F-1

1. イントロダクション

高仲 正

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）

Introduction to the Guidance on Clinical Pharmacokinetic Studies

Akira TAKANAKA

The Organization for Pharmaceutical Safety and Research

1. 経緯

新医薬品等の製造（輸入）承認申請のために必要な添付資料を作成するための標準的試験法として、薬物動態試験ガイドラインが通知されたのは、平成 3（1991）年 11 月 29 日薬新薬第 6 号が最初である。このガイドラインは非臨床試験を中心にまとめられたもので、当初考慮された概ね 5 年毎の見直しの予定とその後 ICH で合意に達して、通知された関連するガイダンスとの整合性を図るために、平成 8 年度に厚生科学研究班が設置され、見直しを開始された。

この検討の過程で、ヒトにおける薬物動態試験については、別途「臨床薬物動態試験ガイダンス」を作成する考えが出され、改訂されたガイドラインの名称は「非臨床薬物動態試験ガイドライン」として、平成 10（1998）年 6 月 26 日、医薬審第 496 号で通知されている。

本ガイダンスに関しては、平成 10（1998）年 9 月、加藤隆一慶応大学名誉教授を班長に、製薬工業協会、臨床薬理学会、薬物動態学会、厚生省から推薦を受けて組織した班員により、「臨床薬物動態試験ガイダンス」および「薬物相互作用検討ガイダンス」の検討班がそれぞれ活動を開始した。

このうち、「臨床薬物動態試験ガイダンス」検討班は班員 13 名、オブザーバー 6 名、事

務局 3 名より構成され、平成 12（2000）年 3 月 30 日迄に第 13 案を作成した。

この第 13 案およびその英文について、国内の関係各団体および外国の関係組織のコメントを求め、その回答をもとにして 8 月現在更に検討を加えて第 14 案を作成中である。

最終的にガイダンスとして通知される迄には更なる修正が行われると思われるが、現段階における内容をもとに、「臨床薬物動態試験ガイダンス」の目指すところについて、考えてみる。

2. 目的

新医薬品の開発および医薬品の適性使用に必要なヒトにおける薬物動態情報を得るために、承認申請時に添付する資料または再審査に際して提出する資料として行われる臨床薬物動態試験について、その項目と実施に当たっての考え方を示す。

3. 試験の選択

被験薬毎に最も適切な開発計画を立てる必要があり、本ガイダンス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。

4. 適用範囲

「臨床薬理試験」の категорияに含まれるもので、臨床第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相にわたって行われる臨床薬物動態試験に適用される。また、申請後あるいは市販後に行われる試験にも適用される。

5. 他の指針・ガイドラインとの関係

臨床における薬物動態評価の中心となるもので、すでに公表されているガイドラインや指針の記述は本ガイダンスを補うものと位置付ける。

6. 薬物の定量分析法

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を用いる。

7. 被験薬および被験薬剤

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。

8. 臨床薬物動態データ

被験薬の体内動態を明らかにするために、吸収、分布、代謝、排泄に関する情報を健康志願者および患者から得る。

9. 試験

初期段階における試験

開発が進んだ段階での患者における試験
承認申請後或は承認後に行われる試験

10. 試験法の種類

標準的な薬物動態試験法

単回投与試験、反復投与試験

母集団薬物動態試験法

PK/PD 試験

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

11. 解析方法

薬物動態学的解析とともに統計学的解析を行う。また、薬物動態モデルを用いない解析法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。

12. 薬物動態試験の考察

非臨床薬物動態試験ガイドラインが示された平成 3 (1991) 年は、ICH が始まった年でもある。当時、わが国の臨床薬物動態試験は主として臨床第Ⅰ相において、少数の健康志願者により行われていた。多数の患者による信頼性の高い成績は少なく、疾病の種類や年齢の異なる対象集団について十分な解析を行った例も少なかったと思われる。

本ガイダンスでは、臨床第Ⅰ相から第Ⅲ相迄の全般、時には申請後または市販後にわたって、臨床薬物動態試験が考えられている。

現行の非臨床薬物動態試験ガイドラインと本ガイダンスを併せて考えると、医薬品開発における薬物動態試験の全容がイメージ出来るであろう。

なお、本ガイダンスに取り入れた母集団薬物動態試験法については、これを新医薬品の評価に使用した経験が少ないことから、別途解説書の作成を計画している。