

- prevention. *Am Fam Physician*. 2011 ; 84:1267-76.
- 42) Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al: Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 ; 59:1899-907.
- 43) Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al: Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J*. 2014 ; 44:332-40.
- 44) Jung S, Spence MM, Escasa NM, et al: The Risk of Pneumonia in Older Adults Using Nonbenzodiazepine Hypnotics. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 ; 22:932-8.
- 45) Taipale H, Tolppanen AM, Koponen M, et al: Risk of pneumonia associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. *CMAJ*. 2017 189:E519-E529.
- 46) Wang MT, Wang YH, Chang HA, et al: Benzodiazepine and Z-drug use and risk of pneumonia in patients with chronic kidney disease: A population-based nested case-control study. *PLoS One*. 2017 ; 12:e0179472.
- 47) Torres A, Peetermans WE, Viegi G, et al: Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013 ; 68:1057-65.
- 48) Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al: The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009 ; 361:1529-38.
- 49) Manabe T, Teramoto S, Tamiya N, et al: Risk Factors for Aspiration Pneumonia in Older Adults. *PLoS One*. 2015 ; 10:e0140060.
- 50) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 ; 340:c1004.
- 51) Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, et al: Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003 ; 82:159-69.
- 52) 池田啓浩, 饗庭三代治, 櫻井貴子, 他: 高齢者肺炎死亡症例の臨床的検討. *日本老年医学会雑誌*. 2011 ; 48:282-288.
- 53) 福山一, 石田直, 橘洋正, 他: 在宅介護寝たきり肺炎の臨床的検討. *日本呼吸器学会誌*. 2010 ; 48:906-911.
- 54) Jaussent I, Ancelin ML, Berr C, et al: Hypnotics and mortality in an elderly general population: a 12-year prospective study. *BMC Med*. 2013 ; 11:212.
- 55) Weich S, Pearce HL, Croft P, et al: Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014 ; 348:g1996.
- 56) Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D, et al: Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs-A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 ; 50:520-33.
- 57) Patorno E, Glynn RJ, Levin R, et al: Benzodiazepines and risk of all cause mortality in adults: cohort study. *BMJ*. 2017 ; 358:j2941.
- 58) Chen JH, Lin KP, Chen YC: Risk

factors for dementia. *J Formos Med Assoc.* 2009 ; 108:754-64.

- 59) White MC, Holman DM, Boehm JE, et al: Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med.* 2014 ; 46:S7-15.
- 60) Niccoli T, Partridge L: Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol.* 2012; 22:R741-52.
- 61) Lader M: Benzodiazepines revisited-- will we ever learn? *Addiction.* 2011; 106:2086-109.
- 62) de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J: Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 167:297-303.

<一般論文>

臨床薬物動態パラメータに関する情報源としての承認審査情報の有用性の評価

Evaluation of usefulness of the information for approved products as a source of data on clinical pharmacokinetic parameters

川名 純一、高橋 晴美
Junichi Kawana, Harumi Takahashi

明治薬科大学 薬剤学
〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1

Summary

Knowledge of the basic clinical pharmacokinetic parameters of prescription drugs is necessary in order to ensure that patients with various forms of organ impairment, such as hepatic dysfunction and renal dysfunction, receive the optimal treatment. Therefore, we have evaluated the usefulness of the information for approved products (the review reports of new drugs and submitted application documents) as a source of data on clinical pharmacokinetic parameters such as bioavailability (F), the amount of unchanged drug excreted into urine (Ae), volume of distribution (Vd), total clearance (CL_{tot}), unbound fraction in plasma (f_{up}), and the blood to plasma drug concentration ratio (B/P). We searched the values for basic clinical pharmacokinetic parameters of 37 new drugs with 38 new active ingredients approved in fiscal 2016 from the information for approved products shown on the home page of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), and tried to identify the factors determining the clinical pharmacokinetic parameters. It was found that the information for approved products were a useful source of information where clinical pharmacokinetic parameters were clearly listed, regardless of the disease field. We reconfirmed that the unbound fraction in plasma (serum) was an essential parameter for clarifying the factors determining the pharmacokinetic characteristics. Medical personnel need to consider dosage adjustment for patients with organ dysfunction after attaining a full grasp of the clinical pharmacokinetic parameters from the information for approved products.

抄録

肝機能障害や腎機能障害をはじめとした臓器機能障害患者が最適な薬物治療を受けるためには、医薬品の臨床薬物動態の基本的パラメータが必要である。そこで、臨床薬物動態の基本的パラメータ（バイオアベイラビリティ (F)、未変化体尿中排泄率 (Ae)、分布容積 (Vd)、全身クリアランス (CL_{tot})、血漿中非結合形分率 (fup)、全血液中総薬物濃度 / 血漿中総薬物濃度比 (B/P)) の情報源としての承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）の有用性について評価を行った。2016 年度に製造販売承認された新有効成分含有の 37 医薬品 (38 成分) について、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページにて、承認審査情報を確認し、臨床薬物動態の基本的パラメータを収集し、当該パラメータの決定因子の特定を試みた。その結果、承認審査情報には、臨床薬物動態の基本パラメータ値がまとめて記載されており、疾患群によらず有用な情報源であることが確認できた。薬物動態学的特徴の決定因子を明らかにするためには、血漿（血清）中非結合形分率 (fup) が必須のパラメータであることが再確認された。医療関係者は、承認審査情報から臨床薬物動態の基本パラメータを適切に把握した上で、臓器機能障害患者に対する投与量調整を検討する必要があると考える。

