

日本化学療法学会
抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 中間報告
(ドラフト_v.0.2_090318 版)
「臨床検査値に関する安全性評価基準」

日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会

委員長

渡辺 彰 (東北大学加齢医学研究所)

委員

徳江 豊 (群馬大学医学部感染制御部)

青木 信樹 (信楽園病院)

松本 哲朗 (産業医科大学泌尿器科)

柳原 克紀 (長崎大学第二内科)

比嘉 太 (琉球大学医学部第一内科)

長島 正人 (ファイザー株式会社)

有安 まり (塩野義製薬株式会社)

津下 宏之 (第一三共株式会社)

藤巻 一雄 (富山化学工業株式会社)

田口 賢治 (富山化学工業株式会社)

笹川 裕次 (明治製菓株式会社)

松本 正人 (明治製菓株式会社)

山本 典史 (サノフィ・アベンティス株式会社)

松岡ひろみ (第一三共株式会社)

顧問

國井 乙彦 (帝京大学元教授)

柴 孝也 (東京慈恵会医科大学)

抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 これまでの経緯

第1回委員会 2006年5月19日	本委員会の目的および当面の目標、現状の問題点の整理、ならびに今後の作業計画についての討議・決定
第2回委員会 2006年10月17日	第1回委員会で決定された方針に従い、現行化療基準以外に公表されている国内外の安全性評価基準に関する調査結果について情報共有、ならびに今後の方針決定
製薬企業委員による分科会 2006年11月9日	各社保有の臨床試験データの集計方針についての協議・決定
第3回委員会 2007年1月25日	集計結果の分析、今後の課題および問題点の抽出
第4回委員会 2007年6月1日	臨床検査値に関する安全性評価の方向性の決定および今後の検討内容の決定
第5回委員会 2007年12月7日	未検討項目についての方針検討
第6回委員会 2009年4月14日	臨床検査値に関する安全性基準の最終化および中間報告についての協議

I. はじめに

抗微生物薬に関する現行の副作用判定基準¹⁾ (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告, 1991年版ならびに1995年追補版: 以下, 「現行化療基準」という) が制定された1991年以降, わが国では治験環境の変化とともに, 治験薬の安全性評価への考え方が変化してきた。現在では, 多くの製薬企業において, 臨床試験の効率化を図るため, 外国臨床試験データの積極的な活用あるいは国際共同治験が展開されるようになり, 個々の臨床試験あるいは各製薬企業において独自の安全性評価基準を設定している状況も見受けられる。わが国の臨床試験を取り巻く環境整備が進み, 特に新GCP施行およびICHのE2Aにより治験責任医師, 治験協力者, 治験依頼者の治験に対する意識が高まり, 軽微な有害事象であっても以前より注意深く観察され, あらかじめ設定された基準に従って評価が行われるようになってきている。このような状況から, わが国の臨床試験における有害事象発現率は, 新GCP施行以前に比べて高くなっていると考えられる。

一方, 臨床試験における安全性評価に対する各製薬企業の取り組みに目を向けると, 主に内資系製薬企業では, 現

行化療基準を基本としながらこれを対象疾患の特性に応じて一部修正しながら活用している。現行化療基準は、抗微生物薬以外の領域の臨床試験でも広く引用されており、わが国の臨床試験での安全性評価方法はある程度統一化されてきたものの、個々項目の評価では諸外国の基準と擦り合わない部分も生じている。一方で、外資系製薬企業では海外本社の統一基準を取り入れたり、独自の基準を設けている場合が多いことがうかがえる。

このような状況をふまえ、グローバルな視点も加味した基準の最適化を図るために、現行基準を見直すことは急務であると考えられた。まずは、臨床検査値異常変動の考え方について、これまで蓄積された臨床試験データを詳細に分析し、その結果を基に評価方法に関する本委員会の考え方をまとめたので以下に報告する。

なお、本基準は感染症治療を目的とした抗微生物薬開発における臨床試験の安全性評価の概括的な指針を示したものであり、各製薬企業においては、今後実施する臨床試験への適用や、社内統一基準の策定等に本基準を参考とされることを願いたい。

II. 本委員会での基準策定方針

臨床試験における安全性評価は、広義に捉えれば臨床検査値異常のみならず、症状・所見を含めた安全性情報が対象となる。安全性評価で取り扱う症状・所見は、専門領域を跨ぐ多岐にわたる情報であり、その取り扱いを決定することは困難が予想されたことから、まずは臨床検査値の評価基準の見直し作業を完了させ、その後有害症状評価基準について検討することとした。

以下の手順で臨床検査値の評価基準を策定した。

- ①国内外で公表されている安全性評価基準に関する調査を行う。
- ②国内外の臨床試験における安全性評価方法の現状確認と問題点を抽出する。
- ③製薬企業保有の抗微生物薬臨床試験データについて、すでに公表されている基準を参考に集計し、現在用いられている化学療法学会・副作用判定基準による評価の問題点、相違点を抽出する。
- ④外国臨床試験の成績や国際共同治験における評価にも適用可能な基準を策定する。

III. 検討結果

1. 国内外の安全性評価基準についての調査結果の要約(本学会・副作用判定基準以外の安全性評価基準に関する調査)

1) わが国の状況

わが国の抗微生物薬以外の領域(循環器用薬、抗アレルギー薬、抗精神病薬、抗悪性腫瘍薬など)の臨床試験で用いられている安全性評価基準について調査した結果、多くの領域で現行化療基準が引用されていることが判明したが、唯一、抗悪性腫瘍薬については「有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」²⁾(以下、「CTCAE」という)が使用されている状況であった。

CTCAEは、抗悪性腫瘍薬の臨床試験における安全性のデータを、国境を超えて比較できるように相互利用を主な目的とし、米国 National Cancer Institute (NCI) 主導で WHO 効果判定基準の一つとして作成された。なお、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」³⁾(以下、「医薬品等重篤度分類基準」という)の重篤度分類も、NCI-Common Toxicity Criteria 初版やこれに基づいて日本癌治療学会が改変した「癌治療学会副作用判定規準(1982年)」を一部参考として、分野ごとに数人の専門家から意見を聴取して作成されている。CTCAEは、有害事象の発生に関する責任、過失の有無、因果関係の評価を目的とするものではなく、それぞれの有害事象の用語とその重症度(Grade)に関する定義を示したものである。本基準では、現行化療基準では定義していない疾患や症状についても詳細に定義し、また、その重症度についてもあわせて規定している。すなわち、重症度判定に関して、現行化療基準では、症状の内容いかんを問わず治験薬の投与状況(継続・終了、中止)や有害事象に対する処置の有無で重症度を判定することを基本としているのに対し、CTCAEでは、個々の症状に対して重症度判定基準が詳細に規定されている。

2) 海外の状況

抗微生物薬の薬効評価における安全性評価基準について、欧米の規制当局が公表している基準を中心に調査したが、抗微生物薬を対象とした基準は検索できなかった。さらに領域に関係なく安全性評価基準を検索した結果、多くのグローバル企業は、Laboratory abnormality criteria について 1990 年頃から各社独自の基準を設けているようである。

3) 現状の問題点

わが国において、外資系製薬企業は、海外本社で策定されている独自の基準を用いる場合が多く、一方、内資系製薬企業では、このような独自の基準はほとんど策定されていないのが実状と思われる。昨今、医薬品の世界同時開発が展開されるようになり、海外と相互利用できる安全性評価基準の必要性が認識されるようになってきた。しかし、

そのような基準 (Safety standard) がないことが、国内外を跨ぐ臨床試験の安全性成績を評価・統合するうえで障壁にもなっていると思われる。

以上のように、わが国の臨床試験における安全性評価は、大きく外資系製薬企業と内資系製薬企業で対応が異なり、独自の統一基準を使用していない企業の多くは、現行化療基準を準用していることが判明した。また、現行化療基準の準用においても、治験薬で生じた有害な身体症状・所見の評価のみならず、臨床検査値異常変動の評価に関しても往々にして治験担当医師の主観に大きく左右されることがあり、現行化療基準は、評価の統一性、客観性という点で少なからず問題が残っていることも明らかになった。

以上をふまえ、外国臨床試験で得られた成績と比較検討、統合集計ができる基準として現行化療基準を見直し、新たな基準として制定することの必要性和緊急性が再確認された。

4) 現行化療基準と CTCAE との差異

本委員会では、国際的な基準である CTCAE を用いて現行化療基準との比較を試みることにした。

表 1 に主に現行化療基準に規定されている各臨床検査項目について、CTCAE との差異を示す。この比較では現行化療基準に最も近い CTCAE の Grade 2 を引用した。

