

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	fluoroestradiol F18
	販 売 名	CERIANNA Injection (米) ESTROTEP solution injectable (仏)
	会 社 名	GE Healthcare Inc.
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	再発性または転移性乳癌患者において、生検の補助としての PET 検査における、成人乳癌患者のエストロゲン受容体 (ER) 陽性病変の検出
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	本品の投与量は 111 MBq～222 MBq (3 mCi～6 mCi) であり、10 mL 以下の量を 1～2 分かけて単回静脈注射する。
	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対	約 _____ 人 <推定方法> 該当せず	

象患者数、推定方法について記載する。)	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>2019年の人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編）に基づく女性の癌死亡数は156,086人で、このうち乳癌は14,839人であり¹⁾、生命に重大な影響のある癌の中で、女性の癌死亡率の約10%を占めている。また、国立研究開発法人国立がん研究センターの癌統計によると、年間約9万人が罹患し（2020年のデータ）、約1.6万人が死亡（2023年のデータ）²⁾しており、高い死亡率を示している。</p> <p>これらのことから、生命に重大な影響がある疾患に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在国内で、エストロゲン受容体（ER）陽性病変検出用にPET画像診断に使用される放射性診断薬として承認された品目はない。再発や転移病変ではERのステータスを再評価するための再生検が困難な場合、初発腫瘍のERステータスを用いて治療を継続することがあるが、その場合最適な治療とは言えない可能性がある。フルオロデオキシグルコース（FDG）-PET³⁾や、その他画像診断では描出できないホルモン受容体密度やリンパ節転移等を検出することで、治療方針の見直しにつなげることができる。</p>

	本薬剤の乳がん治療の効果に対する著しく高い有効性（全生存期間や無増悪生存期間の延長等）などは示せていない。その上で、適切な治療選択肢を検討するという観点から臨床上の有用性がある可能性がある。
追加のエビデンス （使用実態調査を含む）収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国 ⁴⁾	販売名（企業名）	CERIANNA（GE HEALTHCARE） ⁴⁾
		効能・効果	再発性または転移性乳癌患者において、生検の補助としてエストロゲン受容体（ER）陽性病変を検出する PET 放射性診断薬。
		用法・用量	推奨放射能投与量は 222 MBq（6 mCi）。投与量は 111 MBq～222 MBq（3 mCi～6 mCi）であり、10 mL 以下の量を 1～2 分かけて単回静脈注射。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名（企業名）	ESTROTEP 500 MBq/mL, solution injectable	

	5)		(GE HEALTHCARE SAS) ⁵⁾
		効能・効果	成人乳癌患者におけるエストロゲン受容体 (ER) 陽性病変を検出する PET 放射性診断薬
		用法・用量	体重 70kg の成人の場合、140～280MBq を静脈投与する。患者の体重、使用するカメラの種類、および検査方法によって異なる。
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1. 米国での医薬品製造承認申請に用いられた第3相臨床試験を選択した。
2. PubMedにて fluoroestradiol F18 及び breast cancer を Keyword に検索(2025年5月16日時点)した結果、57件の文献が抽出された。その内、臨床試験にかかわる2件に絞り込んだ。

<海外における臨床試験等>

1. 医薬品製造承認申請に用いられた試験

① Chae SY, Ahn SH, Kim SB, et al., Diagnostic accuracy and safety of $^{16}\alpha$ -[^{18}F]fluoro- $^{17}\beta$ -oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2019 Apr;20(4):546-555. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846327.⁶⁾

- 試験名：乳癌再発・転移病変におけるエストロゲン受容体状態評価のための $^{16}\alpha$ -[^{18}F]フルオロ- $^{17}\beta$ -エストラジオール PET-CT の診断精度と安全性：前向きコホート研究
- 実施概要：
 - ・ 前向きコホート研究
 - ・ 主要目的：定性的な ^{18}F -FES PET-CT の解釈と、非基準検査である免疫組織化学的アッセイによるエストロゲン受容体発現の結果の一致を示すこと
 - ・ 全身 ^{18}F -FES PET-CT 撮影は、111～222MBq の ^{18}F -FES を静脈内注射した後に行われ、投与量は主に線量分析によって決定
 - ・ 有効性は、組織学的に再発または転移が確認された乳癌患者で、 ^{18}F -FES を投与され、PET-CT 画像が得られた患者全員

