

非臨床 PET 分子イメージング試験

日本メジフィジクス株式会社 創薬研究所 土井 祥寛 / 医薬事業本部 信頼性保証部 海崎 薫
 医薬事業本部 事業推進部 木須 直子

1 はじめに

分子イメージングとは、生物が生きた状態のままダメージを与えることなく、外部から生体内の分子の動きを見ることができるようにする手法である。人間ドックや病院での検査のメニューとして、PET（陽電子放射診断撮影）、SPECT（単一光子放射断層撮影）、MRI（核磁気共鳴画像法）など分子イメージングの手法によるものが普及している。医薬品の開発においても、分子イメージングを用いた開発の効率化が試みられている。設計された化合物（医薬品候補化合物）が、当初の予測通りの薬効を有するか、化合物が標的臓器・組織・細胞（レセプター等）へどのように移行するかなどの、薬物動態学的な情報を得ることは、研究開発の意思決定に重要なツールとなりえる。特に、PET を用いた分子イメージングは、開発初期の薬効・薬物動態評価に使用されている。

PET 核種として汎用される、 ^{11}C （半減期 20 分）及び ^{18}F （半減期 110 分）は化合物の構造を大きく変えることなく導入することが可能であり、またイメージングへの応用に適度な半減期を有する核種である。これらの核種を新規に設計された化合物に導入し、イメージングを行うことで、設計された化合物が標的臓器・組織や標的疾患部位に到達する量を把握することが可能である。

また、一般的に使用される PET トレーサを用いて、疾患モデル動物での治療効果を確認することも可能である。PET トレーサとしては様々な標識化合物が存在するが、エネルギー（糖）代謝状態を反映し、がんの診断などに使用される ^{18}F 標識フルオロデオキシグルコース (FDG)、骨の代謝回転や石灰化状態を反映する ^{18}F フッ化ナトリウム (NaF)、腫瘍などの低酸素状態を反映する ^{18}F 標識フルオロミノニダゾール (FMISO)、DNA 合成

能を反映する ^{18}F 標識フルオロチミジン (FLT)、アミノ酸の輸送・代謝活性を反映する ^{11}C 標識メチオニン (MET) などがある。疾患モデル動物に治療薬を投与し、これらの特徴を持つ PET トレーサを用いて代謝機能の変化（治療への応答）を評価することが可能である。

このように、新たに設計された化合物の薬効・薬物動態の評価、既知トレーサによる疾患モデルの治療効果の評価に分子イメージングは有用と考えられる。

しかしその一方で、放射性核種を使用するため RI (Radioisotope) 施設が必要であることから、有用とは認識されていても、誰もがすぐに設備を構えて実施することはできないのが現状である。また、分子イメージング臨床試験計画の根拠資料として非臨床分子イメージング試験を実施する際に、信頼性基準下（注：薬事法施行規則第四十三条（申請資料の信頼性の基準））で



写真1 サイクロトロン(住友重機械工業製 CYPRIS HM-12S)

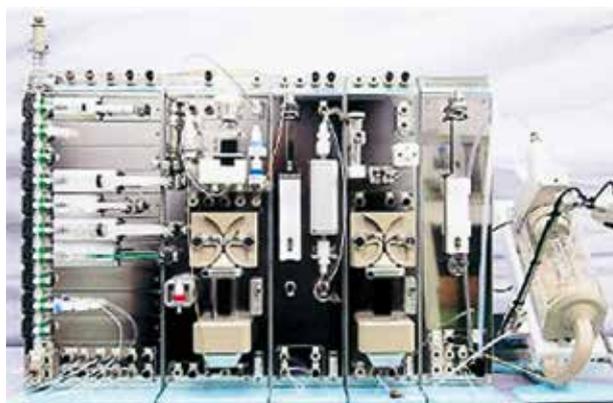


写真2 多目的合成装置(ユニバーサル技研製 UG-M1)

