

国内未承認放射性医薬品の現状について (9)

(公社) 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

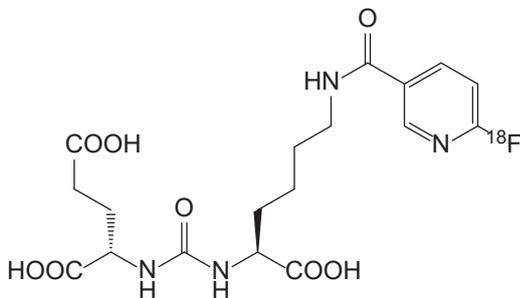
海外では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応外薬（以下、国内未承認薬という）に関する情報は、新しい医薬品の開発・普及を促進する上で有益である。そこで、日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品専門委員会では、我が国における新しい放射性医薬品の開発・普及の促進のために、放射性医薬品分野における国内未承認薬の現状を総覧する目的で、「国内未承認放射性医薬品の現状について」を本誌に8報にわたって掲載した¹⁾。本専門委員会では、その後も引き続き国内未承認薬に関する情報を収集し、随時本誌にて紹介していくことにしており、今回新たな国内未承認薬について情報を得たので、ここに紹介したい。なお、この情報は2022年9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。

PYLARIFY™

一般名：piflufolastat F 18 (注射薬)

化合物名：2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[¹⁸F]fluoropyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}ureido)-pentanedioic acid.

構造式：



参考文献2) より引用

〈開発、承認の経緯及び効果・効能〉

piflufolastat F 18 は以前本稿で紹介した⁶⁸Ga-PSMA-11³⁾と同様に、転移した前立腺癌や去勢抵抗性前立腺癌に高発現している前立腺特異的膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) に結合する薬剤であり、PSMA への結合に必要な非対称ウレア構造として Glu-NH-CO-NH-Lys を有している。また、piflufolastat F 18 では PSMA の脂溶性ポケットに親和性を有するように fluoro-pyridine 基を導入している。本化合物は一連の化合物の中で最初に F-18 標識体として報告された¹⁸F-DCFBC⁴⁾の血中クリアランスを改善した化合物として報告された¹⁸F-DCFpyL⁵⁾であり、PET イメージングを目的として2021年5月にFDAの承認を受けた。

〈標的への集積機序〉

piflufolastat F 18 は上記のとおり PSMA の結合に必要な非対称ウレア構造と脂溶性部位を持つ F-18 標識体である。分子量は441.4であり、化学構造は上記のとおりである。piflufolastat F 18 は PSMA が過剰発現する前立腺癌に集積する。

〈臨床成績〉

PYLARIFY の安全性、有効性は、前立腺癌患者を対象とした2つの前向き非盲検多施設共同試験 (OSPREE, CONDOR) により評価された。

OSPREE では、根治的前立腺摘除術及び骨盤リンパ節郭清の対象となり、生検にて前立腺癌が確定された男性患者268人が登録され、PYLARIFY による PET/CT 検査が施行された。3人の中央読影医が臨床情報無しで前立腺及び骨盤内での集積評価を行った。手術後の病理標本がある252人(94%)に

※「部会活動報告」は日本アイソトープ協会の「医学・薬学部会」「理工・ライフサイエンス部会」の部会活動を紹介するコーナーです。

ついて解析を行った。252人の平均年齢は64歳で、87%が白人であった。血清PSAの中央値は9.3 ng/mLであった。グリソンスコア7が19%、8が46%、9が34%であった。3人の読影医による読影の結果、感度28~39%、特異度95~98%、PPV（陽性的中率）72~81%、NPV（陰性的中率）81~84%であった。グリソンスコア8以上やステージT2c以上で真陽性となる傾向がみられた。

CONDORでは、再発前立腺癌患者208人が登録された。平均年齢は68歳で、90%が白人であった。血清PSAの中央値は0.82 ng/mLであった。85%の患者で根治的前立腺摘除術が行われていた。PYLARIFYによるPET/CT検査が施行され、3人の中央読影医が臨床情報無しで前立腺、骨盤リンパ節、その他のリンパ節、軟組織、骨に分けて集積評価を行った。その結果、他の検査により参照情報が得られており、PET陽性及び参照情報陽性の一致した部位が1か所でもあれば当該患者を真陽性として評価した場合、CLR（Correct Localization Rate）として評価される感度は85~87%であった。真陽性・偽陽性を判定する十分な参照情報を有するPET陽性領域のみを用いた領域レベルの陽性的中率は67%~70%であった。