を対象として評価され（intention-to-diagnose 解析）、安全性は、¹⁸F-FES を投与された患者全員を対象として評価された。

- ・
- 結果
 - ・ 病変検出アルゴリズムの中央値感度は 62%、偽陽性は 0 件/被験者であった。
 - ・ 病変全体の検出感度と比較すると、高集積病変（最大標準化集積値 > 1.5）の検出感度は有意に高かった（ $P = 0.002$ ）。
 - ・ 大きな病変（体積 > 0.5 cm³）の検出感度は全体と同等であった（ $P = 0.15$ ）
 - ・ 自動一致性解析では、25 例中 17 例（68%）が、2 つのモダリティで検出された病変の半数以上が ¹⁸F-FES PET/CT 上に存在していた。
- 結論

AI モデルは ¹⁸F-FES PET/CT 画像上の病変検出に成功し、自動一致解析ツールにより標準診断画像との異質性が評価された。

2. PubMed 検索結果

- ① Miller R, Battle M, Wangerin K, et al., Evaluating Automated Tools for Lesion Detection on ¹⁸F Fluoroestradiol PET/CT Images and Assessment of Concordance with Standard-of-Care Imaging in Metastatic Breast Cancer. Radiol Imaging Cancer. 2025 May;7(3):e240253. doi: 10.1148/rycan.240253. PMID: 40314583.⁷⁾
 - 試験名：転移性乳癌における ¹⁸F Fluoroestradiol PET/CT 画像による病変検出のための自動化ツールの評価および標準治療画像との一致性の評価
 - 実施概要：
 - ・ 前向き試験の後ろ向き解析
 - ・ ¹⁸F-FES PET/CT 画像における病変検出のための 2 つの自動ツールの評価と、標準診断 CT および/または ¹⁸F-FDG PET/CT との一致性の評価
 - ・ 乳癌患者 52 例を対象に ¹⁸F-FES PET/CT 検査が実施され、そのうち 13 例に ¹⁸F-FDG PET/CT 検査、37 例に診断用 CT 検査も実施した。
 - 結果
 - ・ 病変検出アルゴリズムの中央値感度は 62%、偽陽性は 0 件/被験者であった。
 - ・ 病変全体の検出感度と比較すると、高集積病変（最大標準化

集積値 > 1.5) の検出感度は有意に高かった ($P = 0.002$)。

- ・ 大きな病変 (体積 $> 0.5 \text{ cm}^3$) の検出感度は全体と同等であった ($P = 0.15$)
- ・ 自動一致性解析では、25 例中 17 例 (68%) が、2 つのモダリティで検出された病変の半数以上が ^{18}F -FES PET/CT 上に存在していた。

➤ 結論

- ・ AI モデルは ^{18}F -FES PET/CT 画像上の病変検出に成功し、自動一致解析ツールにより標準診断画像との異質性が評価された。

- ② Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al., Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Jun 1;19(11):2797-803. doi: 10.1200/JCO.2001.19.11.2797. PMID: 11387350.⁸⁾

試験名：代謝フレア：進行乳癌におけるホルモン応答性の指標

➤ 実施概要：

- ・ タモキシフェン治療の前後に実施される、グルコース類似体 [^{18}F]FDG およびエストロゲン類似体 16α -[^{18}F] Fluoroestradiol - 17β (FES) を用いた PET によって、腫瘍代謝のホルモン誘導性変化 (代謝フレア) およびエストロゲン受容体 (ER) の利用可能レベルの変化の検出評価
- ・ PET 所見によるホルモン療法に反応する乳癌予測可否の評価
- ・ 対象：生検で確認された進行性 ER 陽性乳癌の女性患者 40 例

