

厚生労働科学研究委託費

医薬品等規制調和・評価研究事業

小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等における  
モデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究

## 平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 鹿野 真弓

平成27(2015)年 3月

# 目次

Ⅰ．委託業務成果報告（総括・業務項目）	
厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）委託業務成果報告	1
Ⅱ．学会等発表実績	11
Ⅲ．研究成果の刊行物・別刷り	
母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン（案）	15
Ⅳ．参考	
平成 26 年度小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班全体会議議事録類	53
平成 26 年度小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班サブグループ会議議事録類	64

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）  
委託業務成果報告（総括・業務項目）  
小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングと  
シミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究

業務主任者 鹿野 真弓 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審議役

**研究要旨：** 医薬品開発の各過程における試験デザインの検討や用量設定に係る意思決定の際、モデリングを適用した臨床試験シミュレーションの情報が活用されるようになってきた。このようなモデリングとシミュレーション（M&S）の考え方や評価手法を医薬品開発や承認審査に有効に活用するために、関連する学問や技術の進歩及び国際動向を踏まえ、既存の解説文書「母集団薬物動態試験法」の改訂と指針としての公表、小児医薬品開発等への応用を含む曝露-応答評価に関する新たな指針案の作成並びに品目横断的解析の結果を医薬品開発や承認審査に活用するための基本的な枠組みの提言を目的として研究を行った。今年度は、母集団薬物動態・薬力学解析に関わる検討を重点的に実施し、最新の科学的知見に基づいた指針案を作成、パブリックコメント募集の案としてまとめた。また、小児医薬品や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発及び製品に共通する情報の解析（品目横断的解析）に関する検討課題の抽出を行った。

**研究分担者・研究協力者：**

表 1 及び 2 に掲載した。

**A. 研究目的：**

医薬品の開発やその評価において、母集団薬物動態（Population Pharmacokinetics, Pop PK）及び曝露-応答（Exposure-Response, E-R）関係の解析経験や事例の集積を踏まえ、医薬品開発の各過程における試験デザインの検討や用量設定に係る意思決定の際、モデリングを適用した臨床試験シミュレーションの情報が活用されるようになってきた。小児等の特別な集団の用法・用量の設定、併用薬投与時の用量調節の必要性の検討時のモデリングとシミュレーション（M&S）の適用等が報告され、これら情報に基づいて添付文書で注意喚起や情報提供がなされる医薬品も見られる。これら M&S の考え方や用いられる評価手法は学問的にはファーマコメト릭スとして確立しており、医薬品開発への応用は Model-Based Drug Development (MBDD) と呼ばれ、近年特に注目されている開発戦略である。海外では産官学が共同で検討に着手しており、医薬品審査や開発助言において、M&S データに基づく定量的な情報の利用が進められている。

本研究は、本邦において、医薬品開発や承認審査へのファーマコメト릭スの適用を目指し、M&S の考え方や Pop PK や E-R 解析等の評価手法に関わる複数の指針を作成するとともに薬物動態や薬力学の情報も含め、製品に共通する情

報の解析（品目横断的解析）の結果を医薬品開発や承認審査に有効に活用するための基本的な枠組み、小児や希少疾病等を対象とした医薬品の臨床開発におけるファーマコメト릭スの活用について提言を行う。

今年度は、Pop PK に関わる検討を重点的に実施し、指針案を作成するとともに、小児医薬品開発等への応用を含む E-R 評価及び品目横断的解析に関する検討課題の抽出を行うことを目的とした。

**B. 研究方法：**

今年度は既存の解説文書「母集団薬物動態試験法」の内容の最新化、指針への改訂及びパブリックコメント募集の案に向けた検討を重点的に実施した。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）の次世代審査等推進室に事務局を設置して研究班の運営を行い、全体会議及びサブグループによる検討を実施した。

全体会議では、検討方針の立案、規制関連事項の議論及び指針案の最終確認を行い、研究代表者、研究分担者及び研究協力者である PMDA、国立医薬品食品衛生研究所、日本臨床薬理学会及び日本薬物動態学会等に所属する大学の研究者、日本製薬工業協会に所属する製薬企業の研究者の他、PMDA の薬物動態（ADME）審査員及び製薬企業の臨床薬理等の関係者がオブザーバーとして出席した。（表 1）

またサブグループを設置し、官学の分担研究者が全体の統括を行い、製薬企業の臨床薬理担当者とPMDAのADME審査員が分担して、理論及び技術的側面から具体的な検討を行った。サブグループ会合では、最新の学問や科学的知見、医薬品開発や承認審査における情報及び海外の関連指針等の精査に基づき、記載内容の最新化と指針への改訂を行った。(表2)

#### 1-1)解説文書の見直し

母集団薬物動態解析の実施における留意点及び医薬品開発において本手法を活用する際に参考となる事項が「医薬品の臨床薬物動態試験について」(平成13年6月1日医薬審第796号)の通知解説書としてまとめられている。しかしながら、当該文書「母集団薬物動態試験法」は指針ではなく、また作成から10年以上が経過し、最新の科学的知見との不整合も認められている。研究班では、「Population Pharmacokinetics」、「Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」及び「Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」等の米国FDAのガイダンスや白書、また関連するICH及び国内ガイドライン、当該領域の研究や医薬品開発での検討に関する論文並びに開発事例等を精査した。また、指針として公表することを念頭に適用範囲について議論した。さらに直近1年間の本邦での承認品目(新有効成分含有医薬品)の添付文書を調査し、母集団解析に関連した情報提供内容について整理した。

以上の検討に基づき、「母集団薬物動態試験法」の内容を基本として、本文書作成以降に集積された母集団解析に関連した科学的知見や規制面での事項を適切に反映して内容の改訂を行った。

#### 1-2)パブリックコメント募集の案及び資料集の作成

評価方法に関わる内容の検討と執筆を製薬企業の臨床薬理担当者、背景、適用範囲及び情報提供に関わる内容の検討と執筆をPMDAのADME審査員が担当した。また関連する指針やガイドライン、用語一覧を整備して母集団解析に関する指針のパブリックコメント募集の案を作成した。

また現時点の学問及び科学的知見を踏まえ、「母集団薬物動態試験法」に掲載されている参考資料を精査して必要な資料のみ抽出するとともに改訂内容に関わる根拠や背景情報となる米国FDAの白書及びガイダンス、医薬品開発や承認審査におけるファーマコメトリクスの応用に関連した研究論文や実態調査のまとめ等の各種文書を追加して資料集を作成した。

#### 1-3)海外との情報交換(英語版の作成)

海外規制当局及び関連団体からの意見聴取を目的にパブリックコメント募集の案の英語版を作成した。

#### 1-4)曝露 応答評価の検討(小児用医薬品開発等への応用を含む)に関する研究、品目横断的解析の検討に関する研究のための情報収集

小児や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発等へのファーマコメトリクスの応用及び品目横断的解析に関わる課題の抽出や検討方針について、全体会議で議論するとともに関連する米国FDAのガイダンスを参考に、小児医薬品開発等への応用を含むE-R評価の骨子を提案した。また、米国臨床薬理学会(American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics: ASCPT)の年次集會に分担研究者複数名が参加し、M&S、品目横断的解析及びMBDDに関連した米国FDAや製薬団体等による検討及び成功事例等の情報収集を行った。

#### (倫理面での配慮)

本研究は、本邦を含む各国の関連ガイダンス及び文献等の公開資料のみを基礎に検討した研究であり、個人情報、ヒト臨床試料、動物等は対象でないため、該当しない。

### C. 研究結果:

全体会議は合計4回、サブグループ会合は合計3回開催され、下記の検討を行った。

#### 1-1)解説文書の見直し

サブグループのメンバーを中心に「母集団薬物動態試験法」について、理論及び技術的側面から詳細に検討を行い、承認申請を念頭において医薬品開発時に実施されるPop PK又はPop PK/PD解析に関して、特に治験計画策定時、収集されたデータの取り扱いやモデル構築・診断・検証までの一連の解析フロー、解析報告書の作成、承認申請資料や添付文書における情報提供等を中心に大幅に加筆・修正された改訂文書を短期間で作成した。

#### 1-2)パブリックコメント募集の案及び資料集の作成

「母集団薬物動態試験法」解説文書の作成から既に10年以上が経過している。その間に集積された科学的知見、医薬品開発及び承認審査での活用事例に基づき当該解説文書の内容を最新化し、さらに適用範囲、関連する指針やガイドライン、

用語一覧及び付録を整備して「母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン(案)」を作成した。

パブリックコメント募集の案の項目は以下の通りである。

1. はじめに
  - 1-1.背景と目的
  - 1-2.適用範囲
2. 試験方法
  - 2-1.治験の計画及び実施
    - 2-1-1.治験計画時の留意事項
    - 2-1-2.治験実施計画書に記載すべき事項
    - 2-1-3.解析計画書に記載すべき事項
    - 2-1-4.治験実施上の留意事項
  - 2-2.データの取扱い
    - 2-2-1.データの管理
    - 2-2-2.欠測値
    - 2-2-3.定量限界未満濃度値の取扱い
    - 2-2-4.外れ値
  - 2-3.データ解析
    - 2-3-1.母集団薬物動態及び薬力学モデルの構築
    - 2-3-2.モデルの診断
  - 2-4.モデルの検証
    - 2-4-1.外部検証法
    - 2-4-2.ブートストラップ
    - 2-4-3.視覚的事後予測性能評価 ( Visual Prediction Check, VPC )
3. 母集団モデルの活用
  - 3-1.特定のサブグループにおける薬物動態学的又は薬力学的特徴の推定
  - 3-2.クリニカルトライアル・シミュレーション
4. 報告と情報提供
  - 4-1.母集団解析報告書
  - 4-2.承認申請資料
  - 4-3.添付文書における情報提供
5. 関連する指針及びガイドライン
6. 用語一覧
7. 付録

また、来年度以降の指針作成時及び研究者や審査員がより高度な解析実務を行う際に役立てることを目的に情報収集した文献等を統一的に整理して資料集として編集した。

#### 1-3)海外との情報交換(英語版の作成)

指針の国際調和の観点から、海外規制当局や関連団体との情報交換及び意見聴取を目的に、パブリックコメント募集の案の英語版を作成した。

今後、国内パブリックコメント募集と同時期に米国 FDA 及び欧州 EMA の臨床薬理担当官並びに関連団体に意見を依頼する予定である。

#### 1-4)曝露 応答評価の検討(小児用医薬品開発等への応用を含む)に関する研究、品目横断的解析の検討に関する研究のための情報収集

次年度以降の重点研究課題としている、小児や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発等へのファーマコメトリクスへの応用及び品目横断的解析に関わる課題について全体会議で議論し、研究体制や検討方針、スケジュール等の概要を決定した。また ASCPT において収集した情報、「Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」及び「General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products(draft)」等の関連ガイダンスを参考に、小児医薬品開発等への応用を含む E-R 評価の骨子を提案した。本骨子を元に来年度は指針素案を作成する予定である。

#### **D. 考察:**

本研究はレギュラトリーサイエンスに関わる組織が中心となり、産学の研究者の協力のもとで複数年に亘り継続されることを予定している。研究成果は、厚生労働行政の施策等に活用され、本邦における医薬品開発、承認審査及び医療現場での適正使用に資すると考えられた。

今年度は母集団解析に関わる指針案を作成した。今後、パブリックコメント募集を実施するとともに国際的なハーモナイゼーションに留意しつつ指針を最終化して通知する。また小児医薬品開発等への応用を含むE-R評価の指針素案を作成するとともに本邦における医薬品開発や承認審査へのファーマコメトリクスの適用や品目横断的解析について議論を深める予定である。

