



# 薬物動態解析の実務 —いまさら聞けない臨床薬理の基礎のキソ—

○逆井佑来、新城博子

(エイツーヘルスケア株式会社 データサイエンス本部  
生物統計第1部 東京第2グループ)

## Practice of Pharmacokinetic Analysis —Introduction to Clinical Pharmacology—

Yuki Sakasai Hiroko Shinjo  
Biostatistics Department I, Data Science Division,  
A2 Healthcare Corporation

## 要旨:

主に臨床薬理に精通していない方を対象として、臨床試験におけるデータの流れも含めたPK解析の一連の流れを解説しながら、各ステップにおける考え方や留意すべきこと等の、臨床薬理の“基礎のキソ”を紹介する。

キーワード: 臨床薬理、薬物動態解析 (PK解析)、PKパラメータ、PK/PD、WinNonlin

# Contents

## 1. はじめに

- PK解析の目的・種類
- 統計解析業務とPK解析

## 2. PK解析の実務

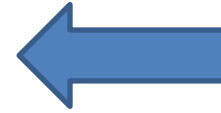
- データの流れ・データの作成
- PK解析
- PD解析

## 3. まとめ

# Contents

## 1. はじめに

- PK解析の目的・種類
- 統計解析業務とPK解析



## 2. PK解析の実務

- データの流れ・データの作成
- PK解析
- PD解析

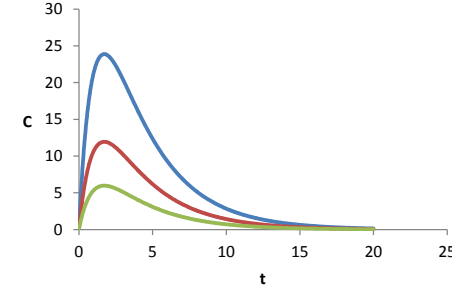
## 3. まとめ

# はじめにーPK解析の目的とはー

- Pharmacokinetics = Pharmaco(薬物) + Kinetics(速度論)
  - 「経時データの解析が必須」という点が、他のデータと比べ特殊性が高い
    - 速度は体内薬物量に比例するため、採血点が1秒ずれれば薬物量は変わる
    - 血中濃度推移データは情報が多く、全て把握しながら考えるのは無理



そのままだと臨床で扱いづらいので...

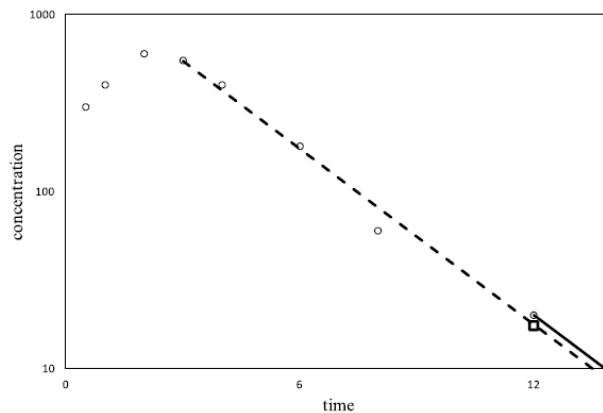
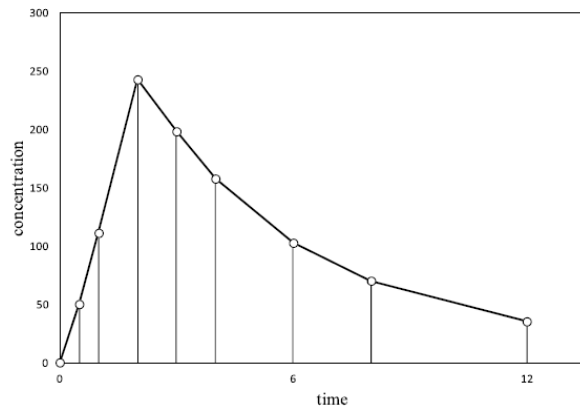


- “薬物の血中濃度推移が持っている情報を如何に要約するか”
- 血中濃度推移を把握するための特徴を要約できる指標の必要性

PKパラメータ

# はじめにーPK解析の種類ー

- **ノンコンパートメント解析 (NCA; Non-Compartmental Analysis)**
  - 体内動態に特別なモデルを仮定せず, データの推移のみから解析する
  - 「モデルに依存しない解析」とも
  - ただし, 最終定量可能時点以後の1次消失についてのみ仮定



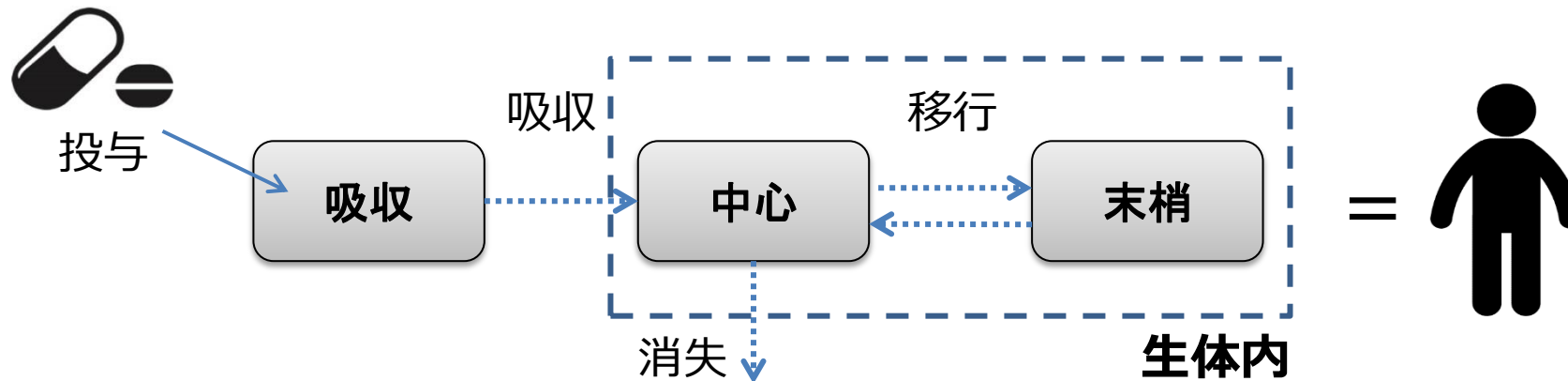
猪川・田中(2015) より引用

- 実測値よりAUC,  $kel$  ( $\lambda_z$ ),  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ を求める
- AUCと $kel$ より, 各種PKパラメータ( $t_{1/2}$ , CL,  $V_d$  等)を計算式を用いて算出する
- 解析が最も容易

