

医療現場における 新医薬品の評価 の手引き

編集 | 日本医薬品情報学会 学術委員会

How to evaluate new drugs
in clinical settings



一般社団法人

日本医薬品情報学会

Japanese Society of Drug Informatics

「医療現場における新医薬品の評価の手引き」について

新医薬品は一定の有効性と安全性が評価されたのちに上市されるものであるが、医療現場での使用経験がないことや、開発時の情報だけでは適正使用の観点から不足する点もある。したがって、市販後にその医薬品を医療現場で有効かつ安全に使用するためには、その医薬品の特性や注意点、不足している情報などを十分に理解し、適正使用のための対策を検討することが重要である。そのためには、その新医薬品の情報を適切に評価して、有効に活用する必要があるが、医療現場で新医薬品の情報をどのような視点と手法で評価・活用するかを解説した手引きがなかった。そこで、日本医薬品情報学会では新設された学術委員会において、「医療現場における新医薬品の評価の手引き」を作成した。

本手引きは、「医療現場において新医薬品をどのように評価したら良いのか」という視点のもと、新医薬品の「開発の経緯・製品特性」「薬効・薬理」「臨床試験」「薬物動態・PK/PD」「妊婦・授乳婦」「製剤学的事項」に関する22の Question & Commentary で構成されている。どこからも読み始められるため、医療現場で実際に評価が必要となった内容や、興味のある内容について適宜、本手引きの各 Question & Commentary を活用頂きたい。一方で、新医薬品の評価に関して系統的に学びたい場合は最初から順番に読んでいくことも有用であろう。また、より深く学びたい場合には参考文献やその領域の教科書などを参照いただきたい。

一般社団法人 日本医薬品情報学会

学術委員会

委員長

大野 能之 東京大学医学部附属病院薬剤部

副委員長

富田 隆志 広島大学病院薬剤部

委員（五十音順）

小原 拓 東北大学病院薬剤部 /
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・
疫学部門

近藤 悠希 熊本大学大学院生命科学研究部 薬物治療設計学分野
(臨床薬理学)

鈴木 貴明 山梨大学医学部附属病院薬剤部

編集協力（五十音順）

酒井 隆全 名城大学薬学部 医薬品情報学研究室

畠山 史朗 山形大学医学部附属病院薬剤部

Contents

Question & Commentary

「開発の経緯・製品特性」「薬効薬理」の評価 (大野 能之)

1. 開発の経緯の情報から何を検討したら良いか? 1
2. 製品の治療学・製剤学的特性の情報から何を検討したら良いか? 2
3. 薬効・薬理に関する情報から何を検討したら良いか? 3
4. 同効他剤との薬効・薬理の比較における注意点は? 5

「臨床試験」の評価 (富田 隆志)

5. 臨床試験情報をどのように入手するか? 6
6. 臨床試験の患者背景・試験条件から何を評価するか? 8
7. 臨床試験での被験薬投与方法から何を評価するか? 11
8. 臨床試験の評価項目とその結果の意義をどう評価するか? 12
9. 臨床試験の副作用情報をどう評価するか? 15

「薬物動態・PK/PD」の評価 (近藤 悠希)

10. 薬物動態パラメータをどのように評価したら良いか? 17
11. バイオアベイラビリティをどのように評価したら良いか? 18
12. 主たる消失経路(クリアランス)をどのように評価したら良いか? 20
13. PK/PDに関する情報をどのように評価したら良いか? 21
14. 薬物動態学的相互作用に関する情報をどのように評価したら良いか? 22

「妊婦・授乳婦への投与」の評価 (小原 拓, 酒井 隆全, 畠山 史朗)

15. 新医薬品における妊婦・授乳婦の位置づけをどのように考えるか? 24
16. 新医薬品において得られる妊婦・授乳に関する情報は何か? 26
17. 妊婦・授乳婦に関連する動物実験のデータをどのように考えるか? 28

「製剤学的事項」の評価 (鈴木 貴明)

18. 製剤学的な情報はどこから得られるか? 33
19. 構造・物理学的特性から何を評価するか? 34
20. 添加物の情報から何を評価するか? 35
21. 薬剤の安定性をどのように評価し、何を考える必要があるか? 37
22. 薬剤の溶解性をどのように評価し、何を考える必要があるか? 38

「開発の経緯・製品特性」「薬効薬理」の評価

1

開発の経緯の情報から何を検討したら 良いか？



- ・対象疾病の概要（疫学、予後、治療の現状など）を把握する
- ・主たる特徴や同効他剤との違いを把握する
- ・どのような医療ニーズの充足が期待されるのかを考える

近年、多様な創薬技術により、低分子医薬品だけでなく抗体医薬品をはじめ、様々な医薬品が開発されてきている。一方で、同じ疾病領域の治療薬として、新たな薬剤が複数開発されてきた場合、今後それぞれの薬剤がその領域においてどのような位置づけの薬剤となっていくのかは不透明なことも多い。また、抗体医薬品と低分子医薬品では有効性や安全性のほか、用法用量やコストの違いなどもあり、その新規医薬品の持つ価値を総合的に判断する必要がある。そのためには、対象疾病の概要（疫学、予後、治療の現状など）を把握したうえで、その新規医薬品の主たる特徴や同効他剤との違いにより、どのような医療ニーズの充足が期待されるのか、逆に課題は何なのかを評価することが重要となる。

例えば、新しい抗真菌薬が開発されたとする。その開発の経緯として、作用機序の説明、プロドラッグ化されていること、*in vitro*における抗菌作用や動物実験の概要、海外での承認状況と国内での開発過程が紹介されていた場合、どのようなことを検討すべきであろう。

作用機序については、既存の抗真菌薬との違いがあるのか、もし違いがあるのであれば、その違いによる臨床的な利点あるいは欠点があるのかが重要となる。また、プロドラッグ化されているのであれば、それにより何が改善され、臨床的にはどのような利点あるいは欠点があるのかを理解する必要がある。*In vitro*試験や動物実験の概要は、具体的にそのデータを見ることが重要であり、またそのデータはヒトにおいて臨床で使用される濃度や用量に当てはめても同様に解釈可能なのかも重要である。これら进行评估するためには、適切な考え方が必要であり、その具体的な評価手法については、この後の項目で解説されるが、「開発の経緯」の情報は「何を具体的に評価したらよさそうか」ということを判断するために最初に確認したい情報である。また、海外での承認状況については、適応（効能・効果）が本邦の承認内容と同じかどうかを確認することも重要であり、もし違うのであれば、なぜ違いが生じたのかの開発上の理由も確認し、その妥当性を評価することも肝要である。

製品の治療学・製剤学的特性の情報から 何を検討したら良いか？



・製品特性の利点の臨床的意義や利点の裏にある欠点を考える

総合製品情報概要や医薬品インタビューフォームの製品特性に関する項目には、有効性・安全性、リスクベネフィットバランス最適化のための投与対象・投与方法、薬理的な活性・選択性、治療上重要となる位置づけなど、その薬剤の様々な利点が記載されている。これらの情報はその薬剤の位置づけを考えるうえで、もちろん重要で有益なものであるが、その製品特性の利点の臨床的意義や利点の裏にある欠点を考えることが肝要である。

例えば、臨床試験において、既存の同効薬に対する非劣性や優越性が示されたことが治療学的特性として記載されていたとする。この場合、まずその対照薬となった同効薬の位置づけを確認することが必要不可欠である。すなわち、その対象薬がその適応に対して第1選択薬として確立しているのかなどである。また、優越性を示せたとしても、その差が臨床的に重要な差なのかどうか、安全性の違いはないのかどうか、利便性はどうかなどにより、優越性が示されたからといって必ずしも有用性が高いとは限らない。対照群を置かない試験で有効率が示されているのであれば、その有効率は標準的治療と比べて高いのかどうかを評価しないと、その有効率の意義を解釈出来ない。

現在、様々な製剤学的な工夫による製剤学的特性を謳っている薬剤がある。例えば、バイオアベイラビリティが製剤学的工夫により改善している製剤が開発されたとする。その場合、考えられる利点としては、服用量が少なくなる、吸収のバラつきが少なくなる、注射薬と経口薬の切り替えがしやすい、などがあるかもしれない。一方でバイオアベイラビリティを高めるために用いた溶解剤による毒性、剤型変更による用法の違いや安定性、利便性の違いなどが問題になるかもしれない。

3

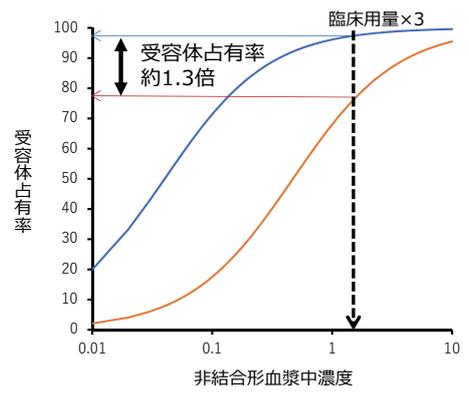
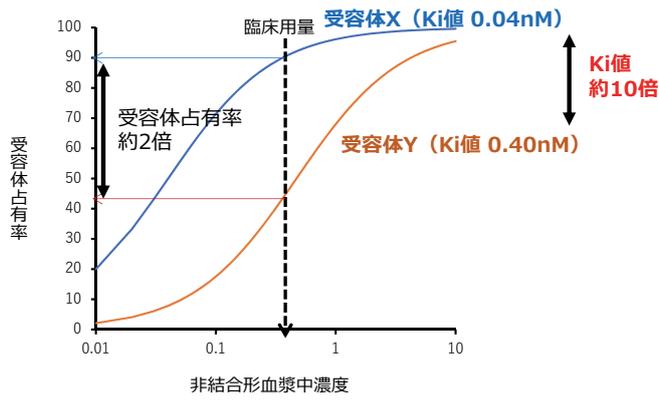
薬効・薬理に関する情報から
何を検討したら良いか？

