

The following concepts are forwarded to help define the three types of data and help illuminate a path towards biomarker validation. In summary, valid biomarkers differ from exploratory research pharmacogenomic data by their level of performance when evaluated in the context of a suitably large test set.

A. Exploratory Research Pharmacogenomic Data

Exploratory research pharmacogenomic data are generated in a study that does not meet the probable valid biomarker design criteria (described below) and are interpreted to a basic level (e.g., identification of individual genes up- or down- regulated, basic biological meaning applied to the test compound of interest). In the absence of a basic level of analysis by the Sponsor, microarray data are extremely difficult to interpret and require extensive time commitment on the part of the Agency. Individual genes up or down regulated, when viewed in isolation without context, have little or no value. Thus, it is recommended that microarray data submitted in the absence of a basic level of interpretation should be disregarded. Since exploratory, research pharmacogenomic data are not evaluated in the context of other gene expression results, these types of data are misleading and should have no regulatory impact. Furthermore, their voluntary submission is likely to confuse rather than educate the IPRG to the value of the approach.

B. Probable Valid Biomarker

Defining a biomarker as a probable valid biomarker based on gene expression results requires an appropriate study design and internal validation that includes an assessment of specificity and sensitivity. Specifically, the test set must include a sufficient number of positive controls (e.g., at least 5) for the experimentally defined end point the biomarker is predicting. Equally as important, a sufficient number of negative controls (e.g., at least 10) should be included. When deriving biomarkers of toxicity, it is desirable to include negative compounds that are pharmacologically related to the positive compounds, but lack the toxicity. This will ensure that the biomarkers are not indicative of a unique pharmacology and will be generalizable to other compound classes inducing the toxicity. A valid analysis should be performed with a minimum dataset of at least 15 compounds representing 50 experiments (i.e. dose-time-combinations). More compounds may be necessary to achieve a suitable level of accuracy, depending on the end point being predicted.

To achieve the status of probable valid biomarker, the complete dataset, including all positive and negative control data, need to be submitted to the Agency in a format suitable for duplication of the derivation of the probable valid biomarker in question. The specific mathematical method used to derive and test the biomarker should be detailed and presented. For purposes of valid biomarker performance evaluation and validation, stringent testing of the performance should be assessed. One commonly accepted example is using a “jackknife procedure” whereby a model is trained with a random selection of 60% of the data set, and the derived biomarker is tested on the

remaining 40%. Multiple iterations (≥ 20) of training and testing should be performed to estimate biomarker performance.

The performance of the valid biomarker should be assessed by testing its accuracy in identifying true positives and true negatives in the dataset compared to its error rate in identifying false positives and false negatives. The performance is expressed as a log odds score. ("LOS") as shown below. The minimum LOS for a probable known valid biomarker should be at least 4.0, which corresponds to approximately 50 correct calls for 1 incorrect call.

$$\text{LOS} = \ln \left[\frac{(\text{TP} + 0.5)(\text{TN} + 0.5)}{(\text{FP} + 0.5)(\text{FN} + 0.5)} \right]$$

These basic study design principles build a foundation for subsequent public critique of the biomarker and facilitate its elevation to a known valid biomarker.

Development of probable valid biomarkers can be performed as part of a regulatory toxicology study (e.g., GLP compliant), yet should be considered exempt from GLP requirements. For example, microarray analysis done to mechanistically characterize high dose effects of test compound in a 90-day GLP toxicology study is performed, but the process of generating the array data is not included in the GLP guidance.

These basic study design principles build a foundation for subsequent public critique of the biomarker and facilitate its acceptance as a known valid biomarker.

C. Known Valid Biomarkers

It is recommended that to achieve the status of a known valid biomarker, the biomarker be scrutinized and publicly accepted as a surrogate marker of the predicted biological endpoint. It is proposed, for example, that a probable valid biomarker generated by one company be placed into the public domain for validation of its performance.

Alternatively, an expert working group, e.g., the IPRG with the appropriate composition and/or support, could test or supervise the objective testing of the performance of a probable known valid biomarker. In either case a body will be required to judge the status of a biomarker in order for known valid biomarker to gain Agency acceptance. The validation of a known valid biomarker involves prospective testing of performance, although retrospective testing of samples generated independently from the initial study would also suffice.

Conclusion

Microarray data, like any toxicological and pathological data, need the perspective of experience in order to draw meaningful conclusions. In traditional toxicology studies evaluating a test compound, clinical pathology and histopathology findings are

interpreted relative to an extensive knowledge base of historical data collected over the past century available in the primary literature and the collective experience base of drug discovery-focused toxicologists. It is our recommendation that with microarray data submitted to the Agency, the FDA should conduct their own analyses and collect these data over time to develop an internal FDA database of Sponsor microarray data. It is our experience that a large reference database is necessary to judge the quality and comparability of new types of experimental data, and to retrospectively validate proposed biomarkers.

One of the greatest concerns from a Sponsors point of view is the potential for expression data to be interpreted negatively, and raise unsubstantiated red flags about the safety of a compound. However, when expression changes can be placed in context of known valid biomarkers, transcriptional changes can be readily understood and accepted as part of risk assessment. Indeed, when known valid biomarkers are available at the gene expression level, it will become possible to submit the response of biomarker genes only, rather than submitting all genes on the microarray.

