



# 薬物濃度分布を可視化する次世代創薬研究 システムの開発

国立がん研究センター研究所  
臨床薬理部門  
濱田哲暢

# 薬物動態解析の革新的技術開発は個別化医療に資する創薬研究(新薬開発研究)の基盤

## 健康・医療戦略

平成 25 年 6 月 14 日  
内閣官房長官  
情報通信技術 (IT) 政策担当大臣  
内閣府特命担当大臣 (科学技術政策)  
総務大臣  
外務大臣  
文部科学大臣  
厚生労働大臣  
経済産業大臣  
国土交通大臣  
申合 せ

### ウ 最先端の技術に係る取組

#### i 医薬品に係る取組

- a iPS 細胞等の幹細胞技術や、ICT 技術、合成生物学的手法による新世代の生体分子技術等新しい技術を用いた抗体・核酸・ワクチン等の創薬・製造関連技術を開発する。
- b 分子標的薬と、その治療薬の効果あるいは副作用のリスクを予測するための体外診断用医薬品 (コンパニオン診断薬) の同時開発を推進する。
- c 医薬品審査と連携したコンパニオン診断薬の評価手法に関する研究を推進する。また、特に新薬については、原則として、コンパニオン診断薬との同時審査の体制を整える。
- d 遺伝子 (ゲノム)、後天的ゲノム修飾、核酸、タンパク質等の生体分子の機能・構造解析や薬物動態解析等の技術開発により、個別化医療・個別化予防に資する医薬品・診断薬のシーズ発見につなげる。

# 創薬プロセスにおける薬物動態・薬力学(PK/PD)の位置付け

## 【医薬品】

基礎 → 実用化



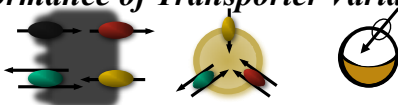
Pre-PK test  
物性評価

PK test in vitro

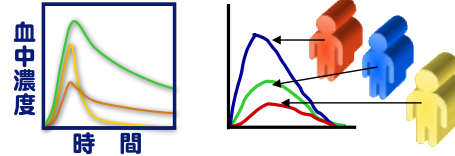
Pre Clin PK/PD



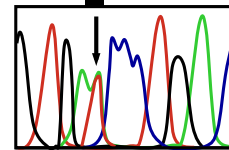
Performance of Transporter Variants!



Clinical Phenotype & PK Studies!



G A G C N T T T A G C T!



DEATH VALLEY

PK/PD for First in man

PK/PD for Phase I



Normal, renal, liver dysfunction  
Young, older, etc  
Complication

# 薬物イメージング (Pharmaco-imaging) による革新的創薬研究手法の適用

平成24年度 厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

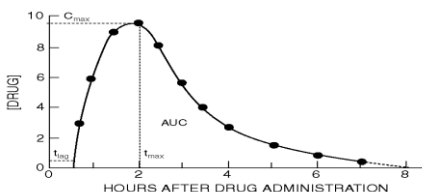
## 【背景】

革新的な創薬シーズを非臨床試験から臨床試験への迅速な移行が必要であり、**有効性と安全性**の評価を目的に**薬物動態・薬力学**に関する情報活用を指摘  
医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス(薬食審発0402第1号)

## 【問題点】

従来の末梢血中の薬物動態試験では薬力学と相関が認められない場合がある→  
標的組織中の薬物分布が薬力学に影響するが、既存の分析技術(HPLC, LC/MS/MS)では  
標的組織・細胞内の測定は煩雑で困難であり、ブラックボックス(感受性、個人差)となっている。

