

※取扱注意の内容を削除・言い換え等の上、公表可能な内容に限り公表

薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価 に関する専門部会（AMR専門部会）の 検討状況報告

専門部会長 岩田 敏

AMR専門部会 委員名簿

| | |
|--------|---|
| 石井 良和 | 東邦大学 医学部 教授 |
| ◎岩田 敏 | 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 感染症部長 |
| 大毛 宏喜 | 広島大学病院 感染症科 教授 |
| ○門田 淳一 | 大分大学医学部附属病院 病院長 |
| 柴山 恵吾 | 国立感染症研究所 細菌第二部長 |
| 竹末 芳生 | 兵庫医科大学 感染制御学 主任教授 |
| 浜田 幸宏 | 東京女子医科大学病院 薬剤部 副薬剤部長 |
| 松井 茂之 | 名古屋大学大学院 医学系研究科 教授 |
| 松元 一明 | 慶應義塾大学 薬学部 教授 |
| 三嶋 廣繁 | 愛知医科大学病院 感染症科 教授 |
| 宮下 修行 | 川崎医科大学 総合内科学1 准教授 |
| 迎 寛 | 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野(第二内科) 教授 |
| 安田 満 | 岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター 講師 |
| 柳原 克紀 | 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学分野(臨床検査医学) 教授 |
| 渡邊 裕司 | 浜松医科大学 理事・副学長/国立国際医療研究センター 臨床研究センター長 |

◎部会長、○副部会長
(五十音順)

本専門部会の目的

発生が稀な薬剤耐性菌による感染症の
治療薬の有効性及び安全性に関する開発
段階から製造販売後までの情報収集と
その評価方法について留意点等（承認時、
製造販売後の評価について科学的な
考え方）をとりまとめ、今後の承認審査や
治験相談に活用する。

検討方針

報告書のとりまとめイメージ

発生が稀な薬剤耐性菌による感染症の治療薬の承認時、製造販売後の評価について科学的な考え方を提示する。

データ収集方法とその評価方法についての留意点

1. 開発段階
2. 製造販売後

1. 開発段階

1-①臨床研究ネットワークの活用

- ・ 症例登録の効率化
- ・ 海外の臨床研究ネットワークの活用事例を参考に日本での実現可能性を検討
 - 参考に出来ること、出来ないこと、修飾後参考に出来ること等を検討
- ・ データの信頼性担保
- ・ 国内開発企業がない場合にネットワークを活用した医師主導治験の実施

1-②Modelling & Simulationの活用

- ・ PK/PDモデルによる用法・用量推定
 - Monte Carlo Simulation、Hollow-Fiber Simulation etc.
- ・ 有効性最大化、耐性菌選択最小化に資する用法・用量の選択
- ・ 活用可能な範囲と限界の特定

1-③Master Protocol作成

- ・ EMA-FDA-PMDAにて検討中の主要な感染症の有効性評価エンドポイントや評価時期についての調和提案

1-④小児を対象とした臨床開発

- ・ EMA-FDA-PMDAにて検討中の小児を対象とした臨床開発についての調和提案
- ・ ICH E11(R1)

2. 製造販売後

2-①関連学会と連携した情報の収集

- 散発的に発生する患者情報を収集するために、レジオネラ感染症の事例を基にAMR感染症の特徴を踏まえた情報収集方法
- 学会主導感受性サーベイランス

2-②海外学会等との連携可能性

- American Society of Microbiology (ASM) や European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) 等の海外の学会との連携可能性の検討
 - Pros & Cons
 - 製造販売後のみならず、開発段階も含めて検討

専門部会の進め方

- 内容ごとに、専門部会の下に6つのワーキングを設置し、主としてワーキングにおいて議論を進める。
- 専門部会の下に、各ワーキングの検討結果について、他のワーキンググループとの情報共有・進捗報告を主な目的とした情報共有WG(各グループから1名以上参加)を開催する。

| ワーキング | 分担(敬称略) |
|---------------------------|-------------------|
| 1. 開発段階 | |
| ①臨床研究ネットワークの活用 | 渡邊 |
| ②Modeling & Simulationの活用 | 石井、浜田、松元 |
| ③Master Protocol作成 | 大毛、門田、松井、 迎、安田 |
| ④小児を対象とした臨床開発 | 岩田 |
| 2. 製造販売後 | |
| ①国内関連学会と連携した 情報の収集 | 柴山、竹末、宮下 |
| ②海外学会等との連携可能性 | 三嶋、柳原 |

