

David Yang教授インタビュー解説 米国RDRCシステムにおける PET分子イメージングと創薬開発

栗原千絵子¹⁾ 井上登美夫²⁾

- 1) 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
2) 横浜市立大学大学院医学研究科

Commentary on the interview with Prof. David Yang PET molecular imaging in the RDRC system and drug development in United States

Chieko Kurihara¹⁾ Tomio Inoue²⁾

- 1) Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
2) Graduate School of Medicine, Yokohama City University

Abstract

This is a commentary on the interview with David Yang, Professor, Department of Experimental Diagnostic Imaging, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, by Tomio Inoue, Professor, Yokohama City University, and Chieko Kurihara, Senior Researcher, National Institute of Radiological Sciences. The interview was held on November 18, 2009, in Yokohama, Japan. Translation of the transcription of the interview is included in this issue of Clinical Evaluation.

In this commentary, we explained the background of the discussion with Prof. Yang, concerning guidance documents by United States Food and Drug Administration (FDA) on medical imaging drug: safety assessment; clinical indications; trial design, current Good Manufacturing Practice of PET drugs, and on the Radioactive Drug Research Committee (RDRC). In particular, the RDRC system is unique and effective to be utilized for basic clinical research to determine the bio-distribution of drugs or biochemical processes of human. It is also effective to switch the usages of this RDRC framework and the other in which investigational new drug (IND) applications are submitted to FDA (IND framework). They can get through pipelines of drug development, from finding biochemical information in academia, in RDRC framework, towards diagnostic or therapeutic assessment of efficacy and safety of the drug in collaboration of academia and industry, in IND framework. The authors wish to introduce this kind of system to Japan through our activity of the Molecular Imaging Strategic task force of the Society of Nuclear Medicine to promote molecular imaging clinical research and drug development in Japan.

Key words

positron emission tomography (PET), molecular imaging, Radioactive Drug Research Committee (RDRC), nuclear medicine, drug development

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2010 ; 38 : 353-8.

1. はじめに

米国において、PET分子イメージングを医薬品開発に応用する文脈の中で、PET医薬品の開発を促進するFDAガイダンス^{1~4)}が出されていること、欧州においても同様のイニシアチブがあり日本でもガイダンス作成を進めるべきことは、本誌第37巻第2号でも論述し、日本版の「放射性イメージング薬ガイダンス」草案を提案した⁵⁾。これらPET医薬品開発のガイダンスの導く枠組みの他に、米国には1975年の連邦行政規則⁶⁾に基づく「放射性医薬品研究委員会」(Radioactive Drug Research Committee: RDRC)において、より上流の基礎科学的な臨床研究を、比較的緩和された枠組みの中で実施できるシステムがあり、このシステムの活用を促進するガイダンス草案⁷⁾が2009年FDAから出されている。

本号では、これらFDAガイダンスに示される枠組みを活用して、創薬・臨床開発研究に先駆的な役割を果たしてきたM.D.アンダーソンに所属するDavid Yang教授へのインタビューを掲載した⁸⁾。本稿では、Yang教授インタビューの背景的な情報について、PET分子イメージングに関するFDAガイダンス、特にRDRCシステムの特徴と有用性に重点を置いて、概説する。

2. PET 医薬品開発に関するガイダンス

FDAのPET医薬品開発に関するガイダンスは2004年に最終化された「メディカル・イメージング医薬品及びバイオ製品」と題するPart 1, 2, 3からなるガイダンスおよび、2009年末に最終化されたPET医薬品CGMPガイダンスによって構成される。その内容・構成をFig. 1に示す。

Part 1の安全性評価については、ICH-M3に示される臨床試験の各段階までに実施しておくべき非臨床試験の項目をイメージング医薬品に焦点をあてて構成し直したものであるが、臨床における安全性評価も含んでいる。Part 2の臨床適応は、

造影剤も含むイメージング医薬品について、臨床適応を分類している。このうちBは疾患名を特定した診断であるためこれまでの通常の診断薬の考え方である。これに対し、Aは構造の描出、Cは生体の機能を評価するというもので、A・CのうちPET分子イメージングの場合はCが直接に該当するが、いずれも疾患名を特定しない画像による評価であるため、筆者らの既出の論説⁵⁾ではCの適応の重要性を強調した。また、Dは治療に反応する患者を選択する、すなわちオーダーメイド医療の考え方と同様の趣旨でPETイメージングによる診断を活用するものである。Yang教授はインタビューにこたえて様々な具体的な研究開発について述べているが、これらガイダンスに示される様々な臨床適応との対応が明確に表現されており、インタビューのプロセスでその関係性を随時確認することができた。