# はじめにーPK解析の種類ー

- コンパートメントモデル解析

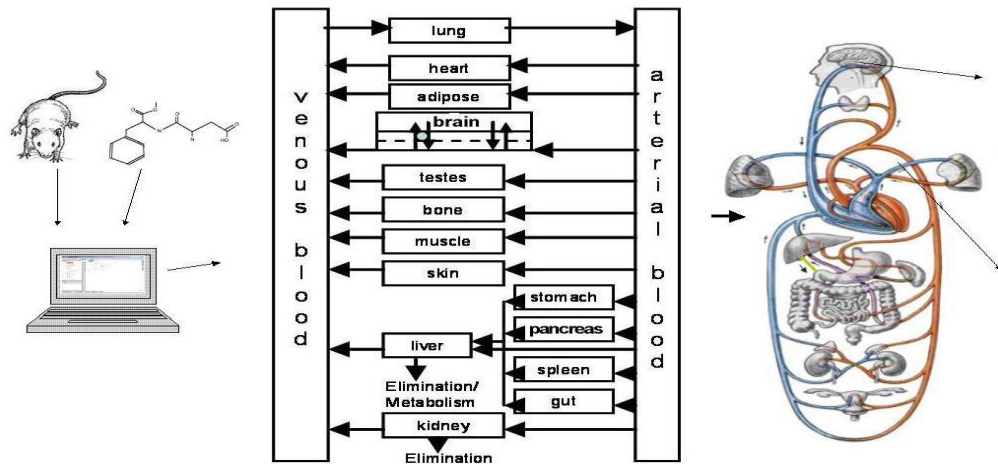
- 体内を仮想のコンパートメントに分け, その中の薬物量(薬物濃度)の経時推移を用いるモデルとして解析する



- PKパラメータは, 各コンパートメント間の移動速度や薬物量と濃度を橋渡しする量として定義される
- モデル構築・解析が容易で, 結果のシミュレーション利用も容易

# はじめにーPK解析の種類ー

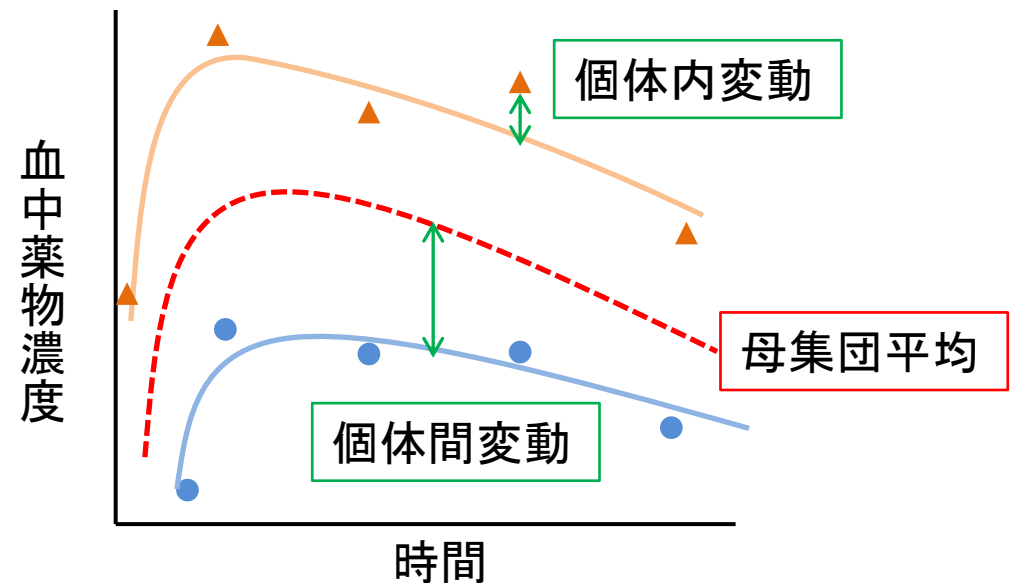
- 生理学的薬物速度論解析 (PBPK解析)



<http://pharmguse.net/pkdm/prediction.html> より引用

- 体内の実体組織でモデリング
- 多くの実験データが必要

- 母集団薬物動態解析 (PPK解析)



- 集団のPK特性(平均・変動)を推定
- 解析難易度が高い



# Phase I 試験ではNCAがメイン

- 申請資料には、NCAで算出されたPKパラメータ情報が必要

標準的な薬物動態試験法では、十分な測定時点数を確保し、モデルに依存しない解析法により、（中略：各PKパラメータ）を求める。

医薬品の臨床薬物動態試験（平成13年6月） 7.1. 薬物動態解析法

- モデルを仮定しないことによるメリットが存在する
  - 真のモデルがどのようなモデルでも問題がない
  - モデル選択のバイアスが混入しない
  - 適切な採血時点を設定できれば、正確なパラメータを求められる

猪川・田中(2015)

# PK解析の管轄

## 大企業・外資系企業の場合

以下の部門により、一局集中で行われるような場面が多い

- 臨床薬理部門
- 研究所の薬物動態グループ
- 海外の薬物動態部門

「薬理は薬理」、  
「統計は統計」といった分業の側面が強い

## 中小企業・CROの場合

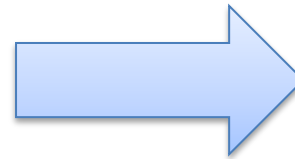
大企業・外資系企業に比べ、各担当者が幅広い業務を担当する傾向がある



統計解析担当者がPK解析を行う機会が比較的多い

# Phase I 試験の解析でしばしば見る光景

- 統計解析担当者が、統計解析業務の延長でPK解析(NCA)を行うことを要求される
- 馴染みのない概念に直面し、戸惑ったりミスをしたたりする



# 統計解析担当者がPK解析を試みると...

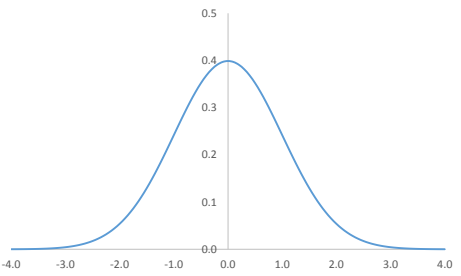

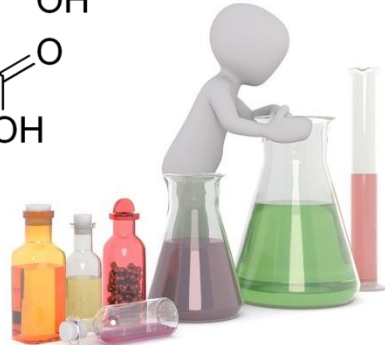

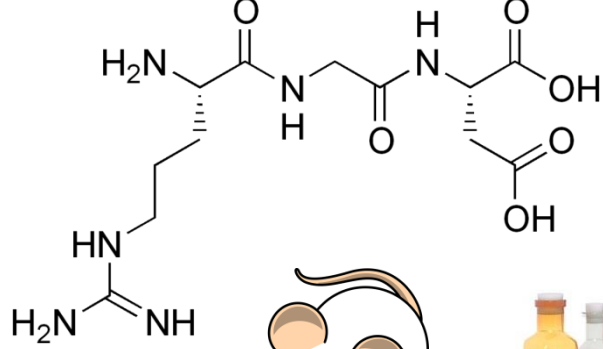
- 臨床薬理特有の概念に戸惑う
  - 数多くのPKパラメータ
  - 片対数グラフ(とその意義)
  - 有効桁ではなく有効数字
  - 単位変換(mg $\leftrightarrow$   $\mu$ g $\leftrightarrow$  ng)
- PKパラメータの算出自体に戸惑う
  - PK解析担当者は固定化(属人化)されがち
  - それゆえに, ノウハウが組織に蓄積しにくい

