

(様式1号)

医学研究・医療行為の実施に関する申請書

平成 25年 3月 19日

成人病センター病院長 様

実施責任者
所属・職名 研究所 総括研究員
氏 名 東 達也

下記のとおり、医学研究・医療行為を実施したいので別紙書類を添えて申請します。

記

1. 実施名

新規 PET 薬剤 : [^{18}F]標識ピタバスタチン F1 誘導体 ([^{18}F]PTV-F1) を用いた有機アニオン
トランスポーターの機能解析を目的とするポジトロン断層撮影法 (Positron Emission
Tomography: PET) の正常健常ボランティアを対象にした検討

2. 担当医師 所属、職名、氏名 (全員)

研究所	総括研究員 (医師)	東 達也
研究所	副所長 (医師)	山内 浩
研究所	共同研究員 (医師)	
宮崎大学放射線科	講師	西井 龍一
研究所	主任研究員 (薬剤師)	加川 信也
研究所	専門員 (診療放射線技師)	高橋 昌章
研究所	主査 (診療放射線技師)	岸辺 喜彦
研究所	共同研究員 (薬剤師)	
京都大学薬学部 病態機能分析学講座	大学院生	屋木 祐亮
研究所	共同研究員 (薬剤師、薬学博士)	
京都大学薬学部 病態機能分析学講座	特別研究員	木村 寛之
研究所	共同研究員 (薬剤師、薬学博士)	
京都大学薬学部 病態機能分析学講座	准教授	小野 正博
研究所	共同研究員 (薬剤師、薬学博士)	
京都大学薬学部 病態機能分析学講座	教授、学部長	佐治 英郎

3. 実施内容

本研究は、ピタバスタチンの誘導体である F-18 標識(3*R*,5*S*,6*E*)-7-

[2-cyclopropyl-4-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)quinolin-3-yl]-3, 5- dihydroxyhept-6-enoic acid

(¹⁸F)PTV-F1) を用い、肝臓における有機アニオントランスポーターの機能の指標となり得る OATP (organic anion transporting polypeptide) ファミリーに属する OATP1B1 と OATP1B3 の機能を半定量化する非侵襲的なポジトロンエミッション断層撮影 (PET) 法を目指すものである。

ピタバスタチンは、スタチン系のコレステロール低下薬で、商品名としては「リバロ」(第一三共・ブリストルマイヤーズスクイブ、興和創薬等)があり、その作用機序から「HMG-CoA 還元酵素阻害薬」として知られている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、HMG-CoA 還元酵素の働きを阻害することによって、血液中のコレステロール値を低下させる薬物の総称で、高コレステロール血症の治療薬として世界各国で広く使用されており、国内で有名なものの中には商品名「メバロチン」(第一三共・ブリストルマイヤーズスクイブ)として知られているプラバスタチンなどがある。HMG-CoA はメバロン酸を経て、コレステロールや他のイソプレノイドを合成するメバロン酸経路の開始物質で、HMG-CoA が還元されメバロン酸となる際の酸化還元反応を司る酸化還元酵素が、このメバロン酸経路の律速酵素、HMG-CoA 還元酵素である。体内に吸収されたスタチンは、主に肝臓に分布するが、スタチン系の薬剤はこの HMG-CoA 還元酵素の働きを阻害することで、肝臓でのコレステロール生合成を低下させる。その結果、コレステロール恒常性維持のため肝臓での LDL 受容体発現が上昇し、血液から肝臓への LDL コレステロールの取り込みが促進される。

¹⁸F)PTV-F1 は、ピタバスタチンの誘導体であり、ピタバスタチンと同様に肝細胞に取り込まれ、その後速やかに胆汁排泄されて、その後腸へと移行するという性質を持つ。肝細胞への取り込みを行うトランスポーターとしては有機アニオントランスポーターである OATP (organic anion transporting polypeptide) ファミリーに属する OATP1B1 と OATP1B3 などが知られており、胆汁排泄に関与するトランスポーターとしては MRP2 (multidrug resistance-associated protein) や BCRP (breast cancer resistance protein) などが知られている。¹⁸F)PTV-F1 を用いた PET 検査にて撮影可能な時間帯(投与後 1-2 時間まで)では有機アニオントランスポーターによる肝細胞への取り込みが主で、これに続く胆汁排泄に関してはこれ以降(数時間以降)であるため、¹⁸F)PTV-F1 を用いた PET 検査は主として OATP トランスポーターによる基質の肝取り込みの解析、さらに時間を追加した際には胆汁排泄過程の解析が可能であるものと予想される。

