高齢者において特筆すべき安全性上の懸念はないが，高齢者では生理機能が低下していることも多く，同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した．</td></tr>
<tr><td>4．妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦，妊娠している可能性がある婦人又は授乳婦には投与しないことが望ましい。</td><td>妊産婦等における臨床成績は得られておらず，当該患者に対する本剤の安全性は確立していない．同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した．</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
5．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）	小児等における臨床成績は得られておらず，当該患者に対する本剤の安全性は確立していない．同種同効品での注意喚起を踏まえて記載した．
6．適用上の注意 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。	投与ルート内での本剤の残留を防止するため記載した．
7．その他の注意 (1) 本剤は，医療法その他の放射線防護に関する法令，関連する告示及び通知等を遵守し，適正に使用すること。 (2) 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マウスリンフォーマ *Tk* 試験において，代謝活性化系の存在下で陽性の結果であった。	(1) 本剤は放射性医薬品であり，医療現場における適正使用にあたって，医療法のほか，放射線防護に関する法令等による規制も受けるため記載した． (2) 遺伝毒性試験で陽性の結果が報告されているものがあるため記載した．

2017年X月作成

最新の添付文書を参照すること.

日本標準商品分類番号	
874300	
承認番号	XXXXXX
薬価収載	20XX年XX月
販売開始	20XX年XX月

貯法：室温，遮光保存
有効期間：検定日時から68分
（ラベルにも記載）

放射性医薬品・脳疾患診断薬

処方箋医薬品注)

ビザミル®静注

放射性医薬品基準フルテメタモル（^{18}F）注射液

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者

【組成・性状】

本剤は，水性の注射剤で，フッ素－18 をフルテメタモルの形で含む。

1 バイアル（2mL）中

フルテメタモル（^{18}F）（検定日時において）	185MBq
添加物	日本薬局方無水エタノール　0.14mL， 日本薬局方ポリソルベート 80　10mg， 等張化剤，pH 調整剤 2 成分
外　観 ｐＨ 浸透圧比	無色～微黄色澄明の液 6.0～8.5 －※ ※ 本剤の浸透圧はエタノールを含有することにより測定できない。

【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】

通常，本剤 1 バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し，投与後 60～120 分に撮像を開始する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
撮像時間は，投与量，撮像機器，データ収集条件，画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定すること。適切にバリデーションされたPET 装置で撮像を行う場合，投与量 185MBq における標準的な撮像時間は 20 分間である。

【使用上の注意】

1. 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 PET 画像の読影は，本剤を用いた PET 検査に関する読影訓練を受けた医師が行うこと。

2. 副作用

国内臨床試験及び日本人を対象とした国際共同臨床試験において，92 例中 2 例（2%）に 4 件の副作用が認められた。副作用は 1 例で心窩部不快感，潮紅及び高血圧，もう 1 例で頭痛であった。また，海外臨床試験においては，739 例中 44 例(6%)で 92 件の副作用が認められた。主な副作用は，潮紅 16 件（2%）及び悪心 8 件（1%）であった。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー（0.1%）：アナフィラキシーを起こすことがあるので問診を十分に行い，投与後は十分に観察し，顔面潮紅，呼吸困難及び胸部圧迫感等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の症状が認められる場合がある。以下の症状が現れた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

®：登録商標

注)　注意－医師等の処方箋により使用すること

	1～5%未満	0.5～1%未満
循環器	潮紅※	血圧上昇
消化器	－	悪心
精神神経系	－	頭痛※，浮動性めまい
その他	－	胸部不快感

国内外の臨床試験に基づいて頻度を算出した。
※日本人被験者 92 例中で認められた副作用

3. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦，妊娠している可能性がある婦人又は授乳婦には投与しないことが望ましい。

5. 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）

6. 適用上の注意

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。

7. その他の注意

(1) 本剤は，医療法その他の放射線防護に関する法令，関連する告示及び通知等を遵守し，適正に使用すること。
(2) 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マウスリンフォーマ *Tk* 試験において，代謝活性化系の存在下で陽性の結果であった。

【薬物動態】[1)]

1. 血中濃度

健康成人に本剤 102.3～160.0MBq を単回静脈内投与したとき，フルテメタモル（^{18}F）は投与後徐々に血中及び血漿中から消失し，血漿中総放射能に占めるフルテメタモル（^{18}F）の割合は，投与後 5 分には 74.9%，投与後 30 分には 8.3%，投与後 90 分には 1.7%であった。

2. 分布

投与後約 5 分までの脳及び肺の平均放射能量は，それぞれ投与放射能量の 8.4%(範囲:5.8～10.9%)及び 7.7%(範囲:2.3～10.1%)と最大に達した後，速やかに消失した。肝臓の平均放射能量は，投与後 1 時間程度まで上昇し，最大で投与放射能量の 22.7%（範囲：21.6～25.1%）に達した後，消失した。投与後後期では，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。また，血漿タンパク結合率は 95%を超えると推定した。

