

令和元年10月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原康弘 殿

科学委員会
委員長 井上純一郎

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書

(科学委員会 AMR 専門部会)

以上

薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書

令和元年10月4日
科学委員会 AMR 専門部会

【目次】

1.	検討の背景	1
2.	開発段階	2
2.1	国際共同治験の課題と活用に向けた提言	2
2.2	活用可能な代替となる開発方法の現状	4
2.3	Clinical Trial Network の活用	9
2.4	新たな手法の活用を含む開発戦略	12
2.5	小児開発戦略	13
3.	市販後の情報収集	15
4.	海外学会との連携可能性	15
5.	サーベイランス活動の重要性	16
6.	最後に	18

1. 検討の背景

医薬品開発の動向は、生活習慣病治療薬のような長期投与が期待できる医薬品や抗がん剤等にシフトする傾向にあり、抗菌薬の開発から撤退する製薬企業も多い。しかしながら、いまだ有効な抗菌薬が入手できない薬剤耐性菌（AMR）感染症も数多く存在している。2050年には、世界における AMR 感染症による死亡は 1000 万人となり、がんによる死亡を上回るとの報告書も公表されており、地球レベルでの対応が必要であるとされている¹⁾。

このような状況を受け、主要 7 カ国首脳会議（G7 サミット）等においても、AMR 対策がトピックの一つとして取り上げられ、2015 年開催のエルマウ会合では医療領域のみならず、畜産・農業なども含めた One Health Approach が提唱され、新規抗菌薬・ワクチン等の開発における国際連携²⁾が、また 2016 年の G7 伊勢志摩会合においても適正使用の推進に加え、新規抗菌薬の開発促進が言及されている³⁾。

本邦においても、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。この文書では、新規抗菌薬の開発促進が謳われており、これを受けて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が、U.S. Food and Drug Administration（FDA）並びに European Medicines Agency（EMA）と抗菌薬開発に際し必要とされる臨床試験成績を調和すべく議論を始めたことが公表されている⁴⁾。この中に、限られた治療選択肢しかない患者の治療に用いる新規抗菌薬の開発に際してはベネフィット・リスクバランスについて多くの不確実性を容認することが相応しいとの記載があり、現在その議論が進められているものと思われる。

本専門部会では、上記の議論にも資するべく、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のようにある程度の症例数があり、比較臨床試験が実施可能な感染症ではなく、発症がごく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

日本では AMR 感染症に関して、院内感染対策をはじめとする感染制御が奏効していることもあり、現状、AMR 感染症の発症数自体は非常に散発的である。そのため、臨床試験を実施しても、従来のような臓器別の症例集積は、非常に困難を極める状況にある。このような状況の中、AMR 感染症に対する治験の実施は、医療機関における契約にも障壁があり、多くの医療機関では単診療科と契約することから、AMR 感染症が登録されないことも少なからず存在することが実態である。さらに緊急を要するような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。

従来の開発では、比較臨床試験として第Ⅲ相試験を複数実施し承認を取得していた。しかしながら、AMR 感染症を対象とする場合には、患者数が限られている等の理由により症例登録が難しい場合も存在することから、非臨床試験や Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) データ、小規模試験により不足するデータを補完するコンパクトな臨床試験パッケージの実施が提言されている⁵⁾。また、抗感染症薬は開発側にとっては収益性が低いことから、現在のビジネスモデルを世界的規模で見直す必要性も報告されている⁶⁾。これらを踏まえ、2016年の金融・世界経済に関する首脳会合(G20)においていくつかの手法が提示され、インセンティブを与えることで開発における障壁の解消を図ろうとしている⁷⁾。また、開発段階から製造販売後まで Product Life Cycle を通した情報収集は有用な手段と考えられている⁸⁾。

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、以下のとおり検討を行った。

2.1 国際共同治験の課題と活用に向けた提言

世界保健機関(WHO; World Health Organization)の新規抗菌薬が必要な病原菌リストで、最も緊急度の高い「Critical(重大)」の分類に挙げられているカルバペネム系抗菌薬耐性のアシネトバクター・バウマニ(CRAB; Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌(CRPA; Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)、腸内細菌科細菌(CRE; Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)に代表される薬剤耐性菌(Antimicrobial resistant bacteria; 以下、AMR)の分離頻度やAMR感染症の発生率については、各国間でばらつきがあるものの、いずれの国においてもその発生はまれであることが多い。したがって、AMR感染症に有効な抗菌薬の臨床開発については、現状では、一地域・一国の

単位で実施するのではなく、国際協力のもと国際共同治験として実施する必要がある。

AMR 感染症を対象とした国際共同治験を実施するためには、対象となる主要な感染症の有効性評価エンドポイントや評価時期等を各国間で統一させる必要があるが、感性菌による一般感染症を対象とした臨床試験の主要項目でさえ、乖離が認められる現状がある。AMR 感染症治療薬の開発に際しては、エントリークライテリアや有効性評価ポイントの調和が必要であり、別添のように調和することを提言したい。

AMR 感染症は、一般的な感染症と比較すると、患者背景が多様性に富むこと、治療の失敗等により予後が不良になる場合が多いことなど相違があるものの、有効性評価エンドポイントや評価時期等についてはおおむね同様と考えることが可能である。

欧米では、いまだ治療法が見つからないなど、満たされていない医療ニーズ（Unmet medical needs）の高い細菌感染症に対する抗菌薬の臨床評価法に関するガイダンスが以下に列挙するように発出されているが、本邦では、「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 日薬生薬審発 1023 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）に AMR 感染症についての記載が一部されているものの、AMR 感染症にフォーカスを絞った文書として存在しないという課題がある。

- FDA : Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases (August 2017)
- FDA : Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs (DRAFT GUIDANCE, June 2018)
- EMA : Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for the treatment of antibacterial agents, addendum (October 2013)

本邦における AMR 感染症を対象とした新規抗菌薬の開発については、欧米の臨床評価ガイドライン／ガイダンスを参考にしつつ進め、承認取得を目指す方法も一案ではあるが、各国の規制当局間で治験の進め方や適応症・適応菌種の考え方に乖離が認められるため、各国の事情や状況に応じた AMR 治療薬開発の在り方を検討していく必要がある。

また、国際共同治験を活用する場合には、日本だけが乗り遅れることのないよう、原則として欧米規制当局への相談時期と同様のタイミングで治験相談を実施することが望ましい。AMR 感染症を対象とした抗菌薬の治験が円滑に進むことを目指し、以下のような基盤整備が必要であろう。

- 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することも検討する。

- FDA および EMA と PMDA との間で、AMR 感染症治療薬の承認に必要とされるデータの調和を進めるとともに、個別 AMR 感染症治療薬の開発に際しては、3 つの規制当局間で情報を交換するなど、効率的な開発を考慮する。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および安全性に関するエビデンスを充実させる。
- 欧米先進国で既に承認が得られている AMR 感染症治療薬について、それらの国のデータ（臨床・非臨床・PK/PD データ等）も活用し、本邦で取得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する。

2.2 活用可能な代替となる開発方法の現状

本報告書にて対象としている AMR 感染症は、その症例数が限られており、比較臨床試験による統計学的な検証は困難である。臨床試験にて不足しているデータを補完するものとして、以下を提案する。

① Modelling & Simulation

近年、医薬品開発過程において薬物動態；Pharmacokinetics（PK）と薬力学；Pharmacodynamics（PD）との関係を PK/PD モデルによって探索するだけでなく、有効性や安全性、生存率さらには耐性化率といったアウトカムとの関係でモデル解析するアプローチが重視され、特に欧米を中心として発展してきている。これは臨床開発の各段階で定量的モデルに基づく解析を行い、その結果からモンテカルロシミュレーション（MCS）を用いた Modelling & Simulation（M&S）を実施することで臨床試験の成功確率を推測することが可能となり、開発時の意思決定に活用されている⁹⁾。

M&S を利用したアプローチは、臨床試験であらかじめ得られたデータを基に構築するトップダウンアプローチと、ヒトの生理学的な情報、*in vitro* 試験データ等の生化学的、物理化学的な情報を利用して構築しながら解析するボトムアップアプローチとに大別され、いずれのアプローチも血中濃度や臨床エンドポイント等を予測する方法であり、欧米では、両アプローチに関するガイドライン作成が活発化している。

医薬品開発のさまざまなプロセスに M&S あるいは Model-based drug development（MBDD）が活用され、モデル化は必須事項となっている。医薬品開発の成功のカギは、対象集団における予測性の良好なモデルを準備しておくことである。このように

医薬品開発にモデル化を取り入れた手法は当初、欧米では MBDD といわれていたが、欧州製薬団体連合会（EFPIA）の取りまとめた White Paper では、Model-informed drug discovery and development（MID3）と拡張した概念になり、この中で、製薬業界が一貫性をもって MID3 に取り組めるよう、①製薬企業による医薬品開発の意思決定への MID3 の有益性、②MID3 解析者に対する計画性と一貫性の向上のための材料、③規制当局の MID3 関連ガイドライン作成に資する素材がまとめられている¹⁰⁾。

他方では、医薬品開発の各段階において、薬物相互作用の可能性を予測し、臨床試験実施の要否または試験デザインに関する情報を得るために、生理学的薬物速度論（Physiologically Based Pharmacokinetics; PBPK）等を活用した M&S が有用であり、小児や高齢者等の特定集団でも応用が可能である。M&S による検討においては、目的に応じて使用するモデルや実施するシミュレーションの性質を十分理解するとともに、得られた結果の信頼性を確認する必要がある。承認申請時にシミュレーションの結果を利用する場合には、モデルの設定に関する仮定およびモデル構築の過程に関する情報を示した上で、統計学的側面からの検討とともに生理学・医学・薬学の観点から、構築されたモデルと実施したシミュレーション結果の妥当性を説明する必要がある¹¹⁾。M&S 活用の期待から、現に M&S の手法を取り入れて優れた医薬品が開発され、国民への利益向上に貢献してきており¹²⁾、開発が停滞している AMR 感染症治療薬にとって、この M&S の活用は非常に重要である。

② PK/PD モデルによる用法・用量推定⁸⁾

PKとは薬物動態を意味する Pharmacokineticsの略であり、薬物の用法・用量と生体内での薬物濃度推移（吸収、分布、代謝、排泄）の関係を表す。また、PDとは薬力学を意味する Pharmacodynamicsの略であり、薬物の生体内での曝露と作用（期待される作用および副作用）の関係を表す。抗感染症薬におけるPK/PDとは、PKとPDを組み合わせることで関連付けることにより、抗感染症薬の用法・用量と作用の関係を表し、抗感染症薬の有効性や安全性の観点から、最適な用法・用量を設定し、適正な臨床使用を実践するための考え方である⁸⁾。

抗感染症薬の開発や新たな適応症の承認取得のために行われる非臨床試験および臨床試験においては、抗感染症薬の被験者に対する副作用を最小化し、臨床効果を最大化するための投与方法を明らかにすることが重要である。非臨床試験においては、非臨床PK/PD試験で薬効と相関するPK/PDパラメータ（C_{max}またはC_{peak}/MIC^{*1}、AUC/MIC^{*2}、T>MIC^{*3}等）を明らかにし、治療効果を得るために必要なPK/PDパラメータ値を算出すること、

PKと耐性菌出現阻止濃度（Mutant Prevention Concentration（MPC））との関係から、耐性菌の出現抑制に関わる要因を解明すること、および副作用発現に関わるPKパラメータを明らかにし、副作用発現の危険性が予測されるPKパラメータの数値を算出することが重要である。これらの非臨床試験の結果を踏まえて、臨床試験においても積極的なPK/PD検討の実施を推進することにより、抗感染症薬の有効性や安全性の観点から求められる最適な用法・用量を、より能率的に設定することが可能となり、ひいては、より適正な臨床使用を実現することができる。一方で、非臨床試験のみで副作用を予測することは困難であり、市販後調査も踏まえた安全性の評価が必要である。

患者におけるPK/PD解析は、FDAより曝露と臨床反応の関係（Exposure-Response(E-R) Relationships）ガイダンス¹³⁾が公表され、それ以降、医薬品開発におけるコストが増大する後期臨床試験の成功率を上げ、臨床現場における投与量調節に関する情報を提供するためのM&Sとして期待され、抗感染症薬の有効性・安全性のみならず耐性化率の予測にも応用されつつある¹⁴⁾。

なお、外科的切除検体、気管支肺胞洗浄液（BALF）、髄液等血液以外の検体を用いた薬物濃度情報については、限られた被験者からの情報であっても、血中薬物濃度と組織移行性の関係が明らかにできるため、重要な情報である⁸⁾。したがって、抗感染症薬の特性を考慮して、喀痰、尿等の感染部位の薬物濃度測定が比較的容易に実施できる場合を含め、可能な限りこれらの検体の薬物濃度測定を臨床試験実施計画に盛り込んでおくことと良い。

他方で、米国FDA諮問委員会は、微小透析法（microdialysis）が抗感染症薬の組織分布に関する研究開発のための魅力的な方法論であると報告しており¹⁵⁾、AMR感染症のような少数例の対象患者の場合には有用なPK/PD臨床評価ツールとなりうる。

※1： 最大血中濃度（Maximum concentration）またはピーク濃度（Peak concentration） / 最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration（MIC））

※2： 濃度-曲線下面積（Area Under the time-concentration Curve）/MIC

※3： 定常状態の24時間で血中薬物濃度がMICを超えている時間の割合（Time above MIC）

③ Monte Carlo Simulation（MCS）の活用⁸⁾

臨床試験におけるPK/PD解析およびM&Sは、臨床試験の成功確率を上げるために有用である。具体的には、患者集団における母集団薬物動態（PPK）パラメータおよび原因菌の感受性分布（MIC分布）データを用いたMCSにより、PK/PDパラメータのターゲット値に対する期待有効確率を推定し、最適な用法・用量を推定する。また、臨床試験におけるPK/PDパラメータのターゲット値の

推定については、PPK解析とベイズ推定、PK/PDターゲット値の算定、タンパク結合率（非結合形薬物濃度）、その他の影響因子（宿主側の因子や菌側の因子等）等、個々の特性を考慮した方法を用いることが有用である。

なおMCSを実施する際には、目的に応じて何をランダムに発生させたシミュレーションなのか以下の点を明示することが望ましい。

- 集団モデル（Population model）の個体間変動をランダムに発生
- 共変量に取り込まれている患者背景をランダムに発生
- MIC をランダムに発生

④ 成人試験成績を活用した小児の用法・用量設定⁸⁾

小児科領域においてもPK/PDを活用した臨床開発が望まれる。詳細は小児に対する開発の項に記載する。

⑤ Hollow-Fiber Simulation などの利用

抗菌薬の用法・用量を推定するための非臨床 PK/PD 試験モデルとして、米国や欧州では Hollow-Fiber Infection Model (HFIM) が現在活用されている。FDA や EMA は抗菌薬開発ツールとしてこのモデルの活用を容認しており¹⁶⁾、本邦においてもその活用が期待される。PK/PD 試験モデルとしては、Chemostat Model が従来用いられてきた。このモデルでは、培養槽に供試菌株を接種し、抗菌薬含有培地を送液して菌の消長を観察するが、菌が培養槽から経時的に流れるため、24 時間程度の短期での検討に限定されていた。HFIM では、供試菌株を中空糸カートリッジ (Hollow Fiber Cartridge: HFC) の中空糸外部空間 (Extra Capillary Space: ECS) 内に接種する。菌は HFC の透析膜を通過できず ECS 内に保持されるため、2 週間から 1 ヶ月程度の長期試験が可能となっている。試験中は、生体内 PK を反映するように抗菌薬含有培地がシリンジポンプとチューブポンプを用いて薬液槽に送液される。薬液槽はデュエットポンプを通して HFC と循環経路を形成しており、ECS 内の菌は生体内 PK を反映した環境で消長することになる。経時的もしくは経日的に ECS からサンプリングを行い、多くの場合、コロニーカウント法で生菌数を、高速液体クロマトグラフィーで抗菌薬濃度を測定する。感受性の低下した耐性菌を検出する場合は、MIC の 3 倍濃度を含有した寒天培地を使用することが多い。なお、抗菌薬濃度の測定に関しては、薬液槽からサンプリングしてデータを取っている報告例が少なくない。

対象となる抗菌薬の評価においては、HFIM に特定の菌株を接種し、抗菌薬を様々な投与量・投与回数で作用させて、有効性の

指標となる PK/PD パラメータをまず設定する。次に、種々の菌種・菌株に対して抗菌薬を投与し、有効性が期待される PK/PD ターゲット値を決定する。また、耐性菌の出現を抑制する PK/PD ターゲット値を決定する。これら 3 つのステップにより臨床における用法・用量が推定される。

現状の HFIM は半減期の異なる抗菌薬の併用を含めて 1-コンパートメントモデルの薬物動態をシミュレートするモデルになっている。その理論は Blaser の論文に記載されている¹⁷⁾。このモデルでは 2-コンパートメントモデルの薬物動態を再現することはできず、場合によっては PK/PD ターゲット値を過少もしくは過大評価してしまう恐れがあるが、現状は全て 1-コンパートメントモデルで検討しており、改善が必要と考えられる。

ECS 内（特に、中空糸上）にはバイオフィームが形成されると考えられるが、現状ではバイオフィーム感染症を対象とした解析は少ない¹⁸⁾。事前にバイオフィームを形成させて検討することは可能であるが、バイオフィームの観察は回収後に限定され、その回収方法が課題となっている。

HFIM の作製方法・使用方法は標準化されていない状況にある。海外では抗菌薬の申請資料として HFIM が活用されているが、その信頼性を保証するためにも標準化された HFIM を構築する必要がある。

⑥ M&S の活用が可能な範囲と課題

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。また AMR 感染症治療薬の開発における M&S の活用で、下記の点が課題となる。

- 敗血症などでは短時間で病態変化とともに薬物動態が変化すること
- 一般的にタンパク結合率は変化しないと想定し外挿しているが、同一患者内でのタンパク結合率が変化する場合、タンパク結合率が高い薬剤において、効果とタンパク非結合型薬物濃度または全薬物濃度が変化すること
- M&S のバリデーションを含め、何が確認できたら臨床試験を設計する際の意志決定に役立てられるのかを明確にすること

前述の M&S の活用は、有効性の予測には有用と考えられているが、安全性については実際の使用経験の集積が重要であり、製造販売後調査の一つとして全例調査を承認条件として付与する

ことも一案である。最後に M&S を実施するには多様な知識やスキルが必要であり、いわゆるファーマコメトリションの育成も急務であることを付け加えたい。

2.3 Clinical Trial Network の活用

わが国の臨床試験体制に関しては、「早期・探索的臨床試験拠点」「臨床研究中核病院」の整備、「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」などの施策により、医療分野における研究開発振興が促進されてきた¹⁹⁾。しかし、現時点で感染症領域の研究開発については必ずしも新たな医薬品その他の医療現場への展開に結びついていない。

また国内における感染症サーベイランスシステムとしては、感染症発生動向調査 (NESID)、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業や国立研究開発法人国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター (以下「AMR 臨床リファレンスセンター」という。)、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス²⁰⁾ などのサーベイランスシステムや検疫システムが存在し、感染症発生の調査・管理に対応しており、輸入感染症アウトブレイクの検知や社会への周知、医療機関での特殊診療への対応などの整備が進んできた。JANIS の報告によれば 2015 年の集計対象医療機関数は国内の医療機関の 16.9% を占め、200 床以上では 45%、500 床以上では 77% の医療機関をカバーしている^{21) 22) 23)}。しかし、これらのサーベイランスシステムでは、感染症発生から報告までにタイムラグが存在し、急速に進行する感染症では治験参加者を検知するシステムとしては残念ながら機能しない。

海外に目を向けると独立行政法人国際協力機構 (JICA) や国立国際医療研究センター (NCGM) などのグローバルヘルス領域の医療協力や地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS) のような国際共同研究事業においても感染症は主要領域であり、AMR 感染症が今後の脅威として注目されている。国内では症例数が少なく主に海外で発生する感染症であっても、グローバル化、移動手段の高速化、濃密化に伴い、国内に当該感染症が侵入し、適切な治療法がない AMR 感染症や新興感染症などでは、国内でアウトブレイクを来す脅威は常に潜在する²⁴⁾。

薬剤耐性菌感染症では急速に病状が進行するケースが多く、治験実施の際には迅速な患者登録が必要である。さらに、患者の病院間の移送が困難なために、患者発生医療機関がそのまま治験実施機関となることが求められるが、症例が発生した施設が必ずしも治験実施体制が整備された施設とは限らず、適切な患者を効率的に治験に組み入れることが難しい。一方、治験の経験豊富な医療機関は、感染症対策についても質の高い取組がなされているケースが多く、むしろ

