

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

（平成8年7月2日 薬審第443号
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省薬務局審査課長通知）

医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料のうち、毒性に関する資料については、平成元年9月11日薬審1第24号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」及び平成6年7月7日薬審第470号通知別添「生殖毒性検索のための試験法ガイドライン」により取り扱っているところであるが、今般、毒性試験一般に関して、別添のとおり「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」を定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知方よろしく願いたい。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の4分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の「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」（以下「ICHガイダンス」という。）の制定は、三極の合意に基づき行われるものである。

2. ICHガイダンスの要点

投与量と血中濃度で代表される全身的暴露との間の関係には個体差、系統差、種差が存在することが多く、投与用量のみをもとに動物を用いた毒性試験結果をヒトに外挿する事は必ずしも適切ではない。トキシコキネティクスに関するICHガイダンスは毒性試験に使用している動物あるいはそれと同様の条件下にある動物から採血し、薬物濃度を測定することにより、薬物による全身的暴露の状況を明らかにし、毒性試験結果と臨床での血中濃度を顧慮した、ヒトでの安全性評価に資することを主に意図したものである。トキシコキネティクスから得られた結果は毒性試験における動物種の選択や用量設定にも利用できる。

トキシコキネティクスデータの裏付けが必要な毒性試験には単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び生殖毒性試験があり、トキシコキネティクス試験はこれらの試験の一部として実施する必要がある。また、トキシコキネティクスデータは安全性試験に不可欠のものと考えており、毒性試験の場合と同様にGLP基準に則して試験を行う必要がある。定量法は適切に妥当性の確認された方法を用いなければならない。なお、トキシコキネティクス試験を行う試験の範囲やその内容は細部まで固定されたものではなく、被験薬物の特性やそれ以前に得られた情報に応じて、科学的に判断することが必要である。また、統計学的な意味での高い精度を求めることは必ずしも必要ではない。

3. ガイダンスの取扱い

平成9年1月1日以降に開始される試験については、全面的に適用するものとする。平成9年1月1日までに実施され、また開始されている試験については、当分の間、原則としてICHガイダンスに基づいた試験に代えてよい。

4. その他

今後、現行ガイドラインを改正し、ICHガイダンスとの整合を図る予定である。

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

目次

- はじめに
- トキシコキネティクス（TK）の目的及び測定されるパラメーター
- 一般原則
 - 緒言
 - 曝露レベルの定量
 - 適切な試料採取時点
 - 適切な曝露のための用量設定における考慮点

- 3.5 曝露評価の範囲
- 3.6 曝露の解釈を複雑にする要因
- 3.7 投与経路
- 3.8 代謝物の測定
- 3.9 データの統計学的評価
- 3.10 分析方法
- 3.11 報告書作成
- 4. トキシコキネティクス (TK) の個々の毒性試験における留意点
 - 4.1 緒言
 - 4.2 単回投与毒性試験
 - 4.3 反復投与毒性試験
 - 4.4 遺伝毒性試験
 - 4.5 がん原性試験
 - 4.6 生殖毒性試験
- 5. 注

1. はじめに

本文書はヒト用医薬品の開発におけるトキシコキネティクス (以下 TK と略す) に関するガイダンスである。

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、或いは特にデザインされた補助的試験として、全身の曝露を評価するために、薬物動態データを得ること」と定義する。これらの資料は毒性知見の解釈及び臨床上の安全性との関連についての解釈に用いられる(他の用語の定義については、注1を参照)。

本文書は、TK の意義と適用に関する見解を示すとともに、TK 試験計画立案のための手引きとして作成された。また、薬物動態学的方法を毒性試験の中に組み込む必要性を強調している。これは毒性所見を解釈するのに役立つとともに、合理的な試験計画の立案に資するものである。

通常、TK は毒性試験の中に組み込まれるものであり、そのような TK を本文書中ではコンコミタント TK (concomitant toxicokinetics) と呼ぶ(注1)。一方、TK データは毒性試験と類似した条件で行われる補助的な試験からも得ることができる。

