

创新药临床药理学研究技术指导原则

革新的新薬臨床薬理学の研究技術ガイドライン

2021 年 12 月

目録

一、はじめに	4
二、革新的新薬臨床薬理学的研究の目的と役割	4
三、臨床薬理学的研究の全体計画	5
四、研究内容と研究タイミング	6
(一) 薬物動態学的研究	7
1. 単回または複数回投与量漸増に関する研究	7
2. 患者をめぐる薬物動態学的研究	7
3. 物質収支研究	8
4. 食べ物による影響に関する研究	9
5. 薬物相互作用に関する研究	9
6. 肝臓または腎臓機能障害患者をめぐる PK 研究	10
7. 小児科患者集団に関する研究	11
8. 生物学的利用能と生物学的同等性に関する研究	12
(二) 薬力学的研究	12
1. 薬力学的指標	12
2. 薬力学的研究	13
(三) 曝露-効果関係研究	15
五、研究方法	16
(一) クラシックな研究方法	16
(二) モデルに基づく研究方法	16
(三) その他	16
六、研究設計に関する全体的な考え方	17
(一) 独立研究の設計	17
(二) 合併研究の設計	17

(三) 組み込み型研究の設計	17
七、化学合成による革新的新薬と生物由来製品類革新的新薬に関する基本的な考え方	18
八、監督管理について	19
(一) 申請資料	19
(二) 添付文書	20
(三) その他の状況	20
九、略語とその意味	21
十、参考文献	22

革新的新薬臨床薬理学的研究技術ガイドライン

一、はじめに

臨床薬理学的研究は、革新的新薬上市前の臨床研究に不可欠な研究内容として、革新的新薬研究開発の全体的戦略と各重要時点において、臨床研究の全体的進捗状況によって科学的で合理的な研究設計を行うことができる。臨床薬理学的研究の結果は探索的で確証を獲得するための臨床研究設計と上市申請をサポートする重要な科学的根拠であると同時に、革新的新薬上市申請資料の必須内容でもあり、添付文書の作成でも使われる。

本ガイドラインは革新的新薬の研究開発過程における臨床薬理学的研究の内容、研究タイミング、全体設計などの重要な事項についてアドバイスすることを目的とする。それらのアドバイスはすべて「具体的な薬物に関する具体的な問題を具体的に分析する」という原則に従って総合的に評価する必要がある。

本ガイドラインにおける革新的新薬には、化学合成による革新的新薬と生物由来製品類革新的新薬が含まれる（細胞療法製品、遺伝子治療製品などは場合によって本ガイドラインを参照できる）。革新的新薬臨床薬理学的研究の具体的な設計とデータ分析などは関連ガイドラインを参考とすることができる。関連ガイドラインとは、「化学合成による革新的新薬臨床単回と複数回投与量増加に関する薬物動態学的研究技術ガイドライン」、「治療用タンパク質類薬物臨床薬物動態学的研究技術ガイドライン」、「新薬研究開発過程における食物による影響の研究ガイドライン」、「薬物相互作用研究技術ガイドライン」、「腎不全患者に関する薬物動態学的研究技術ガイドライン」、「革新的新薬の人体向け生物学的利用能と生物学的同等性研究技術ガイドライン」、「モデルを活用した医薬品開発技術ガイドライン」、「特定集団向け薬物動態学的研究技術ガイドライン」などである。本ガイドラインは主に革新的新薬上市前の臨床薬理学的研究に関する問題について述べる。革新的新薬が承認され、上市した後、異なる研究目的または監督管理要求事項などに基つき、さらに臨床薬理学的研究を行う必要がある場合でも、研究理念、研究設計と技術方法などについては、本ガイドラインを参考とすることができる。

二、革新的新薬臨床薬理学的研究の目的と役割

科学的で合理的な臨床薬理学的研究（定量的システムズ薬理学を含む）は薬物の体内における作用過程と機序などを深く理解することに役立ち、それによって革新的新

薬の研究と開発の効率と成功率を高める。ここ数年来、革新的新薬臨床薬理学的研究の理念と戦略、技術手段と方法なども伝統的なモデルを革新し、薬物動態（Pharmacokinetics、PK）に限らず、研究課題によって、革新的新薬の用量、曝露量、バイオマーカー、臨床エンドポイント（有効性と安全性エンドポイントを含む）に関する定量的分析を行い、その後の臨床研究設計を指導し、最終的には医薬品添付文書に記載する用法と用量を提案することに重点を置くようになった。臨床薬理学的研究は革新的新薬上市前と上市後のライフサイクル全過程で持続的に行われるべきである。

定量的システムズ薬理学は革新的新薬の研究と開発で重要な意義を持つ。モデルを活かした医薬品開発（Model-informed Drug Development、MIDD）というアプローチは革新的新薬研究開発の全過程で使用される。モデリングとシミュレーション技術は、多くの肝心な意思決定時点で重要な役割を果たす。革新的新薬上市前の臨床研究過程で、MIDD アプローチを活用し、持続的に研究データを集め、用量-曝露-反応関係（Dose-exposure-response relationship、D-E-R relationship）及びそれらの関係に影響を与える重要な要素を適時に分析し、その後の研究開発と登録に根拠（最適化のターゲットとなる適応症患者群またはそのサブグループ、用法と使用量などを含む。）を提供できる。

革新的新薬は上市申請が許可されると、その添付文書も同時に承認される。添付文書には通常、当該新薬の基本的な属性に関する情報、適応症、用法用量、臨床研究結果などの上市前研究結果が含まれる。革新的新薬臨床薬理学的研究の結果に基づく証拠は添付文書でたくさん使われる。具体的には、添付文書における「用法用量」、「薬物動態」、「薬物相互作用」、「禁忌症」と「注意事項」などの項目にかかわる。また、特別集団向け使用も臨床薬理学的研究の結果に関係する。特別集団とは、肝臓機能障害患者、腎不全患者、児童、高齢者及び妊婦と授乳中の女性などである。

