

《寄稿》

日本核医学会「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の解説(2) 欧米の画像診断薬の開発に関するガイダンスについて

佐治 英郎¹ 大西 良浩²

日本核医学会 放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会*

(核医学 47: 81-144, 2010)

はじめに

日本核医学会では、平成 14 年から「放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会」を組織し、日本アイソトープ協会医学薬学部会放射性医薬品の臨床評価専門委員会と合同で、「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の作成を開始した。本邦規制当局とのやり取りを経て最終案を平成 17 年日本核医学会学術総会にて「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン案」(以下、本 GL 案という)として公表した¹⁾。

ガイドライン作成委員会では、臨床評価ガイドライン作成の背景や解決すべき課題を明確にし、本 GL 案に示す診断用放射性医薬品の臨床評価の基本的な考え方に関する理解を深めることを目的として、その解説を核医学会誌に掲載することとした。第 1 回²⁾では、診断用放射性医薬品の臨床評価の考え方として、画像診断の診断性能評価におけるバイアスの排除、および、新しい診断技術の有効性を評価する枠組みについて紹介した。

医薬品が承認されるためには、申請者から提出された資料が規制当局の審査を経る必要がある。そこで、審査の要件が文書として公表されていれば、医薬品開発の品質の目標が明らかになることによって業務プロセスが効率化され、医薬品開発のスピードが高まることになる。

ところで、医薬品開発に関する日米 EU 三極の共通項として ICH ガイドライン³⁾が整備されているが、個々の薬効については、三極それぞれから審査当局の考え方と要求事項が開示されている。

放射性医薬品を含む(画像)診断薬については、第 1 回で述べたように、欧米での文書整備が先行している。米国では、1998 年にドラフトが公開され、2004 年に最終化されている⁴⁻⁶⁾。欧州では、2000 年にドラフトが公開され⁷⁾、2009 年に最終化されている^{8,9)}。

¹ 京都大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻病態機能分析学分野

² 特定非営利活動法人(NPO)健康医療評価研究機構 iHope International

* 委員長：久保敦司(慶應義塾大学医学部)

委員：日下部きよ子(東京女子医科大学)、佐治英郎(京都大学大学院薬学研究科)、中村佳代子(慶應義塾大学医学部)、本田憲業(埼玉医科大学総合医療センター)、遠藤啓吾(群馬大学医学部)、鈴木豊(医療法人山中湖クリニック PET センター)、利波紀久(金沢大学大学院医学研究科)、小泉潔(東京医科大学八王子医療センター)、穴戸文男(福島県立医科大学)、橋川一雄(京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター)、間賀田泰寛(浜松医科大学量子医学研究センター)、山崎純一(東邦大学医療センター大森病院)

平成 13 年 6 月から平成 17 年 10 月。

受付：22 年 2 月 23 日

別刷請求先：京都市左京区吉田下阿達町 46-29

(☎ 606-8501)

京都大学大学院薬学研究科
医療薬科学専攻病態機能分析学分野
佐治 英郎

Key words: Diagnostic radiopharmaceuticals, Efficacy, Clinical trials, Guideline for clinical evaluation

第2回の本稿では、欧米の画像診断薬の開発に関するガイダンスについて紹介する。これは、本GL案の作成にあたり、これら欧米のガイダンスを大いに参考にしたためである。なお、これらのガイダンスの和訳については付録を参照していただきたい。また、これらのガイダンスの基礎として、シリーズ第1回で紹介した「バイアスの排除」と「有効性の枠組み」の考え方が存在することを再度確認しておきたい。

I. 米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス

1. 作成過程と特徴

米国では、“Guidance for Industry”として、多数の医薬品開発ガイダンスが米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) から公開されている。放射性医薬品を含む画像診断薬剤については1998年にドラフトが公開され、国民・業界からのコメントを受け、2000年、2003年の改定を経て、2004年に最終化された(以下、FDAガイダンスという)。

診断用放射性医薬品の臨床評価の観点から、FDAガイダンスには次の特徴がある。

- 1) 診断薬剤の使用から患者の健康改善までの論理的つながりの証明を求めている
- 2) 画像診断の有効性を「情報の正確さ」と「臨床的意義」に分けて整理している
- 3) 適応区分を4つに分け、それぞれでの必要条件を示している
- 4) 画像評価におけるバイアス排除について実行レベルの詳細な記述がなされている