平成25年6月14日に閣議決定された「健康・医療戦略」を実現するために、PMDA自らが臨床データをういた審査における解析の実施及び医薬品開発に貢献する研究の実施においてM&Sを活用する等により、合理的で効率的な評価・判断プロセスを構築することとされている。また、PMDAでは横断的プロジェクトチームの活動を通じて、国立研究機関や大学等と連携して小児や希少疾病等を対象とした医薬品の臨床開発を支援している。ファーマコメトリクスは、そのコンセプトや技術的側面からも、これら対象集団や疾病領域の臨床開発等への応用が期待されている。本研究により、欧米と比肩する実効性の高い複数の指針が策定されること、医薬品開発や承認審査へのファーマコメトリクスの適用及びMBDDに関する日本の規制当局の考え方を公表することは、特に小児や希

少疾病等を対象とした医薬品の臨床開発の推進に資するとともに、平成28年度から新薬承認申請時に提出される臨床電子データを活用した承認審査及び品目横断的解析を実施する際の基礎となると考えられた。また間接的な波及効果として、本邦でもファーマコメトリクスやMBDDの正しい理解と啓発、関連する知識や技術の習得、人材育成が進むことが期待された。

## E. 結論

今年度は、母集団解析に関わる検討を重点的に実施し、最新の科学的知見に基づき、既存の解説文書「母集団薬物動態試験法」を大幅に加筆・修正した「母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン(案)」を作成することに成功した。また次年度以降の重点研究課題としている、小児や難病等アンメットニーズ医薬品の臨床開発等へのファーマコメトリクスの応用及び品目横断的解析に関わる課題について議論し、研究体制や検討方針、スケジュール等の概要を決定した。本研究は三年の研究期間を予定しているが、一年目は概ね計画通りの成果を短期間で達成できた。

今後、パブリックコメント募集を実施するとともに国際的なハーモナイゼーションに留意しつつ母集団解析に関する指針を最終化して通知する予定である。また E-R 評価指針素案の作成、品目横断的解析の基本的考え方を整理するための情報収集と専門家による議論を進める。

## 添付資料

1. 母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン(案)
2. 平成 26 年度小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班全体会議議事録類
3. 平成 26 年度小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班サブグループ会議議事録類

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表:

### 1. 論文発表

- 1) Tanoshima R, Bournissen EG, Tanigawara Y, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg I, Wallach S, Ito S. Population PK modeling

and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: a milk concentration-based prediction model. *Bri J Clin Pharmacol* 78(4):918-928(2014).

- 2) Suzuki S, Tanigawara Y. Forced expression of S100A10 reduces sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Proteome Science* 12:26(2014).
- 3) Miura Y, Imamura K, Fukunaga K, Katsuyama Y, Suyama K, Okaneya T, Mushiroda T, Ando Y, Takano T, Tanigawara Y. Sunitinib-induced severe toxicities in a Japanese patient with the ABCG2 421 AA genotype. *BMC Cancer* 14:964(2014).
- 4) Shirota K, Kaneko M, Suzuki M, Minato K, Fujikata A, Ohta S, Hisaka A, Suzuki H. Analysis of the disposition of a novel p38 MAPK inhibitor, AKP-001 and its metabolites in rats with a simple physiologically based pharmacokinetic model. *Drug Metab Dispos*(2014) in press.

## 2. 学会発表

- 1) Shikano M: Future Plans for Advanced Review with Electronic Data in Japan. 日本 DIA 年会, 東京 2014 年 11 月 17 日
- 2) Shikano M: Overview of CDISC Implementation at Japan PMDA. CDISC International Interchange, 2014 年 12 月 11 日
- 3) Yabana N and Nagai N: Regulatory evaluation and perspectives on dose-exposure-response information in new drug applications (EMA EFPIA Workshop on the methods and impact of dose ranging/finding and dose-exposure-response information on licensure, labelling and post-approval studies, 2014 年 12 月 4-5 日)
- 4) 木島慎一(夏井和子): 臨床薬理学としてのファーマコメトリクス、医薬品開発におけるファーマコメトリクスアプローチへの期待~PMDAの新たな取組みを踏まえて~(第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日-6日)
- 5) 平井利典, 木村利美, 越前宏俊: 慢性腎臓病(CKD)患者におけるフェブキソスタットの尿酸低下効果のモデル解析(第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日-6日)
- 6) 樋坂章博: 薬物相互作用予測のための静的モデルと動的モデルの活用(第35回日本臨床薬理学会、2014年12月4日-6日)
- 7) 樋坂章博: 臓器の機能をモデリングする(第

35 回日本臨床薬理学会、2014 年 12 月 4 日-6 日)

- 8) 樋坂章博：臨床を予測するためのモデリングの挑戦(第 4 回 理化学研究所杉山特別研究室公開シンポジウム、2014 年 9 月 25 日)
- 9) 樋坂章博：創薬および医療におけるモデリング・シミュレーションの活用(千葉大学未来医療教育研究機構シンポジウム、2014 年 7 月 26 日)

### 3. ガイドライン等

なし

### 4. 単行本

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況：

#### 1. 特許出願

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

**表1 小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班のメンバー（全体会議）**

名前	所属機関	備考
鹿野真弓	医薬品医療機器総合機構 審議役（次世代審査等推進・科学委員会等担当）	研究代表者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト（薬物動態）	分担研究者
夏井和子	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	分担研究者
緒方宏泰	国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員	分担研究者
谷川原祐介	慶応義塾大学医学部 教授	分担研究者
越前宏俊	明治薬科大学薬学部 副学長 薬物治療学 教授	分担研究者
樋坂章博	千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室 教授	分担研究者
貝原徳紀	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 アステラス製薬	研究協力者
三好聡	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 ファイザー株式会社	研究協力者
落合義徳	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
新田晃子	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
植村展生	厚生労働省医薬食品局審査管理課	オブザーバー
安田早苗	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
早戸誠一	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
谷河賞彦	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 バイエル薬品株式会社	オブザーバー
木島慎一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
川名純一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
奥平真一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
渡部辰悟	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
安藤祐実	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
前田雄太	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
野崎麻友香	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー



**表2 小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究班のメンバー（サブグループ）**

名前	所属機関	備考
緒方宏泰（サブグループ長）	国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員	分担研究者
谷川原祐介（サブグループ長代理）	慶応義塾大学医学部 教授	分担研究者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト（薬物動態）	分担研究者
貝原徳紀	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 アステラス製薬	研究協力者
三好聡	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 ファイザー株式会社	研究協力者
落合義徳	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
新田晃子	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	研究協力者
安田早苗	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
早戸誠一	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 エーザイ株式会社	オブザーバー
谷河賞彦	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 バイエル薬品株式会社	オブザーバー
木島慎一	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
渡部辰悟	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
安藤祐実	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
前田雄太	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー
野崎麻友香	医薬品医療機器総合機構 審査専門員	オブザーバー

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「小児医薬品及び難病等アンメットニーズ医薬品を含む臨床開発等におけるモデリングとシミュレーションの活用に関連する指針等の作成に関する研究」

機関名：医薬品医療機器総合機構

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Plans for Advanced Review with Electronic Data in Japan.	Shikano M	日本 DIA 年会, 東京	2014 年 11 月 17 日	国内
Overview of CDISC Implementation at Japan PMDA.	Shikano M	CDISC International Interchange	2014 年 12 月 11 日	
Regulatory evaluation and perspectives on dose-exposure-response information in new drug applications	Nagai N and Yabana N	EMA EFPIA Workshop on the methods and impact of dose ranging/finding and dose-exposure-response information on licensure, labelling and post-approval studies London	2014 年 12 月 4-5 日	国外
臨床薬理学としてのファーマコメトリクス、医薬品開発におけるファーマコメトリクスアプローチへの期待～PMDA の新たな取組みを踏まえて～	木島慎一（夏井和子）	第 35 回日本臨床薬理学会、松山	2014 年 12 月 4 日-6 日	国内

慢性腎臓病(CKD)患者におけるフェブキソスタットの尿酸低下効果のモデル解析	越前宏俊、平井利典、木村利美	第35回日本臨床薬理学会、松山	2014年12月4日-6日	国内
薬物相互作用予測のための静的モデルと動的モデルの活用	樋坂章博	第35回日本臨床薬理学会、松山	2014年12月4日-6日	国内
臓器の機能をモデリングする	樋坂章博	第35回日本臨床薬理学会、松山	2014年12月4日-6日	国内
臨床を予測するためのモデリングの挑戦	樋坂章博	第4回 理化学研究所杉山特別研究室公開シンポジウム、東京	2014年9月25日	国内
創薬および医療におけるモデリング・シミュレーションの活用	樋坂章博	千葉大学未来医療教育研究機構シンポジウム	2014年7月26日	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Population PK modeling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: a milk concentration-based prediction model.	Tanigawara Y, Tanoshima R, Boumissen EG, Kristensen JH, Taddio A,	Bri J Clin Pharmacol	78(4):918-928(2014)	国外
Forced expression of S100A10 reduces sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer cells.	Tanigawara Y, Suzuki S	Proteome Science	12:26(2014)	国外
Sunitinib-induced severe toxicities in a Japanese patient with the ABCG2 421 AA genotype.	Tanigawara Y, Miura Y, Imamura K, Fukunaga K, Katsuyama Y, Suyama K, Okaneya T, Murohara T, Ando Y,	BMJ Cancer	14:964(2014)	国外

	Takano T			
Analysis of the disposition of a novel p38 MAPK inhibitor, AKP-001 and its metabolites in rats with a simple physiologically based pharmacokinetic model.	<u>Hisaka A</u> , Shirota K, Kaneko M, Suzuki M, Minato K, Fujikata A, Ohta S, Suzuki H	Drug Metab Dispos	in press(2014)	国内

1	母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン（案）
2	
3	目次
4	1．はじめに
5	1-1．背景と目的
6	1-2．適用範囲
7	2．試験方法
8	2-1．治験の計画及び実施
9	2-1-1．治験計画時の留意事項
10	2-1-2．治験実施計画書に記載すべき事項
11	2-1-3．解析計画書に記載すべき事項
12	2-1-4．治験実施上の留意事項
13	2-2．データの取り扱い
14	2-2-1．データの管理
15	2-2-2．欠測値
16	2-2-3．定量限界未満濃度値の取り扱い
17	2-2-4．外れ値
18	2-3．データ解析
19	2-3-1．母集団薬物動態及び薬力学モデルの構築
20	2-3-2．モデルの診断
21	2-4．モデルの検証
22	2-4-1．外部検証法
23	2-4-2．ブートストラップ
24	2-4-3．視覚的事後予測性能評価(Visual Predictive Check, VPC)
25	3．母集団モデルの活用
26	3-1．特定のサブグループにおける薬物動態学的又は薬力学的特徴の推定
27	3-2．クリニカルトライアル・シミュレーション
28	4．報告と情報提供

29	4-1. 母集団解析報告書
30	4-2. 承認申請資料
31	4-3. 添付文書における情報提供
32	5. 関連する指針及びガイドライン
33	6. 用語一覧
34	付録
35	

36 1. はじめに

37 1-1. 背景と目的

38 薬物のバイオアベイラビリティ、分布、代謝、排泄能力等は患者一人一人で  
39 異なり、多くの患者で薬効が得られる投与量において、効果不十分な場合や重  
40 篤な副作用を生じる場合があることから、患者の特性に応じて薬物治療の個別  
41 化を行うことは医薬品を適正に使用していく上で極めて重要である。

