

再審査報告書

令和 7 年 12 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アミヴィッド静注
有 効 成 分 名	フロルベタピル (¹⁸ F)
申 請 者 名	PDR ファーマ株式会社 ^{※1}
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化^{※2}</u> 2. <u>抗アミロイドベータ抗体薬投与後の脳内アミロイドベータプラークの可視化^{※3}</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>フロルベタピル (¹⁸F) として 370 MBq を静脈内投与し、投与 30 分後から 50 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 10 分間とする。</u>
承 認 年 月 日	1a. <u>平成 28 年 12 月 19 日 (初回承認)</u> 1b. <u>令和 5 年 8 月 31 日 (効能・効果の一部変更)</u> 2. <u>令和 6 年 8 月 29 日</u>
再 審 査 期 間	1a. <u>8 年</u> 1b. <u>1a の残余期間 (令和 6 年 12 月 18 日まで)</u> 2. <u>なし</u>
承 認 条 件	(1) <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> (2) <u>放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。</u>
備 考	※1: 令和 4 年 3 月 28 日付けで富士フィルム富山化学株式会社 (承認時の富士フィルム RI ファーマ株式会社から、平成 30 年 10 月 1 日付けで社名変更された) より医薬品製造販売承認を承継された。 ※2: 初回承認時は、「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」であった。 ※3: 「脳内アミロイドベータプラークの可視化に係る適応を有する医療用医薬品の効能又は効果の取扱いについて」(令和 6 年 4 月 16 日付け医薬薬審発 0416 第 3 号) に基づく効能の追加

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

本品目の承認条件 (1) である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。また、本品目の承認条件 (2) の放射性医薬品としての特性を考慮した製造管理、品質管理及び流通管理に関する措置については、再審査期間終了後も承認条件に基づき、引き続き実施する必要があると考える。

[承認条件]

放射性医薬品としての特性を考慮し、製品の出荷の可否判定に用いる製造管理及び品質管理に関する試験検査項目を適切に設定するとともに、当該試験結果に基づき、適切な流通管理が行われるよう製造販売にあたって適正な措置を講ずること。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アミヴィッド静注（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 偽陰性及び偽陽性 医療機関における放射エネルギーが異なる製剤の取違え 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医師への読影トレーニングプログラムの実施 取違え防止を目的とした手順書の制定及び適切な運用 医療従事者向け資材（適正使用に関するお願い）の作成・提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	登録期間中に本剤が投与された症例（ただし、臨床研究・治験に登録された症例は含めない。）
実施期間	調査期間：令和 2 年 1 月～令和 6 年 6 月 登録期間：令和 2 年 1 月～令和 5 年 12 月
目標症例数	500 例
観察期間	有害事象の観察期間：3 日間（本剤投与日を含む） <評価時期> 本剤投与前の認知症の診断と確信度：陽電子放出断層撮影（以下、「PET」）検査前アミロイドベータ（以下、「Aβ」）プラークの状況：PET 画像読影時 PET 画像の品質：PET 画像読影時 本剤投与後の認知症の診断と確信度：PET 検査後（目安：本剤投与日から 1 カ月以内） 本剤による診断後の治療計画変更の有無：PET 検査後（目安：本剤投与日から 1 カ月以内）
実施施設数	5 施設
収集症例数	398 例
安全性解析対象症例数	398 例
有効性解析対象症例数 [※]	364 例
備考	使用患者数が当初の想定を下回り、目標症例数には達しなかった。

	※：安全性解析対象症例から、承認効能・効果外のみでの投与症例 28 例、禁忌に該当する症例 2 例（副作用・アレルギー歴にアルコールの記載あり）、その他、有効性解析対象として不適当と思われる（本剤投与前の診断が「認知症」かつアルツハイマー型（疑い）の確信度が 100%であった）症例 4 例が除外された。
--	--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医師への読影トレーニングプログラムの実施の概要

医師への読影トレーニングプログラムの実施	
目的	画像読影を行う医師への読影トレーニングプログラムの実施により、偽陽性、偽陰性を最小限にする。
安全性検討事項	偽陰性及び偽陽性
具体的な方法	本剤による画像の読影を行う予定の医師に対し、コンピュータベース・トレーニングによる読影トレーニングプログラムを提供し、本剤の画像パターン、読影上の留意点及び判断基準を周知徹底する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成 29 年 8 月 21 日）～継続中

表 5 取違え防止を目的とした手順書の制定及び適切な運用の概要

取違え防止を目的とした手順書の制定及び適切な運用	
目的	取違えを最小限にする。
安全性検討事項	医療機関における放射エネルギーが異なる製剤の取違え
具体的な方法	取違え防止を目的とした手順書を制定し、以下の事項を手順書内に盛り込んで徹底する。 1) 製剤ラベルへの取違え防止のための情報の表示 2) 受注の際の医療機関との識別情報の共有化 3) 患者の投与予定日時と製剤ラベルに表示された検定日時との確認
実施期間	本剤の販売開始日（平成 29 年 8 月 21 日）～継続中

