

国内未承認放射性医薬品の現状について (6)

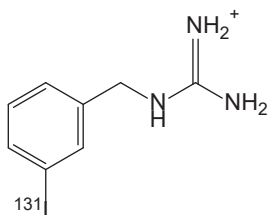
公益社団法人日本アイソトープ協会
医学・薬学部会
放射性医薬品専門委員会¹⁾

はじめに

国内未承認薬は、「海外では既に販売承認されて臨床実績が認められているが、日本国内では未販売あるいは保険適用外等の理由で使用できない薬剤」と定義される。この国内未承認薬に関する情報は、新しい医薬品の開発・普及を促進する上で有益である。そこで、日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品専門委員会では、日本放射性医薬品協会の協力を得て、我が国における新しい放射性医薬品の開発・普及の促進のために、放射性医薬品分野における国内未承認薬の現状を総覧する目的で、「国内未承認放射性医薬品の現状について」を本誌 2013 年 4 月号 (No.708, pp25-43), 2014 年 5 月号 (No.721, pp62-63), 2015 年 11 月号 (No.739, pp57-61), 2017 年 2 月号 (No.749, pp47-51), 2018 年 8 月号 (No.758, pp53-55) に掲載した。本専門委員会では、その後も引き続き国内未承認薬に関する情報を収集し、随時本誌にて紹介していくことにしており、今回新たな国内未承認薬について情報を得たので、ここに紹介したい。なお、この情報は 2020 年 3 月時点のものであるため、参考にされる場合はご留意いただきたい。

AZEDRA

一般名：iodine-131, ¹³¹I-iobenguane (注射薬)
iodine 131 (I 131) meta-iodobenzylguanidine (MIBG)
構造式：



参考文献 1) より引用

〈開発, 承認の経緯〉

AZEDRA (¹³¹I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG)) は、MIBG スキャン (診断用のメタヨードベンジルグアニジンシンチグラフィ) 陽性の、切除不能、局所進行性又は転移性の全身治療を必要とする、成人又は 12 歳以上の小児の褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する治療用放射性医薬品として、2018 年 7 月に米国 FDA の承認を受けた¹⁾。

褐色細胞腫は副腎に発生する稀な腫瘍であり、アドレナリン (エピネフリン) やノルアドレナリン (ノルエピネフリン) といったホルモンの産生を亢進し、高血圧や頭痛、動悸、発汗といった症状を引き起こす。このようなタイプの腫瘍が副腎以外に発生した場合を傍神経節腫と呼ぶ。褐色細胞腫及び傍神経節腫は多くの場合ノルエピネフリントランスポーターを高発現しており、ノルアドレナリン類似体である MIBG を高く取り込む性質がある。そこで放射性ヨウ素で標識した MIBG が褐色細胞腫及び傍神経節腫の診断に使用されるようになり、我が国においては 2011 年には ¹²³I 標識 MIBG に褐色細胞腫の診断の効能追加が認可され、臨床使用されている。一方、¹³¹I で標識した MIBG を用いた褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する核医学治療 (アイソトープ内用療法) の臨床研究が海外で進められていたが、近年、米国で行われた 68 名の褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対する ¹³¹I-MIBG 治療の臨床試験 IB12B (NCT00874614) において、十分な安全性と高い治療成績が得られたことから、今回 FDA により認可され、「AZEDRA」として上市されるに至った。なお、¹³¹I は β 壊変し、放出される主な β 線の平均エネルギーは 191.6 keV (最大エネルギー 606 keV), 主な γ 線のエネルギーは 364.5 keV, また半減期は 8.021 日である¹⁾。

〈標的への集積機序〉

AZEDRA は、上記のようなノルアドレナリンの類似物質であり、¹²³I-MIBG と同様に主に、ノルエピネフリントランスポーターを介して細胞内に取り込まれ、ノルアドレナリン貯蔵顆粒に貯えられる^{2,3)}。AZEDRA は細胞内に取り込まれた後、細胞内に蓄積した¹²³I から放出されるβ線の作用により、薬剤を取り込んだ細胞及び周囲の細胞に対して殺傷効果を発揮する。

