

## ICH—トキシコキネティクスガイダンスの意義とその実際 —より安全な医薬品の開発を目指して—

津田 充宥\*, 大野 泰雄

### Significance of ICH—Toxicokinetics Guidance and its Practice —A useful approach for safety drug development—

Mitsuhiro Tsuda\* and Yasuo Ohno

In the International Conference on Harmonization (ICH), "Note for Guidance on Toxicokinetics: the Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies (ICH Harmonized Tripartite Guideline) was signed off in October 1994 by 6 parties of Japan, EU and the United States. The Ministry of Health and Welfare, Japan, has issued the notification "Upon the Guidance for Toxicokinetics (Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies)" (Yakushin No. 443 dated July 2, 1996). The notification stated that pivotal toxicity study which initiates on and after January 1st, 1997 should include appropriate Toxicokinetic study.

In the ICH Guidance for pharmaceuticals, TK is defined as the generation of pharmacokinetic data, either as an integral component in the conduct of non-clinical toxicity studies or in specially designed supportive studies, in order to assess systemic exposure. These data may be used in the interpretation of toxicology findings and their relevance to clinical safety issues. TK study is considered to be indispensable for safety assessment, and thus should be conducted in compliance with the GLP regulations. The ICH guidance also emphasizes that the exposure assessment in individual toxicity studies should be based on a flexible and step by step and a case by case decision making process.

In this review article, the background for the introduction of this TK Guidance, the outline of the ICH-TK Guidance, the definition and fundamental principles of the ICH-TK, and its toxicological significance and practical problems in the conduct of TK study are described.

**Keywords:** ICH-TK Guidance, toxicity study, concomitant toxicokinetics, systemic exposure, GLP compliance

(Received May 30, 1997)

#### 1. はじめに

1994年10月27日に日米欧、三極の産官は ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議) の場でトキシコキネティクス (TK) に関するガイダンス<sup>1)</sup>に合意した (Step 4, 註1)。我が国でもその内容が平成8年(1996)7月2日に厚生省薬務局審査課長より薬審第443号<sup>2)</sup>として通知され、平成9年1月1日以降に開始される主要な毒性試験については TK を適切な形で組み込んで実施することが、原則として必要となった。

本稿では、この ICH-TK ガイダンスの内容を紹介し、その成立背景、合意にいたる経緯、その意義と実施における諸問題などについて概説する (註2)。

#### 2. ICH—TK ガイダンスを策定することとなった背景

医薬品開発における動物実験の目的は、当該医薬品の臨床効果を裏付ける薬理作用以外に、その臨床用量と関連して、ヒトに対してどのような副作用を、どのような用量、暴露経路、暴露時間で発現するかを推定するために実施するものであり、その結果から

- 1) 無毒性用量 (NOAEL)
- 2) 最小毒性発現用量 (LOAEL)
- 3) 毒性の種類
- 4) 標的臓器
- 5) 毒性発現における用量依存性

などが明らかにされると共に、場合によっては発現した毒性の可逆性 (回復性) も検討される。従来、このような実験動物を用いた毒性試験の結果から得られた無毒性用量 (mg/kg, 体重) を臨床用量 (mg/kg, 体重) で割ることにより安全域 (Safety Margin) を算定し、医薬品の安全性評価の目安としてきた (Fig.1)。

化学物質の毒性発現においては個体差、性差、系統差や

\* To whom correspondence should be addressed: Mitsuhiro Tsuda; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158, Japan; Tel: 03-3700-9762; Fax: 03-3707-6950; E-mail: mtsuda@nihs.go.jp

$$\text{安全域 (用量/体重)} = \frac{\text{無毒性用量 (mg/kg)}}{\text{臨床用量 (mg/kg)}}$$

又は

$$\text{安全域 (用量/体表面積)} = \frac{\text{無毒性用量 (mg/m}^2\text{)}}{\text{臨床用量 (mg/m}^2\text{)}}$$

↓

$$\text{安全域 (血中濃度)} = \frac{\text{無毒性用量時の血中濃度 (Cmax, AUC)}}{\text{臨床用量時の血中濃度 (Cmax, AUC)}}$$

Fig. 1. 医薬品の安全域

Table 1. 毒性応答に影響を及ぼす因子

遺伝的因子：種，系統，性，個体
生理学的因子：年齢，時刻，妊娠，ストレス・・・
病理学的因子：疾患（肝障害，腎障害，・・・）
環境因子：温度，音，明暗，ケージ内動物数など
薬剤学的因子：安定性，溶媒（水性，油性，pH，・・・）
投与形態（液，粉，錠剤，カプセルなど）
懸濁液中の粒子径，結晶形など
実験的因子：投与経路，投与速度，投与容量，混餌，強制，
摂餌，絶食
薬物相互作用：例，ソリブジンと5-FU

種差，また，おかれた環境など，Table 1に示すような様々な内的，外的要因による差があり，動物からヒトへの外挿をしばしば困難なものとしてきた。例えば，加藤<sup>3)</sup>はストリキニーネによる痙攣死における性差が神経の感受性によるものではなく，代謝速度の違いに起因する血中濃度の違いによるものであることを示した。以来，既に35年近く経ち，毒性発現の差の多くに薬物動態（Pharmacokinetics, PK）における差が関与していることが多くの薬物で明らかにされてきた。Table 2,3に強心配糖体ジゴキシンの急性毒性の種差と代謝速度（ $t_{1/2}$ ）の関係<sup>4)</sup>及びヘキソバルピタールの代謝速度と作用時間における種差<sup>5)</sup>について例示した。

このように，体重または体表面積当たりの換算用量を同一投与経路で動物に投与しても，用いた動物種のADME（吸収，分布，代謝及び排泄）に及ぼす内的要因（Table 4）の相違から，薬物の血中濃度に種差，系統差，性差，個体差が生じやすく，投与用量に基づいた動物からヒトへの外挿には限界が存在することは周知の事となっている。しかしながら，医薬品の毒性試験計画の立案や結果の解釈において，毒性データとPKデータとを直接結び付けて考察することの重要性が一般的に認識され，医薬品の安全性評価の現場に取り入れられてきたのは，せいぜい10年ほど前，1980年代後半からであるとされている。しかし，現在では，医薬品の安全性評価においてPKは不可欠な情報としての認識が高まってきた<sup>6)</sup>。例えば，FDAのデータベースによれば，がん原性試験における用量設定に関して，調査した医薬品のがん原性試験のうちの10%位において，最高用量での血中濃度が臨床用量でのヒトの血中濃度を越えていなかった（Dr. DeGeorge, 私信）。臨床用量での血中濃度に達

Table 2. シゴキシンの急性毒性の種差と代謝速度

動物種	LD50* mg/kg	LD50** mg/m <sup>2</sup>	半減期 t <sub>1/2</sub> (h)
ラット	12.0	72.0	9
モルモット	0.8	5.6	16
ネコ	0.36	2.9	27
イヌ	0.6	12.0	27
ヒト（推定値）	<0.15	<5.6	44

\*：体重当たり \*\*：体表面積当たり

Table 3. ヘキソバルピタールの代謝と作用時間の種差

動物	作用時間 (min)	半減期 (min)	覚醒時血中濃度 (µg/ml)	代謝酵素活性* (µg/hr)
マウス	12	19	89	598
ウサギ	49	60	57	196
ラット	90	140	64	134
イヌ**	315	260	19	36
ヒト	—	360	20	—

Broclie, B. B., Clin. Pharmacol. Therap., 3, 374 (1962)

\*肝ミクロゾーム \*\*イヌは50mg/kg静脈内注射，その他の動物は100mg/kg腹腔内注射

Table 4. ADME に及ぼす内的要因

吸収/生物学的利用性
蛋白結合
代謝速度/代謝経路，誘導，阻害
経口投与時の初回通過効果
組織分布
排泄（臓器障害）など

してないからといって，そのような毒性試験を全く否定するものではない。しかし，そもそも医薬品の毒性試験は当該医薬品をヒトで用いた場合の安全性を推定するために行われるものであるから，そのような毒性試験結果の解釈には十分注意することが必要である。

加藤<sup>7)</sup>は183種の薬物について文献調査を行って安全域及び血漿中半減期比（ヒト/ラットまたはヒト/イヌ）の度数分布を明らかにした。Fig. 2は体重当たりの臨床用量と動物実験での無毒性用量から安全域を算出し，その度数分布を示したものである。ラットでの無毒性用量から得られた安全域は16~31倍の差を示すものが最も多い度数分布を示しており，中央値（n=183）は30倍であった。薬物により安全域は非常に広い巾を示していることが判る。一方，薬物によっては臨床用量よりも動物実験における無毒性用量の方が低い事例が存在することもFig. 2は示している。すなわち，動物で毒性が発現する用量を臨床用量として用いている医薬品がある可能性を示唆している。イヌを用いた毒性試験における無毒性用量をもとに得られた安全域の度数分布も同様であるが，イヌの方が無毒性用量と臨床用量の比（安全域）が小さい医薬品が多いことを示している。一方，Fig. 3には同じく加藤<sup>7)</sup>がまとめた薬物の血中

