

長寿医療研究開発費 平成29年度 総括研究報告

認知症の新規診断・治療薬の薬物動態評価のための PET first-in-human 試験

(29-29)

主任研究者 木村 泰之 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (室長)

研究要旨

認知症の新規診断・治療薬の開発過程において、ヒトの標的組織における薬物濃度や動態は、開発方針を決定するにあたって有益な情報となる。本研究では、陽電子断層撮像法 (PET) を用いて、新規診断・治療薬を陽電子放出核種で標識合成し、first-in-human 試験を実施し、標的組織における薬物濃度や動態といった情報を得ることを目的とする。本年度は、PET マイクロドーズ試験を実施するために必要な、PET 検査における定量測定体制の確立と、PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制の構築をおこなった。この系を用いて、アルツハイマー病におけるタウ凝集抑制効果をきたすと報告されたイソプレナリンの、齧歯類における脳内および血漿中の動態を明らかにした。臨床試験においても、同様の系を用いて血液放射能濃度の測定と放射性代謝物分析は実施可能と考えられる。また、すでに他の施設で臨床利用され、有用性が高いと考えられる既存リガンドの製造バリデーションを実施し、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会の審査を受け承認された。¹¹C 標識イソプレナリン製剤や他の新規薬剤についても、同様の手順を踏むことで、速やかに臨床試験に進める可能性があると考えられる。

主任研究者

木村 泰之 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (室長)

分担研究者

鈴木 正昭 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (特任研究員)

A. 研究目的

本研究の目的は、認知症の新規診断・治療薬の開発過程において、新規診断・治療薬を陽電子放出核種で標識合成し、陽電子断層撮像法 (PET) を用いて first-in-human 試験を実施し、標的組織における薬物濃度や動態などの有益な情報を得ることである。

本研究では、健常対象者や認知症患者において PET 薬剤化した新規診断・治療薬の

PET マイクロドーズ試験体制を確立した上で first-in-human 試験を実施する。PET を用いることで、安全性への懸念が少ないマイクロドーズでの first-in-human 試験を実施することが可能であり、今後センターで開発される薬物に対して行われる first-in-human 試験の先駆け的な研究となる。

本年度は、臨床研究の実施に必要な準備として、PET 検査における定量測定体制の確立と、PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制の構築を目的とした。

B. 研究方法

本研究計画は 3 年間で予定し、4 つのステップにわけて研究を進めている。本年度はそのうちの 2 つのステップ、PET 検査における定量測定体制の確立と、PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制の構築を行った。

まず、PET 検査における定量測定体制の確立については、齧歯類における定量測定体制を確立した。その後、 ^{11}C 標識イソプレナリンを健常ラットに投与し、小動物 PET-CT カメラを用いた脳内放射能濃度の経時的測定および、大腿動脈より頰回動脈採血を行い、血液・血漿中放射能濃度の推移の測定、さらに経時的な放射性代謝物分析を実施した。また、投与約 10 分後に脳を摘出し、脳内の放射性代謝物分析を行った。

次に、PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制の構築について、PET マイクロドーズ試験の候補薬剤の一つであるイソプレナリンは、臨床試験に供するための PET 薬剤の安定した合成法の確立に向けて、製造プロセスの改善・最適化を進めた。さらに、PET 薬剤を合成し臨床使用できるようにするステップを、候補薬剤の前に試みるため、すでに他の施設で臨床利用され、有用性が高いと考えられるミクログリアイメージングリガンド ^{11}C -DPA713 の製造バリデーションを実施した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は、「動物の愛護及び管理に関する法律」や指針、ガイドラインに基づく、当センター動物実験取扱規定を遵守し、実施した。

C. 研究結果

1. PET 検査における定量測定体制の確立

PET 検査における定量測定体制として、小動物 PET の定量的測定、血液・脳中放射能濃度の測定、血液・脳中放射性代謝物分析を安定して実施できる体制を確立した。

最初に、投与放射エネルギーを測定するためのドーズキャリブレーター、血液や脳試料中の放射エネルギーを測定するガンマカウンターのキャリブレーションを実施し、さらに脳内放射能濃度

