

研究事業 9 . TP を標的とした腫瘍診断薬 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射薬の開発

研究分担者 玉木 長良 北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座 核医学分野 教授

研究要旨

腫瘍に特異的に発現する酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TP）の活性を体外から高感度で検出・画像化する分子プローブとして、TP 阻害活性をもつ放射性標識ウラシル誘導体 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を開発した。前臨床の評価は終了した。健常人を対象とした $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の安全性を確認する事（First-in-human 臨床試験）および探索的臨床試験が今回の研究の目的である。核医学診断薬剤としての臨床への展開、事業化のため、患者における POC を取得し、ライセンスアウトを目指す。2014 年度は First-in-Human 試験を開始した。

A. 研究目的

多くの腫瘍細胞には、様々な酵素が対照正常組織に比べ高濃度に発現し、腫瘍形成や、細胞分裂に関与していると考えられており、これら酵素を標的とした抗癌剤の有効性が期待され、活発に研究が行われている。チミジンをチミンと 2-デオキシリボース-1-リン酸に可逆的に変換する酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TP）は、抗がん剤である 5-FU や 5-FU のプロドラッグであるドキシフルリジン、テガフル及びカベシタピンの活性化にも関係する。さらには、血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子（PD-ECGF）と同一であることが発見され、その酵素活性は、腫瘍の血管新生、浸潤、転移と関連がある。また TP の酵素活性阻害薬が血管新生を阻止しアポトーシスを誘導して腫瘍の増殖、浸潤、転移を抑制することが期待されている。腫瘍に特異的に発現する酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TP）の活性を体外から高感度で検出・画像化する分子プローブとして、TP 阻害活性をもつ放射性標識ウラシル誘導体 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を設計・合成し、動物における有効性・安全性を評価してきた。

$[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ の開発により、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ など従来の薬剤では困難であった治療効果の予測、判定、治療方針の決定、予後の推定、病期の把握、悪性度診断などに有用な情報を得ることが可能になると期待できる。

本研究の目的は、北海道大学病院で製造された $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の 1) First-in-Human 臨床試

験、2) 探索的（第 2 相）臨床試験を通じ、核医学診断薬剤としての臨床への展開、事業化のため、患者における POC を取得し、ライセンスアウトを目指す。今年度は $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の安全性を確認することを目的に健常人を対象とした First-in-Human 臨床試験を開始した。

B. 研究方法

$[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の製造

「北海道大学病院における院内製造 $[^{123}\text{I}]\text{5-I-6-(2-iminoimidazolidinyl)methyluracil}$ ($[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$) 注射液に関する基準（以下、北大 IIMU 基準という。）」に則り、 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液を製造する。

以下に製法・品質基準の概要を記す。

【製法】

本品は、 $[^{123}\text{I}]\text{NaI}$ を用いて、NCS-AcOH を加えた後、反応前駆体である HIMU のアセトニトリル水溶液に導入して加熱反応させる。次いで、生成物を液体クロマトグラフにより分取精製し、 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を含む画分は滅菌フィルター後、注射剤の製法により製する。

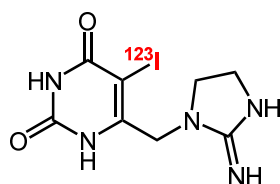
【品質基準】

性状、確認試験、純度試験（放射化学的異物）、化学的異物、異核種、残留溶媒、エンドトキシン試験、無菌試験、フィルター完全性試験を実施する。

First-in-Human 試験

対象者：健康な成人男性を対象とする。

投与方法： $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を含む生理食塩水を、安



静状態で上肢皮静脈ルートから 1 分程度かけ投与する。投与量は最大で 10 mL とし、概ね 0.1-1mL/秒程度の速度で投与する。

投与量 : $[^{123}\text{I}]$ IIMU 注射液 222 MBq (投与時) を最大投与量とする。

1 例目に対して 56 MBq を投与し、安全性を確認できれば 2 例目に対して 111 MBq、3 例目以降に対して 222MBq を投与する。

観察および検査項目：

観察・検査項目

説明と同意 説明日、同意取得日

被験者背景 性別、生年月日、既往歴、

問診及び診察 自覚症状、他覚的所見

バイタルサイン、体温、血圧、脈拍数、SpO₂ 身体測定、身長(スクリーニング時のみ)、体重、血液学的検査 白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、赤血球、ヘモグロビン、血小板数、生化学的検査 総タンパク、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン、LDH、アルブミン、Cr、BUN、ChE、CK、電解質(Na、K、Cl) 尿検査 定性(尿タンパク、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿潜血)、血中濃度 血中放射能濃度、採血時間、尿中濃度、尿中放射能濃度、尿中未変化体排泄率(可能な場合は測定)、採尿量、採尿時間蓄尿 蓄尿開始・終了時、蓄尿開始・終了時間、蓄尿中、蓄尿量、蓄尿中放射能濃度、蓄尿中放射能濃度測定時間

