

国内未承認放射性医薬品の現状について

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*

はじめに

国内未承認薬は、「海外では既に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本稿を作成した。ここに取り上げた医薬品は基本的には米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) 又は欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) の承認医薬品リストのいずれかに収載され、かつ相当する一般名が「放射性医薬品取り扱いガイドライン」¹⁾ 及び薬価基準にないものを選んでいるが、EU 加盟国間の相互承認又は非中央審査を経て国単位で使用されている品目については把握できておらず、一部の医薬品 (IASOcholine, IASOdopa, IASOflu) は文献情報を基に選んだ。また、Alpharadin はどこの国においても未承認であるが、2011年8月にFDAのファスト・トラック審査制度

の指定を得て、既に第Ⅲ相臨床試験を終了し、2012年12月にFDAとEMAに承認申請されていることから取り上げた。また、FDAで医療機器 (Medical devices) として扱われる⁹⁰Y標識内部放射線治療用小線源も体内投与されるので取り上げた。一方、薬効成分が異なっても相当する適応で承認されている医薬品が国内で販売されている場合には取り上げていない。なお、薬事承認された合成装置により製造された¹³N-アンモニア (¹³N-NH₃) によるPET検査は2012年に保険適用となったが、まだ最近のことであることから、あわせて取り上げた。

国内未承認薬の存在は、いわゆるドラッグ・ラグ問題として学会や患者団体の要望から関心が高まった印象が強いが、実際にはむしろ医薬品の供給者側 (製薬メーカーと規制機関) の問題意識としての歴史が長いようで、その解決へ向けたアプローチとして1990年に発足した日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) がある。ICHの目的を端的に言えば「医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けること」(医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency :

※放射性医薬品専門委員会

委員長：佐治英郎 (京都大学大学院薬学研究所), 委員：荒野 泰 (千葉大学大学院薬学研究院), 井上 修 (大阪大学大学院医学系研究科), 小野口昌久 (金沢大学医薬保健研究域), 金谷信一 (東京女子医科大学病院), 川井恵一 (金沢大学医薬保健研究域), 窪田和雄 ((独)国立国際医療研究センター病院), 藤林靖久 ((独)放射線医学総合研究所), 前田 稔 (第一薬科大学)[†], 間賀田泰寛 (浜松医科大学メディカルフォトリニクス研究センター), 安原真人 (東京医科歯科大学医学部附属病院) (†任期：2012年5月まで)

PMDA) 内 ICH サイト (http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html) より抜粋) であり、薬の使用者側 (患者・医療従事者) のニーズに合致したものであるが、あくまでも「これから出てくる薬のドラッグ・ラグを短縮する」ためのプロトコール整備であり、現実には今ある個別の問題への対応を意図したのではない。こちらへの対応策として、厚生労働省は 2005 年に学識経験者による「未承認薬使用問題検討会議」を設置して、学会・患者団体の要望を基に、未承認薬の医療上の必要性について評価を行い、高い評価を得た医薬品を治験システムに乗せる方法によって安全性に配慮しつつ早期使用機会の提供と早期承認の実現を図っている。「未承認薬使用問題検討会議」及びこれに続く「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の高い必要性を認められ企業に対する開発依頼の行われた放射性医薬品には ^{123}I -3-iodobenzylguanidine (meta-iodobenzylguanidine, ^{123}I -MIBG) (褐色細胞腫への保険適用拡大), ^{123}I -ioflupane injection (開発中), ^{111}In -pentetate (開発中) の 3 品目があるが、 ^{123}I -MIBG は 2011 年 5 月に承認されているので、本稿では治験進行中の後者 2 品目を掲載することとした。

診断目的の放射性医薬品に限れば、最近 ICH ガイドラインに盛り込まれたマイクロドーズ臨床試験への応用の根拠とされるように、臨床使用時の投与量は生物活性を示す量を大きく下回る。このことは、特に安全性試験における開発費 (近年では開発費総額の 2/3 を占めるとも言われる) を圧縮できる可能性を示し、新薬の開発・導入における大きなアドバンテージとなる。一方で、放射性医薬品は潜在市場規模が限定されるために、販売承認を得るための規則義務遂行にかかる金銭的負担が投資額として採算に合うかは不透明な場合が多く、この状況が有用な放射性医薬品の導入に対する大きな妨げとなっていると思われる。放射性医薬品における商業的なバランス要因の重要性は日本国内に限った状況ではなく、FDA の承認が放棄されたり承認申請が行われなかった等の理由により現在では日本国内のみで市販されているパーヒューザミン注・イオフェタミン注 (^{123}I -iofetamine hydrochloride), ベンゾダイン注 (^{123}I -iomazenil) などの「国“外”未承認薬」が存在する事実はその一例であろう。なお、FDA の承認を得ながら、販売権者側の事情と推測される何らかの理由により現在流通されていない放射性診断薬についても参考までに紹介する。

表 1 本稿に取り上げた国内未承認放射性医薬品

商品名	核種	有効成分	用途・用法	承認年月日	承認機関*	適応
Alpharadin	²²³ Ra	radium chloride	治療	第Ⅲ相臨床試験 2011/9/24	FDA	ホルモン療法抵抗性前立腺がんの骨転移
Ammonia N 13	¹³ N	ammonia	PET	2007/8/23	FDA	心筋血流の PET 画像診断
Amyvid	¹⁸ F	florbetapir	PET	2012/4/6	FDA	アルツハイマー病が疑われる患者脳内のβアミロイドプラーク密度の測定
BEXXAR	¹³¹ I	tositumomab	治療	2003/6/27	FDA	B細胞リンパ腫, 非ホジキンリンパ腫
CardioGen-82	⁸² Rb	rubidium chloride	PET	1989/12/29	FDA	心筋血流の PET 画像診断
CEA-Scan	^{99m} Tc	arcitumomab	SPECT	1996/6/28	FDA	結腸直腸がん
DaTSCAN	¹²³ I	ioflupane	SPECT	2000/7/27	EMA	パーキンソン症候群, レビー小体型認知症
IASOcholine	¹⁸ F	fluorocholine	PET	2010/4/2	AFSSAPS	前立腺がん, 肝細胞がん
IASOdopa	¹⁸ F	fluorodopa	PET	2006/11/16	AFSSAPS	パーキンソン病, 神経内分泌腫瘍
IASOflu	¹⁸ F	fluoride	PET	2008/7/21	AFSSAPS	骨転移腫瘍
LeukoScan	^{99m} Tc	sulesomab	SPECT	1997/2/14	EMA	骨髄炎画像診断
NeuroSpec	^{99m} Tc	fanolesomab	SPECT	2004/7/2	FDA	虫垂炎
OctreoScan	¹¹¹ In	pentetreotide	SPECT	1994/6/2	FDA	神経内分泌腫瘍の局在診断
ProstaScint	¹¹¹ In	capromab pendetide	SPECT	1996/10/28	FDA	前立腺がん
QUADRAMET	¹⁵³ Sm	lexidronam pentasodium	治療	1997/3/28	FDA	骨転移巣の疼痛緩和
Scintimun	^{99m} Tc	besilesomab	SPECT	2010/1/11	EMA	骨髄炎画像診断
UltraTag	^{99m} Tc	red blood cell	SPECT	1991/6/10	FDA	血液プールシンチグラフィと消化管出血検出
Ytracis	⁹⁰ Y	yttrium chloride	治療	2003/3/24	EMA	β線源標識

参考 1：販売権者の事情により現在流通していないもの

AcuTect	^{99m} Tc	apcitide	SPECT	1998/9/14	FDA	深部静脈血栓
NeoTect	^{99m} Tc	depreotide	SPECT	1998/12/16	FDA	肺がん
OncoScint CR/OV	¹¹¹ In	satumomab pendetide	SPECT	1992/12/31	FDA	大腸がん, 卵巣がん転移巣
Verluma	^{99m} Tc	nofetumomab	SPECT	1996/8/20	FDA	小細胞肺がん

参考 2：医療機器として承認されているもの

SIR-Spheres	⁹⁰ Y	microsphere	治療	2002/3/5	FDA	結腸直腸がんの切除不能な肝転移の肝動脈内放射線化学補助療法
TheraSphere	⁹⁰ Y	glass microsphere	治療	1999/12/10	FDA	放射線療法又は肝細胞がんの外科的切除や移植手術における術前補助療法

*FDA：米国食品医薬品局, EMA：欧州医薬品庁, AFSSAPS：フランス医療製品安全庁

1. Alpharadin

一般名： ^{223}Ra -radium chloride (注射薬)

化学式： $^{223}\text{Ra-RaCl}_2$

＜開発、承認の経緯＞

Alpharadin は骨転移のあるがん患者の治療を目的とする α 線放出放射性医薬品である。 $^{223}\text{Ra}^{2+}$ イオンは骨組織中でカルシウムイオンに類似した挙動を示し、転移巣内又はその近傍の骨代謝回転の速い領域に集積する。本剤は、 ^{223}Ra が内部照射療法に適した α 線を放出すること、11.4 日の半減期が製剤の調製、配送、投与等に適当な長さであることなど、放射性医薬品として有利な特性を備えている。ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) と呼ばれる、症候性骨転移を有する去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、Alpharadin は全生存期間 (OS) を有意に延長し、主要評価項目を達成した。Alpharadin は 2011 年 8 月に FDA のファスト・トラック審査制度の指定を受けており、治験を実施した製薬会社が今回のデータを基に、2012 年 12 月に FDA と EMA に承認申請を行った (2012 年 12 月 12 日、14 日発行の News Release より)。

