

PET 薬剤を用いる臨床試験の海外動向調査報告

(公社) 日本アイソトープ協会
医学・薬学部会
ポジトロン核医学利用専門委員会

はじめに

臨床試験は、透明性・倫理的な観点から試験の概要を臨床試験データベースに登録し公開することが求められている。米国国立医学図書館が運営する *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov/>) は、2023 年 9 月現在、200 以上の国々から約 46 万件の臨床試験が登録されており、世界最大規模の臨床試験のデータベースである。登録されている臨床試験データには、試験に用いる薬剤、対象疾患、開発段階を示すフェーズ、実施場所等の情報がある。これらの情報を集計・分析することで、特定の疾患や治療法について米国等海外の臨床研究の動向を調べることができる^{1,2)}。

最新の PET 薬剤の研究開発、対象疾患等について海外の PET 臨床研究の動向を把握することは国内の研究にとって有益である。そこで日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会では、その動向を調べるため、*ClinicalTrials.gov* のデータベースをもとに、海外でどのような PET 薬剤がどのような疾患を対象として臨床試験実施下にあるかを調査したのでその結果を報告する。

1. 調査方法

ClinicalTrials.gov の検索画面において、現在募集中と今後募集予定の臨床試験 (Recruiting and not yet recruiting studies) を選択し、キーワードとして「PET」の条件にて、日本時間 2023 年 8 月 1 日時点でダウンロードしたデータを調査に用いた。ダウンロードした臨床試験データについて、介入 (Interventions) の項目に PET 薬剤を含むデータを抽出し、本調査の対象とした。

2. 集計・分析結果

前述の条件で臨床試験のデータを入手すると 2,282 件のデータが表示され、その中で介入の項目に PET 薬剤を含むデータは 871 件であった。本調査ではこの 871 件を調査対象として集計を行った。調査対象の臨床試験としては、740 件が現在募集中、131 件が今後募集予定であった。調査対象から除いたデータには、PET 検査を行っていないもの、PET 検査を行っているが介入に「PET/CT」等と登録し PET 薬剤が確認できないものが多数あった。

2.1 核種ごと・PET 薬剤ごとの件数と対象疾患

調査対象のデータには、臨床試験の PET 薬剤として ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{124}I の核種が用いられていることが確認された。1 つの臨床試験において複数の PET 薬剤を使用する場合は、それぞれの薬剤として集計した。PET 薬剤の核種別登録件数を図 1 に示す。

件数の多い ^{11}C , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr について、試験に多く用いられていた薬剤ごとの件数と対象疾患をそれぞれ表 1-5 に示す。 ^{18}F は、最も多い 589 件の PET 薬剤が確認された。薬剤としては、 ^{18}F -FDG が多く 186 件が確認された。その他には前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を標的とする ^{18}F -DCFPyL や ^{18}F -PSMA-1007、アミロイド PET の ^{18}F -Florbetaben や ^{18}F -Florbetapir、またタウ PET の ^{18}F -Flortaucipir や ^{18}F -MK-6240 が確認された。今回の調査対象には約 120 種類の ^{18}F の PET 薬剤が使用されていた。調査対象には、介入の項目に「 ^{18}F -FAPI」や「 ^{18}F -PSMA」と登録するデータが多数含まれていたが、これらは有効成分を特定できないため表中からは除いた

