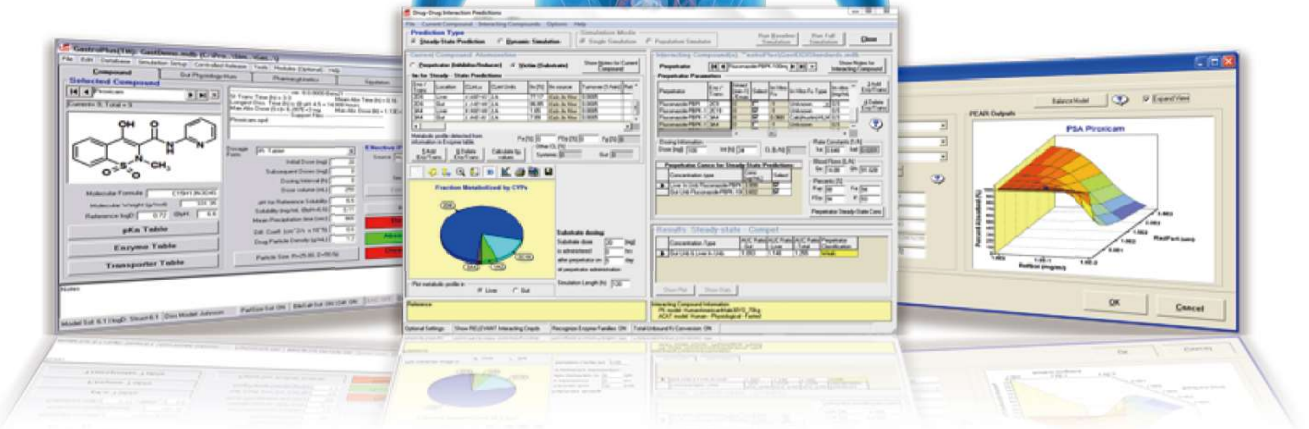


10 module catalogs to build GastroPlus™

Drug - Drug interaction, PKPlus™, PBPKPlus™, PDPlus™, IVIVCPlus™, Biologics, ADMET Predictor™, Additional Dosage Routes, Optimization,

GastroPlus™



従来の経口、静脈内薬剤投与ルートに加え、皮膚（局所、皮下）、口腔内（口腔）、肺（鼻腔内、呼吸器）、眼、筋肉内投与ルートでのシミュレーションを可能とします。これらのモデルはすべて、メガファーマまたは米国 FDA と協力して開発されました。

機能

経皮、皮下 - *Transdermal Compartmental Absorption & Transit (TCAT™)* モデル：

TCAT™モデルは、皮膚を、角質層、表皮、真皮、皮下組織、皮脂、毛髪脂質、毛根の分画として表します。皮下組織も考慮されます。

経皮/皮下モデルで考慮されるプロセスは以下の通りです：

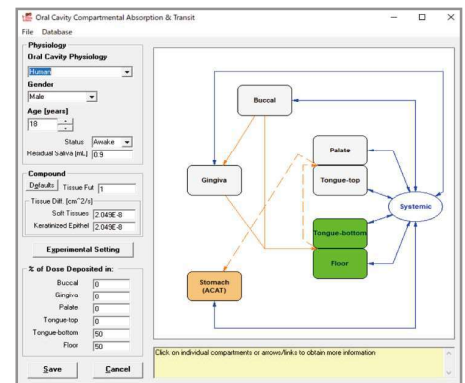
- 基剤の蒸発
- 基剤から各組織部位への吸収
- 組織での非線形代謝
- 体循環、リンパ吸収
- 異なる皮膚層やコンパートメント（角質、表皮、真皮、毛髪）への分布と拡散