Keywords: clinical pharmacokinetic parameters, information for approved products, review reports of new drugs, submitted application documents, organ impairments, unbound fraction in plasma
臨床薬物動態パラメータ、承認審査情報、審査報告書、申請資料概要、消失臓器障害患者、非結合形分率

(Received; November 7, 2017, Accepted; January 15, 2018)

(Corresponding author: jun-jun@brown.plala.or.jp)

1. 目的

医薬品を臓器機能障害患者等の Special population に対して投与する際の投与量調節の基準は、治験等で得られた臨床薬物動態（以下、CPK）及び有効性・安全性のデータをもとに医薬品の製造販売承認申請後の審査の過程にて検討される。その審査結果に基づき、投与量調節の基準は、添付文書の用法及び用量の項若しくは用法及び用量に関連する使用上の注意の項に規定されている。治験等から得られる CPK の基本パラメータ（バイオアベイラビリティ（以下、F）、静脈内投与（以下、iv）後の未変化体尿中排泄率（以下、Ae）、分布容積（以下、Vd）、全身ク

リアランス（以下、CL_{tot}）、血漿（血清）中非結合形分率（以下、fup）、全血液中総薬物濃度 / 血漿（血清）中総薬物濃度比（以下、B/P）（以下、CPK パラメータ）は、主に血中総薬物濃度の測定値をもとに構成されているが、特に、血液中蛋白との結合率が高い（fup が 20%未満）（以下、binding sensitive）医薬品においては、血中総薬物濃度の変化と効果・副作用を引き起こす血中非結合形薬物濃度の変化が大きく乖離する可能性を有している^{1), 2), 3), 4)}。医療関係者が個々の患者の病態等に応じた適切な投与量及び投与間隔を設定して適正な薬物治療を行うためには、添付文書の注意喚起のみならず、血中総薬物濃

度と血中非結合形薬物濃度の両者の変化を的確に把握する必要があり、そのためには、CPK パラメータに基づく考察が必要である。

医療関係者が必要な CPK パラメータを把握可能な情報源として、製造販売承認申請者（製薬会社）が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に提出した申請資料概要及び製造販売承認にあたり PMDA が作成した審査報告書（以下、両者をあわせて、承認審査情報）が特定の疾患領域（抗不整脈薬¹⁾、脂質異常症治療薬²⁾、関節リウマチ治療薬³⁾ 及び抗悪性腫瘍薬⁴⁾）において有用であることが報告されている。

本研究では、CPK パラメータの収集及び腎機能障害患者や肝機能障害患者等の Special Population に対する投与量調整を検討する際の情報源としての承認申請情報の有用性を、疾患領域を限定せずに評価することとした。さらに、血漿（血清）中非結合形薬物濃度の変化を決定している因子を特定するとともに、医薬品の消失経路と消失臓器障害患者に対する添付文書における注意喚起の設定状況について考察することとした。

2. 研究方法

1) 調査対象医薬品及び調査対象資料

2016 年度に製造販売承認（以下、承認）された医薬品のうち、新有効成分含有医薬品（血液製剤、診断薬を除く）を対象とした。また、調査対象資料は、PMDA の「医療用医薬品情報検索」のホームページ⁵⁾ において公開されている 2016 年度に承認された医薬品の審査報告書、申請資料概要及び添付文書とした(2017年7月1日閲覧)。

2) 調査対象資料からの CPK パラメータの収集基準

2016 年度に承認された医薬品の承認審査情報からの CPK パラメータの収集にあたっては、血中総薬物濃度及び血中非結合形薬物濃度の決定因子を明らかにすることを目的としているため、原則として、健康成人に医薬品を iv 投与することにより得られるパラメータ (Vd、CLtot、Ae) を収集

した。なお、抗悪性腫瘍薬では成人のがん患者を対象とした試験成績からも CPK パラメータを収集した。

血中総薬物濃度の対数値の時間推移が 1 相性を示すか、2 相性以上の推移を示すかによって、Vd が表現する内容が異なるため、治療が行われる状況における血中総薬物濃度の動きに主に関与する Vd (Vd β 、Vdss 等) を採用した。CLtot の記載がなく投与量（以下、Dose）と血中濃度曲線下面積（以下、AUC）値のみの記載に留まる場合には、Dose/AUC から CLtot を算出した。また、fup は血漿（血清）中蛋白結合率 (%) として報告されている場合には、100%からの差として算出した。なお、Vd 及び CLtot が体重あたり若しくは体表面積あたりで表記されている場合には日本人の平均体重及び平均体表面積⁶⁾ に近い体重 60kg 及び体表面積 1.6m² により、補正（標準化）して用いた。

