

公益社団法人 日本化学療法学会
抗真菌薬臨床評価委員会 指針 最終報告（確定版）について

移植医療の発展や高齢化，また新しい病原真菌の報告などに伴い，深在性真菌症患者の治療を行う機会が増えてきています。新規の抗真菌薬の開発は抗菌薬に比較してもさらに限られています，現在まで新規の抗真菌薬開発の臨床評価にかかわる指針はなく，過去の抗真菌薬開発時には薬剤ごとに各開発メーカー独自の評価が行われていました。背景には，深在性真菌症は診断が難しく，宿主の状態が不良なために確定診断は難しいという事情もありましたが，近年ガイドラインの普及などで宿主の状態に画像診断や血清診断を組み合わせて総合的に判断することで，診断を行うというコンセンサスも得られてきています。そのため抗真菌薬の開発にも一定の指針を示す下地ができあがってきました。

公益社団法人 日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会は，抗真菌薬の特殊性に鑑み抗真菌薬が開発される際に，日本化学療法学会としての指針を示すべく組織されました。委員会には，血液領域や呼吸器領域，一般外科領域，産婦人科領域，臓器移植，HIV 領域，基礎領域，製薬開発など種々の領域から専門家を選出し，各専門領域における特殊事情が指針策定に反映されることを意図して組織されました。今回の指針は，あくまで製薬企業が行う新薬開発に焦点を絞ったものであり，医師主導の臨床試験を念頭に置いたものではありません。

2005年3月第1回の委員会が開催されてから定期的に会議を重ねる経過中いくつかの新薬が開発され，また新しいガイドラインも発表されたために修正が求められたことなどから長い年月を費やしましたが，ここに最終案を提示することができました。2011年5月～同年6月末の間に本学会ホームページに掲示し，パブリックコメントを募集，寄せられた貴重な意見をもとに一部修正し，日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会報告書としましたのでここにご報告申し上げます。長期間にわたりご協力いただきました会員の皆さまおよび，ご指導賜りました諸先生方に心より感謝申し上げます。本指針がわが国の抗真菌薬の開発に広く活用され，ひいては多くの患者さんの利益に帰することを願うものであります。

2012年3月

抗真菌薬臨床評価委員会
委員長 河野 茂（長崎大学病院）

日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会 指針

- 委員長：河野 茂（長崎大学病院第二内科）
委員：網谷良一（大阪赤十字病院呼吸器内科）
 亀井克彦（千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野）
 二木芳人（昭和大学医学部臨床感染症学）
 宮崎義継（国立感染症研究所生物活性物質部）
 掛屋 弘（長崎大学病院第二内科）
 吉田 稔（帝京大学医学部附属溝口病院第4内科）
 岡 慎一（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター）
 木内哲也（名古屋大学大学院医学系研究科移植外科学）
 竹末芳生（兵庫医科大学感染制御学）
 三嶋廣繁（愛知医科大学感染制御学）
 村瀬年宣（アステラス製薬株式会社臨床管理部）
 下河恵子（ヤンセンファーマ株式会社感染症・腫瘍マーケティング部）
 白沢博満（ファイザー株式会社）
 中條英司（大日本住友製薬株式会社大阪総合センター市販後調査部）
顧問：山口英世（帝京大学医真菌研究センター）
 正岡 徹（大阪府立成人病センター）

はじめに

本指針は新規深在性真菌症治療薬の開発を目的とする基本的な考え方を示すために作成したものである。現時点において考慮すべき必要最小限の項目に言及する。

したがって、実際の開発にあたっては、薬剤ごとにその特性を考慮して開発方針を決定し実施計画書を作成する。

基本的な考え

1. 第I相臨床試験

第I相は健康成人における単回投与および反復投与による安全性および薬物動態を検討する。単回の最大忍容量を決定する。反復投与の期間は定常状態を考慮して1週間程度を原則とする。

