

論文の内容の要旨

氏名：加藤 隆 史

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：*In silico*薬物動態シミュレーションを用いた製剤設計への応用研究

はじめに

医薬品の製剤開発において、目標とする血中濃度-時間曲線、すなわち吸収性を達成するような処方及び製造方法の設計はヒトにおける有効性並びに安全性を保証するために重要である。製剤開発を効率的かつ適切に進めるためには、より優れた製剤開発システムを構築して候補製剤を設計し、臨床試験での成功確率を高める必要がある。錠剤やカプセル剤等の経口固形製剤では、溶出試験法を適用した経口固形製剤の溶出性が評価されているが、これは生体内 (*in vivo*) での製剤溶出性並びに吸収性を予測するための評価系として有用な指標となる。また、近年、薬物の吸収、分布、代謝、及び排泄を考慮した吸収性の予測方法として、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを適用した方法が検討されている。溶出試験法を用いて得られた製剤の溶出曲線を *in vivo* 溶出性と仮定し、これを PBPK モデルに組み込むことによって溶出性の異なる製剤が吸収性に与える影響について精度良く予測できる新たな吸収性の予測方法となることが期待される。本研究では、難水溶性化合物を対象とした経口固形製剤の薬物動態 (PK) モデリング及び溶出試験法を組み合わせた吸収性に関する新規予測方法の開発と製剤設計への適用を試みた。また、臨床試験結果に基づき構築した PBPK モデルを用いて、消化管 P 糖タンパク質 (P-gp) が体内動態に及ぼす影響を評価することを目的とした新規の定量的解析方法について検討した。さらに、PBPK モデルを用いた生物学的同等性 (BE) の応用解析を行い、BE が判定可能な新規の溶出規格 (Clinically relevant specification、CRS) 設定方法について検討した。

薬物動態モデル及び溶出試験法を組み合わせた難水溶性化合物における吸収性の予測方法の構築

難水溶性化合物を用いた速放性を有する経口製剤を対象に、PK モデリング及び溶出試験法を組み合わせた吸収性の予測方法について検討した。本検討では難水溶性化合物である CS-758 をモデル化合物として使用した。吸収性の評価は動物種としてラットを用いた。初めに、薬物動態解析・製剤設計ソフトウェア GastroPlus (Simulations Plus 社製) を用い、CS-758 の物理化学的特性、生理学的特性、及び溶液のラットへの経口投与後の PK 試験結果に基づき PK モデルを構築した。その結果、実測及び予測の血中濃度-時間曲線は同様に求めることができた。次に、CS-758 懸濁液を用いて様々な溶出試験条件を検討し、得られた溶出曲線を構築した PK モデルに組み込むことで、懸濁液のラットへの経口投与後の血中濃度-時間曲線を調べた。pH 6.9 の溶出試験第 2 液 (JP2 液) 又はラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む JP2 液を用いたパドル法による CS-758 懸濁液の溶出曲線、及び CS-758 懸濁液のラットへの経口投与後における実測及び予測の血中濃度-時間曲線を図 1 に示す。その結果、最高血中濃度 (C_{max}) 及び血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の予測精度が最も良好な溶出試験条件は 0.15% の SLS を含む JP2 液 500 mL 及びパドル回転数 75 回転であることが明らかとなった。

