

国内未承認放射性医薬品の現状について（11）

（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

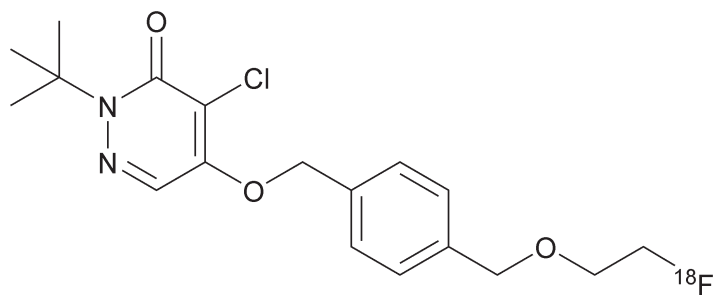
内未承認薬の現状を総覧する目的で、「国内未承認放射性医薬品の現状について」を本誌に10報にわたって掲載した¹⁾。本専門委員会では、その後も引き続き国内未承認薬に関する情報を収集し、随時本誌にて紹介していくことにしており、今回新たな国内未承認薬について情報を得たので、ここに紹介したい。なお、この情報は2025年1月時点のものであるため、参考にあられる場合はご留意いただきたい。

FLYRCADO™

一般名：flurpiridaz F 18（注射液）²⁾

化合物名：2-tert-butyl-4-chloro-5-[[4-(2-(¹⁸F)fluoranylethoxymethyl)phenyl]methoxy]pyridazin-3-one

構造式：



参考文献2)より作成

分子量：367.8

〈開発、承認の経緯及び効果・効能〉

FLYRCADO（flurpiridaz F 18）は、2007年にブリストル・マイヤーズスクイブメディカルイメージングのMing Yu博士らによって報告された

¹⁸F-BMS747158であり³⁾、Lantheus Medical Imaging社によって臨床開発がすすめられ、GEヘルスケア社によって商品化された薬剤である。flurpiridaz F 18は、ミトコンドリア複合体I（MC-I）阻害剤のpyridaben

※「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。

をリード化合物として、MC-Iに高い結合親和性を示すように構造最適化がなされた⁴⁾。FLYRCADOは、冠動脈疾患の既往歴がある又は疑われる成人患者において、心筋虚血及び心筋梗塞の評価を目的としたPET検査に適用される放射性診断薬として、2024年9月に米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けた。フッ素18標識心筋血流イメージング剤として世界で初めて承認された薬剤である。

〈標的への集積機序〉

心筋はエネルギー需要が極めて高く、その供給の大半をミトコンドリアでの酸化的リン酸化に依存している。このため、心筋細胞にはミトコンドリアが豊富に存在する。flurpiridaz F 18は脂溶性が高く、細胞膜を容易に通過する性質を有する。更に、MC-Iに対して極めて高い親和性を示し、心筋細胞内に取り込まれると速やかにMC-Iに結合する^{4,5)}。この結合により、flurpiridaz F 18は細胞内に長く留まり、高い心筋集積性を示す特徴を持つ。また、その分布は心筋血流量に比例し、冠血流が豊富な部位ほど集積が増大する。この性質により、flurpiridaz F 18は心筋灌流の評価において優れた診断ツールとして機能する。

〈臨床成績〉

FLYRCADOの安全性と有効性は、冠動脈疾患(CAD)が疑われる患者(試験1:NCT03354273)及びCADの既往歴がある又はCADが疑われる患者(試験2:NCT01347710)を対象とした2件の前向き多施設共同非盲検試験で評価された。いずれの試験でも、安静時及び負荷時に実施したPET MPI(心筋血流イメージング)の結果を従来のSPECT MPIと比較した。

試験1は、578名を対象とした前向き多施設共同非盲検試験である⁶⁾。対象患者の年齢は26～88歳(平均64歳)で、女性は全体の33%を占めた。人種構成は白人が82%、黒人が6%、アジア人が1%、その他が11%であった。試験では、安静時及び負荷時にPET MPIとSPECT MPIを実施し、負荷試験は薬物負荷又は運動負荷によって行われた。診断結果は独立した評価者により盲検条件下で判定された。結果として、50%以上の冠動脈狭窄を検出する感度は74～89%、特異度は53～70%であった。なおこ

の時、SPECTでの感度は61～76%、特異度は51～65%であった。また、70%以上の冠動脈狭窄を検出する感度は87～97%、特異度は44～62%であった。これにより、FLYRCADOは冠動脈疾患の診断において高い感度を示した。

試験2は、755名を対象とした前向き多施設共同非盲検試験である⁷⁾。対象患者の年齢は36～90歳(平均63歳)で、女性は全体の31%を占めた。人種構成は白人が82%、黒人が13%、アジア人が1%、その他が4%であった。試験1と同様に安静時及び負荷時にPET MPIとSPECT MPIを実施し、負荷試験は薬物負荷又は運動負荷によって行われた。診断結果は独立した評価者により盲検条件下で判定された。50%以上の冠動脈狭窄又は心筋梗塞を検出する感度は63～77%、特異度は66～86%であった。なおこの時、SPECTでの感度は43～58%、特異度は80～92%であった。一方、70%以上の冠動脈狭窄又は心筋梗塞を検出する感度は72～85%、特異度は61～80%であった。