Transcriptional analysis has matured rapidly over the last few years driven, in part, by the realization of its potential to improve the quality of therapeutics on the market while reducing the cost to the healthcare system of discovering and bringing them to the patient. The approach is clearly here to stay. Some of the resistance to adopting the approach is due a lack of familiarity in certain circles with the progress that has been made on study design, data integrity, quality control, and data interpretation. In fact the field is ready today to contribute concretely to improving the efficiencies and quality in drug evaluation and approval.



医薬審発第 796号
平成13年6月 1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

医薬品の臨床薬物動態試験について

厚生労働省医薬局審査管理課長

医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料のうち、臨床試験（治験）に関する資料については、平成4年6月29日薬新薬第43号通知別添「新医薬品の臨床評価に関する一般指針について」及び平成10年4月21日医薬審第380号通知別添「臨床試験（治験）の一般指針について」等により取り扱っているところであるが、今般、別添のとおり、参考とすべき資料として「医薬品の臨床薬物動態試験について」をとりまとめたので、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知方よろしく願いたい。

(別 添)

医薬品の臨床薬物動態試験

平成 13 年 6 月

目次

1.	はじめに	1
1.1.	本文書の適用範囲	1
1.2.	他の指針およびガイドラインとの関係	2
2.	薬物の定量分析法	2
3.	被験薬および被験薬剤	2
4.	GCPの遵守	2
5.	臨床薬物動態データ（註1）	2
5.1.	吸収	3
5.2.	分布	3
5.3.	代謝	3
5.4.	排泄	4
6.	試験方法	4
6.1.	被験者	4
6.1.1.	初期段階試験における被験者	4
6.1.2.	開発が進んだ段階での患者における試験	4
6.1.3.	承認申請後あるいは承認後試験における被験者	5
6.2.	試験の種類	5
6.2.1.	標準的な薬物動態試験法	5
6.2.1.1.	単回投与試験	5
6.2.1.2.	反復投与試験	6
6.2.2.	母集団薬物動態試験法（註4）	6
6.3.	PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS 試験（PK/PD 試験）	7
6.4.	外国臨床試験データの受け入れを検討する際の薬物動態試験	7
7.	解析方法	7
7.1.	薬物動態解析法	8
7.2.	統計解析方法	8
8.	薬物動態情報の評価と報告	8
8.1.	解析結果の評価	8
8.2.	解析結果の報告と情報提供	9
9.	その他、市販後の情報収集	9
10.	用語一覧	9
11.	関連するガイドラインおよびガイダンス一覧	12
11.1.	薬物動態試験関連ICHガイドライン	12
11.2.	日本におけるガイドライン	13
11.3.	海外におけるガイダンス	13

11.3.1.	FDAのガイダンス.....	13
11.3.2.	EUのガイダンス.....	14
12.	註.....	14
13.	質疑応答集.....	15

1. はじめに

本文書は、新医薬品の開発および医薬品の適正使用に必要なヒトにおける薬物動態情報を得ることを目的に、医薬品の承認申請時に添付する資料または既承認医薬品の再審査に際して提出する資料を作成するために行われる臨床薬物動態試験について、その項目と実施にあたっての基本的考え方を示している。

臨床薬物動態試験は被験薬(治験薬または医薬品)を志願した健康者または患者に投与し、その吸収、分布、代謝および排泄を検討する試験である。得られた結果は新医薬品の開発における臨床試験において、または必要に応じて行われる承認後の臨床試験においても、その計画と実施、得られた有効性あるいは安全性に関する結果の解析および評価に有用である。また、効力を裏付ける試験や毒性試験で得られた成果を非臨床および臨床薬物動態試験で得られた結果と関連づけて評価することは、その後の臨床試験を適切かつ安全に実施する上で有用な情報を与えると共にヒトにおける被験薬の作用機序の推定にも活かされる。

臨床薬物動態試験で得られた結果は薬物代謝酵素の遺伝子型などの患者特性や病態に応じて医薬品を適正に使用するため、また、薬物動態学的な薬物相互作用の影響の評価にも有用である。さらに、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) にも有用な情報を与える。なお、本目的のためには個々の被験者(志願した健康者または患者)から得られた被験薬の体内動態の結果は、被験者ごとに現れた薬効や副作用と密接に関連づけて検討することが特に重要である。

一方、被験薬の物理的・化学的性質、薬理作用、薬物動態、毒性、臨床における使用方法は個々の薬物で異なる。従って、被験薬ごとに最も適切な開発計画を立てる必要がある、本文書の全ての内容がどの被験薬にも一律に適用されるものではない。なお、遺伝子操作によって作られた被験薬においては ICH ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験における安全性評価」(2000)で示された考え方に留意する。

臨床薬物動態試験を実施するに当たっては、以下に述べる事項に留意して、事前に得られている非臨床試験および臨床試験の情報を活用して、被験薬の性質に応じた適切な項目および方法を取捨選択する。また、必要に応じて適切な試験を追加することが望ましい。この結果、不必要な試験を省略し、開発の効率化を図ることができるであろう。

