

創薬とPET 社会への貢献を目指して

大阪大学大学院医学系研究科
放射線統合医学講座 核医学講座 教授
畑澤 順



1 はじめに
医薬品を開発する際には、候補化合物を初めてヒトに投与するというプロセスが

必要である。善意に基づいて、誰かが初めて未知の化合物を服用しなければならない (First-in-Human Study) (図1)。動物には毒性がなくても、ヒトには重大な障害を起こすかもしれない。創薬候補化合物が開発の途中で脱落する大きな原因は、薬物動態や効果の「種差」にあるといわれている。動物では効果があったのにヒトでは十分な効果が得られない、動物ではなかった副作用がヒトにはあらわれる、などのために開発が中止になる。開発の早い段階でヒトでの薬物動態 (標的臓器への集積、予想しない臓器への集積、排泄経路など) を知ることにより、ヒトの治療薬として最適な創薬候補化合物を効率よく選別することが可能になり、その化合物に対してのみ慢性毒性試験などの費用と時間がかかる試験を行えばよい。

Positron Emission Tomography

(PET) は「もし毒性があっても人体に影響を与えない程度」微量の候補化合物を投与し、その体内動態を調べる技術である。超高感度・高精度の測定系であり、体内に分布した候補化合物を3次元的に画像化する。たとえば、創薬候補化合物を構成する¹²Cを¹¹C (陽電子放出核種) で標識した化合物を投与することにより、その候補化合物が目的の臓器にどの程度送達しているのか、滞留しているのか、どのように排泄されるのか、目的臓器以外への集積はないのか、などを画像から知ることができる (図2)。神経受容体に作用する候補化合物であれば、投与量と受容体占有率の関係を定量的に測定することができ、投与量の設定、投与間隔の設定に役立つ情報を得ることができる。抗がん剤候補化合物であれば、ブドウ糖代謝を指標としてその治療効果を客観的に評価することができる。これまで行われてきた創薬プロセスの中の適切な時期に適切な手法でPETを用いることにより、創薬過程の時間的短縮、創薬経費の節減が可能になる。

一方、PETを行うためには、創薬候補化合物を医薬品優良製造規則 (Good

著者略歴

- 1979年 東北大学医学部 卒業
東北大学抗酸菌病研究所 放射線科入局 (大学院博士課程)
- 1981年 英国ハーマースミス病院 留学 (1982年6月まで)
- 1983年 東北大学大学院医学研究科 修了 医学博士
東北大学抗酸菌病研究所 博士研究員 (1985年5月まで)
- 1985年 米国NIH Visiting Fellow (1986年12月まで)
- 1987年 東北大学サイクロトロンセンター 測定器部 助手
改組により、同センター サイクロトロン核医学部 助手
- 1991年 秋田県立脳血管研究センター放射線研究部 主任研究員
- 2001年 同 部長
- 2002年 大阪大学大学院医学系研究科生体情報医学講座トレーサ情報解析学 教授
- 2004年 改組により 同 放射線統合医学講座 核医学 教授
大阪大学臨床工学研究教育センター 教授 (兼任)
- 2007年 大阪大学ラジオアイソトープ総合センター長 (兼任, 2009年まで)
- 2009年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授 (兼任)
- 2010年 大阪大学医学部附属病院 病院長補佐 (兼任, 2012年まで)
大阪大学大学院医学系研究科附属PET分子イメージングセンター センター長 (兼任)
大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所 教授 (兼任)
- 2011年 大阪大学脳情報通信融合研究センター 教授 (兼任)
- 2012年 Medical Journal of Osaka University 編集長

最近の主な研究領域

- ・PETを用いた脳循環代謝及び脳機能の研究・PET-MRI・神経免疫のPET・創薬PET

所属学会

- ・アジア核医学会 理事長 (2014年～)
- ・日本核医学会 日本脳卒中学会
- ・日本脳循環代謝学会 日本医学放射線学会
- ・日本神経放射線学会 日本分子イメージング学会 ほか

