

# 薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書(案)の概要

AMR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	関西医科大学附属病院 呼吸器感染症・アレルギー科 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)

# 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
WG(10月11日)	● Modeling & Simulationの活用
WG(12月7日)	● Master Protocol作成・小児臨床開発・国内外の関連学会と連携可能性
WG(3月11日)	● 報告書案について
第3回専門部会 (7月9日)	● 書面開催による報告書案の確定

# 本専門部会の目的

今後の承認審査や治験相談に活用するため、発生がまれ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の留意点等（承認時、製造販売後の評価について科学的な考え方）をとりまとめる。

# 報告書構成

1. 検討の背景
2. 開発段階
  - 2.1 国際共同治験の課題と活用に向けた提言
  - 2.2 活用可能な代替となる開発方法の現状
  - 2.3 Clinical Trial Networkの活用
  - 2.4 新たな手法の活用を含む開発戦略
  - 2.5 小児開発戦略
3. 市販後の情報収集
4. 海外学会との連携可能性
5. サーベイランス活動の重要性
6. 最後に

# 1. 検討の背景

- 2015年、2017年の主要7カ国首脳会議（G7サミット）において、AMR対策がトピックの一つとして取り上げられ、新規抗菌薬の開発促進が言及されている。
- 日本では、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議が設置され、2016年に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが公表されている。これを受けて、PMDA、FDA、EMAがAMR感染症治療薬開発に際し推奨される臨床試験デザインを調和すべく議論を進めている。
- 本専門部会では、上記の議論にも資するべく、発症が極めてまれで比較臨床試験による有効性検証が困難なAMR感染症に対する抗菌薬の評価方法について検討を行った。

## 2. 開発段階

- AMR感染症の発症が散発的であるため、従来のような臓器別の症例集積は非常に困難である。
- 緊急を要する重症感染症患者では、必然的に救命を優先することから、ほぼ全例において抗感染症薬の前投与があり、これらの要因を勘案した治験の実施が求められる。
- 非臨床試験やPK/PDデータにより、臨床試験にて不足するデータを補完するコンパクトな臨床パッケージの実施を提言している報告がある。また、開発段階から製造販売後まで、Product Life Cycleを通じた情報収集が有用と考えられている。
- このような状況を踏まえ、開発段階での必要な取組について、以下の通り検討を実施した。

## 2.1 国際共同治験の課題と活用に向けた提言

- AMR感染症に有効な抗菌薬の臨床開発については、国際協力のもと国際共同治験として実施することが望まれる。
- そのためには、FDA及びEMAとPMDAの間で、対象となる主要な感染症に対する有効性評価のエンドポイントや評価時期等を統一することが重要であり、別添のように調和することを提言する。
- 国際共同治験において本邦で設定した目標症例数が未達の場合であっても、国際共同治験全体の目標症例数が確保できている場合は、本邦の目標症例数未達については容認してもよいのではないか。
- 開発から製造販売後まで世界規模での情報収集を実施し、情報を共有し、承認時点では限定的とならざるを得ない有効性及び安全性に関するエビデンスを充実させる必要がある。
- 他国で既に承認が得られているAMR感染症治療薬について、他国データ(臨床・非臨床・PK/PDデータ等)も活用し、本邦で必要とする臨床エビデンスを最小限にして(安全性評価のみ等)で承認することも検討してはどうか。



# 日米欧の比較検討：日本としての提言（例）

	項目	FDA	EMA	Japan
CABP	提案	Day 3-5		
	評価時期	Day 3-5	Test of Cure	Test of Cure (7～10日後)
cIAI	提案	Clinical success at TOC or at Day 28 post		
	主要評価項目	Day 28	TOC (approximately 7-14 days after the last possible day of treatment)	治癒判定時(投与終了7～14日後)