- ・その薬剤がなぜ適応疾病に効くのか理解する
- ・どのような副作用が起こりうるのか評価する

薬効・薬理に関する情報は、その薬剤が何故その疾病に効くのか、どのような副作用が起こりうるのかを評価するための根源となる情報である。作用機序においては、新規の作用機序なのかどうか、新規作用機序であれば、その標的となる機能や分子は病態におけるどの部分であり、どの程度関与しているのかを理解する必要がある。また、その作用強度を評価した非臨床試験における濃度や動物実験での用量は、臨床における反応性を考察する根拠データともいえる。ただし、同効他剤との比較においては、薬物動態や用量設定の違いも影響するので、非臨床試験における濃度や動物実験での用量の相違がそのまま臨床での相違を反映するわけではない点にも注意が必要である。また、標的分子に対する選択性の意義を考えると重要である。病態に関与する分子が明確にわかっているならば、その分子に選択性が高いことは有意義かもしれないが、複数の分子が関与していれば、それらの複数の分子に作用したほうが有意義かもしれない。逆に本来は標的にしていない（オフターゲット）分子への作用発現濃度の情報から、臨床においても作用する可能性、作用した場合に起こりうる副作用を評価することも肝要である。

例えば、ある薬剤 A は既存の同効薬 B に比べて、副作用の標的受容体である受容体 Y に対して主作用の標的受容体である受容体 X への選択性が約 10 倍高いことが示されていたとする（すなわち、薬剤 B は両受容体に対する阻害定数 (K_i) が同じであるのに対して、薬剤 A は受容体 X の K_i 値が受容体 Y の K_i 値の約 $1/10$ とのデータがある）（図 3-1）。この場合、臨床用量を用いた場合の作用部位の濃度がどの程度なのかによって、効果と副作用の選択性が変わってくる。例えば、この図のケースであれば、確かに臨床用量では受容体 X の占有率は 90% 程度と十分に占有しているが、受容体 Y の占有率は 45% 程度である。しかし、臨床用量の 3 倍量では受容体 Y も 80% 近く占有する。すなわち、個人差や過量投与、相互作用などにより、濃度が 3 倍程度になれば受容体 Y を介した副作用のリスクが十分に高くなる可能性を考えなくてはならない。このように *in vitro* における選択性が約 10 倍高いからといって、必ずしも臨床におけるリスクが十分に低いとは言えないので、濃度と薬理作用の関係（PK/PD）を考えることが重要となる。また、逆に医薬品リスク管理計画（RMP）などにおいて同効薬で報告されている副作用について特定されたりリスクや潜在的なリスクとして記載されており、十分な臨床データが得られていない場合に、その副作用の標的部位（オフターゲット）が分かっているならば、上記の考え方で、ある程度その薬剤のリスクを定量的に考察することも可能となる。

非臨床試験の結果の懸念から実施された臨床薬理試験の結果についても、その用量反応性やポジティブコントロールとの差などから同様に、承認用法・用量での外挿性や安全性を評価することが重要である。



$$\text{受容体占有率 (\%)} = 100 \times \frac{\text{非結合形濃度}}{\text{非結合形濃度} + \text{Ki値}}$$

※ Ki値 : 50%阻害濃度

図3-1. *In vitro* 受容体選択性 (Ki 値) と *in vivo* 受容体占有率の関係の例

4

同効他剤との薬効・薬理の比較における
注意点は？

- ・ *In vitro* における薬理作用の強度の比較のみで、臨床効果の違いを考察しない
- ・ 臨床効果は薬理作用の強度、濃度、時間などの多変数関数として表される

薬効・薬理に関する情報として、標的部位に対する作用強度が同効薬と対比して示されていることがある。*In vitro* における受容体への結合親和性、酵素への阻害定数、抗菌スペクトル（最小発育阻止濃度；MIC）などである。しかし、これらのデータを単純に薬剤間で比較して、この薬剤はあの薬剤よりも〇〇の作用が強いとか、△△への抗菌作用が強いと判断するのは適切でない。これは抗菌薬の場合は MIC の縦読みは御法度とも呼ばれている。同じ薬剤の中で、どの標的部位や菌への作用が強そうかの判断には役立つが、他の薬剤と直接比べてしまうと、それは前項でも述べたように、それらの薬剤が投与された場合の濃度や時間の関数が含まれていない点に注意が必要である。逆に言えば、*in vitro* の作用強度に関するデータでも、濃度や時間の概念も加味して同効他剤との比較を考察することは重要である。例えば、新薬 A のある受容体 X への阻害定数（ K_i 値）のデータと臨床用量における平均非結合形血漿中濃度から受容体占有率が計算可能である（前項参照）。その占有率を同効他剤の既存薬 B と比較することで、受容体 X の阻害に関連した臨床における作用強度の違いの考察は可能である。ただし、この場合も標的部位における濃度が非結合形血漿中濃度と同様との仮定が合理的であるかどうか、標的部位の濃度と血漿中濃度の時間推移を平行と仮定して良いか、その臨床効果はその受容体への作用強度のみで説明可能なのかなど、その推測の妥当性や限界も考慮する必要がある。したがって、*in vitro* の作用強度のデータのみにも頼ることなく、やはり臨床薬理試験や臨床試験における有効性・安全性のデータを重視することが肝要である。

一方で、臨床薬理試験のデータにおいても、その試験用量が実臨床の用量と乖離がないか、反復投与した場合にも同様と考えられるか（薬物の蓄積、持続的な曝露による影響など）も注意が必要である。また、その試験結果が臨床的に問題になる程度なのかどうかも個別に検討をすることが重要である。

薬効薬理の同効他剤との比較は、第Ⅲ相臨床試験などの二重盲検化・無作為化された条件下で比較された2群間の主要評価項目で検証された情報に基づくのが望ましい。しかし、全ての同効他剤間でこうしたデータを入手することは現実的ではない。プラセボ対照の異なる第Ⅲ相臨床試験の効果に関する情報をもとに複数の同効薬剤の比較を行うことは、登録した症例の病期・治療歴など背景が異なるため慎重な配慮が必要となる。

「臨床試験」の評価

5

臨床試験情報をどのように入手するか？



- ・添付文書、インタビューフォーム、審査報告書、申請資料概要の該当項目を確認する
- ・審査報告書では、申請企業の見解と PMDA の評価も確認できる
- ・臨床研究データベース、学術論文で追加情報を確認できる場合もある

新医薬品がどのような臨床試験を経て承認に至ったか、その確認のためにはまずその臨床試験の情報へのアクセス手段を把握しておく必要がある。

新医薬品の承認申請に係る主要な臨床試験の結果は、添付文書の「17. 臨床成績」の項で概説されている。通常、承認審査の過程ではこれ以外にも複数の試験が評価されており、その多くは医薬品インタビューフォームで一覧になっている（記載要領2018、V. 5(1) 臨床データパッケージ）。各試験の内容はインタビューフォーム「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」以降、審査報告書（7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略）、申請資料概要で確認できる。2019年から適用されている新記載要領の添付文書では、申請資料概要が公開されている場合には主要文献の項で該当する資料番号を併記するよう定められており、情報を辿りやすくなっている（CTD 2.7.6.xx、などと記載される）。なお、小児、ある疾患の特定の病型など、一部の患者層が適応から外れている場合、承認審査資料に含まれているにも関わらず、適応外の患者群を対象とした試験そのものがインタビューフォームに記載されていないという事例もあるので、審査報告書にも一度は目を通しておくとよいだろう。審査報告書では、各試験のデザインの妥当性や結果の解釈について、申請企業の見解と、それに対するPMDAの考えも確認できる。いずれも絶対的な正しい評価ではないことに留意は必要だが、自身の評価の参考にできるだろう。これらはいずれも PMDA ウェブサイトの医療用医薬品情報検索のページから参照可能である。各資料の記載背景通知などを把握しておくこと、効率良い理解につながる。

また、前向きの臨床試験は通常いずれかの臨床研究データベースに試験内容が登録されている。代表的なものとして米国 NIH（国立衛生研究所）の ClinicalTrials.gov（<https://clinicaltrials.gov/>）や厚生労働省の jRCT（<https://jrct.niph.go.jp/>）などがあり、各ウェブサイトで試験デザインや進捗状況、結果の概要が公開されている。試験の計画当初からの評価項目の変更といった試験デザインの変遷も確認できる。この他、学術誌に掲載されていれば論文でも情報を得ることができ、本文あるいはオンラインのサプリメントなどで詳細な内容を確認できる。申請関係の資料では対照群の情報が得られない場合もあるため、試験の全体像を把握する上ではこういった情報の確認も重要である。ただし、これらの情報と申請資料ではデータカットオフの時点が異なる場合がある点には注意が必要である。

参考資料

- 医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について（薬生発0611第1号令和3年6月11日、令和5年2月17日最終改正）
- 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（薬生安発0608第1号平成29年6月8日、令和5年2月17日最終改正）
- 医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（事務連絡平成31年1月17日、令和5年2月17日最終改正）
- PMDA ウェブサイト 添付文書改訂等の安全対策に関連する通知等
<https://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-mah/0002.html>
- 日本病院薬剤師会、医薬品インタビューフォーム記載要領2018（2019年更新版）
- 日本製薬工業協会、医薬品インタビューフォーム作成の手引き（改訂版）令和2年5月改訂（暫定版）
- 日本病院薬剤師会ウェブサイト インタビューフォーム関連情報
<https://www.jshp.or.jp/activity/interview.html>
- 新医薬品の承認審査に係る情報の公表について（薬食審発0422001号平成17年4月22日、令和5年3月30日最終改正）
- PMDA ウェブサイト 審査報告書・申請資料概要
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0020.html>

6

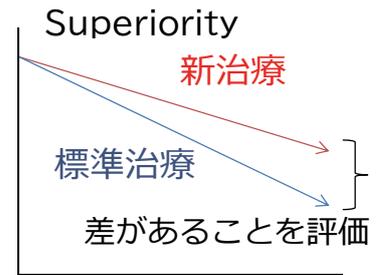
臨床試験の患者背景・試験条件から
何を評価するか？

- ・ 被験薬の位置づけを確立する上で妥当な比較対照群が設定され、対照に対する優越や非劣性に意義が見いだせるか
- ・ 組入基準や除外基準が外的妥当性を制限していないか
- ・ 試験からの脱落が管理され、適切な解析対象集団での解析が行われているか