〈臨床成績〉

AZEDRA の臨床試験 (IB12B) は、再発又は切除不能で、局所進行性又は転移性の褐色細胞腫又は傍神経節腫の患者 68 名を対象に、単群、非盲検、多施設共同試験として実施された¹⁾。本試験では、患者は 12 歳以上で、治療を目的とした治療に対しては対象外であった。また、事前の褐色細胞腫又は傍神経節腫の治療後に増悪したか、もしくは化学療法の適応がなかった患者を対象とした。その他の適格基準として、明確な MIBG に対する親和性、少なくとも 1 つの腫瘍部位が CT、MRI 又は¹²³I-MIBG スキャンで特定されていること、カルノフスキー指数が 60 以上、中枢神経系病変が無いこと、1 回目の薬剤投与前 30 日以内に高血圧治療法の変更のないことが定められた。

主要評価項目として、少なくとも 6 か月以上継続して高血圧治療薬が 50% 以上減量した患者の割合とした。また、総合治療効果は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.0; 固形がんの治療効果判定のための基準 第 1 版) に基づき判定された。

本試験において、74 名の患者に対して線量評価のための AZEDRA が投与された後、その中から 68 人の患者が初回の AZEDRA 治療を受け、そのうち 50 人の患者は、90 日以上の間隔をあけて 2 回目の AZEDRA 治療を受けた。まず、線量評価には、体重が 50 kg より重い患者には 185 MBq~222 MBq (5 mCi~6 mCi)、50 kg 以下の患者には 3.7 MBq/kg (0.1 mCi/kg) が投与された。また、治療量としては 62.5 kg より重い患者には 18,500 MBq (500 mCi)、62.5 kg 以下の患者には 296 MBq/kg (8mCi/kg) が投与された。なお、68 人の患者の年齢の中央値は 55 歳 (16 歳~72 歳)、57% が男性であった。原発腫瘍としては、

78% が褐色細胞腫、21% が傍神経節腫、1% が両方であり、また、50% の患者に肺転移もしくは肝転移があり、61% に骨転移があった。事前の治療としては、88% が手術、50% が放射線外照射、31% が¹²³I-MIBG、31% が化学療法、15% がキナーゼ阻害剤、4% が他の全身療法を受けていた。事前治療の回数は中央値が 2 回であった。

本試験の治療成績としては、68 人中 17 人 (25%) の患者において高血圧治療薬の減量を達成することができた。また RECIST に基づく判定では、15 人 (22%) の患者において治療効果が観察され、そのうちの 53% については治療効果が 6 か月以上継続した。

〈体内動態〉

AZEDRA の分布容積は $2,893 \pm 592$ mL/kg であり、血液からの分布相半減期は 0.37 ± 0.22 時間、血液からの終末相半減期は 35 ± 14 時間であった。AZEDRA は肝臓での代謝を受けずに腎排泄され、累積腎排泄量は投与 24 時間後までに $50 \pm 10\%$ 、120 時間後までに $80 \pm 10\%$ であった。尿中に排泄された放射能は 0~6 時間後では 94%、6~24 時間後では 93% が未変化体として存在しており、微量な代謝物として、IB11 試験における 11 名の 55% の患者で遊離の¹²³I-ヨウ化物イオンが、また、2 人の患者から、それぞれメタヨード馬尿酸又はメタヨード安息香酸ビスグアニジンが検出された。

〈吸収線量〉

AZEDRA を投与された患者の臓器又は組織の推定被ばく線量を表 1 に示す¹⁾。

〈副作用〉

成人の患者 21 人を対象とした IB12 試験及び成人又は 12 歳以上の小児を対象とした IB12B 試験の 2 つの臨床試験において、治療量の AZEDRA を投与された患者、合計 88 人の副作用としては、グレード 4 の血小板減少 (33%)、グレード 4 の好中球減少 (16%)、グレード 4 の貧血 (7%) 等の骨髄抑制が認められた¹⁾。IB12B 試験において 1 回目の投与後にグレード 4 の好中球減少となった患者の好中球数が最低となるまでの期間の中央値は 36 日 (27~55 日)、グレード 3 以下まで回復するまでの期間の中央値は

表1 臓器／組織における AZEDRA の推定被ばく線量

臓器／組織	投与放射能あたりの平均吸収線量 (mGy/MBq)	臓器／組織	投与放射能あたりの平均吸収線量 (mGy/MBq)
唾液腺	1.499 ± 1.134	卵巣	0.126 ± 0.046
大腸下部壁	1.184 ± 0.356	膀胱	0.117 ± 0.054
甲状腺	0.779 ± 1.409	副腎	0.116 ± 0.059
膀胱壁	0.614 ± 0.142	子宮	0.112 ± 0.041
大腸上部壁	0.514 ± 0.138	胃壁	0.100 ± 0.033
肝臓	0.509 ± 0.862	胸腺	0.083 ± 0.027
腎臓	0.360 ± 0.163	筋肉	0.082 ± 0.024
脾臓	0.343 ± 0.495	赤色骨髄	0.079 ± 0.022
肺	0.323 ± 0.344	乳房	0.070 ± 0.024
心臓壁	0.272 ± 0.215	皮膚	0.063 ± 0.018
小腸	0.194 ± 0.042	精巣	0.061 ± 0.036
骨形成細胞	0.151 ± 0.044	脳	0.057 ± 0.028
胆嚢壁	0.146 ± 0.094	全身	0.107 ± 0.045