TK において適切なパラメーターを測定することにより、試験動物種における反復投与時の薬物動態データを得ることができる。従って、適切な試験計画を立てることにより、試験の重複を避け、必要な動物数を減らせる。

非臨床薬物動態試験において検討される項目のいくつかは毒性所見を解釈する上で有用な場合がある。一方、TK データは毒性試験という条件下での被験物質の動態に焦点を合わせるものである。

TK は非臨床試験プログラムの不可欠な一構成成分であり、ヒトにおける安全性を評価する一環としての毒性試験の理解や臨床試験データとの比較に役立つことから、得られた毒性知見の価値を高めるものである。TK は毒性試験を構成する一部であること、また非臨床試験と臨床試験との橋渡しの性質を有することから、主として毒性試験の結果を解釈することに焦点があてられる。被験物質の基礎的な薬物動態学的パラメーターを明らかにすることを目的としたものではない。

医薬品の開発は、非臨床試験と臨床試験との間の不断のフィードバックを要する動的な過程であるので、TK の適用に対しては、細部にわたって手順を固定化することは勧められない。TK データを収集することを必要としない試験もある。どのような場合に TK データが有用であるかは科学的に判断すべきである。個々の毒性試験における TK データの必要性及び曝露評価の範囲は、危険性と安全性の評価に十分な情報が得られるように、柔軟で段階的な取り組みと状況に応じた意志決定に基づくべきである。

2. トキシコキネティクス (TK) の目的及び測定されるパラメーター

TK の主たる目的は以下のとおりである。

- 動物において得られた全身の曝露、およびそれと毒性試験の用量及び時間経過との関係を記述すること。また、TK の二次的な目的は以下のとおりである。
- 毒性試験の中で得られた曝露を毒性知見と関連づけ、またこれらの知見と臨床上の安全性との関連性評価に役立てること。
- 非臨床毒性試験における動物種と投与方法(注2)の選択をサポート(注1)すること。
- 毒性知見と合わせて、以後の非臨床毒性試験の計画に役立つ情報を提供すること。

これらの目的は、個々の試験期間中の適切な時点で実施される測定結果から一種ないし数種の薬物動態パラメーター(注3)を求める事によって達成できるであろう。通常、これらは血漿(あるいは全血または血清)中の未変化体あるいは代謝物の濃度測定として行われるが、状況に応じて適宜選択すべきである。血漿(あるいは全血あるいは血清)中での AUC, C_{max}, 及び C (time) (注3) は、TK 試験において曝露を評価するために最も一般的に使用されるパラメーターである。化合物によっては(血漿蛋白との)非結合型薬物濃度に基づいて

曝露量を計算することの方が適切な場合もある。

これらのデータは毒性試験に用いた全ての動物から入手してもよいし、あるいは代表となりうる群やサテライト群の動物から得てもよい(注1参照)。

TK情報によってサポートされるのが有効と思われる毒性試験には、単回及び反復投与毒性試験、生殖毒性試験、遺伝毒性試験、及びがん原性試験が含まれる。また、TK情報は臨床投与経路の変更に伴う諸問題の考察にも有用であろう。

3. 一般原則

3.1 緒言

以下の節に、個々の試験の計画において考慮すべきいくつかの基本原則を示す。

Good Laboratory Practice (GLP) を適用して実施される毒性試験については、そのコンコミタント TK も GLP に適合しなければならないことに留意すべきである。毒性試験を忠実に再現した条件下で特定のデータを得るために、後追いの計画される TK 試験も、それが安全性評価に必要な場合には、GLP に適合しなければならない。

3.2 曝露の定量的評価

全身的曝露を定量的に測定することは、試験動物種に対する負荷の評価を可能にし、また動物種、用量、性別での毒性の相違点及び類似点を説明するのに役立つ。曝露は、未変化体あるいは代謝物の血漿(血清あるいは血液)中濃度、あるいは AUC によって表すことができる。場合によっては組織内濃度を測定するような試験が計画されることもある。毒性試験の立案においては、(予想或いは確立された)治療用量でのヒトにおける曝露量及び用量依存性を考慮に入れて、動物を用いた毒性試験においていくつかの用量レベルで適切な曝露を達成すべく計画すべきである。当該物質に対する質的あるいは量的な薬力学的(pharmacodynamics)種差が存在する可能性も考慮すべきである。

