

臨床薬物動態学(Clinical Pharmacokinetics)

- ヒトにおける薬物体内動態と薬効
- 薬物の用法・用量の設定
- 薬物治療の適正化
(薬物動態の変動因子の解明と個別化)
病態の影響
薬物相互作用
Therapeutic Drug Monitoring
人種差・民族差
Pharmacogenomics
- ドラッグデリバリーシステムの開発と評価

7

$$C = f(t)$$

- 採血時間、採血ルート
- 分析試料の分離、保管
- 投薬時間、食事の影響
- コンプライアンス

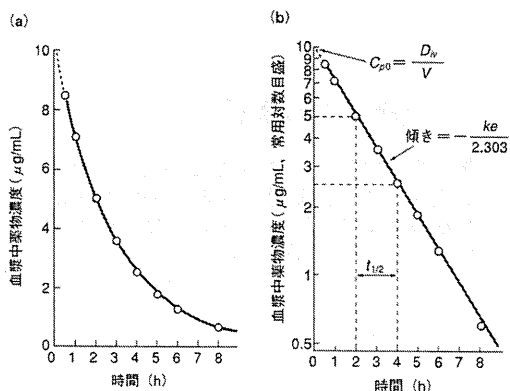
8

ゲンタマイシン(2mg/kg) 静脈内投与後の血漿中薬物濃度

時間(h)	薬物濃度 (μg/ml)
0.5	8.41
1	7.07
2	5.02
3	3.53
4	2.50
5	1.80
6	1.26
8	0.60

患者体重:60kg

9



10

基本的な薬物動態パラメータ

- クリアランス(CL)
- 分布容積(V)
- 半減期($t_{1/2}$)
- バイオアベイラビリティ(F)

11

クリアランス(CL)

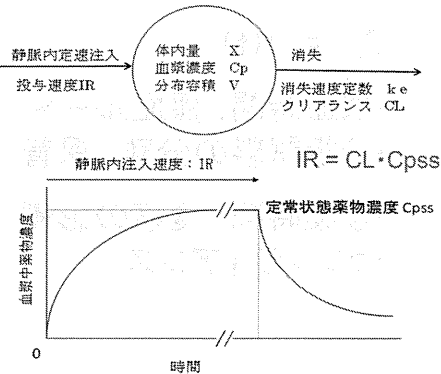
クリアランスは体内からの薬物消失速度と薬物濃度を関係づける比例定数であり、身体全体の薬物処理能を表す。

$$\text{静脈内注入速度 (IR)} = C_{pss} \cdot CL$$

C_{pss} : 定常状態での薬物血中濃度

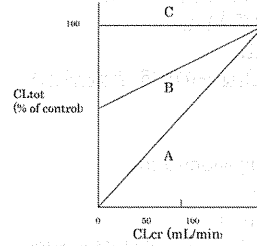
12

静脈内定速注入(持続点滴静注)



13

全身クリアランスは薬物の消失に関わる腎クリアランス (CL_r) と肝クリアランス (CL_h) とその他の臓器クリアランス (CL_{other}) の和として表される。
 $CL_t = CL_r + CL_h + CL_{other}$



$CL_t = a \cdot CL_{Cr} + CL_h + CL_{other}$
 a: 比例定数 CL_{Cr}: クレアチニンクリアランス

14

分布容積 (V)

体内の薬物量 (X) と血中濃度とを関係づける比例定数であり、薬物血中濃度を速やかに目標濃度にまで到達させるための投与量 (初回負荷量) を定めるのに用いる。

$$X = V \cdot C$$

15

半減期 (t_{1/2})

薬物血中濃度が半分になるのに要する時間を表し、薬物を繰り返し投与するときの投与間隔を定める指標となる。

16

半減期と体内薬物残存量の経時変化

経過時間 (h)	体内薬物残存量 (%)
0	100
t _{1/2} × 0.5 (1h)	71
t _{1/2} × 1 (2h)	50
t _{1/2} × 2 (4h)	25
t _{1/2} × 3 (6h)	12.5
t _{1/2} × 4 (8h)	6.3
t _{1/2} × 5 (10h)	3.1
t _{1/2} × 6 (12h)	1.6

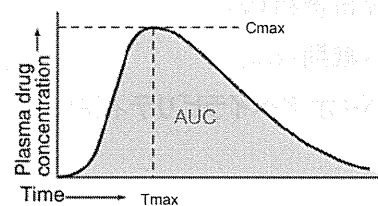
(半減期2時間の場合)

17

バイオアベイラビリティ (F)

Bioavailability: Extent to which—and sometimes rate at which—the active moiety (drug or metabolite) enters systemic circulation, thereby gaining access to the site of action.

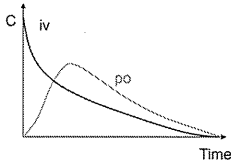
Assessment of bioavailability: C_{max}, T_{max}, AUC



18

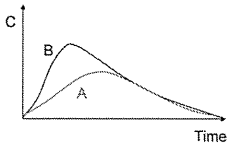
Absolute bioavailability

$$F = \frac{[AUC]_{po} * dose_{IV}}{[AUC]_{IV} * dose_{po}}$$



Relative bioavailability

$$relative\ bioavailability = \frac{[AUC]_A * dose_B}{[AUC]_B * dose_A}$$



19

後発品：既承認医薬品と有効成分が同一であって、投与経路、用法、用量、効能および効果が同一である医薬品 (generic drug)

	2008年	2010年
メバロチン錠10	124.4円	112.2円
マイバスタン錠10mg	86.9	75.4
リダックM錠10	61.8	54.8
タツブミン錠10mg	50	37.9
プラバスタチンナトリウム錠「陽進」10mg	40.4	35.9
プラメバン錠10	35.7	31.3

20

承認申請時に必要な添付資料

添付資料	内容	新薬	後発品
イ：超額または従前の規格および外国における使用状況等に關する資料	1. 超額または従前の規格 2. 外国における使用状況 3. 特許および他の医薬品との比較検討等	○ ×	○ ×
ロ：物理的・化学的性質並びに原形および試験方法等に關する資料	1. 構造決定 2. 物理的・化学的性質等 3. 規格および試験方法	○ ×	○ ×
ハ：安定性に關する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ ×	○ ×
ニ：急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、症候形性その他の毒性に關する資料	1. 薬理毒性 2. 反復投与毒性 3. 遺伝毒性 4. がん毒性 5. 生殖発生毒性 6. 局所刺激性 7. その他の毒性	○ ×	○ ×
ホ：薬理作用に關する資料	1. 効力を示す試験 2. 副反応・安全性薬理 3. その他の薬理	○ ×	○ ×
ヘ：吸収、分布、代謝、排泄に關する資料	1. 吸収 2. 分布 3. 代謝 4. 排泄 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態	○ ×	○ ×
ト：臨床試験の試験成績に關する資料	臨床試験成績	○ ×	○ ×

21

Cmax: バイオアベイラビリティの速度の指標

AUC: バイオアベイラビリティの量の指標

Tmax: バイオアベイラビリティの速度の指標となるが、実測値がばらつきやすいため、生物学的同等性評価には用いられない。

生物学的同等性の許容範囲 (θ_1, θ_2): (0.80, 1.25)

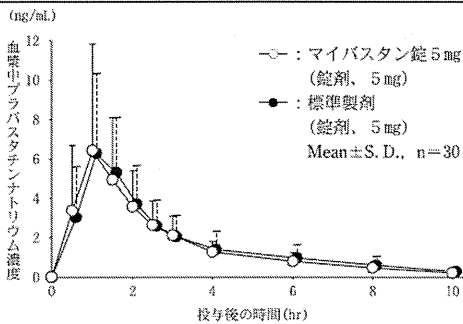
$$\theta_1 < \frac{\mu_t}{\mu_r} < \theta_2$$

μ_t : 試験剤の平均値 μ_r : 標準剤の平均値

対数変換後の許容範囲: (-0.223, 0.223)

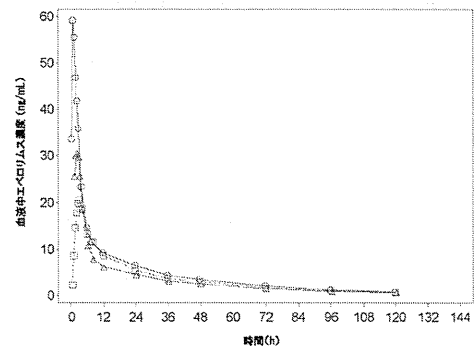
$$\ln \theta_1 < \ln \mu_t - \ln \mu_r < \ln \theta_2$$