を測定する小動物用 PET-CT カメラとそれらのクロスキャリブレーションを行う手順を確立した。

次に、当研究所の小動物 PET-CT カメラを用いた脳内放射能濃度の経時的測定を評価するため、アミロイドイメージングリガンド ^{11}C -PiB を健常ラットに経尾静脈投与し、小動物 PET-CT カメラで脳内放射能動態を測定した。結果、既知の健常ラットにおける脳内動態と同様の結果を得た (図 1)。

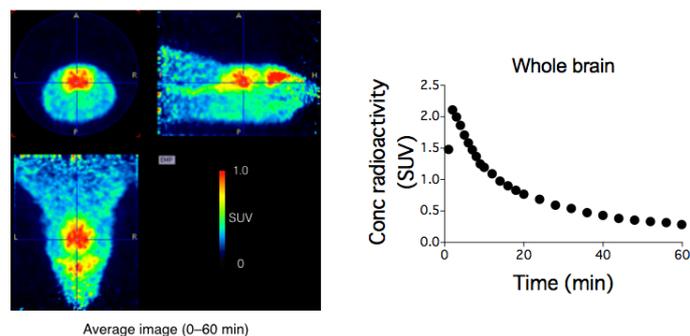


図 1) ^{11}C -PiB の健常ラットにおける脳内動態

血液・血漿中放射能濃度の推移の測定手技を確立するため、健常ラットの大腿動脈にカテーテルを挿入し、半減期が長い手技に時間が取れる ^{18}F 標識のリガンドである ^{18}F -THK5351 を経尾静脈投与し、PET 撮像中に頰回動脈採血を行い、放射能濃度をガンマカウンターで測定した。結果、既知の健常ラットにおける血液・血漿中動態と同様の結果を得た (図 2)。

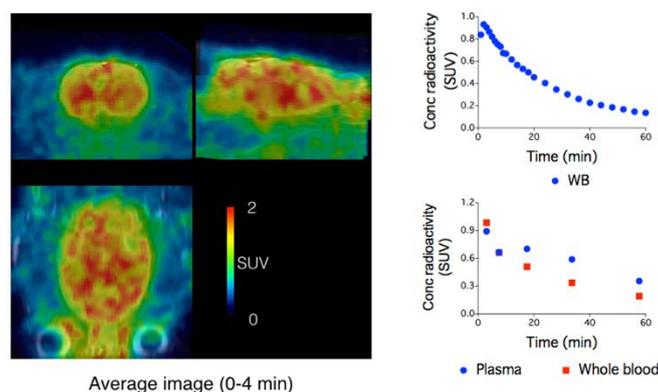


図 2) ^{18}F -THK5351 の健常ラットにおける脳内および血液・血漿中動態

血液・脳中放射性代謝物分析の手技を確立するため、 ^{18}F -THK5351 を健常ラットに経尾静脈投与した後、心臓もしくは大腿動脈より採血した血漿サンプルや、 ^{18}F -FDG を用いて、radio-HPLC のサンプル調製や感度の調整を行った。

最終的に、PET マイクロドーズ試験の候補薬剤である ^{11}C 標識イソプレナリンを健常ラットに投与し、小動物 PET-CT カメラを用いた脳内放射能濃度の経時的測定および、大腿動脈より頻回動脈採血を行い、血液・血漿中放射能濃度の推移の測定、さらに経時的な放射性代謝物分析を実施した。また、投与約 10 分後に脳を摘出し、脳内の放射性代謝物分析も行った。その結果、経静脈投与された ^{11}C 標識イソプレナリンは速やかに代謝され、投与 10 分後にはほぼ消失していることが明らかになった。また、脳内の放射能は HPLC 上単一ピークであり、 ^{11}C 標識イソプレナリンが代謝されずに残存していることが示唆された(図 3)。

