

低分子医薬品の体内動態制御

金沢大学医薬保健研究域保健学系・福井大学高エネルギー医学研究センター

川 井 恵 一*

Regulation of pharmacokinetics for low molecular weight drugs

As for the nuclear medicine diagnostics, not only follow-up of a usual diagnosis and the therapeutic gain but also applications to the early diagnostics and the treatment effect forecast are possible as the in-vivo imaging for biological function. Additionally, the nuclear medicine imaging can visually verify the in-vivo effect of the regulation of pharmacokinetics since it can pursue dynamic distribution of radiopharmaceuticals in human whole body. In this paper, the current state of the early diagnostics and the therapy evaluation based on a molecular imaging strategy and the applications to the drug distribution monitor are outlined.

Moreover, it introduces radiopharmaceuticals as model drugs with novel pharmacokinetics regulation for low molecular weight drugs.

核医学画像診断は、生体機能診断法として、通常の病態診断や治療効果のフォローアップのみならず、早期診断や治療効果予測などへの応用も可能である。加えて、核医学イメージングは、放射性医薬品の体内動態を経時的に追跡し得ることから、薬物の体内動態制御効果を可視的に検証することが可能である。本稿では、分子イメージング戦略に基づく早期診断・治療効果判定の現状と薬物動態モニタリングへの応用について概説する。

また、低分子医薬品に対する新しい体内動態制御法を放射性医薬品をモデル薬剤として紹介する。

Keiichi Kawai*

Key words : *pharmacokinetic regulation, low molecular weight drug, drug distribution monitoring, renal excretion inhibition, serum protein binding displacement*

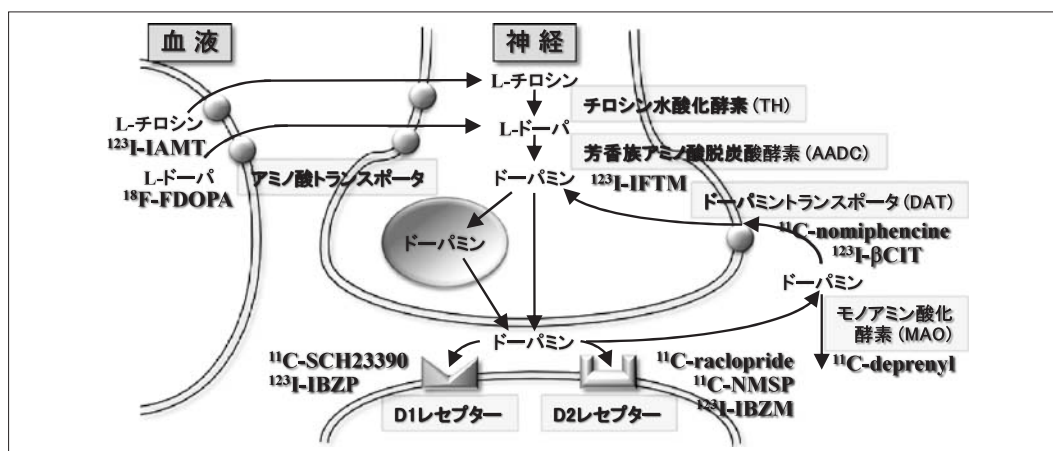
核医学画像診断と分子イメージング

画像診断法の中で広く普及している X 線診断や MRI (magnetic resonance image) が¹、主に組織の物質組成や密度を指標とした形態診断を得意とするのに対して、核医学画像診断は、体内組織の生理的機能・代謝機能・神経伝達機能・機能性分子発現などの機能診断を特徴とする。この核医学画像診断に用いられる放射性医薬品には、診断用と治療用があり、さらに、診断薬は標識核種によって陽電子断層撮影 (positron emission tomography, PET) に用いられる PET 製剤と単光子断層撮影 (singlephoton emission computed tomography, SPECT) 用の SPECT 製剤に大別される。最近では、これらの診断画像の位置情報の信頼度を高めるために X 線断層撮影

(CT) との融合装置が利用され始め、さらには基礎研究用にこれらの小動物用高分解能装置も開発されている。

一方、核医学画像法を含めた生体内の分子レベルの挙動を可視化する分子イメージングは、基礎研究のみならず医療に大きく貢献することが期待されることから、生体分子のイメージングをキーワードとする多数の研究者が参画し、2006 年 5 月には本邦でも日本分子イメージング学会が設立された。特に、PET イメージングは、¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F などの生体分子の構成元素を直接標識に使用できることから、受容体リガンドなどの既知の分子構造を利用して様々なプローブが開発され、分子イメージングの代名詞的存在となっている。核医学の診断対象の中でも、精神疾患や認知症などの脳内神経変性疾患は腫瘍核医学と並び、重要性を増している。脳神経機能性分子を標的としてそれらとの相互作用による分布動態の可視化・機能解析を目的として提唱されてい

* Faculty of Health Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Kanazawa University and Visiting Professor, Biomedical Imaging Research Center, Fukui University



る放射性医薬品は、ドーパミン作動性神経だけをみても図1のように網羅的に開発されてきており、核医学画像法はまさに「分子イメージング」を代表する手法となっている。

分子イメージングによる早期診断・治療効果判定

特に、脳内神経変性疾患の早期検出が望まれているが、そのためには、神経変性過程の早期に変化し、発症に至る神経細胞の機能変化は何かを明らかにする必要がある。トランスポーターにより特異的に脳細胞内に取り込まれ、神経伝達物質の生合成原料となるアミノ酸誘導体は、ドーパミン作働性神経系をはじめとする脳内神経伝達機能の新規核医学診断薬開発において、重要な候補化合物の一つである。先に述べた ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などのPET用核種は超短半減期(2~110分)であるため、医療用サイクロトロンを病院内に設置して臨床現場での薬剤調製が基本である。それに対し、企業供給の可能な ^{123}I 標識SPECT製剤の利用が臨床応用性の観点から注目されているが、一般に原子半径の大きい放射性ヨウ素で標識された低分子化合物が代謝親和性を保持することは難しい。

筆者らは、これまでに、脳内神経伝達物質の生合成前駆体であるL-チロシン(L-tyrosine: L-Tyr)を母体化合物として利用し、トランスポーターが光学異性体選択的であることからL-体構造を保持した

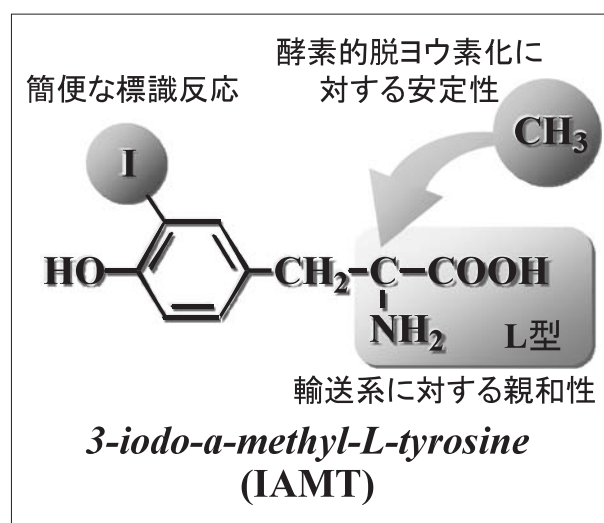


図2 IATMの分子デザイン

ま、脱ヨウ素化反応をはじめとする分解代謝抵抗性を向上させるために α -メチル基を導入した 3-ヨード- α -メチル-L-チロシン (3-[123 I]iodo- α -methyl-L-tyrosine : IAMT, 図 2) が、脳の中性アミノ酸トランスポーター機能を選択的に測定しうることを報告してきた¹⁻³⁾。

