



薬生審査発1225第10号
平成27年12月25日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
(公 印 省 略)

「抗菌薬のPK/PDガイドライン」について

抗菌薬臨床評価ガイドラインについては、「「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について」（平成10年8月25日付け医薬審第743号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）において定められているところですが、今般、抗菌薬の臨床試験の実施時における用法・用量の設定に資するべく、抗菌薬の非臨床試験及び臨床試験におけるPK/PDガイドラインを別添のとおり取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知方お願いします。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。

抗菌薬の PK/PD ガイドライン

はじめに

PKとは薬物動態を意味する Pharmacokinetics の略であり、薬物の用法・用量と生体内での薬物濃度推移（吸収、分布、代謝、排泄）の関係を表す。また、PDとは薬力学を意味する Pharmacodynamics の略であり、薬物の生体内での曝露と作用（期待される作用及び副作用）の関係を表す。抗菌薬における PK/PD とは、PK と PD を組み合わせて関連付けることにより、抗菌薬の用法・用量と作用の関係を表し、抗菌薬の有効性や安全性の観点から、最適な用法・用量を設定し、適正な臨床使用を実践するための考え方である。

抗菌薬の開発や新たな適応症の承認のために行われる非臨床試験及び臨床試験においては、抗菌薬の被験者に対する副作用を最小限にし、臨床効果を最大限にするための投与方法を明らかにすることが重要である。非臨床試験においては、非臨床 PK/PD 試験で薬効と相関する PK/PD パラメータ (C_{max}/MIC^{*1} 、 AUC/MIC^{*2} 、 $T>MIC^{*3}$ 等) を明らかにし、治療効果を得るために必要な PK/PD パラメータ値を算出すること、PK と mutant prevention concentration (MPC) との関係から、耐性菌の出現抑制に関わる要因を解明すること、及び副作用発現に関わる PK パラメータを明らかにし、副作用発現の危険性が予測される PK パラメータの数値を算出することが重要であり、これらの非臨床試験の結果を踏まえて、臨床試験においても積極的な PK/PD 検討の実施を推進することによって、抗菌薬の有効性や安全性の観点から求められる最適な用法・用量を、より能率的に設定することが可能となり、ひいては、より適正な臨床使用を実践することができると言える。

細菌感染症に対する抗菌薬療法における PK/PD の重要性を鑑みて、抗菌薬開発における積極的な PK/PD 検討の実施を推進するために、抗菌薬開発における PK/PD 検討の現状に関する調査を行い、これらの調査の結果を踏まえ、抗菌薬の非臨床試験及び臨床試験に関する PK/PD ガイドラインを作成した。

なお、本ガイドラインが公表された後に新たな知見が得られ、本ガイドラインで示す測定方法又は評価方法より適切と考えられる場合には、その方法を用いることを妨げるものではない。

※1：最大血中濃度 (Maximum concentration) / 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration (MIC))

※2：濃度-曲線下面積 (Area under the time-concentration curve) / MIC

※3：定常状態の 24 時間で血中薬物濃度が MIC を超えている時間の割合 (Time above MIC)

目次

| | |
|---|---|
| PK/PD 非臨床ガイドライン | 5 |
| 1. 非臨床試験における PK/PD 試験の意義と目的 | 5 |
| 1.1. 臨床試験における非臨床 PK/PD 試験の意義 | 5 |
| 1.1.1 臨床試験における用法・用量設定の科学的根拠 | 5 |
| 1.1.2. PK/PD 非臨床試験成績の臨床への外挿 | 5 |
| 1.2. 耐性菌出現防止対策 | 5 |
| 1.3. 既存抗菌薬治療の能率化 | 5 |
| 1.4. 副作用の予測と解析 | 5 |
| 2. 非臨床 PK/PD 試験：実施方法 | 5 |
| 2.1. 非臨床 PK/PD 試験系の標準化 | 6 |
| 2.1.1. 供試動物 | 6 |
| 2.1.2. 前処置 | 6 |
| 2.1.3. 供試菌株 | 6 |
| 2.1.4. 菌の調製方法 | 6 |
| 2.1.5. 感染部位 | 6 |
| 2.1.6. 投与スケジュール | 6 |
| 2.1.7. PK/PD パラメータと治療効果との相関及び PK/PD パラメータのターゲット値の算出 | 6 |
| 2.2. PK/PD 標準化試験の目的と実施上の留意点 | 7 |
| 2.2.1. 試験標準化の目的 | 7 |
| 2.2.2. 対照薬の選択 | 7 |
| 2.2.3. PK/PD パラメータ及びそのターゲット値を検討するにあたっての留意点 | 7 |
| 3. 非臨床 PK/PD 試験法に関する今後の課題 | 8 |
| 3.1. 非臨床 PK/PD 試験の外挿性の検証 | 8 |
| | |
| PK/PD 臨床ガイドライン | 9 |
| 1. PK/PD 解析の意義と目的 | 9 |