また、血管外投与時のデータのみが公表されている場合、CPK パラメータ値に相当する値は、それぞれ、Vd/F、CLtot/F、Ae・F となり、iv 投与することにより得られる Vd、CLtot、Ae と異なる。市販されている製剤が血管外投与製剤であっても、iv 投与によって得られたパラメータ値が存在する場合にはそれを第 1 選択とし、血管外投与後のパラメータのみが得られている医薬品で、F 値が報告されている場合は、その F 値を用いて Vd、CLtot、Ae を算出した。

血管外投与による F は、原則として同一被験者における iv 投与によって得られた AUC（以下、AUCiv）と血管外投与によって得られた AUC（例、経口（以下、po）投与の場合、AUCpo）の比から算出された値を採用した。

また、腎クリアランス（以下、CLR）値が測定されている場合はその値を用いた。CLR が測定されていないが、CLtot・Ae の関係式で計算できる場合はその計算値をあてた。本論文では、低分子医薬品の腎外クリアランス（以下、CLeR）は CLtot と CLR の差の値 (CLtot - CLR) をあて、その値を肝クリアランス（以下、CLH）であると仮定した。

なお、抗体医薬品は「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について⁷⁾に従い、抗体医薬品の代謝経路に関する試験は行われていないものの、抗体医薬品の消失は、内因性免疫グロブリンと同様に、リンパ管、脾臓、肝臓、骨髄、副腎皮質等の細網内皮系組織 (reticuloendothelial system、以下、RES) にて貪食され加水分解し消失することが知られていることから、抗体医薬品のクリアランスは RES におけるクリアランスに相当し、本論文では CLX と表記した。

医薬品の開発段階で行われる臨床試験における血中薬物濃度の測定は、血漿 (血清) 中総薬物濃度を対象に行われている場合がほとんどである。しかし、体内において多くの医薬品は血液中の血漿以外の血球にも分布し、全身循環の全血液を介して効果発現部位や消失臓器 (Y) 等に運搬されるため、Vd 及び臓器クリアランス (以下、CLy) の決定因子に関する検討は全血液中総薬物濃度から算出された CPK パラメータを用いる必要がある。そこで、血漿 (血清) 中総薬物濃度から算出された CPK パラメータを、B/P 値を用い

て全血液中総薬物濃度における CPK パラメータに変換した。B/P 値が報告されている場合には、血漿 (血清) 中総薬物濃度を用いて算出されている CPK パラメータ値 (CLy(p)、Vd(p)) を全血液中総薬物濃度に基づく CPK パラメータ値 (CLy(b)、Vd(b)) に変換し、全血液中総薬物濃度及び血漿 (血清) 中非結合形薬物濃度の変化を規定している要因を正確に評価することが可能とした (図 1、ステップ 2)。次式によって変換した。

$$CLy(b) = CLy(p)/(B/P)$$

$$Vd(b) = Vd(p)/(B/P)$$

また、血球中総薬物濃度と血漿 (血清) 中総薬物濃度との比 (以下、Bc/P) 又は血球移行率の値の場合には、次式を用いて B/P 値への変換を行った。Hc はヘマトクリット値を示す。本論文では簡略的に Hc = 0.5 とした。

$$B/P = Hc \cdot \{(Bc/P) - 1\} + 1$$

$$B/P = (1 - Hc) / (1 - \text{血球移行率})$$

✓ステップ1: 消失臓器の特定⇒臓器クリアランス(CLy)値の推定

- $A_e > 0.7$: $CL_{tot} \approx CLR$ ⇒ 腎排泄型
 - $0.3 \leq A_e \leq 0.7$: $CL_{tot} = CLR + CLH$ ⇒ 中間型
 - $A_e < 0.3$: $CL_{tot} \approx CLH$ ⇒ 肝消失型
- 腎クリアランス $CLR = A_e \cdot CL_{tot}$
肝クリアランス $CLH = CL_{tot} - CLR$

✓ステップ2: 臓器抽出比(Ey)の推定⇒CLyを決定している因子の推定

- $ER' = [CLR/(B/P)] / (1200\text{mL})$
- $EH' = [CLH/(B/P)] / (1600\text{mL})$

Ey	<0.3	0.3~0.7	>0.7
CLR	fuB·CLintR	CLR	QR
CLRf	CLintR	CLRf	QR/fuB
CLH	fuB·CLintH	CLH	QH
CLHf	CLintH	CLHf	QH/fuB
CLRpo	fuB·CLintR/Fa	CLR/Fa	QR/Fa
CLRpof	CLintR/Fa	CLRf/Fa	(QR/fuB)/Fa
CLHpo	fuB·CLintH/Fa	fuB·CLintH/Fa	fuB·CLintH/Fa
CLHpof	CLintH/Fa	CLintH/Fa	CLintH/Fa

✓ステップ3: 分布容積(Vd)を決定している因子の推定

- $Vd' = Vd/(B/P)$
- B/P値がない場合: 以下の関係から推定 (薬物が血漿中のみに存在すると仮定)
 - $ER' < (CLR/0.5) / (1200\text{mL})$
 - $EH' < (CLH/0.5) / (1600\text{mL})$
 - $Vd' < Vd/0.5$

