

【原著・臨床】

新規抗微生物薬の臨床評価法における日欧の比較

—アイルランドと本邦の慢性気道感染症例の差について—

二木 芳人¹⁾・青木 信樹²⁾・小林 宏行³⁾・長島 正人⁴⁾・松森 浩士⁴⁾¹⁾川崎医科大学呼吸器内科*²⁾信楽園病院内科³⁾杏林大学第一内科⁴⁾ファイザー製薬(株)第4臨床開発部

(平成12年7月27日受付・平成12年8月9日受理)

近年、新規抗菌薬の臨床開発に際して、ブリッジング試験が実施される機会が増加している。その場合、特に問題となるものにわが国の慢性気道感染症と欧米の慢性気管支炎の急性増悪、それぞれで評価される症例間の相違が挙げられる。この点は、しばしば欧米の研究者と討議されてきたが、明確な比較をすることが今後のわが国の抗菌薬臨床評価法を考える上できわめて重要と思われ、本検討を実施した。今回、trovafloxacin 第3相試験に参加し、慢性気管支炎の急性増悪症例を数多く経験しているアイルランドの1施設(O'Doherty Clinic, Wexford, Ireland)を訪問し、現地の担当医、放射線科医師と診断、重症度、組み入れ基準などを症例ごとに検討し、わが国の基準と比較した。18症例の詳細な検討では、慢性気管支炎の急性増悪は臨床的診断であり、臨床経過と膿性痰の存在およびそのグラム染色鏡検結果がもっとも重要視されている。わが国の基準で必要とされるCRP値や白血球数あるいは発熱の有無などは評価されていない。この結果全体としてわが国の症例よりやや軽症例が多い。一方、胸部X線の検討では、陈旧性肺結核や肺気腫あるいは気管支拡張症などの器質的障害を有する症例も5例あり、純粋な慢性気管支炎のみが対象となっていないことが明らかであった。ただし、嚢胞性肺線維症は含まれず、また、緑膿菌の持続排菌例なども含まれていない。また、喀痰グラム染色の重視から起炎菌の判明率は高かった。今回の比較検討症例は限られた例数であったが、原則的に欧米の慢性気管支炎の急性増悪とわが国の慢性気道感染症との症例間では類似性が高く、大きな差異は重症度がわが国でやや高い方に偏るのではないかと考えられた。

Key words: 慢性気管支炎、急性増悪、臨床評価法、日欧の比較

国内における抗菌薬の開発は「抗菌薬薬効評価のガイドライン」(平成10年8月25日 医薬審第743号)にもとづいて、第I相試験、前期第II相試験、後期第II相の用量検討試験および第III相の比較試験と段階を迫って実施した上で承認申請を行ってきた。一方、日本を含む各国において、臨床試験の国際的な重複を最小限にして、患者へ有益な医薬品を迅速に提供することが必要であると考えられている。しかしながら、民族的要因が医薬品の効果、安全性および用法用量に影響を与えるとの懸念から、これまで各国内で重複した臨床試験が実施されてきた。この問題を解決するために1992年以来、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization 以下「ICH」)において、医薬品の作用に与える民族的要因の影響を科学的に評価し、外国臨床試験データの利用を促進するための方策が検討されている。その合意結果が「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(ICH-E5)」(平成10年8月11日 医薬審第672号)厚生省医薬安全局審査管理課長

通知として公表され、また、「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」(平成10年8月11日 医薬審第739号)が厚生省医薬安全局長より通知された。本ガイドライン(E5)によれば、外国臨床試験データが外挿可能な場合、国内で必要とされる臨床試験の一部を実施せず、外国臨床試験データで代用することが可能となった。この外国臨床試験データを利用するために必要とされる試験がブリッジング試験である。

感染症に対する抗菌薬の有効性評価において、臨床分離株に対する感受性が外国と日本で差がない場合には、用いられるエンドポイントや対照群の選定についての考え方が日本と諸外国でほぼ共通しているため、外国の臨床試験データを国内における承認申請の評価資料として利用できる可能性が高いとされている。