| | |
|--|----|
| 1.1. 科学的根拠に基づいた用法・用量の設定 | 9 |
| 1.2 臨床試験の能率化 | 10 |
| 1.3. 既存抗菌薬における適正使用 | 10 |
| 1.4. 耐性菌の出現防止及び副作用の軽減 | 10 |
| 2. 試験計画・実施方法 | 10 |
| 2.1. PK/PD 解析における第 I 相試験の役割 | 11 |
| 2.2. 第 II 相試験における PK/PD 解析 | 11 |
| 2.3. 第 III 相試験における PK/PD 解析 | 12 |
| 2.3.1. 比較臨床試験 | 12 |
| 2.3.2. 比較臨床試験以外の臨床試験 | 12 |
| 2.4. 特定の要因を持つ患者集団を対象とした PK/PD 解析 | 12 |
| 3. PK/PD データ解析方法・報告方法 | 12 |
| 3.1. PK/PD データ収集の留意点 | 12 |
| 3.2. モンテカルロシミュレーションの活用 | 13 |
| 3.3. 母集団薬物動態 (PPK) 解析とベイズ推定 | 13 |
| 3.4. PK/PD ターゲット値の算定 | 13 |
| 3.5. タンパク結合率 (非結合形薬物濃度) | 14 |
| 3.6. 影響因子 | 14 |
| 3.6.1. 宿主側の因子 | 14 |
| 3.6.2. 菌側の因子 | 14 |
| 3.7. 複数菌感染の場合のデータの取扱い | 14 |
| 3.8. 複数の PK/PD 関連試験結果が得られた場合の評価方法 | 14 |
| 4. 抗菌薬のライフサイクルマネージメントにおける PK/PD の位置付け・活用方法 | 15 |
| 4.1. 開発の段階 | 15 |
| 4.2. 製造販売後の段階 | 15 |
| 5. 小児臨床試験における PK/PD 解析 | 15 |
| 5.1. 小児臨床開発の進め方 | 15 |
| 5.2. 成人の臨床試験が先行している場合の小児臨床試験 | 16 |
| 5.3. 成人試験のない場合の小児臨床試験における留意点 | 16 |

| | |
|------------------------------|----|
| 5.4. 小児における PK/PD 解析の課題..... | 16 |
| 5.5. その他の留意点 | 17 |
| 6. 血液以外の検体を用いた薬物濃度測定の意義..... | 17 |
| おわりに..... | 17 |

PK/PD 非臨床ガイドライン

1. 非臨床試験における PK/PD 試験の意義と目的

1.1. 臨床試験における非臨床 PK/PD 試験の意義

抗菌薬の標的は外部から侵入する病原体であり、基本的には、その病原体に対する *in vitro* における抗菌作用を詳細に検討することができる。また、動物感染モデルを使用した *in vivo* における抗菌薬の PK/PD の検討は、その検討が適切な方法で行われるのであれば、ヒトにおける抗菌薬の用法・用量の決定に大いに影響を与えると考えられる。これらのことは、生体そのものが標的である他の多くの薬物とは異なる抗菌薬独自の特徴である。したがって、非臨床 PK/PD 試験成績は、下記の点において、臨床試験への有用性の高い情報を提示できると考えられる。

1.1.1 臨床試験における用法・用量設定の科学的根拠

非臨床 PK/PD 試験で、薬効と関連する PK/PD パラメータ (AUC/MIC、 C_{max} /MIC、 $T > MIC$ 等) を明らかにし、治療効果を得るために必要な PK/PD パラメータのターゲット値を算出する。第 I 相試験等で得られたヒト PK データ、治療効果を得るために必要な PK/PD パラメータのターゲット値及び同系統の抗菌薬の成績を参照しながら至適な用法・用量を設定する。

1.1.2. PK/PD 非臨床試験成績の臨床への外挿

蓄積された非臨床 PK/PD 試験成績及び第 I 相試験等のヒトにおける PK データから、臨床への高い外挿性が期待される。

1.2. 耐性菌出現防止対策

PK と MPC との関係から、耐性菌の出現抑制に関わる PK/PD パラメータの解明が可能となる。

1.3. 既存抗菌薬治療の能率化

非臨床試験で得られた抗菌薬治療効果と関連のある PK/PD パラメータを踏まえ、感染症治療における、より効果的な既存抗菌薬の投与方法 (用法・用量) の確立に寄与できる。

1.4. 副作用の予測と解析

副作用発現に関わる PK パラメータを明らかにし、副作用発現の危険性が予測される PK パラメータの数値を算出する。この成績を基に臨床における副作用発現を防止できる用法・用量の科学的算出が可能となる。