Vd'	<20L	20L~50L	>50L
Vd'	Vp	Vd	(fuB/fuT)VT
Vdf	Vp/fuB	Vdf	VT/fuT

$$B/P = Hc \cdot \{(Bc/P) - 1\} + 1$$

$$B/P = (1 - Hc) / (1 - \text{血球移行率})$$

✓ステップ4: 非結合形分率の確認⇒CLyf、CLpo、Vdfの決定因子の特定

- $f_{up} < 20\%$ (binding sensitive) のみ、fuBが決定因子。

図 1. CPK パラメータの特徴付け及び血中薬物濃度の決定因子の特定の流れ

3) CPK パラメータの特徴付け及び血中薬物濃度の決定因子の特定方法

収集した CPK パラメータの特徴付け及び血中薬物濃度の決定因子の特定は図 1 に示す 4 ステップにて実施した。その詳細を以下に示す。

① ステップ 1 : 消失臓器の特定及び臓器クリアランス (CL_y) 値の推定

消失臓器の特定は、iv 投与後の Ae を用いて行った。Ae が 0.7 以上の場合、投与量の 70% 以上が腎排泄によって消失するため、CL_{tot} を以下の式で表し、腎排泄型とした。

$$CL_{tot} \doteq CLR$$

また、Ae が 0.3 未満の場合、70% 以上が腎排泄以外、ここでは肝消失と仮定し、CL_{tot} を以下の式で表し、肝消失型とした。

$$CL_{tot} \doteq CLH$$

一方、Ae が 0.3 ~ 0.7 の場合には、腎排泄と肝消失の両方により医薬品が消失するため、CL_{tot} を以下の式で表し、中間型とした。

$$CL_{tot} = CLR + CLH$$

Ae の大きさにより主な消失臓器を特定するとともに、腎クリアランス (以下、CLR) 値及び肝クリアランス (以下、CLH) 値を収集若しくは Ae 値と CL_{tot} 値から算出した。

② ステップ 2 : 臓器抽出比 (E_y) の推定及び臓器クリアランス (CL_y) を決定している因子の推定

CL_y を決定している因子の推定は以下の考察により行った。血流によって運ばれてきた薬物濃度の臓器 Y を通過することによって引き起こされる低下度 (臓器抽出比 (以下、E_y)) を推定する。

$$E_y = CL_x(b)/Q_y$$

Q_y は臓器 Y を通過する血流速度である。腎臓

では 1200 mL/min、肝臓では 1600 mL/min を用いた。

E_y の値から決定因子を推定した。

$$E_y < 0.3 : CL_y = f_{up} \cdot CL_{inty}$$

$$0.3 < E_y < 0.7 : CL_y = CL_y$$

$$E_y > 0.7 : CL_y = Q_y$$

CL_{inty} は臓器 Y における医薬品の固有クリアランスである。なお、CL_y = CL_y は、臓器クリアランス値を鋭敏に変動させる因子を有していないことを示す。なお、本論文では臓器クリアランス CL_y は、医薬品の消失臓器 Y までの運搬過程が律速となる血流速度依存性であるか、消失臓器 Y における消失過程が律速となる消失能依存性であるかに大きく分類し評価した。po 投与製剤における経口クリアランス (以下、CL_{po}) を決定している因子の推定は以下の考察により行った。肝消失型の医薬品が po 投与され、F > 0.7 である場合、F = F_a · F_g · F_h であることから、F_h > 0.7 となる。そのため、肝抽出率 EH < 0.3 と推定することができ、CLH は消失能依存性の特徴を示すと推定できる。F_a、F_g、F_h はそれぞれ、po 投与後の小腸上皮細胞への吸収率、小腸上皮細胞での消失回避率、肝臓における消失回避率を示す。CL_{tot}/F が po 投与時に得られる場合、CL_{tot}/F を CL_{po} と特に呼び、AUC_{po} と CL_{po} の関係は以下のように表される。

$$AUC_{po} = Dose/CL_{po}$$

CL_{po} を決定している因子は以下のように考察した。主に肝消失する場合、肝抽出率 (以下、EH) の大きさに関係なく、以下の式で特定される。

$$CL_{po} = f_{up} \cdot CL_{intH}/F_a$$

主に腎排泄により消失している場合、腎抽出率 (以下、ER) の値に従って、以下の式で特定される。

$$ER < 0.3 : CL_{po} = CLR/F_a = f_{up} \cdot CL_{intR}/F_a$$

$$0.3 < ER < 0.7 : CL_{po} = CLR/Fa$$

この場合、腎クリアランス値を鋭敏に変動させる因子を有していないので、CLRと表現しておく。

$$ER > 0.7 : CL_{po} = CLR/Fa = QR/Fa$$

腎排泄と肝消失の両経路で消失する場合、以下の式で特定される。

$$CL_{po} = (CLR + fup \cdot CL_{intH})/Fa$$

$$ER < 0.3 : CL_{po} = fup \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/Fa$$

