



Title	難水溶性弱塩基性医薬品の生体内挙動予測技術開発を目指したin vitro-in silicoアプローチの確立
Author(s)	松井, 一樹
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69673
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (松 井 一 樹)

論文題名

難水溶性弱塩基性医薬品の生体内挙動予測技術開発を目指したin vitro-in silicoアプローチの確立

論文内容の要旨

近年の創薬技術の進歩に伴い、低分子医薬品候補化合物は高い薬理活性を有する反面、難水溶性の性質を有する傾向にある。消化管内での低い溶解度、溶解速度は医薬品の経口吸収性を制限する。従って、研究開発の早期段階で候補化合物の経口吸収性を予測し、開発継続の可否や製剤化技術を応用した曝露向上の必要性有無を判断する必要がある。固形製剤の溶出性は一般的に日本薬局法収載のパドル法溶出試験によって評価される。しかし、こういった定型の溶出試験は消化管内環境を模倣しておらず、in vitro溶出試験結果とin vivo薬物動態挙動が一致しない、in vitro-in vivo相関性 (IVIVC)の不成立が数多く指摘されている。特に2~7程度のpKaを有する弱塩基性医薬品の場合、酸性環境下の胃内で速やかに溶出したのちに中性付近のpHである小腸上部で平衡溶解度を超える薬物濃度を示す過飽和という状態が一時的に観察されることとなる。この過飽和状態は熱力学的に不安定な状態であるため、その後析出が生じ溶解濃度はいずれ平衡溶解度まで低下する。この過飽和の程度及び維持時間は経口吸収性に直結するが、これらの現象は既存の定型的な溶出試験では評価できず、また化合物の物理化学的性質のみからは予測できなかった。そこで、本研究ではこういった複雑な溶出挙動を示す難水溶性弱塩基性医薬品の経口吸収予測を目的として、ヒト絶食時の胃排出過程を忠実に再現した新規multi-compartment溶出試験、Gastrointestinal Simulator (GIS)溶出試験とin silicoモデルを用いて生体内挙動予測法の確立を試みた。

まず、90%以上の経口吸収率を示すフルコナゾールと、ヒト消化管内で過飽和と析出を示し制酸剤併用で曝露が低下するジピリダモールをモデル化合物として、各々の溶出挙動をGIS溶出試験で評価した。GISは胃・十二指腸・空腸を模した3つのチャンバーで構成される溶出試験器で、各々のチャンバーの試験液には胃及び小腸模倣液 (リン酸緩衝液)を用いている。チャンバー間の送液速度及びチャンバーの攪拌速度、そして分泌液の供給速度は絶食状態におけるヒトの胃・消化管運動を再現している。高溶解性を示すフルコナゾールは、GIS溶出試験で胃模倣液のpHに関わらず同等かつ完全な溶出パターンを示した。この実測薬物濃度は析出がないと仮定した理論曲線とほぼ重なる推移を示したことから、フルコナゾールはGIS溶出試験器で析出を生じないことが示唆された。次に弱塩基性医薬品であるジピリダモールの溶出挙動も同様にGIS溶出試験器で評価したところ、pH 6.0の胃模倣液を用いた場合に大きく溶解度推移が低下した。十二指腸及び空腸チャンバーではジピリダモールの平衡溶解度を大きく超える溶解薬物濃度が観察され、過飽和状態にあることが示された。また、理論濃度推移と実測値を比較するとpH 2.0の胃模倣液を用いた場合には一部が析出している事が明らかとなった。この両薬物のGIS溶出試験における挙動は、制酸剤併用下における血漿中濃度の変動を説明しうるものであり、特に経口吸収速度が表れる最大血漿中濃度 (Cmax)の低下率を再現していた。従って、GIS溶出試験は過飽和・析出現象の検出と、制酸剤併用に伴う曝露変動のin vivo予測性に優れた試験系である事が示唆された。

