

**令和5年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書**

研究開発課題名	新しい医薬品モダリティ・ワクチンや感染症治療薬の動態評価のための PET イメージング技術の高度化に関する研究	
代表機関名	国立大学法人長崎大学	
研究開発代表者	所属 役職	大学院医歯薬学総合研究科医薬品情報学分野 准教授
	氏名	向井 英史
全研究開発期間	令和3年11月30日 ～ 令和8年3月31日 (予定)	

研究開発成果概要：

PETは齧歯類からヒトまでシームレスに活用できるイメージングモダリティであり、特にその定量性や時間分解能の高さから薬物動態研究・創薬への応用が模索されてきた。これまで不可能であったヒトでの組織中薬物濃度の直接的な評価が可能になったことは大きなブレイクスルーとなっており、薬物動態と薬効の関連を強く結びつけた、より実証的な医薬品開発の実現が期待されている。これまでの対象は低分子や抗体医薬品が主であったが、COVID-19 ワクチンで脚光を浴びている mRNA 医薬品のような新しい医薬品モダリティやその DDS 製剤には、薬物動態制御の重要性がより高いものが多く、PET イメージング活用創薬の適応の拡張が望まれる。

新しい医薬品モダリティに PET 動態研究の適応を拡大するには、ポジトロン放出核種標識技術の高度化が特に重要である。現行技術で直接ポジトロン放出核種標識が可能な医薬品モダリティは、核酸・ペプチド・抗体医薬品や抗体-薬物複合体、一部の細胞・生菌製剤に限られる。この課題を解決するため、脂質ナノ粒子を基本とした mRNA 医薬品や、CAR-T などの免疫細胞や幹細胞ベースの細胞製剤といった新しい医薬品モダリティに適応可能なように標識技術を高度化・応用範囲を拡大し、実際に PET 動態研究への応用を進めた。また、これまでの PET 研究はほぼ静脈内投与後の全身分布評価に限られてきたが、筋肉内投与・皮下投与など、特に、ワクチンや感染症治療薬開発において重要な経路で投与後の全身分布やリンパ移行の評価に応用範囲を拡大した。さらに、BSL3 相当のウイルス X を用いた感染症モデルについてその作製プロトコルを確立し、感染症モデルにおける PET 動態研究の準備が整った。

具体的には、第一に、新しい医薬品モダリティに適用可能なポジトロン放出核種標識技術の高度化として、製剤化後の精製過程の短縮を中心とした最適化を行い、ポジトロン放出核種標識 mRNA 医薬品の作製と quality control プロトコルを確立した。細胞製剤のポジトロン放出核種標識についても、複数の核種を用いた戦略を、標識効率・標識安定性・細胞生存率などの観点から比較評価し、適した手法を絞り込んだ。第二に、PET イメージングに基づく多様な投与経路での薬物動態学的解析と齧歯類から非ヒト霊長類までのデータからヒトへの外挿性についての議論として、mRNA 医薬品をモデルマウスに静脈内と筋肉内投与した後の PET 動態研究を実施し、さらに、タンパク質発現との相関を評価した。これらのデータを用いた、ナノ粒子製剤に焦点を絞った薬物速度論モデルの構築とパラメータの精緻化を進めた。第三に、得られた PET 動態データと、適切なモデル動物を用いた比較試験や integration plot 法などを用いた解析を組み合わせることにより、ナノ粒子医薬品の肝臓・脾臓などへの組織取り込みにおけるマクロファージの寄与や律速段階について精緻に評価することが出来た。第四に、BSL3 相当の感染

モデル動物を用いた薬物動態研究の実施体制の構築として、長崎大学のアイソトープ施設の BSL3 区画内の装置を使った PET 試験を実施し、感染症モデルにおける PET 動態研究体制を確立した。第五に、具体的なナノ粒子医薬シーズ Y について、PET プローブ化を行い、PET 動態試験を実施して標的臓器 Z への移行性が高いことを示し、本課題で研究開発しているポジトロン放出核種標識技術や PET 動態評価技術の適用範囲について、部分的に検証することが出来た。

以上のように、これまでの研究開発において、特に、薬物動態に関する情報が乏しいニューモダリティの創薬において、PET 動態評価技術が汎用的な基盤となることを示して来ており、薬物動態における種差や病態の影響の系統的な評価など、具体的な創薬における活用のニーズ、継続性、発展性が高いものと考えられる。

以上