＜臨床成績＞

ALSYMPCA 試験は、標準治療と Alpharadin を投与する群と、標準治療とプラセボを投与する群に患者を 2 対 1 の割合で無作為に割り付けた無作為化二重盲検プラセボ対照国際第Ⅲ相臨床試験として行われた。主要評価項目は OS で、副次評価項目は骨関連事象 (SRE) 発現までの時間、前立腺がん特異抗原 (PSA) 及びアルカリホスファターゼ (ALP) 値の変化と増悪までの期間、安全性などとされ、試験が 2008 年 6 月に開始された。所定の中間解析において、主要評価項目である OS の延長が確認され、SRE の遅延、ALP 値の正常化、PSA 値上昇の遅延など主な副次評価項目に関しても有意な治療効果が認められた。この結果を受けた独立データモニタリング委員会の勧告を受けて第Ⅲ相臨床試験は早期に中止され、プラセボ群の患者にも Alpharadin による治療が行われた。Alpharadin の安全性、忍容性に関して新たな有害事象は認められなかった (2011 年 9 月 24 日発行の News Release より)。

＜体内動態＞

骨肉腫の犬を用いた体内分布実験によれば、 ^{223}Ra は骨化組織に安定な状態で取り込まれる。血中からのクリアランスは小腸経由で一過性に腸内容物中に検出されるが、小腸壁の放射能は他の軟組織と同様に低い。ラットを用いた体内分布実験において、 ^{223}Ra は静脈注射 24 時間後においては骨組織のみに検出され、軟組織中にはほとんど残存しない (製品仕様書より)。

＜使用上の注意事項＞

Alpharadin に関連する高頻度の有害事象は貧血を含む血液有害事象である。非血液性の有害事象では骨痛、悪心・嘔吐、下痢、便秘の頻度が高かった。重篤度が高い有害事象のうち頻度が高かったのは骨痛である。

2. Ammonia N 13

一般名： ^{13}N -ammonia (注射薬)

化学式： $^{13}\text{N-NH}_3$

＜開発、承認の経緯＞

^{13}N -アンモニア ($^{13}\text{N-NH}_3$) は静脈内投与後直ちに心筋組織に取り込まれ、代謝を受け心筋細胞内にとどまる。コンパートメント解析により局所心筋血流量を評価できることから虚血性心疾患の診断に適している。安静時及び運動 (薬物) 負荷時に $^{13}\text{N-NH}_3$ -PET が施行され、冠動脈疾患患者の心筋血流評価に用いられる。

核医学における心筋血流検査は 1970 年代に $^{201}\text{TlCl}$ で始まり、1980 年代には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物も開発され、普及している。ただし、これらの SPECT 核種では局所心筋血流を高精度に定量することは難しいことから、PET 製剤である $^{13}\text{N-NH}_3$ による心筋血流イメージングの可能性が 1970 年代前半より本格的に研究され、1970 年代後半より $^{13}\text{N-NH}_3$ -PET の研究成果が報告されている。 $^{13}\text{N-NH}_3$ は ^{13}N の物理的半減期の短さ (約 10 分) のため普及が妨げられてきたが、2007 年に FDA に承認された。我が国においても 2012 年 4 月に $^{13}\text{N-NH}_3$ の合成装置が承認されている。

＜臨床成績＞

$^{13}\text{N-NH}_3$ -PET 検査は、安静時と運動あるいは薬物負荷時 (冠動脈拡張時) の 2 回計測からなるのが一

般的である。虚血性心疾患における血流状態の評価，冠動脈再開通後の血流状態の評価，心筋バイアピリティの評価などに有用と考えられる²⁾。

<体内動態>

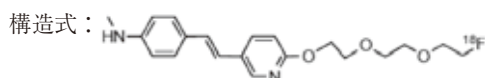
静脈内投与された¹³N-NH₃は冠動脈から心筋に移行する。ヒトにおける血中からの生物学的半減期は2.84分(有効半減期は2.21分)，心筋からの生物学的半減期は2分以下(有効半減期は1.67分)と推定されている。¹³N-NH₃は肝臓で5段階の代謝を経て¹³N-ureaを生じる。また，骨格筋，肝臓，脳，心筋において¹³N-glutamineを生じる。ほかの代謝物は少量の¹³N-glutamate，¹³N-aspartateである。¹³N-NH₃は主に¹³N-ureaとして腎排泄される^{3,4)}。

<使用上の注意事項>

製品仕様書には放射性医薬品に対する一般的な注意事項以外の記載はない。

3. Amyvid

一般名：¹⁸F-florbetapir (注射薬) (AV-45 と表記されていることもある)



<開発，承認の経緯>

アルツハイマー病に特徴的な病理学的変化としてβアミロイドタンパク質の蓄積が知られる。βアミロイドを生体イメージングするためのPET用プローブの開発が多数行われてきた。その中で，2012年4月6日，FDAが，認知機能が低下している患者に，脳内のβアミロイドタンパク質のイメージングを目的としてPET診断薬「Amyvid」(¹⁸F-florbetapir injection)を適用することを承認した。

<臨床成績>

アルツハイマー病患者(59名)を対象とした臨床試験が実施され，neuritic plaque countが5未満は陰性画像，6以上は陽性画像として得られ，92%以上の感度・特異度でアルツハイマー病を診断可能という結果が示されている(製品仕様書より)。

<体内動態>

Amyvid(370 MBq)投与20分後に血中に残存した放射能は5%以下であり，45分後には2%以下になった。投与30～90分後の血中放射能は極性代謝

物であった。投与4分以内に肝臓に多くの放射能が集積し，その後主に腸管へと排泄され，膀胱への顕著な放射能集積は観察されなかった(製品仕様書より)。

<使用上の注意事項>

Amyvidの陽性画像が得られた場合でも，必ずしもアルツハイマー病陽性とはならない場合がある。

4. BEXXAR

一般名：¹³¹I-tositumomab (注射薬)

<開発，承認の経緯>

固形がんに比べると悪性リンパ腫は，放射線感受性が高いこと，抗体治療の標的として適した抗原(CD20)を発現していることなどから，放射免疫療法の良い対象と考えられ，低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する⁹⁰Y標識イブリツモマブチウキセタン(Zevalin)及び¹³¹I標識トシツモマブ(BEXXAR)が実用化に至った。Zevalinは2002年2月にFDAの承認を受け，我が国を含め現在世界約40か国において認可されている。一方BEXXARは，2003年6月にFDAの承認を受けた。BEXXARはZevalinと効果はほぼ同様であることと，β線とともにγ線を放出する¹³¹I標識薬剤であるために投与患者の放射線治療病室への入院が必要であることから，現在のところ国内導入の予定はない。

<臨床成績>

未治療のろ胞性リンパ腫の患者を対象とした臨床試験が実施され，5年無進行生存率が59%であったという結果が示されている(製品仕様書より)。

<体内動態>

ヒトにおける血中クリアランスの半減期は28～115時間，投与5日後の全身クリアランスは投与量の67%であり，また全身クリアランスされた量の98%は尿中に排泄された(製品仕様書より)。

<使用上の注意事項>

製品仕様書には放射性医薬品に対する一般的な注意事項以外の記載はない。

5. CardioGen-82

一般名：⁸²Rb-rubidium chloride (注射薬)

化学式：⁸²RbCl

＜開発、承認の経緯＞

CardioGen-82は塩化ルビジウム (^{82}Rb) 注射液を調製するための $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -ジェネレータシステムである。塩化ルビジウム (^{82}Rb) 注射液は、生体内では Rb^+ イオンが K^+ イオンと似た挙動をとる PET 用心筋血流イメージング剤である。 ^{82}Rb -PET の心筋血流イメージは、 $^{201}\text{TlCl}$ や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI の心筋血流イメージより明瞭で定量性があり、検査自体も短時間で終了する。冠動脈疾患の診断精度は、 ^{82}Rb -PETの方がSPECTより高い。我が国では、 ^{82}Rb -PET検査は行われていないが、米国では近年盛んに施行されるようになった。安静時及び薬物負荷時に ^{82}Rb -PETが施行され、冠動脈疾患の成人患者における局所心筋血流評価に用いられる⁵⁾。

核医学における心筋血流検査は1970年代に $^{201}\text{TlCl}$ で始まり、1980年代には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物も開発され、普及している。ただし、SPECT核種では局所心筋血流を高精度に定量することは難しいことから、1970年代前半からPETを用いた ^{13}N - NH_3 による心筋血流イメージングに関する研究が始まった。 ^{82}Rb を用いたPET用放射性医薬品も同様の目的で開発された。 ^{82}Rb は親核種である ^{82}Sr が壊変して生成するが、親核種 ^{82}Sr の半減期が25日で娘核種 ^{82}Rb の半減期が75秒であるため、両核種の間には放射平衡が成立する。これを利用して、1975年に $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -ジェネレータが製作された⁶⁾。 ^{82}Rb -PETは1980年代には臨床研究段階に入り⁷⁾、 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -ジェネレータは、米国で1989年12月に虚血性心疾患の診断を適応として承認され市販が開始された。その後、同じく米国で1994年より保険適用となっている。

＜臨床成績＞

米国における効能・効果は、心筋梗塞の疑いがある患者における正常心筋血流領域と低下した心筋血流領域の鑑別診断で、保険適用は、以下の3検査である(製品仕様書より)。

- 1) 心筋梗塞が疑われる患者における心筋血流低下領域(虚血～梗塞領域)の診断
- 2) 心筋虚血が疑われる患者におけるrest/stress(薬物負荷)の2回検査による冠血流予備能の評価
- 3) 冠動脈疾患が疑われる患者におけるrest/stress(薬物負荷)の2回検査による冠動脈疾患の診

