

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 治療用放射性医薬品の品質・安全性評価に関する研究
(英語) Research on quality and safety evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals

研究開発実施期間: 令和2年7月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 蜂須賀 暁子
(英語) Hachisuka Akiko

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・生化学部・主任研究官
(英語) National Institute of Health Sciences・Division of Biochemistry・Senior Researcher

II 研究開発の概要

放射性医薬品の開発は、標的分子に結合する化合物の探索研究の発展に伴って活発化しており、さらに、診断だけでなく治療分野へも展開している。特にがん治療分野における放射性医薬品への期待は高く、我が国においても、診断と治療を融合させた、いわゆるセラノスティクスにより、個別化医療につながる研究開発も進んでいる。放射性医薬品は、化合物の薬理作用ではなく含有放射性核種から放出される放射線が薬効であり、その物理的特性から、一般の医薬品とは異なる品質・安全性の評価手法が必要とされるため、一般の医薬品ガイドラインでは適用除外とされることが多い。その一方で、我が国の放射性医薬品についての文書は「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 平成24年6月」のみであり、治療薬に関する文書は発出されていない。診断と治療では医薬品としての戦略が異なる。診断においては透過性が高く、被ばく軽減の観点から短半減期の γ 線核種が用いられるのに対し、治療においては、治療効果を上げるために細胞毒性が高く、診断よりも長めの半減期の α 線や β 線放出核種が選択され、結果として物性に違いが生じる。しかし、現在では治療用放射性医薬品の品質・安全性評価の考え方が示されていないため、開発現場では困難が生じている。

本研究では、治療用放射性医薬品に特異な問題である品質安定性と非臨床試験の被験物質の代替性に焦点を当て、品質・安全性評価の要件について議論し、それらの成果も踏まえて、国内外の放射性医薬品規制に関する文書も参考に我が国としてのガイドライン案を作成することを目的に、以下の4項目について検討した。

①治療用放射性医薬品の非臨床試験に関するガイドライン案作成

各国の規制当局の文書、局方、国際文書などの資料を収集し、日本放射性医薬品協会とガイドライン原案作成

を検討した。作成の基本方針は、対象は腫瘍治療用放射性医薬品とし、初回臨床試験開始および製造販売承認申請における、薬理作用に関する試験・薬物動態試験・毒性試験とした。放射性医薬品は、その特性から、科学的に正当な理由が示される場合には、申請資料の一部の添付を省略することができるとされていること（医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について平成17年3月31日）や、関連文書（特にICH M3、ICH S9）、動物実験の3Rの原則を前提とした。毒性試験に関しては、放射線誘発性とリガンド誘発性に分けて評価する考え方を取り入れることとし、評価手法に既存情報を活用するための条件などを検討した。

また、放射性医薬品分野の情報提供として、放射性医薬品基準および研究実施過程で収集した国内外の文書を研究所のHPに掲載した。

②放射性抗体医薬品の品質安定性評価：

セツキシマブ（抗EGFR抗体）をモデルとして、X線照射が抗体医薬品の品質安定性に及ぼす影響を明らかにし、薬物動態に及ぼす影響を予測することを目的とした。外部照射医療用直線加速器で照射した抗体（吸収線量10 Gy, 50 Gy, 100 Gy）をトリプシンで消化し、LC/MS/MSを用いたペプチドマッピングを行ったところ、Met、Trp及びPro残基などのアミノ酸残基が局所的に、かつ、照射線量依存的に酸化されることが確認された。また、SDS-PAGEにより、照射に伴い凝集体が増加すること、DSCにより、CH2ドメインの安定性が特に低下すること、FcγRIIIA-アフィニティクロマトグラフィにより、FcγRIIIAとの親和性が低下していること、および、SPRを用いて、FcRnとの親和性が有意に低下することが確認された。EGFRとの結合への関与が報告されているL鎖のY50及びW94の酸化も確認されたが、細胞増殖阻害活性に対する照射の影響は認められなかった。以上のように、照射により抗体の特性が変化することで、薬物動態も一部変化する可能性が示唆され、放射性抗体医薬品の品質・有効性・安全性の評価や予測を行うにあたり、非標識抗体や核種の異なる抗体を代替する際には、核種が抗体の特性や体内動態に与える影響を考慮する必要性が示唆された。