42 医薬品の臨床開発では、通常、第 Ⅰ相試験において、健康志願者を対象に開  
43 発医薬品に対する忍容性と基本的な薬物動態プロファイルを検討し、その後の  
44 臨床試験の計画と実施に必要な情報を得る。しかし、医薬品が適応される患者  
45 集団では、年齢、体重、疾病の種類や重症度、併用薬、遺伝的要因、生活習慣  
46 等、その背景が多様であり、その結果として患者集団における薬物動態の平均  
47 値や個人間の変動は健康な志願者集団と異なる場合が多い。このため開発医薬  
48 品が適応される治療環境及び患者を対象とした臨床第 Ⅰ相及び Ⅱ相試験におい  
49 て、また、小児や高齢者、薬物の消失に関わる臓器障害を有する患者集団に対  
50 象とした試験及び薬物相互作用試験において、用量、薬物動態、薬力学及び臨  
51 床効果の関係を把握しておくことは、医薬品の有効性や安全性を予測し、適正  
52 な用法及び用量を設定する上で有用な情報を与える。また、特定の要因を有す  
53 る患者や併用薬に対する投与量調整の必要性の検討においても有用な情報を与  
54 える。

55 医薬品開発段階で収集された血中薬物濃度等を対象とした解析は、被験者ごと  
56 に十分な時点で測定値を得てパラメータを推定する場合（標準的な薬物動態試  
57 験法又は薬物動態解析）と被験者が属する母集団におけるパラメータを推定す  
58 る場合（母集団薬物動態試験法又は母集団解析）に大別される。母集団解析は、  
59 一人当たりの測定点数は少ないが標本サイズは大きいデータを解析することを  
60 主眼にして確立された方法であり、患者への負担を少なくしつつ、幅広い背景  
61 を有する多数の被験者から得られた薬物血中濃度や臨床評価指標を用いて、薬  
62 物動態や薬力学の平均的な値と変動、影響を与える複数の要因の影響を同時的  
63 に検討することが可能である。このような特徴を有することから、母集団解析

64 は、開発後期相の適応患者を対象とした臨床試験や小児適応の開発に活用され  
65 てきた。さらに近年、国際共同治験等の多地域で大規模に実施される臨床試験  
66 を対象に母集団解析の手法による薬物動態、薬力学、及び曝露と応答関係の検  
67 討が増えている。このように医薬品開発の国際化が急速に進展する中、母集団  
68 解析は、グローバル開発計画における患者の薬物動態プロファイルの評価、民  
69 族間比較、適切な用法及び用量の検討を行う上で有用性の高い解析手法と言え  
70 る。

71 本ガイドラインでは、患者を対象に薬物血中濃度と有効性及び安全性を検討す  
72 ることの意義及び検討手法としての母集団解析の重要性が益々大きくなってい  
73 る状況を踏まえ、医薬品開発において母集団解析を用いた評価が適切に実施さ  
74 れるように、現時点における科学的に妥当な一般的な指針を示したものである。

75

## 76 1-2 . 適用範囲

77 本ガイドラインは、医薬品の臨床開発において実施される一連の臨床試験(治  
78 験)における薬物動態、薬物動態と薬力学、曝露と応答関係の評価に適用する  
79 ものとする。対象薬物は、低分子医薬品及び生物薬品(バイオテクノロジー応  
80 用医薬品、生物起源由来医薬品)であり、これら医薬品の臨床第 相試験、同  
81 相試験、同 相試験、製造販売後臨床試験、また臨床薬理試験も含めた複数  
82 の臨床試験を統合したデータが対象となる。

83

## 84 2 . 試験方法

### 85 2-1 . 治験の計画及び実施

86 治験依頼者は、母集団解析に供するデータを取得する治験について、以下の点  
87 に留意して治験計画を立案し、かつ実施することが望ましい。治験計画の立案  
88 から解析結果の評価に至る過程においては、臨床薬理、薬物動態、生物統計等  
89 の関連分野に携わる者との連携が重要である。

90 なお、臨床第 相の場合においては、厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の  
91 実施の基準に関する省令」(1997)第 56 条(再審査等の資料の基準)の記載に



92 準じて、それぞれ「治験」を「製造販売後臨床試験」と読み替えるものとする。

93

#### 94 2-1-1 . 治験計画時の留意事項

##### 95 ( 1 ) 薬物動態学的 / 薬力学的観点からの事前検討

96 母集団解析では、治験目的、被験薬（治験薬又は医薬品）が適用されている  
97 条件、薬物動態及び薬効薬理、収集されるデータの形式（連続値又は離散値等）、  
98 採血及びデータ収集上の制約等を考慮した上で最適な構造モデル（薬物動態解  
99 析の場合はコンパートメントモデル、薬力学解析の場合は直接 / 間接反応モデ  
100 ルの選択等）が構築されることが望ましい。血漿たん白結合率が高い被験薬で  
101 は、非結合形分率の変化あるいは血中非結合形濃度の変化の有無を検討できる  
102 ための配慮が必要である。そのため、過去の成績も参考に、目的に応じた試験  
103 デザイン [ 変動要因あるいは薬効指標（真のエンドポイント、その代替エンド  
104 ポイント、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、探索的  
105 なバイオマーカー等）として検討する測定項目、採血時点、サンプルサイズの  
106 設定等 ] を立案することが重要である。薬物動態解析の場合は推定すべき特定  
107 の薬物動態パラメータが存在する場合には、当該パラメータの推定精度を鑑み  
108 た採血時点の妥当性を検討しておく。薬効指標データの収集時期については、  
109 薬効発現時期等を考慮し（例えば、QT/QTc 間隔へ及ぼす影響を評価するための  
110 心電図は最高血中濃度となる周辺の時点で得る等）、必要に応じて具体的な時点  
111 やその許容幅を規定する。被験薬の投与を継続的に受けている同一被験者から、  
112 長い期間を隔てて母集団解析に関わるデータ収集がなされている場合には、被  
113 験者の状況（例えば、体重、年齢、腎・肝機能の変化、阻害・誘導等による薬  
114 物代謝酵素活性の変化等）が変化する可能性があり、長期にわたって実施され  
115 る試験においては変動要因として検討する項目のデータを経時的に複数回収集  
116 するといった必要性も考慮する。薬物動態及び薬効指標が短期間に大きく変動  
117 するような被験薬の場合、ある程度長期にわたり被験薬を投与して薬物濃度や  
118 薬効指標を同一被験者において繰り返し測定することを考慮する。これは、時  
119 期間変動を個体内変動及び個体間変動から識別するために有用な方法である。

120 過去の成績等を用いたシミュレーションは、母集団解析に直接関わる治験デザ  
121 イン（採血時点あるいはサンプルサイズ等）の影響によるモデルの安定性等の  
122 検討に際し有用である。例えば、入力変数（測定値、採血時点データ等）の設  
123 定を種々変えてシミュレーションを行うことにより、どの程度結果の変動があ  
124 るかを事前に予測することができる。

125

## 126 （２）統計学的観点からの事前検討

127 母集団解析の際に、解析手法の背景にある統計学的仮定を理解し、導き出され  
128 る結果を評価することは重要である。通常、最尤法と呼ばれる統計解析手法が  
129 応用され、関心のあるパラメータ値の評価（検定・推定）が行われる。解析にあ  
130 たっては、母集団解析モデル構築の際に仮定される条件（構造モデル、共変量  
131 モデル、誤差モデル等）が導出される結果に密接に反映する。そのため、想定  
132 された条件と実際に収集されるデータの性質を十分に検討した上で、解析結果  
133 を評価しなければならない。

134 想定されたモデルに付随する統計学的条件を満足する治験デザインを立てる  
135 ことは、臨床現場の状況を考慮すると困難な場合があるかもしれない。そのよ  
136 うな場合には、モデルを簡略化することにより、仮定条件を緩和し、関心のあ  
137 るパラメータ推定値の頑健性を保つよう配慮することも考えられる。例えば、  
138 対象とする集団を絞ることにより、個人間のばらつきを小さくし、検討対象と  
139 する因子の数を減らしモデルをより簡略化する方法などがある。構築されるモ  
140 デルを検討する際に必要となる統計学的仮定・条件に照らして、収集されるデ  
141 ータが適切であることを治験計画段階で検討した上で、試験デザイン及び解析  
142 方法を決定することが重要である。

143

## 144 （３）データ収集計画策定時の留意事項

145 薬物濃度測定用検体の採取方法や採血時点等のサンプリング計画は可能な限  
146 り明瞭に規定する。採血時点が外来で採血可能な時間帯にのみ集中するよう  
147 ことを避けるため、パラメータ推定に必要な薬物濃度データが適度な分布で得

148 られるよう、被験者の都合も勘案しながら許容幅を持たせた採血時点を複数設  
149 定しておくといよい。

150 投与情報については、採血時刻との関連において服薬時刻の正確な情報を得る  
151 ことが薬物動態解析をする上での基本であり、評価対象とする被験薬の消失半  
152 減期等も勘案しつつ、採血時刻から適切な時間を遡った服薬履歴の情報を得る。  
153 併用薬の薬物動態評価を行う場合には、それらの投与情報も取得する必要があ  
154 ることに留意する。症例報告書の工夫や患者日誌の利用等によって、可能な限  
155 り客観的な服薬記録が入手できる仕組みを構築することも重要である。服薬の  
156 不遵守は交絡の原因となって、試験結果の解釈を誤らせる可能性がある。適切  
157 な手段を講じて、服薬の不遵守が極力発生しないように配慮することが重要で  
158 ある。

159

#### 160 2-1-2 . 治験実施計画書に記載すべき事項

161 治験実施計画書には、母集団解析の主要な目的について記載する。他の治験に  
162 おけるデータと合わせて解析を行うことが明らかである場合には、当該治験の  
163 データが他の治験データと統合されて解析される旨を記載する。また、母集団  
164 解析に関する解析計画書を他の解析に関する解析計画書とは独立して作成する  
165 場合及び治験総括報告書に母集団解析に関する結果を含めない場合にはその旨  
166 を治験実施計画書に記載する。

167

#### 168 2-1-3 . 解析計画書に記載すべき事項

169 解析計画書には、母集団解析の技術的な側面、解析の方針及び手順を詳細に記  
170 述する。解析計画書に記載すべき基本的事項としては、母集団解析の対象とす  
171 る試験及び被験者、解析の根拠としたモデル（既にある場合）、パラメータ等の  
172 推定方法、解析に用いるソフトウェア、また、データの取り扱い（欠測値、定  
173 量下限未満の濃度データあるいは外れ値）を含む予想される解析上の問題に対  
174 処する方法等がある。母集団解析の目的が複数ある場合、主要な目的と副次的  
175 な目的は区別して示されることが望ましく、副次的な目的は、治験計画段階で

176 は予期していなかったことを探索的に検討する旨も含めた記載にしておくおよび、母集団解析の対象とする被験者を、健康志願者あるいは適応症の対象患者、  
177 又はその両者とするのか、その他の背景因子（民族、年齢等）に基づいて限定  
178 した被験者を対象とするのか等、母集団解析の目的に応じて対象とする被験者  
179 の条件を明確にし、解析計画書に記載する。当該被験薬について他の適応に対  
180 して既に確立されたモデルを用いて解析の出発点とする場合や成人で確立され  
181 たモデルを小児へ適用する場合には、その旨を理由とともに記載する。また、  
182 モデルの構築に関しては、予定されるモデル構築の方法、共変量をモデルへ組  
183 み入れるか否かの採用基準及びモデル診断及び検証等に関する方法についても、  
184 解析計画書に可能な限り具体的な記載をしておく。

