

氏名	杉原 正久
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博乙第 4454 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	経口製剤投与後の薬物血中濃度の変動要因の解析に関する研究
論文審査委員	教授 狩野 光伸 (主査) 准教授 合葉 哲也 准教授 四宮 一昭

学位論文内容の要旨

医薬品の開発において様々な形で血中薬物濃度を測定し評価しているが、正確な評価のためには、その変動要因、特に個体内変動の要因について理解しておくことは重要である。本研究では、固形製剤として経口投与された薬物の血中濃度推移における個体内変動、個体間変動に及ぼす製剤および薬物の特性について検討した。

まず、沢井製薬で生物学的同等性 (Bioequivalence, BE) 試験を実施した 113 製剤について、薬物血中濃度推移の個体内変動を、薬物の物理化学的・動態学的特性に基づいて解析し、経口投与製剤における血中濃度推移の高い個体内変動をまねくリスクファクターを以下のように同定した。

- 1) 吸収が膜透過律速となる薬物 (Biopharmaceutics Classification System, BCS, Class 3) において、膜透過性が極めて低い薬物
- 2) 溶解度の低い薬物 (BCS Class 2) において、吸収が溶解度によって律速される薬物
- 3) すべての BCS Class で CYP3A4 に高い親和性を有する薬物

これらの情報を *in vitro* 実験等によって事前に把握することで、個体内変動の大きさを予測し、適切な評価をし得る実験計画の作成が可能になると考えられた。

また、製剤粒子の粒子径と胃排出速度の関係に関して、イヌを用いた経口投与試験、およびヒト BE 試験データの解析による検証を行い、経口投与後の薬物血中濃度推移の個体内変動に関する製剤的な要因を以下のように明らかにした。

- 1) 製剤粒子が胃内で溶解しない場合、粒子径が大きくなるほど胃排出に遅延およびばらつきが認められ、その結果、薬物の血中濃度推移に大きな個体内変動が生じる。
- 2) イヌ、ヒトとも小さな粒子は溶液と同様に速やかに胃内から排出され、その閾値は 1 mm 程度である。

錠剤などの製剤を設計する際、特に胃で溶解しない酸性薬物やコーティング顆粒などでは二次粒子の崩壊性や溶出性にも注意し、精査した上で製剤設計を行う必要と、その際にイヌを使うことの有用性を示すことができた。

以上、対象となる薬物および製剤について、経口投与後の吸収過程における個体内変動のリスクを予め予測することで、より安定した血中濃度推移を示す製剤の処方設計に役立つとともに、ヒト BE 試験の効率化を図る上で有益な情報になるものと期待される。

論文審査結果の要旨

上記を踏まえて、提出された論文については、審査委員会にて評価基準に依拠して検討し、主に以下のコメントを付して改善を求めた。1. 背景について、仮説とその新規性の明確な説明を追加する必要がある。2. 考察・結論について、今回のデータに基づいてどれほど結論の断言が可能か、あるいは結果の適応・応用可能範囲について限界の考察を追加する必要がある。3. 文中に比較基準や客観的な根拠を示さずに判断されている場合が散見される。可能な限り比較基準や検定結果を示し、客観的な記述とするべき。4. 個体間変動と個体内変動が、実測データのばらつきのどのような状況を反映しているのか、十分に説明されていない点を改善されたい。5. 一部の内容について根拠が不明確である記述が認められたので、どのデータを根拠に、これらの記述を行ったのかを明確にされたい。

以上のコメントに対して確実な返答と論文の対応する改善が得られたため、合格と判断した。