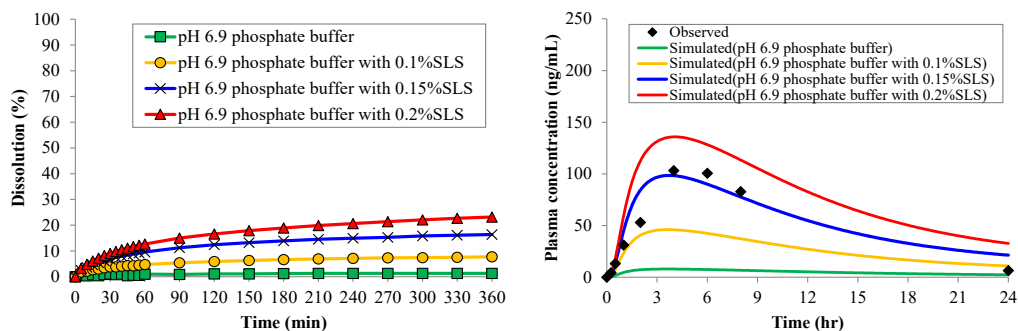


図 1 CS-758 懸濁液の溶出曲線 (平均、 $n=3$)、
及び CS-758 懸濁液のラットへの経口投与後における実測及び予測の血中濃度-時間曲線

最後に、選定した溶出試験法及び PK モデルを用い、CS-758 及びポリビニルピロリドン (PVP) を重量比

1:1 で調製した固体分散体の吸収性を予測することで、溶出性の異なる製剤の吸収性が予測可能か検証した。CS-758 懸濁液及び固体分散体懸濁液の溶出曲線及びラットへの経口投与後の実測及び予測の血中濃度-時間曲線を図 2 に示す。その結果、選定した溶出試験法を用いて得られた溶出曲線を PK モデルに組み込むことで、CS-758 懸濁液のみならず、固体分散体懸濁液の吸収性も精度良く予測できることが明らかとなった。従って、構築した方法を適用することで、難水溶性化合物を含む様々な製剤の吸収性を精度良く予測することが可能となり、本方法は、目標とする吸収性が達成できる新規の吸収性の予測方法として応用可能と考えられる。

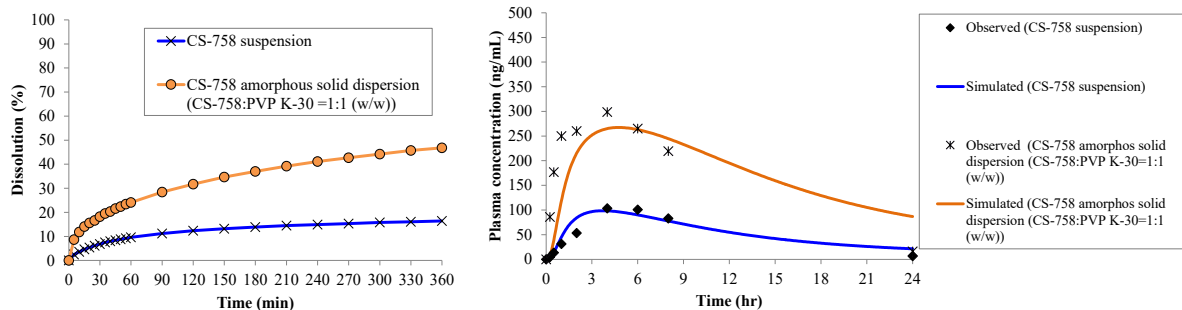


図 2 CS-758 懸濁液及び固体分散体懸濁液の溶出曲線 (平均、n=3) 及びラットへの経口投与後の実測及び予測の血中濃度-時間曲線

生理学的薬物動態モデリングを適用した消化管 P 糖タンパク質の薬物体内動態への影響における定量的解析

近年、薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を考慮した吸収性の予測方法として、PBPK モデルの適用が検討されている。この方法はヒトの薬物体内動態を予測するために、前臨床、臨床試験、及び規制当局への申請に適用されている。また、薬物間相互作用 (DDI) に関する規制文書では、DDI の影響を定量的に予測するための PBPK モデルの有用性が強調されている。消化管には薬物排出トランスポーターである P-gp が発現していることが知られており、この P-gp により吸収途中のエドキサバンが細胞外に汲み出す働きがあるため吸収の際のバリアーとして機能している可能性がある。エドキサバンをモデル化合物として用い、消化管に発現している P-gp が経口固形製剤の吸収性に与える影響を定量的に解析することを目的に、PBPK モデルを構築した。エドキサバンの物理化学的特性及び生理学的特性、非臨床試験及び臨床試験に関連する情報に基づき、消化管 P-gp の影響を組み込んだ PBPK モデルを構築した。エドキサバンの PBPK モデルは、GastroPlus を用いて構築した。構築した PBPK モデルを用いて、消化管 P-gp の有無がエドキサバンの吸収性に与える影響を評価した。図 3 にエドキサバンの PBPK モデルを示す。PBPK モデルは、静脈内投与後及び経口投与後の実測を予測することができた。また、静脈内投与後及び経口投与後の血中濃度-時間曲線について、予測と実測との相関係数 (R^2) は 0.9860 であった。特に、投与後 8 時間から 24 時間における血中濃度-時間曲線の消失相の傾きの違いが再現されていた。更に、PBPK モデルはエドキサバンのマスバランス試験で観察された代謝量や排泄量を再現可能なモデルであることも明らかとなった。P-gp 阻害剤のエリスロマイシン併用投与時の DDI 試験で、エドキサバンの C_{max} 及び AUC の増加が認められたが、これが PBPK モデルにより再現可能か調べた。

