

《若手研究者紹介》



医療貢献を志向した生物薬剤学の習得にむけて

松 井 一 樹* Kazuki Matsui

沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ

1. はじめに

このような執筆の機会を頂戴したことを光栄に思うと同時に驚きを隠せないでいる。一つの物事・テーマに没頭し素晴らしい業績を上げられる先生方と比較して、筆者にはこれといった確固たる研究技術がなく、これまでに幾度となく研究畑を変えてきたため劣等感を覚えることも少なくない。だが、それもこれも数々の恩師・上司に^{はた}絆された故の遍歴でもあり、その点で自身の歩みに後悔はない。本稿では感謝してもしきれない諸先生方との縁を振り返りながら、筆者が取り組んできた研究課題や徐々に培った研究感などについてご紹介したいと思う。

2. 生物薬剤学との出会い

2008年3月、人生最大の賭け事に勝利したことから筆者の研究者人生が始まった。大阪大学薬学部4回生の研究室配属じゃんけんである。故 東純一教授が主宰されていた臨床薬効解析学分野は当時、大変人気で倍率も相当なものだった。東純一教授の大きなお人柄に加え、藤尾慈准教授(現同研究室教授)の丁寧な指導が受けられる研究室なのだから、当然といえば当然である。運を味方にし、学部生として

1年、その後大学院生として2年の計3年間、この研究室で循環器薬理に関する基礎研究に勤しんだ。臨床薬効解析学分野の唯一無二の特長は、ゴリゴリの動物実験や遺伝子改変動物の作製などいわゆる基礎研究に没頭する学生がいる傍ら、ゲノム薬理学研究などの臨床研究に従事する学生もいる、ということであった。そのため、筆者にとって、研究室の研究発表会の半分(臨床研究)は知らないこと、分からないことばかりであった。今となってみると、このハイブリッドな研究室で過ごした3年間は自身の研究に対する姿勢を育む上で大変重要だったと思う。臨床研究に関する知識習得に役立ただけでなく、橋渡し研究・トランスレーショナルリサーチという概念が刷り込まれたのもこの時だった。その結果、「医療に貢献しうる研究を行いたい」という筆者の研究者としての根幹が形成されたのだと理解している。

橋渡し研究の体現を志して2011年に持田製薬株式会社の研究員となった。薬物動態安全研究室に配属され、低分子医薬品候補化合物のADMEスクリーニングや非臨床薬物動態試験、そしてトランスレーショナルPKPD解析などに従事した。当初は学生時代に従事した薬理研究への未練もあったが、薬物動態の奥深さに次第に魅了されたのと、何より非臨床から臨床を体系的に予測するという薬物動態学の研究スタイルが筆者の性格にマッチしたこともあり、次第に薬物動態漬けとなった。数年経ったある日、研究所でミシガン大学薬学部 Gordon Amidon 教授を招いた社内セミナーが開催された。「生物薬剤学分類システム(BCS)生みの親こと Amidon」として世界中の誰もが知る先生の貴重な講義とあっ

*2011年、大阪大学薬学研究科博士前期課程修了。同年、持田製薬株式会社入社。2014~2015年、ミシガン大学薬学部客員研究員。2017年、沢井製薬株式会社入社。2018年、大阪大学より博士号(薬学)取得。受賞：2016年、日本薬学会第31年会最優秀発表者賞。同年、Global Education Seminar Award。好きな言葉：やってみなはれ、Go BLUE。連絡先：〒532-0003 大阪府淀川区宮原5-2-30
E-mail: kazuki.matsui@sawai.co.jp



図1 ミシガン大学薬学部 Gordon Amidon 研究室のメンバー（2014年当時、前段右から 爪康浩先生，Gordon Amidon 教授）

て、筆者は関連文献を読み漁り講義に臨んだ。聴講した講義では BCS 分類の裏話に加え、ヒト消化管における医薬品挙動を予測する溶出試験法、*in vivo* predictive dissolution methodology の開発に関する内容を共有していただいた。それまで代謝関連の薬物動態に注力していた筆者にとって、どちらかといえば生物薬剤学は不得手であり、また溶出試験器を触った経験も一切なかった。そのため、正直なところ講義内容を十分に理解できたとは言えなかった。それでも Gordon Amidon 教授の「消化管というブラックボックス」へのあくなき探求心は、私の心を惹きつけるには十分な内容であり、このセミナーを契機に筆者は生物薬剤学の世界に足を踏み入れることとなる。余談になるが、Gordon Amidon 教授はこの時の講義をよく覚えてくれていて、事あるたびに「あの時、ここ数年の講義で一番鋭い質疑を受けて研究所のレベルの高さに感銘を受けた」と仰っていた。ちなみに、誰のどんな質問内容は覚えていないとのことだったので、その質問をしたのは（実際は違うのだが）筆者だった、ということにしている。