2. 第II相臨床試験

用量検討試験についてはPK-PD解析と第I相試験での薬物動態試験成績により用法・用量の推定が可能であれば、不要である。ただし、その場合には患者におけるPKと健康成人のPKが異なることを以降の試験で確認する必要がある。もし異なった場合は、第III相試験の結果から患者における適切な用量を検討する。また、外国で使用経験があり参考となるデータがある場合は、そのデータを参考とし民族差について検討する。

3. 第III相臨床試験

1) 適応取得における必要症例数

わが国における過去の臨床試験を参考に、疾患ごとに設定することとする。ただし、新規抗真菌薬については安全性を確保するため少なくとも100例を必要とする。

2) 比較対照薬

従来は抗真菌薬の種類が少なく、非盲検非対照試験が主に行われた。しかし今後は原則として比較試験を行う。

3) 適応症ごとの臨床試験計画の留意点

(i) 標的治療に関する臨床試験の留意点

①症例の選択基準

付録1を参照のこと。

②症例数

被験薬の必要症例数は臨床診断例を含む真菌感染症を100例集積する。少なくともアスペルギルス症とカンジダ症は各10例、クリプトコックス症は3例を含むこととする。まれな真菌症を対象とする場合、非対照試験にて有効性を検討することが望ましいが、希少性のため有効性解析対象例がない、あるいは少ない場合には、*in*

in vitro, *in vivo* の非臨床試験における有効性が確立され、海外において有効例のデータがある場合には適応を考慮する。

③有効性判定および安全性判定

付録 1 を参照のこと。

④試験終了後の薬剤提供について

試験終了後、投与症例で効果が認められ、他に代替薬剤がない場合にはその薬剤を継続供給することができる。ただし、関係各署との協議が必要。

(ii) 経験的治療に関する臨床試験の指針

①症例の選択基準

経験的治療は発熱性好中球減少症の患者のみを対象とし、かつ下記の a. および b. に合致すること。

a. 臨床的に深在性真菌症が疑われる患者

b. 抗菌薬不応性発熱が 72 時間以上続いている好中球減少症患者（好中球が、500/ μ L 未満あるいは 1,000/ μ L 未満で 500/ μ L 以下になると予想される場合とする。）

②症例数

すでに適応を有する薬剤を対照とした比較試験を行う。被験薬は 1 群 100 例以上で薬剤の特性を統計学的に検証する。

③有効性判定基準

下記の 5 項目を有効性の基準として用いる。ただし、主要評価項目は薬剤ごとに定める。

a. 臨床症状が改善すること

b. ベースライン真菌感染症が消失していること

c. プレイクスルー真菌感染症がないこと

d. 抗真菌薬の副作用による脱落がないこと

e. 治療終了後 7 日目に生存していること

④安全性判定

有害事象および血液学的検査・生化学検査データを収集し、評価する。

特徴的な有害事象がある場合には、原因究明に努める。

(iii) 予防投与に関する臨床試験の指針

①症例の選択基準

造血幹細胞移植のレシピエントまたは急性白血病等で深在性真菌症の発症が予想される患者。

②症例数

すでに適応を有する薬剤を対照とした比較試験を行う。被験薬は 1 群 200 例以上で薬剤の特性を統計学的に検証する。

③有効性判定基準

a. 治療（予防）期間中の真菌感染症の発症がないこと

b. 経験的抗真菌薬の投与がないこと

c. 抗真菌薬の副作用による脱落がないこと

d. 治療終了時に生存していること

④安全性判定

安全性については対照薬と同等以上の安全性が認められることが原則であるが、被験薬の有効性との兼ね合いでは相対的安全性の優位は必ずしも求めない。

有害事象および血液学的検査・生化学検査データを収集し、評価する。

特徴的な有害事象がある場合には、原因究明に努める。

<付録1>

標的治療プロトコール

1. 症例の選択基準

1) 確定診断例

真菌学的検査（直接鏡検，病理組織的検査，培養検査）により原因真菌が証明される患者。

2) 臨床診断例

基礎疾患，臨床所見および経過（抗菌薬不応性の発熱が72時間以上持続など）などから深在性真菌症がきわめて強く疑われ，投与開始前の検査で，投薬開始後に診断にいたることが予想される症例で，かつ，下記のいずれかに合致すること。データは投与開始2週間前まで使用できる。

