

【平成24年4月-12月授与分】博士學位論文内容の要旨及び審査の結果の要旨

<https://hdl.handle.net/2324/26197>

出版情報：2013-03-29. 九州大学
バージョン：
権利関係：

氏名・(本籍・国籍)	ささき ひであき 佐々木 英 哲 (広島県)
学 位 の 種 類	博士 (薬学)
学 位 記 番 号	薬博甲第492号
学位授与の日付	平成24年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学府 創薬科学専攻
学位論文題目	AT 繰り返し DNA 特異的に B→Z 遷移を誘起するポルフィリン誘導体の開発
論文調査委員	(主 査) 教 授 佐々木 茂 貴 (副 査) 教 授 古 賀 登 教授 末 宗 洋 准教授 唐 澤 悟 准教授 麻 生 真理子

論 文 内 容 の 要 旨

【序論】 遺伝子を構成している DNA に蓄えられている遺伝情報は、mRNA に転写されタンパク質に翻訳されることでその機能を発揮する。近年、DNA の遺伝情報は塩基配列だけではなく特殊な高次構造によっても制御されていることが解り、それらに結合する低分子化合物は特異的な遺伝子発現制御機能を持つことが期待されている。本研究では左巻きらせん構造の DNA に着目し、新規低分子の開発を検討することとした。一般の二本鎖 DNA は右巻きらせんの B-DNA という立体構造をとっており、B-DNA は高塩濃度条件下において左巻きらせんの Z-DNA といわれる特殊な高次構造へ変化することが知られている。この様な左巻きらせん構造は、GC 繰り返し配列で起こりやすいことやシトシンの5位のメチル化及びグアニン8位のメチル化によって起こりやすいことが知られている。当研究室では、Z-DNA に対する特異的なプローブ分子の開発を検討しており、すでに

ビスナフチルポリアミン分子が短鎖 GC 配列の DNA を低塩濃度下で効果的に B→Z 遷移が可能なことを示した。一方、低い塩濃度条件や短鎖 DNA あるいは AT 繰り返し配列においては Z-DNA 構造を形成しにくいことが知られている。AT 繰り返し配列 DNA は低塩濃度条件において B-DNA となり、この構造を完全に Z-DNA に遷移させるには、塩 5M と高濃度としさらに 95mM 以上の NiCl₂ が必要なが解っている。よって AT 繰り返し配列における Z-DNA の形成は困難となり、このことが生体内で Z-DNA が関与する機能解明の詳細な検討の障害となっている。このような機能を有する低分子化合物の報告例は極めて少ないため、本研究ではこれまで困難とされた AT 繰り返し配列を低塩濃度下で効果的に B→Z 構造遷移を誘起する新規分子の開発を目指した。

【実験】 AT 繰り返し配列特異的に B→Z 構造遷移を誘起するポルフィリン誘導体の合成と評価

ポルフィリン誘導体の分子設計 近年、DNA に結合し生体分子でもあるポルフィリンを誘導体化し分子内にカチオン部位をもつ TMPyP4 を用いて、AT 繰り返し配列が酸性条件下で一部 B→Z 構造遷移を誘起する可能性が報告された。私は独自にポリカチオンを結合したポルフィリン誘導体の合成を行っており、この化合物が B→Z 構造遷移能を有するか検討することとした。用いる分子の基本構造は、ポルフィリンのトランスの位置のピリジン窒素をメチル化しカチオンとすることで水溶性向上を期待した。また、DNA 構造のリン酸アニオンとの静電的相互作用部位としてトランスの位置の 2 つのフェノール部位にポリカチオンリンカーを導入した。ポリカチオンリンカーとして、スベルミン及びトリアミンを導入した分子を設計し、これらポルフィリン誘導体が AT 繰り返し配列に対し効果的な B→Z 構造遷移能を有するか調べた。

ポルフィリン誘導体の合成 ピリジンとフェノールを分子内に交互に有するポルフィリン誘導体は文献に従い合成した。別途、アミノ基を保護したそれぞれのポリカチオン鎖末端をアルキルヨウ素化したアミノリンカーを合成した。それを用いてポルフィリンのフェノール部をアルキル化し、さらにピリジン部分をヨウ化メチルによりメチル化した。最後にボック基及びノシル基を除去することでスベルミンポルフィリンとトリアミンポルフィリンをそれぞれ合成した。

