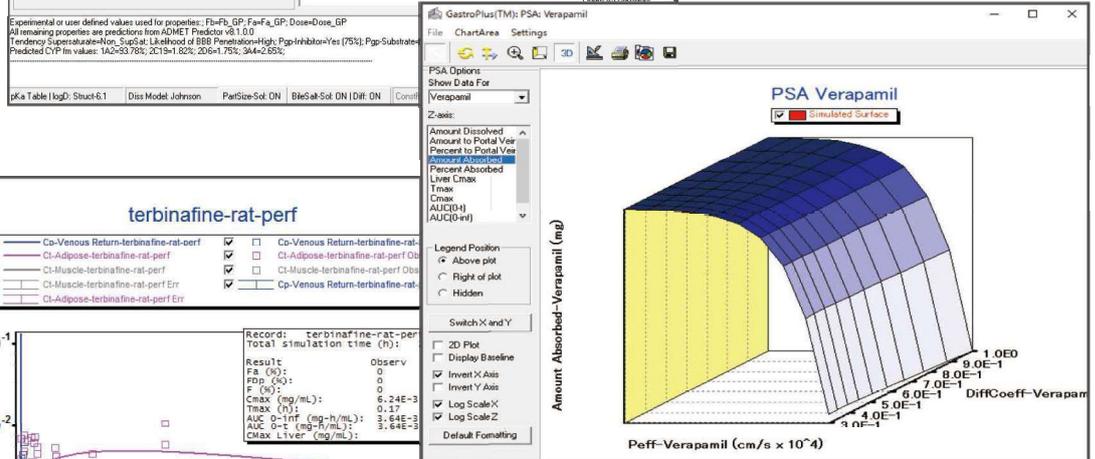
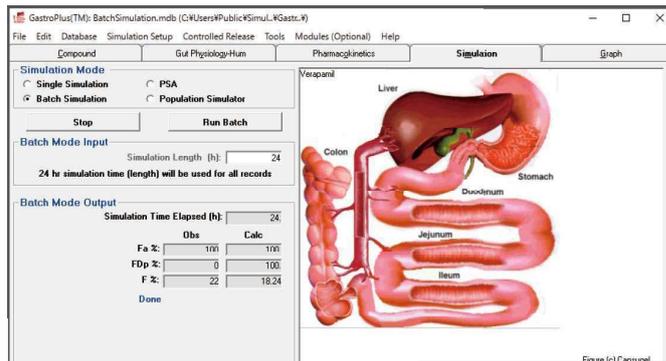




PBPK modeling software... from discovery through development

GastroPlus™



GastroPlus™は、ヒトや動物における静脈、経口、口腔内、眼、経鼻、経肺、経皮、筋肉内投与時の薬物の挙動や血中移行を解析・予測を行う、薬物動態シミュレーションソフトウェアです。生体内での複雑な相互作用（溶出や溶解、安定性、タンパク結合、代謝、トランスポーター、摂食による生理学状態の変動など）を考慮して薬物吸収を表現するため、薬物挙動を理論的に考察することに役立ちます。

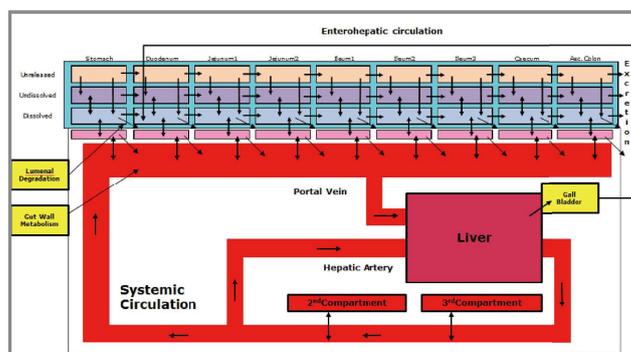
概要

GastroPlus™は、Core と呼ばれる基本モジュールと 10 種類のオプションモジュールを組合せて使用する事で、以下の用途に利用することが可能です。

- *in vivo* 試験の優先順位をつけるための化合物ライブラリースクリーニング
- クラス最高の *IVIVE* 手法による、ファーストインヒューマン (FIH) /動物用量の予測
- 動物またはヒトのリスク評価
- 当局への申請のための薬物間相互作用 (DDI) のシミュレーション
- 有効投与量を推定するための *PBPK* / *PD* モデルの構築
- 製品開発の指針となる *Quality by Design* (QbD) 実現
- メカニスティック *IVIVC* のための *in vivo* 溶出の解析
- 食餌による影響の評価
- 仮想の母集団 *PK* / *PBPK* 試験と生物学的同等性試験の実施・病態/小児ポピュレーションにおける適切な投与量および投薬計画の特定

