



展TENBO望

PET を用いたマイクロドーズ試験による創薬開発



岡 卓志

Oka Takashi

(次世代分子イメージング つくば画像検査センター)

1 はじめに

日本のマイクロドーズ試験についてのガイドランス¹⁾が出されたのは、2008年6月であった。日本国内ではマイクロドーズ試験の実施は公には行われてこなかったが、その実施可能性は論じられてきた。その前後の状況や法的整備等については、本誌2012年4月号 No.696に掲載されている記事、展望「マイクロドーズ臨床試験の現状と展望」²⁾に詳しい。是非、そちらも併せてご一読いただきたい。

2 MD試験ガイドランスでは

“マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドランス（以下MD試験ガイドランス）”では、測定法として3つ提示されている。これは2006年にFDA（アメリカ食品医薬品局）からMDを含む内容で提示された“Exploratory-IND”（探索的臨床試験）についてのガイドランスにおいて示された手法に合わせたものである。AMS（加速器質量分析法）、LC/MS/MS（液体クロマトグラフトンデム型質量分析法）、PET（陽電子放射断層撮影法）を用いて情報を得ようとするものであった。

3つの手法に共通しているのは、“被験物質を直接になんらかの方法を持って計測する”という点である。¹⁴Cラベル体（何らかの物質/核種を、化合物自身に組み込んだもの）を用いる場合、ガイドランス発表当時ではAMSが大きくリードしており、ラベル化をしないならばLC/MS/MSが有用であった。そして、サイクロトロンで製造される短半減期の4核種（¹⁸F τ （半減期）=109.8 min./¹¹C τ =20.39 min./¹³N τ =9.965 min./¹⁵O τ =2.037 min.）を代表とするPETは、画像情報として非常にインパクトのある結果を生み出すことができるが、そのためには、“サイクロトロン運用”+“ラベル化技術”+“カメラ性能”の3拍子揃って初めてツールとして使えるものになるといえよう。

また、MD試験ガイドランスにおいては、画像情報を得る手段としてPETとSPECTを同等に扱っていること、更には核種自体に関しては“等”という表現を付すことにより、その将来の展開を妨げないような配慮がされていることが特筆されるべき点であろう。

果たしてMD試験としてPET製剤としての使用量で成り立つのかという点も問われるところであるが、現時点で最も多用されているPET製剤であるFDG（フルオロデオキシグルコー

ス)は診断薬として用いられているので、それ自身の薬効量は通常の薬剤と異なり想定しにくい。そこで100 μg 以下かどうかという点で論じるならば、現在デリバリーとして提供されている185 MBqという量で計算すると、 ^{18}F -FDGそのものは 10^{-9} μg のオーダーとなるため、イメージングに必要とされる量(標識率や放射化学純度、被ばく量や生物学的半減期など様々な因子が関係するが)は、マイクロドーズ試験としての基準を満たしていると考えられる。しかし、これは ^{18}F -FDGを用いた場合の話であって、ほかの核種を用いた場合や、同じ ^{18}F を用いた場合でも被験物質が異なれば、話は違ってくるので、PET製剤によるイメージングは、MD試験ガイダンスを満たしているとは一概には言い難い。

3 計測方法としてのPET

直接のラベル体を製造する必要のないLC/MS/MSを用いるにしても、うまく行うためには様々な条件があるが、ラベル体を製造する必要のあるAMSやPETでは、被験物質のラベル化をいかに行うかが非常に重要である。AMSは検体中の ^{14}C の数をカウントする機器なので、被験物質を ^{14}C でラベル化して生体に投与し、その上で検体を採取してからグラフィタ化を行い、含まれる炭素の同位体比を見ることで、目標とする被験物質/被験物質の代謝産物の様々なdataを得るというものである。用いられている ^{14}C は半減期5,730年の炭素の同位体の1つであり、自然界では、宇宙線等により自然発生するもの、大気圏内の核実験等により発生するものなど由来は様々であるが、わずかな量が存在しているだけであることがその大きな利点である。しかも、半減期が長いので(PET核種やSPECT核種に比べてであるが) ^{12}C が、構成する炭素のほとんどである天然の化合物に、 ^{14}C を組み込んでいく標識合成に時間を十分かけることができる。しかしながら、