新医薬品の評価に用いられる臨床試験は、多くの場合前向きに実施された介入試験である。新医薬品が有効である、あるいは安全であるといった判断が、何と比較して、あるいはどのような基準で行われているのかを確認することが肝要である。試験デザインは単群試験と並行群間比較試験に大別され、プラセボあるいは標準治療などを対照とした並行群間ランダム化比較試験が王道と言えるだろう。新医薬品の効果を端的に評価できるのがプラセボ対照試験だが、対象疾患にすでに標準的と言える治療が確立されている状況においてプラセボに優越するという結果を示されても、その新医薬品が有益であるとは判断し難い(そもそも、多くの場合その臨床試験を組むことに倫理的に問題がある)。また、対照群として実薬治療などが置かれていたとしても、それが標準的と呼べる治療内容かどうかの見極めも必要である。被験薬に有利な結果を導くために対照群で不十分な治療が行われるという作為的なものでなかったとしても、臨床試験立案時点では標準治療であったものが、その新医薬品を適用しようとする現在では時代遅れの治療選択肢になってしまっていることもありうる。

対照群に対する有効性の非劣性を検証して、新たな選択肢として認められた、とされていることも多々あるが、果たしてその選択肢に意味があると言えるかの評価が必要である。標準治療が極めて毒性が高いなどといった、新たな治療選択肢が切実に求められる状況がなければ、標準治療に対して有効性非劣性に過ぎない新たな選択肢は、同時に安全性で標準治療に優越する、取り扱いが容易である、安価であるといった利点がなければ、その時点ではあくまで標準治療が無効あるいは適用困難な際の二次選択肢に過ぎないし、長期安全性が不明瞭で、二次治療としてのデータがあるわけでもない事が多く、位置づけを確立できない。標準治療に対する顕著な優位性を持たないのであれば、有効性が優越することを検証されるべきとも言えるだろう。

- 毒性の強い(かもしれない)新治療 vs 標準治療
→ 優越性(superiority)の証明が必要



- 毒性の弱い新治療 vs 標準治療
費用の安い新治療
取り扱いの容易な新治療
患者の負担が少ない新治療
→ 非劣性(non-inferiority)でも意義がある

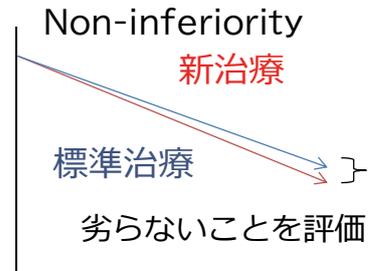


図6-1. 優越性評価と非劣性評価

プラセボ群に割り付けて無治療で経過させることが倫理的に許容できない、標準と呼べる治療手段が確立されていない、対象疾患が希少で症例数が極めて限られているなどの理由で、単群試験で評価されている場合もある。単群試験では治療介入の結果が自然経過と区別がつかず、治療効果があったように見えてもプラセボ効果やホーン効果などの影響も排除できない。単群試験の結果に基づいて有効性が謳われている場合は、有効とする基準を何に基づいて設定しているのかを精査する必要がある。過去に得られている患者の自然経過や別の治療介入の結果（ヒストリカルコントロール）と比較している場合は、評価しようとしている介入内容以外の基本的な治療全体が進展していることが試験成績を押し上げている可能性を考慮する必要がある。プラセボ群を設けることが倫理的に許容できないといった判断が妥当なものだったかどうかとも考慮すべき点になる。

- 自然経過 natural history
- ホーン効果 Hawthorne effect
 - 治療を受けている、観察されている、期待に応えたい、という意識が起こす行動変容の影響
- プラセボ効果 placebo effect
 - 治療を受けるという心理的效果による症状改善
- 介入の真の効果

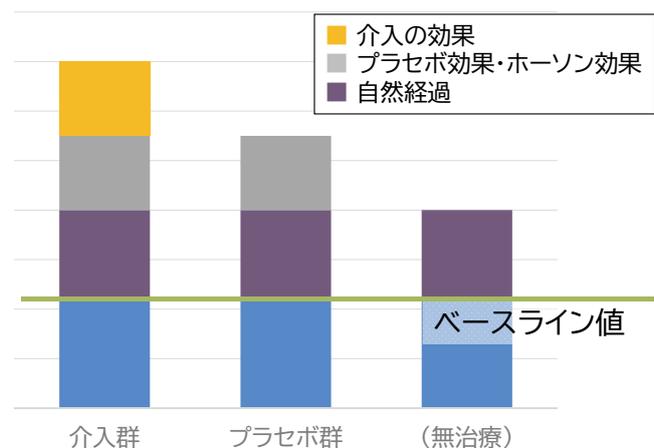


図6-2. 「治療効果」に影響する要素

臨床試験の患者背景にも注目すべきである。臨床試験では、介入の有効性や安全性を検証しやすくするための目的で、組み入れ患者に多くの基準を設けている。承認内容としては細かい背景は特段制限されな

いことも多いが、臨床試験に組み入れられていない患者背景での有効性安全性は検証されていないことを認識する必要がある。あまりにポピュラーな背景因子を除外してしまっている場合などでは、外的妥当性に制限があるとも言える。逆に、広い疾患概念を効能効果としていても、実際の臨床試験で検証されているのはそのうちのいくつかの病型で、その他の病型が臨床試験に組み入れられていない場合もある。こういった場合、臨床試験に組み入れられた病型のみが効能効果とされることが多いが、希少疾患などでは制限は患者不利益につながるといった意見をもとに広い適応で承認されていることもある。薬理作用からはこの病型にも効果が期待できるといった評価が信頼できるのか、利用者に委ねられていると言ってもよい。事実を把握した上で、こういった判断が理にかなったものと言えるかを評価する必要がある。

また、試験からの被験者の脱落には、同意撤回、副作用、追跡喪失など様々な事情があるが、過剰な脱落は試験の内的妥当性に悪影響を及ぼす可能性がある。ランダム化比較試験であっても、脱落が進行すると群間の同質性が失われていくため、可能な限り割り付けられた全例に近い集団間で結果が評価されることが望ましい。割り付け全例を解析対象集団とする intention-to-treat (ITT) 分析、あるいは評価項目の観測値を得ることのできた全例を対象にする full analysis set (FAS、modified ITT と呼ばれていることもある) での分析では、群間で偏った脱落が生じていても、その影響を抑えて評価ができる。他方、FAS 集団には試験の実施計画が守られなかった患者などが、ITT 集団にはさらに一度も被験薬の投与を受けていない患者なども含まれることになるため、評価したい内容によってはプロトコルを遵守・完遂した患者を解析対象集団とする per protocol set (PPS) での分析が好ましい場合もある。評価したい内容を意識しつつ、ITT/FAS での結果と PPS での結果に一貫性があることを合わせて確認できるとよい。

なお、評価時点で必要な検査・測定結果の得られていない欠測例の取り扱いにも注意が必要である。取り扱い方法が事前に設定されていることを前提として、欠測例を何らかのデータで補っている場合は、その方法の妥当性も評価すべきである。欠測の場合にそれ以前の最終観測値を代入利用する last observation carried forward (LOCF) 法がよく用いられているが、自然経過として追跡期間の間に観測値が悪化する疾患では、欠測例での悪化が軽度であるように見えることに留意すべきだろう。

参考資料

- ICH E8 (R1)、「臨床試験の一般指針」の改正について（薬生薬審発1223第5号令和4年12月23日）
- U.S. Food and Drug Administration. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. 2016
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials>
- Schulz KF et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. Ann Intern Med 2010; 152(11): 726-32. PMID: 20335313

7

臨床試験での被験薬投与方法から 何を評価するか？



- ・被験薬投与の具体的方法と承認用法用量との違いを確認する
- ・承認用法用量や投与方法の設定経緯を把握する
- ・調製方法や減量規定の設定経緯や、根拠情報を確認する

有効性安全性を検証した臨床試験での具体的な被験薬の投与方法が、承認された用法用量と異なっていることがある。例えば、1日1回服用として承認されている内服薬の臨床試験での服用タイミングが食後や就寝前と指定されていた、といったことがある。違いがある場合、その違いは許容してよいものかどうか、どういった根拠で用法用量が設定されたのかを把握しておくこととよいだろう。具体的な投与方法が細かく指定されていない場合には、使用方法を定めていく上で臨床試験の投与方法が参考にできる場合もある。

最近の承認品目では、注射薬の希釈液量や投与速度など、臨床試験での設定・手順通りの内容が非常に細かく添付文書に反映されていることも多い。その内容でしか有効性安全性の検証が行われていない、ということは事実だろうが、投与時の濃度や投与速度の変更に実質的な問題があるのかどうか把握しておくことも必要だろう。なぜそのような設定となったのかの経緯、その条件から外れてしまう異なる条件での安定性や局所刺激などのデータがあるかなどの情報が必要になる。

また、腎機能・肝機能低下例や、副作用発現後の再開時用量などに数段階の減量用量が設定されていることがあるが、これらにも具体的な根拠の有無を追求しておく価値がある。主に腎排泄によって消失する薬剤での腎機能障害時対応のような、クリアランス低下に伴う曝露量増加の補正としての減量は、減量の割合がクリアランス低下と合致していれば類似する臨床効果が得られると想像はできるが、予想される曝露量増加と減量の程度が合致しているかどうかは確認しておくこととよいだろう。他方、副作用に起因する減量は、薬物動態の個体差の影響の可能性はあるが、純粋に曝露量が低下すると考えられるため、減量用量で副作用の再発が回避できることに加え、一定程度効果を期待できることが具体的に検証されているかどうかを確認すべきである。二次治療の選択肢の有無にも左右されるが、根拠の乏しい減量用量での治療を継続する意義を見いだせるかどうか、検討する材料になるだろう。

臨床試験の評価項目と結果の意義を どう評価するか？



- ・都合の良い結果、解釈を強調するなどの誇張がないか
- ・客観性が高く、患者ベネフィットとして意義のあるアウトカムが評価されているか
- ・統計学的な評価に妥当な検定が選択され、評価項目の差に臨床的意義が認められるか

主要評価項目はその臨床試験で検証することを目的にデザインされている事項で、新医薬品の承認判断の材料となるのも通常は主要評価項目の結果である。副次評価項目は同時に評価を試みる項目だが、その結果はあくまでも仮説生成の材料と捉えるべきであり、副次評価項目で対照群との差が認められたとしても、信用しうるものかどうかはそれを主要評価項目に据えた新たな臨床試験で評価されるべきである。副次評価項目をことさらに強調するような情報提供となっていないか、注意が必要となる。