PET医薬品CGMPガイダンスは、医薬品全般についてのCGMPに関する連邦行政規則 (Code of Federal Regulations: CFR) にPET特有の規定21CFR212を追加することが提案され、その内容を説明したものである。この連邦行政規則21CFR212とガイダンスは、一般診療と臨床研究・臨床試験に区別なく適用されるとして長く議論を呼んでいたが、2009年末にようやく最終化された際には、臨床研究・臨床試験については例外的な扱いとなった。21CFR212とガイダンスがドラフトである間は、FDA近代化法に基づき、米国薬局方 (United States Pharmacopoeia: USP) のうち、PET薬剤についての一般規則であるUSP823がPET医薬品の製造基準として暫定的に適用されていたが、連邦行政規則の最終段階の意見募集を反映して、臨床研究・臨床試験については、21CFR212「または」USP823が適用される、ということになった。このため、現在の臨床研究・臨床試験は、21CFR212を必ずしも遵守する必要はなく、USP823に準じて実施されている。

Yang教授へのインタビューの時点では、この21CFR212とガイダンスがドラフトの段階であったため、記事の関連部分で脚注により情報を補足

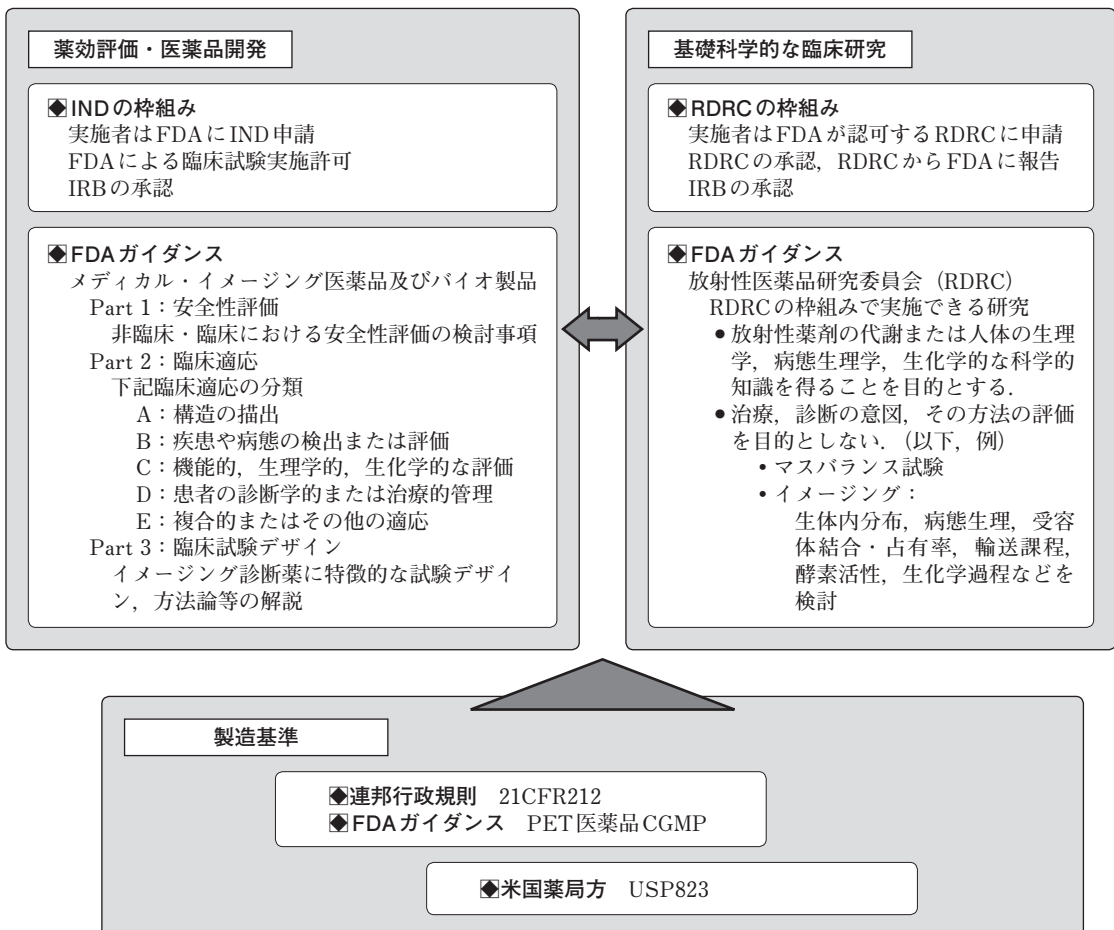
している。

3. RDRCに関するガイダンス

RDRCのシステムは冒頭で述べたように1975年の連邦行政規則に基づくが、FDAにIND (investigational new drug) 申請しFDAの許可を得て実施する「臨床試験」とは異なり、FDAの認可した「放射性医薬品研究委員会」(Radioactive Drug Research Committee : RDRC) の承認を得て行う「臨床研究」の枠組みである (Fig. 1)。日本における「治験」と「臨床研究」の区別にも