特にすでに海外で多数の臨床試験を実施してきた抗菌薬においては、人種差の要因がほとんどなく、また適応菌種に対する効力に地域差が見られない場合、それらのデータを他地

域で相互利用することは比較的容易であると考えられる。

ブリッジングのためには、外国で実施された臨床試験と同じ疾患について国内でも類似した試験を実施し、得られたデータが類似していることを示す必要があると考えられる。ブリッジング試験の対象疾患としては、国内のガイドラインでは比較試験が要求されている主軸となる疾患の1つである呼吸器感染症が適切であろう。

その場合、特に問題となるものにわが国の慢性気道感染症と欧米の慢性気管支炎の急性増悪、それぞれで評価される症例間の相違が挙げられる。この点は、しばしば欧米の研究者と討議されてきたが、明確な比較をすることが今後のわが国の抗菌薬臨床評価法を考える上できわめて重要と思われる。そこで、すでに21か国で承認を得ている trovafloxacin 第3相試験に参加し、慢性気管支炎の急性増悪症例を数多く経験しているアイルランドの1施設 (O'Doherty Clinic, Wexford, Ireland) を訪問し、現地の担当医、放射線科医師と診断、重症度、組み入れ基準などを症例ごとに検討し、わが国の基準と比較した。

I. 材料と方法

1996年から1997年の期間に Trovafloxacin Phase 3 試験の参加施設 (O'Doherty Clinic, Wexford, Ireland) に組み入れられた18症例を対象とした。欧州における本臨床試験では、下記の条件で対象患者を選択している (Table 1)。

1. 外来患者
2. 40歳以上
3. 性別は問わない。ただし、妊娠の可能性のある女性 (すなわち、手術による不妊状態でない、閉経後2年以内の女性) は、本試験の参加直前に妊娠テストを実施し、陰性であることが確認され、かつ試験期間中および試験終了後1ヵ月間は適切な避妊を行うことに同意できる場合
4. 臨床的に慢性気管支炎と診断され (3ヵ月間、ほとんど毎日喀痰が認められることなど)、3年以上経過

している患者。

5. 呼吸困難、喀痰の量・性状の増悪から臨床的に慢性気管支炎の急性増悪と判断された患者 (Type I, Anthonisen の分類)¹⁾。また、咳嗽の増加、発熱、ラ音などの急性増悪の症状がある患者。

6. 膿性痰の喀出が認められ、膿性痰の塗抹標本を10倍の顕微鏡下で観察し、白血球数25個以上、扁平上皮細胞10個未満である患者。

7. 呼吸器疾患と診断され2年以上経過しており、1年以内に急性増悪の治療のために抗菌薬を投与された患者。

8. 文書同意が得られた患者。

ただし、下記のいずれかの条件に該当する患者は、対象から除外されている (Table 2)。

1. 妊婦、授乳中あるいは十分な避妊を行っていない妊娠の可能性のある女性患者。
2. キノロン系抗菌薬に対して不耐容あるいは過敏症の既往のある患者。
3. 入院患者。
4. 同意取得前の72時間以内に抗菌薬の全身治療を24時間 (1日) 以上受けた患者で、改善傾向のある場合または経過不明の場合。
5. 以下に該当する患者。
 - a. 高度の呼吸器疾患を有し、静脈内抗菌療法が第1選択と考えられる患者。
 - b. X線所見より肺炎と考えられる患者。
 - c. Cystic fibrosis
 - d. 重大な胃腸の障害など、治験薬の吸収に影響をおよぼす要因が認められる患者。同意取得時、すでに後天性免疫不全症候群 (AIDS) が発症している患者。
 - e. てんかんまたは痙攣の既往のある患者。
 - f. 免疫抑制剤 (10mg/日を超える全身療法によるプレドニゾロンあるいは同等薬を含む) の長期経口療法を標準治療法としている患者。

Table 1. Inclusion criteria for acute exacerbation of chronic bronchitis in the Western phase 3 protocol