AMR 感染症の発生は抑制されていることが少なくない。そのため各国で治験を牽引している先進医療機関のみでネットワークを作ることが必ずしも効率的な AMR 症例集積につながるとは限らない。

このような状況を考慮すると、治験経験が豊富な先進医療機関が拠点となり、AMR 発生の可能性のある地域の病院と平時よりローカルな基盤ネットワークを形成すること、そして治験経験が少ない医療機関で AMR 感染症症例が発生した場合には、24 時間体制で被験者を登録し治験実施が可能となるような体制を準備することが必要である。

また AMR 感染症症例集積性を更に高めるためにはローカルなネットワークとともに、国内全体を網羅し、海外との臨床試験ネットワークとの接点となる拠点医療機関ネットワークも求められる。

臨床試験ネットワークの例としては、30 年以上前から米国南西部がん臨床試験グループ（SWOG）や日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）が薬剤や放射線療法など複数の治療法の組み合わせによる集学的治療の適正化などに貢献してきた。また欧州では各国の臨床研究ネットワークとともにそれらを更にネットワーク化する European Clinical Research Infrastructure Network（ECRIN）が希少難治性疾患の症例集積など効率的な国際共同臨床試験を通じた診療の進歩に寄与している^{25) 26) 27)}。

既存の先端医療施設が AMR 感染症症例を多く有するとは限らないが、治験支援機能の充実、機関間の恒常的な連携による知識と経験の共有により、国境を越えた問題に対する企画戦略、業務効率化と品質管理、リスク管理など多くの経験を有している。感染症サーベイランスに参加する施設と臨床試験支援基盤を持つ先端医療施設が臨床試験ネットワーク構築において協力できれば開発が促進される可能性が高まる。

また国内のサーベイランスシステムで収集される Real World Data (RWD)に臨床試験で必要な内容を付加することで、企画戦略やヒストリカルコントロールへの活用、レジストリー試験や Virtual Randomized Controlled Trial (Virtual RCT) など新たなタイプの臨床試験への利用が考えられる^{28) 29)}。

国際共同臨床試験の場合、相手国の実施医療機関の選定や治験責任医師（PI）、医師グループの組織建て情報や検体の移送、検査精度の標準化、標準医療の違い、使用機器や手順の違い、感染症管理システムの違い、各種契約の手順や書式、補償・賠償制度など、学術面や薬事規制以外にも数多くのタスクが発生するため、臨床試験の専門性のみならず知財、契約、調達、補償・賠償、法務など業務上の関連領域を含む包括的な支援組織を要する。

以上のことを踏まえ、ウェルカム・トラストが作成した抗菌薬開発のための臨床試験ネットワークについての資料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³⁰⁾。

- 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
- 急性の経過をとる患者のため、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

更に次の事項の実施により、効率的な治験実施かつコスト削減が可能となる。

- 世界中のスポンサーが共有可能な、的確なタイミングで患者に治験薬投与が可能な優良医療機関のネットワークの構築

今後、産官学のステークホルダーを結ぶ場を作り、ネットワークを活用した医師主導治験により企業の負担を軽減するとともに、ネットワークにおける医師主導治験などの公益性のある活動が公的に支援されることで開発が促進されることを期待している^{31) 32)}。

国際共同治験の計画およびデザインに関する一般原則に関するガイドライン（ICH E17）が策定され途上国や新興国でも国際共同治験が増加しており、わが国でも感染症分野での海外との協力を広げつつある^{33) 34) 35)}。AMR に対する国内外の新規薬剤の治験や開発の推進が、最終的に世界各国の健康医療と、それを通じた持続可能な開発目標（SDGs）に貢献することを目指し、国内外の臨床試験ネットワークの構築を含む体制整備が求められる^{36) 37) 38)}。

2.4 新たな手法の活用を含む開発戦略

AMR 感染症の発生の多くは散発的であり、個々の AMR 感染症患者数は限られているため、その発生医療機関の事前特定は困難である。したがって、予め治験実施機関との契約を締結して行う従来型の治験方法ではなく、AMR 感染症の現実に即した臨床試験（治験）体制や開発戦略を検討する必要がある。例えば、一治験実施医療機関の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を締結するなど、治験実施医療機関と治験依頼者との契約における柔軟性を向上させることが望ましい。治験実施医療機関と治験依頼者との 1 対 1 の契約でなく、日本国内の各地域のネットワーク内の医療機関で症例が発生した場合に遅滞なく組み入れられることが理想的であるが、責任の所在の明確化等の観点から、GCP の制度面や治験薬の供給体制等も含めた運用面の対応が将来的な検討課題となろう。

また、試験デザインについては、Single Master Protocol もしくは 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、可能な場合は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、AMR レジストリデータベース情報の活用による仮想コントロール群を用いる試験を許容する等、新たな手法の活用を積極的に検討する必要がある。

評価に際しては、限られてはいるものの得られたデータを最大限に活用するとともに、不足するデータの取得について検討する必要がある。AMR 感染症の症例数は限られるため、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り有効性を確認することも場合によっては必要となろう。

また、患者アクセスを向上させる制度の導入とその十分な活用も重要である。本邦では、患者アクセスを向上させるための方策として条件付き早期承認制度³⁹⁾に加え、薬剤耐性感染症（ARI）未承認薬迅速実用化スキームが公表されている。AMR 感染症は生命に重大な影響がある疾患であることから、当該制度の利用を視野に入れた開発計画を立て、早期に臨床現場で使用可能な状況を整えることが望ましい。

AMR 感染症については、発症症例数が限られていることもあり、承認の段階では、その抗菌薬が有効と考えられるすべての臓器の感染症患者を臨床試験に登録することは困難である。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、既承認の VRE 感染症治療薬のように効能・効果における疾患としては、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、というような方法を考慮する必要があるだろう。

2.5 小児開発戦略

小児領域における感染症治療薬の開発では、医療ニーズを鑑みつつ、成人を対象とした開発を計画する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。また、対象とする疾患の特徴や開発を計画している治験薬の特徴を鑑み、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である。

特に極端に症例数が限られる小児領域の AMR 感染症治療薬の開発においては、成人の第 I 相試験成績を踏まえた小児における PK の予測および小児感染症の原因菌の感受性分布の予測から、MCS 等により有効性を推定する等、成人対象試験成績の外挿や M&S 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などからの推定を行う^{40) 41)}。また、症例数は少なくとも、小児の臨床試験において、有効性および安全性の評価とともに小児患者での PK/PD 解析データを集積することにより、成人における有効性データを外挿できる可能性も期待される。病態が成人と同様である感染症については、成人で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り得る。

小児臨床試験に先行して、成人の臨床試験が実施される場合には、小児臨床試験における用法・用量の検討に際し、以下のような方法が考えられる⁸⁾。

- 下記の成績等を基に、小児における PK (特に分布容積、排泄に関わる腎機能および代謝酵素の発達的变化等) を考察し、体重、体表面積換算等を考慮し、用法・用量を補正する必要性の有無を検討する。
 - ◇ 幼若動物および成熟動物における PK に関する成績
 - ◇ 成人および小児由来の組織または細胞を用いた *in vitro* 試験等での代謝に関するデータ
 - ◇ 成人の PK データ
- 小児用製剤と成人用製剤において剤形が異なる場合は、製剤間の PK の類似性を検討する。
- 成人の PK パラメータを基に、上記の検討内容を考慮し、種々の用法・用量における小児の PK パラメータを推定する。
- 小児感染症における原因菌の分離頻度を考慮した対象菌種の感受性 (MIC) 分布を推定する。
- 小児における推定 PK パラメータに適切な分布、および推定 MIC 分布に適切な分布を仮定して MCS を行い、非臨床試験や成人患者で得られた PK/PD パラメータのターゲット値を上回る目標達成確率を種々の用法・用量について算出する。

- PK/PDパラメータのターゲット値を上回る目標達成確率から、小児感染症に対して有効性が期待される小児の用法・用量を選択する。

先行して成人の臨床試験が実施されていない場合は、非臨床試験から得られたPK/PDパラメータおよびそのターゲット値を基に、小児における用法・用量を推定する方法が考えられ、小児臨床試験における留意点として以下の点が挙げられる⁸⁾。

- 小児臨床試験におけるPK/PD解析の課題⁸⁾
 - ✓ 採血量の制限があるため、高感度の薬物濃度測定法の開発が望まれる。
 - ✓ 採血回数を最小にするためにPPKや他の最適サンプリング理論の利用や、苦痛を最小限にするための留置カテーテルの使用等が有用である⁴⁰⁾。
 - ✓ 吸収・排泄等に関わるトランスポーター、代謝酵素等の発達および血清タンパク結合の年齢による変化等に関しては十分明らかとなっていないため、小児由来の試料を用いた*in vitro*試験等を参考に予測を行うことが有用である。

- その他の留意点⁸⁾

成人患者で得られたPK/PDパラメータのターゲット値により、臨床的に推奨される用法・用量を推定する場合は、小児臨床試験で得られた有効性、安全性およびPKから、必要に応じて、小児における用法・用量を調整（修正）することも重要である。なお、先行する成人の臨床試験がない場合の安全性の評価については、必ずしもPKと副作用の関係が明らかではないこともあることから、安全性評価のためには、ある程度の症例数を集積することが必要であろう。

また、かつて抗菌薬領域は、新生児に対する医薬品開発も年長小児や成人の開発と同時に進められてきた経緯がある。新生児は薬物動態等、年長小児とは異なる点も多く、小児の中でも開発を進める上で困難な年齢集団であるが、International Neonatal Consortium (INC)⁴²⁾のように小児医薬品開発の促進を目指して国際的に活動している組織も登場してきている。感染症領域では、新生児セプシスの臨床評価についてINCにて検討が進められていることが公表されており、このような活動に日本として積極的に貢献していくことが新生児における医薬品開発の促進に繋がる可能性があると考えられる。また、PK/PD解析により、年長小児や成人の臨床試験成績より、新生児における有効性が予測可能な場合には、その成績をもって新生児の用法・用量を設定する等の検討も進めていくべきと考えられる。

3. 市販後の情報収集

本報告書が対象としている AMR 感染症は、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、市販後に収集される情報への期待も大きい。一方で、開発段階以上にいつどこで症例が発生するか予測がつかない。市販後の情報収集についても承認を取得した企業任せではなく、効果的な情報収集と継続的なベネフィット・リスクバランスの評価を実施していくことが必要であり、そのためには関係者が連携した情報収集が必要となる。

以前、キノロン系抗菌薬にレジオネラ肺炎の効能・効果を追加承認した際に、患者がいつどこで発生するか予測ができない状況であったことから、厚生労働省より承認取得企業の製造販売後調査における情報収集に公益社団法人日本化学療法学会が協力するよう依頼があり、製薬企業と同学会とが連携して情報収集を行った事例があった。今回、対象としている AMR 感染症は、患者がいつどこで発生するか予測がつかない点については、レジオネラ肺炎と同様であるが、レジオネラ肺炎よりも罹患患者数が著しく少ない感染症を対象としていることから、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利活用を許容する等、さらなる工夫が必要と考えられる。AMR レジストリデータベースの詳細は今後の検討を要するが、一案としては、AMR 感染症患者の全例登録が全医療機関に公的に義務付けられ、AMR 臨床リファレンスセンターにおいて AMR レジストリデータベースを構築・管理する方法などが考えられる。

4. 海外学会との連携可能性

薬剤耐性菌の蔓延は、世界共通の重要課題である。多剤耐性緑膿菌（MDRP）、カルバペネム耐性腸内細菌（CRE）、多剤耐性アシネトバクター属菌などは治療薬がほとんどなく、治療に難渋することが多い。世界のグローバル化・ポーターレス化が進むことで、海外で発生した新しい高度耐性菌がわが国で伝播することも危惧される。そのため、海外の研究者との情報交換は大切である。そのような背景を踏まえ、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。

一方で、製薬企業にとっては、抗菌薬がビジネスモデルになりにくく、多くの企業が新薬開発から撤退している現状もある。症例が集まりにくい耐性菌感染症に対する治験において、安全性や有効性を適切に評価するために、国際共同治験を積極的に進めるべきである。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、欧米に合わせようと日本

側が改訂すると欧米は再度改訂するなど必ずしも歩調が合っていないのが現実である。

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になる。ISO15189 取得のメリットとして、①国際相互承認で検査結果は世界各国で通用する。②治験においては検査精度を確保するため ISO 15189 等の外部評価による認定を推奨している。③診療報酬改定により 2016 年度から「国際標準検査管理加算」が新設されたことなどが挙げられる。わが国における ISO 15189 認定施設数（2018 年 11 月現在）は 154 施設あるが、さらなる増加が求められる。

また、3. 市販後の情報収集の項にも記載したとおり、AMR 感染症治療薬については、市販後の情報収集が必須であり、また、解決すべき課題も多い。AMR 感染症治療薬の多くは、国際共同治験にて開発されることが予測されるが、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。具体的に進める際には、小児リウマチ国際研究機関(PRINTO)や大規模国際登録研究 REACH レジストリーなども参考にしながら、海外の学会や研究者ネットワーク等と連携した情報収集を考慮すべきである。より広範に情報集約を行うためには、製薬会社のみ負担による情報収集には限界があることが懸念され、公的な支援が望まれる。今後、治験のあり方の議論を海外の学会と行っていくための経済的な負担をどうするかも考えていく必要がある。

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、必要な情報を発信していくことが望ましい。

5. サーベイランス活動の重要性

抗菌薬については、開発・市販後いずれの段階でもサーベイランスデータが重要となる。

開発段階には、開発対象とする疾患における原因菌の種類がどのような分布を示しているか、開発対象とする菌がどのような薬剤感受性分布を示しているか等といった情報は、既存の情報から推定することが可能である。また、サーベイランスの中には、臨床分離株をストックしているものもあり、これらの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もできる。

市販後においては、その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である。

薬剤耐性菌のサーベイランスで国が実施しているものとしては、厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance、以下 JANIS）がある。JANIS は統計法に基づく調査であり、国立感染症研究所が事務局として各病院から提出されるデータを集計、解析し、臨床現場で特に問題となる菌種について薬剤耐性の割合や分離率等の情報をホームページで公開している²²⁾。薬剤耐性に関するサーベイランスである JANIS 検査部門には、2018 年 9 月段階で 1,988 医療機関が参加し、検査室での細菌検査のデータが提出されている。年間およそ 500 万検体の細菌検査のデータを集計している大規模なサーベイランスであり、代表性のあるナショナルデータが得られている。一方、集計は検査室のラボデータに限られ、患者の臨床情報が含まれていないため、保菌例と感染症発症例との区別がつかず、治療内容との関連なども解析できない。また、参加は病院の希望に応じて受け入れているため、population-based の調査になっていないなどの課題がある。

日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会合同の感染症分離菌感受性の全国サーベイランス（三学会合同サーベイランス）が、呼吸器感染症、泌尿器科感染症、手術部位感染（SSI）、耳鼻科領域感染症などで行われており、さらに歯科や小児科などでの実施が予定されている。JANIS との相違は、感染症が確認された症例からの分離菌であることや、その検出菌を reference center に送り、再度同定、感受性試験を行っている点である。SSI 検出菌について見ると、大腸菌における Extended spectrum beta-lactamase（ESBL）産生菌の割合は、2010 年は 12%であったが、2014-15 では 23%と増加している。ESBL 産生菌については一般的な抗菌薬に加え、耐性菌にのみ適応を有するチゲサイクリン、コリスチンなどの感受性の推移も確認しており、今年度はさらに新薬である Tazobactam/ceftolozane に対する感受性試験も計画している。MRSA については、バンコマイシンの 2 μ g/mL 株が減少傾向を示しており、感受性が改善したことを示した。また、リネゾリドやダプトマイシンでは、臨床導入による感受性低下は起きていないことが確認された。術後腹腔内感染の分離菌感受性も post-hoc 解析し、バクテロイデス属のセファマイシン系薬、クリンダマイシンへの耐性化などが示された。これらは今後、国内での SSI や腹腔内感染治療ガイドラインを作成していくにあたって、重要なデータとなる。このような重要なサーベイランスを安定的かつ継続的に運営するため、公的な関与や支援が検討されることを期待している。

また、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、前出の AMR 臨床リファレンスセンターによる AMR レジストリデータベースなどの調査を有効に組み合わせることで国全体の疾病負荷の解析に活用していくことが望まれる。

6. 最後に

新規抗菌薬開発には多額のコストと期間を要する。一方、抗菌薬は、生活習慣病治療薬などとは異なり投与期間は限定的であり、収益性の観点からは、企業にとって積極的な開発を進めていく領域となっていない。しかし薬剤耐性菌が出現する中、これを制御しうる新たな抗菌薬の開発が求められている⁴³⁾。

企業による研究所の閉鎖が相次ぎ、新たな化合物の創出が減少、臨床試験の経費が膨大化しつつある今日、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、開発費の削減を検討することも重要となるであろう。

薬剤耐性菌に対する新薬開発の後期相治験では、症例の散発性などから、治験実施医療機関は数百施設を必要とする場合があり、各医療機関での臨床試験準備や基盤となる体制整備を考慮すると、実施困難度は極めて高くなる。このような背景から米国では GAIN 法（The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011）が施行され、耐性菌に有効な抗菌薬を対象として市場独占期間を 5 年間延長するなどの優遇措置が定められた⁴⁴⁾。市場性が低く開発リスクが大きい感染症領域への企業の投資の優先度は低い。本専門部会における検討は、臨床評価の観点を中心に行ったが、AMR 感染症治療薬の開発を推進するためには、3 極間のガイドラインの調和によるグローバルな開発体制構築などの施策に加え、海外の施策において稀少な AMR 感染症治療薬の開発に特化したインセンティブ（Push 型；研究開発に対する資金補助等、Pull 型；市場参入報酬、転用可能な市場独占期間延長等）の付与が効果的という指摘もあり、わが国においても開発企業が開発投資に見合う報酬等を確保できる施策が検討されることを期待している。

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、関連学会および関連製薬企業が一層連携して取り組む必要がある。

また、AMR 感染症と真に戦っていくためには、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である。

わが国の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」にも記載されているとおり⁴⁵⁾、産学官が連携し新たな予防・診断・治療法の開発に向けて協力していくことが必須である。

- 1) <https://amr-review.org/>
- 2) https://www.mofa.go.jp/mofaj/ecm/ec/page4_001243.html
- 3) https://www.mofa.go.jp/mofaj/ms/is_s/page3_001697.html
- 4) <https://www.pmda.go.jp/int-activities/outline/0033.html>
- 5) Rex JH, et al. A comprehensive regulatory framework to address the unmet need for new antibacterial treatments. *Lancet Infect Dis.* 2013 ;13(3): 269-275
- 6) Rex JH, et al. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis.* 2016 ; 16(4):500-505.
- 7) Årdal C, et al. To the G20: incentivising antibacterial research and development. *Lancet Infect Dis.* 2017 ;17(8):799-801
- 8) 「抗菌薬の PK/PD ガイドライン」について（平成 27 年 12 月 25 日薬生審査発 1225 第 10 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）
- 9) Lalonde RL, et al. Model-based drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(1):21-32.
- 10) Marshall SF, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016 ;5(3):93-122
- 11) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日薬生薬審発 0723 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）
- 12) PMDA の次世代審査・相談体制に関する説明会-先進的な解析・予測評価手法の活用-（<http://www.pmda.go.jp/files/000159987.pdf#page=6>）
- 13) FDA Guidance for Industry. Exposure-Response Relationships - Study Design, Data analysis, and Regulatory Applications, 2003(<http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/EXPOSURE.PDF>)
- 14) Ryota O, et al. Relation of %T> MIC of piperacillin to the clinical outcome in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Jpn J Antibiot.* 2017; 70(4):187-200.
- 15) Müller M. Microdialysis in clinical drug delivery studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000; 45(2-3):255-69.
- 16) Cadwell JJS. The hollow fiber infection model: principles and practice. *Adv Antibiot Antibodies* 2015 1:1–5.
- 17) Blaser J. In-vitro model for simultaneous simulation of the serum kinetics of two drugs with different half-lives. *J Antimicrob Chemother.* 1985 15(Suppl A):125-130.
- 18) Broussou DC et al. Differential Activity of the Combination of Vancomycin and Amikacin on Planktonic vs. Biofilm-Growing *Staphylococcus aureus* Bacteria in a Hollow Fiber Infection Model. 2018. *Front Microbiol.* 9:572.
- 19) https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/120403_3.pdf
- 20) <http://www.3ssp.jp/>
- 21) <https://amr-onehealth.ncgm.go.jp/>
- 22) <https://janis.mhlw.go.jp/index.asp>
- 23) <http://amrcrc.ncgm.go.jp/>
- 24) <http://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf>
- 25) <https://www.swog.org/>
- 26) <http://www.jcog.jp/basic/profile/index.html>
- 27) <https://www.ecrin.org/>
- 28) <https://dSPACE.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/364283/Makady.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 29) https://www.jstage.jst.go.jp/article/rsmp/7/3/7_197/_pdf/-char/ja