検討経過

| 会議の開催 | 主な議題 |
|---------------------|--|
| 第1回専門部会 (8月10日) | ● 検討方針とスケジュール |
| WG(8月10日) | ● 臨床研究ネットワークの活用 |
| 第2回専門部会 (10月11日) | ● 製薬企業からのヒアリング 薬剤耐性感染症治療薬の臨床開発における課題について Meiji Seika ファルマ株式会社 臨床開発企画部長 高橋義三郎氏 |
| WG(10月11日) | ● Modeling & Simulationの活用 |
| WG(12月7日) | ● Master Protocol作成 ● 小児を対象とした臨床開発 ● 関連学会と連携した情報の収集 ● 海外学会等との連携可能性 |

各検討項目の検討状況

1. 薬剤耐性 (AMR) 感染症治療薬の臨床開発における現状の課題
2. Master Protocol作成
3. Modeling & Simulationの活用
4. 臨床研究ネットワークの活用
5. 小児を対象とした臨床開発
6. 関連学会と連携した情報の収集
7. 海外学会等との連携可能性

1. 薬剤耐性 (AMR) 感染症治療薬の臨床開発における現状の課題

- 発生が稀で患者数が少ない(特に、国内では)
- 死に至る可能性のある重篤な急性疾患である
- 原因菌の確定前に治療を開始せざるを得ない
- 重度の基礎疾患を有する症例が少なくない
- 有望な新規治療薬を早期に臨床現場へ投入するには？

- 薬剤耐性菌感染症の脅威に対抗する新規抗菌薬の創薬開発を果たしたいが、抗菌薬の開発は予見性の観点から厳しい環境にある。
- 特に多剤耐性菌感染症に対しては、従前の開発パッケージ、臓器別の症例収集、治験施設との契約形態（医療機関の1診療科との契約）では、症例蓄積（臨床試験）が停滞する。
- 日米欧3局で検討は進められているものの、感染症によっては、規制当局間でレギュレーションの違いがある。



- 一定レベル以上の非臨床のPK/PDデータを活用する事で、用法用量設定に関する臨床試験は免除かスリム化をできないか？
- 特に、Hollow Fiber Infection Model は多剤耐性菌に対する有効性検討、耐性菌制御、次世代のシーズ探索の観点から大変有益である。高コストであっても新規抗菌薬の開発に定着できないか？
- AMRに対抗する革新的で、個別化医療に対応する様な新規抗菌薬の開発に対しては、コンパクトな臨床パッケージにて申請できないか？
- 優先審査の条件となるデータベース調査について、抗菌薬の有効性と安全性の情報収集に適合するようにノウハウの蓄積をどのようにすすめるのか？




2. Master Protocolの作成

(発生が稀で患者数が少ないため、国際共同治験の活用による開発促進が必要であり、国際共同治験ための日米欧の評価項目の調和に向けて)

日米欧の比較検討

- 日米欧で、疾患の定義、選択基準、対象菌種などについて、若干の違いがあり、日本としての提言案を検討中。
- 例えば、複雑性尿路感染症(cUTI)の場合

| 項目 | 提案の例 |
|-------------------------|--|
| 疾患の定義 | <ul style="list-style-type: none">● 基本的に男性は尿路感染症になりにくいいため、基礎疾患を有していると考えるのが自然であり、男性の症例という条件のみで、疾患の定義にいれてもよいのではないか。● 尿路感染症の誘因等に関する基礎疾患として、免疫抑制状態なども入れた方がよいのではないか。 |
| 主効果判定(投薬終了後の有効、無効の判断基準) | <ul style="list-style-type: none">● 米国、欧州に合わせ、今後、化学療法学会で、尿路病原菌別の菌数10^3未満で細菌学的効果として有効に改定予定 |

