

## 国内未承認放射性医薬品の現状について (4)

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\*

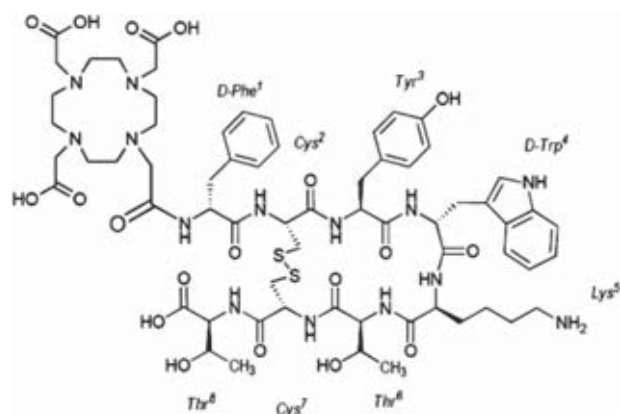
### はじめに

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応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) の本欄に掲載した。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2016年11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。

### NETSPOT

一般名： $^{68}\text{Ga}$ -dotatate (注射薬)

構造式：



参考文献1) より引用

<開発、承認の経緯及び効果・効能>

$^{68}\text{Ga}$ -dotatate 注射液は、ソマトスタチン受容体 (SSTR) を発現する、成人・小児神経内分泌腫瘍 (NET) の PET 検査に使用される放射性診断薬である。本剤を調製するための無菌単回投与用キット (放射性診断薬作成キット) である NETSPOT が2016年6月に米国 FDA の承認を受けた<sup>1)</sup>。

NET は神経内分泌系 (胃、小腸、膵臓、肺など) のホルモン産生細胞から生じる良性あるいは悪性腫瘍である。NET は内分泌系を調節するホルモンの一つであるソマトスタチンに対する受容体を発現する。 $^{68}\text{Ga}$ -dotatate は、ソマトスタチンの誘導体であり、SSTR に結合する。

### ※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 (大阪大学名誉教授), 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), 菊池 敬 (北里大学病院), 藤林 靖久 (量子科学技術研究開発機構), 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), 安原 真人 (東京医科歯科大学医学部附属病院) (任期：2018年3月まで)

### ＜標的への集積機序＞

NETSPOTは、DOTA-0-Tyr3-Octreotateとしても知られる環状8アミノ酸ペプチドであり、キレーターであるDOTAが結合している。アミノ酸配列はH-D-Phe-Cys-Tyr-D-Try-Lys-Thr-Cys-Thr-OHであり、一つのジスルフィド結合を持つ。

分子量は1435.6 Daであり、化学構造は上記の通りである。

<sup>68</sup>Ga-dotatateはソマトスタチン受容体サブタイプ2 (SSTR2) に対して高い親和性を持つ。SSTR2を過剰発現する悪性がん細胞などに対して結合する。

### ＜臨床成績＞

NETSPOTの有効性は以下の3つの非盲検単群試験(研究A-C)により評価された。

研究Aでは、97人の成人NET患者(疑いを含む)(平均54歳、男性41人、女性56人)に対し、<sup>68</sup>Ga-dotatate PETを用いて独立した2名の読影者により盲検下に評価された。画像は3年以内に撮像されたCT/MRI及び<sup>111</sup>In-pentetreotideによるSPECT画像と比較された。CT/MRI及び<sup>111</sup>In-pentetreotide SPECT画像が入手可能な78人中74人で<sup>68</sup>Ga-dotatate PETとCT/MRIの結果が一致した。CT/MRIでNETの局在が診断された50人中48人で<sup>68</sup>Ga-dotatateは陽性を示した。その中の13人は<sup>111</sup>In-pentetreotideは陰性であった。一方で、CT/MRIが陰性を示した28人中26人で<sup>68</sup>Ga-dotatateは陰性であった。

研究Bは、臨床症状、腫瘍マーカーレベルの上昇、その他特徴からNETが疑われた患者104人(平均58歳、男性52人、女性52人)を対象とし、<sup>68</sup>Ga-dotatateの腫瘍局在診断能を病理(n=49)又は5ヶ月間の経過観察(n=55)を参照基準として後ろ向き研究で評価した。読影は2名の読影者の意見の総意により非盲検下に実施された。NETの局在が病理学的に確定された36人中、<sup>68</sup>Ga-dotatateは29人で陽性で正確にNETの局在を同定、7人は偽陰性であった。残りの68人は上記参照基準によりNETが確認されず、<sup>68</sup>Ga-dotatateは61人で陰性、7人で偽陽性であった。