現行化療基準と CTCAE Grade 2 の基準比較において、特に表中の太枠で示した項目で大きな違いが認められた。

表 1. 現行化療基準と CTCAE との差異

	現行化療基準	CTCAE Grade 2
赤血球数	男：350万/mm ³ 未満 女：320万/mm ³ 未満	規定なし
ヘモグロビン量	10 g/dL 未満	8- < 10 g/dL
ヘマトクリット値	男：35% 未満, 女：30% 未満	規定なし
白血球数	3,000/mm ³ 未満	2,000- < 3,000/mm ³
好塩基球数	規定なし	規定なし
好酸球数	500/mm ³ 以上, あるいは 10% 以上	規定なし
好中球数	規定なし	1,000- < 1,500/mm ³
リンパ球数	規定なし	500- < 800/mm ³
単球数	規定なし	規定なし
血小板数	10万/mm ³ 未満	5万- < 7.5万/mm ³
AST (GOT)	正常→異常：基準値上限の 120% 以上 異常→異常：前値の 200% 以上	基準値上限の >2.5-5 倍
ALT (GPT)		
ALP		
γ-GTP		規定なし
LAP		
LDH		基準値上限の >1.5-3 倍
総ビリルビン		>300-400 mg/dL
総コレステロール		基準値上限の >2.5-5 倍
中性脂肪		基準値上限の >1.5-3 倍
CK		規定なし
血清クレアチニン		規定なし
BUN		規定なし
Na		低下：125 mEq/L 以下 上昇：155 mEq/L 以上
K	低下：3.2 mEq/L 以下 上昇：5.5 mEq/L 以上	低下：2.5- < 3.0 mEq/L 上昇：>5.5-6.0 mEq/L
Cl	低下：96 mEq/L 以下 上昇：115 mEq/L 以上	規定なし
血糖	規定なし	低下：40- < 55 mg/dL 上昇：>160-250 mg/dL
尿蛋白, 尿糖	2段階以上の変動 (±を含む)	規定なし

2. 臨床検査値に関する分析

前項の調査結果を受けて、医薬品等重篤度分類基準やCTCAEに規定された検査値の区分を用いて、過去にわが国で実施された臨床試験で蓄積された臨床検査値データを用いてその推移を層別集計し、その内容を分析した。

1) 集計概要

- ・集計対象は大規模かつ多くの臨床試験が行われてきた呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした臨床試験データとし、これら疾患領域別の変動分布も比較することとした。
- ・上記集計対象に該当する5社10剤（うち、注射3剤）の計4,205例について、各項目ごとに臨床検査値の変動が評価可能な症例を集計した。
- ・臨床検査値の集計区分は主にCTCAEに従ったが、現行化療基準との比較を試みるため、一部項目では現行化療基準の区分をグレードに加えて集計した。
- ・集計対象とした臨床検査項目は以下のとおり。
赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、CK、血清クレアチニン、BUN、Na、K、血糖、尿蛋白、尿糖
- ・集計表の概要：各項目の集計表は下記のA表およびB表で示した。なお、それぞれの表の見方は以下のとおりである。

2) 集計結果概要

臨床検査項目ごとに集計結果の概要を以下に示す。なお、すべての項目について呼吸器感染症と尿路感染症に層別し、疾患特性による変動分布の違いについても検討したが、特に違いが認められた項目以外は全体集計結果の概要のみを解説する。また、注射剤3剤を含む5社10剤の臨床試験データを集計したが、薬剤の系統や剤型による臨床検査

【A表 変動の分布】

○枠内は「投与前値」→「投与期間中の最高あるいは最低値」に変動した症例の分布（症例数と構成比率）

項目名	投与期間中の最低検査値										合計		
	基準値範囲内		1		2		3		4		例数	%	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%			
投与前値													
	基準値範囲内												
1	A-<LLN												
2	B-<A												
3	C-<B												
4	<C												
合計													

例：投与前・基準値範囲内から投与期間中に「A-<LLN」に変動した症例数

なお、各表中の区分に示したLLNは施設基準下限、ULNは施設基準上限である。

集計区分
CTCAEで示された区分（Grade区分）
CTCAEに規定がない場合はそれぞれ設定した区分（数値区分）

【B表 有害事象と判定された変動の分布】

項目名	投与期間中の最低検査値										合計		
	基準値範囲内		1		2		3		4		例数	%	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%			
投与前値													
	基準値範囲内												
1	A-<LLN												
2	B-<A												
3	C-<B												
4	<C												
合計													

上記A表の分布で示された症例数のうち、有害事象と判定された症例数、有害事象としての採用率を示した

有害事象発現件数

値の変動分布に大きな違いを認めなかった。

なお、CTCAEに規定されていない項目については、他の関連項目の集計から類推できると考えられるヘマトクリット値、LAP、LDH、直接ビリルビンおよびCl、被験者背景による影響が大きく集計方針決定が困難であった好塩球数、好酸球数および単球数については、特に集計を行わなかった。

(1) 赤血球数

赤血球数については、CTCAEには規定が設定されていなかったため、現行化療基準で異常値と定められた350万/mm³をもとに50万/mm³区切りで層別し検討した。変動の分布と有害事象と判定された変動の分布を表2および3に示す。なお、呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いは認められず、男性350万/mm³、女性320万/mm³を基点とする個別集計でも変動の分布状況、有害事象とされた変動分布状況に大きな差は認めなかった。

【分析結果と基準設定方針（赤血球数）】

現行化療基準による評価では、区分2以上となった場合を有害事象として取りあげるケースはまれであった。現行化療基準で規定している「正⇒異：前値の20%以上の変動、異⇒異：前値の2倍以上の変動」を目安とした推移の指標も参考に評価していると思われるが、基準値範囲内⇒基準値範囲内であっても有害事象とされているケースもみられた。

今回の集計では、特に投与開始前に施設基準下限値を下回っていた症例（表中太線以下）では悪化変動した場合（表中網掛け部分）であっても有害事象とされていなかった。これは、おそらく投与開始前から貧血状態であることを主な理由として有害事象として取りあげられなかったと考えられる。赤血球数については、他の参考とすべき基準としては「医薬品等重篤度分類基準」で規定されており、350万/mm³未満～300万/mm³以上がグレード1として区分されている。これをふまえ、少なくとも今回の集計区分2以上（350万/mm³未満）に悪化変動したものを赤血球数減少と捉えることで評価の統一性が図られると考え、現行化療基準で設定されている350万/mm³未満に変動した場合を有害事象とするか否かの目安とすることが妥当であると判断した。

(2) ヘモグロビン量

ヘモグロビン量については、CTCAEで層別した（表4、5）。ヘモグロビン量についても、赤血球数と同様に、呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いはなかった。現行化療基準により有害事象として取りあげている状況は赤血球数の集計結果と同様であった。

表2. 赤血球数変動の分布（2,945例）

赤血球数		投与期間中の最低検査値										合計	
		基準値範囲内		1		2		3		4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与 前 値	基準値範囲内	1,934	65.7	212	7.2	31	1.1	1	0.0			2,178	74.0
	1 350万/mm ³ -<LLN	109	3.7	389	13.2	61	2.1	1	0.0			560	19.0
	2 300万/mm ³ -<350万/mm ³	7	0.2	33	1.1	104	3.5	16	0.5	1	0.0	161	5.5
	3 250万/mm ³ -<300万/mm ³			2	0.1	11	0.4	24	0.8	6	0.2	43	1.5
	4 <250万/mm ³							2	0.1	1	0.0	3	0.1
合計		2,050	69.6	636	21.6	207	7.0	44	1.5	8	0.3	2,945	100

表3. 有害事象と判定された赤血球数変動の分布（2,945例中12例：0.4%）

赤血球数		投与期間中の最低検査値										合計
		基準値範囲内		1		2		3		4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与 前 値	基準値範囲内	2	0.1	7	3.3	1	3.2	1	100			11
	1 350万/mm ³ -<LLN			1	0.3							1
	2 300万/mm ³ -<350万/mm ³											0
	3 250万/mm ³ -<300万/mm ³											0
	4 <250万/mm ³											0
合計		2	0.1	8	1.3	1	0.5	1	2.3	0	0.0	12

表 4. ヘモグロビン量変動の分布 (2,949 例)

ヘモグロビン量		投与期間中の最低検査値										合計	
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	1,807	61.3	244	8.3	12	0.4					2,063	70.0
	Grade 1	10 g/dL < LLN	102	3.5	630	21.4	41	1.4	1	0.0		774	26.2
	Grade 2	8 g/dL < 10 g/dL	2	0.1	23	0.8	66	2.2	8	0.3		99	3.4
	Grade 3	6.5 g/dL < 8 g/dL			1	0.0	2	0.1	9	0.3		12	0.4
	Grade 4	< 6.5 g/dL					1	0.0				1	0.0
合計		1,911	64.8	898	30.5	122	4.1	18	0.6	0	0.0	2,949	100

表 5. 有害事象と判定されたヘモグロビン量変動の分布 (2,949 例中 13 例 : 0.4%)

ヘモグロビン量		投与期間中の最低検査値										合計
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内	1	0.1	7	2.9	1	8.3					9
	Grade 1	10 g/dL < LLN	1	1.0	3	0.5						4
	Grade 2	8 g/dL < 10 g/dL										0
	Grade 3	6.5 g/dL < 8 g/dL										0
	Grade 4	< 6.5 g/dL										0
合計		2	0.1	10	1.1	1	0.8	0	0.0	0	—	13

表 6. 白血球数変動の分布 (4,202 例)

白血球数		投与期間中の最低検査値										合計	
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	3,932	93.6	153	3.6	46	1.1	4	0.1			4,135	98.4
	Grade 1	3,000/mm ³ < LLN	19	0.5	26	0.6	5	0.1				50	1.2
	Grade 2	2,000/mm ³ < 3,000/mm ³	4	0.1	1	0.0	7	0.2	2	0.0		14	0.3
	Grade 3	1,000/mm ³ < 2,000/mm ³	1	0.0								1	0.0
	Grade 4	< 1,000/mm ³								2	0.0	2	0.0
合計		3,956	94.1	180	4.3	58	1.4	6	0.1	2	0.0	4,202	100

表 7. 有害事象と判定された白血球数変動の分布 (4,202 例中 54 例 : 1.3%)

