

博 士 論 文

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

城西国際大学院 薬学研究科

医療薬学専攻

窪田 幸恵

目次

第1章 序論.....	1
第1節 背景	1
第2節 目的	9
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.....	10
第1節 目的	10
第2節 方法	10
第1項 対象.....	10
第2項 試験成績の取扱い.....	11
第3項 安全係数.....	13
第4項 量的安全性プロファイル.....	13
第5項 統計解析.....	14
第3節 結果	15
第1項 解析対象.....	15
第2項 NOAEL、TK、承認された最高用量、および臨床 PK.....	15
第3項 安全係数および量的安全性プロファイル.....	17
第4節 考察	21
第5節 結論	24
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.....	25
第1節 目的	25
第2節 方法	25
第1項 対象.....	25
第2項 試験成績の取扱い.....	26
第3項 安全係数.....	27

第4項	量的安全性プロファイル	27
第5項	非臨床所見と薬物有害反応（もしくは有害事象）	27
第6項	一致率の算出	28
第7項	統計解析	30
第3節	結果	30
第1項	解析対象	30
第2項	一致率および量的安全性プロファイル	34
第4節	考察	39
第5節	結論	43
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	44
第1節	新医薬品承認審査における非臨床安全性試験成績の評価	44
第1項	非臨床安全性試験成績の評価における審査員の留意事項	44
第2項	新医薬品承認審査における非臨床安全性試験成績に対する指摘事例 ...	44
第2節	医療用医薬品添付文書の新記載要領課長通知における非臨床安全性試験成績の取扱い	47
第3節	医療用医薬品添付文書の新記載要領課長通知で示された安全域に関する情報記載における本研究の利用	48
第5章	総括	50
引用文献	52
謝辞	57

略語表

ALL : Acute lymphoblastic leukemia、急性リンパ性白血病

ADR : Adverse Drug Reaction、薬物有害反応

AE : Adverse Event、有害事象

AUC : Area Under the Blood Concentration-time Curve、血漿（清）中薬物濃度一時間曲線下面積

AMED : Japan Agency for Medical Research and Development、国立研究開発法人日本医療研究開発機構

Cmax : Maximum Plasma(Serum) Drug Concentration、最高血漿（清）中濃度

CML : Chronic Myelogenous Leukemia、慢性骨髄性白血病

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events、有害事象共通用語規準

CTD : Common Technical Document、コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）

FDA : Food and Drug Administration、米国食品医薬品局

GCP : Good Clinical Practice、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

GLP : Good Laboratory Practice、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

GVP : Good Vigilance Practice、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

HED : Human Equivalent Dose、ヒト等価用量

HNSTD : Highest Non-Severely Toxic Dose、供試動物に重篤な毒性が発現しない最高投与量

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、医薬品規制調和国際会議

JAK : Janus Kinase、ヤヌスキナーゼ

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level、最小毒性量

MedDRA/J : Medical Dictionary for Regulatory Activities/J、ICH国際医薬用語集日本語版

MHLW : Ministry of Health, Labor and Welfare、厚生労働省

NDA : New Drug Application、新薬承認申請

NIHS : National Institute of Health Sciences、国立医薬品食品衛生研究所

NME : New Molecular Entity、新有効成分含有医薬品

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level、無毒性量

PBRER : Periodic Benefit-Risk Evaluation Report、定期的ベネフィット・リスク評価報告

Ph+ : Philadelphia Positive、フィラデルフィア染色体陽性

PK : Pharmacokinetics、薬物動態

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、独立行政法人医薬品医療機器総合機構

RBC : Red Blood Cell、赤血球

RMP : Risk Management Plan、医薬品リスク管理計画

RS : Regulatory Science、レギュラトリーサイエンス

SD : Standard Deviation、標準偏差

SI : Safety Index、安全係数

SM : Small Molecule、低分子薬

SOC : System Organ Class、器官別大分類

STD10 : Severely Toxic Dose in 10%、供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量

TK : Toxicokinetics、トキシコキネティクス

WBC : White Blood Cell、白血球

本論文は学術雑誌に収載された以下の報文をまとめたものである。

- 1) 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.
- 2) 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.

第1章 序論

第1節 背景

レギュラトリーサイエンス（Regulatory Science、RS）は、内山 充 元 国立衛生試験所（現 国立医薬品食品衛生研究所（National Institute of Health Sciences、NIHS））所長により 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。RS は医薬品に限らず、あらゆる科学技術分野を対象としており、既に医薬品および食品等の分野における RS 研究が開始されている。平成 23 年に閣議決定された「科学技術基本計画」²において、RS は「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義されている。また、平成 26 年 5 月 30 日に制定された健康・医療戦略推進法第 13 条第 2 項において、「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする。」とされ、人材を含めた RS 振興施策が規定された。

厚生労働省（Ministry of Health, Labor and Welfare、MHLW）および独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、PMDA）（以下、規制当局という）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³、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。これらの中には、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development、AMED）や厚生労働科学研究等の公的研究費を用いた研究や、NIHS との共同研究等も含まれる。

医薬品は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）第 2 条第 1 項に定義されており、MHLW から医薬品としての製造販売承認を取得するには、品質、有効性、および安全性が確保される必要がある。

MHLW への承認申請を目的とした医薬品開発においては、非臨床試験（薬効薬理

試験、薬物動態試験、毒性試験、および安全性薬理試験）が実施される。非臨床試験を構成する安全性試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験、依存性試験、その他の毒性試験（抗原性試験、光安全性評価、免疫毒性試験））、および安全性薬理コアバッテリー試験については、ヒトに投与することの可否を決定するための重要な試験であることから、「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」⁴（Good Laboratory Practice、GLP）へ適合（遵守）しなければならない。非臨床試験によりヒトに投与した場合の安全性等がある程度予測できた医薬品候補物質は臨床試験に移行する。承認申請資料作成のために実施される臨床試験は「治験」といわれ、治験の実施にあたっては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」⁵（Good Clinical Practice、GCP）に適合（遵守）しなければならない。

新薬承認申請（New Drug Application、NDA）における新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity、NME）の一般的な開発において、治験は健康成人を対象とした第Ⅰ相試験から開始され、有害作用が現れない最大投与量の決定や薬物動態が評価される。次に、比較的狭い基準に従って選択された患者を対象として、第Ⅰ相試験で求められた最大投与量の範囲内で、有効性と安全性のバランスにおいて最適な用法・用量、適応の範囲等を検討するための第Ⅱ相試験が実施される。最後に、第Ⅱ相試験で推測された用法・用量、効能・効果を検証するための第Ⅲ相試験が実施される（Fig 1-1）。

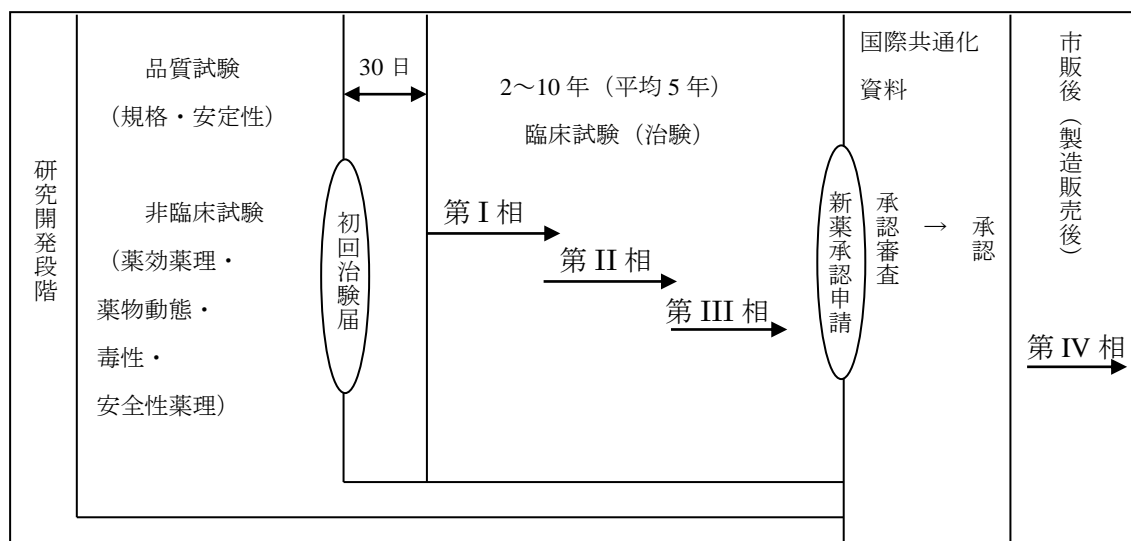


Fig. 1-1 新有効成分含有医薬品の一般的な開発

薬機法第14条第3項において、「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（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）においては、品質（Quality、Q）、安全性（Safety、S）、有効性（Efficacy、E）および複合領域（Multidisciplinary、M）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（Table 1-1）。

Table 1-1 安全性、有効性、および複合領域に関する ICH ガイドライン

分野	コード	タイトル
S	S1A	医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス
	S1B	医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス
	S1C	医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス
	S2 (R1)	医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて
	S3A	トキシコキネティクス（毒性試験における全身的曝露の評価）に関するガイダンス
	S3B	反復投与組織分布試験ガイダンス
	S4	医薬品毒性試験法ガイドラインの改正（[1] 単回投与毒性試験、[2] 反復投与毒性試験）
	S4A	医薬品毒性試験法ガイドラインの改正（[2] 反復投与毒性試験）／動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン
	S5A S5B	医薬品毒性試験法ガイドラインの改定（[3] 生殖発生毒性試験）
	S5B (M)	医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正
	S6 (R1)	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
	S7A	安全性薬理試験ガイドライン
	S7B	ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価
	S8	医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン
	S9	抗癌性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン
	S10	医薬品の光安全性評価ガイドラインについて
E	E1	致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間
	E2A	治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて

	E2C (R2)	定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)
	E2D	承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準
	E2E	医薬品安全性監視の計画
	E2F	治験安全性最新報告
	E3	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
	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
	E5 (R1)	外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針
	E6 (R1)	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について
	E7	高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン
	E8	臨床試験の一般指針
	E9	臨床試験のための統計的原則
	E10	臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題
	E11	小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス
	E12	降圧薬の臨床評価に関する原則
	E14	非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的 可能性に関する臨床的評価
	E15	ゲノム薬理学における用語集
	E16	医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発における バイ オマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載 要領、 資料の構成及び様式
M	M1	「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について
	M3 (R2)	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス
	M4	新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について
	M4Q	別紙3(CTD－品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン)
	M4S	別紙4(CTD－非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン／補遺 A・B)
	M4E	別紙5(CTD－臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン)
	M7	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインについて
	M8	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD) の取扱いについて

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 研究推進によるガイドライン整備等の改善が期待される。

ICH-S3A⁶においては、投与量と血中濃度で代表される全身的曝露との間の関係には個体差、系統差、及び種差が存在することが多いため、投与量のみをもとに動物を用いた毒性試験成績をヒトに外挿する事は必ずしも適切ではなく、薬物による全身的曝露の状況を明らかにし、毒性試験成績と臨床での血中濃度を考慮してヒトでの安全性評価に利用するとしている。

医薬品の安全性プロファイルは、非臨床試験成績に基づく安全性の特性、臨床試験成績に基づく安全性の特性、および非臨床試験成績と臨床試験成績とを関連づけた安全性の特性等に分類される。本研究では、非臨床試験成績と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を検討した。

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⁷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」を挙げ、具体的には下記の3点に留意するよう規定している。

- ・ ヒトにおける医薬品の有効性及び安全性を評価する上で、適切かつ十分な検討が行われているか
- ・ 非臨床試験における結果と臨床試験における結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか（薬理学的な作用機序、薬物動態学的プロファイルなど）
- ・ 臨床試験においては認められてはいないが、ヒトにおける新医薬品の安全性を評価する上で懸念するような結果が示されていないか

PMDA が作成する審査報告書⁸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量レベルが無毒性量での曝露量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。例えば、ゲフィチニブの審査報告書では、「最も感受性の高い動物の無毒性量と曝露量は、臨床用量と比較した場合、投与量ベースで 1/5、曝露量ベースで約 1/10 となり、

無毒性量が臨床使用時の投与量を大きく下回り、安全域は得られていない」ことが指摘されている。このように、非臨床試験成績と臨床試験成績とを関連づけた安全性評価は承認審査上の留意事項である。

本研究では、医薬品承認審査において審査員が指摘する「安全域」に注目し、非臨床試験成績および臨床試験成績を関連づけた量的・質的安全性プロファイルを検討した。

開発会社は、医薬品の製造販売承認取得のため承認申請資料を作成するが、記載すべき内容は ICH-M4⁹に国際共通化資料（Common Technical Document、CTD）として規定されている（Fig. 1-2）。