1.1. 本文書の適用範囲

本文書の適用範囲は、主として医薬品の開発を目的として行われる一連の臨床における薬物動態試験であり、多くが「臨床試験のための一般指針」(1998)でいう「臨床薬理試験」のカテゴリーに含まれる。即ち、本文書は臨床第Ⅰ相、臨床第Ⅱ相(前期、後期)、臨床第Ⅲ相にわたって行われる臨床薬物動態試験に有用である。

なお、承認申請までに行われるべき臨床薬物動態試験が、特別な理由により充分に行われなかった場合、または、市販後に特別な必要性が認識された場合には、申請後あるいは市販後においても臨床薬物動態試験が行われることがある。この場合にも本文書は有用である。

1.2. 他の指針およびガイドラインとの関係

本文書には臨床薬物動態試験を行うに当たっての基本的な考え方を示す。すでに公表されているガイドラインや指針などにも、臨床薬物動態試験に関する記述が含まれているが、記載された項目やその内容には文書により差がある。本文書は、これらに記載された薬物動態に関する内容を統合・補完し、新しい知見と臨床上の必要性を考慮して作成したものであり、臨床における薬物動態評価において参考とされるべきものである。

2. 薬物の定量分析法

ヒト試料中に含まれる被験薬および代謝物(被験薬等)の濃度を測定するために用いる分析法は、バリデーションによりその真度、精度、特異性、定量限界などが明確にされ、妥当性が確認されたものでなくてはならない。バリデーションに際しては、試料採取時から、輸送、保管および分析に至るまでの過程における測定対象物質の安定性についても、十分留意する。なお、分析は GLP 基準に準じて行うことが望ましい。

開発の初期段階から臨床試験まで同一の分析法を用いることが望ましいが、開発の段階に応じて変更される場合や試験により異なった分析法が用いられることがある。これらの場合には、必要に応じて各分析法間の関係を明らかにするためのバリデーション(クロスバリデーション)を実施する。

被験薬が内因性物質である場合や内因性物質による測定妨害が予想される場合のように、プラセボ投与時や被験薬投与前に採取した試料の測定値と比較することが必要な場合もある。

なお、分析法の感度を高める努力を行っても、試料中の被験薬等を検出・定量できない場合は、その理由を説明する。特定の臓器・組織における薬物動態の検討は、通常ヒトでは実施できないが、その検討が必要な場合には薬効や副作用に関する情報から推定することも考えられる。

3. 被験薬および被験薬剤

開発の初期段階から、最終製剤を用いて薬物動態が検討されることは少ないが、申請前段階までには最終製剤を用いて薬物動態試験を実施し、薬物動態パラメータを求める。

なお、被験薬を安定同位元素や放射性同位元素で標識して使用する場合は、標識により被験物質の薬物動態的な性質が変わらないよう留意する。

4. GCPの遵守

臨床薬物動態試験の実施に際しては、被験者の安全を確保し、人権を保護するとともに、治験の科学的な質と成績の信頼性を保持するために、厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997)を遵守する。

5. 臨床薬物動態データ(註1)

被験薬の体内動態を明らかにするために、その吸収、分布、代謝、排泄に関する情報を志願した健康者および患者から得る。これらをもとに「7.1.薬物動態解析法」に示した薬物動態パラメータを計算する。

適切に計画された試験デザインに基づいて、正確な情報を得るように努める。試験に当たっては、個人差を考慮に入れ、適切な例数を設定する。また、頻回採血が被験者に与える影響についても配慮する。

さらに、臨床での使用状況および被験薬の特性を考慮して、必要な場合には被験薬の薬物動態パラメータが標準的な集団と異なる分布を示す可能性のある集団、例えば、高齢者や小児、肝臓や腎臓に障害を有する患者、さらには遺伝多型により代謝酵素活性が低下している被験者などについても検討する。

なお、臨床投与経路が静脈内投与以外の被験薬においても、その性質を考慮して、必要でかつ可能であれば被験者の安全性に配慮しつつ、静脈内投与により薬物動態パラメータを得る。

非臨床試験結果から臨床で問題となる薬物相互作用が疑われる場合には、被験者の安全に十分留意しつつ、必要な相互作用の検討を行う。

5.1. 吸収

臨床投与経路に従って吸収試験を行う。この場合、投与経路にかかわらず血中濃度(全血中濃度、血漿中濃度、あるいは血清中濃度)推移についての情報が必要である。

全身循環を介しての作用を期待する被験薬については、被験薬の吸収率、生物学的利用性(bioavailability)、吸収速度に関連する薬物動態パラメータを推定する。なお、臨床投与経路が経口の場合、その結果を静脈内投与の結果と比較することは、吸収率や生物学的利用性の推定、初回通過効果の有無およびその程度について明らかにする上で有用である。

薬物の消化管からの吸収は食事の有無やその内容により影響を受けることが多いことから、臨床投与経路が経口の被験薬については消化管吸収に及ぼす食事の影響についても検討する。この場合最終製剤を用いた検討が必要である。