GastroPlus™は、ミシガン大学Gordon Amidon教授らのグループが開発した *Compartmental Absorption and Transit* (CAT) モデルをベースにSimulationsPlus社が新たに開発した、*Advanced Compartmental Absorption and Transit* (ACAT) モデルをエンジンとして使用しています。

ACATモデルは、溶出、*pH* 依存の溶解、コントロールリリース、胃または大腸での吸収、小腸代謝、担体輸送、漏出/分泌、*PK* や各部位の表面積、*influx/efflux* トランスポーターの密度など小腸に関する多くの要素を考慮し、複雑な生体内での薬物挙動を *in silico* で表現することが可能です。Ver9.6からは、絶食時の *dynamic intestinal fluid* が追加され、摂取量、吸収量、分泌量に基づいて腸容積の変化をシミュレートできるようになりました。



GastroPlus™ には、以下の 10 種類のオプションモジュールが搭載されています。各モジュールの詳細については、モジュールカタログをご覧ください。

- *Additional Dosage Routes*

基本モジュールでシミュレーションできる、経口投与、静注投与に加えて、眼投与、肺投与、経皮投与、皮下注射、筋肉注射および口腔内投与時の体内動態シミュレーションを可能にします。

- *ADMET Predictor™*

シミュレーションに必要な物性値を化学構造 (*SD*、*RD*、*MOL*、*SMILES*) から予測します。*SimulationsPlus*社が開発をした物性予測ソフトウェア *ADMET Predictor™*と同じ予測モデルを使用しています。

- *Biologics*

抗体医薬の吸収、分配、クリアランスのシミュレーションを行い、*PBPK*モデリングを行います。*ADC*(抗体 - 薬物複合体)にも対応しています。

- *Drug-Drug Interaction (DDI)*

競合的および時間依存的な代謝やトランスポーターベースの薬物相互作用を予測します。*DDI*予測に必要なパラメータを持つ標準化合物のデータベースが搭載されています。

- *PBPKPlus™*

生理学的薬物動態モデル- *Physiological based pharmacokinetic (PBPK)* モデルのシミュレーションを行います。酵素やトランスポーター、タンパク結合、血流などを組み込むことで、より生体に近い薬物動態シミュレーションを可能にします。

- *PDPlus™*

Pharmacodynamics モデルを実測の *PD* データに合わせ、投与内容 (投与量、投与形態、投与計画) を変化した場合の *PD* 効果を予測します。

- *PKPlus™*

静脈注射による血中濃度時間データから薬物動態パラメータを算出します。経口投与と静注投与のデータを同時にフィティングさせる事が可能です。

- *Metabolism & Transporter*

トランスポーターによる影響を考慮した吸収と、代謝酵素を考慮した動態解析を行います。代謝物の生成を経時的に追うことも可能です。

- *Optimization*

実測値とシミュレーション結果を合わせるようにパラメータを最適化します。吸収モデルの構築、血漿濃度 - 時間曲線から *in vivo* 放出時間の計算、理想的な血漿濃度 - 時間曲線に達するコントロールリリースプロファイル構築や製剤デザインを可能にします。

- *IVIVCPlus™*

in vitro の溶出データと *in vivo* の *PK*プロファイルから相関式を確立し、溶出の異なる製剤の血中濃度プロファイルを *in vitro*の溶出データのみで予測することを可能にします。予測値を統計的に解析し、申請に利用することも可能です。