スベルミンポルフィリン誘導体による AT 配列 DNA 構造遷移能の評価 合成したポルフィリン誘導体を用いて AT 繰り返し配列に対する B→Z 構造遷移能を評価するため CD スペクトルを測定した。

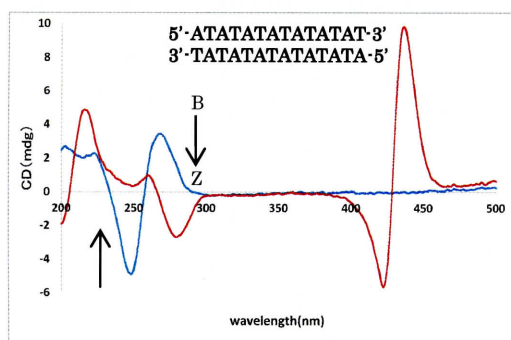


Fig. 2 Evaluation of B→Z transition ability for (AT)_n DNA. DNA:d(AT)₇, 15μM Ligand:450μM Na cacodylate Buffer 1mM, pH7.0, NaCl 100mM, 25°C

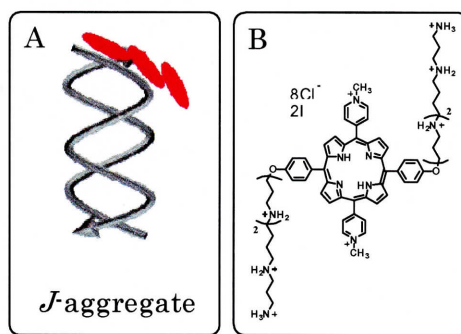


Fig. 3 A: J-aggregate. B: Spermine-porphyrin

た。14merAT 繰り返し配列では B-DNA コンフォメーションを示す 250nm 付近の核酸塩基部分に由来する負の吸収極大と、265nm 付近の

らせん構造に由来する正の極大の強度がスベルミンポルフィリンを添加するにつれ減少し、Z-DNA コンフォメーションを示す 280nm 付近の負の極大が増大した(Fig. 2)。この結果より、スベルミンポルフィリンは低塩濃度下においても効果的に B 型から Z 型へ構造遷移を誘起することが解った。また、ポルフィリン吸収帯波長において DNA への結合によって生じる誘起 CD スペクトルが観測された。この様な誘起 CD が二本鎖 DNA 末端においてポルフィリン同士が J 型会合体を形成し生じることが報告されており、このスベルミンポルフィリンも同様の会合体を形成していると考えられる(Fig. 3A)。

14merAT 繰り返し配列とスベルミンポルフィリン誘導体との等温滴定型熱量測定(ITC) CD、UV

スペクトルより示された結果を踏まえ、DNA とポルフィリン誘導体との分子間相互作用をより詳細に検討するため ITC 測定を行った。DNA 溶液にポルフィリン誘導体を滴下した時の熱量変化から得られる実測値スペクトルは、三種類の別々の成分として分析することが可能であった。Step1 ではリガンドの DNA への結合はエンタルピー駆動のもので、ポルフィリン誘導体の DNA へのスタッキング相互作用及び電荷相互作用による外部結合が考えられた。その後の Step2 では吸熱反応が観測され、これは B→Z 構造遷移に由来するものと考えられた。Step3 とするポルフィリンリガンドの低濃度から高濃度域においては、エンタルピー及びエントロピー駆動によるバインディングが観測された。この様にスperlミンポルフィリンの DNA への結合とそれに伴う B→Z 構造誘起は多段階のステップで構成されていることが示された。

