



米国核医学会参加レポート

— 臨床試験ネットワークとPET医薬品政策の新たな展開 —

栗原千絵子 (独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター)

Report of the participation in the U.S. Society of Nuclear Medicine Clinical Trial Network Summit meeting

Chieko Kurihara (Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences)

はじめに：米国核医学会への参加

2010年6月5日(土)から9日(水)まで米国ユタ州ソルトレイクシティで開催された米国核医学会年会に合わせて、6月3日(木)、同学会が主催する臨床試験ネットワーク (Society of Nuclear Medicine Clinical Trial Network : SNM-CTN) の「サミット」と称する会議が開催された。今回、NEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) による研究プロジェクト「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」(NEDO MicroDose-PJ) の研究開発の一部として今後のわが国におけるPET分子イメージング臨床研究の実施体制整備のあり方を検討する目的から、3日の会議、4、5日の学会セッションに参加した。

米国において、PET分子イメージングを治療薬のバイオマーカー (生体反応の定量的測定により治療効果等を評価する手法) として活用し、かつ、疾患診断薬とバイオマーカーの双方の機能に着目してPET医薬品を開発し製品化していこうとする研究・規制の新たな展開が鮮明に伝わった。診断薬・機器メーカーのみならず、治療薬の

製薬企業がアルツハイマー治療薬や抗がん剤の開発のフィールドであるPET研究施設と協力体制を築いている。また、米国FDA (Food and Drug Administration : FDA) はPET医薬品の製造体制の規制整備をほぼ完成し、放射性医薬品特有の管理体制を新たなガイダンス案により明確化し、診断薬・バイオマーカーの開発促進を支援している。日本核医学会の戦略会議メンバーも現地で情報交換し、日本国内での体制整備に向けてのプロダクトを準備しつつある。PET分子イメージングを活用したグローバルな医薬品開発を日本がリードする体制を築くための標的をどこに定めるか? ——今後の戦略展開のために情報収集した成果を、ここにレポートする。

1. 米国核医学会臨床試験ネットワーク

6月3日(木)、“SNM Clinical Trial Network Summit”に参加した (写真1, 2, 3)。会合タイトルは「World-wide Standardization of FDG PET Imaging Protocol for Clinical Trials」である。多施設共同臨床試験においてFDGによるPETイメージングを治療効果の評価指標として用いる際

の標準プロトコルをその場で議論しながら作成していく。学会会場近くのGrand American Hotelの会議室で朝8時から夕方5時までの9時間、間にランチ休憩とコーヒープレイクをはさんで集中的な討議が行われた。NEDO MicroDose-PJの共同研究者である井上登美夫教授（横浜市立大学大学院医学研究科放射線医学）が案内を受けていたが当日参加できないことから、筆者が代理で参加することになった。井上教授は日本核医学会に理事長直轄で設置された「分子イメージング戦略会議」の委員長であり、MicroDose-PJと同戦略会議の連携により日本の分子イメージング臨床研究

体制を整備していくことが構想されている。SNM-CTNサミットの参加者は、米国の研究施設・大学・病院から15名、オランダ・英国・韓国・日本より各1名、企業からの参加が7名、計26名であった。他に研究職の女性スタッフ3名がマネジメントのサポートをしていた。

1週間前に電子メールで4編ほどの会議資料が配布され、当日は紙の配布資料は無くUSBメモリで資料を配布するのでラップトップを持参するように、との指示であったが、当日配られたUSBメモリには22編ほどの電子ファイルが入っていた。参加者一覧、議題、討議対象となるプロ



写真1 米国核医学会臨床試験ネットワークサミット会議開催風景



写真2 米国核医学会臨床試験ネットワークサミット会議開催風景（左から3番目・筆者）



写真3 米国核医学会臨床試験ネットワークサミット会議 参加者（前列左から5番目・Graham教授、前列左から2番目・筆者）

トコル・テンプレート（項目メモ）、様々な研究グループが論文として既に刊行した同種の標準プロトコル^{1~8)}（「ガイドライン」と呼ばれる）、それらの要約などである。井上教授から事前に日本核医学技術学会、日本核医学会PET核医学分科会で作成したガイドライン論文⁹⁾を提供したが、これも配布資料に含まれていた。日本の論文は撮像技術に重点が置かれているが、SNMで今回作成するテンプレートはより臨床的な側面に重点を置くもので、被験者の取扱や手技について検討するものであった。