2. 適用範囲と構成

FDAガイダンスの適用範囲は、造影剤と診断用放射性医薬品である。診断用放射性医薬品は、疾患や症状の診断やモニタリングを目的とし、放射性核種を用いる薬剤である。

構成は、Part 1 安全性、Part 2 臨床適応、Part 3 試験計画、の3部構成で、全部で数十ページの分量がある。Part 1 では、安全性の観点から薬剤を

いくつかのグループに分け、それぞれについて安全性評価に必要なデータと手順を説明している。Part 2 および Part 3 は有効性に関するガイダンスである。Part 2 では「何を証明すべきか」が述べられており、Part 3 では「どうやって証明すべきか」が述べられている。FDAガイダンスの目次(和訳)を文末の付録1に示す。

以下、本稿では有効性の評価に関する内容を紹介する。

3. 有効性証明の枠組み

FDAガイダンスでは、画像診断の有効性証明の枠組みを設定する上で、3つの重要な概念「情報の正確さ」validity of information、「臨床的意義」clinical usefulness、および、「一定の臨床状況」defined clinical settings を用いている。

Fig. 1に、「情報の正確さ」と「臨床的意義」の位置づけを、シリーズ第1回で紹介した「診断技術の有効性の階層モデル」(以下、有効性階層モデル)との関連で示す。FDAガイダンスでは中央列に示されるように、「情報の正確さ」は有効性階層モデルの第2レベル(=診断の正確さ)までを指しており、「臨床的意義」は第4レベルより上を指している。第2レベルまでは研究の方法論が確

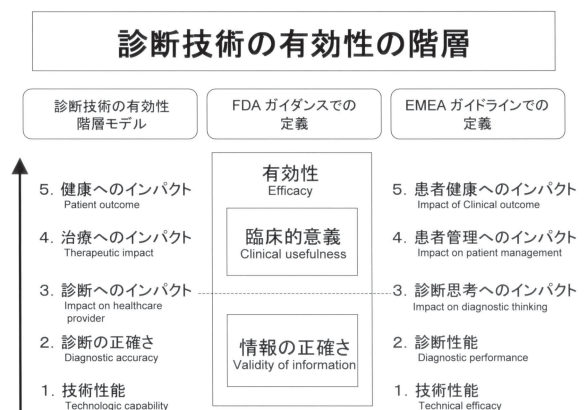


Fig. 1 Definitions of clinical efficacy in the FDA guidance and the EMEA guideline in relation to the hierarchical model of clinical efficacy of diagnostic technologies.

FDA ガイダンス： 一定の臨床状況 Defined Clinical Setting

その薬剤の使用が意図されている状況・条件

期待される適応 ⇒ 治験の臨床状況

例： 前立腺がん

- ・ 無症状者のスクリーニング
- ・ PSA 陽性者 (ハイリスク者)
- ・ 診断がついている患者の再発診断

Fig. 2 An exemplary illustration of “defined clinical settings” in the FDA guidance.

立しており、臨床試験の実績がある (現実にはハードルも高い) が、第 4 レベル以上は、ランダム化比較試験が必要となるなど、その実施が難しい可能性がある。なお、第 3 レベルの「診断へのインパクト」は FDA ガイダンスではあまり議論されていない (測定の客観性を確保することが難しいため)。

「一定の臨床状況」(Fig. 2) は、その薬剤の使用が意図されている状況や条件のことである。有効性階層モデルに沿って有効性を証明するためには、臨床状況を定義する必要がある。逆にいえば、有効性は臨床状況ごとにしか証明できない。一例として、前立腺癌のイメージングを取り上げると、想定される用途には、1) 無症状者のスクリーニング、2) PSA 陽性者 (ハイリスク者) における診断、3) 診断がついている患者における再発診断、などがある。これらは、独立した臨床状況であり、ある状況で有効性が証明されたとしても、残りの状況で同様に有効であるとは推論できない。したがって、薬剤開発における臨床試験は、想定用途ごとに行う必要がある。「一定の臨床状況」は、医薬品の適応 (効能効果) を決定づける要素となる。