$$0.3 < ER < 0.7 : CL_{po} = (fup \cdot CL_{intH} + CLR)/Fa$$

$$ER > 0.7 : CL_{po} = (fup \cdot CL_{intH} + QR)/Fa$$

皮下（以下、sc）又は筋肉内（以下、im）投与の場合は、初回通過効果がないため以下の関係式を用いた。

$$CL_{tot}/F = CL_{tot}/Fa$$

$$AUC_{sc} = Fa \cdot Dose/CL_{tot}$$

$$AUC_{im} = Fa \cdot Dose/CL_{tot}$$

③ ステップ3：分布容積（Vd）を決定している因子の推定

Vdを決定している因子の推定は以下の考察により行った。

$$Vd(b) < 20 L : Vd = Vp$$

$$20 L < Vd(b) < 50 L : Vd = Vd$$

$$Vd(b) > 50 L : Vd = (f_uB/f_uT)VT$$

Vp、VT、f_{uT}は、それぞれ、細胞外液容量、細胞内液容量、医薬品の細胞内非結合形分率である。尚、Vd = Vdは、分布容積値を鋭敏に変動させる因子を有していないことを示す。

CL_y及びVdを決定している因子の推定に際し、B/P値の報告値がない場合には以下の推定も加えた。H_c値を0.5と仮定すると、医薬品が血球に分布していない場合にB/P値は0.5となり、医薬品が血球に分布すればするほどB/P値は0.5より大きくなる。そのため、EH < CLH(p)/0.5/1600 = 0.3となる場合は、消失能依存性であることは明らかで

ある。これは、CLH(p)値が240 mL/minより小さい場合である。また、ER < CLR(p)/0.5/1200 = 0.3となる場合も、消失能依存性であることは明らかである。これは、CLR(p)値が180 mL/minより小さい場合である。同様にVdについて考えると、Vd(b) < Vd(p)/0.5 = 20 Lとなる場合には、主に、細胞外液に医薬品は分布していることは明らかであり、Vd(b) = Vpとした。これは、Vd(p)値が10 Lより小さい場合である。

④ ステップ4：血中非結合形分率の確認及びCL_yf、CL_{pof}及びVdfの決定因子の特定

血中総薬物濃度によって定義されるCL_y、CL_{po}及びVdの変化率と非結合形薬物濃度によって定義される臓器クリアランス（以下、CL_yf）、経口クリアランス（以下、CL_{pof}）、分布容積（以下、Vdf）の変化率は、fupの変化率が大きいほど両者の乖離が大きくなり、また、fupの変化率はfupの絶対値が小さいほど大きくなるという特徴を有する。そのため、血中総薬物濃度によって定義されるCL_y、CL_{po}及びVdの変化率と血中非結合形薬物濃度によって定義されるCL_yf、CL_{pof}及びVdfの変化率の乖離が無視できない条件としてfupが20%未満の場合とし、その条件を満たす医薬品については、CL_yf、CL_{pof}及びVdfの決定因子を特定することとした。なお、fup < 20%をbinding sensitive、fup ≥ 20%をbinding insensitiveとし、binding insensitiveの特徴を有する医薬品ではfupの寄与は小さいため、CL_yf、CL_{pof}及びVdfの決定因子とならない。

CL_yf、CL_{pof}、Vdfの決定因子は、血中総薬物濃度によって定義されたCL_y、CL_{po}、Vdの決定因子から、次式を用いて推定した。

$$CL_{y}f = CL_{y}/fup$$

$$CL_{tot}f = (CLR + CLH)/fup$$

$$CL_{pof} = CL_{po}/fup$$

$$Vdf = Vd/fup$$

4) 調査対象医薬品の消失臓器障害患者を対象とした臨床薬物動態試験及び非臨床薬物動態試験の実施状況の確認

2016年度に承認された医薬品の承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）に記載された医薬品の消失臓器障害患者を対象とした臨床薬物動態試験、薬物代謝酵素に関する非臨床試験、トランスポータに関する非臨床試験等の実施状況を確認した。

5) 調査対象医薬品の血中薬物濃度の決定因子の特定状況を踏まえた添付文書における注意喚起の設定状況

2016年度に承認された医薬品の添付文書における医薬品の消失臓器障害患者を対象とした禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与等の設定状況を確認した。

3. 結果

1) 調査対象医薬品の概要

2016年度に承認された医薬品112品目のうち、調査対象とした新有効成分含有医薬品（血液製剤、診断薬を除く）は37品目（38成分）（以下、調査対象医薬品）であった。調査対象医薬品のうち、iv投与製剤は7品目（7成分）、sc又はim投与製剤は7品目（7成分）であった。このうち、抗体製剤は9品目（9成分）、酵素製剤は1品目（1成分）であった。調査対象医薬品のうち、po投与製剤は23品目（24成分）であり、このうち消化管吸収のない製剤が1品目（1成分）あった。また、調査対象医薬品である38成分の薬効群

は、抗悪性腫瘍薬が9品目（24%）、精神神経用薬、内分泌代謝用薬及びアレルギー・免疫用薬がそれぞれ5成分（13%）、感染症治療薬及び循環器用薬がそれぞれ4成分（11%）、その他が6成分（16%）であった。

2) 承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）におけるCPKパラメータの記載状況

調査対象医薬品の承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）から収集したCPKパラメータ値を投与経路別に表1に示した。