2. 非臨床 PK/PD 試験：実施方法

非臨床における PK/PD 試験成績を有効かつ能率的に使用するには、PK/PD 試験の標準化が必要である。この標準化は、各試験成績を相互に読み替えることを念頭

において作成されたものであり、この標準化された方法を中心に、検討抗菌薬の特性に基づいた試験を実施することが望ましい。

2.1. 非臨床 PK/PD 試験系の標準化

2.1.1. 供試動物

4～8 週齢 ICR 系 マウス

2.1.2. 前処置

シクロホスファミドを感染 4 日前 150mg/kg 及び感染 1 日前に 100mg/kg をそれぞれ腹腔内投与し、顆粒球減少状態を惹起させる。

2.1.3. 供試菌株

接種菌株は目的に応じて選択する。

2.1.4. 菌の調製方法

接種菌量により結果が影響されるため、調製方法及び接種菌量を明記する。

2.1.5. 感染部位

大腿部又は腓腹筋に感染用菌液を接種する。

2.1.6. 投与スケジュール

菌接種 2 時間後から投与開始し、投与開始時を 0 時間とし、24 時間を均等に分割して投与する。投与ルートは、臨床の投与ルートと必ずしも同じである必要はない。投与の確実性及び血中薬物濃度推移のモニターの精度から、皮下投与が推奨される。

2.1.7. PK/PD パラメータと治療効果との相関及び PK/PD パラメータのターゲット値の算出

薬効評価試験と可能な限り同条件（マウスの系統、週齢、免疫不全状態、感染）及び同ルートで投与した時の血中濃度を予め測定して、PK パラメータを算出し、治療効果（生菌数等）と相関の高い PK/PD パラメータを求める。PK/PD パラメータのターゲット値として、以下の値を算出する。

- Static effect に必要な PK/PD パラメータのターゲット値
抗菌薬投与直前の接種部位（大腿部又は腓腹筋）の生菌数を測定し、治療 24 時間後における菌数を治療開始時の菌数に抑制する PK/PD パラメータのターゲット値を、Sigmoid E_{max} モデル等を用いて算出する。
- 殺菌的効果に必要な PK/PD パラメータのターゲット値
Sigmoid E_{max} 曲線から、菌数を治療開始時の 1/10 (1 log kill) 又は 1/100 (2 log kill) になるのに必要な PK-PD パラメータのターゲット値を算出する。

2.2. PK/PD 標準化試験の目的と実施上の留意点

2.2.1. 試験標準化の目的

臨床での薬効、耐性菌出現抑制及び副作用発現を予測し、臨床用法・用量の設定に利用可能な PK/PD パラメータ及びそのターゲット値を明らかにすることを目的とする。

2.2.2. 対照薬の選択

- ・ 同系統抗菌薬の既存抗菌薬があり、その臨床的評価が十分に実施されている場合、以下の標準抗菌薬を参考に当該抗菌薬を対照薬として同じ実験条件にて評価し、PK/PD 試験結果の妥当性を検証するとともに、被験抗菌薬の臨床効果の推定に資する。

● 標準抗菌薬

- ・ 経口セフェム系薬： cefpodoxime proxetil
- ・ 非経口セフェム系薬： cefepime (ceftriaxone^{※1})
- ・ カルバペネム系薬： meropenem (meropenem/cilastatin^{※2})
- ・ 経口キノロン系薬： levofloxacin
- ・ 非経口キノロン系薬： ciprofloxacin (levofloxacin^{※3})
- ・ マクロライド系薬： clarithromycin
- ・ ケトライド系薬： (telithromycin^{※4})
- ・ アミノグリコシド系薬： gentamicin (arbakacin^{※5})
- ・ グリコペプチド系薬： vancomycin
- ・ オキサゾリジノン系薬： linezolid
- ・ テトラサイクリン系薬： minocycline

※1：半減期の非常に長い抗菌薬の場合に使用

※2：動物実験の場合に使用

※3：呼吸器感染症原因菌の場合に使用

※4：ケトライド系薬開発時に入手可能であれば使用

※5：抗 MRSA 薬の場合に使用

- ・ 新規構造・新規作用機作の抗菌薬については、対照薬を設定できないので、非臨床 PK/PD 試験成績を中心とした多方面の成績を基に臨床評価に資する。

2.2.3. PK/PD パラメータ及びそのターゲット値を検討するにあたっての留意点

- ・ *in vitro* 及び *in vivo* 試験の成績を踏まえ、被験抗菌薬の特徴を示す少数の代表的な菌種・菌株の評価で、PK/PD パラメータを検討し、各菌種による感染症に対する治療効果を予測する。菌種・菌株によって一定の薬効 (static effect、1 log-kill、2 log-kill 等) を得るのに必要な PK/PD パラメータのターゲット値

が異なる場合があることから、複数の主要な標的菌種・菌株について検討することが望ましい。

- PK/PD パラメータのターゲット値を正確に算出するためには、供試菌株に対する MIC が重要な因子となる。定法での MIC は 2 倍段階希釈で求められるため、1 希釈段階のずれで PK/PD パラメータのターゲット値は 1/2 から 2 倍に変動する。したがって、MIC の測定精度に注意を要する。また、数値の正確性を期するために、同一株で MIC 測定を複数回実施して代表値を求める、MIC を低希釈倍率 (1.25 倍等) で測定して変動幅を縮小する、供試菌株数を増やす等の対応をとることには意義がある。
- 治療効果に影響する PK/PD パラメータを検討する際、投与量と投与回数がそれぞれ違う多数の群を用いる。それら各群の治療効果成績を総合的に解析して、治療効果に密接に関わる PK/PD パラメータを明らかにする。投与量や投与回数の種類や組み合わせが少ないと、各 PK/PD パラメータ間の相関が高くなり、治療効果と最もよく相関する PK/PD パラメータを明確にできないおそれがあることに留意する。多種類の投与量や投与回数により治療効果と PK/PD パラメータの相関を検討することは、ヒトでは行えないため、非臨床試験での検討が重要となる。
- 治療効果に影響する PK-PD パラメータは、複数存在する場合も考えられる。