局所作用を期待する被験薬においても、最終製剤を用いて局所からの吸収性について検討する。

5.2. 分布

ヒトにおける血中濃度の推移から分布容積を計算する。また、血漿蛋白非結合率、血球移行率などのパラメータを明らかにする。非結合率が低い時には結合蛋白質の種類を明らかにする。

被験薬のヒトにおける臓器・組織分布については、非臨床薬物動態試験の成績から推定することも有用である。ある種の被験薬においては、組織内濃度を直接確認することが必要な場合もある。

5.3. 代謝

血液、尿、および、必要な場合には糞便中の被験薬並びにその代謝物を測定・解析する事により被験薬の代謝経路と代謝の割合を推定する。この結果を非臨床試験結果、特にヒト組織由来試料やヒト代謝酵素発現系を用いた試験結果と併せて検討し、被験薬の代謝に関与する主たる酵素およびその分子種を明らかにする。

臨床的に反復使用されることが予想される被験薬で、全身クリアランスに対して代謝

クリアランスの占める割合が大きい場合には、反復投与時の代謝酵素の誘導や阻害も考慮して、代謝の変化を検討する。

臨床での薬効や副作用発現に重要と考えられる活性代謝物を生ずる場合には、その代謝物の血中濃度推移を検討する。

薬物代謝酵素は、遺伝多型により個体における活性が大きく低下していることがある。このような酵素により被験薬の主たる代謝経路が担われており、臨床試験による検討が可能な場合には、体内動態が酵素の遺伝多型によりどの程度影響を受けるかを示す定量的な結果を得ておくことは重要である。

なお、小腸にも多く存在するチトクロム P450 分子種(CYP3A4 など)で代謝される被験薬が経口投与される場合には、小腸における代謝の性質とその程度にも留意する。

5.4. 排泄

被験薬および代謝物について、尿中排泄の速度と程度を求める。また、必要な場合には糞便中排泄も測定する。クリアランスの情報も併せ、被験薬が肝クリアランス依存性であるか、腎クリアランス依存性であることを明らかにする。

なお、糞便中排泄を検討する際には未吸収分が糞便中に含まれる可能性に留意する。

6. 試験方法

6.1. 被験者

6.1.1 初期段階試験における被験者

通常、志願した健康者の薬物動態の特徴を把握するのに適切な被験者数について、良く管理された条件下で実施する。志願した健康者に大きなリスクをもたらす可能性のある被験薬の場合は、被験薬の予想される適応疾患を有する患者で実施する。

経口投与薬を単回投与する場合、基本的には10時間以上の絶食後に行う。

薬物動態の線形性、クリアランス経路、食事の影響は、通常この初期段階において検討する。

反復投与の場合は臨床で用いられる投与方法に準じて行う。

必要に応じて、体重、年齢、性別、遺伝因子、飲酒および喫煙の習慣などの影響を検討する。

被験薬の体内動態に、遺伝多型に起因する著しい個人差の存在が予想される場合には、遺伝子検査などによる明確な基準に基づき、特定の遺伝因子を有する被験者を選択あるいは排除した試験を行うことが望ましい。

6.1.2 開発が進んだ段階での患者における試験

被験薬の使用が予想される適応疾患を有する患者について、必要に応じて患者の背景因子を考慮し、薬物動態を検討する。用量と血中濃度および血中濃度と治療効果との関連を検討しておくことが望ましい。

その結果、患者の薬物動態が志願した健康者と異なることが示唆される場合には、その理由について検討するとともに、それを確認するために適切な数の患者を用いて薬物動態試験を実施することを考慮する。

なお、臨床試験が第Ⅱ相あるいは第Ⅲ相に進んでから新たに生じた問題、例えば安全性の確認されていない高用量を用いる場合、あるいは剤形や結晶型の変更などに対処するために、再び志願した健康者を用いた試験が必要とされる場合も想定される。

6.1.3 承認申請後あるいは承認後試験における被験者

年齢、性別、体重、遺伝因子、疾病の重症度、合併疾患、食事内容、飲酒および喫煙の習慣、併用薬物、その他の内因性および外因性因子などが薬物動態に及ぼす影響について、申請前に十分な情報が得られていない場合がある。このような場合においては、必要に応じて承認申請後または市販後に志願した患者あるいは健康者を被験者として検討する。

6.2 試験の種類

臨床薬物動態を評価する方法には従来の「標準的な薬物動態試験法(standard pharmacokinetic study)」と、「母集団薬物動態試験法 (population pharmacokinetic approach)」の2種類がある。前者は薬物動態を試験の主目的とし、確定された試験計画に基づき、厳密に管理された単回投与試験と反復投与試験による方法である。後者は有効性および安全性評価を主目的とする臨床試験において血中薬物濃度を測定し、そのデータを活用して薬物動態を評価する試験方法である。いずれの方法を採用するかは、試験目的、被験薬の開発段階に応じて決定されるが、通常は「標準的な薬物動態試験法」により薬物動態が検討される。