- 30) <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/clinical-trial-networks-for-antibiotic-development-wellcome-oct16.pdf>
- 31) <http://ccs.ncgm.go.jp/050/060/index.html>
- 32) <https://project.nikkeibp.co.jp/event/5thnac2018/>
- 33) <https://www.amed.go.jp/program/list/03/01/001.html>
- 34) http://dcc.ncgm.go.jp/activity/Other_activities/index.html
- 35) <https://ccs.ncgm.go.jp/050/index.html>
- 36) https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_HLPF_briefing_report.pdf
- 37) https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/AMR_SDG_indicators_analysis_slides.pdf?ua=1
- 38) <http://www.oie.int/amr2018/wp-content/uploads/2018/11/2-Sally-Davies-OIE-the-UN-IACG-on-AMR.pdf>
- 39) 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について（平成 29 年 10 月 20 日薬生薬審発 1020 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- 40) 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（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- 41) 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて（平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- 42) <https://c-path.org/programs/inc/>
- 43) https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
- 44) <https://www.congress.gov/bill/112th-congress/senate-bill/1734/text>
- 45) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイド ライン (各論 4 呼吸器感染症) (October 2018)	
対象集団 Master protocol 案				
対象集団 共通事項	At least 75 percent of patients in trials have Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) scores of III or higher	For IV: A minimum PORT score of III and at least 25% (and preferably ~50%) should have a score of IV-V For Oral: PORT scores of II or III at the time of randomization and at least 50% should have a score of III.	規定なし	
疾患の定義/ 対象集団	<ul style="list-style-type: none"> At least 75 percent of patients in trials have Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) scores of III or higher For trials in which most patients would be treated as outpatients, sponsors should discuss the trial population and its level of baseline severity with the FDA in advance of a phase 3 trial (e.g., whether the trial may enroll patients with PORT scores of II or higher). 	<ul style="list-style-type: none"> Sufficient data should be collected and recorded before enrolment to assign patients within the PORT classification system for the purposes of stratification. When treatment is to be initiated by the intravenous route eligible patients should have a minimum PORT score of III and at least 25% (and preferably ~50%) should have a score of IV-V. It may be appropriate to exclude patients with a score of V who require immediate ICU admission. In studies that involve only treatment by the oral route patients should have PORT scores of II or III at the time of randomization and at least 50% should have a score of III. Protocols may also capture sufficient data to determine CURB-65 scores (i.e. a scoring system based on confusion, urea, respiratory rate and blood 	<ul style="list-style-type: none"> 肺炎重症度指数 (PSI) および PORT スコア 肺炎重症度指数 (PSI) および PORT スコア¹⁾は、肺炎重症度や生命予後の危険度を検討するために有用な指標である。PORT スコアは、生命予後を示す危険度を示すものであるため、従来の重症度分類と混同しないよう注意する。 	

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイド ライン (各論 4 呼吸器感染症) (October 2018)	
	pressure) as part of the documentation of the baseline condition of patients.		
選択基準 Master protocol 案	.		
選択基準 共通事項	<p>Symptoms and Signs</p> <p>Difficulty breathing, Cough, Production of purulent sputum, Chest pain, Fever, Hypotension, Tachypnea, Clinical evidence of pulmonary consolidation</p> <p>Hypoxemia, An elevated total WBC count or leukopenia</p> <p>Chest Radiograph Findings</p> <p>New infiltrates in a lobar or multilobar</p>	<p>Onset</p> <p>Cough, purulent sputum, fever, dyspnea, tachypnea, pleuritic chest pain, percussion and/or auscultation associated with consolidation.</p> <p>All patients must have a good quality chest radiograph obtained within 48 hours prior to enrolment that shows new infiltrates in a lobar or multilobar distribution.</p>	<p>臨床症状・所見</p> <p>・咳嗽、膿性痰、聴打診上の異常所見、呼吸困難、頻呼吸、発熱、</p> <p>低酸素血症、白血球増加、白血球減少</p> <p>放射線学的基準</p> <p>試験開始 48 時間以内に撮影された胸部 X 線または CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影</p>
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • At least Two symptoms <ul style="list-style-type: none"> ➢ Difficulty breathing ➢ Cough ➢ Production of purulent sputum ➢ Chest pain • At Least Two Vital Sign Abnormalities <ul style="list-style-type: none"> ➢ Fever ➢ Hypotension ➢ Tachycardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients should demonstrate a protocol-defined minimum number (e.g. at least 3-4) of new onset cough, purulent sputum, fever, dyspnea, tachypnoea and pleuritic chest pain as well as at least one characteristic finding on percussion and/or auscultation associated with consolidation. 	<ul style="list-style-type: none"> • 日本化学療法学会「RTI 臨床評価法(第二版)」の評価対象採用基準ならびに感染症重症度判定の基準に準拠 • 肺炎発症前 2 週間以内の入院歴や長期療養施設入所歴がない患者で急性に発症したもの • 以下の臨床症状・所見の中から抗菌薬の特徴や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目並びに項目

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイド ライン (各論 4 呼吸器感染症) (October 2018)	
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Tachypnea • At Least One Finding of Other Clinical Sign and Lab. Abnormalities <ul style="list-style-type: none"> ➢ Hypoxemia ➢ Clinical evidence of pulmonary consolidation ➢ An elevated total WBC count or leukopenia • Chest Radiograph Findings <ul style="list-style-type: none"> ➢ New infiltrates in a lobar or multilobar • Microbiologic Criteria <ul style="list-style-type: none"> ➢ Appropriate sputum specimen: fewer than 10 squamous epithelial cells and more than 25 polymorphonuclear cells per low power field 	<ul style="list-style-type: none"> • Consideration should be given to stratification of enrolment according to age < 65 years and ≥ 65 years and no upper age limit should be set. All patients must have a good quality chest radiograph obtained within 48 hours prior to enrolment that shows new infiltrates in a lobar or multilobar distribution. 	<p>数をみたま患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 咳嗽 ・ 膿性痰、喀痰の膿性度の悪化 ・ 聴打診上の異常所見（湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など） ・ 呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つあるいは全てが悪化 ・ 発熱：37℃以上（腋窩計測） ・ 白血球増加（白血球 >10,000/mm³）あるいは、桿状核球 >15%、あるいは白血球減少（白血球 <4,500/mm³） ・ CRP 陽性 ・ 低酸素血症 <p>• 放射線学的基準</p> <p>試験開始 48 時間以内に撮影された胸部 X 線または CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から試験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者とする。</p>	

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイド ライン (各論 4 呼吸器感染症) (October 2018)	
除外基準 Master protocol 案	➤			
除外基準 共通事項	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with known bronchial obstruction or a history of post-obstructive pneumonia (this criterion does not exclude patients who have chronic obstructive pulmonary disease) • Patients with primary or metastatic lung cancer • Patients with cystic fibrosis, known or suspected Pneumocystis jiroveci pneumonia, or known or suspected active tuberculosis 	<ul style="list-style-type: none"> • cystic fibrosis 	<p>嚢胞性線維症</p> <p>気管支閉塞のある患者、あるいは閉塞性肺炎の既往のある患者。COPD の患者は除外しない。</p> <p>原発性肺がんの患者、あるいは悪性腫瘍の肺転移を認める患者</p> <p>ニューモシスチス肺炎（疑い例も含む）、活動性肺結核（疑い例も含む）の患者</p>	
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusion criteria should include the following: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aspiration pneumonia ➤ Hospital-acquired bacterial pneumonia or ventilator-associated bacterial pneumonia ➤ Patients with known bronchial obstruction or a history of post-obstructive pneumonia (this criterion does not exclude patients who have chronic obstructive pulmonary disease) ➤ Patients with primary or metastatic lung cancer 	<p>Patients suspected of having pneumonia that is secondary to aspiration or a specific obstruction (e.g. malignancy and inhaled foreign body) and those with cystic fibrosis should not be enrolled.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 他の領域でも規定される一般的な除外基準に加えて、以下の基準を満たす患者を除外する。 <ol style="list-style-type: none"> ①気管支閉塞のある患者、あるいは閉塞性肺炎の既往のある患者。COPD の患者は除外しない。 ②原発性肺がんの患者、あるいは悪性腫瘍の肺転移を認める患者 ③嚢胞性線維症、AIDS、ニューモシスチス肺炎（疑い例も含む）、活動性肺結核（疑い例も含む）の患者 	<ul style="list-style-type: none"> •

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイド ライン (各論 4 呼吸器感染症) (October 2018)	
	➤ Patients with cystic fibrosis, known or suspected <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia, or known or suspected active tuberculosis			

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (October 2018)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
評価時期 Master protocol 案	(治療開始日を Day1 としたときに、) <ul style="list-style-type: none"> On-therapy visit (Day3-5) End of therapy visit (EOT) (EOT visit については FDA と協議が必要) Test of cure visit (TOC) (5-10 Days after completion of treatment) . 			
評価時期 共通事項	On-therapy visit(Day3-Day5) After therapy visit (5 to 10 days after completion of treatment) Day 28 for assessment of all-cause mortality	on-therapy end of therapy (EOT) Test of cure visit(TOC) (5-10 days after the last day of treatment) follow-up visit (e.g. at least 1-2 weeks after TOC)	投与開始 3 日後 (Day 3) 投与終了時 End of Treatment (投与終了日~7 日後) 治癒判定時 Test of Cure (投与終了 7~10 日後)	
投与期間/評価 時期/効果判定 の時期	<ul style="list-style-type: none"> On-therapy visits Investigators should document findings from on-therapy clinical trial visits. Patients should be evaluated for the symptoms of chest pain, frequency or severity of cough, amount of productive sputum, and difficulty breathing at day 3 to day 5. Patients also should be evaluated at the end of therapy. After therapy visit At this visit at 5 to 10 days after completion of treatment, sponsors should capture physical examination findings, assessments of symptoms, assessments of signs, assessments and resolution of adverse effects, if 	<ul style="list-style-type: none"> on-therapy end of therapy (EOT) test of cure (TOC) follow-up visit (e.g. at least 1-2 weeks after TOC) <p>Clinical outcome (based on pre-defined resolution of signs and symptoms) documented at a test of cure (TOC) visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 5-10 days after the last day of treatment would be an acceptable primary endpoint.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 投与期間 <ul style="list-style-type: none"> 抗菌薬の特性に応じて設定すべき 一般的には 7~14 日間 臨床評価に用いることのできる最小期間については、開発する抗菌薬の特徴に従い決定する。 評価時期 <ul style="list-style-type: none"> 海外における臨床試験データとの整合性を考慮し、投与終了 7~10 日後の治癒判定 (Test of cure : TOC) を主要評価項目 (primary endpoint) とする。 投与開始 3 日後 (Day 3) : 治療の継続の可否を決定する。早期臨床効果を判定する場合には投与開始 3 日後の症状・徴候及び画像所見・臨床検査値等の改善を 	<ul style="list-style-type: none"> 投与期間 <ul style="list-style-type: none"> 抗菌薬の特性に応じて設定すべき 一般的には 7 日間。改善傾向がみられ、抗菌薬が有効に作用しつつあると判定される場合は最長 14 日間 臨床評価に用いることのできる最小期間については、開発する抗菌薬の特徴に従い決定する。 評価時期 <ul style="list-style-type: none"> 主要評価の判定時期は、従来は EOT(End of Treatment)であったが、FDA ガイダンス (2012 年当時) に従い TOC (Test of cure) とし、従来の EOT あるいは TOC の約 1~2 週間後の追跡調査評価などは抗菌薬の特長に応じて設定する。 これまで用いられてきた“投与 3 日後

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (October 2018)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
	any, and appropriate laboratory tests. Patients should be evaluated at day 28 for assessment of all-cause mortality.		<p>評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了時 End of Treatment (投与終了日～7 日後) : 投与終了時の有効性、安全性を評価する。試験中止あるいは治癒・改善によって規定の日数以内に治療を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察する。 ・ 治癒判定時 Test of Cure (投与終了 7～10 日後) : 通常、肺炎では投与終了 7～10 日後に評価を行う。この時期を主要な評価時期とする。 	<p>評価 (早期薬効評価) ”を残すこととした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同治験の場合と日本国内のみ実施する臨床試験の場合に分けて、評価時期と評価基準を設定 ・ 試験薬投与後 42～72 時間 ・ 治療終了時 (EOT : End of Treatment) ・ 治癒判定時 (TOC : Test of Cure) (試験薬投与終了後 5～10 日)

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬臨床評価ガイドライン (別添 4 RTI のガイダンス)	治療学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
主要評価項目 Master protocol 案	Clinical outcome (based on pre-defined resolution of signs and symptoms) documented at a test of cure (TOC) visit (主要評価時期について FDA との協議が必要)			
主要評価項目 共通事項		Clinical outcome (based on pre-defined resolution of signs and symptoms) documented at a test of cure (TOC) visit	投与終了 7~10 日後 (TOC) の治癒判定時の症状・所見の推移、再発・再燃の有無、代替抗菌薬治療の有無などをとに判定	
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> The primary efficacy endpoint of clinical success is defined as improvement at day 3 to day 5 in 2 at least two of the following symptoms: chest pain, frequency or severity of cough, amount of productive sputum, and difficulty breathing. Symptoms should be evaluated on a four-point scale (absent, mild, moderate, severe) with improvement defined as at least a one-point improvement from baseline to the assessment at day 3 to day 5 An endpoint of all-cause mortality at 28 days after enrollment may be used as a primary efficacy endpoint in CABP clinical trials in certain patient populations. However, sponsors considering the use of all-cause mortality as the primary efficacy endpoint should discuss the trial design with the FDA. 	<p>Clinical outcome (based on pre-defined resolution of signs and symptoms) documented at a test of cure (TOC) visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 5-10 days after the last day of treatment would be an acceptable primary endpoint.</p> <p>At the TOC visit the clinical outcome should be categorized as cure, failure or indeterminate. Cure should usually be defined as complete resolution of clinical signs and symptoms. Alternative definitions of cure may be considered appropriate in some types of infections. For example, return to baseline status and no requirement for further antibacterial therapy (e.g. when treating acute infections of chronic leg ulcers). The protocol should specify the criteria that should be met in order for a patient to fall into one of these outcome categories.</p>	<p>• 治癒判定時の有効性評価 (Test of cure) :</p> <p>通常、投与終了 7~10 日後の治癒判定時の症状・所見の推移、再発・再燃の有無、代替抗菌薬治療の有無などをとに、日本化学療法学会「RTI 臨床評価法 (第二版)」の臨床効果判定基準に準拠して判定する。</p>	<p>• 治癒判定 (TOC) (主要評価)</p> <p>①治癒 :</p> <p>EOT 時に、症状・所見・胸部画像が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療 (以下、後抗菌薬と略す) が不要であった場合</p> <p>②治癒せず :</p> <p>症状・所見・胸部画像が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合</p> <p>③判定不能 :</p> <p>下記の基準のいずれかに該当する場合</p> <p>a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合</p> <p>b. 体温、白血球または CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合</p> <p>c. 症状・所見の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬 (全身投与) が投与された場合</p>

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬臨床評価ガイドライン (別添 4 RTI のガイダンス)	化療学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> Improvement at day 3 to day 5 in at least two of the following symptoms with no worsening in any of these symptoms of CABP compared to baseline: chest pain, frequency or severity of cough, amount of productive sputum, and difficulty breathing; and improvement in vital signs (i.e., body temperature, blood pressure, heart rate, respiratory rate). Clinical outcome at the end of therapy Clinical outcome at a fixed time point after therapy completion. Patients with resolution of symptoms and signs attributable to CABP at 5 to 10 days following completion of treatment and who did not receive nontrial antibacterial drugs for treatment of CABP should be considered successes on this secondary endpoint Changes in white blood cell counts from baseline to day 3 to day 5 Changes in oxygenation from baseline to day 3 to day 5 		<ul style="list-style-type: none"> 投与開始 3 日後(Day3) : 投与開始前から 3 日後までの臨床症状、体温、CRP、および胸部 X 線陰影 (肺炎症例のみ) の推移をもとに、日本化学療法学会「RTI 臨床評価法 (第二版)」の臨床効果判定基準に準拠して判定する。 投与終了時 (End of treatment) (投与終了日～3 日後) : 投与開始前から投与終了時 (中止時) までの症状・所見、炎症所見、胸部画像 (肺炎症例のみ) の推移をもとに、日本化学療法学会「RTI 臨床評価法 (第二版)」の臨床効果判定基準に準拠して判定する。 微生物学的効果 : 治療開始前から投与終了時および治癒判定時における原因菌の消長より、別添 15「微生物学的評価法のためのガイダンス」に準拠して微生物学的効果を判定する。 必ずしも一定量以上の菌数をもって原因菌と定義することは適切ではない。前治療薬、患者の病態および臨床経過等からも原因菌の決定に有益な情報を集め、総合的に判断する。 	<ul style="list-style-type: none"> 微生物学的効果 : <ul style="list-style-type: none"> 微生物学的な視点から見た有効性の評価は、原則として抗菌薬投与終了時・治癒判定時における分離培養結果に基づく原因菌の消長から判断する。 微生物学的効果の判定基準として採用すべき項目を規定する必要がある。 推定される原因菌ごとに治療終了時 (EOT) および治癒判定時 (TOC)、必要に応じて追跡評価時 (LTFU : long-term follow up) に判定する。 生物統計の観点から微生物学的効果の判定は、「消失」、「推定消失」、「存続」、「推定存続」および「判定不能」で評価することが望ましい。 被験者ごとにも微生物学的効果を判定するが、この場合、複数菌感染も考慮し、必要に応じて「菌交代症」および「重複感染」などの判定を採用できる。

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイド ライン (各論4 呼吸器感染症)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第 二版) (January 2012)
Comparative study の必要 性	Noninferiority trials are interpretable and acceptable to support approval of a drug for an indication for the treatment of CABP. A showing of superiority to an effective control is also readily interpretable and would be acceptable.	※EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. (15December 2011)に記載され、疾患毎に記載されたものはなし。	※抗菌薬臨床評価ガイドライン 総論中に記載され、疾患毎に記載されたものはなし。	※RTI 各疾患共通の第Ⅲ相臨床試験の項に以下の記載がある ・(第Ⅲ相臨床試験では) 予定する適応症のうち代表的な疾患を対象とした既存抗菌薬との比較試験と、その他の呼吸器感染症を対象とした非対照試験が行われる。一般に、比較試験では市中肺炎を対象に臨床推奨用量を用いて適切な対照薬との非劣性もしくは優越性を検証することが求められる。
Comparator	・ In general, the active comparator should be considered standard of care for this indication. When evaluating the current standard of care, we consider recommendations by authoritative scientific bodies based on clinical evidence and other reliable information that reflects current clinical practice.			記載なし

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬臨床評価ガイドライン (別添 4 RTI のガイダンス)	化療学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
非劣性マージン Master protocol 案	非劣性マージンの設定は、試験開始前に規制当局に相談する Selection of non-inferiority margin should be discussed with the regulatory authorities.			
非劣性マージン 共通事項	設定されている。 12.5%	設定されている。 10%	設定していない	設定していない
非劣性マージン	<ul style="list-style-type: none"> In general, the selection of a noninferiority margin (M2) of 12.5 percent is reasonable for CABP clinical trials using a clinical recovery endpoint at day 3 to day 5. In certain circumstances (e.g., a narrow spectrum drug for a limited population with unmet medical need), it may be reasonable to consider a noninferiority margin greater than 12.5 percent. Sponsors should discuss with the FDA a clinically appropriate noninferiority margin in advance of trial initiation. 	<ul style="list-style-type: none"> The suggested non-inferiority margin for each study is -10%. 	<ul style="list-style-type: none"> 非劣性マージンについては記載はなし。ランダム化比較試験に以下の記載あり。 ランダム化比較試験： <ul style="list-style-type: none"> 一般には、市中肺炎を対象に臨床推奨用法・用量を用いて、適切な対照薬との非劣性もしくは優越性を検証することが求められる。 対象となる呼吸器疾患が非定型肺炎のみなどの特殊な事情が無い限りは、統計学的に非劣性もしくは優越性を検証し得る症例数を設定することが必要であるが、少なくとも1群100例以上の評価症例を収集することが必要である。 	<ul style="list-style-type: none"> 試験の仮説と解析の手法については、試験開始前に決定すること。試験の目的が投与群間に差があるとした場合には、その差を検出するための十分な検出力を有すること。
評価例数	<ul style="list-style-type: none"> A general framework is provided for sponsors to begin to discuss sample size considerations with the FDA during protocol development. In this illustrative sample size calculation, approximately 225 patients per group is estimated based on the following 		<ul style="list-style-type: none"> 最低必要症例数は菌推移検討症例数として以下のとおりとする。 <ul style="list-style-type: none"> 市中肺炎：30例 (適応菌種によって、マイコプラズマ肺炎10例、クラミジア肺炎5例を含むが、原因菌の同定には培養以外の血清抗体検査、病原体抗原検査、遺伝子診断法も可とする) 	<ul style="list-style-type: none"> 特に規定なし

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (CABP)

	FDA Guidance (January 2014)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬臨床評価ガイドライン (別添 4 RTI のガイダンス)	化療学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
	assumptions: (1) a rate of clinical success for the active-controlled therapy of 80 percent; (2) two-sided type I error (α) of 0.05; (3) type II error (β) of 0.10 (power 0.90); (4) a noninferiority margin of 12.5 percent; and (5) an ITT analysis population.			