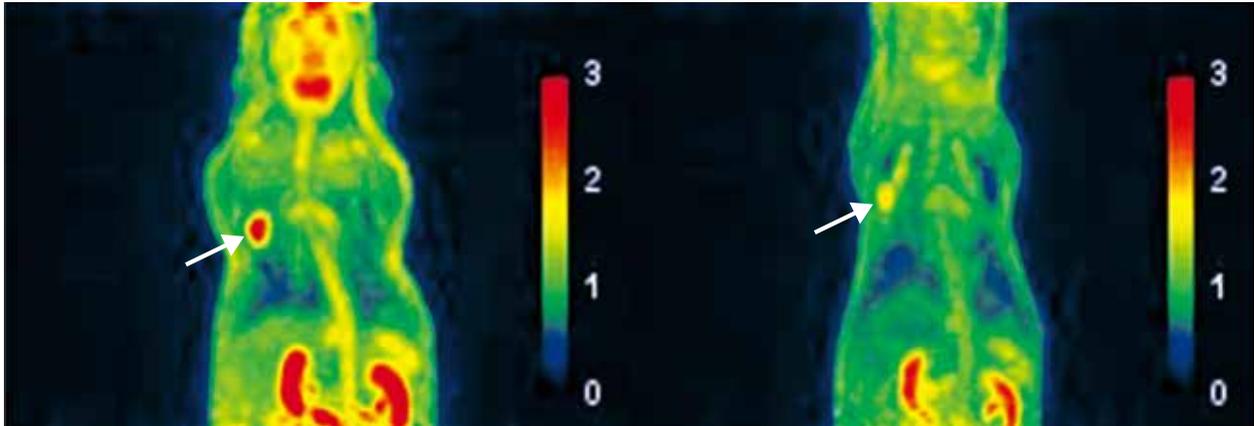


図1 ^{18}F FDGを用いた担がんモデルマウスのPET画像

^{18}F FDGは糖代謝の亢進した組織に集積するPETトレーサである。矢印は、担がん部位への ^{18}F FDGの集積を示す。
左：治療薬（微小管重合反応阻害薬）を投与する前の画像。
右：同一個体の治療薬投与後の画像。

非臨床試験を実施できる受託施設が少ないことも課題であった。

2 非臨床PET分子イメージング試験の概要

今回、日本メジフィジックス株式会社（NMP）と株式会社住化分析センター（SCAS）は連携し、国立大学法人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（PMIC）にて動物における PET 分子イメージング試験の受託を開始した。NMPは核医学の国内リーディングカンパニーであり、RI 核種を用いた化合物の製造及び動物イメージングを担当する。SCASは受託試験の営業窓口ならびに実施した試験の信頼性保証を行う。

PET イメージング試験の手順として、まずは PET 薬剤の合成が必要である。現在、日本国内で市販されている PET 薬剤は FDG のみであり、それ以外は現場での合成が必要である。PMIC ではそのための設備が充実しており、サイクロトロン（写真 1）を用いて ^{18}F や ^{11}C を生成し、それを原料として多目的自動合成装置（写真 2）に

て目的の PET 薬剤化合物に合成する。製造された PET 薬剤は、直ちに品質評価を行い、使用される。

PET 薬剤は、試験の目的に応じた方法で動物に投与され、撮像を行う。PMIC では、主に小動物用 PET/CT を用いる。空間分解能に優れており、また、一連の操作で CT（Computed Tomography）の撮像も可能である。撮像で得られたデータは、試験の目的に適した方法で解析が行われる。

PMIC は、大学の施設でありながら、施設の信頼性基準化を進めており、SCAS はそれを支援している。

3 試験事例

3.1 抗がん剤の治療効果

活動性のがん細胞では、エネルギー代謝が亢進し、酵素（ヘキソキナーゼ）やトランスポーター（グルコーストランスポーター）の活性亢進が、糖代謝アナログである ^{18}F FDG の集積を向上させる。がん治療薬により、がん細胞の活動性が低下すると、酵素（ヘキソキナーゼ）やトランスポーター（グルコーストランスポー

ター）の活性が低下し、その ^{18}F FDG 集積が変化し、画像の変化として認めることが可能である。

この事例では、担がんモデルマウスに治療薬（抗がん剤）を投与し、 ^{18}F FDG の集積の変化をイメージングで評価した。図 1 に ^{18}F FDG の PET 画像を示す。図の左が治療薬投与前、右が治療薬投与後の画像であり、治療薬の投与により腫瘍における ^{18}F FDG の集積が低下していること、すなわち治療効果により糖代謝が低下していることが確認できる。

