

氏 名	大西 元樹
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬科学
学位授与番号	博乙第 4560 号
学位授与の日付	令和 6 年 9 月 25 日
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)

学位論文の題目	ジェネリック医薬品の効率の開発に資するヒト経口投与後血漿中濃度推移予測システム Dissolution-Absorption Prediction (DAP) workflow の構築
---------	--

学位論文要約

【背景・目的】

多くの薬物は、投与の利便性から、固形製剤として開発・上市されている。固形製剤は、経口投与後、消化管内で崩壊、分散していくと共に、薬物自身が溶解することで、小腸から吸収される。したがって、経口製剤からの薬物吸収は、製剤の剤型、硬度、崩壊・溶解機構などの製剤特性、更に主薬自身の pK_a 、 $\log D$ 、溶解度、結晶形などの物理化学的特性により、大きな影響を受ける。更には、経口投与後の胃排出を含む消化管内移行と、それに伴う pH、胆汁酸濃度、消化管内水分量などの生理学的特性の変化にも、大きく左右されると考えられる。また近年、新薬候補となる多くの化合物が難水溶性を示すため、主薬の溶解性を改善させる製剤的工夫が必要となり、その成否が開発の鍵となる。

ジェネリック医薬品の開発においては、先発医薬品との生物学的同等性 (Bioequivalence: BE) を担保する必要があるが、先発医薬品の「処方」には、特許が取得されていて使用できないものも多く、先発医薬品と同じ体内動態を示す製剤を調製することは容易ではない。また、剤形を従来型の錠剤から口腔内崩壊錠 (OD 錠) に変更して製造する場合も多いが、このような場合も、当然ながら、BE の担保が必要となる。

先発医薬品との BE を確認するために、通常、*in vitro* 溶出試験や *in vivo* ヒト BE 試験が実施される。製剤の溶出性を評価する方法は、日本においては、いわゆるパドル法と呼ばれる日本薬局方 (JP) の JP II による溶出試験である。しかし、JP II を用いた溶出試験の条件は、*in vivo* の消化管管腔内の環境とは大きく異なっており、JP II による *in vitro* 溶出試験により得られた溶出特性から、*in vivo* 経口投与後の消化管管腔内における薬物溶出挙動を推定することは、非常に困難である。

BE 評価のために、*in vitro* 溶出試験と *in vivo* ヒト試験の相関性 (*in vitro-in vivo* correlation: IVIVC) を指標として評価する概念がある。様々な研究者が IVIVC を評価するモデルを報告しているが、良好な BE 評価が得られる方法は多くない。本研究では、ジェネリック医薬品の開発を迅速に推し進めることを目的に、開発製剤のヒト経口投与後の主薬の血漿中濃度時間推移の推定、及び先発製剤との同等性の推定を可能とする予測システム Dissolution-Absorption Prediction (DAP) workflow の構築を目指した。

【実験方法】

経口投与後の製剤が曝露される消化管管腔内の pH 変化を再現させるために、製剤の胃排出とその後の小腸内移行を反映した溶出試験として *In vitro* Two-Cells Connected Dissolution (TCCD) システムをデザインした (Figure 1)。試験液には、胃を想定した「G セル」に、精製水で 3 倍に希釈した模擬胃液 (SGF、pH1.6) を、小腸を想定した「I セル」に、SGF と模擬腸液 (SIF、pH6.5) の混合液 (2 : 1、v/v、pH5.5) を満たした。SGF はヒトにおける胃排出の半減期 15 分を反映させる速度 3.2 mL/min で、SIF は 1.6 mL/min で送液し、「I セル」内の pH が小腸管腔内

の変化を反映するように調整した。尚、SIF には、人工腸液 FaSSIF と同等の溶解度を与えるポリソルベート 80 (PS) 濃度を検討し、必要に応じて添加した。錠剤は、「G セル」内に、2 mm メッシュ上に乗せ、攪拌子 (ダブルクロスヘッド、Φ30 mm) 上に設置することで、

