

事務連絡
令和7年3月24日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部

薬剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の臨床開発における留意事項について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

抗菌薬の製造販売承認申請を目的として実施される臨床試験における臨床評価方法については、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成29年10月23日付け薬生薬審発1023第3号)により示されているところです。この上で、今般、薬剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の臨床開発を行う場合の留意事項を別添のとおり整理しましたので、関係者に対し御周知方よろしくお願いいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、現時点における考え方を示したものです。今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

公益社団法人 日本化学療法学会

一般社団法人 日本感染症学会

薬剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の臨床開発における留意事項
(Early Consideration)

令和7年3月24日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部

1. 背景

細菌をはじめとする病原体の薬剤耐性化は、世界的に公衆衛生上の大きな課題とされており、世界保健機関（World Health Organization: WHO）は新規抗菌薬の開発が求められる薬剤耐性菌として、カルバペネム耐性グラム陰性菌（腸内細菌目細菌、緑膿菌、アシネトバクター属）等を挙げている¹。既存の抗菌薬に耐性を示すグラム陰性菌（以下、「薬剤耐性グラム陰性菌」）による感染症（以下、「薬剤耐性グラム陰性菌感染症」）については、治療選択肢が限られることから、有効な新規抗菌薬の開発が期待されている。

グラム陰性菌が薬剤耐性を獲得する機序として、 β -ラクタマーゼの産生、ポーリンの減少又は欠損、排出ポンプの過剰発現等が知られている²。国内外で患者数が限られる菌種及び耐性機序の場合や、検出される耐性因子（ β -ラクタマーゼの種類等）が国内外で異なる場合等には、十分な規模・デザインの臨床試験（高い検出力を確保し、開発薬剤の対照群に対する非劣性又は優越性を検証するためのランダム化比較試験）の計画及び実施には一定の困難を伴う場合がある。

抗菌薬の製造販売承認申請（以下、「承認申請」）を目的として実施される臨床試験については、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」³において基本的な考え方が示されているが、薬剤耐性グラム陰性菌感染症を対象とした開発に関する記述は限られている。また、医薬品医療機器総合機構のレギュラトリーサイエンス業務に関して設置されている科学委員会のAMR専門部会において、「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書」⁴が作成され、薬剤耐性菌感染症に対する抗菌薬の臨床評価方法に関する考え方が示されている。

このような状況の中、昨今の治験相談・承認審査事例等も踏まえ、薬剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の臨床開発に関する医薬品医療機器総合機構の考え方を具体的に示す目的で本文書を作成した。

なお、本文書の考え方は、現時点での科学的知見及び国際的動向を踏まえて作成したものであり、今後それらの変化により変わり得るものであることに留意されたい。また、個別の開発薬剤における臨床試験計画や臨床データパッケージについては、医薬品医療機器総合機構の治験相談等も活用されたい。

2. 薬剤耐性グラム陰性菌感染症を対象とした開発戦略について

薬剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の開発においては、3 項に後述する留意点を踏まえ、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験を実施し、開発薬剤の良好なベネフィット・リスクバランスを確認することが前提となる。その他の留意点について、代表的な開発薬剤の特性ごとに 2.1 及び 2.2 項に示す。

国内外を合わせても患者数が限られる場合や、検出される耐性因子（ β -ラクタマーゼの種類等）が国内外で異なる場合等には、本邦を含めた国際共同治験を計画し、開発薬剤のより強固なエビデンスの構築を目指すべきである。

また、小児を対象とした開発も重要であり、その開発においては、上述の「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書」⁴⁾の 2.5 小児開発戦略、小児開発に係る関連通知である「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」⁵⁾、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」⁶⁾、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスの補遺」⁷⁾等も参照されたい。

2.1 薬剤耐性グラム陰性菌への抗菌活性を期待する新有効成分の開発

薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験においても、一般的な抗菌薬の開発と同様、代表的な疾患領域（原因菌が分離される主な臓器又は組織における感染症）に対する新有効成分の有効性を検証し、安全性を一定の症例数で確認することが原則である³⁾。しかしながら、1 項で述べたように、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験を、十分な規模・デザインで実施することが困難な場合が想定される。

