

平成 28 年 9 月 21 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 10 放射性物質診療用器具
[一般的名称] 放射性医薬品合成設備
[販 売 名] Neuraceq 自動合成装置 Synthera
[申 請 者] セティ株式会社
[申 請 日] 平成 26 年 6 月 30 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 9 月 21 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定して承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 3 年 6 か月とすることが適当とされた。

審査報告書

平成 28 年 9 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具

[一 般 的 名 称] : 放射性医薬品合成設備

[販 売 名] : Neuraceq 自動合成装置 Synthera

[申 請 者] : セティ株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 6 月 30 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 28 年 9 月 2 日

[類 別] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具

[一 般 的 名 称] : 放射性医薬品合成設備

[販 売 名] : Neuraceq 自動合成装置 Synthera

[申 請 者] : セティ株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 6 月 30 日

審査結果

「Neuraceq 自動合成装置 Synthera」(以下「本品」という。)は、陽電子放射断層撮影(以下「PET」という。)検査において使用される放射性標識化合物フロルベタベン (^{18}F) (以下「本化合物」という。)の注射剤を、遠隔操作により自動的に製造する放射性医薬品合成設備である。本化合物は、アルツハイマー型認知症(以下「AD」という。)と他の認知機能障害との鑑別診断における脳内 β -アミロイド(以下「A β 」という。)沈着の評価を目的とした PET 検査用トレーサーとして静脈内投与される。

本品により製造された本化合物に関する評価資料として、臨床上の有効性及び安全性を検証する臨床試験成績が提出された。海外及び本邦において第 I 相試験がそれぞれ実施され、国際共同第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験が実施された。本化合物の有効性及び安全性は、病理組織学的所見を standard of truth とした場合の PET 画像所見の感度及び特異度を評価した国際共同第 III 相試験から評価された。当該試験の結果、脳の特定の領域における PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度は、それぞれ 77.36% (82/106 例、95%信頼区間 : [65.35%, 89.37%]) 及び 94.20% (130/138 例、95%信頼区間 : [88.57%, 99.84%]) であった。また、被験者ごとに 6 領域の評価を集約した全脳に対する PET 画像の視覚的評価の感度及び特異度は、それぞれ 96.30% (52/54 例、95%信頼区間 : [91.26%, 100%]) 及び 85.00% (34/40 例、95%信頼区間 : [73.93%, 96.07%]) であった。文献で示された臨床診断の感度及び特異度並びに当該試験の結果を踏まえ、本化合物が臨床的に有用と考えられる程度の有効性を有することが示されていると判断した。本化合物の安全性について、国際共同第 III 相試験において本化合物投与下で発現した有害事象の発現割合は 29.6% (64/216 例) であり、本化合物との因果関係が否定できない死亡例及び重篤な有害事象は確認されなかった。また、報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、臨床上問題となるものではなかったことから、適切に合成された本化合物を用いた PET 検査の安全性は臨床的に許容されるものと判断した。

合成装置に関する非臨床試験の評価資料としては、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性並びに機器の性能を裏付ける試験の成績が提出された。また、本化合物に関する非臨床試験の評価資料として、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関する試験の成績が提出された。これらの試験結果について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は担保できると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物であるフロルベタベン (^{18}F) の注射剤を製造するために用いる。

フロルベタベン (^{18}F) の効能・効果は、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である。

審査報告

平成 28 年 9 月 2 日

1. 審議品目

[類 別] : 機械器具 10 放射性物質診療用器具

[一 般 的 名 称] : 放射性医薬品合成設備

[販 売 名] : Neuraceq 自動合成装置 Synthera

[申 請 者] : セティ株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 6 月 30 日

[申請時の使用目的]: アルツハイマー疾患 (AD) 及び他の認知障害の原因を評価されている、成人認知障害患者の脳内 β -アミロイド神経斑密度のポジトロン断層法 (PET) 画像診断に適応されるフロルベタベンを合成する目的で使用する。合成されたフロルベタベンは PET 診断用途のみで使用され、診断の補助として用いる。

