

国内未承認放射性医薬品の現状について (10)

(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

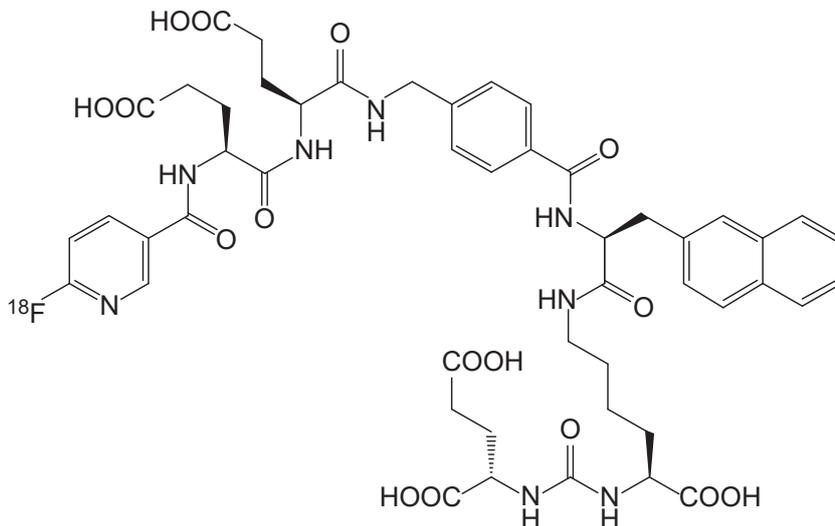
内未承認薬の現状を総覧する目的で、「国内未承認放射性医薬品の現状について」を本誌に9報にわたって掲載した¹⁾。本専門委員会では、その後も引き続き国内未承認薬に関する情報を収集し、随時本誌にて紹介していくことにしており、今回新たな国内未承認薬について情報を得たので、ここに紹介したい。なお、この情報は2023年9月時点のものであるため、参考にされる場合はご留意いただきたい。

RADELUMIN™

一般名：RADELUMIN 注射薬

化合物名：(3*S*,10*S*,14*S*)-1-(4-(((*S*)-4-carboxy-2-(((*S*)-4-carboxy-2-(6-¹⁸F-fluoronicotinamido)butanamido)butanamido)methyl)phenyl)-3-(naphthalen-2-ylmethyl)-1,4,12-trioxo-2,5,11,13-tetraazahexadecane-10,14,16-tricarboxylic acid

構造式：



分子量：1030.0

参考文献2) より作成

※「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。

〈開発、承認の経緯及び効果・効能〉

RADELUMIN は、2016年に独ハイデルベルク大学のCardinaleらによって開発された¹⁸F-PSMA-1007であり、以前本稿で紹介した⁶⁸Ga-PSMA-11³⁾や¹⁸F-DCFPyL⁴⁾と同様に、前立腺特異的膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)に結合する薬剤である。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。本化合物の特徴は、尿中排泄量が少ないこと、また前立腺癌に対し低いPSA値でも高い検出率を示し、再発と初期どちらにおいても高い感度と特異度を示すことである。RADELUMINは、原発巣の根治的治療後にPSA値の再上昇を伴い再発した前立腺癌へのPET検査を適応として、2021年12月にフランス医薬品・保健製品安全庁(ANSM)の承認を受けた。

〈標的への集積機序〉

¹⁸F-PSMA-1007は、前記のとおりPSMAの結合に必要な非対称ウレア構造を持つF-18標識体である。¹⁸F-PSMA-1007は、PSMAが過剰発現している前立腺癌に高い親和性で結合し集積する。