投与形態：

- 液体製剤（溶液、ローション、懸濁液）
- 半固体製剤（ゲル、クリーム、ローション、ペースト）
- 皮下注射

投与部位、生理学モデル：

- ヒト：腕、脚、腹部、背中、顔面、頭皮（追加も可能）
- ミニブタ：耳、鼻、首、背中、腹部、横腹、全身
- ラット：全身
- マウス：全身



口腔 - *Oral Cavity Compartmental Absorption & Transit (OCCAT™)* モデル：

OCCAT™モデルは、口腔（口）を、口腔、歯肉、口蓋、舌の上部、舌下、口底を分画として表します。

口腔モデルで考慮されるプロセスは以下の通りです：

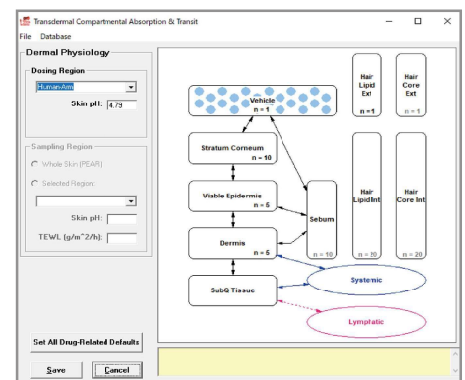
- 唾液中の溶出、析出
- 口腔粘膜での拡散
- 体循環への取込み
- 未吸収薬物の嚥下
- 生理学的唾液流、種々の研究デザインシミュレーション

投与形態：

- 舌下液剤、舌下錠
- 口腔スプレー、舌上錠
- コントロールリリースバツカルパッチ剤

生理学モデル：

- ヒト
- サル
- イヌ
- ウサギ
- ユーザー定義のモデル



経肺（経鼻、吸入） - *Pulmonary Compartment Absorption & Transit (PCAT™)* モデル：

PCAT™ モデルは、肺/鼻を、鼻（前鼻道を含む）、胸腔外（鼻、口腔咽頭、喉頭）を分画として表します。また、気管支、細気管支（細気管支、終末細気管支）、肺泡間質（呼吸器細気管支、肺泡管、嚢、間質結合組織）を含みます。*API*、担体粒子の両方の各分画における沈着を計算する *ICRP66* 沈着モデル（*Smith* ら、1999、*LUDEP*）を選択することが可能です。

さらに、シミュレーションで次のプロセスを考慮することもできます。

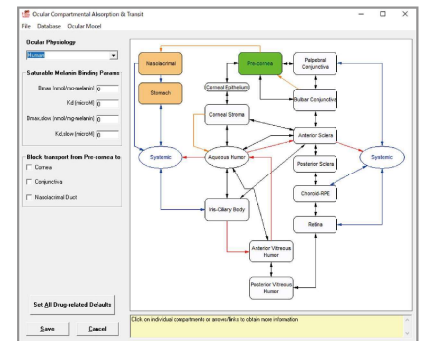
- 粘膜繊毛輸送
- 任意の肺組織コンパートメントにおける非線形代謝または輸送
- リンパ輸送と全身吸収
- 線形の粘膜、組織への結合

投与形態：

- 即時放出または注入溶液
- 即時放出または注入粉末
- 気管内投与
- 鼻スプレー（溶液または粉末）

生理学モデル：

- ヒト
- ラット
- 新生児
- 犬
- マウス
- ヒト肺生理モデルの年齢依存のスケーリング



眼投与 - *Ocular Compartment Absorption & Transit (OCAT™)*モデル：

OCAT™ モデルは、眼角膜、角膜、結膜、房水、前側強膜、後部強膜、虹彩毛様体、脈絡膜- *RPE*（脈絡膜と網膜色素上皮のコンビネーション）、網膜、前部、後部の硝子体を表します。

眼球モデルで考慮されるプロセスには以下があります：

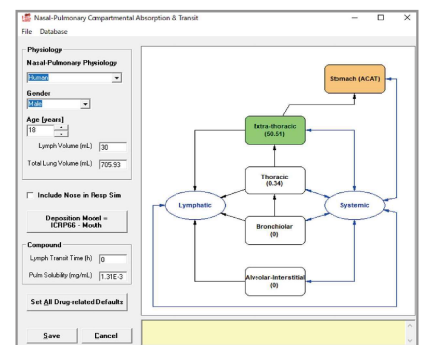
- 眼組織における非線形代謝または輸送
- 2 部位メラニン結合オプション
- 眼球排泄モデルに組み込まれた対流
- 定義された生理モデル（ヒト、ウサギ、サル）

投与形態：

- 点眼（局所溶液または懸濁液）
- *IVT*（硝子体注射）
- 硝子体または結膜インプラント

生理学モデル：

- ヒト
- ウサギ
- サル



筋肉注射 - *Intramuscular Injection Delivery* モデル：

筋肉内（*IM*）薬物送達モデルは、単一コンパートメントとして注射部位を表します。このコンパートメント内では、薬物を結合することができ、局所的にクリアランスが起こり得ます。

