

国内未承認放射性医薬品の現状について (2)

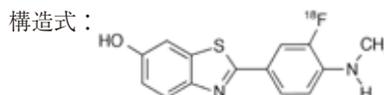
公益社団法人日本アイソトープ協会
医学・薬学部会
放射性医薬品専門委員会*

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月号の本欄に掲載した(No.708, p.25-43)。そして、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2014年2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。

Vizamyl

一般名：2-[3-[¹⁸F]fluoro-4-(methylamino)phenyl]-6-benzothiazol (¹⁸F-flutemetamol) (注射薬)



<開発, 承認の経緯>

Vizamyl は、脳内のβアミロイド老人斑密度のPET イメージング測定に使用される放射性診断薬であり、認知機能障害を持つ成人において、アルツハイマー病かそれ以外の原因による認知機能低下であるかを評価するために用いられる。その開発及び承認に関する手続きは先行医薬品である¹⁸F-florbetapir (Amyvid) に準じて行われ、2013年10月25日に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) への新薬申請が承認された。死後剖検脳におけるβアミロイド老人斑の存在はアルツハイマー病の組織学的特徴の1つである。このため、これらの薬剤を用いたPET診断結果が陰性であった場合にはアルツハイマー病による認知機能異常である可能性は低いと考えられる。しかし、脳内のβアミロイド老人斑の生成はほかの神経変性疾

※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科), 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保健学系), 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), 間賀田泰寛 (浜松医科大学メディカルフォトリクス研究センター), 安原真人 (東京医科歯科大学医学部附属病院) (任期：2014年3月まで)

患や加齢に伴う可能性もあるので、PET スキャンが陽性であった場合でもアルツハイマー病の確定診断とはならない。

<標的への集積機序>

Vizamyl は、静脈注射後に血液脳関門を透過して脳内へ移行し、全脳領域に均一な放射能集積を示す。その後、Vizamyl は β アミロイド凝集体を含有する大脳皮質領域への選択的な滞留を示す一方、それ以外の部分からは経時的に消失する。 β アミロイド凝集体を含む剖検脳ホモジネートを用いた結合実験において、Vizamyl の解離定数は 6.7 nM と算出されている。

<臨床成績>

Vizamyl の PET 画像による脳内 β アミロイド検出の診断能（感度及び特異度）評価を目的とする非盲検前向き臨床試験は、年齢 55 歳以上、1 年未満の余命が予想される終末期患者において実施された。この臨床研究においては販売権者の開発による電子セルフトレーニングプログラムを含む画像データの陰性陽性判定基準の適性評価も併せて行われている。Vizamyl を静脈注射した 180 名の患者のうち、174 名の PFT 画像が撮像された。試験期間中に死亡した 69 名のうち、Vizamyl 判定の行われていた 68 名が死後剖検による組織病理を含む主要評価の対象とされた。評価対象となった患者 68 例の臨床診断の内訳は、アルツハイマー病 30 例 (44%)、それ以外の認知症 17 例 (25%)、認知機能障害のなかった患者 21 例 (31%) であり、剖検脳の組織病理によれば脳内 β アミロイド陽性が 43 例、陰性が 25 例であった。

電子トレーニングプログラム履修者 5 名の判定を剖検診断ベースで評価すると、感度の中央値と範囲は 93 (86~93) %、特異度に関しては 84 (60~92) % であった。また、評価対象となった 68 症例中、正しい判定を受けた症例数の中央値とその範囲は 60 (55~61) 例、偽陰性が 3 (3~6) 例、偽陽性が 4 (2~10) 例であった。

<体内動態>

Vizamyl (185 MBq) を静脈注射後、20 分で Vizamyl の血漿中濃度は約 25% まで低下し、180 分では 10% にまで低下した。イメージ取得時間を含

む投与後 30~120 分における血漿中の放射能は主として Vizamyl の放射性代謝物によるものであった。排泄経路は約 37% が腎排泄、約 52% が肝胆道排泄であった。

<被ばく線量>

表 1 Vizamyl (185 MBq) を投与した際の成人の臓器/組織における被ばく線量

| 臓器/組織 | 吸収線量 (μ Gy/MBq) | 臓器/組織 | 吸収線量 (μ Gy/MBq) |
|-------|-------------------------|-------|-------------------------|
| 脳 | 11 | 赤色骨髄 | 13 |
| 心臓壁 | 14 | 甲状腺 | 6 |
| 肺 | 16 | 精巣 | 8 |
| 肝臓 | 57 | 卵巣 | 25 |
| 胆嚢壁 | 287 | 子宮 | 25 |
| 脾臓 | 15 | 膀胱壁 | 145 |
| 膵臓 | 15 | 乳房 | 5 |
| 胃壁 | 12 | 筋 | 9 |
| 小腸壁 | 102 | 造骨性細胞 | 11 |
| 大腸上部壁 | 117 | 皮膚 | 5 |
| 大腸下部壁 | 42 | 胸腺 | 6 |
| 腎臓 | 31 | 全身 | 12 |
| 副腎 | 13 | — | — |

実効線量：32 μ Sv/MBq

<読影における使用上の注意事項>

Vizamyl の PET 画像から脳の老人斑密度を推定する過程でいろいろな読影上の問題が起こる可能性がある。

例えば、Vizamyl 画像の陰性、陽性の判定条件に臨床情報を加える影響は未評価であり、誤読影を起こす可能性があるため、画像判定は患者の臨床情報とは独立に行うべきである。また、広範囲の脳萎縮があると PET 画像では白質と灰白質の識別が難しくなる可能性がある。特に前頭葉、側頭葉、頭頂葉において萎縮の問題がある場合は、比較的影響の少ない線条体を画像での脳内部位の位置の判定情報として用いることを検討すべきである。さらに、撮像中の動作性アーチファクトにより画像が歪む可能性がある。

参考文献

- 1) 製品添付文書 URL http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203137s000lbl.pdf