

学位請求論文要旨

血液がん治療薬の安全性プロファイル評価と
添付文書への非臨床安全性情報の反映に関する
レギュラトリーサイエンス研究

城西国際大学大学院 薬学研究科

医療薬学専攻

窪田 幸恵

第1章 序論

レギュラトリーサイエンス (RS) は、1987年に、「科学技術の進歩を真に人と社会に役立つ最も望ましい姿に調整 (レギュレート) するための、予測・評価・判断の科学」としてその概念が提唱された¹。厚生労働省および独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は、医薬品及び医療機器に関する RS を積極的に推進し日本の規制当局の考え方を広く公表・発信していくことは、医薬品、医療機器等の審査、安全対策、及び健康被害救済の遂行に寄与し、薬事行政に対する国民の信頼を高めるだけでなく、国際調和を推進し世界から期待される役割を果たしていくことにも繋がるとして²、各種の基準およびガイドライン・ガイダンス等の作成に向けた RS 研究を推進している。

薬機法において、「承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない」とされている。承認申請資料を作成する際に実施する試験の方法やその結果をまとめる際の報告書の構成等については種々のガイドラインが作成され、公表されている。特に、医薬品規制の国際調和を目的とする医薬品規制調和国際会議 (ICH) においては、品質、安全性、有効性および複合領域の4つの領域について議論され、ICH ガイドラインとして公表されている。

開発会社は公表されたガイドライン等を参考に承認申請資料を作成するが、ガイドラインに記載されていない領域や参考とすべきガイドラインが整備されていない等の問題が存在する。例えば、現行ガイドラインにおいては、毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿性の評価等に関する考え方を示したものは作成されておらず、毒性試験成績の利用法は開発会社の経験に依存しており、RS 推進によるガイドライン整備等の改善が期待される。また、医薬品の製造販売承認取得のため承認申請資料に記載すべき内容は ICH-M4³に国際共通化資料 (CTD) として規定され、非臨床試験成績および臨床試験成績を関連づけた安全性プロファイル記載に関する項目は存在するが、記載の範囲や内容等は明確に規定されておらず、現状ではこれらを開発会社の考えに依存しているため、非臨床試験成績のヒト安全性予測への利用促進を図るための新たな項が必要であると考えられる。

PMDA は新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項⁴を公表しており、医薬品の非臨床試験成績の取扱いについては、「申請資料で示された非臨床試験の試験成績において懸念すべき点がないか」に留意するよう規定している。また、PMDA が作成する審査報告書⁵には、「懸念すべき点」の対象として、臨床用量が無毒性量を超える、もしくは臨床用量での曝露レベルが無毒性量での曝露レベルを超える申請品

目に対して、審査員から「安全域が狭い」もしくは「安全域が得られていない」等のヒトへの安全性の懸念に関する指摘が行われたことが記載されている。

医療用医薬品の添付文書の記載要領については、平成9年4月の「医療用医薬品添付文書の記載要領について」⁶、「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について」⁷、および「医療用医薬品添付文書の記載要領について」⁸によって示されてきた。その後、医療の進歩や高齢化、IT技術の進歩等、医療を取り巻く状況が大きく変化したことや、薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについての提言などを踏まえ、平成29年に医療用医薬品添付文書の記載要領について見直しが行われ、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」⁹（新記載要領局長通知）、および「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」¹⁰（新記載要領課長通知）が発出された。新記載要領課長通知において、「非臨床試験に基づく情報については、臨床曝露量と比較した安全域を考慮して記載すること」とされ、安全域は添付文書情報を構成するものとして位置づけられたことから、医療従事者および開発会社にとって、医薬品の安全性評価にあたり毒性試験での曝露量と臨床曝露量とを比較した安全域に関する記載（量的安全性プロファイル）および量的安全性プロファイルのヒト安全性予測への外挿可能性に関する記載（質的安全性プロファイル）は重要な事項となった。