【結論】AT 繰り返し配列特異的に B→Z 構造遷移を誘起するポルフィリン誘導体を合成し、その機能を調べた。CD スペクトル測定から、合成したポルフィリン誘導体が AT 繰り返し配列特異的に低塩濃度下において効果的に B→Z 構造遷移を誘起することが明らかとなった。また、スperlミン及びポルフィリン分子中のピリジン環のメチル化という構造的特徴が AT 繰り返し配列における B→Z 構造誘起能に重要であることが示された。GC 繰り返し配列に対しては、ポルフィリン誘導体が結合し B-DNA 構造を安定化することが示された。UV スペクトルでは配列によりポルフィリン誘導体の結合様式に違いがみられ、このことが B→Z 遷移能の違いに反映されると考えている。ITC 測定による分子間相互作用の検討においてリガンド滴下による熱量変化から得られたスペクトルは、スperlミン誘導体の 14merAT 繰り返し配列に対する B→Z 構造遷移メカニズムにはそれぞれ異なる 3 種類の過程が関与していることを示した。以上本研究は、生物活性を含めた更なる展開に繋がる基礎研究として重要なものとする。

論文審査の結果の要旨

背景 遺伝子を構成している DNA に蓄えられている遺伝情報は、mRNA に転写されタンパク質に翻訳されることでその機能を発揮する。近年、DNA の遺伝情報は塩基配列だけではなく特殊な高次構造によっても制御されていることが解り、それらに結合する低分子化合物は特異的な遺伝子発現制御機能を持つことが期待されている。本研究では左巻きらせん構造の DNA に着目し、新規低分子の開発を検討することとした。一般の二本鎖 DNA は右巻きらせんの B-DNA という立体構造をとっており、B-DNA は高塩濃度条件下において左巻きらせんの Z-DNA といわれる特殊な高次構造へ変化することが知られている。この様な左巻きらせん構造は、GC 繰り返し配列で起こりやすいことやシトシンの 5 位のメチル化及びグアニン 8 位のメチル化によって起こりやすいことが知られている。当研究室では、Z-DNA に対する特異的なプローブ分子の開発を検討しており、すでにビスナフチルポリアミン分子が短鎖 GC 配列の DNA を低塩濃度下で効果的に B→Z 遷移が可能であることを示した。一方、低い塩濃度条件や短鎖 DNA あるいは AT 繰り返し配列においては Z-DNA 構造を形成しにくいことが知られている。AT 繰り返し配列 DNA は低塩濃度条件において B-DNA となり、この構造を完全に Z-DNA に遷移させるには、塩 5M と高濃度としさらに 95mM 以上の NiCl₂ が必要なことが解っている。よって AT 繰り返し配列における Z-DNA の形成は困難となり、このことが生体内で Z-DNA が関与する機能解明の詳細な検討の障害となっている。このような機能を有する低分子化合物の報告例は極めて少ないため、佐々木英哲氏は本研究においてこれまで困難とされた AT 繰り返し配列を低塩濃度下で効果的に B→Z 構造遷移を誘起する新規分子の開発を目指した。

方法 ポルフィリン誘導体の分子設計 近年、DNA に結合し生体分子でもあるポルフィリンを誘導体化し分子内にカチオン部位をもつ TMPyP4 を用いて、AT 繰り返し配列が酸性条件下で一部 B

→Z 構造遷移を誘起する可能性が報告された。佐々木英哲氏は独自にポリカチオンを結合したポルフィリン誘導体の合成を行っており、この化合物が B→Z 構造遷移能を有するか検討することとした。用いる分子の基本構造は、ポルフィリンのトランスの位置のピリジン窒素をメチル化しカチオンとすることで水溶性向上を期待した。また、DNA 構造のリン酸アニオンとの静電的相互作用部位としてトランスの位置の 2 つのフェノール部位にポリカチオンリンカーを導入した。ポリカチオンリンカーとして、スペルミン及びトリアミンを導入した分子を設計し、これらポルフィリン誘導体が AT 繰り返し配列に対し効果的な B→Z 構造遷移能を有するか調べた。

ポルフィリン誘導体の合成 ピリジンとフェノールを分子内に交互に有するポルフィリン誘導体は文献に従い合成した。別途、アミノ基を保護したそれぞれのポリカチオン鎖末端をアルキルヨウ素化したアミノリンカーを合成した。それを用いてポルフィリンのフェノール部をアルキル化し、さらにピリジン部分をヨウ化メチルによりメチル化した。最後にボック基及びノシル基を除去することでスペルミンポルフィリンとトリアミンポルフィリンをそれぞれ合成した。