6.2.1 標準的な薬物動態試験法

標準的な薬物動態試験法は、ヒトにおける薬物動態を評価するために行われる通常の方法である。被験者に被験薬を単回あるいは反復投与し、あらかじめ決められたスケジュールに従って、血液および尿を採取する。必要に応じて糞便を採取する。試料中の被験薬および代謝物濃度を測定し、薬物動態を評価する。

事前に得られた情報に基づいて、被験薬の吸収速度および消失速度を予想し、それに基づいて最適な試料採取時点を決定する。

6.2.1.1 単回投与試験

単回投与試験においては、志願した健康者あるいは患者に単回投与したときの被験薬および代謝物の血中濃度推移を検討する。さらに、尿および必要に応じて糞便中における被験薬量並びに代謝物組成とその量を測定し、物質収支を検討する。また、血漿蛋白非結合率(必要に応じて結合蛋白質の種類)や生物学的利用性の評価、薬物動態の線形性、食事の影響も通常単回投与試験で検討する。

初回投与量は、毒性試験、トキシコキネティクス、非臨床薬物動態試験等のデータ、ヒト組織等を用いた代謝試験結果、薬理作用の特性、および海外で臨床試験が先行している場合においては、その成績などを参考に決定する。

試験は少数の被験者について、通常、低用量から開始し、毒性兆候の出現に留意しながら段階的に増量する。

用量と薬物動態パラメータとの関係を検討するために、推定臨床用量および臨床で使用が予想される最高用量を越える用量を含む数段階の投与量を用いる。患者を対象とする試験では用量と血中濃度の関係のみならず血中濃度と薬理効果との関係を検討することは有意義である。

また、個体間変動を把握するために適切な例数を用いる。

薬物血中濃度推移を推定するためには十分な数の試料を適切な時点で採取すべきであるが、被験者の負担も考慮に入れる必要がある。「後発品の生物学的同等性試験ガイドライン(1997)」の考え方が参考となる。尿は、未変化体と代謝物が試料中に検出されなくなるまで収集するように努める。糞便中排泄が当該薬物の動態に大きな影響を与える場合においては糞便中の排泄量についても検討する。

6.2.1.2 反復投与試験

反復投与試験は、臨床で予想される投与方法と投与スケジュールを考慮して行い、薬物動態パラメータの変化や定常状態の確認、蓄積性の有無について検討する(註2、註3)。この際、単回投与試験により得られた薬物動態パラメータから予測される血中濃度推移と比較する。また、投与量や投与回数に関連した薬物動態パラメータの変化の程度を、臨床で用いられる用法・用量を考慮して評価する。

被験者数は単回投与の結果を考慮し、適切な数とする。

採血時点数は、初回投与時には被験者の薬物動態プロフィールを評価できるサンプリング数とする。中間投与時においては、トラフ濃度(Ctrough)あるいはピーク濃度(Cpeak)に相当する時点で何回かサンプリングする。最終投与時あるいは定常状態においては、消失速度・蓄積性・線形性を評価できるだけの時点数とする。なお、被験者の負担にも考慮する必要がある。

6.2.2. 母集団薬物動態試験法(註4)

母集団薬物動態試験法は、多数の被験者を対象とするが、個々の被験者からの試料採取回数は少なくともよい。この方法では被験者に対する束縛や侵襲がより少ないという利点がある。高齢者、小児のような特殊な集団に適した方法と考えられる。

母集団薬物動態解析を前提とした試験デザインは薬物動態スクリーニング法を採用することが多く、シングル・トラフ・スクリーン、マルチプル・トラフ・スクリーン、フル・スクリーンなどの方法が用いられる。いずれの方法を用いるべきかを、被験薬剤の投与形態、実施可能性、解析によって得られる情報が試験目的に適合するものであるかを考慮して決定する。

適切に計画され、実施された母集団解析から、対象集団での薬物動態パラメータの分布の代表値(例えば平均)、薬物動態に影響を及ぼす要因とその要因効果の大きさ、個体間変動および個体内変動を求める。承認後に当該医薬品が使用される患者数に比べれば限られた数の患者についての、母集団薬物動態試験法により得られる情報量を最大限に高めるためには、採血時期、採血時点数、検体の取り扱い、解析の手順などの試験方法を適切に計画しなければならない。症例数は、解析の目的、対象集団の特性、投与形態、実施可能性を考慮して適切かつ妥当な数とする。薬物投与時間と採血時間については正確に記録するこ

とが重要である。治験における有効性や安全性に関するエンドポイントと同時に薬物血中濃度が得られた場合、薬物濃度－反応関係の理解に役立つ。さらに、母集団薬物動態パラメータは、少ない採血点数からでも各被験者の薬物動態値を推定するベイズ推定法に利用することができる。

6.3. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics 試験 (PK/PD 試験)

被験薬による薬理反応の強度を生体内における薬物の濃度と関連づけて解析する PK/PD 試験を実施することは、用量反応関係を明確にとらえ、用法・用量と薬物濃度、薬効強度または有害反応の間に存在する法則性を見いだす上で有用である。PK/PD 試験を実施するには、有効性・安全性の評価対象症例において薬物濃度とともに臨床的指標(真のエンドポイント、その代替エンドポイントもしくは臨床効能や副作用との関係が確認された臨床薬理学的指標)を評価する。この際、プラセボ群との比較が有用なこともある。なお、代替エンドポイントと真のエンドポイントとの相関性について慎重に考察する。