副次評価項目の結果を鵜呑みにできない理由の一つが、多数の検定を実施すると実際には差のない群間に偶然差を見出してしまう検定の多重性の問題で、これは主要評価項目が複数設定されている場合や中間解析、サブグループ解析の結果解釈でも問題になりうる。複数回の検定を行う場合には適切な補正が行われていなければならない。正しく補正が行われていたとしても、早期終了したランダム化比較試験は介入の利益を過大評価する傾向にあることも報告されており¹⁾、注意が必要である。

対象疾患の治療効果をその項目で評価することが妥当かどうかも重要である。いわゆる真のエンドポイントの改善が評価されているか、代替エンドポイントを評価しているのであれば、その改善によって真のエンドポイント改善が期待しうるかがどのように確認されているのか、把握しておく必要がある。類薬の評価時に用いられていた指標だったとしても、アンメットニーズを埋める革新的な医薬品と違い、標準治療が存在している上での二番手、三番手にはより確実に、客観性の高い価値が期待されてしかるべきである。

また、群間差の評価では、統計学的な検定が正しく選択され実施されていることや、危険度や信頼区間だけでなく実際の効果の大きさも見極める必要がある。組み入れ患者数を増やせば僅かな差も統計学的に検出することはできるので、イベントリスクを減少させる効果が確認されたとしても、その減少の程度に臨床的な価値があるかどうかの視点が必要である。リスク低下の程度が相対値（RRR; relative risk reduction）として示されていることも多いが、絶対値（ARR; absolute risk reduction）を確認すること、治療必要数（NNT; number needed to treat）を算出した上で、副作用リスク、費用負担などに見合った効果かどうか検証したい。

	イベント		介入群イベント発生率 (EER : experimental event rate) = $\frac{a}{a+b}$
	あり	なし	
介入群	a	b	
対照群	c	d	対照群イベント発生率 (CER : control event rate) = $\frac{c}{c+d}$

- 相対評価
 - 相対リスク減少(RRR:relative risk reduction) = $1 - \frac{EER}{CER}$
- 絶対指標
 - 絶対リスク減少(ARR:absolute risk reduction)
<対照群と治療群でのイベント発生率の差> = $CER - EER$
 - 治療必要数(NNT:number needed to treat)
<1人に望ましい治療効果を得るために必要な介入人数> = $\frac{1}{ARR}$

図8-1. 介入効果の評価：アウトカムの定量化

複合アウトカムを評価項目としている場合には、その内訳にも目を向けるべきである。複合アウトカムでの評価は、イベント発生数を増やし、統計的な検出力を高めたり、必要な組み入れ患者数を減らしたりといったことが期待できるが、複合アウトカムを採用しているということは単一アウトカムの明瞭な抑制効果を示すには膨大な患者数の組み入れが必要な小さな効果量であることの裏返しでもある。治療効果のインパクトが実際以上に大きく見せられていないか、注意が必要である。また、死亡や心筋梗塞発症といった客観性の高いアウトカム（ハードエンドポイント）と、心不全の悪化や入院といった観察者の主観の影響を受けやすいアウトカム（ソフトエンドポイント）が同等に評価されている可能性があるという視点でも確認が必要である。複合アウトカムに有意な差を認めたものの、内訳を見るとより重要なアウトカムには差がない、あるいは小さいといった場合や、入院は減ったが死亡は増えていた、ということもありうる。

ソフトエンドポイントを評価項目にしている場合は、盲検性が維持されているかに特に注意が必要である。被験者、医療者が盲検化されていても、薬剤の刺激性や検査値の変動、特徴的な副作用などから破綻が疑われることは多い。盲検性が正しく維持されているか（明瞭に変動する検査値へのアクセスがコントロールされているか、など）という視点も必要である。盲検が破綻してしまえば、盲検化によりコントロールしているはずの種々のバイアスが顕在化する可能性があるほか、割り付けの盲検化が不適切な試験ではソフトエンドポイントを中心に効果が過大評価される傾向も認められている²⁾。逆に、オープンラベルで試験が行われる場合でも、評価のバイアス抑制のため独立したアウトカム評価者を盲検化していることがある。この手法は PROBE (prospective randomized open blinded-endpoint) 法と呼ばれることもあり、日常診療に近い形で試験を行える利点もあるが、被験者や直接対応する医療提供者は割り付けを認識しているため、情報バイアス（ホーソン効果、検証している介入以外の生活態度の変化、併用可能薬の開始や試験脱落判断の閾値の変化など）の影響を排除できないこと、現場の医療提供者の判断が影響するソフトエンドポイントの評価には適さないことに注意が必要である。

その他にも、臨床試験のデザインや読み方、統計解析の手法や解釈には様々な注意点がある。詳細は適宜教科書・参考書などを参照していただきたい。

参考資料

- 1) Bassler D et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010;303(12):1180-7. PMID: 20332404
 - 2) Wood L, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ. 2008;336(7644):601-5. PMID: 18316340
- ICH E8 (R1)、「臨床試験の一般指針」の改正について（薬生薬審発1223第5号令和4年12月23日）
 - ICH E9、「臨床試験のための統計的原則」について（医薬審第1047号平成10年11月10日）
 - ICH E10、「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について（医薬審発第136号平成13年2月27日）
 - 相原守夫 訳、医学文献ユーザーズガイド 一拠に基づく診療のマニュアル 第3版、中外医学社（東京）、2018
 - 山崎幹夫 監、医薬品情報学【第5版】（第6章、第8章、第9章）、東京大学出版会（東京）、2021

9

臨床試験の副作用情報をどう評価するか？



- ・ 主要な副作用の発現状況、対照群との違いを把握する
- ・ 副作用対策の有無とその実施状況を把握する
- ・ 副作用モニタリングの手順と実臨床での実現可能性を評価する

試験結果で示されている安全性情報としては、因果関係を問わず検出した全ての好ましくない事象を収集した情報（有害事象）と、被験薬投与との関連性を疑う事象として集めた情報（副作用）があるため、これらを区別して取り扱う必要がある。なお、ICH E6（医薬品の臨床試験の実施基準、GCP）（R2）では副作用の定義として「合理的な因果関係が存在する可能性があるもの」と「因果関係が否定できないもの」が併記されていたが、同（R3）では前者の定義に一本化されたので留意する必要がある。安全性を類薬と比較する上では、ランダム化二重盲検比較試験において2薬の副作用情報が得られることが望ましいがその情報は稀である。異なる試験での副作用発現頻度の比較は、よほど顕著な差がなければ避けるべきである。患者背景が異なっている可能性がある他、感染症対策の抗微生物薬やインフュージョンリアクション対策の抗ヒスタミン薬やステロイド、皮膚障害対策の保湿剤の予防投与など、既知の副作用に対して取られた対策のような被験薬以外の部分でプロトコルの違いもありうる。それぞれの試験の副作用の発生頻度や程度は、こういったプロトコル全体を反映した結果であることを正しく把握する事が必要である。

また、臨床試験では、通常項目を定め、有害事象の発現状況を計画的にモニタリングしている。事象の検出力は実臨床よりも高くなりがちだが、きちんとモニタリングすればこの程度発生しているという数字が見えているとも言える。臨床試験であっても、あらかじめ予測されていない事象は見落とされている可能性がある一方で、薬理作用や類薬での報告から発生するかもしれない症状として被験者に説明された事象は、過剰に自覚されることがある（ノセボ効果）。実薬対照の盲検試験の場合、対照薬で知られている副作用もリスクとして説明されているはずで、被験薬では本来観察されない有害事象が報告されている場合もあり、注意が必要である。

新医薬品の安全性情報は医薬品インタビューフォームの「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項にまとめられている。前述している通り、試験ごとの患者背景の違いなどには留意が必要だが、承認審査で評価されている各臨床試験での副作用発現状況が確認できる。医薬品リスク計画（RMP）で重要な特定されたリスクとして取り上げられている安全性検討事項については、同文書で発現状況や留意点などが詳述されており、個別の副作用についての把握に有用である。なお、RMPでは、基礎試験や類薬での知見から懸念があるものの臨床試験で顕在化していない重要な潜在的リスクも取り上げられており、この一部は添付文書で直接的に取り上げられていない。予期しにくい有害事象を見落とさないためにも、一通り目を通しておくべきだろう。

参考資料

- ICH E6 (R3)、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン（案）」に関する御意見の募集について（パブリック・コメント）

<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495230090>

「薬物動態・PK/PD」の評価

10

薬物動態パラメータをどのように評価したら良いか？



- ・薬物動態パラメータから当該薬剤の血中濃度の推移を把握する
- ・時間的要素（効果・副作用発現時間、持続時間など）を評価する
- ・血中濃度推移だけではなく、当該薬剤の PK/PD も合わせて評価する必要がある

薬物動態学的パラメータを理解することは、薬理作用の理解と同様に当該薬剤の有効性および安全性や他剤との違いを理解するために重要となる。薬物動態パラメータについては、医薬品インタビューフォームにおいて「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」に記載されており、この記載内容から得られる最高血中濃度 (Cmax)、最高血中濃度到達時間 (Tmax)、血中濃度半減期 ($t_{1/2}$)、血中濃度時間曲線下面積 (AUC)、分布容積 (Vd) に関する情報を評価することで、投与された薬物がどのように吸収 (Absorption) され、体内で分布 (Distribution) し、代謝 (Metabolism) / 排泄 (Excretion) されるのか、すなわち当該薬剤の ADME を把握することができる (各パラメータの解釈についての詳細は他の成書を参照されたい)。この ADME の把握は、当該薬剤の血中濃度の時間的推移を把握するために必須であり、当該薬剤の薬効および有害反応の発現時間や持続時間といった薬物の時間的要素の評価や薬物間相互作用を評価するうえでの基本的情報となる。

例えば、ある鎮静薬 A において、鎮静作用が血中濃度と完全に相関すると仮定する。鎮静薬 A を単回投与する場合、最大の鎮静効果が発現する時間は Tmax と一致するとすると、当該薬剤の効果判定は投与後 Tmax が経過した時点で行うことが理論上は妥当である。一方、同薬剤の鎮静効果持続時間の推測については、鎮静効果を発揮する血中濃度の範囲の情報が必要であり、 $t_{1/2}$ だけでは推測ができない。このような場合、インタビューフォームの「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項目内に「(1) 治療上有効な血中濃度」が記載されていれば、そちらを合わせて参照する必要がある。

