

## 論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名：関口（妙圓蘭）あや

学位記番号：博（薬）乙第六号

学位の種類：博士（薬学）

学位授与年月日：令和5年3月3日

### 審査委員

主査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 中西 猛夫



副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 松岡 功



副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 大林 恭子



### 論文題目

局所製剤（吸入粉末剤および点眼剤）の後発医薬品の生物学的同等性評価

Bioequivalence Evaluations of Generic Drugs for Topical Products (Dry Powder Inhalers and Ophthalmic Dosage Forms)

#### 【論文内容の要旨】

治療学的同等性を保証された後発医薬品の開発や利用の促進は、高齢者人口の増加や医療の進歩に伴い増加する医療費を抑え、医療保険財政の改善に資するため、後発医薬品の継続的な普及が望まれている。治療学的同等性は生物学的同等性試験により評価されるが、経口製剤を除く局所製剤ではその試験・評価方法は十分に整備されていない。後発医薬品のうち、吸入粉末剤の生物学的同等性評価については、2016年に厚生労働省から発出された基本的な考え方に必要な試験が整理されている。しかし、本基本的な考えの中で吸入粉末剤の治療効果に直結するパラメータである空気力学的粒子径に関してその粒度分類に明確な規定がなかったため、申請者は公表文献等から情報を整理・抽出し、科学的に推奨される少なくとも4つの分類を提案するに至った。さらに、後発医薬品の承認事例調査研究から、製剤学的同等性評価における本分類法の妥当性が明らかになった。

一方、点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価については、2018年に厚生労働省から発出された基本的な考え方に基づき、必要な試験が整備されてきた。申請者は、点眼剤に関する基本的な考え方についても、公表論文を精査し本邦での実施事例をまとめ、米国FDAとの生物学的同等性評価法と比較し、日米の異同を明確にした。

本研究成果は、吸入粉末剤および点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性について、国際的に（三極で）調和のとれた本邦ガイドラインの作製を推進し、適宜製薬会社との連携を図ることと、多くの剤形の後発医薬品開発の促進が期待される。

### 【論文審査結果の要旨】

本論文は、後発医薬品の使用が推奨される中、ガイドラインの整備が不十分であった吸入粉末剤および点眼剤の生物学的同等性に関し評価パラメータに対する考えを明確にし、承認事例を取り纏めたものである。令和4年6月9日、薬学研究科委員会で予備審査が行われた結果、本研究成果は当該分野の後発医薬品の有効性および安全性確保に重要な情報を提供しその開発に貢献すると判断され、論文審査委員会が設置された。7月27日、学位論文に関する詳細な内容について、申請者と各審査員（主1名、副2名）との面談形式で審査が実施された。予備審査では、本研究が現在の医療や社会に必要とされる吸入粉末剤および点眼剤に関するガイドラインの策定に有用であることが再確認されたが、博士学位請求論文としてはいくつか不十分な点が指摘された。主な指摘事項は、1) 一部の記述が学位請求のための研究か PMDA の業務であるのかの判別がつかないこと、2) 空間的力学的粒子径について（第1章2-3）これまで行われた製剤学的同等性評価に関する試験結果が明確に記載されていないこと、3) ガイドラインの策定にあたり有効性に重点が置かれている記述が多い、4) 図表の不備や記載不十分など、複数に及んだため、審査委員会は論文を適宜改訂するように求めたうえで、本審査で改めて評価する旨を伝えた。

9月5日、薬学部において公開で当該論文の本審査（発表会）が実施された。発表は19分30秒、質疑応答は21分間行われ、全体的に活発な討議が交わされた。申請者の発表は明快で要領を得たものであり、質疑に対する応答はよどみなく適確であった。上述の指摘事項については、不足していた情報は過不足なく追加され、ガイドラインの策定が医薬品の有効性のみならず、安全性にも十分に配慮されたうえで実施されていることが改めて確認できるわかりやすく整理された発表であった。したがって、本発表においては吸入粉末剤および点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性について、評価方法の明確化、承認事例の整理、日米の評価方法の異同について有意義な知見が得られ、今後日米欧の三極間で調和の取れたガイドライン策定が可能であると判断された。加えて、本研究成果は多くの剤形の後発医薬品の開発促進に繋がることが期待できるため、審査委員会は本論文が博士（薬学）の学位に値するものであると判断した。

### 【学力の確認の結果の要旨】

本論文の審査を通して学位申請者の学力の確認を行ったところ、博士としての学識を有していることが確認できた。また、外国語については本論文中に英語文献を適切に引用するとともに、自ら英文で論文及び総説を執筆している。さらに、別途実施した英語の試験においても十分な英語の能力を有しており、語学力は問題ないと判断した。

以上により、本学位申請者は博士課程を修了した者と同等の学力を有すると判断した。