さらに、これらの分子イメージング技術を応用し、神経機能との関わりが深い放射性診断薬を用いて、種々の脳内神経変性疾患モデル動物の発症過程における同一個体での機能変化と病態発症との関係を評価することが可能である。たとえば、パーキンソン病モデルラットは、神経毒である6-ヒドロキシドーパミン(6-hydroxydopamine)脳内投与2週間後にメタンフェタミン(methamphetamine)誘起回転運

動を測定し、偏側神経破壊が確認されたラットを用いるが、薬物投与した全例が発症するとは限らない。加えて、処置後発症に至る機能変化は動物を屠殺して測定するため、その個体のその後の発症を確認することができない。

一方、核医学診断法は、生きた状態を維持したまま、同一個体で経時的/経日的にこれらの機能変化を追跡できるため、機能変化後の発症を確認できる利点を有する。そこで、パーキンソン病発症期における神経機能変化の解明を目的とし、メタンフェタミン誘起による行動薬理試験で完全破壊が確認された発症期ラットのみならず、処置後3日目の急性期群も加え、発症過程における脳内ドーパミン神経機能の経日的な変化を図1に示した種々のPET製剤により画像化し、解析した。

その結果、大脳皮質の無処置側に対する破壊側の集積比では、ドーパミン代謝機能を反映する ^{18}F -6-フルオロ-L-ドーパ($6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fluoro-L-dopa}$)の集積比のみが発症期に有意に低下した。一方、ドーパミン作動性神経が密集している線条体においては、ドーパミンD1レセプターリガンド ^{11}C -SCH23390では顕著な変化を示さなかったが、D2レセプターリガンドである ^{11}C -ラクロプライド(^{11}C -raclopride)の集積比は、急性期から増加が認められ、発症期にはupregulationによりさらに増加した。ドーパミン動態では急性期に低下し、発症期には回復する傾向がみられた(図3)⁴⁾。急性期におけるこれらの変化は、免疫染色の結果とも相関しており、特に行動薬理試験による破壊判定に先駆けて確認されたことから、発症過程の先行指標になりうると考えられた⁵⁾。

このように、PETイメージングにより、処置後早期より神経機能変化を検出しえたことから、これらを用いたパーキンソン病早期画像診断への応用が期待される。最近では、このパーキンソン病モデルラットに胎児脳細胞を移植した再生医療モデルに関して検討を進めており、さらにレポーター遺伝子を導入し、その発現分子をイメージングすることで移植後の機能分化を評価する治療効果判定への応用も試みられている。

核医学画像診断法の薬物動態モニタリングへの応用

このような核医学画像診断法は、生体内の機能情報を

- 生きた状態で、
- 非侵襲的に、
- 同一の個体で、
- 経時的に、
- 繰り返し、

測定することができる「*in vivo* トレーサー法」としての特徴を有しており、基礎研究においても臨床応用へのトランスレーショナル研究の役割を果たす有効なツールである。特に、マウスなどの小動物からヒトに至るまで、同じ放射性プローブによる同一のプロトコルが適用可能であることが最大の特徴であり、これらの分子イメージング法は、そのままヒトへ適用できる薬物動態モニタリング法としての有用性を有する。

たとえば、経口製剤の血中濃度推移の予測においては、吸収と同様に消化管内移行が重要な因子となるが、移行速度は個体差や摂食状態に大きく依存する。この消化管移行をイメージングにより個別に経時的に可視化し、モニタリングすることで移行パラメーターを実測でき、薬物の血中濃度推移を良好に予測しうることを報告した⁶⁾。この方法もそのままヒトへ応用することが可能である(図4)⁷⁾。

したがって、画像診断法を薬物体内動態可視化定量法として活用することにより、有効で安全な個別適正投与量の決定などの個別化医療の実践に必要な情報を患者個別に取得することができる。

FDG-PET と尿排泄機序

核医学画像診断の中でも、PETは核種の崩壊に伴い放出される陽電子が近傍の電子と結合して消滅する際に、同時に正反対方向に放出される2本の消滅X線を同時計数することによって断層画像を構成するため、感度、空間分解能、定量性のすべてにすぐれる特色を有する。しかしながら、PET検査に用いられるポジトロン放出核種の半減期が短いこと

