SimulationsPlus

SCIENCE + SOFTWARE = SUCCESS

GastroPlus®

GastroPlus modules to support drug discovery, clinical development research, and regulatory submissions.

ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

Additional Dosage Route モジュール

基本モジュールでの経口、静脈内投与に加え、皮膚（局所、皮下）、口腔内、肺（鼻腔内、呼吸器）、眼、筋肉内、関節内、各投与ルートでのシミュレーションを可能にします．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

Transdermal Compartmental Absorption Transit (TCAT™) モデル

角質層、表皮、真皮、皮脂、皮下組織、毛髪脂質、および毛芯のコンパートメントとして皮膚を表し、液体製剤 (液剤、ローション、懸濁液)、半固体製剤 (ジェル、クリーム、ローション、ペースト) を含む剤形の経皮投与をシミュレーションすることができます．

生理学モデル、投与部位：

- ヒト：腕、脚、腹部、背中、顔面、頭皮
- ラット：全身
- ミニブタ：耳、鼻、首、背中、腹部、横腹、全身
- マウス：全身

Oral Cavity Compartmental Absorption Transit (OCCAT™) モデル

口腔、歯肉、口蓋、舌上、舌下、口底のコンパートメントとして口腔内を表し、舌下液剤、舌下錠、口腔スプレー、バッカルパッチ剤などの剤形の口腔内投与をシミュレーションすることができます．

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

Pulmonary Compartment Absorption & Transit (PCAT™) モデル

鼻、気管支、細気管支、肺胞間質のコンパートメントとして表し、即時放出、注入溶液、注入粉末、気管内投与、スプレー剤などの剤形の経鼻、経肺投与をシミュレーションすることができます．

生理学モデル：

- ヒト（年齢によるパラメータの変更が可能）
- イヌ
- ラット
- マウス

Ocular Compartment Absorption & Transit (OCAT™) モデル

角膜、結膜、房水、前側強膜、後部強膜、虹彩毛様体、脈絡膜、網膜、硝子体（前部、後部）のコンパートメントとして表し、点眼、硝子体注射、眼軟膏、硝子体・結膜インプラントなどの剤形における眼の前部・後部、硝子体内、結膜下インプラントへの投与をシミュレーションすることができます．

生理学モデル：

- ヒト
- サル
- ウサギ

Additional Dosage Route モジュール

Intramuscular モデル

単一コンパートメントとして、注射部位を表します。即放性製剤、徐放性製剤などの筋肉内への投与をシミュレーションします.

生理学モデル、投与部位

- ヒト：三角筋、大腿四頭筋、臀筋
- ラット、イヌ、サル：四頭筋

Intraarticular モデル

膝の関節を滑液、軟骨、滑膜（内膜層と内膜下層）のコンパートメントとして表し、薬物の溶解、および滑液への注射剤投与（溶液、懸濁液、コントロールリリース）後の軟骨および滑膜組織への拡散を予測します。組織の単位体積あたりの毛細血管の血流に基づいて、滑膜の内膜下層を介して体循環に到達します。デフォルトは膝関節モデルとなりますが、軟骨、体積、膜のパラメータ変更により、他の関節モデルを作成することも可能です。

生理学モデル：

- ヒト
- サル
- イヌ
- ラット
- マウス

Biologics モジュール

抗体医薬のシミュレーションを可能にします. 急速静注、点滴静注、皮下注射、筋肉内注射により投与されるモノクローナル抗体 (mAb) または抗体 - 薬物複合体 (ADC) をモデル化することができます.（PBPKPlus™ モジュールが必要です）

機能

モノクローナル抗体 (mAb) の PBPK モデル

- 抗体の組織への取り組みを示す対流輸送、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再利用
- mAb の分布に対する特異的抗原 -mAb 相互作用の影響を含む間質空間での標的媒介除去
- エンドソーム内での内因性 IgG と治療用 mAb の間の FcRn への結合の競合
- mAb の静脈内投与 (IV)、皮下投与 (SQ)、筋肉内投与
- カスタムモデルを作成できる柔軟性を備えた、ヒト、動物の生理学的パラメータ

抗体 - 薬物複合体 (ADC) の PBPK モデル

- 異なる DAR（薬物抗体比）を有する複数の ADC 種の分布、除去プロセス
- 非特異的メカニズムによって定義されたクリアランス
- 標的受容体への結合、細胞内への取り込み、細胞リソソームでの除去
- 毒素分子の放出とクリアランス
- 放出された毒素の代謝や腎による除去
- 2 つのタイプの脱共役モデル

