

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

放射性医薬品・悪性腫瘍診断薬

アキュミン®静注

放射性医薬品基準 フルシクロビン(¹⁸F)注射液

AXUMIN®Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（2mL）中、フルシクロビン(¹⁸ F）（検定日時において）185MBq
一般名	和名：フルシクロビン(¹⁸ F)注射液 洋名：Fluciclovine(¹⁸ F) Injection
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2024年5月22日 販売開始年月日：2024年7月2日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 日本メジフィジックス株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	日本メジフィジックス株式会社 担当〔 〕 TEL〔 〕
問い合わせ窓口	日本メジフィジックス株式会社 製品問い合わせ専用フリーダイヤル ☎ 0120-07-6941 医療関係者専用ホームページ https://www.nmp.co.jp/member/index.html

®：登録商標

本IFは2021年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F
は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品
適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、
有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コー
ド・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインで
は、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応
じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などによ
り、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。
製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使
用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていた
いただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	17
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	17
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	17
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	18
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	18
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	18
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	19
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	19
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	21
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	21
3. 有効成分の確認試験法，定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	22
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	22
1. 剤形	6	2. 毒性試験	24
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	26
4. 力価	6	2. 有効期間	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	6. 同一成分・同効薬	26
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	26
10. 容器・包装	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準 収載年月日，販売開始年月日	26
11. 別途提供される資材類	7	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	26
12. その他	7	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその 内容	27
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査期間	27
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	27
2. 効能又は効果に関連する注意	8	13. 各種コード	27
3. 用法及び用量	8	14. 保険給付上の注意	27
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文献	28
5. 臨床成績	10	1. 引用文献	28
VI. 薬効薬理に関する項目	14	2. その他の参考文献	28
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14	XII. 参考資料	29
2. 薬理作用	14	1. 主な外国での発売状況	29
VII. 薬物動態に関する項目	15	2. 海外における臨床支援情報	30
1. 血中濃度の推移	15	XIII. 備考	31
2. 薬物速度論的パラメータ	15	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	31
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15	2. その他の関連資料	31
4. 吸収	16		
5. 分布	16		
6. 代謝	17		
7. 排泄	17		

略 語 表

略語	略語内容
BBB	blood-brain barrier
Bq MBq	becquerel mega becquerel
eV keV MeV	electron volt kilo electron volt mega electron volt
FDG (¹⁸ F)	Fluorodeoxyglucose (¹⁸ F)
FDOPA (¹⁸ F)	L-3,4-Dihydroxy-6-[¹⁸ F]fluorophenylalanine
FET (¹⁸ F)	O-(2-[¹⁸ F]Fluoroethyl)-L-tyrosine
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
Gy	gray
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MRI	magnetic resonance imaging
PET	positron emission tomography
SUV	standardized uptake value
Sv	sievert
%ID	percentage of injected dose

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

脳腫瘍では主に MRI を用いた画像診断が行われているが、腫瘍の辺縁を十分に評価できず^{1)、2)}、腫瘍摘出術の計画時に摘出部位や摘出範囲を適切に判断できない。脳腫瘍では十分な予後が得られておらず³⁾、腫瘍の辺縁の評価に用いる新たな情報が必要とされている。

既存の PET 用薬剤である FDG (¹⁸F) は、各組織でのグルコース代謝を反映した画像を得ることができるため、グルコース代謝が亢進している種々の悪性腫瘍の局在診断に用いられている。しかし、脳では元々グルコース代謝が活発で、正常組織への FDG (¹⁸F) の集積量が多いため、腫瘍の辺縁の評価には必ずしも優れていないことが知られている。

米国エモリー大学の研究グループによって発見され、1999 年に報告⁴⁾されたフルシクロビン (¹⁸F) は、代謝を受けない非天然型アミノ酸である 1-アミノシクロブタンカルボン酸に、約 110 分の物理的半減期を有する ¹⁸F を導入した薬剤で、アミノ酸トランスポーターをターゲットとした悪性腫瘍診断用の PET 用薬剤として開発された。

海外では、Blue Earth Diagnostics 社 (英国) がフルシクロビン (¹⁸F) の開発を行い、Axumin の名称で米国及び欧州にて製造販売している。同社は、米国では、2016 年 5 月に、治療後に血中 PSA 濃度上昇から前立腺癌再発が疑われる男性の PET イメージングについて承認を取得し、欧州では、2017 年 5 月に、初期治療後に血中 PSA 濃度上昇から再発が疑われる成人男性の前立腺癌再発を検出することを目的とした PET イメージングについて承認を取得している。また欧州のガイドライン⁵⁾では、フルシクロビン (¹⁸F) と同様の陽電子放出核種でアミノ酸を標識した PET トレーサーによる検査が、神経膠腫の摘出計画から術後の経過観察において推奨されており、同社はフルシクロビン (¹⁸F) による神経膠腫の診断について、欧州で 2015 年 4 月に、米国で 2015 年 7 月にオーファン指定を取得している。

本邦では、当社がフルシクロビン (¹⁸F) を有効成分とする診断用放射性医薬品の開発を実施し、2021 年 3 月に「初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化 ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。」を効能又は効果とする「アキュミン®静注」(以下、本剤)の医薬品製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、代謝を受けない非天然型アミノ酸であり、アミノ酸トランスポーターをターゲットとした画像情報を得ることができる。(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
2. 初発の悪性神経膠腫が疑われる患者に実施することで、腫瘍を画像化することができる。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
3. MRI による摘出計画時に補助的に用いることで、腫瘍摘出範囲の決定が可能となる。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
4. FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像で高信号領域かつ病理検査で腫瘍である部位においても、本剤の集積が認められないことがあるため、本剤を用いた PET 検査では偽陰性が生じる可能性を考慮した上で、腫瘍摘出範囲を決定する必要がある。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は陽電子放出核種であるフッ素 18 (¹⁸F) を有する PET 用の放射性診断薬である。(「III. 1. (7)その他の主な示性値」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材， 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	有	・医療従事者向け資材：読影に関する注意点(偽陰性について) (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年5月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
偽陰性	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材(読影に関する注意点 (偽陰性について))の作成・提供