三、臨床薬理学的研究の全体計画

臨床薬理学的研究は革新的新薬の臨床研究と開発の一部であり、早期に革新的新薬の臨床薬理学的研究の全体計画を制定するよう推奨し、研究計画を制定する際には研究の一体化を考えなければならない。臨床薬理学的研究計画には、通常、各臨床薬理学的研究計画の実行時間（臨床研究と開発のどの段階にあるか）、研究内容と目的などが含まれる。臨床研究開発の各段階（例えば、メカニズム検証（Proof of Mechanism、PoM）、概念検証（Proof of Concept、PoC）と重要臨床研究）で、研究結果と関連分野の進展によって研究計画を適時に更新する。

臨床薬理学的研究計画には、臨床薬理学的研究リスト、研究所用時間などの内容が

含まれるが、それに限るわけではない。モデルを活かした医薬品開発計画（必要な場合のみ）とバイオマーカー研究計画（必要な場合のみ）なども臨床薬理学的研究計画に組み入れることができる。

臨床薬理学的研究リストには、通常、臨床薬理学的研究の内容、関連研究を行うための考慮事項、研究タイミング（臨床研究開発のどの段階にあるか）、及び関連研究全体設計上の考慮事項などが含まれる。モデルを活かした医薬品開発計画は、通常、全体的な臨床研究開発計画で重要な問題を解決するために行われるモデル分析を計画するものである。バイオマーカー研究計画は、いかに薬理的バイオマーカーを使用して PoM をサポートするかを述べ、PoC における用法と用量選択に根拠を提供するもので、検査方法の開発と検証に関する説明も含む。

四、研究内容と研究タイミング

革新的新薬の臨床薬理学的研究は、問題を指向とする研究であり、一般的には薬物の特性、適応症と臨床治療分野の特徴によって研究設計を行い、多くの研究項目を含む。なお、革新的新薬の臨床薬理学的研究には、本ガイドラインに記載されている以下の研究内容が含まれるが、それらの内容に限られるわけではない。薬物の特性、適応症の特徴、臨床ニーズなどの総合的評価に基づいて研究内容を決めなければならない。例えば、薬物の体内 PK の特徴に影響を与える可能性のある内的要因については、小児グループと肝臓または腎臓機能障害患者の研究はもちろん、高齢者、妊娠中または授乳中の女性、その他の臓器機能障害患者などの研究も考慮に入れ、必要時には遺伝子薬理学の研究も行わなければならない。

注目すべきは、臨床薬理学的研究の結果が臨床薬物使用を指導する科学的根拠とする時、通常は曝露-効果関係の分析に基づいて総合的な判断を行う必要があることである。例えば、食べ物による影響の研究結果によって服薬と食事の関係を設定する必要があるかどうかは、食品が薬物の体内暴露に対する影響の程度に関係するだけでなく、より重要なのは、曝露-効果関係の分析結果に基づき、この程度の影響が臨床的意義を持つかどうか、つまり薬物臨床使用の安全性と有効性に影響を与えるかどうかを判断することである。

また、臨床研究開発段階の各研究で収集した PK データをまとめ、薬 PK の特徴に影響を与える内的、外的要因（年齢、性別、体重、人種、薬物相互作用などを含むが、それらの要因に限られるわけではない。）を総合的に分析するよう推奨する。

（一）薬物動態学的研究

非臨床研究の結果に基づき、革新的新薬の人体での吸収、分布、代謝などを予測することができ、臨床研究の結果を解釈することができる。例えば、腸での吸収に関する考察と血液脳関門を通過する能力の研究、体外タンパク質合成研究、肝臓代謝と薬物相互作用研究などである。インビトロ代謝と薬力学の研究は通常、体内研究設計に根拠を提供する。例えば、インビトロ代謝研究の結果は、体内薬物相互作用の臨床研究及び生理学的薬物動態（Physiologically-based Pharmacokinetic、PBPK）モデルの構築などに設計の根拠と重要なパラメータを提供することができる。早期インビトロ代謝研究の結果はその後の臨床研究の展開に役立つ。革新的新薬臨床研究開発の全過程で、臨床研究の結果に基づき、適時にインビトロ代謝研究を設計し、ある特定の臨床薬理学的問題を解決する場合もある。

1. 単回または複数回投与量漸増に関する研究

単回投与量漸増（Single-ascending Dose，SAD）研究と複数回投与量漸増（Multiple-ascending Doses，MAD）研究は通常、安全性と耐性評価や PK 研究などを含む。そのうち、単回または複数回投与量漸増に関する PK 研究は最も早く革新的新薬の体内 PK 特徴を探索し、暴露量と薬物安全性（時には薬効を含む）の関係に関する研究にもかわり、耐性研究に合わせて展開することができる。

SAD 研究は比較的広い用量範囲内で、革新的新薬の単回投与を行う場合の安全性と耐性、PK 特徴、用量比例特徴、線形グラフなどのデータを獲得できる。MAD 研究は異なる用量で、革新的新薬の複数回投与を行う場合の安全性と耐性、PK 特徴、用量比例特徴、線形グラフ、時間依存性、蓄積度などのデータを獲得することができる。

早期臨床 PK 研究を通じて、投与量と薬物体内曝露との関係を探索、理解し、製剤の合理性を評価し、製剤の最適化を指導することができる。より早く、よりよく曝露-効果関係を理解するために、SAD と MAD 研究で、できるだけ広い用量範囲で PK と薬力学（Pharmacodynamics、PD。可能ならば）を考察し、その後の臨床研究プランの選択に根拠を提供するよう推奨する。

初期 SAD 及び MAD 研究は通常、健康なボランティアの間で行われる。場合によっては、薬物の特性、適応症の特徴及び臨床ニーズなどに基づいて患者を選択して研究を行うことができる。

2. 患者をめぐる薬物動態学的研究

（1）研究内容

患者 PK 研究は主に薬物のターゲット患者群における PK 特徴、及び患者と健康なボランティア（もしあれば）の PK 差異を研究する。患者 PK 研究の結果は患者を被験者

とする探索的で、確証を得るための臨床研究に設計根拠を提供する。患者 PK 研究は、独立した研究の場合もあれば、患者の治療効果と安全性を評価する探索的で、確証を得るための臨床研究に組み入れる場合もある。