また、承認審査情報（審査報告書又は申請資料概要）における記載率を疾患領域別の報告値とともに表2に示した。iv投与後のVd（推定値を含む）、CLtot（推定値含む）及び血管外投与後のF（推定値を含む、iv投与は100%として集計）は28/38成分（73.7%）で記載されていた。iv投与後のAe、fup及びB/Pはそれぞれ18、26、19/38成分（47.4、68.4、50.0%）で記載されていた。そのうち、F値を用いて算出した推定値は及びAe、Vd、CLtotはそれぞれ9、7、7/38成分であった。なお、抗体医薬品では、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（平成24年3月23日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発0323第1号）⁶⁾に基づき、抗体医薬品の分布、排泄経路等に関する検討は行われていなかったため、抗体医薬品、酵素製剤及び吸収

表1. 調査対象医薬品の承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）から収集したCPKパラメータ値

投与経路	販売名	一般名	F	Ae (%)	Vd (L)	CLtot (mL/min)	fup (%)	B/P	
静脈内	イデルピオン 静注用	アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）	—	ND	0.5	570	ND	ND	
	カイプロリス 点滴静注用	カルフィルゾミブ	—	0.5	13.3	1983	3.1	0.41-0.62	
	キイトルーダ 点滴静注	ペムプロリズマブ （遺伝子組換え）	—	ND	4.6	122	ND	ND	
	エムプリシティ 点滴静注用	エロツズマブ （遺伝子組換え）	—	ND	3.9	470	ND	ND	
	iv	ザルトラップ 点滴静注	アフリバルセプトベータ （遺伝子組換え）	—	ND	4.4	0.46	ND	ND
		パーサビブ 静注透析用	エテルカルセチド塩酸塩	—	28.4 [#]	110	93.3	48-58	0.5-0.56
		プリズバインド 静注液	イダルシズマブ （遺伝子組換え）	—	24.5	6.2	37	ND	ND

皮下 sc	モズビル皮下注	プレリキサホル	ND	71 (sc)	38 (sc)	74.5 (sc)	42	0.56-0.63 [*]
	プラレント 皮下注	アリロクマブ (遺伝子組換え)	53	ND	2.2 [*]	0.06 [*]	ND	ND
	トルツ皮下注	イキセキズマブ (遺伝子組換え)	33.1	ND	2.3 [*]	0.09 [*]	ND	ND
	ルミセフ皮下注	プロダルマブ (遺伝子組換え)	30.1	ND	2 [*]	0.05 [*]	ND	ND
	オビドレル皮下注	コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)	38	ND	6.7	5.2	ND	ND
筋肉 内 im	アーウィナーゼ 筋注用	クリサンタスパーゼ	27	ND	4.1 [*]	2.5 [*]	ND	ND
	シグニフォー LAR 筋注用	パシレオチドパモ酸塩	100 ^s	7.6 [*]	2200 [*]	74.5 [*]	12	0.5-0.7
経口 po	ゲンボイヤ配合錠	エルビテグラビル/コビ シスタット/エムトリシ タピン/テノホビル ア ラフェナミドフマル酸塩	<40 ^s	14 ^{*s}	45.7 ^{**s}	93.8 ^{**s}	46.8	ND
	アイクルシ錠	ポナチニブ塩酸塩	ND	<1 (po)	1410 (po)	33 (po)	0.47	0.94-0.99
	ムンデシン カプセル	フロロデシン塩酸塩	19.5	91	239.7 ^s	105 ^s	68-99.8	ND
	ニンラーロ カプセル	イキサゾミブ クエン酸エステル	58 ^s	5.5 ^{*s}	5.2 ^{**s}	39 ^{**s}	1.32	0.87-2.8 ^{*s}
	リンゼス錠	リナクロチド	ND ^{***}	ND	ND	ND	ND	ND
	スインプロイク錠	ナルデメジントシル酸塩	ND	20 ^s (po)	155 ^s (po)	144 ^s (po)	5.8-6.8	0.58-0.6 [*]
	ブリリント錠	チカグレロル	36	0.06 [*]	87	236.5	0.5	0.59 [*]
	ウプトラビ錠	セレキシパグ	49.4	0.38 [*]	11.7	298	1.1-1.3	0.56-0.58
	ジャクスタピッド カプセル	ロミタピドメシル酸塩	7	0 [*]	1126	598	0.18	ND
	オクノバル錠	オクスカルバゼピン	99	7.8 [*]	632 ^{*s}	1947 ^{*s}	33 [*]	0.83 [*]
	ビムパット錠	ラコサミド	97	39.7	39.4 ^s	38.3 ^s	93.9	0.77 [*]
	テクフィデラカプ セル	フマル酸ジメチル	ND	<0.1 ^s (po)	ND	ND	55.1-66.1	ND
	インチュニブ錠	グアンファシン塩酸塩	81.1	50 ^s	6.3 ^s	414 ^s	28.4 ^s	1.25 ^{*s}
	ナルサス錠	ヒドロモルフォン塩酸塩	24 ^s	7.9 ^s	438 ^s	203 ^s	70-76	ND
	ビラノア錠	ビラスチン	60.7 ^s	66 ^s	24.4 ^{**s}	1.37 ^{**s}	10-15.8	ND
	オテズラ錠	アプレミラスト	73.2	3.9 ^{*s}	87	169	32.7	ND
	デザレックス錠	デスロラタジン	ND	1.7 (po)	3897 (po)	1038 (po)	13-17	0.68-0.89 ^{*s}
	カーバグル分散錠	カルグルミン酸	ND	8.3 (po)	3300 (po)	5780 (po)	ND	0.67-0.85 ^{*s}
	リフキシマ錠	リファキシミン	ND	0.05 ^s (po)	ND	547 (po)	32.5-38	ND
	グラジナ錠	グラゾプレビル水和物	17	0	565	668	1.2-1.7	0.63-0.69
	エレルサ錠	エルバスビル	32.4	0	121	95.8	<0.1	0.61-0.64
	ジメンシー配合錠	ダクラタスビル塩酸塩/ アスナプレビル/ ベクラビル塩酸塩	66.1	0.08 ^{*s}	35.7 ^s	93.2 ^s	1.2	0.67-0.73
	リアメット配合錠	アルテメテル/ ルメファントリン	ND	<0.1 (po)	ND	6166 (po)	1.4-2.1	0.56 [*]
		アルテメテル/ ルメファントリン	ND	<0.1 (po)	ND	37.5 (po)	0.1-0.3	0.54 [*]

