



動物試験に代わる Vitro での評価

Scissor

皮下注射剤薬物動態シミュレーション装置



バリデーション・キャリブレーション・溶出試験のトータルサポート

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社

非経口薬において、これまで各投与法後に起こる物理的挙動はほとんど理解されておられません。

Scissorは、世界初のバイオ医薬品が皮下環境に移された時に遭遇する物理的な現象(サンプルに対するストレス)をシミュレーションする装置です。

現在実施されている 実験プロトコルの課題

- ・多くのバイオ医薬品のBAは、実験する場所により、また患者さんにより異なった値となります。
- ・皮下投与部位の構造は生物によって異なります。
- ・現時点で人のin vivoデータに外挿できる適切な動物モデルはありません。
- ・現時点でバイオ医薬品で生体内での挙動を満足に予測できるin vivoモデルはありません。

Scissorが 提供できるもの

- ・皮下投与におけるBAの研究に役立つin vitroモデルを提供します。
- ・最長3ヶ月の実験が行えます。
- ・オフラインの分析作業(例えば、HPLCを用いた濃度測定)でサンプルの濃度測定が可能です。
- ・サンプルの析出や濁り具合は光の透過性から判断します。
- ・投与後のpHの変化をモニタリングします。

研究対象

皮下投与部位で起こっている現象のシミュレーションを行います。

- ・サンプルと細胞外成分との相互作用
- ・サンプルの析出
- ・賦形剤や安定剤等の選択が適切かどうか

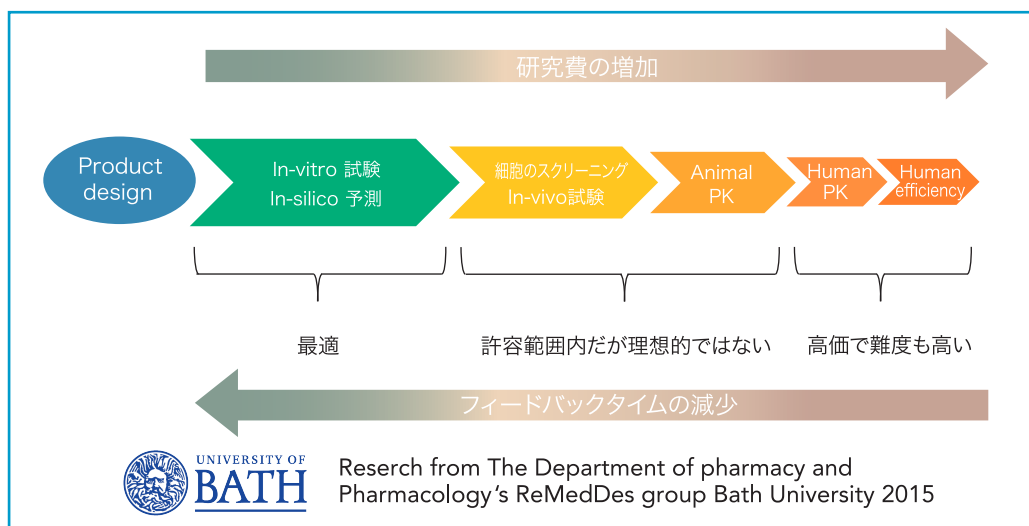
シミュレーション条件下におけるBA研究