断及びその拡がり・重症度の評価

＜体内動態＞

$^{82}\text{Rb}^+$ イオンは投与後速やかに心筋に集積し、それ以外に肺・肝臓・脾臓・腎臓への分布も認める。心筋集積は、投与後1分時点で既に認められ、初回循環抽出率(first-pass extraction fraction)は約60%である。体外へは主に腎尿路系より排泄される(製品仕様書より)。

＜使用上の注意事項＞

製品仕様書には放射性医薬品に対する一般的な注意事項以外の記載はない。

6. CEA-Scan

一般名： $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomab(注射液)

＜開発、承認の経緯＞

胃腸管がんやある種の炎症(クローン病など)のマーカーであるCarcino Embryonic Antigen(CEA)抗原に対するマウスモノクローナル抗体IMMU-4のFabフラグメント(分子量50 kDa)を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識した製剤であり、大腸がんの再発あるいは転移部位の検出を目的として、1996年にFDAにより承認された。

マンモグラフィと組み合わせると乳がんの原発・再発・転移部位の検出を行う場合にも有効である可能性はあるが、承認はされていない。

＜臨床成績＞

大腸がん患者(209名)の根治手術の適応を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomab-SPECTとCTで比較したところ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomab-SPECTの方が有意に正確性が高かった⁸⁾。

210名の進行性再発大腸がん患者を対象に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomab-SPECTとCTで病変の検出能を比較したところ、肝臓外腹部と骨盤のいずれにおいても $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomab-SPECTの方がCTよりも有意に検出感度が高かった。また両者を組み合わせることで、それぞれ単独の場合よりも診断精度は向上した。単回投与された患者の中で2名にヒト抗マウス抗体(HAMA)の形成が確認されたが、2回投与された19名の中では認められなかった⁹⁾。

＜体内動態＞

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomabはCEA抗原高発現部位に集積し、投与2～5時間後で腫瘍が描出される。血液プ

ール（心、大血管）や排泄臓器（腎、膀胱、胆のう、小腸）には生理的集積が認められ、特にプラナー画像上では偽陽性的の原因となる可能性がある。

血中半減期は二相性であり、初期消失相の半減期は約1時間、第二相の半減期は平均13時間である。体外へは主に腎から排泄され、投与された放射能の約28%が投与後24時間の間に尿中に排泄される（製品仕様書より）。

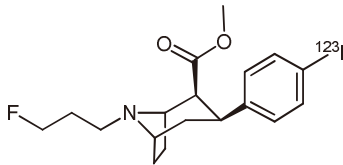
＜使用上の注意事項＞

治療中には認められなかったものの、アナフィラキシーを含むアレルギー反応が起こる可能性がある。

7. DaTSCAN

一般名： ^{123}I -ioflupane（注射薬）（ ^{123}I -FP-CIT 又は ^{123}I - β -CIT-FP と表記されることがある）

構造式：



＜開発、承認の経緯＞

DaTSCAN はパーキンソン症候群が疑われる成人患者において、SPECT 装置による線条体のドパミントランスポーター（DAT）の可視化を適応とする放射性医薬品である。これらの患者において、DaTSCAN はパーキンソン症候群（特発性パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺）を本態性振戦と識別することができる。DaTSCAN の有効成分である ^{123}I -ioflupane はフェニルトロパン骨格を持つコカイン誘導体であり線条体の DAT に結合してドパミン神経終末密度を画像表示する。DaTSCAN は特発性パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺のそれぞれを識別することはできない。成人のレビー小体型認知症（DLB）とアルツハイマー病の識別診断が可能であるが、DLB と認知症を伴うパーキンソン病の識別はできない。1998 年 11 月に医薬品企業から EMA に対して EU 全域における DaTSCAN の承認申請が提出され、審査を経て 2000 年 7 月 27 日に承認された。FDA への最初の承認申請は 2009 年 3 月に行われ、2011 年 1 月に承認された。日本国内では「医療上の必要性の高

い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討結果を受けて厚生労働省が放射性医薬品企業に対して開発要請を行い、2011 年 6 月から非盲検Ⅲ相臨床試験が進行している。

＜臨床成績＞

DaTSCAN の認知症を対象とした主要臨床試験は DLB 患者 144 例、アルツハイマー病 124 例、血管性認知症 9 例、その他 11 例、合計 288 症例において実施された。この試験においては、認知症患者への対応と診断経験の豊富な医師による臨床診断と、これと独立して行われた DaTSCAN 画像の盲検化視覚評価とが比較検討された。認知症患者グループの振り分けは、標準化された臨床及び神経精神医学的総合評価に基づいて行われた。DaTSCAN による DLB と非 DLB の識別感度の値は 75.0～80.2%、識別特異性は 88.6～91.4% と算出された。陽性的中率は 78.9～84.4%、陰性的中率は 86.1～88.7% であった（製品仕様書より）。

＜体内動態＞

ヒトにおいて、 ^{123}I -ioflupane は静注後速やかにクリアランスされ、5 分後の全血中残存放射能は投与量の 5% にすぎない。脳への取り込みは速く、投与 10 分後には投与量の 5% に達し 5 時間後に 3% に減少する。脳内の全放射能の 30% は線条体への取り込みによるものである。投与 48 時間後には投与量の約 60% の放射能が尿中に排泄され、糞便中への排泄は約 14% である。また、12 名の健常ボランティアによる第 I 相臨床試験の 48 時間全身スキャン画像では、 ^{123}I -ioflupane の肺への急速な取り込みと肝胆汁系排泄が示された。放射能レベルは肺、肝、脳で最も高かった。吸収線量が最も高かったのは膀胱壁と肺であった。これとは別に、6 名の健常ボランティアにおける生体内分布試験での主要な臓器への対投与量取り込み率のピーク値は、肝臓 25±6%、肺 19±6%、脳 7±2%、脾臓 8±2%、膀胱 4±1% であった（製品仕様書より）。

＜使用上の注意事項＞

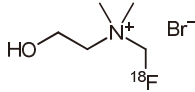
Ioflupane は DAT に結合する。したがって、DAT 親和性の高い薬物は DaTSCAN による診断を妨害する可能性がある。そのような薬物には amphetamine, benztropine, bupropion, cocaine, mazindol, methylphenidate, phentermine, sertraline 等がある。Ioflupane はセロトニントランスポーターにも結合

するが親和性は低い。

8. IASOcholine

一般名：¹⁸F-fluorocholine（注射薬）

構造式：



<開発、承認の経緯>

¹⁸F-fluorocholine は特定の器官、組織へのコリン取り込みの増大を PET でイメージングできる放射性医薬品で、主として ¹⁸F-FDG の有効性の低い脳腫瘍、前立腺がんなどの診断に用いられる。1980 年代までに、主として MR スペクトロスコピー（magnetic resonance spectroscopy：MRS）を用いた研究により腫瘍細胞においてコリン代謝が亢進することが明らかにされていた。これをヒントに当初アルツハイマー病の診断薬として開発された ¹¹C-choline の腫瘍の PET 画像診断への応用が試みられ、その後半減期の点で商品化に適した ¹⁸F-fluorocholine の開発に至った。¹⁸F-fluorocholine は、前立腺がんの原発巣及び転移巣の検出、高分化型肝細胞がんの局在診断、肝結節の判別や肝細胞がんのステージングを適応とする放射性医薬品として IASOcholine の商品名で 2010 年 4 月にフランス国内で、2011 年 7 月にドイツ、同年 8 月にオーストリアで承認を受けている。

<臨床成績>

慢性肝疾患及び肝小結節が疑われる患者で、PET/CT による肝細胞がんの検出とステージングの診断性能を ¹⁸F-fluorocholine と ¹⁸F-FDG で比較して ¹⁸F-fluorocholine の方が高感度であること¹⁰⁾、また、¹⁸F-fluorocholine は肝細胞腺腫と限局性結節性過形成の鑑別診断ができること¹¹⁾、去勢治療抵抗性前立腺がんのイメージングができること¹²⁾、4 名の前立腺がん患者における ¹⁸F-fluorocholine 動態を経時的に PET 画像から定量化できること¹³⁾ が報告されている。

<体内動態>

5 名の乳がん患者において行われた血中動態研究によれば、¹⁸F-fluorocholine の血中クリアランスは速く、投与 10 分後以降には組織分布パターンはほとんど変化しない。一方で組織滞留時間は長く、こ

れはリン酸化による代謝トラップが原因と考えられている。肝臓の ¹⁸F 放射能は最初の 10 分間に急激な上昇を示し、その後ゆるやかな上昇を続ける。ヒトとマウスの生体内分布は類似しており、集積量は腎臓、肝臓、脾臓の順に多いが、肺と心筋への取り込みはヒトで低い¹⁴⁾。

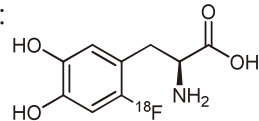
<使用上の注意事項>

製品仕様書には放射性医薬品に対する一般的な注意事項以外の記載はない。

9. IASOdopa

一般名：¹⁸F-fluorodopa（6-[¹⁸F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine：¹⁸F-FDOPA）（注射薬）