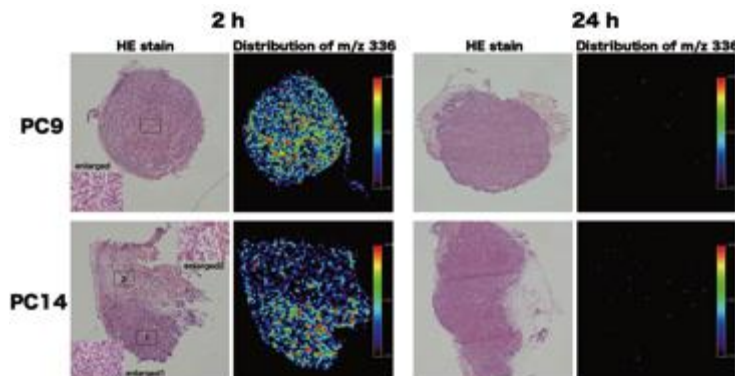
### 従来の薬物動態試験



標的組織の被験薬濃度分布はブラックボックス

前臨床ではラベル化された被験薬を用られるが、安全性の観点からヒトへの適用はハードルが高い

### 質量顕微鏡を用いた抗悪性腫瘍薬の薬物動態・薬力学解析に関する革新的創薬研究方法を構築



質量顕微鏡を用いて創薬シーズの標的組織への分布の経時変化を**ラベル(放射性核種・抗体)無し**で可視化

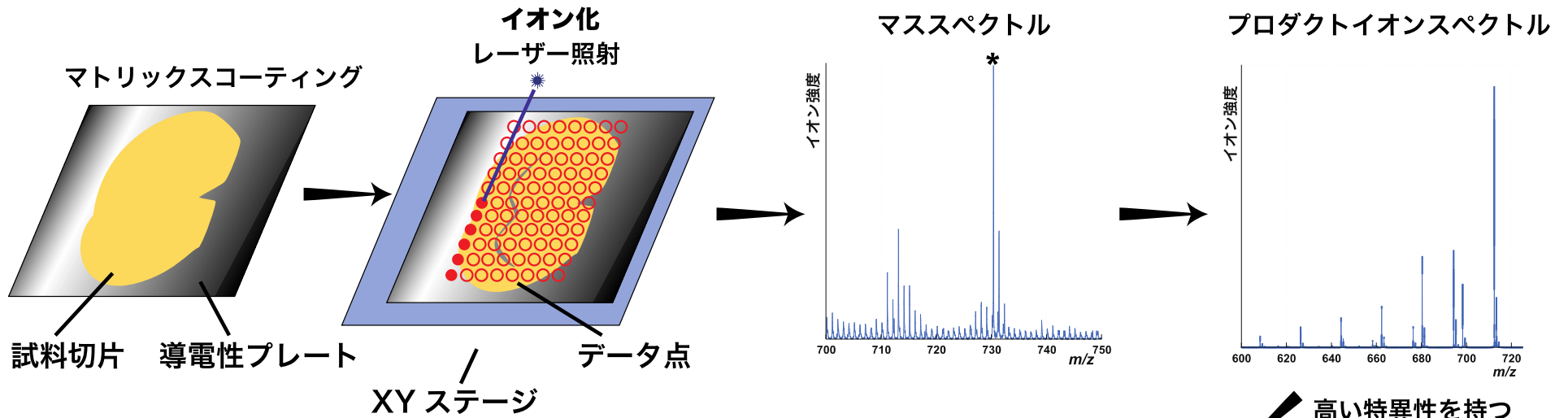
**見えないものを見る日本独自の技術**

## 【双方向性TR強化において期待される効果】

- 基礎(前臨床試験)から臨床試験(First in Human、適応拡大)へ、橋渡しが迅速化・効率化され、臨床試験の成功確率向上
- 臨床(試験)から基礎へ、耐性・薬物有害反応の機構解明・予測・克服の強力なツール