会議は、Iowa大学のMichael Graham教授が議長を務め、自ら議論をリードしつつ、プロジェクトでスクリーンに映し出したプロトコルのテンプレートに議論を反映した記述を加えていった。国際的なイニシアチブであることから、撮像時間や用量など地域により条件設定の異なる論点については議論の紛糾する場面もあったが、全体に、事前に提示された項目に沿って詳細を詰めていく形で効率的かつスムーズに議論が進められた。本会議での議論を反映したプロトコルは数か月後に詳細調整の後参加者に配布される予定である。

2. ネットワーク議長のConti教授との意見交換

6月4日(金)のランチタイムには、NEDO Micro Dose-PJの共同研究者であり日本核医学会戦略会

議のメンバーでもある千田道雄氏（先端医療センター）が、SNM-CTNのもう1人の議長であるSouthern California大学のPeter Conti教授と意見交換のためのアポイントメントを事前にとってあったので、これに同席した（写真4）。Conti教授はSNM-CTNの状況についてはこの会合のすぐ後のワークショップで発表するため、千田氏から日本の状況についてのプレゼンテーションと議論が中心となった。紹介された日本の状況は要約すると以下のようなものである。(1)「治験」と「臨床研究」と規制が分かれている。(2)治験では治験薬GMPが改正され（2008年）、小規模な製造やPET医薬品の製造にも対応可能な製造基準となった。(3)「臨床研究」に適用されるガイドラインがあるがGMP基準は無い。(4)日本核医学会では「分子イメージング戦略会議」を設置して、製造、非臨床安全性、臨床評価の基準作成に取り組み、臨床研究の体制整備を進めている。(5)学会で作成中のガイドラインはこれまで既に日本で刊行されている種々のガイドライン案をベースにしてこれらを統合するものとなる予定である。

Conti教授からの質問は、日本では診断薬ではなくバイオマーカーとしてPET薬剤を使用する際には、製造規則が適用されるのか、という点に関心があてられた。米国ではバイオマーカーとしての開発・承認のための体制整備が進められている実情との比較でもある。千田氏からは、臨床研究一般に法令としての製造規則は適用されないこ



写真4 米国核医学会臨床試験ネットワークのConti教授と先端医療センター・千田道雄氏の会合

と、治験であってもバイオマーカーとしての使用では製造規則は適用されないこと、などを説明し、バイオマーカーとしての品質保証は日本では全般的にはまだ不十分であるが、そのような中で、千田氏自身はいくつかの研究事業でデータの品質保証を担当し、標準化のためのワーキンググループを組織していることなどが説明された。

千田氏からSNM-CTNの資金源について質問したところ、Conti教授は、治療薬の製薬企業3社ほどが資金提供しているが、治療薬の企業に対してPETイメージングがいかに有用かについての説明、啓蒙をこれまで重ねてきた努力の結果ということである。米国核医学会のより上位のイニシアチブである“Molecular Imaging Center of Excellence”全体では10数社の出資があり、SNM-CTNはその一部ということになるが、継続的なコミュニケーションが今の状況をつくりあげたことが伺われた。

Conti教授はこの11月に日本核医学会学術総会の開催にあわせて来日、下記の公開研究会が行われる。

3. 臨床試験ネットワークでの標準化の試み

この後、ワークショップ会場に戻り、Conti教授のプレゼンテーションを聴講した。SNM-CTN

ではファントム（撮像条件設定のためPET薬剤を注入しPET画像を撮るための人体模型）を使った標準化のための共同研究を行っていること、ネットワークに参加するためには施設チェックやファントムでの撮像が条件に合っているかを確認する作業が必要であることが説明された。施設登録を行った後にチェックをして認定に至るが、世界中で登録施設は238、認定施設は15ということである（この数字はその後変化していると思われる）。登録施設に対しては教育研修や共同作業に必要な情報提供を行っているということである。