➤ 結果

- ・ 奏功群では、タモキシフェン投与後に腫瘍の FDG 集積が平均 $28.4\% \pm 23.3\%$ 増加した。ただし、臨床的フレア反応が認められたのは 5 例のみであった。
- ・ 非奏功群、FDG 集積に有意な変化は見られなかった (平均変化率: $10.1\% \pm 16.2\%$ 、反応群との比較で $P = 0.0002$)。
- ・ 奏功群の病変は、非奏功群よりもベースラインの FES 集積が高かった ($\text{SUV}: 4.3 \pm 2.4$ vs 1.8 ± 1.3 , $P = 0.0007$)。
- ・ 全例で、タモキシフェン開始後 7~10 日で腫瘍 ER の遮断が確認されたが、遮断の程度は反応群でより大きかった (平均減少率: $54.8\% \pm 14.2\%$ vs $19.4\% \pm 17.3\%$, $P = 0.0003$)。

➤ 結論

- ・ 腫瘍 ER の機能的状態は、FDG および FES を用いた PET

により in vivo で評価可能である。PET の結果は、進行性 ER 陽性乳癌患者におけるタモキシフェン治療への反応性を予測する指標となり得る。

<日本における臨床試験等※>

1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) PubMed で fluoroestradiol F18 及び breast cancer を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献 18 件のうち、主として fluoroestradiol F18 の有用性について述べている 3 件の文献を選定した (2025 年 5 月 16 日時点)。

- ① Matushita CS, Coelho FARFB, Stasiak CES, et al., 18F-fluoroestradiol positron emission tomography in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Rev Assoc Med Bras (1992). 2023 Aug 4;69(suppl 1):e2023S116. doi: 10.1590/1806-9282.2023S116. eCollection 2023. PMID: 37556635.⁹⁾

本研究は、これまでに報告された FES-PET-CT の診断精度に関するデータを統合し、その有効性を検証した。

診断精度に関しては、合計 7 件の研究がレビューされ、感度は 0.700～0.963、特異度は 0.500～0.987 の範囲であった。

本手法の統合解析による感度は 0.824 (95%信頼区間 [CI]: 0.763-0.874、 $I^2=0.1\%$)、特異度は 0.938 (95%CI: 0.861-0.980、 $I^2=42.2\%$) であった。

乳癌患者における ER 陽性病変の検出に対する 18F-FES PET の高い診断精度が示された。

- ② Mo JA., Safety and Effectiveness of F-18 Fluoroestradiol Positron Emission Tomography/Computed Tomography: a Systematic Review and Meta-analysis. J Korean Med Sci. 2021 Nov 1;36(42):e271. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e271. PMID: 34725978.¹⁰⁾

再発または転移性乳癌患者におけるエストロゲン受容体 (ER) 発現の評価を目的として、F-18 フルオロエストラジオール (F-18 FES) を用いた PET/CT 検査の診断精度に関する統合解析。

文献検索により 512 件の論文が抽出、うち 8 件がレビュー対象として適格と判断された。評価の結果、注射部位の疼痛は放射性医薬品

によるものではないため、安全性が高いと評価された。7 件の研究データに基づく診断精度の統合解析では、感度 0.86、特異度 0.85 であった。

- ③ Gilardi L, Airò Farulla LS, Ceci F., Imaging for illuminating actionable pathways in breast cancer. Curr Opin Oncol. 2022 Nov 1;34(6):606-613. doi: 10.1097/CCO.0000000000000908. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36093891.¹¹⁾

今後の乳癌診療におけるその貢献の可能性を明らかにすることを目的とした PET 画像診断における新たな可能性を概観したレビュー。フルオロエストラジオール（FES）は、FDA 承認されたエストロゲン受容体（ER）を標的とする PET トレーサーであり、転移性 ER 陽性乳癌患者の評価、体内での ER 発現の不均一性の把握、ホルモン療法の効果判定に有用である。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

