薬 剤 学, **77** (4), 201–205 (2017)

≪若手研究者紹介≫

医薬品開発における経口製剤の吸収予測研究

上　林　　敦*　Atsushi Kambayashi
アステラス製薬株式会社製剤研究所

1. は　じ　め　に

私は現在，アステラス製薬株式会社の製剤研究所に勤務し，生物薬剤学研究（薬物・製剤の経口吸収を予測）により医薬品開発に携わっている．本コラムでは，私が約 20 年前に薬剤学に出会ってから現在に至るまで，生物薬剤学や企業における薬剤学研究に関する話題と，研究・仕事に対する思いを紹介させて頂きたい．

2. 薬剤学との出会い

私が薬剤学に出会ったのは東京理科大学薬学部の学生時代に遡る．当時の理科大薬学部は，東京の神楽坂キャンパスにあった．現在の野田キャンパスとは異なり，都心のキャンパスである．私自身も毎日新宿で乗り換えて通学していたこともあり，通学路やキャンパス周辺には遊びの誘惑が無限にあった訳だが，遊びは嗜む程度にとどめ，比較的真面目に授業を受ける学生であった．もともと私は首都圏の国公立大学医学部志望であったこともあり，薬学の中でも医学研究への応用が学部低学年学生でもイメージしやすい研究領域（例えば分子生物学や薬理学など）に興味があった．進路もそれらの研究に関する領域を漠然と考えていた．しかし，林正弘教授（現，高崎健康福祉大学薬学部教授，薬学部長）による薬剤学の講義を受けているうちに，薬剤学に大きな興味を持つようになった．同じ薬物でも投与方法や投与形態により治療効果（薬物動態）は大きく異なる．それを適切にコントロールする製剤が必要である．薬物の体の中での動きが微分方程式で表される．などのメッセージが印象的であった．最適な薬物治療を行うには薬剤学研究が不可欠であり，薬学の中心に位置する学問分野である，と大きな魅力を感じたのを今でも覚えている．

その後，私は林教授が主宰する薬剤学研究室に進んだ．当時の理科大薬剤学研究室は，経皮・経粘膜吸収 DDS 製剤，肝代謝，消化管吸収の 3 つの大きな研究テーマがあり，私は経口吸収を選択した．林教授の東京薬科大学への異動に伴い，私も修士課程は東京薬科大学大学院に籍を移した．当時の私は今よりも少々尖がっており，大学院進学時には薬剤学の中の他の研究分野も含めて，別の色々な大学院の可能性を考えたい，と教授に主張したのをよく覚えている．教授もそんな私に付き合ってくれ，教授室で進路の議論を繰り返したが，最終的に林教授に追随することとした．結果的に当時から現在までほぼ一貫して，“Oral Drug Absorption”の分野で研究を続けることができており，当時の選択が現在までのキャリアに繋がっているのは間違いないと思う．

3. 製薬企業における生物薬剤学研究

2003 年に当時の山之内製薬（現，アステラス製薬）に入社後，製剤研究所にて生物薬剤学研究を行い，医薬品開発に携わってきた．ここで，製薬企業における生物薬剤学研究を簡単に紹介したい．明確な定義がある訳ではないので，私の主観も多く入っ

*新潟県佐渡市生まれ，神奈川県相模原市育ち．2001 年東京理科大学薬学部卒業，2003 年東京薬科大学大学院修士課程修了，2014 年 Johann Wolfgang Goethe 大学（ドイツ）博士課程修了（Dr. phil. nat.）．2003 年より山之内製薬（現アステラス製薬）製剤研究所，現在に至る．好きなもの：コーヒー，弱点：お酒．連絡先：〒425–0072 焼津市大住 180
E-mail: atsushi.kanbayashi@astellas.com

ていることをご容赦頂きたい．また，このセクションは，DMPK ニュースレター[1]に過去に寄稿した文章からの抜粋・一部改変であり，詳細はそちらを参照されたい．

私たち生物薬剤学研究者は，薬物・製剤の経口吸収を評価・予測し，その予測に基づいて，製剤の設計方針の策定や，臨床試験での成功確率の高い「最適な」製剤を事前に選択することを専門としている．「最適な製剤」という定義は，臨床開発のステージごとに異なることが多い．ステージごとの臨床試験の目的が変わるからである．