3.2 関節炎の状態の可視化

骨の代謝は、正常な状態では恒常性を維持する造骨性の代謝、破骨性の代謝がバランスを保っているが、骨の破壊や再生を繰り返す疾患（関節炎やがん骨転移など）ではそのバランスに異常が発生し、不均一な骨の代謝回転の亢進を示す場合があり、 ^{18}F NaF はその造骨性反応の高い箇所に集積する性質をもつ。

この事例では、不均一な骨の代謝回転の亢進を来たす関節炎モデルを用い、 ^{18}F NaF

の集積を評価した。図2に ^{18}F NaFのPET画像を示す。正常なラットで認められる骨の集積像(上段)に加え、関節炎では、骨の破壊・再生といった骨の代謝回転が亢進し、 ^{18}F NaFの集積が増加することが確認できる。

3.3 腫瘍内の酸素状態の可視化

がんの組織内は、無秩序に増殖するが

ん細胞により、栄養血管の供給が間に合わず、しばしば、その様な環境下で低酸素状態を引き起こす。低酸素領域に生存するがん細胞は、治療への抵抗性を示すことが知られている。ニトロイミダゾール系化合物である ^{18}F FMISOは細胞内に移行後、低酸素領域で電子還元を受け、細胞内に貯留するといわれている。

この事例では、担がんモデルマウスの

腫瘍内 ^{18}F FMISOの分布を評価した。図3に ^{18}F FMISOのPET画像を示す。担がんモデルマウスのがんへの ^{18}F FMISOの集積(矢印で示す部位)は、腫瘍内の酸素状態を反映し、低酸素領域で集積が増加するような不均一な集積を示している。