③放射性抗体医薬品の薬物動態予測：

実験動物を用いた薬物動態評価につなげることを念頭に、α線放出核種であるアクチニウム(²²⁵Ac)をDOTA修飾セツキシマブに標識し、α線放出核種が抗体の特性に与える影響を解析した。²²⁵Ac標識DOTA-セツキシマブ及び²²⁵Ac非標識DOTA-セツキシマブのペプチドマッピングを行ったところ、H鎖とL鎖合わせて33種のペプチドに由来する45個のアミノ酸残基が酸化されることが確認され、その内20カ所は、標識試料のみで生じていることが確認された。定常部のいくつかのアミノ酸残基に加え、EGFRとの結合に関与する可変部（VLドメイン）のW94も酸化されることが確認された。DOTA標識部位と酸化部位の関係性を調べたところ、定常部ではDOTA標識部位と酸化部位は同一ドメイン内で確認されたが、可変部では異なるドメイン間でも酸化が見られ、標識部位と近い部位だけが酸化されるわけではないことが示唆された。また、X線照射セツキシマブと比較して、²²⁵Ac-DOTA-セツキシマブの酸化程度がより大きいことが確認された。以上のように、未標識抗体、診断用抗体、治療用抗体間で特性に差が生じることが明らかとなり、体内動態などに差が生じる可能性が示唆された。

④治療用放射性薬品候補の薬物動態評価（低分子・中分子）

被験物質の核種、元素の違いによる代替性評価に資するため、診断/治療薬剤の組み合わせでマウスに静脈内単回投与し、画像診断薬剤と治療薬剤の体内動態から推定した被ばく線量を解析し、核種による違いを比較した。治療用核種としては、分子への影響が大きいと予想されるα線核種を選択し、診断/治療の組み合わせで検討に用いた薬剤は計5組（薬剤A-E）であり、その標的分子は、ノルエピネフリントランスポーター、代謝型グルタミン酸受容体1、前立腺特異的膜抗原、ソマトスタチン受容体などである。

その結果、2剤の薬剤A、Bに関しては、診断薬剤と治療薬剤から推定した被ばく線量に有意差はあったものの、生物学的効果比(relative biological effectiveness, RBE)5の補正の範囲内であった。残りの3剤のうち2剤

の薬剤 C、D に関しては、診断薬剤と治療薬剤から推定した被ばく線量に大きな乖離がある臓器があったため、RBE=5 が妥当かどうか、制限臓器線量を考慮して判断する必要があることが明らかとなった。最後の薬剤 E に関しては、診断薬剤と治療薬剤の体内動態の乖離が大きいため、通常の核医学治療薬剤の安全性評価は難しいと考えられた。以上をまとめると、5 組の薬剤の吸収線量の比較から、有意差のある臓器、組織はあったものの、RBE=5 は妥当であるという結論を得ることができた。ただし、1 剤に関しては、初回投与量の決定方法の検討が必要なことと、2 剤に関しては骨髄の線量の乖離が比較的大きく、臨床での検証の必要性が残った。

放射性薬剤の国内製造体制の増強に関しては、 ^{225}Ac 放射性薬剤の GMP 製造のための施設整備を行った。

放射性医薬品の開発の流れの一つは、核種のみを診断用から治療用へ変換することにより行われている。また、放射性医薬品の投与は全て被ばくを伴い、治療においてはその線量が高くなる性質上、治療用放射性医薬品では、対応する診断用放射性医薬品を用いて適応患者を選別することが一般的に行われている。しかし、診断薬と治療薬の比較検討の報告例は少ない。今回、診断／治療薬の組み合わせによる動物実験により、RBE=5 は妥当であるという結論とともに、薬剤ごとの相違も大きいことから、非臨床試験での両者の差異を踏まえた上での臨床試験への展開も指摘された。診断薬と治療薬との関係性についての、非臨床及び臨床での知見が蓄積され、その関係性がより一層明らかにされれば、安全性向上に資するものと考えられる。

