

国内未承認放射性医薬品の現状について (3)

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 (No.708, pp.25-43), 2014年5月号 (No.721, pp.62-63) 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2015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。

Lymphoseek

一般名： ^{99m}Tc -tilmanocept (注射薬)

構造式：次ページに掲載

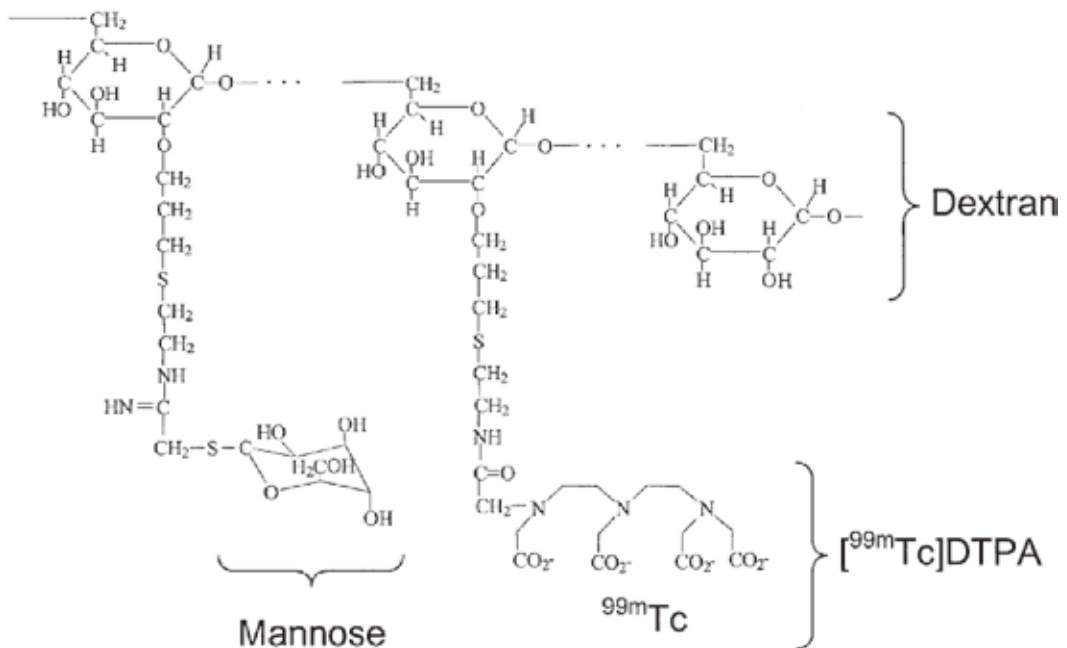
<開発、承認の経緯>

Lymphoseek (^{99m}Tc -tilmanocept) は、ガンマプローブ (小型 γ 線量測定装置) を用いて、術中におけるセンチネルリンパ節 (固形癌患者の原発巣から最初に流れ込むリンパ節) の位置を探索するため、及び、臨床所見上リンパ節転移陰性である口腔扁平上皮癌、乳癌、メラノーマ患者に対してセンチネルリンパ節生検を行うためのガイドに使用される放射性診断薬である。

本剤は、2013年3月に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を適応としてFDAの販売承認を受けた。翌2014年6月にガンマプローブを用いた口腔扁平上皮癌のセンチネルリンパ節生検のガイドの追加適応承認を受け、さらに、2014年10月にはリンパ節マッピングの適応を固形癌全体に拡大し、シンチグラム (画像) を用いた放射性診断も含む現在の適応への拡大が承認された。なお、本剤を用いて診断する時、術前のシンチグラムを併用する場合としない場合がある。

*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), 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 (国立国際医療研究センター病院), 藤林靖久 (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ンクス研究センター), 安原真人 (東京医科歯科大学医学部附属病院) (任期：2016年3月まで)