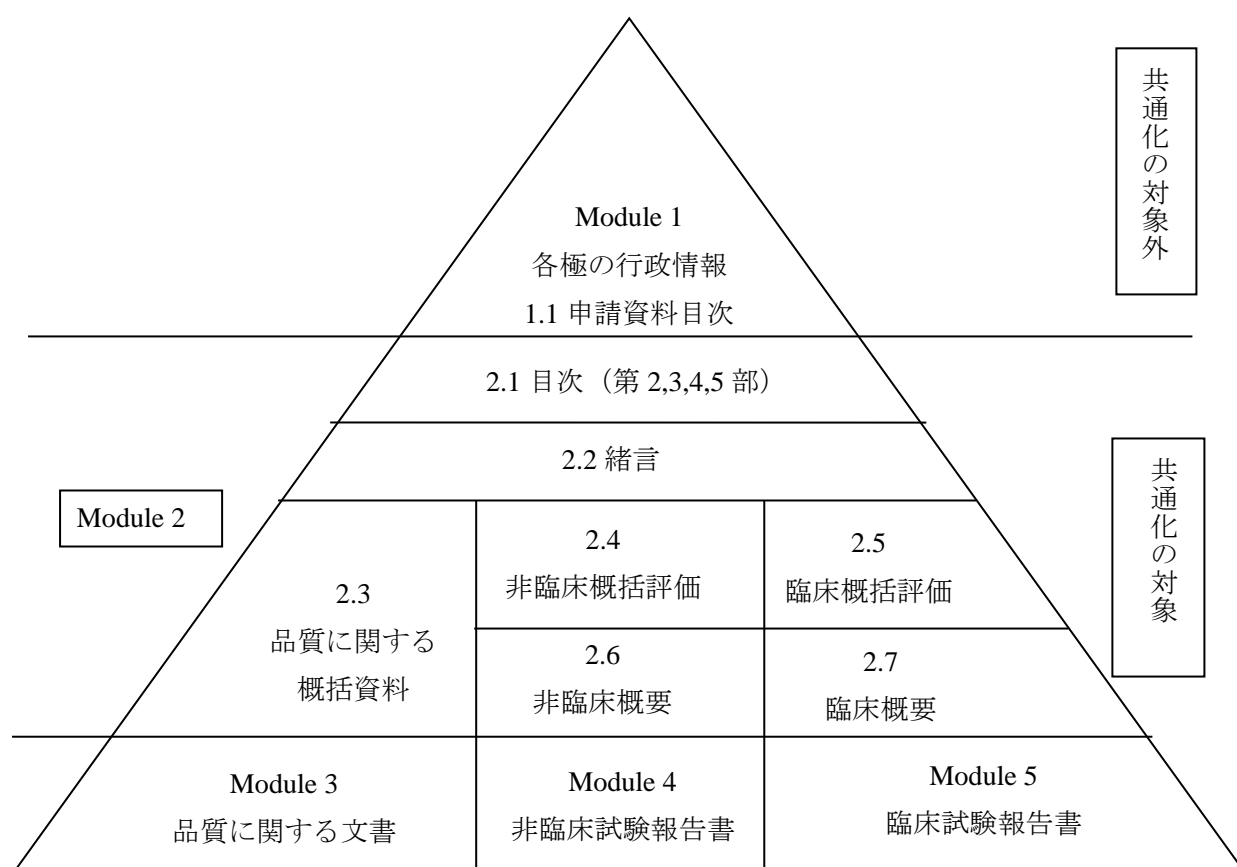


Fig. 1-2 CTD の構成

CTD は Module 1～5 で構成され、このうち資料概要である Module 1 および 2 が公表されている。医薬品承認審査においては審査員による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評価が行われているが、ICH-M4⁹では、これらに関して CTD に以下の内容を記載するよう規定している。

ICH-M4S¹⁰

- ・ 考察及び結論の項において、複数の試験又は複数の動物種での結果を横断的に要約し、動物における曝露とヒトの予想臨床使用最高用量における曝露とを関連付けること。

ICH-M4E¹¹

- ・ 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報。ヒトにおける安全性の評価に影響するか、影響する可能性のある知見について考慮すること。
- ・ 非臨床試験からの関連するデータを引用し、薬物動態試験、臨床薬理試験、比較対照試験、非対照試験を要約して、用量－反応又は血中濃度－反応関係を説明すること。

このように、ICH-M4⁹では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。本研究では CTD で規定する承認申請資料記載事項について、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の設定を提言する。

また、「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」¹²（Good Vigilance Practice、GVP）で規定される医薬品リスク管理計画指針¹³（Risk Management Plan、RMP）においては、重要な潜在的リスクとして、「非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象」を挙げており、市販後（製造販売後）安全対策における非臨床試験成績の利用を求めているが、必要と考えられる解析等の方法論は開発会社の考えに依存している。本研究は、RMP 作成の際に非臨床試験成績および臨床試験成績を関連づけた資料作成の際の参考になるものとする。

医療用医薬品の添付文書の記載要領については、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」¹⁴（平成 9 年 4 月 25 日付け薬発第 606 号厚生省薬務局長通知）（以下、旧記載要領局長通知という）および「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について」¹⁵（平成 9 年 4 月 25 日付け薬発第 607 号厚生省薬務局長通知）により示され、運用に当たって留意すべき事項については「医療用医薬品添付文書の記載要領について」¹⁶（平成 9 年 4 月 25 日付け薬安発 59 号厚生省薬務局安全対策課長通知）（以下、旧記載要領課長通知という）によって示されてきた。

平成 9 年以降、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は大きく変化してきており、また、平成 22 年の「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）」¹⁷においては、添付文書への最新知見の反映や事前確認の義務化と並んで、添付文書記載要領の見直しや迅速な添付文書改訂内容周知のための情報提供手段の活用が提言された。

このような背景の下、厚生労働科学研究での提言およびその後の議論を踏まえ、今般、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、新たに「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」¹⁸（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）（以下、新記載要領局長通知という）および、運用に当たって留意すべき事項を示した「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」¹⁹（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）（以下、新記載要領課長通知という）が発出され、平成 31 年 4 月 1 日から適用されること、および既承認医薬品の添付文書についても平成 36 年 3 月 31 日までにできるだけ速やかに改訂するよう指導している。

新記載要領局長通知「15.2 非臨床試験に基づく情報」では、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、実際の運用では新記載要領課長通知「15.2 非臨床試験に基づく情報」において、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ている。これまでに、我々の研究室では NME として製造販売承認された中枢神経系用薬、抗アレルギー用薬、循環器用薬、化学療法剤、肺癌治療薬、乳癌治療薬、血液がん治療薬、および結腸癌・直腸癌治療薬の非臨床試験成績と臨床試験成績を関連づけることによる量的安全性プロファイルに関する学会報告^{20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32}を行い、本研究はそれらを発展させたものであるが、内容は新記載要領課長通知で示された指導である「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」とほぼ一致しているため、本研究成果は新記載要領課長通知で示された添付文書情報の構成項目として利用できると考えられる。また、旧記載要領課長通知では安全域に関する情報の記載は挙がっていなかったが、新記載要領課長通知で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 節 目的

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に、血液がん治療薬を対象として安全性プロファイルを評価した。

第 2 章では、日本で NME として製造販売承認された血液がん治療薬 18 成分を対象に量的安全性プロファイルを検討し、毒性試験成績のヒト安全性予測に必要なガイドライン整備の必要性、量的安全性プロファイルを考慮した治験実施計画書の作成、および市販後（製造販売後）安全対策における量的安全性プロファイルを考慮した RMP 作成を提言した。

第 3 章は第 2 章をさらに発展させ、日本で NME として製造販売承認された血液がん治療薬を 28 成分に拡大し、量的安全性プロファイルと質的安全性プロファイルの関連性を検討し、毒性試験成績のヒト安全性予測に必要なガイドライン整備の必要性、および市販後（製造販売後）安全対策における留意事項を提言した。

第 4 章では、新記載要領課長通知で示された医療用医薬品添付文書「15.2 非臨床試験に基づく情報」で規定された「臨床曝露量と比較した安全域を考慮して記載する」際に、本研究の手法は参考になることを考察した。

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

第1節 目的

第1章で述べたとおり、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。ICH-S3A⁶において、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」と定義されている。

「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」³³において、一般にヒト初回投与量は、最も感度の高い動物種を用いた非臨床毒性試験におけるNOAELをもとに、アロメトリック補正、あるいは薬物動態（Pharmacokinetics、PK）情報に基づいてヒト等価用量（Human Equivalent Dose、HED）を算出し、さらに被験薬の特性や臨床試験デザインを踏まえた安全係数を考慮し設定され、例えば癌患者における従来の細胞毒性を有する被験薬のような場合では、その他の手法も考慮される、としており、一定の範囲であるが毒性試験成績からのヒト安全性予測の外挿可能性を示唆する。

本章においては、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ため、日本で承認された血液がんの効能・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³⁴。

第2節 方法

第1項 対象

PMDAのWebsiteで公表された、2009年から2013年承認のNME（423成分）のうち、血液がんの効能又は効果をもつ18成分の審査報告書（～2004年3月MHLW作成、2004年4月～PMDA作成）、承認申請資料（承認取得者作成）および添付文書を調査対象とした（Table 2-1）。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、供試動物の10%に重篤な毒性が発現する投与量（Severely Toxic Dose in 10%、STD10）、供試動物に重篤な毒性が発現しない最

高投与量（Highest Non-Severely Toxic Dose、HNSTD）、HED、NOAEL における曝露量（最高血漿（清）中濃度（Maximum Plasma(Serum) Drug Concentration、Cmax）および血漿（清）中薬物濃度—時間曲線下面積（Area Under the Blood Concentration-time Curve、AUC））、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（Cmax および AUC）を抽出した（Table 2-2）。

Table 2-1 NMEs for blood cancer analyzed in this study

Azacitidine	Bendamustine hydrochloride	Bortezomib
Cladribine	Dasatinib hydrate	Fludarabine phosphate
Gemtuzumab ozogamicin	Ibritumomab Tiuxetan	Imatinib mesilate
Lenalidomide hydrate	Mogamulizumab	Nelarabine
Nilotinib Hydrochloride hydrate	Ofatumumab	Rituximab
Tamibarotene	Thalidomide	Vorinostat

Table 2-2 Data source

Non-clinical safety study data	Clinical study data
NOAEL in the most sensitive species	Maximum approved dose
STD10	Cmax and AUC at the maximum approved dose
HNSTD	
HED	
Cmax and AUC at NOAEL	

第 2 項 試験成績の取扱い

非臨床試験および臨床試験で、投与量単位に mg/m^2 と mg/kg が混在したため、式(1)により mg/kg に統一した。

体重当たりの投与量 (mg/kg) = 体表面積当たりの投与量 (mg/m^2) ÷ 係数 (1)

係数： マウスは $3 \text{ kg}/\text{m}^2$ ラットは $5.9 \text{ kg}/\text{m}^2$
イヌは $20 \text{ kg}/\text{m}^2$ ウサギは $12.5 \text{ kg}/\text{m}^2$
サルは $12 \text{ kg}/\text{m}^2$ (FDA ガイドライン³⁵)
ヒトは $37 \text{ kg}/\text{m}^2$ (FDA ガイドライン³⁵)

各成分の承認された最高投与量は以下の通り定義した。

- 1) 審査報告書に 1 日当たりの投与量の上限が規定されていない場合は、用法・用量における 1 日当たりの総投与量

- 2) 審査報告書に 1 日当たりの上限が記載されている場合は当該用量
- 3) 初回投与量と 2 回目以降の投与量（例えば 2 週目以降の投与量）が異なる場合には、2 回目以降の 1 日あたりの最高投与量

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（Table 2-3）、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（Table 2-4）。

Table 2-3 Handling of clinical pharmacokinetic data for safety evaluation

Priority	Subjects	Order of exposure level
1	Japanese nonelderly patients with approved indication	Exposure at steady state C _{max} → C _{xxh} → C _{trough} or C _{min} AUC _{0-∞} → AUC _{0-xxh} → AUC
2	Japanese healthy subjects	Exposure in multiple dose studies C _{max} → C _{xxh} → C _{trough} or C _{min} AUC _{0-∞} → AUC _{0-xxh} → AUC
3	Non-Japanese nonelderly patients with approved indication (In case that a drug was approved based on bridging strategy defined by ICH-E5 ³⁶)	Exposure at steady state C _{max} → C _{xxh} → C _{trough} or C _{min} AUC _{0-∞} → AUC _{0-xxh} → AUC

Table 2-4 Handling of non-clinical toxicokinetic data for safety evaluation

Priority	Species	Order of exposure level
1	The most sensitive animal* at repeated dose toxicology study	Exposure level** at the last dosing at NOAEL C _{max} → C _{xxh} → C _{trough} or C _{min} AUC _{0-∞} → AUC _{0-xxh} → AUC
2	The most sensitive animal* at repeated dose toxicology study	Exposure level** at steady state at NOAEL C _{max} → C _{xxh} → C _{trough} or C _{min} AUC _{0-∞} → AUC _{0-xxh} → AUC

*Animal species that gives the smallest NOAEL.

**If the exposure levels were different between male and female of the same species, smaller level was selected for this calculation.