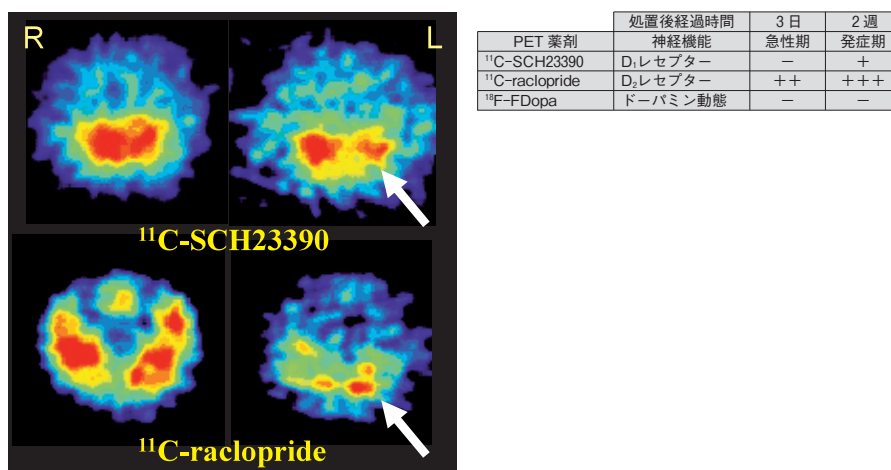


図3 パーキンソン病モデルラットにおける脳 PET イメージング

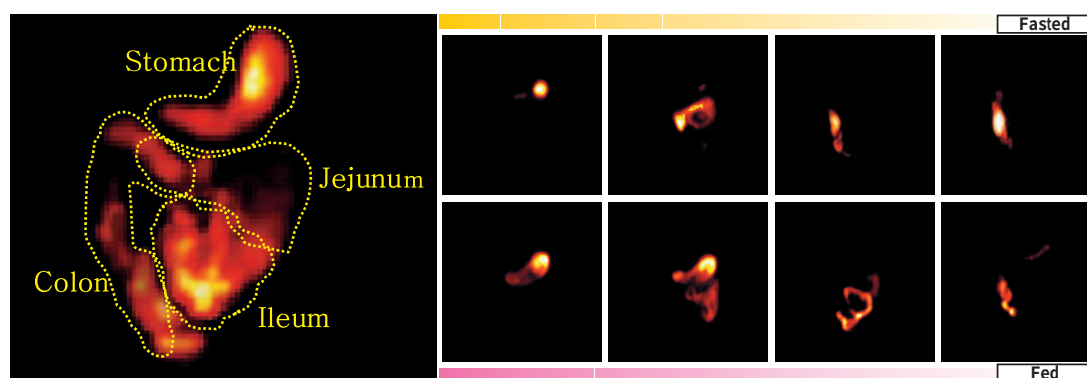


図4 健康人における消化管移行モニタリング

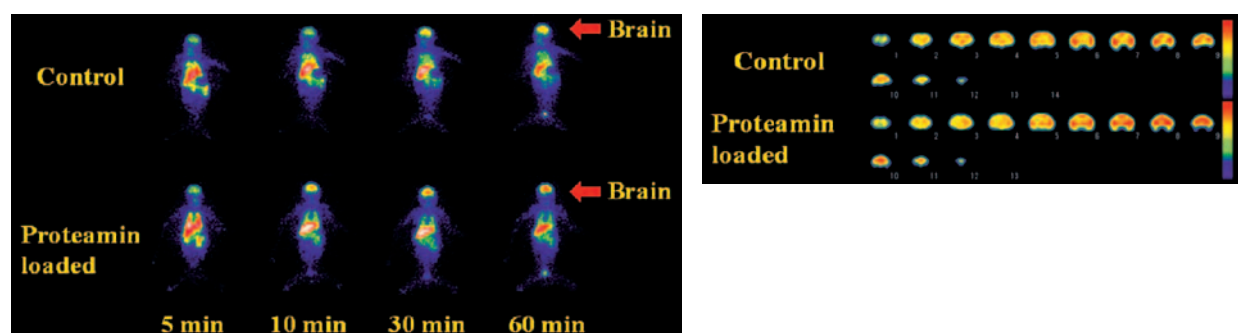


図5 サル ^{123}I -IMP シンチグラフィーにおけるアミノ酸輸液 Proteamin 負荷による動態制御

から、従来、PET 用放射性医薬品は、院内に設置されている医療用サイクロトロンにより診療現場で調製する必要があり、使用できる施設が限られていた。その中でも、2-デオキシ-2- ^{18}F -フルオロ-D-グルコース (2- ^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose : ^{18}F -FDG) による PET 検査は、悪性腫瘍をはじめ、虚血性心疾患やてんかんなどの疾患の診断に有用であ

り、2002 年に保険適用されたことに伴い、PET 検査数は急激に増加した。さらに、2005 年に ^{18}F -FDG の企業供給が開始されるに至って、PET カメラの導入のみで PET 診断が行えるようになり、FDG-PET は PET 診療の代名詞になっている。

^{18}F -FDG は、D-グルコースの構造類似体として、グルコーストランスポーターによって細胞内に取り

込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化を受けて細胞内に留まるいわゆる“metabolic trapping”により組織に集積することから解糖系機能を反映する標識化合物である。しかし、 ^{18}F -FDG はエネルギー産生の盛んな腫瘍に高集積を示す一方で、生理的にエネルギー代謝活性の高い脳や心臓などの正常組織にも集積する。また、炎症組織にも集積することから、腫瘍との鑑別は困難である。さらに、尿排泄性が高く、投与後早期から膀胱に移行するため、これらの正常集積を示す組織やその周辺に存在する腫瘍の検出は難しい。

そこで、 ^{18}F -FDG の腎尿細管輸送機序を明らかにする目的で、ブタ近位尿細管株化細胞 LLC-PK₁ 単層膜における経細胞輸送に対する阻害実験を行い、管腔 apical 側から血管(基底膜)basal 側への再吸収およびその逆方向の分泌における各輸送系の寄与について検証した。その結果、 $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-D-glucose}$ (^{14}C -Gluc)では再吸収が分泌量の2倍以上を示し、 Na^+ 依存性グルコース共輸送系(SGLT)阻害剤フロリジン(phlorizin)ならびに促進拡散型グルコース単輸送系(GLUT)両輸送系の阻害剤フロレチン(phloretin)負荷により再吸収輸送が低下した。一方、 $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-FDG}$ では、分泌・再吸収ともに ^{14}C -Gluc 分泌量の半分以下であり、いずれの阻害剤でも顕著な阻害は認められなかったことから、D-Gluc は主に SGLT により活発に再吸収されるのに対し、FDG は SGLT に対する親和性を有しておらず、速やかに尿中に排泄されることが示された⁸⁾。

したがって、PET 検査のさらなる充実には、上記の ^{18}F -FDG の問題点を補う PET 製剤、あるいは ^{18}F -FDG とは異なった集積機序を有し、新たな診断情報をもたらす「post-FDG」製剤の開発が強く望まれている。これらの post-FDG PET 製剤の開発動向に関しては、筆者らの総説⁹⁾を参照されたい。

腎尿細管分泌阻害による放射性医薬品の体内動態制御

核医学機能診断に応用する放射性標識化合物は、組織内で代謝を受け細胞内に滞留する FDG など例外として、一般に投与後の一定時間内に血中に存

在するものは代謝変化を受けていないことが原則とされる。加えて、投与後早期から画像化に必要なコントラストを得るために、標的組織に高く集積するとともに、速やかに尿中へと体外排泄されるものが望ましい。

一方、前述のように生体内で必須の栄養素として利用されるブドウ糖やアミノ酸は、腎糸球体濾過後も管腔側でほぼ完全に再吸収されるために尿中排泄されないが、そのハロゲン標識体は速やかな尿中排泄を示すことがある。最近では、画像診断薬のトランスporterアイソフォーム選択性も報告されており、アミノ酸輸送蛋白の特定アイソフォーム発現系における輸送特性から、上述したアミノ酸トランスporter機能診断薬 3- $[\text{I}^{125}]\text{iodo-}\alpha\text{-methyl-L-tyrosine}$ (^{125}I -IAMT)がヒト L-型アミノ酸トランスporter-1 (human L-type amino acid transporter 1: hLAT-1)に特異的に高親和性を有することを見出した^{10,11)}。

そこで、 ^{125}I -IAMT の尿排泄機序を検討した結果、その腎尿細管輸送にはアミノ酸輸送系などの多くの輸送蛋白が関与していることが確認された¹²⁾。また、 ^{125}I -IAMT の腎上皮細胞の単層培養細胞系における集積機序を詳細に検討し、 ^{14}C 標識 L-Tyr の結果と比較することにより、これらの輸送機構を明らかにした¹³⁾。このように高い腎排泄性を示す放射性ヨウ素標識アミノ酸の腎尿細管輸送特性は、速やかな体外排泄性が望まれる代謝機能診断用ヨウ素標識薬剤の設計戦略にきわめて重要な知見を与えうるのである。特に、特定の標識アミノ酸の腎尿細管経細胞輸送に複数の輸送系が関与しており、血管側と管腔側それぞれの influx と efflux を複雑に制御しているが、その中でも、尿細管分泌にプロベネシド(probenecid: PBC)感受性の有機酸輸送系(organic anion transporter: OAT)が寄与していることが確認された^{12,14)}。

一般に、放射性医薬品の標的組織への集積率は血中濃度に依存するが、この血中濃度は腎排泄によって経時的に低下していく。尿排泄性の高い医薬品は、腎尿細管の能動輸送系、特に OAT を介して尿中に分泌されるものも多い。そこで、同様に OAT を介して輸送されることにより、競合阻害作用を示す