3. 米国での研究

生物薬剤学に傾倒していた最中、ミシガン大学薬学部 Gordon Amidon 先生の研究室への留学の機会を得た。とはいえ、そもそも溶出試験器の実物を見たこともなく、興味を持って勉強しているとはいえず付け焼き刃程度の知識で留学してものになるのか、

また語学や生活面など、不安の種は尽きなかった。しかし、海外留学というまたとない機会を無駄にするまいと周到な事前準備に時間を費やすことで不安の払拭に努めた。

満を持して 2014 年 4 月、米国での留学生活がスタートした。渡米した初日、デトロイト空港から居住地アナーバーまでのタクシーで通常 50 ドル程度のところ 150 ドル請求される、という前途多難な門出であった。現地の食生活にも慣れず、炊飯器が航空便で遅れて到着するまでの 2 週間程は米食が恋しくて仕方なかった。しかし、中華料理チェーン店「Panda Express」の炒飯と、Amidon 研究室の主幹研究員であった爪康浩先生（現 Merck Principal Scientist）の公私にわたるご支援のお陰で次第に心身の鋭気を回復させ、じっくり腰を据えて研究に取り組む環境を徐々に構築することができた。

当時、Amidon 研究室（図 1）ではヒトの胃～小腸にかけての消化管上部を模倣したマルチコンパートメント溶出試験、Gastrointestinal Simulator (GIS) の構築とその評価に注力していた。GIS は胃・十二指腸・小腸上部を模倣した 3 つのチャンバーから構成される溶出試験器で、それぞれの部位における薬物濃度を経時的に定量することでヒト生体内における薬物挙動予測を目指したものであった（図 2）。筆者はこの研究テーマを選択し、難水溶性弱塩基性医薬品の経口吸収挙動予測に取り組んだ。消化管内では酸性環境である胃から中性環境である

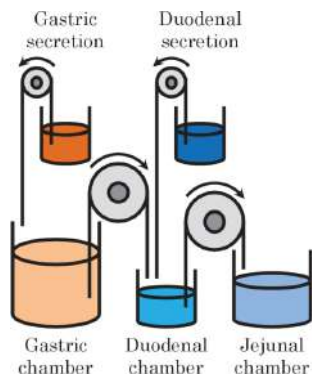


図2 Gastrointestinal Simulator (GIS) の概略図

小腸に経口医薬品が移動する際、pH 依存性の溶解性を示す医薬品はその溶出挙動が劇的に変化する。難水溶性弱塩基性医薬品はその典型で、酸性下では速やかに溶出するものの、その後中性環境下で本来の平衡溶解度以上に薬物が溶解した過飽和状態となり、安定形あるいは準安定形結晶が析出する。GISはその特徴から、こういった過飽和-析出挙動を捉えるには最適の溶出試験器であるとの目論見のもと、制酸剤併用下でバイオアベイラビリティ (BA) が低下するジピリダモールの吸収予測におけるGISの有用性を評価した。溶出試験の経験がない筆者が、過飽和のあと析出して濁ったチャンバーを見た時にこれぞ溶出試験、とようやく地に足がついた思いがした。この研究テーマは、Gordon Amidon 教授の実弟で同じく Michigan 大学の教授であった Gregory Amidon 教授とのディスカッションなどを経て最終的に投稿論文としてまとめるところまで到達できた (図3)。実験データとしては比較的満足いくものであったが、筆者が最初に執筆した論文原稿は、到底世に出せない稚拙な代物であった。当然、爪康浩先生や Gregory Amidon 教授に文法面も含め相当手直ししていただいたのだが、その時の修正履歴付きワードファイルは大切に保管し、今でも新規の論文投稿の度に必ず目を通すようにしている。筆者がどう頑張っても思いつかない表現法や文章構成を補充するのに非常に役立っているためである。幾度となく指導を受けた原著論文は、投稿後査読者からも色々な指摘を受けた末にようやく出版され¹⁾、無事デトロイトのカジノで爪先生たちと祝杯をあげることができた。