また、臨床上で用いられる薬剤は上記の鎮静薬 A のように「血中濃度と薬効が相関する」という仮定が必ずしも成立しないことには十分留意する必要がある。例えば、低用量アスピリンの抗血小板作用は、血小板における cyclooxygenase の不可逆的阻害によるものであるため、アスピリン経口投与時の $t_{1/2}$ は 0.44 時間と非常に短いにも関わらず、抗血小板作用は血小板の寿命である 7-10 日程度持続する。このように薬物動態パラメータだけでは、時間的要素の評価は困難であるため、必ず薬理作用および薬物動態 / 薬力学 (PK/PD) も合わせて評価する必要がある。

バイオアベイラビリティをどのように評価したら良いか？



- ・投与経路を変更する際の投与量はバイオアベイラビリティを考慮する必要がある
- ・静脈内投与以外の剤形（経口薬など）の場合、クリアランスの評価に必要である
- ・吸収過程の相互作用・食事の影響等の評価も合わせて実施する

経口薬等、静脈投与以外の経路で投与される薬剤の場合、薬物動態の評価にはバイオアベイラビリティを把握することが重要である。

一般に、静脈内投与された薬物はほぼ完全に全身の循環血液中に移行するが、経口投与など他の経路で投与された薬物は、消化管からの吸収率、消化管・肝臓での代謝（初回通過効果）などの影響を受けるため、循環血液中にすべてが移行するわけではない。バイオアベイラビリティ（絶対的バイオアベイラビリティ）は投与量に対して全身循環血液中に移行した量の割合であり、一般に薬物血中濃度時間曲線下面積（AUC）を用いて以下の式（1）で計算される。

$$\text{バイオアベイラビリティ (\%)} = \text{経口投与 AUC} / \text{静脈投与 AUC} \times 100 \cdots \text{式 (1)}$$

他の投与経路や投与剤型間の AUC を比較する場合には、相対的バイオアベイラビリティと呼ばれる。したがって、投与経路を変更する際の投与量設定はバイオアベイラビリティを考慮する必要がある。

特に静脈投与以外の薬剤のクリアランスについての評価を行う際には、排泄や代謝といった薬物の消失に関する情報と合わせてバイオアベイラビリティの評価が必須となる。なお、バイオアベイラビリティの評価に際し、医薬品インタビューフォームを用いる場合は、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 吸収」の項を参照する。

例えば、「薬剤 A を経口投与した場合、投与量の10%が未変化体として尿中に排泄される。」と記載されており、この薬剤 A の主な消失経路の評価を行う場面を想定していただきたい。もし、薬剤 A 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが100%であれば、投与された薬物はすべて全身循環に移行しているため、全身クリアランスに対する腎排泄寄与率は10%であり、主たる消失経路は腎以外であると考えられる。一方、もし薬剤 A 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが10%と小さければ、同様の記載であっても全身循環に移行した投与量の10%の薬剤すべてが尿中に未変化体として排泄されていることになるため、腎排泄寄与率は100%となり、主たる消失経路は腎であると考えられる。

また、バイオアベイラビリティを変化させうる吸収過程における相互作用や食事の影響等についても合わせて評価することが望ましい。この場合、インタビューフォームの「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度推移」の項目内の「(4) 食事・併用薬の影響」を参照されたい。具体的には、空腹時や高脂肪食

による影響、胃内 pH 濃度を変化させるプロトンポンプ阻害薬等、吸収過程に関与する CYP3A や P-糖蛋白質、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP2B1) 等の活性を阻害するとされている薬物・飲食物の影響の確認が考えられる。なお、その際は、インタビューフォームの「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 8. トランスポーターに関する情報」等を参照することで吸収過程に関与するトランスポーターの基質となりうるかの情報も把握しておくともよいかもしれない。ただし、*in vitro* での情報が必ずしもヒトにおける薬物間相互作用を完全に予測しうるものでないことには十分留意する必要がある。

主たる消失経路（クリアランス）に関する情報をどのように評価したらよいか？



- ・まずは腎排泄型なのか、肝消失型なのかを確認する
- ・主たる消失経路の確認後、その経路に合わせた追加の注意点を確認する
- ・代謝物が活性を有する場合は、代謝物の消失経路についても確認する必要がある

主たる消失経路に関する情報は、主に腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における薬物動態変化の把握および投与量設定の参考となる情報である。そのため、まずは当該薬剤が腎排泄型であるのか肝消失型であるのかを確認することが重要である。この確認に際しては、医薬品インタビューフォームの「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 7. 排泄」を参照されたい。具体的には、尿中未変化体排泄率が60%を超える場合、腎排泄型薬剤であり、それに満たない場合は肝消失型薬剤であると判断されることが多い。しかし、実際に各臓器機能障害患者において投与量調節が必要であるかは、消失経路のみならず、個々の患者の臓器機能障害の程度や当該薬物の血中濃度の治療域の広さ等とも関連することには十分留意する。なお、静脈投与以外の経路で投与される薬剤の尿中未変化体排泄率の評価においては、前項のバイオアベイラビリティの評価に記載した内容についても留意することが肝要である。

主たる消失経路を確認した後には、それぞれの消失経路に合わせた追加の注意点の確認を実施すべきである。まず、腎排泄型薬物の場合であれば、当該薬剤の透析性や透析後の血中濃度変化を「9. 透析等による除去率」等の情報から判断する。さらに詳細な排泄機構に着目することも必要である。具体的には、腎排泄は単純な糸球体濾過のみによるのか、もしくは尿細管分泌が寄与するのか（一般に、腎クリアランスが糸球体濾過量よりも大きければ尿細管分泌が存在すると考えられる）、尿細管分泌が寄与するのであれば、関与するトランスポーターの分子種の確認により腎排泄型薬剤の薬物間相互作用を推定できる可能性がある。一方、肝消失型の場合は、「6. 代謝」の項目を参照し、初回通過効果の有無および後述の薬物間相互作用の推定に有用な代謝に関する酵素の分子種やその寄与率を確認する。なお、代謝物が臨床上影響しうる活性を有すると推定される場合は、未変化体のみならず、活性代謝物についてもその消失経路を確認することが肝要である。



- ・母集団解析（PPK解析、PPK/PD解析等）の情報がある場合、活用する
- ・有効性と安全性のPK/PDは必ずしも一致しない

PK/PDに関する情報は、文字通り、薬物動態のみならず薬力学も関与することから、薬物動態に関連する情報に合わせて、薬理学に関する情報も合わせて確認することが必要である。現代の新薬開発においては、モデリング&シミュレーションにより、薬物動態や薬力学の推定が実施されていることも多い。特に臨床試験実施時に得られたパラメータを元にモデルを構築したトップダウンアプローチの解析方法である母集団薬物動態解析（PPK解析）や母集団薬物動態／薬力学解析（PPK/PD解析）に関する情報は、血中濃度の変動要因や臨床効果の推定を実施するうえでの重要な情報である。したがって、医薬品インタビューフォームの「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の「1. 血中濃度の推移（1）治療上有効な血中濃度」や「3. 母集団（ポピュレーション）解析」、「11. その他」に記載されている曝露-応答解析の結果等から当該薬剤の特性を確認することが必要となる。なお、母集団解析結果の評価にあたっては、その解析手法やモデリングに用いたパラメータを取得した患者集団の特徴を理解することが肝要である。

また、PK/PDの評価を実施する際には、必ずしも有効性と安全性のPK/PDが一致しないことに常に留意する必要がある。特に、注意すべき薬物有害反応が本来の薬効の標的（オンターゲット）以外の標的への作用により生じる場合、より注意が必要となる（オフターゲット作用）。このような場合、もしオンターゲット作用に必要な血中濃度とオフターゲット作用が生じてしまう血中濃度がオーバーラップしている場合、薬物有害反応の発現率が非常に高くなりうる。逆に、例えば、抗菌活性はC_{max}とよく相関するが腎毒性はトラフ濃度と相関するアミノグリコシド系抗菌薬のような場合は、適切な投与設計を行えば有効性と安全性を担保することが可能となる。また、同じ安全性の観点であっても、薬物有害反応別にPK/PDが異なる場合もある。例えば、同じくアミノグリコシド系抗菌薬の腎毒性は前述の通りトラフ濃度とよく相関するが、聴覚障害については腎毒性ほどトラフ濃度との相関は見られず、総投与量との相関が強いとする報告もある。

薬物動態学的相互作用に関する情報を どのように評価したらよいか？



- ・相互作用の機序、関与する分子種の情報を確認する必要がある
- ・可能な場合は、定量的な評価を実施する
- ・*In vitro* 試験の結果のみでは、ヒトにおける薬物間相互作用の推測は困難である

薬物間相互作用の評価は、薬物動態を評価するうえで重要な評価項目である。具体的には、まず「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」を参照し、併用禁忌や併用注意となっている医薬品等については確実に確認を実施する。さらにそのみにとどまらず、医薬品インタビューフォームの「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の「6. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率」や「8. トランスポーターに関する情報」を参照し、シトクロム P450 (CYP)、UGT 等の代謝酵素やトランスポーターの分子種およびそれらのクリアランスに対する寄与、当該薬剤による代謝酵素やトランスポーターの阻害または誘導作用に関する情報について評価する。

近年、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」が厚生労働省から発出され、*in vitro* 試験をはじめとする非臨床試験からヒトにおける臨床薬物間相互作用試験を経て得られる新薬における薬物間相互作用の情報は充実してきている。そのため、新薬において薬物動態学的相互作用の評価を実施するうえでは、非臨床試験の結果の理解も重要である。一方で、インタビューフォームから得られる分子種等の情報は、*in vitro* 試験で得られた情報に基づいて記載されていることもあるが、臨床上生じうる薬物間相互作用について、*in vitro* 試験で得られた情報のみで予測することは現時点では困難である。例えば、ある代謝酵素の阻害剤の血中濃度が *in vitro* 試験で得られた阻害定数より高くとも、その相互作用がヒトにおいては生じない場合もある。

