

氏名	大西 元樹		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬科学		
学位授与番号	博乙第 4560 号		
学位授与の日付	令和 6 年 9 月 25 日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)		
学位論文の題目	ジェネリック医薬品の効率的開発に資するヒト経口投与後血漿中濃度推移予測システム Dissolution-Absorption Prediction (DAP) workflow の構築		
論文審査委員	教授	三好 伸一 (主査)	
	教授	山本 和宏	准教授 合葉 哲也

学位論文内容の要旨

多くの薬物は、投与の利便性から、固形製剤として開発・上市されている。固形製剤は、経口投与後、消化管内で崩壊、分散していくと共に、薬物自身が溶解することで、小腸から吸収される。したがって、経口製剤からの薬物吸収は、製剤の剤型、崩壊・溶解機構などの製剤特性、主薬自身の溶解度などの物理化学的特性、経口投与後の胃排出を含む消化管内移行と、それに伴う pH などの生理学的特性に影響を受ける。

ジェネリック医薬品の開発においては、先発医薬品との生物学的同等性 (Bioequivalence: BE) を担保する必要があるが、先発製剤の「処方」の特許を回避しなければならず、先発製剤と同じ体内動態を示す製剤を調製することは容易ではない。先発製剤との BE を確認するために、通常、*in vitro* 溶出試験や *in vivo* ヒト BE 試験が実施される。製剤の溶出性を評価する方法は、パドル法と呼ばれる JP II 溶出試験があるが、JP II 溶出試験の条件は、*in vivo* の消化管管腔内の環境とは大きく異なり、*in vivo* 経口投与後の消化管管腔内における薬物溶出挙動を推定することは、非常に困難である。より効率的に BE 評価を行うために、*in vitro* 溶出試験と *in vivo* ヒト試験の相関性 (*in vitro-in vivo* correlation: IVIVC) を指標とする概念があるが、良好な BE 評価が得られるモデルは多くない。本研究では、ジェネリック製剤の開発を迅速に推し進めることを目的に、開発製剤のヒト経口投与後の主薬の血漿中濃度時間推移の推定、及び先発製剤との同等性の推定を可能とする予測システム Dissolution-Absorption Prediction (DAP) workflow の構築を目指した。

経口投与後の製剤が曝露される消化管管腔内の pH 変化を再現させるために、製剤の胃排出とその後の小腸内移行を反映した溶出試験として、*In vitro* Two-Cells Connected Dissolution (TCCD) システムをデザインした。TCCD システムで得た *in vitro* 溶出プロファイルを入力関数とし、先発製剤投与後の血漿中濃度推移より求めた薬物のヒト体内動態パラメーターを重み関数とし、convolution 解析により、ジェネリック製剤経口投与後の血漿中濃度推移を推定し、先発製剤との BE 評価を行った。これら一連の評価システムを DAP workflow と命名した。

物性の異なる 3 種の主薬を含む様々な特性を持つ製剤、即ち BCS クラス II の酸性薬物であるバルサルタン、BCS クラス III/IV の両性薬物であるフェキソフェナジン、BCS クラス IV の塩基性難水溶性薬物であるアピラテロン酢酸エステルについて、ジェネリック製剤投与後のヒト血漿中濃度推移の推定及び先発製剤との BE 評価を、DAP workflow により行った。

TCCD システムは、JP II 溶出試験では再現できない、連続的に変化する消化管管腔内の pH 変化等を反映させることで、pH 依存的な溶出挙動や中性域で極めて難水溶性を示す薬物の溶出特性を評価可能にした。更に、JP II 溶出試験において認められたコーン形成による溶出抑制などを起こすことなく、製剤の溶出性を正しく評価し、良好なヒト血漿中濃度推移の推定及び先発製剤との生物学的同等性 BE を示すことに成功した。本研究により、TCCD システムを基盤とした DAP workflow が、異なる物性をもつ薬物、異なる特性を持つ製剤において、先発製剤に対する生物学的同等性を示すことに成功した。本研究で構築した DAP workflow は、近年増加する難水溶性薬物や製剤的工夫を施した医薬品のジェネリ

ック製剤の効率的な開発研究に寄与するものとする。

論文審査結果の要旨

本学位論文は、ジェネリック医薬品の生物学的同等性評価のためのDAPワークフローシステムの構築に関するものである。当該システムは、ヒトの消化管管腔内の環境を模倣したTCCDシステムを用いて得られたジェネリック製剤のin vitro溶出プロファイル、及び先発製剤のin vivo PKパラメーターから、経口投与されたジェネリック製剤の血中濃度推移を予測するものである。申請者は、特性の異なる3種類のジェネリック製剤に関して、全てが先発製剤と生物学的同等性を示すことを証明し、構築したシステムが効率的なジェネリック医薬品の開発を可能とすることを明らかにした。本学位論文に記載されている内容は、申請者自身の研究結果を関連専門領域の雑誌の投稿理念や規定に倣って纏めたものである。また得られた研究結果は新規性が高く、質と量のいずれにおいても学位論文としての基準を満たしている。

以上の理由により、本学位論文を「合」とする。