スペルミンポルフィリン誘導体による AT 配列 DNA 構造遷移能の評価 合成したポルフィリン誘導体を用いて AT 繰り返し配列に対する B→Z 構造遷移能を評価するため CD スペクトルを測定した。14merAT 繰り返し配列では B-DNA コンフォメーションを示す 250nm 付近の核酸塩基部分に由来する負の吸収極大と、265nm 付近のらせん構造に由来する正の極大の強度がスペルミンポルフィリンを添加するにつれ減少し、Z-DNA コンフォメーションを示す 280nm 付近の負の極大が増大した(Fig. 2)。この結果より、スペルミンポルフィリンは低塩濃度下においても効果的に B 型から Z 型へ構造遷移を誘起することが解った。

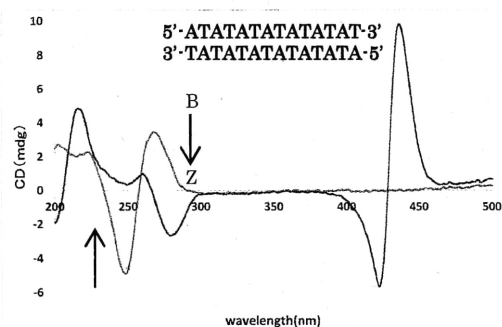


Fig. 2 Evaluation of B→Z transition ability for (AT)_n DNA. DNA:d(AT)₇, 15μM Ligand:450μM Na cacodylate Buffer 1mM, pH7.0, NaCl 100mM, 25°C

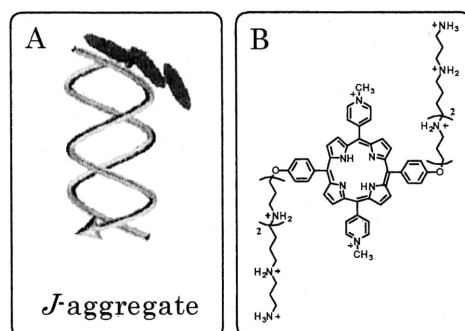


Fig. 3 A: J-aggregate. B: Spermine-porphyrin

また、ポルフィリン吸収帯波長において DNA への結合によって生じる誘起 CD スペクトルが観測された。この様な誘起 CD が二本鎖 DNA 末端においてポルフィリン同士が J 型会合体を形成し生じることが報告されており、このスペルミンポルフィリンも同様の会合体を形成していると考えられる(Fig. 3A)。

14merAT 繰り返し配列とスペルミンポルフィリン誘導体との等温滴定型熱量測定(ITC) CD、UV スペクトルより示された結果を踏まえ、DNA とポルフィリン誘導体との分子間相互作用をより詳細に検討するため ITC 測定を行った。DNA 溶液にポルフィリン誘導体を滴下した時の熱量変化から得られる実測値スペクトルは、三種類の別々の成分として分析することが可能であった。Step1 ではリガンドの DNA への結合はエンタルピー駆動のもので、ポルフィリン誘導体の DNA へのスタッキング相互作用及び電荷相互作用による外部結合が考えられた。その後の Step2 では吸熱反応が観測され、これは B→Z 構造遷移に由来するものと考えられた。Step3 とするポルフィリンリガンドの低濃度から高濃度域においては、エンタルピー及びエントロピー駆動によるバインディングが観測された。この様にスペルミンポルフィリンの DNA への結合とそれに伴う B→Z 構造誘起は

多段階のステップで構成されていることが示された。

結論 ピリジニウムカチオンとポリカチオンを結合したポルフィリン誘導体を合成し、その B→Z 構造遷移能を調べた。CD スペクトル測定から、合成したポルフィリン誘導体が低塩濃度下において AT 繰り返し配列特異的に効果的に B→Z 構造遷移を誘起することが明らかとなった。また、スベルミン及びポルフィリン分子中のピリジン環のメチル化という構造的特徴が AT 繰り返し配列における B→Z 構造誘起能に重要であることが示された。GC 繰り返し配列に対しては、ポルフィリン誘導体が結合し B-DNA 構造を安定化することが示された。UV スペクトルでは配列によりポルフィリン誘導体の結合様式に違いがみられ、このことが B→Z 遷移能の違いに反映されると考えている。ITC 測定による分子間相互作用の検討においてリガンド滴下による熱量変化から得られたスペクトルは、スベルミン誘導体の 14merAT 繰り返し配列に対する B→Z 構造遷移メカニズムにはそれぞれ異なる 3 種類の過程が関与していることを示した。