3. 代謝

本剤の主な代謝経路は *N*-脱メチル化であり，主な代謝物は *N*-脱メチルフルテメタモル（^{18}F）と推定した。

4. 排泄

投与後 3.9 時間までの腸管及び尿の平均放射能量は投与放射能量の 41.0%（範囲：31.5～48.8%）であった。腸管及び尿データを無限時間に外挿すると排泄放射能量の推定値は投与放射能量の 72.6%（範囲：56.3～94.0%）であった。排泄経路は主に腎臓（平均：40.3%，範囲：25～60%）で残りの放射能量は腸内容物（平均：32.4%，範囲：18.3～57%）に存在した。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相試験

1.1 GE067-007 試験

剖検に同意した外国人終末期患者 180 例を対象とした臨床試験において，参照用の X 線コンピュータ断層撮影法（CT）による解剖学的画像がない状況で PET 画像の盲検下での視覚的読影を行ったところ，感度は 81～93%（平均値：88%）であった。この値は，剖検例 68 例の病理診断を真の基準（SoT）として算出した。特異度は 44～92%（中央値：88%）であった。[2)]

1.2 GE067-015 試験

外国人健康成人 181 例を対象に撮像を実施し，そのすべての被験者から読影可能な画像を取得した。過半数での盲検化されたフルテメタモル（^{18}F）画像の視覚的読影結果（盲検化画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義）における特異度は 99.4%（95%信頼区間：97.0～100.0%）であった。[3)]

2. 第Ⅱ相試験 [4)]

健康成人 25 例，健忘性軽度認知障害（aMCI）患者 20 例，及び NINCDS-ADRDA（米国国立神経疾患脳卒中研究所 - アルツハイマー病関連障害協会）診断基準で臨床的に probable AD に該当する患者 25 例，計 70 例の日本人を対象とした。各被験者のベースライン時の診断（probable AD 又は認知機能正常）を SoT として用いると，過半数での盲検化されたフルテメタモル（^{18}F）画像の視覚的読影結果（盲検化画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義）における感度は 92%（95%信頼区間：74～99%），特異度は 100%（95%信頼区間：86～100%）であった。

【薬効薬理】

[^{3}H] フルテメタモルは in vitro でのヒト脳ホモジネートアッセイにおいて線維性アミロイドβと結合することが示された。さらに in vitro にてインキュベートしたアルツハイマー病患者の脳組織切片において，[^{3}H] フルテメタモルは隣接する白質と比較して側頭皮質の灰白質に優先的に結合した。

【有効成分に関する理化学的知見】

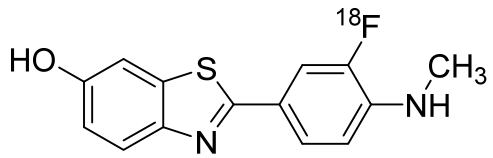
1. フルテメタモル（^{18}F）

化学名：2-[3-[^{18}F]フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール

分子式：$C_{14}H_{11}{}^{18}FN_2OS$

分子量：273.32

構造式：



2. 放射性核種の特性（^{18}F として）

物理的半減期：109.8 分

主ガンマ線エネルギー:511keV(放出率:193.4%)

【吸収線量】[1)]

吸収線量の高い臓器について MIRD 法で算出した値を以下に示す（3.5 時間ごとに排尿した場合）。実効線量は 0.026mSv/MBq である。

臓器	吸収線量（mGy/MBq）
膀胱壁	0.114
腎臓	0.075
肝臓	0.069
大腸上部壁	0.060
小腸壁	0.053

【包　　装】

185MBq（2mL）1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

1) 社内資料：日本人健康成人及びアルツハイマー病患者を対象とし，a) フルテメタモル（^{18}F）注射剤の安全性，生体内分布，及び内部被曝線量の評価，b)フルテメタモル（^{18}F）注射剤の撮像条件の最適化を目的とした第 I 相非盲検試験

2) Curtis C. et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA Neurol. 2015 Mar; 72(3): 287-94

3) 社内資料：18 歳から 40 歳の若年健康成人を対象にフルテメタモル（^{18}F）注射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ための単一群非盲検多施設試験

4) 社内資料:アルツハイマー病の可能性が高い患者，健忘型軽度認知障害患者および健康成人を対象としたフルテメタモル（^{18}F）注射剤の脳内取り込みおよび安全性を評価するオープンラベル試験

＜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。

日本メジフィジックス株式会社　営業業務部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江１丁目２番６号
0120-07-6941（フリーダイヤル）

製造販売元
日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂３丁目４番 10 号

ビザミル静注

CTD　第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

日本メジフィジックス株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

目次

1.9　一般的名称に係る文書 3
1.9.1　JAN 3
1.9.2　INN 3
1.9.3　放射性医薬品基準収載希望名 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

ビザミル静注（以下，本剤）は放射性医薬品基準に収載を希望する放射性医薬品である．放射性医薬品基準通則に規定されているとおり，同基準の医薬品各条に掲げる名称又はその別名が，一般的名称とみなされる．したがって，本剤の有効成分であるフルテメタモル（^{18}F）は医薬品一般的名称（JAN）には収載されていない．

