臨床試験開始に必要な薬物動態試験—Science の立場から—

Pharmacokinetic Studies to Support Clinical Trials: From Scientific Perspective

谷川原祐介

(慶應義塾大学医学部・病院薬剤部)

Yusuke TANIGAWARA

Department of Hospital Pharmacy, Keio University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Summary: Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) have become popular approaches for new drug evaluation. Especially, greater deal of attention has been given to the *population PK/PD analysis* to describe relationships for dose *vs.* concentration *vs.* response in a target patient population, and to clarify factors that can affect PK/PD of the drug (genetic, physiological, pathological, or environmental factors). Definition of PK, PD and dose-response in standard patients as well as in special populations such as geriatrics and organ dysfunction, can suggest the clinical need for individualization of dose.

In addition, simultaneous development of new drugs among the U.S., Europe and Japan becomes more and more important to save time, cost and the number of patients. Ethnic difference is one of difficult issues for international harmonization in drug development. A useful concept, “bridging study” is proposed, which is defined as a supplemental study to provide pharmacodynamic or clinical data on efficacy, safety, dosage and dose regimen in the new region that will allow extrapolation of the foreign clinical data package to the new region. The docetaxel study is a good example as a methodology to evaluate inter-ethnic differences as well as a bridging study to conduct internationally harmonized drug development. What we learned from this case is that the population PK/PD approach can play an important role as a “bridging study” for global drug development.

In conclusions, useful pharmacokinetic/pharmacodynamic information can be obtained during the premarketing clinical trials. Drug concentration monitoring in patients is essential and the population method is highly useful to analyze the sparsely sampled data. Furthermore, pharmacokinetic and pharmacodynamic approach coupled with population concepts can be an important strategy for the global drug development.

Key words: Population pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Global drug development, Bridging study, Taxotere

1. はじめに

医薬品の開発は、動物およびヒトから得られた安全性情報の評価を行いながら段階的に進行される。図1に医薬品開発における薬物動態試験の位置付けを示す。非臨床薬物動態試験の目的はまず動物における吸収、分布、代謝、排泄についての情報を入手し、薬物の体内動態に関する基本的な特徴を明らかにすることにある。それは、ヒトと動物の薬物動態を比較し、動物で得られた毒性試験成績からヒトでの安全性を予測するうえで必須となる基本的情報となる。併せて、ヒトにおける薬効用量を非臨床薬理試験成績から外挿するための理論的枠組みとしても活用される。ただし、すべての非臨床薬物動態データが臨床試験開始までに必要になる訳ではない。第I相試験開始までに必要となるデータ、第II相試験開始までに必要なデータ、申請までに必要なデータは自ずか

ら違って来るはずである。問題は、いかにタイムリーに非臨床データを提供し、開発計画の意思決定に寄与できるかにあり、臨床の後追いに終始しては価値が半減する。

臨床薬物動態試験は、段階的な過程を経る臨床試験進行に伴い情報量を蓄積し、最終的には用法・用量-薬物血中濃度-効果・安全性の関係を説明する根拠を明確にすることにある。その成果は、設定された用法・用量の科学的根拠を与えるのみならず、体内動態に変化を生じる特殊な患者集団に対して適切な用量調節を行うための指針ともなる。さらに、海外臨床データを受け入れる際に実施される bridging study においても、薬物動態 (pharmacokinetics)、薬力学 (pharmacodynamics)、用量-反応性 (dose-response) は重要な役割を果たしうる。そのためには、従来の第I相試験における薬物動態試験のみならず、第II相以降の患者における薬物動態の評価