1. Ambulatory subjects.
2. Subjects at least 40 days of age. Women of childbearing potential (i. e., not surgically sterile or less than one year post-menopausal) must have a negative gonadotrophin pregnancy test (urine or serum) immediately prior to entry in the study and must use adequate contraception (for women on oral contraceptives, additional barrier contraception must be used) during the treatment period and for 72 hours after the end of therapy.
3. Subjects with >3-year history of chronic bronchitis defined as sputum production on most days during three consecutive months for two or more successive years.
4. Subjects with a clinically documented acute exacerbation of chronic bronchitis defined by the presence of significantly increased dyspnea, sputum volume and sputum purulence (Type I exacerbation of Anthonisen).
Subjects will also exhibit other signs and symptoms of acute exacerbation, e. g., more frequent cough, fever, rhonchi or coarse rales.
5. Purulent sputum defined by Gram stain showing >25 polymorphonuclear leukocytes and <10 squamous epithelial cells per low power magnification field (100 X).
6. Subjects who have experienced 2 or more exacerbations which required antibiotic treatment within the last 12 months, excluding the current episode.
7. Written informed consent from the subject.

Table 2. Exclusion criteria for acute exacerbation of chronic bronchitis in the Western phase 3 protocol

1. Pregnant women, nursing mothers or women of childbearing potential not practicing adequate means of contraception.
2. Known or suspected hypersensitivity or intolerance to any quinolone or beta-lactam antibiotic.
3. Subjects who are currently hospitalized for any reason.
4. Treatment with any antibiotic for 24 hours or longer within 72 hours prior to the baseline visit unless there is documented evidence of resistance or clinical failure.
5. Subjects with any of the following conditions :
 - a. Pulmonary disease whose severity is sufficient to warrant initial intravenous antibiotic therapy.
 - b. Evidence of pneumonia on chest X-ray.
 - c. Cystic fibrosis.
 - d. Significant gastrointestinal or other conditions which may affect study drug absorption, or known acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS).
 - e. A history of any form of epilepsy or seizure.
 - f. Immunosuppressive therapy, defined as chronic treatment with known immunosuppressant medication (including treatment with greater than 10 mg/day of systemic prednisone or equivalent).
6. Treatment with another investigational drugs within four weeks prior to the baseline visit.
7. Prior enrollment in this protocol.
8. Evidence of recent drug or alcohol abuse or dependence.

6. 治験開始前4週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者。

7. 本治験にエントリーされたことのある患者。

8. アルコール依存症・薬物乱用の形跡のある患者。

組み入れられた18症例について症例記録および胸部X線などを閲覧し、現地の担当医、放射線科医師と診断、重症度、組み入れ基準などを症例ごとに検討し、わが国の基準と比較した。

なお、わが国の基準としては、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」²⁾を参照とした以下のような国内臨床試験の治験実施計画書の選択基準を用いた。

1. 年齢: 20歳以上74歳以下
2. 性別: 性別は問わない
3. 区分: 入院・外来は問わない
4. 感染症としての症状, 所見の明確な患者
5. 軽症ないし中等症の感染症患者

さらに、次の条件を満たすことが望ましい(①および②は、必須条件)。

① 咳嗽・痰のあらたな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化

② CRP陽性(≥0.7 mg/dL, あるいは施設正常上限値以上)

③ 起炎菌が明確である

④ 体温37℃以上

⑤ 末梢白血球数増多(≥8,000/mm³, あるいは施設正常上限値以上)

II. 結 果

Fig. 1に訪問した施設の場所を示した。訪問した施設は、治験専門外来を有するクリニックである。O'Doherty医師は、治験を専門に担当し、他の医師3名は、一般診療を担当している。胸部X線は、放射線科医が肺炎