| | <p>FDA Guidance (cUTI) (Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry ; June. 2018 Revision)</p>  | <p>EMA Guideline (Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. ; Oct.2013)</p>  | <p>抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論5 ; 尿路性器感染症) Oct.2017</p> | <p>化療学会ガイドライン (UTI) (尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン (第2版) ; May 2016)</p>  |
|--|--|---|--|---|
| <p>疾患の定義/対象集団 ; Master Protocol (案)</p> | <p>JPNの提案を主張</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「複雑性尿路感染症は、狭義には尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有する症例、広義には狭義のものに加え尿路感染症の誘引、助長、遷延等に関する基礎疾患（糖尿病や免疫抑制状態など）を有する症例および男性症例と定義できる」（一部EUも糖尿病や免疫抑制状態などの基礎疾患も同様の取り扱い） 検討が必要な内容 ; ・男性患者という条件のみでcUTIと定義するかの取り扱いの検討は必要→FDA Uncomplicated Urinary Tract Infectionsは女性のみとなっている。 | | | |
| <p>疾患の定義/対象集団 ; 共通事項</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・3種共通 ; 尿路系基礎疾患を有した上でのUTIという考え方 | | | |
| <p>疾患の定義/対象集団 ; ガイドライン記載内容</p> | <p>・ <u>Complicated urinary tract infections</u> are defined as a clinical syndrome characterized by <u>pyuria</u> and a documented <u>microbial pathogen</u> on culture of urine or blood, accompanied by <u>local and systemic signs and symptoms</u>, including fever (i.e., oral or tympanic temperature greater than 38 degrees Celsius), chills, malaise, flank pain, back pain, and/or costo-vertebral angle pain or tenderness, that occur in the presence of <u>a functional or anatomical abnormality of the urinary tract or in the presence of catheterization</u>.</p> <p>・ Usually, <u>one or more</u> of the following conditions that increase the risk of developing a cUTI are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Indwelling urinary catheter</u> ・ <u>100 milliliters (mL) or more of residual urine after voiding (neurogenic bladder)</u> ・ <u>Obstructive uropathy (nephrolithiasis, fibrosis)</u> ・ <u>Azotemia caused by intrinsic renal disease</u> ・ <u>Urinary retention, including retention caused by benign prostatic hypertrophy</u> | <p>Patients should have <u>at least one</u> of</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>indwelling urethral</u> (i.e. not percutaneous) <u>catheter</u> ・ <u>urinary retention</u> ・ <u>urinary obstruction</u> ・ <u>neurogenic bladder</u>. | <p>右記同様</p> | <p><u>複雑性尿路感染症は、狭義には尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有する症例、広義には狭義のものに加え尿路感染症の誘引、助長、遷延等に関する基礎疾患（糖尿病や免疫抑制状態など）を有する症例および男性症例と定義できる。</u></p> <p>従来の尿路感染症薬効評価基準では、複雑性尿路感染症は尿路に基礎疾患を有する、つまり狭義の複雑性尿路感染症と定義されてきたが、糖尿病などの内科的合併症でも尿路の基礎疾患と同様に尿路感染症の誘因、助長、遷延等に關与していること、また尿路感染症は逆行性感染であり、女性に比して尿道が5~7 倍程度長い男性では逆行性感染を起こしにくいこと、また実際に男性症例では尿路基礎疾患ありと診断されていない症例であっても、尿路感染症発症者を精査すると排出障害などの基礎疾患を有することが多いことより、本ガイドラインでは広義の複雑性尿路感染症を採用することとした。</p> |
| <p>FDA,EMA ; カテーテル留置例等、JPN ; 糖尿病、免疫抑制状態などの基礎疾患症例、男性症例等</p> | | | | |

3. Modeling & Simulationの活用

(活用可能な代替となる開発方法として)

Modeling & Simulation とは

モデリング

血中濃度や薬理効果などの観測データに、その背景となっている薬物曝露、薬物の体内での挙動や、それらと観測データとの間に経験的に導かれた関係性を数式として組み入れ、観測データを表現する上で最適なモデルを構築・選択すること