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	<p>FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)</p>	<p>EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section 3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)</p>	<p>抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017 年 10 月 23 日)</p>
<p>対象集団 Master protocol 案</p>	<ul style="list-style-type: none"> The proportion of patients with infections originating in the appendix should not exceed approximately 50 percent in a cIAI trial. (虫垂炎由来の感染症患者の組入れは全体の 50%を超えない。) 		
<p>対象集団 共通事項</p>	<p>Intra-abdominal abscess Peritonitis Cholecystitis with perforation or abscess</p> <p>The proportion of patients who have cIAI caused by appendicitis with perforation or periappendiceal abscess should not exceed approximately 50 percent in a cIAI trial</p>	<p>Suitable diagnoses include (but are not limited to) perforations of the gall bladder, a diverticulum or the appendix, established peritonitis secondary to trauma and abscesses associated with any of these conditions.</p> <p>It is recommended that the proportion of patients with infections originating in the appendix should not exceed approximately 30%</p>	<p>腹腔内膿瘍 腹膜炎 (骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含めてもよい) 肝・胆道感染 (胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍)</p>
<p>疾患の定義/対象 集団 ガイドライン記載 内容</p>	<p>BACKGROUND より</p> <ul style="list-style-type: none"> Different bacterial pathogens are responsible for cIAIs, including gram-negative aerobic bacteria, gram-positive bacteria, and anaerobic bacteria, and there are also mixed infections. <i>Uncomplicated</i> intra-abdominal infections and <i>complicated</i> intra-abdominal infections may be difficult to distinguish, but in general cIAIs extend beyond local viscera into peritoneal or retroperitoneal spaces and are associated with systemic signs and symptoms of illness. 	<p>Patient selection criteria より</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients should have a diagnosis of IAI established during procedures such as laparotomy, laparoscopy or percutaneous drainage Suitable diagnoses include (but are not limited to) perforations of the gall bladder, a diverticulum or the appendix, established peritonitis secondary to trauma and abscesses associated with any of these conditions. 	<ul style="list-style-type: none"> 主な原因菌は、ブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等である。当該抗菌薬の特性に応じて、対象とする菌種を定める。 上記菌種によると推定される <ul style="list-style-type: none"> 腹膜炎 (骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含めてもよい) 腹腔内膿瘍 肝・胆道感染 (胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍)

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	<p>FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)</p>	<p>EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)</p>	<p>抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)</p>
<p>疾患の定義/対象 集団 ガイドライン記載 内容 (続き)</p>	<p>Drug Development Population より</p> <p>Intra-abdominal abscess: one or more abscesses surrounding diseased or perforated viscera often characterized by nonspecific abdominal pain</p> <p>Perforation of intestine: an acute perforation of the intestine associated with diffuse infection of the peritoneum, often characterized by nonspecific abdominal pain</p> <p>Peritonitis: a diffuse infection of the peritoneum, often characterized by nonspecific abdominal pain</p> <p>Appendicitis with perforation or periappendiceal abscess: an acute infection of the appendix characterized by colicky abdominal pain often localized to the right lower quadrant</p> <p>Cholecystitis with perforation or abscess: an acute infection extending beyond the gallbladder wall, often accompanied by right upper quadrant abdominal pain</p> <p>Diverticulitis with perforation, peritonitis, or abscess: an acute infection of a diverticula (herniation of mucosa or submucosa through the muscularis propria of the colon), most often characterized by left lower quadrant abdominal pain</p> <p>B. Specific Efficacy Trial Considerations 2. Trial Population より</p> <p>The proportion of patients who have cIAI caused by appendicitis with perforation or periappendiceal abscess should not exceed approximately 50 percent in a cIAI trial.</p>	<ul style="list-style-type: none"> It is recommended that the proportion of patients with infections originating in the appendix should not exceed approximately 30% and that patients should be stratified at enrolment according to infection type (e.g. appendicitis-associated IAI vs. IAI secondary to other primary lesions). Patients with perforations of the stomach and small intestine should not usually be enrolled unless there is clear evidence of an established secondary infectious process within the abdominal cavity. 	

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section 3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)
選択基準 Master protocol 案	<ul style="list-style-type: none"> Operative procedure for the current diagnosis and management of cIAI planned or completed within 24 hours of the first dose of an antibacterial drug [試験薬投与の24時間以内に外科的介入（手術・処置）が計画又は既に行われた症例] 		
選択基準 共通事項	<p>Operative procedure for the current diagnosis and management of cIAI planned or completed within 24 hours of the first dose of an antibacterial drug</p> <ul style="list-style-type: none"> Procedures include open laparotomy, laparoscopy, and percutaneous drainage of intra-abdominal abscess 		<p>炎症所見、腹部所見、画像等により臨床的に腹腔内感染の証拠があり、①手術又は感染部位の経皮的ドレナージ、胆嚢・胆管（胆道）ドレナージ等が計画又は既に24時間以内に実施された症例。</p>
選択基準 ガイドライン記載 内容	<ul style="list-style-type: none"> Operative procedure for the current diagnosis and management of cIAI planned or completed within 24 hours of the first dose of an antibacterial drug <ul style="list-style-type: none"> Procedures include open laparotomy, laparoscopy, and percutaneous drainage of intra-abdominal abscess One or more systemic signs or symptoms that accompany cIAI, such as fever, hypotension, abdominal pain, nausea/vomiting, abdominal mass on clinical examination, altered mental status 	<p>Patient selection criteria より</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients should have a diagnosis of IAI established during procedures such as laparotomy, laparoscopy or percutaneous drainage Suitable diagnoses include (but are not limited to) perforations of the gall bladder, a diverticulum or the appendix, established peritonitis secondary to trauma and abscesses associated with any of these conditions. It is recommended that the proportion of patients with infections originating in the appendix should not exceed approximately 30% and that patients should be stratified at enrolment according to infection type (e.g. appendicitis-associated IAI vs. IAI secondary to other primary lesions). Patients with perforations of the stomach and small intestine should not usually be enrolled unless there is clear evidence of an established secondary infectious process within the abdominal cavity. 	<p>選択（診断）基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 炎症所見、腹部所見、画像等により臨床的に腹腔内感染の証拠があり、①手術又は感染部位の経皮的ドレナージ、胆嚢・胆管（胆道）ドレナージ等が計画又は既に24時間以内に実施された症例。ただし骨盤内炎症性疾患や胆嚢炎においては、治療にドレナージ不要と判断され、実施されない場合も選択可とする（ただしこの場合も穿刺等による検体採取が必須）。②術後感染においては、手術時に留置されたドレーンから消化管内容液、膿性排液などが確認された患者 初期治療または他剤無効患者（他剤無効：3日以上抗菌薬が投与され無効と判断された場合）なお、手術やドレナージ等の処置後に登録された症例では手術・処置時の1回のみ当該抗菌薬以外の抗菌薬の投与は許される。 当該抗菌薬投与開始前に微生物学的評価のための検体が採取可能、又は当該抗菌薬投与開始後24時間以内に検体を採取することができると判断された患者

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section 3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)
除外基準 Master protocol 案	<ul style="list-style-type: none"> Upper gastrointestinal perforations unless clear evidence exists of an established secondary infection within the abdominal cavity (上部消化管に穿孔のある患者の組み入れは、腹腔内の続発性感染症が明確に確認されない限りは除外) Receipt of effective antibacterial drug therapy for cIAI for a continuous duration of more than 24 hours during the previous 72 hours (試験薬の投与開始前 72 時間以内に有効な全身性抗菌薬の投与を 24 時間を超えて受けた患者) Pre-study antibacterial treatment up to the time of enrolment is acceptable in a patient who has clearly failed to respond to a suitable course of antibacterial treatment (ただし、十分な抗菌療法が無効であったことが明確な根拠がある場合には本試験に組入れ可能) 		
除外基準 共通事項	Receipt of effective antibacterial drug therapy for cIAI for a continuous duration of more than 24 hours during the previous 72 hours	<p>In general, up to 24 hours of prior therapy within 72 hours of enrolment may be acceptable</p> <p>Pre-study antibacterial treatment up to the time of enrolment is acceptable in a patient who has clearly failed to respond to a suitable course of antibacterial treatment (in terms of dose and duration along with documented susceptible pathogen).</p>	<p>選択基準</p> <p>4) 初期治療または他剤無効患者（他剤無効：3日以上抗菌薬が投与され無効と判断された場合）なお、手術やドレナージ等の処置後に登録された症例では手術・処置時の1回のみ当該抗菌薬以外の抗菌薬の投与は許される。</p>

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	<p>FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)</p>	<p>EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section 3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)</p>	<p>抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)</p>
<p>除外基準 ガイドライン記載 内容</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Receipt of effective antibacterial drug therapy for cIAI for a continuous duration of more than 24 hours during the previous 72 hours⁵ • Upper gastrointestinal perforations unless clear evidence exists of an established secondary infection within the abdominal cavity 	<p>3. Main guideline text, 3.2. Indications for which non-inferiority study designs are acceptable, c) Pre-study antibacterial treatment に次の記載あり。</p> <ul style="list-style-type: none"> • In general, up to 24 hours of prior therapy within 72 hours of enrolment may be acceptable. • In intra-abdominal infections (IAI) it may be appropriate to limit prophylaxis to one pre-operative and one further dose administered during or at the conclusion of surgery. • Pre-study antibacterial treatment up to the time of enrolment is acceptable in a patient who has clearly failed to respond to a suitable course of antibacterial treatment (in terms of dose and duration along with documented susceptible pathogen). 	<p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下部消化管穿孔で 12 時間以内に手術が行われた患者 2) 胃十二指腸潰瘍穿孔で 24 時間以内に手術が行われた患者 3) 単純性虫垂炎（穿孔性や壊疽性以外） 4) 壊死性膵炎 5) 特発性細菌性腹膜炎（Spontaneous bacterial peritonitis : SBP） 6) 腹腔開放ドレナージ例^{1~3} 7) 穿孔性腹膜炎等で明確な膿瘍形成が画像等で確認されているにもかかわらず、ドレナージ等が適切に実施されていない患者 8) ドレナージ等の外科的処置により既に症状が改善しつつある患者 9) 基礎疾患及び感染症が極めて重篤で当該抗菌薬の臨床評価に適さない場合又は試験期間の生存が期待できない患者⁴。Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II で重症度を評価する場合は>15 が除外基準とされることが多い。

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)
評価時期 Master protocol 案	On-therapy visit, end-of- therapy visit, test of cure (TOC) visit should be considered as timing of assessments. Day 28 can be added as needed. (投与中、投与終了時、治癒判定時。無作為化後 28 日目を加えてもよい。)		
評価時期 共通事項	On-therapy, end-of-therapy visit	TOC (approximately 7-14 days after the last possible day of treatment)	投与終了時、治癒判定時 (投与終了 7~14 日後)
投与期間/評価時期/効果判定の時期 ガイドライン記載 内容	<p>7. Dose Selection</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Therefore, it may be possible to conduct clinical trials using IV antibacterial drug therapy for 4 to 7 days without a switch to oral drug therapy. ・ However, patients who demonstrate improvement and can tolerate an oral diet may have completion of treatment with an orally administered drug (Solomkin et al. 2010). Sponsors should discuss with the FDA the timing of a switch from an investigational IV drug to oral drug during therapy for cIAI or the development of an oral drug for treatment of cIAI. <p>12. Trial Procedures and Timing of Assessments</p> <p>a. Entry visit</p> <p>At the entry visit, baseline demographic and clinical information should be collected and should include clinical signs and symptoms, microbiologic specimens (Gram stain and culture of intraabdominal specimen and/or blood), radiographic or ultrasound imaging results, and laboratory tests, as appropriate.</p> <p>b. On-therapy and end-of-therapy visit</p>	<p>Primary analysis のセクションに次の記載あり</p> <p>Clinical outcome documented at a TOC visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 7-14 days after the last possible day of treatment would be an acceptable primary endpoint.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原則として、少なくとも最初の 3 日間は連続して投与した場合に治療効果の判定が可能。 ・ 最大投与期間は 14 日間で望ましい^{5,6}。 ・ 腹腔内感染症においては、通常、24 時間発熱がなく、末梢白血球数が改善し、腸管運動が回復するまで当該抗菌薬の投与を継続する^{7,8}。 ・ 評価時期は、投与終了時に加え、治癒判定時 (投与終了 7~14 日後) に行う。通常、後者をもって治癒判定を実施する。また、投与開始 4~6 週間後に治癒判定を行うことも勧められている⁵ (外来での評価でも可)。ただし登録時に手術が計画又は 24 時間以内に実施された場合は、手術部位感染も評価対象となるが、これは術後 1 カ月まで経過を観察し判定する。 ・ 以下の症状・徴候の観察及び臨床検査を各観察日に実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 投与開始前 (投与開始日 : Day0) 適切な患者を組み入れるために十分な観察を行う。膿瘍や腹膜炎における腹水は手術や経皮的ドレナージ等の侵襲的処置時に採取し培養する。正確な感染部位の確認を行う。 – 投与開始 3 日後 (Day 2~4) バイタルサイン、腹部所見は毎日観察する。末梢血液、血液生化学的検査、尿検査、感染

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	<p>FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)</p>	<p>EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)</p>	<p>抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)</p>
<p>投与期間/評価時期/効果判定の時期 ガイドライン記載内容 (続き)</p>	<p>Patients should be evaluated at least once during therapy and at the end of prescribed therapy. Clinical and laboratory assessments for safety should be performed as appropriate. If it is possible that the trial drug would need to be continued beyond the protocol-specified duration, objective criteria for extending the therapy should be prespecified in the protocol.</p> <p>c. Visit at day 28 At approximately day 28 following randomization, patients should be evaluated for safety and for the occurrence of an event at or before the visit at day 28 that characterizes clinical failure (see section III.B.11., Efficacy Endpoints)</p>		<p>部位からの浸出液 (性状・量) の観察は必要に応じて実施する。コンタミネーションの可能性が低い閉鎖式ドレーンを使用中で、臨床的治癒せずと判断された場合は、原因菌の評価を行うためにドレーン排液の培養を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 投与終了時 End of Treatment (投与終了日～3日後) 投与中止時又は治癒・改善により規定の日数以内で投与を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察すること。 - 治癒判定時 Test of Cure (投与終了7～14日後) この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。海外ではこの時期を主要な評価時期としており、海外との比較を行う上で重要な評価時期である。
<p>主要評価項目 Master protocol 案</p>	<p>Clinical success at TOC or at Day 28 post randomization should be considered as a primary endpoint. (TOC 又は無作為化後 28 日目の臨床効果)</p>		
<p>主要評価項目 共通事項</p>		<p>TOC (approximately 7-14 days after the last possible day of treatment)</p>	<p>治癒判定時 (投与終了7～14日後)</p>

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	<p>FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)</p>	<p>EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)</p>	<p>抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)</p>
<p>主要評価項目 ガイドライン記載 内容</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The primary endpoint of clinical success is defined as resolution of the baseline signs and symptoms of cIAI based on objective assessments of events from randomization until approximately day 28. A patient should be characterized as having a primary endpoint of clinical failure based on any of the following events that occur from randomization until approximately day 28: <ul style="list-style-type: none"> - Death - Surgical site wound infection - Unplanned surgical procedures or percutaneous drainage procedures for complication or recurrence of cIAI based on documented worsening symptoms or signs of cIAI - Initiation of nontrial antibacterial drug therapy for treatment of cIAI based on documented worsening symptoms or signs of cIAI 	<p>Primary analysis のセクションに次の記載あり Clinical outcome documented at a TOC visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 7-14 days after the last possible day of treatment would be an acceptable primary endpoint.</p>	<p>※主要評価項目／副次評価項目などの記載はなし 評価方法として、次のように臨床効果と微生物学的効果の記載あり 臨床効果</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床的治癒は感染徴候の消退と、さらなる抗菌薬治療の必要性のないことと定義される⁵。臨床的治療失敗は下記の如く定義される。 <ol style="list-style-type: none"> ①腹腔内における持続又は再発性の感染が、画像、経皮的ドレーナージ又は再手術で証明された場合 ②術後の手術部位感染 ③引き続き腹腔内感染による死亡 ④腹腔内感染が証明されない場合でも他の抗菌薬による治療が試験期間中に行われた場合 (MRSA に活性を示さない抗菌薬の試験において、MRSA による混合感染に対する抗 MRSA 薬の併用使用や、真菌感染に対する抗真菌薬が併用された場合は、評価可能か否か判定委員会で判断する) 2) 最終的評価は治癒、治療失敗、判定不能 (indeterminate) で行う⁵。臨床効果が、評価をすする上で最も重要で、微生物学的効果はそれに次ぐ。化膿性検体がなく follow-up の培養が行えない場合は、臨床的な経過が良好であれば微生物学的に推定消失とする⁵。 <p>微生物学的効果 当該抗菌薬の治療終了時及び決められた最終 follow-up 期間までに、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準じて微生物学的効果を判定する。 混合感染の場合、微生物学的効果はそれぞれの微生物ごとに別々に評価しなければならない⁴。再燃や再感染の評価において、治療開始後の培養検体は当該抗菌薬が血中、組織、体液に高濃度存在しない時期に採取する。</p>

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)
副次評価項目 Master protocol 案	特に提案なし		
副次評価項目 共通事項	該当なし		
副次評価項目 ガイドライン記載 内容	記載なし	記載なし	記載なし
Comparative studyの必要性 Master protocol 案	Non-inferiority study is acceptable. (非劣性試験も許容)		
Comparative studyの必要性 共通事項	Noninferiority trials are interpretable and appropriate for the indication of the treatment of cIAI. A showing of superiority is also readily interpretable.	Non-inferiority study designs are acceptable	適応取得を予定する各疾患領域について患者数の多い代表的疾患を選択し、適切な対照薬に対する非劣性又は優越性を検証することを主目的としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施することを基本
Comparative studyの必要性 ガイドライン記載 内容	A. General Considerations 3. Efficacy Considerations より Noninferiority trials are interpretable and appropriate for the indication of the treatment of cIAI. A showing of superiority is also readily interpretable. A single adequate and well-controlled trial supported by other independent evidence, such as a trial in another infectious disease indication, can provide evidence of effectiveness. ⁴ Sponsors should discuss with the FDA the other independent evidence that would be used to support the findings from a single trial in cIAI.	※EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. (15December 2011)に記載され、疾患毎に記載されたものはなし。 本 Addendum 2. Scope に次の記載あり。 Indications for which non-inferiority study designs are acceptable This section considers five commonly sought indications that are supported by studies that demonstrate non-inferiority of the test regimen to an appropriate reference regimen.	※抗菌薬臨床評価ガイドライン 総論中に記載され、疾患毎に記載されたものはなし。総論の記載は次のとおり。 3.1.3. 第Ⅲ相試験 3.1.3.1 適応疾患領域を限定して臨床開発を行う場合 適応取得を予定する各疾患領域について患者数の多い代表的疾患を選択し、適切な対照薬に対する非劣性又は優越性を検証することを主目的としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施することを基本とする。ただし、代表的疾患であっても対象患者数が著しく限られる等の理由でランダム化二重盲検並行群間比較試験の実施が困難な疾患領域の場合は、この限りでない。また、