半減期比をヒト/ラットまたはヒト/イヌで比較した結果が示されている。ヒトとラットの血中半減期比の中央値は約3 (n=153) であり、イヌとの中央値は約2 (n=130) である。これは一般に、ヒトに比べて実験動物では代謝が速く、体内半減期が短くなることを示している<sup>8)</sup>。

また、Fig. 4は日本製薬工業協会（製薬協）で集めた150の事例について実施した調査結果で、医薬品の反復投与毒性試験で毒性の現れた時の血中濃度 Cmax と臨床用量でのヒト血中濃度 (Cmax) の相関を示したものである<sup>9)</sup>。すなわち、毒性試験で毒性が観察された用量をヒト臨床用量で割った値を横軸に、そのときの動物の血中薬物濃度を臨床用量でのヒト血中薬物濃度で割った値を縦軸にとり比較したものである。投与用量と血中濃度との間に1対1の対応があれば直線 (y=x) 上に乗るはずであるが、実際はこの線より多くの場合、下に現れる。縦軸で1以下の薬物が3種類あり、その1例はラット、2例はイヌの結果である。すなわち、臨床用量での血中濃度よりも、動物実験で毒性の現れた時の血中濃度の方が低い薬物が存在することを示している。臨床用量での血中濃度より低いレベルで毒性が現れたからといって、その薬物の臨床使用が必ずしも否定

されるわけではない。しかし、それを知らずに医薬品として使用することは危険である。

更に、Fig. 5はオランダで新薬として承認申請 (1990-1992) された経口投与薬物の臨床用量と動物試験におけるNOAEL値に対応する用量より算定した安全域 (mg/kg または mg/m<sup>2</sup>) を臨床用量投与時及びNOAEL値に対応する用量投与時の血中濃度レベル (Cmax または AUC) より求めた安全域 (Cmax または AUC) で割った値の度数分布を示したものである<sup>10)</sup>。多くの場合、体重または体表面積当たりの投与用量から求めた安全域値が血中濃度レベルに基づく安全域値より大きくなることを示している。すなわち、投与用量から算定する方法では安全域を過大評価している可能性が高い。

このような多くの薬物に関する文献や資料調査の結果、体重換算用量を投与してもヒトと動物の血中濃度は大きくばらついており、毒性発現時の投与用量との関係から安全域を求めてきた従来の安全性評価、あるいはヒトへの外挿は現在では、非科学的であり、ヒトと実験動物での血中濃度を基準とする比較の重要性が認識され、血中濃度を指標とした全身的暴露評価の必要性が指摘されてきた

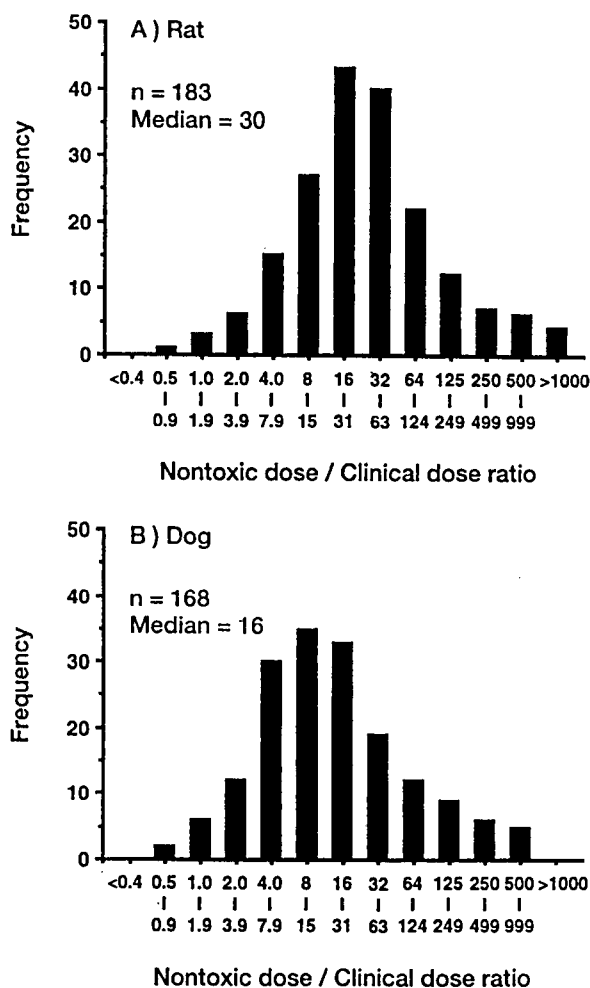


Fig. 2. ラット及びイヌの反復投与における薬物の無毒性用量と臨床用量の比の度数分布 (加藤隆一原図)<sup>7)</sup>

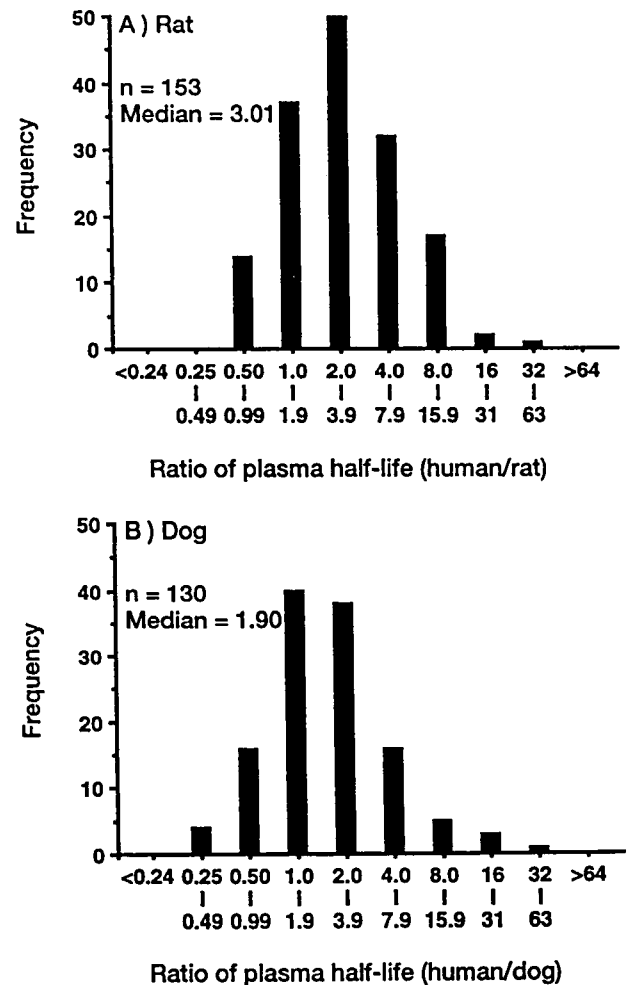


Fig. 3. 薬物の血漿中半減期のヒト/ラット比及びヒト/イヌ比の度数分布 (加藤隆一原図)<sup>7)</sup>

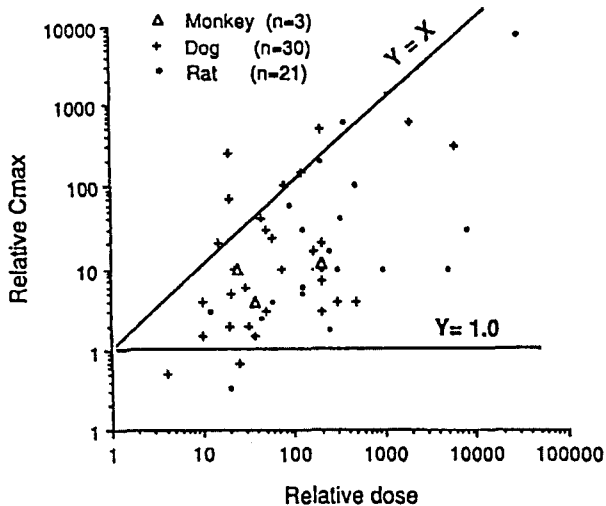


Fig. 4. 毒性発現用量における血中濃度 (五十嵐俊二原因)<sup>9)</sup>  
横軸は動物で毒性の現れた用量を臨床用量で割ったもので、縦軸は毒性の現れた用量における動物の血中濃度 (Cmax) を臨床用量での血中濃度 (Cmax) で割ったもの

(Fig. 1)<sup>6)</sup>。以上のような背景から、医薬品の毒性試験の妥当性を判断し、その結果をヒトに外挿するための「判断材料」として、毒性試験を実施している動物での薬物の体内動態 (Concomitant TK) に関するデータへの要求が高まってきた。

しかし、そのような TK 試験の内容や GLP 適合性に対する要求度などには、日米欧の間で大きな隔たりがあった。また、従来、がん原性試験における最高用量は、反復投与毒性試験で得られたデータに基づく最大耐量や投与可能最大用量が用いられてきた。しかし、毒性が極めて弱く、また、極めて微量で作用し、高価な薬物についてはこのような用量は現実的ではなく、日本や EU では臨床用量の 100 倍という目安が定められていた。一方、米国ではヒトの暴露レベルとの関係において最高用量を決定すべきであるとの考えがあった。そこで、ICH として毒性試験における被験物質の体内動態に関する国際的にハーモナイズされたガイダンスを作成することにより、動物種や用量の選択に対する日米欧規制 3 極での共通の認識を確立し、試験結果の国際的な相互受入れの促進が企画された<sup>11)</sup>。