AUCだけで何種類も...?  
このパラメータの意味は一体...?  
なぜ縦軸だけ対数にする?



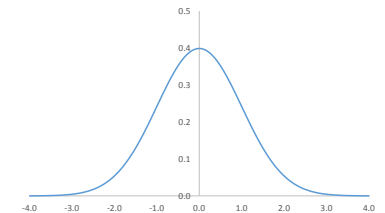
# 統計解析担当者 と 臨床薬理担当者

- 両者はベースとなる学問が異なるため、様々な思考の前提が異なることを理解し、考慮する必要がある


$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$


# 統計解析担当者の特徴・傾向

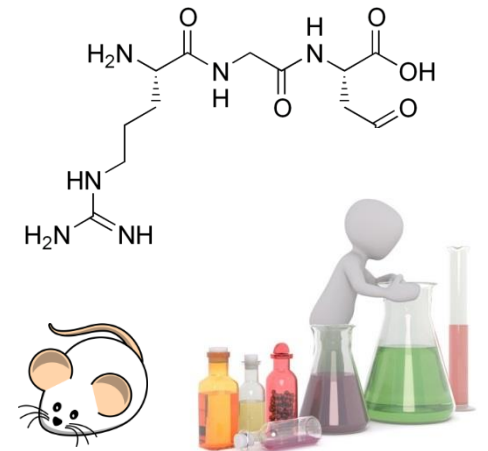
バックグラウンド	工学・数学系
重視する視点	有効性・安全性
解析のスタンス・バリデーション	検討内容や解析手法を事前に定め、その計画通りに行い、結果を確認(機械的) その結果についての解釈を議論 バリデーションは、“あらかじめ定めた検討内容や解析手法で適切に解析されているか”を主に確認する
モデルについて	エンドポイントおよびデータの分布等からあらかじめ想定されたモデルに基づいた検証的な解析が多い AIC値や決定係数などが最も小さい値をよいモデルと判断



$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$

# 臨床薬理担当者 の特徴・傾向

バックグラウンド	薬学・生物系
重視する視点	薬物動態・PKプロファイル
解析のスタンス・バリデーション	事前に計画は定めるが、データを見て薬物動態学的観点からデータの採否を決定するなど、柔軟に判断(探索的) 探索的に行った部分のバリデーションは“妥当かどうか”の観点となる
モデルについて	モデル解析(コンパートメントモデル等)の場合は、よりよいモデルを探索 生体機能や臨床適用の実用を反映できているかを鑑み、総合的によいモデルを決定(AIC値等はあくまでも参考)



## 臨床薬理の感覚①

# 薬物濃度は“ある程度ばらつく”ことが前提

- 薬物濃度データは、様々な誤差の可能性を含んでいる
  - 採血誤差(採血者の手腕)
  - 測定誤差
  - 分析機器, 試薬, 測定方法, 技術, ...
- 測定が1秒でもずれば、薬物濃度は変化する
  - 採血時点の情報で、秒単位まで持っていることは稀





## 臨床薬理の感覚②

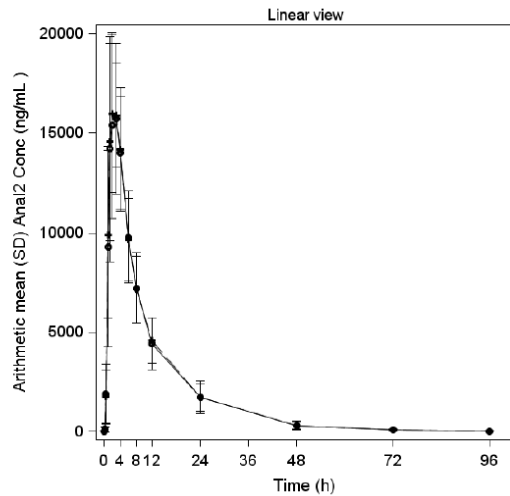
### 測定値よりも、患者の状態で判断

- “臨床的に意味があるか”の概念を重視している
  - 患者の状態がいつも通りであれば、多少の測定値の差異は自然な(日常的な)変動の範囲内と判断
- 血中濃度の値であれば...
  - ±10%程度なら「同じ」とみなす
  - ±30%程度でも誤差の範囲内 ...いわゆる“臨床的感覚”

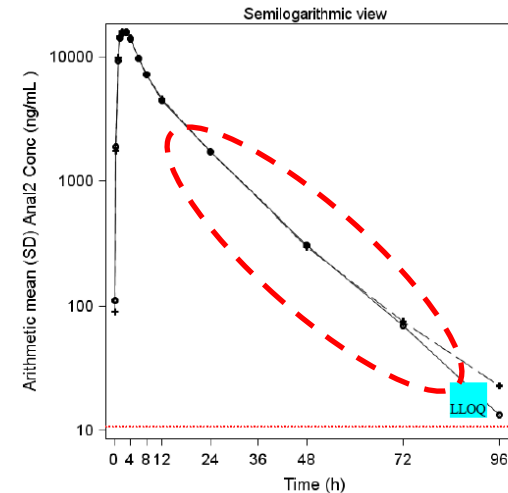
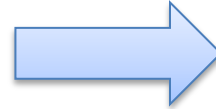


# (参考)なぜ縦軸のみ対数にするのか

- 消失のパターンを視覚的に確認するため
  - 縦軸を対数にすると, 消失過程は直線的になる (傾き:kel)



縦軸のみ  
対数変換



PhUSE (2014) より引用

- 体内の薬物動態は通常1次速度に従うため, 単位時間当たりの消失する比が一定となり, 片対数グラフでは直線となる

# 加えて, 昨今の話題

- 臨床試験の電子データ申請 (CDISC準拠) が2020年に義務化

臨床薬理領域の  
電子データ申請の  
ワークショップが頻回開催

## プログラム

1日目: 臨床薬理領域の電子データについて

開会の挨拶

佐藤 大作

医薬品医療機器総合機構 審議役(次世代評価手法推進・医療情報活用等担当)