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section 3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)
Comparator ガイドライン記載 内容	In general, the active comparator used in clinical trials should be considered standard of care in the United States for this indication. When evaluating the current standard of care, we consider recommendations by authoritative scientific bodies (e.g., the Surgical Infection Society, Infectious Diseases Society of America) based on clinical evidence and other reliable information that reflects current clinical practice.		代表的疾患で十分なデータが得られることが見込まれ、それ以外の類縁疾患においてもそのデータが科学的根拠に基づき活用可能な場合には、当該類縁疾患に限り、非盲検非対照試験として実施することも可能である。その際には、有効性及び安全性の評価に対するバイアスが最小限となる試験計画及び評価方法を考慮する。また、比較試験の目標例数については、適切な対照薬に対する非劣性又は優越性試験のいずれの場合であっても、統計的な観点から仮説を検証するために適切と考えられ、かつ被験薬の安全性についても評価しうる患者数を設定する。
非劣性マージン Master protocol 案	A non-inferiority margin of -10% or -12.5% is suggested. (-10%又は-12.5%)		
非劣性マージン 共通事項	なし		
非劣性マージン ガイドライン記載 内容	For a cIAI trial, a noninferiority margin of 10 percent is supported by the historical evidence (see Appendix A). Sponsors should discuss with the FDA the selection of a proposed margin greater than 10 percent.	A non-inferiority margin of -12.5% is suggested.	記載なし
評価例数 Master protocol 案	Sample size should be discussed with regulatory agencies. (症例数は規制当局と相談する。)		
評価例数 共通事項	なし		

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (cIAI)

	FDA Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (May 2018)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.4 Intra-abdominal infection (IAI)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン 各論 7 腹腔内感染症 (2017年10月23日)
評価例数 ガイドライン記載 内容	<p>B. Specific Efficacy Trial Considerations 13. Statistical Considerations c. Sample size より</p> <p>An estimate of an appropriate sample size for the primary micro-ITT analysis population for a noninferiority trial with 1:1 randomization is approximately 337 patients per group based on a noninferiority margin selection of 10 percent and a clinical success rate of 80 percent in the control group. Approximately 90 percent of patients enrolled in the trial should have a bacterial pathogen identified by culture (the ITT population would consist of approximately 375 patients per group). The trial should rule out a greater than 10 percent inferiority of the investigational drug to control drug (upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the clinical success rate of control drug minus investigational drug).</p> <p>A. General Considerations 4. Safety Considerations より</p> <p>In general, we recommend a preapproval safety database of approximately 700 patients. If the same dose and duration of therapy for treatment of cIAI were used in clinical trials for other infectious disease indications, the safety information from those clinical trials can be part of the overall preapproval safety database. For new drugs that have an important clinical benefit compared to existing therapies, a smaller preapproval safety database may be appropriate. Sponsors should discuss the appropriate size of the preapproval safety database with the FDA during clinical development.</p>	<p>記載なし</p>	<p>総論に次の記載あり。</p> <p>3.1. 臨床試験</p> <p>個々の試験における目標例数については、実施可能性等を考慮し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談した上で、設定することが推奨される。</p>

ガイドライン比較表（cUTI）及び Master Protocol




差異説明

	<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） <p>検討が必要な内容 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> 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>	<p>・ 3 極共通 ; 尿路系基礎疾患を有した上での UTI という考え方</p>			
<p>疾患の定義/対象集団 ; ガイドライン記載内容</p>	<p>・ Complicated urinary tract infections are defined as a clinical syndrome characterized by pyuria and a documented microbial pathogen on culture of urine or blood, accompanied by local and systemic signs and symptoms, 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 a functional or anatomical abnormality of the urinary tract or in the presence of catheterization.</p> <p>・ Usually, one or more of the following conditions that increase the risk of developing a cUTI are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> Indwelling urinary catheter 100 milliliters (mL) or more of residual urine after voiding (neurogenic bladder) Obstructive uropathy (nephrolithiasis, fibrosis) 	<p>Patients should have at least one of</p> <ul style="list-style-type: none"> indwelling urethral (i.e. not percutaneous) catheter urinary retention urinary obstruction neurogenic bladder. 	<p>右記同様</p>	<p>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。</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、遷延等に関与していること、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</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



ガイドライン比較表（cUTI）及び Master Protocol

差異説明

	FDA Guidance (cUTI) (Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry ; June. 2018 Revision) 	EMA Guideline (Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. ; Oct.2013) 	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	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) 
	<ul style="list-style-type: none"> Azotemia caused by intrinsic renal disease Urinary retention, including retention caused by benign prostatic hypertrophy 			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。
腎盂腎炎の取り 扱い ; Master Protocol (案) ;	合意済 ・ EMA-FDA-agreement: Instead of conducting separate trials in cUTI and pyelonephritis, include both with at least 30% cUTI patients and at least 30% pyelonephritis patients 検討が必要な内容 ; なし			
腎盂腎炎の取り 扱い ; 共通事項	前回の 3 極議論で上記合意済			
腎盂腎炎の取り 扱い ; ガイドライン記 載内容	<ul style="list-style-type: none"> Patients with pyelonephritis, regardless of underlying abnormalities of the urinary tract, are considered a subset of patients with cUTIs. The intended clinical trial population should be patients with all types of cUTIs. Because pyelonephritis is an important subset of cUTI, approximately 30 percent or more of the clinical trial population should be patients with pyelonephritis for an indication for “treatment of complicated urinary tract infections including pyelonephritis.” 	Patients with acute pyelonephritis do not always require parenteral treatment and it is preferred that efficacy in acute pyelonephritis is studied separately. If a study is planned to enroll patients with any of the above conditions or acute pyelonephritis in patients considered unable to commence oral therapy there should be stratification at enrolment according to these diagnoses and it is recommended that the proportion with pyelonephritis should be limited.	急性単純性腎盂腎炎は別規定 (cUTI ガイドラインでは対象外) 腎盂腎炎の症例比率については規定なし。	急性単純性腎盂腎炎は別規定 (cUTI ガイドラインでは対象外) 腎盂腎炎の症例比率については規定なし。
選択基準 ; Master Protocol (案)	JPN の提案を主張 ・ 症状・徴候 ; 1 つ以上 (EMA とは共通) 検討が必要な内容 ; なし			

ガイドライン比較表 (cUTI) 及び Master Protocol

差異説明

	<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>選択基準 ; 共通事項</p>	<p>・ 3 極共通 ; 膿尿 ; $\geq 10\text{WBCs/mm}^3$</p>			
<p>選択基準 ; ガイドライン記 載内容</p>	<p>At least two of the following signs or symptoms: ・ Chills or rigors or warmth associated with fever (e.g., oral temperature greater than 38 degrees Celsius) ・ Flank pain (pyelonephritis) or pelvic pain (cUTI) ・ Nausea or vomiting ・ Dysuria, urinary frequency, or urinary urgency ・ Costo-vertebral angle tenderness on physical examination and ・ Urine specimen with evidence of pyuria: Dipstick analysis positive for leukocyte esterase or At least 10 white blood cells per cubic millimeter</p>	<p>・ The clinical picture should be consistent with an ongoing acute infectious process likely to have a primary focus within the urinary tract. For example, protocols may require that patients have a minimum number of signs of systemic upset accompanied by one or more of flank or pelvic pain, tenderness in the costo-vertebral area, fever, dysuria, frequency or urgency ・ Patients may be enrolled before microbiological culture results are available on the basis of documented pyuria ($\geq 10\text{WBCs/mm}^3$) in suitable fresh urine samples, noting that specimens from urine collection bags are not acceptable. If a mid-stream or clean catch specimen is not possible it is preferred that patients with indwelling catheters have the catheter replaced before the sample is obtained.</p>	<p>右記同様</p>	<p>カテーテル非留置の複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎) のうち、抗菌薬治療で臨床治癒の期待される症例。 1. 症状 : 尿路感染症に起因する発熱、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、下腹部痛、腰痛、排尿時不快感、下腹部不快感、残尿感等を有する症例。 2. 膿尿 ; 投薬開始前膿尿が下記いずれかの基準を満たす症例 ・ 非遠心尿を用いた所定の機器 : $\geq 10\text{WBCs}/\mu\text{L}$ ・ 非遠心尿を用いた計算盤法 ; $\geq 10\text{WBCs/mm}^3$ ・ 非遠心尿を用いた尿試験紙法 (エステラーゼ活性測定を原理とするもの) : 陽性 (ただし、偽陰性が少なからず存在するので、陰性の場合には他の方法で確認することが望ましい) ・ 尿沈渣鏡検 : $\geq 5\text{WBCs/hpf}$</p>




ガイドライン比較表 (cUTI) 及び Master Protocol

差異説明

	<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>対象菌種 ; Master Protocol (案)</p>	<p>— 検討が必要な内容 ; —</p>			
<p>対象菌種 ; 共通事項</p>	<p>・ 3 種共通 ; 菌数条件 ; $\geq 10^5$ CFU/mL</p>			
<p>対象菌種 ; ガイドライン記 載</p>	<p>In general, a single species of bacteria on pure culture identified at 10^5 colony forming units per milliliter (CFU/mL) or greater should be considered a true bacterial pathogen, and no growth of bacteria (or growth at a quantitation of less than 10^3 CFU/mL) should be considered a microbiological success for a mid-stream clean-catch urine specimen</p>	<p>Based on experience and consensus it would be acceptable that patients deemed to have an infection should have $> 1 \times 10^5$ CFU/mL. Some samples may not meet this cut-off with a single colony type but may have at least this number of colonies in a mixed culture based on visual inspection of morphology on an appropriate selective medium. It is recommended that the microbiologically evaluable population should be confined to those who have only a single colony type. Speciation is expected in clinical studies rather than reporting only enterobacteria or other general descriptive terms.</p>	<p>ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、腸内細菌科細菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌</p>	<p>菌種 : 下記の菌種を対象菌種とする。 下記以外の菌種が $\geq 10^5$ CFU/mL 分離された場合は、詳細を検討し採否を決める。 < 尿路病原菌 > <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Glucose nonfermentable Gram-negative rods</p>
<p>除外基準 ; Master Protocol (案)</p>	<p>— 検討が必要な内容 ; —</p>			
<p>除外基準 ; 共通事項</p>	<p>・ 3 種共通 ; 細部は異なるものの、全体としては共通と考えられる。</p>			

ガイドライン比較表（cUTI）及び Master Protocol




差異説明

	<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>除外基準 ; ガイドライン記 載内容</p>	<ul style="list-style-type: none"> Receipt of effective antibacterial drug therapy for cUTI for a continuous duration of more than 24 hours during the previous 72 hours Concurrent use of nonstudy antibacterial drug therapy that would have a potential effect on outcome evaluations in patients with cUTI Patients with suspected or confirmed prostatitis Patients with renal transplantation Patients with ileal loops Patients who are likely to receive ongoing antibacterial drug prophylaxis after treatment of cUTI (e.g., patients with vesico-ureteral reflux) Any recent history of trauma to the pelvis or urinary tract Patients with uncomplicated urinary tract infections (generally female patients with urinary frequency, urgency, or pain or discomfort without systemic symptoms or signs of infection) 	<p>(up to 24 hours of prior therapy within 72 hours of enrolment may be acceptable) Patients with ileal loops or vesico-ureteric reflux should not be enrolled. As far as is possible, patients with signs and symptoms suggesting prostatitis should not be enrolled.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始前の細菌尿 : < 10⁵CFU/mL の患者 (中間尿及びカテーテル尿) 尿道炎、前立腺炎あるいは精巣上体炎の合併症と診断された患者 	<ul style="list-style-type: none"> 菌数 : 投薬開始前生菌数 < 10⁵ CFU/mL (中間尿およびカテーテル尿)。 合併症 ; 尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎と診断された症例は除外する。 腸管利用尿路変向症例や体内留置型以外のカテーテル留置症例は、抗菌薬投薬後の治癒判定が困難なことより除外するほうが望ましい。
<p>投与期間 ; Master Protocol (案)</p>	<p>FDA と JPN の混合案</p> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも 7 日間以上 (Switch 含む) 14 日間まで。 <p>検討が必要な内容 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> 上記折衷案が妥当かどうか議論が必要。 			
<p>投与期間 ; 共通事項</p>	<p>3 極で定義内容が異なる。</p>			

FDA,EMA,JPN ; 前立腺炎除外

ガイドライン比較表 (cUTI) 及び Master Protocol

差異説明

	<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>投与期間 ; ガイドライン記 載内容</p>	<ul style="list-style-type: none"> Antibacterial drug therapy for cUTI is generally initiated with an intravenous (IV) drug administered for several days followed by a switch to an oral drug to complete an overall course of antibacterial drug therapy for at least 7 days. For drugs that have both an IV and oral formulation, patients can switch from IV to oral drug during the trial provided that the pharmacokinetics of the IV and oral formulations have been adequately evaluated to determine appropriate dosing regimens. For drugs that have only an IV formulation, the switch from the IV investigational drug to a different oral drug should allow enough time for proper assessment of the IV drug's safety and efficacy for treatment of cUTI (e.g., IV investigational drug for 5 days followed by a different oral antibacterial drug for 2 days to complete an overall course of treatment for 7 days). Approximately 5 days of IV therapy (i.e., 4 to 6 days of therapy) is generally recommended for this assessment and should be specified in the protocol. This time period is supported by recently conducted trials that defined a switch from IV to oral therapy (see the Appendix). 	<p>具体的な言及なし</p>	<p>14 日間まで</p>	<p>14 日間までとし、薬剤の特性により設定する。</p>
<p>FDA ; 少なくとも 7 日間以上 (switch 含む)、EMA ; 規定なし、JPN ; 14 日間まで</p>				

ガイドライン比較表（cUTI）及び Master Protocol

差異説明

	FDA Guidance (cUTI) (Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry ; June. 2018 Revision) 	EMA Guideline (Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. ; Oct.2013) 	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	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) 
評価時期/効果 判定の時期 ; Master Protocol (案) ;	ー 検討が必要な内容 ; ・ Switch 療法の規定について、FDA,JPN 規定有るが、EMA 規定なし			
評価時期/効果 判定の時期 ; 共通事項	・ 3 極共通 ; 主判定時期はいずれも TOC (投薬終了 5 (~9) 日後、EMA およそ 7 日後)			
評価時期/効果 判定の時期 ; ガイドライン記 載内容	・ In general, the efficacy evaluation (test of cure) for an investigational drug administered for the entire duration of therapy for cUTI should occur at a fixed time point after randomization. The fixed time point should include a period of observation after the completion of antibacterial drug therapy; the period of observation should be at least 5 days. ・ For an investigational drug that has only an IV formulation, the IV investigational drug should be maintained for approximately 5 days (i.e., 4 to 6 days of IV therapy) before a switch to an oral drug to provide a proper assessment of safety and efficacy of the IV drug. In addition to the primary efficacy endpoint at approximately day 5 of IV therapy,	TOC visit timed from randomization so that it occurs approximately 7 days after the last possible day of treatment	注射薬投与終了時 (注射薬開始 4~6 日後程度) 注射薬を対象とした臨床試験において注射薬投与後に経口薬への switch を行う場合には注射薬投与終了時 (注射薬開始 4~6 日後程度) にも判定する。 治癒判定時 Test of Cure ; 細菌性では投与終了 5~9 日後に治癒を判定する。 再発判定時 (投与終了 21~28 日後) ; 細菌性についてのみこの時期に再発の有無を判定する。 対象は投薬終了 5~9 日後及び注射薬投与終了時 (注射薬開始 4~6 日後程度) の主	投薬終了 5~9 日後および投薬開始後 21~28 日後に判定する。ただし、注射薬を対象とした臨床試験において注射薬投与後に経口薬への switch を行う場合には、注射薬投与終了時(注射薬開始 4-6 日後程度)にも効果判定を行う。 主判定は投薬終了 5~9 日後の主効果判定とする。
	FDA,JPN ; 下記同様 (EMA ; 規定なし) ・ Switch 療法時は IV 療法終了時点が Primary endpoint, ・ 投薬開始後 21~28 日後再発判定			




ガイドライン比較表 (cUTI) 及び Master Protocol

差異説明

	<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>効果判定が「有効」と判定された患者とする。</p>	
<p>主要評価項目 ; Master Protocol (案)</p>	<p>合意済 ・ EMA-FDA-PMDA agreement : Clinical response and Microbiological response with a microbiological reduction cut-off at 1×10^3CFU/mL 検討が必要な内容 ; なし→化学療法ガイドライン第 2 版では$<10^4$CFU/ml、今後$<10^3$CFU/ml に改定予定</p>			
<p>主要評価項目 ; 共通事項</p>	<p>前回の 3 極議論で上記合意済</p>			
<p>主要評価項目 ; ガイドライン記 載内容</p>	<p>The primary efficacy endpoint should be a responder outcome. ・ Clinical and microbiologic response: Resolution of the symptoms of cUTI present at trial entry (and no new symptoms) and the demonstration that the bacterial pathogen found at trial entry is reduced to fewer than 10^3 CFU/mL on urine culture (microbiological success). ・ Clinical or microbiologic failure: Symptoms of cUTI present at trial entry have not resolved or new symptoms have developed, the patient has died, or the urine culture taken at any time during or after completion of therapy grows greater than or equal to 10^3 CFU/mL of the original pathogen identified at trial entry.</p>	<p>Microbiological success should be defined as $< 1 \times 10^3$ CFU/mL. The microbiological success rate, documented at a TOC visit timed from randomization so that it occurs approximately 7 days after the last possible day of treatment, would be an acceptable primary endpoint. It is expected that a reduction of the bacterial load in urine to $< 1 \times 10^3$ CFU/mL would usually be accompanied by resolution of the clinical signs and symptoms suggesting infection within the urinary tract. Patients who meet the criterion for microbiological success without clinical resolution should be fully described and investigated.</p>	<p>「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 (化療第 1 版)」を参照のこと。</p>	<p>主効果判定[主判定] 主判定は投薬終了 5~9 日後の主効果判定とする。 下表に従って「有効」, 「無効」の 2 段階に判定する。 ・ 有効 ; 細菌学的効果が有効かつ臨床効果が有効な症例 ・ 無効 ; 細菌学的効果、臨床効果のどちらかが無効、あるいは両方が無効の症例 具体的な言及なし 【細菌学的効果】 ・ 有効 ; 投薬前に分離されたすべての尿路病原菌別の菌数が$<10^4$CFU/mL の症例 ・ 無効 ; 投薬前に分離されたいずれかの尿路病原菌別の菌数が$\geq 10^4$CFU/mL ま</p>

ガイドライン比較表（cUTI）及び Master Protocol

差異説明

	<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>たは抗菌薬の変更・追加投薬を行った症 例 【臨床効果】 ・有効；すべての自覚症状が消失、また は程度が感染症発症前の状態まで改善し た症例 ・無効；いずれかの自覚症状が残存、感 染症発症前の状態まで改善していない症 状が残存、または抗菌薬の変更・追加投 薬を行った症例</p>
<p>副次評価項目； Master Protocol (案)</p>	<p>JPN、FDA の提案主張 ・細菌学的効果、臨床効果 検討が必要な内容； ・主要評価項目での合意により、EMA において細菌学的効果、臨床効果は、FDA、PMDA 同様に副次的評価項目であることを確認。</p>			
<p>副次評価項目； 共通事項</p>	<p>前回の 3 極会議で主要評価項目が合意されているので、EMA で細菌学的効果、臨床効果が副次評価項目であることの確認。</p>			

FDA,JPN ; 複合評価 (細菌学的効果+臨床効果)、EMA ; 細菌学的効果

ガイドライン比較表（cUTI）及び Master Protocol

差異説明

	<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>副次評価項目 ; ガイドライン記 載内容</p>	<p>Patients should be evaluated for continued resolution of symptoms and microbiological success at a fixed time point approximately 21 to 28 days following randomization. This assessment helps to evaluate sustained microbiological success and resolution of all clinical symptoms of cUTI (a responder outcome) as a secondary endpoint. Sponsors also should evaluate the clinical outcome responses and microbiologic outcome responses separately at each fixed time point assessment as secondary endpoints.</p>	<p>具体的言及なし</p>	<p>「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（化療第 1 版）」を参照のこと。</p>	<p>・投薬終了 5～9 日後の下記評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 細菌学的効果 ; 有効、無効 ② 臨床効果 ; 有効、無効 <p>・投薬開始 21-28 日後における判定基準 (再発判定)</p> <p>対象症例は投薬終了 5-9 日後および注射薬を対象とした臨床試験において注射薬投与後に経口薬への switch を行う場合の注射薬投与終了時(注射薬開始 4-6 日後程度)の主効果判定が「有効」と判定された症例とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 細菌学的効果 ; 有効、無効 ② 臨床効果 ; 有効、無効 ③ 再発判定 ; 有効、無効
<p>Comparative study の必要 性 ; Master Protocol (案)</p>	<p>－ 検討が必要な内容 ; ー</p>			
<p>Comparative study の必要 性 ; 共通事項</p>	<p>・ 3 極共通 ; 非劣性または優越性を検証することを主目的としたランダム二重盲検並行群間比較試験を実施することを基本</p>			