〈臨床成績〉

本薬剤の有効性に関するデータは、フランスで患者190名を対象として実施されたABX-CT-301試験(NCT04102553)において評価された⁵⁾。

患者は、限局性前立腺癌に対する原発巣の根治治療後に、血清PSA値の上昇により再発が疑われる高齢の成人男性であった。ABX-CT-301試験では、¹⁸F-PSMA-1007を用いたPET検査と、¹⁸F-フルオロコリンを用いたPET検査とを比較した。これら2つの放射性医薬品を用いて得られたPET/CT画像は、PET/CT検査の画像を見ていない盲検専門家グループが判定した病変の進行度を参考にして、独立した盲検読影医が読影した。全読影医による全体的な検出率は、¹⁸F-PSMA-1007で77%、¹⁸F-フルオロコリンで57%であり、その差は統計的に有意であった。前立腺癌の再発が確認された患者72名において78か所の再発部位があった。最も多く再発が認められた部位は骨盤(n=59。前立腺、骨盤リンパ節、骨盤骨格を含む)で、次が脊椎n=6であった。他の部位に再発が認められた患者はそれぞれ0~3名だった。全体として、¹⁸F-PSMA-1007において、

¹⁸F-フルオロコリンよりも多くの部位や骨盤病変を有する患者が検出された。¹⁸F-PSMA-1007の方が、¹⁸F-フルオロコリンよりも、部位ごとの病変検出の感度が高かった。ただし、¹⁸F-PSMA-1007と¹⁸F-フルオロコリンの間には、陽性的中率に有意な差はなかった。

〈体内動態〉

¹⁸F-PSMA-1007は、静脈内投与後に速やかに体内に分布し、健常者において投与放射能の平均血中濃度は76%(注射2分後)、22%(1時間後)、12%(2時間後)、8%(3時間後)であった。投与1時間後には、癌病巣が確認でき、3時間後まで取込みが増加した。再発病巣のSUVmaxの中央値は、4~40の範囲である。

非標的臓器における¹⁸F-PSMA-1007の集積量は、投与3時間後までの腎臓、唾液腺、涙腺、肝臓、脾臓、胆嚢で最も高かった(SUVmean中央値は12~30)と報告されている。¹⁸F-PSMA-1007は主に肝臓・胆管から排泄される。

投与後6時間以内の尿中排泄が少ないため、RADELUMINの有効半減期は¹⁸Fの物理的半減期(約110分)とほぼ同等と考えることができる。

〈撮像条件〉

投与90~120分後から、上腕を挙上させ大腿中部から頭頂までの全身撮像を行うことが推奨される。

〈吸収線量〉

成人患者へのRADELUMINの静脈投与後の推定被ばく線量を表1に示す。OLINDA/EXM(臓器レベル線量評価/指数モデル)ソフトウェアのバージョン2.1を使用して、ヒト分布データから計算した。実効線量は、ICRP(国際放射線防護委員会)勧告刊行物103で定義されている組織加重係数を使用して計算した。

体重70kgの成人に対する推奨投与量である280MBqを投与した場合の実効線量は約5.3mSvと推定される。280MBqを投与した場合、決定臓器である胆嚢、腎臓、肝臓の吸収線量は、それぞれ39mGy、29mGy、25mGyと見積もられる。

表 1 ¹⁸F-PSMA-1007 を投与された前立腺癌患者の推定被ばく線量

臓器・組織	吸収線量 (mGy/MBq)	臓器・組織	吸収線量 (mGy/MBq)
脳	0.003	膀胱壁	0.021
目	0.007	下部結腸	0.024
精巣	0.007	心筋	0.026
骨形成細胞	0.010	小腸	0.033
筋肉	0.010	副腎	0.035
胸腺	0.011	唾液腺	0.064
赤色骨髄	0.012	膵臓	0.068
直腸	0.015	脾臓	0.085
肺	0.015	肝臓	0.088
甲状腺	0.015	腎臓	0.103
胃	0.017	胆嚢壁	0.140
上部結腸	0.018	全身	0.010
食道	0.019	—	—
実効線量	0.019 mSv/MBq		