22



マイバスタン錠5mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(プラバスタチンナトリウムとして5mg)健康成人男子(n=30)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出速度が同等であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

Figure 2-1 エベロリムスの血液中濃度推移に対する食事の影響



幾何平均値 (○: 空腹時, □: 高脂肪食摂取後, △: 低脂肪食摂取後)

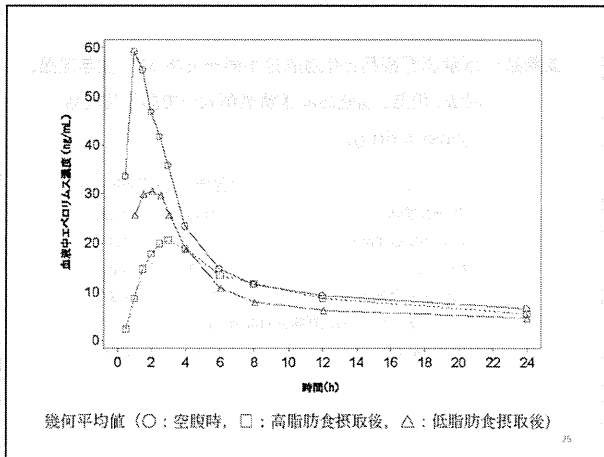


Table 2-2 エブロリムスの薬物動態に対する食事の影響

薬物動態パラメータ	空腹時	高脂肪食摂取後	低脂肪食摂取後
N	20	19	22
t_{max} (h)	1.0 (0.5~3.0)	2.5 (0.5~8.0)	1.75 (0.5~4.0)
C_{max} (ng/mL)	71.8 ± 27.4	33.2 ± 11.4	43.8 ± 20.2
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	651.4 ± 184.8	497.5 ± 129.6	437.2 ± 90.6
AUC_{0-6} (ng·h/mL)	679.9 ± 189.1	529.0 ± 136.1	464.3 ± 94.7
$t_{1/2}$ (h)	35.6 ± 6.4	40.5 ± 8.2	39.6 ± 5.9
CL/F (L/h)	15.8 ± 4.4	20.1 ± 5.2	22.4 ± 4.8
C_{max} の空腹時に対する比	—	0.46 [0.39~0.56]	0.58 [0.49~0.69]
AUC_{0-6} の空腹時に対する比	—	0.77 [0.71~0.83]	0.67 [0.62~0.72]
AUC_{0-24} の空腹時に対する比	—	0.78 [0.73~0.85]	0.68 [0.63~0.73]
t_{max} の空腹時に対する差	—	1.75 (-2~7.5)	1 (-1.5~2)

Source: 5.3.3.4-1-2126 試験-Table 11-1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

t_{max} 及び $t_{1/2}$ の空腹時に対する差は中央値 (最小値~最大値) と、 C_{max} 、 AUC_{0-6} 及び AUC_{0-24} の空腹時に対する比は幾何平均比 [90%信頼区間] を、その他の薬物動態パラメータは算術平均値 ± 標準偏差を示す。

—: 該当しない

アフィニール5mg錠申請資料

薬物代謝 (metabolism, Drug biotransformation)

Phase-I : 酸化、還元、加水分解
Phase-II : 抱合

CC1(C)C(=O)NC(=O)C1=O
 pentobarbital

→

CC1(C)C(=O)NC(=O)C1O
 pentobarbital alcohol

薬物代謝酵素

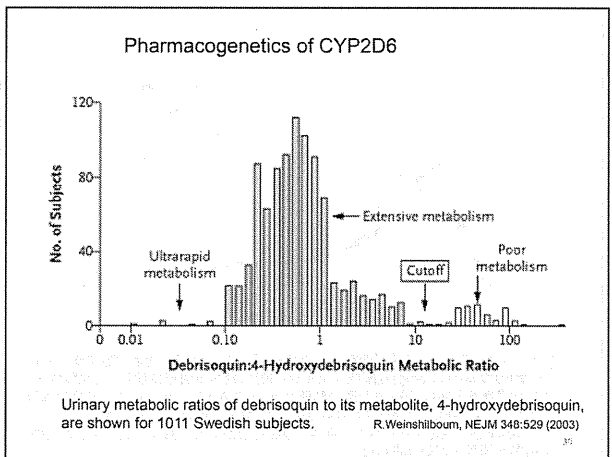
チトクロムP450 (CYP)

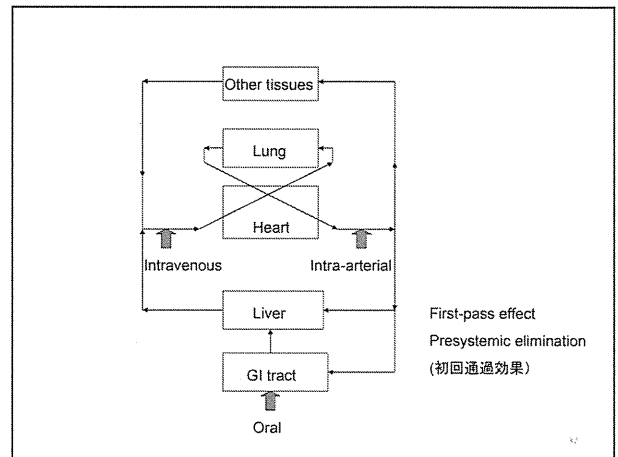
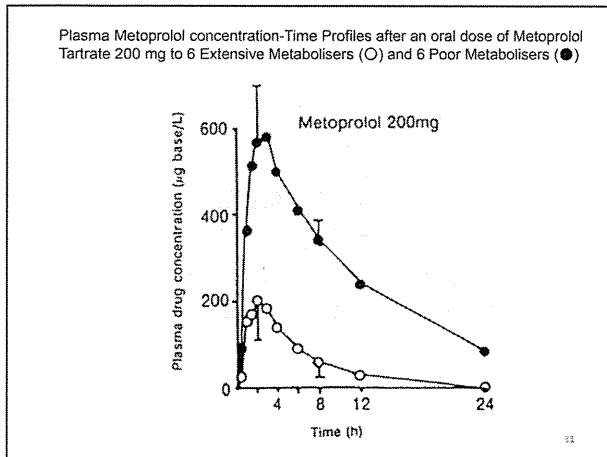
- ミクロゾームに局在
- 肝の活性が強く、他の臓器の活性は1/5~1/30
- 分子多様性で、多くの遺伝多型がある
- 脂溶性の薬物を代謝
- 基質特異性が低く、一つの分子種で多くの薬物を代謝し、同じ薬物の代謝に多くのCYPが関与
- 多くの化学物質により特定のCYPが誘導を受ける

ヒトのチトクロムP450とそれにより代謝される主な薬物と阻害薬

CYP分子種	主な薬物	主な阻害薬
CYP1A1	7-エトキシシマリン、ベンゾピレン	
CYP1A2	フェナセチン、カフェイン、テオフィリン	エノキサシン、シプロキサシン、フルボキサミン、イソニアジド、フラワイリン、メキシレチン
CYP2A6	クマリン、ニコチン	メトキサレン、ケトコナゾール
CYP2B6	シクロフォスファミド	
CYP2C8	アミオダロン、バクリタキセル	バクリタキセル
CYP2C9	フェニトイン、トルブタミド、ジクロフェナク、(S)-ワルファリン	スルホフェナゾール、スルフィンピラゾン、イソニアジド、ジスルフィラム、フルコナゾール、メトロニダゾール
CYP2C19	(S)-メフェニトイン、オメプラゾール、ジアゼパム	オメプラゾール、アミオダロン、フルボキサミン
CYP2D6	デブリンソク、スバルティン、コデイン、デキストロメトルファン	キニジン、ハロペリドール、シメチジン、リトナビル、アミオダロン
CYP2E1	アセトアミノフェン、エタノール、エンフルラン	ジスルフィラム
CYP3A4	テストステロン、ニフェジピン、シクロスポリン、タクロリムス、ミダゾラム、クラリスロマイシン、アミオダロン、シルチアゼム、ベラパミル、ロサルタン、ロバスタテン	エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シメチジン、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、ベラパミル、グレープフルーツジュース成分

田中千賀子、加藤隆一編「NEW薬理学」(改定第4版)