第2章 血液がん治療薬の量的安全性プロファイルの評価

目的

承認申請を目的とした医薬品開発において、医薬品の安全性は毒性試験により担保され、無毒性量（No Observed Adverse Effect Level、NOAEL）およびトキシコキネティクス（Toxicokinetics、TK）はヒトにおける安全性評価において有用な情報である。毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性を検討するため、血液がんの効能・効果を持つ抗悪性腫瘍薬における臨床用量とNOAELとの関係、およびヒトと動物における曝露量レベルの関係を調査し、非臨床試験成績と臨床試験成績とを関連づけた量的安全性プロファイルを評価した¹¹。

方法

2009年から2013年承認の新有効成分含有医薬品（NME）423成分のうち、血液がんの効能又は効果をもつ18成分を調査対象とした。各成分について、非臨床試験成績として反復投与毒性試験で最も感受性の高かった動物のNOAEL、NOAELにおける

曝露量、臨床試験成績として承認された最高投与量および承認用量の最高投与量における曝露量を抽出した。

臨床試験成績の取扱いについては、日本人被験者対象の定常状態における試験成績を優先し、非臨床試験成績の取扱いについては最も感受性の高い動物の反復投与における最終投与時の試験成績を優先した。

投与量レベルの安全係数 (Safety Index by dose、SI-D)、および曝露量レベル (Cmax および AUC) の安全係数 (Safety Index by Cmax、SI-C および Safety Index by AUC、SI-A) は以下の式により算出した。

$$\text{SI-D} = \text{NOAEL (mg/kg/day)} / \text{maximum approved dose (mg/kg/day)}$$

$$\text{SI-C} = \text{Cmax at NOAEL (}\mu\text{g/mL)} / \text{Cmax at maximum approved dose (}\mu\text{g/mL)}$$

$$\text{SI-A} = \text{AUC at NOAEL (}\mu\text{g} \cdot \text{h/mL)} / \text{AUC at maximum approved dose (}\mu\text{g} \cdot \text{h/mL)}$$