F: バイオアベイラビリティ、Ae: 未変化体尿中排泄率、Vd: 分布容積、CLtot: 全身クリアランス、
fup: 血漿(血清)中非結合形分率、B/P: 全血液中総薬物濃度/血漿(血清)中総薬物濃度比、ND: 記載なし、
#: 蓄尿時間が2半減期程度のため評価不能、(sc): sc投与時の結果、(po) po投与時の結果、*: F値を用いた計算値、
** : AUC又は静注後初期濃度(C0)を用いた計算値、***: 吸収されない、\$: 情報源が申請資料概要(それ以外は、審査報告書)、
下線: 配合剤での検討成分

表 2. 調査対象医薬品の CPK パラメータの記載状況 (記載率)

疾患領域	対象成分数	F	Ae	Vd	CLtot	fup	B/P
2016 年度 審査報告書又は 申請資料概要	38	73.7%	47.4%	73.7%	73.7%	68.4%	50.0%
2016 年度 審査報告書のみ	38	60.5%	44.7%	47.4%	52.6%	65.8%	39.5%
心房細動 ¹⁾	26	80.8%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	69.2%
脂質異常症 ²⁾	11	72.7%	72.7%	63.6%	72.7%	90.9%	27.3%
関節リウマチ ³⁾	22	81.8%	50.0%	81.8%	81.8%	68.2%	9.1%
悪性腫瘍 ⁴⁾	130	67.7%	44.6%	67.7%	67.7%	89.2%	33.8%

F: バイオアベイラビリティ、Ae: 未変化体尿中排泄率、Vd: 分布容積、CLtot: 全身クリアランス、fup: 血漿(血清)中非結合形分率、B/P: 全血液中総薬物濃度/血漿(血清)中総薬物濃度比

されない成分を除く 27 成分の集計の結果、Ae、fup 及び B/P の記載率はそれぞれ 63.0、96.3、70.4%であった。審査報告書及び申請資料における CPK パラメータの記載率は疾患を限定した調査結果^{1), 2), 3), 4)} とほぼ同率であったが、審査報告書に限定すると記載率は低下した。

3) 調査対象医薬品の CPK パラメータの特徴付けと血中薬物濃度の決定因子の特定状況

表 1 の調査対象医薬品の CPK パラメータに基づき、当該パラメータの特徴付けを行い、総薬物濃度及び非結合形薬物濃度を規定する CPK パラメータの決定因子 (Vd、CLtot、CLpo、Vdf、CLtotf 及び CLpof の変動要因) を特定した結果を表 3 に示した。なお、抗体医薬品は、一般に細網内皮系組織にて貪食され加水分解し消失することが知られているため、CLtot の決定因子を CLintx とした。po 投与製剤以外の医薬品については CLpo 及び CLpof の変動要因の特定は行わなかった。

また、調査対象医薬品の血中薬物濃度の決定因子の特定率を疾患領域別の報告値とともに表 4 に示した。fup から binding sensitive (fup<20%) と判定された医薬品は 15/38 成分 (39.5%) であった。なお、抗体医薬品、酵素製剤及び po 投与後吸収されない成分を除く 27 成分における集計では、fup は 26 成分 (96.2%) で収集でき、

binding sensitive (fup<20%) は 15/26 成分 (57.7%) であった。

血中総薬物濃度及び非結合形薬物濃度の変化を決定している因子 (CLtot、CLtotf、Vd、Vdf) を全て特定できた医薬品は 23/38 (60.5%) であった。そのうち、iv 投与製剤及び sc 又は im 投与製剤は 13/14 成分 (92.9%)、po 投与製剤は 9/24 成分 (37.5%) であった。また、血中薬物濃度の変化を決定している因子を特定できなかった理由は、パラメータ (CLtot、Vd) が収集できなかった事例が 9 成分、Ae が不明: 1 成分、B/P が不明であった事例が 6 成分であった。po 投与後の血中薬物濃度の変化を決定している因子 (CLpo、CLpof) を特定できた医薬品は 21/24 (87.5%) であった。血中薬物濃度の変化を決定している因子を特定できなかった理由としては、パラメータ (CLtot、Vd) が収集できなかった事例が 2 成分、fup が不明であった事例が 1 成分であった。

