

[部会資料]

国内承認品目における、抗がん剤の臨床薬理試験及び臨床薬理評価に関する
事例調査

2020年4月

日 本 製 薬 工 業 協 会

医薬品評価委員会 臨床評価部会

[継続タスクフォース 8]

目次

1. 経緯	3
2. 調査の対象及び項目	3
3. 調査結果	4
3.1 概略.....	4
3.2 調査結果一覧	4
3.3 対象被験者	4
3.3.1 健康成人を対象とした試験の実施.....	4
3.3.2 がん患者を対象とした試験の実施.....	7
3.3.3 日本人を対象とした試験の実施.....	8
3.4 絶対バイオアベイラビリティ試験	9
3.5 食事の影響試験.....	9
3.6 マスバランス試験	10
3.7 肝機能障害患者 PK 試験	10
3.8 腎機能障害患者 PK 試験	12
3.9 薬物相互作用試験（治験薬が他剤に及ぼす影響）	12
3.10 薬物相互作用試験（他剤が治験薬に及ぼす影響）	13
3.11 QT/QTc 評価試験.....	13
4. まとめ	20
5. 引用文献.....	20
6. 関連ガイドライン.....	20

[略語及び用語の定義・説明]

略語及び用語	定義
生物薬品	バイオテクノロジー応用医薬品、生物起源由来医薬品
ADC	抗体—薬物複合体
CTD	コモンテクニカルドキュメント
Intensive QT/QTc 試験	QT/QTc 間隔の評価を主要評価項目とした試験
MTD	最大耐用量
PBPK	生理学的薬物速度論
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態

1. 経緯

承認される医薬品に占める抗がん剤の割合は増加傾向にある。抗がん剤の開発は第1相試験から患者を対象としていること、求められる非臨床毒性試験が異なることなど、非がん領域の薬剤とは臨床薬理試験の計画や実施に関連する背景情報が異なっている。また、医薬品によっては臨床薬理試験の一部が市販後に実施されており、承認取得に必要な最小限のパッケージについても非がん領域と異なる可能性がある。そこで、近年国内で承認された抗がん剤の臨床薬理パッケージを調査し、各社が臨床薬理パッケージを立案するためのガイドとなる資料を作成することとした。

2. 調査の対象及び項目

2013年1月から2018年1月に国内で承認された医薬品を調査対象とし、国内の承認申請資料及び審査報告書から情報を抽出した。承認時の最低限の臨床薬理パッケージを把握するため、調査対象は初回の承認取得時のパッケージとし、適応追加や剤型追加は対象外とした。

これらの薬剤の申請資料中、どの臨床薬理試験を実施しているかを調査した。あわせて、これら試験を日本人で実施しているか、あるいは外国人データを利用しているのかについても調査した。

【調査項目】

- ・ 薬剤名
- ・ 作用機序
- ・ 適応
- ・ 承認取得時期
- ・ 承認用法・用量
- ・ 各臨床薬理試験の実施状況
 - 対象被験者（健康成人または患者、日本人または外国人）
 - 被験者数
 - 用法・用量

【調査対象】

- ・ 生物薬剤学に関する試験（絶対バイオアベイラビリティ試験、食事の影響試験）
- ・ 薬物動態に関する試験（マスバランス試験）
- ・ 内因性要因を検討した試験（肝機能障害患者 PK 試験、腎機能障害患者 PK 試験）
- ・ 薬物相互作用試験
- ・ QT/QTc 評価（有効性・安全性評価を主目的とした試験内での評価を含む）
- ・ 日本人を対象とした薬物動態試験

3. 調査結果

3.1 概略

低分子医薬品 24 剤（うち分子標的薬 22 剤、細胞障害性抗がん剤 2 剤）、生物薬品または抗体—薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）11 剤を調査した。

臨床薬理試験を日本人で実施した事例はわずかであり、多くが外国人データを使用していた。

低分子医薬品では、多くの薬剤で非がん領域と同様に臨床薬理試験が実施されていた。生物薬品および ADC では、QT/QTc 試験を除き、臨床薬理試験はほぼ実施されていなかった。

3.2 調査結果一覧

調査した結果を別添にまとめた。

3.3 対象被験者

3.3.1 健康成人を対象とした試験の実施

調査対象の薬剤のうち、低分子医薬品 24 剤中、健康成人を対象として試験を実施していたのは 15 剤であり、いずれも分子標的薬であった。生物薬品および ADC では健康成人を対象とした試験の実施例はなかった。

健康成人を対象として試験を実施された試験の多くは単回投与試験であり、反復投与試験を実施したのは 1 剤（Palbociclib）のみであった。

健康成人を対象として試験を実施する理由としては、試験への組み入れが容易であり短期間で試験が実施可能であること、薬物動態評価のための頻回採血が可能であること、併用薬や食事の条件を均一にできること等が挙げられる¹⁾。

非がん領域では、第 1 相臨床試験及び臨床薬理試験は健康成人を対象として試験を実施される例が多い。抗がん剤では、以前は細胞障害性の薬物が多く開発されていたため、健康成人を対象とした試験の実施は稀であった¹⁾。しかし、最近では分子標的薬などの開発が主流であるため、単回投与試験を中心に、抗がん剤領域でも健康成人を対象として試験を実施する事例が増えている（表 1）。