- ・皮下投与
- ・眼内投与

生物製剤の製剤化法の比較検討

- ・開発中の製剤
- ・製造後の製剤
- ・製品化後の製剤

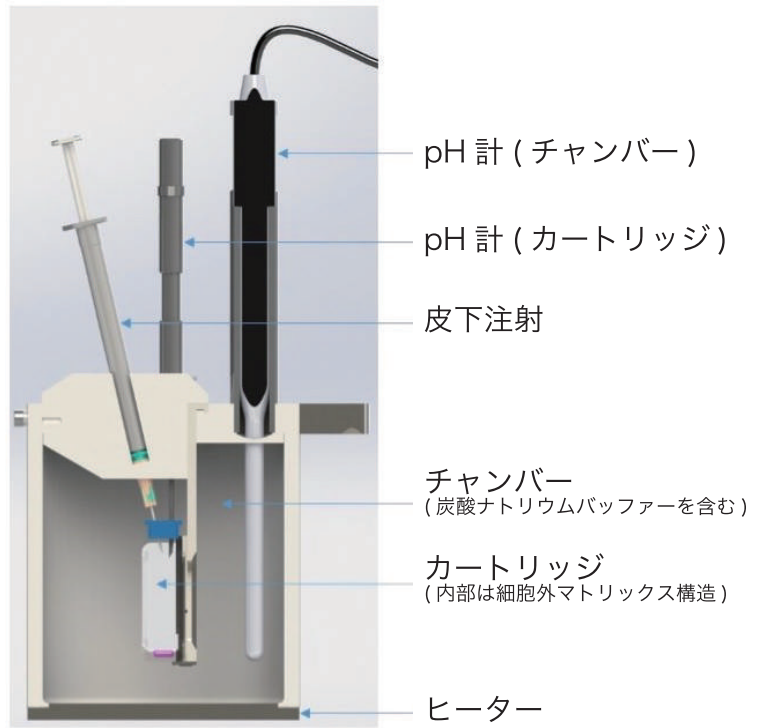
LI段階の促進



- ・ Scissorがin vitroの実験でバイオ医薬品の薬物動態を予測することでこれまで行っていた動物実験やヒト試料を用いた実験を減らすことができます。
- ・ Scissorによって蓄積された試験データが研究者にとって合理的な製剤設計の助けとなります。
- ・ In vitroでベストパフォーマンスを示す領域を特定することで、Scissorはリード決定の速度を速め、研究コストの削減に貢献します。

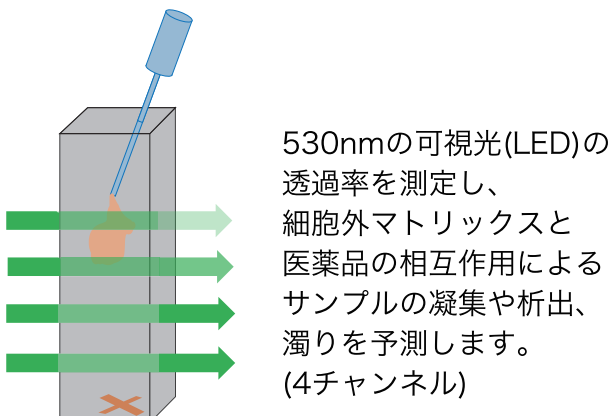
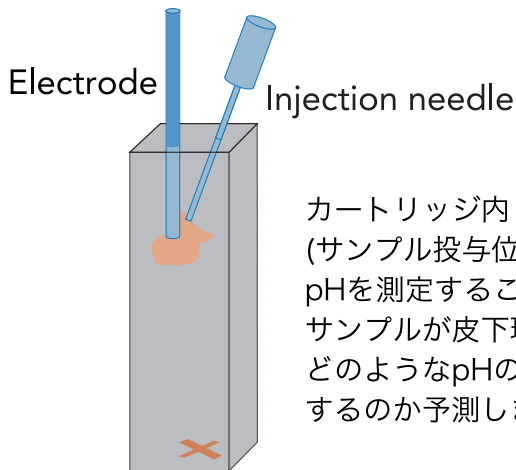
皮下環境を再現したScissorは

- ・添加剤や賦形剤が皮下環境で受ける影響や、医薬品の血中への移動速度を予測します。
- ・動物試験の削減や、製剤開発のスピードアップに貢献します。

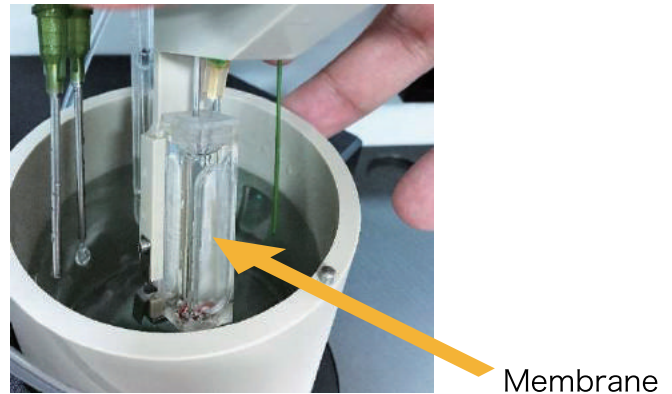


炭酸ナトリウムバッファー・・・血液を模したpH 7.4の緩衝液
細胞外マトリックス・・・ヒアルロン酸を含む、皮下組織を模したゲル

皮下環境下でのpH変化、凝集、析出などの物理化学的変化の解明



皮下投与されたサンプルが吸収される過程を再現



カートリッジの側面(2面)は血管を模した膜(Pore size: $5\mu\text{m}$)であり、カートリッジからチャンバーへのサンプルの移動は皮下投与されたサンプルの血管への吸収を再現します。