12日(8~22日)であった。また、2回目の投与後では、グレード4の好中球減少となった患者の好中球数が最低となるまでの期間の中央値は43日(38~47日)、グレード3あるいはそれよりも良いレベルにまで回復するまでの期間の中央値は18.5日(8~31日)であった。

88人の患者のうち6.8%の患者において12か月~7年の間に骨髄異形成症候群又は急性白血病を発症した。また18か月後に大腸癌、27か月後に肺腺癌を発症した患者が1人ずつ認められた。更に、3人(3.4%)の患者において甲状腺機能低下が認められ、機能が最も低下するまでの期間はそれぞれ4か月、1か月以内、18か月であった。11%の患者において血圧上昇が投与24時間以内に発生した。腎毒性に関しては、7%の患者で腎不全又は急性腎障害、22%の患者で有意な糸球体ろ過率の減少が認められた。

〈使用上の注意事項〉

AZEDRAの推奨投与量は、線量評価に対して、体重が50kgより重い患者には185MBq~222MBq(5mCi~6mCi)、50kg以下の患者には3.7MBq/kg(0.1mCi/kg)とし、治療に対して、62.5kgより重い患者には18,500MBq(500mCi)、62.5kg以下の患者には296MBq/kg(8mCi/kg)とする。ただし、線量評価により対象臓器における線量が閾値を超えていた場合は、線量が閾値内になるように投与放射能を調整する。

甲状腺ブロックのために、少なくともAZEDRAの投与24時間前と投与後10日間は継続して無機ヨウ素を投与する。また、膀胱の被ばくを低減するために、少なくともAZEDRAの投与1日前と投与後1週間は継続して1日2L以上の水分補給をさせる。カテコラミンの取り込みを減らす、もしくはカテコラミンの貯蔵を減らす作用のある薬剤は、AZEDRAの投与の少なくとも5半減期前から中止し、少なくともAZEDRA治療後7日間はこれらの薬剤の投与を行わない。AZEDRAの投与30分前には制吐剤の投与を行う。

血小板数が80,000/μL以下又は絶対好中球数が1,200/μLの患者に対しては初回治療を行わない。血小板数及び好中球数がベースライン又は正常範囲に戻るまでは2回目の治療を行わない。また、1)血小板数が25,000/μL、絶対好中球数が500/μL未満又は致死的な貧血が7日以上続く、2)発熱性好中球減少、3)血小板数が50,000/μLで活動性の出血がある場合は2回目の投与量を減らす。更に、1回目の治療後に肺炎を発症した場合は2回目の治療は行わない。

2回目の治療は1回目の治療から少なくとも90日以上あけ、骨髄抑制を考慮して投与量を減らす。2回目治療の推奨投与量は、62.5kgより重い患者には15,725MBq(425mCi)、62.5kg以下の患者には259MBq/kg(7mCi/kg)とする。また、1回目で線量評価の結果から投与放射能を減らす場合は、それぞれ推奨投与量の85%の放射能とする。

〈参考文献〉

- 1) 製品添付文書 URL : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209607s000lbl.pdf
- 2) Tobes.MC., et al., *J Nucl Med.*, **26**, 897-907(1985)
- 3) Sisson.JC., et al., *J.Nucl.Med.*, **28**,1620-1624(1987)
- i 放射性医薬品専門委員会
委員長：佐治 英郎(京都大学学術研究支援室)、
委員：秋澤 宏行(昭和薬科大学)、荒野 泰(千葉大学名誉教授)、小野口 昌久(金沢大学医薬保健研究域)、川井 恵一(金沢大学医薬保健研究域)、菊池 敬(北里大学病院)、榎原 健(日本病院薬剤師会)、間賀田 泰寛(浜松医科大学先端医学教育研究センター)、丸野 廣大(虎の門病院)
(任期：2020年3月まで)