186 なお、解析計画書作成の時期は統合解析を行うか否かによっても変わってくる  
187 が、解析の目的に応じてデータ固定前等、解析開始前の適切な時期に作成する。  
188 事前に作成した解析計画書作成に明記されていない追加解析の必要性が生じた  
189 場合には、可能な範囲で解析計画を明らかにし、それを文書化しておくことが  
190 望まれる。

191

#### 192 2-1-4 . 治験実施上の留意事項

193 薬物の定量分析は、生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関する各種  
194 ガイドラインに従って行う。薬物濃度測定をひとつの施設で集中して実施する  
195 （セントラルラボ方式）ことが望ましいが、多施設で薬物濃度測定を実施する  
196 場合には、施設間における測定値の一致性を確認しておく。

197 データ収集をリアルタイムに行うことは、母集団解析に用いるデータが治験終  
198 了時まで入手できない場合に生じる問題を防ぐ上で有用である。例えば、薬物  
199 濃度、服薬歴及び共変量等のデータを適宜収集することによりモデル構築が進  
200 めやすくなり、効率的な解析が期待できる。しかし、治験が二重盲検法により  
201 実施されている場合には、リアルタイムのデータ収集に際して治験の盲検性を  
202 維持するための適切な方策が必要である。

203 検体に関わる留意事項としては、治験実施施設における検体の調製、保管、治

204 験実施施設から測定施設への運搬、測定施設における分析に至るまで、人、場  
205 所、機材等を適切に確保し、一連の過程が円滑に進められるよう配慮すべきで  
206 ある。治験が長期にわたる場合には、各検体の安定性保証期間中に分析が終了  
207 するよう測定計画を立てる。

208

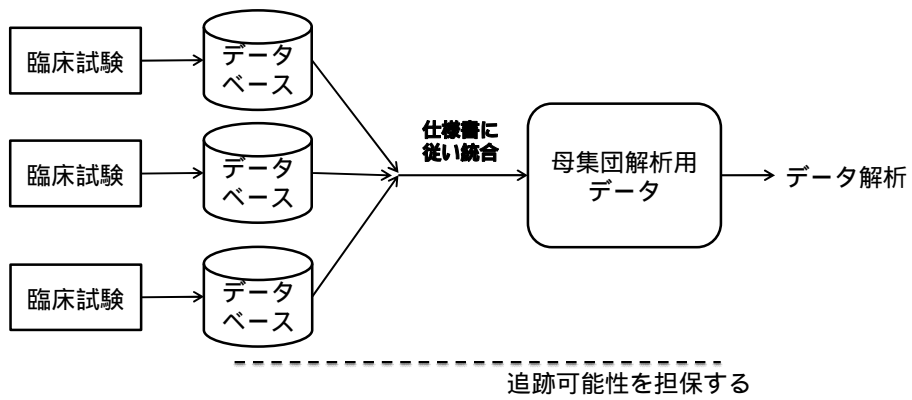
## 209 2-2 . データの取り扱い

### 210 2-2-1 . データの管理

211 母集団解析結果の妥当性・信頼性を保証するためには、用いられたデータの管  
212 理（データ入力、保管、原資料との照合、修正及び検索）、統計処理方法及びソ  
213 フトウェアの品質・妥当性が客観的に評価されることが必要であり、そのため  
214 にも、妥当な標準作業手順書（SOP）に基づいて、データの管理は行われるべき  
215 である。データ管理フローの一例について図1-1、2に示す。母集団解析では  
216 いくつかの試験を統合して実施されることが多い。解析用データの作成は、個  
217 別の臨床試験データを統合する場合や（図1-1）、いくつかの臨床試験データ  
218 が同様のフォーマットに従い保存されているデータベース（臨床試験データベ  
219 ース）から必要な項目を抜き出し加工して作成する場合がある（図1-2）。い  
220 ずれの場合にも、あらかじめ解析用データの仕様書を作成しておくことが望ま  
221 しい。解析用データの対象試験の元データに対する修正および更新の記録を含  
222 めた追跡可能性（トレーサビリティ）を担保することが重要である。なお、  
223 作成したデータが適切かどうかは、解析を開始する前に視覚的な確認や要約統  
224 計量を計算することで確認することも有用である。

225

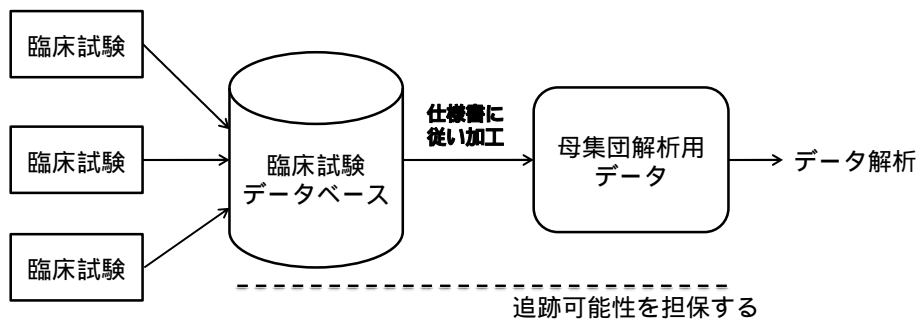
226 図 1 - 1 : データ管理フローの一例 : 個別の臨床試験データを統合する場合



227

228

229 図 1 - 2 : データ管理フローの一例 : データベース (臨床試験データベース) か  
230 ら必要な項目を抜き出し加工して作成する場合



231

232 2-2-2 . 欠測値

233 欠測値は推定結果、ひいては結論を偏らせる原因となる可能性があり、欠測値  
234 を減らすあらゆる努力を払うべきである。しかしながら、実際には何らかの理  
235 由で欠測値が生じることがあるため、血中濃度、臨床反応及び共変量データが  
236 欠測となることで起こりうる問題とその対処方針を事前に検討し、解析計画書  
237 にその方針を記載しておく事が望ましい。なお解析報告書には検討した結果を  
238 記載する。

239 欠測の生じる状況として、共変量データの一部が欠測値となる場合と、解析対  
240 象データそのものが欠測となる場合があるが、いずれの場合であっても、解析  
241 対象データと欠測の理由との間に何らかの関連性がある場合あるいは関連性が  
242 否定できない場合には、解析結果の解釈が困難になり問題となることがあるの  
243 で、欠測値がデータ解析結果に与える影響をあらかじめ考察すべきである。

244 このような考察を行うにあたって、欠測がデータ解析結果に影響を与えるか否  
245 か、すなわち問題としている欠測が統計学的に無視できる欠測 (ignorable  
246 missing) であるか無視できない欠測 (non-ignorable missing) であるかとい  
247 う観点から欠測値の生じるメカニズムを分類しておく、対処方針の参考にな  
248 る。すでに観察されたデータや、これから観察されようとするデータに依存す  
249 ることなく、独立に欠測値が発生する場合 (missing completely at random  
250 (MCAR) と呼ばれている : 例えば、採血をし忘れた場合等) や、すでに観測され  
251 たデータのみ欠測値が依存する場合 (missing at random (MAR) と呼ばれてい  
252 る : 例えば、高い血中濃度を示す患者のみ脱落した場合等)、最尤法に基づき解  
253 析を行う際には、データの欠測がデータ解析結果に影響を与えることはない。  
254 一方、欠測値がこれから観察されようとするデータに依存して発生する場合に  
255 は、欠測値がデータ解析結果に影響を与えるため、欠測メカニズムを考慮した  
256 データ解析を行う必要が生じる。一般的には、欠測メカニズムをモデル化し、  
257 最尤法によるパラメータ推定を行う。ただし、欠測メカニズムは観察されない  
258 データ (欠測値) に依存しているため、そのモデルを検証するデータが存在し  
259 ないことに留意する必要がある。

260

### 261 2-2-3．定量限界未満濃度値の取り扱い

262 母集団解析法における定量限界未満濃度値の取り扱いについては、種々の方  
263 法が報告されており、定量限界未満濃度値を単純に解析データより削除した場  
264 合には、推定パラメータにバイアスが見られることが報告されている。定量限  
265 界未満濃度値を推定する代表的な方法を以下に示す。解析用データの特性又は  
266 解析の目的に応じて適切な方法を選択し、定量限界未満濃度値を推定した場合  
267 は解析結果報告書に記載する。

268 1) 定量限界未満濃度値は削除し、拡張最小二乗法に従い推定する。

269 2) 定量限界未満濃度値は削除し、定量限界以上の濃度値を考慮し最尤法に従い  
270 推定する。

271 3) すべての定量限界未満濃度値を最尤法に従い推定する。

272 4) すべての定量限界未満濃度値を最尤法に従い推定する。ただし正の数に限る。

273

### 274 2-2-4．外れ値

275 外れ値とは、生理学的もしくは薬物動態学的観点から判断された母集団から逸  
276 脱した観察値のことである。個体間変動により母集団から外れている個体の値  
277 と、残差変動に由来する一個体内における外れ値とは区別して解釈することが  
278 望ましい。取り扱い方針を可能な限り解析計画書に明記し、解析報告書で、当  
279 該データを不採用にする場合は、判断した根拠を生理学的事象又は治験関連事  
280 象等から説明すべきである。

281 また、ブートストラップや視覚的事後予測性能評価（VPC）などによって極端  
282 な値の影響を考察することができる。

283

### 284 2-3．データ解析

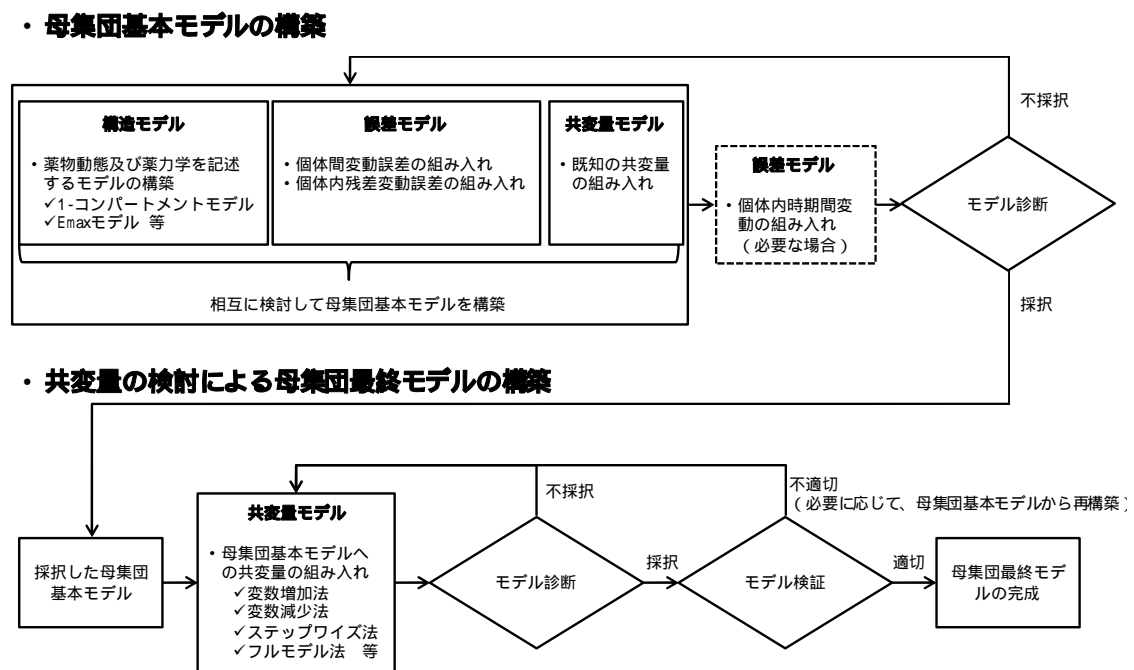
285 母集団薬物動態及び薬力学的解析（以下、母集団解析）は、モデルの構築と  
286 その診断の繰り返しにより進められる。モデルの構築や診断に用いられる解析  
287 アルゴリズムについては、日々新しい手法が生み出されている。解析担当者は