図1 医薬品開発における薬物動態試験(動物, ヒト)の位置づけ

が必要となる。従来の新薬開発における薬物動態研究は型どおりの仕事を中心であったが、今後はより一層臨床評価に貢献できる内容が求められることになる。

2. 非臨床薬物動態試験

ヒトにおける安全性を予測し、薬効用量を推定するうえで必要と考えられる非臨床薬物動態の基本情報を列記すると、薬物の組織分布と蓄積性、中枢移行性、胎児移行性、乳汁移行性、消失経路(肝代謝、腎排泄、胆汁排泄)、代謝酵素と代謝部位、代謝物の薬理活性・毒性、主要代謝物の体内動態、典型的な薬物相互作用(*in vivo*, *in vitro*)、血漿蛋白結合率と結合蛋白の同定、絶対的バイオアベイラビリティと初回通過効果の有無、線形性などが挙げられる(表1)。さらに今後は、薬物曝露量(血中濃度やAUC)と毒性との相関関係、ならびに薬効と相関する薬物動態指標を動物試験で明らかにしておくことが、臨床での用量設定を合理的かつ最短に実施するうえで重要な役割を果たすと考えられる(表2)。

血漿蛋白結合率と結合蛋白の同定は、臨床試験を進めるうえで非常に重要な役割を果たすことがある。その1例としてUCN-01の経験を紹介する¹⁾。UCN-01は、前臨床において膀胱癌、肺癌、乳癌、腎癌、脳腫瘍、白血病に効果の認められた新規抗癌剤で、日本および米国において第I相試験が実施された。マウス、ラット、イヌにおいて体内からの消失は早く、半減期として3~12時間、全身クリアランスは0.6~4 L/hr/kgであった。日本の第I相試験では、イヌのTDL(毒性用量)の1/6を開始用量として0.65 mg/m²と設定し、米国ではラットMTD(最大耐用量)の1/10を開始用量として1.8 mg/m²/dayと設定した。ところが臨床第I相試験で初めてヒトに投与してみると、半減期は10~69日、全身クリアランスは動物の1/50000~1/3600となり、実験動物とヒトとでは体内動態は大きく異なることが明らか

表1 臨床試験に必要な非臨床薬物動態情報

- 1) 生体試料中の薬物(代謝物)濃度の測定法
- 2) 組織分布、中枢移行性、胎児移行性、乳汁移行性
- 3) 消失経路(肝代謝、腎排泄、胆汁排泄)
- 4) 代謝経路、代謝酵素、代謝物の薬理活性と毒性、主要代謝物の体内動態
- 5) 予想される薬物相互作用
- 6) 絶対的バイオアベイラビリティと初回通過効果の有無
- 7) 体内動態の線形性
- 8) 血漿蛋白結合率と結合蛋白の同定

表2 臨床試験に必要な非臨床PK/PD情報

- 1) 薬効と関連性のある薬物動態指標の探索、あるいはPK/PDのプロトタイプ・モデル
- 2) 薬物曝露量(血中濃度、AUCなど)と毒性との関係
- 3) 毒性試験における血中濃度の測定

となった。さらに、開始用量ですでにマウスLD₁₀のAUC値の20倍に達しており、高濃度の割には毒性は認められなかった。また、本来、細胞周期に依存した薬効を示すことから、日米で3時間点滴と72時間点滴の二種の投与方法で検討したが、半減期が非常に長いために投与スケジュールの比較は意味がないことが分かった。

このUCN-01の薬物動態における顕著な種差を引き起こす原因として、 α 1酸性糖蛋白質への結合が原因であることが解明された。すなわち、本薬のヒト α 1酸性糖蛋白質への結合定数は通常より高く、その結果、血液中で非常に強固に結合していることが推定された。ヒト血漿中における蛋白非結合率は0.02%以下であり、マウスの1.17%、ラットの1.75%と大きな差異が存在した。それ故、ヒトにおいては分布容積、全身クリアランスともに非常に小さな値となった。非臨床薬物動態研究にて機序が解明されたことによって、ヒトにおいて血中濃度が異常に高くなった原因を説明でき、臨床試験を継

続することができた。併せて、本薬を投与する全ての被験者で $\alpha 1$ 酸性糖蛋白質濃度をモニターするべきという助言を与えることができた。

3. 臨床薬物動態試験

新医薬品の有効かつ安全な用法・用量を見出すうえで、薬物動態学(PK)と薬力学(PD)の考え方が重要視されている²⁾。すなわち、用量-反応関係を科学的に捉えるために、用法・用量と血中薬物濃度の関係(PK)を明確にし、次に血中薬物濃度(生体曝露量)と有効性・安全性との関連(PD)を探索する(図2)。これらの知見は用量設定の科学的根拠を与えるのみならず、患者の病態生理や薬物相互作用により血中濃度が変動した場合に、用量調節の判断基準をも与えることができる。