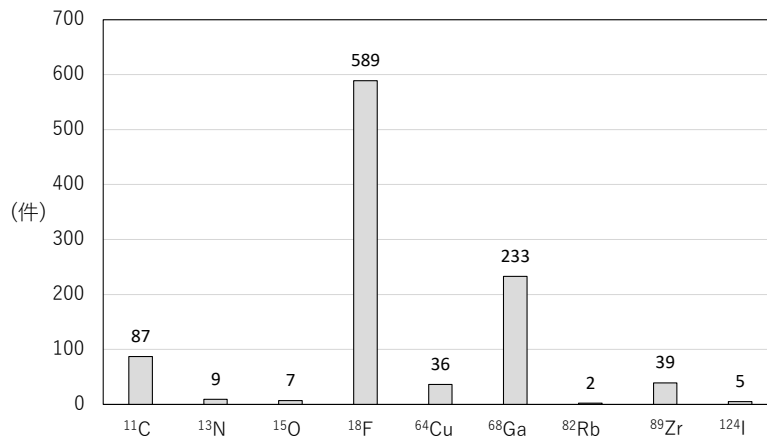


図1 PET 薬剤の核種別登録件数

表1 ¹¹C 標識 PET 薬剤を用いた臨床試験

薬剤名	登録件数	主な対象疾患
¹¹ C-PiB	18	アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症
¹¹ C-ER176	7	アルツハイマー病、認知症
¹¹ C-UCB-J	6	コカイン依存症、大うつ病性障害
¹¹ C-Acetate	5	僧帽弁閉鎖不全症、リンパ脈管筋腫症、結節性硬化症
¹¹ C-PBR28	4	肺動脈性肺高血圧症

表2 ¹⁸F 標識 PET 薬剤を用いた臨床試験

薬剤名	登録件数	主な対象疾患
¹⁸ F-FDG	186	肺癌、悪性リンパ腫、乳癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、胃癌、大腸癌
¹⁸ F-DCFPyL	31	前立腺癌、乳癌、肝細胞癌、膵癌、婦人科癌
¹⁸ F-DOPA	24	パーキンソン病、膠芽腫、脳転移
¹⁸ F-Flortaucipir	19	アルツハイマー病、原発性進行性失語症、神経変性疾患
¹⁸ F-DPA-714	17	パーキンソン病、膠芽腫、視神経脊髄炎、脳腫瘍
¹⁸ F-Fluciclovine	16	脳転移、膠芽腫、神経膠腫、前立腺癌、膀胱癌
¹⁸ F-FES	13	乳癌、子宮癌
¹⁸ F-AraG	12	肺癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫
¹⁸ F-MK-6240	11	アルツハイマー病、軽度認知障害
¹⁸ F-PSMA-1007	11	前立腺癌、甲状腺癌
¹⁸ F-Florbetaben	10	心アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、多発性硬化症
¹⁸ F-Fluorocholine	9	肝細胞癌、副甲状腺機能亢進症、副甲状腺腺腫
¹⁸ F-Florbetapir	8	アルツハイマー病、術後認知機能障害、膠芽腫、多発性硬化症
¹⁸ F-FLT	8	上咽頭癌、子宮頸癌
¹⁸ F-FMISO	8	乳癌、食道癌、頭頸部癌

表3 ⁶⁴Cu 標識 PET 薬剤を用いた臨床試験

薬剤名	登録件数	主な対象疾患
⁶⁴ Cu-DOTA-ECLi	4	頭頸部癌、肺線維症、頸動脈アテローム性硬化症
⁶⁴ Cu-DOTA-TATE	3	乳癌、心内膜炎
⁶⁴ Cu-FBP8	3	血栓症、肺血栓塞栓症、アルツハイマー病

表4 ⁶⁸Ga 標識 PET 薬剤を用いた臨床試験

薬剤名	登録件数	主な対象疾患
⁶⁸ Ga-DOTA-TATE	25	神経内分泌腫瘍、神経芽細胞腫、髄膜腫、神経節細胞腫
⁶⁸ Ga-PSMA-11	23	前立腺癌、肝細胞癌、脳腫瘍
⁶⁸ Ga-FAPI-46	17	膵臓癌、卵巣癌、乳癌、胃癌、原発不明癌、肝細胞癌
⁶⁸ Ga-Pentixafor	9	多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、血液悪性疾患、神経内分泌腫瘍
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	8	神経内分泌腫瘍、心筋炎、心サルコイドーシス
⁶⁸ Ga-FAPI-04	7	心筋線維症、ループス腎炎、胃癌、口腔癌
⁶⁸ Ga-NY104	6	腎細胞癌