1.9.2　INN

フルテメタモル（^{18}F）は，WHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010. Recommended INN: List 63 に以下のとおり収載されている．

I N N：flutemetamol (^{18}F)
化学名：2-{3-[^{18}F]fluoro-4-(methylamino)phenyl}-1,3-benzothiazol-6-ol

1.9.3　放射性医薬品基準収載希望名

放射性医薬品基準に収載を希望する名称を以下に示す．併せて，INN 及び IUPAC 命名法を踏まえた一般名及び化学名を示す．

放射性医薬品基準収載希望名：
フルテメタモル（^{18}F）注射液

一般名：
英　名：flutemetamol (^{18}F)
日本名：フルテメタモル（^{18}F）

化学名：
英　名：2-[3-[^{18}F]fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol
日本名：2-[3-[^{18}F]フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-オール

ビザミル静注

CTD　第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本メジフィジックス株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

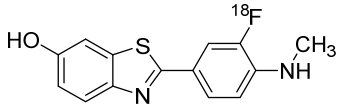
目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-1 に示す.

表 1.10-1　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>2-[3-[^{18}F]fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol
（別名：flutemetamol (^{18}F)，フルテメタモル（^{18}F））</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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，本剤 1 バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し，投与後 60～120 分に撮像を開始する.</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>製剤：ビザミル静注（検定日時において 1 バイアル中に 185MBq のフッ素‐18 をフルテメタモル（^{18}F）形で含む．フルテメタモルとして最大約 4μg を含有すると推定される.）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>被験物質：フルテメタモル
急性毒性（単回投与毒性試験）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性・各群動物数</th><th>投与量
μg/kg</th><th>概略の致死量[a]
μg/kg</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>♂：6
♀：6</td><td>120</td><td>＞120（78）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>♂：10
♀：10</td><td>40，200</td><td>＞192[b]</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>♂：1
♀：1</td><td>15</td><td>＞15（14）[c]</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>♂：4
♀：4</td><td>7.5，15</td><td>＞15（14）[c]</td></tr>
</table>
a. カッコ内の投与量は投与器具への吸着を考慮した補正値
b. 投与液の濃度に基づく実投与量.
c. 反復投与毒性試験の 1 回目投与の結果に基づく概略の致死量.

亜急性毒性（反復投与毒性試験）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>性・各群
動物数</th><th>投与量
μg/kg/day</th><th>無毒性量[a]
μg/kg/day</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>7 日間</td><td>静脈内</td><td>♂：3
♀：3</td><td>15，30，60</td><td>60（39）</td><td>特になし.</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>14 日間</td><td>静脈内</td><td>♂：10
♀：10</td><td>15，30，60</td><td>60（27[b]）</td><td>特になし.</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>7 日間</td><td>静脈内</td><td>♂：1
♀：1</td><td>15</td><td>15（14）</td><td>特になし.</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>14 日間</td><td>静脈内</td><td>♂：4
♀：4</td><td>7.5，15</td><td>15（14）</td><td>特になし.</td></tr>
</table>
a. カッコ内の投与量は投与器具への吸着を考慮した補正値.
b. 投与器具への吸着を考慮した補正に加えて，投与液濃度の実測値に基づく補正値.</td></tr>
</table>

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>副作用</td><td>臨床検査値異常を含む副作用発現率
<table>
<tr><th>日本人</th><th></th><th>日本人及び外国人合計</th><th></th></tr>
<tr><td colspan="2">副作用発現率：2／92＝2%</td><td colspan="2">副作用発現率：46／831＝6%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類 [a]</td><td>件数（%）</td><td>副作用の種類 [a]</td><td>件数（%）</td></tr>
<tr><td>心窩部不快感</td><td>1（1）</td><td>潮紅</td><td>17（2）</td></tr>
<tr><td>潮紅</td><td>1（1）</td><td>悪心</td><td>8（1）</td></tr>
<tr><td>高血圧</td><td>1（1）</td><td>胸部不快感</td><td>7（1）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>1（1）</td><td>血圧上昇</td><td>7（1）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>浮動性めまい</td><td>6（1）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>頭痛</td><td>6（1）</td></tr>
</table>
a. 発現率が 0.5%以上であった副作用</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本メジフィジックス株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

ビザミル静注

CTD　第 1 部（モジュール 1）

1.12　添付資料一覧

日本メジフィジックス株式会社

1.12　添付資料一覧

目次

1.12　添付資料一覧 3
第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書 3
第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書 10
第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書 18

1.12　添付資料一覧

社内資料については，著者名を省略する．また，試験実施場所は実施当時ではなく，現在の名称を記載することとし，臨床試験に関しては試験管理を行った企業（治験依頼者）を試験実施場所として記載する．

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3.1　第 3 部目次

該当なし．

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬（フルテメタモル（^{18}F）溶液）

3.2.S.1　一般情報

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.1.1	－	名称	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	－	構造	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	－	一般特性	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.S.2　製造

