



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

PET薬剤の品質保証
～院内製造と治験薬GMP～



目次

はじめに	3
Micron's ViewPoint インタビュー	4
おわりに	8
参考資料	10

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。
株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。
株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。
執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。



はじめに

陽電子放出断層撮影法（Positron Emission Tomography, PET）は、生体内で特定の物質の代謝や生化学的プロセスを観察するための非侵襲的な画像診断技術として幅広く利用されています。主に組織の形態を見るCT

（Computed Tomography）やMRI（Magnetic Resonance Imaging）と異なり、PETは放射性同位体（陽電子放出核種）を用いることで、組織の機能や灌流状態を画像として可視化することが可能です。この特性を活かして、脳機能の検査や、がん・神経変性疾患の診断において非常に重要な役割を果たしています。

臨床研究において一般的に利用されているPET診断用放射性薬剤（以下、PET薬剤）に用いられる陽電子放出核種は、主に ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F の4種類があります。放射性同位体を使用した診断では、イメージング薬剤としての効力は、その物理的半減期により時間と共に減少します。PET薬剤は、放射性同位体の中でも特に半減期が短いため、薬剤の供給・保管には時間的な制約があるのが現状です。PET薬剤を使用する際には、商業的に販売されているPET薬剤を必要に応じてメーカーから購入するか¹⁻³、病院内にサイクロトロンのような加速器を設置して、使用するPETカメラの近く（院内のホットラボ等）で製造する必要がありますが、患者の状態や診断のニーズに応じて柔軟に対応するためには、院内製造が特に重要となります⁴。

臨床研究に使用する治験薬・診断薬は、医薬品と同様に高品質な薬剤の供給が不可欠です。そのためには、製造プロセスが品質保証の観点から適切に管理される必要があり、製造施設における製造管理、品質管理の基準である治験薬GMP（Good Manufacturing Practice）の基準⁵⁻⁶に準拠した施設での製造が重要です。

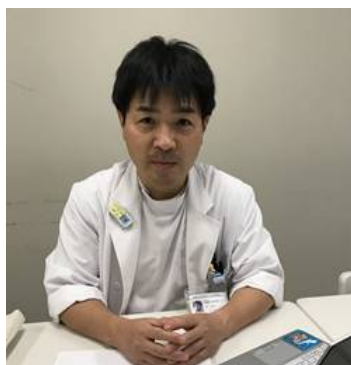
商業的に販売されているPET薬剤は製造販売業者によって品質（有効性と安全性）が保証されていますが、病院内で製造されるPET薬剤の品質は製造施設（病院内）で保証されなければなりません。一方で、PET薬剤は物理的な半減期を有するため、最終製品の無菌試験の結果が出る前に、治験薬GMP要求事項への適合確認とバリデーションの結果を基に、製造完了後可能な限り早急に出荷判定（パラメトリックリリース）を行います。したがって病院内の製造施設（ホットラボ）で製造するPET薬剤の品質を保証するためには、放射性薬剤の特性を熟知し、且つ治験薬GMPに精通した責任者の存在が不可欠です。

マイクロンは以前、大阪大学大学院医学系研究科核医学講座の前教授であられる畑澤順先生に、当社の科学技術顧問としてご指導頂いていたことから、今回は病院内のホットラボで製造するPET薬剤の品質保証に関して造詣が深い同大学医学部附属病院薬剤部の仲定宏先生に、PET薬剤製造施設の治験薬GMP体制の構築、運営等についてお話を伺いました。

Micron's ViewPoint インタビュー

[大阪大学医学部附属病院 薬剤部]

仲 定 宏 先生



— PROFILE —

【なか・さだひろ】

2005年に大阪薬科大学（現在の大阪医科薬科大学）大学院修士課程を卒業。その後、試薬メーカーに入社、品質管理室で品質保証業務を担当。2009年に阪和インテリジェントセンターに入職、PET薬剤の院内製造に関する基礎を学ぶ。2010年4月に大阪大学医学部附属病院に入職。2012年に同病院内にある短寿命放射性薬剤製造施設の治験薬GMP体制を立上げ、日本初のPET-マイクロドーズ試験による企業治験を実施。現在は同施設の責任者として活躍中。