Phase 1 などの初期臨床試験では，用量比例的に血中濃度が上昇する製剤が求められる．暴露量を高めた時の有害事象の可能性や，安全性のマージンを評価することが大きな目的となる．例えば，BCS（Biopharmaceutics Classification System）の Class 1 に分類される薬物（high solubility かつ high permeability）であれば，単純な製剤を用いた場合でも高い確率で用量比例的に吸収されると予想できる．ただ，昨今はどの製薬メーカーでもパイプラインに難水溶性候補薬物が多く，用量比例性を取得するためには溶解性を改善した製剤を適用するケースが散見される．ただ，全ての難水溶性薬物に溶解改善製剤を適用することは，非現実的である．製造コスト，開発スピード，製剤の安定性などの面で不利になるからである．難水溶性薬物でも，胃あるいは小腸のどちらかの pH では溶けやすい薬物もあり，生理的濃度の胆汁で劇的に溶解性が改善される薬物もある．食事の影響や併用薬による胃内 pH 変動による経口吸収性へのインパクトも考慮する必要がある．各々の難水溶性薬物に対し，ヒトで溶解改善製剤が必要か？を予測し，製剤設計方針を策定することが非常に重要となる．

臨床試験が進むにつれて，製剤処方は変更されることがほとんどである．市販製剤では，飲みやすさ等の服薬アドヒアランスの向上，他製品あるいは同製品他含量との識別性，製造性などを考慮し，ブラッシュアップされる．新薬申請をする際には，初期臨床試験から申請製剤までのバイオアベイラビリティ（BA）の関連を説明することが重要となる．この剤形・処方のブリッジングについては，臨床開発の効率性・スピード・リスクなどの多角的な視点から議論することが重要となる．後付けで考えるのではなく，初期臨床試験用製剤を選択する段階で全体像を議論・提案し，用量やサイトなどは当初の想定から変動するので，継続的な議論も必要である．このような状況を踏まえて，そのタイミングに「最適」な性能の製剤を選択することが求められる．特に，開発後期や市販後に製剤を変更する時には，生物学的同等性（BE）を示す必要がある．この場合，先行製剤との BE を示さないと次のステップに進めない．BE 試験を失敗し，製剤を設計し直し，さらに次の BE 試験…となると，数年規模で開発が遅れることも考えられる．ヒト BE 試験を行う前に BE の可能性を予測し，最も期待できる製剤を選択することは，我々の重要なミッションである．

4. ドイツでの生物薬剤学研究

このような製薬企業での医薬品開発研究の中で，私は当時の既存の製剤 performance 評価・予測アプローチには満足することができず，もっと良い予測法はないだろうか？ 良い方法があれば製剤開発・臨床開発をもっと高質にできるのではないか？ と日々自問自答していた．論文を読み漁り，様々な *in vitro* 溶出試験条件を試したりオリジナルで考案したり，エクセルのマクロで連立微分方程式を作り消化管吸収のモデルを独自に組み立てたりと，色々なトライはしたが上手く行かないことがほとんどであった．

このように何年も試行錯誤していた頃，初めて参加させて頂いた国際学会（7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology，2010 年 3 月，マルタ島）にて，大きな出会いがあった．生物薬剤学分野で著名な Jennifer Dressman 教授（Johann Wolfgang Goethe 大学）とその門下生のプレゼンテーションを聞いた時に，これだ！，と衝撃を受けた．私が会社でやりたかったことを体現しつつあった．学会から帰国し数カ月後，社内で留学者が募集され私は迷わず立候補した．当時の直属の上司であった迫和博博士のご尽力も大きな助けとなり，ドイツ・フランクフルト Johann Wolfgang Goethe 大学の Dressman 教授の研究室に留学させて頂けることとなった．2010 年のクリスマスの日に，家族でドイツに旅立った．

ドイツ生活は一言で言えばパラダイスであった．私の現在の労働環境が決して悪い訳ではなく，アス

図 1　Goethe 大学の研究室メンバー（Rüdesheim への遠足）

テラス製薬は大変働きやすく，従業員のことを考えてくれる素晴らしい会社であることを付け加えておく．研究以外のやむを得ない付帯業務がドイツでは一切なく，研究だけに集中できる．研究室メンバーは良い人ばかりで，楽しい研究ライフを過ごすことができた（図 1）．また，週末はヨーロッパ各国に家族旅行に行くことができる（図 2）．これらがパラダイスの所以である．Dressman 教授の研究室では，彼女らが開発してきた基本的な予測モデルの考え方（*in vitro* Biorelevant 溶出，溶出速度式の定義）をベースにしながらも，それをトレースするだけでは面白くないので，製剤開発に応用可能で挑戦的な目標・課題設定を提案することとした．①析出する薬物・製剤の吸収予測のための *in vitro/in silico* モデルのデザイン，②製剤の特性に応じた胃排泄キネティクスを反映した *in vitro/in silico* モデルのデザインをテーマに 1 年間研究を行った．

