

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）セラノスティクス対応放射性医薬品の試験要件についての評価研究
（英 語）Evaluation of testing requirements for theranostic radio pharmaceuticals

研究開発実施期間：令和 5 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）斎藤 嘉朗
（英 語）Yoshiro Saito

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 所長
（英 語）Director General, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

放射性医薬品は、その特殊性から一般医薬品の規制内容を適用することができず、規制内容が不明瞭となっていることから、規制要件を明確にすること、特に近年のセラノスティクス分野の開発で注目されている α 線放出核種への適用を念頭に、品質規格・試験において最も重要な放射能を中心に、ペプチド・タンパク質等のバイオ医薬品も含め、品質規格・試験の全体について検討する。また、それらの成果を反映させた承認申請書モデルを作成し、放射性医薬品の研究開発から承認審査までの考え方を明示する。また、放射性医薬品が標記された現行の唯一の文書である、「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 平成 24 年」の現在に則した改正案の作成も併せて行う。さらに、当該分野は複数の法令が関与することから規制が複雑であり、医薬品開発・申請・供給・使用における道筋ができているとはいえないため、医薬品開発及び規制科学的な視点から諸問題の整理および提言を行う。以上を目的として研究を行った。なお令和 7 年度から、非臨床及び臨床試験デザインに関するガイドライン案の作成及び英文版の作成を目標として追加した。

1) 放射性医薬品の品質評価手法に関する研究

まず、放射能の評価について検討した。 ^{225}Ac を対象とし、異なる施設、異なる製法で製造された α 線放出核種 ^{225}Ac の分析を実施した。量子科学技術研究開発機構のサイクロトロンによる(p, 2n)法で製造した ^{225}Ac 、およびカナダ TRIUMF で核破砕法にて製造された 2 種の ^{225}Ac (^{225}Ac は異核種として ^{227}Ac を含むもの (TRIUMF 製 ^{225}Ac -1) と、精製を経た ^{227}Ac を含まないもの (TRIUMF 製 ^{225}Ac -2)) の分析を行った。金属不純物の測定は誘導結合プラズマ質量分析法にて実施した。2 つの製法間で不純物量に若干の差は認められたもの

の、ng～μg オーダーと、10 MBq の投与を仮定した場合の1日許容ばく露量と比べ十分に少ない量であった。異核種評価のため γ 線及び α 線の放射線スペクトル測定の結果、サイクロトロン製 ^{225}Ac では、 ^{225}Ac 由来以外の γ 線および α 線は検出されなかった。一方、TRIUMF 製 ^{225}Ac -1 では破碎反応に起因すると推測される異核種 ^{103}Ru からのガンマ線や ^{227}Ac の娘核種である ^{211}Bi や ^{215}Po からの α 線を微量ながら認めた。TRIUMF 製 ^{225}Ac -2 では、 ^{227}Ac に由来する核的不純物は認めなかったものの、核破碎反応特有の核的不純物である ^{103}Ru 、 ^{85}Sr の存在を認めた。ただし、いずれも極めて微量であった。 ^{225}Ac 製剤製造設備である無菌性アイソレータ及び分注装置のバリデーションを実施した。また、 ^{225}Ac を線源とした放射線計測を行い、作業室内の空間線量率は問題ないレベルである事を確認した。