i) 血清診断陽性：ただしアスペルギルス抗原，クリプトコックス抗原， β -D-グルカン，PCR

ii) 画像所見が真菌症に合致する：X線，CT，超音波，内視鏡，眼底検査などによる

iii) 真菌の塗抹あるいは培養陽性

投与開始前の検査で診断にいたらなかった場合は，投与開始後，繰り返し原因真菌の証明に努めることとする。

3) 新規の症例，および前投薬剤無効あるいは副作用で継続不可の症例(salvage)の両方を組み入れの対象とする。

4) その他プロトコールごとに決定すること。

2. 除外基準

1) 試験期間中の生存が困難と考えられる患者

（有効性および安全性の評価ができない可能性のある全身状態の患者）

2) 全身性抗真菌薬投与中の患者

ただし，これら薬剤により真菌症の症状が改善，または改善傾向にある場合を除き，これら薬剤からの切り替えは可能とする。

3) その他プロトコールごとに決定すること。

3. 併用禁止薬

1) 深在性真菌症に対する抗真菌薬

外用抗真菌薬の併用は可。アムホテリシンB経口薬は深在性真菌症に対する抗真菌薬の効果に影響しないが，対象疾患が口腔・食道カンジダ症の場合は併用不可とする。

2) その他薬剤の薬物動態等からプロトコールごとに決定すること。

4. 観察，調査，画像診断，臨床検査，身体所見

1) 収集する検査データの内容は対象疾患やプロトコールによる。評価のために，薬剤投与開始直前および投与終了時のデータは必ず収集する。

2) 投与開始前の情報は効果判定に重要なため，最低投与開始2週間前程度のデータも収集し有効性判定の目安とできる。

3) 画像診断で胸部X線検査を実施する場合は，できる限りCT検査も実施するよう努力する。

4) 現時点では血液検体のPCRは，確定診断に関して他の情報と合致した場合に補助的に用いるのみとし，治療効果の判定には用いない。

5) β -D-グルカン，アスペルギルス抗原（ガラクトマンナン抗原）とクリプトコックス抗原（グルクロノキシロマンナン抗原）は，診断のみに使用し，治療効果の判定には使用しない。

5. 有効性解析対象症例の基準

確定診断例および臨床診断例を有効性解析対象症例とするが，詳細は付録2を参照のこと。

6. 有効性判定

試験薬剤の特徴を引き出すような有効性判定があるため，個々のプロトコールで詳細を記載する。外部の判定委員会による効果判定を主要評価とし，治験担当医による判定を副次的評価とすることを強く推奨する。有効率は有効例数/PPS（Per protocol set）症例数により算出する。

各疾患における有効性を判断する目安としての大項目と小項目

疾患	大項目	小項目
侵襲性アスペルギルス症	臨床症状, 画像	真菌学的効果 (培養/鏡検), CRP, 30日後の生存率
慢性肺アスペルギルス症	臨床症状, 画像	真菌学的効果 (培養/鏡検), CRP
カンジダ血症, カンジダ性腹膜炎	臨床症状, 真菌学的効果 (培養/鏡検)	CRP, 30日後の生存率
カンジダ食道炎	臨床症状, 画像	該当なし
肺クリプトコックス症	臨床症状, 画像	真菌学的効果 (培養/鏡検)
クリプトコックス脳髄膜炎	臨床症状, 髄液検査所見 (細胞数, 蛋白, 糖)	真菌学的効果 (培養/鏡検), 30日後の生存率

