抗菌薬の開発

一現状の問題と今後の課題一

砂川慶介

北里大学医学部感染症学*

(平成 12 年 10 月 12 目受付·平成 12 年 11 月 1 日受理)

1997年、わが国で「新 GCP のガイドライン」が、翌年に従来の治験の問題点を整理し、かつ欧米のガイドラインを参考にした「抗菌薬臨床評価のガイドライン」が発表された。しかし、臨床試験への参加の同意の取得が年々困難になってきたこと、プロトコール遵守の解釈が厳しく適応された、プロトコール違反に伴うドロップアウトが増加したことからわが国の臨床試験の進行は大幅に遅れるようになってきた。わが国の抗菌薬の開発状況をまとめると 1996 年からの 5 年間では驚くべきほど発売数が減少している。また比較試験に要する期間も年々延長している。最近わが国の臨床試験の実施が困難になり、海外のデータを外挿するブリッジング試験がさかんに行われるようになった。日本化学療法学会ではブリッジング試験検討委員会が組織され学会としての考えをまとめた。適応疾患分類の相違では疾患名の統一または対応表の作成が急務である。無駄な症例数の積み重ねは不要であるものの、安易にブリッジングに走らず、わが国でも臨床試験がより実施しやすい環境の整備に努力することがもっとも重要な課題であり、学会が中心に企業と当局が、わが国の抗菌薬の発展にしっかりと手を組んで進むことこそが重要なポイントである。

Key words: 抗菌薬開発, 臨床試験, ブリッジング試験

最近、日本の抗菌薬の開発に時間がかかりすぎる、このままでは抗菌薬の開発から撤退する企業が増加するのではという心配する声をしばしば耳にする。

今回は抗菌薬の臨床開発の現状の問題点と今後の課題 というテーマで、治験が停滞しはじめた頃に新たに発表 された「抗菌薬臨床評価のガイドライン」の作成経緯、 次に抗菌薬の開発ならびに承認申請の現状、そして最後 に今後の課題と3つに分けて話を進めていく。

1982年、桑原章吾先生を中心に最初のガイドラインである「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」と題した論文が発表され、これにしたがって抗菌薬の開発がなされるようになった。

その後紺野昌俊先生を中心に 1987 年に「抗菌薬の適 応のガイドライン(案)」が作成されたが、当時欧米で作 成中のガイドラインとのハーモナイズの問題から公表に は至らなかった。

1997年、わが国で「新 GCP のガイドライン」が発表され、翌年に従来の治験の問題点を整理し、かつ欧米のガイドラインを参考にした「抗菌薬臨床評価のガイドライン」が発表された。

それまでの臨床評価の問題点としては第一に施設間の 差の問題があった。すなわち、判定基準が統一されてお らず、症例数、重症度、臨床成績、安全性に施設間差が 見られた。 用量の設定については、抗菌力と体内動態から臨床用量が推定できる抗菌薬の領域では、高用量の群の方が必ずしも有効率が高いというわけではなく、安全性についても低用量で安全性が高いとは限らない成績であった。

ニューキノロンについて慢性気道感染症と複雑性尿路 感染症の成績を示した (Fig. 1)。

現在発売されている薬剤では、同じ系統の薬剤であっても適応疾患や菌種に極端な差があり、臨床の現場で混乱が大きいとの指摘もされていた。

例数不足という会社の努力の問題ばかりではなく,対 照薬の選択の方法,比較試験の成績など,どちらかとい うと運に左右された結果の場合もある。

新しいガイドラインの主な変更点は、それまでの β ラクタム薬を念頭に置いた記載から、抗菌薬全般を対象 とした。

欧米とのハーモナイズを意識して、それまでのわが国のガイドラインには記載されていなかった第4相、妊娠可能な女性、小児、高齢者、選択・除外・中止基準など詳細に示し、用量設定試験の名称を用量検討試験に改めた。

