超高感度迅速放射性炭素同位体分析装置の開発

Development of Highly Sensitive and Rapid Radioactive Carbon Analysis System

(2) 新規医薬品開発における微量放射性炭素同位体分析および分析サンプル前処理・導入系の開発

(2) Tiny Radioactive Carbon Analysis in New Drug Development and Development of the Process for Sample Injection

○大原利成[1], 佐藤淳史[1], 大森茜[2], 井手野晃[2], 西澤典彦[2], 金 磊[2], 山中 真仁[2], Volker Sonnenschein[2], 富田英夫[2], 井口哲夫[2] (1. 積水メディカル(株) 2. 名大院工)
○T.Oh-hara[1], A. Sato[1], A. Omori[1], A. Ideno[1], N. Nishizawa[2], L. Jin[2], M. Yamanaka[2], V. Sonnenschein[2], H. Tomita[2], T. Iguchi[2] (1. Sekisui Medical Co., Ltd., 2. Nagoya Univ.)
E-mail: toshinari.ohara@sekisui.com

1. はじめに　日本は世界でも有数の新薬創出国であり、国内医薬品産業の国際競争力強化を掲げている(1)。新薬開発には9～17年かかるとされており(図1)、数百億円以上とされる開発費用も近年増加傾向にある。特に臨床試験は費用と時間を最も要するのに加えて成功率が8%以下(2)と低く、効率的な開発が重要課題となっている。

図1. 医薬品開発ステップ概要図

一方、放射性炭素同位体(^{14}C)は生体内のトレーサーとして新薬候補化合物の薬物動態(ADME)評価に用いられてきた。近年、極微量^{14}C標識化合物をヒトに投与してADMEを評価するマイクロドーズ臨床試験(MD臨床試験)やマスバランス試験(MB試験)、いわゆるヒトHot試験が注目されている。これらは臨床試験前あるいは臨床試試験初期(PⅠ)の段階で実施され、ここ得られたヒトでの知見は大幅な開発時間及び費用の削減に貢献する。しかしながらヒトHot試験で実施される極微量^{14}C分析は、加速器質量分析法(AMS)のみとなっており、AMSの処理能力や測定コストにより制限されている。そこでヒトHot試験に適用可能な迅速・安価・高感度な^{14}C分析手法として、キャビティーリングダウン分光法(CRDS)を用いた新規^{14}C分析装置(^{14}C-CRDS)の開発を進めている。本発表では開発項目の一つである^{14}C試料分析プロトコル開発の内、前処理法を含む分析サンプルの導入系について報告する。

2. 試料導入部の設計　^{14}C-CRDSでは^{14}C標識化合物を効率よくCO_2に変換(CO_2化)し、分析セル内に供する必要がある。試料導入部の中核には既存技術である有機元素分析計(EA)の応用を検討した。CO_2化の評価として、^{14}C標識化合物の回収率から見たEAのCO_2化率は99%以上であり、$^{14}CO_2$を高効率に生成・回収出来ることを確認した。また、炭素量10mgまで良好なピークエリア値相関性を確認しており、分析セルに供する量としては十分であると見込んでいる。さらに除湿機能を追加することで必要な機能を満たす試料導入部の基本設計が完了した。

3. 試料前処理法の検討　^{14}C-CRDSで高感度に分析するためにはMD試験で評価される生体試料中^{14}Cを濃縮することが望ましい。そこで、生体試料で一般的に用いられている除タンパク質法に加えて、処理工程で用いた有機溶媒を除去する方法を検討した。これによって試料中の^{14}Cを全炭素量との比($^{14}C/^{total}C$)で最大10^4倍改善できる試算となり、^{14}C-CRDSで評価可能となる見込みを得た。続いて、前処理を実施した試料をEAで一般的に用いられるスズ箔に内包することで自動連続的に試料をCO_2化し、CRDS分析セルに供することできる導入系を構築予定である。

4. まとめと今後の展望　^{14}C-CRDS試料導入部及び^{14}C-CRDSに適用可能な試料前処理法の基本設計が完了した。今後さらに機能の最適化を行うとともに、^{14}C-CRDS試作に向けて実証検証を進める予定である。

参考文献　(1) 厚生労働省：医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～　(2015)
(2) I Kola. The state of innovation in drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol**83**, No5, 227-230, (2008)
謝辞　国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の研究成果展開事業(先端計測分析技術・機器開発プログラム)

© 2016年 応用物理学会