

医薬品の体内動態の種差：PETマイクロドーズ臨床試験による研究

Species Difference in Pharmacokinetics of Widely Used Drugs:

a PET Microdosing Study

課題番号：24229008

畑澤 順 (HATAZAWA JUN)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要

現在処方されている医薬品は、動物での薬物動態、すなわち組織への吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)の情報を元に開発された。本研究は、“動物レベルでのADMEがどの程度ヒトのADMEに近似しているか”を評価する。薬物動態の種差を明らかにし、創薬の早期過程におけるPETマイクロドーズ臨床試験の必要性を検証する。

研究分野：医歯薬学

キーワード：PET、マイクロドーズ試験、種差、薬物動態

1. 研究開始当初の背景

これまで多数の創薬候補化合物の中から一つの開発薬剤を選択する際には、動物でのADME情報が選択の根拠となってきた。そのため、動物では有効であったがヒトでは十分な効果がない、動物ではみられなかった予期せぬ副作用が生じる、などのために治験段階で開発を中止せざるを得ないことがあり、“体内動態の種差”は医薬品開発の効率、安全性の上で大きな障害となってきた。これを克服するために、創薬過程の早期にヒトでのADME解析を行い、医薬品開発の迅速化、効率化を図られようとしている。

すでに有用性が確立された多数の医薬品の体内動態の種差間の近似性または解離を解析することにより、以下の点を明らかにすることができる。

1) PETマイクロドーズ臨床試験の必要性：種差が大きければ、創薬過程の早期にヒトでの体内動態を行う必要性、有用性は高い。

2) 有用性が確立された医薬品の体内動態の必要条件：有用性が確立された医薬品では最低限投与量の何%が標的臓器に取り込まれなければならないのか？組織滞留時間は？排泄は？

3) 医薬品の標的外臓器への集積と副作用の関係：標的外集積が副作用の発現に関与し、かつ標的外臓器集積の種差が大きい場合、PETマイクロドーズ臨床試験の必要性は高い。

2. 研究の目的

1) すでに臨床的有用性が確立された多数の

医薬品について、小動物とヒトで体内動態を測定し、種差の有無を検証する。

2) 臨床的に有用性が確立された医薬品に共通する体内動態の特性を抽出する。

3) 医薬品の標的臓器外集積を解析し、臨床上問題となっている副作用との関連を検証する。

4) PETマイクロドーズ臨床試験を行った際に、ヒトでの体内動態がどのようであれば臨床的に有効な薬剤となりうるか、判断基準を提示する。

3. 研究の方法

1) カメラおよび血液試料測定系の構築

PET検査室内に専用の遠心分離器、高速液体クロマトグラフィ、放射線検出器、ウェルカウンターを備えたPETマイクロドーズシステムを前臨床から臨床において整備を行う。

2) 医薬品の標識合成

サイクロトロン・標識合成装置を用いて、目的の医薬品についてC-11やF-18等のPET薬剤標識を行う。

3) 実験動物でのPETマイクロドーズ試験

上記1)にて整備を行った前臨床PETシステムを用いて、主に小動物におけるPET標識薬剤の全身分布の定量的計測を行う。

4) 健常人でのPETマイクロドーズ臨床試験

阪大病院の核医学診療科において主に健常人を対象としたPET標識薬剤の全身分布の定量的計測を行う。

5) データの定量解析

代謝物補正後の入力関数とPET計測デー

タをもとに、数理モデルを構築し輸送の速度定数、組織内滞留時間、組織からのクリアランスを求める。

4. これまでの成果

1) アルツハイマー病治療薬(Donepezil)のヒトと小動物における全身動態の相違

小動物用 PET/CT 装置と臨床用高感度 PET/CT を用い、アルツハイマー病治療薬の PET 標識薬剤 (^{11}C -Donepezil) の全身動態についてラットと健常人で PET 撮像を行い、種差を検討した。標的臓器である脳への集積性、腎尿路系からの排泄に関して種差は少ないものの、標的外臓器への集積には種差があった。ラットでは副腎に高集積、ヒトでは心筋、脾に高集積であった。Donepezil の標的分子であるアセチルコリンエステラーゼ濃度をラットの主要臓器で計測した。肝、腎などの薬剤排泄臓器、脾臓、副腎、唾液腺などの腺組織において、 ^{11}C -Donepezil はアセチルコリンエステラーゼ濃度に対して相対的に高集積であった。アセチルコリンエステラーゼ濃度測定用分子プローブはすでに開発されており、これを応用することによって標的臓器への送達性だけでなく、標的分子への送達性を評価することが可能になる。