次に、ICH Q6 相当の品質評価について検討を行った。放射性医薬品は、放射性核種の減衰により有効期間が短く、一般的な医薬品と同等の試験を行うことが困難な場合があるため、工程管理がより重要であり、最終製剤試験の省略あるいは特性を考慮した独自試験法が必要である。その際、試験者の被曝など科学的側面以外の考慮事項が存在する。通常、代替法の規定には同等以上の真度および精度が求められるが、放射性医薬品においては、科学的な優劣のみならず被曝リスクなど社会全体のリスクへの考慮も必要と考えられた。放射性医薬品特有の課題として、それらの多くが注射剤であり、無菌試験法の結果判定前に投与されていること、また現行の不溶性異物検査法においては試験者の水晶体被曝による白内障リスクへの防御が求められることから、開発すべき試験法として、以下の2試験法を検討した。まず無菌試験に代わる微生物迅速試験法として、判別時間や検出感度などから核酸増幅法を選択し、製剤含有成分のPCR阻害能を検討した。その結果、放射性核種については製剤含有量から勘案してPCRへの影響が少ないこと、一方で、一部の添加剤については阻害活性の可能性が示唆された。不溶性異物検査法については、現行法の肉眼による判別法における検査性能を明らかにし、カメラ撮像による性能と比較検討した。その結果、肉眼では試験者によるばらつきが大きく、カメラ撮像においても異物の色や形状が検出率に影響するものの、100 μm 程度の微粒子であれば検出可能であることが明らかとなった。また、ペプチド・タンパク質を用いた放射性医薬品の品質規格・試験等の設定の考え方に関して、bifunctional chelator (BFC) 修飾抗体をモデルに、クオリティ・バイ・デザインの考え方にに基づき検討した。モデル抗体への α 線、β 線、X 線照射と特性解析によって、照射によりアミノ酸側鎖の変化（酸化、脱アミド化）、ジスルフィド結合の切断、タンパク質の高次構造変化、結合能の低下、さらには断片化および凝集化などの放射線分解が顕著に進行すること、また、Met、Trp、Cys などの酸化体の分子種と生成量は、核種の種類、BFC (bifunctional chelator) 修飾の有無に加え、修飾位置の違いによって異なることが明らかとなった。これらの結果から、セラノスティクス製品の非臨床試験、臨床試験、上市後の品質管理に向けて、BFC の修飾位置、修飾割合、修飾方法に加え、未標識体、診断用核種標識体、治療用核種標識体のそれぞれについて標識核種の違いを考慮した特性解析を十分に行い、それらを重要品質特性 (CQA) として設定し、製造工程の最適化、および品質管理戦略を構築することの重要性が示された。

2) 放射性医薬品の放射能標準物質に関する研究

放射性医薬品の放射能の値付けについては、国家計量機関である産総研とは他機関である量研機構におけるドーズキャリブレーションを用いた ^{225}Ac 溶液に対する放射能の値付けについて検討した。産総研で放射能の値付けを行った標準線源により、量研機構のドーズキャリブレーションの換算係数を求め、量研機構のドーズキャリブレーションにより正確に ^{225}Ac の放射能の値付けが行えるようになる事を目的とした。実施した内容は以下のとおりである。量研機構にて、 ^{226}Ra をターゲットとして、陽子ビームを照射し、 ^{225}Ac を生成した。化学分離を行って ^{225}Ac を抽出し、半減期の短い ^{226}Ac 等が減衰しきった後、さらに化学分離を行い高品位の ^{225}Ac を得た。α 線スペクトロメトリ、及び γ 線スペクトロメトリにより、 ^{225}Ac とその子孫核種以外の核種が含まれないことを確認した。このようにして精製された ^{225}Ac 溶液をドーズキャリブレーション用のバイアルに入れ、1日間連

続測定を行った。測定終了後、バイアルを開封し、入っていた ^{225}Ac 溶液を希釈して産総研用線源を作成した。この線源を産総研に送付して、 ^{225}Ac の放射能濃度測定を行った。 ^{225}Ac の放射能濃度と希釈倍率、線源の質量から、ドーズキャリブレーションの指示値に対する放射能への換算係数を求めることができた。また、この換算係数の不確かさ要因も抽出し、換算係数の不確かさを求めることができた。この結果、量研機構のドーズキャリブレーションにより、 ^{225}Ac 溶液に対して容易に正確に放射能の値付けができるようになった。従って、我が国の国家計量機関における、放射性医薬品の放射能の値付けの考え方について、 ^{225}Ac をモデルケースとして実証に基づいて示すことができた。