第 3 項 安全係数

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) は式 (2) ～ (6) により算出した。

$$\text{SI-D} = \text{NOAEL (mg/kg/day)} / \text{maximum approved dose (mg/kg/day)} \quad (2)$$

$$\text{SI-D (STD10)} = \text{SID 10 (mg/kg/day)} / \text{maximum approved dose (mg/kg/day)} \quad (3)$$

$$\text{SI-D (HNSTD)} = \text{HNSTD (mg/kg/day)} / \text{maximum approved dose (mg/kg/day)} \quad (4)$$

$$\text{SI-C} = \text{Cmax at NOAEL (}\mu\text{g/mL)} / \text{Cmax at maximum approved dose (}\mu\text{g/mL)} \quad (5)$$

$$\text{SI-A} = \text{AUC at NOAEL (}\mu\text{g} \cdot \text{h/mL)} / \text{AUC at maximum approved dose (}\mu\text{g} \cdot \text{h/mL)} \quad (6)$$

全成分、低分子薬、および抗体医薬を対象に、SI-D、SI-C、および SI-A の中央値を算出した。また全成分の SI-D と SI-C との間、 および SI-D と SI-A との間の関係を検討した。

第 4 項 量的安全性プロファイル

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 2-1)。なお、優先順位は投与量レベル、次に曝露量レベルの順とし、曝露量レベルとして、SI-C もしくは SI-A のいずれが得られていれば安全性プロファイル分類に利用した。

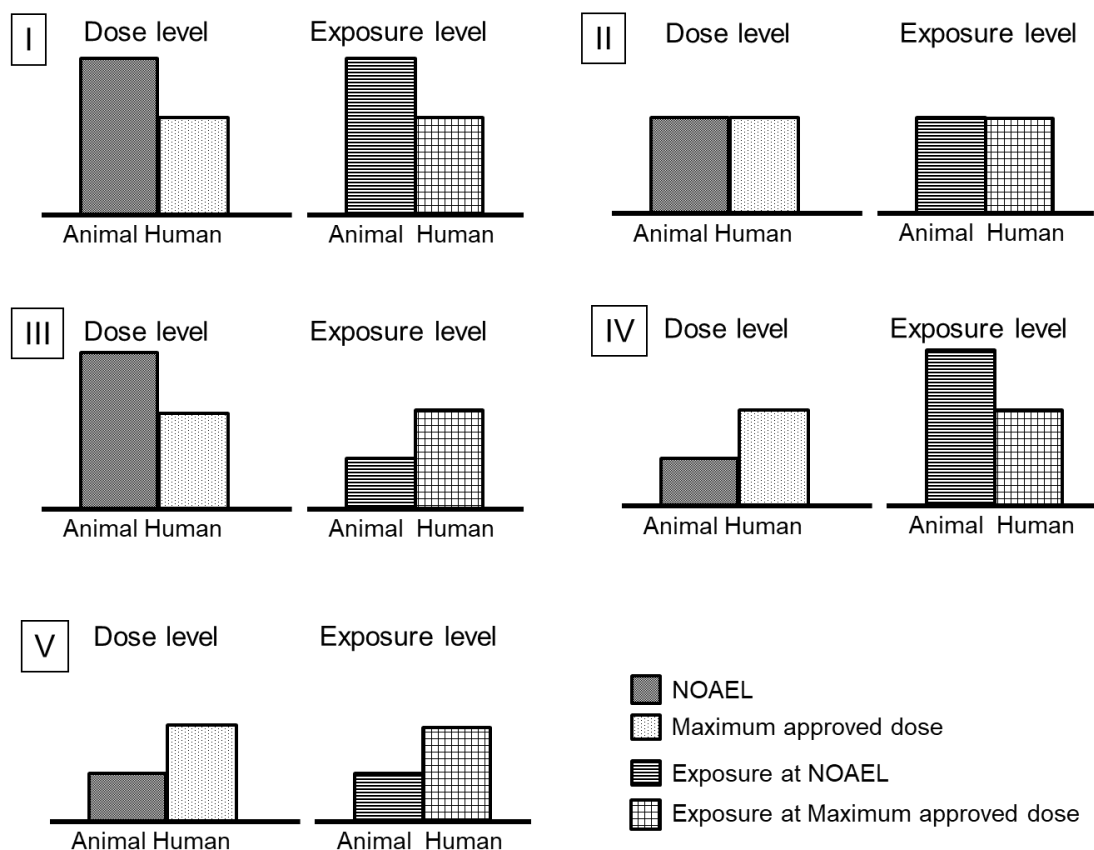


Fig. 2-1 Quantitative Safety Profile

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 \approx 1.0 and SI-C or SI-A \approx 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)

第5項 統計解析

統計解析には Microsoft Excel 97-2003 (Microsoft 社、東京) を使用した。変数間の相関については Spearman's rank-correlation coefficient により、危険率 0.05 未満で有意と判定した。

第3節 結果

第1項 解析対象

対象とした18成分のうち、Ibritumomab tiuxetan は安全係数の算出に必要な試験成績が得られなかったため除外し、残りの17成分を解析対象とした。17成分の内訳は、低分子薬13成分、および抗体医薬4成分であった（Table 2-5）。

第2項 NOAEL、TK、承認された最高用量、および臨床 PK

各成分の NOAEL、TK、承認された最高用量、および臨床 PK を示す（Table 2-5）。

Table 2-5 NOAEL, TK, maximum approved dose, and clinical PK

Drug	NOAEL in the most sensitive species** (mg/kg/day)		at NOAEL		Maximum approved dose (mg/kg/day)	at the maximum approved dose	
			Cmax (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)		Cmax (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
Azacitidine	0.2	2-week repeated dose toxicity study in dogs	0.129	0.168	2	4.17	1.44
Bendamustine hydrochloride	1.65	15-week repeated dose toxicity study in dogs	NA	0.659	3.2	8.615	10.212
Bortezomib	0.045	4-week repeated dose toxicity study in monkeys	NA	NA	0.035	0.187	0.186
Cladribine	0.1	2-week repeated dose toxicity study in monkeys	NA	NA	0.09	0.006	0.314
Dasatinib hydrate	0.9	1-month repeated dose toxicity study in rats	0.0066	0.032	3	0.0659	0.2859
Fludarabine phosphate	1	13-week repeated dose toxicity study in dogs	NA	NA	0.54	0.445	5.592
Gemtuzumab ozogamicin*	0.12	4-week repeated dose toxicity study in rats	2.82	NA	0.24	3.64	223.1
Imatinib mesilate	3	13-week repeated dose toxicity study in dogs	0.06	0.27	13.3	3.94	66.1
Lenalidomide hydrate	2	52-week repeated dose toxicity study in monkeys	1.389	4.412	0.4	0.714	2.773
Mogamulizumab*	40	13-week repeated dose toxicity study in monkeys	NA	263610	1	40	4190
Nelarabine	10	30-day repeated dose toxicity study in monkeys	NA	6.6	40.5	NA	NA
Nilotinib Hydrochloride hydrate	5	4-week repeated dose toxicity study in dogs	0.296	1.56	13.3	2.32	19
Ofatumumab*	100	7-month repeated dose toxicity study in monkeys	10595	1754363	33.3	1691	716835
Rituximab*	20	2-month repeated dose toxicity study in monkeys	161	NA	10.1	194.3	118237
Tamibarotene	0.016	4-week repeated dose toxicity study in rat	NA	NA	0.16	0.0447	0.314
Thalidomide	30	13-week repeated dose toxicity study in rats	NA	NA	6.7	1.6	15.9
Vorinostat	20	4-week repeated dose toxicity study in rats	NA	0.423	6.7	0.227	1.43

*Antibody. **Animal species that gives the smallest NOAEL. Abbreviation: NA, not available.

最も感受性の高い動物種はサル 7 成分、イヌ 5 成分、およびラット 5 成分であった。NOAEL での曝露量として、Cmax および AUC のいずれも得られたもの 6 成分、Cmax もしくは AUC のいずれかが得られたもの 6 成分、および Cmax および AUC のいずれも得られなかったもの 5 成分であった、また、承認最高用量での曝露量として、Cmax および AUC のいずれも得られなかったものは 1 成分であった。

第 3 項 安全係数および量的安全性プロファイル

安全係数および量的安全性プロファイル分類を示す (Table 2-6)。

Table 2-6 Safety indices and safety profiles

Drug	SI-D	SI-C	SI-A	Safety profile
Azacitidine	0.1	0.03	0.1	V
Bendamustine hydrochloride	0.52	NA	0.06	V
Bortezomib	1.29	NA	NA	—
Cladribine	1.1	NA	NA	—
Dasatinib hydrate	0.3	0.1	0.11	V
Fludarabine phosphate	1.9	NA	NA	—
Gemtuzumab ozogamicin*	0.5	0.8	NA	V
Imatinib mesilate	0.23	0.015	0.004	V
Lenalidomide hydrate	5.0	1.9	1.6	I
Mogamulizumab*	40.0	NA	62.9	I
Nelarabine	0.25	NA	NA	—
Nilotinib Hydrochloride hydrate	0.38	0.13	0.08	V
Ofatumumab*	3.0	6.3	2.4	I
Rituximab*	2.0	0.83	NA	III
Tamibarotene	0.1	NA	NA	—
Thalidomide	4.5	NA	NA	—
Vorinostat	3.0	NA	0.3	III

*Antibody. Abbreviation: NA, not available.

SI-D は 17 成分で得られたが、SI-C および SI-A のいずれも得られなかったものが 6 成分となったため、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った。内訳は、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。

STD 10 および HNSTD により算出した安全係数を示す (Table 2-7)。

Table 2-7 Safety indices by STD 10 and HNSTD

Drug	NOAEL (mg/kg/day)	SI-D	STD10 (mg/kg/day)	SI-D (STD10)	HNSTD (mg/kg/day)	SI-D (HNSTD)
Azacitidine	0.2	0.1	NA	NA	NA	NA
Bendamustine hydrochloride	1.65	0.52	NA	NA	9.9	3.1
Bortezomib	0.045	1.29	0.1	2.9	0.1	2.9
Cladribine	0.1	1.1	NA	NA	NA	NA
Dasatinib hydrate	0.9	0.3	15	5	NA	NA
Fludarabine phosphate	1	1.9	405	750	NA	NA
Gemtuzumab ozogamicin*	0.12	0.5	—**	—**	—**	—**
Imatinib mesilate	3	0.23	200	15.0	NA	NA
Lenalidomide hydrate	2	5.0	NA	NA	NA	NA
Mogamulizumab*	40	40.0	—**	—**	—**	—**
Nelarabine	10	0.25	NA	NA	NA	NA
Nilotinib Hydrochloride hydrate	5	0.38	NA	NA	NA	NA
Ofatumumab*	100	3.0	—**	—**	—**	—**
Rituximab*	20	2.0	—**	—**	—**	—**
Tamibarotene	0.016	0.1	NA	NA	7.5	46.9
Thalidomide	30	4.5	NA	NA	NA	NA
Vorinostat	20	3.0	1534	229	NA	NA

*Antibody. **ICH-S9³⁷ is not applicable to macromolecular drugs. Abbreviation: NA, not available.