シミュレーション

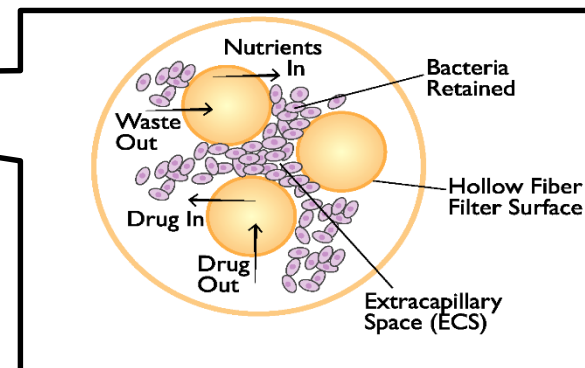
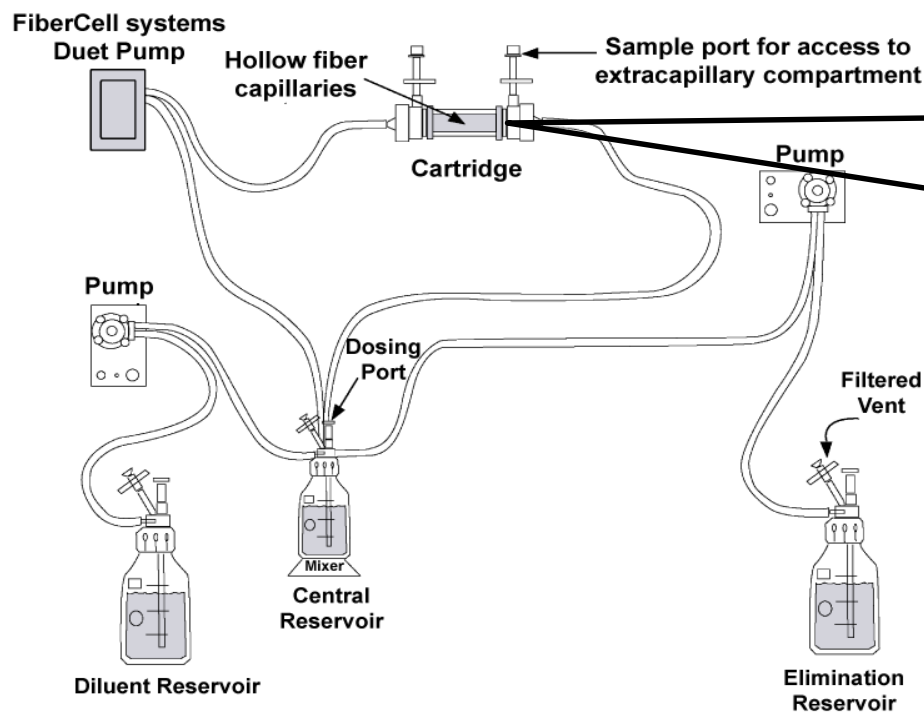
最適な試験条件を探索するため、さまざまな試験の要素(デザイン、症例数や用法・用量など)を変化させた場合の試験結果を予測すること。

M&S検討事項

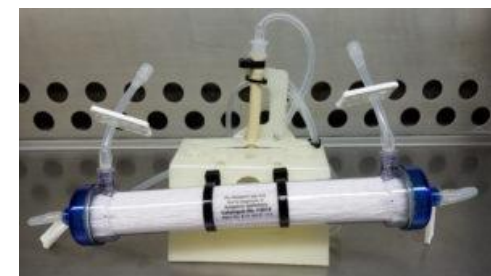
- PK/PDモデルによる用法・用量推定
- Monte Carlo Simulation、
Hollow-Fiber Simulation etc.
- 有効性最大化、耐性菌選択最小化に資する用法・用量の選択
- 活用可能な範囲と限界の特定

Hollow Fiber Systemを用いたin vitro PK/PD試験

- ポンプによって希釈された抗菌薬の入った培地がカートリッジを流れる。
- カートリッジには中空糸があり、中空糸とカートリッジの間隙に菌が入っている。
- 中空糸の中から抗菌薬が漏れ出てきて、菌を殺すか、殺さないか、サンプリングによって、モニターする。
- 実際のヒトの抗菌薬の血中濃度の推移に合わせて、2週間以上菌と接触させることができるため、耐性菌抑制評価が可能。



中空糸カートリッジの断面(イメージ)



Hollow Fiber Systemによる臨床用量の推定

Step 1 PK/PDパラメータの設定

有効性の指標となるパラメータを決める。

Step 2 PK/PDターゲット値の決定

有効性が期待される薬物量を決める。

ターゲット値を検証する目的で、
Hollow Fiber Infection Modelを
利用

Step 3 耐性菌抑制試験

薬剤の耐性菌が出ない、完全に菌を抑える薬物量を決める。

Step 1 Step 2 Step 3 のデータを元に臨床用量を推定する。

ただし、Hollow Fiber Infection ModelのVerificationとValidationを行い、Modelの標準化と精度管理を行うことが重要である。