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.1	－	製造業者	－	－	－	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	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	－	原材料の管理	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-1	－	重要工程及び重要中間体の管理	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	－	【ビザミル静注】AH111907 の純度試験 類縁物質及び定量法に用いる試験方法の室内再現精度の評価	－	20■.■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.4-3	－	【ビザミル静注】AH111907 の純度試験 残留溶媒に用いる試験方法の室内再現精度の評価	－	20■.■～20■.■	[redacted]（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-4	－	AH111907 の確認試験の分析法バリデーション 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (AH111907, [redacted])	－	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-5	－	AH111907 の純度試験 類縁物質及び定量法の分析法バリデーション 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (AH111907, [redacted])	－	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-6	－	AH111907 の純度試験 残留溶媒の分析法バリデーション 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (AH111907, [redacted])	－	－	－	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	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	－	製造工程の開発の経緯	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.S.3　特性

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.3.1	－	構造その他の特性の解明 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics ([^{18}F]flutemetamol)	－	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	－	不純物	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.S.4　原薬の管理

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.1	－	規格及び試験方法	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.S.5　標準品又は標準物質

該当なし.

3.2.S.6　容器及び施栓系

該当なし.

3.2.S.7　安定性

該当なし.

3.2.P　製剤（フルテメタモル（^{18}F）注射液）

3.2.P.1　製剤及び処方

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.1	－	製剤及び処方	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.2.1	－	製剤成分	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	－	製剤	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	－	製造工程の開発の経緯	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	－	容器及び施栓系	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	－	微生物学的観点からみた特徴	－	－	－	国内	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	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.3　製造

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.3.1	－	製造者	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	－	製造処方	－	－	－	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	－	－	－	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	－	－	－	国内	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	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.4　添加剤の管理（無水エタノール）

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.1-1	－	規格及び試験方法（無水エタノール）	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2-1	－	試験方法（分析方法）（無水エタノール）	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3-1	－	試験方法（分析方法）のバリデーション（無水エタノール）	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4-1	－	規格及び試験方法の妥当性（無水エタノール）	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.4　添加剤の管理（[redacted]w/v%ポリソルベート 80[redacted]）

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.1-2	－	規格及び試験方法（[redacted]w/v%ポリソルベート 80[redacted]）	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	－	試験方法（分析方法）（[redacted]w/v%ポリソルベート 80[redacted]）	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2-1	A67-SP1001	NMA67 の[redacted]w/v%ポリソルベート 80[redacted]における確認試験及び定量法 ポリソルベート 80 に関する分析法バリデーション	－	20[redacted]～20[redacted]	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.3-2-2	BSRE_FKA0670.089	試験方法（分析方法）のバリデーション（[redacted]w/v%ポリソルベート 80 [redacted]） Validation of analytical method QC0670.1104, ""Quantification of [redacted] in [redacted] for manufacture of Flutemetamol (18F) Injection by [redacted].""	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2-3	－	NMA67 の[redacted]w/v%ポリソルベート 80[redacted]の純度試験 [redacted]におけるシステム適合性試験の設定	－	20[redacted]～20[redacted]	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2-4	NPF15113	NMA67 [redacted]w/v%ポリソルベート 80[redacted]（[redacted]）の無菌試験法及びエンドトキシン試験法バリデーション	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4-2	－	規格及び試験方法の妥当性（[redacted]w/v%ポリソルベート 80[redacted]）	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.5　製剤の管理

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.1	－	規格及び試験方法	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	試験方法（分析方法）	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1	BSRE_FKA0670.079	試験方法（分析方法）のバリデーション FKA0670.079 Validation of QC0670.1094 Determination of identity of flutemetamol and radiochemical impurities in Flutemetamol (F18) Injection by HPLC	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	BSRE_FKA0670.063	試験方法（分析方法）のバリデーション FKA0670.063 Validation of the analytical method for ""Determination of [redacted], [redacted] and [redacted] in Flutemetamol (18F) Injection by [redacted] and [redacted]""	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.3-3	－	NMA67 のエンドトキシン試験　予備試験	－	20■.■～20■.■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	－	NMA67 の無菌試験　培地の適合性及び手法の適合性試験（■■■■ ■■mL）	－	20■.■～20■.■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	－	【ビザミル静注】ビザミル静注の純度試験 類縁物質に用いる試験方法の室内再現精度の評価	－	20■.■～20■.■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	－	【ビザミル静注】ビザミル静注の純度試験 残留溶媒及びエタノール含量に用いる試験方法の室内再現精度の評価	－	20■.■～20■.■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	－	【ビザミル静注】ビザミル静注の純度試験 残留溶媒及びエタノール含量のシステム適合性におけるシステムの再現性の許容限度値の設定	－	20■.■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	－	ロット分析	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	－	不純物の特性	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	－	規格及び試験方法の妥当性	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.6　標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.6-1	－	標準品又は標準物質	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.6-2	－	【ビザミル静注】フルテメタモルの確認試験の規格及び試験方法	－	20■.■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.7	－	容器及び施栓系	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.8　安定性

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.8.1	－	安定性のまとめ及び結論	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	－	安定性データ	－	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.A　その他

該当なし.

3.2.R　各極の要求資料

該当なし.