〈体内動態〉

piflufolstatat F 18 静脈内投与後の血中濃度は二相性に減少し、それぞれの半減期は0.17時間及び3.47時間であった。投与60分後では腎臓に16.5%、肝

臓に9.3%、肺に2.9%が分布した。また、投与8時間後で、投与放射能の約50%が尿中に排泄された。

〈吸収線量〉

PYLARIFYの静脈内投与による成人男性の臓器及び組織の推定放射線吸収線量を表1に示す。体重70 kgの成人にPYLARIFY 370 MBq（10 mCi）を投与した場合の実効線量は4.3 mSvと推定される。最も大きい障害を受ける決定臓器は、腎臓、肝臓、脾臓であり、それぞれ45.5 mGy、13.7 mGy、10 mGyの吸収線量と見積もられた。PET/CTを行う場合、CT撮影の設定に応じて放射線被ばく量が増加する。

〈副作用〉

単回投与を受けた593名の臨床試験期間中に0.5%以上の患者に報告された副作用として、頭痛（2%）、味覚障害（2%）、疲労感（1%）が認められた。また、アレルギー反応の既往がある患者1名（0.2%）に過敏性反応が報告されたことから、他の薬剤や食品に対するアレルギーの既往歴のある患者には、過敏症反応について注意が必要である。

〈使用上の注意事項〉

PYLARIFYの取込みは前立腺癌に特異的ではなく、他の種類のがんや非悪性腫瘍、正常組織でも認められる可能性がある。また、その取込みは血清PSA値の影響を受けるとされる。アンドロゲン抑制療法（ADT）やアンドロゲン受容体拮抗薬等は、

表1 PYLARIFYを投与した際の成人の臓器・組織における推定被ばく線量

臓器・組織	吸収線量 (mGy/MBq)	臓器・組織	吸収線量 (mGy/MBq)
副腎	0.013	肺	0.010
脳	0.002	筋肉	0.007
胸	0.006	睪臓	0.012
胆嚢壁	0.014	赤色骨髄	0.007
大腸下部壁	0.007	骨形成細胞	0.010
小腸	0.009	皮膚	0.005
胃	0.009	脾臓	0.027
大腸上部壁	0.009	精巣	0.006
心臓壁	0.017	胸腺	0.007
腎臓	0.123	甲状腺	0.006
肝臓	0.037	膀胱	0.007
実効線量	0.012 mSv/MBq		

前立腺癌における PYLARIFY の取込みを変化させる可能性がある。

PET 検査前に水分を十分に補給させ、PYLARIFY 投与後最初の数時間はできるだけ頻繁に飲水し、排尿するよう促す。

PYLARIFY は女性へは適応外である。piflufolastat F 18 の使用による妊婦又は動物における有害な発達上のリスクに関する情報は無い。PYLARIFY を含むすべての放射性医薬品は、胎児の発達段階と放射線量の大きさによって胎児に害を与える可能性がある。

ある。

piflufolastat F 18 のヒト乳汁中への移行、母乳児への影響、乳汁分泌への影響に関する情報は無い。

小児における安全性と有効性は確立されていない。

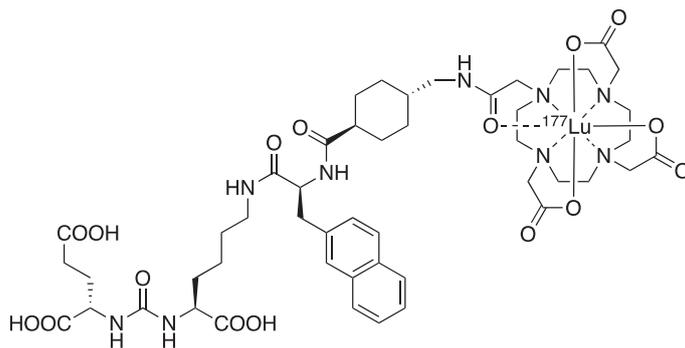
PYLARIFY の臨床試験を行った 593 名のうち、355 名が 65 歳以上であり、高齢者における PYLARIFY の有効性と安全性は、成人及び高齢者の前立腺癌患者において同等と思われるが、試験参加患者数が十分ではないため比較できていない。