^{14}C を含んだ化合物がどのように吸収・分布・代謝・排泄されていくのかは、その物質自身についての様々な知見が必要である上に、AMSのサンプル化には数日以上時間が必要であり即時性に欠けるというデメリットがある。また、PET核種・SPECT核種とは異なり ^{14}C は β 線放出核種なので、イメージングには不適當である。

PET核種・SPECT核種における炭素の同位体としては、サイクロトロンにて製造が可能な短半減期PET核種である ^{11}C が存在する。確かに、PET核種やSPECT核種は γ 線を放出する核種であり、生体に投与した場合でも体外から計測が可能なほどのエネルギーの γ 線を放出するが(PET核種は511 keVであるが、SPECT核種はそれぞれ異なるエネルギーの γ 線を放出する)、いずれの場合もその放出される γ 線のエネルギーに最適化されたカメラが必須になる。しかし、 ^{11}C の半減期は約20分である。サイクロトロンで製造し、被験物質にラベル化を行い、その薬剤をヒトに投与することが可能かどうかを検定し、検定合格後に被験者に投与を行い、更にその物質が体内に分布してからPETカメラで撮像をするというすべてのステップをこなすのにいったいどれだけの時間をかけられるだろうか。検定作業の標準的な時間は幾つかの条件はあるものの日本薬局方等を尊重する限りにおいては、基本的には30分以下にはならない。また、ヒトの体内での分布まで待つことのできる時間は、 ^{11}C の物理的な減衰を考慮すると、投与後2半減期、すなわち40分程度が画像を得る上での実質上の限界である。標識合成にかかる時間は、限りなく0に近いことが理想ではあるが叶うわけもなく、ひたすら高速の標識手法の開発を競うこととなった。 ^{18}F を用いるならば、半減期が約110分と ^{11}C に比して長いことから、時間的余裕は生まれるもののヒトの体内ではフッ素は積極的に利用されている元素ではないので、ラベル化した物質は必ず元来の被験物質とは異なる構造のものになると

いう宿命を背負っている。

4 臨床としての PET/開発ツールとしての PET

PET の歴史は古いが、我が国で PET に対する認識が大きく変わったのは、2002 年 4 月の FDG を用いた 12 の疾患に対する診断についての保険適用であり、また 2005 年 9 月の日本メジフィジックス(株)による放射性医薬品としての FDG のデリバリー開始がその契機であった。それまでは我が国では、FDG に限らず PET 製剤は、臨床研究での使用と一部の自由診療に用いられることはあっても、新たな医薬品の開発に積極的に用いられるようなことはなかった。

FDG に対しての保険適用から約 10 年、デリバリー開始から約 8 年がたつが、いまだに FDG 以外にデリバリーが承認された PET 薬剤はない。そのような状況の中、PET を開発ツールとしてこれまでとは違う方向性で利用できないか検討されてきており、ある程度の成果が挙がってきている。

これまでの PET の利用法としては、MD 試験ガイドンスにおいてうたわれているように、“いかにして被験物質にラベルして、それをヒトに投与しイメージングを行うのか”という手法が主であると考えられてきた。確かに被験物質を直接に PET 核種で標識することができ、それを被験者に安全に十分量投与することができれば、被験物質が生体中のどこに、どれだけ分布しているのか、またどのように排泄されていくのかなどをリアルタイムで追いかけることが可能になる。しかし、天然の化合物を構成している“炭素 ^{12}C ”と同じである“ ^{11}C ”が組みこまれている ^{11}C ラベル体は、その標識合成や画像を得ることのできる制限時間において、短半減期という大きな壁がある。もちろん、“ごく短時間の挙動を追跡できさえすればよい”というケースもあるだろう。その場合はそれで十分使えるということにはなるが、“分子標的薬”

や、“抗体医薬”では、たとえラベル化に成功したとしても投与後 20~30 分程度では、ほとんど血流イメージであり、生体内での真の分布を反映しているとは言い難い。そこで、PET ラベル体を用いた新たな評価方法が幾つか考案されてきた。