288 解析アルゴリズムを正しく理解し、母集団解析の各段階でどの手法を用いるか  
 289 十分検討する必要がある。

290 以下に、一般的なモデルの構築及び診断方法を解説するとともに、図2に母集  
 291 団解析フローの一例を示す。

292 図2：母集団解析フローの一例



293

294 2-3-1 . 母集団薬物動態及び薬力学モデルの構築

295 一般に、数学モデルを用いた解析を行う際に最も重要なことは、実測データ  
 296 十分に説明しうるモデルを選択することである。すなわち、構築すべきモデル  
 297 とは、現有的実測データを精度よくかつ偏りなく再現し、さらには、将来得ら  
 298 れるデータに対する予測が可能と考えられるモデルである。

299 母集団薬物動態及び薬力学モデル(以下、母集団モデル)はモデル構築の段階  
 300 に応じて、母集団基本モデル及び母集団最終モデルと呼ばれる。いずれのモデ  
 301 ルも(1) 構造モデル、(2) 誤差モデル、(3) 共変量モデルの3つのモデルから  
 302 構成される。母集団基本モデルは、構造モデル、個体間変動誤差、個体内残差

303 変動誤差、及び薬物動態/薬力学に影響を及ぼすことが明らかな共変量から構築  
304 される。例えば、腎排泄型の薬剤についてはクレアチニンクリアランスを共変  
305 量として構造モデルに予め組み込んでおくことが適切であろう。母集団最終モ  
306 デルは、母集団基本モデルに対して検討対象の共変量の評価及び組み込みを行  
307 ったモデルである。

308 以下、構造モデル、誤差モデル、共変量モデルについて解説する。ただし、モ  
309 デル構築全体の過程は必ずしもこの順に行う必要はなく、また、各過程を試行  
310 錯誤しながら最適なモデルを探索することが多い。重要な点として、解析の過  
311 程、結論に至った道筋、複数の選択肢から特定のモデルを選択した根拠等を明  
312 確に示し、併せて解析に用いたデータや出力記録を添付することにより、遡及  
313 的に検証可能とすることが挙げられる。

314

#### 315 (1) 構造モデル

316 構造モデルとは薬物動態及び薬力学を記述するモデルである(例えば、1-コン  
317 パートメントモデル、Emax モデル等)。構造モデルの選択にあたってまず考慮す  
318 べき点は、

319 線形モデルか、それとも非線形モデルか、

320 コンパートメントの数、

321 血管外投与のデータであるならば、吸収過程のモデル化をどうするか、

322 等である。

323 線形/非線形モデルの区別、及び最適なコンパートメント数に関しては、臨床  
324 第 相試験等の早い時期に行われた臨床薬物動態試験並びに臨床薬力学的試験  
325 の結果が参考となる場合が多い。しかしながら、モデルの選択、特にコンパー  
326 トメント数に関しては、採血頻度やスケジュールに依存するため、前相の試験  
327 で得られた結果が絶対的な意味を有するものではない。各患者から少数回の採  
328 血により得られた濃度データのみに基づいて解析する場合、より簡略化したモ  
329 デルが望ましいこともある。一方、臨床第 相の多数回採血による血中濃度デ  
330 ータに加え、臨床第 相以降の少数点採血による血中濃度データを統合して解

331 析する場合は、必ずしも構造モデルを簡略化する必要はないことも多い。  
332 実際には得られたデータの性質に比べ、過剰なパラメータ数の設定は避けるべき  
333 である。例えば、吸収が終了した以降の時間帯（例えば、トラフ付近）でのみ  
334 採血されたならば、経口投与製剤であっても、そのデータからは吸収過程を推  
335 定することは不可能である。

336 構造モデルを、投与設計等に臨床応用する場合、過度の複雑なモデルより適切  
337 に簡略化されたモデルを選択する方が有用である。

338

## 339 (2) 誤差モデル

340 一般に、母集団解析においては個体間変動誤差と個体内残差変動誤差の二段階  
341 の誤差項を設定してモデル構築を行う。

342 個体間変動をパラメトリックに記述する際、繁用される誤差分布は正規分布と  
343 対数正規分布の二種類である。前者は等誤差モデルとも呼ばれる。後者は近似的に  
344 比例誤差モデルに相当する。個体内残差変動については、等誤差モデルと  
345 比例誤差モデルに加えて、その両者の混合タイプの誤差モデルも用いられる。  
346 すなわち、低濃度領域のデータは一定の分散を持つが、高濃度領域では濃度に  
347 比例した誤差が測定データに含まれている場合を想定する。いずれの誤差モデル  
348 が適切かについては、測定に用いられた手法により生じる誤差モデルの考慮  
349 や、種々の残差プロット及びパラメータ推定値の分布の検討などのモデルの診  
350 断（モデルの診断については2-3-2項に詳述）などより判断する。

351 また、複数の個体間変動パラメータ間に相関が認められる場合には、相関を適  
352 切にモデル化して解析することを考慮する。ただし、共変量として重要な影響  
353 要因を見落としていることに伴う見かけの相関が認められる場合もあるため、  
354 誤差モデルと共変量モデルの探索は相互に行き来しながら行う必要がある。個  
355 体間変動パラメータは、データセットから個体間変動が推定できるような母集  
356 団パラメータに設定する。

357 なお、上記二段階誤差に加えて、個体パラメータの時期間変動をも考慮する場  
358 合がある。この場合は、個体間、個体内残差、個体内時期間の三段階の誤差モ

359 デルを想定することになる。

360

### 361 (3) 共変量モデル

362 母集団解析において適切な共変量モデルを構築することは、本解析の主たる特  
363 徴である個体間変動要因の解明に結びつくため、合理的かつ慎重に進める必要  
364 がある。以下に、共変量モデル選択手法の一例を示すが、必ずしもこの方法論  
365 にとらわれることなく、合理的に最適な共変量モデルを構築できればよい。

366 共変量の分布の特徴を把握する。特に共変量間の相関に注意が必要である。  
367 例えば、相関が大きい二つの共変量（例えば、体重と身長）がデータセットに  
368 含まれるときには、より本質的あるいは利用しやすい共変量を選択する必要が  
369 ないか、それぞれの影響をモデルに同時に取り込んで解析することにより不安  
370 定な結果にならないか等について検討する。

371 共変量を一切考慮しない単純なモデルを用いて母集団解析を行う。その結果  
372 を用いて、各個体パラメータのベイズ推定値を得る。

373 ベイズ推定により求めた各個体パラメータ値と共変量の関係を散布図、単回  
374 帰分析、重回帰分析、あるいは一般化加法モデル解析等を用いて検討する。一  
375 般化加法モデルを用いると、共変量と個体パラメータ間との間の非線形な関係  
376 についての示唆を得ることも可能である。

377 見い出された共変量及び臨床的・薬物動態学的観点から重要と考えられる要  
378 因を考慮して解析する。

379 このステップにおける共変量選択の方法論の代表的なものとしては、変数増加  
380 法（forward selection 法）、変数減少法（backward elimination 法）が挙げら  
381 れる。変数増加法とは、共変量を一切含まない単純なモデルから始めて、影響  
382 力の大きい共変量から順次モデルに組み込んでいき、新たに追加できる有意な  
383 共変量がなくなった時点で終了するという方法である。逆に、変数減少法にお  
384 いては、予備的に選択された全ての共変量を組み込んだフルモデルから出発す  
385 る。影響力の小さい共変量より順次モデルから省いていき、モデル中の全ての  
386 共変量の効果が有意となれば終了する。また、変数増加法と変数減少法を組み

387 合わせたステップワイズ法 (stepwise 法) もよく用いられる。

388 フルモデル法 (full model estimation 法) では、母集団パラメータに対する  
389 影響を評価したい共変量を母集団最終モデルに全て組み込み、影響の大きさを  
390 信頼区間で表す。

391 階層的関係にある二種類のモデルを比較し、より適切な方を選択するための統  
392 計解析手法としては、尤度比検定や Wald 検定がよく用いられる。ただし、これ  
393 らの検定は、中心極限定理に基づいたもので、被験者数が無限に多い等の仮定  
394 の下に導かれた近似的なものである。従って、現実のデータに適用する際には、  
395 モデル構築の仮定と実際に収集されたデータの性質を十分に検討し、得られる  
396  $p$  値の解釈等にも注意を払う必要がある。階層構造にないモデル間の比較を行  
397 う目的のためには、例えば、赤池、Schwarz の情報量規準 (それぞれ AIC、BIC)  
398 を用いることが考えられる。

399 なお、統計学的有意差のみで共変量選択を行うと、臨床的、薬物動態学的理由  
400 から重要と考えられる共変量がモデルに取り込まれない、あるいは機序的に考  
401 え難い共変量がモデルに組み込まれたりするので注意が必要である。従って、  
402 統計学的方法論のみに基づいて機械的に選択を行うべきではなく、臨床的、薬  
403 物動態学的な知見や考察をもとに、それに統計的評価で確認していくスタンス  
404 が望ましい。

405

#### 406 2-3-2 . モデルの診断

407 構築されたモデルは、解析結果の安定性・頑健性の観点から、そして得られた  
408 パラメータ推定値の妥当性の観点から、その信頼性を診断する。最良のモデル  
409 が一義的に定まる訳ではないから、その診断基準も解析目的に依存した相対的  
410 なものとなる。モデル選択の妥当性を客観的に明らかにするために、必要に応  
411 じて適切な診断がなされる必要がある。

412 解析結果の安定性・頑健性については、初期値依存性、モデル構築で用いた仮  
413 定や設定に対する感度分析、更に特異な観測値や共変量データ或いは個体を除  
414 外した場合の結果に及ぼす影響の検討により診断できる。結果に対して特異な

415 寄与をする個体は、例えば個体毎の目的関数値によっても識別できる。最尤法  
416 は特異な観測値に対して敏感であるので、このような安定性診断を行うことが  
417 推奨される。パラメータ推定値の推定誤差の大きさが許容できる程度に十分小  
418 さいことも、結果の頑健性を保障する一つの要件である。推定誤差は、簡便に  
419 は分散共分散行列から導けるが、信頼区間をより厳密に評価する場合には、ブ  
420 ートストラップ法やジャックナイフ法の様なノンパラメトリックな手法や、尤  
421 度プロファイリングにより求めることが推奨される。

