

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名：新規医薬品モダリティおよび送達技術開発の迅速化を可能にする PET イメージング/薬物動態解析プラットフォームの構築

Establishment of a PET imaging/pharmacokinetic analysis platform to accelerate the development of new drug modalities and delivery technologies

研究開発実施期間：令和 3 年 11 月 30 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：佐々木崇了

Takanori Sasaki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人岡山大学 学術研究院医歯薬学域 助教

Department of Translational Research and Drug Development, Okayama University, Assistant Professor

II 研究開発の概要

本研究開発課題では、新規医薬品モダリティおよびドラッグデリバリーシステム（DDS）に対し、非侵襲的かつ定量的に体内動態を評価可能な基盤技術の構築を目的として、ポジトロン断層撮影（PET）を用いた薬物動態評価プラットフォームの開発を行った。

近年、核酸医薬や抗体医薬などの新規モダリティの進展に伴い、従来の低分子医薬とは異なる複雑な体内動態を定量的に把握する必要性が高まっている。特に DDS 技術の高度化により、「どこにどれだけ届くか」を定量的に評価することが創薬プロセスにおいて重要な課題となっている。本研究では、この課題に対し、放射標識技術と PET イメージングを統合した評価基盤の構築を進めた。

まず、長半減期核種を用いた放射標識技術を確立し、核酸医薬および DDS 製剤に対して、生体内挙動を可視化可能なプローブ化手法を構築した。本手法により、対象分子の機能や製剤特性を維持したまま、全身分布を時系列的に追跡することが可能となった。この成果により、従来は終点解析に依存していた薬物動態評価を、非侵襲的かつ連続的に取得可能なデータへと転換した。加えて、取得される PET 信号は標準化指標（SUV 等）として定量化可能であり、投与量、時間、個体間差を横断した比較解析が可能な評価系を実現した。

次に、本標識技術を用いた PET イメージングを、マウスおよびラットなどのげっ歯類に加え、非ヒト霊長類に展開し、複数動物種を横断した評価系を構築した。具体的には、筋肉内投与された核酸 DDS 製剤について、投与部位からリンパ節への移行、さらには全身臓器への分布を時間依存的に可視化し、投与量に応じた分布変化を定量的に評価することに成功した。また、非ヒト霊長類においては、実際のワクチン投与を想定した反復投与試験を実施し、初回投与と追加投与において体内分布が変化することを明らかにした。具体的には、追加投与時にはリンパ節への集積が低下し、投与部位での滞留が増加する傾向が観察され、免疫応答や組織環境の変化が動態に

影響を与える可能性が示唆された。これらの結果は、投与履歴や生体応答を考慮した動態評価が必要であることを示しており、従来の単回投与を前提とした評価体系に対する重要な知見を提供するものである。

さらに、PET による体内動態情報と、遺伝子発現や免疫応答などの薬力学 (PD) 指標との比較解析を行い、動態と薬効を接続する評価枠組みの構築を進めた。例えば、リンパ節への集積挙動と遺伝子発現分布との対応関係を検証することで、薬剤の送達効率と機能発現との関係を統合的に評価することが可能であることを示した。また、汎用的な代謝指標を用いた PET 解析との比較により、動態情報と生体反応との関連性を評価する基盤を構築した。これにより、従来分断されていた PK と PD の情報を統合的に解釈するための定量的枠組みが提示された。

加えて、本研究で構築した評価技術を複数の創薬シーズに適用し、DDS 設計や分子構造の違いが体内動態に与える影響を検証した。例えば、異なる脂質組成を有する DDS 製剤においては、肝臓集積性や血中滞留性に顕著な差異が認められ、設計パラメータが体内分布を規定する要因として重要であることが示された。また、核酸構造の違いに応じた動態変化や、DDS 化の有無による分布特性の違いについても、PET により明確に可視化された。さらに、タンパク質やナノ材料を含む DDS においても、リンパ節への移行性や滞留性の違いを定量的に評価することが可能であり、本手法が多様なモダリティに対して適用可能であることを示した。これらの結果は、本プラットフォームが創薬初期段階における候補選別や DDS 設計の比較検討に直接利用可能であることを示している。