4. 適応の区分

FDA ガイダンスにおいて、適応は大きく 4 つの区分に分けられている (Fig. 3)。

FDA ガイダンス： 適応区分 Clinical Indication

- A.** 構造の描出
Structure delineation
- B.** 疾患の診断
Disease or Pathology Detection or Assessment
- C.** 機能の評価
Functional, Physiological, or Biochemical Assessment
- D.** 患者管理
Diagnostic or Therapeutic Patient Management

Fig. 3 Definitions of “clinical indications” in the FDA guidance.

「A. 構造の描出」は、さらに 2 つに分けられている：1. 正常な解剖学的構造の位置と外形の描出 (例：正常副甲状腺の描出を行い、甲状腺手術計画に役立てる、等)、2. 正常構造と異常構造との区別 (例：気管支造影、関節腔造影、血管造影、等)。これらに関しては、得られる情報の臨床的意義は自明であるため、臨床的意義を実証するための追加情報は不要としている。

「B. 疾患の診断」(疾患や病態の検出または評価) とは、たとえば、受容体イメージングによるパーキンソン病診断や、抗体イメージングによるがんの有無・範囲の検出を指す。臨床試験では、一定の臨床状況で、特定の疾患・病態を検出・評価 (疾患が疑われる患者の診断、診断確定患者における拡がりや重症度の評価、その他のモニタリング、等) できることを示すことが要求される。臨床試験は、新しい放射性医薬品を用いた検査の情報が必要な臨床状況 (患者集団) で行われなければならない。

「C. 機能の評価」(機能的、生理学的、生化学的な評価) とは、たとえば、心駆出率・心筋壁運動の評価であり、正常な代謝パターンがよく知られている基質の代謝評価である。臨床試験では、既存の技術との比較か、スタンダードとの対比が必要であり、幅広い範囲の疾患・重症度において、得られた情報の妥当性を評価することが要求されている。スタンダードが利用できない場合には、

「B. 疾患の診断」の区分で開発することが推奨されている。

「D. 患者管理」(患者の診断的または治療的管理)とは、たとえば、心疾患疑い患者で冠動脈造影検査を行うべきかどうかの意思決定、がん患者で化学療法でなく手術を選択することによる患者利益の予測である。予後の予測や、特定の治療薬への反応性の予測(がん患者における特定の受容体の存在)もこの適応に含まれる。臨床試験では、単に診療が変更されたというデータだけでは不十分であり、診療意思決定や患者アウトカムが実際に改善されることを証明するよう求めている(ランダム化比較試験を含む可能性がある)。そのためには経過観察が必須であるが、経過観察が難しい場合には、他の適応区分で開発することが推奨されている。

5. 有効性の証明

前述のように、画像診断薬の有効性は、情報の正確さと臨床的意義からなっている。情報の正確さは、一定の臨床状況で比較対照またはスタンダードと比較することによって証明される。

臨床的意義の証明が要求されるかどうかは、適応区分によって異なっている。適応区分AおよびBでは、臨床的意義はすでに確立しており、新たな証明は不要とされている。適応区分Cでは、臨床的意義が確立している場合(たとえば、心駆出率、腎機能、心筋壁運動)と、そうでない場合(たとえば、糖代謝、受容体、脳血流、脂肪酸代謝)があり、後者では適応区分Bでの開発を考慮すべきとされている。

臨床的意義を証明するには、ふたつのアプローチがある。ひとつは、適応区分Dとして、患者管理をエンドポイントにした臨床試験を行うことである。もうひとつは、医学文献や医療実績を用いて臨床的意義を証明することである。たとえば、医療で標準的に用いられている方法を基準として診断性能の評価を行うことで、臨床的意義が証明される。

診断性能評価のためのスタンダードがない場合

には、臨床試験実施のハードルが非常に高くなることに注意が必要である。なぜならば、情報の正確さを測定できないために、有効性階層モデルの上位レベルにあたる臨床的意義を直接示す必要があり、ランダム化比較試験が必要となるからである(適応区分D)。このため、スタンダードのない場合には、事前にFDAと相談することが推奨されている。