溶解後に析出する薬物・製剤に対する *in vivo* performance の予測は，実際の製剤開発の現場でも大きな課題となる．まずは，脱塩による溶解度低下により析出する薬物としてダントロレンナトリウムを用いて研究を行った[2]．この分野は非常に奥が深く，精度の高い予測を目指すにはさらなる研究が必要である．帰国後にも自社内で予測研究のチームを作り研究を進化させている．塩基性薬物の消化管移動での pH シフトによる析出予測[3]や，現在は，塩基性薬物製剤の析出込みの PK 予測，アモルファス固体分散体の PK 予測にも手を広げている．

図 2　欧州生活を楽しむ息子たち

製剤の胃排泄キネティクスに関わる研究であるが，製剤の特性により胃排泄の微分方程式を使い分けた予測モデルを開発することに成功した．粘度の低い液体（胃内で分散・溶解した薬物も含む）は，一次速度式に従い胃排泄される．シングルユニットの腸溶性製剤や徐放性製剤では，崩壊することなく消化管運動の House Keeping Wave のタイミングで胃排泄されることが知られている．また，マルチプルユニットのペレット製剤（直径数百ミクロンの顆粒剤）は，単純な一次速度式ではなく複雑なパターンで胃排泄される．これらの現象を予測モデルに組み込み，モデル腸溶性製剤の *in vivo* performance を精度よく予測することができた[4,5]．図 3 は，腸溶性製剤の 6 通りの Virtual subject グループの PK 予

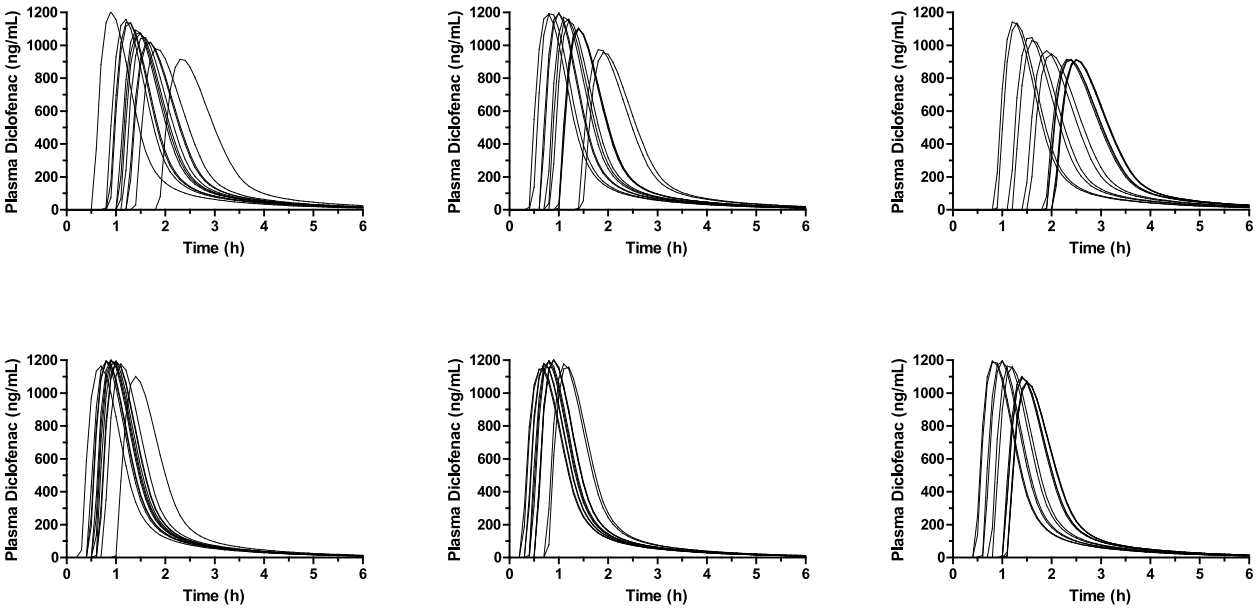

図 3　腸溶性製剤の Virtual subject ごとの PK 予測

測を示す.

ドイツへは客員研究員として赴任したが，赴任直後に Dressman 教授から，Ph.D. student として Goethe 大学への入学のお誘いを頂き, 大学本部での審査を経て Ph.D. student になった．約 8 年ぶりの学生証も手にした．留学生活は 1 年間で終了し会社に戻ったが，帰国後にも学籍を保持し，滞在中に行った研究を学術論文[2, 4, 5]と学位論文（http://d-nb.info/1059369435/04）にまとめた．2014 年 8 月に Goethe 大学を再訪し，Viva voce（口頭試問）を行い Ph.D.（Dr. phil. nat.）の学位を取得することができた．私が初めて行った海外がドイツ・ミュンヘンであり，高校時代のサッカーの遠征であった．今回の留学・博士学位を含めて，ドイツという国には不思議な縁を勝手に感じている．上記 2 の項で述べたように，私は比較的真面目に理科大で授業を受けていた訳だが，全く理解不能で受講を途中で取り止めた唯一の科目が，ドイツ語であった（理科大ではドイツ語は選択科目で進級・卒業に何ら影響しない）. 大学でドイツ語をしっかり勉強しておけばよかったと，ドイツ留学中に何度も後悔した．留学先のラボでは英語で生活･研究を進めることができたが，現地語を理解できればドイツや欧州の文化や習慣などを，もう少し深く理解できたと思う.