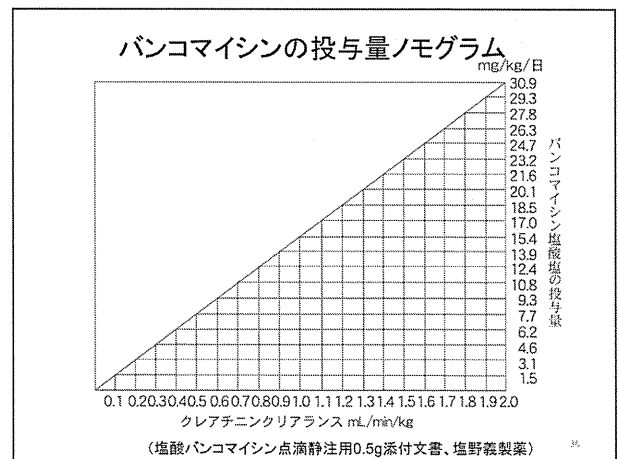
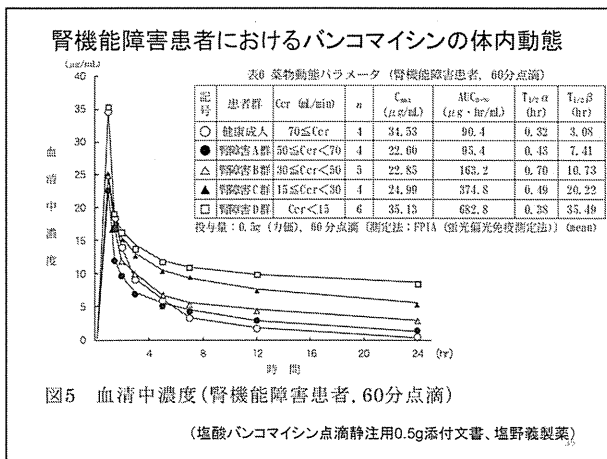
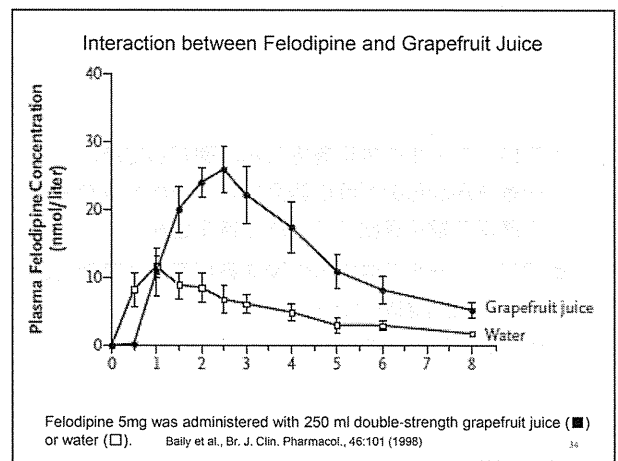




経口投与時に初回通過効果を受けアベイラビリティの低い薬物

薬物名	代謝酵素	Bioavailability(%)
アミオダロン	CYP3A	46 ± 22
アミトリプチリン	CYP2D6, CYP3A	48 ± 11
シクロスポリン	CYP2C9, CYP3A	28 ± 18
デシプラミン	CYP2D6	38 ± 13
ジルチアゼム	CYP3A	38 ± 11
エリスロマイシン	CYP3A	35 ± 25
フェロジピン	CYP3A	15 ± 8
ロサルタン	CYP2C9, CYP3A	36 ± 15
トプロロール	CYP2D6	38 ± 14
ミダゾラム	CYP3A	44 ± 17
モルヒネ	Glucuronosyltransferase	24 ± 12
オメプラゾール	CYP2C19, CYP3A	53 ± 29
プロプラノロール	CYP2D6, CYP1A2	26 ± 10
タクロリムス	CYP3A	25 ± 10
トリアゾラム	CYP3A	44
ベラパミル	CYP3A	22 ± 8

G.R.Wilkinson, N Eng J Med, 352:2211 (2005)



プロトコルの理解に 必要な臨床試験デザイン

山中 竹春

国立病院機構九州がんセンター
臨床研究センター腫瘍情報研究部
腫瘍統計学研究室 室長

CRCに統計って必要？

- ただでさえ業務量多いのに・・・統計学のことまで気にしなきゃいけないの？
- ご安心を！ 臨床試験の統計的側面は“試験統計家 (Trial Statistician)” が責任を負います
 - 臨床試験に統計的原則が適切に適用されていることを保証するために、十分な理論又は実地の教育及び経験を併せ持ち、かつ当該試験の統計的側面に責任を持つ統計家 (ICH-E9)

2

CRCに統計って必要？

- でも・・・
- プロトコルの内容をきちんと理解しないと、患者さんからの質問に答えたり、担当ドクターに適切な指示を出すことができません
- プロトコルには治療に関する規定だけでなく、
 - そもそも何を証明したいのか？ (試験の目的)
 - その証明のために試験をどのように実施するのか？ (試験のデザイン)

3

に関する記載が盛り込まれています。

- これらが理解できていないと、患者さんからの質問に答えたり、適切な指示を出したりすることができません

4

たとえば・・・どう答えますか？

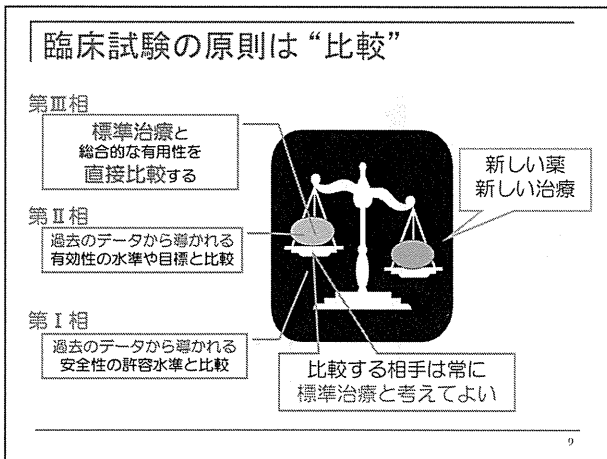
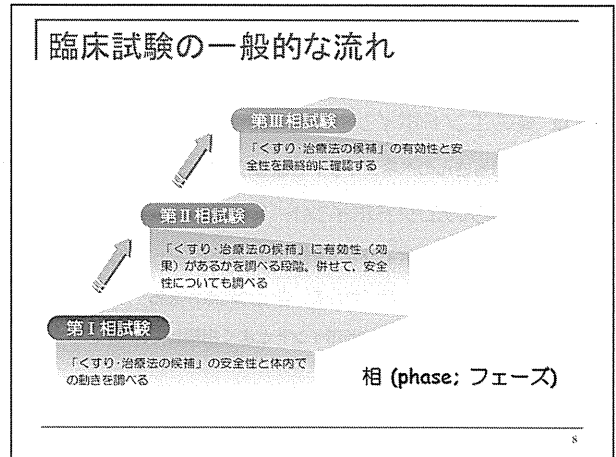
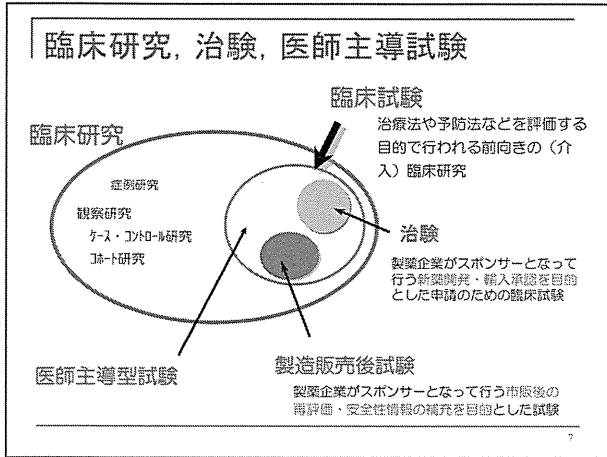
- ランダム化
 - くじ引きでわたしの治療が決められるんですか？
 - 担当医に決めてもらったらいけないんですか？
- 二重盲検
 - 治療が決められた後でも、なぜ、どちらの治療なのか、誰も知らないのですか？
 - どちらの治療法なのか誰も知らないのに治療を受けるのは不安・・・
- 被験者数
 - 試験によって数十例だったり、数百・数千だったり、幅があるのはなぜですか？
 - わたしの参加している試験は参加者が少ないようですが、危ない治療法だからでしょうか？