量的安全性プロファイルは、投与量レベルおよび曝露量レベルの安全係数を組み合わせ、順序変数として I から V の 5 種類に分類した (Fig. 1)。

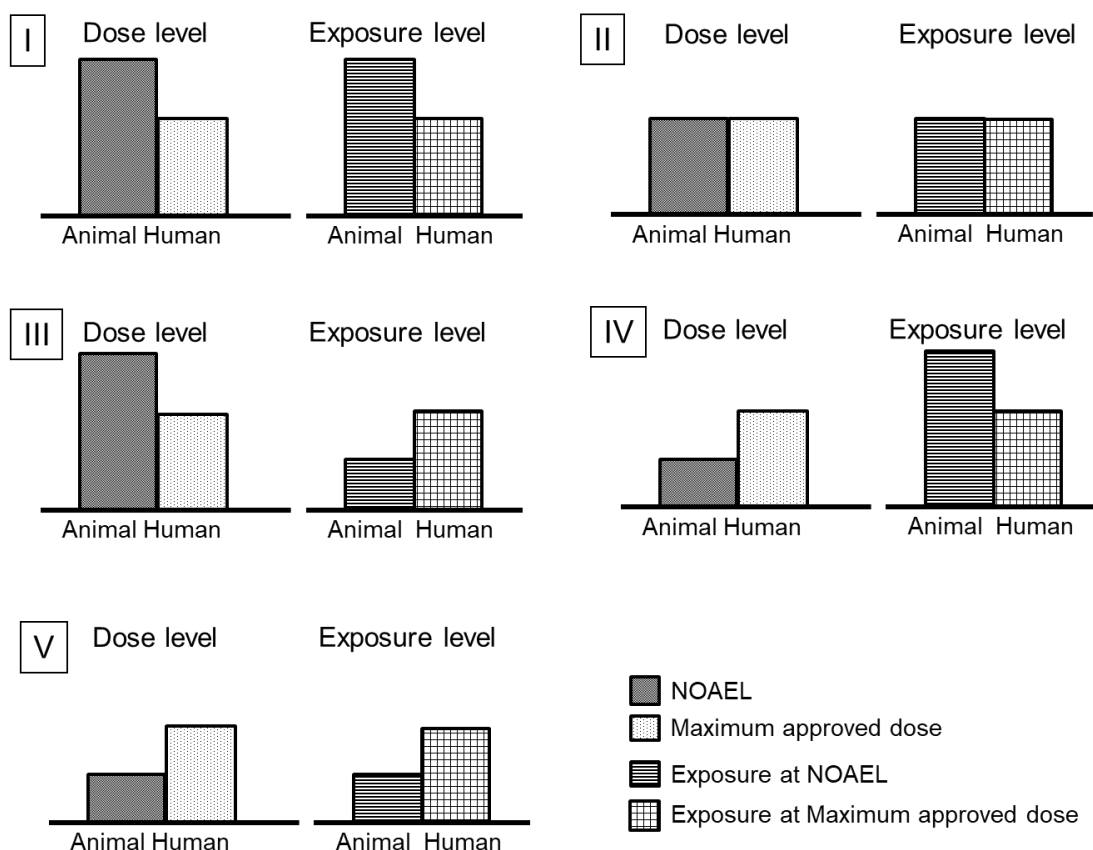


Fig. 1 Quantitative Safety Profile

I	Profile I : SI-D >1.0 and SI-C or SI-A >1.0 (最も望ましい量的安全性プロファイル)
II	Profile II : SI-D ≒ 1.0 and SI-C or SI-A ≒ 1.0 (望ましい量的安全性プロファイル)
III	Profile III : SI-D >1.0 and SI-C or SI-A <1.0 (やや注意を要する量的安全性プロファイル)
IV	Profile IV : SI-D <1.0 and SI-C or SI-A >1.0 (注意を要する量的安全性プロファイル)
V	Profile V : SI-D <1.0 and SI-C or SI-A <1.0 (最も注意を要する量的安全性プロファイル)

結果・考察

対象とした 18 成分のうち、安全係数の算出に必要な試験成績が得られなかった 1 成分を除外し、残りの 17 成分を解析対象とした。

SI-D が得られた 17 成分の中央値 (range) は 1.1 (0.1-40.0) であり、そのうち 8 成分が 1.0 未満であった。SI-C が得られた 8 成分の中央値 (range) は 0.47 (0.015-6.3) であり、そのうち 6 成分が 1.0 未満であった。また、SI-A が得られた 9 成分の中央値 (range) は 0.11 (0.004-62.9) であり、そのうち 6 成分が 1.0 未満であった。さらに、SI-D が算出できた成分のうちの 47%、SI-C が算出できた成分のうちの 75%、および SI-A が算出できた成分のうちの 67%において、安全係数が 1.0 未満であることが明らかとなった。

SI-D と SI-C との間、および SI-D と SI-A との間に正の相関が認められ (SI-D versus SI-C: Spearman's $r = 0.9524$, $p < 0.01$; SI-D versus SI-A: Spearman's $r = 0.7699$, $p < 0.05$)、投与量レベルの安全係数から曝露量レベルの安全係数は、予測可能である (逆も同様) ことが示唆された。

量的安全性プロファイルの分類は 11 成分について可能となり、そのうち 3 成分はプロファイル I、2 成分はプロファイル III、および 6 成分はプロファイル V に分類された。量的安全性プロファイル III、IV、および V に分類される薬剤は、動物とヒトでは体内動態もしくは反応性が異なる等の理由から毒性試験成績ではヒトでの安全性を十分に担保できないことを意味し、臨床開発を行う際には特別な配慮が必要になる。

結論

臨床用量と毒性試験の NOAEL との比較、および臨床用量における曝露量と毒性試験の NOAEL における曝露量を比較することは、毒性試験成績を利用してヒトにおける安全性予測を行うための主要な方法の一つである。毒性試験成績／臨床試験成績比である安全係数が 1.0 未満の場合は、NOAEL における投与量もしくは曝露量が、臨

床用量もしくは臨床用量での曝露量を下回ることを意味するため、毒性試験成績はヒトでの安全域を担保できないことを示している。このため、安全係数を指標とした量的安全性プロファイルの評価は、毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性を検討する上で有効な手段であると考えられる。承認審査においても安全係数を指標とした量的安全性プロファイルの評価が行われていることから、CTD Module 2に「ヒトでの安全性予測における非臨床試験成績の外挿可能性」の新たな項目の設定を提言する。