ICH での検討に関与した主な専門家は Dr Richard Lee (EU), Dr Alan Tayler, Dr Joseph DeGeorge (FDA), Dr Yasuo Ohno (MHW), Dr Gerd Bode, Dr David Case (European Federation of Pharmaceutical Industry Associations, EFPIA), Dr Thomas Marriott (US Pharmaceutical Manufacturers Association), Dr Toshiji Igarashi, Dr Hiroshi Mayahara, Dr Hideyo Shindo (JPMA) 及び Dr Per Sjöberg (Sweden) であり、Dr Marriott がコーディネーターをつとめた。ガイダンスの起草とコメントに基づいた修正作業は Dr Bode と Dr Case を中心とする EFPIA のグループが担当した。上記、ICH 専門家による検討は EU の draft 7 (ICH draft 1) の段階から始

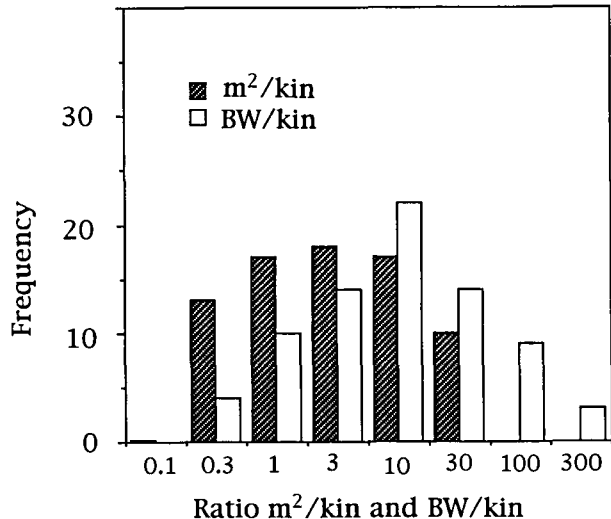


Fig. 5. 投与用量と臨床用量から算定した安全域と血中濃度にもとづいた安全域の比の度数分布 (n=76)  
m<sup>2</sup>/kin: 安全域 (用量/体表面積) / 安全域 (血中濃度)  
BW/kin: 安全域 (用量/体重) / 安全域 (血中濃度)  
(Fig. 1参照)

まり、ICH draft 6 で Step 2 の合意に達した (1993, 10, 23)。以後は行政サイドが中心に検討する段階であり、EU の Dr Lee が修正作業を担当し、ICH draft 10 で Step 4 の合意に達したものである<sup>11,12)</sup>。

なお、厚生省では ICH の TK グループに対応する作業を行うために、高仲 正、大野泰雄、長谷川隆一、三森国敏 (国立衛生試験所, 現国立医薬品食品衛生研究所), 奥平和穂 (東京理科大), 栗津荘司 (東京薬大), 伊賀立二 (東大), 加藤隆一 (慶応大学), 五十嵐俊二及び進藤英世 (製薬協) からなる研究班を組織して、検討がなされた<sup>13,14)</sup>。

### 3. ICH-TK ガイダンスの内容と論点

#### 3.1 TK の定義について

ICH における最初の議論は「TK とは？」ということであった。TK という用語を文献上、最初に用いたのは 1973 年ロシアの Filov<sup>15)</sup> であった。Toxline 検索によれば “Pharmako-and toxicokinetics are the study of the processes of entry, distribution, metabolism and excretion of drugs and toxins with respect to time, i. e., the concentration of substances in various parts.” と記されている<sup>16)</sup>。すなわち、医薬品や毒物の体内濃度とその経時変化を究明する体内動態の研究の内、毒物の動態に対して用いたものであった。この TK の用語はその後、Toxline 上の検索では 1979 年までの 5 年間に 25 件検索される。Medline 上では 1976 年に初めて 1 件、殺虫剤チオキノキサリンの TK として検索され<sup>17)</sup>、その後、次第にその頻度が増している (Fig. 6)。しかし、その多くが有害化学物質、とりわけ環境汚染物質の ADME に関する研究を取り扱ったものであった。

1980 年に Tuey が著わした “Introduction to Biochemical

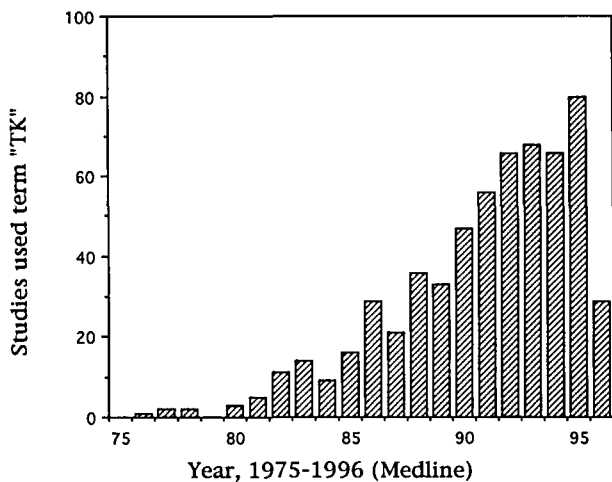


Fig. 6. “トキシコキネティクス”で検索した時の論文数の年次推移 (Medline)

Toxicology”<sup>18)</sup>では「Pharmacokineticsは化学物質などの生体における動態を取り扱う学問であり、その目標は化学物質の吸収、分布、代謝、及び排泄の動的な過程を定量的に表現することにある。――、Toxicokineticsは毒性学者の特殊な関心を強調するために用いられている。」と述べられている。すなわち、毒性学者は毒性を避けることや安全レベル、また、安全レベルそのものの有無について、関心があることから、「TKは毒性学者の特殊な関心やそれに基づく試験内容の相違を強調するために用いられている。」と記述されている。

一方、1981年に出されたOECDの化学物質の毒性試験ガイドライン (No.417)におけるTK試験においては、「TKとは被験物質の吸収、分布、排泄及び代謝に関する研究」と定義されている。更に、1986年に出版されたEnvironmental Health Criteria No. 57 (ICPS)の“Principles of Toxicokinetic Studies”<sup>19)</sup>での内容は1.分析法、2.吸収、3.分布、4.結合、5.代謝、6.排泄、7.速度論モデル、8.ヒトへの暴露を評価するTK的方法論、9.TK試験結果の評価の各項目からなっている。すなわち、ここでは一般的に医薬品について薬物動態として行われている項目のほとんどをTKの内容に含めている。なお、1985年及び1987年に通知された、わが国の農薬毒性試験法や化学物質毒性試験法のガイドラインでは「生体内運命に関する試験」とされており、TKや毒物動態試験という言葉は使われていない。一方、1990年に通知された医薬品の薬物動態試験ガイドラインでは、「体内動態に関するデータは、動物における毒性及び薬理試験の設定に役立つのみならず、それらの結果を評価・理解することにより、ヒトにおける有効性と安全性を確保するための適切な使用方法を定めるのに必須のものである。」というように、TKの用語は用いられていないが、毒性学的意味あいも含んだものとして、薬物動態という用語を用いている。

さて、1992年の9月に日本側が初めて接したEU案 (EU draft7)では、それまで我が国でPKとして行ってきた項目の多くがTKに含まれ、それとの重複によるGLP適用範囲の拡大が危惧された。議論の結果、毒性試験において薬物動態データを得ることの「最も重要な目的は毒性試験の妥当性を示すこと、その結果の解釈に役立つこと、及びヒトへの外挿を容易にするということであり、そのためには動物が被験物質にどの程度暴露されているかを明らかにすれば良い」という事になり、最終的にTKとは「医薬品の開発における毒性試験の不可欠な構成要素として、あるいは特にデザインされた補助的試験として、全身的曝露を評価するために、薬物動態データを得ること」と定義された。すなわち、毒性試験で使われないような動物種や剤形、飼育状態などにおける薬物動態は対象外として、言及しないとされた。なお、そのような限局された内容のものについてTKという用語を使用することについて反対もあった。また、TKのような用語は行政が定義すべきものではないというコメントもあった。しかし、最終的に、このガイダンスにおけるTKの意味についてはガイダンス中で定義すれば良いとされたものである<sup>13,14)</sup>。

### 3.2 ICH-TKの目的について

その結果、最終的に1994年10月に3極で合意 (Step 4) に達したガイダンス<sup>12)</sup>におけるTKの主目的は「毒性試験における動物の全身曝露の実態を用量及び時間経過との関連において記述すること」とされた。用量との関連とは薬物動態が用量との関係において直線性があるか否かということ、時間経過との関連とは薬物により自己阻害や誘導、また、腎障害や加齢などにより変化する場合のあることを念頭においたものである。二次的な目的として、

- 暴露実態と毒性知見とを関係づけ、臨床上の安全性評価に役立てること。
- 毒性試験の計画やその妥当性の判断に寄与すること。
- 毒性知見と共に、以後の毒性試験の計画に役立つ情報を提供すること、があげられた。