１）該当なし

＜日本における教科書等＞

１）該当なし

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

１）（米国）NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2025 — April 17, 2025¹²⁾

推奨事項：ER 陽性疾患および小葉性組織像の場合、FES-PET/CT を検討

＜日本におけるガイドライン等＞

１）該当なし

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

１）

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

本疾患は、患者の生命に影響を及ぼす重篤性の高い疾患である。FDA の承認申請資料にも記載された Chae らの報告では¹¹⁾、使用集団に近い集団で診断精度と有効性を検討している。生検が難しい場合の治療方針見直しを可能にする本

薬剤は、患者の予後に重要なものとする。以上から、米国で承認されていることを踏まえた開発の要望は妥当と考えられ、米国と同一の効能・効果とすることが適切と考える。

<要望用法・用量について>

公開されているおける臨床試験での用法・用量は、米国の承認における用法・用量の範囲に含まれていることから、米国と同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

生検が実施できない転移性乳癌患者において、治療方針を見直す意思決定の手段を提供することは重要である。エストロゲン受容体の発現を確認することのできる PET 薬剤は現時点で承認されていないことから、本薬剤は現状唯一の薬剤となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

- 1) 乳癌罹患数は、約 9 万人と推定される。

乳癌診療ガイドライン 2022 年版によると、2018 年の全国がん登録データでは、女性の癌罹患数は 421,964 人、うち乳癌は 93,858 人であった¹⁾とあり、また、国立研究開発法人国立がん研究センターの癌統計では、乳癌（乳房の癌）と診断された人は、2020 年で 92,153 人であった²⁾。これらのことから、年間 9 万人以上の人が乳癌に罹患する。

6. 参考文献一覧

- 1) 乳癌診療ガイドライン 2022 年版

Available from: <https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/>
[accessed 2025 June 3].

- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センター、“最新がん統計”，がん統計. 2024-12-16. Available from:
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html,
[accessed 2025 June 3].

- 3) FDG スキャン[®]注 医薬品インタビューフォーム. 2023 年 9 月改訂（第 13 版）. Available from:

- https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2023-09/IF_FDG_230928.pdf
- 4) U.S. Food and Drug Administration. CERIANNA™ (fluoroestradiol F 18) Injection, for intravenous use: Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 4610145. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212155s000lbl.pdf
 - 5) Base de Données Publique des Médicaments. ESTROTEP 500 MBq/mL, solution injectable. Date de l'autorisation : 21/07/2016 Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64307631/extrait>
 - 6) Chae SY, Ahn SH, Kim SB, et al., Diagnostic accuracy and safety of 16α-[18F]fluoro-17β-oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):546-555. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846327.
 - 7) Miller R, Battle M, Wangerin K, et al., Evaluating Automated Tools for Lesion Detection on ¹⁸F Fluoroestradiol PET/CT Images and Assessment of Concordance with Standard-of-Care Imaging in Metastatic Breast Cancer. *Radiol Imaging Cancer.* 2025 May;7(3):e240253. doi: 10.1148/rycan.240253. PMID: 40314583.
 - 8) Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al., Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Jun 1;19(11):2797-803. doi: 10.1200/JCO.2001.19.11.2797. PMID: 11387350.
 - 9) Matushita CS, Coelho FARFB, Stasiak CES, et al., 18F-fluoroestradiol positron emission tomography in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023 Aug 4;69(suppl 1):e2023S116. doi: 10.1590/1806-9282.2023S116. PMID: 37556635.
 - 1 0) Mo JA., Safety and Effectiveness of F-18 Fluoroestradiol Positron Emission Tomography/Computed Tomography: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2021 Nov 1;36(42):e271. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e271. PMID: 34725978.
 - 1 1) Gilardi L, Airò Farulla LS, Ceci F., Imaging for illuminating actionable pathways in breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2022 Nov 1;34(6):606-613. doi: 10.1097/CCO.0000000000000908. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36093891.
 - 1 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