3. 非臨床 PK/PD 試験法に関する今後の課題

3.1. 非臨床 PK/PD 試験の外挿性の検証

臨床での薬効を予測し、臨床用法・用量の設定に利用可能な PK/PD パラメータを明らかにすることが、非臨床 PK/PD 試験の主要な目的である。非臨床試験において求められた PK/PD パラメータのターゲット値の臨床への外挿性は、臨床での PK/PD 成績及び臨床効果成績によって検証されるものである。このような非臨床と臨床の相関性は、実際に臨床で評価された当該抗菌薬のみならず、他の同系抗菌薬にも適応し得ると考えられる。今後、臨床における PK/PD 解析を実施することによって、これらの成果が充分活用されることが期待される。

なお、このガイドラインは今後、新知見の検証により改善すること、及びここに記載したモデルの他に抗菌薬の特徴を表示できる評価モデルの併用も推奨する。

PK/PD 臨床ガイドライン

1. PK/PD 解析の意義と目的

非臨床で明確化された抗菌薬の PK/PD は、抗菌薬の臨床試験を能率的に行うために活用できる。臨床試験において PK/PD 解析を実施することの意義は、新薬及び既存抗菌薬の用法・用量を科学的に検討することにより、以下のような項目が考えられる。

1.1. 科学的根拠に基づいた用法・用量の設定

抗菌薬の有効性と PK/PD に関する検討が行われ、ヒトにおける抗菌薬の用法・用量を設定する上で、動物モデルにおける PK-PD パラメータ及びそのターゲット値が参考になることが示されてきた。従来、経験的に設定された推奨用量を用いて、限られた症例数で検討を行い、臨床で用いられる用法・用量を決定してきたが、今後は、以下のようなステップが考えられる。

- ・ 非臨床 PK/PD 試験で薬効と相関する PK/PD パラメータの種類 (AUC/MIC、 C_{max} /MIC、 $T > MIC$ 等) を明らかにし、満足すべき治療効果を得るために必要な PK/PD パラメータのターゲット値を算出後、第 I 相試験で得られるヒト PK データ及び対象とする菌種の感受性分布 (MIC 分布)、さらに、既存抗菌薬 (同系統薬等) の情報も加味することにより、第 II 相試験実施のための用法・用量を設定する。
- ・ 非臨床試験に基づく PK/PD パラメータ、そのターゲット値、及びヒトの PK データを踏まえて適切に計画された第 II 相試験において PK/PD 解析を行い、用法・用量の妥当性を確認する。
- ・ 推奨された用法・用量を用いた検証的試験 (第 III 相試験等) において、有効性・安全性を確認する。
- ・ 第 III 相試験においても、母集団薬物動態 (Population pharmacokinetics : PPK) 解析等を用いて、各種背景を有する患者における適切な用法・用量に関する情報を得る。
- ・ 製造販売後に継続的な PK/PD 解析を実施することにより、用法・用量の更なる至適化を目指す。

【注】

非臨床 PK/PD 試験では、多種類の用法・用量における多数のデータが得られることから Sigmoid E_{max} モデルを用いた解析により、薬効と相関する PK/PD パラメータの種類及びターゲット値の推定等が可能である。しかしながら、臨床における PK/PD の検討においては、1~3 種類程度の用法・用量に限定されるため、非臨床 PK/PD 試験のような Sigmoid E_{max} モデルを用いた解析を実施することは困難である。特に、1~3 種類程度と少ない用法・用量での臨床における PK/PD 検討においては、薬効と相関する PK/PD パラメータの種類を推定することは困難であることから、非臨床 PK/PD 試験の結果を用いて推定することを推奨する。

1.2 臨床試験の能率化

臨床試験における PK/PD 解析及びそこから得られる知見は、以下の点において、臨床試験の能率化に関する有用な情報を提供できるものと考えられる。

- ・ 第Ⅲ相試験の成功確率の向上
- ・ 国内外の臨床試験成績の相互利用
- ・ 臨床試験規模の適正化
- ・ 臨床開発期間の短縮

1.3. 既存抗菌薬における適正使用

製造販売後においては、菌の抗菌薬に対する感受性の低下により、有効性の面で開発時の成績が得られないことは珍しくない。製造販売後においても PK/PD に関連するデータを集積することにより、より効果的な用法・用量を検討することができる。また、製造販売後における用法・用量の検討は、ライフサイクルマネージメントにも有用である。