GastroPlusのシミュレーションは様々なプロセスを考慮して行うことが可能です。

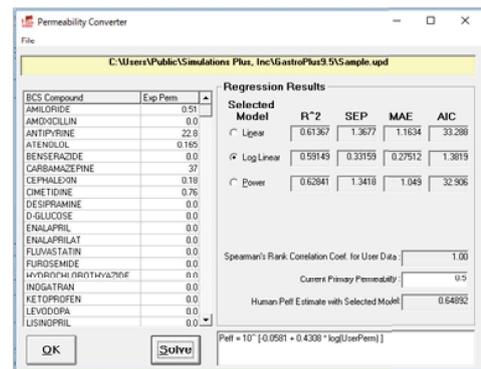
各生理学モデルの動態解析：

以下の生理学モデルでシミュレーションを行うことが可能です。また、複数の動物種では摂食時と絶食時の影響を考慮した解析を行うこともできます。

- 摂食・絶食：ヒト、ビーグル犬、アカゲザル、カニクイザルラット、マウス、ミニブタ
- 絶食：ウサギ、ネコ

Caco2 / MDCK / PAMPA のデータをヒト膜透過係数に変換：

Caco2 や MDCK、PAMPA など自社で測定した人工膜の膜透過性データを利用して、ヒト膜係数 (P_{eff}) に変換をすることが可能です。人工膜で測定したデータ（5化合物分以上）と使用した細胞、単位を入力することで、ヒト膜係数に変換し、シミュレーションに使用することが可能です。



パラセルラールートを考慮した吸収シミュレーション：

分子のサイズからパラセルラールートとトランスセルラールートの透過を算出し、それを考慮して薬物吸収シミュレーションを行います。パラセルラールートのモデルは、 $Zhmin$ と $Adson$ から選択できます。分子サイズが無い場合は分子量から分子サイズを推算します。

投与剤形・経路：

基本モジュールでは、以下の投与剤形、経路を選択しシミュレーションを行うことが可能です。

投与剤形

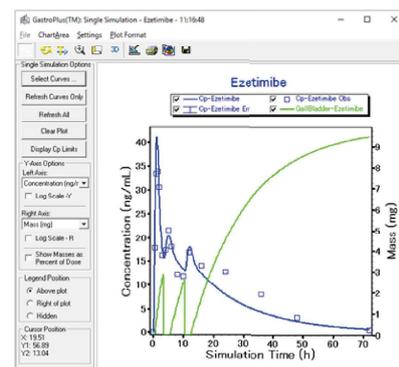
- ・ 静脈静注（急速、点滴）
- ・ 液剤
- ・ 懸濁剤
- ・ カプセル剤
- ・ コントロールリリース製剤
- ・ 錠剤

投与経路

- ・ 経口
- ・ 静脈内

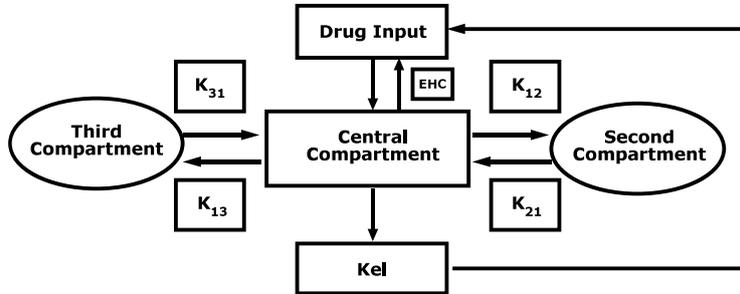
腸肝循環の解析：

薬物動態に重要な影響を与える、化合物の腸管循環をシミュレーションするためのモデルが組み込まれています。通常のコンプार्टメントに加え、胆嚢のコンパートメントが追加され、食餌後の胆嚢から十二指腸への薬物放出や再吸収を考慮したシミュレーションを行うことが可能です。



1,2,3-コンパートメントモデルの薬物動態シミュレーション：

必要な PK パラメータがデータに含まれていれば、1-, 2-, 3- コンパートメントモデルでの薬物動態シミュレーションを実行します。



溶出速度（粒子サイズおよび粒子密度）を考慮した消化管吸収の解析：

粒度分布を最大 16 に分け、溶出速度を変化させてシミュレーションします。つまり、大きな粒子はゆっくり溶出し、小さな粒子は早く溶出することを考慮したシミュレーションが可能です。

古典的核生成理論に基づくメカニスティック析出モデル解析：

化合物の析出を考慮したシミュレーションを行うことができます。析出モデルを「一次析出」、「メカニスティック析出」の 2 つから選択します。一次析出モデルでは、析出までの時間と析出サイズを入力します。メカニスティック析出モデルでは、界面張力と表面積係数を入力します。溶解度から界面張力を推算することもできます。