構造式：



<開発、承認の経緯>

IASOdopa はヒト脳内の神経伝達物質ドパミンの分布（ドパミン代謝）を PET イメージングできる放射性医薬品として開発されたが、更に神経内分泌腫瘍や膵β細胞過形成のイメージングなどの腫瘍イメージングへの適応もある。すなわち、IASOdopa による PET 画像診断は線条体のドパミン神経の機能消失の検出に適応があり、パーキンソン病の診断及び本態性振戦とパーキンソン症候群（特発性パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺）の識別診断に用いられる。また、腫瘍イメージングにおいては、インスリノーマ、高分化型消化管腫瘍など神経内分泌腫瘍や ¹²³I-MIBG シンチグラフィ陰性の褐色細胞腫、傍神経節腫、グロムス腫瘍などの診断、局在診断、ステージングの診断等に用いられる。¹⁸F-FDOPA の有効性に関して第Ⅲ相の臨床試験は実施されておらず、最初の承認申請は文献情報のみに基づいてフランスの審査機関に提出された。審査対象はいずれも症例報告であり質的に貧弱なものであったが、20 年以上の臨床使用の歴史と個々の適用における専門家の意見の後押しがあり、2006 年 11 月に承認された。翌 2007 年 8 月にドイツ、同 11 月にはオーストリアで承認された。分類上類似した医薬品として扱われるものには、¹⁸F-FDG（悪

性グリオーマ再発の検知), ^{123}I -FP-CIT (パーキンソン病の識別診断), ^{111}In -pentretide (消化管内分泌腫瘍), ^{123}I -MIBG (褐色細胞腫, 傍神経節腫), ^{201}Tl (脳内腫瘍, 甲状腺髄質腫瘍の画像) がある。

<臨床成績>

パーキンソン病においては, ^{18}F -FDOPA と ^{123}I -FP-CIT は線条体/後頭皮質放射能比を指標に同等の精度でパーキンソン病の診断が可能である¹⁵⁾。また, 両者の線条体及び被殻への集積量は相関する¹⁶⁾。

腫瘍関係では, 再発脳腫瘍において, PET 画像における ^{18}F -FDOPA と ^{18}F -FDG の比較研究が行われており, 検出感度と精度においては ^{18}F -FDOPA の方が良好な数値を示し, 特異性に関しては両者が同等の成績であった¹⁷⁾。また, 内分泌腫瘍において, 乳児及び小児の高インスリン症において, インスリノーマとびまん性 β 細胞過形成の識別診断が可能であることが報告されている¹⁸⁾。さらに, 消化管内分泌腫瘍において, 成人における高分化型神経内分泌腫瘍など消化管内分泌腫瘍の診断パラメーターに関して ^{111}In -pentretide との比較研究があり, 高分化型カルチノイドに関しては ^{18}F -FDOPA がより良好な検出感度を示したと報告されているが, 他の消化管内分泌腫瘍に関しては逆の成績を示す報告がある¹⁹⁻²¹⁾。

<体内動態>

^{18}F -FDOPA は速やかにヒト脳内の線条体に集積し, 神経伝達物質ドパミンの類似体 ^{18}F -フルオロドパミンに代謝される。健常人において ^{18}F -FDOPA は投与後体内に均一に分布し, 50% は生物学的半減期 1 時間の, 50% は同 12 時間の二相性腎排泄を示す (製品仕様書より)。

<使用上の注意事項>

^{18}F -FDOPA による PET 画像は特発性パーキンソン病, 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺のそれぞれを識別することはできない。神経学的適応にはカルビドパ前投与により ^{18}F -FDOPA の脳内移行を促進するが, 腫瘍イメージングの適応においてはあまり行われぬ。また, ハロペリドール, MAO 阻害剤等は ^{18}F -FDOPA の脳内蓄積を増強し, レセルピンは ^{18}F -FDOPA の貯留を阻害する可能性がある。

10. IASoflu

一般名: sodium ^{18}F -fluoride (注射薬)

化学式: ^{18}F -NaF

<開発, 承認の経緯>

^{18}F -NaF は, フッ素イオンが骨のリモデリング部位に集積する性質を利用して, 腫瘍の骨転移等の骨形成活性変異領域を特定する画像診断薬として用いられる。 ^{18}F -NaF は 1972 年にガンマカメラによる骨転移の画像診断プローブとして FDA の医薬品承認を得て臨床使用されたが, 画質的に優れた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識診断薬が実用化されると直ちにこれに置き換えられ, 1975 年には商業的な理由から販売停止となった。1990 年代以降, クリニカル PET の普及によりポジトロン核種である ^{18}F -NaF が既存の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤に対して画質や撮像時間の点で利点があることから, 2008 年にフランスで PET プローブとしての承認を得た。同年, 米国では国立がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の不安定供給への代替的対応目的を理由に, 上記適応で FDA への新薬承認申請 (NDA) を行った。NCI は, この NDA における主要な臨床, 前臨床, 薬理及び病理学データ提出について, FDA が 2000 年 3 月 10 日付で発出した連邦広報を引用する方法をとった。すなわち, この広報には 1975 年の販売停止が安全性, 有効性に関する懸念によるものではないことが明記されていたため, 審査を経て 2011 年に ^{18}F -NaF は二度目の承認を得た。FDA での審査期間中にヨーロッパ諸国では次々と承認が実現している。

<臨床成績>

肺がん骨転移巣の検出と範囲の特定において, ^{18}F -fluoride PET イメージングの SPECT による骨シンチグラフィに対する優位性が報告されている²²⁾。また, ^{18}F -fluoride PET の高検出感度に伴う擬陽性転移巣検出が PET/CT を用いることにより改善されることが示されている²³⁾。

<体内動態>

^{18}F -fluoride 静注後 1 時間以内の血液クリアランスは, 半減期 30 分以下の相 (骨吸収による) と半減期約 200 分の相 (主として尿中排泄による) の二相性を示す。投与 4 時間後における体内分布は, 骨集積が 77.3%, 尿排泄が 19.2%, 血中滞留が 3.5% と算出されている²⁴⁾。

＜使用上の注意事項＞

製品仕様書には放射性医薬品に対する一般的な注意事項以外の記載はない。

11. LeukoScan

一般名： ^{99m}Tc -sulesomab 調製キット(キット試薬)

＜開発、承認の経緯＞

LeukoScan (Immunomedics GmbH) は、炎症部位に集積する顆粒球の表面抗原である NCA-90 に結合するモノクローナル抗体の Fab フラグメント sulesomab を有効成分とする放射性診断薬調製キットである。LeukoScan は糖尿病性足病変を含む骨髄炎が疑われる感染症・炎症の位置及び範囲の特定を適応とする。 ^{99m}Tc 標識 LeukoScan による診断では静脈投与後 1~8 時間後の SPECT 又はガンマカメラ画像により骨髄炎病巣の位置と範囲を特定する。LeukoScan は 1995 年に EMA に対して承認申請が行われ、臨床試験における優れた安全性と有効性を高く評価した欧州医薬品委員会 (Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP (当時)) の承認勧告を受けて欧州委員会より 1997 年 2 月 14 日付けで全 EU 地域における承認を受けた。この承認は 2002 年、2007 年に更新されている。

＜臨床成績＞

LeukoScan に関して 2 つの主要な臨床研究が行われている。1 つ目は 102 例の糖尿病性足潰瘍患者における骨髄炎の検出に関する研究、2 つ目は長骨骨髄炎が疑われる 130 名の症例における研究である。合計 232 症例中 158 例には *ex vivo* 標識した自己白血球による標準的なスキャンが併せて行われた。有効性の判定は骨生検病理と微生物培養による診断と LeukoScan を用いた画像診断を比較して行われた。両臨床研究の結果、LeukoScan は骨生検病理及び微生物培養による診断法と同等に有効であることが示された。LeukoScan は検出感度において放射標識白血球より有効性が高かった (それぞれ 88% と 73%) (製品仕様書より)。

＜体内動態＞

静注後 1 時間で血中濃度は初期値の 34%、4 時間後、24 時間後にそれぞれ 17%、7% に低下する。分布半減時間は約 15 時間。排泄経路は基本的に腎排泄であり、投与後 24 時間で放射能の 41% が尿中に

排泄される (製品仕様書より)。

＜使用上の注意事項＞

LeukoScan に関連するリスクとしては、まれに好酸球増加症、顔面の発疹が起こることが知られている。Sulesomab 又はマウス蛋白に対して過敏症の患者、妊娠女性への使用は禁忌である。LeukoScan は CEA との交差反応性を持つので、CEA を産生する腫瘍との相互作用の可能性に留意しておく必要がある。

12. NeuroSpec

一般名： ^{99m}Tc -fanolesomab 調製キット (キット試薬)

＜開発、承認の経緯＞

NeuroSpec はヒト白血球の表面抗原である CD15 抗原に結合するモノクローナル IgM 抗体 fanolesomab を有効成分とする放射性診断薬調製キットである。CD15 抗原は多形核白血球、好酸球、単球の表面に発現している。 ^{99m}Tc 標識 NeuroSpec は虫垂炎が疑われる 5 歳以上の患者を適応とする。fanolesomab キットは 1999 年に FDA に対して LeuTech の商品名で承認申請が行われたが、2000 年に完了した最初の審査においては主として品質管理に関わる懸念の指摘を受けて承認への答申は得られなかった。申請の改訂が完了した 2003 年に審査が再開され、2004 年 7 月 2 日付けで承認に至った。再開後の審査過程で、LeuTech を ^{99m}Tc 標識済み診断薬と誤認する医療過誤の恐れがあるとの指摘があり、商品名が NeuroSpec へ変更された。