ガイドライン比較表 (cUTI) 及び Master Protocol

差異説明

	<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>Comparative study の必要性 ; ガイドライン記載内容</p>	<p>Sponsors should conduct randomized, double-blind, and active-controlled cUTI trials, using a noninferiority or superiority design. Placebo-controlled trials are not appropriate for this indication except when they are add-on superiority trials in which patients receive either placebo or investigational drug added to standard-of-care antibacterial drug treatment.</p>	<p>Indications for which non-inferiority study designs are acceptable This section considers five commonly sought indications that are supported by studies that demonstrate non-inferiority of the test regimen to an appropriate reference regimen.</p>	<p>総論として「3.1.3 第Ⅲ相試験」に「適切な対照薬に対する非劣性または優越性を検証することを主目的としたランダム二重盲検並行群間比較試験を実施することを基本とする」と記載あり。</p>	<p>具体的記載なし</p>
<p>Comparator ; Master Protocol (案)</p>	<p>— 検討が必要な内容 ; —</p>			
<p>Comparator ; 共通事項</p>	<p>FDA 以外明確な記載なし。</p>			
<p>Comparator ; ガイドライン記載内容</p>	<p>In general, the active comparator to be used in clinical trials should be one that is considered standard of care in the United States for this indication. When evaluating the current standard of care, we consider recommendations by authoritative scientific bodies (e.g., Infectious Diseases Society of America) based on clinical evidence and other reliable information that reflects current clinical practice.</p>	<p>具体的記載なし</p>	<p>具体的記載なし</p>	<p>具体的記載なし</p>




ガイドライン比較表 (cUTI) 及び Master Protocol

差異説明

	FDA Guidance (cUTI) (Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry ; June. 2018 Revision) 	EMA Guideline (Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. ; Oct.2013) 	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	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) 
非劣性マー ジン ; Master Protocol (案)	FDA/EMA の提案を JPN で検討 ; ・明記するのであれば目安として The suggested non-inferiority margin is -10%。個々の薬剤のポテンシャル、検出力、必要例数の関係にも依存するので最終的には個別相談の文言が必要。(AMR 薬開発時は、個別ケース毎に議論が必要) 検討が必要な内容 ; ・EMA では試験の内容によっては 12.5%という考えもあるようなので、共通指標としての議論は薬剤の特性、対象条件等個別案件毎に必要。			
非劣性マー ジン ; 共通事項	FDA,EMA ; 10%、JPN ; 規定なし。			
非劣性マー ジン ; ガイドライン記 載内容	Noninferiority trials can be an appropriate trial design if there is reliable and reproducible evidence of a treatment effect for the comparator drug.14 For a cUTI trial, a noninferiority margin of 10 percent is supported by the historical evidence (see the Appendix). Sponsors should discuss with the FDA the selection of a proposed margin greater than 10 percent.	The suggested non-inferiority margin is -10%.	具体的な言及なし	具体的な言及なし
評価例数 ; Master Protocol (案) ;	検討が必要な内容 ; FDA では安全性検討例数の目安として 700 例の規定あるも、疾患毎ではなく、開発全体パッケージでの目安の議論が必要。 (AMR 薬開発時は、個別ケース毎に議論が必要) ・有効性必要例数は統計的条件によって異なる為、目安として設定は困難と考えられる。 ・安全性必要例数においても、検出頻度の観点から設定は困難と考えられるが、FDA のような目安があれば取り組みやすいと考えられる。			
評価例数 ; 共通事項	FDA では安全性検討例数の目安として 700 例の規定あり。EMA、JPN 規定なし			
評価例数 ; ガイドライン記	In general, we recommend a preapproval safety database of 700 patients or more. If the same	具体的な言及なし	具体的な言及なし	具体的な言及なし

ガイドライン比較表（cUTI）及び Master Protocol

差異説明

	<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>記載内容</p>	<p>dose and duration of therapy for treatment of cUTI were used in clinical trials for other infectious disease indications, the safety information from those clinical trials can be part of the overall preapproval safety database. For new drugs that have an important clinical benefit compared to existing therapies, a smaller preapproval safety database may be appropriate. Sponsors should discuss the appropriate size of the preapproval safety database with the FDA during clinical development.</p>			

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017 年 10 月 23 日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
対象集団 Master protocol 案	<ul style="list-style-type: none"> • HABP is defined as an acute infection of the pulmonary parenchyma that is associated with clinical signs and symptoms accompanied by the presence of a new or progressive infiltrate on a chest radiograph in a patient hospitalized for more than 48 hours.. (HABP : 入院後 48 時間を経過した患者、胸部 X 線検査で新規の浸潤影あるいは浸潤影の悪化を伴う臨床症状・徴候を有する肺実質の急性感染症) • VABP is defined as an acute infection of the pulmonary parenchyma that is associated with clinical signs and symptoms accompanied by the presence of a new or progressive infiltrate on a chest radiograph in a patient receiving mechanical ventilation via an endotracheal (or nasotracheal) tube for a minimum of 48 hours. (VABP : は気管内チューブを介した人工呼吸器の装着開始後 48 時間以降の患者に発症した、胸部 X 線検査で新規の浸潤影あるいは浸潤影の悪化を伴う臨床症状・徴候を有する肺実質の急性感染症) ➢ In trials that include patients with HABP or VABP, ~30% of patients as a minimum should have VABP.. (試験には HABP および VABP の患者を組み入れる。VABP 患者は最小限とし 30%以下とする。) 			
対象集団 共通事項	<p>HABP is defined as an acute infection of the pulmonary parenchyma that is associated with clinical signs and symptoms such as fever or hypothermia, chills, rigors, cough, purulent sputum production, chest pain, or dyspnea, accompanied by the presence of a new or progressive infiltrate on a chest radiograph in a patient hospitalized for more than 48 hours or developing within 7 days after discharge from a hospital.</p> <p>VABP is defined as an acute infection of the pulmonary parenchyma that is associated with clinical signs and symptoms such as fever or hypothermia, chills, rigors, purulent respiratory secretions, and increased oxygen requirements accompanied by the presence of a new or progressive infiltrate on a chest radiograph in a patient receiving mechanical ventilation via an endotracheal (or nasotracheal) tube for a minimum of 48 hours.</p>	<p>Patients with HAP should have been hospitalized for at least 48 hours before onset of the first signs or symptoms or these should occur within 7 days of hospital discharge.</p> <p>Patients with VAP should have received mechanical ventilation via an endotracheal or nasotracheal tube for at least 48 hours (i.e. the VAP population should not include patients receiving only positive pressure ventilation without intubation). (選択基準の欄より)</p>	<p>1)病院、リハビリテーション施設等に入院又は入院後（気管挿管・人工呼吸器開始後を含む）48 時間以上経過し、新しい院内肺炎の症状があり、胸部 X 線又は CT 画像上に新しい浸潤影又は、浸潤影の悪化のある患者</p>	<p>病院、ナーシングホーム、リハビリテーション施設等に入院または入院後 48 時間以上経過し、新しい院内肺炎の症状があり、胸部 X 線または CT 画像上に新しい浸潤影あるいは、浸潤影の悪化のある患者</p>

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
対象集団 共通事項 (続き)	Therefore, for an indication for treatment of HABP and VABP, the trial population should include approximately 50 percent of patients who have VABP.	Studies that include patients with either HAP or VAP should employ stratification to ensure that representative samples of patients in each category are enrolled (e.g. it is suggested that at least 25-30% should have VAP).		
疾患の定義/ 対象集団 ガイドライン 記載内容	<p>BACKGROUND より</p> <ul style="list-style-type: none"> HABP and VABP by definition occur in hospitalized patients. A hospital stay of 48 hours or more will place patients at risk for colonization and potential infection with a variety of gram-positive and gram-negative bacteria. <p>Drug Development Population より</p> <ul style="list-style-type: none"> HABP is defined as an acute infection of the pulmonary parenchyma that is associated with clinical signs and symptoms such as fever or hypothermia, chills, rigors, cough, purulent sputum production, chest pain, or dyspnea, accompanied by the presence of a new or progressive infiltrate on a chest radiograph in a patient hospitalized for more than 48 hours or developing within 7 days after discharge from a hospital. VABP is defined as an acute infection of the pulmonary parenchyma that is associated with clinical signs and symptoms such as fever or hypothermia, chills, rigors, purulent respiratory secretions, and increased oxygen requirements accompanied by the 	<p>Patient selection criteria より</p> <ul style="list-style-type: none"> Studies may be confined to either hospital-acquired pneumonia (HAP) or ventilator-associated pneumonia (VAP). A convincing demonstration of efficacy in VAP could support an indication that includes HAP but not vice versa. Studies that include patients with either HAP or VAP should employ stratification to ensure that representative samples of patients in each category are enrolled (e.g. it is suggested that at least 25-30% should have VAP). Patients with HAP should have been hospitalized for at least 48 hours before onset of the first signs or symptoms or these should occur within 7 days of hospital discharge. 	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸器感染症の主な原因菌は肺炎球菌(耐性肺炎球菌[DRSP]を含む)、インフルエンザ菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、黄色ブドウ球菌(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌[MRSA]を含む)、肺炎桿菌、緑膿菌(多剤耐性緑膿菌[MDRP]を含む)、レジオネラ属、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア・ニューモニエ、クラミジア・シッタシ等である。被験薬の特性に応じて、対象とする菌種を定める。 	<ul style="list-style-type: none"> 病院、ナーシングホーム、リハビリテーション施設等に入院または入院後 48 時間以上経過し、新しい院内肺炎の症状があり、胸部 X 線または CT 画像上に新しい浸潤影あるいは、浸潤影の悪化のある患者

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	<p>presence of a new or progressive infiltrate</p>			
<p>疾患の定義/ 対象集団 ガイドライン 記載内容 (続き)</p>	<p>on a chest radiograph in a patient receiving mechanical ventilation via an endotracheal (or nasotracheal) tube for a minimum of 48 hours.</p> <p>B. Specific Efficacy Trial Considerations 2. Trial Population より</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who have HABP only • Patients who have VABP only • Patients receiving mechanical ventilation (either VABP or ventilated-HABP) • Patients who have either HABP (regardless of mechanical ventilation) or VABP <p>In the historical data evaluated (see the Appendix), a majority of patients in the trials received mechanical ventilation. Therefore, for an indication for treatment of HABP and VABP, the trial population should include approximately 50 percent of patients who have VABP.</p>			

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
選択基準 Master protocol 案	Patients should present with a minimum number of clinical features (cough, dyspnea, tachypnea, fever, expectorated sputum production, or requirement for mechanical ventilation, abnormality in peripheral white blood cell (WBC) count or hypothermia) [臨床症状・所見 (咳嗽、呼吸困難、頻呼吸、喀痰、人工呼吸器装着の必要、白血球数の異常、低酸素血症) を認める患者]			
選択基準 共通事項	<ul style="list-style-type: none"> • At least one of the following clinical features: <ul style="list-style-type: none"> - New onset or worsening pulmonary symptoms or signs, such as cough, dyspnea, tachypnea (e.g., respiratory rate greater than 25 breaths per minute), expectorated sputum production, or requirement for mechanical ventilation - Hypoxemia - Need for acute changes in the ventilator support system - New onset of suctioned respiratory secretions Plus • At least one of the following signs: <ul style="list-style-type: none"> - Documented fever - Hypothermia - Total peripheral white blood cell (WBC) count greater than or equal to 10,000 cells/cubic millimeter (mm) - Leukopenia with total W₃BC less than or equal to 4,500 cells/mm - Greater than 15 percent immature neutrophils (bands) noted on peripheral blood smear Plus • A chest radiograph showing the presence of new or progressive infiltrate(s) suggestive of bacterial pneumonia 	Patients should present with a minimum number of clinical features plus a new infiltrate on chest radiograph.	<ul style="list-style-type: none"> • 胸部 X 線又は CT 画像上に新しい浸潤影又は、浸潤影の悪化のある患者 • 発熱、白血球数の異常 • 以下の臨床症状・所見の中から抗菌薬の特性や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目及び項目数を決定する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 咳嗽 ・ 新たに膿性痰、若しくは気道から分泌物がある。又は喀痰の悪化を認める ・ 聴打診上の異常所見 (湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱等) ・ 呼吸困難、頻呼吸、呼吸数上昇 (>30 回/min) のうちいずれか一つ又は全てが悪化 ・ 低酸素血症 	

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section 3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
<p>選択基準 ガイドライン 記載内容</p>	<ul style="list-style-type: none"> At least one of the following clinical features: <ul style="list-style-type: none"> - New onset or worsening pulmonary symptoms or signs, such as cough, dyspnea, tachypnea (e.g., respiratory rate greater than 25 breaths per minute), expectorated sputum production, or requirement for mechanical ventilation - Hypoxemia (e.g., a partial pressure of oxygen less than 60 millimeters of mercury while the patient is breathing room air, as determined by arterial blood gas (ABG) or worsening of the ratio of the partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen (PaO₂/FiO₂)) - Need for acute changes in the ventilator support system to enhance oxygenation, as determined by worsening oxygenation (ABG or PaO₂/FiO₂) or needed changes in the amount of positive end-expiratory pressure - New onset of suctioned respiratory secretions 【Plus】 At least one of the following signs: <ul style="list-style-type: none"> - Documented fever (e.g., body temperature greater than or equal to 38 degrees Celsius) - Hypothermia (e.g., core body temperature less than or equal to 35 degrees Celsius) - Total peripheral white blood cell (WBC) 	<ul style="list-style-type: none"> Patients should present with a minimum number of clinical features (as suggested for CAP but not including the signs on examination and auscultation, which may be absent) plus a new infiltrate on chest radiograph. Patients who have only been assessed in an emergency care setting should be excluded in order to enhance the likelihood that the infection is due to a pathogen highly characteristic of nosocomial infections that are commonly acquired in acute care hospitals. In addition to clinical and radiographic features, patients with VAP should have received mechanical ventilation via an endotracheal or nasotracheal tube for at least 48 hours (i.e. the VAP population should not include patients receiving only positive pressure ventilation without intubation). Additional inclusion criteria to assist the selection of ventilated patients with an acute onset pneumonia may include documentation of the Clinical Pulmonary Infection Score (e.g. a minimum CPIS of 6), partial pressure of oxygen < 60 mm Hg in arterial blood (on room air), oxygen saturation < 90% (on room air) and worsening of the PaO₂/FiO₂ ratio. 	<ul style="list-style-type: none"> 病院、リハビリテーション施設等に入院又は入院後(気管挿管・人工呼吸器開始後を含む) 48 時間以上経過し、新しい院内肺炎の症状があり、胸部 X 線又は CT 画像上に新しい浸潤影又は、浸潤影の悪化のある患者 発熱、白血球数の異常 <ul style="list-style-type: none"> ・発熱：37℃以上(腋窩計測) 注) 国内では腋窩計測が一般的であるが、国際共同治験等、海外臨床試験の基準(口腔や直腸計測など)との整合性が必要な場合には試験ごとに摺り合わせを行う必要がある。 <ul style="list-style-type: none"> ・白血球増加：(白血球 > 10,000/mm³)、桿状核球>15%、又は白血球減少(白血球<4,500/mm³) 以下の臨床症状・所見の中から抗菌薬の特性や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目及び項目数を決定する。 <ul style="list-style-type: none"> ・咳嗽 ・新たに膿性痰、若しくは気道から分泌物がある。又は喀痰の悪化を認める ・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱等) ・呼吸困難、頻呼吸、呼吸数上昇(>30 回/min)のうちいずれか一つ又は全てが悪化 ・低酸素血症 ・CRP 陽性 	<ul style="list-style-type: none"> ①病院、ナースিংホーム、リハビリテーション施設等に入院または入院後 48 時間以上経過し、新しい院内肺炎の症状があり、胸部 X 線または CT 画像上に新しい浸潤影あるいは、浸潤影の悪化のある患者 ②発熱、白血球数の増加、CRP 陽性 <ul style="list-style-type: none"> ・発熱：37℃以上(腋窩計測) ・白血球増加：(白血球>10,000/mm³)あるいは、桿状核球>15%、あるいは白血球減少(白血球<4,500/mm³) ③以下の臨床症状・所見のなかから抗菌薬の特長や実施する臨床試験の性格に応じて、適宜、適切な項目ならびに項目数をみたく患者 <ul style="list-style-type: none"> ・咳 ・新たに膿性痰、あるいは気道から分泌物がある。あるいは喀痰の性状の悪化を認める ・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) ・呼吸困難、頻呼吸、呼吸数上昇(>30 回/min)のうちいずれか一つあるいは全てが悪化 ・低酸素血症 ・微生物学的基準 <ul style="list-style-type: none"> ・臨床所見や炎症所見があるが、貪食像
<p>選択基準 ガイドライン</p>				

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017 年 10 月 23 日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
ン記載内容 (続き)	<p>count greater than or equal to 10,000 cells/cubic millimeter (mm³)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leukopenia with total W₃BC less than or equal to 4,500 cells/mm - Greater than 15 percent immature neutrophils (bands) noted on peripheral blood smear • 【Plus】 A chest radiograph showing the presence of new or progressive infiltrate(s) suggestive of bacterial pneumonia 	<ul style="list-style-type: none"> • Protocols may employ other scoring systems to select for a patient population that is severely ill (e.g. in whom the mortality rate is likely to exceed 10-20%). For example, the sequential organ failure assessment (SOFA) score, the multiple organ dysfunction score (MODS) and the acute physiology and chronic health evaluation score (APACHE II). 		<p>が認められない場合でも、10₆ CFU_{mL} 以上の菌量があれば原因菌と考えられる。臨床症状や炎症所見が乏しい場合には、10₆ CFU_{mL} 以上であっても原因菌とはみなさない。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10₆ CFU_{mL} 以下であっても、<i>Streptococcus pneumoniae</i> や <i>Haemophilus influenzae</i> などの場合は原因菌であることが多いので、塗抹鏡検の結果を精査することが重要である。
除外基準 Master protocol 案	提案なし (3 極で共通事項がないことから、新たに提案し合意を得るのは困難と判断。)			
除外基準 共通事項	なし			
除外基準 ガイドライン記載内容	<ul style="list-style-type: none"> • The following patients should be excluded from HABP/VABP clinical trials : <ul style="list-style-type: none"> - Patients who have known or suspected community-acquired bacterial pneumonia or viral pneumonia - Patients who have received effective antibacterial drug therapy for HABP/VABP for a continuous duration of more than 24 hours during the previous 72 hours (see section III.B.8., Prior Antibacterial Drug Therapy). 		<ul style="list-style-type: none"> • 他の領域の試験でも規定される一般的な除外基準に加えて、以下の基準を満たす患者を除外する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 閉塞性肺炎の既往のある患者。ただし、COPD の患者は除外しない。 2) 肺癌が主たる疾患の患者又は肺に転移性の悪性腫瘍がある患者 3) 嚢胞性線維症、AIDS、ニューモシスチス肺炎 (疑い例含む)、活動性肺結核 (疑い例も含む) の患者 4) 循環不全又は血圧維持に昇圧剤等を必要とし、適切な急速輸液をしているにもかかわらず、収縮期 	<ul style="list-style-type: none"> • 他の領域でも規定される一般的な除外基準に加え、以下の基準をみたく患者を除外する。 <ol style="list-style-type: none"> ① 閉塞性肺炎の既往のある患者。ただし、COPD の患者は除外しない。 ② 肺癌が主たる疾患の患者、あるいは肺に転移性の悪性腫瘍がある患者 ③ 嚢胞性線維症、AIDS、ニューモシスチス肺炎 (疑い例含む)、活動性肺結核 (疑い例も含む) の患者 ④ 循環不全あるいは血圧維持に昇圧剤などを必要とし、適切な急速輸液にもかかわらず、収縮期血圧が 2 時間以上 <90mmHg を示すようなショック状態
除外基準 ガイドライン記載内容	<ul style="list-style-type: none"> • Prior therapy can have important 			