この研究に引き続きイトラコナゾール製剤の剤型間比較²⁾を行い、これらを完遂した時点でまだ少し



図3 左から Gregory Amidon 教授、筆者、Gordon Amidon 教授

だけ余力があったので、できればもう1テーマと考えていた。当時、消化管内挙動を予測する溶出試験、*in vivo* predictive dissolution methodology として *in vitro-in silico-in vivo* (IV-IS-IV) approach が積極的に提唱されるようになっていた。そこで、GIS 溶出試験から溶出・析出パラメーターを抽出してこれを生理学的経口吸収モデルに組み込んでヒト消化管内薬物濃度推移と PK 挙動を予測できるか、というテーマに取り組むこととした。しかし、残りの米国滞在期間は2~3カ月と限られており、いかんせん時間が足りなかった。*In silico* シミュレーションの部分は自前で微分方程式を立てる方針で帰国後に行おうと思っていたのだが、GIS 溶出試験器は日本に持って帰るわけにいかなかった。そのため、赴任期間中に少しでも多くの溶出試験データを取得しておかなければと焦る日々であった。そんな最中、学部生のメンターを担当するよう Gordon Amidon 教授から指示を受け、渡りに船とばかりに二つ返事でこれを引き受けた。不足していた実験データを筆者の帰国後に取得してもらおうという不純な考えのもと学生の教育に精を出し、十分な実験技術を身につけてもらった段階で留学期間が終了し帰国となった。結局、取得済の溶出試験データのみで消化管内挙動と PK 挙動の予測ができた³⁾ため、帰国後に彼女に実験を依頼することはなかったのだが、限られた時間で且つ第一言語ではない言語で学生を指導した経験は筆者のささやかな自慢となっている。

4. 生物学的同等性試験への取り組み

現在筆者は、沢井製薬株式会社にて経口固形低分子医薬品の生物学的同等性 (BE) 試験の検証・予測などに取り組んでいる。ジェネリック医薬品研究開

発の主戦場の一つはPK, 血中薬物動態である。年間数十本もの生物学的同等性試験を実施している中で、現在の科学的知見では説明できない、若しくは少なくとも筆者の知識の引き出しにはないPK挙動を目の当たりにすることも少なくない。その度に(プロジェクトチームへの謝意は持ちつつも)未だ明らかにされていない現象の兆候なのかもと胸を躍らせたりしている。とはいえ、一企業でできることには限界もあるため、立命館大学創剤コンソーシアム(代表世話人藤田卓也教授)のBE検討会に実行委員として参加させていただき、スーパーバイザーの山下伸二教授(摂南大学)やリーダーの菅野清彦教授(立命館大学)にご指導いただきながら、他の製薬企業の皆様と日々BA/BE予測試験の理解を深めるよう日々切磋琢磨させていただいている。

また、2018年より医薬品規制調和国際会議(ICH) M9(BCSに基づくバイオウエーバー)、M13(即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験)の専門作業部会に、国際ジェネリック医薬品・バイオシミラー協会(IGBA)のそれぞれ副代表、サポートスタッフとしてガイドラインの国際調和活動に参加させていただいた。所属業界団体を代表して意向を主張するという最重要タスクに加え、各規制当局の提案の背景にある科学的根拠を議論するという作業は、非常に骨が折れる任務であるが同時にやりがいも大きく、そして何より率直に面白い。ICH M9についてはご存じの通り無事本邦でもStep 5(implementation)に到達したわけであるが、この調和の過程で生じた疑問や議論点を解決すべく実施した解析について紹介したい。

ICH M9は標準製剤に対して試験製剤が一定の要件を満たした場合にヒトBE試験での生物学的同等性検証の免除(バイオウエーバー)を許容するガイドラインである。その要件の一つに添加剤の一致性があり、経口吸収性へ明確な影響が報告されている添加剤に対しては厳しい変更制限が設けられている。変更が制限される添加剤の一つとして糖アルコールがガイドラインに記載されているが、これら糖アルコールによる経口吸収への影響は数グラム服用時にBAが影響したという報告に基づいている。しかし、通常の経口固形製剤中に配合される用量範囲内ではその影響度合いは軽微であると考えられた。この仮説を検証すべく、糖アルコールによる経口

吸収抑制効果を組み込んだ*in silico*モデルを構築し、配合の影響を受けやすい原薬の性質や配合量の影響を感度分析により推定した。その結果、従来から指摘されている低膜透過性医薬品に加えて、消失半減期の短い高膜透過性医薬品についても最大血中濃度が影響を受けやすいことを初めて指摘した⁴⁾。また、単糖アルコール(マンニトール、ソルビトール)の場合、400 mg以内の変更幅であればBA/BEへの影響はほとんどないことが示唆された。このように、添加剤が経口吸収性に影響を及ぼすメカニズムが明確な場合、シミュレーションでの説明によって変更許容幅の緩和などが議論できる可能性がある。また、こういった知見を今後さらに集積させることで、将来的なガイドライン改定も期待できると考えている。ICHの専門作業部会の議論を通じて、現在運用されている規制ガイドラインがいかに科学的根拠を重んじて策定されたものであるかを強く感じた。しかし、科学的知見は絶えず集積・更新されるものであることから、医薬品開発の現場で体験する事象と現行ガイドラインにズレが生じることも少なくない。現行のガイドラインを甘んじて受け入れるのではなく、より適切なガイドラインの策定議論に向けて新たな科学的根拠を自ら創出・提供することにも尽力したい。