放射性医薬品固有の特性は放射線であり、その放射線により分子変化が生じた場合は、体内動態ひいては有効性・安全性に影響する可能性がある。今回、抗体をモデルとして用いた検討により、未標識抗体、診断用抗体、治療用抗体間で特性に差が生じることが明らかとなり、体内動態などに差が生じる可能性が示唆された。臨床導入がこの数年以内にも予想される治療用 α 線放出核種には、安定同位体が存在せず、画像診断に適した放射性同位体が存在しないものもある。非臨床試験において、核種や元素が異なる被験物質についての情報活用が可能となれば、実験動物数の削減や、放射線規制区域外での試験実施など、効率的な安全性試験の実施が期待される。今回の研究により、異なる物質のデータの利用にあたっては、放射線影響も考慮する必要性が示唆された。被験物質の代替性に関しては、物質自体および放射線照射に由来する差異により生じる、有効性・安全性に及ぼす影響の種類とその大きさについて、更なる検討が望まれる。

これら被験物質の代替性に関して得られた成果を、現在、治療用放射性医薬品の非臨床試験ガイドライン原案に導入する作業を行っており、今後、規制当局並びに関係団体と内容を精査していく予定である。現在は明確に規定されていない治療用放射性医薬品の品質・安全性の評価の基本的な考え方及び手法が示されれば、研究開発の推進並びに承認審査の円滑化に貢献できると期待される。

Radiopharmaceuticals, which use radiation as their medicinal effect, require different quality and safety evaluation methods from those for ordinary pharmaceuticals. However, the concept of evaluation methods for therapeutic radiopharmaceuticals has not been presented in Japan. The guideline for diagnostic radiopharmaceuticals describes four substances in non-clinical studies, but it is unclear whether substitutability can be established for therapeutic radiopharmaceuticals, which have different physical properties. Since both efficacy and safety of radiopharmaceuticals depend on their distribution in the body, we focused on pharmacokinetic experiments to evaluate the validity of substitutability of these test substances, including their stability under radiation. It also aims to develop a draft guideline based on these findings.

Quality stability:

The purpose of this study is to discuss the effects of structural changes in radioactive antibody drugs on non-clinical studies. Using cetuximab (anti-EGFR antibody) as a model, we investigated the effects of X-ray irradiation on the quality stability of antibody drugs. As a result, it was confirmed that amino acid residues such as Met, Trp and Pro residues were oxidized locally and in a dose-dependent manner. X-irradiated antibodies were found to have reduced affinity for FcγRIIIA and FcRn. Comparison of oxidation sites using ²²⁵Ac-labeled and unlabeled DOTA-cetuximab identified 45 oxidation sites in both heavy and light chains from labeled and unlabeled samples, 20 of which were found only in labeled samples. These included sites that affect binding to its target molecule, the epidermal growth factor receptor (EGFR). As described above, it was clarified that antibodies are partially oxidized by both X-ray irradiation and α-ray irradiation. This suggests that there may be differences in pharmacokinetics among non-irradiated antibodies, diagnostic antibodies, and therapeutic antibodies.

Pharmacokinetics:

In order to contribute to the evaluation of substitutability based on differences in the nuclide and element of the test substance, we estimated the exposure doses from the pharmacokinetics of five pairs of diagnostic/therapeutic drugs in mice, and compared the differences depending on the nuclide. Alpha-emitting nuclides were selected as therapeutic nuclides. It was concluded that RBE =5 was generally reasonable, although there were organs and tissues with significant differences. However, one drug needed the method for determining the initial dose, and two other drugs required clinical validation because of the relatively large discrepancy between the doses in the bone marrow.

Draft guidelines:

National and international documents on radiopharmaceuticals were collected and draft guideline for non-clinical studies of therapeutic radiopharmaceuticals in Japan were prepared with reference to these documents. In preparing the draft, the current documents (especially ICH M3 and ICH S9) and the 3Rs principle in animal experiments were assumed. With regard to toxicity test, we discussed the incorporation of the concept of separate evaluation of radiation-induced and ligand-induced toxicity, and the conditions for utilizing existing information on similar compounds in the evaluation method.