4 試験の信頼性保証

医薬品の製造販売承認申請に用いられるデータには、トレース可能な記録であり、かつその記録から試験が再構築でき

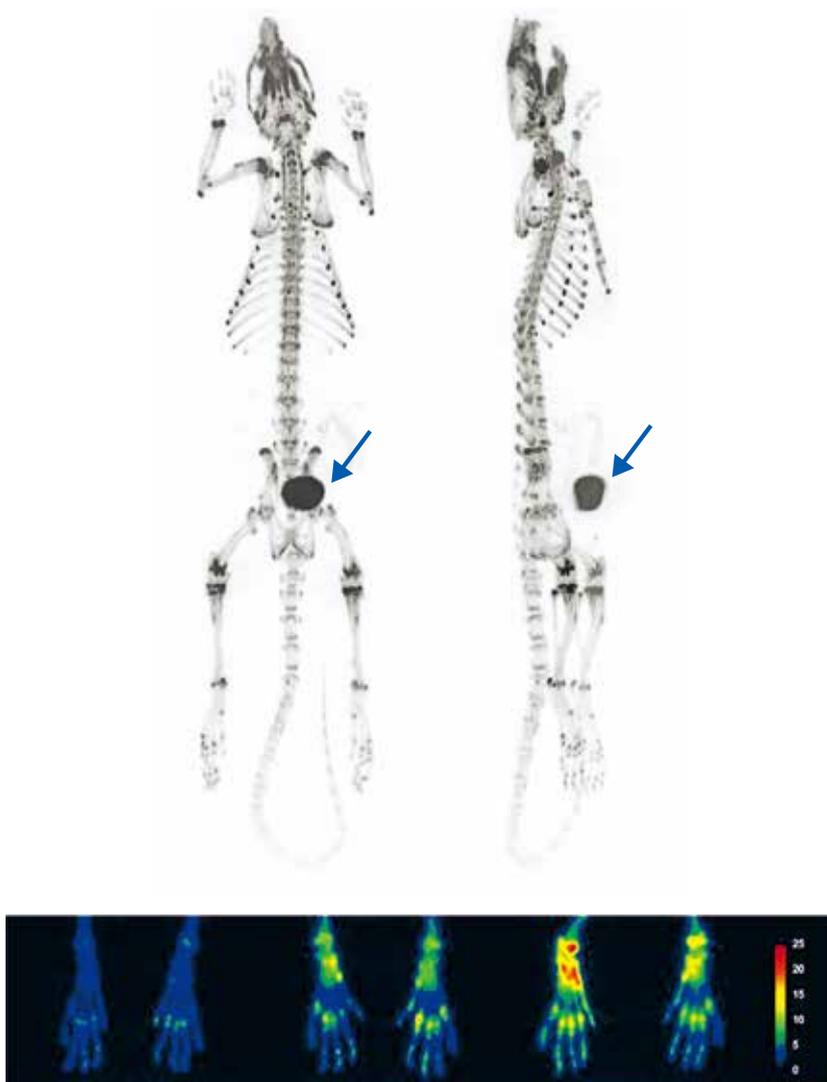


図2 ^{18}F NaFを用いたラット骨のPET画像 (MIP画像※)

^{18}F NaFは骨の代謝回転の亢進、組織の石灰化などに集積するPETトレーサである。
上段：正常ラットの全身像、全身の骨が描出される。矢印は膀胱への ^{18}F NaFの排泄を示す。
下段：関節炎モデル(ウシII型コラーゲン注入モデル)の下肢の画像。コントロール(左)に比べ、中等度の関節炎を起こすモデル(中)、重度の関節炎を起こすモデル(右)で ^{18}F NaFの集積が亢進する。

※ MIP ; maximum intensity projection の略。最大値投影法

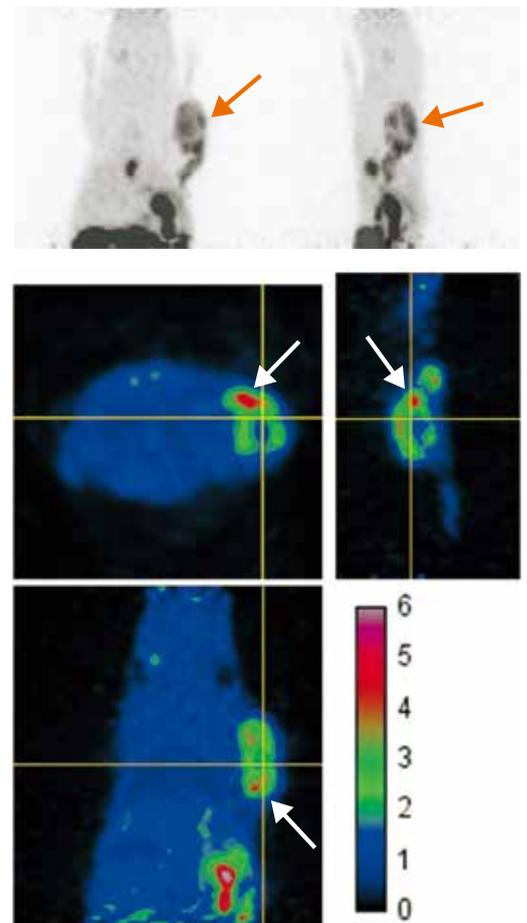


図3 ^{18}F FMISOを用いた担がんモデルマウスのPET画像

^{18}F FMISOはがんの低酸素領域に集積するPETトレーサである。
上段：MIP画像※、矢印が担がん部位への集積を示す。
下段：3軸断面の画像(左上一横断像、右上一矢状断像、左下一冠状断像)を示す。十字カーソルは腫瘍の中心部であり、腫瘍内の不均一な集積を示す。