また、薬物間相互作用のマネジメントを検討するためには、定量的な評価が必要となる。特に CYP に関連する薬物間相互作用については、臨床試験の結果から CYP 分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率“CR”と阻害薬の阻害率“IR”を算出することにより、血中濃度変化を予測する方法¹⁻³⁾によりある程度、薬物間相互作用の定量的予測可能である。

また、薬物間相互作用の機序についても確認することが重要である。特に CYP を介した相互作用の場合、機序により、薬物間相互作用の持続時間や発現時間が異なる可能性がある。例えば、14員環マクロライド系抗菌薬による CYP3A 阻害は不可逆的阻害であり、阻害薬である14員環マクロライド系抗菌薬投与中止後であっても数日間は CYP3A 基質薬との間に薬物間相互作用が生じうることに留意する必要がある。なお、特定の分子種により代謝を受ける薬物であっても、臨床用量では阻害定数に比べて血中濃度は十分に低い場合が多く、一般的には基質薬同士での競合阻害を考慮する必要性は低い。そのため、CYP に関連した相互作用は基質薬と阻害薬の組み合わせで考えることが基本となる。

参考文献

- 1) Ohno Y, et al. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(8), 681-696. PMID: 17655375
 - 2) Ohno Y, et al. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from *in vivo* information. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(10), 669-680. PMID: 18783297
 - 3) Hisaka A, et al. A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(10), 653-666. PMID: 19743887
- 日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会 編「医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド」

「妊婦・授乳婦への投与」の評価

15

新医薬品における妊婦・授乳婦の位置づけをどのように考えるか？



- ・ 医薬品の開発段階では、ヒト妊婦・授乳婦を対象とすることは非常にまれである
- ・ 医薬品開発の各段階で妊婦・授乳婦に関するどのような情報が得られるかを知る
- ・ 承認時点で得られる情報は非常に限られていることを知る

新医薬品開発における妊婦・授乳婦の位置づけを図15-1に示す。医薬品の開発段階においては、ヒト妊婦を対象とした検討が行われることは非常にまれである。そのため、基礎研究や前臨床段階で行われる動物を用いた生殖発生毒性試験がほとんどの新医薬品に関する生殖関連の情報源となる。この他、基礎研究において示された薬理作用から胎児への有害作用が推測できる場合もあり、添付文書や医薬品インタビューフォーム、審査報告書を確認することで情報が得られる場合がある。ただし、必ずしも有用な情報が得られるとは限らず、また、作用機序に基づく仮説にすぎないことには留意する必要がある。

また、市販前に得られる情報の中には、胎盤や乳汁への移行性（そもそもの母体の全身循環への移行性も含む）を推測するために役立つ情報もあるが、これらについては種々の成書で基本事項として解説されているため、それらを参照されたい。

前臨床段階の次のステップとなるいわゆる治験においては、多くの場合妊婦・授乳婦は対象外であるため、市販前に妊婦・授乳婦における医薬品使用の影響を評価するための情報は非常に限られている。このような問題を解決するために、妊婦及び授乳婦の臨床試験への組入れについて検討がされているが（ICH-E21）、現時点では実現はしていない。市販後において、初めて妊婦・授乳婦における評価が可能となるが、アウトカムの性質上、妊娠中の医薬品使用を伴う介入試験の実施は倫理的に困難である。そのため、市販後の疫学研究に基づくエビデンスの蓄積が重要である。なお、市販後の疫学研究の実施に関しても、妊婦・妊娠期間の特定、出産の特定、母児の連結、低頻度の曝露やアウトカムに対応したサンプルサイズの確保など、多くの困難さを伴うことを理解しておく必要がある。

また、製薬企業による医薬品の評価は、添付文書の記載の他にも、医薬品リスク管理計画（RMP）の安全性検討事項の中に周産期に関連する項目が存在する場合は設定理由の記載を確認することもできる。さらに、海外でも発売されている品目であれば、海外における Label やオーストラリア分類の設定を確認することもできる。海外における Label の記述、およびオーストラリア分類のカテゴリ設定はインタビューフォームにも記載されている。

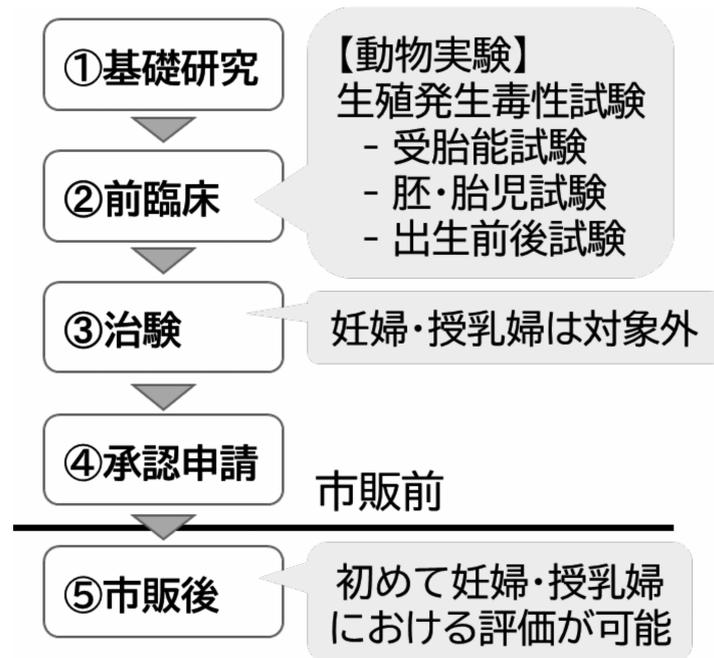


図15-1. 新医薬品開発における妊婦・授乳婦の位置づけ

参考文献

- 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂3版 (南山堂)
- ヘイル 薬と母乳 MMM 原書第20版 (医学書院)

新医薬品において得られる妊婦・授乳に関する情報は何か？



- ・新医薬品で得られる情報は動物実験である生殖発生毒性試験から得られる情報である
- ・生殖発生毒性試験で実施される受胎能試験、胚・胎児試験、出生前後試験を知る
- ・各生殖発生毒性試験から得られる情報を知る

新医薬品における「妊婦・授乳婦への投与」の評価を行う上で、ヒトにおけるリスク（安全性）とベネフィット（有効性）に関する情報が不可欠である。さらに、その対象が母体なのか胎児なのか、医薬品の使用時期が妊娠前、妊娠初期、妊娠中期、妊娠末期、出産後、授乳中のいつなのかも重要である。しかしながら、前述した通り、承認された後の新医薬品についてこれらの情報を求めることはほぼ不可能である。したがって、動物実験に基づく生殖発生毒性試験の情報をを用いて評価することになる。

生殖発生毒性試験は、ヒトでのリスク評価に資する情報となる哺乳類の生殖発生に対する医薬品の影響を明らかにすることを目的に実施される。また、1) 受胎能試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）、2) 胚・胎児試験（2種の動物種を用いた胚・胎児発生に関する試験）、及び3) 出生前後試験（出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の3試験からなる（表¹⁾。受胎能試験は、母体を対象として、妊娠前の医薬品曝露と妊娠成立の有無をアウトカムとする動物実験である。胚・胎児試験は、胎児を対象として、妊娠中の母体の医薬品曝露と児における奇形発生の有無をアウトカムとする動物実験である。出生前後試験は、母体・胎児・乳児への影響を評価する動物実験である。これらはいずれもリスク（安全性）のみを評価することを目的とした動物実験である。なお、閉経後の女性のみ患者集団、小児や思春期前の若年集団、妊娠の可能性を排除することができる入院環境の患者集団を対象とする場合には、全ステージをカバーする試験は必ずしも必要ではなく、対象患者集団や適応症によって、生殖発生毒性試験の実施範囲が影響されることがある。

表16-1. 生殖発生毒性試験

試験	評価対象	医薬品への曝露時期	アウトカム（目的）
受胎能試験	母体	妊娠前	妊娠成立の有無
胚・胎児試験	胎児・母体	妊娠中 (特に器官形成期)	奇形発生の有無 母体への毒性の有無
出生前後試験	胎児・乳児・母体	妊娠中～出産後	胎児毒性の有無 母乳移行を介した害の有無 母体への毒性の有無

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0129第8号 令和3年1月29日「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」(<https://www.pmda.go.jp/files/000238957.pdf>)



- ・実験ごとに使用されている動物の種差を考慮する
- ・実験ごとに使用されている投与量を考慮する
- ・有害事象の発生の有無だけでなく、先天異常発生の傾向を精査する

生殖発生毒性試験に含まれる3つの試験は全て動物実験であり、対象動物としては、主にげっ歯類としてラットまたはマウスを、非げっ歯類としてウサギを用いて実施される。試験結果を評価する上で、1. 種差、2. 投与量、3. 先天異常発生の傾向、を考慮することが特に重要である。

1. 種差の考慮

まず、生殖発生毒性試験に用いられる各動物種の特徴を把握することが重要である（表17-1）。特に、妊娠中の使用に関しては、各動物種とヒトの間では、催奇形性は必ずしも一致しないということや、複数の動物種で催奇形性が認められている場合には注意が必要であること、授乳中の使用に関しては、各動物種とヒトの間では、体内動態（代謝・トランスポーターの有無等）が必ずしも一致しないことを認識の上、試験結果を評価する必要がある。

表17-1. 生殖発生毒性試験のための各動物種の主な利点と欠点¹⁾

動物種	利点	欠点
ラット	<ul style="list-style-type: none"> ➢生物学的によく理解されている ➢薬力学及び創薬に広く用いられている ➢妊娠期間が短く、生殖能が高い ➢一群あたりの動物数を多く設定でき同腹児数が多い ➢反復投与毒性試験のデータを利用可能である ➢生殖発生毒性試験の全ての生殖ステージに適している ➢幅広い多くの施設で使用経験があり、動物の入手が容易である ➢背景データが豊富である 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ヒトと胎盤形成が異なる（時期、反転卵黄囊など） ➢妊娠の成立と初期の妊娠維持にあたり、主要ホルモンとしてプロラクチンに依存するため、それらに影響する一部の医薬品（ドパミンアゴニストなど）に対して感受性が高い ➢出産の障害となる医薬品（妊娠後期における非ステロイド性抗炎症薬など）に対して感受性が高い ➢ヒトと比較して、受胎能に対する有害作用を受けにくい ➢異種タンパクに関しては用途が限られる <ul style="list-style-type: none"> ・薬理活性が限定的あるいはない ・免疫原性に影響する可能性がある