上市後、主として適応外処方で行われた患者において 2 名の死亡例と 20 名の重篤な心肺機能に対する有害反応が報告され、2005 年 12 月に回収・販売中止の措置がとられた。現在 Drugs@FDA では Marketing Status が “Prescription” となっており正確な状況は不明であるが、2008 年 9 月の販売権者インタビューにおいては、現行の適応での市場復帰に対して否定的な発言がされている。

＜臨床成績＞

虫垂炎が疑われる 5 歳以上の患者 200 名において多施設単群臨床試験が実施された。年齢、性別と体型以外の臨床情報をブラインドされた判定者により NeuroSpec プラナー画像による虫垂炎の診断が行わ

れ、総合的臨床情報に基づく確定診断と比較評価された。臨床情報には、外科的病理報告（虫垂切除例）又は2週間の経過観察（外科的介入に至らなかった症例）が含まれる。NeuroSpec 画像診断、総合診断それぞれの虫垂炎検出パラメーターは、検出感度（75%，91%），検出特異性（93%，86%）と算出された。この臨床試験における虫垂炎の罹患率は30%であった（製品仕様書より）。

<体内動態>

健常ボランティアにおいて、静注後血中濃度の初期相半減時間は0.3時間、第二相の半減時間は約8時間である。投与2時間後の全身スキャンによれば肝への放射能集積と貯留が最も高く、投与量の50%を占め、次いで腎、脾臓、骨髄の順である。投与26~38時間後には投与した放射能の38%が尿中に排泄される（製品仕様書より）。

<使用上の注意事項>

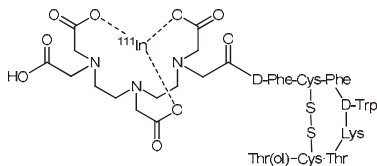
NeuroSpec はマウス蛋白に対する過敏症の患者、妊娠女性への使用は禁忌である。反復投与に関する安全性は検討されていない。

13. OctreoScan

一般名：¹¹¹In-pentetreotide（注射薬）

化学名：¹¹¹In-labeled *N*-(diethylenetriamine-*N,N,N',N'*-tetraacetic acid-*N'*-acetyl)-*D*-phenylalanyl-*L*-hemicystyl-*L*-phenylalanyl-*D*-tryptophyl-*L*-lysyl-*L*-threonyl-*L*-hemicystyl-*L*-threoninol cyclic (2→7) disulfide

構造式：¹¹¹In-DTPA-*o*-Phe-Cys-Phe-*o*-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(*o*)



本品は、10 μg の pentetreotide と標識反応用添加剤が混和された反応バイアルと、¹¹¹InCl₃ が封入されたバイアルからなるキット製品である。

<開発、承認の経緯>

OctreoScan は、視床下部・膵ランゲルハンス島・消化管内分泌細胞などから放出されるホルモンであ

るソマトスタチンを誘導体（長時間作用）化したオクトレオタイトの¹¹¹In-DTPA 標識体である。ソマトスタチン受容体を発現する神経内分泌腫瘍のイメージングを目的として、1994年にFDAにより承認された。

<臨床成績>

309名を対象とした臨床試験において、OctreoScan の正診率は86.4%（267名）であり、カルチノイドとガストリノーマに比べると、インスリノーマ、神経膠芽腫、下垂体腺腫、甲状腺髄様がんの正診率は低かった。別の39名を対象とした小規模臨床試験では、OctreoScanの方がCTあるいはMRIよりも感度（OctreoScan：85.7%，CT・MRI：68%），特異度（OctreoScan：50%，CT・MRI：12%）ともに上回った。さらに別のCT・MRIとの比較試験では、OctreoScanの正診率は73%（35/48）であり、CT・MRIで検出された病変のうち88%はOctreoScanでも検出された一方、半数（24/48）の患者では、CT・MRIで検出されなかった40の病変がOctreoScanによって検出された²⁵⁾。

<体内動態>

血液クリアランスは速く、投与後10分で血中放射能は1/3となり、20時間後には1/100に減少する。ソマトスタチン受容体発現腫瘍以外に、唾液腺、甲状腺、肝臓、脾臓、膀胱への生理的集積が認められる。主な排泄経路は腎であり、投与された放射能の50%が投与後6時間までに尿排泄され、24時間までに85%が、48時間後には90%以上が尿排泄される。胆汁排泄は起こらず、糞便として排泄される放射能は2%以下である。生物学的半減期は6時間である（製品仕様書より）。

<使用上の注意事項>

キットは使用時まで冷蔵保存（2~8℃）する。使用時には、バイアルに封入された¹¹¹InCl₃ 溶液を pentetreotide を含む反応バイアル内に無菌的に注入し、25℃以下で少なくとも30分間インキュベートすることで標識操作を行う。インキュベート時間が30分に満たない場合は標識効率が低下する。Sep-Pak を利用した分析で放射化学的純度が90%未満の場合は使用してはならない。

14. ProstaScint

一般名： ^{111}In -capromab pentetide 調製キット（キット試薬）

＜開発、承認の経緯＞

ProstaScint (capromab pentetide) は、短いペプチドリンカー (GYK) を介して二官能性キレート部位 (DTPA) を導入した抗前立腺特異的膜抗原 (PSMA) マウスモノクローナル抗体 (7E11-C5.3, IgG1 κ) である。PSMA は前立腺がんで高頻度に発現するため²⁶⁾、本注射液による診断は CT などでは確定できない病変の評価や治療方針決定に有用である。

1970 年代末にモノクローナル抗体の作製技術が開発されると、RI 標識抗体による腫瘍の核医学診断の試みがすぐに開始された。1980 年代には抗体イメージング剤の研究が盛んに行われ、1990 年代には幾つかの製剤が米国で販売されるに至った。ProstaScint はその中の 1 つであり 1996 年に FDA に承認され販売を開始している。

本注射液は前立腺がんの診断に用いられる^{27,28)}。具体的には、前立腺がんが組織診断で証明された初発患者で、臨床的にまだ限局性と診断されるが骨盤腔リンパ節への転移があり得る高リスク群患者、及び、血清 PSA 値の上昇や通常診断でがんの再発が疑われながら、その存在部位を確定できない前立腺除去術施行後の患者に適用される。

＜臨床成績＞

米国で前立腺がんを対象に臨床試験が行われ、その有用性が示されている。初発患者のリンパ節転移検査に関する試験成績は感度 62%、特異性 72%、正診率 68% であった。また、再発患者に関する試験成績は感度 49%、特異性 71%、正診率 63% であった（製品仕様書より）。

＜体内動態＞

静脈内投与後の血中半減期は 67 ± 11 時間で極めて緩やかに排泄される。血漿クリアランスは 42 ± 22 mL/時と遅く、分布容積は 4 ± 2.1 L と小さい。72 時間後に投与放射能の約 10% が尿中に排泄される。抗原の分布とは関連しないと考えられる二次的な放射能分布が肝臓、脾臓、骨髄、腎臓に認められる。被ばく線量 (cGy/185 MBq) は、全身：2.9、脾臓：4.8、肝臓：10、骨髄：3.6 である（製品仕様書

より）。

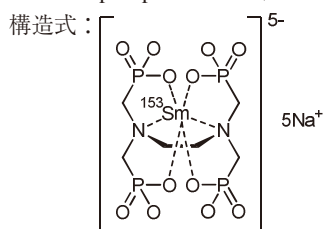
＜使用上の注意事項＞

ProstaScint は抗体バイアルと緩衝液バイアルの 2 つのバイアルからなり、これに別途準備する滅菌したピロジェンフリーの高純度 ^{111}In 塩化インジウム溶液を合わせることで、1 回投与量分の ^{111}In -capromab pentetide を調製することができる。

capromab pentetide の投与によるヒト抗マウス抗体 (HAMA) の産生は、単回投与で 8% (20 例/239 例)、複数回投与で 19% (5 例/27 例) の患者に見られた。臨床試験 (529 例) では、4% の症例で何らかの副作用が発現したが、それらはいずれも重篤とは認められなかった。

15. QUADRAMET

一般名： ^{153}Sm -ethylenediamine tetramethylene phosphonic acid (^{153}Sm -EDTMP) (注射液)



＜開発、承認の経緯＞

QUADRAMET は、骨標的プローブであり、中でも造骨活性の高い部位に集積する。造骨病変部位と正常骨との集積比は約 5 であり、詳細な機序は不明なもの、骨転移に対する疼痛緩和用治療薬として 1997 年に FDA、1998 年に EMA により承認された。

＜臨床成績＞

80 名の前立腺がん骨転移患者及び 38 名の他ののがんの骨転移患者に対し、QUADRAMET (18.5 MBq/kg, 37 MBq/kg) あるいはプラセボを投与して行われた二重盲検試験では、37 MBq/kg 投与群の投与 3~4 週間後において、プラセボ投与群よりも有意な疼痛緩和効果が認められた。

152 名の前立腺がん骨転移患者に対し、QUADRAMET (37 MBq/kg) あるいはプラセボを投与して行われた二重盲検試験では、QUADRAMET 投与群の投与 2~4 週間後において、プラセボ投与群よりも有意な疼痛緩和効果が認めら

れた。また、投与3~4週間後において、麻薬性鎮痛薬の使用が有意に減少した。

臨床試験でQUADRAMETを投与された患者の95%で、投与後3~5週間で白血球・血小板数が投与前よりも約50%減少したが、8週間後までに元のレベルに回復した（製品仕様書より）。