以上、本研究では、AT 繰り返し配列を特異的に B-Z 遷移を誘起する効果的な DNA 結合分子を開発し、その誘起メカニズムを明らかにしたもので、生物活性を含めた更なる展開に繋がる基礎研究として重要な成果である。従って本研究は、博士（薬学）の学位に値するものと認める。

氏名・(本籍・国籍)	ごとう わたる 後藤 渉 (東京都)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	薬博甲第493号
学位授与の日付	平成24年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学府 医療薬科学専攻
学位論文題目	後発医薬品（バンコマイシン塩酸塩）の製剤学および治療学的同等性に関する検討
論文調査委員	(主査) 教授 大戸 茂弘 (副査) 教授 家入 一郎 准教授 江頭 伸昭 准教授 小柳 悟

論文内容の要旨

近年、少子高齢化の進行や医療技術の進歩に伴い国民医療費は年々増加傾向にあり、平成 21 年度においてその額は約 35 兆円に達している。医療の質を落とすことなく国民皆保険制度を維持していくためには、医療資源の効率化を通じて国民医療費の節減を目指す必要がある。高騰する医療費を節減するため行政は安価な後発医薬品（以下、後発品）の使用を促進しているが、日本国内における後発品の普及率は欧米諸国と比較して低い状況にある。日本国内での後発品の普及が遅れている原因として、諸外国との保険制度の違いや、品質・有効性に関する情報が不足していることなどが挙げられる。そこで本研究では、品質・有効性に関する情報が不足している点に着目し、先発医薬品（以下、先発品）と後発品の治療学的同等性の評価法に関する検討を行った。本研究では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、MRSA）感染症患者に汎用されているグリコペプチド系抗生物質のバンコマイシン塩酸塩を対象に、先発品と後発品の純度および主薬であるバンコマイシン塩酸塩の含有量に関する検討、抗菌活性の比較、薬物動態学的同等性に関する検討を行った。また、先発品と後発品の臨床薬効評価を行い、その治療学的同等性について

比較検討した。

日本薬局方 15「バンコマイシン塩酸塩」の純度試験 (2) 類縁物質に準じて、後発品について試験を行った結果、先発品 (Lot No.WM19141 および WM19181)、後発品 (Lot No.I9BX18 および I9BX19) とともに日本薬局方の規格に適合しており両製剤とも不純物の混入などは認められなかった。抗菌活性の評価は微量液体希釈法により行った。先発品と後発品の MRSA に対する最小発育阻止濃度 (以下、MIC) を測定したところ、MIC は先発品が 2 $\mu\text{g/mL}$ 、後発品が 1~2 $\mu\text{g/mL}$ であり、両製剤の抗菌活性に明確な差異は認められなかった。

薬物動態学的同等性に関する検討では、製鉄記念八幡病院に入院中の患者で、先発品または後発品を点滴静脈内注射で投与された 104 症例を対象とし、薬物動態パラメータに対する影響因子の抽出および先発品と後発品 A の薬物動態パラメータの比較を行った。その結果、全身クリアランスおよび末梢コンパートメントの分布容積に対する影響因子として血清クレアチニン値が抽出され、先発品、後発品 A とともに血清クレアチニン値の上昇にともなって全身クリアランスおよび末梢コンパートメントの分布容積は低値を示す傾向が認められた。また、先発品と後発品 A との各薬物動態パラメータに有意な差異は認められず、後発品は先発品と同様の体内動態を示すことが示唆された。

治療学的同等性に関する検討では、上記の薬物動態解析と同じ患者群を対象に行った。患者背景 (性別、年齢、体重、総投与量、投与日数)、有効性評価項目 (体温、WBC、CRP) および安全性評価項目 (BUN、Scr) について電子カルテの情報を基にレトロスペクティブに調査を行った。