薬力学的作用又は毒性も曝露を裏づける証拠となりうる。薬物動態パラメータの代わりになる場合もある。

毒性試験の TK 的なモニタリングあるいはプロファイリングを行い、試験期間中に達成された曝露レベルを立証すべきである。これはまた、曝露量が用量に対して非線形的に変化していないか毒性学者に注意させるのに役立つであろう(注4)。TK情報により、単純な用量/体重比(又は体表面積比)に比べてよりの確な種間比較が可能となるであろう。

3.3 適切な試料採取時点

コンコミタント TK 試験においては必要な頻度で、体液の採取時点を設定すべきであるが、試験の正常な遂行を妨げるような、また動物に対し過度の生理的ストレスを負荷するような頻度にはするべきではない(注5)。各試験において、試料採取時点の数は曝露評価に充分であるか否か、という観点から判断すべきである(3.2参照)。初期の毒性試験、予備又は用量設定試験、同種類の動物実験あるいは信頼性のある外挿が可能な他の実験系を用いた個別の試験から収集した動態データに基づき判断すべきである。

3.4 適切な曝露のための用量設定における考慮点

毒性試験における用量設定は、主に試験動物種における毒性知見及び薬力学的知見によって決定される。しかし、以下の TK の原則も用量の設定に寄与するであろう。

3.4.1 低用量

いかなる毒性試験においても、低用量、望ましくは無毒性量(注6)での曝露量が、患者で予想(または確認)された最大曝露量と同等か或いはそれを若干越えることが理想的である。但し、この目標を達成できない場合があること、また、低用量を毒性知見を基に決定しなければならない場合がしばしばあることが認識されている。しかし、その場合でも全身的曝露を測定すべきである。

3.4.2 中間用量

通常、中間用量における曝露量は、毒性試験の目的に応じて、低(又は高)用量での曝露量の適当な倍数(又は分数)とすべきである。

3.4.3 高用量

通常、毒性試験の高用量は、毒性知見を基に決定される。但し、用いられた試験用量における曝露は測定すべきである。

未変化体または代謝物の曝露量が吸収過程で制約されていることを TK データが示している場合は(注7)、その物質の最大曝露をもたらす用量を最高用量としても良い(他に用量を制限する要因がない場合、注8)。

いずれの毒性試験においても、選択された用量で動態が非線形となった場合は毒性所見の解釈には極めて入念な注意が必要である(注4)。しかしながら、動態の非線形性は必ずしも毒性試験の用量限界を示すものではなく、また得られた毒性所見の妥当性を否定するものでもない。TKはこのような状況での用量と曝露量との関係の評価に非常に役に立つ。

3.5 曝露評価の範囲

毒性試験においては、安全性評価に資するデータを提供するように、適切な数の動物及び用量群(注9)を用いて全身的曝露を評価すべきである。

コンコミタント TK は、主試験における全ての動物または代表的な動物、あるいは特別に設定したサテライト群のいずれについて実施してもよい（注1および5）。通常、大きな動物を用いる試験では、TK データを得るための試料は主試験の動物から採取できるであろうが、小動物（げっ歯類など）では、サテライト群が必要となるかもしれない。

使用される動物数は、適切な TK データを得るという目的に合致する範囲で最少とすべきである。主試験において雌雄の動物が用いられている場合は、正当な理由がなければ、通常両性における曝露を評価する。

投与法が基本的に変わらない場合には、投与期間の異なる試験に対しては、TK データは必ずしも要求されない（4.3も参照）。

3.6 曝露の解釈を複雑にする要因

上述のように、曝露を評価することは、毒性試験の解釈およびヒトでの曝露との比較に役立つであろうが、注意すべき点がいくつかある。

蛋白結合、組織への取り込み、受容体の性質及び代謝プロファイルにおける種差を考慮すべきである。例えば、タンパク結合が強い化合物では、遊離体（非結合型）濃度として曝露を表した方が適切かも知れない。また、代謝物の薬理活性や毒性、及びバイオテクノロジー生産物の抗原性も事態を複雑にする因子となり得る。更に、血漿中濃度が比較的低い場合でも、特定の器官または組織に、投与された化合物または代謝物が高濃度で存在しうることに留意すべきである。