ICH-S9³⁷ の適用対象でない 4 成分を除く 13 成分について、STD 10 および HNSTD のいずれも得られたもの 1 成分、STD 10 もしくは HNSTD のいずれかが得られたもの 6 成分、および STD 10 および HNSTD のいずれも得られなかったもの 6 成分であったため、SI-D (STD 10) は 5 成分で得られ、および SI-D (HNSTD) は 3 成分で得られた。

全成分、低分子薬、および抗体医薬に分類した安全係数のドットプロットを示す (Fig. 2-2)。

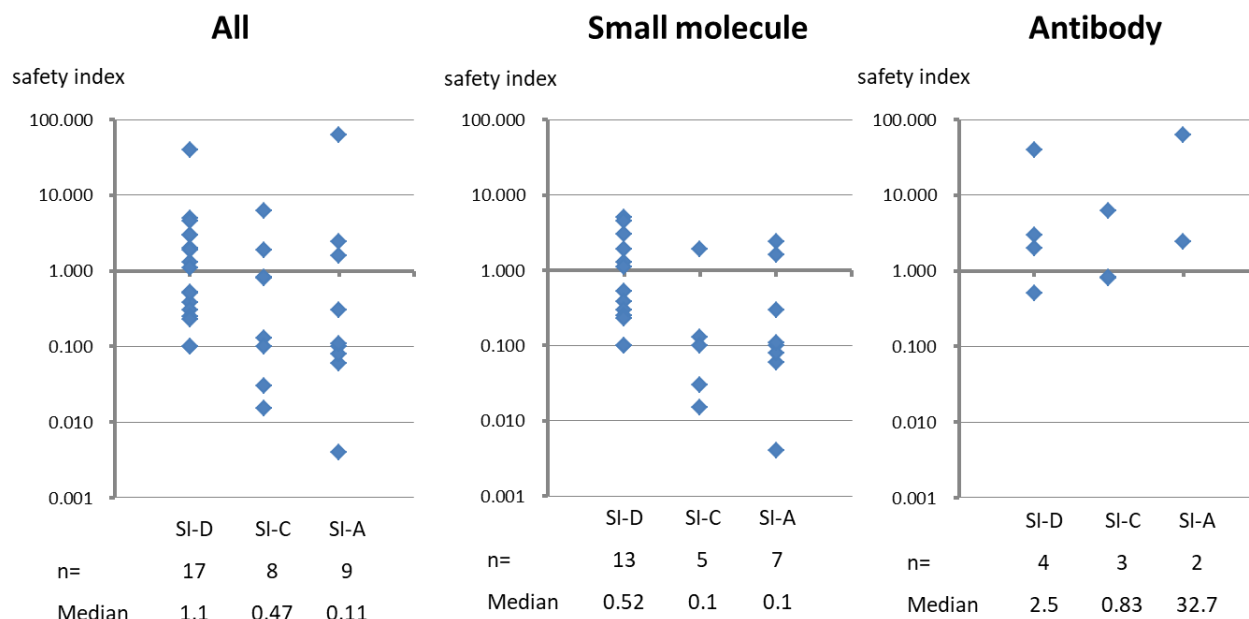


Fig. 2-2 Dot plots for safety index

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。

低分子薬の SI-D、SI-C、および SI-A の中央値 (range) はそれぞれ、0.52 (0.1-5.0)、0.1 (0.015-1.9)、および 0.1 (0.004-1.6)、抗体医薬の SI-D、SI-C、および SI-A の中央値 (range) はそれぞれ、2.5 (0.5-40.0)、0.83 (0.8-6.3)、および 32.7 (2.4-62.9) であった (Fig. 2-2)。

SI-D と SI-C との間、および SI-D と SI-A との間の関係を示す (Fig. 2-3、Fig. 2-4)。

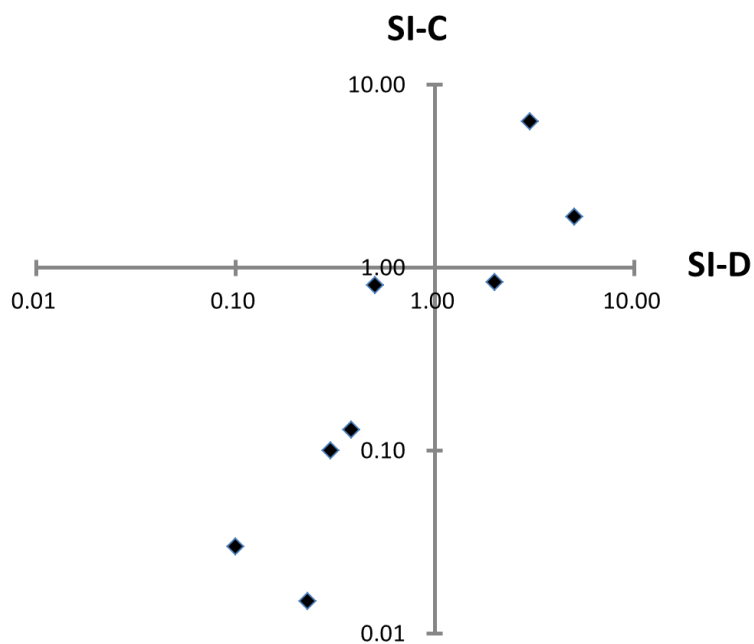


Fig. 2-3 Plot of safety index by dose versus safety index by Cmax

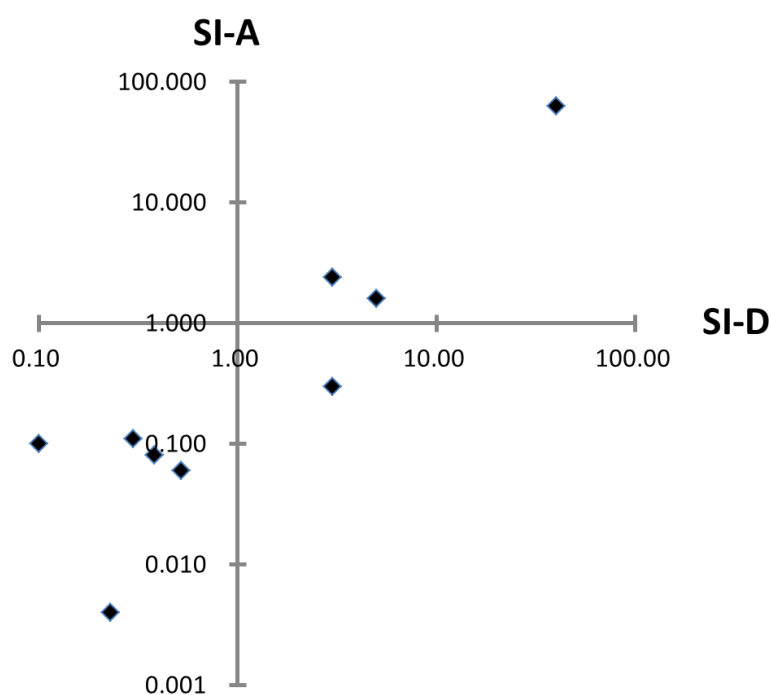


Fig. 2-4 Plot of safety index by dose versus safety index by AUC

SI-D と SI-C との間、および SI-D と SI-A との間に正の有意な相関が認められた。
 (SI-D versus SI-C: Spearman's $r = 0.9524$, $p < 0.01$; SI-D versus SI-A: Spearman's $r = 0.7699$, $p < 0.05$) (Fig. 2-3、Fig. 2-4)

第4節 考察

研究対象とした成分における投与量レベルの安全係数（SI-D）と曝露量レベルの安全係数（SI-C、SIA）の中央値はそれぞれ、1.1、0.47、および0.11であり、分布が大きい結果となった（Fig. 2-2）。SI-Dの中央値は1.0を超えたものの、SI-CおよびSI-Aの中央値は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。NOAELに代えてSTD10およびHNSTDを用いて投与量レベルの安全係数を算出できたものは5成分のみで、抗がん薬の非臨床評価ガイドライン³⁸が発出されたのが2010年であるため、ほとんどの承認申請資料においてSTD10およびHNSTDに関する情報が含まれていなかったことが原因と考えられる。5成分のうち、SI-D（STD10）もしくはSI-D（HNSTD）が1.0未満の成分は無く、NOAELにより算出したSI-Dよりも大きな値を示した（Table 2-7）。

Kato ら³⁹は、ヒトの臨床用量におけるPKパラメータおよび動物の無毒性量におけるTKパラメータの比較を行い、ラットおよびイヌにおける3ヵ月反復投与毒性試験におけるNOAELとヒトにおける臨床用量、さらにラット、イヌおよびヒトにおけるAUCを基に、ラット/ヒト比（薬物数=126）およびイヌ/ヒト比（薬物数=122）を算出したところ、AUCのラット/ヒト比の中央値は4.64、およびイヌ/ヒト比の中央値は6.29と報告しており、本研究で得られたSI-Aの中央値より大きい値を示した。Kato らは、抗生物質、抗菌薬、抗ウイルス薬、および抗悪性腫瘍薬を除く経口薬のみを対象としており、我々の研究対象である血液がん治療薬のみの結果との直接比較は困難である。しかし、興味深いことは、Kato らが対象とした薬効領域は抗悪性腫瘍薬を除外しているため我々の研究の対象薬効領域とは異なるが、NOAELと臨床用量のAUC比が1未満を示した薬物の割合は、ラット/ヒト比は24%、およびイヌ/ヒト比は13%であることから、無毒性量でのAUC/臨床用量でのAUC比による量的安全性プロファイルの評価において、抗悪性腫瘍薬以外の薬効領域においてもNOAELのAUCが臨床用量のAUCに比べて小さい薬物が13~24%存在することを示している。

Kayama ら⁴⁰は、抗悪性腫瘍薬を除外した52成分を対象として動物とヒトの試験成績を基にNOAELインデックス（AUC at NOAEL / AUC at the maximum approved dose）を算出したところ、中央値は3.5で、52成分中20成分（38%）のNOAELインデックスが1.0未満であることを報告している。Kayama らも抗悪性腫瘍薬を除外していることから、我々の研究対象である血液がん治療薬のみの結果との直接比較は困難であ

るが、NOAEL インデックス（AUC 比）による量的安全性プロファイルの評価において、抗悪性腫瘍薬以外の薬効領域においても臨床用量での AUC が NOAEL での AUC を上回る薬剤が 38% 存在することを示している。

Kato ら³⁹ および Kayama ら⁴⁰ の研究は、いずれも NOAEL での AUC/臨床用量での AUC の比が 1 未満を示す薬物は薬効領域を問わず一定の割合で存在することを示すため、毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性の検討にあたり留意すべき事項と考えられる。

抗体医薬の安全係数（SI-D、SI-C、および SIA）の中央値は低分子薬のそれぞれの中央値に比べて高い値を示したが（Fig. 2-2）、抗体医薬の成分数が少なく統計解析の対象としなかったため解釈には限界がある。これに関しては、Kayama ら⁴⁰ が、バイオ医薬品の安全係数は低分子医薬品に比べて大きく、その傾向はモノクローナル抗体医薬品で顕著であることを報告しており、我々の研究と類似すると考えられる。

ICH-S6⁴¹において、多くのバイオ医薬品では、種・組織特異性を伴う生物活性のために、汎用される動物種（例えば、ラット、イヌ）を使用した標準的毒性試験はしばしば意味をなさないため、安全性評価は適切な動物種が用いられるよう計画されるべきである。適切な動物種は、その動物種に受容体又はエピトープ（モノクローナル抗体の場合）が発現しており、被験物質が薬理的活性を示すような動物種である、と記載されている。本研究の対象とした抗体医薬 4 成分中 3 成分について毒性試験成績が得られた動物種はサルのみであり、当該ガイドラインの適用対象となる成分に該当することを意味すると考えられる。

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（Fig. 2-3、Fig. 2-4）、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ことを示唆する（逆も同様）。また、量的安全性プロファイル分類の I および V は、投与量レベルの安全係数と曝露量レベルの安全係数が同じ傾向（I はいずれも 1.0 超え、V はいずれも 1.0 未満）であることを示し、11 成分中 9 成分が I 又は V に分類されるため、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得られたと考えられる。

11 成分のうち、2 成分が量的安全性プロファイル III、および 6 成分が量的安全性プロファイル V に分類された（Table 2-6）。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。TK パラメータと第 I 相試験における PK パラメータから算出した安全係数に基づく量的安全性プロファイルが III、IV、および V に分類される場合は、毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性が不明なため、第 I 相以降の臨床試験においては、必要に応じて適切な安全性評価項目および臨床検査項目の設定、および臨床検査頻度の増加等の安全性確保対策を考慮した治験実施計画書の作成が必要と考える。

本研究の対象とした医薬品の審査報告書には、非臨床試験成績および臨床試験成績に関連させた安全性プロファイル（安全域を含む）を評価したものがある。例えば、ボルテゾミブの審査報告書においては、「本薬（ボルテゾミブ）の予定臨床投与量（1.3 mg/m²）はラットおよびサルでの反復投与試験において死亡動物が認められた用量とほぼ同等であり、安全域についても存在しないと考えられることから、本薬の臨床使用においては慎重な投与が望まれる」と記載されている。

Tsuda ら⁴²は、毒性試験から得られた無毒性量を臨床用量で割ることにより算出した安全域（投与量レベル）と、無毒性量での血中濃度を臨床用量での血中濃度で割った安全域（曝露量レベル）を医薬品の安全性評価の目安とすることを推奨している。審査報告書が示す通り、医薬品開発や承認審査においては、非臨床試験成績を踏まえた量的および質的安全性プロファイルを評価することは必須であり、FDA ガイドライン「Guidance for Industry Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns」⁴³の試験用量および曝露量の適切性の項においても、ヒトでの投与量や曝露量との関係性を評価することが必要であると述べており、毒性試験で得られた AUC や Cmax 等を指標とした曝露量とヒトでの最高推奨用量から推定される曝露量とを比較し、ヒトでの安全性予測への外挿可能性を評価するよう求めている。

安全性プロファイルを量的に評価する手段として、ヒトの治療域における投与量や曝露量と、動物で無毒性を示す用量や曝露量との比を算出して評価する方法は、上述した報告等も含めて存在するが、医薬品に関する RS 研究として実施されていないため、薬機法で規制する医薬品開発への利用には限界がある。医薬品開発に関する行政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利用を目的に作成されたものは存在せず、多くは非臨床ガイドラインもしくは臨床ガイドラインにおいて、一部の記述がある程度のため、承認審査の過程で注目される最も感受性の高い動物の NOAEL と臨床用量とを関連づけ量的安全性プロファイルとして分類した我々の研究