薬物が血中から消失した後も作用部位(レセプターなど)に継続して存在して薬効を現す場合や、作用部位に到達してから薬効発現までに時間のかかる場合などのように、血中濃度推移と薬効が平行して変化しないと考えられる被験薬については PK/PD 試験が特に重要である。

6.4. 外国臨床試験データの受け入れを検討する際の薬物動態試験

臨床薬物動態試験のデータは完全な臨床データパッケージに必須のものである。この試験は通常日本居住の日本人で実施されるが、日本居住の日本人と同じと見なし得る海外在住の日本人で行っても良い。薬物動態は主として内因性要因によって決定されるが、外因性要因によっても影響を受けるので、日本居住の日本人の薬物動態が十分に推定できるデータを得るためには、影響する可能性が考えられる外因性要因(例えば、食事など)についても良く検討しなくてはならない。日本居住または海外在住の日本人について行われるべき臨床薬物動態試験の範囲は、その薬物の物理的・化学的性質、それまでに得られている薬物動態学的特性、その薬物が使用される臨床の実態などを考慮して、薬物ごとに適切に検討し、判断されなければならない。日本居住または海外在住の日本人について適切な臨床薬物動態試験を行い、その成績を外国人についての臨床薬物動態試験の成績と比較し、外国データの外挿の可能性を比較方法と結果の両面から考察する。その際試験デザイン、試験方法、測定方法などが比較できるように十分に配慮することが大切である。

7. 解析方法

薬物動態解析とともに統計解析を行う。薬物動態解析にあたっては、薬物動態モデルを用いない解析と共に、モデルを用いた解析を実施することは有意義である。統計解析の計画および実施にあたっては、「臨床試験のための統計的原則(1998)」の精神に則り、統計的側面からの妥当性が必要である。少なくとも主要な解析の計画は治験実施計画書に記載する。詳細な解析計画は解析計画書に記載するとしても良い。

7.1. 薬物動態解析法

標準的な薬物動態試験法では、十分な測定時点数を確保し、モデルに依存しない解析法により、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、クリアランス、最高血中濃度 (C_{max})、最低血中濃度 (C_{min})、最高血中濃度到達時間 (t_{max})、定常状態分布容積 (V_{d_{ss}})、平均滞留時間 (MRT)、半減期 (t_{1/2}) 等を求める。さらに、コンパートメントモデル等に基づくモデル解析を利用すると、上記薬物動態パラメータに加え、速度定数、分布容積 (V₁, V_{d_β}, V_{d_{ss}}) に関する情報が得られる。観測された血中濃度-時間推移を記述しうるモデルを構築することは、用量や投与法の違いによる血中濃度の変化を予測し、併せて個別投与設計に活用する上で、また、PK/PD 解析へ発展させる上で有意義である。

7.2. 統計解析方法

薬物濃度の経時的推移をグラフ表示などを用いて示す。個人別のデータを分析し、薬物濃度および薬物動態パラメータの変動を検討し、適切に要約する。十分なデータがある試験では、試験デザインを考慮した適切な統計解析法を事前に示し、これを用いて薬物濃度および薬物動態パラメータの平均、分散 (可能な場合は個体間および個体内分散を各々算出する)、信頼区間を推定する。また、薬物濃度および薬物動態パラメータなどの主要な変数についてはその分布を考慮し、必要に応じて対数変換などの変数変換を行い、解析する。なお、これら解析の根拠とした薬物動態モデル、薬物動態パラメータなどの推定方法、解析に用いたソフトウェア (パッケージ)、はずれ値や定量下限未満の濃度データの取り扱いについて明記する。

8. 薬物動態情報の評価と報告

8.1 解析結果の評価

臨床薬物動態試験の結果から被験薬の臨床効果を裏付けるために、まず、薬効を示す被験薬や代謝物が作用部位に適切な濃度推移で存在することを確認あるいは推定することが必要である。また、効力を裏付ける試験や一般薬理試験 (副次的薬理試験及び安全性薬理試験) での作用発現濃度や毒性試験における毒性症状とトキシコキネティクスデータとの関係と比較し、薬効や副作用発現との関係についても考察する。

投与量や投与期間との関係で被験薬の体内動態が非線形である場合には、その機序を考察する。薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果と実測値とが食い違う場合には、その理由についての考察が必要である。

初期臨床薬物動態試験で得られた被験薬のクリアランス、分布容積を考慮し、引き続いて行われる臨床試験における患者での薬物投与計画を設計する。また、既に行われた臨床試験における投与計画および結果の妥当性を確認する。患者での体内動態について、他の同種の医薬品との違いを考察し、特徴を把握する。

薬物動態において性差や遺伝多型等の影響がある場合には、投与量および投与方法をそれらの要因に応じて変更する必要性の有無について検討する。また、非臨床薬物動態試験結果と併せ、他薬との薬物相互作用発現の可能性とその臨床的意