を除外することを主に判定し、コメントを症例報告書に記載している。したがって、わが国と異なり、治験担当医師は判定しない。

18症例の詳細な検討では、慢性気管支炎の急性増悪は臨床的診断であり、臨床経過と膿性痰の存在およびそのグラム染色鏡検結果がもっとも重要視されている。わが国の基準で必要とされるCRP値や白血球数あるいは発熱の有無などは評価されていない。また、一般的に慢性気管支炎の急性増悪時には、外来にて治療される医療環境を受け、治験実施計画書の選択基準にも「外来患者」である旨が明記されている。この結果全体としてわが国の症例よりやや軽症例が多い。Table 3に実際に検討された症例報告書の一部を示した。Fig. 2に症例10の胸部X線像を示した。Table 3に示したように慢性気管支炎、気管支拡張症の既往歴があり、慢性気管支炎の急性増悪として治験に組み入れられている。わが国では、気管支拡張症+感染と判断される症例である。Fig. 3に症例11の胸部X線像を示した。気管支喘息以外に陳旧性肺結核の陰影が確認できる。また、陳旧性肺結核、気管支拡張症および肺気腫などの器質的障害を有する症例も検討したなかには5例含まれており、純粋な慢性気管支炎のみが対象となっていないことが明らかであった(Table 4)。

ただし、嚢胞性肺線維症は含まれず、また、緑膿菌の持続排菌例なども含まれていない。また、喀痰グラム染色の重視から起炎菌の判明率は高かった。Tables 5, 6に欧州で実施された trovafloxacin 第3相試験の結果を示した^{3,4)}。主な起炎菌としては、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*であり、起炎菌判明率は、45~68%と高い。

III. 考 察

国内で通常、慢性呼吸器疾患の二次感染とは、1. 慢性気管支炎、2. びまん性汎細気管支炎 (DPB: Diffuse



Fig. 1. Location of the site visited in Ireland.

Table 3. Case reports of acute exacerbation of chronic bronchitis in Ireland

| No. | Age | Sex | Height | History | Concomitant medication | FEV ₁ | FVC | Causative organisms | Diagnosis in Japan |
|-----|-----|--------|--------|--|--|------------------|------|-----------------------------|-------------------------------|
| 10 | 79 | female | 160 cm | bronchiectasis, chronic bronchitis axillary vein thrombosis diverticular disease haematemesis suggested cardiac failure ex-smoker | warfarin frusemide 40 mg/day methylcellulose, vascace 0.5 mg combivent inhaler, becotide 250 mg prednisolone 7.5 mg prednisolone 7.5 mg, theophylline, | 0.78 | 1.27 | <i>Chlamydia pneumoniae</i> | bronchiectasis |
| 11 | 65 | female | 159 cm | asthma, COPD non-smoker | ventolin inhaler, becotide inhaler, oxivent inhaler, home nebuliser | 1.33 | 1.36 | normal flora | asthma old tuberculosis |

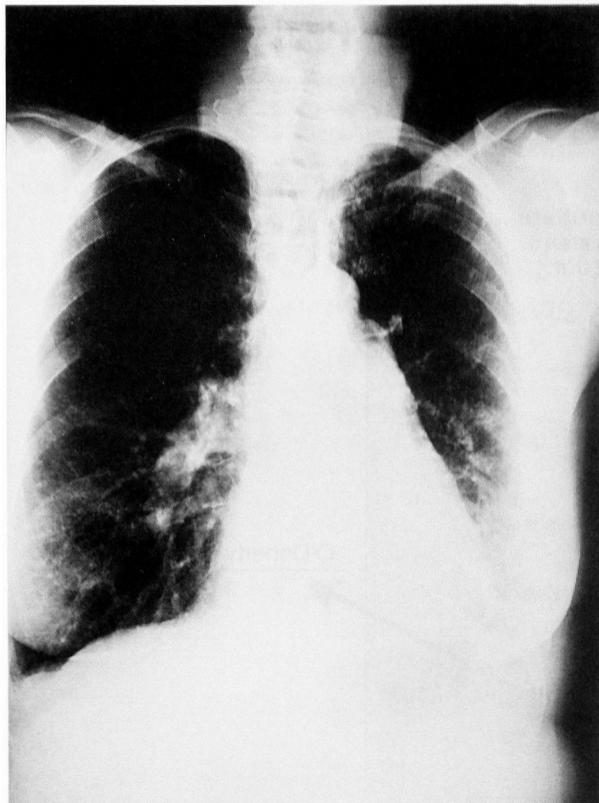


Fig. 2. Chest X-Ray of patient No. 10.