2. 審議品目の概要

Neuraceq 自動合成装置 Synthera (以下「本品」という。) は、陽電子放射断層撮影 (以下「PET」という。) 検査において使用される放射性標識化合物フロルベタベン (^{18}F) (以下「本化合物」という。) の注射剤を、遠隔操作により自動的に製造する放射性医薬品合成設備である。本品は、プロセスユニット、高速液体クロマトグラフィー (以下「HPLC」という。) ユニット、コントロールユニット、IFP (Integrated fluidic processor) キット及び付属品から構成される。IFP キットは、単回使用のディスポーザブルカセットであり、本化合物合成時に合成用試薬バイアル、カラム等を接続し、プロセスユニットに装着して使用する。本品は、(1) 医療施設に設置されたサイクロトロンを用いて得られた H^{18}F を含む H_2^{18}O からの $[\text{F}^{18}]$ フッ化物イオンの回収、(2) 回収した $[\text{F}^{18}]$ フッ化物イオンと本化合物の前駆体化合物との化学反応、(3) 合成生成物の精製及びバイアルへの充填、以上の工程を自動で行うことができる。

本化合物は、アルツハイマー型認知症 (以下「AD」という。) と他の認知機能障害との鑑別診断における脳内 β -アミロイド (以下「A β 」という。) 沈着の評価を目的とした PET 検査用トレーサーとして静脈内投与される。

本品の外観図及び本化合物に関する一般情報は、図 1 及び表 1 のとおりである。

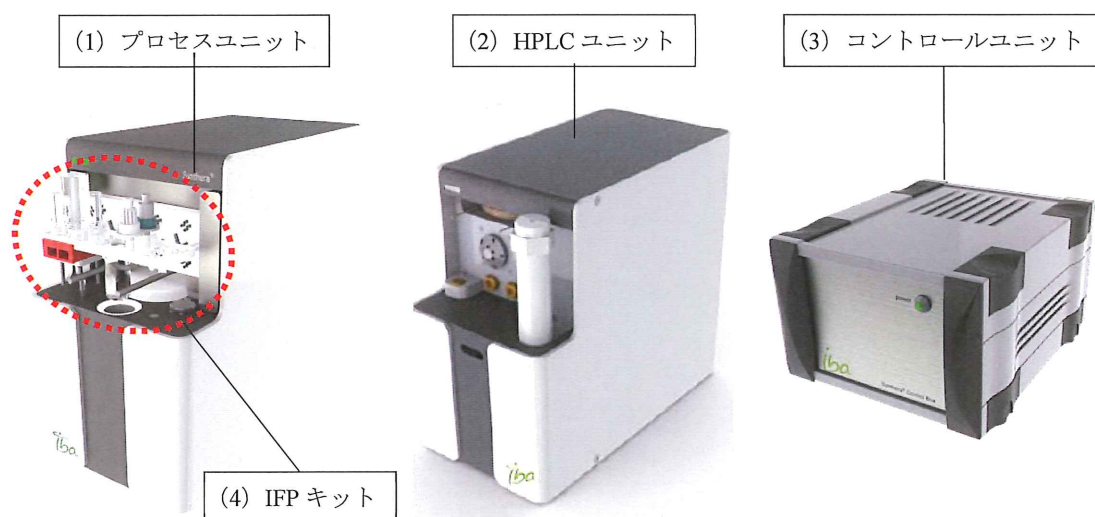


図 1. 本品の外観図

表 1. 本化合物に関する一般情報

分子式	$C_{21}H_{26}[^{18}F]NO_3$
分子量	358.44
化学名	4-[(<i>E</i>)-2-(4-{2-[2-(2-(^{18}F)fluoroethoxy]ethoxy]ethoxy}phenyl)vinyl]- <i>N</i> -methylaniline
構造式	
物理的半減期 (^{18}F)	109.77 分