(2) 研究タイミング

探索的で、確証を得るための臨床研究を行う前に患者 PK 研究データを獲得する（例えば、第 I 相あるいは第 II 相臨床研究の早期段階で、少量サンプルを使用して患者 PK 研究を行い、患者 PK 特徴を把握すること）ことは、ターゲット患者群とサブグループにおける新薬の PK 特徴を把握することに役立ち、今後の臨床研究設計に重要な根拠を提供する。革新的新薬の上市申請を行う際に、通常、患者 PK 研究の結果を資料に記入して提出しなければならない。

また、患者群において早期に暴露-効果関係を確立し、その上で用量最適化と個体差の評価を行うよう推奨する。

3. 物質収支研究

(1) 研究内容

物質収支研究は、革新的新薬が体内でどのように吸収され、代謝、排泄されるかを考察し、原薬とその代謝産物が体内で代謝または消去されるルートと時間、過程などを究明し、革新的新薬臨床使用の安全性と有効性の研究結果を全面的に理解することに重要な意義を持つ。物質収支研究結果は薬物相互作用研究と探索的で、確証を得るための臨床研究設計の重要な参考となり、肝臓または腎臓機能障害患者研究の必要性を裏付ける根拠を提供する。人体における物質収支研究で発見されたものの、動物実験で発見されなかった新しい代謝産物と、他の種の体内の比例がわからず、高濃度の代謝産物に注目するよう推奨する。

物質収支研究は、放射性同位体トレーサー法または他の適切な方法を使用して行うことができる。

(2) 研究タイミング

物質収支研究は確証を得るための臨床研究を行う前に完成する。早期臨床研究で、できるだけ早く体循環代謝産物の定性的研究を行い、人体代謝研究結果と動物代謝研究結果の差異に基づき、その後の物質収支研究を行うタイミングの問題を考えるよう推奨する。

人体特有の代謝物、活性代謝産物及び（または）割合の高い代謝産物が今後の臨床研究の対象及び安全性事件分析などの問題に重要な影響を与えると発覚した場合、研究タイミングの問題を全体的視点で考えるよう推奨する。放射性同位体トレーサー法を使用する場合、放射性同位体のマーキング作業に時間がかかるため、なるべく早く準

備するよう推奨する。

4. 食べ物による影響に関する研究

(1) 研究内容

食べ物による影響に関する研究は、食事しない場合と比べて、被験者が食事した後、革新的新薬の体内曝露がいかに変化するか、及び異なるタイプの食事が曝露に与える影響を考察するものである。

食べ物による影響に関する研究の結果は、今後の臨床研究における被験者の服薬及び食事の種類または時間設定をサポートし、最終的には添付文書の作成を指導するために使用することができる。特に、食べ物による曝露の変化が最終的に薬物の臨床使用に顕著な影響を与えるかどうかは、安全性と有効性臨床研究の結果及び曝露-効果関係分析の結果に基づいて総合的評価を行う必要がある。食物による曝露レベルの変化が臨床投与に顕著な影響を与える場合、患者が服薬と同時に食事をするかどうか、または服薬と食事の時間的間隔を添付文書で明記しなければならない。上市予定製剤が臨床研究用製剤と異なる場合、上市予定製剤の食べ物による影響問題に注目するよう推奨する。

(2) 研究タイミング

臨床研究の早期段階で食べ物が新薬製剤の体内曝露に与える影響を初歩的に考察し、今後の臨床研究設計に根拠を提供する。

確証を得るための臨床研究を行う前に、食べ物による影響に関する研究を完成することが望ましい。その研究結果は確証を得るための臨床研究で、被験者の飲食と服薬時間の関係設計を指導し、食べ物が混雑な要因として新薬の安全性と有効性評価に影響することを防止する。

探索的で確証を得るための臨床研究を行う前に、食べ物が新薬の体内曝露に与える影響を考察せず、しかも臨床研究で被験者の飲食と服薬状況をコントロールしていなければ、食べ物が曝露量に与える影響は新薬安全性と有効性に対する評価と分析を妨害し、研究結果の誤解を招く可能性があり、革新的新薬の研究と開発に影響する。

5. 薬物相互作用に関する研究

(1) 研究内容

革新的新薬には、薬物相互作用を確実に引き起こし、もしくは引き起こす可能性のある要素（代謝酵素、トランスポーターなど）が存在する。それらの要素をめぐって臨床薬物相互作用（Drug-Drug Interaction, DDI）研究を展開し、研究結果は今後の臨床研究における選定・排除基準、薬物併用、用量調整などの設計を指導し、添付文書における関連内容の作成根拠とする。

(2) 研究タイミング

通常は体外酵素、トランスポーターなどの研究結果に基づいて、DDI 研究の実施時間を確定し、革新的新薬の体内暴露に影響する可能性のある代謝酵素またはトランスポーターなどを選定し研究する。臨床前実験または臨床研究の結果によって、特定の代謝酵素またはトランスポーターが薬物の代謝または輸送で主導的な役割を果たし、もしくは薬物が主な代謝酵素またはトランスポーターを抑制または誘導できることが明らかになれば、関連臨床 DDI 研究を行うよう推奨する。薬品の臨床使用を指導できる DDI 研究は、革新的新薬登録申請前に完了しなければならない。

臨床開発の早期段階で DDI 研究を行うことは、その後の薬剤耐性評価、用量調整提案及び探索的で、確証を得るための臨床研究の選定・排除基準設定に役立つ。さもないければ、DDI 研究の結果を得る前に、被験者の安全及び（または）有効性を確保にするために、その後の臨床研究で、比較的に厳しい選定・排除基準を設定しなければならない。臨床研究プランにおける選定・排除基準によって DDI のリスクを制御できない場合、DDI による影響の程度によって革新的新薬の用量を調整するというふうに研究設計を行わなければならない。

薬物が多くの代謝酵素によって代謝され、各代謝酵素が薬物の代謝に重要な役割を果たす場合、多くの体内 DDI 研究を行う必要があるかもしれない。これらの研究は革新的新薬臨床研究全体の戦略を立てる際に、合理的に設計することができる。