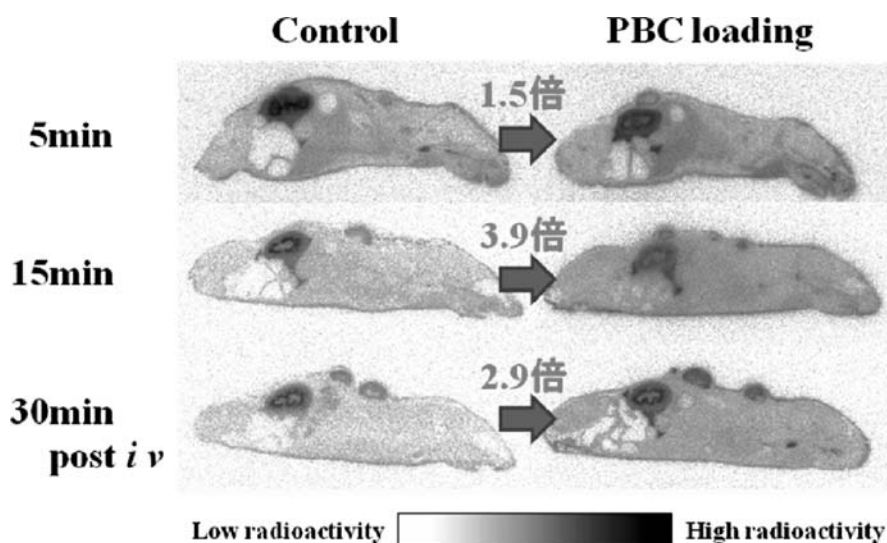


図6
ヒト大腸がん DLD-1 移植ヌード
マウスにおける ^{125}I -IAMT の体
内動態制御

OAT 阻害剤を併用し、腎排泄抑制を試みた。その一例としてこれまでに、OAT-1 により腎尿細管から速やかに分泌される腎機能診断薬である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -メルカプトアセチルトリグリシン ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacetyltriglycine : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃)¹⁵⁾において、OAT 阻害剤の併用が尿中排泄遅延効果を有することを確認している。さらに、標的組織への集積性向上を評価するため、特異的輸送系により脳や脾臓に高く集積する一方で、腎尿細管分泌において OAT の関与が確認された ^{125}I -IAMT^{12,14)}を選択し、マウス体内分布を検討した結果、数種の OAT 阻害剤負荷時に血中濃度が大きく向上し、腎排泄抑制が確認された。特に、PBC 負荷群では、 ^{125}I -IAMT のみを投与した control 群と比較して脳で 2 倍、脾臓で 3 倍以上と ^{125}I -IAMT の標的組織への集積率が向上した。

この応用例として、腎尿細管における OAT を特異的に阻害することで ^{125}I -IAMT の生理的腎集積を抑制するとともに、腫瘍イメージングにおいて重要な腫瘍/正常組織集積比を向上させる薬物動態制御法の検討を行った。ヌードマウスにヒト大腸がん細胞 DLD-1 を移植した腫瘍モデルマウスを作製し、 ^{125}I -IAMT 投与後 5~30 分にマウスを屠殺し、各組織の放射能を測定するとともに全身オートラジオグラフィを行い、control 群と PBC を前投与した OAT 阻害剤負荷群の ^{125}I -IAMT の生体内挙動を比較した。PBC 投与群では腎集積が有意に低下し、かつ腫瘍集積が ^{125}I -IAMT 投与後 5 分で 1.5 倍、15-

30 分後では 2.9-3.9 倍と顕著に増加した結果、 ^{125}I -IAMT 投与後 30 分における腫瘍/筋肉集積比は、control 群の約 5 から PBC 投与群では約 7 に向上した(図 6)¹⁶⁾。

これらの動態制御法の機序を検証するために、正常マウスに対してアミノ酸輸送系 system L 阻害剤 2-amino-bicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylic acid (BCH)は ^{125}I -IAMT と同時に、OAT 阻害剤であるパラアミノ馬尿酸(*p*-aminohippurate : PAH)については ^{125}I -IAMT 投与 5 分前に投与し、いずれも ^{125}I -IAMT 投与後 5 分にマウスを屠殺して、腎臓 ARG を実施し、阻害剤無負荷の control 群と比較した。 ^{125}I -IAMT は、control 群では腎皮質に高く集積した。BCH の前投与では近位尿細管セグメント S1 が存在する領域において再吸収抑制によると考えられる集積の低下がみられ、PAH の投与で近位尿細管セグメント S2 が存在する領域で有機アニオン分泌阻害によると考えられる大幅な集積低下が認められた。また、DLD-1 培養細胞への集積阻害実験では、 ^{125}I -IAMT はアミノ酸輸送系 system L 阻害剤の L-Tyr, BCH 負荷時に取込みの低下がみられ、一方、OAT 阻害剤 PBC では、阻害効果は認められなかった¹⁶⁾。

このように、アミノ酸輸送系により腫瘍に高く集積する IAMT の尿細管分泌のみに特異的に関与する OAT を一過性に阻害することにより、腫瘍などの標的組織への組織移行性を向上させうることを明

らかにした。

上述した腎排泄抑制による薬物動態制御法は、放射性医薬品への応用に適した動態制御法である。画像診断を目的とする放射性医薬品の多くは、標的組織への高い移行性、高い代謝安定性、非特異的部位への低い集積性および滞留性に加え、速やかな血中クリアランスと体外排泄性を具備しており、その速やかな体外排泄性を達成するためには、高い腎排泄性は必須である。その点で腎排泄を一過性に競合的に阻害することで投与後初期の血中クリアランスが抑制され血中濃度の維持に高い効果を示す薬剤では、結果として本来その医薬品が有している標的組織への顕著な集積向上効果としてあらわれる。この場合、上記 IAMT の例でわかるように、抑制トランスポーターが OAT のように腎分泌に特有に関与しているものであり、標的組織の集積には関与しない輸送系であることが重要である。

また、長時間にわたる腎排泄抑制は、有害な影響が予想されるが、競合作用による一過性の抑制では、その影響は皆無に等しい。抑制効果を一時的なものとするためには、阻害効果が競合的であり、阻害剤自体が輸送され、血中から消失することで作用が速やかに消失することが安全性の観点からも重要である。これらの血中半減期が短い阻害剤は、血中投与が有効であり、また、効果が一時的であるために動態制御の対象となる放射性医薬品との同時あるいは直前の投与が効果的である。多くの放射性医薬品が静注製剤であることから、上記投与法の併用に適している。

本検討の結果、OAT 阻害剤の併用による腎排泄抑制により、医薬品の投与直後の血中濃度低下を遅延させ、標的組織への集積率を向上させる新しい薬物動態制御法を開発し¹⁷⁾、その結果として、新規の薬剤設計における組織移行性の向上を製剤化によって達成しうることが示された。

血清蛋白結合置換による放射性医薬品の体内動態制御

また、生体に投与された薬物は血中に移行した後、結合の程度に差はあるものの血清蛋白質と結合する

が、その中には、血清蛋白との結合が強いために組織移行性が損なわれているものがあり、これらの薬物の結合蛋白上の結合部位に競合して結合性を示す薬物の併用によってその作用が増大することは、特に副作用の観点からよく知られている。血清蛋白分子上の共通する特定の結合サイトに対して二つの薬物が結合しようとする場合、薬物同士の競合的な結合阻害が生じる。その結果、阻害された薬物の蛋白結合率は低下し、組織移行性に関する遊離濃度は上昇する。したがって、結合阻害薬の併用による人為的な血清蛋白結合置換を利用した薬物投与設計は、投与量を増すことなく薬効を高めるために有用な手段である。

そこで、薬物の組織移行性の向上と排泄促進による副作用軽減を目的として、この蛋白結合置換を安全性の高い薬物の併用による薬物動態制御法として積極的に活用することを計画し、本薬物動態画像法によりその効果を検証した。また、放射性画像診断薬をモデル化合物として、血清蛋白結合置換による蛋白結合率の変化が医薬品の体内動態に与える影響を定量的に検証した。