3.3　参考文献

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.3-1	－	医療用ディスポーザブル製品 2015年版　汎用品市場の将来展望 ～病院・在宅分野、Safety・キット化製品における市場動向分析～. §1. シリンジ　注射筒	矢野経済研究所	－	－	国内	－	参考
3.3-2	－	Degradation of polysorbates 20 and 80: studies on thermal autoxidation and hydrolysis	Kishore RS, et al.	－	－	海外	J Pharm Sci. 2011;100(2):721-31.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.3-3	－	Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease	Ikonomovic MD, et al.	－	－	海外	Brain. 2008;131(Pt 6):1630-45.	参考
3.3-4	－	Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands	Innis RB, et al.	－	－	海外	J Cereb Blood Flow Metab. 2007;27(9): 1533-9.	参考

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.1　目次

該当なし.

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-1	B067051	In vitro screening of Alzheimer’s diseases targeted compound: AH-110690	－	20■.■～20■.■	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	B067050	Comparison of Alzheimer's disease imaging agent lead [H3]AH-110690 with [H3]NC102245 using quantitative autoradiography in human post-mortem brain	－	20■.■～20■.■	■■■

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当なし.

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.3-1	B067004	Effects of AH 110690 in the Irwin test in rats	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	B067043	AH-110690: Effect on HERG-1 tail currents recorded from stably transfected HEK 293 cells	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	B067003	Cardiovascular effects of AH 110690 in conscious, telemetered male beagle dogs	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし.

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

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-1	B067048	In vitro stability of [H3]AH110690 in rat, dog and human plasma, human whole blood and phosphate buffered saline	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	M067003	Quantitation of AH-110690 in plasma samples using liquid chromatography with fluorescence detection	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	V067003	Validation of the bioanalytical method M067003: "Quantitation of AH-110690 in plasma samples using liquid chromatography with fluorescence detection"	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-4	M067004	M067004: Determination of AH110690 in HERG assay samples by liquid chromatography with fluorescence detection	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	M067005	M067005: Determination of AH-110690 in samples of solution for injection by liquid chromatography with fluorescence detection	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	V067004	Validation of M067005: Determination of AH-110690 in samples of solution for injection by liquid chromatography with fluorescence detection	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価

4.2.2.2　吸収

該当なし.

4.2.2.3　分布

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3-1	B067059	The biodistribution of radioactivity after intravenous administration of a formulation of [F18]AH-110690 in Wistar rats	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	B067049	Human plasma protein binding of [H3]AH110690 using equilibrium dialysis	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	B067057	Rat and dog plasma protein binding of [3H]-AH110690 using equilibrium dialysis	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	B067060	A study to investigate whether the distribution of radioactivity after administration of [F18]AH-110690 is affected by the inclusion of polysorbate 80 in the formulation	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3-5	B067062	A study to investigate whether the distribution of radioactivity after administration of [F18]AH-110690 is affected by the presence of radioactive impurities in the formulation	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-6	B067075	Biodistribution of fluorine-18 after administration of a formulation of [18F]flutemetamol prepared using the FASTlab SPE process	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価

4.2.2.4　代謝

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4-1	B067023	Metabolic profile of [C14]AH110690 in human hepatic S9 incubates	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	B067045	The in vitro metabolism of [F19]AH-110690 in mouse, rat (Aroclor 1254), dog and human hepatic S9	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	B067071	Investigation of the in vivo stability of [18F]flutemetamol in plasma and brain samples in the rat including the availability of any metabolites to the brain	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	B067070	Pilot investigation of plasma, brain and bile samples post [18F]flutemetamol injection in the rat	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	B067018	A study to investigate the in vivo metabolic stability of [C11]AH110690 in rat	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-6	B067019	A study to investigate the in vivo metabolic stability of [C11]AH110690 following intravenous administration to baboon	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-7	B067013	An investigation of the metabolic profile of [14C]AH110690 in the presence of Aroclor 1254 induced and non-induced rat hepatic S9 fraction	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	評価

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4-8	B067046	The in vitro metabolic profile of [F18]AH110690 in mouse and dog hepatic S9	－	20■.■～20■.■	GE Healthcare（英国）	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（非臨床）

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

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.1-1	B067001	An expanded single dose toxicity study of intravenously administered AH 110690 in male and female rats	－	20■.■～20■.■	■■■■■（ノルウェー）	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	B067069	Flutametamol: One day (twice a day) intravenous (bolus) administration toxicity study in the rat following a 13 day treatment free period	－	20■.■～20■.■	■■■■（英国）	海外	社内資料	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-1	B067039	7-Day dose range-finding intravenous toxicity study with AH-110690 solution for injection in the Wistar rat	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	B067056	14-Day repeated dose intravenous toxicity study with AH-110690 solution for injection in the Wistar rat	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	B067038	Combined single and 7-day repeated dose study with AH-110690 solution for injection in the beagle dog	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	B067040	14-Day repeat dose study with AH-110690 solution for injection in the beagle dog	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.1-1	B067005	AH 110690: reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	B067006	AH 110690: Mutation at the thymidine kinase (*tk*) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the microtitre fluctuation technique	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.2-1	B067016	AH110690, solution for injection: Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an *in vivo*/*in vitro* procedure	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	B067017	AH110690 solution for injection: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（英国）	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

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.6-1	B067042	AH-110690 solution for injection: Primary skin irritation study in rabbits (4-hour semi-occlusive application)	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-2	B067044	AH-110690 solution for injection: Primary eye irritation study in rabbits	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-3	B067052	AH-110690 solution for injection: Local perivenous, intra-arterial, intramuscular and intravenous tolerability study in rabbits	－	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（スイス）	海外	社内資料	評価

4.2.3.7　その他の毒性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験

該当なし.

