

診断用放射性医薬品の非臨床／臨床評価について

医薬品医療機器総合機構
藤野隆介

ー COI開示 ー

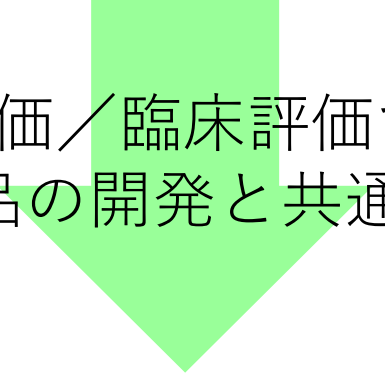
講演内容に関連する開示すべきCOI
関係にある企業などはありません。

- 免責事項

本スライドは、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。

はじめに

現在、「Radiotheranostics」に特化した臨床評価に係るガイドラインは公表されていない。



承認申請に際して非臨床評価／臨床評価で示すべき事項について、
従来の診断用放射性医薬品の開発と共通する点はあるのでは？

診断用放射性医薬品の開発に際して必要な非臨床試験項目、臨床試験の計画、実施及び評価方法等の一般的指針としては、「「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」について（H24.6.11）」が公表されている。

非臨床評価

ヒトに投与するに際しての安全性の検討、薬物相互作用の検討、適切な臨床試験デザイン構築のための情報収集等のために求められる。

（「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」について（H24.6.11））

<評価すべき項目とそれぞれに該当するデータの例>

○薬理作用

- 効力薬理（画像診断薬の場合、標的分子との結合や画像パターン等）
- 副次的薬理・安全性薬理、その他の薬理（生命維持を司る器官系（心血管系、呼吸系及び中枢神経系）への影響等）

○吸収、分布、代謝、排泄（ADME）

- 医薬品の開発において通常取得される薬物動態情報（血漿タンパク結合、代謝に関するデータ等）に加え、ヒトでの推定吸収線量及び実効線量

○急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性

- 単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性
（臨床では困難である苛酷な曝露条件下（過剰量、投与期間等）の毒性評価が目的）

※既存の情報から評価が可能な場合、新たな試験の実施は必要ではない。

臨床評価

診断用放射性医薬品の有効性は、①画像から得られる情報が正確であること、及び②その情報に臨床的意義があることの2点から示す。

（「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」について（H24.6.11））

①画像から得られる情報が正確であること

当該検査の診断能（感度、特異度等）として、どのように求めた診断能がどの程度であったのかという情報に基づき示される。

②その情報に臨床的意義があること

当該検査により検査対象となる者が臨床的なベネフィットを得られることであり、既存の診断法や確立した治療法の有無等、現行の診療体系により示す方法は異なる。

「診断能」と「臨床的意義」について適切な説明ができることが重要！

診断能の評価

< 検討における観点の例① >

○何を目的とする検査法か？

開発する検査の目的により、必要となる”正確な情報”は異なる。

疾患の診断（その検査対象者は、疾患有か無か？）

➤ 症例毎の診断能が重要

疾患部位の特定（そのシグナルは処置の対象か否か？）

➤ 病変（部位）毎の診断能が重要

➤ 評価部位の決め方が重要（評価部位をどう定める？）

診断能の評価

< 検討における観点の例② >

○何を真のスタンダード（SOT）とすべきか？

診断能は、通常、SOTを基にした指標（感度、特異度）により評価される。

⇒ 診断能評価において、SOT（疾患や病態の真の状態：いわゆる『正解』）をいずれの情報とするかは極めて重要

下記のようなものがSOTとなりうる。

- 妥当性が確認されている検査結果
- 追跡調査の結果又は臨床転帰（検査時点での真の状態の代替として）
- 臨床所見と検査結果との組合せ

※真のスタンダード（SOT：Standard of Truth）

治験薬が評価しようとする疾患や病態の真の状態を、治験薬とは独立して評価することが可能な（又は、可能と考えられている）指標

（「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」について（H24.6.11））

臨床的意義の評価

<検討における観点の例>

○どのような位置づけの検査法とするのか？

臨床的意義が確立している既存の検査に代替

- 既存の検査と同等以上の診断能を示す。

臨床的意義が確立している既存の検査に上乗せ

- 既存の検査に上乗せした場合に、既存の検査を上回る診断能を示す。

既存の検査法がない（新規の検査）

- 当該検査の結果に応じて、疾患の診断が可能となることや、より適切な治療法の選択が可能になることを示す。

診療体系において確立した治療法がない場合、当該検査の結果に基づく治療介入の有効性に関する臨床試験成績等を以て臨床的なベネフィットを示す。

臨床評価の事例

事例 1：フロルベタピル（ ^{18}F ）

<販売名>

アミヴィッド静注

<承認年月>

平成28年12月

<承認時効能・効果>

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

事例 2：フルシクロビン（ ^{18}F ）

<販売名>

アキュミン静注

<承認年月>

令和3年3月

<承認時効能・効果>

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

※本日解説する各事例の詳細な審査経緯は、それぞれの審査報告書を参照ください。
(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