有効性については MRSA 肺炎罹患患者について検討を行った結果、先発品投与患者群および後発品 A 投与患者群の両群において、体温、WBC および CRP はともに投与開始前に比べ投与 7 日後において有意に低値を示していたが、その低下作用に両製剤間で有意な差異は認められなかった。また、安全性について検討を行った結果、先発品および後発品投与患者群ともに安全血中濃度範囲内での使用においては副作用である腎障害の誘発は確認されなかった。

以上の検討から、静脈注射用製剤の後発品は製剤学的品質、抗菌活性、体内動態の 3 点が先発品と同等であれば、先発品と同等の治療効果を発揮できるものと考えられた。

本研究では、静脈注射用後発品製剤の治療学的同等性の「評価方法」を構築するためにバンコマイシン製剤の後発品 A と先発品を対象に、製剤学および治療学的同等性について検討を行った。製剤学的同等性については主薬含有量、夾雑物含有量 (純度)、抗菌活性の各項目について検討を行い、先発品および後発品 A の両製剤間で有意な差異はないことを確認した。また、薬物動態学的解析の結果、両製剤間でバンコマイシンの体内動態に顕著な差異は認められなかった。以上の結果より、先発品と同等の抗菌活性および体内動態を示すバンコマイシン塩酸塩を同量含有している後発品 A は人体に投与された際には、先発品と同等の治療効果を示すものと考えられた。このことは、本製剤の先発品と後発品 A との有効性 (体温、WBC、CRP) および安全性 (BUN、Scr) に明確な差異がなかったことから裏付けられた。以上の検討から、静脈注射用製剤におけ

る後発品の品質、抗菌活性、体内動態に先発品との差異が認められなければ、先発品と同等の治療効果が得られると考えられた。

後発品の承認申請において、経口製剤の場合に必要な試験項目は、安定性試験（加速試験）、規格及び試験項目、生物学的同等性の3点であるが、静脈注射用製剤では、安定性試験（加速試験）、規格及び試験項目の2点のみである。静脈注射用製剤は経口剤（内服薬）に比べて同等性の判断基準が緩く、厳しい評価指標が存在しない。そこで本研究では同等性をさらに評価すべく、製剤学的同等性の項目として抗菌活性を加え、さらに治療学的同等性として薬物動態学的評価、さらには臨床学的評価として有効性および安全性の評価まで行った。

本検討で構築した評価法は、他の後発品製剤に対しても実施することが可能であり、得られる結果は後発品導入の際の選択基準として有用な情報になるものとする。今後、後発品の同等性に関する客観的かつ科学的なデータが蓄積され、安価な後発品の使用が促進されることで国民医療費の削減につながることを期待したい。

論文審査の結果の要旨

近年、少子高齢化の進行や医療技術の進歩に伴い国民医療費は年々増加傾向にあり、平成21年度においてその額は約35兆円に達している。医療の質を落とすことなく国民皆保険制度を維持していくためには、医療資源の効率化を通じて国民医療費の節減を目指す必要がある。高騰する医療費を節減するため行政は安価な後発医薬品（以下、後発品）の使用を促進しているが、日本国内における後発品の普及率は欧米諸国と比較して低い状況にある。日本国内での後発品の普及が遅れている原因として、諸外国との保険制度の違いや、品質・有効性に関する情報が不足していることなどが挙げられる。そこで本研究では、品質・有効性に関する情報が不足している点に着目し、先発医薬品（以下、先発品）と後発品の治療学的同等性の評価法に関する検討を行った。本研究では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、MRSA）感染症患者に汎用されているグリコペプチド系抗生物質のバンコマイシン塩酸塩を対象に、先発品と後発品の純度および主薬であるバンコマイシン塩酸塩の含有量に関する検討、抗菌活性の比較、薬物動態学的同等性に関する検討を行った。また、先発品と後発品の臨床薬効評価を行い、その治療学的同等性について比較検討した。

