

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 松本 宜明

（副査） 教授 藤井 まき子 教授 鈴木 豊史

教授 辻 泰弘

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ことが重要である。一般に、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生体内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生体内の溶出性と仮定し、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調べた報告は限られている。

本論文では、初めに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、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の予測方法について検討した。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。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。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モデルに組み込み、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。その結果、最高血中濃度及び血中濃度-時間曲線下面積の予測精度が最も良好な溶出試験条件は0.15%のラウリル硫酸ナトリウムを含む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。構築した方法を適用することで、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、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であることを明らかにした。

次に、エドキサバンをモデル化合物として、消化管に発現しているP糖タンパク質（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モデルを適用した。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。その結果、静脈内投与後及び経口投与後の実測を精度良く予測でき、マスマルバ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が明らかとなった。さらに、P-gp阻害剤のエリスロマイシン併用投与時の薬物間相互作用を調べ、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を明らかにした。

さらに、PBPKモデルを適用した経口固形製剤の溶出規格（Clinically relevant specification（CRS））設定方法の検討を行った。難溶性のモデル化合物を用い、物理化学的特性及び生理学的特性、静脈内投与後及び経口投与後の臨床試験に基づき、PBPKモデルを構築した。その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回転は識別性を有する試験法であることが明らかとなった。この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 関数を適用した。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、臨床試験と比較した。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。次に、临床上、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。その結果、「30 分間の Q 値は 75%」を提案できた。PBPK モデルを適用した新規の予測手法により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、生物学的同等性を判定可能となる溶出試験法の規格時点及び CRS の設定が可能となることを明らかにした。

本研究により得られ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する。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 3年 9月 16日