臨床評価の事例

事例 1：フロルベタピル（ ^{18}F ）

<販売名>

アミヴィッド静注

<承認年月>

平成28年12月

<承認時効能・効果>

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

事例 2：フルシクロビン（ ^{18}F ）

<販売名>

アキュミン静注

<承認年月>

令和3年3月

<承認時効能・効果>

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

※本日解説する各事例の詳細な審査経緯は、それぞれの審査報告書を参照ください。
(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

臨床評価の事例（事例1：フロルベタピル（ ^{18}F ））

<実施された主要な臨床試験の概略>

- 被験者の剖検脳を評価対象とした非盲検非対照試験
- 主要な有効性評価：病理診断をSOTとした場合の感度及び特異度
- 感度及び特異度の評価の基準は、臨床診断での感度及び特異度に関する報告（Neurology. 2001; 56: 1143-1153）を踏まえ、80%と設定

<診断能>

- 感度は92%（95%CI：[78%, 98%]）であり、既存の臨床診断等ではAD（アルツハイマー型認知症）の診断が不確実な場合に、有用な情報となる可能性を示唆する。
- 特異度は100%（95%CI：[80%, 100%]）であり、臨床的にADと診断された患者から非ADの患者を除外するという本剤に期待される有用性の一つを支持する結果である。

（「アミヴィッド静注」審査報告書、H28.10.20）

臨床評価の事例（事例1：フロルベタピル（ ^{18}F ））

<臨床的意義>

- 本邦のガイドラインでは、ADの診断基準の一つに脳内 $A\beta$ の蓄積のバイオマーカーとして「アミロイドPET陽性」の記載があり（認知症疾患治療ガイドライン2010 コンパクト版2012. 医学書院; 2012. p125-42）、脳内 $A\beta$ の蓄積に関する情報はADの診断における重要な根拠の一つになり得る。
（「アミヴィッド静注」審査報告書、H28.10.20）

Point !

診断能（感度、特異度）のデータに加えて、ADの診断基準の一つに「アミロイドPET陽性」が挙げられていることから、その診断能に臨床的な意義が認められると判断できる。

臨床評価の事例

事例 1：フロルベタピル（ ^{18}F ）

<販売名>

アミヴィッド静注

<承認年月>

平成28年12月

<承認時効能・効果>

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

事例 2：フルシクロビン（ ^{18}F ）

<販売名>

アキュミン静注

<承認年月>

令和3年3月

<承認時効能・効果>

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

※本日解説する各事例の詳細な審査経緯は、それぞれの審査報告書を参照ください。
(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

臨床評価の事例（事例2：フルシクロビン（ ^{18}F ））

＜実施された主要な臨床試験の概略＞

- 臨床的に神経膠腫が疑われる患者対象、非盲検非対照試験
- 主要評価項目：造影T1強調MRI画像で造影所見が不明瞭、且つ本剤を用いたPET検査で集積ありと判定された領域（評価領域）の、病理診断をSOTとした場合の陽性的中率
- 評価の基準値は、既承認薬の臨床試験成績を踏まえ、70%と設定

＜診断能＞

- 評価領域における陽性的中率は88%（95%CI：[75.3%, 100%]）であり、事前に設定した評価の基準値（70%）を統計学的に有意に上回っていた。
- 本剤を用いたPET検査は、造影T1強調MRI画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることが示された。

（「アキュミン静注」審査報告書、R3.2.2）

臨床評価の事例（事例2：フルシクロビン（ ^{18}F ））

<臨床的意義>

- 膠芽腫では、造影T1強調MRI画像の高信号領域に基づく腫瘍体積に対して、摘出した体積の割合が大きいほど生命予後が改善することが報告されており（J Neurosurg 2011; 115: 3-8）、腫瘍摘出術の方針は、神経機能の温存を図りつつ可能な限り多くの腫瘍を摘出することが原則とされている。
- 臨床試験において、本剤を用いたPET検査で特定した腫瘍を摘出できた症例が認められたことも踏まえると、MRI検査に本剤を用いたPET検査を上乗せして腫瘍摘出範囲を決定することで、予後がより改善する可能性があると判断できる。

（「アキュミン静注」審査報告書、R3.2.2）

Point !

診断能（従来の検査で特定できない腫瘍に関する情報を得られること）に加えて、特定した腫瘍組織の切除により予後の改善を期待できることが、臨床的に支持されていると判断できる。

最後に

- 診断用放射性医薬品の臨床開発においては、目指す臨床的位置づけ（本邦の診療体系における役割等）を踏まえて開発計画を検討することが極めて重要。
- 非臨床／臨床試験の計画は、各試験の目的（どのような情報を得るための試験であるのか）を踏まえて検討することが重要。

開発計画の立案、非臨床／臨床試験の計画に際しては、PMDAが実施している対面助言の活用もご検討ください。