422 パラメータ推定値の妥当性については、その推定誤差の大きさに加え、得られ  
423 たモデルの予測性能を評価して診断する。最も一般的には、薬物濃度の予測値  
424 と観測値との一致性、重み付残差の投与後時間や母集団平均予測濃度に対する  
425 依存性、個体別パラメータの事後推定値と共変量との相関性等をグラフ化し、  
426 モデルの不適合性、時間や投与量或いは主要共変量等に対する依存性・バイア  
427 ス、個体間・個体内変量効果の分布や不均一性、更には異常値の同定といった  
428 診断を視覚的に行う。特に変量効果が複雑に組み込まれたモデルにおいては、  
429 事後推定量の分散が情報量不足により母集団平均に収縮するシュリンケージ現  
430 象の評価が有効な診断方法の一つとなる。すなわち、極端に小さい（ゼロに近  
431 い）個体間変動誤差は、該当する母集団パラメータに個体間変動がほとんど無  
432 いことを示すものではなく、個体間変動を推定するための十分なデータが得ら  
433 れていなかったことを示している可能性について留意する必要がある。共変量  
434 探索を行うパラメータに対する変量効果に大きなシュリンケージが認められる  
435 場合、その解釈には注意が必要である。モデルの持つ予測性能をより包括的に  
436 評価するためには、パラメータ推定値を用いた視覚的事後予測性能評価(Visual  
437 Predictive Check, VPC)を実施し、平均的傾向並びにばらつきの大きさを算出  
438 し、観測値との整合性からモデルの予測性能の診断を行う。また、モデルから  
439 事後的に予測される情報に基づき、観測値が有していた重要な特徴を再現して  
440 いるか統計的に評価して診断基準とする手法は、確率的事後予測性能評価  
441 (Posterior Predictive Check, PPC)と呼ばれる。

442

## 443 2-4 . モデルの検証

444 モデル検証とは、母集団最終モデルを構築した際に、そのモデルが解析目的を  
445 満たすのに十分な性能を有するのか、客観的な評価を行うことである。いかな  
446 る解析目的に対しても常に適用可能な一般的な検証方法というものは定義でき  
447 ないことから、個々の解析毎に、薬剤の特性を踏まえ、薬物動態及び臨床の観  
448 点から、適切な検証手法と実務上必要な検証水準を定める必要がある。そして、  
449 母集団最終モデルと判断した根拠として、採用した検証方法とその結果は必ず  
450 報告されるべきである。母集団モデルの検証については、理論・応用の両面で  
451 の研究の発展に伴い、新しい方法が次々と報告されているが、これまで汎用さ  
452 れ特性の良くわかった検証方法が、少なくとも一つは採用されることが望まれ  
453 る。このような、採用が推奨される検証方法のいくつかを、以下概説する。

454

### 455 2-4-1 . 外部検証法

456 モデルの検証を、モデル構築に用いなかった新しいデータセット(検証データ  
457 セット)に対する予測性能を以て評価するもので、検証方法としては最も厳し  
458 い方法である。しかし、データの分割によりモデル構築に用いるデータ(イン  
459 デックスデータセット)が少なくなること、1回の分割により評価する不確かさ  
460 が生じ得る問題がある。この欠点を補うため、データ分割を繰り返して評価す  
461 ることで、モデル構築に用いるデータをより増やし且つ評価の不確かさを回避  
462 するクロスバリデーション法も用い得る。

463 なお、いずれの方法においても、データの持つ情報量を最大限活かすため、検  
464 証結果の確認後、全データを用いて母集団最終モデルの当てはめを行うことが  
465 有用な場合もある。

466

### 467 2-4-2 . ブートストラップ

468 全体のデータセットから個体毎のデータをランダムに復元抽出(リサンプリン  
469 グ)し、最終モデルへの当てはめからパラメータ推定値を得る手続きを多数回  
470 (数百~千回程度)繰り返すことで、精度とバイアスに関する評価を行うもの

471 である。モデルに依存しない、より厳密なパラメータ推定値の信頼区間の推定  
472 に推奨される。ブートストラップ信頼区間は、一般的には、収束値が正常に得  
473 られた場合のみの集計から得る。異常終了の割合が高い場合には、モデルの安  
474 定性・頑健性も含め、異常終了の原因やその際の結果についても十分吟味され  
475 るべきである。

476

#### 477 2-4-3 . 視覚的事後予測性能評価(Visual Predictive Check, VPC)

478 モデルの持つ観測値予測性能を包括的に評価するために用いられる、シミュレ  
479 ーションベースの検証方法である。モデルのパラメータ推定値をそのまま使い、  
480 モデル構築に用いたデータに対応する予測血中薬物濃度値をシミュレーション  
481 により得る。ある程度の回数これを繰り返すことで、予測血中薬物濃度の中央  
482 値或いは平均値の推移とその予測値の適切なパーセンタイル区間を得、実際の  
483 観測値のプロットと重ね合わせることで、両者の整合性を視覚的に検討する。  
484 どの時点においても観測値が予測中央値の上下に均等にばらついていること、  
485 予測区間外に設定した割合の観測値がプロットされることを以て、構造モデル  
486 ならびに個体間・個体内変量効果モデルの妥当性を評価する。予測値のばらつ  
487 き具合の評価では、観測値のデータ数に応じて、予測値のパーセンタイル区間  
488 や時点の集計範囲を柔軟に設定し、視覚的比較が適切に行えるよう配慮する。  
489 投与量や主要な共変量が異なる群を合わせて評価する場合には、母集団予測値  
490 による補正 (Prediction Corrected VPC) を行うが、主要な共変量の群ごとに  
491 プロットを作成し、要因ごとの予測性能を評価することも有用である。

492

#### 493 3 . 母集団モデルの活用

494 母集団解析で構築したモデル及びパラメータ推定値は、母集団モデルの構築  
495 に用いた解析用データ (解析対象集団) の薬物動態学的又は薬力学的特徴を説  
496 明するだけでなく、解析対象集団における共変量の分布の範囲内での特定の共  
497 変量の関与の程度をシミュレーションによって内挿することができる。また、  
498 蓄積されている関連情報を加え、新たな臨床試験のデザインの検討に適用する



499 ことも有用である。

500

### 501 3-1．特定のサブグループにおける薬物動態学的又は薬力学的特徴の推定

502 母集団モデルに組み込まれた共変量がある特定のサブグループの特徴を説明  
503 するものである場合、特定のサブグループでの予測値をシミュレーションする  
504 ことが可能である。例えば、母集団薬物動態モデルにクレアチニンクリアラン  
505 スが共変量として組み込まれている場合、クレアチニンクリアランスを変化さ  
506 せてシミュレーションを実施することで、対応する腎機能障害患者における薬  
507 物動態を予測することができる。解析対象集団における共変量の分布を超える  
508 範囲についてシミュレーションにより外挿する場合は、分布の端から遠ざかる  
509 につれて予測値の信頼性は低下することに留意する必要がある。

510

### 511 3-2．クリニカルトライアル・シミュレーション

512 クリニカルトライアル・シミュレーションでは、個体間変動、個体内変動及  
513 び検討対象の臨床試験で想定される患者群での共変量の分布を考慮して、母集  
514 団モデルから確率論的シミュレーションにより臨床試験の結果を予測する。予  
515 測性能の高い母集団モデルを用いてクリニカルトライアル・シミュレーションを  
516 行うことにより、成功確率の高い臨床試験をデザインできるであろう。例えば  
517 抗菌薬の場合、母集団モデルから様々な用法・用量での薬物動態パラメータの  
518 分布を予測し、これを対象となる菌の臨床分離株の最小発育阻止濃度（MIC）の  
519 分布とモンテカルロシミュレーションにより組み合わせることで、MICに対する  
520  $C_{max}$ 及びAUCの比（ $C_{max}/MIC$ 、 $AUC/MIC$ ）、血中濃度がMICを超えている時間（ $T>MIC$ ）  
521 の値の分布を予測することができる。予測した分布から抗菌薬が薬効を示すと  
522 考えられる $C_{max}/MIC$ 、 $AUC/MIC$ または $T>MIC$ のターゲット値を超える確率を計算  
523 することで、各用法・用量での有効率を推定することができ、試験デザインの  
524 検討に活用できる。

525 共変量を含むシミュレーション用データ（シミュレーション対象集団）を作  
526 成する際には共変量間の交絡に注意を払うべきであろう。特に、採用した共変

527 量に対する平均及び分散推定値を用いて、任意の統計分布（正規分布、一様分  
528 布等）に基づく乱数からサンプリングし、新たなデータを発生させるようなパ  
529 ラメトリック・サンプリングの場合、限られた経験データの推定値分布からの  
530 サンプリングが予測バイアスを生ずるだけでなく、パラメータ間の共分散や共  
531 変量との交互作用等を適切に再現できない可能性がある。検討対象の疾患にお  
532 ける患者群について共変量を含むデータベースがある場合、患者単位でサンプ  
533 リング又はリサンプリングすることで、実際の患者における共変量間の関係を  
534 維持したままシミュレーション用データを作成することが可能である。

535 既存の臨床試験の結果から構築された母集団モデルを利用したシミュレーシ  
536 ョンは、欠測値の補填、用量選択、用量調整、症例数設計やアダプティブ・デ  
537 ザインへの応用等、臨床開発全般にわたって活用され、その重要性を増してき  
538 ている。シミュレーションはさまざまな近似や仮定を有するため、事前に仮説・  
539 対象集団の背景、当該疾患に関する予後因子等を吟味し、経験データが限られ  
540 ることによる限界を意識しながら実施することが重要であろう。以下に、母集  
541 団モデルの臨床試験デザイン設計への活用の事例として、抗菌薬の例を示す。

542

#### 543 4．報告と情報提供

##### 544 4-1．母集団解析報告書

545 解析計画書に基づき母集団解析報告書を作成する。母集団解析報告書には以  
546 下のような内容が記載されていることが望ましい。ただし、母集団解析に関す  
547 る結果を治験総括報告書に含める場合や母集団解析の目的によっては簡略化さ  
548 れた解析報告書が適切であることもある。

549

##### 550 概要

551 母集団解析を要約する簡潔な概要を示す。概要には、解析の目的、方法、結  
552 果及び主要な結論を説明するための十分な情報を含める。

##### 553 緒言

554 緒言には、被験薬の背景情報、被験薬の開発における当該解析の位置づけ等

555 について簡潔に記載する。

#### 556 母集団解析の目的

557 母集団解析の目的を記載する。母集団解析の目的が複数ある場合、主要な目  
558 的と副次的な目的は区別して示されることが望ましい。

#### 559 母集団解析の方法

560 以下に示すような母集団解析の対象とした治験のデザイン、解析に用いたデ  
561 ータ、データ解析方法等の全般的方法について記載する。解析計画書に記載し  
562 た解析計画からの変更があった場合は、変更点を示す。

##### 563 ・母集団解析の対象とした治験のデザイン

564 母集団解析の対象とした治験のデザイン、対象被験者及び症例数、被験者の  
565 背景情報、投与に関する情報（薬剤、用法・用量）について簡潔に記載する。

##### 566 ・解析に用いたデータ

567 母集団解析で検討した薬物濃度 / 薬効指標の評価項目、薬物濃度 / 薬効指標  
568 データ収集に関する情報（採血回数、採血時点等）及び母集団解析で共変量と  
569 して検討した項目について記載する。これらのデータに計算によって求めた値  
570 を使用した場合（例：クレアチニンクリアランス）は、その旨を記載する。ま  
571 た、欠測値、定量限界未満の濃度データ及び外れ値の取り扱い方法について記  
572 載する。

##### 573 ・データ解析方法

574 選択した母集団解析方法、ソフトウェア及びそのバージョン、ソフトウェアの  
575 動作環境（OS、コンパイラ等）、パラメータの推定方法、モデルの構成要素及び  
576 仮定（パラメータの設定、変数効果の分布等）、全般的なモデルの構築方法、共  
577 変数モデルについてはその構築手順（ステップワイズ法、フルモデル法等）及  
578 び共変数の採用基準（ $p$ 値等）、モデル診断及びモデル検証の方法等について記  
579 載する。