後期の安全性と有効性を評価する臨床研究では、患者の薬物併用情報を収集し、患者集団の薬物動態学的研究などを通して早期の健康ボランティア DDI 研究結果が患者集団に適用できるかどうかを評価し、新しい DDI の可能性を発見するのに役立つ。

6、肝臓または腎臓機能障害患者をめぐる PK 研究

(1) 研究内容

革新的新薬のターゲット患者群に肝臓と（または）腎臓機能障害患者が含まれる場合、それらの患者をめぐる PK 研究を考慮に入れなければならない。

革新的新薬の臨床研究開発過程において、肝臓または腎臓機能障害が薬物 PK に与える影響を評価するよう推奨する。それにより、肝臓または腎臓機能障害患者がその後の臨床研究に組み込まれることになる。

肝臓と腎臓は 2 つの最も重要な薬物代謝と排泄関連器官として、多くの革新的新薬、特に化学合成による薬物の PK に臨床的意義のある影響を与える可能性がある。肝臓機能または腎臓機能障害はいくつかの革新的新薬の体内暴露量にある程度の影響を与える可能性があり、それによって薬物臨床使用の安全性と有効性に影響する可能性がある。革新的新薬が承認され、上市した後に、肝臓機能または腎臓機能障害患者が当該

新薬を使用する場合もあるため、当該新薬の特性、代謝、排泄機序及び投与経路などによって、肝臓または腎臓機能障害が当該新薬の体内暴露量に影響しないと判断できなければ、上市前に肝臓機能または腎臓機能障害患者群をめぐる PK 研究などを実施する必要がある。

肝臓機能障害患者の肝酵素代謝能力と胆道排泄機能は異なる程度で低下する可能性がある。これは主に肝臓で代謝または排泄される革新的新薬の PK にある程度の影響を与える可能性があり、毒性あるいは活性代謝産物の生成も影響を受けるため、新薬の研究で、通常は肝臓機能障害患者の PK 研究を行う必要がある。その研究結果は、今後の臨床研究における投与量調整を指導し、添付文書の作成を指導するために使用される。

腎不全患者の場合、腎臓の病理的变化により、糸球体濾過、尿細管再吸収と分泌などの機能が変化し、主に腎臓を通じて排泄される革新的新薬の PK に影響を与える。腎臓によって排泄されない革新的新薬の場合でも、その吸収、タンパク質結合率、分布はもちろん、肝臓や腸管の代謝酵素やトランスポーターも腎機能の低下で変化する。そこで、革新的新薬の研究で、腎不全患者をめぐる PK 研究を行う必要がある。その研究結果は、今後の臨床研究での投与量調整を指導し、添付文書の作成を指導するために使用される。

(2) 研究タイミंग

革新的新薬の臨床研究開発過程で、できるだけ早く肝臓または腎臓機能障害が PK に与える影響を評価するよう推奨する。その目的は将来を展望するための研究を通じて適切な用量調整を行い、肝臓または腎臓機能障害患者を今後の臨床研究の対象に選定させることである。

7. 小児科患者集団に関する研究

上市予定薬物の適応症またはターゲット患者群が小児科患者集団を確かに含まない場合を除いて、その他の場合は通常、小児科患者集団向け使用を許可する前に小児科患者集団をめぐる研究を行う必要がある。その研究結果は小児科患者集団向け使用プランの制定を指導するために用いられる。

児童の成長、発育と疾病罹患状況などの要因は異なる程度で薬物の吸収、分布、代謝と排泄に影響する可能性があり、児童と成人の間、異なる年齢層の患児の間の曝露量及び臨床的メリットとリスクはいずれも異なる可能性がある。それゆえ、ターゲット患者群の年齢を考慮した上で、小児科患者集団研究を行わなければならない場合、比較的に年上の患児を対象に小児科患者集団 PK 研究を優先的に行う。

小児科患者集団研究は小児科薬物研究開発関連法規、文書と技術要求事項に従って

行うよう推奨する。

8. 生物学的利用能と生物学的同等性に関する研究

(1) 研究内容

革新的新薬臨床研究の早期段階で、相対的な生物学的利用能の研究を通じて、処方、生産技術、剤形、規格、投与経路などが異なっても、曝露量と吸収速度が類似することを考察し、もしくは革新的新薬の物理・化学的性質と予測される適応症の特徴などに基づき、革新的新薬の処方と生産技術を持続的に改善し、今後における革新的新薬開発に根拠を提供する。

絶対的な生物学的利用能の研究を行うことを考えなければならない場合もある。例えば、革新的新薬の静脈投与型と非静脈投与型の2つの剤型を開発する場合、絶対的な生物学的利用能の研究によって、非静脈投与時の絶対的吸収パーセンテージを得ることができる。

革新的新薬の重要臨床研究実施前あるいは上市前（重要臨床研究完了後）に剤形、生産場所を変更したり、生産ロットを拡大したりする場合、関連ガイドラインに従って、製剤性能への影響を十分に評価し、リスク評価の結果によって研究を展開し、必要時には、これまでに完成した臨床研究データとのつながりを証明するために、生物学的同等性研究も行わなければならない。具体的な要求事項とアドバイスは関連技術ガイドラインを参照するように。

(2) 研究タイミング

臨床研究の全過程で、生物学的利用能と生物学的同等性に関する研究を行う可能性がある。比較的遅い段階で、重要な生物学的利用能と生物学的同等性に関する研究を行うことには、ある程度リスクを招く可能性がある。例えば、薬学的重大変更が発生した製剤の重要臨床研究がすでに展開され、あるいはすでに完成したが、変更前後の生物学的同等性研究結果が生物学的な同等性効果を確かめなかった場合、2つの製剤を使用して得た臨床研究データは一致せず、つながらなくなる。