1.4. 耐性菌の出現防止及び副作用の軽減

PK/PD の検討は有効性だけでなく、耐性菌の出現防止及び副作用の軽減においても考慮すべき重要な事項である。したがって、有効性に関する PK-PD の検討は重要であるが、耐性菌の出現抑制、及び副作用軽減に関する PK/PD の検討も考慮して用法・用量を決定することが重要である。

2. 試験計画・実施方法

本項では、抗菌薬の能率的な臨床開発と適正な臨床使用のための情報を得る観点から、臨床における PK/PD を検討する上で、非臨床 PK/PD 試験成績の利用、臨床における PK/PD を検討するための試験計画や試験計画立案時の留意点等について記載する。

抗菌薬の領域は、医薬品の中でも PK/PD 研究が進んでいる領域であり、抗菌薬の有効性と PK/PD パラメータとの相関性が知られている。新規抗菌薬であっても、ヒト PK をシミュレートした *in vitro* モデルや、動物を用いた *in vivo* 感染モデルを利用することにより、PK/PD パラメータと有効性の関係の推測が可能である。

PK/PD パラメータのターゲット値の算出においては、ヒトでの PK 情報が必要不可欠である。

また、薬物濃度と効果の関係を考える上で、本来、感染部位における抗菌薬の濃度を用いることが望ましいが、臨床試験においては測定困難な場合が多く、血中の薬物濃度で代替している。抗菌薬の特性によっては、体液中・組織内における薬物濃度を測定しておくことも有用となる場合がある。

抗菌薬は感染症を対象としており、被験者への倫理的配慮から、プラセボや低用量を設定した用量反応試験の実施は困難である。したがって、用量反応性を厳密に

検討することが難しい。これに対し、PK/PD に関連する試験データを総合的に勘案することにより、科学的に用法・用量の至適化を図ることができる。

PK/PD 解析には、主に有効性との関連を目的とする解析と、安全性との関連を目的とする解析が考えられるが、解析対象集団の取扱いは、両者において異なることが一般的である。解析対象集団の取扱いについては、試験実施計画書又は解析計画書に明記する必要がある。

耐性菌及び副作用における PK/PD 解析については、現在までにその成績が十分でなく、今後、情報を集積していく必要がある。

2.1. PK/PD 解析における第 I 相試験の役割

新規有効成分をヒトに対して初めて投与する試験は、通常、健康な志願者を対象とし、PK 及び安全性（忍容性）を確認することを目的とする。標準的な薬物動態試験法により経時的な多時点採血が行われ、PK に関する基本的な情報を得ることができる。ここで得られた血中薬物濃度データを基に、当該成分のヒトにおける基本的な PK モデルを構築することができる場合が多い。このような PK モデルは、以後に実施する患者を対象とした臨床試験における PPK 解析のための採血計画の立案やデータ解析を行う上で極めて重要な基本情報となる。

主要代謝物（活性／非活性とも）を含めた抗菌薬の体内からの消失経路及び薬物収支を明らかにすることは、有効性や安全性の評価に有用な場合がある。

また、安全域の狭い抗菌薬においては、この段階の試験において可能な限り広範な用量を検討することにより、MTD（Maximum Tolerable Dose：最大耐用量）を求めるとも可能となる。第 I 相試験における PK 情報は、副作用発現と PK パラメータの関係を明らかにする際や、PK/PD パラメータから最適な用法・用量を明らかにする際において、有用な情報を与える可能性がある。

2.2. 第 II 相試験における PK/PD 解析

この段階の臨床試験の目的は、当該薬剤の第 III 相試験に用いるための適切な用法・用量設定を行うことであり、原則として、複数の種類の用法・用量を用いた検討を実施する必要がある。

非臨床 PK/PD 試験において、薬効と相関する PK/PD パラメータを明らかにし、治療効果を得るために必要な PK/PD パラメータのターゲット値を算出する。第 I 相試験で得られるヒト PK データと、対象とする菌種の臨床分離株の感受性（MIC）から、PK/PD パラメータのターゲット値が得られる用法・用量を選択し、第 II 相試験実施のための用法・用量設定の根拠又は参考とする。

次に、これらの第 II 相試験結果から、患者における PK/PD パラメータのターゲット値の推定を行い、用法・用量の妥当性について検討を行う。MIC 値としては、MIC₉₀ 値を用いることが適切である。必要に応じ、MIC 付近においては、2 倍希釈ではなく、細かい濃度設定を行うことも有用である。

感染症の場合は、疾患（感染部位）が多岐にわたり、それぞれ感染症の状態が異なる。用法・用量の検討では、単一の疾患において可能な限り多くの症例を集積して行

うことが試験の精度を高める上で重要である。広域の菌種に対する適応を目的とした開発を行う場合は、呼吸器感染症等、比較的多くの症例が集積しやすい疾患を対象に試験を実施することが望ましい。