最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アキュミン[®]静注

(2) 洋名

AXUMIN[®]Injection

(3) 名称の由来

米国と欧州で製造販売されている商品名 Axumin に基づく

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルシクロビン(¹⁸F)注射液 (放射性医薬品基準)

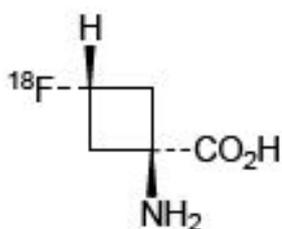
(2) 洋名 (命名法)

Fluciclovine(¹⁸F) Injection

(3) ステム(stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₅H₈¹⁸FNO₂

分子量 : 132.12

5. 化学名 (命名法) 又は本質

日本名 : trans-1-アミノ-3-[¹⁸F]フルオロシクロブタンカルボン酸

英名 : trans-1-Amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic acid

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

NMK36, フルシクロビン, ¹⁸F-FACBC, anti-¹⁸F-FACBC, Fluciclovine(¹⁸F) (INN), Fluciclovine F-18 (USAN)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

本項目は、フルシクロビン(^{18}F)について記載する。

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本項目は ^{18}F の核物理学的特性について記載する。

[^{18}F の核物理学的特性]

1. 物理的半減期⁶⁾ : 109.739 分
2. 主 γ 線エネルギー : 511keV (放出率 : 193.4%)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験

(1) フッ素 18

放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法の Ge 半導体検出器による測定法により試験を行うとき、0.511MeV にピークを認める。また、定量法の項により適当な時間間隔をあけて 2 回試験を行い、測定時間間隔と 2 回の放射能の測定値から半減期を測定するとき、その値は 105～115 分である。

(2) 放射化学的異物

アセトニトリル/水/酢酸 (100) 混液 (4:1:1) を展開溶媒として、放射性医薬品基準一般試験法薄層クロマトグラフィーにより約 10cm 展開して試験を行うとき、フルシクロビン(^{18}F) のスポット以外の放射能は薄層上の総放射能の 2.5% 以下である。なお、放射能の主スポットの位置が、フルシクロ

ビン塩酸塩約 1mg を水 1mL に溶かした溶液を同様に展開し, 0.5%ニンヒドリンの 1-ブタノール溶液を噴霧した後, 160~200°Cで 2~5 分間加熱したときの呈色スポットの位置と一致することを確認する。また, 薄層板は, 薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製する。

定量法

適当量について, 放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法の放射能の定量により放射能を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：2.8～4.8

浸透圧比：約 1.4（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アキュミン [®] 静注
有効成分	1 バイアル（2mL）中 フルシクロピン(¹⁸ F)（検定日時において）185MBq
添加剤	1 バイアル（2mL）中 日本薬局方 D-マンニトール 3.64mg，生理食塩液，pH 調整剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件 (温度)	容器	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃	ガラス製バイアル, ゴム栓, アルミキャップから構成され る容器	検定日時から 4 時間	規格内
加速試験	40±2℃			規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

ガラス製バイアルは, 放射線遮蔽用鉛容器に収められている。

放射線遮蔽用鉛容器は重量があるため (約 2.5kg), 取り扱いには十分注意すること。

(2) 包装

185MBq (2mL) [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル: ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

(解説)

脳腫瘍では、腫瘍摘出術で得られた組織を用いて病理組織学的分類が確定される。本剤による PET 検査は、腫瘍摘出術の前（問診、臨床検査、及び主に MRI を用いた画像診断を実施した後）に実施することを想定しているが、本剤を用いる時点で得られている情報（臨床症状や主に MRI を用いた画像診断の結果）では、病理組織学的分類を確定することはできない。そのため、本剤の臨床試験は、これらの情報に基づき神経膠腫が疑われる患者を対象として行った。

本剤の有効性は、神経膠腫が疑われる患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験の結果から確認した。試験の結果を併合したとき、造影 T1 強調 MRI 画像で描出されない腫瘍における本剤の陽性的中率は 88.0% (22/25 例) で、本剤による PET 検査は、悪性神経膠腫が疑われる患者において、腫瘍摘出範囲の検討に際して MRI 検査に上乗せして実施することで、造影 T1 強調 MRI 画像では特定できない腫瘍の存在部位に関する情報を与えるものと位置付けられると判断した。国内第Ⅲ相試験 2 試験で得られた本剤の描出能は、本剤の使用目的を十分に満たすものであり、また実際に MRI の画像情報のみの場合に比べてより多くの腫瘍を摘出する計画が策定され、予後がより改善する可能性がある手術を受けることができた初発の悪性神経膠腫患者が存在した。

以上を踏まえて、「初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化 ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。」を本剤の効能又は効果とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、本剤 1 バイアル (87~270MBq) を静脈内投与し、投与 10~50 分後にポジトロン断層撮影法により撮像を開始する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用量については、国内第Ⅱ相試験 (NMK36-BT-P201 試験) において、87MBq 投与相当の画像、185MBq 投与時の画像、及び 270MBq 投与相当の画像で本剤の描出能はほぼ同じであったこと、並びに国内第Ⅱ相試験 (NMK36-BT-P202 試験) において 87~127MBq 及び 185~270MBq を投与したときの画像で本剤の陽性的中率は同じであったことが示された。当該結果を踏まえて実施した国内第Ⅲ相試験 2 試験では、神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の有効性が 87~270MBq 投与時において確認できたと考えた（「V. 1. 効能又は効果. (解説)」の項参照）。また、本剤の安全性は、脳腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 2 試験及び国内第Ⅲ相試験 2 試験の結果から評価し、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 1 試験、並びに前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験の結果を参考とした。これらの国内試験では、87~270MBq (実投与量：64.8~303.6MBq) の本剤を静脈内投与した。その結

果、一連の試験において死亡又は重篤な有害事象は認められず、発現した有害事象の多くは1例のみで発現したものであり、その重症度の多くは軽度であった。また、腫瘍の有無や種類によって特徴的に認められる有害事象は示唆されなかった。これらの特徴は副作用でも同様であった。したがって、87～270MBq 投与時における神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の安全性が確認できたと考えた。なお、健康成人、前立腺癌患者及び神経膠腫患者を対象とする海外第Ⅰ相試験及び第Ⅳ相試験では、治験薬との因果関係のない死亡が1例で認められたほかは、国内と同様の状況であり、本剤 51.8～451.4MBq 投与時の安全性が確認できている。