PLUVICTO™

一般名：lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan (注射液)⁶⁾

化合物名：¹⁷⁷Lu-PSMA-617 又は 2-[4-[2-[4-[[(2S)-1-[[(5S)-5-carboxy-5-[[(1S)-1,3-dicarboxy propyl] carbamoylamino] pentyl] amino]-3-naphthalen-2-yl]-1-oxopropan-2-yl] carbamoyl] cyclohexyl] methylamino]-2-oxoethyl]-4,7,10-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl] acetate; lutetium-177 (3+)

構造式：



参考文献 6) より作成

〈開発、承認の経緯及び効果・効能〉

前立腺特異的膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) は前立腺癌、特に転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) に高発現している⁶⁾。PSMA には非対称ウレア構造が結合する部位と脂溶性ポケットの 2 つの結合部位が知られている⁷⁾。2015 年に Benesova らが開発した PSMA-617⁸⁾ は、非対称ウレア構造として Glu-NH-CO-NH-Lys を、脂溶性ポケットへの結合部位としてナフチル基を、そしてキレート剤として DOTA 骨格を用いた薬剤である。DOTA 骨格は¹⁷⁷Lu とも安定な錯体を形成することから、¹⁷⁷Lu を標識したものが、PLUVICTO である。

PLUVICTO は、アンドロゲン受容体経路阻害剤やタキサン系抗がん剤の治療歴のある PSMA を発現している mCRPC 患者に使用される核医学治療薬剤である。ルテチウム -177 (¹⁷⁷Lu) を結合した vipivotide tetraxetan の¹⁷⁷Lu から放射される β^- 線が PSMA 発現細胞及びその周囲の細胞に細胞死を誘発する DNA 障害を与えることにより、がん治療を行う。LOCAMETZ (⁶⁸Ga-PSMA-11) あるいは他社の PSMA-11 標識薬剤により PSMA が発現していることを確認した mCRPC 患者に PLUVICTO が適用される。PLUVICTO は病態の進行や許容できない毒性が発現しない限り、7.4 GBq (200 mCi) を 6 週間ごとに最大 6 回、静脈内投与することを基本とする。

〈標的への集積機序〉

PLUVICTO は PSMA の結合に重要な非対称ウレア構造と脂溶性部位を持ち、¹⁷⁷Lu 標識部位として tetraxetan を含む化合物である。分子量は 1216.06 であり化学構造は前述のとおりである。PLUVICTO は PSMA が過剰発現する前立腺癌に集積する。

〈臨床成績〉

PLUVICTO の有効性は VISION 試験により評価された。この試験は進行性の PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象として、PLUVICTO と最適な標準治療 (BSoC) を併用した群 (551 人) と BSoC 単独群 (280 人) に振り分け、多施設非盲検試験で行われた。ランダム化は、ラクターゼデヒドロゲナーゼ (LDH) の値、肝転移の存在、ECOG PS スコア及び BSoC の一部としてアンドロゲン受容体経路阻害剤の投与を含めて行った。すべての患者は GnRH アナログによる治療履歴又は、両側精巣摘出術の既往があり、また 1 種類以上のアンドロゲン受容体経路阻害剤 (1 種類が 51%, 2 種類が 41%, 3 種類以上が 8%) と 1~2 種類のタキサン系抗がん剤の治療履歴 (41% が 2 種類) があった。また、PLUVICTO の適応には、少なくとも 1 つの PSMA 陽性 mCRPC 病変が正常な肝臓よりも高い ⁶⁸Ga-gozetotide の取込みを示す必要があった。PLUVICTO と最適な BSoC を併用した群では、BSoC に加え病態の進行や許容できない毒性

が発現しない限り、7.4 GBq (200 mCi) の PLUVICTO を 6 週間毎に最大 6 サイクル投与した。患者の年齢の中央値は 71 歳 (40~94 歳) であり、白人 87%, 黒人又はアフリカ系アメリカ人 7%, アジア人 2.4% であり、92% の患者が ECOG PS スコアは 0~1, 8% が 2 であった。

VISION 試験の結果、BSoC 単独群と比較して、PLUVICTO と BSoC を併用した群では、主要評価項目で定めた総生存期間 (OS) と画像評価委員会による画像上の無増悪生存期間 (rPFS) にはいずれも統計学的な有意差が認められた (表 2)。rPFS の効果の大きさの解釈は、コントロール群にける早期のドロップアウトのため十分に評価できていない。