<体内動態>

骨転移部位が多くなるにつれ、QUADRAMETの骨集積は増加する。453名の骨転移患者へのQUADRAMET集積の平均値は65.5%であった。

血液クリアランスは二相性を示し、投与30分後までに血中放射能は15%にまで減少し、その消失半減期は平均5.5分であった。30分後以降のクリアランスは遅く、消失半減期は平均65.4分であったが、投与5時間後には投与放射能の1%以下に低下した。投与6時間後までに平均34.5%の放射能が尿中に排泄された。骨転移部位が多い患者では、尿排泄される放射能は減少した（製品仕様書より）。

<使用上の注意事項>

EDTMPや類似のリン酸化合物に過敏な患者に対してQUADRAMETを使用することは禁忌である。また、QUADRAMET投与により、骨髄抑制が生じる場合がある。一部の患者では、投与後一過的に痛みが増加する場合がある（フレア反応）。

なお、QUADRAMETは尿排泄されるので、排尿後はトイレの水を数回流す、周囲や手に付着した場合は洗浄を徹底するなどの点に注意が必要である。衣服に血液や尿が付着した場合はそれらを単独で洗浄するか、1~2週間保管して¹⁵³Smが減衰するのを待つ必要がある。

16. Scintimun

一般名：^{99m}Tc-besilesomab 調製キット（キット試薬）

<開発、承認の経緯>

Scintimunは炎症部位に集積する顆粒球の表面抗原であるNCA-95（非特異的交差反応性抗原95）に結合するモノクローナル抗体besilesomabを有効成分とする放射性診断薬調製キットである。^{99m}Tc標識Scintimunは顆粒球の*in vivo*放射性標識試薬として、糖尿病性足病変以外の骨髄炎が疑われる成人の末梢骨組織感染症/炎症病巣の特定に用いられる。

Scintimunはスイスでは1992年、チェコとハンガリーでは1993年、スウェーデンでは1994年より国内での承認を得て市販されていたが、2006年に医薬品企業からEU全域における承認申請がEMAに提出された。この申請の審査過程で欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use：CHMP（CPMPから改組））より診断薬としての有効性を示すエビデンスが不十分であるとの指摘を受け、申請した医薬品企業は一旦申請を取り下げ、2008年に新規臨床試験（AG-PH3：2006年6月~2008年1月）の成績を盛り込んだ新たな申請を提出した。改めて審査が実施され、CHMPはScintimunと*ex vivo*標識白血球の比較において両者の画質が同等であり、*ex vivo*標識操作に伴うリスクを回避し得る点でScintimunの有効性を評価して承認を勧告し、これを受けて欧州委員会は2010年1月11日付けでEUにおいて承認した。2008年の申請においては、1) 各種の炎症、感染症部位の検出又は検討を目的とするシンチグラフ（hot spots 解析）、2) 骨髄障害をシンチグラフにより検出（転移がんの位置と範囲の検討：cold spots 解析）の両者が適応として提案されたが、糖尿病性足感染症と骨髄障害のシンチグラフィに関しては、これらを適応とするには提出されたエビデンスが不十分であるとCHMPが判断したため削除され、最終的に承認された適応は限定的なものとなり、かつ、ほかのモダリティーとの併用が付帯条件とされている。さらに、糖尿病性足感染症の診断は禁忌とされた。類似品である抗NCA-90抗体（sulesomab：LeukoScan）は1997年より、糖尿病性足潰瘍を含む骨髄炎が疑われる患者の感染症/炎症部位とその範囲の特定を目的としてEU全域における承認を受けている。

<臨床成績>

EMAへの再申請に提出されたScintimunの有効性に関する主要な臨床研究（AG-PH3）は、120名の骨髄炎又はそれが疑われる患者において第Ⅲ相の無作為化多施設治験として実施された*ex vivo*標識白血球を対照とする交差研究である²⁹⁾。各患者において^{99m}Tc-exametazimeにより*ex vivo*標識した白血球及び^{99m}Tc-Scintimunの両者を用いた画像診断を行い、診断の適合率をScintimunの有効性の評価項目とした。このプロトコルには骨生検による確定診断が含まれなかったために、診断パラメーターと

しての検出感度，特異性が算出できないという欠点があるが，^{99m}Tc-Scintimun が既存薬物と性質がよく似ていることを考慮して適合率を代用の評価項目とできるとされた。両者の適合率は83%と算出された（製品仕様書より）。

<体内動態>

投与6時間後には投与放射能の約15%が肝臓に，30%が脾臓に集積し，24時間後にはそれぞれ1.6%，2.3%の集積率を示した。非病理学的集積の可能性のある臓器には，ほかに腸，骨髄，甲状腺，腎臓がある。尿中放射能測定によれば投与後24時間で投与量の14%が膀胱を経て排泄されるが，腎クリアランスは低く，本剤の主要な消失経路とは考えにくい（製品仕様書より）。

<使用上の注意事項>

Scintimun 使用に関連する最も頻度の高い有害事象はヒト抗マウス抗体（HAMA）の産生である（10名中1名以上）。抗マウス抗体陽性の患者，Scintimun 使用歴のある患者及び妊娠女性には禁忌である。また，*in vitro*において，besilesomab は CEA と交差反応性を示すことが知られており，^{99m}Tc 標識 Scintimun が *in vivo* で CEA 陽性腫瘍に結合して擬陽性を示す可能性は否定できない。

17. UltraTag

一般名：^{99m}Tc 標識赤血球調製キット（キット試薬）

<開発，承認の経緯>

1971年 Eckelman らは SnCl₂·2H₂O を用いて *in vitro* で赤血球に ^{99m}Tc を標識させる方法を発表し，血液プルイメーキング剤として使用されている。本剤は1991年6月にFDAによって承認されている。

<臨床成績>

心シンチグラフィにより，狭心症，シャント疾患，心筋梗塞，弁膜疾患，動脈瘤，大動脈炎症候群，脚ブロック，高血圧症への有効性が示されている（製品仕様書より）。

<体内動態>

血中クリアランスの半減期は29時間，投与24時間後に血液中に残存した ^{99m}Tc の95%は赤血球に結合していた。投与量の25%は24時間内に尿中に排

泄された（製品仕様書より）。

<使用上の注意事項>

製品仕様書には放射性医薬品に対する一般的な注意事項以外の記載はない。

18. Ytracis

一般名：⁹⁰Y-yttrium chloride（標識用放射性同位元素）

化学式：⁹⁰Y-YCl

<開発，承認の経緯>

RI 標識モノクローナル抗体を用いる治療は，腫瘍細胞に対する特異性の高い治療法であり，副作用が少ないことが特徴である。悪性リンパ腫に対する ⁹⁰Y 標識抗 CD20 抗体（Zevalin）の臨床試験が行われ，良好な成績を収めた。⁹⁰Y は β 線だけを放出する核種であり，RI 治療のための放射線治療病室に入院する必要はない。こうした背景の下，⁹⁰Y-YCl は，がんの治療を目的として，抗腫瘍抗体の標識用放射性核種として使用される。⁹⁰Y-YCl はあくまで，抗体やペプチドなどのがん標的指向担体の標識に使用されるものであり，単剤で投与されることはない。

<臨床成績>

⁹⁰Y-YCl を単独で投与することはないので，⁹⁰Y-YCl の臨床成績を考慮する必要はない。

<体内動態>

⁹⁰Y-YCl を単独で投与することはないので，⁹⁰Y-YCl の体内動態を考慮する必要はない。

<使用上の注意事項>

⁹⁰Y-YCl を単独で投与することはないので，副作用を考慮する必要はない。

（参考1）以下は，販売権者の事情により現在流通していないものである。

19. AcuTect

一般名：^{99m}Tc-apcitide 調製キット（キット試薬）

化学名：^{99m}Tc-Labeled 13,13' [oxybis [methylen (2,5-dioxo-1,3-pyrrolidinediyl)]] bis [N-(mercaptoacetyl)-D-tyrosyl-S-(3-aminopropyl)-L-cysteinyglycyl-L-α-

aspartyl-L-cysteinylglycylglycyl-S-[(a c e t y l a m i n o) m e t h y l] - L - cysteinylglycyl-S-[(acetylamino)methyl-L-cysteinylglycylglycyl-L-cysteinamide], cyclic(1→5),(1'→5'),-bis(sulfide)

＜開発、承認の経緯＞

apcitude（従来の呼称は P280）は活性血小板の表面に存在する GPⅡb/Ⅲa レセプターと結合する合成ペプチドである。このレセプターは血栓が形成される際の主たる成分であることから、apcitude を RI 標識した医薬品を投与することで、血栓が検出できるとの考えから動物実験や臨床検討を行い、画像診断用の放射性医薬品として申請され、1998 年 9 月 14 日に FDA が深部静脈血栓の画像診断への適応を承認した。

100 mg の bibapcitude（apcitude の二量体）のほか、塩化スズを含むバイアル（凍結乾燥品）に 555～740 MBq の過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 溶液を添加、加熱して標識して用いる。下肢の末梢血血栓の場合は、撮像は投与して 10～60 分の間に行う（製品仕様書より）。

ペプチドの放射性医薬品への応用は多くの種類が検討され、本品は非腫瘍領域での画像診断薬として期待されていた。読影にはトレーニングを必要としたこともあり、2008 年の報告では、本品の肺塞栓の早期診断としての臨床上での有用性は否定されている（研究上での有用性は認められている³⁰⁾。1999 年に本品を取り扱う医薬品企業が代わったが、現在、本品の販売は中止されている。

＜臨床成績＞

急性血栓、あるいは、その症状の患者（243 例）について検討を行った。75%がほかの診断方法と結果が一致した。なお、無症状の患者への適用については FDA が承認していない。