PBPK モジュール

生理学的薬物動態（**PBPK**）シミュレーションを行うことを可能にします．**PBPK** シミュレーションは、標準的なコンパートメント **PK** シミュレーションとは異なり、各臓器に酵素やトランスポーター、タンパク結合、血流などのデータを組み込むことで、より生体に近いシミュレーションを行うことができます．全組織の薬物濃度、薬物量を予測することができるため、標的組織や他の組織に到達する薬物量を見ることができます．最大 **2,500** 名の仮想被験者を用いた母集団 **PBPK** シミュレーションを行うことも可能です．

機能

以下の生理学モデルを作成することができます．

ヒト：以下の設定が可能です．

- 人種（米国人、日本人、中国人）
- 性別
- 年齢（高齢者、乳幼児）
- 病態（肝硬変、腎障害、肥満）
- 生理状態（妊娠）

各種動物：ラット、イヌ、サル、ウサギ、ミニブタ

※ 臓器サイズや酵素、トランスポーターなどの種差を反映させることで動物モデルから
ヒトモデルへの外挿を行います．

以下の組織モデルが準備されています．組織モデルのカスタマイズもできます．

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

他のモジュールと組み合わせて使用する事で、以下の機能を利用することも可能です．

PDPlus™ モジュール

血中濃度や特定の予測組織中濃度から、治療効果と副作用の薬力学モデルを構築します．

Metabolism & Transporter モジュール

in vitro データから各部位の 血中濃度 **-** 時間曲線予測や代謝物トラッキングを行います．

ADMET Predictor™ モジュール

in silico データから **PBPK** モデルを作成します．

IVIVC™ モジュール

Mechanistic Absorption Model で、**PBPK** を考慮したデコンボリューションが可能です．

Biologics モジュール

モノクローナル抗体 **(mAb)**、抗体 **-** 薬物複合体 **(ADC)** をモデル化することができます．

ADMET Predictor® モジュール

シミュレーションに必要な物理化学的パラメータ、薬物動態、**CYP** 代謝動態パラメータを化学構造式から予測します．様々なファイルフォーマットを読込むことができ、ユーザーが定義した入力用の ***in vitro*** 測定値を含めることもできます．

機能

ADMET Predictor® モジュール - Physicochemical & Biopharmaceutical

以下のパラメータを予測します．

物理化学的、生物薬剤学的プロパティ：

- **pKa**
- **logD vs pH**
- 溶解度 **vs pH**
- ヒト血漿タンパク質結合
- 水中拡散係数
- 水での過飽和傾向
- ウサギ角膜透過係数
- ヒト分布容積
- ヒト膜透過係数
- 血液脳関門透過性
- **ECCS** 分類

トランスポーターに関するプロパティ：

阻害剤分類モデル	**OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, P-gp, BCRP, BSEP**
基質分類モデル	**OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, P-gp, BCRP**
Km 回帰モデル	**OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3**
IC50 回帰モデル	**BSEP**

ADMET Predictor® モジュール - Metabolism

以下のパラメータを予測します．

- **HLM** 代謝予測
- **CYP** 代謝予測
- 腎クリアランス
- ラット **CLint**

Metabolism & Transporter モジュール

Vmax と **Km** の入力値に基づいて消化管と肝臓における代謝や担体輸送の影響を組み込んだシミュレーションを可能にします．

機能

基本モジュールでは、初回通過効果 **(FPE%)** を考慮したシミュレーションを行うことができます．この場合、**FPE%** は常に一定となりますが、投与量や投与スピードによって **FPE%** は変化します．**Metabolism & Transporter** モジュールを使用する事で肝臓と小腸での飽和代謝や **influx**、**efflux** による飽和担体輸送を反映させて、より精密なシミュレーションを行う事が可能になります．ユニットコンバーターを使用する事で、***in vitro*** 実験から得られた **Vmax**、**Km** の単位を **GastroPlus** で使用される単位に変換することもできます．

PDPlus™ モジュール

搭載している標準的な薬力学モデルを実測値に適合させ、投与量、剤形、投薬計画の変化による PD 効果への影響を予測します．また、最小の副作用で最大曝露を得るために必要な用量決定もできます．

機能

以下の薬力学モデルが用意されています．

Direct Link　：Linear, Log Linear, Emax, Sigmoid Emax

Indirect Link　：Class 1 ~ 4, Phase-nonspecific cell killing

Other　：Bacteria killing PD models

PKPlus™ モジュール

シミュレーションに必要となる PK パラメータを、静脈内投与（IV）、経口投与（PO）のデータから、ノンコンパートメント解析（NCA）や 1,2,3 コンパートメントモデル解析を用いて算出します．線形、非線形シミュレーションの両方がサポートされています．

機能

各コンパートメントモデル解析では以下のパラメータを算出します．

- Vd
- CL
- K
- Cmax
- T1/2
- Ka, LagTime
- 経口 F（IV と PO から算出）
- 血中濃度 - 時間曲線の R^2