〈副作用〉

現在のところ、有害事象は観察されていない。

RADELUMIN には非常に少量のアルコールが含まれており、アルコールに過敏な患者においては、運転能力や機械の使用能力を低下させる可能性がある。

〈使用上の注意事項〉

RADELUMIN は女性への使用は適応外である。
妊よう性に関する検討は行われていない。

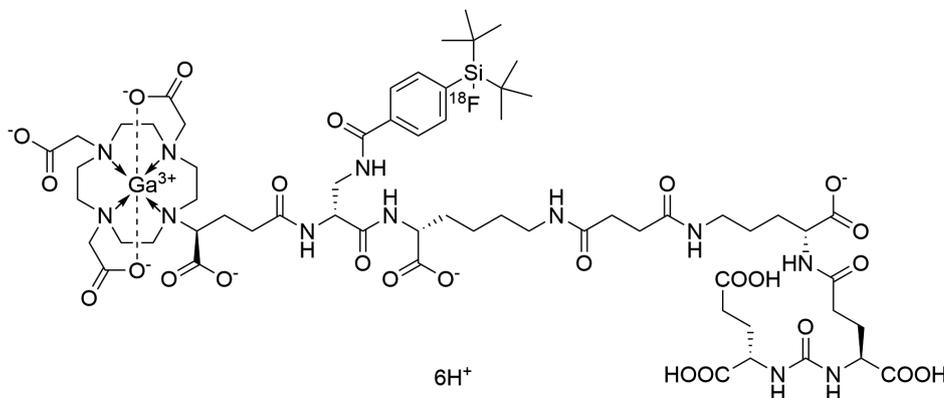
腎機能障害及び肝機能障害のある患者への適用は検討されていない。

POSLUMA™

一般名：POSLUMA 注射薬

化合物名：gallate(6-), [(4S,8S,13R,27R,30R,35S)-35-[4,10-bis[(carboxykO)methyl]-7-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl-kN1,kN4,kN7,kN10]-30-[[[4-[bis(1,1dimethylethyl)fluoro-¹⁸F-silyl]benzoyl]amino]methyl]-1,36-dihydroxy-1,6,11,18,21,29,32,36-octaoxo5,7,12,17,22,28,31-heptaazahexatriacontane-4,8,13,27-tetracarboxylato(9-)]-, hydrogen(1:6)

構造式：



(非放射性 Ga を配位している。
参考文献 6) より作成

分子量：1537.3

〈開発、承認の経緯及び効果・効能〉

flotufolastat F 18 は以前本稿で紹介した⁶⁸Ga-PSMA-11³⁾ や¹⁸F-DCFPyL⁴⁾、前項で紹介した¹⁸F-PSMA-1007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PSMAに結合する薬剤であり、2020年にミュンヘン工科大学のHJ Westerらにより報告された⁷⁾。これまでのPSMA結合化合物とは異なり、非対称ウレア構造の代わりにGlu-NH-CO-NH-Gluを用いている。また、¹⁸Fの代わりに非放射性フッ素を含有する同一構造の化合物を用いて、金属PET核種である⁶⁸Gaを用いた標識を可能としたり、治療用核種である¹⁷⁷Luによる標識を可能とし、逆に、これらの非放射性金属を配位させた¹⁸F標識体の調製を可能とする構造を有する。これらの構造変換により、先行する化合物と比較して早い血中クリアランス、低い肝胆系排泄と早い腎排泄が達成された。PETイメージングを目的として2023年5月にFDAの承認を受けた。

〈標的への集積機序〉

flotufolastat F 18 は前記のとおり前立腺癌細胞に過剰発現するPSMAに結合し (IC₅₀ = 4.4 nM)、集積し内在化する。

〈臨床成績〉

POSLUMAの安全性、有効性は、前立腺癌患者を対象とした2つの前向き多施設共同非盲検単群試験LIGHTHOUSE (NCT04186819) とSPOTLIGHT (NCT04186845) により評価された。

