





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1699号	氏 名	和田 繁 則
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学准教授 (副査) 北里大学教授	成川 衛 平山 武司 小林 昌宏 前田 和哉	   
[論文題目] 生物学的同等性予試験を不要とするための個体内変動の要因調査と複合的要因による個体内変動の定量化に関する研究			
[論文審査結果の要旨] 先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証するために行われる生物学的同等性試験は、後発医薬品の開発・承認において重要な位置を占める。生物学的同等性試験の必要症例数及び採血時点は、通常、予試験の結果に基づいて設定されるが、予試験の実施は、後発医薬品開発のスピードやコストに大きく影響する。予試験を省略して公表文献における個体内変動及び薬物動態パラメータ等を用いて必要症例数を算出することも許容されているが、十分な根拠にはなり難いことが多い。これまでの研究において、個体内変動は、初回通過効果、溶解性、消化管内安定性、低吸収性及び食事等の要因により大きくなることが報告されているが、それら個々の複合的要因が個体内変動に対してどのように定量的に関連するか、また試験計画の差異が個体内変動にどのように影響するかは不明確である。そこで、和田氏は、予試験を実施することなく個体内変動を予測することを目的として、重回帰分析により個体内変動の複合的要因を分析し個体内変動を定量化するとともに、薬物特異的な個体内変動の要因について探索した。そして、得られた結果を2つの事例に適用し、その有用性を検証した。 個体内変動の要因調査と複合的要因による個体内変動の定量化に関する研究では、先ず、和田氏の勤務先企業で近年実施された生物学的同等性試験 77 試験 (34 成分) の基本情報に基づいて、個体内変動が大きかった試験における変動の要因について文献調査を行い、 C_{max} (最高血漿中濃度) 又は AUC (血漿中濃度-時間曲線下面積) の算術変動係数 (CV_{parm}) が大きいこと、 $t_{1/2}$ (消失半減期) が短いこと、バイオアベイラビリティが低いこと、溶解度が低いことを主な要因とし			

て抽出した。次いで、特異的な個体内変動要因を含まない 40 試験を対象に、 C_{max} 又は AUC の個体内変動係数 (CV_{intra}) を目的変数、 C_{max} 又は AUC の CV_{param} 、 $t_{1/2}$ 、バイオアベイラビリティ、Dose number を説明変数とした重回帰分析を行って C_{max} 及び AUC の個体内変動の予測式を作成し、これらが適切な予測精度を有していることを確認した。なお、AUC については、腎排泄型薬物と腎排泄型薬物以外を区別して予測式を示した。さらに、同一成分の試験間で CV_{intra} が再現されず重回帰分析の対象外とした 10 試験において、薬物特異的な 4 つの個体内変動要因が確認された。

次に、上述の研究で得られた知見を過去の 2 つの生物学的同等性試験に適用し、検証を行った。先発医薬品の薬物動態に関する情報を用いてコンパートメントモデル解析に基づく血漿中薬物濃度のシミュレーションを行い、 C_{max} から 1 割の減少範囲に 4 点以上の採血時点を確保できるように採血時点を設定するとともに、消失経路を踏まえて選択された CV_{intra} の予測式を用いて予測した C_{max} 及び AUC の CV_{intra} に基づき被験者の必要例数を見積もり、生物学的同等性試験を実施した。その結果、いずれの試験においても、 CV_{intra} の観測値 (%) は予測式による精度範囲内であり、十分な検出力で生物学的同等性を立証することができた。

これらの研究結果を踏まえて、和田氏は、薬物ごとの薬物動態特性を十分に調査した上で、特異的な個体内変動要因がないと判断できる場合には、提案する CV_{intra} の予測式を用いて経口固形製剤の CV_{intra} を予測し、予試験を不要にできると考察している。生物学的同等性試験の予試験を実施しないことは、後発医薬品開発のスピードを速めたりコストを削減させたりするだけでなく、被験者保護の観点でも非常に有意義と考えられ、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に原著論文 (2 報) として投稿受理されている。

以上のことから、本論文は博士 (薬学) 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