3.7 投与経路

臨床での予定投与経路とは異なる投与経路を用いた毒性試験においては、予定投与経路による薬物動態学的諸性質に基づいて TK 試験計画をたてるべきである。

ある医薬品に関して、新しい臨床投与経路を採用したいという提案がされることが時に起こる。例えば、最初経口薬として開発された薬物が、その後静脈注射薬として開発されるかも知れない。この場合、臨床投与経路の変更が安全域を著しく減少させないか確認する必要がある。

この確認には、ヒトにおける当該薬物或いは適切なその代謝物による全身的曝露量（AUC 及び Cmax）を、既存の投与経路および提案する投与経路で比較する過程が含まれるだろう。もし、新投与経路により AUC または Cmax の増大あるいは代謝経路の変化が生ずる場合には、継続して、動物を用いた毒性試験や動態試験により安全性を確認することを考慮すべきである。既存の投与経路と比較して、新しい投与経路による曝露量が実質的に増加しないか、あるいは相違が無い場合は、追加する非臨床毒性試験は局所毒性に絞られるであろう。

3.8 代謝物の測定

TK の主たる目的は、毒性試験に使用される動物種における投与された化合物による全身的曝露を記述することである。しかし、TK を実施する際に、血漿または他の体液中における代謝物濃度の測定が特に重要である場合もある（注10）。

例えば、- 投与された被験物質が「プロドラッグ」として機能し、生成した代謝物が主要な活性体であるとみなされる場合。

- 被験物質が一つまたは複数の薬理的あるいは毒性学的に活性な代謝物に代謝され、それらが組織 / 臓器の反応に重要な寄与をしていると考えられる場合。

- 投与された化合物の代謝が著しく、主代謝物の血漿あるいは組織中濃度の測定が、毒性試験における被験物質投与後の曝露評価の唯一の実際的な手段である場合（注11）。

3.9 データの統計学的評価

得られたデータは当該試験における曝露を総合的に把握させるべきものである。しかしながら、動態パラメーターの個体内及び個体間の大きな変動及び TK データを得るための動物数の少なさのために、通常、統計学的な意味での高い精度は必要とされない。平均値あるいは中央値及びバラツキに対する推定値を計算することを考慮すべきである。場合によっては、個々の動物に関するデータが群のデータの精密な統計学的解析よりも重要であるかもしれない。

データの変換（例えば、対数変換）を行う場合には、その根拠を示すべきである。

3.10 分析方法

薬物動態学的方法を毒性試験中に組み入れるということは、分析方法を早期に開発することを意味する。そのための分析対象物質やマトリックス（体液あるいは組織）の選択は、代謝や種差に関する情報の集積に応じて頻繁に見直すべきである。

TK 試験に使用する分析方法は、対象物質に特異的であり、また、十分な正確さと精度をもつべきである。定量限界は TK データを得る際に予想される範囲の濃度測定に十分なものでなくてはならない。

分析対象物質及びマトリックスの選択についても記述すべきである。また、内因性物質による測定妨害の可能性を（個々の動物種の）試料毎に検討すべきである。通常、血漿、血清あるいは全血が TK 研究のために選ばれるマトリックスである。