【申請電子データ提出経験を踏まえた発表】13:05~14:55

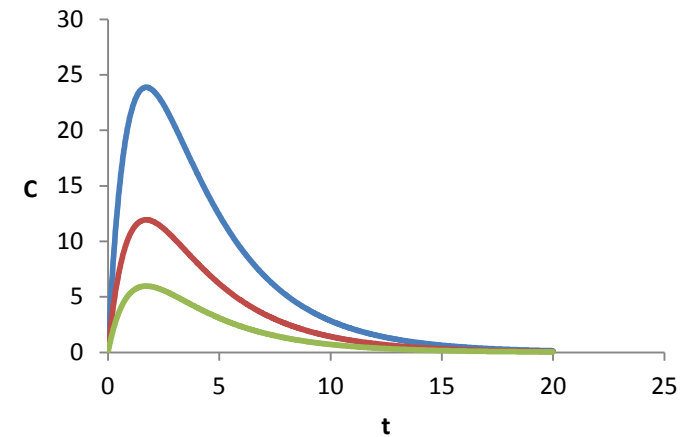
臨床薬理領域の申請電子データ提出の現状と留意点	岩田 大祐 落合 義徳 医薬品医療機器総合機構
申請時電子データ提出の経験から(1)	黒木 義弘 メルクセローノ株式会社
申請時電子データ提出の経験から(2)	及川 伊知郎 EAファーマ株式会社
臨床薬理領域の電子データの範囲から見たCROとの連携について	新城 博子 エイツヘルスケア株式会社

- 統計解析業務としてのPK解析は, PK周りだけが複雑なデータの流れることになることが少なくない(後述)

PMDA HPより

# 統計解析担当者がPK解析を行うために...

- 主にPhase I試験において、統計解析業務の延長線上でPK解析を行うためには、以下の知識(経験)が求められる
  - 一般的な統計解析の知識
  - 臨床薬理の知識
  - 電子データ申請関連(CDISC)の知識



- 本発表では、主にPhase I試験におけるPK解析を行う上でのデータの流れ・考え方・留意すべきこと等を紹介する

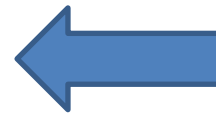
# Contents

## 1. はじめに

- PK解析の目的・種類
- 統計解析業務とPK解析

## 2. PK解析の実務

- データの流れ・データの作成
- PK解析
- PD解析



## 3. まとめ

# PK解析を始める前に①

- まずは、医薬品開発におけるPK解析の位置づけを把握しましょう

薬物の吸収、分布、代謝、排泄に関する特徴の検出は、開発計画全体を通して行われる。  
これらの特徴を予備的に見出すことは、第Ⅰ相において実施される試験の重要な目的の一つである。  
ICH E8「臨床試験の一般指針」(平成10年4月)

医薬品の用量、血中濃度および臨床での反応(有効性および副作用)の3者の関係を知ることは、  
個々の患者に対して医薬品を安全かつ有効に使用するために大切なことである。  
ICH E4「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針」について(平成6年7月)

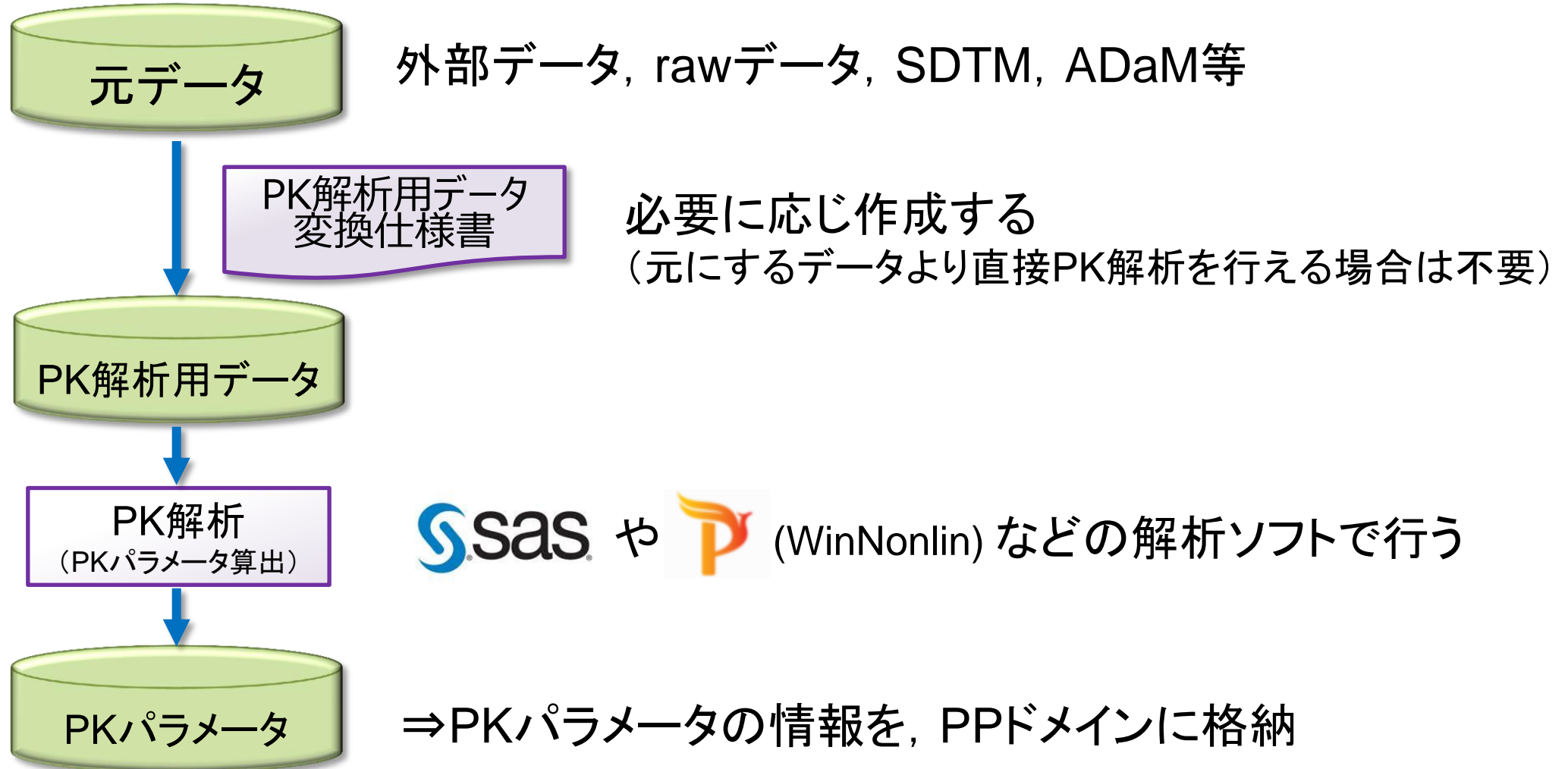
得られた結果は新医薬品の開発における臨床試験において、または必要に応じて行われる承認後の  
臨床試験においても、その計画と実施、得られた有効性あるいは安全性に関する結果の解析および評  
価に有用である。