白血球数		投与期間中の最低検査値										合計
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内	18	0.5	3	2.0	28	60.9	3	75.0			52
	Grade 1	3,000/mm ³ < LLN					2	40.0				2
	Grade 2	2,000/mm ³ < 3,000/mm ³										0
	Grade 3	1,000/mm ³ < 2,000/mm ³										0
	Grade 4	< 1,000/mm ³										0
合計		18	0.5	3	1.7	30	51.7	3	50.0	0	0.0	54

【分析結果と基準設定方針 (ヘモグロビン量)】

ヘモグロビン量に関しても赤血球数の集計と同様の傾向であった。ヘモグロビン量についての他の参考とすべき基準としては「医薬品等重篤度分類基準」で規定されており、11 g/dL 未満~9.5 g/dL 以上をグレード 1 として区分されている。これらの基準は、現行化療基準と同じであり、少なくとも Grade 2 以上 (10 g/dL 未満) に悪化変動したものの

表 8. 好中球数変動の分布 (3,113 例)

好中球数		投与期間中の最低検査値										合計	
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	2,989	96.0	29	0.9	50	1.6	18	0.6	3	0.1	3,089	99.2
	Grade 1	1,500/mm ³ -<LLN	3	0.1	5	0.2			1	0.0		9	0.3
	Grade 2	1,000/mm ³ -<1,500/mm ³	5	0.2			5	0.2	1	0.0		11	0.4
	Grade 3	500/mm ³ -<1,000/mm ³	2	0.1								2	0.1
	Grade 4	<500/mm ³									2	0.1	2
合計		2,999	96.3	34	1.1	55	1.8	20	0.6	5	0.2	3,113	100

表 9. 有害事象と判定された好中球数変動の分布 (3,113 例中 10 例 : 0.3%)

好中球数		投与期間中の最低検査値										合計
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内	3	0.1			3	6.0	3	16.7	1	33.3	10
	Grade 1	1,500/mm ³ -<LLN										0
	Grade 2	1,000/mm ³ -<1,500/mm ³										0
	Grade 3	500/mm ³ -<1,000/mm ³										0
	Grade 4	<500/mm ³										0
合計		3	0.1	0	0.0	3	5.5	3	15.0	1	20.0	10

表 10. リンパ球数変動の分布 (2,090 例)

リンパ球数		投与期間中の最低検査値										合計		
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
投与前値	基準値範囲内	1,862	89.1	16	0.8	26	1.2	9	0.4	1	0.0	1,914	91.6	
	Grade 1	800/mm ³ -<LLN	30	1.4	21	1.0	4	0.2	1	0.0		56	2.7	
	Grade 2	500/mm ³ -<800/mm ³	63	3.0	4	0.2	9	0.4	4	0.2		80	3.8	
	Grade 3	200/mm ³ -<500/mm ³	16	0.8	2	0.1	8	0.4	11	0.5	1	0.0	38	1.8
	Grade 4	<200/mm ³									2	0.1	2	0.1
合計		1,971	94.3	43	2.1	47	2.2	25	1.2	4	0.2	2,090	100	

表 11. 有害事象と判定されたリンパ球数変動の分布 (2,090 例中 14 例 : 0.7%)

リンパ球数		投与期間中の最低検査値										合計
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内	11	0.6					2	22.2			13
	Grade 1	800/mm ³ -<LLN										0
	Grade 2	500/mm ³ -<800/mm ³	1	1.6								1
	Grade 3	200/mm ³ -<500/mm ³										0
	Grade 4	<200/mm ³										0
合計		12	0.6	0	0.0	0	0.0	2	8.0	0	0.0	14

をヘモグロビン量減少と捉えることで評価の統一性が図られると考え、現行化療基準で設定されている 10 g/dL 未満に変動した場合を有害事象とするか否かの目安とすることが妥当であると判断した。

(3) 白血球数, 好中球数

白血球数については, CTCAE により 3,000/mm³ を基点に 1,000/mm³ 区切りで層別し検討した(表 6, 7)。また, 好

表 12. 血小板数変動（減少）の分布（4,163 例）

血小板数		投与期間中の最低検査値												合計	
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	3,949	94.9	28	0.7	8	0.2	2	0.0	1	0.0			3,988	95.8
	Grade 1A	10万/mm ³ <-<LLN	83	2.0	47	1.1	5	0.1	2	0.0				137	3.3
	Grade 1B	7.5万/mm ³ -10万/mm ³	11	0.3	4	0.1	9	0.2	1	0.0				25	0.6
	Grade 2	5万/mm ³ -<7.5万/mm ³	1	0.0	1	0.0			7	0.2	1	0.0		10	0.2
	Grade 3	2.5万/mm ³ -<5万/mm ³	1	0.0					1	0.0	1	0.0		3	0.1
	Grade 4	<2.5万/mm ³												0	0.0
合計		4,045	97.2	80	1.9	22	0.5	13	0.3	3	0.1	0	0.0	4,163	100

表 13. 有害事象と判定された血小板数変動（減少）の分布（4,163 例中 36 例：0.9%）

血小板数		投与期間中の最低検査値												合計
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内	23	0.6	4	14.3	3	37.5	1	50.0	1	100			32
	Grade 1A	10万/mm ³ <-<LLN					3	60.0	1	50.0				4
	Grade 1B	7.5万/mm ³ -10万/mm ³												0
	Grade 2	5万/mm ³ -<7.5万/mm ³												0
	Grade 3	2.5万/mm ³ -<5万/mm ³												0
	Grade 4	<2.5万/mm ³												0
合計		23	0.6	4	5.0	6	27.3	2	15.4	1	33.3	0	—	36

表 14. 血小板数変動（増加）の分布（2,762 例）

血小板数		投与期間中の最高検査値												合計		
		基準値範囲内		1		2		3		4		5				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
投与前値	基準値範囲内	2,163	78.3	155	5.6	148	5.4	32	1.2	4	0.1	3	0.1	2,505	90.7	
	1	>ULN-<40万/mm ³	36	1.3	40	1.4	33	1.2	13	0.5	2	0.1			124	4.5
	2	40万/mm ³ -<50万/mm ³	14	0.5	17	0.6	50	1.8	14	0.5	5	0.2	2	0.1	102	3.7
	3	50万/mm ³ -<60万/mm ³	3	0.1			8	0.3	6	0.2	5	0.2	2	0.1	24	0.9
	4	60万/mm ³ -<70万/mm ³							1	0.0	2	0.1	3	0.1	6	0.2
	5	70万/mm ³ -	1	0.0											1	0.0
合計		2,217	80.3	212	7.7	239	8.7	66	2.4	18	0.7	10	0.4	2,762	100	

表 15. 有害事象と判定された血小板数変動（増加）の分布（2,762 例中 30 例：1.1%）

血小板数		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		1		2		3		4		5		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内	6	0.3	11	7.1	8	5.4	1	3.1	2	50.0	1	33.3	29
	1	>ULN-<40万/mm ³												0
	2	40万/mm ³ -<50万/mm ³	1	7.1										1
	3	50万/mm ³ -<60万/mm ³												0
	4	60万/mm ³ -<70万/mm ³												0
	5	70万/mm ³ -												0
合計		7	0.3	11	5.2	8	3.3	1	1.5	2	11.1	1	10.0	30

表 16. AST (GOT) 変動の分布【全体 (4,205 例)】

AST (GOT)		投与期間中の最高検査値												合計		
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
投与 前値	基準値範囲内	3,280	78.0	139	3.3	188	4.5	12	0.3	4	0.1			3,623	86.2	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	106	2.5	24	0.6	60	1.4	6	0.1	1	0.0		197	4.7	
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN	127	3.0	29	0.7	135	3.2	29	0.7	4	0.1	1	0.0	325	7.7
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN	11	0.3	6	0.1	14	0.3	20	0.5				51	1.2	
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN			1	0.0	3	0.1	2	0.0	3	0.1		9	0.2	
	Grade 4	>20.0×ULN												0	0.0	
合計		3,524	83.8	199	4.7	400	9.5	69	1.6	12	0.3	1	0.0	4,205	100	

表 17. 有害事象と判定された AST (GOT) 変動の分布【全体 (4,205 例中 234 例 : 5.6%)】

AST (GOT)		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与 前値	基準値範囲内	1	0.0	13	9.4	170	90.4	12	100	3	75.0			199
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN					9	15.0	6	100	1	100		16
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN					3	2.2	11	37.9	3	75.0	1	100
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN												0
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN								1	33.3			1
	Grade 4	>20.0×ULN												0
合計		1	0.0	13	6.5	182	45.5	29	42.0	8	66.7	1	100	234

表 18. 肝機能検査値の変動状況 (呼吸器感染症と尿路感染症での比較)

		発現率	施設基準値内から Grade 1B に 変動した症例割合	施設基準値内から Grade 1B に 変動した症例の有害事象採用率
AST 上昇	全体	5.6% (234/4,205)	4.5% (188/4,205)	90.4% (170/188)
	呼吸器感染症	7.1% (179/2,532)	5.6% (143/2,532)	92.3% (132/143)
	尿路感染症	3.3% (55/1,673)	2.7% (45/1,673)	84.4% (38/45)
ALT 上昇	全体	6.6% (279/4,204)	5.5% (230/4,204)	90.9% (209/230)
	呼吸器感染症	8.5% (214/2,531)	7.1% (180/2,531)	90.6% (163/180)
	尿路感染症	3.9% (65/1,673)	3.0% (50/1,673)	92.0% (46/50)
ALP 上昇	全体	1.6% (67/4,088)	1.1% (43/4,088)	93.0% (40/43)
	呼吸器感染症	2.0% (49/2,457)	1.4% (34/2,457)	91.2% (31/34)
	尿路感染症	1.1% (18/1,631)	0.6% (9/1,631)	100% (9/9)
γ-GTP 上昇	全体	2.5% (81/3,283)	1.8% (60/3,283)	88.3% (53/60)
	呼吸器感染症	3.1% (62/2,007)	2.3% (47/2,007)	91.5% (43/47)
	尿路感染症	1.5% (19/1,276)	1.0% (13/1,276)	76.9% (10/13)