問題とされていた施設間差については判定基準を、適 応の差については適応取得のための条件を示した。

名称を用量設定から用量検討に変更した理由は, 抗菌薬の場合には抗菌力と薬剤の体内動態から目的とする細

菌に対する投写量が計算でき、薬剤の用量ならびに有効性が推定できること。海外でも抗菌薬の用量設定試験は必須の試験ではないこと。体内の細菌に作用するものであり、目標とする菌種間や病態で用量に幅がある点である。他の薬効群ではヒトに作用することから、用量設定が求められている点を配慮し、第2相において推定用量を確認する試験を求めた次第である。

このように、従来問題とされていた点を意識して作成されたガイドラインであるが、前年に公表された新しいGCPに対応した治験を行っていく上でいくつかの問題点が指摘されるようになった。

そのひとつは同意の取得が年々困難になってきたことである。また新 GCP 以前の試験であっても 新 GCP の精神であるプロトコール遵守の解釈が厳しく適応された結果、プロトコール違反に伴うドロップアウトが増加したことである。

同意の取得が困難な理由については、保険医療制度の発達したわが国では、患者さんにとって治験に参加した場合のメリットが少ないことがあげられる。最近は謝礼、交通費の名目で多少の謝金が支払われるようになってきたが、繰り返しの採血、採血量の多さ、来院回数の増加、未知の副作用に対する不安を十分カバーされる額とは思えない。

同意取得時に求められている可能性のある副作用についての説明も、同意の取得をしにくくしている要因である。

特に筆者の関係している小児科領域では、通常の外来では説明しないような頻度の少ない副作用をも含めて説明すると、「そんな危険な薬剤をうちの子供に使用するのですか」とたちまち拒否にあってしまう。

ボランティア精神に乏しいわが国では、治験の意義に 関する社会的認識が低いのも同意取得を困難にしてい る。

医療ミスがさかんにマスコミに取り上げられている現 在,一層困難の方向に進んでいる。

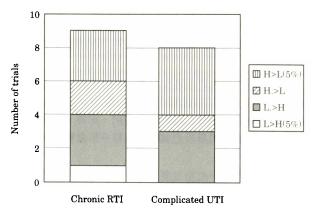


Fig. 1. Results of dose-finding study: efficacy rate (quinolones).

医師にとっても病院から収益の向上を求められ、在院 日数の短縮や、多くの患者さんの診療、その上日常診療 でも十分な説明と同意が求められており、治験の同意を 得るために十分な時間をさく余裕がない。その上、公立 病院では治験の参加に対して精神的、経済的などさまざ まな制約があり、研究費が単年度決算であるがゆえに欲 しい機材の購入がままならず、むだな出費を強いられる など治験参加の意欲が損なわれているのが現状である。

筆者が経験した小児の同意取得について紹介する。

同意が容易であった薬剤として、フルコナゾール、クラリスロマイシン、バンコマイシンの3剤があげられる。フルコナゾールは他に有効な薬剤が少なく、類薬のアンホテリシンBでは副作用が多いこと、成人での経験があること、自血病など基礎疾患を有する症例が多いことから、医師と家族の間に信頼関係が確立されている場合が多いことが同意を容易にしたと思われた。

アジスロマイシンは投与回数・日数が少ないことが魅力であり、海外の実績があったことが理由と考えられた。

バンコマイシンはマスコミで MRSA の問題が取り上 げられていた時期であり、MRSA に有効な唯一の薬剤 であり、海外の経験もあったことが治験への参加を容易 にしたものと思われた。

一方同意取得が困難だったのはすべての β -ラクタム系薬剤で、同系統の薬剤がすでに多く市販されている点を説明した時点で同意を得ることができなくなってしまう。

プロトコール違反とされた事項としては症状軽快後の 経過観察の不備,以前は小児で症状軽快後の採血がなさ れていない点が指摘される場合が多かった

最近の抗菌薬臨床試験の問題点について、医師や企業などの関係各方面からの意見をまとめると3点に集約され、その結果として開発、審査期間が長引く結果となっている。

第一は、医師、企業から多く聞かれる症例の確保が困難という点である。臨床治験に組み入れる症例数が年々減少し、問題とされている。新しいガイドラインとそれ以前のガイドラインの過渡期にあたるために、新しいガイドラインを先取りした形の治験、古いガイドラインの治験が混在する形となり、ときには解釈に関して新旧ガイドラインを使い分けているような試験が見られるという話を耳にする。