研究Cでは、研究Bと同じ参照基準を用いて63人の患者(平均58歳、男性34人、女性29人)に対してNETの再発が評価された。読影は独立した2名の読影者により盲検下に実施された。読影者1及び読影者2は、それぞれ、参照基準を満たした29人のうち23人及び22人で正確にNETの局在を指摘し、参照基準で腫瘍がみられなかった34人のうち29人及び32人で正確に診断した。

### ＜体内動態＞

<sup>68</sup>Ga-dotatateは下垂体、甲状腺、脾臓、副腎、腎臓、膵臓、前立腺、肝臓、唾液腺を含むSSTR2発現臓器へ集積する。大脳皮質や心臓には集積せず、胸腺や肺への集積も低い。投与後4時間の間に投与量の12%が尿中に排泄される。

### ＜吸収線量＞

<sup>68</sup>Ga-dotatateを投与された患者の臓器・組織の被ばく線量を表1に示す。

表1 <sup>68</sup>Ga-dotatate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 ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )	臓器/組織	吸収線量 ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )
副腎	86	筋肉	12
脳	10	卵巣	16
乳房	10	膵臓	15
胆嚢壁	16	赤色骨髄	15
大腸下部壁	15	造骨性細胞	21
小腸壁	25	皮膚	10
胃壁	13	脾臓	109
大腸上部壁	21	精巣	10
心臓壁	18	胸腺	12
腎臓	93	甲状腺	11
肝臓	50	膀胱壁	98
肺	6	子宮	15
全身	14	—	—
実効線量	21 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$		

### ＜使用上の注意事項＞

<sup>68</sup>Ga-dotatateの取込みはNET内のソマトスタチン受容体のレベルを反映している。しかし、他の神経冠組織由来のがん種への取込みが見られる。さらに、甲状腺疾患や亜急性炎症、膵臓の鉤状突起への生理的な集積が認められることがある。

非放射性ソマトスタチン及びその誘導体は<sup>68</sup>Ga-dotatateと競合してSSTRに結合する。長時間作用型のソマトスタチン誘導体を使用する場合は、その使用前に診断すべきである。また短時間作用型のソマトスタチン誘導体は診断の24時間前までであれば使用できる。

妊婦に対する影響は調べられていない。授乳等に関する情報は無い。投与12時間は授乳を中断することが勧められる。

## <参考文献>

### 1) 製品添付文書 URL

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2016/208547s0001bl.pdf

## Axumin

一般名：(1R, 3R)-1-Amino-3-[<sup>18</sup>F]fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (<sup>18</sup>F-Fluciclovine) (注射薬)

構造式：



参考文献 1) より引用

### <開発、承認の経緯及び効果・効能>

Axumin は、合成アミノ酸の一種を放射性同位元素 <sup>18</sup>F で標識した <sup>18</sup>F アミノ酸誘導体である <sup>18</sup>F-Fluciclovine を有効成分として含有するもので、初回治療後の血中 PSA 濃度の上昇により、前立腺癌の再発が疑われる患者における PET 診断に用いるものとして、2016 年 5 月に米国 FDA に承認された<sup>1)</sup>。

前立腺癌は、世界的に男性で 2 番目に多いがんであり、2016 年の米国での罹患数は推定 181,000 例で、前立腺癌による死亡例は 26,100 例と推定される<sup>2)</sup>。前立腺癌は、前立腺又は前立腺床に局所的に発生するが、骨盤内リンパ節や、より遠隔のリンパ節、又は骨に転移する。治療法の選択においては、再発部位の把握、及び患者の希望が大きく影響する。PSA 値の低い患者においては、放射線治療や凍結療法が局所再発部位に対する治療に用いられる。一方で、転移のある患者においては、抗ホルモン療法や化学療法、又は免疫療法が推奨されている<sup>3)</sup>。