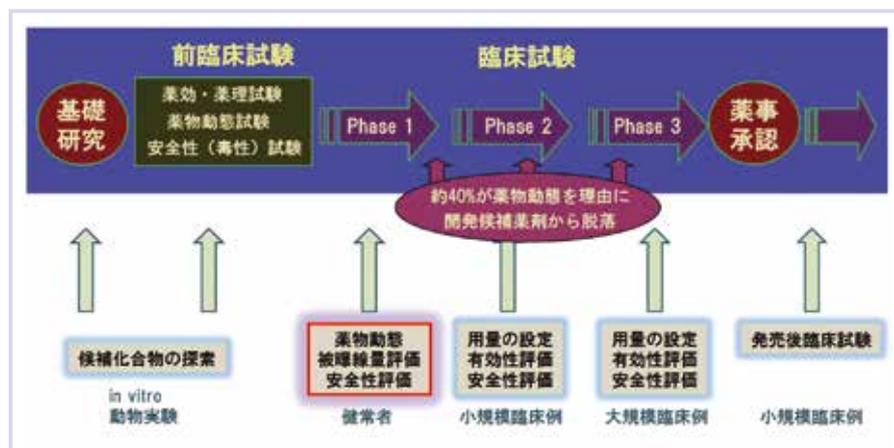


図1 創薬のプロセス

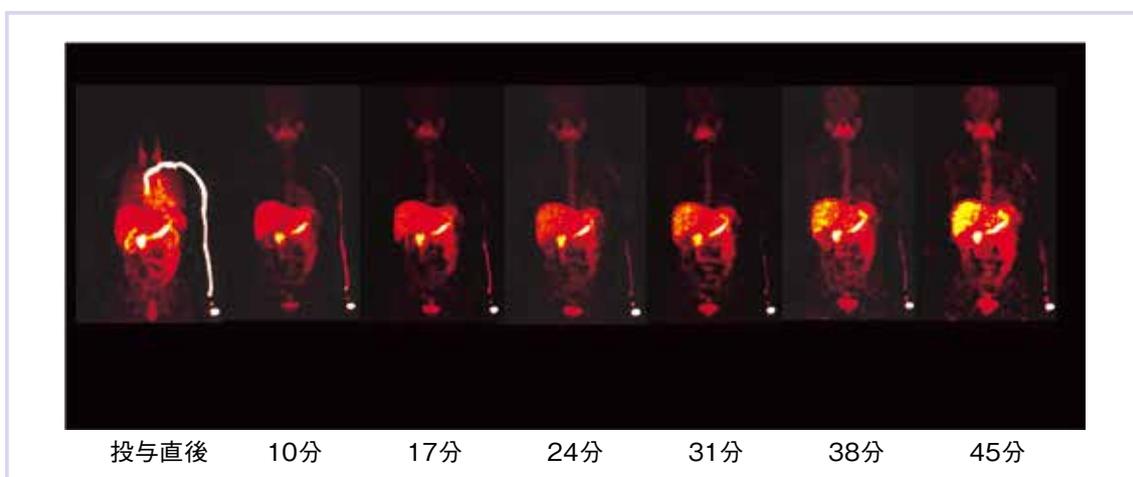


図2 ^{11}C 標識化合物の薬物動態

Manufacturing Practice : GMP) に準拠した施設・設備で標識合成しなければならない。また、創薬候補化合物をヒトに投与するので、たとえ微量であっても被験者に起こりうる副作用に対して、考え得るかぎりの救急・救命体制をとらなければならない。大阪大学医学部附属病院は、未来医療開発部・核医学診療科を中心に治験薬GMPに準拠した放射性薬剤製造施設を構築し、創薬のためのPETを開始した。

2 マイクロドーズ試験

2003年ヨーロッパ連合医薬品庁、2004年米国FDAは相次いでガイドラインを発表し、創薬過程でマイクロドーズ試験による微量測定を行うことを推奨した。加速器質量分析法、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法とともに、PETに代表される核医学的手法による画像化が推奨された。日本では、平成20年厚生労働省により「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス（2008年6月3日厚生労働省薬食審査発第0603001号）」、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基

準（2008年7月9日厚生労働省局長通知第0709002号）」が発せられ、これらに併せて日本核医学会でもマイクロドーズ試験の実施ガイドラインが作成された。

3 創薬PETのための施設

「治験薬の製造管理、品質管理に関する基準（治験薬GMP）」では、これまで院内製造のPET放射性医薬品製造の指針であった日本核医学会成熟薬剤製造ガイドラインを越える製造設備の性能・管理運営を求めている。そのため、標識合成環境の整備、標識合成手順の厳格化、測定機器の定期的な校正、これらの維持運営の記録、マイクロドーズ試験に関与するスタッフの教育訓練および無菌操作の試験、などが必要になった。

大阪大学医学部附属病院ではGMPに準拠した標識合成室を新たに設置した。この中では空気中 1m^3 当たりの最大許容粒子数が非作業時3530個以下、空中微生物10 CFU以下（グレードB）としている。また、換気回数を増し、密閉性を改善し、室内を陽圧化し