PET の撮像開始時間については、国内第Ⅱ相試験 (NMK36-BT-P201 試験) における本剤の描出能が本剤投与後 10 分点、30 分点及び 50 分点の画像でほぼ同じであったこと、本剤の陽性的中率が、①国内第Ⅱ相試験 (NMK36-BT-P202 試験) において、本剤投与後 10～20 分の間に撮像を開始して 10 分間の撮像を行ったときの画像と本剤投与後 40～50 分の間に撮像を開始して 10 分間の撮像を行ったときの画像で同じであったこと、②国内第Ⅲ相試験 2 試験の結果を併合したとき本剤投与後 10～30 分の間に撮像を開始して 10 分間の撮像を行ったときの画像と本剤投与後 30～50 分の間に撮像を開始して 10 分間の撮像を行ったときの画像でほぼ同じであったことが示された。したがって、本剤投与後 10～50 分の間に撮像を開始することでほぼ同様の画像が得られ、本剤の有効性は十分に確保できると考えた。以上のことを踏まえて、「通常、本剤 1 バイアル (87～270MBq) を静脈内投与し、投与 10～50 分後にポジトロン断層撮影法により撮像を開始する。」を本剤の用法及び用量とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与 60 分後までの範囲で撮像を行うこと。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。 [17.1.1 参照]

(解説)

臨床試験の結果から、本剤 87～270MBq の投与後 10～50 分の間に撮像を開始し、投与 60 分後までの範囲で撮像を行うことで、本剤の有効性が確保できると考えるが、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ことから設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像で高信号領域かつ病理検査で腫瘍である部位においても、本剤の集積が認められないことがあるため、本剤を用いた PET 検査では偽陰性が生じる可能性を考慮した上で、腫瘍摘出範囲を決定すること。 [17.1.1 参照]

(解説)

造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外で FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像が高信号の領域かつ病理検査で腫瘍である部位においても、PET 画像上に本剤の集積が認められないことがある。本剤の集積がないことをもって、腫瘍組織の存在を否定できるものではない (偽陰性)。

上記の領域では偽陰性が一定の頻度で生じることを踏まえて、本剤を用いた PET 検査の結果を過度に重視せず、適切な腫瘍摘出範囲を決定すること。

なお、PET 画像上の本剤の集積の程度と神経膠腫の悪性度との関連は明らかになっていない。

※医療従事者向け資料「読影に関する注意点 (偽陰性について)」も併せて参照すること。

(「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

対象	試験番号 (相)	試験デザイン	投与量 (実投与量)	被験者数 ^a	資料区分
健康成人	NMK36P1 (国内第I相)	単一施設 オープン 非対照	185MBq (174.4~201.4MBq)	6例	評価
健康成人及び 前立腺癌患者	GE-148-001 (海外第I相)	単一施設 オープン 非対照	健康成人：150MBq (±10%) (151.0~156.0MBq) 前立腺癌患者：実効線量 が10mSvを超えない量 (408.0~431.0MBq)	健康成人：6例 前立腺癌患者 ：6例	参考
神経膠腫患者	NMK36-BT-P201 (国内第II相)	単一施設 オープン 非対照 中央読影 (非盲検)	185MBq (200.0~214.9MBq)	5例	評価
	NMK36-BT-P202 (国内第II相)	多施設 オープン 非対照 2用量 中央読影 (盲検)	87~127MBq, 185~270MBq (106.0~131.0MBq, 211.2~287.1MBq)	40例	評価
	NMK36-BT-P301 (国内第III相)	多施設 オープン 非対照 中央読影 (盲検)	87~270MBq (64.8~303.6MBq)	20例	評価
	NMK36-BT-P302 (国内第III相)	多施設 オープン ランダム化比較試験 群間比較 (無増悪生存率) 中央読影 (盲検)	87~270MBq (91.9~252.4MBq)	25例	評価
	BED006 (海外第III相)	多施設 非対照 中央読影 (盲検)	- ^b	35例 ^b	参考
	BED008 (海外第IV相)	多施設 後ろ向き観察 非対照 施設読影	(51.8~451.4MBq) ^c	82例	参考
前立腺癌患者	NMK36-PC-P201 (国内第II相)	単一施設 オープン 非対照 施設読影 (非盲検)	87~270MBq (93.8~ 287.8MBq)	10例	参考
	NMK36-PC-P202 (国内第II相)	多施設 オープン 非対照 2用量 中央読影 (盲検)	87~127MBq, 185~270MBq (90.2~137.6MBq, 153.7~295.0MBq)	68例	参考
	NMK36-PC-P203 (国内第II相)	多施設 オープン 非対照 2用量 中央読影 (盲検)	87~127MBq, 185~270MBq (105.2~137.0MBq, 192.4~266.6MBq)	29例	参考

a : 安全性解析対象集団

b : NMK36-BT-P202 試験の有効性解析対象 (FAS) の患者データを用いて評価した (本治験の下で投与は行っていない)。

c : 後ろ向きに収集した投与放射エネルギーのデータであり, 本治験では被験者に対する投与は行っていない。

(2) 臨床薬理試験

本剤は, 神経膠腫が疑われる患者において腫瘍を画像化するための診断用放射性医薬品であり, 薬理作用の発現を意図していない。そのため, 神経膠腫患者における PET 撮像開始時間の検討結果 (NMK36-BT-P201 試験) を薬学的評価と位置づけた⁷⁾。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験. PET 撮像開始時間」の項参照)

また、NMK36P1 試験では、健康成人男性 6 例を対象に、本剤を静脈内に単回投与し（投与放射エネルギー：174.4～201.4MBq）、被曝線量及び安全性を評価した⁷⁾。