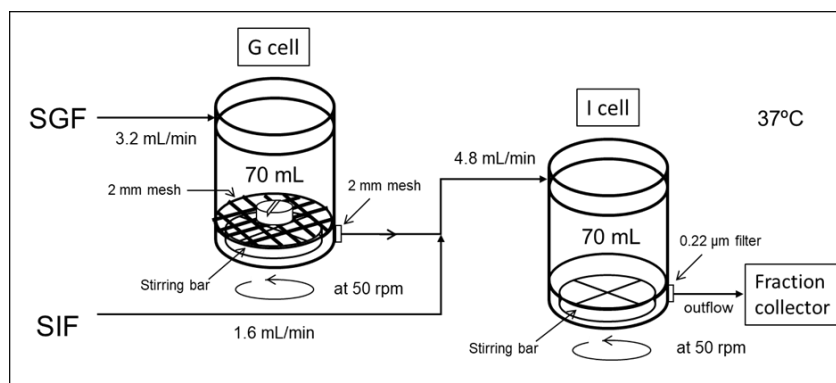


Figure 1. Schematic diagram of Two-Cell Connected Dissolution (TCCD) system.

直径 2 mm 以下の粒子が胃排出を受ける現象を模倣できるようにした。「I セル」出口には、0.22 μm のフィルターを設置し、フィルターを透過した溶解した薬物が吸収にあずかるものとみなした。

TCCD システムで得た *in vitro* 溶出プロファイルを入力関数とし、先発医薬品投与後の血漿中濃度推移を解析することにより求めた薬物のヒト体内動態パラメーターを weight function とし、convolution 解析により、ジェネリック製剤経口投与後の血漿中濃度推移を推定し、先発医薬品との BE 評価を行った。これら一連の評価システムを DAP workflow と命名した。

DAP workflow の構築にあたっては、物性の異なる 3 種の主薬を含む製剤、即ち BCS クラス II の酸性薬物であるバルサルタン、BCS クラス III/IV の両性薬物であるフェキシフェナジン、BCS クラス IV の塩基性難水溶性薬物であるアビラテロン酢酸エステルについて、JP II 溶出試験の結果とも比較を行いつつ、ジェネリック製剤投与後のヒト血漿中濃度推移の推定及び先発製剤との BE 評価を行い、本 DAP workflow の妥当性を検証した。

【結果・考察】

バルサルタン製剤: 普通錠である先発製剤に対し、苦味マスキングにオイドラギット EPO を用いたジェネリック OD 錠について検討を行った。まず、JP II 溶出試験により、両製剤の溶出性を評価したところ、pH1.2 を除く、pH3.0、pH6.8 の緩衝液及び精製水において、ジェネリック製剤からのバルサルタンの溶出は、先発製剤を有意に下回る結果であり、両製剤が同等の *in vivo* performance を示す可能性を想起できるものではなかった。一方で、TCCD システムにより得られた溶出プロファイルは、両製剤からのバルサルタン溶出挙動が、極めて類似していることを示した (Fig. 2 (A))。DAP workflow に従い、ジェネリック OD 錠経口投与後のバルサルタンの血漿中濃度時間推移の推定を行った結果、算出した予測曲線は実測値を極めて良好に捉えた ($R^2 = 0.9807$, $p < 0.001$)。算出した PK パラメーター (AUC , C_{max} , T_{max}) も、実測値から算出した値に対する比も 0.920~0.991 と極めて良好であり、先発製剤に対する比 (AUC , C_{max}) も 1.00、0.983 となり、両製剤の BE を示すことができた。

ジェネリック OD 錠において苦味マスキングに用いたオイドラギット EPO は、酸性下では溶解するが、中性域では溶解しない性質を持っている。従って、単一の pH 環境下で行う JP II

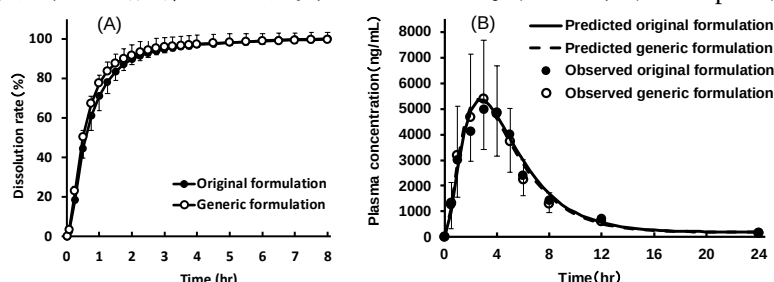


Figure 2. Dissolution study for valsartan by TCCD system and prediction of plasma concentration-time profile of valsartan oral administration.