表 1 抗がん剤開発において健康成人を対象として実施可能な臨床薬理試験¹⁾

Type of clinical pharmacology study	Number of doses (if dosed to HVs)	Dose of investigational agent
Exploratory/microdosing/phase 0	1 dose	1/100 th of the dose anticipated to elicit a therapeutic response *Note: may not be possible to determine for certain products.
ADME	1 dose	May be conducted at a dose lower than the clinical dose depending upon dose-linearity and potential for saturation of metabolic pathways
TQT	1 dose	Preferably @clinical dose, and if safety permits, supratherapeutic may be used
Relative BA/BE	2 doses	Preferably @clinical dose, depending on toxicity
Food effect	2 doses	Preferably @clinical dose, depending on toxicity
DDIs	2 doses ^{a,b}	@clinical dose. Lower dose may be considered depending upon dose linearity, expected exposure change & safety profile
Organ impairment	1 dose ^b	Lower dose may be considered
Ethnicity and other bridging	1 dose	Preferably @clinical dose, lower dose may be considered if appropriate

ADME, absorption, distribution, metabolism, and excretion; BA/BE, bioavailability/bioequivalence; DDIs, drug-drug interactions; HVs, healthy volunteers; NHVs, normal healthy volunteers; TQT, thorough QT.

^aFor drug as substrate. Two doses may be insufficient to test the drug as perpetrator.

^bAssuming linear PK.

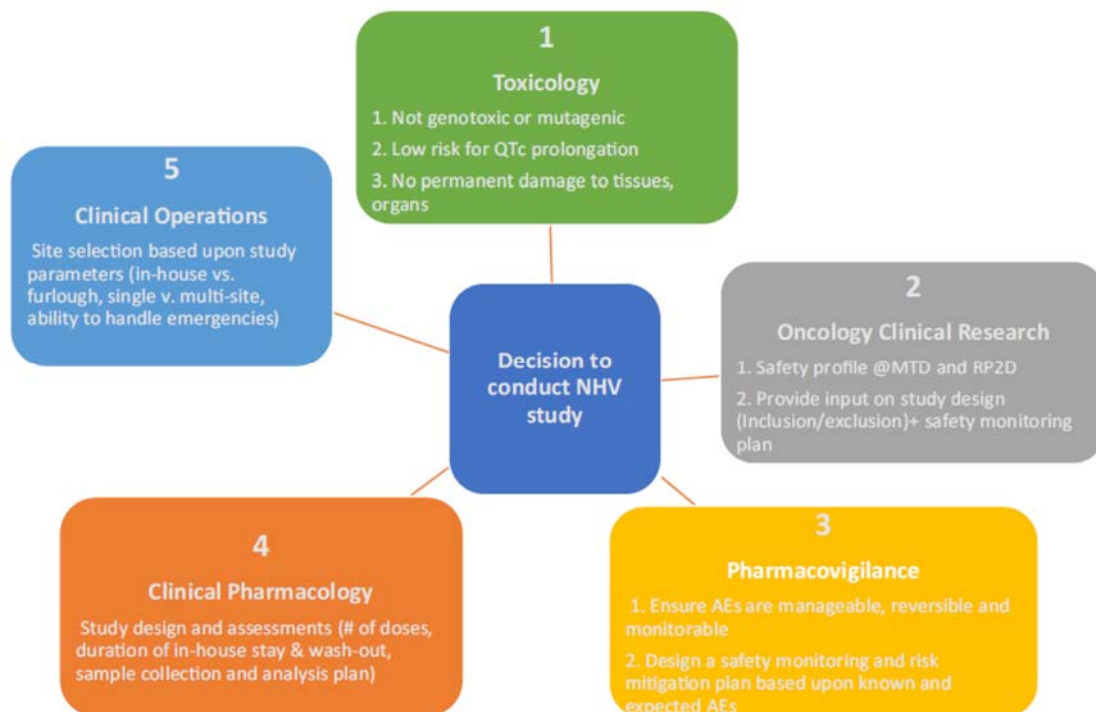
今回の調査対象となった低分子医薬品で、健康成人を対象として試験を実施していない薬剤は以下の通りであり、多くが遺伝毒性陽性の医薬品であった。なお、健康成人を対象として試験を実施しなかった理由はほとんどの医薬品でCTDには明記されていなかった。

遺伝毒性陽性：Streptozocin、Cabazitaxel、Panobinostat、Carfilzomib、Ixazomib citrate、Olaparib

遺伝毒性陰性：Vemurafenib、Dabrafenib、Trametinib

Ahmedらは、抗がん剤開発において臨床薬理試験を健康成人を対象として実施するために考慮すべき内容として、1) 遺伝毒性を含む毒性プロファイル、2) がん患者を対象とした試験における安全性プロファイル、患者を対象とした試験立案に必要な情報、3) 有害事象発現時のマネージメント、4) 臨床薬理試験のデザイン及び評価項目、5) 試験実施施設を挙げており（図 1）¹⁾、今回調査対象とした医薬品でも、これらの点を考慮した上で健康成人を対象として試験が実施されていると考えられる。

図1 抗がん剤開発において健康成人を対象として試験を実施する際に考慮すべき事項



抗がん剤開発では、求められる非臨床毒性試験が非がん領域の開発と異なっている。抗がん剤は ICH S9（抗悪性腫瘍薬の非臨床試験に関するガイドライン）に従っており、非がん領域を対象とした ICH M3（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の実施についてのガイダンス）とは評価項目が異なっている（表2）。ICH S9では、ICH M3で求められる毒性試験のいくつかは実施が求められていないが、健康成人を対象として臨床薬理試験を実施する際には遺伝毒性試験などの実施が求められている¹⁾。

