

抗菌薬海外臨床データの利用とブリッジングスタディーに対する 日本化学療法学会の考え方（第一版）

我が国の抗菌薬臨床試験の進行が最近大幅に遅れていることが憂慮されている。

その理由のひとつとして、臨床試験への参加に関する同意の取得が極めて難しいことが指摘されている。この背景としては、きめ細かく完備された我が国の医療保険制度、参加する側のボランティア精神の欠如や、臨床試験に対する国民の理解不足など文化的な基盤の問題、医師が院内で行わなければならない仕事が多く、臨床試験のために費やす時間的余裕の無さなど医師側の要因などが言われている。

この問題を解決する1つの手段として、海外の臨床試験成績を外挿するというブリッジング試験が注目されてきた。

ブリッジング試験はICH地域における医薬品の承認の促進を目的としたもので、「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」に示されている。

この中で、感染症については、日本と欧米の診断基準や医療習慣などが他の薬効群に比べて比較的類似しており、抗菌薬の評価に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ことから、有効性の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、外国臨床データの外挿可能性が高いと考えられている。

日本化学療法学会では、ブリッジング検討委員会を設置し、海外の臨床試験成績を外挿する場合にはどのような点が問題になるか、その問題に対してどのように対応していくべきかの検討を開始した。

作業として、最初に各製薬企業からブリッジング試験に関する疑問に対して意見を収集し、その点について委員会内で検討を加え、規制当局関係者の意見を参考に以下の試案を作成した。

一口に海外成績の外挿といっても、薬剤の種類や、適応とする疾患・菌種によってそれぞれ対応が異なり、その上民族的要因を考慮しなくてはならない場合もあり、一定の基準を作成することは難しく、個々に対応する必要があるが、基本的な考えとしてまとめた。

2001年5月30日

日本化学療法学会臨床試験委員会

ブリッジング検討委員会

委員長：砂川 慶介（北里大学感染症学）

委員：青木 信樹（信楽園病院内科）

荒川 創一（神戸大学大学院腎泌尿器科学）

二木 芳人（川崎医科大学呼吸器内科）

山口 恵三（東邦大学微生物学）

松森 浩士（ファイザー製薬開発薬事統括部）

[1] ブリッジング試験の対象となる疾患群

ブリッジング試験を実施する疾患群やその試験方法の決定には議論の分かれるところである。

開発する薬剤の特性や、試験を実施する地域での原因菌の検出される頻度、薬剤感受性成績、人種差によって様々な状況が予想される。

臨床データパッケージが我が国の規制要件を満たしている場合、海外と感染症の原因となる菌種とその検出頻度に大きな差がなく、薬剤感受性成績が類似しており、薬剤の体内動態も類似と考えられ（体重あたりまたは一回投与量）、かつ薬物の肝代謝に関しても民族差が少ないと考えられる薬剤では、海外の臨床試験成績を外挿す

ることは可能であると考えられる。

この場合には、我が国のガイドラインで主軸の感染症とされている呼吸器または泌尿器のいずれかの領域の感染症でブリッジング試験を行い、その成績から海外成績の外挿が可能であると判断された場合には、対象を拡大した一般臨床試験を実施して、各領域の疾患に対する我が国での症例数を積み重ね、薬剤の有効性ならびに日本人での安全性を確認することが出来る。

しかし、薬物の体内動態や主要原因菌の検出頻度、薬剤感受性、肝代謝などが海外とは異なる様相を示すことが予想される場合には、呼吸器と泌尿器の主軸疾患群にこだわらず、有効性や安全性を確認するために複数の比

較試験が必要となる場合もある。

開発を目指している薬剤の特性を十分に理解して試験の対象疾患を選定する必要がある。

[2] 適応疾患名の相違について

感染症の診断名や分類などは現在のところ必ずしも欧米と統一されているわけではなく、病態に対する理解も異なっている。

以下に日米における疾患名の違いの一部を示す。

[例示]

日 本	米 国
肺炎	市中肺炎と院内肺炎の別
慢性呼吸器疾患の二次感染	慢性気管支炎の急性増悪
複雑性尿路感染症	複雑性尿路感染症・男性尿路感染症
急性単純性膀胱炎, 急性単純性腎盂腎炎	急性単純性尿路感染症, 急性単純性腎盂腎炎
淋菌性尿道炎, クラミジア性尿道炎	単純性淋菌性尿道炎, 単純性クラミジア性尿道炎
急性細菌性前立腺炎, 慢性細菌性前立腺炎 (試験用の疾患)	急性細菌性前立腺炎, 慢性細菌性前立腺炎, 慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤 痛症候群, 無症候性炎症性前立腺炎
急性精巣上体炎 (試験用の疾患)	—
毛囊炎, 蜂巣炎など疾患別	単純(複雑)性皮膚・皮膚組織 感染症(試験用の分類)
子宮内感染, 骨盤死 腔炎など疾患別	骨盤内炎症性疾患