— 大阪大学医学部附属病院の短寿命放射性薬剤製造施設（ホットラボ）でGMP管理体制を立ち上げる ことになった経緯について教えてください。

1993年に、大阪大学医学部附属病院が中之島から吹田市（彩都）に移転し、この際にホットラボも一緒に移転しました。当時はPET薬剤を使用した検査がまだ盛んではなく、 ^{15}O ガスおよび ^{18}F -FDG（fluorodeoxyglucose）を用いた検査を限定的に行っていました。

2008年に、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス⁷⁾」および「治験薬の製造管理・品質管理等に関する基準⁶⁾」が発出され、これによりPET薬剤を用いたマイクロドーズ臨床試験が可能ではないかという期待が高まりました。そして、私が当病院に赴任した2010年に、ホットラボの治験薬GMP対応設備への改修を開始し、その1年半後の2012年から治験薬GMP管理体制の運用を開始しました。

— ホットラボを治験薬GMP準拠の設備に改修するにあたって、どのような苦労がありましたでしょうか。

治験薬GMP準拠の設備を構築するには、治験薬GMPに関する幅広い知識が必要でした。しかしながら、私は製薬企業での業務経験はなく、GMPの専門家でもありませんでした。そのため、治験薬GMP管理体制を構築する際には、治験薬GMPを基礎から学ぶ必要がありました。幸い、前職でISOやJISを通じて品質保証の概念を学んでいたため、「教育訓練を行い、文書を作成し、記録を残す」という治験薬GMPの基本的な考え方には比較的スムーズに対応できました。

治験薬GMPの立上げに関しては、現在、量子科学技術研究開発機構におられる脇先生のコンサルティングを受けたことがあり、また企業治験を予定していた製薬会社からの要求事項に丁寧に対応したことで、わずかな期間で企業治験が可能なGMP設備が完成したと考えています。

— 2012年当時、貴施設以外に治験薬GMPに対応したホットラボはあったのでしょうか。



東京都には、既に治験薬GMPで運用されていた大学附属病院のホットラボがあったと思います。関西地区では兵庫県の市民病院が、2011年に治験薬GMP基準に適合したホットラボを新設しました。いずれにせよ、当時は治験薬GMPに準拠した院内製造設備は少なかったと思います。

——貴施設は、2013年に日本で初めてPET-マイクロドーズ試験による企業治験を実施しています。

企業治験を実施する際に直面した課題や苦労した点はありますか。

製薬企業の方は、基本的に医薬品GMP⁸⁾をベースに考える傾向がありますが、PET薬剤には放射線被曝という問題と、減衰して薬剤の効果がなくなるという特殊性が存在します。そのため、一般的なGMPの原則が適用されないケースが多いです。それらを製薬企業の方と調整し、実際の運用手順に組み込む過程で苦労しました。

——現在、貴施設の稼働率はとても高いと聞いていますが。

2022年の実績に基づきますが、¹⁸F-FDG-PET検査は年間約2400件実施され、その大半は腫瘍PET-CT検査及び脳・心筋糖代謝検査になります。一部デリバリー品を使用していますが、基本的には院内製造品を使用し、営業日は全ての日で¹⁸F-FDGを製造しています。¹⁸F-FDG以外の保険診療としては、¹⁵OガスPETを用いた脳循環代謝検査を年間約30件、¹³NH₃（アンモニア）PET検査を年間約20件実施しています。このように、保険診療で使用されるPET薬剤の製造回数は非常に多いです。