一方、糖アルコール含有製剤は多剤併用時には思わぬ落とし穴となる点にも敢えて言及したい。経口固形製剤の服用に抵抗感を示す小児に対して、最も汎用される投与剤形は液剤や散剤である。これら製剤には甘味剤や賦形剤としてソルビトール・マンニトールが多く含まれていることが多い。そこで、前述の*in silico*モデルを小児に適用できるよう改善し、上市されている医薬品中の糖アルコール含量及び単回投与量から併用薬の経口吸収性への影響を推定した。我々の解析では、本邦で小児適用がある153の液剤・散剤のうち16%が(特に低膜透過性医薬品のBAに対して)無視できない影響を有する可能性が示唆された⁵⁾。液剤及び散剤の場合、固形製剤と比較すると糖アルコールの1回あたり服用量が多くなる。そのため製薬企業などの製剤研究者におかれては、小児用製剤を志向した剤形追加の際には多剤併用時の薬物-添加剤間相互作用について十分にご留意いただいた上で処方設計していただきたい。この研究は筆者の娘(当時1歳半)がソルビトール

を含有する複数の液剤を処方されていることに着想を得たものである。検討内容はとてもシンプルだが、基礎から臨床あるいは臨床から基礎という橋渡し研究を具現化できたことは筆者の思い描いた理想の研究に限りなく近いと言える。とはいえ、まだまだ道半ばであり筆者が常日頃から願う「医療へ貢献しうる研究」のさらなる実現に向けて、これからも色々な研究テーマに貪欲に取り組んでいきたい。

5. 最 後 に

若手研究者としてのこれまでの10数年間、筆者は幸運にも尊敬する諸先輩方の指導を常に仰ぎながら過ごすことができた。その反面、自身の不出来故、また研究領域の変更なども相まって並々ならぬ苦勞を強いられた時期も少なくなかった。しかし、その努力は全て無駄とはならず自身の糧となっていると感じる。筆者の自己分析では、個々の研究能力は取るに足りないレベルだが、筆者の研究者としての遍歴と歩みは唯一無二であると自負している。自身の持てるものを少しでも社会に還元するべく、日々進歩する科学に後れを取らぬよう情報収集を怠らず、また研究の契機を常々探すことを心掛けながら目の前の研究課題に立ち向かい続けたい。その結果、研究成果や科学的議論を以って所属企業や業界団体の利益に貢献できれば企業研究員としては至高の喜びである。これからも飽くことなくこの喜びの享受を目指して邁進したい。

最後に、ミシガン大学での研究をご指導くださった Gordon Amidon 教授、Gregory Amidon 教授、

爪康浩博士、学生時代並びに大阪大学薬学研究科での学位取得にご指導いただいた故 東純一教授、藤尾慈教授、そしてこれまでの筆者の研究生活を支えてくださった持田製薬株式会社ならびに沢井製薬株式会社の上司・同僚の皆様にご心よりお礼申し上げます。また、このような貴重な執筆の機会をいただきました金沢大学 白坂善之准教授、ならびに薬剤学編集委員の皆様にご深く感謝申し上げます。

引 用 文 献

- 1) K. Matsui, Y. Tsume, G. E. Amidon, G. L. Amidon, *In vitro* dissolution of fluconazole and dipyridamole in Gastrointestinal Simulator (GIS), predicting *in vivo* dissolution and drug-drug interaction caused by acid-reducing agents, *Mol. Pharm.*, **12**(7), 2418–2428 (2015).
- 2) K. Matsui, Y. Tsume, G. E. Amidon, G. L. Amidon, The evaluation of *in vitro* drug dissolution of commercially available oral dosage forms for itraconazole in gastrointestinal simulator with biorelevant media, *J. Pharm. Sci.*, **105**(9), 2804–2814 (2016).
- 3) K. Matsui, Y. Tsume, S. Takeuchi, A. Searls, G. L. Amidon, Utilization of gastrointestinal simulator, an *in vivo* predictive dissolution methodology, coupled with computational approach to forecast oral absorption of dipyridamole, *Mol. Pharm.*, **14**(4), 1181–1189 (2017).
- 4) M. Yamane, K. Matsui, M. Sugihara, Y. Tokunaga, The provisional no-effect threshold of sugar alcohols on oral drug absorption estimated by physiologically based biopharmaceutics model, *J. Pharm. Sci.*, **110**(1), 467–477 (2021).
- 5) K. Matsui, T. Nakagawa, T. Okumura, M. Yamane, Y. Tokunaga, S. Yokota, Potential pharmacokinetic interaction between orally administered drug and osmotically active excipients in pediatric polypharmacy, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **165**, 105934 (2021).