5

に関する記載が盛り込まれています。

- これらが理解できていないと、CRCは質問に答えたり、適切な指示を出したりすることができません。
- その理解のために“統計的なものの見方”が必要なんです

6

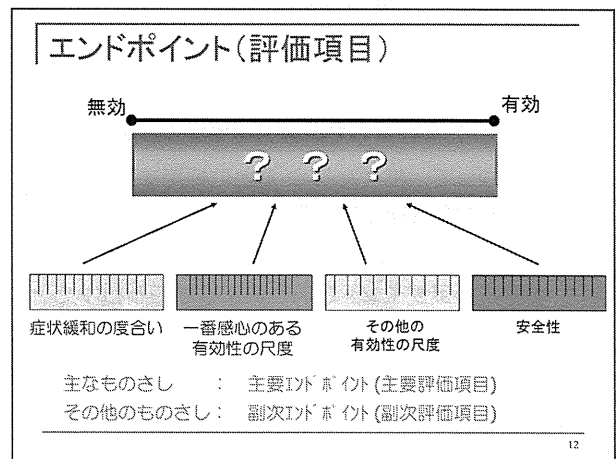


- ### 何に関して比較するのか?
- 患者さんのベネフィット (benefit; 利益) を比較
 - 従来の治療法と比べて
 - ✓ よく効く → 有効性のベネフィット
 - ✓ 副作用が少ない → 安全性のベネフィット
 - ✓ 安い → 経済性のベネフィット
 - それぞれのベネフィットの間のバランスが重要 (特に有効性と安全性のバランス)

□ エンドポイント (endpoint; 評価項目)

「患者さんのベネフィットを測る “ものさし”」

元来はエンド(終わり)のポイント、つまり終点、目的を意味するが、臨床研究では、試験の評価項目を指す



真のエンドポイントと代替のエンドポイント

- 真のエンドポイント
 - 患者さんのベネフィットを直接反映するエンドポイント
- 代替のエンドポイント（代替エンドポイント）
 - 真のエンドポイントの代わりに使われるエンドポイント
 - より簡便、早くわかる、などの利点がある
 - 結果が真のエンドポイントとよく相関している

13

エンドポイントの例

真のエンドポイント	代替のエンドポイント
生存割合	腫瘍縮小割合
心筋梗塞の発症割合	拡張期血圧の低下割合
脳血管障害の発症割合	神経伝導速度の改善割合
糖尿病性網膜症の発症割合	HbA1c改善割合
...	...

14

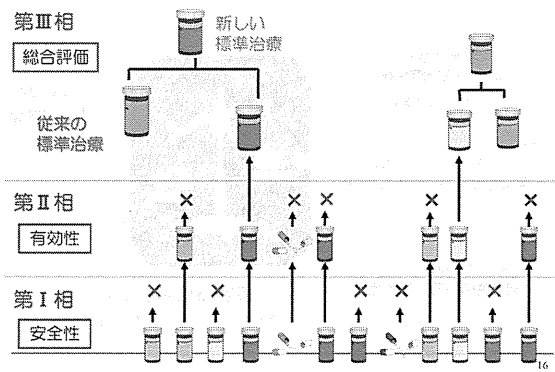
ここまでのまとめ

1. 臨床試験の原則
 - 基本は比較すること
 - 比較の相手は常に標準治療
2. 何を比較するか？
 - 患者さんのベネフィットを標準治療と比較
 - ベネフィット(有効性)とリスク(毒性)のバランスが重要
3. エンドポイント
 - 患者さんのベネフィットを測るものさし
 - 主要エンドポイント、副次エンドポイント
 - 真のエンドポイント、代替のエンドポイント

15

臨床試験の流れ(スクリーニング)

JCOG7-1979 福田治彦先生の
のスライド



- 相（フェーズ）によって試験の性格は異なる
- したがって、相（フェーズ）ごとに採用すべき試験デザインも異なってくる
- ただし、一般には「この相（フェーズ）であれば、必ずこのデザイン」という決まりがあるわけではない

17

第 I 相試験 (Phase I)

- 対象
 - 健常被験者、疾患によっては患者さんを対象
- 目的
 - 第 II 相試験以降に必要なと想定される用量範囲における薬剤の副作用や、有害事象が発生したとしても被験者が耐えられる程度を観察し、有害事象の種類と程度を知る
 - 薬剤の吸収、分布、代謝といった薬物動態に関する特徴を見いだす
 - 薬力学的な評価など

18

第II相試験(Phase II)

- 対象
 - 患者さんを対象
- 目的
 - 有効性に関するスクリーニング
 - 安全性情報を増やす
 - 推奨用量の決定
 - 第III相試験に進むかどうかを決めるなど

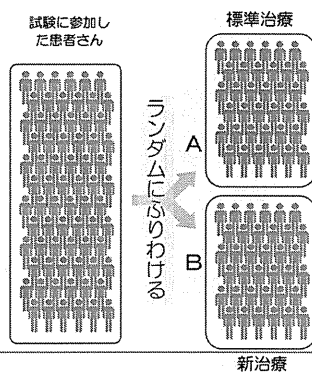
19

第III相試験(Phase III)

- 対象
 - 患者さんを対象
- 目的
 - 現在の最も有効な治療法(標準治療)とランダム化による比較を行う
 - 「新治療が今後の標準的な治療になるか?」を検証するなど

20

ランダム化比較試験



21

参考：がん臨床試験の相とエンドポイント

	第I相	第II相	第III相
目的	第II相に進むかどうかを決める 第II相での推奨用量を決める	第III相に進むかどうかを決める 有効性のスクリーニング 毒性情報を増やす	標準治療を決める A: ネットワーク・ベースの総合的な評価
プライマリー・エンドポイント	毒性	腫瘍縮小効果	全生存期間
セカンダリー・エンドポイント	腫瘍縮小効果	無増悪期間 毒性 etc.	無増悪期間 毒性 etc.
症例数	20例程度	40~100例	200~3000例
参加施設の数	単施設 (~少数施設)	中規模	大規模

22

言っていることは正しいですか？

あなたのがんには「化学療法」と「手術」の2通りの治療方法があります。私の今までの経験ですと、手術を受けた患者さんの方が、ずっと予後が良いようです。だから、あなたのがんの治療にも手術の方をお勧めします。

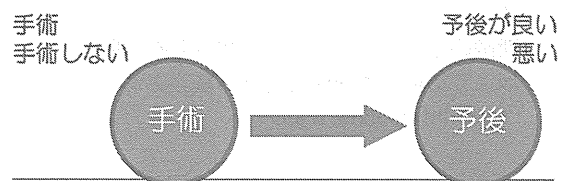
あるドクター



23

臨床現場の経験によれば・・・

- 手術をすると予後が良い
- 手術をしないで化学療法をすると予後が悪い
- だから、手術の方が良い治療法だ！



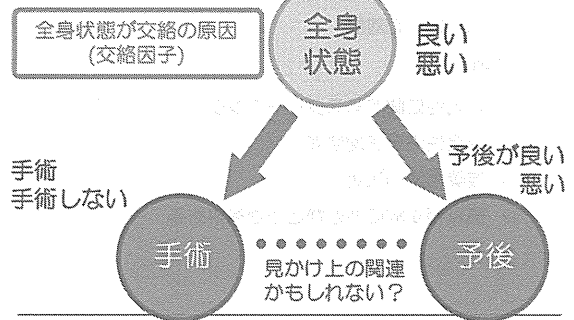
24

次のような可能性を考えなければ
いけません！

25

もしかして・・・！

この現象を交絡という

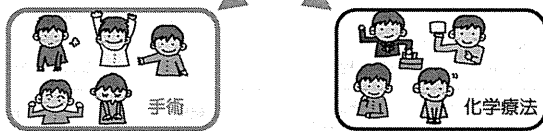


26

交絡が無いことを保証する唯一の手段

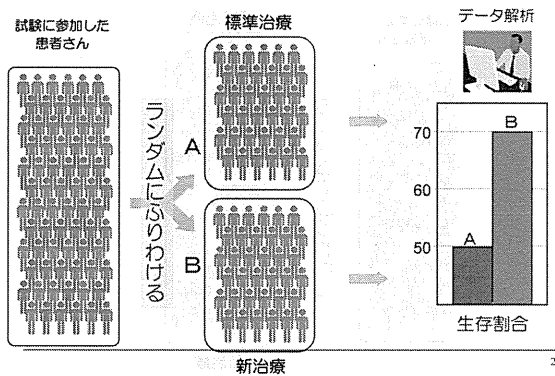
ランダム化

- 確率に基づいてランダムに治療法を割り付ける
- 比較可能性が担保される
 - 同じ治療をしたとしたら、同じ結果になることが期待できる
 - 結果が異なれば、「それは治療法が違うから」と言うことができる