——これだけ稼働率が高いと新規の臨床研究や企業治験の実施は難しいのでしょうか。

臨床研究の検査数は年間約200件程度であり、ホットラボでのPET薬剤の合成回数は、年間50回から100回程度になります。保険診療用と臨床研究用で合成の枠がほとんど埋まってしまいます。加えて、ここ数年はα線治療薬アスタチンTAH1005の医師主導治験を実施しており、企業治験用の合成枠が確保できない状況が続いています。そのため、スケジュールが合わず企業治験をお断りするケースも発生しています。

高い治験薬GMP管理レベルと豊富な機器

——貴施設の特徴について教えてください。

1つ目は、治験薬GMPの管理レベルが高いことです。当施設は、治験薬GMPに準拠し、学会GMP⁹⁾に対応できる設備を保有しています。特に衛生管理区域のグレード管理は局方に対応しており、治験実施時のグレード管理に関しては、国内の製薬会社からも高い評価を得ています。

2つ目は、保有する放射性医薬品合成装置の種類と台数が一般的なホットラボと比較して豊富であり、多様なPET薬剤の治験薬GMP製造が可能であるという点です。合成装置は10台保有しており、これら全てを治験薬GMP管理下に置いています。また、分析機器の種類も多岐にわたり、HPLCは品質試験用に4台あり、放射性アスタチンの同定にはHPLC-MSを使用しています。放射性薬剤の特徴に応じてHPLCを使い分け、豊富な品質試験の経験とノウハウを有しています。

3つ目は、病院と同じ敷地内にあり基礎研究ができる未来医療イメージングセンター¹⁰⁾の存在です。同センターのホットラボには、病院のホットラボと同様の合成装置及び分析装置があり、私を含む主要なスタッフは同センターの職員を兼任しています。そのため、基礎研究施設から臨床試験施設へのスムーズな技術移管が可能です。これは製薬会社が治験を行う際に、治験開始までの準備期間を短縮する一助となります。

院内製造の利点

—— 一部のPET薬剤は市販されており、購入が可能です。それに対して院内製造を行う利点は何でしょうか。

まずは、半減期の問題があります。¹⁸F標識PET薬剤は半減期が110分と、他のPET3核種と比較して長い為、デリバリーという選択肢も考慮されます。一方で、¹¹C、¹³Nおよび¹⁵O標識PET薬剤は半減期が非常に短いため、デリバリーは難しいです。しかしながら、これらの生体構成元素で構成されるPET薬剤は極めて重要であり、診療上のニーズも高い為、院内製造が不可欠です。また、¹⁸FのPET薬剤においては、品目によってはデリバリーが可能です。当院のように1日に多くの検査を行う場合、効率的に多くの患者さんの検査を実施するには院内製造が適しています。1回の院内製造で10名以上の患者さんに投与できるため、コスト的にもメリットはあります。

—— 製薬会社がPET薬剤を使って治験を行う際の利点について教えてください。

新薬の開発において、次のステップに進むかどうかを判断するツールの一つとして考えてもらえればと思います。PET検査だけではなく、画像診断全般に言えることですが、薬剤がどの部位に集積しているか視覚的かつ定量的に把握することが可能です。PET薬剤が集積する部位によっては、薬効の発現だけではなく、有害事象が発生する原因の特定にも役立ちます。PET薬剤を使用した治験を行うことで、開発期間の短縮が可能になります。

また、薬理作用発現濃度よりはるかに少ない用量しか投与しないため、他の検査よりも安全性が高いと考えられます。

院内で製造するPET薬剤の品質保証

—— 病院内のホットラボで製造されたPET薬剤の品質保証に関して教えてください。

院内で製造した製剤は、基本的には病院の担当医師の責任のもとで、病院内で使用するために調製される薬です。院内製剤の製造管理や品質管理は、薬のスペシャリストである薬剤師が担当するのが適切だと考えます。たとえば、ジェネレータの調整管理をしている技師は放射線の専門家ですが、薬剤の品質に関しては専門家ではありません。逆に、一般の薬剤師は薬の品質に関して専門家ですが、放射線の専門家ではありません。院内製造の場合、医師、薬剤師、放射線技師、およびサイクロトロンオペレータの方々が知識と経験を共有し、連携して薬剤を製造し、被験者に投与することが重要です。我々はこの「多職種連携」を基本スタンスとしています。