新医薬品に関して、PK/PD 情報を得る機会は臨床試験期間中において他になく、患者における血中薬物濃度測定の実施が前提となる。従来、血中薬物濃度は健常志願者での測定項目という認識が強く、第Ⅱ相～第Ⅲ相の患者を対象とする段階で測定される機会はほとんどなかった。

ところが近年、様々な技術的蓄積がなされたことにより、治験薬の血中濃度測定は実現可能なものと考えられている。すなわち、各個人からは断片的なデータであっても集団として大規模なデータを収集すれば、対象患者集団における特徴を解析できる母集団解析法(Population 解析法)が普及・進歩したこと、併せて1～2 点の少ない採血データを個々の患者の至適投与にフィードバックさせる医療技術が確立したことにより、治験中における患者の血中濃度をモニタリングするメリットが広く理解されるに至っている。さらに、微量血液検体の簡易迅速な定量分析、採血タイミングの最適化、服薬コンプライアンスの影響、統計上の諸問題など、日常臨床のTDM で培われた技術・経験が新薬の臨床試験に生か

表3 投与設計に必要な臨床薬物動態情報

- 1) 半減期：投与間隔の設定、定常状態到達時間の推定
- 2) クリアランス：維持投与量の設定
- 3) 分布容積：初回負荷量の設定
- 4) バイオアベイラビリティ：内服(一般には血管外投与)投与量、個人差の評価
- 5) 有効血中濃度域
- 6) 体内からの消失機構(肝代謝酵素、腎排泄機構)
- 7) 血漿蛋白結合率：薬物相互作用、透析性の推定
- 8) 主たる変動因子(病態生理、併用薬など)によって層別化された薬物動態パラメータあるいは推奨用量の一覧
- 9) 用量調節は全ての患者に対して必要か、或いはある特定の患者集団でのみ必要かについて
- 10) 用量調節が必要な特殊集団(高齢者、腎機能低下患者、肝機能障害患者など)とは
- 11) 用量調節の具体的な方法(ノモグラム、減量指針など)

れつつある。

従来、添付文書で与えられる体内薬物動態の情報は最高血中濃度(C_{max})、最高血中濃度到達時間(T_{max})、尿中排泄率等が中心で、ほとんどが健常成人で得られた結果である。薬剤の適正使用に真に必要な薬物動態情報は、その薬剤が適用される患者集団における薬物動態パラメータ値(全身クリアランス、分布容積、半減期、バイオアベイラビリティ等)であり、併せて病態生理学的要因および薬物相互作用等の影響因子によって層別化された薬物動態パラメータ値の一覧である(表3)。このような情報に基づいて、どのような背景因子を有する患者集団(高齢者、腎機能低下患者など)で投与量調節が必要となるかの判断がなされる。また、薬物動態と薬効・副作用発現の関連性(PK/PD 相関)が明らかであれば、用量調節の目安がより明確となる。薬効・副作用と相関しうる薬物動態指標として、ピーク濃度、トラフ濃度、AUC、持続時間、非結合型濃度など種々考えられるが、個々の薬剤について何を指標とするのが適当かを臨床試験において明らかにしておくことが望ましい(図3)。

4. 治験における血中薬物濃度測定

治験薬の血中濃度測定に関しては、投与中の患者から一人当たり1～数点の採血を行う「薬物動態スクリーニン

図2 用法・用量-薬物濃度-効果・毒性に関するPK/PDの関係

図3 薬物動態の特性値と効果・安全性との相関解析

グ」という手法が繁用される(図4)。本法は一度に多数回の採血を行う従来の薬物動態試験とは異なり、治療あるいは治験を通じてモニターした断片的な血中濃度測定値を用いて、患者における薬物動態ならびにその影響要因を解析する手法である。本法は種々のガイドラインで触れられており、臨床現場で実施可能な方法論として推奨されている。