第3章 血液がん治療薬の質的安全性プロファイルの評価

目的

第2章の研究をさらに発展させる目的で、血液がん治療薬の非臨床試験成績と臨床試験成績とを関連づけた量的安全性プロファイルの評価を行った。次に毒性試験成績（毒性所見もしくは非毒性所見）のヒト安全性予測への外挿性に関して、量的安全性プロファイルの利用可能性を検討する目的で、毒性所見（毒性所見が得られない場合には非毒性所見）に一致（類似）した薬物有害反応（ADR）（もしくは有害事象（AE））発現件数の割合として示される一致率を質的安全性プロファイルとして定義し、量的安全性プロファイルとの関連性を検討した¹²。

方法

2009年から2016年承認のNME539成分のうち、血液がんの効能又は効果をもつ28成分を調査対象とした。各成分について非臨床試験成績として反復投与毒性試験で最も感受性の高かった動物のNOAEL、NOAELにおける曝露量、最小毒性量（Lowest Observed Adverse Effect Level、LOAEL）、LOAELにおける毒性所見、LOAELが得られていない場合にはNOAELにおける所見、および臨床試験成績として承認された最高投与量、承認された最高投与量における曝露量、およびADR（もしくはAE）を抽出した。

臨床試験成績については、日本人被験者対象の試験成績を優先した。

SI-D、SI-C、SI-A、および量的安全性プロファイルは、第2章に示した方法で分類した。

非臨床試験成績については、NOAELを超える用量での毒性試験が実施されている場合はLOAELでの毒性所見を抽出し、NOAELを超える用量での毒性試験が実施されていない場合は、NOAELでの所見（毒性所見に該当しない）を抽出した。

臨床試験成績における ADR については、LOAEL での試験成績がある成分では、有害事象共通用語規準^{13, 14, 15} (CTCAE) グレード 3 以上の ADR のうち、非臨床試験における LOAEL で発現した毒性所見に一致 (類似) する ADR を抽出した。NOAEL を超える用量での毒性試験が実施されておらず LOAEL での試験成績がない成分については、CTCAE グレード 1 以下の ADR のうち、NOAEL で発現した所見に一致 (類似) する ADR を抽出した。なお、ADR の代わりに AE が記載されている場合は AE を抽出した。

臨床試験成績における ADR (もしくは AE) と非臨床試験における毒性所見もしくは所見を基に、ヒトと動物において一致 (類似) するものが認められた場合、あるいは特定の臓器で同様の変化が観察された場合に「一致 (類似)」に分類し、一致率は以下の式により算出した。

1) LOAEL での試験成績がある成分

一致率 (%) = (毒性所見に一致した CTCAE グレード 3 以上の ADR (もしくは AE) 発現件数/グレード 3 以上の ADR (もしくは AE) 総発現件数) × 100

2) NOAEL を超える用量での毒性試験が実施されていないため、LOAEL での試験成績がない成分

一致率 (%) = (非毒性所見に一致した CTCAE グレード 1 以下の ADR (もしくは AE) 発現件数/グレード 1 以下の ADR (もしくは AE) 総発現件数) × 100

なお、ADR の代わりに AE が記載されている場合は AE を抽出した。

結果・考察

対象とした 28 成分のうち、安全係数の算出に必要な試験成績が得られなかった 1 成分を除外し、残りの 27 成分を解析対象とした。

26 成分 (グレード 1 以下の ADR のみを抽出できなかった 1 成分を除く) の一致率の中央値は 18.5% (range: 0–84.8%) で分布が大きかった。医薬品の種類別では、低分子薬および抗体医薬の一致率の中央値はそれぞれ 18.5% および 14.3% であり、有意差は認められなかった ($p = 0.839$)。毒性試験において最も感受性の高かった動物種をげっ歯類もしくは非げっ歯類に分類して一致率を算出したところ、それぞれの中央値は 24.3% および 16.7% で有意差は認められなかった ($p = 0.935$)。また投与経路別に経口もしくは注射に分類した一致率の中央値は、それぞれ 6.8% および 21.8% で有意差は認められなかった ($p = 0.169$)。