動物種	利点	欠点
ウサギ	<ul style="list-style-type: none"> ➢ラットと同様の利点がある ➢非げっ歯類のモデルである ➢連続的な精液採取と交配試験に適している ➢げっ歯類よりも抗体の胎盤通過性が霊長類に近く、ワクチンの生殖発生毒性試験での利点となる 	<ul style="list-style-type: none"> ➢異種タンパクに関してはラットと同様の制限がある ➢受胎能試験、出生前及び出生後試験の背景データが限定的である ➢消化管障害に対する感受性が高い（ある種の抗生物質など） ➢自然流産しやすい ➢症状観察所見から全身の一般状態を判断することが難しい ➢一般毒性試験ではワクチンを除き通常使用されないため、薬力学、毒性及びトキシコキネティクス（TK）データを入手しなければならない
マウス	<ul style="list-style-type: none"> ➢ラットと同様の利点がある ➢遺伝子改変動物を利用可能又は作製可能である ➢サロゲート分子が多くの場合に利用可能である ➢被験物質の使用量が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ラットと同様の制限がある ➢胎児の大きさや組織の体積が小さい ➢ストレスに対する感受性が高い ➢形態異常が群発することが知られている

2. 投与量の確認

生殖発生毒性試験においては、無毒性量*の確認や用量設定のために、臨床ではありえないほどの大量投与を行うことがある。したがって、胚・胎児試験において催奇形性が認められた際の投与量や、出生前後試験において乳汁移行が認められた際の投与量が、臨床で用いられうる投与量と比較しどの程度の量であるかの確認が重要である。

*医薬品の無毒性量（No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL）は、動物実験や臨床試験において、特定の医薬品が安全であると考えられる最も高い投与量または曝露量を指す。NOAELは、副作用や有害な影響が観察されなかった最高用量として定義される。

NOAELという単語は学生時代の衛生化学などの講義で聞いたことがあるかもしれないが、それをどう臨床に結び付ければ良いかは、なかなか難しい。その目安となるガイドラインが、ICH S5ガイドラインであり、最新のR3版は2021年1月に公表された¹⁾。

ICH S5ガイドラインR3版においては、動物実験データの見方として、NOAELだけではなく、様々な要素を総合して考える必要があることが記載されている（表17-2A）また、NOAELにおける動物の薬物曝露量が、ヒトでの最大推奨用量における曝露量と比べて何倍であるか（動物-ヒト間での曝露量比）が1つの指標になると解釈することができる（表17-2B）。この動物-ヒト間での曝露量比は、例えば、動物におけるAUCとヒトにおけるAUCの比率を意味しており、ICH S5ガイドラインR3版で

示された目安としては、10倍未満の場合だと生殖発生毒性の懸念がありそうと考え、逆に25倍を超えている場合は臨床的には懸念は弱まるという一つの目安が示されている（表17-2C）。

表17-2. 生殖発生毒性試験からのリスク評価の原則（ICH S5 R3ガイドラインより）

A	懸念を増加あるいは減少させる様々な要素を考慮して、分析を行うことが推奨される。そのような要素とは、 <u>動物－ヒト間での曝露量比</u> 、 <u>母体毒性の程度</u> 、 <u>用量相関性</u> 、 <u>認められた影響の種類</u> 、 <u>動物種差</u> 、 <u>薬理作用と毒性発現機序の類似性</u> などが含まれる。例えば、動物での相対曝露量が低い、種差がない、母体毒性がない、薬理作用と生殖発生毒性の発現機序が類似するような場合、生殖発生リスクの懸念は増加する。
B	試験動物種の無毒性量（NOAEL）における薬物曝露量とヒトの最大推奨用量（MRHD）における薬物曝露量の比較は、リスク評価において重要である。この比較は最も適切な指標（AUC、Cmax、Cmin、体表面積換算した用量など）に基づいて行うべきである。
C	一般的に、NOAELでの曝露量がMRHDでの曝露量の10倍未満である場合には懸念は増大し、10倍を超える場合には減少する。通常、MRHDにおける曝露量の25倍を超える曝露量でのみ生じる影響は、医薬品の臨床使用において懸念は小さい（この基準はAndrewsらの報告（Regul Toxicol Pharmacol. 2019; 105: 62-68.）に基づき設定）。

ICH-S5 生殖発生毒性試験 ドラフトガイドライン Step 2（2017年7月5日付け）および令和3年1月29日 薬生薬審発0129第8号 ICH S5（R3）「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」について より抜粋

例えば、添付文書上、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与が『禁忌』とされている「ラゲプリオカプセル200mg」の医薬品インタビューフォームの記載を例に見てみると、ラットの実験では最大推奨用量相当の10倍未満の用量から毒性が認められており、懸念があるとジャッジされていることが確認できる。また、ウサギにおける実験では、18倍から発生毒性を認めたとあり、25倍を下回るものではなく、実はどちらの動物種でも安心できるとは言いがたいことを読み取ることができる。なお、ラゲプリオカプセル200mgの審査報告書においては、『禁忌』と判断した根拠が記載されており、医薬品リスク管理計画（RMP）においても、胎児試験、無毒性量、代替薬の情報を総合的に勘案し、重要な潜在的リスクに「催奇形性」が記載されている。

この考え方は、添付文書の新記載要領(8)「9.5 妊婦」にも『①胎盤通過性及び催奇形性のみならず、胎児曝露量、妊娠中の曝露期間、臨床使用経験、代替薬の有無等を考慮し、必要な事項を記載すること。』と記載されており、胎児曝露量を考慮して必要な事項を記載することと書かれている。最近の新医薬品は、添付文書にもヒトの臨床曝露量の何倍という表現が散見される。また、「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」においても、「2. 毒性試験」の項に、『①各種の毒性試験のガイドライン等に基づいて、「単回投与毒性試験」、「反復投与毒性試験」、「生殖発生毒性試験」等を記載する。』や、『④可能な限り臨床用量との関係（臨床曝露量）を記載する。』とある。しかしながら、実際のところ、記載されていない品目も多い。このような状況から、添付文書の方に臨床曝露量の何倍という情報が記載されていても、インタビューフォームの毒性試験の項目にはその情報がない、という逆転現象も見られるため注意が必要である。なお、添付文書の情報より詳しい情報を確認したい場合は、審査報告書を確認するのも選択肢の一つかもしれない。

では、授乳中の医薬品曝露に関する動物実験はどう解釈すればよいだろうか？出生前後試験の結果は、添付文書など様々な媒体に記載されているが、実際には、『治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること』と書かれているものを見ることが多い。ICH S5ガイドライン R3版には、『乳汁の成分は動物種間で異なるため、動物の乳汁中薬物濃度をヒトの乳汁中薬物濃度と直接定量的に相関させることはできないが、動物の乳汁中に薬物が存在することは、一般に、ヒトの乳汁中にも薬物が存在することを示す。』と記載されており、動物で乳汁中に移行するならばヒトでも移行はあるだろうという書き方になっている。母乳中に移行するだろう、ということだけでは、臨床における判断材料としては不十分であるものの、『非臨床試験で乳汁への移行が認められる』場合、添付文書上は『治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること』と記載されることが多いため、薬物動態及び薬理作用から推察される哺乳中の児への影響等を考慮し判断することが重要である（添付文書記載要領「9.6 授乳婦」の項）。

これまで述べてきたように、妊婦における医薬品使用のリスク評価と、授乳婦における医薬品使用のリスクの考え方において、動物実験の位置づけにはやや差異があることを認識することも重要である。

3. 先天異常発生の傾向の精査

新医薬品の催奇形性に関する情報は圧倒的に不足しており、新医薬品の催奇形性リスクの定量化はもちろん、リスク上昇の有無自体を判断することは難しい。また、メカニズムに基づいてその催奇形性を明確化することは、催奇形性が明らかな医薬品においてすら難しく、新医薬品の催奇形性リスクを考慮する一つの視点として、動物実験も含め先天異常発身に一定の傾向が認められているかを精査する場合がある。参考に、既存薬で先天異常発身に一定の傾向は認められる薬剤の例を表に示す。

表17-3. 先天異常発身に一定の傾向は認められる薬剤の例

医薬品	先天異常
サリドマイド	サリドマイド胎芽病（上肢形成不全等）
チアマゾール	チアマゾール奇形症候群（頭皮欠損等）
ワルファリン	軟骨形成不全、中枢神経系異常
アミノグリコシド系抗結核薬	第Ⅷ脳神経障害

4. 生殖能を有する者における避妊の必要性等の考慮

生殖能を有する男女における医薬品の使用に関しては、妊婦・授乳婦の医薬品使用ではないものの、避妊の必要性等を考慮するなど、次世代への影響を考慮した対応が必要である。その場合には、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」²⁾を参考に、医薬品添付文書の「9.4 生殖能を有する者」の項の記載およびその根拠情報を解釈するとよい。

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 薬生薬審発0129第8号 令和3年1月29日「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」(<https://www.pmda.go.jp/files/000238957.pdf>)

2) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 / 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 薬生薬審発
0216 第1号 / 薬生安発0216 第1号令和5年2月16日「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」(<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001064535.pdf>)

「製剤学的事項」の評価

18 製剤学的な情報はどこから得られるか？



・添付文書、インタビューフォーム、製品情報概要の該当項目を確認する

医薬品に含まれる有効成分量の多くは mg で表されるレベルである。中には μg の単位の成分含有量の医薬品もある。したがって、有効成分の“量”という観点だけをみてもそれ単独では取扱いや服用が困難であり、医薬品として使用可能な状態とするには製剤化は不可欠なプロセスとなる。製剤化の目的には使用性や機能性の向上、安定性の確保、品質維持、有効成分の有効性、安全性の確保などがあり、これらが組み合わさって製剤設計されている。そして製剤化の目的を理解するためには有効成分の物理化学的な特徴などを把握することが必要となる。