た。この室内部にホットセル、クリーンベンチを設置し、これらの設備内部では空気中 1m^3 当たりの最大許容粒子数が非作業時3530個以下、空中微生物1 CFU以下（グレードA）を維持している。

運用のために管理総則を定め、病院長を長とするGMP基準に準拠した短寿命放射性薬剤製造施設を新たに組織した。附属病院運営委員会で管理総則が承認され（2012年7月）、運営に係る経費はすべて附属病院の負担とすることになった。文部科学省分子イメージングプログラム研究拠点の放射線医学総合研究所の支援を得て、教育訓練（医師、看護師、放射線技師、標識合成担当者、サイクロトロンオペレータが対象）や無菌試験（標識合成担当者が対象）を行い、2012年9月から（治験薬GMP）に基づいた標識合成を開始した。必要な書類は200種以上にものぼっている。

^{11}C （物理的半減期20分）標識創薬候補化合物のPETを行うために、島津製作所と共同で高感度のPET-CT装置を開発した。これにより、投与後2時間

までの撮像が可能になった(図3)。

4 血中代謝物測定

ヒトに投与された創薬候補化合物は体内で代謝される。PET測定では未変化体と代謝産物を区別できないので、血液を採取し総放射能に対する代謝物の割合を測定する必要がある。そのため的高速液体クロマトグラフ、薄層クロマトグラフ、放射線検出器、遠心分離器、ハーバードポンプ、血中放射能濃度測定システム、電子天秤などをPET検査室内に設置した(図4)。これらはすべて定期的な校正とその記録が必要である。

5 データ管理

得られたデータは新薬開発の基礎情報なので極めて守秘性が高い。したがって、外部のコンピュータからのアクセスを完全に遮断するため、ネットワークには物理的に接続していない。データサーバ室は施錠され、許可され

た者しか入室できない。入口は24時間監視カメラで監視され記録されている。附属病院のGMP基準を満たした標識合成設備、高感度PET-CT、血液解析システム、データ保管設備は、PETマイクロドーズ臨床試験パッケージとして今後新設される施設の標準になるであろう。

6 GMP基準施設の運用・維持管理費

管理総則に基づいて運用すると計測機器(HPLC, GC, TLC, トキシノメータ, インキュベータ, マルチチャンネルアナライザー, エアサンプラー, パーティクルカウンター, マイクロピペット, ドーズキャリブレーション)の校正に年間300万円程度、消耗品(無菌試験用培地, 滅菌バイアル, クリーン手袋, 無塵衣など)に500万円程度が必要になる。また、書類管理, 清掃などを外部委託しており, 年間300万円程度の人件費が必要

である。さらに, 外部委託しているサイクロトロンでの運転の業務量の増加に伴い年間契約費が20%程度増加することになる。

企業から本施設を利用した治験依頼があった場合, その経費を決めなければならない。経費の積算根拠は, 上記設備(サイクロトロン, カメラ, 標識合成装置など)の減価償却費およびGMP基準による管理総則に基づいた運用に必要な経費を元にし, これに, フェーズ1病床の利用料などを加算することになる。すべての経費に積算根拠を明示した。

7 被験者の募集

治験や医師主導型臨床試験の被験者は自由意志で参加し, いつでも参加を中止できる。被験者のリクルートは外部委託し, 6名の検査に対し, 約40名をインターネット上で募集した。応募者に対し, 説明会を開き, スクリーニングのための血液検査, 心電図, 問診, 診



図3 Eminence SOPHIA SET-3000 BCT/X (島津製)
BGO検出器, 時間窓 10ns
体軸方向視野 28cm
3次元データ収集
空間分解能 4.07mm (半径1cm)
システム感度 12.6 cps/kBq (0cm)



図4 血中放射能濃度測定システム
高速液体クロマトグラフィ
TLCスキャナー
放射線検出器
遠心分離器, ハーバードポンプ

察を行い、書面で同意が得られ、スクリーニングで異常がなかった方々を被験者として検査日程を通知した。正常者の厳密性を厳格にする場合にはさらに多くの方を募集する必要がある。治験審査委員会への申請、被験者募集、病床確保、入院中の食事、当直医（核医学診療科）、看護師（高度救命救急センター）の調整などは、未来医療開発部のClinical Research Coordinator（CRC）が担当し、血液検査は看護師、臨床検査部が、心電図検査は核医学診療科医師が行った。