〈体内動態〉

推奨された投与量で静脈内投与された PLUVICTO の AUC は 52.3 ng.h/mL (31.4%) であり、最大血液中濃度は 6.58 ng/mL (43.5%) であった。PLUVICTO の分布容積は 123 L (78.1%) であり、投与 2.5 時間以内に消化管、肝臓、肺、腎臓、心臓壁、骨髄、唾液腺に分布した。非放射性的ルテチウムを用いた vipivotide tetraxetan の検討では、60~70% が血漿蛋白と結合していた。血液中の半減期は 41.6 時間 (68.8%) であり、血液クリアランスは 2.04 L/h (31.5%) であった。主な排泄経路は腎排泄であった。

表 2 VISION 試験の有効性の結果

	PLUVICTO + BSoC	BSoC
総生存期間 (OS)	N = 551	N = 280
死亡, n (%)	343 (62%)	187 (67%)
中央値, 月 (95% CI) ^a	15.3 (14.2, 16.9)	11.3 (9.8, 13.5)
ハザード比 (95% CI) ^b	0.62 (0.52, 0.74)	
P 値 ^c	< 0.001	
全奏効率 (ORR)		
評価可能な患者	N = 319	N = 120
ORR (CR+PR), n (%) (95% CI)	95 (30%) (25%, 35%)	2 (2%) (0%, 6%)
完全寛解 (CR), n (%)	18 (6%)	0 (0%)
部分奏功 (PR), n (%)	77% (24%)	2 (2%)
P 値 ^d	< 0.001	

^a Based on Kaplan-Meier estimate.

^b Hazard ratio based on the stratified Cox PH model.

^c Stratified log-rank test-sided p-value.

^d Stratified Wald's Chi-square test two-sided p-value.

〈吸収線量〉

PLUVICTO を投与された男性患者の推定被ばく線量を表 3 に示す。

〈副作用〉

臨床試験は、様々な条件で行われたため副作用の発現割合は臨床試験毎に比較することは困難であった。進行性の PSMA 陽性の mCRPC 患者を対象とした VISION 試験における PLUVICTO の安全性評価では無作為に 1 回以上投与された 734 人が登録された。最適な標準治療 (BSoC) に加え PLUVICTO を 7.4 GBq (200 mCi) を 6~10 週間毎に少なくとも 1 回以上投与した患者 (529 人) と BSoC のみを受けた患者 (205 人) で行われた。PLUVICTO と

BSoC を併用した患者の投与期間の中央値は 7.8 か月 (0.3~24.9 か月) であり、PLUVICTO の投与回数中央値は 5 回 (1~6 回) であった。PLUVICTO の投与量の中央値は 37.5 GBq (7.0~48.3 GBq) であった。PLUVICTO と BSoC を併用した患者の追跡期間の中央値は 14.8 か月であった。

PLUVICTO と BSoC を併用した患者の 36% で重篤な副作用が観察された。発生頻度が 1% 以上の重篤な副作用は、出血 (4%), 筋骨格痛 (3.8%), 敗血症 (3.2%), 貧血 (2.8%), 尿路感染症 (2.6%), 急性腎障害 (1.7%), 肺炎 (1.7%), 汎血球減少症 (1.3%), 発熱 (1.3%), 脊髄圧迫 (1.1%), 及び肺線維症 (1.1%) であった。致死的な副作用は 2.8% の患者で観察され、敗血症 (0.9%), 汎血球減少症