IM 注入モデルで考慮されているプロセスは以下の通りです：

- 低分子、高分子
- 線形代謝クリアランスを筋肉組織に設定
- 非特異的結合を組込
- 薬液注入する筋肉組織の体積を特定する有効なデポー容量を定義

生理学モデル：

- ヒト（三角筋、大腿四頭筋、臀筋）
- ラット、イヌ、サル（いずれも四頭筋）
- ユーザー定義モデル

ADMET Predictor™ モジュール

ADMET Predictor™ モジュールは、Simulations Plus 社が開発した物性予測ソフトウェア「ADMET Predictor™」と同じ予測モデルを用いて、GastroPlus™ シミュレーションに必要な物理化学的、薬物動態、CYP 代謝動態パラメータを化学構造から高精度に予測します。

機能

以下のパラメータの予測をします。

ADMET Predictor™ モジュール-Physicochemical & Biopharmaceutical

- *pKa*
- 水中拡散係数
- 水での過飽和傾向
- ヒト膜透過係数
- ヒト分布容積
- ヒト血しょうたんぱく結合
- *P-gp*、*OATP* トランスポーター阻害モデル（分類分け）
- *logD vs pH* プロファイル
- 溶解度 *vs pH* プロファイル
- *FaSSIF*、*FeSSIF*、*FaSSGF* での溶解度
- ウサギ角膜透過係数
- 血液脳関門透過性（分類分け）
- ヒト血液-血しょう濃度比

ADMET Predictor™ モジュール-Metabolism

- CYP 代謝動態 – 各 CYP の *Vmax*、*Km*、*CLint*

Optimization モジュール

吸収率 (*Fa*)、バイオアベイラビリティ (*BA*) や血中濃度時間曲線 (*Cp-time*) データ、製剤溶出データなどの実測値とシミュレーション結果を合わせるように複数のパラメータフィティングを同時に行うモジュールです。

機能

モデル構築：

実測のデータ (*Fa*、*Cmax*、*Tmax* や *Cp-time* データ等) にフィットするシミュレーションモデルを作ります。このモデルから、粒子径や溶出を変化させた場合の *Cp-time* の変化を推測して製剤設計に応用したり、*Physiology* を変化させ摂食の影響を見たり、年齢や体重に応じた投与量を推算することができます。

デコンポリューション

ヒト、動物の *in vivo* データからユーザーの化合物や製剤の挙動を表す様々なパラメータ値を推定できます。

デザインの最適化

目的とする血中濃度時間プロファイルになるよう、即放製剤の投与量、投与間隔、粒子径、粒子密度やコントロールリリース製剤の放出時間プロファイルを最適化します。

GastroPlus™ のほぼすべてのパラメータを対象として、直接サーチアルゴリズムで目的関数（誤差関数）を最小化します。目的関数の重み付けは、ユーザー選択が可能です。レコードをまたがっての最適化も可能です。

Biologics モジュール

モノクローナル抗体 (*mAb*)、抗体-薬物複合体 (*ADC*) の全身吸収と薬物動態をシミュレートします。このモジュールには、*PBPKPlus™* モジュールが必要となります。

機能

投与経路：

- 急速静注
- 点滴静注
- 皮下注 (*SQ*)
- 筋肉注射 (急速、コントロールリリース)

モノクローナル抗体 (*mAb*) の *PBPK* モデル：

- 抗体の組織への取り込みを示す対流輸送、液相エンドサイトーシス
- *mAb-FcRn* (新生児 *FC* 受容体) 結合、*pH* 依存性結合動態を含むリサイクル
- 特定の抗原-*mAb* 相互作用が *mAb* の配置に与える影響を含めるため、間質腔の標的媒介性を排除
- エンドソーム空間内で、内在性 *IgG* と治療用 *mAb* の間の *FcRn* への結合の競合
- 静脈内 (*IV*)、皮下 (*SQ*) または筋肉内注射による *mAb* 投与
- ヒトと動物のデフォルトの生理学的パラメータを用意。カスタムモデルも可能

抗体 - 薬物複合体 (*ADC*) の *PBPK* モデル：

- 異なる *DAR* (薬物対抗体比) を有する複数の *ADC* 種の分布、排除プロセス
- 非特異的メカニズムによって定義されるクリアランス
- 標的受容体に結合し、内在化し、細胞リソソーム内で除去される
- 毒素分子の放出とクリアランス
- 脱離のために毒素が抗体から脱落
- 放出された毒素は、代謝または腎臓を介して除去