化合物がラセミ体またはその他のエナンチオマーの混合物である場合には、分析対象物質（ラセミ体またはエナンチオマー）を選択した根拠も示すべきである。

非臨床試験で測定される分析対象物質及びマトリックスは、理想的には臨床試験と同一であるべきである。

非臨床試験と臨床試験とにおいて異なる分析方法を用いる場合には、それらの方法を全て適切に検証すべきである。

3.11 報告書作成

得られたTKデータ、その評価および毒性知見解釈との関係を包括的に記述すべきである。

分析方法の概要を報告書に記載または引用すべきである。また、分析したマトリックス及び測定した分析対象物質（3.8及び3.10参照）の選択の根拠も記載すべきである。

申請書の中での記載箇所は、データが特定の毒性試験に限局されるのものであるか、あるいは全ての毒性試験を支持するためのものであるかにより決まる。

4. トキシコキネティクス（TK）の個々の毒性試験における留意点

4.1 緒言

上で概説したTKの原則に基づき、個々の毒性試験における留意事項を以下に述べる。曝露量のモニタリングあるいはプロファイリングの頻度は必要に応じ増減してもよい。

ある特定の動物個体における毒性所見の解釈に役立つと思われる場合には、それらの動物からのみ試料を採取することも妥当であろう。

4.2 単回投与毒性試験

この試験は医薬品開発のごく初期、生体試料中の被験物質分析法が開発される以前に実施されることが多い。従って、この試験のTK的なモニタリングは通常は行えない。必要ならば後日の分析のために血漿サンプルを採取し、保存しておいてもよい。その場合、採取した試料中の分析対象物質についての適切な安定性データが要求されるであろう。

血漿サンプルを保管しておく代わりに、単回投与毒性試験の終了後に、その試験において生じた特定の疑問に答えるために、追加のTK試験を実施してもよい。

単回投与による動態試験の結果は、投与剤型の選択や、ある投与間隔における曝露の時間経過予測に役立つ。このことは、その後の毒性試験において適切な用量レベルを設定する助けとなる。

4.3 反復投与毒性試験

投与方法（注2）及び動物種は、可能な限り薬力学及び薬物動態学の原則を考慮して選択すべきである。但し、通常、ごく初期の毒性試験にあっては動物およびヒトの薬物動態データが入手できず、実現できないかもしれない。

TKを試験計画に適切に組み込むべきである。TKは、最初の反復投与毒性試験（注12）の開始時および終了時近くに、適切な用量における曝露のプロファイリングあるいはモニタリング（注1）により構成されるであろう。以降の試験のために採用される方法は、最初の試験結果及び意図した臨床投与方法の変更に応じて決まる。先行する毒性試験の解釈において問題を生じた化合物については、モニタリングまたはプロファイリングの内容を適宜変更する。

4.4 遺伝毒性試験

in vivo 遺伝毒性試験で陰性結果が得られた場合においては、使用した動物種における全身的曝露を証明するか、または指標となる組織における曝露の特性を明らかにすることが適切であろう。

4.5 がん原性試験

4.5.1 予試験及び用量設定試験

本試験を計画するのに役立つと思われるTKのデータを得るために、これらの試験における適切なモニタリングあるいはプロファイリングを実施すべきである（4.5.2参照）。先行する毒性試験で用いられなかった動物種や系統、また、投与経路や投与方法に対しては、特別の注意を払うべきである。

混餌投与の場合には、適切なTKデータが得られるように特に注意すべきである（注13）。

TKデータは、臨床における曝露量に関する情報に照らして投与量を選択するのに役立つであろう。また非線形の薬物動態（注4）により試験成績の解釈が複雑化した場合における用量設定にも役立つであろう。

原則として、がん原性試験における投与量は臨床におけるヒトの最大曝露量を何段階かの倍数で超えるように試験計画を設定すべきである。しかし、この理想的な用量設定が種特異的な問題により困難な場合があることが認識されている。従って、本文書の強調点は、得られた所見を動物モデルとヒトにおける曝露の比較という観点から考察できるように、がん原性試験の種々の段階及び適切な用量群において未変化体あるいは代謝物への全身的曝露量を測定することの必要性にある。

従来、多くの場合毒性指標をがん原性試験における最高用量選定に利用してきたが1 試験動物種およびヒトにおける推定全身的曝露レベルの知見に基づいて行うことも受け入れられる。

4.5.2 本試験

投与方法及び動物種と系統の選択は、可能な限り入手可能な薬物動態及びTK情報を考慮して決定すべきである。實際上、大多数のがん原性試験はラット及びマウスを用いて実施される。

