

長寿医療研究開発費 平成30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、臨床研究の実施に必要な準備として、新規 PET 薬剤の前臨床安全性評価を行い、¹¹C 標識イソプレナリン注射液を投与した時に受ける被曝線量を評価し、一般的な ¹¹C 標識 PET 薬剤と同等の安全性を有していることを明らかにした。次に、¹¹C 標識イソプレナリン注射液を静脈投与することによる、ヒトにおける薬理作用について、文献的情報に基づいて安全性を検討した。結果、現状の ¹¹C 標識イソプレナリン注射液では薬理作用をきたす可能性が高く、より高い比放射能を達成するか、イソプレナリンの薬理作用に対する対策が必要と考えられた。そこで、より β 受容体作用が低い異性体である D-イソプレナリンの ¹¹C 標識体の合成法の検討を行い、比放射能は低いものの合成に成功した。今後、比放射能の向上に向けて ¹¹C 標識体 D-イソプレナリンの合成法の改良と、D-イソプレナリンの毒性評価が必要である。

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)

小縣 綾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (流動研究員)

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、新規 PET 薬剤の前臨床安全性評価と、薬理作用が少ない異性体の ^{11}C 標識合成法の確立を目的とした。

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。

1. まず、PET 検査における定量測定体制を確立する。ここでは既存の PET 薬剤と動物 PET を用いて、安定して動脈血代謝物分析ができる体制を確立する。
2. 次に、PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制を構築する。新規 PET 薬剤の安定した品質での合成が可能になった時点で、書類などの体制を構築する。
3. さらに、新規 PET 薬剤の前臨床安全性評価を行う。新規 PET 薬剤を臨床使用するために必要な毒性試験や被曝線量試験を実施する。
4. 最後に、ヒトにおける PET マイクロドーズ試験を実施する。少数の健常被験者に対し新規 PET 薬剤を投与し、PET 定量測定を行い、薬剤の血漿中濃度-脳内濃度関係を明らかにする。

本年度はそのうちの 2、3 番目のステップ、PET 薬剤を信頼性の高い基準で合成できる体制を構築と新規 PET 薬剤の前臨床安全性評価を行った。

まず、 ^{11}C 標識イソプレナリン注射液の前臨床安全性評価の 1 つとして、この薬剤を投与した時に受ける被曝線量を、米国核医学会 medical internal radiation dose (MIRD) 法に従い、単位放射能あたりの実効線量として推定した。具体的には、 ^{11}C 標識イソプレナリン注射液による被曝線量を推定するため雄性 ddY マウスを用いて、最終製剤 0.1 mL (4–6 MBq) を尾静脈投与した。最終製剤投与 1, 5, 15, 30, 60 及び 90 分後に屠殺し、主要臓器における放射能濃度から体内分布を計算し、ヒト体内分布へ換算後、被曝線量推定ソフトを用いて成人の被曝線量を推定した。

次に、 ^{11}C 標識イソプレナリン注射液を静脈投与することによる、ヒトにおける薬理作用について、文献的情報に基づいて安全性を検討した。

さらに、上述の検討の結果、現在達成している規格の ^{11}C 標識イソプレナリン注射液においても、PET イメージング用の用量の静脈内投与によって β 受容体作用が懸念されたため、より β 受容体作用が低い異性体である D-イソプレナリンの ^{11}C 標識体の合成法の検討を行った。

(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

^{11}C 標識イソプレナリン注射液投与後の雄性 ddY マウスにおける臓器等の放射能分布の経時変化を図 1 に示した。投与後 1 分では、腎臓、心臓、肺、肝臓の順に高い放射能濃度を認めたが、その集積は時間とともに急速に減少した。一方で、膀胱壁への集積は、投与後 5–60 分まで高値を示し、その後減少した。脾臓、上部大腸、精巣、筋肉、骨、脳への集積は相対的に低かった (図 1)。

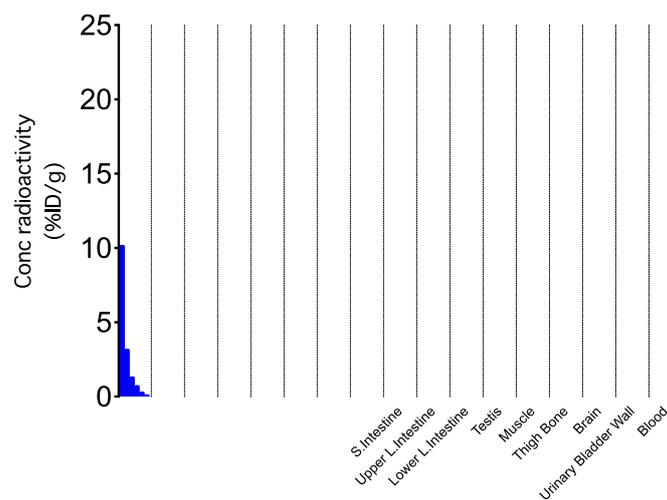


図 1、 ^{11}C 標識イソプレナリン注射液投与後の雄性 ddY マウスにおける臓器等の放射能分布の経時変化 (投与 1, 5, 15, 30, 60 及び 90 分後)