＜体内動態＞

投与後、75.8±13.4%が血中のタンパク質と結合する。投与 30 分後、約 2/3 が血漿中に残るが、6 時間後は 40%にまで減少する。2 種類の代謝物が認められており、1 種類は 30%が尿中に排泄され、ほかの 1 種類は 10%が血漿中に残る、または、尿中に排泄されている。

投与して 8 時間以内に 75%が腎臓及び胆汁から排泄され、24 時間後の胆汁排泄量は投与量の 10.1

±2.5%であった。総合的に、半減期は 2±0.5 時間で体内から消失する。吸収線量 (mGy/MBq) は膀胱 (0.06)、腎臓 (0.014)、腸管壁 (0.01) の順に低くなる。

＜使用上の注意事項＞

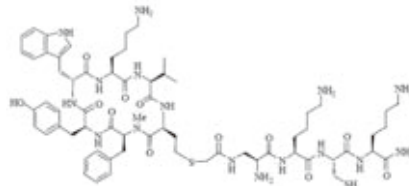
ペプチドに対して敏感である患者には注意を要する。副作用としては血圧低下が報告されているが、頻度は低い。

20. NeoTect

一般名： ^{99m}Tc -depreotide 調製キット (キット試薬)

化学名： ^{99m}Tc -labeled cyclo(L-homocysteinyl-N-methyl-L-phenylalanyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl), (1-1')-sulfide with-3-[(mercaptoacetyl)amino]-L-alanyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-lysineamide

構造式：



＜開発、承認の経緯＞

depreotide（従来の呼称は P829）はソマトスタチンレセプター (SSTR) と強く結合する合成ペプチドである。

一部の肺がんは SSTR を強く発現することから、 ^{99m}Tc にて標識した depreotide を投与すると、SSTR を有する肺の腫瘍を同定できることが動物実験、臨床研究で確認され、画像診断用の放射性医薬品として申請して、1999 年 12 月 16 日に FDA が承認した。

47 μg の depreotide のほか、塩化スズ等を含むバイアル（凍結乾燥品）に 555～740 MBq の過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 溶液を添加し、標識して用いる（製品仕様書より）。

ペプチドの放射性医薬品への応用は多くの種類が検討され、本品は OctreoScan に続くものとして期待されていた。しかし、1999 年に本品を取り扱う医薬品企業が代わったのを機会に、本品は市場に流通しなくなった。

＜臨床成績＞

肺がん、又は、肺がんを強く疑う患者 (276 例)

について検討を行った。生検などで陽性と判断された症例（184例）のうち、NeoTectにて陰性であった症例は54例（29%）、生検などで陰性と判断された症例（42例）のうち、NeoTectにて陽性であった症例は7例（17%）であった。これらの結果を総合して、NeoTectの感度は71%、特異度は79%、正診率は72%であった（製品仕様書より）。

<体内動態>

投与後、 $11.4 \pm 2.1\%$ が血中のタンパク質と結合するが、血中では71~84%が、尿中では61~64%が ^{99m}Tc -depreotideの状態であり、代謝物としては多くはない。3-コンパートメントモデルで体内から消失し、それぞれの相での半減期は 4.3 ± 2.5 分、 43.6 ± 11.5 分、 22.4 ± 11.9 分である。投与量の12%が尿より4時間以内に排泄される。吸収線量（mGy/MBq）が最も高い臓器は腎臓（0.090）で、脾臓（0.042）、睪丸（0.031）、甲状腺（0.024）、赤色骨髄（0.021）、肝臓（0.021）の順に低くなる（製品仕様書より）。

<使用上の注意事項>

ソマトスタチンやその類似体による治療の場合、インスリノーマの患者では重篤な低血糖を起こすことがあり、depreotideはソマトスタチンレセプターと結合するのでインスリノーマの患者に投与する場合は注意が必要である。初期の研究では18名が投与3週間後でもIgGやIgMの生成がなかったことから、過敏性、又は、アナフィラキシーを起こす可能性が示唆された。647名の患者のうち、少なくとも1つの副作用が認められた例は29名であり、最も多い事象は頭痛であった。

なお、腎臓や膀胱への吸収線量を低減させることを目的として、投与前に約240 mLの水を飲むことを推奨している（製品仕様書より）。

21. OncoScint CR/OV

一般名： ^{111}In -satumomab pentetide (CYT-103) 調製キット（キット試薬）

<開発、承認の経緯>

Satumomab pentetide (CYT-103)はマウスモノクローナル抗体、B72.3 (CYT-099, IgG₁)に二官能性キレート部位 (GYK-DTPA)を導入したもので、B72.3はほとんどの大腸がんや卵巣がんの表面に発現する糖タンパク質、TAG-72と結合する。

Satumomab pentetideを ^{111}In にて標識して投与すると、速やかにTAG-72を発現する腫瘍に集積することが動物実験、臨床研究で確認され、画像診断用の放射性医薬品として申請、1992年12月31日にFDAが承認した。モノクローナル抗体の作成技術が完成し、医薬品として多量に生産することが可能となり、RI標識抗体によるイメージングの研究が盛んになった1990年代に初めて承認された標識モノクローナル抗体である。

1 mg satumomab pentetide/2 mL PBSに ^{111}In 溶液（185 MBq）を添加して標識し、5分間かけて静脈投与する。大腸がんや卵巣がんの再発部位や転移の診断に用いられ、それぞれのがんのスクリーニングとしての適応はない。また、当時としては珍しい繰り返し投与をFDAは承認している（1995年11月27日）。しかし、その後、この画像診断結果はFDG-PETのそれとほとんど同程度であることが判明し、2002年12月に販売中止となった。

<臨床成績>

大腸がん患者（192例）や卵巣がん患者（103例）について検討を行った結果、約69%の患者で陽性が認められた。大腸がん（155例）の再発に関しては、骨盤部への再発（75%）と肝臓を除く腹部への再発（67%）が検出できた。ほかの診断方法では検出できなかった症例（174例）のうち、17症例についてがんを検出した。大腸がんの陽性的中率（positive predictive value：PPV）は97%（120/124）、陰性的中率（negative predictive value：NPV）は19%（13/67）であった。卵巣がんについても、ほかの診断方法で見つからなかった症例のうち、35%を検出することができた。卵巣がんのPPVは83%（30/36）、NPVは19%（9/31）であった（製品仕様書より）。

<体内動態>

Satumomabはwhole抗体であり、1-、又は、2-コンパートメントモデルで体内から消失する（半減期： 56 ± 14 時間、血中動態： 50 ± 15 mL/時）。通常は投与して2~3日後に撮像する。72時間以内に投与量の10%が尿から排泄される。抗体、又はその代謝物は腫瘍以外に、正常肝臓（吸収線量：0.81 mGy/MBq）、脾臓（0.86）、骨髄（0.65）に多く分布する。したがって、肝臓への転移巢の検出には適していない（製品仕様書より）。

＜使用上の注意事項＞

マウスを利用した製品にアレルギー症状を示す場合、アレルギー症状の既往歴がある患者に対しては使用できない。このほかに放射性医薬品において一般に挙げられている注意事項が掲示されている。副作用としては、発熱、アレルギー症状、胸痛などが挙げられているが頻度は低く、症状も軽いとされている（製品仕様書より）。

22. Verluma

一般名：^{99m}Tc-nofetumomab 調製キット（キット試薬）

＜開発、承認の経緯＞

Verluma はマウスモノクローナル抗体の Fab フラグメントである nofetumomab に ^{99m}Tc 標識させたジアミンジチオレートリガンドを導入したものであり、正確には本抗体イメージング薬剤を調製するためのキットである。nofetumomab は多様な腫瘍の細胞表面に提示されている 40 kDa の糖タンパク質（GP40）と結合性を有しており、対象腫瘍として、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸がん、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、腎臓がん、前立腺がん等が検討されている。

Verluma は 1996 年に小細胞肺癌診断薬として米国にて承認された。しかしながら、一般的にマウスモノクローナル抗体を利用した医薬品を人に投与した場合、それを抗原認識したヒト抗マウス抗体（HAMA）が産出されることによって、薬剤の繰り返し投与ができなくなったり、中和抗体の産生による薬剤の効果が減弱したりすることが問題とされている。実際に現在のところカナダ、欧州、日本など米国以外の国では承認されていない。なお、米国内でも Drugs@FDA の Marketing Status は “Prescription” のままだが、1999 年に医薬品企業がライセンス販売を終了した後は流通していない。

＜臨床成績＞

小細胞肺癌として診断された患者のステージ決定に利用される。小細胞肺癌として確定診断がなされた後、治療を開始する前に、がんが進行期か否かを判定するために用いる。本検査でがんが限局期であると判断された場合は、Verluma による検査に加えて、骨シンチグラフィ、頭部、胸部、腹部の

CT 検査、胸部 X 線検査、骨髓穿刺生検といった追加検査を行い、複合的に判断をする必要がある（製品仕様書より）。

＜体内動態＞

Verluma は血中滞留性が良く、血中半減期は 10.5 時間である。また、主要排泄経路は尿であり、投与 22 時間で投与量の約 64% の ^{99m}Tc が尿経路にて排泄される。このために、撮像は投与 14～17 時間後に行われるのが一般的であり、Verluma 投与後、撮像を行う前に、排尿や下剤投与を行うことで、膀胱や腸に残存する放射性化合物量を減らす必要がある（製品仕様書より）。

＜使用上の注意事項＞

マウスを利用した製品にアレルギー症状を示す場合、アレルギー症状の既往歴がある患者に対して使用できない。また、膀胱への集積による局所的な被ばくを避けるために、投与後 12～14 時間は積極的な飲料の摂取と定期的な排尿が推奨されている。このほかに放射性医薬品における一般的な注意事項が挙げられている。