6. 臨床試験計画

FDAガイダンスのPart3は、開発計画および臨床試験計画の技術的側面を記述している。特徴的な部分のひとつは、投与されるリガンド量が多い場合を想定している点である。リガンド量に対する用量依存性の評価や、標的の代謝プロセス・受容体そのものへの影響の評価について記述している。また、撮像条件の決定と画像の評価については、付録2に示すように、かなりの詳細な記述がある。本稿では説明は割愛するが、たいへん示唆に富む実用的な記述が多く含まれている。

7. 文献の利用

FDAガイダンスでは、Part2において、医学文献による適応追加について言及している。文献による適応追加に関するFDAガイダンス¹⁰⁾の趣旨を画像診断薬剤に適用し、システマティック・レビューにおける論文選択の基準を呈示している。その基準は、以下のとおりである。

- ・ 同じ研究テーマであること
- ・ 2報以上の論文を用いること
- ・ 多施設研究であること
- ・ 経験のある施設で行われていること
- ・ 前向き試験であること
- ・ サンプルサイズ設計がなされていること
- ・ ブラインド読影が行われていること
- ・ 研究間での使用技術の同等性が確認できること
- ・ バイアスを排除する研究デザインがとられていること
- ・ 事前に設定されたデータ分析が行われていること

- ・客観的エンドポイントで評価されていること
- ・スタンダードとの比較が行われていること
- ・比較の場合、既承認技術との比較であること
- ・事後の解析は認められないこと

II. 欧州医薬品審査庁 (EMA) のガイドライン

1. 作成過程と特徴

欧州では、医薬品開発について審査当局の考え方を示した文書が、“Points to consider” および“Guideline”として、欧州医薬品審査庁 (European Medicines Evaluation Agency ; EMA) から公開されている。放射性医薬品を含む診断薬剤については2000年にドラフトが公開され、コメントを交付し、2001年、2008年の改定を経て、2009年に最終化された(以下、EMAガイドラインという)。

診断用放射性医薬品の有効性の臨床評価の観点から、FDA ガイダンスと比較したとき、EMAガイドラインには次の特徴がある。

- 1) 診断技術の有効性について、有効性階層モデルの5つのレベルを用いて説明している。
- 2) 診断技術の有効性とは不確実性の減少であり、正しい診断は患者の利益になるという前提に立って、診断性能の評価を中心に組み立てられている。
- 3) 適応区分は3つに分かれており、「患者管理」の独立した適応はない。
- 4) 臨床試験デザインとして、群間比較デザインでなく、個体内比較デザインを推奨している。
- 5) 放射性医薬品については、通常は用量反応試験は要求されないと記されている。

以下、FDA ガイダンスとの相違点を中心に、EMAガイドラインの内容を紹介する。

2. 適用範囲と構成

EMAガイドラインは、本文と付録からなっている。本文は、*in vivo* 診断薬剤を対象としている。画像診断薬剤だけでなく、検査のための負荷薬剤、¹³C 尿素呼気検査、手術中に使用する色素

等も適用範囲である。付録は、診断用放射性医薬品を含む画像診断薬剤に関する文書であるが、主に技術的な事項が記載されている。EMAガイドラインの目次(和訳)を付録3および付録4に示す。

3. 有効性証明の枠組み

EMAガイドラインでは、有効性階層モデルの5つのレベルを用いて診断用薬剤の有効性を説明している (Fig. 1, 右列)。

有効な診断技術は不確実性を減少させるものであり、正しい診断はそれ自体が患者の利益になるという前提に立ち、診断性能の評価を臨床評価の中心に据えている。有効性階層モデルの第2レベルである診断性能が十分に評価され、第3レベルである診断思考へのインパクト (impact on diagnostic thinking) についての適切な考察をもって、有効性の証明がなされることが一般的としている。

診断思考へのインパクトとは、検査前と比べて検査後に正しい診断の可能性が高まることであり、定量的には陽性的中率や陰性的中率として評価される。また、予後予測の性能も診断思考へのインパクトに含まれている。