確定的影響について、吸収線量を指標として評価した。日本人において標的臓器・組織の中で高い吸収線量を示す肝臓、脾臓及び筋肉（それぞれ 7.51mGy/185MBq、5.70mGy/185MBq 及び 4.58mGy/185MBq、6 例の平均値）並びに放射線感受性が高く影響を受けやすい臓器・組織である精巣及び赤色骨髄（それぞれ 2.69mGy/185MBq 及び 2.98mGy/185MBq、6 例の平均値）に対して、各臓器・組織の吸収線量を、確定的影響の発生する最小線量であるしきい線量と比較した。肝臓、脾臓及び筋肉の吸収線量は、しきい線量（肝臓：30,000～32,000mGy、脾臓：40,000～50,000mGy、筋肉：55,000mGy、いずれも多分割照射又は遷延照射で受けた総放射線量）の数千～数万分の 1 であり、精巣及び赤色骨髄における吸収線量は、しきい線量（精巣：100mGy、赤色骨髄：500mGy）に比べ、精巣では約 1/37、骨髄では約 1/160 であったことから、確定的影響が生じる可能性はないと考えられた。

以上の本剤による被曝線量の結果は、臨床使用上で本剤が投与された患者が受ける不利益として認容できるものと考えられた⁸⁾。

NMK36P1 試験では、6 例中、副作用は血中フィブリノゲン減少及び注射部位紅斑が各 1 例 1 件であった⁹⁾。

(3) 用量反応探索試験

投与放射エネルギー

NMK36-BT-P201 試験⁷⁾では、神経腫患者 5 例を対象に、本剤を静脈内に単回投与し（投与放射エネルギー：200.0～214.9MBq）、有効性及び安全性を評価した。

病理組織学的診断結果が腫瘍・非腫瘍であった組織採取部位に対する本剤の PET 画像の描出部・非描出部との一致率は、投与放射エネルギー（87MBq 投与相当画像、185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）にかかわらず、いずれの時間点（投与後 10 分点中心、30 分点中心及び 50 分点中心）も 85%以上の高い一致率であり、造影 MRI 画像と本剤 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲の一致率・不一致率についても、投与放射エネルギーによる大きな違いはみられなかった。

本試験での投与放射エネルギー（実測値）は、200.0～214.9MBq であり、185MBq 投与画像を基準とした 87MBq 投与相当及び 270MBq 投与相当のシミュレーション画像でも 185MBq 投与画像と同様の結果が得られたことから、実臨床で想定される投与放射エネルギー 87～270MBq において良好な描出能が得られる可能性が示された。

NMK36-BT-P201 試験では、5 例中、副作用は頭痛 1 例 1 件のみであった⁹⁾。

神経腫患者 40 例を対象とした NMK36-BT-P202 試験¹⁰⁾では、中央画像判定で造影なし、PET 集積あり、かつ FLAIR 又は T2 強調画像の信号強度が高信号と判定された領域を評価領域 1 とした。低投与放射エネルギー群（87～127MBq）及び高投与放射エネルギー群（185～270MBq）の 2 群に割り付けて本剤を投与した結果、投与放射エネルギー群別で評価領域 1 の陽性的中率に差はなかった（表）。したがって、本剤の投与放射エネルギーは、87～270MBq と設定することが適切であると考えられた。

表 投与放射エネルギー別の評価領域 1 の陽性的中率

試験番号	高投与放射エネルギー（166.5～297.0MBq） ^a		低投与放射エネルギー（78.3～139.7MBq） ^b	
	陽性的中率（%） （陽性例数/評価例数）	95%信頼区間（%） ^c	陽性的中率（%） （陽性例数/評価例数）	95%信頼区間（%） ^c
NMK36-BT-P202 (1回目画像)	100.0 (13/13)	77.2-100.0	100.0 (13/13)	77.2-100.0

a：185～270MBq（検定日時～検定日時の 1 時間前）に対し、許容範囲として±10%を設定

b：87～127MBq（検定日時の 2 時間後～検定日時の 1 時間後）に対し、許容範囲として±10%を設定

c：Wilson 法

また、NMK36-BT-P202 試験では、40 例中、副作用は 5 例 5 件認められ、内訳は心室期外収縮、嗅覚錯誤、尿中ブドウ糖陽性、白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 件であった⁹⁾。

PET 撮像開始時間

NMK36-BT-P201 試験⁷⁾では、本剤の PET 画像（87MBq 投与相当画像、185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）の時間点ごとの描出部・非描出部と病理組織学的診断結果が腫瘍・非腫瘍であった組織採取部位との一致率は、いずれの時間点（投与後 10 分点中心、30 分点中心及び 50 分点中心）も 85% 以上の高い一致率を示した。PET 撮像開始時間による大きな違いはみられなかったが、PET 撮像時間の経過に伴い一致率は上昇する傾向がみられた。

また、SUV 値の時間推移から至適な PET 撮像開始時間を検討した結果、腫瘍組織採取部位の SUVmax の平均値は、本剤投与直後から上昇し、その後も高い値が維持された。更に、組織採取部位の SUVmax/対側健常部位の SUVmean 及び組織採取部位の SUVmax/小脳の SUVmean（以下、T/N 比（対側比、小脳比））は、本剤投与後 3 分付近にピークがみられ、その後も高い値が維持された。

以上の結果から、本剤の PET 撮像は、本剤投与直後から投与後 60 分のいずれの時点でも可能であると考えられた。また、SUV 値の時間推移から、T/N 比（対側比、小脳比）を考慮すると、本剤投与直後より PET 撮像を開始することが望ましいと考えられた。

他の国内試験¹⁰⁾における撮像開始時間別の評価領域 1（中央画像判定で造影なし、PET 集積あり、かつ FLAIR 又は T2 強調画像の信号強度が高信号と判定された領域）の陽性的中率を表に示す。NMK36-BT-P202 試験では同一被験者に 2 回の PET 撮像を実施し、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群では治験薬投与後 10～50 分の間で任意の時間に 1 回の PET 撮像を開始した。いずれの試験も 1 回あたり 10 分間の頭部 PET 撮像を実施した。いずれの試験も撮像開始時間ごとの陽性的中率に差異は認められなかったことから、本剤は投与後 10 分以降 50 分以内であれば、任意の時間で撮像開始が可能であることが示された。