2) ホウ素中性子捕捉療法における投与薬剤 BPA (boronophenylalanine) の PET を用いた組織内分布の推定

ホウ素中性子捕捉療法では、腫瘍選択性の高いホウ素化合物を投与後、患部に中性子を照射する。組織内のホウ素 (^{10}B) が中性子と核反応し、放出される α 線により悪性腫瘍の放射線治療を行う。ホウ素担体化合物 BPA (boronophenylalanine) の組織送達性を評価するために ^{18}F -FBPA が用いられる。小動物用 PET/CT 装置ならびに誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-OES) を用いて、腫瘍ならびに全身臓器のホウ素濃度を ^{18}F -FBPA PET から推定できるかどうか、 ^{18}F -FBPA の集積には種差がないかどうか、を評価した。ラット腫瘍モデルを用い、PET 標識薬剤 (^{18}F -FBPA) 投与後に全身 PET 撮像を行い ^{18}F -FBPA 分布を評価、その後同一個体に薬理量の BPA を投与し、腫瘍ならびに主要臓器のホウ素濃度を ICP-OES を用いて計測した。

PET での FBPA 集積と BPA 投与後の実測ホウ素濃度は良好な相関関係を示した (相関係数=0.9)。

健常人ならびに癌患者を対象とした ^{18}F -FBPA PET を実施し、ラットにおける全身分布と比較した。標的組織である腫瘍、排泄臓器である腎への集積には種差がなかった。一方、脾臓はラットで高集積、ヒトでは有意な集積を認めなかった。

医薬品の体内分布には種差があること、特

に標的外臓器での種差が大きいこと、を明らかにし、創薬過程の早期に PET マイクロドーズ臨床試験を行うことの科学的根拠を得た。標的外臓器への集積の種差は、副作用を予測するための重要な情報となる。標的臓器ではマイクロドーズでの送達性と薬理量での送達性が相関することを明らかにした。マイクロドーズ薬物動態から薬理量での薬物動態を推定するという PET マイクロドーズ試験の方法論的妥当性を示した。

5. 今後の計画

1) 健常人を対象とした ^{11}C -Donepezil の PET マイクロドーズ臨床試験を実施し、薬理量を内服後の脳内分布ならびに全身分布の評価を行った。今後、薬剤の血中濃度、代謝物測定などの情報と合わせ、詳細な定量的解析を実施する。

2) 今後、癌患者における腫瘍への FBPA 集積についてデータを蓄積し、BPA 投与時の組織内ホウ素濃度を推定するためにより最適な BPA の投与方法について検討を行う。

3) PET マイクロドーズ臨床試験で最適薬剤を選択するための判断基準を抽出する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Watabe T, Naka S, Ikeda H, Horitsugi G, Kanai Y, Isohashi K, Ishibashi M, Kato H, Shimosegawa E, Watabe H, Hatazawa J (2014) Distribution of intravenously administered acetylcholinesterase inhibitor and acetylcholinesterase activity in the adrenal gland: ^{11}C -donepezil PET study in the normal rat. PLoS One 9:e107427

2. Hanaoka K, Watabe T, Naka S, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J (2014) FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. EJNMMI Res 4:70

(ホームページ)

大阪大学大学院 医学系研究科 核医学講座
<http://www.tracer.med.osaka-u.ac.jp/index-jp.htm>

大阪大学大学院 医学系研究科 医薬分子イメージング学寄附講座
<http://www.mi.med.osaka-u.ac.jp/>

(テレビ報道)

2013年11月27日 NHK ニューステラス関西

“薬物動態の評価に最適：高感度 PET カメラ (島津製作所と共同開発)”