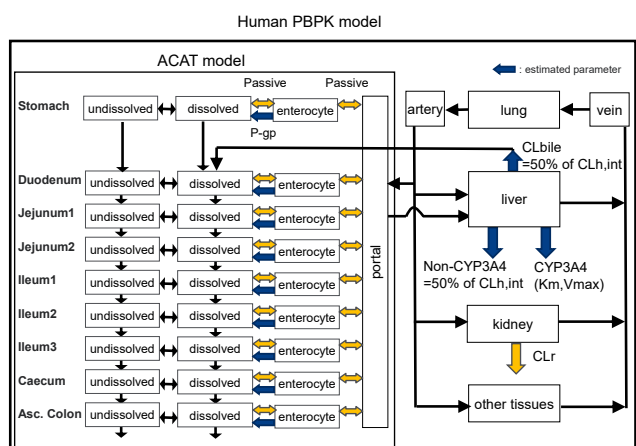


図 3 エドキサバンの PBPK モデル図

P-gp 阻害の影響については、PBPK モデルにおいて消化管の P-gp の影響が無いと仮定することで血中濃度-時間曲線を検討した。その結果、実測及び予測の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 395.1 ng/mL 及び 3192 ng·hr/mL、433.6 ng/mL 及び 3057 ng·hr/mL であった。よって、エリスロマイシンとの併用投与時に観察されたエドキサバンの PK は主として消化管の P-gp の阻害による影響であることが明らかとなった。最後に、投与後 8 時間から 24 時間における血中濃度-時間曲線の消失相の傾きの違いの原因について評価

するために、消化管における P-gp 活性の有無が経口投与後の小腸及び大腸における吸収挙動に与える影響について PBPK モデルを用いて検討した。PBPK モデルを用いた、空腸コンパートメント及び大腸コンパートメントにおける、P-gp 活性の有無によるエドキサバンの吸収予測量を図 4 に示す。その結果、空腸ではエドキサバンが速やかに吸収された。一方、大腸では 8 時間後から緩やかに吸収されることが明らかとなった。また、消化管の P-gp 活性が無いと仮定した場合、P-gp 活性があると仮定した場合と比べて大腸における吸収量が増大した。よって、投与後 8 時間から 24 時間における血中濃度-時間曲線の消失相の傾きの違いの理由として、P-gp の影響によって小腸から吸収されなかったエドキサバンが大腸に移動し、その後 P-gp の影響を受けながら大腸で緩やかに吸収されたことが示唆された。本研究で得られた知見から、PBPK モデルを適用した新規の解析方法によって、消化管 P-gp がヒト体内動態に与える影響について定量的な解析が可能と考えられる。