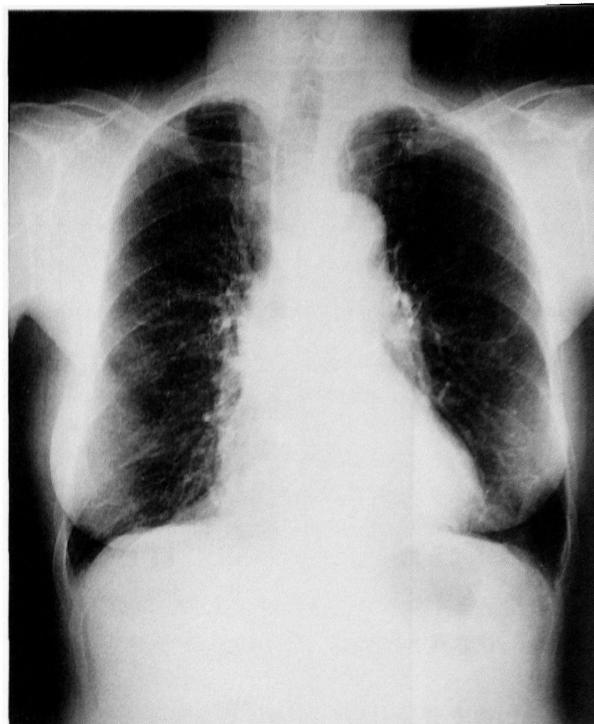


Fig. 3. Chest X-Ray of patient No. 11.

Table 4. Comparison of cases diagnosed in Europe and re-diagnosed by a Japanese physician

| Subject | Diagnosis (Europe) | Causative pathogen | Diagnosis (Japan) |
|---------|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1 | AEOCB* | <i>H. influenzae</i> | emphysema |
| 2 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | old tuberculosis |
| 3 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | asthma |
| 4 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | acute bronchitis |
| 5 | AEOCB | no pathogen | chronic bronchitis |
| 6 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | acute bronchitis |
| 7 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | asthma |
| 8 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | old tuberculosis |
| 9 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | chronic bronchitis, emphysema |
| 10 | AEOCB | <i>C. pneumoniae</i> | bronchiectasis |
| 11 | AEOCB | normal flora | asthma |
| 12 | AEOCB | <i>H. influenzae</i> | chronic bronchitis |

*acute exacerbation of chronic bronchitis (AEOCB)

panbronchiolitis), 3. 気管支拡張症, 4. 肺気腫, 5. 肺線維症, 6. 気管支喘息など気道防御能の低下した慢性肺疾患が微生物感染による症状の急性増悪を惹起し, 抗微生物薬による治療が必要となった状態と考えられている。起炎菌として主に検出される菌種は, 国内および欧米で実施された臨床試験ともに *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* である。

日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」²⁾には, 慢性呼吸器疾患の二

Table 5. Percentages of pathogens isolated in the European phase 3 program (1)

| Causative organisms | No. of patients with isolated pathogens (%) |
|---|---|
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 129 (50.4 %) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 57 (22.3 %) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 69 (27.0 %) |
| <i>Haemophilus parahaemolyticus</i> | 3 (1.17%) |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 3 (1.17%) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 10 (3.91%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 11 (4.29%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 (3.10%) |
| Percentages of pathogens isolated (patients with isolated pathogen/entered study) | 67.9% (256/377) |