この章の緒言で述べたように、別個の試験あるいは用量設定試験において決定された動態プロファイルと本試験における曝露の間に矛盾が無いことを、モニタリングにより再確認すべきである。このようなモニタリ

グは試験期間中に数回行うことが適当であろう。しかし、6ヶ月を越えて継続することが必須であるとは考えられない。

4.6 生殖毒性試験

4.6.1 緒言

薬物動態学的情報と種の選択、試験計画及び投与計画とを整合させる必要性が示される可能性があることから、生殖毒性試験の開始前に何らかのこのような情報を入手していることが望ましい。この時点ではこれらの情報は洗練されたものである必要はなく、また妊娠あるいは授乳動物から得られたものである必要もない。得られた結果によっては、それを評価する時点で妊娠あるいは授乳動物での薬物動態情報が必要となるかもしれない。

通常、生殖毒性試験における曝露の限界は、母動物への毒性により決まる。従って生殖毒性試験においては、特に低毒性の化合物の場合には、TK モニタリングが役に立つかもしれないが、このようなデータは全ての化合物に対して、一般的に必要というものではない。

薬理学的反応や毒性が認められないために、十分な全身的曝露がなされたかどうか疑問である場合には、生殖の種々の段階での投与による曝露の評価に TK の原則を有効に活用できるであろう。

TK データ収集にサテライト群の雌動物を使用しても良い。

4.6.2 受胎能試験

反復投与毒性試験のための一般的な原則を適用する（4.3 参照）。これらの試験をモニターすることの必要性は、用いられた投与方法および選択した動物種を用いたそれ以前の試験から利用できる情報によって決まるであろう。

4.6.3 妊娠・授乳動物における試験

曝露期間における投与方法は、毒性学的知見および薬物動態や TK の原則に基づいて選択すべきである。

妊娠動物と非妊娠動物の間で、薬物動態が異なる可能性を考慮すべきである。

特定の日齢における母動物、胚、胎児あるいは新生児の曝露評価が TK に含まれる場合もある（注14）。新生児の曝露における役割を明らかにするために、乳汁への分泌を測定する必要があるかも知れない。胚/胎児移行及び乳汁への分泌を調べるための追加試験が必要あるいは適切な場合もある。

被験物質の胎盤移行を証明できない動物種における生殖毒性試験の解釈については、注意深くするべきである。

5. 注

注1 本文中の表現の定義：

分析対象物質 (analyte): 生物試料中の分析の対象となる化学物質

マトリックス (matrix): 分析の為に選択された血液、血漿、血清、尿または他の液体や組織

コンコミタントトキシコキネティクス (concomitant toxicokinetics): 毒性試験に使用する動物を用いた TK 測定。各群の全ての動物あるいはそれらを代表するサブグループ、あるいはサテライト群を用いて実施される。

曝露 (exposure): 曝露は被験物質および/あるいはその代謝物の試験動物種に対する局所的あるいは全身的な負荷を示す薬物動態学的パラメーターにより表現される。マトリックス中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (AUC)、および/あるいは最高濃度が得られると推定される時点において測定されたマトリックス中濃度 C_{max} 、または他の選択した時間における濃度 $C(\text{time})$ の測定が、最も普通に用いられるパラメーターである。特殊な場合には他のパラメーターがより妥当であるかもしれない。

モニター (monitor): $C(\text{time})$ あるいは C_{max} を推定するために、投与と投与の合間にマトリックス試料を少数回 (例えば 1 ~ 3 回) 採取すること。

プロファイル (profile): C_{max} 及び/あるいは $C(\text{time})$ 及びマトリックス中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) の推定のために、投与の合間に (たとえば 4 ~ 8 回) マトリックス試料を採取すること。

サテライト群 (satellite group): 毒性試験計画に含まれる群で、本試験動物と同一の条件で飼育し、処置するが、主として TK に使用する。

サポート (support): 毒性試験に関して、毒性試験の計画を薬物動態学の原則の点から検証あるいは確認すること。この過程は2つの独立した段階から成る。

a) 試験動物が、投与された化合物 (3.4 参照) および/あるいはその代謝物によって適度な全身レベルまで曝露されたことを TK の原則を用いて確認すること。

b) 使用された動物種における代謝のプロファイルに問題のないことを確認すること。これをサポートするデータは通常の場合、動物及びヒトにおける代謝試験から得られるであろう。