毒性発現に影響を及ぼす可能性のある因子には、薬物の投与粒子 (Table 5)<sup>20)</sup>、剤形 (Fig. 7)<sup>21)</sup>や溶媒、投与経路、投与条件、実験室の環境、動物の種や系統、年齢や時刻などの生理的な因子、病的状態など様々なものがある (Table 1)。また、これらの因子の影響は薬物の生体内での動きに関するPKに対する影響と、生体側の応答性に関するPharmacodynamics (PD)に対する影響に大別される。今回、合意に達したICHガイダンスに基づく、医薬品の毒性試験へのTKの導入によって、被験物質に対する動物の全身的曝露の実態が明らかになり、毒性試験の計画や妥当性の確認、また、その結果の説明に役立てることにより、毒性試験結果のヒトへの外挿において障害となっている大きな要因の一つである、PKの差に起因するもの多くを

Table 5. 薬物の血中濃度に及ぼす懸濁液の粒子径の影響<sup>20)</sup>

調製 No	粒子径* ( $\mu\text{m}$ )	Tmax (hrs)	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )
1	10.759	4	0.59 $\pm$ 0.08	12.56 $\pm$ 0.87
2	8.968	2	1.04 $\pm$ 0.21	14.46 $\pm$ 6.12
3	5.117	2	9.26 $\pm$ 1.10	120.14 $\pm$ 13.39
4	3.774	2	17.27 $\pm$ 0.72	203.63 $\pm$ 38.96

A case (compound X) of effects of particle sizes in prepared suspension on plasma concentration after a single oral dose of 300 mg/kg in monkeys (mean $\pm$ SD, n=2). \* : Median values  
Mayahara, H.: J. Toxicol. Sci., 18: 229-233 (1993) より引用

取り除けるのではないかと期待している。

### 3.3 ICH-TK ガイドラインの基本的な考え方

1994年のICH ガイドラインに現れたTK や毒性試験に関する基本的な考え方は以下のa) ~f) のように要約できる。

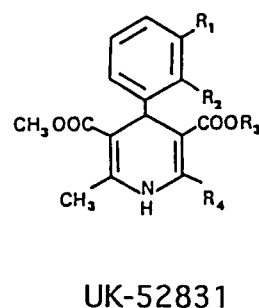
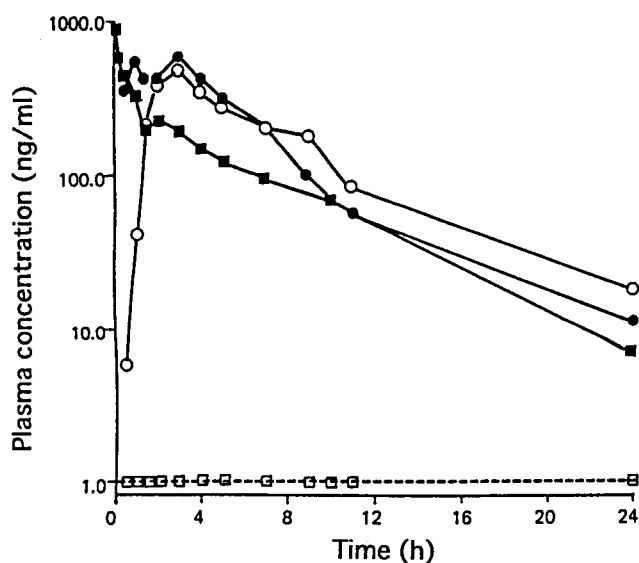
- a) 「適切なレベルの暴露評価が行われていることが示されていない毒性試験結果は原則として受け入れられない。」ただし、既に行われた試験により十分なTKに関する知見が得られている場合には、TKを行う範囲を削減することができる。
- b) 「使用動物数は必要最小限とする。」これは動物愛護や

福祉を考慮したものであるが、科学的根拠に基づかない、無駄な試験は可能な限り避けることは当然のことである。

c) 毒性試験の妥当性の判断はあくまでもヒトへの外挿を念頭に置いてなされるべきであることから、本ガイドラインでは「なるべく早い段階でヒトでの試験を行い、動物試験結果との突き合わせを頻繁に行って、お互いの試験計画に反映させる continuous feedback が必要である。」としている。ただし、なるべく早くといっても、当然、そこには倫理的、科学的に保証された明確なステップと判断が必要である。この点に関しては日欧米でその差が大きく、ICH の場でも、臨床試験との関連において非臨床試験の実施タイミングのハーモナイゼーションを目指して検討中である。

d) 「本ガイドラインは rigid なものとしてではなく、科学的根拠に基づいて、flexible に理解すべきである」とされている。また、日本では欧米と異なり行政担当者との事前の話し合いがなく、企業の責任で判断せざるを得ないという問題が提起されている。

e) 「統計学的解析については、使用動物数が限られていることから、高レベルの厳密性は要求しない。また、平均値や中央値などの値よりも動物個々の値の方が毒性解釈に



- Free base in PEG 400 : glycerin : water (85 : 5 : 1) in hard gelatin capsules.
- Maleate salt mixed with excipients (manitol, maize starch) in soft gelatin capsules.
- Free base with excipients in soft gelatin capsules.
- intravenous dose (0.5mg/kg).

Fig. 7. 医薬品の経口投与時の剤形による血中濃度への影響  
UK-52831を種々の剤形でイヌに単回投与 (1 mg/kg, n=3)

Table 6. TK 試験実施上の基本原則

- 1) 適切な暴露評価の実施が示されていない毒性試験結果は原則として受け入れられない。
- 2) 全身の暴露は主として、血中の未変化体濃度により評価する。
- 3) TK 測定に用いる試料は毒性試験に用いられた動物群またはサテライト群 (Concomitant TK), あるいは毒性試験に非常に類似した条件の動物群 (Retrospective TK) から得る。
- 4) TK 試験の必要性和その程度は、薬物の特性や先行する毒性試験, TK/PK 試験, 及び臨床試験結果に基づいて、case by case かつ段階的に決定する。
- 5) 薬物動態上の詳細なパラメーターを明らかにすることを目的としていない。
- 6) 使用動物数は必要最小限とする。
- 7) 統計学的な意味での厳密さは、必ずしも求めない。
- 8) TK 試験 (測定) は GLP 適用下で実施する。
- 9) 通常と異なった方式の採用は拒まないが、その根拠の提示が必要。

重要であるかもしれない。」としている。なお、毒性試験で使用される用量は、通常広範囲にわたることから、対数変換を行った上で統計解析することの有用性<sup>22,25)</sup>や個体動物からの頻回採血による負担を軽減するため少数回サンプリングによる TK 実施法なども提案<sup>26)</sup>されている。また、f) ガイダンスには必ずしもとらわれず、科学的に妥当な根拠の提示があれば、通常と異なった方式の採用を拒まないとしている。

全般的に、本 ICH-TK ガイダンスにおいては case by case で flexible な科学的判断と step by step の approach が考え方の基調となっている。

### 3.4 TK 試験の対象となる毒性試験の範囲

TK 試験 (註3) を行うことを考慮すべき毒性試験は単回投与毒性試験から反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験、及びがん原性試験に限定されている。当初、単回投与毒性試験についても反復投与毒性試験と同様に TK 試験を行うように規定されていた。しかし、通常、単回投与毒性試験は開発初期に行われ、血中の薬物分析法が開発されていないことが多いこと。また、単回投与毒性試験においては毒性症状の詳細な観察が最も重要であるが、それが頻回採血により妨害される可能性があることが提議された。そこで、開発初期での実施や小動物での TK 試験は困難であろうとされた。また、当初、生殖・発生毒性試験では様々な妊娠時期において胚や胎児の暴露を一般的に評価すべきと表現されていたが、生殖・発生毒性試験では他の毒性試験とは異なり、必ずしも明白な毒性が認められるまで用量をあげる必要はないこと、胚や胎児への被験物質の移行を前提としていないこと、また、薬物の胎児移行は妊娠動物を用いた組織分布試験から得られるなどの意見が出された。議論の結果、妊娠動物における TK 試験は毒性徴候などにより十分な暴露がなされていることが示されない場合に行う、とされた。また、遺伝毒性試験における骨髄の暴露の検討は陰性結果の得られた場合のみ必要であるとされた。なお、通常は骨髄の暴露測定は血中濃度の測定で代替しようと考えられている。

### 3.5 毒性試験における用量設定への TK データ利用

通常、用量設定は毒性発現や薬理的応答により行われ

るが、これらの結果で最高用量を特定出来ない場合には TK データが重要となる。その際の原則的な考え方は

- a) 高用量は最大暴露を起こす最低の用量以上、
- b) 低用量での暴露レベルは臨床での定常状態を越えている、
- c) 中用量は低用量の何倍、あるいは高用量の何分の一に設定するとされている。なお、用量と暴露レベルの関係の非線形性は必ずしも用量の限界を示すものではない。また、がん原性試験についての ICH 合意文書では臨床での暴露レベルの25倍以上が最高用量の目安とされている。なお、種特異的な性質によりこのような事が達成されない場合には、その根拠の提示が必要とされている。