中球数は、CTCAEにより 1,500/mm³を基点に 500/mm³区切りで層別し検討した(表 8, 9)。いずれの項目も呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いはなかった。概ね Grade 2 以上への悪化変動(表中網掛け部分)が有害事象として取りあげられていた。好中球数は、通常白血球数と連動すると考えられるため、好中球数減少を有害事象として取りあげる率は低かった。

【分析結果と基準設定方針 (白血球数, 好中球数)】

白血球数については、基準値範囲内から Grade 1 への悪化変動の有害事象採用率は低く [2.0% (3/153)], 主に Grade 2 以上 (3,000/mm³未満)に悪化変動した場合(表中網掛け部分)を有害事象として取りあげていた [有害事象採用率 : 57.9% (33/57)]。したがって、現行化療基準どおり 3,000/mm³未満 (CTCAE Grade 2 と同じ基準)を目安とすること

表 19. AST (GOT) 変動の分布【呼吸器感染症 (2,532 例)】

AST (GOT)		投与期間中の最高検査値												合計		
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
投与前値	基準値範囲内	1,887	74.5	90	3.6	143	5.6	9	0.4	2	0.1			2,131	84.2	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	72	2.8	9	0.4	44	1.7	6	0.2	1	0.0		132	5.2	
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN	109	4.3	18	0.7	82	3.2	16	0.6	4	0.2	1	0.0	230	9.1
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN	6	0.2	6	0.2	7	0.3	12	0.5				31	1.2	
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN			1	0.0	3	0.1	2	0.1	2	0.1		8	0.3	
	Grade 4	>20.0×ULN												0	0.0	
合計		2,074	81.9	124	4.9	279	11.0	45	1.8	9	0.4	1	0.0	2,532	100	

表 20. AST (GOT) 変動の分布【尿路感染症 (1,673 例)】

AST (GOT)		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	1,393	83.3	49	2.9	45	2.7	3	0.2	2	0.1			1,492	89.2
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	34	2.0	15	0.9	16	1.0						65	3.9
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN	18	1.1	11	0.7	53	3.2	13	0.8				95	5.7
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN	5	0.3			7	0.4	8	0.5				20	1.2
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN									1	0.1		1	0.1
	Grade 4	>20.0×ULN												0	0.0
合計		1,450	86.7	75	4.5	121	7.2	24	1.4	3	0.2	0	0.0	1,673	100

表 21. 有害事象と判定された AST (GOT) 変動の分布【呼吸器感染症 (2,532 例中 179 例 : 7.1%)】

AST (GOT)		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	
投与前値	基準値範囲内	1	0.1	9	10.0	132	92.3	9	100	1	50.0			152	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN					7	15.9	6	100	1	100		14	
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN					2	2.4	7	43.8	3	75.0	1	100	13
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN												0	
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN												0	
	Grade 4	>20.0×ULN												0	
合計		1	0.0	9	7.3	141	50.5	22	48.9	5	55.6	1	100	179	

表 22. 有害事象と判定された AST (GOT) 変動の分布【尿路感染症 (1,673 例中 55 例 : 3.3%)】

AST (GOT)		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内			4	8.2	38	84.4	3	100	2	100			47
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN					2	12.5						2
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN					1	1.9	4	30.8				5
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN												0
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN									1	100		1
	Grade 4	>20.0×ULN												0
合計		0	0.0	4	5.3	41	33.9	7	29.2	3	100	0	—	55

表 23. ALT (GPT) 変動の分布 (4,204 例)

ALT (GPT)		投与期間中の最高検査値												合計		
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
投与 前値	基準値範囲内	3,296	78.4	126	3.0	230	5.5	20	0.5	3	0.1			3,675	87.4	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	67	1.6	23	0.5	38	0.9	4	0.1				132	3.1	
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN	80	1.9	30	0.7	162	3.9	40	1.0	7	0.2	1	0.0	320	7.6
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN	5	0.1	6	0.1	23	0.5	29	0.7	4	0.1			67	1.6
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN					1	0.0	4	0.1	5	0.1			10	0.2
	Grade 4	>20.0×ULN													0	0.0
合計		3,448	82.0	185	4.4	454	10.8	97	2.3	19	0.5	1	0.0	4,204	100	

表 24. 有害事象と判定された ALT (GPT) 変動の分布 (4,202 例中 279 例 : 6.6%)

ALT (GPT)		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	
投与 前値	基準値範囲内	1	0.0	7	5.6	209	90.9	20	100	3	100			240	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN					4	10.5	4	100				8	
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN					2	1.2	20	50.0	6	85.7	1	100	29
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN									1	25.0			1
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN									1	20.0			1
	Grade 4	>20.0×ULN													0
合計		1	0.0	7	3.8	215	47.4	44	45.4	11	57.9	1	100	279	

表 25. ALP 変動の分布 (4,088 例)

ALP		投与期間中の最高検査値												合計		
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
投与 前値	基準値範囲内	3,344	81.8	94	2.3	43	1.1	7	0.2			1	0.0	3,489	85.3	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	150	3.7	105	2.6	38	0.9	2	0.0					295	7.2
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN	25	0.6	72	1.8	152	3.7	10	0.2					259	6.3
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN					12	0.3	16	0.4	2	0.0			30	0.7
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN					1	0.0	1	0.0	9	0.2			11	0.3
	Grade 4	>20.0×ULN			1	0.0							3	0.1	4	0.1
合計		3,519	86.1	272	6.7	246	6.0	36	0.9	11	0.3	4	0.1	4,088	100	

表 26. 有害事象と判定された ALP 変動の分布 (4,088 例中 67 例 : 1.6%)

ALP		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与 前値	基準値範囲内			5	5.3	40	93.0	7	100			1	100	53
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN					3	7.9	2	100				5
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN					2	1.3	5	50.0				7
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN							1	6.3				1
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN									1	11.1		1
	Grade 4	>20.0×ULN												0
合計		0	0.0	5	1.8	45	18.3	15	41.7	1	9.1	1	25.0	67

表 27. γ -GTP 変動の分布 (3,283 例)

γ -GTP		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与 前値	基準値範囲内	2,565	78.1	34	1.0	60	1.8	5	0.2					2,664	81.1
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	52	1.6	30	0.9	32	1.0	1	0.0	1	0.0		116	3.5
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN	37	1.1	36	1.1	217	6.6	28	0.9	1	0.0		319	9.7
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN					52	1.6	69	2.1	11	0.3		132	4.0
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN							13	0.4	38	1.2		51	1.6
	Grade 4	>20.0×ULN											1	0.0	1
合計		2,654	80.8	100	3.0	361	11.0	116	3.5	51	1.6	1	0.0	3,283	100

表 28. 有害事象と判定された γ -GTP 変動の分布 (3,283 例中 81 例: 2.5%)

γ -GTP		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与 前値	基準値範囲内			1	2.9	53	88.3	5	100					59
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN				5	15.6	1	100	1	100			7
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN						7	25.0	1	100			8
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN						1	1.4	5	45.5			6
	Grade 3	>5.0×ULN-20.0×ULN								1	2.6			1
	Grade 4	>20.0×ULN												0
合計		0	0.0	1	1.0	58	16.1	14	12.1	8	15.7	0	0.0	81

は妥当であると判断した。

種々の状態で白血球数は変動するが、その大部分は好中球数の変動によるものであるため、白血球数に適用したCTCAEのGrade 2による基準を適用しても問題はないと考えられた。なお、好中球数減少は白血球数減少として有害事象として取りあげられることが多いため、好中球数減少を特に有害事象として取りあげることがはまれであると考えられる。

(4) リンパ球数

リンパ球数については、CTCAEにより800/mm³を基点に300/mm³区切りで層別し検討した(表10, 11)。呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いはなかった。今回の集計の結果、リンパ球数減少として有害事象に取りあげられていた変動は、基準値範囲内から基準値範囲内に変動した11例および基準値範囲内からGrade 3に変動した2例の計13例であった。このように、有害事象として取りあげられた変動に明らかな傾向は認められなかった。

【分析結果と基準設定方針 (リンパ球数)】

リンパ球数は、主にヒト免疫不全ウイルス(HIV)による感染、強いストレスを受けたとき、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド薬の使用、癌の化学療法や放射線療法などにより減少することが知られている。このことから、抗悪性腫瘍薬の安全性評価においては、リンパ球数の変動は重要な意味をもつ。一方、抗微生物薬においては、リンパ球数減少を特に有害事象として取りあげることがはまれであった。今回の集計において、Grade 2以上に悪化変動した(表10の網掛け部分)症例が2.2%(46/2,090)に確認されていることから、この変動の臨床的意義は明らかでないものの、CTCAE Grade 2を指標とした基準を適用することが妥当であると考えられた。