投与されたサンプルの移動

Scissor

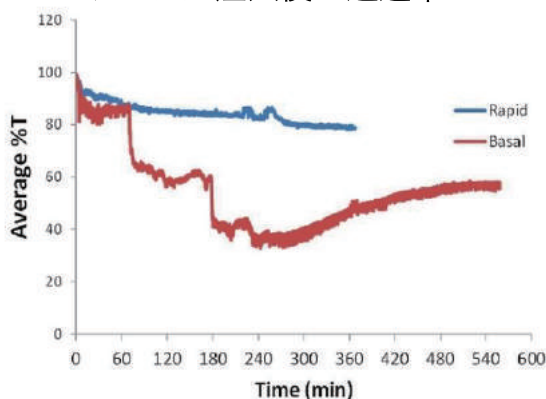
カートリッジ → チャンバー

in vivo

細胞外マトリックス → 血管内(血液)

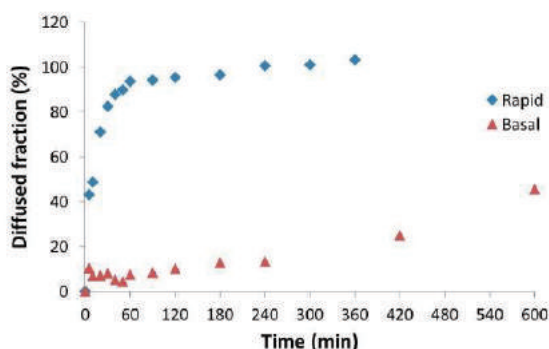
Case Study 1 即効性インスリン製剤(Rapid)と持続性インスリン製剤(Basal)の比較

サンプル注入後の透過率



即効性インスリン製剤は、サンプル注入後から試験完了まで高い透過率であり、サンプルの析出は発生していない。持続性インスリン製剤は、透過率が低下しており、その後徐々に透過率が上昇している。これは、カートリッジへインスリンが徐々に移動しているからである。

サンプル中のカートリッジからチャンバーへの拡散率



即効性インスリン製剤は約60分でカートリッジ外へ拡散した。一方、持続性インスリン製剤は10時間経過後も約50%の拡散率であった。これらの結果は薬物動態試験の結果と同じ傾向を示した。

Scissor 試験条件
 サンプル注入量 500 μ L, 試験液温度 34 $^{\circ}$ C,
 pH(チャンバー) 7.4, 測定方法 HPLC

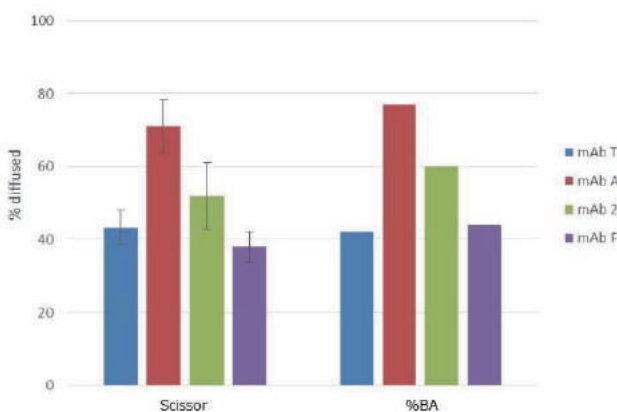
Case Study 2 モノクローナル抗体製剤を用いたScissorとBAとの比較 ※

mAb name	Isoelectric point (pI)	Charge (pH 7.4)	Concentration (mg/ml)	Viscosity (cP)
mAb A	6.1	-5.3	125	7
mAb 2	7.6	+1.0	125	80
mAb F	8.7	+9.0	150	12
mAb T	9.1	+13.0	150	5

4種類のモノクローナル抗体製剤(mAbA、mAb 2、mAb F、mAb T)を用い、Scissorで得られた拡散率とin vivoでの評価結果を比較した。カートリッジ内のECMが10 mg/mL(標準のScissor用カートリッジに付属している濃度)の場合、in vivoでのデータと良い相関が得られた。

※Genentech社との共同研究データより

注入から6時間後のカートリッジからの拡散率とBA試験結果の比較



Scissor 試験条件
 サンプル注入量 500 μ L, 試験液温度 34 $^{\circ}$ C,
 pH(チャンバー) 7.4, 測定方法 HPLC

寸法	重さ	高さ	幅	奥行き
本体	12kg	35cm	60cm	36cm



バリデーション・キャリブレーション・溶出試験のトータルサポート

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社

■ 越谷テクノオフィス 〒343-0816 埼玉県越谷市弥生町1-4 越谷弥生ビル 2F

■ 大阪テクノオフィス 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島4-2-2 6 天神第一ビル 8F

■ 福岡テクノオフィス 〒838-0126 福岡県小郡市二森3-4-6-4

■ お問い合わせ 共通TEL : 050-3536-1817 (IP) 共通FAX : 048-964-9930