まとめ

- M&Sの活用は、製品開発の質の向上、開発コスト削減、開発期間の短縮等に寄与し、有用であるが、その一方で、副作用や特殊病態のパラメーターの当てはめ等の点で、臨床試験の代用になるものではなく、限界を十分理解した上での活用が重要である。
- 病態が短期間で変化する敗血症など、薬物動態が通常と異なる特殊病態でのM&Sの限界
- 同一患者内での蛋白結合率が変化する場合の外挿の課題
- M&Sにあたり蛋白結合率が高い薬剤において、効果と蛋白非結合型薬物濃度又は全薬物濃度との関係が体内でどのようになっているのか明確ではない。
- M&Sが、臨床試験に直接役立つ局面を明確にすることが今後の重要な課題である。

4. 臨床研究ネットワークの活用

(症例登録効率化等を目指して)

臨床研究ネットワークの活用

イギリスの民間の医学研究支援団体**ウェルカム・トラストの報告書**
「抗菌薬開発のための治験ネットワーク(ネットワークがなぜ重要で、どう構築すべきなのか)」が参考となる。

課題

- 後期臨床試験には多額のコストと長期間を要する。
- 試験機関として50～300の病院が必要で、その臨床試験担当者にプロトコルを理解してもらう必要。
- 24時間体制で患者登録可能なインフラが必要。
- 感染症が急速に進行するケースが多く、確定診断までに十分な時間が確保できないケースが多く、患者の病院間の移送が困難なために、迅速な患者登録が必要であり、適切な患者を見つけることが難しい。



課題に対する2つの提案

- 次の2つの実施により、非常に効率的な治験実施とかつコスト削減が可能となる。
- 世界中からスポンサーが集まり、即時に患者へ薬を投与できるような優良医療機関のネットワークの構築。
 - Continuous Master Protocolと呼ばれる、複数の臨床試験で対照群を共有する又は可能な場合は過去の治験データを対照として使う1つのプロトコルによる運用。