義を考察し、必要に応じて添付文書に「併用注意」あるいは「併用禁忌」として記載する。

外国臨床データの受け入れに際しては、薬物動態における民族間の違いの考察を行う。

8.2. 解析結果の報告と情報提供

臨床薬物動態試験の結果は報告書にまとめる。また、科学的根拠に基づいた標準的な投与方法と特殊患者集団への用量調節については、根拠となるデータとともに添付文書に記載すること等により、適正な情報提供を行う。

9. その他、市販後の情報収集

開発段階で得られる情報は、限られた対象集団での情報であるため、市販後の情報収集は重要である。例えば、薬物動態の変動が薬物治療上重大な影響を与える可能性があるのに、治験段階では十分な結果を集積できなかった医薬品については、TDM等を通じて体内動態の変動に関する情報を市販後も継続的に収集する。

10. 用語一覧

F ----- 経口投与された薬物が全身循環に入る割合

GCP (Good Clinical Practice) --- 医薬品の臨床試験の実施の基準

GLP (Good Laboratory Practice) --- 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

ICH(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) -----
--- 日米 EU 医薬品規制調和国際会議: ヒト用医薬品の承認申請資料のハーモニゼーションの促進をはかるために日米 EU 三極の医薬品承認審査機関および製薬団体により組織された国際会議

PK (Pharmacokinetics) --- 「薬物動態学」。薬物の吸収、分布、代謝、排泄とこれに関与する酵素、トランスポーター等を研究し、生体内における動態を解明する学問で、ヒトにおいては主として薬物投与後の血中濃度の推移、半減期、排泄速度などが研究されている。

PD (Pharmacodynamics) --- 「薬力学」。組織に分布して作用部位に到達した薬物が生体の機能を修飾し薬理作用を発現する過程を研究する。

TDM (Therapeutic drug monitoring) ———薬物治療の際に血中濃度を測定することにより適切な投与量を決定すること。血中濃度を薬効や副作用と対比させることにより、治療成績の向上を計ること。およびコンプライアンスの確認をおこなうこと等に用いられる。治療薬物モニタリングとも言う。

(全身)クリアランス———薬物の体内から消失する速度を、単位時間あたりに体内から消去される量の薬物を含んだ体液(一般に血液)の容積で表した概念。もしくは、消失速度=CL×体液中濃度 として表したときの比例定数(CL)。肝臓、腎臓および代謝による部分はそれぞれ肝クリアランス、腎クリアランス、および代謝クリアランスと呼ばれる。

線形性(Linearity)———薬物動態に関する速度(例えば、吸収速度、代謝速度など)が投与量に比例する場合に線形性があるという。また、広義には全ての薬物動態に関する速度過程が線形である場合、体内動態に線形性があるという。このとき、血中濃度、AUC、Cmaxなどは投与量に比例する。即ち、横軸に投与量、縦軸にこれらの薬物動態パラメータ値をとり、これらの関係をプロットしたとき、回帰線は原点を通る直線となる。また、速度に関する薬物動態パラメータ(例えば、クリアランス、半減期、MRTなど)は投与量によらず一定となる。

尿中排泄率———投与された被験薬量に対する尿に排泄された未変化体の割合。なお、被験薬量に対する尿に排泄された未変化体とその全代謝物の総量の割合を示すこともあり、両者を区別して表現することが必要である。

半減期———薬物濃度が半分に減少するのに要する時間

標準的な薬物動態試験———同一の被験者に対して計画に従ってサンプリングを多数回行う従来の薬物動態試験。個々の被験者の薬物動態パラメータが求められる。

分布容積———生体内での薬物の分布の程度を示す仮想上の容積。
体内薬物量=分布容積×血中濃度 の関係がある。
 V_1 、 $V_{d\beta}$ 、 $V_{d\alpha}$ はそれぞれ中心コンパートメントの分布容積、 β 相から求めた分布容積、定常状態(総)分布容積を表す。

糞便中排泄率———糞便に排泄された被験物質および代謝物量の投与された被験薬量に対する割合

ベイズ推定法――統計学のベイズ定理を応用した薬物動態パラメータの推定法。

母集団薬物動態パラメータの事前分布を仮定し、個々の被験者から得られた血中濃度値を加味して、当該被験者における薬物動態パラメータ値を推定する。この方法を用いると、個々の被験者から数少ない測定点しか得られない場合においても各被験者の薬物動態パラメータおよび血中濃度-時間推移を推定することができるため、特に臨床における患者データを解析する際に有用である。TDM領域において、血中濃度測定に基づく個別投与設計法に臨床応用されている。

母集団薬物動態試験法――被験者における各種背景因子を薬物動態パラメータの変動因子として薬物濃度の時間的推移をモデル化することにより、集団の代表値の推定値と要因ごとの変動部分を数学的に分析する非線形混合効果モデルに基づいたアプローチ