3) 放射性医薬品の製造販売承認申請書モデル作成

品質規格・試験において最も重要な放射能を中心とし、実際の製造方法を考慮しつつ、製造販売承認申請書のモデル（モックアップ）案と必要な解説を作成した。想定される主たる利用者として製造販売承認申請を計画する企業、利用する時期を製造販売承認申請時と設定した。放射性医薬品における原薬は、放射性核種で標識された放射性標識体が該当する。しかしながら、放射性標識体は物質質量として微量であり、薬効である放射能は短寿命で減少する場合が多いため、原薬を単離できない。したがって、放射性標識化から製剤化までの過程が一貫して行われる。そこで単離可能な標識前駆体を重要な中間体と位置付けて、その製造を一つの S（原薬）パートとした。次いで、放射性標識化を行い、放射性標識体を含む溶液の製造を別途の S パートとした。最後に本溶液を前段階から連続的に製剤化することとして P（製剤）パートを構成した。また、タンパク質や抗体等の放射性医薬品については、バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品のガイドライン等も参照することとした。品質管理手法としては、標識化後は製剤化まで一連の工程であることから、リスク管理に基づいた製造工程とその妥当性を示すことで、検定項目を合理的に規格に設定しない事ができる場合もあることを解説にて記載した。

4) 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改正案作成

国内の放射性医薬品の開発を行っているアカデミアと医薬品及び医療機器製造販売業者にアンケートを行い現状と問題点を「診断用放射性医薬品の開発に関する課題に関する調査」としてまとめ、PMDA に提出した。PMDA と現状の問題点に関する議論を重ね、「診断用放射性医薬品の開発における非臨床試験に関する留意事項」(Early Consideration)」が令和 7 年 3 月 26 日に PMDA より発出された。また「前立腺特異的膜抗原を標的とした陽電子放出断層撮影 (PSMA-PET) に用いる 放射性医薬品の臨床開発に関する留意事項 (Early Consideration)」が令和 8 年 3 月 9 日に、「体内診断用医薬品の臨床試験に関する留意事項 (Early Consideration)」が令和 8 年 3 月 12 日に PMDA より発出された。

5) 放射性医薬品の開発、製造販売承認、市販後における問題提示

放射性医薬品の開発に関しては、日本放射性医薬品協会を通じて、国内で過去 10 年間に放射性医薬品開発に従事した製薬企業 2 社から研究開発上の問題点を抽出し、日本アイソトープ協会や原子力安全技術センターの報告書からも研究開発上の問題点を抽出した。上記をとりまとめて、国内での研究開発上の問題点について原子力規制庁に海外で多く運用されている Decay In Storage (DIS, 減衰保管後廃棄) の考え方を放射線医薬品開発非臨床試験に適用することを提案し、DIS 運用に関するモデルケースの提示や海外事例の紹介、対象核種の検討などを進めた。一方、「ヒト PK データのないルテチウム-177 標識薬剤の治験適正使用マニュアル」が公開され、「アクチニウム-225 標識治験薬適正使用マニュアル」が準備中となるなど、Lu-177 製剤や Ac-225 製剤での治験開始へのハードルが下がったこと等を報告した。また、製造販売承認、市販後における国内外の最新状況を取りまとめた。2025 年にルテチウムビピボチドテトラキセタン (Lu-177) 注射液

(Lu-177 PMSA-617) が薬事承認されたが、特別措置病室の整備は対象患者数に比して不足しており、また医療機関の RI 管理区域における RI 許可量の不足は深刻で、Lu-177 PMSA-617 治療導入後 4 年時点で 180 日以上入院待機患者が大幅に増加と推定されるなど、RI 利用可能な医療環境は不十分な状況が継続している。

国内でさらに進む放射性医薬品の研究開発や臨床普及においては多くの課題が山積しており、とくに放射性廃棄物の運用や医療法やRI法などの関連法の法整備などが必要で、省庁横断でのさらなる政府支援が望ましいとの提言を行った。