4.2.3.7.2　免疫毒性試験

該当なし.

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験

該当なし.

4.2.3.7.4　依存性試験

該当なし.

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験

該当なし.

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

該当なし.

4.2.3.7.7　その他の試験

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.7-1	B067061	A study to investigate the potential for the ALZ103 Phase I clinical vehicle formulation to haemolyse human red blood cells in vitro	－	20[redacted]	[redacted]（ノルウェー）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	B067058	AH-110690 solution for injection: Adsorption to dosing equipment used in preclinical studies	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（ノルウェー）	海外	社内資料	参考

4.3　参考文献

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.3-1	－	In vitro hemolysis: guidance for the pharmaceutical scientist	Amin K, et al.	－	－	海外	J Pharm Sci. 2006;95(6): 1173-6.	参考
4.3-2	－	A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes	Diehl KH, et al.	－	－	海外	J Appl Toxicol. 2001;21(1): 15-23.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.3-3	B067065	Human internal radiation dosimetry estimates for intravenously administered AH-110690 [18F] injection based upon biodistribution and excretion data from male and female Wistar rats	－	20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	参考
4.3-4	B067066	Estimation of the influence of radiochemical impurities in AH110690 (18F) injection upon the effective dose	－	20[redacted]～20[redacted]	GE Healthcare（英国）	海外	社内資料	参考
4.3-5	－	Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B	Klunk WE, et al.	－	－	海外	Ann Neurol. 2004;55(3): 306-19.	参考
4.3-6	－	PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Aβ) peptide-related cerebral amyloidosis	Lockhart A, et al.	－	－	海外	Brain. 2007;130(10):2607-15.	参考
4.3-7	－	Lysis of human red blood cells in the presence of various cosolvents	Reed KW, et al.	－	－	海外	J Parenter Sci Technol. 1985;39(2): 64-8.	参考

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.1　目次

該当なし.

5.2　臨床試験一覧表

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.2	－	臨床試験一覧表	－	－	－	国内	社内資料	－

5.3 試験報告書及び関連情報

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

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考	電子データ提出
5.3.3.1-1	ALZ103	A phase 1, open-label study to assess safety, biodistribution, and radiation dosimetry and to optimise the imaging protocol of AH110690 (^{18}F) injection in healthy volunteers and subjects with probable Alzheimer's disease	－	2007.10～2008.3	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.3.1-2	GE067-014	A phase 1, open-label study to assess a) safety of flutemetamol F 18 injection, biodistribution and internal radiation dosimetry and b) to optimize the imaging protocol of flutemetamol F 18 injection in Japanese healthy volunteers and Alzheimer's disease subjects	－	2011.2～2011.10	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし

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

該当なし.

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

該当なし.

5.3.5.2　非対照試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考	電子データ提出
5.3.5.2-1	ALZ201	An open-label study to assess brain uptake and safety of AH110690 F 18 injection in subjects with probable Alzheimer's disease, amnestic mild cognitive impairment and healthy volunteers	－	2008.9～2011.3	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-2	GE067-017	An open-label study to assess brain uptake and safety of flutemetamol F 18 injection in Japanese subjects with probable Alzheimer's disease, subjects with amnestic mild cognitive impairment and healthy volunteers	－	2012.10～2013.5	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-3	GE067-007	A principal open-label study to compare the brain uptake of [^{18}F]flutemetamol with brain fibrillar amyloid β levels determined *post-mortem*	－	2010.6～2011.11	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考	電子データ提出
5.3.5.2-4	GE067-008	A principal, open-label, single center study to validate the detection of cerebral cortical amyloid with flutemetamol F 18 injection in subjects previously biopsied	－	2009.12～2010.7	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-5	GE067-009	A principal, prospective, open-label biopsy study to validate detection of cerebral cortical amyloid with flutemetamol F 18 injection in normal pressure hydrocephalus (NPH) subjects	－	2010.3～2011.1	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-6	GE067-010	A principal, open-label, single center study to validate the detection of cerebral cortical amyloid with flutemetamol F 18 injection in subjects previously biopsied	－	2010.6～2010.11	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-7	GE067-011	A principal, prospective, open-label biopsy study to validate detection of cerebral cortical amyloid with flutemetamol F 18 injection in normal pressure hydrocephalus (NPH) subjects	－	2010.5～2010.12	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-8	GE067-015	A single-arm open-label multi-center study to determine the specificity of flutemetamol F 18 injection for excluding the presence of brain amyloid in healthy young adult subjects aged 18 to 40	－	2010.12～2011.3	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-9	GE067-026	A re-read study to compare the brain uptake of [^{18}F]flutemetamol with brain neuritic plaque density determined post-mortem	－	2010.7～2014.2	GE Healthcare ([redacted])	海外	社内資料	評価	なし