表 2 ICH S9 及び M3 ガイダンスで求められる非臨床安全性試験の比較²⁾

Parameter	ICH S9 (ref. 1)	ICH M3(R2) (ref. 3)
Target population	Patients with advanced cancer	General human drug development guidance; life-threatening or serious diseases warrant case-by-case approach
Safety pharmacology	Assessments done within general toxicology studies and stand-alone studies are not conducted unless warranted	Safety pharmacology should be conducted in accordance with ICH S7A and S7B
Genotoxicity	Determination not essential	Assessment per ICH S2(R1)
Carcinogenicity	Determination not essential	Assessment per ICH S1A
Reproductive toxicity	Determination not essential	Assessment per ICH S5(R2)
NOAEL	Determination not essential	Should be identified with generally 50-fold margin over the clinical systemic exposure
Highest dose in a clinical trial	Not limited by nonclinical studies	Not defined
Duration of toxicology studies	Phase I/II studies supported by dosing of up to 1 month with a schedule appropriate for the characteristics of the development compound (duration of clinical study is not limited to 1 month); 3-month studies recommended to move to phase III	Duration of animal toxicity studies in two mammalian species should be equal to or exceed the duration in the human clinical trial; 6-month rodent and 9-month nonrodent data support dosing beyond 6 months
Starting dose	1/10th the severely toxic dose in 10% of the animals in rodents or 1/6th the highest nonseverely toxic dose in nonrodents	Determined by the NOAEL, pharmacodynamic target, and clinical study design; starting doses for exploratory clinical trials differ based on safety data set
Impurities	Exceeding established limits may be appropriate	Impurities as assessed by ICH Q3A and Q3B

ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; NOAEL, no-observed-adverse-effect level.

3.3.2 がん患者を対象とした試験の実施

調査対象の薬剤のうち、低分子医薬品 24 剤中、がん患者を対象として臨床薬理試験（有効性・安全性評価を主たる目的とした試験内での concentration-QT 評価を除く）を実施していたのは 15 剤であった。健康成人を対象として試験を実施していた医薬品であっても、反復投与が必要な薬物相互作用試験等ががん患者を対象として実施されていた。また、生物製品および ADC では全ての臨床薬理試験はがん患者を対象として実施されていた。なお、Ruxolitinib は Methotrexate との薬物相互作用試験はリウマチ患者を対象として実施されていた。

臨床薬理試験の評価は反復投与であっても 1~2 週間程度で終了することがほとんどであるが、がん患者を対象とした試験の場合、患者の利益（治療のベネフィット）のため、患者が希望する場合は治験薬の投与継続を可能とする必要がある。今回の調査対象の薬剤の中では、①被験者の希望により投与継続可能、あるいは投薬中止基準に合致するまで投薬するプロトコルとする、②薬物相互作用などの臨床薬理の評価が終了後、患者の投薬を継続可能とするために設定されたロールオーバー試験に移行する、の 2 つの方法が採られていた（表 3、4）。また、進行固形がん患者を対象とするなど、有効性を評価する後期臨床試験よりも幅広い患者層で実施している例が多く見られたが、適応症を有するがん患者を対象としている試験もあった。

表3 がん患者を対象とした試験での臨床薬理評価終了後の投与継続法（低分子医薬品）

評価終了後の投与継続法	例
被験者の希望により投薬継続 投薬中止基準（有害事象発現、病勢 進行等）に合致するまで投薬継続	Cabazitaxel、Regorafenib、Afatinib、Alectinib、 Abiraterone、Vemurafenib、Panobinostat、 Lenvatinib mesylate、Ixazomib Citrate、Olaparib
ロールオーバー試験に移行	Enzalutamide、Trametinib、Dabrafenib、 Carfilzomib
不明	Streptozocin

注）承認審査時計画中あるいは実施中の試験は含めず

表4 がん患者を対象とした試験での臨床薬理評価終了後の投与継続法（生物薬品またはADC）

評価終了後の投与継続法	例
被験者の希望により投薬継続 投薬中止基準（有害事象発現、病勢 進行等）に合致するまで投薬継続	Ramucirumab、Ado-trastuzumab emtansine、 Pertuzumab、Brentuximab vedotin、Aflibercept beta
ロールオーバー試験に移行	Ipilimumab

3.3.3 日本人を対象とした試験の実施

調査対象の薬剤のうち、低分子医薬品 24 剤中、日本人を対象として臨床薬理試験を実施していたのは 8 剤であった。その内訳は、食事の影響試験、QT/QTc 評価、日本人を対象とした PK 試験であった（表 5）。食事の影響試験は、Alectinib では日本人のみで評価が行われていた。Abiraterone および Ruxolimitinib では、高脂肪食を用いた試験は海外で実施され、追加で実施した、食事のタイミングを評価する試験または食事の内容を検討する試験に日本人が組み込まれていた。QT/QTc 評価は、有効性および安全性を目的とした試験内での Concentration-QT 評価がほとんどであった。

生物薬品および ADC11 剤中、日本人を対象として臨床薬理試験を実施していたのは 1 剤であり、内容は QT/QTc 評価（Concentration-QT 評価）であった（表 6）。

表 5 日本人を対象とした臨床薬理試験実施状況（低分子医薬品）

試験内容	例
食事の影響	Alectinib、Abiraterone、Ruxolitinib
QT/QTc 評価	Enzalutamide、Alectinib、Vemurafenib、Dabrafenib、 Trametinib、Carfilzomib
PK 試験	Abiraterone、Ruxolitinib