医薬品の製剤学的な情報は、添付文書や医薬品インタビューフォーム、総合製品情報概要などから得るのが基本となる。添付文書では「3. 組成・性状」、「19. 有効成分に関する理化学的知見」の項、インタビューフォームでは「I. 概要に関する項目」、「III. 有効成分に関する項目」、「IV. 製剤に関する項目」などを確認する。「I. 概要に関する項目」には製品の製剤学的特性について触れられているが詳細な情報は得られにくく、有効成分や製剤に関する項を主に参照する。製品情報概要ではある程度特殊性の高い製剤やデバイス等の特徴があるものについては詳しく記載されることもあるので可能な限り確認しておきたい。ただし、ほぼ全ての製薬企業がホームページ上で添付文書やインタビューフォームのような基本的な医薬品情報を公開しているものの、製品情報概要については掲載されていないことが多いため必要時は製薬企業へ提供を依頼する必要がある。

なお、医薬品の情報源としては上記に挙げた他にも承認審査関連の資料や新医薬品の「使用上の注意」の解説、適正使用ガイド、最適使用推進ガイドラインなどいくつもあるが、製剤学的な評価という観点ではこれらから得られる情報は限定的である。審査報告書のような承認審査関連の書類にも製剤学的事項が含まれることはあるが、大事な部分ほど黒塗りとなっており開示されていないことが多い。



- ・成分（薬物）についての物理化学的特性を確認し、製剤設計につながる情報を把握する

前述の情報源をもとに最初に大事な情報となるのは有効成分に関する物質特性（物理化学的特徴）である。そのため、溶解性、酸塩基解離定数、分配係数などを確認して特徴的あるいは気になる特性がないか確認しておくことが大切である。内服薬や注射薬において有効成分が○△塩となっている場合は水溶性や安定性を目的として塩の形にしていることが多い。内服薬の場合は溶解性の向上は吸収性にも影響するため、これだけでも1つの情報である。逆に塩の形をとらない有効成分の場合は吸収率にばらつきが大きくなることが想定され、さらには食事摂取による影響が生じやすい可能性もある。ただし、吸収様式は単純ではなくこのような観点から一概に述べることは難しい。また注射薬の場合は溶液にしたときのpHや水への溶解性については基本かつ重要な情報である。これらは医薬品インタビューフォームの有効成分に関する情報から確認可能な情報であり、配合変化や希釈時の安定性などの理解につながる。このように有効成分自体の性質や特徴をつかんでおくと製剤としての特徴や製剤工夫上の目的等が理解しやすくなる。



- ・医薬品添加物に関する系統だった情報源はあまりない
- ・特徴的な医薬品については添加物の種類や使用目的を把握しておく

第十八改正日本薬局方製剤総則において添加剤は、「製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない」とされている。しかし、実際には添加物が過敏症や副作用の原因物質となることはありうるので、それらの把握と毒性の確認は必要である。添加物の種類としては、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、着香剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤など非常に多岐にわたる。

医薬品中に使用されている添加物については添付文書の「3. 組成・性状」、医薬品インタビューフォームの「IV. 製剤に関する項目」に記載されているが、それぞれの添加物の使用目的は記載されていない。また、医薬品の中には添加物に関する情報として「その他○成分を含有する」といった記載があるだけでその具体的な成分名を公開していないことがある。おそらくこれはその製品の特許に関する部分があるため開示されていないと思われるが、むしろ製剤学的に他製品との差別化につながる重要な情報である可能性が高い。医薬品評価の上ではこういう情報を知ることができないのは薬剤師としては非常に残念であるが、個別に製薬企業に照会しても情報提供が受けられない場合は、情報入手におけるやむを得ない障壁と割り切るしかない。

各添加物に関する詳細は製剤学の各書籍のほか、医薬品添加物事典2021（薬事日報社）や医薬品添加物規格2018（厚生労働省）などが参考資料として挙げられる。医薬品添加物事典2021は約1,400種類の添加物について投与経路、最大使用量および用途などが記載されているが、医薬品添加物規格2018は添加物の性状や試験法などが主な内容であり、医薬品の製剤学的評価としての観点からは情報はあまり得られない。書籍以外では一般社団法人日本医薬品添加剤協会がWEB上で添加物の基本事項や安全性等について公開している。

以上のように、医薬品の評価における添加物に関する情報は限られるため、ある程度製薬企業に情報提供を依頼することも必要であろう。また、例えば塩化カリウム注射液におけるリボフラビン（着色剤）、ポリコナゾール注射剤におけるβシクロデキストリン（溶解補助剤）、パクリタキセル注射液におけるポリオキシエチレンヒマシ油やエタノール（溶解補助剤）など、まずは製品の特徴的な点だけを押さえておくだけでも安全上や取扱い上の注意などの理解が可能となる。

参考資料

- 医薬品添加物事典2021（薬事日報社）
- 医薬品添加物規格2018（厚生労働省）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000336088.pdf>
- 一般社団法人日本医薬品添加剤協会ホームページ
<http://www.jpec.gr.jp/>

薬剤の安定性をどのように評価し、何を考える必要があるか？



- ・有効成分と製剤の安定性を確認する
- ・安定性のデータについては主にインタビューフォームが情報源となる
- ・安定性の特徴を把握し、取扱いや情報提供に必要な事項を確認しておく

安定性については成分自体の安定性および製剤としての安定性について確認が可能である。なお、外用薬については剤形の種類が多く本項では割愛する。

安定性については基本的に医薬品インタビューフォームの「Ⅲ. 有効成分に関する項目」、「Ⅳ. 製剤に関する項目」の2つから情報を確認する。内服薬、注射薬のいずれにおいてもまず成分と製剤の温度、湿度、光に対する安定性について試験の結果を確認する。内服薬の場合であればこの情報により一包化調剤への適否、粉碎調剤による影響の有無などがある程度判断可能となる。注射薬の場合も光や温度に対する安定性は重要だが、さらに溶解時や希釈時の経時的な安定性も確認が必要となる。ほとんどのものは24時間までの安定性や外観変化等が把握できれば临床上は十分である。各種安定性試験の結果により、例えば遮光が必要なのか、調製や希釈後どれくらいの時間内に投与を終了すればよいかなどが判断できる。

その他、注射薬の場合は配合変化という临床上重要な問題も確認しておきたい。しかし実際には配合変化については、必ずしも情報が得られるわけではなくインタビューフォームに該当するデータがないことも多い。情報がある場合は「Ⅳ. 製剤に関する項目」に記載されているか巻末の方の「Ⅷ. 備考」など別の項に記載されていることもある。また、インタビューフォームに掲載されているもの以外に配合変化表が別途作成されていることもあり、その場合は製薬企業のホームページなどから情報を得ることができる。

薬剤の溶解性をどのように評価し、何を考える必要があるか？



- ・インタビューフォームの有効成分に関する事項で溶解性を確認する
- ・難溶解性薬物が有効成分である医薬品の中には、特殊な製剤学的工夫を施されているものがあり、その特徴や注意点等について把握しておく必要がある

医薬品を使用する際、基本的には薬物（有効成分）が水に溶解した状態である必要がある。内服薬であれば消化管内で溶解しないと吸収されず、注射薬であれば固体の状態での投与はできない。溶解しなければそもそも *in vitro* の各種安定性試験や薬効に関する試験等が実施できず、溶解性の改善が困難なために医薬品開発に繋がられない化合物も少なくないようである。したがって、溶解性の低い有効成分に対しては溶けやすい状態となるよう何らかの工夫が必要であり、医薬品として開発されるにあたっては塩の形にするか製剤学的工夫を施すかなどの対応がとられている。ただし、内服薬の場合、薬物が吸収される過程というのは単純ではなく様々な機序があるため、吸収と溶解性の関係を一概に論ずることはできないことは前提として念頭に置いておかななくてはならない。薬物が消化管から吸収されるためには、生理的条件下での溶解性と生体膜を透過するための脂溶性といった相反する性質の両方がある程度必要とされるが、これらを詳しく解説するには製剤学、有機化学あるいは薬品物理化学の専門家でないとなかなか難しいだろう。

医薬品の有効成分としての溶解性について確認するためには、構造や物理化学的性質に関する項と重複するが、まずは医薬品インタビューフォームの「Ⅲ. 有効成分に関する情報」から確認する。元の化合物としての溶解性が低くても有効成分として塩の形となっていれば大抵は「水に溶けやすい」となっている。特に塩の形ではない有効成分が「水に（極めて）溶けにくい」となっているものについては、薬物動態の吸収に関する部分を確認しておきたい。そのような薬物が吸収される場合は溶解度が律速（制限因子）となって吸収の頭打ちが起こる可能性があり、また同時に食事の有無や食事時の脂質割合等にも吸収率が影響される可能性がある。そのため、個体間あるいは個体内の吸収に関する変動が大きくなる可能性も考えられる。また、難溶性薬物の一部には特殊な製剤学的工夫が取り入れられている医薬品もある。シクロスポリンではマイクロエマルジョン化することにより吸収性が改善されていたり、イトラコナゾールでは添加物として大量のシクロデキストリンを使用するなど、製剤学的に吸収性を改善している製剤がある。このような製剤では従来の医薬品と比較しどの程度吸収性に变化があるのかをきちんと捉えておく必要がある。

注射薬については水溶性の高いものは製剤上の問題は多くないが、難溶性の薬物を注射薬として用いるためにどのような製剤学的な工夫があるのかを把握することが必要である。界面活性剤や溶解補助剤等を用いることがあるが、その場合は添加物による副作用の懸念も増す可能性もあり注意が必要である。また、難溶性薬物を溶解して液体としている状態というのは、いわば無理やり溶解させている状態ということもできる。したがって、他の何らかの要因で溶解性に变化が生じた際には容易に析出してしまうというリスクがある。臨床でしばしば観察される注射薬の配合変化の要因としては液性（pH）が非常に大きな要因

ではあるが、溶解性に起因するものもあるためその有効成分の物質特性について把握しておくことは重要である。

参考資料

- ・公益社団法人 日本薬剤学会 出版委員会／編著 添付文書がちゃんと読める製剤学 じほう（東京）2021
- ・公益社団法人 日本薬剤学会 出版委員会／編著 添付文書がちゃんと読める物理・化学 じほう（東京）2021

医療現場における 新医薬品の評価 の手引き

How to evaluate new drugs
in clinical settings