高度先駆的薬物動態・薬力学解析拠点として  
国内外の創薬シーズの研究拡大、日本発の医薬品開発の促進に貢献

# イメージング質量分析による可視化



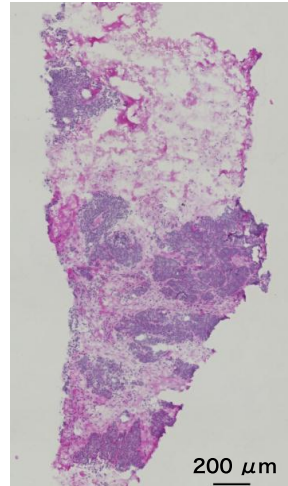
組織表面各点から得られたイオン強度分布を作成

高い特異性を持つイメージング

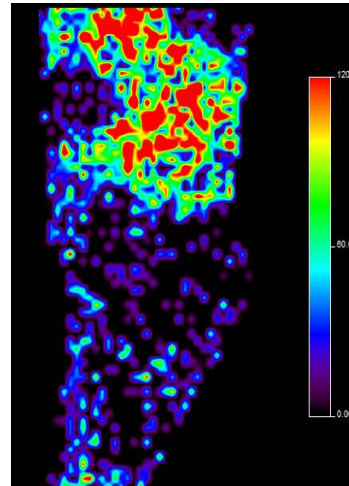
イオン強度分布の作成

化合物 X が腫瘍部位に到達していないことが見える。

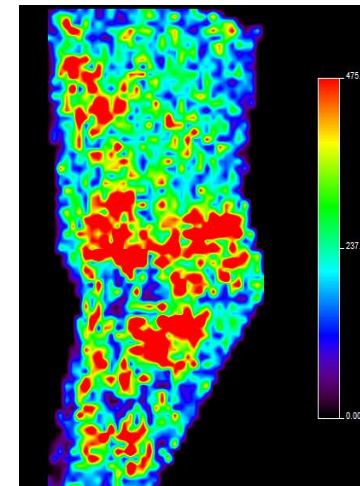
ヘマトキシリン・エオシン染色



化合物 X の強度分布



生体内部標準の強度分布



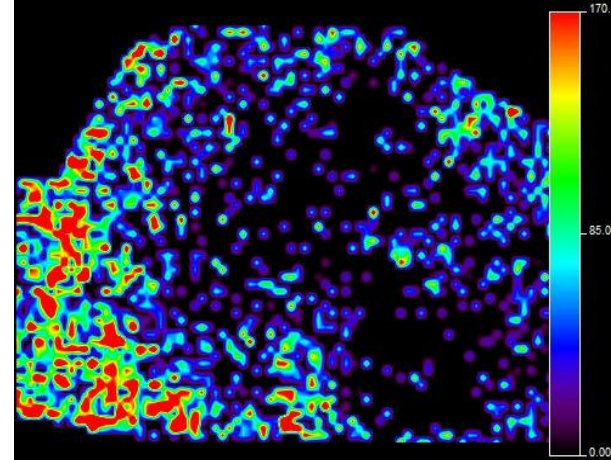
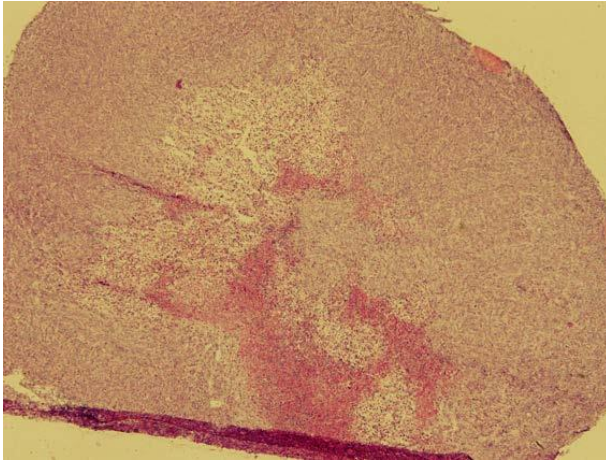
# 動物実験例(ヒト乳癌組織移植マウス)