LIGHTHOUSEでは、初回確定診断後の前立腺癌患者を対象として評価された。本試験では、根治的前立腺摘除術と骨盤リンパ節郭清術の適応となる、悪性中リスク (32%) 又は高/超高リスク (68%) と診断された356名の患者が登録された。3人の中央読影医が臨床情報を知らされていない状態で、骨盤内リンパ節で前立腺癌陽性と考えられる病変について読影した。病理組織の得られた296名について解析を行った。平均年齢は65歳 (範囲46~82歳)、白人が82%であった。血清PSAの中央値は8.4 ng/mLであった。グリソンスコアは7が45%、8が26%、9が25%であった。患者の約24%は病理学的に骨盤内リンパ節転移を有していた。3人の読影医による読影の結果、感度23~30%、特異度93~97%、

陽性的中率57~70%、陰性的中率80~81%であった。

SPOTLIGHTでは、血清PSA値が0.2 ng/mL以上あるいは直前値より2 ng/mL以上上昇し前立腺癌の再発が疑われた391名の患者を対象として評価された。3人の中央読影医が臨床情報を知らされていない状態で、前立腺癌陽性と考えられる病変について、前立腺、骨盤リンパ節、その他の3分類の領域別に読影した。389名にPOSLUMAによるPET検査が施行され、その平均年齢は68歳 (範囲: 43~86歳)、白人が75%であった。血清PSA値の中央値は1.1 ng/mLで、60%の患者は2.0 ng/mL未満であった。根治的前立腺摘除術を受けた患者は79%であった。病理学的に、又は90日以内に得られた他の画像 (CT, MRI, 骨シンチグラフィ、又は¹⁸F-フルシクロペンPET) のいずれかの参照標準と比較した。366名の患者 (94%) において、少なくとも1人の読影医が少なくとも1つのPOSLUMA陽性病変を指摘した。参照標準は、画像のみ (n=297) 又は病理組織 (n=69) であった。POSLUMA陽性のうち、46~60%が参照標準でも陽性と分類されたが、PET陽性率には真陽性と偽陽性が含まれるため、診断性能の指標にはならない。読影者間 Fleiss' kappa 係数 (3人以上の評価者の評価一致度を示す係数) は0.41 (Moderate と解釈される) であった。更に領域ごとに評価すると、Fleiss' kappa 係数は、前立腺で0.40 (Fair)、骨盤リンパ節で0.73 (Substantial)、その他の領域で0.62 (Substantial) であった。

〈体内動態〉

flotufolastat F 18 は静脈内投与後、肝臓に15.8%、心腔内に7.4%、腎臓に3.2%分布した。flotufolastat F 18 は投与後50分まで代謝を受けない。投与2時間後までに投与量のうち7%が、4.5時間後までに15%が尿中へ排泄された。

〈撮像条件〉

撮像前に排尿させ、投与1時間後から、上腕を挙上させ大腿中部から頭頂までの全身撮像を行う。

〈吸収線量〉

POSLUMAの静脈内投与による成人男性の臓器及び組織の推定吸収線量を表2に示す。推奨投与放射

表2 POSLUMA 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 (平均) (mGy/MBq)	臓器・組織	吸収線量 (平均) (mGy/MBq)
副腎	0.184	脾臓	0.028
脳	0.002	耳下腺	0.114 *
胸	0.004	赤色骨髄	0.010
胆嚢壁	0.017	皮膚	0.002
大腸下部壁	0.007	小腸	0.012
大腸上部壁	0.010	脾臓	0.083
心臓壁	0.020	胃壁	0.012
腎臓	0.172	舌下腺	0.065 *
涙腺	0.080 *	顎下腺	0.148 *
肝臓	0.062	精巣	0.005
肺	0.010	胸腺	0.010
筋肉	0.006	甲状腺	0.010
骨形成細胞	0.012	膀胱壁	0.006 **
卵巣	0.005	子宮	0.011
実効線量	0.014 ** mSv/MBq		

* 他臓器・組織からの線量を含まない。

** 1時間ごとの排尿を想定して求められている。

エネルギー 296 MBq を投与した場合の実効線量は 4.1 mSv と推定される。決定臓器は副腎、腎臓、顎下腺であり、それぞれの放射線吸収線量は 54.3 mGy、51.0 mGy、43.8 mGy と見積もられた。PET/CT 検査を行う場合、CT 撮影の設定に応じて被ばく量が増加する。