—— 貴施設の品質保証体制について教えてください。

院内で製造した放射性薬剤は、一般的に医師が最終の出荷判定を行い、出荷されます。薬剤の品質保証という観点からは、薬の専門家である薬剤師が薬剤の出荷の判断をするのがより好ましいと考えます。



当院の場合は、院内で製造した放射性薬剤の品質保証はホットラボの責任者である薬剤師に一任されています。

2022年に核医学認定薬剤師制度が発足しましたが、これからは院内のホットラボにおいても核医学認定薬剤師のような品質保証に精通した薬剤師がますます求められるでしょう。

違和感を意識

—— ホットラボの品質保証の責任者として普段から意識していることはありますか。

院内で製造したPET薬剤は、規格試験に適合していれば患者さんに投与しても良いとの意見もありますが、薬剤の規格は品質保証のためのツールの一つに過ぎません。例えば、製造した薬剤の色が通常とわずかに異なる、収量が通常よりも少ない、規格には合格しているものの試験結果のトレンドが通常と異なるなど、「いつもと違う違和感」が感じられる場合、出荷判定は慎重に行っています。違和感の原因が特定できない場合は、出荷不可という判断をすることもあります。品質の保証ができない薬剤は出荷しないことが、ホットラボのメンバーたちの方針です。我々のポリシーは、患者さんに安全かつ高品質な薬剤を提供することにあります。

—— 製造時に「いつもと違う違和感」に気がつくのは大事なことだと思います。そのために大切なことは何でしょうか。

これは、どのような業務にも当てはまる考え方だと思いますが、例えば、当ホットラボでは毎日 ^{18}F -FDGを製造しています。同じ薬剤を長期間にわたり製造していると、通常時（正常時）のトレンドが頭の中に刷り込まれます。そのため、反応時の温度が通常と異なる、移送時の圧力が通常より低い、いつもより収量が多いといったOOT（Out of trend）が発生した場合に違和感を感じることがあります。ただし、何も疑問に思わずに漫然と製造を続けていると、異常が発生した際に気づきにくくなります。そのため、日々の業務で、違和感に気づくことが重要だと考えています。

—— 貴施設が抱えている課題について教えてください。

先ほども触れましたが、保険診療用の ^{18}F -FDGの製造と臨床研究用のPET薬剤の製造が主になり、企業治験を定期的に行うことが難しい状況にあります。基礎研究は重要ですが、新薬の開発スピードを向上させるために、企業治験を最低でも年1回はできるようにしたいと考えています。また、企業治験のハードルを低くしたいという思いがあります。製薬会社の方は、通常の治験と比較して、PET薬剤を使用する治験は難易度が高いと感じているかもしれません。これは放射線による被曝の問題や、減衰して薬剤の効果がなくなるという特殊性があるためで、通常の治験薬GMPでは管理しきれないことが多いです。これらの課題に対処することで、よりスムーズに企業治験が実施できると考えています。

—— 現在、貴院は建て替え中ですが、新しいPETエリアができる計画はあるのでしょうか。

新しいPETエリアができるかどうかは未定ですが、現在のホットラボは2010年にGMP対応設備に改修してから13年が経過しています。この13年間に、GMPのハードウェア及びソフトウェアの両面で様々な経験を積むことができ、品質保証に関する考え方も進化しました。もし、新しいGMPホットラボを構築する機会が訪れれば、その経験を活かして、ハードウェアの選定からソフトウェアの構築まで、すべてを自ら手がけてみたいと考えています。