(二) 薬力学的研究

1. 薬力学的指標

薬物効果は広い意味では、治療効果と副作用を指す。本ガイドラインの薬物効果に関する内容は、薬物の作用機序に基づく上記2つの異なる効果に適用される。

薬物効果を表す指標は多く、バイオマーカー、代替エンドポイント、臨床エンドポイントなどが含まれる。

(1) バイオマーカー

バイオマーカーは用量・効果関係の研究に広く応用され、定量的、動態的に測定される。バイオマーカーは革新的新薬臨床研究設計と上市時用量の選択に根拠を提供する。

バイオマーカーの変化によって、薬物の作用機序を検証すると同時に、薬物効果を定量的、動態的に評価することができる。

薬物標的が健康なボランティアと患者の両方に存在する場合、薬物効果研究は最初に健康なボランティアをめぐる早期臨床研究から開始できる。薬物の薬理学的特性を早く把握するためには、バイオマーカー情報を早期に収集し、新たに得られた研究データに基づいて PK または PD 分析を持続的に行うよう推奨する。

(2) 代替エンドポイント

患者集団で行われる早期臨床研究では、薬力学的指標は薬物標的に関連するバイオマーカーのほか、血圧、血中脂質、糖化ヘモグロビンまたは腫瘍反応率などの代替エンドポイントとすることもできる。

代替エンドポイントは一般的には、根拠に基づく医療的な証拠を有し、臨床エンドポイントと明確な相関性があり、且つ通常では短期臨床研究で定量的、動態的に観察できるものである。これらのエンドポイントはゴールドスタンダードほどの臨床エンドポイントではないが、革新的新薬の用法と用量の選択を指導し、臨床エンドポイントの予測でも非常に重要である。代替エンドポイントは臨床エンドポイントより比較的早期に反応結果を得ることができるため、特定患者群の用法と用量を設定し、最適化するためによく使われ、実行可能性のある評価指標である。

(3) 臨床エンドポイント

臨床エンドポイントは革新的新薬研究開発における薬力学的研究の最良な指標である。臨床エンドポイントは通常、比較的長い期間の変化とフォローアップが必要で、臨床研究周期が長く、サンプル量が大きく、コストが高い。それゆえ、革新的新薬用量の最適化は依然として臨床エンドポイントのゴールドスタンダードを薬力学的指標とし、確証を得るための臨床研究で行うことができる。大サンプル量の確証を得るための臨床研究において、患者を被験者とする全集団と各サブグループの量と効果の関係がすべて十分なデータで数量化された場合、最終的臨床エンドポイントを指針とし、全患者集団と各サブグループの用法用量設定の最適化をサポートする。そこで、確証を得るための臨床研究とその他関連研究の結果に基づき、用量と効果関係の分析を行い、上市申請時に最適な用法と用量を選択できる。

2. 薬力学的研究

体内研究データの蓄積に伴い、体外薬力学研究データの重要性は通常、徐々に下が

るが、いくつかの適応症に関しては、体外薬力学研究は後期臨床研究で非常に重要な意義がある。例えば、抗感染薬物の場合、通常は体外薬力学研究を通じて薬物の病原体に対する殺菌効果及びその他の重要な薬力学的指標を確認し、臨床研究における用量選択と投与頻度を指導する。いくつかの特別な状況では、人体研究を展開することができないため、体外薬力学研究データを PK または PD 分析で証拠とすることができる。

(1) 臨床研究における薬力学的研究

革新的新薬の上市をサポートし、確証を得るための臨床研究を行う前に、通常は探索的臨床研究によって適切な患者群、用量、投与時間と投与頻度などを探索する。臨床薬理学の視点から用量最適化を実現させるために、探索的臨床研究では、通常、複数の用量レベルあるいは異なる投与頻度などの異なる投与プランで研究を行い、その研究結果は確証を得るための臨床研究における用法と用量設定に重要な根拠を提供する。

いくつかの適応症に関しては、早期臨床研究の治療効果と安全性指標が長期臨床治療効果と安全性を正確に予測できないため、臨床薬理学における用量最適化の視点から、確証を得るための臨床研究は異なる用量で長期臨床治療効果と安全性を指標とする研究を行うことができ、それによって長期臨床効果と安全性指標を基礎とし、最終的にすべての患者集団と各サブグループの用法と用量を最適化する。確証を得るための臨床研究で、なるべく多くの患者に関する PK データを収集し、患者集団の薬物動態学的分析と暴露-効果関係分析を行い、用法用量の設定と添付文書の作成に理論的根拠を提供するよう推奨する。

(2) QT/QTc 間隔延長臨床研究

薬物は心室再分極の遅延を引き起こす場合がある。心電図 QT 間隔の延長がその表れで、トルサード・ド・ポワント (TdP) になり、突然死を招く可能性がある。革新的新薬については、通常、非臨床と臨床研究データを活用し、QT 間隔延長のリスクを総合的に評価する必要がある。

研究内容

ICH はすべての生物学的利用能を持つ非抗不整脈薬物が上市前に QT/QTc 間隔の延長及び不整脈をおこす潜在的作用の臨床研究を行うよう要求する。具体的には、全面的な QT 研究 (TQT 研究) または血中濃度-QTc (CQT) 間隔の定量的分析と研究が含まれる。

研究のタイミング

QT/QTc 間隔延長に関する臨床研究は通常、健康なボランティアを対象に行われ、安全性を考慮して患者集団を選択することができる。CQT 研究は単回投与量増加と多回投

与量増加研究の早期段階で行うことができる。TQT 研究が必要な場合は通常、確証を得るための臨床研究を行う前に完了する。確証を得るための臨床研究設計を行う前に QT/QTc 間隔延長臨床研究結果または CQT 分析結果を獲得し、確証を得るための臨床研究で心電図の常時モニタリングが必要であるかどうかを指導する。

(三) 曝露-効果関係研究

1. 研究内容

薬物の投与量、体内曝露量、薬物効果の関係及びその要因と可能な機序は、革新的新薬臨床薬理学的研究の核心的内容であり、臨床研究開発の全過程に関するものである。曝露-効果関係は革新的新薬の今後の研究開発の戦略決定（例えば、研究開発を継続する必要があるかどうかなど）、臨床研究プランの設計、用法用量プラン、ターゲット患者群の選定、治療効果の確証、リスク制御措置の設定、添付文書の作成などを指導し、重要な意味を持つ。また、曝露-効果関係は早期の PoM と PoC にも役立つ。