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。また、本申請は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の施行前に受け付けられた承認申請であるため、添付資料は薬事法施行規則第 40 条第 5 号に基づく構成となっている。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員会からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

認知機能障害の主な原因である認知症は、脳の進行性変性を特徴とし、記憶、思考、行動及び感情に影響を及ぼす。世界中の認知症患者数（2015 年時）は 4,680 万人と推定され、年

間 770 万人が新たに認知症と診断されると予測されている¹⁾。また、厚生労働省の推計(2012 年時)では、本邦における認知症患者は約 462 万人と推定されている²⁾。認知症の主な原因は、AD であり、認知症患者の 60～70%を占めると言われている¹⁾。

AD の主な神経病理学的特徴は、A β の沈着、神経原線維変化及び顕著な皮質神経変性である³⁾。AD の診断は、通常、患者の病歴、傍系親族の病歴及び臨床所見から行われており、X 線コンピュータ断層撮影や磁気共鳴画像撮影法を用いた画像診断や、その他の認知機能障害や認知症サブタイプの排除、記憶テストなどの知的機能の評価を行うことにより、疾患の状態をより明らかにすることができる。加えて、脳内 A β の陽性所見を確認することも、AD の診断における重要な所見の一つと位置づけられている(日本神経学会ガイドライン)。

A β の沈着を検出する PET 検査用トレーサーとしては、炭素同位体 ¹¹C で標識したチオフラビン T 誘導体 [¹¹C]-Pittsburgh compound B が使用されていた^{4), 5)}。しかしながら、[¹¹C]の物理的半減期は約 20 分と短いため、物理的半減期が約 110 分の [¹⁸F]で標識した分子として本化合物が開発された。

本品は、2-デオキシ-2-[¹⁸F]フルオロ-D-グルコースの注射剤を製造する放射性医薬品合成設備として本邦で既に承認されている医療機器「FDG 自動合成装置 IBA-1」(承認番号：22300BZX00284000)をベースとして、本化合物の精製を行うために HPLC ユニットが接続されたものとして開発された。

【外国における使用状況】

本品は、外国において医療機器としては規制されておらず、本化合物の注射剤(以下「本剤」という。)が医薬品(海外販売名：Neuraceq 又は Neuraceq injection (¹⁸F Florbetaben))として承認されている。本剤を医薬品として承認している国は表 2 のとおりである。

表 2. 諸外国における許認可状況

国名	販売名	適応	許認可年月日
米国	Neuraceq	Neuraceq は、AD 及び他の認知障害が疑われる成人患者の脳内における老人斑である A β の沈着を検出、画像化する PET 検査用の放射性医薬品である。撮像により陰性となった場合は、老人斑の沈着が認められない又はわずかであることを示し、撮像時点での AD の診断とは一致しない。したがって、陰性の場合、AD による認知障害である可能性が減少する。陽性の場合、老人斑の沈着が中程度から高頻度に存在することを示す。これと同程度の老人斑の蓄積が AD 患者に認められるが、他の神経学的疾患を有する患者や正常な高齢者でも認められる場合があるため、Neuraceq は他の診断手法を補助する役割を果たす。	2014 年 3 月 19 日
欧州	Neuraceq	この医薬品は、診断用途でのみ使用される。 Neuraceq は、AD 及び他の認知障害が疑われる成人患者の脳内における老人斑である A β の沈着を検出、画像化する PET 検査用の放射性医薬品である。Neuraceq は、臨床評価と併せて使用すること。撮像により陰性となった場合は、老人斑の沈着が認められない又はわずかであることを示し、撮像時点での AD の診断とは一致しない。	2014 年 2 月 20 日

国名	販売名	適応	許認可年月日
韓国	Neuraceq injection (¹⁸ F Florbetaben)	AD 又は他の認知障害の原因評価を必要とする認知障害を有する成人の脳β-アミロイド老人斑密度を確認するための PET に適用すること。 臨床的評価と併せて使用すること。	2014 年 12 月 19 日