厚労省通知 医薬品の臨床薬物動態試験について(平成13年6月)

## PK解析を始める前に②

- その後、いきなり(場当たりの的に)実務に着手するのではなく、PK解析に係る指針やガイドライン・論文にも目を通しましょう
  - PK解析前にまず読むべき資料(私選で3つ)
    - 厚労省, 医薬品の臨床薬物動態試験について(医薬審発第七九六号), 2001
    - 猪川 田中, PK解析の基礎 -Phase I を中心に-, 計量生物学会, 2015
    - PhUSE, Analyses and Displays Associated to Non-Compartmental Pharmacokinetics – With a Focus on Clinical Trials, 2014

# PK解析におけるデータの流れ





# PK解析用データの作成

- 元データ の材料に何を用いるか

	PK外部データ&Rawデータ	SDTM(PC, EXなど)	ADaM(ADPC, ADEXなど)
メリット	SDTMの作成を待たずにデータ作成を開始できる	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK外部データ&amp;Rawデータを用いる場合に比べ、情報の出処を特定しやすい</li> <li>CDISC準拠なので、PGMの流用がしやすい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>拡張の変数で、NCAに必要な情報や採否情報を持たせやすい</li> <li>CDISC準拠なので、PGMの流用がしやすい</li> </ul>
デメリット	各試験ごとに外部データの形式が異なる場合、PGMの流用がしにくく時間がかかる	PPだけ作成タイミングが遅れる	<ul style="list-style-type: none"> <li>ADPP・PPの作成タイミングが遅れる</li> <li>PP以外のSDTMを先にFixする等の対応が必要になる</li> </ul>
使用場面	<ul style="list-style-type: none"> <li>早くPK関連のダミーデータを用意し、準備を進めたい</li> <li>SDTMの作成をPPも含めて同時並行で進めたい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK関連のダミーデータ作成をそこまで急いではおらず、ある程度効率的に作成したい</li> <li>PP作成タイミングの融通がきく</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK解析用データを作成せず、ADPCから直接PK解析を行いたい</li> <li>PK解析用データを作成するためにあまり加工をしたくない</li> <li>ADPP作成タイミングの融通がきく</li> </ul>



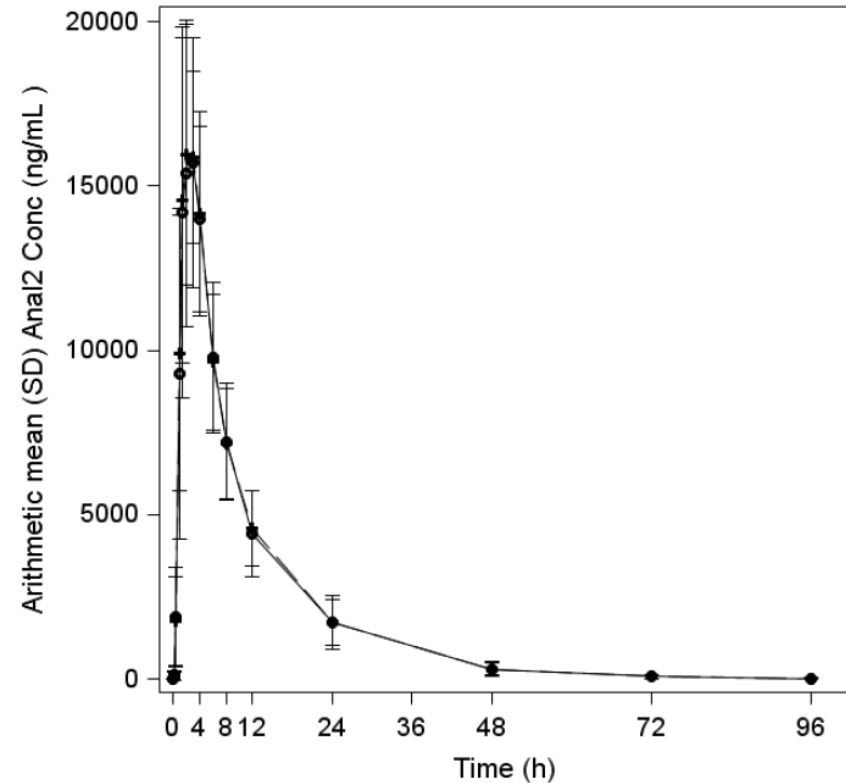
# の作成

- PK解析に必要な情報(変数)
  - 群情報・被験者番号(ARM, SUBJID)
  - 経過時間(Time)
    - 投与時刻と採血時刻から、経過時間を計算する(計画時間ではダメ)
    - 必要に応じ、投与後からの累積時間への変換が必要  
(反復投与の際、Day2の0hはDay1の24hに変換 など)
  - 薬物濃度(Conc)
    - “BLQ”, ”N.D.”, ”NA”等の扱いを反映させる
  - その他、トレーサビリティやデータレビューの観点より、必要な情報を持たせる
    - 群のText情報, Visit・Timepoint情報, 投与量, 単位, 化合物情報 など

# (参考) Planned Time と Actual Time

## Planned Time (計画時間)

- 時点ごとの濃度の集計や、群ごとの平均±SDの濃度推移図を作成する際に使用する
  - Actual Timeだと、実時間がタイムウィンドウ内ではあるが計画時点からずれて採血をしている場合に、集計できない(12hの採血予定が11.9hに採血されている場合など)