各試験の撮像開始時間の評価領域 1 の陽性的中率（国内試験）

試験番号	NMK36-BT-P202	P301 と P302 を併合	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302
早期 PET 撮像開始時間	投与後 10 ～20 分 ^a	投与後 10 ～30 分未満	投与後 10 ～30 分未満	投与後 10 ～30 分未満
陽性的中率 (%) (陽性例数/評価例数)	100.0 (26/26)	89.5 (17/19)	100.0 (8/8)	81.8 (9/11)
95%信頼区間 (%)	86.8-100.0 ^b	68.6-97.1 ^c	67.6-100.0 ^c	52.3-94.9 ^c
後期 PET 撮像開始時間	投与後 40 ～50 分 ^d	投与後 30 ～50 分	投与後 30 ～50 分	投与後 30 ～50 分
陽性的中率 (%) (陽性例数/評価例数)	100.0 (23/23 ^e)	83.3 (5/6)	100.0 (3/3)	66.7 (2/3)
95%信頼区間 (%)	85.7-100.0 ^c	43.6-97.0 ^c	43.9-100.0 ^c	20.8-93.9 ^c

a : NMK36-BT-P202 試験で 1 回目画像として規定

b : Clopper-Pearson 法

c : Wilson 法

d : NMK36-BT-P202 試験で 2 回目画像として規定

e : 2 回目画像が得られなかった 1 例、評価領域 2（中央画像判定で造影あり、PET 集積あり、かつ FLAIR 又は T2 強調画像の信号強度が高信号と判定された領域）と判定された 1 例及び評価対象外と判定された 1 例を除く。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (NMK36-BT-P301 試験)

臨床症状・経過及び MRI 検査から神経膠腫と疑われ、腫瘍摘出術を予定している患者 20 例を対象に本剤 87~270MBq を単回静脈内投与し、投与 10~50 分後に撮像を開始して 10 分間撮像した。NMK36-BT-P302 試験で本剤が投与された患者 25 例を併合して病理診断を真のスタンダードとしたとき、造影 T1 強調 MRI 画像で描出されないが本剤で描出される領域における本剤の陽性的中率は 88.0% (22/25 領域, 95%信頼区間: 75.3~100.0%) であった (主要評価項目)。また、全採取組織における本剤の感度は 58.0% (29/50 領域), 特異度は 61.5% (8/13 領域), 造影 T1 強調 MRI 画像で描出されずかつ本剤で描出されない領域における本剤の陰性的中率は 30.8% (8/26 領域) であった (副次評価項目)¹¹⁾。

NMK36-BT-P301 試験では、20 例中、副作用は口渇 1 例 (5.0%) 1 件のみであった。

NMK36-BT-P302 試験では、25 例中、副作用は認められなかった⁹⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メチオニン(¹¹C)注), FET(¹⁸F)注) 及び FDOPA(¹⁸F)注)

注) 未承認薬である。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

測定法

本剤の有効成分に含まれる放射性核種から放出される放射線(ガンマ線)が核医学検査装置により画像化される。

集積機序

フルシクロビン(¹⁸F)は、BBBを透過し¹²⁾、アミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれるが¹³⁾、腫瘍細胞等では正常細胞よりもアミノ酸代謝が亢進していることから、正常細胞よりも腫瘍組織でより多く集積する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) BBB透過性 (in vitro)

ラット BBB キットを用いて、フルシクロビン(¹⁴C)の BBB 透過性を、BBB 透過性を有するメチオニン(¹⁴C)と比較した。その結果、フルシクロビン(¹⁴C)の BBB 透過性はメチオニン(¹⁴C)よりも高いことが示された。

2) 脳腫瘍細胞への取込み (in vitro)

フルシクロビンの脳腫瘍細胞への取込みについて、ヒト神経膠腫細胞株及びヒト正常アストロサイトを用いて、in vitro での細胞へのフルシクロビン(¹⁴C)及びメチオニン(¹⁴C)の取込み量を経時的に比較した。その結果、ヒト神経膠腫細胞株及びヒト正常アストロサイトにおいて、フルシクロビン(¹⁴C)はメチオニン(¹⁴C)に比べ添加後初期の段階から取り込まれ、また、これらの細胞における取込み量は、フルシクロビン(¹⁴C)の方がメチオニン(¹⁴C)に比べて高いことが示された。

3) 腫瘍集積性 (in vivo)

フルシクロビン(¹⁸F)の腫瘍集積性について、ヒト神経膠腫細胞株(SW1088)を皮下移植した腫瘍皮下移植マウスを用いて、フルシクロビン(¹⁸F)の腫瘍集積量を経時的に評価した。その結果、フルシクロビン(¹⁸F)の腫瘍集積量は、本剤を用いた脳腫瘍を対象とする腫瘍イメージングにおいて背景組織となり得る血液及び脳への集積量と同等以上であることが示された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 6 名に本剤 174.4~201.4MBq を単回静脈内投与したとき、フルシクロビン(¹⁸F)の血中及び血漿中放射能分布率の平均値は、投与後 2 分でそれぞれ 7.68%ID 及び 6.71%ID を示した後、経時的に減少し、投与後 240 分ではそれぞれ 3.13%ID 及び 1.98%ID となった¹⁴⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」及び「VII. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

健康成人における臓器・組織当たりの放射能分布率の平均値は、全ての撮像時間点において筋肉で最大となり、次いで、肝臓、赤色骨髄及び肺などの臓器・組織で高い値を示した。これらの臓器・組織のうち、肝臓、赤色骨髄及び肺への分布は投与早期（投与後3～10分）で最大となり（投与後3分又は10分における最大平均値は、それぞれ18.1%ID、6.28%ID、5.56%ID）、その後、徐々に消失した。また筋肉への分布は、投与後72分まで徐々に上昇し（109%ID）、その後、徐々に消失したが、投与後220分まで高い値を維持していた（95.8%ID）。脳への分布は、投与後220分まで徐々に上昇したが、全ての評価時間点においてほぼ一定であった（0.533～1.20%ID）¹⁴⁾。

〔吸収線量〕

MIRD法により算出した吸収線量は次のとおりである。実効線量は0.0138mSv/MBqである¹⁴⁾。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
心臓壁	0.0239
肝臓	0.0406
筋肉	0.0248
腎臓	0.0308
脾臓	0.0213