【不具合発生状況】

平成 28 年 6 月 30 日時点で、本品の海外における不具合は発現していない。

また、本化合物は、平成 27 年 8 月 27 日時点で、米国、欧州及び韓国で医薬品として承認されており、米国及び欧州で実施された臨床試験において 872 人の患者に 1,090 回投与されている。このうち、平成 27 年 8 月 27 日時点で副作用が発現したのは 89 例である。主な副作用は、注射部位疼痛 3.4% (37/1,090 例)、注射部位刺激感 1.1% (12/1,090 例)、頭痛 0.6% (7/1,090 例)、穿刺部位反応 0.3% (3/1,090 例)、灼熱感 0.3% (3/1,090 例) 及び高血圧 0.3% (3/1,090 例) であった。重篤と判断された副作用はない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

合成装置の性能に関する仕様として、保持時間（精製時の保持時間）、合成収率及び HPLC ユニットからのフロルベタベン（¹⁸F）画分量が設定された。

本剤の品質規格として、以下に示す項目が設定された。

- ・性状
- ・粒子の有無
- ・放射化学的同定（トランス異性体）
- ・放射化学的同定（シス異性体）
- ・化学的同定（フロルベタベン（¹⁸F）及びフロルベタベン（¹⁹F）トランス異性体）
- ・pH
- ・放射性異核種
- ・半減期
- ・放射性核種純度（長期持続放射性核種）
- ・放射化学的純度（トランス及びシス異性体）
- ・フロルベタベン（¹⁸F）以外の放射化学の不純物の含量
- ・放射化学的含量（シス異性体）
- ・化学的濃度（フロルベタベン（¹⁸F）及び ¹⁹F トランス異性体）
- ・化学的不純物質 BOC スチルベントリエチレングリコール濃度
- ・化学的不純物質メシル酸スチルベン濃度
- ・未知化学的不純物質量
- ・未知化学的不純物質の総量
- ・比放射能
- ・放射能濃度
- ・クリプトフィックス量
- ・アセトニトリル量
- ・算出最大単回投与用量
- ・フィルター完全性
- ・エンドトキシン
- ・無菌試験

安全性に関する項目として、電気的安全性（IEC 60601-1:2005）、電磁両立性（IEC 60601-1-2: 2007）、生物学的安全性（ISO 10993-1: 2009）及び最終生成物（フルルベタベン（¹⁸F）注射液）の非臨床安全性（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、臨床試験で確認された本剤の有効性及び安全性を担保する品質を確保するために、本品を設置する医療施設において求められる品質管理、並びに製造販売業者として必要な措置及び情報提供について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。現在、日本核医学会と協力し、本品の適正使用に関するガイドラインを作成中である。当該ガイドラインには、投与される本剤の合成方法、品質試験方法、撮影条件、読影方法等に関して記載される予定である。また、設置施設の作業環境の要件として、日本核医学会が制定している「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」（日本核医学会）の「I. 製造基準」に準拠した作業環境を求める。

総合機構は、以下のように考える。本品を用いた本剤の製造に当たって、無菌性の担保、異物混入の防止、及び放射線防護の観点から、医療法、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律等の関連法規に基づき、適切な作業環境を構築する必要があると考える。また、国内外の臨床試験で確認された有効性及び安全性を担保する品質を確保するため、本剤を製造するごとに品質検定を行い、品質規格（7 ページ、ロ項を参照）に適合した注射剤のみを患者に投与するよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。以上から、総合機構は申請者の対応は妥当であると判断した。ただし、申請者が承認申請時に提出した添付文書（案）では、本品を設置する作業環境の要件について情報提供が不足していたため、添付文書（案）の改訂を指示した。

総合機構は、申請者の改訂した添付文書（案）を確認した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

申請者は、本品の構成品のうち、IFP キットの安定性については 3 年を超える安定性が確認されていると説明し、平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 号に基づく自己宣言書を提出し、安定性及び耐久性に関する資料を省略した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労