ナノ粒子の吸収解析：

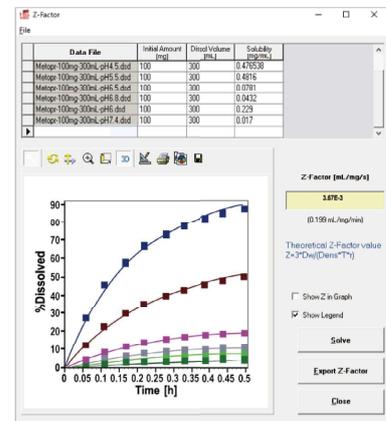
ナノサイズの場合、吸収が大きく変わることがあります。GastroPlus™ では、粒子サイズに応じたナノファクター係数を設定して、溶解度を調整することができます。

pH依存の溶出速度（Z-Factor）の選択：

溶出モデルを以下の 4 種類から選択して利用できます。

- Johnson
- Wang-Flanagan
- Z-Factor
- Instant Dissolution

Z-Factor を選択した場合、in vitro の溶出データをフィッティングさせることで溶出モデルを決定します。



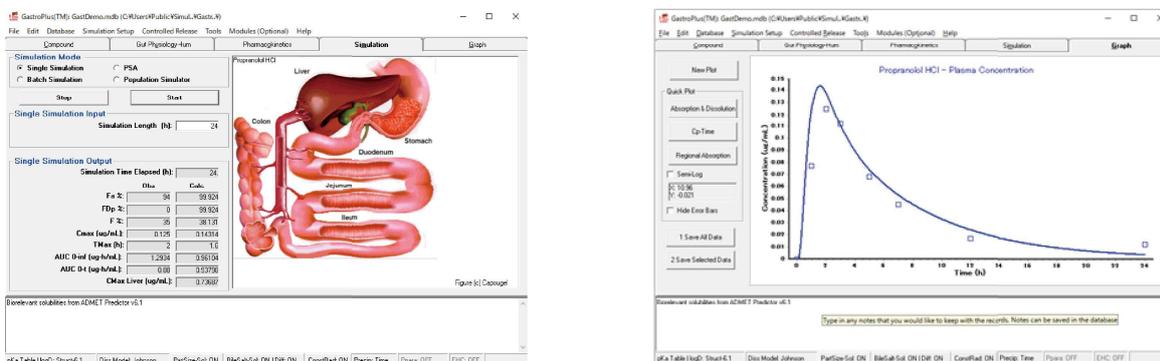
Single Simulation :

最もシンプルなシミュレーションモードです。選択した薬物レコードに対して 1 つのシミュレーションを実行し、腸内や門脈での薬物吸収率を推定します。以下のシミュレーション結果を得ることができます。

- 腸内吸収率 (Fa%)
- 門脈吸収率 (FDp%)
- バイオアベイラビリティ (F%)
- 最高血中濃度 (Cmax)
- 最高血中濃度到達時間 (Tmax)
- AUC^{0-inf}
- AUC^{0-t}

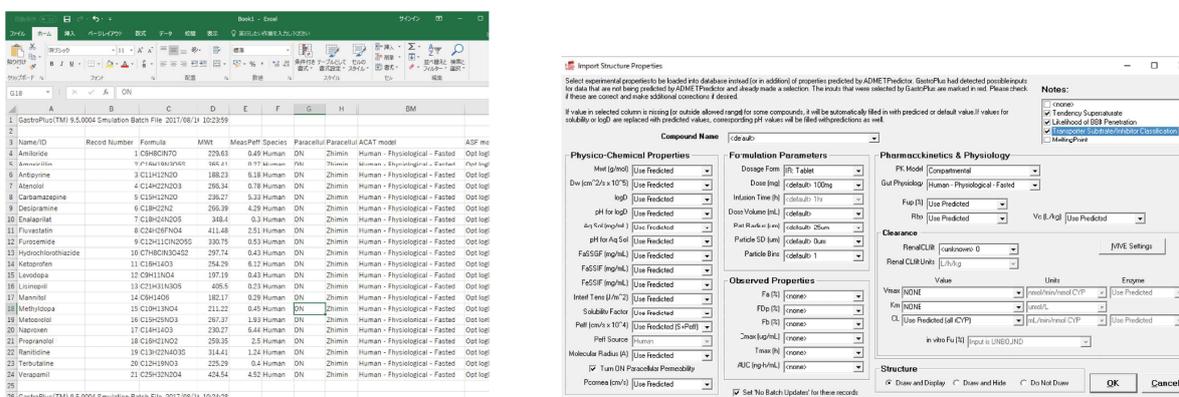
シミュレーション実行後は血中濃度推移や吸収量の推移などをグラフに表示させます。

また、GastroPlus™ に実測データをインプットしている場合は、シミュレーション結果と重ね合わせて比較することができます。



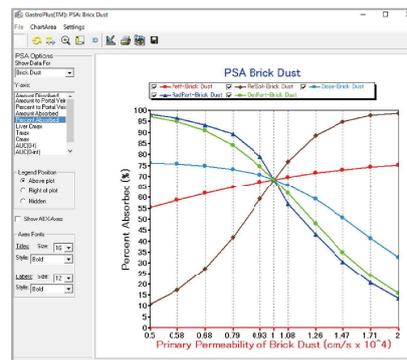
Batch Simulation :