量的安全性プロファイル別の一致率の中央値は、プロファイル I、III、および V においてそれぞれ 3.8%、6.8%、および 26.7% であった。質的安全性プロファイルとし

て定義した一致率と量的安全性プロファイルとの関係を示す (Fig. 2)。一致率と量的安全性プロファイル (I~V) との間において、正の相関が認められた (Spearman's $r = 0.448$ 、 $p = 0.047$)。

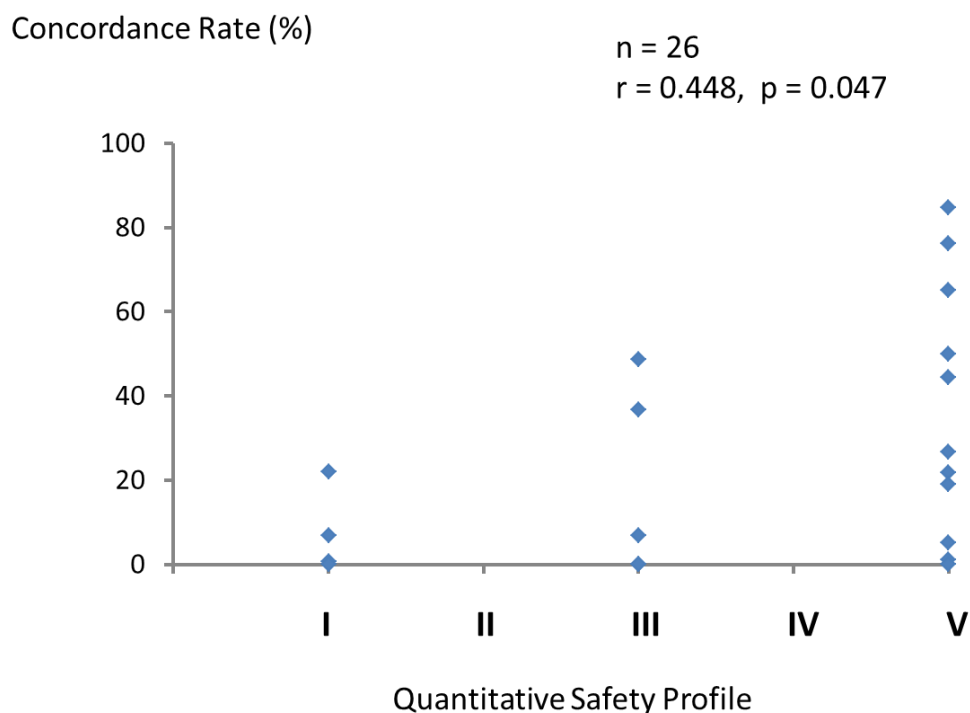


Fig. 2 Correlation between concordance rate and quantitative safety profile

26成分の一致率は0~84.8%と差が大きいため、非臨床試験成績からのADR（もしくはAE）の予測可能性を包括的に評価することは困難と考えられる。しかし、一致率と量的安全性プロファイルとの間に正の相関が認められ、量的安全性プロファイル III および V に分類される成分は量的安全性プロファイル I に分類される成分に比較して高い一致率を示すことが示唆されたことから、臨床用量および／もしくは臨床用量での曝露量が無毒性量および／もしくは無毒性量での曝露量を超える量的安全性プロファイルを持つ成分では、毒性試験での所見からADR（もしくはAE）への予測可能性が高いと考えられる。従って、これらの成分については、LOAELにおける毒性所見と一致（類似）するADR（もしくはAE）の発現を予測することにより、適切な安全性評価項目等を設定した臨床試験を行うことができると考える。

結論

本研究で用いた手法は、医薬品の非臨床試験成績と臨床試験成績を関連づけた安全性評価に繋がり、リスク・ベネフィットを評価する上で有用であると考えられる。審査員のための留意事項には、「非臨床試験において懸念すべき点がないか」が挙げられ、

ICH-E2E¹⁶で規定する医薬品安全性計画（RMP）において非臨床上の安全性に関する所見の参照情報を示す必要があることから、CTD Module 2に「ヒトでの安全性予測における非臨床試験成績の外挿可能性」の新たな項目の設定を提言する。