米国ではSNM以外にも複数のネットワークがあり、比較的精力的に活動しているACRIN (American College of Radiology Imaging Network)には韓国からSNM-CTNサミットに参加した研究者も参加しているとのことだった。ヨーロッパでは欧州核医学会 (European Association of Nuclear Medicine: EANM) が同様のネットワークを持っている。日本では今回のサミットで議論されたような臨床の手順に焦点を置いたネットワークはまだ無いが、FDGが承認される際に、日本核医学会で、FDGの製造基準と合わせて臨床の基準を作成したので、日本でFDGについてのネットワークを構築するとしたら、同基準を見直し、必要ならば改訂を加えることになるだろう。米国発の臨床試験ネットワークに参加しグローバルな開発基

PETイメージングの医薬品開発への応用と標準化への国際展開

— 米国核医学会臨床試験ネットワーク Prof. Peter S. Conti を招いて —

2010年11月9日(火) 10:00 ~ 12:00 ◆参加費無料・要事前登録

会場：国立がんセンター 管理棟 1階 特別会議場

- 「PETイメージングをめぐる日米規制動向」
栗原 千絵子 (放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 主任研究員)
- 「日本核医学会分子イメージング戦略会議の活動」
井上 登美夫 (横浜市立大学医学研究科 放射線医学 教授)
- 「Progress of the U. S. Society of Medicine Clinical Trial Network: Standardization, education and collaboration」(仮題)
Peter S. Conti (Professor, University of Southern California)

◎申込み・問合せ：chieko.kurihara@nifty.ne.jp まで。

盤を形成する、日本国内のネットワークを整備する、など、今後の取り組みとして様々な課題が明確になった。

4. PET医薬品製造基準の改正と バイオマーカー開発

上述のワークショップを含めて、筆者の参加した規制や体制整備と関連したセッションでは、PET医薬品の製造基準の改正施行が最大の関心トピックとなっており、これとあわせてFDA当局から開発を支援する熱心なプレゼンテーションが複数のFDA主催セッションで提供された。FDAは規制整備が研究開発を促進し支援する趣旨であることを明確にしている。何人ものFDA担当官から説明され、質疑も集中した重要な規制改正は以下のものである（カッコ内はその後の筆者の調査による）。

- (1)1997年のFDA近代化法に基づきPET医薬品についての連邦行政規則（21CFR212）及びこれに対する解説であるPET Drug CGMP ガイダンス¹⁰が2009年12月施行された。
- (2)連邦行政規則とガイダンスのドラフト段階では、これらが施行されるまでPET医薬品の製造の一般基準としてはU.S. pharmacopeia (USP, 米国薬局方) 823に従うべき、とされていた。（USP823は21CFR212と内容はほぼ同じだがUSPは法令ではなく民間団体が作成しFDAが承認しているの、規則としては21CFR212よりも柔軟性がある。）
- (3)ドラフト期間中のパブリック・コメントを受けて、臨床研究／臨床試験¹¹は、21CFR212〈または〉USP823のいずれかに従うとされた。（このためアカデミアの研究はUSP823に従って実施されているが、今後は21CFR212に適合する方向へと促されている。）
- (4)臨床研究／臨床試験のいずれでもなく、非営利・営利を問わず、臨床使用するPET医薬品は2011年12月までに全てFDAの市販承認を取得しなければならない。

米国で既に市販承認が得られているのはFDGのみであるが、12のPET医薬品がUSPに収載されており、FDGの未承認の適応とUSPに収載される医薬品のいくつかについて保険償還が可能となっている。これら一定程度のエビデンスの医薬品以外にも、研究施設や商業的PETセンターで臨床使用されている未承認のPET医薬品がこれまで多数あったことから、すべてをFDAの管理する研究・臨床試験または承認を取得した上での臨床使用の枠組みのいずれかに収めるとというのが、今回の規制改正の趣旨である。