表5 ⁸⁹Zr 標識 PET 薬剤を用いた臨床試験

薬剤名	登録件数	主な対象疾患
⁸⁹ Zr-Girentuximab	5	腎細胞癌、腎癌、尿路上皮癌、乳癌
⁸⁹ Zr-Df-IAB2M2C	4	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、扁平上皮癌
⁸⁹ Zr-Panitumumab	3	頭頸部扁平上皮癌

表6 対象疾患毎の登録件数と使用される PET 薬剤

対象疾患	登録件数	主なPET薬剤
前立腺癌(腫瘍)	104	¹⁸ F-DCFPyL、 ⁶⁸ Ga-PSMA-11、 ¹⁸ F-PSMA-1007、 ¹⁸ F-rhPSMA-7.3、 ⁶⁸ Ga-PSMA-617
乳癌(腫瘍)	60	¹⁸ F-FES、 ¹⁸ F-FDG、 ¹⁸ F-FTT、 ⁶⁸ Ga-NeoB、 ⁶⁸ Ga-HER2 affibody、 ⁸⁹ Zr-Df-Trastuzumab、 ¹⁸ F-FMISO
アルツハイマー病	40	¹⁸ F-Flortaucipir、 ¹⁸ F-MK6240、 ¹¹ C-PiB、 ¹⁸ F-Florbetapir、 ¹⁸ F-Florbetaben
肺癌(腫瘍)	36	¹⁸ F-FDG、 ¹⁸ F-AraG、 ⁶⁸ Ga-FAPI-46、 ¹⁸ F-FAZA
神経内分泌腫瘍	29	⁶⁸ Ga-DOTA-TATE、 ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC、 ¹⁸ F-MFBG、 ⁶⁸ Ga-Pentixafor
悪性リンパ腫	26	¹⁸ F-FDG、 ⁶⁸ Ga-Pentixafor、 ¹⁸ F-Fludarabine、 ¹⁸ F-AraG
パーキンソン病	24	¹⁸ F-DOPA、 ¹⁸ F-DPA-714、 ¹¹ C-PiB、 ¹⁸ F-NOS
肝細胞癌	20	¹⁸ F-FDG、 ⁶⁸ Ga-PSMA-11、 ¹⁸ F-DCFPyL、 ¹⁸ F-Fluorocholine
頭頸部癌(腫瘍)	18	¹⁸ F-FDG、 ⁸⁹ Zr-Panitumumab、 ⁶⁴ Cu-DOTA-ECL1i、 ¹⁸ F-FMISO
膠芽腫	18	¹⁸ F-FDG、 ¹⁸ F-Fluciclovine、 ¹¹ C-Methionine、 ¹⁸ F-DOPA
卵巣癌(腫瘍)	17	⁶⁸ Ga-FAPI-46、 ¹⁸ F-DPA-714、 ¹¹ C-PiB
骨髄腫	16	⁶⁸ Ga-Pentixafor、 ¹⁸ F-FDG、 ¹⁸ F-FCH、 ⁸⁹ Zr-daratumumab
胃癌	12	¹⁸ F-FDG、 ⁶⁸ Ga-FAPI-04
脳腫瘍	12	¹⁸ F-Fluciclovine、 ¹⁸ F-DPA-714、 ¹¹ C-Methionine、 ¹⁸ F-FLT

(⁶⁸Ga も同様)。⁶⁸Ga には 2 番目に多い 233 件が登録されていた。薬剤としてはペプチド受容体放射性核種治療法に用いられる ⁶⁸Ga-DOTA-TATE や ⁶⁸Ga-DOTA-TOC、PSMA リガンドの ⁶⁸Ga-PSMA-11、線維芽細胞活性化タンパク質阻害剤 (FAPI) を用いた ⁶⁸Ga-FAPI-46 や ⁶⁸Ga-FAPI-04 等が多く使用されていた。

¹³N については 9 件の PET 薬剤の登録が確認されたが、薬剤としてはすべて ¹³N-Ammonia であった。¹⁵O は 7 件が確認され、薬剤はすべて ¹⁵O-Water であった。臨床試験では虚血性心疾患や冠動脈疾患の心筋