Table 6. Percentages of pathogens isolated in the European phase 3 program (2)

| Causative organisms | No. of patients with isolated pathogens (%) |
|---|---|
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 42 (23.1%) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 35 (19.2%) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 19 (10.4%) |
| <i>Haemophilus parahaemolyticus</i> | 6 (3.29%) |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 13 (7.14%) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 12 (6.59%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 23 (12.6%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 26 (14.3%) |
| Percentages of pathogens isolated (patients with isolated pathogen/entered study) | 44.7% (182/407) |

Table 7. Classification of patients

| Baseline clinical status | Criteria/Risk factors | Pathogens | Treatment |
|-----------------------------------|---|--|---|
| 1. Acute tracheobronchitis | no underlying structural disease | usually viral | none, consider macrolide or tetracycline |
| 2. Simple chronic bronchitis | FEV ₁ > 50%, increased sputum volume and purulence | <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> (possible β -lactam resistance) | aminopenicillin |
| 3. Complicated chronic bronchitis | for class 2 + any of: FEV ₁ < 50%, advanced age, 4 exacerbations/yr, significant comorbidity | <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> (possible β -lactam resistance) | quinolone, penicillin + β -lactamase inhibitor, 2 nd- or 3 rd-generation cephalosporin, 2 nd-generation macrolide |
| 4. Chronic bronchial infection | Class 3 + continuous sputum throughout year | Above + enterobacteria, <i>P. aeruginosa</i> | ciprofloxacin |

次感染の選択基準は、次のように記載されている。「病歴や胸部X線などによって急性気管支炎や肺炎を除外し、慢性肺疾患の存在が確認されていることが必要であること」。一方、欧米においては、慢性呼吸器疾患の二次感染という概念は存在せず、これに類似した疾患グループとして慢性気管支炎の急性増悪を対象に臨床試験を実施している。

国内では、欧米と同様に呼吸困難、喀痰の量・性状を採用基準として重視している¹⁾。また、CRPや白血球数の増加も採用基準として重視しているが、外国では、測定されていない。外国では、喀痰グラム染色検査を重視している。Table 7に危険因子を加味した慢性気管支炎の急性増悪の分類を示した⁶⁾。欧州の臨床試験では、2群と3群が対象となっていると考えられる。わが国の臨床試験では、緑膿菌の持続排菌例および入院治療例も対象になり得ることから4群も対象として含まれている。

欧米でいう慢性気管支炎とは非特異的気管支刺激物の長期暴露と関係する状態で、気管支において粘液分泌の亢進とある種の構造変化を伴う状態をいう。臨床的には慢性的な喀痰を伴う咳により特徴づけられ、喫煙ともっとも関連が深い⁶⁾。この慢性気管支炎の急性増悪を対象とした欧米での臨床試験は、72~100%の患者が、基礎疾患に慢性気道閉塞性疾患を有していた(米国ファイザー社社内資料)。欧米の慢性気道閉塞性疾患には、慢性気管支炎、肺気腫および慢性喘息性気管支炎が含まれている⁷⁾。

欧米の慢性気管支炎の急性増悪を対象とした臨床試験では、患者はすべて外来患者を対象としている。一方、日本で慢性呼吸器疾患の二次感染の臨床試験を実施した場合、通常、患者の3、4割程度は入院患者となる⁸⁾。この相違は、基礎疾患・合併症の重症度、感染症の重症度および医療習慣に起因している可能性が高い。国内で

は、感染症の重症度が中等度以上、基礎疾患・合併症の重症度が中等度である難治性の患者が含まれており、このような患者においては一般的に入院加療が必要とされる。しかし、外国では、慢性気管支炎の急性増悪の患者は、医療費の面からも一般に外来で治療されている⁹⁾。したがって、臨床試験は、外来患者を対象に実施されている。

アイルランドで慢性気管支炎の急性増悪を対象として実施されたニューキノロン系薬の第3相臨床試験に組み入れられた症例の比較検討症例は限られた例数であったが、わが国の慢性気道感染症を対象とする同種の臨床試験の症例と原則的には類似したものと考えられた。ただし、症例選択基準の違いからアイルランドの症例のほうが、やや軽症例が多い傾向が認められた。また、逆にわが国では、軽症例は少ないが、比較的症例間での重症度の差は少なく、均一性は高いものと考えられる。