似た部分があるため、本稿ではあえて「臨床試験」「臨床研究」という語を用いている。IND, RDRCどちらの場合でも、通常の研究計画審査を行うIRB (institutional review board) の承認も必要とされる。RDRCは施設内に設けられた委員会がFDAの承認を受ける形であり、放射線医学と関連する専門家により委員が構成され、放射性医薬品による被験者の内部被ばくの安全性を評価する専門委員会である。2010年米国核医学会でのFDA担当官の発表⁹⁾によれば、RDRCからFDAへの提出が義務づけられている年次報告の2009年の状況から、76のRDRCが現在稼働中とみな

Fig. 1 Constructions of guidance documents by FDA concerning medical imaging drug development and radioactive drug clinical research



されている。

1975年の連邦行政規則21CFRのVolume 5, Part 361は「一般的に安全で有効とみなされ不正表示のない処方薬の臨床使用：研究利用する医薬品」というタイトルであり、Sec. 361.1が「ある種の研究に利用する放射性医薬品」となっている。ここでは、薬理作用をもたないということが臨床使用における既発表文献その他の資料から推定できる用量の医薬品を、治療、診断の意図やそのための医薬品開発の意図を持たず、薬物の生体内分布や人体の生理学的な機能・病態等についての基礎的な研究に用いる場合であって、規則に定義された被ばく線量の制限範囲内であるものが対象となっている。被ばく線量の制限についてはTable 1に示す。新規化合物のfirst-in-human投与は薬理作用をもたないことが既存の臨床使用の文献等で論証できないためこの枠組みの対象外でありINDが必要であること、バイオ医薬品はこの枠組みの制限範囲内である限りは対象としうること、などがガイダンスで説明されている。

「開発の意図を持たない」という考え方の解釈が微妙であるが、ガイダンスでは以下のように説明されている。すなわち「①放射性薬剤の代謝（動態、分布、線量測定、局在など）または②人体の生理学、病態生理学、または生化学に関する基礎的な情報の取得を目的とする」ような「科学的知識の発展を目的とした基礎研究」はRDRC

枠組みの対象となるが、「被験者の治療、診断などを直接の目的」とする場合や、「治療、診断などを目的とした放射性薬剤のヒトにおける安全性および有効性の評価を目的」とする場合には、対象とならない。具体的な検討項目として、Fig. 1に示すような例が記述されている。

治療・診断方法の開発の意図を持たない、という考え方は、Yang教授のインタビューからもガイダンスからも、柔軟に運用されている様子が伺われる。すなわち、一企業の明確な開発パイプラインに正規に位置付けられる場合の扱いは微妙であるが、少なくとも、アカデミアと企業との間で情報の交流が行われるような形態の開発パイプラインにおいては、ある化合物の評価の流れの中でRDRCの枠組みで「開発の意図を持たない」病態生理の理解のための研究や薬物動態の評価の研究と位置づけられたり、INDに切り替えて将来申請資料に用いるデータを得る研究として実施したり、とすることが可能であるように推察される。

4. 学術から実用化への橋渡し： 新規シーズ開発に不可欠なガイダンス

Yang教授インタビューやガイダンスの記述から、PET分子イメージングは、診断薬についての研究開発や、臨床開発における候補化合物の選択や薬効評価のみならず、より豊かな人体の生理

Table 1 Conditions of the radiation dose limitation under the United States Code of Federal Regulations, Title 21, Part 361, Section 361.1

<u>Organ or system</u>	<u>Single dose</u>	<u>Annual and total dose</u>
Whole body	30mSv (3 rem)	50mSv (5 rem)
Active blood-forming organs	30mSv (3 rem)	50mSv (5 rem)
Lens of the eye	30mSv (3 rem)	50mSv (5 rem)
Gonads	30mSv (3 rem)	50mSv (5 rem)
Other organs	50mSv (5 rem)	150mSv (15 rem)