参考文献1)より引用

Lymphoseek 構造式

< 標的への集積機序 >

^{99m}Tc -tilmanocept は diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) とマンノースの複数のユニットが 10 kDa のデキストランに共有結合した高分子で、マンノースは受容体の結合部位として、DTPA は ^{99m}Tc 標識のためのキレート部位として機能する。その結果、Lymphoseek は、リンパ組織に移行後、マクロファージ及び樹状細胞表面のマンノース結合受容体 (CD206) に選択的に結合して、リンパ組織に集積する²⁾。

< 臨床成績 >

Lymphoseek の有効性と安全性は、メラノーマ、乳癌、扁平上皮癌 (口腔、皮膚、口唇) の患者に対する、非盲検、多施設、単群試験 (研究 1, 2 及び 3) に基づいて評価された²⁾。

研究 1 では Lymphoseek を投与した患者 179 人のうち、94 人 (53%) に乳癌が認められるか、又はその疑いがあり、85 人 (47%) にメラノーマが認められるか、又はその疑いがあった。

研究 2 では Lymphoseek を投与した患者 153 人の

うち、77 人 (50%) に乳癌が認められるか、又はその疑いがあり、76 人 (50%) にメラノーマが認められるか、又はその疑いがあった。

研究 3 では Lymphoseek を投与した患者 85 人のうち、79 人 (93%) に口腔扁平上皮癌が認められるか、又はその疑いがあり、6 人 (7%) に皮膚の扁平上皮癌が認められるか、又はその疑いがあった。

参加した患者には、一般的な臨床所見による既知の局所リンパ節病変、転移巣は認められなかった。リンパシンチグラフィでは、研究 1, 2 及び 3 で実施された上記 3 件の臨床研究結果を解析して、シンチグラムと、ガンマプローブを用いて得られたリンパ節の位置が一致するかを評価している。腫瘍のタイプによらず、撮像された患者の 95% においては少なくとも 1 か所の“ホットスポット”が同定された。また、不確定例を全て不一致とみなすと、術前のシンチグラム画像上のホットスポットと術中に同定されたリンパ節の位置との間には全体で 84% の一致が認められた。リンパ節マッピングでは、研究 1 と研究 2 においてメラノーマ又は乳癌患者 328 例に対してリンパ節マッピングが実施され、

Lymphoseek による全リンパ節検出率（検出された患者数/全患者数）は97%（319/328）であった。Lymphoseek により検出されたリンパ節数は患者1人当たり約2個であった。さらに、摘出されたリンパ節のほとんどはLymphoseek 又は青色色素（インジゴカルミン）若しくはその両者によって同定されたが、Lymphoseek により同定されたものの方が有意に多かった。研究3では口腔扁平上皮癌患者83例に対してリンパ節マッピングが実施された。その結果、Lymphoseek による全リンパ節検出率（検出された患者数/全患者数）は98%（81/83）（95%信頼区間92-100%）であり、患者1例当たり平均4個のリンパ節が同定された。センチネルリンパ節生検のガイドでは、扁平上皮癌（口腔79例、皮膚5例、口唇1例）を対象とした研究3では、Lymphoseek によって同定されたリンパ節（センチネルリンパ節）の病理知見と、リンパ節郭清（予防的リンパ節切除術）により摘出されたその他全てのリンパ節の病理知見とを比較して、Lymphoseek の偽陰性率を求めた。39例の患者に病的に陽性のリンパ節が認められ、Lymphoseek の癌陽性リンパ節検出の偽陰性率は2.6%（95%信頼区間0.06-13.5%）であった。研究1と研究2では病理染色により癌のリンパ節転移が確定した64例の患者から摘出されたリンパ節におけるLymphoseek の有無が評価された。その結果、病理陽性患者で少なくとも1か所の癌陽性リンパ節が検出された患者の割合（検出率：検出された患者数/全患者数）は97%であった。Lymphoseek は29例のリンパ節陽性乳癌患者中27例を同定し、35例のリンパ節陽性メラノーマ患者全てを同定した。