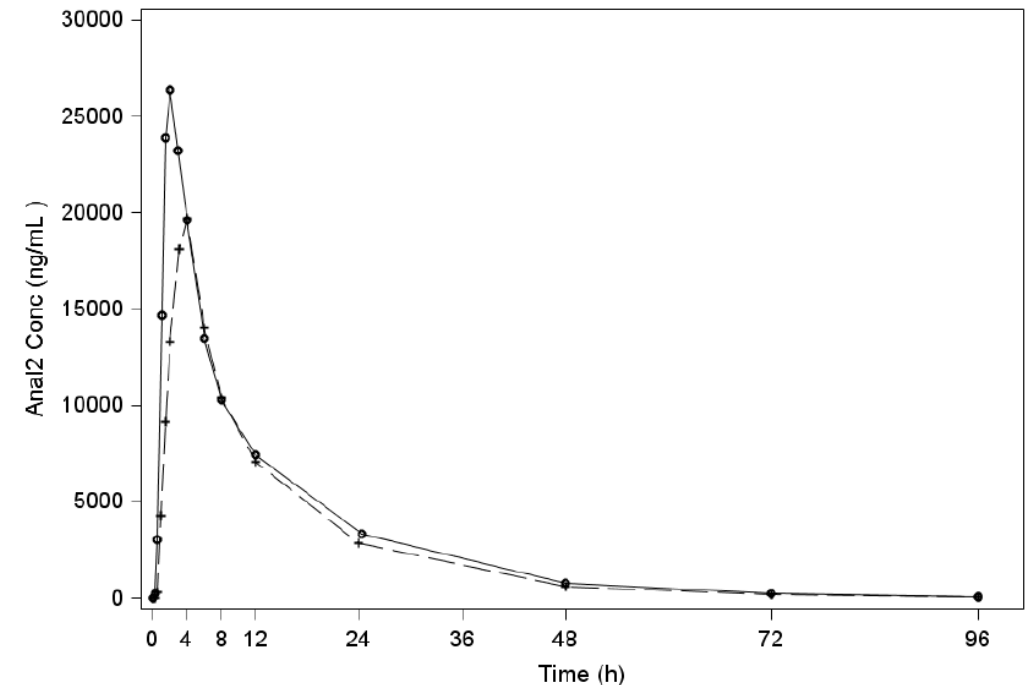


PhUSE (2014) より引用

# (参考) Planned Time と Actual Time

## Actual Time (実際の経過時間)

- 被験者ごとの濃度推移図を作成する際に使用する
  - タイムウィンドウから外れた採血点も、個別推移図作成時には採用する
- **NCA解析時に必須**  
(PK解析用データに必要)
  - 各被験者でパラメータを算出するため  
(各被験者で採血時点が微妙にばらついている場合、それを計画時間に置き換えてしまうことは適切でない)



PhUSE (2014) より引用

# PK解析用データの作成(具体例)

- 経過時間(Time)

- RawデータやSDTM(PC)には, Planned Timeあるいは採血日時しか情報が無いケースが多い

実際の経過時間は0.517hだが,  
その情報がどこにもない

外部データの例

Subj	Time	Conc
001	0	BLQ
001	0.25	0.74
001	0.5	2.84
001	1	6.57
...	...	...

SDTM(PC)の例

SUBJID	PCOR RES	PCTPT NUM	PCDTC	PCRFTDTC
001	BLQ	0	2019-08-01T09:00	2019-08-01T09:00
001	0.74	0.25	2019-08-01T09:15	2019-08-01T09:00
001	2.84	0.5	2019-08-01T09:31	2019-08-01T09:00
001	6.57	1	2019-08-01T10:00	2019-08-01T09:00
...	...	...	...	...

# PK解析用データの作成(具体例)

- SDTM(PC)の例

- 採血時間から投与(基準)時間を引き、  
実際の投与後時間を導出する

Predoseは計算すると時間が  
マイナスになる  
必要に応じ0に置換

SUBJID	PCOR RES	PCTPT NUM	PCDTC	PCRFTDTC	ACTIME
001	BLQ	0	2017-11-28T08:30	2017-11-28T09:00	-0.5
001	0.74	0.25	2017-11-28T09:15	2017-11-28T09:00	0.25
001	2.84	0.5	2017-11-28T09:31	2017-11-28T09:00	0.517
001	6.57	1	2017-11-28T10:00	2017-11-28T09:00	1
...	...	...	...	...	...

# PK解析用データの作成(具体例)

- 外部データの例(やや複雑)
  - 濃度情報は外部データ, 投与時間と採血時間はrawデータより導出
  - それらをうまくmergeし, 実際の投与後時間を導出

外部データ(濃度)

Subj	Time	Conc
001	0	BLQ
001	0.25	0.74
001	0.5	2.84
001	1	6.57
...	...	...

Ex(投与時間)

Subj	EXSTDAT	EXSTTIM
001	2019-08-01	09:00
...	...	...

Pcb(採血時間)

Subj	PCDAT	PCTPT	PCTIM
001	2019-08-01	Pre-dose	09:00
001	2019-08-01	0.25 hours	09:15
...	...	...	...

# PK解析用データの作成(具体例)

## • SAS日時の結合例 – 例①

Subj	EXSTDAT	EXSTTIM
001	2019-08-01	09:00
...	...	...

```
dhms( DATE ,0, 0, TIME);
* DATE: input(EXSTDAT, yymmdd10.);
  TIME: input(EXSTTIM, time5.);
```

Format nldatm19.

※数値型で計算できる形なら  
Formatは何でもよい

Subj	投与時間
001	2019/08/01 09:00:00
...	...

## – 例②

Subj	PCDAT _yyyy	PCDAT _mm	PCDAT _dd	PCTIM
001	2019	8	1	9:15
...	...	...	...	...

```
dhms( DATE ,0, 0, TIME);
* DATE: input(cats(put (PCDAT_YYYY, best.), "/",
  put(PCDAT_mm, z2.), "/",
  put(PCDAT_dd, z2.)), yymmdd10.);
  TIME: input(PCTIM, ??time.);
```

Format nldatm19.

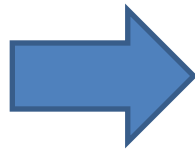
Subj	採血時間
001	2019/08/01 09:15:00
...	...



# PK解析用データの作成(具体例)

- 濃度(Conc)
  - SAP等に定められたBLQやNA等の取り扱いを反映させる
  - BLQやNA等の時点をパラメータの算出に含めない場合、オブザベーションごと削除してしまう方法もある

Subj	Time	PCSTRESC
001	0	BLQ
001	0.25	0.74
001	0.5	2.84
001	1	6.57
001	2	5.59
001	4	NA
...	...	...



例①

Subj	Time	Conc
001	0	0
001	0.25	0.74
001	0.5	2.84
001	1	6.57
001	2	5.59
001	4	.
...	...	...

例②

Subj	Time	Conc
001	0.25	0.74
001	0.5	2.84
001	1	6.57
001	2	5.59
...	...	...