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考	電子データ提出
5.3.5.3-1	GE067-ISE	Flutemetamol integrated summary of effectiveness	－	－	－	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.3-2	GE067-ISS	GE067 integrated summary of safety	－	－	－	海外	社内資料	評価	なし

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考	電子データ提出
5.3.5.4-1	GE067-005	A principal open-label study to assess the prognostic usefulness of flutemetamol F 18 injection for identifying subjects with amnestic mild cognitive impairment who will convert to probable Alzheimer's disease	－	2009.11～2014.1	GE Healthcare (■■■)	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.4-2	GE067-021	A study to evaluate the effectiveness of an electronic training program for orienting and interpreting [^{18}F]flutemetamol positron emission tomography images	－	2012.7～2012.8	GE Healthcare (■■■／■■■)	海外	社内資料	参考	なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.6-1	－	Periodic safety update report 01 May 2015 - 30 Oct 2015	－	－	－	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

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.7.1-1	－	症例一覧表（ALZ103 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-2	－	症例一覧表（GE067-014 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-3	－	症例一覧表（ALZ201 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-4	－	症例一覧表（GE067-017 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-5	－	症例一覧表（GE067-007 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-6	－	症例一覧表（GE067-008 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-7	－	症例一覧表（GE067-009 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-8	－	症例一覧表（GE067-010 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-9	－	症例一覧表（GE067-011 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.7.1-10	－	症例一覧表（GE067-015 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-11	－	症例一覧表（GE067-026 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-12	－	症例一覧表（GE067-005 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.1-13	－	症例一覧表（GE067-021 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-1	－	有害事象一覧表（ALZ103 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-2	－	有害事象一覧表（GE067-014 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-3	－	有害事象一覧表（ALZ201 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-4	－	有害事象一覧表（GE067-017 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-5	－	有害事象一覧表（GE067-007 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-6	－	有害事象一覧表（GE067-008 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-7	－	有害事象一覧表（GE067-009 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-8	－	有害事象一覧表（GE067-010 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-9	－	有害事象一覧表（GE067-011 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-10	－	有害事象一覧表（GE067-015 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.2-11	－	有害事象一覧表（GE067-005 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-1	－	臨床検査結果一覧表（ALZ103 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-2	－	臨床検査結果一覧表（GE067-014 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-3	－	臨床検査結果一覧表（ALZ201 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-4	－	臨床検査結果一覧表（GE067-017 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-5	－	臨床検査結果一覧表（GE067-007 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-6	－	臨床検査結果一覧表（GE067-008 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-7	－	臨床検査結果一覧表（GE067-009 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-8	－	臨床検査結果一覧表（GE067-010 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-9	－	臨床検査結果一覧表（GE067-011 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-10	－	臨床検査結果一覧表（GE067-015 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－
5.3.7.3-11	－	臨床検査結果一覧表（GE067-005 試験）	－	－	－	海外	社内資料	－