わが国の抗菌薬の開発状況について, 抗生物質学術協議会の八木澤先生の資料を参考に作成した (Fig. 2)。

ペニシリンの発売以来、1946年から 10年ごとにまとめてみると、 β -ラクタムは 1976年からの 10年間急増しており、その後の 10年間はやや発売数が少なくなる。1996年からの 5年間では驚くべきほど発売数が減少している。アミノ配糖体やマクロライドは 1996年か

らの 10 年間に比べ最近は少なくなってきている。わが 国の抗菌薬の開発が重要な時期にさしかかっていること が示唆される。

開発企業にアンケート調査を実施した結果を示す。 注射薬での呼吸器感染症の比較試験に要した期間である。すでに承認された薬剤に比べて、開発の開始が遅い 現在申請中の薬剤で期間が延長している (Fig. 3)。

経口薬で現在進行中の薬剤の期間が極端に長くなって

いる (Fig. 4)。

注射剤での尿路感染症の比較試験の期間は、新しい申請中のB,C 薬では以前の倍の期間を要している(Fig. 5)。

尿路感染症の経口薬の場合には、承認ならびに申請中の薬剤に差はないが、現在進行中の薬剤では4倍以上の期間を要しており、いかに症例の確保が困難であるかが証明されている(Fig. 6)。

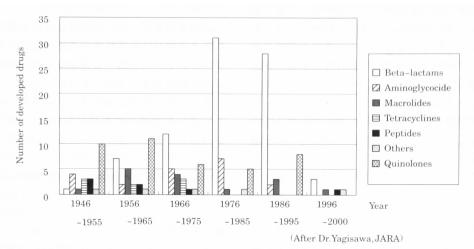


Fig. 2. Transition in the development of antimicrobial agents in Japan.

45

Oral agents

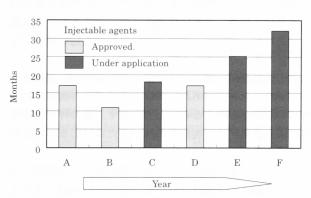


Fig. 3. Comparison of the duration of comparative trials in respiratory tract infections.

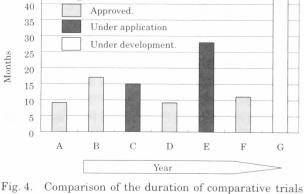


Fig. 4. Comparison of the duration of comparative trials in respiratory tract infections.

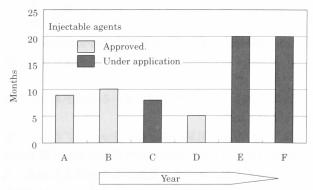


Fig. 5. Comparison of the duration of comparative trials urinary tract infections.

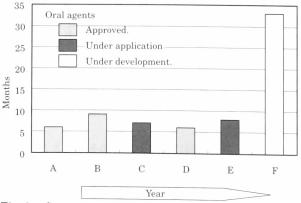


Fig. 6. Comparison of the duration of comparative trials in urinary tract infections.

次に、用量の設定について述べたい。

いままでのわが国の試験の成績をみると、 有効率は必ずしも臨床用量の方が高いという結果ではない。

抗菌薬の場合には抗菌力と体内動態から常用量を決定すると、多くの感染症に効果が見られ、倍量投与したところで MIC が 1 管大きい細菌をカバーするのみで、頭打ちの結果となる。また 2 群間で原因細菌の種類にばらつきがあれば、MIC の低い菌が集中した群が有利になる。このような状況で統計的な差を求めることにはあまり意味がなく、現行の例数で統計的な判断も無理と思われる。ここでは、推定用量と、その倍量で有効性や安全性を確認し、探索的な試験として頭打ちとなることを確認し、第 3 相で症例を増やして病態ごとによる反応を観察するという手順が妥当と考えている。