Optimization モジュール

シミュレーションで得られた血中濃度 - 時間曲線などの予測値を実測値に近づけるためのパラメータの最適化を行います．

機能

||| モデル構築 |||

実測値にフィットするシミュレーションモデルを構築します．小腸の長さと半径、各コンパートメントの通過時間、pH などを適切に設定することで、実測値と一致するモデルを構築することができます．

||| デコンボリューション |||

ヒト、動物の ***in vivo*** データから薬物の挙動を表すパラメータ値の推定が可能です．

||| 投与・製剤パラメータの最適化 |||

目的とする血中濃度 - 時間曲線になるように、即放性製剤の投与量、投与間隔、粒径、粒子密度やコントロールリリース製剤の放出 - 時間曲線などを最適化することができます．

in vitro* - *in vivo 溶出データ、***in vitro*** 溶出データ - バイオアベイラビリティ間の相関式を導出します．導出された相関を用いて、異なる ***in vitro*** 放出速度を有する類似製剤の血中濃度 - 時間曲線を予測することも可能です．

機能

||| デコンボリューション |||

血中濃度 - 時間曲線、**PK** パラメータから、化合物の ***in vivo*** 放出速度やバイオアベイラビリティを計算します．以下 **5** つの手法が用意されています．

- **Mechanistic Absorption Model**
- **Wagner-Nelson**
- **Loo-Riegelman**
- **Loo-Riegelman**
- **Numerical Deconvolution**

Mechanistic Absorption Model では、***in vivo*** 放出速度を直接デコンボリューションする事ができます．**Metabolism & Transporter** モジュールとの連携により、非線形化合物の飽和クリアランス、小腸初回代謝、**pH** 依存溶解性、小腸のトランスポーター、タイトジャンクションの変化やイオン化 によって影響される吸収部位の依存を考慮できます．

||| 相関式の導出 |||

選択されたデコンボリューション手法に応じて、***in vitro* - *in vivo*** 溶出データ、***in vitro*** 溶出データとバイオアベイラビリティ間の相関式を導出します．相関式の関数として以下の **5** つが選択可能です．

- **Linear**
- **power**
- **polynomial (2** 次または **3** 次 **)**
- **shifting**
- **scaling**

||| コンボリューション |||

単一または複数の薬物から導出された相関式を用いて、異なる in vitro 溶出 - 時間曲線を示す類似した新規薬物の in vivo 溶出 - 時間曲線またはバイオアベイラビリティ - 時間曲線を計算します．また血中濃度 – 時間曲線は、算出されたプロファイルを用いて構築することが可能です．

||| 統計的検証 |||

コンボリューションを実行した後、**Cmax**、**AUC** について、実測値、予測値、予測誤差、平均予測誤差を出力します．これらの統計は、**FDA** のガイダンスに記載されている相関関係の予測評価に使用することができます．

競合的、時間依存的な代謝、トランスポーターに基づく薬物相互作用を予測します．定常状態での阻害物質や誘導物質の存在有無による基質の曝露変化 (AUC 比) を推定することや、Dynamic DDI シミュレーションを行って、二つの親薬物を同時投与した場合の基質、阻害物質や誘導物質、それらの代謝物の血中濃度 - 時間曲線を予測することが可能です．

機能

定常状態における DDI シミュレーション

代謝性 DDI の場合にのみ行うことが可能です．阻害物質や誘導物質がある場合と無い場合の基質の曝露変化 (AUC 比) を予測することができます．DDI に対する消化管と肝臓の寄与についても予測可能です．

また、FDA ドラフトガイダンスにしたがい、予測された AUC 比から、阻害物質や誘導物質を以下のように分類します．

阻害物質：	weak：1.25 – 2	moderate：2 – 5	strong：> 5
誘導物質：	weak：0.5 – 0.8	moderate：0.2 – 0.5	strong：< 0.2

Dynamic DDI シミュレーション

2 種の親化合物とそれらの代謝物について、ベースラインシミュレーション (相互作用を考慮しない) とフルシミュレーション (相互作用を考慮) が順番に実行され、すべての化合物のシミュレーション結果 (Fa、FDp、F、Cmax、Tmax、AUC) と、2 つのシミュレーション結果の割合が表示されます．

DDI モジュールには、予測に必要なパラメータを持つ標準的な化合物の薬物動態モデルデータベースが搭載されています．各化合物にはコンパートメントモデルと PBPK モデルが含まれます．

- 製品に関するご質問、無償トライアルに関するお問い合わせは以下にご連絡ください -

■お問い合わせ先■

ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

〒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

https://www.northernsc.co.jp/

Apr 2021