これらの成果により、本研究では、前臨床初期段階の探索研究から、臨床応用を見据えた評価段階に至るまで、一貫した評価指標を用いた薬物動態解析を可能とする基盤を構築した。特に、同一の評価手法を用いて複数動物種を横断的に比較できる点は、従来の断片的な評価手法と比較して大きな利点であり、開発段階間のギャップを低減することが期待される。また、同一評価指標に基づくデータ蓄積により、将来的には動態予測モデルの構築や外挿精度の向上にも寄与することが期待される。

本研究の意義は、創薬における薬物動態評価を、単なる分布の把握にとどまらず、「時間・空間・機能」を統合した定量的理解へと拡張した点にある。これにより、創薬初期段階における候補化合物の選別や DDS 設計の最適化、さらには臨床開発における投与設計の合理化に資する科学的根拠を提供することが可能となる。特に、従来は経験的に行われていた投与条件設定や製剤設計に対し、定量データに基づく合理的意思決定を可能とする点で、本技術の意義は大きい。

また、本研究を通じて、シーズ研究者、DDS 研究者、動態研究者の三者連携による研究体制が構築され、評価技術を共通基盤とした創薬支援ネットワークが形成された。この連携により、個別シーズの特性を反映した評価が可能となるとともに、得られた知見を DDS 設計や開発戦略へフィードバックする循環型の研究開発体制が実現された。さらに、本プラットフォームは外部研究機関および企業との共同研究にも展開されており、創薬基盤としての社会実装に向けた具体的な活用が進んでいる。

今後は、本研究で確立した評価基盤をさらに高度化し、多様なモダリティへの適用範囲を拡大するとともに、産業界との連携を通じて実用化への展開を進めることが期待される。また、蓄積されたデータを基盤とした解析高度化やモデル化を進めることで、創薬プロセス全体の効率化および成功確率の向上に寄与することが期待される。

Summary of Research Outcomes and Significance

This project aimed to establish a non-invasive and quantitative platform for evaluating the pharmacokinetics of emerging therapeutic modalities and drug delivery systems (DDS) using positron emission tomography (PET) imaging.

With the rapid expansion of novel modalities such as nucleic acid therapeutics and biologics, conventional pharmacokinetic approaches based on small molecules are no longer sufficient to capture the complexity of in vivo behavior. In particular, quantitative assessment of “where, how much, and how long” therapeutic agents are delivered has become a critical challenge in modern drug development. To address this issue, we developed an integrated platform combining radiolabeling technologies and PET imaging.

First, we established radiolabeling methods using long-lived radionuclides, enabling probe generation for nucleic acid-based therapeutics and DDS formulations. These methods allow longitudinal and quantitative tracking of whole-body distribution while preserving the functional and physicochemical properties of the original formulations. This advancement enables a transition from conventional endpoint-based biodistribution analysis to continuous, non-invasive pharmacokinetic evaluation.

Next, we implemented PET imaging across multiple animal species, including rodents and non-human primates, to construct a cross-species evaluation framework. Using this approach, we successfully visualized time-dependent distribution patterns following administration, including transport from the injection site to lymph nodes and systemic organs. Importantly, dose-dependent changes in biodistribution were quantitatively captured. Furthermore, repeated administration studies in non-human primates revealed alterations in biodistribution profiles, such as reduced lymph node accumulation and increased retention at the injection site after booster dosing. These findings suggest that immune responses and tissue environments significantly influence pharmacokinetics.

In addition, we explored the integration of pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) by comparing PET-derived distribution data with biological responses such as gene expression and immune activation. This approach demonstrated the feasibility of linking delivery efficiency with functional outcomes, providing a framework for integrated PK–PD analysis.

The applicability of this platform was further validated through its deployment across multiple therapeutic seeds. Differences in DDS design parameters, such as formulation composition and molecular structure, were shown to significantly influence biodistribution, including organ targeting and circulation profiles. These results demonstrate the versatility of the platform in evaluating diverse modalities.

The key significance of this work lies in enabling a comprehensive understanding of pharmacokinetics by integrating spatial, temporal, and functional information. This platform provides a scientific basis for optimizing DDS design, selecting promising candidates in early-stage development, and improving dosing strategies in clinical translation.

Furthermore, this project established a collaborative framework among seed researchers, DDS developers, and pharmacokinetic scientists, forming a shared evaluation infrastructure. This integrated approach is expected to accelerate drug development and facilitate the translation of innovative therapeutics into clinical applications.