手法は、CTD 作成の際に行政ガイドラインに記載されていない領域への対応の参考になると考えられる。公表されている CTD Module 2 には、毒性試験における曝露量の情報が含まれていない成分が存在し、本研究対象の 39%の成分において、量的安全性プロファイルの分類ができなかった。このため CTD Module 2 において、毒性試験成績のヒト安全性予測への利用を促進するための記載の項目を新たに設定し、量的安全性プロファイルを明確にした上で、ヒト安全性予測への外挿可能性を考察することが重要と考える。また、GVP¹² で規定される RMP¹³ では、「重要な特定されたリスクとした理由」、「重要な潜在的リスクとした理由」および「重要な不足情報とした理由」について、非臨床データからの情報、臨床データからの情報、製造販売後の状況を踏まえ、適宜、関連する資料、文献等を添付して引用する等、簡潔な記載に努めることとされており、我々が CTD Module 2 に新たに提案する項目は、量的安全性プロファイルを考慮した RMP 作成に有用であると考ええる。

第 5 節 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える。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

第1節 目的

ICH-M3(R2)⁴⁴では、「臨床開発の開始時までに行われる非臨床安全性試験は、通常限られたものであるが、臨床試験の条件下で現れる可能性のある有害作用を十分に明らかにするものでなくてはならない」としている。また、ICH-E8⁴⁵においても、「初期の非臨床試験は、人に対する初回投与量及び安全な投与期間を選択するために十分な情報、及び新医薬品の生理学的及び毒性学的作用についての情報が得られるものでなければならない」としている。

本章では、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し、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（Adverse Drug Reaction、ADR）（もしくは有害事象（Adverse Event、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⁴⁶。

第2節 方法

第1項 対象

PMDA の Website で公表された、2009 年から 2016 年承認の NME（539 成分）のうち、血液がんの効能又は効果をもつ 28 成分の審査報告書（～2004 年 3 月 MHLW 作成、2004 年 4 月～PMDA 作成）、承認申請資料（承認取得者作成）および添付文書を調査対象とした（Table 3-1）。

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（C_{max} および AUC）、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、承認用量の最高投与量における曝露量（C_{max} および AUC）、および ADR（もしくは AE）を抽出した（Table 3-2）。

Table 3-1 NMEs for blood cancer analyzed in this study

Alemtuzumab	Anagrelide Hydrochloride Hydrate	Azacitidine
Bendamustine hydrochloride	Bexarotene	Bortezomib
Bosutinib	Brentuximab Vedotin	Cladribine
Clofarabine	Dasatinib hydrate	Fludarabine phosphate
Gemtuzumab ozogamicin	Ibritumomab Tiuxetan	Ibrutinib
Imatinib mesilate	Lenalidomide hydrate	Mogamulizumab
Nelarabine	Nilotinib Hydrochloride hydrate	Ofatumumab
Panobinostat Lactate	Pomalidomide	Rituximab
Ruxolitinib Phosphate	Tamibarotene	Thalidomide
Vorinostat		

Table 3-2 Data source

Non-clinical safety study data	Clinical study data
NOAEL in the most sensitive species	Maximum approved dose
LOAEL in the most sensitive species	Cmax and AUC at the maximum approved dose
Cmax and AUC at NOAEL	ADRs (AEs**) of \geq grade 3 of CTCAE
Toxicological findings at LOAEL	ADRs (AEs**) of \leq grade 1 of CTCAE*
Non-toxic observations at NOAEL*	

*If toxicological findings at LOAEL are not available.

**If ADRs are not available.

第 2 項 試験成績の取扱い

臨床試験成績については、日本人被験者対象の試験成績（評価資料）を優先した（Table 3-3）。

Table 3-3 Handling of pivotal studies

Priority	Clinical study
1	The Japanese phase III study submitted as formal documents
2	The Japanese phase II study submitted as formal documents
3	Phase II data from the Japanese phase I/II study submitted as formal documents
4	The Japanese phase I/II study submitted as formal documents, if the number of events of each ADR was not counted by phase I and II separately
5	Multi regional phase III study including Japan submitted as formal documents
6	Multi regional phase II study including Japan submitted as formal documents
7	Foreign phase III study submitted as formal documents *
8	Foreign phase II study submitted as formal documents *

*If there were two or more studies, the study with the largest number of subjects was selected.

第 3 項 安全係数

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、第 2 章第 3 項に示した方法で算出した。

第 4 項 量的安全性プロファイル

量的安全性プロファイルは、第 2 章第 4 項に示した方法で分類した。

第 5 項 非臨床所見と薬物有害反応（もしくは有害事象）

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（非毒性所見）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^{47, 48, 49}（Common Terminology Criteria for Adverse Events、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。CTCAE は、ICH 国際医薬用語集日本語版

(Medical Dictionary for Regulatory Activities/J、MedDRA/J)⁵⁰へ準拠している。

第6項 一致率の算出

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 LOAEL での毒性所見もしくは NOAEL での所見を基に、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）」に分類した。

ADR（もしくは AE）に一致（類似）する非臨床試験における LOAEL での毒性所見もしくは NOAEL での所見を示す（Table 3-4）。ADR の代わりに AE が記載されている場合は、AE と毒性試験成績を対応させた。

Table 3-4 Toxicological findings in animals considered concordant with ADRs or AEs in humans

ADRs or AEs categorized by CTCAE	Concordant toxicological findings at LOAEL or NOAEL in animals
Infections and infestations	
Neutropenic infection	Neutrophil count ↓
Blood and lymphatic system disorders	
Erythropenia	RBC count ↓ , reticulocyte count ↓
Febrile neutropenia	Neutrophil count ↓
Leukopenia	WBC count ↓
Lymphocytopenia	Lymphocytes count ↓
Neutropenia	Neutrophil count ↓
Thrombocytopenia	Platelet count ↓
Anemia	Hematocrit ↓ , hemoglobin content ↓
Metabolism and nutrition disorders	
Anorexia	Food intake ↓ , non-feeding
Hypokalemia	Potassium ↓
Dehydration	Dehydration
Hypoalbuminemia	Blood albumin ↓
Musculoskeletal, and connective tissue disorders	
Intracranial hemorrhage	Bleeding in the brain
Gastrointestinal disorders	
Constipation	Abnormal feces, feces ↓ , no-feces
Vomiting	Vomit
Diarrhea	Soft feces, diarrhea
Gastritis	Hemorrhage in gastric mucosa
Bleeding peptic ulcer	Hemorrhage in gastric mucosa
Skin & subcutaneous tissue disorders	
Rash	Rash in hind limb skin
General disorders and administration site conditions	
Fatigue	Reduced activity
Fever	Fever
Adynamia	Reduced activity
Investigations	
Decrease in hematocrit	Decrease in hematocrit level
Decrease in hemoglobin	Decrease in hemoglobin, decrease in hemoglobin level
Decrease in phosphorus blood level	Decrease in phosphorus
Decrease in blood potassium level	Potassium ↓
Decrease in CD4 lymphocyte	Lymphocytes ↓
Lymphocyte count decreased	Lymphocytes ↓
White blood cell count decreased	WBC ↓ , Cell density of bone marrow ↓
Body weight decreased	Body weight ↓
Red blood cell count decreased	RBC ↓
Reticulocyte count decreased	RBC ↓
Platelet count decreased	Platelet count ↓ , Cell density of bone marrow ↓
Neutropenia	Neutrophils ↓
Increase in alanine aminotransferase	Alanine aminotransferase ↑
Decrease in blood albumin level	Blood albumin ↓
Decrease in alkaline phosphatase	Alkaline phosphatase ↓
Transaminases increased	Aspartate aminotransferase ↑
Increase in gamma-glutamyl transpeptidase	Gamma-glutamyl transpeptidase ↑

Abbreviations: RBC, red blood cell; WBC, white blood cell. ↑ : increased. ↓ : decreased.

一致率は式 (1)、(2) 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 (1)

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 (2)

質的安全性プロファイルである一致率と、量的安全性プロファイル (I~V) との間
の関係を検討した。

第 7 項 統計解析

統計解析には、IBM® SPSS® Statistics Version 23 (IBM 社、Armonk、USA) を使用した。2 群間比較は Mann–Whitney U test にて行い、変数間の相関については Spearman's rank-correlation coefficient を算出した。危険率 0.05 未満で有意と判定した。

第 3 節 結果

第 1 項 解析対象

対象とした 28 成分のうち、Ibritumomab tiuxetan は安全係数の算出に必要な試験成績が得られなかったため除外し、残りの 27 成分を解析対象とした。各成分の NOAEL、LOAEL、および本研究の対象として選択した臨床試験を示す (Table 3-5)。

Table 3-5 NOAEL, LOAEL, and Pivotal studies

Drug	NOAEL and LOAEL in the most sensitive species ^a (mg/kg/day)			Pivotal studies	
	NOAEL	LOAEL	Study	Title	Priority number ^c
Alemtuzumab	ND	3.0	14- or 30-day repeated dose toxicity study in monkeys	A phase III study to evaluate the efficacy and safety of front-line therapy with alemtuzumab (Campath, MabCampath) vs. chlorambucil in patients with progressive B cell chronic lymphocytic leukemia	7
Anagrelide Hydrochloride Hydrate	0.3	3.0	1-month repeated dose toxicity study in dogs	A phase III , open-label, single-arm study evaluating the effect of SPD422 on platelet lowering and safety in Japanese adults with at risk essential thrombocythaemia who are intolerant or refractory to current cytoreductive treatment	1
Azacitidine	0.2	0.4	2-week repeated dose toxicity study in dogs	A phase I/II study of NS-17 in patients with myelodysplastic syndrome	4
Bendamustine hydrochloride	1.65	3.3	15-week repeated dose toxicity study in dogs	An integration analysis of phase I study of SyB L-0501 in patients with low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma and Phase II study of SyB L-0501 in patients with low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma	4
Bexarotene	1.0	3.0	39-week repeated dose toxicity study in dogs	A phase I/II study of Tagretin capsules (BSC-1) in Japanese patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma	4
Bortezomib	0.045	0.067	4-week repeated dose toxicity study in monkeys	An international, multi-center, randomized, open-label study of PS-341 vs. high-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma	7
Bosutinib	5.0	NA ^b	1-month repeated dose toxicity study in dogs	A phase I/II Study of SKI-606 administered as a single agent in Japanese subjects with Philadelphia chromosome-positive leukemia	3
Brentuximab Vedotin	0.5	5.0	4-week repeated dose toxicity study in rats	A phase I/II , single-arm, open-label study of SGN-35 in Japanese patients with relapsed refractory CD30-positive Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma	4
Cladribine	0.1	0.3	2-week repeated dose toxicity study in monkeys	A phase II study in patients with hairy cell leukemia	2

Clofarabine	0.375	0.75	6-month repeated dose toxicity study in dogs	A phase II , open-label study of clofarabine in pediatric patients with refractory / relapsed acute lymphoblastic leukemia	8
Dasatinib hydrate	0.9	15	1-month repeated dose toxicity study in rats	A phase I/II study of BMS-354825 in patients with chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia and acute lymphatic leukemia	3
Fludarabine phosphate	1	10	13-week repeated dose toxicity study in dogs	A phase II study in patients with chronic lymphatic leukemia	2
Gemtuzumab ozogamicin	0.12	0.47	4-week repeated dose toxicity study in rats	A Phase II study in patients with initial relapse CD33-positive acute myelocytic leukemia	8
Ibrutinib	12	36	2-week repeated dose toxicity study in rats	A randomized, multicenter, open-label, phase III study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib vs. ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	7
Imatinib mesilate	3	10	13-week repeated dose toxicity study in dogs	A phase I/II study in patients with Ph+ chronic phase chronic myeloid leukemia	3
Lenalidomide hydrate	2	4	52-week repeated dose toxicity study in monkeys	A multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of CC-5013 Plus Dexamethasone Versus dexamethasone alone in previously treated subjects with multiple myeloma	7
Mogamulizumab	40	NA ^b	13-week repeated dose toxicity study in monkeys	An open-label, uncontrolled study in patients with recurrent or relapsed CCR4-positive Adult T-cell leukemia	2
Nelarabine	10	20	30-day repeated dose toxicity study in monkeys	A phase II study of nelarabine (506U78) in patients with refractory or relapsed T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma	8
Nilotinib Hydrochloride hydrate	5	15	4-week repeated dose toxicity study in dogs	A phase IA/II multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patients with Glivec (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast crisis, relapse/refractory Ph+ ALL (Acute lymphoblastic leukemia), and other hematologic malignancies [CAMN1072101 phase II component]	3

Ofatumumab	100	NA ^b	7-month repeated dose toxicity study in monkeys	A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia who have failed fludarabine and alemtuzumab	8
Panobinostat Lactate	0.15	0.5	39-week repeated dose toxicity study in dogs	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma	5
Pomalidomide	0.1	1	9-month repeated dose toxicity study in monkeys	A phase II , multicenter, single-arm, open-label study in Japan to evaluate the efficacy and safety of pomalidomide (CC-4047) in combination with dexamethasone in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma	2
Rituximab	20	NA ^b	2-month repeated dose toxicity study in monkeys	A phase II , repeated dose study of IDEC-C2B8 in patients with relapse/recurrent or treatment-resistant indolent B-cell lymphoma	2
Ruxolitinib Phosphate	0.1	1	9-month repeated dose toxicity study in monkeys	A multi-national open-label phase II study of the JAK inhibitor INC424 in patients with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythemia myelofibrosis	6
Tamibarotene	0.016	0.08	4-week repeated dose toxicity study in rats	A late phase II study in patients with acute promyelocytic leukemia	2
Thalidomide	30	300	13-week repeated dose toxicity study in rats	A multi-center, open-label, dose escalation study in patients with multiple myeloma relapsing after hematopoietic stem cell transplantation or with chemotherapy-resistant multiple myeloma	2
Vorinostat	20	50	4-week repeated dose toxicity study in rats	A phase IIb multicenter clinical trial of oral suberoylanilide hydroxamic acid in advanced cutaneous T-cell lymphoma	8

Abbreviations: JAK, janus kinase; ND, not detected; NA, not available.