(5) 血小板数

血小板数については、減少と増加の両方を検討した。血小板数減少については、CTCAEにより、7.5万/mm³を基点に2.5万/mm³区切りで層別し検討した(表12, 13)。呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いはなかった。主に現行化療基準で異常変動と規定している10万/mm³未満(表中網掛け部分)が有害事象として取りあげられていた。

また、血小板数増加については、該当する基準が存在しなかったため、40万/mm³をもとに10万/mm³区切りで層

表 29. 総ビリルビン変動の分布 (3,994 例)

総ビリルビン		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与 前値	基準値範囲内	3,601	90.2	24	0.6	14	0.4	1	0.0					3,640	91.1
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	114	2.9	3	0.1	5	0.1	2	0.1				124	3.1
	Grade 1B	1.2×ULN-1.5×ULN	112	2.8	8	0.2	7	0.2	3	0.1				130	3.3
	Grade 2	>1.5×ULN-3.0×ULN	65	1.6	6	0.2	10	0.3	13	0.3	1	0.0		95	2.4
	Grade 3	>3.0×ULN-10.0×ULN	2	0.1			2	0.1	1	0.0				5	0.1
	Grade 4	>10.0×ULN												0	0.0
合計		3,894	97.5	41	1.0	38	1.0	20	0.5	1	0.0	0	0.0	3,994	100

表 30. 有害事象と判定された総ビリルビン変動の分布 (3,994 例中 14 例 : 0.4%)

総ビリルビン		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与 前値	基準値範囲内			1	4.2	10	71.4	1	100					12
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN						1	50.0					1
	Grade 1B	1.2×ULN-1.5×ULN												0
	Grade 2	>1.5×ULN-3.0×ULN							1	100				1
	Grade 3	>3.0×ULN-10.0×ULN												0
	Grade 4	>10.0×ULN												0
合計		0	0.0	1	2.4	10	26.3	2	10.0	1	100	0	—	14

別し検討した(表 14, 15)。血小板数増加の臨床的意義は明確ではないが、今回の集計においては、60 万/mm³ 以上に変動した症例のなかでも、特に基準値範囲内から 60 万/mm³ を超えたケースが有害事象として取りあげられていた(表中太線より右側および表 15 の網掛け部分)。

【分析結果と基準設定方針 (血小板数)】

血小板数については、一般に 10 万/mm³ 以下を減少と捉える場合が多く、医薬品等重篤度分類基準においても 10 万/mm³ 未満~7.5 万/mm³ 以上がグレード 1 に区分されていることから、現行化療基準(10 万/mm³ 未満)による評価に問題はないと考えられた。また、血小板数増加については、公表されている明確な基準がないこと、今回の集計において 60 万/mm³ を超えたケースを有害事象として取りあげる率が高いこと、臨床的にみても 60~70 万/mm³ 程度であっても無症候であることが多く、有害な事象として取りあげなくてもよいと考えられた。血小板数増加の臨床的意義は明らかではないため設定の根拠には議論の余地はあるが、本委員会では 60 万/mm³ 以上で何らかの症状を伴う場合、あるいは無症候であっても 100 万/mm³ 以上を呈する場合は有害事象として判定することを基本とした。

(6) AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, ALP

AST, ALT については、CTCAE に、現行化療基準で設定されている基準値上限の 1.2 倍の区分 (Grade 1 を 1A および 1B に区分) を加えた層別で検討した。概ね現行化療基準に従って評価されており、悪化変動(正常値→異常値: 施設基準値の 1.2 倍, 異常値→異常値: 投与前値の 2 倍)については 90.7% (196/216) が有害事象として取りあげられていた(表 16 および 17 の網掛け部分)。

また、表 18 に示すとおり、AST, ALT, ALP および γ -GTP 上昇発現率は、呼吸器感染症における発現率が尿路感染症よりも高い傾向が認められた。これら検査値上昇発現率は、呼吸器感染症と尿路感染症とで約 2 倍の違いがあり、この違いは主として Grade 1B (基準値上限の 1.2 倍以上, 2.5 倍以下) への変動の頻度 (AST: 呼吸器 5.6% に対して尿路 2.7%, ALT: 呼吸器 7.1% に対して尿路 3.0%, ALP: 呼吸器 1.4% に対して尿路 0.6%, γ -GTP: 呼吸器 2.3% に対して尿路 1.0%) によるものであった。

AST について、呼吸器感染症と尿路感染症別の詳細な変動分布と有害事象として判定された変動分布に関する集計結果を表 19~22 に示す。また、表 23~28 に ALT, ALP および γ -GTP についての全体の変動の分布と、有害事象と判定された変動の分布を示す。なお、これら項目は AST と同様の傾向を認めたため、疾患別集計結果の詳細は省略する。

表 31. 総コレステロール変動の分布 (523 例)

総コレステロール		投与期間中の最高検査値										合計	
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	425	81.3	16	3.1							441	84.3
	Grade 1	>ULN - 300 mg/dL	32	6.1	44	8.4	2	0.4				78	14.9
	Grade 2	>300 mg/dL - 400 mg/dL	1	0.2	2	0.4	1	0.2				4	0.8
	Grade 3	>400 mg/dL - 500 mg/dL										0	0.0
	Grade 4	>500 mg/dL -										0	0.0
合計		458	87.6	62	11.9	3	0.6	0	0.0	0	0.0	523	100

(総コレステロールが有害事象と評価された症例はなかった。)

表 32. 中性脂肪変動の分布 (213 例)

中性脂肪		投与期間中の最高検査値										合計			
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3				Grade 4	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	148	69.5	11	5.2	13	6.1	1	0.5					173	81.2
	Grade 1A	>ULN - <1.2 × ULN	7	3.3	5	2.3	3	1.4						15	7.0
	Grade 1B	1.2 × ULN - 2.5 × ULN	3	1.4	5	2.3	13	6.1	1	0.5				22	10.3
	Grade 2	>2.5 × ULN - 5.0 × ULN			1	0.5	1	0.5	1	0.5				3	1.4
	Grade 3	>5.0 × ULN - 10.0 × ULN												0	0.0
	Grade 4	>10.0 × ULN												0	0.0
合計		158	74.2	22	10.3	30	14.1	3	1.4	0	0.0	0	0.0	213	100

表 33. 有害事象と判定された中性脂肪変動の分布 (213 例中 11 例 : 5.2%)

中性脂肪		投与期間中の最高検査値										合計		
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3			Grade 4	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内					9	69.2	1	100					10
	Grade 1A	> ULN - < 1.2 × ULN												0
	Grade 1B	1.2 × ULN - 2.5 × ULN												0
	Grade 2	> 2.5 × ULN - 5.0 × ULN						1	100					1
	Grade 3	> 5.0 × ULN - 10.0 × ULN												0
	Grade 4	> 10.0 × ULN												0
合計		0	0.0	0	0.0	9	30.0	2	66.7	0	—	0	—	11

【分析結果と基準設定方針 (AST, ALT, γ -GTP, ALP)】

AST, ALT, γ -GTP, ALP の集計結果から、呼吸器感染症における異常変動発現率が尿路感染症よりも高い傾向が認められ、特にこの違いは Grade 1B (基準値上限の 1.2 倍以上, 2.5 倍以下) への変動の頻度によるものであり、疾患の特性による変動と考えられた。なお、この変動のなかには臨床的に意味のある変動も含まれていると考え、今回の基準策定においては以下を基本とすることとした。

○施設基準値の 2.5 倍を超えた悪化変動を有害事象とする。

○現行化療基準で示される 1.2 ~ <2.5 倍の区分への悪化変動についても、臨床的に治験薬に起因すると考えられる意味のある変動の場合は有害事象とする。

・施設基準値の 2.5 倍を超えないが、変動幅から治験薬の寄与が大きいと考えられる場合

例：施設基準値上限 45 IU/L, 投与開始前値 10 IU/L, 投与中後の変動値 110 IU/L

・治療中に上昇傾向を認め、治験薬の影響がなくなった時点で回復した場合

例：施設基準値上限 45 IU/L, 投与開始前値 10 IU/L, 治療中 40 IU/L, 治療終了時 70 IU/L

表 34. CK 変動の分布 (762 例)

CK		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与 前値	基準値範囲内	678	89.0	10	1.3	15	2.0	1	0.1			1	0.1	705	92.5
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	8	1.0	5	0.7	6	0.8						19	2.5
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN	18	2.4	5	0.7	11	1.4	2	0.3				36	4.7
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN	1	0.1					1	0.1				2	0.3
	Grade 3	>5.0×ULN-10.0×ULN												0	0.0
	Grade 4	>10.0×ULN												0	0.0
合計		705	92.5	20	2.6	32	4.2	4	0.5	0	0.0	1	0.1	762	100

表 35. 有害事象と判定された CK 変動の分布 (762 例中 18 例 : 2.4%)

CK		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3		Grade 4		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与 前値	基準値範囲内					15	100	1	100			1	100	17
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN												0
	Grade 1B	1.2×ULN-2.5×ULN						1	50.0					1
	Grade 2	>2.5×ULN-5.0×ULN												0
	Grade 3	>5.0×ULN-10.0×ULN												0
	Grade 4	>10.0×ULN												0
合計		0	0.0	0	0.0	15	46.9	2	50.0	0	—	1	100	18