表 6 医療従事者向け資材の作成・提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用に関するお願い）の作成・提供	
目的	医療従事者向け資材（適正使用に関するお願い）により情報提供を行うことで、適正使用を促進する。
安全性検討事項	偽陰性及び偽陽性、医療機関における放射エネルギーが異なる製剤の取違え
具体的な方法	医療従事者向け資材により情報提供を行うことで、安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対して周知する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成 29 年 8 月 21 日）～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

一般使用成績調査の安全性解析対象 398 例に有害事象及び副作用は認められなかった。再審査期間中の報告を含め、重要な潜在的リスク（偽陰性及び偽陽性、医療機関における放射エネルギーが異なる製剤の取違え）に該当する事例は認められなかった¹⁾。

¹⁾ 市販流通製剤の取違えは認められなかったが、検定時刻の異なる治験用製剤と臨床研究用製剤の取違えが 1 件認められた。同日に複数納入された医療機関における、2 名の患者間での取違えであり、両製剤のラベルが明確に区別可能なものではなく、ラベル上の PET 識別番号（受注順に発番され、投与順ではない）及び検定時刻を確認する必要があったが、PET 識別番号順に投与された。ただし、投与は放射エネルギーに基づき適正に行われたため、過量投与及び過小投与にはならなかった。当該取違えを踏まえ、製剤ラベルのレイアウト変更及び取違え防止策の再徹底について医療関係者への情報伝達を行い、以降取違えは発生していない。

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はなく、予測できない重篤な副作用は2例2件、予測できない非重篤な副作用は3例3件であった（表7）。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

表7 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	5	5	2	2	3	3
免疫系障害	1	1	1	1	0	0
過敏症	1	1	1	1	0	0
心臓障害	1	1	0	0	1	1
上室性期外収縮	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	1	1	0	0	1	1
肝機能異常	1	1	0	0	1	1
臨床検査	2	2	1	1	1	1
心電図 QT 延長	1	1	1	1	0	0
肝酵素上昇	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version 27.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

一般使用成績調査の有効性解析対象症例 364 例のうち、本剤投与前後のアルツハイマー型（疑い）の確信度²⁾は表 8 のとおりであった。承認時までの臨床試験（J05 試験）ではアルツハイマー型認知症患者³⁾における PET 画像で Aβ 陽性と評価された被験者の割合及び標準取込み率の比⁴⁾により評価されており、直接の比較は困難であるが、一般使用成績調査では本剤投与後に確信度が 80%以上又は 20%以下の割合が増加した（投与前及び投与後の確信度は、それぞれ 80%以上が 9.3%（34/364 例）及び 48.1%（175/364 例）、20%以下が 9.6%（35/364 例）及び 49.2%（179/364 例））。なお、Aβ が陽性であった症例は 48.9%（178/364 例）であり、アルツハイマー型（疑い）確信度（%）の平均値は、陽性例では 96.0±8.1%、陰性例（186 例）では 3.2±6.6%であった。

以上の検討から、本剤投与により得られる PET 撮像結果は、陽性・陰性の結果によらずアルツハイマー型及び非アルツハイマー型認知症の診断の一助となっていると考え、本剤の使用実態下の有効性について問題は認められないと判断した。

²⁾ 担当医師が患者の認知機能障害に対するアルツハイマー型の原因疾患としての割合を 0~100%（10%刻み）で評価したもの、本剤投与後の評価には本剤による PET 検査の結果を考慮した上で評価された。

³⁾ NINCDS/ADRDA（National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association）基準により Probable AD と診断され、かつスクリーニング時に MMSE（最大 30 点で評価する認知機能検査）が 10 以上 24 以下である軽度又は中等度認知症患者

⁴⁾ PET 薬剤の小脳への標準取込み率に対する前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、前帯状回、後帯状回及び楔前部の標準取込み率の平均値（皮質平均）の比

表 8 本剤投与前後のアルツハイマー型（疑い）の確信度

確信度	本剤投与後									
	0%	10%	20%	30%	50%	60%	80%	90%	100%	
本剤投与前	10%	6 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.8)
	20%	16 (4.4)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	1 (0.3)
	30%	22 (6.0)	6 (1.6)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	5 (1.4)
	40%	5 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)
	50%	71 (19.5)	14 (3.8)	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0	6 (1.6)	7 (1.9)	40 (11.0)
	60%	14 (3.8)	6 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	6 (1.6)	37 (10.2)
	70%	4 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	8 (2.2)	21 (5.8)
	80%	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	6 (1.6)	20 (5.5)
	90%	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)

例数（割合%）

本剤投与前の確信度 0%及び 100%、投与後の確信度 40%及び 70%の症例は 0 例

本剤投与前の確信度 20%、本剤投与後の確信度未記載 4 例は除外している。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。また、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件（1）である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。なお、本剤の承認条件（2）の放射性医薬品としての特性を考慮した製造管理、品質管理及び流通管理に関する措置については、再審査期間終了後も承認条件に基づき、引き続き実施する必要があると考える。

以上