^a Animal species that gives the smallest NOAEL.

^b Dose over NOAEL was not investigated.

^c Refer to Table 3-3.

27 成分中、LOAEL が得られていないものは 4 成分であった。優先の臨床試験は承認申請における効能又は効果および用法・用量設定のための主要な試験成績であり、内訳は、日本人患者対象では第 III 相試験 1 成分、第 II 相試験 7 成分、第 I/II 相試験のうちの第 II 相部分 4 成分、および第 I/II 試験 4 成分、国際共同治験では第 III 相試験

験 1 成分および第 II 相試験 1 成分、および外国人患者対象では第 III 相試験 4 成分および第 II 相試験 5 成分であった。

第 2 項 一致率および量的安全性プロファイル

一致率、投与経路、医薬品の種類（低分子薬もしくは抗体医薬）、最も感受性の高い動物種、および量的安全性プロファイル分類を示す（Table 3-6）。

Table 3-6 Concordance rate, Administration route, Drug type, and Quantitative safety profile

Drug	Concordance rate (%)	Administration route	Drug Type	Species ^a	Quantitative safety profile (SI-D ^b , SI-C ^c , SI-A ^d)
Alemtuzumab	34.3 ^e	Injection	Antibody	Monkey	NA(NA, NA, NA)
Anagrelide Hydrochloride Hydrate	0 ^e	Oral	SM	Dog	III (>1.0, <1.0, <1.0)
Azacitidine	84.8 ^e	Injection	SM	Dog	V (<1.0, <1.0, <1.0)
Bendamustine hydrochloride	65.0 ^e	Injection	SM	Dog	V (<1.0, NA, <1.0)
Bexarotene	0 ^e	Oral	SM	Dog	V (<1.0, <1.0, <1.0)
Bortezomib	13.0 ^e	Injection	SM	Monkey	NA (>1.0, NA, NA)
Bosutinib	NA	Oral	SM	Dog	IV (<1.0, >1.0, >1.0)
Brentuximab Vedotin	76.2 ^e	Injection	Antibody	Rat	V (<1.0, <1.0, NA)
Cladribine	28.0 ^e	Injection	SM	Monkey	NA (>1.0, NA, NA)
Clofarabine	17.9 ^e	Injection	SM	Dog	V (<1.0, <1.0, <1.0)
Dasatinib hydrate	26.7 ^e	Oral	SM	Rat	V (<1.0, <1.0, <1.0)
Fludarabine phosphate	15.4 ^e	Injection	SM	Dog	NA (>1.0, NA, NA)
Gemtuzumab ozogamicin	21.8 ^e	Injection	Antibody	Rat	V (<1.0, <1.0, NA)
Ibrutinib	2.1 ^e	Oral	SM	Rat	NA (>1.0, NA, NA)
Imatinib mesilate	50.0 ^e	Oral	SM	Dog	V (<1.0, <1.0, <1.0)
Lenalidomide hydrate	22.1 ^e	Oral	SM	Monkey	I (>1.0, >1.0, >1.0)
Mogamulizumab	6.8 ^f	Injection	Antibody	Monkey	I (>1.0, NA, >1.0)
Nelarabine	44.4 ^e	Injection	SM	Monkey	V (<1.0, NA, <1.0)

Nilotinib Hydrochloride hydrate		1.2 ^e		Oral		SM		Dog		V (<1.0, <1.0, <1.0)		
Ofatumumab		0.7 ^f		Injection		Antibody		Mon key		I (>1.0, >1.0, >1.0)		
Panobinostat Lactate		19.1 ^e		Oral		SM		Dog		V (<1.0, <1.0, <1.0)		
Pomalidomide		6.8 ^e		Oral		SM		Mon key		III (>1.0, <1.0, <1.0)		
Rituximab		0 ^f		Injection		Antibody		Mon key		III (>1.0, <1.0, NA)		
Ruxolitinib Phosphate		48.6 ^e		Oral		SM		Dog		III (>1.0, <1.0, <1.0)		
Tamibarotene		0 ^e		Oral		SM		Rat		NA (<1.0, NA, NA)		
Thalidomide		0 ^e		Oral		SM		Rat		I (>1.0, >1.0, >1.0)		
Vorinostat		36.8 ^e		Oral		SM		Rat		III (>1.0, NA, <1.0)		
Concordance rate (%)	All	Drug type		Administration route		Species		Quantitative safety profile				
		SM	Antibody	Injection	Oral	Rodents	Non-rodents	I	II	III	IV	V
n ^g	26	20	6	13	13	7	19	4	0	5	0	11
Range	0 –84.8	0 –84.8	0 –76.2	0 –84.8	0 –50.1	0 –76.2	0 –84.8	0 –22.1		0 –48.6		0 –84.8
Mean (SD)	23.9 (24.8)	24.1 (24.2)	23.3 (29.1)	31.4 (28.3)	16.4 (19.0)	24.7 (25.7)	23.6 (25.1)	7.4 (10.3)		18.4 (22.7)		37.0 (29.2)
Median	18.5	18.5	14.3	21.8	6.8	24.3	16.7	3.8		6.8		26.7

Abbreviations: SM, small molecule; NA, not available; SD, standard deviation.

^a Animal species that gives the smallest NOAEL.

^b SI-D = NOAEL (mg/kg/day) / maximum approved dose (mg/kg/day).

^c SI-C = Cmax at NOAEL (μg/mL) / Cmax at the maximum approved dose (μg/mL) .

^d SI-A = AUC at NOAEL (μg·h/mL) / AUC at the maximum approved dose (μg·h/mL) .

^e Concordance rate (%) = (number of ADRs or AEs of ≥Grade 3 that are concordant with toxicological findings at LOAEL / total number of ADRs or AEs of ≥Grade 3) X 100.

^f Concordance rate (%) = (number of ADRs or AEs of ≤Grade 1 that are concordant with nontoxic observations at NOAEL / total number of ADRs or AEs of ≤Grade 1) X 100.

^g excluding Bosutinib.

27 成分のうち、Bosutinib はグレード 1 以下の ADR のみを抽出できなかったため、一致率は算出できなかった。

26 成分の一致率は、中央値 18.5% (range: 0–84.8%、平均 23.9%) 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% (平均 24.1%) および 14.3% (平均 23.3%) であり、有意差は認められなかった (p = 0.839) (Fig. 3-1)。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% (平

均 24.7%) および 16.7% (平均 23.6%) で有意差は認められなかった ($p = 0.935$) (Table 3-6)。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% (平均 16.4%) および 21.8% (平均 31.4%) で有意差は認められなかった ($p = 0.169$) (Table 3-6)。

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 (Table 3-6)。

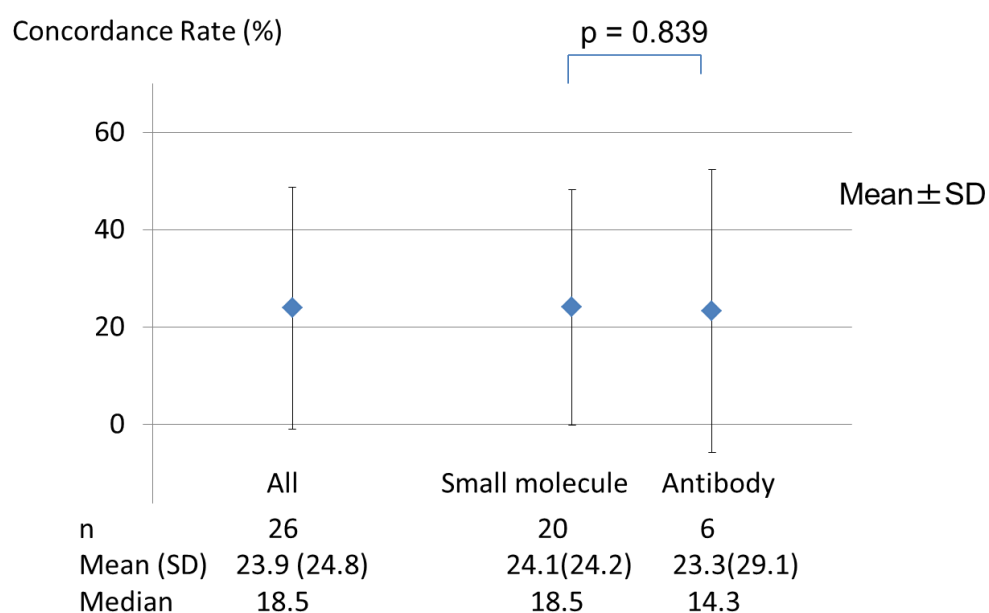


Fig. 3-1 Concordance rates of all, small molecule, and antibody drugs

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 3-2)。

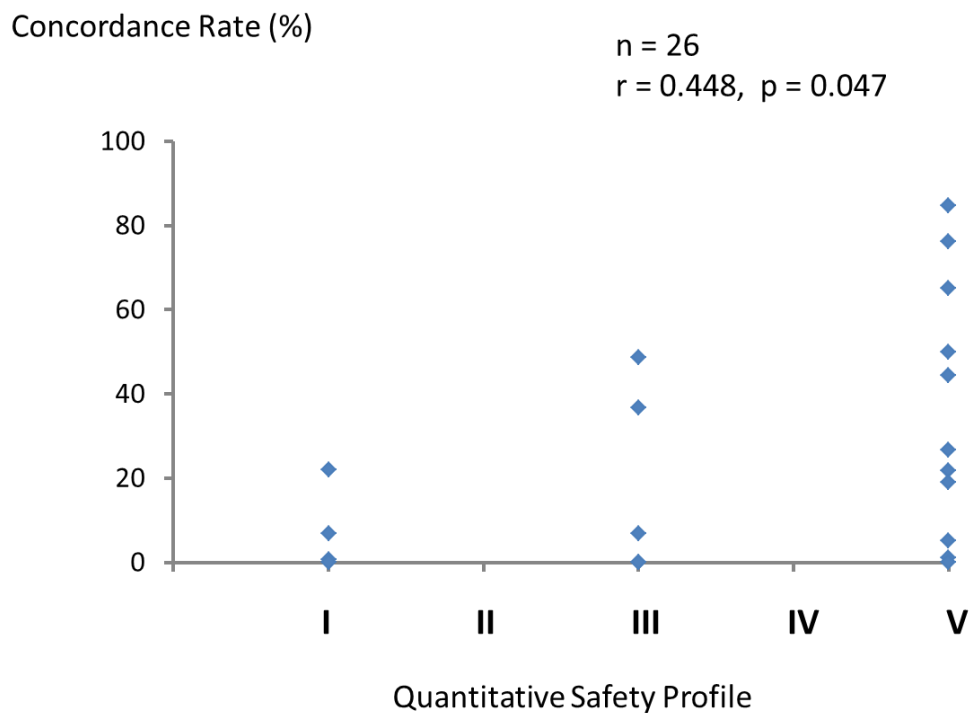


Fig. 3-2 Correlation between concordance rate and quantitative safety profile

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（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 3-2）。なお、調査対象の成分においてプロファイル II に分類されたものはなかった。また、ボスチニブはプロファイル IV に分類されたが、必要な臨床試験成績が記載されていなかったため一致率は算出できなかった（Table 3-6）。

各成分の CTCAE の器官別大分類 (System Organ Class, SOC) 別の一致率を示す (Table 3-7)。

Table 3-7 Concordance rate of each System Organ Class categorized by CTCAE

									(%)
System Organ Class* Drug	A	B	C	D	E	F	G	H	Total
Alemtuzumab							34.3		34.3
Anagrelide Hydrochloride Hydrate									0
Azacitidine	0.7	59.9	0.7	0.3				23.2	84.8
Bendamustine hydrochloride		2.1	0.7	11.0				61.1	65.0
Bexarotene									0
Bortezomib		7.3	1.8	3.1	0.9				13.0
Bosutinib									NA
Brentuximab Vedotin		76.2							76.2
Cladribine		28.0							28.0
Clofarabine		6.0	2.6	6.0				3.4	18.0
Dasatinib hydrate		6.2						20.5	26.7
Fludarabine phosphate								15.4	15.4
Gemtuzumab ozogamicin		9.1	0.3					12.4	21.8
Ibrutinib		2.1							2.1
Imatinib mesilate		4.8						45.2	50.0
Lenalidomide hydrate		13.5	0.2	1.3		0.2	5.2	1.7	22.1
Mogamulizumab								6.8	6.8
Nelarabine								44.4	44.4
Nilotinib Hydrochloride hydrate								1.2	1.2
Ofatumumab		0.7							0.7
Panobinostat Lactate		16.6						2.5	19.1
Pomalidomide		4.5						2.3	6.8
Rituximab									0
Ruxolitinib Phosphate		46.8						1.8	48.6
Tamibarotene									0
Thalidomide									0
Vorinostat		21.1	10.5					5.3	36.9

* System Organ Class.