5 新しい考え方

ようやく市民権を得てきた PET であるが、国内で実施されている臨床としての PET 検査のうち、その 90% 以上は ^{18}F -FDG を用いたものとなっているのは厳然たる事実である。臨床施設として稼動している PET 施設のうち FDG をデリバリーのみにて検査を行っている施設が 161 か所、サイクロトロンを保有して院内製造を行っている施設が 141 か所となっており³⁾、現時点でデリバリー可能な PET 製剤が ^{18}F -FDG だけであることを考えると施設数の比だけからでも約 53% が FDG のみを使用しているということが分かる。さらには、サイクロトロン保有施設のうち FDG 以外を製造してルーチンの検査等に用いている施設は、141 施設のうち更に 1/4~1/5 程度と推定されることから、FDG 以外のラベル体を製造する能力をある程度以上に保有する PET 施設は、日本国内では全体の約 10% 程度ということになる。以上を踏まえると、日本国内で FDG 以外の放射性薬剤を用いて検査を行うことが、一般化するのはいかなり困難であるということが分かるであろう。

そこで、バイオマーカーとして PET 薬剤≒FDG を使うことができないかというのが、新しい考え方の 1 つである。バイオマーカーとは、“生体内の生物学的変化を定量的に把握するため、生体情報を数値化・定量化した指標”とされているもので⁴⁾、PET 画像もその 1 つとされている。バイオマーカーは、疾患にかかった後の治療効果の測定だけでなく、疾患を未然に防ぐための日常的な指標として疾患の予防に、さらに副作用を回避した有効な治療法を選

択する個別化医療への応用が期待されている”という非常に広い概念に基づくものである。疾患そのものの診断に限らず、予防や治療効果判定にも用いることができるならば、それすなわちバイオマーカーとしての利用法であり、J-ADNI⁵⁾がその最も大きな成果を挙げつつある実例と言える。J-ADNIでは、核医学を用いた画像情報（使用PET薬剤は、FDGとPiB（=ピッツバーグコンパウンドB））がアルツハイマー病診断におけるバイオマーカーとして用いられており、MRI画像とともに大きく寄与している。このstudyの最終報告はまだ発表されていないが、FDGとPiBによる画像は、有意なアルツハイマー病の検出能を持つことが示された。このプロジェクト自体は年限があるが、2012年に今度はNEDO（（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構）の支援の下J-ADNI2として継続することが決まり、その中でもバイオマーカーとしてのイメージングが、FDG、¹¹C-PiB、フルテメタモール、AV-45等のPET薬剤を使用して行われることが提示されている。

さらに、既存の¹¹C-PET薬剤の中にもバイオマーカーとして用いられる可能性が高いものが幾つかある。そもそも¹¹C-PET薬剤は第4章で述べたとおり、その半減期の長さゆえに臨床における有用性に限定条件が課されている。すなわち1つには標識合成を行う時間の限界が、また1つには被験者投与後の撮像完了までの時間の限界があるためである。しかし、中にはそれらの制約をはねのけるだけの有用性を持つ薬剤が存在する。その代表格が¹¹C-メチオニンである。元来、腫瘍はアミノ酸代謝が活発であるため、アミノ酸の1つであるメチオニンがよく集まることが知られており、先行するFDGよりも明瞭に、脳腫瘍や頭頸部癌を描出することができる。また、2011年から一部の脳神経外科施設での放射線壊死に対するベバシズマブ（モノクロナール抗体の分子標的薬）による治療が先進医療として認められるようになった。放射線壊死と再発の鑑別のための検査法

としてもメチオニンPETは必須である。¹¹C-メチオニンをを用いたPET検査は現在、国内ではおよそ30の施設で臨床使用されており、エビデンスの整った¹¹C標識体PET検査として期待されている。以上のような理由をもって“医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会”⁶⁾の組上に載っており今後は大きく進展することが期待されている。¹⁸F-FDGについて前述したが、メチオニンもバイオマーカーとして利用できると思えることができるので、PET薬剤を用いて腫瘍の評価を行うことにより治療薬の開発に直結する可能性があり、本稿のタイトルに矛盾しないであろう。