曝露-効果関係は、投与量と薬物の治療効果と安全性指標を結びつける重要な内容である。用量-暴露-効果の証拠チェーンで、PK は用量と曝露量の関係及び個体間の曝露量差異という要因を数量化し、曝露-効果関係は更に薬物曝露量と治療効果、安全性指標の関係及びサブグループ間、個体間の治療効果と安全性指標の差異及びその要因を数量化する。

早期バイオマーカーまたは代替エンドポイントに基づく曝露-効果関係分析は、その後の臨床研究における用法用量の選択及び最適化などを指導できる。臨床エンドポイントに基づく曝露-効果関係分析は、薬物有効性の重要な証拠とすることができ、利益対リスク比の評価、及び用法用量の推薦などにも用いることができる。

臨床研究データの蓄積に伴い、薬物の曝露-効果関係の研究結果を持続的に改善、更新するよう推奨する。

2. 研究タイミング

革新的新薬の人体向け臨床研究が始まると、なるべく早く用量-暴露-効果関係の研究と分析を行うよう推奨する。単回または複数回投与量漸増などの早期研究段階で薬物有効性と安全性に関する指標で検査することもできる。薬力学的指標を選択する際には、選択予定指標と臨床エンドポイントの相関性に注目すべきである。相関性が強ければ強いほど、曝露-効果関係の分析結果はより信頼性があり、それによって選択した薬物使用プランも今後の臨床研究、特に重要臨床研究の展開に有利であり、革新的新薬の本当の利益とリスク状況をよりよく表すことができる。曝露-効果関係の分析は革新的新薬の研究開発過程を貫き、臨床研究の成功率を高める基礎である。

五、研究方法

（一）クラシックな研究方法

密集的な個体 PK データに基づく非房室モデルと房室モデルを活用する分析方法は少量サンプル平均 PK パラメータの定量化で重要な役割を果たす。例えば、生物学的利用能と生物学的同等性研究、食べ物による影響の研究、DDI 研究、肝臓または腎臓機能障害などの特定患者群研究などはいずれもその分析方法で行われる。クラシックな PK 研究は通常、記述型統計方法を使用して研究結果を報告し、薬物 PK、PD と安全性の特徴を初歩的に述べる。

（二）モデルに基づく研究方法

モデルに基づく研究方法是革新的新薬研究開発の各段階に応用される。常用モデルは集団薬物動態解析モデル、PBPK モデル、モデルに基づくメタアナリシス、曝露-効果関係分析、疾病進行モデルなどである。

患者及び（または）健康なボランティアの密集的と疎らな PK、PD データの両方は、いずれも集団分析で使うことができる。集団分析法の利点は PK、PD の個体的変異とランダム変異を量化でき、変異原因を分析し、曝露-効果関係分析結果と合わせて、ある特別集団に対して用量調整を行う必要があるかどうかを判断することである。革新的新薬研究開発知識の蓄積に伴い、人体薬物 PK に影響する要因に関する共通的知识も徐々に更新され、PBPK モデルの構築に用いることができる。この分析方法是 DDI などの研究を指導するために用いることができる。このようなモデルを登録申請で証拠として使用する場合は、事前に監督管理機関と意思疎通を行うよう推奨する。

（三）その他

近年、いくつかの新技术に関する理論と方法は急速に進展し、次第に革新的新薬の臨床薬理学的研究（定量的システムズ薬理学を含む）における曝露-効果関係の分析、用法用量の設定と最適化などの分野に応用されている。新技术とは、定量システムズ薬理学（Quantitative Systems Pharmacology, QSP）、機械学習（Machine Learning）人工知能（Artificial Intelligence, AI）などである。革新的新薬開発に携わるスタッフは科学的で合理的な条件の下で、それらの新技术を使用して研究と探索を行うことができる。新しい技術や方法を使用する場合は、科学的な評価または検証が必要である。

六、研究設計に関する全体的な考え方

現代の革新的新薬研究開発全過程において、臨床薬理学の各研究の設計、実施タイミングなどはいずれも変化し、一定の柔軟性があり、薬物の具体的な状況によって全体的な臨床研究戦略と過程をデザインすることができる。これらの研究目的の異なる臨床薬理学的研究プロジェクトは、独立して行うこともできるが、異なる問題を解決するための組み合わせとして設計し、もしくは特定研究目的を持つ臨床薬理学的研究を他の臨床研究に組み込んで行うこともできる。

（一）独立研究の設計

前述した各種臨床薬理学的研究は、独立研究として設計を行い、それぞれの戦略で独立的に研究を行うことができる。その場合は、研究結果の解釈で相互干渉問題を回避し、または減らすことができる。独立研究として設計される臨床薬理学的研究の結果は単一素因の下での革新的新薬の PK、PD 特徴（例えば、用量-曝露関係、食べ物による影響など）をより真実に、確実に示し、通常は添付文書の関連内容を書くための穏健な証拠となる。

（二）合併研究の設計

場合によっては、いくつかの異なる臨床薬理学的研究プロジェクトを同一研究に統合することができる。つまり、同一研究でいくつかの臨床薬理学的問題を考察し、答えを見つける。例えば、早期の単回または複数回用量漸増研究で、初歩的な物質収支研究や CQT 研究を同時に展開すると同時に、食べ物による影響やある代謝酵素またはトランスポーターの DDI 状況などを探索、考察する。

その際には、当該合併研究設計の合理性及び実施可能性に十分に注目し、当該合併研究のデータと結果で異なる臨床薬理学的問題（研究目的）を回答する際の信頼性を十分に検討し、各臨床薬理学的問題間の相互影響に注目すべきである。

（三）組み込み型研究の設計

一部の臨床薬理学的研究は適切な設計によって安全性と有効性臨床研究に組み込んで行うことができ、研究目的によって、全部または一部の被験者 PK または PK (PD) を考察することができる。

薬物の治療有効濃度域をよりよく評価するために、臨床研究でなるべく多くの被験者 PK データ（早期の単回または複数回投与量漸増研究の健康なボランティアまたは患者の PK データから、確証を得るための臨床研究の患者 PK データまで）を収集するよ

