
















# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1106</b> 号	氏 名	佐 藤 昌 彦																
論文審査担当者	<table border="0"> <tr> <td>(主査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>伊藤 智夫</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>松原 肇</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>熊谷 雄治</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学准教授</td> <td>成川 衛</td> <td></td> </tr> </table>			(主査)	北里大学教授	伊藤 智夫		(副査)	北里大学教授	松原 肇	 	(副査)	北里大学教授	熊谷 雄治		(副査)	北里大学准教授	成川 衛	
(主査)	北里大学教授	伊藤 智夫																	
(副査)	北里大学教授	松原 肇	 																
(副査)	北里大学教授	熊谷 雄治																	
(副査)	北里大学准教授	成川 衛																	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Investigation of factors affecting the exposure of orally-administered drugs (経口投与製剤の薬物曝露量に影響を及ぼす因子の検討)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>医薬品開発において、薬物曝露量 (Cmax [最高血中濃度] と AUC [血中濃度-時間曲線下面積]) は、医薬品の有効性と安全性の重要な代替指標となる。医薬品の開発過程でしばしば生じる剤形や製造方法の変更においては、生物学的同等性試験 (BE 試験) により製剤間の曝露量の同等性が確認されるが、事前に個体内変動の大きさを精度よく予測できれば、BE 試験の効率的な実施につながる。また、抗がん剤 (分子標的薬) に代表される塩基性薬物では、制酸剤の併用により曝露量が減少することが知られており、多くの場合に制酸剤との薬物相互作用試験 (DDI 試験) が実施される。しかし、制酸剤の併用による曝露量減少の程度を的確に予測する因子に関する知見はまだ少ない。このような背景の下、佐藤昌彦氏は、上述のような状況における経口投与製剤の薬物曝露量に影響を及ぼす因子について検討することにより、これら影響因子の事前情報に応じて最適な BE 試験及び DDI 試験のデザインを立案し、また、そのような試験実施の可否等の判断に貢献することを目的として本研究を行った。</p> <p>佐藤氏の研究では、2008 年から 2014 年に公表された本研究の目的に合致する BE 試験成績を論文検索により抽出し、薬物の絶対バイオアベイラビリティ (BA) と曝露量の個体内変動の関係、化合物タイプと曝露量の個体内変動の関係を検討した。65 薬物に関するデータを分析した結果、曝露量の個体内変動は絶対 BA が大きくなるに伴い低下することが示された。また、pKa が 6 未満の酸性薬物では、AUC の個体内変動より Cmax の個体内変動が大きく、AUC に対する Cmax</p>																			

の個体内変動の比はその他の化合物群に比べ有意に高いことが示された。さらに、2007 年～2015 年 9 月に公表された論文等から経口投与製剤と制酸剤との DDI 試験成績を抽出し、制酸剤併用時の薬物曝露量に影響を及ぼす因子として、dose number (投与量/250 mL/中性 pH での溶解度)、溶解度の比 (酸性 pH/中性 pH) について検討した。24 薬物に関するデータを分析した結果、溶解度の比が大きくなるに伴い、制酸剤非併用時の曝露量に対する併用時の曝露量の比が低下することが示された。

これらの結果より、佐藤氏は、絶対 BA が低い薬物では個体内変動が大きいことから、BE 試験計画時に replicate crossover design や two-stage BE を検討すべきこと、絶対 BA が高い薬物では予備的 BE 試験を省略し、個体内変動を 20%と仮定して BE 試験の被験者数を算出することを提案するとともに、BE 試験計画時には薬物の酸性度にも着目する必要があるとしている。塩基性薬物と制酸剤との併用に関しては、酸性及び中性 pH での溶解度を in vitro で評価することにより制酸剤併用の影響の程度が予測可能であり、この結果を踏まえて、開発薬剤について制酸剤との DDI 試験の実施の可否及び実施時期について検討可能との考えを示している。

佐藤氏の研究成果は、これまでに蓄積され公表されてきた種々の薬物における BE 試験及び DDI 試験のデータを薬物曝露量への影響因子という観点から分析し、医薬品の開発過程において重要な役割を果たす臨床薬理試験を適切かつ効率的に計画し、実施する上での予測因子に関する情報を提示するものであり、今後、国内のみならず国際的な新薬開発において活用できる新たな知見を提供する、実際的かつ有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌 (International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics) に投稿受理され、論文として掲載されている。以上の研究成果は、臨床薬理学的な側面から今後の適切な新薬開発に貢献することが期待され、博士 (医薬開発学) の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上