(6) 血漿蛋白結合率

国内外の臨床試験及びヒト生体試料を用いた in vitro 試験において、血漿タンパク結合の評価は実施していないが、ラットにフルシクロビン(¹⁸F)を単回静脈内投与したとき、投与5、60及び180分後における血漿タンパク非結合型分率は、102.60～109.65%であり、フルシクロビン(¹⁸F)はラット血漿タンパクに結合しないことが示された。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は肝臓にて代謝を受けず、血漿中及び尿中ではほとんどが未変化体として存在していることが示唆された¹⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

ヒト初代培養肝細胞にフルシクロビン、本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物 (以下, anti-OHACBC) 及びフルシクロビン (¹⁸F) 原液の放射能を減衰させて製造した被験物質 (以下, 減衰品) を添加した結果, CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 の mRNA 発現量への影響は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4/5) の基質を用いて, 各 CYP 分子種の基質の代謝に対するフルシクロビン, anti-OHACBC 及び減衰品の阻害作用を検討した結果, 評価したいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。また, 評価したいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的及び代謝依存的な阻害作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

累積尿中放射能排泄率は経時的に増加し、投与直後から投与後 24 時間までの尿中放射能排泄率の平均値は 5.40%ID となった¹⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

トランスポーター (P-gp, BCRP, MRP4, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3) 発現膜小胞または細胞を用いて, フルシクロビンの取込み及び各トランスポーターの基質の輸送に対するフルシクロビンの阻害作用を検討した結果より, フルシクロビン (¹⁸F) がこれらの薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性は低く, 本剤がこれらの薬物トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分（有効成分又は添加剤）に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

本剤に含まれる有効成分及び添加剤は以下のとおり。

販売名	有効成分	添加剤
アキュミン® 静注	1 バイアル（2mL）中 フルシクロビン（ ¹⁸ F） （検定日時において） 185MBq	1 バイアル（2mL）中 日本薬局方 D-マンニトール 3.64mg, 生理食塩液, pH 調整剤

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。

（解説）

本剤は放射性医薬品であり、本剤による PET 検査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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

非臨床試験成績等がなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等における臨床試験は実施しておらず、本剤の安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

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が多いことから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1～5%未満	頻度不明
消化器	口渇	
その他		嗅覚錯誤, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 味覚異常

(解説)

口渇及び嗅覚錯誤は、神経膠腫及び神経膠腫疑い患者を対象とした国内 4 試験で発現した副作用で、投与時もしくは投与直後に発現していることから設定した。

注射部位紅斑は、他の神経膠腫患者又は神経膠腫疑い患者以外を対象とした国内外 6 試験で発現した副作用で、投与後 5 分以内に発現しており、海外の添付文書で注意喚起がなされていることから設定した。

注射部位疼痛及び味覚異常は、海外の添付文書で同事象もしくは同様の事象について注意喚起がなされている副作用であることから設定した。

なお、副作用の発現頻度は、国内第Ⅲ相試験 2 試験の結果 (45 例中、口渇 1 例 1 件) に基づき算出しており、それ以外の試験等で報告された副作用については頻度不明とした。

下記国内外 10 試験での副作用発現状況は以下のとおり。

【副作用発現状況一覧】

安全性評価対象例数	297 例
副作用発現症例数 (%)	11 例 (3.7)
副作用の種類	例数 (%)
神経系障害	2 (0.7)
頭痛	1 (0.3)
嗅覚錯誤	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)
心室性期外収縮	1 (0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	3 (1.0)
口渇	1 (0.3)
注射部位紅斑	2 (0.7)
臨床検査	5 (1.7)
白血球数増加	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
血中フィブリノゲン減少	1 (0.3)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.3)

MedDRA/J version 24.0

国内試験：第 I 相試験 (NMK36P1 試験), 第 II 相試験 (NMK36-BT-P201 試験, NMK36-BT-P202 試験, NMK36-PC-P201 試験, NMK36-PC-P202 試験, NMK36-PC-P203 試験), 第Ⅲ相試験 (NMK36-BT-P301 試験, NMK36-BT-P302 試験)

海外試験：GE-148-001 試験, BED008 試験

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査値を評価した国内 8 試験，及び海外 GE-148-001 臨床試験において，一部の臨床検査の測定項目に有意な変化が認められたが，いずれも軽微であり，臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

有効成分の非標識体であるフルシクロビンについて、コアバッテリー試験を行った。また、添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む減衰品についても、コアバッテリー試験を行った。さらに、心血管系では、フルシクロビン、及び anti-OHACBC について、in vitro での評価も行った。その結果、心血管系の評価に関して、フルシクロビンの in vitro hERG 試験において、1,000nmol/L の濃度で hERG 電流の軽微な抑制を認めた。

以上のことから、1,000nmol/L 以上の濃度のフルシクロビンは hERG チャンネルに影響し、心血管系に作用する可能性が示唆された。しかし、hERG 電流を抑制したフルシクロビンの濃度は、ヒトに本剤を単回静脈内投与した場合に到達しえない濃度であるため*、本剤投与によりフルシクロビンが心血管系へ作用する可能性は低いと考えた。また、in vivo QT assay 及び毒性試験において、関連する症状や所見を認めなかった。したがって、本剤は中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して薬理作用を示す可能性は低いと考えた。

*：本剤投与後、フルシクロビンが血中に一様に分布したと仮定すると、体重 60kg のヒト（循環血液量：約 4.2L）の場合、フルシクロビンの血中濃度は 440pmol/L と考えられ、フルシクロビンの 1,000nmol/L は、約 2,300 倍に相当する。