薬剤耐性グラム陰性菌への抗菌活性を期待する新有効成分の開発では、このような場合、開発薬剤の有効性に関する補足的な情報を得るため、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験に加えて、既存の抗菌薬に感受性を示すグラム陰性菌（以下、「薬剤感受性グラム陰性菌」）による感染症（以下、「薬剤感受性グラム陰性菌感染症」）のうち、開発対象の代表的な疾患領域のいずれかを有する感染症患者において当該新有効成分の有効性を探索的に確認すべきである。この薬剤感受性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験は、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験の前に実施することが望ましい。一般的に、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者では、薬剤感受性グラム陰性菌感染症患者と比較して治療の選択肢が限られることによって治療が困難になり、重篤な病態を呈している可能性が高いと考えられる⁸⁾。このため、先に薬剤感受性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験を実施することで、より重篤な病態を呈している可能性が高い患者に開発薬剤を投与する前に、有効性及び安全性の一定の確認が可能となる。

2.2 薬剤耐性グラム陰性菌への直接的な抗菌活性を期待しない新有効成分の開発

新規 β -ラクタマーゼ阻害剤と既承認の抗菌薬の併用療法又は配合剤の開発等、新有効成分自体が直接的な抗菌活性をほとんど又は全く有さず、かつ併用又は配合する抗菌薬が予

定する疾患領域及び適応菌種に係る効能・効果にて承認されている場合、通常、薬剤感受性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験を行う必要性は低いと考えられる。

ただし、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験のみでは開発薬剤の安全性データを十分に取得できない場合においては、薬剤感受性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験の成績が有用となる可能性がある。

また、併用又は配合する既承認の抗菌薬の用量が、国内既承認用量より高用量で開発される場合には、当該用量での安全性が許容可能であることの説明が必要になる点にも留意すべきである。

2.3 承認申請時の効能・効果について

適応菌種について

基本的に、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験で評価された菌種が承認申請時の効能・効果における適応菌種の候補になる。

適応症について

一般的な抗菌薬と同様、薬剤耐性グラム陰性菌感染症に対する抗菌薬の開発においても、臨床試験で一定の有効性及び安全性が確認された疾患領域を、承認申請時の効能・効果における適応症とすることが原則である³⁾。

ただし、以下のいずれにも該当する場合は、承認申請時の適応症を特定の疾患領域に限定せず、「各種感染症」とすることができる場合がある。

- カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する治療薬等、開発時点の治療アルゴリズムにおいて最後の手段に位置付けられる薬剤であること
- 組織移行性等の薬物動態学的特徴及び代表的な疾患領域を対象とした臨床試験成績から、その他の疾患領域においても一定の有効性が期待できる薬剤であること

3. 薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験のデザインについて

3.1 有効性及び安全性の評価

薬剤耐性グラム陰性菌感染症のうち、国内外で患者数が限られること等により疾患領域ごとに十分な規模・デザインの臨床試験（1項参照）の計画及び実施が困難な場合、適応菌種に係る代表的な疾患領域（例えば、カルバペネム耐性グラム陰性菌（腸内細菌目細菌、緑膿菌、アシネトバクター属）感染症であれば、複雑性尿路感染症／腎盂腎炎、院内肺炎／人工呼吸器関連肺炎、複雑性腹腔内感染症等）をまとめて同一の臨床試験に組み入れて有効性を評価することが可能な場合がある。ただし、主な選択基準／除外基準や有効性の評価項目は、組み入れる疾患領域ごとに設定すべきである。

なお、複数の疾患領域を併合した有効性評価では、疾患領域ごとに異なる選択基準／除外基準及び有効性の評価項目が設定されることにより、疾患領域横断的に共通の有効性指標

に基づく評価が困難となる場合が想定される。例えば、疾患領域ごとに有効性の大きさが異なる場合には、疾患領域ごとの臨床的な有効性の結果（有効又は無効）を併合した全体集団の結果は解釈に注意を要する。このような場合の開発薬剤の有効性は、疾患領域ごとの有効性の結果も踏まえて総合的に評価することとなる。

また、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験においては、対照群（標準治療等）との比較も含め、患者における開発薬剤の安全性プロファイルを把握し、その安全性が期待されるベネフィットに対して許容できるものであることを確認すべきである。