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
(続き)	<p>consequences for a clinical trial. Specifically, prior antibacterial drug therapy could obscure true treatment differences between an investigational drug and the control drug, introducing bias toward a finding of no difference between treatment groups.</p> <ul style="list-style-type: none"> • However, a complete ban on all patients who have received prior antibacterial therapy also could have adverse consequences. Specifically, certain trial sites may decline to participate in the clinical trial because of concerns that trial treatment would not represent standard of care and would place patients at risk. 		<p>血圧が2時間以上<90mmHgを示すようなショック状態の患者</p> <p>5)重複感染があり、追加の全身的な治療を必要とする患者又はその疑いのある患者</p> <p>6)好中球数が<1,000/mm³のような好中球減少症の患者</p>	<p>の患者</p> <p>⑤重複感染があり、追加の全身的な治療を必要とする患者、あるいはその疑いのある患者</p> <p>⑥免疫抑制剤による慢性的な免疫抑制療法を受けている患者</p> <p>なお、ステロイドの全身投与を受けている患者(プレドニゾロンに換算して、1日10mgを超える投与)を組み入れる場合はステロイドの使用状況で層別解析を行うことが必要である。</p> <p>⑦好中球数が<1,000/mm³のような好中球減少症の患者</p>
評価時期 Master protocol 案	<p>On-therapy, end-of-therapy visits (at approximately 7 to 14 days following completion of antibacterial therapy) should be considered as evaluation timing. Day 28 can be added as needed.</p> <p>[投与中、投与終了時(投与終了7~14日後)。無作為化後28日目を加えてもよい。]</p>			
評価時期 共通事項	<ul style="list-style-type: none"> • On-therapy and end-of-therapy visits • Visits after completion of therapy <ul style="list-style-type: none"> - At approximately 7 to 14 days following completion of antibacterial therapy - Mortality should be assessed, including a mortality assessment at day 28. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoint: Clinical outcome at a TOC visit approximately 7-14 days after the last possible day of treatment • The secondary endpoints should include all-cause mortality (e.g. deaths that occur up to day 28 post-randomization) 	<ul style="list-style-type: none"> • 投与開始3日後 (Day 3) • 投与終了時 End of Treatment (投与終了日~7日後) • 治癒判定時 Test of Cure (投与終了7~10日後): 主要な評価時期とする 	<ul style="list-style-type: none"> •

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section 3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017 年 10 月 23 日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
<p>投与期間/評価時期/効果判定の時期 ガイドライン記載内容</p>	<p>10. Trial Procedures and Timing of Assessments より</p> <p>a. Entry visit At the entry visit, sponsors should collect baseline demographics, clinical information, sputum specimen for evaluation and culture, and baseline laboratory tests, as appropriate.</p> <p>b. On-therapy and end-of-therapy visits Patients should be evaluated during therapy and at the end of prescribed therapy. Clinical and laboratory assessments for safety should be performed as appropriate.</p> <p>c. Visits after completion of therapy At approximately 7 to 14 days following completion of antibacterial therapy, patients should be evaluated for continued clinical response or resolution of HABP/VABP, as well as safety evaluations. Mortality should be assessed, including a mortality assessment at day 28.</p>	<p>Primary analysis のセクションに次の記載あり</p> <p>Clinical outcome documented at a TOC visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 7-14 days after the last possible day of treatment would be an acceptable primary endpoint. The secondary endpoints should include all-cause mortality (e.g. deaths that occur up to day 28 post-randomization) and the proportions of patients that are discharged from hospital within a pre-specified post-randomization follow-up period.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 投与期間 <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗菌薬の特性に応じて設定すべき ・ 一般的には 7～14 日間 • 評価時期 <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外における臨床試験データとの整合性を考慮し、投与終了 7～10 日後の治癒判定 (Test of cure : TOC) を主要評価項目 (primary endpoint) とする。 ・ 投与開始 3 日後 (Day 3) : 治療の継続の可否を決定する。早期臨床効果を判定する場合には投与開始 3 日後の症状・徴候及び画像所見・臨床検査値等の改善を評価する。 ・ 投与終了時 End of Treatment (投与終了日～7 日後) : 投与終了時の有効性、安全性を評価する。試験中止又は治癒・改善によって規定の日数以内で治療を終了する際にも、この時期に実施する項目を観察する。 ・ 治癒判定時 Test of Cure (投与終了 7～10 日後) : 通常、肺炎では投与終了 7～10 日後に評価を行う。この時期を主要な評価時期とする。 	<ul style="list-style-type: none"> • 投与期間 <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗菌薬の特性に応じて設定すべき ・ 一般的には 7 日間。改善傾向がみられ、抗菌薬が有効に作用しつつあると判定される場合は最長 14 日間 ・ 臨床評価に用いることのできる最小期間については、開発する抗菌薬の特徴に従い決定する。 • 評価時期 <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価の判定時期は、従来は EOT (End of Treatment) であったが、FDA ガイダンス (2012 年当時) に従い TOC (Test of cure) とし、従来の EOT あるいは TOC の約 1～2 週間後の追跡調査評価などは抗菌薬の特長に応じて設定する。 ・ これまで用いられてきた“投与 3 日後評価 (早期薬効評価)”を残すこととした。 ・ 国際共同治験の場合と日本国内のみ実施する臨床試験の場合に分けて、評価時期と評価基準を設定 ・ 試験薬投与後 42～72 時間 ・ 治療終了時 (EOT : End of Treatment) ・ 治癒判定時 (TOC : Test of Cure) (試験薬投与終了後 5～10 日)

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
主要評価項目 Master protocol 案	Clinical outcome at TOC (approximately 7-14 days after the last possible day of treatment) [TOC (投与終了7~14日後)の臨床効果]			
主要評価項目 共通事項		Primary endpoint: Clinical outcome at a TOC visit approximately 7-14 days after the last possible day of treatment	投与終了7~10日後の治癒判定 (Test of cure: TOC)を主要評価項目 (primary endpoint) とする。	
主要評価項目 ガイドライン 記載内容	<ul style="list-style-type: none"> Before the introduction of antibacterial drug therapy, mortality rates among untreated patients who had pneumonia and comorbid conditions (e.g., patients older than 60 years of age) exceeded who had pneumonia and comorbid conditions (e.g., patients older than 60 years of age) exceeded rates among patients who did not receive effective antibacterial drug treatment also exceeded 50 rates among patients who did not receive effective antibacterial drug treatment also exceeded 50 the all-cause mortality rate was 52 percent). Sponsors should select one of the following two primary efficacy endpoints for clinical trials: <ul style="list-style-type: none"> A primary endpoint based on survival: all-cause mortality can be evaluated at a fixed time point at any time between day 14 and day 28 . A primary endpoint based on survival and no disease-related complications: 	Clinical outcome documented at a TOC visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 7-14 days after the last possible day of treatment would be an acceptable primary endpoint.	<ul style="list-style-type: none"> ※主要評価項目／副次評価項目などの記載はなし。評価方法として、臨床効果と微生物学的効果の記載あり 投与開始3日後の臨床効果： <ul style="list-style-type: none"> 投与開始前から3日後までの臨床症状、体温、CRP、及び胸部画像所見 (肺炎症例のみ)の推移をもとに、日本化学療法学会「RTI 臨床評価法 (第二版)」の臨床効果判定基準に準拠して判定する。 投与終了時の臨床効果 (End of treatment)： <ul style="list-style-type: none"> 投与開始前から投与終了時 (中止時)までの症状・所見、炎症所見、及び胸部画像 (肺炎症例のみ)の推移をもとに、日本化学療法学会「RTI 臨床評価法 (第二版)」の臨床効果判定基準に準拠して判定する。 治癒判定時の有効性評価 (Test of cure)： <ul style="list-style-type: none"> 通常、肺炎では投与終了7~10日後の治癒判定時の症状・所見の推移、再発・再燃の有無、代替抗菌薬治療の有無等をもとに、日本化 	<ul style="list-style-type: none"> 治癒判定 (TOC) (主要評価) <ul style="list-style-type: none"> ①治癒： <p>EOT時に、症状・所見・胸部画像が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療 (以下、後抗菌薬と略す)が不要であった場合</p> ②治癒せず： <p>症状・所見・胸部画像が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合</p> ③判定不能： <p>下記の基準のいずれかに該当する場合</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球またはCRPの悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合 c. 症状・所見の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬 (全身投与)が投与された場合

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
<p>主要評価項目 ガイドライン 記載内容 (続き)</p>	<p>all-cause mortality or disease-related complications (e.g., development of empyema; onset of acute respiratory distress syndrome; other complications) can be evaluated at a fixed time point at any time between day 14 and day 28. Sponsors should discuss with the FDA the disease-related complications in advance of trial initiation.</p> <ul style="list-style-type: none"> In general, the primary efficacy analysis should be based on a comparison of the proportions of patients achieving the primary endpoint at a fixed time point. 		<p>学療法学会「RTI 臨床評価法 (第二版)」の臨床効果判定基準に準拠して判定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 微生物学的効果： <ul style="list-style-type: none"> 治療開始前から投与終了時及び治癒判定時における原因菌の消長より、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準拠して微生物学的効果を判定する。 必ずしも一定量以上の菌数をもって原因菌と定義することは適切ではない。従って、前治療薬、患者の病態及び臨床経過等からも原因菌の決定に有益な情報を集め、総合的に判断する。 	<ul style="list-style-type: none"> 微生物学的効果： <ul style="list-style-type: none"> 微生物学的な視点から見た有効性の評価は、原則として抗菌薬投与終了時・治癒判定時における分離培養結果に基づく原因菌の消長から判断する。 微生物学的効果の判定基準として採用すべき項目を規定する必要がある。 推定される原因菌ごとに治療終了時 (EOT) および治癒判定時 (TOC)、必要に応じて追跡評価時 (LTFU : long-term follow up) に判定する。 生物統計の観点から微生物学的効果の判定は、「消失」、「推定消失」、「存続」、「推定存続」および「判定不能」で評価することが望ましい。 被験者ごとにも微生物学的効果を判定するが、この場合、複数菌感染も考慮し、必要に応じて「菌交代症」および「重複感染」などの判定を採用できる。

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017 年 10 月 23 日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
副次評価項目 Master protocol 案	Days spent in the hospital (無作為化後の入院日数)			
副次評価項目 共通事項	Days spent in the hospital	Proportions of patients that are discharged from hospital within a pre-specified post-randomization follow-up period		
副次評価項目 ガイドライン 記載内容	<ul style="list-style-type: none"> Secondary endpoints can include the following: (1) an assessment of resolution of signs and symptoms of HABP/VABP at approximately 7 to 14 days after the completion of antibacterial drug treatment; (2) days spent in the hospital; and (3) days spent on mechanical ventilation (for VABP and ventilated-HABP patients). 	The secondary endpoints should include all-cause mortality (e.g. deaths that occur up to day 28 post-randomization) and the proportions of patients that are discharged from hospital within a pre-specified post-randomization follow-up period.	<ul style="list-style-type: none"> 重症感染症や薬剤耐性菌による感染症に対する検討を行う場合は、副次評価項目 (secondary endpoint) から得られる情報が重要になることも少なくない。 	<ul style="list-style-type: none"> 治療終了時 (EOT) <ul style="list-style-type: none"> 有効: 下記の a.をみだし、さらに b.または c.のいずれかをみだし、残りの項目に悪化がない場合 <ul style="list-style-type: none"> a. 肺炎の症状・所見の消失あるいは改善 <ul style="list-style-type: none"> 発熱, 咳嗽, 喀痰 (量, 性状), 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音で判定する。 b. 胸部画像におけるすべての異常所見が消失あるいは最悪時からの改善 <ul style="list-style-type: none"> 陰影の拡がり と濃度を基準にして判定する。 c. 炎症所見が消失あるいは改善 <ul style="list-style-type: none"> WBC 9,000/mm³ 以下への改善もしくは CRP 最高値からの低下のいずれかをみだし、悪化した項目がないこと。 投与 3 日後評価 <ul style="list-style-type: none"> 投与 3 日後の臨床効果 (早期薬効評価) の有効例の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例 (4 日後以降の投与終了・継続とは無関係) とする。評価基準

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
副次評価項目 ガイドライン 記載内容 (続き)				は、EOT 評価と同じ評価基準を用いることとする。評価は「早期治療効果あり」、「早期治療効果なし」と表記する。
Comparative study の必要性 Master protocol 案	Non-inferiority study is acceptable. Open label non-controlled study should be acceptable. (非劣性試験も許容。非盲検非対照試験も受け入れることを考慮する。)			
Comparative study の必要性 共通事項	A showing of superiority to a control drug in the treatment of HABP/VABP is readily interpretable as evidence of effectiveness. Noninferiority trials are also interpretable and acceptable as evidence of effectiveness in the treatment of HABP/VABP.	Non-inferiority study designs are acceptable	非盲検非対照試験も許容 (比較試験の対象症例としては適さない重篤な患者や比較試験では収集が困難な希少疾患等)	
Comparative study の必要性 ガイドライン 記載内容	<p>A. General Considerations 3. Efficacy Considerations より</p> <ul style="list-style-type: none"> A showing of superiority to a control drug in the treatment of HABP/VABP is readily interpretable as evidence of effectiveness. Noninferiority trials are also interpretable and acceptable as evidence of effectiveness in the treatment of HABP/VABP (see the Appendix). A single adequate and well-controlled trial can provide evidence of effectiveness. Sponsors should 	<p>※ EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. (15December 2011) に記載され、疾患毎に記載されたものはなし。</p> <p>本 Addendum 2. Scope に次の記載あり。</p> <p>Indications for which non-inferiority study designs are acceptable</p> <p>This section considers five commonly sought indications that are supported by studies that demonstrate non-inferiority of the test regimen to an appropriate reference regimen.</p>	<p>第Ⅲ相試験における留意事項に以下の記載あり。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. ランダム化比較試験： 一般には、市中肺炎を対象に臨床推奨用法・用量を用いて、適切な対照薬との非劣性もしくは優越性を検証することが求められる。 ・対象となる呼吸器疾患が非定型肺炎のみ等の特殊な事情が無い限りは、統計学的に非劣性もしくは優越性を検証し得る症例数を設定することが必要である。 1.2.2. 非盲検非対照試験 (一般臨床試 	<p>※RTI 各疾患共通の第Ⅲ相臨床試験の項に以下の記載がある</p> <ul style="list-style-type: none"> (第Ⅲ相臨床試験では) 予定する適応症のうち代表的な疾患を対象とした既存抗菌薬との比較試験と、その他の呼吸器感染症を対象とした非対照試験が行われる。一般に、比較試験では市中肺炎を対象に臨床推奨用量を用いて適切な対照薬との非劣性もしくは優越性を検証することが求められる。

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
Comparative study の必要性 ガイドライン 記載内容 (続き)	discuss with the FDA the independent confirmation that would be used to support the findings from a single trial in HABP/VABP (e.g., the results of a trial in another infectious disease indication).		験) 比較試験の対象症例としては適さない重篤な患者や比較試験では収集が困難な希少疾患等も対象とし、より幅広い呼吸器感染症に対する有効性及び安全性を確認することを目的とする。重症例や難治例等を対象に高用量を用いた検討を行う場合も、この試験の中で行われることがある。非盲検非対称試験では薬効評価の指標となる対照薬が設定されていないため、対象とする呼吸器感染症に対する有効性の目安としての期待値を過去の臨床試験成績から個別に設定することが望ましい。	
Comparator	The active comparator drug should reflect the current standard of care for the treatment of HABP/VABP. When evaluating the current standard of care, we consider the recommendations by authoritative scientific bodies (e.g., American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America) based on clinical evidence and other reliable information that reflects current clinical practice.			
非劣性マージン Master protocol 案	Selection of a non-inferiority margin should be discussed with regulatory agencies. (非劣性マージンの設定は、試験開始前に規制当局に相談する)			
非劣性マージン 共通事項	なし			

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
非劣性マージン ガイドライン 記載内容	The historical data support the appropriateness of noninferiority trials for the HABP/VABP indication (see the Appendix). For example, using a survival endpoint, a noninferiority margin of 10 percent can be supported by the historical evidence, which supports a reduction in mortality by effective therapy of about 20 percent. A 10 percent noninferiority margin supports a preservation of a meaningful fraction of that effect. Sponsors should discuss with the FDA the selection of a noninferiority margin greater than 10 percent.	<ul style="list-style-type: none"> The suggested non-inferiority margin should not exceed -12.5% in studies confined to VAP or HAP or including both HAP and VAP patients. 	記載なし	<ul style="list-style-type: none"> 試験の仮説と解析の手法については、試験開始前に決定すること。試験の目的が投与群間に差があるとした場合には、その差を検出するための十分な検出力を有すること。
評価例数 Master protocol 案	Sample size should be discussed with regularly agencies. (症例数は規制当局と相談する。)			
評価例数 共通事項	なし			
評価例数 ガイドライン 記載内容	B. Specific Efficacy Trial Considerations 11. Statistical Considerations c. Sample size Considerations より c <ul style="list-style-type: none"> In one example of a sample size calculation, approximately 268 patients per group is estimated for the ITT analysis population based on the rate of all-cause mortality of 15 percent in the control group and a noninferiority margin of 10 percent. The trial will rule 		総論に次の記載あり。 3.1. 臨床試験 個々の試験における目標例数については、実施可能性等を考慮し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談した上で、設定することが推奨される。	<ul style="list-style-type: none"> 特に規定なし

臨床試験ガイドラインの比較表及び Master Protocol (HABP/VABP)

	FDA Guidance for Industry Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: DRAFT GUIDANCE (May 2014)	EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (24-October-2013) Section3.2.3 HAP and VAP	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (各論 4 呼吸器感染症) (2017年10月23日)	日本化学療法学会 RTI 臨床評価法 (第二版) (January 2012)
評価例数 (続き)	<p>out a greater than 10 percent inferiority of the investigational drug to control drug (an upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the difference in the rates of all-cause mortality of the control drug minus the investigational drug).</p> <p>A General Considerations 4. Safety Considerations より In general, we recommend a preapproval safety database of approximately 500 patients. If the same or greater dose and duration of therapy for treatment of HABP/VABP were used in clinical trials for other infectious disease indications, the safety information from those clinical trials can be part of the overall preapproval safety database. For new drugs that have an important clinical benefit compared to existing therapies, a smaller preapproval safety database may be sufficient. Sponsors should discuss with the FDA the appropriate size of the preapproval safety database during clinical development.</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
対象集団 : Master protocol (案)	<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 蜂巣炎、丹毒、外傷、熱傷、創感染、皮膚膿瘍とする。 <p>【対象菌種】:</p> <p><i>S. pyogenes</i>/レンサ球菌属、<i>S. aureus</i> (MRSA 含む)、大腸菌、<i>クレブシエラ</i>属、<i>エンテロバクター</i>属、<i>緑膿菌</i>、<i>バクテロイデス</i>属等/<i>グラム</i>陰性菌、<i>ペプトストレプトコッカス</i>とする。</p>			
対象集団 : 共通事項	<p>【対象疾患】: cellulitis/erysipelas (蜂巣炎/丹毒), wound infection (創感染), and major cutaneous abscess (皮膚膿瘍)</p> <p>【対象菌種】: <i>Streptococcus pyogenes</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> including methicillin-resistant <i>S. aureus</i>. Less common causes include other <i>Streptococcus</i> species, <i>Enterococcus faecalis</i>, or Gram-negative bacteria.</p>	<p>【対象疾患】: Acceptable types of infection for study include cellulitis (蜂巣炎), erysipelas (丹毒), wound infections (traumatic (熱傷) or post-surgical (術後)) and major abscesses.</p> <p>【対象菌種】:</p>	<p>【対象疾患】: 深在性皮膚感染症</p> <p>【対象菌種】: <i>ブドウ球菌</i>属、<i>レンサ球菌</i>属等</p>	<p>【対象疾患】: 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</p> <p>【対象菌種】: <i>ブドウ球菌</i>属、<i>大腸菌</i>、<i>クレブシエラ</i>属、<i>エンテロバクター</i>属、<i>緑膿菌</i>、<i>バクテロイデス</i>属等</p>
疾患の定義/対象集団 : ガイドライン記載内容	<p>BACKGROUND より</p> <p>Common bacterial pathogens causing ABSSSI are</p> <p>BACKGROUND より</p> <p>ABSSSI include cellulitis/erysipelas</p>	<p>Patient selection criteria より</p> <p>Acceptable types of infection for study include cellulitis (蜂巣炎), erysipelas (丹毒), wound infections (traumatic (熱傷) or post-surgical (術後)) and major abscesses. The</p>	<p>対象疾患 :</p> <p>深在性皮膚感染症</p> <p>対象菌種 :</p> <p><i>ブドウ球菌</i>属、<i>レンサ球菌</i>属等</p>	<p>対象疾患 :</p> <p>外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</p> <p>対象菌種 :</p> <p><i>ブドウ球菌</i>属、<i>大腸菌</i>、<i>クレブ</i></p>