27

ランダム化比較試験



28

第III相試験の種類

- 新薬と比較される標準治療のことをコントロール、あるいは対照と呼びます
- 新薬の方がコントロールに比べて優っているかどうかを検証するのが優越性試験 (superiority trial)
- 新薬の方がコントロールに比べて同程度かそれ以上であることを検証するのが非劣性試験 (non-inferiority trial)

29

ここまでのまとめ 2

1. 臨床試験の相 (フェーズ)
 - 第I相, 第II相, 第III相
2. ランダム化比較の重要性
 - 見せかけの相関の可能性を排除して、比較可能性を担保する
 - 確率に基づいてランダムに割り付け
3. 第III相試験の種類
 - 優越性試験と非劣性試験

30

盲検化 (Blinding)

- 担当医や患者さんは受ける治療法を知っているべきでしょうか？
 - 日常臨床なら当然Yes
- 第三相試験ではどちらの治療が本当によいかわからないので、ランダム化して比較します
 - でも“新しい”治療法の“候補”として期待されているわけですから、患者さんや担当医も一定の期待はもっています

31

もし治療内容を知ってたら・・・

- 担当医
 - 「この患者さんに効いているか微妙だなー」「でも理論的には期待できる新薬と聞いているので、多分効いているんだろう」
 - 「これって薬剤による有害事象かな？」「プラセボ群じゃないので、多分そうだろう」
- 患者さん
 - 「わたしはプラセボだから絶対効かないや・・・」
 - 「わたしは新薬だから絶対効いているはず・・・」

32

盲検化 (Blinding)

- 担当医（または評価者）による治療効果に対する評価の偏り
- 患者さんの心理的影響
- 正しい比較のためにはこれらの影響を取り除く必要あり
- 被験者だけに知らせない
 - 単盲検 (single blind)
- 医師も被験者も知らない
 - 二重盲検 (double blind)

33

被験者数??

- 被験者数はどうやって設計しているか？
 - プロトコールを見ると「...1群150人を登録して...」
- よく言われることは、
 - きりのよい数字なので、“えいや”と決めているでしょ
 - これ位だったら2年の登録期間で集まるからそうしたのでしょ
 - 病院ごとの可能な登録数を合計したら、そうなったのでしょ

34

被験者数は大きいほどいいの？

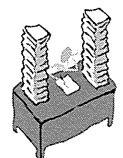
- 科学的には・・・Yes
 - 結果が信頼できる
 - 僅かの差であっても治療法の優劣に白黒つけられる
- 倫理的には・・・No
 - もっと少ない人数で治療法の優劣を判断できたのに、余分な患者さんを使って実験したことに
 - 臨床的には意味のない僅かな差を統計学的に証明できても意味が無い
- 臨床的に意味のある差を、必要最小限の被験者数で見出せるよう、臨床家と統計家が相談して設計すべき



35

次の文章は理解できますか？

- 本試験は対照群と新薬群とにランダム化二重盲検試験で、xxを主要エンドポイント、xxを副次エンドポイントとして、新薬群の優越性を検証した第III相試験である



36

巷には・・・

- 「手術をしないでもXXが治る」
- 「95%が改善！」
といった類いの宣伝文句があふれています。
- 科学的・倫理的な臨床試験に基づいた結果がどうか
重要です。
 - 何がエンドポイントか？
 - 何をコントロールとして良し悪しを議論？
 - ランダム化を行った上での比較か？
 - 被験者数は必要十分か？



37

治験薬概要書と治験実施計画書の読み方

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター
臨床研究統括部・治験研究部
伊藤澄信



GCP 医薬品の臨床試験実施の基準

Good Clinical Practiceの目的

- 臨床試験・治験データの品質と信頼性の確保
- 被験者の人権保護と安全の確保



倫理性・科学性・信頼性



医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

(治験審査委員会の責務)

第三十二条 治験審査委員会は、第三十条第一項又は第二項の規定により実施医療機関の長から意見を聴かれたときは、審査の対象とされる治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかその他当該治験が当該実施医療機関において行うのに適当であるかどうかを、次に掲げる資料に基づき審査し、文書により意見を述べなければならない。

- 第十条第一項各号又は第十五条の七各号に掲げる文書
- 被験者の募集の手順に関する資料
- 第七条第五項又は第十五条の四第四項に規定する情報その他治験を適正に行うために重要な情報を記載した文書
- 治験責任医師等となるべき者の履歴書
- その他治験審査委員会が必要と認める資料

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

(実施医療機関の長への文書の事前提出)

- 第十条 治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出しなければならない。
- 治験実施計画書(第七条第五項の規定により改訂されたものを含む。)
 - 治験薬概要書(第八条第二項の規定により改訂されたものを含む。)
 - 症例報告書の見本
 - 説明文書
 - 治験責任医師及び治験分担医師(以下「治験責任医師等」という。)となるべき者の氏名を記載した文書
 - 治験の費用の負担について説明した文書
 - 被験者の健康被害の補償について説明した文書

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

(実施医療機関の長への文書の事前提出等)

第十五条の七 自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、次に掲げる文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない。

- 治験実施計画書(第十五条の四第四項の規定により改訂されたものを含む。)
- 治験薬概要書(第十五条の五第二項の規定により改訂されたものを含む。)
- 症例報告書の見本
- 説明文書
- モニタリングに関する手順書
- 監査に関する計画書及び業務に関する手順書
- 治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書
- 治験薬の管理に関する事項を記載した文書
- この省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
- 治験の費用に関する事項を記載した文書
- 被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書
- 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第四十一条第二項各号に掲げる記録(文書を含む。)を開示に供する旨を記載した文書
- 実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認められる場合(第四十六条に規定する場合を除く。)(には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書
- その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

治験薬概要書

(治験薬概要書)

第八条 治験の依頼をしようとする者は、第五条に規定する試験により得られた資料並びに被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいて、次に掲げる事項を記載した治験薬概要書を作成しなければならない。

- 一 被験薬の化学名又は識別記号
- 二 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項
- 三 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- 2 治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験薬概要書を改訂しなければならない。

まず どこを読む 治験薬概要書

- ✓要約を探す
施設によっては治験薬概要書の概要を2ページ程度の別紙に作ってもらっているとところもある。
- ✓海外で承認されている医薬品なら海外添付文書の邦訳
- ✓構造式を見てわかる人は少ない(と思う)。
- ✓薬理作用ぐらひは理解したい。

毒性試験

- 単回投与毒性と反復投与毒性試験
- 生殖発生毒性試験
- 抗原性試験
- がん原性試験

実施の細則はICHのsafetyの各種ガイドラインで規定されている。

ADME・薬理 など

- ✦ 肝代謝(脂溶性)ならCYPにからむ相互作用、肝機能障害時のAUC↑、Gmax↑
- ✦ 腎排泄(水溶性)なら腎機能障害時のadjustを
- ✦ T1/2はβ相で表記して長いとみせかけることがあるから要注意(α相は短い)
- ✦ Bioavailabilityの低い薬剤は個人間の違い、薬物相互作用などが多いので危険なことがある
- ✦ 注射剤ではよく使用する薬剤との配合変化

Absorption(吸収)、Distribution(分布)、Metabolism(代謝)、Excretion(排泄)

バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)

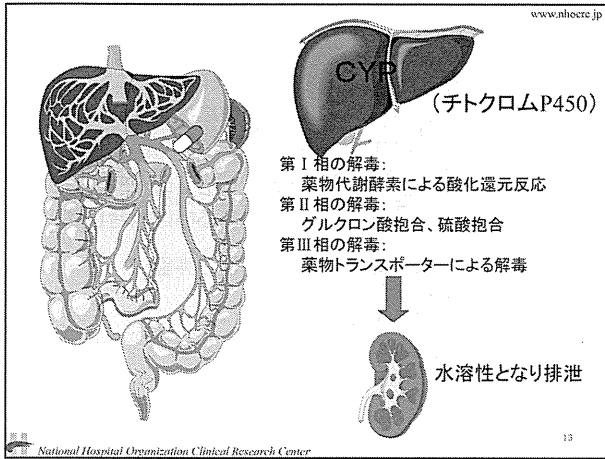
- 生体で利用される薬は投与された薬の量と同じではない。消化管などから吸収され、肝臓などで代謝された(初回通過効果)後に、標的臓器で活性を示す。生体で利用される薬物量と投与された量の比をbioavailabilityという。一般に生物学的利用率が低い薬は個人間変動が大きく、臨床的に使いにくい。