- ・大項目は主要評価項目の基準であり, 小項目は副次的な効果の目安としてのみ用いる。大項目で判断できない症例については判定不能とし, 小項目のみの効果によって有効性を判断しない。
- ・血清学的検査結果は診断の根拠に使用するが, 有効性判定には使用しない (クリプトコックス抗原検査 (グルクロノキシロマンタン抗原検査) 結果も例外ではない)。

7. 安全性の検討

有害事象および血液学的検査・生化学検査データを収集し, 評価する。
特徴的な有害事象がある場合には, 原因究明に努め, 対応策を検討する。

<付録 2>

有効性解析対象症例の基準

1. 侵襲性アスペルギルス症

基礎疾患、臨床症状、画像診断 (X 線・CT 検査等) などにより真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当すること。

- 1) 生検材料 (気管支粘膜・肺・鼻粘膜・皮膚など)、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水や適切な方法で得られた検体の直接鏡検でアスペルギルス属の菌要素を検出するか、または培養検査でアスペルギルス属を確認する。
- 2) 病理組織学的検査でアスペルギルス属を検出する。
- 3) 血清アスペルギルス抗原または PCR が陽性である。

2. 慢性肺アスペルギルス症

下記の 1) ~3) のうち 1 つに加えて 4) ~6) を満たすこと。

- 1) 生検材料 (気管支粘膜・肺など)、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水や適切な方法で得られた検体の直接鏡検でアスペルギルス属の菌要素を検出するか、または培養検査でアスペルギルス属を確認する。
- 2) 病理組織学的検査でアスペルギルス属を検出する。
- 3) アスペルギルス抗原または抗体検査が陽性となる。
- 4) 胸部画像診断 (X 線・CT 検査等) で 6 カ月以内に陰影の増悪がある。
- 5) 呼吸器症状を有する。
- 6) 他の原因は否定的と判断される。

3. カンジダ血症, カンジダ性腹膜炎

基礎疾患と臨床症状 (抗菌薬不応性発熱患者で真菌感染リスク因子を有する症例) より、真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当すること。

- 1) 血液培養によりカンジダ属を検出する。
- 2) 末梢血の塗抹標本で、単球または好中球に貪食されたカンジダ属の菌要素を認める。
- 3) 経静脈カテーテル留置患者においてカテーテル先からカンジダ属が培養された場合。ただし、カテーテル抜去後も症状持続すること。
- 4) カンジダ腹膜炎の場合は、穿刺液やドレナージ液からカンジダ属を検出すること。ただし、穿孔性腹膜炎では血清診断 (β -D-グルカン) が陽性であること。

4. カンジダ食道炎

内視鏡により、白苔などの症状が認められること。また培養、病理所見で陽性であること。

5. 肺クリプトコックス症

臨床症状、画像等より真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当すること。

- 1) 生検材料 (気管支粘膜・肺組織など)、肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水や適切な方法で得られた検体の直接鏡検で *Cryptococcus neoformans* の菌要素を検出するか、または培養検査で *C. neoformans* を確認する。
- 2) 病理組織学的検査で *C. neoformans* を検出する。
- 3) クリプトコックス抗原 (グルクロノキシロマンナン抗原検査) が陽性である。

6. クリプトコックス脳髄膜炎

臨床症状、経過等より真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当すること。

- 1) 脳脊髄液の培養検査または墨汁法などで *C. neoformans* を検出する。
- 2) 手術材料や生検で得られた組織で *C. neoformans* を検出する。
- 3) 脳脊髄液のクリプトコックス抗原 (グルクロノキシロマンナン抗原検査) が抗原陽性である。

7. その他の真菌症

ニューモシスチス、接合菌類、トリコスポロン、フサリウム、スケドスポリウム、ヒストプラズマ、コクシジオイ

デスなど、まれな真菌については、*in vitro*, *in vivo* で有効性を示す試験結果があり、有効症例の報告があれば承認申請を考慮する。