8 被験者の安全性確保

治験にかかわる医師はすべて二次救命救急コース（心臓マッサージなど）、消防訓練、臨床研究講習会を受講している。また、検査時の被験者の変化に備え院内救命救急センター、集中治療室と緊密な連携体制をとるため、リハーサルなども行っている。被験者が、検査当日フェーズ1病床に入院した後は、専任の医師1名、看護師1名の当直で安全確保体制をとっている。被験者は翌日診察し、血液検査などを行い、異常ないことを確認して退院する。

9 核医学診療科医師の役割

核医学診療科には現在10名の医師が在籍し、日常の核医学診療を行っている。PETマイクロドーズ臨床試験を実施する際には3名1チームで検査を担当する（総監督、採血、血液測定、採尿）。各医師は日本医学放射線学会専門医、日本核医学会専門医、同PET認定医である（10名中6名は第1種放射線取扱主任者）。院内では、放射線作業従事者教育訓練、GMP講習会、

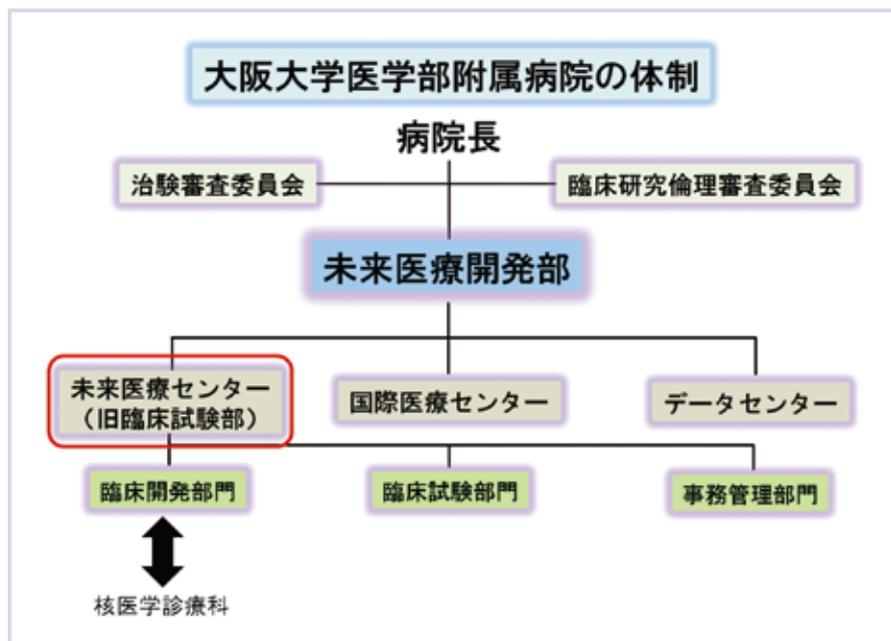


図5 大阪大学医学部附属病院の体制

GMP教育訓練、臨床試験講習、高度救命救急訓練、消防訓練を実施している。First-in-Human Studyでは、まず全身被曝線量の測定を行う必要があり、被曝線量解析ソフトOLINDA、血中放射能濃度と組織放射能濃度をもとにしたコンパートメント解析の手法に習熟が必須である。

10 おわりに

大阪大学の分子イメージング研究は、平成17年から文部科学省「分子イメージングプログラム」高度人材育成機関の支援を受け、平成22年医学系研究科附属PET分子イメージングセンターが設立され、創薬候補化合物の前臨床試験を行う基盤が整備された。次いで経済産業省NEDO橋渡しプロジェクト「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」（主任研究者 東京大学杉山雄一教授）により附属病院内にGMP基準の標識合成設備が整備された。平成23年には厚生労

働省「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の支援を受け、健康人を対象とした医薬品の安全性を評価する早期治験（第1相治験）病床が整備された。阪大医学部附属病院は、高感度PET-CTの購入、施設改修、管理総則の承認など、新規の事業に対する投資を行った（図5）。治験施設と並行して、住化分析センターと共同でPET分子イメージングセンターの信頼性基準体制を構築している。動物実験の段階から薬事申請時の評価に耐えうるデータ取得を目指している。

10年に及ぶPET分子イメージング研究は、基盤整備、要素技術の成熟を終え、その成果を社会に還元することが求められている。創薬の加速化と安全性のさらなる改善は分子イメージング技術の成果の一つと考えられる。産官学の連携、附属病院内の各部署の横断的連携のもと、平成26年3月7日に第一例目のPETマイクロドーズ臨床試験を無事に終了した。