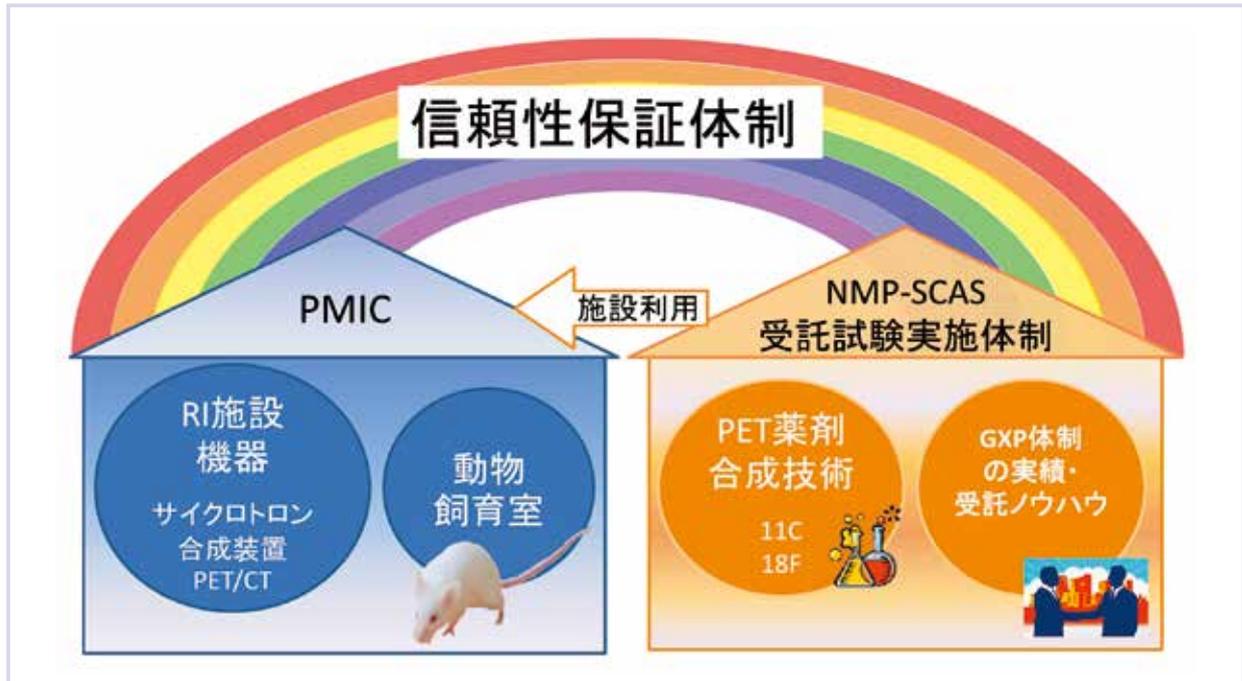


図4 非臨床PET分子イメージング試験における信頼性保証体制

ることが要求される。そのため、少なくとも信頼性基準下でこの要求を満たすデータ作成が不可欠となる。SCASは、第一段階としてPMIC内に、第二段階として非臨床PET分子イメージング受託事業に対し、信頼性基準体制を構築した(図4)。

SCASは様々な規制対応に応じた体制を構築してきた歴史がある。医薬業関連事業を例に挙げると、GMP組織におけるFDA査察適合評価取得、農薬GLP適合確認取得(2000年以降)、医薬品GLP(TK測定)適合性調査A評価取得(1999年以降)などの実績がある。PMICにおいては、大学の施設でありながらもすでに実行されていたPET装置を中心とした各種測定装置の定期的な校正・標準化、タイムサーバーによる厳密な時刻管理、動物飼育室の入室管理・温度モニタリング等があるが、それらにSCASの実績・経験を踏まえたエッセンスを加え、手順書の整備、責任体制の明確化ならびに教

育・訓練を励行するシステムなど、信頼性基準として不可欠な体制を構築した。また、NMPと協働での受託試験においては、SCASが試験の信頼性保証を行うことに加え、受託分析専門会社として蓄積してきたノウハウを最大限に活かし、お客様のニーズに応じたデータの提供が可能である。

5 おわりに

NMPとSCASは協働し、またPMICを試験施設として利用することで、信頼性基準下での非臨床PET分子イメージング試験が実施可能な受託体制を整備した。NMPが核医学のリーディングカンパニーとして長年かけて培った高い合成技術や撮像技術に加えて、SCASがそれを信頼性保証することにより、製薬企業のお客様に利用され、医薬品の製造販売承認申請にも安心して使用できるデータの提供が可能と考える。



土井 祥寛
(どい よしひろ)
日本メジフィジクス株式会社
創薬研究所



海崎 薫
(かいざき かおる)
医薬事業本部
信頼性保証部



木須 直子
(きす なおこ)
医薬事業本部
事業推進部