ブリッジング試験では海外の用量をわが国に持ち込ん だ場合の妥当性についての試験と位置づけたほうが理解 を得やすいと思われる。しかし、安全性を第一として低 用量を決定するのであるならば用量の検討試験は必要と なる。

用量の選択については日本と欧米の考え方に違いが見られる。文化の違いか、日本は有効性よりも安全性を重視し、できるだけ少ない用量を目標に、第1相から段階的に試験を進めるといった方法をとっているのに比べ、海外は多少の副作用には目をつぶっても絶対に有効と考えられる量を選択するという方向にある。

以前われわれが実施した小児の保護者へのアンケート調査の結果である。抗生物質の改良の希望をたずねたところ、安全性が 26.4% ともっとも多く、次いで味と服用回数がそれぞれ 22.4%、服用日数、剤型とつづき、効果としたのはわずか 7% であった。

用量設定のための試験としては PK/PD を絡めた試験で、AUC と MIC₉₀ から算出する AUIC や Time above MIC から用量を推定して第 3 相に入る、またはヒトの PK、動物の PD、MIC から推定して第 3 相に入る方法 が考えられる。

この場合には体内動態や感染防御能に差があることが ネックとなるが、客観的に用量を設定する上では重要な 方法であり、今後既承認の薬剤のデータを用いての検討 や、動物実験の検討を収集していく必要があると考えて いる。

最後に今後の課題として、新薬の開発と日本化学療法 学会の役割について考えてみたい。日本化学療法学会で は平成10年6月に抗菌薬の開発の促進を目的に臨床試 験委員会を設置した。

開発企業は規制当局に相談や届け出をするとともに日本化学療法学会に種々の相談を申し込むことができる。

臨床試験委員会には教育・啓発小委員会、開発相談小委員会、治験実施機関・責任医師適正評価小委員会の3つの委員会が設置されており、相談内容に応じて担当が

決定し、委員会としての意見をまとめ依頼した企業に示唆・指導することになる。

教育・啓発小委員会はGCPの遵守、ガイドラインの 周知、治験実務の教育を担当する。

開発相談小委員会は概要書や計画書をはじめとする文 書の作成の援助、開発中の抗菌薬の専門的な評価、すで に集積された試験成績に対する評価、開発中の抗菌薬の 位置づけについての検討などを担当し、企業と共同で開 発を考えていくことになっている。

治験実施機関・責任医師適正評価小委員会は治験実施 機関と治験責任医師候補の選定や評価を担当することに なっており、いずれの委員会も今後の新集開発にあたっ ては重要役割を担うものと考えている。

また臨床試験委員会のワーキングチームとして、あらたに4つの委員会が組織された。これらの委員会の活動内容については12月に開催された第48回日本化学療法学会西日本支部総会で発表したので省略する。

最近わが国の臨床試験の実施が困難になり、海外のデータを外挿するブリッジング試験がさかんに行われるようになったことから、ブリッジング試験検討委員会が組織され、筆者もメンバーの一員とさせていただいた。

本年4月に開催した「抗菌薬臨床試験指導者講習会」のおりに、開発企業からブリッジング試験に対する疑問点を集め、医薬品機構と審査センターの担当者と意見の交換を行った後、日本化学療法学会「ブリッジング試験検討委員会」で検討した事項について日本化学療法学会としての考え方をまとめた。

適応疾患分類の相違ではわが国の方が細かい傾向があり、ブリッジングにあたっては、今後双方の疾患群や診断名の調整が必要となる。とりあえず主軸の呼吸器感染症、尿路感染症での疾患名の統一または対応表の作成が急務であると思う。