また、治験中に患者の血中薬物濃度をモニターすることの利点を列挙すると、

1) 被験者の安全を守るうえで重要である。たとえばソリブジン事件のような、予想しなかった血中濃度の異常な上昇を監視し、速やかな対処が可能となる。特に薬物相互作用が疑われる場合や、長期投与における薬物処理臓器の機能低下時には重要な判断基準となる。

2) 適用となる患者集団における薬物動態の評価とともに、特殊な背景因子を有する集団における薬物動態の変動を別途に試験を組むことなく評価することができ、全体的な開発コストの低減が見込める。

3) PK/PD 解析により、用法・用量-血中濃度-薬効・副作用の関係を科学的に構築し、用量-反応性や推奨用量設定根拠が客観的に示される。

このようにメリットの多い手法であるが、血中濃度値を正しく解釈するためには、薬歴や投与・採血時間の正確な記録が必須となる。

5. ICH との関連

患者における血中薬物濃度測定と PK/PD アプローチに注目が集まるもう一つの理由として、新医薬品の承認に関する日米欧の国際的ハーモナイゼーション(ICH)の進展と、それに伴う海外臨床データの受け入れが急速に現実味を帯びてきていることが挙げられる。有用な新薬を地域間で時間差なく提供することは、それを待ち望む患者にとって大きな福音であるばかりでなく、同様の

臨床試験を再度繰り返すことによる経済資源の損失を防ぐ意味がある。さらに、海外で明らかな優位性が証明された新薬について、国内で再度二重盲検試験を実施することの倫理的問題をも解決することができる。しかしながら、無原則に海外データを受け入れることはできず、欧米人で適切とされた用法・用量が日本人に対しても有効かつ安全に適用できるという科学的根拠がなければならない。

最近、厚生省は ICH ガイドラインを踏まえ、「臨床試験の一般指針」を通知した。従来の第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相というステージの区分に加え、臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験、治療的使用といった試験目的に基づいた位置付けが示されている。臨床薬理試験は第Ⅰ相での健康人 PK にとどまらず、適用患者における PK、高齢者や肝・腎機能障害者における PK、薬物動態学的相互作用など、臨床試験の全てのステージにわたって実施されうるものである²⁾。

さらに用量-反応関係の検討、高齢者などの特殊集団における評価、外国臨床データの受け入れに関するガイドラインでも、TDM の概念とリンクした PK/PD 方法論について言及されている。特に、外国臨床データを受け入れうる根拠となるブリッジング試験に関しては、有効性、安全性とともに PK, PD、用量-反応関係の重要性が述べられている。日米欧の行政当局の新しい方針に呼応して、現在、ほとんどの新薬メーカーが医薬品開発のグローバル化と効率化を目指して新しい試みを模索しつつある。なかでも、如何にして科学的に説得力のあるブリッジング試験を行うかは最大のテーマであり、患者における PK/PD ならびにその前提としての血中薬物濃度モニタリングは重要な戦略として位置付けられている(図5)。

図4 薬物動態スクリーニングと従来の薬物動態試験

図5 PK/PDに基づく bridging study の考え方

6. Population Pharmacokinetics (PPK)の応用

PPKは、個人ごとの薬物動態を論じるのではなく、対象患者の属する母集団(population)の特徴として薬物動態を論じる考え方である。PPKでは一人当りの血中濃度測定点数が1～数点と少なくとも、多くの患者データを集めることにより、適用患者集団における情報を得ることができる。したがって第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験へ応用できる。

すでに米国ではPPKに関するガイダンスが発表され、積極的な活用が推奨されている³⁾。日米欧によるICHの合意が進展するにつれ、新医薬品の開発や市場性におけるグローバル化が重要なキーワードとなり、国際的視野に立った医薬品開発戦略が強く求められている。なかでもPK/PDとpopulation解析の有用性が強く認識され、グローバル化の基本戦略として多くの製薬企業を取り入れつつある。

