

臨床効果を予測するための薬物動態解析 - 動物からヒトへの外挿のために -

濱田 哲暢

国立がん研究センター 分子薬理研究分野 / 薬効試験部門

抗がん薬の開発では、標的分子への作用評価である proof of concept の取得は、創薬開発のマイルストーンの一つである。血中の薬物濃度を解析する従来の薬物動態 / 薬力学評価は、有効性と安全性の解析方法であるが、標的固形組織の評価に限界がある。標的組織への薬剤デリバリーは、細胞間質組織の生理的・構造的な要因、薬物代謝・解毒・薬物輸送タンパク、化合物自体の物理化学的性質、腫瘍血管の透過性の変化・毛細血管構造異常が影響するため、血中薬物動態評価で予測するのは困難である。新規薬物動態解析システムとして、生検組織中の薬物分子分布を可視化する薬物イメージングが期待され、生体を非侵襲的に観察できる in vivo イメージング、侵襲的であるが詳細な解析を可能とする in vitro イメージングに分けられる。

In vitro イメージングは、検体採取が必要であるため、組織レベルでの解析が可能であり、情報量が多いため多くの医薬品にも応用が進められている。特に、質量分析イメージングは、解析対象薬物のラベル化が不要であり、未変化体だけでなく代謝物の生体内分布を解析することが可能である。抗がん薬への応用例として、薬剤スクリーニング、毒性評価、DDS 評価が知られている。ラパチニブ反復投与後のイヌ肝臓内の未変化体および代謝物の分布可視化により、肝障害による炎症部位に選択的に代謝物が分布していることが報告され、肝機能障害メカニズム解明に有益な指標を与えると期待される。また、DDS 製剤の評価として、パクリタキセルを製剤学的修飾ミセル化により腫瘍内取込の増大が動物モデルにて報告されている。薬剤の分布を組織レベルで示すため、抗菌薬、中枢作用薬においても有用性が期待できる。

近年開発が進められている抗体医薬品は、小分子化合物に比べて分子サイズが大きく、標的組織へのデリバリーの評価が重要である。抗体医薬のイメージングでは、PET probe を用いた in vivo イメージングが実用化に向けて検討が進められている。笹田らは、乳がん患者において Her 2 発現量とトラスツズマブの分布の相関を示している。一方、病勢進行や病理学的な病態生理の変化において、細胞レベルの医薬品の局所への到達具合の解析は重要である。しかしながら、質量分析イメージングで感度良くとらえることは困難であった。ブレイクスルーする手法として、組織診断技術である蛍光色素手法が期待される。本法は、検出に蛍光ナノ粒子 (PID : Phosphor Integrated Dots) を用いた 1 粒子蛍光ナノイメージングである。PID はその蛍光強度の強さから、輝点個数という新たな定量手法を可能にしており、乳がんにおける Her 2 発現を細胞レベルで解析しており、細胞膜における Her 2 タンパク分布を明らかにしている。現在、当分野では、PID イメージングを行うことで、前臨床研究における新規薬剤開発や副作用に対する安全性評価、さらには組織中薬物動態の解明に研究を実施している。一部の研究成果であるが、動物モデルにおける抗体医薬トラスツズマブの組織分布は、均一でなく経時的にヘテロな分布を示すことを確認している。

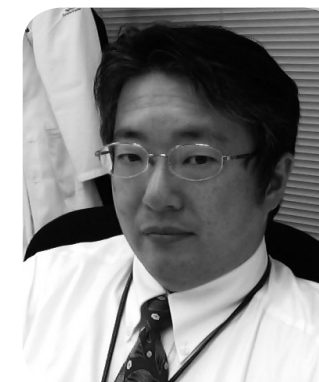
分子イメージング技術は、細胞あるいは全身レベルでの薬物可視化により新しい情報を示す革新的研究手法の一つであり、医薬品開発研究が促進されることを期待している。本講演では、抗がん薬開発のための薬物動態を理解するために、当分野で検討しているイメージングシステムについて紹介する。

【学会賞など】

- 2013年 臨床薬理研究振興財団 学術論文賞
- 2011年 日本薬物動態学会奨励賞
- 2007年 臨床薬理研究振興財団奨励賞
- 2007年 ASCO Merit Award

【文献】

- Nishimura M, Hayashi M, Mizutani Y, Takenaka K, Imamura Y, Chayahara N, Toyoda M, Kiyota N, Mukohara T, Aikawa H, Fujiwara Y, Hamada A, Minami H. Distribution of erlotinib in rash and normal skin in cancer patients receiving erlotinib visualized by matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging. *Oncotarget*. 2018; 9:18540-18547.
- Nishidate M, Yamamoto K, Masuda C, Aikawa H, Hayashi M, Kawanishi T, Hamada A. MALDI mass spectrometry imaging of erlotinib administered in combination with bevacizumab in xenograft mice bearing B901L, EGFR-mutated NSCLC cells. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1):16763.
- Ryu S, Hayashi M, Aikawa H, Okamoto I, Fujiwara Y, Hamada A. Heterogeneous distribution of alectinib in neuroblastoma xenografts revealed by matrix-assisted laser desorption ionisation mass spectrometry imaging: A pilot study. *Br J Pharmacol*. 2018 Jan;175(1):29-37.
- Tsubata Y, Hayashi M, Tanino R, Aikawa H, Ohuchi M, Tamura K, Fujiwara Y, Isobe T, Hamada A. Evaluation of the heterogeneous tissue distribution of erlotinib in lung cancer using matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging. *Sci Rep*. 2017 Oct 3;7(1):12622.
- Sasada S, Kurihara H, Kinoshita T, Yoshida M, Honda N, Shimoi T, Shimomura A, Yonemori K, Shimizu C, Hamada A, Kanayama Y, Watanabe Y, Fujiwara Y, Tamura K. Visualization of HER2-specific breast cancer intratumoral heterogeneity using (64) Cu-DOTA-trastuzumab PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug 3.
- Aikawa H, Hayashi M, Ryu S, Yamashita M, Ohtsuka N, Nishidate M, Fujiwara Y, Hamada A. Visualizing spatial distribution of alectinib in murine brain using quantitative mass spectrometry imaging. *Sci Rep*, 30:6:23749(2016).



濱田 哲暢

国立がん研究センター 分子薬理研究分野 / 薬効試験部門

- 1992年 熊本大学大学院薬学研究科修了
- 1999年 熊本大学医学部附属病院助手
- 2005年 米国国立癌研究所客員研究員
- 2008年 熊本大学大学院臨床薬物動態学分野准教授
- 2012年 国立がん研究センター研究所 ユニット長
- 2013年 同 臨床薬理部門長
- 2016年 同 臨床薬理研究分野長
- 2017年 同 分子薬理研究分野長 / 薬効試験部門長