日本薬局方15「バンコマイシン塩酸塩」の純度試験(2)類縁物質に準じて、後発品について試験を行った結果、先発品（Lot No.WM19141 および WM19181）、後発品（Lot No.I9BX18 および I9BX19）ともに日本薬局方の規格に適合しており両製剤とも不純物の混入などは認められなかった。抗菌活性の評価は微量液体希釈法により行った。先発品と後発品のMRSAに対する最小発育阻止濃度（以下、MIC）を測定したところ、MICは先発品が2 $\mu\text{g/mL}$ 、後発品が1~2 $\mu\text{g/mL}$ であり、両製剤の抗菌活性に明確な差異は認められなかった。

薬物動態学的同等性に関する検討では、製鉄記念八幡病院に入院中の患者で、先発品または後発品を点滴静脈内注射で投与された104症例を対象とし、薬物動態パラメータに対する影響因子の抽出および先発品と後発品の薬物動態パラメータの比較を行った。その結果、全身クリアラン

スおよび末梢コンパートメントの分布容積に対する影響因子として血清クレアチニン値が抽出され、先発品、後発品ともに血清クレアチニン値の上昇ともなって全身クリアランスおよび末梢コンパートメントの分布容積は低値を示す傾向が認められた。また、先発品と後発品との各薬物動態パラメータに有意な差異は認められず、後発品は先発品と同様の体内動態を示すことが示唆された。

治療学的同等性に関する検討では、上記の薬物動態解析と同じ患者群を対象に行った。患者背景（性別、年齢、体重、総投与量、投与日数）、有効性評価項目（体温、WBC、CRP）および安全性評価項目（BUN、Scr）について電子カルテの情報を基にレトロスペクティブに調査を行った。

有効性については MRSA 肺炎罹患患者について検討を行った結果、先発品投与患者群および後発品投与患者群の両群において、体温、WBC および CRP はともに投与開始前に比べ投与 7 日後において有意に低値を示していたが、その低下作用に両製剤間で有意な差異は認められなかった。また、安全性について検討を行った結果、先発品および後発品投与患者群ともに安全血中濃度範囲内での使用においては副作用である腎障害の誘発は確認されなかった。

以上の検討から、静脈注射用製剤の後発品は製剤学的品質、抗菌活性、体内動態の 3 点が先発品と同等であれば、先発品と同等の治療効果を発揮できるものと考えられた。

本研究では、静脈注射用後発品製剤の治療学的同等性の「評価方法」を構築するためにバンコマイシン製剤の後発品と先発品を対象に、製剤学的および治療学的同等性について検討を行った。製剤学的同等性については主薬含有量、夾雑物含有量（純度）、抗菌活性の各項目について検討を行い、先発品および後発品の両製剤間で有意な差異はないことを確認した。また、薬物動態学的解析の結果、両製剤間でバンコマイシンの体内動態に顕著な差異は認められなかった。以上の結果より、先発品と同等の抗菌活性および体内動態を示すバンコマイシン塩酸塩を同量含有している後発品は人体に投与された際には、先発品と同等の治療効果を示すものと考えられた。このことは、本製剤の先発品と後発品との有効性 および安全性 に明確な差異がなかったことから裏付けられた。以上の検討から、静脈注射用製剤における後発品の品質、抗菌活性、体内動態に先発品との差異が認められなければ、先発品と同等の治療効果が得られると考えられた。

後発品の承認申請において、経口製剤の場合に必要な試験項目は、安定性試験（加速試験）、規格及び試験項目、生物学的同等性の 3 点であるが、静脈注射用製剤では、安定性試験（加速試験）、規格及び試験項目の 2 点のみである。静脈注射用製剤は経口剤（内服薬）に比べて同等性の判断基準が緩く、厳しい評価指標が存在しない。そこで本研究では同等性をさらに評価すべく、製剤学的同等性の項目として抗菌活性を加え、さらに治療学的同等性として薬物動態学的評価、さらには臨床学的評価として有効性および安全性の評価まで行った。

本検討で構築した評価法は、他の後発品製剤に対しても実施することが可能であり、得られる結果は後発品導入の際の選択基準として有用な情報になるものとする。今後、後発品の同等性に関する客観的かつ科学的なデータが蓄積され、安価な後発品の使用が促進されることで国民医療費の削減につながることを期待したい。これらのことから、申請者は博士（薬学）の学位を取

得するにふさわしいと判断した。