〈副作用〉

単回投与を受けた 747 名の臨床試験期間中に 0.4% 以上の患者に報告された副作用は、下痢 5 名 (0.7%)、血圧上昇 4 名 (0.5%)、投与部位の痛み 3 名 (0.4%) であった。

〈使用上の注意事項〉

POSLUMA 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、正常組織で発生する可能性がある。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、前立腺癌における flutufolastat F 18 の取込みを変化させる可能性がある。

PET 検査前に水分補給を十分にさせ、POSLUMA 投与後最初の数時間はできるだけ頻りに飲水し、排

尿するよう促す。

POSLUMA は女性へは適応外である。flutufolastat F 18 の使用による妊婦又は動物における有害な発達の結果のリスクに関する情報はない。POSLUMA 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。

flutufolastat 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ない。

小児における安全性と有効性は確立されていない。

POSLUMA の臨床試験を行った 747 名の患者のうち、463 名 (62%) が 65 歳以上、118 名 (16%) が 75 歳以上であり、これらの患者と若年成人患者との間で有効性と安全性に差は認められなかった。

参考文献

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学会放射線医薬品専門委員会、国内未承認放射性医薬品の現状について、*Isotope News*, **708**, 25-43 (2013) ((2) ~ (9) 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.has-sante.fr/upload/docs/application/>

- pdf/2022-05/radelumin-rcp.pdf
- 3) https://www.jrias.or.jp/pdf/2202_BUKAIKATSUDOU_IYAKUHIN.pdf
- 4) https://www.jrias.or.jp/pdf/2210_BUKAIKATSUDOUHOUKOKU.pdf

- 5) P. Olivier, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **64**, 579-585 (2023)
- 6) 製品添付文書 URL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216023s000lbl.pdf
- 7) A. Wurzer, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **61**, 735-742 (2020)

国内における未承認薬の承認状況

2013年の第1報より2022年の第9報までに報告した国内未承認薬について、その後の承認等の状況を以下に示す。表では、商品としては異なるが薬の有効成分が同じ場合、同じ放射性医薬品として扱っている。

本稿での紹介後に承認国で販売中止となったものが6件（承認後の有害事象報告が1件、商業的な理由による販売中止が5件）あるが、10件（診断用7件、治療用3件）は5年前後遅れて日本でも承認されている。また現在2件の薬剤については国内で治験が進められている。

・国内承認された診断用放射性医薬品

商品名 (海外)	国内商品名	有効成分/一般名	国内承認適応	海外承認機関, 承認年月日	国内承認日	備考
Ammonia N13	アンモニア	¹³ N-ammonia	虚血性心疾患の診断	FDA 2007/8/23		合成装置の承認 (2012/4)
Amyvid	アミザイット静注	¹⁸ F-florbetapir	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	FDA 2012/4/6 EMA 2013/1/14	2016/12/19	合成装置の承認 (2014/7)
DaTSCAN	ダットスキヤン静注	¹²³ I-ioflupane	パーキンソン症候群、レビ-小体型認知症の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ	EMA 2000/7/27 FDA 2011/1/14	2013/9/20	
OctreoScan	オクトレオスキヤン静注用セット	¹¹¹ In-pentetreotide	神経内分沁腫瘍の診断におけるソノマトスタチン受容体シンチグラフィ	FDA 1994/6/2	2015/9/28	
VIZAMYL	ビザミル静注	¹⁸ F-flutemetamol	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	FDA 2013/10/25 EMA 2014/8/22	2017/9/27	合成装置の承認 (2015/5)
Neuraceq	フロルベタベン	¹⁸ F-florbetaben	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	EMA 2014/2/20 FDA 2014/3/19		合成装置の承認 (2016/10)
Axumin	アキユミン静注	¹⁸ F-fluciclovine	初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化	FDA 2016/5/27 EMA 2017/5/21	2021/3/23	