働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。) への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、リスク低減化後の最終的な残留リスクの開示について定めた基本要件第 2 条第 4 号に対する適合性については、ロ項（仕様の設定に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞（8 ページ）及びチ項（臨床試験成績に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞「②製造販売後における読影方法について」の項（40 ページ）で述べるように、申請当初に申請者が記載した添付文書（案）における情報提供の記載内容は不十分であると判断した。そのため、総合機構は、添付文書（案）の記載内容について修正を指示し、申請者の修正した添付文書（案）について再度内容を確認した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 性能に関する資料

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性の評価については、仕様に設定した規格（IEC 60601-1:2005 及び IEC 60601-1-2: 2007）に基づく試験成績が提出され、各規格への適合が示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性】

(1) 合成装置及び IFP キットに関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の生物学的安全性に関する評価について、申請者は以下のように説明した。

IFP キット及び延長チューブの原材料は、本品に類似する既承認医療機器「FDG 自動合成装置 IBA-1」（承認番号：22300BZX00284000）の構成品である IFP キット及び延長チューブと同一である。また、これらの製造工程にも違いはない。また、延長チューブに使用された原材料エチレン・テトラフルオロエチレン共重合体（以下「ETFE」という。）は、平成 25 年 3 月 29 日付け薬食機発 0329 第 7 号の別添の原材料リストに「医療機器の血液、体液、粘膜等の接触部位での使用実績が多く、生物学的安全性の評価が確定していると考えられる原材料」として記載されている。よって、申請者は仕様に設定した ISO 10993-1: 2009 の附属書 B「リスクマネジメントプロセスの指針」に基づき評価した結果、これらの原材料の生物学的安全性は確保されていると説明した。

＜総合機構における審査の概要＞

申請者が使用前例として挙げた既承認医療機器「FDG 自動合成装置 IBA-1」には、構成品として延長チューブは含まれておらず、当該既承認品において同一の原材料の使用実績を確認することができなかった。また、本品は放射性薬剤の合成、精製等を行う際の試薬、溶媒等が接触する観点から、血液、体液、粘膜等に接触する他の一般的な医療機器とは使用環境が異なる。そのため、総合機構は薬剤合成時の条件下で延長チューブからの溶出物の有無は不明であると考えた。以上から、総合機構は延長チューブに使用される原材料 ETFE に起因する生物学的安全性の評価は不十分であると判断し、申請者に対して本化合物合成時の条件を考慮した延長チューブからの溶出物の有無を確認する評価を行うよう指示した。

申請者は、以下のように説明した。延長チューブに使用される原材料から顕著な溶出物がないことを確認するため、JIS T 0601-2-16: 2008（人工腎臓装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項）の附属書 JA（溶出物試験）を参考に溶出試験を実施した。試験検体からの抽出に当たっては、本化合物合成時に延長チューブが接触する溶液と同程度の pH の $\blacksquare$ を溶媒として 36～40℃ で 6 時間加温し、得られた液を試験液とした。また、試験項目は、同基準附属書の「溶出物試験 1」に規定される項目（外観、銅、亜鉛、鉛、クロム及びカドミウム）とした。試験の結果、いずれも同基準附属書に定められる規格に適合した。以上から、延長チューブに使用される原材料から顕著な溶出物はなく、溶出物の毒性が許容可能であると考ええる。

総合機構は、当該試験における溶媒及び抽出条件の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本化合物合成時に延長チューブが接触する溶液は、水、アスコルビン酸、ポリエチレングリコールからなる弱酸性の HPLC 展開溶媒であり、接触する時間は最長 $\blacksquare$ 分程度であると考ええる。また、延長チューブはプロセスユニット、HPLC ユニットやカラムを連結するものであり、高温の溶液が触れるものではない。以上のことから、溶出に最も影響を与えるパラメータは pH であると考え、溶媒と同様の pH である $\blacksquare$ を抽出溶媒として採用した。また、溶出条件として 36～40℃ で 6 時間の加温は実臨床下での使用条件よりも過酷であるため妥当と考える。