ドイツで取り組んだこれらの研究は，アステラス内で進化を重ねながら，自社製剤開発に貢献している．しかし私は欲張りな性格で，現状にはまだまだ満足はできない．予測精度を向上させるため，また予測できる薬物・製剤の種類を増やすため，挑戦的な目標を設定し，予測研究技術を自社でさらに進化させていきたいと思う.

このような製剤の経口吸収予測技術は，様々な製薬企業において，製剤開発の有用なツールとして使用されていると思う．私は将来的には予測研究を，レギュラトリーサイエンスへの応用にも働き掛けていきたい．精度の高い予測・解析技術があれば，少ない臨床試験データを用い，*in vivo* predictive で科学的に妥当な製品の品質規格（溶出速度，粒子径など）を設定でき，患者さんにとって大きなメリットとなると考えられる.

5. お　わ　り　に

ここでは,「若手研究者」として私が研究と仕事に対して思うことを記したい.

私たち企業の薬剤学研究者の大きなミッションは，医薬品の製品化研究である．スピード，リスク低減，高品質などが重要なキーワードとなり，私たちはそれぞれの分野で価値の創造が求められる．医薬品開発の中で，どんなに小さなことでも価値創造を示す研究成果が出て（私たちの場合は製剤の *in vivo* 挙動の予測など），その知見が製品開発に貢献した時には，私は大きな感動や興奮を感じる．これ

は全米が涙する映画や話題のテレビドラマよりも上であろう．この気持ちを感じることができるのは，科学者の特権だと思う．挑戦的な目標・課題設定，そして成長意欲を持って目標にチャレンジしないと，そこには到達できないと実感している．さらに，私達の研究は常に患者さんに繋がっているという意識も重要である．未来の患者さんのための価値を創造し続けるために，現在の専門研究領域だけでなく，自分たちの研究・仕事を進化・変革させなければならない．これが正しくできれば，結果的にビジネスパーソンとして，経営にも貢献できると信じている．これからもチームメンバーとこの気持ちを共有し，研究・仕事に邁進したい．

最後に半分自戒を込めてでもあるが，企業研究者はもっとデータや考え方を発表し，オープンに議論し，産官学全体で薬剤学という科学を発展させる意識を持つべきだと思う．企業研究者だからこそできることがたくさんある．例えば，企業では日常的に，物性や薬物動態に課題のある医薬品候補化合物を製品化するため，悪戦苦闘している．市販されている化合物群を扱うよりも，大きな課題を企業研究者は日々経験している．開発化合物のデータをそのまま開示するのは難しいかも知れないし，他社とのジョイントライセンス化合物だとハードルはさらに高くなるが，普段の製品開発研究から得られた経験・考え方は，薬剤学という科学の発展に欠かせないと思う．微力ではあるが，私も企業研究者として，学会関連の様々な活動を通じて，科学の発展に貢献できれば本望である．

引　用　文　献

1) 上林　敦, アドメサークル 日本の薬物動態研究者 企業編 (18), *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* ニュースレター, **28** (1), 22 (2013).
2) A. Kambayashi, J. B. Dressman, An *in vitro-in silico-in vivo* approach to predicting the oral pharmacokinetic profile of salts of weak acids: Case example dantrolene, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **84**, 200–207 (2013).
3) A. Kambayashi, T. Yasuji, J. B. Dressman, Prediction of the precipitation profiles of weak base drugs in the small intestine using a simplified transfer (“dumping”) model coupled with *in silico* modeling and simulation approach, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **103**, 95–103 (2016).
4) A. Kambayashi, H. Blume, J. Dressman, Understanding the *in vivo* performance of enteric coated tablets using an *in vitro-in silico-in vivo* approach: Case example diclofenac, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **85**, 1337–1347 (2013).
5) A. Kambayashi, H. Blume, J. B. Dressman, Predicting the oral pharmacokinetic profiles of multiple-unit (pellet) dosage forms using a modeling and simulation approach coupled with biorelevant dissolution testing: Case example diclofenac sodium, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **87**, 236–243 (2014).