第4章 医療用医薬品の添付文書作成における本研究の利用

PMDAにおいて、第1章で述べた審査員のための留意事項に基づき医薬品の承認審査が実施され、毒性試験成績と臨床試験における投与量や曝露量を関連づけた安全域に注目した指摘が行われている。これらの事例は、毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性は承認審査上の主な留意事項であることを示す。

新記載要領局長通知において、ヒトへの外挿性は明らかでないが、動物で認められた毒性所見であって、特に重要な情報を簡潔に記載することとされ、新記載要領課長通知において安全域は添付文書情報を構成する項目として位置づけられたが、上述の審査員のための留意事項が反映されたものと考えられる。

本研究においては、新記載要領課長通知で示された安全域の指標として投与量レベルの安全係数と曝露レベルの安全係数について、最も感受性の高かった動物の無毒性量と臨床用量、およびそれに対応する曝露量を用いた量的安全性プロファイルの評価を行ったが、この手法は、新記載要領課長通知における「15.2 非臨床試験に基づく情報」で要求される「臨床曝露量と比較した安全域」を記載する際の参考になると考える。

第5章 総括

本研究は医薬品に関するRS研究であり、非臨床試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性の検討を目的として、日本で承認された血液がん治療薬を対象として非臨床試験成績および臨床試験成績とを量的および質的な面から関連づけた安全性プロファイルの評価した。その結果、量的安全性プロファイルは投与量レベルおよび曝露量レベルの組み合わせを基に5種類に分類することが可能で、さらに毒性試験での所見に一致（類似）したADR（もしくはAE）の発現件数の割合（一致率）として示される質的安全性プロファイルとの間に相関が認められた。

非臨床試験成績のヒト安全性予測への外挿のため、規制当局に対して医療用医薬品開発における非臨床試験成績利用に関する基準およびガイドライン・ガイダンス等の整備、ICHにおける一部のCTD改定、市販後（製造販売後）安全対策におけるRMP作成の際の非臨床試験成績利用に関するガイドライン・ガイダンス等の整備、および

添付文書への非臨床安全性情報の記載の充実等を提言する。また、これに伴い開発会社に対しては、非臨床試験成績を踏まえた治験実施計画書の作成、さらに承認後は医療従事者に対して非臨床試験成績および臨床試験成績を関連づけた安全性プロフィールに関する情報提供を充実するよう期待する。

引用文献

- 1 内山充. Regulatory Science, 全厚生職員労働組合同立衛生試験場支部ニュース 1987 ; No272: 1.
- 2 Tominaga T, Asahina Y, Uyama Y, Kondo T. Regulatory Science as a Bridge Between Science and Society, Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011; 90:29–31.
- 3 ICH. Organization of the common technical documents for the registration of pharmaceuticals for human use M4.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4_Granularity_Document.pdf. Published June, 2016.
- 4 PMDA. 承認審査実務に関わる審査員のための留意事項
<https://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf>.
- 5 PMDA. <http://www.pmda.go.jp/> Accessed September 2, 2017.
- 6 厚生省. 医療用医薬品添付文書の記載要領について 薬発第 606 号 平成 9 年 4 月 25 日.
- 7 厚生省. 医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について 薬発第 607 号 平成 9 年 4 月 25 日.
- 8 厚生省. 医療用医薬品添付文書の記載要領について 薬安発 59 号 平成 9 年 4 月 25 日.
- 9 厚生労働省. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について 薬生発 0608 第 1 号 平成 29 年 6 月 8 日.
- 10 厚生労働省. 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.
- 11 Kubota S, Saito K, Ono S, Kodama Y. Evaluation of safety profiles of blood cancer drugs approved in Japan. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2016; 50: 228-235.
- 12 Kubota S, Saito K, Ono S, Kodama Y. Safety profile based on concordance of nonclinical toxicity and clinical adverse drug reactions for blood cancer drugs approved in Japan. Drugs in R&D. 2017; 17:133-143.
- 13 National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria. Version 2.0.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf. 1999. Accessed 19 May 2016.
- 14 Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. 2006. Accessed 19 May 2016.
- 15 Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0.
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. 2009. Accessed 19 May 2016.
- 16 ICH. Pharmacovigilance planning E2E.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf. Published November 2004.