副作用としては、発熱、アレルギー症状（一時的、比較的穏やかなもの）、発疹が認められている。

（参考 2）以下は、医療機器として承認されているものである。

23. SIR-Spheres

一般名：⁹⁰Y-microsphere

＜開発、承認の経緯＞

SIR-Spheres は放射性物質 ⁹⁰Y を含有する粒子径 20～40 μm の生体適合性の高いマイクロスフェアからなる医療機器であり、結腸直腸がん原発巣からの肝転移がんで外科的切除のできないものに対する FUDR（Floxuridine）との併用による肝動脈内放射線化学補助療法を適応とする。2002 年 3 月 5 日に FDA の承認を受けている。

＜臨床成績＞

第Ⅲ相無作為化対照試験は合計 70 名の患者グループにおいて、FUDR と SIR-Spheres 併用群（36 例）と FUDR 化学療法のみを行った対照群（34 例）の病巣を 3 か月間隔で二度 CT スキャンする方法により行われた。FUDR/SIR-Spheres 併用群は対照群に

対して有意に高い治療奏効率（併用群 18/36，対照群 8/34）を示し，また病気の進行の有意な遅延（平均腫瘍増殖停止時間：併用群 510±516 日，対照群 312±330 日）が認められた。SIR-Spheres 投与群では重篤度 1 又は 2（軽度又は中度）の有害事象発現率がわずかに増加し，そのほとんどは肝機能検査値の一過性異常，悪心，嘔吐であった。重篤度 3 又は 4 の有害事象発現率は対照群と有意な差はなかった（製品仕様書より）。

<体内動態>

SIR-Spheres は総肝動脈又は左右いずれかの肝動脈の化学療法用カテーテルを介して肝臓に注入する。肝臓における SIR-Spheres の分布はがん組織で高く，正常組織に対して 5～6 倍に達する場合もある。粒子は腫瘍領域に滞留して⁹⁰Y の放射する純粋な高エネルギー β 線によりがん細胞の増殖を抑制する。放射能は 11 日以内に消失するが SIR-Spheres 粒子は代謝を受けることなく恒久的に肝臓内に留まる（製品仕様書より）。

使用においては SIR-Spheres 移植直後に上腹部を SPECT スキャンすることを推奨している。SPECT は⁹⁰Y の制動放射線を検出してマイクロスフェアの位置を確認できる。

<使用上の注意事項>

以下の患者への使用は禁忌である。

1) 肝臓への体外照射療法による治療歴のある患者，2) 体液貯留を認める，又は肝疾患のある患者，3) 際立った肝機能検査値の異常を認める患者，4) 循環異常のために肝臓から胃，膵臓，腸への血液の異常な環流を認める患者，5) 肝臓以外の部位へのがん転移がある患者，6) 過去 2 か月以内に Capecitabine による治療歴のある患者，7) Capecitabine による治療予定のある患者，8) 門脈に凝血を認める患者。

24. TheraSphere

一般名：⁹⁰Y-glass microsphere

<開発，承認の経緯>

TheraSphere は平均粒子径 20～30 μm 不溶性のガラス製マイクロスフェアであり，ガラスの成分として⁹⁰Y を含有する。⁹⁰Y は純粋な β 線放射核種であり，崩壊して安定元素の⁹⁰Zr となる。物理的半減期は 2.68 日である。TheraSphere は放射線療法又は

外科的切除や切除不能な肝細胞がん患者への移植手術における術前補助療法として適応があるが，正しい位置への肝動脈カテーテル刺入が可能な患者に限定される。腫瘍性肝組織に対してガラス製マイクロスフェアによる塞栓療法に続いて，β 線照射による治療効果が発揮される。粒子は肝細胞がんの栄養血管である肝動脈に刺入されたカテーテルより投与する。粒子は細動脈毛細管ブロックにより肝臓の脈管構造を通り抜けられないので腫瘍内にトラップされて局所性の放射線治療効果を発揮すると同時に周辺に正常肝組織にある程度のダメージを与える。TheraSphere は HDE（Humanitarian Device Exemption）申請により 1999 年 12 月 10 日に FDA より HUD**（Humanitarian Use Device）として販売承認を受けている。

<臨床成績>

108 名の進行した肝細胞がん及び肝硬変患者において 158 回実施した⁹⁰Y ガラス製マイクロスフェアによる放射線療法安全性と有効性を検討した報告があり，CT 画像評価による治療奏効率，腫瘍増殖停止時間（TTP），全生存を評価項目としている。治療奏効率に関しては，完全奏功 3%，部分奏功 37%，病状安定 53%，病状が進展 6%とのデータが示されている。また，TTP は 10.0 か月，全生存の中央値は 16.4 か月であった。安全性に関しては，肺及び内臓への毒性は認められず，最も高頻度に観察された有害事象は一過性の疲労症候群であった。これらのデータより，進行した肝細胞がんに対してこの治療法は安全で有効であり，TTP と全生存の数値は既存の全身性治療法に匹敵するので，既存療法との組み合わせにより無作為化対照試験が実施可能であろうと結論している³¹⁾。

<体内動態>

⁹⁰Y ガラス製マイクロスフェアの体内動態を検討した報告は見当たらない。

<使用上の注意事項>

以下の患者への使用は禁忌である。

** HUD は米国内で年間 4,000 名未満の患者に対して治療・診断における恩恵をもたらすことを意図した医療機器を示し，研究・開発コストが収益を上回る可能性があるため，申請手続き（HDE）において有効性を示すデータを要求されないという大きな特典がある。

1) ^{99m}Tc 粗大凝集アルブミンによる肝動脈灌流シンチグラムにおいて血管造影法により修正できない消化管への沈着が認められる患者, 2) 肺への血液シャントが認められ, 610.5 MBq を超える ^{90}Y が肺へ送達される可能性のある患者 (一度の治療で 30 Gy を超える線量を受けた患者には放射線肺炎が認められている), 3) 血管異常, 出血性素因, 門脈の凝血等, 肝動脈へのカテーテル刺入が適用条件に至らない患者, 4) 重篤な肝機能不全又は肺動脈弁閉鎖不全のある患者。

謝辞

本稿の作成にあたり, 資料提供に多大なるご協力をいただきました日本放射性医薬品協会に深く感謝します。

参考文献

- 1) 日本核医学会, 日本核医学技術学会, 日本放射線技師会, 日本病院薬剤師会, 放射性医薬品取り扱いガイドライン (平成 23 年 6 月 10 日)
- 2) Demer, L.L., *et al.*, *Circulation*, **79**, 825–835 (1989)
- 3) Muzik, O., *et al.*, *J Nucl Med*, **34**, 83–91 (1993)
- 4) Rosenspire, K.C., *et al.*, *J Nucl Med*, **31**, 163–167 (1990)
- 5) Machac, J., *Sem Nucl Med*, **35**, 17–36 (2005)
- 6) Budinger, T.F., Yano, Y. and Hoop, B., *J Nucl Med*, **16**, 429–431 (1975)
- 7) Goldstein, R.A., *et al.*, *J Nucl Med*, **27**, 1824–1829 (1986)
- 8) Hughes, K., *et al.*, *Ann Surg*, **226**, 621–631 (1997)
- 9) Moffat, F.L. Jr., *et al.*, *J Clin Oncol*, **14**, 2295–2305 (1996)
- 10) Talbot, J.N., *et al.*, *J Nucl Med*, **51**, 1699–1706 (2010)
- 11) van den Esschert, J.W., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **38**, 436–440 (2011)
- 12) McCarthy, M., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **38**, 14–22 (2011)
- 13) Uusijärvi, H., *et al.*, *Radiat Prot Dosimetry*, **139**, 240–244 (2010)
- 14) DeGrado, T.R., *et al.*, *J Nucl Med*, **43**, 92–96 (2002)
- 15) Ishikawa, T., *et al.*, *J Nucl Med*, **37**, 1760–1765 (1996)
- 16) Eshuis, S.A., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **33**, 200–209 (2005)
- 17) Chen, W., *et al.*, *J Nucl Med*, **47**, 904–911 (2006)
- 18) Otonkoski, T., *et al.*, *Diabetes*, **55**, 13–18 (2006)
- 19) Hoegerle, S., *et al.*, *Radiology*, **220**, 373–380 (2001)
- 20) Becherer, A., *et al.*, *J Nucl Med*, **45**, 1161–1167 (2004)
- 21) Montravers, F., *et al.*, *J Nucl Med*, **47**, 1455–1462 (2006)
- 22) Schirmeister, H., *et al.*, *J Nucl Med*, **42**, 1800–1804 (2001)
- 23) Even-Sapir, E., *et al.*, *J Nucl Med*, **45**, 272–278 (2004)
- 24) Krishnamurthy, G.T., *et al.*, *Am J Roentgenol*, **126**, 293–301 (1976)
- 25) Shi, W., *et al.*, *QJM*, **91**, 295–301 (1998)
- 26) Schulke, N., *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**, 12590–12595 (2003)
- 27) Hinkle, G.H., *et al.*, *J Nucl Med*, **39**, 650–652 (1998)
- 28) Sodee, D.B., *et al.*, *Clin Prostate Cancer*, **3**, 230–238 (2005)
- 29) Richter, W.S., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **38**, 899–910 (2011)
- 30) Dunzinger, A., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **35**, 2082–2087 (2008)
- 31) Hilgard, P., *et al.*, *HEPATOLOGY*, **52**, 1741–1749 (2010)