A: Infections and infestations

B: Blood and lymphatic system disorders

C: Metabolism and nutrition disorders

D: Gastrointestinal disorders

E: Skin & subcutaneous tissue disorders

F: Musculoskeletal, and connective tissue disorders

G: General disorders and administration site conditions

H: Investigations

Abbreviation: NA, not available.

SOC 別の一致率では、血液およびリンパ球障害（表中の B）および臨床検査（表中の H）で一致する成分が多くみられ、26 成分のうち、血液およびリンパ球障害では 16 成分、および臨床検査では 15 成分が一致する質的安全性プロファイルを示した（Table 3-7）。

第4節 考察

本研究では、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た。Olson ら⁵¹は、150 成分を対象に非臨床試験での毒性所見をヒトでの安全性予測に外挿する研究を行い、臨床試験で発現した ADR の 71%は、げっ歯類および非げっ歯類の毒性所見から予測可能であると報告している（Table 3-8）。また、日本製薬工業協会^{52, 53}は、臨床試験における副作用、毒性所見、および一般薬理試験の所見に関する文献調査や、臨床試験での副作用が問題となって開発を断念した事例についてのアンケート調査を基に、副作用と毒性所見の相関性について検討した。アンケート調査では 64 の化合物で発現した 91 の臨床所見が検討され、非臨床試験から予想される副作用として、口喝、縮瞳等の自律神経系に対する作用、胃腸管の障害、血圧・心拍数への影響、および注射部位の損傷等を挙げている。また、Igarashi ら⁵⁴は、日本で承認された 141 の医薬品について、一般薬理試験における動物所見と副作用の関係を検討し、有意な相関が認められた事例（例えば、ラットの胃酸分泌とヒトの食欲不振、イヌの心拍数増加とヒトの動悸等）が多く認められたことを報告している。Tamaki ら⁵⁵は、2001 年から 2010 年に日本で承認された医薬品 142 成分における 5%以上の頻度で発現した ADR（1256 件）について、毒性試験で発現した所見との類似性を基に安全性を評価し、48%の ADR が予測可能であると報告している（Table 3-8）。Tamaki らが報告した一致率は、本研究結果（中央値 18.5%、平均 23.9%）よりも高い値を示しているが、抗癌性腫瘍薬およびワクチンを除外していること、および発現頻度が 5%以上の ADR を解析対象としていることから、直接の比較には限界があるものの、比較可能な成績であると考えられる。

Table 3-8 毒性試験での所見と ADR（もしくは AE）との一致率

	Olson ら ⁵¹	Tamaki ら ⁵⁵	本研究
対象	150 成分 (Anticancer, Anti-infection, Anti-inflammatory, Antiviral, Cardiovascular, Endocrine, Gastrointestinal, Hematology, Immunology, Impotence, Metabolism, Neurologic, Renal, Respiratory, Trauma)	142 成分 (抗悪性腫瘍薬および ワクチンを除外)	26 成分 (血液がん治療薬)
一致率	ADR との一致率 71%	ADR (頻度 5%以上) との一致率 48%	ADR (もしくは AE) との一致率 18.5% (中央値) 23.9% (平均)

第 2 章の研究を発展させるため、対象を 2016 年承認の NMEs まで拡大して量的安全性プロファイルの評価し、さらに一致率で定義される質的安全性プロファイルと量的安全性プロファイルとの関係を検討した。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、今回の研究では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 (Fig. 3-2)。本研究は、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）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。なお、LOAEL における毒性所見が得られていない場合は、NOAEL で観察された所見について検討することにより、ADR（もしくは AE）の予測に役立つ情報が得られる可能性もある。一方、臨床用量および臨床用量での曝露量が無毒性量および無毒性量での曝露量を下回る量的安全性プロファイルに分類される成分の一致率の中央値は 3.8%と低値を示したことから、非臨床安全性情報のヒト安全性予測への評価において考慮すべき考える。

一致率を CTCAE の SOC 別に検討した結果、「血液およびリンパ系障害」と「臨床

検査」の項目で、約 60%の成分において非臨床所見と ADR（もしくは AE）との一致が認められたため、(Table 3-7)、血液がん治療薬では、これらの SOC に一致（類似）する非臨床所見が ADR（もしくは AE）予測において有益な情報を提供すると考えられる。

各成分の種類別一致率では、抗体医薬（中央値：14.3%）は低分子薬（中央値：18.5%）に比べ有意差は認められないものの低値を示した（Fig. 3-1）。Tamaki ら⁵⁵は、ADR と非臨床安全性所見との一致について、低分子薬は 46%であるのに対し、抗体医薬は 16%であることを報告しており、我々の研究と類似している。我々の研究では抗体医薬の一致率が相対的に低いため、一致率算出の根拠となった動物実験を検討したところ、対象とした抗体医薬 6 成分中 4 成分の非臨床試験成績はサルのみで、他の動物種での試験は実施されていなかった。ICH-S9³⁷には、「低分子医薬品の場合、一般毒性試験には通常、げっ歯類および非げっ歯類を用いるが、医薬品の特性によっては、別のアプローチが適切である。」と記載され、バイオ医薬品については、ICH-S6⁴¹において、「安全性評価は、通常 2 種類の適切な動物種を使用するように計画される必要があるものの、正当な理由が示されていれば、1 種類の適切な動物のみで十分である場合がある（例えば、適切な動物種が 1 種類しか確認されていない場合やバイオ医薬品の生物学的特性が十分に解明されている場合）」と記載され、さらに「多くのバイオ医薬品では、種・組織特異性を伴う生物活性のために、汎用される動物種を使用した標準的毒性試験はしばしば意味をなさないため、適切な動物種が用いられるよう計画されるべきであり、モノクローナル抗体の試験のための適切な動物種は、意図するエピトープを発現し、ヒト組織の場合と類似した組織交差反応性を示すような動物種である。」と記載されている。従って、単一動物からの試験成績のみしか存在しないことも、抗体医薬品の一致率に影響を及ぼした要因の一つと考えられる。Chapman ら⁵⁶は、モノクローナル抗体の毒性試験のための動物種の選択について、抗 CD28 スーパーアゴニストモノクローナル抗体である TGN412 の第 I 相試験において、致死的な高サイトカイン血症を引き起こしたケースを引用し、交差反応性を示す動物種のみを選択することについての懸念を示した。本研究で対象とした抗体医薬の成分数は少ないため、抗体医薬の非臨床試験で認められた毒性所見を ADR（もしくは AE）予測に活用する方法については、更なる検討が必要と思われる。

現在のところ、動物実験成績を基にした ADR 予測に関する体系的な手法は確立されていない。Bailey ら^{57, 58, 59}は、動物実験成績をヒトでの安全性予測に外挿するため

の検討を行い、動物実験で認められた毒性所見と ADR との関連性について、一定の範囲では関連ありと判断される場合もあるが、明確に関連性を示す規則性は確認できないため、一貫した傾向を見出すことはできないことを報告している。また、毒性所見が無いことは ADR が発現しないことを意味しないことも警告している。同様の研究に、動物実験成績から ADR を高い確率で予測することは難しいとの文献調査もある⁶⁰。このように毒性試験成績をヒトでの安全性予測に外挿するための方法論は確立されておらず、医薬品の臨床開発において毒性試験成績が有効に活用されない原因と考えられる。

毒性試験成績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、毒性試験での所見と一致（類似）する臨床試験での ADR（もしくは AE）の割合を一致率（質的安全性プロファイルとして定義した）として算出したところ、一致率と量的安全性プロファイルとの間に相関が認められた。一致率は成分による差が大きいものの、高い一致率を示す数成分が存在するため、本研究での解析手法は量的安全性プロファイルから ADR（もしくは AE）を予測するための方法になると考えられる。

本研究の調査対象である審査報告書および承認申請資料は CTD Module 2 を中心とした公開情報のみであり、非臨床試験報告書および臨床試験報告書が掲載された CTD Module 4 および Module 5 は非公開であるため、詳細な情報を入手することができなかった。また、調査した成分の CTD Module 2 には、動物実験での毒性所見や臨床試験における ADR（もしくは AE）の詳細情報の記載が無い、もしくは十分でないものも多いため、当該成分については、安全係数の算出や量的および質的安全性プロファイルを検討するための試験成績を得ることができなかった。CTD Module 4 および Module 5 に記載される非臨床試験報告書および臨床試験報告書の詳細な内容が CTD Module 2 に反映されていれば解析に必要な試験成績が得られるため、詳細な検討が可能になったと思われる。

ICH-E2E⁶¹では、「企業は、安全性検討事項の作成に際して、CTD の関連ページ又は他の関連文書への参照を明記すべきである」としている。さらに、安全性検討事項の非臨床の項では「臨床データによって対応できていない非臨床上の安全性に関する所見について示す」としているが、CTD Module 2 には参照すべき情報が系統的に示された項目はない。このため、第 2 章でも提言したように、CTD Module 2 において、毒性試験成績のヒト安全性予測への利用を促進するための記載の項目を新たに設定し、量的安全性プロファイルや質的安全性プロファイルを踏まえてヒト安全性予測へ

の外挿可能性を考察することが重要と考える。また、GVP¹²で規定される RMP¹³においても非臨床試験成績を踏まえた検討が必要であり、我々が CTD Module 2 に新たに提案する項目は、量的および質的安全性プロファイルを考慮した RMP 作成に有用であると考ええる。

第 5 節 結論

毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性を評価するため、毒性試験での所見と一致（類似）する臨床試験での CTCAE で規定するグレードに該当する ADR（もしくは AE）を抽出し、グレード 3 以上（LOAEL での試験成績がある成分）もしくは 1 以下（NOAEL を超えた用量での毒性試験が実施されていない成分）に該当する ADR（もしくは AE）の全発現件数に対する割合（一致率）を質的安全性プロファイルの指標として評価し、さらに量的安全性プロファイルとの関連性を検討した。

本研究は血液がんの効能又は効果をもつ医薬品を対象としており、成分数に限界があるものの、非臨床試験成績のヒト安全性予測への利用に関する方法論を提示しており、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える。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、さらに ICH-E2E⁶¹ で規定する医薬品安全性計画（RMP¹³ に相当する）においても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とされていることから、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

第1節 新医薬品承認審査における非臨床安全性試験成績の評価

第1項 非臨床安全性試験成績の評価における審査員の留意事項

第1章で述べたように、PMDAは平成20年4月17日付で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⁷を公表している。当該資料は、PMDAで実務に携わる上での基本姿勢を示しつつ、主要な留意事項を明確にすることにより、新医薬品承認審査実務に関わるPMDA審査員の意識等の統一を図ることを目的としたものであり、承認の可否について判断する際には、主に、以下の5つの事項に留意すべきとしている。

- 1) 実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されていること
- 2) 適切にデザインされた臨床試験結果から、対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられること
- 3) 得られた結果に臨床的意義があると判断できること
- 4) ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められていないこと
- 5) 品質確保の観点から、一定の有効性及び安全性を有する医薬品を恒常的に供給可能であること

この5つの各事項への該当性を確認するに当たって考慮すべき事項が挙げられているが、その中で、非臨床試験については以下の通り記載されており、非臨床試験成績の評価は新医薬品承認審査における主な留意事項となっている。

「申請資料で示された非臨床の試験成績において懸念すべき点がないか」

- ・ ヒトにおける医薬品の有効性及び安全性を評価する上で、適切かつ十分な検討が行われているか
- ・ 非臨床試験における結果と臨床試験における結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか（薬理学的な作用機序、薬物動態学的プロファイル等）
- ・ 臨床試験においては認められていないが、ヒトにおける新医薬品の安全性を評価する上で懸念するような結果が示されていないか

第2項 新医薬品承認審査における非臨床安全性試験成績に対する指摘事例

第1項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てお

り、PMDA 審査員から非臨床試験成績に対してヒトの安全性への懸念に関する指摘が行われている。

第2章および第3章で対象とした血液がんの効能又は効果を持つ抗悪性腫瘍薬についても、PMDA 審査員から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（Table 4-1）。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。