血流画像の取得等を目的としていた。⁸²Rb については 2 件が確認され、薬剤としては ⁸²Rubidium と ⁸²Rb-Chloride であった。¹²⁴I は 5 件が確認された。薬剤としては ¹²⁴Iodine と ¹²⁴I-Evuzamitide があり、対象疾患はそれぞれ甲状腺癌とアミロイドーシスであった。

2.2 対象疾患ごとの件数と PET 薬剤

調査対象のデータについて、主な対象疾患 (Conditions) ごとの登録件数と用いられる PET 薬剤の集計結果を表 6 に示す。PET 薬剤は、当該疾患

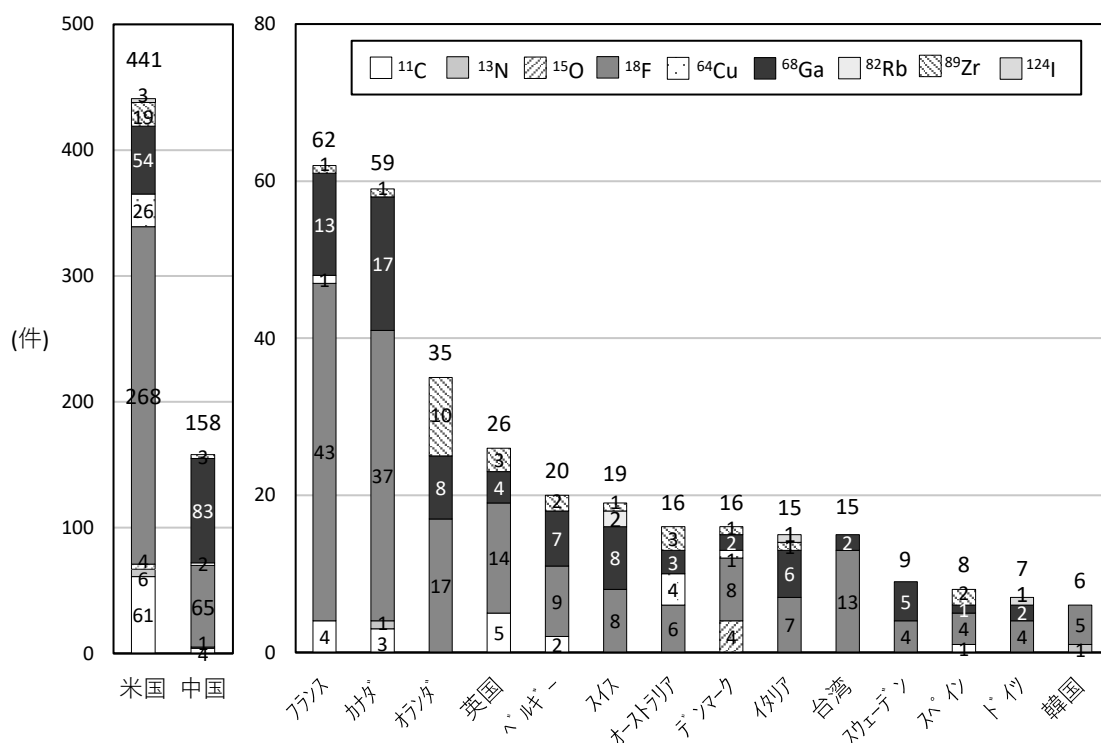


図2 PET核種の実施場所(国・地域)別の登録件数

のみを対象とする場合に用いられた薬剤を多く使用されている順に並べている。

最も多く対象疾患とされていたのは「前立腺癌」で104件(調査対象の11.9%に相当)に登録されていた。「前立腺癌」を対象とする試験では、 ^{18}F -DCFPyL³⁾、 ^{68}Ga -PSMA-11⁴⁾、 ^{18}F -PSMA-1007⁵⁾、 ^{18}F -rhPSMA-7.3⁵⁾といった、近年欧米で承認されているPSMAリガンドが多く使用されていることが確認された。次に多く対象疾患とされていたのは「乳癌」で、 ^{18}F -FESが最も多く用いられていた。この薬剤は、2020年に乳癌を対象とし米国で承認され⁴⁾、その後に米国の代表的な癌診療ガイドラインであるNCCNガイドラインにも明記されている⁶⁾。対象疾患の登録件数が多いほど、現在・今後その疾患について盛んに臨床研究が行われているといえる。