### 3.6 TK 測定のための生体試料について (註3)

通常、暴露評価は血漿中の薬物レベルをもとにした Cmax や AUC, Ctime の測定により達成される。薬物の作用は投与用量よりも作用部位での濃度に、より良く対応するが、ヒトの作用部位での濃度は一般的には測定出来ない。しかし、一般的に、作用部位への血液供給が多い場合にはその部位での濃度は血中あるいは血漿中濃度と平衡関係にあるとみなすことができる。そこで、毒性試験においても血漿中の濃度を測定し、それをヒトと比較することが、暴露評価において、有益であろうと考えたものである。しかし、必要に応じて、全血、血清、あるいは組織中の薬物レベル、血漿蛋白非結合分画、また、尿中排泄量などで評価すべき特別な場合もある。

このような特殊な生体試料の測定を考慮すべき状況として、血液中レベルが非常に低いが、特定の臓器に集中し、組織中レベルの測定が暴露評価の唯一の手段である場合がある。投与した原体 (未変化体) ではなく代謝物を測定することを考慮すべき状況としては、

- a) プロドラッグの場合に活性代謝物を測定する必要がある場合。
- b) 薬理的または毒性学的に活性な代謝物が生成し、動物の薬理的、毒性学的応答に有意な貢献をする場合。
- c) 投与した薬物が急速に代謝され、主代謝物の測定が暴露評価の唯一の手段である場合。
- d) 動物実験においてその妥当性を示すために、ヒト代謝

物への暴露の記述が必要な場合などが想定される。

### 3.7 生体試料のサンプリングについて

TKにおいては毒性試験を行っている動物そのもの、あるいはTK用に設けたサテライト群の動物からサンプリングし、暴露評価を行う場合 (Concomitant TK)、及び毒性試験が行われたのと極めて類似した条件で、後追的に行われる場合 (Retrospective TK または Supportive TK) がある。極めて類似した条件とは種、系統、性、週令について同一の動物を用い、同じような環境で飼育し、同じような剤形、投与経路及び投与方法で被験物質を投与した動物から同じ方法でサンプリングするものである。後追いTK試験は毒性試験の結果から生じた特定の疑問に答えるために行われるものである。これらがICHガイダンスで対象としているTK試験で、これらとは別に試験を計画し、基本的なPKパラメーターを得るTKは対象としていない。

サンプリングに関しては、モニタリングとプロファイリングという二つの状況がある。モニタリングとは投与間隔内に1-3回サンプリングを行いCtimeやCmaxを求めるものである。比較的短期の試験では試験の初日と最終日に行うもので、長期にわたる試験の場合はその中間程度の時期にも行われる。なお、がん原性試験では6ヶ月以降には行う必要はないとされている。プロファイリングとは投与間隔内に4-8回サンプリングし、CtimeやCmaxを求めると共に、AUCを計算するために行われる。なお、長期にわたる反復投与毒性試験やがん原性試験において、適切な時点で1回採血し、暴露レベルを確認することもモニタリングという言葉で表現される。

TK測定する動物は試験の全ての動物からサンプリングを行う場合、特定の群からのみ行う場合、サテライト群のみ行う場合、また、類似した試験系において行う場合があるが、それぞれ実験の種類及び毒性試験計画の中での置かれた状況に応じて、科学的判断に基づいて、case by caseで決定すべき事項である。通常、イヌやウサギ、サルなどの中動物では主毒性試験の動物からサンプルを採取し、げっ歯類ではサテライト群から採取されることが多いと思われる。

Concomitant TKにおけるサンプリング頻度については、必要・十分と思われる頻度で行われるべきであるとされている。毒性試験毎に十分であることを判断する根拠は、より以前の毒性試験で得られるTKデータ、予試験や用量設定試験、同じ動物種を用いた別の試験、及び信頼性のある他のモデルをもとに行う、とされている。ただし、毒性試験の正常な進行を妨げず、また、不適当と思われるような過度の生理的ストレスを与えない程度にとどめる必要がある。ラットやマウスなどの小動物では同じ動物からの頻繁な採血は困難であろうし、初期の反復投与毒性試験やがん原性試験の用量設定試験で詳細なプロフィールが得

られている場合には、より長期の試験ではモニタリング程度で良いと考えられる。Case by caseではあるが、科学的判断及び不必要に動物を消費しないとの原則に基づいて決定すべきである。なお、対照群についてもTKモニタリングを行うべきであるとの意見もあったが、生体内因性物質が分析対象の場合や分析上の必要性がある場合など、特殊な場合以外では必要ないと考えられる。ただし、処置群と対照群との間で実験条件の差が生ずることは好ましくないことからTK測定を行わない場合でも処置群と同様のサンプリング操作は行うべきである。

### 3.8 PK試験との重複について

TK試験から得られるデータと類似したデータは薬物動態試験ガイドラインでも要求されており、それらの間に重複がある。PKデータはGLP適用下で得られたものではないことから、主要なTKデータとしては使用することはできない。しかし、TKデータをPKデータの一部として利用することに特に問題はない。なお、ICH-TKガイダンス及びICHの反復投与組織分布試験ガイダンス<sup>27,28)</sup>の合意の内容を反映させるとともに、両ICHガイダンスとの重複を避ける方向で、現行の薬物動態試験ガイドラインについて見直し改訂作業が現在進行中である。

### 3.9 GLP適用についての経緯

TK試験のGLP適用に関しては当初 (ICH draft 1) の段階では、「GLPに則って行われた毒性試験のためのConcomitant TK試験はGLPを満足させなくてはならない」とされていたが、FDAは「GLPに則って行うのは良いが、要求すべきではない」とかEUは「GLPに則っていないデータは受け入れられない」とか、長い議論が続き、draft 4では一時削除された。しかし、draft 5で復活し「GLPに則って行われた毒性試験に付随して行われるTK試験はGLPを満足させなくてはならない」となり、draft 6では「Ancillary study (補助的に行われるTK試験)もGLPに従う」と追加された。しかし、その後“ancillary study”という用語の定義について合意が得られず、PK試験全体が包含されてしまうのではないかと危惧から、この用語を使用しないこととし、追加部分が「毒性試験に極めて類似した条件で特定のデータを得るためにretrospectivelyに計画されるTK試験もGLPを満足させなくてはならない。」と変更された。ICHでの議論では胎児移行や乳汁分泌試験など通常、薬物動態試験の範疇で行われるものであっても、特定の安全性評価上の問題に回答を与えるために計画された場合はGLPに則って行うべきとのことで合意 (Step 4) されている。

## 4. 毒性試験に組み込まれたTK試験実施とGLP

医薬品の安全性評価に直接係わる試験はGLP適用下で実施しなければならないと考えられている。毒性試験に組



み込まれた TK 試験 (Concomitant TK) の結果は、今後の安全性評価に欠かせないものであることから GLP 適用下で実施しなければならない。我が国の製薬企業サイドでも ICH での TK 試験に関する討議開始と共にその実施体制の整備に着手すると共に、製薬協や QA 研究会などが中心となってドラフトの翻訳<sup>29)</sup>やコメントの作成、アンケート調査<sup>30-32)</sup>などを実施して TK 導入に係わる諸問題の把握や GLP 適用下での円滑な実施に向けての検討がなされた。

TK 試験を GLP 適用下で実施する上での、一般的な留意点や検討課題を以下に記述した。医薬品開発における毒性試験において Concomitant TK を実施するための開発スケジュール及び GLP との関係図を Fig. 8 及び Fig. 9 に示した。

#### 4.1 組織と職員の問題

1996年に製薬協が実施した TK 測定の実施体制についてのアンケート調査結果<sup>40)</sup>を Fig. 10 に示した。それによると TK 測定の実施体制に関して「薬物動態実施部門と安全性試験実施部門が分かれており、TK 測定は薬物動態実施部門で実施する。」という回答が47%であったとしている。TK 試験実施において、被験物質の投与、TK 測定試料の採取は安全性試験実施部門 (GLP 適合施設) が担当し、分析法の開発・決定からそのバリデーションの実施及び TK 測定は薬物動態部門 (部分的 GLP 施設) で行うというのが当面の一般的な実施形態と想定される。それぞれの実施部門が独立した GLP 組織である場合には問題がないが、所在地が離れて存在し、一つの GLP 組織下で実施する場合は、運営管理者や信頼性保証部門 (QAU) の業務遂行に支障のないように特別の配慮が必要となる。

また、TK 測定に従事する担当職員の多くは GLP 適用下での業務に未経験と予想されることから GLP に対する認識を深める教育訓練が課題となる。

#### 4.2 分析法バリデーションの実施に関する問題点

毒性試験への TK 導入の結果、新薬開発の比較的早い時期からの分析法開発への着手と確立が必要となる。TK 測定に用いられる分析法は適切にバリデートされる必要がある。分析法バリデーションの実施を GLP 適用下で行うか否かについては当初から、論議的であった。しかし、この段階では a) 分析対象標準物質をマトリックスに添加した試料を用いて、試行錯誤しながらバリデーションデータを蓄積し、分析目的に十分合致するまで検討されるべきものであること、また、b) バリデーションの適正は GLP 適用下で行われる TK 実測定時の検量線やチャートなどで確認できることから、バリデーション過程での詳細を GLP 適用とはせず、到達した分析精度を分析法バリデーション報告書として作成し、それを証明する生データ (チャートやデータシートなど) と共に GLP 適用下で保管するとした。