安全性薬理試験結果

項目	動物種 (n数/群)	評価項目・方法等	被験物質 投与量	投与 経路	所見
中枢神経系	ラット (SD) (雄1群各6例)	Irwin 法	フルシクロビン塩酸塩： 0 ^a , 100, 300, 1000 µg/kg (フルシクロビンとして 0, 78.5, 235, 785 µg/kg) 単回投与	静脈内	影響なし
	ラット (SD) (雄1群各6例)	Irwin 法 体温	減衰品： 0 ^b , 2, 7, 20mL/kg 単回投与	静脈内	影響なし
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	フルシクロビン塩酸塩： 0 ^c , 10, 100, 1000nmol/L	in vitro	1000nmol/L： hERG 電流を 8.6%抑制
	hERG 電流 HEK293 細胞	hERG 電流	anti-OHACBC： 0 ^d , 10, 300 µmol/L	in vitro	影響なし
	イス(ビーグル) (雄1群各4例)	血圧, 心拍数, 心電 図, 体温	フルシクロビン塩酸塩： 0 ^a , 100, 300, 1000 µg/kg (フルシクロビンとして 0, 78.5, 235, 785 µg/kg) 単回投与	静脈内	影響なし
	イス(ビーグル) (雄4例)	血圧, 心拍数, 心電 図	減衰品：0 ^b , 0.6, 5mL/kg 単回漸増投与	静脈内	影響なし
呼吸系	ラット (SD) (雄1群各10例)	呼吸数, 1 回換気 量, 分時換気量	フルシクロビン塩酸塩： 0 ^a , 100, 300, 1000 µg/kg (フルシクロビンとして 0, 78.5, 235, 785 µg/kg) 単回投与	静脈内	影響なし
	ラット (SD) (雄1群各6例)	呼吸数, 1 回換気 量, 分時換気量	減衰品： 0 ^b , 2, 7, 20mL/kg 単回投与	静脈内	影響なし

a：生理食塩液

b：減衰品と同等の pH, 浸透圧及びマンニトール濃度の対照液

c：注射用水

d：HEPES 緩衝生理食塩液

(3) その他の薬理試験

各種受容体に対する結合性（参考情報）

フルシクロビン、及び本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物である anti-OHACBC の各種受容体に対する結合性を明らかにするため、中枢神経系に発現している受容体を中心に 20 種の受容体を対象として、3mmol/L の濃度で in vitro 結合阻害試験を実施した。

フルシクロビンは、3mmol/L の濃度で NMDA 型グルタミン酸受容体グリシン結合部位における特異的リガンドの結合を 50%以上阻害した。その他の受容体における阻害率は、いずれも 50%未満であった。anti-OHACBC については、対象とした全ての受容体において、特異的リガンドの結合に対する阻害率は、50%未満であった。

以上の結果から、一定濃度以上のフルシクロビンは、NMDA 型グルタミン酸受容体を介して中枢神経系に作用する可能性が示唆された。しかし、結合阻害を示した濃度は、ヒトに本剤を単回静脈内投与した場合に到達しえない濃度であるため**、本剤投与によりフルシクロビン及び anti-OHACBC が中枢神経系を中心とする受容体に作用する可能性は低いと考えた。

**：フルシクロビン及び anti-OHACBC の検討濃度は、本剤を体重 60kg（循環血液量：約 4.2L）のヒトに投与し、本剤のロット分析で得られた最大量のフルシクロビン及び anti-OHACBC が血中に一様に分布したと仮定した場合の血中濃度（440pmol/L 及び 240nmol/L）のそれぞれ約 6,800,000 倍及び約 13,000 倍に相当する。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験を実施し、フルシクロビン塩酸塩、フッ化水素 (¹⁸F) 溶液の代わりに注射用水を用い、本剤と同等の製法により製造した被験物質（以下、コールドラン品）及び減衰品を投与したときの急性毒性を評価した。いずれの試験においても死亡及びフルシクロビン塩酸塩又はコールドラン品又は減衰品の投与に起因する毒性変化は認められなかったことから、概略の致死量はフルシクロビン塩酸塩として 1,000 µg/kg（ラット及びイヌ，フルシクロビンとして 785 µg/kg），コールドラン品で 10mL/kg（ラット）並びに減衰品で 20mL/kg（ラット）及び 5mL/kg（イヌ）を超えると判断した。

単回投与毒性試験結果

被験物質	動物種 (n 数/群)	投与 経路	用量	主な所見	概略の致死量
フルシクロ ビン塩酸塩	ラット (SD) (雌雄各 10)	静脈内	0 ^a , 100, 300, 1000 µg/kg (フルシクロビンとして 0, 78.5, 235, 785 µg/kg)	特記すべき 所見なし	>1000 µg/kg
	イヌ(ビーグル) (雄2)			特記すべき 所見なし	
コールドラ ン品	ラット (SD) (雌雄各 10)		0 ^a , 2.5, 5, 10mL/kg	特記すべき 所見なし	>10mL/kg
減衰品	ラット (SD) (雌雄各 10)		0 ^b , 2, 7, 20mL/kg	特記すべき 所見なし	>20mL/kg
	イヌ(ビーグル) (雄2)		0 ^b , 0.6, 1.7, 5mL/kg	特記すべき 所見なし	>5mL/kg
			0 ^b , 5mL/kg	特記すべき 所見なし	

a：生理食塩液

b：減衰品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度の対照液

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験を実施したところ、フルシクロビン塩酸塩及びコールドラン品を用いたいずれの試験においても、最高用量まで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

反復投与毒性試験結果

被験物質	動物種 (n数/群)	投与 経路	投与 期間	用量	主な所見	無毒性量
フルシクロ ビン塩 酸塩	ラット (SD) (雌雄各 10)	静脈内	2 週間	0 ^a , 100, 300, 1000 μg/kg/日 (フルシク ロビンとして 0,	特記すべき 所見なし	1000 μg/kg/日
	イヌ(ビーグル) (雌雄各 3)			78.5, 235, 785 μg /kg/日)	特記すべき 所見なし	1000 μg/kg/日
コールド ラン品	ラット (Wistar) (雌雄各 5)			0 ^b , 10, 20mL/kg/日	特記すべき 所見なし	20mL/kg/日
	イヌ(ビーグル) (雌雄各 3)			0 ^b , 2.5, 5mL/kg/日	特記すべき 所見なし	5mL/kg/日

a : 生理食塩液

b : コールドラン品と同等の pH, 浸透圧及びマンニトール濃度の対照液

(3) 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験, 及びチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株を用いた染色体異常試験, in vivo 試験としてラット骨髄細胞及び末梢血を用いた小核試験を実施したところ、フルシクロビン塩酸塩、コールドラン品及び減衰品を用いたいずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性を評価するために、コールドラン品を被験物質としてウサギを用いた血管刺激性及び血管周囲刺激性試験並びにヒト血液を用いた溶血性試験を実施したところ、コールドラン品は局所刺激性を示さなかった。また、フルシクロビン(¹⁸F)の局所刺激性はフルシクロビン及びフルシクロビン塩酸塩を被験物質とした単回及び反復投与毒性試験により評価され、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アキュミン®静注 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