患者のPKパラメータの推定には、PPK解析によりPKモデルを構築することが有用である。PPK解析による検討方法については、本ガイドライン3章に記述する。

2.3. 第Ⅲ相試験におけるPK/PD解析

2.3.1. 比較臨床試験

この段階の臨床試験では、第Ⅱ相試験における用法・用量検討においてPK/PDパラメータの適切なターゲット値が得られた用法・用量を用いて行われるが、その用法・用量をより精密に検討する意味でも、PK/PDパラメータの検討を引き続き行っていくことが望ましい。ただし、盲検下比較試験においてPK/PD解析を実施する場合は、臨床試験の盲検性を維持するための適切な方策が必要である。

2.3.2. 比較臨床試験以外の臨床試験

用法・用量検討や比較臨床試験では、呼吸器感染症等の単一の領域におけるPK/PDパラメータの検討が行われる。それに対して、この段階では、その他の疾患においてもPK/PDパラメータの検討から、用法・用量の設定に関する情報を導き出せる可能性があり、可能な限り多くの症例において、PK/PDパラメータが算出できるよう、血中薬物濃度測定及び微生物学的検査を適切に行うべきである。

なお、PPK解析は、この段階においては、患者における個体差要因の解析、特定の要因を持つ患者集団における用法・用量調節等に有益である。

2.4. 特定の要因を持つ患者集団を対象としたPK/PD解析

小児、高齢者、腎機能低下患者、肝機能低下患者、代謝酵素活性が低下している患者等の特定の要因を持つ患者集団のPK成績を用いたPK/PD解析は、当該患者集団における最適な用法・用量を示す上で貴重な情報となる。前項で述べたように、血中薬物濃度については、被験者1名当たりの採血回数を減らす工夫をし、可能な限り多くの患者集団の情報を得ることが重要である。

小児臨床試験におけるPK/PDの検討については、本ガイドライン5章に記載する。

3. PK/PD データ解析方法・報告方法

3.1. PK/PD データ収集の留意点

抗菌薬の臨床試験においては、一般的に、設定されたいずれの用法・用量においても高い有効性が期待できる範囲で臨床試験が実施されることから、有効例数に比較し無効例数が少ないデータとなる。また、用法・用量の種類が少ないことから、PKパラメータの変動範囲が大きくない可能性がある。さらに、PK/PD解析においては、個々の患者において、薬物濃度（一般的には血中薬物濃度）、原因菌の特定並びに原因菌に対するMIC及び有効性（微生物学的効果、臨床効果）の3種類のデ

ータが揃っていることが必要である。さらに、正確なデータを入手するために検体の採取法、検体の安定性を考慮した輸送方法等にも注意する必要がある。

臨床データを用いた PK/PD 解析においては、以下に述べる解析方法を参考にすることが有用である。

3.2. モンテカルロシミュレーションの活用

臨床試験における PK/PD モデリング及びシミュレーションは、臨床試験の成功確率を上げるために有用である。具体的には、患者集団における PPK パラメータ及び原因菌の感受性分布 (MIC 分布) データを用いたモンテカルロシミュレーションにより、PK/PD パラメータのターゲット値に対する期待有効確率を推定し、最適な用法・用量を推定する。

また、臨床試験における PK/PD パラメータのターゲット値の推定については、以下の方法を用いることが有用である。

3.3. 母集団薬物動態 (PPK) 解析とベイズ推定

患者を対象とした臨床試験では、各患者から多数ポイントの血中薬物濃度データを得ることは困難であるが、PPK 解析及びベイズ推定の手法を用いることにより、被験者 1 名当たりの採血回数が比較的少なくても、当該被験者の PK パラメータを推定し、血中薬物濃度推移をシミュレーションすることが有用である。妥当な PPK モデルを構築するために、第 I 相試験において構築されたヒトにおける基本的な PK モデルを参考にして、適切な採血時点をあらかじめ計画すべきである。

また、PPK 解析を前提とした採血を実施する場合においても、投与量、投与時刻 (点滴投与の場合は投与開始及び終了時刻)、採血時刻及び血中薬物濃度値の全ての情報が揃って始めて意味のある情報となるため、ワークシート、調査表等を作成し、これらを正確に記録することが極めて重要である。

3.4. PK/PD ターゲット値の算定

- (1) 臨床試験において各被験者から得られた原因菌に対する MIC 及び PK パラメータ (血中薬物濃度) を用いて、各被験者における PK/PD パラメータ (AUC/MIC、 C_{max} /MIC、 $T > MIC$ 等) を算出する。
- (2) (1) で得られた PK/PD パラメータと有効性 (微生物学的効果又は臨床効果) との関係について検討し、ターゲット値を算定する。主なターゲット値の算定方法としては、Range ごとに分類した PK/PD パラメータと有効率との関係からターゲット値を算定する方法、又は PK/PD パラメータと累積有効率及び累積無効率との関係から、ターゲット値を算定する方法が報告されており、臨床的に意味があるターゲット値として視覚的に理解しやすいため、参考にとよい。また、統計的手法を用いてブレイクポイントを探し、ターゲット値の算定を行う方法として、CART (Classification and Regression Tree : 2 進再帰分割法)