ブリッジング試験はどの領域が必要かという疑問については、細菌の薬剤感受性、体内動態、肝代謝に大きな差がみられない場合にはひとつの疾患群でブリッジングを行い、有効性や安全性の確認は各領域の一般臨床試験で症例を集めて確認するという方法がよいと考えている。日本での症例数不足を海外のデータを加えてガイドラインに求めている必要例数にするという考えはブリッジングの精神に反することを理解する必要がある。

エンドポイントや判定時期の海外との相違も重要な問題である。ブリッジング試験では、海外で用いられているエンドポイント、判定時期を用いる必要があることはいうまでもない。

海外との用法・用量の部分がブリッジングのもっとも 困難な点であると思われる。標準体重の差、抗菌薬の効果を重視するか、安全性を重視するかの考え方の差、人種差などがありますが、ブリッジングの点からは PK の一致を前提に、用法・用量が同じということになると考 えている。

対照薬については、わが国では、対照薬は同系統の薬剤のなかから選定するという考え方があることと、ブリッジングするデータの対照薬が国内で発売されていない場合が問題となる。この問題の解決には有効性、安全性を検討する上での対象疾患・菌種に対するスタンダード薬の基準を早急に作成する必要があると思う。

適応菌種については感受性が同じという前提が必要と なる。

治験をめぐる環境はきわめて厳しく、今後日本化学療 法学会の果たす役割は非常に重要となると思われる。

学会が今後検討すべき事柄をまとめた。

ブリッジングを意識した疾患名の統一または対応表の 作成、適応菌種・属のなかでも PRSP などの耐性菌に 対しては別途に扱う必要があるかどうかの検討、海外と の統一を考慮した用量の検討、対照薬やスタンダード薬 についてはわが国での基準の作成、現在広く行われてい るマクロライドの低用量の長期使用については標準的な 使用法の確立がある。 さらにマイコプラスマなど非定型肺炎の診断基準の作成,整形外科、歯科・口腔外科、産婦人科など使用できる薬剤が限られている領域への対応、点耳、点鼻など局所療法の基準の作成も考えなくてはならない。

これらの作業は日本化学療法学会だけではなく、日本 感染症学会をはじめとする関連する多くの学会との共同 作業が必要であることはいうまでもない。

わが国での症例の獲得が困難な現在、ブリッジング試験は非常に魅力的な手段ではあるが、わが国における治験の空洞化の助長、さらには開発力の低下を導き、日本で開発された薬剤に関するオリジナリティの海外への流出の問題がある。

むだな症例数の積み重ねは不要であるものの、安易に ブリッジングに走らず、わが国でも臨床試験がより実施 しやすい環境の整備に努力することがもっとも重要な課 題でり、学会が中心に企業と当局が、わが国の抗菌薬の 発展にしっかりと手を組んで進むことこそが重要なポイ ントである。

Present issues of antimicrobial drug development and future tasks in Japan

Keisuke Sunakawa

Department of Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato Sagamihara-shi Kanagawa 228-8555, Japan

In 1997 the "New GCP Guideline" was published. In the following year, the "Guideline for the Clinical Evaluation of Antimicrobial Drugs" was issued which addressed all the issues about conventional clinical trials and also used Western guidelines as references. However, development of clinical trials in Japan has considerably lagged behind contributed by a growing difficulty in getting patient consent to participation, a draconian enforcement of stricter protocol compliance and an increase in dropouts stemming from protocol violations. Antimicrobial development is ebbing in Japan and product launch has dramatically decreased in the last five years beginning in 1996. Also, time required for comparison studies is increasing every year. Conducting clinical trials in Japan is getting more and more difficult in recent years, which has led to the upsurge of bridging studies that use extrapolated foreign data. The Japanese Society of Chemotherapy (JSC) has set up the Bridging Study Committee and hammered out its view on the subject. Standardization of disease names or creation of comparison lists is a pressing need to straighten out the adaptable disease classification issue. Repository of unnecessary cases is really unnecessary. What we need to do now is make efforts to create an environment where clinical trials can be conducted with much less impediment and without imprudently having resort to bridging studies. A strong industry–regulatory cooperation with JSC at the core is key to providing impetus to antimicrobial development in Japan.