注：原本の単位はremで記載されているが、mSvの記載を加えた。

学的メカニズムや病態を理解するための学術研究に活用され、複雑かつ多様・多彩な医薬品開発との融合の役割を果たしていることが読み取れる。かつて分子遺伝学的な研究が、即座に診断・治療方法に結び付かないにもかかわらず決定論的な発症予測であるかのように誤解され倫理的な問題を喚起してきた状況から、多数の研究の蓄積と倫理・社会的議論を経て、疾患や発症のメカニズムを知ることの重要性和そこから診断・治療法の開発の標的が明らかにされ、実際に創薬シーズの開発に結びつく流れがみえてきた過程があった。これと似た流れが分子イメージングという手法にもみられることが彷彿とする。Pharmacogenomics研究においては、FDAが診断と治療方法の同時開発というガイダンス¹⁰⁾を出しているが、分子イメージングにおいても、標的分子との結合や生化学的過程の検討が治療法の開発へと結びつく流れは自明である。その成功確率については依然として一般社会の期待との乖離はあるものの、着実な生物医学的知見の蓄積に貢献している。また、Yang教授が冒頭で自分の研究課題は「オーダーメイド医療」であると述べている点も興味深い。FDAガイダンスPart 2臨床適応で「D：患者の診断学的または治療的管理」という項目があることが、Yang教授のような研究者が着実に成果を蓄積してきたこの課題についての行政当局の支援を示している。

Yang教授は、学術的な知識の探求が実用に結びつくことを示すためにはガイダンスが必要である、行政当局が示すガイダンスがあって初めて企業は興味を持つ、と教えてくれている。筆者らが提案した「放射性イメージング薬ガイダンス」は、治験における審査管理課通知を作成する研究班との交流により、一部その考え方が取り入れられ、通知は意見募集に出される方向であるが、さらに、筆者らの参加する日本核医学会における「分子イメージング戦略会議」において、これまでの議論をベースに、アカデミアにおける臨床研究にも活用できるガイダンス案の作成に向けて現在検討中である。同戦略会議では、学会における

PET製剤の審査委員会も設ける予定であるが、ある種、RDRCのような役割を果たせたらと願っている。また、放射性薬剤に限らず、アカデミアにおける新規シーズ開発を支える仕組みを、各領域の学会が主導する専門委員会や研究機関における専門委員会による審査を通常の倫理審査に加えること、これに行政当局が何らかの形で権限を与えることで、RDRCよりもさらに先進的な研究管理と開発支援の枠組みを構築できるのではないかと考える。

今回のインタビュー記事、本解説が、そのような枠組みづくりに向けての参考となればと願っている。

謝 辞

本稿およびYang教授インタビュー記事は、NEDO（独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構）による研究プロジェクト「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」（NEDO MicroDose-PJ）の一部として、また日本核医学会分子イメージング戦略会議の活動の一環として行った。ここに深く謝意を表す。

文 献

- 1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 1 : Conducting Safety Assessments. June 2004.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 2 : Clinical Indications. June 2004.
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 3 : Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. June 2004.
- 4) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance : PET Drug

- Products-Current Good Manufacturing Practice (CGMP). December 2009.
- 5) 矢野恒夫, 井上登美夫, 伊藤健吾, 千田道雄, 佐治英郎, 杉山雄一, 渡辺恭良, 栗原千絵子, 米倉義晴. 放射性イメージング薬ガイダンスに関する草案. 臨床評価. 2010 ; 37(2) : 473-96.
- 6) Code of Federal Regulations Title 21 : Food and Drugs, Volume 5, Part 361 : Prescription drugs for human use generally recognized as safe and effective and not misbranded : Drugs used in research : Sec. 361. 1 : Radioactive drugs for certain research uses.
- 7) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Researchers : The Radioactive Drug Research Committee: Human Research without an Investigational New Drug Application (Draft Guidance). June 2009.
- 8) Yang D. インタビュー, 監訳 : 井上登美夫, 栗原千絵子. David Yang教授インタビュー PET分子イメージングと創薬開発およびFDAガイダンスの動向. 臨床評価. 2010 ; 38(2) : 335-52.
- 9) Fejka R. Update on the Radioactive Drug Research Committees. Proceedings of the 2010 Annual Meeting, Society of Nuclear medicine ; 2010 Jun 5-9 ; Salt Lake City, US.
- 10) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Drug-Diagnostic Co-Development - Preliminary Draft Concept Paper. April 8, 2005.

* * *