2013年の承認に前後してセンチネルリンパ節の検出効率に関するPhase III臨床研究結果が公表され、青色色素と比較してLymphoseek の高い検出感度が報告されている^{1,3)}。また、SPECT/CTを利用することで偽陰性率が低くなるとの報告もされている⁴⁾。

<体内動態>

用量範囲探索試験において²⁾、Lymphoseek の投与部位からの消失半減期は、4-200 μg の用量範囲では類似した値を示し、1.8-3.1時間と算出されている。肝臓、腎臓、膀胱への放射能集積はLymphoseek 投与1時間後に最大を示し、それぞれ

の組織において投与量の約1-2%であった²⁾。

<吸収線量>

Lymphoseek 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 Lymphoseek (18.5 MBq) を投与した際の乳癌及びメラノーマ患者の臓器/組織における被ばく線量

臓器/組織	乳癌患者 (mGy)	メラノーマ患者 (mGy)
脳	0.003	0.0927
乳房 (注射部位)	1.659	0.7903
胆嚢壁	0.0349	0.0712
大腸下部壁	0.0123	0.057
小腸	0.0101	0.0594
胃	0.0184	0.0562
大腸上部壁	0.0125	0.0582
腎臓	0.1863	0.278
肝臓	0.0324	0.0929
肺	0.0374	0.0599
筋肉	0.0092	0.0451
卵巣	0.187	0.2991
赤色骨髄	0.0127	0.0507
骨	0.0177	0.0878
脾臓	0.0285	0.0598
精巣	0.0501	0.1043
胸腺	0.1168	0.0577
甲状腺	0.088	0.0464
膀胱	0.0586	0.1401
全身	0.0195	0.0547
実効線量 (男性)	296 μSv	202.4 μSv
(女性)	330.2 μSv	251.1 μSv

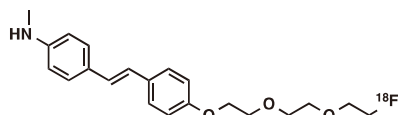
<使用上の注意事項>

妊娠中及び授乳中の女性、及び小児に対するLymphoseek 投与に関連する安全性は確立されていない²⁾。有害反応の発生頻度を含めて、65歳未満の患者と65歳以上の高齢患者における有効性及び安全性に関する違いは認められていない²⁾。

Neuraceq

一般名：4-[(E)-2-(4-[2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)ethoxy]ethoxy)phenyl)vinyl]-N-methylaniline
(¹⁸F-florbetaben) (注射薬)

構造式：



参考文献5)より引用

<開発、承認の経緯及び効果・効能>

アルツハイマー病では、 β アミロイドという物質が脳内に蓄積することが主要な特徴の1つである。Neuraceqは、脳内に蓄積した β アミロイド老人斑の密度のPETイメージングによる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、アルツハイマー病が原因である可能性の有無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、2014年3月19日に米国FDAへの新薬申請が承認されており、またそれに先立ち2014年2月20日には欧州EMAにも承認されている。

Neuraceqによるスキャンが陰性であった場合には、老人斑の沈着がない、若しくは非常に少ないことを意味しており、認知機能障害がアルツハイマー病によるものである可能性は低いと考えられる。一方、陽性の場合には、老人斑の沈着が中程度、若しくは高程度存在することを意味している。老人斑は、アルツハイマー病のみならず、ほかの神経変性性疾患を有する患者や認知機能が正常な高齢者にも存在しているため、Neuraceqはほかの診断法と併用する必要がある。

<標的への集積機序>

Neuraceqは、静脈注射後に血液脳関門を透過して脳内へ移行し、 β アミロイド凝集体を含有する領域では、ほかの領域と異なる滞留性を示す。Neuraceqは、アルツハイマー病患者脳の前頭葉ホモジネートを用いた結合実験において、解離定数が16 nM及び135 nMの2つの結合部位を持つことが