Metabolism & Transporter モジュール

Metabolism & Transporter モジュールにより、肝臓と小腸での飽和代謝や *influx* と *efflux* による飽和担体輸送を反映させることができます。さらに *PBPK* モジュールを組み合わせることで、薬物の各組織での吸収分布に飽和代謝や担体輸送を加えた、より生体に近い吸収シミュレーションが可能となります。

機能

小腸、肝臓、*PBPK* 組織における代謝や担体輸送 (*influx* や *efflux*) のミカエリス-メンテン速度を計算します。代表的な *CYP*、*UGT*、トランスポーターの、消化管各部位での発現分布量は、デフォルトで設定されています。*in vitro* 実験での *Km*、*Vmax* を *in vivo* の値に変換するツールも搭載されています。また、代謝物の生成を経時的に追うことができます。(代謝物トラッキング)

PBPKPlus™ モジュール

生理学的薬物動態モデル – *Physiological Based Pharmacokinetic (PBPK)* モデルでのシミュレーションを行います。各組織に酵素やトランスポーター、タンパク結合、血流などを組み入れることで、より生体に近い薬物動態シミュレーションが可能になります。クリアランスに種差を反映させることで、動物モデルからヒトへの外挿も可能になります。

機能

組織分配係数は、 $\log P$ 、 pK_a 、血液/血漿濃度比、血漿タンパク非結合率から算出されます。

生理学モデルのパラメータ（組織重量、容量、灌流速度など）は、内蔵の *PEAR Physiology (Population Estimates for Age-Related Physiology)* で生成できます。

生成できる生理学モデルは以下の通りです：

- ヒト（米国人、日本人、中国人、男性、女性、年齢、健常人、肝硬変 CP-A, B, C、腎機能障害、肥満）
- 乳幼児（通常の妊娠期間、早産）
- 各種動物（ラット、犬、マウス、サル、ウサギ、ミニブタ）

組織モデルは、必要に応じてカスタマイズすることもできます。デフォルトの組織は下記の通りです：

- 脂肪 • 皮膚 • 脳 • 動脈血 • 赤色骨髄 • 小腸 • 脾臓 • 静脈血
- 心臓 • 腎臓 • 肺 • 生殖器 • 黄色骨髄 • 肝臓 • 筋肉

組織を灌流制限モデルまたは透過性限定モデルのいずれかとして設定します。

サンプル母集団のパラメータの差異に基づいて母集団の *PBPK* シミュレーション (*Population Simulator* を使用) が実行できます。モンテカルロ・ベースで1回の実行で最大 2500 の被験者を生成し、既存の母集団を再利用して仮想クロスオーバーも実施できます。年齢層、男女比、「仮想」被験者数を定義できます。

PKPlus™ モジュール

IV での血中濃度-時間データからノンコンパートメント解析、1、2、3-コンパートメントモデルの *PK* パラメータを計算します。IV データと PO データを同時フィティングします。投与量の異なるデータを複数入力することで、より複雑な非線形モデルにも対応し、精度よく計算します。

機能

- ノンコンパートメント、1-, 2-, 3-コンパートメントモデルの *PK* パラメータ推算
- 経口投与と IV 投与の組合せによる経口投与のバイオアベイラビリティ推算
- 経口投与の吸収ラグタイム推算
- 複数で異なる体重の *Cp-time* データを含んでの計算
- 実測値予測値の *Cp-time*、 $\log Cp-time$ 、残差を表示
- *PK* パラメータを *GastroPlus* へエクスポート

論文等に記載されている標準的な薬力学 (PD) モデルを実測データにフィティングさせ、用量、剤形、投薬計画の変化によるPD効果の変化を予測します。

機能

PD モデルは、主に直接反応モデル(*Direct Link*)と間接反応モデル(*Indirect Link*)の 2 つのカテゴリに分けられます。さらに、抗がん剤などの PD モデルとして、作用コンパートメントの薬物とターゲットの細胞の間の不可逆的反応を表す、*Cell Killing* もあります。

用意されている PD モデルは下記の通りです。

Direct Link : *Linear*、*Log Linear*、*E_{max}*、*Sigmoid E_{max}*

Indirect Link : *Effect Compartment*、*Class I*、*Class II*、*Class III*、*Class IV*、*Bacteria killing*

Cell killing : *Phase-nonspecific*

血漿中濃度-時間データと効果-時間データ、または効果-濃度データから、すべての *Direct* モデルと *Indirect* モデルに当てはめて計算し、最もフィットしたモデルが自動的に選択されます。