データベース内の全ての薬物レコードに対してシミュレーションを実行し、多くの化合物の吸収率を短時間で予測します。シミュレーション結果はタブ区切りのテキストファイルで出力されるので、Microsoft Excel のようなスプレッドシートプログラムでデータを確認することができます。オプションの ADMETPredictor モジュールを利用すれば、インポートした分子構造ファイルの各プロパティを自動で予測、データベース化することも可能です。



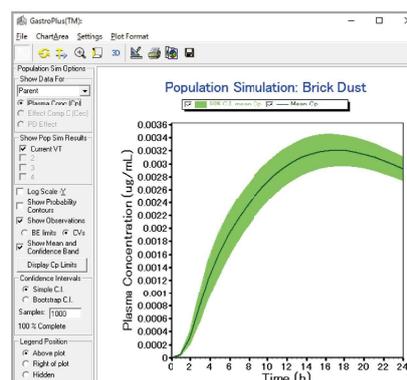
Parameter Sensitive Analysis :

吸収、バイオアベイラビリティに影響する重要なパラメータを検出するために、各パラメータの値を上下に振ってシミュレーションを実行します。影響のないパラメータを調べ、実験回数を減らすことも可能です。また、PSA には 3D モードがあり、2 つのパラメータの複合的な影響を評価することも可能です。



Population Simulation :

仮想被験者を用いた母集団シミュレーションを実行します。最大で 2,500 名分の異なる薬物動態パラメータなどを持つ仮想被験者をランダムで生成し模擬臨床試験を行うことが可能です。また、オプションの PBPK モジュールを利用すれば、生成する母集団の年齢幅、人種、健康状態などを設定することも可能です。



GastroPlus™ の利用例（薬事申請）

GastroPlus™は、*in-vitro* から *in-vivo* の予測、生理学的薬物動態モデルのモデリングにおいて、世界トップの性能評価を受けており、医薬品申請に大きなアドバンテージを得ることができます。

以下は、GastroPlus™ のデータを用いて審査当局に申請受理された一部の例です。

事例	申請先	結果
絶食時での臨床試験のみ行い、 摂食時のデータはGastroPlusを利用した	FDA	影響が無いことを示し、摂食後の臨床試験が免除となった
粒度分布変更の際し、 新製剤でPopulation Simulationを行った	FDA	前製剤と同等であることを示し、 BE試験が免除となった
成人用口腔パッチ剤の小児適応の際し、 スケーリングシミュレーションを行った	EMEA	最適な投与量をシミュレーションで き、申請が受理された。

GastroPlus™ を使用して、数多くの候補化合物の吸収性のポテンシャルを探ることで、次のステージに向けた絞り込みを行うことが可能です。

in vitroデータからin vivoでの吸収やバイオアベイラビリティを予測：

ラット、イヌ、細胞の透過性や代謝、トランスポーター試験などの *in vitro* データの値を *in vivo* の値に変換するツールにより、吸収、薬物動態、バイオアベイラビリティの予測を行います。

様々な入力パラメータにより吸収やPK予測の感度を評価：

研究者は、多くの化合物を評価し、どの化合物を次のステージに進めるかを、限られた時間と予算で判断しなくてはなりません。そのため、リソースの損失を最小限に抑える “fail fast, fail early” というテーマが多くの企業で標準となっています。GastroPlus™ の *Parameter Sensitive Analysis (PSA)* は、入力パラメータによる吸収や PK 予測の感度を評価することができ、“fail fast, fail early” のアプローチツールとして使用することが可能です。

例えば、PSA を使用して化合物の吸収に影響のないパラメータを評価し、その実験数を減らすことなどが可能になります。

実測値とシミュレーション値のフィティング、モデル構築：

吸収率、バイオアベイラビリティ、*Cmax*、*Tmax*、血漿中濃度時間曲線の実測値と予測値をフィティングして、ヒトや各種生理学のモデルを構築します。

構築したモデルを使用して投与量を変化させた場合の*in vivo*挙動の予測、または目的とする血漿濃度 - 時間およびバイオアベイラビリティを達成するための投与剤形を設計することができます。