2.3 試験実施場所毎の核種と件数

臨床試験が行われている実施場所(Locations)について、試験に用いられているPET薬剤の核種(以下、PET核種)を集計した結果を図2に示す。複数の国で実施される多国間臨床試験については、それぞれの国のPET核種として集計した。

調査対象において、PET核種の登録件数が最も多かったのは米国で、次に中国、フランス、カナダ、オランダが続いた。米国は、 ^{82}Rb を除くすべての核種を使用しており、ほとんどの核種で他国よりも多く登録されていた。 ^{82}Rb が用いられていたのはスイスのみであり、 ^{68}Ga について最も多く登録されていたのは中国であった。調査対象では、実施場所として日本の1件を含む30の国・地域が確認された。なお、調査対象871件のうちPET核種にかかわらず各国で実施されている臨床試験の件数は、米国402件(46.2%)、中国137件(15.7%)、フランス60件(6.9%)、カナダ55件(6.3%)であった。したがって今回の調査からはPET薬剤を用いる臨床試験の半数近くが米国で行われていることが明らかとなった。本調査では米国のClinicalTrials.govのデータを対象としたが、中国、カナダやEU加盟国等はそれぞれ独自の臨床試験データベースを運用している。そのため本調査の調査対象が各国で実施されるすべての臨床試験を網羅している訳ではない点に留意する必要がある。

きた 871 件を調査対象として解析を行った。

- 2) 核種としては, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{124}I があり, 件数は ^{18}F , ^{68}Ga , ^{11}C の順に多く, 薬剤としても ^{18}F が約 120 種類と最も多く使用されていた。
- 3) 対象疾患としては, 前立腺癌, 乳癌, アルツハイマー病, 肺癌, 神経内分泌腫瘍の順であった。前立腺癌は, 調査対象の 11.9% において対象疾患に含まれており, 欧米で承認されている PSMA リガンドが多かった。
- 4) 臨床試験の実施場所としては, 米国が登録件数の 46.2% と最も多く, 中国, フランス, カナダ, オランダと続いた。今回の調査対象では合計で 30 の国・地域が登録されており, 国・地域ごとに臨床試験に用いる核種に違いが見られた。
- 5) 研究題名について分析すると, 「psma」「fdg」「fapi」「tau」といった PET 薬剤に関する単語の他, 「prostate」「brain」「breast」「lung」という部位に関する単語が題目に多く含まれていた。

参考文献

- 1) Negoro, T., *et al.*, *npj Regen Med*, **3**, 17 (2018)
<https://doi.org/10.1038/s41536-018-0055-2>
- 2) Wortzel JR, *et al.*, *PLOS ONE* **16** (4) : e0248898 (2021)
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248898>
- 3) 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, *Isotope News*, **783**, 48-53 (2022)
https://www.jrias.or.jp/pdf/2210_BUKAIKATSUDOUH_OUKOKU.pdf
- 4) 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, *Isotope News*, **779**, 62-43 (2022)
https://www.jrias.or.jp/pdf/2202_BUKAIKATSUDOUH_IYAKUHIN.pdf
- 5) 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, *Isotope News*, **789**, 46-53 (2023)
https://www.jrias.or.jp/pdf/2310_BUKAIKATSUDOUH_OUKOKU.pdf
- 6) GE HealthCare announces FES PET imaging recommendation in NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) . News release. GE HealthCare. May 24, 2023. <https://www.gehealthcare.com/about/newsroom/press-releases/ge-healthcare-announces-fes-pet-imaging-recommendation-in-nccn-clinical-practice-guidelines-in-oncology-nccn-guidelines>. (アクセス日: 2023 年 8 月 21 日)