患者管理へのインパクトとは、診断用薬剤の使用で付加された情報によって患者管理が変更されることを指している。医師への質問によって得られたデータをもとにして、あるいは、対象患者を追跡したデータをもとにして、評価される。患者健康へのインパクトを直接証明するための試験は、通常は要求されない。

検証的試験の対象集団については、FDA ガイダンスと同様、その薬剤が使用される状況や条件であることが求められる。

4. 適応の区分

EMAガイドラインの適応は、次の3つに分けられている。

1. 構造の描出
2. 機能的・生理学的・生物学的な評価
3. 疾患の検出およびその拡がりや予後の評価

前二者はそれぞれ、FDA ガイダンスの適応区分 A と C に対応している。3 番目の適応は、疾患の診断のほかに、病巣の拡がりや進行のモニタリング、また、治療反応性の評価が含まれる。MRI や PET によるがん転移の検出や、色素による手術中のイメージングなどは、この適応区分になる。FDA ガイダンスの適応区分 B と D の両方を含むものとも解釈される。

5. 方法論上の留意点

診断性能は、感度と特異度の組み合わせで評価することが必要である。診断性能を決めるためのスタンダード(ゴールド・スタンダード、代替スタンダード、あるいは、比較対照)のない場合には、患者管理や臨床アウトカムの評価が必要となる可能性があり、審査当局に事前相談することが推奨されている点は FDA ガイダンスと同じである。

試験デザインに関しては、検出力が高いという理由から、可能であれば並行群間比較試験でなく個体内比較試験が推奨されている。

放射性医薬品については一般的に、用量反応試験は要求されないとしている。核医学検査機器や撮像方法によって診断の質が異なり、投与量は専門医によって決められ、通常、薬理作用はなく、臨床試験での放射線被ばくの低減が重要であることがその理由である。

6. 認可の要件

EMA ガイドラインでは認可の要件についても述べている。概略は以下のとおりである。承認は、薬剤分子の性質ではなく臨床適応に基づいて行われる。原則として、技術性能と診断性能が十分に高いことを証明する必要がある。確立した比較対照の技術がある場合には、それとの比較試験を行うことで、診断へのインパクトを証明する必要はない。しかし、治療計画に対する診断結果の影響が確立していない場合には、診断へのインパクトを証明すべきである。これらの場合において、患者管理上および/または患者健康上の利益について説明する必要がある。

おわりに

以上、(画像)診断薬剤に関する欧米のガイダンスの有効性評価に関する考え方を紹介した。どちらも、想定される臨床用途ごとに検証的試験のデータを要求している。診断薬剤の使用から患者健康までの論理的つながりの説明を要求している点は一致しているが、有効性階層モデルのどのレベルまで、どの程度の検証的試験のデータをもって、そのつながりを証明すべきかについては、一致した見解はない。診断性能を評価するためのスタンダードが使用できない(存在しない)場合、ランダム化比較試験に代わる実用的な解決策は見いだされていない。

引用文献

- 1) 日本核医学会・放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会. 診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン. 平成 17 年 8 月 11 日. Accessed at <http://www.jsnm.org/system/files/k-42-4-01.pdf>.
- 2) 佐治英郎, 大西良浩, 日本核医学会・放射性医薬品臨床評価ガイドライン作成委員会. 日本核医学会「診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン」の解説 (1) 診断用放射性医薬品の臨床評価の考え方について. 核医学 2009; 46: 369-375.
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 日米 EU 医薬品規制調和国際会議. 2009. Accessed at http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html.
- 4) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 1: Conducting Safety Assessments. June 2004. Accessed at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM078930.pdf>.
- 5) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 2: Clinical Indications. June 2004. Accessed at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071603.pdf>.
- 6) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evalu-

- ation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. June 2004. Accessed at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071604.pdf>.
- 7) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on the evaluation of diagnostic agents. November 2001. Accessed at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/111998en.pdf>.
 - 8) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. July 2009. Accessed at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/111998enfin.pdf>.
 - 9) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on clinical evaluation of diagnostic agents (CPMP/EWP/1119/98 REV.1) on imaging agents. July 2009. Accessed at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/32118008en.pdf>.
 - 10) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. May 1998. Accessed at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078749.pdf>.