や Logistic regression 解析（ロジスティック回帰分析）が報告されているが、得られたターゲット値が臨床的に妥当であれば、この値を参考にしてもよい。

3.5. タンパク結合率（非結合形薬物濃度）

一般的に、血清タンパク（主に、血清アルブミンや α_1 -酸性糖タンパク）と結合していない抗菌薬が薬効を発揮すると考えられているので、タンパク結合率を考慮した非結合形薬物濃度を用いて PK/PD パラメータ値（ $fAUC/MIC$ 、 fC_{max}/MIC 、 $fT>MIC$ 等）を算出し、検討することも重要である。

3.6. 影響因子

3.6.1. 宿主側の因子

PK/PD 解析で考慮すべき因子として、感染部位、肝臓、腎臓等の機能低下、加齢による生理機能の低下、小児（特に新生児）は成人の PK と異なること等が挙げられる。また、新生児、高齢者等で免疫能が成人と比較して低いことが予測される場合や、抗がん剤やステロイド剤の併用により免疫抑制状態が予測される場合は、治療効果が期待できる PK/PD パラメータのターゲット値が大きくなることが推定される。

3.6.2. 菌側の因子

原因菌と抗菌薬との組み合わせ（殺菌力、Post-antibiotic effect (PAE) 等）、バイオフィーム形成等により、治療効果が期待できる PK/PD パラメータのターゲット値が変動する可能性がある。また、細胞内寄生菌では標的細胞内における薬物濃度と、血中薬物濃度との関係を補正する必要性も考えられる。

3.7. 複数菌感染の場合のデータの取扱い

複数菌感染の場合の PK/PD 解析は、臨床効果に加えて、原因菌ごとの微生物学的効果でも検討する。

3.8. 複数の PK/PD 関連試験結果が得られた場合の評価方法

基本的には、各試験で得られた PK/PD 解析の結果は、試験ごとの報告書として、それぞれまとめることが望ましい。複数の PK/PD 試験を実施した場合、対象患者集団の背景（疾患、原因菌種、患者数等）が異なれば PK/PD パラメータのターゲット値等は一致した値になるとは限らない。また、類似の患者背景で複数の試験結果が得られた場合は、併合解析を実施し、まとめることも有用であるが、対象疾患の異なる臨床試験成績を併合する場合は、併合解析が可能であるとする科学的根拠、すなわち、体液・組織内薬物濃度の類似性、病態や原因菌の類似性等について示すことが重要である。

4. 抗菌薬のライフサイクルマネジメントにおける PK/PD の位置付け・活用方法

4.1. 開発の段階

本段階における PK/PD の検討は、用法・用量の妥当性を確認する目的で、個々の症例における薬物濃度（感染部位の推定値も含む）と有効性（臨床効果・微生物学的効果）又は安全性との関係を検討することが望ましい。また、有効性のみならず、耐性菌の出現を最小限に抑えることを念頭において、用法・用量を設定することは、抗菌薬のライフサイクルを可能な限り長くするための有用な手段と考えられる。

4.2. 製造販売後の段階

本段階で実施される臨床試験又は調査においても、PK/PD の検討を継続し、PK/PD 解析が可能な症例の情報を蓄積していくことが望ましい。その結果、適応菌種・適応疾患の組み合わせ、開発の段階で除外されていたような特定の要因を有する集団、PK/PD 解析が実施されなかった疾患等に対して最適な用法・用量の推定が可能となる。また、副作用発現と関連する PK 及び PK/PD パラメータの検討には多くのデータが必要となることから、製造販売後において検討可能なデータを蓄積していくことは極めて重要である。

既存の抗菌薬で、用法・用量設定の根拠が明確でないものについては、PK/PD の観点から、現在用いられている用法・用量が科学的に支持できるものであるかを確認することを推奨する。この検討により、さらに効果的な用法・用量が見出されることもあり得るため、抗菌薬のライフサイクルを延長させることにも役立つと考えられる。

発売からかなりの年月が経過している抗菌薬については、感受性の低下により有効性の面で開発当時と同様の成績が得られないことも珍しくないため、現時点において最適と考えられる用法・用量を、PK/PD の観点から再検討することが望ましい。その際、原因菌の感受性の変遷を用法・用量に反映させる手段として、近年分離された臨床分離株の感受性分布 (MIC 分布) データと想定される患者集団における PPK パラメータから、モンテカルロシミュレーションを行うことは有用である。

5. 小児臨床試験における PK/PD 解析

5.1. 小児臨床開発の進め方

小児科領域においても PK/PD を活用した臨床開発が望まれ、以下の点が重要と考えられる。

- ・ 成人の第 I 相試験成績を踏まえた小児における PK の予測及び小児感染症における原因菌の感受性分布の予測から、モンテカルロシミュレーション等により有効性を推定すること
- ・ 幼若動物における毒性試験、成人の臨床試験、同種同効薬の安全性情報等から、小児における安全性を推定すること (ICH-E11 及び M3 参照)

- ・ 小児の臨床試験においても、有効性及び安全性の評価とともに、小児患者でのPK/PD解析データを集積すること。これにより、成人における有効性データを外挿できる場合もありうる