溶出試験では、pH1.2 ではオイドラギット EPO は速やかに溶解するので、主薬の特性に応じた溶解がみられた一方で、その他の pH 及び精製水では、オイドラギット EPO の溶解特性に規定されたと考えられた。TCCD システムで提示された溶出挙動が先発製剤とほぼ一致し、かつ DAP workflow により BE が得られたということは、ジェネリック OD 錠が *in vivo* において、その開発コンセプト通り、胃内で速やかに溶解し、その後は主薬の特性に規定された溶出が起こっていることを示唆していると考えられた。また、このことは、DAP workflow が、pH 依存性を持つようなコーティング基材や薬物を含有する医薬品に対して、*in vivo* 環境を反映した製剤の溶出挙動を表現できることを示していると考えられた。

フェキソフェナジン製剤: 先発、ジェネリック製剤とも苦味マスキングを施した OD 錠だが、先発製剤は、オイドラギット EPO と同様の性質を持つオイドラギット E100 で、ジェネリック製剤は、pH 非依存性のエチルセルロースでマスキングした製剤であった。JP II 溶出試験において、予想通り、pH1.2 を除く緩衝液は先発製剤からの主薬の溶出は有意にジェネリック製剤を下回った。しかし、pH1.2 においても先発製剤からの溶出はジェネリック製剤を下回る結果であり、両製剤が同等の *in vivo* performance を示す可能性を想起できるものではなかった。一方、TCCD システムにより得られた結果は、両製剤からのフェキソフェナジン溶出挙動が極めて類似していることを示した。DAP workflow に従い血漿中濃度時間推移の推定を行った結果、予測曲線は実測値を極めて良好に描写し ($R^2 = 0.9955$, $p < 0.001$)、かつ両製剤の主要 PK パラメーター比 (ジェネリック/先発) が 1.07、1.07 と両製剤の BE を示すことができた。

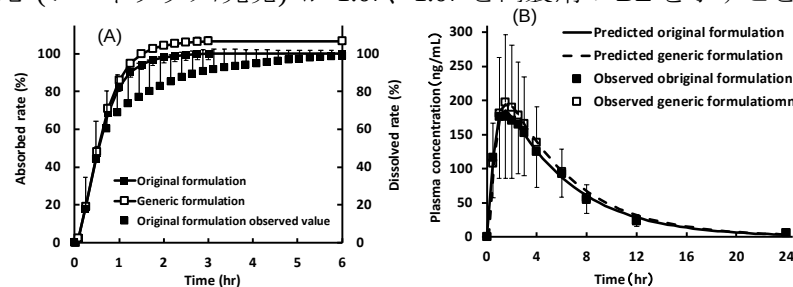


Figure 3. Dissolution study for fexofenadine by TCCD system and prediction of plasma concentration–time profile of fexofenadine after oral administration.

TCCD システムと JP II 溶出試験において、マスキング剤の性質からは説明できない大きな相違が観察されたことについて、種々、検討した結果、先発 OD 錠の JP II 溶出試験中にベッセル底に形成された「コーン」が、主薬の溶出を抑制していたことが明らかとなった。これは、先発製剤に含まれている不溶性の結晶セルロースがベッセル底に堆積したもので、JP II 溶出試験で見られる問題点の一つである。TCCD システムでは、この「コーン」が形成されることはなく、*in vivo* においても、「コーン」が主薬の溶出を妨げるようなことは起こらないと考えられるため、TCCD システムを基盤とした DAP workflow が、両製剤の *in vivo* performance を良好に描写するのに成功したものと考えられた。

アビラテロン酢酸エステル製剤: 両製剤とも普通錠だが、主薬が塩基性難水溶性薬物のため、溶解補助剤としてラウリル硫酸ナトリウム (SLS) が含まれる製剤となる。JP II 溶出試験では、両製剤とも、pH1.2 の緩衝液中で比較的速いアビラテロン酢酸エステルの溶解が認められたが、pH3.0 の緩衝液は溶出率が極めて低く、また pH6.8 の緩衝液及び精製水では有意な溶出を認めることができず、主薬の溶出特性を正確に評価及び比較するに至らなかった。TCCD システムにおいても、中性域での溶解性評価の不正確性が、*in vivo* 吸収性の推定に大きな影響を及ぼすと考えられた。そこで、PS 含有 SIF 利用の妥当性を検証したところ、TCCD システムにおいて FaSSIF 利用時と同等の溶解性を示さない可能性が示されたため、消化管腔内の模擬液として実績のある FaSSIF を SIF に用いることとした。また、従来、「I セル」出口に 0.22 μm のフィルターを設置していたが、それにより主薬の「I セル」中での溶解を過大評価していることが明らかとなったため、同フィルターを取り除いた改良型 TCCD システムにより溶出挙動を評価した。その結果、ジェネリック製剤からのアビラテロン酢酸エステル溶出は、先発