海外で検討した臨床試験の診断名と国内で検討した臨床試験の診断名の整合性を検討する必要がある。更に我が国の「抗菌薬臨床評価のガイドライン (H 10.8.25, 医薬審第 731 号)」(以下, 新ガイドライン) では疾患群毎に最低必要治験例数を規定していることから, ここに大きな問題が生じる可能性もある。

疾患名の統一には各領域での意見を調整し, 整合性をとる必要があるが, 体内動態や病態が類似する疾患群をまとめておく必要がある。

この作業には時間を要することが想像されるので, 最もブリッジング試験が実施される可能性の高い主軸の疾患群(呼吸器, 泌尿器)について速やかに病態を考慮した疾患名の統一をしておく必要がある。

呼吸器感染症では, 既に現在実施中のいくつかの臨床試験(ブリッジングを含む)ではこの点が考慮されており, 肺炎では市中肺炎と院内肺炎が区別されているものが多い。近年いくつかの抗菌薬使用ガイドラインが提示されているが, 両肺炎は各々明確に区別されており, この概念はすでに一般にも受け入れられている。また, 慢性呼吸器疾患の二次感染(日本)と慢性気管支炎の急性増悪(AECB: 欧米)については, 実際の臨床試験組み

入れ症例の比較検討がいくつか行われており, その成績は本学会誌にも報告されている。これらの報告によれば, いずれも難治性の高い疾患, 例えば本邦での DPB, 欧米での嚢胞性肺線維症などは除外されており, それ以外の疾患群は重症度に多少の差はあるが本質的には類似しており, 欧米の AECB 群にも気管支拡張症例や陳旧性肺結核症例などが含まれていることが明らかになっている。従って, 肺炎では市中肺炎と院内肺炎の区別を我が国でも行い, 慢性肺疾患の二次感染では難治性の高い疾患を除けば欧米データの外挿は基本的に可能と考えられる。

泌尿器感染症では, 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会により, 欧米とハーモナイズした臨床評価法を確立するため UTI 薬効評価基準(第 4 版暫定案)および追補が作成されており, 複雑性尿路感染症, 急性単純性膀胱炎, 尿道炎について設定されている。従って, 複雑性尿路感染症(日本)と複雑性尿路感染症+男性尿路感染症(欧米)の疾患群には多少の差はあるものの本質的には同じであり, 欧米のデータの外挿も可能である。また, 単純性尿路感染症および尿道炎についても同様に考えられる。その他, 前立腺炎は, 欧米では NIH の疾患分類が取り入れられており, 日本でもこれに準じて疾患分類をした上で, 急性細菌性前立腺炎と慢性細菌性前立腺炎を臨床試験の対象とする方針としていることから基本的に外挿が可能である。精巣上体炎は, 日本では発症様式から急性と慢性とに分類し, 急性疾患のみを臨床試験の対象としているが, 欧米では明確な基準が出されていない。しかし, 急性疾患に限っての比較であれば, 欧米との違いはほとんどないものと考えられる。

その他の疾患群については日本化学療法学会で対応の表を作成する必要がある。

[3] 症例数

ブリッジング試験を実施した場合に症例数が問題になる場合がある。

日本の新ガイドラインでは, 適応取得を達成するために必要な症例数と, 安全性を確認するために必要な症例数がともに示されている。

海外の成績の外挿が可能と判断された試験で, 日本の新ガイドラインに要求されている個々の疾患の最低必要例数を満たさない場合, 疾患名の統一の問題とも連動する事項であるが, 適応となる疾患や菌種について我が国で実施する試験の必要例数は, 必ずしも我が国の新ガイドラインに求める数にこだわる必要はないが, 我が国でも日常多く見られる疾患や菌種については一般臨床試験で必要例数を収集する必要がある。

安全性の検討に必要な症例数についてはどこまで検出するかによるが, 日本人における安全性に関して重大な問題が示唆される場合を除いて, 「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 (H