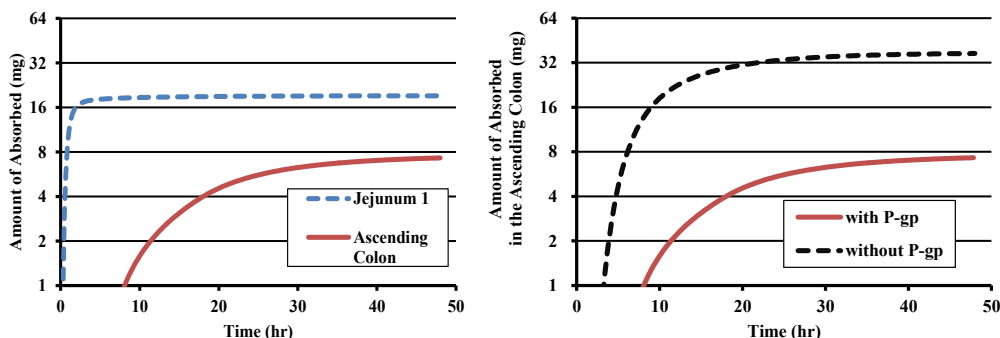


図 4 PBPK モデルを用いた、空腸コンパートメント及び大腸コンパートメントにおける、P-gp 活性の有無によるエドキサバンの吸収予測量

生理学的薬物動態モデリングを適用した経口固形剤の溶出規格 (Clinically relevant specification (CRS)) 設定方法の構築

経口固形剤を対象に、BE 試験結果を活用した PBPK モデリングによる CRS の手法を検討した。評価には難溶性のモデル化合物を用い、BE 試験で投与された 3 種の製剤 A~C を用いた。BE 試験は健康人を対象に行われた。BE 試験の結果、製剤 B は製剤 A と生物学的に非同等と判定された製剤、製剤 C は製剤 A と同等と判定された製剤である。初めに、モデル化合物の物理化学的特性及び生理学的特性、モデル化合物の静脈内投与後及び製剤 A の経口投与後の臨床試験 (Clinical study I) に基づき、PBPK モデルを構築した。その結果、本モデルは臨床試験結果を精度良く記述できた。次に、溶出試験法の選定を目的に、様々な溶出試験液及びパドル回転数にてスクリーニング試験を行った。その結果、評価した溶出試験法のうち、試験液としてトシル酸塩液 (pH 3.0) 900 mL 及びパドル回転数 25 回転において製剤 A と製剤 B との溶出率の差が最も大きく、識別性を有する試験法であることが明らかとなった。製剤 A 及び製剤 B の溶出率の差は 15 分、30 分、及び 45 分時点においてそれぞれ 28%、15%、及び 8%であった。本結果に基づき、溶出試験法としてトシル酸塩液を用いた試験法を選定した。本溶出試験法を用いて、製剤間の溶出挙動の類似性を判定する指標として f_2 関数を適用することで製剤 A~C の類似性判定を行った。製剤 A~C の溶出曲線、及び f_2 関数の結果を図 5 に示す。 f_2 関数による類似性の判定により、選定した溶出試験法は、臨床試験結果を反映した識別性を有する溶出試験法であることが明らかとなった。さらに、製剤 A~C の吸収性が PBPK モデルで予測可能か検証することを目的に、得られた製剤 A~C の溶出曲線を PBPK モデルに組み込むことによって吸収性を調べた。製剤 A と製剤 B の PK を比較した臨床試験 (Clinical study II)、製剤 A と製剤 C の PK を比較した臨床試験 (Clinical study III) に基づき、製剤 A~C の吸収性を調べた。製剤 A~C の経口投与後における実測及び予測の血中濃度-時間曲線を図 6 に示す。その結果、製剤 A~C の予測の血中濃度-時間曲線は、臨床試験における実測の曲線とほぼ一致した。よって、PBPK モデルは臨床試験結果を反映しているモデルであることが検証された。また、