光学写真

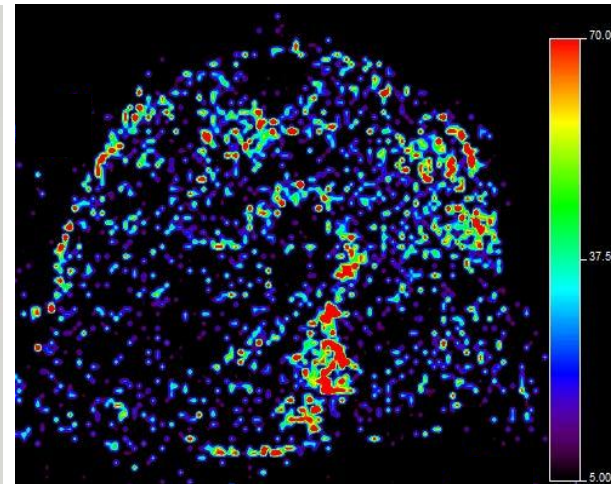
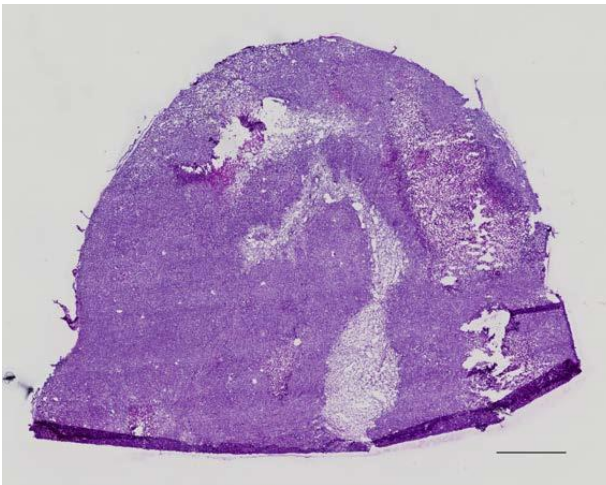
イメージング質量分析像

解像度: 60  $\mu$  m

化合物 Y



化合物 Z

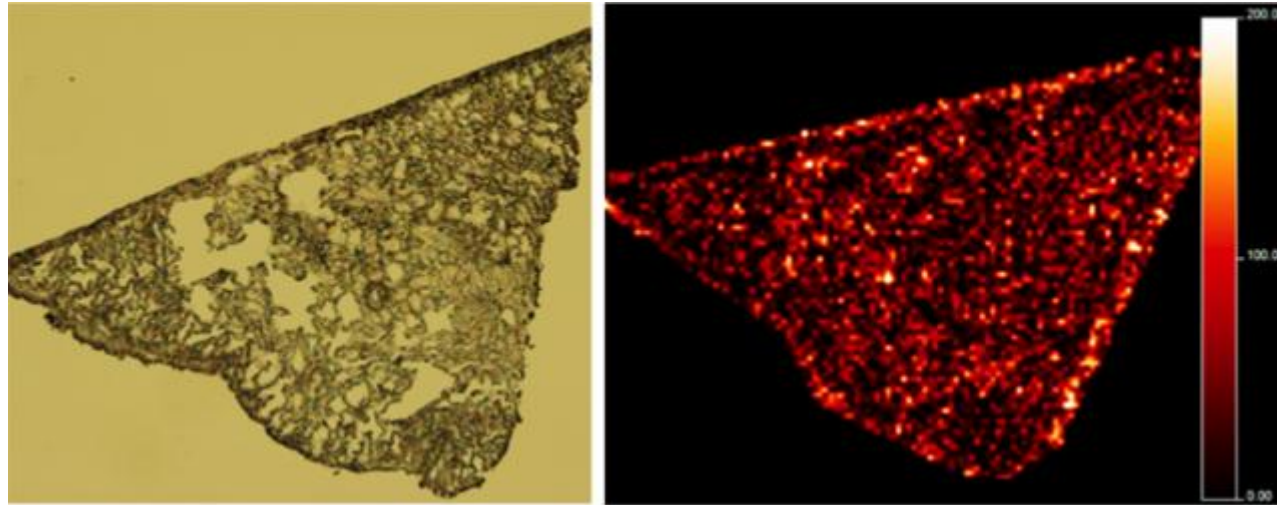


化合物Yは、腫瘍部位に選択的に集積しているのに対して、化合物Zは、腫瘍部位への分布は少ない。むしろ、壊死あるいは炎症部位への分布が有意である。イメージング質量顕微鏡により、腫瘍組織内部の詳細な分布が明らかとなっている。