前立腺癌患者における検査及び病期診断においては画像診断が多用されるが、これまで利用可能な画像診断は完全ではなく、一般的な画像診断の結果が陰性で、限局性癌の治療を受けた患者の 10% で生化学的な再発が認められる<sup>2)</sup>。加えて、前立腺又は前立腺床を越えて広がる病巣に対して、従来の画像診断における検出率は通常非常に低く 11% との報告もある。より高感度に再発病巣を検出する画像診断に対する医療ニーズは確実に存在する<sup>3)</sup>。

Axumin は、現在腫瘍診断で幅広く使用されている <sup>18</sup>F-FDG と同等の腫瘍集積性を示すが、骨盤腔内及び脳でのバックグラウンドが低く、また炎症への集積も低いことが示唆されている。Axumin を用いた PET 診断により前立腺癌の再発部位を特定することで、個々の患者の適切な治療法選択を支援する<sup>1)</sup>。なお、グリオーマに対

する Axumin の有用性も現在検討されている<sup>3)</sup>。

### <標的への集積機序>

<sup>18</sup>F-Fluciclovine は、合成アミノ酸であり、前立腺癌細胞にて亢進している LAT1 や ASCT2 等のアミノ酸トランスポーターを介して、哺乳類の細胞内に取り込まれる<sup>4,5)</sup>。<sup>18</sup>F-Fluciclovine は、周辺の正常組織と比較し、前立腺癌細胞に、より多くの量に取り込まれる<sup>1)</sup>。

### <臨床成績>

Axumin の有効性と安全性は、前立腺全摘出術や放射線療法の後、PSA 値の上昇により前立腺癌の再発が疑われた男性患者を対象とした、2 つの試験 (試験 1 及び 2) に基づいて評価された<sup>1)</sup>。

試験 1 では、105 例の Axumin による PET 検査と、前立腺床 (prostate bed) への生検及び画像により病変が疑われた部位の生検により得られた組織病理との比較が行われた。PET/CT 検査では、通常腹部及び骨盤の領域について実施した。Axumin の画像は実施施設の読影者が評価した後、3 名の独立した読影者が盲検下で評価した。評価は、各患者及び特に前立腺床及び前立腺外 (Extraprostatic) での再発部位の検出能で示し、その結果、3 名の独立読影の結果はほぼ一致し、実施施設の読影者の結果とも一致した。

Axumin による検出率は、PSA 値に影響を受けるようであった。一般に、陰性画像を示す患者では、陽性画像を示す患者よりも PSA 値が低かった。PSA 値が 1.78ng/mL 以下 (全体の 4 分の 1) の患者では、25 例中 15 例が陽性であり、このうち 11 例は組織病理でも陽性であることが確認された。残りの 4 分の 3 では、74 例中 71 例が陽性であり、58 例が組織病理の結果と一致した。PSA 値の低い 4 分の 1 の集団の 25 名では、4 例の偽陽性と 1 例の偽陰性が認められた。残りの 4 分の 3 の集団の 74 名については、13 例の偽陽性があり、偽陰性は認められなかった。

試験 2 では、PSA 値の中央値が 1.44ng/mL (四分位数間範囲 0.78-2.8ng/mL) である患者において、96 例の Axumin による PET 検査と <sup>11</sup>C-choline による PET 検査との一致が評価された。実施施設の読影者による <sup>11</sup>C-choline の結果と試験 1 の盲検下における 3 人の独立した読影者による Axumin の結果との一致率は、それぞれ 61, 67, 77% であった。

### <体内動態>

静注後、<sup>18</sup>F-Fluciclovine は肝臓 (投与放射能の 14%)、脾臓 (3%)、肺 (7%)、赤色骨髄 (12%)、心筋 (4%) に分布し、その後、骨格筋に分布する。静注後最初の 4

時間で、投与放射能の3%が尿中に排泄された。また、投与後24時間では、5%が尿中に排泄された<sup>1)</sup>。

#### <吸収線量>

Axuminを投与された患者の臓器・組織の被ばく線量を表2に示す。

表2 Axuminを投与した前立腺癌の再発が疑われる患者の臓器/組織における被ばく線量<sup>1)</sup>

臓器/組織	吸収線量 ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )	臓器/組織	吸収線量 ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )
副腎	16	筋肉	11
脳	9	卵巣	13
乳房	14	睪臓	102
胆嚢壁	17	赤色骨髄	25
大腸下部壁	12	造骨性細胞	23
小腸壁	13	皮膚	8
胃壁	14	脾臓	24
大腸上部壁	13	精巣	17
心臓壁	52	胸腺	12
腎臓	14	甲状腺	10
肝臓	33	膀胱壁	25
肺	34	子宮	45
全身	13	—	—
実効線量	22 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$		