近年、創薬の分野では毒性を含む薬剤でも生理活性発現濃度より極微量の投与で検査可能なため、「有効量の 100 分の 1 未満で、100 μg 以下の用量であれば安全にヒトへの投与可能」という「マイクロドーズ臨床試験」の概念が提唱され、膨大な時間的、経済的な負担がこれまで必須であった創薬プロセスの時間的、経済的な短縮に応用されつつある。今後 PET は、創薬早期における前臨床段階の検査としても大いに活用されることが期待され

ており、本研究もこの潮流に沿ったものとして、経済産業省管轄の独立行政法人「新エネルギー・産業技術総合開発機構」(NEDO)が一般社団法人医薬品開発支援機構(APDD)に委託し始められたプロジェクト、NEDO 橋渡し促進技術開発「マイクロドース臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」プロジェクト(プロジェクトリーダー理化学研究所 杉山雄一)の一研究として、京都大学薬学部病態機能分析学講座・佐治英郎教授のグループが行っている、PET イメージングの利用に基づく創薬研究の成果の一つとして行われるものである。

今回の検討は、この有機アニオントランスポーターの機能解析を通じて、マイクロドース臨床試験の有用性を明らかにし、PET を用いた新しい分子イメージング法の創薬研究としての確立を最終目標とした上で、正常健常ボランティアによる初期検討を行う。

4. 実施するための必要性・意義、期待される医学上の貢献

新しい医薬品の開発には、前臨床試験として候補とされる薬物を動物実験などから選択し、第一相から第三相までの臨床試験を経て、効能効果の確認、投与量の決定、安全性、副作用の有無などをきちんと確認した上で製造販売承認申請を行い、初めて厚生労働省に認可されるという薬事法に基づいた開発プロセスが必要とされる。しかしながら、これらの第一相から第三相までの臨床試験をこなすことは、製薬企業にとって膨大な時間的労力を要するのみならず、経済的にも大きな負担で有り、新薬承認までにかかる費用は1つの医薬品当たり 800~1000 億円にもものぼるものが多いとされている。しかもその過程において何らかの問題点が明らかになった場合、当然その医薬品の開発は中止となるため、欧米のメガ医薬品企業に比べて規模の小さい国内の製薬企業にとっては、新規医薬品開発が多大なリスクを背負うものとして敬遠されるという現状も昨今問題視されている。我が国では実際に Phase I 試験に入った化合物のうち、医薬品として認可されるものはごくわずか(8%程度)という報告もなされており、ますます新規医薬品開発のリスクは増大している。動物と人間では薬物動態が大きく異なっている事や、ヒトにおいても人種差などの遺伝子多型などの問題もあり、早い段階でヒトにおける薬物動態の定量的な予測が可能であれば、候補薬物の選定に有用と考えられている。

そこで、前臨床段階において、生体に安全とされるごく微小用量の候補薬物を人体に投与し、その薬物の動きをPETなどの分子イメージング手法を用いて詳細に検討することで、開発をすすめる候補となっている多数の化合物の中から最適と予測される化合物を選択することを可能にしようとする前臨床ヒト試験が、「マイクロドース臨床試験」である。「マイクロドース臨床試験」での検討で有望とされる薬品にターゲットに絞り、医薬品の承認申請に向けての臨床開発にのせていく意思決定をすることで、膨大な時間的・経済的な負担を軽減するという医薬品開発戦略であり、国内のみならず世界的にも注目されている。しかし「マイクロドース」と定義される微小用量を人体に投与した結果が、どのくらい実際の臨床投与量での薬物の動きを予想できるか、科学的なコンセンサスはまだ確立してい

ない。

そこでこの NEDO 橋渡し促進技術開発「マイクロドース臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」プロジェクトでは、マイクロドース用量での分子イメージング手法の解析により、実際の臨床用量での薬の動きを予測しうることを示すとともに、予測可能性に影響を与える様々な要因を明らかにし、基礎的な研究によるデータとあわせることによって、マイクロドース臨床試験による予測可能性を高める「パッケージツール」を開発することなどを目的としている。

