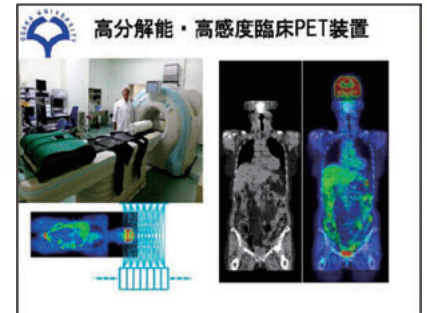


PET - マイクロドーズ (PET-MD) 試験

【 PET とは? 】

PET (Positron Emission Tomography) とは陽電子検出を利用した新しいコンピューター断層撮影技術です。従来のCT やMRI が主に外からX 線や磁場等のエネルギーを生体に与え、組織の形態観察を主とする検査法である一方、PET はSPECT 等の核医学検査同様に、体内に入った放射性トレーサーからの信号を検出して生体の「機能観察」を主とする検査法です。一般的にPET はSPECT よりも感度が高く定量性にも優れ、主に脳中枢神経や腫瘍組織での局所代謝レベル上昇を利用した中枢神経系活動の測定や癌の診断に利用されています。最近ではPET-CT 装置を用いて両画像をコンピューター上で融合させ、組織の形態学的・機能学的診断を同時に行えるように両者の長を補完し合った複合画像を診断に用いる方法で、高精度の診断成績が得られています。



▲GEMINI GXL16 装置と実際の PET-CT 画像

【 新規創薬におけるPET-MD の役割 】

創薬における新規化合物の早期開発過程においては、標的臓器や標的分子に適切に選択的に結合して薬効を安全に発揮する候補分子のスクリーニング選別試験が必須です。しかし非認可の新しい物質をヒトに投与して検証する事から安全性や倫理面の問題等によってGCP 等の規制に抵触する事があり、現時点では国内では認められませんでした。よってこの安全性と選別検査の実効性の両立という高いハードルの克服が本邦における新規薬剤シーズ開発の大きな障壁となってきました。そこでこれらを克服し、新規に合成されたか体内分布が不明の治療薬あるいは試験薬の候補化合物 (被験化合物) のPOC (Proof of Concept) を得る為の手段として、このPET-CT 技術を応用して被験化合物で想定される薬効用量の1/100 以下で「毒性が無視できる程度の」極めて低い濃度 (マイクロドーズ) の被験化合物を実際ヒトに投与して、その際どの様な分布を示すのか、作用臓器あるいは作用点に的確・選択的に結合しているのかを高精度でトレースする「PET- マイクロドーズ (PET-MD) 試験」が国内で可能になり、その可能性が大きな注目を浴びています。この方法に微量薬剤の血中濃度を測定するAMS (加速器質量分析法) を組み合わせると、結果として被験化合物における非臨床試験段階から臨床試験段階への移行スピードは格段に向上し、開発費用とリスクの低減を伴い、新規薬剤開発効率の飛躍的な向上を図る事が出来ます。

【 当院でのPET 施設の稼働状況 】

大阪大学医学部附属病院では、2007 年にPhilips 社製GEMINI GXL16 型PET-CT を導入、更に2 倍のカメラ感度を持つ機種を増強し、現在 2 台のPET-CT を稼働させ、検査室・PET カメラを始めとした全関連施設の医療法上の認可を完了しています。また得られる成果の国際的水準保証の為、日本核医学会PET 撮像認定施設として国内初の認証を受けました。現在更に国際認証制度の受験を進めています。さらに被験化合物の放射線ラベリングに用いる短半減期の陽電子反β崩壊核種 (^{15}O =2 分、 ^{13}N =10 分、 ^{11}C =20 分、 ^{18}F =110 分等) を投与直前に製造する院内サイクロトロンを中心としたホットラボも、当病院では他院に先駆けGMP 施設基準を達成し、病院内部でGMP 基準のPET ラベリング薬剤を合成できる体制を整えました。

そして2013 年 11 月より、この枠組みを実際に用いて、当院で同じく新たに2 床体制 (2014 年度から10 床体制に増床決定) で設置・稼働された未来医療センター内P-I ユニットの用い、新しい薬剤の臨床開発に向けた企業治験が実際に開始され、当院のPET-MD 施設はまさに内外に開かれた早期臨床開発試験を実施できる施設として本格的にその一歩を踏み出しました (2013 年 11 月 25 日日本学プレスリリース) 。

【 当院でのPET-MD 試験の審査の状況 】

当院では更に、PET-MD 試験の特徴に呼応した臨床試験審査プロセス確立にも努め、医師自らが非験物質を合成する医師主導型治験では「治験審査委員会」とその専門分科会「短寿命放射性薬剤安全管理委員会」にて各々倫理的、技術的な事項につき有機的に審議を図る手順が、また、当初からGMP を担保すべくその安全性につき企業内や当局の審査をクリアして行われる企業治験では「短寿命放射性薬剤安全管理委員会」の審査は割愛して報告のみとし、より迅速な試験の進行に備える体制を整えつつあります。更に機能が充実される当院未来医療センター内P-I ユニットと併せ、当院では国内で初めて、「治験基準」のPET-MD 試験を一括して施行できる体制を整え、皆さまのご利用をお待ちしております。