すでに、血清蛋白結合性が高いために標的組織への効率的移行が妨げられている放射性医薬品に対して、血清蛋白上の特異的結合部位において競合置換を示す蛋白結合親和性の高い薬剤または栄養素を併用することにより、組織移行性の決定因子である放射性医薬品の血中遊離濃度を制御し、標的組織への集積性を向上させようことを示した¹⁸⁾。

また、数種の画像診断薬に関して、血清蛋白上の結合部位を同定するとともに当該部位で競合阻害効果を示す安全性の高い置換薬を併用し、その結果、医薬品の標的組織への集積性を顕著に向上させ、同時に体外排泄を促進させようことを実証した。健康人ボランティアやサルにおける薬物動態変化を検討した結果、排泄促進作用および組織集積性の顕著な向上が認められた¹⁹⁾。

なかでも、脳血流診断薬である *N*-イソプロピル-*p*-¹²³I-ヨードアンフェタミン (*N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]iodoamphetamine : ¹²³I-IMP) は、血清蛋白結合性が高いため脳への移行が妨げられている。そこで¹²³I-IMP の脳集積率向上を目的として、ヒト血清におけ

る¹²³I-IMPの結合蛋白種を同定したところ、ヒト血清アルブミン(HSA)および α_1 -酸性糖蛋白(AGP)に選択的に結合していることが確認された。また、HSA サイトIIおよびAGPの特異的結合部位において¹²³I-IMPと競合する安全性の高く臨床応用の可能な結合置換薬を検索し、それらの置換薬の添加による結合置換効果を検証したところ、¹²³I-IMPの血中遊離率が顕著に上昇した²⁰⁾。さらに、より人体に安全かつ効果的に投与できる置換薬として、栄養素であるアミノ酸輸液製剤に着目し、その血清蛋白結合置換薬としての有用性を評価した。結合サイトマーカーを用いてアミノ酸輸液成分の特異的結合置換部位を検索したところ、アミノ酸輸液製剤はHSA サイトIIおよびAGPの結合置換薬として用いることが確認された²¹⁾。

事実、ヒト血清にアミノ酸輸液製剤を負荷した場合、¹²³I-IMPの血中遊離率が上昇し、顕著な置換率が得られたことから、¹²³I-IMPの蛋白結合置換による経時的体内動態変化に関する検討を行った。サル脳シンチグラフィーにおいて、血清蛋白結合置換薬としてアミノ酸輸液を負荷した場合、無負荷時と比較して¹²³I-IMPのサル脳への集積が顕著に向上したが、一方、SPECT画像にみられる脳内局在には変化を与えなかった(図5)²²⁾。この動態制御法は即座にヒトへの応用が可能であり、放射性医薬品の投与量や被曝の低減、また検査時間の短縮や診断画像の画質改善が期待される。

これらの結果の論文が掲載されたJ Nucl Med 50巻8号に“The Importance of Kinetic Enhancement”と題するInvited Perspectiveが掲載され、本研究成果が医薬品開発研究の新たな方向性をもたらすものであると推奨された²³⁾。

このように、蛋白結合置換による画像診断薬の血中遊離濃度の上昇は、薬剤の標的組織への移行性、集積性を高めるとともに、非集積性放射能の体外排泄を促進させる。このことが、画像診断においてコントラストの向上に有効であるが、体外排泄の促進は、標的組織への集積向上と背反する。他方、腎尿細管分泌阻害により血中濃度を一過性に維持させても蛋白結合性が高い薬剤では、一定の割合しか遊離濃度の上昇に寄与しない。これらの観点から、蛋白

結合置換と腎排泄阻害による薬物動態制御法の併用は、それぞれの欠点を補うものであり、特に投与後早期の動態変化に対しては相乗的な大きな効果が期待される。

これらの薬物動態制御法を治療薬の投与設計へ応用するため、薬学的分布診断法を考案した。薬学的分布診断法とは、患者血清に添加したサイトプローブ化合物の遊離濃度を測定することによりHSAおよびAGP分子上の各サイトの結合能をモニターするとともに、HSA、AGPなどの血清蛋白量およびHSA サイトIIへの薬物結合を強く阻害する遊離脂肪酸 free fatty acids (FFA)濃度などの臨床検査値を加味することで血清内の微視的变化を把握しうる診断法である(図7)。

本法は、血清蛋白結合性の高い注射薬や坐薬の効果的な投与タイミングを見い出すことにも利用できる。たとえば、関節リウマチ患者の疼痛緩和に効果的な投与方法であるジクロフェナク坐剤—FFA療法やジクロフェナク坐剤—ナブメトン錠療法において、本診断法でHSA サイトIIを効果的に阻害できるタイミングを確認することで鎮痛効果が大幅に改善し、患者のQOL向上に役立つことが確認された^{24,25)}。

フルルビプロフェンアキシセチル(flurbiprofen-axetil: FP-ax)は、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAID)であるフルルビプロフェン(flurbiprofen: FP)のプロドラッグであり、本邦唯一の静注用NSAID製剤である。FP-axはがん性疼痛緩和によく使用されるが、頻回投与によって腎障害などの副作用を生じることもあり、FP-axの効果的な投与方法の構築が望まれている。FPは、血清蛋白HSA サイトIIに結合率99%以上と強く結合することから、FPの血中遊離濃度はきわめて低く、薬効が十分に発揮され難い。NSAIDの1つであるナブメトン(レリフェン)の活性代謝産物である6-メトキシ-2-ナフチル酢酸(6-methoxy-2-naphthyl acetic acid: 6MNA)もHSA サイトIIに強く結合することから、6MNA併用による蛋白結合阻害により、FPの組織移行性の向上が期待できる。