総合機構は、以下のように考える。本化合物合成時に延長チューブが接触する溶媒は弱酸性の溶液であり、強酸性、強塩基性、高温等の過酷な条件ではないことを踏まえると、本化合物合成時と同様の pH の $\blacksquare$ を抽出溶媒とすることは妥当であると判断した。また、当該試験における抽出条件を JIS T 0601-2-16: 2008 の附属書 JA と同様の設定とすることは、いずれも本化合物合成時よりも過酷条件であることから妥当であると判断した。以上の試験結果、既承認医療機器における使用前例及び後述する本化合物の毒性に関する試験結果を踏まえ、本品の生物学的安全性に問題はないと判断した。

(2) 生成物の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

本化合物の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性評価）が実施された。なお、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験では非放射性化合物であるフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩が、局所刺激性試験では第 I 相試験で用いられた製剤の非放射性製剤又は本品における薬剤製造工程と同一の工程で製造された製剤の非放射性製剤が被験薬とされた。

1) 単回投与毒性試験（添付資料ホ-2-1-12、ホ-2-3-2～5、ホ-2-3-7、ホ-2-3-12）

雌雄 Sprague-Dawley（以下「SD」という。）ラットにフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩約 1,600～1,950 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した結果、死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 1,950 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 超と申請者は判断した（雌雄各 $n=4$ ）。また、雄性 Naval Medical Research Institute（以下「NMRI」という。）マウスの骨髄細胞を用いる小核試験の結果から単回投与毒性が評価され、概略の致死量は 25 mg/kg と申請者は判断した（ $n=13$ ）。なお、フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩の投与に関連する所見として、約 1,600～1,950 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与したラットにおいてトロポニン I 値の軽微な上昇及び肝臓の重量の軽度な増加が認められた。

雄性 New Zealand White（以下「NZW」という。）ウサギにフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0（溶媒のみ、以下同様）、25 及び 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した結果、死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 超と申請者は判断した（ $n=4$ ）。また、イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験の結果から単回投与毒性が評価され、雌雄ビーグルイヌへの 12.5、50 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の初回投与後に死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 超と申請者は判断した（雌雄各 $n=3$ ）。なお、フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩投与後の所見として、ウサギの 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群において ALT^{i} 及び AST^{ii} の一過性かつ軽度な上昇が認められた。

2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、いずれの動物においてもフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩の投与に関連した所見は認められなかった。ヒトに 50 μg の本化合物を単回投与したときの曝露量と比較して、ラット単回投与時及びイヌ 4 週間反復投与時の無毒性量（それぞれ 700 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）における C_{max} はそれぞれ 116 及び 35 倍、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ はそれぞれ 369 及び 103 倍であった。

① ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料ホ-2-3-6）

雌雄 Wistar ラットに、フロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩 0、45、175 及び 700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 4 週間反復静脈内投与した結果、いずれの群においてもフロルベタベン (^{19}F) 塩酸塩の投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 $n=10$ ）。以上より、無毒性量は 700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と申請者は判断した。

ⁱ ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

ⁱⁱ AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

② イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料ホ-2-3-7）

雌雄ビーグルイヌに、フロルベタベン（¹⁹F）塩酸塩 0、12.5、50 及び 200 µg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与した結果、いずれの群においてもフロルベタベン（¹⁹F）塩酸塩の投与に関連した所見は認められなかった（雌雄各 n=3）。以上より、無毒性量は 200 µg/kg/日と申請者は判断した。

3) 遺伝毒性試験（添付資料ホ-2-3-8～12）

フロルベタベン（¹⁹F）塩酸塩を被験薬として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても結果は陰性であった。