#### 580 解析結果

581 解析結果として、以下の内容を記述するとともに適切な図示又は表を用いて要  
582 約する。

583 1) 解析の対象とした母集団及びデータの特徴：被験者数と測定データ数、測  
584 定データのプロファイル（例：時間 - 薬物濃度のプロット）、人口統計学的変数  
585 及びその他共変量の要約統計量、外れ値及び欠測値への対処結果等を提示する。

586 2) モデル構築結果：母集団最終モデルを決定するまでの過程とその判断根拠  
587 を明確に示した上で記載する。母集団基本モデルと母集団最終モデルについて  
588 は、パラメータ推定値とその推定誤差及び診断プロットを提示すべきである。  
589 共変量モデル構築過程については、共変量間の相関を示す図及び母集団基本モ  
590 デルから得た個別別パラメータの事後推定値と共変量との相関を示す図を提示  
591 して説明することが望ましい。また、最終モデルについてはモデル検証結果を  
592 提示する。

#### 593 考察及び臨床適用

594 全般的なモデル構築結果の妥当性、得られた解析結果の妥当性と臨床的意義等  
595 について考察する。構築した母集団モデルを投与設計等の目的に応用する場合  
596 には、母集団最終モデルを用いたシミュレーションの結果をその信頼性も含め  
597 図示を行うことが推奨される。

#### 598 付録

599 母集団基本モデルと母集団最終モデルのモデルファイル及び出力結果、解析  
600 に使用したデータセット（1～数例分の被験者を抽出した部分的なデータセッ  
601 トでも可）を付録に添付する。また、本文中に含めなかった図表を付録に含め  
602 ても良い。なお、承認申請時の電子データの提出対象となる解析に関しては、  
603 電子データの提出を求める。（4-2.参照）

604

#### 605 4-2. 承認申請資料

606 医薬品の製造販売承認申請にあたっては、その時点における医学薬学等の学  
607 問水準に基づき、倫理性、科学性及び信頼性の確保された資料により、申請に  
608 係る医薬品の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される  
609 必要がある。

610 母集団解析報告書を医薬品の承認申請資料（コモン・テクニカル・ドキュメ

611   ント：CTD）として編集する場合には、以下の点に留意する

612       1) 個々の臨床試験及び複数の臨床試験を統合したデータセットを対象に実施  
613           した母集団解析の報告書は、CTD第5部（モジュール5：臨床試験報告書）  
614           の第5.3.3.5項に添付する。

615       2) CTD第2部（モジュール2：資料概要）において、母集団解析報告書に基づ  
616           き臨床概要（サマリー）を作成する。臨床概要の第2.7.2項（臨床薬理の概  
617           要）では、2.7.2.2（個々の試験結果の要約）または2.7.2.3（全試験を通  
618           しての結果の比較と解析）において、解析対象としたデータ、解析及びモ  
619           デル構築の手順、検討した薬物動態、薬力学又は曝露と応答関係の最終モ  
620           デルと得られた母集団パラメータ並びにモデルに基づくシミュレーション  
621           をその信頼性を含めて図表等により提示し、患者での薬物動態プロファイ  
622           ルを提供する。また、解析結果に基づき、民族間比較、用量設定や用量調  
623           節に係る考察を行う。なお、図及び表は、2.7.2項の本文中に適切に挿入す  
624           ることが望ましいが、情報量や内容を踏まえ、付録として2.7.2項末に添付  
625           することもできる。

626       3) 実施した母集団解析が、申請用法・用量や添付文書における重要な注意事  
627           項の主要な根拠となる場合には、2.5項（臨床概括評価）において総括的な  
628           記載を簡潔に行う。

629       4) 承認申請時の電子データの提出対象となる母集団解析については、「承認申  
630           請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」の他、関連する一  
631           連の通知やガイド等に従い、電子データを提出する。

632

#### 633   4-3．添付文書における情報提供

634       添付文書において母集団解析結果を提供する場合は「薬物動態」に記載する。  
635       母集団解析によることを明記した上で、解析被験者数と患者背景の分布、母集  
636       団代表（平均）値の推定値、個体間及び個体内に関する変動、影響を与える共  
637       変量についての情報等を記載する。

638       記載にあたっては、適応患者集団での薬物動態特性（最終モデルに基づく母

639 集団代表（平均）値の推定及び変動）を提供する場合、薬物動態の変動要因（共  
640 変量）を提供する場合、用量調節の指針の根拠となる情報を提供する場合（腎  
641 機能障害患者、小児や高齢者等の特定のサブグループにおける用量調節等）、母  
642 集団解析結果の臨床現場での活用を念頭におき、医療用医薬品添付文書の記載  
643 要領を踏まえて情報提供を行う。（付録 1-3 参照）

644

645

646 5. 関連する指針及びガイドライン

647 本ガイドラインは、母集団解析の実施にあたり、科学的に妥当な一般的な指  
648 針を提示したものである。既に公表されているガイドラインや指針等にも母集  
649 団解析に関する記述が含まれているが、本ガイドラインはそれらの内容を統合  
650 して整理するとともに、現時点での最新の知見及び考え方を組み込んだもので  
651 ある。

652

653 ICHガイドライン

- 654 1) 平成7年3月20日付 薬審第227号 治験中に得られる安全性情報の取り扱い  
655 (ICHE2A ガイドライン)
- 656 2) 平成17年3月28日付 薬食安発0328007号 承認後の安全性情報の取り扱い:  
657 緊急報告のための用語の定義と報告の基準 (ICHE2D ガイドライン)
- 658 3) 平成17年9月16日付 薬食審査発第0916001号, 薬食安発第0916001号 医  
659 薬品安全性監視の計画 (ICHE2E ガイドライン)
- 660 4) 平成8年5月1日付 薬審第335号 治験の総括報告書の構成と内容に関する  
661 ガイドライン (ICHE3 ガイドライン), 平成24年10月18日付 事務連絡 同  
662 質疑応答集
- 663 5) 平成6年7月25日付 薬審第494号 新医薬品の承認に必要な用量 反応関係  
664 の検討 (ICHE4 ガイドライン)
- 665 6) 平成10年8月11日付 医薬発第739号 外国で実施された医薬品の臨床試験  
666 データの取り扱い, 同付医薬審第672号 外国臨床データを受け入れる際に  
667 考慮すべき民族的要因についての指針 (ICHE5 ガイドライン), 平成16年2  
668 月25日及び平成18年10月5日付 事務連絡 同質疑応答集及び同質疑応答  
669 集 (その2)
- 670 7) 平成9年3月27日付 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令, 同付 薬  
671 発第430号 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行 (ICHE6 ガ  
672 イドライン)
- 673 8) 平成5年12月2日付 薬新薬第104号 高齢者に使用される医薬品の臨床評価

- 674 法に関するガイドライン (ICHE7 ガイドライン), 平成 22 年 9 月 17 日付 事  
675 務連絡 同質疑応答集
- 676 9) 平成 10 年 4 月 21 日付 医薬審第 380 号 臨床試験の一般指針 (ICHE8 ガイドラ  
677 イン)
- 678 10) 平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審第 1047 号 臨床試験のための統計的原則 (ICH  
679 E9 ガイドライン)
- 680 11) 平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号 小児集団における医薬品の臨床試  
681 験に関するガイダンス (ICHE11 ガイドライン), 平成 13 年 6 月 22 日付 事  
682 務連絡 同質疑応答集
- 683 12) 平成 20 年 1 月 9 日付 薬食審査発第 0109013 号, 薬食安発第 0109002 号 ゲ  
684 ノム薬理学における用語集 (ICHE15 ガイドライン)
- 685
- 686 国内の指針等 (薬物動態関連)
- 687 1) 平成 13 年 6 月 1 日付 医薬審発第 796 号 医薬品の臨床薬物動態試験につい  
688 て
- 689 2) 平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号 国際共同治験に関する基本  
690 的考え方について、平成 24 年 9 月 5 日 事務連絡 国際共同治験に関する基  
691 本的考え方 (参考事例) について、平成 26 年 10 月 27 日 事務連絡 国際共  
692 同治験開始前の日本人での第 相の実施に関する基本的考え方について
- 693 3) 平成 26 年 7 月 8 日 事務連絡 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相  
694 互作用ガイドライン (最終案) の公表について
- 695 4) 平成 26 年 4 月 1 日付 事務連絡 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分  
696 析法 (リガンド結合法) のバリデーションに関するガイドライン質疑応答集  
697 (Q&A)
- 698 5) 平成 26 年 4 月 1 日付 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法 (リ  
699 ガンド結合法) のバリデーションに関するガイドライン (案)」に関する意  
700 見の募集に対して寄せられた御意見について
- 701 6) 平成 25 年 7 月 11 日付 薬食審査発 0711 第 1 号 医薬品開発における生体試



- 702 料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン
- 703 7) 平成 25 年 7 月 11 日付 事務連絡 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分
- 704 析法のバリデーションに関するガイドライン質疑応答集 (Q&A)
- 705 8) 平成 26 年 6 月 20 日付 薬食審査発 0620 第 6 号 申請時の電子データ提出に
- 706 関する基本的考え方について
- 707 9) 平成 26 年 6 月 20 日付 事務連絡 申請時の電子データ提出に関する基本的考
- 708 え方についてに関する質疑応答集 (Q&A) について
- 709 10) 平成 27 年 XX 月 XX 日付 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項
- 710 について
- 711
- 712 国内の指針等 (添付文書関連)
- 713 1) 平成 9 年 4 月 25 日付 薬発第 606 号, 薬安第 59 号 医療用医薬品添付文書の
- 714 記載要領について
- 715 2) 平成 9 年 4 月 25 日付 薬発第 607 号 医療用医薬品の使用上の注意記載要領
- 716 について, 同付 事務連絡
- 717
- 718 海外のガイドライン/ガイダンス等
- 719 1) FDA:Guidance for Industry:Population Pharmacokinetics (1999,2)
- 720 2) FDA:Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships – Study
- 721 Design, Data Analysis, and Regulatory Applications (2003.5).
- 722 3) FDA:Guidance for Industry: End- of-Phase 2A Meetings (2009.9).
- 723 4) FDA:Guidance for Industry (draft):Drug Interaction Studies-Study
- 724 Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling
- 725 Recommendations (2012.2)
- 726 5) FDA:White Paper: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New
- 727 Medical Products (2004.5)
- 728 6) FDA : Guidance for Industry: General Clinical Pharmacology
- 729 Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products

730 (draft, 2014.12)

731 7) EMA: Guideline on the investigation of drug interactions (2013,1)

732 8) EMA: Concept Paper on revision of the points to consider on  
733 pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of  
734 antibacterial medicinal products and conversion to a CHMP guideline.