表 3 PLUVICTO を静脈内投与した際の男性患者の臓器、組織における推定被ばく線量

臓器・組織*	吸収線量 (Gy/GBq) N = 29		吸収線量の計算値 (7.4 GBq 投与) (Gy)		吸収線量の計算値 6 x 7.4 GBq = 44.4 GBq (Gy)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	0.033	0.025	0.24	0.19	1.5	1.1
脳	0.007	0.005	0.049	0.035	0.30	0.22
食道	0.025	0.026	0.18	0.19	1.1	1.1
目	0.022	0.024	0.16	0.18	0.99	1.1
胆嚢壁	0.028	0.026	0.20	0.19	1.2	1.1
心臓壁	0.17	0.12	1.2	0.83	7.8	5.2
腎臓	0.43	0.16	3.1	1.2	19	7.3
涙腺	2.1	0.47	15	3.4	92	21
左結腸	0.58	0.14	4.1	1.0	26	6.0
肝臓	0.090	0.044	0.64	0.32	4.0	2.0
肺	0.11	0.11	0.76	0.81	4.7	4.9
膵臓	0.027	0.026	0.19	0.19	1.2	1.1
前立腺	0.027	0.026	0.19	0.19	1.2	1.1
直腸	0.56	0.14	4.0	1.1	25	6.2
右結腸	0.32	0.078	2.3	0.58	14	3.4
唾液腺	0.63	0.36	4.5	2.6	28	16
小腸	0.071	0.031	0.50	0.23	3.1	1.4
脾臓	0.067	0.027	0.48	0.20	3.0	1.2
胃壁	0.025	0.026	0.18	0.19	1.1	1.1
睾丸	0.023	0.025	0.16	0.18	1.0	1.1
胸腺	0.025	0.026	0.18	0.19	1.1	1.1
甲状腺	0.26	0.37	1.8	2.7	11	16
全身	0.037	0.027	0.27	0.20	1.6	1.2
膀胱壁	0.32	0.025	2.3	0.19	14	1.1

*骨髄に対する推定吸収線量は含まれていない。

(0.6%), 肝障害 (0.4%), 頭蓋内出血 (0.2%), 硬膜下血腫 (0.2%), 虚血性脳卒中 (0.2%), COVID-19 (0.2%), 誤嚥性肺炎 (0.2%) であった。PLUVICTO を投与された患者の 12% において、副作用のために治療が中止となった。治療が中止となった原因の中で発生率が 1% 以上のものは、貧血 (2.8%), 血小板減少症 (2.8%), 及び白血球減少症 (好中球減少症を含む) (1.7%) であった。PLUVICTO の投与の中断は、16% の患者で発生し、発生頻度の高い副作用 (3% 以上) は貧血 (5%), 血小板減少症 (3.6%) であった。PLUVICTO の投与量の減量に繋がる副作用は患者の 6% で発生し、発生頻度の高い副作用 (1% 以上) は血小板減少症 (1.9%) と貧血 (1.3%) であった。PLUVICTO と BSoC を併用した患者で発生頻度の高い副作用 (20% 以上) は倦怠感, 口渇, 悪心, 貧血, 食欲不振, 及び便秘であった。PLUVICTO と BSoC を併用した患者の臨床検査では、リンパ球, ヘモグロビン, 白血球, 血小板, カルシウム, 及びナトリウムにおいて、ベースラインから 30% 以上の減少が観察された。

〈使用上の注意事項〉

PLUVICTO は女性への使用は確立されていないが、その作用機序から胎児への害が想定される。

妊婦に対する影響や授乳に対する影響についても調べられていない。また、小児に対する使用も確立されていない。

PLUVICTO の投与量にしたがい腎機能障害が増加すると予想される。軽度から中程度の腎機能障害者に適用する場合には、腎機能と副作用について頻繁に確認する必要がある。一方、重度の腎機能障害者又は、末期の腎疾患患者への適用は研究されていない。

参考文献

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学部放射線医薬品専門委員会, *Isotope News*, **708**, 25-43 (2013) ((2)~(8)も *Isotope News* に掲載)
<https://www.jrias.or.jp/report/cat4/419.html>
- 2) 製品添付文書 URL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214793s000lbl.pdf
- 3) https://www.jrias.or.jp/pdf/2202_BUKAIKATSUDOU_IYAKUHIN.pdf
- 4) S.Y.Cho, *et.al.*, *J. Nucl. Med.*, **53**, 1883-1891 (2012)
- 5) Z.Szabo, *et.al.*, *Mol. Imaging Biol.*, **17**, 565-574 (2015)
- 6) 製品添付文書 URL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215833s000lbl.pdf
- 7) S.A.Kularatne, *et.al.*, *Mol. Pharm.*, **6**, 790-800 (2009)
- 8) M.Benesova, *et.al.*, *J. Nucl. Med.*, **56**, 914-920 (2015)

*放射性医薬品専門委員会

委員長：間賀田 泰寛 (浜松医科大学光先端医学教育研究センター), 委員：秋澤 宏行 (昭和薬科大学), 和泉 啓司郎 (日本病院薬剤師会), 上原 知也 (千葉大学大学院薬学研究院), 小野口 昌久 (金沢大学医薬保健研究域保健学系), 川井 恵一 (金沢大学医薬保健研究域), 丸野 廣大 (虎の門病院), 山本 由美 (東北医科薬科大学薬学部)