上述の放射能経時分布から MIRD 法を用いて推定した成人ヒト各臓器における吸収線量は、膀胱壁で最も高く、腎臓、下部大腸の順に高値を示した (図 2)。

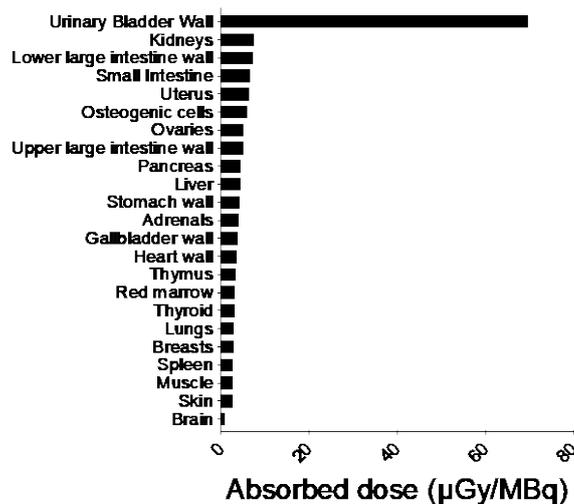


図 2、¹¹C 標識イソプレナリン注射液投与後の成人女性各臓器における吸収線量

これらの吸収線量に基づいて計算された実効線量は、ヒト成人男性で 5.9 μSv/MBq、女性で 7.5 μSv/MBq であると推定された。その結果、ヒトに ¹¹C 標識イソプレナリン注射液を 370 MBq 投与した場合、実効線量はヒト成人男性で 2.2 mSv、成人女性で 2.8 mSv と推定された。

イソプレナリン注射液について、心停止、アダムストークス発作、心ブロックに対し米国 FDA において認可された投与量は、0.02–0.06 mg の経静脈投与であり、日本では活性異性体である L 体 0.02–0.2 mg の経静脈投与である。一方、0.5 μg の経静脈ボース投与で、自覚症状を伴うわずかな脈拍の上昇（3 拍/分）を認めることが報告されている（Khalsa et al.）。PET 薬剤として ¹¹C 標識イソプレナリン注射液の比放射能は、現在のところ合成終了時に最大約 100 GBq/μmol であり、検定終了時に約 20 分間の放射性減衰により 50 GBq/μmol として、¹¹C 標識イソプレナリン注射液 120 MBq の投与でイソプレナリン 0.5 μg 相当となり、薬理作用をきたす可能性が考えられた。

β 受容体作用が低い異性体である D-イソプレナリンの ¹¹C 標識体の合成を、ラセミ体である ¹¹C 標識イソプレナリン注射液の合成方法と同様の方法で、原料をノルアドレナリン塩酸塩から D-ノルアドレナリン酒石酸塩に変更して行なった。結果、放射エネルギー：1.4 GBq、化学純度：~70%、放射化学純度：>99%とラセミ体と同程度を達成したが、比放射能は 16 GBq/μmol と低かった。

D. 考察と結論

¹¹C 標識イソプレナリン注射液は、被曝線量に関して一般的な ¹¹C 標識 PET 薬剤と同等の安全性を有していると考えられた。

イソプレナリンの薬理量 0.5 μg 相当にする ¹¹C 標識イソプレナリン注射液の放射エネルギーは

現在合成できる品質の製剤で 120 MBq であり、脳移行性の低い薬剤の PET イメージングにおいて、この放射エネルギーでは十分な画質を得られない可能性が高く、より高用量の投与が必要である。したがって、第 4 ステップで計画中の ^{11}C 標識イソプレナリンを用いた臨床試験を実施するためには、より高い比放射能を達成するか、イソプレナリンの薬理作用に対する対策が必要と考えられた。しかし、一般的な ^{11}C 標識 PET 薬剤の比放射能が 300 GBq/ μmol を超えることはほぼ無いため、高い比放射能によって薬理作用を防ぐことは困難である。一方、 ^{11}C 標識イソプレナリンはラセミ体であり、 β 受容体作用が低い異性体である D 体においてもそのタウ凝集抑制効果は変わらないため (Soeda et al. 2015)、D-イソプレナリンを ^{11}C 標識し、その脳移行性を評価する方針とした。

まず、D-イソプレナリンの ^{11}C 標識体の合成に、 ^{11}C 標識イソプレナリン注射液の合成方法と同様の手順を試みたが、意に反して低い比放射能でしか達成できなかった。原因としては、原料が塩酸塩でなく酒石酸塩であるため、共役酸の違いによる反応環境の差が生じた可能性や、原料の生成過程から生じる純度の差 (極微量混在する不純物) 等の影響が推察され、さらなる最適な原料の入手 (例えばラセミ体イソプレナリンと同様に D-イソプレナリンの塩酸塩を製造し、使用する) が必要と考えられる。また、D-イソプレナリンは医薬品として承認されていないため、臨床試験を実施するためには、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」に基づいた毒性評価も必要となる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Ikenuma H, Koyama H, Kajino N, Kimura Y, Ogata A, Abe J, Kawasumi Y, Kato T, Suzuki M, Ito K: Synthesis of ^{11}C -Labeled (R,S)-Isoproterenol and Preclinical PET Study. The World Molecular Imaging Congress 2018 (WMIC2018), September 13, 2018, Seattle, USA

2) Ogata A, Kimura Y, Yamada T, Bin Ji, Seki C, Ichise M, Abe J, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K: Development of PET imaging of Colony Stimulating Factor 1 Receptor Expressed on Microglia. The XII International Symposium of Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2018), July 12, 2018, London, UK

3) Ogata A, Kimura Y, Yamada T, Bin Ji, Seki C, Ichise M, Abe J, Ikenuma H, Koyama

H, Suzuki M, Kato T, Ito K: The evaluation of a novel PET ligand for colony stimulating factor 1 receptor in status epilepticus model rat brains. EANM'18 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 13-17, 2018, Düsseldorf, Germany

4) 古山浩子、泉関督人、鈴木正昭：プロスタグランジン一般合成法の要となる「3成分連結プロセス」のグリーン化と新たな神経保護活性 TIC 類合成中間体への応用．日本化学会第 99 春季年会、2019 年 3 月 16 日、神戸

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