まとめ

ウェルカム・トラストの報告書も参考としつつ検討した結果、次の事項が必要と考えられた。

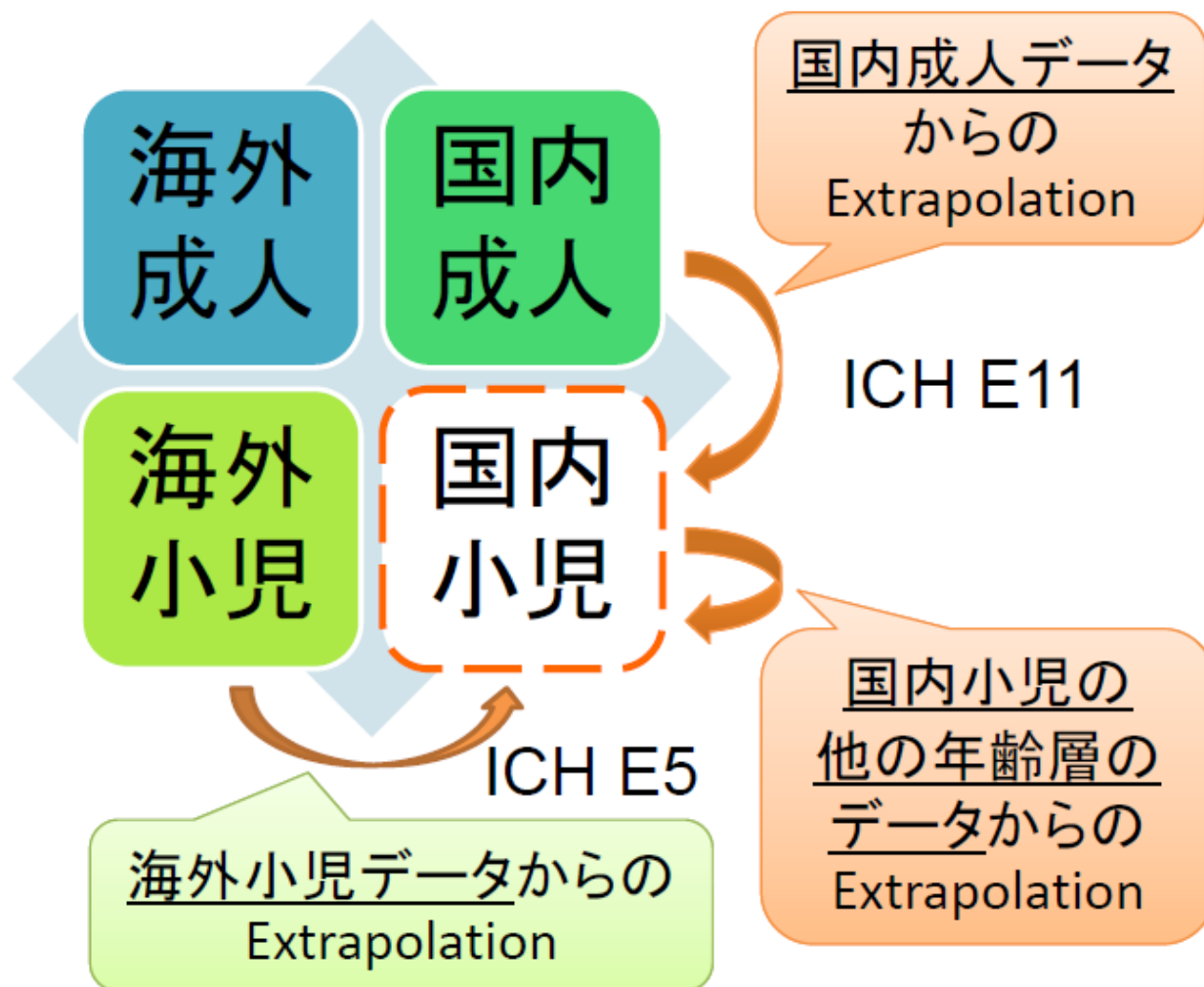
- 多くの医療機関を網羅した臨床試験ネットワークの構築
- ネットワークに参加する医療機関の中には経験の少ない医療機関も存在するため、円滑な治験のためのサポート
- 単一診療科ではなく関連する複数の診療科を包括する治験契約とし、症例を幅広く確保
- 患者は急性の経過をとるため、発生した場合にすぐに報告がなされるリアルタイムサーベランス
- シングルマスタープロトコールにより、菌種の検査を行い、それに対応した薬物を投与し、対照群は共有するプラットフォーム型の試験デザイン
- 非常に少ない症例については、国際共同試験を考慮する必要がある、検査の標準化・精度管理
- 医師、医療機関に対し、AMRに対する臨床試験についての教育・啓発

5. 小児を対象とした臨床開発

Pediatric Extrapolation (小児用医薬品開発における外挿)

欧米:
成人の医薬品開発時に小児治験計画の検討を行うことが義務化。

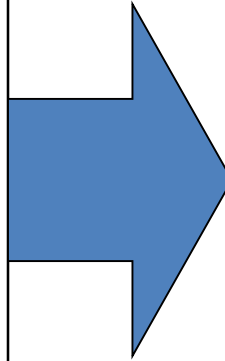
国内小児における開発時には、海外小児データが得られている場合が多い。



PK/PDを活用した抗菌薬の小児領域での開発

従来の小児領域開発

- 成人での抗菌薬開発
有効性、安全性データ
- ↓
- 小児領域抗菌薬開発
小児用法用量は
「成人からの体重換算」と
「既存類薬の用法用量を
参考」に設定
- ↓
- 症例を多数例集積して
有効性、安全性評価



用法用量

PK/PD

臨床評価

PK/PDを活用した小児領域開発

- 成人での抗菌薬開発
 - 有効性、安全性データ
 - **成人患者PK/PD解析データ**
- ↓
- 小児領域抗菌薬開発
 - 小児用法用量設定
 - 成人からの体重換算
 - **モンテカルロシミュレーションによる有効性推定**を活用
 - 小児でのPK予測
 - 小児原因菌の感受性分布
 - ↓
 - **血中動態の成人との比較**
 - 有効性、安全性評価
 - **小児患者PK/PD解析データ**

まとめ

- 極端に症例数が限られる小児領域の耐性菌感染症治療薬の開発においては
 - Pediatric Extrapolation と Modelling & Simulation を最大限に活用した臨床開発が求められる