そこで、6MNA添加時のFPの細胞膜透過性について調べるために、ブタ腎臓単層細胞LLC-PK1を

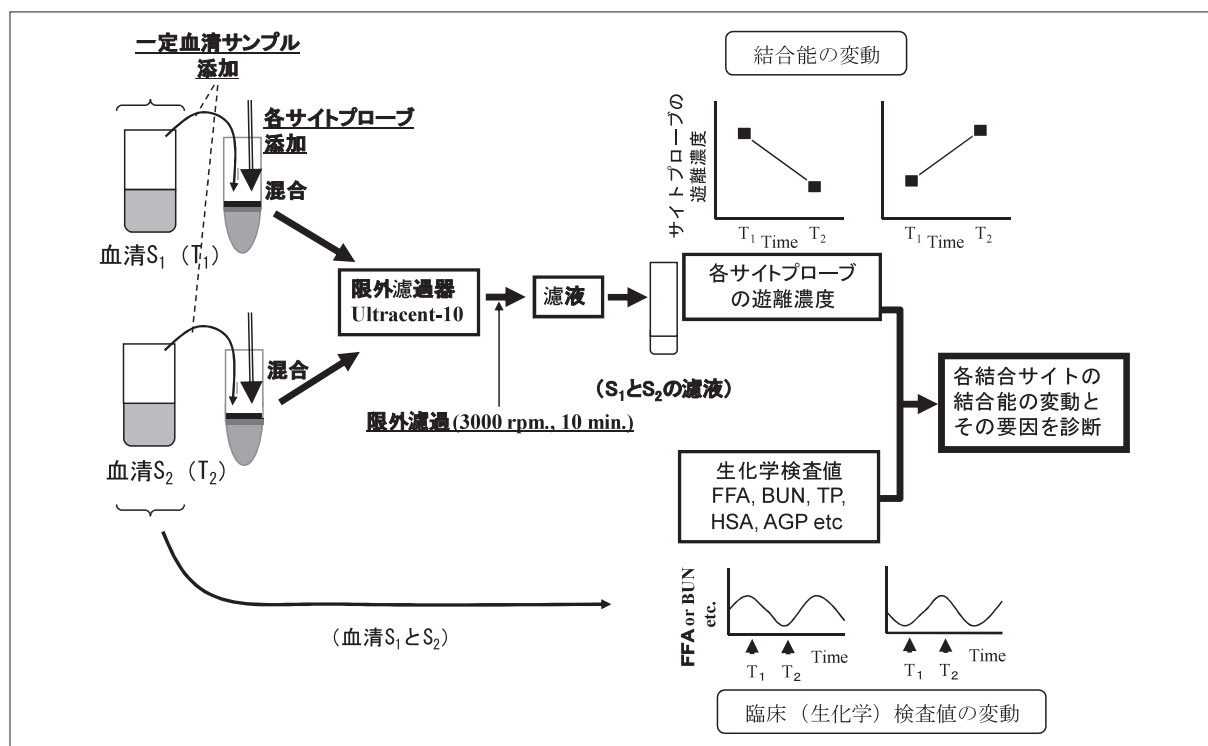


図7 薬学的分布診断法の概要

用いて血管側のFPを含むHSA溶液に6MNAを添加したところ、FPの経細胞輸送量は、6MNAの添加によりTotal FPおよびFree FP濃度ともに有意な増加を示したことから、臨床におけるナブメトンの併用はFPのようなサイトII結合性薬物の標的組織への移行量を増加させ、効果を高める可能性が期待された²⁶⁾。

さらに、鎮痛効果に影響するFPの血中遊離濃度を高めるために、栄養補給に静注される脂肪乳剤を用いて、FPの蛋白結合阻害効果について検討した。ラットに脂肪乳剤を投与後、血液中のFFA濃度の上昇に併せてFP-axを投与すると、FFAが活性体FPのHSAサイトIIへの蛋白結合を阻害するため、FPの遊離濃度が上昇することを明らかにした。これにより、終末期のような全身状態が低下した患者においても、鎮痛効果を増強させることができ、少量投与でも鎮痛効果が得られる可能性が示された²⁷⁾。

このように、血清蛋白結合置換による薬物の有効血中濃度＝遊離濃度の向上は、投与量を増やすことなく治療効果を増大させることに有効である。しか

しながら、言い換えれば、血清蛋白への結合性が高い薬物の組織移行性は、血清蛋白結合動態、すなわち血清蛋白濃度とともに、特異的結合サイトに親和性を有し、そのサイトへの薬物の結合を競合阻害する内因性物質濃度や併用薬物の血中濃度に大きく影響される。さらに、この血清蛋白結合動態は、個人差が大きく、特に病態による変動が大きいことから、そのモニタリングが重要である。

たとえば、内因性物質の血清蛋白結合は、腎不全患者の投薬設計にも大きく影響する。血液透析療法を受けている慢性腎不全患者では、蛋白結合性の大きな尿毒症物質の増減により、透析前には必ずHSAサイトIの阻害が増大し透析後には減少した。一方、サイトIIも多くの場合、透析による血液濃縮と尿毒症物質濃度の低下により透析後に結合能が増大するが、予想に反し透析前に阻害が減少し透析後は増大する場合もあった。その理由は、サイトIIに強い競合阻害を示すFFAが透析後に増大することによるものと推察された。このことより、腎不全透析患者のHSAサイトII結合能をモニターすることは血清蛋白結合阻害を利用した効果的な薬物投与設

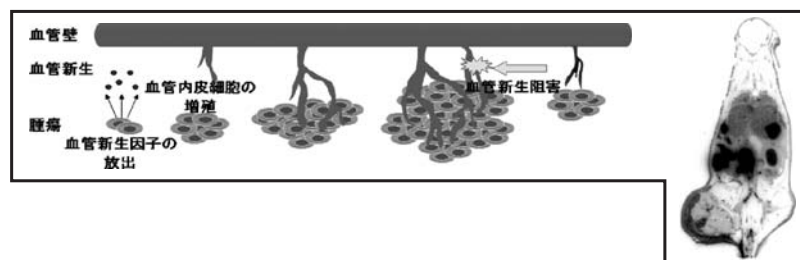


図8 血管新生阻害内用療法を目指した血管内皮増殖因子 $^{125}\text{I}/^{131}\text{I}$ -VEGF $_{121}$

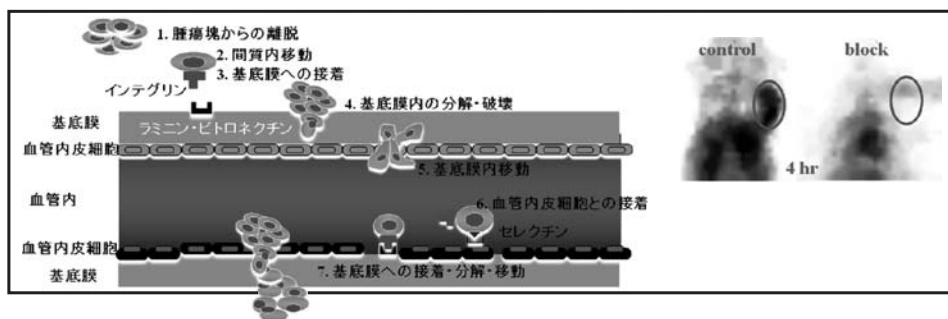


図9 細胞接着因子インテグリン分子標的の内用療法を目指した $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ -DOTA-c(RGDfK)

計において重要であることが示された²⁸⁾。

がんの RI 内用療法と個別化医療

一方、放射線治療は、外科的摘出手術、化学療法と相補うがんの治療法として活用されてきた。主に体外より腫瘍部位に放射線を照射する体外照射法と針・粒などに密封した放射性核種を患部に埋め込む密封小線源法によって行われてきたこれまでの放射線治療とは異なり、殺細胞効果を有する放射線を放出する核種で標識した放射性医薬品を体内に投与し、標的部位にターゲティングすることで治療を行う RI 内用療法が注目を集めている。従来の体外照射法が、予め病変部位の位置と大きさを確認したうえで実施されるものであったのに対し、RI 内用療法ではがんの病巣部位を特定する必要がなく、多発性腫瘍・転移巣をも治療できる点できわめて有効である。

本邦では、甲状腺がん、甲状腺機能亢進症の治療薬として、 ^{131}I -ヨードカプセルが古くから臨床使用されてきたが、この製剤の特筆すべき特徴は、診断薬として用いられている ^{123}I -ヨードカプセルにより、同一の患者における病巣あるいはそれ以外の投

与量規定組織への体内動態を予めモニタリングできる点にある。すなわち、治療の対象となる個人の投与量当りの集積量が定量化されるため、計算に基づく適正投与量の決定が可能である。

同様に神経芽細胞腫などのカテコラミン産生細胞腫の治療に ^{131}I -*m*-ヨードベンジルグアニジン(*m*- ^{131}I iodobenzylguanidine: ^{131}I -MIBG)が使われるが、そのモニタリングに ^{123}I -MIBG が用いられる。ただ、 ^{131}I -MIBG の RI 内用療法は保健適用外であり、加えてその実施には放射線障害防止法が適用される特別な治療病床が必要となるため、金沢大学など限られた大学病院でのみ行われている。