生物学的利用率 = $\frac{\text{全身循環に到達した薬物量}}{\text{投与された薬物量}}$

脂溶性と水溶性の区別の仕方

- 物理化学的性状の項に記載されていることもないこともある。
- 薬物代謝の項で排泄経路：
 - 糞中排泄 ⇒ 吸収されないか胆汁排泄
 - 尿中排泄 ⇒ 水溶性か肝臓で代謝後排泄
- 水溶性なら尿に未変化体で検出される。

代謝経路によって腎機能障害、肝機能障害者に影響を考える。



代謝第I相

www.nhoerc.jp

酸化、還元、加水分解などによって薬物の化学構造を変化させること

チトクロムP450 (CYP)

- 肝ミクロソームにある薬物代謝酵素で酸化的反応 (第I相)
- 現在使われている薬物の80%以上がチトクロムP450による代謝を受ける。
- 20種類程度だが、何百万という化学物質を代謝することができる。
- CYP1からCYP4まで分類されるが主なサブファミリーは1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4などがある。
- 酵素を阻害したり(エリスロマイシンやケトコナゾールが3A4を阻害)、酵素を誘導(リファンピシンやSt.John's wortが3A4を誘導)、基質として競合することで相互作用を起こす。
- チトクロムP450は肝臓の活性が他の臓器の5-30倍高いが、小腸のCYP3A4だけは高い活性を持っている

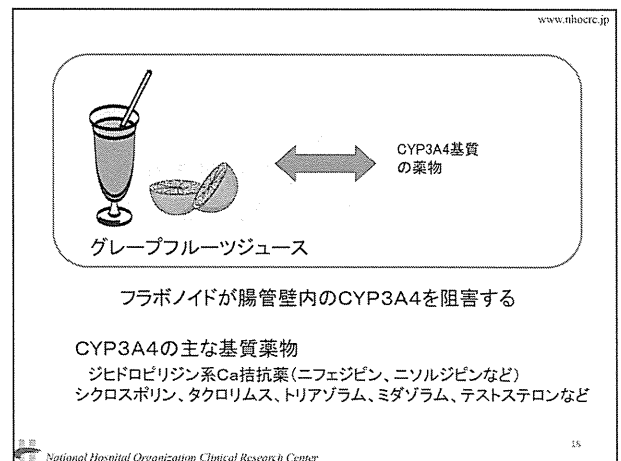
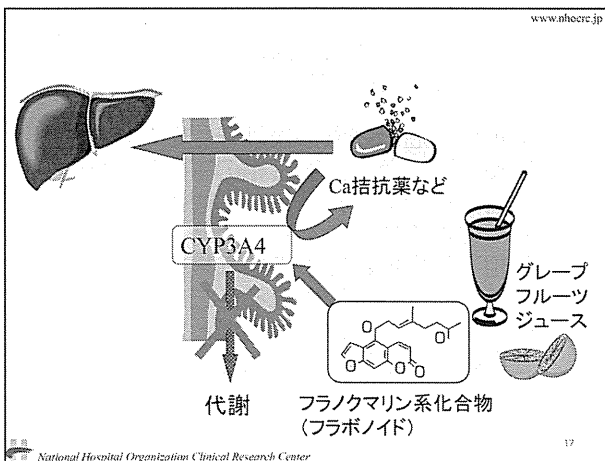
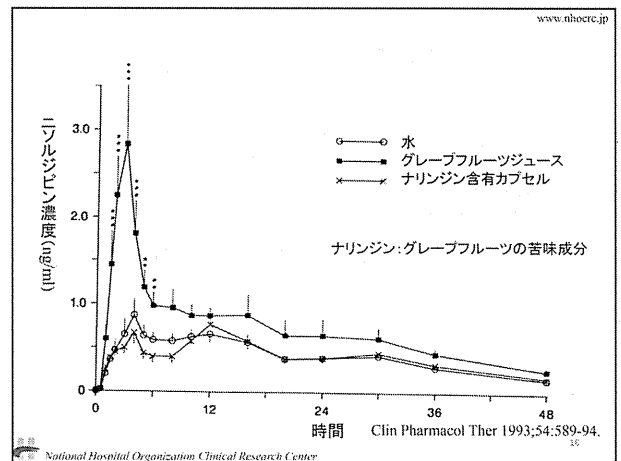
cf 第II相は親水性にするために大きな極性の高い分子を抱合させる反応。グルクロン酸抱合、アセチル化、グリシン抱合、硫酸抱合など

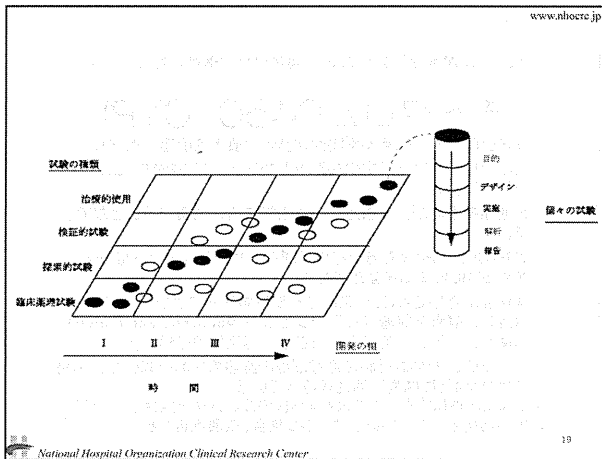
National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

チトクロムP450の分子種	CYPで代謝される薬剤	CYPを強く阻害する薬剤	チトクロムP450の分子種	CYPで代謝される薬剤	CYPを強く阻害する薬剤
CYP1A2	カフェイン、テオフィリン	キノロン系抗菌剤(シプロフロキサシンなど)	CYP2D6	抗がん剤(アミノプチンなど) 抗精神病薬(ハロペリドールなど) 抗不整脈薬(フレカイニドなど) β遮断薬(プロプラノロールなど) コデインなど15以上	同一基質(同じ分子種で代謝される薬物を併用すると競合阻害を認む)
CYP2C9	非ステロイド性消炎鎮痛剤(ジクロフェナクなど) トルブタミド フェニトイン ワルファリン フルバスタチン	サルファ剤	CYP2A4	アミノダロン エリスロマイシン、クラリスロマイシン カルバマゼピン グリベンクラミド シン/イスタチン ケトコナゾール シクロスポリン、タクロリムス サナタセル ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 ジルチアゼム ベンゾジアゼピン系(ジアゼパム、トリアゾラム)など100以上	同一基質 アゾール系抗真菌剤 マクロライド系抗菌薬 シメチジン リトナビル グレープフルーツ(小腸のCYP3A4を阻害)
CYP2C19	オメプラゾール ジアゼパム プロプラノロール ヘモソバルター	オメプラゾール ランソプラゾール			

National Hospital Organization Clinical Research Center





www.nhocrc.jp

第 I 相試験

(最も代表的な試験：臨床薬理試験)

- 第 I 相は、治験薬を初めてヒトに投与することから開始される。最も代表的な試験の種類としては、臨床薬理試験があげられる。臨床薬理試験は通常第 I 相と同一であるが、一連の開発の過程の中で他の相で行われることもある。第 I 相の目的には通常以下の一つあるいは組合せが含まれる。
 - ① 初期の安全性及び忍容性の評価
 - ② 薬物動態の決定
 - ③ 薬力学的な評価
 - ④ 初期の薬効評価

National Hospital Organization Clinical Research Center 20

www.nhocrc.jp

臨床薬理試験 (第 I 相)

- 単回投与、反復投与における忍容性
- AUC, Cmaxの線形性、Tmax, t1/2などをみて投与間隔の妥当性
- T1/2の5倍で血中濃度は定常状態になる。

National Hospital Organization Clinical Research Center 21

www.nhocrc.jp

第 II 相試験

(最も代表的な試験：探索的試験)

- 第 II 相は、通常患者において治療効果を探査することを主要な目的とする試験を開始する段階である。典型的な第 II 相は、明確に定義された基準に従って選択され、その状態を観察されている患者群を対象として行われるもので、代表的な試験として探索的試験があげられる。この相の重要な目的は第 III 相で用いる用法・用量を決定することである。この相の試験では標的とする適応における用量-反応関係を評価・確認するために用量反応検討デザインが用いられることが望ましい。第 II 相で実施される試験のその他の目的としては、その後実施する第 III 相や第 III 相試験において用いられるエンドポイント、治療方法 (併用療法を含む)、標的となる患者群等を評価することがあげられる。

National Hospital Organization Clinical Research Center 22

www.nhocrc.jp

第 II 相

- プラセボに対して有効そうか?
- 投与量と効果に関連がありそうか?
- 海外データの投与量と比較可能か?
- 重篤な有害事象がでていないか?