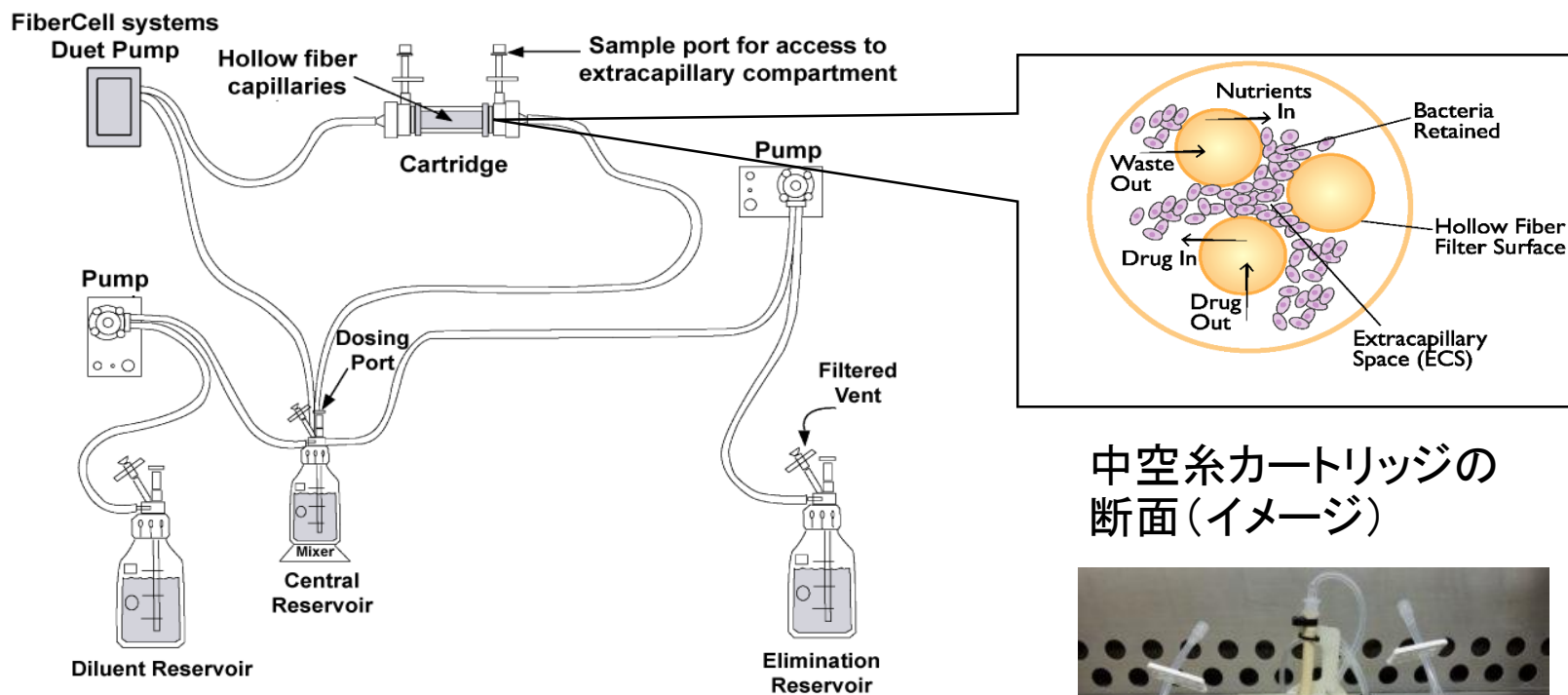
## 2.2 活用可能な代替となる開発方法の現状

- ① Modelling & Simulation
- ② PK/PDモデルによる用法・用量推定
- ③ Monte Carlo Simulation (MCS) の活用
- ④ 成人試験成績を活用した小児の用法・用量設定  
⇒ 詳細は小児に対する開発の項に記載
- ⑤ Hollow-Fiber Simulation etc. の利用
- ⑥ M&Sを活用可能な範囲と課題

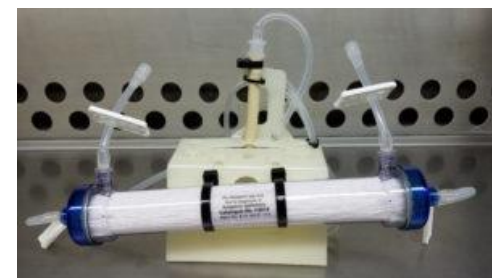
副作用や特殊病態のパラメータの当てはめ等の点で、臨床試験の代用とになるものではなく、限界を十分理解した上で活用することが重要

## 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)



## 2.3 Clinical Trial Networkの活用

次の事項について今後検討が必要である。

- 治験経験豊富な医療機関を拠点とし、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
- ネットワーク参加医療機関の中で治験経験の少ない医療機関には拠点施設による円滑な治験実施のためのサポート
- 急性の経過を辿る患者のため、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イランスシステム
- 世界中のスポンサーが利用可能な、かつ、的確なタイミングで患者へ治験薬投与が可能な優良医療機関ネットワークの構築