すなわち、これまで研究か一般診療か曖昧なままに、時には患者から支払いを受けて診断に使っていたPET医薬品が、すべて臨床開発から承認へと向かうトラックにのってくる、そこにのれないものは脱落していく、と解釈できそうである。また、今後は治療薬の臨床開発においてバイオマーカーとして使用される場合にも、米国で承認されたPET医薬品が選択されるようになってくると、承認されていない国でグローバル臨床開発への参加が難しくなる可能性もあり、今後の動向を注視する必要がある。

おわりに

今回米国核医学会に参加して、分子イメージング技術に関わる多施設共同研究やイメージング医薬品承認プロセスに関する最新動向について情報収集することができた。米国で刷新された体制は、現場の研究者にとっては負担を増大させる規制強化と受け止められる側面もあることが会場で配布されたアンケートなどから伺われたが、その一方で、行政当局は基盤を整備し開発を支援していく積極的な姿勢を示しており、主導的な研究者らは熱意をもって体制整備や標準化に注力している様子が伝わった。

今後、日本国内におけるPET医薬品の診断薬としての開発および治療薬バイオマーカーとしての開発のための体制整備を進めるため、広く議論を喚起していきたい。

謝 辞

本研究は、NEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構)「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」(NEDO MicroDose-PJ) の一部として行ったので、ここに謝意を表する。

参考文献・注

- 1) Young H, et al. Measurement of clinical and sub-clinical tumour response using [^{18}F]-fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations. *European Journal of Cancer*. 1999 ; 35 : 1773-82.
- 2) Bourguet P, et al; the FNCLCC PET-Scanning Committee. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2- [^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). *British Journal of Cancer*. 2003 ; 89 : S84-S91.
- 3) Delbeke D, et al. Procedure guideline for tumor imaging with ^{18}F -FDG PET/CT 1.0. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2006 ; 47 : 885-95.
- 4) Lalitha K, et al. Consensus recommendations for the use of ^{18}F -FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2006 ; 47 : 1059-66.
- 5) Westerterp M, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 ; 34 : 392-404.
- 6) Boellaard R, et al. The Netherlands protocol for

- standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 ; 35 : 2320-33.
- 7) Wahl RL, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2009 ; 50 : 122S-50S.
 - 8) Boellaard R, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor PET imaging: version 1.0.. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 ; 37 : 181-200.
 - 9) Fukukita H, Senda M, Terauchi T, Suzuki K, Daisaki H, Matsumoto K, Ikari Y, Hayashi M. Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: synopsis of Version 1.0.. *Ann Nucl med*. 2010 ; 24 : 325-34.
 - 10) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance : PET Drug Products-Current Good Manufacturing Practice (CGMP). December 2009.
 - 11) 「臨床研究／臨床試験」としたのは、米国の場合、FDAが承認した「放射性医薬品研究委員会」(Radioactive Drug Research Committee : RDRC)の承認を得てFDAの許可なしに行えるアカデミックな、開発目的を持たない、基礎科学的な「臨床研究」と、FDAにIND申請をして行う治療・診断用医薬品の開発を目的として行う「臨床試験」との枠組みがあるためである。この両者の枠組みについては右文献に詳細報告した。栗原千絵子, 井上登美夫, David Yang教授インタビュー解説 米国RDRCシステムにおけるPET分子イメージングと創薬開発。臨床評価。2010 ; 38(2) : 353-8.

(受理日 : 2010年9月21日)

Forum欄では、読者の方々からの投稿を広く受け付け、掲載してゆきたいと考えています。本誌に掲載された論文・記事へのご意見も歓迎します。臨床試験をはじめとして医学・医療に関する様々なトピックを誌上で議論してゆきたいと思えます。文字数は原則として1,500字程度ですが、各号の状況次第で、増減は自由になります。掲載の可否は編集部にて判断し、最終稿受理日の順に掲載します。投稿はe-mailもしくは郵便で、投稿先は巻末の投稿規定をご参照ください。なお、このForum欄に限り、匿名投稿も可能です。