Population PK/PDアプローチが功を奏し、日本の臨床データを利用して米国での承認を受けた成功例(タキソテールTM)の事例も既に存在する。それ以前にも、ニューキノロン系抗菌剤 levofloxacin(クラビット; 第一製薬)と、1日1回投与型テオフィリン持続性製剤(ユニフィル; 大塚製薬)について臨床第Ⅱ～Ⅲ相試験で血中濃度測定が実施されたが、population PK解析が行われたのは承認後である。ところが、最近では申請資料中にpopulation PK/PD試験成績が含まれるようになり(アンジオテンシンⅡ拮抗薬カンデサルタン、抗癌剤ゲムシタビンなど)、さらにICH E5の合意以後は海外データの活用を前提に、そのbridgingデータとしてpopulation PK/PDが評価される機会が増えている。

1. 臨床試験における事例1—クラビット—

ニューキノロン系抗菌剤 levofloxacin(LVFX)の臨床

試験を通じて、健常人ならびに種々の適用症例における薬物血中濃度が測定された。そこで、個別に行われた試験結果を統合し、population PKの手法に基づくメタ解析を行った結果、感染症患者に対するLVFX投与設計に有益な体内動態情報を得ることができた⁴⁾。

被験者集団は年齢10～94歳(47±19歳)の各種感染症患者および健常人522人であり、LVFX 100 mgあるいは200 mgを1回経口投与し血中薬物濃度を経時的に測定した。総測定点数は1572点あり、1人平均3点となった。採血時間は投与後20分から72時間の間に分布するようにし、一次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルで解析した。計算にはNONMEMプログラムを用い、薬物動態に及ぼす腎機能(クレアチニン・クリアランス、血清クレアチニン、BUN)、肝機能(GOT, GPT)、CRP、高齢(65歳以上)、食事、併用薬(制酸剤、鉄剤)などの影響を検討するとともに、個体間・個体内変動の大きさについても推定した。

解析の結果、LVFXの全身クリアランスを規定する主要因は腎機能であり、腎機能低下患者ではクレアチニン・クリアランスと体重に比例し、腎機能正常者では体重のみに比例した。クレアチニン・クリアランス値としては血清クレアチニン値から推定した値でも用いることができた。一方、肝機能障害の影響は受けなかった。さらに65歳以上の高齢者では、腎機能を補正してもなお約30%のCLの低下が認められた。見かけの分布容積も若干ではあるが高齢者と非高齢者の違いがみられた。LVFXの消化管からの吸収は速やかであるが、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、硫酸鉄等の制酸剤を併用した場合には吸収率が15～52%低下した。吸収速度定数、クリアランス、分布容積、吸収ラグタイムの個体間変動はそれぞれ146%、44%、19%、54%であり、個体内変動は19%となった。さらに、母集団薬物動態パラメータをもとにして有効治療濃度(MIC)に到達しうる推奨用量の簡易表を作成した。クリアランスの決定

要因である腎機能、体重、年齢から患者個々の至適用量を簡単に設定するうえで有用な情報を臨床へ提供できた。

2. 臨床試験における事例2 ユニフィル

ユニフィルは1日1回の服用で早朝の喘息発作を予防するテオフィリンの新規徐放性製剤であり、既に北米において臨床使用され、本邦においても市販される運びとなった。この新しい製剤の血中薬物濃度推移は従来の製剤と比べて大きく異なっており、有効かつ安全に使用するうえで本剤の薬物体内動態の評価は不可欠である。そこで、日本国内で行われた第Ⅰ相から第Ⅲ相に至る臨床試験において、薬物血中濃度が測定されかつ肝機能の明らかな437例を解析対象としpopulation PK解析を行った⁵⁾。

第Ⅰ相では健常人を対象としたformal PK study, すなわち各被験者から、あらかじめ決められた時間に多数回の採血を行う通常の薬物動態試験が行われた。一方、患者を対象とした第Ⅱ相～第Ⅲ相試験ではほとんどの場合、薬物動態スクリーニング、すなわち連続投与時の適当な時点で1ないし数点をモニターする方法が採用された。採血点数は試験の形態によって異なるが、測定されたテオフィリン血中濃度は合計2772点となり、437例の全平均では一人当たり6.3点となった。

全被験者437例の内訳は健常人131例、喘息患者243例、COPD(慢性肺気腫、慢性気管支炎など)63例で、肝機能低下患者は15例、治験の時点で喫煙習慣を有する者65例であり、年齢層は小児から高齢者まで広く分布した。テオフィリン代謝に影響を及ぼす種々の薬物は併用禁止薬剤として治験中は併用されなかったため、解析には加えなかった。なお、この点については市販後調査の一環として継続的に情報収集中である。