調査対象とした 2016 年度の承認審査情報 (審査報告書又は申請資料概要) における血中薬物濃度の変化を決定している因子の特定率は、疾患領域を限定した調査結果^{1), 2), 3), 4)} とほぼ同様の結果であった。

表 3. 調査対象医薬品の血中薬物濃度を規定する CPK パラメータの決定因子

投与経路	一般名	Vd	CLtot	Vdf	CLtotf	CLpo	CLpof
静脈内 iv	アルブトレベノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	カルフィゾミブ	Vd	CLintX	Vdf	CLintX	-	-
	ベムプロリズマブ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	エロツズマブ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	アフリベルセプトベータ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	エテルカルセチド 塩酸塩	VT/fuT	ND2	VT/fuT	ND2	-	-
	イダルシズマブ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	プレリキサホル	VT/fuT	CLintR	VT/fuT	CLintR	-	-
皮下 sc	アリロクマブ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	イキセキズマブ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	プロダルマブ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
筋肉内 im	クリサンタスパーゼ	Vp	CLintX	Vp	CLintX	-	-
	パシレオチドパモ酸塩	(fuB/fuT)・VT	fuB・CLintH	VT/fuT	CLintH	-	-
経口 po	エルビテグラビル/コピ シタット/エムトリシ タピン/テノホビル ア ラフェナミドフマル酸塩	ND3	CLintH	ND3	CLintH	CLintH/Fa	CLintH/Fa
	ボナチニブ塩酸塩	ND1	ND1	ND1	ND1	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	フォロデシン塩酸塩	ND3	CLintR	ND3	CLintR	CLintR/Fa	CLintR/Fa
	イキサゾミブ クエン酸エステル	Vp	fuB・CLintH	Vp/fuB	CLintH	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	リナクロチド	ND1	ND1	ND1	ND1	ND1	ND1
	ナルデメジン トシル酸塩	ND1	ND1	ND1	ND1	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	チカグレロル	(fuB/fuT)・VT	CLH	VT/fuT	CLHf	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	セレキシパグ	Vd	CLH	Vdf	CLHf	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	ロミタピドメシル酸塩	ND3	ND3	ND3	ND3	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	オクスカルバゼピン	VT/fuT	QH	VT/fuT	QH	CLintH/Fa	CLintH/Fa
	ラコサミド	VT/fuT	CLintH +CLintR	VT/fuT	CLintH +CLintR	(CLintH +CLintR) /Fa	(CLintH +CLintR) /Fa
	フマル酸ジメチル	ND1	ND1	ND1	ND1	ND1	ND1
	グアンファシン 塩酸塩	Vp	CLintH +CLintR	Vp	CLintH +CLintR	(CLintH +CLintR) /Fa	(CLintH +CLintR) /Fa
	ヒドロモルフォン 塩酸塩	ND3	CLintH	ND3	CLintH	CLintH/Fa	CLintH/Fa
	ピラスチン	ND3	fuB・(CLintH +CLintR)	ND3	CLintH +CLintR	fuB・(CLintH +CLintR) /Fa	(CLintH +CLintR) /Fa
	アプレミラスト	ND3	CLintH	ND3	CLintH	CLintH/Fa	CLintH/Fa
	デスロラタジン	ND1	ND1	ND1	ND1	CLintH・fuB/Fa	CLintH/Fa
	カルグルミン酸	ND1	ND1	ND1	ND1	ND4	ND4
	リファキシミン	ND1	ND1	ND1	ND1	CLintH/Fa	CLintH/Fa
	グラゾプレビル水和物	(fuB/fuT)・VT	QH	VT/fuT	QH/fuB	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	エルバスビル	(fuB/fuT)・VT	fuB・CLintH	VT/fuT	CLintH	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	ダクラタスビル塩酸塩/ アスナプレビル/ ベクラブビル塩酸塩	(fuB/fuT)・VT	fuB・CLintH	VT/fuT	CLintH	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
	アルテメテル/ ルメファントリン	ND1	ND1	ND1	ND1	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa
アルテメテル/ ルメファントリン	ND1	ND1	ND1	ND1	fuB・CLintH/Fa	CLintH/Fa	

Vd: 分布容積、CLtot: 全身クリアランス、Vdf: 非結合形濃度に基づく分布容積、CLtotf: 非結合形濃度に基づく全身クリアランス、CLpo: 経口クリアランス、CLpof: 非結合形濃度に基づく経口クリアランス

ND1: パラメータ (CLtot、Vd) を収集できず特定できない、ND2: Ae が不明のため特定できない

ND3: B/P が不明のため特定できない、ND4: fup が不明のため特定できない、-: 該当せず