本論文で使用した引用文献

- 1 第4次科学技術基本計画 平成23年8月19日閣議決定
<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/4honbun.pdf>.
- 2 厚生労働省. 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 平成9年3月26日 厚生省令第2号 最終改正:平成26年7月30日厚生労働省令第87号.
- 3 厚生労働省. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令平成9年3月27日厚生省令第28号最終改正:平成28年1月22日厚生労働省令第9号.
- 4 ICH. Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies S3A.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3A/Step4/S3A_Guideline.pdf. Published October, 1994.¹
- 5 ICH. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S(R2).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4__R2__Safety/M4S_R2_.pdf. Published December, 2002.
- 6 ICH. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH Efficacy - M4E(R2).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4E_R2_Efficacy/M4E_R2__Step_4.pdf. Published June, 2016.
- 7 厚生労働省. 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令 平成16年9月22日厚生労働省令第135号 最終改正:平成27年3月26日厚生労働省令第44号.
- 8 厚生労働省. 医薬品リスク管理計画指針について薬食安発0411第1号 薬食審査発0411第2号 平成24年4月11日.
- 9 厚生労働省. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて (最終提言) 平成22年4月28日.
- 10 武藤香絵, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉裕文, 児玉庸夫. 臨床用量・曝露レベルと無毒性量・曝露レベルからみた医薬品の安全性評価—中枢神経系用薬—.第15回日本医療薬学会 2005.10.1-2, 岡山.
- 11 武藤香絵, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉裕文, 児玉庸夫. 臨床用量・曝露レベルと無

- 毒性量・曝露レベルからみた医薬品の安全性評価－抗アレルギー用薬－.第16回
日本医療薬学会 2006.9.30-10.1, 金沢.
- 12 武藤香絵, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉庸夫. 臨床用量・曝露レベルと無毒性量・曝
露レベルからみた医薬品の安全性評価－循環器用薬－.第17回日本医療薬学会
2007.9.29-30, 群馬.
- 13 有海秀人, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉裕文, 中出 進, 児玉庸夫. 臨床用量・曝露レ
ベルと無毒性量・曝露レベルからみた医薬品の安全性評価－化学療法剤－.第18
回日本医療薬学会 2008.9.20-21, 札幌.
- 14 有海秀人, 柳沼孝明, 藤田美由貴, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉庸夫, 吉山友二. 臨
床用量・曝露レベルと無毒性量・曝露レベルからみた医薬品の安全性評価－抗悪
性腫瘍剤－. 第20回日本医療薬学会 2010.11.13-14, 千葉.
- 15 児玉庸夫, 馬場順子, 吉井一喜, 斉藤和幸, 小野俊介. 臨床用量・曝露レベルと無
毒性量・曝露レベルからみた医薬品の安全性評価－抗悪性腫瘍剤(肺癌)－.第21
回日本医療薬学会 2011.10.1-2, 神戸.
- 16 児玉庸夫, 小栗奈央, 岡田瑞気, 斉藤和幸, 小野俊介. 臨床用量・曝露レベルと無
毒性量・曝露レベルからみた医薬品の安全性評価－抗悪性腫瘍薬(血液癌)－.
第22回日本医療薬学会 2012.10.27-28, 新潟.
- 17 児玉庸夫, 斉藤和幸, 小野俊介. 臨床用量・曝露レベルと無毒性量・曝露レベルか
らみた医薬品の安全性評価－抗悪性腫瘍薬(血液がん(第2報))－.第23回日本
医療薬学会 2013.9.21-22, 仙台.
- 18 窪田幸恵, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉庸夫. 臨床用量・曝露レベルと無毒性量・
曝露レベルからみた医薬品の安全性評価－抗悪性腫瘍薬(血液がん(第3報))－.
第24回日本医療薬学会 2014.9.27-28, 名古屋.
- 19 Sachie Kubota, Kazuyuki Saito, Shunsuke Ono, Yasuo Kodama. Evaluation of safety
profiles of drugs for blood cancer approved in Japan. DIA 2015 51ST Annual Meeting
2015.6.14-18, Washington, DC.
- 20 林 舞衣子, 窪田幸恵, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉庸夫. 臨床用量・曝露レベル
と無毒性量・曝露レベルからみた医薬品の安全性評価－抗悪性腫瘍薬(結腸癌・
直腸癌)－ 第136回日本薬学会 2016.3.26-29, 横浜.
- 21 林 舞衣子, 窪田幸恵, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉庸夫. 臨床用量・曝露量と無
毒性量・曝露量からみた医薬品の安全性評価－血液がん、結腸・直腸癌－ 第2
回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム 2016
2016.9.17, 東京.