Drug-Drug Interaction (DDI) モジュール

基質代謝、担体輸送の競合的または時間依存的阻害や誘導を計算することができます。定常状態でのシミュレーション、フルダイナミックシミュレーションが可能です。DDI 予測に必要なパラメータ (*K_i* 値やコンパートメント *PK / PBPK* モデルでのパラメータ) が用意されている、標準化合物のデータベースが搭載されています。

機能

定常状態の計算は、*victim* (基質) の暴露による全体的な変化に小腸と肝臓の代謝の寄与を組込みます。定常状態の DDI 予測結果は以下の様に分けられます。

予測されたトータル AUC 比をベースに FDA ドラフトガイダンスに従い：

weak : 1.25-2 *moderate* : 2-5 *strong* : >5

誘導は予測された AUC 比に従い：

weak : 0.5-0.8 (ベースラインから2倍以内) *moderate* : 0.2-0.5 (ベースラインから2-5倍)

strong : <0.2 (ベースラインから5倍以上)

フルダイナミックシミュレーションでは、システム (2種の親化合物とその他それらの代謝物) の全化合物の典型的なシミュレーションアウトプット (*F_a*、*F_{Dp}*、*F*、*C_{max}*、*T_{max}*、*AUC*) を表示します。

DDI 予測では、ベースラインシミュレーションとフルシミュレーションの 2 つが順番に計算され、システムに含まれるすべての化合物のシミュレーションアウトプットとの比を自動的に計算します。

- ベースラインシミュレーション：相互作用 (あるいは酵素とトランスポーターの活性への影響) を無視したシミュレーション
- フルシミュレーション：システムでの化合物間の相互作用と酵素とトランスポーター活性 (親化合物や代謝物が、時間依存的阻害剤や誘導剤でもある場合) への影響を考慮したシミュレーション

ある剤形の *in vitro* の溶出と *in vivo* の PK プロファイルから相関式を確立します。その相関式に基づき、溶出が異なる類似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します。最終的には、その予測値を統計的に検証し、申請等に使用します。新薬開発企業のみならず、ジェネリック医薬品の製剤設計の上でも有用なモジュールです。

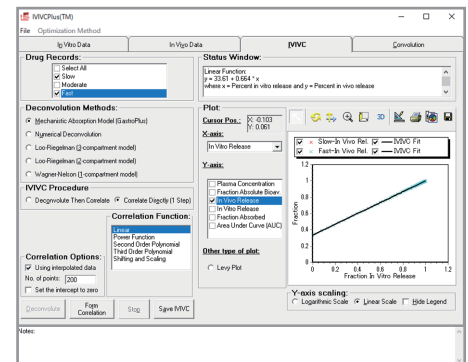
機能

デコンボリューション：

経口投与血中濃度-時間プロファイルと PK パラメータから *in vivo* での溶出速度または絶対的バイオアベイラビリティを計算します。

IVIVCPlus™ では、下記の5つのデコンボリューションの方法があります。

- *Mechanistic Absorption Model (GastroPlus)*
- *Wagner-Nelson (1-compartment model)*
- *Loo-Riegelman (2-compartment model)*
- *Loo-Riegelman (3-compartment model)*
- *Numerical Deconvolution*



Mechanistic Absorption Model は 2014 年から FDA と Simulations Plus 社で共同研究を行っている、*in vivo* 溶出速度を直接デコンボリューションする方法です。

相関確立：

デコンボリューションの手法の選択により、*in vitro*、*in vivo* 溶出、あるいは絶対的バイオアベイラビリティとの相関式が構築できます。

現状では、相関式の関数として以下が選択可能です。

- *linear*
- *Power*
- *Polynomial (2次または3次)*

コンボリューション：

単一あるいは複数の製剤から構築された相関関数から新規の類似剤の *in vivo* 溶出-時間プロファイルまたは絶対的バイオアベイラビリティ-時間プロファイルの計算を行います。その計算結果から新規剤の血中濃度-時間プロファイルを計算します。

統計的検証：

コンボリューション後、実測値、予測値、予測誤差、*Cmax* と *AUC* の平均予測誤差を出力します。これらの統計値は、FDA ガイダンスに記載の相関式の予測性評価に使用できます。

ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

<http://www.northernsc.co.jp/>

E-mail: nsc_support@northernsc.co.jp

〒060-0005 札幌市中央区北5条西6丁目2-2 札幌センタービル
TEL:011-223-7456 FAX:011-223-7457

Feb,2019