本検討で新規 PET 薬剤： ^{18}F 標識ピタバスタチン F1 誘導体 (^{18}F PTV-F1) を用いた PET 検査結果で、有機アニオントランスポーターの機能解析が可能であると確認できれば、実際の臨床用量でのピタバスタチンの動き等と詳細に比較検討することで、マイクロドース臨床試験によるヒトにおける薬物動態予測の有用性が明らかとなるものと考えている。今後我が国でも新規医薬品開発においてマイクロドース臨床試験が本格的に応用され、新規の医薬品開発がこれまで以上に進むことにより、多くの治療薬、診断薬などが医療の分野に新たに提供される事となると予想され、国内の医療・福祉に於ける意義は大きいものとする。

5. 予想される危険性

特にないと予想する：

^{18}F 標識ピタバスタチン F1 誘導体 (^{18}F PTV-F1) は、世界初の PET 薬剤であるが、投与される ^{18}F PTV-F1 は、一般に臨床応用されている PET 薬剤同様、生体への影響が無いと理論上考えられる程度の極微である（薬物量として $0.438\ \mu\text{g}$ ($0.94\ \text{nmol}$) 程度）。従って副作用および有害事象は非常に考えにくく、薬剤の安全性は高いと考える。また当研究所では改めて前臨床試験として、実験動物（マウス）を用いた急性毒性試験でも有害事象は認めなかった（有効成分、標識最終製剤）。これに基づき、当該薬剤は本センターの「短寿命放射性薬剤臨床利用委員会」の審査を経て、2013 年 3 月 1 日付けで承認を得ており、副作用の心配は特にないと考える。

この ^{18}F PTV-F1 検査は薬剤注射後最大 1.5 時間程度の PET 撮像であり、特に被験者に苦痛や危険を与える検査手技ではない。基本的な撮像は広く普及している ^{18}F FDG-PET 検査と同様の方法である。血中放射能や代謝物解析のために静脈採血も行うが、採血量は計 32mL 程度であり、身体に重大な影響を与える量とは考えられない。

また近年、創薬の分野ではマイクロドージングの概念が提唱され、創薬プロセスの短縮に応用されている。これは毒性を含む薬剤でも生理活性発現濃度に比べて極微量の投与では生体に影響しないため、試験的な投与・検査が可能であるとして、「有効量の 100 分の 1 未満で、 $100\ \mu\text{g}$ 以下の用量であれば安全にヒトへの投与可能」という考え方に準拠したものである（すでに、平成 20 年 6 月 3 日にマイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスが公開されている）。PET はこのような微量の物質でも感度よく放射能を検知できるため、

今後は、創薬早期における前臨床段階の検査として PET が大いに活用されることが期待されており、本研究もこの潮流に沿ったものである。

また放射線被ばくに関しては、前臨床試験データより、下記のように FDG-PET 検査で受ける被ばくと比べ同程度であると考ええる。

全身	0.012 mSv/MBq (2.22 mSv/185 MBq)
脾臓	0.006 mGy/MBq
腎臓	0.010 mGy/MBq
腸	0.061 mGy/MBq
肝臓	0.015 mGy/MBq
胃	0.013 mGy/MBq
(FDG の場合 全身	0.024 mSv/MBq)

6. 対象者

本研究の主旨について予め十分な説明を受け、参加に同意した正常健康ボランティア
20 歳～70 歳代 男女各 5 人程度 総計：最大で 10 人程度まで。

7. 実施場所

滋賀県立成人病センター 研究所 PET 検査室

8. 実施期間

平成 25 年 3 月 21 日～ 平成 26 年 3 月 31 日

9. 対象被験者の個人情報等の倫理的配慮

本研究で収集し解析に供するデータは、PET 検査画像データ、基礎的身体記録（性別、年齢、身長、体重、現疾患、既疾患歴及び検査当日の摂食状態などの一般生活記録）、検査時の血液データ（血中放射能および代謝物解析のため）である。各個人データは、別途 ID を付け匿名化し、かつ厳重に管理し、後日個人が特定されることのないように、十分な対策を図る。

研究結果は、関係する学会や医学雑誌に発表する可能性があるが、その場合も個人が特定され被験者の不利益が生じうる情報は削除した上で公表するものとする。