National Hospital Organization Clinical Research Center 23

www.nhocrc.jp

第 III 相試験

(最も代表的な試験：検証的試験)

- 第 III 相は治療効果の検証を主要な目的とする試験である。第 III 相の主要な試験は、意図した適応や投与される患者群においてその薬剤が安全で有効であるという第 II 相で蓄積された予備的な根拠を検証するためにデザインされる。この試験は製造承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。

National Hospital Organization Clinical Research Center 24

www.nhoerc.jp

治験実施計画書 1

(治験実施計画書)

第七条 治験の依頼をしようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。

- 一 治験の依頼をしようとする者の氏名及び住所
- 二 治験に係る業務の一部を委託する場合には、当該業務を委託した(以下この章において「委託者」という。)の氏名、住所及び当該委託に係る業務の範囲
- 三 実施医療機関の名称及び所在地
- 四 治験責任医師となるべき者の氏名及び職名
- 五 治験の目的
- 六 被験薬の概要
- 七 治験の方法
- 八 被験者の選定に関する事項
- 九 原資料の閲覧に関する事項
- 十 記録(データを含む。)の保存に関する事項
- 十一 第十八条の規定により治験調整医師に委嘱した場合には、その氏名及び職名
- 十二 第十八条の規定により治験調整委員会に委嘱した場合には、これを構成する医師又は歯科医師の氏名及び職名
- 十三 第十九条に規定する効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨

25

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

治験実施計画書 2

- 2 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が被験者に対して治験薬の効果を有しないこと及び第五十条第一項の同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。
 - 一 当該治験が第五十条第一項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明
 - 二 当該治験において、予測される被験者への不利益が必要な最小限度のものであることの説明
- 3 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が第五十条第一項及び第二項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。
 - 一 当該被験薬が、生命が危険な状態にある傷病者に対して、その生命の危険を回避するため緊急に使用される医薬品として、製造又は輸入の承認を申請することを予定しているものであることの説明
 - 二 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明
 - 三 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明

四 第十九条に規定する効果安全性評価委員会が設置されている旨

26

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

治験実施計画書 3

- 4 第一項の規定により治験実施計画書を作成するときは、当該治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うことについて、治験責任医師となるべき者の同意を得なければならない。
- 5 治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験実施計画書を改訂しなければならない。この場合においては、前項の規定を準用する。

27

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

臨床試験は 試験デザイン がすべて

28

National Hospital Organization Clinical Research Center

エビデンスのレベル分類と推奨グレード

日本医療機能評価機構Mindsによる

エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

Minds推奨グレード	
推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

29

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

観察研究 Observational study
(descriptive study)

研究対象

調査の方向なし

時間

調査開始

質問:「今、何が起きているのか?」

横断的研究 Cross-sectional study

30

National Hospital Organization Clinical Research Center

疫学研究の交絡因子 Confounding

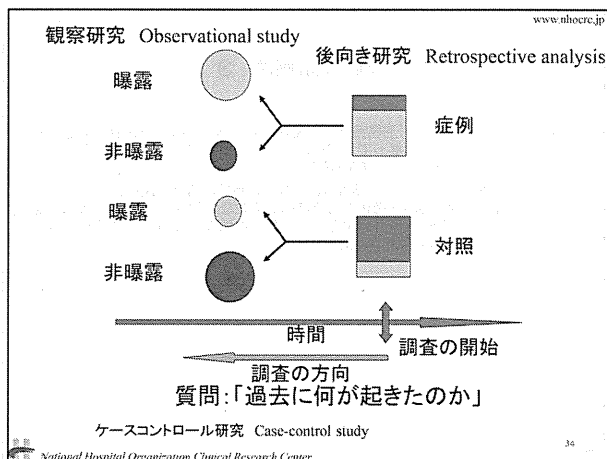
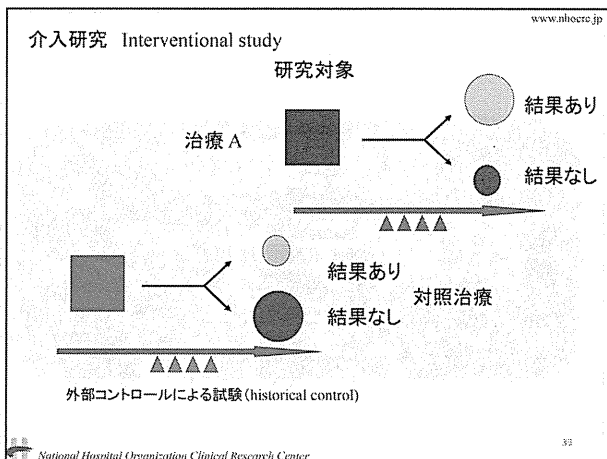
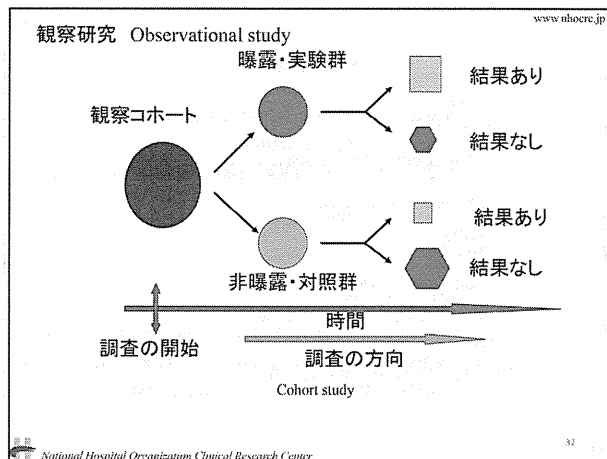
男性は肺癌になりやすいか?