解析は一次吸収1-コンパートメントモデルを用い、基本的な薬物動態パラメータは一次吸収速度定数(K_a)、全身クリアランス(CL)、分布容積(V_d)、吸収ラグタイム(T_{lag})とした。薬物動態パラメータに及ぼす病態生理的要因の影響、各パラメータの個体間変動および血中濃度の個体内変動はNONMEMにて求めた。その結果、 K_a の標準値は 0.0773 hr^{-1} であり、CLと V_d から計算される消失速度定数より K_a の方が小さく、いわゆるflip-flipとなっていることが分かった。すなわち、血中濃度推移で T_{max} 以降の減衰相は消失速度ではなく、吸収速度を表わすことになる。また、 K_a の個体差は19%と小さく、製剤からの放出がよく制御され、ばらつきの小さい製剤と評価された。

CLは肝機能障害で低下し、喫煙による誘導が認められた。さらに健常人、軽・中等度喘息、重症喘息の群間で差が認められ、重篤になるに従ってその値は小さくな

ったことから、喘息の重症度により投与量を調整する必要性が示唆された。さらに、65歳以上の高齢者と非高齢者とはCLに差が認められた。CLや V_d の個体差は既に我々が報告した静注後の値と大きく異なるものではなかった。得られた母集団パラメータを用いて400mg錠1日1回服用時の血中濃度をシミュレーションしてみたところ、成人COPD患者の血中濃度推移は重症喘息の高齢者と異なり、個々の患者に見合った投与量を設定する必要性が示唆された。

テオフィリンは日常臨床で血中濃度モニタリングされる薬物であることから、この検討で得られた母集団パラメータは初期投与量の設定のみならず、服用中の血中濃度測定値を解釈するうえでも重要な基礎情報となる。さらにベジアン法による個別投与設計にも活用できる。

3. 臨床試験における事例3 タキソテール

Docetaxel(タキソテール)はRhône-Poulenc Rorer社により開発された新規抗癌剤であり、欧米での後期第Ⅱ相臨床試験においてBrunoおよびSheinerによるpopulation PK/PD解析が行われた。22本の臨床第Ⅱ相試験に参加した患者577人から一人当たり3～4点の採血が計画的に行われ、その際の採血時点は多数回の採血データの得られた臨床第Ⅰ相試験結果に基づいて決定された。577人の患者データをindex群とvalidation群の2群に分け、index群にてpopulation PK modelを構築し、validation群でその妥当性を検証した。最終モデルは全被験者のデータを合わせて完成された。3-コンパートメントモデルによる解析の結果、クリアランスの個人差を引き起こす要因として、体表面積、 α_1 酸性糖蛋白質、肝機能低下が挙げられた。さらに、得られた母集団パラメータを用いたベジアン法より各患者の動態パラメータを算出し、PK/PD相関解析に利用した。その結果、AUC値は好中球・白血球減少を指標とする骨髄抑制と相関することが認められた⁶⁾。

日本で実施された臨床試験においても、第Ⅰ～Ⅱ相試験において102例の患者の血中濃度測定がなされた。そのデータを用いて日本人における母集団薬物動態パラメータを算出したところ、先に得られた欧米人の結果と非常に近い値が得られ、またクリアランスに対する変動因子(体表面積、肝機能、年齢、 α_1 酸性糖蛋白質、アルブミン)の影響も一致した⁷⁾。

本薬の第Ⅱ相試験での推奨用量は欧米では 100 mg/m^2 、日本では 60 mg/m^2 と異なっていた。Rhône-Poulenc Rorer社が本薬を米国FDAに承認申請した際、副作用を懸念したFDAは低用量での臨床試験成績を要求した。ところが欧米では 100 mg/m^2 以下の用量による臨床試験は実施されていなかったため、薬物動態に人種間差がない点、副作用とAUCが相関する点、日本の