続いて、製剤評価におけるGIS溶出試験の有用性を評価する目的で、薬物動態挙動が異なる2製剤 (液剤、カプセル剤)が臨床応用されている難水溶性弱塩基性医薬品、イトラコナゾールのin vitro溶出試験を行った。著しく低い水溶性を示すイトラコナゾールの溶出挙動を正確に推定するため、通常のリン酸緩衝液のみならず、胆汁酸とリン脂質を含むヒトの小腸液を模倣したFaSSIFを試験液として、両製剤の溶出挙動を評価した。2製剤のin vitro溶出率の比率と臨床におけるAUC比率を比較した結果、FaSSIFを用いたGIS溶出試験では適切に2製剤の薬物動態特性を捉えている事が示された。また、製剤中に含まれる可溶化剤によりミセル化された薬物が消化管上皮細胞を透過できず膜透過係数が低下する可能性を考慮して、GIS溶出試験で得られた過飽和懸濁液からの薬物吸収性を消化管上皮細胞モデルであるCaco-2単層細胞膜透過試験で評価したところ、膜透過係数がカプセル剤と内用液で同程度であることを明らかとした。この結果は即ち、イトラコナゾール2製剤のIVIVC検討が妥当である事を意味している。以上から、GIS溶出試験とCaco-2

細胞膜透過試験を組み合わせることにより、製剤間の血中曝露比率を適切に推定できることを示した。

GIS溶出試験のさらなる有用性評価として、時間推移を加味した動的な予測が可能か、生理学的経口吸収モデルを構築して検証した。モデル医薬品にジピリダモールを用い、溶出速度パラメーターを定型のパドル法溶出試験で、過飽和と析出に関する速度パラメーターをGIS溶出試験から推定した。そしてこれらを加味した経口吸収モデルを記述し、ヒトの体内薬物挙動を推定し実測データとの比較を行った。その結果、*in vitro*溶出試験を元に構築した経口吸収モデルは、消化管内濃度推移のみならず血漿中薬物濃度推移も良好に再現していた。以上の結果から、GIS溶出試験と経口吸収モデルを組み合わせることにより弱塩基性医薬品の動的なヒト体内挙動予測が可能となることが示された。

以上、本研究では複雑な溶出挙動を示す難水溶性弱塩基性医薬品の経口吸収性予測を目的として、新規溶出試験、GIS溶出試験を用いて生体内挙動予測法の確立を試みた。GIS溶出試験が*in vivo*で生じている過飽和と析出の検出だけでなく、制酸剤併用時の曝露変動の予測にも有用であることを明らかとし、人工腸液を用いた試験系を構築する事で超難水溶性医薬品の製剤比較が可能であることを示した。さらに、GIS溶出試験と経口吸収モデルを組み合わせる事で時間推移を考慮した動的な生体内薬物挙動の予測にも成功した。本研究で構築したGIS溶出試験及び数理的経口吸収モデルによる生体内薬物挙動予測手法が、近年増加する難水溶性医薬品候補化合物の研究開発の加速、剤形追加を介した既存医薬品のライフサイクルマネジメント、そしてQuality by Designを志向した製剤設計など、医薬品の研究開発の効率化促進に寄与することを期待する。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (松 井 一 樹)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	藤尾 慈
	副 査	教授	上島悦子
	副 査	教授	中川晋作

論文審査の結果の要旨

本研究は、multi-compartment溶出試験であるgastrointestinal simulator (GIS)を用いて、難水溶性弱塩基性医薬品の溶出評価を行い、体内挙動予測を行うための基盤技術の確立を目指す研究である。申請者は、消化管の各部位（胃、十二指腸、空腸）を模した複数のチャンバーを用いることにより、難水溶性医薬品の体内での溶出挙動をGISで再現することに成功している。また、GISを用いた溶出試験の結果と経口吸収モデルを組み合わせることにより、難水溶性医薬品の体内動態を予測し得る可能性を示した。申請者が開発した技術は、医薬品開発のみならず、薬物相互作用や医薬品使用の個別適正化にも応用可能である。

以上、本研究により提案された生体内薬物挙動予測技術は、難水溶性医薬品の臨床薬物動態学に大きく貢献することが期待され、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。