#### <使用上の注意事項>

AxuminによるPET検査では、誤読影が発生する可能性がある。陰性画像であっても、再発前立腺癌の存在を否定できるものではない。また、陽性画像であっても、再発前立腺癌の存在を確定できるものではない。Axuminの診断能は、PSA値により影響を受ける(臨床成績の項参照)。<sup>18</sup>F-Fluciclovineの取り込みは前立腺癌に特異的なものではなく、他の腫瘍や原発性前立腺癌に存在する良性の前立腺肥大でも起こる。再発が疑われる部位の組織病理評価を含む、他の臨床知見と関連させて評価を行うことが推奨される<sup>1)</sup>。

#### <参考文献>

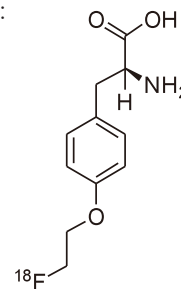
- 1) 製品添付文書 URL  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208054s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208054s000lbl.pdf)
- 2) FDA 審査資料 Medical Review URL  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/208054Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208054Orig1s000MedR.pdf)

- 3) Blue Earth Diagnostics 社ホームページ URL  
<http://www.blueearthdiagnostics.com/technology/disease-states/>
- 4) Okudaira H., et al., *J Nucl Med*, **52**, 822-829 (2011)
- 5) Okudaira H., et al., *Nucl Med Biol*, **40**, 670-675 (2013)

## IASOglio

一般名: O-(2-[<sup>18</sup>F]Fluoroethyl)-L-tyrosine (<sup>18</sup>F-FET) (注射薬)

構造式:



参考文献1) より引用

#### <開発, 承認の経緯及び効果・効能>

<sup>18</sup>F-FETは、アミノ酸消費が増大する病態、器官、組織への機能的なアプローチを可能とするPET検査薬である。<sup>18</sup>F-FETは、以下を適応とする放射性医薬品として、IASOglioの商品名で、2015年12月にフランスで承認された<sup>2)</sup>。

- ・グリオーマが発生している脳病変の特性評価
- ・グリオーマが発生している脳病変症例に対して生検術を行うためのガイド
- ・グリオーマのグレード分類
- ・放射線治療前に行われる脳腫瘍の病巣範囲の決定
- ・治療後にグリオーマの残存又は再発が疑われる症例における放射線壊死と腫瘍再発の鑑別の検出

#### <標的への集積機序>

<sup>18</sup>F-FETは、アミノ酸トランスポーターLAT1に代表されるアミノ酸輸送系system Lを介して腫瘍細胞に能動的に取り込まれるが、タンパク質には組み込まれず、血中濃度も急速には低下しないため、細胞内濃度が上昇する<sup>2)</sup>。

#### <臨床成績>

<sup>18</sup>F-FETの製品添付文書<sup>2)</sup>には臨床成績の記載はないため、臨床研究に関する文献を引用した。グリオーマの検出能においてはMRI単独の検査よりも<sup>18</sup>F-FET検査を組み合わせる検査の方が特異度を改善させること<sup>3)</sup>、MRIでは造影されないグリオーマの生検計画を立てる目的として、低悪性度と高悪性度のグリオーマの患者の



いずれも  $^{18}\text{F-FDG}$  よりも  $^{18}\text{F-FET}$  の方がグリオーマの領域を特定する感度が高いこと<sup>4)</sup>、後ろ向きの臨床研究でグリオーマ患者への  $^{18}\text{F-FET}$  が集積する割合をグレード分類別に見ると、グレードが高いほど高値であること<sup>5)</sup>、外科手術後のグリオーマ患者でテモゾロミドによる化学放射線療法前の  $^{18}\text{F-FET}$  集積が有意に予後を予測できること<sup>6)</sup>、進行性、再発性のグリオーマの診断精度は MRI 検査よりも  $^{18}\text{F-FET}$  検査の方が高いこと<sup>7)</sup> が報告されている。