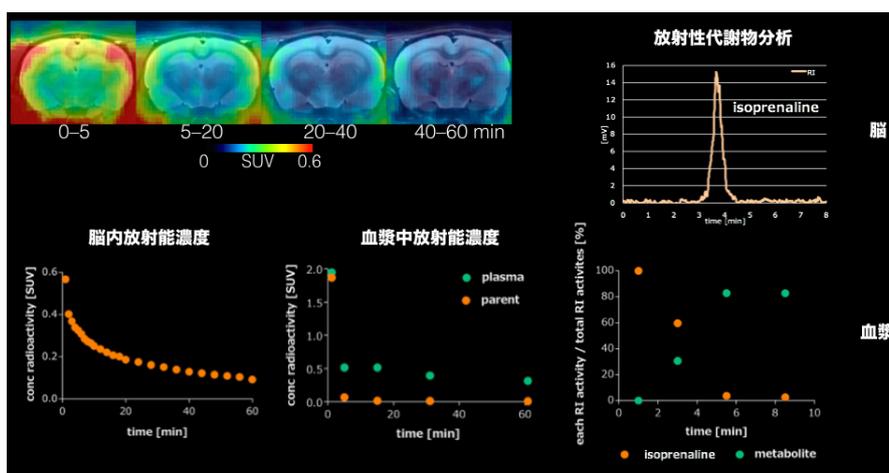


図 3) ^{11}C 標識イソプレナリンの健常ラットにおける脳内・血漿中動態、代謝物分析

2. PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制の構築

PET マイクロドーズ試験の候補薬剤であるイソプレナリンは、臨床試験に供するための PET 薬剤の安定した合成法の確立に向けて、製造プロセスの改善・最適化を進めているところである。現時点の合成法においては、 ^{11}C 標識イソプレナリン製剤の収量および比放射能は目標とする基準を満たしているが、臨床投与するためには化学純度が未だ不十分である。今後は、さらなる反応条件や分取条件の変更といった製造プロセスの最適化を行い、製造および品質管理体制を構築する予定である。

また、PET 薬剤を合成し、有効性・安全性を評価し、製剤化のための規格を設定し、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および倫理・利益相反委員会の承認を経て、臨床使用できるようにする一連のステップを円滑に実現する体制を構築するため、すでに複数の施設で臨床利用され、有用性が高いと考えられるミクログリアイメージングリガンド ^{11}C -DPA713 の臨床導入ステップを開始した。まず、長寿研における合成法の確立と、脳内・血中動態評価を行い、既知の健常ラットにおける脳内・血中動態と一致する結果を得た(図 4)。 ^{11}C -DPA713 は臨床使用に向けて、製造過程のバリデーション試験を実施し、必要なバリデーションを完了した。来年度の臨床研究開始を目標に、平成 30 年 3 月に短寿命放射性薬剤臨床利用委員会の審査を受け、承認された。