今後、欧米の臨床試験で実施されている投与開始後24日から30日後の臨床評価を含め、それぞれの臨床評価法そのものの相互の比較検討が必要であろう。

文 献

- 1) Anthonisen N R, Manfreda J, Warren C P W, et al.: Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine* 106: 196~204, 1987
- 2) Saito A, Miki F, Oizumi K, et al.: Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections: Report of the committee for the Respiratory System, Japan Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother* 5: 110~123, 1999
- 3) O'Doherty B, Daniel R: Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of trovafloxacin and amoxicillin in a multicentre, double-blind, double-dummy study. *Trovafloxacin Bronchitis Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect*

- Dis Jun; 17 (6): 441~446, 1998
- 4) Leophonte P, Baldwin R J, Pluck N: Trovafloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Jun; 17 (6): 434~440, 1998
 - 5) Grossman R F: Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. Dec; 112 (6 Suppl): 310 S~313 S. Review., 1997
 - 6) Sethi J M, Rochester C L: Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* Mar; 21 (1): 67~86, viii, 2000
 - 7) Gross N J: Chronic obstructive pulmonary disease. Current concepts and therapeutic approaches. *Chest* Feb; 97 (2 Suppl): 19 S~23 S, 1990
 - 8) 小林宏行, 酒寄 享, 川上義和, 他: 慢性気道感染症に対する azithromycin の薬効比較試験成績。Clarithromycin との二重盲検比較試験。日化療会誌 43: 775~792, 1995
 - 9) Grossman R F: Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* Mar; 15 (1): 71~81, 2000

Japan vs. Europe comparison of clinical evaluation methods for new antimicrobial drugs: on the difference in chronic airway infection cases between Ireland and Japan

Yoshihito Niki¹⁾, Nobuki Aoki²⁾, Hiroyuki Kobayashi³⁾,
Masahito Nagashima⁴⁾ and Hiroshi Matsumori⁴⁾

¹⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

³⁾First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

⁴⁾Clinical Research (Infectious Disease), Pfizer Pharmaceutical Inc.

Bridging studies are being increasingly conducted in the clinical development of novel antibacterial drugs, and the fact that cases of chronic airway infection in Japan and acute exacerbation of chronic bronchitis in Western countries are assessed differently is a particular issue. Although this matter has been discussed frequently with Western investigators, this study was conducted it was thought to be important to make definite comparisons to consider future clinical evaluation methods for antibacterial drugs to be developed in Japan. We visited the O'Doherty Clinic in Wexford, Ireland. The clinic had participated in a Trovafloxacin phase III study and had experience with many cases of acute exacerbation of chronic bronchitis. We reviewed the diagnosis, severity, and inclusion criteria in individual cases through discussion with local physicians in charge and radiologists, and compared them with standards in Japan. In a detailed study of 18 cases, acute exacerbation of chronic bronchitis was found to be regarded as the clinical diagnosis, and the clinical course, the presence of purulent sputum, and the results of microscopic examination of gram-stained specimens were found to be most important. The CRP value, the peripheral white blood cell count, and the presence or absence of fever, which are the criteria required of Japanese standards, were not evaluated. As a result, the number of mild cases is slightly greater in Western countries than in Japan. Chest X-ray studies, on the other hand, showed that 5 cases had structural disorders, such as old pulmonary tuberculosis, pulmonary emphysema, or bronchiectasis, and thus it was obvious that chronic bronchitis was not the only subject of the assessments. However, cystic fibrosis lung was not included, and cases persistently secreting *Pseudomonas aeruginosa* were also excluded. Because of the emphasis given to sputum gram staining, the rate of identification of causative organisms was high. Although the number of comparatively studied cases was limited this time, Western cases of acute exacerbation of chronic bronchitis essentially resembled Japanese cases of chronic airway infection, and the largest difference was considered to be the tendency for Japanese cases to be slightly more severe.