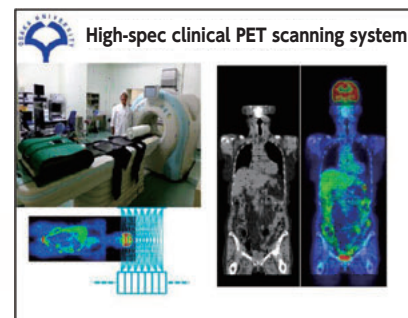


▲ホットラボ

PET-MD Studies

[What is PET?]

Positron Emission Tomography (PET) is a new computerized tomography technology that uses positron detection to create medical images. While current standard technologies, such as CT and MRI, primarily visualize tissue morphology by applying energy to the body from outside in the form of X-rays or magnetic fields, PET primarily visualizes bodily functions by detecting signals from radioactive tracers injected into the body, as used in SPECT and other types of nuclear scanning. In general, PET has a higher sensitivity than SPECT and is quantitatively superior. Thus, it is mainly used for cancer diagnosis and to measure central nervous system activity via detecting increased metabolic levels in the brain and central nerves or in tumor tissues. Recently, highly accurate diagnostic results have been obtained with a method that uses PET-CT to merge both types of images on a computer. This generates compound images whose features complement each other and can be used for simultaneous morphological and functional diagnoses.



▲GEMINI GXL 16 PET scanner and PET-CT images

[The Role of PET-MD in New Drug Discovery]

An indispensable procedure during the early development of novel compounds in drug discovery is screening of candidate molecules, which appropriately and selectively bind to target organs and molecules, safe, and efficacious. However, administering unapproved new substances to humans to study their effects is currently not allowed in Japan because it conflicts with GCP and other regulations causing safety and ethical problems. Attempting to overcome this hurdle of simultaneously ensuring the safety and effectiveness of the screening tests has been a major impediment to developing the seeds for new drugs in Japan. To overcome this hurdle, "PET-MD studies" can now be used in Japan to estimate Proof of Concept (POC) for candidate compounds (test compounds) for treatment drugs or test drugs that have been newly synthesized or whose distributions within the body are unknown. By applying this PET-CT technology, it is possible to administer a test compound to human at a concentration (microdose) that is 1/100 or less of anticipated therapeutic dose (a level at which toxicity can be disregarded). This can be used to determine how the drug is distributed within the body or to accurately trace its precise and selective binding to target organs or other areas where it is expected to exert its action. The great potential of this new technology has attracted much attention. If we combine PET-MD with accelerator mass spectrometry, which measures the blood concentrations of minute amounts of drugs, it is possible to markedly increase the speed of transition of the test compound from the non-clinical stage to the clinical study stage. This also reduces development costs and risks, while making a quantum leap forward in improving the efficiency of new drug development.

[Status of Operations in the PET Facility at our Hospital]

At Osaka University Hospital, a PET-CT scanner made by Philips (Model GEMINI GXL16) was introduced in 2007. Its functions have since been enhanced to twice the original camera sensitivity. We are currently operating two PET-CT scanners and have obtained approval for all related facilities, starting with the testing room and PET camera, under the Medical Service Law. To guarantee that our test results meet international standards, we also applied for Japanese Society of Nuclear Medicine certification. Ours is the first facility in Japan that is qualified to perform PET with authorized standard. Our PET facility is also currently preparing to apply for the international certification system. In addition, we have a hot lab centered on an in-house cyclotron that produces positron anti- β decay isotopes with short half-lives ($^{15}\text{O} = 2 \text{ min}$; $^{13}\text{N} = 10 \text{ min}$; $^{11}\text{C} = 20 \text{ min}$; $^{18}\text{F} = 110 \text{ min}$; others). These are used for radioactive labeling of test compounds immediately before their administration. Ours is the first hospital system of its kind in Japan to meet GMP criteria and can synthesize PET-labeled drugs in-house according to GMP standards.

Using this system framework, corporate trials for the development of new drugs have been launched since November 2013 in cooperation with our Medical Center for Translational and Clinical Research's in-house Phase-I trial unit, which also recently started operating with a two-bed capacity (this will increase to ten-bed in 2014). Our PET-MD facility has taken the first solid step toward providing services that fulfill the internal and external needs for early clinical development trials (This was reported on Osaka University Official Press Release on November 25, 2013).

[Status of PET-MD Study Review within the Hospital]

In our hospital, we established a clinical trial review process with a special independent review board that is in accordance with the specific features of PET-MD studies.

In cooperation with our in-house Phase-I trial unit, whose functions have been developing successfully, our hospital is establishing Japan's first system that can handle all aspects of a PET-MD study and meet the criteria for any stage, early to late clinical trials. We look forward to serving you.



▲Hot lab