735

736 6. 用語一覧

- 737 1) アダプティブデザイン (adaptive design): 前向きに計画された手段、例え  
738 ば中間解析結果に従い、試験目的達成の観点から不必要と判断された新たな  
739 被験者の組み入れや投与群を中止するなど、試験の早期完了のための変更を  
740 可能とするデザインのこと。
- 741 2) 外部検証法 (external validation): モデル検証の手段の一つ。モデル構築  
742 を行った後、モデル構築には用いなかった別試験から得られたデータを検証  
743 データセットとして、得られたモデルの予測性能を評価する。
- 744 3) 感度分析 (sensitivity analysis): モデルの安定性・頑健性を評価するた  
745 めに行われる検討の一つ。例えば、データを少し変化させた場合のパラメータ  
746 推定値の変動、或いはデータまたはパラメータを少し変化させた場合のモデ  
747 ル予測値の変動を以て、解析結果の安定性・頑健性を確認する。
- 748 4) 共変量 (covariate): 薬物動態や薬力学の反応に影響を及ぼす、被験者の内  
749 因性 (例えば体重、性別、年齢等) や外因性 (併用薬、喫煙等) の要因、或  
750 いは投与条件 (製剤、用法用量、食事条件等) その他の要因のこと。
- 751 5) 共変量モデル (covariate model): 薬物動態或いは薬力学に係るパラメータ  
752 やそれらの反応に対する、共変量を説明因子として含むモデルのこと。
- 753 6) クロスバリデーション (cross validation): モデル検証における外部検証  
754 法の一つ。データ分割により得たインデックスデータセットによるモデル構  
755 築と、残りの検証データセットに対するモデルの予測性能の評価を繰り返し  
756 実行する。
- 757 7) 個 体 間 変 動 ( inter-individual variability / between-subject  
758 variability): 被験者間でパラメータが異なることにより生じる変動のこと。  
759 母集団平均パラメータに対する変量効果としてモデルされる。
- 760 8) 個体別パラメータ (individual parameter): 母集団パラメータの推定後、  
761 事後的に経験ベイズ推定によって得られる、被験者ごとのパラメータ推定値。  
762 経験ベイズ推定値 (empirical bayes estimates) 、或いはポストホック推定  
763 値 (posthoc parameter estimate) とも呼ばれる。

- 764 9) 個体内変動 ( intra-individual variability / between-subject  
765 variability ): 測定誤差やモデルの不適合等により観測値とモデル予測値と  
766 のずれとして生じる変動のこと。モデル予測値に対する変量効果としてモデ  
767 ルされる。残差変動 ( residual variability ) とも呼ばれる。
- 768 10) 誤差モデル ( error model ): 個体間変動或いは個体内変動といった、母集  
769 団平均 ( モデル予測値 ) からの変動を記述するモデルのこと。
- 770 11) 構造モデル ( structural model ): 薬物動態或いは薬力学の典型的な反応を  
771 記述するための数学的なモデルのこと。
- 772 12) 固定効果 ( fixed effect ): 母集団モデルのうち、変量効果を除いた部分。  
773 対象被験者間では同一の固定効果パラメータを有する。母集団での平均的反  
774 応を記述する。
- 775 13) 残差 ( residual error ): 薬物動態或いは薬力学の反応の観測値とモデル予  
776 測値との差。
- 777 14) 時期間変動 ( inter-occasion variability ): 評価時期間でパラメータが  
778 わることにより生じる変動のこと。一般的には、被験者ごとのパラメータや  
779 予測値に対する変量効果としてモデルされる。
- 780 15) 事後予測性能評価 ( predictive check ): モデルの持つ予測性能を包括的に  
781 評価するために用いられるシミュレーションベースの検証方法の一つ。観測  
782 値との比較や特性の一致性を、視覚的に行う場合 ( 視覚的事後予測性能評価  
783 visual predictive check, VPC )、数値比較する場合 ( 数値的事後予測性能  
784 評価 numerical predictive check, NPC )、そして統計的に比較する場合 ( 確  
785 率的事後予測性能評価 posterior predictive check, PPC ) がある。
- 786 16) シュリンケージ ( shrinkage ): 解析するデータが被験者レベルでの情報を  
787 十分有さない場合に、事後的な個体別パラメータ ( 経験ベイズ推定値 ) が母  
788 集団平均の近傍に偏って得られたり (  $\eta$ -shrinkage )、残差の分布がゼロ付近  
789 に偏って得られる (  $\varepsilon$ -shrinkage ) ことを言う。
- 790 17) ステップワイズ法 ( stepwise covariate modeling ): 変数増加法と変数減  
791 少法を組み合わせた手法。すなわち、尤度比検定などの判定のもと、変数増

792 加法によってモデルに共変量を組み込んだ後、変数減少法により影響力の小  
793 さい共変量より順次モデルから省いていき、モデル中の全ての共変量の効果  
794 が有意となれば終了する。段階的共変量探索法或いは変数増減法とも呼ばれ  
795 る。

796 18) 外れ値 (outlier): 薬物動態或いは薬力学反応の観測値の場合: モデル当  
797 てはめの結果、そのモデルから得られるとは想定できない程、モデル予測値  
798 との乖離が大きな観測値のこと。個体の共変量の場合: 被験者集団における  
799 共変量の標本分布から考えて、特に乖離が大きな値のこと。必ずしも生理学  
800 的にあり得ない値として同定されるものではない。

801 19) パラメトリックサンプリング (parametric sampling): 平均及び分散の推  
802 定値から得た統計分布より乱数に従ってパラメータや観測値を発生・抽出す  
803 ること。分布からではなくランダムにサンプリングされる場合は、ノンパラ  
804 メトリックサンプリングと呼ばれる。

805 20) フルモデル法 (full model estimation with all inclusive covariates):  
806 母集団パラメータに対する影響を評価したい共変量を事前に特定し、それら  
807 の共変量を母集団最終モデルに全て組み込み、共変量の母集団パラメータへ  
808 の影響を評価する手法。特定の共変量の効果のエビデンスは、推定した共変  
809 量の効果の信頼区間から判断する。

810 21) ブートストラップ法 (bootstrap): モデル診断や検証において、パラメー  
811 タ推定値の推定精度や偏りを評価する方法の一つ。元のデータセットから被  
812 験者単位のデータを復元抽出してブートストラップデータセットを作成し  
813 モデル当てはめを行う操作を繰り返し、パラメータ推定値の標本分布を得る。

814 22) ベイズ推定 (bayes estimation): ベイズの定理 (Bayes' theorem) に基づ  
815 き、構築された母集団モデルを事前情報とし、個体の観測値データが得られ  
816 る事後確率を最大にする個別パラメータを事後的に推定すること。

817 23) 変数増加法 (Forward selection): 母集団パラメータに影響を及ぼす共変  
818 量を探索する際、共変量を一切含まない単純なモデルから始めて、影響力の  
819 大きい共変量から順次モデルに組み込み、新たに追加できる有意な共変量が

- 820            なくなった時点で終了する手法。
- 821    24) 変数減少法 (backward elimination): 母集団パラメータに影響を及ぼす共  
822            変量を探索する際、予備的に選択された全ての共変量を組み込んだフルモデ  
823            ルから出発する手法。影響力の小さい共変量より順次モデルから省いていき、  
824            モデル中の全ての共変量の効果が有意となれば終了する。
- 825    25) 変量効果 (random effect): 母集団モデルのうち、固定効果を除く、母集  
826            団平均からの変動について確率論的に記述される部分。
- 827    26) 母集団解析 (population analysis): 集団における薬物動態或いは薬力学  
828            の反応を、母集団平均とそこからの変動としてモデル解析する手法。
- 829    27) 母集団基本モデル (base model): 固定効果と変量効果よりなる、通常共変  
830            量探索実施の前に確立される母集団モデルのこと。
- 831    28) 母集団最終モデル (best model): 解析目的を満たすと判断され、最終的に  
832            採用されたモデルのこと。通常、母集団基本モデルを基に共変量探索の末に  
833            確立されたモデルを指す。
- 834    29) 目的関数値 (objective function value): NONMEM で用いられるモデルの当  
835            てはまり具合を評価する統計量で、-2 倍の対数尤度に比例した値として計算  
836            される。一般に、同じデータに対して相対的に小さな目的関数値を与えるモ  
837            デル程当てはまりは良い。
- 838    30) モンテカルロシミュレーション (Monte Carlo simulation): モンテカルロ  
839            法に従い、母集団モデルと変量効果のパラメトリックサンプリングから、架  
840            空の集団における薬物動態或いは薬力学反応をシミュレーションすること。
- 841

842 付録

843

844 母集団解析で得られた情報を添付文書において記載する場合の例を示す。得  
845 られた情報の臨床適用を念頭におき、母集団解析の概要を記述する他、適切な  
846 図表を用いてパラメータの要約やシミュレーション結果を提供することが望ま  
847 しい。情報提供にあたっては、医療用医薬品添付文書の記載要領に基づき、個々  
848 の医薬品のプロファイル、用法及び用量や臨床現場での使用方法を踏まえ、適  
849 宜以下の記載例を組み合わせる等して、必要な情報が適切に提供されるよう十  
850 分検討すること。また、記載の根拠となるデータ及びモデル構築・診断・検証  
851 の詳細は、CTD 第 2 部（モジュール 2）臨床薬理の概要にて提供する。

852

853 1．最終モデルに基づく母集団代表（平均）値の推定及び変動の情報提供

854 小児感染症患者 100 例（3 ヶ月～12 歳）に医薬品 X を 5mg/kg（体重 50kg 以  
855 上は 250mg）で単回投与したときの血漿中濃度 380 測定値を用いた母集団解析よ  
856 り得られた推定薬物動態パラメータ値を表にまとめて示す。また薬力学パラメ  
857 ータ（ $AUC_{MIC}$ 、 $T_{MIC}$ ）はそれぞれ 2879 ng・hr/mL、8.5 時間と推定された。

858

表 薬物動態パラメータ\*

	例数	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-</sub> (ng・hr/mL)
全症例	100	387[238-588)	5656[3753-8262)
0～1 歳未満	4	258[238-283)	4794[4304-5353)
1～2 歳未満	9	275[247-376)	4447[4139-5201)
2～6 歳未満	23	338[267-422)	4678[3753-6187)
6～13 歳未満	64	411[272-588)	6047[4180-8262)

859

\*：中央値[最小値-最大値)，

860

NONMEMによる母集団最終パラメータを

861

用いたベイジアン推定値

862

863 2．薬物動態の変動要因（共変量）の情報提供

864

患者を対象とした国際共同第 Ⅲ 臨床試験より得られた 3000 例（男性 1820 例、

865

体重 52～120kg、女性 1180 例、体重 40～95kg）の血漿中濃度 6500 測定値を用

866

いた母集団解析において、医薬品 X の薬物動態が検討された。

867 全身クリアランス CL と分布容積 Vd で認められた大きな個体間変動は、性別  
868 と体重により説明された。

869  $CL(\text{mL}/\text{min}) = 20.5 \times (\text{体重 kg}/65)^{2.65}$  (男性)

870  $CL(\text{mL}/\text{min}) = 14.7 \times (\text{体重 kg}/55)^{2.35}$  (女性)

871  $Vd(\text{L}) = 10 + 0.5 \times \text{体重 kg}$

872

### 873 3 . 用量調節の指針

#### 874 腎機能障害者における推奨用法・用量

875 健康成人、患者、腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした医薬品 X の臨床  
876 試験を統合した 350 例より得られた血漿中濃度 2600 測定値を用いて母集団薬物  
877 動態解析を行った。腎機能障害の程度 (クレアチンクリアランス : Ccr ) が医  
878 薬品 X の全身クリアランス CL に与える影響が大きく、Ccr に応じた投与量の調  
879 節が必要であると考えられた。各腎機能障害者群の用法用量に示した推奨用量  
880 投与時の予測血漿中 Cmax 及び AUC を表 に示す。

881

882 表 腎機能障害者群における用量調節時の予測 Cmax 及び AUC\*

883

Ccr (mL/min)	250mg 投与相当		
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
10 Ccr < 30	50	474[319-746)	3716[2143-8724)
30 Ccr < 50	100	924[629-1432)	3366[2297-5045)
50 Ccr < 80	250	270[186-409)	6023[4128-8783)
80 Ccr < 140	250	260[181-386)	3643[2611-5296)

884 \* : 中央値 [90% 予測範囲) , NONMEM による母集団最終パラメータを用いたシミュレーション結果

885

886