TK 測定のための分析法は医薬品の非臨床試験から臨床試験を通じて同一であることが望ましいが、現実にはそれぞれの段階での必要性を満たす方法を採用し、開発の進展に応じて必要部分を改善するという状況が多いと思われる。そのような場合には変更の内容・程度に応じ、必要部分のバリデーションをやり直す必要がある。特に、開発の途中で測定原理に係わる変更がなされた場合には、旧分析法との同等性の確認が求められる。再バリデーションを実施すべき状況とその内容については、製薬協の基礎研究部会でまとめた報告<sup>33)</sup>が参考となる。

バリデーション実施項目としては特異性、真度、精度及びその再現性 (日内及び日間)、定量限界及び定量範囲、直線性、安定性、回収率などがあげられる。分析法バリデーションに関しては、ICH の品質部門でも検討されたが、そこで用語の統一が計られ、従来の正確度は真度 (Accuracy) とされた<sup>34)</sup>。また、第13改正薬局方では分析法バリ

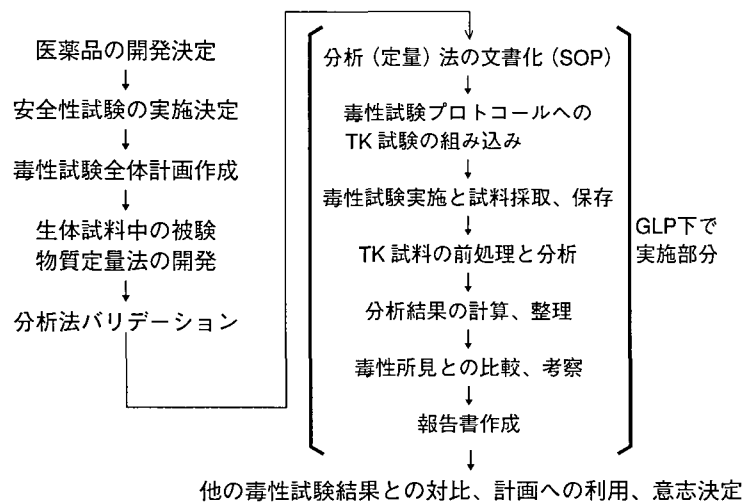


Fig. 8. 医薬品開発の中での TK 試験の位置と GLP 適用下での実施部分

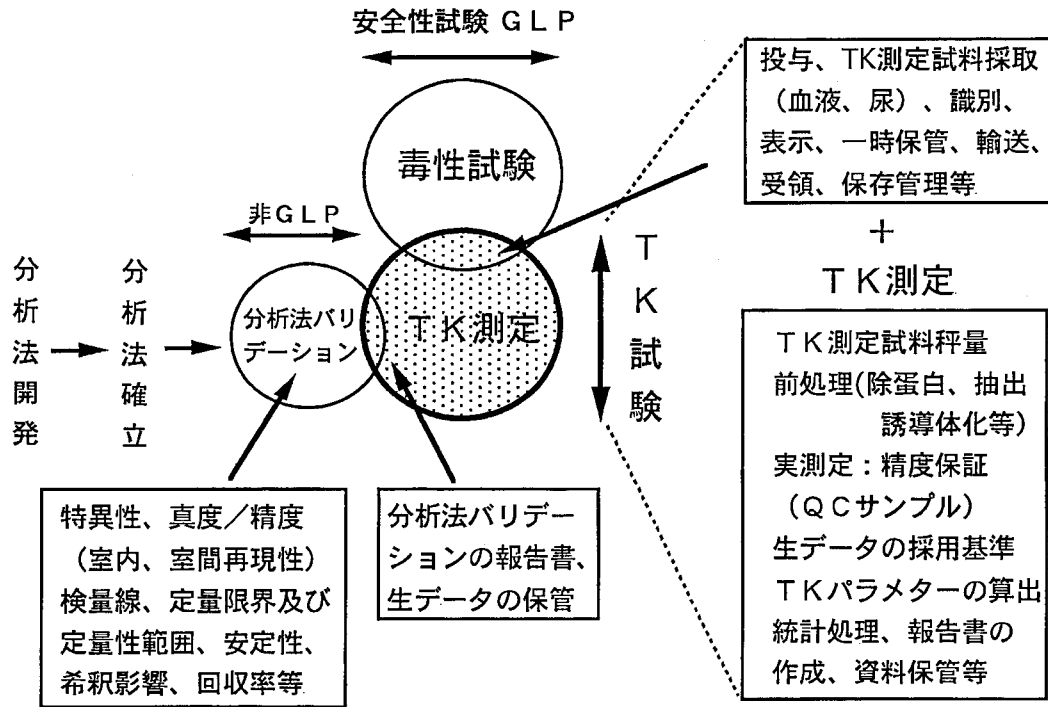


Fig. 9. 毒性試験に組み込まれたTK試験実施とGLP

デーションの項目が新設され、その方法の詳細が示されている。

#### 4.3 TK試料の実測定における精度管理

TK測定を実施する分析法の妥当性が確認されたら、TK試料の実測定はGLP適用下で適切な精度管理(QC)下での実施が求められる。すなわち、この一連のTK試料の実測定では検量線用試料やQCサンプルを適切に組み入れて測定し、測定系の精度保証(QA)や測定中の試料の安定性保証、誤操作などの監査をはかる必要がある。この実測定で得られたデータはすべてGLP上の生データとして保管される。TK試験ではQCサンプルの果たす役割がとりわけ重要である<sup>30, 35, 36)</sup>(Table 7)。

データの採用基準<sup>30, 31, 35)</sup>はあらかじめSOP(標準操作手順書)またはプロトコル(試験計画書)のいずれかに記載されていることが必要である。また、再測定や再分析の必要な状況もあらかじめプロトコルまたはSOPに記載される必要があると共に、実施に際してはその理由を記録として残すことが必要である。

#### 4.4 プロトコルとSOPによる相互補完

安全性評価に係わる毒性試験をGLP適用下で実施する体制整備のための主要かつ必須な作業としてSOPの整備がある。TK測定においては、被験物質の分析対象物質の特性により分析法やその取扱い条件は個別的であり、常法(ルーチン操作)としてSOPに規定し難い状況が想定され

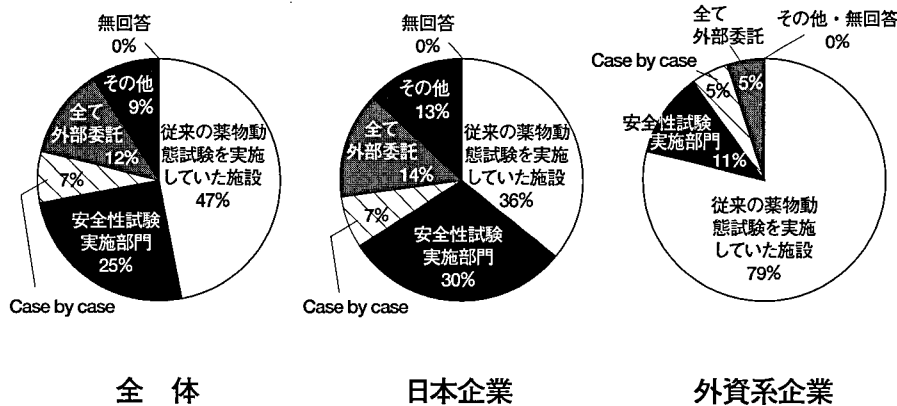


Fig. 10. TK試験の実施場所についての製薬協のアンケート結果

Table 7. Quality Control(QC)サンプルについて

-既知量の分析対象標準物質が生体液（マトリックス）中に添加された試料 -調製法：検量線範囲の3濃度 定量限界付近、中間及び最高濃度付近、各n=2 少なくとも4QC サンプルが設定値の±20%以内の偏差、ただし、1濃度の内1検体は上記偏差以内 -使用目的 1) TK 試料実測時の測定系の精度管理（真度、精度） 2) 測定中の試料の安定性保証 3) 操作の管理 4) TK 試料の採取時から実測定時までの保存中の安定性の保証-並行保存用 QC サンプル- TK 試料採取時に調製、分注して検体と同じ条件で保存
---

る。従って、TK 測定に際してはプロトコール記載（特定操作部分）と SOP 記載（常法操作部分）とを適宜使い分け、相互補完することが大切である。

#### 4.5 TK 測定試料の取扱い

TK 試験では被験物質を投与した動物から採取された TK 測定試料が実測定されるに至るまでに、試料採取、直後処理、識別・表示、一時保管、輸送、受け渡し、保管などの多くの人為作業行程があり、その間の万全を期するため記録による確認が求められる。凍結保存管理においてもフリーザー内での試料の取り扱い防止や保存中の安定性確保並びに保証のための十分な対策が求められる。検体試料の輸送中や保存中の安定性保証のためには生体試料採取時に調製した QC サンプルの並行保存が考慮されるべきであろう。