10.8.11, 医薬審第672号)に示されている1%の有害事象を検出するために必要な症例数として、300例を収集することが目安となるであろう。

[4] 用法・用量に関するもの

海外と相違する事項として用法・用量に対する考え方の相違があげられる。

我が国では薬効もさることながら、薬剤の安全性を重視することから抗菌薬の場合には一般に低い用量が設定されてきた傾向がある。一方海外では、抗菌薬の場合には目標とする原因細菌に対して確実に作用するという、有効性に重きを置いて高用量が設定され、投与回数も理論的にそれがより有効と考えられれば、少数回(once a dayなど)が積極的に選択されている。

その結果、海外での臨床試験に用いられる投与量は、従来の我が国の感覚からみると多めに設定されているし、投与回数が異なる場合も少なくない。

海外の臨床試験成績を外挿する場合には、海外の試験と体内動態と菌の感受性が類似していれば外挿は容易であろう。

海外と用法・用量が異なる使用を考えて抗菌薬を開発していく場合には、体内動態、抗菌力を考慮したブリッジング試験の計画が必要である。

また、安全性を重視するというなら別の安全性を重視した試験を実施すべきである。

[5] 体内動態に関するもの

1回投与量を同じにした場合、日本人(特に高齢者など)では欧米人に比べて平均体重が少ないことから、体内動態に差異が見られることが予想される。

日本人で、海外と同じ一回投与量または体重あたりで調整した投与量での体内動態を検討し、体内動態が類似すると判断された場合には、海外の試験成績を外挿することが可能になる。

肝代謝酵素の分子種の民族的違い(ホモの poor metabolizer の割合)などの理由で体内動態が欧米人と相違すると考えられる薬剤については外挿は困難であり、我が国でも別途臨床試験を実施する必要がある。

感染組織における薬物濃度推移に大きな差がない場合には、いずれかの地域の成績で判断が可能である。

[6] 国内外の効果判定・エンドポイントの相違

日本化学療法学会の定めた新臨床評価法では、呼吸器感染症の場合には原則的には従来通り投与終了時の評価が一般的とされるが、投与終了1週間後の最終評価も行う事が望ましいとされている。一方米国の臨床試験では投与終了時の評価は行わず、投与終了2~3週間後に最終評価がなされている。

泌尿器感染症の場合には、UTI薬効評価基準(第4版暫定案)に定められている通り、投与終了時の評価に加えて、投与終了1週間後の評価も実施し、さらに、可能な症例では投与終了4~6週後に治癒判定を行うこ

ととしている。欧米での主要判定時期は投与終了後一定期間をおいた時点であることから、グローバルな開発のためには、日本で言う投与終了1週間後の評価が必須となる。

ブリッジング試験は、海外の成績を外挿することが可能かどうかのために実施する試験という本来の目的を理解すれば、当然海外の試験と同じ時期、同じエンドポイント(主要評価項目)での判定を行うということになる。

日本での他の類薬の試験成績との比較をするための資料として、従来の判定時期での評価も必要と考えた場合には、別途判定時期、エンドポイントを設定することは可能であるが、あくまでも海外の時期、エンドポイントが優先する。ただし、必ずしも海外で実施されている評価法が日本で実施されているものに比して優れているとは思えない場合もある。

例えば、我が国で重要視されているCRP値については、欧米では検査されない場合が多い。しかしCRP値が感染症の病勢と良好な相関を示すことは周知の事実であり、不要とする欧米の考え方には問題もある。それ以外にも欧米の研究者が認める日本の評価法の優位性もあるので、現時点では、双方の評価法が行えるようなデザインを考え、相互で改良を検討すべきであろう。

[7] 対照薬に関するもの

我が国の比較試験の対照薬に対する考え方は、従来は同系統の抗菌薬とされており、専ら比較試験では同系統の薬剤が対照薬として選ばれていた。

しかし、海外では異なる系統の抗菌薬であっても適応疾患ごとの標準薬とされる抗菌薬があり、これを対照薬としている。

対照薬として異なった系統の薬剤が選択された場合、対照薬として選ばれた薬剤が日本で発売されていない場合や、発売されていても当該疾患や菌種に適応が無い場合など、海外データを利用する際に国内で要求されるような比較対照薬が使用出来ない場合の扱いが問題になる。

抗菌薬の場合には抗菌力、体内動態から有効性が類推出来るので、対照薬が適切な試験データを持って承認されていることが確認されている場合には海外での成績も利用が可能と考えられる。

今後、日本に於ける対照薬の位置づけの解釈に関する再検討が必要であり、有効性、安全性を検討する上で対象疾患・菌種に対するスタンダード薬の基準を別に作る必要がある。

[8] 用量検討試験に関するもの

日本では、抗菌薬以外の領域に於いて薬剤の用量検討の臨床試験が求められていることを考慮して、体内動態と抗菌力から有効性が類推出来る抗菌薬においても安全性の観点から日本独自の用量を確認する試験が求められている。この場合は統計差を追求するのではなく、安全