製剤よりも $C_{\max}$ が低くなる傾向を示したものの統計的には有意ではなく、 $T_{\max}$ 及び AUC もほぼ同等の結果が得られ、両製剤は、ほぼ同様の溶出挙動を示すものと考えられた。得られた結果を基に算出したヒト血漿中濃度推移は実測値を良好に描写するとともに ($R^2 = 0.9114$, $p < 0.001$)、両製剤の BE を示すことにも成功した (主要 PK パラメーターの比 (ジェネリック/先発); 0.934、0.903)。

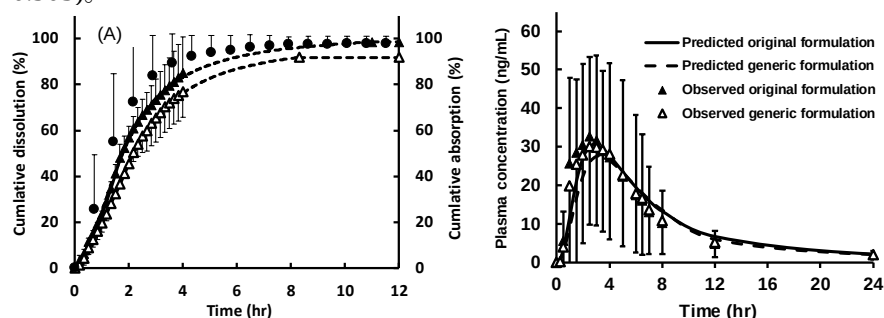


Figure 4. Dissolution study for abirateron acetate by TCCD system and prediction of plasma concentration–time profile of abirateron after oral administration.

アビラテロン酢酸エステル製の製剤検討においては、JP II 溶出試験では主薬の溶出性不良により判定不能となるなど、その中性域での溶解性の低さから、種々の工夫が必要となった。TCCD システムにおいても、SIF に FaSSIF を用いることで、より正確な評価が可能になったと考えられる。また、未溶解の主薬が多くなる様な難溶解性の薬物の場合、従来設置していた「I セル」出口のフィルターが、未溶解薬物を「I セル」内に留めることとなり、*in vivo* では未溶解のまま糞便中に排泄されると思われる薬物にも溶解の機会を与えることとなり、過大評価につながる事が明らかとなった。同フィルターを取り除くことは、易溶解性薬物の解析に影響しないと考えられることから、同フィルターは設置しないことを TCCD システムの基本構成とすることとした。以上、塩基性難水溶性薬物において、FaSSIF を SIF とすること、未溶解の薬物の堆積を解消した改良型 TCCD システムを採用することで、主薬の溶出特性を良好に描写し、先発製剤との BE を示すことに成功した。

【結論】

本研究は、ジェネリック医薬品の迅速な開発を推し進めることを目的に、TCCD システムを基盤とした DAP workflow を構築し、異なる物理化学的特性をもつ 3 つの主薬、様々な特性を持つ剤形の先発製剤及びジェネリック製剤について、経口投与後の血漿中濃度推移を推定し、BE 評価を行った。TCCD システムは、JP II 溶出試験では再現できない、連続的に変化する消化管腔内の pH 変化等を反映させることで、OD 錠における苦味マスキングによる pH 依存的な溶出挙動や中性域で極めて難水溶性を示す薬物の溶出特性を評価可能にした。更に、JP II 溶出試験の問題点の一つであるコーン形成による溶出抑制などを起こすことなく、良好なヒト血漿中濃度推移の推定及び先発製剤との生物学的同等性を示すことに成功した。本研究で構築した DAP workflow は、近年増加する難水溶性薬物や製剤的工夫を施した医薬品のジェネリック製剤の効率的な開発研究に寄与するものと考えられる。

3 参考論文および関連文献

【参考論文】

- 表題名 Efficient Evaluation of In Vivo Performance in Human for Generic Formulation by Novel Dissolution Absorption Prediction (DAP) Workflow
 著者名 Motoki Onishi, Kozo Tagawa, Maiko Jiko, Kayo Koike, Masato Maruyama, Hidetoshi Hashizume, Kazuhide Imagaki, Kazutaka Higaki
 雑誌名 Pharmaceutical Research, Volume 39 (9), 2203–2216, (2022) (IF:3.7)

【関連文献】

なし