### 5. 医薬品の毒性試験への TK 導入の意義

毒性試験に組み込まれた TK 試験の実施とは、端的に云うなら毒性試験における一般症状観察、血液検査や血清生化学的検査、病理解剖／組織学的検査などに加えて薬物動態学的検査がパラレルに加わった事を意味している (Fig. 11)。医薬品の毒性試験実施に際して、

- 1) 動物は薬物に全身暴露されていたか。AUC, Cmax, Ctime
- 2) 暴露レベルと投与用量との関係はどうなっていたか  
(吸収や代謝の飽和などによる非線形性は生じていなかったか)<sup>24,37)</sup>

3) 暴露レベルの時間経過はどうなっていたか。t<sub>1/2</sub>, Tmax などの TK 情報を入手することなしに、毒性所見の解釈をせざるを得なかった従来の毒性評価に比較するならば、TK 試験の導入は、毒性試験から得られる情報そのものの質的向上をもたらす、医薬品の安全性評価におけるヒトへの外挿性向上を目指すための有効な切り口 (tool)<sup>38,39)</sup> となることが期待される。また、PK データや臨床薬理データと合わせることで、薬効及び副作用発現時の血中濃度が明かとなり、薬物相互作用や体内動態における遺伝的多型の影響を、より適切に評価できるようになる。GLP 適用によるデータの信頼性確保は TK データの相互受け入れを促進し、莫大な費用を要する動物試験の無駄な重複を避ける事にもつながる。医薬品の開発においては、その効率化

が叫ばれているが、臨床試験での被験者に不適切なほどの苦痛や不可逆的な障害を与えないように、十分な配慮が必要である。TK による暴露評価を組み込んだ毒性試験データから、問題となる毒性の現れる用量及び血中濃度が明らかになり、臨床試験計画の立案にも非常に有用と思われる。

もちろん、このような血中濃度の測定に限局した TK 試験の実施には限界があり、また問題点も多々指摘されてきた。<sup>32,37,39-43)</sup>

Table 8. 薬物動態とコンコミタント TK の比較

薬物動態 (PK)	コンコミタント TK
薬効量	無毒性量～毒性量 (広濃度範囲)
生理的薬物動態	生理的～非生理的薬物動態 ADME の飽和による非線形性
詳細な速度論的解析	AUC, Cmax, Ct, t <sub>1/2</sub>
ADME の検討	全身的暴露評価
非 GLP	GLP 適用 (信頼性保証)

実施上の問題点としては以下のような指摘がなされている。

- 1) concomitant TK の実施には、極めて多数の試験動物とマンパワーを必要とする。資源節減のため、試験を効率的に進める工夫が必要である。
- 2) 毒性試験では、通常、低用量（無毒性量）から高用量（毒性量）まで広範囲（2桁を越える用量範囲）で実施されるため、TK として吸収、代謝過程で飽和の混在した試験系を一つにして取り扱っている可能性がある。
- 3) TK では高投与用量のため非生理的で特殊な ADME 状況下での体内動態を取り扱うことになる。
- 4) 生薬や配合剤のような複合有効成分系の場合、どの成分をモニタリングするか。
- 5) 初回通過効果のために血中薬物濃度が極端に低い（バイオアベイラビリティが低い）ため定量感度が達成されない場合どうするか。
- 6) 測定した血中薬物濃度が毒性発現時の値ではない場合、毒性学的考察に混乱がおこる。
- 7) サテライト群を用いて TK 試験を実施した場合、標的器官における毒性反応の有無や程度を調べなくてよいか。

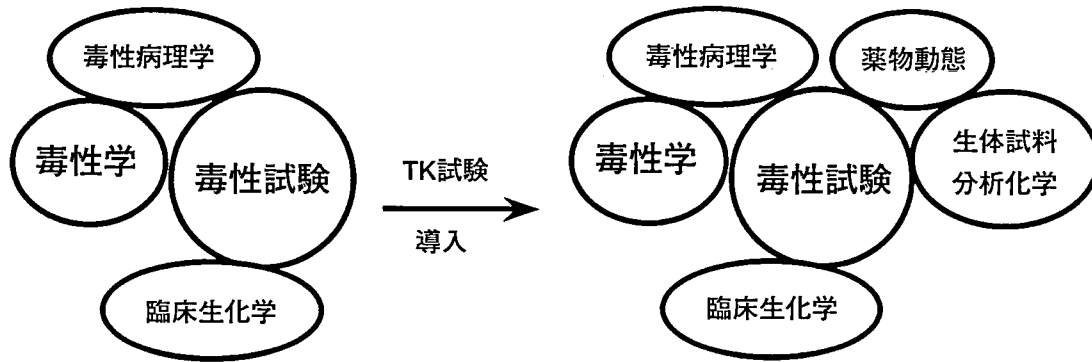


Fig.11. 毒性試験へのトキシコキネティクスの導入と関連分野の拡大

また、TKの限界としてつぎのような点があげられる。

- 1) 医薬品の長期投与では、薬物や代謝物による二次的あるいは三次的に毒性変化が引き起こされる場合がある。この種の薬物では毒性変化とTKデータとの関係の検討に限界がある。
- 2) TK情報からは、薬物作用部位における生体側の薬物応答性(毒性)に関する toxicodynamics (TD) の情報が得られない。

## 6. おわりに

既存の分野に新たな手法を導入する場合、多かれ少かれ混乱と限界は伴うものである。例えば、30余年前、核磁気共鳴(NMR)を構造解析に応用したとき有機化学者の多くは、その原理に精通して用いたのではなかった。かなり大胆に動物的嗅覚(あるNMR専門家の表現)を働かせて複雑な天然物の構造解析に必要な情報を取り入れていった。また、そうした応用への要求は、更に高分解能NMR開発の牽引ともなった。そうした関連領域での研究成果のフィードバックと相互協力が境界領域の拡大をもたらした。今日の医療現場でのMRI診断技術を生み出した歴史に学ぶべき点が多い。そこには必要性から発せられる課題提起と解決への不断のチャレンジがみられた。

本TKガイダンスでは科学的考察に基づいた判断が要所々々で求められており、効率的な試験計画を立てる上で毒性学者の果たす役割が極めて重くなったといえる。

一方、審査するレギュレーション側にも科学的判断とcase by caseの柔軟な対応がこれまでも増して迫られることになる。

- 1) ヒトへの外挿を考慮した適切な毒性試験デザインがなされているか(動物種や投与法の選択など)
- 2) 特異的かつ十分な感度を備えた分析法が開発されているか。
- 3) 蛋白結合の評価がなされているか。
- 4) 全身暴露と毒性発現との関係づけがなされているか。などが安全性評価における留意点として加えられることに

なる。

更に、今後の課題(challenge)として以下のような点がTKの将来への提言としてあげられる。

- 1) 医薬品の副作用に関する臨床薬理とそのRetrospective TK研究の促進
- 2) 副作用発現も含めたヒト及び毒性試験のTKパラメータに関するデータベースの構築とヒトへの外挿に対する毒性評価モデルの確立
- 3) 科学技術の進歩に即応した医薬品のPK/PD及びTK/TD統合評価に向けての挑戦
- 4) 医薬品開発に携わる製薬企業内外の科学者間並びに評価レギュラトリーに携わる科学者間での相互情報交換最後に、FDAが主催した「合理的な医薬品開発におけるPK, PD及びTKの融合」に関する会議(1991, April)での結論<sup>4)</sup>を引用して本稿を終わる。

「新医薬品の前臨床試験に用いた動物種とヒトにおけるPK/PDの全貌の把握は、有効かつ合理的な医薬品開発に対する科学的基盤をもたらすものである。そしてこの成果は、患者個々に最適治療効果をもたらすための投与法の決定を可能にする。」

## 註 訳

註1: ICHのハーモナイゼーション作業の段階<sup>1)</sup>

- Step 1: 専門家ワーキンググループ(EWG)による討議: ガイドライン案の作成
- Step 2: 運営委員会によるガイドライン案の検討承認と3極行政による当該国・地域でのガイドライン案に対するコンサルテーション(意見収集)
- Step 3: コンサルテーションに基づくガイドライン案の訂正
- Step 4: 三極ハーモナイズ・ガイドラインの検討・承認
- Step 5: 当該国・地域における規制への反映