う推奨する。

七、化学合成による革新的新薬と生物由来製品類革新的新薬に関する基本的な考え方

化学合成による革新的新薬と生物由来製品類革新的新薬に関する臨床薬理学的研究の必要性や研究設計などに関しては、異なる考え方が存在する。

化学合成による薬物の構造が知られているのに対し、ほとんどの生物由来製品は、ワクチン、血液製剤、細胞療法と遺伝子治療製品、治療用タンパク質などで、複雑な混合物である。そのうち、治療用タンパク質類薬物と化学合成による薬物の研究方法は比較的に類似するが、分子構造の相違が比較的に大きいため、両者の臨床薬理学的研究も相違点が存在する。

薬物吸収に関しては、ほとんどの治療用タンパク質類薬物が腸経路で投与されるのとは異なり、化学合成による薬物の場合、その構造、物理的・化学的性質及び生物学的特性で、受動的拡散または能動的輸送によって有効成分が細胞及び（または）細胞核に入り、薬理学的効果をあげる。多くの化学合成による薬物は最適化によって経口投与ができるようになる。その研究開発過程で、食べ物による影響や胃酸分泌抑制薬との相互作用に関する研究も通常、行われる。

化学合成による薬物は体内で代謝酵素によって代謝される際、活性代謝産物を生成する可能性があり、自身が代謝酵素の抑制剤あるいは誘導剤になる可能性もある。その体内代謝過程はトランスポーターに調節されると同時に、トランスポーターを抑制あるいは誘導する可能性もある。体外代謝酵素やトランスポーターの研究結果に基づいて、DDI や物質収支などの臨床薬理学的研究計画を立てる必要がある。

化学合成による薬物の遺伝薬理学的研究を設計する際には、関連代謝酵素とトランスポーターに遺伝子多型が存在するかどうかに注意し、遺伝子多型による影響によって研究方法を選択する。

治療用タンパク質類薬物の場合、体内で小さなポリペプチドまたはアミノ酸に分解され、腎臓経路で排出されるか、アミノ酸循環にさらに関与することになる。物質収支の研究は治療用タンパク質類薬物の代謝と排泄様式の確認であり意味がない。治療用タンパク質類薬物の DDI 研究に関する考慮事項は主に以下のとおりである。（１）自身が炎症因子または制御可能な炎症因子で、代謝酵素の発見を変更させること。（２）DDI は、生理学のプロセス（例えば、胃排出）に影響を与えることによって、他の薬物の吸収を変化させること。（３）他の薬物作用標的または標的媒介性薬物除去に影響を与えることによって、DDI が発生すること。（４）FcRn に影響を与えることによって、DDI が発生すること。（５）免疫抑制剤が免疫原性に影響することによって DDI が発生

すること。

治療用タンパク質類薬物の除去及び代謝に関する特定研究（例えば、ミクロソーム、細胞全体または組織ホモジナイズ研究）及び体外代謝物鑑定の必要性和実行可能性は、具体的な状況によって決めなければならない。

肝臓または腎臓機能障害患者群などの特別集団をめぐる研究では、ターゲット集団の肝臓または腎臓機能のレベル、薬物除去過程における肝臓と腎臓の貢献度を総合的に考慮する必要がある。薬物が主に肝臓で代謝される（例えば、治療用タンパク質類薬物が肝臓で分解される）場合、肝臓機能障害患者群をめぐる研究を設計しなければならない。薬物が主に腎臓経由で排出される場合（例えば、治療用タンパク質類薬物の分子量が 69KDa 未満）、腎不全患者群 PK 研究を設計しなければならない。

FcRn にはある程度の遺伝子多型現象が存在する。治療用タンパク質類薬物が Fc を含む場合、状況によって、FcRn 遺伝子多型現象が薬物の PK 及び有効性に与える影響を評価することができる。

免疫原性の考察は治療用タンパク質類薬物の臨床研究全過程で行うべきである。免疫原性は生物由来製品類革新的新薬の体内 PK 特徴に影響する可能性があり、ひいては革新的新薬の臨床安全性と有効性に影響する。

八、監督管理について

（一）申請資料

革新的新薬上市申請資料の臨床薬理学関連内容の概説では、臨床薬理学的研究項目のリストを提供すべきである。また、完成した非臨床関連研究の結果を簡単に紹介し、薬物作用機序（Mechanism of Action、MoA）を説明し、人体 PK、PD（治療効果と安全性を含む）データなどを解釈すべきである。例えば、浸透性、血液脳関門、タンパク質融合、肝臓代謝と DDI などである。各項目の人体臨床薬理学的研究の結果（例えば、健康なボランティアと（または）患者 PK、PD 及び PK/PD 関係の研究）、及び内在と外在要因の PK と PK/PD 関係への影響などを簡単にまとめるべきである。研究設計及びデータ分析に関する重要な情報（具体的には、研究用量の設定、研究対象となる集団の選定、考察対象となる内在または外在要因の選定、PD エンドポイントの選定及びクラシックな方法またはモデルに基づく方法を用いてデータを収集、分析して PK、PD などを評価することなど）を簡単に述べるべきである。

革新的新薬の上市申請資料には、法規に従って、各独立臨床薬理学的研究の詳細内容を含まなければならない。具体的には、研究プラン（各改訂版、改訂根拠、倫理審査承認書など）、統計分析計画、研究総括報告書などである。必要時には、体内研究

結果を分析しながら、体外研究データと合わせて、体内-体外相関性分析も行わなければならない。PK と PD 結果の異常データに注目し、個体間と個体内の変異とその臨床への影響を十分に分析すべきである。

完全な薬物動態学的研究報告書、集団薬物動態学的研究報告書、曝露-効果関係分析報告書などを提出しなければならない。通常の申請資料のほか、研究報告書で全面的な PK パラメータを提供しなければならない。集団薬物動態学的研究報告書と曝露-効果関係分析報告書などは国内外の関連法規とガイドラインに従ってすべての原始的データとプログラムコードなどを提供し、データ分析に用いるソフトウェアとそのバージョンなどを説明しなければならない。データ分析結果の記述に加えて、グラフなどの形式をなるべく使用し、研究結果と研究結果に基づく戦略決定を直観的に示すよう推奨する。