治療終了 1~2 週間後 25 IU/L

(7) 総ビリルビン

総ビリルビンについては、CTCAE に、現行化療基準で設定されている基準値上限の 1.2 倍の区分 (Grade 1 を 1A および 1B に区分) を加えた層別で検討した (表 29, 30)。呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いは認めなかった。総ビリルビンについても AST や ALT と同様に、現行化療基準に従った評価が行われており、悪化変動 (正常値→異常値 : 施設基準値の 1.2 倍, 異常値→異常値 : 投与前値の 2 倍) については 70.6% (12/17) が有害事象として取りあげられていた (表の網掛け部分)。

【分析結果と基準設定方針 (総ビリルビン)】

総ビリルビンの変動幅は他の項目に比較して小さいことから、現行化療基準と CTCAE の基準間では大きな差はないと考えられる。したがって、現行化療基準で評価しても外国臨床試験データとの比較においては大きな問題はないと考えられた。

なお、直接ビリルビンについては今回検討していないが、総ビリルビンと同様に評価することとした。

(8) 総コレステロール, 中性脂肪

総コレステロールについては、CTCAE で層別し検討した。中性脂肪については、CTCAE に、現行化療基準で設定されている基準値上限の 1.2 倍の区分 (Grade 1 を 1A および 1B に区分) を加えた層別で検討した (表 31, 32, 33)。いずれの項目も呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いはなかった。

【分析結果と基準設定方針 (総コレステロール, 中性脂肪)】

一般に、抗微生物薬の臨床試験で総コレステロールや中性脂肪を評価項目とすることはまれであるため、集計対象件数は他の項目より少なかった。総コレステロールについての今回の集計では、有害事象として取りあげられている変動はなく、今回の分析では明確な傾向はつかめなかった。中性脂肪については、基準値上限の 1.2 倍以上となった変動を有害事象として取り扱っている傾向を認めたが、これは現行化療基準の規定に基づく評価が行われたことに起因していると考えられる。いずれの項目も感染症軽快・治癒による食欲の改善などもこれら臨床検査値変動に影響することが考えられることから、特に中性脂肪の異常変動を有害事象として取り扱うことが妥当であるかは議論の余地があると考えられた。

表 36. 血清クレアチニン変動の分布 (4,171 例)

血清クレアチニン		投与期間中の最高検査値										合計	
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	3,697	88.6	73	1.8	2	0.0					3,772	90.4
	Grade 1	>ULN-1.5×ULN	120	2.9	196	4.7	12	0.3				328	7.9
	Grade 2	>1.5×ULN-3.0×ULN	9	0.2	20	0.5	38	0.9	1	0.0		68	1.6
	Grade 3	>3.0×ULN-6.0×ULN							3	0.1		3	0.1
	Grade 4	>6.0×ULN										0	0.0
合計		3,826	91.7	289	6.9	52	1.2	4	0.1	0	0.0	4,171	100

表 37. 有害事象と判定された血清クレアチニン変動の分布 (4,171 例中 16 例 : 0.4%)

血清クレアチニン		投与期間中の最高検査値										合計	
		基準値範囲内		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	1	0.0	6	8.2	1	50.0					8	
	Grade 1	>ULN-1.5×ULN			1	0.5	2	16.7				3	
	Grade 2	>1.5×ULN-3.0×ULN	1	11.1			3	7.9	1	100		5	
	Grade 3	>3.0×ULN-6.0×ULN										0	
	Grade 4	>6.0×ULN										0	
合計		2	0.1	7	2.4	6	11.5	1	25.0	0	—	16	

表 38. BUN 変動の分布 (4,193 例)

BUN		投与期間中の最高検査値										合計			
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3				Grade 4	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内	3,414	81.4	135	3.2	31	0.7	5	0.1	1	0.0		3,586	85.5	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN	200	4.8	72	1.7	29	0.7	3	0.1			304	7.3	
	Grade 1B	1.2×ULN-1.5×ULN	97	2.3	44	1.0	57	1.4	14	0.3			212	5.1	
	Grade 2	>1.5×ULN-3.0×ULN	16	0.4	10	0.2	29	0.7	31	0.7	3	0.1	89	2.1	
	Grade 3	>3.0×ULN-6.0×ULN									2	0.0	2	0.0	
	Grade 4	>6.0×ULN											0	0.0	
合計		3,727	88.9	261	6.2	146	3.5	53	1.3	6	0.1	0	0.0	4,193	100

表 39. 有害事象と判定された BUN 変動の分布 (4,193 例中 39 例 : 0.9%)

BUN		投与期間中の最高検査値										合計		
		基準値範囲内		Grade 1A		Grade 1B		Grade 2		Grade 3				Grade 4
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内			7	5.2	20	64.5	3	60.0	1	100		31	
	Grade 1A	>ULN-<1.2×ULN					1	3.4	2	66.7			3	
	Grade 1B	1.2×ULN-1.5×ULN	1	1.0	1	2.3							2	
	Grade 2	>1.5×ULN-3.0×ULN								2	66.7		2	
	Grade 3	>3.0×ULN-6.0×ULN								1	50.0		1	
	Grade 4	>6.0×ULN											0	
合計		1	0.0	8	3.1	21	14.4	5	9.4	4	66.7	0	—	39

(9) CK

CKについては、CTCAEに、現行化療基準で設定されている基準値上限の1.2倍の区分(Grade 1を1Aおよび1B

表 40. Na 変動の分布 (3,100 例)

Na			投与期間中の検査値																合計		
			低値 Grade						基準値 範囲内		高値 Grade										
			Grade 4		Grade 3		Grade 1				Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%			例数
投与 前値	低 値	Grade 4	<120																0	0.0	
		Grade 3	120-<130	2	0.1	3	0.1	3	0.1	8	0.3									16	0.5
		Grade 1	130-<LLN	1	0.0	2	0.1	80	2.6	182	5.9	1	0.0							266	8.6
		基準値範囲内				2	0.1	72	2.3	2,679	86.4	26	0.8					1	0.0	2,780	89.7
高 値	Grade 1	>ULN-150							26	0.8	10	0.3							36	1.2	
	Grade 2	>150-155							1	0.0									1	0.0	
	Grade 3	>155-160																	0	0.0	
	Grade 4	>160							1	0.0									1	0.0	
合計			3	0.1	7	0.2	155	5.0	2,897	93.5	37	1.2	0	0.0	0	0.0	1	0.0	3,100	100	

表 41. 有害事象と判定された Na 変動の分布 (3,100 例中 4 例 : 0.1%)

Na			投与期間中の検査値																合計			
			低値 Grade						基準値 範囲内		高値 Grade											
			Grade 4		Grade 3		Grade 1				Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4					
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		例数	%	
投与 前値	低 値	Grade 4	<120																0			
		Grade 3	120-<130																	0		
		Grade 1	130-<LLN	1	100															1		
		基準値範囲内						2	2.8									1	100	3		
高 値	Grade 1	>ULN-150																	0			
	Grade 2	>150-155																	0			
	Grade 3	>155-160																	0			
	Grade 4	>160																	0			
合計			1	33.3	0	0.0	2	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	—	0	—	1	100	4	

表 42. K 変動の分布 (3,100 例)

K			投与期間中の検査値																合計		
			低値 Grade						基準値 範囲内		高値 Grade										
			Grade 4		Grade 3		Grade 1				Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%			例数
投与 前値	低 値	Grade 4	<2.5																0	0.0	
		Grade 3	2.5-<3.0			2	0.1	4	0.1	7	0.2									13	0.4
		Grade 1	3.0-<LLN			6	0.2	40	1.3	109	3.5	2	0.1							157	5.1
		基準値範囲内		1	0.0	4	0.1	69	2.2	2,625	84.7	102	3.3	14	0.5	3	0.1			2,818	90.9
高 値	Grade 1	>ULN-5.5							63	2.0	26	0.8	3	0.1	1	0.0			93	3.0	
	Grade 2	>5.5-6.0							9	0.3	3	0.1	2	0.1	1	0.0			15	0.5	
	Grade 3	>6.0-7.0							1	0.0	3	0.1							4	0.1	
	Grade 4	>7.0																	0	0.0	
合計			1	0.0	12	0.4	113	3.6	2,814	90.8	136	4.4	19	0.6	5	0.2	0	0.0	3,100	100	

に区分)を加えた層別で検討した(表 34, 35)。呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比, 発現率に大きな違いはなかった。

現行化療基準に従った悪化変動(正常値→異常値:施設基準値の1.2倍, 異常値→異常値:投与前値の2倍)はすべ

表 43. 有害事象と判定された K 変動の分布 (3,100 例中 36 例 : 1.2%)

K			投与期間中の検査値																合計 例数	
			低値 Grade						基準値 範囲内		高値 Grade									
			Grade 4		Grade 3		Grade 1				Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4			
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
投与 前値	低 値	Grade 4	<2.5																0	
		Grade 3	2.5- $<$ 3.0																	0
		Grade 1	3.0- $<$ LLN								1	50.0								1
	基準値範囲内				3	75.0	6	8.7	1	0.0	14	13.7	9	64.3	2	66.7				35
高 値	Grade 1	$>$ ULN-5.5																	0	
	Grade 2	$>$ 5.5-6.0																	0	
	Grade 3	$>$ 6.0-7.0																	0	
	Grade 4	$>$ 7.0																	0	
合計			0	1.0	3	25.0	6	5.3	1	0.0	15	11.0	9	47.4	2	40.0	0	—	36	

表 44. 「現行化療基準」と「CTCAE Grade 2 以上」の基準値比較

	現行化療基準	CTCAE
Na	低下 : 125 mEq/L 以下 上昇 : 155 mEq/L 以上	低下 : 130 mEq/L 未満 上昇 : 150 mEq/L を超える
K	低下 : 3.2 mEq/L 以下 上昇 : 5.5 mEq/L 以上	低下 : 3.0 mEq/L 未満 上昇 : 5.5 mEq/L 以上