〈体内動態〉

flurpiridaz F 18は、投与後全身へ迅速に分布し、特に心筋、肝臓、腎臓、脳に集積する。投与10分後の放射能集積率は心筋で3%、肝臓で19%、腎臓で9%、脳で8%であり、心臓壁の放射能集積率は投与後1時間保持された。flurpiridaz F 18は生体内で多くの高極性代謝物に代謝され、その未変化体及び代謝物は、投与後48時間以内にほとんどが体外へ排出された。排泄は主に尿中(63%)及び糞便中(30%)に行われ、未変化体は排泄物中には含まれなかった。

〈投与量〉

FLYRCADOは成人で安静時、93～111 MBqを投与し、同一日に薬物負荷検査を施行する場合はその2倍、運動負荷検査を施行する場合は3倍を投与する。安静時検査と別の日に薬物負荷検査あるいは運動負荷検査をする場合は安静時同様93～111 MBqを投与する。

〈撮像条件〉

FLYRCADOは、10秒以内に急速静注し、投与後0.9%生理食塩水で直ちにフラッシュする。薬物負

荷を行う場合は30分以上、運動負荷を行う場合は60分以上の間隔を設ける必要がある。安静時及び薬物負荷時のPETスキャンは、投与5分後に開始し、撮像時間は10分間、スキャナーは3Dモードで使用する。必要に応じて、薬物負荷時には投与直前から動態イメージングを実施できる。一方、運動負荷時は、患者位置決め後、呼吸が通常に戻る投与15～25分後から撮像を開始し、同じく10分間3Dモードで撮像を行う。

〈吸収線量〉

成人におけるFLYRCADO静脈内投与後の臓器・組織別推定放射線吸収線量は以下の表のとおりである。FLYRCADOの最大投与量、安静時111 MBq、薬物負荷時241 MBq、運動負荷時352 MBqの投与

による全身の実効線量は、それぞれ2.1 mSv、4.6 mSv、5.3 mSvである。同じ条件下で、標的臓器である心臓壁への吸収線量は、それぞれ5.3 mGy、22 mGy、14 mGyである。また、FLYRCADO PET画像の吸収補正のためにCTスキャンを使用する場合（PET/CTイメージングで行われるように）、放射線被ばくが追加される。

〈副作用〉

FLYRCADOの副作用として、頻度の高いものには呼吸困難（17%）、頭痛（15%）、狭心症（10%）、胸痛（8%）が含まれ、その他に疲労感（7%）、STセグメント変化（6%）、ほてり（5%）、吐き気（4%）、腹痛（4%）、めまい（4%）、不整脈（4%）が挙げられる。

表 FLYRCADOを投与された成人の臓器・組織における推定被ばく線量

臓器・組織	吸収線量（mGy/MBq）		
	安静時	薬物負荷時*	運動負荷時
副腎	0.016	0.016	0.014
骨表面	0.019	0.019	0.020
脳	0.025	0.022	0.011
乳房	0.009	0.009	0.010
胆嚢壁	0.017	0.018	0.015
胃壁	0.040	0.033	0.024
小腸壁	0.013	0.012	0.014
上部大腸壁	0.013	0.012	0.014
下部大腸壁	0.012	0.011	0.014
心臓壁	0.048	0.090	0.039
腎臓	0.066	0.057	0.027
肝臓	0.039	0.044	0.015
肺	0.011	0.012	0.012
筋肉	0.010	0.010	0.012
卵巣	0.012	0.012	0.014
膵臓	0.016	0.016	0.015
赤色骨髄	0.016	0.018	0.015
唾液腺	0.035	0.076	0.007
皮膚	0.008	0.008	0.009
脾臓	0.016	0.012	0.013
精巣	0.009	0.009	0.011
胸腺	0.011	0.012	0.013
甲状腺	0.032	0.036	0.014
膀胱壁	0.023	0.021	0.016
子宮	0.012	0.012	0.014
全身	0.012	0.012	0.012
実効線量（mSv/MBq）	0.019	0.019	0.015

* アデノシンを使用

〈使用上の注意事項〉

FLYRCADO の使用に際しては、放射線被ばくを最小限に抑えるための適切な安全対策が求められる。患者には FLYRCADO 投与前に十分な水分補給を行い、また、投与後数時間は水分摂取と頻回の排尿を指示して被ばく低減を図ることが推奨される。妊娠中の患者には放射線及びエタノール曝露のリスクを説明し、授乳中の患者には投与後 8 時間の授乳中止と搾乳した母乳の廃棄を指導する必要がある。小児に対する安全性及び有効性は確立していない。高齢者における安全性及び有効性については若年者と比較して差は認められていない。また、薬物負荷や運動負荷試験を行う際には、心筋梗塞や不整脈等のリスクを考慮し、緊急対応が可能な環境と訓練を受けたスタッフを確保することが求められる。

参考文献

- 1) 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, 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)~(10)も *Isotope News* に掲載)
<https://www.jrias.or.jp/report/cat4/419.html>
- 2) FDA 添付文書データ URL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215168s000lbl.pdf
- 3) Yu M, *et al.*, *J Nucl Cardiol.*, **14**, 789-798 (2007)
- 4) Yu M, *et al.*, *Semin Nucl Med.*, **41**, 305-313 (2011)
- 5) Yalamanchili P, *et al.*, *J Nucl Cardiol.*, **14**, 782-788 (2007)
- 6) Maddahi J, *et al.*, *J Am Coll Cardiol.*, **82**, 1598-1610 (2023)
- 7) Maddahi J, *et al.*, *J Am Coll Cardiol.*, **76**, 391-401 (2020)