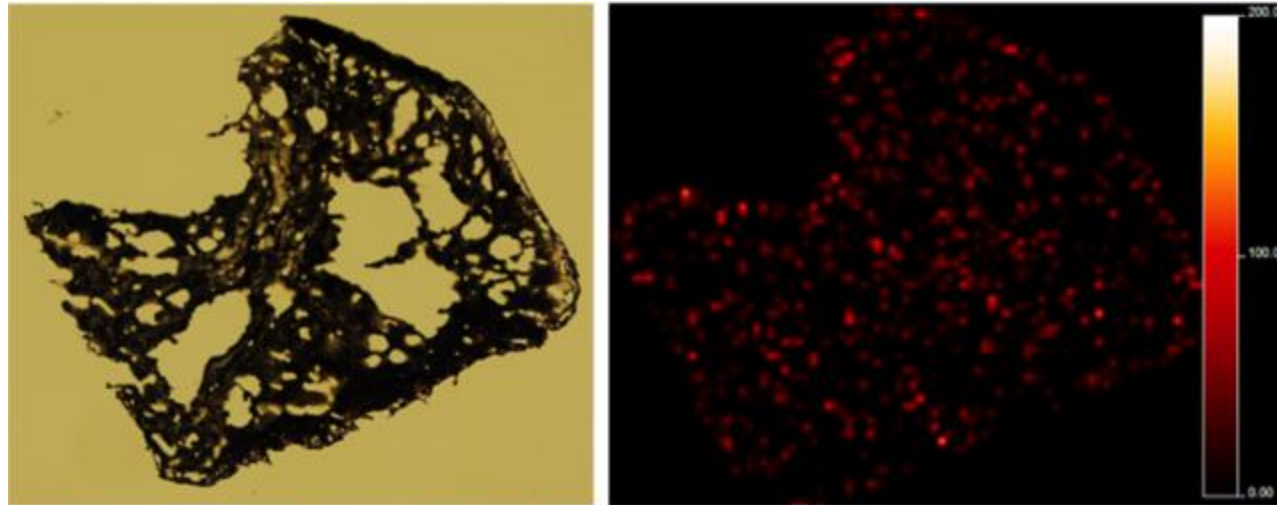
# 臨床試験実施例(非小細胞肺癌患者)

解像度: 60  $\mu$  m

腫瘍中心部



正常肺組織



非小細胞肺癌に適応を持つ分子標的治療薬が、正常肺組織と比較し、腫瘍中心部に選択的に集積しているのが示されている。質量顕微鏡により、腫瘍組織への詳細な薬物分布が明らかとなっている。

島根大学医学部 呼吸器・臨床腫瘍学 磯部 威 教授との共同研究

# 質量顕微鏡を用いた薬物イメージングの有用性

- ✓ 放射ラベル体を用いない薬物分布の画像化
- ✓ 細胞レベルでの薬剤分布
- ✓ 標的組織薬物濃度分布と臨床効果との比較
- ✓ 未変化体・代謝物の組織分布画像化
- ✓ 早期(First in man)臨床試験における有効性の予測
- ✓ 薬剤耐性メカニズムの解明
- ✓ 抗悪性腫瘍薬だけでなく抗ウイルス薬、抗菌薬など標的組織への薬物送達が必要な医薬品開発研究に有用

日本発の創薬研究手法でより早く患者の元へ新薬を届ける