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	<p>(蜂巣炎/丹毒), wound infection (創感染), and major cutaneous abscess (皮膚膿瘍) and have a minimum lesion surface area of approximately 75 cm².</p> <p>DEVELOPMENT PROGRAM/General Considerations/Definitions of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection より</p> <p>1) Cellulitis/erysipelas (蜂巣炎/丹毒) : A diffuse skin infection characterized by spreading areas of redness, edema, and/or induration</p> <p>2) Wound infection (創感染) : An infection characterized by purulent drainage from a wound with surrounding redness, edema, and/or induration</p> <p>3) Major cutaneous abscess (皮膚膿瘍) : An infection characterized by a collection of pus within the dermis or deeper that is accompanied by redness, edema, and/or induration.</p>	<p>extent of the infection should be documented, taking into account that the acute infection may surround a chronic lesion (e.g. a varicose ulcer) that will likely remain unchanged by systemic antibacterial therapy. A minimum area affected (e.g. area of erythema (紅斑), wound dimensions (創の大きさ)) or estimated size of abscess should be stated in the protocol. A minimum area affected (e.g. area of erythema, wound dimensions) or estimated size of abscess should be stated in the protocol.</p> <p>The proportion of patients enrolled with abscess should be limited (e.g. up to approximately 30% of the total patients) and the protocol should specify a time window within which drainage should occur.</p> <p>Patients should demonstrate a protocol-defined minimum number of signs and symptoms associated with an ongoing acute infectious process.</p>		<p>シエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等</p>

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
選択基準：Master protocol(案)	感染面積については、原則 FDA が規定する 72cm ² とするが、対象疾患毎に感染面積等を CSP に記載し対応することでも可とする。			
選択基準：共通事項	蜂巣炎、丹毒、創感染、皮膚膿瘍	蜂巣炎、丹毒、熱傷、術後創感染、皮膚膿瘍	蜂巣炎、丹毒	外傷、熱傷、創感染
選択基準：ガイドライン記載内容	<p>BACKGROUND より ABSSSI include cellulitis/erysipelas (蜂巣炎/丹毒), wound infection, and major cutaneous abscess (皮膚膿瘍) and have a minimum lesion surface area of approximately 75 cm².</p> <p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Clinical Trial Designs, Populations, and Entry Criteria より The clinical trial population for efficacy trials should include male and female patients with a mixture of the ABSSSI disease entities (e.g., cellulitis/erysipelas, wound infection, major cutaneous abscess) described in section III.A.1., Definitions of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. Because surgical incision</p>	<p>If patients with infected burns are to be enrolled the maximum extent and thickness should be specified in the inclusion criteria and the protocol should set a limit on the proportion of patients with burns that are enrolled. It is preferred that efficacy in patients with diabetic foot infections is evaluated in separate dedicated studies.</p>	<p>1) 発赤、腫脹、自発痛等の感染症状が明確な患者 2) 全身的な炎症所見「a.体温(腋窩温>37°C)、b.白血球(>正常値、<正常値)、c.CRP (>正常値)」の少なくとも 1 つを有する患者</p>	<p>局所所見 (a.発赤、b.自発痛/圧痛、c.波動、d.局所熱感、e.腫脹/硬結、f.排膿/浸出液) の 6 項目のうち、2 項目以上を認め、これに加え全身的な炎症所見「a.体温(腋窩温>37°C)、b.白血球(>正常値、<正常値)、c.CRP (>正常値)」の少なくとも 1 つを有する患者</p>

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	(切開) and drainage might influence treatment outcomes among patients with major cutaneous abscesses, patients with major cutaneous abscesses should not comprise (含む) more than 30 percent of the clinical trial population.			
除外基準 : Master protocol(案)	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄炎、(敗血症性) 関節炎、基礎疾患及び感染症が極めて重篤で抗菌薬の臨床評価に適さない場合、外科的および薬理学的管理を必要とする重篤な壊死感染症を有する患者は除外する。 ・FDA に従い併用薬使用例は除外する。 ・試験薬投与開始前に ABSSSI のために 24 時間以上の有効な抗菌薬を使用していた場合、その患者を除外する。 			
除外基準 : 共通事項	骨髄炎、敗血症性関節炎	骨髄炎、敗血症性関節炎、特定の外科的および薬理学的管理を必要とする重篤な壊死感染症を有する患者など	骨髄炎、関節炎、基礎疾患及び感染症が極めて重篤で抗菌薬の臨床評価に適さない場合 : 日本	

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
除外基準：ガイドライン記載内容	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/General Exclusion Criteria より Recommended general exclusion criteria include the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with medical conditions that would alter the interpretation (解釈) of a primary endpoint (e.g., patients with neutropenia) Patients with suspected or confirmed osteomyelitis (骨髄炎) Patients with suspected or confirmed septic arthritis (敗血症性関節炎) Patients who have received more than 24 hours of effective antibacterial drug therapy for treatment of the current episode of ABSSSI (see section III.B.4., Prior Antibacterial Drug Therapy) <p>Antibacterial Drug Therapy より Ideally, patients enrolled in an ABSSSI clinical trial would not have received prior antibacterial drug therapy because such therapy can have a number of potential</p>	<p>Patients with suspected (疑い) or confirmed (確認) osteomyelitis (骨髄炎) or septic arthritis (敗血症性関節炎) and those with severe necrotizing infections that require specific surgical and pharmacological management should be excluded.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 骨髄炎、感染性関節炎の合併 異物感染で抜去/除去されない場合 多発性感染性潰瘍 基礎疾患及び感染症が極めて重篤で抗菌薬の臨床評価に適さない場合 	

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	<p>consequences for a clinical trial. Prior antibacterial drug therapy could:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obscure any potential treatment differences between an investigational drug and control drug and therefore bias toward a finding of no difference (i.e., a bias toward noninferiority) Influence the evaluation of efficacy findings based on an endpoint earlier in therapy (48 to 72 hours) <p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Prior</p> <p>However, a complete ban on prior antibacterial therapy could have adverse consequences, including</p> <ul style="list-style-type: none"> Exclusion of all patients who received prompt administration of antibacterial drug therapy because of the severity of their disease could result in a patient population with lesser severity of illness and greater potential for spontaneous recovery; trial results could therefore be biased 			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	<p>toward a finding of no difference between treatment groups (i.e., a bias toward noninferiority)</p> <ul style="list-style-type: none"> Certain trial sites may not participate in the clinical trial because of concerns regarding standard-of-care treatment. <p>A pragmatic approach to these concerns is to: (1) encourage prompt enrollment procedures so that patients can receive the clinical trial treatment initially, with no need for other antibacterial drug therapy; and (2) allow enrollment of some patients who have received a single dose of a short-acting antibacterial drug within 24 hours of enrollment (e.g., ideally there would be few such patients, and they could be limited to 25 percent of the patient population). This would allow patients in the trial to receive prompt antibacterial drug therapy if that was clinically necessary, consistent with the standard of care. The results in the subgroup of patients (i.e., the majority of patients) who did not receive prior effective</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	<p>antibacterial drug therapy will be important to evaluate and the primary analysis can be stratified by prior therapy to assess the consistency of the results across the two subgroups (i.e., patients who received prior therapy and those who did not receive prior therapy).</p> <p>There are other circumstances in which patients who received prior antibacterial drug therapy can be eligible for clinical trial entry</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective documentation of clinical progression of ABSSSI while on antibacterial drug therapy (i.e., not by patient history alone) The patient received an antibacterial drug for surgical prophylaxis and subsequently develops ABSSSI <p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Concurrent Antibacterial Drug Therapy より Ideally, concurrent antibacterial drug</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	<p>therapy should be avoided. However, certain patients with ABSSSI could receive additional empirical antibacterial drug treatment, preferably treatment that has no overlapping antibacterial activity with the investigational drug. For example, a patient who has a new diagnosis of ABSSSI while in the hospital (e.g., wound infection) might require empirical antibacterial drug therapy that treats both Gram-positive and Gram-negative bacterial pathogens; such a patient could enroll in a trial for an investigational drug that has only Gram-positive antibacterial activity, provided that the concurrent empirical antibacterial drug for Gram-negative treatment does not have overlapping Gram-positive antibacterial activity with the investigational drug.</p> <p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Adjunctive Therapy より The following adjunctive therapy is often used in ABSSSI treatment:</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	<ul style="list-style-type: none"> ・ Daily dressing changes ・ Use of topical solutions including nonspecific antimicrobial drugs such as povidoneiodine ・ Debridement ・ Hyperbaric oxygen treatments ・ Surgical interventions planned at the initiation of treatment <p>Sponsors should specify which adjunctive therapies are to be permitted in the clinical trials. With proper blinding and randomization, both the investigational drug group and control group should have comparable use of these adjunctive therapies. Sponsors should analyze the clinical outcomes stratified by the presence or absence of adjunctive therapies (e.g., daily debridement). Topical treatments with specific antibacterial activity should not be used as adjunctive therapy in ABSSSI clinical trials.</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
評価時期 : Master protocol (案)	<ul style="list-style-type: none"> ・ TOC : 「治療終了から 7-14 日」と定義する ・ EOT : FDA が定義する「48-72h」と定義する 			
評価時期 : 共通事項	TOC:7-14 day	TOC: 7-14 day	TOC: 7-14 day	
投与期間/評価時期/効果判定の時期 : ガイドライン記載内容	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Efficacy Endpoints and Timing of Assessments より</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Primary efficacy endpoint of lesion response at 48 to 72 hours <p>Clinical response should be based on the percent reduction in the lesion size at 48 to 72 hours compared to baseline, measured in patients who did not receive rescue therapy and are alive. Secondary endpoint considerations</p> <p>Resolution of ABSSSI evaluated at 7 to 14 days after completion of therapy should be a secondary endpoint.</p>	<p>Primary analysis</p> <p>Clinical outcome documented at a test of cure (TOC) visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 7-14 days after the last day of treatment would be an acceptable primary endpoint.</p>	<p>投与期間・投与方法 :</p> <p>投与量、投与間隔、投与期間については、開発しようとする当該抗菌薬の特徴に従い決定する。原則として、少なくとも最初の 3 日間は当該抗菌薬を連続して投与した場合に治療効果の判定が可能となる。</p>	
	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Trial Procedures</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI) and Timing of Assessments より 【Entry visit】 At this visit, sponsors should collect appropriate demographic information, history and physical examination findings, lesion size measurements, microbiological specimens, and safety laboratory tests. 【On-therapy visit at approximately 48 to 72 hours】 At this visit, sponsors should evaluate the lesion size in the same manner as at the entry visit, as specified by the protocol. Safety and laboratory tests, as appropriate, should be evaluated. 【End-of-therapy visit】 At this visit, sponsors should evaluate the lesion size in the same manner as at the entry visit, as specified by the protocol. Safety and laboratory tests, as appropriate, should be evaluated. Assessment of whether discontinuation of antibacterial drug therapy is appropriate also can be made.	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			<table border="1"> <tr> <th>深在性皮膚感染症</th> <th>外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</th> </tr> <tr> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 3 日後 (day3) : 投与開始 3 日後の観察は、当該被験薬による治療継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、患者の病態を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する。 投与開始 7 日後 (day7) : 投与期間を 8 日以上に延長する場合は投与開始 7 日後に治療中の経過の観察を行う。 投与終了時 End of treatment (投与終了日～2 日後) : 投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善により規定よりも少ない日数で投与を終了する際にも、投与終了時に実施する項目を観察する。 治癒判定時 Test of cure (投与終了 7～14 日後) : この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。 </td> </tr> </table>	深在性皮膚感染症
深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染			
<ul style="list-style-type: none"> 投与開始 3 日後 (day3) : 投与開始 3 日後の観察は、当該被験薬による治療継続の可否を決定するために重要である。症状・徴候の改善が認められない場合には、患者の病態を十分に考慮し、臨床試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替える等、治験担当医師が適切に判断する。 投与開始 7 日後 (day7) : 投与期間を 8 日以上に延長する場合は投与開始 7 日後に治療中の経過の観察を行う。 投与終了時 End of treatment (投与終了日～2 日後) : 投与終了時の有効性及び安全性を評価する。なお、投与中止時又は治癒・改善により規定よりも少ない日数で投与を終了する際にも、投与終了時に実施する項目を観察する。 治癒判定時 Test of cure (投与終了 7～14 日後) : この時期に対象疾患が治癒したか否かを判定する。 				

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI) 【After-therapy visit】 This visit should correspond to a visit within a window of approximately 7 to 14 days after the last day of therapy. Sponsors should assess the maintenance of clinical response and any new safety effects or safety laboratory tests, as appropriate, at this visit. A day-28 all-cause mortality assessment is recommended.	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
主要評価項目：Master protocol(案)	・FDA が定義する「48-72h (EOT)」で主要評価項目を評価する。			
主要評価項目：共通事項	なし			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
主要評価項目：ガイドライン記載内容	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Efficacy Endpoints and Timing of Assessments より Primary efficacy endpoint of lesion response at 48 to 72 hours Clinical response should be based on the percent reduction in the lesion size at 48 to 72 hours compared to baseline, measured in patients who did not receive rescue therapy and are alive. A clinical response in a patient generally is defined as a percent reduction in lesion size greater than or equal to 20 percent compared to baseline.⁹ Alternative metrics of lesion response should be discussed with the FDA before initiation of clinical trials.</p>	<p>Primary analysis Clinical outcome documented at a test of cure (TOC) visit timed from randomization so that it occurs within a window of approximately 7-14 days after the last day of treatment would be an acceptable primary endpoint.</p>	<p>臨床効果： 1) 投与終了後時の臨床効果 (End of Treatment) 投与開始前から投与終了時・中止時までの各症状所見の推移をもとに判定する。 2) 治癒判定時の有効性評価 (Test of Cure) 治癒判定時に以下の基準により有効性判定を行う。</p>	

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
副次評価項目：Master protocol(案)	<ul style="list-style-type: none"> ・ FDA が定義する TOC（終了後 7-14 日）で副次評価項目を評価する。 ・ FDA が推奨する 28 日目の全原因死亡率も副次評価項目に含める。 ・ 細菌学的効果は副次評価項目として評価する。 			
副次評価項目：共通事項	なし			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
副次評価項目： ガイドライン記載内容	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/Efficacy Endpoints and Timing of Assessments より Resolution of ABSSSI evaluated at 7 to 14 days after completion of therapy should be a secondary endpoint.</p> <p>Refinement of the clinical outcome assessments in ABSSSI trials (e.g., lesion size measurements other than length times width) can be considered.¹⁰ In addition, symptoms, including pain, caused by ABSSSI can be important to evaluate.¹¹</p>		<p style="text-align: center;">定 義</p> <hr/> <p>治癒： 症状・徴候が消失あるいは改善し、以後対象疾患 (Cure) に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合</p> <hr/> <p>治癒せず： - 症状・徴候が存続あるいは悪化した場合 (Failure) - 対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合 - 対象疾患により死亡した場合</p> <hr/> <p>判定不能： - 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 - 症状・所見の消失あるいは改善が認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬（全身投与）が投与された場合</p> <hr/> <p>微生物学的効果： 投与開始前から投与終了時における原因菌の消長より、本ガイドラインの各論 15「微生物学的評価法」に準拠して判定する。</p>	
非劣性マージン： Master protocol(案)	・ 10%とする (FDA/EMA に従う)			
非劣勢マージン： 共通事項	10%	10%		

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
非劣勢マージン：ガイドライン記載内容	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/ Statistical Considerations より</p> <p>A noninferiority margin of 10 percent for the primary efficacy endpoint based on a reduction in lesion size at 48 to72 hours (defined in section III.B.7., Efficacy Endpoints and Timing of Assessments) is supported by the historical evidence (see the Appendix).¹² Sponsors should discuss the selection of a noninferiority margin with the FDA in advance of trial initiation, particularly for a proposed margin of greater than 10 percent or for a margin using an endpoint other than lesion response based on the reduction in lesion size (i.e., the proportion of patients achieving at least a 20 percent reduction in lesion size).</p>	<p>Primary analysis</p> <p>The suggested non-inferiority margin is -10%.</p>	記載なし	
評価例数：Master protocol(案)	<p>以下については調整が必要： 【評価例数】 ・ FDA が推奨する約 700 人以上の患者の前承認安全データベースの取得を許容するかどうか（EMA/日本記載なし） ・ FDA が推奨する Ph2 終了後 60 日以内に小児集団における薬物開発について検討する点を許容するかどうか（EMA/日本記載なし）</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
評価例数：共通事項	なし			
評価例数：ガイドライン記載内容	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/Specific Efficacy Trial Considerations/ Statistical Considerations より</p> <p>An estimate of the sample size for a noninferiority trial with 1:1 randomization is approximately 310 patients per arm based on the following assumptions: (1) the noninferiority margin is selected at 10 percent; (2) the type I error is 0.05; (3) the type II error is 0.10 (90 percent power); and (4) 80 percent of patients achieve clinical success with the comparator drug.</p> <p>Safety Considerations :</p> <p>In general, we recommend a preapproval safety database of approximately 700 patients or more. If the same or greater dose and duration of therapy for the treatment of ABSSSI were used in clinical trials for other infectious disease indications, the safety information from those</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	<p>clinical trials can be part of the overall preapproval safety database. For new drugs that have an important clinical benefit compared to existing therapies, depending on the benefit demonstrated, a smaller preapproval safety database may be appropriate. Sponsors should discuss the appropriate size of the preapproval safety database with the FDA during clinical development.</p> <p>Specific Populations : Sponsors should discuss drug development in the pediatric populations as early as is feasible. The Pediatric Research Equity Act (PREA), as amended by the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, states that initial plans for the conduct of pediatric studies (referred to as an initial pediatric study plan) shall be submitted to the FDA before the date on which required pediatric assessments are submitted under PREA and no later than: (1) 60 days after the end-of-phase 2 meeting; or (2) such other time as</p>			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	may be agreed upon by the Secretary and the applicant. ¹³ In most situations, the course of the disease and the effects of therapy for ABSSSI are sufficiently similar in the adult and pediatric populations. Accordingly, under those circumstances, adult efficacy findings for drugs to treat ABSSSI may be extrapolated to the pediatric population. Pharmacokinetic (PK) and safety studies should be conducted to determine dosing in the pediatric population that provides exposure similar to exposure that is effective in adults and safety information at the identified dose(s). Drug development programs should include a sufficient number of geriatric patients (e.g., older than 65 years of age and older than 75 years of age) to characterize safety and efficacy in this population. ¹⁴			
Comparative study の必要性 : Master protocol (案)	PMDA に意向を確認する。			

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
Comparative study の必要性：共通事項	なし			
Comparative study の必要性：ガイドライン記載内容	<p>DEVELOPMENT PROGRAM/General Considerations/Efficacy Considerations より</p> <p>Noninferiority trials are interpretable and acceptable to support approval of a drug for an indication of the treatment of ABSSSI. A showing of superiority to an effective control is also readily interpretable and would be acceptable.</p> <p>If an indication for the treatment of ABSSSI is the sole indication for which the drug has been, or is being, developed, then two adequate and well-controlled trials generally are recommended to provide evidence of effectiveness. A single adequate and well-controlled trial supported by other independent evidence, such as a trial in another infectious disease indication (e.g., treatment of community-acquired bacterial pneumonia), could also provide</p>	<p>EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. (15December 2011)に記載され、疾患毎に記載されたものはなし。</p>		

臨床試験ガイドライン（皮膚軟部組織感染症/SSSI）比較表

	FDA ガイダンス (Oct. 2013)	EMA Guideline (Addendum ; Oct.2013)	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け 薬生薬審発 1023 号第 3 号)	
ターゲット	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	Skin and soft tissue infections (SSTI)	皮膚科領域感染症	
			深在性皮膚感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
	evidence of effectiveness in the treatment of ABSSSI. ⁸ Sponsors should discuss with the FDA other independent confirmation that would be used to support the findings from a single trial in ABSSSI.			

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 慶応義塾大学 薬学部 教授
- 三鴨 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)