例えば

- 病態が成人と同様である感染症については、成人において確認された有効性をPK/PD理論に基づいて外挿し、安全性については、製造販売後に確認する
- 小児を対象とした臨床試験を実施せずにModeling & Simulation により算出した用法・用量を小児用量として 承認することも・・・
(使用に当たっては十分なICが必要)

6. 関連学会との連携した情報の収集

(臨床分離株を活用したPK／PD検討のための、サーベイランス活動の重要性など)

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス

日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会

➤ 呼吸器感染症(7菌種)

市中肺炎、院内肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染

➤ 尿路感染症

尿道炎(2菌種)、急性単純性膀胱炎(3菌種)、
複雑性尿路感染症(8菌種)

➤ 手術部位感染(7菌種)

➤ 耳鼻咽喉科領域感染症(9菌種)

急性中耳炎・慢性中耳炎の急性増悪、急性副鼻腔炎・
慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性扁桃炎・扁桃周囲膿瘍

➤ 皮膚科領域感染症(3菌種)

➤ 歯科・口腔外科領域感染症(5菌種)

➤ 小児科領域感染症

7. 海外学会との連携可能性

- 日本感染症学会では、IDSA, ESCMIDと提携を結び、それぞれの学術集会開催時に、招聘講演やシンポジウムを企画する方向で契約した。
- 日本側の学会等は、開発抗菌薬の評価基準を欧米、特に米国に合わせようと努力してきた経緯がある。
- しかしながら、現実的には、欧米に合わせようと努力しても、日本側が改訂すると欧米は再度改訂するなど歩調が合っていないのも現実である。
- 今回ターゲットとしている開発対象疾患は非常に症例数が限られており、国際共同試験を考慮する必要がある。
- 国際共同試験の推進に向けては検査室の標準化・精度管理 ISO15189 認定施設増加などのテコ入れが必要。

1. 検討の背景

2. 開発

- 薬剤耐性菌感染症の治験における特殊性
 - ✓ 極限られた症例数(特に日本において)
 - ✓ 患者の発生は散発的であり、契約医療機関において症例を登録することは困難
 - ✓ 開発段階から市販後まで、Product Life Cycleを通じた情報収集は必須、など
- 国際共同治験の活用と課題
 - ✓ 国際共同治験活用による開発促進
 - ✓ 日米欧規制当局要求事項の相違等、国際共同治験実施に際しての課題と解決に向けた提案(3極による規制要件調和)
- 活用可能な代替となる開発方法等)
 - ✓ Modelling & Simulation
 - PK/PDモデルによる用法・用量推定
 - Monte Carlo Simulation、Hollow-Fiber Simulation etc.の利用
 - 活用可能な範囲と限界についても言及
 - ✓ Clinical Trial Networkの活用
 - 症例登録効率化等を目指した海外の成功例等を引用し、日本での活用可能性を記載(Real world dataの一活用例としても提案可)など
 - ✓ 開発戦略
 - Pathogen focused trialとPK/PD解析を組み合わせた効能・効果設定や効能・効果記載法等、開発戦略を提案
 - 小児開発戦略

3. 市販後の情報収集

- 症例数が限られることから、市販後も継続して情報収集が必要になることは必須
- 限られた症例数を集積するため、市販後だけで解析を行うのではなく、開発段階データと統合して解析できるような市販後の情報収集を実施
- 症例発生が散発的であり、市販後においても予め契約を行った施設での症例登録を待っている形では症例集積が困難
- 国際共同治験にて開発された抗菌薬については、市販後の情報収集についても国際的に実施、など

4. サーベイランス活動の重要性

- 耐性菌感染症症例は収集が困難であり、PK/PDを検討する際には、臨床分離株も活用したPK/PD理論による用法・用量設定や、Simulationの活用は必須
- 現在、日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会の三学会合同サーベイランスのような形でサーベイランスを継続すべき、など

5. まとめ

今後の予定

- 2019年1月
各WGにおいて報告書案作成開始
- 2019年3月11日
第3回専門部会において各WGドラフト修正
- 2019年5月頃(未定)
第4回専門部会において報告書案の検討
- 2019年8月頃
科学委員会(親委員会)に報告書案上程を目指す。