バリデート (validate): 生体試料中の分析対象物質を定量する際に、分析方法の正確さ、精度、再現性、応答関数 (濃度入力に対する機器の応答の特性を表す関数) 及び特異性を確立すること。

注2 投与方法 (treatment regimen) には、投与量、調製法、投与剤型、投与経路及び投与頻度が含まれる。

注3 アメリカ臨床薬理学協会・薬物動態学命名委員会の「薬物動態学における記号、公式及び定義のマニュアル」(フィラデルフィア, PA, 1982年5月)に従った記号及び定義。

C_{max} 最高薬物濃度

C (time) ある投与量の投与後の特定の時点におけるマトリックス中薬物濃度

T_{max} 薬物投与後にピークまたは最高薬物濃度に達するまでの時間

AUC (0 t) 時間ゼロから時間 t までの濃度時間曲線下面積

AUC (0) は, AUC (0 t) の一つの特異なケースであることに注意。

ある種の化合物にたいしては, 他の測定, 例えば尿中排泄の測定がより適切な場合も有ろう。他に計算されるパラメーター, 例えば生体利用率, 半減期, 非結合型薬物の割合, 及び分布容積の算出は, TK データを解釈する場合に有用であろう。このように, パラメーター及び測定時点の選択は第3章に概略を述べた一般原則を考慮して, 状況に応じて適宜行わなくてはならない。

注4 曝露の増加は, 薬物の体内からの消失過程の飽和による非線形的薬物動態の結果として予想外に起こることがある。曝露量の増大は特に長い血漿中半減期を持つ化合物の毒性試験の過程でも起こる可能性がある。投与と投与の間隔の比較的短時間に高い血漿中 C_{max} 値に達するような化合物についても十分な注意が必要である。逆に, 試験の過程で代謝酵素の自己誘導の結果として曝露量が予想外に低くなる場合もありうる。

注5 本試験に使用する動物から試料を採取する場合は, 試験に用いた全ての動物を同一の方法で扱うために, 投薬されたすべての動物及び対照動物から試料を採取するか, または同じ大きさの代表的サブグループから採取するののかについて考慮すべきである。

注6 無毒性量 (no-toxic-effect dose level, no-observed-adverse-effect dose level) とは, 「何らかの薬理学的作用は認められてもよいが, 有害作用は認められない投与量」と定義する。

注7 このような状況下では, 吸収が律速段階であることと, 投与された薬物による曝露量の限界が代謝によるクリアランスの増大のためではないことを証明するべきである。

注8 動物に経口投与可能な容量の限界により, 溶液または懸濁液として経口投与される比較的無毒な化合物の投与可能な最大量が制限されるかもしれない。

注9 通常, 対照群からの試料を測定する必要はないと考えられる。毒性所見の解釈や測定法の検証のために役立つと思われる場合には, 対照群のサンプルも採取しておき, 後日測定してもよい。

注10 ヒトの代謝物に対する十分な毒性評価がなされたことを示すために, 非臨床毒性試験において代謝物による曝露量を記載することが必要なことがある。そのような場合には, 代謝物濃度の測定が特に重要であろう。

注11 TK 評価の一環としての各種代謝物の測定を行うことは, 曝露の評価にのみ役立つものであって, 反応性中間代謝物についての情報を与えるものではない。

注12 各動物種において TK を実施すべき最初の反復投与試験とは, 通常14日間もしくはそれより長期の試験である。

注13 混餌投与と強制経口投与, または予想臨床投与経路とは異なる経路との間で, 投与された化合物による曝露を比較するための追加試験が必要かもしれない。

注14 胚 - 胎児コンパートメントへの物質の移行を考慮に入れることも重要であるが, 実際上, 胎児の曝露は別個の試験で評価されることの多いパラメーターであり, 「胎盤通過性」として表されるものであることに留意すべきである。