分かっている。また、アルツハイマー病の患者組織におけるタウや α シヌクレイン、前頭側頭型認知症患者組織におけるタウ沈着には結合しない。

<臨床成績>

Neuraceqは3つの単群試験(Study A-C)によって評価され、死後剖検脳の提供に同意している終末期患者を含む様々な程度の認知機能を持った成人から得た画像の解析が行われた。

Study Aでは205名のPET撮像を行い、さらに死後剖検が行われた82名において、読影訓練の指導を受けた3名の医師がPET画像の読影を行い、組織病理と比較した。感度の中央値と範囲は98%(96-98%)、特異度に関しては80%(77-83%)であった。また、評価対象となった82症例中、正しい判定を受けた症例数は74-75例、偽陰性が1-2例、偽陽性が5-7例であった。

Study Bにおいて、電子トレーニングプログラム履修者5名の医師が、Study Aと同じ82例の患者の読影を行った。その結果、感度の中央値と範囲は96%(90-100%)、特異度に関しては77%(47-80%)であった。また、評価対象となった82症例中、正しい判定を受けた症例数は65-73例、偽陰性が0-5例、偽陽性が6-16例であった。また、Neuraceqによる撮像後1年以内に死亡した患者は45名、2年以内が23名、2年以上が14名であった。

Study Cでは、電子トレーニングプログラムによる読影評価の信頼性及び再現性を、以前臨床試験を受けた461名の画像によって評価した。その結果5名の読影者による κ 係数は0.79(95%信頼区間0.77-0.83)であり、また、全体の10%となる46枚の画像を用いて再現性を評価したところ、91-98%の範囲で5人の読影者において再現性が得られた。

<体内動態>

Neuraceq(300 MBq)を静脈注射し、投与10分後において、約6%の放射能が脳へ分布した。20分間で血漿中濃度は初期の値の約25%まで低下し、50分間では10%にまで低下した。投与後45-130分における循環血液中の放射能は主としてNeuraceqの極性代謝物に関連するものであった。血漿タンパクへ結合したNeuraceqは、主に肝胆道排泄によって約1時間の生物学的半減期で血漿より消失した。

また、投与 12 時間後には、投与量の約 30% の放射能が尿中に排出され、そのほとんどは極性代謝物であった。

＜被ばく線量＞

Neuraceq 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 Neuraceq (300 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 ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)	臓器/組織	吸収線量 ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
脳	13	副腎	13
心臓壁	14	赤色骨髄	12
肺	15	甲状腺	8
肝臓	39	精巣	9
胆嚢壁	137	卵巣	16
脾臓	10	子宮	16
膀胱	14	膀胱壁	70
胃壁	12	乳房	7
小腸	31	筋肉	10
大腸上部壁	38	造骨性細胞	15
大腸下部壁	35	皮膚	7
腎臓	24	胸腺	9
全身	11	—	—
実効線量	19 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$		

＜使用上の注意事項＞

Neuraceq を用いた脳の老人斑密度を推定する過程で読影上の問題が起こる可能性がある。

Neuraceq 画像の読影において、臨床情報を加える手法は未評価であり、誤読影を起こす可能性がある。画像判定は患者の臨床情報とは独立して行うべきである。また、重大な脳萎縮があると Neuraceq による白質と灰白質の識別が難しくなる可能性がある。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。また、陰性であってもその結果は、将来的に老人斑が出現する可能性を否定するものではない。

参考文献

- 1) Wallace, A.M., *et al.*, *Ann Surg Oncol*, **20**, 2590–2599 (2013)
- 2) 製品添付文書, URL http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202207s002lbl.pdf
- 3) Sondak, V.K., *et al.*, *Ann Surg Oncol*, **20**, 680–688 (2013)
- 4) Marcinow, A.M., *et al.*, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, **139**, 895–902 (2013)
- 5) 製品添付文書, URL http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204677s000lbl.pdf