3.2 薬剤耐性グラム陰性菌感染症が疑われる患者の組入れ

開発薬剤の治療対象疾患によっては、実臨床において、薬剤耐性グラム陰性菌感染症が疑われた際、薬剤感受性検査の結果を待たずに薬剤の投与を開始する場合が想定される⁹⁾。このような使用も想定される開発薬剤の場合、臨床試験において、薬剤感受性検査の結果を待たずに薬剤耐性グラム陰性菌感染症が疑われる患者を組み入れ、治験薬の投与を開始することもあり得る。ただし、有効性の主解析は最終的に薬剤耐性グラム陰性菌への感染が確認された集団で行うべきである。

3.3 統計解析及び症例数設定

薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験では、試験実施時点での流行地域の患者が中心に組み入れられ、また複数の疾患領域をまとめて同一の臨床試験に組み入れる場合がある（3.1項参照）。そのため、患者背景（疾患領域、原因菌、重症度、併用薬・併用療法等）が同様で、開発薬剤との有効性及び安全性を比較可能な対照となり得る臨床試験外の情報は極めて乏しいことが想定されることから、仮に非対照試験として実施した場合には、得られた試験結果の解釈が困難になる可能性が高い。したがって、薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした臨床試験は、開発薬剤の目的とする臨床的位置付けを踏まえた適切な比較対照（標準治療等）を設定したランダム化比較試験とすべきである。

また、主要評価項目の主解析として、統計的な仮説検定に基づく開発薬剤の対照群に対する非劣性又は優越性を検証することが、開発薬剤の有効性を説明する上で最も説得力のある情報となり得る¹⁰⁾。

以下に目標症例数の設定にあたっての留意点を示す。

- 開発薬剤の適応菌種に関する考え方（2.3項参照）を踏まえ、目標とする適応菌種について臨床試験で可能な限り広範に評価できるよう、各菌種の感染発生地域の疫学情報を考慮して、試験実施施設の選定及び全体の目標症例数を設定すべきである。
- 開発対象とされた各疾患領域において開発者が想定している有効性及び安全性の説明が可能となるよう、疾患領域ごとに目標症例数を設定すべきである。
- 薬剤耐性グラム陰性菌感染症患者における安全性評価（3.1項参照）にあたり、開発薬

剤の特性やそれまでに得られている情報から、潜在的に想定される有害事象が存在する場合には、それらの事象の発生頻度を考慮して症例数を確保することが重要となる。

また、十分な規模・デザインの臨床試験（1項参照）を実施することができず、非劣性又は優越性の検証を行わない場合には、以下の点にも留意すべきである。

- 疫学情報等から対象となり得る症例数を調査した上で、検証的試験としての実施可能性が乏しいことを適切に説明する必要がある。また、当該試験で設定する有効性評価方法の臨床的意義、妥当性及び限界について明確に示すことが重要である。
- 検証的試験としての実施可能性が乏しく、実施可能性に基づく症例数の設定が正当化される場合においても、試験に組み入れられた症例数が極端に少ない場合には、当該試験の結果から、開発薬剤の有効性及び安全性に関して決定的な結論を導くことは困難であることが想定される。このため、参加施設数や試験期間について十分に検討を行うべきである。
- 代替となる統計的な意思決定方法（外部情報を借用するベイズ流の手法等）を用いる場合には、目標症例数の下での動作特性（第一種の過誤確率、検出力等）を示し、それらの値の妥当性について検討すべきである。

¹⁾ WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance; WHO 2024

²⁾ 「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー第2版」、一般社団法人日本環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会（2017年7月25日発行、環境感染誌 2017; 32: Suppl. III）

³⁾ 平成 29 年 10 月 23 日付け薬生薬審発 1023 第 3 号「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」

⁴⁾ 令和元年 10 月 4 日付け科学委員会 AMR 専門部会作成「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書」

⁵⁾ 令和 2 年 6 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」

⁶⁾ 平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」

⁷⁾ 平成 29 年 12 月 27 日付け薬生薬審発 1227 第 5 号「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」

⁸⁾ WHO Fact sheets “Antimicrobial resistance” (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>（最終確認日：2025 年 3 月 24 日））

⁹⁾ 「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」、8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会（日本化学療法学会雑誌 2017; 65(5): 650-87 等）

¹⁰⁾ 平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号「臨床試験のための統計的原則」について」