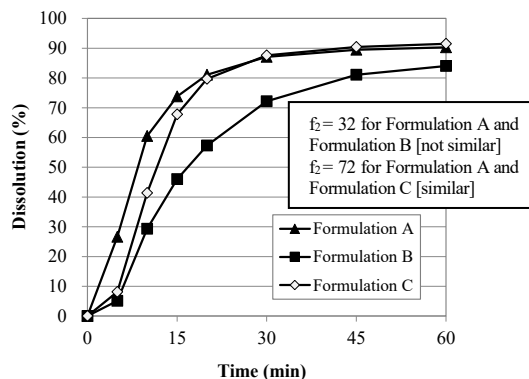


図 5 製剤 A、製剤 B、及び製剤 C の溶出曲線及び f_2 関数

得られた結果に基づき、選定した溶出試験法は臨床試験で生物学的に同等／非同等と判定された製剤を識別可能な試験法であることが明らかとなった。

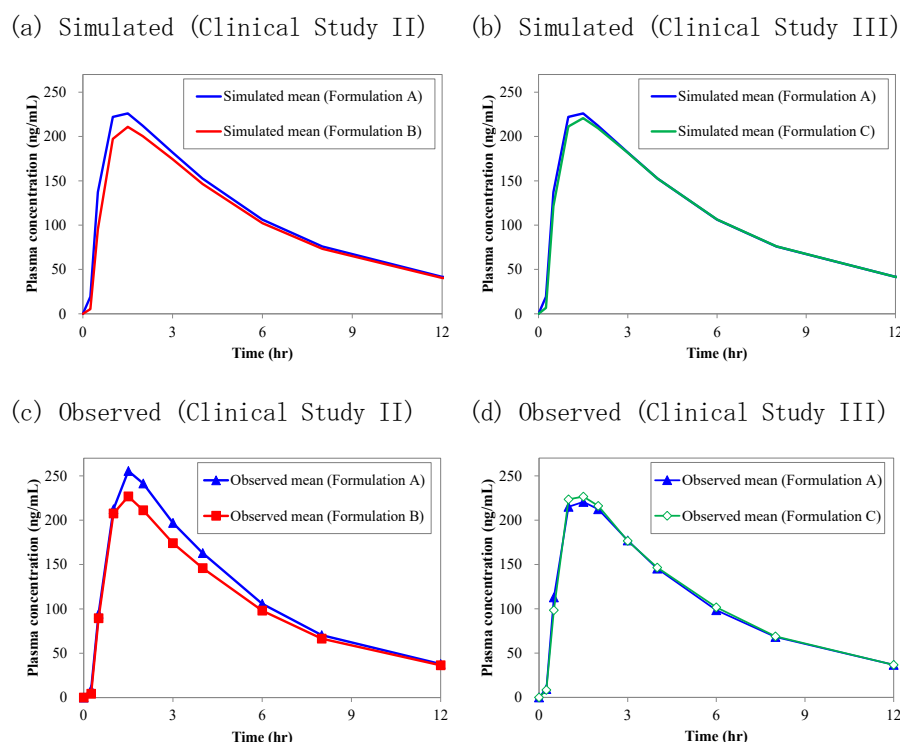


図6 製剤A～Cの経口投与後における実測及び予測の血中濃度-時間曲線

最後に、臨床上、生物学的に非同等となる可能性がある製造品を排除するための溶出試験規格、すなわち CRS を設定することを目的に、溶出試験法の規格時点及びその時点における規定された有効成分の溶出率 (Q 値) について検討した。30 分時点の溶出率が 75%を示す溶出曲線を有する製剤を仮想製剤として作成し、PBPK モデルを用いて、製剤 C と仮想製剤とを比較した BE シミュレーションを行った。製剤 C に対する仮想製剤の BE シミュレーションの結果、仮想製剤は製剤 C と生物学的に同等と判定された。本結果に基づき、生物学的に非同等と判定された製剤 B の 30 分時点の溶出率が約 70%を示したことを踏まえ、CRS として「30 分間の Q 値は 75%」を提案した。本研究の PBPK モデルを適用した新規の予測手法を適用することで、溶出曲線と吸収性との間に良好な相関関係を得ることができ、BE を判定可能となる溶出試験法の規格時点及び Q 値 (CRS) の設定が可能となることが明らかとなった。

まとめ

医薬品の製剤開発を効率的かつ適切に進めるためにはより優れた製剤開発システムを適用して候補製剤を設計し臨床試験での成功確率を高めることが重要である。本研究では、難水溶性化合物を用いた経口固形製剤の吸収性の予測精度を向上させるために、PK モデリング及び溶出試験法を組み合わせた新規の吸収性の予測方法を開発することで製剤の吸収性をより精度良く予測することが可能となった。また、消化管に発現している P-gp が経口固形製剤の吸収性に与える影響を解析するために、PBPK モデルを適用した新規の解析方法を適用することで消化管 P-gp がヒト体内動態に与える影響について定量的な解析が可能となった。さらに、経口固形製剤の BE 試験結果を活用し、PBPK モデルを適用した CRS の設定を試みた。その結果、PBPK モデルを適用した CRS の設定方法を構築することにより BE が判定可能となったことから、有効性及び安全性を考慮し、目標とする吸収性を達成するための CRS の設定及び処方設計等への活用が新たに可能となった。以上、本研究により検討した新規の吸収性の予測方法及び評価方法は、医薬品の製剤開発における臨床試験での成功確率の向上並びに上市製剤の有効性及び安全性の保証への貢献に寄与するものと考えられる。