		肺癌患者数	頻度
男性	10,000	10	0.1%
女性	10,000	2	0.02%

		肺癌患者	頻度
男性	喫煙者	5,000	9
	非喫煙者	5,000	1
女性	喫煙者	1,000	2
	非喫煙者	9,000	0

男性 → 喫煙 → 肺癌

www.nhoecr.jp

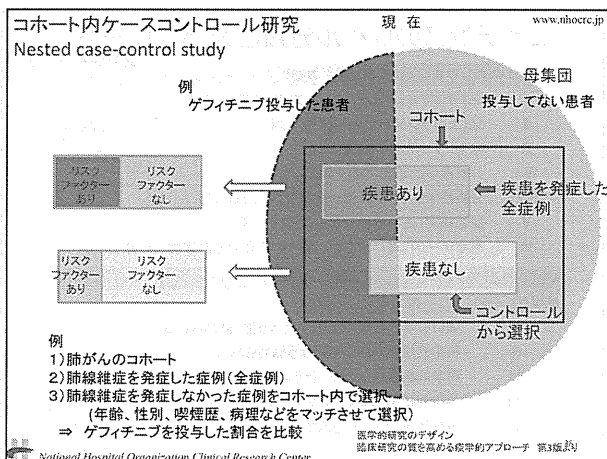


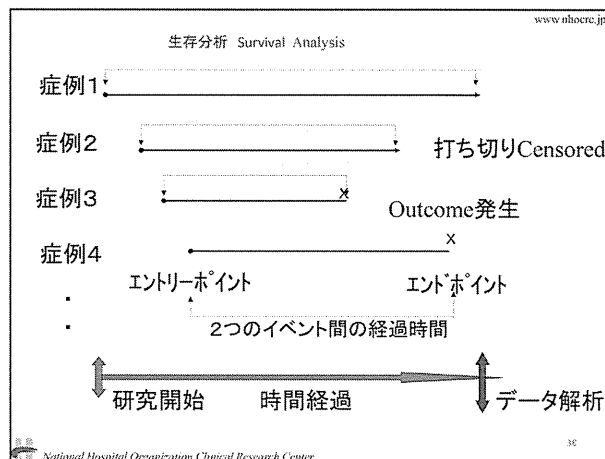
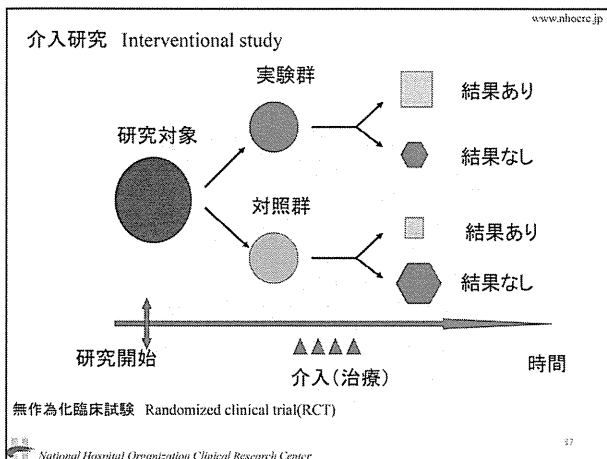
治療研究の交絡因子 confounding factor

悪性リンパ腫治療5年生存率

	治療A	治療B
全体	45/100(45%)	36/100(36%)
病期 I・II	40/80(50%)	12/20(60%)
病期 III・IV	5/20(25%)	24/80(30%)

www.nhoecr.jp





PC解析とITT解析

がんて手術と化学療法と5年生存率を比較解析

	ITT解析		PC解析			
	化学療法	手術	化学療法	手術	脱落	
生存	20	20	18	15	7	40
死亡	80	80	72	40	48	160
	100	100	90	55	55	200

20% vs 20% 20% VS 27.3%

National Hospital Organization Clinical Research Center

- ### PC解析とITT解析
- PC (Protocol compatible)解析
 - プロトコールに沿った症例を集めた解析
 - 途中脱落やインテリ-基準違反などを除いて解析
 - 一般に差を出しやすくなる。都合の悪い症例が除かれている危険がある
 - ITT (Intention to treat)解析
 - 振り分けが行われた症例すべてについての解析
 - 一般に差が出にくくなる
- National Hospital Organization Clinical Research Center

評価指標は適切か

症例数	目安基準による判定				
	著効	有効	やや有効	無効	悪化
担当医判定	7	2	0	0	0
	3	4	3	1	1
	0	0	0	1	0
	0	0	0	0	0

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	合計	改善率
担当医の判定	9	12		1	0	0	22	21/22
	40.9%	54.5%		4.5%	0.0%	0.0%	100.0%	95.5%
目安基準による判	10	6	3	2	1	0	22	16/22
	45.5%	27.3%	13.0%	9.1%	4.5%	0.0%	100.0%	72.7%

National Hospital Organization Clinical Research Center

有効性の評価指標

有効性の評価はIIEF (International Index of Erectile Dysfunction、国際勃起機能スコア)を用いた。IIEFの15の質問のうち、NIHの勃起不全の定義に従い、患者が性交のために十分な勃起を達成し維持する能力を問う、「ここ4週間、性交を試みた時、何回挿入することができましたか？(挿入の頻度)」及び「ここ4週間、性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか？(勃起の維持)」の2つの質問をプライマリーエンドポイントとし、この質問に対し、以下のスコアにて評価した。

スコア

性交の試み一度も無し.....0
 毎回又はほぼ毎回(10回中9回以上).....5
 おおた毎回(半分よりかなり上回る回数:10回中7回程度)・4時々(10回中5回).....3
 たまに(半分よりかなり下回る回数:10回中3回程度).....2
 全くなし又はほとんどなし(10回中1回以下).....1

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

症例数の設定根拠

$$m = \frac{r(p_2 - p_1)^2}{P < 0.05, \text{ Power} = 90\% \text{ としての必要な症例数}}$$

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

差の信頼区間

差の95%信頼区間の計算式 「効果が同じ」というために必要な症例数

$$(P_2 - P_1) \pm 1.96 \sqrt{\frac{P_2(1-P_2)}{N_2} + \frac{P_1(1-P_1)}{N_1}}$$

有効以上を同数としたときの差の95%信頼区間(±)

一群の症例数	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
50	11.76%	15.68%	17.96%	19.20%	19.60%	19.20%	17.96%	15.68%	11.76%
100	8.32%	11.09%	12.70%	13.58%	13.86%	13.58%	12.70%	11.09%	8.32%
150	6.79%	9.05%	10.37%	11.09%	11.32%	11.09%	10.37%	9.05%	6.79%
200	5.88%	7.84%	8.88%	9.60%	9.80%	9.60%	8.88%	7.84%	5.88%
250	5.26%	7.01%	8.03%	8.59%	8.77%	8.59%	8.03%	7.01%	5.26%
300	4.80%	6.40%	7.33%	7.84%	8.00%	7.84%	7.33%	6.40%	4.80%
350	4.44%	5.93%	6.79%	7.26%	7.41%	7.26%	6.79%	5.93%	4.44%
400	4.16%	5.54%	6.35%	6.79%	6.93%	6.79%	6.35%	5.54%	4.16%
450	3.92%	5.23%	5.99%	6.40%	6.53%	6.40%	5.99%	5.23%	3.92%
500	3.72%	4.96%	5.68%	6.07%	6.20%	6.07%	5.68%	4.96%	3.72%
550	3.55%	4.73%	5.42%	5.78%	5.91%	5.78%	5.42%	4.73%	3.55%
600	3.39%	4.53%	5.19%	5.54%	5.66%	5.54%	5.19%	4.53%	3.39%
650	3.26%	4.35%	4.98%	5.33%	5.44%	5.33%	4.98%	4.35%	3.26%
700	3.14%	4.19%	4.80%	5.13%	5.24%	5.13%	4.80%	4.19%	3.14%
750	3.04%	4.05%	4.64%	4.96%	5.06%	4.96%	4.64%	4.05%	3.04%
800	2.94%	3.92%	4.49%	4.80%	4.90%	4.80%	4.49%	3.92%	2.94%
850	2.85%	3.80%	4.36%	4.66%	4.75%	4.66%	4.36%	3.80%	2.85%
900	2.77%	3.70%	4.23%	4.53%	4.62%	4.53%	4.23%	3.70%	2.77%
950	2.70%	3.60%	4.12%	4.41%	4.50%	4.41%	4.12%	3.60%	2.70%
1000	2.63%	3.51%	4.02%	4.29%	4.38%	4.29%	4.02%	3.51%	2.63%

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

ベータ分布を用いた95%信頼区間 エクセルを使った計算式

全体の例数	の例数
A	B
割合	
95%下限	=BETAINV(0.05/2,B,A-B+1)
95%上限	=BETAINV(1-0.05/2,B+1,A-B)

例	全体	症例数	割合	95%下限	95%上限
	10	7	70.00%	34.75%	93.33%
	20	14	70.00%	45.72%	88.11%
	50	35	70.00%	55.39%	82.14%
	100	70	70.00%	60.02%	78.76%
	200	140	70.00%	63.14%	76.26%
	300	210	70.00%	64.47%	75.13%
	400	280	70.00%	65.25%	74.45%
	500	350	70.00%	65.77%	73.99%

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

GCPにおける副作用情報

- GCP第20条 副作用情報など
法第80条の2の第6項、薬事法施行規則第66条の7
7日報告(死亡、死亡につながるおそれ)
15日報告(重篤、未知)
- GCP第48条 治験中の副作用報告
- GCP第54条 被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

有害事象と副作用

- 有害事象(adverse event)とは医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、当該医薬品との因果関係は問わない。
- 副作用とは薬物の使用によって生じる主作用以外の薬理作用を副作用(side effect)呼んでいる。

National Hospital Organization Clinical Research Center

www.nhoerc.jp

試験デザインの問題点

- 何を知りたいのか、明確に 仮説は?
- プライマリ・エンドポイントは明確か?
- どの程度の差があるのかを予測し必要な症例数が設定されているか
(誤って差があるという結論を出すのがαエラー、差があるのにない結論を出すのがβエラー)

National Hospital Organization Clinical Research Center