シングル・トラフ・スクリーン――反復投与の定常状態において、個々の被験者からトラフ濃度(投与直前の最低血中濃度)を1回づつ測定する。被験者数が多く、採血誤差・分析誤差が小さく、かつ個体内変動が小さいとき、与えられた用量における血中濃度の分布を調べることができる。治療効果や有害事象発生のデータと併せて考察することにより、有効治療濃度範囲を推定できる場合がある。しかし、被験者の服用コンプライアンスが遵守されていることが前提条件であり、被験薬の半減期にも依存するが、少なくとも採血前2回の連続服用を確認する必要がある。このような1点測定法はトラフ濃度測定に限定すべきで、静脈投与時以外はピーク濃度の測定に用いるべきではない。本法は最も容易に適用できる手法であるが、データ解析上の限界があり、ばらつきも大きくなることから、原則的には推奨できない。実際には試験実施上の制約が大きく、本法でなければ血中濃度測定を実施できない場合のみに、採用される試験デザインである。

マルチプル・トラフ・スクリーン――反復投与の定常状態において、個々の被験者からトラフ濃度を複数回(2回以上)測定する。シングル・トラフ・スクリーンに比べ、本法では一個人内における血中濃度の再現性が確認でき、測定の信頼性を高めることができる。全体のばらつきを個体間変動と個体内変動とに分けて評価でき、血中濃度値と患者背景との関連性を解析することが可能である。治療効果や有害事象発生のデータと併せて考察することにより、有効治療濃度範囲を推定で

きる場合がある。得られる薬物動態パラメータは、クリアランスであり、個体間変動の評価には非線形混合効果モデルを用いる。解析には多くの症例数を必要とし、治験に参加する全てもしくはほとんどの被験者からトラフ濃度を測定することを原則とする。採血に際しては、被験者の服用コンプライアンスを確認する。

フル・スクリーン----- Full population PK sampling design または full pharmacokinetic screen と呼ばれる。本法では、トラフなど特定の時期に限定せず、投与後のさまざまな時間帯に採血を行う。採血は、個々の被験者から複数回（通常、2～6回程度）実施するが、1回採血の被験者をも解析に含めることができる。多くの被験者から異なった時間帯に得られた複数の薬物血中濃度データを全て併せて解析することにより、対象集団における当該被験薬の母集団薬物動態情報が得られる。本法で得られたデータを非線形混合効果モデルで解析すると、クリアランスのみならず多くの薬物動態パラメータが得られる。被験者間の個人差を引き起こす患者背景、個体間および個体内変動を評価できる。被験薬の適用対象である患者集団における薬物動態の評価やPK/PD試験を実施する上で適した試験デザインである。本法でも、治験に参加する全てもしくはほとんどの被験者を対象とすることが原則である。採血に際しては、被験者の服用コンプライアンスの確認と、服用時刻および採血時刻の正確な記録が必要である。

11. 関連するガイドラインおよびガイダンス一覧

11.1. 薬物動態試験関連ICHガイドライン

- E3: 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン(1996)
- E4: 新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針(1994)
- E5: 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について(1998)
- E6: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(1997)
- E7: 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン(1993)
- E8: 臨床試験の一般指針(1998)
- E9: 臨床試験のための統計的原則(1998)
- E10: 臨床試験における対照群の選定に関するガイドライン(1999)
- E11: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン(2000)
- M3: 医薬品の臨床試験のための非臨床試験安全性試験の実施時期についてのガイドライン(1999)
- S3A: トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンスについて(1998)

11.2. 日本におけるガイドライン

- 小児医薬品開発のためのガイドライン(1982)
- 徐放性製剤(経口投与製剤)の設計および評価に関するガイドライン(1988)
- 新医薬品の臨床評価に関する一般指針(1992)
- 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(1997)
- 非臨床薬物動態試験ガイドライン(1998)
- 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン(2000)
- 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(2000)
- 各種対象疾患別の臨床評価ガイドライン
 - 抗不整脈剤の臨床評価方法に関するガイドライン(1984)
 - 抗狭心症薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1985)
 - 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(1985)
 - 経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1987)
 - 脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1987)
 - 抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1988)
 - 抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1988)
 - 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1988)
 - 抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1988)
 - 降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1989)
 - 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1991)
 - 抗痴呆薬の臨床評価ガイドライン(案)(1997)
 - 抗菌薬臨床評価方法のガイドライン(1998)
 - 脳血管障害治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)(1998)
 - 抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン(案)(1998)
 - 骨粗しょう症薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1999)

11.3. 海外におけるガイダンス

11.3.1. FDAのガイダンス

- Guidance for industry, Studies in support of special populations: Geriatrics (1994)
- Guidance for industry, Content and format of investigational new drug applications (INDs) for phase I studies of drugs, including well characterized, therapeutic, biotechnology derived products (1995)
- Guidance for industry, Drug metabolism/drug interaction studies in the drug development process: Studies in vitro (1997)
- Guidance for industry, In vivo bioequivalence studies based on population and individual bioequivalence approaches (1997)
- Guidance for industry, Food-effect bioavailability and bioequivalence studies (1997)
- Guidance for industry, Pharmacokinetic in patients with impaired renal function – Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling (1998)
- Guidance for industry, General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products (1998)