一方、薬剤の標的部位集積性の観点から免疫学的特異性を利用し、がん特異抗原を選択的に認識するモノクローナル抗体を殺細胞性の高い放射性核種で標識して効果的治療を目指す放射免疫療法(radio-immunotherapy, RIT)の実用化が待ち望まれていた。本邦でも 2008 年より ^{90}Y 標識-抗 CD20 モノクローナル抗体製剤であるゼバリンの使用が開始され、これらの RI 内用療法開始後 1 月以内の完全寛解例などすぐれた著効性が報告されている。この内用療法では、 ^{90}Y 標識体による治療に先立ち、同じ抗体の ^{111}In 標識体を投与して患者個別にその分布

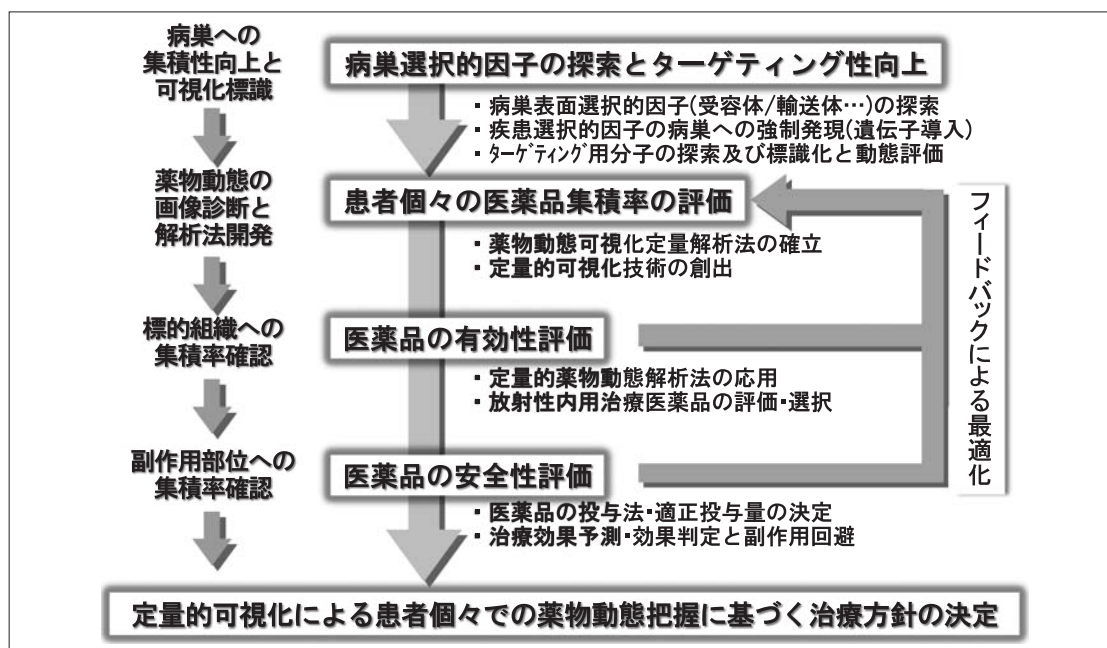


図 10 核医学画像診断法による薬物動態モニタリングに基づく個別化安全医療

を確認するため、副作用発現を回避することができる。

このように、治療薬と同じ体内動態を示す診断用放射性医薬品を用いたイメージングにより、治療前モニタリングを実施し、その結果に基づいて当該薬物療法の施行や投与量の決定を行うための放射性核種の組み合わせとしては、ヨードカプセルや I-MIBG のように ^{123}I で診断、 ^{131}I で治療と放射性ヨウ素の同位元素を使い分けるほか、共通のキレート剤と錯体を形成できる金属核種として、先に述べた ^{111}In - ^{90}Y および診断用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に対する治療用 ^{186}Re または ^{188}Re などの臨床応用が期待されている。

このような背景のもと、次世代の RI 内用療法を目指した新しい放射性医薬品の開発も数多く提唱されている。たとえば、投与前モニタリングが可能な RI 内用療法を目指し、血管新生因子である VEGF などの生理活性ペプチドの標識に放射性ヨウ素(診断用 ^{123}I /治療用 ^{131}I)の利用も試みられた(図 8)²⁹⁾。

また、血管新生やがんの浸潤、転移における細胞接着において重要な役割を果たすことが知られている $\alpha_v\beta_3$ インテグリンは、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸(Arg-Gly-Asp: RGD)配列を認識して特異的に結合することから、 $\alpha_v\beta_3$ と結合性を有する環状アルギニン-グリシン-アスパラギン酸-D-フェ

ニルアラニン-リジン [c(RGDfK)] 構造に、 ^{111}In - ^{90}Y の利用を推進する目的で両標識核種を安定に錯体形成するキレート剤 DOTA を導入した DOTA-c(RGDfK) による腫瘍イメージングと内用照射治療の可能性について検討した(図 9)³⁰⁾。

さらに、RI 内用療法に適した放射性レニウム (^{186}Re , ^{188}Re) を骨転移部位へ選択的に送達できれば、手術や放射線外照射が困難な多発性骨転移にも有効と考えられ、がん患者の QOL 向上が期待されることから、転移性骨腫瘍による疼痛の緩和に有効な放射性レニウム標識内用治療薬剤 ^{186}Re -MAG₃-HBP を設計合成し、その治療への可能性を評価した。本薬剤は、骨への選択的な高い集積を示すとともに、骨転移モデル動物における病巣部周辺骨への放射能集積を確認した。さらに、 ^{186}Re -MAG₃-HBP の高い HSA サイト I への結合が確認されたことから、その有効性向上を目的に HSA サイト I と高親和性を示す薬物との併用法を考案し、本薬剤の骨転移疼痛緩和効果を損なうことなく、非標的組織の放射能を軽減できる可能性を示した³¹⁾。

このように、標的分子特異的放射性プローブを用いた核医学画像診断法は、画像診断薬剤の体内動態に基づき病気を診断する診療技術であるが、同時に放射性薬剤の組織集積性を評価できる可視化定量法

でもある。患者個々の薬効成分の標的組織への集積率を確認することで、その患者における薬剤の有効性を評価して使用薬剤を決定し、さらには、副作用部位における集積率から薬剤の安全性を評価して副作用を回避できる投与量を決めるとともに、必要に応じてこれらの情報から使用薬剤を再検討することが可能となる(図10)。このように、イメージングによる薬剤の組織集積性に基づく治療方針の決定により、薬物療法における副作用をなくし、薬効のみが期待できる次世代型個別化医療の実践を可能にすると考えられる。