臨床エンドポイントまたはその他エンドポイントによって行われた曝露-効果関係分析で薬物治療効果または重要臨床研究用量と上市申請用量を設定する際には、曝露-効果関係分析報告書で、選択した指標の合理性、及び臨床エンドポイントとの相関性を詳しく述べるべきである。

ある臨床薬理学的研究で複数の独立研究を展開した場合（例えば、ある革新的新薬の研究で複数の独立した PK 研究を展開した場合）、データのまとめとデータ集分析の結果に基づき、関連内容を整理し、まとめて監督管理機関に提出しなければならない。複数の独立した研究結果をまとめて分析し、臨床薬理学的研究の総括報告書を作成し、各研究の重要設計（研究用量、採血点、投与周期、投与頻度など）の異同点、及びそれらの設計がデータの総括と分析に与える影響などを十分に分析すべきである。

（二）添付文書

革新的新薬の上市申請を行うと同時に、添付文書制定関連法規に従い、非臨床と臨床などの研究結果に基づいて添付文書を起草し、監督管理機関に提出しなければならない。

ある臨床薬理学的研究を行う必要があるが、まだ行っていない場合は、申請資料で当該研究の合理性と原因を十分に述べ、添付文書における関連項目の内容とその科学的考慮事項なども説明しなければならない。

（三）その他の状況

希少疾患治療薬と条件付き上市許可などの特殊な状況に関しては、薬物の特性、ターゲット患者と臨床ニーズなどに合わせて、具体的な議論と総合的な評価を行うこと

ができる。

九、略語とその意味

Concentration QT (CQT)	血中濃度 QT 間隔: 薬物濃度と QTc 間隔の定量関係を評価し、薬物の潜在的な不整脈作用のリスクを評価する。
Corrected QT interval (QTc interval)	心拍数により補正した QT 間隔: QTc 間隔の延長で不整脈の潜在的なリスクがある。
Dose-Exposure-Response relationship (D-E-R relationship)	用量-曝露-効果関係: 薬物用量、体内濃度と効果の関係。
Drug-Drug Interaction (DDI)	薬物相互作用: 薬物動態学または薬力学的過程で薬物間に発生する相互影響。
Mechanism of Action (MoA)	薬物作用機序: 薬物はどこで作用し、どのように作用し、なぜ作用するのか。
Model-informed Drug Development (MIDD)	モデルを活かした医薬品開発: モデリングとシミュレーション技術を通じて生理学、薬理学及び疾病過程などの情報をまとめ、定量的研究を行い、新薬の研究開発と戦略決定を指導する。
Multiple ascending doses (MAD)	複数回投与量漸増: 複数回投与で用量を連続的に増やすこと。
Physiologically-based Pharmacokinetics (PBPK)	生理学的薬物動態: 数学モデルを利用して人体の生理学、生化学と解剖学的特徴及び薬物の物理・化学的性質などの情報を統合し、血液の流れに沿って、人体の各組織または器官を結びつけ、質量収支原理に従って薬物の体内での分布と排泄のシミュレーションを行う。 クリアプロセス。
Proof of Concept (PoC)	概念検証: 異なる用量で投与する場合、薬物の治療効果と安全性を探索する。
Proof of Mechanism (PoM)	メカニズム検証: 薬物の作用機序を検証する。
Quantitative systems pharmacology	定量的システムズ薬理学: 数学モデルを用いて薬物と生理的、病理的動態の相互作用を記述し、細胞と生化学ネ

(QSP)	ネットワークのシステムを深く理解し、生物システム、疾病と薬物作用機序に対する認識を深める。
QT interval	QT 間隔: 心電図の QRS 波の始点から T 波の終点までの時間で、心室の脱分極と再分極全過程の所要時間を表す。
Single ascending dose (SAD)	単回投与量漸増: 単回投与で用量を連続的に増やすこと。
Thorough-QT/QTc study (TQT)	全面的 QT 研究: 薬物が QT 間隔に与える影響を全面的に考察する定量研究。その目的は、薬物の不整脈を招く潜在的なリスクを評価することである。
Torsades de pointes (TdP)	トルサード・ド・ポワント: 比較的に深刻な心室性不整脈の一型で、心電図上では特徴的な多形性心室頻拍を示し、QRS 波が不規則で、心電図の基線を中心にねじれたような形を呈する。典型的な患者の場合は QT 間隔の延長を伴うことが多い。

十、参考文献

1. ICHM4E: The Common Technical Document on Efficacy. 2016.
2. ICH E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration. 1994.
3. ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.
4. ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Questions and Answers (R3). 2015.
5. 国家薬品监督管理局. 「モデルを活かした医薬品開発技術ガイドライン」. 2020 年 12 月.
6. 国家薬品监督管理局. 「集団薬物動態学的研究技術ガイドライン」. 2020 年 12 月.
7. 国家薬品监督管理局. 「小児科用薬物臨床薬理学的研究技術ガイドライン」. 2020 年 12 月.
8. 国家薬品监督管理局. 「小児科患者をめぐる薬物動態学的研究技術ガイドライン」. 2014 年 7 月.
9. 国家薬品监督管理局. 「薬物相互作用研究技術ガイドライン（試行版）」. 2021 年 1 月.
10. 国家薬品监督管理局. 「治療用タンパク質類薬物臨床薬物動態学的研究技術ガイ

ドライン」.2021 年 2 月.

11. 国家薬品监督管理局.「化学合成による革新的新薬臨床単回投与と複数回投与量漸増に関する薬物動態学的研究技術ガイドライン」.2021 年 12 月.

12. 国家薬品监督管理局.「腎不全患者薬物動態学的研究技術ガイドライン」.2021 年 12 月.

13. 国家薬品监督管理局.「新薬研究開発過程における食べ物による影響研究技術ガイドライン」.2021 年 12 月.

14. 国家薬品监督管理局.「革新的新薬人体生物学的利用能と生物学的同等性研究技術ガイドライン」.2021 年 12 月.