#### <体内動態>

$^{18}\text{F-FET}$  溶液の薬物動態試験から、血漿中の放射能は投与後速やかに消失することが示されている。血漿中放射能濃度は 0.05 時間以内 (40%) 及び 14 時間 (60%) の生物学的半減期で二相性に消失する。ヒトの組織への集積は  $^{18}\text{F-FET}$  投与後 15 分で最大となり、その後は 8-12 時間の生物学的半減期で一相性に減少する。全身における  $^{18}\text{F-FET}$  の分布では、泌尿器系の放射能濃度が最も高く、肝臓及び唾液腺の放射能濃度はこれより低かった。また、他の臓器中への  $^{18}\text{F-FET}$  の集積は低いが、試験時間の後期まで時間が経っても残存する。骨、胆管系、睪臓には集積はみられない。 $^{18}\text{F-FET}$  は、投与 5 時間以内に約 25% が尿中に排泄され、これは消失半減期 14 時間に相当する。また、投与した  $^{18}\text{F-FET}$  の放射能の 99% が生物学的半減期 14 時間で尿中に排泄され、残りの放射能 (1%) が小腸及び糞便中に排泄されると推定される。尿中放射能の 60-70% は  $^{18}\text{F-FET}$  未変化体に相当し、30-40% は種々の代謝物分画である。このことは  $^{18}\text{F-FET}$  はヒトの体内で代謝分解を受けて、代謝物が腎臓から速やかに排泄されるが、 $^{18}\text{F-FET}$  の臨床的有効性は代謝物から影響を受けないことを示している<sup>2)</sup>。

#### <吸収線量>

ICRP (国際放射線防護委員会) 勧告第 53 号補遺第 4 章から得られたデータを下表に示す<sup>2)</sup>。

$^{18}\text{F-FET}$  の最大投与放射能が 250 MBq の場合、実効線量は体重 70 kg の成人では 4 mSv である。この放射能の場合、制限臓器である膀胱壁、腎臓、肝臓への吸収線量はそれぞれ 21.25 mGy、6.75 mGy 及び 4.25 mGy である。

#### <使用上の注意事項>

製品添付文書<sup>2)</sup> には放射性医薬品に対する一般的な注意事項が記載されており、本稿で特記すべきものはない。

表 3  $^{18}\text{F-FET}$  を静脈内投与した際の成人の臓器・組織における被ばく線量

臓器	投与単位あたりの吸収線量 ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )				
	成人	15 歳	10 歳	5 歳	1 歳
副腎	14	17	26	42	77
膀胱壁	85	110	160	220	300
骨表面	13	16	24	39	74
脳	10	13	21	34	64
胸	9.5	12	18	30	57
胆嚢壁	14	17	26	38	68
消化管					
胃壁	13	16	24	38	69
小腸壁	7.6	9.4	14	20	32
結腸壁	11	13	21	32	54
上行結腸壁	10	13	20	31	54
下行結腸壁	12	14	22	33	54
心臓壁	13	16	26	39	72
腎臓	27	33	46	69	120
肝臓	17	22	32	48	88
肺	14	20	28	42	81
筋肉	12	14	23	36	67
食道	12	15	23	36	69
卵巣	15	18	28	43	77
睪臓	14	18	27	43	78
赤色骨髄	13	16	24	38	72
皮膚	9	11	18	29	55
脾臓	13	16	24	40	73
精巣	12	16	25	38	70
胸腺	12	15	23	36	69
甲状腺	12	15	24	39	73
子宮	17	21	34	51	86
他の組織	12	14	22	35	66
実効線量 ( $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ )	16	21	31	47	82

#### <参考文献>

- 1) Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) URL  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/449976#section=Top>
- 2) フランス (ANSM) 製品添付文書 URL  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64499306&typedoc=R&ref=R0273805.htm>
- 3) Pauleit D., et al., *Brain*, **128**, 678-687 (2005)
- 4) Plotkin, M., et al., *Eur Radiol*, **20**, 2496-2502 (2010)
- 5) Hutterer M., et al., *Neuro Oncol*, **15**, 341-351 (2013)
- 6) Piroth M.D., et al., *Radiother Oncol*, **99**, 218-224 (2011)
- 7) Galldiks N., et al., *Neuro Oncol*, **17**, 1293-1300 (2015)