文 献

- 1) Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, Yonekura Y, Konishi J et al. : A strategy for the study of cerebral amino acid transport using ^{123}I -labeled amino acid radiopharmaceutical : 3-Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine. *J Nucl Med* 32(5) : 819-824, 1991.
- 2) Kawai K, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Konishi J, Saji H et al. : An artificial amino acid radiopharmaceutical for single photon emission computed tomographic study of pancreatic amino acid transports : ^{123}I -3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine. *Ann Nucl Med* 6(3) : 169-175, 1992.
- 3) Kawai K, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Tanaka K, Saji H et al. : Canine SPECT studies for cerebral amino acid transport by means of ^{123}I -3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine and preliminary kinetic analysis. *Ann Nucl Med* 9(1) : 47-50, 1995.
- 4) Ishida Y, Kawai K, Magata Y, Takeda R, Hashiguchi H et al. : Changes in dopamine D2 receptors and 6- ^{18}F fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine uptake in the brain in 6-hydroxy-dopamine lesioned rats. *Neurodegenerative Dis* 1(2-3) : 109-112, 2004.
- 5) Ishida Y, Kawai K, Magata Y, Abe H, Yoshimoto M et al. : Alteration of striatal $^{[14]\text{C}}$ raclopride and 6- ^{18}F fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine uptake precedes development of methamphetamine-induced rotation following unilateral 6-hydroxydopamine lesions of medial forebrain bundle in rats. *Neurosci Lett* 389(1) : 30-34, 2005.
- 6) Haruta S, Kawai K, Jinnouchi S, Ogawara K, Higaki K et al. : Evaluation of absorption kinetics of orally administered theophylline in rats based on gastrointestinal transit by gamma scintigraphy. *J Pharm Sci* 90(4) : 464-473, 2001.
- 7) Haruta S, Kawai K, Nishii R, Jinnouchi S, Ogawara K et al. : Prediction of plasma concentration-time curve of orally administered theophylline based on a scintigraphic monitoring of gastrointestinal transit in human volunteers. *Int J Pharm* 233(1-2) : 179-190, 2002.
- 8) Kobayashi M, Shikano N, Nishii R, Kiyono Y, Araki H et al. : Comparison of the transcellular transport of FDG and D-glucose by the kidney epithelial cell line LLC-PK₁. *Nucl Med Commun* 31(2) : 141-146, 2010.
- 9) 川井恵一, 吉本光喜 : Post-FDG を目指した新規腫瘍診断用 PET 製剤の開発動向. *日本放射線技術学会雑誌* 62(6) : 764-770, 2006.
- 10) Shikano N, Kanai Y, Kawai K, Ishikawa N, Endou H : Characterization of 3- $^{[125]\text{I}}$ iodo-alpha-methyl-L-tyrosine transport via human L-type amino acid transporter 1. *Nucl Med Biol* 30(1) : 31-37, 2003.
- 11) Shikano N, Kanai Y, Kawai K, Inatomi J, Kim DK et al. : Isoform selectivity of 3- ^{125}I -iodo-alpha-methyl-L-tyrosine membrane transport in human L-type amino acid transporters. *J Nucl Med* 44(2) : 244-246, 2003.
- 12) Shikano N, Kawai K, Flores II LG, Nishii R, Kubota N et al. : An artificial amino acid, 4-iodo-L-meta-tyrosine : Biodistribution and excretion via kidney. *J Nucl Med* 44(4) : 625-631, 2003.
- 13) Shikano N, Kawai K, Nakajima S, Kubodera A, Kubota N et al. : Transcellular transport of radioiodinated 3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine across monolayers of kidney epithelial cell line LLC-PK₁. *Ann Nucl Med* 18(3) : 227-234, 2004.
- 14) Shikano N, Kawai K, Nakajima S, Nishii R, Flores II LG et al. : Renal accumulation and excretion of radioiodinated 3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine. *Ann Nucl Med* 18(3) : 263-270, 2004.
- 15) Shikano N, Kanai Y, Kawai K, Ishikawa N, Endou H : Transport of $^{99\text{m}}$ Tc-MAG₃ via rat renal organic anion transporter 1. *J Nucl Med* 45(1) : 80-85, 2004.
- 16) Nakajima S, Shikano N, Kotani T, Ogura M, Nishii R et al. : Pharmacokinetics of 3- $^{[125]\text{I}}$ iodo-alpha-methyl-L-tyrosine, a tumor imaging agent, after probenecid loading in mice implanted with colon cancer DLD-1 cells. *Nucl Med Biol* 34(8) : 1003-1008, 2007.
- 17) 川井恵一, 高村徳人, 鹿野直人, 西井龍一 : 腎臓トランスポーターによる薬物動態の制御方法および製剤. 日本国特許, 2005, 特開 2005-112750.
- 18) Kawai K, Nishii R, Takamura N : Method of the administration of drugs having binding affinity with plasma protein and preparation to be used in the method. US Pat. US 7029653 : Euro Pat, EP 1197227.
- 19) Kawai K, Takamura N, Nishii R, Jinnouchi S, Nagamachi S et al. : Competitive displacement of serum protein binding to regulate pharmacokinetics. *Proceedings of International Symposium on Serum Albumin and α_1 -Acid Glycoprotein from Basic Sciences to Clinical Applications* Eds. Otagiri M, Sugiyama Y, Testa B, and Tillement JP, 2003, p181-192.
- 20) Kawai K, Nishii R, Shikano N, Makino N, Kuga N et al. : Serum protein binding displacement : theoretical analysis using a hypothetical radiopharmaceutical and experimental analysis with ^{123}I -N-isopropyl-p-iodoamphetamine. *Nucl Med Biol* 36(1) : 99-106, 2009.
- 21) Yamasaki N, Kuga N, Takamura N, Furuya Y, Hidaka M et al. : Inhibitory effects of amino-acid fluids on drug binding to site II of human serum albumin *in vitro*. *Biol Pharm Bull* 28(3) : 549-552, 2005.
- 22) Kuga N, Shikano N, Takamura N, Nishii R, Yamasaki K et al. : Competitive displacement of serum protein binding of radiopharmaceuticals with amino acid infusion investigated with N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine. *J Nucl Med* 50(8) : 1378-1383, 2009.
- 23) Berridge MS : The importance of kinetic enhancement. *J Nucl Med* 50(8) : 1203-1204, 2009.
- 24) 高村徳人, 帖佐悦男, 奥村 学, 横田 崇, 藤田健一・他 : 関節リウマチ(RA)患者に対する鎮痛薬ナブメトンの効果的な投与法. *医薬ジャーナル* 39(3) : 1041-1046, 2003.
- 25) 高村徳人, 徳永 仁, 帖佐悦男, 川井恵一, 藤田健一・他 : 薬剤師に必要なタンパク結合置換術. *薬学雑誌* 127(11) : 1805-1811, 2007.
- 26) Tokunaga J, Takamura N, Ogata K, Yoshida H, Setoguchi N et al. : Basic study on flurbiprofen protein binding inhibition by an albumin site II binding inhibitor, 6-methoxy-2-naphthyl acetic acid. *J Kyushu Univ Health Welfare* 11(1) : 153-158, 2010.
- 27) Ogata K, Takamura N, Tokunaga J, Kawai K, Arimori K et al. : Dosage plan of flurbiprofen injection product using inhibition of protein binding by lipid emulsion in rats. *J*

- Pharm Pharmacol 60(1) : 15-20, 2008.
- 28) Nishio T, Takamura N, Nishii R, Tokunaga J, Yoshimoto M et al. : Influence of haemodialysis on the binding sites of human serum albumin ; possibility of an efficacious administration plan using binding inhibition. Nephrol Dial Transplant 23 (7) : 2304-2310, 2008.
 - 29) Yoshimoto M, Kinuya S, Kawashima A, Nishii R, Yokoyama K et al. : Radioiodinated VEGF to image tumor angiogenesis in a LS180 tumor xenograft model. Nucl Med Biol 33(8) : 963-969, 2006.
 - 30) Yoshimoto M, Ogawa K, Washiyama K, Shikano N, Mori H et al. : $\alpha_v\beta_3$ Integrin-targeting radionuclide therapy and imaging with monomeric RGD peptide. Int J Cancer 123(3) : 709-715, 2008.
 - 31) Ogawa K, Mukai T, Kawai K, Takamura N, Hanaoka H et al. : Usefulness of competitive inhibitors of protein binding for improving the pharmacokinetics of ^{186}Re -MAG₃-conjugated bisphosphonate (^{186}Re -MAG₃-HBP), an agent for treatment of painful bone metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 23(1) : 115-121, 2009.