表 6 日本人を対象とした臨床薬理試験実施状況（生物薬品および ADC）

試験内容	例
QT/QTc 評価	Nivolumab

3.4 絶対バイオアベイラビリティ試験

生物薬品および ADC では実施例はなかった。低分子医薬品のうち、承認された投与方法が経口投与の場合であっても絶対バイオアベイラビリティ試験を実施している薬剤（6 剤）と実施していない薬剤（15 剤）があった。実施していない薬剤に、一定の傾向は見られなかった。実施している薬剤のうち、遺伝毒性が示唆されておらず健康成人を対象として試験が実施可能な場合は、健康成人を対象として試験を実施していた（4 剤）。試験は単回投与で行われており、患者を対象にした試験に比べ健康成人を対象として試験のほうで例数が多い傾向があった（健康成人 6～18 名、患者 4 名）。

3.5 食事の影響試験

生物薬品および ADC では実施例はなかった。薬物動態に対する食事の影響の評価を目的とした試験を実施していたのは調査した低分子医薬品 24 剤中 21 剤であり、経口剤では全ての薬剤で実施していた。健康成人を対象とした試験は 13 剤であった。一方、がん患者を対象とした試験は 8 剤であり、その半分が承認申請時の適応となるがん患者を対象として実施されていた。例数はがん患者対象であっても、ほとんどの薬剤で 15 名前後で検討されており、60 名で実施している薬剤（Olaparib）もあった。全薬剤で承認用量と同じ用量で実施されており、多くの薬剤において市販予定製剤または第 3 相試験用の製剤が使用され、市販予定製剤でなかった場合には、基本的に同等性が確認されている製剤で実施されていた。食事の内容はほぼすべての薬剤において高脂肪食を用いており、低脂肪食（5 薬剤：Regorafenib、Abiraterone、Ceritinib、Ponatinib、Palbociclib）や通常食（中程度の脂肪食も含む）（2 薬剤：Panobinostat、Palbociclib）が含まれている事例もあった。また、食事の影響が大きいものについては、食事のタイミング、すなわち食間投与などの影響を検討している事例があった（4 薬剤：Afinitinib、Abiraterone、Ibrutinib、Palbociclib）。

以上から、食事の影響に関しては、がん患者を対象として検討する場合もあるが、基本的に非がん領域の薬剤と同様の検討が行われていると考えられた。また、がん患者を対象に試験を実施した薬剤においては、食事の影響の検討後、継続投与の試験などへ移行するなどの措置がとられているものが見受けられた。

3.6 マスバランス試験

生物薬品および ADC では実施例はなかった。低分子医薬品では、ほぼすべての薬剤でヒトを対象にしたマスバランス試験を実施していた [22 剤、単回投与試験、例数は 4~8 名 (Streptozocin は 15 名)]。

なお遺伝毒性が示唆されておらず健康成人を対象として試験が実施可能な 13 剤では、健康成人を対象にした試験を実施しており、投与量は承認用量に近かった。

3.7 肝機能障害患者 PK 試験

生物薬品および ADC においては、初回申請時に肝機能障害時における薬物動態の評価を目的とした試験を実施している薬剤はなかったが、がん患者を対象とした臨床第 1~3 相のデータを用いて aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT) の臨床検査値を共変量候補とした PPK 解析による評価を実施していた。一方、低分子医薬品においては、調査した 24 剤中 15 剤で肝機能障害時における薬物動態の評価を目的とした試験を実施していた。そのうち、がん患者を対象とした試験は 5 剤、健康成人 (肝機能以外は正常な非がん患者) を対象とした試験は 10 剤であった。肝機能障害時における薬物動態の評価を目的とした試験を実施していなかった 9 剤のうち 7 剤は、承認申請後に肝機能障害時における薬物動態の評価を目的とした試験を実施予定又は現在実施中であった。これらの薬剤においては、生物医薬品または ADC と同様に、肝障害時の薬物動態への影響を PPK 解析により評価していた。残りの 2 剤は、肝代謝を受けず主に尿中に排泄される薬剤であることから肝機能障害時における薬物動態を評価する試験は実施していなかった。なお、調査した薬剤の中に、初回承認取得時の適応に肝がんが含まれている薬剤はなかった。

FDA ガイダンス (Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function – Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 2003) において、肝機能障害時の PK を評価する方法として、Basic Full Study Design (正常肝機能被験者及び Child-Pugh 分類における軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者を登録)、Reduced Study Design (正常肝機能被験者及び Child-Pugh 分類における中等度肝機能障害被験者を登録) 及び PPK による評価の 3 つの方法が記載されており、調査した薬剤においては、Basic Full Study Design 又は PPK 解析による評価が実施されていた。

肝障害の分類に関しては、上記ガイダンスでは肝障害の程度のカテゴリとして Child-Pugh 分類を推奨しており、がん患者を対象とした試験では、Child-Pugh 分類 (2 剤)、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 基準 (2 剤) 及び National Cancer

Institute Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP) 基準 (1 剤) が、健康成人を対象とした試験では、10 剤全てで Child-Pugh 分類が用いられていた。

試験デザインに関しては、健康成人を対象とした試験では、正常肝機能被験者及び重度肝機能障害被験者を含んだ全ての重症度 (Child-Pugh A、B 及び C) の肝機能障害被験者を対象に評価した薬剤が 8 剤、正常肝機能被験者及び重度以外の肝機能障害被験者 (Child-Pugh A 及び B) を対象に評価した薬剤が 2 剤であった。なお、被験者数は、正常肝機能被験者は 6~16 名、軽度肝機能障害被験者は 6~8 名、中等度肝機能障害被験者は 6~11 名、重度肝機能障害被験者は 4~8 名であった。一方、がん患者を対象とした試験では、正常肝機能患者及び全ての重症度 (軽度、中等度及び重度) の肝機能障害患者を対象に評価した薬剤が 1 剤、正常肝機能患者、中等度及び重度の肝機能障害患者を対象に評価した薬剤が 1 剤であり、重度以外の肝機能障害患者を対象に評価した薬剤が 3 剤であった。被験者数は、正常肝機能患者は 10~13 名、軽度肝機能障害患者は 7~14 名、中等度肝機能障害患者は 4~13 名、重度肝機能障害被験者は 1~18 名であった。

また、がん患者を対象とした試験では、5 剤中 2 剤が反復投与試験で評価された。3 剤は単回投与試験として実施・評価されたが、いずれも肝機能障害時の薬物動態評価後、有効性評価のパートへの移行や投与が継続可能な試験デザインであった。

用量に関しては、FDA ガイダンスでは、承認用量の使用が推奨されるものの、血中濃度の上昇に伴い患者のリスクが上がる懸念がある場合には承認用量以下の用量が適切である旨の記載があり、本調査では、がん患者を対象とした 5 剤中 1 剤を除いて、承認用量 (5 剤中 3 剤が承認用量を含んでいた) 又はそれ以下の用量が用いられており、肝機能障害の程度により用量を下げている薬剤もあった。承認用量より高い用量を用いている薬剤に関しては理由を審査報告書等から読み取ることはできなかった。また、健康成人を対象とした試験では、10 剤中 5 剤で承認用量より低い用量が用いられていた。承認用量を含む用量が用いられていたのは 10 剤中 4 剤で、肝機能障害の程度により用量を下げている薬剤もあった。なお、承認用量より高い用量を用いている薬剤が 10 剤中 1 剤あったが、理由を審査報告書等から読み取ることはできなかった。

なお、2019 年に発出された FDA ガイダンス (Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies, 2019) では、抗がん剤の臨床試験において、非臨床及び臨床試験データから患者での実施のリスクが低い場合には、肝臓を含む組織障害患者を含めて実施し、添付文書に反映させることが、臨床の現場で多くの患者に使用される際に安全かつ効果的な使用の推進につながることを、及び肝障害患者においては、Child-Pugh スコアが使用されることが多いが、スコアが正常であってもがんや炎症により肝臓での代謝が影響を受ける可能性があるため、肝疾患の既往歴や慢性的な飲酒の有無等の事前評価が重要であると記載されている。

3.8 腎機能障害患者 PK 試験

生物薬品および ADC においては、初回申請時に腎機能障害時における薬物動態の評価を目的とした試験を実施している薬剤はなかった。一方、低分子医薬品においては、腎機能障害時における薬物動態の評価を目的として試験を実施していたのは、24 剤中 10 剤であった。残りの 14 剤中 10 剤では、CTD や審査報告書内で、腎機能障害が薬物動態に与える影響は PPK 解析で評価されていた。また、それらの薬剤の多くは、腎排泄の寄与が小さいと考えられている薬剤であった。腎機能障害時における薬物動態の評価を目的として試験を実施していない薬剤のうち 4 剤は、初回承認申請時ではそれらの試験を実施予定又は現在実施中とのことであった。

腎機能障害時における薬物動態試験を実施した 10 剤中 3 剤ではがん患者を対象とし、7 剤では健康成人（腎機能以外は正常な非がん患者）を対象とした試験であった。なお、調査した薬剤の中に、初回承認取得時の適応に腎臓がんが含まれている薬剤はなかった。

2010 年に発出された FDA ドラフトガイダンス（Pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling, 2010）では、腎機能障害時の薬物動態を評価する方法として、Full PK Study Design（正常、軽度、中等度、重度及び透析を受けていない末期腎臓病患者を対象）及び Reduced PK Study Design（正常及び透析を受けていない末期腎臓病患者を対象）による評価が記載されている。なお、1998 年に発出された FDA ガイダンス（Pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling, 1998）では、Full PK Study Design（正常、軽度、中等度、重度及び透析を要する末期腎臓病患者を対象）及び Reduced PK Study Design（正常及び重度腎機能障害患者を対象）による評価に加えて、PPK 解析による評価も記載されている。調査した薬剤においては、腎機能はクレアチニンクリアランスで新旧ガイダンスの基準値に基づいて分類されており、10 剤中 7 剤で、Full PK Study Design に近いデザインが採用されており、正常、軽度、中等度、重度（及び血液透析を要する末期腎臓病）の 4 から 5 分類で試験を実施していた。健康成人を対象とした試験ではすべて単回投与で薬物動態が評価された。がん患者を対象とした試験では、1 剤は、Full PK Study Design を用い反復投与試験で薬物動態が評価された。残りの 2 剤は、正常、軽度及び中等度、正常、重度及び血液透析を要する末期腎臓病患者を対象とし、単回投与試験として評価され、いずれも腎機能障害時の薬物動態評価後、有効性評価のパートへの移行や投与が継続可能な試験デザインであった。被験者数は、各重症度別の中央値としてがん患者においては 7～13 名、健康成人を対象とした試験では 7～8 名であった。なお、調査した薬剤においては、2010 年のガイダンスに記載のある血液透析を受けていない末期腎臓病患者を対象とした試験は実施されていなかった。

3.9 薬物相互作用試験（治験薬が他剤に及ぼす影響）

臨床薬物相互作用試験（治験薬が他剤に及ぼす影響）は低分子医薬品では 24 剤中 12 剤、

生物薬品および ADC では Ramucirumab が併用薬である Paclitaxel との相互作用試験を実施していた。低分子医薬品で相互作用試験を実施した 12 剤のうち 9 剤では患者を対象とし、2 剤 (Vandetanib、Palbociclib) では健康成人を対象とし、1 剤 (Ruxolitinib) ではリウマチ患者を対象とした試験であった。さらに被験者数は 10 数名での実施が多く (11~45 名の範囲)、検討した治験薬の用量は 12 剤中全て承認用量 (一部低用量を含む) での実施であった。また、投与方法は反復投与が多く 12 剤中 9 剤で、単回投与が 3 剤 (Cabazitaxel、Vandetanib、Ruxolitinib) であった。また、相互作用評価のほとんどが CYP 阻害に関するものであり、特に 12 剤中 9 剤で CYP3A 阻害の評価が含まれていた。3 剤以上でのカクテルプローブ基質での評価が 12 剤中 3 試験 (Regorafenib、Enzalutamide、Vemurafenib)、2 剤のカクテルが 1 試験 (Ceritinib) 実施されていた。

3.10 薬物相互作用試験 (他剤が治験薬に及ぼす影響)

他剤が開発中の治験薬に及ぼす影響を評価する相互作用試験は、低分子医薬品では調査した 24 薬剤中 20 剤で実施されていた。そのうち、健康成人を対象としているのは 14 剤、がん患者を対象としているのは 6 剤であった。なお、健康成人を対象として相互作用試験を実施した薬剤に含まれる Ruxolitinib については、リウマチ患者を対象とした Methotrexate との相互作用試験も実施されていた。生物薬品では 2 剤で治験薬に及ぼす影響を評価しており、Ramucirumab では Paclitaxel との併用の影響を、Ipilimumab では Budesonide との併用の影響を評価していた。用量については、治験薬の代謝を強く阻害することが想定される場合などでは、曝露の増加を想定して承認用量よりも低い用量へ調整することが考えられた。実際、対象となる被験者集団が健康成人かがん患者かに関係なく、Cabazitaxel、Bosutinib、Dabrafenib、Ceritinib、Lenvatinib、Ponatinib、Ibrutinib、Ixazomib、Olaparib では、Ketoconazole 等の CYP3A4 阻害剤との併用では、承認された用量よりも低い用量を設定していた。被験者数については 8~41 名の範囲であり、10 数名もしくは 20 数名での実施が多かった。試験期間については、健康成人を対象とした試験では特に抗がん剤開発に特有と考えられる期間設定はみられなかったが、がん患者を対象とする臨床薬理試験では、全ての薬剤で PK 評価後に継続投与期間が設けられていた。なお、Ibrutinib や Olaparib のように、いくつかの阻害剤や誘導剤との併用の影響を生理学的薬物速度論 (PBPK) により予測していた例もみられた。

3.11 QT/QTc 評価試験

QT/QTc 評価試験が行われている医薬品は、低分子医薬品で 11 剤、生物薬品および ADC で 5 剤であった。QT/QTc 評価試験が実施されている割合を表 7 に、QT/QTc 評価試験対象あるいは Concentration-QTc 解析対象の内訳を表 8 にそれぞれ示した。

低分子医薬品では、健康成人を対象に QT/QTc 評価試験を行っている医薬品は 5 剤、そのうち ICHE14 (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

関する臨床的評価について) に則った Thorough QT 試験を実施している医薬品は 3 剤であった。加えて、患者を対象に QT/QTc 評価試験を行っている低分子医薬品は 6 剤であった。

一方、生物薬品および ADC では 5 剤が患者対象の QT/QTc 評価試験を行っていた。ICH-E14 Q&A (R3) の回答 6-3 に、高分子タンパク質やモノクローナル抗体は原則 QT/QTc 評価試験を実施する必要性が無い旨の記載があるものの、比較的多くの(調査対象の約半分の)生物薬品で QT/QTc 評価試験が行われていた。

QT/QTc 評価試験を実施せずに、Concentration-QTc 解析にて医薬品が与える QT/QTc への影響を評価している医薬品が、低分子医薬品では調査対象の約半分である 11 剤、生物薬品では 3 剤認められた。Modeling and Simulation の技術を活用し、有効性・安全性を評価した試験で QT/QTc 評価を実施する傾向が強まっていることがうかがえた。

QT/QTc 評価試験および Concentration-QTc 解析を行っていない医薬品が、低分子医薬品で 2 剤、生物薬品で 3 剤認められた。当該試験あるいは当該解析を実施しなかった理由や事情について、CTD に記載のある医薬品はそれを抜粋したものを、記載のない医薬品は推定を以下に列記した。

- Streptozocin : CTD・審査報告書に当該理由の記載はない。本医薬品は US で 1982 年に承認取得されていることから、市場での使用経験が豊富であることが当該理由と推定した。
- Forodesine Hydrochloride : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) で規定されている Grade 3 以上の副作用が国内外の臨床試験で発現していることを考慮すると、他の抗がん剤と同様に、国内での健康成人を対象とした QT/QTc 評価は困難であると考え、難治性の PTCL 患者を対象として有効性及び安全性を評価する臨床試験 (FDS-J02 試験) で評価することとした。(CTD2.5.3.8.1 より)
- Ipilimumab : Ipilimumab の安全性プロファイルや試験対象集団 (進行期悪性黒色腫患者) を考慮し、ICH E14 ガイドラインの勧告 [陰性対照 (プラセボ)、陽性対照 (モキシフロキサシン) 及び治療用量を超える用量を用いること] に従った QT/QTc 評価試験は実施しなかった。(CTD2.7.2.2.5 より)
- Pegfilgrastim : 米国及び欧州において 2002 年に承認を受け、世界 105 の国と地域 (2013 年 1 月 31 日現在) で承認され、市販後 (臨床試験を除く) に KRN125 を投与された患者は約 435 万人と推定されるが、企業中核データシート、米国及び欧州の添付文書に QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関する記載はない。(CTD2.5.3.5 より)
- Alemtuzumab : 日本人患者を対象とした第 I 相試験 (CAMCLL07709 試験) では登録された 6 症例において臨床的に問題となる ECG 所見は認められず、抗体医薬の特性より QT/QTc 間隔延長影響がある可能性は低いと考えられることから、QT/QTc 評価試験を実施しなかった。(CTD2.5.3 より)

表7 QT/QTc 評価試験が実施されている割合

	低分子医薬品 (剤)	生物薬品 (剤)
調査対象医薬品	24	11
健康成人を対象としたプラセボ・陽性 対照・supratherapeutic doseを含む Thorough QT/QTc評価試験	3	0
健康成人を対象としたプラセボ・陽性 対照を含むQT/QTc評価試験	1	0
健康成人を対象としたIntensive QT/QTc評価試験	1	0
患者を対象としたIntensive QT/QTc評 価試験	6	5
有効性・安全性を評価した試験内での Concentration-QTc解析	11	3
QT/QTc評価試験およびConcentration- QTc解析を行っていない	2 (Streptozocin, Forodesine Hydrochloride)	3 (Ipilimumab, Pegfilgrastim, Alectinib)

ただし、低分子医薬品の患者を対象とした Intensive QT/QTc 評価試験のうち、Olaparib の QT/QTc 評価は副次的評価項目として行われている。

表8 QT/QTc 評価試験対象あるいは Concentration-QTc 解析対象

QT/QTc評価試験対象	低分子医薬品 (剤)	生物薬品 (剤)
健康成人	5	0
患者	6	5

Concentration-QTc解析 対象	低分子医薬品 (剤)	生物薬品 (剤)
健康成人	0	0
患者	11	3

QT/QTc 評価試験の被験者数を表 9 に示した。

ICHE14 に則った Thorough QT 試験は 47～64 名で実施されており、3 剤の低分子医薬品の間に大きな差はなかった。一方、患者を対象とした Intensive QT/QTc 評価試験の被験者数は、低分子医薬品では 30～128 名、生物薬品では 37～84 名と医薬品間でそれぞれ大きな違いが認められた。

表 9 QT/QTc 評価試験の被験者数

	低分子医薬品 (最大例数／最小例数)	生物薬品 (最大例数／最小例数)
健康成人を対象としたプラセボ・陽性対照・supratherapeutic doseを含む Thorough QT/QTc 評価試験	64／47	—
健康成人を対象としたプラセボ・陽性対照を含む QT/QTc 評価試験	110	—
健康成人を対象とした Intensive QT/QTc 評価試験	24	—
患者を対象とした Intensive QT/QTc 評価試験	128／30	84／37

QT/QTc 評価試験における投与回数（単回 or 反復）を表 10 に示した。

健康成人対象の QT/QTc 評価試験は単回投与での実施、患者対象の QT/QTc 評価試験は反復投与での実施と明確に傾向が分かれた結果となった。

表 10 QT/QTc 評価試験における投与回数（単回 or 反復）

投与回数	低分子医薬品		生物薬品	
	単回（剤）	反復（剤）	単回（剤）	反復（剤）
健康成人を対象としたプラセボ・陽性対照・supratherapeutic doseを含むThorough QT/QTc評価試験	3	—	—	—
健康成人を対象としたプラセボ・陽性対照を含むQT/QTc評価試験	1	—	—	—
健康成人を対象としたIntensive QT/QTc評価試験	1	—	—	—
患者を対象としたIntensive QT/QTc評価試験	—	6	—	5

QT/QTc 評価試験の最大用量（初回承認用量との比較）を表 11 に示した。

健康成人対象の QT/QTc 評価試験では、低分子医薬品の 5 剤中 4 剤が初回承認用量より高い用量を用いていた。患者対象の QT/QTc 評価試験では、多くは初回承認用量と同じ用量を用いていたが、一部の生物薬品（2 剤）では初回承認用量より高い用量を用いていた。

表 11 QT/QTc 評価試験の最大用量（初回承認用量との比較）

最大用量	低分子医薬品		生物薬品	
	初回承認用量 と同じ（剤）	初回承認用量 より高い （剤）	初回承認用量 と同じ（剤）	初回承認用量 より高い （剤）
健康成人を対象としたプラセボ・陽性対照・supratherapeutic doseを含むThorough QT/QTc評価試験	—	3	—	—
健康成人を対象としたプラセボ・陽性対照を含むQT/QTc評価試験	1	—	—	—
健康成人を対象としたIntensive QT/QTc評価試験	—	1	—	—
患者を対象としたIntensive QT/QTc評価試験	6	—	3	2

QT/QTc 評価試験の最大用量が初回承認用量より高い医薬品を表 12 に示した。

健康成人対象の QT/QTc 評価試験で初回承認用量より高い用量を用いていた 4 剤（4 剤とも低分子医薬品）のうち、3 剤は健康成人対象の用量漸増試験にて当該単回用量の忍容性を予め確認していた。一方、Lenvatinib mesylate は CTD・審査報告書からは 32 mg の忍容性に係る記載は見つけられなかった。患者対象の用量漸増反復投与試験（外国 101 試験）にて 25 mg 一日一回投与が MTD となったことを踏まえると、単回投与であれば 32 mg は安全性確保の面で投与可能と判断されたと推察されるが、正しい情報は不明であった。

患者対象の QT/QTc 評価試験で初回承認用量より高い用量を用いていた 2 剤（2 剤とも生物薬品）のうち、Ramucirumab は患者対象の MTD を予め確認し、それ以下の用量を用いて QT/QTc 評価試験を実施していた。Aflibercept Beta は明確な MTD は定めていなかったものの、患者対象の用量漸増試験に基づいて定めた第 II 相試験推奨用量を QT/QTc 評価試験に用いていた。

表 12 QT/QTc 評価試験の最大用量が初回承認用量より高い医薬品

低分子医薬品/健康被験者対象試験	初回承認用量	QT/QTc評価試験の最大用量	単回投与で忍容と認められた最大用量	備考
Ruxolitinib	5~25 mg	200 mg	200 mg	健康被験者対象の単回用量漸増試験（外国131試験）にて、200 mgまでの忍容性を確認
Pomalidomide	4 mg	20 mg	50 mg	健康被験者対象の単回用量漸増試験（外国1398/132試験）にて、50 mgまでの忍容性を確認
Lenvatinib mesylate	8~24 mg	32 mg	—	固形癌又はリンパ腫患者対象の用量漸増反復投与試験（外国101試験）にて、25 mg QDをMTDとした。当該試験結果より、単回であれば32 mgは投与可能と判断されたと推察されるが、正しい情報は不明
Vandetanib	300 mg	700 mg	1200 mg	健康被験者対象の単回用量漸増試験（外国D4200C00012試験）にて、1200 mgまでの忍容性を確認
生物薬品/患者対象試験	初回承認用量	QT/QTc評価試験の最大用量	MTD	備考
Ramucirumab	8 mg/kg	10 mg/kg	13 mg/kg	進行固形癌患者対象の週1回投与の用量漸増試験（JBM試験（CP12-0401）、海外）にて、MTDは13 mg/kgとされた
Aflibercept Beta (Genetical Recombination)	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg 以上	固形癌患者対象の3週1回投与の用量漸増試験（TCD6120、海外）にて、第II相試験推奨用量として「6 mg/kgを3週間間隔の投与」と結論付けられた

4. まとめ

今回の調査の結果、抗がん剤の臨床薬理試験について、以下の内容が明らかとなった。

低分子医薬品

- ・非がん領域と同様に、多くの薬剤で食事の影響試験、マスバランス試験、腎機能・肝機能障害患者における薬物動態試験、薬物相互作用試験が行われていた。
- ・QT/QTc 評価は、QT/QTc 評価を主目的とした試験での評価、または有効性・安全性評価を主目的とした試験内での評価の両者が見られた。
- ・単回投与試験は、多くが健康成人を対象として試験が実施されていた。
- ・患者で臨床薬理試験を実施する際には、患者への利益（治療のベネフィット）のため、被験者の希望により臨床薬理評価が終了した後も投与が継続可能なプロトコルで実施、あるいはロールオーバー試験に移行していた。

生物薬品または ADC

- ・QT/QTc を評価した試験を除き、臨床薬理試験はほぼ実施されていなかった。

また、低分子医薬品、生物薬品および ADC に共通した内容として、臨床薬理試験の多くは海外で実施した試験が使用されており、一部の薬剤では食事の影響試験および QT/QTc 評価は日本人を対象として実施していた。日本人を対象とした PK 試験を実施した薬剤も認められた。また、臨床薬理試験の実施に加え、PPK 解析、PBPK 解析及び Concentration-QT 解析など、モデルの活用事例が多く見られた。

5. 引用文献

1. Ahmed M. A.. Pivotal consideration for optimal development of healthy volunteers in oncology drug development. Clin Transl Sci 13, 31-40 (2020).
2. Iwamoto M. Use of healthy volunteers drives clinical oncology development decision making. Clin Pharm Ther 92, 571-574 (2012).

6. 関連ガイドライン

国内

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

医薬品の臨床薬物動態試験について

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン

ICH

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

M3 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の実施について

のガイダンス

S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床試験に関するガイドライン

FDA

Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies

Expansion cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics

Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs

Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations

Clinical Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions

In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions

Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling

Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling

EMA

Evaluation of anticancer medicinal products in man

Evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function

Evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function

Investigation of bioequivalence

Investigation of drug interactions

臨床評価部会 KT8 臨床薬理試験サブチーム

資料作成者

大塚製薬（株）	金 盛烈	（リーダー）
第一三共（株）	清水 貴子	（サブリーダー）
旭化成ファーマ（株）	尾瀬 淳	
エーザイ（株）	仲井 健也	
MSD（株）	吉次 広如	
鳥居薬品（株）	二宮 憲子、玉置 尺尋	
ノバルティスファーマ（株）	本間 渉	
バイエル薬品（株）	谷河 賞彦	

監修

部会長 担当	近藤 充弘	大塚製薬（株）
副部会長	今井 康彦	ブリストル・マイヤーズ（株）
推進委員	市原 伴子	中外製薬（株）

以上の資料作成に当たり、本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。