て有害事象として取りあげられていた (表の網掛け部分)。

【分析結果と基準設定方針 (CK)】

感染症治療に伴い、身体症状が改善し、運動量が増加することなどもこれら臨床検査値の変動に影響することが考えられることから、特に Grade 1B (1.2~2.5 倍) の異常変動を有害事象として取りあげる必要があるか否かは議論の余地があると考えられるが、CK は個体内変動が大きいことが一般に知られていることを考慮し、CTCAE の区分 (Grade 2 以上) を評価に適用しても特に問題ないと考えられた。

(10) 血清クレアチニン, BUN

血清クレアチニンについては、一般に、変動幅が他の臨床検査項目に比べて小さいことから、現行化療基準で設定されている基準値上限の 1.2 倍の区分 (Grade 1 を 1A および 1B に区分) を加えることは意味がないと考え、CTCAE に従って層別で検討した (表 36, 37)。また、BUN については、CTCAE に、現行化療基準で設定されている基準値上限の 1.2 倍の区分 (Grade 1 を 1A および 1B に区分) を加えた層別で検討した (表 38, 39)。いずれの項目も呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いは認めなかった。血清クレアチニンについては、概ね Grade 2 以上に悪化変動した場合を有害事象として取りあげる傾向がうかがえた。一方、BUN では基準値上限の 1.2 倍以上となった悪化変動を有害事象として取りあげる率が比較的高かった。

【分析結果と基準設定方針 (血清クレアチニン, BUN)】

血清クレアチニンや BUN については、尿路に基礎疾患を有する患者を対象とする尿路感染症では呼吸器疾患と比較して、変動の分布が異なると考えられたが、今回の集計では違いを認めなかった。これら臨床検査値の変動幅は他の項目に比較して小さいことから、現行化療基準と CTCAE の基準間では大きな差はないと考えられる。したがって、CTCAE で評価しても外国臨床試験データとの比較においては大きな問題はないと考えられた。

(11) Na, K

電解質 Na および K については、CTCAE (なお、低値区分では Grade 2 区分の規定はない) で層別し検討した (表 40, 41, 42, 43)。呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いは認めなかった。現行化療基準に準じた評価を行った場合に有害事象として採用される分布域を表中国网掛けで示したが、Na, K ともに投与開始前値が施設基準値範囲内にあった症例の悪化変動が主に有害事象とされていた。

【分析結果と基準設定方針 (Na, K)】

有害事象として取りあげられた変動分布は、現行化療基準と CTCAE での区分の両方で大きな差異はないと考えら

表 45. 血糖変動の分布 (724 例)

血糖			投与期間中の検査値												合計			
			低値 Grade				基準値範囲内				高値 Grade							
			Grade 2		Grade 1		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4					
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%				
投与前値	低値	Grade 2	< 55												0	0.0		
		Grade 1	55-< LLN			10	1.4								10	1.4		
	基準値範囲内				7	1.0	303	41.9	83	11.5	10	1.4			403	55.7		
	高値	Grade 1	> ULN-160		4	0.6	108	14.9	99	13.7	22	3.0	2	0.3		235	32.5	
		Grade 2	> 160-250				17	2.3	17	2.3	15	2.1	7	1.0		56	7.7	
		Grade 3	> 250-500				2	0.3	1	0.1	8	1.1	9	1.2		20	2.8	
		Grade 4	> 500													0	0.0	
合計			0	0.0	11	1.5	440	60.8	200	27.6	55	7.6	18	2.5	0	0.0	724	100

低値については、Grade 3 (30-<40)、Grade 4 (<30) も層別して検討したが、該当する症例はいなかった。

表 46. 有害事象と判定された血糖変動の分布 (724 例中 9 例 : 1.2%)

血糖			投与期間中の検査値												合計		
			低値 Grade				基準値範囲内				高値 Grade						
			Grade 2		Grade 1		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4				
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%			
投与前値	低値	Grade 2	< 55												0		
		Grade 1	55-< LLN												0		
	基準値範囲内				3	42.9				2	20.0				5		
	高値	Grade 1	> ULN-160		2	50.0				2	9.1					4	
		Grade 2	> 160-250												0		
		Grade 3	> 250-500												0		
		Grade 4	> 500												0		
合計			0	—	5	45.5	0	0.0	0	0.0	4	7.3	0	0.0	0	—	9

れた(表 44)。Na および K については、現行化療基準の数値規定と CTCAE の Grade 2 の数値基準はほぼ同様の評価が可能であると考え、今回検討していない CI を含めて現行化療基準をそのまま適用することとした。

(12) 血糖

血糖については、CTCAE の基準で層別し検討した(表 45, 46)。呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いは認めなかった。集計対象となった血糖値は、ほとんどが食後に測定されたものと考えられるため、空腹時血糖として設定された区分を適用した集計では有害事象とする変動区分を明確に示すことはできなかった。

【分析結果と基準設定方針 (血糖)】

今回の集計対象とした血糖値は、ほとんどが食後に測定されたものであり、空腹時血糖として設定された区分での集計では有害事象とする変動区分は明確に示されなかった。さらに、糖尿病を合併している患者においても、薬物治療や食事療法施行などさまざまな条件で患者個々の血糖値変動は異なる。臨床試験では空腹時の測定を規定することは困難である。治験期間中の複数回検査での測定条件が混在することから、有害事象を判定する際にはこれらを考慮する条件を付した。

(13) 尿蛋白, 尿糖

尿蛋白および尿糖については、定性値区分(±も1段階として区分)で層別し検討した(表 47, 48, 49, 50)。呼吸器感染症と尿路感染症で前後値の推移や構成比、発現率に大きな違いは認めなかった。いずれの項目も概ね2段階以上(表中の網掛け部分)の変動を有害事象として取りあげられていた。

【分析結果と基準設定方針 (尿蛋白, 尿糖)】

これら項目の公表された基準はないこと、±を含む2段階の悪化変動を有害事象として取りあげられている状況か

表 47. 尿蛋白変動の分布 (2,751 例)

尿蛋白		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		1		2		3		4		5			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内 (-)	1,370	49.8	62	2.3	28	1.0	5	0.2					1,465	53.3
	1 ±	328	11.9	93	3.4	23	0.8			2	0.1			446	16.2
	2 +	347	12.6	75	2.7	103	3.7	13	0.5					538	19.6
	3 2+	109	4.0	31	1.1	54	2.0	37	1.3	11	0.4			242	8.8
	4 3+	13	0.5	3	0.1	9	0.3	20	0.7	12	0.4			57	2.1
	5 4+					1	0.0			2	0.1			3	0.1
合計		2,167	78.8	264	9.6	218	7.9	75	2.7	27	1.0	0	0.0	2,751	100

表 48. 有害事象と判定された尿蛋白変動の分布 (2,751 例中 20 例 : 0.7%)

尿蛋白		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		1		2		3		4		5		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内 (-)			4	6.5	10	35.7	4	80.0					18
	1 ±					1	4.3							1
	2 +													0
	3 2+								1	9.1				1
	4 3+													0
	5 4+													0
合計		0	0.0	4	1.5	11	5.0	4	5.3	1	3.7	0	—	20

表 49. 尿糖変動の分布 (2,724 例)

尿糖		投与期間中の最高検査値												合計	
		基準値範囲内		1		2		3		4		5			
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与前値	基準値範囲内 (-)	2,360	86.6	26	1.0	19	0.7	3	0.1	9	0.3	4	0.1	2,421	88.9
	1 ±	55	2.0	4	0.1	7	0.3	1	0.0	3	0.1			70	2.6
	2 +	44	1.6	4	0.1	17	0.6	7	0.3	6	0.2			78	2.9
	3 2+	22	0.8	5	0.2	3	0.1	8	0.3	5	0.2	3	0.1	46	1.7
	4 3+	29	1.1	2	0.1	11	0.4	10	0.4	28	1.0	3	0.1	83	3.0
	5 4+	10	0.4			1	0.0			6	0.2	9	0.3	26	1.0
合計		2,520	92.5	41	1.5	58	2.1	29	1.1	57	2.1	19	0.7	2,724	100

表 50. 有害事象と判定された尿糖変動の分布 (2,724 例中 14 例 : 0.5%)

尿糖		投与期間中の最高検査値												合計
		基準値範囲内		1		2		3		4		5		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
投与前値	基準値範囲内 (-)					3	15.8	2	66.7	3	33.3	1	25.0	9
	1 ±					1	14.3			2	66.7			3
	2 +									2	33.3			2
	3 2+													0
	4 3+													0
	5 4+													0
合計		0	0.0	0	0.0	4	6.9	2	6.9	7	12.3	1	5.3	14

表 51. 除外基準に盛り込むべき肝・腎機能に関する臨床検査値の指標

項目		除外とする臨床検査値の目安
肝機能	AST, ALT, ALP, γ -GTP, LDH, LAP	施設基準値の5倍を超える
	総ビリルビン, 直接ビリルビン	施設基準値の3倍を超える
腎機能	血清クレアチニン, BUN	