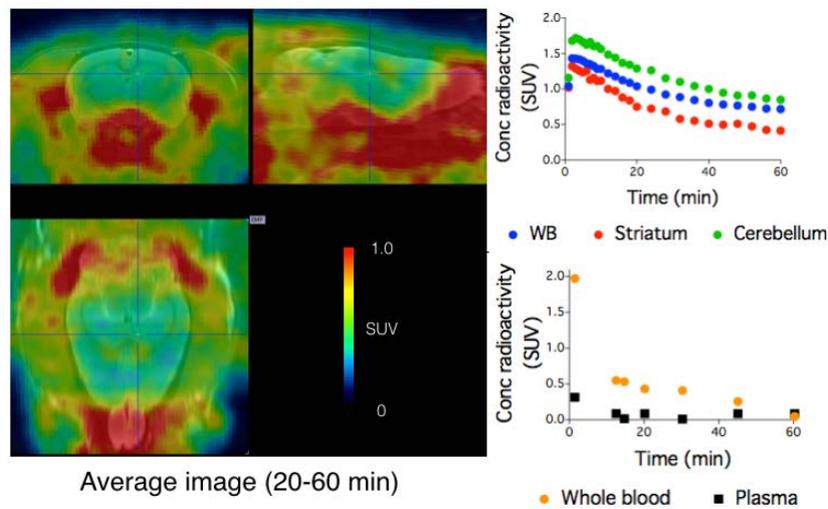


図 4) ^{11}C -DPA713 の健常ラットにおける脳内・血中動態

D. 考察と結論

本年度は、齧歯類を用いて PET 検査における定量測定体制を確立した。これにより、小動物において、PET マイクロドーズ試験による血漿中濃度—脳内濃度関係の測定のバリデーションが可能となった。PET マイクロドーズ試験の候補薬剤として、 ^{11}C 標識イソプレナリン投与後の脳内放射能およびその放射性代謝物を PET および radio-HPLC を組み合わせて検出する事により、ラットにおける ^{11}C 標識イソプレナリンの脳内および血漿中の動態を明らかにすることができた。臨床試験においても、同様の系を用いて血液放射能濃度の測定と放射性代謝物分析は実施可能と考えられる。

PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制の構築については、PET 薬剤を合成し臨床使用できるようにするステップを、候補薬剤であるイソプレナリンの前に試みるため、すでに他の施設で臨床利用され、有用性が高いと考えられる既存リガンドの製造バリデーションを実施し、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会の審査を受けた。 ^{11}C 標識イソプレナリン製剤や他の新規薬剤についても、同様の手順を踏むことで、速やかに臨床試験に進める可能性があると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Koyama H, Ikenuma H, Toda H, Kondo G, Hirano M, Kato M, Abe J, Yamada T, Wakabayashi T, Ito K, Natsume A, Suzuki M: Synthesis of PET probe O6-[(3-[¹¹C]methyl)benzyl]guanine by Pd0-mediated rapid C-[¹¹C]methylation toward imaging DNA repair protein O6-methylguanine-DNA methyltransferase in glioblastoma. *Bioorg Med Chem Lett*, May: 1; 27(9):1892-1896, 2017

2. 学会発表

1) Ikenuma H, Koyama H, Kimura Y, Abe J, Kawasumi K, Ogata A, Kato T, Ito K, Suzuki M: Improved Synthesis of ¹¹C-labeled (*R,S*)-isoproterenol via reductive alkylation of (*R,S*)-norepinephrine with [2-¹¹C]acetone, World Molecular Imaging Congress 2017, Sep 13-16, Philadelphia, USA

2) Ikenuma H, Koyama H, Kimura Y, Abe J, Kawasumi K, Ogata A, Kato T, Ito K, Suzuki M. Synthesis of highly-qualified ¹¹C-labeled (*R,S*)-isoproterenol aimed at a clinical study, The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, October 5-7, 2017, Yokohama

3) Ogata A, Kimura Y, Ikenuma H, Koyama H, Seki C, Yamada T, Suzuki M, Kato T, Ito K. Brain penetration of isoproterenol as a drug of dementia measured in rats with a micro-PET, The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, October 5-7, 2017, Yokohama

4) 池沼 宏、古山浩子、木村泰之、阿部潤一郎、川角保広、小縣 綾、加藤隆司、伊藤健吾、鈴木正昭. 臨床研究を目的とした ¹¹C 標識化(*R,S*)-イソプロテレノールの高効率合成法の開発、第 57 回日本核医学会学術総会、2017 年 10 月 5-7 日、横浜

5) 小縣 綾、木村泰之、池沼 宏、古山浩子、関千江、山田貴史、鈴木正昭、加藤隆司、伊藤健吾. 認知症治療薬としてのイソプロテレノールの小動物 PET を用いたラット脳内移行性の検討、第 57 回日本核医学会学術総会、2017 年 10 月 5-7 日、横浜

6) 梶野直也、池沼 宏、古山浩子、木村泰之、阿部潤一郎、川角保広、小縣 綾、加藤隆司、伊藤健吾、鈴木正昭. 還元的アルキル化反応による ¹¹C 標識(*R,S*)-イソプロテレノールの高効率合成、第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2017 年 11 月 11-12 日、岐阜大学

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし