

緊急セミナー

『臨床治験における抗菌薬の有意性』

司 会：熊澤 淨一（九州大学泌尿器科教授）

小林 宏行（杏林大学内科教授）

本セミナーは1994年6月9日、日本化学療法学会主催、日本抗生物質学術協議会後援のもとに開催された。その形式は以下のごとくであるが、話題提供に対して各コメンテーターをはじめ会場の多くの参会者から発言をいただいた。ここに司会者の責任としてまとめさらに当日のアドバイザーとしての紺野昌俊理事長の助言を付し以下のごとく報告する。

話題提供(1):

特定菌種を目標とした第4相試験における問題点について

提供者（熊澤淨一）

話題提供(2):

比較試験における有効性の評価とその問題点

提供者（小林宏行）

コメンテーター:

副島 林造（川崎医科大学呼吸器内科教授）

守殿 貞夫（神戸大学泌尿器科教授）

岩田 敏（国立霞ヶ浦病院小児科医長）

小野寺昭一（東京慈恵会医科大学泌尿器科助教授）

後藤 元（都立駒込病院呼吸器内科医長）

国井 乙彦（帝京大学内科教授）

嶋田甚五郎（聖マリアンナ医科大学微生物教授）

砂川 慶介（国立第二病院小児科医長）

アドバイザー:

紺野 昌俊（帝京大学医学部名誉教授）

はじめに

申すまでもなく新薬の開発は、製薬企業、基礎研究者、臨床治験担当医師、さらには行政機関など各専門分野の検討と評価を経て、これがなされているわけである。もちろんそれぞれの立場からそれぞれ観点到に差異があることは当然であるが、その根本となる理念は有益と思われる薬剤を開発し、人類の健康に寄与するという点で一致しなければならない。

しかしながら当今、抗菌剤の開発において、実際の治験担当医師と新薬調査会を含めた行政機関との間で、必ずしも一致したコンセンサスが得られていないような事態が生じているようである。

このような背景をふまえて、本セミナーはまず、実際に臨床治験を担当している医師からの意見をまとめ、今後の治験のあり方およびその評価法などに関して、よりよい方策の検討に資すべく開催された。なお、本セミナーはあくまでも実際に抗菌剤開発にたずさわっている臨床治験担当医師側からの意見の聴取を目標としたものであり、問題点も「特定菌種を対象とした第IV相試験」および「呼吸器感染症比較試験における有意性の評価」の二点にしぼって行われたものである。以下にその結論を要約する。

I. 特定菌種を対象とした第IV相試験における問題点

すなわち「特定菌種について適応は認めるが、第IV相試験においてその臨床的有意性を検討する」という、つまり許認可の際に特定の義務付けを課した点である。このことは、「抗菌剤の許認可に際して、抗菌力などの点からまず許可はするが、臨床成績が不十分であるからその裏付けをもう少しきちんとしなさい」というようないわば行政機関の配慮によるものと考えられる。この点からすれば、かなり実際上の運用に近い卓越した見識とも受け止められよう。しかしながらこれを臨床領域へ還元した場合、その実施に当たっていくつかの問題点が挙げられる。これらの問題はそもそも抗菌剤の適応が患者と菌種の2本立てになっていることに起因するものとみられるが、このような付帯条件は時として問題を惹起する。とくに特定菌種が希少菌種であった場合、いかにこれを実施するかとの問題がある。つまり、

1. 必要性について

実地臨床において、抗菌薬の選択は起炎病原体に対するMICが第一条件となっている。さらに、特定菌種というものは個々の症例背景が複雑であり難治性な例に検出することが一般的には多く、かかる例を対象に臨床治験を行っても、得られた有効率は決して大きな意味をもつものではない。したがって臨床的有効性を第IV相試験で確認する必要性の意義は少ないと考えられる。

むしろ、これら菌種に対する当該薬剤を含めた感受性推移などの成績が実地臨床の上では参考になるものであり、かつまた実際の治療の場においてはこれで十分だとする考え方が支配的である。

2. 実施方法について

特定菌種について開発課程と同様な第IV相試験を義務付けた実施すること自体に問題がある。すなわち、同一内容と同一操作を有する臨床治験でありながら、配分される治験費用には格段の差があるということがまず挙げられよう。第IV相試験は市販後に課せられたものであり、治験費用などの点は、公正取引委員会規約に規制され、また同規約の上から少なくとも国立大学においては現在のところその実施は不可能である。

一方、現行の第IV相試験でもっとも大規模なものはアルベカシンで行われている。もともと本剤は広域菌種を対象に申請されたものでありながら、許認可の課程でMRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) に適応がしばられて、承認された。しかしながらその条件としてMRSAにたいする報告義務が課せられた。その治験はMRSAフォーラムという形で実施されている。この場合はむしろ例外的である。すなわち、MRSAという社会的背景と学問的興味が一致し、その試験はきわめて有意義なものと解され、ある意味では理想的な第IV相試験ということになろう。しかしながら単に許認可の条件を満たすためにのみに、かかる大規模な試験を指定されたすべての特定菌種に対して行うことは問題が残ろう。

3. 評価について

すでに述べたごとく、特定菌種が出現する疾患は、基礎疾患の保有や免疫抑制剤使用など症例背景が複雑であり、かりに試験を行い有効率が示されたとしても、その数値はむしろ用いられた対象症例の背景に左右されることが多く、抗菌剤の薬効評価とは一歩へだたりを有するものであり、実地臨床の上での参考になりがたい。

4. 小括

以上をまとめると、大方の意見は本試験には否定的であった。かかる試験はむしろMRSAの例にみられるごとき、社会的必要性和学問的価値が一致した場合にのみはじめて行われるべきであり、単に行政機関の型を整えるとみられるような発想のみで、許認可の付帯条件として指示されるべきものではない。また、かかる指示は例外的にはみられたとしても、少なくとも従来にはなかったことであり、適応疾患に対する有効性、あるいは適応菌種に対する有意な抗菌力のいずれかが認められれば、許認可の段階で適宜判断されるべきことであろう。

この点、製薬企業を通して臨床治験を付加するというよりも、むしろ行政機関が治験担当医師などの意見を直接聴取したうえでことにあたる姿勢が望まれる。

II. 第III相比較試験における有効性の評価とその問題点—呼吸器感染症—

呼吸器感染症を対象とした比較試験は、対象疾患の選定、個々の症例の評価など従来に比較し、むずかしい点が増加しつつある。これに関して、治験担当医師はそれなりの立場から個々の点で改善を行ってきたが、一般的にその対処は十分とはいえなかった。また少なくとも学会レベルで諸家の意見を集約するというような企画は今までみられなかった。本セミナーではこのことに関して種々の点が浮き彫りにされた。なおこのセッションにおける討議は、あ

らかじめ治験担当 70 施設から回収されたアンケートにもとづきなされたものである。

1. 対象症例の選択について

1) 治験実施機関の問題点

近年、医療構造の変化にもとづき、とくに専門医師が常在する基幹病院は特定機能化の傾向にあり、入院する呼吸器感染症のほぼ 80% 以上の症例の背景が複雑化しつつあるのが現状である。とくに肺炎例では基礎疾患の保有、抗腫瘍剤や免疫抑制剤の運用などの上に本症が発生した例が多い。つまり、取り扱う疾患の内容構造の変貌である。かかる症例をも対象に含めて、背景因子を均質化した集団での治験を実施することはきわめてむずかしい。したがって、基幹病院での肺炎を中心とした比較試験の実施は近い将来不可能に近くなるといえよう。一方、市中の第一線病院では単純症例も多いが、専門医師不在というような GCP 基準と相いれない点が存在する。

2) 治験薬投与開始の問題点

抗菌剤治験の特徴は、その治験開始の緊急性の点から患者来院時に対象条件適合を推定した上で投与が開始されるということである。このことは、他の領域の薬剤治験と大きく異なる点であり、wash out 期間あるいは症例背景を十分に把握してからの治験への導入というような時間的余裕がない。したがって、当然のことながら、治験薬開始後になり薬効評価に若干とも影響するであろうさまざまな要因が判明することが少なくない。加えて症例背景の複雑化はこのような問題をさらに助長している。一方、「一般ガイドライン」から、第 III 相比較試験はなるべく症例の幅を広げるという目的をもった試験デザインがくまれており、対象症例選択条件は脱落例を最小限に留めるべく、最大公約数的な幅をとらざるを得ない。つまり実際にはヘテロジナスな集団に対して群間比較がなされているわけである。実際の治験において採択された症例の中にも、10~20% は後になって薬効評価不適症例であったとする治験担当医師の自己反省的な回答が多かった。この傾向は、慢性気道感染症という慢性疾患よりも、むしろ肺炎というような急性疾患でより著明であった。これらの点から、入院して注射剤が用いられるべき肺炎を対象とした第 III 相比較試験の有効率は背景因子に左右されることが多く、またこの問題の回避は治験実施の上からきわめてむずかしい。

3) 治験担当医師による問題点

治験といえども臨床診療の一環であり、患者への不利益性はゆるさるべきではない。対象条件の範囲内においても、58% の医師は両薬剤ともに治療効果が期待できる患者のみを選択するとしており、38% の医師は対象条件内であれば無作為に選択すると答えている。前者は倫理的立場に、後者は科学的立場により重点をおいた選択といえる。結果的に前者が多くなるほど両群の有効率は高くなるわけであり、とくに近年この傾向は強い。評価にあたっては、このような高い有効率のもとの有意性が求められるわけである。しかしながらこのような場合、無効例は現実には 1 群 10 例程度となるが、これら無効例の場合は背景に複雑な要因を有することが多い。このちょっとした偏りに対して、評価として統計学的な処理が行われるわけである。つまり、厳密な統計処理を行う以前の段階で、個々の症例が統計処理に耐えるか否かということがむしろ問題である。すなわち得られた成績は倫理性にもかかわる問題であり、科学性という面のみで安易に解決できない。

2. 試験結果の評価とその処理

試験結果について正しい統計処理が行われ、客観的に評価されるということは極めて重要であり、とくに第三者を説得するには好都合な方法である。

しかしながら、症例選択の段階ですでに述べたごときさまざまな因子が混入していることがあり、さらにこの排除は不可能とはいえなくとも、きわめて困難であることは治験担当医師の一致した考えであった。したがって、症例の背景が同等性検証に十分認容できるか否かということが問題であろう。事実、同等性検証に関して、現在の試験成績を背景とした場合、絶対的意義を持つ 10%、評価法の一つである 71%、臨床的には必ずしも適合できる評価法ではない 15% との回答が得られている。このことは、今後の試験デザインの組み立てはともかくとして、現行の治験結果に直ちにこれを適用することの危険性を示唆したものであると考えられる。

さきにも述べたとおり、近年における呼吸器感染症比較試験の成績は両群とも 80% 以上というような高い有効率が示されている。すなわち無効例が少なく、その多くは投与開始時には検出し得なかった難治性因子の介入がみられた例である。そのちょっとした偏りが両群間での有効率を左右することが多く、有意差検定で「NS」となるが、時に同等性を立証しえないこともみられる。もしも同等性検証が許認可の最優先条件となるとすれば、抗菌剤の評価においては相当の危険性がないわけではない。また実際に治験を担当した医師の意見は、両群を通じて 80% 以上の高い有効率が示されれば同等性検証の有無にかかわらず市販されてもまったく問題がない 48%、多少問題があるが市販されてもかまわない 40% であり、市販されるべきではないは 8% のみであった。

ここに統計ガイドラインの適用と臨床医の常識の間に大きな discrepancy が見られるのである。したがって、今

回の時点で治験担当医師側から行政審査機関に望むことは、抗菌剤治験の投与開始時点での種々な要素をも勘案し、少なくとも同等性検証を許可の必須条件とするのではなく、「評価法の一つ」として運用上の配慮を望むわけである。また、調査会の機構はそれぞれの薬剤の特徴から4分科されており、このこと自体は、それぞれの各調査会で薬剤、試験方法の特異性などに応じて審議することを目的としたものと受け止められ、当初から各調査会が画一的姿勢で審査に臨むこと自体理解しがたく、一考を望むものである。

3. 比較試験制度向上について

抗菌剤の場合、症例選択上の際いろいろむずかしい点があることをすでに述べた。ちなみに、実際の治験担当医師は、当該薬剤に対する第II相までの自己の経験も含めて、実際に行われた第III相試験結果に対して、十分反映している8%に対して、必ずしも反映していない31%であった。つまり、第III相試験の重みづけへの認識は周囲が期待しているほど重くないのである。このことは、抗菌薬の第III相比較試験そのもののあり方をもう一度原点から再考慮しなくてはならない重要性を示唆しており、今後の施行にあたっては思い切った改革が必要であろう。

1) 施設、担当医の意識向上

本セミナー開催中、すでに「臨床治験に対する一部医師の安易な態度」が問題として取り上げられた。かかる医師の参入は、制度向上という目標を根底からゆるがすものであり、今後、治験施設担当医師の選定には十分留意しなければならない。

2) 対象症例選択上の問題

「来院時治験薬使用開始」という抗菌剤の特性から、基幹病院における患者構成上均質化された集団における群間比較はその実施にほど遠くなりつつある。この点を延長すれば少なくとも注射剤が対象となるような肺炎における比較試験は困難となろう。

また、現行の「細菌性肺炎」は、マイコプラズマ、PAPなどいわゆる異型肺炎を除外したものが、単に「細菌性肺炎」と診断されているわけであり、このこと自体は学問的にも成立しない考えである。真の有意性を探索・評価するには、たとえ脱落例は増えても菌陽性例のみの集計などにすべきことも考えるし、また対象条件の厳密な遵守もあげられよう。このことは薬効評価として薬剤の特異性を求める上でも、また学問的にも価値があると思われる。しかしながらこの方法の実施にあたっては、起炎菌検出率30%前後ということなどの現実の成績、さらには治験薬投与開始後に判明した諸因子による脱落例も増加し、結果的には莫大な数の症例集積とこれに伴う時間的損失を覚悟しなければならない。今後検討すべき課題である。

3) 有意性の検出

先の理論も含めて、現行の比較試験はある患者に対する治験薬の総合的薬効評価を求めているのであり、必ずしも個々の薬効が有している特有な有意性のみならず焦点をおいた試験とはいいがたい。したがって、薬剤が有する最も重要な特徴がまさに隠されてしまった成績になる危険性がないわけではない。

今後の解析は、II～III相試験の中からその薬剤の有意性が見出だせるような試験デザインにするなどの改善策が考えられる。しかしながら、あまりにも個々の有意性のみならず固執するとかりにその治験薬の有意性を検出できたとしても、薬剤としての全体像が漠然としてくるなどのデメリットも伴うことを考慮しなければならない。これらの点はガイドラインなどの整合性も含めて、臨床面でもよく討議しなくてはならない問題である。

おわりに

以上、6月9日に施行された緊急セミナーにおける討議を要約した。

臨床サイドの治験担当医師が一堂に会してこの種の問題が討議されたことは今までになかったことである。従来、日本化学療法学会としては、「学会たるもの行政機関などへの積極的接近ははかるべきではない」という態度が貫かれてきた。しかしながら、今日の抗菌薬開発から上市までの一連の経緯を顧みれば、いろいろな問題が出現している。すなわち現行のガイドライン(案)に照合しても、抗菌剤の場合はそのMIC、体内動態からある程度実地臨床でのdrug positioningが推定できることが多く、単に用量設定試験などに精力をそそぐことなどは決して合理的な方法ではない。むしろ、抗菌剤そのものは今後多彩な疾患を有し、多様な薬剤が使用されている例にも用いられることが増加する可能性が推せられ、このような点から安全性、とくに他剤とのinteractionなどに十分な検討が必要であろう。

以上が抗菌薬開発にたずさわる臨床治験担当医師の考えをまとめたものであり、より良い開発と評価を願いつつ製薬企業、行政機関など関係諸機関の理解を強く望むものである。

緊急セミナー

“抗菌薬に関する臨床治験における有意性”
に対するアドバイザーとしての助言

日本化学療法学会理事長

帝京大学医学部名誉教授 紺野 昌俊

§ はじめに

この度、本セミナーの司会をされた、九州大学医学部泌尿器科・熊澤淨一教授と杏林大学医学部第一内科・小林宏行教授より頭記のような「まとめ」が寄せられた。

その意とするところは、世界に類を見ない本邦の優れた医療制度の元では、抗菌薬は日常診療の中で極めて広く用いられており、欧米諸国に見られるような特定の病原細菌による典型的な感染症例に遭遇する機会は絶無に近く、結局のところ極めて複雑な病態を有する患者において、治験を行わざるを得ないということである。この認識は、本邦において抗菌薬の治験を行う際には極めて重要なことであり、この前提に立たない限り、日本における抗菌薬の有意性を見出すことはできない。

§ 本邦における抗菌薬の治験の特殊性

抗菌薬そのものは、申すまでもなく直接ヒトに作用するものではなく、ヒトに寄生する細菌に作用するものである。しかし、臨床効果そのものはヒトが示す生体反応によって判定しなければならない。それが、感染症特有の病態であって、被験者が複雑な病態を有している際には、臨床反応もまたマスクされ、そのような症例の臨床効果から抗菌薬の優劣を判定してよいのかという問題が内在する。

また、このことは目下のところ日本の医療制度が示す特異的な現象のように捉えられているが、よくよく考えると、欧米諸国においても人口の高齢化と共に医療保険制度が更に進み、抗菌薬が潤沢に使用されるようになってくれば、いずれ避けて通ることはできない問題である。

ことに、最近のように緑膿菌や嫌気性菌をも含めた極めて広範囲な微生物に対して、極めて優れた抗菌力を示す抗菌薬においては、上述した複雑な患者の病態を考慮にいれても、多くの患者においては多少期間は長くなるとしても、抗菌薬の使用によって死から免れ、殆どの抗菌薬が臨床的に得られる極限に近い高い臨床効果を示すに至っている。つまり、そこでの有意性を統計的に処理したとしても、果たして、それが臨床における抗菌薬の優劣を決める決め手にはならないということである。

§ 抗菌薬の治験に関するガイドライン

熊澤・小林両教授は、昭和62年9月、厚生省が事務連絡として日本製薬団体連合会に示された「抗菌薬の適応のガイドライン(改正)」(案)(以下「新抗菌薬ガイドライン」(案)と略)の作成に関与された本学会会員に対する多少の遠慮もあったようで、本セミナーの「まとめ」の中では明瞭に示しておられないが、昭和61年度に厚生省科学研究費(班長・桑原章吾)によって作成された上記「新抗菌薬ガイドライン」(案)が、案のまま一人歩きしてしまっている問題も、この問題に深くかかわり合っている。

例えば、「新抗菌薬ガイドライン」(案)に記載されていない第2相での用量設定試験が、あたかもそれに則った如くに、全国規模で行われている。治験例数が多いといっても各施設が行う治験例数が極めて少ない際には、問題は希薄になるばかりで、信頼度は低く、労のみ多く効は少ないの感は免れない。上述したような、様々な意見が生ずる根源になっているというべきであろう。

「新抗菌薬ガイドライン」(案)では用量設定試験は少なくとも3施設以上での施設間比較をすることが骨子となっている。加えて可能な限り1施設内でも群間比較ができることが望ましいとなっているが、特にその統計処理法や症例数については規定していない。上記(案)は、平成4年に公表された「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」

以前に作成されたものであり、「新抗菌薬ガイドライン」(案)は案のままであったとしても、現実に即した合理的な細則は定められるべきであろう。

一方、この「新抗菌薬ガイドライン」(案)に記載されている症例数についても、もはや現実的でなくなってきているという問題もある。「新抗菌薬ガイドライン」(案)も案のまま、既に8年を経過しようとしている。審査に必要な症例数についても、早急に再度の検討が必要な時期にきていると考える。

§新しい抗菌薬評価法と国際間でのハーモナイゼーション

本学会では、日米欧3極間のハーモナイゼーションを念頭におきながら、上述したような事も踏まえて、抗菌薬の臨床効果判定法についての特別委員会を設置し、目下再度の検討を行っているが、この検討にあたっては是非とも厚生省からの意見も反映すべきものと考え、その内諾をも得ている。また、より複雑な症例における細菌学的検討について、各企業が行う治験の中において、多角的な検討を精力的に行うよう要請しているところである。

従って、今後提出される治験については、順次このような多角的検討が詳細に行われていくものと確信しているが、既に治験が修了したものについては、随時過渡的な判断をしていく必要があるように考える。本学会は、来年の6月までの間に、前記抗菌薬の臨床効果判定法については一応の結論を出し、欧米両極において、抗菌薬の臨床評価法を直接検討された専門家の方々を招き、一堂に会してシンポジウムを開催する予定にしている。