株式会社マイクロン

—— 最後に、仲先生が今後取り組んでみたいことを教えてください。

阪大ホットラボでは、PET4核種以外の短寿命放射性薬剤として、 α 線治療薬アスタチン製剤の製造に注力しています。治験薬GMPに準拠したアスタチン製剤の製造法と品質管理手順を確立し、将来的には日本国内だけではなく、海外も含めてアスタチン製剤を市販品として世に出したいと考えています。アスタチン製剤なら阪大ホットラボと言われるようになりたいです。

また、PET薬剤の院内製造に関する海外のネットワークを大阪大学がハブとなり広げていきたいと考えています。特にアジア圏では、タイやフィリピンなど多くの国に日本製のPET薬剤合成装置が導入されていますが、これらの国々は日本と比較してPETに関して発展途上であり、これらの国々からトレーニングの依頼があります。

大阪大学と国際原子力機関は、大阪大学を幹事校とした国内大学・医療機関コンソーシアムの協定を締結しており、海外の研修生を受け入れたり、アジア圏の国を訪問してPET薬剤の合成法と品質試験の手順を教えたりしています。これらの研修を受けた人が、近隣の国でPET薬剤の製造が始まる際には講師を務めるなど、PET薬剤の院内製造に関するネットワークが広がっています。今後も、この活動を継続し、ますますネットワークを広げ、海外の先生方とのつながりを深めていきたいと思います。

おわりに

本稿では、大阪大学附属病院薬剤部の仲先生にお話を伺い、院内で製造されるPET薬剤の品質保証に焦点を当てました。先生のお話を通じて、院内で製造されるPET薬剤の品質保証がいかに重要であるかを理解することができました。また、アジア圏のPET薬剤の発展途上国にPET薬剤のGMP製造を広める牽引役になりたいという先生の言葉が強く印象に残りました。仲先生の今後のご活躍に期待しています。

マイクロンは、イメージング技術を用いた臨床試験を支援しているイメージングCROであり、核医学治療や放射性医薬品の臨床試験や臨床研究の支援に関して、多数の実績があります。具体的にはPET薬剤の製造支援、ホットラボの治験薬GMP体制の構築、核医学治療のプロジェクトマネジメント、モニタリング、データマネジメント、中央画像判定、統計解析など臨床試験のトータルサポートが可能です。詳細については次ページの連絡先までお問合せください。



株式会社マイクロン

会社概要

所在地

東京本社	〒108-0073 東京都港区三田三丁目13番16号 三田43MTビル9階 TEL.03-6631-3693
大阪支社	〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階 TEL.06-6399-0007
名古屋事業所	〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 第3病棟5階 TEL.0562-46-2105

事業内容

1. イメージング技術を活用した医薬品、診断薬、医療機器、バイオマーカーの開発支援
2. 臨床開発支援（モニタリング、品質管理、イメージング・コアラボ業務、画像解析、読影支援等）
3. PET薬剤の治験薬GMP製造支援
4. 臨床開発に係るコンサルティング

ホームページ

<https://micron-kobe.com>

LinkedIn

<https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>

お問合せEmail

imagingbiomarker@micron-kobe.com



株式会社マイクロン

参考資料

1. FDGスキャン®注 添付文書
2. ビザミル®静注 添付文書
3. アミビット®静注 添付文書
4. 体内診断薬の現状と開発動向 築茂由則、鈴木孝昌、内藤幹彦 RSMP vol.9 no.1, 5-15, Jan 2019
5. 治験薬GMPについて 榊原敏弘 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 139, 170-173
6. 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準 (治験薬GMP) について 薬食発第0709002号 平成20年7月9日
7. マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス 薬食審査発第0603001号 平成20年6月3日
8. 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (厚生労働省令第百七十九号) (平成十六年十二月二十四日)
9. 日本核医学会 分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準 I. 製造基準 第3,4版 2021年9月
10. <http://www.pet.med.osaka-u.ac.jp/>