表 52. 有害事象として取りあげるか否かを評価すべき臨床検査値範囲

臨床検査項目	有害事象としての採否を検討する検査値	現行化療基準との比較
赤血球数	男性：350万/mm ³ 未満, 女性：320万/mm ³ 未満	変更なし
ヘモグロビン量	10 g/dL 未満	
ヘマトクリット値	男性：35% 未満, 女性：30% 未満	
白血球数	3,000/mm ³ 未満 なお, 特別な事情がない限り増加は有害事象としない。 また, 好中球数減少 (1,500/mm ³ 未満) やリンパ球数減少 (800/mm ³ 未満) として取りあげる場合がある。	変更なし ただし, 増加に関する規定, 好中球数減少およびリンパ球数減少の規定を追加
好酸球数	500/mm ³ 以上, あるいは10%以上 なお, アレルギー性疾患を伴っている場合はこれを考慮する。	変更なし
血小板数	減少：7.5万/mm ³ 未満 増加：60万/mm ³ 以上で何らかの症状を伴う場合, あるいは無症状であつても100万/mm ³ 以上を呈する場合	減少：10万/mm ³ 未満 増加：規定なし
AST (GOT)	施設基準値上限の2.5倍を超える。 なお, 2.5倍を超えない場合であつても以下の例のような場合には有害事象とすることも考慮する。 ・施設基準値の2.5倍を超えないが, 変動幅から治験薬の寄与が大きいと考えられる場合 ・施設基準値の2.5倍を超えないが, 治療中に上昇傾向を認め, 治験薬の影響がなくなった時点で回復した場合	正常値→異常値 施設基準値上限の120%以上
ALT (GPT)		
γ -GTP		
ALP		
LDH		
LAP		
CK		
総ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以上	異常値→異常値 投与前値の200%以上
直接ビリルビン		
血清クレアチニン		
BUN		
Na	低下：125 mEq/L 以下 上昇：155 mEq/L 以上	変更なし
K	低下：3.2 mEq/L 以下 上昇：5.5 mEq/L 以上	
Cl	低下：96 mEq/L 以下 上昇：115 mEq/L 以上	
血糖 (空腹時)*	低下：55 mg/dL 未満 上昇：160 mg/dL を超える	新規設定
尿蛋白・尿糖	2段階以上の変動 (定性値に±を含む場合は, ±も1段階とする)	変更なし

*：合併症 (糖尿病等), 併用薬, 測定条件等を勘案したうえで, 臨床的に異常高値あるいは異常低値を示している場合, 原則として有害事象として考える。なお, 治験期間中測定された検査値推移において, 各被験者における食前あるいは食後それぞれの推測定常値に変動がなければ, 原則として有害事象としては考えない。

表 53. 臨床検査値異常変動の重症度判定

重症度	判定基準
軽度	日常的活動が妨げられない程度 例えば, 有害症状を伴わない, 臨床検査値異常変動である場合
中等度	日常的活動が妨げられる程度 例えば, 経過観察のみでは不十分であり, 治療が必要な臨床検査値異常変動である場合, 有害症状を伴う臨床検査値異常変動である場合
重度*	日常的活動が不能となる程度 例えば, 複数の関連する臨床検査値異常変動から疾患 (疑いも含む) を特定でき, 当該疾患の関連臨床検査値異常として個別に取り上げる必要がある場合

*：臨床検査値異常を, 関連する疾患に読み替えた場合は, 自動的に「重度」とはせず当該疾患としての重症度で判定する。

ら、現行化療基準をそのまま適用することとした。

IV. 抗微生物薬の安全性評価の原則と基本的な考え方

従来から用いられている現行化療基準は、公表直後から多くの臨床試験で活用され、また抗微生物薬以外の領域においても本基準が引用されている状況である。また、本基準に基づき集積された安全性成績が製造承認申請のために規制当局に提出されてきたが、抗微生物薬の臨床試験の安全性評価に関しては特に照会や指摘はなく、本基準は当局も含め広く認知されている基準であると思われた。

しかしながら、昨今の新薬開発では外国臨床試験成績の活用や国際共同治験の展開にまで及んでいるため、本基準では対応できない状況も懸念される。

本委員会では、グローバルな視点から欧米の安全性評価との整合性を図るべく、外資系製薬企業の考え方も念頭に置きながら臨床検査値異常変動の考え方をまとめた。従来、正常値から異常値、あるいは異常値から異常値に分けて臨床検査値変動を評価する方法が取られていたが、外国臨床試験データとの整合性の観点から、各臨床検査項目の基準値を基にしたGradeによる評価が行えるようにその評価方法を策定することとした。

なお、前述のとおり現行化療基準は、これまで多くの臨床試験に適用され、実績が積み重ねられてきたことを考慮し、既存の臨床試験データを十分分析したうえで、現行の評価結果と大きな齟齬が生じないように配慮した。特に今回の集計・分析の結果、概ね現行化療基準の判定と整合すると考えられたCTCAEのGrade 2以上に変動した場合を異常変動と判定する傾向が認められ、CTCAEで規定された区分を取り入れることにより、抗微生物薬の安全性評価の最適化が図れると判断した。

また、臨床検査値異常変動を単に取りあげて有害事象とすることも一考の余地があると考えられる。当該被験者の背景や有害な症状・所見を背景とする臨床検査値の異常変動としても捉えられることを考えれば、被験者に生じた有害な反応を総合的に評価することが重要である。言い換えれば、有害事象の診断名がつけられない場合には、個々の臨床検査値異常変動を個別の有害事象として取りあげることもあるが、関連した複数の臨床検査異常値を総合して症状・所見として有害事象と判定することができるということである。

V. 臨床検査値に関する安全性評価基準

1. 安全性評価に際する留意事項

本委員会では、抗微生物薬の臨床試験において通常行われる臨床検査項目についてそれぞれの評価基準を策定した。ここで明示した臨床検査項目は、開発しようとする薬剤の特性に応じて取捨選択されるべきものであり、これら項目を必ず実施しなければならないことを意図するものではない。また、今回の検討で明確な変動区分を示せなかった総コレステロールおよび中性脂肪、さらに変動の臨床的意義が明らかではない好塩基球数および単球数については、特別な理由がない限り、抗微生物薬の臨床試験においては、必ずしもその評価を必須としないこととした。

今回の検討をふまえると、投与開始前にGrade 3以上（Na、KにおいてはGrade 4以上）に該当する検査値を示す症例は、安全性評価に適さないと考えられることから、今後の臨床試験では対象から除外すべきである。従来から除外基準に規定されている肝・腎機能に関して除外とすべき臨床検査値の目安を表51に示したので参考にされたい。

また、これまで抗微生物薬の臨床試験では、一般に治療（投与）終了時の成績に基づき有効性および安全性を評価してきた。近年では、プライマリーな有効性評価を欧米と整合させるため、治療（投与）終了後の治癒判定時の成績に基づき有効性を評価するなど、臨床試験における検査・観察スケジュールの考え方が変化している。今後は、安全性評価についても治療（投与）終了後の治癒判定時や治療開始4週間後に検査・観察を行うことが望まれる。

2. 各臨床検査項目の評価基準

1) 異常変動と有害事象としての評価方法

各臨床検査値項目の異常変動の基準を表52に示す。この基準を参考に、臨床検査値が異常変動範囲にあり、何らかの有害な症状・所見を伴う、またはつながる可能性が疑われる場合、追加検査が必要な場合、あるいは治療が必要な場合を有害事象として取りあげ、治験薬との因果関係を判定する。

臨床検査値は、性別、年齢や生活様式などの個体間要因、日内変動、食事、運動・体位や性周期などの個体内要因により変動することが知られている。したがって、臨床検査値の変動を有害事象として取りあげるか否かは、基礎疾患や合併症などの当該被験者の背景や投与開始前の値、あるいは当該被験者が治験参加以前に定期的に臨床検査を受けている場合には被験者固有の変動などを十分考慮し、生理的変動か病的（有害）変動かを見極めることとする。

また、複数の関連する臨床検査に異常変動が認められた場合や、さらに症状・所見が付随する場合は、単に臨床検査値の異常として取りあげるのではなく、以下に例示したように関連した症状・所見として有害事象として取りあげ

ることが重要である。

例：「ALT 上昇」+「AST 上昇」を「肝機能検査値異常」として取りあげる。

「ALT 上昇」+「AST 上昇」+「黄疸」を「肝機能障害」として取りあげる。 など

今回、抗微生物薬の臨床試験における臨床検査値に関する現行化療基準を見直し、新たな評価基準の指針を示したが、抗微生物薬の開発にあたっては、個々の被験者に生じた臨床検査値異常の有無を判定し、それを集計して各臨床検査項目の異常変動発現率を求めるだけでは十分でない。臨床試験で収集した臨床検査データをシフトテーブルや散布図などを用いて総合的に分析し、当該治療薬に特徴的な推移を示す臨床検査項目はみられないか、重大な副作用につながる恐れがある異常変動・推移はないかなど、詳細に安全性を評価することが重要である。このためにも、医師の判断などのバイアスのかからない指標として本基準を適用し、有害事象いかんを問わずに一定の切り口で集計・分析することが望まれる。

2) 重症度判定

有害事象と判定された臨床検査値異常変動の重症度は、表 53 の判定基準を目安に軽症、中等症、重症の 3 段階で評価する。

VI. 今後の検討予定

今回は抗微生物薬の臨床試験における安全性評価基準について、特に臨床検査値異常変動の取り扱いを中心に検討した。今後、広義に扱われる有害事象としての症状・所見について、これまでに実施された臨床試験成績を活用し、検討する予定である。

文 献

- 1) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告，1991 年版ならびに 1995 年追補版
- 2) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版
- 3) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準（1992 年 6 月 29 日薬安第 80 号）

以上