註2: 本稿は大野泰雄「ICH-トキシコキネティクスガイダンスについて」<sup>12)</sup>の内容と一部重複しています。

## 註3：TK 試験 vs TK 測定

TK 試験：動物への被験物質投与，生体試料採取から

TK 測定を包含

TK 測定：TK を目的に採取された生体試料中の測定対象物質の定量

## 文 献

- 1) International Conference on Harmonization: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies (1994)
- 2) 厚生省薬務局審査課長：トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンスについて，薬審第443号 (1996)
- 3) Kato, R., Chiesara, E. and Vassanelli, P.: Metabolic differences of strychnine in the rat in relation to sex. *Japan. J. Pharmacol.*, **12**: 26~33 (1962)
- 4) 大森義仁：臨床試験と毒性試験のかかわり「GLP の実際と毒性試験の進め方」，日本抗生物質学術協議会編，p73 (1991)
- 5) Broclie, B. B.: Difficulties in extrapolating data on metabolism of drugs from animals to man. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **3**, 374~380 (1962)
- 6) Welling, P.G. and De La Iglesia, F. A. (Ed) : *Drug Toxicokinetics*, Marcel Dekker, Inc. (1993)
- 7) 加藤隆一：薬物の臨床用量と反復投与毒性試験における無毒性量および体内動態との関連. *臨床薬理*, **24** : 595~602 (1993)
- 8) Bachmann, K., Pardoe, D., and White, D.: Scaling basic toxicokinetic parameters from rat to man. *Environ. Health Perspect.*, **104**: 400~407 (1996)
- 9) Igarashi, T.: The use and abuse of toxicokinetics: What does actual data tell researchers? *Drug Info. J.*, **28**: 285~293 (1994)
- 10) Peters-Volleberg, G. W. M., De Waal, E. G. and Van Der Laan, L. W.: Interspecies Extrapolation in Safety Evaluation of Human Medicines in The Netherland (1990-1992) : Practical Considerations. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, **20**: 248~258 (1994)
- 11) Case, D. E.: Toxicokinetics: Its significance and practical problems. 2. ICH-2 and Development of "Note for Guidance on Toxicokinetics". *J. Toxicol. Sciences*, **18**: 213~216 (1993)
- 12) 大野泰雄：ICH-トキシコキネティクスガイダンスについて. *J. Toxicol. Sciences*, **21**: App. 161~167 (1996)
- 13) 高伸 正他：医薬品の承認申請に添付されるべき資料としてのトキシコキネティクスデータの国際的ハーモナイゼーションに関する研究，厚生科学研究「医薬品規制ハーモナイゼーション推進」国際共同研究 平成5年度研究業績報告書 (班長，前川 正)，pp. 66~71 (1994)
- 14) 大野泰雄他：医薬品の承認申請に添付されるべき資料としてのトキシコキネティクスデータの国際的ハーモナイゼーションに関わる研究，厚生科学研究「医薬品規制ハーモナイゼーション推進」国際共同研究 平成6年度研究業績報告書 (班長，前川 正)，pp83~89 (1995)
- 15) Filov, V. A.: Itogi. Nauki. Tekh, *Farmacol, Khimioter Sredstava. Toksikol.*, **5**: 9~80 (1973)
- 16) Filov, V. A.: Pharmacokinetics and Toxicokinetics. *Farmakol Toksikol (Mosc)*, **37**: 490~493 (1974)
- 17) Carrera, G., Mitjavira, S., Lacombe, C. et Derache, R: Toxicocinetique D'um Pesticide du Groupe des Thioquinoxalines: L'oxythioquinox. *Toxicology*, **6**: 161~171 (1976)
- 18) Tuey, D. B.: Toxicokinetics. In : Introduction to Biochemical Toxicology. Hudgson, E., Guthrie, F. E., eds., pp. 41~66, Blackwell, Melbourne (1980)
- 19) World Health Organization: Principles of Toxicokinetic Studies. *Environmental Health Criteria* No. 57 (1986)
- 20) Mayahara, H.: Practical Problems of Toxicokinetics; How to meet Scientific Needs. *J. Toxicol. Scien.*, **18**: 229~233 (1993)
- 21) Smith, D. A., Humphrey, M. J., and Charuel, C.: Design of toxicokinetic studies. *Xenobiotica*, **29**: 1187~1199 (1990)
- 22) Igarashi, T.: The rationale for using logarithmic transformation of concentration data: A comment on statistical evaluation of toxicokinetic data. *Drug Info. J.*, **28**: 191~194 (1994)
- 23) 五十嵐俊二, 矢部友邦, 野田耕世：トキシコキネティクス試験の目的, デザインと統計解析: 日本製薬工業協会の事例データベース102試験の解析結果について. 第5回日本毒科学会サテライトシンポジウム(福岡) "毒性試験の国際化と今後の課題" 予報集 pp. 38~44 (1996)
- 24) Igarashi, T., Tomobe, T. and Noda, K.: Study design and statistical analysis of toxicokinetics: A report of JPMA investigation of case studies. *J. Toxicol. Sciences*, **21**: 497~504 (1996)
- 25) Igarashi, T. and Sekido, T.: Case studies for statistical analysis of toxicokinetic data. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, **23**: 193~208 (1996)
- 26) Pai, S. M., Fettner, S. H., Hajian, G., Cayen, M. N. and Batra, V. K.: Characterization of AUCs from sparsely sampled populations in toxicology studies. *Pharmaceutical Res.*, **13**: 1283~1290 (1996)
- 27) International Conference on Harmonization: Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies, ICH Harmonised Tripartite Guideline (1994)
- 28) 厚生省薬務局審査課長：薬審第442号，反復投与組織分布試験ガイダンスについて (1996)
- 29) 製薬協基礎研究部会トキシコキネティクスプロジェクト委員会：トキシコキネティクスに関する手引き書(毒性試験における全身的暴露の評価のための手引き書), Note for Guidance on Toxicokinetics (A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicity Studies) の翻訳. 第2回日本毒科学会サテライトシンポジウム(千葉) トキシコキネティクスの意義と実際. 予報資料集 (1993)
- 30) 製薬協医薬品評価委員会基礎研究部会第4分科会：トキシコキネティクス試験における薬物濃度測定法の現状並びに今後の問題点に関する調査 資料 No. 66 (1995)
- 31) 製薬協医薬品評価委員会基礎研究部会第4分科会：トキシコキネティクスの円滑な導入のための GLP 上の留意点及びバリデーションの進め方. 資料 No. 76 (1997)
- 32) 日本 QA 研究会 教育部会 第1グループ: TK ガイダンスに関するまとめ. 資料 No. 12 (1996)
- 33) Yuzuriha, T., Aizawa, K., and Okada, J.: Points to be considered for conducting toxicokinetic studies under GLP and for validating analytical methods. *J. Toxicol. Scien.*, **21**: 505~509 (1996)
- 34) 鹿庭なほ子：分析法バリデーションについて. 医薬品

- 研究, 26: 1002~1020 (1995)
- 35) Shah, V. P., Midha, K. K., Dighe, S., McGilveray, I. J., Skelly, J. P., Yacobi, A., Layloff, T., Viswanathan, C. T., Cook, C. E., McDowall, R. D., Pittman, K. A. and Spector, S.: Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference Report. *Europ. J. Drug Metabol. Pharmacokinetics*, 16: 249~255 (1991)
- 36) Wright, D. S.: Analytical Method Considerations for Toxicokinetic Studies.: In *Drug Toxicokinetics*, pp. 1~18, Ed. Welling, P. G. and De La Iglesia, F. A, Marcel Dekker, Inc. (1993)
- 37) 五十嵐俊二: ファーマコキネティクス手法の医薬品毒性試験への適用. *ファルマシア*, 30: 596~600 (1994)
- 38) DeGeorge, J. J.: Food and Drug Administration Viewpoints on Toxicokinetics: The view from review. *Toxicol. Pathology*, 23: 220~225 (1995)
- 39) 吉田武美, 堀井郁夫, 増田 裕, 野口英世(話題交換): トキシコキネティクスの有用性と問題点. *薬物動態*, 10: s172~179 (1995)
- 40) 野口英世: 薬物動態とトキシコキネティクス. *ファルマシア*, 30: 619~621 (1994)
- 41) Welling, P. G.: Differences between Pharmacokinetics and Toxicokinetics. *Toxicol. Pathology*, 23: 143~147 (1995)
- 42) Cayen, M. N.: Toxicokinetic Challenges in the Pharmaceutical Industry. *Toxicol. Pathology*, 23: 217~219 (1995)
- 43) Sugiyama, T., Ito, K., Tsuda, M and Horii, I.: Future perspectives for toxicokinetics: Its ability to predict drug adverse events in humans. *J. Toxicol. Scien.*, 21: 511~516 (1996)
- 44) Peck, C. C., Barr, W. H., Benet, L. Z., Collins, J., Desjardins, R. E., Furst, D. E., Harter, J. G., Levy, G., Ludden, T., Radman, J. H., Sanathanan, L., Schentag, J. J., Shah, V. P., Sheiner, L. B., Skelly, J. P., Stanski, D. R., Temple, R. J., Viswanathan, C. T., Weissinger, J., and Yacobi, A.: Conference Report, Opportunities for Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicokinetics in Rational Drug Development. *Pharmaceutical Res.*, 9: 826~833 (1992)
- 45) 山田静雄, 出口芳春, 木村良平: ファーマコキネティクスとファーマコダイナミクスの融合を目指して -in vivoでのレセプター占有を中心に. *ファルマシア*, 31: 1381~1386 (1995)
- 46) 仲庭祐司: トキシコキネティクスなどに関するガイドランス. *GLPガイドブック*, 薬事日報社, pp. 20~28 (1997)
- 47) 前川 正: 平成6年度総括報告. 厚生科学研究「医薬品規制ハーモナイゼーション推進」国際共同研究 平成6年度研究業績報告書(班長, 前川 正), pp. 1~10 (1995)
- 48) 製薬協医薬品評価委員会基礎研究部会第4分科会: トキシコキネティクス(TK)に関する調査結果報告, 製薬協基礎研 資料 No. 82 (1997)