## (参考)BLQの取り扱い

- BLQの取り扱いは、さまざまなパターンがある
  - BLQの扱いは、SAP等にて事前に定める必要がある

BLQ の取り扱い	平均値に介入する バイアスの方向	平均値に介入する バイアスの絶対値	分散の推定へ の影響
0 を代入	真の平均値より小	<LLOQ	過大評価
LLOQ を代入	真の平均値より大	<LLOQ	過小評価
LLOQ/2 を代入	方向不明	<LLOQ/2	方向不明
算出時に除外	真の平均値より大	他の LLOQ 以上である 被験者の平均値なみ	過小評価

橋本・山田・笠井(2015)  
より引用

- 時点ごとの濃度の平均値算出時に、**BLQの症例を分母から除外してはいけない**
  - BLQでない症例のみで平均値を算出することになり、大きなバイアス(過大評価)となる

# PK解析用データ変換仕様書 およびデータのフォーマット

## PK解析用データ 変換仕様書

- - フォーマットは何でもよい (電子データ申請の対象にはならない)
    - SDTMのPCからPPをつなぐものであるため, RELRECで当該情報を持たせていけば, トレーサビリティの担保は可能
    - PK解析用データは, Define.xmlにおいて参照資料とする想定ではない

## PK解析用データ

- - xptまたはcsvが望ましいと考えられる
    - xlsxは表示範囲の桁落ちを発生させる

# PK解析(パラメータ算出)

- 単位には気をつけましょう
  - 以下のような場合に, ミスをしやすい
    - 組織の標準的な方法や解析ソフトのデフォルト設定に従った結果
    - 複数回データを受領し, その都度解析する場合
  - 分布容積(Vd)とクリアランス(CL)は, 特に間違えやすい  
例:  $0.1 \text{ L} = 100 \text{ mL}$   
 $0.6 \text{ L/hr} = 600 \text{ mL/hr} = 10 \text{ mL/min}$

パラメータの算出設定が, 解析計画書等で定められた  
単位と合っているかをよく確認する

# PK解析(パラメータ算出)

- 投与経路にも気をつけましょう
  - 投与経路(静注, 経口, 点滴, ...)の違いによって, 一部のパラメータの計算式は異なる
- 組織の標準方法や解析ソフトのデフォルト設定に従った結果, 誤った投与経路設定のままとなるケースが少なくない



解析計画書等を参照し, 適切な投与経路・  
計算式になっているかを確認する

# PKパラメータ算出後

- パラメータを算出してすぐバリデーション(コンペア)に回すのではなく、以下のようなセルフチェックを行う

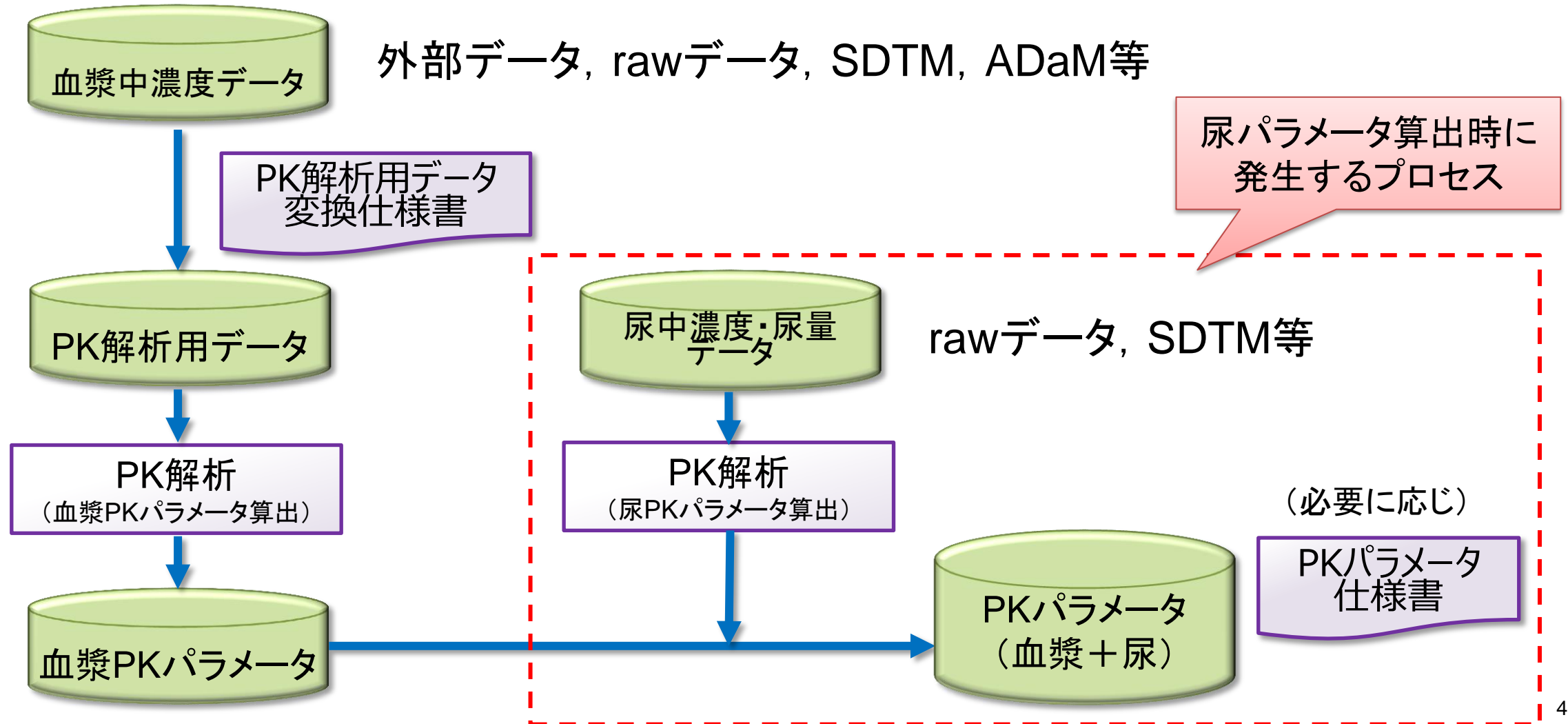
- ・投与時間, 投与量 (g, mg, ...) の設定は正しいか
- ・パラメータの単位は解析計画書等で定められたものと一致しているか
- ・先行試験などですでにパラメータ算出を実施している場合, その値と大きく乖離していないか  
⇒算出された値が, 既知の値から $10^3$ もしくは $10^{-3}$ 分ズレていそうな場合は,  
単位設定のミスが考えられる
- ・AUCの算出方法は間違えていないか  
(Linear Trapezoidal Linear Interpolation, Linear Up Log Down など)  
※AUC算出方法の詳細説明は, 本発表では取り扱わない
- ・投与経路の設定は間違えていないか

# 尿のパラメータを算出する場合

- 「PKパラメータ」は、厳密には血漿と尿がある
- 尿中濃度と尿量より、尿のパラメータを求める場合がある
  - Ae(尿中排泄量)
    - $Ae = \sum(C_{ur} \times V_{ur})$  ( $C_{ur}$ :尿中濃度,  $V_{ur}$ :尿量)
  - fe(尿中排泄率)
    - $fe = Ae/Dose$
- この場合、PK解析のデータの流れに加え、尿のパラメータを算出して血漿のパラメータと統合するステップが発生する