Table 4-1 審査報告書における記載事例（抜粋）

一般名	PMDA の指摘事項
リツキシマブ (遺伝子組換え)	サルでの試験における無毒性量は 20 mg/kg であり、臨床用量（およそ 10 mg/kg）を考えると <u>安全域が非常に狭い</u> と考えられることから、ヒトへの安全性について考察を求めた。
メシル酸イマチニブ	無毒性量は、ラット 13 週間経口投与試験で 10 mg/kg/日、ラット 26 週間経口投与試験で 5 mg/kg/日、イヌ 13 週間経口投与試験で 3 mg/kg/日、サル 13 週間経口投与試験で 15 mg/kg/日、サル 39 週間経口投与試験で 15 mg/kg/日未満と判断されている。これら試験で得られた無毒性量はヒトの臨床投与量（最高 800 mg、体重を 50 kg とすると 15 mg/kg）と比較した場合、投与量ベースで同等かそれ以下、曝露量ベースでは明らかに低値を示しており、 <u>安全域は得られていない</u> 。 薬物動態（AUC）についてもヒトでは毒性試験に用いた動物種に比べて 1～2 オーダー高い値が得られており、これは本薬の消失半減期がヒトで顕著に長いことが原因と考えた。このような動態の差により、 <u>いずれの毒性試験においても曝露量ベースでの安全域は求めることができなかったが、毒性試験の最高用量では未変化体及びヒトの主要代謝物である CGP74588 共にヒトの曝露量近辺、あるいはそれを上回る曝露が認められることから、これらの物質の毒性プロファイルは既に明らかにされているものと考え、発現した毒性所見からヒトの副作用の予測は可能であると推察した。</u>

クラドリビン	サルにおける14日間静脈内持続投与及び6週間回復試験で得られた無毒性量 (0.1 mg/kg) とヒト臨床用量 (0.09 mg/kg、7日間持続点滴静注が1コース) が <u>接近している</u> ことから本薬のヒトにおける安全性についての考察を申請者に求めた。
ゲムツズマブオゾ ガマイシン (遺伝子組換え)	本薬の臨床投与量 (9 mg/m ²) はラットの概略致死量 (14 mg/m ²) の約 0.6 倍であり、 <u>安全域についても存在しない</u> と考えられることから、本薬の臨床使用においては慎重な投与が必要と考える。
ボルテゾミブ	無毒性量が得られているのはサルの 4 週間静脈内投与試験における 0.045 mg/kg/回 (0.54 mg/m ² /回に相当) のみであり、その他の試験ではいずれも最低投与量から毒性所見が認められており、無毒性量は得られていない。本薬の予定臨床投与量 (1.3 mg/m ²) はラット及びサルの反復投与試験において死亡動物が認められた用量とほぼ同等であり、 <u>安全域についても存在しない</u> と考えられることから、本薬の臨床使用においては慎重な投与が望まれる。
ボリノスタット	ラットの最高用量 150 mg/kg における AUC _{0-24hr} 及び C _{max} は、臨床用量を投与された日本人と比較して、それぞれ 0.8 倍及び 1.5 倍、イヌの最高用量 160 mg/kg における C _{max} は、日本人の 0.8 倍であった。したがって、in vivo 安全性薬理試験成績からは、 <u>臨床使用時における本薬の曝露量の安全域は担保されていない</u> が、本薬の臨床用量に対する忍容性及び安全性は、国内外で実施された臨床試験成績によって確認されていると考える。 本薬には <u>安全域は存在しない</u> ものの、本薬の適応対象となる患者の疾患の重篤性等を考慮すると臨床使用は可能と判断した。ただし、本薬の臨床使用にあたっては、非臨床毒性試験において様々な臓器 (骨髄、胸腺、脾臓等の免疫系及び造血組織、消化管、肝臓等)、並びに胚及び胎児に対する毎性が認められていることについて、十分な注意が必要と考える。
ニロチニブ塩酸塩 水和物	ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験の無毒性量又は最小毒性量における曝露量とヒトでの 800 mg/日投与時の曝露量を比較した結果、 <u>本薬の安全域は存在しない</u> ことから、機構は臨床使用における留意事項について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

ダサチニブ水和物	以上の結果より、機構は、本薬を長期投与した場合、 <u>安全域は存在しない</u> と考える。また、動物において死亡が発現する用量（曝露量）と臨床用量（曝露量）は近似している。しかしながら、反復投与で死因と考えられる所見は消化器毒性やリンパ/骨髄毒性であり、これらについては臨床で適切なモニタリングを行うことにより危険を回避できるものと、機構は考える。
アザシチジン	機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬には <u>安全域は存在しない</u> と判断した。また、本薬の臨床使用にあたっては、非臨床毒性試験において様々な臓器に対する毒性、遺伝毒性、がん原制及び生殖発生毒性が認められていることについて、十分な注意が必要と考える。
ベンダムスチン塩酸塩	本薬は細胞毒性型の抗悪性腫瘍薬であり、毒性試験の結果からは臨床用量との間に <u>安全域は存在しない</u> ものと考え。本薬の毒性は、骨髄や消化管上皮等の細胞増殖活性の高い組織に加え、腎臓で発現が認められている。また、本薬は遺伝毒性作用を有しており、催奇形性や二次発がんの可能性も示唆されることから、臨床使用においてはこれらの毒性発現について十分な注意が必要と考える。

第 2 節 医療用医薬品添付文書の新記載要領課長通知における非臨床安全性試験成績の取扱い

医療用医薬品添付文書作成に関する旧記載要領課長通知においては、非臨床試験成績に関する記載の具体的な提示は無く、「必要な注意（例えば、動物実験の毒性に関する記載必要事項等）は〔その他の注意〕の項に記載すること。」と書かれているのみであり、安全域に関する情報の記載は挙げられていなかった。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、運用を示した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、前節で述べた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（Table 4-2）。

Table 4-2 医療用医薬品添付文書における非臨床試験に関する記載

通知等	内容
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 ⁷	<p>「申請資料で示された非臨床の試験成績において懸念すべき点がないか」について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトにおける医薬品の有効性及び安全性を評価する上で、適切かつ十分な検討が行われているか ・ 非臨床試験における結果と臨床試験における結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか（薬理学的な作用機序、薬物動態学的プロファイルなど） ・ 臨床試験においては認められていないが、<u>ヒトにおける新医薬品の安全性を評価する上で懸念するような結果が示されていないか</u>
新記載要領局長通知「医療用薬品の添付文書等の記載要領 について」 ¹⁸	<p>5. その他の注意</p> <p>「15.2 非臨床試験に基づく情報」</p> <p>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。</p>
新記載要領課長通知「医療用薬品の添付文書等の記載要領の留意事項 について」 ¹⁹	<p>15. その他の注意</p> <p>「15.2 非臨床試験に基づく情報」の記載に当たっては、<u>臨床曝露量と比較した安全域</u>を考慮して記載すること。</p>

第 3 節 医療用医薬品添付文書の新記載要領課長通知で示された安全域に関する情報記載における本研究の利用

新記載要領課長通知では、「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項において臨床曝露量と比較した安全域を考慮して非臨床試験に基づく情報を記載するよう規定されているため、既承認医薬品の現行添付文書の改訂版、および今後承認される新医薬品の添付文書において、どのように情報を記載するかについて個々の成分の安全性プロファイルに応じた検討が必要となる。

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量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（成人 1 日最高用量）、およびそれに対応する曝露量を用いた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

第1章において、RS研究の経緯と薬事行政との繋がり、医薬品開発の流れ、CTD作成時に求められる規制要件やガイドライン等について整理するとともに、現行ガイドラインでは不十分と思われる点（毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿性の評価に関する考え方等）を指摘し、RS研究推進によりガイドライン整備等が期待されることを述べた。また、ICH-M4⁹で規定する承認申請資料記載事項の一部について、非臨床試験成績のヒト安全性予測に対する利用促進を図るため、改定の必要性を指摘した。さらに、医療用医薬品添付文書の記載要領の見直しについての背景を概説し、新記載要領課長通知で示された「非臨床試験に基づく情報における、臨床曝露量と比較した安全域を考慮した記載」について、本研究成果が利用可能と考えられることを考察した。

第2章では、日本でNMEとして製造販売承認された血液がん治療薬18成分を対象に、臨床用量およびその曝露量と毒性試験のNOAELおよびその曝露量を比較し、投与量レベルおよび曝露量レベルの安全係数の組み合わせを基に量的安全性プロファイルを5種類に分類した。17成分中10成分において、安全係数（SI-D、SI-CもしくはSI-A）が1.0未満であり、量的安全性プロファイル分類が可能な11成分のうち、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。安全係数が1.0未満の場合、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性の評価において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」の項目を新たに設定することを提言した。

第3章では、第2章をさらに発展させ、対象を日本でNMEとして製造販売承認された血液がん治療薬28成分まで拡大し、量的安全性プロファイルと質的安全性プロファイルの関連性を検討した。質的安全性プロファイルは、毒性試験での所見と一致（類似）する臨床試験のADR（もしくはAE）を抽出し、全発現件数に対する割合（一致率）を指標として評価した。26成分の一致率は0～84.8%と分布が大きく、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であったが、一致率と量的安全性プロファイルとの間に相関が認められ、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。これらの結果より、本研究での解析手法は量的安全性プロファイルから ADR（もしくは AE）を予測するための方法になると思われた。さらに、毒性試験成績のヒト安全性予測に必要なガイドライン整備の必要性、および市販後（製造販売後）安全対策における毒性試験成績の利用促進を提言した。

第 4 章では、非臨床安全性試験成績の評価における PMDA 審査員の留意事項に基づき、承認審査過程において審査員から指摘された事例を検討し、新記載要領課長通知で示された医療用医薬品添付文書「15.2 非臨床試験に基づく情報」で規定された「臨床曝露量と比較した安全域を考慮して記載する」際に、本研究の手法は参考になることを考察した。

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ァイ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 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>.
- 3 Tominaga T, Asahina Y, Uyama Y, Kondo T. Regulatory Science as a Bridge Between Science and Society, Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011; 90:29–31.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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>.
- 8 PMDA. <http://www.pmda.go.jp/> Accessed September 2, 2017.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.

-
- 16 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.
 - 17 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.
 - 18 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.
 - 19 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.
 - 20 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ー中枢神経系用薬ー. 第 15 回日本医療薬学会 2005.10.1-2, 岡山.
 - 21 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ー抗アレルギー用薬ー. 第 16 回日本医療薬学会 2006. 9. 30-10. 1, 金沢.
 - 22 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ー循環器用薬ー. 第 17 回日本医療薬学会 2007.9.29-30, 群馬.
 - 23 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ー化学療法剤ー. 第 18 回日本医療薬学会 2008.9.20-21, 札幌.
 - 24 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ー抗悪性腫瘍剤ー. 第 20 回日本医療薬学会 2010. 11. 13-14, 千葉.
 - 25 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ー抗悪性腫瘍剤 (肺癌) ー. 第 21 回日本医療薬学会 2011. 10. 1-2, 神戸.
 - 26 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ー抗悪性腫瘍薬 (血液癌) ー. 第 22 回日本医療薬学会 2012.10.27-28, 新潟.
 - 27 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ー抗悪性腫瘍薬 (血液がん (第 2 報)) ー. 第 23 回日本医療薬学会 2013. 9.21-22, 仙台.
 - 28 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ー抗悪性腫瘍薬 (血液がん (第 3 報)) ー. 第 24 回日本医療薬学会 2014.9.27-28, 名古屋.
 - 29 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.

-
- 30 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.
 - 31 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.
 - 32 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.
 - 33 MHLW. Guidance for establishing safety in first-in-human studies during drug development. Published April 2, 2012.
 - 34 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.
 - 35 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.
 - 36 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.
 - 37 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.
 - 38 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.
 - 39 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.
 - 40 Kayama M, Narukawa M. Consideration of factors affecting the safety index in early clinical drug development. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2014; 48:436-443.
 - 41 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.
 - 42 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.
 - 43 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.
 - 44 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.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. 2006. Accessed 19 May 2016.
- 49 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.
- 50 MedDRA. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/japanese> Accessed January 28, 2018.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 Igarashi T, Nakane S, Kitagawa T. Predictability of clinical adverse reactions of drugs by general pharmacology studies. *J Toxicol Sci*. 1995; 20:77-92.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 Saito T, Kurihara C. On extrapolation of animal experimentations to humans: An overview. *Rinsho Hyoka*. 2010; 38:385-392.
- 61 ICH. Pharmacovigilance planning E2E.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/St

謝辞

本研究をまとめるにあたり、終始御懇切な御指導、御校閲を賜りました城西国際大学大学院薬学研究科医薬品評価科学講座 児玉 庸夫 教授に心より深く感謝の意を表します。

本論文のまとめに際し、御校閲を頂きました城西国際大学大学院薬学研究科 秋元雅之 教授、並びに、城西国際大学大学院薬学研究科 佐々木 英久 准教授に謹んで感謝の意を表します。

また、本研究の遂行にあたりご指導を賜りました東京大学大学院薬学研究科医薬品評価科学講座 小野 俊介 准教授、並びに、国立成育医療研究センター臨床研究開発センター センター長 斉藤 和幸 博士（薬学）に謹んで感謝いたします。