同様に、¹⁸F-NaFもPET核種による製剤であるが、骨のイメージング剤として¹¹C-メチオニンと同じく“医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会”の組上に載っている。こちらは¹⁸F-FDG同様に¹⁸F製剤であり、その投与量においてもFDGと同じく185 MBqで十分な診断精度が得られる画像が取得できる。こちらも様々な治療薬の開発にMD量で評価を行うことができる薬剤の一例といえるだろう。

最近、よく“コンパニオン診断薬”という言葉を目にするのではないだろうか。PMDA（（独）医薬品医療機器総合機構）のホームページにも、“コンパニオン診断薬プロジェクト”として提示されており、その中に、コンパニオン診断薬とは“特定の医薬品の有効性や安全性を一層高めるために、その使用対象患者に該当するかどうかなどをあらかじめ検査する目的で使用される診断薬”であると示されている⁷⁾。すなわち、目標とする治療薬を単独で開発してもダメであり、患者選択を含めて薬効等を正當に評価する方法の開発も行わねばならないという考え方に基づくものであり、EMA（欧州医薬品庁）では2010年6月⁸⁾及び2011年6月に⁹⁾、FDAでも2011年7月¹⁰⁾にdraft guidanceが発表になっている。コンパニオン診断薬として機能する手法並びに薬剤として、MD試験並びにPET薬剤が貢献できるのではないかと

考え方に基づいて、幾つかの製薬メーカーでは積極的に開発を進めようとしている。先行する幾つかの薬剤に関しては（トラスツズマブとHER2発現，セツキシマブとKRAS遺伝子変異，ゲフィチニブとEGFR遺伝子の変異など），既にコンパニオン診断薬の存在が薬剤の適用の要件となっていたり，副作用や効果の発現についての判断ポイントとなっているという例が登場している。しかし，なかなか簡単にはいかないのが現状であり，もしこの領域にMD with PETが登場することで有効性が大幅に高くなるのであれば，創薬開発におけるkey positionを占めることにもなろうと期待される。

2008年10月からの2年半にわたり，東京大学の杉山雄一氏らによる，NEDO橋渡し促進技術開発/“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”¹¹⁾によってMD試験自体のトライアルを行うことが実現の運びとなった。さらに，2012年10月には小野薬品工業(株)によるMDを用いた実例¹²⁾がリリースされた。時間はかかったが，ようやくMD試験自体も動き出しつつあり，そこにPETイメージングが絡んでくる可能性は大きいと思われる。しかし，“PET核種でただ薬剤をラベル化して……”というような単純なものにはならないだろうことは明らかであり，動物イメージングをも含めて，今後はどのような展開がされていくのか期待されるところである。

参考文献

- 1) 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 厚生労働省医薬食品局審査管理課長
- 2) 栗原千絵子，マイクロドーズ臨床試験の現状と展望，*Isotope News*，**696**，2-7 (2012)
- 3) 日本核医学会 PET核医学分科会ホームページ <http://www.jcpet.jp/1-3-4-1> より
- 4) 日本薬学会ホームページ <http://www.pharm.or.jp/dictionary/> よりバイオマーカーの定義
- 5) J-ADNI ホームページ <http://www.j-adni.org/> より
- 6) 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/> より「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」
- 7) PMDA コンパニオン診断薬プロジェクト <http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/companion.html>
- 8) EMA, Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development (draft), 24 June (2010)
- 9) EMA, Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection (draft), 9 June (2011)
- 10) FDA, Draft guidance for industry and FDA staff, In Vitro Companion Diagnostic Devices (draft guidance), 14 July (2011)
- 11) 杉山雄一，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，<http://www.nedo.go.jp/content/100506732.pdf>
- 12) 新薬候補化合物を対象とした国内初のマイクロドーズ試験を実施，小野薬品工業プレスリリース http://www.ono.co.jp/jpnw/PDF/n12_1004.pdf