# 尿パラメータ算出時のデータの流れ(例)

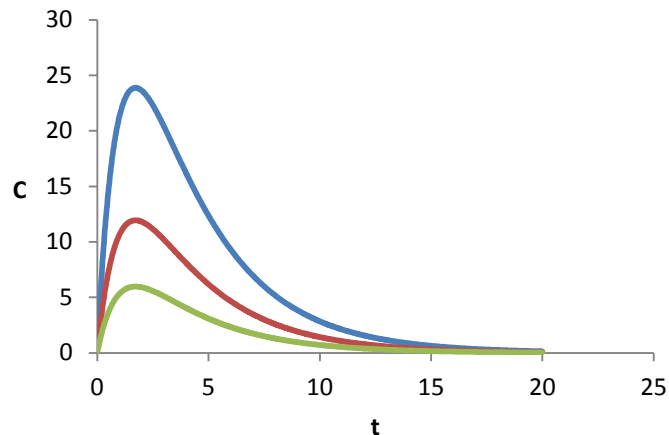




# PD解析

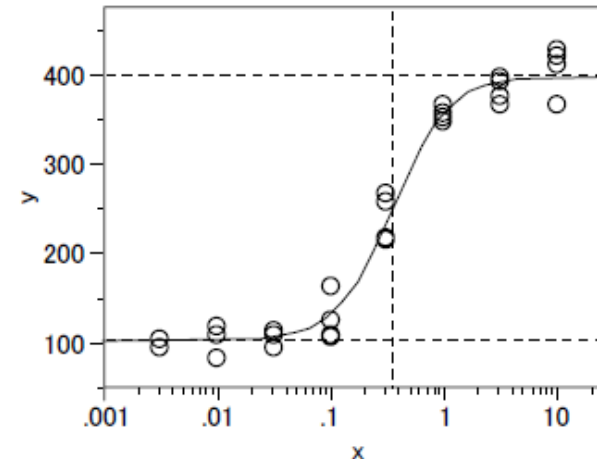
## PK(薬物動態学)

- 時間と濃度の関係
- 薬物が体内でどのように時間的に変化するか
- パラメータ: CL, Vdなど



## PD(薬力学)

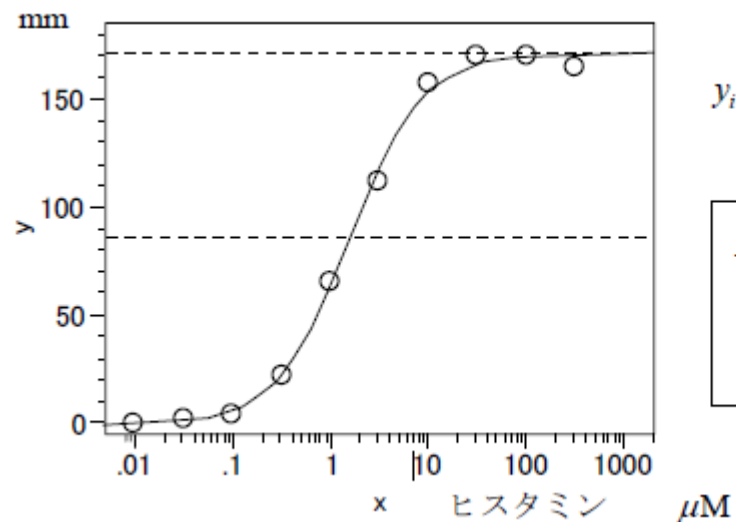
- 濃度と効果の関係
- (作用部位の)薬物濃度によって、薬効がどのように変化するか
- パラメータ: EC50, Emaxなど



高橋(2003)より引用

# PD解析でやること

- 血中濃度と効果の指標をプロット
- その曲線を説明するモデルを検討
- 検討したモデルにおいてパラメータを求め、薬効を考察
  - 例) Emaxモデル



$$y_i = \frac{E_{max} \cdot x_i^\gamma}{x_i^\gamma + EC50^\gamma} + e_i$$

Emax: 最大の効果(頭打ち)

EC50: 50%の効果のときの濃度

高橋(2003) より引用

# proc nlinを用いた Emaxモデルの解析例

```
Proc nlin data=A;  
parms [初期値*];  
model y = [MODEL**];  
output out=[OUTPUT] [PRED]=pred;  
run;
```

\*:  
MODELステートメントで記述した  
パラメータの初期値を指定する  
通常, Emaxは%であれば100[%],  
EC50はEmaxの半分のときの濃度を  
プロットから大方予測して指定する

\*\*:  
EC50を推定する時、  
[MODEL] :  $Emax * x / (EC50 + x)$   
EC90を推定する時、  
[MODEL] :  $Emax / (1 + \exp((\log(EC90) - \log(x)) - 2.197))$

EC50を求めたい場合, MODELステートメントには  
Emaxモデルの式を記述する

EC90やEC10などのパラメータを求めたい場合,  
そのままでは求められないため,  
必要に応じ下記のように式変形したモデルを記述する

式の導出については, 参考文献(高橋(2003))を参照

# Contents

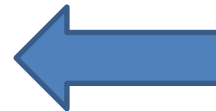
## 1. はじめに

- PK解析の目的・種類
- 統計解析業務とPK解析

## 2. PK解析の実務

- データの流れ・データの作成
- PK解析
- PD解析

## 3. まとめ



## まとめ

- 主にPhase I 試験におけるPK解析を行う上でのデータの流れ・考え方・留意すべきこと等を紹介した。
- 臨床薬理にあまり精通していないにもかかわらずPK解析を行うことになった解析担当者に参加にさせていただき、今後の実業務に活かしていただければ幸いである。

# 参考文献

- ICH, E8 臨床試験の一般指針, 1998
- ICH, E4 新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針, 1994
- 厚生労働省, 医薬品の臨床薬物動態試験について(医薬審発第七九六号), 2001
- 杉山 山下 加藤, ファーマコキネティクス 演習による理解(南山堂), 2003
- 猪川 田中, PK解析の基礎 -Phase Iを中心に-, 計量生物学会, 2015
- 橋本 山田 笠井, 第I相試験の薬物動態解析における統計的側面 -薬物動態データの分布と要約統計量-, 計量生物学会, 2015
- PhUSE, Analyses and Displays Associated to Non-Compartmental Pharmacokinetics – With a Focus on Clinical Trials, 2014
- 高橋, 応用ロジスティック回帰 計量値のシグモイド用量反応 第12回 高橋セミナー, 2003  
<https://www.yukms.com/biostat/takahasi/rec/archive/semi12.pdf>
- 一般社団法人 医薬品開発のためのPPK・PD研究会, 医薬品開発のためのPPK・PDセミナー資料