検定日時から 2 時間

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

放射性医薬品を診療使用する際には、医療法（第 7 条）に基づく許可及び医療法施行規則（第 28 条）に基づく届出を行うこと。

放射性医薬品であるため管理区域内で使用すること。

使用に際しては放射線を適切に遮蔽すること。

放射線遮蔽用鉛容器は重量があるため（約 2.5kg）、取り扱いには十分注意すること。（「IV. 10. (1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2016 年 5 月 27 日（米国，再発前立腺癌の診断での承認取得）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2021 年 3 月 23 日	30300AMX00246000	2024 年 5 月 22 日	2024 年 7 月 2 日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中

11. 再審査期間

8年：2021年3月23日～2029年3月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アキュミン®静注	4300455A1027	4300455A1027	1288483010101	622884801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 第1部脳腫瘍取扱い規約. 臨床・病理脳腫瘍取扱い規約, 第3版, 金原出版株式会社(東京); 2010, p. 2-85.
- 2) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 第1部脳腫瘍分類および臨床画像診断. 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約, 第4版, 金原出版株式会社(東京); 2018, p. 2-33.
- 3) REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (2005-2008) 14th Edition, :Neurol Med Chir, : 57 (Suppl-1) : 9-102 (PMID : 28420810)
- 4) Shoup TM, et al. : J NucI Med, 1999 ; 40 : 331-338 (PMID : 10025843)
- 5) Albert NL, et al. : Neuro Oncol, 2016; 18 : 1199-1208 (PMID : 27106405)
- 6) 日本アイソトープ協会編集: アイソトープ手帳 12 版, 丸善出版(東京), 2020
- 7) 社内資料: 臨床薬理試験 (2021年3月23日承認, CTD2.7.2.1, CTD2.7.2.2)
- 8) 社内資料: 被曝線量評価 (2021年3月23日承認, CTD2.5.3.1)
- 9) 社内資料: 有害事象の解析 (2021年3月23日承認, CTD2.7.4.2)
- 10) 社内資料: 陽性的中率 (2021年3月23日承認, CTD2.5.4.2)
- 11) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (NMK36-BT-P301 試験) (2021年3月23日承認, CTD2.7.3.2)
- 12) 社内資料: 効力を裏付ける試験 (2021年3月23日承認, CTD2.6.2.2)
- 13) Okudaira H, et al. : J Nucl Med, 2011 ; 52 : 822-829 (PMID : 21536930)
- 14) 社内資料: 薬物動態 (2021年3月23日承認, CTD2.7.2.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フルシクロビン (^{18}F) は、海外では Axumin の名称で、Blue Earth Diagnostics 社（英国）が米国及び欧州にて製造販売している。同社は、米国では 2016 年 5 月に、また欧州では、2017 年 5 月に再発前立腺癌の診断について承認を取得している。

表 海外における Axumin の承認内容の概略（2024 年 3 月時点）

国名	米国	欧州
販売名	AXUMIN(fluciclovine F18)injection	Axumin 1600MBq/mL solution for injection Axumin 3200MBq/mL solution for injection
剤形, 含量	注射剤, 検定日時において 335～8200MBq/mL で 30mL または 50mL を含む。	Axumin 1600MBq/mL solution for injection: 注射剤, 検定日時において 1600MBq/mL で 1～10mL (1600～16000MBq) 含む。 Axumin 3200MBq/mL solution for injection: 注射剤, 検定日時において 3200MBq/mL で 1～10mL (3200～32000MBq) 含む。
効能又は効果	治療後に血中の前立腺特異抗原 (PSA) 値が上昇したことにより前立腺癌の再発が疑われる男性における, 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。	初回根治的療法後に血中の前立腺特異抗原 (PSA) 値が上昇したことにより再発が疑われる成人男性において, 再発前立腺癌を検出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。
用法及び用量	推奨用量は 370MBq であり, 投与液量は最大 5mL で, 静脈内にボラス投与する。投与後 3～5 分に撮像を開始し, 20～30 分間の撮像を行う。	推奨用量は 370MBq であり, 投与液量は最大 5mL で, 静脈内にボラス投与する。投与後 3～5 分 (目標 4 分) に撮像を開始し, 20～30 分間の撮像を行う。

なお, 本邦における効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりであり, 海外での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし, 磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

【用法及び用量】

通常, 本剤 1 バイアル (87～270MBq) を静脈内投与し, 投与 10～50 分後にポジトロン断層撮影法により撮像を開始する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA，欧州）

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり，米FDA，欧州の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，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にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年7月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Axumin is not indicated for use in females and there is no information on the risk of adverse development outcomes in pregnant women or animals with the use of fluciclovine F18. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Axumin is not indicated for use in females and there is no information of the presence of fluciclovine F18 in human milk.
European public assessment report (EPAR) (2021年3月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Fluciclovine (¹⁸ F) is not indicated for use in women. <u>Fertility</u> No studies on fertility have been performed.

小児に関する海外情報（FDA，欧州）

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり，米FDA，欧州の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年7月)	8.3 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.
European public assessment report (EPAR) (2021年3月)	Children and adolescents Talk to your nuclear medicine doctor if you are under 18 years old. Axumin is not intended for use in children and adolescents aged under 18 years.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

・安全性情報

・リスク管理計画書

・適正使用情報（読影に関する注意点（偽陰性について））

（日本メジフィジックス株式会社ホームページ

<https://www.nmp.co.jp/member/axumin/safety/index.html>）

nihon
medi+physics

 **日本メジフィジックス株式会社**

〒136-0075 東京都江東区新砂三丁目4番10号 TEL (03) 5634-7006 (代)

<https://www.nmp.co.jp/>