画像検査結果：

ダイナミック撮像、プラナー撮像を行い、解析ソフトを用い以下のパラメータについて算出する。主要臓器・組織の吸収線量及び実効線量、臓器・組織の放射能分布率

有害事象：

事象名、発現日、転帰日、重篤度、因果関係、処置の有無、中止の有無

評価項目(エンドポイント)を以下の 2 つに設定した。

(1) 主要評価項目

$[^{123}\text{I}]$ IIMU 注射液投与による有害事象の発生の有無、その種類及び重症度・頻度を確認し、 $[^{123}\text{I}]$ IIMU 注射液投与との因果関係について判定すること。

(2) 副次的評価項目

薬物動態の検討から得られた臓器・組織の放射

能分布率及び尿中放射能排泄率をもとに、MIRD 法を用いて、主要臓器・組織の吸収線量及び実効線量を算出すること。

$[^{123}\text{I}]$ IIMU の放射能体内動態を明らかにするために、血中濃度、尿中濃度を経時的に測定し、血中濃度 - 時間曲線下面積(AUC)、クリアランス、分布容積、半減期等の放射能動態パラメータを求め、 $[^{123}\text{I}]$ IIMU(有効成分)の薬物動態学的プロファイルを明らかにすること。

(倫理面への配慮)

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言(2013 年 10 月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日改正、以下臨床研究倫理指針)」を遵守する。また、本研究計画の実施に際しては、研究の適否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から北海道大学病院自主臨床研究審査委員会(以下、審査委員会という。)にて適切な審査を受け、承認されたうえで実施する。

また、以下の事項を計画に盛り込んだ。

- ・ 研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。
- ・ 患者登録に先立って、研究責任医師又は研究分担医師は、ボランティア本人に審査委員会の承認が得られた同意説明文書を試験の内容について詳細に説明する。
- ・ 試験実施中に被験者の同意に影響を及ぼすような有効性若しくは安全性上重要な情報が得られた場合又は、試験実施計画の変更が行われた場合には、研究責任医師又は分担医師は、審査委員会の承認を受けた改訂(連絡先電話番号の変更等の軽微な改訂は除く)後の同意説明文書を用いて被験者に内容を説明し、継続して試験に参加するかどうかについて被験者の同意を取り直す。

C. 研究結果

$[^{123}\text{I}]$ IIMU 注射液の製造：

本年度においては、臨床試験に供給するため、1 回の $[^{123}\text{I}]$ IIMU 注射液の製造を実施した。北大 IIMU 基準に沿った手順書および指図書に従い製造したが、操作上のトラブルにより $[^{123}\text{I}]$ IIMU

注射液の被験者への投与には至らなかった。

First-in-Human 試験：

2014 年 6 月に審査委員会にて自主臨床研究
「健常者を対象とする

[¹²³I]5-iodo-6-[(2-iminoimidazolidinyl)methyl]uracil ([¹²³I]IIMU) 注射薬の安全性の確認」
が承認された。

3 月末までにボランティアとして 38 名からの
問い合わせがあり、その中からスクリーニング
検査を 11 名に施行した。スクリーニング検査
の結果、2 名の適格者を選抜し、[¹²³I]IIMU 検査
を予定したが、製造上のトラブルおよび被験者
側の要因（スクリーニング検査時の針刺しによる
迷走神経反射）のため、[¹²³I]IIMU 注射液の
投与には至らなかった。

D. 考察

[¹²³I]IIMU 注射液の製造：トラブルがあった工
程に関して、再度手順書を見直し再発防止策を
講じた。

First-in-Human 試験：ボランティア募集の拡大
のため、審査委員会にてその都度承認を得た上
で、募集用ポスターの掲示場所の変更・研究協
力費の改善などの改訂を行った。

E. 結論

[¹²³I]IIMU 注射液に関する First-in-Human 試
験が開始された。

製造工程・臨床試験計画の改善が必要である
ことが判明しそれらに対する対応策を講じた。
本計画における PDCA (plan-do-check-act) サ
イクルが機能していることが実証された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

Nishijima K, Zhao S, Feng F, Shimizu Y, Akizawa
H, Ohkura K, Kobashi N, Abe T, Matsumoto H,
Tamaki N, Kuge Y: Preclinical evaluation of
thymidine phosphorylase imaging probe,
123I-IIMU for the First-in-Human clinical
trials. The 12th International Symposium for
Future Drug Discovery and Medical Care.
Perspectives of Molecular Imaging and Target
Therapy, 札幌市, 2014.9.4-5

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

ウラシル化合物又はその塩、これらを有効成分
として含有するイメージング剤、およびこれらを
有効成分として含有する腫瘍診断をするための
イメージング剤：特許第 5179811 号（平成 25 年
1 月 18 日）、特願 2007-229002、特開 2009-62287

増殖性疾患の内用放射線治療：特願 2009-50415、
特開 2010-202591

画像診断剤、抗腫瘍効果予測装置、抗腫瘍剤効
果予測方法及び抗腫瘍効果予測プログラム：特願
2014-153847

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