## 2.4 新たな手法の活用を含む開発戦略

- 治験依頼者と医療機関との契約における柔軟性の向上
  - ✓ 例えば、複数の診療科を包括する治験契約等
- 試験デザイン
  - ✓ Single Master Protocol, Continuous Master Protocol と呼ばれる複数の臨床試験で対照群を共有する方法
  - ✓ 過去の治験データを対照として使うプラットフォーム型の臨床試験
  - ✓ AMRLレジストリデータベース情報を活用した仮想コントロール群を用いる試験
- 評価法
  - ✓ 実施可能性を考慮しつつ、統計学的な検証試験を要求せずに有効性の探索的な検討ができる程度の小規模なランダム化試験や非対照試験による有効性の確認
- 条件付き早期承認制度、薬剤耐性感染症 (ARI) 迅速実用化スキームの活用
- 組織移行性のデータで効果を発揮することが期待される臓器への十分な移行が確認されるのであれば、感染臓器別ではなく菌種毎に各種感染症として承認し、市販後も継続して有効性・安全性にかかる情報収集を実施することを考慮

## 2.5 小児開発戦略

- 成人を対象とした開発の計画段階から小児を対象とした開発計画についても検討を行う必要がある。
- 年長小児については、成人対象の試験の対象とすることも検討すべき
- 小児領域のAMR感染症治療薬の開発では、成人の第 I 相試験成績を踏まえ、小児におけるPKの予測及び小児感染症における原因菌の感受性分布の予測から、モンテカルロシミュレーション等により有効性を推定するなど、成人対象試験成績の外挿やModelling & Simulation等の手法を最大限活用する。
- 安全性評価については、幼若動物における毒性試験、成人の臨床試験、同種同効薬の安全性情報等からの推定を行う。
- 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というような考え方もある。

### 3. 市販後の情報収集

- AMR感染症については、罹患症例数が著しく限られていることから、開発段階の治験において収集できる症例数が著しく限られることが予測される。
- 市販後に効果的な情報収集と継続的なベネフィット・リスクバランス評価を実施していくため、関係者が連携した情報収集が必要。過去、厚生労働省から日本化学療法学会に対し、承認取得企業の製造販売後調査における情報収集に協力するよう依頼があり、製薬企業と同学会とが連携をして情報収集を行った事例がある。
- AMR感染症患者の全例登録を義務付けるAMRレジストリデータベースを構築し、承認時に条件とされた製造販売後調査への活用を許容する等、さらなる工夫が必要である。

## 4. 海外学会との連携可能性

- 日本感染症学会では、米国感染症学会 (IDSA)、欧州臨床微生物感染症学会 (ESCMID) と提携し、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予定
- 国際共同治験のさらなる推進には、世界共通の開発抗菌薬の評価基準を決めることが重要である。検査室の標準化・精度管理ISO15189認定施設増加なども必要
- 国際共同治験により開発された抗菌薬については、市販後の情報収集も国際的に実施していくことが望まれる。小児リウマチ国際研究機関 (PRINTO) 等も参考に海外の学会や研究者ネットワークと連携した情報収集を考慮すべき
- PMDAも、国内学会との連携に加え、米国微生物学会 (ASM Microbe) や欧州臨床微生物学感染症学会議 (ECCMID) に参加し、必要な情報を発信すべき



## 5. サーベイランス活動の重要性

- 開発段階においては、サーベイランスで保存されている臨床分離株を活用することにより、開発を進めようとしている治験薬の *in vitro* の薬剤感受性試験成績を得ることができる。
- 市販後には、抗菌薬の使用量や使用開始からの時間的経過と感受性推移を監視し、適正使用を進めるためにサーベイランスは有用なツールとなり得る。
- 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) は代表性のあるナショナルデータではあるが、保菌例と感染症発症例との区別や治療内容との関連の解析をする上で課題がある。
- 三学会合同サーベイランスでは、感染症が確認された症例からの分離菌を調査し、その検出菌をreference centerに送り、再度同定、感受性試験を実施している。
- 大規模で国全体を対象とするJANISと比較的小規模で詳細な解析を実施している三学会合同サーベイランスなどの調査を有効に組み合わせて国全体の疾病負荷の解析に活用すべきである。

## 6. 最後に

- 化合物ライブラリーや患者レジストリー等の既存データの有効活用、AI創薬等も視野に入れ、開発費の削減も重要
- AMR感染症治療薬開発推進においては、3極間の規制上の調和による国際共同治験の推進に加え、海外にて実施されている希少なAMR感染症治療薬の開発に特化したインセンティブ等、開発企業が開発投資に見合う報酬等が確保できる施策が検討されることを期待
- AMR感染症治療薬の開発促進に関する課題の解決には、PMDAのような審査機関のみならず、関連行政機関、関連学会及び関連製薬企業が一層連携して取り組むことが必要
- 医師、医療機関に対し、AMR感染症に対する臨床試験についての教育・啓発を積極的に行っていくことも必要