図6 臨床試験を支える前臨床 PK/PD 研究が望まれている

用量でもほぼ同等の奏功率が得られた点に基づいて、日本の臨床試験データを提出し米国で承認を得ることに成功した。米国内での試験成績がなく、日本の臨床試験成績を pivotal data として採用されたのは過去に例がない。日米欧をカバーする population PK/PD study が “bridging study” として機能し、Rhône-Poulenc Rorer 社は米国で臨床試験をやり直すことなく速やかに承認を得ることができた。米国添付文書における Taxotere™ の推奨用量は 60~100 mg/m² であり、薬物動態には人種差のないことも記載されている。

7. おわりに

新薬が臨床に登場する際に最も必要となるのは、それらを適正に使用するうえで指針となる医薬品情報である。そのために臨床試験中に患者の薬物血中濃度をモニタリングして population 解析を実施し、発売時には投与設計に必要な医薬品情報として PK/PD 情報を医療現場へ提供することが、今後新薬を開発するうえで重要なポイントになると考えられる。すなわち、① 患者における薬物血中濃度モニタリング、② pharmacokinetics/pharmacodynamics、③ population アプローチ、の3点が今後の医薬品開発を効率的に進めるうえで重要な役割を担うと考えられる⁸⁾。

創薬研究および開発研究は臨床のニーズに応じていくことが基本である。患者への適正使用(さじ加減)や外国臨床データ活用の重要性が広く認識されている今、薬物動態はかつて経験しなかった程、医薬品開発における重要な意義を有している。動態研究者は非臨床のみにとらわれることなく、臨床試験、さらには PK/PD に基づく開発の全体戦略への貢献が期待されている(図6)。Bridging study にはマニュアルはなく、個々の薬剤の特性、開発ステージ、内外の臨床試験の進行状況、当該領域における内外の医学的コンセンサスなどに応じて個別に考えるべきものである。定型的な資料概要と添付資料

を揃えればよいのではなく、科学的思考に基づくエビデンスの蓄積が何よりも必要である。

文 献

- 1) Fuse, E., Tanii, H., Kurata, N., Kobayashi, H., Shimada, T., Tamura, T., Sasaki, Y., Tanigawara, Y., Lush, R. D., Headlee, D., Figg W. D., Arbuck, S. D., Senderowicz, A. M., Sausville, E. A., Akinaga, S., Kuwabara T. and Kobayashi, S.: Unpredicted clinical pharmacology of UCN-01 caused by specific binding to human α 1-acid glycoprotein. *Cancer Research*, **58**(15): 3248-3253 (1998).
- 2) 谷川原祐介: 新薬の臨床試験(治験)における TDM. 月刊薬事, **40**(13): 2985-2988 (1998).
- 3) Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics, FDA, Feb. 1999, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- 4) Tanigawara, Y., Nomura, H., Kagimoto, N., Okumura, K. and Hori R.: Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol. Pharm. Bull.*, **18**(2): 315-320 (1995).
- 5) Tanigawara, Y., Komada, F., Shimizu, T., Iwakawa, S., Iwai, T., Maekawa, H., Hori, R. and Okumura, K.: Population pharmacokinetics of theophylline. III: Premarketing study for a once-daily administered preparation. *Biol. Pharm. Bull.*, **18**(11), 1590-1598 (1995).
- 6) Bruno, R., Vivier, N., Vergniol, J. C., De Phillips, S. L., Montay, G. and Sheiner, L. B.: A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): Model building and validation. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **24**(2), 153-172 (1996).
- 7) Tanigawara, Y., Sasaki, Y., Otsu, T., Fujii, H., Kashimura, M., Sasaki, T., Okumura, K. and Taguchi, T.: Population pharmacokinetics of docetaxel in Japanese patients. Abstract of 32nd Annual Meeting, American Society of Clinical Oncology, Philadelphia, 1996.
- 8) Tanigawara, Y.: Recent applications of the population pharmacokinetic approach: Pre-marketing and post-marketing, in Aarons, L., Balant, L. P., et al. (eds): “The Population Approach: Measuring and Managing Variability in Response, Concentration and Dose.” European Commission, Directorate-General, Science, Research and Development, Brussels, pp. 25-37, 1997.