性を重視した試験を計画する必要がある。

一方、欧米ではそのような用量検討試験は行われていないが、近年の科学的評価として抗菌力と PK/PD パラメータ (AUC/MIC, C_{max} /MIC) の関係を検討し、時間依存か濃度依存か、 C_{max} 依存か AUC 依存か、time above MIC 依存かなどを明確にし、副作用の発現に関しても用量依存性か時間依存性かなど詳しく分析が出来ることから、臨床データパッケージとして、臨床推奨用量を推定しうる検討が行われた欧米の臨床試験成績は、ブリッジング試験のデータパッケージ (国内申請用のデータ) として受け入れが可能である。

しかし、海外と用法が異なる場合や体内動態が異なる薬剤については、新ガイドラインに示された用量検討試験が必要である。

[9] 新ガイドラインに示される適応疾患の取得

類似の抗菌薬でも製造承認時の適応疾患・菌種に大きな差があるとの指摘から、我が国の新ガイドラインでは広域抗菌薬では広く、統一した適応疾患を取得するように指導されている。米国では、ブロードスペクトル抗菌薬 (β -ラクタム剤やキノロン剤) においても、薬剤の特性 (抗菌特性、体内動態) を活して、限定した適応疾患で承認取得が可能である。

我が国の新ガイドラインでは、あくまでもスペクトルが広い薬剤の場合に、少ない労力で適応疾患・菌種を幅広く取得できるように記載されているものであり、薬剤の特性や抗菌スペクトルから特定の疾患や菌種のみを目的として開発したい薬剤 (たとえば、特定の疾患や菌種以外には効果が期待できない薬剤) であるならば新ガイドラインにとらわれる必要はなく、科学的にその開発を目的とする薬物の特性を別途検証し得る開発を行うことは可能である。

[10] 適応菌種に関するもの

現在国内での分離頻度が低く症例数の獲得が困難であるが、近い将来我が国でも問題となることが予想される菌種 (例えば VRE など) に対する薬剤については、海外の成績で有効性を確認できればとりあえず使用可能な状態にして置く必要があることは言うまでもない。この判断は行政と相談して決定するが、この場合に於いても緊急性のない限り何らかの方法で安全性の確認をしておく必要がある。

また適応菌種の表示法にも相違がある。米国の添付文書では、臨床試験成績に基づき適応症毎に適応菌種が規定されており、欧州では臨床データの有無に関わらず試験管内感受性菌をすべて列挙した記載とされ、我が国で

は疾患と独立して菌種が決められている。

ブリッジングが成功した場合、欧米で適応菌種として承認されている菌種は、原因菌としての頻度や感受性が海外と大きな差がないという条件のもとに国内においても適応取得ができると考えられるが、国内で検出頻度の高い菌種や感受性が異なる菌種については国内の成績も重要である。

[11] 有害事象に関するもの

限られた症例数では安全性に関するブリッジングを精密に行う事には本質的な限界があるので、頻度の低い副作用の発現の検討を含め、海外との安全性の比較は市販後調査に委ねざるを得ない。

有害事象については欧米と同じ判定基準や経過観察の方法で実施する必要がある。

[12] 検査値異常に関するもの

日本と欧米では臨床検査値異常変動の基準が大きく異なることが指摘されている。海外のデータを受け入れる場合には同一基準の判定が望ましいが、現在は国内の基準を参考にして判断し、今後国内基準の見直しをする必要があると考えている。

[13] 治験デザインに関するもの

欧米の臨床試験には、既に併用療法やスイッチング療法の試験がなされている。この試験成績の受け入れについては我が国での医療現場での薬物治療法の選ばれ方の違いや、保険制度の海外と国内との相違により受け入れは容易ではないが、将来的に我が国においても標準的に用いられる治療法になると考えられるので、今後前向きに検討されるべきであろう。

ブリッジング試験にあたって今後学会で検討すべき事項

1. 疾患名の統一
学会で対応の表を作成
2. 原因菌種ならびに薬剤感受性が類似、体内動態が類似、肝代謝も同じ薬剤に該当しない場合の扱いの検討 (必要な試験について)
3. 適応菌種・属の中で別途対応するものの検討
4. 対照薬・スタンダード薬の基準の作成
5. 血清学的診断に関する基準の作成
6. 併用薬を用いた試験、スイッチ療法についての基準の作成
7. 局所療法の基準の作成
8. 有効性判定基準の海外との調整
9. 検査値異常の基準の見直し