また規制関連に関しては、ICH、欧米、PIC/S、IAEA/WHOの公開文書を調査した。放射性医薬品はモダリティが多様であることから、日本で整備すべき品質ガイドラインの方向性としては、欧州のガイドライン案同様、概略的なもの（ガイダンス）とすることが良いと考えられた。さらに必要な試験法として、半減期があり有効期間が短いという特性を考慮して無菌試験に代わる微生物迅速試験法が、また放射能により水晶体で白内障が発生することを考慮して注射剤の不溶性異物検査法について現状の肉眼での検査からビデオ機器等を用いる方法が必要と考えられた。さらに日本で整備すべきガイドラインとして、治療用放射性医薬品に関する臨床評価のガイドラインが挙げられた。以上で、品質・非臨床・臨床の各ガイドラインがそろうため、当面は十分か考えた。具体的な要望や必要性が明確になってから、今後、追加を検討することを提案した。

一方、「治療用放射性医薬品の非臨床試験と臨床試験デザインに関するガイドライン」及び「Q&A」の最終案を厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に提出し、同課で調整後、令和7年8月1日に発出された。また、当該「ガイドライン」及び「Q&A」の英訳案も作成し、最終案を医薬品審査管理課に提出し、同課で調整後、令和7年11月11日に発出された。

Due to their unique characteristics, radiopharmaceuticals (RPs) cannot be subject to the same regulatory framework as conventional pharmaceuticals, but their regulatory requirements are currently unclear in Japan. Objective of this study is to construct a regulatory basis for future guideline development with a particular focus on the application to alpha-emitting radionuclides, which have now significant attention in the field of theranostics.

First, we addressed key issues in the quality evaluation with a particular focus on ^{225}Ac . Spectral analyses revealed no detectable radionuclidic impurities in cyclotron-produced ^{225}Ac , whereas trace impurities related to spallation reactions were observed in some overseas products, albeit at extremely low levels. It was confirmed that the ambient dose rate is at an acceptable level during ^{225}Ac handling. Due to their characteristics, radiopharmaceuticals have limitations in final product testing, necessitating alternative process control or testing methods that take their unique characteristics into account. Specifically, PCR-based rapid microbial test and video-based particulate inspection test were investigated as alternatives to conventional methods. While some excipients showed PCR inhibitory effects, radioactive nuclides had minimal impacts on the PCR. Camera-based imaging successfully detected insoluble particles of approximately $100\text{ }\mu\text{m}$. In peptide/protein-based radiopharmaceuticals, radiolysis—including oxidation, deamidation, disulfide bond cleavage, structural changes, loss of binding, fragmentation, and aggregation occurs and varies with the radionuclide and chelator modification. Therefore, it is important to establish manufacturing and quality control strategies that account for these effects. Regarding determination of radioactivity, ^{225}Ac solution was produced/measured using a dose calibrator at labo. A, and then sent to labo. B (National Metrology Institute), where the activity concentration was determined. Using this activity concentration values, the dose calibrator at labo. A was successfully calibrated.

A draft model (mock-up) of a marketing authorization for radiopharmaceuticals was established. The production of isolable radiolabeling precursor was designated as an S-part. Additionally, the process beginning with radiolabeling through the preparation was designated as a separate S-part. Finally, the continuous formulation of this solution was designated as the P-part.

For diagnostic radiopharmaceutical guideline, “Considerations for Non-Clinical Studies in the Development of Diagnostic Radiopharmaceuticals (Early Consideration)” was published from PMDA on March 26, 2025. In addition, “Considerations for Clinical Studies in the Development of Diagnostic Radiopharmaceuticals (Early Consideration)” was published from PMDA on March 12, 2026.

Operational and regulatory and challenges in the development and clinical implementation of radiopharmaceuticals were systematically analyzed through industry surveys and public reports. The application of the Decay-in-Storage (DIS) concept to nonclinical radiopharmaceutical studies was proposed to address radioactive waste management issues. Comprehensive legal and cross-ministerial support is essential to ensure sustainable development and clinical usage of radiopharmaceuticals in Japan. Regarding regulation, quality guidance as well as clinical guideline on therapeutic radiopharmaceuticals should be developed in consideration of US/EU drafts. In addition, we submitted final drafts of “Guideline for the Nonclinical Studies and the Design of Clinical Studies of Therapeutic Radiopharmaceuticals” and its Q&A to MHWL, and then those were finalized/issued on Aug. 1, 2025.