- 22 窪田幸恵, 斉藤和幸, 小野俊介, 児玉庸夫. 薬物有害反応と毒性試験成績からみた医薬品の安全性評価—抗悪性腫瘍薬(血液がん)—. 臨床薬理 (Suppl.). 2016; 47: S249.
- 23 MHLW. Guidance for establishing safety in first-in-human studies during drug development. Published April 2, 2012.
- 24 FDA. Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/CM078932.pdf>. Published July 2005.
- 25 ICH. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data E5(R1).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Step4/E5_R1__Guideline.pdf. Published February 1998.
- 26 ICH. Nonclinical evaluations for anticancer pharmaceuticals S9.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf. Published October 2009.
- 27 厚生労働省. 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて薬食審査発 0604 第 1 号 平成 22 年 6 月 4 日.
- 28 Kato R, Yasumori T. Comparative study on pharmacokinetic and toxicokinetic parameters between the human clinical dose and animal nontoxic dose in new drug development. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.* 1996; 27:759-769.
- 29 Kayama M, Narukawa M. Consideration of factors affecting the safety index in early clinical drug development. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 2014; 48:436-443.
- 30 ICH. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf. 2011.
- 31 Tsuda M, Ohno Y. Significance of ICH – Toxicokinetics Guidance and its Practice – A useful approach for safety drug development—. *Bull. Nat. Inst. Health Sci.* 1997; 115:1-14.
- 32 FDA. Guidance for industry reproductive and developmental toxicities—integrating study results to assess concerns.
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079240.pdf>. Published September 2011.
- 33 ICH. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and

- marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2__Guideline.pdf. Published June 11, 2009.
- 34 ICH. General considerations for clinical trials E8.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf. Published July 1997.
- 35 MedDRA. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/japanese>
Accessed January 28, 2018.
- 36 Olson H, Betton G, Robinson D, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and animals. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2000; 32:56-67.
- 37 日本製薬工業協会. 毒性試験結果と臨床副作用の関連性 製薬協、医薬品評価委員会、基礎研究部会資料 52, 1992.
- 38 日本製薬工業協会. 臨床副作用と動物試験データの関連性に関するアンケート調査 製薬協、医薬品評価委員会、基礎研究部会資料 61, 1993.
- 39 Igarashi T, Nakane S, Kitagawa T. Predictability of clinical adverse reactions of drugs by general pharmacology studies. *J Toxicol Sci.* 1995; 20:77-92.
- 40 Tamaki C, Nagayama T, Hashiba M, et al. Potentials and limitations of nonclinical safety assessment for predicting clinical adverse drugs reactions: correlation analysis of 142 approved drugs in Japan. *J Toxicol Sci.* 2013; 38:581-598.
- 41 Chapman K, Pullen N, Graham M, Ragan I. Preclinical safety testing of monoclonal antibodies: the significance of species relevance. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6:120-126.
- 42 Bailey J, Thew M, Balls M. An analysis of the use of dogs in predicting human toxicology and drug safety. *Altern Lab Anim.* 2013; 41:335-350.
- 43 Bailey J, Thew M, Balls M. An analysis of the use of animal models in predicting human toxicology and drug safety. *Altern Lab Anim.* 2014; 42:181-189.
- 44 Bailey J, Thew M, Balls M. Predicting human drug toxicology and safety via animal tests: can any one species predict drug toxicity in any other, and do monkeys help? *Altern Lab Anim.* 2015; 43:393-403.
- 45 Saito T, Kurihara C. On extrapolation of animal experimentations to humans: An overview. *Rinsho Hyoka.* 2010; 38:385-392.