5.2. 成人の臨床試験が先行している場合の小児臨床試験

小児臨床試験における用法・用量を検討する際の検討方法の例を以下に示す。

- (1) 下記の成績等を基に、小児におけるPK（特に分布容積、排泄に関わる腎機能及び代謝酵素の発達的变化等）を考察し、体重、体表面積換算等を考慮し、用法・用量を補正する必要性の有無を検討する。
 - ・ 幼若動物及び成熟動物におけるPKに関する成績
 - ・ 成人及び小児由来の組織又は細胞を用いた *in vitro* 試験等での代謝に関するデータ
 - ・ 成人のPK
- (2) 小児用製剤（例：細粒）と成人用製剤（例：錠剤）において剤形が異なる場合は、製剤間のPKの類似性を検討する。
- (3) 成人のPKパラメータを基に、上記(1)及び(2)の検討内容を考慮し、種々の用法・用量における小児のPKパラメータを推定する。
- (4) 小児感染症における原因菌の分離頻度を考慮した対象菌種の感受性（MIC）分布（度数分布）を推定する。
- (5) 小児における推定PKパラメータ（平均±標準偏差）に適切な分布（例：対数正規分布）、及び推定MIC分布（度数分布）に適切な分布（例：カスタム分布）を仮定して、モンテカルロシミュレーションを行い、成人患者で得られたPK/PDパラメータのターゲット値を上回る目標達成確率（期待有効率）を種々の用法・用量について算出する。
- (6) PK/PDパラメータのターゲット値を上回る目標達成確率（期待有効率）より、小児感染症に対する有効性が期待される小児の用法・用量を選択する。

5.3. 成人の臨床試験が実施されていない場合の小児臨床試験における留意点

非臨床試験から得られたPK/PDパラメータ及びそのターゲット値を基に、小児における用法・用量を推定する（1.1章参照）。なお、試験の実施に際しては、上記5.2章を参照すること。

5.4. 小児におけるPK/PD解析の課題

小児領域臨床試験におけるPK/PD解析の課題を以下に示す。

- (1) 採血量の制限があるため、高感度の薬物濃度測定法の開発が望まれる。
- (2) 採血回数を最小にするためにPPKや他の最適サンプリング理論の利用や、苦痛を最小限にするための留置カテーテルの使用等が有用である（ICH E11参照）。

- (3) 吸収・排泄等に関わるトランスポーター、代謝酵素等の発達及び血清タンパク結合の年齢による変化等に関しては十分明らかとなっていないため、小児由来の試料を用いた *in vitro* 試験等を参考に、予測を行うことは有用である。

5.5. その他の留意点

成人患者で得られた PK/PD パラメータのターゲット値により、臨床的に推奨される用法・用量を推定した場合は、小児臨床試験で得られた有効性、安全性及び PK から、必要に応じて、小児における用法・用量を調整（修正）することも重要である。

なお、先行する成人の臨床試験のない場合の安全性の評価については、必ずしも PK と副作用の関係が明らかではないこともあることから、安全性評価のためには、ある程度の症例数を集積することが必要であろう。

6. 血液以外の検体を用いた薬物濃度測定の意義

外科的切除検体、気管支肺胞洗浄液（BALF）、髄液等の感染部位の検体採取が行われる場合は、その機会を用いて薬物濃度測定のための検体を得ることが可能である。感染部位の薬物濃度の情報については、このように限られた被験者からの情報であっても、血中薬物濃度と組織移行性の関係が明らかにできるため、重要な情報である。したがって、抗菌薬の特性を考慮して、喀痰、尿等の感染部位の薬物濃度測定が比較的容易に実施できる場合を含め、可能な限りこれらの検体の薬物濃度測定を臨床試験実施計画に盛り込んでおくことが良い。

おわりに

今日、抗菌薬による感染症治療の適正化、抗菌薬の臨床試験の能率化に、PK/PD 解析とその成績の蓄積が欠かせないものとなっている。本ガイドラインでは、抗菌薬臨床試験における PK/PD の検討の重要性、その方法及び試験実施上の留意点を述べた。

抗菌薬の用法・用量を決定する上で、臨床試験の各段階において PK/PD の検討を実施し、その成績の蓄積が重要となる。本ガイドラインを考慮し、質の高い PK/PD の検討が実施されるよう希望する。

【関連する指針、ガイドライン】

- ・「「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」について」（平成 6 年 7 月 25 日付け薬審第 494 号）（ICH E4）
- ・「臨床試験の一般指針について」（平成 10 年 4 月 21 日付け医薬審第 380 号）（ICH E8）

- ・「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成12年12月15日付け医薬審第1334号）（ICH E11）
- ・「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）（ICH M3）
- ・「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成13年6月1日付け医薬審発第796号）
- ・「「医薬品開発における生体試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」について」（平成25年7月11日付け薬食審査発0711第1号）
- ・「「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（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」について」（平成26年4月1日付け薬食審査発0401号第1号）