・国内で臨床試験が行われている診断用放射性医薬品

商品名 (海外)	国内商品名	有効成分/一般名	対象疾患	海外承認機関, 承認年月日	国内承認日	備考
Gallium Ga 68 PSMA-11 Injection		⁶⁸ Ga-PSMA-11	前立腺癌	FDA 2020/12/1 EMA 2022/12/9		国内第II相臨床試験開始 (2022/9)

・国内承認された治療用放射性医薬品

商品名 (海外)	国内商品名	有効成分/一般名	国内承認適応	海外承認機関, 承認年月日	国内承認日	備考
Alpharadin (Xofigo)	ゾーフイゴ静注	²²³ Ra-radium chloride	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌	FDA 2013/5/15 EMA 2013/11/13	2016/3/28	
LUTATHERA	ルタテラ静注	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	ソマトスタチン受容体陽性の神経内分沁腫瘍	EMA 2017/9/26 FDA 2018/1/26	2021/6/23	
AZEDRA	ライアットMIBG-I131静注	¹³¹ I-iokebenguane	MIBG集積陽性の治療切除不能な褐色細胞腫・パラガンングリオーマ	FDA 2018/7/30	2021/9/27	

・国内で臨床試験が行われている治療用放射性医薬品

商品名 (海外)	国内商品名	有効成分/一般名	対象疾患	海外承認機関, 承認年月日	国内承認日	備考
PLUVICTO		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	前立腺癌	FDA 2022/3/23 EMA 2022/12/9		国内第III相臨床試験開始 (2021/12)

・現在も未承認の診断用放射性医薬品

商品名 (海外)	有効成分/一般名	適応	海外承認機関, 承認年月日
CardioGen-82	⁸² Rb-rubidium chloride	心筋血流のPET画像診断	FDA 1989/12/29
ProstaScint	¹¹¹ In-capromab pentetide	前立腺癌	FDA 1996/10/28
IASOdopa	¹⁸ F-fluorodopa	パーキンソン症候群、神経内分泌腫瘍	ANSM 2006/11/16 FDA 2019/10/10
IASOfu	¹⁸ F-fluoride	骨転移腫瘍	ANSM 2008/7/21 FDA 2015/7/30
Scintimun	^{99m} Tc-besilesomab	骨髄炎画像診断	EMA 2010/1/11
IASOcholine	¹⁸ F-fluorocholine	前立腺癌、肝細胞癌	ANSM 2010/4/2
Lymphoseek	^{99m} Tc-tilmanocept	乳癌又はメラノーマ患者のセンチネルリンパ節のマッピング	FDA 2013/3/13 EMA 2014/11/19
IASOglio	¹⁸ F-fluoroethyl-L-tyrosine	グリオーマが発生している脳病変の特性評価等	ANSM 2015/12/23
NETSPOT	⁶⁸ Ga-DOTATATE	ソマトスタチン受容体を発現する成人・小児神経内分泌腫瘍のPET検査	FDA 2016/6/1
Ga 68 DOTATOC INJECTION	⁶⁸ Ga-DOTATOC	ソマトスタチン受容体サブタイプ2を発現する成人・小児神経内分泌腫瘍のPET検査	FDA 2019/8/21
CERIANNA	¹⁸ F-fluoroestradiol	エストロゲン受容体陽性乳癌病変の検出	FDA 2020/5/20
TAUVID	¹⁸ F-flortaucipir	アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害患者の神経原線維変化の密度と分布の画像化	FDA 2020/5/28
Detectnet	⁶⁴ Cu-DOTATATE	ソマトスタチン受容体サブタイプ2を発現する成人神経内分泌腫瘍のPET検査	FDA 2020/9/3
PYLARIFY	¹⁸ F-piflufolastat	PSMAを発現している前立腺癌のPET検査	FDA 2021/5/26

* 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), 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)