4) 局所刺激性試験

① ウサギ静脈内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験①（添付資料ホ-2-3-13）

雌雄 NZW ウサギの耳介静脈内に 5 mL、伏在静脈周囲に 1 mL の第 I 相試験で用いた製剤の非放射性製剤（それぞれ 2.5 及び 5 µg/mL）を投与したとき（雌雄各 n=2～4）、静脈内投与群で軽度から中等度の紅斑及び腫脹が、静脈周囲投与群で中等度の腫脹及び浮腫が認められたが、いずれの所見も回復性を示した。

② ウサギ静脈内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験②（添付資料ホ-2-3-14）

雌雄 NZW ウサギの耳介辺縁静脈内に 0.5 mL、伏在静脈周囲に 1 mL の本品における薬剤製造工程と同一の工程で製造された製剤の非放射性製剤（3 µg/mL）を投与したとき（雌雄各 n=4）、静脈内投与群で軽微な紅斑が、静脈周囲投与群で軽度から中等度の紅斑、腫脹、浮腫、炎症性変化が認められたが、いずれの所見も回復性を示した。

③ イヌ静脈内単回投与による局所刺激性試験（添付資料ホ-2-3-15）

雌雄ビーグルイヌの橈側皮静脈内に第 I 相試験で用いた製剤の非放射性製剤（5 µg/mL）10 mL を投与した後、生理食塩液 10 mL を投与したとき（雌雄各 n=1）、局所刺激性は認められなかった。

5) その他の毒性試験

① 不純物の毒性評価（添付資料ホ-2-3-16～23）

本品における薬剤製造工程と同一の工程で製造された製剤に含まれる 5 種類の不純物（メシル酸 BOC スチルベン、メシル酸スチルベン、スチルベントリエチレングリコール、塩化スチルベン及び BOC スチルベントリエチレングリコール）の安全性について、下表の試験が実施された。

試験項目	被験薬
ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験	BOC スチルベントリエチレングリコールを除く 4 種類の不純物混合物（混合比 1:1:1:1）
細菌を用いる復帰突然変異試験	
ほ乳類培養細胞（ヒトリンパ球）を用いる染色体異常試験	
細菌を用いる復帰突然変異試験	メシル酸スチルベン

試験項目	被験薬
ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験	BOC スチルベントリエチレングリコール
細菌を用いる復帰突然変異試験	
マウスリンフォーマ TK 試験	
ラット拡張型単回静脈内投与毒性試験	放射能を減衰させた製剤

ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験及びラット拡張型単回投与毒性試験のいずれの試験においても投与に関連した所見は認められなかった。不純物混合物を被験薬とした復帰突然変異試験の結果は陽性であったが、それ以外の遺伝毒性試験の結果は陰性であった。

申請者は、不純物混合物を用いた復帰突然変異試験の結果が陽性であったことについて、不純物混合物に含まれるメシル酸 BOC スチルベン、スチルベントリエチレングリコール及び塩化スチルベンは、本剤の品質規格により 1 回投与量あたりの含有量がそれぞれ 〇〇 µg を超えないよう管理されており、その上限量である 〇〇 µg/日を投与した場合でも、1 か月以内の投与に対して 120 µg/日とされている毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく摂取許容量を超えないこと、本化合物が生涯を通して 1 回又は数回のみ投与されることを踏まえると、遺伝毒性を有する不純物の投与に関連するリスクは低いと説明した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本化合物の臨床最高用量及び使用方法、並びに提出された毒性試験の成績を踏まえると、毒性学的観点からは、本化合物の安全性に特段の懸念はないものと判断した。

【放射線に関する安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品は、患者に放射線を照射する機器ではない。また、本化合物を合成する際、本品は放射線遮蔽箱 (ホットセル) に設置され、コンピュータによる遠隔自動操作を行うことで作業者の放射線被ばくを防止している。放射線障害を防止するために求められる施設の基準は、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行規則」(昭和 35 年総理府令第 56 号) で規定されている。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、放射線に関する申請者の安全対策は妥当なものであると判断した。

【機械的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性は、電気的安全性に関する規格 IEC 60601-1:2005 に基づき、電気的安全性と併せて評価された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機械的安全性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。