5.4　参考文献

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-1	－	都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応	朝田隆	－	－	国内	厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業，平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書. 第 I 章. 2013．1-16.	参考
5.4-2	－	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理	厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長	－	－	国内	平成 27 年 11 月 10 日薬生審査発 1110 第 3 号別添.	参考
5.4-3	－	ダットスキャン静注 CTD 第 2 部 - M2.7.2 臨床薬理試験	日本メジフィジックス	－	－	国内	ダットスキャン静注申請資料概要	参考
5.4-4	－	Alzheimer 病	認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会編集	－	－	国内	認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012．第 5 章．医学書院．2012. 125-42.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-5	－	The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease	Albert MS, et al.	－	－	海外	Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9.	参考
5.4-6	－	Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum	Ballard C, et al.	－	－	海外	Neurology. 2006;67(11):1931-4.	参考
5.4-7	－	Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010	Beach TG, et al.	－	－	海外	J Neuropathol Exp Neurol. 2012;71(4):266-73.	参考
5.4-8	－	Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative	Blacker D, et al.	－	－	海外	Arch Neurol. 1994;51(12):1198-204.	参考
5.4-9	－	Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes	Braak H, et al.	－	－	海外	Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59.	参考
5.4-10	－	Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories	Braak H, et al.	－	－	海外	Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-7.	参考
5.4-11	－	Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease	Chételat G, et al.	－	－	海外	Neuroimage Clin. 2013;2:356-65.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-12	－	Amyloidosis	Cotran RS, et al.	－	－	海外	Robbins pathologic basis of disease. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989. p. 163-237.	参考
5.4-13	－	EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia	Filippi M, et al.	－	－	海外	Eur J Neurol. 2012;19(12) :e131-40.	参考
5.4-14	－	GE-067-Alzheimer's disease project. Study ALZ103 step 2 imaging technology preliminary report	－	－	－	海外	社内資料	参考
5.4-15	B067081	Flutemetamol (AH110690) - in vitro pharmacology selectivity study	－	20[redacted]	[redacted] （フランス）	海外	社内資料	参考
5.4-16	－	GE-067-014 A phase 1, open-label study to assess a) safety of Flutemetamol (^{18}F) injection, biodistribution and internal radiation dosimetry and b) to optimize the imaging protocol of Flutemetamol (^{18}F) injection in Japanese healthy volunteers and Alzheimer's disease subjects - Sub-report on the analysis of subjects' plasma for content of parent [^{18}F]flutemetamol	－	－	－	海外	社内資料	参考
5.4-17	－	The prognostic value of amyloid imaging	Gelosa G, et al.	－	－	海外	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(7): 1207-19.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-18	－	Amyloid peptides and proteins in review	Harrison RS, et al.	－	－	海外	Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2007;159:1-77.	参考
5.4-19	－	Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease	Hyman BT, et al.	－	－	海外	J Neuropathol Exp Neurol. 1997;56(10):1095-7.	参考
5.4-20	－	Biokinetic models and data. Iodine-labelled amphetamine	International commission on radiological protection	－	－	海外	ICRP publication 53. Oxford: Pergamon press; 1988. p.280.	参考
5.4-21	－	Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ^{99m}Tc HM-PAO (Ceretec)	International commission on radiological protection	－	－	海外	ICRP publication 62. Oxford: Pergamon press; 1992. p.13.	参考
5.4-22	－	C.9.4 Absorbed doses for ^{18}F-FDG	International commission on radiological protection	－	－	海外	ICRP publication 106. Amsterdam: Elsevier; 2008. p.87.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-23	－	C.14.4 Absorbed doses for ^{99m}Tc-ECD	International commission on radiological protection	－	－	海外	ICRP publication 106. Amsterdam: Elsevier; 2008. p.107.	参考
5.4-24	－	Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese	Iwao N, et al.	－	－	海外	Int J Obes (Lond). 2005;29(2): 228-35.	参考
5.4-25	－	Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging	Jobst KA, et al.	－	－	海外	Int Psychogeriatr. 1998;10(3): 271-302.	参考
5.4-26	－	Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies	Kantarci K, et al.	－	－	海外	Neurobiol Aging. 2012;33(9): 2091-105.	参考
5.4-27	－	Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria	Kazee AM, et al.	－	－	海外	Alzheimer Dis Assoc Disord. 1993;7(3):152-64.	参考
5.4-28	－	Seoul criteria for PiB(-) subcortical vascular dementia based on clinical and MRI variables	Kim GH, et al.	－	－	海外	Neurology. 2014;82(17) :1529-35.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-29	－	Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology	Knopman DS, et al.	－	－	海外	Neurology. 2001;56(9): 1143-53.	参考
5.4-30	－	Distribution of amyloid burden differs between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease	Kondo M, et al.	－	－	海外	Neuroradiol J. 2013;26(1): 41-6.	参考
5.4-31	－	Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus	Leinonen V, et al.	－	－	海外	Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):166-9.	参考
5.4-32	－	Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta(42) peptide in vascular dementia	Lewis H, et al.	－	－	海外	Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(2): 103-18.	参考
5.4-33	－	Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series	Lim A, et al.	－	－	海外	J Am Geriatr Soc. 1999;47(5): 564-9.	参考
5.4-34	－	Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias	Lopez OL, et al.	－	－	海外	Neurology. 1999;53(6): 1292-9.	参考
5.4-35	－	The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease	McKhann GM, et al.	－	－	海外	Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-36	－	Accuracy of clinical operational diagnostic criteria for Alzheimer's disease in relation to different pathological diagnostic protocols	Nagy Z, et al.	－	－	海外	Dement Geriatr Cogn Disord. 1998;9(4):219-26.	参考
5.4-37	－	Phase 1 study of the Pittsburgh compound B derivative ^{18}F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease	Nelissen N, et al.	－	－	海外	J Nucl Med. 2009;50(8):1251-9.	参考
5.4-38	－	Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic	Ossenkoppele R, et al.	－	－	海外	Alzheimers Dement. 2013;9(4):414-21.	参考
5.4-39	－	PET imaging of brain amyloid in dementia: a review	Quigley H, et al.	－	－	海外	Int J Geriatr Psychiatry. 2011;26(10):991-9.	参考
5.4-40	－	Characterizing regional correlation, laterality and symmetry of amyloid deposition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B	Raji CA, et al.	－	－	海外	J Neurosci Methods. 2008;172(2):277-82.	参考
5.4-41	－	Adverse drug reactions and interactions: mechanisms, risk factors, detection, management and prevention	Routledge PA	－	－	海外	Stephens' detection of new adverse drug reactions. 5th ed.: John Wiley & Sons; 2004.p.103.	参考

資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.4-42	－	Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease	Sperling RA, et al.	－	－	海外	Alzheimers Dement. 2011;7(3):280-92.	参考